

· 论 著 ·

神经生长因子治疗职业性听力损伤的临床研究

吴萍¹, 王黎², 周枫¹, 鞠琰莉³, 王海涛¹, 刘移民^{1*}

(1. 广州市第十二人民医院, 广东 广州 510620; 2. 广州中医药大学, 广东 广州 510405; 3. 北京大学深圳医院, 广东 深圳 518036)

摘要: 目的 探索职业性听力损伤 (occupational noise-induced hearing injury) 的有效治疗方法。方法 将长期接触噪声、听阈明显下降的 132 名工人随机设立神经生长因子 (nerve growth factor, NGF) 组和对照组。NGF 组采用基础治疗+NGF 治疗。NGF 治疗: 冻干粉针 NGF 2 000AU 加 1 ml 注射用水稀释, 取翳风、完骨二穴, 双耳隔日交替注射, 28 d 为一疗程; 基础治疗: 5%GS+ATP+CoA+VitC, 静脉注射, 28 d 为一疗程, 1 次/d。对照组仅给予基础治疗。结果 NGF 组与对照组总有效率分别为 69.7%、24.2%, NGF 组疗效显著优于对照组 ($P < 0.01$); 接触噪声的时间越短疗效越好, 其中 3 年以下、3~8 年、8 年以上的总有效率分别是 100%、67.8%、47.3%, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$); 患者年龄越小疗效越好, 19~29 岁、30~39 岁、40 岁以上总有效率分别是 85.2%、62.5%、53.3%, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$); 听力损伤程度越轻, 疗效越好, 其中高频听损与语频损伤的总有效率分别为 81.8%、45.5%, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 NGF 治疗职业性听力损伤有较好的疗效。

关键词: 职业性听力损伤; 神经生长因子; 穴位注射

中图分类号: TB53 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2007)05-0283-03

Therapeutic effect of nerve growth factor on occupational hearing impairment

WU Ping¹, WANG Li², ZHOU Feng¹, JU Yan-li³, WANG Hai-tao¹, LIU Yi-min^{1*}

(1. Guangzhou Municipal No. 12 People's Hospital, Guangzhou 510620, China; 2. Guangzhou Traditional Chinese Medical University, Guangzhou 510405, China; 3. Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen 518036, China)

Abstract: **Objective** To explore the therapeutic effect of nerve growth factor (NGF) on occupational noise-induced hearing injury. **Method** One hundred and thirty two workers with occupational noise-induced hearing injury were randomly divided into NGF and control groups. The control group only received basic treatment with adenosine triphosphate, coenzyme A, and vitamin C intravenously, in the NGF group NGF 2 000AU was also given by alternately point-injection between right and left ears at Yi-feng and Wan-gu points for 28 days besides the basic treatment. **Result** It was showed that the general efficiency rate in NGF group was 69.7%, significantly higher than that of control group (24.2%, $P < 0.01$). The shorter the exposure to occupational noise, the better the therapeutic efficiency was, the general efficiency rates in the patients with exposed period within 3 years, 3-8 years and more than 8 years were 100%, 67.8% and 47.3% respectively ($P < 0.01$). And the therapeutic efficiency was better in the people with younger age and milder hearing injury as well, which were 85.2%, 62.5%, 53.3% in the patients with age 19-29 years, 30-39 years and more than 40 years respectively ($P < 0.01$). And 81.8%, 45.5% in patients only with high-frequency hearing injury and those also with low frequency hearing injury. **Conclusion** It is suggested that NGF point-injection has a definite therapeutic effect in occupational noise-induced hearing injury.

Key words: Occupational hearing impairment; Nerve growth factor (NGF); Point-injection

由噪声导致的职业性听力损伤是我国最常见的职业病之一, 近年来随着社会的发展和人们生活方式的改变以及大量工种的职业特性, 噪声污染已日益严重危害人类的生存环境, 也严重影响职业工人的身心健康, 听力下降的病人逐年增加。对该病的防治一直是

医务工作者长期不懈探求的重点研究课题, 但目前国内外仍缺乏真正有效的治疗方法。为此, 我们于 2004 年起对 132 例有肯定噪声接触、听阈明显下降的患者给予神经生长因子治疗, 旨在探讨治疗职业性听力损伤的新途径, 目前已取得了一定的疗效。

