

中药配方颗粒辨证治疗糖尿病耳聋 32 例临床研究

郭 宏¹ 崔景朝¹ 李爱华¹ 陈洁珠² 彭解人² 陈秋坚²

摘要 目的:观察中药配方颗粒辨证治疗糖尿病耳聋的临床疗效,并初步探讨其疗效机制。方法:选择糖尿病耳聋患者 63 例,随机分为中药配方颗粒组(治疗组)和西药常规治疗组(对照组),两组均在口服西药降糖药基础上,治疗组 32 例(49 只耳)予以中药配方颗粒辨证治疗,对照组 31 例(48 只耳)采用西药常规治疗。分别测定治疗前后患者血脂、空腹血糖、餐后 2 小时血糖及血浆内皮素(ET)、一氧化氮(NO)水平。并观察治疗前后听力改善情况等的变化。结果:治疗组有效和显效 13 例(20 只耳),总有效率为 40.63%。对照组有效和显效 8 例(11 只耳),总有效率为 25.81%,两组比较差异有显著性意义($P < 0.05$)。治疗组患者听力的改善优于对照组($P < 0.01$)。治疗组降血脂、血糖也优于对照组($P < 0.05$)。糖尿病耳聋患者血浆 ET、NO 水平升高($P < 0.01$),治疗后 ET 可下降,NO 有升高趋势,ET/NO 下降,而治疗组下降程度明显高于对照组($P < 0.01$)。结论:中药配方颗粒治疗糖尿病耳聋的疗效优于西药常规治疗。

主题词 糖尿病/并发症 聋/中医药疗法

糖尿病耳聋是糖尿病的并发症和致聋原因之一,目前对此病尚无预防和彻底根治的药物。探讨糖尿病耳聋早期防治,对于推迟糖尿病耳聋的发生发展有着重要意义。我们在降糖的基础上,运用中药配方颗粒辨证治疗的方法治疗糖尿病耳聋,并与单纯降糖的常规治疗对照,效果良好,现报道如下。

1 临床资料

1.1 纳入标准:符合世界卫生组织(WHO)糖尿病诊断标准^[1]及国际标准化组织(ISO)1997 年日内瓦会议对听力减退的分级标准^[2],确诊为糖尿病耳聋,并排除其他原因所致的感音神经性聋。中医辨证标准参照国家中医药管理局 1994 年颁布的《中医病证诊断疗效标准》。年龄 35~77 岁,按纯音电测听检查 0.5、1、2 和 4kHz 各频率平均听阈,分为轻度聋(26~40dB)12 例,中到重度聋(41~80dB)27 例,极度聋(>81dB)24 例。

1.2 排除标准:(1)其他原因所致的感音神经性聋者。(2)既往或目前有明显的肝、心、肾、呼吸系统、血液系统、神经系统、代谢性疾病,或其他大脑疾病,恶性肿

瘤,甲状腺功能异常,并因此而接受药物治疗者。(3)具有影响胃、肠、肝、肾及其他影响药物吸收、分布及代谢或排泄的疾病者。(4)妊娠试验阳性者。(5)哺乳期妇女或分娩后 6 个月内者。(6)随机入组前 1 个月有可能影响本试验的耳疾病、颅脑疾病、头部外伤、手术,或有长期噪音接触史者。(7)不接受本试验内容者。

本试验共纳入 63 例患者,均为 1999 年 10 月~2003 年 2 月广东省第二中医院、中山大学第二附属医院门诊病人,按照随机数字表,随机分为中药配方颗粒组(治疗组)和西药常规治疗组(对照组)。正常对照组 30 例均为健康体检者,其中男 19 例,女 11 例;年龄 49~71 岁,平均 57.51 ± 9.45 岁。

1.3 治疗组:32 例中男性 17 例,女性 15 例;年龄 48~70 岁,平均 54.60 ± 10.40 岁,病程 5~16 年,平均 9.78 ± 4.21 年,血糖 8.61 ± 12.30 mmol/L,平均 11.36 ± 1.05 mmol/L。

对照组:31 例中男性 15 例,女性 16 例;年龄 50~72 岁,平均 58.12 ± 9.31 岁;病程 5~17 年,平均 9.89 ± 4.71 年;血糖 8.21 ± 13.07 mmol/L,平均 12.37 ± 0.97 mmol/L。

