

小脑前下动脉内灌注尿激酶治疗血管性突发性耳聋的疗效观察

程立山 高朋杰 宋宏杉 杜庆 陈晶 郭柳彩 宋亚彬 冯俊强 张立志

【摘要】 目的 观察经微导管超选择小脑前下动脉尿激酶溶栓治疗血管性突发性耳聋之疗效。方法 74 例血管性突发性耳聋患者随机接受动脉或静脉溶栓治疗,手术后辅助低分子肝素(0.40 ml)和阿司匹林(100 mg)抗血小板聚集,分别于治疗后第 1、3、6 和 10 天复查电测听,以判定疗效。结果 治疗第 10 天时,动脉溶栓治疗组患者治疗总有效率达 84.21%(32/38),静脉溶栓治疗组为 58.33%(21/36),两组比较差异有统计学意义($\chi^2 = 6.091, P = 0.014$)。两组溶栓治疗后不同观察时间点电测听结果比较,动脉溶栓治疗组显著优于静脉溶栓治疗组,差异有统计学意义(均 $P < 0.01$)。结论 超选择经动脉予以尿激酶可能是治疗血管性突发性耳聋的有效方法。

【关键词】 听觉丧失,突发性; 血栓溶解疗法; 输注,动脉内; 尿纤溶酶原激活物

DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2010.02.017

Efficacy of anterior inferior cerebellar artery infusion of urokinase in sudden vascular deafness
CHENG Li-shan, GAO Peng-jie, SONG Hong-shan, DU Qing, CHEN Jing, GUO Liu-cai, SONG Ya-bin, FENG Jun-qiang, ZHANG Li-zhi. Department of Neurology, Longnan Hospital, the Fifth Affiliated Hospital of Qiqihar Medical College, Daqing 163453, Heilongjiang, China
Corresponding author: CHENG Li-shan (Email: cgq558@sina.com)

【Abstract】 Objective To observe the efficacy of superselective trans-microcatheter intra-anterior inferior cerebellar artery thrombolytic therapy with urokinase for patients with sudden vascular deafness. **Methods** Seventy-four cases of sudden vascular deafness were randomly treated by transarterial or transvenous urokinase thrombolytic therapy. After thrombolysis, low molecular weight heparin subcutaneous injection of 0.40 ml (2 times/d) and aspirin 100 mg oral (1 time/d) were given continuously for 7 days. Electric audiometry was performed at day 1, 3, 6, 10 to assess the efficacy. **Results** At day 10, the total effective rate of patients given with transarterial thrombolysis (intra-arterial group) was 84.21% (32/38), and the patients given with transvenous thrombolysis (intra-venous group) was 58.33% (21/36), the difference between two groups was significant ($\chi^2 = 6.091, P = 0.014$). The results of electric audiometry at different time points in intra-arterial group were all better than those in intra-venous group, the differences were all significant ($P < 0.01$, for all). **Conclusion** Superselective intra-arterial urokinase thrombolysis is probably an effective therapy for sudden vascular deafness.

【Key words】 Hearing loss, sudden; Thrombolytic therapy; Infusions, intra-arterial; Urinary plasminogen activator

血管性眩晕伴突发性耳聋是神经内科和耳鼻喉科常见急症之一,以急性起病伴严重眩晕和听力障碍为特征。其病因繁多,发病机制至今尚未明确,多采用中药活血化瘀,扩张血容量,解除血管痉

挛,以及激素或高压氧等全身性治疗,但治疗效果不尽如人意。小脑前下动脉分支内听动脉(又名迷路动脉),与第 7 和 8 对脑神经相伴行进入内耳道,终末支供应半规管、球囊、椭圆囊和耳蜗,当耳蜗血流减少或阻断时,便会引起耳鸣及听力下降。我院自 2004 年 3 月-2007 年 8 月对部分诊断明确的血管性眩晕伴重度突发性耳聋患者尝试采用神经血管介入的方法,施行小脑前下动脉内超选择性局部尿激酶灌注治疗,取得满意疗效。

