

## GM1 注射液联合巴曲酶治疗突发性耳聋患者的疗效及安全性

云丽媛<sup>1)</sup>, 王竣凤<sup>1)</sup>, 郭宁<sup>2)</sup>, 丁瑞美<sup>2)</sup>, 李海朋<sup>1)</sup>, 张雪萍<sup>2)</sup>

(1)唐山职业技术学院附属医院超声科; 2)神经内科, 河北唐山 063000)

**[摘要]** **目的** 探讨突发性耳聋采取单唾液酸四己糖神经节苷脂钠(monosialotetrahexosylganglioside, GM1)注射液、巴曲酶联合治疗效果及其安全性的评估。**方法** 选取2018年1月至2022年12月间唐山职业技术学院附属医院162例突发性耳聋患者的临床资料进行回顾性分析, 根据治疗方案分为对照组和观察组, 对照组的81例采用巴曲酶治疗, 观察组的81例采用GM1注射液联合巴曲酶治疗。比较2组疗效、症状恢复时间、治疗前后纯音听阈、炎症指标[白介素-10(interleukin-10, IL-10)、超敏-C反应蛋白(high sensitive C-reactive protein, hs-CRP)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )]水平及安全性。**结果** 观察组总有效率92.59%高于对照组59.26% ( $P < 0.05$ ); 观察组头晕消失、听力恢复正常及耳鸣消失时间均短于对照组 ( $P < 0.05$ ); 治疗7 d、14 d后观察组纯音听阈低于对照组 ( $P < 0.05$ ); 治疗后观察组血清IL-10水平高于对照组, hs-CRP、TNF- $\alpha$ 水平低于对照组 ( $P < 0.05$ ); 观察组不良反应发生率11.11%与对照组9.88%相比, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。**结论** GM1注射液联合巴曲酶治疗可有效控制突发性耳聋患者炎症反应、改善听力状况, 加速康复进程, 且疗效确切, 具备一定安全性。

**[关键词]** 突发性耳聋; 巴曲酶; GM1注射液; 疗效; 安全性

**[中图分类号]** R764.43\*7 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095-610X(2024)06-0140-05

## Analysis of the Efficacy and Safety of GM1 Injection Combined with Batroxobin in the Treatment of Sudden Deafness Patients

YUN Liyuan<sup>1)</sup>, WANG Junfeng<sup>1)</sup>, GUO Ning<sup>2)</sup>, DING Ruimei<sup>2)</sup>, LI Haipeng<sup>1)</sup>, ZHANG Xueping<sup>2)</sup>

(1) Dept. of Ultrasound; 2) Dept. of Neurology, Affiliated Hospital of Tangshan Vocational and Technical College, Tangshan Hebei 063000, China)

**[ Abstract ]** **Objective** To investigate the therapeutic efficacy and safety of the combination of monosialotetrahexosylganglioside (GM1) injection and Batroxobin in treating sudden deafness. **Methods** The clinical data of 162 patients with sudden deafness in Affiliated Hospital of Tangshan Vocational and Technical College between January 2018 and December 2022 were selected for retrospective analysis and grouped according to the treatment protocol, 81 cases in the control group were treated with batroxobin and 81 cases in the observation group were treated with GM1 injection combined with batroxobin. The efficacy and symptom recovery time of the 2 groups were compared, as well as the levels of pure tone hearing threshold, inflammatory indexes [interleukin-10 (IL-10), high sensitive C-reactive protein (hs-CRP), and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )] before and after treatment, and safety. **Results** The total effective rate of the observation group was 92.59%, which was higher than that of the control group (59.26%) ( $P < 0.05$ ); the observation group had shorter time for dizziness to disappear, hearing to return to normal, and tinnitus to disappear than the control group ( $P < 0.05$ ); pure tone hearing thresholds in the observation group were lower than those in the control group after 7 d and 14 d of treatment ( $P > 0.05$ ); after

