

doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2023.304

中药复方治疗突发性聋的疗效和可能机制：一项结合网络药理学研究的回顾性临床分析

王鑫¹, 原晶晶², 郝鹏鹏², 闫占峰², 刘建华², 钟利群¹, 刘思溟², 吴薇², 赵晓阳², 张莹²

北京中医药大学东直门医院 1. 脑病科; 2. 耳鼻喉科, 北京 100700

摘要: **目的** 探讨中药(traditional Chinese medicine, TCM)治疗突发性聋(sudden sensorineural hearing loss, SSNHL)的疗效和可能机制,为临床应用和下一步研究提供参考。**方法** 通过回顾性临床研究总结 SSNHL 患者的基本信息,获取 TCM 治疗 SSNHL 的频率,并通过症状和纯音测听结果分析疗效。利用网络药理学技术,在 TCMSP 和 BATMAN-TCM 平台获取前 20 味 TCM 的有效成分、靶点,在 GeneCards 和 OMIM 数据平台得到疾病靶点,取交集靶点后基于 String 和 Metascape 平台分析蛋白-蛋白相互作用、核心靶点和通路。**结果** SSNHL 患者平均年龄为 51 岁,患耳中左耳占 59.05%,右耳占 39.05%,双耳听力下降占 1.9%。临床总有效率为 72.90%,治疗后耳鸣、耳闷、眩晕症状的缓解程度不同。网络药理学研究得出,前 20 味中药治疗 SSNHL 涉及多靶点、多通路、多机制,其中核心靶点包括 MAPK1、AKT1、JUN、TP53、EGFR 等,关键通路有 Pathways in cancer、Lipid and atherosclerosis、Proteoglycans in cancer、MAPK signaling pathway、Human cytomegalovirus infection 等,机制部分有炎症机制、血流动力学等方面。**结论** 中西医结合治疗 SSNHL 具有积极的治疗作用,对改善听力损失、耳鸣、耳闷和眩晕有一定的作用。此外,中药的药物机制与糖皮质激素相似,通过抗炎和抗凋亡机制作用于耳蜗、前庭器官和听神经,保护内耳听觉功能。

关键词: 中药;突发性聋;网络药理学;疗效**中图分类号:** R764.43+7 **文献标志码:** A **文章编号:** 1673-3770(2025)02-0006-12

引用格式: 王鑫,原晶晶,郝鹏鹏,等. 中药复方治疗突发性聋的疗效和可能机制:一项结合网络药理学研究的回顾性临床分析[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报,2025, 39(2):6-17. WANG Xin, YUAN Jingjing, HAO Pengpeng, et al. Protective effect of Chinese herbal medicine on sudden sensorineural hearing loss: a retrospective analysis and network pharmacology[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2025, 39(2):6-17.

Protective effect of Chinese herbal medicine on sudden sensorineural hearing loss: a retrospective analysis and network pharmacology

WANG Xin¹, YUAN Jingjing², HAO Pengpeng², YAN Zhanfeng², LIU Jianhua², ZHONG Liqun¹, LIU Siming², WU Wei², ZHAO Xiaoyang², ZHANG Ying²

1. Department of Encephalopathy; 2. Department of Otolaryngology, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China

Abstract: Objective To explore the curative effect and possible mechanism of traditional Chinese medicine(TCM) in the treatment of sudden sensorineural hearing loss(SSNHL), and to provide reference for clinical application and further research. **Methods**

The basic information of patients with SSNHL was summarized through retrospective study, and the frequency of TCM treatment of SSNHL was obtained, and the curative effect was analyzed by symptoms and pure tone audiometry. The effective ingredients and targets of the top 20 TCMs were obtained from TCMSP and BATMAN-TCM platforms using network pharmacology technology, and disease targets were obtained from GeneCards and OMIM data platforms. After taking intersection targets, protein-protein interactions, core targets, and pathways were analyzed based on String and Metascape platforms. **Results** The mean age of SSNHL patients was 51 years 59.05% of the affected ears were left ear, 39.05% were right ear, and 1.9% were binaural hearing loss. The total effective rate of treating SSNHL was 72.90%, among which symptoms of aural fullness, tinnitus, and vertigo were different after treatment. Network pharmacological study show that the treatment of SSNHL by the top 20 TCM involves multiple targets, pathways and mechanisms, among which the core targets include MAPK1, AKT1, JUN, TP53, EGFR, etc. The key pathways are pathways in cancer, lipid and atherosclerosis, proteoglycans in cancer, MAPK signaling pathway, human cytomegalovirus infection, and other aspects. **Conclusion** Application of CHM in the cases of SSNHL provides positive therapy and some contributions

收稿日期:2023-08-04

基金课题:北京市自然科学基金(7214290)

通信作者:闫占峰。E-mail:15210682430@163.com; 钟利群。E-mail:zhongliqun@sina.com

to improving hearing loss, tinnitus, aural fullness, and vertigo. Moreover, CHMs produce glucocorticoid-like effects and act on the cochlea, vestibular organ, and auditory nerve through an anti-inflammatory and anti-apoptotic mechanism, which can protect the auditory function of inner ear.

Key words: Traditional Chinese medicine; Sudden sensorineural hearing loss; Network pharmacology; Curative effect

突发性聋(sudden sensorineural hearing loss, SSNHL)作为感音神经性听力损失的一个子集,是一种 72 h 内突然发生的、病因不明的突发性感音神经性听力损失,多发生在单耳,发病率为(5~160)/100 000^[1-2]。SSNHL 的发病机制可能与感染性疾病、内淋巴积液、耳蜗微循环障碍、免疫因素和/或其他耳科疾病有关,还与慢性肾脏疾病、高脂血症、哮喘、脑卒中及其他可能引起缺血、缺氧和/或炎症的疾病相关^[3-9]。除耳鸣、耳闷外,SSNHL 还会对前庭功能造成急性损伤^[10],30%~60%的患者出现头晕,可在发病时或延迟数小时甚至数天发生,这与内耳损伤程度有关,多见于平坦下降型和全聋型患者,且发病机制可能与单纯 SSNHL 不同^[11-13]。

SSNHL 可采用中西医结合方案进行治疗,西药治疗主要使用改善循环、营养神经和糖皮质激素等药物,中医治疗多采用中药复方结合针灸,疗效肯定,患者听力下降、耳鸣耳闷及头晕等症状可见明显缓解或痊愈,其中常用中药有丹参、川芎、石菖蒲、熟地黄、人参、柴胡、白芍、天麻、白术、黄芪等,有增强内耳血供和保护神经活性的作用^[14-21],但目前尚未明确中药(traditional Chinese medicine, TCM)治疗 SSNHL 的临床机制,仍需继续增强 TCM 治疗 SSNHL 的证据以支持中西医结合治疗 SSNHL 的临床应用^[22]。

1 资料与方法

1.1 一般资料

SSNHL 的诊断参照中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会《突发性耳聋诊断和治疗指南》(2015)^[2]:72 h 内突然发生的,未发现明确病因的,至少在相邻的两个频率听力下降 ≥ 20 dB 的感音神经性听力损失;可伴耳鸣、耳闷堵感、耳周皮肤麻木;也可伴眩晕、恶心、呕吐的症状。

研究对象选取北京中医药大学东直门医院耳鼻喉科病房 2021 年 7 月至 2022 年 4 月诊断为 SSNHL 的患者。纳入标准:15 岁及以上,性别不限;符合《突发性聋诊断和治疗指南》(2015)的诊断标准;治疗前、后病史记录资料完整;治疗方案包括西医标准化药物和中医复方药物,其中标准化的药物治疗包括扩血管、营养神经、降低纤维蛋白原和/或全身或局部给药糖皮质激素,且治疗时间 ≥ 3 d;无严重心

