

· 临床研究 ·

巴曲酶治疗老年突聋患者的安全性评估

邵森垚¹, 司峰志², 李晶兢³, 余力生³, 韩琳³, 静媛媛³, 夏瑞明³, 郑宏伟³, 马鑫^{3*}

(北京大学人民医院: ¹临床医学2007级八年制(耳鼻喉科学), ³耳鼻喉科, 北京 100044; ²新疆医科大学第二附属医院耳鼻喉科, 乌鲁木齐 830038)

【摘要】目的 通过检测纤维蛋白原(FIB)评估巴曲酶治疗老年突聋患者的安全性。**方法** 选择2014年1月至2014年12月在北京大学人民医院康复医学科住院并接受巴曲酶治疗的患者111例, 依据年龄分为老年组(≥ 60 岁)与中青年组(20~59岁)。巴曲酶治疗方案为首剂10BU, 如年龄 > 70 岁者, 改为5BU。采集患者应用巴曲酶前、应用巴曲酶后次日或隔天静脉血, 检测FIB结果及全身出血情况。**结果** 用药前中青年组FIB水平为(297.13 ± 97.62) mg/dl, 老年组为(302.38 ± 53.08) mg/dl, 两组间差异无统计学意义($P = 0.812$); 在治疗过程中两组间FIB水平及用药前后FIB下降程度差异均无统计学意义($P > 0.05$); 用药期间老年组在第4天危机值的发生率明显高于中青年组, 其他时间点差异无统计学意义。**结论** 巴曲酶治疗老年突聋患者, 其安全性与在中青年患者中是无差异的。

【关键词】 老年人; 突发性耳聋; 纤维蛋白原; 巴曲酶

【中图分类号】 R764; R592

【文献标识码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2015.05.078

Safety of batroxobin in treatment of sudden hearing loss in the elderly

SHAO Sen-Yao¹, SI Feng-Zhi², LI Jing-Jing³, YU Li-Sheng³, HAN Lin³, JING Yuan-Yuan³, XIA Rui-Ming³, ZHENG Hong-Wei³, MA Xin^{3*}

(¹2007 Grade, Eight-year Programe Clinical Medicine Department (Otolaryngology), ³Department of Otolaryngology, People's Hospital, Peking University, Beijing 100044, China; ²Department of Otolaryngology, Second Affiliated Hospital, Xinjiang Medical University, Urumqi 830038, China)

【Abstract】 Objective To evaluate the safety of batroxobin (defibrating therapy) in the treatment of sudden hearing loss in the elderly patients by detecting serum level of fibrinogen (FIB). **Methods** A total of 111 patients suffering from hearing loss or tinnitus admitted in the Department of Rehabilitation of our hospital from January to December 2014 were recruited in this study. They were divided into 2 groups according to their age, the elderly group (age ≥ 60 years) and the young and middle-aged group (aged from 20 to 59 years). Both of them received 10BU batroxobin on day 1 (if the patient was older than 70 years, the dose was 5BU) and other conventional therapies. The blood level of FIB was tested before, and at 1st or 2nd day after batroxobin treatment. Their systematic bleeding was also observed. **Results** At the beginning of the treatment, there was no difference in the FIB level between the elderly and young and middle-aged groups [(302.38 $\pm$ 53.08) vs (297.13 $\pm$ 97.62)mg/dl, $P = 0.812$]. During the treatment, no difference was seen in FIB level and decline of FIB between the 2 groups. The incidence of crisis on the 4th day was obviously higher in the elderly group than in the young and middle-aged group, but no such difference was seen at other time points. **Conclusion** There is no difference in the safety of batroxobin in treatment of sudden hearing loss between the elderly and young and middle-aged patients.

【Key words】 aged; sudden hearing loss; fibrinogen; batroxobin

This work was supported by the 985 Special Foundation of Peking University Health Science Center (PUCKP201307).

