

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202121159

· 临床报道 ·

血栓通注射液联合巴曲酶治疗突发性耳聋合并代谢综合征的临床观察

李哲, 蔡克万, 王政林

(淮南东方医院集团总院 耳鼻咽喉科, 安徽 淮南 232001)

摘要: **目的** 探讨血栓通注射液联合巴曲酶治疗突发性耳聋合并代谢综合征的临床效果及对患者血清血液流变学的影响。**方法** 选择2017年10月—2019年10月淮南东方医院集团总院收治的突发性耳聋合并代谢综合征患者100例,随机分为两组,对照组患者($n=50$)给予巴曲酶、补充维生素和营养神经的常规治疗方式;观察组患者($n=50$)在对照组治疗基础上加用血栓通注射液,比较两组治疗前后听力阈值及包括血浆黏度、全血黏度、凝血酶时间、凝血酶原时间、活化部分凝血酶原时间、纤维蛋白原、血小板因子在内的血清血液流变学指数。**结果** 治疗后,两组患者血浆黏度和全血高切黏度、中切黏度、低切黏度、纤维蛋白原、血小板因子水平与治疗前相比均显著降低;凝血酶时间、凝血酶原时间、活化部分凝血酶原时间、血清连接蛋白26和血清连接蛋白30水平均显著升高;两组患者治疗后测得听力阈值较治疗前均显著降低,且观察组听力阈值改善程度显著高于对照组,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 血栓通注射液联合巴曲酶可有效改善突发性耳聋合并代谢综合征患者血液高凝状态,上调血清连接蛋白26和连接蛋白30水平,有效改善患者内耳微循环,减轻听力损伤。

关键词: 突发性耳聋;血栓通注射液;巴曲酶;代谢综合征;血液流变学

中图分类号:764.43^{*7}

Effect of Xueshuantong injection combined with batroxase in the treatment of sudden deafness complicated with metabolic syndrome

LI Zhe, CAI Kewan, WANG Zhenglin

(Department of Otolaryngology, General Hospital of Huainan Oriental Hospital Group, Huainan 232001, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effect of Xueshuantong injection in the treatment of sudden deafness complicated with metabolic syndrome and its effect on serum hemorheology. **Methods** A total of 100 patients with sudden deafness complicated with metabolic syndrome admitted to General Hospital of Huainan Oriental Hospital Group from October 2017 to October 2019 were selected and randomly divided into two groups: the control group ($n=50$) was given the routine treatment of batroxase, supplementation of vitamins and neuronutrition; the observation group ($n=50$) was treated with Xueshuantong injection on the basis treatment of the control group. The differences between the two groups before and after treatment were compared, including hearing threshold and serum hemorheology indexes of plasma viscosity, whole blood viscosity, thrombin time, prothrombin time, activated partial prothrombin time, fibrinogen and platelet factor. **Results** After treatment compared to before treatment, plasma viscosity and whole blood high-cut viscosity, medium-cut viscosity and low-cut viscosity were significantly decreased in two groups, but the levels of thrombin time, prothrombin time, activated partial prothrombin time, Connexin 26 and Connexin 30 were significantly increased; After treatment, the hearing threshold of 2 groups was significantly lower, and the improvement degree of the corresponding indicators in the observation group was significantly higher than that in the control group, which was statistical significance ($P<0.05$). **Conclusion** Xueshuantong injection combined with Batroxase can effectively improve the hypercoagulability of blood in patients with sudden deafness complicated with metabolic syndrome, increase the levels of serum connectin 26 and connectin 30, and effectively improve the microcirculation and hearing of patients.

Keywords: Sudden deafness; Xueshuantong injection; Balqu enzyme; Metabolic syndrome; Hemorheology

