

耳聋胶囊联合甲泼尼龙治疗突发性耳聋的临床研究

唐慧玲, 郭家亮, 王 园

天津市泰达医院 耳鼻咽喉科, 天津 300457

摘要: 目的 探讨耳聋胶囊联合甲泼尼龙治疗突发性耳聋的临床效果。方法 选取 2017 年 10 月—2019 年 10 月天津市泰达医院收治的 82 例突发性耳聋患者, 随机分成对照组 (41 例) 和治疗组 (41 例)。对照组患者口服甲泼尼龙片, 48 mg/次, 1 次/d, 晨起顿服, 连服 5 d。治疗组在对照组基础上口服耳聋胶囊, 3 粒/次, 2 次/d, 连服 10 d。两组连续治疗 10 d。观察两组的临床疗效, 比较两组受损频率平均听阈、耳鸣评分、耳闷胀感评分和血清学因子的变化情况。**结果** 治疗后, 治疗组突发性耳聋总有效率为 90.2%, 高于对照组 (82.9%), 但差异无统计学意义。治疗后, 治疗组耳鸣总有效率是 94.6%, 显著高于对照组的 75.0% ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组耳闷胀感总有效率是 95.5%, 显著高于对照组的 66.7% ($P < 0.05$)。治疗后, 两组受损频率平均听阈均显著低于同组治疗前, 且耳鸣评分、耳闷胀感评分均显著降低 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组受损频率平均听阈、耳鸣评分、耳闷胀感评分均显著低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清 C 反应蛋白 (CRP)、肿瘤坏死因子 (TNF)- α 水平均显著低于本组治疗前水平 ($P < 0.05$); 且治疗后, 治疗组 CRP、TNF- α 水平显著低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 耳聋胶囊联合甲泼尼龙治疗突发性耳聋的总体疗效确切, 能有效促进患者听力的恢复, 尤其在改善患者伴随症状和机体炎症反应方面有显著优势, 且安全性较好, 值得临床推广应用。

关键词: 耳聋胶囊; 甲泼尼龙片; 突发性耳聋; 受损频率平均听阈; 耳鸣评分; 耳闷胀感评分; 血清 C 反应蛋白; 肿瘤坏死因子- α

中图分类号: R987

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2021)01-0130-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.01.026

Clinical study of Erlong Capsules combined with methylprednisolone in treatment of sudden deafness

TANG Hui-ling, GUO Jia-liang, WANG Yuan

Department of Otolaryngology, Tianjin TEDA Hospital, Tianjin 300457, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Erlong Capsules combined with Methylprednisolone in treatment of sudden deafness. **Methods** A total of 82 patients with sudden deafness admitted to Tianjin TEDA Hospital from October 2017 to October 2019 were randomly divided into control group (41 cases) and treatment group (41 cases). Patients in the control group were *po* administered with Methylprednisolone Tablets, 48 mg/time, once daily. They took for 5 d after getting up in the morning. Patients in the treatment group were *po* administered with Erlong Capsules on the basis of the control group, 3 capsules/time, twice daily. The two groups were treated consecutively for 10 d. The clinical efficacy of the two groups was observed, and the changes of average hearing threshold of impaired frequency, tinnitus score, ear dullness score and serological factors were compared between the two groups. **Results** After treatment, the total effective rate of sudden deafness in the treatment group was 90.2%, higher than that in the control group (82.9%), but the difference was not statistically significant. After treatment, the total effective rate of tinnitus in the treatment group was 94.6%, significantly higher than 75.0% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the total effective rate of muffled feeling in the treatment group was 95.5%, which was significantly higher than that in the control group (66.7%, $P < 0.05$). After treatment, the average hearing threshold of impaired frequency in both groups was significantly lower than that before treatment, and tinnitus score and ear dullness score were significantly reduced ($P < 0.05$). After treatment, the average hearing threshold of impaired frequency, tinnitus score and ear dullness score in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$).

收稿日期: 2020-10-23

基金项目: 天津市滨海新区卫生计生委科技项目 (2018BWKQ032)

作者简介: 唐慧玲, 研究方向是耳鼻咽喉科疾病的诊疗。E-mail: zhufugui0013@126.com

After treatment, the serum levels of CRP and TNF- α in both groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$). After treatment, CRP and TNF- α levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Erlong Capsules combined with Methylprednisolone has a definite overall effect in treatment of sudden deafness, and can effectively promote the hearing recovery of patients, especially has a significant advantage in improving patients' accompanying symptoms and the body's inflammatory response with a good safety, which is worthy of clinical promotion and application.

