

前列地尔联合甲钴胺和长春西汀治疗急性耳鸣的疗效观察

朱慧贤, 谯凤英, 张 盈

天津中医药大学第一附属医院 耳鼻喉科, 天津 300193

摘要: **目的** 探讨前列地尔注射液联合甲钴胺片和长春西汀片治疗急性耳鸣的临床疗效。**方法** 选取 2015 年 6 月—2016 年 9 月在天津中医药大学第一附属医院耳鼻喉科治疗的耳鸣患者 87 例, 随机分为对照组 (44 例) 和治疗组 (43 例)。对照组口服甲钴胺片, 0.5 mg/次, 3 次/d; 且口服长春西汀片, 5 mg/次, 3 次/d。治疗组在对照组基础上静脉注射前列地尔注射液, 10 μ g 加入到生理盐水 10 mL 中, 1 次/d。两组均治疗 2 周。观察两组临床疗效, 比较两组耳鸣临床症状评分和严重程度积分变化。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为 61.36%、86.05%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组耳鸣发生环境、睡眠影响、持续时间、生活工作影响、情绪影响和主观感觉评分均显著下降, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的下降程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组耳鸣严重程度积分均显著下降, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组耳鸣严重程度积分明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 前列地尔注射液联合甲钴胺片和长春西汀片治疗急性耳鸣具有较好的临床疗效, 可改善临床症状, 具有一定的临床推广应用。

关键词: 前列地尔注射液; 甲钴胺片; 长春西汀片; 急性耳鸣; 耳鸣临床症状评分; 耳鸣严重程度积分

中图分类号: R987 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2017)08 - 1556 - 04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.08.038

Clinical observation of alprostadil combined with mecobalamin and vinpocetine in treatment of acute tinnitus

ZHU Hui-xian, QIAO Feng-ying, ZHANG Ying

Department of Ear-Nose-Throat, First Teaching Hospital of Tianjin University of TCM, Tianjin, 300193

Abstract: Objective To explore the clinical effect of Alprostadil Injection combined with Mecobalamin Tablets and Vinpocetine Tablets in treatment of acute tinnitus. **Methods** Patients (87 cases) with acute tinnitus in the First Teaching Hospital of Tianjin University of TCM from June 2015 to September 2016 were randomly divided into control group (44 cases) and treatment group (43 cases). Patients in the control group were *po* administered with Mecobalamin Tablets, 0.5 mg/time, three times daily. And patients in the control group were also *po* administered with Vinpocetine Tablets, 0.5 mg/time, three times daily. Patients in the treatment group were *iv* administered with Alprostadil Injection on the basis of the control group, 10 μ g added into normal saline 10 mL, once daily. Patients in two groups were treated for 2 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and tinnitus symptoms scores and tinnitus severity scores in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 61.36% and 86.05%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the scores of occurrence environment, sleep effect, duration, life influence, emotional impact, and subjective feeling of tinnitus in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the tinnitus severity scores in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Alprostadil Injection combined with Mecobalamin Tablets and Vinpocetine Tablets has clinical curative effect in treatment of acute tinnitus, can improve clinical symptoms, which has a certain clinical application value.

Key words: Alprostadil Injection; Mecobalamin Tablets; Vinpocetine Tablets; acute tinnitus; tinnitus symptoms score; tinnitus severity score

收稿日期: 2017-03-02

作者简介: 朱慧贤 (1976—), 女, 天津人, 硕士, 主治医师, 从事中西医结合耳鼻喉疾病诊治。Tel: 13102081750 E-mail: morgan.pan@163.com

