·综 述·

己酮可可碱治疗眩晕及突发性耳聋临床研究新进展

郑 刚[1]，王雄关[1]，李 欣[1]，谢倩倩[2]
（1.中国医学科学院北京协和医学院泰达国际心血管病医院心内科，天津 300457；2.石药集团欧意药业有限公司，河北石家庄 050051）

摘要：眩晕及突发性耳聋在临床较为常见，对患者生活影响较大。己酮可可碱是一种非选择性磷酸二酯酶抑制剂，可增加椎基底动脉和内耳循环细胞内环磷酸腺苷，抗动脉粥样硬化及炎症，改善血液流变学，其作用机制或能用于治疗眩晕及突发性耳聋。该文就相关研究进展作简要综述，以期为临床提供参考。

关键词：己酮可可碱；眩晕；突发性耳聋
中图分类号：R979.9；R741；R764 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2022）10-1369-04
DOI：10.13683/j.wph.2022.10.022

New progress in clinical research of pentoxifylline in the treatment of vertigo and sudden deafness

ZHENG Gang[1], WANG Xiongguan[1], LI Xin[1], XIE Qianqian[2]
(*1. Department of Cardiology, Teda Interational Cardiovascular Hospital, Tianjin 300457, China;*
2. Shijiazhuang Pharmaceutical Group Co., Ltd., Shijiazhuang 050051, Hebei Province, China)

Abstract: Vertigo and sudden deafness are common in clinic and have great impact on patients' life. Pentoxifylline is a non selective phosphodiesterase inhibitor, which can increase cyclic adenosine monophosphate in vertebral basilar artery and inner ear circulation cells, inhibit atherosclerosis and inflammation and improve hemorheology. Pentoxifylline may be used to treat vertigo and sudden deafness. This article reviewed the relevant research progress in order to provide reference for clinical practice.

Key words: pentoxifylline; vertigo; sudden deafness

眩晕是因机体对空间定位障碍而产生的一种动性或位置性错觉，其涉及多个学科。绝大多数人一生中均会经历此症。据统计，眩晕占内科门诊患者的 5%，占耳鼻咽喉科门诊的 15%[1]。眩晕可分为真性眩晕和假性眩晕，诱因包括感染、动脉硬化、高血压（hypertension）及颈椎病（cervical spondylopathy）等。耳聋是指听觉系统中传音、感音及其听觉传导通路中的听神经和各级中枢发生病变，引起听功能障碍，产生不同程度的听力减退。突发性耳聋多由急性内耳微循环障碍和病毒感染引起。临床上常见眩晕与突发性耳聋伴发。己酮可可碱（pentoxifylline）是一种甲基黄嘌呤衍生物，该药物以多种互补的方式改善血液流变学，包括降低血液和血浆黏度，降低血浆纤维蛋白原同时促进纤维蛋白溶解，并能通过增强红细胞的可扩张性和减少中性粒细胞的活化来改善血液在组织中的通透性。另一方面，其对嗜中性粒细胞和巨噬细胞 / 单核细胞具有抗炎作用[2]。因为己酮可可碱的靶细胞多效性，特别是其可改善脑血管灌注、椎基底动脉和内耳微循环血供，抑制炎症细胞释放炎症介质，或可用于治疗眩晕和突发

收稿日期：2021-10-19
作者简介：郑刚，教授，研究方向：心力衰竭及高血压的诊断和治疗。

性耳聋。

1 眩晕及突发性耳聋的临床概况

突发性耳聋指突然发生的感音神经性听力损失，故又称突发性感音神经性耳聋。通常在 3 d 之内（一般在 12 h 左右）患者听力下降至最低点，至少在相连的 2 个频率听力下降＞ 20 dB，可伴有耳鸣、耳堵塞感、眩晕、恶心及呕吐等症状[3]。眩晕为门诊常见症状，该症状占老年门诊的 81% ～ 91%[4]。突发性耳聋伴发眩晕为临床常见病、多发病，且近几年发生率呈逐年上升的趋势，尤其以继发于后半规管良性阵发性位置性眩晕较为常见，有学者报道该病发生率为 38.90%[5]。

