

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.16.010

## 巴曲酶治疗中度以上突发性耳聋的疗效观察\*

陈黎黎<sup>1</sup>,陈鸿雁<sup>2△</sup>,胡国华<sup>2</sup>,江黎珠<sup>2</sup>

(重庆医科大学附属第一医院:1.健康体检部;2.耳鼻咽喉科 400016)

**[摘要]** **目的** 了解巴曲酶治疗中度以上突发性聋(简称突聋)的疗效和预后影响因素,以更好地进行临床治疗。**方法** 回顾性分析 2010 年 10 月至 2011 年 10 月在该院就诊的 56 例(共 57 耳)中度以上平坦型(22 耳)和全聋型突聋(35 耳)患者的临床资料。其中有 33 耳常规药物治疗(常规用药组),24 耳在常规用药基础上联合应用了巴曲酶治疗(联合组)。**结果** 联合组(66.7%)和常规用药组(33.3%)治疗中度以上突聋患者的总有效率差异有统计学意义( $P=0.0128$ )。平坦型与全聋型的总有效率差异有统计学意义( $P=0.0126$ )。**结论** 常规用药联合巴曲酶能显著提高中度以上突聋患者的总有效率,疗效优于单用常规药物,且全聋型较平坦型预后差。

**[关键词]** 聋,突发性;药物治疗;巴曲酶;预后**[中图分类号]** R764.437**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2015)16-2189-02

## Effect observation of batroxobin for treatment on above moderate degree of sudden hearing loss\*

Chen Lili<sup>1</sup>, Chen Hongyan<sup>2△</sup>, Hu Guohua<sup>2</sup>, Jiang Lizhu<sup>2</sup>

(1. Department of Physical Examination; 2. Department of Otorhinolaryngology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

**[Abstract]** **Objective** To evaluate the effect of treatment with batroxobin on above moderate degree of sudden hearing loss (SHL), in order to achieve better clinical therapy. **Methods** The clinical records of 56 patients (57 ears) with above moderate degree of SHL hospitalized from October 2010 to October 2011 were retrospectively studied. 57 ears contained 22 ears of flat type and 35 ears of total type, 33 ears were treated with conventional drugs (conventional group), while 24 ears were treated with batroxobin and conventional drugs (combination group). **Results** The differences of the total effective rate were statistically significant between conventional group and conventional group ( $P=0.0128$ ) and between flat type group and total type group ( $P=0.0126$ ). **Conclusion** The combination therapy with batroxobin and conventional drugs can significantly increase the total effective rate of the patients with above moderate degree of SHL, which is superior to conventional drugs. The prognosis of patients with total type is poor than flat type.

**[Key words]** deafness, sudden; drug therapy; batroxobin; prognosis

突发性耳聋(以下简称突聋)是耳科常见的急症,近年来发病率有增加和年轻化趋势。虽然突聋有一定的自愈率,但是对于中度以上的听力损失不能自行恢复,需要积极治疗,否则遗留永久性听力损失,影响生活和工作。中国指南<sup>[1]</sup>和德国指南<sup>[2]</sup>主张使用溶栓治疗,但美国指南<sup>[3]</sup>不推荐常规使用溶栓剂。国内外报道溶栓治疗中度以上突聋的疗效较少。巴曲酶(东菱迪芙)是一种最常用的溶栓剂。为了解巴曲酶治疗中度以上突聋的疗效和预后的影响因素,本研究对 2010 年 10 月至 2011 年 10 月在重庆医科大学附属第一医院耳鼻咽喉科就诊的突聋患者的临床资料进行了回顾性研究。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 研究对象是 2010 年 10 月至 2011 年 10 月在重庆医科大学附属第一医院耳鼻咽喉科住院治疗的 56 例中度以上突聋患者。具体纳入标准如下:(1)诊断须符合中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会(2005 年,济南)制定的突聋诊断标准<sup>[1]</sup>;(2)听力损失程度为中度以上即 0.5、1.0、2.0、4.0 kHz 的气导纯音平均听阈(pure-tone average, PTA)≥56 dB;(3)所有频率听力下降,0.5、1.0、2.0、4.0 kHz 的 PTA≤80 dB 为平坦型或 PTA≥81 dB 为全聋型;(4)初发且院外未经治疗;(5)遵医嘱用药住院治疗时间至少一个疗程(7 d)且治疗前后均进行纯

