

• 综述 •

# 中医药对顺铂耳毒性的防治作用研究进展

安澜<sup>1</sup>, 黄盈<sup>1</sup>, 戴雨晨<sup>2</sup>, 左真齐<sup>1</sup>, 王超<sup>1</sup>, 张超<sup>2</sup>, 吴丽<sup>1</sup>, 陈志鹏<sup>1</sup>, 王宇彤<sup>1</sup>

(1. 南京中医药大学药学院, 江苏 南京 210023; 2. 南京中医药大学医学院·整合医学学院, 江苏 南京 210023)

**摘要:** 顺铂是临床上广泛应用的抗肿瘤化疗药物, 耳毒性是其常见的毒副作用, 患者常出现耳鸣、耳聋等症状, 预防与缓解顺铂耳毒性逐渐成为亟待解决的问题。研究表明, 中医药对顺铂产生的耳毒性有一定的预防和治疗作用。笔者从顺铂致耳毒性的中医认识、作用机制以及治疗策略综述了中医药对顺铂耳毒性的作用研究进展, 以期寻找缓解化疗药物毒副作用的策略提供新的思路。

**关键词:** 顺铂; 中医药; 耳毒性

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1672-0482(2022)05-0452-09

DOI: 10.14148/j.issn.1672-0482.2022.0452

引文格式: 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.

## A Review on Protective Effect of Traditional Chinese Medicine on Cisplatin-Induced Ototoxicity

AN Lan<sup>1</sup>, HUANG Ying<sup>1</sup>, DAI Yu-chen<sup>2</sup>, ZUO Zhen-qi<sup>1</sup>, WANG Chao<sup>1</sup>, ZHANG Chao<sup>2</sup>, WU Li<sup>1</sup>, CHEN Zhi-peng<sup>1</sup>, WANG Yu-tong<sup>1</sup>

(1. School of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China; 2. School of Medicine &amp; Holistic Integrative Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China)

**ABSTRACT:** As a first-line chemotherapeutic drug, cisplatin displays wide ototoxicity. Tumor patients treated with cisplatin usually suffer from tinnitus and deafness. Preventing and relieving the ototoxicity caused by cisplatin has become an urgent problem to be solved. Reports have revealed the certain preventive and therapeutic effects of active components in traditional Chinese medicine on cisplatin ototoxicity. This review summarizes the recent researches on the protection of traditional Chinese medicine on cisplatin's ototoxicity, providing new insights for seeking strategies to alleviate the side effects of chemotherapy drugs.

**KEYWORDS:** cisplatin; traditional Chinese medicine; ototoxicity

顺铂(CDDP)是一种临床中应用广泛且疗效显著的金属基化疗药,可用于睾丸癌、卵巢癌、膀胱癌、肺癌、宫颈癌、头颈部癌、胃癌等<sup>[1]</sup>实体癌治疗。常与其他细胞毒性药物联合使用。目前,顺铂作为一代铂类药物存在溶解性差、有毒副作用等缺点,因此常运用二代铂类卡铂、奈达铂等替代,但顺铂对部分妇科肿瘤治疗具有专属性,临床仍广泛用于卵巢癌的腹腔化疗、卵巢的生殖细胞肿瘤的化疗、卵巢生殖细胞恶性肿瘤和喉癌的联合化疗中。

铂类药物的不良反应包括血液学毒性、消化道反应、肝肾毒性、神经毒性、过敏反应等,其中耳毒性作为神经毒性的一种,是主要不良反应之一。肿

瘤患者在接受顺铂化疗时会遭受因高剂量而产生的听力损伤<sup>[2]</sup>,表现出听力减弱、耳鸣等,部分患者产生不可逆的听力丧失,这一副作用会降低患者生活质量,妨碍肿瘤的治疗。在儿童患者中顺铂耳毒性的发生率高达61%,多数情况下为双侧听力下降,并往往导致不可逆的听力丧失,给患者造成了较为严重的永久性伤害<sup>[3]</sup>。目前,临床上常用抗氧化剂、自由基清除剂、抗炎剂等药物缓解顺铂耳毒性,例如硫代硫酸钠<sup>[4]</sup>、依达拉奉<sup>[5]</sup>、维生素E<sup>[6]</sup>等。然而,这些药物可能导致不良反应,引起短暂性眩晕、呕吐、FBG降低等。因此,寻找新方法预防与缓解顺铂耳毒性逐渐成为亟待解决的问题。

收稿日期: 2021-04-25

基金项目: 国家自然科学基金青年科学项目(81803456); 国家重点研发计划-中医药现代化研究资助项目(2018YFC1706905); 大学生创新创业训练计划资助项目(202010315058Y); 南京中医药大学自然科学基金资助项目(NZY81803456)

第一作者: 安澜,女,E-mail: anlan\_18@163.com

通信作者: 王宇彤,女,副教授,主要从事中药新剂型与新技术研究,E-mail: wangyutong@njucm.edu.cn

近年来,中医药的发展蒸蒸日上,运用中医药手段改善顺铂毒性的报道逐渐增多,主要集中于中医药物质基础以及对顺铂耳毒性的保护机制研究,但由于顺铂产生的听力损伤相比于化疗药物其他毒副作用不够明显,因此没有引起广泛重视,研究者对缓解顺铂耳毒性的中医药策略总结略显不足,本综述意将弥补此项空缺,为今后顺铂耳毒性的进一步研

究奠定基础。

## 1 顺铂耳毒性产生机制的现代医学认识

CDDP 主要通过损伤耳蜗螺旋器(Corti's organ)损害听觉毛细胞,以及损伤血管纹细胞和螺旋神经节神经元等途径,产生不可逆转的听力损伤。关于 CDDP 耳毒性的损伤机制目前尚未明确,主要包括以下几种学说(图1)。