脏、肝肾脏器疾病或其他急、危重症。排除标准:除第Ⅷ对颅神经之外,还伴有其他颅神经的受损和神经系统症状体征;通过专科检查和影像学检查发现有中耳病变及蜗后占位病变,或耳部解剖结构异常;临床资料不完整者。

研究根据纳入排除标准,最终纳入 105 例(107 只患耳)。收集患者性别、年龄、发病诱因、听力下降分型、既往史、临床表现等资料,其中听力下降分型根据听力曲线将患者分为低频下降型、高频下降型、平坦下降型及全聋型。本研究获得北京中医药大学附属东直门医院伦理委员会的接受和批准(伦理号为 2022DZMEC-310-02)。本研究已在中国临床试验注册中心注册,注册号为 ChiCTR2200065534。

1.2 方法

1.2.1 疗效评估方法

采用纯音听阈测定结果判定疗效分级:①痊愈:受损频率听力恢复正常,或达健耳水平,或达此次患病前水平;②显效:受损频率听力平均提高 30 dB 以上;③有效:受损频率听力平均提高 15~30 dB;④无效:受损频率听力平均提高不足 15 dB。有效率为痊愈、显效、有效例数总和占总例数的百分比。

1.2.3 TCM 靶点

分析纳入的 105 例患者的 TCM,选取频次排名在前 20 的 TCM 进行网络药理学分析。通过传统中药系统药理学数据库和分析平台 TCMSP 和 BATMAN-TCM 数据平台搜索 20 味 TCM 的化学成分,以口服利用度(oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$,类药性(drug-likeness, DL) ≥ 0.18 为标准进行活性成分初步筛选获得活性化合物及其蛋白质靶点。在 Uniport 蛋白质数据库中提交有效成分的蛋白靶点,限定物种为“人”,得到靶点名称对应的基因符号。

1.2.4 SSNHL 靶点

以“sudden sensorineural hearing loss”为关键词,在 GeneCards 数据库(<https://www.genecards.org>)、OMIM 数据库中搜索 SSNHL 的潜在靶点,合并后删除重复值,得到疾病靶点。

1.2.5 “TCM-有效成分-作用靶点”网络图的构建

将 TCM 有效成分及其蛋白靶点导入 Cytoscape3.9.1,依据 Degree 值筛选有效成分,取前 5 个成分为关键成分。

1.2.6 TCM-SSNHL 交集靶点蛋白相互作用网络构建与分析

通过在线绘图软件微生信制作韦恩图,得到交集靶点(即药物治疗 SSNHL 的关键作用靶点)。将交集靶点提交至 STRING 数据库构建蛋白互作(protein-protein interaction, PPI)网络模型,将生物种类设定为“Homo sapiens”,最小互相作用阈值设定为“highest confidence”(> 0.9),隐藏网络中的孤立节点,得到 SSNHL 交集靶点 PPI 网络图。分析 PPI 网络,蛋白的连接蛋白越多,说明该蛋白的作用越重要,对靶点依据 Degree 进行筛选,以前 5 个为药物治疗 SSNHL 的核心靶点。

1.2.7 TCM-SSNHL 交集靶点的 GO/KEGG 分析

在 Metascape 平台输入交集靶点,进行基因本体(gene ontology, GO)分析以及京都基因和基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)通路富集分析,保存数据,筛选后采用 Origin2020 对数据进行可视化网络图形的构建。

1.2.8 TCM 和 SSNHL 的靶点-信号通路网络图的构建

为进一步分析药物和疾病间的关系,将筛选出前 20 个 KEGG 信号通路及其靶点信息,导入 Cytoscape3.9.1,构建药物和疾病的靶点-信号通路网络的可视化分析,并根据 degree 值设定节点形状大小,节点形状越大与其他节点连接越多。

1.3 统计学处理

本研究统一录入患者发病时纯音听阈为治疗前

听阈。采用 SPSS 22.0 统计软件分析数据,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料用例数表示。对治疗前后平均听阈进行统计分析,低频下降型、高频下降型、全聋型采用配对 *t* 检验,平坦下降型采用 Wilcoxon 符号秩检验。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 一般资料

纳入患者中男 47 例、女 58 例,平均(51.07 ± 14.71)岁,患者就诊至发病时间平均(3.44 ± 5.50) d, 78 例无明显诱因出现症状,16 例劳累诱发,3 例由急性感染病史诱发,8 例由激动情绪诱发。62 例患耳为左耳、41 例为右耳、2 例为双耳。根据听力曲线对患者进行分型,其中低频下降型 21 例、高频下降型 7 例、平坦下降型 49 例、全聋型 30 例。患者既往患高血压 44 例、2 型糖尿病 14 例、高脂血症 43 例。

2.2 不同分型患者治疗前后平均听阈、症状变化

对比患者治疗前后听力变化(表 1),结果显示治疗后不同分型患者平均听阈均较治疗前下降,其中低频下降型、平坦下降型、全聋型患者治疗后平均听阈与治疗前对比差异有统计学意义(*P* 均 < 0.001)。

治疗前 105 例患者中有 99 例出现耳鸣,其中耳鸣发生在同患耳处有 91 例;持续性耳鸣 68 例、间断性耳鸣 31 例。66 例患者出现耳闷,62 例耳闷发生在同患耳处。54 例患者出现眩晕。治疗后患者耳鸣(75 例)、耳闷(23 例)、头晕(19 例)症状均较治疗前有缓解。

表 1 治疗前后平均听阈对比

Table 1 Comparison of average hearing threshold before and after treatment

分型	低频下降型	高频下降型	平坦下降型	全聋型
治疗前平均听阈/dB	24.94 ± 6.89	36.79 ± 14.59	56.63 ± 16.68	94.46 ± 8.87
治疗后平均听阈/dB	16.13 ± 9.97	33.93 ± 14.30	35.89 ± 19.52	61.28 ± 18.70
<i>t/Z</i>	4.934	1.622	-5.473	10.510
<i>P</i>	<0.001	0.156	<0.001	<0.001

2.3 不同分型患者疗效

根据疗效评定标准,分别统计不同分型痊愈、显效、有效、无效例数,计算有效率(表 2)。结果显示

治疗总有效率为 72.90%,低频下降型和全聋型疗效较好,平坦型次之,高频下降型疗效最差。

表 2 不同分型患者疗效及有效率

Table 2 Efficacy and effective rate of patients with different subtypes

分型	低频下降型	高频下降型	平坦下降型	全聋型
痊愈/例	10	0	10	1
显效/例	0	0	10	17
有效/例	7	3	12	8
无效/例	4	4	17	4
有效率/%	80.95	42.86	65.31	86.67

2.4 TCM 有效成分及靶点

频次排名前 20 的 TCM 为:柴胡、茯苓、石菖蒲、白术、路路通、葛根等(表 3)。以 $OB \geq 30\%$ 、 $DL \geq 0.18$ 为标准,在 TCMSP 数据库中排除未检索到靶点的成分后共得到 145 个有效成分、599 个 TCM 有效成分作用靶点。其中,多项有效成分是数

味单药的共同成分,例如 beta-sitosterol、Mairin、sitosterol、kaempferol 等,频次较高的化合物有 Luteolin、S-(2-Carboxyethyl)-L-Cysteine、M-Hydroxybenzoic Acid,靶点有 PTGS2、PTGS1、NCOA2、MAPK14 等。

