

银杏叶提取物注射液联合氨磷汀治疗放射性耳蜗损伤的临床研究

马 敬, 郭金宝, 钱俊勇, 仇继兵

常州市第三人民医院 耳鼻咽喉头颈外科, 江苏 常州 213001

摘 要: **目的** 探讨银杏叶提取物注射液联合氨磷汀治疗放射性耳蜗损伤的临床疗效。**方法** 选取2014年5月—2017年5月在常州市第三人民医院进行治疗的放射性耳蜗损伤患者74例,根据用药的差别分为对照组(37例)和治疗组(37例)。对照组静脉滴注注射用氨磷汀,200~300 mg/m²溶于生理盐水50 mL中,持续15 min;治疗组在对照组基础上静脉滴注银杏叶提取物注射液,20 mL溶于5%葡萄糖溶液250 mL中,2次/d。两组患者均经过2周治疗。观察两组患者临床疗效,比较治疗前后两组患者气导听阈、骨导听阈、中耳渗液氧化应激指标和血清细胞因子水平。**结果** 治疗后,对照组临床有效率为62.16%,显著低于治疗组的86.49%,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组患者气导听阈、骨导听阈均显著降低($P<0.05$);且治疗组比对照组降低更明显($P<0.05$)。治疗后,两组患者中耳渗液中脂质过氧化物(LPO)、丙二醛(MDA)水平均明显降低,超氧化物歧化酶(SOD)水平显著升高,同组比较差异具有统计学意义($P<0.05$);且治疗组上述指标改善后水平明显优于对照组($P<0.05$)。治疗后,两组血浆内皮素(ET)、可溶性血管细胞间黏附分子-1(sVCAM-1)水平显著降低,降钙素基因相关肽(CGRP)水平显著升高,同组比较差异具有统计学意义($P<0.05$);且治疗组血清细胞因子水平明显优于对照组($P<0.05$)。**结论** 银杏叶提取物注射液联合氨磷汀治疗放射性耳蜗损伤可有效改善内耳循环和氧化应激水平,促进患者听力恢复,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 银杏叶提取物注射液;注射用氨磷汀;放射性耳蜗损伤;脂质过氧化物;超氧化物歧化酶;降钙素基因相关肽

中图分类号: R972

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2018)04-0754-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.04.008

Clinical study on Extract of Ginkgo Biloba Leaves Injection combined with amifostine in treatment of radiation cochlear injury

MA Jing, GUO Jin-bao, QIAN Jun-yong, QIU Ji-bing

Department of Otolaryngology Head & Neck Surgery, Changzhou Third People's Hospital, Changzhou 213001, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Extract of Ginkgo Biloba Leaves Injection combined with amifostine in treatment of radiation cochlear injury. **Methods** Patients (74 cases) with radiation cochlear injury in Changzhou Third People's Hospital from May 2014 to May 2017 were divided into control (37 cases) and treatment (37 cases) according to different treatments. Patients in the control group were iv administered with Amifostine for injection for 15 min, 200 — 300 mg/m² added into normal saline 50 mL. Patients in the treatment group were iv administered with Extract of Ginkgo Biloba Leaves Injection on the basis of the control group, 20 mL added into 5% glucose solution 250 mL, twice daily. Patients in two groups were treated for 2 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, the air and bone conduction threshold, oxidative stress indexes of middle ear effusion and the serum cytokines in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 62.16%, which was significantly lower than 86.49% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P<0.05$). After treatment, the air and bone conduction threshold value in two groups was significantly decreased ($P<0.05$), and the value in the treatment group was significantly lower than that in the control group ($P<0.05$). After treatment, the LPO and MDA level in two groups was significantly decreased, but SOD level was significantly increased, and there were differences in the same group ($P<0.05$). And these oxidative stress indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, the ET and sVCAM-1 level in two groups was significantly decreased, but CGRP level was significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P<0.05$). And these serum cytokines in the treatment group were

收稿日期: 2017-10-21

基金项目: 常州市卫生局重大科技项目(ZD201414)

作者简介: 马 敬(1964—), 硕士, 主任医师, 主要从事耳鼻咽喉科基础及临床研究。Tel: 13506125278 E-mail: majing3653@163.com

significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Extract of Ginkgo Biloba Leaves Injection combined with amifostine in treatment of radiation cochlear injury can effectively improve the circulation and oxidative stress level of the inner ear, and promote the recovery of hearing, which has a certain clinical application value.