Corresponding author: MA Xin, E-mail: 13581709195@163.com

耳聋、耳鸣是严重影响人们生活的一组耳内科疾病, 其中突发性耳聋是目前少数能行保守治疗的耳聋性疾病之一^[1]。突发性耳聋是指不明原因的听

力下降, 于发病3d内听力降低至最低水平, 听力学检查表现为连续2个频率听力下降 > 20 dB^[2]。虽然病因仍不清, 但在治疗实践中, 单纯激素治疗及合并

收稿日期: 2015-01-23; 修回日期: 2015-03-26

基金项目: 北京大学医学部 985 专项基金 (PUCKP201307)

通信作者: 马鑫, E-mail: 13581709195@163.com

改变血液流变学药物治疗, 疗效都是比较确定的^[3-6]。老年耳聋患者, 尤其是突发性耳聋患者, 多合并有高血压病、糖尿病等慢性疾病, 而这些疾病都是糖皮质激素应用的相对禁忌证。因此使用改变血液流变学的药物对老年耳聋患者的治疗非常重要。东菱迪芙(又称巴曲酶注射液, batroxobin injection) 是一种从蛇毒中提取的单一成分药物, 也是一种常用的改善血液流变学的药物。已有许多临床报道其在治疗突发性耳聋中的明确疗效^[3-5]。但在老年患者中应用的安全性, 尚无针对性报道。因此, 本文回顾性分析2014年在北京大学人民医院耳鼻喉科康复病房住院接受巴曲酶治疗的患者的临床资料, 对药物安全性进行评估和分析。

1 对象与方法

1.1 研究对象

2014年1月至2014年12月, 以内耳疾病在北京大学人民医院耳鼻喉科康复病房住院并接受巴曲酶治疗的患者。排除标准: 1周内使用巴曲酶者; 心源性脑梗死者; 严重高血压(收缩压 $>200\text{mmHg}$, 舒张压 $>110\text{mmHg}$; $1\text{mmHg}=0.133\text{kPa}$); 伴心房纤颤或严重心功能不全者; 伴有消化道溃疡或有消化道出血病史者; 伴有严重的糖尿病者; 伴有严重肝、肾功能障碍者; 血小板计数 $<60\times 10^9/\text{L}$; 不能停用抗凝剂、抗纤溶剂、抗血小板聚集药物及具有“活血”作用的中药者(停用可纳入); 手术后7d以内者。经过筛选, 共111例患者纳入研究, 其中男性56例, 女性55例。年龄 $20\sim 82(53.50\pm 16.46)$ 岁。依据年龄分为两组: 老年组(≥ 60 岁)和中青年组($20\sim 59$ 岁)。中青年组65例, 男36例, 女29例, 年龄 (42.83 ± 12.33) 岁; 老年组46例, 男20例, 女26例, 年龄 (68.61 ± 6.95) 岁。所有患者均取得完整的临床资料。

1.2 治疗方法及监测指标

所有患者均在入院当天或入院一段时间后接受巴曲酶静脉输液治疗, 依据患者合并基础疾病情况决定是否同时给予激素治疗。年龄 >70 岁者, 治疗前完善头颅电子计算机断层扫描(computed tomography, CT)除颅脑急性出血或梗死性疾病后再予治疗。巴曲酶治疗方案为首剂10BU, 如年龄 >70 岁者, 改为5BU。后隔天或连续监测血纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)水平, 如 $\text{FIB}>100\text{mg/dl}$, 则给予巴曲酶5BU。如 $\text{FIB}>200\text{mg/dl}$, 则给予巴曲酶10BU。同时关注患者口腔、鼻腔、消化道及全身出血情况。数据采集窗口为开始巴曲酶治疗前, 结点为治疗满16d或巴曲酶用药第7次结束。

1.3 统计学处理

采用SPSS16.0 (SPSSInc, USA) 统计学软件进行统计分析。统计患者一般情况(性别、年龄) 及合并疾病情况、用药前、后FIB变化情况, 全身出血征象情况。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 组间比较采用 F 检验或配对样本 t 检验; 计数资料采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 开始治疗的前3d内FIB变化情况

111例患者中, 47例患者于应用巴曲酶前检测了FIB, 其中中青年组15例, 老年组32例, 中青年组FIB水平为 $(297.13\pm 97.62)\text{mg/dl}$, 老年组为 $(302.38\pm 53.08)\text{mg/dl}$, 两组间差异无统计学意义($P=0.812$)。