全部患者均进行糖尿病知识教育,严格控制饮食及进行运动疗法。两组间一般资料的差异无统计学意义,具有可比性($P > 0.05$)。患者有自知力并签署知情同意书。

治疗脱落情况:治疗的前 4 周治疗组和对照组各脱落 1 例,前者因为工作调动,后者因为疗效较差,患者自行退出。脱落者均未进入统计。

2 治疗及观察方法

2.1 治疗方法

对照组:盐酸二甲双胍 250~500mg,每日 2~3 次,根据血糖调整用量。血压高者配合应用卡托普利,并静脉滴注三磷酸腺苷、辅酶 A 及维生素 B₁、B₁₂。

治疗组:在对照组降糖药治疗基础上,以滋阴润燥、益气活血聪耳法拟定中药处方。方药:生地黄 24g,熟地黄 24g,山茱萸 12g,丹参 18g,黄芪 12g,川芎 10g,磁石 24g,枳壳 9g,甘草 9g。若症见烦渴多饮、头晕目眩、腰酸膝软、虚烦失眠、咽干口燥或有盗汗,舌质红,苔薄少,脉细数者,证属阴虚燥热,去熟地黄,加

1 广东省第二中医院耳鼻咽喉科,广州市恒福路(510095)

2 中山大学第二附属医院

收稿日期:2003-12-05;修回日期:2004-02-20

表 1 两组患者治疗前后血脂比较 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别		例数	Tch	TG	HDL-C
治疗组	治疗前	32	6.22±1.09	2.04±0.84	1.06±0.33
	治疗后	32	4.77±1.51 [*]	1.57±0.53 [*]	1.28±0.34 [*]
对照组	治疗前	31	5.98±1.39	1.97±0.80	1.04±0.35
	治疗后	31	5.47±1.15	1.65±0.63 [*]	1.17±0.27

与本组治疗前比较, * $P < 0.05$

表 2 两组患者治疗前后 FBG、P₂BG 比较 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FBG	P ₂ BG	
治疗组	治疗前	32	10.26±3.14	14.55±3.06
	治疗后	32	7.16±2.34**	8.34±2.07*△
对照组	治疗前	31	10.44±3.85	14.18±3.64
	治疗后	31	8.26±1.99*	10.13±2.07*

与本组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, △ $P < 0.05$

表 3 两组患者治疗前后 ET、NO 变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ET(pg/mL)	NO(μmol/L)	ET/NO
治疗组	治前	32 91.86±3.15	63.54±8.47	1.33±0.08
	治后	32 45.90±9.72**	89.56±10.20*	0.51±0.18**
对照组	治前	31 90.64±8.04	68.13±10.03	1.37±0.10
	治后	31 79.35±7.02	74.21±12.35	0.96±0.06*
正常对照组	30	20.61±1.52	19.93±1.94	1.04±0.05

与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

百合 30g、知母 18g。若症见倦怠乏力、多食易饥、口渴多饮、气短、言语声低,舌质淡红,苔薄白,脉虚弱者,证属气阴两虚,加党参 30g、沙参 30g。若症见腰酸膝软、形寒肢冷、夜尿频多、头晕目眩、肢体麻木,舌质暗淡或有瘀点,脉沉细而涩者,证属阳虚血瘀,加人参 15g、水蛭 9g、血竭 3g。若兼见气虚、阳虚等证候,且舌质紫暗或有瘀斑,苔薄白,脉涩者,证属气滞血瘀,加桃仁 12g、红花 12g、赤芍 10g。温开水冲服,每日 1 剂,早晚各服 1 次。根据病情连用 3 个疗程。中药配方颗粒由广东一方制药厂制备。

两组均以 1 个月为 1 个疗程。两组患者在观察过程中,停用其他影响血糖、听力、蛋白尿及血循环的药物。

2.2 观察方法及指标

2.2.1 观察方法:治疗前后对 63 例患者进行耳科常规检查,纯音电测听检查采用 Madsen901 型纯音电测听仪及 Madsen902 型声阻抗测听仪。纯音电测听检查及声阻抗测听仪均在治疗前及治疗过程中每个疗程检

查 1 次,全部病例在治疗结束后均追踪观察 12 个月。两组患者于治疗前后分别于清晨空腹取静脉血。正常对照组也于同期清晨空腹取静脉血。血浆一氧化氮(NO)及内皮素(ET)检测按说明书程序进行严格操作,采用中山大学免疫教研室提供的试剂盒测定,质量控制符合要求。

