

耳炎灵口服液治疗急性卡他性中耳炎 的临床和实验研究*

张红激 李书良 刘瑞娟 许勇钢 刘剑刚 白桦
夏仁惠 吕宝梁 寇秋爱

内容提要 目的:研究耳炎灵口服液对急性卡他性中耳炎的疗效与作用机理。方法:用耳炎灵口服液治疗急性卡他性中耳炎患者 68 例(89 耳),并与头孢氨苄片组 34 例(44 耳)作对照;动物实验观察耳炎灵口服液对免疫功能及对豚鼠实验性非化脓性中耳炎的影响。结果:临床观察中治疗组和对照组愈显率分别为 80.9%、70.5%,总有效率分别为 91.0%、84.1%;治疗组疗效高于对照组,但差异无显著性;而治疗组起效时间明显快于对照组($P < 0.05$)。动物实验提示本品对小鼠非特异性免疫、细胞免疫、体液免疫有增强作用;可减轻模型豚鼠中耳的炎性渗出和粘膜肿胀程度,减少炎性细胞渗出。结论:耳炎灵口服液对急性卡他性中耳炎有良好的治疗作用;对正常小鼠机体的免疫功能有调节作用;对实验性非化脓性中耳炎豚鼠模型有一定治疗作用。

关键词 急性卡他性中耳炎 耳炎灵口服液 免疫调节 中耳炎模型

Clinical and Experimental Study on Treatment of Acute Catarrhal Otitis Media with Eryanling Oral Liquid
ZHANG Hongji, LI Shuliang, LIU Ruijuan, et al. Xiyuan Hospital, China Academy of TCM, Beijing (100091)

Objective: To study the clinical effect and mechanism of Eryanling (EYL) oral liquid in treating acute catarrhal otitis media (ACOM). **Methods:** Sixty-eight cases (89 ears) of ACOM in the treated group were treated with EYL and compared with 34 cases (44 ears) in the control group treated with cephalexinum. Experimental study of effect of EYL on immune function in mice and non-suppurative otitis guinea pig was also conducted. **Results:** The total effective rate of the treated group and the control group was 91.0% and 84.1% respectively, and their rate of curing 80.9% and 70.5% respectively, though the effect in the former was better, statistic analysis showed no significance between them. The effect initiated obviously earlier in the treated group than that in the control group. Results of experimental study suggested that EYL could strengthen the nonspecific immune function, cellular immune function and humoral immune function in mice, and reduce the degree of inflammatory exudation and mucosa swollen in guinea pig. **Conclusion:** EYL has good therapeutic effect in treating ACOM.

Key words acute catarrhal otitis media, Eryanling oral liquid, immune regulation, otitis media model

耳炎灵口服液是根据“从肺论治耳病”研制的经验方剂,既往我们对该药临床和药效学研究曾有报道^[1,2]。1995 年 12 月~1999 年 1 月,我们用本品和头孢氨苄片分别治疗 68 例和 34 例,并对其调节免疫作用及对豚鼠非化脓性中耳炎的影响进行了实验研究,现报道如下。

临 床 研 究

1 临床资料 西医诊断及中医辨证标准符合文

献^[3-6],中医辨证属风热犯肺型。102 例患者依就诊顺序随机(按 2:1)分为两组。治疗组 68 例(89 耳),男 33 例,女 35 例;年龄 5~63 岁,平均 22.65 岁;病程 0.5~2 天;单耳 47 例,双耳 21 例;病情程度:轻度 16 耳,中度 49 耳,重度 24 耳;其中有耳胀闷者 61 耳,耳痛者 45 耳,有积液者 3 耳,伴耳鸣 41 耳,听力减退 28 耳。对照组 34 例(44 耳),男、女各 17 例;年龄 5~57 岁,平均 21.92 岁;病程 0.5~2 天;单耳 24 例,双耳 10 例;病情程度:轻度 8 耳,中度 25 耳,重度 11 耳;其中有耳胀闷者 31 耳,耳痛者 26 耳,有积液者 1 耳,伴耳鸣 15 耳,听力减退 13 耳。以上资料经统计处理差异无显著性,具有可比性。

