

巴曲酶个性化用药治疗全频下降型突聋

林育珊, 卢标清

广州中医药大学附属中山中医院 耳鼻咽喉科, 广东 中山 528400

摘要:目的 研究不同剂量巴曲酶治疗全频下降型突聋的疗效。方法 将同意接受巴曲酶治疗的全频下降型突发性耳聋患者根据治疗前血浆纤维蛋白原 (fibrinogen, Fib) 水平分为 A 组 (23 例): $1\text{ g/L} \leq \text{Fib} < 2\text{ g/L}$; B 组 (41 例): $2\text{ g/L} \leq \text{Fib} \leq 4\text{ g/L}$; C 组 (22 例): $\text{Fib} > 4\text{ g/L}$; 不同意接受巴曲酶治疗患者设为 D 组 (34 例)。常规药物治疗基础上, A、B、C 组首次分别给予巴曲酶 5 Bu、10 Bu、15 Bu, 用药后隔 1~2 d 复查 Fib, 如 $\text{Fib} < 1\text{ g/L}$, 暂缓使用; 如 $1\text{ g/L} \leq \text{Fib}$ (复查) $< 2\text{ g/L}$, 予巴曲酶 5 Bu, 如 $2\text{ g/L} \leq \text{Fib}$ (复查) $\leq 4\text{ g/L}$, 予巴曲酶 10 Bu, 如 Fib (复查) $> 4\text{ g/L}$, 予巴曲酶 15 Bu。整个疗程一共给予 3 次巴曲酶治疗, 总剂量 15 Bu~45 Bu。比较治疗后各组患者总有效率差异情况。结果 4 组患者治疗后平均听阈均得到提高, 组内治疗前、后平均听阈相比较有统计学意义 ($P < 0.05$); A~D 组总有效率分别为 56.52%、46.34%、63.64%、20.59%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), A 组和 D 组、B 组和 D 组、C 组和 D 组总有效率差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 而 A 组、B 组、C 组两两之间总有效率差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 4 组患者疗效分级比较无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 4 组治疗方法均有效, A 组、B 组、C 组疗效优于 D 组, 认为在治疗全频下降型突发性耳聋方案中, 加入巴曲酶后疗效更佳, 而巴曲酶的首次使用剂量以及维持剂量的不同并不影响最终疗效。

关键词:全频下降型突发性耳聋; 巴曲酶; 血纤维蛋白原; 病例对照研究

中图分类号: R764.43 文献标志码: A 文章编号: 1673-3770(2025)03-0115-07

引用格式:林育珊, 卢标清. 巴曲酶个性化用药治疗全频下降型突聋[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2025, 39(3):115-121. LIN Yushan, LU Biaoqing. Personalized use of batroxobin in the treatment of sudden sensorineural hearing loss with full frequency decline[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2025, 39(3):115-121.

Personalized use of batroxobin in the treatment of sudden sensorineural hearing loss with full frequency decline

LIN Yushan, LU Biaoqing

Department of Otorhinolaryngology, Zhongshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Zhongshan 528400, Guangdong, China

Abstract: Objective To study the therapeutic effect of different doses of batroxobin in the treatment of sudden deafness with full frequency hearing loss. **Methods** Individuals who consented to receive Batroxobin treatment for sudden full frequency descending deafness were categorized into three groups based on their level of plasma fibrinogen prior to treatment (also known as Fib). Group A (23 cases) consisted of $1\text{ g/L} \leq \text{Fib} < 2\text{ g/L}$; Group B (41 cases) consisted of $2\text{ g/L} \leq \text{Fib} \leq 4\text{ g/L}$, and Group C (22 cases) consisted of $\text{Fib} > 4\text{ g/L}$; or patients not receiving Batroxobin medication, were assigned to group D (34 cases). Groups A, B and C received 5 Bu, 10 Bu and 15 Bu of batroxobin, respectively, for the first time based on traditional medication treatment, and Fib was rechecked 1-2 days later. Drug use was temporarily stopped if Fib was less than 1 g/L ; if Fib (rechecked) was between 1 and 2 g/L , 5 Bu of batroxobin was administered; if 2 g/L was between 1 and 4 g/L , 10 Bu of batroxobin was administered; while if Fib (rechecked) was greater than 4 g/L , 15 Bu of batroxobin was administered. The entire course of treatment involved three doses of batroxobin, ranging in dosage from 15 Bu to 45 Bu. Patients in each group's total effective rate was compared with patient rates throughout the entire course of treatment. **Results** The average hearing threshold of patients in groups A to D improved after treatment, and the average hearing threshold before and after treatment within the group was statistically significant ($P < 0.05$); The total effective rates of groups A to D were 56.52%, 46.34%, 63.64%, and 20.59%, respectively, with statistical significance ($P < 0.05$). There was a statistically significant difference in total effective rates between groups A and D, B and D, C and D ($P < 0.05$), while