Key words: Extract of Ginkgo Biloba Leaves Injection; Amifostine for injection; radiation cochlear injury; LPO; SOD; CGRP

通过耳蜗接受头颈部恶性肿瘤尤其是鼻咽癌的放疗剂量高达 90%，由此发生的分泌性中耳炎及听力损害高达 41.6%^[1]。对放疗所导致的中耳渗液，临床常进行鼓膜切开和鼓膜置管进行治疗，虽可暂缓症状，但有较高的耳漏和穿孔发生率^[2]，不仅对患者生活质量有着严重影响，还影响了继续放疗的进程。所以，寻找积极有效预防和治疗放射性耳蜗损伤的方案是极为重要的。氨磷汀具有清除组织中自由基的作用，故能减低化疗的毒性^[3]。银杏叶提取物注射液具有清除自由基、降低全血黏稠度、改善血液循环等作用^[4]。因此，本研究对放射性耳蜗损伤患者采用银杏叶提取物注射液联合注射用氨磷汀进行治疗，取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2014 年 5 月—2017 年 5 月在常州市第三人民医院进行治疗的 74 例放射性耳蜗损伤患者为研究对象。其中男 40 例，女 34 例；年龄 45~68 岁，平均年龄 (56.37 ± 1.26) 岁；病程 3~12 d，平均病程 (5.36 ± 1.62) d。

纳入标准：(1) 均符合放射性耳蜗损伤诊断标准^[5]；(2) 非过敏体质者；(3) 均取得知情同意者。

排除标准：(1) 严重心、肝、肾功能不全者；(2) 治疗前应用过本研究药理作用相似药物者；(3) 对本研究药物过敏者；(4) 伴有中枢神经病变者；(5) 伴有凝血功能异常者；(6) 低血压、低钙血症者；(7) 伴有精神疾病者；(8) 未取得知情同意者。

1.2 药物

注射用氨磷汀由美罗药业股份有限公司生产，规格 0.4 g/支，产品批号 140308、160506；银杏叶提取物注射液由台湾济生化学制药厂股份有限公司生产，规格 5 mL : 17.5 mg/支，产品批号 140403、160207。

1.3 分组及治疗方法

根据用药的差别分为对照组 (37 例) 和治疗组 (37 例)，其中对照组男 21 例，女 16 例；年龄 45~66 岁，平均年龄 (56.25 ± 1.21) 岁；病程 3~11 d，平均病程 (5.27 ± 1.58) d。治疗组男 19 例，女 18

例；年龄 45~68 岁，平均年龄 (56.43 ± 1.32) 岁；病程 3~12 d，平均病程 (5.45 ± 1.74) d。两组患者一般临床资料比较差异无统计学意义，具有可比性。

入选者均给予神经营养、补充维生素、减轻耳内水肿、抗感染等常规处置。对照组静脉滴注注射用氨磷汀，200~300 mg/m² 溶于 50 mL 生理盐水中，滴注 15 min；治疗组在对照组的基础上静脉滴注银杏叶提取物注射液，20 mL 溶于 5% 葡萄糖溶液 250 mL 中，2 次/d。两组患者均治疗 2 周。

1.4 疗效评价标准^[6]

显效：治疗后内耳干净清洁，无溢液，无黏膜充血、水肿，听力恢复正常；有效：治疗后内耳溢液较前明显减少，黏膜存在轻微充血、水肿，听力较前明显提高；无效：治疗后内耳溢液、听力与治疗前比较没有改善，甚至加重，黏膜仍充血、水肿。

有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

应用氧化酶法检测两组治疗前后中耳渗液中超氧化物歧化酶 (SOD) 水平，采用 TBA 荧光法测定脂质过氧化物 (LPO)、丙二醛 (MDA) 水平。采用放射免疫法检测两组治疗前后内皮素 (ET)、降钙素基因相关肽 (CGRP) 水平，采用 ELISA 法检测可溶性血管细胞间黏附分子-1 (sVCAM-1) 水平。采用 AC40 听力测试仪测定两组治疗前后气导听阈、骨导听阈。

