

补肾药物对庆大霉素致豚鼠耳中毒的保护作用

徐绍勤¹ 谭敬书¹ 曾省三¹ 李凡成² 彭 斌¹

摘要 给豚鼠每日肌注庆大霉素 80mg/kg 的同时,喂服补肾药物,共 20 日。采用测定用药前后听觉脑干诱发电位阈值,耳蜗铺片行毛细胞观察计数,耳蜗超微结构电镜观察等方法。结果证实,补肾药物可保护听毛细胞,有效拮抗庆大霉素所致之听阈升高。说明补肾药物可保护耳蜗结构及功能,减轻庆大霉素的耳毒性反应。

主题词 聋/化学诱导 聋/中医药疗法 补肾药/治疗应用

中医认为肾开窍于耳,《灵枢·脉度》云:“肾气通于耳,肾和则耳能闻五音矣”。补肾为中医治疗耳病最重要的治则之一。笔者观察了补肾药物对庆大霉素(GM)致豚鼠耳中毒的拮抗、保护作用及机理,现总结如下。

1 材料与方法

1.1 药物制备:熟地黄、骨碎补、淫羊藿为治疗神经性耳聋中药新药复聪片中主要补肾药物,三药等量,制成每片含生药量 0.25g 的片剂。GM 为同一批号(河南焦作市第二制药厂,批号为 950828-2)。

1.2 实验动物及分组:健康杂色豚鼠 30 只,体重 300~350g,雌雄各半,耳廓反射灵敏,鼓膜检查正常。随机分为 GM 对照组、补肾拮抗组,每组 15 只。

1.3 实验方法:测听觉脑干诱发电位(ABR)阈值后,每日肌注 GM80mg/kg,同时两组每日分别喂服补肾药片(按生药量计 0.6g/kg)和等重空白药片(由面粉、糊精制成),共 20 日。测 ABR 后快速断头处死,取右侧耳蜗作基底膜铺片,左侧耳蜗随机取一半制作扫描电镜标本,另一半制作透射电镜标本。

1.4 ABR 反应阈:以长 1.5 寸针灸针作电极,应用 ZEP-300 型脑干诱发电位仪测试。带通滤波为 100~3kHz,重复率 10 次/秒,叠加 256 次,扫描时程 10ms。观察 III 波以确定阈值,取每只豚鼠右耳结果进行分析。

1.5 耳蜗基底膜铺片及外毛细胞计数:按改良耳蜗基底膜硬铺片术^[1]取出右耳基底膜,硝酸银染色,光镜下

观察,以高倍视野(400×)为单位,自基底膜起始端起顺次计数 20 个视野缺失及总外毛细胞数,求出外毛细胞损伤率。

1.6 电镜标本制作:取出左侧听泡后,常规灌流、固定,取出基底膜,1%锇酸后固定。透镜样品用梯度丙酮脱水,包埋、切片、铅铀染。扫描样品用梯度酒精脱水,干燥,喷镀白金。在日立 H-800 型电镜下观察。

2 结果

2.1 一般情况:实验过程中 GM 对照组有 3 只,补肾拮抗组有 2 只动物死于肺炎及肠炎。耳蜗基底膜铺片中补肾拮抗组有 3 耳取材失败。

2.2 ABR 反应阈:GM 对照组 12 只,用药前后 ABR 阈值分别为 51.3 ± 3.8 、 87.9 ± 22.1 dB SPL,补肾拮抗组 13 例,用药前后 ABR 阈值分别为 50.8 ± 3.4 、 66.9 ± 13.3 dB SPL,两组用药后 ABR 阈值差异有显著性($P < 0.05$),表明补肾药物可显著减轻 GM 的耳毒性反应,拮抗 GM 所致之听阈升高。

