

巴曲酶联合地塞米松治疗突发性耳聋的临床研究

刘 炜, 陈仁杰

南京医科大学第二附属医院 耳鼻咽喉头颈外科, 江苏 南京 210011

摘要: **目的** 探讨巴曲酶注射液联合地塞米松磷酸钠注射液治疗突发性耳聋的临床疗效。**方法** 选取 2014 年 6 月—2016 年 7 月南京医科大学第二附属医院收治的突发性耳聋患者 60 例为研究对象, 根据随机分组法将 60 例患者分为对照组和治疗组, 每组各 30 例。对照组采用鼓室内注射地塞米松磷酸钠注射液, 5 mg/次, 3 次/周。治疗组在对照组基础上静脉滴注巴曲酶注射液, 10 BU 加入到生理盐水 100 mL 中, 1 次/2 d, 自第 2 天复查凝血指标, 若纤维蛋白原 (FIB) > 1.0, 则用量减半。两组患者均连续治疗 7 d。观察两组的临床疗效, 比较两组不同程度耳聋有效率、凝血功能指标和血流动力学指标。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为 70.0%、83.3%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组中度、中重度、重度耳聋患者治疗有效率均显著高于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组凝血酶时间 (TT)、凝血酶原时间 (PT)、活化部分凝血酶原时间 (ATPP) 均明显上升, 而 FIB 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改善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, 两组血浆黏度 (PV)、全血黏度高切黏度 (HS)、中切黏度 (MS) 和低切黏度 (LS) 均明显降低, 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** 巴曲酶注射液联合地塞米松磷酸钠注射液治疗突发性耳聋具有较好的临床疗效, 可改善凝血指标和血流动力学指标, 安全性较好, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 巴曲酶注射液; 地塞米松磷酸钠注射液; 突发性耳聋; 有效率; 凝血功能指标; 血流动力学指标

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2017)10 - 1950 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.10.031

Clinical study on batroxobin combined with dexamethasone in treatment of sudden deafness

LIU Wei, CHEN Ren-jie

Department of ENT & HN Surgery, the Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210011, China

Abstract: Objective To investigate the effect of Batroxobin Injection combined with Dexamethasone Sodium Phosphate Injection in treatment of sudden deafness. **Methods** Patients (60 cases) with sudden deafness in the Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University from June 2014 to July 2015 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 30 cases. Patients in the control group were intratympanic injection administered with Dexamethasone Sodium Phosphate Injection, 5 mg/time, three times weekly. Patients in the treatment group were iv administered with Batroxobin Injection on the basis of the control group, 10 BU added into normal saline 100 mL, every other day, review coagulation index since the second day, if FIB > 1.0, dosage halved. Patients in two groups were treated for 7 d. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and the clinical efficacies of deafness of different degrees, coagulation function indexes, hemodynamic indexes in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 70.0% and 83.3%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the clinical efficacies of deafness of moderate, moderate to severe, and severe in the treatment group were significantly higher than those in the control group, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, TT, PT, and ATPP in two groups were significantly increased, but the FIB 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 better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, PV, HS,

收稿日期: 2017-05-15

作者简介: 刘 炜 (1974—), 女, 江苏人, 本科, 副主任医师, 研究方向: 耳鼻咽喉科学。Tel: (025)6585152 E-mail: 13980965352@sina.cn

MS, and LS 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** Batroxobin Injection combined with Dexamethasone Sodium Phosphate Injection has clinical curative effect in treatment of sudden deafness, can improve coagulation function index and hemodynamic index, with good safety, which has a certain clinical application value.

Key words: Batroxobin Injection; Dexamethasone Sodium Phosphate Injection; sudden deafness; clinical efficacy; coagulation function index; hemodynamic index

在临床耳鼻咽喉科,突发性耳聋是常见的急症,是指在几分钟至3 d之内突然发生的感音神经性听力损失,原因不明,表现为单侧或双侧听力下降,还伴有眩晕或耳鸣^[1]。该病的发病原因尚不明确,但有多项研究表明,与内耳微循环障碍、病毒感染、迷路水肿、自身免疫性疾病、圆窗膜破裂等有关^[2]。目前临床治疗手段主要为血管扩张、类固醇激素、营养神经以及高压氧治疗等^[3]。巴曲酶对突发性耳聋具有较好的临床疗效,可以改善患者血液高凝状态和局部微循环^[4]。经鼓室注射地塞米松治疗突发性耳聋,具有较好的疗效,避免了全身用药的毒副作用^[5]。为了探讨巴曲酶联合地塞米松治疗突发性耳聋的效果,本研究对2014年6月—2016年7月南京医科大学第二附属医院收治的60例突发性耳聋患者进行了研究,取得满意的结果。