* 国家中医药管理局青年基金课题(No.95C025)
中国中医研究院西苑医院(北京 100091)

2 治疗方法 治疗组用耳炎灵口服液(由荆芥、金银花、桑白皮、连翘、辛夷、白芷等组成,2g 生药/ml,本院制剂室提供),成人每次 20 ml,儿童减半,每天 3 次口服;对照组用头孢氨苄片,成人每次 0.5g,儿童 0.25g,每天 3 次口服,两组疗程均为 7 天。于第 2、4、7 天复诊记录各项指标。

3 统计学方法 等级资料用 Ridit 检验,计量资料用 *t* 检验。

4 结果

4.1 疗效判定标准及疗效 疗效标准参考文献^[5]。治疗组 89 耳,痊愈 62 耳(69.7%),显效 10 耳(11.2%),有效 9 耳(10.1%),无效 8 耳(9.0%),总有效率 91.0%。对照组 44 耳,痊愈 27 耳(61.4%),显效 4 耳(9.1%),有效 6 耳(13.6%),无效 7 耳(15.9%),总有效率 84.1%。提示治疗组疗效高于对照组,但经 Ridit 检验差异无显著性。

起效时间(服药后耳胀闷或耳痛开始减轻时间):治疗组(20.06±8.67)h,对照组(27.96±10.33)h,治疗组起效时间快于对照组(*P*<0.05)。

4.2 对两组成人 18 例(22 耳,其中治疗组 14 耳,对照组 8 耳)患者纯音电测听力检查属传导性聋进行治疗前后比较,见表 1。结果显示治疗组治疗前后听力改变差异有显著性,对照组治疗后听力也有改善,但差异无显著性。

4.3 对两组 19 耳(治疗组 12 耳,对照组 7 耳)鼓室负压值作治疗前后测定 结果见表 1。两组患者治疗后鼓室负压均有明显改善(*P*<0.05),但两组差值差异无显著性。

表 1 两组患者治疗前后听力与鼓室压值测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	听力(dB)	鼓室压值(dapa)
治疗	治前	21.96±7.45(14)
	治后	17.59±10.23 [*] (14)
	差值	4.38±8.50 [△]
对照	治前	19.84±8.25(8)
	治后	16.41±10.45(8)
	差值	3.44±7.72

注:与本组治前比较,^{*}*P*<0.01;与对照组差值比较,[△]*P*<0.05;()内为耳数

4.4 两组患者治疗前后鼓室压图型检测结果 治疗组治疗前鼓室压曲线 A 型 0 耳、B 型 3 耳、C 型 12 耳,治疗后分别为 7、3、5 耳;对照组治疗前 A 型 0 耳、B 型 1 耳、C 型 7 耳,治疗后分别为 4、2、2 耳,表明两药对恢复鼓室压图型有一定作用。

实验研究

1 耳炎灵口服液对正常小鼠免疫功能的影响

参照文献^[7]方法。

1.1 材料 健康昆明种小鼠,雄性,体重(20±2)g,由中国中医研究院医学实验动物中心提供,合格证号:医动字第 01-3064 号。耳炎灵口服液来源同前。银黄口服液由北京健都制药厂生产,批号 012016,10 ml/支。2,4-二硝基氟苯(DNFB),购自北京百泰生化技术公司。

