

银杏叶注射液对神经性耳聋患者血清NO、Connexin26、Connexin30及临床疗效研究

罗艳, 马玉卓, 龚龙岗

(西安交通大学附属红会医院, 陕西 西安 710054)

摘要:目的:探讨银杏叶注射液对神经性耳聋患者血清一氧化氮(NO)、连接蛋白26(Connexin26)、连接蛋白30(Connexin30)及临床疗效。方法:选取我院耳鼻喉科收治的突发性感音神经性耳聋患者92例,采用随机数字表方法将所有患者平均分为两组,各组46例,对照组予以营养神经、高压氧等常规治疗,治疗组在对照组常规治疗的基础上加用银杏叶注射液10 mL加入5%葡萄糖注射液500 mL中,日1次静滴。分别检测两组患者治疗前后血清中NO、Connexin26、Connexin30水平,采用纯音测听检测两组患者治疗前后听力功能情况。结果:①两组患者治疗后NO、Connexin26、Connexin30水平较治疗前明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$);②治疗后,治疗组NO、Connexin26、Connexin30较对照组明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$);③治疗组治疗后临床总有效率(91.30%)明显高于对照组临床总有效率(71.74%),差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:银杏叶注射液能够提高突发性感音神经性耳聋患者血清中NO、Connexin26、Connexin30,恢复患者听力水平,提高临床治疗疗效,对临床具有重要的临床应用价值。

关键词:银杏叶注射液;一氧化氮;连接蛋白26;连接蛋白30;神经性耳聋;临床疗效
中图分类号:R764.4 **文献标志码:**A **文章编号:**1673-842X(2015)10-0170-03

Clinical Study on Ginkgo Biloba Injection in Patients with Nervous Deafness of Serum NO, Connexin26, Connexin30

LUO Yan, MA Yuzhuo, GONG Longgang

(Red Cross Hospital Affiliated to Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710054, Shaanxi, China)

Abstract: Objective: To investigate the Ginkgo biloba injection in patients with nervous deafness of serum NO, Connexin26, Connexin30 and clinical effect. Methods: 92 patients with nervous deafness were selected and divided into control group and experiment group. Control group were treated by conventional treatment of nutritional, hyperbaric oxygen and other nutrients. Experiment group were treated on the base on control group with ginkgo biloba injection. The levels of serum Connexin26, Connexin30 and NO before and after the treatment in the two groups before and after treatment were tested and compared. The hearing function of two groups of patients before and after treatment were tested and compared by Pure tone audiometry. Results: Compared with before treatment, the level of NO, Connexin26, Connexin30 were higher ($P<0.05$). Compared with the control group after treatment, the level of NO, Connexin26, Connexin30 were higher ($P<0.05$). Compared with the control group after treatment, the total clinical efficiency were higher ($P<0.05$). Conclusion: Ginkgo biloba injection can improve the sudden sensorineural nerve deafness patients serum NO and Connexin26, Connexin30, restore hearing level in patients with and improve the clinical efficacy, has important clinical application value in clinic.

Key words: ginkgo biloba injection; NO; Connexin26; Connexin30; nerve deafness; clinical effect

神经性耳聋又为感音神经性耳聋(Sensorineural hearing loss, SNHL),是由于螺旋器毛细胞、听神经、听觉传导通路或各级神经元受损害导致的声音感受与神经冲动传递障碍造成的听力减退^[1]。中医将神经性耳聋归属于“久聋”“暴聋”“风聋”等范畴,病因病机为风邪侵袭、肝火上逆、痰湿闭阻、体质虚弱、瘀血阻窍等,其中瘀血阻窍是发生神经性耳聋的主要病因病机^[2]。现代医学对本病的致病机制尚不完全明确,且致病因素及临床表现形式复杂多样,给临床治疗方案的确定带来很大困扰。目前临床上无特效治疗药物,多采取改善微循环、营养神经、抗凝降纤和糖皮质激素来提高内耳的血液供应和血氧浓度,恢复内外毛细胞的功能,但疗效不理想,副作用

较大,给患者造成巨大经济压力^[3]。祖国医学从肾为根本入手,并以祛风、降火、化痰、化瘀之法,标本兼治,取得良好疗效^[4]。本研究通过观察患者血清一氧化氮(NO)、连接蛋白26(Connexin26)、连接蛋白30(Connexin30)及纯音听阈水平变化,来探讨银杏叶注射液对突发性感音神经性耳聋的疗效,现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

收集我院耳鼻喉科2011年11月—2014年5月收治的特发性感音神经性耳聋患者92例,采用随机数字表方法将所有患者平均分为两组,治疗组46例,其中男25例,女21例,平均年龄