**[收稿日期]** 2024-01-25

**[基金项目]** 河北省医学科学研究课题基金资助项目(20221832)

**[作者简介]** 云丽媛(1985~), 女, 河北唐山人, 医学学士, 副主任医师, 主要从事分析颈部血管彩超血流参数在突发性耳鸣、耳聋诊治中的应用价值的临床与基础研究工作。

**[通信作者]** 云丽媛, E-mail: szaybh2le1@21cn.com

treatment, the serum IL-10 level in the observation group was higher than that in the control group, while the levels of hs-CRP and TNF- $\alpha$  were lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ); the incidence of adverse reactions in the observation group was 11.11%, compared with 9.88% in the control group, the difference was not statistically significant ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** GM1 injection combined with batroxobin can effectively control the inflammatory response in patients with sudden deafness, improve hearing status, accelerate the recovery process, and has a certain degree of safety and efficacy.

[**Key words**] Sudden deafness; Batroxobin; GM1 injection; Efficacy; Safety

突发性耳聋(简称突聋)是耳鼻咽喉科常见不明原因的感音神经听力损失,其中全频听力下降型突聋是其常见类型,调查显示,我国突聋发生率呈逐年升高趋势,多发于中年人群,左侧多于右侧,对患者正常工作、生活造成严重影响<sup>[1]</sup>。研究认为,微循环障碍是突聋主要发病机制之一,专家推荐采用抗凝治疗<sup>[2]</sup>。巴曲酶是临床常用抗凝药物,能有效降低全血黏度,减少纤维蛋白原含量,应用于突聋的治疗,能有效缩短病程,提升治疗有效率<sup>[3]</sup>。由于微循环障碍,突聋内耳终器因缺血、缺氧而受到损害。目前,临床尚无有效方式促进耳蜗神经元和毛细胞再生,专家提出,阻滞耳蜗毛细胞死亡或促使毛细胞尽快恢复是突聋的治疗关键。研究报道,单唾液酸四己糖神经节苷脂钠(monosialotetrahexosylganglioside, GM1)对神经系统发育具有重要作用,可促使神经再生及神经纤维发育,减轻神经水肿,修复受损神经<sup>[4]</sup>。由此,本研究在巴曲酶抗凝治疗的同时加用GM1注射液,旨在探究联合治疗的应用效果,以期临床对突聋的治疗提供新思路。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取唐山职业技术学院附属医院2018年1月至2022年12月间162例突聋患者,纳入标准:(1)符合《突发性聋诊断和治疗指南(2015)》<sup>[5]</sup>诊断标准,均为全频听力下降型突聋,主要表现为突发性感神经性听力损失,伴耳鸣、眩晕等,不反复发作,且无听力衰退史,结合临床症状、听力检查诊断为突发性耳聋,均为单侧耳聋;(2)治疗时,患者知情并同意超说明书用药;(3)临床资料完整。排除标准:(1)传导性听力损失;(2)近期有抗凝药物史者;(3)其他急慢性严重疾病者;(4)不能完整完成整个疗程者;(5)伴精神类疾病者;(6)妊娠期或哺乳期者;(7)中耳及蜗后病变者;(8)颈部血管病变者;(9)低频下降型及高频

下降型突聋者;(10)肝肾功能异常者。此研究已通过唐山职业技术学院附属医院伦理委员会审批,[(2017)伦审第(00136)号]。

### 1.2 研究方法

2组均给予神经营养、补充维生素、减轻耳内水肿、改善微循环等。同时,对照组静脉滴注巴曲酶(北京托毕西药业有限公司,国药准字H20030295,规格:0.5 mL:5 BU,生产批号2205116),第1天缓慢滴注10 BU,第2天,滴注5 BU,维持剂量,隔日1次,连续治疗14 d,需注意在用药前和用药期间应监测血浆纤维蛋白原和血小板聚集,并注意出血倾向,必要时应终止给药并采取相应措施。在此基础上观察组静脉滴注GM1注射液(黑龙江哈尔滨医大药业有限公司,国药准字H20060422,规格20 mg $\times$ 2瓶),1次/d,40 mg/次,连续14 d。