2 发病机制

根据病因可将眩晕分为周围性眩晕及中枢性眩晕，其中周围性眩晕常一般由耳源性疾病引起，而中枢性眩晕多由神经系统疾病导致，两者均会伴突发性耳聋。

2.1 耳听动脉缺血

良性阵发性位置性眩晕是临床常见的周围性眩晕之一，与内耳循环障碍相关。就内听动脉而言，主要有 3 个分支，具体为：①供应椭圆囊以及外部以及上半规管的前庭上动脉。②供应耳蜗顶转的耳蜗动脉。③供应后半规管耳蜗基底转以及球囊的前庭蜗动脉。后半规管以及耳蜗从相同动脉血管供应，在该区域供血不良时，会导致耳蜗和后半规管生理功能出现缺血性变化。因为内耳毛细胞对于缺血敏感度较高，进而表现出听觉功能异常现象；缺血亦可发生耳石代谢异常，引起突发性耳聋。

2.2 内耳病毒感染

内耳病毒感染是引起突发性耳聋的常见原因之一。内耳感染病毒后，会通过内耳局部微循环途径对内耳造成损伤，上述两者交互作用，还有可能导致眩晕的发生[6]。也有学者认为，内耳病毒感染对于患者前庭影响主要集中在外半规管以及球囊中[7]。此外，有学者发现，纤维蛋白 - 白蛋白比值变化情况能够预测突发感音神经性耳聋患者的不良预后，推测炎症反应亦或与突发性耳聋的发生有关[8]。

2.3 脑血管病变

脑动脉粥样硬化及脑血管疾病可能导致眩晕伴突发性耳聋。Ho 等[9] 通过一项回顾性分析发现，颈动脉内 - 中膜厚度与突发性感音神经性耳聋存在相关性（比值比＝ 4.655），尤其是 50 岁以上的女性。推测动脉粥样硬化或致内耳动脉缺血，进而导致突发性耳聋的发生。Deng 等[10] 对 12 例以突发性耳聋为首要症状的出血性脑卒中（stroke）患者相关病历资料进行分析，结果发现，出血性脑卒中患者听功能障碍的诱因可能与听力传导途径的损伤和（或）中央听觉神经系统的供血不足有关；听力损伤程度及预后与出血位置、出血量和及时治疗相关，尽早发现、早期治疗能显著改善患者听力。

3 己酮可可碱治疗眩晕及突发性耳聋的作用机制

3.1 增加椎基底动脉和内耳微循环细胞内环磷酸腺苷（cyclic adenosine monophosphate，cAMP）

己酮可可碱是非选择性磷酸二酯酶抑制剂，通过抑制椎基底动脉和内耳微循环细胞的磷酸二酯酶 -2 减少 cAMP 水解为 5'- 磷酸腺苷[11]，使椎基底动脉和内耳微循环细胞内 cAMP 水平升高，引起细胞发生相应变化：抑制细胞的钙离子内流，降低内皮细胞表面黏附性，阻止肌动蛋白收缩，防止细胞间空隙形成及缝隙连接变窄，降低血管通透性，增加椎基底动脉和内耳微循环血流。

3.2 改善血液流变学

己酮可可碱可增加细胞膜的三磷酸腺苷含量，从而改善红细胞膜的变形能力，阻止微血管收缩和红细胞、血小板聚集，抑制过氧化物释放和血小板活化因子激发，刺激组织纤维蛋白溶酶原活化因子释放，提高血浆酶和抗凝血酶Ⅲ的水平，从而能发挥降低血液黏滞度、抗凝、促纤溶及扩血管的作用[11]。

3.3 抗动脉粥样硬化的作用

动物试验显示，血脂异常模型动物血前蛋白转化酶枯草溶菌素 K 型 9（proprotein invertase subtilis K-type 9，PCSK9）水平升高，主动脉钙化明显；己

酮可可碱能显著降低模型动物血 PCSK9 水平，抑制钙化标志物，并改善主动脉钙化程度 [12]。另有研究显示，与正常对照组家兔相比，采用高胆固醇饮食喂养的兔子出现血脂异常、炎症反应、动脉粥样硬化病变和钙沉积。这与骨形态发生蛋白 2、无翅型 MMTV 整合位点家族 3A 信使 RNA 水平和主动脉组织中骨桥蛋白的表达上调，以及血清碱性磷酸酶和骨钙素水平升高有关。己酮可可碱可有效缓解主动脉钙化程度，或能为动脉粥样硬化相关主动脉钙化的治疗提供新的选择 [13]。