1.2 方法与结果

1.2.1 对小鼠炭粒廓清功能的影响 取小鼠 60 只,随机分 5 组,每组 12 只,即耳炎灵大(15g/kg)、中(7.5g/kg)、小(5.0g/kg)3 剂量组,银黄组(10 ml/kg),对照组(等体积蒸馏水),分别灌胃给药,每天 1 次,连续 9 天,第 10 天以 10%印度墨汁 0.2 ml/只给小鼠尾静脉注射,注射后 2 min 和 10 min 分别从小鼠眼球后静脉丛取血 0.02 ml,加入装有 4 ml 蒸馏水的试管中摇匀,用 721 型分光光度计测定光密度值,计算炭粒廓清指数 K 值,结果见表 2。耳炎灵口服液大剂量组小鼠血液中炭粒的清除速率明显加快,与对照组比较差异有显著性(*P*<0.05);耳炎灵中、小剂量组及银黄组虽有增强的趋势,但差异无显著性。提示耳炎灵口服液对非特异性免疫功能有增强作用。

1.2.2 对小鼠血清凝集素的影响 取小鼠 60 只,分组及给药剂量同上,每天 1 次,连续灌药 7 天,于给药第 3 天,每只小鼠腹腔注射 5%绵羊红细胞(SRBC)0.25 ml 进行免疫,免疫后第 5 天由小鼠眼球后静脉丛取血,离心,分离血清,以微量凝集法测定血清中抗 SRBC 抗体滴度,计算抗体积分数,结果见表 2。耳炎灵口服液大剂量组小鼠血清中抗羊红细胞抗体的水平明显提高,与对照组比较差异有显著性(*P*<0.01);耳炎灵中、小剂量组及银黄组有增强的趋势,但差异无显著性。提示耳炎灵口服液能增强体液免疫功能。

1.2.3 对小鼠迟发型超敏反应的影响 取小鼠 60 只,分组及给药剂量同上,每天 1 次,连续灌药 7 天。于给药第 3 天时,将所有动物背部脱毛约 3 cm×3 cm,24h 后用 1%DNFB 丙酮麻油溶液 50 μl 均匀地涂于背部脱毛处致敏,于致敏后第 5 日用 1%DNFB 丙酮麻油溶液 10 μl 涂于小鼠右耳两面激发,24h 后沿耳廓基线剪下两耳,打孔称重,计算两耳重量差,作为迟发型超敏反应炎症肿胀的指标进行比较,结果见表 2。耳炎灵中剂量组小鼠 DNFB 诱发的迟发型超敏反应显著增强,与对照组比较差异有显著性(*P*<0.05);耳炎灵大、小剂量组及银黄组虽有增强的趋势,但差异无显著性。提示耳炎灵口服液能增强机体细胞免疫功能。

表 2 5 组小鼠免疫功能测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	炭廓清(K 值)	抗体积分(分)	耳重(mg)
对照	12	0.0239 ± 0.0056	22.728 ± 3.710	18.364 ± 5.124
银黄	12	0.0276 ± 0.0037	24.398 ± 4.374	22.750 ± 5.786
耳炎灵大	12	0.0295 ± 0.0056	26.887 ± 3.053 ^{**}	21.545 ± 5.027
中	12	0.0272 ± 0.0063	25.643 ± 3.718	22.818 ± 2.714 [*]
小	12	0.0256 ± 0.0064	25.392 ± 4.424	20.917 ± 4.379

注:与对照组比较,^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$

2 耳炎灵口服液对豚鼠实验性非化脓性中耳炎的影响

2.1 材料 成年健康白色豚鼠,雄性,体重(350 ± 50)g,耳廓反射灵敏,购自中国实验动物中心。刀豆素 A(ConA)购自北京化学试剂公司,临用前用 PBS 稀释至所需浓度。耳炎灵口服液同前。