音测听检查。

共有 56 例(57 耳)的患者符合标准纳入研究。其中,左耳 29 例(51.79%),右耳 26 例(46.43%),双耳仅 1 例(1.78%);男 35 例(62.5%),女 21 例(37.50%);年龄 18~83 岁,平均(48.43±17.21)岁;45 岁以下有 21 例(37.50%),45~59 岁有 18 例(32.14%),60 岁以上有 17 例(30.36%);平均就诊时间(6.57±8.77)d;伴眩晕 9 例(16.07%),伴全身性疾病(高血压、糖尿病、血脂异常、陈旧性脑梗死)13 例(23.21%);平坦下降型共 22 耳(38.60%),全聋型共 35 耳(61.40%)。对两组间多种因素的均衡性进行检验,即对性别、年龄、患耳侧别、发病到治疗时间、是否伴耳鸣、是否伴眩晕、是否伴全身性疾病、是否为全聋型、治疗前 PTA 等影响因素进行组间比较,统计学分析可见治疗前两组间各因素的差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

**1.2 方法** 治疗方案:均采用综合治疗。其中有 33 耳常规药物治疗(常规用药组),24 耳在常规用药基础上联合应用了巴曲酶治疗(联合组)。以常规用药为对照,在此基础上联合应用巴曲酶的治疗为研究方案。两个方案均 7 d 为一个疗程。具体方案如下,常规用药组:包括泼尼松 1 mg/kg,早晨顿服,连续口服 5 d,直接停药;银杏达莫注射液 15 mL,加入 0.9%氯化钠注射液或 5%~10%葡萄糖注射液 500 mL 静脉滴注 2 次/

\* 基金项目:国家临床重点专科建设项目(卫办医政函[2012]649 号)。 作者介绍:陈黎黎(1984—),主治医师,硕士,主要从事耳聋方面的研究。 △ 通讯作者, Tel: (023)89012758; E-mail: 1009846784@qq.com。

d; 前列腺地尔注射液 10  $\mu\text{g}$  加入 0.9% 的生理盐水 10 mL 静脉推注 1 次/d。联合组: 除应用以上常规药物外, 加用巴曲酶首次 10 BU, 加入 0.9% 的生理盐水 100 mL 静脉滴注 1 h 以上, 隔天 1 次, 维持量 5 Bu, 疗程为 1 周, 每天用药前需监测凝血功能, 若血纤维蛋白原低于 1 g/L 则停药 1 次。

**1.3 疗效评价** 依据是中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会 (2005 年, 济南) 制定的突发性聋的疗效评定标准。比较治疗前后的纯音测听结果。疗效包括痊愈、显效、有效和无效 4 种。标准如下, 痊愈: 受损频率听阈恢复至正常, 或达健耳水平, 或达此次患病前水平; 显效: 受损频率平均听力提高 30 dB 以上; 有效: 受损频率平均听力提高 15~30 dB; 无效: 受损频率平均听力改善不足 15 dB。疗效用总有效率为效率、显效率和痊愈率之和。

**1.4 统计学处理** 用 Microsoft Office Excel 2003 软件录入病历资料数据并审核, 使用 SAS9.2 软件对数据进行统计学分析。计量资料符合正态分布时, 以  $\bar{x} \pm s$  表示, 不符合正态分布时用中位数 ( $P_{25}$ ,  $P_{75}$ ) 表示。因为本组研究不是随机组别, 受影响的因素较多, 所以疗效评价前, 首先采用组间均衡性检验。比较连续变量采用方差分析或秩和检验, 计数资料采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确检验。检验水准  $\alpha=0.05$ , 以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两种不同的治疗方案对疗效的影响** 两组匹配好, 可比性强, 得出的结果是可靠的。其次应用  $\chi^2$  检验对两组患者之间的总有效率进行比较, 两组间的总有效率差异有统计学意义 ( $\chi^2=6.1926, P=0.0128$ ), 见表 1。