收稿日期: 2024-02-26

基金课题: 中山市卫健局科研基金项目 (2021A020505)

通信作者: 卢标清. E-mail: lubiaoqing@163.com

there was no statistically significant difference in total effective rates between groups A, B and C ($P>0.05$); There was no statistically significant difference in efficacy classification between the four groups of patients ($P>0.05$). **Conclusion** All four treatment methods are effective, with Group A, Group B, and Group C having better efficacy than Group D. It is believed that in the treatment of sudden deafness with full frequency decline, the addition of batroxobin has better efficacy. However, the difference in initial and maintenance doses of Batroxobin does not affect final efficacy.

Key words: Sudden sensorineural hearing loss with full frequency decline; Batroxobin; Fibrinogen; Case-control study

参照《突发性聋诊断和治疗指南(2015)》^[1], 平坦下降型和全聋型突发性耳聋即全频下降型耳聋, 在治疗上建议采用糖皮质激素联合血液流变学治疗, 尽早使用降纤维蛋白原药物(如巴曲酶)。而美国突聋临床实践指南并不推荐使用溶栓剂、血管活性物质、血管扩张剂或抗氧化剂等, 2019 年版指南^[2]中进一步明确并将推荐强度由不推荐改为强烈不推荐; 可见国内外对降纤药物巴曲酶是否有利于突聋患者恢复具有争议。自 1993 年至今, 巴曲酶在我国应用于临床已有约 30 年时间, 绝大多数文献研究^[3-6]介绍的巴曲酶治疗方案与我国 2015 年突聋诊疗指南推荐方案一致, 即巴曲酶首剂 10 Bu, 之后 5 Bu/次, 隔日 1 次。然而首剂 10 Bu+维持剂量 5 Bu 这种方案可能使部分患者由于巴曲酶达不到治疗剂量, 导致效果不佳。经文献资料研究发现目前国内外巴曲酶个体化应用于突聋患者的研究极少, 因此本研究根据治疗前 Fib 水平予不同剂量巴曲酶治疗全频下降型突聋患者, 观察其疗效, 以探索巴曲酶治疗突发性聋的个性化方案。

1 资料与方法

1.1 临床资料

以 2021 年 3 月至 2023 年 7 月于中山市中医院住院治疗的突发性耳聋患者为研究对象。本研究获得中山市中医院伦理委员会批准(编号 2021ZSZY-LLK-005-127), 所有研究组患者均知情并同意巴曲酶用药方案。

纳入标准: ①符合《突发性聋诊断和治疗指南(2015)》^[1]的诊断标准; ②性别不限, 10~65 岁; ③全频听力下降型(包括平坦下降型及全聋型); ④发病在 7 d 以内, 没有经过任何相关治疗。

排除标准: ①有巴曲酶、激素等药物使用禁忌证; ②妊娠或哺乳期女性或生命征不平稳者或者基础疾病多且控制不佳者; ③听力下降病因明确者, 如颅内或内耳占位性病变, 外、中耳疾病、鼻咽癌、外伤、药物性聋、噪声性聋、老年性耳聋、梅尼埃病、大前庭水管综合征、外淋巴瘘、梅毒感染等。

1.2 方法

1.2.1 入组情况

根据给药前 Fib 分为 3 个组, A 组:(23 例) $1 \text{ g/L} \leq \text{Fib} < 2 \text{ g/L}$; B 组:(41 例) $2 \text{ g/L} \leq \text{Fib} \leq 4 \text{ g/L}$; C 组:(22 例) $\text{Fib} > 4 \text{ g/L}$ 。另设立对照组 D 组, D 组为不同意巴曲酶治疗患者且无 Fib 水平要求, 共 34 例。