### 1.3 观察指标

(1)临床疗效:按照《突发性聋诊断和治疗指南(2015)》<sup>[6]</sup>,临床疗效评估标准:治愈:耳鸣、眩晕消失,听力阈值恢复正常;显效:治疗后上述症状显著改善,受损频率听力改善 $>30$  dB;有效:治疗后症状有所改善,受损频率听力改善 $15\sim 30$  dB;无效:治疗后听力无改善或受损频率听力改善 $<15$  dB。有效、显效、基本治愈计入总有效率;(2)症状恢复时间:包括头晕消失时间、听力恢复正常时间、耳鸣消失时间;(3)纯音听阈:治疗前、治疗7 d、14 d后采用Madsen型纯音听力计对2组患者进行纯音听阈测试,从500 Hz开始,患者听到声音后,每5 dB一档地逐档下降,直至听不到时为止,然后再逐档增加声强(每档升5 dB),如此反复测试,直至测到确切听阈为止,平均测试3次,取平均值,纯音听阈均数单位为dB;(4)炎性指标:治疗前后采集3 mL静脉血,离心(10 min,速率3500 r/min)取清液,酶联免疫吸附法检测白介素-10(interleukin-10, IL-10)、超敏-C反应蛋白(high sensitive C-reactive protein, hs-CRP)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor-

$\alpha$ , TNF- $\alpha$ )水平;(5)安全性:包括头痛、恶心呕吐、皮疹、发热。

#### 1.4 统计学处理

SPSS23.0 处理,计量资料( $\bar{x}\pm s$ )表示,  $t$  检验,多个时间点指标的比较采用重复测量方差分析,计数资料  $n(\%)$  表示,  $\chi^2$  检验,等级资料以 Ridit 分析, U 检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 2 组患者基线资料分析

2 组患者基线资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

### 2.2 2 组患者临床疗效分析

观察组患者总有效率 92.59% 明显高于对照组 59.26% ( $P < 0.05$ ),见表 2。

### 2.3 2 组患者症状恢复时间分析

观察组患者头晕消失、听力恢复正常及耳鸣消失时间均较对照组明显缩短( $P < 0.05$ ),见表 3。

### 2.4 2 组患者纯音听阈分析

2 组纯音听阈组间、时间、交互作用比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );和治疗前比较,治疗 7 d、14 d 后 2 组纯音听阈均明显低于治疗前,且观察组较对照组降低( $P < 0.05$ ),见表 4。

### 2.5 2 组患者炎症指标分析

和治疗前比较,2 组患者血清中炎症因子水平明显改善,且观察组患者血清 hs-CRP、TNF- $\alpha$  低于对照组,IL-10 高于对照组( $P < 0.05$ ),见表 5。

### 2.6 2 组患者安全性分析

观察组不良反应发生率 11.11% 与对照组 9.88% 相比,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),且治疗期间 2 组患者均未出现肝肾功能异常及血象异常的情况,见表 6。

## 3 讨论

### 3.1 巴曲酶治疗突聋现况

目前,突聋发病机制尚未完全明确,研究认

表 1 2 组患者基线资料分析 [ $(\bar{x}\pm s)/n(\%)$ ]

Tab. 1 Baseline data analysis of patients between 2 groups [ $(\bar{x}\pm s)/n(\%)$ ]

组别	n	男/女	年龄(岁)	病程(d)	听力损失程度			患侧	
					轻度	中度	重度	左侧	右侧
观察组	81	42/39	42.67 $\pm$ 8.10	10.10 $\pm$ 1.76	31(38.27)	36(44.44)	14(17.28)	42(51.85)	39(48.15)
对照组	81	37/44	40.98 $\pm$ 9.45	9.89 $\pm$ 1.43	36(44.44)	32(39.51)	13(16.05)	40(49.38)	41(50.62)
$u/\chi^2/t$		0.618	1.222	0.833		0.647		0.099	
P		0.432	0.224	0.406		0.518		0.753	

