

奥卡西平治疗耳鸣的临床初探

燕兰云,吴 婷,王 蔚,杨家伟,沈飞飞,葛 颂,唐金荣*

(南京医科大学第一附属医院神经内科,江苏 南京 210029)

[摘要] 目的:探讨奥卡西平治疗耳鸣的临床应用价值。方法:临床收集 20 例不同程度的耳鸣患者,根据患者的耳鸣减轻程度,调整奥卡西平的剂量,在治疗前、治疗 4 周和 8 周时,分别进行耳鸣残疾量表评分(tinnitus handicap inventory, THI)。结果:18 例患者耳鸣程度均有不同程度的好转,治疗前后的 THI 评分具有统计学差异。功能性评分和严重性评分的改变与 THI 评分的改变存在相关关系,而情感评分的改变与其无相关关系。结论:奥卡西平在耳鸣治疗中具有重要的临床应用价值。

[关键词] 奥卡西平;耳鸣;THI 评分

[中图分类号] R764.45

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2015)12-1761-03

doi: 10.7655/NYDXBNS20151221

Primary investigation of oxcarbazepine treatment for tinnitus

Yan Lanyun, Wu Ting, Wang Wei, Yang Jiawei, Shen Feifei, Ge Song, Tang Jinrong*

(Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210029, China)

[Abstract] **Objective:** To study the clinical practice value of oxcarbazepine for the tinnitus treatment. **Methods:** We have collected 20 patients with varying degrees of tinnitus and given different doses of oxcarbazepine depending on the alleviative degrees of tinnitus, and tinnitus handicap inventory (THI) was used to assess the effect after the treatment of 4 weeks and 8 weeks, respectively.

Results: Eighteen patients with tinnitus all got improvement with different levels, the change scores of THI showed statistically difference between before and after the treatment of tinnitus. There were correlations between the change of functional scores and THI scores, as well as the severity scores and THI, however, there was no relations between changes of emotional scores and THI scores.

Conclusion: Oxcarbazepine is worthy of clinical practice in the tinnitus treatment.

[Key words] oxcarbazepine; tinnitus; tinnitus handicap inventory

[Acta Univ Med Nanjing, 2015, 35(12): 1761-1763]

耳鸣是在无外界声刺激或其他刺激时产生的一种声音感觉,它是一种自觉症状和主观感觉^[1]。耳鸣经常被描述为嗡嗡声、铃声、咆哮声、汽笛声或嘶嘶声,形式多变而复杂,呈间断性、持续性或者波动性。耳鸣的全球发病率 15%~20%^[2],其中 25% 的患者日常活动受到影响,1%~3% 的患者生活质量受到严重影响。

神经耳科学的发展证实了耳鸣的病理生理学机制,解释了耳鸣发生的位置^[3]。约 24% 的患者耳鸣源于周围系统的异常(例如内耳和前庭蜗神经),

35% 的患者耳鸣起源于听觉通路,41% 的患者耳鸣起源于幕上结构。兴奋性-抑制性神经传递的失衡可导致神经的过度兴奋,导致耳鸣的发生^[4]。神经兴奋性可以通过不同的神经递质和神经调质来调节和影响电压或门控通道,提供了潜在的药物治疗靶点;脑部皮层和皮层下区域的神经电活动异常是耳鸣的潜在机制之一,这可能是应用抗癫痫药物治疗耳鸣的原因^[5]。本研究应用抗癫痫药物奥卡西平治疗耳鸣患者,从临床角度观察药物的疗效,为进一步研究奥卡西平治疗耳鸣提供一定的临床数据。

1 对象和方法

1.1 对象

临床收集耳鸣患者 20 例,男 10 例,女 10 例,

[基金项目] 江苏省自然科学基金(BK2001116);江苏省卫生厅医学重点人才项目(RC2011072)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: zdgao yang@medmail.com.cn

年龄 46~83 岁,所有患者耳鸣均为持续性,非波动性,耳鸣时间至少持续 6 个月,耳鸣残疾量表评分(tinnitus mandicap inventory, THI)评分均>36 分。排除标准:房室传导阻滞患者;美尼尔氏病急性期患者;肌酐清除率<60 mL/min 的肾功能受损患者;合并使用中枢镇静药物的患者;耳源性疾病(急性、慢性中耳炎)所致的耳鸣患者;有提示颅内疾病或前庭功能疾病症状和体征的患者;外科可纠正听力损失或传导性听力损失患者;感音性耳聋具有明确病因的患者(如噪音或外伤导致的听力损失);在研究期间有怀孕计划的患者或孕妇。

1.2 方法

每例患者均给予起始剂量奥卡西平 150 mg,每日 2 次,观察患者有无过敏反应,同时根据患者耳鸣缓解与否(耳鸣的持续时间、耳鸣的程度以及伴随的其他不适症状),调整奥卡西平剂量(如连续 3 d 耳鸣症状无好转,奥卡西平加量,可加至 300 mg,每日 2 次;最大剂量可至 600 mg,每日 2 次),整个疗程为 2 个月,用药期间严密监测血常规和肝肾功能。在治疗前、治疗 4 周和 8 周时,分别进行 THI 评分。