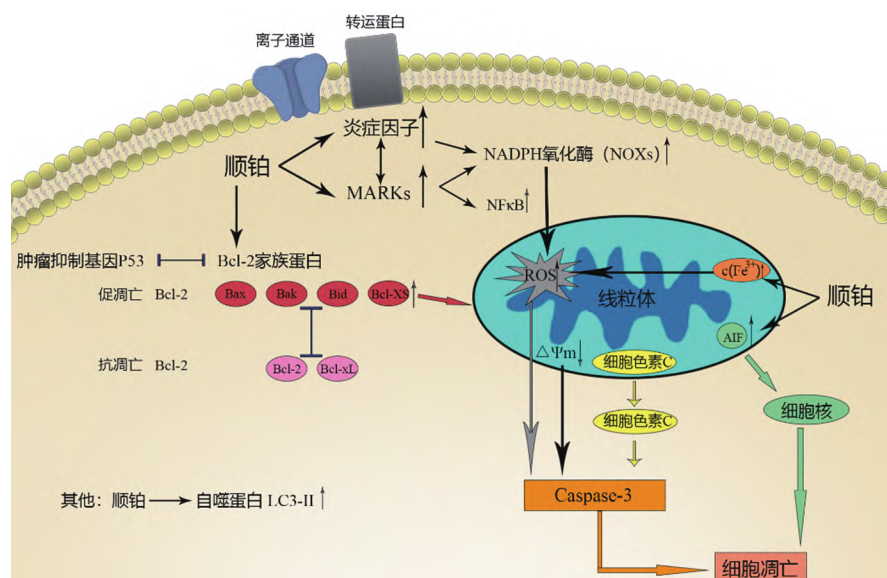


图1 顺铂耳毒性的产生机制

Fig.1 Mechanism of cisplatin ototoxicity

### 1.1 顺铂在耳蜗中累积

顺铂在耳蜗器官逐步累积,表现出弱于肝、肾、肺等其他器官的清除能力,化疗后长期保留在耳蜗中,以血管纹中积累最多<sup>[7]</sup>。顺铂具有与DNA交联的能力,形成铂化DNA加合物在耳内积累,阻碍DNA的正常复制与转录<sup>[8]</sup>,是导致听力损伤的首要原因。

顺铂可通过被动运输或转运蛋白介导的扩散进入细胞<sup>[9]</sup>。研究表明,铜转运蛋白(CTR1)在外毛细胞、内毛细胞、血管纹和螺旋神经节神经元中强烈表达,有机阳离子转运蛋白(OCT)在Corti和血管纹器官中表达,上述转运体可调节顺铂的摄取。此外,机械传递(MET)通道的抑制对顺铂诱导的斑马鱼毛细胞损伤具有保护作用,缺乏MET通道的斑马鱼突变体对顺铂诱导的细胞死亡具有抗性。说明MET通道可能参与顺铂的摄取<sup>[10]</sup>。

### 1.2 氧化应激

顺铂耳毒性的机制与活性氧(ROS)的积累密切相关。外部毛细胞最容易受到这种累积的氧化损伤的损害,这些损伤最终会通过凋亡导致外部毛细胞

丢失<sup>[11]</sup>。顺铂主要作用于听觉细胞中的NADPH氧化酶系统,引起ROS生成量提高<sup>[12]</sup>,提高听觉细胞内氧化应激水平,导致膜的脂质过氧化增加,使细胞内必需酶和膜转运蛋白失活,并破坏离子通道功能,最终促进细胞凋亡和坏死<sup>[8,13]</sup>。氧化应激所致的听力丧失与激活信号转导子和转录激活子(STAT1)有关<sup>[14]</sup>。

### 1.3 细胞凋亡

半胱氨酸蛋白酶(Caspase)介导的细胞凋亡是细胞凋亡的经典途径。Caspase依赖的细胞凋亡过程中,B淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)家族蛋白是调控凋亡的重要物质。Bcl-2家族蛋白由促凋亡蛋白Bax、Bak、Bid、Bcl-XS等和抗凋亡蛋白Bcl-2、Bcl-xL等组成,二者是否平衡是决定细胞存活还是死亡的关键。接受有害刺激时,细胞促凋亡蛋白水平升高并移位至已经存在抗凋亡分子的线粒体,引起线粒体功能改变,线粒体膜电位降低,细胞色素C从线粒体释放到细胞质中,作用于Caspase蛋白<sup>[15]</sup>,诱导半胱氨酸蛋白酶家族的启动子Caspase-9、Caspase-8活化,进而激活下游因子Caspase-3,导致毛细胞和

耳蜗细胞凋亡<sup>[8]</sup>。大多数情况下,顺铂诱发 Bcl-2 家族促凋亡蛋白水平升高,引起线粒体膜电位改变,产生压力信号,通过 Caspase 依赖的经典途径引发毛细胞和耳蜗细胞凋亡。此外,肿瘤抑制基因 p53 是顺铂诱导细胞凋亡的重要介体,常与 Bcl-2 家族蛋白相互作用,介导细胞凋亡,研究表明,p53 抑制剂对顺铂所致毛细胞损伤有保护作用<sup>[8,16]</sup>。

除经典途径外,仍有其他途径。凋亡诱导因子(AIF)是一种线粒体氧化还原酶,与呼吸链的组装有关,在细胞核中具有促凋亡功能<sup>[17]</sup>。顺铂促进 AIF 从线粒体转运到细胞核<sup>[18]</sup>,导致 DNA 片段化,诱发 DNA 修复酶 PARP1 依赖的程序性细胞死亡<sup>[19]</sup>。

#### 1.4 炎症损伤

细胞外信号调节激酶(ERKs)、c-Jun N 末端激酶(JNKs)和 p38MAPKs 是促分裂原活化蛋白激酶(MAPK)家族的三个亚族,是促炎性细胞因子产生和细胞凋亡的信号转导途径的重要组成部分。顺铂可激活 MAPK 信号通路,引起耳蜗中核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)的活化,NF- $\kappa$ B 的激活上调炎症因子肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素 1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )和白细胞介素 6(IL-6)等多种促炎因子,引发炎症反应<sup>[20]</sup>。同时,促炎因子可能与活性氧相互作用<sup>[20-21]</sup>,诱发细胞氧化应激,最终导致细胞凋亡。

#### 1.5 其他作用机制

铁死亡促进剂如爱拉斯汀(Erastin),可下调氨基酸转运蛋白 System Xc<sup>-</sup>的表达,消耗 GSH,使谷胱甘肽过氧化物酶 4(GPX4)失活,最终导致脂质过氧化物积累,进一步导致活性氧增加<sup>[22-24]</sup>。顺铂具有与 Erastin 相似的作用机制。顺铂作用于 HEI-OC1 听细胞时,使细胞内与线粒体内 Fe<sup>2+</sup>水平显著升高,GSH/GSSH 的比率降低,脂质过氧化物水平升高,引发细胞铁死亡<sup>[25]</sup>。