突发性耳聋是指机体出现突发性的感音神经性听力损失,主要表现为耳聋,常伴有耳鸣、耳塞、恶心和眩晕等症状,对患者的生活质量影响极为严重^[1]。其发病原因尚不完全清楚,当今学术界认为主要发病原因分为病毒感染学说、循环障碍学说和免疫学说^[2],临床医生主要根据患者症状及排除其他听力性疾病后进行诊断。代谢综合征是一种以肥胖、高血压、血脂紊乱和糖耐量异常为主要特点的代谢症候群,是多种疾病的危险因素^[3]。大量临床案例相关研究显示伴有代谢综合征的突发性耳聋患者听力损失程度往往更为严重,患者听力曲线多呈现为平坦型和全聋型,且具有预后较差的特点^[4]。临床治疗时,建议结合患者的听力曲线进行个体化治疗。相关研究显示改善突发性耳聋患者血液流变学及机体免疫,可有效提高突发性耳聋患者听力^[5]。目前临床对伴有代谢综合征的突发性耳聋患者大多仍采用静脉滴注巴曲酶注射液,用药单一,治疗效果往往不理想。血栓通注射液具有快速溶解血栓、改善供血的作用,能够有效减轻缺血所致的病理性损害,可改善突发性耳聋患者内耳血液微循环^[6]。当前尚未见有血栓通注射液联合巴曲酶治疗伴有代谢综合征的突发性耳聋患者的研究报道。本文选取伴有代谢综合征的突发性耳聋患者100例,分组后分别采用血栓通注射液联合巴曲酶治疗及单用巴曲酶注射液治疗,对比分析两组患者的疗效及血清血液流变学的改变情况。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2017年10月—2019年10月我院收治的突发性耳聋合并代谢综合征患者100例,随机分为两组,对照组50例,男28例,女22例;年龄19~62岁,平均年龄(46.24±9.33)岁;体重指数为(25.32±3.58)kg/cm²,病程(3.7±2.8)d;电测听耳聋程度:重度聋(71~90 dB)31例,中重度聋(56~70 dB)16例,中度聋(41~55 dB)3例;观察组50例男26例,女24例;年龄20~63岁,平均年龄(45.61±10.72)岁;体重指数为(25.02±3.78)kg/cm²,病程(3.6±2.9)d;电测听耳聋程度:重度聋(71~90 dB)29例,中重度聋(56~70 dB)17例,中度聋(41~55 dB)4例。两组患者在年龄、体重等一般资料方面无统计学差异($P>0.05$)。突发性耳聋符合《突发性耳聋诊断依据和疗效分级》中关于突发性耳聋的诊断标准。代谢综

合征的诊断标准参照2005年国际糖尿病联盟标准:①具备中心性肥胖,按亚洲人标准,腰围男性 ≥ 90 cm,女性 ≥ 80 cm,同时合并以下4项指标中任何两项;②甘油三酯(TG)水平升高: >1.7 mmol/L,或已接受相应治疗;③高密度脂蛋白(HDL-C)水平降低:男性 <0.9 mmol/L,女性 <1.0 mmol/L,或已接受相应治疗;④血压升高:收缩压(SBP) ≥ 130 mmHg或舒张压(DBP) ≥ 85 mmHg,或已接受相应治疗或此前已诊断高血压;⑤空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)升高: ≥ 5.6 mmol/L,或已接受相应治疗或此前已诊断2型糖尿病。

1.2 分组及给药方法

将100例突发性耳聋合并代谢综合征患者随机分成对照组($n=50$)和观察组($n=50$),两组患者入院均给予巴曲酶、补充维生素和营养神经的常规治疗,巴曲酶注射液(北京托毕西药业有限公司,国药准字H20031074,规格:0.5 mL:5 BU)首次10 BU加入生理盐水100 mL静脉滴注,之后每次5 U,隔日1次;观察组患者在此基础上加用血栓通注射液(广东雷允上药业有限公司,国药准字Z44023081,规格:70 mg/2 mL)30 mg加入500 mL生理盐水中静脉滴注,每日1次;持续治疗10 d后进行疗效评价。

1.3 观察指标

使用血液流变仪观察记录治疗前后患者空腹静脉血的血浆黏度、全血高切黏度、中切黏度以及低切黏度;使用全自动凝血功能仪观察记录患者治疗前后凝血酶时间、凝血酶原时间、活化部分凝血酶原时间、纤维蛋白原以及血小板因子等;采用酶联免疫吸附法测定血清连接蛋白26、连接蛋白30水平。使用AC40听力测试仪观察记录患者治疗前后听力阈值。

1.4 统计学分析

采用SPSS 22.0分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料用百分率表示,采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后血液流变学比较

经过10 d治疗后,观察组与对照组患者血浆黏度和全血高切黏度、中切黏度、低切黏度水平与治疗前相比均显著降低,而观察组患者血液流变学指标降低程度远高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2.2 两组患者治疗前后凝血功能比较

经过 10 d 治疗后,观察组与对照组患者凝血酶时间、凝血酶原时间、活化部分凝血酶原时间均显著升高,纤维蛋白原和血小板因子均降低,且观察组凝血功能指标改善程度显著高于对照组,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组患者治疗前后血清连接蛋白 26、血清连接蛋白 30 水平比较

