

突发性聋的高压氧治疗

迟放鲁 赵晖

【摘要】 高压氧治疗在我国《突发性聋诊断和治疗指南(2015)》中作为突发性聋(简称突聋)的补救性治疗,不提倡早期加入。然而,从理论上讲,高压氧治疗通过高压下吸纯氧,可以显著提高外周组织的氧分压,增加内耳的氧供,减轻组织水肿,从而纠正外周循环紊乱;从循证医学角度而言,尽管高压氧治疗突聋未有强烈的证据支持,但在为数不多的治疗措施中,和激素一样,认为其可能对突聋有作用,尤其对重度、极重度,且2周内开展治疗的病例。高压氧治疗同时具有安全性较高、在我国广泛开展、价格低廉等优势。因此我们认为,在突聋的治疗中,高压氧治疗应该作为治疗常规,尤其是对全聋型突聋。(中国眼耳鼻喉科杂志,2017,17:3-6)

【关键词】 听觉丧失,突发性;高压氧;治疗

Hyperbaric oxygen therapy of sudden hearing loss CHI Fang-lu, ZHAO Hui. Department of Otorhinolaryngology, Eye Ear Nose and Throat Hospital of Fudan University, Shanghai 200031, China

Corresponding author: CHI Fang-lu, Email: chifanglu@126.com

【Abstract】 The Chinese guidelines (2015) for the diagnosis and treatment of sudden hearing loss (SHL) did not recommend hyperbaric oxygen (HBO) therapy as a part of the treatment protocol in the early stage of SHL. However, HBO was referred to be one of the salvage choices, when the initial treatment failed. Theoretically, HBO therapy could increase both the partial oxygen pressure and the oxygen concentration in the local tissue, which might be beneficial to improving the oxygenation of the inner ear to a supraphysiological level, resulting in the reduction of edema and the promotion of blood microcirculation. Although there has been insufficient evidence supporting the routine use of HBO therapy in the treatment of SHL based on evidence-based medicine, the HBO therapy applied within the first two weeks, like the steroid, as one of the few choices of treatment, was reported to offer some benefits in hearing improvement especially for those patients with profound hearing loss. Additionally, consideration should also be given to the advantages of the HBO therapy such as proved high safety and the low cost. Therefore, the authors recommend the routine application of HBO therapy in combination with steroid for SHL especially for patients with profound hearing loss, and it should be adopted within two weeks. (Chin J Ophthalmol and Otorhinolaryngol, 2017,17: 3-6)

【Key words】 Hearing loss, sudden; Hyperbaric oxygenation; Therapy

突发性聋(简称突聋)是耳科常见病之一,及时合理的救治可有效挽救部分患者的听力,给患者的生活质量带来深远的影响。随着我国《突发性聋诊断和治疗指南(2015)》^[1](以下简称《指南》)的发表,此病的诊治更为有理有据,其中将突聋按照可能的发病机制分为4型,并在此基础上推荐了不同的治疗措施是一大亮点。然而,《指南》没有将高压氧治疗作为常规治疗方案之一,而是作为常规治疗疗效不佳的补救措施。针对此点,我们针对高压氧治疗的机制、在突聋治疗中的循证医学研究结果、高压氧治疗的不良反应及对高压氧治疗可能的误解,阐述了不同的观点,建议高压氧治疗应该作为全聋型突聋常规治疗,尽早加入。

1 高压氧治疗突聋的机制

高压氧介入内耳疾病治疗始于20世纪60年代末,由德国慕尼黑技术大学 Lamm & Klimpel 组和法国马赛的 Appaix & Demard 组率先开展,首次报道高压氧治疗能够提高急性噪音性聋、突聋、外周前庭疾病的疗效。Lamm 等^[2]研究发现,将豚鼠置于高压容器内灌注纯氧,压力升到 2.6 ATA (1 ATA = 760 mm Hg, 1 mm Hg = 0.133 kPa)时,吸纯氧 60 min,外淋巴氧分压增加到初始值的 453%,且中断高压氧后 1 h 测得的氧分压也达到初始值的 58% (即高压氧结束 1 h 后,内耳的氧分压高于正常水平)。

