

脉络宁拮抗庆大霉素耳蜗毒性的实验研究

曹济航 王东方

内容提要 为了更好地预防庆大霉素中毒性耳聋的发生, 通过给豚鼠肌肉注射脉络宁注射液, 以脑干听觉诱发电位Ⅲ波潜伏期及外毛细胞计数为指标, 观察了脉络宁对庆大霉素中毒性耳损害的影响。结果发现肌肉注射脉络宁可明显减轻庆大霉素耳损害, 脉络宁组和庆大霉素组用药后动物的脑干听觉诱发电位Ⅲ波潜伏期分别较实验前延长, 为 3.04 ± 0.12 ms 和 3.25 ± 0.81 ms ($\bar{x} \pm S$, 下同); 耳蜗柯蒂氏器第二回外毛细胞计数分别为 196.43 ± 40.48 个和 143.28 ± 34.56 个。表明脉络宁对庆大霉素耳蜗毒性有拮抗作用。

关键词 脉络宁 庆大霉素 诱发电位 外毛细胞

Experimental Study on Mailuoning Antagonism against Cochlear Toxicity Induced by Gentamycin CAO Ji-hang, WANG Dong-fang *Affiliated Hospital, Nanjing University of TCM, Nanjing (210029)*

In order to prevent the ototoxicity of gentamycin (GE), the effects of Mailuoning (MLN) on the ototoxicity induced by GE in guinea-pigs was observed by injecting the MLN into the animal and comparing the difference in the brainstem auditory evoked potentials (BAEPs) as well as the count of outer hair cells in the second turn of cochlea. The results showed that the ototoxicity of GE was delayed by giving the MLN injection. On 16th day after given GE, BAEPs incubation period of III wave in the medicated group and control group were 3.04 ± 0.12 ms and 3.25 ± 0.81 ms respectively. The count of outer hair cells in the second turn of cochlea were 196.48 ± 40.48 and 143.28 ± 34.56 respectively. The results suggested that MLN might be antagonistic against the ototoxicity of GE in guinea-pigs.

Key words Mailuoning, gentamycin, evoked potentials, outer hair cells

庆大霉素是目前临床应用较广泛的抗生素之一, 其不良反应主要为对第八对脑神经及肾脏的损害。晚近报道庆大霉素的不良反应发生率为 14.9%, 其中以耳毒性副作用较为突出, 约占 50.0%⁽¹⁾。因此, 探索庆大霉素对耳中毒的防治具有重要意义。有临床报道脉络宁可治疗突发性聋⁽²⁾, 为此本实验观察了脉络宁对庆大霉素中毒性耳损害的影响, 现报告如下。

材料和方法

1 动物及分组 选用耳廓反射正常, 体重 350~450 g 的杂色杂种豚鼠 16 只, 雌雄兼用, 由南京医科大学动物实验中心提供。实验分两组, 庆大霉素组 8 只, 每日肌肉注射硫酸庆大霉素(南京第三制

药厂产) 100 mg/kg, 连续 16 天; 脉络宁拮抗组(脉络宁组) 8 只, 注射庆大霉素剂量与时间同庆大霉素组, 同时肌肉注射脉络宁注射液(南京金陵制药厂产, 批号: 9508161) 每天每只 2 ml, 连续 16 天。

2 方法 采用中国科技大学生物技术公司生产的 NGT-II 型脑干反应测听仪(ABR) 观察各组豚鼠用药前和停药后第 2 天 ABR Ⅲ波潜伏期的变化, 动物在清醒状态下测试, 参照测试人的电极安置方法, 记录电极为颅顶部慢性埋置电极, 参考电极置于同侧乳突部, 接地电极置于鼻骨皮下。以交替短声刺激, 刺激频率 16 次/min; 刺激强度 70 dB, 滤波带通 100~2000 Hz, 叠加 256 次, 扫描时程 10 ms。两组动物在实验结束后断头处死, 采用改良耳蜗铺片术⁽³⁾, 以及硝酸银染色法⁽⁴⁾, 在光镜下观察听毛细胞缺损情况, 并统计耳蜗柯蒂氏器第二回每毫米外毛细

胞数。

结 果

1 两组豚鼠用药前后 ABR III 波潜伏期比较见附表。

附表 两组豚鼠用药前后 ABR III 波潜伏期比较 ($\bar{x} \pm S$)

组 别	动物数	ABR III 波潜伏期(ms)	
		用药前	用药后
庆大霉素	8	2.82±0.05	3.25±0.81*
脉络宁	8	2.80±0.08	3.04±0.12*△