经过 10 d 治疗后,观察组与对照组患者测得血

清连接蛋白 26 和血清连接蛋白 30 值均显著提高,且观察组相应指标升高水平显著高于对照组。差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 两组患者治疗前后听力阈值比较

经过 10 d 治疗后,观察组与对照组患者测得听力阈值均显著降低,且观察组听力阈值改善程度显著高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 1 两组患者治疗前后血液流变学比较 (mPa·s, $\bar{x} \pm s$)

项目	检测时间	观察组(n=50)	对照组(n=50)	t	P
血浆黏度	治疗前	1.91 ± 0.26	1.89 ± 0.25	0.392	0.696
	治疗后	1.61 ± 0.14 ^a	1.75 ± 0.17 ^{ab}	4.495	0.000
高切黏度	治疗前	4.78 ± 0.76	4.85 ± 0.74	0.467	0.642
	治疗后	3.42 ± 0.43 ^a	3.97 ± 0.51 ^{ab}	5.830	0.000
中切黏度	治疗前	4.99 ± 0.69	4.98 ± 0.76	0.069	0.945
	治疗后	3.57 ± 0.40 ^a	3.88 ± 0.43 ^{ab}	3.733	0.000
低切黏度	治疗前	10.82 ± 3.69	10.90 ± 3.76	0.107	0.915
	治疗后	8.41 ± 2.34 ^a	9.55 ± 2.61 ^{ab}	2.300	0.000

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组比较,^b $P < 0.05$ 。下表同。

表 2 两组患者治疗前后凝血功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	检测时间	观察组(n=50)	对照组(n=50)	t	P
凝血酶时间(s)	治疗前	11.47 ± 2.65	11.46 ± 2.45	0.020	0.984
	治疗后	21.51 ± 4.97 ^a	15.33 ± 3.41 ^{ab}	7.250	0.000
凝血酶原时间(s)	治疗前	13.78 ± 1.06	13.64 ± 1.65	0.505	0.615
	治疗后	25.82 ± 3.43 ^a	17.66 ± 2.98 ^{ab}	12.699	0.000
活化部分凝血酶原时间(s)	治疗前	33.77 ± 4.20	33.58 ± 4.89	0.208	0.835
	治疗后	53.68 ± 6.45 ^a	40.62 ± 7.53 ^{ab}	9.314	0.000
纤维蛋白原(g/L)	治疗前	6.54 ± 1.32	6.58 ± 1.45	0.144	0.886
	治疗后	3.68 ± 0.51 ^a	4.67 ± 1.03 ^{ab}	6.091	0.000
血小板因子(g/L)	治疗前	76.69 ± 12.37	75.66 ± 13.28	0.401	0.689
	治疗后	39.58 ± 8.43 ^a	58.41 ± 12.62 ^{ab}	8.773	0.000

表 3 两组患者治疗前后血清连接蛋白 26、30 水平比较 (pg/mL, $\bar{x} \pm s$)

项目	检测时间	观察组(n=50)	对照组(n=50)	t	P
血清连接蛋白 26	治疗前	0.73 ± 0.09	0.76 ± 0.11	1.493	0.139
	治疗后	1.44 ± 0.12 ^a	0.90 ± 0.09 ^{ab}	25.456	0.000
血清连接蛋白 30	治疗前	0.98 ± 0.16	0.94 ± 0.15	1.290	0.200
	治疗后	1.97 ± 0.37 ^a	1.27 ± 0.16 ^{ab}	12.279	0.000

表 4 两组患者治疗前后听力阈值比较 (dB, $\bar{x} \pm s$)

检测时间	观察组(n=50)	对照组(n=50)	t	P
治疗前	62.49 ± 10.59	62.96 ± 10.55	0.222	0.825
治疗后	25.77 ± 6.41	44.37 ± 8.45	12.401	0.000