1.2.2 治疗方法

研究组: 巴曲酶(商品名: 东菱迪芙; 规格为 0.5 mL:5 BU; 北京托毕西药业有限公司): A 组~C 组首次分别予巴曲酶 5 Bu+0.9%氯化钠注射液 250 mL 静脉滴注、巴曲酶 10 Bu+0.9%氯化钠注射液 250 mL 静脉滴注、巴曲酶 15 Bu+0.9%氯化钠注射液 500 mL 静脉滴注, 首次用药后, 隔 1~2 d 复查 Fib, 如 $\text{Fib} < 1 \text{ g/L}$, 暂缓使用; 如 $1 \text{ g/L} \leq \text{Fib} < 2 \text{ g/L}$, 予巴曲酶 5 Bu+0.9%氯化钠注射液 250 mL 静脉滴注; 如 $2 \text{ g/L} \leq \text{Fib} \leq 4 \text{ g/L}$, 予巴曲酶 10 Bu+0.9%氯化钠注射液 250 mL 静脉滴注; 如 $\text{Fib} > 4 \text{ g/L}$, 予巴曲酶 15 Bu+0.9%氯化钠注射液 500 mL 静脉滴注。整个治疗过程中一共给予 3 次巴曲酶治疗, 总剂量: 15 Bu~45 Bu。银杏叶提取物注射液 35 mg+0.9%氯化钠注射液 250 mL 静脉滴注 1 次/d 连续用药 7 d、甲泼尼龙琥珀酸钠针 80 mg+0.9%氯化钠注射液 100 mL 静脉滴注 1 次/d, 连续用 3 d 后甲泼尼龙琥珀酸钠针改 40 mg 再用 2 d; 甲钴胺片 500 ug 3 次/d、氟桂利嗪胶囊 10 mg 1 次/d 等常规治疗用药用至患者出院; 维生素 B12 注射液、1 mL+2%利多卡因注射液 5 mL, 穴位注射 1 mL 1 次/d, 选穴: 耳门、听宫、听会; 地塞米松氯化钠注射液 0.5~1.0 mL 鼓室注射, 隔日 1 次, 共 2 次。

对照组: 不予巴曲酶治疗; 余用药同研究组。

1.2.3 疗效判定

患者治疗前以及出院当天或前 1 d 复查纯音听阈, 两者相比较, 参照《突发性聋疗效分级标准》^[7]进行疗效评定, 痊愈: 受损频率听阈恢复正常, 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 dB~30 dB; 无效: 受损频率平均听阈改善 $< 15 \text{ dB}$ 。痊愈率=痊愈耳数/总耳数 $\times 100\%$; 总有效

率 = (有效 + 显效 + 痊愈) 耳数 / 总耳数 × 100%。

1.3 统计学处理

应用 SPSS 25.0 软件。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD-*t* 检验,组内治疗前后比较采用配对 *t* 检验;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,多组间比较采用 Kruskal-Wallis *H* 秩和检验,组间两两比较采用秩和检验,组内治疗前后比较采用配对秩和检验;性别、患侧、听力曲线分型、疗效构成

比采用 χ^2 检验。检验水准选取 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 一般资料对比

4 个组患者年龄 ($P = 0.289$)、(发病 ~ 就诊) 病程 ($P = 0.061$)、治疗前平均听阈 ($P = 0.073$)、住院时间 ($P = 0.052$)、性别 ($P = 0.106$)、患侧 ($P = 0.877$)、听力曲线分型 ($P = 0.288$) 比较,差异比较均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 4 组患者临床资料比较
Table 1 Comparison of clinical data between the four groups

组别	例数/例	年龄/岁	性别/ (男/女)	病程/d	患侧 /(左/右)	治疗前平均 听阈/dB	听力曲线分型/ (平坦/全聋)	住院 时间/d	初始 Fib /(g/L)
A 组	23	38.83±2.70	14/9	6(3,7)	10/13	73.33(68.33,105.83)	13/10	9(9,10)	1.83±0.15
B 组	41	42.80±1.89	17/24	4(2,7)	21/20	82.67±2.95	20/21	9.05±0.26	3.07±0.52
C 组	22	43.45±2.35	7/15	7(2.75,7)	10/12	88.83±4.30	7/15	10.55±0.40	4.49(4.16,5.19)
D 组	34	44.91±1.87	20/14	7(3.75,7)	18/16	75.59±3.17	19/15	9(7,10)	3.04±0.60
$F/\chi^2/H$		1.267	6.123	7.370	0.682	6.962	3.763	7.746	86.96
<i>P</i>		0.289	0.106	0.061	0.877	0.073	0.288	0.052	<0.001

病程、治疗前平均听阈、住院时间、初始 Fib,非正态分布 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。

2.2 听力改善情况

4 个组患者治疗后平均听阈均较前改善, A 组治疗前、后平均听阈比较采用秩和检验,结果显示有统计学意义 ($H = 3.981, P < 0.001$); 而 B 组、C 组、D 组则采用配对 *t* 检验,结果均显示治疗前、后平均听阈均有统计学意义 ($t_B = 5.113, P_B < 0.001; t_C = 6.971, P_C < 0.001; t_D = 3.827, P_D = 0.001$), 说明 4 组患者的治疗均有效果。治疗前后听阈差值(治疗前与治疗