此外,细胞自噬长期被认为是一种细胞促生存机制,但近期研究表明,在顺铂耳毒性过程中,自噬可诱导细胞死亡。Youn 等<sup>[26]</sup>研究发现,顺铂处理后,自噬蛋白 LC3-II 总表达随时间增加,LC3-II 在低浓度下具有促生存作用,而在顺铂治疗晚期,LC3-II 总表达达到一定阈值,则产生促凋亡作用。

### 2 顺铂耳毒性产生的中医学认识

顺铂损伤耳蜗,造成药物性耳聋,在中医当属“毒聋”范畴<sup>[27]</sup>,脏腑虚损是主要的病机。整体观念是中医学的基本特点之一,它认为人体是一个有机

整体,构成人体的各个组成部分之间,在结构上是不可分割的,在功能上是相互协调、相互为用的,在病理上是相互影响的。在考虑顺铂耳毒性的病因病机时应注重局部与整体的统一。近年来,有学者指出化疗药物耳毒性的基本病机是气阴两虚、瘀血阻络。顺铂耳毒性的基本病理变化属肾、脾胃、肝胆为顺铂所伤,使肾精亏虚、脾胃虚弱、湿热蕴结肝胆,导致耳络失养,最终引起耳鸣、耳闭,甚则耳聋等耳损伤症状。因此,本综述将从脏腑角度分析顺铂所致耳损伤的病因病机。

#### 2.1 肾精亏虚证

肾在窍为耳,耳的功能正常与否,与肾中精气的盈亏有密切关系。肾中的精气充盈,髓海得养,则听觉灵敏。中医认为化疗药物顺铂属于“药毒”“邪毒”范畴,顺铂治疗恶性肿瘤的同时,易导致肾中精气不足,其原因可能与顺铂分布于非病变脏器如肾脏,导致邪毒蕴结肾脏、损耗肾精有关<sup>[28]</sup>。肾中精气虚衰,则髓海失养,故可见听力减退,或见耳鸣,甚则耳聋。

#### 2.2 脾胃虚弱证

顺铂治疗过程中往往会引起消化道不良反应,临床表现为食欲下降、恶心呕吐、腹胀、腹泻、舌胖苔腻、脉弱等症状,中医辨证当属“脾胃虚弱证”范畴<sup>[29]</sup>。“脾胃为后天之本,气血生化之源”,脾主运化、主升清,胃主受纳、腐熟水谷。脾胃相互协作,才能使水谷化为精微,以化生气血津液,供养全身。顺铂伤脾败胃,则胃纳失常,故食欲下降,恶心呕吐;脾失健运,则运化无力,水湿内生,故腹胀腹泻,舌胖苔腻;脉弱为气血生化不足之象。耳功能的正常发挥有赖于脾胃的健运<sup>[30]</sup>。顺铂损伤脾胃功能,气血生化无源,耳窍失养,从而间接导致耳功能下降。

#### 2.3 肝胆湿热证

胆附于肝,有经脉互为络属,构成表里关系。肝主疏泄,调畅气机。机体的脏腑、经络、器官等的活动,全赖于气的升降出入运动。临床使用中,顺铂化疗普遍易引起肝损害,表现为肝区疼痛、腹水、乏力、纳差,甚至肝硬化、肝纤维化、肝性脑病等。从中医角度论治,可将顺铂化疗引起的肝损害归纳为“黄疸”“胁痛”“鼓胀”“积聚”等病范畴<sup>[31]</sup>。有学者认为,化疗药物为湿热之邪,直中脏腑,壅遏肝胆,致使气机升降失常,疏泄失司,而致肝胆湿热郁积,从而产生上述诸症<sup>[31]</sup>。可见顺铂引起的肝胆湿热、相火旺动等肝胆病变可能引起听力损伤<sup>[32]</sup>。

3 中医药防治顺铂耳毒性

近年来,随着中国传统医学的推广与现代提取分离技术的进步,中医药对化疗药物不良反应的保护作用引起了国内外的关注,中药活性成分、中成药以及传统针灸疗法与化疗药物联合用药在全世界广泛应用。现将近年来中医药缓解顺铂耳毒性的研究进展作一简述。

表1 用于逆转顺铂耳毒性的中药提取物

Table 1 Traditional Chinese medicine extracts for reducing cisplatin ototoxicity

名称	有效成分来源	原药材传统功效	缓解耳毒性的原理
银杏叶提取物	银杏科植物银杏 <i>Ginkgo biloba</i> L. 的干燥叶。	甘、苦、涩、平。归心、肺经。活血化瘀,通络止痛,敛肺平喘,化浊降脂。	缓解外部毛细胞损伤 <sup>[33]</sup>
石榴提取物	石榴科植物石榴 <i>Punica granatum</i> L. 的鲜品。	酸、涩、温。归大肠经。涩肠止泻,止血,驱虫。	缓解耳组织细胞损伤 <sup>[34]</sup>
三七总皂苷	五加科植物三七 <i>Panax notoginseng</i> (Burk.) F. H. Chen 的主根或根茎经加工制成的总皂苷。	甘、微苦、温。归肝、胃经。散瘀止血,消肿定痛。	抑制活性氧产生,减少促凋亡蛋白表达 <sup>[35]</sup>

3.1.1 银杏叶提取物 银杏叶提取物是银杏科植物银杏的干燥叶提取物,具有抗氧化、抗疲劳、改善记忆力、辅助降血压、辅助抗肿瘤等作用。Cakil 等<sup>[36]</sup>研究表明,银杏叶提取物可显著改善顺铂引起的听力障碍。银杏叶提取物 761 是银杏叶提取物的一种标准品,主要成分为银杏黄酮,如槲皮素、山柰酚、银杏总内酯、银杏酸等。Huang 等<sup>[33]</sup>研究发现,银杏叶提取物 761 可逆转顺铂治疗导致的听觉障碍,缓解蜗管内静息电位的下降,保护外毛细胞免受顺铂损伤。

