

· 临床研究 ·

巴曲酶联合高压氧治疗老年突发性耳聋的效果及相关影响因素

江海丽, 陈佳, 孟德静, 陈继川*

(中国人民解放军陆军特色医学中心耳鼻咽喉头颈外科, 重庆 400042)

【摘要】目的 分析巴曲酶联合高压氧治疗老年突发性耳聋(SSHL)的效果以及预后影响因素。**方法** 选取2017年6月至2019年6月我中心收治的老年SSHL患者209例, 随机分为对照组104例和观察组105例。对照组予以巴曲酶治疗, 观察组在对照组的基础上进行高压氧治疗。比较2组患者的临床疗效以及不良反应发生率, 并分析预后影响因素。采用SPSS 19.0软件进行数据分析, 两组间比较采用 t/X^2 检验, 二元logistic回归模型分析影响患者预后的独立因素。**结果** 治疗后, 观察组的总有效率为80.95%, 显著高于对照组的68.26%($P<0.05$)。2组患者的血流动力学和抗氧化酶活性明显优于治疗前($P<0.05$), 而观察组患者血流动力学和抗氧化酶活性的改善程度明显优于对照组($P<0.05$)。对照组和观察组患者的不良反应发生率分别为34.62%和37.14%($P>0.05$)。患者年龄、糖尿病、患病耳侧、发病至就诊时间、发病情况、伴有耳闷感、听力图类型等因素影响其预后。二元logistic回归分析结果表明听力图类型和发病至就诊时间为独立预后影响因素。**结论** 巴曲酶联合高压氧治疗老年SSHL的疗效确切, 安全性高, 其中听力图类型和发病至就诊时间可作为预测其治疗效果的独立预后因素。

【关键词】 巴曲酶; 突发性聋; 高压氧; 疗效; 预后

【中图分类号】 R764.437

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.09.157

Efficacy and influencing factors of batroxobin combined with hyperbaric oxygen in treatment of sudden deafness in the elderly

JIANG Hai-Li, CHEN Jia, MENG De-Jing, CHEN Ji-Chuan*

(Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Army Characteristic Medical Center of Chinese PLA, Chongqing 400042, China)

【Abstract】 Objective To investigate the efficacy of batroxobin combined with hyperbaric oxygen in treatment of sudden sensorine hearing loss (SSHL) in the elderly and the influencing factors on the prognosis. **Methods** A total of 209 elderly SSHL patients admitted to our medical center from June 2017 to June 2019 were recruited, and randomly divided into control group ($n=104$) and study group ($n=105$). The former group was treated with batroxobin, and the latter was treated with hyperbaric oxygen besides batroxobin. The clinical efficacy and incidence of adverse reactions were compared between the two groups, and the prognostic factors were analyzed. SPSS statistics 19.0 was used to perform the statistical analysis. Student's t test or Chi-square test was employed for comparison between the groups. Binary logistic regression analysis was applied to analyze the independent factors affecting the prognosis.

Results After treatment, the total effective rate was 80.95% in the study group, significantly higher than that (68.26%) of the control group ($P<0.05$). The hemodynamic parameters and antioxidant enzyme activity were significantly improved in both groups ($P<0.05$), and the improvements were more obvious in the study group ($P<0.05$). There was no statistical difference in the incidence of adverse reactions between the study group and control group (37.14% vs 34.62%, $P>0.05$). Age, diabetes, side of affected ear, interval from symptom onset to medical consultation, incidence, sense of ear fullness, and type of hearing loss curve were influencing factor on the prognosis. The results of binary logistic regression analysis showed that the type of hearing loss curve and the time from symptom onset to consultation were independent prognostic factors. **Conclusion** Batroxobin combined with hyperbaric oxygen is effective and safe in the treatment of elderly SSHL, and the type of hearing loss curve and the time from onset to consultation can be used as independent prognostic factors to predict its treatment effect.

