

## • 临床检验研究论著 •

# 巴曲酶对突发性耳聋患者凝血及纤维蛋白溶解功能的影响

王刚强, 郑善銮<sup>△</sup>

(第四军医大学第一附属医院/西京医院检验科, 陕西西安 710032)

**摘要:** 目的 探讨巴曲酶对突发性耳聋患者凝血及纤维蛋白溶解功能的影响。方法 选择突发性耳聋患者 87 例, 在巴曲酶治疗前及治疗 3、6 d 后检测患者凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(Fib)、D-二聚体及纤维蛋白(原)降解产物(FDP)。结果 与治疗前比较, 经巴曲酶治疗后, 患者 PT、TT 延长( $P < 0.05$ ), Fib 降低( $P < 0.01$ ), FDP 升高( $P < 0.01$ ), 而 APTT、D-二聚体的差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 PT、TT、Fib、FDP 可用于巴曲酶治疗突发性耳聋患者凝血及纤维蛋白溶解功能的监测。

**关键词:** 巴曲酶; 听觉丧失; 纤维蛋白溶解; 凝血

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2014.10.015

文献标识码:A

文章编号: 1673-4130(2014)10-1268-02

## Effects of batroxobin on blood coagulation and fibrinolytic function of patients with sudden deafness

Wang Gangqiang, Zheng Shanluan<sup>△</sup>

(Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of the Fourth Military Medical University/Xijing Hospital, Xi'an, Shaanxi 710032, China)

**Abstract: Objective** To investigate the effects of batroxobin on blood coagulation and fibrinolytic function of patients with sudden deafness. **Methods** 87 patients with sudden deafness were enrolled. Their prothrombin time(PT), activated partial thromboplastin time(APTT), thrombin time(TT), fibrinogen(Fib), D-dimer and fibrin/fibrinogen degradation products(FDP) were detected before batroxobin treatment and 3,6 days after treatment. **Results** Compared with pre-treatment, patients after treatment experienced prolonged PT and TT( $P < 0.05$ ), decreased Fib( $P < 0.01$ ), increased FDP ( $P < 0.01$ ), and the difference of APTT, D-dimer between treatment before and after showed no statistically significant( $P > 0.05$ ). **Conclusion** PT, TT, Fib, FDP can be applied to monitor the coagulation and fibrinolytic function of patients with sudden deafness treated with batroxobin.

**Key words:** batroxobin; hearing loss; fibrinolysis; coagulation

突发性耳聋是突然发生的, 可在数分钟、数小时或 3 d 以内, 原因不明的感音神经性听力损失, 是耳科常见急症之一。目前对该病病因的认识尚不明确, 多认为与病毒感染、内耳血液循环障碍及植物神经功能失调有关, 但通过改善内耳循环来治疗突发性耳聋已被众多学者所接受<sup>[1]</sup>。巴曲酶是丝氨酸蛋白酶, 为新型强力单成分溶血栓改善微循环治疗剂, 能分解纤维蛋白原、抑制血栓形成, 增强纤溶系统的活性, 降低血黏度, 加快血流速度, 增加血流量, 从而改善末梢及微循环障碍, 并且许多临床报道及实践证明巴曲酶治疗突发性耳聋有效<sup>[2-3]</sup>。本文针对在巴曲酶治疗过程中, 患者凝血及纤溶功能的变化做了部分研究, 现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2012 年期间于本院耳鼻喉科住院治疗并确诊为突发性耳聋的 87 例患者, 其中, 男 40 例, 女 47 例; 年龄 10~74 岁, 平均 40.7 岁, 均无凝血功能异常及服用抗凝药物, 排除合并心血管疾病、血栓及肝病的患者。

**1.2 检测方法** 患者入院后在巴曲酶治疗前及治疗 3、6 d 后分别采集清晨空腹静脉血, 于 2 h 内采用 Sysmex CA7000 全自

动凝血分析仪(日本 Sysmex 公司)检测患者凝血及纤维蛋白溶解(纤溶)功能, 检测试剂来自德国 SIEMENS 公司及日本积水化学工业株式会社。检测指标包括: 凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、凝血酶时间(thrombin time, TT)、纤维蛋白原(fibrinogen, Fib)、D-二聚体、纤维蛋白(原)降解产物(fibrin/fibrinogen degradation products, FDP), 严格按照操作规程进行检测<sup>[4]</sup>。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS17.0 软件进行统计学分析, 计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用配对 *t* 检验, 以  $\alpha = 0.05$  为检验水准, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

