

补肾聪耳片治疗感音神经性耳聋 的临床和实验研究

林文森¹ 石志兴¹ 马恩明¹ 陈洁¹ 伍孝先² 周文洛² 袁洪达²

内容提要 根据中医有关“肾主耳”的论述, 采用补肾活血通窍为主的纯中药制剂补肾聪耳片对 310 例感音神经性耳聋治疗观察, 结果总有效率为 71.9%。动物实验亦证实本药能防治氨基糖甙类抗生素所致的药物性中毒性耳聋, 能调整耳蜗组织的环核苷酸含量, 提高耳蜗组织的 SOD 含量和降低 LPO 含量。

关键词 补肾聪耳片 感音神经性耳聋 中毒性耳聋动物模型

Clinical and Experimental Study on Bushen Cong-er Tablet in Treating Sensorineural Hearing Loss LIN Wen-sen, SHI Zhi-xing, MA En-ming, et al *ENT Department, Nankai Hospital, Tianjin (300100)*

According to the "Kidney has its orifice in the ear" in TCM theory, the authors adopted Bushen Cong-er tablet, a TCM preparation with the treating principles of the Kidney reinforcing and blood circulation promoting to remove stasis as well as to open up the apertures in treating 310 cases of sensorineural hearing loss. The results showed that therapeutical effect was satisfactory. The total effective rate was 71.9%. Animal experiment also demonstrate the durg could prevent and cure the aminoglycoside antibiotic ototoxic hearing loss, could adjust the cochlear cyclic nucleotides as well as its SOD level and reduce the LPO level, raise the thyroid function and the function of sexual gland.

Key words Bushen Cong-er tablet, sensorineural hearing loss, toxic deafness model

自 1986 年以来, 我们采用补肾活血通窍为主的纯中药制剂治疗感音神经性耳聋 310 例, 疗效较佳, 并进行有关的动物实验, 现报告如下。

临床观察

1 临床资料 本组 310 例中男 186 例, 女 124 例; 年龄 5~60 岁, 平均 24.6 岁; 病程 0.5~40 年, 平均 6.9 年; 听力损失程度: 轻度(语言频率听阈 20~40 dB)31 例, 中度(语言频率听阈 41~60 dB)79 例, 重度(语言频率听阈 61~90 dB)148 例, 全聋(语言频率听阈 >90 dB)52 例; 皆为两侧性耳聋; 双耳同时发病者 259 例, 两侧先后发病者 51 例; 其中有注射氨基糖甙类抗生素史者 296 例

(95.5%), 两种氨基糖甙类抗生素合用史者 96 例(31.0%); 112 例曾检查血液有关免疫指标, 52 例循环免疫复合物、补体、免疫球蛋白等多项免疫指标出现异常。本组在用本法治疗前皆曾反复使用常规中西药治疗, 但效果不佳。

2 治疗方法 补肾聪耳片由淫羊藿、何首乌、黄精、川芎、磁石等组成(由天津市中西医结合急腹症研究所药物研究室提供), 每片 0.5 g, 含生药 2 g, 每次 4~6 片, 每天 3 次口服, 同时口服维生素 E 10 mg, 维生素 B₁ 10 mg, 葡萄糖酸锌 75 mg, 均每天 3 次, 40 天为 1 个疗程。治疗过程中每 10 天监测听力, 治疗两个疗程后评定疗效, 36 例多项免疫指标异常者, 每天加强地松 1.5~2.0 mg/kg, 每 10 天递减 1/2 量。检测纯音测听、阻抗测听、听神经诱发电位等, 测听在隔音屏蔽室

1. 天津市南开医院耳鼻喉科(天津 300100); 2. 天津市中西医结合急腹症研究所

内进行,由专人负责,纯音测听仪为 Madsen OB-822 型,阻抗测听仪为 Madsen ZO-174 型,脑干诱发电位仪为 Madsen EAR-2250 型。

3 统计学处理用 t 检验。

4 结果

4.1 疗效标准 痊愈:125~8000 Hz 听阈达正常听阈范围(即 20 dB 以内);显效:语言频率听阈(500~2000 Hz)改善 30 dB 以上者;有效:语言频率听阈改善 15 dB 以上者;无效:未达上述标准者。