2.3 耳蜗基底膜铺片及外毛细胞计数:光镜下可见 GM 对照组外毛细胞大片或节段性缺失,以底回为重,尚可见毛细胞纤毛肿胀、表皮板深染及穿孔。补肾拮抗组各回外毛细胞缺失相对较少,细胞肿胀、渗出等现象亦明显为轻。两组内毛细胞均极少受损。GM 对照组 12 耳外毛细胞损伤率为 $66.6 \pm 18.1\%$ 、补肾拮抗组 10 耳为 $35.0 \pm 29.9\%$,差异有显著性($P < 0.05$),结果表明补肾药物可有效保护听毛细胞。

2.4 电镜观察:扫描电镜下 GM 对照组外毛细胞纤毛缺失严重,残余外毛细胞纤毛及内毛细胞纤毛多肿胀、融合或倒伏,表皮板软化、塌陷、胞浆渗出,可见支持细胞修复所形成的指状瘢痕。补肾拮抗组外毛细胞损伤明显为轻,但纤毛肿胀、融合、尖端粘连等仍较多见,偶可见胞浆溢出。透射电镜下 GM 对照组多见毛细胞肿胀,皮板下区吞噬溶酶体增多、肿胀、膜破裂。线粒体肿胀,嵴紊乱或断裂、消失,呈空泡样变。胞浆内出现密集小泡及大水泡,甚则胞膜破裂,胞浆溢出。支持细胞亦出现线粒体水肿及胞浆空化。补肾拮抗组毛细胞及支持细胞亦有类似损害,但远较 GM 对照组为轻。

3 讨论

药物中毒性聋属中医耳聋范畴。肾主耳,若肾元亏虚,耳窍失养,兼以药毒浊邪内犯,滞而不去,上干耳

1 湖南中医学院第二附属医院耳鼻喉科,长沙市蔡锷北路 185 号(410005)

2 湖南中医学院

收稿日期:1997-09-03;修回日期:1998-01-05

窍,则可致听力失聪。

根据实验观察我们知道,GM 进入体内后,40%~80%经肾脏排泄,当肾功能障碍时,或长时持续给药后,药物在体内蓄积,在内耳淋巴液中的浓度随之逐渐增高,即产生耳毒性损害。丁大连等发现用卡那霉素期间,在出现耳毒作用之前,首先出现可逆性的肾毒作用,听功能改变出现稍迟,证实肾功能的变化是耳中毒的先兆^[2]。本研究所用补肾药物中熟地黄可促进肾脏代谢,提高肾小球滤过率,改善受损肾脏功能^[3]。淫羊藿可降低大鼠血清尿素氮及肌酐含量,促进有害物质排泄,保护肾脏功能^[4]。骨碎补可通过对肾脏的保护作用拮抗氨基糖甙类抗生素的耳毒性^[5]。故我们认为上述药物从补肾入手,对肾功能具有较好的调节作用,可加快 GM 排泄,能有效地保护耳蜗结构及功能,减轻 GM 的耳毒性反应。

4 参考文献

- 1 丁大连,姜泗长.豚鼠内耳解剖检验技术手册.上海:学林出版社,1989:36.
- 2 丁大连,罗德峰,郭毓卿,等.氨基糖甙类抗生素耳毒机制探讨.中华耳鼻咽喉科杂志,1991,26(3):155.
- 3 陈可冀.抗衰老中药.北京:中医古籍出版社,1989:283.
- 4 程乐铎,陈香美.肾切除大鼠免疫功能变化及中药淫羊藿的调节作用.中华微生物与免疫学杂志,1993,13(3):198.
- 5 张桂茹,王重远,刘莉.中药骨碎补对卡那霉素耳毒性预防效果的实验研究.白求恩医科大学学报,1993,(2):164.

本工作电镜观察部分得到湖南医科大学电镜室曾庆善主任指导及大力协助,谨致谢忱。

注:本课题为国家自然科学基金资助项目(39370853)

北京医海林音像书店向您推荐各种医学录像带

北京医海林音像书店是中医杂志社主办的医学音像专营书店。所经营的音像制品均系专业出版社出版,质量可靠,品种齐全,服务周到,代办邮购。经营的品种主要有中国针灸学、针灸水平考试复习讲座、中国肛肠病学、中国骨伤学、中医推拿按摩、养生保健、中医学基础、西医组织胚胎、解剖、病理、生理、生化、药理、诊断、护理、外科、内科、儿科、妇科、五官、理疗康复、计划生育等系列讲座录像带。还有听诊录音带。详细目录,函索即寄。