作者单位:复旦大学附属眼耳鼻喉科医院耳鼻喉科 上海 200031

通讯作者:迟放鲁 (Email: chifanglu@126.com)

DOI: 10.14166/j.issn.1671-2420.2017.01.002

正常情况下,人体的氧供来自血红蛋白,而血红蛋白在人体基本是恒定的,所以结合氧也是固定的;然而在高压环境下,吸入的纯氧在血液中以游离氧的形式成倍增加,甚至弥散半径也成比例扩大,可以绕过循环障碍的局部,给远端组织供氧。这正是高压氧治疗所有缺血、缺氧性疾病的基础,这种治疗优势是任何药物治疗手段达不到的。众所周知,高压氧治疗本身能加速软组织和骨折的愈合、感染的控制、溃疡和难愈性皮肤病的修复。这种修复直达人体末梢,单纯高压氧治疗就能实现。尽管高压氧对突聋治疗的确切机制不明确,但突聋的可能病因(循环受损、病毒感染、自身免疫或代谢因素)导致内耳损伤的结果可能是一致的,即缺氧。Fisch 等^[3]早在 20 世纪 80 年代初就证实突聋患者外淋巴的氧分压下降到 30%。聚集的 CO₂ 导致无氧酵解、酸中毒、组织水肿,从而使得血流进一步减少,造成更为严重的缺氧,引起内外毛细胞损伤和淋巴液离子明显失衡。

高压氧治疗可能通过以下途径发挥治疗作用:①高压氧环境下,丰富的氧供可阻止缺血局部的无氧酵解,减轻毒性产物对组织的二次伤害;②红细胞弹性增加,血黏度降低,血液流变学改善,从而微循环得到改善;③血管收缩,跨毛细血管的液体交换减少,液体再吸收增加,减轻缺氧导致的炎性反应和水肿;④为 Na⁺-K⁺ATP 酶(钠-钾泵)提供氧,恢复离子平衡和内淋巴的高钾、低钠状态,从而阻止形态学的进一步恶化。可见,高压氧治疗的机制为多点作用,而药物治疗多为一点或两点,况且在血液循环完全闭塞的末梢,药物很难达到缺血组织。高压氧的这种作用机制强调:应早期介入,才能有效逆转局部的有害反应,避免组织器官的永久性损伤。

另外,近期德国学者 Lamm 等^[4]在对 5 例难治性听力损失患者(病程 4 周以上 4 例、3 周 1 例)进行地塞米松鼓室内局部注射后,立即进行高压氧治疗,均达到满意疗效。由此推测,细胞间的缝隙连接是一机械通道,某些药物可以通过。当通道的某些物理条件发生改变时,药物的通过会受到影响(如温度适当增高,药物通过更多)。圆窗膜是一半透膜,药物通过其在内耳的分布可能更多的是透过而非细胞膜受体的转运。在高压条件下,圆窗膜的渗透性可能增加,从而增加了药物在内耳的分布。

2 高压氧治疗突聋的循证医学研究

澳大利亚学者 Bennett 等^[5-7]自 2005 年起,采用严谨的循证医学研究方法发表了高压氧治疗突聋和耳

鸣的相关研究文献,并在随后的数年时间里,在原有研究基础上对数据库进行了补充。合并分析 2 个临床随机试验表明:①高压氧对纯音听阈的改善方面,如果以 50% 的增加来评判其有效性,没有显著的改善作用;如果以 25% 的增加来评判其有效性,则有显著的改善作用。②高压氧治疗对听力的改善概率 > 22%,达到良好效果所需的治疗次数至少为 5 次。③高压氧治疗加入后较无高压氧治疗可将纯音听阈提高 15.6 dB^[7]。得出结论:①在突聋急性期,高压氧能显著提高听力;②但是鉴于文献数量、研究病例数量、文章研究方法的缺陷,应谨慎看待此结论,需要有更多高质量的研究来支持。

