

黄精治疗药物中毒性聋初步体会

——附 100 例临床分析

北京市耳鼻喉科研究所

刘 铤 冯 彦 廉能静 刘树燕 肖瑞春 蔡正华

感音神经性聋是耳科多发病。据我所听力门诊 1963~1964 年两年内,明确原因的感音神经性聋 2,851 例分析⁽¹⁾,耳毒性抗菌素致聋占 15%(其中链霉素致聋 14.8%;新霉素致聋 0.2%)。1974~1975 年听力门诊再次分析 11,608 例初诊病例⁽²⁾,药物中毒性聋在感音神经性聋发病因素中居首位(19.8%)。近年来聋哑学校致聋原因调查中发现,药物中毒导致聋哑的比率越来越高。王东曦报告福建 1960 年 256 例聋哑中,中毒性聋仅有 2 人(为 0.78%);1979 年 109 例聋哑中,中毒性聋上升为 28.44%⁽³⁾。苏联 1977 年 Bulchkey 氏报告 210 名儿童聋哑,72 例(34%)为链霉素中毒所致⁽⁴⁾。由上述数据足以说明耳毒性抗菌素致聋,在感音神经性聋发病因素中所占重要位置。链霉素临床应用较广,其同类卡那霉素、庆大霉素、新霉素、春雷霉素、多粘菌素、紫霉素等均属此类耳毒性抗菌素,依化学组成通称为氨基糖甙类(aminoglycoside)抗菌素,具有对耳蜗、前庭、听神经特殊的亲和力,用量即便不多,也会造成严重的功能损害,目前尚无有效疗法,多导致终身病残,为解除病人痛苦,我所听力门诊多年来进行了探索。1978~1980 年用黄精注射配用维生素 A 和维生素 B 治疗中毒性聋取得了一定效果,现总结如下:

临床资料

一、选例:凡经询问病史、临床检查,纯音听力测试诊断为耳毒性抗菌素致聋,由用药到就诊病史不超过一年或几年前用药,近半年内仍有听力进行性下降者,均选作观察对象,共 100 例为黄精治疗组。初诊时由同一检查者测试纯音听力两次(当日或隔一日),以求听力准确无误。用黄精治疗过程中,每隔一日复测听力一次,半年后三个月复查一次。

此外,依上述诊断条件,由 1970~1975 年选未用黄精治疗的中毒性聋 100 例作为对照组。

二、病例分析:1.性别:黄精治疗组,男性 61 例,女性 39 例。对照组,男性 50 例,女性 50 例。2.年龄:最长者 75 岁,最幼者 3 岁,年龄分布以 20 岁至 50 岁最多。3.致聋之耳毒性抗菌素种类和用量及病因:由治疗组及对照组 200 例致聋情况分析,因链霉素致聋占第一位,占半数以上(129 例);其次是卡那霉素(19 例),庆大霉素(16 例),新霉素、庆大霉素滴耳剂致聋各 1 例。几种抗菌素同时应用 27 例,占 13.5%,多为链霉素与卡那霉素合用。仅一例同时用了链霉素、庆大霉素、卡那霉素,导致重度耳聋。另有 6 例用链霉素剂量不清楚。

