

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.09.019

葛根素联合神经节苷脂钠对突发性耳聋患者 血液流变学及血管内皮功能的影响

王政林,蔡克万,刘文婷,李 哲,郑家坤

(淮南东方医院集团总院耳鼻喉科,安徽 淮南 232001)

摘要:目的 探讨葛根素联合神经节苷脂钠对突发性耳聋患者血液流变学和血管内皮功能的影响。方法 选取医院2015年3月至2017年5月收治的突发性耳聋患者77例,采用随机数字表法分为对照组(38例)与研究组(39例)。对照组患者给予神经节苷脂钠、补充神经营养和补充维生素的常规治疗方式,研究组患者在对照组治疗基础上加用葛根素治疗,两组均治疗10 d。结果 研究组治疗有效率为94.87%,显著高于对照组的78.95% ($P < 0.05$)。治疗后,两组患者在250,500,1 000,2 000,3 000,4 000 Hz范围的听力阈值均较治疗前显著降低 ($P < 0.05$),且研究组显著低于对照组 ($P < 0.05$);两组患者的血浆黏度(PV)、红细胞聚集指数(EAI)、全血高切黏度(HS)、纤维蛋白原(FIB)、内皮素(ET)、可溶性血管细胞间黏附分子-1(sVCAM-1)含量值均显著低于治疗前 ($P < 0.05$),且研究组患者均显著低于对照组 ($P < 0.05$);两组患降钙素基因相关肽(CGRP)水平显著高于治疗前 ($P < 0.05$),且研究组显著高于对照组 ($P < 0.05$)。两组均无明显不良反应发生。结论 葛根素联合神经节苷脂钠较单用神经节苷脂钠治疗突发性耳聋具有更好的临床疗效,可有效调节患者的血液流变学指标和血管内皮因子水平,促进听力恢复。

关键词:葛根素;神经节苷脂钠;突发性耳聋;血液流变学;血管内皮功能

中图分类号:R969.4;R987

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)09-0060-04

Effect of Puerarin Combined with Ganglioside Sodium on Hemorrheology and Vascular Endothelial Function in Patients with Sudden Deafness

Wang Zhenglin, Cai Kewan, Liu Wenting, Li Zhe, Zheng Jiakun

(Department of E. N. T., General Hospital of Huainan Eastern Hospital Group, Huainan, Anhui, China 232001)

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of puerarin combined with ganglioside sodium on hemorrheology and vascular endothelial function in patients with sudden deafness. **Methods** Totally 77 patients with sudden deafness admitted to our hospital from March 2015 to May 2017 were selected and divided into the control group (38 cases) and the study group (39 cases) by the digital random grouping method. The control group was given the routine treatment of ganglioside sodium, supplementation of neuronutrition and vitamins, on this basis, the study group was treated with puerarin. The two groups were treated for 10 d. **Results** The effective rate of the study group was 94.87%, which was significantly higher than 78.95% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the hearing thresholds in the two groups of patients at 250, 500, 1 000, 2 000, 3 000 and 4 000 Hz were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), and those in the study group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The contents of PV, EAI, HS, FIB, ET and sVCAM-1 in the two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), and those in the study group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The levels of CGRP in the two groups were significantly higher than that before the treatment ($P < 0.05$), and that in the study group was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). There was no obvious adverse reaction in the two groups. **Conclusion** Puerarin combined with ganglioside sodium has a better therapeutic effect than the simple application of ganglioside sodium in the treatment of sudden deafness, it can effectively regulate the hemorrheological indexes and the levels of vascular endothelial factors, and promote the recovery of the patients' hearing.

