

老年性耳聋中医基础研究进展

覃蓝逸¹, 陆灵娟^{2*}

¹广西中医药大学研究生院, 广西 南宁

²广西国际壮医医院, 广西 南宁

收稿日期: 2024年12月8日; 录用日期: 2025年1月10日; 发布日期: 2025年1月23日

摘要

老年性耳聋, 又称年龄相关性听力下降(AHL)。随着社会老龄化的发展, 老年性耳聋的发病率逐年升高, 已成为老年人群常见病和多发病。老年性耳聋不仅影响老年人的身心健康, 还严重导致老年人的生活质量、认知水平、社交沟通能力下降等不良后果。由于属于听觉系统感音神经性退变, 一直以来防治相当困难, 系学界研究重点和难点。当今研究发现中医中药治疗AHL基础研究方面已取得可观成果, 研究进展令人瞩目, 本文就此进行回顾性总结, 希望能为今后相关研究提供参考信息。

关键词

老年性耳聋, 中医, 基础研究

Progress of Basic Research on Presbycusis in Chinese Medicine

Lanyi Qin¹, Lingjuan Lu^{2*}

¹Graduate School of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning Guangxi

²Guangxi International Zhuang Medical Hospital, Nanning Guangxi

Received: Dec. 8th, 2024; accepted: Jan. 10th, 2025; published: Jan. 23rd, 2025

Abstract

Presbycusis, also known as age-related hearing loss (AHL). With the development of aging society, the incidence of senile deafness is increasing year by year, and it has become a common and frequent disease in the elderly population. Age-related deafness not only affects the physical and mental health of the elderly, but also seriously leads to the quality of life, cognitive level, social

*通讯作者。

文章引用: 覃蓝逸, 陆灵娟. 老年性耳聋中医基础研究进展[J]. 中医学, 2025, 14(1): 282-287.
DOI: 10.12677/tcm.2025.141044

communication ability of the elderly decline and other adverse consequences. Due to the sensori-neural degeneration of the auditory system, it has been difficult to prevent and treat, and has been the focus of research in the academic community and difficult. Today, researchers have found that Chinese medicine has achieved considerable results in basic research on the treatment of AHL, and the progress of research has been remarkable. This article provides a retrospective summary of this topic, and we hope that it can provide reference information for future research.

Keywords

Presbycusis, Traditional Chinese Medicine, Basic Research

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

老年性耳聋, 是衰老发生在听觉系统器官所导致的疾病, 临床表现为双耳对称性的进行性缓慢听力下降, 高频听力首先受累, 伴言语理解能力的明显下降。随着社会老龄化的发展, AHL 发病率越来越高, 已成为听力残疾的首要因素, 有报道认为超过 10% 的世界人口, 特别是 65 岁及以上的人, 已受到致残性听力损失的影响, 据估计, 到 2025 年, 全球 60 岁以上人口将达到 12 亿, 其中超过 5 亿人将遭受严重的 AHL 影响[1], 该病属于临床常见和多发的感音神经性耳聋, 若迁延日久, 听力可降至丧失, 严重影响老年人的生活质量, 给个人、家庭乃至社会带来较大负担。目前其发病机理尚未完全明了, 也无特效的治疗方法, 治疗尤为棘手, 已成为耳科学研究的重要热门攻关课题之一, 近年中医中药治疗 AHL 基础研究方面取得一定进展, 现综述如下。