作者单位:163453 黑龙江省大庆油田总医院集团龙南医院、齐齐哈尔医学院第五附属医院神经内科(程立山,宋宏杉,杜庆,陈晶,郭柳彩,宋亚彬,冯俊强,张立志);黑龙江省大庆油田总医院集团油田总医院口腔内科(高朋杰)

通信作者:程立山(Email:cgq558@sina.com)

对象与方法

一、观察对象

1. 病例选择 纳入患者均符合以下条件:(1)呈急性起病,既往有高血压、糖尿病、脑血管疾病病史。(2)表现有突发性头晕伴视物旋转、听力下降或消失、耳鸣、恶心、呕吐,以及双眼水平震颤或锥体束征等典型椎-基底动脉缺血症状与体征。(3)经颅多普勒(TCD)超声检查提示椎-基底动脉系统血流速度减慢。(4)纯音听力检查结果提示患侧听力下降 70~90 dB。(5)手术前凝血酶原时间(PT)10.30~15.00 s,活化部分凝血活酶时间(APTT)21.70~43.10 s,纤维蛋白原(FBG)≥0.90 g/L。(6)头部 MRI 检查排除其他颅内疾病如迷路积水(梅尼埃病)、颈椎病、药物、感染、外伤、眼源性病变、颅内出血、颅内肿瘤及多发性硬化(MS)等导致的眩晕及耳聋;严重心脏、肝脏、肾脏等脏器疾病;6 个月内有手术史或出血性疾病及脑梗死病史。

2. 一般资料 参照 1997 年中华医学会耳鼻咽喉科学分会颁布的突发性耳聋诊断标准^[1],依据入院时间的先后顺序采用随机单盲对照方法,选择黑龙江省大庆油田总医院集团龙南医院神经内科 2004 年 3 月-2007 年 8 月住院治疗的 74 例血管性眩晕伴重度突发性耳聋患者,男 46 例,女 28 例;年龄 37~68 岁,平均(57.65±6.06)岁;病程 2~70 h,平均为(10.23±6.89)h,其中发病时间<24 h 者 60 例,24~70 h 者 14 例。所有患者均单耳听力损失 70~90 dB,其中听力图呈低频下降者 6 例,平坦型曲线者 56 例,高频性耳聋者 12 例;60 例伴耳鸣。W-1 型平衡功能、前庭和脊髓反射功能检查显示,弥散型 43 例,多中心型 11 例,其余患者由于症状严重未能完成检测;本组患者由于眩晕症状较重未行冷热水试验和眼震图等前庭功能检查。临床主要表现为

椎-基底动脉供血障碍症状与体征,例如头晕、恶心、呕吐、双眼水平震颤、双侧下肢无力等。(1)动脉溶栓治疗组(动脉组):38 例患者,男 22 例,女 16 例;年龄 43~75 岁,平均(57.82±6.31)岁;伴耳鸣 31 例。(2)静脉溶栓治疗组(静脉组):36 例患者,男 24 例,女 12 例;年龄 41~76 岁,平均(57.47±5.87)岁;伴耳鸣 29 例。参照北美症状性颈动脉内膜切除术试验(NASCET)^[2],本组患者数字减影血管造影(全脑血管造影)检查结果显示患侧椎动脉狭窄 18 例,狭窄率为 60%~80%;基底动脉闭塞 2 例;基底动脉狭窄 4 例,狭窄率为 50%~90%。

