

治疗耳聋的中药新药研究

张铁军¹, 赵玉文¹, 林文森²(1. 天津药物研究院, 天津 300193; 2. 天津市南开医院, 天津 300150)

摘要:概述了耳聋的流行病学及中药治疗, 对耳聋中药新药——复聪胶囊的研制情况进行简介, 分析了耳聋中药新药的市场前景。

关键词:耳聋; 流行病学; 中药治疗; 复聪胶囊; 研制

中图分类号: R285.6 **文献标识码:** B **文章编号:** 1006-0111(2000)05-0312-03

耳聋, 又称听力语言障碍, 是一种常见多发病, 居我国五类残疾之首。可发生于各种年龄段人群, 尤以老年人群为多。近些年来, 随着全球性的人口老龄化进程的加速, 环境噪声、工业噪声增多, 以及氨基糖苷类抗生素类药物的使用, 使耳聋发病率大大提高。耳聋患者不但在听觉语言上存在障碍和不便, 而且调控信念、心理状态等方面明显低于听力正常的人, 抑郁倾向加重, 造成一定的心理创伤, 对于青少年影响知识的接受和健康成长, 对于中老年, 加重抑郁、健忘痴呆等的发生。近些年来, 耳聋一症得到全社会的重视, 我国特别规定每年3月12日为全国爱耳日, 但是, 耳聋的治疗问题尚未得到充分的解决。据北京市的调查表明: 老年耳聋就医率为74%, 就诊者未受到任何医学处理。治疗耳聋的中西药物极少, 满足不了临床患者的需求, 因此, 开发耳聋中药新药势在必行。

1 耳聋流行病学资料

耳聋患者中57.7%分布于老年人群, 据 Gates G. A Trumble C 的报道: 老年听力障碍患病率在30~60%; 北京市耳鼻喉科研究所北京老年病研究中心1995年对北京市老年人进行调查, 结果表明: 标准化总听力障碍患病率为41.9%, 按北京市当时的人口计算有32万老年听力障碍者, 全国有4057万老年听力障碍者, 若以高频听阈均值计算, 患病率则为76.1%, 北京市老年人听力障碍绝对数字达74万多人。据天津市1983年对老年人(45~85岁)的听力普查, 老年聋34.18%, 高频听阈提高5.1%, 传导病变13.78%, 各型感音神经性耳聋32.14%, 听力正常14.80%; 又据报道: 糖尿病患者、高血压、冠心病等会加重加速老年耳聋的发生, 糖尿病、高血压、冠心病患者群的听力明显低于正常人群。近些年来, 儿童及青少年耳聋, 尤其儿童因病毒感染及氨基糖苷类抗生素的应用, 使发病率更有增加的趋势。自身免疫性耳聋亦受到国内外医学界的重视。