2. 基础研究

2.1. 动物模型选择

动物模型是目前 AHL 治疗研究可行性的重要方式和途径。AHL 因发病隐匿并呈渐进性发展, 病程长, 不易观察, 临床耳蜗细胞形态学及细胞内在分子机制研究更是难于开展甚至无法了解, 其防治性研究极其困难, 为探讨 AHL 的生理学机制, 必须借助动物模型论证。如何选择合适的动物模型认识 AHL 细胞形态学及其发展变化规律, 由此研究分子通路机制、药物干预作用, 一直以来为耳科界探索热点。在众多哺乳类实验动物模型[2]-[4]中, 鼠类常被用于 AHL 研究。相比大鼠, 小鼠的生命周期较短, 不同品系之间的年龄相关性听力损失基因也较为明确[5]。具有特定基因缺陷的小鼠模型可以更早地表现出 AHL 的特征, 包括进行性听力丧失和耳蜗细胞的退变[6]。目前已建立了多种与 AHL 相关的基因缺陷小鼠模型, 如 CBA/CaJ 和 C57BL/6J 等。在动物模型的选择方面, 有学者如周凌[7]认为 C57BL/6J 小鼠模型适合于短期观察研究。有研究表明这种小鼠在 3 个月龄时已经展现出耳蜗底回沟区及其周围毛细胞的缺失[8]。此外, 通过比较不同动物种类并跨学科的方法[5], 有学者提出扩展其他动物模型的建议, 增加年龄相关性听力损伤的可靠性和实用性。例如, 非哺乳动物模型如斑马鱼模型不仅提供遗传可操作性, 还适用于药物筛选[9]。综上所述, 结合各种动物模型与人类研究的结果, 可以更加全面地理解和探索 AHL 的病理机制及其潜在治疗途径, 为日后中医药防治 AHL 聋实验开展提供借鉴, 为中医药结合基础研究技术提供新方向。

2.2. 中医中药防治 AHL 的研究

在建立符合 AHL 动物模型后, 研究人员发现, 中药能够改善耳部的微循环、修复受损听力细胞、缓解听力衰退进程, 某些中药成分具有抗氧化、抗炎、促进神经再生等作用, 对于改善耳聋症状具有潜在治疗效果。多种中药及方剂疗效在基础实验研究中得到切实验证。

2.2.1. 验方方面

中医作为中国传统医学的瑰宝, 经过几千年的临床实践, 积累了丰富的理论和治疗经验, 逐渐得到了国内外学者的广泛关注。中药复方基于整体观和多靶点的特点, 在防治 AHL 药物中有得天独厚的优势。宣伟军教授结合几十年临床经验, 以肝脾肾瘀立论, 总结出临床有效复方中药制剂[10], 通过动物系列全耳蜗细胞形态学、听力学、分子生物学等反复研究和确认, 证明其具有明显对抗老年性耳蜗毛细胞和螺旋神经节神经元凋亡, 保护听力作用, 最新蛋白组学研究进一步表明[8] [11], 中药复方健耳剂具有促进神经蛋白合成、调节突触分子传递、细胞能量代谢、免疫防御、抗氧化防御、抗凋亡等众多途径相关大量蛋白质和基因调控转导信号机制作用, 论证中医中药防治 AHL 的有效性和科学性, 从现代医学角度验证了中医“整体观”和“异病同治”等特点, 揭示了其系列分子作用重要机制。AHL 多以虚实夹杂为主, 虚多为肾精亏虚, 兼气血失养, 实多为痰瘀阻滞。谭敬书教授以此理论为基础, 研究总结出具有补肾填精、益气养血、活血通络、开窍聪耳的功效的复聪片[12], 目前广泛应用于各类耳鸣耳聋的治疗, 具有较好的临床疗效。周令闻[13]在研究中使用了复聪片治疗 C57BL/6J 小鼠, 分析其耳蜗外毛细胞数量、形态及 SIRT2 蛋白含量的变化, 推测可能是通过增加耳蜗组织中 SIRT2 的含量实现延缓老年 C57BL/6J 雄性小鼠听力下降。向红[12]等通过观察复聪片对 C57BL/6J 小鼠耳蜗核(CN)钙结合蛋白含量变化, 认为复聪片能有效延缓老年 C57BL/6J 小鼠听力的下降, 其作用机制可能与复聪片减少了耳蜗核神经元尼氏体及维生素 D 依赖性钙结合蛋白(CB)的丢失, 保护了耳蜗核功能有关。以上实验均为复聪片治疗 AHL 提供了强有力的实验支持。