表 3 TCM 使用频率
 Table 3 TCM usage frequency

排名	名称	频次	排名	名称	频次
1	柴胡	195	11	桃仁	110
2	茯苓	188	12	五味子	109
3	石菖蒲	182	13	黄芪	96
4	白术	182	14	川芎	93
5	葛根	167	15	牡蛎	87
6	白芍	150	16	当归	82
7	路路通	147	17	远志	79
8	郁金	135	18	天麻	70
9	黄芩	134	19	半夏	69
10	泽泻	114	20	太子参	64

2.5 SSNHL 潜在靶点的收集

从 Genecards 数据库获得 2554 个疾病靶点,Score 最大值为 52,最小值为 2,设定 $Score \geq 45$ 的靶点为 SSNHL 的潜在靶点,合并 OMIM 数据库所获得的疾病靶点,删除重复值后得到 968 个 SSNHL 潜在靶点。

节点,有效成分与蛋白之间的相互作用有 2 026 条边,在 Cytoscape 软件中 TCM 治疗 SSNHL 的关键成分包括 Quercetin、S-(2-Carboxyethyl)-L-Cysteine、M-Hydroxybenzoic Acid、Kaempferol、Luteolin,关键靶点包括 PTGS2、PTGS1、NCOA2、HSP90AB1、AR。在 Web of Science 上搜索前 10 位化合物的作用靶点和作用机制,见表 4。

2.6 “TCM-有效成分-作用靶点”网络图的构建

结果显示 TCM 有效成分及其蛋白靶点共 779 个

表 4 前 10 位化合物的作用靶点和作用机制
 Table 4 The targets and mechanisms of the top 10 compounds

名称	分子式	相关 TCM	可能机制	靶点和通路
Quercetin ^[23-26]	C ₁₅ H ₁₀ O ₇	柴胡、黄芪	抗氧化特性: 正性调节抗氧化酶表达 抗炎特性抗过敏抗 病毒抗顺铂耳毒性	IL-1、IL-6、TNF- α 、MAO、ERK、JNK、I κ B β 、HMOX-1、SIRT1、lipid peroxidation、TLR 3/MyD 88、P38 MAPK、Wnt/ β -catenin、Sonic hedgehog pathways、LPS 诱导的炎症、氧化应激反应、细胞凋亡
S-(2-Carboxyethyl)-L-Cysteine ^[27]	C ₆ H ₁₁ NO ₄ S	荆芥	激活细胞保护途径 抗氧化活性	—
M-Hydroxybenzoic acid ^[28]	C ₇ H ₆ O ₃	天麻	抗氧化和抗菌作用	—
Kaempferol ^[23]	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	芍药、柴胡、黄芪、石菖蒲	抗氧化性能: 积极调节抗氧化酶的表达 抗炎特性: 抑制促炎细胞因子的表达	GCLC、BDNF、BCL-2、GSH、MAO、Caspase-3、Cytochrome C、NADH、P53、P65、NF- κ B、ROS、神经毒性、核小体 DNA 片段化、HMOX-1
Luteolin ^[29-30]	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	太子参	抗肿瘤抗氧化抗炎神经保护作用 抗氧化应激引起的老年性听力损失 抗顺铂诱导的听觉细胞凋亡	血红素氧合酶-1、Caspase-3、P53、SIRT1、线粒体、Corti 器官、ERK 通路
7-O-methyliso-mucronulatol ^[31]	C ₁₈ H ₂₀ O ₅	黄芪	激活免疫系统	T 细胞免疫反应、巨噬细胞、抗菌肽。

续表

名称	分子式	相关 TCM	可能机制	靶点和通路
Beta-sitosterol ^[32-34]	C ₂₉ H ₅₀ O	芍药、半夏、当归、葛根、黄芩、路路通、太子参、桃仁、郁金	抗炎活性抗癌	NF-κB、TNF-α、IL-6、IFN-γ、MCP-1、IL-1β、IL-6、IL-12、IL-10、PGE2、MPO、Nucleus of LPS-activated J774A。
Wogonin ^[35-36]	C ₁₆ H ₁₂ O ₅	黄芩	下调促炎细胞因子的表达调节自噬作用	PI3K/Akt/NF-κB 信号通路、Wnt/β-catenin、JAK/STAT、VEGF/VEGFR、TRAIL-驱动的凋亡通路
4-Hydroxy-benzylamine ^[37]	C ₇ H ₉ NO	天麻	减轻 TAC 诱导的左室肥厚和心力衰竭	IsoLG protein
Formononetin ^[38-39]	C ₁₆ H ₁₂ O ₄	葛根、黄芪	抗炎症抗过敏性炎症作用	TSLP、GPER、A20、ECs、TER

2.7 TCM-SSNHL 交集靶点 PPI 网络构建

将得到的 TCM 活性成分靶点与 SSNHL 潜在靶点取交集,共得到 172 个交集靶点(图 1、2),将 PPI 网络关系进一步可视化分析后,得到核心靶

点:MAPK1、AKT1、JUN、TP53、EGFR,连接较密切的靶点有 VEGFA、ESR1、TNF、FOS、MAPK14、HIF1A、STAT1 等,主要为血管通路和炎症疾病相关(图 3、4)。