2 耳聋的中医治疗

耳聋中医又称耳闭, 聋聩。早在《黄帝内经》中即有记述, 《灵枢·决气篇》指出: “精脱者耳聋”。隋代巢元方《诸病源候论·耳疾诸候》承内经之说, 并将耳聋分为风

聋、劳聋、久聋三候, 指出劳聋系因“劳伤于肾, 宗脉虚损, 气血不足引起”。久聋则多为“劳伤甚者, 血虚气极, 风邪停滞”之故, 并进一步指出: “肾通于耳”, “肾为足少阴之经, 而藏精, 气通于耳, 耳, 宗脉之所聚也, 若精气调和, 则肾脏强盛, 耳闻五音, 若劳伤血气, 兼受风邪, 损于肾藏而精脱, 精脱者, 则真聋”。唐代《备急千金要方》将耳聋分为劳聋, 风聋, 虚聋, 毒聋, 久聋等, 并记载方剂三十余首。金元时期, 刘完素认为“人之气衰, 多病头目昏眩, 耳鸣或聋, ……皆阴虚阳实之热证”。张景岳在《景岳全书》中以“闭”字立论, 将耳聋分为火闭、气闭、邪闭、窍闭、虚闭五种, 指出耳聋总因窍闭不通, 并强调治老年虚闭, 必须“大培根本”。《医学入门》中将耳聋病因分为痰、火、风、湿、气闭、劳伤精脱、气脱等, 并指出: “耳聋须分新旧, 新聋多热, 少阳、阳明火多故也, 宜散风热, 开痰郁之剂; 旧聋多虚, 肾常不足故也, 宜滋补, 兼通窍之剂。”清代叶天士认为: “凡本虚失聪治在肾, 邪干窍闭治在脾”, “老年虽健, 下元已怯, 是下虚上实, 清窍不主流畅”, 治“惟固补下焦, 使阴火得以潜伏”等等。现代中医辨证将耳聋分为暴聋和渐聋分别辨证论治。有将渐聋分为五型辨证治疗^[1]。

1. 肾阴不足耳窍失养, 用耳聋左慈丸合大补阴丸加减;
2. 肾阳虚损, 耳失温煦, 用右归丸加减;
3. 气虚阳闭, 耳窍失聪, 用蔓荆子散加响铃草;
4. 营血不足, 耳脉失养, 用归脾汤加响铃草;
5. 药毒内伏, 耳窍被戮, 用益气聪明汤合桃红四物汤。耿鉴庭将渐聋分为三种类型^[2]。

1. 阴虚型, 以宁耳止蝉汤治疗;
2. 老人耳聋, 治宜活血益心肾, 抗衰老, 用活血返聪汤;
3. 中毒型, 指药物中毒性耳聋, 治宜解毒通窍, 增加灵性为主, 兼用凉血清上之品, 方用解毒闻声汤。有人又将老年性耳聋分为三型^[3]。

1. 肾精亏耗型, 治宜滋阴降火, 药用耳聋左慈丸加味;
2. 肾阳不足型, 治宜温肾助阳, 药用右归饮加减;
3. 脾气虚弱型, 治宜健脾升清, 药用益气聪明汤加减。有将老年性耳聋分为八型论治^[4]。

1. 肾阴亏虚型, 治宜滋阴补肾, 益精聪耳, 药用六味地黄丸, 耳聋左慈丸及六味地黄丸加五味子、牛膝等;
2. 肾气不足型, 治宜温肾壮阳, 药用肉苁蓉丸, 肾虚丸及苁蓉丸等;
3. 肝血不足型, 治宜滋补肝血, 药用四物汤及四物汤加菖蒲、远志、牛膝、丹参、香附、柴胡