4.2 疗效 310 例痊愈 8 例(2.6%),显效 127 例(41.0%),有效 88 例(28.4%),无效 87 例(28.1%),总有效率 71.9%,其中 36 例补肾聪耳片加强的松治疗者,显效 19 例(52.8%),有效 10 例(27.8%),无效 7 例(19.4%)。

4.3 疗效与年龄关系 疗效与年龄呈负性相关,年龄越小疗效越佳,5 岁以内者有效率为 76.0%,而 40 岁以上者有效率为 42.3%,两者有显著性差异($P < 0.01$)。

4.4 疗效与病程关系 病程 < 1 年者总有疗效率为 83.3%,1~5 年者为 80.0%,5~10 年者为 60.0%,>10 年者为 45.6%。疗效随病程延长而递减。

4.5 随访疗效 对本组有效的 103 例患者经 1~2 年随访,听力稳定,未见再减退现象。

实验研究

1 材料 正常 4 月龄杂系豚鼠,体重 250~300g,老龄杂系豚鼠,体重 400~500g,30 月龄,均由天津医学院动物室提供。

2 方法与结果

2.1 补肾聪耳片对老龄豚鼠各脏器过氧化物歧化酶(SOD)、过氧化脂质(LPO)含量的影响。

2.1.1 方法 取老龄豚鼠 60 只,雌雄各半;耳廓听反射、鼓膜均正常。随机分为实验组、对照组和维生素 E 组,每组各 20 只,实

验组每日灌服补肾聪耳浓缩液 2~4 ml(每毫升含生药量 1.5 g,约等于成人平均体重用量之 15 倍);维生素 E 组灌服维生素 E 混悬液 2~4 ml(每毫升含药量 2.50~2.75 mg),对照组灌服生理盐水 2~4 ml,均用药 1 个月,停药 3 天后,断头取血加肝素抗凝,并立即取出肾、肾上腺和内耳耳蜗膜组织,分别研磨制成组织匀浆,立即测定 SOD、LPO。LPO 测定按 TBA 法, SOD 测定按 NBT 法。

2.1.2 结果 3 组动物各脏器 SOD、LPO 含量比较 见表 1。补肾聪耳组与对照组相比,血浆、内耳、肾脏、肾上腺组织 SOD 含量都有显著性差异($P < 0.01$);维生素 E 组与对照组血浆、肾脏、肾上腺组织 SOD 含量比较亦有显著性差异($P < 0.05$);补肾聪耳组与维生素 E 组相比各组织均有显著性差异($P < 0.05$),表明补肾聪耳片对 SOD 作用比维生素 E 强。

表 1 3 组动物各脏器组织 SOD、LPO 含量比较 ($\bar{x} \pm S$)

组别		SOD (u/100 mg 组织)	LPO (mmol/100 mg 组织)
对照	血浆	1384.11±175.30	2.07±0.67
	内耳	235.95±124.89	2.80±0.98
	肾脏	110.80±28.44	2.65±1.60
	肾上腺	139.07±29.27	10.00±4.20
维生素 E	血浆	1950.95±508.17*	1.59±0.55*
	内耳	253.20±118.26	2.61±0.84
	肾脏	155.01±16.79*	1.81±0.83*
	肾上腺	178.59±45.16*	8.73±4.90
补肾聪耳	血浆	2645.55±239.70**△	1.38±0.45*
	内耳	463.50±235.42**△	2.15±0.75*
	肾脏	176.85±41.43**△	1.41±0.50*
	肾上腺	237.22±39.24**△	7.57±2.75

注:与对照组相应组织比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与维生素 E 组相应组织比较,△ $P < 0.05$;每组动物均为 20 只

LPO 含量补肾聪耳组血浆、内耳、肾脏与对照组比较,有显著性差异(P 均 < 0.05);维生素 E 组仅血浆及肾脏 LPO 含量下降,与对照组比较有统计学差异($P < 0.05$)。

2.2 补肾聪耳片对卡那霉素药物中毒性耳聋的作用

2.2.1 方法 选用耳廓反射正常,4 月

龄豚鼠 60 只, 随机分为正常对照组(20 只)和卡那霉素(KM)组(40 只), KM 组每日肌肉注射 KM 400 mg/kg 造模, 连续 9 天, 停药 3 天, 测动物听力后处死 5 只, 其余随机分为补肾聪耳组(20 只)和生理盐水组(15 只), 补肾聪耳组每日灌服补肾聪耳浓缩液 2~4 ml, 生理盐水组每日灌服等量生理盐水 2~4 ml, 10 天后停药 5 天, 再测听力后处死动物, 观察其内耳蜗膜组织柯替氏器扫描电镜下毛细胞的变化。取内耳蜗膜组织测定环核苷酸(方法采用蛋白竞争结合法, 药盒由中国原子能科学研究院同位素研究所提供, 按药盒说明书操作)。

