

• 研究报告 •

鼠神经生长因子治疗突发性聋的临床疗效研究

徐婷¹ 肖大江¹ 吴四海¹ 袁渊¹

[摘要] 目的:研究鼠神经生长因子(NGF)辅助治疗突发性聋的临床疗效。方法:回顾性分析 115 例突发性聋患者,对照组采取常规治疗,采用改善微循环与激素冲击治疗,同时辅予能量合剂、口服甲钴胺营养神经治疗;NGF 组在常规治疗的基础上辅予 NGF 肌注治疗;疗程均为 14 d,比较 2 组总有效率。根据影响疗效的因素如年龄、病程以及治疗前 PTA 水平分成亚组进一步进行分析,比较各亚组的总有效率。结果:①NGF 组总有效率显著高于对照组;②不论年龄大小,NGF 组的疗效均显著高于对照组;③初诊时间在 7 d 以内的、治疗前 PTA ≤ 60 dBHL 的患者中,NGF 组的有效率均显著高于对照组,而初诊时间为 7 d 以上的、治疗前 PTA > 60 dBHL 的患者采用 NGF 治疗疗效并不优于传统治疗方法。结论:NGF 可显著提高病程较短、治疗前 PTA 较低的突发性聋患者的显效率。对于这一部份人群可积极推广 NGF 的辅助治疗。对于病程较长且治疗前 PTA 较高的患者则不主张推广使用 NGF 的辅助治疗,而 NGF 治疗的选择不应考虑年龄的因素。

[关键词] 鼠神经生长因子;突发性聋;临床疗效

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2014.10.019

[中图分类号] R764.43 **[文献标志码]** A

Clinical efficacy of mouse nerve growth factor in the treatment of sudden deafness

XU Ting XIAO Dajiang WU Sihai YUAN Yuan

(Department of Otorhinolaryngology, the Second People's Hospital of Wuxi, Nanjing Medical University, Wuxi, 214002, China)

Corresponding author: XIAO Dajiang, E-mail: tingband@126.com

Abstract Objective: To study the clinical efficacy of mouse nerve growth factor (NGF) in the treatment of sudden deafness. **Method:** A retrospective analysis was performed on 115 cases of hospitalized patients who were suffered from sudden deafness. Patients were divided into two groups according to treatment medicine. Control group: patients were treated with intravenous vasodilators, energy mixture, steroid pulse therapy, and methylcobalamin neurotrophic therapy. NGF group: intramuscular NGF treatment was added on the basis of conventional therapy mentioned above. Both treatments lasted 14 days, the total efficiency were compared. Patients were further divided into sub-groups according to age, duration and the level of pre-treatment PTA, and the treatment efficiency was further compared. By SPSS 11.0 statistical analysis, a $P < 0.05$ was considered as statistical significant difference. **Result:** ① The total efficiency of NGF group was significantly higher than control group. ② Regarding of age, the efficiency of NGF treatment group was significantly higher than control group. ③ For the patients whose duration were less than 7 d, or the PTA ≤ 60 dBHL, the efficiency of NGF group were significantly higher. For the patients whose duration were more than 7 d, or the PTA > 60 dBHL, the efficiency of NGF therapy was not superior to the traditional treatment. **Conclusion:** NGF can significantly improve the symptom of patients with short duration or low PTA. For this kind of patients, NGF adjuvant therapy should be recommended. For the patients with longer duration and higher level of PTA, NGF therapy is not advocated. NGF treatment should not be in consideration of the age.

Key words mouse nerve growth factor; sudden deafness; clinical efficacy

突发性聋(sudden deafness, SD)是耳鼻咽喉科最常见的急诊之一。最早为 De Kleyn 于 1944 年报道,其临床表现为单耳或双耳在极短的时间内迅速出现听力的缺失^[1]。其发病机制至今仍然不十分明了,一般认为与微循环受阻、病毒感染、膜迷

路受损、免疫介导反应及耳蜗内的异常细胞应激反应等^[2]有关。近年来该病发病率有上升趋势,虽然临床上治疗方案层出不穷,但治疗的有效率均不太理想。我科对于该病的治疗方案原来主要为能量合剂、改善微循环药物以及糖皮质激素药物冲击的综合治疗,疗效不佳。但近 2 年来,在原来治疗方案的基础上加用了鼠神经生长因子(nerve growth factor, NGF),疗效明显优于以往,现将近年来的

¹南京医科大学附属无锡市第二人民医院耳鼻咽喉科(江苏无锡,214002)

通信作者:肖大江, E-mail: tingband@126.com

治疗病例进行回顾性研究,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集我科 2009-01—2013-05 期间住院治疗的 SD 患者共 115 例,所选病例均符合中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会 2005 年于济南制订的 SD 诊断标准^[3]。入选患者住院后均经过病史、体格检查、听力学检查、经颅脑血流多普勒、眼震电图和前庭功能(如冷热试验)等明确诊断,并排除了中耳炎、内耳畸形与中枢神经病变。