收稿日期:2015-02-11

作者简介:罗艳(1979-),女,陕西西安人,主治医师,学士,研究方向:耳鼻喉系统疾病。

(41.8 ± 8.4)岁,轻度耳聋(<30 dB)6例,中度耳聋($30\sim 60$ dB)13例,重度耳聋($60\sim 90$ dB)16例,极度耳聋(>90 dB)11例;对照组46例,其中男26例,女20例,平均年龄(41.3 ± 7.2)岁,轻度耳聋7例,中度耳聋12例,重度耳聋15例,极度耳聋12例。两组患者的年龄、性别、耳聋程度等一般资料无明显差异具有可比性。

1.2 诊断标准

根据神经性耳聋临床诊疗指南确定特发性感音神经性耳聋的诊断标准:①无先天性耳聋病史;②不明原因出现瞬间突然重度感音性耳聋;③部分患者有眩晕、恶心呕吐、耳周围沉重麻木感等表现;④影像学、听力学、前庭功能和咽鼓管检查可辅助诊断。

1.3 纳入标准

符合特发性神经性耳聋的诊断标准者;患者年龄在25~60岁,并能为自己做主者;患者以及家属对本研究具体情况了解知情并自愿参与和签署知情同意书;本研究已获得本医院的伦理学相关机构批准授权。

1.4 排除标准

①有精神疾病,不能配合者;②合并严重心、肝、肾、肺及其他脏器疾病者;③近两个月内使用过糖皮质激素、维生素B、活血化淤药物者。

2 方法

2.1 治疗方法

对照组患者入院后予以高压氧治疗,辅酶A(开封康诺药业有限公司,批准文号:国药准字H37021584,批号:20100930)100 U和三磷酸腺苷(上海丽珠制药有限公司,批准文号:国药准字H31020755,批号:20020913)60 mg加入5%的葡萄糖注射液250 mL中,日1次静脉滴注,10 d为1个疗程,每个疗程间隔5 d,治疗2疗程;治疗组在对照组的基础上给予银杏叶注射液(悦康药业集团有限公司,批准文号:国药准字H20070226,批号:20121016)10 mL加入5%葡萄糖注射液500 mL中,日1次静脉滴注,10 d为1个疗程,每个疗程间隔5 d,治疗2个疗程。注意事项:用药期间,保持患者情绪稳定,禁止饮用生冷、辛辣等刺激性食物或者抑制药物作用的食物,抽烟喝酒者,戒烟酒。

2.2 血清NO、Connexin26、Connexin30测定

治疗前后晨起空腹抽取肘静脉血4 mL,加入含EDTA-K2抗凝剂的真空管中混匀,静置,离心后取上清液,置于 -70 °C冰箱中保存待检。采用硝酸还原酶法测定NO水平,采用酶联免疫吸附法测定血清中Connexin26、Connexin30水平,NO、Connexin26、Connexin30试剂盒均由武汉优尔生科技股份有限公司提供,并且严格按照说明书操作。

2.3 统计学分析

通过使用统计学软件SPSS 17.0对研究所得数据进行统计学分析,正态计量资料用“均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)”表示,组间比较采用 t 检验,计数资料用比例数或者百分比或率表示,用 χ^2 检验处理,检验水准 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 表示有统计学意义。

3 结果

3.1 疗效评定标准

所有患者治疗前后进行纯音听阈测试,以测试的结果作为客观指标,计算气导听阈算术水平。听阈达到25 dB以内者为治愈,听阈提高30 dB者为显效,听阈提高在15~30 dB者为有效,听阈提高小于15 dB者为无效。总有效率=(治愈例数+显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

3.2 两组患者治疗前后NO水平比较

两组患者治疗后血清中NO水平较治疗前明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,治疗组患者血清中NO水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。如表1。

表1 两组患者治疗前后血清中NO水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	NO ($\mu\text{mol/L}$)
对照组	46	治疗前	39.48 ± 6.42
	46	治疗后	$46.29 \pm 6.64^*$
治疗组	46	治疗前	39.98 ± 6.83
	46	治疗后	$68.42 \pm 7.15^{\Delta}$

注:与治疗前相比,* $P < 0.05$;与对照组治疗后相比, $\Delta P < 0.05$ 。

3.3 两组患者治疗前后Connexin26、Connexin30水平比较

两组患者治疗后患者血清中Connexin26、Connexin30水平较治疗前明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,治疗组患者血清Connexin26、Connexin30水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。如表2。

表2 两组患者治疗前后血清中Connexin26、Connexin30水平比较(pg/mL , $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	Connexin26	Connexin30
对照组	46	治疗前	0.67 ± 0.14	0.93 ± 0.13
	46	治疗后	$0.83 \pm 0.124^*$	$1.07 \pm 0.14^*$
治疗组	46	治疗前	0.68 ± 0.12	0.94 ± 0.12
	46	治疗后	$1.34 \pm 0.13^{\Delta}$	$1.97 \pm 0.49^{\Delta}$