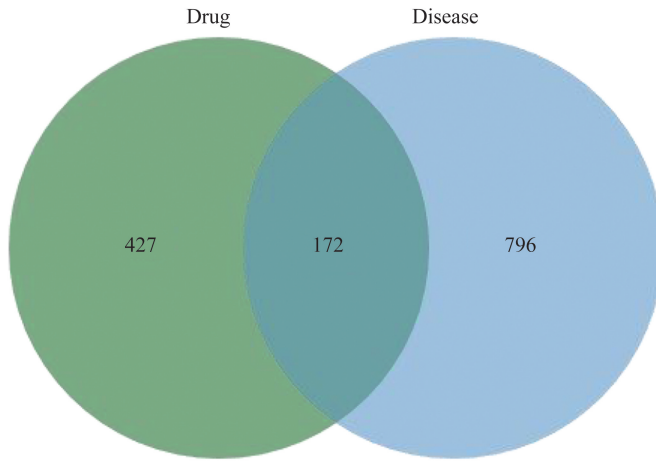


图 1 韦恩图
Figure 1 Venn



图 2 TCM-SSNHL 交集靶点
Figure 2 Intersection targets of TCM-SSNHL

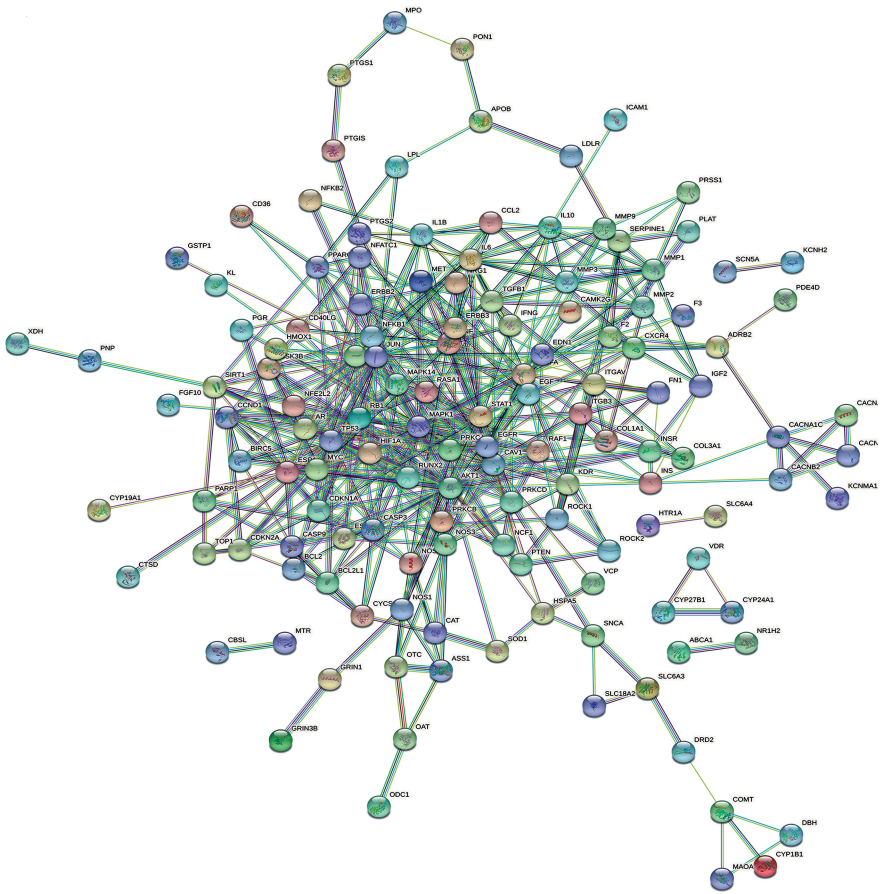


图 3 TCM-SSNHL 交集靶点 PPI 网络
 Figure 3 PPI network diagram of TCM-SSNHL intersection target

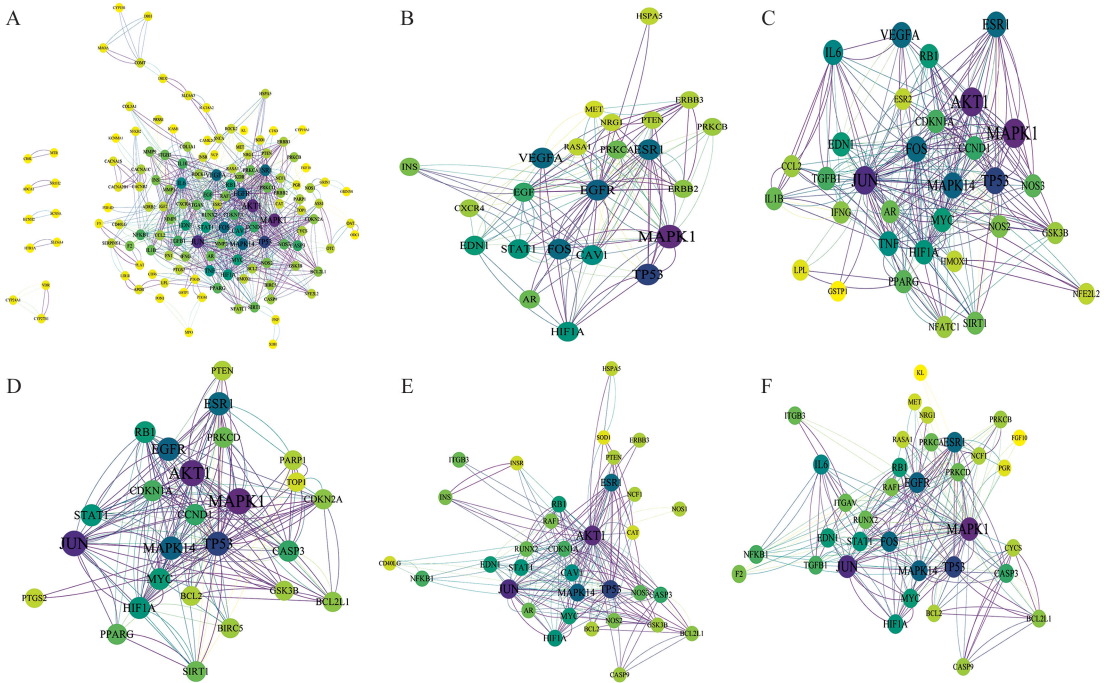


图 4 TCM-SSNHL 交集靶点 PPI 网络关系及关键靶点网络关系可视化分析图
 A:TCM-SSNHL 的 PPI 网络可视化分析; B: EGFR 网络关系; C: JUN 网络关系; D: TP53 网络关系; E: AKT1 网络关系; F:MAPK1 网络关系
 Figure 4 TCM-SSNHL intersection target PPI network relationship and key targets network relationship visualization analysis diagram
 A: PPI network visualization analysis of TCM-SSNHL; B: EGFR network relationship; C: JUN network relationship;
 D: TP53 network relationship; E: AKT1 network relationship; F: MAPK1 network relationship

2.8 GO 功能注释结果

采用 Metascape 数据平台对药物-疾病交集靶点进行 GO 功能注释,并借助 OriginPro 2020 对结果可视化。根据靶点数值排序,选取前 20 条,结果显示 TCM 治疗 SSNHL 的关键靶点主要参与 Cellular response to

organic cyclic compound、Response to cytokine 等生物过程;主要富集于 Cytokine activity、Receptor ligand activity、Signaling receptor activator activity 等分子功能。细胞组分主要为 Membrane raft、Membrane microdomain、Receptor complex 等,见图 5。

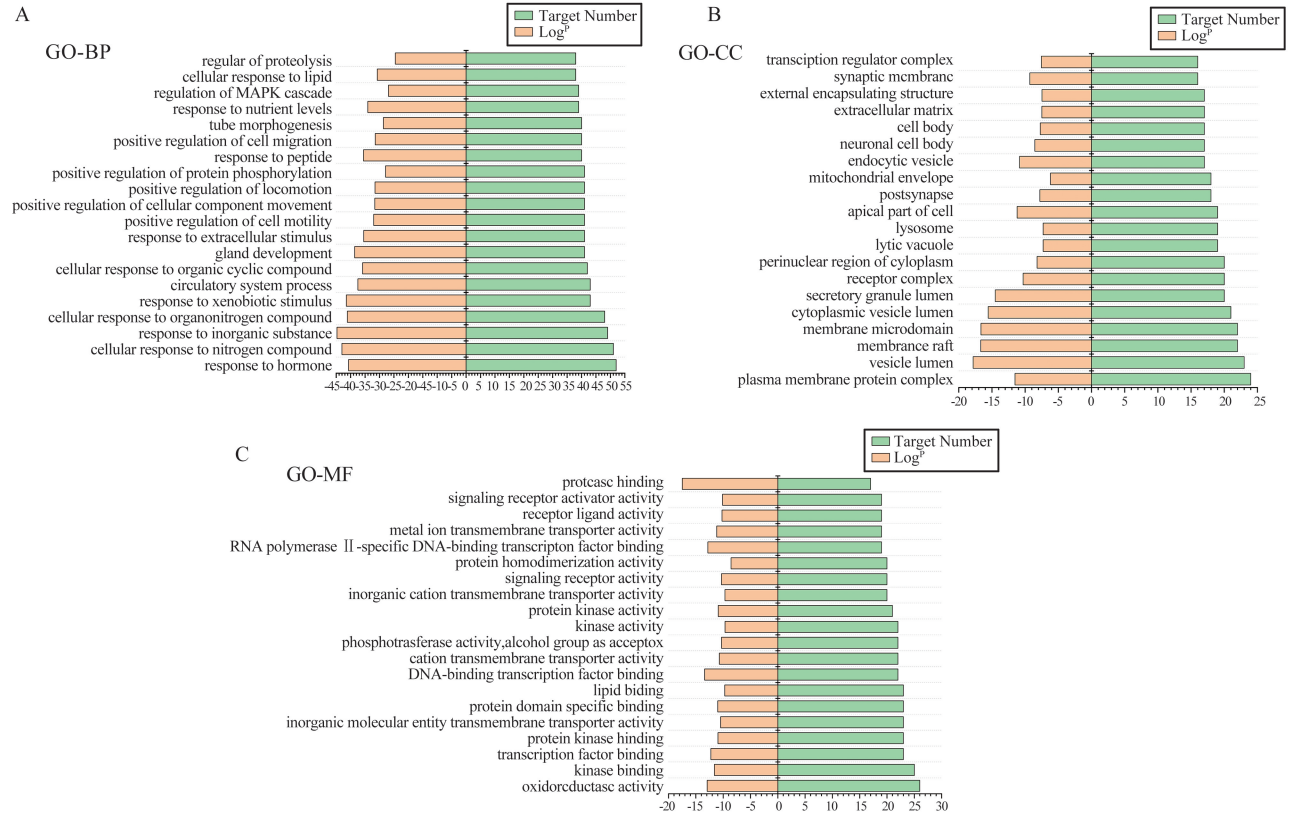


图 5 TCM-SSNHL 交集靶点 GO 富集分析(A~C)
Figure 5 GO function analysis of TCM-SSNHL intersection target (A-C)