养生保健			冠心病的临床诊断			现场外伤救护技术		
片名	片长	定价	超声检查	10'	85 元	腹腔镜与腹腔镜手术	46'	130 元
陈式太极拳	40'	100 元	护理学	66'	160 元	小儿科及保健	40'	140 元
七星功	21'	84 元	护理基本技术操作(3 盘)	335'	445 元	儿童体格检查	46'	145 元
中老年保健功	24'	84 元	妇产科护理基本技术操作(3 盘)	136'	455 元	小儿生长发育	40'	145 元
陈雷甬武功集锦(五禽戏)	27'	124 元	儿科护基本技术操作(2 盘)	80'	380 元	小儿呼吸道异物	17'	95 元
华佗五禽戏气功	52'	190 元	外科引流管的应用与护理	45'	155 元	正常新生儿护理和体检	31'	115 元
大成拳技击功法	58'	160 元	手术室护士基本技术操作	52'	145 元	小儿腹泻与口服补液盐	13'	90 元
24 式太极拳	33'	100 元	内科学			妇产科及保健		
太极剑	50'	120 元	心脏检查(上、下编)	60'	215 元	妇科检查与体征	31'	135 元
经络太极气功	18'	90 元	心脏听诊	58'	145 元	产前检查	12'	90 元
气功治疗高血压病	14'	90 元	急性胰腺炎	32'	100 元	正常分娩	24'	90 元
佛手功	30'	90 元	风湿病	15'	95 元	子宫肌瘤	25'	90 元
中医基础			脑血管防治	26'	115 元	腹腔镜的操作步骤	25'	90 元
阴阳	20'	100 元	脑中风	20'	95 元	女性乳房及保健	18'	105 元
五行	28'	90 元	脑出血的防治	20'	85 元	中医治疗不孕症	43'	135 元
六淫	43'	148 元	癫痫大发作的防治	18'	80 元	理疗、康复		
中医心理学(中文)	80'	190 元	胆结石的碎石、溶石排、排石	158'	300 元	征返家庭与社会一偏瘫病人	32'	115 元
中医舌诊	17'	90 元	疗法			的日常生活训练		
舌下络脉诊法	13'	84 元	外科学			聋儿的康复训练	19'	80 元
八纲辨证	29'	120 元	胸部损伤	22'	105 元	弱智儿童的康复教育训练	12'	80 元
脉诊(上、下)	43'	150 元	气管切开术	5'	75 元	激光视盘(VCD)		
舌诊	48'	148 元	手外伤的处理	19'	85 元	太极拳与太极剑	83'	75 元
七情	43'	136 元	《张金哲小儿外科手术专辑》			养生神功	73'	75 元
藏象	38'	148 元	(共四辑)			神奇绝技实况	96'	75 元
诊断学			第一辑 结肠手术	54'	110 元	华佗五禽戏	52'	75 元
核磁共振	15'	95 元	第二辑 胆道手术	58'	110 元	壮阳神功(夫妻性按摩)	56'	75 元
CT 基本知识	40'	130 元	第三辑 肛门手术	60'	110 元	少女揭密	51'	75 元
超声心动图	55'	175 元	第四辑 其他常用手术	57'	110 元	录音带		
产科超声显像	19'	110 元	外科基本技术操作	42'	115 元	现代心脏听诊(附书三册)	4 盘	59 元/套
心电图向量与心电图	26'	75 元	复苏	27'	95 元	肺部听诊(附书)	1 盘	25 元
X 线诊断学总论	30'	110 元	损伤	19'	85 元	以上定价已含邮资。欲购者请汇款至北京		
胃肠道 X 线检查方法	52'	105 元	烧伤诊断与创面处理	20'	85 元	东直门内北新仓 18 号中国杂志社北京医海林		
肺部体格检查	35'	105 元	肠梗阻	18'	90 元	音像书店收, 邮政编码: 100700。		
上消化道疾病的内镜诊断	27'	135 元	现场心肺复苏	26'	90 元	电话: (010)64035632 传真: (010)64013971		
尸体诊断学(12 辑)	103'	200 元				(广告编号: 9807-17)		