3.1.2 石榴提取物 石榴提取物是以石榴的果皮、籽、汁为原料提取的活性物质,含有多酚、黄酮、生物碱、有机酸等成分,具有广谱抑菌、抗氧化等作用<sup>[37]</sup>。Yazici 等<sup>[34]</sup>研究表明,石榴提取物口服给药能够逆转顺铂治疗所致听力下降,缓解血管纹损伤,对顺铂耳毒性有较好的保护作用。

3.1.3 三七总皂苷 三七总皂苷是三七重要的活性部位,对中枢神经系统、心脑血管系统、血液系统和免疫系统等均有较强药理活性<sup>[38]</sup>。三七总皂苷含有多种成分,其中,人参皂苷 Rg1、Rb1,三七皂苷 R1 含量较高,常作为三七质量评价的指标性成分。Fei 等<sup>[35]</sup>研究结果显示,三七总皂苷预处理的 HEI-OC1 细胞活力显著高于顺铂单药处理,提示三七总皂苷对顺铂诱导的耳毒性有保护作用,该作用可能与 Akt-Nrf2 信号通路的激活有关。

3.2 中成药

3.2.1 刺五加注射液 刺五加味辛、微苦、性温,具

3.1 中药提取物

中药提取物是中药中提取的具有确定药效的一类化合物,通常是由多种药理活性物质组成的有效成分群,能够较好地体现中药多成分、多靶点的优势。中药提取物用于保护顺铂耳毒性的研究列于表 1。

有益气健脾、补肾安神的功效。刺五加注射液是由刺五加的茎叶提取物制成的中药制剂,主要成分为刺五加苷,具有扩张血管、提高心脏血流量、改善微循环、减少组织耗氧量、清除自由基<sup>[39]</sup>的作用。胡文良等<sup>[39]</sup>研究发现,刺五加注射液可缓解顺铂所致耳细胞凋亡,保持耳细胞形态相对清晰,其机制可能与刺五加注射液调控 p38MAPK 信号通路抑制耳蜗细胞凋亡程序有关。

3.2.2 参芎注射液 参芎葡萄糖注射液为中药复方制剂,主要活性成分是盐酸川芎嗪、丹参素,具有抗炎、保护心血管、降血脂、抗凝抑栓、抗凋亡等作用。张博等<sup>[40]</sup>研究发现参芎注射液能够降低顺铂导致的小鼠耳蜗中 Caspase-3 表达增加,对顺铂致小鼠耳毒性具有一定的防护作用,其机制可能与盐酸川芎嗪和丹参素清除自由基的抗氧化作用有关。

3.2.3 黄芪注射液 黄芪为豆科植物蒙古黄芪或膜荚黄芪的干燥根,味甘、微温,具有补气升阳、固表止汗、利水消肿、生津养血、行滞通痹、托毒排脓、敛疮生肌的功效。田颖等<sup>[41]</sup>研究表明,黄芪能够减轻顺铂所致的听力损失,减轻毛细胞受损,抑制细胞凋亡,起多效性的抗顺铂耳毒性的作用。其机制可能与黄芪中的黄芪皂苷、多糖等活性成分的抗氧化作用有关。

3.3 中药活性成分

中药活性成分是发挥中药药效的主要成分,主要通过抗氧化、抗炎、抗凋亡等途径缓解顺铂耳毒性,保护机体免受听力损伤。用于逆转顺铂耳毒性

的中药活性成分如表 2 所列。

表 2 用于逆转顺铂耳毒性的中药活性成分

Table 2 Active ingredients of traditional Chinese medicine for reducing cisplatin ototoxicity

名称	有效成分来源	原药材传统功效	缓解耳毒性的原理
槲皮素	豆科植物槐 <i>Sophora japonica</i> L. 的干燥花蕾及花、景天科植物瓦松 <i>Orostachys fim briata</i> ( Turcz.) Berg. 的干燥地上部分	槐花: 苦,微寒。归肝、大肠经。凉血止血,清肝泻火。 瓦松: 酸、苦、凉。归肝、肺、脾经。凉血止血,解毒,敛疮。	缓解耳组织损伤 <sup>[42]</sup>
姜油酮	姜科植物姜 <i>Zingiber officinale</i> Rose. 的干燥根茎	辛,热。归脾、胃、肾、心、肺经。温中散寒,回阳通脉,温肺化饮。	降低炎症相关因子的 mRNA 表达; 降低氧化应激相关因子表达 <sup>[43]</sup>
银杏内酯 B	银杏科植物银杏 <i>Ginkgo biloba</i> L. 的干燥叶	甘、苦、涩,平。归心、肺经。活血化瘀,通络止痛,敛肺平喘,化浊降脂。	减少活性氧的产生; 抑制线粒体的凋亡 <sup>[44]</sup>
连翘脂苷	木犀科植物连翘 <i>Forsythia suspensa</i> ( Thunb.) Vahl 的干燥果实	苦,微寒。归肺、心、小肠经。清热解毒,消肿散结,疏散风热。	减少促氧化、促炎、促凋亡因子蛋白表达 <sup>[45-48]</sup>
人参皂苷 Rg1	五加科植物人参 <i>Panax ginseng</i> C. A. Mey. 的干燥根及根茎	甘、微苦,微温。归脾、肺、心、肾经。大补元气,复脉固脱,补脾益肺,生津养血,安神益智。	减轻耳组织损伤; 抑制耳蜗组织细胞凋亡 <sup>[49]</sup>
川芎嗪	伞形科植物川芎 <i>Ligusticum chuanxiong</i> Hort. 的干燥根茎。	辛,温。归肝、胆、心包经。活血行气,祛风止痛。	抑制耳组织细胞凋亡; 减弱耳组织细胞损伤 <sup>[50-51]</sup>
大蒜素	百合科植物大蒜 <i>Allium sativum</i> L. 的鳞茎	辛,温。归脾、胃、肺经。解毒消肿,杀虫,止痢。	抑制促凋亡蛋白的表达与活化; 降低耳蜗组织的氧化应激水平 <sup>[16, 52-53]</sup>
葛根素	豆科植物野葛 <i>Pueraria lobata</i> ( Willd.) Ohwi 的根茎	甘、辛,凉。归脾、胃、肺经。解肌退热,生津止渴,透疹,升阳止泻,通经活络,解酒毒。	降低毛细胞内 $Ca^{2+}$ 水平,降低毛细胞损失率 <sup>[54]</sup>
姜黄素衍生物 EF24	姜科植物姜黄 <i>Curcuma longa</i> L. 的干燥根茎	辛、苦、温。归脾、肝经。破血行气,通经止痛。	缓解听觉诱发电位阈值偏移 <sup>[55]</sup>
原花青素	葡萄科植物葡萄 <i>Vitis vinifera</i> L. 的干燥种子、银杏科植物银杏 <i>Ginkgo biloba</i> L. 的干燥叶	甘、苦、涩,平。归心、肺经。活血化瘀,通络止痛,敛肺平喘,化浊降脂。	降低活性氧含量; 调节凋亡相关蛋白的表达与活化 <sup>[56]</sup>
和厚朴酚	木兰科植物厚朴 <i>Magnolia officinalis</i> Rehd. et Wils. 或凹叶厚朴 <i>Magnolia officinalis</i> Rehd. et Wils. var. <i>biloba</i> Rehd. et Wils. 的干燥干皮、根皮及枝皮	苦、辛,温。归脾、胃、肺、大肠经。燥湿消痰,下气除满。	激活耳蜗中去乙酰化修饰酶 SIRT3,减少 ROS 产生,改善线粒体功能 <sup>[11]</sup>

