

耳聋左慈丸合通气散治疗慢性分泌性中耳炎的疗效及对血清水通道蛋白 1 及 4 水平的影响

霍炳杰*, 常靓, 刘羽, 李梅, 刘亚娴
(河北医科大学第四医院, 石家庄 050011)

[摘要] **目的:**探讨耳聋左慈丸联合通气散加减味治疗慢性分泌性中耳炎(CSOM)肝肾阴虚证的疗效以及对血清水通道蛋白(AQP)-1和AQP-4水平的影响。**方法:**慢性中耳炎患者共117例,参照数字表法随机分为治疗组58例和对照组59例;对照组给予盐酸头孢美特酯分散片治疗,500 mg/次,2次/d;枸地氯雷他定片,1片/次,1次/d;噻洛唑啉鼻腔滴鼻剂,2滴/次,2次/d。治疗组在对照组治疗的基础上给予耳聋左慈丸联合通气散加减治疗,1剂/d,常规水煎煮,分早晚2次内服;两组患者均给予4周治疗。比较两组中医症状积分和各频率下的骨导阈值;检测两组患者血清AQP-1和AQP-4水平。**结果:**治疗组治疗后中医临床症状积分均明显低于对照组($P < 0.01$);治疗组患者临床总有效率为89.61%,对照组为76.92%,治疗组总有效率高于对照组($P < 0.05$);治疗组治疗后各频率(1,2,4,8 kHz)骨导阈值均明显低于对照组($P < 0.01$);治疗后治疗组血清AQP-1和AQP-4水平均明显高于对照组,比较差异均有统计学意义($P < 0.01$)。**结论:**耳聋左慈丸联合通气散加减治疗CSOM肝肾阴虚证可明显改善患者临床症状,降低骨导阈值,上调血清AQP-1和AQP-4水平。

[关键词] 耳聋左慈丸;慢性分泌性中耳炎;肝肾阴虚证;通气散

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)12-0191-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.2016120191

Clinical Efficacy of Erlong Zuoci Wan Combined with Tongqi San in Treatment of Chronic Secretory Otitis Media and Effects on Aquaporin-1 and Aquaporin-4 in Serum

HUO Bing-jie*, CHANG Liang, LIU Yu, LI Mei, LIU Ya-xian
(The Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the clinical efficacy of Erlong Zuoci Wan combined with Tongqi San in treatment of chronic secretory otitis media (CSOM) with syndrome of deficiency of liver and kidney and observe its effects on aquaporin (AQP)-1 and AQP-4 levels in serum. **Method:** One hundred and seventeen patients with chronic secretory otitis media in our hospital were randomly divided into control group (59 cases) and treatment group (58 cases) by referring to the random number table method. Patients in the control group were treated with cefetamet pivoxil hydrochloride dispersible tablets (500 mg/time, *bid*), desloratadine citrate disodium tablets (1 tablet/time, *qd*) and xylometazoline nasal drops (2 drops/time, *bid*). Patients in the treatment group received additional Erlong Zuoci Wan combined with Tongqi San (1 dose/d, *bid*) based on the treatment of control group. The treatment course was 4 weeks for both groups. The traditional Chinese medicine (TCM) symptom scores and bone conduction threshold under different frequencies were compared between two groups. The AQP-1 and AQP-4 levels in serum were detected in two groups. **Result:** The TCM symptom scores in treatment group were significantly lower than those in the control group after treatment ($P < 0.01$). The total clinical effective rate was 89.61% in the treatment group, higher than 76.92% in the control group ($P < 0.05$). Bone conduction thresholds under different frequencies (1, 2, 4, 8 kHz) in treatment group were significantly lower than those in

[收稿日期] 20151019(220)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81202679)

[通讯作者] *霍炳杰,博士,主治医师,从事中西医结合内科学工作, Tel: 15032818025, E-mail: ylxaish@163.com

control one after treatment ($P < 0.01$). The AQP-1 and AQP-4 levels in serum of treatment group were significantly higher than those of control group after treatment, with statistically significant differences ($P < 0.01$).