表 1 结果显示,两组患者性别、年龄、病程、既往史、病情等比较,差异无统计学意义(均 $P>0.05$),具有可比性。

二、观察方法

1. 治疗方法 (1)动脉组:采用 Seldinger 穿刺技术经股动脉穿刺(5F 导管和 VER 造影导管均为美国 Cordis 公司产品)行全脑血管造影,PROWLER14 微导管(美国 Cordis 公司)超选择置于小脑前下动脉开口处,通过微量泵注射(300~500)×10³ U 尿激酶,20~30 min 注射完成。手术前、手术中监测血浆凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间及纤维蛋白原,手术后予低分子肝素 0.40 ml 皮下注射(2 次/d)及阿司匹林 100 mg 口服(1 次/d),抗血小板凝聚,连续治疗 7 d。(2)静脉组:生理盐水 250 ml+银杏叶提取物(金纳多)70 mg 及生理盐水 10 ml+前列地尔 10 μg 静脉滴注(1 次/d),共治疗 10 d。

2. 疗效评价 参照谢鼎华和杨伟炎^[3]的方法,分别于治疗后第 1、3、6 和 10 天采用美国 EHSY 西域公司生产的 GSI-61 型纯音听力计行听力检查,以评价疗效:痊愈,0.25~4.00 Hz 频率听阈恢复正常,或达健侧耳水平,或达治疗前水平;显效,上述频率平均听力提高 >30 dB;有效,上述频率平均听力提高

表 1 两组患者一般资料的比较

组别	样本例数	性别 例(%)		年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	病程 ($\bar{x}\pm s$,d)	既往史			PT ($\bar{x}\pm s$,s)	APTT ($\bar{x}\pm s$,s)	FBG ($\bar{x}\pm s$,g/L)
		男	女			高血压	冠心病	糖尿病			
动脉组	38	22(57.89)	16(42.11)	57.82±6.31	10.47±2.18	20(52.63)	16(42.11)	18(47.37)	11.29±2.05	37.97±4.70	3.30±0.56
静脉组	36	24(66.67)	12(33.33)	57.47±5.87	10.55±2.40	20(55.56)	19(52.78)	20(55.56)	12.03±1.58	37.92±4.56	3.28±0.49
χ^2 或 t 值		0.605		0.242	-0.154	0.064	0.845	0.496	-1.729	0.053	0.129
P 值		0.437		0.809	0.878	0.801	0.358	0.481	0.088	0.958	0.898

注:PT,凝血酶原时间;APTT,活化部分凝血活酶时间;FBG,纤维蛋白原

15 ~ 30 dB; 无效, 上述频率平均听力提高 < 15 dB。总有效率 = (痊愈例数 + 显效例数 + 有效例数) / 总例数 × 100%。

三、统计分析方法

采用 SPSS 11.5 软件进行统计分析。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用两独立样本均数比较的 *t* 检验; 两组患者听力检查结果行重复测量设计的方差分析, 两两比较行 *q* 检验; 计数资料以率 (%) 或相对数构成比 (%) 表示, 行 χ^2 检验。以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、临床疗效观察

治疗第 10 天时, 动脉溶栓治疗组达痊愈标准者 12 例 (31.58%), 显效 10 例 (26.32%), 有效 10 例 (26.32%), 无效 6 例 (15.78%); 总有效率为 84.22% (32/38)。静脉溶栓治疗组痊愈 6 例 (16.67%), 显效 10 例 (27.78%), 有效 5 例 (13.88%), 无效 15 例 (41.67%); 总有效率为 58.33% (21/36)。两组患者总有效率比较, 差异具有统计学意义 ($\chi^2 = 6.091, P = 0.014$)。

二、溶栓治疗后听力改善程度

球对称 Mauchy 检验表明, 本组资料满足球对称性 ($P = 0.387$)。对治疗后不同观察时间点电测听结果进行重复测量设计方差分析, 由表 2~4 可见, 自治疗第 1 天开始, 两组患者听力逐渐提高 (均 $P < 0.05$), 动脉溶栓治疗组患者不同观察时间点听力均优于静脉溶栓治疗组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 且不同观察时间点与不同治疗方法之间存在交互作用 ($P < 0.05$)。不同观察时间点之间两两比较, 动脉溶栓治疗组差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 静脉溶栓治疗组治疗后第 6 和 10 天比较, 差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

