

# 鼓室内注射鼠神经生长因子联合泼尼松龙对突发性耳聋的影响

宋伟伟

**摘 要** **目的** 观察鼓室内注射鼠神经生长因子联合泼尼松龙治疗突发性耳聋临床疗效。**方法** 124 例突聋患者采用数字表法随机分为两组,观察组鼓室内注射(泼尼松龙 20mg + 鼠神经生长因子 18 $\mu$ g)0.5ml,1 次/3 天,连续两周。对照组鼠肌内注射神经生长因子 18 $\mu$ g,泼尼松龙 20mg,1 次/2 天,连续两周。观察两组临床疗效,比较治疗前、治疗 7 天及 14 天血清中 Hs - CRP、IL - 10、NO、SOD 水平。**结果** 观察组耳聋、眩晕临床总有效率均明显优于对照组( $P < 0.05$ )。两组耳鸣总有效率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗 7 天和 14 天后,两组患者的 Hs - CR 较治疗前均明显下降( $P < 0.05$ ),NO、IL - 10、SOD 较治疗前均明显上升( $P < 0.05$ ),尤其观察组更加明显,治疗 14 天后观察组患者的 Hs - CRP、IL - 10、NO、SOD 水平与对照组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 采用鼓室内注射鼠神经生长因子和泼尼松龙治疗突发性耳聋疗效确切,能有效改善耳聋和眩晕症状,提高耳鸣临床疗效,改善炎性和氧化应激水平,值得临床推广。

**关键词** 突发性耳聋 鼠神经生长因子 泼尼松龙 疗效 炎症 氧化应激

**中图分类号** R764.3

**文献标识码** A

**DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.06.046

**Influence of Intratympanic Injection with Mouse Nerve Growth Factor and Prednisolone on Sudden Deafness.** Song Weiwei. Luohe Second People's Hospital, Henan 462000, China

**Abstract** **Objective** To observe the effect of intratympanic injection of mouse nerve growth factor combined with prednisolone for sudden ear. **Methods** Totally 124 cases of sudden deafness were randomly divided into two groups. Patients in observation group was done by intratympanic injection with 0.5ml mouse nerve growth factor (18 $\mu$ g) combined with prednisolone (20mg) for 2 weeks, once 3 days. Those in the control group were treated by intramuscular injection of nerve growth factor 18 $\mu$ g, prednisolone 20mg for two weeks, once every two day. The clinical efficacy of the two groups were observed, and IL - 10, NO, SOD, Hs - CRP level in serum of 7 days and 14 days was compared. **Results** The total effective rate in the observation group was significantly better than that in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment with 7 days and 14 days, the Hs - CRP of the two groups were significantly decreased ( $P < 0.05$ ), and IL - 10, SOD, NO were significantly increased ( $P < 0.05$ ). Especially in the observation group after treatment, Hs - CRP, IL - 10, NO, SOD level e was statistically significant than those of the control group, the difference ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Intratympanic injection of mouse nerve growth factor and prednisolone in treatment of sudden deafness is effective, which can effectively improve the deafness, tinnitus and vertigo, improved the level of inflammation and oxidative stress. It is worth clinical promotion.

**Key words** Sudden deafness; Nerve growth factor; Prednisolone; Curative effect; Inflammation; Oxidative stress

突发性耳聋为临床常见的原因不明的感音神经性损失耳聋,发病较急,病情进展快,多为单耳发病,部分患者还伴有耳鸣、眩晕等症状,严重的影响患者的生活质量。研究显示,患者的炎性水平、氧化应激以及血管的损伤与突发性耳聋的程度存在一定的联系,ROS 过多的增加容易加重患者的组织损伤<sup>[1]</sup>。因此,对于突发性耳聋的治疗可以通过临床效果以及机体的炎症水平、氧化应激来进行评价。本研究重点分析鼓室内注射鼠神经生长因子联合泼尼松龙对患