注:与本组用药前比较,* $P < 0.001$;与庆大霉素组比较,△ $P < 0.01$

2 耳蜗形态学改变 耳蜗基底膜铺片显示,两组动物内毛细胞均正常,庆大霉素组外毛细胞易受损害,第一排(靠近内毛细胞的一排)损害较重,基底回损害最严重,在此回上可见三排外毛细胞全部消失或少许残留,脉络宁组损害程度轻于庆大霉素组,但基底回的损害仍重于第二回及第三回。统计耳蜗第二回每毫米外毛细胞数,庆大霉素组 143.28 ± 34.56 (个, $\bar{x} \pm S$,下同),脉络宁组 196.43 ± 40.48 ,两组比较有显著性差异($P < 0.05$)。

讨 论

为了使庆大霉素等氨基糖甙类抗生素更好地应用于临床,发挥其特有的抗感染作用,如何预防其毒副作用的发生是目前研究的一个重要课题。庆大霉素进入体内后,主要以原型经肾脏排泄,如长期持续给药,药物在体内积蓄,在内耳淋巴液中的浓度也随之增高。庆大霉素与内耳组织有相当的亲和力^[5],较易产生耳蜗的毒性作用。庆大霉素在内耳组织内的吸收与其剂量及使用时间的长短密切相关。我们曾用庆大霉素每日 50 mg/kg,给豚鼠肌肉注射,观察 16 天,未发现明显的耳蜗中毒反应,当用庆大霉素每日 100 mg/kg,连续 16 日后出现毛细胞变性,而且以基底回毛细胞损害最严重,这与文献中报道的情况相符。戴树宏等报道,庆大霉素给药 14 天与给药 21 天两组动物底回毛细胞的坏死数量有显著差别^[6]。正常豚鼠 ABR 测试可见 4 个波,且以 III 波潜伏期最稳定,故本研究选 III 波潜伏期为观察指标,结果表明,两组 III 波潜伏期在实验前后均有显著性差异($P < 0.001$)。但脉络宁组实验后 III 波潜伏期短于庆大霉素组($P <$

0.01)。说明脉络宁有减轻庆大霉素的耳蜗毒性作用,但不能完全阻断。

庆大霉素耳毒性作用机理较复杂,细胞内药物聚集,缓慢地引起细胞内毒性的发生,包括抑制细胞代谢和蛋白质的合成,以及破坏细胞膜引起细胞内溶酶体破裂,释放各种水解酶而造成细胞自溶作用,最终导致细胞的死亡^[7]。Medowell 等观察到用氨基糖甙类抗生素 10 天后血管纹厚度降低,毛细胞数量损失,提示血管纹的进行性改变与毛细胞进行性损失并存^[8]。所以庆大霉素耳毒性的发生与内耳微循环障碍相关。内耳微循环障碍主要表现为血管纹区微循环变化,包括血管纹代谢障碍,细胞水肿,压迫毛细血管,血液粘度增高,纹血管瘀血等血液流变学的改变。脉络宁是由玄参、牛膝等中药经化学提取后制成的纯中药复方注射液。实验及临床研究证明^[9],脉络宁能改善病理性的微循环障碍,可引起机体的血管扩张,血液灌注量增加,同时使全血粘度下降,红细胞解聚,从而使微循环血流速度得以加快。本研究推断脉络宁可能通过改善内耳微循环而减轻庆大霉素对耳蜗毒性作用。其作用机制尚待进一步研究。

参 考 文 献

1. 杨心如. 硫酸庆大霉素注射液不良反应调查报告. 医院药学杂志 1982; 2(6): 9—10.
2. 程 黄, 胡 陟, 李芳丽, 等. 脉络宁、高压氧联合治疗突发性聋的疗效观察. 中国中西医结合耳鼻喉科杂志 1994; 2(3): 113—115.
3. 丁大连, 赵纪余, 皇甫慕三. 改良耳蜗铺片术. 中华耳鼻喉科杂志 1981; 16(4): 207—209.
4. 戴树宏, 王春阳, 纪明法. 全耳蜗铺片术. 中华耳鼻喉科杂志 1981; 16(2): 72—75.
5. 董明敏, 王绵英. 硫酸软骨素 A 对庆大霉素耳毒性的影响. 中华耳鼻喉科杂志 1990; 25(1): 20—22.
6. 戴树宏, 费秀婵, 缪亦安, 等. 庆大霉素豚鼠内耳毒性的组织学研究. 中华耳鼻喉科杂志 1987; 22(3): 153—155.
7. 丁大连. 豚鼠卡那霉素耳中毒耳蜗内酸性磷酸酶的研究. 中华耳鼻喉科杂志 1986; 21(2): 121—122.
8. 郭玉芬. 氨基糖甙类抗生素的耳毒性与多聚天门冬氨酸的保护作用. 国外医学耳鼻喉科分册 1994; 18(4): 202—207.
9. 王殿俊, 陈 廉, 屠鉴清, 等. “797”对微循环和血液流变学方面的影响——动物实验及临床药理观察. 南京中医学院学报 1984; (4): 30—34.

(收稿: 1995—10—13 修回: 1996—04—29)