

耳聋左慈丸研究进展

赵宇平,董杨,宋海燕,王静
(上海中医药大学,上海 201203)

[摘要] 耳聋左慈丸是中医治疗耳鸣、耳聋的经典名方,收录于 2010 年版《中国药典》。临床常用于治疗各种原因引起的耳鸣耳聋。该文通过查阅文献,系统论述耳聋左慈丸文献记载、临床观察、质量评价及其药理研究机制,从中发现耳聋左慈丸研究中存在的问题,为系统研究其作用机制及适应症提供依据和思路。

[关键词] 耳聋左慈丸;肾虚;耳聋

[中图分类号] R285.5;R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)23-0335-04

[doi] 10.11653/syfy2013230335

Research Progress of Erlong Zuoci Pills

ZHAO Yu-ping, DONG Yang, SONG Hai-yan, WANG Jing

(Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

[Abstract] The Erlong Zuoci pill (EZP) is first documented in the book <Collecting Formula in Heci pavilion> written by Linghuan in Qing dynasty and embodied by <Chinese Pharmacopoeia> in 2010. As a famous classical prescription of traditional Chinese medicine for the treatment of tinnitus and deafness, EZP has been used to treat sensorineural deafness for various causes. According to literature review, this article systematically discusses the literature records, clinical observations, quality evaluation and pharmacological research of EZP, finds the problems in the research of EZP, in order to provide evidence and ideas for the systematic research of mechanisms and indications.

[Key words] Erlong Zuoci pill; deficiency of the kidney; deafness

耳聋左慈丸又名耳鸣丸、柴磁地黄丸,为 2010 年版《中国药典》收录品种,其组成:磁石(煨)20 g,熟地黄 160 g,山茱萸(制)80 g,牡丹皮 60 g,山药 80 g,茯苓 60 g,泽泻 60 g,竹叶柴胡 20 g,8 味粉碎成细粉,过筛,混匀。每 100 g 粉末用炼蜜 35~50 g 加适量的水泛丸,干燥,制成水蜜丸,或加炼蜜 90~110 g 制成小蜜丸或大蜜丸,具有滋阴清热、益气平

肝之功效,用于肝肾阴虚,耳鸣耳聋,头晕目眩。临床观察和现代研究均证实,耳聋左慈丸对药物性聋、突发性耳聋及老年性聋等均有确切的疗效,具有很好的临床美誉度,为进一步研究开发和应用该药,本文对其研究概况进行总结,供同行借鉴。

1 方药演变轨迹

耳聋左慈丸出自清·凌奂的《饲鹤亭集方》,是由六味地黄丸加柴胡、磁石组成。宋·钱乙《小儿药证直诀》将东汉·张仲景《金匮要略》之“肾气丸”中减去桂枝、附子,易于地黄为熟地黄形成六味地黄丸。六味地黄丸应用于因肾阴不足,虚火上炎所致的头晕、耳鸣、腰膝酸软、盗汗、遗精、手足心热等症。现代研究发现六味地黄丸(汤)有降血糖、降血压、降血脂、增强免疫、延缓衰老及防癌抗癌作用,临床应用日趋广泛^[1]。《饲鹤亭集方》在六味地黄丸基础上加柴胡、磁石组成耳聋左慈丸,其中六味地黄丸

[收稿日期] 20130705(017)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81102695);上海市重点学科建设项目(J50301);上海市卫生局青年科研项目(2009Y083)

[第一作者] 赵宇平,硕士,助理研究员,从事中西医结合基础研究, Tel:021-51322433, E-mail: zhaoyuping0316@hotmail.com

[通讯作者] *董杨,博士,讲师,从事中西医结合基础研究, Tel:021-51322353, E-mail: dongyang1980@163.com

滋养肝肾之阴,佐以柴胡升阳,磁石潜阳,标本同治,补泻兼施,藉升潜逆向之妙,而收耳窍得聪之功,主治“肾水不足,虚火上升,头眩目晕,耳聋耳鸣”。《重订广温热论》在六味地黄丸的基础上加磁石,石菖蒲,北五味,主治肝肾阴亏,虚火上炎,耳鸣耳聋,头眩目赤,视物昏花,口舌干燥。将耳聋左慈丸用于肾虚精脱之耳鸣耳聋,“尚有耳鸣耳聋者,其因有三,…三因肾虚精脱,则耳鸣而聋,宜常服耳聋左慈丸”。