【Key words】 batroxobin; sudden deafness; hyperbaric oxygen; efficacy; prognosis

Corresponding author: CHEN Ji-Chuan, E-mail: chenjichuan400042@163.com

突发性耳聋 (sudden sensorine hearing loss, SSHL) 是指 72 h 内突然发生的、原因不明的感音神经性听力损失。目前, SSHL 的病因和发病机制尚未完全明确, 至今尚无特效治疗方法^[1]。研发安全高效的治疗 SSHL 方案成为临床研究工作的重点。溶栓剂巴曲酶通过改善患者血流动力学状态, 对治疗 SSHL 具有显著疗效^[2]。Zhang 等^[3] 和王慧敏等^[4]临幊上应用高压氧治疗 SSHL 及其伴随症状有积极的疗效。张燕霞等^[5] 研究表明, 不同年龄阶段的 SSHL 患者可能具有不同的治疗效果。因此, 我院近年来采用巴曲酶联合高压氧治疗老年 SSHL, 探讨其临床疗效以及预后影响因素, 旨在为临幊提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2017 年 6 月至 2019 年 6 月重庆大坪医院收治的老年 SSHL 患者 209 例, 随机分为对照组 104 例和观察组 105 例。

纳入标准:(1)符合 2015 版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;(2)年龄≥60 岁;(3)均为首次发病,既往无类似病史。

排除标准:(1)排除恶病质及意识不清等症状;(2)严重心、脑、肾等重要器官病变患者;(3)过敏体质;(4)有消化道溃疡史;(5)血管病介入治疗、心脏病手术者;(6)用药前血纤维蛋白原浓度<100 mg/dl;(7)新近手术患者。

1.2 方法

2 组患者入院后均给予常规治疗, 口服激素类药物醋酸泼尼松片(浙江仙琚制药股份有限公司, 批号:H33021207)30 mg/d, 口服改善内耳微循环药物氟桂利嗪片(广东岭南制药有限公司, 批号:H20023105)5 mg/d, 静脉滴注神经营养类药物甲钴胺注射液[卫材(中国)药业有限公司, 批号:J20170016]1 ml。对照组采用巴曲霉治疗, 首次剂量为 10 BU, 维持量可视患者情况酌情给予, 一般为 5 BU, 隔日 1 次(必须是复查纤维蛋白原值>1 时使用, 通常使用 5 次), 药液使用前用>100 ml 的生理盐水稀释, 静脉点滴>1 h, 连续治疗 10 d; 观察组在对照组基础上加用高压氧治疗[上海七〇一所杨园医用氧舱厂, 国药管械(准)字 2003 第 3260241 号], 压力稳定在 0.22 MPa, 升压 20 min, 患者面罩吸纯氧 60 min, 出仓时间为 30 min, 1 次/d。5 d 为 1 个疗程, 共治疗 2 个疗程。治疗前及治疗期间应对患者进行血纤维蛋白原和血小板凝集情况的检查, 并密切注意临床症状。

1.3 评价指标

1.3.1 疗效判定标准 痊愈为受损频率听力恢复至正常;显效为听力平均提高>30 dB;有效为听力平均提高 15~30 dB;无效为听力平均提高<15 dB。

1.3.2 血液流变学指标和 C 反应蛋白检测 于治疗前、后抽取患者静脉血 10 ml。采用 SA-6600 血流变测试仪[企晟(上海)医疗器械有限公司, 国械注进 20153541809]检测血流动力学[全血低切黏度 (whole blood low shear viscosity, WBLSV), 全血高切黏度 (whole blood high shear viscosity, WBHSV), 血浆黏度 (plasma viscosity, PV), 红细胞聚集指数 (aggregation index, AI)]。采用试剂盒测定抗氧化酶活性 [超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 及过氧化氢酶 (catalase, CAT)] (中国索莱宝公司, 货号分别为 BC0170 和 BC0200)。