1 材料与方法

1.1 一般资料

选取2014年6月—2016年7月南京医科大学第二附属医院收治的突发性耳聋患者60例为研究对象。其中男35例,女25例;年龄19~71岁,平均 (45.3 ± 3.7) 岁;病程4~29 d,平均 (15.0 ± 3.3) d。根据患者纯音听阈曲线(以语音频率0.5~2.0 kHz的听力dB数进行判断)将患者分为轻度耳聋(30~50 dB)23例,中度耳聋(51~60 dB)17例,中重度耳聋(60~70 dB)13例,重度耳聋(>70 dB)7例;伴有耳鸣39例,眩晕21例;所有患者均符合《中华耳鼻咽喉头颈外科杂志》编辑委员会制定的突发性聋诊断和治疗指南(2015)的诊断标准^[6];两组患者均签署知情同意书。

排除标准:中耳炎、听神经瘤;合并高血压、严重心肝肾等功能障碍;精神疾病;妊娠和哺乳期妇女。

1.2 分组和治疗方法

根据随机分组法将60例患者分为对照组和治疗组,每组各30例。其中对照组男18例,女12

例;年龄19~70岁,平均 (44.6 ± 4.2) 岁;病程6~28 d,平均 (15.2 ± 3.1) d;轻度耳聋12例,中度耳聋8例,中重度耳聋6例,重度耳聋4例;伴有耳鸣20例,眩晕10例。治疗组男17例,女13例;年龄20~71岁,平均 (45.9 ± 3.1) 岁;病程4~29 d,平均 (14.7 ± 3.5) d;轻度耳聋11例,中度耳聋9例,中重度耳聋7例,重度耳聋3例;伴有耳鸣19例,眩晕11例。两组患者的基线资料差异无显著性,具有可比性。

两组患者均进行基础治疗,包括静脉滴注银杏叶提取物注射液、甲钴胺注射液以及高压氧治疗。对照组采用鼓室内注射地塞米松磷酸钠注射液(辰欣药业股份有限公司生产,规格1 mL:2 mg,产品批号20150810),5 mg/次,3次/周。在注射时,患者取仰卧位,头偏向健侧,用酒精对外耳道进行消毒,然后向耳内滴入丁卡因进行表面麻醉,在耳内镜视线下,对鼓膜前下象限穿刺,向鼓室内缓慢注射地塞米松约0.4 mL(5 mg),然后告知患者耳朵朝上保持30 min,不可讲话或吞咽。治疗组在对照组基础上静脉滴注巴曲酶注射液(北京托毕西药业有限公司生产,规格0.5 mL:5 BU,产品批号20151009),10 BU加入到生理盐水100 mL中,1次/2 d,自第2天复查凝血指标,若纤维蛋白原(FIB)>1.0,则用量减半,若FIB<1.0,则继续复查至FIB>1.0,然后用量减半。两组患者均连续治疗7 d。

1.3 临床疗效标准^[7]

痊愈:患者耳鸣和眩晕症状完全消失,听力恢复正常水平或与治疗前的水平一致;显效:患者耳鸣和眩晕症状基本消失,听力提高幅度超过30 dB以上;有效:患者耳鸣和眩晕症状有所缓解,听力提高幅度在15~30 dB;无效:患者耳鸣和眩晕症状及听力没有任何好转,甚至病情加重。

总有效率 = (痊愈 + 显效) / 总例数

1.4 观察指标

在治疗前后,抽取两组患者空腹静脉血3~5

mL, 检测血流动力学指标和凝血指标。使用 LBY-N6 Compact 全自动血液流变仪 (北京普利生仪器有限公司) 对血流动力学指标全血黏度高切黏度 (HS)、中切黏度 (MS)、低切黏度 (LS)、血浆黏度 (PV) 进行检测。使用 Sysmex CA-1500 型全自动血凝仪 (日本希森美康株式会社) 对凝血指标凝血酶原时间 (PT)、凝血酶时间 (TT)、活化部分凝血酶原时间 (ATPP)、FIB 进行检测。