典型病例

患者 女性, 50 岁。主诉突发性眩晕伴恶心、呕吐及右耳听力丧失 12 h, 于 2006 年 9 月 7 日入我院。患者入院前 12 h 突然出现视物旋转、恶心伴非喷射状呕吐, 呕吐物为胃内容物, 同时伴右耳听力丧失及左侧肢体无力, 因症状持续不缓解而入院。患者近 1 个月来经常头痛、头晕发作, 未予重视, 但未发热、咳嗽、腹痛、腹泻等临床症状。既往有高血压

表 2 两组患者治疗后不同观察时间点听力的比较 ($\bar{x} \pm s, \text{dB}$)

组别	样本例数	1 d	3 d	6 d	10 d
动脉组	38	63.34 ± 7.11	57.32 ± 6.19	48.05 ± 6.81	41.92 ± 4.38
静脉组	36	68.83 ± 6.68	60.92 ± 7.02	51.36 ± 5.65	51.50 ± 5.78

表 3 两组患者治疗后不同观察时间点听力比较的重复测量资料方差分析表

变异来源	SS	df	MS	F 值	P 值
处理	2 034.164	1	2 034.164	43.702	0.000
测量时间	16 671.954	3	5 557.318	151.160	0.000
处理 × 测量时间	477.035	3	159.012	4.325	0.006
组间误差	3 351.349	72	46.547		
组内误差	7 941.127	216	36.764		

表 4 两组患者治疗后不同观察时间点听力的两两比较

不同观察时间点两两比	P 值	
	动脉组	静脉组
1 d : 3 d	0.002	0.001
1 d : 6 d	0.000	0.000
1 d : 10 d	0.000	0.000
3 d : 6 d	0.000	0.000
3 d : 10 d	0.000	0.000
6 d : 10 d	0.000	1.000

压病史 15 年, 但未曾规律服用抗高血压药物, 无糖尿病及冠心病病史。入院后体格检查: 血压 168/103 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa), 心率 78 次/min, 呼吸 22 次/min。意识清楚, 双侧粗大水平眼球震颤, 瞳孔等大、等圆, 为 2.50 mm, 对光反射灵敏; 呈右侧中枢性面瘫, 右耳听力丧失, 无舌下瘫; 左侧肢体肌力 5 级, 偏身痛觉减退, 病理反射阳性。电测听结果显示, 患侧高频下降至 85 dB。TCD 检测左侧椎动脉血流速度下降至 20 cm/s。头部 MRI 检查右侧脑桥呈长 T₂ 信号梗死灶 (图 1)。全脑血管造影基底动脉狭窄 > 80% (图 2)。实验室检查: 凝血酶原时间 11.97 s, 活化部分凝血活酶时间 39.06 s, 纤维蛋白原 3.96 g/L, 随机血糖水平 6.70 mmol/L。即刻经右侧小脑前下动脉给予尿激酶 300 × 10³ U, 并于基底动脉狭窄段进行球囊 (25 mm × 150 mm, 美国 Cordis 公司) 扩张 (图 3)。术后辅助应用低分子肝素 0.40 ml 皮下注射 (2 次/d) 及阿司匹林 100 mg 口服 (1 次/d), 连续治疗 7 d。次日听力恢复至 20 dB, 10 d 后复查 TCD 血流速度明显改善 (40 cm/s, 图 4)。随访 3 年,