入选患者中男 54 例,女 61 例;年龄 14~78 岁,平均(50.13±13.33)岁。其中左耳 55 例,右耳 58 例,双耳 2 例。其中伴有耳鸣 11 例,伴眩晕 9 例,同时伴耳鸣与眩晕 6 例,高血压 9 例,糖尿病 5 例。治疗前语频纯音气导平均听阈水平(PTA)为(77.12±11.16)dBHL,72 例(62.6%)患者在发病 7 d 内得到治疗。按照治疗方法分为 2 组:对照组 65 例,NGF 组 50 例。2 组的年龄、性别、发病到治疗时间间隔、患病月份、治疗前 PTA 水平、相应伴随症状以及是否伴有糖尿病和高血压等变量组间分布均衡,差异无统计学意义,2 组患者疗效具有可比性。

1.2 治疗方法

入选患者入院后均进行系统治疗。对照组采用复方丹参注射液改善微循环治疗,地塞米松 10 mg/d 冲击治疗 5 d 后改 5 mg/d 维持治疗 5 d 后停用激素,同时辅予能量合剂、口服甲钴胺营养神经治疗,疗程为 14 d。NGF 组:在对照组治疗的基础上,辅予注射用鼠 NGF 9000AU 肌肉注射,1 次/d,共 14 d。治疗 1 疗程后复查电测听并与治疗前进行对比。患有糖尿病与高血压的患者同时予以相应的降血糖与降血压治疗。

1.3 疗效评定

将治疗前后的 PTA 进行对比,根据 2005 年中华耳鼻咽喉学会的疗效分级标准^[3]进行疗效评定。①痊愈:0.25~4.00 kHz 各频率听阈恢复至正常,或达健耳水平或达此次患病前水平;②显效:上述频率平均听力提高 30 dB 以上;③有效:上述频率平均听力提高 15~30 dB;④无效:上述频率平均

听力改善不足 15 dB。以痊愈、显效、有效为总有效数。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 11.0 统计学软件包进行分析,计数资料采用卡方检验,计量资料采用 *t* 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组的总体疗效分析

对照组 65 例中总有效数为 27 例,其中痊愈 6 例,显效 7 例,有效 14 例,总有效率为 41.54%;NGF 组 50 例中总有效数为 34 例,其中痊愈 3 例,显效 18 例,有效 13 例,总有效率为 68.00%。NGF 组总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2 = 7.945, P < 0.05$);2 组痊愈率相比差异无统计学意义($\chi^2 = 0.405, P > 0.05$)。

2.2 根据影响疗效的因素分成亚组进行分析

为了进一步探讨鼠 NGF 治疗效果,将 2 组患者进一步根据可能影响疗效的因素,如年龄、初诊时间、治疗前 PTA 水平等进行分组,比较 2 组的疗效。

将两组患者按年龄分为 <50 岁组和 ≥50 岁组。<50 岁组 50 例,其中对照组 32 例,NGF 组 18 例。对照组中的总有效率为 46.9%,NGF 组为 77.8%。经统计学分析,后者显著高于前者,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.516, P < 0.05$)。≥50 岁组 65 例,其中对照组 33 例,NGF 组为 32 例。2 组的总有效率分别为 36.4%和 62.5%;经统计学分析,后者显著高于前者,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.44, P < 0.05$)。说明不论年龄大小,鼠 NGF 的治疗疗效均显著优于对照组,见表 1。

按发病到初诊治疗时间分组:初诊治疗时间 ≤ 7 d 的患者 72 例,其中对照组 38 例,NGF 组 34 例。对照组和 NGF 组的总有效率分别为 44.7%和 76.5%,2 组差异有统计学意义($\chi^2 = 6.12, P < 0.05$)。初诊治疗时间 > 7 d 的患者 43 例,其中对照组 27 例,NGF 组 16 例。前者的总有效率为 37.00%,后者为 56.25%,2 组总有效率差异无统计学意义($\chi^2 = 1.504, P > 0.05$),见表 1。

表 1 按年龄、初诊时间和治疗前 PTA 水平比较 2 组疗效

例(%)

	<50 岁	≥50 岁	初诊治疗时间 ≤ 7 d	初诊治疗时间 > 7 d	PTA ≤ 60 dBHL	PTA > 60 dBHL
对照组						
总有效	15(46.90)	12(36.40)	17(44.70)	10(37.00)	15(45.45)	12(37.50)
无效	17(53.10)	21(63.60)	21(55.20)	17(63.00)	18(54.55)	20(62.50)
NGF 组						
总有效	14(77.80)	20(62.50)	25(73.50)	9(56.25)	20(74.10)	14(60.90)
无效	4(22.20)	12(37.50)	9(26.50)	7(43.75)	7(25.90)	9(39.10)

按治疗前 PTA 水平分组: PTA \leq 60 dBHL 的患者 60 例,其中对照组 33 例,NGF 组 27 例。对照组和 NGF 组的总有效率分别为 45.45% 和 74.10%,经统计学分析两者差异有统计学意义($\chi^2=5.004, P<0.05$)。治疗前 PTA $>$ 60 dBHL 的患者 55 例,其中对照组 32 例,NGF 组 23 例。2 组总有效率分别为 37.5% 和 60.9%,差异无统计学意义($\chi^2=2.932, P>0.05$),见表 1。