耳鸣是一种在没有外源性声、电刺激条件下,人耳主观感受到的声音,是耳鼻喉科常见病、多发病。耳鸣病因复杂,大多数不能明确。临床上将耳鸣分为主观性耳鸣和客观性耳鸣,以主观性耳鸣多见。在美国的耳鸣发病率调查研究中有3%~7%的人因耳鸣就医,0.5%~2.5%的人认为耳鸣对其生活造成严重影响^[1]。前列地尔注射液是目前临床治疗主观性耳鸣的一种高效安全的药物,是以脂微球为载体的前列腺素E1制剂。前列腺素E是广泛存在于人体内的一种生理活性物质,其最大特点是对病变部位的靶向性治疗,具有显著的扩张血管和抑制血小板凝结等作用^[2]。甲钴胺和长春西汀联合使用可不同程度地改善微循环障碍,保护周围神经细胞,提高其抗缺血缺氧的能力^[3]。因此本研究采用前列地尔注射液联合甲钴胺片和长春西汀片治疗急性耳鸣,取得满意的疗效。

1 临床资料

1.1 一般资料

选取2015年6月—2016年9月在天津中医药大学第一附属医院耳鼻喉科治疗的耳鸣患者87例。其中男41例,女46例;年龄15~64岁,平均年龄(43.64±11.89)岁;平均病程(2.13±0.77)月。

纳入标准:以耳鸣为主症,且持续时间超过5 min,符合黄选兆主编《实用耳鼻咽喉头颈外科学》(第2版)诊断标准者^[4];年龄15~65岁;符合德国《耳鸣诊疗纲要》中的耳鸣病程分期标准^[5]:急性期病程<3个月的患者;患者自愿接受治疗者。

排除标准:经检查证实由外耳病变(如耵聍栓塞、异物),中耳病变(如中耳炎),蜗后病变(如听神经瘤),中枢听觉通路病变,外伤,全身性疾病所致耳鸣;非耳源性耳鸣:血管源性、肌源性、咽鼓管异常开放、颞颌关节病等;年龄在15周岁以下或65周岁以上者;病程≥3月;妊娠或哺乳期妇女;过敏体质及对本药物过敏者;合并有肝、肾、心血管和造血系统等严重原发病患者;有严重精神疾病不能配合治疗者。

1.2 药物

前列地尔注射液由北京泰德制药股份有限公司生产,规格2 mL:10 μg,产品批号3B075A;长春西汀片由浙江泰利森药业有限公司生产,规格5 mg/片,产品批号150204;甲钴胺片由卫材(中国)药业有限公司生产,规格0.5 mg/片,产品批号1410005。

1.3 分组和治疗方法

所有患者随机分为对照组(44例)和治疗组(43例)。其中对照组男18例,女26例;年龄18~64岁,平均年龄(44.50±11.81)岁;耳鸣严重程度积分14.25±4.75;平均病程(2.28±0.80)个月。治疗组男23例,女20例;年龄15~62岁,平均年龄(42.77±12.04)岁;耳鸣严重程度积分13.88±4.57;平均病程(1.94±0.72)个月。两组患者在性别、年龄、耳鸣严重程度积分、病程方面差异均无统计学意义,具有可比性。

对照组口服甲钴胺片,0.5 mg/次,3次/d;且口服长春西汀片,5 mg/次,3次/d。治疗组在对照组基础上静脉注射前列地尔注射液,10 μg加入至生理盐水10 mL中,1次/d。两组均治疗2周。

1.4 临床疗效判定标准^[5]

痊愈:耳鸣和伴随症状消失,随访1个月无复发;显效:耳鸣程度降低2个级别以上(包括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。

$$\text{总有效率} = (\text{痊愈} + \text{显效} + \text{有效}) / \text{总例数}$$

1.5 观察指标

参照耳鸣严重程度评估量表^[6],根据患者耳鸣出现的环境、持续时间、对睡眠、生活工作、情绪以及对耳鸣的总体感受等影响分6项进行评分,前5项分为无、轻、中、重4个量度,分别计为0、1、2、3分,第6项计为0~6分,总分最高21分。根据评分将耳鸣的严重程度进行分级:I级:1~6分;II级:7~10分;III级:11~14分;IV级:15~18分;V级:19~21分。