2.9 KEGG 分析结果

在 Metascape 数据库对 TCM-SSNHL 交集靶点进行 KEGG 富集分析,根据靶点数量,对前 20 条通路用 OriginPro 2020 软件做条状图展示(图 6),交集靶点的主要通路有 Pathways in cancer(58 个靶点)、Lipid and atherosclerosis(36 个靶点)、Proteoglycans

in cancer(34 个靶点)、MAPK signaling pathway(34 个靶点)、Human cytomegalovirus infection(32 个靶点)、PI3K-Akt signaling pathway(32 个靶点)等信号通路,主要涉及炎症反应、病毒感染和和血流动力学通路。

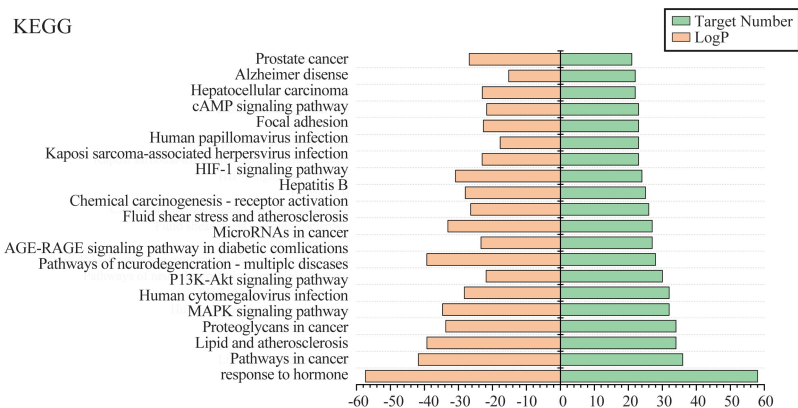


图 6 药物-SSNHL 交集靶点 KEGG 分析
Figure 6 KEGG function analysis of CHM in the treatment of SSNHL

2.10 TCM-SSNHL 交集靶点-通路网络图的构建

运用 CytoScape3.9.1 构建 TCM-SSNHL 交集靶点-通路网络图(图 7),其中关键药物有柴胡、天麻、黄芩、太子参、白芍,关键靶点有 AKT1、PRKCA、

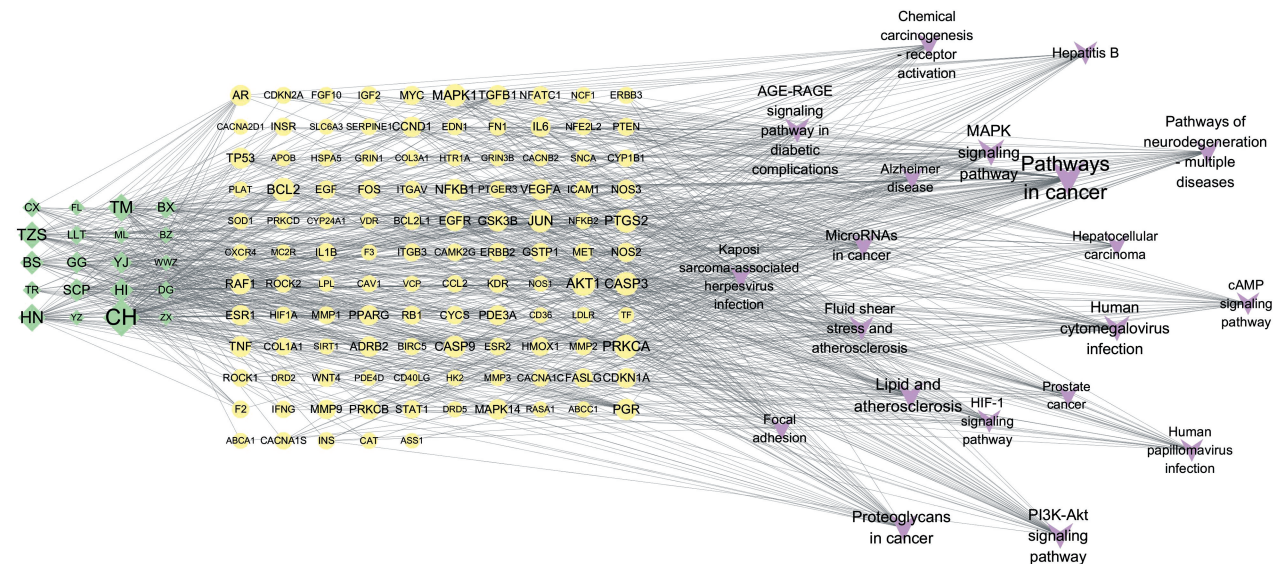


图 7 TCM-SSNHL 交集靶点-通路网络图

Figure 7 TCM-SSNHL intersection targets-pathway network diagram

3 讨论

本研究中西医结合治疗的总有效率为 72.90%, 这可能与纳入患者的偏倚相关, 研究主要分析 SSNHL 住院患者的医疗数据, 在门诊首诊时多已接受 3~7 d 的标准化药物治疗, 听力完全恢复或明显提高的患者一般在门诊结束或继续诊疗, 听力提高不明显的患者则被收住入院, 这对有效率有一定的影响。在本研究中, 99 例伴耳鸣、66 例伴耳闷、54 例患者伴眩晕, 治疗后不同分型患者平均听阈均较治疗前下降、听力提高, 但多数患者仍存在耳鸣, 少数患者耳闷、眩晕的症状可继续存在。

《医学入门》提到“耳鸣乃是聋之渐也”, 提示耳鸣的病机转变与耳聋有一定的相似性。耳聋出自《五十二病方·阴阳十一脉灸经》“卒然而聋者, 谓之暴聋, 多属实证”, 多因感受外邪或脏腑失调所致, 病机分虚实, 实证有外邪、肝火、痰饮、瘀血之分, 虚证多为脾、肾虚损。肝经与耳关系密切, 《医学入门》提及“新聋多热, 少阳阳明火多故也”, SSNHL 患者在发病初期多有肝经郁热的症候, 特点为情志致病或加重, 可见口苦、咽干、尿黄、便秘、夜寐不宁、舌边尖红、苔薄白或黄。治疗方案中的中医辨证围绕“从肝论治”的思想, 治法包括疏肝、补肝、清肝热、行气等, 本文根据临床常用药物频次纳入前 20 味药物分析, 关键的药物有柴胡、天麻、黄芩、太子