2.2.2. 经方方面

耳聋左慈丸最早见于清代凌奂的《饲鹤亭集方》, 是以补肾名方六味地黄丸为基础进行改编而成。作为治疗 AHL 的经典名剂, 耳聋左慈丸在临床上得到了广泛应用。刘晴等[14]通过综合网络药理学方法分析发现, 耳聋左慈丸对 AHL 的保护作用可能与细胞衰老、炎症反应和突触连接等生物过程相关, 这种保护作用可能涉及多种途径, 如 JNK/STAT3 和 ERK 级联信号通路。多名学者结合通过体内外实验研究耳聋左慈治疗 AHL 潜在分子机制。见表 1。

Table 1. Experimental in vitro and in vivo study of Erlong Zuoci in the treatment of AHL
表 1. 耳聋左慈治疗 AHL 体内外实验研究

实验途径	作者	模型	机制	引用
体内	楚敏 王艺蓉	C57BL/6J 小鼠, 雄鼠, 混有中药的饲料	调节自噬, 抑制细胞凋亡(上调 SIRT1 蛋白和下调 p53 蛋白)	[15] [16]
	欧阳朝阳	C57BL/6J 小鼠, 混有中药的饲料	抗氧化(提高 SOD 活性, 下调 LC、Beclin1 和 p62)	[17]
	武莹	昆明小鼠, 雄性 D-半乳糖造模, 灌服中药	通过调节 cAMP 的含量及 PKA 的表达水平	[18]
体外	刘晴	H ₂ O 诱导 HEI-OC1	抗衰老, 抗炎(降低 β -半乳糖苷酶活性, 降低 p21、p35 蛋白表达, 提高靶蛋白 ERK 磷酸化)	[14]

续表

龚永昌	miR-34a 模拟物转染 HEI-OC1	调节自噬和凋亡(增加 SIRT1 蛋白表达, 降低 Ac-p53 蛋白表达, 同时 LC3-II 和 p62 蛋白表达 下降, caspase 3 和 cleaved caspase-3 蛋白表达 下降)	[19]
-----	--------------------------	---	------

除此之外, 阎希芮[20]等通过网络药理学和实验研究揭示了益气聪明汤对 AHL 的保护机制, 提出利用生物信息学分析结合分子对接和细胞模型方法, 为探路其他药物干预 AHL 提供新途径。

2.2.3. 单药方面

多名学者验证出单药治疗 AHL 具有显著疗效。例如, 李宁[21]等利用 ARHL 动物模型研究了姜黄素对 H₂O₂ 诱导的耳蜗毛细胞氧化应激和听力功能的影响, 首次证实姜黄素通过激活 Nrf2 可以预防氧化应激引起的听觉毛细胞变性, 突显了其在预防 AHL 中的潜在治疗价值。李晨[22]等进行了天麻及其提取物在 AHL 小鼠模型中疗效的对比研究, 结果显示天麻多糖效果最为显著, 其次是天麻素, 而天麻粉末效果最弱。葛根素[23]具有如扩张血管、改善微循环和恢复血管内皮功能、保护心脏、抗炎和抗氧化等多种药理作用。张凤英[24]等利用经典的 D-半乳糖诱导的 AHL 模型小鼠研究了葛根素对 AHL 及其对学习记忆功能的干预效果, 显示葛根素不仅治疗 AHL, 还改善了学习和记忆能力。

2.2.4. 外治方面

鲍捷、王恒[25][26]通过穴位埋线(肾腧、足三里)干预小鼠耳蜗螺旋神经元, 通过肾腧和足三里穴位埋线法防治 AHL, 研究认为其机制可能通过上调耳蜗中 Bcl-2 蛋白的表达, 并下调 Bax 蛋白的表达来实现。此外, 正常耳蜗螺旋神经元中 GABAA 受体的数量较高, 而 NMDA 受体的含量较低; 当听力下降时, GABAA 受体的数量减少, 而 NMDA 受体的含量增加。肾腧与足三里的埋线治疗能够调节这两种受体的表达。以上实验结果科学验证了肾腧和足三里在保健和延缓 AHL 方面的重要作用, 为外治法治疗 AHL 提供新的思路。