注:与治疗前相比,* $P < 0.05$;与对照组治疗后相比, $\Delta P < 0.05$ 。

3.4 两组患者治疗后临床疗效比较

治疗组治疗后临床总有效率(91.30%)明显高于对照组临床总有效率(71.74%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。如表3。

表3 两组患者治疗后临床疗效的比较情况($n=46$)

组别	治愈	显效	有效	无效	总有效率(%)	χ^2 值	P 值
对照组	7	11	15	13	71.74		
治疗组	9	16	17	4	91.30 Δ	7.566	0.006

注:治疗后,与对照组比较, $\Delta P < 0.05$ 。

4 讨论

神经性耳聋为耳部常见疾病,以不同程度的听力降低为主要临床表现。本病根据不同的致病原因分为先天性耳聋、遗传性耳聋、老年性耳聋、药物性耳聋、传染源性耳聋、全身系统性疾病引起的耳聋、创伤性耳聋、特发性耳聋和自身免疫性耳聋,目前临床上主要集中对老年性耳聋、药物性耳聋及特发性耳聋的研究^[5]。感音神经性耳聋病因复杂多样,给临床治疗方案的制定带来一定的难度,且治疗效果不佳^[6]。祖国医学将神经性耳聋归属于“久聋”“暴聋”“风聋”等范畴,病机根本在肾,标为“风”“火”“痰”“瘀”,治以滋肾阴、补肾阳、祛痰湿、化瘀血为

主要治疗大法,辨证论治,标本兼治,取得较理想的临床治疗效果。

内耳毛细胞在声音的传导中起着重要作用,毛细胞的离子通道具有特异性,毛细胞顶膜上的换能通道是耳蜗机械-电转换中不可或缺的部分,毛细胞侧膜上的激活性通道能够诱发机械运动毛细胞收缩^[7]。外毛细胞的快速运动能够放大声音信号传导至内毛细胞;其慢速运动能够改变外毛细胞的电生理特点,起到调整外毛细胞的调谐作用^[8]。前庭中的毛细胞也可发生多种运动反应以参与前庭的生理和病理过程。当药物毒性作用或者病毒、细菌等微生物感染后损伤内外耳毛细胞,导致其功能尚失,耳蜗的机械-电转换功能尚失,引起声音信号无法传入而形成耳聋^[9]。

Connexin26、Connexin30是常见的连接蛋白,参与细胞间信号转导。研究发现^[10],缝隙连接为细胞与细胞之间的信息传递通道,是细胞之间通讯的基础结构,通过缝隙连接可在细胞间进行代谢产物、信使、电解质的传导。但是缝隙连接通道需要连接蛋白的相互作用,才能发挥正常的生理功能。缝隙连接在细胞间运输营养物质、传递细胞代谢产物、参与K离子的循环之外还具有维持内耳环境稳态,调控内耳感觉上皮细胞的功能。Connexin26蛋白和Connexin30蛋白构成的离子通道能够转运K⁺,为内耳淋巴液产生听力提供必要的离子;内、外毛细胞的机械刺激需要缝隙连接蛋白的传导作用,以产生正常的听觉。Connexin26蛋白和Connexin30蛋白为缝隙连接必不可少的重要蛋白,能够调控K⁺回流循环进入耳蜗淋巴液,传导内、外毛细胞机械刺激,为声音的产生、传导,听觉的产生提供必不可少的条件^[11]。

一氧化氮(NO)为一种具有强舒张血管作用的物质,当NO含量减少时,血管的舒张作用明显减弱,使血管容易起到收缩;NO又为分布于内耳的神经信息分子,能够通过Ca²⁺与Corti器中的神经信息物质作用以维持正常的内耳环境^[12]。当血清中NO含量下降时,无法传递耳蜗毛细胞神经信息,从而影响声音和听觉的产生。研究发现NO和血浆内皮素(ET)具有相互刺激和相互抑制的作用,ET能够刺激血管收缩,使血管直径变小,血流速度变慢,也能负反馈内皮细胞产生NO,使血管舒张,增加血流量。神经性耳聋主要是血小板不断聚集,分泌并释放ET,加强血管的收缩,引起内耳微循环系统紊乱,血管痉挛,引起内耳功能障碍,从而出现神经性耳聋出现。

