

本文引用:黄芳,蒋玉欢,郭飞波,郑志刚.银杏达莫注射液联合醋酸泼尼松治疗突发性耳聋患者疗效观察及其对患者血液流变学和细胞因子影响[J].湖南中医药大学学报,2018,38(1):85-88.

银杏达莫注射液联合醋酸泼尼松治疗突发性耳聋患者 疗效观察及其对患者血液流变学和细胞因子影响

黄芳¹,蒋玉欢¹,郭飞波²,郑志刚^{1*}

(1.湖北省天门市第一人民医院耳鼻咽喉头颈外科,湖北 天门 431700;2.湖北省天门市第一人民医院检验科,
湖北 天门 431700)

【摘要】目的 探讨突发性耳聋患者采用银杏达莫注射液联合醋酸泼尼松治疗的效果,观察患者治疗前后血液流变学及血清炎症细胞因子的变化情况。**方法** 纳入我院收治的突发性耳聋患者102例(102耳),随机分成对照组与观察组,每组各51例(51耳),对照组单纯采用醋酸泼尼松治疗,观察组在对照组基础上加用银杏达莫注射液。观察两组治疗效果,并采集血液样本测定血浆黏度(PV)、血细胞比容(HCT)、红细胞聚集指数(EAI)以及细胞因子中性粒细胞激活肽-78(ENA-78)、血清高迁移率蛋白-1(HMGB1)水平,记录治疗期间不良事件发生率。**结果** 观察组有效率为94.12%,高于对照组的76.47%,差异有统计学意义($P<0.05$);两组治疗1周的ENA-78低于治疗前,治疗2周后的ENA-78、HMGB1均低于治疗前;观察组治疗2周后的ENA-78、HMGB1均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);在治疗1周、2周后,两组各指标较治疗前均显著下降,其中观察组治疗2周后的PV、HCT、EAI均低于同时段对照组,差异有统计学意义($P<0.01$)。观察组不良事件发生率为5.88%,与对照组的1.96%比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 突发性耳聋患者采用银杏达莫注射液联合醋酸泼尼松治疗,能进一步改善血液流变学以及趋化因子水平,疗效显著,用药安全,值得临床推广。

【关键词】 突发性耳聋;银杏达莫注射液;醋酸泼尼松

[中图分类号]R746.43*7;R289.5

[文献标志码]B

[文章编号]doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2017.01.022

Clinical Effect of Ginkgo-Damole Injection Combined with Prednisone Acetate on Hemorheology and Cytokines in Patients with Sudden Deafness

HUANG Fang¹, JIANG Yuhuan¹, GUO Feibo², ZHENG Zhigang^{1*}

(1. Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, the First People's Hospital, Tianmen, Hubei 431700, China; 2. Department of Laboratory, Tianmen First People's Hospital, Tianmen, Hubei 431700, China)

【Abstract】Objective To explore the effect of ginkgo-damole injection combined with prednisone acetate in treatment of patients with sudden deafness, hemorheology and serum inflammatory cytokines of patients before and after treatment were observed. **Methods** 102 cases of patients (102 eyes) with sudden deafness were randomly divided into the control group and observation group, 51 cases (51 eyes) in each group. The control group was treated with acetic acid prednisone, the observation group was given with ginkgo biloba injection on the basis of the control group. Therapeutic effect of the two groups was observed. The plasma viscosity (PV), hematocrit (HCT), erythrocyte aggregation index (EAI) and cytokines neutrophil activation peptide (ENA-78), the high mobility of serum protein 1 (HMGB1) levels and the incidence of adverse events during treatment were recorded. **Results** The effective rate of observation group was 94.12%, higher than 76.47% in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). After treatment for one week, ENA-78 of two groups was lower than before treatment; ENA-78, HMGB1 after treatment for two weeks were lower than before treatment, and the observation group was lower than control group ($P<0.05$). The indicators of the two groups after treatment for one week and two weeks decreased significantly, and after treatment for two weeks, PV, HCT, EAI of observation group were lower than the control group, the difference was statistically significant ($P<0.01$). The incidence of adverse events in the observation group was 5.88%, compared with 1.96% in the control group ($P>0.05$). **Conclusion** Ginkgo-damole injection combined with prednisone acetate could improve the blood rheology and chemokine levels of patients with sudden deafness. It is worth clinical promotion.

