

中药对氨基糖苷类药物和顺铂致耳毒性的抑制研究进展

宋伏洋^{1,2}, 黄壮壮^{2,3}, 李 波^{1,2}, 李金晟¹, 刘 峰^{1,2,3,4*}

1.陕西中医药大学, 咸阳 712046; 2.陕西国际商贸学院, 咸阳 712046; 3.陕西步长制药有限公司, 西安 710075; 4.陕西省中药绿色制造技术协同创新中心, 咸阳 712046

摘要:目的 探究中药预防氨基糖苷类药物和顺铂致耳毒性机制的共同点,为抑制耳毒性中药的研发提供依据。方法 应用 CNKI 和 PubMed 数据库,查阅 2012—2022 年相关文献,以氨基糖苷、顺铂、耳毒性等为检索词,概述当前氨基糖苷类药物和顺铂诱发耳毒性的研究现状,进一步对预防氨基糖苷类药物和顺铂致耳毒性的中药单体化合物和中成药进行系统梳理,并归纳其共同作用机制。结果 发现 16 个中药单体化合物和 4 味中成药通过抗氧化、抗炎症、抑制钙离子超载和一氧化氮过量生成等间接途径抑制细胞凋亡,或通过直接抑制凋亡蛋白表达抑制细胞凋亡,发挥耳保护作用。结论 中药在预防氨基糖苷类药物和顺铂致耳毒性中具有重要的作用,为后续开发基于靶点的耳毒性中药提供重要的依据。

关键词:中药(TCM); 氨基糖苷类; 顺铂; 耳毒性; 保护机制

DOI:10.3969/j.issn.1004-2407.2023.05.041

中图分类号:R282 文献标志码:A 文章编号:1004-2407 (2023)05-0230-07

Research inhibitive on the inhibitive mechanism of traditional Chinese medicine against aminoglycoside and cisplatin-induced ototoxicity

SONG Fuyang^{1,2}, HUANG Zhuangzhuang^{2,3}, LI Bo^{1,2}, LI Jinsheng¹, LIU Feng^{1,2,3,4*}

1.Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China; 2.Shaanxi International Business College, Xianyang 712046, China; 3.Shaanxi Buchang Pharmaceutical Limited Company, Xi'an 710075, China; 4.Shaanxi Provincial Collaborative Innovation Center for Green Manufacturing Technology of Traditional Chinese Medicine, Xianyang 712046, China

Abstract: Objective In order to provide a basis for the research and development of traditional Chinese medicines (TCMs) for ototoxicity-inhibition, the commonalities in the mechanisms of ototoxicity prevention of aminoglycosides and cisplatin drugs in TCMs are investigated. Methods Using CNKI and PubMed databases, we reviewed the literature from 2012 to 2022, using aminoglycosides, cisplatin and ototoxicity as search terms to outline the current research status of ototoxicity induced by aminoglycosides and cisplatin drugs, and further to systematically sort out the Chinese monomer compounds and proprietary Chinese medicines with preventive effects on aminoglycosides and cisplatin ototoxicity, and to summarize their common mechanisms of action. Results It was found that 16 TCM monomer compounds and 4 Chinese patent medicines inhibit apoptosis through indirect pathways such as antioxidant, anti-inflammatory, the inhibition of calcium ions overload and excessive nitric oxide production, or inhibit apoptosis by directly inhibiting the expression of apoptotic proteins. Conclusion TCMs have an important effect in preventing the ototoxicity induced by aminoglycosides and cisplatin drugs. This article provides an important basis for the subsequent development of target-based TCM for ototoxicity inhibition.

Key words: traditional Chinese medicine (TCM); aminoglycosides; cisplatin; ototoxicity; protection mechanism

据世界卫生组织统计,全球约 4.6 亿人患有听力障碍,药物性耳聋是其重要原因之一^[1],其中氨基糖苷类药物和顺铂是近年来应用较多的致耳毒性药物。氨基糖苷类药物包括链霉素、庆大霉素、妥布霉素、阿米卡星和依替米星等。由于其对耳、肾具有毒性和不良反应,在过去一段时间内,较少应用于临床,但随着多重耐药细菌感染事件的增多,人们重新开始关注氨基糖苷类药物,由于其价格低廉且具有广谱抗菌的特性,目前仍然是全球广泛使用的抗生素之一^[1-2]。顺铂是临床上治疗多种实体瘤的一线药物^[3],广泛用于肺癌、睾丸癌、卵