Key words: Erlong Capsules; Methylprednisolone Tablets; sudden deafness, average hearing threshold of impaired frequency; tinnitus score; ear dullness score; CRP; TNF- α

突发性耳聋是耳鼻咽喉科常见急症,是指 72 h 内突然发生的、在标准纯音听力图中至少在相邻的两个频率听力下降 ≥ 20 dB 的感音神经性听力损失,但未发现明确病因。近年来,我国突发性耳聋发病率有上升趋势,但目前国内尚无大样本的流行病学调查数据。不过一项多中心研究显示,我国突发性耳聋的中位发病年龄为 42 岁,无明显性别差异(男女比例:48.05% vs 51.95%);单侧发病较为多见,其中左侧略多于右侧^[1]。患者临床表现以突然发生的听力下降、耳鸣、耳闷胀感等为主^[2]。目前我国对于突发性耳聋的治疗策略是尽早积极联合用药治疗,包括糖皮质激素、改善微循环药物、营养神经药物等,其中糖皮质激素具有减轻炎症反应、消肿、免疫抑制等药理作用,是最常用、最主要的治疗手段^[3]。甲泼尼龙属于中效糖皮质激素,是临床治疗突发性耳聋的常用药^[4]。耳聋胶囊为中药制剂,有清肝泻火、利湿通窍之功,适用于耳聋耳鸣等症^[5]。因此,本研究对突发性耳聋采取耳聋胶囊联合甲泼尼龙进行治疗,取得了满意效果。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 10 月—2019 年 10 月天津市泰达医院收治的 82 例突发性耳聋患者,其中男 39 例,女 43 例;年龄 19~65 岁,平均年龄(43.4 \pm 9.8)岁;患侧:左侧 45 例,右侧 37 例;临床分型:低频下降型 16 例,高频下降型 12 例,平坦下降型 31 例,全聋型 23 例;伴随症状:耳鸣 73 例,耳闷胀感 43 例。

纳入标准:(1)满足突发性耳聋的诊断标准^[6];(2)既往无耳部手术史及突发性耳聋病史;(3)年龄 18~65 岁;(4)单耳发病,发病至就诊时间 ≤ 72 h,且期间未做特殊治疗;(5)自愿签订知情同意书;(6)既往无糖皮质激素及耳聋胶囊过敏史。

排除标准:(1)合并免疫相关疾患、梅尼埃病、心脑血管疾患、外耳与中耳疾患、听神经占位病变、认知障碍或精神疾病者;(2)妊娠或哺乳期女性;

(3)无法独立完成相关量表调查或不能配合纯音听检查者;(4)伴有肝肾功能不全者;(5)听力下降由明确病因引起者;(6)有激素应用禁忌者。

1.2 药物

耳聋胶囊由景忠山国药(唐山)有限公司生产,规格 0.42 g/粒,产品批号 170503、180503、190201;甲泼尼龙片由意大利 Pfizer Italia Srl 生产,规格 4 mg/片,产品批号 W 68502、X22185、CY0643。

1.3 分组和治疗方法

采取随机数字表法将 82 例患者随机分成对照组(41 例)和治疗组(41 例)。其中对照组男 20 例,女 21 例;年龄 19~63 岁,平均年龄(42.1 \pm 9.5)岁;患侧:左侧 22 例,右侧 19 例;临床分型:低频下降型 9 例,高频下降型 6 例,平坦下降型 16 例,全聋型 10 例;伴随症状:耳鸣 36 例,耳闷胀感 21 例。治疗组男 19 例,女 22 例;年龄 22~65 岁,平均年龄(44.2 \pm 10.3)岁;患侧:左侧 23 例,右侧 18 例;临床分型:低频下降型 7 例,高频下降型 6 例,平坦下降型 15 例,全聋型 13 例;伴随症状:耳鸣 37 例,耳闷胀感 22 例。两组基础资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

所有患者均采用相同的基础治疗,包括改善微循环和营养神经。对照组口服甲泼尼龙片,48 mg/次,1 次/d,晨起顿服,连服 5 d。治疗组在对照组基础上口服耳聋胶囊,3 粒/次,2 次/d,连服 10 d。两组连续治疗 10 d 后评估疗效。

1.4 临床疗效判定标准^[6]