1.3.3 不良反应 观察和记录 2 组患者牙龈出血、心绞痛、恶心、腹泻、头痛等不良反应的情况。

1.4 统计学处理

采 SPSS 18.0 软件进行数据分析。计量资料以均数±标准差表示, 计数资料以例数(百分率)表示。两组间比较采用 t/χ^2 检验, 采用秩和检验分析单因素与 SSHL 疗效的关系, 二元 logistic 回归模型分析影响患者预后的危险因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组患者一般资料

2 组患者在性别、年龄、糖尿病、高血压、患病耳侧、发病至就诊时间、发病情况、伴有耳闷感、伴有眩晕、听力图类型等一般资料比较差异均无统计学意义(表 1)。

2.2 2 组患者疗效比较

治疗后, 观察组患者基本治愈 9 例, 显著有效 27 例, 有效 49 例, 无效 20 例。对照组患者基本治愈 5 例, 显著有效 21 例, 有效 45 例, 无效 33 例。观察组治疗总有效率 80.95% (20/105), 高于对照组的 68.26% (33/104), 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.448$, $P=0.035$)。

2.3 2 组患者的血流动力学和抗氧化酶活性比较

治疗后, 2 组患者的血流动力学和抗氧化酶活性明显优于治疗前($P<0.05$), 而观察组血流动力学和抗氧化酶活性的改善程度明显优于对照组($P<0.05$; 表 2)。

2.4 2 组患者不良反应比较

对照组患者发生牙龈出血 15 例、心绞痛 11 例、

表1 2组患者一般资料

Table 1 Comparison of general information between two groups

Item	Control group (n=104)	Study group (n=105)	t/χ ²	P value
Age (years, $\bar{x}\pm s$)	71.39±0.56	71.34±0.61	0.062	0.951
Male [n (%)]	44(42.31)	47(44.76)	0.183	0.669
Diabetes mellitus [n (%)]	25(24.04)	27(25.71)	0.416	0.519
Hypertension [n (%)]	16(15.38)	19(18.10)	0.327	0.568
Diseased ear [n (%)]			0.967	0.617
Single	48(46.15)	55(52.38)		
Both	36(34.62)	34(32.38)		
One after another	20(19.23)	16(15.24)		
Time from onset to consultation [n (%)]			0.114	0.945
>3 d	53(50.96)	51(48.57)		
3 d≤time<7 d	27(25.96)	29(27.62)		
≥7 d	25(24.04)	25(23.81)		
Incidence [n (%)]			0.331	0.565
Sudden onset	41(39.42)	45(42.86)		
Gradually falling within 3 d	63(60.58)	60(57.14)		
Accompanied by ear tightness [n (%)]	44(42.31)	42(40.00)	0.083	0.774
Accompanied by vertigo [n (%)]	56(53.85)	55(52.38)	0.080	0.777
Audiogram type [n (%)]			0.881	0.830
Low-frequency drop	30(28.85)	34(32.38)		
High-frequency drop	32(30.77)	33(31.43)		
Flat descent	21(20.19)	22(20.95)		
Deaf	21(20.19)	16(15.24)		

表2 2组患者的血流动力学和 SOD 的比较

Table 2 Comparison of hemodynamics and SOD between two groups

 $(\bar{x}\pm s)$

Item	Before treatment		After treatment	
	Control group (n=104)	Study group (n=105)	Control group (n=104)	Study group (n=105)
WBLSV (mPa·s)	12.85±0.68	12.77±0.65	10.25±0.45 [*]	6.52±0.57 ^{*#}
WBHSV (mPa·s)	5.53±0.16	5.51±0.22	4.71±0.36 [*]	4.21±0.41 ^{*#}
PV (mPa·s)	2.35±0.15	2.34±0.14	1.98±0.21 [*]	1.22±0.05 ^{*#}
AI	3.78±0.12	3.76±0.13	2.94±0.09 [*]	1.75±0.08 ^{*#}
SOD (U/ml)	127.85±10.68	126.54±10.45	149.71±10.84 [*]	181.43±11.57 ^{*#}
CAT (U/ml)	7.21±0.67	7.22±0.62	10.25±0.58 [*]	23.74±0.84 ^{*#}

WBLSV: whole blood low shear viscosity; WBHSV: whole blood high shear viscosity; PV: plasma viscosity; AI: red blood cell aggregation index; SOD: superoxide dismutase; CAT: catalase. Compared with before treatment, ^{*}P<0.001; compared with control group, [#]P<0.001.