者的听力、耳鸣、眩晕 3 个方面的影响,同时对患者炎性水平、氧化应激进行分析,为临床治疗提供参考。

## 材料与方法

1. 一般资料:选择 2009 年 1 月 ~ 2014 年 1 月在笔者医院耳鼻喉科接受治疗的单耳突发性耳聋患者 124 例(124 耳)作为研究对象,均符合突发性耳聋的诊断标准<sup>[2]</sup>,并均经耳鼻咽喉专科常规检查、纯音测听、声导抗、患者颞骨 CT 扫描确诊。其中男性 59 例,女性 65 例,患者年龄 15 ~ 82 岁,平均年龄 51.5  $\pm$  4.6 岁。病程 10 ~ 61 天,平均病程 17.1  $\pm$  4.3 天。发生部位:左耳 68 耳,右耳 56 例。耳聋程度[(0.25 ~

4) kHz 平均听阈]: 轻度 (26 ~ 40 dB) 23 耳, 中度 (41 ~ 70 dB) 68 耳, 重度 (> 71 dB) 33 耳。单纯耳鸣 32 例, 伴眩晕 46 例, 伴耳鸣、眩晕 29 例, 伴耳鸣、眩晕、呕吐 17 例。排除颅内、内听道发生病变以及严重心、肝、肾等原发性疾病, 排除妊娠、哺乳期妇女。患者在治疗前均告知并签署知情书。将所有患者按照数字法随机分成两组, 观察组 64 例, 男性 30 例, 女性 34 例, 患者年龄 15 ~ 82 岁, 平均年龄  $51.1 \pm 4.2$  岁。病程 10 ~ 60 天, 平均病程  $17.0 \pm 4.2$  天。发生部位: 左耳 35 耳, 右耳 29 例。耳聋程度: 轻度 12 耳, 中度 34 耳, 重度 18 耳。单纯耳鸣 16 例, 伴眩晕 24 例, 伴耳鸣、眩晕 14 例, 伴耳鸣、眩晕、呕吐 10 例。对照组 60 例, 男性 29 例, 女性 31 例, 患者年龄 15 ~ 82 岁, 平均病程年龄  $51.8 \pm 4.9$  岁。病程 10 ~ 61 天, 平均病程  $17.5 \pm 4.6$  天。发生部位: 左耳 33 耳, 右耳 27 例。耳聋程度: 轻度 11 耳, 中度 34 耳, 重度 15 耳。单纯耳鸣 16 例, 伴眩晕 22 例, 伴耳鸣、眩晕 15 例, 伴耳鸣、眩晕、呕吐 7 例。两组患者在性别、年龄、病发生部位、耳聋程度等一般资料方面比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

2. 治疗方法: 两组均静脉滴注低分子右旋糖酐 500ml、丹参注射液 20ml 以及能量合剂, 肌肉注射维生素 B<sub>1</sub> 0.1g 以及维生素 B<sub>2</sub> 0.5mg, 并辅以高压氧治疗, 平均每天 1 次, 在此基础上, 观察组患者行患耳鼓室内注射泼尼松龙和鼠神经生长因子 (分别为 20mg 和 18μg), 患者采用仰卧位, 患耳向上, 耳内镜辅助观察, 1% 丁卡因进行患者鼓膜表面麻醉 3 ~ 5min, 取鼓膜上象限, 缓慢注射泼尼松龙 + 鼠神经生长因子 0.5ml。患者维持仰卧位 25 ~ 30min, 每 3 天 1 次, 两周为 1 个疗程。对照组采用肌肉注射泼尼松龙和鼠神经生长因子 (分别为 20mg 和 18μg), 每 2 天 1 次, 两周为 1 个疗程。

3. 临床疗效: (1) 听力疗效判定: 痊愈: (0.25 ~ 4) kHz 各频率听阈正常, 或达到正常耳朵水平, 或达到患病前水平; 显效: (0.25 ~ 4) kHz 各频率平均听力提高 > 30dB; 有效: (0.25 ~ 4) kHz 各频率平均听力提高 15 ~ 30dB; 无效 (0.25 ~ 4) kHz 各频率平均听力改善 < 15dB。 (2) 耳鸣疗效判定: 痊愈: 患者耳鸣消失。有效: 耳鸣下降 I ~ II 度; 无效: 没有变化。 (3) 眩晕疗效判定: 痊愈: 头晕等症状完全消失; 显效: 头晕等症状减轻明显, 轻度昏沉; 有效: 头晕减轻, 伴有轻微的旋转晃动感, 影响工作和生活; 无效: 没有改善或加重<sup>[3]</sup>。