Key words: puerarin; ganglioside sodium; sudden deafness; hemorrheology; vascular endothelial function

突发感音神经性耳聋简称突发性耳聋,是指突然发生、不明原因的中重度神经性耳聋,可在数分钟、数小时或1 d内听力突然下降^[1]。突发性耳聋存在一定的自愈率,但中度的听力损失往往不能自行恢复,反而会加重病情,极大地降低患者的生活质量^[2]。突发性耳聋的发病机制尚不明确,我国临床主张内耳微循环障碍机制学

说,认为小脑前下动脉的迷路动脉在没有血液循环、血管痉挛的情况下,会引起暂时性或永久性的血管栓塞,引起血管内皮因子的表达异常和血液流变的改变,导致听力损伤^[3]。中国《突发性聋诊断和治疗指南(2015版)》^[4]建议采用溶栓治疗,如灯盏花素、银杏提取物、神经节苷脂钠等,但美国的治疗指南^[5]主要推荐使用糖皮质激素

第一作者:王政林(1979-),男,大学本科,主治医师,研究方向为耳鼻喉科,(电子信箱)bayi170801@163.com。

治疗。因此,确定较为合适的给药方案治疗突发性耳聋十分重要。神经节苷脂钠是一种促进神经元生长和耳内受损神经恢复的药物,具有加快毛细胞恢复的作用^[6]。葛根素注射液是临床常用于改善血管内皮功能、降低血小板聚集、扩张毛细血管和改善微循环的药物^[7]。本研究中将神经节苷脂和葛根素联合治疗突发性耳聋,拟探讨其疗效及对患者血液流变学及血管内皮功能的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合我国《突发性聋诊断和治疗指南(2015版)》^[4]的诊断标准;首次治疗,治疗前未进行药物治疗;本研究经医院医学伦理委员会审核通过,患者均事先知晓研究内容,并签署知情同意书。

排除标准:中枢神经病变和耳毒性所致耳聋;伴有严重心、肝、肾等脏器功能不全;伴有精神异常和凝血功能异常;对研究药物过敏。

病例选择与分组:选取我院2015年3月至2017年5月收治的突发性耳聋患者77例,按随机数字表法分为对照组(38例)与研究组(39例)。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较

组别	性别 (男/女,例)	年龄(岁)		病程(d)	
		范围	均值($\bar{X} \pm s$)	范围	均值($\bar{X} \pm s$)
对照组($n=38$)	27/11	24~59	36.40 $\pm$ 12.61	1~10	5.41 $\pm$ 0.82
研究组($n=39$)	26/13	22~60	37.12 $\pm$ 14.74	1~12	5.72 $\pm$ 0.78
χ^2/t 值	0.173		0.248		0.174
P 值	0.678		0.746		0.802

1.2 方法

对照组患者予神经节苷脂钠、补充神经营养和维生素的常规治疗,予单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液(北京赛升药业股份有限公司,国药准字H20093980,规格为每支2 mL:20 mg)40 mg,加入100 mL 0.9%氯化钠注射液中静脉滴注,1次/日。研究组患者在对照组治疗基础上加用葛根素注射液(浙江康恩贝制药股份有限

公司,国药准字H20056319,规格为每支10 mL:0.4 g)400 mg,加入250 mL 0.9%氯化钠注射液中静脉滴注,1次/日。两组患者均治疗10 d。

1.3 观察指标与疗效判定标准

临床疗效和听力阈值:治疗前后,两组患者进行骨导(包括250,500,1 000,2 000,3 000,4 000 Hz)的纯音测听(AC40听力计,丹麦Interacoustics)检测,并根据纯音检测结果评价疗效^[8]。治愈为治疗后患者在250~4 000 Hz各频率的听阈值均恢复至正常水平,耳鸣、耳胀、恶心、呕吐等相关症状消失;显效为治疗后患者在250~4 000 Hz各频率的平均听力提高程度 ≥ 30 dB,且耳鸣、耳胀、恶心、呕吐等相关症状较治疗前明显好转;有效为治疗后患者在250~4 000 Hz各频率的平均听力提高程度在15~30 dB范围内,且耳鸣、耳胀、恶心、呕吐等相关症状较治疗前有所好转;无效为治疗后患者在250~4 000 Hz各频率的平均听力提高程度低于15 dB,且耳鸣、耳胀、恶心、呕吐等相关症状较治疗前无好转。以前三者合计为总有效。