1.6 不良反应

对两组治疗过程中可能发生的头晕、恶心、呕吐、乏力、嗜睡等药物相关不良反应进行比较。

1.7 统计学分析

统计学软件为 SPSS 19.0。两组治疗前后气导听阈、骨导听阈、LPO、MDA、SOD、ET、sVCAM-1、CGRP 水平的比较选用 t 检验，计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示，临床效果的比较选用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，对照组显效 14 例，有效 9 例，无效 14 例，总有效率为 62.16%；治疗组显效 20 例，有效 12 例，无效 5 例，总有效率为 86.49%，两组患者临床

效比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表1。

2.2 两组气、骨导听阈比较

治疗后, 两组患者气导听阈、骨导听阈值均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组比对照组降低更明显, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表2。

2.3 两组中耳渗液中氧化应激指标比较

治疗后, 两组患者中耳渗液中 LPO、MDA 水平均明显降低, SOD 水平显著增高, 同组治疗前后

比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组上述指标改善后水平明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表3。

2.4 两组血清细胞因子比较

治疗后, 两组血浆 ET、sVCAM-1 水平显著降低, 而 CGRP 水平显著增高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组上述血清细胞因子水平明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表4。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	有效率/%
对照	37	14	9	14	62.16
治疗	37	20	12	5	86.49*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组气、骨导听阈比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on air and bone conduction threshold between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	气导听阈/dB		骨导听阈/dB	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	37	52.51 ± 7.49	31.67 ± 2.42*	25.53 ± 4.41	18.82 ± 2.86*
治疗	37	52.56 ± 7.46	26.24 ± 2.37* [▲]	25.48 ± 4.37	14.74 ± 2.83* [▲]

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3 两组中耳渗液中氧化应激指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on the oxidative stress indexes of middle ear effusion between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	SOD/(U·L ⁻¹)	MDA/(mmol·L ⁻¹)	LPO/(μmol·L ⁻¹)
对照	37	治疗前	87.61 ± 8.52	9.45 ± 1.16	7.99 ± 0.41
		治疗后	123.68 ± 13.65*	6.15 ± 0.52*	5.58 ± 0.28*
治疗	37	治疗前	87.58 ± 8.49	9.42 ± 1.13	7.96 ± 0.37
		治疗后	145.64 ± 13.72* [▲]	3.25 ± 0.46* [▲]	3.04 ± 0.23* [▲]

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4 两组血清细胞因子比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on serum cytokines between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	ET/(ng·L ⁻¹)	sVCAM-1/(ng·mL ⁻¹)	CGRP/(ng·mL ⁻¹)
对照	37	治疗前	148.73 ± 12.61	316.51 ± 16.67	223.57 ± 30.67
		治疗后	134.65 ± 8.53*	259.76 ± 12.72*	382.48 ± 34.25*
治疗	37	治疗前	148.76 ± 12.63	316.45 ± 16.63	223.54 ± 30.63
		治疗后	112.25 ± 8.47* [▲]	201.31 ± 12.68* [▲]	436.57 ± 34.72* [▲]

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

2.5 不良反应情况比较

两组在治疗期间均无头晕、恶心、呕吐、乏力、嗜睡等药物相关不良反应发生。

3 讨论

鼻咽、腮腺、中外耳及脑部等头颈部恶性肿瘤患者采用放射治疗时,单侧或双侧耳蜗受到相当于肿瘤治疗剂量的照射,但是对耳蜗组织的放射耐受安全剂量没有统一的资料佐证,这就给临床上采取保护措施、防止听力障碍带来了困难,而且对鼻咽癌放疗后引起的耳毒性,特别是感音神经性耳聋的发生治疗较为困难。

氨磷汀为正常细胞保护剂,在组织中被与细胞膜结合的碱性磷酸酶水解脱磷酸后,成为具有活性的代谢产物 WR-1065,因巯基具有清除组织中自由基的作用,故能减低化疗的毒性^[3]。银杏叶提取物注射液可清除机体内过多的自由基,抑制细胞膜的脂质发生过氧化反应,从而保护细胞膜,防止自由基对机体造成的一系列伤害;还可通过刺激儿茶酚胺的释放和抑制降解,以及通过刺激前列环素和内皮舒张因子的生成而产生动脉舒张作用,共同保持动脉和静脉血管的张力;此外还可增加缺血组织对氧气及葡萄糖的供应量,增加某些神经递质受体的数量等^[4,7]。因此,本研究对放射性耳蜗损伤患者采用银杏叶提取物注射液联合注射用氨磷汀进行治疗,取得了满意效果。