巢癌、胃癌、间皮瘤等的治疗^[4],但其具有较大的毒性和不良反应,即使癌症痊愈后,也会影响患者的生活质量。

氨基糖苷类药物和顺铂导致耳毒性往往与内耳毛细胞受损有关,由于哺乳动物听觉毛细胞再生功能障碍,内耳毛细胞受损后往往是不可逆的^[5]。目前中药对氨基糖苷类药物和顺铂导致的内耳毛细胞损伤有较好的治疗作用,凸显出了该类中药潜在的临床应用价值,因此,概述当前氨基糖苷类药物和顺铂诱发耳毒性的研究现状,梳理对氨基糖苷类药物和顺铂致耳毒性有预防作用的中药,并归纳其共同的作用机制,可为后续开发基于靶点的耳毒性中药提供重要的依据。

1 氨基糖苷类药物和顺铂进入毛细胞的主要途径

氨基糖苷类药物和顺铂主要通过转运蛋白或转运离子从血管纹进入内淋巴液。其中顺铂可能通过边缘细胞中的有机

基金项目:陕西省重点产业创新链项目(编号:2022ZDLSF05-09)

作者简介:宋伏洋,女,硕士研究生

* 通信作者:刘峰,男,主任药师,硕士生导师

阳离子转运蛋白 2 (organic cation transporter 2, OCT2) 和铜转运蛋白 1 (copper transporter 1, CTR1) 等进入内淋巴液, 氨基糖苷类药物进入内淋巴液的途径尚不清楚, 但有研究表明, 瞬时受体电位 V1 (transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1) 和瞬时受体电位 V4 (transient receptor potential vanilloid 4, TRPV4) 可能是其进入内淋巴液的途径^[6]。最终药物通过立体纤毛机械电传导 (mechanoelectrical transducer, MET) 通道、瞬时感受器电位 (transient receptor potential, TRP) 通道等从毛细胞的顶端进入毛细胞^[7]。

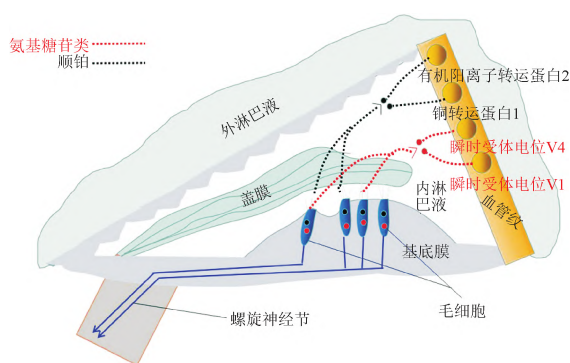


图 1 氨基糖苷类药物和顺铂进入毛细胞途径示意图

Fig. 1 Schematic diagram of aminoglycosides drugs and cisplatin entering hair cells

2 氨基糖苷类药物和顺铂致耳毒性机制的研究进展

氨基糖苷类药物导致的细胞毒性是由于线粒体核糖体与细菌核糖体的竞争性结合导致的。氨基糖苷类药物原本与细菌核糖体结合发挥抗菌作用, 但因线粒体核糖体与细菌核糖体的相似性, 使得氨基糖苷类药物误与线粒体核糖体结合, 抑制线粒体中蛋白的生物合成, 从而导致呼吸链功能出现异常, 氧自由基增多^[8]。

顺铂诱导的细胞毒性是由于顺铂进入耳蜗细胞后, 顺铂上的氯原子被水分子取代后形成潜在的亲电子体水合顺铂, 可与核和线粒体脱氧核糖核酸 (deoxyribo nucleic acid, DNA) 上 2 个相邻鸟嘌呤共价结合, 形成加合物, 阻断了 DNA 转录并导致双链断裂^[9]。此外, 顺铂还能激活内质网应激途径和线粒体活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 生成途径, 产生过量的 ROS^[10]。

ROS 作为正常细胞氧代谢的副产物, 可参与多种酶促反应, 在细胞信号转导中具有重要的作用。然而在一些耳毒性药物如氨基糖苷类和顺铂的刺激下, ROS 水平会显著升高。ROS 作为一种强氧化剂, 与一些分子相互作用, 促进自由基的产生, 从而严重破坏细胞结构。为了维持体内氧化还原稳态, 细胞内的过氧化氢酶 (catalase, CAT)、超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、还原性谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 和谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px) 等抗氧化酶可中和过量的 ROS 以减轻耳毒损伤^[11]。当抗氧化酶消耗过多, 毛细胞内残余的 ROS 会破坏细胞结构, 导致毛细胞凋亡^[12]。

氨基糖苷类药物和顺铂还会使毛细胞内诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 表达增加, iNOS

催化 L-精氨酸引起体内大量一氧化氮 (nitric oxide, NO) 的产生。NO 除本身细胞毒性外, 还会与 ROS 发生反应, 生成氮的过氧化物, 也对细胞有较强的毒性作用^[12]。

氨基糖苷类药物和顺铂还可激活信号转导和转录激活因子 1 (signal transducer and activator of transcription 1, STAT1), 增加促炎细胞因子如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 和核因子- κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B) 的产生, 进而激活半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 (caspase) 家族中 caspase-3 和 caspase-49, 最终导致细胞凋亡^[11]。