1.5 不良反应观察

观察两组患者在治疗期间不良反应情况, 包括谷丙转氨酶上升、头晕头痛、恶心呕吐等。

1.6 统计学分析

通过 SPSS 18.0 软件对结果进行统计学分析处理, 凝血功能和血流动力学指标均为计量资料, 采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 用 *t* 检验; 临床疗效、不良反应为计数资料, 采用百分数表示, 用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组痊愈 14 例, 显效 4 例, 有效 3 例, 总有效率为 70.0%; 治疗组痊愈 16 例, 显效 5 例, 有效 4 例, 总有效率为 83.3%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组不同程度耳聋有效率比较

治疗后, 治疗组中度、中重度、重度耳聋患者治疗有效率均显著高于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组凝血功能指标比较

治疗后, 两组 TT、PT、ATPP 均明显上升, 而 FIB 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改善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 3。

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	30	14	4	3	9	70.0
治疗	30	16	5	4	5	83.3*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组不同程度耳聋有效率比较

Table 2 Comparison on clinical efficacies of deafness of different degrees between two groups

组别	轻度			中度			中重度			重度		
	n/例	有效/例	有效率/%	n/例	有效/例	有效率/%	n/例	有效/例	有效率/%	n/例	有效/例	有效率/%
对照	12	12	100.0	8	5	62.5	6	3	50.0	4	1	25.0
治疗	11	11	100.0	9	8	88.9*	7	5	71.4*	3	1	33.3*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组凝血功能指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

Table 3 Comparison on coagulation function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

组别	观察时间	TT/s	PT/s	ATPP/s	FIB/(g·L ⁻¹)
对照	治疗前	10.85 ± 2.86	12.26 ± 1.97	32.12 ± 6.25	6.43 ± 1.21
	治疗后	14.48 ± 3.12*	16.85 ± 4.29*	36.63 ± 5.38*	4.68 ± 1.02*
治疗	治疗前	10.16 ± 3.47	12.52 ± 2.16	32.27 ± 5.37	6.58 ± 1.35
	治疗后	18.47 ± 3.66*▲	20.37 ± 5.28*▲	40.16 ± 8.13*▲	3.26 ± 0.94*▲

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 两组血流动力学指标比较

治疗前，两组患者血流动力学指标 PV、HS、MS 和 LS 均无显著差异。治疗后，两组患者 PV、HS、MS 和 LS 均明显降低，同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；且治疗组的这些观察指标明显低于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 4。

2.5 两组不良反应比较

在治疗过程中，对照组发生谷丙转氨酶上升 2 例，头晕头痛 5 例，恶心呕吐 5 例，不良反应发生率为 40.0%；治疗组发生谷丙转氨酶上升 1 例，头晕头痛 2 例，恶心呕吐 3 例，不良反应发生率为 20.0%，两组不良反应发生率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 5。

表 4 两组血流动力学指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

Table 4 Comparison on hemodynamic indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

组别	观察时间	PV/(mPa·s ⁻¹)	HS/(mPa·s ⁻¹)	MS/(mPa·s ⁻¹)	LS/(mPa·s ⁻¹)
对照	治疗前	2.20 ± 0.21	4.88 ± 0.98	5.14 ± 1.35	10.68 ± 3.49
	治疗后	1.81 ± 0.13*	4.01 ± 0.64*	4.56 ± 0.72*	8.95 ± 2.04*
治疗	治疗前	2.13 ± 0.17	4.92 ± 1.02	5.12 ± 1.24	11.24 ± 3.75
	治疗后	1.68 ± 0.11*▲	3.51 ± 0.57*▲	3.87 ± 0.68*▲	8.75 ± 2.16*▲

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 两组患者不良反应发生情况的比较

Table 5 Comparison on occurrence of adverse reactions between two groups

组别	n/例	谷丙转氨酶上升/例	头晕头痛/例	恶心呕吐/例	不良反应发生率/%
对照	30	2	5	5	40.0
治疗	30	1	2	3	20.0*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

近年来，突发性耳聋的发病率不断上升，若得不到及时的治疗，会导致终身耳鸣、耳聋。病毒感染和内耳微循环障碍是两个较为认同的发病机制学说。内耳微循环障碍认为内耳的微循环障碍引起血栓或血管痉挛从而导致突发性耳聋。内耳主要由迷路动脉进行供血，迷路动脉属于无侧支循环的单一末梢动脉。当内耳微循环障碍时，血管发生痉挛、形成血栓，可导致内耳组织缺血缺氧，从而导致内耳损伤。病毒感染学说认为病毒感染会引发内耳血管的水肿，从而引起血管腔狭窄，进而闭锁，使血液保持高凝状态，形成血栓。因此治疗突发性耳聋的基本原则是改善微循环、给予糖皮质激素类药、溶栓、抗凝、营养神经。