1.4.1 突发性耳聋疗效判定标准^[6] 临床痊愈:受损频率听力恢复至正常,或达此次患病前水平,或达健耳水平;显效:受损频率听力平均提高(以下简记为“N”) > 30 dB;有效: $15 \text{ dB} \leq N \leq 30 \text{ dB}$;无效: $N < 15 \text{ dB}$ 。

总有效率 = (临床痊愈 + 显效 + 有效) / 总例数

1.4.2 耳鸣疗效判定标准^[7] 临床痊愈:耳鸣消失,且伴随症状消失,随访 1 个月无复发;显效:耳鸣程度降低 ≥ 2 个级别;有效:耳鸣程度降低 1 个级别;

无效：耳鸣程度无改变。

总有效率 = (临床痊愈 + 显效 + 有效) / 总例数

1.4.3 耳闷胀感疗效判定标准^[8] 临床痊愈：耳闷胀感消失或基本消失，积分减少 $\geq 95\%$ ；显效：耳闷胀感明显改善，积分减少 $\geq 70\%$ ；有效：耳闷胀感明显好转，积分减少 $\geq 30\%$ ；无效：耳闷胀感无明显改善，积分减少 $< 30\%$ 。

总有效率 = (临床痊愈 + 显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 平均听阈 治疗前后选用丹麦尔听美 OB922 型听力计对所有患者行常规纯音测听检查，主要观察其受损频率平均听阈变化；频率范围为 125~8 000 Hz。

1.5.2 耳鸣评价量表^[7] 此专用测评工具共有 6 个问题，涉及耳鸣出现的环境、持续时间及耳鸣对工作（或学习）、情绪、睡眠的影响和患者对耳鸣严重程度的总体感受，总分范围为 0~21 分，得分越高则患者耳鸣的程度越严重。

1.5.3 耳闷胀感量化标准^[8] 将患者耳闷胀感的严重程度分为 3 个等级，分别为轻度（偶有耳闷胀感）、中度（耳闷胀感时有缓解）、重度（耳闷胀感难忍，不缓解，并以耳闷胀感为主诉而就诊），且依次计 1、2、3 分，评分越高则患者耳闷胀感程度越严重。

1.5.4 血清学指标 采集患者空腹肘静脉血，5 mL/次，分离血清并冻存于 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱中备用；使用生化分析仪（美国贝克曼库尔特公司，型号 AU580）及免疫比浊法（湖南永和阳光）检测血清 C 反应蛋白（CRP）水平，选用酶标仪（深圳迈瑞，型号 MR-96A）及其配套试剂盒（酶联免疫法）测定血清肿瘤坏死因子（TNF）- α 水平，操作均按说明书。

1.6 不良反应观察

对两组用药期间可能出现的不良反应进行密切观察，并进行汇总分析。

1.7 统计学分析

采取统计软件 SPSS 22.0 处理数据，计数资料以百分比表示，行 χ^2 检验；计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用独立样本 t 检验，组内对比行配对样本 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，治疗组突发性耳聋总有效率为 90.2%，高于对照组（82.9%），但差异无统计学意义，见表 1。治疗后，治疗组耳鸣总有效率是 94.6%，显著高于对照组的 75.0%（ $P < 0.05$ ），见表 2。治疗后，治疗组耳闷胀感总有效率是 95.5%，显著高于对照组的 66.7%（ $P < 0.05$ ），见表 3。

表 1 两组突发性耳聋疗效比较

Table 1 Comparison on deafness curative effect between two groups

组别	n/例	临床痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	41	7	10	17	7	82.9
治疗	41	9	12	16	4	90.2

表 2 两组耳鸣疗效比较

Table 2 Comparison on tinnitus curative effect between two groups

组别	n/例	临床痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	36	2	10	15	9	75.0
治疗	37	4	14	17	2	94.6*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组耳闷胀感疗效比较

Table 3 Comparison on muffled feeling in the ears between two groups

组别	n/例	临床痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	21	2	5	7	7	66.7
治疗	22	5	7	9	1	95.5*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.2 两组观察指标比较

治疗后, 两组受损频率平均听阈均显著低于同组治疗前, 且耳鸣评分、耳闷胀感评分均显著降低 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组受损频率平均听阈、耳鸣评分、耳闷胀感评分均显著低于对照组 ($P <$