1.3 统计学方法

所有资料均采用 SPSS19.0 统计学软件处理,组内比较采用重复测量的方差分析,组间比较采用单因素方差分析,相关性分析采用 Spearman 秩相关性分析,所有数据采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

20 例患者中,2 例患者因有皮疹的不良反应终止研究,剩余 18 例患者,男 10 例,女 8 例,整个研究过程中,无皮疹、血钠水平异常、肝功能异常等不良反应;所有患者均进行听力测试,听力阈值为(24.5±11.9)dB。

2.1 THI 的比较

18 例患者耳鸣程度均有不同程度缓解,耳鸣持续时间均有不同程度的缩短,THI 总分均较治疗前下降($P < 0.05$),其中治疗 8 周时的总评分、功能性评分、严重性评分和治疗前及治疗 4 周时相比较,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗 8 周时,情感性评分较治疗 4 周和治疗前下降,差异具有统计学意义($P < 0.05$,表 1)。

2.2 不同时间的 THI 评分变化与功能性、情感性、严重性评分变化之间的相关关系

奥卡西平治疗 4 周时,残疾量表总分的变化与

表 1 治疗前后 THI 评分比较

Table 1 THI score for patients at baseline and the end of the study ($\bar{x} \pm s$,分)

项目	治疗前	治疗 4 周	治疗 8 周
总分	63.2 ± 7.0	43.9 ± 7.1*	38.6 ± 6.5**
功能性评分	29.8 ± 3.4	15.9 ± 4.6*	15.4 ± 4.7**
情感性评分	18.6 ± 3.7	18.4 ± 4.3	15.1 ± 4.0**
严重性评分	14.7 ± 2.7	9.7 ± 2.8*	8.0 ± 2.9**

与治疗前比较,* $P < 0.05$;与治疗 4 周比较,** $P < 0.05$ 。

功能性、严重性评分的变化具有相关关系($r=0.007$, $r=0.032$, P 分别<0.01 和<0.05),与情感性评分的变化无明显相关关系($r=0.20$, $P > 0.05$,图 1)。奥卡西平治疗 8 周时,残疾量表总分的变化与情感性、严重性评分的变化具有相关关系($r=0.016$, $r = 0.003$, P 分别<0.05 和<0.01),与功能性评分的变化无明显相关关系($r=0.08$, $P > 0.05$,图 1)。

3 讨论

耳鸣的发病机制至今仍不明确。耳鸣的出现被认为是感觉神经产生了可塑性变化^[6]。尽管耳蜗的异常可能是耳鸣最初的病因,但是继发的中枢听觉系统的级联神经变化是维持耳鸣存在的重要结构基础。其中一个可能机制是耳蜗听力损失降低了耳蜗神经的活动,这种周围听觉系统区域的电活动降低,下调了皮层处理的抑制作用,下调作用导致中枢听觉结构的过度兴奋^[7]。另一个可能的机制是神经放电的同步性。由于放电模式具有时间同步性,噪音诱导听力损失后,几个初级听觉皮层神经元立即同时放电,尤其是皮层代表耳蜗张力组块神经元^[7-8]。神经影像学证据显示除了中枢听觉系统,前额叶以及情感中枢亦参与耳鸣的发生^[9-10]。

因为病因和发病机制复杂,耳鸣的最终有效治疗也有待于进一步探索。FDA 或欧洲药理协会(EMA)并未提出任何一种药物有效。目前治疗措施旨在控制潜在的疾病和抑制耳鸣的症状,主要的治疗目标在于改善患者的生活质量,但是达到真正理解和成功治疗耳鸣仍有很大一段距离。本研究旨在探索奥卡西平对耳鸣的治疗价值,治疗结果显示奥卡西平对于患者功能性评分及严重性评分具有较明显的影响,而对于情感性的影响需要一定时间。耳鸣患者经常伴有负性情绪,因此控制耳鸣症状,减轻耳鸣的程度及持续时间,一定程度上可以改善患者的负性情绪。相关分析结果显示 THI 总分的变化在短期内与功能性和严重性存在正相关,而长期病程可出现 THI 总分的变化与情感性评分和严重