此外, 钙离子 (Ca^{2+}) 也会影响细胞凋亡, Ca^{2+} 在细胞膜上是以与磷酸肌醇酯相结合的状态存在的, 由于氨基糖苷类药物和顺铂等也会与磷酸肌醇酯结合, 竞争性结合后, 胞内 Ca^{2+} 释放, 胞外 Ca^{2+} 增多, 大量的 Ca^{2+} 会通过 MET 等通道进入毛细胞内, 从而激活胱天蛋白酶凋亡通路, 导致听觉系统损伤^[13]。

3 氨基糖苷类药物和顺铂致耳毒性的影响因素

当人体内某些基因发生突变时, 使用这两类药物导致耳毒性的风险会大幅增高。研究表明, 当特定的线粒体基因 (如 A1555G、C1494T、T1095C、A839G 和 A1027G) 发生突变时, 会使氨基糖苷类药物与线粒体核糖体有更好的亲和力, 导致蛋白质合成过程中 mRNA 的错误翻译, 最终导致细胞死亡^[7]。顺铂致耳毒性发生也与特定的基因有关, 张维真等^[14]确定了 TPMT 和 COMT 基因的变异与顺铂诱导的儿童听力损伤相关。还有证据表明 ACYP2 基因变异也与顺铂诱导的耳毒性有关^[15]。

此外, 给药频率及患者年龄也会影响耳毒性的发生。在对药物清除率的研究中发现, 依替米星在大鼠内耳清除半衰期 ($t_{1/2}$) 为 (155.96 ± 19.95) , 在耳组织的清除 $t_{1/2}$ 远长于在血浆的 $t_{1/2}$, 表明其在体内的清除速度缓慢^[16]。若长期服用, 或短期频繁使用, 容易造成药物蓄积, 使药物穿过血-迷路屏障 (blood-labyrinth barrier, BLB), 蓄积于内淋巴液中, 从而损伤内耳毛细胞^[17]。患者年龄也会影响耳毒性的发生, 儿童患者内耳累积量高于普通成年人, 其原因可能与儿童患者肾小球、肾小管发育不全导致清除率低有关^[18]。

4 中药对氨基糖苷类药物和顺铂致耳毒性抑制作用的研究进展

4.1 中药单体化合物对氨基糖苷类药物和顺铂致耳毒性的抑制作用 见表 1。

4.1.1 淫羊藿苷 淫羊藿苷已被证实能抑制细胞自噬, 从而减少细胞凋亡^[19]。胡月^[1]在庆大霉素耳毒性模型中发现, 庆大霉素还可以通过激活与氧化应激密切相关的腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK)/沉默信息调节因子 3 (sirtuin 3, SIRT3) 信号通路抑制氧化应激来发挥耳毒性抑制作用。

4.1.2 二氢杨梅素 韩贺舟^[8]用庆大霉素构建氨基糖苷类药物耳毒性模型, 结果发现, 二氢杨梅素可通过激活过氧化物酶体增殖物活化受体 γ 协同刺激因子-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator, PGC-1 α)/去乙酰

化酶蛋白 sirtuin 3(SIRT3)信号通路抑制由庆大霉素引起的细胞凋亡和氧化应激反应,进而发挥耳毒性抑制作用。

4.1.3 柚皮苷 柚皮苷在不影响氨基糖苷类药物抑菌效果和顺铂抗肿瘤效果的前提下,可以降低与细胞凋亡相关的 caspase-3、P53 蛋白、bcl-2 相关的 X 基因(bcl-2-associated X protein, BAX)和 B 淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, bcl-2)表达的水平,和线粒体 ROS 自由基的水平从而降低耳毒性^[20-21]。

4.1.4 葛根素 马婷婷等^[22-23]研究发现,葛根素通过降低耳蜗内基质交感分子 1(stromal interaction molecule, STIM1)、orail 瞬时感受器电位、TRPV1、钙蛋白酶 2(calpain2, CAPN2)的高表达,抑制耳蜗细胞发生钙超载,减轻顺铂致耳毒性。

4.1.5 原花青素 原花青素可使细胞内 ROS 自由基含量降低, bax、caspase-3、caspase-8 表达量降低^[24]。

4.1.6 红景天苷 红景天苷通过激活核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, NRF2)/抗氧化反应元件(antioxidant response element, ARE)信号通路,增加 SOD 活性和 GSH 活性,降低丙二醛(malondialdehyde, MDA)含量,发挥抗氧化作用,减轻耳蜗毛细胞损伤^[25]。

4.1.7 人参皂苷 R_{g1} 人参皂苷 R_{g1} 可使耳蜗内氧化水平降低,减轻豚鼠内耳外毛细胞及螺旋神经节的损伤。研究表明,其主要是通过抑制耳蜗组织内促凋亡蛋白 caspase-3 及 p53 的表达,激活耳蜗内与氧化应激密切相关的蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)/Nrf2 信号通路发挥作用的^[26]。