Conclusion: Erlong Zuoci Wan combined with Tongqi San could significantly improve the clinical symptoms of the patients, decrease bone conduction thresholds, and increase the AQP-1 and AQP-4 levels in serum in the treatment of chronic secretory otitis media with syndrome of deficiency of liver and kidney.

[Key words] Erlong Zuoci Wan; chronic secretory otitis media; syndrome of deficiency of liver and kidney; Tongqi San

慢性分泌性中耳炎 (chronic secretory otitis media, CSOM) 是耳鼻喉科较为常见病,为急性 SOM 反复发作超过 3 个月即为;临床以耳闷、耳鸣、耳内阻塞感为主要表现,日久引起粘连性中耳炎,导致患者的听力功能障碍,甚至引发耳聋^[1]。目前,临床治疗 CSOM 的疗法较多,如超短波联合耳咽管通气物理疗法、抗感染药物治疗以及抗免疫反应药物等,但上述方法疗效不一,仍有部分患者的症状得不到较好改善以及听力功能无提高等^[2-3]。故如何提高 CSOM 的临床疗效仍是当前亟待解决的重要医学问题。

近年,中医药经辨证施治对 CSOM 取得较大进展,其临床疗效明确,不良反应小^[4]。在本研究中,依据 CSOM 患者肝肾阴虚证的具体病机特点,在常规西药基础上采用耳聋左慈丸合通气散对 58 例(77 耳) CSOM 患者进行干预治疗;耳聋左慈丸源于《重订广温热论》卷二古方,具有补肝肾、通耳窍之功效,主治肾虚精脱、耳鸣耳聋。临床研究证实,耳聋左慈丸对突发性耳聋、药物性聋、神经性耳聋以及老年性聋等均疗效确切^[5]。通气散为《医林改错》卷上主治肝郁气滞、耳聋不闻雷声的经典古方;然而,关于耳聋左慈丸联合通气散对 CSOM 的治疗效果鲜见报道,本组研究依据所收集患者肝肾阴虚证的病机特点,采用耳聋左慈丸合通气散进行加减治疗,旨在观察该治疗方案的临床疗效,并分析该治疗作用的可能机制,为研究开发和应用该药提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择河北医科大学第四医院 2013 年 7 月—2015 年 2 月收治的慢性分泌性中耳炎患者共 120 例,参照数字表法随机分为治疗组和对照组各 60 例;治疗期间治疗组脱落 2 例,最后完成 58 例;对照组中不配合用药 1 例,实际完成 59 例;治疗组(77 耳),男 36 例,女性 22 例;年龄 51~65 岁,平均(58.16 ± 6.06)岁;病程 1~3.5 年,平均(2.51 ± 0.49)年;单耳 39 例,双耳 19 例。对照组(78 耳),男 38 例,女性 21 例;年龄 50~63 岁,平均(57.92 ± 6.15)岁;病程 1.5~4 年,平均(2.60 ± 0.51)年;单

耳 40 例,双耳 19 例。两组患者之间在性别、年龄、病程等基本资料比较,差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照《中耳炎的分类和诊断(2004,上海)》^[6]制定。①局部检查显示鼓膜完整但无正常光泽,鼓室有积液,可能为黏液性、浆液性、脓性和混合性。②有膨隆或内陷,锤骨短突外突。③未见急性期的感染症状、体征。④声导抗检测显示鼓室曲线为 B 型或 C 型。⑤纯音测听提示为传导性聋或混合性聋。

1.2.2 肝肾阴虚证诊断标准 参照《中医病证诊断疗效标准》^[7]拟定。①耳闭、听力下降。②头晕眼花,腰膝酸软,手足心热。③舌红,苔少,脉细数。具备①中所有项加②中 2 项或伴有③即可确诊。

1.3 纳入标准 ①符合慢性分泌性中耳炎诊断者;②符合肝肾阴虚证诊断标准者;③年龄 50~65 岁;④病程 > 8 周;⑤近期未采用中药治疗者;⑥所有患者自愿加入本治疗方案,且签署协议书。

