

耳后注射药物治疗耳鸣的研究进展

白娜¹, 柳林整^{2*}, 白乐¹, 白芳芳¹, 马娜¹, 王琦²

¹延安大学医学院, 陕西 延安

²榆林市第一医院, 陕西 榆林

Email: 1311816202@qq.com, *1405163923@qq.com

收稿日期: 2021年5月17日; 录用日期: 2021年6月3日; 发布日期: 2021年6月23日

摘要

耳鸣是耳鼻咽喉科门诊患者中最常见的三大症状之一, 其病因复杂, 发病机制不清。关于耳鸣的治疗主要包括药物治疗、掩蔽疗法、习服疗法、CBT (认知行为疗法)、rTMS (重复经颅磁刺激)、人工耳蜗植入术等, 目前国内耳鸣患者仍以药物治疗为主。本文将耳后注射药物治疗耳鸣的最新进展作为研究对象, 通过对近年来耳后注射药物治疗耳鸣的研究进行系统分析, 以期形成对该治疗方案的系统性认知。

关键词

耳后注射, 药物治疗, 耳鸣, 研究进展

Research Progress of Post-Ear Injection Drugs for Tinnitus

Na Bai¹, Linzheng Liu^{2*}, Le Bai¹, Fangfang Bai¹, Na Ma¹, Qi Wang²

¹School of Medicine, Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²First Hospital of Yulin City, Yulin Shaanxi

Email: 1311816202@qq.com, *1405163923@qq.com

Received: May 17th, 2021; accepted: Jun. 3rd, 2021; published: Jun. 23rd, 2021

Abstract

Tinnitus is one of the three most common symptoms in otolaryngology outpatients. Its cause is complex, and its pathogenesis is unclear. The treatment of tinnitus mainly includes drug treatment, masking therapy, exercise therapy, CBT (Cognitive-behavioral therapy), rTMS (Repeat TMRI), cochlear implant, etc. At present, domestic tinnitus patients are still mainly drug treatment.

*通讯作者。

文章引用: 白娜, 柳林整, 白乐, 白芳芳, 马娜, 王琦. 耳后注射药物治疗耳鸣的研究进展[J]. 临床医学进展, 2021, 11(6): 2776-2780. DOI: 10.12677/acm.2021.116402

This paper presents the latest progress of tinnitus, and conducts a systematic analysis of the treatment of tinnitus in recent years to form a systematic cognition of the treatment scheme.

Keywords

Post-Ear Injection, Medication, Tinnitus, Research Progress

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

耳鸣是指外界环境中无相应的外在声源或电刺激的一种声音感觉。它可能与声学创伤(如暴露在大噪音下)、慢性听力丧失、情绪压力源或自发性的发生有关。耳鸣不是单一的疾病,而是多种疾病的伴随症状。据统计,有21%的成年人受耳鸣影响,1%~3%的人经历着严重的耳鸣[1]。随着社会的进步,人口老龄化问题以及工业、环境噪声的凸显,城市生活压力的加大,耳鸣的发生逐渐年轻化,且呈逐年上升趋势,从而严重影响着人们的生活质量。因此,耳鸣已经成为需要临床迫切解决的全球性公共卫生问题。

当前,耳鸣发生、发展及转归的机制尚不完全明确。目前主流观点认为耳鸣是外周听力损失的先兆,耳鸣感知频率范围通常与听力损失的频率一致。在内耳毛细胞部分受损造成外周听力损失后,从耳蜗到大脑中听觉皮质的刺激传输被中断。由此可以观察到代表相应频率范围的听觉皮质神经元自发活动的同步性增强。皮层内兴奋和抑制平衡的减弱导致听觉皮层结构重组,进而新的神经细胞组合改变了它们的频率特性。如果这些神经细胞团持续不衰减,就可能感受到不同特征、不同响度和持续的耳鸣。而这种现象是否会引起耳鸣,以及其响度或伴随症状方面的明显程度,取决于非听觉大脑网络的共同激活。这些网络包括边缘结构、岛状结构、副海马结构、额叶结构和顶叶结构[2]。因此,耳鸣是听觉传导通路中的异常神经元电活动,其病变主要位于中枢和外周听觉系统,通过多因素协同作用而产生临床症状。此外,耳鸣的形成、发展过程以及其对情绪的影响主要受大脑边缘系统与自主神经系统调节。