本研究结果显示,经过银杏叶注射液治疗后患者血清中NO、Connexin26蛋白和Connexin30蛋白含量明显增高,说明银杏叶注射液能够提高神经性耳聋患者血清中NO、Connexin26蛋白和Connexin30蛋白,舒张内耳微循环血管,促进K⁺回流循环和内、外毛细胞机械刺激的传导。银杏叶注射液主要成分是萜类内酯、黄酮化合物、有机酸及烷基酚等。萜类内酯能拮抗血小板聚集因子的分泌,从而抑制血小板的聚集,防止内耳微循环血管瘀血形成;萜类内酯还具有保护神经细胞的作用,防止神经细胞免受抗谷氨酸盐的

破坏;黄酮化合物能拮抗肾上腺素作用,防止血管收缩,扩张血管,增加血流量,并可对抗组胺和胆碱,防止血管平滑肌痉挛;萜类内酯和黄酮化合物还能清除自由基和防止细胞坏死的作用^[13]。银杏叶注射液扩张血管,增加血流量,防止ET的过度产生,增加血清中NO的含量;内耳微循环血管扩张,血流增加,保证内耳神经细胞的正常氧分和营养,防止神经细胞缺血坏死。银杏叶的内酯成分能够形成ATP,从而减少细胞对葡萄糖的需求量,使细胞起到抗乏氧的能力,也为缝隙连接蛋白提供必要的能量^[14]。银杏叶注射液提高Connexin26蛋白和Connexin30蛋白机制目前尚不明确,可能与其解除内耳微循环血管痉挛,为缝隙连接蛋白提供充足的血氧和营养物质,为连接蛋白的形成提供必要的物质条件和能量有关。血管扩张,连接蛋白高表达,为内、外毛细胞机械刺激提供传导通路,为声音和听觉的形成提供必要的条件,故本研究患者经银杏叶注射液治疗后临床效果显著。

通过对92例特发性感音神经性耳聋患者治疗前后血清中NO、Connexin26蛋白和Connexin30蛋白水平的变化,证实银杏叶注射液能够通过血管扩张,上调NO、Connexin26蛋白和Connexin30蛋白水平,为内、外毛细胞机械刺激提供传导通路,为声音和听觉的形成提供必要条件,提高神经性耳聋患者听力水平,改善患者生活质量。◆

参考文献

- [1] 吴华. 颈交感神经阻滞治疗神经性耳聋耳鸣[J]. 河北医药, 2013, 35(14): 2136-2137.
- [2] 闫锡联. 突发性耳聋的中西医疗近况[J]. 天津中医药, 2011, 28(2): 175-176.
- [3] 王萍, 骆文龙. 突发性耳聋治疗进展[J]. 吉林医学, 2012, 33(19): 4179-4181.
- [4] 董杨, 施建蓉. 中医肾主耳理论的现代生物学研究进展与思路[J]. 中西医结合学报, 2012, 10(2): 128-134.
- [5] 孙亮. 突发性耳聋的病因及预后因素研究进展[J]. 海南医学, 2013, 24(13): 1967-1969.
- [6] 杨仕明, 吴南. 攻克感音神经性耳聋治疗难题的基础研究[J]. 中华耳科学杂志, 2013, 11(3): 329-334.
- [7] Liberman M C, Kujawa S G. Hot Topics—Hidden hearing loss: Permanent cochlear-nerve degeneration after temporary noise-induced threshold shift[J]. The Journal of the Acoustical Society of America, 2014, 135(4): 2311-2311.
- [8] Tagoe T, Barker M, Jones A, et al. Auditory nerve perinodal dysmyelination in noise-induced hearing loss[J]. The Journal of Neuroscience, 2014, 34(7): 2684-2688.
- [9] Siddiqi S, Siddiq S, Mansoor A, et al. Novel mutation in AAA domain of BCS1L causing Bjornstad syndrome[J]. Journal of human genetics, 2013, 58(12): 819-821.
- [10] 李环, 胡殿兴, 陈威, 等. Connexin43介导细胞缝隙连接的研究进展[J]. 北京大学学报(自然科学版), 2014, 15(1): 43-48.
- [11] Pannasch U, Freche D, Dall'érac G, et al. Connexin 30 sets synaptic strength by controlling astroglial synapse invasion[J]. Nature neuroscience, 2014, 17(4): 549-558.
- [12] 陈克光, 戴培东. 耳蜗血流调节及其与内耳疾病的关系[J]. 中国眼耳鼻喉科杂志, 2012, 12(6): 401-403.
- [13] 赵秀玲. 野菊花的功效因子, 保健作用及其开发利用的研究进展[J]. 食品工业科技, 2012, 33(6): 429-431.
- [14] 曲莉, 李咏梅, 宋铁晶, 等. 银杏叶提取物体外抑菌作用研究[J]. 北京大学学报(自然科学版), 2014, 15(2): 204-206.