血液流变学指标:治疗前后抽取患者的晨起空腹静脉血5 mL,使用LBY-N6COMPACT型血液流变仪(北京普利生仪器有限公司)对血浆黏度(PV)、红细胞聚集指数(EAI)、全血高切黏度(HS)进行检测,使用C2000-A型全自动凝血功能仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司)检测纤维蛋白原(FIB)含量。

血管内皮因子:采用放射免疫法检测两组治疗前后血清内皮素(ET)、降钙素基因相关肽(CGRP)含量,采用酶联免疫吸附(ELISA)法检测可溶性血管细胞间黏附分子-1(sVCAM-1)含量。

用药安全性评价:记录患者在治疗过程中出现的腹胀、恶心、腰痛、尿色加深、过敏等不良反应情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 21.0统计软件处理。计量资料以均值 $\pm$ 标准差表示,行独立样本 t 检验;计数资料采用卡方检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表5。两组患者治疗期间均无明显不良反应发生。

表2 两组患者血液流变学指标比较($\bar{X} \pm s$)

组别	PV(ng/L)		HS(mmol/L)		FIB(g/L)		EAI(ng/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	1.95 $\pm$ 0.44	1.33 $\pm$ 0.12*	6.89 $\pm$ 0.89	4.84 $\pm$ 0.34*	6.82 $\pm$ 0.71	4.57 $\pm$ 0.42*	10.94 $\pm$ 1.38	7.42 $\pm$ 0.71*
研究组	1.97 $\pm$ 0.38	1.03 $\pm$ 0.06*	6.92 $\pm$ 0.76	2.37 $\pm$ 0.22*	6.79 $\pm$ 0.65	2.46 $\pm$ 0.26*	10.87 $\pm$ 1.87	4.69 $\pm$ 0.83*
t 值	0.873	4.012	0.447	3.914	0.117	4.257	0.572	4.815
P 值	0.174	0.000	0.593	0.000	0.785	0.000	0.241	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。

表3 两组患者血管内皮因子水平比较($\bar{X} \pm s$)

组别	ET(ng/L)		CGRP(ng/mL)		sVCAM-1(ng/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	150.34 ± 13.35	135.54 ± 9.58*	233.59 ± 16.73	369.43 ± 32.14*	327.20 ± 15.78	267.88 ± 12.46*
研究组	149.79 ± 14.40	114.34 ± 12.58*	328.45 ± 16.43	432.35 ± 23.67*	234.02 ± 17.85	208.39 ± 14.97*
t 值	0.938	11.531	0.357	10.384	1.027	17.290
P 值	0.132	0.000	0.349	0.000	0.095	0.000

注:与本组治疗前相比,* $P < 0.05$ 。表5同。

表4 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	治愈	显效	有效	无效	总有效
对照组($n=38$)	12(31.58)	8(21.05)	10(26.32)	8(21.05)	30(78.95)
研究组($n=39$)	19(48.72)	11(28.20)	7(17.95)	2(5.13)	37(94.87)*

注:与对照组相比, $\chi^2=4.319$,* $P < 0.05$ 。

表5 两组患者听力阈值比较($\bar{X} \pm s$)

阈值	时间	对照组	研究组	t 值	P 值
250 Hz	治疗前	54.22 ± 5.25	55.04 ± 5.72	0.452	0.263
	治疗后	42.35 ± 3.14*	33.11 ± 2.74*	11.291	0.000
500 Hz	治疗前	53.11 ± 2.64	54.27 ± 3.03	0.381	0.490
	治疗后	39.21 ± 2.53*	30.23 ± 1.53*	10.283	0.000
1 000 Hz	治疗前	52.54 ± 5.78	52.67 ± 5.44	0.691	0.118
	治疗后	35.64 ± 2.40*	27.46 ± 3.02*	4.401	0.000
2 000 Hz	治疗前	55.74 ± 6.70	56.23 ± 6.83	1.020	0.089
	治疗后	42.29 ± 2.76*	34.48 ± 2.74*	3.917	0.000
3 000 Hz	治疗前	55.12 ± 3.98	54.98 ± 4.10	0.974	0.097
	治疗后	44.23 ± 4.56*	36.56 ± 4.25*	4.398	0.000
4 000 Hz	治疗前	55.79 ± 4.83	56.60 ± 4.37	0.382	0.501
	治疗后	46.32 ± 3.46*	38.90 ± 3.59*	4.193	0.000