表 1 治疗组和对照组两组患者治疗后疗效的比较

组别	耳数 (n)	痊愈 (n)	显效 (n)	有效 (n)	无效 (n)	总有效率 (%)
联合组	24	3	6	7	8	66.7
常规用药组	33	2	3	6	22	33.3

**2.2 全聋型和平坦型对预后的影响** 首先对性别、年龄、患耳侧别、发病到治疗时间、是否伴耳鸣、是否伴全身疾病、巴曲酶治疗比率等因素进行组间比较, 平坦下降型和全聋型进行组间多种因素的均衡性进行检验, 经统计学分析, 两组间只有性别的差异有统计学意义 (9/13 vs. 26/9, 男/女;  $\chi^2=6.3498, P=0.0117$ ) 外, 其余因素差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。可见两组间情况相似, 均衡性较好, 可比性较强。然后应用  $\chi^2$  检验对两组患者的总有效率进行比较, 两组间的疗效差异有统计学意义 ( $\chi^2=6.2256, P=0.0126$ ), 可见全聋型比平坦下降型患者疗效差, 见表 2。

表 2 全聋型和平坦下降型患者治疗后疗效的比较

组别	耳数 (n)	痊愈 (n)	显效 (n)	有效 (n)	无效 (n)	总有效率 (%)
平坦型	22	3	6	6	7	68.18
全聋型	35	2	3	7	23	34.29

## 3 讨论

突聋的病因不清, 内耳微循环障碍被认为是主要的病因之一, 以致目前国际对于突聋的治疗没有统一的治疗方案, 多为综合治疗。Kanzaki 等<sup>[4]</sup>报道突聋患者血纤维蛋白原、白细

胞、红细胞沉降率增高, 可能是内耳损伤引起的缺血或感染所致。国内临床治疗突聋常在发病就诊后数小时或数天内选用巴曲酶等抗凝溶栓药物, 降低血中纤维蛋白原, 从而降低血液的黏稠度, 改善血液流变学和微循环, 治疗后听力显著提高<sup>[5]</sup>。刘忠等<sup>[6]</sup>研究显示口服强的松或鼓室内注射地塞米松辅以巴曲酶降低纤维蛋白原和前列腺地尔改善微循环后听力和耳鸣有明显改善。刘苏辐等<sup>[7]</sup>研究显示给予巴曲酶溶栓治疗曾用扩血管、营养神经等常规治疗 2 周无效的难治性中、重度突聋患者可以使听力有明显好转, 有效率达 77.3%。也有报道常规治疗 2 个月无效的突聋患者再用巴曲酶联合地塞米松、碳酸氢钠治疗后 46.43% 听力有恢复<sup>[8]</sup>。本研究结果亦显示巴曲酶和泼尼松、银杏达莫等常规药物同时联合使用比单用常规药物治疗中度以上全聋型和平坦下降型突聋的疗效有明显提高 (有效率 66.7% vs. 33.3%,  $P<0.05$ )。除巴曲酶外, 还有对其他药物抗凝溶栓的报道, 董和霞等<sup>[9]</sup>认为纤溶酶联合长春西汀治疗全聋型突聋患者是安全有效的。Park 等<sup>[10]</sup>对肝素、阿昔洛韦和星状神经节阻滞联合与单用地塞米松治疗突聋相比听力恢复更好。

突聋的预后受多因素影响, 与听力损失的程度和听力曲线的类型有关。不同类型和不同程度的突聋可能有不同的发病机制, 产生不同的疗效。听力损失程度越重, 预后越差。极重度突聋预后最差, Wen 等<sup>[11]</sup>研究发现极重度突聋患者随访 2 个月 29.8% 有一定的听力恢复, 仅 3.6% 听力恢复正常。熊景鹏等<sup>[12]</sup>研究显示低频下降型疗效优于高频下降型和全频下降型。平坦型的病因与内耳血管痉挛有关, 全聋型的病因与内耳血管栓塞或血栓形成有关。夏瑞明等<sup>[13]</sup>认为听力曲线类型与预后有关, 全聋型常伴眩晕, 预后较差, 而重度平坦型预后较好, 大剂量甲泼尼龙和巴曲酶为主的联合治疗效果较好。国内多中心研究显示平坦型总体治疗效果较好, 改善微循环和(或)降低纤维蛋白原及泼尼松治疗均有效, 推荐联合用药; 全聋型听力损失重, 需得积极治疗, 但痊愈率 14%, 治疗前需告知患者理解<sup>[14-15]</sup>。本研究只研究了听力损失中度以上且全频下降的突聋患者, 全聋型比平坦型预后差, 与上述报道相似。所以将突聋按照分度和分型进行治疗有重要的临床意义。