4.1.8 熊果酸 熊果酸可拮抗顺铂导致的小鼠耳毒性,其通过抑制 3-硝基酪氨酸(3-nitro-L-tyrosine, 3-NT)、钙蛋白酶 1(calpain1, CAPN1)、TRPV1 的高表达以及细胞内 Ca²⁺ 的浓度,从而改善顺铂导致的听力损伤程度^[27-28]。

4.1.9 银杏叶内酯 B 银杏叶内酯 B 通过上调 Nrf2 的表达或降低促凋亡因子 P53 及其下游靶标 NOX4 的表达水平来减少超氧化物的产生^[29-30]。

4.1.10 川芎嗪 在对顺铂的研究中,杨佳慧等^[31]研究发现,川芎嗪可抑制信号转导和转录激活(signal transducer and activator of transcription, STAT)家族中 STAT1 蛋白的表达,减少细胞内 ROS 的生成,继而抑制由细胞氧化反应引起的细胞凋亡或坏死。冷辉等^[32-33]研究发现,川芎嗪通过抑制顺铂与细胞膜表面的自杀相关因子(fatty acid synthase, FAS)及其配体(fatty acid synthase, FASL)结合、抑制促凋亡基因 p53 的表达、抑制丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)家族的重要成员 c-jun 氨基末端激酶(c-jun N-terminal kinase, JNK)及其下游蛋白的表达,来防止细胞凋亡执行阶段关键蛋白 caspase-3 的活化,从而抑制由 caspase 家族级联反应导致的细胞凋亡。在对氨基糖苷类药物的研究中还发现,川芎嗪通过提高 SOD 含量抑制 MDA 产生,或通过抑制 iNOS 活性的异常增高,减少 NO 的过量生成,从而减少自由基生成,保护耳蜗组织免受氨基糖苷类药物毒性的破坏^[34]。

4.1.11 连翘酯苷 连翘酯苷在一定程度上可以防治顺铂所

致的耳蜗损伤,其机制与上调耳蜗组织抑凋亡蛋白 bcl-2 的表达,下调 caspase-3 蛋白、c-jun 蛋白表达水平有关^[35-37]。此外,赵安未等^[38]研究表明,与顺铂组相比,使用连翘酯苷后,豚鼠耳蜗磷酸化蛋白激酶 B(phosphorylated Akt protein, P-Akt)表达水平升高,表明连翘酯苷对耳蜗的保护作用也可能与上调 P-Akt 表达有关。

4.1.12 丁香酚 丁香酚可通过提高抗氧化酶水平和降低氧化参数水平来保护内耳毛细胞,其抗氧化活性来自其甲氧基酚结构^[39]。

4.1.13 姜油酮 姜油酮可致大鼠耳蜗内 MDA 水平明显降低, SOD 和 GSH-Px 明显升高,炎症相关因子 TNF- α 表达降低。表明姜油酮主要通过抵抗氧化应激和炎症反应预防耳毒性^[40]。

4.1.14 姜黄素 姜黄素可能是一种自由基清除剂。研究发现,与对照组相比,顺铂可增加 1.2 倍 ROS 的量^[41]。当与姜黄素类化合物 CLEFMA 和 EF24 联合使用后,ROS 降低,且姜黄素联合顺铂组的细胞凋亡率明显低于顺铂组^[42]。结果表明,姜黄素可能通过清除顺铂产生的 ROS,减少细胞凋亡发挥抗耳毒性作用。

4.1.15 白藜芦醇 白藜芦醇预防顺铂耳毒性的有效性已在多项研究中得到证实,其主要通过减少 ROS 增强抗氧化作用从而抑制耳毒性^[43-45]。

4.1.16 大蒜素 大蒜素能显著降低耳蜗组织中 bax、caspase-9、caspase-3 的表达,增加 bcl-2 的表达,减少顺铂诱导的螺旋神经节神经元中线粒体的损伤,同时减少耳蜗中转、底转外毛细胞 p53 的表达及耳蜗中转支持细胞中 p53 的表达,保护耳蜗外毛细胞和支持细胞的凋亡。大蒜素还能降低耳蜗组织中 MDA 水平,升高耳蜗组织中 SOD 的水平,通过抗氧化作用抑制顺铂诱导的耳蜗损伤^[46]。

4.2 中成药及中药方剂对氨基糖苷类药物和顺铂致耳毒性的抑制作用 见表 2。

4.2.1 刺五加注射液 刺五加注射液可通过降低外源性谷氨酸的浓度,减少 Ca²⁺ 大量内流,发挥抗耳毒性作用^[47]。胡文良等^[48]通过实验证明,刺五加干预后螺旋神经节磷酸化 P38 丝裂原活化蛋白激酶(P-P38 mitogen-activated protein kinase, P-P38MAPK)的表达降低,表明刺五加可能通过抑制 P-P38MAPK 蛋白的表达,清除自由基,从而抑制耳蜗细胞凋亡。