0.05), 见表 4。

2.3 两组血清学指标比较

治疗后, 两组 CRP、TNF- α 水平均显著低于本组治疗前 ($P < 0.05$); 且治疗后, 治疗组血清 CRP、TNF- α 水平显著低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 4 两组观察指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on observational indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	受损频率平均听阈/dB		耳鸣评分		耳闷胀感评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	68.76 ± 14.30	43.58 ± 9.46*	13.39 ± 3.52	6.84 ± 1.92*	2.27 ± 0.55	0.94 ± 0.20*
治疗	70.29 ± 15.42	39.17 ± 8.25*▲	14.18 ± 3.80	4.66 ± 1.25*▲	2.03 ± 0.61	0.63 ± 0.16*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 5 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison on serological indicators between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	CRP/(mg·L ⁻¹)		TNF- α /(pg·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	41	15.72 ± 4.30	5.47 ± 1.56*	34.86 ± 9.39	29.62 ± 6.31*
治疗	41	14.89 ± 3.95	3.93 ± 1.12*▲	36.40 ± 10.25	23.58 ± 5.47*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.4 两组不良反应比较

所有患者均未见明显不良反应。

3 讨论

突发性耳聋是一种严重危害患者健康的耳鼻喉科常见病及疑难病, 近年来其发病率呈上升趋势, 并逐渐呈年轻化趋势。目前突发性耳聋的发病机制尚未完全阐明, 现代医学认为其发生与内耳血管纹功能障碍、膜迷路积水、血管痉挛、血管栓塞或血栓形成、毛细胞损伤等有关^[9]。由于突发性耳聋的病因不明, 故而在治疗上缺乏针对性且存在很多争议, 但目前公认的是将糖皮质激素作为治疗本病的一线药物。文献指出糖皮质激素可能通过以下作用机制达到治疗突发性耳聋的目的: (1) 通过减少人体内耳组织中炎症部位的组织损伤、管壁水肿、血浆渗出及维持内耳电解质平衡等途径, 来减轻内耳毛细胞水肿和维持耳蜗内淋巴稳态; (2) 通过调节耳蜗血管纹的形态和功能、解除内耳组织中血管痉挛、抗血小板凝集等方式, 来改善内耳循环的作用^[10]。在突发性耳聋的临床治疗中, 通常选择长效激素地塞米松或中效激素甲泼尼龙。Parnes 等^[11]研究发现与地塞米松相比, 甲泼尼龙能更好地通过圆窗膜渗

透进入内耳中, 具有起效迅速、药效持久的特点。同时一项 Meta 分析也表明甲泼尼龙治疗突发性耳聋的疗效优于地塞米松^[12]。基于以上分析, 本研究将甲泼尼龙作为激素治疗突发性耳聋的首选药物。

突发性耳聋属于中医学“暴聋”等范畴, 肝经湿热是其常见病因病机之一。中医认为肝经湿热炽盛, 循经上扰耳窍, 而发为本病。耳聋胶囊是中成药, 主要是由龙胆、栀子、黄芩、当归、地黄等 10 味中草药经现代制药工艺精制而成的胶囊剂, 有清肝泻火、利湿通窍等功效, 正切中突发性耳聋肝经湿热证之中医病机要点。药理研究发现耳聋胶囊具有镇痛、抗炎等作用^[5]。刘芊等^[13]研究表明, 突发性耳聋患者应用耳聋胶囊联合强的松片治疗的疗效满意, 能有效提高患者听力水平, 且无严重不良反应发生。另外陈晓红等^[14]研究发现耳聋胶囊联合地塞米松治疗突发性耳聋的疗效显著, 可明显改善患者体内血液流变学状态、细胞免疫及体液免疫功能。可见耳聋胶囊在突发性耳聋患者糖皮质激素治疗中具有一定的辅助作用。

本研究显示, 采用耳聋胶囊联合甲泼尼龙治疗的治疗组听力恢复总有效率为 90.2%, 高于甲泼尼

龙单药治疗的对照组的 82.9%，但差异无统计学意义，不排除与本研究样本量较小有关。同时本研究发现经治疗后，耳聋胶囊联合甲泼尼龙组的受损频率平均听阈的改善显著优于甲泼尼龙单药治疗组，此结果与本研究上述听力恢复疗效的结论基本一致，这也佐证了在甲泼尼龙治疗基础上加用耳聋胶囊辅助治疗对突发性耳聋患者听力的恢复有积极的影响。此外本研究显示治疗组比对照组对耳鸣评分和耳闷胀感评分的降低作用更显著，耳聋胶囊联合甲泼尼龙组的耳鸣改善总有效率、耳闷胀感改善总有效率分别为 94.6%、95.5%，均显著高于甲泼尼龙单药治疗组的 75.0%、66.7%，提示将耳聋胶囊应用于采取甲泼尼龙治疗的突发性耳聋患者中，对改善患者伴随症状具有明显效果。从安全性角度分析，所有患者均未见明显不良反应，提示耳聋胶囊联合甲泼尼龙是治疗突发性耳聋的安全有效方案之一。