综上,耳聋左磁丸是主治“肾水不足,虚火上升”的耳鸣耳聋。笔者认为,欲降阴虚之虚火上亢,当治以养阴之法,滋阴以潜阳,而欲得阳潜,需配以引火归元之法,则更得其妙。而该方以六味地黄丸为基础,似未能凑张景岳所倡之阴阳互补之效。钱氏立六味地黄丸,其本意是小儿减去肉桂、附子防止小儿阳气过剩。而本方所列主治之证,以阴虚阳亢为其特点,则如能以肾气丸为主,再加柴、磁以升阳、潜阳,则阳当升者易升,当潜者能潜,则清窍能得清阳之养而能听。

2 耳聋左慈丸临床观察

尽管仍缺乏大规模的临床流行病学研究,但由于耳聋左慈丸该药是传统药物,很少涉及巨大商业炒作成分,其临床疗效观察和报道是客观可信的。从这些报道中分析,耳聋左慈丸具有确切的疗效。例如 2000 年到 2013 年发表 9 篇相关文章,涉及病例数 369 例,总有效率是 70.1%,无效报道 110 例,其中,配合针灸治疗有效 23 例,配合西药治疗有效 51 例,治疗神经性感音性耳聋 46 例,治疗突发性耳聋 26 例,治疗肾精亏虚型耳聋有效 168 例,治疗耳鸣有效 64 例,其中还有一例导致过敏的记录。袁友文等^[2]用耳聋左慈丸加减对 7 例进行性听力下降均在 1 年以上者进行治疗,结果显示服用 6 个月均有好转。汪玉瑛等^[3]用耳聋左慈丸加减结合针灸治疗老年感音神经性耳聋,结果显示有效率在 90%,疗效优于西医方法。芮其根^[4]用耳聋左慈丸治疗因肾虚所致的 86 例耳鸣耳聋患者,结果治愈 62 例(占 72.1%)耳鸣耳聋消失,听力恢复正常,其他伴随症状消失;好转 22 例(占 25.5%)耳鸣耳聋和其他伴随症状减轻或消失,听力提高 10 dB 以上;无效 2 例(占 2.32%),耳鸣耳聋和其他伴随症状无明显改善,有效率为 97.6%。疗效最短 23 d,最长 63 d,平均 43 d。陈松深等^[5]用耳聋左慈丸加减配合巴曲酶治疗突发性耳聋,结果显示治疗组总有效率 86.7%,对照组总有效率 73.3%,两组之间有显著

性差异($P < 0.01$)。

3 质量控制

耳聋左慈丸的药效物质基础研究较少,目前尚不十分清楚其真正的药效成分,鲜见以药效成分(群)进行本品质量控制者,多采用已有对照品的质量控制模式建立其质量标准。曾采用薄层扫描法测定其相关成分含量,但薄层扫描法存在操作繁琐、受实验条件影响较大、重现性差等不足。现代多采用高效液相色谱法(HPLC)测定耳聋左慈丸相关成分的含量,该法简便易行、重现性好、回收率高,可用于耳聋左慈丸的质量控制。如姚先梅^[6]用 HPLC-ELSD 法测定耳聋左慈丸中熊果酸的含量发现熊果酸在 $63 \sim 630 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 呈良好线性关系($r = 0.9999$),平均加样回收率为 98.11% (RSD 1.14%);唐彩泉等^[7]用 HPLC 测定耳聋左慈丸中的丹皮酚的含量,线性范围为 $0.052 \sim 0.624 \mu\text{g}$ ($r = 0.9999$),平均回收率 98.72%,RSD 1.8%;张先瑞^[8] HPLC 测定耳聋左慈丸中马钱苷的含量,马钱苷在 $0.0416 \sim 0.624 \mu\text{g}$ 呈良好的线性关系,回收率为 98.6%,RSD 1.4%;陈英红^[9]测定丹皮酚的线性范围为 $0.04 \sim 0.4 \mu\text{g}$ ($r = 0.9999$),回收率为 98.91%,RSD 0.73% ($n = 6$);朱山寅^[10]芍药苷线性范围 $20 \sim 120 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ($r = 0.9994$),平均加样回收率为 99.79%,RSD 1.52% ($n = 6$)。2010 年版《中国药典》(一部)中采用了 HPLC 测定马钱苷含量的方式控制其质量,规定水蜜丸每 1 g 不得少于 0.47 mg,大蜜丸每丸不得少于 3.0 mg。因此,亟需通过系统分析和研究耳聋左慈丸的药效成分,建立多指标药效成分群的质量控制模式,这对于保证传统药耳聋左慈丸的质量意义重大。