【Keywords】 sudden deafness; ginkgo-damole injection; prednisone acetate

[收稿日期]2017-10-26

[基金项目]湖北省医学科技攻关计划项目(201403209)。

[作者简介]黄芳,女,主管护师,研究方向:耳鼻咽喉头颈外科。

[通讯作者]* 郑志刚,男,副主任医师,E-mail:240221634@qq.com。

突发性耳聋也可称作“突聋”或“突发性聋”,它是指短时间内突然发生的神经性听力损失,耳聋原因不明^[1]。这类患者临床症状主要为单侧听力下降,可于几分钟或数小时内听力急剧下降,部分病例伴恶心、眩晕、耳鸣等症状。突发性耳聋具有发病突然、病情进展迅速等特点。近几年,我国突发性耳聋患病率呈逐年增高趋势,临床对其发病机制尚未彻底明确。多项研究表明,突发性耳聋发生与内分泌紊乱、负面情绪、血压不稳定、耳血液性疾病等相关^[2-3]。药物是治疗突发性耳聋的常用手段,醋酸泼尼松作为治疗该病的常用药物,在临床应用非常广泛,但近年来研究显示,突发性耳聋患者单用醋酸泼尼松治疗时效果欠佳,因此需其他辅助治疗以提高疗效^[4]。中医将突发性耳聋纳入“暴聋”范畴,认为该病发生受邪、瘀、痰、火四种因素影响,且瘀滞参与了整个发病过程,治疗当以行气、活血、化瘀为主^[5]。鉴于此,本院拟定选取102例突发性耳聋患者进行研究,分析中西医结合(银杏达莫注射液联合醋酸泼尼松)治疗的效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入我院2014年2月~2017年2月间收治的102例突发性耳聋患者为研究对象,均为单侧发病。将102例患者按照抽签分组法分为观察组($n=51$)、对照组($n=51$)。对照组女22例,男29例;年龄41~72岁,平均(54.87 ± 8.74)岁;部位:左耳28例、右耳23例;根据诊断标准^[6]中划分的耳聋、耳鸣程度进行分级,耳聋严重程度:轻度16例、中度27例、重度8例;耳鸣程度:I度19例、II度22例、III度10例。观察组女21例,男30例;年龄40~75岁,平均(55.25 ± 8.38)岁;部位:左耳27例、右耳24例;耳聋严重程度:轻度17例、中度25例、重度9例;耳鸣程度:I度18例、II度24例、III度9例。两组性别、年龄、发病部位(左侧或右侧)、耳聋、耳鸣程度等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 病例选择标准

1.2.1 西医诊断标准 参照《现代耳鼻咽喉科学》^[6]的诊断标准:突发性听力下降,且于几分钟、数小时内急剧降低;非局部或全身因素所致,发病原因不明;伴有耳堵塞感、耳鸣等表现。中医参照《中医耳鼻咽喉科学》^[7]中关于突发性耳聋的诊断标准:听力突然下降,以单侧为主,伴或不伴眩晕症状;诱因主

要为感寒、疲劳、恼怒;舌质有瘀点或瘀斑,呈紫色,舌下脉络曲张,呈暗红色。

1.2.2 纳入标准 (1)符合中医、西医对突发性耳聋的诊断标准;(2)急性发病,且病程未超过72h;(3)非耳外伤、脑血管病、药物等因素所致的耳聋,发病原因不明;(4)无脑外伤史及认知功能障碍;(5)患者知晓研究内容,并自愿签署知情同意书。

1.2.3 排除标准 (1)有耳炎性疾病史;(2)先天性耳生理结构异常;(3)妊娠期、哺乳期女性;(4)合并造血系统、肝、肾、心、肺等脏器损害;(5)合并躯体性、精神性疾病;(6)入院前已使用其他相关药物治疗;(7)过敏体质;(8)不愿纳入研究。