美国 2012 年发表的一篇综述^[8],研究了 100 多篇评估高压氧对突聋疗效的文献,包括 8 篇随机对照试验。通过系统分析得出最好的和最一致的结论是,在突聋发病 2 周内进行高压氧结合激素治疗,可使中度听力损失听阈均值改善 19.3 dB,重度听力损失改善可达 37.7 dB,将中度(重度)听力损失改善到轻度(无听力损失)的范围,能显著改善患者的生活质量。此前美国水下和高气压医学会推荐高压氧治疗的 13 种疾病中未包含突聋,但 2011 年 10 月修正后加入了突聋,上述研究结果正是突聋加入的依据。

2012 年发布的美国突聋临床实践指南^[9],根据目前循证研究所得证据的可靠性,同时权衡各种措施的利弊后,将曾经作为“金标准”的激素治疗和高压氧治疗作为同一策略层级的“可选择”项推出,但高压氧治疗建议在发病后 2 周~3 个月开始加入。指南同时将鼓室内局部激素注射在补救治疗中作为“推荐”项推出(注意:指南并未将高压氧纳入补救治疗)。美国耳科界的专家们通过对其治疗原理的阐述,结合循证研究的结论,客观公正地指出高压氧在突聋治疗中可能带来的益处,认为是可以向患者告知并须征得患者同意的一项治疗措施(尽管其设施稀少、价格高昂,实施困难)。相反,对于其他包括扩张血管、改善血液流变学、抗病毒等全身药物治疗,该指南不推荐。这个结果建立在美国耳科界专家们严谨的循证研究基础上,我们不应该忽视,尤其是针对高压氧治疗。至于美国指南建议的高压氧在发病后 2 周~3 个月加入,我们推测这可能与国情有关。在美国,突聋患者到专科就诊往往已经不在早期,与相对价廉、易实施的口服激素不同,高压氧早期介入治疗的可行性极低。但我们对众多高压氧治疗突聋的文献进行回顾性分析,认为疗效明显的多数是 2 周内加入高压氧治疗的。上述 2 篇循证研究文献已经总结了早期加入的有效性。

我们同时应该清醒地意识到,目前循证医学所得证据的可靠性是不充分的,循证医学研究方法本身也有一定的缺陷;但在高压氧对突聋的治疗方面,不应过度放大其证据不充分而忽视治疗本身可能带来的益处。

3 高压氧治疗的不良反应

美国水下和高气压医学会分析其研究和文献报道的并发症^[10],发现中耳气压伤居首位,其次是鼻窦气压伤、幽闭恐惧症。长疗程治疗后(30次以上),少数患者会产生视物模糊,但结束治疗后几周至数月会恢复。极少数连续超长期(150次以上)治疗的患者有发生白内障的风险,尤其是伴有糖尿病的患者。本科门诊每年 1 500 例左右接受高压氧治疗的患者中,最主要和最常见的并发症是中耳气压伤,类似于潜水后发生的气压伤。主要表现为升压时耳痛,检查可发现鼓膜充血,鼓室内有气泡、渗出;但此类患者在进氧舱前使用鼻部减充血剂,升压时多做咀嚼和吞咽动作(鼓励患者小口进食,而非单纯嚼口香糖),再次进氧舱治疗症状会改善。这种气压伤绝大部分是可逆的,不须任何处理,患者再坚持 2 次治疗后往往就适应了。即便是最严重的鼓膜穿孔,也能很快闭合(发生率低,多呈裂隙样)。有些经过高压氧治疗的患者,在 CT 或磁共振成像(magnetic imaging, MRI)检查可见乳突炎症表现,正常耳也有,但患者无不适主诉,纯音测听显示正常耳也无影响。其他不良反应临床极为罕见。在本院日常大量的耳科门诊患者中,未见高压氧治疗引起的分泌性中耳炎,也未有高压氧治疗后需要行鼓膜置管的患者。因此,不应过分夸大高压氧治疗的不良反应而仅仅将其列为补救措施,更不应该摒弃该项治疗。