3. 挑战和展望

现阶段, 针对基础研究方面, AHL 使用动物模型建立相对成熟, 但在中医证候动物模型, 鲜少有报道, 现阶段寻找合适的方法构建符合临床实际, 又符合中医理论的证候动物模型, 也可作为当下研究者的研究重点。中药方剂作用通过动物研究获得证实, 揭示了系列重要分子作用机制, 但临床文献报道不多, 尤其缺乏临床循证医学研究。目前关于中医药防治 AHL 的高质量、大规模的临床研究仍较少, 缺乏足够的证据来支持广泛应用, 因此, 基础研究成果转化为临床应用, 有待按循证医学科学要求开展研究, 这将是今后方向和目的。

4. 讨论

AHL 是一种临床顽疾, 不及时干预治疗, 将导致严重听力障碍, 甚至因聋致残, 严重影响日常生活和社会交流, 产生生理心理障碍等严重不良后果。祖国医学博大精深, 不乏治聋文献记载, 仍有待挖掘、继承和发展研究。未来可以通过现代医学的技术手段, 如基因组学、分子生物学等, 进一步探索中医药在防治 AHL 中的作用机制, 结合临床研究, 开发出更加科学、规范的中医治疗方案, AHL 重点在于防治同步, 积极发挥中医“治未病”思想, 有基础研究证实, 应用中医中药防治 AHL 未来可期。

参考文献

- [1] Huang, Q. and Tang, J. (2010) Age-Related Hearing Loss or Presbycusis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*,