恶心6例,腹泻2例、头痛2例、不良反应发生率为34.62%(36/104)。观察组患者牙龈出血13例、恶心12例、腹泻5例、心绞痛5例、头痛2例、氧中毒1例、气压伤1例,不良反应发生率为37.14%(39/105)。2组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义($\chi^2=0.087, P=0.768$)。

2.5 治疗前各因素与老年 SSHL 的疗效的关系

在巴曲酶联合高压氧综合治疗老年 SSHL 的方案下,采用秩和检验分析单因素与 SSHL 疗效的关系,结果表明患者年龄、糖尿病、患病耳侧、发病至就诊时间、发病情况、伴有耳闷感、听力图类型等影响其预后(表3)。

2.6 预后影响因素的二元 logistics 逐步回归分析

二元 logistic 回归模型分析结果表明,听力图类

型和发病至就诊时间为独立预后影响因素(表4)。

3 讨 论

血管栓塞或血栓是目前较公认的 SSHL 可能发病机制之一,这提示 SSHL 的发生与血液流变学有密切关系^[6]。巴曲酶等改善血液流变学药物能降低全血黏度、血浆黏度,使血管阻力下降,增加血流量,从而改善内耳供血供氧的作用,提高对内耳缺血组织的灌注。别国梁等^[7]应用巴曲酶治疗 SSHL 患者,亦取得较好疗效。高压氧治疗是目前理论上最有效的增加内耳供氧、缓解内耳水肿、且可以使得耳蜗处的毛细胞恢复活性进而恢复听力的治疗方法。国内许多文章也报道高压氧联合药物治疗 SSHL 的疗效优于未用高压氧治疗^[4,8]。本研究将巴曲酶与

表3 治疗前各因素与老年 SSHL 疗效的关系

Item	n	Effective	Invalid	χ^2	[n (%)]
Age (years)				6.640	0.010
≥70	59	44(74.58)	15(25.42)		
<70	46	41(89.13)	5(10.87)		
Gender				0.000	1.000
Male	47	38(80.85)	9(19.15)		
Female	58	47(81.03)	11(18.97)		
Diabetes mellitus				6.452	0.011
Yes	27	19(70.37)	8(29.63)		
No	78	66(84.62)	12(15.38)		
Hypertension				0.542	0.462
Yes	19	16(84.21)	3(15.79)		
No	86	69(80.23)	17(19.77)		
Diseased ear				115.957	<0.001
Single	55	48(87.27)	7(12.73)		
Both	34	23(67.65)	11(32.35)		
One after another	16	14(87.50)	2(12.50)		
Time from onset to consultation				87.093	<0.001
>3 d	51	48(91.24)	3(5.88)		
3 d≤time<7 d	29	24(82.76)	5(17.24)		
≥7 d	25	13(52.00)	12(48.00)		
Incidence				6.125	0.013
Sudden onset	60	52(86.67)	8(13.33)		
Gradually falling within 3 d	45	33(73.33)	12(26.67)		
Accompanied by ear tightness				7.966	0.005
Yes	42	38(90.48)	4(9.52)		
No	63	47(74.60)	16(25.40)		
Accompanied by vertigo				0.130	0.718
Yes	55	45(81.82)	10(18.18)		
No	50	40(80.00)	10(20.00)		
Audiogram type				31.388	<0.001
Low-frequency drop	34	31(91.18)	3(8.82)		
High-frequency drop	33	28(84.85)	5(15.15)		
Flat descent	22	18(81.82)	4(18.18)		
Deaf	16	8(50.00)	8(50.00)		