有66例患者在治疗第2天检测了FIB, 其中中青年组41例, 老年组25例。中青年组FIB水平为 $(126.85\pm 65.77)\text{mg/dl}$, 老年组为 $(142.64\pm 77.77)\text{mg/dl}$, 两组间FIB水平差异无统计学意义($P=0.381$)。有18例在开始治疗前检测FIB, 中青年组5例, 老年组13例, 计算用药前后FIB的下降值, 中青年组为 $(137.00\pm 83.01)\text{mg/dl}$, 老年组为 $(141.08\pm 57.97)\text{mg/dl}$, 下降水平差异无统计学意义($P=0.907$)。有30例患者在用药前及治疗后第3天检测了FIB值, 中青年组9例, 老年组患者21例, 统计两组FIB水平及用药前后FIB水平下降程度, 两组间差异均无统计学意义($P>0.05$; 表1)。

2.2 使用巴曲酶治疗期间FIB水平

在患者接受治疗期间, 监测FIB水平, 收集前14d数据, 分别计算每日老年组及中青年组FIB结果平均值, 比较发现, 两组数据分布略有差异(图1): 在开始用药后, FIB迅速下降, 中青年组在用药第3天FIB值降至最低点, 而老年组在开始治疗第4天FIB值降至最低点。此后用药FIB波动性变化, 中青年组基本维持于 $(88.89\pm 45.81)\sim(145.37\pm 60.43)\text{mg/dl}$; 老年组基本维持于 $(85.62\pm 28.35)\sim(132.69\pm 54.00)\text{mg/dl}$ 。行配对样本 t 检验, 两组数据差异无统计学意义($t=-0.687, P=0.504$)。

有46例患者在每次用药前4h及用药次日检测了FIB结果, 计算用药前后FIB下降水平, 显示老年组对药物的反应性与中青年组间差异无统计学意义($P=0.364$; 图2)。有68例患者检测了每次给药前4h及给药后第3天的FIB值, 统计每次给药前后的FIB水平, 结果显示, 每次给药老年组FIB的变化程度较大($P=0.039$; 图3)。

表1 首次用药之前和用药后第3天FIB结果及下降水平
Table 1 The FIB level before first administration, third day after treatment and the decline (mg/dl, $\bar{x} \pm s$)

Time point	Young-middle-aged group (n = 9)	Elderly group (n = 21)	F value	P value
Before first administration	272.78 $\pm$ 60.08	304.19 $\pm$ 40.61	2.814	0.105
3rd day after treatment	106.11 $\pm$ 57.80	114.19 $\pm$ 50.61	0.148	0.704
Decline	166.67 $\pm$ 68.44	190.00 $\pm$ 52.37	1.040	0.316

FIB: fibrinogen

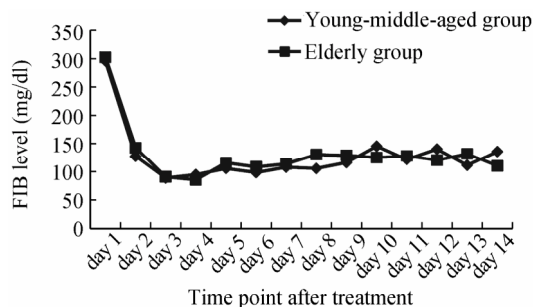


图1 治疗期间FIB水平

Figure 1 The FIB level during the treatment
FIB: fibrinogen. The paired sample correlation coefficient is 0.954 ($P = 0.000$), paired sample t test: $t = -0.687$, $P = 0.504$. There is no significant difference between the young-middle-aged group and the elderly group