1.4 排除标准 ①既往耳疾病史者;②合并心、肝、肾等脏器严重功能不全者;③伴有其他引起鼓室积液疾病者;④精神病患者;⑤同时服用其他中药者。

1.5 治疗方法 对照组给予盐酸头孢美特酯分散片(山东罗欣药业股份有限公司,国药准字 H20080334)治疗,500 mg/次,次/d,饭前或饭后 1 h 口服;枸地氯雷他定片(南京海辰药业有限公司,国药准字 H20090105),1 片/次,1 次/d;噻洛唑啉鼻腔滴鼻剂(湖北远大天天明制药有限公司,国药准字 H19991392),2 滴/次,2 次/d,外用。治疗组在对照组治疗的基础上给予耳聋左慈丸联合通气散加减治疗,方药组成:熟地黄 15 g,制山茱萸 12 g,茯苓 15 g,泽泻 15 g,牡丹皮 15 g,石菖蒲 12 g,柴胡 12 g,煅磁石 30 g^(先煎),香附 12 g;饮片均购于北京同仁堂药店,常规水煎煮 2 次,滤液至 400 mL,分早晚 2 次内服,1 剂/d。两组均给予 4 周治疗。

1.6 观察指标 ①两组中医症状积分,依据《中药

新药临床研究指导原则》相关量表拟定,评价指标包括耳闭、听力下降、头晕眼花、腰膝酸软、手足心热 5 项,均参照症状分级记分为无(0 分)、轻度(1 分)、中度(2 分)和重度(4 分),分值越高,提示症状越差。②两组患者骨导阈值测定,应用美国 GSI-61 听力计行纯音测听测试,分别记录患者治疗前后患侧耳在 1,2,4,8 kHz 4 个频率的骨导阈值。③两组患者血清水通道蛋白-1(AQP-1)和 AQP-4 水平检测,检测方法为酶联免疫吸附(ELISA)法,AQP-1 试剂盒(上海恪敏生物科技有限公司,批号 E-EL-H0487),AQP-4 试剂盒(南京森贝伽生物科技有限公司,批号 SBJ-H1389)。

1.7 疗效评定标准 依据《中药新药临床研究指导原则》和《中医病证诊断疗效标准》^[7] 拟定。临床治愈:临床症状基本消失,鼓膜、咽鼓管通畅以及听力恢复正常,鼓室曲线为 A 型,临床症状积分减少 $\geq 90\%$;显著改善:临床症状基本消失,鼓膜、咽鼓

管恢复正,听力提高 ≥ 15 db,鼓室曲线为 A 型或 As 型,临床症状积分减少 $\geq 60\%$;改善:临床症状有所减轻,鼓膜接近正常,咽鼓管功能改善,听力提高 < 15 db,鼓室曲线 As 型,临床症状积分减少 $\geq 30\%$;无效:临床症状无缓解,鼓膜、咽鼓管均无改善,听力无提高,鼓室曲线 B 或 C 型,临床症状积分减少 $< 30\%$ 。

总有效率 = 临床治愈率 + 显著改善率 + 改善率

1.8 统计学方法 采取 SPSS 19.0 统计软件包分析数据,计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 表示比较差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者中医临床症状积分比较 治疗后两组患者中医临床症状积分比治疗前均明显降低($P < 0.01$);治疗组治疗后中医临床症状积分均明显低于对照组,比较差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 1。

表 1 两组患者中医临床症状积分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数/耳	时间	耳闭	听力下降	头晕眼花	腰膝酸软	手足心热
对照	59/78	治疗前	2.97 \pm 0.32	2.90 \pm 0.31	3.03 \pm 0.32	3.01 \pm 0.33	2.96 \pm 0.31
		治疗后	1.44 \pm 0.16 ¹⁾	1.42 \pm 0.17 ¹⁾	1.48 \pm 0.16 ¹⁾	1.45 \pm 0.17 ¹⁾	1.31 \pm 0.5 ¹⁾
治疗	58/77	治疗前	2.93 \pm 0.31	2.87 \pm 0.30	3.05 \pm 0.34	3.04 \pm 0.35	2.99 \pm 0.33
		治疗后	0.67 \pm 0.09 ^{1,2)}	0.64 \pm 0.08 ^{1,2)}	0.69 \pm 0.10 ^{1,2)}	0.70 \pm 0.09 ^{1,2)}	0.57 \pm 0.07 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ (表 3,4 同)。