由此可见, 本研究表明巴曲酶溶栓联合常规药物治疗中度以上突聋疗效确切, 全聋型比平坦型预后差。临床未观察到出血病例, 可见巴曲酶安全性好。不足之处在于临床回顾性疗效观察纳入的病例数量有限, 观察的时间较短; 未对巴曲酶治疗前后血纤维蛋白原的变化进行分析。突聋的预后影响因素复杂, 尚需进一步设计前瞻性、大样本、长期随访研究突聋的药物治疗。

## 参考文献

- [1] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会. 突发性聋的诊断和治疗指南 (2005 年, 济南)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2006, 41(5):325.
- [2] Michel O. The revised version of the german guidelines "sudden idiopathic sensorineural hearing loss"[J]. Laryngorhinotologie, 2011, 90(5):290-293.
- [3] Stachler RJ, Chandrasekhar SS, Archer SM, et al. Clinical practice guideline: sudden hearing loss[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2012, 146(3):S1-35.
- [4] Kanzaki S, Sakagami M, et al. High fibrinogen in peripheral blood correlates with poorer hearing recovery in idiopathic sudden sensorineural hearing loss(下转第 2193 页)

膀胱镜的直视下注射,应该尽量避免 0°膀胱镜,30°和 70°膀胱镜都是不错的选择。(4)膀胱三角区面积较小,为保证治疗效果,应将总药量的 1/3 注射在膀胱三角区,其余药物应均匀分布在膀胱的后壁、底部、顶壁及两侧壁。

总之,作者认为 BTX 的膀胱内注射疗效好,无明显不良反应,是治疗难治性 OAB 的经济、有效的新方法,采用逼尿肌加三角区部位的注射,症状缓解更为明显,未见不良反应和毒副作用的增加,值得进一步的研究,其治疗的有效性及其安全性,也值得推广。

#### 参考文献

- [1] Haylen BT, De Ridder D, Freeman RM, et al. An international urogynaecological association(IUGA)/international continence society(ICS)joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction[J]. *Int Urogynecol J*, 2010, 21(2): 5-26.
- [2] Homma Y. OAB symptoms, assessment and discriminator for etiopathology[J]. *Curr Opin Urol*, 2014, 24(4): 345-351.
- [3] Kogan MI, Zachoval R, Ozyurt C, et al. Epidemiology and impact of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms; results of the EPIC survey in russia, czech republic, and turkey[J]. *Curr Med Res Opin*, 2014, 16: 1-31.
- [4] Bradley CS, Nygaard IE, Torner JC, et al. Overactive bladder and mental health symptoms in recently deployed female veterans[J]. *J Urol*, 2014, 191(5): 1327-1332.
- [5] Kaplan S, Cardozo L, Herschorn S, et al. efficacy and safety of fesoterodine 8 mg in subjects with overactive bladder after a suboptimal response to tolterodine ER[J]. *Int J Clin Pract*, 2014, 4(10): 12464.
- [6] Chughtai B, Dunphy C, Lee R, et al. Randomized, double-blind, placebo controlled pilot study of intradetrusor injections of onabotulinumtoxinA for the treatment of refractory overactive bladder persisting following surgical management of benign prostatic hyperplasia [J]. *Canad J*

*Urol*, 2014, 21(2): 7217-7221.