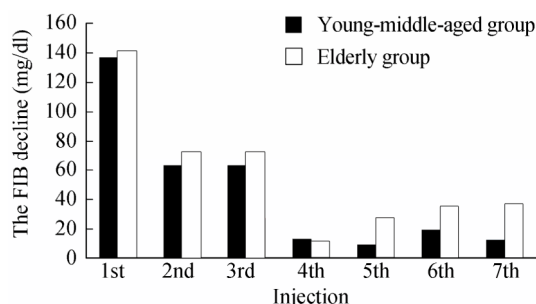


图2 连续监测时FIB下降水平比较

Figure 2 The FIB decline within continuous test
FIB: fibrinogen. The FIB level was tested before batroxobin injection and at the next day. The paired sample correlation coefficient is 0.992 ($P = 0.000$), paired sample t test: $t = -0.998$, $P = 0.364$. There is no significant difference between the young-middle-aged group and the elderly group

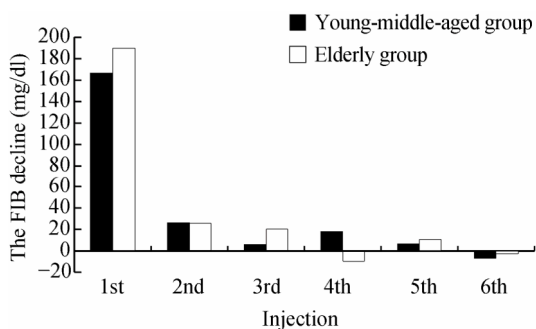


图3 隔日监测时FIB下降水平

Figure 3 The FIB decline within every 2 days
FIB: fibrinogen. The FIB level was tested before batroxobin injection and at the third day. The paired sample correlation coefficient is 0.977 ($P = 0.000$), paired sample t test: $t = -2.634$, $P = 0.039$. The elderly group had higher decline level of FIB than the young-middle-aged group

我院检验科指导数据提示, FIB低于80mg/dl属于临床危机值, 即出血风险较大或发生凝血功能障碍风险较大。本研究分别统计了两组患者每日危机值的发

生率, 结果显示, 中青年组在第3天危机值发生率最高, 为57.4% (31/54); 而老年组则在第4天发生率最高, 为55.2% (16/29), 并与中青年组相比差异有统计学意义 ($P = 0.002$), 其余时间两组患者危机值的发生率基本相当 ($P > 0.05$; 表2)。

2.3 出血征象观察

本次纳入的111例患者在治疗期间及治疗结束后均未发现有鼻腔、口腔、消化道出血情况, 亦无皮肤紫癜、淤斑情况发生。

3 讨论

在众多内耳性疾病中, 突发性耳聋是少有的可以保守治疗的疾病之一, 但病因尚不明确^[7], 在治疗方面也难有统一意见。现行的美国突聋指南^[8]提出以激素为主要治疗方案。而中国突聋指南^[2]则强调改善内耳微循环治疗。Suckfull等^[9]研究指出, 血中FIB高水平可能是突发性耳聋的发病原因之一, FIB具有增加血液黏稠度、促进微小血栓形成、参与炎症反应、损伤血管内皮细胞和组织细胞、与血管壁黏附致血管痉挛、促进红细胞聚集和黏附等作用, 这些都会导致血液的流动性下降, 从而引起突发性耳聋。因此有许多学者探讨通过降低FIB水平来治疗突发性耳聋, 并取得肯定的结果^[3-6]。老年突聋患者多合并有高血压病、糖尿病、心脑血管疾病等慢性病^[10,11], 这些疾病提示患者存在血液高黏稠状态, 且高血压病及糖尿病为激素治疗的相对禁忌证。因此应用一些改善血液流变学的药物来治疗老年突发性聋很有必要。

巴曲酶主要通过直接作用于FIB A α 链使其降解为去A肽纤维蛋白单体, 而后者无凝血功能, 故可以有效地抑制血液的高凝状态, 进而改善血液流变学, 达到治疗的目的。但过低的FIB水平则会导致出血风险增加。郑子华等^[12]以比格犬为实验对象, 注射不同剂量的巴曲酶, 结果发现巴曲酶在实验动物体内符合线性消除, 药物半衰期 $< 12h$; 高剂量组出现凝血时间的延长, 且其药效的最高点出现在药物浓度的最高点; 在用药48h后, 凝血各项指标基本恢复, 药效基本消失, 因此作者认为巴曲酶是一种比