1.6 不良反应

观察两组患者在治疗过程中药物相关不良反应的发生情况。

1.7 统计分析

定量数据,两组组间或组内治疗前后对比分析,先对变量分布进行正态检验,服从正态分布时用 t 检验或自身 t 检验,方差不齐者用 t' 检验;非正态分布用非参数统计方法。定性数据,两组组间或组内治疗前后对比分析,用 χ^2 检验、Wilcoxon秩和检验或Wilcoxon符号秩和检验,假设检验统一使用双侧检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组痊愈5例,显效8例,有效14

例，总有效率为 61.36%；治疗组痊愈 10 例，显效 11 例，有效 16 例，总有效率为 86.05%，两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组耳鸣症状评分比较

治疗后，两组耳鸣发生环境、睡眠影响、持续

时间、生活工作影响、情绪影响和主观感觉评分均显著下降，同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；且治疗组这些观察指标的下降程度明显优于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 2。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率%
对照	44	5	8	14	17	61.36
治疗	43	10	11	16	6	86.05*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组耳鸣症状评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on tinnitus symptoms scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	观察时间	n/例	耳鸣症状评分					
			发生环境/分	睡眠影响/分	持续时间/分	生活工作影响/分	情绪影响/分	主观感觉/分
对照	治疗前	44	2.52 ± 0.63	1.80 ± 0.95	2.45 ± 0.70	1.75 ± 0.97	1.52 ± 1.02	4.20 ± 1.47
	治疗后		1.75 ± 0.94*	1.39 ± 1.06*	1.73 ± 0.95*	1.30 ± 1.11*	1.30 ± 1.13*	3.16 ± 2.01*
治疗	治疗前	43	2.40 ± 0.76	1.95 ± 0.87	2.44 ± 0.73	1.42 ± 0.93	1.26 ± 1.07	4.42 ± 1.40
	治疗后		1.23 ± 0.92*▲	1.02 ± 1.01*▲	1.30 ± 1.01*▲	0.72 ± 0.88*▲	0.65 ± 0.90*▲	2.05 ± 1.95*▲

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

2.3 两组耳鸣严重程度积分比较

治疗后，两组耳鸣严重程度积分均显著下降，同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；且治疗组耳鸣严重程度积分明显低于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 3。

表 3 两组耳鸣严重程度积分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on tinnitus severity scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	严重程度积分/分
对照	44	治疗前	14.25 ± 4.75
		治疗后	10.68 ± 6.37*
治疗	43	治疗前	13.88 ± 4.57
		治疗后	6.98 ± 5.90*▲

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

在治疗过程中，治疗组 43 例患者中 1 例出现局部血管刺激征，对照组 44 例患者未见明显药物不良

反应，两组不良反应比较无统计学意义。

3 讨论

耳鸣为无相应的外界声源或电刺激，而主观上在耳内或颅内有声感觉。耳鸣是困扰耳科医生的 3 大顽症之一，临床上将耳鸣分为主观性耳鸣和客观性耳鸣，以主观性耳鸣多见。目前对其病因和发病机制仍知之甚少。现代医学认为绝大多数持续的主观性耳鸣的病变位置是在中枢神经系统，听觉通路较低层面的神经纤维出现异常自发放电^[7]，进而被听觉中枢感知误以为声音而出现所谓的耳鸣。除此之外，听觉中枢的过度活动相应减少了皮层 - 橄榄 - 耳蜗束的中枢抑制作用^[8]，从而增加听觉神经系统的增益，神经网络的“放大作用”可能很高以至于发生自身重振，从而被听觉皮层感知为耳鸣。对于耳鸣而言，临床目前缺乏有效的客观的检测手段，因此造成耳鸣治疗总体疗效欠佳。以往研究认为急性耳鸣药物治疗的预后多好于亚急性和慢性耳鸣^[9]，因此一定要重视耳鸣急性期的抢救性治疗，一旦处理不及时，进入亚急性期和慢性期，药物治疗就很难