3.3.1 槲皮素 槲皮素是一种天然黄酮类化合物,广泛存在于槐米、长柱金丝桃、瓦松、三七等中药材中,具有抗氧化、抗肿瘤、预防和治疗心脑血管疾病等作用<sup>[57]</sup>。Gundodu 等<sup>[42]</sup>研究表明,槲皮素可改善顺铂引起的高频率下的耳蜗听力损失,缓解血管纹状体、螺旋器和螺旋神经节的组织损伤,对顺铂所致耳毒性有保护作用。

3.3.2 姜油酮 姜油酮是中药干姜挥发油成分之一,有强烈的辛辣刺激气味及姜样的辛辣味道,具有抗炎、抗癌、抗微生物活性等作用。姜油酮可缓解大鼠在 4、8、16 kHz 下因顺铂治疗导致的听力损伤,降

低核因子 NF- $\kappa$ B 和炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6 的表达。炎症因子是氧化应激的上游调控<sup>[20]</sup>,使细胞色素 P450 细胞系 CYP1A1、CYP1B1,以及诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的表达降低,通过抗氧化和抗炎途径逆转顺铂耳毒性<sup>[58]</sup>。

3.3.3 银杏内酯 B 银杏内酯 B 是银杏叶提取物中的主要内酯成分,具有抗氧化<sup>[59]</sup>、抗动脉粥样硬化<sup>[60]</sup>等作用。Ma 等<sup>[61]</sup>通过体内外实验证明,银杏内酯 B(GB)能够减少 NOX2 表达,减少 ROS 的产生,最终抑制线粒体凋亡,保护机体免受顺铂引起的听力损失和前庭功能障碍,该保护作用与 Akt-

Nrf2-HO-1 通路有关。

3.3.4 人参皂苷 Rg1 人参皂苷是中药人参的主要活性成分,人参皂苷根据结构可分为人参二醇类(A型)、人参三醇类(B型)、齐墩果酸类(C型),人参皂苷 Rg1 属于人参三醇类,现代研究显示人参皂苷 Rg1 具有抗肿瘤、保护心血管等作用<sup>[62-63]</sup>。孙宪昌等<sup>[49]</sup>通过研究发现人参皂苷 Rg1 对顺铂所致豚鼠听觉损伤具有保护作用,其实验结果显示人参皂苷 Rg1 可明显抑制顺铂诱导的耳蜗组织内促凋亡蛋白 Caspase-3 和 p53 表达的增加,显著促进耳蜗内信号分子 p-Akt 和 Nrf2 的表达,通过抗氧化及抗凋亡途径保护顺铂引起的豚鼠听觉损伤,该作用可能与 Akt-Nrf2 信号通路的激活有关。

3.3.5 川芎嗪 川芎嗪是中药川芎发挥药理作用的主要生物碱成分,具有抗血小板聚集、扩张小动脉、改善微循环等作用<sup>[64-65]</sup>。川芎嗪可有效逆转大鼠听力损失,减少耳内细胞损伤,并在一定程度上降低 Caspase-3 免疫反应性,对顺铂所致耳毒性有潜在保护作用<sup>[51]</sup>。孙宪昌等<sup>[50]</sup>研究表明,川芎嗪还可减少顺铂诱导的螺旋神经节和螺旋器中的凋亡细胞增生,经 c-Jun N 端激酶(JNK) 通路发挥阻碍细胞凋亡作用,逆转顺铂耳毒性。

3.3.6 大蒜素 大蒜素是来源于大蒜的脂溶性有机含硫化物,具有抗氧化、防治心血管疾病、抗肿瘤、抗微生物、免疫调节等作用。Cai 等<sup>[16]</sup>研究发现,在血管纹细胞中,大蒜素可缓解线粒体受损,降低 Caspase-3 活化,减少顺铂介导的 AIF 核转位,从而减少顺铂治疗引起的血管纹细胞凋亡,缓解顺铂耳毒性。吴贤敏等<sup>[52]</sup>的研究也表明,大蒜素通过抑制凋亡通路保护顺铂诱导的听力损失与前庭功能障碍。

3.3.7 葛根素 葛根素来源于中药葛根,是葛根的主要活性成分之一,属于异黄酮类成分。现代药理研究显示,葛根素具有保肝护肝、降血糖及延缓糖尿病并发症发生、抗心律失常、抗心绞痛、保护神经、促癌细胞凋亡等作用<sup>[66]</sup>。马婷婷等<sup>[54]</sup>研究发现,葛根素可以有效防护顺铂所致小鼠听功能受损,其机制与葛根素减少耳蜗内基质交感分子 1(STIM1)、质膜钙离子通道(Orai1)、瞬时感受器电位香草酸受体 1(TRPV1)、钙蛋白酶 2(Calpain2) 的表达,进而抑制耳蜗细胞发生钙超载有关。