表4 疗效独立预测因素的二元 logistic 回归分析

Table 4 Binary logistic regression analysis of independent predictors of therapeutic efficacy

Factor	OR (95%CI)	P value
Time from onset to consultation		
>3 d	0.311(0.064-1.506)	
3 d≤time<7 d	0.065(0.014-0.293)	
≥7 d	1.000	0.000
Audiogram type		
Low-frequency drop	0.335(0.063-1.769)	
High-frequency drop	0.254(0.043-1.523)	
Flat descent	0.096(0.018-0.529)	
Deaf	1.000	0.007

高压氧联合治疗老年 SSHL,且治疗效果优于巴曲酶治疗组。这提示,在常规治疗的基础上,巴曲酶与高压氧联合治疗老年 SSHL 的疗效显著。

随着巴曲酶和高压氧在临床上的广泛应用,有

关其不良反应的报道逐渐增多。本研究结果表明对照组 45 例老年 SSHL 患者不良反应发生率为 37.14%,高于李淦峰等^[9]的研究结果(5.08%),分析原因可能与巴曲酶所致不良反应以老年人群为主有关^[10]。本研究还发现,观察组和对照组不良反应率差异无统计学意义,且经减量、停药以及对症处理后可缓解。提示巴曲酶与高压氧联合治疗老年 SSHL 患者,不良反应可控,安全性高。

目前有研究表明,高压氧或者巴曲酶治疗 SSHL 的疗效受很多因素的影响,包括年龄、性别、并发症、听力图类型、听力损失程度等^[11]。本研究结果显示患者年龄、糖尿病、患病耳侧、发病至就诊时间、发病情况、伴有耳闷感、听力图类型等影响其预后。这与金建华等^[12]研究结果一致。其中患者伴有耳闷感可能与患者内耳的缺血和缺氧有关。巴曲酶与高压

氧联合治疗,可以协同增加患者血流动力学和抗氧化酶活性水平,从而改善内耳的缺血和缺氧状态,缓解患者耳鸣、耳内堵塞感等临床症状,表明患者耳闷感症状的缓解或者消失可视为治疗有效的一种临床提示^[13]。二元 logistic 回归模型分析结果表明,听力图类型和发病至就诊时间为独立预后影响因素。这与张姝等^[14]的研究结果一致,老年 SSHL 患者属于低频下降型,且听力损失程度越小,发病到治疗时间越短,其患者预后越好。