1.2.4 剔除、脱落标准 (1)中途失访者;(2)患者治疗依从性差,无法配合研究;(3)治疗期间出现严重并发症,不适合继续参与研究;(4)因各类因素自行退出者。

1.3 治疗方法

对照组采用醋酸泼尼松治疗,于晨起后取60mg醋酸泼尼松(国药准字H62020285,甘肃扶正药业,5mg/片)口服,1次/d,用药5d后,将剂量调整为55mg/次,1次/d。观察组采用银杏达莫注射液(主要成分为银杏总黄酮、双嘧达莫,辅料为氢氧化钠、盐酸、聚山梨酯80)联合醋酸泼尼松治疗,醋酸泼尼松给药方式与对照组一致,并在此基础上每次加用30mL银杏达莫注射液(国药准字H14023516,山西普德药业),用250mL5%葡萄糖液稀释后静滴,1次/d。两组持续用药7d为1疗程,共接受2周治疗,观察疗效。治疗期间保持良好作息、生活习惯,根据医嘱按时、按量用药,每完成1个疗程治疗后入院复查。

1.4 观察指标及疗效评定标准

1.4.1 临床疗效 参考《中医病证诊断疗效标准》^[8],主证:耳聋、耳鸣;次证:头晕、情绪急躁、精神疲劳、小便短黄、肋肋疼痛。每项证候计0~3分,分值范围为0~21分,分值越低,表明症状改善效果越好。治愈:中医证候评分降低 $\geq 90\%$;显效:评分降低幅度在60~89%间;有效:评分降低幅度为30~59%;无效:评分降低幅度 $< 30\%$ 。

1.4.2 血液流变学与细胞因子 分别于治疗前、治疗1周、治疗2周后检测相关实验室指标。采集5mL空腹静脉血,以3000r/min离心10min,分离血清后,存放于 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱内等待检测。采用全自动凝血功能仪(ACL Advance 230vac型,美国)测定

血浆黏度(PV)、血细胞比容(HCT)、红细胞聚集指数(EAI)水平,利用双抗体夹心酶联免疫吸附法测定细胞因子中性粒细胞激活肽-78(ENA-78)、血清高迁移率蛋白-1(HMGB1)水平,试剂盒由上海蓝基生物科技有限公司提供,严格根据说明书操作。

1.4.3 不良事件 观察两组治疗期间不良事件发生情况,并计算不良事件发生率。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计学软件分析数据资料,计量资料用“ $\bar{x}\pm s$ ”表示,组内多时点比较采用重复测量方差分析,组间两两比较采用 *t* 检验;计数资料用百分率(%)表示,采取 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

观察组有 48 例治疗有效,对照组有 39 例有

效,总有效率分别为 94.12%、76.47%。观察组有效率高于对照组,组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组突发性耳聋患者总体疗效比较 [n(%)]

组别	<i>n</i>	治愈	显效	有效	无效	总有效率
观察组	51	11(21.57)	21(41.18)	16(31.37)	3(5.88)	48(94.12)*
对照组	51	5(9.80)	15(29.41)	19(37.25)	12(23.53)	39(76.47)
χ^2						6.331
<i>P</i>						0.012

注:与对照组比较,* $P<0.05$ 。

2.2 两组治疗前、治疗 1 周、治疗 2 周的 PV、HCT、EAI 水平比较

两组治疗前的 PV、HCT、EAI 比较差异无统计学意义($P>0.05$)。在治疗 1 周、2 周后,两组各指标显著下降,且低于治疗前($P<0.01$),其中观察组治疗 2 周的 PV、HCT、EAI 均低于同时段对照组,差异有统计学意义($P<0.01$)。见表 2。

表 2 两组突发性耳聋患者治疗前、治疗 1 周、治疗 2 周的 PV、HCT、EAI 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	时点	PV/mPa·s	HCT/%	EAI
观察组	51	治疗前	1.89±0.18	54.93±2.54	2.43±0.32
		治疗 1 周	1.69±0.23**	50.28±3.15**	2.05±0.27**
		治疗 2 周	1.28±0.17***	45.39±3.62***	1.65±0.36***
<i>F</i>			12.143	18.118	7.878
<i>P</i>			0.000	0.000	0.001
对照组	51	治疗前	1.90±0.22	54.59±2.65	2.44±0.35
		治疗 1 周	1.71±0.20**	51.53±2.87**	2.09±0.21**
		治疗 2 周	1.42±0.16**	47.65±3.57**	1.71±0.30**
<i>F</i>			10.857	16.091	9.481
<i>P</i>			0.000	0.000	0.000