3 讨论

突发性耳聋主要表现为患者由于不明原因引起的 3 d 内听力急剧下降的现象。当前,研究认为突发性耳聋发病机制主要与病毒感染、血液循环障碍、耳膜迷路破裂以及自身免疫功能等密切相关,其中耳微循环学说得到了学术界广泛认可^[7]。内耳血液主要来自于人体的迷路动脉,由于此动脉无侧支循环,一旦出现血栓、血管痉挛会导致缺血、缺氧和微循环障碍,损伤内耳,甚至形成不可逆性耳聋^[8]。大量研究结果显示,血管病变在突发性耳聋中扮演了十分重要的角色,其引起的机体迷路动脉凝血以及纤溶等系统功能紊乱往往是引发突发性耳聋重要的一环,改善内耳微循环对于改善突发性耳聋意义重大。作为以胰岛素抵抗为中心的代谢症候群,代谢综合征患者前期症状并不显著,但长时间的胰岛素抵抗和血脂紊乱会导致机体出现血管内皮脂肪细胞沉积,产生泡沫细胞,此外胰岛素抵抗还会引起高胰岛素血症,进而对血管内膜的平滑肌细胞产生刺激,使其向下迁移出现脂质沉积现象,促使动脉管腔内出现动脉粥样斑块,血管变脆,管腔口被堵住^[9-12]。耳蜗血供主要源自于迷路动脉,一旦迷路动脉出现栓塞会导致耳蜗血供降低严重,药物不能经血液到达耳蜗,不能有效缓解耳蜗毛细血管的缺血缺氧,使其功能丧失^[13]。巴曲酶是一种新型的溶栓效果良好的单成分蛋白酶,可通过去蛋白效应抑制红细胞和血小板的聚集,此外其抑制血栓形成和溶栓效果也十分显著,可有效降低血液黏度、降低血流阻力^[2]。能够通过有效地改善血供和内耳微循环,修复听力功能^[14]。但合并代谢综合征的突发性耳聋患者往往血液循环障碍更为严重,单用巴曲酶注射液常起效缓慢且疗效较差。血栓通注射液为中药三七根提取纯化所得,其有效物质主要为三七总皂苷,相关研究结果显示三七总皂苷抗血栓作用良好,能够有效抑制血小板聚集,抑制血栓形成^[15]。此外三七总皂苷能够调节一氧化氮合成,清除氧自由基,抑制钙离子内流,抑制血管内皮脂肪细胞沉积及产生泡沫细胞^[16-17]。总体而言,血栓通能够扩张血管、有效降低外周血管阻力,迅速溶解血栓,增加内耳血流量,有效改善内耳痉挛和血管栓塞,帮助建立侧支循环,改善内耳缺血缺氧导致的供血不足的现象^[18-20]。

本研究显示,经过 10 d 治疗后,两组患者血浆黏度和全血高切黏度、中切黏度、低切黏度、纤维蛋白

原、血小板因子水平与治疗前相比均显著降低,而观察组患者血液流变学指标降低程度远高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者治疗后测得听力阈值均显著提高,且观察组相应指标改善程度显著高于对照组($P < 0.05$)。提示巴曲酶与血栓通注射液联合应用能够有效改善突发性耳聋合并代谢综合征患者血液流变学,提高患者听力。血清连接蛋白 26 和血清连接蛋白 30 是常见的参与细胞间信号传导的连接蛋白,参与机体运输营养物质和调控内耳感觉上皮细胞功能,有助于维持内耳环境稳定^[21]。血清连接蛋白 26 和血清连接蛋白 30 能够形成离子通道,输送钾离子至内耳淋巴液,参与传导耳内、外毛细胞机械刺激^[22-24]。本研究显示,观察组治疗后凝血酶时间、凝血酶原时间、活化部分凝血酶原时间、血清连接蛋白 26 和血清连接蛋白 30 水平均显著升高,且观察组相应指标改善程度显著高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),说明巴曲酶联合血栓通注射液可以帮助舒张内耳微循环血管,改善内耳微循环。

综上所述,血栓通注射液联合巴曲酶可有效改善突发性耳聋合并代谢综合征患者血清血液高凝状态,上调血清连接蛋白 26 和连接蛋白 30 水平,有效改善患者听力损伤。

参考文献:

- [1] 王淑芳,张莉,张雯雯,等. 鼠神经生长因子在突发性耳聋中的疗效观察[J]. 中华耳科学杂志,2016,14(2):223-228.
- [2] Islamoglu Y, Kesici GG, Ercan K, et al. Single sided deafness after sudden hearing loss: late effect on cochlear nerve size[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol,2020; 277(11):3245-3246.
- [3] 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.
- [4] Chen YC, Tsai SJ, Chen JC, et al. Risks of tinnitus, sensorineural hearing impairment, and sudden deafness in patients with non-migraine headache[J]. PLoS One,2019,14(9):e0222041.
- [5] 黄智强,李洁,喇新军,等. 突发性耳聋患者血液流变学水平及血脂变化的临床意义[J]. 中国听力语言康复科学杂志,2017,15(2):103-106.
- [6] 张潜英,岳显,韦军,等. 血栓通联合长春西汀治疗突发性聋的临床观察[J]. 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志,2013,21(6):413-414,417.
- [7] Si JP, Jiang H, Li YY. Correlation between effectual time and the curative effect in patients with all frequency descending sudden deafness after treatment[J]. Am J Otolaryngol, 2020, 41(5): 102621.