2.3 安全性观察

治疗中 NGF 组 50 例中有 2 例在治疗期间出现眼球结膜下出血,停用鼠 NGF 后经氧氟沙星滴眼液滴患眼 2~3 d 后症状消失。未出现心、肝、肾及外周血不良反应,未出现过敏反应。

3 讨论

虽然 SD 的病理机制有多种,其最终的结果主要是内耳微循环障碍所致的神经受损^[4]。传统的治疗方法主要是糖皮质激素冲击治疗、静脉能量合剂与改善微循环药物的使用、高压氧治疗等,疗效均不太理想。注射用鼠 NGF 是从小鼠颌下腺中提取并纯化的 NGF,NGF 属于神经营养因子家族成员,外源性 NGF 可以保护感觉神经元减轻伤害的程度,促进神经纤维再生,有助于神经功能的恢复^[5]。其被广泛应用于多种神经损伤的治疗中^[6]。Hu 等^[7]将带有 NGF 的小鼠胚胎背根神经节细胞移植入耳蜗,发现其神经突穿过耳蜗骨质伸向耳蜗螺旋神经节,这一现象证明 NGF 有可能治疗耳聋。目前 NGF 用于治疗 SD 的研究较少,其疗效也在探索中。赵春红等^[8]对 NGF 治疗 SD 的疗效进行了分析,但其仅仅对 2 个分组的总有效率进行总体对比,并未进一步进行亚组分析。李永奇等^[9]认为患者初诊治疗时间,伴随心血管疾病,治疗前 PTA 等均为影响 SD 疗效的重要因素。因此,本研究将影响 SD 疗效的一些因素纳入其中,对 NGF 治疗 SD 进行更深入的研究。

本研究表明,NGF 组治疗 SD 的总体疗效优于传统治疗方法,该结果不受年龄因素的影响,但却受初诊时间以及治疗前 PTA 水平的影响,初诊时间 $>$ 7 d 的,治疗前 PTA $>$ 60 dBHL 的患者采用鼠 NGF 治疗疗效并不优于传统治疗方法,该结果提示采用鼠 NGF 修复耳神经需掌握最佳治疗时机, $>$ 7 d 病程且 PTA $>$ 60 dBHL 的患者其耳蜗神经受损程度较大,且多数不可逆转,营养神经的药物鼠 NGF 发挥不出其特有疗效。鼠 NGF 是周围神经再生微环境的重要成分,可维持神经细胞的生存,加速髓鞘的修复,可快速地促进病变纤维的愈

合^[10],但却不适用于病损程度较大的耳蜗神经的修复。本研究还发现除 2 例在治疗期间出现眼球结膜下出血(原因不明),其余患者均未出现心、肝、肾及外周血不良反应和过敏反应。该并发症与张晋萍等^[11]报道的 NGF 在治疗三叉神经病时出现的并发症一致。出现该症状后,停用 NGF 后经氧氟沙星滴眼液滴患眼 2~3 d 后症状消失。总之,鼠 NGF 可显著提高病程较短、治疗前 PTA 较低的 SD 患者的显效率。对于这一部分人群,考虑到安全性较高,可积极推广 NGF 的辅助治疗。由于鼠 NGF 的价格较高,因此对于病程较长且治疗前 PTA 较高的患者则不主张推广使用鼠 NGF 的辅助治疗,而鼠 NGF 治疗的选择不应考虑年龄的因素。

参考文献

- [1] RAUCH S D. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss[J]. *New England J Med*, 2008, 359: 788-840.
- [2] MERCHANT S N, DURAND M L, ADAMS J C. Sudden deafness: is it viral[J]? *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 2008, 70: 52-62.
- [3] 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耳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): 569-569.
- [4] 杨剑,刘博,韩德民. 突发性耳聋的循环病因机制[J]. *国际耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2006, 5(3): 175-177.
- [5] 黄侠,李秋明. 鼠神经生长因子治疗外伤性视神经病变的临床观察[J]. *神经损伤与功能重建*, 2010, 11(5): 433-435.
- [6] HOHSFIELD L A, GELEY S, REINDL M, et al. The generation of NGF-secreting primary rat monocytes: a comparison of different transfer methods[J]. *J Immunol Methods*, 2013, 391: 112-124.
- [7] HU Z, VLFENDALL M, VLIVIUS N P. NGF Stimulates extensive neurite outgrowth from implanted dorsal root ganglion neurons following transplantation into the adult rat inner ear [J]. *Neurobiol Dis*, 2005, 18: 184-192.
- [8] 赵春红,李玉杰. 鼠神经生长因子治疗突发性耳聋疗效分析[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2012, 11(1): 17-18.
- [9] 李永奇,李鹏,曾转萍,等. 突发性耳聋预后因素的 logistic 回归分析[J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2008, 6(2): 69-71.
- [10] 付小兵. 生长因子与创伤修复[M]. 北京:人民军医出版社,1991:161-161.
- [11] 张晋萍,韩晓燕,葛卫红. 鼠神经生长因子致结膜充血[J]. *药物不良反应杂志*, 2007, 4(9): 111-111.

(收稿日期:2013-11-07)