4. 细胞因子指标: 患者入院第 1 天和治疗后清晨抽取患者空腹静脉血 5ml。免疫透射比浊法测定 Hs - CRP 含量。硝酸还原酶法测定血清 NO 水平。黄嘌呤氧化酶法测定血清超氧化物歧化酶 (SOD) 活性。双抗体夹心法测定白细胞介素 (IL) - 10 的水平。严格按照试剂盒操作步骤进行操作, 试剂盒均由南京建成生物工程研究所提供。

5. 统计学方法: 采用 SPSS 14.0 统计软件包进行分析。计量资料采用均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间比较 *t* 检验。计数资料采用百分比 (%), 统计学分析采用  $\chi^2$  检验, 临床疗效采用秩和检验, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

结 果

1. 耳聋临床疗效比较: 观察组耳聋临床总有效率 (71.9%) 明显优于对照组 (53.3%), 两组突发性耳聋患者的临床疗效, 差异有统计学意义 ( $Z = -3.039, P < 0.01$ ), 详见表 1。

表 1 耳聋临床疗效比较 (n)

| 组别  | n  | 痊愈 | 显效 | 有效 | 无效 | 总有效率 (%) |
|-----|----|----|----|----|----|----------|
| 观察组 | 64 | 12 | 15 | 29 | 18 | 71.9     |
| 对照组 | 60 | 7  | 10 | 15 | 28 | 53.3     |

2. 耳鸣症状疗效比较: 观察组耳鸣总有效率 (62.5%) 明显优于对照组 (47.5%), 两组突发性耳聋患者的临床疗效, 差异无统计学意义 ( $Z = -1.6809, P > 0.05$ ), 详见表 2。

表 2 耳鸣症状疗效比较 (n)

| 组别  | n  | 痊愈 | 显效 | 有效 | 无效 | 总有效率 (%) |
|-----|----|----|----|----|----|----------|
| 观察组 | 40 | 7  | 7  | 11 | 15 | 62.5     |
| 对照组 | 38 | 4  | 5  | 9  | 20 | 47.4     |

3. 眩晕症状疗效比较: 观察组耳鸣总有效率 (66.7%) 明显优于对照组 (47.7%), 两组突发性耳聋患者的临床疗效, 差异有统计学意义 ( $Z = -2.22, P < 0.05$ ), 详见表 3。

表 3 眩晕症状疗效比较 (n)

| 组别  | n  | 痊愈 | 显效 | 有效 | 无效 | 总有效率 (%) |
|-----|----|----|----|----|----|----------|
| 观察组 | 48 | 5  | 11 | 16 | 16 | 66.7     |
| 对照组 | 44 | 2  | 7  | 12 | 23 | 47.7     |

4. 细胞因子比较: 治疗前, 两组患者的 Hs -

CRP、IL-10、NO、SOD 水平比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗 7 天和 14 天后,两组患者的 Hs-CR 较治疗前均明显下降 ( $P < 0.05$ ), NO、IL-10、SOD 较治疗前均明显上升 ( $P < 0.05$ ),尤其观察组更

加明显,治疗 14 天后观察组患者的 Hs-CRP、IL-10、NO、SOD 水平与对照组比较,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),详见表 4。

表 4 细胞因子的变化比较

| 组别         | 时间      | Hs-CRP (mg/L)  | IL-10 (μg/L)    | NO (μmol/L)     | SOD (nU/ml)     |
|------------|---------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 观察组 (n=64) | 治疗前     | 22.17 ± 2.31   | 18.22 ± 5.21    | 50.18 ± 2.25    | 70.37 ± 6.48    |
|            | 治疗 7 天  | 14.57 ± 1.29 * | 23.32 ± 6.56    | 60.18 ± 2.37 *  | 79.18 ± 7.49    |
|            | 治疗 14 天 | 6.33 ± 1.15 ** | 39.59 ± 8.39 ** | 68.28 ± 3.44 ** | 87.28 ± 8.07 ** |
| 对照组 (n=60) | 治疗前     | 21.53 ± 2.68   | 18.92 ± 5.28    | 51.26 ± 2.29    | 70.47 ± 6.48    |
|            | 治疗 7 天  | 16.49 ± 1.39   | 21.27 ± 6.39    | 54.31 ± 2.12    | 74.32 ± 7.17    |
|            | 治疗 14 天 | 14.27 ± 1.38 * | 29.26 ± 8.93 *  | 60.48 ± 2.419 * | 77.11 ± 7.28 *  |