与治疗前比较, 经巴曲酶治疗 3 d 后, 患者 PT、TT 延长( $P < 0.05$ ); Fib 降低( $P < 0.01$ ), 其中降至 1.0 g/L 以下者占 82.7%, 降至 0.5 g/L 以下者占 43.5%; FDP 升高( $P < 0.01$ ), 其中超过正常上线(5 μg/mL)者占 86.2%, 超过 25 μg/mL 者占 65.5%; 而 APTT、D-二聚体的差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 见表 1。

表 1 治疗前、中、后凝血功能检测结果

时间	PT(s)	APTT(s)	TT(s)	Fib(g/L)	D-二聚体(mg/L)	FDP(μg/mL)
治疗前	11.2 ± 0.92	23.3 ± 2.62	18.6 ± 2.93	2.46 ± 0.39	0.42 ± 0.06	2.44 ± 0.85
治疗 3 d 后	16.7 ± 1.73	22.9 ± 3.21	27.5 ± 3.86	0.73 ± 0.26	0.38 ± 0.09	27.82 ± 2.11
治疗 6 d 后	10.9 ± 0.84	24.4 ± 2.12	17.9 ± 2.69	2.59 ± 0.49	0.44 ± 0.13	3.39 ± 0.68

### 3 讨 论

目前,临床常用的凝血功能筛查项目有 PT、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)、APTT、TT 及 Fib。PT 反映外源性凝血功能;APTT 反映内源性凝血功能;TT 反映凝血共同途径是否存在异常抗凝现象;Fib 用于出血、血栓形成性疾病及溶栓治疗的监测;D-二聚体、FDP 则是对纤溶系统的监测,D-二聚体反映继发性纤溶,FDP 反映原发性和继发性纤溶。

本研究显示,巴曲酶可使 PT、TT 延长,Fib 明显降低,FDP 显著增高,但对 APTT、D-二聚体影响不大。这些检测项目在首次治疗 24 h 后发生变化,3 d 内达到变化的最大值。Fib 是机体止血生理中重要的凝血因子,正常人血浆 Fib 浓度为 2.0~4.0 g/L,对维持人体正常凝血和止血功能有重要作用,故若 Fib 浓度过低将严重影响凝血机制,特别是 Fib 降至 0.5 g/L 以下,将明显增加患者的出血风险<sup>[5-6]</sup>,而临床应用巴曲酶治疗突发性耳聋的机制是通过巴曲酶诱发组织型纤溶酶原激活物(tissue-type plasminogen activator, t-PA)从内皮细胞释出、增强 t-PA 作用,降低血 PA 抑制因子、降低  $\alpha_2$  纤溶酶抑制因子、降低纤溶酶原、增加纤维蛋白溶酶、活化 C 蛋白,从而发挥降低纤维蛋白、增加血流,改善微循环的作用。因此,应密切关注 Fib 浓度,Fib 浓度过高将难以达到治疗效果<sup>[7-8]</sup>;而过低,则增大出血风险。TT 延长 3 s 以上则有临床意义,表示可能存在低(无)纤维蛋白原血症、机体发生纤溶或存在抗凝物质。本研究的 TT 延长主要是由于 Fib 浓度过低。FDP 是 Fib、交联纤维蛋白、非交联纤维蛋白在纤溶酶的降解作用下生成的,具有阻止纤维蛋白单体交联和聚合、竞争凝血酶的抗凝以及抑制血小板聚集的作用。临床医师发现 FDP 增高时,多考虑为原发性或继发性纤溶亢进。本研究的 FDP 增多是因巴曲酶使纤溶酶活性增强,降解 Fib 过多所致,因没有交联纤维蛋白、非交联纤维蛋白降解的参与,所以 D-二聚体没有明显的

(上接第 1267 页)

各亚群细胞所占百分比发生变化,CD3<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞所占百分比降低。此外,药疹患者外周血 NKT 细胞增高,可能与药疹患者的免疫调节有关。