3 讨论

国际上对突发性耳聋的临床治疗没有统一的给药方案^[9],我国和德国主要以改善血液流变学的药物作为首选药,美国的治疗指南中将激素作为首选药^[10-11]。激素治疗突发性耳聋主要是通过抗炎、消除耳蜗水肿和免疫抑制作用,但激素的使用需要注意控制用药量和使用时间,用药一旦过量会引起患者骨质疏松、血糖升高等不良反应,使用时间过长还会破坏患者机体的免疫环境。我国临床研究认为,降低纤维蛋白原、改善血液流变学、改善微循环对治疗突发性耳聋有效。神经节苷脂钠是细胞膜的重要组成物质,可促进神经细胞的产生和分化过程,促进毛细胞的修复^[12]。葛根素是从豆科植物野葛以及甘葛藤的干燥根中提取的有效成分,其药理作用主要是舒张冠状动脉和脑血管平滑肌、降低血管阻力、改善微循环功能和抗血小板聚集,常用于改善血管内皮功能^[13]。

本研究结果显示,单用神经节苷脂钠对突发性耳聋有治疗作用,但神经节苷脂钠联合葛根素的疗效更好,在相同的治疗时间内,可显著改善患者的听力阈值情

况,改善听力水平,这可能与葛根素作用于耳部的微循环有关。

血液属于非牛顿液体,内含大量的血细胞,黏度不固定,且会随着剪切速率的改变而发生变化,当流场剪切率降低、血液接近于不流动时,会出现红细胞的聚集,造成血液摩擦阻力增大,影响血液流变学,因此PV, HS, FIB, EAI 值是反映血液流变学基本特征的参数^[14]。ET 是广泛存在与血管内皮和组织中的重要因子,具有收缩血管的作用,血中的高含量表达会导致耳迷路动脉强烈收缩而引起内耳的循环障碍,从而引起内耳毛细胞坏死,影响听力^[15]。研究发现,sVCAM-1 是与机体炎症反应存在相关性的血管内皮因子,其含量的增加也会抑制内耳微循环^[16]。CGRP 是机体内的扩血管物质,其主要起到拮抗 ET 的作用,参与耳蜗神经刺激诱导内皮相关性血管的扩张,在双耳感受刺激强度和辨别声源位置中起到表达作用^[17]。由表2和表3可知,两组患者的血液流变学和血管内皮因子水平均得到改善,且研究组较对照组改善更明显。葛根素主要通过促使一氧化氮增加,从而激活尿感酸环化酶,使得平滑肌细胞内的环磷酸鸟苷(cGMP)水平增高,起到调节内皮细胞的功能;葛根素中的主要活性成分异黄酮可通过调节血栓素 A_2 /前列环素的比值、降低血浆儿茶酚胺的浓度,从而修复受损的内皮细胞功能^[18]。因此,葛根素不仅可以保护和修复血管内皮细胞,还可改善血液流变学和微循环。两组患者用药期间均无不良反应发生,表明葛根素的药理作用较温和,引起的不良反应较少,不会增加患者用药不良反应的风险。

综上所述,葛根素联合神经节苷脂钠可有效治疗突发性耳聋,改善患者的血液流变学相关指标和血管内皮功能,促进听力恢复,值得进一步研究。

参考文献:

- [1] 王秋荣,李国义. 电针及参麦注射液结合西医常规疗法治疗突发性耳聋临床研究[J]. 国际中医中药杂志,2017,39(4): 321-325.
- [2] 景阳,张文,王宇娟,等. 鼠神经生长因子不同给药方式治疗突发性耳聋的效果比较[J]. 中国医药导报,2016,13(15): 127-130.
- [3] 吴立,俞杉,可开龙. 突发性耳聋发病机制及预防措施