目前临床上应用糖皮质激素治疗突发性耳聋的方法有两种：全身给药和局部给药。地塞米松是临床上常用的糖皮质激素，具有抗炎、免疫抑制功能，对血液循环具有促进作用^[8]。但全身给药方式的副

作用较大，特别是老年患者；另外，由于全身用药难以通过血-迷路屏障，在到达内耳病变部位时，药物浓度不够。内耳组织缺血和病毒感染会导致耳蜗炎症反应，对耳蜗组织造成损害，类固醇激素可抑制炎症介质的释放，从而减轻炎症反应，对内耳免疫状态起到改善作用。另外，糖皮质激素还可增加内皮细胞中一氧化氮合酶活性，缓解缺血状态，增加血流量，改善微循环，加强内耳组织的代谢能力^[9]。因此局部应用糖皮质激素效果显著，可在内耳局部增加药物浓度，且时间更长。

巴曲酶也叫作去纤维蛋白酶，是一种单成分蛋白酶，是一种强效溶血栓制剂，从大洞蝮蛇毒中提取出来的，可改善微循环^[10]。巴曲酶可选择性降低 FIB 浓度，抑制血栓形成，还可溶解血栓，从而改善内耳微循环，促使抗凝、凝血和纤溶保持相对平衡，可防止耳蜗处的毛细胞发生坏死；巴曲酶还可对红细胞和血小板的聚集以及白细胞的活化产生抑制作用，可有效降低血液黏度，增加局部血流和

供氧,从而改善内耳血流微循环,缓解耳内局部神经细胞损伤,促进听力的恢复;还具有清除自由基、抗脂质过氧化作用^[11-12]。FIB 是机体止血过程中的重要凝血因子,其正常质量浓度为 2.0~4.0 g/L,可维持机体正常的凝血和止血功能,当 FIB 质量浓度降至 0.5 g/L 以下,会增加患者出血的风险,但 FIB 质量浓度过高会影响治疗效果。因此,本研究在应用巴曲酶治疗过程中对凝血指标进行严密监控。研究结果显示,治疗后两组患者的凝血指标(TT、PT、ATPP、FIB)和血流动力学指标(PV、HS、MS、LS)均有改善,且治疗组改善情况更优($P<0.05$)。说明巴曲酶显著改善了内耳微循环,促进其血流动力学,改善凝血状态。

本研究结果中,治疗组总有效率 83.3%,对照组总有效率 70.0%,治疗组显著高于对照组($P<0.05$),治疗组患者不良反应发生率更低($P<0.05$)。表明巴曲酶联合地塞米松疗效显著,明显改善患者临床症状,且不良反应少。

综上所述,巴曲酶联合地塞米松治疗突发性耳聋具有较好的临床疗效,可改善凝血指标和血流动力学指标,安全性较好,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 吴让登. 突发性耳聋的临床特征与预后影响因素分析 [J]. 安徽医药, 2014, 18(1): 112-114.
- [2] 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.

- [3] 杨亚灵, 桂雄斌. 突发性耳聋的中西医治疗进展 [J]. 广西中医药大学学报, 2015, 18(4): 88-91.
- [4] 张涓, 梁耕田, 高险亭, 等. 长春西汀联合巴曲酶治疗突发性耳聋的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(7): 770-773.
- [5] 周宣岩, 陶谦, 吕凌燕, 等. 经鼓室插管注入地塞米松液治疗突发性耳聋 [J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2006, 12(1): 47-48.
- [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] 倪道凤, 徐中生, 许国毅. 中华医学会耳鼻咽喉科学会全国耳科学学术会议纪要 [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 1996, 31(2): 125-126.
- [8] 邵美君, 王湘芸. 鼓室及静脉注射地塞米松治疗中老年性突发性耳聋的临床应用 [J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(3): 262-264.
- [9] 张武宁, 唐安洲, 徐志文. 糖皮质激素治疗突发性耳聋的作用机制 [J]. 医学综述, 2013, 19(14): 2513-2517.
- [10] 王刚强, 郑善奎. 巴曲酶对突发性耳聋患者凝血及纤维蛋白溶解功能的影响 [J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(10): 1268-1269.
- [11] 邹健华. 巴曲酶首剂加量治疗突发性耳聋患者凝血功能的变化及其疗效分析 [J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2014, 20(3): 211-214.
- [12] 罗香梅, 赵云峰, 李大红. 巴曲酶治疗老年突发性耳聋的短期疗效及纤维蛋白原水平变化 [J]. 中国伤残医学, 2015, 31(19): 25-26.