2.2.2 观察指标:(1)治疗前后症状控制、听力改善情况。(2)治疗前后患者血脂变化情况。(3)治疗前后患者空腹血糖(FBG)、餐后 2 小时血糖(P₂BG)。(4)治疗前后患者 NO、ET 变化情况。

2.3 统计学方法:计量资料以均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,计数资料用 χ^2 检验,等级资料用 Ridit 分析。统计学分析采用 SPSS10.0。 $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

3 治疗结果

3.1 疗效标准:参照 1993 年国家卫生部制定的《中药新药临床研究指导原则》和既往研究报道制定^[3],依据临床症状、纯音电测听检查、声阻抗测听、听力的变化及 FBG、P₂BG 等制定标准,疗效分为显效、有效和无效。显效:全频率听阈曲线较治疗前回升超过 30dB 或进入实用听区,主观症状明显好转。FBG < 7.2mmol/L, P₂BG < 8.3mmol/L,或血糖较治疗前下降 30% 以上。有效:听阈曲线的多数频率回升 15~30dB,主观症状也好转。FBG 7.3 ~ 8.3mmol/L, P₂BG 8.4 ~ 10.0mmol/L,或血糖较治疗前下降 10%~30% 以上。无效:听阈曲线的多数频率较治疗前上升不足 15dB,血糖下降未达有效标准,不论主观症状是否好转。由专人对患者入院时及治疗 3 个疗程后听力、耳鸣、口渴思饮、善食易饥等症状进行综合评定。

3.2 治疗前后两组疗效比较:治疗组 32 例,显效 6 例,有效 7 例,无效 19 例,总有效率为 40.63%;对照组 31 例,显效 2 例,有效 6 例,无效 23 例,总有效率为 25.81%。治疗组疗效优于对照组。

3.3 治疗前后两组听力疗效比较:治疗组 49 只耳,显效 12 只耳,有效 8 只耳,无效 29 只耳,总有效率为 40.82%;对照组 48 只耳,显效 3 只耳,有效 8 只耳,无效 37 只耳,总有效率为 22.92%,两者比较差异有显著性 ($P < 0.01$)。

3.4 治疗组证型与疗效关系分析:治疗组阴虚燥热型、气阴两虚型、气滞血瘀型各型之间疗效比较,差异无显著性 ($P > 0.05$),而以上 3 型与阳虚血瘀型比较差异有显著性 ($P < 0.05$),表明滋阴润燥、益气活血聪耳中药配方颗粒对阳虚血瘀型疗效较差。

3.5 治疗前后两组血脂比较:见表 1,治疗后治疗组

总胆固醇(Tch)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)均有改善($P<0.05$)。而对照组仅TG一项有改善($P<0.05$)。

3.6 治疗前后两组FBG、 P_2 BG比较:见表2,两组治疗后FBG、 P_2 BG均有下降($P<0.05$),而以治疗组为优($P<0.05$)。

3.7 治疗前后两组ET、NO变化比较:见表3,治疗组治疗后ET、NO、ET/NO 3项指标均有改善($P<0.05$ 或 $P<0.01$),而对照组仅ET/NO有改善($P<0.05$)。

4 讨论

糖尿病是一种常见的内分泌—代谢障碍性疾病,可并发多系统病变。糖尿病耳聋的发生与内耳和微血管病变等病理改变有关。一般认为是由于血管壁增厚、管腔狭窄影响血流及血供,造成微循环障碍,组织慢性缺血、缺氧,进而引起耳蜗神经继发性退变。同时,持续性高血糖造成的蛋白质非酶性糖化反应及其产物,可引起机体多方面的损害,如受到不同程度的非酶性糖化以后,膜的流动性与细胞的变形性减低,氧的释放与一些酶的活性下降,而这些变化也可直接影响微循环与氧的供给,加上由于糖代谢紊乱,脂代谢障碍与维生素不足,最终导致听功能减退^[4~6]。