注:与治疗前比较,** $P<0.01$;与对照组比较,*** $P<0.01$ 。

2.3 两组治疗前、治疗 1 周、治疗 2 周的细胞因子 ENA-78、HMGB1 水平比较

在治疗前,两组 ENA-78、HMGB1 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。在采取干预措施后,两组治疗 1 周的 ENA-78 低于治疗前,治疗 2 周后的 ENA-78、HMGB1 均低于治疗前,差异有统计学意义($P<0.01$)。观察组治疗 2 周后的 ENA-78、HMGB1 低于对照组,组间比较差异有统计学意义($P<0.01$),见表 3。

2.4 两组治疗期间不良事件发生情况比较

观察组有 3 例(5.88%)发生不良事件,患者于用药后第 2 d 发生呃逆,伴有易怒、烦躁等表现,通过给予抗平滑肌、镇静等处理后,呃逆消失。对照组有 1 例(1.96%)于用药 3 d 后发生不良事件,表现

表 3 两组突发性耳聋患者治疗前后细胞因子 ENA-78、HMGB1 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	时点	ENA-78/ng·L ⁻¹	HMGB1/mg·L ⁻¹
观察组	51	治疗前	186.42±15.26	3.45±0.13
		治疗 1 周	143.24±14.32**	3.12±0.15
		治疗 2 周	117.64±19.73***	2.30±0.16***
<i>F</i>			23.511	15.475
<i>P</i>			0.000	0.000
对照组	51	治疗前	185.37±16.42	3.46±0.12
		治疗 1 周	147.65±13.45**	3.15±0.17
		治疗 2 周	129.83±12.98**	2.87±0.21**
<i>F</i>			18.770	8.337
<i>P</i>			0.000	0.000

注:与治疗前比较,** $P<0.01$;与对照组比较,*** $P<0.01$ 。

为胃肠道反应,症状轻微,无需特殊处理,症状在数

小时后消失。两组不良事件发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

突发性耳聋在任何年龄段均可发生,发病比较突然,患者听力可于 72 h 内大幅度下降。目前,临床对于这类耳聋疾病的病因尚未明确,但大多倾向于两种说法,即内耳病毒感染与内耳微循环障碍^[9]。内耳血液供应源于迷路动脉,一旦出现动脉硬化、痉挛等病症,则会影响内耳微循环,促进氧自由基释放,导致内耳损害更严重,患者血液流变学也会发生改变^[10]。若突发性耳聋患者未能及时得到治疗,可引起终身性失聪,对患者生活质量影响非常大。

中医认为,突发性耳聋是因肺腑热瘀、风火相煽、寒邪内袭等所致,治疗以活血化瘀、清热除湿为主。银杏达莫注射液主要成分为银杏黄酮,它提取于银杏叶内,味甘苦涩,具有清热解毒、活血化瘀、燥湿平喘功效。现代药理学研究表明,银杏黄酮对血小板聚集有抑制作用,有利于预防血栓形成,将氧自由基清除,改善机体免疫功能^[11]。王洪波等^[12]认为,银杏提取物可通过抑制血小板聚集,促使内耳微循环改善,减轻耳内供血、供氧不足症状,舒张血管,从而达到治疗突发性耳聋的目的。本院研究显示,观察组在常规治疗基础上加用银杏达莫注射液后,总有效率高达 94.12%,与许航宇等^[13]得出的有效率 92.50% 结论一致。王慧敏等^[14]认为,突发性耳聋患者普遍存在血液流变学改变,主要是因血小板聚集、血管痉挛等病理改变所致,而银杏黄酮、双嘧达莫能充分发挥扩张血管作用,促使血液黏滞度下降,增强红细胞变形功能,改善血液流变学水平。本院研究发现,观察组使用银杏达莫注射液治疗 2 周后,血液流变学改善效果优于对照组,证实这种治疗方式疗效更可靠。