4 防治耳鸣、耳聋药理研究进展

4.1 耳聋左慈丸全方及加减 邱芳等^[11]用脑干听觉诱发电位的方法检测庆大霉素耳中毒豚鼠听阈的变化,用组织化学的方法检测耳蜗毛细胞线粒体内琥珀酸脱氢酶的变化。结果显示,加减味耳聋左慈丸能降低庆大霉素引起的听觉反应阈上升幅度,具有明显保护耳蜗毛细胞琥珀酸脱氢酶,降低庆大霉素的耳毒性的作用。李同德等^[12]用脑干听觉诱发电位的方法检测庆大霉素耳中毒豚鼠听阈的变化,用组织化学的方法检测耳蜗毛细胞酸性磷酸酶的变化。结果显示:加减味耳聋左慈丸能降低庆大霉素的耳毒性,保护耳蜗毛细胞溶酶体的完整性,降低庆大霉素对溶酶体的损坏而造成的毛细胞自溶性损伤,这可能是该方剂降低庆大霉素耳毒性的机制之

一,也为耳聋左慈丸的研究和它在治疗耳聋中的作用提供了客观依据。本实验室通过建立庆大霉素对体外培养内耳螺旋器毛细胞损伤模型,观察耳聋左慈丸直接加入法对庆大霉素耳毒性模型的作用及量效关系,结果表明耳聋左慈丸可以直接作用于毛细胞,拮抗庆大霉素造成的耳蜗毛细胞损伤,其机制可能与调控线粒体凋亡通路有关^[13-14]。同时发现耳聋左慈丸含药血清对庆大霉素导致的小鼠耳蜗毛细胞损失也有一定抑制作用^[15]。此外,研究还发现,慢性水杨酸致耳鸣模型大鼠听觉中枢下丘外侧核和次听皮层神经元自发放电活动增加,短间隔放电脉冲数比例较正常对照组增加,而耳聋左慈丸能减弱这种变化,提示耳聋左慈丸可减弱水杨酸致耳鸣模型大鼠听觉中枢下丘外侧核和次听皮层神经元的自发放电活动^[16]。

4.2 耳聋左慈丸组成药味对耳聋耳鸣的作用 耳聋左慈丸中部分中药有确切的治疗耳聋耳鸣的作用。

熟地黄、山茱萸:熟地黄首载于《本草图经》,为玄参科植物地黄 *Rehmannia glutinosa* Libosch. 的根加黄酒炮制而成,具有滋阴补血、益精填髓的功效^[17]。《本草纲目》记载熟地黄“补五脏内伤不足,通血脉,利耳目,黑须发;山茱萸具有补益肝肾,收敛固脱功效,主治头晕目眩,耳聋耳鸣,腰膝酸软,髓精滑精,小便频数,虚汗不止,妇女崩漏。《本草经解》记载“山萸…同菖蒲、甘菊、生地黄、黄柏、五味子,治肾虚耳聋”。赵进喜针对糖尿病、肾病皆有肾虚、精微不固病机,经常选用熟地黄和山茱萸二药,对于肾虚精微不固所致的腰膝酸痛、尿频量多、眩晕耳鸣、自汗盗汗、阳萎遗精等症收效显著^[18]。