和 治 疗 前 比 较, \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ ; 与 对 照 组 比 较, #  $P < 0.05$

## 讨 论

突发性耳聋为耳鼻喉科常见的疾病,表现为突然发生感音神经性损失,持续时间 3 天以内,部分患者伴有耳鸣、眩晕、耳闷胀感等临床症状,除了第Ⅶ对脑神经症状,没有其他明显的脑神经症状<sup>[4]</sup>。目前该病的发病原因还不太明确,该病的治疗主要以改善循环和营养神经为主,可以选择糖皮质激素或纤溶治疗,结合营养神经,并适当辅以高压氧、中医或中药等方法。研究显示,通过鼓室局部给药,可以直接进入内耳,能有效提高局部淋巴药物浓度,有效降低机体其他部位对药物的吸收,降低全身药物不良反应的发生<sup>[5]</sup>。泼尼松龙具有一般糖皮质激素的功能,能有效的抑制免疫反应,协调机体的抗体生成,对患者的炎症和感染具有较好的调节作用<sup>[6]</sup>。鼠神经生长因子来源小鼠颌下腺,是具有较强活性的生物蛋白,对机体的周围神经具有较好的营养作用,能有效地调节损伤神经,促进患者的神经纤维正常的生长,保护神经元,降低炎症的扩张。采用鼓室内给药,鼠神经生长因子能与耳蜗内受体结合,产生第 2 信使并启动一系列级联反应,发挥靶细胞作用,同时通过促进微血管 NO 的合成调节血管功能。调节螺旋神经节,促进细胞的生长和发育<sup>[7]</sup>。

突发性耳聋发生与患者的血管损伤、内耳发生水肿、病毒感染等密切相关,这些都会影响患者的耳蜗螺旋神经节神经元。发生突聋的患者通常伴有耳鸣、眩晕等症状,耳鸣的发生与耳蜗损伤存在一定的联系,患者出现感音性听力损失,严重的就会发生耳鸣,而眩晕与患者的前庭神经系统病变存在一定的联系<sup>[8,9]</sup>。本研究结果显示,观察组经过鼓室注射鼠生

长因子和泼尼松龙治疗后,听力、眩晕等总有效率明显高于对照组,分别为 71.9%、66.7%,提示通过患者鼓室内给药,可以经蜗窗膜较短距离进入内耳,改善细胞、螺旋神经节、听神经等的生长环境,促进神经营养和促轴突再生,从而达到改善内耳功能的目的,并通过改善内耳血液流量,改善内耳微循环,降低眩晕的发生。而耳鸣方面两组总有效率比较差异无统计学意义,这可能与患者的心理等因素存在一定的联系。

文献报道,患者的炎性水平、氧化应激以及血管的损伤与突发性耳聋的程度存在一定的联系。ROS 过多的增加容易加重患者的组织损伤,并导致巨噬细胞的聚集并出现炎性浸润。而 SOD 具有清除超氧阴离子自由基功能,减少机体的氧化应激损伤的发生,协调患者的氧化与抗氧化平衡网络<sup>[10]</sup>。超敏 C 反应蛋白(CRP)为机体一种急性期反应蛋白,患者出现不同程度的损伤或炎症时,CRP 水平会快速上升,并且会进一步影响血管内皮功能。NO 与患者血管功能以及免疫功能、细胞毒性相关,而内耳一般具备自身的免疫功能,可以通过免疫细胞的参与,调节 NO 的水平。研究结果显示,患者的免疫功能与患者的血液循环障碍密切相关,其中血清 IL-10 为新型的检测指标,IL-10 为抗炎细胞因子,当内耳发生损伤时,患者会出现细胞因子的炎性反应,IL-10 将快速下降,并加重患者内耳继发性损伤,患者病情加重。本研究结果显示,观察组采用鼓室内给药鼠神经生长因子和泼尼松龙,SOD、NO、IL-10 较治疗前明显上升,同时 Hs-CRP 均明显降低,提示该效果可能与泼尼松龙的抗炎作用以及鼠神经生长因子对血管功能的

调节相关,通过鼓室内给药,药物可以直接到达靶点,有效改善炎性因子的水平,调节内耳血管内皮功能,拮抗机体氧化应激水平,平衡机体氧化-抗氧化作用,保护患者的耳蜗功能。