2.2 两组患者临床疗效比较 治疗组临床疗效总有效率为 89.61%,对照组总有效率为 76.92%,治疗组临床疗效高于对照组,两组患者比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组患者临床疗效比较

组别	例数/耳	临床治愈/耳	显著改善/耳	改善/耳	无效/耳	总有效率/%
对照	59/78	30	7	23	18	76.92
治疗	58/77	42	16	11	8	89.61 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.3 两组患者治疗前后各频率骨导阈值比较 治疗后对照组频率(2,4,8 kHz)和治疗组频率(1,2,4,8 kHz)的骨导阈值比治疗前均明显下降($P < 0.01$);治疗组治疗后各频率(1,2,4,8 kHz)骨导阈值均明显低于对照组,比较差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 3。

2.4 两组患者治疗前后血清 AQP-1 和 AQP-4 水平比较 治疗后两组患者血清 AQP-1 和 AQP-4 水平比治疗前均明显升高($P < 0.01$);治疗组治疗后血清 AQP-1 和 AQP-4 水平均明显高于对照组,比较差异均有统计学意义($P < 0.01$),见表 4。

表 3 两组患者治疗前后各频率骨导阈值比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数/耳	时间	1	2	4	8
对照	59/78	治疗前	11.62 \pm 1.27	14.89 \pm 1.61	19.04 \pm 2.03	16.04 \pm 1.72
		治疗后	11.55 \pm 1.29	13.25 \pm 1.49 ¹⁾	17.15 \pm 1.86 ¹⁾	14.39 \pm 1.60 ¹⁾
治疗	58/77	治疗前	11.57 \pm 1.33	14.85 \pm 1.58	18.97 \pm 1.99	15.99 \pm 1.67
		治疗后	10.95 \pm 1.18 ^{1,2)}	11.21 \pm 1.17 ^{1,2)}	14.44 \pm 1.53 ^{1,2)}	11.72 \pm 1.22 ^{1,2)}

表 4 两组患者治疗前后血清 AQP-1 和 AQP-4 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of AQP-1 and AQP-4 levels in serum of two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数/耳	时间	AQP-1	AQP-4
对照	59/78	治疗前	3.13 ± 0.34	13.07 ± 1.41
	59/78	治疗后	6.27 ± 0.67 ¹⁾	28.52 ± 2.96 ¹⁾
治疗	58/77	治疗前	3.16 ± 0.35	13.03 ± 1.44
	58/77	治疗后	12.05 ± 1.40 ^{1,2)}	63.71 ± 6.56 ^{1,2)}

3 讨论

CSOM 经中医学辨证归为“耳闭”、“耳胀”范畴,一般认为病初仍风邪侵袭,引起痰、湿等聚于耳窍而诱发;病久常易累及五脏,引起脾、肝、肾等亏虚,且中老年人肾中精气多见衰退,髓海失养;《素问·阴阳应象大论》曰:“肾生骨髓,髓生肝。”肝肾同源,故肝肾阴虚为其常见证型。《黄帝内经》记载:“肾开窍于耳,肾和则耳能闻五音。”由于肾主骨生髓,故髓海不足即肾精不足,因此肾精不足是引发耳鸣发生的重要原因。《景岳全书·卷二十七》曰:“若精气调和,肾气充足,则耳目聪明,若劳伤血气,精脱肾惫,必致聋聩。”此外,肝失所养则肝气郁结,耳窍经气痞塞不宣,出现耳胀之症;因此,根据中医学辨证施治,临床治疗当以补肝肾、通耳窍为主,兼疏肝理气为治则。