2.2 方法 22 只豚鼠分笼喂养 3 天,观察其饮食活动正常,耳廓反射灵敏,鼓膜完整,光锥正常。造模:取豚鼠 18 只,以 1%戊巴比妥腹腔注射(25 mg/kg)麻醉后,无菌下经两侧鼓膜分别注入 0.02 ml ConA PBS 稀释液(0.1 mg/ml),18h 后观察到 18 只(36 耳)豚鼠鼓膜均不同程度充血、变浊,为造模成功。分组:将模型豚鼠随机分为耳炎灵组(10 只,20 耳),模型组(8 只,16 耳);未造模的 4 只(8 耳)作正常对照组(简称正常组)。耳炎灵组予耳炎灵口服液每天 18.6g/kg,模型组每天给予生理盐水 3.5 ml,均每天 1 次,连续灌胃 7 天;正常组不作任何处理。于给药第 4、8 天时分别将动物用 1%戊巴比妥腹腔麻醉后断头处死,沿枕后正中线剪开皮层,取出双侧颞骨听泡肉眼观察,打开听泡,参照文献^[3]方法制作病理标本。

2.3 结果 22 只豚鼠中 6 只灌胃给药时误入气管致死,存活的 16 只(32 耳),其中正常组 4 只(8 耳),耳炎灵组 7 只(14 耳),模型组 5 只(10 耳),造模后第 2 天,豚鼠活动饮食良好,耳廓反射减弱,随后 7 天内模型组耳廓反射不明显或消失,耳炎灵组反射存在,但较正常组减弱。

2.3.1 病理学观察 肉眼观察:正常组豚鼠鼓膜呈灰白色,光锥清晰;耳炎灵组(14 耳)造模第 8 天时多数鼓膜灰而稍浊或淡粉;模型组(10 耳)鼓膜充血明显,呈鲜红色,混浊,标志不清;打开听泡后见鼓室腔内渗液耳炎灵组明显少于模型组。中耳粘膜肿胀:造模第 4、8 天时模型组非常明显,耳炎灵组则有不同程度减轻,表明耳炎灵口服液对实验性中耳炎有一定的治疗作用(见表 3)。光镜下所见:耳炎灵组中耳粘膜平均厚度低于模型组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),表明耳炎灵口服液能减轻中耳炎症所致的粘膜肿胀,治疗作用随时间延长而增强(见表 4)。

2.3.2 中耳腔冲洗液细胞计数 耳炎灵组细胞计数明显少于模型组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),表明耳炎灵口服液能减少炎症刺激所致的细胞渗出(见表 4)。

表 3 3 组豚鼠中耳粘膜肿胀程度比较 (耳)

组别	耳数	第 4 天					第 8 天				
		-	+	++	+++	++++	-	+	++	+++	++++
正常	8	4	0	0	0	0	4	0	0	0	0
耳炎灵	14	0	1	3	2	0	0	4	4	0	0
模型	10	0	0	0	4	0	0	0	2	4	0

表 4 3 组豚鼠不同时间中耳粘膜厚度与冲洗液细胞计数检测结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	耳数	中耳粘膜厚度 ($\times 100\mu m$)	中耳腔冲洗液细胞计数 (个)
正常 4 天	4	1.30 ± 0.41	未冲洗
8 天	4	2.00 ± 0.35	150 ± 86
耳炎灵 4 天	6	16.67 ± 3.35 [*]	1225 ± 1141 [*]
8 天	8	10.44 ± 2.82 ^{**}	430 ± 330 ^{**}
模型 4 天	4	23.75 ± 0.83	15350 ± 8090
8 天	6	21.17 ± 1.67	10720 ± 7907

注:与模型组同期比较,^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$

讨 论

急性卡他性中耳炎是耳科常见病,多继发于上呼吸道感染病毒和细菌感染,造成耳堵闷、耳痛、听力减退,反复发作可长久损害听力。目前西医治疗主要是应用抗生素,但对病毒感染无效。本病属中医“耳胀痛”范畴,临床报道多从肝胆论治。我们认为本病为外感风热或风寒化热,犯于肺经,宣降失常,水道失调。肺宣发肃降功能对咽鼓管的开合、吸清、排浊发挥着调节作用,肺气宣发,则咽鼓管开启畅达,呼吸之清气入耳,卫外之气阻止邪气从管口侵入,肺气肃降,则咽鼓管闭合收缩,浊气残液外排出耳;若肺失宣降,则咽鼓管开合失调,清气不入,浊液不出。耳炎灵口服液中金银花、连翘清宣肺热,荆芥散风热、清头目,桑白皮利肺水,辛夷、白芷芳香通利九窍。全方具有疏风、清热、宣肺、通窍、泻肺、利水之功,临床取得了满意的疗效。