耳毒性抗菌素广泛应用于临床,200 例分析发现三、四十种病因,其中结核病占首位,57 例(28.5%)。有些病如低烧、牙痛、湿疹、感冒、中耳炎、鼻窦炎等可不使用链霉素治疗,以减少中毒机会。耳毒性抗菌素用量悬殊,最小量为链霉素 2.5 克,庆大霉素二针(剂量不详)即发生中毒性聋;最大量为链霉素 400 余克方发生耳聋。4.临床表现:患者主诉以听力下降,耳鸣为主。因选例时均为位听系中毒或听觉系统中毒为对象,眩晕主诉者占 1/3,伴有失眠,多梦,记忆力下降神经系统中毒表现的占半数。个别病例有耳疼的主诉。听力下降为主诉者,(约 90%)伴有耳鸣。耳鸣声以高调蝉鸣声为主,其它如嗡嗡声,机器声,哨子声等均可见到,少数人伴颅鸣,耳鸣持续不止。严重者烦躁不安,夜不得眠,听力损失早期多以高频先受损伤,因语言区听力未侵及,患者可无耳聋主诉,多因耳鸣前来就诊,测听时发现耳聋。用耳毒性抗菌素后,耳鸣最早在停药二天就出现者为 1%;一个月内出现者 30%;三个月内出现者 45%;半年内出现者 16%;一年内出现者 8%。听力损失根据纯音听力测试分为四型:高频听力均有下降(27%);斜坡型听力下降(26.5%);全频听力均有下降(32%);重度神经性聋(13.5%);全频轻度下降(1%)。

疗法与疗效

耳毒性抗菌素因造成毛细胞、听神经及前庭末梢感受器的病变。因此治疗上难以治愈，关键在于早期发现中毒征象，停止用药。对照组 100 例，治疗以营养神经药物为主，多用 ATP、苍术片、维生素 A、维生素 B₁、复合维生素 B 等，疗程二个月至 5 年。对照组与黄精治疗组同样标准评定疗效，结果有效 2 例，即 2%，无一例治愈者。

黄精治疗组，自诊断后，以黄精治疗为主。用 100% 黄精 2~4ml（相当 2~4g 生药）每日肌肉注射，同时给予维生素 B₁ 100mg 每日肌注，口服维生素 A 25,000 单位，每日三次，连续用药，平均疗程二个月。最短用药时间一周，最长四个月即可观察到纯音听力曲线开始上升。部分患者治疗期间服用过黄精片剂，每日相当 10g 生药，或黄精 10g 水煎后服用。

疗效按下列标准划分：经治疗后听力恢复到 20dB 以内为治愈；部分听力上移 15dB 以上（包括 15dB）以及，既往测听证实听力有进行性下降，治疗后听力下降停止为有效。根据上述标准，接受黄精治疗 100 例中治愈者 9 例，有效者 22 例，停止进行性下降 3 例，治疗期间听力仍有进行性下降者 3 例，有效率总计为 34%。对照组 100 例，有效率为 2%，（ $P < 0.01$ ），黄精组的疗效显著。

讨 论

耳毒性抗菌素致聋治疗困难，多难恢复。国内外学者由不同角度探索中毒的机理。经大量动物试验，认为耳毒性抗菌素经肌肉注射后，药物可迅速分布于各组织中，数小时内，血液浓度达到高峰。肾功能正常时，药物多次原样排出体外，除卡那霉素外，均可渗透到中枢神经系统及内耳液中。当脑部有炎症时药物渗入量可增加，药物由此排出比其它组织慢。动物实验已证实，用药后有较长的潜伏期。8 周以后显示有耳蜗毛细胞和蜗神经进行性破坏，主要病变以毛细胞为主。首先受损害的是第一排外毛细胞，以后逐渐侵犯其它外毛细胞，最后外毛细胞退变。电镜下主要是线粒体，胞浆水肿，胞浆变形、固缩，胞浆内容物突至淋巴中导致细胞溶解。外毛细胞损害后，内毛细胞才开始受损。至末期内毛细胞破坏，整个螺旋器萎缩，支持结构退变，神经细胞退化，螺旋神经节萎缩。前庭末梢的壶腹嵴和椭圆囊，球囊的毛细胞也呈类似病变。因此，临床上药物中毒性聋多呈慢性进行性的过程。根据上述病理学形态改变，我们选择使用

耳毒性抗菌素时间不长的患者，积极进行治疗。黄精性味甘平扶正固本，补脾润肺，补中益气填精髓。动物实验证实有防止动脉粥样硬化的作用，对心绞痛、冠心病有治疗作用⁽⁵⁾，用来治疗中毒性聋早期患者，取得一定疗效。黄精是否会改善内耳的血液供应，从而使部分可逆的病变得以恢复，治疗机制，尚有待进一步探讨。