参、白芍、白术、石菖蒲和路路通等, 主要入肝胆经、脾经和肺经, 这也与中医古籍提出的理论一致。临床应用多选用炒白术, 白术炮制方法的选择主要取决于患者的大便情况。石菖蒲和路路通联合应用是“通窍法”是治疗耳聋耳鸣的体现。药物发挥作用的靶点和通路主要涉及炎症、缺血、缺氧, 与 SSNHL 的发病机制相似, 其中靶点 AKT1、CASP3、BCL2, 通路 TNF signaling pathway 与炎症相关; Human cytomegalovirus infection 与病毒感染相关; 靶点 MAPK1、JUN、EGFR, 通路 Lipid and atherosclerosis、MAPK signaling pathway、PI3K-Akt signaling pathway、Fluid shear stress and atherosclerosis 与血管内皮功能和血液流变学相关; Pathways of neurodegeneration-multiple diseases 参与神经退行性变途径; HIF-1 signaling pathway 与缺氧相关。

对中药复方治疗 SSNHL 的靶点分析中, 发现 TNF- α 在螺旋韧带纤维细胞、毛细胞和 Corti 器官都有分布, 可启动炎症因子和趋化因子如 JNK、MAPK、NFkB、Caspase-3 等, 能够调控细胞凋亡, 影响基因表达, 破坏内耳稳态环境和听觉功能^[40-41]。PI3K/Akt 信号通路可调控血小板颗粒的活化和分泌, 以减少血栓形成, 恢复内耳血供, 从而改善听力^[42-43]。Bcl2 蛋白在细胞凋亡通路中发挥重要作用, 调控内耳毛细胞中转录因子的表达, Bcl2 的调控也可对抗 TNF- α 破坏毛细胞功能的作用^[44-45]。

JNK 的不同亚型在毛细胞、螺旋神经节神经元和血管纹的分布和表达模式有差异,对听力可能发挥不同作用,其中 JNK3 对毛细胞损失和螺旋神经节变性作用更甚^[46]。MAPK 在血管纹、螺旋韧带、Corti 器、螺旋缘、螺旋神经节多个部位都有表达,可被多种刺激因素激活,引起耳蜗微环境的改变并诱导细胞凋亡,可能参与噪音性、药物性听力下降及膜迷路积水^[47-48]。Caspase-3 在螺旋神经节神经元中表达,诱导初级听觉神经元凋亡,在 caspase 水平阻断,抑制炎症和细胞凋亡,保护听觉毛细胞和听觉神经元^[49-50]。糖皮质激素是临床治疗 SSNHL 的重要药物,糖皮质激素受体在血管纹、毛细胞、Corti 器官和螺旋神经节中都有分布,可通过 TNF、NF- κ B、JNK、MAPK 等信号通路发挥作用^[51-54]。由此可见,本研究选用的 TCM 组合与糖皮质激素的作用机制相似,主要通过抑制炎症反应、血栓形成和细胞凋亡途径发挥作用,有保护内耳微环境和毛细胞、挽救听力的疗效。

通过对频次为前 20 的 TCM 进行网络药理学分析,研究总结了治疗的核心靶点、通路主要作用于耳蜗、前庭器官和听觉神经,同时发现 TCM 组方有类似糖皮质激素抗炎、抗凋亡的作用机制,在保护内耳微环境、毛细胞和挽救听力损失方面发挥作用。综上,TCM 复方辨证论治 SSNHL 可在一定程度上缓解耳鸣、眩晕、耳闷的症状。

参考文献:

[1] Chandrasekhar SS, Tsai Do BS, Schwartz SR, et al. Clinical practice guideline: sudden hearing loss (update) [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2019, 161(1): 1-45. doi:10.1177/0194599819859885

[2] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会. 突发性聋的诊断和治疗指南(2005 年,济南)[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2006, 41(5): 325. doi:10.3760/j.issn:1673-0860.2006.05.003

[3] 李新建,陈伟,杨仕明. 突发性聋发病机制及预后的研究进展[J]. *国际老年医学杂志*, 2022, 43(4): 480-482. doi:10.3969/j.issn.1674-7593.2022.04.023

LI Xinjian, CHEN Wei, YANG Shiming. Research progress on pathogenesis and prognosis of sudden sensorineural hearing loss [J]. *International Journal of Geriatrics*, 2022, 43(4): 480-482. doi:10.3969/j.issn.1674-7593.2022.04.023

[4] 张姝,高晶. 突发性聋发病机制的研究进展[J]. *听力学及言语疾病杂志*, 2012, 20(1): 60-63. doi:10.3969/j.issn.1006-7299.2012.01.018

[5] Fang Q, Liang CQ, Yan L, et al. Comparison of sudden sensorineural hearing loss with tinnitus and short-term tinnitus [J]. *Neural Plast*, 2021; 6654932. doi:10.1155/2021/6654932

[6] Kim JY, Lee S, Cha J, et al. Chronic kidney disease is associated with increased risk of sudden sensorineural hearing loss and Ménière's disease: a nationwide cohort study [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 20194. doi:10.1038/s41598-021-99792-x

[7] Choi HG, Min CY, Lee CH, et al. Association of sudden sensorineural hearing loss with asthma: a longitudinal follow-up study using a national sample cohort [J]. *BMJ Open*, 2022, 12(2): e047966. doi:10.1136/bmjopen-2020-047966

[8] Tsuzuki N, Wasano K, Oishi N, et al. Severe sudden sensorineural hearing loss related to risk of stroke and atherosclerosis [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 20204. doi:10.1038/s41598-021-99731-w

[9] 陆翼年,雍军,夏寅,等. 突发性聋听力损失程度及疗效的多因素分析[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2022, 36(11): 827-834. doi:10.13201/j.issn.2096-7993.2022.11.004

LU Yinian, YONG Jun, XIA Yin, et al. Multifactorial analysis of the degree of hearing loss and outcome in patients with sudden hearing loss [J]. *Journal of Clinical Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 2022, 36(11): 827-834. doi:10.13201/j.issn.2096-7993.2022.11.004

[10] Lee JY, Lee YW, Chang SO, et al. Vestibular function analysis of sudden sensorineural hearing loss with dizziness [J]. *J Vestib Res*, 2020, 30(3): 203-212. doi:10.3233/ves-200703

[11] Chang TP, Wang ZY, Winnick AA, et al. Sudden hearing loss with Vertigo portends greater stroke risk than sudden hearing loss or Vertigo alone [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27(2): 472-478. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.09.033

[12] Kim CH, Choi HR, Choi S, et al. Patterns of nystagmus conversion in sudden sensorineural hearing loss with vertigo [J]. *Medicine*, 2018, 97(43): e12982. doi:10.1097/MD.00000000000012982

[13] 明春艳,黄开来,黄晶,等. 伴眩晕与不伴眩晕突发性聋临床特点及血脂对比分析[J]. *中国医学文摘(耳鼻咽喉科学)*, 2021, 36(3): 1-4. doi:10.19617/j.issn1001-1307.2021.03.1

MING Chunyan, HUANG Kailai, HUANG Jing, et al. A comparative analysis of clinical characteristics and blood lipids of sudden deafness with and without vertigo [J]. *Chinese Medical Digest (Otorhinolaryngology)*, 2021, 36(3): 1-4. doi:10.19617/j.issn1001-1307.2021.03.1