后听阈差值) 比较采用秩和检验,结果显示差异有统计学意义 ($H = 16.191, P = 0.001$), 说明 4 组患者治疗前后听阈差值组间存在差异,进一步做样本均数之间的多重比较, A 组、B 组、C 组采用单因素方差分析,结果显示差异有统计学意义 ($F = 1.942, P = 0.150$); A 组和 D 组、B 组和 D 组、C 组和 D 组均采用秩和检验,结果 A 组和 D 组、C 组和 D 组显示差异有统计学意义 ($Z_{A-D} = -3.167, P_{A-D} = 0.002; Z_{C-D} = -3.752, P_{C-D} < 0.001$), B 组和 D 组显示差异无统计学意义 ($Z_{B-D} = -1.284, P_{B-D} = 0.199$)。见表 2。

表 2 4 个组患者听力改善情况比较
Table 2 Comparison of hearing improvement among the four groups

组别	例数/例	治疗前平均听阈/dB	治疗后平均听阈/dB	治疗前后听阈差值/dB	<i>H/t</i>	<i>P</i>
A 组	23	73.33(68.33,105.83)	64.71±6.73	20.22±3.52	3.981	<0.001
B 组	41	82.67±2.95	68.09±4.69	14.58±2.85	5.113	<0.001
C 组	22	88.83±4.30	65.76±5.38	23.07±3.31	6.971	<0.001
D 组	34	75.59±3.17	67.75±3.82	5.83(1.670,10.625)	3.827	0.001
<i>H</i>		6.962		16.191		
<i>P</i>		0.073		0.001		

治疗前平均听阈、治疗前后听阈差值,非正态分布 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。

2.3 疗效比较情况

疗效构成比较采用检验。A ~ D 组患者总有效率(治愈 + 显效 + 有效) 分别为 56.52%、46.34%、63.64%、20.59%, 4 组患者总有效率比较,显示差异有统计学意义 ($\chi^2 = 12.549, P = 0.006$), 进一步两两之间比较,发现 A 组和 D 组、B 组和 D 组、C 组和 D 组之间总有效率差异有统计学差异 ($P_{A-D} = 0.005,$

$P_{B-D} = 0.020, P_{C-D} = 0.001$), 而 A 组、B 组、C 组之间总有效率差异无统计学差异 ($P_{A-B} = 0.434, P_{B-C} = 0.190, P_{A-C} = 0.626$)。4 组患者有效率分别为 30.43%、24.39%、31.82%、14.71%, 有效率的组间比较结果差异无统计学意义 ($\chi^2 = 2.858, P = 0.414$); 显效率分别为 13.04%、12.20%、18.18%、2.94%, 显效率的组间比较结果差异无统计学意义 ($\chi^2 = 3.254,$

$P=0.354$);治愈率分别为 13.04%、9.76%、13.64%、2.94%,治愈率的组间比较结果差异无统计学意义($\chi^2=2.956, P=0.399$);按有效率、显效率、治愈率及无效率进行疗效分级比较,结果显示差异无统计学

意义($\chi^2=13.807, P_a=0.104$),认为 4 组患者治疗后治愈、显效、有效或无效的疗效分级无统计学差异。见表 3。

表 3 4 个组患者总疗效比较
Table 3 Comparison of the total efficacy of the four groups

组别	例数/例	疗效分级/例				总有效率/%
		治愈	显效	有效	无效	
A 组	23	3	3	7	10	56.52
B 组	41	4	5	10	22	46.34
C 组	22	3	4	7	8	63.64
D 组	34	1	1	5	27	20.59
总疗效检验值 χ^2						12.549
P						0.006
疗效分级检验值 χ^2		13.807				
P_a		0.104				

2.4 安全性评价

使用巴曲酶治疗的 A、B、C 3 个组患者治疗期间无治疗部位出血或鼻出血、牙龈出血、结膜出血、全身皮肤瘀斑瘀点等不良反应。

3 讨论

3.1 全频下降型突发性聋发病机制与降纤治疗

全频下降型突发性聋包括平坦下降型及全聋型,前者多认为是内耳血管痉挛、血管纹功能障碍所致,后者则多认为是内耳血管闭塞或血栓形成^[8-9]。有研究发现 Fib 含量的增加与内耳血液循环障碍以及突聋发病密切相关^[10];升高的 Fib 会增加血液黏稠度,因此使用降纤药物治疗突发性耳聋有更好的疗效^[11-12]。

本研究根据首次用药时 Fib 浓度决定首次巴曲酶剂量,4 组患者总有效率比较有统计学差异,提示降纤药物治疗全频下降型突聋疗效更优;但使用巴曲酶治疗的三组患者疗效比较并无统计学意义,可初步认为治疗前 Fib 水平及首次巴曲酶使用剂量的不同及维持剂量的不同与疗效之间无相关性,对于低于正常 Fib 水平患者,使用首剂 5 Bu 巴曲酶亦可取得较好疗效;4 组患者中 C 组患者总有效率最高,差异有统计学意义,但疗效分级比较无统计学差异,这种差异性存在的可能原因,我们认为是疗效评定标准^[1,7]存在不足,即痊愈和显效的界定是不明确的,当患者经治疗后平均听力提高>30 dB,属于显效,但由于治疗后平均听阈值<25 dB,此时可认定为治愈;另外无法明确患病前实际听力水平,如患者患耳发病前已存在未自知的听力下降,这将影响听力恢复情况的评估。事实上,疗效评价存在多种评价