1 对象和方法

1.1 对象

有 1 年以上持续或间断接触高于 85 分贝声压级单位 (dB SPL) 噪声的工人 132 例, 入选病例按就诊顺序分为神经生长因子组和对照组, 男性 94 例, 女 38 例, 年龄 19~52 岁, 平均 38.3 岁, 工龄 1.8~21 年, 平均 6.9 年, 平均每天工作 8 h。所有入选病例

收稿日期: 2006-12-28; 修回日期: 2007-06-11

基金项目: 广东省中医药管理局科研课题 (2050015); 广州市医药卫生重点攻关科研课题 (20043403); 广州市中医中药中西医结合科研课题 (2004A052)

作者简介: 吴萍 (1958-), 女, 主任医师, 长期从事职业病临床工作。

*: 通讯作者, 主任医师, 硕士研究生导师, E-mail:

13189185989@163.com

治疗前后均进行纯音听阈、声阻抗、耳声发射测试,必要时行听性脑干反应(ABR)或 CT 检查,排除蜗后病变,两组测试者均无耳毒性药物史、无耳聋遗传史、无中耳疾病及无其他系统疾病引起的听力损伤史,外耳道及鼓膜正常,镫骨肌反射阈正常,鼓室压图均为 A 型。

1.2 测试仪器

美国 GS1-61 型纯音听力计;美国 GSITympStar 型中耳分析仪;丹麦 MadsenCapella 型耳声发射仪,丹麦 KEYPOINT4 型脑干诱发电位分析仪。

1.3 检测环境

北京协昆听力技术有限公司生产的声屏蔽室,环境噪声 $\leq 20\text{dB}$ (A)。

1.4 判断标准

1.4.1 参考中华医学会耳鼻咽喉科学会 1996 年制定的特发性耳聋的疗效分级标准评定疗效:(1)治愈,症状消失,听力恢复至正常范围;(2)显效,症状改善,听力提高 30 dB 以上;(3)有效,听力提高 15~30 dB;(4)无效,听力提高小于 15 dB。

1.4.2 根据 GBZ49—2002《职业性听力损伤诊断标准》^[1] 评定听力损伤程度。两组患者均有不同程度听力损伤。经检验,两组患者在年龄、工龄、性别、病程、损伤程度方面均无统计学意义($P>0.01$)。

1.5 治疗方法

(1) NGF 组:基础治疗+NGF 治疗。NGF 治疗:冻干粉针 NGF 2 000 AU(厦门北大之路生产“恩经复”,卫药试字 S20020116)加 1 ml 注射用水稀释,取翳风、完骨二穴,双耳交替注射,28 d 为一疗程;基础治疗:5%GS+ATP+CoA+VitC,静脉注射,28 d 为一疗程,1 次/d;(2)对照组:仅予基础治疗。

1.6 统计分析

各组数据采用 SPSS 10.0 软件,分析方法采用 χ^2 和 Logistic 分析软件进行统计分析。

2 结果

2.1 NGF 组与对照组疗效比较

从表 1 可见,NGF 组患者的总有效率为 69.7%,对照组为 24.2%,NGF 组治疗效果明显好于对照组。

表 1 NGF 组与对照组疗效比较 例(%)

组别	n	痊愈	显效	有效	无效	总有效率
NGF 组	66	5(7.6)	14(21.2)	27(40.9)	20(30.3)	46(69.7) **
对照组	66	0(0)	1(0.2)	15(16.0)	50(75.8)	16(24.2)

$\chi^2=219.02$, ** $P<0.001$

2.2 病程与疗效关系

由表 2 可见,病程 3 年以下组有效率为 100%,8

年以上为 47.3%,说明病程越长,疗效越差。

表 2 NGF 治疗患者病程与疗效关系 例(%)

病程	n	痊愈	显效	有效	无效	总有效率
3 年以下	16	3(18.8)	5(31.3)	8(50.0)	0	100 **
3~8 年	31	2(6.5)	7(22.6)	12(38.7)	10(32.3)	67.8
8 年以上	19	0	2(10.5)	7(36.8)	10(52.6)	47.3
合计	66	5	14	27	20	

$\chi^2=11.879$, ** $P=0.007$ ($P<0.01$)

2.3 年龄与疗效关系

从表 3 可见,19~29 岁疗效最好,40 岁以上疗效较差。这与随着年龄的增长,细胞活性及再生能力减弱,听觉器官及躯体其他器官逐渐老化有关,故疗效也随之降低。

表 3 NGF 治疗患者年龄与疗效关系 例(%)