【参考文献】

- [1] Young YH. Contemporary review of the causes and differential diagnosis of sudden sensorineural hearing loss [J]. Int J Audiol, 2019, 12(1): 1-11. DOI: 10.1080/14992027.2019.1689432.
- [2] 王倩滢, 钟时勋. 巴曲酶在不同类型突发性耳聋治疗中的应用[J]. 中华耳科学杂志, 2018, 16(2): 239-243. DOI: CNKI:SUN:ZHER.0.2018-02-022.
Wang QY, Zhong SX. Batoxobin in treatment of sudden deafness with different audiometric curve patterns [J]. Chin J Otol, 2018, 16(2): 239-243. DOI: CNKI:SUN:ZHER.0.2018-02-022.
- [3] Zhang D, Ma Y. Repetitive transcranial magnetic stimulation improves both hearing function and tinnitus perception in sudden sensorineural hearing loss patients [J]. Sci Rep, 2015, 5(1): 14796-14806. DOI: 10.1038/srep14796.
- [4] 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. DOI: CNKI:SUN:ZYHS.0.2017-05-053.
Wang HM, Yu WF, Zhou H, et al. Ginkgo biloba leaves extract tablets combined with hyperbaric oxygen on serum CRP of elderly sudden deafness and clinical effect [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2017, 35(5): 1246-1249. DOI: CNKI:SUN:ZYHS.0.2017-05-053.
- [5] 张燕霞, 张强伟, 任鸿杰, 等. 1196 例突发性聋预后影响因素分析[J]. 中华耳科学杂志, 2015, 13(1): 126-131. DOI: CNKI:SUN:ZHER.0.2015-01-027.
Zhang YX, Zhang QW, Ren HJ, et al. Factors affecting prognosis in sudden deafness: an analysis of 1 196 cases [J]. Chin J Otol, 2015, 13(1): 126-131. DOI: CNKI:SUN:ZHER.0.2015-01-027.
- [6] Fasano T, Pertinhez TA, Tribi L, et al. Laboratory assessment of sudden sensorineural hearing loss: a case-control study [J]. Laryngoscope, 2017, 127(10): 2375-2381. DOI: 10.1002/lary.26514.
- [7] 别国梁, 付丽萍. 巴曲酶治疗老年突发性耳聋的临床观察[J]. 中国药房, 2017, 28(12): 1641-1644. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.12.17.
Bie GL, Fu LP. Clinical observation of batoxobin in the treatment of senile sudden deafness [J]. China Pharmacy, 2017, 28(12): 1641-1644. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.12.17.
- [8] Pezzoli M, Magnano M, Maffi L, et al. Hyperbaric oxygen therapy as salvage treatment for sudden sensorineural hearing loss: a prospective controlled study [J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2015, 272(7): 1659-1666. DOI: 10.1007/s00405-014-2948-z.
- [9] 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. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2016.08.001.
Li GF, Li ZH. Clinical efficacy and safety of batoxobin combined with gingko injection in the treatment of sudden deafness [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2016, 32(8): 675-677. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2016.08.001.
- [10] 苏凯, 夏轶男, 文莲姬. 老年突发性耳聋患者的特点及个体化治疗效果[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(20): 5945-5946. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2015.20.133.
Su K, Xia YN, Wen LJ. Characteristics and individualized treatment effects of elderly patients with sudden deafness [J]. Chin J Gerontol, 2015, 35(20): 5945-5946. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2015.20.133.
- [11] 胡海艳, 施丽琴. 高压氧联合地塞米松治疗突发性耳聋的疗效及相关影响因素分析[J]. 天津医药, 2018, 46(3): 264-268. DOI: 10.11958/20171020.
Hu HY, Shi LQ. The curative effect and related influencing factors of hyperbaric oxygen combined with dexamethasone in the treatment of sudden deafness [J]. Tianjin Med J, 2018, 46(3): 264-268. DOI: 10.11958/20171020.
- [12] 金建华, 吴欣华, 黄玉瑛. 微波、高压氧辅助治疗突发性耳聋效果观察及预后影响因素分析[J]. 山东医药, 2009, 49(23): 64-65. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2009.23.028.
Jin JH, Wu XH, Huang YY. Observation on the effects of microwave and hyperbaric oxygen in the treatment of sudden deafness and analysis of prognostic factors [J]. Shandong Med J, 2009, 49(23): 64-65. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2009.23.028.
- [13] 谢天宏, 刘江滨. 前列地尔对老年突发性耳聋患者血液流变学的影响及疗效[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(18): 5263-5264. DOI: CNKI:SUN:ZLXZ.0.2015-18-112.
Xie TH, Liu JB. Effect of alprostadiol on hemorheology in elderly patients with sudden deafness and its effect [J]. Chin J Gerontol, 2015, 35(18): 5263-5264. DOI: CNKI:SUN:ZLXZ.0.2015-18-112.
- [14] 张姝, 李玲香. 金纳多联合高压氧治疗突发性聋的疗效分析[J]. 中华耳科学杂志, 2014, 12(1): 119-127. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2922.2014.01.030.
Zhang S, Li LX. Analysis of curative effect of Ginaton combined with hyperbaric oxygen in the treatment of sudden deafness [J]. Chin J Otol, 2014, 12(1): 119-127. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2922.2014.01.030.

(编辑: 兆瑞臻)