标准,2017 年法国巴黎国际耳鼻喉科学联合会专家组成员^[13]认为当纯音听阈变化超过 10 dB HL 即为显效,而美国 2019 年版指南^[2]则指出任何小于 10 dB HL 的改善均视为无效,至于这些评价标准是否适合中国,这还得做相关临床研究,疗效分级评估是否有实际临床意义,尚有待进一步探讨。另外,本研究样本量较少仍需再扩大样本数量加一验证这一观点。

3.2 巴曲酶治疗后 Fib 下降水平、速度与预后

许元腾等^[14]研究发现巴曲酶注射后 2~3 d 时 Fib 明显降低,若达到疗效,Fib 在下降后很快上升,直至正常;如用药后 Fib 仍维持在一定的水平,则提示巴曲酶剂量不足;治疗过程中 Fib 明显下降,尤其<1.0 g/L 的患者,治疗效果明显好于 Fib 下降幅度小、且速度慢的患者。根据巴曲酶的药用说明书中“若给药前血纤维蛋白原浓度在 4.0 g/L 以上者,则首次剂量为 20 Bu”,本研究中,C 组患者 Fib>4 g/L,出于用药安全考虑,采用首剂 15 Bu 大剂量巴曲酶,治疗后纤维蛋白原迅速下降且大多数需≥5 d 才逐步恢复到≥1 g/L 水平,Fib 下降速度及幅度最明显,理应效果最佳,然而疗效比较中,A、B、C 组疗效差异并无统计学差异,这可能与内耳血液循环障碍后,内耳神经及耳蜗毛细胞发生不可逆损伤相关,即便降纤治疗后血液循环恢复,仍无法完全挽救听力^[15-16],这也意味着降纤治疗越早开始越有利于挽救听力;另外,当大剂量使用巴曲酶后血浆纤维蛋白原迅速下降并长时间处于极低水平反而不利于听力恢复,可能与机体启动自我保护机制,内源性凝血功能增加以对抗出血风险,从而影响巴曲酶治疗效果^[4]。亦可能与本研究中研究对象年龄为 10~65

周岁,而许元腾等^[14]研究对象年龄 ≥ 60 周岁有关,年龄差异导致结论不同,期待后续纳入更广年龄段患者作为研究对象。

3.3 Fib 水平对巴曲酶降纤治疗突发性耳聋疗效的影响

仇志强等^[17]、潘芳名^[18] 研究认为伴有 Fib 水平升高的突聋患者积极溶栓治疗可获得良好的效果,研究发现 Fib >3.5 g/L 的患者降纤治疗效果优于 Fib ≤ 3.5 g/L 组,即 Fib 水平升高组的治疗总有效率明显高于 Fib 正常组。然而徐有民等^[19]、黄佳^[20] 的研究则持相反结论,即高 Fib 水平患者疗效比正常 Fib 患者差,认为是由于 Fib 水平过高时,血液黏稠度增加,内耳血管血流出现严重障碍,从而导致溶栓效果受到明显抑制,而 Fib 水平较低的患者血液黏稠度较低,耳内微循环受到的影响较小,因此在进行溶栓治疗时,效果可能更明显。

本研究中,将患者按 Fib 升高、正常、低于正常水平分为 3 组,结果发现即使增加巴曲酶首剂量及总用量(C 组)或者减少巴曲酶首剂量及总用量(A 组),虽然 C 组总有效率最高,但 3 个组患者的总疗效差异比较并无统计学意义。与上述研究设计方案相比较,有主要 3 点不同之处:其一,Fib 正常值参照范围不同,可能与检测方法相关,包括检验仪器、试剂等:仇志强等^[17]、潘芳名^[18] 研究中,Fib >3.5 g/L 为高 Fib 组, ≤ 3.5 g/L 为正常 Fib 组;黄佳^[20] 的研究中,Fib >4.0 g/L 为高 Fib 组, ≤ 4.0 g/L 为正常 Fib 组,徐有民等^[19] 的研究中未提供 Fib 正常数值范围及高 Fib 数值范围;而本研究中 2 g/L \leq Fib ≤ 4 g/L 为正常 Fib 组,Fib >4.0 g/L 为高 Fib 组, 1 g/L \leq Fib < 2 g/L 为低 Fib 组,其中 Fib ≥ 1 g/d 满足巴曲酶用药最低 Fib 水平。其二,听力曲线类型不明:仇志强等^[17]、潘芳名^[18]、徐有民^[19]、黄佳^[20] 等研究中未提供具体听力频率分型,而本研究以全频听力下降型耳聋为研究对象,不同听力频率损失可影响疗效。其三,巴曲酶用法用量不同:仇志强^[17]、潘芳名^[18]、徐有民^[19]、黄佳^[20] 等的研究中,均按巴曲酶 10 Bu+5 Bu+5 Bu+5 Bu 使用,总剂量 25 Bu;本研究中,低 Fib 组巴曲酶按 5 Bu+5 Bu+5 Bu 使用,正常 Fib 组巴曲酶按 10 Bu+5 Bu+5 Bu 使用,高 Fib 组巴曲酶按 15 Bu+10/5 Bu+5 Bu 使用,实际总剂量 15 Bu~30 Bu。此外,研究对象的年龄、发病时间、治疗时间等以及具体治疗方案不同可能影响研究结果。