茯苓、泽泻:茯苓为多孔菌科真菌茯苓 *Poria cocos* (Schw) Wolf 的干燥菌核,其性味甘、淡、平,归脾胃肺肾经,有利水渗湿、益脾宁心之功效^[19]。《日华子本草》记载泽泻具有“治五劳七伤,主头旋、耳虚鸣,筋骨挛缩,通小肠,止遗沥、尿血”的功效。刘耀春等^[20]研究发现茯苓有对抗卡那霉素中毒性耳损害的作用。六味地黄组分和茯苓单味药均有抑制庆大霉素耳毒性的作用^[13]。熟地黄配泽泻可抑制 Caspase-3 和 Caspase-9 酶活性,上调 Bcl-2, Bax 蛋白表达^[14,21]。

磁石:具有镇惊安神、平肝潜阳、聪耳明目、纳气平喘之功效,用于头晕目眩,视物昏花,耳鸣耳聋,惊悸失眠,肾虚气喘等^[22]。《本草纲目》记载其具有“明目聪耳,止金疮血”之功效。同时记载磁石“养

肾气,填精髓,肾虚耳聋目昏者皆用之”,“老人耳聋:磁石一斤捣末,水淘去赤汁,绵裹之。猪肾一具,细切。以水五斤煮石,取二斤,入肾,下盐豉作羹食之。米煮粥食亦可。”

5 存在问题及分析

耳聋左慈丸的临床研究始于 20 世纪 90 年代,很多是中西医结合的临床实验设计^[23-24],具有一定的参考价值 and 提示作用,但还存在设计不够完善、样本量较少等问题,亟需开展耳聋左慈丸的大样本、随机临床对照试验研究以确定其临床疗效。但这需要基础研究更深入和广泛的数据支持,而目前耳聋左慈丸的药理研究仅是针对庆大霉素中毒性耳聋模型,对于其他类型耳聋则少有报道。因此,通过文献分析耳聋左慈丸的最佳适应症,并深入探讨其作用机制,为耳聋左慈丸的临床研究和应用提供数据支持是亟需的工作。

【参考文献】

- [1] 张保国,刘庆芳.六味地黄丸(汤)药效研究新进展[J].中成药,2007,29(7):1052.
- [2] 袁友文,赵敏,杨浦文.耳聋左慈丸防治老年性聋的初步观察[J].中国中西医结合耳鼻喉科杂志,1997,5(4):187.
- [3] 汪玉瑛,晏英.耳聋左慈丸加减配合针灸治疗老年感音神经性耳聋 68 例[J].贵阳中医学院学报,2009,31(3):31.
- [4] 芮其根.耳聋左慈丸加减治疗肾虚性耳鸣耳聋 86 例[J].中医药临床杂志,2007,19(3):280.
- [5] 陈松深,邱浩强,庄永昭,等.耳聋左慈丸联合巴曲酶治疗突发性耳聋 30 例疗效观察[J].海南医学,2008,19(7):75.
- [6] 姚先梅. HPLC-ELSD 法测定耳聋左慈丸中熊果酸的含量[J].中国中医药信息杂志,2007,14(7):51.
- [7] 唐彩泉,周雪. HPLC 法测定耳聋左慈丸中的丹皮酚的含量[J].药物分析杂志,2000,20(5):320.
- [8] 张先瑞. HPL 法测定耳聋左慈丸中马钱苷的含量[J].国际医药卫生导报,2007,13(16):113.
- [9] 陈英红,姜瑞芝,高阳. HPLC 法测定耳聋左慈丸中马钱苷和丹皮酚的含量[J].中国药事,2007,21(9):733.
- [10] 朱山寅.高效液相色谱法测定耳聋左慈丸中芍药苷的含量[J].现代中药研究与实践,2005,19(1):46.
- [11] 邱芳,刘洁.加减味耳聋左慈丸对耳蜗琥珀酸脱氢酶的保护作用[J].中国新药杂志,2004,13(11):991.
- [12] 李同德,史永芝,史献君.加减味耳聋左慈丸对庆大霉素耳毒性的防治及其机制研究[J].中国临床康复,2004,28(8):6150.