表2 两组患者危机值发生率比较
Table 2 Comparison of incidence of crisis between two groups

Time point after treatment	Young-middle-aged group [% (n/n)]	Elderly group [% (n/n)]	χ^2 value	P value
Day 2	20.0 (8/32)	12.0 (3/25)	0.700	0.316
Day 3	57.4 (31/54)	50.0 (19/38)	0.493	0.312
Day 4	19.6 (9/46)	55.2 (16/29)	10.148	0.002
Day 5	10.4 (5/48)	11.1 (4/36)	0.010	0.595
Day 6	15.0 (6/40)	12.5 (3/24)	0.078	0.546
Day 7	11.6 (5/43)	15.4 (4/26)	0.202	0.459
Day 8	25.9 (7/27)	5.9 (1/17)	2.817	0.098
Day 9	6.3 (2/32)	4.3 (1/23)	0.094	0.624
Day 10	5.3 (1/19)	7.7 (1/13)	0.078	0.655
Day 11	3.8 (1/26)	0.0 (0/20)	0.786	0.565
Day 12	5.9 (1/17)	30.8 (4/13)	3.285	0.094
Day 13	10.5 (2/19)	6.3 (1/16)	0.203	0.566
Day 14	0.0 (0/16)	7.1 (1/14)	1.182	0.467

The crisis is defined as FIB < 80mg/dl

较安全的药物。在治疗脑梗死的文献报道中, Sherman等^[13]认为将FIB水平控制于40~60mg/dl可使脑血栓形成过程产生可逆的病理变化,有利于脑梗死的康复。多项治疗急性脑梗死的临床研究报道指出,在巴曲酶大剂量(隔日10BU)使用过程中,并没有增加出血风险^[14-16]。本研究所纳入病例均按《中国突发性聋分型治疗的多中心研究》^[3]的用药方案,即血FIB基本控制在100mg/dl。治疗期间出现的最低值为28mg/dl,于治疗第2天、第3天各出现1例(中青年组),但均无出血表现。通过比较老年组与中青年组间FIB控制水平发现,老年患者对于药物的反应性更缓慢,且FIB恢复程度较中青年组慢。老年组患者FIB变化趋势与中青年组基本一致,但用药初期老年患者FIB下降速度较缓。这可能与老年患者起始剂量较低有关,也可能是老年患者对药物的反应性较差。但连续监测结果显示老年组患者对巴曲酶药物反应与中青年组无明显差异。而隔日进行监测则显示老年组FIB变化值较中青年组明显,提示老年患者的FIB恢复速度较慢。因此,在应用巴曲酶治疗老年患者时应密切关注FIB的变化情况,采取个体化用药方案。