3.4 血浆纤维蛋白原初始水平差异

治疗前所有患者均完善 Fib,根据血 Fib 水平分组,A 组患者 Fib 均值为 (1.83 ± 0.15) g/L,B 组患者

Fib 均值为 (3.07 ± 0.52) g/L,C 组患者 Fib 均值为 $4.49(4.16,5.19)$ g/L,D 组患者 Fib 均值为 (3.04 ± 0.60) g/L,4 组患者初始 Fib 均值比较采用秩和检验,差异有统计学意义($H=86.96,P<0.001$);进一步两两比较,均采用秩和检验,结果 A 组和 B 组($H=43.537,P<0.001$)、A 组和 C 组($H=33.013,P<0.001$)、A 组和 D 组($H=38.416,P<0.001$)、B 组和 C 组($H=42.291,P<0.001$)、C 组和 D 组($H=37.707,P<0.001$) 差异均有统计学意义,而 B 组和 D 组差异无统计学意义($F=0.067,P=0.797$)。病例纳入过程中,可发现 Fib 正常水平的患者占绝大多数,而高 Fib 患者及低 Fib 患者极少,因此 B 组患者与 D 组患者比较无统计学差异,而其余组别之间比较差异有统计学意义。我们将所有患者按照治疗有效与否进行分类,治疗有效包含治愈、显效、有效,得到 A、B、C 三组患者治疗有效者的初始 Fib 为 (3.33 ± 1.49) g/L,治疗无效者的初始 Fib 为 (3.06 ± 1.04) g/L,二者均值差异无统计学意义($F=0.911,P=0.343$);D 组患者治疗有效者的初始 Fib 为 (2.85 ± 0.57) g/L,治疗无效者的初始 Fib 为 (3.08 ± 0.60) g/L,二者均值差异无统计学意义($F=0.852,P=0.363$);说明 Fib 并非是二者治疗有效率差异的直接原因。Weiss 等^[21] 研究表明突聋治疗预后与血纤维蛋白原的相关性还受到血小板糖化蛋白的影响,在内耳动脉血栓形成引起的突聋中,血小板糖化蛋白与血纤维蛋白原之间存在着复杂的相互关系,均可对突聋的预后产生影响。综合以上研究我们推测 Fib 与全频下降型突聋预后的相关性可能受多种复杂因素的影响而非简单的负性相关。

3.5 巴曲酶注射液治疗突发性聋的安全性

本研究中所有巴曲酶治疗患者治疗期间无治疗部位出血或鼻出血、牙龈出血、结膜出血、全身皮肤瘀斑瘀点等不良反应,因此大剂量巴曲酶应用是相对安全的,只是本研究发现低剂量的巴曲酶亦有利于全频听力下降型患者的恢复。本研究中 C 组患者首剂使用 15 Bu 巴曲酶,大剂量用药过程中,患者 Fib 可低至 0.2 g/L,未见不良反应,这可能与样本量太少有关。目前巴曲酶随着血药浓度的变化对凝血功能的影响还有待进一步的研究;同时,用药后维持 Fib 在什么水平内才能起最佳治疗作用且出血风险降到最低,仍未有定论。

3.6 激素局部给药时机的选择与考虑

2015 年指南^[1] 中建议:对于疗效不好的突聋患者,可予激素局部给药,隔日 1 次,连续注射 4~5 次。而我们选择在静脉用激素量减半后联合激素鼓

室注射治疗,隔日 1 次,共 2 次,出于以下主要方面考虑:①静脉用激素量减半后,联合局部激素用药,以期维持较高浓度激素治疗量以挽救听力;②目前没有足够证据表明局部激素用药对人体是绝对安全的,因此通过减少使用次数以期降低激素对人体的不良影响;③鼓室注射属于侵入性治疗,操作过程中患者有耳痛、头晕或其他不适症状,多以疼痛为主,依从性较差,难以统一达到 4~5 次的治疗,因此统一为 2 次治疗。我们一方面希望以尽可能完善的治疗方案挽救患者听力,但亦不得不担心药物的不良反应、患者治疗体验感,又不得不在指南、药物使用的规范要求下,尽可能去挖掘更行之有效的方法。