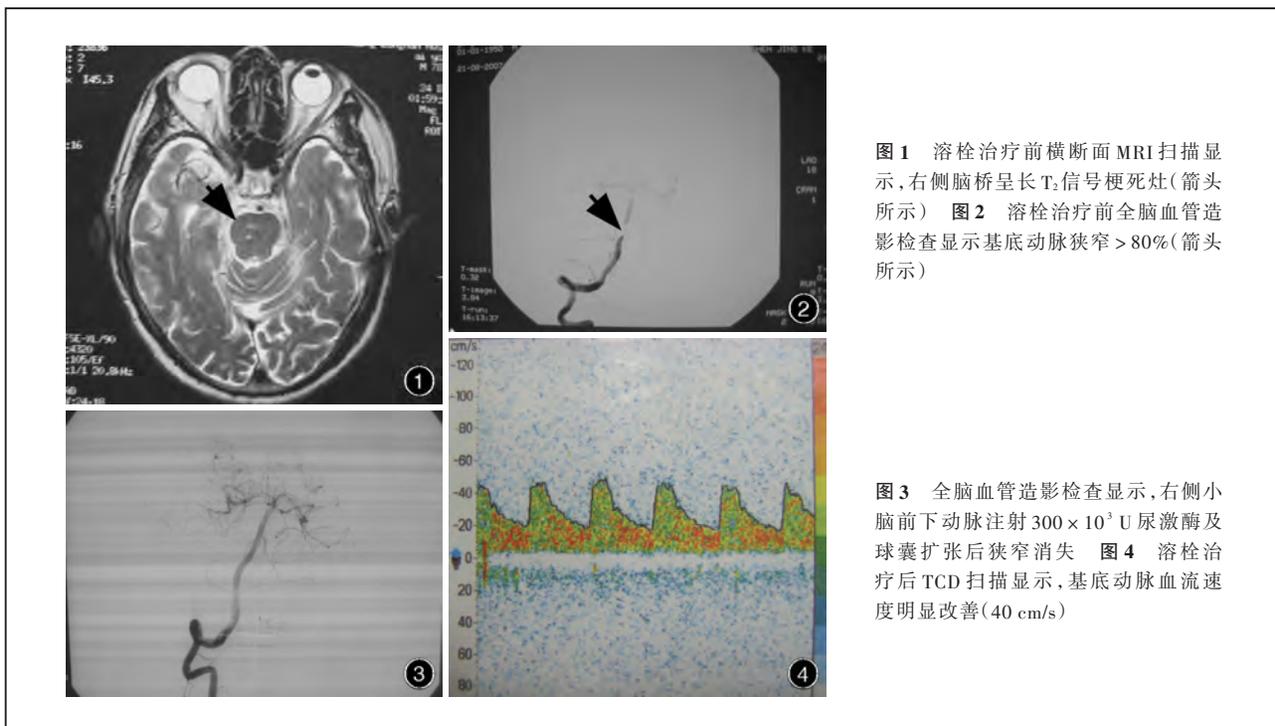


图1 溶栓治疗前横断面MRI扫描显示,右侧脑桥呈长T₂信号梗死灶(箭头所示) 图2 溶栓治疗前全脑血管造影检查显示基底动脉狭窄>80%(箭头所示)

图3 全脑血管造影检查显示,右侧小脑前下动脉注射 300×10^3 U尿激酶及球囊扩张后狭窄消失 图4 溶栓治疗后TCD扫描显示,基底动脉血流速度明显改善(40 cm/s)

患者病情稳定。

讨 论

血管性眩晕伴突发性耳聋系指颅内椎-基底动脉系统的内听动脉血液灌注不足、缺血而产生的症状^[3],目前已成为神经内科和头颈外科常见急症之一。其病因复杂,但主要以内耳循环障碍和病毒感染所致常见。已知内耳供血主要源于内听动脉,它发自基底动脉下段的小脑前下动脉,发出后伴随前庭窝神经入内耳道,供应半规管、球囊、椭圆囊和耳蜗血液。当内听动脉血流减少或供血中断时,往往导致眩晕、恶心,甚者可引起听力突然消失。因此,缺血症状可以作为椎-基底动脉系统缺血的早期信号^[4]。无论何种原因所导致的内耳循环障碍,均为导致耳聋的共同病理学基础,此为临床治疗提供了理论依据。