- 267, 1179-1191. <https://doi.org/10.1007/s00405-010-1270-7>
- [2] Tarnovsky, Y.C., Taiber, S., Nissan, Y., Boonman, A., Assaf, Y., Wilkinson, G.S., *et al.* (2023) Bats Experience Age-Related Hearing Loss (Presbycusis). *Life Science Alliance*, **6**, e202201847. <https://doi.org/10.26508/lsa.202201847>
 - [3] Sun, Z., Cheng, Z., Gong, N., Xu, Z., Jin, C., Wu, H., *et al.* (2021) Neural Presbycusis at Ultra-High Frequency in Aged Common Marmosets and Rhesus Monkeys. *Aging*, **13**, 12587-12606. <https://doi.org/10.18632/aging.202936>
 - [4] 丁大连, 李鹏, 亓卫东, 等. 不同种属实验动物耳蜗毛细胞年龄相关性缺失的不同模式[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2023, 29(4): 7-13.
 - [5] Castaño-González, K., Köppl, C. and Pyott, S.J. (2024) The Crucial Role of Diverse Animal Models to Investigate Cochlear Aging and Hearing Loss. *Hearing Research*, **445**, Article ID: 108989. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2024.108989>
 - [6] Li, Z., Liu, R., Liu, Y., Zhao, M., Luan, J., Wang, Y., *et al.* (2022) H55 N Variation in Citrate Synthase Leads to Decrement in the Enzyme Activity and Transport Rate to Mitochondria in HEI-OC1 Cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **612**, 134-140. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2022.04.104>
 - [7] 周凌, 宣伟军, 丁大连. CBA/CaJ 和 C57BL/6J 小鼠全耳蜗毛细胞随着年龄增长不同损害模式的比较[J]. 中国实验动物学报, 2019, 27(6): 790-798.
 - [8] Xuan, W., Huang, L., Xuan, Y., Chen, S., Tang, J., Wei, Y., *et al.* (2024) Use of the Traditional Chinese Medicine "Compound Healthy Ear Agent" to Protect against Age-Related Hearing Loss in Mice: A Proteomics Study. *Heliyon*, **10**, e26914. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e26914>
 - [9] Sheets, L., Holmgren, M. and Kindt, K.S. (2021) How Zebrafish Can Drive the Future of Genetic-Based Hearing and Balance Research. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology*, **22**, 215-235. <https://doi.org/10.1007/s10162-021-00798-z>
 - [10] Xuan, Y., Ding, D., Xuan, W., *et al.* (2018) A Traditional Chinese Medicine Compound (Jian Er) for Presbycusis in a Mouse Model: Reduction of Apoptosis and Protection of Cochlear Sensorineural Cells and Hearing. *International Journal of Herbal Medicine*, **6**, 127-135.
 - [11] 宣伟军, 黄力毅, 宣毅, 等. 复方健耳剂对抗老年性耳蜗神经细胞凋亡超微结构观察及上调 NeuN 和 BDNF 定位表达作用[J]. 中国实验动物学报, 2020, 28(3): 338-344.
 - [12] 向红, 彭斌. 基于耳蜗核钙结合蛋白含量的变化探讨复聪片延缓老年 C57BL/6J 小鼠听力下降的实验研究[J]. 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志, 2024, 32(3): 161-167.
 - [13] 周令闻. 复聪片干预 SIRT2 延缓 C57BL/6J 小鼠老年性听力下降的机制研究[D]: [硕士学位论文]. 长沙: 湖南中医药大学, 2023.
 - [14] Liu, Q., Li, N., Yang, Y., Yan, X., Dong, Y., Peng, Y., *et al.* (2021) Prediction of the Molecular Mechanisms Underlying Erlong Zuoci Treatment of Age-Related Hearing Loss via Network Pharmacology-Based Analyses Combined with Experimental Validation. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article ID: 719267. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.719267>
 - [15] 楚敏. 耳聋左慈丸调节 miR-34a/SIRT1/p53 通路介导的自噬与凋亡防治老年性聋的分子机制研究[D]: [博士学位论文]. 上海: 上海中医药大学, 2021
 - [16] 王艺蓉, 阎希芮, 欧阳朝明, 等. 耳聋左慈丸上调 SIRT1 减轻老年性聋小鼠耳蜗螺旋神经节细胞损伤的作用机制研究[J]. 上海中医药杂志, 2023, 57(8): 81-88.
 - [17] 欧阳朝明. 耳聋左慈丸通过调节自噬防治老年性聋的机制研究[D]: [硕士学位论文]. 上海: 上海中医药大学, 2020.
 - [18] 武莹, 王哲, 马贤德, 等. 耳聋左慈丸对老年性聋小鼠耳蜗组织 cAMP 含量及 PKA 表达的影响[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(6): 1548-1551.
 - [19] 龚永昌, 李宁, 王艺蓉, 等. 耳聋左慈丸通过调节 miR-34a 对 HEI-OC1 听细胞自噬和凋亡的影响[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(2): 740-744.
 - [20] Yang, Y., Yan, X., Wu, R., Li, N., Chu, M., Dong, Y., *et al.* (2022) Network Pharmacology and Experimental Evidence Reveal the Protective Mechanism of Yi-Qi Cong-Ming Decoction on Age-Related Hearing Loss. *Pharmaceutical Biology*, **60**, 1478-1490. <https://doi.org/10.1080/13880209.2022.2101671>
 - [21] Li, N., Yan, X., Huang, W., Chu, M., Dong, Y., Song, H., *et al.* (2023) Curcumin Protects against the Age-Related Hearing Loss by Attenuating Apoptosis and Senescence via Activating Nrf2 Signaling in Cochlear Hair Cells. *Biochemical Pharmacology*, **212**, Article ID: 115575. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2023.115575>
 - [22] 李晨, 温荣城, 李羿, 等. 天麻及其提取物对老年性耳聋小鼠疗效的对比研究[J]. 成都医学院学报, 2020, 15(6): 690-693+724.

-
- [23] Ahmad, B., Khan, S., Liu, Y., Xue, M., Nabi, G., Kumar, S., *et al.* (2020) Molecular Mechanisms of Anticancer Activities of Puerarin. *Cancer Management and Research*, **12**, 79-90. <https://doi.org/10.2147/cmar.s233567>
- [24] 张凤英, 周进, 隋轶. 葛根素对老年性耳聋以及学习记忆的干预作用[J]. 解剖科学进展, 2023, 29(6): 631-633+638.
- [25] 鲍捷. 穴位埋线干预老年性聋小鼠耳蜗螺旋神经节细胞 Bcl-2 及 Bax 表达的实验研究[D]: [硕士学位论文]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2019.
- [26] 王恒. 穴位埋线干预小鼠耳蜗螺旋神经元 GABAA 和 NMDA 受体时序性表达的实验研究[D]: [硕士学位论文]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2019.