

茯苓对豚鼠卡那霉素中毒性 耳聋的对抗作用*

刘耀春 刘桂英 刘儒林 程秀臻 李 宁 侯建平

内容提要 为了更好地预防卡那霉素中毒性耳聋的发生, 通过给豚鼠灌服茯苓煎剂, 以一般中毒症状、耳廓反射阈、脑干听觉诱发电位阈及外毛细胞缺失率为指标, 观察了茯苓对卡那霉素中毒性耳损害的影响。结果发现服用茯苓煎剂可明显减轻卡那霉素耳损害, 服药组和未服药组动物的 4 kHz、6 kHz、8 kHz 的耳廓反射阈在用药第 7 天时分别为 4.7 ± 1.5 dB、 5.7 ± 2.4 dB、 2.7 ± 1.2 dB 和 10.5 ± 3.2 dB、 12.1 ± 3.7 dB、 8.5 ± 2.7 dB。脑干听觉诱发电位阈分别较实验前升高 22.7 ± 9.7 dB 和 51.3 ± 14.4 dB。柯蒂氏器底圈外毛细胞缺失率分别为 39.4% 和 67.4%。表明茯苓对卡那霉素中毒性耳损害有对抗作用。

关键词 茯苓 硫酸卡那霉素 诱发电位 外毛细胞

Effects of *Poria Cocos* on Ototoxicity Induced by Kanamycin in Guinea-Pigs Liu Yao-chun, Liu Gui-ying, Liu Ru-lin, et al *Weifang Medical College, Shandong (261042)*

In order to prevent the ototoxicity of kanamycin (KM), the effects of *Poria Cocos* (PC) on the ototoxicity induced by KM in guinea-pigs was observed by infusing the PC decoction into the guinea-pigs with comparing the difference in the general intoxicating symptom, prayer's reflex (PR) threshold, brainstem auditory evoked potentials (BAEPs) and the absence rate of outer hair cells in the first turn of cochlea. The results suggested that the ototoxicity of KM was retarded by giving the PC decoction. On 7th day after given KM, PR threshold of 4, 6, 8 kHz in the medicated group and control group were 4.7 ± 1.5 dB, 5.7 ± 2.4 dB, 2.7 ± 1.2 dB and 10.5 ± 3.2 dB, 12.1 ± 3.7 dB, 8.5 ± 2.7 dB respectively. BAEPs threshold on 13th day given KM raised 22.7 ± 9.7 dB in the medicated group and 51.3 ± 14.4 dB in control group. The absence rate of outer hair cells in first turn of cochlea were 39.4% and 67.4% respectively. The results suggested that PC might be antagonistic to the ototoxicity of KM in guinea-pigs.

Key words *Poria Cocos*, kanamycin, evoked potentials, outer hair cells

茯苓具有渗湿利水、健脾和中及安神等作用。近年来的研究证明茯苓有利尿作用, 并能促进 K^+ 、 Na^+ 、 Cl^- 等电解质的排泄^①。茯苓对听觉功能有何影响目前尚未见有报道。因此, 我们自 1994 年 4 月~1994 年 6 月, 采用给豚鼠灌服茯苓煎剂的方法, 观察了茯苓对卡那霉素中毒性耳损害的影响, 现报告如下。

实验材料

杂种杂色豚鼠 20 只, 由潍坊医学院实验动物中心提供, 体重 300~400 g, 雌雄兼用, 一般状态良

好, 耳廓反射阳性。TY-1 型诱发电位仪为潍坊华光集团产品, SC-1 型声刺激器为上海生理研究所产品。市售茯苓, 由潍坊市中医院药剂科提供, 加水浸泡 2 h 后文火煎制, 过滤后浓缩至每毫升含生药 0.5 g。硫酸卡那霉素为青岛第三制药厂产品, 批号: 920821。

实验方法

豚鼠雌雄不拘, 随机分为服药组与对照组, 每组 10 只。对照组肌肉注射卡那霉素 400 mg/kg, 每日 1 次; 服药组在肌肉注射卡那霉素的基础上, 每日加服茯苓煎剂 2 ml/kg; 相当于生药 1 g/kg。连续 10 天, 两组动物均在停药第 3 天时处死。

* 山东省自然科学基金资助项目课题部分内容 (No.91C1034)
山东潍坊医学院 (山东 261042)

动物在实验开始前测试各频耳廓反射阈, 然后每日测定1次, 用戊巴比妥钠 40 mg/kg 肌肉注射, 麻醉状态下测试脑干听觉诱发电位及阈值。脑干听觉诱发电位测试参照人电极安置方法, 记录电极为颅顶部慢性埋置电极, 参考电极置同侧乳突皮下, 接地电极置鼻骨皮下。棒状耳机给声, 短声刺激, 频率 10 Hz/s, 叠加 2048 次。放大倍数 50000 倍, 放大频带 100~3000 Hz, 每耳首先测定 50 dB 刺激时脑干听觉诱发电位, 然后测试其阈值。第 13 天重复上述测试后立即处死动物, 断头取出耳蜗, 10% 福尔马林固定, 按丁大连⁽²⁾等改良耳蜗铺片术技术进行耳蜗铺片, 光镜下观察耳蜗损害情况, 并计数耳蜗底圈外毛细胞缺失率。对脑干听觉诱发电位阈和外毛细胞缺失率进行组间非配对 t 检验。