- [14] 宋红梅, 徐芳, 陈燕, 等. 深刺少阳经腧穴结合中药对难治性突发性聋患者 THI、PSQI 评分的影响[J]. 四川中医, 2020, 38(7): 198-202.
SONG Hongmei, XU Fang, CHEN Yan, et al. Effect of deep acupuncture at Shaoyang meridian acupoints combined with traditional Chinese medicine on scores of THI and PSQI for intractable sudden sensorineural hearing loss patients[J]. Journal of Sichuan of Traditional Chinese Medicine, 2020, 38(7): 198-202.
- [15] 宋红梅, 徐芳, 陈燕, 等. 针刺结合豁痰祛瘀疏肝开窍法对难治性突发性聋患者 SAS 评分的作用[J]. 辽宁中医杂志, 2021, 48(2): 176-180. doi: 10.13192/j.issn.1000-1719.2021.02.047
SONG Hongmei, XU Fang, CHEN Yan, et al. Effect of acupuncture combined with method of expelling phlegm and removing blood stasis and soothing liver for resuscitation on SAS score in patients with refractory sudden sensorineural hearing loss[J]. Liaoning Journal of Traditional Chinese Medicine, 2021, 48(2): 176-180. doi: 10.13192/j.issn.1000-1719.2021.02.047
- [16] 王军营, 葛仪方, 刘甯. 针药结合治疗低频下降型突聋气血亏虚证的效果[J]. 中国城乡企业卫生, 2022, 37(4): 144-146. doi: 10.16286/j.1003-5052.2022.04.055
WANG Junying, GE Yifang, LIU Nai. Effect of acupuncture combined with medicine on qi and blood deficiency syndrome of low frequency descending sudden deafness[J]. Chinese Journal of Urban and Rural Enterprise Hygiene, 2022, 37(4): 144-146. doi: 10.16286/j.1003-5052.2022.04.055
- [17] 艾丽姣. 艾灸及耳穴埋豆联合中药辅治特发性突聋疗效观察[J]. 实用中医药杂志, 2022, 38(10): 1698-1699.
AI Lijiao. Observation on therapeutic effect of moxibustion and auricular point bean embedding combined with traditional Chinese medicine on idiopathic sudden deafness[J]. Journal of Practical Traditional Chinese Medicine, 2022, 38(10): 1698-1699.
- [18] 李婷, 陈文勇. 暴聋中西医结合临床路径的应用及疗效分析[J]. 广州中医药大学学报, 2021, 38(12): 2614-2622. doi: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2021.12.012
LI Ting, CHEN Wenyong. Application of clinical pathway of integrated Chinese and western medicine in sudden deafness and its curative effect analysis[J]. Journal of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, 2021, 38(12): 2614-2622. doi: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2021.12.012
- [19] 杨伟丽, 宾骥, 王贤文, 等. 归脾汤联合鸣天鼓治疗突发性聋伴眩晕气血亏虚证的临床观察[J]. 湖南中医药大学学报, 2023, 43(9): 1632-1638. doi: 10.3969/j.issn.1674-070X.2023.09.013
YANG Weili, BIN Ji, WANG Xianwen, et al. Clinical observation of Guipi Decoction combined with occipital-knocking therapy in treating sudden deafness with vertigo of qi and blood deficiency pattern[J]. Journal of Hunan University of Chinese Medicine, 2023, 43(9): 1632-1638. doi: 10.3969/j.issn.1674-070X.2023.09.013
- [20] 余鸯鸯, 徐飞. 中药及其提取物对感音神经性聋的防治作用研究进展[J]. 中国医药科学, 2023, 13(13): 51-55. doi: 10.20116/j.issn2095-0616.2023.13.12
YU Yangyang, XU Fei. Research progress on the preventive and therapeutic effects of traditional Chinese medicine and its extracts on sensorineural hearing loss [J]. China Medicine and Pharmacy, 2023, 13(13): 51-55. doi: 10.20116/j.issn2095-0616.2023.13.12
- [21] 张旭戈, 李森, 魏云, 等. 中西医结合治疗突发性聋的疗效观察[J]. 中国中西医结合耳鼻喉科杂志, 2023, 31(4): 241-244. doi: 10.16542/j.cnki.issn.1007-4856.2023.04.001
ZHANG Xuge, LI Sen, WEI Yun, et al. Observation on therapeutic effect of integrated traditional Chinese and western medicine in treating sudden deafness [J]. Chinese Journal of Otorhinolaryngology in Integrative Medicine, 2023, 31(4): 241-244. doi: 10.16542/j.cnki.issn.1007-4856.2023.04.001
- [22] Su CX, Yan LJ, Lewith G, et al. Chinese herbal medicine for idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a systematic review of randomised clinical trials [J]. Clin Otolaryngol, 2013, 38(6): 455-473. doi: 10.1111/coa.12198
- [23] Achete de Souza G, de Marqui SV, Matias JN, et al. Effects of ginkgo biloba on diseases related to oxidative stress [J]. Planta Med, 2020, 86(6): 376-386. doi: 10.1055/a-1109-3405
- [24] Ma YK, Chen YB, Li P. Quercetin inhibits NTHi-triggered CXCR4 activation through suppressing IKK α /NF- κ B and MAPK signaling pathways in otitis media [J]. Int J Mol Med, 2018, 42(1): 248-258. doi: 10.3892/ijmm.2018.3577
- [25] Huang J, Zhou L, Chen JL, et al. Hyperoside attenuate inflammation in HT22 cells via upregulating SIRT1 to activities Wnt/ β -catenin and sonic hedgehog pathways [J]. Neural Plast, 2021: 8706400. doi: 10.1155/2021/8706400
- [26] Gündo du R, Erkan M, Aydın M, et al. Assessment of the effectiveness of quercetin on cisplatin-induced ototoxicity in rats [J]. J Int Adv Otol, 2019, 15(2): 229-236. doi: 10.5152/iao.2019.5902
- [27] Waters JK, Mossine VV, Kelley SP, et al. Structural and functional studies of S-(2-carboxyethyl)-L-cysteine