等;4. 肝阳上亢型, 治宜滋阴潜阳, 药用天麻钩藤饮及龙胆泻肝汤等;5. 脾胃虚弱型, 治宜益气健脾, 升阳通窍, 药用四君子汤, 补中益气汤等;6. 痰火郁结型, 治宜清火化痰, 药用二陈汤、清气化痰丸及半夏白术天麻汤等;7. 气血两虚型, 治宜补益气血, 药用八珍汤、十全大补汤等;8. 气滞血淤型, 治宜行气活血化淤, 药用四逆汤、通窍活血汤等。干祖望^[5]将渐聋分为五种证型, 对肝肾阴虚型以滋养肝肾, 宣通耳窍为治则, 药用六味地黄丸、耳聋左慈丸、右归丸、益水平火汤等;对肾阳亏耗型以温阳益肾, 通窍助聪为治则, 药用附桂八味丸、右归丸、烧肾散、益肾散等;对肺脾气虚型以补益脾肺, 益气通窍为治则, 药用益气聪明汤、补中益气汤、人参养荣汤、调中益气汤等;对心脾血虚型, 治宜补益心脾, 濡养耳窍, 药用归脾汤、平补镇心丹或大补元煎等;对气滞血淤型, 以活血化淤, 行气通窍为治则, 药用柴胡聪明汤、通气散、通窍活血汤等;现代临床研究报道^[6]用聪耳汤(熟地、淮山药、山茱萸、黄芪、党参、菟丝子、葛根各 10g, 茯苓、丹皮、泽泻、远志、石菖蒲、鹿角胶(烊化)、水牛角各 6g, 川芎、红花各 5g, 柴胡 3g)为基本方, 随证加减治疗感音神经性耳聋 35 例, 每天 1 剂, 30 天为一疗程, 服用 3 个疗程统计疗效, 结果: 传染病源性耳聋 8 例, 痊愈 1 例, 显效 2 例, 有效 1 例, 无效 4 例;先天性耳聋 13 例, 痊愈 1 例, 显效 4 例, 有效 3 例, 无效 5 例;钟渠等^[7]用聪耳合剂(丹参、赤芍、当归、桃仁、川芎、红花、柴胡、香附、远志、石菖蒲、木通、甘草)治疗感音神经性耳聋, 每 ml 含生药 2.1g, 每次 33ml, 每日 3 次, 15 天为一疗程, 连续 2 个疗程, 结果: 治愈率 13%, 显效率 30.6%, 有效率 38%, 总有效率 81.5%。高安静^[8]应用耳聋开窍丸(骨碎补、黄芪、葛根、丹参各 200g, 川芎、当归、路路通、黄精、泽泻各 100g, 藏红花 30g, 麝香 1g), 每服 1 丸, 每日 2 次, 随证加减, 治疗神经性耳聋 116 例, 治愈 63 例, 显效 8 例, 进步 12 例, 总有效率 97.6%;治疗药物中毒性耳聋 158 例, 治愈 45 例, 显效 88 例, 进步 6 例, 总有效率 88%。天津市南开医院应用本院医院制剂——补肾聪耳片治疗感音神经性耳聋 130 例, 有效率 69.5%;治疗突发性耳聋 88 例, 有效率 81.8%。林文森等采用补肾聪耳片为主治疗感音神经性耳聋 310 例, 结果痊愈 8 例, 显效 127 例, 有效 88 例, 总有效率 71.9% 等等。林文森等^[9]对补肾聪耳片治疗感音神经性耳聋的实验研究表明: 该药能调整耳蜗组织的环苷酸含量, 提高耳蜗组织 SOD 含量和降低 LPO 含量, 促进损伤的柯替氏毛细胞恢复, 改善动物听力。

3 耳聋中药新药——复聪胶囊的研制

3.1 制备工艺及质量标准研究

复聪胶囊根据中医“肾主耳”“肾开窍于耳”的理论及耳聋的病同病机和治则进行组方, 并作为医院制剂临床运用十几年, 取得满意的效果, 该药由淫羊藿、何首乌、黄精、龟板等十味药组成。其中, 何首乌等药含有蒽醌类及

苷类成分, 具有一定的水溶性和醇溶性, 因此, 水醇法提取, 以淫羊藿苷含量及出膏率为指标用正交试验法对工艺进行优选。黄精等药味含有大量的多糖, 这些多糖类成分具有一定的免疫促进作用, 与本品的补肾填精作用有关, 因此, 该部分提取采用水提法, 并运用 ZTC1+ III 型澄清剂除去蛋白质、鞣质及蜡质等杂质, 用正交试验法进行工艺优选。龟甲等药味为动物药, 其所含的多肽、蛋白质、氨基酸等含氮物质是有效成分, 因此进行水提, 以总氮含量及出膏率为指标进行正交工艺优选。为有效控制该药的质量, 以君药中的有效成分含量为指标, 建立 HPLC 含量测定方法。此外, 根据胶囊剂中药新药的要求进行相应的质量标准研究。

3.2 主要药效学试验研究

3.2.1 改善听力作用: 选用氨基糖苷类抗生素和噪声两种模型致聋豚鼠, 灌胃给予不同剂量的聪耳胶囊。结果表明: 高剂量组(20g 生药/kg) 能降低脑干电位阈值改善听力, 耳蜗铺片病理组织学检查, 证实与外毛细胞听毛缺失率明显减少的结果相符。