### 3.4 其他中医治疗手段

针刺疗法是按照一定的规则用针具对人体特定

部位进行刺激的中医治疗方法。颈项针疗法是针刺疗法的一种,在古代“齐刺”的基础上发展而来,是在后项部选取多个穴位进行针刺,常用于中风后遗症、耳聋等疾病的临床治疗。覃霄燕等<sup>[67]</sup>通过临床研究发现,颈项针治疗顺铂化疗后出现的耳鸣、耳聋疗效确切,可能与其改善局部血液循环,恢复组织缺氧状态,促进血液与迷路之间的物质交换,使尚未完全坏死的内耳细胞和听神经得到修复和再生有关。此外,仍有中医推拿<sup>[68]</sup>、刺血疗法<sup>[69]</sup>、穴位埋针<sup>[70]</sup>等传统治疗方法可缓解听力损伤,进一步研究后可能用于缓解顺铂化疗后的听力丧失。

## 4 展望

铂类化合物如顺铂、卡铂、奥沙利铂等用于癌症化疗时,往往伴随大量毒副作用,除了耳毒性,还有骨髓抑制、神经毒性、肾毒性等。本课题组在长期从事中药和天然产物活性成分对缓解化疗药物毒副作用的研究过程中发现,卡铂与姜黄素联合应用虽无协同治疗作用,却能显著延长小鼠的生存期,其机制可能是由于姜黄素能够抑制由卡铂诱导的骨髓抑制以及骨髓细胞 DNA 损伤,从而降低卡铂产生的毒副作用。课题组研究还发现,姜黄素在卡铂使用之前给药时,产生的保护作用更明显。因此,中药用于缓解化疗药物毒副作用时,其给药方式值得进一步研究。

大量实验表明,中药活性成分对顺铂耳毒性具有保护作用,其机制与抗氧化、抗炎、抗凋亡有关。但是目前中药活性成分缓解化疗药物毒副作用以及在治疗中有效性的验证仅停留于临床前研究,临床研究较少,缺乏临床实践性。如果研究者能够在前期实验数据完善的基础上开展临床药效实验,以验证中药成分的安全性与有效性,将推动实验研究成果转化为临床实际应用,具有重大的意义。

顺铂的耳毒性很可能是多途径作用的结果<sup>[71]</sup>,既有顺铂在内耳的特异蓄积<sup>[72]</sup>,又有蓄积的顺铂通过不同的方式对毛细胞产生损害,须采取多种策略缓解顺铂引起的听力损伤。还可以从减少顺铂内耳蓄积、阻碍顺铂进入内耳等方面开展治疗,以减少顺铂耳毒性,改善肿瘤患者的预后。

中药活性成分对化疗药物导致的不良反应的防护作用为化疗药物的广泛使用提供了可能,也为中医药的发展提供了新的机会。作者相信,随着对化疗药物毒副作用机制的深入研究,与对中医药手段预防和治疗的的安全性、有效性、稳定性的进一步验