笔者依据 CSOM 患者炎肝肾阴虚证的病理生理特点,给予耳聋左慈丸合通气散加减治疗;耳聋左慈丸出自《重订广温热论》卷二古方,功用补肝肾、通耳窍;通气散源于《医林改错》卷上,具有理气疏肝之功效;笔者对两方合而加减进行干预,疗效明显;方中熟地黄滋阴补肾、填精益髓;山茱萸补养肝肾,并能涩精,取“肝肾同源”之意;泽泻利湿而泄肾浊,并能减熟地黄之滋腻;茯苓淡渗脾湿,并助山药之健运,与泽泻共泻肾浊,助真阴得复其位;牡丹皮清泄虚热,并制山茱萸之温涩;煅磁石平肝潜阳、聪耳明目;石菖蒲通利耳窍;香附主入肝,可疏肝解郁,柴胡与香附相须为伍,针对肝气不舒而用;综合分析全方,滋肝肾补、疏肝解郁、通利耳窍。

本结果显示,耳聋左慈丸联合通气散加减治疗可明显改善患者中医临床症状,降低各频率的骨导阈值;治疗 4 周后效果分析发现:耳聋左慈丸联合通气散加减治疗组患者临床总有效率为 89.61%,高于对照组的 76.92%,两组比较差异有统计学意义。因此提示了耳聋左慈丸联合通气散加减治疗 CSOM 肝肾阴虚证可进一步提高临床疗效。

研究认为,AQP 作为天然免疫屏障因子在维持

中耳腔—咽鼓管系统局部液体平衡中发挥重要调节作用^[8];其中 AQP-1 和 AQP-4 已被证实与分泌性中耳炎的病程密切相关。AQP-1 是第一个被发现的 AQP 亚型,在中耳血管内皮细胞中大量分布,参与中耳积液的形成、吸收以及微环境稳态^[9]。研究发现,分泌性中耳炎患者鼓室黏膜以及咽鼓管 AQP-1 含量显著降低,可能作为分泌性中耳炎诊断的重要指标之一^[10]。AQP-4 在内耳中分布最广泛,敲除 AQP-4 基因可引起听力受损,伴随听力损失程度加重,AQP-4 水平呈下降趋势^[11]。本结果显示,耳聋左慈丸合通气散加减治疗 CSOM 肝肾阴虚证患者可明显上调血清 AQP-1 和 AQP-4 水平,值得临床借鉴使用。

[参考文献]

[1] 印爱军. 成人与儿童分泌性中耳炎患者的听力状况比较[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2011, 19(6): 571-572.

[2] Velepelic M, Starcevic R, Bonifacic M, et al. The clinical status of the eardrum: an inclusion criterion for the treatment of chronic secretory otitis media in children [J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2011, 75(5): 686-690.

[3] 姜胤辉, 全庆忠, 陈珊珊, 等. 参苓白术散治疗脾虚型慢性分泌性中耳炎[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(13): 311-314.

[4] 张新鹤, 严道南. 分泌性中耳炎中医药研究概况[J]. 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志, 2013, 21(6): 471-472.

[5] 赵宇平, 董杨, 宋海燕, 等. 耳聋左慈丸研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(23): 335-338.

[6] 迟放鲁, 王正敏. 中耳炎的分类和诊断(2004, 上海)[J]. 中国眼耳鼻喉科杂志, 2004, 4(3): 137-141.

[7] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 214-215.

[8] Seo Y J, Choi J Y. Expression and Localization of aquaporin water Channels in human middle ear epithelium[J]. Otol Neurotol, 2015, 36(7): 1284-1289.

[9] Zhang Q, Liu C, Gao X, et al. Expression pattern of aquaporin 1 in the middle ear of the guinea pig with secretory otitis media[J]. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec, 2009, 71(2): 70-77.

[10] 席婕, 刘晖, 许珉. 水通道蛋白 1 表达检测在分泌性中耳炎诊断中的意义[J]. 陕西医学杂志, 2015, 44(6): 731-732.

[11] Nathan Christensen. Mary D'Souza Age-related hearing loss: Aquaporin 4 gene expression changes [J]. NIH Public Access Author Manuscript, 2009, 2(9): 27-34.

[责任编辑 何希荣]