发挥较好的疗效。不同病程的耳鸣患者药物治疗的效果有所不同,因此,急性耳鸣的治疗方法值得积极推荐^[10]。

前列地尔注射液是目前治疗主观性耳鸣的一种高效安全的药物,是以脂微球为载体的前列腺素 E1 制剂,是广泛存在于体内的生物活性物质,其最大特点是对病变部位的靶向性治疗。前列腺素 E1 被前列地尔包封在 0.2 μm 的脂微球载体中,增加了药物在体内的稳定性,也增加了其生物利用度;此外前列腺素 E1 还具有靶向作用,将药物载到病变部位实现定向给药,从而减少药物对机体的不良反应。前列地尔的药理作用是扩张血管,通过增加内耳血流,抑制血小板聚集,从而有效地改善微循环,改善毛细血管的供氧,减轻病变部位缺血性损伤,从而达到治疗耳鸣的效果。长春西汀可以选择性地增加脑血流量,提高血液流动性,改善微循环和脑代谢的作用^[11]。甲钴胺是一种内源性的辅酶 B12,对神经细胞内的核酸和蛋白质合成有促进作用,可促进神经髓鞘的形成及轴突再生,使延迟的神经突触传递和神经递质减少恢复正常^[12]。

本研究采用前列地尔联合甲钴胺片和长春西汀片治疗急性耳鸣,治疗后治疗组、对照组总有效率分别为 86.05%、61.36%,两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),说明前列地尔注射液治疗急性耳鸣疗效明显优于口服甲钴胺片和长春西汀片;治疗后两组耳鸣症状评分、耳鸣严重程度积分同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),治疗组与对照组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),提示治疗组耳鸣症状改善程度明显优于对照组;治疗期间两组不良反应比较无统计学意义,充分说明前列地尔联合甲钴胺和长春西汀治疗急性耳鸣不仅

不良反应少,用药安全性高,而且在很大程度上能改善患者的生活质量,获得了满意的临床疗效。

综上所述,前列地尔联合甲钴胺片和长春西汀片治疗急性耳鸣具有较好的临床疗效,可改善临床症状,具有一定的临床推广应用。

参考文献

- [1] Snow J B. *Tinnitus: Theory and Management* [M]. London: BC Decker Inc., 2004: 16-41.
- [2] 程泽星,安 峥. 前列地尔注射液治疗耳鸣的临床观察 [J]. 中日友好医院学报, 1998, 12(3): 211-212.
- [3] 张守清. 甲钴胺联合长春西汀改善糖尿病周围神经病变患者神经传导速度的效果分析 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2014, 17(13): 118-119.
- [4] 黄选兆,汪吉宝,孔维佳. 实用耳鼻咽喉头颈外科学 [M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 1033-1037.
- [5] 刘 蓬. 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.
- [6] Lenarz Th, 游学俊. 耳鸣诊疗纲要 (德国耳鼻咽喉头、颈外科学会) [J]. 德国医学, 2000, 17(6): 349-351.
- [7] 钱永忠,李培华. 感音神经性听力损失、眩晕及耳鸣诊疗指南 [M]. 上海: 第二军医大学出版社, 2005: 394.
- [8] Engineer N D, Moller A R, Kilgard M P. Directing neural plasticity to understand and treat tinnitus [J]. *Hear Res*, 2012, 295: 58-66.
- [9] 刘 洋,余力生,俞琳琳,等. 主观性耳鸣的分期治疗探讨及预后影响因素分析 [J]. 听力学及言语疾病杂志, 2012, 20(3): 231-234.
- [10] 褚志华,张晓莹,孟彬彬. 不同病程高频特发性耳鸣药物治疗初步研究 [J]. 中华耳科学杂志, 2016, 14(3): 378-383.
- [11] 任 骞,张 杰. 长春西汀药理作用机制研究进展 [J]. 中草药, 2013, 44(11): 1517-1520.
- [12] 王东强,郭 义,李志军,等. 甲钴胺促进周围神经再生的实验研究 [J]. 天津医药, 2010, 38(3): 223-225.