表 2 2 组患者临床疗效分析 [ $n(\%)$ ]

Tab. 2 Clinical efficacy analysis of patients between 2 groups [ $n(\%)$ ]

组别	n	治愈	显效	有效	无效	总有效率
观察组	81	48(59.26)	19(23.46)	8(9.88)	6(7.41)	75(92.59)
对照组	81	14(17.28)	21(25.93)	13(16.05)	33(40.74)	48(59.26)
$\chi^2$						24.619
P						<0.001*

\* $P < 0.05$ 。

表 3 2 组患者症状恢复时间分析 [ $(\bar{x}\pm s)$ , d]

Tab. 3 Analysis of symptom recovery time between 2 groups [ $(\bar{x}\pm s)$ , d]

组别	n	头晕消失时间	听力恢复正常时间	耳鸣消失时间
观察组	81	5.11 $\pm$ 1.24	7.02 $\pm$ 1.12	4.08 $\pm$ 0.95
对照组	81	7.48 $\pm$ 1.36	8.87 $\pm$ 1.49	6.42 $\pm$ 1.39
t		11.590	8.932	12.509
P		<0.001*	<0.001*	<0.001*

\* $P < 0.05$ 。

表 4 2 组患者纯音听阈分析  $[(\bar{x} \pm s), \text{dB}]$ Tab. 4 Analysis of pure tone hearing threshold between 2 groups  $[(\bar{x} \pm s), \text{dB}]$ 

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗7 d后	治疗14 d后
观察组	81	65.85±12.22	55.10±9.35	30.32±13.29
对照组	81	64.63±13.41	59.85±11.95	45.74±12.43
<i>F</i>		$F_{\text{组间}}=8.635, F_{\text{时间}}=19.336, F_{\text{交互}}=10.355$		
<i>P</i>		$P_{\text{组间}}<0.001^*, P_{\text{时间}}<0.001^*, P_{\text{交互}}<0.001^*$		

\* $P < 0.05$ 。表 5 2 组患者炎症指标分析  $(\bar{x} \pm s)$ Tab. 5 Analysis of inflammatory indexes between 2 groups  $(\bar{x} \pm s)$ 

组别	<i>n</i>	IL-10( $\mu\text{g/L}$ )		hs-CRP( $\text{mg/L}$ )		TNF- $\alpha$ ( $\mu\text{g/L}$ )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	81	20.12±5.42	39.47±6.56	18.73±4.28	6.42±2.12	4.56±1.57	2.33±0.71
对照组	81	19.63±6.28	30.53±5.48	19.36±5.41	12.49±3.87	4.78±1.63	3.41±1.10
<i>t</i>		0.532	9.413	0.822	12.380	0.875	7.424
<i>P</i>		0.596	<0.001*	0.412	<0.001*	0.383	<0.001*

\* $P < 0.05$ 。表 6 2 组患者安全性分析  $[n(\%)]$ Tab. 6 Safety analysis of patients between 2 groups  $[n(\%)]$ 

组别	<i>n</i>	头痛	恶心呕吐	皮疹	发热	发生率
观察组	81	1(1.23)	3(3.70)	4(4.94)	1(1.23)	9(11.11)
对照组	81	1(1.23)	1(1.23)	3(3.70)	3(3.70)	8(9.88)
$\chi^2$						0.066
<i>P</i>						0.798