- [7] Altaf M, Karl-Erik A, Apostolos A, et al. Contemporary management of lower urinary tract disease with botulinum toxin A: a Systematic Review of Botox (OnabotulinumtoxinA) and Dysport (AbobotulinumtoxinA) [J]. *Euro Urol*, 2011, 60(4): 784-795.
- [8] Kaji R. New and emerging indications of botulinum toxin therapy[J]. *Park Relat Dis*, 2011, 17(Suppl 1): S25-S27.
- [9] Tincello DG, Rashid T, Revicky V, et al. Emerging treatments for overactive bladder[J]. *Clin Potent Botul Toxi*, 2014, 21(6): 51-57.
- [10] Chancellor MB, Fowler CJ, Apostolidis A, et al. Drug insight: biological effects of botulinum toxin a in the lower urinary tract[J]. *Nat Clin Pract Urol*, 2008, 5(6): 319-328.
- [11] Apostolidis A, Dasgupta P, Fowler CJ. Proposed mechanism for the efficacy of injected botulinum toxin in the treatment of human detrusor overactivity[J]. *Eur Urol*, 2006, 49(4): 644-650.
- [12] Abdel-Meguid TA. Botulinum toxinA injections into neurogenic overactive bladder-to include or exclude the trigone? A prospective, randomized, controlled trial[J]. *Urol*, 2010, 184: 2423-2428.
- [13] Goldman HB. Long-term outcome of the use of intravesical botulinum toxin for the treatment of overactive bladder (OAB)[J]. *BJU Int*, 2013, 111(1): 8.
- [14] Sahai A, Dasgupta P. Should we inject the trigone during botulinum toxin injection[J]. *Nat Rev Urol*, 2012, 9: 129-130.
- [15] Manecks RP, Cullen IM, Ahmad S, et al. Prospective randomised controlled trial comparing trigone-sparing versus trigone-including intradetrusor injection of abobotulinumtoxinA for refractory idiopathic detrusor overactivity[J]. *Eur Urol*, 2012, 61(5): 928-935.

(收稿日期:2014-11-18 修回日期:2015-02-06)

(上接第 2190 页)

- [J]. *PLoS One* 2014, 9(8): e104680.
- [5] 王萍, 骆文龙. 突发性耳聋治疗进展[J]. *吉林医学*, 2012, 7(33): 4179-4181.
- [6] 刘忠, 田天捷, 张路, 等. 不同治疗方案治疗突发性聋疗效比较[J]. *听力学及言语疾病杂志*, 2013, 21(6): 627-629.
- [7] 刘苏辐, 李建东, 汪学勇, 等. 东菱迪芙治疗难治性中重度突发性聋疗效观察[J]. *中华耳科学杂志*, 2014, 12(1): 103-105.
- [8] Suoqiang Z, Ning Y, Guiliang Z, et al. Effect of retreatment on the end-stage sudden deafness[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2012, 62(2): 403-406.
- [9] 董和霞, 王晓辉. 纤溶酶治疗全聋型或接近全聋型突发性聋的疗效观察[J]. *中华耳科学杂志*, 2011, 9(3): 300-302.
- [10] Park KH, Lee CK, Lee JD, et al. Combination therapy with systemic steroids, an antiviral agent, anticoagulants, and stellate ganglion block for treatment of sudden senso-

rineural hearing loss[J]. *Korean J Audiol*, 2012, 16(2): 71-74.

- [11] Wen YH, Chen PR, Wu HP. Prognostic factors of profound idiopathic sudden sensorineural hearing loss [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2014, 271(6): 1423-1429.
- [12] 熊景鹏, 何丽萍, 雷兰芳. 不同频率突发性耳聋临床疗效分析[J]. *重庆医学*, 2013, 42(17): 2020-2021.
- [13] 夏瑞明, 李华亭, 余力生. 全聋型和重度平坦型突发性聋的治疗及预后[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2007, 42(10): 726-730.
- [14] 郑虹, 戴晴晴, 周莲, 等. 全聋型突发性聋药物治疗的多中心研究[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2013, 48(5): 379-384.
- [15] 陈国郝, 张榕, 王英歌, 等. 平坦型突发性聋药物治疗的多中心研究[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2013, 48(5): 374-378.

(收稿日期:2014-12-08 修回日期:2015-01-16)