4 总 结

本研究中,巴曲酶联合常规药物治疗能更有效改善全频下降型突聋患者听力,同目前绝大多数文献研究结果一致,且初步认为巴曲酶的首次使用剂量以及维持剂量的不同并不影响最终疗效。这项研究仍有一些局限性:①病例数量有限;②只评估了治疗后听力的改善情况,至于治疗后的长期听力结果和并发症,仍需进一步研究;③推测 Fib 与全频下降型突聋预后的相关性可能受多种复杂因素的影响。

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. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2015.06.002
- [2] Chandrasekhar SS, Tsai Do BS, Schwartz SR, et al. Clinical practice guideline: sudden hearing loss (update) executive summary[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2019, 161(2): 195-210. doi:10.1177/0194599819859883
- [3] 陈立萍. 银杏叶提取物联合巴曲酶治疗突发性耳聋的临床效果[J]. 临床合理用药, 2024, 17(1): 27-30. doi:10.15887/j.cnki.13-1389/r.2024.01.006
- CHEN Liping. The clinical efficacy of Ginkgo biloba extract combined with batroxobin in the treatment of sudden deafness[J]. Clinical rational drug use, 2024, 17(01): 27-30. doi:10.15887/j.cnki.13-1389/r.2024.01.006
- [4] 孟德静,李良平,吴晓平,等. 巴曲酶治疗全频下降型突发性耳聋的疗效观察及与凝血功能的相关性分析[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2022, 28(6): 44-47. doi:10.11798/j.issn.1007-1520.202221294
- MENG Dejing, LI Genping, WU Xiaoping, et al. Observation of the curative effect of Batroxobin on the sudden

- deafness with the total frequency drop and the correlation between the treatment and coagulation function[J]. Chinese Journal of Otorhinolaryngology-Skull Base Surgery, 2022, 28(6): 44-47. doi:10.11798/j.issn.1007-1520.202221294
- [5] 叶毅良,卢标清. 704 例突发性耳聋疗效分析[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2019, 33(5): 44-47. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2019.052
- YE Yiliang, LU Biaoqing. Therapeutic outcome analysis of 704 cases of sudden deafness[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2019, 33(5): 44-47. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2019.052
- [6] 陈云霞,王晓羽,鲍悦,等. 巴曲酶结合金纳多治疗突发性耳聋的效果及对患者血流动力学的影响[J]. 山西医药杂志, 2023, 52(14): 1054-1057. doi:10.3969/j.issn.0253-9926.2023.14.003
- CHEN Yunxia, WANG Xiaoyu, BAO Yue, et al. Effect of baxtilase combined with Ginado for sudden deafness and its effects on hemodynamics[J]. Shanxi Medical Journal, 2023, 52(14): 1054-1057. doi:10.3969/j.issn.0253-9926.2023.14.003
- [7] 中华医学会耳鼻咽喉科学会,中华耳鼻咽喉科杂志编辑委员会. 突发性聋诊断依据和疗效分级[J]. 中华耳鼻咽喉科杂志, 1997, 32(2): 72
- [8] 张丹颖. 巴曲酶治疗平坦型突发性耳聋患者纤维蛋白原及听力恢复的影响[J]. 中外医疗, 2023, 42(19): 124-127. doi:10.16662/j.cnki.1674-0742.2023.19.124
- ZHANG Danying. Effect of batroxobin treatment on fibrinogen and hearing recovery in patients with flat-type sudden deafness[J]. China & Foreign Medical Treatment, 2023, 42(19): 124-127. doi:10.16662/j.cnki.1674-0742.2023.19.124
- [9] Yuan H, Liu CC, Ma PW, et al. Systemic steroid administration combined with intratympanic steroid injection in the treatment of a unilateral sudden hearing loss prognosis prediction model: a retrospective observational study[J]. Front Neurol, 2022, 13: 976393. doi:10.3389/fneur.2022.976393
- [10] 李水静,林运娟,方璇,等. 血浆纤维蛋白原水平与不同类型突发性聋的发病相关性探讨[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2019, 33(5): 425-428. doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2019.05.010
- LI Shuijing, LIN Yunjuan, FANG Xuan, et al. The correlation between plasma fibrinogen level and different types of sudden sensorineural hearing loss[J]. Journal of Clinical Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, 2019, 33(5): 425-428. doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2019.05.010
- [11] 林伟. 巴曲酶联合甲泼尼龙治疗全频下降型突聋的应