SOD 具有清除氧自由基作用,可减轻对细胞膜的损害^[7]。MDA 可损伤细胞膜,对线粒体呼吸复合体及相关酶活性有着严重影响^[8]。耳蜗是声音转换和外毛细胞基底膜调节的重要器官,含高浓度的 SOD 抗氧化酶类物质,外界刺激可导致 LPO 自由基水平升高,出现听觉受损,引起突发性耳聋^[9]。本研究中,治疗后两组中耳渗液中 LPO、MDA 水平均显著降低, SOD 水平显著增高,且治疗组上述指标改善更明显 ($P<0.05$)。ET 有收缩血管作用,其水平增加可导致迷路动脉强烈收缩而引起内耳循环障碍,引起内耳毛细胞变性坏死^[10]。CGRP 为强大的扩血管物质,可拮抗 ET,其可能在感受双耳声刺激强度差异及辨别声源位置和方向中起一定作用,还可能参与耳蜗神经刺激诱导的内皮依赖性血管扩张作用^[11]。sVCAM-1 参与并加重机体炎症反应,其水平的增加与内耳微循环有密切的关系^[12]。

本研究中,治疗后两组血浆 ET、sVCAM-1 水平显著降低, CGRP 水平显著增高,且治疗组患者上述指标改善更明显 ($P<0.05$)。此外,治疗后,治疗组临床有效率为 86.49%,明显高于对照组的 62.16% ($P<0.05$)。治疗后两组气导听阈、骨导听阈均明显降低,且治疗组降低更明显 ($P<0.05$)。说明银杏叶提取物注射液联合注射用氨磷汀治疗放射性耳蜗损伤效果明确。

综上所述,银杏叶提取物注射液联合注射用氨磷汀治疗放射性耳蜗损伤可有效改善内耳循环及氧化应激水平,促进患者听力恢复,具有良好临床应用价值。

参考文献

- [1] 唐志辉,陈仁辉.放射性耳损伤[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2012,47(2):92-96.
- [2] 朱兰才,卢泰祥,蒋爱云,等.鼻咽癌放射治疗对中耳功能的影响及分泌性中耳炎的预防[J].实用癌症杂志,2000,15(4):426-427.
- [3] 陈仲春,王胜资,王纾宜,等.氨磷汀对早期中耳放射损伤防护作用的研究[J].临床耳鼻咽喉科杂志,2005,19(16):750-753.
- [4] 张鹏飞,廖丽君,邓 祯,等.银杏叶提取物的药理作用及其临床应用研究进展[J].辽宁中医杂志,2017,44(2):426-429.
- [5] 姜泗长,顾 瑞.临床听力学[M].北京:北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社,1999:306.
- [6] 孙 明,王蔚文.临床疾病诊断与疗效判断标准[M].北京:科学技术文献出版社,2010:212-213.
- [7] 杨 扬,周 斌,赵文杰.银杏叶史话:中药/植物药研究开发的典范[J].中草药,2016,47(15):2579-2591.
- [8] 吴雄辉,孙 虹.超氧化物歧化酶与氧化应激相关内耳疾病的研究进展[J].现代生物医学进展,2010,10(15):2982-2985.
- [9] 张晖萍,王秋萍,肖文惠,等.31例突发聋患者血中LPO、SOD、GSH-Px变化[J].福建医药杂志,1996,18(6):12-13.
- [10] 徐香娜,黄建民,林国经,等.内皮素在噪声性内耳损伤过程中的作用[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2005,40(7):509-512.
- [11] 武文明,王锦玲,苏慧慈.压力波对豚鼠耳蜗降钙素基因相关肽免疫反应(CGRP-IR)及听阈的影响[J].中华创伤杂志,1991,7(2):91-94.
- [12] 王胜资,刘建平,王纾宜,等.细胞间黏附分子1与早期放射性中耳炎的实验研究[J].中华放射肿瘤学杂志,2003,12(2):116-119.