一、疗效与中毒药物剂量的关系。在本文 200 例观察中疗效与药物致聋剂量之间无明显关系。因无剂量明显超出正常范围者，故只用使用药物的期限进行比较。发现用庆大霉素一周以内者疗效为 50%，其它抗菌素应用时间长短与疗效无关。200 例因患中耳炎用滴耳剂治疗，一例用庆大霉素滴耳剂，一例用复方新霉素滴耳剂，使传导聋发展为神经性聋，虽剂量较小但局部吸收入内耳的浓度较高，治疗未能取得效果。

二、疗效与病程的关系：由病人停止用耳毒性抗菌素到门诊就诊治疗时间计算病程。对比治疗效果发现病程在一个月之内的疗效较高，因此，建议早期治疗。

三、疗效与发病年龄的关系：经分析发现年幼者疗效明显，20 岁以下发病者，疗效为 40%，20 岁以上者为 12%。是否年幼者内耳组织代谢活跃之故尚待讨论，对儿童病人早期发现时一定要积极治疗，不可延误。

四、家族易感性问题：家族易感性问题逐渐引起国内外学者的注意。文献报道较多，1977 年重庆晏英初报告一家三代……人中 9 人在不同时间用链霉素后发生耳聋；日本东佐一郎⁽⁶⁾报告链霉素中毒 25 个家族中，有 21 个家族为母系遗传。

本文 200 例中有阳性家族史者 12 例，占 6%，来自 11 个不同家族，其中 5 例有明确的母系耳毒性药物致聋史，12 例中均未见较明确的父系发病史。

家族易感者致聋，一般用药量较小，本文 12 例用药量最少者 0.5~3g，最多 8.5g（链霉素）。

典型病例：高××，女，28 岁，用链霉素 7 天后听力逐渐下降，半年后用 5% 链霉素 2 瓶滴鼻后听力明显下降，测听力在 60dB 水平。二姨有四个子女，一子一女用链霉素后耳聋；三姨有二子，一子聋哑，四姨一女，妊娠期用链霉素，其女重度耳聋。本人母亲不聋，兄弟不聋，无明显遗传性聋的因素。

耳毒性抗菌素是否可透过胎盘影响胎儿听力，看法不一，本文有 1 例妊娠早期用大量链霉素后耳聋。女子产后 6 个月客观电反应测听正常。

易感性患者的疗效由 200 例分析看：易感性不一

定影响疗效, 12例易感者, 经治疗3例有效, 因此对易感者同样应早期发现后, 坚持治疗。

五、噪声对疗效的影响: 动物试验证实, 用耳毒性抗菌素同时给噪声刺激, 会使外毛细胞损害加强。治疗的困难性会增加。本文6例患者接触噪声, 用耳毒性抗菌素未超过半月, 经治疗后无一例有效。

六、听力下降与耳鸣的关系: 耳鸣的原因颇为复杂, 在药物中毒性耳聋中可做为中毒的症状之一⁽⁷⁾, 但耳鸣、耳聋并不平衡发展, 耳聋经治疗或许有好转, 而耳鸣可以减轻后又加重。本文治疗组100例中, 79例伴有耳鸣, 经治疗耳鸣消失11例, 减轻32例, 由于耳鸣无客观检查做指标, 本身又有波动, 因此未用做治疗指标。

七、治疗过程中听力继续下降的原因: 200例在治疗过程中听力仍有进行性下降者15例, 分析其继续下降的原因如下: 1. 耳毒性抗菌素使用过程中, 听力已经下降, 不停药, 继续用, 耳聋进一步发展。2. 未积极按时坚持治疗。3. 易感者, 使用药量虽不大(6天), 听力进行性下降, 二年后方稳定。4. 妊娠、手术、紧张、劳累、体质下降的情况均可能引起听力继续下降。5. 已患某种内耳病, 如美尼尔氏病, 或在强噪声环境下工作, 又注射耳毒性抗菌素。