证, 中西药物的合理配伍将在临床实践中得到更多的应用。

#### 参考文献:

- [1] ROTTENBERG S, DISLER C, PEREGO P. The rediscovery of platinum-based cancer therapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(1): 37–50.
- [2] TANG LQ, CHEN DP, GUO L, et al. Concurrent chemoradiotherapy with nedaplatin versus cisplatin in stage II–IVB nasopharyngeal carcinoma: An open-label, non-inferiority, randomised phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(4): 461–473.
- [3] 广东省药学会. 铂类药物临床应用与不良反应管理专家共识 [J]. *今日药学*, 2019, 29(9): 577–585.
- [4] Guangdong Pharmaceutical Association. Expert consensus on clinical application and adverse reaction management of platinum drugs [J]. *Pharm Today*, 2019, 29(9): 577–585.
- [5] BROCK PR, MAIBACH R, CHILDS M, et al. Sodium thiosulfate for protection from cisplatin-induced hearing loss [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(25): 2376–2385.
- [6] IM GJ, CHANG J, LEE S, et al. Protective role of edaravone against cisplatin-induced ototoxicity in an auditory cell line [J]. *Hear Res*, 2015, 330(Pt A): 113–118.
- [7] VILLANI V, ZUCHELLA C, CRISTALLI G, et al. Vitamin E neuroprotection against cisplatin ototoxicity: Preliminary results from a randomized, placebo-controlled trial [J]. *Head Neck*, 2016, 38(S1): E2118–E2121.
- [8] BREGGIO AM, RUSHEEN AE, SHIDE ED, et al. Cisplatin is retained in the cochlea indefinitely following chemotherapy [J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 1654.
- [9] SHETH S, MUKHERJEA D, RYBAK LP, et al. Mechanisms of cisplatin-induced ototoxicity and otoprotection [J]. *Front Cell Neurosci*, 2017, 11: 338.
- [10] QI LY, LUO Q, ZHANG YY, et al. Advances in toxicological research of the anticancer drug cisplatin [J]. *Chem Res Toxicol*, 2019, 32(8): 1469–1486.
- [11] RYBAK LP, MUKHERJEA D, RAMKUMAR V. Mechanisms of cisplatin-induced ototoxicity and prevention [J]. *Semin Hear*, 2019, 40(2): 197–204.
- [12] TAN XD, ZHOU YJ, AGARWAL A, et al. Systemic application of honokiol prevents cisplatin ototoxicity without compromising its antitumor effect [J]. *Am J Cancer Res*, 2020, 10(12): 4416–4434.
- [13] KIM HJ, LEE JH, KIM SJ, et al. Roles of NADPH oxidases in cisplatin-induced reactive oxygen species generation and ototoxicity [J]. *J Neurosci*, 2010, 30(11): 3933–3946.
- [14] LU J, WANG W, LIU H, et al. Cisplatin induces calcium ion accumulation and hearing loss by causing functional alterations in calcium channels and exocytosis [J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(11): 6877–6889.
- [15] KAUR T, BORSE V, SHETH S, et al. Adenosine A1 receptor protects against cisplatin ototoxicity by suppressing the NOX3/STAT1 inflammatory pathway in the cochlea [J]. *J Neurosci*, 2016, 36(14): 3962–3977.
- [16] SINGH R, LETAI A, SAROSIEK K. Regulation of apoptosis in health and disease: The balancing act of BCL-2 family proteins [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(3): 175–193.
- [17] CAI J, WU XM, LI XF, et al. Allicin protects against cisplatin-induced stria vascularis damage: Possible relation to inhibition of caspase-3 and PARP-1-AIF-mediated apoptotic pathways [J]. *J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 2019, 81(4): 202–214.
- [18] BANO D, PREHN JHM. Apoptosis-inducing factor (AIF) in physiology and disease: The tale of a repented natural born killer [J]. *EBioMedicine*, 2018, 30: 29–37.
- [19] ZHANG WW, MAN RJ, YU XY, et al. Hydroxytyrosol enhances cisplatin-induced ototoxicity: Possible relation to the alteration in the activity of JNK and AIF pathways [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 887: 173338.
- [20] WANG YF, AN R, UMANAH GK, et al. A nuclease that mediates cell death induced by DNA damage and poly(ADP-ribose) polymerase-1 [J]. *Science*, 2016, 354(6308): aad6872.
- [21] SO H, KIM H, LEE JH, et al. Cisplatin cytotoxicity of auditory cells requires secretions of proinflammatory cytokines via activation of ERK and NF- $\kappa$ B [J]. *J Assoc Res Otolaryngol*, 2007, 8(3): 338–355.
- [22] EL-KENAWI A, RUFFELL B. Inflammation, ROS, and mutagenesis [J]. *Cancer Cell*, 2017, 32(6): 727–729.
- [23] SU YW, ZHAO B, ZHOU LF, et al. Ferroptosis, a novel pharmacological mechanism of anti-cancer drugs [J]. *Cancer Lett*, 2020, 483: 127–136.
- [24] ZHENG JS, CONRAD M. The metabolic underpinnings of ferroptosis [J]. *Cell Metab*, 2020, 32(6): 920–937.
- [25] BADGLEY MA, KREMER DM, MAURER HC, et al. Cysteine depletion induces pancreatic tumor ferroptosis in mice [J]. *Science*, 2020, 368(6486): 85–89.
- [26] MEI HL, ZHAO LP, LI W, et al. Inhibition of ferroptosis protects House Ear Institute–Organ of Corti 1 cells and cochlear hair cells from cisplatin-induced ototoxicity [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(20): 12065–12081.
- [27] YOUNG CK, KIM J, PARK JH, et al. Role of autophagy in cisplatin-induced ototoxicity [J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2015, 79(11): 1814–1819.
- [28] 冷辉, 张琦, 孙海波. 从“瘀毒伤络”理论探讨顺铂致药物性耳聋机制 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2020, 26(10): 1456–1458.
- [29] LENG H, ZHANG Q, SUN HB. Discussion on the mechanism of cisplatin induced deafness based on the theory of "blood stasis and toxin injuring collaterals" [J]. *J Basic Chin Med*, 2020, 26(10): 1456–1458.
- [30] 琚皇进, 杨柱, 唐东昕, 等. 刘尚义教授经验方龙膏对荷 H22 肝癌细胞小鼠顺铂所致肾损伤的影响 [J]. *时珍国医国药*, 2017, 28(10): 2343–2345.
- [31] JU HJ, YANG Z, TANG DX, et al. Effect of Professor Liu Shangyi's experience Fang Long ointment on renal injury induced by cisplatin in mice bearing H22 hepatoma cells [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2017, 28(10): 2343–2345.
- [32] 姚庆华, 王赞, 谷建钟, 等. 肠内免疫营养对食管癌化疗患者脾虚证候及免疫功能影响的临床研究 [J]. *中华中医药杂志*, 2014, 29(7): 2321–2325.
- [33] YAO QH, WANG Y, GU JZ, et al. Clinical study of enteral immunonutrition on chemotherapy-induced spleen deficiency syndrome in patients with esophageal cancer [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2014, 29(7): 2321–2325.
- [34] 余亚斌, 李明, 黄平, 等. 耳鸣的从脾虚论治 [J]. *时珍国医国药*, 2018, 29(4): 928–930.
- [35] YU YB, LI M, HUANG P, et al. Treatment of tinnitus from spleen deficiency [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2018, 29(4): 928–930.
- [36] 于冬冬, 牛云云, 刘玉璐, 等. 基于氧化应激反应针灸改善顺铂小鼠肝损伤的机制 [J]. *辽宁中医杂志*, 2020, 47(11): 198–200, 227.
- [37] YU DD, NIU YY, LIU YL, et al. Mechanism of acupuncture and moxibustion improving DDP mice liver injury based on oxidative stress reaction [J]. *Liaoning J Tradit Chin Med*, 2020, 47(11): 198–200, 227.
- [38] 罗本华, 郭柳婷, 吴小玲. “疏肝升清启闭”针刺治疗神经性耳鸣 35 例原始观察 [J]. *大众科技*, 2020, 22(5): 64–66, 110.
- [39] LUO BH, GUO LT, WU XL. Original observation of 35 cases of nervous tinnitus treated by acupuncture with “Shugan shengqing qi-