4 对高压氧治疗认识的可能误区

早期高压氧治疗是否会对内耳产生“盗血作用”?我们在美国《突聋临床实践指南》(2012 年)发布后的 2014 年查阅了大量文献,在 PubMed 文献数据库以“hyperbaric oxygen AND sudden hearing loss”为关键词,主要检索相关文章的讨论、引言部分对高压氧治疗突聋机制的阐述,未看到相关描述。盗血,可能源于在发生脑梗死时,应用扩血管药,使正常区域的脑血管扩张,而病灶区血管对扩张药无反应(因为局部阻塞,药物达不到缺血末梢,或末梢区毛细血管的舒缩并不依赖于血管平滑肌的调节),使流向正常区域的血流增加,而病灶区减少。但高压氧治疗中没有“盗血”这一说法。相反,高压氧治疗具有“反盗血作用”^[11]。在高

压氧作用下,正常脑组织血管收缩、血流量减少,而缺血组织的血管因酸中毒、缺氧而麻痹,对高压氧作用不敏感而没有收缩或收缩轻微,故而有较多的血液流经病灶区域,从而产生“反盗血作用”。高压氧治疗对糖尿病足、外伤或移植皮瓣的修复作用是公认的(美国高压氧治疗移植皮瓣更为常见)。本院收治的小耳畸形耳廓成形术后 I 期患者经高压氧治疗后,皮肤颜色恢复更为迅速。这说明高压氧治疗确实可以达到末梢。我们目前治疗突聋的药物除了激素,多是以改善外周循环为目的。高压氧治疗对末梢的作用是“看得见的”,目前的药物疗效又有多少是“看得见的”?既然药物的治疗建议是早期介入,同理,高压氧治疗也应早期实施。

按照我国《指南》观点,全聋型突聋的发生机制可能是内耳微血管栓塞或血栓形成,目前整体疗效不理想^[12]。从上述较大篇幅高压氧治疗机制的描述不难看出,高压氧治疗对此型突聋理论上讲应有更大作为,应早期进行。

结合我国国情,高压氧治疗开展广泛、价格低(上海可能最贵为 150 元/次,其他地区只有几十元)、不良反应少且多为可逆,美国突聋临床实践指南(2012)列出的不利之处我国均不存在。反观神经营养药,其他指南极少列出,循证研究也未见报道,动辄(200~300)元/支,在我国《指南》中却未见“有争议”的表述。因此我们认为,应深入研究高压氧治疗在突聋中的确切疗效,补充国际上因难以实施而带来的研究不足,而不是将其边缘化。这也是我们写此文章的初衷,希望带动高压氧在治疗突聋方面的相关研究。

本期临床研究栏目中的《全聋型突发性聋高压氧早期治疗的有效性研究》总结了本院全聋型突聋在药物治疗的同时早期加入高压氧治疗的疗效,并与中国突聋多中心研究治疗效果进行了比较。同时,我们热切期盼有更多相关的高质量临床研究文献出现。

参考文献

- [1] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会.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.
- [2] Lamm K, Lamm C, Arnold W. Effect of isobaric oxygen versus hyperbaric oxygen on the normal and noise-damaged hypoxic and ischemic guinea pig inner ear[J]. Adv Otorhinolaryngol, 1998, 54: 59-85.
- [3] Fisch U, Nagahara K, Pollak A. Sudden hearing loss: circulatory[J]. Am J Otol, 1984, 5(6):488-491.
- [4] Lamm H, Muller-Kortkamp C, Wamecke A, et al. Concurrent

- hyperbaric oxygen therapy and intratympanic steroid application as salvage therapy after severe sudden sensorineural hearing loss [J]. Clin Case Rep, 2016,4(3): 287-293.
- [5] Benett MH, Kertesz T, Yeung P. Hyperbaric oxygen for idiopathic sudden sensorineural hearing loss and tinnitus; a systematic review of randomized controlled trials [J]. J Laryngol Otol, 2005, 119(1): 791-798.
- [6] Benett MH, Kertesz T, Yeung P. Hyperbaric oxygen for idiopathic sudden sensorineural hearing loss and tinnitus [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2007(1): CD004739.
- [7] Benett MH, Kertesz T, Perleth M, et al. Hyperbaric oxygen for idiopathic sudden sensorineural hearing loss and tinnitus [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2012(10): CD004739.
- [8] Murphy-Lavoie H, Piper S, Moon RE, et al. Hyperbaric oxygen for idiopathic sudden sensorineural hearing loss [J]. Undersea Hyperb Med, 2012, 39(3): 777-792.
- [9] Stachler RJ, Chandrasekhar SS, Archer SM, et al. Clinical practice guideline: sudden hearing loss [J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2012, 146(3 Suppl): S1-S35.
- [10] Side effects [EB/OL]. (2016-10-11). <https://www.uhms.org/2-side-effects.html>.
- [11] 高春锦, 杨捷云, 翟晓辉. 高压氧医学基础与临床 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008; 30-31.
- [12] 郑虹, 戴晴晴, 周莲, 等. 全聋型突发性聋药物治疗的多中心研究 [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2013, 48(5): 379-384.