长期以来,国内耳科医师关于耳鸣的治疗,一直希望能够探索到更为有效且安全的给药方式,从而弥补现有药物治疗方式的不足,提高治疗效果。近年来,有学者采用耳后注射药物的方式治疗耳鸣取得一定的成果,现已广泛应用于临床工作中。

2. 耳后注射药物的基础研究

耳后注射药物进入内耳的解剖途径,耳后区的血液汇流至耳后静脉,其中一部分经乳突导管流入乙状窦,乙状窦紧邻耳蜗内淋巴囊远端,二者之间通过结缔组织紧密结合。我国学者杨晓琦等[3]首次报道了对豚鼠进行耳后注射给药后发现外淋巴液中有一定的药物浓度,并且同血浆中药物浓度一样随着时间的延长先上升后逐渐下降,无明显的浓度差异。静媛媛等[4]通过研究豚鼠血浆中的药代动力学,发现全身及耳后给药时药物均可进入乙状窦,且作用时间均较长,而在相同剂量下,耳后给药组局部组织的血药浓度明显高于全身给药,且维持时间长。李晶斌等[5]采用7.0T磁共振成像观察耳后和静脉两种方式给药后,药物在内耳的分布发现,耳后给药组信号-时间曲线下面积约为静脉给药组的1.9倍,可见其在内耳中药物浓度更高。刁桐湘等[6]通过将异硫氰酸荧光素标记的葡聚糖进行耳后注射后,发现乙状窦、内淋巴囊、耳蜗在给药后可观察到荧光信号,且信号强度随着时间的延长依次升高,达峰值后期均可再次

小幅度升高,由此得出耳后注射较肌肉注射药物更易进入内淋巴,可能径路为:示踪剂首先通过局部循环渗透至乙状窦,随后通过其与内淋巴囊间的脉络关系进入内淋巴,最终逆浓度作用于内耳。

因此,耳后注射药物在耳蜗内达峰较快,维持时间却更长。而在体循环血中保持较低浓度水平,从而降低了全身用药可能引起的毒副作用。这些研究的开展为耳后注射药物治疗耳鸣奠定了基础,为进一步更好地治疗内耳疾病提供了参考。

3. 耳后注射药物治疗耳鸣的研究

耳鸣的药物治疗主要是减轻耳鸣对于患者日常生活的影响,而非针对耳鸣产生的机制。耳后注射为局部给药,能够促进药物快速进入内耳组织中,药物达峰时间短、峰值高,且会在乙状窦中尤其是同侧乙状窦中浓聚。而全身用药,由于机体各个系统和器官组织中均分布有药物,且由于血-迷路屏障的作用,导致到达内耳的药物浓度较低,不能发挥其药理作用。并且全身不良反应如1)使用激素治疗导致的免疫抑制、库欣综合征、骨质疏松、糖尿病、高血压、胃溃疡等;2)使用局麻药可引起心脏停搏及急性缺血性冠状动脉综合征,精神、神经系统症状,肝肾功能损害等)是可以避免的;也不同于鼓室内注射,耳后给药较其内耳药物浓度维持时间更长,且可避免鼓膜穿孔不愈合、出血、感染、继发性中耳炎等并发症发生的风险。药物经此方式注入也不会从咽鼓管等地方流失。而且耳后注射操作视野广,更容易被患者所接受。因此,耳后注射给药是最为直接且有效的治疗耳鸣的给药方式。