4.2.2 丹参注射液 丹参注射液可抑制 iNOS 表达,减少 NO 合成,减少细胞毒性和细胞凋亡^[49]。

4.2.3 复方健耳剂 复方健耳剂中含有黄芪、丹参、骨碎补、葛根等药材,通过上调硫氧还蛋白-1(thioredoxin-1, Trx-1)、硫氧还蛋白-2(thioredoxin-2, Trx-2) mRNA 表达减少氧化还原反应,下调凋亡信号调节激酶 1(apoptosis signal-regulating kinase 1, ASK1) mRNA 的表达,减少细胞凋亡^[50]。

4.2.4 柴胡聪耳汤 柴胡聪耳汤中含有连翘、柴胡、炙甘草等药材,通过提高 SOD、CAT 含量,降低 MDA 含量,减少氧化应激反应,减轻庆大霉素诱发的耳毒性^[51]。

表 1 中药单体化合物对氨基糖苷类药物和顺铂致耳毒性的抑制作用

Tab.1 The inhibition effect of TCM monomer compounds on aminoglycosides and cisplatin-induced ototoxicity

药物	类型	机制	参考文献
淫羊藿苷	黄酮类	激活 AMPK/SIRT3 信号通路抑制由庆大霉素引起的细胞凋亡和氧化应激反应	[1]
二氢杨梅素	黄酮类	激活 PGC-1 α /SIRT3 信号通路抑制由庆大霉素引起的细胞凋亡和氧化应激反应	[8]
柚皮苷	黄酮类	降低细胞凋亡相关基因 (p53、bax、caspase-3 和 bcl-2) 的水平和线粒体中 ROS 聚集,减少细胞凋亡和氧化应激	[20-21]
葛根素	黄酮类	抑制耳蜗内 STIM1、orai1、TRPV1、calpain2 的高表达,降低耳蜗毛细胞内 Ca ²⁺ 水平,防止耳蜗细胞发生钙超载	[22-23]
原花青素	黄酮类	降低细胞内 ROS、bax、caspase-3、caspase-8 的表达量,减少细胞凋亡和氧化应激反应	[24]
红景天苷	苯乙醇类	激活 NRF2-ARE 信号通路,增加 SOD 活性和 GSH 活性,降低 MDA 含量	[25]
人参皂苷 Rg ₁	三萜类	抑制耳蜗组织内促凋亡蛋白 caspase-3 及 p53 表达,激活耳蜗内与氧化应激密切相关的 Akt-Nrf2 信号通路,减少细胞凋亡和氧化应激反应	[26]
熊果酸	三萜类	抑制 3-NT、calpain1、TRPV1 的高表达,降低耳蜗毛细胞内 Ca ²⁺ 水平,防止耳蜗细胞发生钙超载	[27-28]
银杏叶内酯 B	二萜类	上调 NRF2 表达或降低 p53 及其下游靶标 NOX4 的表达来减少超氧化物的产生	[29-30]
川芎嗪	生物碱类	抑制 STAT1 蛋白的表达、增强 SOD、抑制 iNOS 活性,减少 MDA、ROS 和 NO 的生成。抑制 FAS、FAS L、P53、c-jun 蛋白的表达,防止由 caspase 家族级联反应导致的细胞凋亡	[31-34]
连翘酯苷	苯丙素类	上调耳蜗组织中 bcl-2、P-Akt 蛋白表达,下调 caspase-3 蛋白与 mRNA、c-Jun 蛋白与 mRNA 表达水平,减少细胞凋亡	[35-38]
丁香酚	挥发油类	提高抗氧化酶水平和降低氧化参数水平,减少氧化应激	[39]
姜油酮	挥发油类	降低 MDA 水平,增加 SOD 和 GSH-Px 活性,减少氧化应激。降低炎症因子 TNF- α 表达,减轻炎症反应	[40]
姜黄素	姜黄素类	清除细胞内 ROS,减少氧化应激	[41-42]
白藜芦醇	多酚类	清除细胞内 ROS,减少氧化应激	[43-45]
大蒜素	三硫代烯丙醚类	降低耳蜗组织中 bax、caspase-9、caspase-3 的表达,增加 bcl-2 的表达;减少耳蜗中毛细胞中 p53 的表达;降低耳蜗组织中 MDA 水平,升高耳蜗组织中 SOD 水平	[46]