- 用及临床疗效评价[J]. 中外医疗, 2023, 42(26): 94-97. doi:10.16662/j.cnki.1674-0742.2023.26.094
- LIN Wei. Application and clinical efficacy evaluation of batroxobin combined with methylprednisolone in the treatment of full-frequency descending type sudden deafness[J]. China & Foreign Medical Treatment, 2023, 42(26): 94-97. doi:10.16662/j.cnki.1674-0742.2023.26.094
- [12] 陈红. 巴曲酶治疗突发性耳聋对患者凝血功能指标的影响分析[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2024, 8(1): 60-62. doi:10.3969/j.issn.2096-3718.2024.01.020
- CHEN Hong. Analysis of the impact of batroxobin treatment on coagulation function indicators in patients with sudden deafness[J]. Electronic Journal of Modern Medicine and Health Research, 2024, 8(1): 60-62. doi:10.3969/j.issn.2096-3718.2024.01.020
- [13] 李姝娜, 李越, 杨军, 等. 突发性聋治疗的国际共识[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2018, 26(4): 451-452. doi:10.3969/j.issn.1006-7299.2018.04.029
- [14] 许元腾, 张榕, 王英歌, 等. 巴曲酶治疗老年突发性耳聋的短期疗效及纤维蛋白原水平变化[J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(19): 3715-3716. doi:10.3969/j.issn.1005-9202.2011.19.027
- XU Yuanpeng, ZHANG Rong, WANG Yingge, et al. Short-term efficacy of batroxobin in the treatment of sudden deafness in the elderly and changes of fibrinogen level [J]. Chinese Journal of Gerontology, 2011, 31(19): 3715-3716. doi:10.3969/j.issn.1005-9202.2011.19.027
- [15] 吴梅, 梁敏, 陈建勇, 等. 全聋型突发性耳聋患者的预后与前庭症状及前庭功能关系的回顾性分析[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2020, 34(5): 33-38. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.1.2020.075
- WU Hui, LIANG Min, CHEN Jianyong, et al. Relationship between prognosis and vestibular symptoms/function in patients with unilateral profound sudden sensorineural hearing loss: a retrospective analysis[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2020, 34(5): 33-38. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.1.2020.075
- [16] 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. doi:10.1016/j.amjoto.2020.102621
- [17] 仇志强, 王有虎, 张小兵, 等. 血浆纤维蛋白原水平对溶栓治疗突发性聋疗效的影响[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2011, 19(3): 266-267. doi:10.3969/j.issn.1006-7299.2011.03.021
- QIU Zhiqiang, WANG Youhu, ZHANG Xiaobing, et al. Effect of plasma fibrinogen level on thrombolytic therapy for sudden deafness [J]. Journal of Audiology and Speech Pathology, 2011, 19(3): 266-267. doi:10.3969/j.issn.1006-7299.2011.03.021
- [18] 潘芳名. 血浆纤维蛋白原水平对溶栓治疗突发性聋疗效评价[J]. 中国医药导报, 2012, 9(13): 40-41. doi:10.3969/j.issn.1673-7210.2012.13.015
- PAN Fangming. Plasma fibrinogen level on fibrinolytic therapy effect assessment sudden deafness [J]. China Medical Herald, 2012, 9(13): 40-41. doi:10.3969/j.issn.1673-7210.2012.13.015
- [19] 徐有民, 于国旗. 血浆纤维蛋白原水平对溶栓治疗突发性耳聋疗效的影响[J]. 吉林医学, 2014, 35(9): 1848. doi:10.3969/j.issn.1004-0412.2014.09.043
- XU Youmin, YU Guoqi. Effect of plasma fibrinogen level on therapeutic effect of thrombolysis on sudden deafness[J]. Jilin Medical Journal, 2014, 35(9): 1848. doi:10.3969/j.issn.1004-0412.2014.09.043
- [20] 黄佳. 血浆纤维蛋白原水平对巴曲酶溶栓治疗突发性耳聋疗效的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(11): 121-122. doi:10.15887/j.cnki.13-1389/r.2021.11.053
- HUANG Jia. Effect of plasma fibrinogen level on therapeutic effect of batroxobin thrombolysis on sudden deafness[J]. Chinese Journal of Clinical Rational Drug Use, 2021, 14(11): 121-122. doi:10.15887/j.cnki.13-1389/r.2021.11.053
- [21] Weiss D, Neuner B, Gorzelniak K, et al. Platelet glycoproteins and fibrinogen in recovery from idiopathic sudden hearing loss[J]. PLoS One, 2014, 9(1): e86898. doi:10.1371/journal.pone.0086898

(编辑:李纬)