研究显示突发性耳聋的发生发展与炎性介质关系密切^[15]。此类患者因耳部缺氧而引起体内 TNF- α 等炎性细胞因子的水平明显升高，而 TNF- α 能对炎症细胞产生强烈的趋化作用，使其浸润、聚集于受累组织，并大量释放致炎介质，从而引发炎症级联反应，导致局部炎症损伤^[16]。CRP 是一种非特异性炎症标志物，能敏感地反映突发性耳聋患者机体的炎症状态^[17]。本研究显示治疗后，治疗组比对照组对血清 CRP、TNF- α 水平的降低作用更显著；提示将耳聋胶囊应用于采取甲泼尼龙治疗的突发性耳聋患者中，能进一步缓解患者机体炎症反应，减轻组织损伤。

综上所述，耳聋胶囊联合甲泼尼龙治疗突发性耳聋的总体疗效确切，能有效促进患者听力的恢复，尤其在改善患者伴随症状和机体炎症反应方面有显著优势，且安全性较好，值得临床推广应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国突发性聋多中心临床研究协作组. 中国突发性聋分型治疗的多中心临床研究 [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2013, 48(5): 355-361.
- [2] 周长明, 郑茜玲, 杨川, 等. 176 例突发性耳聋患者的临床特征分析 [J]. 中国听力语言康复科学杂志, 2017, 15(2): 111-114.

- [3] 王萍, 骆文龙. 突发性耳聋治疗进展 [J]. 吉林医学, 2012, 33(19): 4179-4181.
- [4] 魏欣, 张黎媛, 张秀英, 等. 甲泼尼龙治疗突发性耳聋的临床疗效观察 [J]. 中国全科医学, 2012, 15(11C): 3923-3924.
- [5] 国家药典委员会. 国家食品药品监督管理局国家药品标准新药转正标准(第 74 册) [M]. 北京: 国家药典委员会, 2008: 20-23.
- [6] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会. 突发性聋诊断和治疗指南(2015) [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2015, 50(6): 443-447.
- [7] 世界中医药学会联合会中医耳鼻喉口腔科专业标准审定委员会, 中华中医药学会耳鼻喉科分会. 耳鸣严重程度评估与疗效评定参考标准 [J]. 世界中医药, 2008, 3(2): 71.
- [8] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 327-330.
- [9] 潘树义, 杨晨, 赵津京. 突发性耳聋发病机制的研究进展 [J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2013, 7(1): 337-340.
- [10] 余茜, 李端超, 钟时勋. 糖皮质激素在治疗突发性耳聋中的应用 [J]. 中华耳科学杂志, 2020, 18(2): 394-398.
- [11] Parnes L S, Sun A H, Freeman D J. Corticosteroid pharmacokinetics in the inner ear fluids: an animal study followed by clinical application [J]. *Laryngoscope*, 1999, 109(S91): 1-17.
- [12] 高占梅, 宋扬, 刘华, 等. 甲泼尼龙与地塞米松治疗突发性耳聋疗效比较的 Meta 分析 [J]. 首都医科大学学报, 2018, 39(2): 265-271.
- [13] 刘芊, 朱怀文, 蔡卓, 等. 耳聋胶囊联合强的松片治疗突发性耳聋的疗效 [J]. 实用医学杂志, 2014, 30(1): 150.
- [14] 陈晓红, 李海同, 骆云珍, 等. 耳聋胶囊联合地塞米松治疗突发性耳聋疗效及对细胞免疫功能、体液免疫功能和血液流变学的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(9): 2301-2304.
- [15] 苏武, 白忠, 马燕. 突发性聋与免疫炎症反应的相关性研究进展 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17(97): 30-31.
- [16] 张炜, 贾国章, 杨斌, 等. 突发性耳聋患者免疫及血清炎症因子变化及临床意义研究 [J]. 临床误诊误治, 2019, 32(7): 77-80.
- [17] 赵睿, 吴欣华, 杨秀海, 等. 突发性耳聋患者免疫及血清炎症因子变化及临床意义研究 [J]. 贵州医药, 2020, 44(1): 13-16.

[责任编辑 金玉洁]