3.2.2 补肾作用: 老年 Wistar 大鼠给药 4 周, 中、高剂量组(10、20g/kg) 测得血清 T4 含量比对照组(老年对照) 明显增高。同时对双侧摘除肾上腺小鼠观察低温条件小死亡率的试验中, 显示本品有提高小鼠应激能力的趋势。

3.2.3 抗衰老作用: 老年 Wistar 大鼠给药 4 周, 中、高剂量组(10、20g/kg) 心脏取血测得血、肾及肾上腺 SOD 和血清的 LPO 结果显示: 聪耳胶囊能提高上述组织中 SOD 含量, 降低血清 LPO 含量。

3.2.4 改善微循环作用: 给予不同剂量(5、10、20g 生药/kg) 的聪耳胶囊, 可不同程度的改善因静脉注射右旋糖酐造成的微循环障碍, 提高毛细血管交联点数及改善微血管血液流态。

3.2.5 自身免疫性内耳聋的抑制作用: 对以耳蜗膜组织为抗原致敏造成自身免疫性耳聋动物模型, 本药能抑制自身抗原对内耳损伤, 保护听力, 减少内耳 IgG 的沉着和淋巴运动抑制。

上述试验表明: 复聪胶囊可改善药物及噪声对豚鼠造成的听力损害, 具有增强听力的作用。此外, 还具有补肾填精、活血通窍及抗衰老作用。

3.3 毒理学研究

3.3.1 急性毒性试验: 给小鼠一次灌胃复聪胶囊 196g 生药/kg(最大浓度最大给药量), 给药后未发现明显毒性, 观察 7 天, 20 只小鼠全部存活, 生长良好, 最大耐受量为 196g 生药/kg, 约相当临床药量的 200 倍。

3.3.2 长期毒性试验: Wistar 大鼠按 15、30、60g 生药/kg, 灌胃复聪胶囊, 每一次连续给药 3 个月, 观察一般药物反应, 检测血液学, 血液生化及主要脏器病理组织学指标。结果表明: 除 60g 生药/kg 组给药初期雄性大鼠体重下降, 总胆固醇、碱性磷酸酶及谷丙转氨酶略有升高外, 其

它未见明显异常。

上述两项试验表明:本品毒性极低,临床应用剂量是安全的。

3.4 临床研究

为观察该药的临床疗效,以复聪胶囊的处方及临床剂量,制成片剂的形式给予耳聋患者,对突发性耳聋、感音神经性耳聋及小儿药物性耳聋进行临床观察,结果如下:

3.4.1 对突发性耳聋的疗效:天津南开医院用该药为主治疗 88 例突发性耳聋,治愈 29 例,显效 20 例,有效 23 例,总有效率 81.8%。对比西药治疗 75 例,治愈 15 例,显效 14 例,有效 19 例,总有效率 64%。表明该药为主治疗疗效比西药治疗($P < 0.01$)。

3.4.2 对感音神经性耳聋的疗效:中国人民解放军武警总队月坛医院、中国人民解放军 305 医院、杭州武警医院、长海医院、徐州空军后勤勤务学院医院、杭州西湖人民医院等用该药治疗感音神经性耳聋 200 例,结果痊愈 8 例,显效 52 例,有效 74 例,总有效率 67%。

天津南开医院用该药治疗感音神经性耳聋 310 例,轻度耳聋 31 例,中度耳聋 79 例,重度耳聋 148 例,全聋 52 例,其中 89 例用过耳聋左慈丸,75 例用过六味地黄丸,(所有病例军用过西药、中药及针灸治疗,疗效不理想)。结果有效率 28.8%,显效率 39.12%,痊愈 2.9%,总有效率 70.7%。说明该药疗效明显好于目前的耳聋常用药——耳聋左慈丸。