- and S-(2-carboxyethyl)-l-cysteine sulfoxide [J]. *Molecules*, 2022, 27 (16): 5317. doi: 10.3390/molecules27165317
- [28] Zhang GG, Huang BQ, Zheng CM, et al. Investigation of a lipase-catalyzed reaction between pectin and salicylic acid and its isomers and evaluation of the emulsifying properties, antioxidant activities, and antibacterial activities of the corresponding products [J]. *J Agric Food Chem*, 2021, 69(4): 1234-1241. doi:10.1021/acs.jafc.0c06120
- [29] Zhu RZ, Li BS, Gao SS, et al. Luteolin inhibits H₂O₂-induced cellular senescence *via* modulation of SIRT1 and p53 [J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2021, 25(4): 297-305. doi:10.4196/kjpp.2021.25.4.297
- [30] Choi BM, Lim DW, Lee JA, et al. Luteolin suppresses cisplatin-induced apoptosis in auditory cells: possible mediation through induction of heme oxygenase-1 expression [J]. *J Med Food*, 2008, 11(2): 230-236. doi:10.1089/jmf.2007.591
- [31] Zhang QQ, Huang XH. The modulatory properties of *Astragalus membranaceus* treatment on endometrial cancer: an integrated pharmacological method [J]. *PeerJ*, 2021, 9: e11995. doi:10.7717/peerj.11995
- [32] Alejandro HM, úngel Josabad AC, Jackeline Lizzeta AG, et al. Anti-inflammatory, antinociceptive, and cytotoxic activity of methanolic extract of *Mansoa hymenaea* (DC.) A.H. Gentry, *Botany Letters* [J]. *Botany Letters*, 2021, 16(1): 110-119. doi: 10.1080/23818107.2020.1819872
- [33] Anwar MA, Tabassam S, Gulfranz M, et al. Isolation of oxyberberine and β -sitosterol from *Berberis lycium royle* root bark extract and *in vitro* cytotoxicity against liver and lung cancer cell lines [J]. *Evid Based Complementary Altern Med*, 2020: 2596082. doi: 10.1155/2020/2596082
- [34] Koshak AE, Abdallah HM, Esmat A, et al. Anti-inflammatory activity and chemical characterisation of *Opuntia ficus-indica* seed oil cultivated in Saudi Arabia [J]. *Arab J Sci Eng*, 2020, 45(6): 4571-4578. doi: 10.1007/s13369-020-04555-x
- [35] Lei L, Zhao J, Liu XQ, et al. Wogonin alleviates kidney tubular epithelial injury in diabetic nephropathy by inhibiting PI3K/akt/NF- κ B signaling pathways [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2021, 15: 3131-3150. doi:10.2147/DDDT.S310882
- [36] Butt G, Ozbey U, Malik DES, et al. Regulation of cell signaling pathways by Wogonin in different cancers; Mechanistic review [J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2021, 67(2): 1-7. doi:10.14715/cmb/2021.67.2.1
- [37] Shang LL, Weng XY, Wang DZ, et al. Isolevuglandin scavenger attenuates pressure overload-induced cardiac oxidative stress, cardiac hypertrophy, heart failure and lung remodeling [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 141: 291-298. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2019.06.029
- [38] Yuan WY, Chen YY, Zhou YJ, et al. Formononetin attenuates atopic dermatitis by upregulating A20 expression via activation of G protein-coupled estrogen receptor [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 266: 113397. doi:10.1016/j.jep.2020.113397
- [39] Zheng J, Wang XY, Tao Y, et al. Yu-Ping-Feng-San ameliorates recurrent allergic inflammation of atopic dermatitis by repairing tight junction defects of the epithelial barrier [J]. *Phytomedicine*, 2019, 54: 214-223. doi:10.1016/j.phymed.2018.09.190
- [40] Wu T, Zhou JM, Qiu JJ, et al. Tumor necrosis factor- α mediated inflammation versus apoptosis in age-related hearing loss [J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 956503. doi:10.3389/fnagi.2022.956503
- [41] 刘宇超, 尹时华. 炎症因子及其相关信号通路在内耳疾病中的研究进展 [J]. *中华耳科学杂志*, 2021, 19(3): 506-510. doi:10.3969/j.issn.1672-2922.2021.03.020
- LIU Yuchao, YIN Shihua. Research progress regarding inflammatory factors and their signaling pathways *in inner ear diseases* [J]. *Chinese Journal of Otolaryngology*, 2021, 19(3): 506-510. doi:10.3969/j.issn.1672-2922.2021.03.020
- [42] Shrestha Bhattarai T, Shamu T, Gorelick AN, et al. AKT mutant allele-specific activation dictates pharmacologic sensitivities [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 2111. doi:10.1038/s41467-022-29638-1
- [43] Sun YY, Wang T, Lv Y, et al. MALAT1 promotes platelet activity and thrombus formation through PI3K/Akt/GSK-3 β signalling pathway [J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2023, 8(3): 181-192. doi: 10.1136/svn-2022-001498
- [44] Wu CH, Wang SE. Tau phosphorylation and cochlear apoptosis cause hearing loss in 3 \times Tg-AD Mouse Model of Alzheimer's Disease [J]. *Chin J Physiol*, 2021, 64(2): 61. doi:10.4103/cjp.cjp_79_20
- [45] Affortit C, Casas F, Ladrech S, et al. Exacerbated age-related hearing loss in mice lacking the p43 mitochondrial T3 receptor [J]. *BMC Biol*, 2021, 19(1): 18. doi:10.1186/s12915-021-00953-1
- [46] Ding R, Pan Y, Chen KL, et al. Spatio-temporal pattern of c-Jun N-terminal kinase isoforms in the cochleae of C57BL/6J mice with presbycusis [J]. *Hear Res*, 2023, 434: 108784. doi:10.1016/j.heares.2023.108784
- [47] Zhang Y, Huang S, Dai X, et al. SOD2 alleviates hearing loss induced by noise and kanamycin in mitochondrial

- DNA4834-deficient rats by regulating PI3K/MAPK signaling[J]. *Curr Med Sci*, 2021, 41(3): 587-596. doi: 10.1007/s11596-021-2376-4
- [48] 廖行伟, 黄巧, 翟思佳, 等. P38MAPK 在正常豚鼠耳蜗中的表达[J]. *中华耳科学杂志*, 2020, 18(5): 938-942.
- [49] Schmutzhard J, Bader W, Gottfried T, et al. The effects of mild hypothermia on the electrode insertion trauma in a murine whole organ cochlea culture[J]. *Front Neurosci*, 2023, 17: 1112243. doi:10.3389/fnins.2023.1112243
- [50] 翟思佳, 尹时华, 侯涛, 等. NLRP3 炎症小体激活对水杨酸钠诱导大鼠耳蜗螺旋神经节细胞损伤的作用[J]. *听力学及言语疾病杂志*, 2021, 29(3): 327-333. doi:10.3969/j.issn.1006-7299.2021.03.019
- ZHAI Sijia, YIN Shihua, HOU Tao, et al. Activation of NLRP3-related inflammasome in rat cochlear spiral ganglion neurons by sodium salicylate[J]. *Journal of Audiology and Speech Pathology*, 2021, 29(3): 327-333. doi:10.3969/j.issn.1006-7299.2021.03.019
- [51] Gao ZW, Schwieger J, Matin-Mann F, et al. Dexamethasone for inner ear therapy: biocompatibility and bioefficacy of different dexamethasone formulations in vitro[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(12): 1896. doi:10.3390/biom11121896
- [52] Matsui H, Lopez IA, Ishiyama G, et al. Immunohistochemical localization of glucocorticoid receptors in the human cochlea[J]. *Brain Res*, 2023, 1806: 148301. doi:10.1016/j.brainres.2023.148301
- [53] Jung SY, Kim S, Kang Z, et al. Efficiency of a dexamethasone nanosuspension as an intratympanic injection for acute hearing loss[J]. *Drug Deliv*, 2022, 29(1): 149-160. doi:10.1080/10717544.2021.2021320
- [54] Sarlus H, Fontana JM, Tserga E, et al. Circadian integration of inflammation and glucocorticoid actions: implications for the cochlea[J]. *Hear Res*, 2019, 377: 53-60. doi:10.1016/j.heares.2019.03.007

(编辑:李纬)

(上接第 5 页)

- [18] Liang XH, Li LP, Liu YY, et al. ECG_SegNet: an ECG delineation model based on the encoder-decoder structure[J]. *Comput Biol Med*, 2022, 145: 105445. doi:10.1016/j.combiomed.2022.105445
- [19] Hsu WY, Lin WY. Ratio-and-Scale-Aware YOLO for Pedestrian Detection[J]. *IEEE Trans Image Process*, 2021, 30: 934-947. doi: 10.1109/TIP.2020.3039574
- [20] Ren SQ, He KM, Girshick R, et al. Faster R-CNN: towards real-time object detection with region proposal networks[J]. *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell*, 2017, 39(6): 1137-1149. doi:10.1109/TPAMI.2016.2577031
- [21] van de Ruit M, Billeter M, Eisemann E. An efficient dual-hierarchy t-SNE minimization[J]. *IEEE Trans Vis Comput Graph*, 2022, 28(1): 614-622. doi:10.1109/TVCG.2021.3114817
- [22] He T, Guo JX, Chen N, et al. MediMLP: using gradient CAM to extract crucial variables for lung cancer postoperative complication prediction[J]. *IEEE J Biomed Health Inform*, 2020, 24(6): 1762-1771. doi:10.1109/JBHI.2019.2949601
- [23] Lin DR, Xiong JH, Liu CX, et al. Application of Comprehensive Artificial intelligence Retinal Expert (CARE) system: a national real-world evidence study[J]. *Lancet Digit Health*, 2021, 3(8): e486-e495. doi:10.1016/S2589-7500(21)00086-8

(编辑:李纬)