综上,在老年突发性聋患者的常规治疗中,将FIB控制于100mg/dl左右是安全的。在治疗过程中需及时检测FIB水平以指导用药。

【参考文献】

- [1] Wang QJ, Hamid MA. The basic research and advances in diagnosis and treatment of otological medical disease[J]. Chin J Otol, 2014, 12(2): 182-189. [王秋菊, Hamid MA. 耳内科疾病相关基础研究与诊治新进展(下篇)[J]. 中华耳科学杂志, 2014, 12(2): 182-189.]
- [2] Editorial Board of *Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, Chinese Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery Society of Chinese Medical Association. Guideline of diagnosis and treatment of sudden deafness (2005, Jinan)[J]. Chin J Otorhinolaryngol Head Neck Surg, 2006, 41(8): 569. [《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. 突发性聋的诊断和治疗指南(2005年, 济南)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2006, 41(8): 569.]
- [3] Chinese sudden hearing loss multi-center clinical study group. Prospective clinical multi-center study on the treatment of sudden deafness with different typings in China[J]. Chin J Otorhinolaryngol Head Neck Surg, 2013, 48(5): 355-361. [中国突发性聋多中心临床研究协作组. 中国突发性聋分型治疗的多中心临床研究[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2013, 48(5): 355-361.]
- [4] Zheng YQ, Ou YK, Xu YD, et al. Multi-center clinical study on the treatment of the low-middle frequency sudden hearing loss[J]. Chin J Otorhinolaryngol Head Neck Surg, 2013, 48(5): 362-367. [郑亿庆, 区永康, 许耀东, 等. 低中频下降型突发性聋药物治疗的多中心研究[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2013, 48(5): 362-367.]
- [5] Zheng H, Dai QQ, Zhou L, et al. Multi-center study on the treatment of sudden total deafness[J]. Chin J Otorhinolaryngol Head Neck Surg, 2013, 48(5): 379-384. [郑虹, 戴晴晴, 周莲, 等. 全聋型突发性聋药物治疗的多中心研究[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2013, 48(5): 379-384.]
- [6] Xu YT, Zhang R, Wang YG, et al. The short-term efficacy of batroxobin on treating old sudden hearing loss patients and the changes of fibrinogen level[J]. Chin J Gerontol, 2011, 31(19): 3715-3716. [许元腾, 张榕, 王英歌, 等. 巴曲酶治疗老年突发性耳聋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.]
- [7] Yu LS, Yang SM. Advances in diagnosis and treatment of sudden deafness[J]. Chin J Otorhinolaryngol Head Neck Surg, 2013, 48(5): 432-435. [余力生, 杨仕明. 突发性聋诊疗进展[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2013, 48(5): 432-435.]
- [8] Stachler RJ, Chandrasekhar SS, Archer SM, *et al.* Clinical Practice Guideline: Sudden Hearing Loss[J]. Otolaryngol Head Neck Surgery, 2012, 146(Suppl 1): S1-S35.
- [9] Suckfull M, Wimmer C, Reichel O, *et al.* Hyperfibrinogenemia as a risk for sudden hearing loss[J]. Otol Neurotol, 2002, 23(3): 309-311.
- [10] Ye HF, Xu YP. The clinical features and prognosis of the old sudden hearing loss patients[J]. Chin J Gerontol, 2013, 33(7): 1676-1677. [叶华富, 徐娅苹. 老年突发性聋的临床特征与预后[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(7): 1676-1677.]
- [11] Hou ZQ, Lan L, Wang DY, *et al.* The clinical features and prognosis of sudden deafness in the elderly[J]. Chin J Otol, 2010, 8(2): 141-147. [侯志强, 兰 兰, 王大勇, 等. 老年突发性耳聋的临床特征和转归[J]. 中华耳科学杂志, 2010, 8(2): 141-147.]
- [12] Zheng ZH, Zhu XX, Gan H, *et al.* Pharmacodynamics and pharmacokinetics of batroxobin in Beagle dog[J]. Acta Pharmaceut Sin, 2013, 48(8): 1307-1311. [郑子华, 朱晓霞, 甘 慧, 等. 巴曲酶在比格犬体内的药代动力学及药效学研究[J]. 药学学报, 2013, 48(8): 1307-1311.]
- [13] Sherman DG, Atkinson RP, Chippendale T, *et al.* Intravenous ancrod for treatment of acute ischemic stroke: the STAT study: a randomized controlled trial. Stroke Treatment with Ancrod Trial[J]. JAMA, 2000, 283(18): 2395.
- [14] Huang YN. Comparison of the efficacy and safety between urokinase and batroxobin in treatment of acute ischemic stroke[J]. Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis, 2006, 8(2): 104-107. [黄一宁. 尿激酶和巴曲酶治疗早期急性脑梗死的疗效和安全性研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2006, 8(2): 104-107.]
- [15] Wang GY, Wu FL, Jiang L, *et al.* Clinical study of target fibrinogen level treated by batroxobin in patients with acute cerebral infarction[J]. J Clin Neurol, 2006, 19(4): 275-277. [王戈鹰, 吴芳龄, 江 林, 等. 巴曲酶治疗急性脑梗死患者降纤维靶水平的临床研究[J]. 临床神经病学杂志, 2006, 19(4): 275-277.]
- [16] Fang Y. The efficacy and safety of batroxobin injection on elderly patients with acute cerebral infarction[J]. J Clin Exp Med, 2008, 7(11): 62-63. [房 宇. 巴曲酶注射液治疗老年急性脑梗死疗效和安全性研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2008, 7(11): 62-63.]

(编辑: 周宇红)