ABSTRACTS OF ORIGINAL ARTICLES

Investigation and Comparative Study on the Annual Rhythm of Rheumatic Pain. Report of 1607 Cases

Li Shao

Comparative study were made on the annual rhythm in terms of sorts, regions, and sex in 1607 cases. It was found that, under the condition of common nature of basic model for rhythm, there was a definite difference in the rhythm of incidence between various sorts of pain, while that for the rhythm of pain attacks was weaker, that for the rhythm of regional rhythm was even more weaker, whereas it revealed no differences in terms of sexual rhythm.

Author's address: Wannan Medical College, Yijishan, Wuhu, Anhui, 241001

Key words: rheumatic diseased epidemiology pain/therapeutics

(Original article on page 408)

Clinical Study on the Analgesic Action of Guangtongxiao Foam — aerosol in Anal — rectal Diseases

Zhao Baoming, Shi Zhaoqi, Jing Jianzhong et al.

To explore effective analgesics for pain in the anal — rectal region post operation, a pure TCM remedy, Guangtongxiao foam aerosol was developed which is a new therapeutic form. Through clinical observation and comparison between it and indomethacin, a western suppository, it yielded a satisfactory result, with a rapid analgesic effect (7.05 ± 0.87 min), longer analgesic duration (5.65 ± 1.71 hr), markedly superior to the controlled western remedy. Moreover, it also yielded mitigating actions on bleeding, difficult defecation, local thrombosis, edema, and congestion.

Authors' address: Guang'anmen Hospital, China Academy of TCM, Beijing, 100053

Key words: Anal disease/TCM therapy rectal disease/TCM therapy analgesic (traditional Chinese drug)/administration of drug and its dosage

(Original article on page 412)

Influence of Huangqi Wuwu Decoction on Many Plasmal Proteins in 70 Cases of Chronic Cor Pulmonale

Che Hongzhu, Luo Kaili

By adopting the single method of immune agar —

diffusion, the values of 12 items of plasmal protein in 70 cases of chronic cor pulmonale receiving Huangqi Wuwu Decoction therapy were examined before and after the treatment with another 70 cases suffering the same disorder and receiving no TCM treatment as the control group. Results showed that the clinically effective rate of the treatment group was 90%, while that of the control group, 75.7%, with significant difference ($P < 0.05$). In the treatment group, the prealbumin, transferrin, fibrin conjugated protein were all markedly increased before and after the treatment; the C reactive protein, ceruloplasmin, α — antitrypsin, α — acid glycoprotein were all markedly decreased. ($P < 0.001$). While in the control group, only ceruloplasmin, C — reactive protein were lowered markedly, indicating that the Decoction can raise the therapeutic effectiveness of cor pulmonale, regulate the metabolic imbalance of plasmal protein and improve the living quality of the patients.

Author's address: 463 Hospital of PLA, Shenyang, Liaoning, 110042

Key words: Cor pulmonale/TCM therapy cor pulmonale/blood Huangqi Wuwu Decoction/therapeutic application

(Original article on page 414)

Protective Action of Kidney — tonics on Oto — intoxication of Gentamycin in Guinea Pig

Xu Shaoqin, Tan Jingshu, Zeng Xingsan

By adopting induction — electricity threshold of brain stem, counting of hairy cells in cochlear membrane, and electromicroscopic exam of ultra microscopic structure before and after the administration of the drug, it was shown that kidney tonics can protect the hairy cells, effectively resist the increased of hearing threshold caused by gentamycin, demonstrating that such kidney tonics can protect the cochlear structure and function, minimize the oto — toxicity of gentamycin.

Authors' address: Department of ENT, Affiliated Hospital of Hunan College of TCM, Changsha

Key words: deafness/chemical induction deafness/TCM therapy kidney tonics/therapeutic application

(Original article on page 430)