本研究结果显示耳炎灵口服液对耳痛、耳胀闷起效时间明显快于西药头孢氨苄,与其镇痛、解热、抗炎、抑菌、抗病毒等综合作用密切相关^[2]。头孢氨苄虽对常见致病细菌有效,但对病毒无效,治疗后多例出现舌苔白腻或黄腻,并伴食欲减退,与其影响胃肠道功能有关;耳炎灵口服液组无类似反应,并对风热犯肺所引起的全身症状也有较好的治疗作用,还可明显改善中耳负压,提高传导性聋听力。

动物实验表明耳炎灵口服液对机体非特异性免疫、细胞免疫、体液免疫有促进作用,进而可能对中耳局部免疫反应发挥积极作用;能够减轻模型动物中耳

粘膜肿胀程度,使增厚的粘膜变薄,有利于恢复中耳粘膜粘液纤毛系统功能,促进炎性分泌物经咽鼓管清除,从而加速炎症消退,减少炎性细胞渗出,进而可能减少化学介质的产生,减少粘液分泌,促进鼓室和咽鼓管通气功能的恢复。

参 考 文 献

1. 张红激,李书良,白桦,等.耳炎灵口服液治疗急性卡他性中耳炎 42 例临床观察.山西中医 1995;(3):18—19.
2. 张红激,李书良,刘瑞娟,等.耳炎灵口服液药理学实验研究.中医药研究 1999;(6):43—45.

3. 王德鉴.中医耳鼻喉科学.北京:人民卫生出版社,1987:43.
4. 邓铁涛.中医诊断学.北京:人民卫生出版社,1987:401.
5. 中药新药治疗耳胀痛的临床研究指导原则.中华人民共和国卫生部制定发布.第 3 辑.1997:173.
6. 郑中立.耳鼻咽喉科诊断学.北京:人民卫生出版社,1989:391.
7. 徐叔云,卞如濂,陈修.药理实验方法学.北京:人民卫生出版社,1991:1226—1235.
8. 任田英.急性化脓性中耳炎圆窗膜对内毒素通透性的研究.中华耳鼻咽喉科杂志 1986;21(2):116—117.

(收稿:2000-03-24 第 2 次修回:2000-06-13)

局部封闭加中药外敷治疗鹅足腱滑囊炎 60 例

周国骏

鹅足腱滑囊炎又称胫骨内髁炎,临床较少见。1985 年 5 月~1998 年 12 月,笔者应用局部封闭加自制中药泽龙膏外敷治疗 60 例,疗效满意,现报告如下。

临床资料 本组所有患者均主诉胫骨内髁(相当于胫骨结节内侧 2~3cm 处)疼痛明显,晨轻夜重,膝关节活动受限,活动多时疼痛加重,休息后减轻,可有不同程度跛行,下上楼梯时尤为明显。局部可稍有肿胀,皮温略升,有明显局限性压痛点,多无明显外伤史。60 例患者中男性 24 例,女性 36 例;年龄 41~62 岁,平均 49 岁;病程 7~90 天,平均 30 天;左侧 40 例,右侧 20 例;X 线片测量胫骨与股骨的轴线相交形成的外翻交角 1° ~ $<9^{\circ}$ (正常)者 23 例, 9° ~ 12° 者 30 例, $>12^{\circ}$ 者 7 例。所有病例均摄 X 线片排除骨折、骨病。

