

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202120161

· 论著 ·

巴曲酶联合常规治疗对不同类型 突发性聋患者的疗效观察

王天宇¹, 刘映岐², 梁才全¹, 戴鹏飞¹, 邹庆云¹, 周梦夏¹, 蔡博宇¹,
杜昱聪¹, 查旭东¹, 杨子轩¹, 林顺涨¹, 刘环海¹

(1. 海军军医大学第二附属医院长征医院耳鼻咽喉科, 上海 200003; 2. 空军军医大学2015级临床医学, 陕西西安 710038)

摘要: **目的** 观察巴曲酶联合常规治疗在不同听力损失类型的突发性聋患者治疗中的临床疗效。**方法** 回顾性分析121例(135耳)不同听力损失类型的突发性聋患者的临床资料。按照患者病历资料中是否规范地加用巴曲酶治疗将患者分为常规治疗组69例(79耳)与巴曲酶组52例(56耳),常规治疗组应用激素、营养神经、扩血管药物;巴曲酶组在常规治疗基础上加用巴曲酶注射液。观察两组治疗1周后患者听力改善情况。**结果** 巴曲酶组总有效率为64.29%,高于常规治疗组($P=0.001$);低频下降型突聋患者巴曲酶组有效率为90.91%,高于常规治疗组($P=0.149$);高频下降型突聋患者巴曲酶组有效率为60.00%,高于常规治疗组($P=0.037$);平坦型突聋患者巴曲酶组有效率为41.67%,常规治疗组的有效率为44.83%,两组差异具有统计学意义($P=0.853$);全聋型突聋患者巴曲酶组有效率为65.22%,高于常规治疗组($P=0.025$)。**结论** 巴曲酶联合常规治疗方式能有效改善突发性聋患者,尤其是高频下降型及全聋型患者听力水平。

关键词: 突发性聋;听力损失;巴曲酶

中图分类号:R764.43

Therapeutic effect of batroxobin combined with the conventional treatment on different types of sudden deafness

WANG Tianyu¹, LIU Yingqi², LIANG Caiquan¹, DAI Pengfei¹, ZOU Qingyun¹, ZHOU Mengxia¹, CAI Boyu¹,
DU Yucong¹, ZHA Xudong¹, YANG Zixuan¹, LIN Shunzhang¹, LIU Huanhai¹

(1. Department of Otolaryngology, Changzheng Hospital, the Second Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200003, China; 2. Department of Clinical Medicine, Grade 2015, Air Force Military Medical University, Xi'an 710038, China)

Abstract: **Objective** To observe the clinical effect of batroxobin combined with the conventional therapy in the treatment of patients with different types of sudden deafness. **Methods** Clinical data of 121 patients (135 ears) with sudden deafness were collected and analyzed. Sixty-nine cases (79 ears) in the conventional treatment group were treated with glucocorticoid, neurotrophins and vasodilators, and 52 cases (56 ears) in the batroxobin group were treated with batroxobin injection on the basis of conventional treatment. The treatment outcomes of the two groups were observed and compared after one week of treatment. **Results** The total effective rate of the batroxobin group was 64.29%, which was higher than that of the conventional treatment group ($P=0.001$). In patients with hearing curve of low-frequency descending type, the effective rate of the batroxobin group was 90.91%, which was higher than that of the conventional treatment group ($P=0.149$); In patients with hearing curve of high-frequency descending type, the effective rate of the batroxobin group was 60.00%, which was also higher than that of the conventional treatment group ($P=0.037$). In those with hearing curve of flat descending type, the effective rates of the batroxobin group and the conventional treatment group

基金项目:上海长征医院院级军事医学科研专项(2019CZJS207);甘肃省青年科技基金(20JR10RA013)。

第一作者简介:王天宇,男,住院医师。

通信作者:刘环海,Email:liuhuanhaiok@126.com

were 41.67% and 44.83%, the difference between the two groups was statistically insignificant ($P=0.853$). In patients with total deafness, the effective rate of the batroxobin group was 65.22%, which was higher than that of the conventional treatment group ($P=0.025$). **Conclusion** Batroxobin injection combined with the conventional treatment can effectively improve the hearing level of patients with sudden deafness, especially those with hearing curve of high-frequency descending type and total deafness.