众所周知,动脉溶栓治疗最为严重的并发症为继发性血栓形成和颅内出血。我们用于治疗本组患者的药物为尿激酶,属非选择性纤溶酶,可直接激活纤溶酶原转化为纤溶酶,引起纤维蛋白原和纤维蛋白降解,由于严格控制给药速度及剂量,无一例发生出血性事件,比较安全。同时施以全身肝素化,防止继发性血栓形成。目前,治疗感音性神经性耳聋主要选择扩张血管、降低血液黏稠度和溶解血栓的药物,进行全身综合性治疗^[5]。张爱民^[6]对

156例突发性耳聋患者采用活血、扩容及高压氧等综合治疗,总有效率为74.36%(116/156)。在本研究中,静脉溶栓治疗组总有效率为58.33%(21/36),而动脉溶栓治疗组达84.22%(32/38)。

由于突发性耳聋有一部分、尤其是轻度患者可自愈,而中至重度耳聋患者自愈的可能性极小^[7]。鉴于此,我们选择中至重度耳聋患者,这对本组患者治疗的有效性及其可比性均有较高的信度,同时可避免轻至中度患者对该治疗方法的畏惧心理而拒绝入选。根据我们的临床体会,诊断血管性眩晕伴突发性耳聋应具备以下症状与体征:(1)突发性头晕伴视物旋转、听力突然下降或消失、耳鸣、恶心、呕吐,体格检查显示双眼水平震颤,部分患者可出现锥体束征等典型椎-基底动脉缺血的症状与体征。(2)急性起病,既往多有血管病的基础如高血压、糖尿病、脑血管病病史等。(3)影像学及电生理学检查均支持椎-基底动脉缺血的诊断。在选择患者时还需严格掌握以下适应证:(1)首次发病,以椎-基底动脉缺血为主要表现的眩晕、耳鸣、恶心、呕吐,体格检查显示双眼水平震颤,影像学及电生理学检查均支持有脑血管病基础,而明确诊断为血管性眩晕伴突发性耳聋的病例。(2)头部MRI排除其他颅内病变导致的耳聋及颅内出血,耳科排除梅尼埃病等。(3)手术前及手术中进行凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间和纤维蛋白原检查及监测,凝

血酶原时间 10.30 ~ 15.00 s, 活化部分凝血活酶时间 21.70 ~ 43.10 s, 纤维蛋白原 ≥ 0.90 g/L。(4) 无严重心、肝、肾等脏器疾病。(5) 6 个月内无手术史、出血性疾病及脑梗死病史。