3.1. 耳后注射糖皮质激素治疗耳鸣的研究

糖皮质激素(GC)是一类由肾上腺皮质分泌的甾体类激素,其作用机制是通过与体内的受体相结合,产生抗炎、抗水肿作用,还能促进微循环改善、抑制免疫反应应答、调节三大物质(糖类、脂肪、蛋白质)的合成与代谢。近年来糖皮质激素被广泛应用于治疗耳鸣等内耳疾病,其作用机制包括非基因性效应的化学机制和基因性效应,后者是通过内耳的受体而起作用。Rarey等[7]对人体的耳蜗组织进行检测,发现内耳中广泛分布着糖皮质激素受体,特别是螺旋韧带分布最多。糖皮质激素与受体特异性结合后引起基因的表达或转录,从而出现机体的一系列相应改变(如抗炎-免疫反应、调节机体电解质平衡、调节内耳的微循环等)。因此,糖皮质激素主要通过改善内耳微循环、抑制机体免疫反应以及减轻耳蜗膜迷路积水等对治疗耳鸣起作用,并间接调控听觉神经。

近年来,有学者尝试耳后注射糖皮质激素类药物来治疗耳鸣。Ungar QJ等[8]通过将有亚甲蓝染色的10 mg/ml地塞米松注射于中耳,对健康颞骨及周围软组织进行高分辨率计算机断层扫描,并将其分割重建为三维模型,发现最佳注射位置为垂直轴旋转 53° ,纵轴旋转 27° 。Wang等[9]发现耳后注射糖皮质激素在耳蜗中的最高浓度出现在1小时,快于鼓室内注射的4小时和全身用药的6小时,不同的峰浓度以及达到峰值所需的时间不同可能与给药方式的运送机制不同有关,并且实验显示耳后注射组在内耳中显示出了更高的荧光强度。Si Y等[10]对20名耳鸣患者通过增加圆窗龛甲泼尼龙的接触面积和时间,发现所有患者的耳鸣均得到改善。陈开雄等[11]对58名耳鸣患者行鼓室利多卡因注射合并甲强龙耳后注射发现疗效优于单纯鼓室利多卡因注射治疗。邢金燕等[12]对50名急性耳鸣患者行耳后注射甲强龙后发现总有效率为92%。刁明芳等[13]采用耳后皮下注射曲安奈德1 ml治疗对常规药物治疗无效的主观性耳鸣,其实验结果表明常规药物治疗无效的主观性耳鸣采用经耳后皮下注射曲安奈德的方法治疗效果不明显。邢蔚等[14]通过耳后注射醋酸曲安奈德联合利多卡因治疗急性耳鸣,得出其总有效率为93.33%,该研究结果表明此治疗方案治疗急性耳鸣疗效满意,因此耳后注射值得大力推广应用于耳鸣患者。

3.2. 耳后注射利多卡因治疗耳鸣的研究

利多卡因作为一种中效酰胺类局麻药,其溶液状态相对较稳定,故不易发生化学变化及药物变质,

并且可对前庭耳蜗感受器功能产生一系列的良性作用从而改善内耳循环来达到治疗目的。既往研究表明利多卡因治疗耳鸣的可能机制：1) 作为一种膜稳定剂，能够抑制 Na⁺通道开放，进而使细胞膜不易去极化，减少听神经纤维的自发性放电，从而减弱或消除耳蜗及前庭结构的病理性刺激作用，使耳鸣症状减轻或消失[15]。2) 与内耳聚集黑素有关系。Lindquist 于上世纪 70 年代首次观察到内耳中黑素有积蓄药物的作用，之后 Lyttkens 于上世纪 80 年代通过比较利多卡因与 QX-572 药物(该药物与利多卡因性质相同但不能透过血-脑屏障机制)的药物作用后，发现二者均能够有效治疗耳鸣，得出利多卡因可对外周神经有作用，并推测可能是利多卡因蓄积于内耳黑素，继而对脑神经Ⅷ或内耳螺旋器产生局麻作用而实现治疗目的。3) 利多卡因可引起耳蜗外毛细胞纤毛的摆动扭曲和紊乱，并消除异常兴奋，减少耳内放电活动进而抑制耳鸣。此外，利多卡因有扩血管作用，通过血-迷路屏障直接作用于内耳微循环，改善中枢及耳蜗的血液循环，从而改善内耳毛细胞及螺旋神经节的缺氧状态，达到缓解耳鸣的目的。