Keywords: Sudden deafness; Hearing loss; Batroxobin

突发性聋(简称突聋)作为一种耳科常见急症,危害性大且发病率逐年上升^[1]。据报道,美国突聋每10万人中有5~27人发病,每年新发约66 000例^[2];2011年德国突聋指南报告中指出德国突聋发病每年新增(160~400)例/10万人^[3]。根据听力损失的主要频率和程度不同,临床上通常将突聋分为5型,分别为低频下降型、中频下降型、高频下降型、平坦型和全聋型,其中我国中频下降型发生率较低,故国内研究多将中频下降型纳入低频下降型^[1]。2013年突聋分型治疗多中心临床研究中报道,不同听力损失类型突聋的发病率和患者预后差异明显,选择针对性的治疗方案尤为重要^[4]。目前,在各型突聋治疗方案中,巴曲酶是否可作为临床一线用药仍存在争议。为探究巴曲酶联合常规治疗在不同听力损失类型突聋中的疗效,提供临床用药参考依据,本研究回顾性分析2016年1月—2019年12月收治的突聋患者并按是否应用巴曲酶分为两组,针对不同突聋分型进行疗效观察,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集上海长征医院耳鼻咽喉科2016年1月—2019年12月确诊的149例突聋患者的临床资料进行筛选、统计及分析。参照中华医学会耳鼻咽喉头颈外科分会制定的突发性聋诊断标准^[1],最终共纳入121例(135耳)患者,年龄12~82岁,其中男54例,女67例;左耳54例,右耳53例,双侧14例,双侧突聋患者各侧分别统计;发病至就诊时间6 h至30 d;其中伴耳鸣者102例,伴耳闷者49例,伴头晕或眩晕者47例;伴全身疾病(包括高血压、糖尿病、心脏病、肿瘤等)44例。入组标准:①起病急,症状在数分钟、数小时或3 d以内突然发生;②非波动性感音神经性听力损失,至少在相邻的2个及以上频率听力下降 ≥ 20 dB以上;③病因不明(未发现明确原因包括全身或局部因素,所有患者经听力学、耳内镜、颅脑内听道MRI及颞骨高分辨CT等影像学资料检查除外中耳炎、内听道畸形及占位);④伴耳

鸣、耳闷胀感、眩晕、恶心或呕吐;⑥除第Ⅷ脑神经外,无其他脑神经受损症状。排除标准:①未住院或拒绝住院治疗的资料不全患者;②不配合突聋患者;③资料不全、失访、患可能影响听力的其他疾病、有巴曲酶治疗禁忌的患者。所有患者均签署知情同意书。按照患者病历资料中是否规范地加用巴曲酶治疗将患者分为常规治疗组69例(79耳)与巴曲酶组52例(56耳),两组中患者的性别、年龄、病程、伴随症状、患病侧别相比差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 分型标准

患者突发性聋分型标准参照突发性聋诊断标准^[1]:①低频下降型:1 000 Hz(含)以下频率听力下降,至少250、500 Hz处听力损失 ≥ 20 dBHL;②高频下降型:2 000 Hz(含)以上频率听力下降,至少4 000、8 000 Hz处听力损失 ≥ 20 dBHL;③平坦下降型:所有频率听力均下降,250~8 000 Hz(250、500、1 000、2 000、3 000、4 000、8 000 Hz)平均听阈 ≤ 80 dBHL;④全聋型:所有频率听力均下降,250~8 000 Hz(250、500、1 000、2 000、3 000、4 000、8 000 Hz)平均听阈 ≥ 81 dBHL。

因我国中频下降型(听力曲线1 000 Hz处有切迹)发生率较低,故国内研究多将中频下降型纳入低频下降型,暂不单独分型。

1.3 治疗方法

常规治疗组:患者入院治疗前完善血常规、肝肾功能、凝血酶时间、凝血酶原时间、纤维蛋白原、白陶土部分凝血活酶时间、D-二聚体检查,各项指标正常者参照指南给予常规药物治疗:①0.9%氯化钠液100 mL+地塞米松10 mg,静滴,每天1次;②0.9%氯化钠液500 mL+银杏叶提取物注射液70 mg,静滴,每天1次;③甲钴胺注射液0.5 mg肌肉注射,每天1次。7 d为1个疗程,1个疗程结束后复查纯音听阈测试判断疗效。

巴曲酶组:患者入院治疗前完善相关检查(同常规治疗组),各项指标正常、无出血倾向且纤维蛋白原 >1.00 g者在常规药物治疗的基础上加用巴曲酶治疗,隔日1次,首次剂量为0.9%氯化钠液