局部灌注尿激酶的优点为: 不仅可了解脑血管的情况, 做到有的放矢, 而且还能够提高局部药物浓度, 减少全身用药带来的不良反应, 缩短治疗时间, 提高血管再通率, 进而提高疗效^[8]。而通过血管内给药的方法治疗急性脑梗死, 挽救缺血半暗带区神经元, 其临床疗效已得到肯定^[9]。因此, 笔者认为对于突发性耳聋的患者治疗越早效果越好。耳蜗血管的小栓子可导致耳蜗微音器电位在 60 s 内下降, 而超过 30 min, 则听力难以恢复^[10,11]。在本研究中, 两组治疗无效的患者, 病程几乎均超过 72 h。由此可见, 溶栓治疗效果取决于发病时间已是不容争辩的事实, 而且可以看到, 动脉溶栓治疗组患者经头部 MRI 扫描提示有脑梗死者 21 例, 均伴有不同程度的椎-基底动脉闭塞或狭窄, TCD 检查椎-基底动脉血流速度降低, 故可以认为, 血管性眩晕伴突发性耳聋绝大部分是由于内耳缺血所致。我们认为, 采用动脉溶栓的方法治疗血管性眩晕伴突发性耳聋, 虽为有创性治疗, 但若手术前准备充分、手术中操作规范, 仍是一种安全、有效的治疗措施, 比经静脉溶栓及全身性综合治疗更加有效。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会耳鼻咽喉科学分会.《中华耳鼻咽喉科杂志》编辑委员会. 突发性耳聋诊断依据和疗效分级. 中华耳鼻咽喉科杂志, 1997, 32:72.
- [2] Benavente O, Eliasziw M, Streifler JY, et al. Prognosis after transient monocular blindness associated with carotid - artery stenosis. N Engl J Med, 2001, 345:1084-1090.
- [3] 谢鼎华, 杨伟炎. 耳聋的基础与临床. 长沙: 湖南科学技术出版社, 2004: 132-134.
- [4] 陈清荣. 临床神经病学. 北京: 北京科学技术出版社, 2000: 185-187.
- [5] Balletshofer BM, Stock J, Rittig K, et al. Acute effect of rheopheresis on peripheral endothelial dysfunction in patients suffering from sudden hearing loss. Ther Apher Dial, 2005, 9: 385-390.
- [6] 张爱民. 突发性耳聋的综合治疗与疗效评价. 中国医师杂志, 2003, 5:514-515.
- [7] 王正敏, 陆书昌. 现代耳鼻咽喉科学. 北京: 人民军医出版社, 2001: 540-547.
- [8] Berrocal JR, Ramirez - Camacho R. Sudden sensorineural hearing loss: supporting the immunologic theory. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2002, 111:989-997.
- [9] Schmidt DP, Schulte - Monting J, Schumacher M. Prognosis of central retinal artery occlusion: local intraarterial fibrinolysis versus conservative treatment. AJNR Am J Neuroradiol, 2002, 23:1301-1307.
- [10] 司一民, 毛滨生, 张虹, 等. 椎-基底动脉系统短暂缺血发作 55 例的临床及影像学分析. 武警医学, 2003, 14:300-301.
- [11] Scherer EQ, Arnold W, Wangemann P. Pharmacological reversal of endothelin - 1 mediated constriction of the spiral modiolary artery: a potential new treatment for sudden sensorineural hearing loss. BMC Ear Nose Throat Disord, 2005, 5:10.

(收稿日期: 2009-11-07)

全国术中脑、脊髓及周围神经电生理监护与癫痫病灶定位诊断(手术演示)研讨班

为了普及手术中脑、脊髓及周围神经电生理监护技术, 规范术中监护操作规程和提高监护水平, 进一步减少手术中并发症。由中华医学会继续教育部主办的全国术中脑、脊髓及周围神经电生理监护与癫痫病灶定位诊断(手术演示)研讨班拟定于 2010 年 5 月 14 日在北京召开。参加者将授予国家级继续教育学分 8 分。欢迎广大神经内科(肌电图室、脑电图室)、神经外科、骨科、普外科、耳鼻咽喉科、头颈外科和麻醉科等专业的临床医师或技术人员参加本次研讨班。

1. 主要授课内容 (1) 国内外术中神经电生理监护技术临床应用现状。(2) 生物电信号采集、记录及分析的电子学基础。(3) 肌电图、诱发电位及其临床应用。(4) 脑电图、皮质电刺激及其临床应用。(5) 脑死亡评价、癫痫症状学与致痫灶定位(讲学与录像)。(6) 麻醉药物对术中电生理监护的影响。(7) 术中唤醒及大脑皮质功能定位。(8) 肌电图和诱发电位在术中监护的应用。(9) 神经精神性疾病的立体定向治疗与微电极记录。(10) Wada 测定及临床应用。(11) 术中电生理监护设备、记录技术、数据分析及刺激。(12) 手术及术中神经电生理监护观摩(皮质电刺激与功能定位、高颈段脊柱手术及神经电生理监护、甲状腺手术及神经电生理监护)。

2. 联系方式 会议地点: 北京市众晶鑫酒店新楼(北京市海淀区复兴路 26 号解放军总医院正门往东 150 米)。联系人: 杨桂芳, 梁鸿, 刘献增。联系电话: (010) 51798255, 51798200, 85158402, 13911879817(学术咨询)。传真: (010) 88820399。短信报名: 13611002300。Email: jxjy@vip.163.com。