为可能与情绪刺激、凝血障碍、循环异常、血管内皮损伤等相关, 临床通常以对症治疗、减轻症状为主。巴曲酶是治疗全频听力下降型突聋常见药物, 主要成分丝氨酸蛋白酶提取自巴西矛头蛇, 可溶解纤维蛋白, 提高血液流动性, 改善微循环。本研究将其应用于突聋患者, 结果显示, 采用巴曲酶治疗的对照组总有效率达 59.26%, 高于部分关于常规方案治疗突聋的临床疗效<sup>[7]</sup>, 原因在于, 巴曲酶可起到降低血液纤维蛋白原的作用, 减少血栓的形成, 对于扩张血管, 改善血流, 恢复听力具有重要作用, 其疗效值得肯定。同时, 治疗后对照组纯音听阈得到显著改善, 虽取得一定疗效, 但仍有提升空间。

### 3.2 GM1 注射液联合巴曲酶治疗突聋患者的疗效及对纯音听阈的影响

多数研究认为, 突聋发病机制与神经损伤有关, 是一种突然出现的不明原因的神经性耳聋<sup>[8-9]</sup>。神经节苷脂是一种鞘糖脂, 由寡糖链、神经酰胺组成, GM1 是神经节苷脂重要种类, 参

与细胞内外信息的感知和传递, 并在细胞粘着、识别、分化、生长等过程中发挥重要作用<sup>[10-11]</sup>。另外, 有研究证实, GM1 能修复和再生神经组织, 恢复其支配功能, 抑制兴奋性氨基酸释放, 在细胞保护、脑电活动改善、减轻神经损伤方面效果显著<sup>[12]</sup>。孙海敏等<sup>[13]</sup>将 GM1 注射液应用于突发性耳聋患者, 其临床症状、听力水平及生活质量得到显著提升。鉴于此, 本研究将其应用于突聋患者, 结果显示, 相比对照组, 观察组总有效率明显提高, 且治疗 7 d、14 d 后纯音听阈均低于对照组, 症状消失时间短于对照组 ( $P < 0.05$ )。与上述研究结果一致, 由此可见在巴曲酶治疗基础上加用 GM1 注射液有助于强化疗效, 改善突聋患者听力状况。考虑原因在于, 在巴曲酶治疗基础上加用 GM1 注射液, 可有效修复多种原因造成的中枢神经系统损伤, 并对损伤后继发性神经退化有良好的保护作用; 同时, GM1 还可作用于中枢神经系统, 以促进神经元正常发育, 对受损的神经元及神经纤维产生有效的修复作用<sup>[14]</sup>。

### 3.3 GM1 注射液联合巴曲酶对突聋患者炎症的治疗作用及不良反应情况

近年来, 关于炎症在突发性突聋中的发病机制临床多有报道, 由此本研究从炎症方面分析, 进一步探究巴曲酶联合 GM1 注射液对炎症反应的影响作用。hs-CRP 在机体遭受炎症性刺激时会急剧升高, 从而加重病情<sup>[15]</sup>; TNF- $\alpha$  可促使炎症因子合成, 引发内耳继发性损伤, 加重病情<sup>[16]</sup>; IL-10 可显著抑制促炎细胞合成及释放, 有效减

轻机体炎症反应, 达到控制病情进展的目的<sup>[17]</sup>。本研究显示, 治疗后观察组上述炎症指标明显优于对照组, 可见改善突发性耳聋患者炎症反应可能是巴曲酶联合 GM1 注射液治疗方案有效性的重要原因, 但其具体作用机制仍需临床进一步探究。另外, 从安全性方面考虑, 本研究显示, 2 组不良反应发生率无差异( $P > 0.05$ ), 提示在巴曲酶治疗的同时加用 GM1 注射液不会明显增加药物不良反应, 且安全性得到证实。

GM1 注射液联合巴曲酶治疗可强化突发性耳聋患者疗效, 提高预后效果, 这可能与炎症控制等作用机制有关。但受时间、经费等客观因素影响, 本研究采用小样本量、短期研究, 难以全面、系统分析联合方案疗效, 有待今后进一步扩大样本含量、延长随访时间, 全面研究 GM1 注射液联合巴曲酶的长期预后效果。