100 mL + 巴曲酶 10 BU, 缓慢静滴, 之后用量为 0.9% 氯化钠液 100 mL + 巴曲酶 5 BU, 缓慢静滴, 每次使用前检验纤维蛋白原 $> 1 \text{ g/L}$, 连用 4 次后复查纯音听阈测定判断疗效。

1.4 疗效评定标准

按照指南^[1]疗效评估分为: ①治愈: 受损频率听力恢复正常, 或达到健耳水平, 或达此次患病前水平; ②显效: 受损频率平均听力提高 30 dB 以上; ③有效: 受损频率平均听力提高 15 ~ 30 dB; ④无效: 受损频率平均听力提高 15 dB 以下。

1.5 统计学方法

所有数据应用 SPSS 20.0 统计软件进行分析, 并以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计量资料采用两独立样本的 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结果

常规治疗组与巴曲酶组中不同分型的突聋患者

的具体数据见表 1。本研究将不同分型突聋患者分类进行统计分析, 结果显示突发性聋患者使用巴曲酶总体有效率为 64.29%, 明显高于未使用巴曲酶的常规治疗组 (35.44%), 两组差异具有统计学意义 ($P = 0.001$), 见表 2。为了更加明确不同听力学曲线的突聋患者使用巴曲酶的疗效, 本研究对所有患者按听力学曲线分型后发现, 低频下降型突聋患者巴曲酶组有效率 (90.91%) 高于常规治疗组有效率 54.55%, 但两组差异无统计学意义 ($P = 0.149$), 见表 3; 高频下降型突聋患者巴曲酶组有效率为 60.00%, 高于常规治疗组的有效率 (18.18%), 两组差异有统计学意义 ($P = 0.037$), 见表 4; 平坦型突聋患者巴曲酶组有效率为 41.67%, 低于常规治疗组的有效率 (44.83%), 两组差异无统计学意义 ($P = 0.853$), 见表 5; 全聋型突聋患者巴曲酶组有效率为 65.22%, 高于常规治疗组的有效率 (29.41%), 两组差异具有统计学意义 ($P = 0.025$), 见表 6。两组患者治疗期间均有少量患者主诉头晕现象, 无其余不良症状, 两组患者治疗期间均未发现出血倾向者。

表 1 突发性聋患者巴曲酶组与常规治疗组临床资料比较 (例, $\bar{x} \pm s$)

项目	巴曲酶组	常规治疗组	$t(\chi^2)$	P
性别				
男	20	34	(1.403)	0.236
女	32	35		
年龄(岁)	48.08 ± 15.66	48.20 ± 15.96	0.222	0.823
病程(d)	10.40 ± 9.26	10.43 ± 9.21	-0.452	0.651
伴随症状				
耳鸣	43	59	(0.189)	0.91
耳闷	19	30		
头晕或眩晕	20	27		
侧别				
左	22	32	(2.095)	0.347
右	26	27		
双	4	10		
分型(耳)				
低频下降型	11	11	(8.785)	0.032
高频下降型	10	22		
平坦型	12	29		
全聋型	23	17		

注: 患者听力下降分型按患侧耳的纯音听阈测定结果参照突发性聋诊断标准划分, 总数等于各组患耳总数。

表 2 突发性聋患者巴曲酶组与常规治疗组疗效比较 (耳, %)

组别	有效	显效	治愈	无效	有效率	χ^2	P
巴曲酶组	25	3	8	20	64.29	10.934	0.001
常规治疗组	7	7	14	51	35.44		

注: 患者疗效评估参照指南比较患耳治疗前后纯音听阈测定结果, 总数等于各组患耳总数, 下表同。

表3 低频下降型突聋患者巴曲酶组与常规治疗组
疗效比较 (耳,%)

组别	有效	显效	痊愈	无效	有效率	<i>P</i>
巴曲酶组	7	1	2	1	90.91	0.149
常规治疗组	2	2	2	5	54.55	

表4 高频下降型突聋患者巴曲酶组与常规治疗组
疗效比较 (耳,%)

组别	有效	显效	痊愈	无效	有效率	<i>P</i>
巴曲酶组	5	0	1	4	60.00	0.037
常规治疗组	1	0	3	18	18.18	

表5 平坦型突聋患者巴曲酶组与常规治疗组
疗效比较 (耳,%)