治疗方法

1 局部封闭 取膝关节微屈位,用 0.5%~1%利多卡因 6~10ml 加强的松龙 25mg 加氟美松 5mg 加维生素 B_{12} 0.5mg 混合,在胫骨内髁(相当于胫骨结节内侧 2~3cm 处)垂直进针直达骨面,然后将针尖后退少许加压注药,如注药过程中阻力太大,可再将针尖后退少许,或可进行扇面注射,5~7 天 1 次(5~7 天是在不影响疗效的情况下方便患者时间的安排),治疗 3~5 次为 1 个疗程,以临床症状消失为止,但治疗最多不超过 5 次。

2 中药外敷 用自制中药泽龙膏(制作方法:取生栀子 1000g 泽兰 800g 白芷 800g 地龙 500g 乳香 100g 儿茶 100g 冰片 50g,共烘干研末,过 80 目筛,加凡士林或蜂蜜适量,加热调制成膏,备用)平摊于 $15\text{cm} \times 15\text{cm}$ 棉垫上约 3~5mm 厚,外敷于胫骨内髁部,外用弹力绷带或布绷带包扎固定,3 天换药 1 次,共治疗 4~6 次。同时嘱患者适当休息,减少行走,尤其不要在不平地面上行走,患肢注意保暖。

结 果

1 疗效评定 治疗结束后 3~6 个月随访评定疗效(3~6

月内改用或加用其他方法治疗者不再纳入观察统计对象),参考国家中医药管理局发布的《中医病证诊断疗效标准》(南京:南京大学出版社,1994:195)膝部滑囊炎的疗效评定标准。治愈:肿胀、疼痛、压痛消失,膝关节活动正常,步行下蹲无疼痛,恢复正常行走、工作和劳动,或治愈 3 个月后无复发。好转:肿胀、疼痛及压痛明显减轻,膝关节活动基本正常,上下楼梯无明显疼痛,恢复正常行走,过度劳累后仍有轻度疼痛,但不影响一般工作和生活,或治愈后 3 个月内复发,但症状体征较前明显减轻。无效:膝关节肿胀疼痛无缓解或反复发作,膝关节活动仍疼痛受限。

2 结果 60 例中,治愈 38 例(63.3%),好转 19 例(31.7%),无效 3 例,总有效率 95%。治疗时间 8~27 天,平均 15 天。无效 3 例均为胫骨与股骨的轴线相交形成的外翻交角 $>12^{\circ}$ 的患者。

体 会 在鹅足腱滑囊区由于解剖结构特点(如胫骨与股骨的轴线相交形成外翻交角,胫骨内髁较大等),加之局部肌腱互相嵌插,排列紧密,这些肌腱的起点各不相同,受神经的支配也不同,特别是这些肌腱配合、协调不一致,长期反复活动,容易产生慢性劳损,而发生鹅足腱滑囊炎,长期慢性炎症刺激,局部易形成粘连,加上局部血运差,故治疗效果较差且易复发。本法局部封闭在利用强的松龙、氟美松抗炎,促进局部炎症水肿吸收,利多卡因、维生素 B_{12} 除止痛、营养神经、阻断病理刺激外,由于较大药液加压注射,还具有液体刀分离局部粘连的作用。自制中药泽龙膏局部外敷一方面通过中药温经通络,活血化瘀止痛,改善局部血液循环和代谢,同时中药外敷时弹力绷带或布绷带的包扎固定也限制了膝关节的活动,给局部病灶的修复创造了良好的环境。故本治疗方法简洁实用,复发率低。60 例中胫骨与股骨的轴线相交形成的外翻交角 $>12^{\circ}$ 的 7 例中,3 例无效,4 例好转的结果说明鹅足腱滑囊炎的发生、治疗转归和胫骨与股骨的轴线相交形成的外翻交角有非常密切关联。无效 3 例经手术松解软组织、切除滑囊,效果满意。

(收稿:2000-01-03 修回:2000-06-06)