上世纪 30 年代 Barany 首次在下鼻甲注射普鲁卡因时，无意中发现该药能使患者的耳鸣得以缓解。之后有很多学者在临床上进行了类似的临床研究，发现利多卡因用于治疗耳鸣确实有效。Manabe 等[16]采用神经电生理学的研究方法发现利多卡因可抑制耳鸣动物模型中下丘脑神经元的自发放电活动，这种作用可能与利多卡因治疗耳鸣的机制有关。此外，利多卡因通过抑制听觉传导通路中反射弧神经元的过度兴奋，阻滞突触间神经递质的传递，进而抑制耳鸣[17]。刘俊秀等[18]利用微透析技术研究利多卡因治疗耳鸣的作用机制，发现利多卡因能显著降低下丘脑和颞皮层中 5-羟色胺的水平，而利多卡因抑制耳鸣的机制可能与 5-羟色胺水平的改变有关。

利用利多卡因治疗耳鸣时，不同的给药途径疗效差别较大，李辉等[17]对利多卡因不同给药途径(如静脉注射、鼓室给药、穴位注射等)治疗耳鸣的文献进行汇总，评估利多卡因在耳鸣的综合治疗疗效价值的 Meta 分析表明，利多卡因耳后注射总有效率高于静脉注射组和鼓室给药组。黄艳等[19]利用不同剂量的利多卡因通过耳后注射治疗耳鸣，得出其对单纯主观性耳鸣有效，且剂量和浓度对耳鸣患者治疗的效果和疗效维持时间均有影响。洪燕丽等[20]通过耳后注射 2%利多卡因治疗单纯神经性耳鸣，得出该方法可以提高耳鸣患者治疗疗效。

4. 未来与展望

综上，耳后注射药物(如糖皮质激素、利多卡因等)治疗耳鸣有显著的治疗效果，且耳后用药临床疗效明显高于全身给药，尤其在治疗急性耳鸣方面治疗效果更好。同时，从药物疗效的作用时间来看，耳后注射药物能够使耳内的药物浓度升高，维持时间更长，特别适用于合并全身疾病(如糖尿病、高血压、冠心病等)的耳鸣患者。因此，耳后注射药物治疗耳鸣是一种值得深入扩展及研究的给药途径，将来亦可进一步研究其在其他相关内耳疾病(如突发性耳聋、梅尼埃病等)治疗中的应用。相信未来随着医学的不断深入发展，耳鸣研究的不断进步，我们会探索更具个体化的治疗策略。

参考文献

- [1] Fuller, T., Cima, R., Langguth, B., Mazurek, B., Vlaeyen, J.W.S. and Hoare, D.J. (2020) Cognitive Behavioural Therapy for Tinnitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, No. 1, Article No. CD012614. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012614.pub2>
- [2] Kleinjung T. and Langguth, B. (2020) Avenue for Future Tinnitus Treatments. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 53, 667-683. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2020.03.013>
- [3] 杨晓琦, 余力生, 马鑫. 耳后注射复方倍他米松治疗顽固性低频型感音神经性聋[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2007, 42(11): 814-816.
- [4] 静媛媛, 余力生, 李兴启. 耳后注射复方倍他米松豚鼠血浆中药代动力学特征[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2009, 17(4): 354-357.