组别	有效	显效	痊愈	无效	有效率	<i>P</i>
巴曲酶组	4	0	1	7	41.67	0.853
常规治疗组	2	3	8	16	44.83	

表6 全聋型突聋患者巴曲酶组与常规治疗组
疗效比较 (耳,%)

组别	有效	显效	痊愈	无效	有效率	<i>P</i>
巴曲酶组	9	2	4	8	65.22	0.025
常规治疗组	2	2	1	12	29.41	

3 讨论

突聋是耳鼻咽喉头颈外科的常见急症之一,对患者生活、工作造成极大影响,严重降低其生活质量水平。然而,现今突聋患者治愈率普遍不高,且目前研究尚未完全明确突聋的病因及发病机制。研究表明,突聋患者的听力曲线分型是影响预后的重要因素之一,不同分型的突聋在病因、发病机制上有所不同,以致患者预后差异明显。其中,低、中频下降型可能是由膜迷路积水造成的,预后较好;平坦型可能存在内耳血管痉挛,而全聋型则可能存在内耳血管血栓形成,因此平坦型预后较全聋型好,但二者总体预后欠佳;高频下降型可能是由毛细胞的损伤所致,通常预后不佳^[5-6]。此外,发病后初次治疗的时间也对预后影响显著,治疗越早,预后越好^[7]。然而,通常突聋初次发病或症状较轻时不能引起患者足够重视,初次就诊治疗时间往往超过72 h,造成患者预后不佳。

巴曲酶注射液提取于矛头蛇蛇毒,是一种经生物工程提纯、精制的丝氨酸蛋白酶,是类凝血酶的酶制剂,具有降低血黏度、分解血纤维蛋白原、抑制血栓形成及改善循环的作用,适用于急性缺血性脑血

管疾病、突发性耳聋等疾病的治疗^[8-9]。自突发性聋诊断和治疗指南(2015)推荐以来,巴曲酶注射液在治疗全聋型突聋和常规治疗无效的低频下降型突聋中得到广泛应用。有研究发现,巴曲酶联合银杏叶注射液对突聋患者疗效优于单用银杏叶注射液,治疗后凝血功能明显改善,且不会增加患者出血风险^[9-10]。

美国耳鼻咽喉头颈外科基金会(AAO-HNSF)在2019年更新的突聋临床实践指南中更加强调高压氧治疗和鼓室内注射糖皮质激素治疗的有效性,对抗氧化剂、溶栓药、血管扩张剂、血管活性药物提出质疑^[11]。因此,对巴曲酶治疗突聋患者有效性进行进一步研究十分具有临床意义。早在2004年王向阳等^[12]就对巴曲酶治疗突聋患者的疗效进行了观察,发现巴曲酶治疗突聋起效快,对于伴有耳鸣和眩晕患者明显优于常规治疗,且治疗越早预后越好。在探究巴曲酶联合用药方面,李文华等^[9]和张学红等^[13]均研究发现巴曲酶联合银杏叶注射液治疗较单独使用银杏叶注射液疗效显著并且不会增加出血风险。由于突聋发病机制可能与内耳血管栓塞或血栓形成相关^[14-15],因此,不能完全否认抗血栓药、血管活性药物及纤溶药在突聋治疗中的应用。据白鹭等^[16]研究发现,全聋型突聋患者疗效与纤维蛋白原变化密切相关,尤其在患者接受10BU巴曲酶注射液缓慢静滴至纤维蛋白原<1 g/L时,症状改善最显著。张旻等^[17]发现在全聋型突聋患者常规治疗10 d无效后加用巴曲酶治疗,有效率明显高于继续常规治疗。提示巴曲酶治疗在全聋型治疗方案中占有重要地位。

本研究在既往研究基础上,纳入全部分型突聋患者,并将各分型分别进行比较分析。结果显示突发性聋患者使用巴曲酶总体有效率为64.29%,明显高于未使用巴曲酶的常规治疗组的(35.44%),两组差异具有统计学意义($P=0.001$),提示巴曲酶对于突聋患者有一定疗效。特别地,高频下降型突聋患者巴曲酶组有效率(60.00%)高于常规治疗组的有效率(18.18%),两组差异具有统计学意义($P=0.037$);全聋型突聋患者巴曲酶组有效率(65.22%)高于常规治疗组的有效率(29.41%),两组差异具有统计学意义($P=0.025$),提示巴曲酶治疗在高频下降型和全聋型突聋治疗中具有重要意义。低频下降型突聋患者巴曲酶组有效率(90.91%)虽高于常规治疗组的有效率(54.55%),但两组差异无统计学意义($P=0.149$),可能是由于纳入的低频