5 结论

中药对氨基糖苷类药物和顺铂致耳毒性的抑制机制主要通过以下几个方面:一是激活与氧化应激密切相关的 AMPK/SIRT3、PGC-1 α /SIRT3、NRF2/ARE、Akt/Nrf2 等信号通路,提高 SOD 和 GSH-Px 的活性,减少 MDA 和 ROS 的产生,防止过氧化导致细胞凋亡;二是抑制 3-NT、Calpain1、TRPV1 的表达,降低耳蜗毛细胞内 Ca²⁺ 水平,防止耳蜗细胞发生钙超载导致细胞凋亡;三是抑制炎症因子,如 TNF- α 的表达,减少炎症产生,防止细胞凋亡;四是抑制 iNOS 表达,减

少 NO 过度产生,防止 NO 与自由基反应生成毒性更强的物质导致细胞凋亡;五是直接上调抗凋亡蛋白 bcl-2 和 P-Akt 的表达,或下调凋亡蛋白如 bax、p53、c-jun 的表达,抑制 caspase 家族级联反应,防止细胞凋亡。

上述用于预防氨基糖苷类药物和顺铂致耳毒性的中药单体化合物中,抗氧化剂最多,且黄酮类化合物最多。大多数耳毒性抑制中药研究对象为单体化合物,中成药对氨基糖苷类和顺铂致耳毒性的抑制研究较少。

表 2 中成药对氨基糖苷类药物和顺铂致耳毒性的抑制作用

Tab.2 The inhibitive effect of Chinese patent medicines on aminoglycoside and cisplatin-induced ototoxicity

药物	组成	机制	参考文献
刺五加注射液	刺五加	降低外源性谷氨酸的浓度,减少 Ca^{2+} 内流;抑制 P-38MAPK 蛋白的表达,清除自由基	[47-48]
丹参注射液	丹参	降低 iNOS 表达	[49]
复方健耳剂	黄芪、丹参、骨碎补、葛根等	上调硫氧还蛋白 Trx-1、Trx-2 mRNA 表达减少氧化还原反应,下调 ASK1 mRNA 表达减少细胞凋亡	[50]
柴胡聪耳汤	连翘、柴胡、炙甘草等	提高 SOD、CAT 含量,降低 MDA 含量,减少氧化应激反应	[51]

中医认为耳毒性属于痰毒的范畴,其主要与肾精亏虚有关,古典医集中有肾气充实则耳聪、肾气虚败则耳聋之说,因此可以通过行气解毒、化痰通络、补肾气来抑制氨基糖苷类和顺铂致耳毒性^[52-53]。在补肾药中开发能有效预防或减轻氨基糖苷类药物和顺铂致耳毒性的药物也是未来药物研究的一个潜在方向。

内耳是一个复杂的立体腔隙结构,其组织取材过程较其他组织复杂,同时对于特定检测指标的定位及定量评判需要更加专业的知识,导致了该领域技术发展缓慢^[54]。内耳 BLB 的存在,使普通药物难以直接作用于目标靶点,增加了治疗难度。目前大多数患者主要依靠助听器和人工耳蜗等辅助设备接收声音,但这些设备都存在分辨率差的缺点。但在很多场合下,多数听障人士虽然可以听到声音,却无法分辨声音,可能与周边环境嘈杂及助听器和人工耳蜗技术发展受限有关。未来改善听力的方式或许可以向脑机接口等方向发展,用体外设备将声音接收,无需经过内耳途径,直接与脑机接口连接,成为人们所理解的语言。

参考文献:

- 胡月.淫羊藿苷对庆大霉素耳毒性的保护作用及机制研究[D].沈阳:中国医科大学,2021.
- 吴佳慧,刘鹏宇.氨基糖苷类抗生素的发展历程[J].中国抗生素杂志,2019,44(11):1275-1282.
- 李彦璋,肖伯安.儿童顺铂耳毒性研究进展[J].儿科科学杂志,2021,27(6):63-66.
- 高传柱,王天帅,陈佳,等.铂类抗肿瘤药物作用机制研究进展[J].昆明理工大学学报,2014,39(4):83-92.
- CHEN Y,ZHANG S S,CHAI R J,et al.Hair cell regeneration[J].Aav Exp Med Biol,2019,1130:1-16.
- WAISSBLUTH S,DANIEL S J.Cisplatin-induced ototoxicity:Transporters playing a role in cisplatin toxicity[J].Haring Res,2013,299:37-45.
- KROS C J,PETERS S.Aminoglycoside-and cisplatin-induced ototoxicity: Mechanisms and otoprotective strategies[J].Csh Perspect Med,2019,9(11):a033548.
- 韩贺舟.二氢杨梅素对氨基糖苷类抗生素耳毒性的保护作用及机制研究[D].沈阳:中国医科大学,2021.
- THOMAS A J,HAILEY D W,STAWICJI T M,et al.Functional mechanotransduction is required for cisplatin-induced hair cell death in the zebrafish lateral line[J].J Neurosci,2013,33(10):4405-4414.
- 赵宇亮,李熙星.顺铂耳毒性机制及耳保护策略研究进展[J].中华耳科学杂志,2021,19(1):167-171.
- CHTOUROU Y,AOUY B,AROUI S,et al.Anti-apoptotic and anti-inflammatory effects of naringin on cisplatin-induced renal injury in the rat[J].Chem-biol Interact,2015,243:1-9.
- 何强,张颖,任秀敏.氨基糖苷类药物耳毒性机制研究[J].河北医科大学学报,2017,38(12):1484-1488.
- 伊娜,刘敏,李忠东,等.实验观察依替米星和庆大霉素的肾脏毒性[J].江苏医药,2012,38(14):1616-1619,1608.
- 张维真,李艳,王晓飞,等.TPMT 和 COMT 基因多态性对顺铂耳毒性的影响[J].医药论坛杂志,2018,39(4):43-46,50.
- DROGEMOLLER B I,BROOKS B,CRITCHLEY C,et al.Further investigation of the role of ACYP2 and WFS1 pharmacogenomic variants in the development of cisplatin-induced ototoxicity in testicular cancer patients[J].Clin Cancer Res,2018,24(8):1866-1871.
- YAO L,ZHOU F,CAI M M,et al.Development and validation of a sensitive LC-MS/MS method without derivatization/ion-pairing agents for etimicin quantification in rat plasma, internal ear and kidney[J].J Pharmaceut Biomed,2017,146:96-102.
- TANG Q,WANG X R,JIN H,et al.Cisplatin-induced ototoxicity: Updates on molecular mechanisms and otoprotective strategies[J].Eur J Pharm Biopharm,2021,163:60-71.
- 匡欢,钟册俊,吕晓菊.氨基糖苷类等抗菌药物的个体化