#### [参考文献]

- [1] Deng Y, Shi J, Zhang M, et al. Clinical characteristics of cerebral hemorrhage with bilateral sudden deafness as the first symptom[J]. *Neurol Sci*, 2021, 42(1): 141-150.
- [2] 陈鹏, 任金龙, 王银霞. 微循环障碍危险因素与突发性耳聋的研究进展 [J]. *河北医药*, 2022, 44(4): 608-613.
- [3] 李仲, 张慧, 汤建芬, 等. 黄豆苷元片联合巴曲酶治疗突发性耳聋耳鸣的疗效观察 [J]. *现代药物与临床*, 2021, 36(6): 1241-1244.
- [4] 陈永禄, 温丽慧, 刘海媚, 等. 神经节苷脂钠联合高压氧治疗突发性耳聋患者的效果评估 [J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(16): 3181-3184, 3090.
- [5] 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.
- [6] 李萍. 耳后骨膜下注射甲基强的松龙琥珀酸钠与静脉滴注地塞米松治疗突发性耳聋的疗效对比 [J]. *实用临床医药杂志*, 2020, 24(6): 72-75, 82.
- [7] 李兴程, 陈蓓, 翟荣群, 等. 通窍耳聋丸联合巴曲酶治疗突发性耳聋的疗效及对血液流变学的影响 [J]. *现代药物与临床*, 2021, 36(11): 2356-2359.
- [8] Kilic O, Kalcioğlu M T, Cag Y, et al. Could sudden sensorineural hearing loss be the sole manifestation of COVID-19? An investigation into SARS-COV-2 in the etiology of sudden sensorineural hearing loss [J]. *Int J Infect Dis*, 2020, 8(97): 208-211.
- [9] 丛林海, 汤勇, 殷家志, 等. miR-26a-5p 调控 SLC26A4 挽救听力减退在耳聋中的作用 [J]. *昆明医科大学学报*, 2023, 44(6): 14-18.
- [10] 林军华, 吴永明, 金梅. 大剂量甲基泼尼松龙冲击联合神经节苷脂治疗对急性脊髓炎患者的临床研究 [J]. *重庆医学*, 2021, 50(14): 2433-2436.
- [11] 饶青锋, 董博, 闵敏, 等. 单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液治疗突发性耳聋的临床疗效及安全性 [J]. *临床合理用药杂志*, 2018, 11(36): 69-70.
- [12] Gordon-Lipkin E, Cohen J S, Srivastava S, et al. ST3GAL5-related disorders: A deficiency in ganglioside metabolism and a genetic cause of intellectual disability and choreoathetosis [J]. *J Child Neurol*, 2018, 33(13): 825-831.
- [13] 孙海敏, 张静, 王宁宁, 等. GM1 注射液联合高压氧治疗突发性耳聋的疗效及机制分析 [J]. *中华航海医学与高气压医学杂志*, 2020, 27(6): 713-717.
- [14] 张显, 安竹燕, 汤丽. 神经妥乐平联合单唾液酸四己糖神经节苷脂钠治疗急性缺血性脑卒中的疗效 [J]. *中国临床药学杂志*, 2021, 30(4): 246-250.
- [15] 世淑兰, 邱丽娟, 奎莉越, 等. IL-6、IL-10、hs-CRP 及 PCT 在儿童急性淋巴细胞白血病合并感染中的诊断价值 [J]. *昆明医科大学学报*, 2023, 44(1): 104-108.
- [16] 湛玮玮, 周建波, 谢响, 等. 银杏达莫注射液联合地塞米松治疗突发性耳聋的疗效及对血清 sVCAM-1、CGRP 水平的影响 [J]. *现代生物医学进展*, 2019, 19(23): 4565-4568.
- [17] 伏飞达, 朱晓燕, 刘玉, 等. 红花黄色素联合倍他司汀对突发性耳聋患者血液流变学、炎症因子和生活质量的影响 [J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(19): 3686, 3699-3702.