年龄	n	痊愈	显效	有效	无效	总有效率
19~29 岁	27	4(14.8)	7(25.9)	12(44.4)	4(14.8)	85.2 **
30~39 岁	24	1(4.2)	6(25.0)	8(33.3)	9(37.5)	62.5
40 岁以上	15	0	1(6.7)	7(46.7)	7(46.7)	53.3
合计	66	5	14	27	20	

$\chi^2=7.087$, ** $P=0.0069$

2.4 听力损失频段与疗效关系

从表 4 可见,高频听力损失患者疗效明显优于语频听力损失患者,这与职业性听损的发病规律有关,职业性听力损伤早期以高频听力损失为主,随着病情的加重,语频也出现听力损失,说明越早诊断,越早治疗,效果越好。

表 4 NGF 治疗患者听力损失频段与疗效关系 例(%)

损失频段	n	痊愈	显效	有效	无效	总有效率
高频损失	44	4(9.1)	10(22.7)	22(50.0)	8(18.2)	81.8 **
语频损失	22	1(4.5)	4(18.1)	5(22.7)	12(54.5)	45.5
合计	66	5	14	27	20	

$\chi^2=5.244$, ** $P=0.025$

2.5 不同治疗对听力损伤患者疗效的影响

66 名听力损伤的患者在调整了年龄、病程、听力损伤类型之后,采用 NGF 治疗仍能比对照组获得更好的效果。

表 5 不同治疗方法对疗效的影响(OR 值)

组别	n	痊愈(95%CI)	显效(95%CI)	有效(95%CI)
NGF 组	66	0.003~0.98 *	0.021~0.87 *	0.165~1.878
对照组	66	1.0	1.0	1.0

* $P<0.05$

2.6 Logistic 多因素分析

在 66 例进行 NGF 治疗患者中,采用 Logistic 多因素综合分析了病程、年龄、听力损伤频段三者作用,结果 P 均 >0.05 ,这可能与病例数不够,统计效能不足有关。

3 讨论

职业性听力损伤是由于工作中长期接触噪声而致

的感应神经性聋,其发病机制主要是噪声在引起基底膜振荡的同时引起内耳机械性损伤和代谢障碍^[2]。对于噪声性听力损伤的防治方法以往已在增加血流量、供给高能化合物及供氧、提高对噪声的耐受力等方面进行了研究^[3,4]。但是,对于噪声引起的外周听觉感受器损伤而产生的噪声性耳聋,迄今尚无理想的防治方法。最近有研究表明,NGF 家族成员对感觉、交感及某些中枢胆碱能神经元具有营养支持作用,对损伤神经元具有保护和修复作用^[5];NGF 是神经系统重要的生物活性分子之一,具有神经元营养和促突起生长双重生物学功能;它对中枢及周围神经元的发育、分化、生长、再生和功能特性的表达均具有重要的调控作用;神经生长因子对外周听觉系统不仅是听觉上皮、听觉神经元细胞发育成熟、增殖分化与活化的必需因子,而且对损伤后修复、残存神经元的复活和功能可塑性有重要的作用^[6]。

本研究采用 NGF 翳风、完骨穴位注射,治疗上取得了较好的效果。从解剖学角度可知,完骨浅穴部与耳大神经关系密切,深部与耳蜗接近;翳风穴下有耳大神经、耳颞神经、舌下神经、吞咽神经、面神经干等,穴位注射既可使药物在局部作用时间延长,又

可在一定程度上利于黏膜下的药物进入内耳的外淋巴,外淋巴中的药物可透过前庭膜或基底膜进入内淋巴直接作用于 Corti 器的毛细胞及听觉神经末梢,可能由于药物和穴位注射双重作用,改善了内耳微循环和组织细胞缺氧状态,使患者听力得到很好的恢复。

神经生长因子穴位注射不失为一种治疗职业性听力损伤完全有效的新方法,但药物的作用机制有待进一步研究,药物的疗效与病程之间的关系也有待对更多的临床病例进行观察及循证医学的论证。

参考文献:

- [1] GBZ49—2002, 职业性听力损伤诊断标准 [S]. 北京: 法律出版社, 2002: 1-5.
- [2] 黄兆光, 汪吉宝. 实用耳鼻咽喉科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1998, 1066-1067.
- [3] Hatch M. The effects of carbogen, carbon dioxide, and oxygen on noise-induced hearing loss [J]. Hear Res, 1991, 56 (122): 265-272.
- [4] 阮芳铭, 高文元. 预先暴露低强度噪声对噪声损伤听力保护作用的观察 [J]. 声学技术, 1990, 9 (3): 10-12.
- [5] Distefano P S, Friedman B, Radziejewski C, et al. The neurotrophins BDNF, NT-3 and NGF display distinct patterns of retrograde axonal transport in peripheral and central neurons [J]. Neuron, 1992, 8: 983-993.
- [6] 罗德儒, 刘亚峰, 高丙庆, 等. 神经生长因子在面神经损伤修复中作用的实验研究 [J]. 中华耳鼻咽喉科杂志, 1998 33(1): 27-29.

急性 2-三氟甲基-5-氨基吡啶中毒 3 例

Three cases of acute 2-trifluoromethyl-5-amino pyridine poisoning

王永义, 黄昭维, 张建余, 叶绿素

(重庆市职业病防治院, 重庆 400060)

2-三氟甲基-5-氨基吡啶是芳香族氨基化合物, 有关其引起人体中毒后出现口唇、甲床发绀的报道罕见, 现将我院收治的 3 例报告如下。

1 一般情况

2005 年 11 月, 某制药厂进行新药合成试制工作, 3 名实验员在进行 2-三氟甲基-5-氨基吡啶的萃取和重结晶操作中有 2-三氟甲基-5-氨基吡啶蒸气溢出。实验室面积约 20 m², 有换气扇和通风橱, 因故障均未使用。操作时穿工作服, 戴乳胶手套, 未戴呼吸防护用品, 每天工作 10~12 h, 接触 2-三氟甲基-5-氨基吡啶 3 d。3 名实验员均为男性, 年龄 22~43 岁。因该试制工作已停止, 未能检测工作环境中化学物的浓度。

2 临床资料

接触 2-三氟甲基-5-氨基吡啶 1 d 后 3 例患者均出现头昏、头痛、乏力、恶心, 第 3 天出现口唇、甲床发绀。无亚硝酸盐接触史。体格检查: T、P、R、BP 正常, 3 例口唇、甲床发绀, 2 例巩膜黄染; 心肺(—), 肝脾未扪及。实验室检查: 3 例 WBC 分别为 11.8×10⁹/L、12.9×10⁹/L、22.1×10⁹/L, N

· 病例报道 ·

0.88、0.8、0.9, 血液高铁血红蛋白 (Met Hb) 浓度 17%、21%、25%, ALT 99、54.9、215 U/L, AST 45、73、100 U/L, TBIL 28.3、45.9、12.2 μmol/L, DBIL 9.1、13.4、15.1 μmol/L, 尿胆原 (+~++), 抗 HAV-IgM、抗 HCV、HBsAg 均(—)。2 例脑电图轻度异常。3 例均未见 Heinz 小体。心电图、肾功能及肝脾肾 B 超均未见异常。

3 治疗及转归

3 名患者均给予吸氧, 10% 葡萄糖溶液 500 ml+维生素 C 5 g 静脉滴注, 每日 1 次, 连续 7 d。亚甲蓝 100 mg+10% 葡萄糖溶液 20 ml 静脉注射, 每日 1 次, 共 2 d。地塞米松 10 mg, 肌肉注射, 每日 1 次, 连用 3 d。还原型谷胱甘肽 600 g+生理盐水 100 ml 每日 1 次静滴, 连用 7 d。24~48 h 后, 口唇及甲床发绀相继消失, 48 h 后 Met Hb 降至 7% 以下, 20~29 d 后 ALT、AST、TBIL、DBIL 恢复正常。

4 讨论

2-三氟甲基-5-氨基吡啶为浅黄色晶体, 毒理学资料未见报道, 根据化学结构分析属苯胺类似物, 推测其进入人体后被氧化成苯基羟胺类似物, 后者导致高铁血红蛋白血症、肝功能异常及溶血。本文中 3 例患者在 2-三氟甲基-5-氨基吡啶重结晶过程中吸入 2-三氟甲基-5-氨基吡啶气体后, 出现头昏、头痛、乏力、恶心、口唇及指甲发绀, Met Hb 明显升高, ALT、AST 异常, 血胆红素及尿胆原增高, 可诊断为急性 2-三氟甲基-5-氨基吡啶中毒。本病用高铁血红蛋白还原剂如亚甲蓝、维生素 C、还原型谷胱甘肽及保肝、支持治疗有效。