2.2.2 各组动物实验前后听力变化结果比较 正常对照组耳廓反射阈实验前后皆为 100%; 脑干听诱发电位阈值实验前为 19.2 ± 1.6 dB, 实验后为 20.4 ± 2.3 dB, 亦无显著性差异($P > 0.05$), 而 KM 组实验前耳廓反射阈为 100%, 实验后为 5%, 实验前后比较有显著性差异($P < 0.01$); 脑干听诱发电位阈值实验前为 20.1 ± 2.1 dB, 实验后为 58.0 ± 2.3 dB, 实验前后比较有显著性差异($P < 0.01$), KM 组实验前与正常对照组比较无明显差异, 而实验后与正常对照组相比有显著性差异($P < 0.01$)。补肾聪耳组治疗后耳廓反射阈达 66.7%, 脑干听诱发电位阈达 28.1 ± 4.7 dB, 生理盐水组耳廓反射率仅为 6.0%, 脑干听诱发电位阈值为 59.5 ± 6.3 dB, 两者比较皆有显著性差异($P < 0.01$), 表明经补肾聪耳片治疗后动物听力虽有改善, 但仍未能

与正常对照组耳廓反射阈和脑干听诱发电位阈值(18.4±5.0 dB)有显著性差异($P < 0.05$), 表明

2.2.3 各组动物实验前后内耳蜗膜组织环核苷酸含量比较 正常对照组和补肾聪耳组 cAMP/cGMP 比值差异不明显

值正常对照组和补肾聪耳组与生理盐水组比较均有显著性差异($P < 0.01$)。结果表明, 经补肾聪耳片治疗后有明显改变, 并向正常转化, 但仍达不到正常对照组水平。

表 2 3 组动物内耳蜗膜组织环核苷酸含量比较 ($\bar{x} \pm S$)

组别	鼠数	cAMP (pmol/mg)	cGMP (pmol/mg)	cAMP/ cGMP
正常对照	20	$23.5 \pm 1.4^*$	0.17 ± 0.04	$131.2 \pm 20.5^*$
生理盐水	15	11.1 ± 6.2	0.14 ± 0.04	79.4 ± 13.4
补肾聪耳	20	$18.4 \pm 10.5^*$	0.16 ± 0.06	$109.7 \pm 21.4^*$

注: 与生理盐水组比较, $*P < 0.01$

2.3 柯替氏器毛细胞扫描电镜观察 经 KM 注射后柯替氏器外毛细胞损害严重, 倒伏、坏死、脱落、消失, 个别豚鼠内毛细胞亦受不同程度损害; 经补肾聪耳片治疗后豚鼠内耳柯替氏器外毛细胞有一定程度恢复, 表明补肾聪耳片能促进损伤的柯替氏器毛细胞恢复, 而听力得到一定程度恢复。

讨 论

感音神经性耳聋其发病原因复杂, 但以氨基糖甙类药物中毒性耳聋为首位, 本组 310 例病例中有 95.5% 氨基糖甙类用药史, 其病变为听神经感受器和听神经纤维退行性病变和功能障碍, 目前尚欠有理想的治疗方法, 我们采用补肾通窍之补肾聪耳片治疗感音神经性耳聋, 疗效较理想。为阐明补肾聪耳片治疗感音神经性耳聋的作用, 进行了动物实验, 实验结果显示补肾聪耳片能保护豚鼠耳蜗柯替氏器毛细胞不受氨基糖甙类毒性损害, 能提高内耳膜组织 SOD 和降低 LPO 含量作用, 调整内耳 cAMP/cGMP 比值。我们认为补肾聪耳片提高听力的作用可能是调整下丘脑—垂体—甲状腺—性腺轴的功能, 降低 LPO, 调整组织环核苷酸, 促进组织糖原代谢, 增加能量, 改善细胞线粒体, 促进 DNA, 蛋白质合成而改善器官结构和功能达到治疗作用, 我们初步研究结果证实了肾与耳关系的科学性。

(收稿: 1995-06-20 修回: 1996-07-28)