(收稿日期 2016-09-26)

(本文编辑 杨美琴)

读者·作者·编者

本刊英文摘要的写作要求

英文摘要应用符合英文语法的文字语言, 以提供文献内容梗概为目的, 不加评论和补充解释, 简明、确切地阐述文献重要内容的短文。本刊每篇论著需附简短的英文摘要, 包括 4 个要素, 即“Objective”, “Methods”, “Results”, “Conclusions”, 不宜超过 250 个实词。写作要求如下。

- 1 标题: 应简洁、明了, 不要用“A study on …”, “A survey of …”等开头; 去掉开头的“The”, “A”等。已得到整个科技界或本行业科技人员公认的缩略词才可用于标题中, 否则不要轻易使用。
- 2 署名: 中国人名按汉语拼音拼写。姓氏全部字母要大写, 名字仅第 1 个字母大写, 如为双名, 两个词间加连字符。仔细核对拼写。应列出全部作者姓名。
- 3 单位: 单位名称要写全(从小到大), 后面为“城市名 邮政编码”, 最后是“China”, 如: Eye Ear Nose and Throat Hospital of Fudan University, Shanghai 200031, China。只写第一作者单位。新近改变归属的医学院校名称, 要写该院校新的写法。解放军编号医院名称的写法为: No. XXX Hospital of People's Liberation Army。通讯作者(Corresponding author)一般需提供 Email。
- 4 目的: 一般用动词不定式短语“To…”即可。一般不需要进行背景介绍。注意不可与标题重复。
- 5 方法: 应当用完整的句子。要用第三人称, 即不能有“We…”, “Our…”等, 可改为“The authors…”。尽可能说明各组研究对象的基本情况, 如例数及分组用的编号或名称。
- 6 结果: 直接写出结果。数据要与中文摘要一致, 特别注意“比较”和“相关”等的表达方法, 表达“……与……相关”一定要用“…correlated with…”, 并且应在括号内提供相关系数 r (注意不是 γ) 及其 P 值。
- 7 结论: 不需要说“These results demonstrated that…”, “Based on the above results we concluded that …”, 而是直接说结论。特别注意不要用“This study (These results) may provide some valuable theoretical and technical basis for…”之类无实际内容的说法。
- 8 单位: 句子中表述有单位的数据时应力求简洁, 如不用“at a temperature of 250 °C to 300 °C”, 而用“at 250 ~ 300 °C”; 不用“at high pressure of 200 MPa to 250 MPa”, 而用“at 200 ~ 250 MPa”等。
- 9 标点符号: 英文中绝对不应出现中文专用的标点符号, 如顿号(、)、句号(。)、书名号(《》)等。
- 10 缩略词: 除规定不需要注明全文者, 一律在第 1 次出现时注明全文。如在下文中不再出现, 一般不要写出缩略词。
- 11 数字: 一句话若一定要以数字开头, 应该用数字的英文写法, 而不用阿拉伯数字表示。
- 12 时态: 描述方法和结果时应当使用一般过去时。结论中, 如果是被广泛认可, 已经成为“真理”的可以使用一般现在时, 否则一般采用过去时形式。
- 13 语态: 原来主张科技论文中多使用被动语态, 现在主张摘要中尽量采用主动语态的越来越多, 因其有助于文字清晰、简洁及有力表达。但是尽量不要混用。

本刊编辑部