- [5] 李晶菡, 余力生, 夏睿, 郜发宝, 骆文龙, 静媛媛. 7.0T 磁共振成像观察耳后给药促进药物进入内耳的可行性[J]. 中华耳科学杂志, 2012, 10(2): 144-148.
- [6] 刁桐湘, 余力生, 静媛媛, 韩琳, 郑宏伟. 耳后注射异硫氰酸荧光素标记的葡聚糖的可能转运途径[J]. 听力学与言语疾病杂志, 2017, 25(4): 396-400.
- [7] Rarey, K.E. and Curtis, L.M. (1996) Receptors for Glucocorticoids in the Human Inner Ear. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*, **115**, 38-41. <https://doi.org/10.1016%2FS0194-5998%2896%2970133-X>
- [8] Ungar Qmer, J., Handzel, O., Haviv, L., Dadia, S., Cavel, O., Fliss, D.M., et al. (2019) Optimal Head Position Following Intratympanic Injections of Steroids, As Determined by Virtual Reality. *Otolaryngology Head Neck Surgery*, **161**, 1012-1017. <https://doi.org/10.1177%2F0194599819878699>
- [9] Wang, Y.X., Han, L., Diao, T., Jing, Y., Wang, L., Zheng, H., et al. (2018) A Comparison of Systemic and Local Dexamethasone Administration: From Perilymph/Cochlea Concentration to Cochlear Distribution. *Hearing Research*, **370**, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2018.09.002>
- [10] Si, Y., Jiang, H.L., Chen, Y.B., Chu, Y.G., Chen, S.J., Chen, X.M., et al. (2019) Round Window Niche Drilling with Intratympanic Steroid Is a Salvage Therapy of Sudden Hearing Loss. *Audiology and Neurotology*, **23**, 309-315. <https://doi.org/10.1159/000493086>
- [11] 陈开雄. 经鼓室利多卡因注射合甲强龙耳后注射治疗耳鸣的疗效观察[J]. 实用中西医结合临床, 2018, 18(7): 100-102.
- [12] 邢金燕, 田永远, 谭建成, 刘鑫国. 耳后注射甲强龙治疗急性耳鸣临床观察[J]. 中国现代药物应用, 2015, 9(21): 168-169.
- [13] 刁明芳, 孙建军, 田芳洁, 徐爽, 贾仲红, 刘阳, 等. 曲安奈德耳后注射治疗主观性耳鸣疗效评[J]. 中华医学杂志, 2013, 93(42): 3384-3387.
- [14] 邢蔚, 王泽石, 郭晓丽. 耳后注射醋酸曲安奈德 + 利多卡因治疗急性耳鸣疗效分析[J]. 中华耳科学杂志, 2019, 17(6): 929-932.
- [15] Sanchez, L. (2004) The Epidemiology of Tinnitus. *Audiological Medicine*, **2**, 8-17. <https://doi.org/10.1080/16513860410027781>
- [16] Manabe, Y., Saito, T. and Saito, H. (1998) Effects of Lidocaine on Salicylate-Induced Discharge of Auditory Neurons in the Inferior Colliculus of the Guinea Pig. *Nihon Jibiinkoka Gakkai KKaiho*, **101**, 807-813. <https://doi.org/10.3950/jibiinkoka.101.6.807>
- [17] 李辉, 李明, 张剑宁, 李祥翠, 谭君颖, 纪波波. 利多卡因不同给药途径辅助治疗耳鸣疗效的 Meta 分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016(2): 101-105.
- [18] 刘俊秀, 李学佩, 董钰, 韩慧婉, 刘国诠. 利用微透析技术对利多卡因治疗耳鸣作用机制的实验研究[J]. 中华耳鼻咽喉科杂志, 2003, 38(6), 440-444.
- [19] 黄艳, 傅敏. 耳后注射利多卡因治疗耳鸣的疗效观察[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2018, 32(15): 1139-1142.
- [20] 洪燕丽, 许海波, 黄翠莲. 利多卡因耳后封闭治疗神经性耳鸣疗效分析[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2011, 25(6): 30-32.