3.4 抗炎及免疫抑制作用

体外实验显示，己酮可可碱可抑制白细胞氧自由基损伤肺血管内皮细胞导致的黏附力上升，减少粒细胞氧自由基生成及其造成的粒细胞凋亡，并能降低粒细胞肿瘤坏死因子 -α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）的转录水平，抑制 TNF-α 介导的炎症反应，增加外周血单个核细胞（peripheral blood mononuclear cell，PBMC）内环核苷酸含量，抑制 PBMC 增殖及其炎症介质释放，并能抑制其与细胞外基质和血管内皮细胞黏附。此外，己酮可可碱还可抑制 T 细胞和自然杀伤细胞的毒性作用，抑制淋巴细胞表达白介素 2 受体，抑制细胞间黏附分子 1 表达，抑制细胞因子激活的上皮细胞表达趋化因子白介素 8[14]。

眩晕和突发性耳聋的发病机制与耳听神经和脑动脉供血不足、炎症相关，己酮可可碱可以通过增加椎基底动脉和内耳微循环细胞内环磷酸腺苷、改善血液流变学、抗动脉粥样硬化的作用和抗炎及免疫抑制作用相互协调作用，改善眩晕和突发性耳聋患者的症状。

4 己酮可可碱治疗眩晕和突发性耳聋的临床证据

Ganança 等 [15] 纳入 76 例伴有眩晕和突发性耳聋的血管源性迷路疾病患者，进行了一项为期 6 周的双盲对照研究。所有患者分组后分别接受己酮可可碱（一日 3 次，每次 400 mg）及桂利嗪（cinnarizine，一日 3 次，每次 75 mg）治疗，并在治疗前后进行临床评估。结果显示，己酮可可碱对眩晕及突发性耳聋的改善作用优于桂利嗪，且安全性更佳。Michel 等 [16] 纳入 1 501 例眩晕、耳鸣和耳聋患者，比较了己酮可可碱、可的松及右旋糖酐 -40 对眩晕、耳鸣和耳聋的作用效果。结果发现，所有药物安全性均较好，但静脉注射己酮可可碱治疗眩晕、耳鸣及耳聋的效果优于可的松及右旋糖酐 -40。另有研究显示，己酮可可碱治疗突发性耳聋的有效性、耐受性及安全性与银杏提取物相当，均可有改善患者听觉阈值，减少耳鸣 [17]。

眩晕及突发性耳聋在内耳疾病患者中常见。Cesarone 等 [18] 进行了一项为期 4 周的研究，探究了己酮可可碱对血管性内耳疾病（vascular inner ear disease，VIED）的治疗效果。结果显示，己酮可可碱可显著增加耳蜗血流量，并能有效改善眩晕及听力。Incandela 等 [19] 的研究亦获得类似结果。突发性耳聋患者除听力下降外还常伴耳鸣。研究显示，己酮可可碱及银杏叶提取物均可有效改善耳鸣，且有效性及安全性相当 [20]。有学者报道，与对照培养物相比，己酮可可碱虽无法显著影响神经元存活、轴突长度及神经元分支，但其与脑源性神经营养因子共同作用下能形成多种神经元亚型 [21]。推测己酮可可碱与其他药物联合应用或能治疗内耳退行性疾病导致的耳聋。

5 小结

随着人们生活水平的提高，高血压、高血脂和糖尿病（diabetes mellitus）的发病率逐年增加。这些心脑血管疾病危险因素可导致内耳血循环供血发生障碍，引发眩晕和良性突发性耳聋；此外，感染也与眩晕及突发性耳聋相关。己酮可可碱为非选择性磷酸二酯酶抑制剂，可使内耳血循环内皮细胞内的 cAMP 浓度增加，改善内耳血供；其抗血小板作用可提升红细胞变形能力，从而改善血流；其亦能抑制炎症介质的合成和释放，发挥抗炎作用。己酮可可碱通过上述作用或可有效改善眩晕及突发性耳聋的

相关症状，且安全性较好。但目前相关临床研究证据仍较少，缺乏大样本、多中心临床研究数据，今后应进一步深入研究，为临床应用提供依据。

参考文献：

[1] 应黎. 眩晕疾病与药物治疗[J]. 中国全科医学, 2005, 8(12): 991-992.

[2] Sun L, Clarke R, Bennett D, *et al*. Causal associations of blood lipids with risk of ischemic stroke and intracerebral hemorrhage in Chinese adults[J]. Nat Med, 2019, 25(4): 569-574.