研究表明,突发性耳聋因受炎症因素影响,对 ENA-78、HMGB1 表达具有诱导作用,能使其活性提升,且上升幅度与炎症、水肿程度相关^[15]。在本次研究中,两组患者治疗前的 ENA-78、HMGB1 均处于高水平状态,而接受治疗后,上述指标显著低于治疗前,其中观察组较对照组改善更明显,两组不良事件发生率比较无差异,提示银杏达莫注射液不仅能进一步改善患者的趋化因子水平,而且治疗安全性较高。银杏达莫注射液治疗突发性耳聋机制如

下:它对腺苷酸环化酶具有刺激作用,可增加环磷酸腺苷含量,刺激血小板活化因子,达到抑制血小板聚集的目的,从而改善血液流变学以及 ENA-78、HMGB1 水平,提升疗效^[16]。

综上所述,银杏达莫注射液在突发性耳聋治疗中具有较高应用价值,它能有效调节患者的血液流变学以及相关细胞因子水平,用药期间未见严重不良反应,疗效可靠,值得临床推广。

参考文献:

- [1] 任玉军.巴曲酶联合银杏达莫对突发性耳聋患者听力及血液流变学的影响[J].海南医学院学报,2016,22(21):2570-2572.
- [2] 杨莉,干强,方红雁,等.糖皮质激素与高压氧治疗高频下降型突发性耳聋的临床疗效观察[J].重庆医学,2017,46(14):1910-1911.
- [3] 符国庆,王翔,李淑芳,等.龙胆泻肝汤合葛根方辅助治疗突发性耳聋[J].中国实验方剂学杂志,2016,22(13):169-172.
- [4] 钱怡,钟时勋,胡国华,等.突发性耳聋的分型治疗及预后分析[J].重庆医科大学学报,2015,40(8):1159-1163.
- [5] 彭桂原,李云英,杨黎,等.金针联合药物治疗气虚血瘀证突发性耳聋 36 例临床观察[J].中医杂志,2015,56(23):2036-2038.
- [6] 王正敏,陆书昌.现代耳鼻咽喉科学[M].北京:人民军医出版社,2001.
- [7] 阮岩.中医耳鼻咽喉科学[M].北京:人民卫生出版社,2012.
- [8] 国家中医药管理局.中医病证诊断疗效标准[S].南京:南京大学出版社,1994.
- [9] CHEN K, SUN L, ZONG L, et al. GJB2 and mitochondrial 12S rRNA susceptibility mutations in sudden deafness [J]. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology[J]. 2016, 273(6):1393-1398.
- [10] CRANE R A, CAMILON M, NGUYEN S, et al. Steroids for treatment of sudden sensorineural hearing loss: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Laryngoscope, 2015, 125(1):209-217.
- [11] 任佳伟,宋玉.银杏叶有效成分抗血小板聚集和清除 DPPH 自由基的量效关系和协同作用[J].世界科学技术——中医药现代化,2015,17(11):2367-2372.
- [12] 王洪波,常艳,蒋丽艳.银杏叶提取物注射液治疗突发性耳聋的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2016,32(21):1946-1949.
- [13] 许航宇,舒海荣,宋建新.银杏叶提取物与葛根素注射液治疗突发性耳聋的临床疗效评价[J].中国急救医学,2015,35(2):188-189.
- [14] 王慧敏,余文发,周航,等.银杏叶片联合高压氧对老年突发性耳聋患者血清 CRP 水平影响及临床疗效研究[J].中华中医药学刊,2017,35(5):1246-1249.
- [15] 李曙晨,黄友敏.急性颅脑损伤后血高迁移率蛋白-1 及中性粒细胞激活活-78 的变化[J].中华急诊医学杂志,2011,20(11):1179-1182.
- [16] 李淦峰,李志海.巴曲酶联合银杏达莫注射液治疗突发性耳聋的临床疗效及安全性评价[J].中国临床药理学杂志,2016,32(8):675-677.

(本文编辑 李杰)