- 治疗应用[J].中国抗生素杂志,2019,44(11):1232-1237.
- [19] 程相阁,刘万周,王东伟.淫羊藿苷对心力衰竭大鼠线粒体自噬及能量代谢的影响[J].西北药学杂志,2022,37(4):51-57.
- [20] L MI, LIU J W, LIU D, et al. Naringin attenuates cisplatin- and aminoglycoside-induced hair cell injury in the zebrafish lateral line *via* multiple pathways[J]. J Cell Mol Med, 2020, 25(2): 975-989.
- [21] 李明.柚皮甙对氨基糖甙类药物和顺铂引起的斑马鱼毛细胞损伤的保护作用[D].济南:山东大学,2021.
- [22] 马婷婷.葛根素对顺铂诱导小鼠耳毒性的防护作用研究[D].锦州:锦州医科大学,2019.
- [23] 马婷婷,党嫣,贾培丽,等.葛根素对顺铂致毒小鼠耳蜗钙蛋白酶 2 表达的影响[J].听力学及言语疾病杂志,2019,27(1):58-62.
- [24] 韩宇航.原花青素对顺铂诱导的 HEI-OC1 听细胞损伤的保护作用[D].济南:山东大学,2016.
- [25] 于姝媛,李浩楠,朱紫嘉,等.红景天苷通过降低氧化应激介导氨基糖苷类药物耳毒性的抑制作用[J].中国听力语言康复科学杂志,2018,16(4):246-249.
- [26] 孙宪昌,郭俊,姜明春,等.人参皂苷 Rg-1 通过 Akt-Nrf2 信号通路拮抗顺铂诱导的豚鼠耳毒性作用研究[J].中草药,2018,49(14):3309-3317.
- [27] 张喆,刘小花,李师慧,等.熊果酸对顺铂所致耳毒小鼠耳蜗 3-NT 及 calpain 1 表达的影响[J].中药药理与临床,2017,33(1):49-52.
- [28] 孙美玲,沈天骄,邸阳,等.熊果酸对顺铂所致小鼠耳毒性的防护作用研究[J].辽宁医学院学报,2015,36(2):5-6, 12, 115.
- [29] MA W J, HU J, CHENG Y, et al. Ginkgolide B protects against cisplatin-induced ototoxicity: Enhancement of Akt-Nrf2-HO-1 signaling and reduction of NADPH oxidase[J]. Cancer Chemoth Pharm, 2015, 75(5): 949-959.
- [30] MA W J, LI J P, HU J, et al. miR214-regulated p53-NOX4/p66shc pathway plays a crucial role in the protective effect of Ginkgolide B against cisplatin-induced cytotoxicity in HEI-OC1 cells[J]. Chem-Biol Interact, 2016, 245: 72-81.
- [31] 杨佳慧,呼佩霓,官颖,等.川芎嗪拮抗顺铂耳毒性损伤耳蜗 STAT1 表达的实验研究[J].辽宁中医杂志,2019,46(6):1318-1320,1347.
- [32] 冷辉,孙海波,马贤德,等.川芎嗪通过调控 fas/fas L 的表达对顺铂诱导豚鼠耳蜗毛细胞的抗凋亡机制研究[J].中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志,2018,26(4):241-244,263.
- [33] 冷辉,孙海波,马贤德,等.川芎嗪对顺铂诱导的豚鼠耳蜗模型耳蜗组织 p53 及 caspase 3 表达影响[J].辽宁中医药大学学报,2017,19(7):17-20.
- [34] 周灿,王一鸣,林馨,等.川芎嗪对庆大霉素耳毒性的抗氧化作用研究[J].浙江海洋学院学报:自然科学版,2017,36(1):86-89.
- [35] 安宁,时胜武.连翘酯苷对顺铂作用后豚鼠耳蜗 caspase-3 表达的影响[J].山东医药,2014,54(24):23-25.
- [36] 安宁,侯学东,时胜武.连翘酯苷对顺铂致豚鼠耳毒性的影响及其机制探讨[J].山东医药,2014,54(28):21-23,111.
- [37] 安宁,时胜武.连翘酯苷对顺铂作用后豚鼠耳蜗 c-jun 表达的影响[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2014,28(10):731-734.
- [38] 赵安未,侯学东,富公弼.连翘酯苷对豚鼠顺铂耳毒性损伤的防护作用及机制探讨[J].山东医药,2014,54(11):35-37.
- [39] SAKAT S, MKILIC K, AKDEMIR F N E, et al. The effectiveness of eugenol against cisplatin-induced ototoxicity[J]. Braz J Otorhinol, 2018, 85(6): 766-773.
- [40] 周炫辰.顺铂导致听力下降的预测模型和姜油酮对顺铂耳毒性预防的实验研究[D].济南:山东大学,2019.
- [41] TRUJILLO J, CHIRINO Y I, MOLINA J E, et al. Renoprotective effect of the antioxidant curcumin: Recent findings[J]. Redox Biol, 2013, 1(1): 448-456.
- [42] MONROE J D, HODZIC D, MILLAY M H, et al. Anti-Cancer and Ototoxicity Characteristics of the Curcuminoids, CLEFMA and EF24, in Combination with Cisplatin[J]. Molecules, 2019, 24(21): 3889.
- [43] SIMSEK C, TOKGOZ S A, VURALKAN E, et al. Protective effects of resveratrol on cisplatin-dependent inner ear damage in rats[J]. Eur Arch Otorhinol, 2013, 270(6): 1789-1793.
- [44] YUMUSAKHUYLU A, YAZICI M, SARI M, et al. Protective role of resveratrol against cisplatin induced ototoxicity in guinea pigs[J]. Int J Pediatr Otorhi, 2012, 763(3): 404-408.
- [45] LEE S H, KIM H S, AN Y S, et al. Protective effect of resveratrol against cisplatin-induced ototoxicity in HEI-OC1 auditory cells[J]. Int J Pediatr Otorhi, 2014, 79(1): 58-62.
- [46] 吴贤敏.大蒜素通过抑制凋亡通路减少顺铂诱导的耳毒性研究[D].济南:山东大学,2017.
- [47] 贾琳琳,赵晓莲,张建华,等.刺五加注射液对外源性谷氨酸致豚鼠耳蜗复合动作电位和内耳组织形态的影响[J].中成药,2013,35(9):2008-2010.
- [48] 胡文良,孙学威,郑艳秋.刺五加调控 p38MAPK 信号通

- 路对顺铂所致小鼠耳毒性的防护作用[J].世界中医药, 2019,14(11):2902-2905.
- [49] 张再兴,付兴华.丹参注射液对顺铂中毒豚鼠耳蜗 iNOS 表达的影响[J].时珍国医国药,2013,24(3):634-636.
- [50] 宣伟军,黄力毅,韦瑀龙,等.复方健耳剂干预庆大霉素耳毒性致豚鼠毛细胞损害的实验研究[J].中国中西医结合杂志,2018,38(6):731-736.
- [51] 王树春,丁国臣,韩磊.柴胡聪耳汤逆转庆大霉素诱发大鼠耳毒性的抗氧化机制研究[J].武警后勤学院学报:医学版,2015,24(3):179-181.
- [52] 安澜,黄盈,戴雨晨,等.中医药对顺铂耳毒性的防治作用研究进展[J].南京中医药大学学报,2022,38(5):452-460.
- [53] 管连城,陈雨佳,张孟之,等.从维生素 D 与中医肾藏精、耳聋的关系探讨氨基糖苷类抗生素耳毒性机制[J].中医药导报,2019,25(17):118-120,132.
- [54] 丁大连,亓卫东,杨琨,等.内耳病理学研究技术的进展[J].中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2016,22(3):169-178.
- (修订日期:2023-03-07)