3.4.3 对小儿药物性耳聋的疗效:天津南开医院与军事医学科学院卫生研究所用该药治疗小儿药物性耳聋 30 例,治疗后显效 11 例,有效 8 例,总有效率 63.3%。

4 耳聋新药的市场前景

耳聋为一类多发的疑难病,耳聋药物治疗历来是世界医学界的难题。耳聋所产生的语言交流障碍还会带来心理上负担,加重抑郁、自我封闭倾向,进而产生一系列情致心理健康问题,给患者、家庭和社会带来重大负面影响。特别是老龄性耳聋,其发病过程与衰老密切相关,单从配带助听器及针灸治疗不能从根本上解决问题。中医有“肾主耳”,“肾虚则耳聋”的理论,以补肾填精,活血通窍,延缓衰老为治则进行药物预防和治疗是一条可行的途径,因此,耳聋中药新药具有标本兼治的优势和特点。据调查,我国现有 60 岁以上人 1.1 亿,到 21 世纪中叶,将达到 4.4 亿,人口老龄化的速度为人口增长速度的 2 倍,耳聋患者的相对人口和绝对人口都将大大增加;再者,噪声污染(包括环境噪声、工业噪声和娱乐噪声)加大,使噪声致聋的人群加大;其三,药物性耳聋多发在儿童和青少年中,听力障碍严重影响了儿童和青少年的自我成长和心理健康,已全社会共同关心此问题。目前,耳聋药物很少,几无新药上市,因此耳聋药物的开发具有现实性和前瞻性,产品投放市场后,可获得重大的经济效益和社会效益。

参考文献(略)

收稿日期:2000-08-28

厚朴道地性的遗传学证据

郭宝林¹, 吴 勤¹, 斯金平², 李家实¹(1. 北京中医药大学, 北京 100029; 2. 浙江省景宁县科委, 景宁 323500)

摘要:目的:利用 RAPD 技术探讨厚朴的道地性问题。方法:选择代表厚朴主要分布区的 11 个产地 33 个个体的材料作为样本,经 DNA 提取,用 74 个随机引物进行 PCR 扩增。结果:筛选到 17 个合适的引物,得到 116 条带,其中多态性带 105 条,计算样本间相似性系数,又进行了聚类分析,得到聚类图。结论:结果支持厚朴不应分为两个亚(变)种,而应分为三个地理宗;“川朴”及“温朴”有明显的遗传分化,且与有效成分相关,故而其道地性主要由遗传因素决定。

中图分类号:R282.5 文献标识码:A 文章编号:1006-0111(2000)05-0314-03

厚朴是我国特有的珍稀保护植物,其皮、花等属国家二级保护中药材,来源于厚朴 *Magnolia officinalis* 及其变种凹叶厚朴 *M. officinalis* var *biloba*^[1]。商品厚朴历史上主要按产地分为川朴(产于湖北和四川,来源于厚朴)和温朴(产于浙江和福建,来源于凹叶厚朴)。一般来讲川朴最好,温朴次之,而其他产地的质量更差。多项研究表明,不同来源的药材厚朴酚、和厚朴酚的含量差异很大^[2-4];从一些研究中可看出,不同的采收部位、生长年限、树皮厚度及储藏时间等对酚类的含量有很大的影响^[5,6],因而以往研究结果对阐明道地性与含量之间的

关系参考意义十分有限。斯金平等新近的研究发现^[7],道地性与含量相关,也与形态呈现相关性,而且有一定的可遗传性,寻找更为可靠的证据以阐明厚朴的道地性成因,是进一步研究的关键。RAPD 技术是 90 年代以来发展起来的 DNA 指纹技术,可以对全基因组进行扫描,找到不同样本间在 DNA 水平上的遗传差异。其结果不受材料的生长环境及发育过程的影响,可以为药材的道地性提供最为直接的遗传学上的证据。

1 材料和方法

1.1 材料