原儿茶醛的药理研究进展

张翠英, 郭丽丽, 王阶*

(中国中医科学院广安门医院, 北京 100053)

[摘要] 对原儿茶醛近 30 年来药理活性及其作用机制、毒性方面的研究文献进行总结, 为含有原儿茶醛的相关中药合理应用和新药质量标准的制定提供参考。原儿茶醛是常用中药丹参水溶性成分丹酚酸 B 降解的主要产物之一, 具有抗动脉粥样硬化、保护心肌、抗血栓形成、神经保护、抗脓血、抗病毒、抗纤维化等广泛的药理活性, 其作用机制已逐渐深入; 但亦有一定的心脏毒性。目前处方含有丹参的心脑血管新药开发是一大热点, 工艺优化和质量标准应兼顾原儿茶醛药理活性和毒性, 从而提高丹参制剂治疗缺血性心脏病的疗效, 避免不必要的毒副作用发生。

[关键词] 原儿茶醛; 药理活性; 作用机制; 毒性; 丹参

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)23-0338-05

[doi] 10.11653/syfy2013230338

Advance of Pharmacological Studies on Protocatechuic Aldehyde

ZHANG Cui-ying, GUO Li-li, WANG Jie*

(Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China)

[Abstract] The pharmacological activities, mechanism and toxicity of research literature about Protocatechuic aldehyde was introduced to provide a reference for reasonable application and quality evaluation of new drug development contained in *Salvia miltiorrhiza* and protocatechuic aldehyde over the past thirty years.

[收稿日期] 20130410(014)

[基金项目] 国家重大新药创制中药临床前研究(2012ZX09102201-006); 国家自然科学基金(81202932; 81274129)

[第一作者] 张翠英, 博士, 副研究员, 从事中药药效成分的研究, E-mail: zhangy727@yahoo.com.cn

[通讯作者] * 王阶, 主任医师, 博士生导师, 从事心血管临床研究, Tel: 010-88001238, E-mail: wangjie0103@yahoo.com.cn

- [13] Dong Y, Cao B Y, Wang J, et al. Effects of Erlong Zuoci Pill and its disassembled prescriptions on gentamicin-induced ototoxicity model *in vitro* [J]. Chin J Integr Med, 2010, 16(3): 258.
- [14] 王静, 郭春荣, 董杨, 等. 耳聋左慈丸及有效拆方拮抗庆大霉素诱导毛细胞凋亡实验研究[J]. 中国中药杂志, 2010, 35(18): 2464.
- [15] 董杨, 王静, 丁大连, 等. 耳聋左慈汤含药血清对庆大霉素致小鼠耳蜗毛细胞损伤的拮抗作用[J]. 中药药理与临床, 2009, 25(4): 3.
- [16] 王毅敏, 宋海燕, 童钟. 耳聋左慈丸对水杨酸耳鸣模型大鼠听中枢神经元放电的影响[J]. 中国应用生理学杂志, 2009, 25(3): 397.
- [17] 杨敏. 中药药对治疗糖尿病肾病临证撷菁[J]. 辽宁中医杂志, 2006, 33(4): 462.
- [18] 崔瑛, 王晓宁, 房晓娜, 等. 含熟地黄血清的高效液相色谱分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(6): 57.
- [19] 张璐, 刘强. 茯苓多糖制备工艺及药理作用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2006, 12(4): 61.
- [20] 刘耀春, 刘桂英, 刘儒林, 等. 茯苓对豚鼠卡那霉素中毒性耳聋的对抗作用[J]. 中国中西医结合杂志, 1995, 15(7): 422.
- [21] 王静, 曹碧茵, 董杨, 等. 熟地泽泻药对配比改变对庆大霉素耳毒性离体细胞模型作用比较[J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(3): 578.
- [22] 傅兴圣, 许虎, 刘训红, 等. 磁石的质量分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(7): 29.
- [23] 杜丽娟, 徐巨海. 中西医结合治疗高血压病致耳聋 13 例临床观察[J]. 医学理论与实践, 2000, 13(10): 11.
- [24] 许才章, 任淑艳, 徐维彬. 中西医结合治疗老年性耳鸣 30 例[J]. 中国中西医结合耳鼻咽喉杂志, 1997, 5(1): 26.
- [25] 殷泽登, 黎万荣. 庆大霉素中毒性耳聋[J]. 国际耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2006, 30(6): 360.

[责任编辑 邹晓翠]