总之,采用鼓室内给药鼠神经生长因子和泼尼松龙治疗突发性耳聋疗效确切,能有效改善耳聋和眩晕,提高临床耳鸣总有效率,改善炎性和氧化应激水平,但具体的机制还有待于进一步研究和探讨。

#### 参考文献

- 1 顾兴智,尤乐都斯·克尤木,张华,等.金纳多注射液治疗突发性耳聋的疗效及安全性的系统评价[J].新疆医学,2012,42(12):4-8
- 2 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 潘婧.中药耳聋2号治疗突发性耳聋的临床观察[D].哈尔滨:黑龙江中医药大学,2014:19-20

- 4 钱怡,钟时勋,胡国华,等.突发性耳聋的分型治疗及预后分析[J].重庆医科大学学报,2015,8:1159-1163
- 5 韦一,王德乐,王韶鉴,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].中国全科医学,2014,17(27):3194-3196
- 6 李欣,王锐,姜子刚,等.影响鼓室内激素治疗突发性耳聋的多因素分析[J].中华耳科学杂志,2010,8(4):437-440
- 7 童静,谈齐峰,孟宪红,等.鼠神经生长因子与地塞米松联合注射治疗突发性耳聋的疗效观察[J].全科口腔医学电子杂志,2014,1(3):14-16
- 8 汪洋,卢兵,谢慧星.高压氧联合地塞米松治疗突发性耳聋临床效果观察[J].河北医学,2015,21(2):295-297
- 9 刘爱梅,刘涛,李红梅,等.山西省汾阳市城区居民突发性耳聋相关知识及行为现状调查[J].现代预防医学,2015,42(10):1812-1814
- 10 张景波,杜兴娟,史亚军,等.早期应用自由基清除剂治疗突发性耳聋临床观察[J].山西医药杂志,2013,42(9):560-561

(收稿日期:2015-11-11)

(修回日期:2015-11-27)

## 肾小管上皮细胞在高糖环境下其间隙连接蛋白与细胞通透性的关系

杨 黎 哈伟杰 王 真

**摘 要** 目的 观察肾小管上皮细胞在不同浓度葡萄糖干预下其间隙连接蛋白(connexin43)表达与细胞通透性的关系。方法 用不同浓度葡萄糖刺激肾小管上皮细胞,通过免疫荧光法检测 connexin43 蛋白的表达;用 RT-PCR 分析 connexin43 mRNA 的表达。使用 Transwell 小室法测定各组细胞对白蛋白的通透情况,并观察以上指标之间的变化有无相关性。结果 肾小管上皮细胞在高糖干预下间隙连接蛋白表达递减,单层肾小管上皮细胞通透性升高。结论 高糖环境下肾小管上皮细胞间隙连接蛋白的表达与细胞对白蛋白的通透性呈负相关。

**关键词** 间隙连接蛋白 上皮细胞 肾小管 白蛋白 通透性

**中图分类号** R5 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.06.047

**Relationship of Connexin43 Expression and the Cellular Permeability in High Glucose Stimulated HKC** Yang Li, Ha Weijie, Wang Zhen.  
Department of Emergency, Beijing Shijitan Hospital, Beijing 100091, China

**Abstract Objective** To observe the expression of gap junction protein (connexin43) and the permeability of albumin of cultured human kidney tubular epithelial cells(HKC) which was stimulated with glucose, and the relationship between the expression of connexin 43 and the permeability of HKC. **Methods** The normal HKC was stimulated with glucose to detecte the expression of connexin43 protein of HKC in different groups. The expression of connexin43 protein and mRNA was detected by Immunity fluorescence and RT-PCR. Using Transwell cab we examined the permeability of albumin in different groups, and observed whether there was relevance between the connexin43 expression and the cellular permeability. **Results** Different concentrations of glucose stimulated HKC, down-regulated the connexin43 protein expression, and up-regulated the cell permeability. **Conclusion** The expression of gap junction protein and the permeability of HKC in high glucose is relevant.

**Key words** Connexin43; Epithelial cell; Kidney tubule; Albumin; Permeability

作者单位:100091 北京世纪坛医院急诊科(杨黎、王真);102600 北京市大兴区人民医院急诊科(哈伟杰)

通讯作者:王真,主任医师,硕士生导师,电子信箱:wangzhen1369@hotmail.com