[3] Nascentes SM, de Oliveira Henrique Paulo EA, de Andrade EC, *et al*. Sudden deafness as a presenting symptom of acoustic neuroma: case report[J]. Braz J Otorhinolaryngol, 2007, 73(5): 713-716.

[4] 潘永惠. 眩晕疾病的诊治思路[J]. 健康管理, 2017, (8): 93-96.

[5] Koester M, Storck C, Zorowka P. Tinnitus-classification, causes, diagnosis, treatment and prognosis[J]. MMW Fortschr Med, 2004, 146(1-2): 23-24.

[6] Lim KH, Jeong YJ, Han MS, *et al*. Comparisons among vestibular examinations and symptoms of vertigo in sudden sensorineural hearing loss patients[J]. Am J Otolaryngol, 2020, 41(4): 102503.

[7] Suckfüll M. Fibrinogen and LDL apheresis in treatment of sudden hearing loss: a randomised multicentre trial[J]. Lancet, 2002, 360(9348): 1811-1817.

[8] Cayir S, Kayabasi S, Hizli O. Predictor parameters for poor prognosis in patients with sudden sensorineural hearing loss: fibrinogen to albumin ratio *vs* C-reactive protein to albumin ratio[J]. Braz J Otorhinolaryngol, 2021, 87(4): 457-461.

[9] Ho CH, Tan TY, Hwang CF, *et al*. Association of carotid intima-media thickness with the risk of sudden sensorineural hearing loss[J]. Peer J, 2020, 8: e9276.

[10] Deng Y, Shi J, Zhang M, *et al*. Clinical characteristics of cerebral hemorrhage with bilateral sudden deafness as the first symptom[J]. Neurol Sci, 2021, 42(1): 141-150.

[11] 王金萍, 宋春霖. 己酮可可碱的药理特性及临床应用研究[J]. 承德医学院学报, 2006, 23(4): 408-410.

[12] Elseweidy MM, Mohamed HE, Elrashidy RA, *et al*. Inhibition of aortic calcification by policosanol in dyslipidemic rabbits is enhanced by pentoxifylline: potential role of PCSK9[J]. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2018, 23(6): 551-560.

[13] Elseweidy MM, Mohamed HE, Elrashidy RA, *et al*. Potential therapeutic roles of 10-dehydrogingerdione and/or pentoxifylline against calcium deposition in aortic tissues of high dietary cholesterol-fed rabbits[J]. Mol Cell Biochem, 2019, 453(1-2): 131-142.

[14] McCarty MF, O'Keefe JH, DiNicolantonio JJ. Pentoxifylline for vascular health: a brief review of the literature[J]. Open Heart, 2016, 3(1): e000365.

[15] Ganança MM, Albernaz P, Caovilla HH, *et al*. Controlled clinical trial of pentoxifylline versus cinnarizine in the treatment of labyrinthine disorders[J]. Pharmatherapeutica, 1988, 5(3): 170-176.

[16] Michel O, Jahns T, Joost-Enneking M, *et al*. The Stennert antiphlogis-tic-rheologic infusion schema in treatment of cochleovestibular disorders[J]. HNO, 2000, 48(3): 182-188.

[17] Reisser CH, Weidauer H. Ginkgo biloba extract EGb 761 or pentoxifylline for the treatment of sudden deafness: a randomized, reference-controlled, double-blind study[J]. Acta Otolaryngol, 2001, 121(5): 579-584.

[18] Cesarone MR, Incandela L, Belcaro G, *et al*. Treatment of vascular inner ear disease in vascular patients with pentoxifylline: a controlled, randomized trial[J]. Angiology, 2002, 53(Suppl 1): S23-S26.

[19] Incandela L, Cesarone MR, Belcaro G, *et al*. Treatment of vascular inner ear disease with pentoxifylline: a 4-week, controlled, randomized trial[J]. Angiology, 2002, 53(Suppl 1): S19-S22.

[20] Procházková K, Šejna I, Skutil J, *et al*. Ginkgo biloba extract EGb 761® versus pentoxifylline in chronic tinnitus: a randomized, double-blind clinical trial[J]. Int J Clin Pharm, 2018, 40(5): 1335-1341.

[21] Geissler C, Blumenstock M, Gabrielpillai J, *et al*. Simultaneous treatment with pentoxifylline does not adversely affect the neurotrophic effects of brain-derived neurotrophic factor on spiral ganglion neurons[J]. Neuroreport, 2021, 32(13): 1134-1139.

（编辑：王 佳）