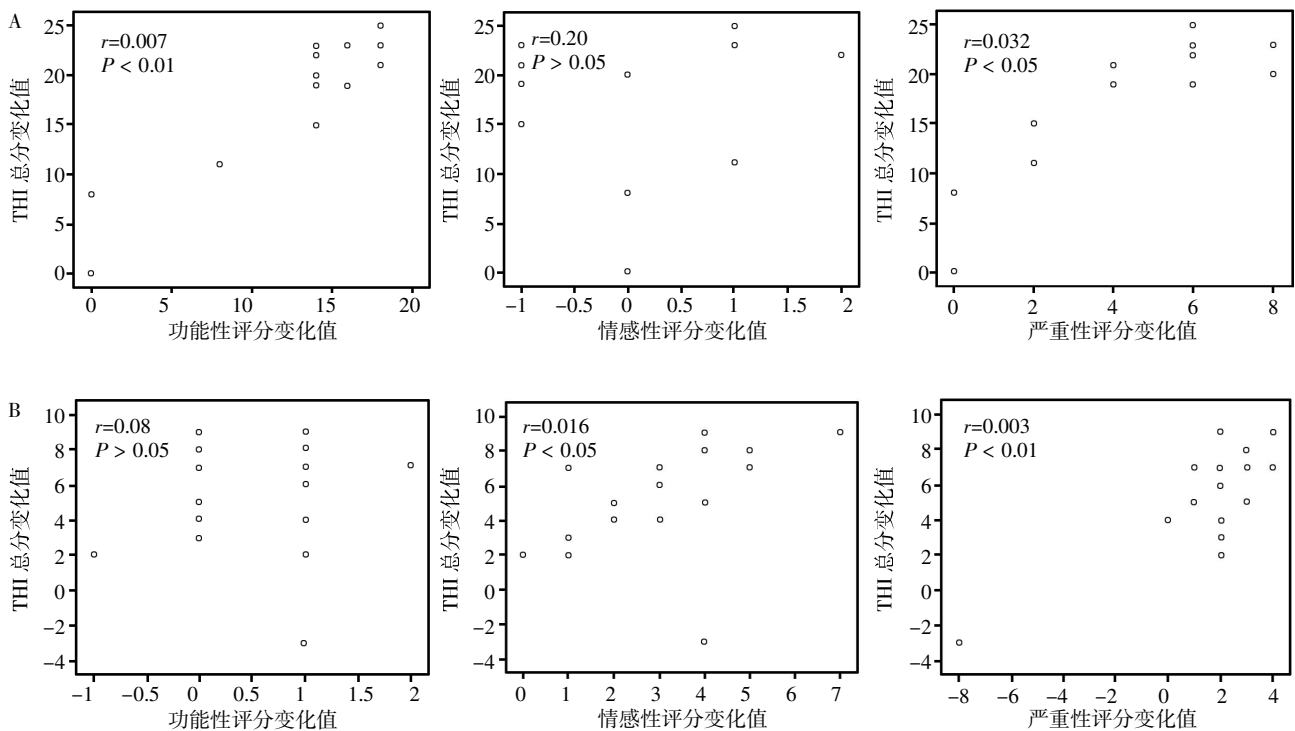


图 1 4 周(A)和 8 周(B)时 THI 评分变化与功能性、情感性、严重性评分变化之间的相关关系

Figure 1 The association between THI score change and function,emotion ,severity scores changes in the 4th and 8th week

性评分存在正相关,提示 THI 评分始终与严重性评分存在密切关系,而功能性评分和情感性评分分别在早期和晚期对 THI 总分的变化有一定影响,也进一步说明耳鸣患者的负性情绪是由于耳鸣症状控制不良的长期影响所致。

奥卡西平作为癫痫和神经病理性疼痛的治疗药物广泛应用于临床,而作为耳鸣的治疗药物,国内尚未见报道,国际上仅见个别研究。对于其治疗耳鸣的机制,我们推测和抑制皮层神经元放电有关。本研究仅观察了患者的临床症状改变,尚缺乏影像学等其他证据,后期将进一步深入研究。

[参考文献]

[1] Crummer RW, Hassan GA. Diagnostic approach to tinnitus[J]. Am Fam Physician, 2004, 69(1): 120-126

[2] Baguley D, McFerran D, Hall D. Tinnitus[J]. Lancet, 2013, 382(9904): 1600-1607

[3] Konig O, Schaette R, Kempter R, et al. Course of hearing loss and occurrence of tinnitus[J]. Hear Res, 2006, 221(1-2): 59-64

[4] Langguth B, Salvi R, Elgoyhen AB. Emerging pharmacotherapy of tinnitus[J]. Expert Opin Emerg Drugs, 2009, 14(4): 687-702

[5] Shulman A, Goldstein B. Subjective idiopathic tinnitus and palliative care: a plan for diagnosis and treatment[J]. Otolaryngol Clin North Am, 2009, 42(1): 15-37

[6] Eggermont JJ, Roberts LE. The neuroscience of tinnitus [J]. Trends Neurosci, 2004, 27(11): 676-682

[7] Norena AJ, Eggermont JJ. Changes in spontaneous neural activity immediately after an acoustic trauma: implications for neural correlates of tinnitus[J]. Hear Res, 2003, 183(1-2): 137-153

[8] Seki S, Eggermont JJ. Changes in spontaneous firing rate and neural synchrony in cat primary auditory cortex after localized tone-induced hearing loss[J]. Hear Res, 2003, 180(1-2): 28-38

[9] Adjajian P, Sereda M, Hall DA. The mechanisms of tinnitus: perspectives from human functional neuroimaging [J]. Hear Res, 2009, 253(1-2): 15-31

[10] Lanting CP, de Kleine E, van Dijk P. Neural activity underlying tinnitus generation: results from PET and fMRI [J]. Hear Res, 2009, 255(1-2): 1-13

[收稿日期] 2015-04-29