上述诱因均应在治疗过程中避免, 以防听力进一步恶化。近十年来, 用黄精的针剂及片剂, 在治疗神经性耳聋、耳毒性抗菌素致聋等症取得的疗效, 优于过去的治疗效果。疗效在年幼者、病程短者较高。我院各科临床已用两万支, 未发生明显不良反应, 其毒

性反应经中国科学院药物研究所、药理室测试, 黄精对动物的急性、亚急性动物试验, 经心、肝、肾、脑等组织学检查, 未发现有任何毒性反应。因此, 可作为临床治疗早期中毒性聋的药物, 其作用机制尚需在实验室作进一步探讨。至于黄精注射液与链霉素类药物同时使用是否有预防中毒性聋的功效亦可作进一步观察。

八、预防: 耳中毒重在预防, 应注意严格掌握各种抗菌素的适应症, 防止滥用, 对有家族中毒史和肾疾患者尤应慎重, 采用最小有效剂量。据临床研究, 成人每日用0.75g链霉素硫酸盐治疗结核病疗效不减而中毒发生率明显减少。在应用耳毒性抗菌素治疗时, 一旦病情允许, 应及时停药。由于耳蜗系中毒预后较差, 应尽量不用双氢链霉素。对新霉素, 除抢救生命外, 应禁用。在应用耳毒性抗菌素期间, 给予维生素B族药物, 应经常询问患者有无耳鸣及头晕等症, 如有条件可定期作听力及平衡功能检查, 及时发现中毒, 早期采取措施。

小 结

1. 药物中毒性聋较多见, 治疗困难。近年来用中药黄精注射治疗此病在早期可收到一定效果。

2. 黄精注射液治疗100例药物中毒性聋, 取得了34%的疗效, 对照组为2%。

3. 疗效与年龄、病程有关。20岁以下, 一个月以内病程疗效较高。与用药量、种类、易感性无明显关系, 同时伴强噪声损伤者预后差。

4. 分析了治疗过程中听力进行下降的因素。

参 考 文 献

1. 刘千: 感觉神经性耳聋的病因分类及其鉴别诊断。全国耳鼻喉科学会汇编, 53页, 1965
2. 刘健等: 感音神经性聋和眩晕(11,608例初诊病例分析)。北京市耳鼻喉科年会论文摘要, 1979
3. 王东曦: 做好聋哑病的防治工作。中国聋人, 试刊, 41页, 1979
7. Bulchkey VI: Concerning the study of surdimutism. Excerpta Medica Sect 11 (35): 489, 1978
4. 《全国中草药汇编》编写组: 黄精。《全国中草药汇编·上》, 775页, 人民卫生出版社, 1976
5. 东佐一郎: 链霉素聋的遗传与试管的诊断方法的尝试。日本耳鼻喉科学会会报 81: 1, 108, 1978
6. 北京市耳鼻喉科研究所: 《链霉素类耳毒性抗菌素中毒》。人民卫生出版社, 1975

(上接第18页)

- in atherosclerosis. Atherosclerosis III proceeding of the third international symposium. p 283, Schettler G, et al eds, New York, 1974
10. Schafet Al, et al: The role of platelets in thrombotic and vascular disease. Prog Cardiovas Dis 22 (1): 31, 1979
 11. Fitzpatrick FA, et al: Platelet rich plasma transforms exogenous prostaglandin endoperoxide H₂ into thromboxane A₂. Prostaglandins 14(5): 881, 1977
 12. Rollins VM, et al: Complete separation by high performance liquid chromatography of metabolites of AA from incubation with human and rabbit platelets. Prostaglandins 20 (3): 571, 1980