- [8] 谢菘,韩扬,王敏,等.微高压氧治疗临床疗效初探[J].中华航海医学与高气压医学杂志,2020,27(5):597-600.
- [9] 张炜伟,冯波,张彬,等.地塞米松与甲泼尼龙治疗突发性耳聋的临床疗效对比[J].中国妇幼健康研究,2017,28(S1):468.
- [10] 王敏,雷磊.龙胆泻肝丸联合地塞米松治疗老年突发性耳聋的疗效及对血管内皮功能的影响[J].现代中西医结合杂志,2020,29(6):652-655,666.
- [11] 陈伟,胡中南,童钊君,等.通窍活血汤对青中年突发性耳聋患者的疗效及血液流变学变化分析[J].中医药信息,2019,36(1):45-48.
- [12] 王祥升,姜蕊蕊,宿江.2型糖尿病并微血管病变突发性聋患者的临床特征及预后分析[J].听力学及言语疾病杂志,2020,28(3):282-285.
- [13] 张婷婷,于晓红,陈祥雷,等.代谢综合征与突发性耳聋患病风险相关性分析[J].重庆医学,2019,48(24):4187-4189,4193.
- [14] 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.
- [15] 祝召付,孟中华.血栓通联合低分子右旋糖酐治疗突发性耳聋的疗效观察[J].中华疾病控制杂志,2012,16(4):365-366.
- [16] 张先兵,李勋,熊平,等.三七总皂苷对大鼠肝移植排斥反应的影响及相关机制[J].南方医科大学学报,2019,39(4):394-400.
- [17] Zhi Y, Wang H, Huang B, et al. Panax Notoginseng Saponins suppresses TRPM7 via the PI3K/AKT pathway to inhibit hypertrophic scar formation in vitro[J]. Burns, 2021, 47(4):894-905.
- [18] 董君君,胡家才,杨娜.复方血栓通胶囊治疗下肢动脉硬化闭塞症的临床观察[J].现代中西医结合杂志,2019,28(13):1421-1424.
- [19] 刘蕾,丁世兰,陈影,等.注射用血栓通抑制血栓形成及其对血流状态影响的研究[J].中国中药杂志,2020,45(10):2446-2453.
- [20] 宋学云,魏玲玲,杨杰,等.注射用血栓通(冻干)联合GM1对糖尿病神经病变患者的临床疗效[J].中成药,2019,41(4):794-798.
- [21] Shuja Z, Li L, Gupta S, et al. Connexin26 Mutations Causing Palmo-plantar Keratoderma and Deafness Interact with Connexin43, Modifying Gap Junction and Hemichannel Properties[J]. J Invest Dermatol, 2016, 136(1):225-235.
- [22] 解娟,郑体厚.耳聋左慈丸合复聪通脉开窍针刺法治疗神经性耳聋耳鸣疗效及对血清NO、Connexin 26的影响[J].现代中西医结合杂志,2017,26(33):3671-3673.
- [23] García IE, Bosen F, Mujica P, et al. From Hyperactive Connexin26 Hemichannels to Impairments in Epidermal Calcium Gradient and Permeability Barrier in the Keratitis - Ichthyosis - Deafness Syndrome[J]. J Invest Dermatol, 2016, 136(3):574-583.
- [24] 林海龙,刘学军,林开春,等.先天性巨细胞病毒感染新生儿连接蛋白 Connexin26 基因研究[J].中国耳鼻咽喉头颈外科,2016,23(4):221-224.

(收稿日期:2021-05-11;网络首发:2021-09-10)

本文引用格式:李哲,蔡克万,王政林.血栓通注射液联合巴曲酶治疗突发性耳聋合并代谢综合征的临床观察[J].中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2021,27(5):589-593. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202121159

Cite this article as:LI Zhe, CAI Kewan, WANG Zhenglin. Effect of Xueshuantong injection combined with batroxase in the treatment of sudden deafness complicated with metabolic syndrome[J]. Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg, 2021, 27(5):589-593. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202121159