下降型突聋患者数量较少,故不能完全肯定巴曲酶对于低频下降型突聋的疗效。平坦型突聋患者巴曲酶组有效率41.67%低于常规治疗组的有效率44.83%,两组差异无统计学意义($P=0.853$),原因可能是平坦型突聋的发病机制与血管痉挛有关,并非血栓形成,以致巴曲酶疗效甚微。

综上所述,巴曲酶联合常规治疗方案能更有效改善突聋患者特别是高频下降型及全聋型突聋患者听力水平。因此,对于高频下降型及全聋型突聋患者,如无巴曲酶使用禁忌证,可以在严密监测患者纤维蛋白水平的情况下,优先尽早使用巴曲酶注射液治疗,以期获得良好的临床疗效。

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.
- [2] Alexander TH, Harris JP. Incidence of sudden sensorineural hearing loss[J]. Otol Neurotol, 2013, 34(9):1586-1589.
- [3] Michel O. The revised version of the german guidelines "sudden idiopathic sensorineural hearing loss"[J]. Laryngorhinotologie, 2011, 90(5):290-293.
- [4] 中国突发性聋多中心临床研究协作组. 中国突发性聋分型治疗的多中心临床研究[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2013,48(5):355-361.
- [5] 刘余冰雪,李穗,余林. 突发性聋分型治疗的研究进展[J]. 现代医药卫生,2017,33(23):3590-3592.
- [6] Chao TK, Hsiu-Hsi Chen T. Predictive model for improvement of idiopathic sudden sensorineural hearing loss[J]. Otol Neurotol, 2010, 31(3):385-393.
- [7] Schreiber BE, Agrup C, Haskard DO, et al. Sudden sensorineural hearing loss[J]. Lancet, 2010, 375(9721):1203-1211.
- [8] 李卫平. 巴曲酶注射液联合银杏叶提取物滴剂治疗突发性耳聋的临床疗效[J]. 临床合理用药杂志,2018,11(12):72-73.
- [9] 李文华,杨盈盈,谢桃,等. 巴曲酶联合银杏注射液对突发性耳聋患者凝血功能指标的影响[J]. 海峡药学,2015,189(10):173-174.
- [10] 罗宏伟,李玉环,侯庆军,等. 巴曲酶注射液联合甲强龙和金纳多治疗不同类型突发性耳聋临床疗效观察[J]. 中国临床医生,2014,42(7):82-83.
- [11] Chandrasekhar SS, Tsai Do BS, Schwartz SR, et al. Clinical Practice Guideline: Sudden Hearing Loss (Update)[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2019, 161(1_suppl):S1-S45.
- [12] 王向阳,石丽亚,徐珀. 东菱迪芙治疗突发性耳聋的临床疗效观察[J]. 中华耳科学杂志,2004,2(2):56-57.
- [13] 张学红,梁小微,王鸿梅,等. 巴曲酶联合银杏叶注射液治疗突发性耳聋的疗效及对患者凝血功能的影响[J]. 河北医学,2018,24(6):979-983.
- [14] Oya R, Takenaka Y, Imai T, et al. Serum fibrinogen as a prognostic factor in sudden sensorineural hearing loss: a meta-analysis[J]. Otol Neurotol, 2018, 39(10):e929-e935.
- [15] 殷善开,冯艳梅. 双侧突发性聋病因研究进展[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2016,30(14):1100-1103.
- [16] 白鹭,王广科,史保轩,等. 全聋型突发性聋疗效与纤维蛋白原水平的相关性分析[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科,2019,26(9):485-487.
- [17] 张旻,韩学锋,韩森森,等. 巴曲酶在全聋型突发性聋患者常规治疗无效后的疗效观察[J]. 中华耳科学杂志,2019,17(2):85-88.

(收稿日期:2020-02-16)

本文引用格式:王天宇,刘映岐,梁才全,等. 巴曲酶联合常规治疗对不同类型突发性聋患者的疗效观察[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2021,27(2):196-200. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202120161

Cite this article as:WANG Tianyu, LIU Yingqi, LIANG Caiquan, et al. Therapeutic effect of batroxobin combined with the conventional treatment on different types of sudden deafness[J]. Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg, 2021,27(2):196-200. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202120161