结 果

1 一般中毒症状 对照组 10 只豚鼠从注射卡那霉素的第 3~5 天开始出现活动减少, 反应迟钝, 食欲降低, 消瘦, 毛发无光泽等症状, 实验组 10 只豚鼠上述中毒症状出现时间较晚且轻。

2 耳廓反射阈 实验开始时, 两组动物各频耳廓反射阈无差异, 对照组耳廓反射阈在用药 4 天后开始升高, 7 天后升高明显, 在 4 kHz、6 kHz、8 kHz 频率中, 至少有 1 个频率升高超过 10 dB, 20 耳的 4 kHz、6 kHz、8 kHz 耳廓反射阈分别升高 10.5 ± 3.2 dB, 12.1 ± 3.7 dB 和 8.5 ± 2.7 dB。在第 13 天处死动物时, 对照组 20 只耳 2 kHz 的耳廓反射出现率为 20%。服用茯苓组 20 只耳的耳廓反射阈在用药 4 天后无变化, 同用药前比较无差异。用药 7 天后耳廓反射阈开始升高, 但同对照组相比, 幅度较小, 4 kHz、6 kHz、8 kHz 耳廓反射阈分别升高 4.7 ± 1.5 dB, 5.7 ± 2.4 dB 和 2.7 ± 1.2 dB, 第 13 天时 2 kHz 耳廓反射出现率为 65%, 两组比较, 有显著性差异, $P < 0.01$ 。

3 脑干听觉诱发电位阈值 两组动物脑干听觉诱发电位阈值均示升高, 但茯苓组动物脑干听觉诱发电位阈升高较小, 为 22.7 ± 9.7 dB, 对照组升高 51.3 ± 14.4 dB, 两组比较差异有显著性意义, $P < 0.01$ 。

4 耳蜗铺片 光镜下观察, 两组动物柯蒂氏器

损害形式和趋势相同, 均表现为基底部外毛细胞损害为主, 但服药组损害程度较轻。光镜下计数外毛细胞缺失率, 对照组达 67.4%, 服药组为 39.4%。两组比较差异显著, $P < 0.05$ 。

讨 论

本实验结果说明, 茯苓虽不能完全对抗卡那霉素的中毒性耳损害, 但服用茯苓煎剂后各项指标均较未服药组为轻, 说明灌服茯苓有对抗卡那霉素中毒性耳损害的作用。由于本次实验用茯苓煎剂并非分离提纯成分, 而且对茯苓的现代药理作用尚不太清楚, 要分析茯苓对抗卡那霉素中毒性耳聋的确切机制是比较困难的。但根据听觉的生理特点和茯苓的药理作用, 推断其可能的机制有两个途径: (1) 通过利尿作用促进体内药物的排泄, 降低血中及内淋巴液中的药物浓度, 从而减轻药物对内耳的损害。近来有人报告, 猪苓、茯苓合剂可使患者尿量增加⁽³⁾。(2) 已经证明茯苓素的结构与醛固酮类似, 在体内有抗醛固酮活性的作用⁽⁴⁾。曾兆麟⁽⁵⁾等已证明, 醛固酮本身即可对抗利尿对内淋巴电位的抑制, 即对内耳有保护作用; 从这一点来看, 茯苓应当是损害听觉功能而不是保护作用。因此, 茯苓保护内耳的机制很可能是通过影响内淋巴的数量及离子成分, 或者是直接作用于毛细胞而发挥作用的。尽管目前这方面的资料尚不多, 但根据茯苓在内耳性眩晕、耳鸣、耳聋的治疗中的作用来看, 这种可能是存在的。今后在这方面开展研究也是完全必要的。

参 考 文 献

1. 王浴生. 中药药理与应用, 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 1983: 767.
2. 丁大连, 赵纪余, 皇甫慕三. 改良耳蜗铺片术. 中华耳鼻咽喉科杂志 1981; 16(4): 207.
3. 李前铎, 王淑琴, 孙纯美, 等. 快速膀胱充盈剂的临床研究. 中国中西医结合杂志 1992; 12(9): 533.
4. 邓刚民, 许 津. 茯苓素, 一种潜在的醛固酮拮抗剂. 中国抗生素杂志 1992; 17(1): 34.
5. 曾兆麟, 吴大正, 陆元元. 醛固酮对耳蜗功能的影响. 中华医学杂志 1981; 61(2): 89.

(收稿: 1995-01-04 修回: 1995-04-08)