糖尿病属于中医“消渴”范畴,中医学认为,糖尿病耳聋来源于消渴,多因肾阴耗损,肺胃津亏,燥热内生,阴虚燥热,精血不能上承于耳而致耳失聪。或阴虚阳亢则眩晕耳鸣。随着疾病的进一步发展,灼伤脉络致络脉破裂,血溢脉外,使循环障碍,从而产生血瘀。或阴损及阳,致阳虚血瘀。其基本病机是“气阴亏损,瘀血阻滞”,血瘀贯穿病程的始终,阴虚是本,血瘀是标。在治则上,认为血瘀不除则阴虚难补。所以,我们提出,在对糖尿病耳聋的认识上,内耳微循环的障碍、血管及血流改变、出血、渗出等构成了中西医对该病认识的共同点,也是中西医结合治疗的基础。因此,临床采用活血化瘀法进行治疗,瘀去而血行通畅,五脏六腑之精气皆能上注于目,目得血养而耳病自愈。

本研究中,治疗组总有效率为40.63%,对照组总有效率为25.81%。两组疗效比较($P<0.05$),表明中药配方颗粒辨证结合西药是治疗糖尿病耳聋较好的方法。所用中药方剂中,以丹参、川芎活血化瘀,改善内耳微循环及血液流变学为主,生地黄、熟地黄、山茱萸滋阴润燥,改善糖尿病患者阴虚燥热状态为辅。黄芪、磁石益气聪耳,枳壳理气通脉,甘草调和诸药为使。诸药合用,具有活血祛瘀,益气养阴,聪耳通窍,标本兼治之功。瘀血减轻,内耳血流通畅,从而消除或减轻内耳毛细血管渗漏和听神经水肿,促进内耳出血渗出的吸收,

从而使听力提高。现代药理研究表明,丹参、川芎、黄芪、甘草对醛糖还原酶有明显抑制作用。知母、山茱萸等组成的知母煎剂能明显减少糖尿病大鼠尿糖排泄。该配方颗粒对患者体内醛糖还原酶的调节作用可能是其治疗糖尿病耳聋的机理之一。

自由基异常可能是机体应激反应的重要介导因素。NO是一种活性很强的自由基,具有广泛的生物学作用。许多研究结果表明NO参与了多种疾病的发生机制。NO的变化取决于机体当时的应激水平及机能状态^[7]。本研究证实,糖尿病耳聋患者存在着严重的NO水平异常,且与病情的严重程度密切相关。从中医学的角度分析,糖尿病耳聋患者的病情变化主要是与阴虚、邪热、瘀血、虚损等因素有关。因而,可以设想NO在糖尿病耳聋发病中的作用可能与患者个体的机能状态、应激水平不同而各异。近年来,一些研究也证实,部分清热解毒中药对体内ET、NO水平有一定影响^[8~10]。本研究表明,糖尿病耳聋患者ET、NO水平的变化可以表明组织损伤的程度,并可作为糖尿病耳聋患者中医辨证的参考指标。

参考文献

- 1 张惠芬,迟家敏,王瑞萍主编.实用糖尿病学,第2版.北京:人民卫生出版社,2001:166.
- 2 舒怀主编.眼、耳鼻喉科疾病诊断标准.北京:科学出版社,2001:341.
- 3 北京市耳鼻喉科研究所听力组.葛根治疗突发性耳聋.中华医学杂志,1973,(10):591-593.
- 4 Costa OA. Inner ear pathology in experimental diabetes. Laryngoscope, 1967,77(1):68-75.
- 5 Makishima K, Tanaka K. Pathological changes of the inner ear and central auditory pathway in diabetics. Ann Otol Rhinol Laryngol, 1997,80(2):218-228.
- 6 Wackym PA, Linthicum FH Jr. Diabetes mellitus and hearing loss: clinical and histopathologic relationship. Am J Otol, 1986,7(3):176-182.
- 7 Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. Pharmacol Rev, 1991,43(2):109-142.
- 8 杨光,李鸣真,黄光英,等.热毒清对家兔内毒素性DIC急性肺损伤的保护作用.中国中西医结合外科杂志,1996,2(6):455-457.
- 9 殷伟,杨贵贞,秘灵王对巨噬细胞产生介质及酶的影响.中国免疫学杂志,1997,13(12):87-89.
- 10 余靖,张炳厚,刘红旭,等.清胆利湿汤治疗肝胆湿热型慢性胆囊炎的临床及实验研究.中医杂志,1996,37(12):725-727.

更正:本刊2004年5期339页中,病例尹某和病例吴某的初诊日期原稿有误,作者分别更正为2002年和2001年。