### 参考文献

- [1] Hari Y, Frutig-Schnyder K, Hurni M, et al. T cell involvement in cutaneous drug eruptions [J]. Clin Exp Allergy, 2001, 31 (9): 1398-1408.
- [2] 张艳芳,李培茂,张志敏,等.三氯乙烯药疹样皮炎患者外周血常规及 T 淋巴细胞亚群变化的观察[J].国际检验医学杂志,2013,33(21):2565-2566.
- [3] Rozieres A, Hennino A, Rodet K, et al. Detection and quantification of drug-specific T cells in penicillin allergy[J]. Allergy, 2009, 64(4):534-542.
- [4] Abbas AK, Murphy KM, Sher A. Functional diversity of helper T lymphocytes[J]. Nature, 1996, 383(6603):787-793.
- [5] Verneuil L, Leboeuf C, Vidal JS, et al. Endothelial damage in all types of T-lymphocyte-mediated drug-induced eruptions[J]. Arch Dermatol, 2011, 147(5):579-584.
- [6] Morito H, Ogawa K, Fukumoto T, et al. Increased ratio of FoxP3<sup>+</sup> regulatory T cells/CD3<sup>+</sup> T cells in skin lesions in drug-induced hypersensitivity syndrome/drug rash with eosinophilia

增高,属药物所致单纯的原发性纤溶亢进,而增高的 FDP 又竞争凝血酶的抗凝及抑制血小板聚集,进一步加剧出血的风险。因此,FDP 也是监测患者纤溶功能的很好指标<sup>[9]</sup>。

综上所述,临床应用巴曲酶治疗突发性耳聋时,应严格控制其使用剂量和治疗时间,可通过对患者 PT、Fib、TT、FDP 的监测来掌握患者凝血和纤溶功能情况,一经发现出血现象,应立即停药并及时作出相应处理,以免发生严重后果。

### 参考文献

- [1] 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):568-569.
- [2] 于斌.巴曲抗栓酶治疗突发性耳聋临床疗效观察[J].实用临床医学,2005,6(10):108-109.
- [3] 王绍忠.巴曲酶治疗突发性耳聋 30 例疗效观察[J].中国医药指南,2010,8(11):103-104.
- [4] 叶应妩,王毓三.全国临床检验操作规程[M].2 版.南京:东南大学出版社,1997.
- [5] 张国荣,李霞,范秀芳.新生儿低纤维蛋白原血症的相关因素分析[J].中国优生与遗传杂志,2006,14(7):87-88.
- [6] 刘克辛.药理学[M].北京:高等教育出版社,2010.
- [7] Ullrich H, Kleinjung T, Steffens T, et al. Improved treatment of sudden hearing loss by specific fibrinogenapheresis[J]. J Clin Apher, 2004, 19(2):71-78.
- [8] Suckfull M, Hearing Loss Study Group. Fibrinogen and LDL apheresis in treatment of sudden hearing loss: a randomised multicentre trial[J]. Lancet, 2002, 360(9348):1811-1817.
- [9] 王学锋,王鸿利.血栓与止血的检测及应用[M].上海:上海世界图书出版公司,2002.

(收稿日期:2013-12-03)

- and systemic symptoms[J]. Clin Exp Dermatol, 2014, 39(3):284-291.
- [7] Fernandez TD, Mayorga C, Torres MJ, et al. Cytokine and chemokine expression in the skin from patients with maculopapular exanthema to drugs[J]. Allergy, 2008, 63(6):712-719.
- [8] Norisugi O, Yoshihisa Y, Shimizu K, et al. In vitro cytokine expression by peripheral mononuclear cells in herbal drug-induced skin eruption[J]. Acta Derm Venereol, 2014, 94(1):58-62.
- [9] Ives ML, Ma CS, Palendira U, et al. Signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) mutations underlying autosomal dominant hyper-IgE syndrome impair human CD8 (+) T-cell memory formation and function[J]. J Allergy Clin Immunol, 2013, 132(2):400-411.
- [10] Stuart PB, Mark JS, Alan Gb, et al. Presumed guilty: natural killer T cell defects and human disease[J]. Nat Rev Immunol, 2011, 11(2):131-142.
- [11] Humphries C. Adoptive cell therapy: Honing that killer instinct [J]. Nature, 2013, 504(7480):13-15.
- [12] Facciotti F, Ramanjaneyulu GS, Lepore M, et al. Peroxisome-derived lipids are self antigens that stimulate invariant natural killer T cells in the thymus[J]. Nat Immunol, 2012, 13(5):474-480.

(收稿日期:2014-01-03)