- bi" [J]. Pop Sci Technol, 2020, 22(5): 64-66, 110.
- [33] HUANG XY, WHITWORTH CA, RYBAK LP. *Ginkgo biloba* extract (EGb 761) protects against cisplatin-induced ototoxicity in rats [J]. Otol Neurotol, 2007, 28(6): 828-833.
- [34] YAZICI ZM, MERIC A, MIDI A, et al. Reduction of cisplatin ototoxicity in rats by oral administration of pomegranate extract [J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2012, 269(1): 45-52.
- [35] FEI B, LIU ZB, XIE LS, et al. *Panax notoginseng* Saponins protect auditory cells against cisplatin-induced ototoxicity by inducing the AKT/Nrf2 signaling-mediated redox pathway [J]. Mol Med Rep, 2020, 22(4): 3533-3540.
- [36] CAKIL B, BASAR FS, ATMACA S, et al. The protective effect of *Ginkgo biloba* extract against experimental cisplatin ototoxicity: Animal research using distortion product otoacoustic emissions [J]. J Laryngol Otol, 2012, 126(11): 1097-1101.
- [37] 徐云凤, 赵胜娟, 费鹏, 等. 石榴皮提取物的抑菌作用及应用研究进展 [J]. 食品与机械, 2021, 37(2): 215-219.
- XU YF, ZHAO SJ, FEI P, et al. Research progress on antimicrobial effects and application of pomegranate peel extract [J]. Food Mach, 2021, 37(2): 215-219.
- [38] 宁冰冰, 陈瑜, 张腾. 三七及其主要皂苷组分在心血管疾病中的作用研究进展 [J]. 中国中医药信息杂志, 2017, 24(10): 126-129.
- NING BB, CHEN Y, ZHANG T. Research progress in the effects of notoginseng *Radix et rhizoma* and its main saponins in cardiovascular diseases [J]. Chin J Inf Tradit Chin Med, 2017, 24(10): 126-129.
- [39] 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.
- HU WL, SUN XW, ZHENG YQ. Protective effects of *Radix et caulis acanthopanax senticosi* on cisplatin-induced ototoxicity in mice by regulating p38MAPK signaling pathway [J]. World Chin Med, 2019, 14(11): 2902-2905.
- [40] 张博, 陈颖, 黄喜, 等. 参芎注射液对顺铂致小鼠耳毒性及耳蜗 Caspase-3 表达的影响 [J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(23): 1-4, 8.
- ZHANG B, CHEN Y, HUANG X, et al. Effect of Shenxiong injection on cisplatin-induced ototoxicity and Caspase-3 expression in mouse cochlea [J]. J Clin Med Pract, 2016, 20(23): 1-4, 8.
- [41] 田颖, 于刚, 姜学钧. 黄芪对顺铂耳毒性保护作用的实验研究 [J]. 听力学及言语疾病杂志, 2009, 17(3): 261-264.
- TIAN Y, YU G, JIANG XJ. The protective role of *Radix astragali* against ototoxicity caused by cisplatin [J]. J Audiol Speech Pathol, 2009, 17(3): 261-264.
- [42] GUNDODU R, ERKAN M, AYDIN 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.
- [43] SO H, KIM H, LEE JH, et al. Cisplatin cytotoxicity of auditory cells requires secretions of proinflammatory cytokines via activation of ERK and NF- $\kappa$ B [J]. J Assoc Res Otolaryngol, 2007, 8(3): 338-355.
- [44] MA WJ, 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 Chemother Pharmacol, 2015, 75(5): 949-959.
- [45] 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.
- AN N, SHI SW. Effect of forsythoside on Caspase-3 expression in guinea pig cochlea after cisplatin treatment [J]. Shandong Med J, 2014, 54(24): 23-25.
- [46] 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.
- AN N, HOU XD, SHI SW. Effect of forsythoside on cisplatin-induced ototoxicity of Guinea pigs [J]. Shandong Med J, 2014, 54(28): 21-23, 111.
- [47] 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.
- AN N, SHI SW. The effect of forsythoside on the expression of c-Jun induced by cisplatin in the cochlea of Guinea pig [J]. J Clin Otorhinolaryngol Head Neck Surg, 2014, 28(10): 731-734.
- [48] 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.
- ZHAO AW, HOU XD, FU GB. Protective effect and mechanism of forsythoside on cisplatin ototoxicity in guinea pigs [J]. Shandong Med J, 2014, 54(11): 35-37.
- [49] 孙宪昌, 郭俊, 姜明春, 等. 人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 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.
- SUN XC, GUO J, JIANG MC, et al. Ginsenoside Rg<sub>1</sub> attenuates cisplatin-induced ototoxicity in Guinea pigs via Akt/Nrf2 pathway [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2018, 49(14): 3309-3317.
- [50] 孙宪昌, 孙丽霞, 史献君, 等. 川芎嗪拮抗顺铂所致豚鼠耳毒性的作用 [J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(8): 982-986.
- SUN XC, SUN LX, SHI XJ, et al. Ligustrazine fought against cisplatin induced ototoxicity in Guinea pigs [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2014, 34(8): 982-986.
- [51] BAYRAM A, KAYA A, AKAY E, et al. The protective role of tetramethylpyrazine against cisplatin-induced ototoxicity [J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2017, 94: 1-7.
- [52] 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.
- WU XM. Allicin protects against cisplatin-induced hearing loss by inhibiting the apoptotic pathway [D]. Jinan: Shandong University, 2017.
- [53] WU XM, LI XF, SONG YD, et al. Allicin protects auditory hair cells and spiral ganglion neurons from cisplatin-induced apoptosis [J]. Neuropharmacology, 2017, 116: 429-440.
- [54] 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.
- MA TT. Protective effect of puerarin on cisplatin-induced ototoxicity in mice [D]. Jinzhou: Jinzhou Medical University, 2019.
- [55] MONROE JD, HODZIC D, MILLAY MH, et al. Anti-cancer and ototoxicity characteristics of the curcuminoids, CLEFMA and EF24, in combination with cisplatin [J]. Molecules, 2019, 24(21): 3889.
- [56] 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.
- HAN YH. Protective effect of procyanidins on cisplatin-induced hair cell damage in HEI-OC1 auditory cells [D]. Jinan: Shandong University, 2016.
- [57] LIANG YR, ZHANG YY, LIU MM, et al. Protective effect of quercetin against myocardial ischemia as a Ca<sup>2+</sup> channel inhibitor: Involvement of inhibiting contractility and Ca<sup>2+</sup> influx via L-type Ca<sup>2+</sup> channels [J]. Arch Pharm Res, 2020, 43(8): 808-820.
- [58] LEE CH, LEE DH, LEE SM, et al. Otoprotective effects of zingerone on cisplatin-induced ototoxicity [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(10): 3503.
- [59] LIU J, WU P, XU ZH, et al. Ginkgolide B inhibits hydrogen peroxide-induced apoptosis and attenuates cytotoxicity via activating the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in H9c2 cells [J]. Mol Med Rep, 2020, 22(1): 310-316.
- [60] 杨雨微, 陈璟, 汪洁, 等. 银杏内酯 B 对 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠动脉粥样硬化的抗氧化和抗炎作用研究 [J]. 中国野生植物资源, 2020, 39(9): 19-21.
- YANG YW, CHEN J, WANG J, et al. Antioxidative and anti-in-



- flammatory effects of ginkgolide B on atherosclerosis in ApoE<sup>-/-</sup> mice[J]. Chin Wild Plant Resour, 2020, 39( 9): 19-21.
- [61] MA WJ, 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 Chemother Pharmacol, 2015, 75( 5): 949-959.
- [62] DENG J, WANG YW, CHEN WM, et al. Role of nitric oxide in ginsenoside Rg1-induced protection against left ventricular hypertrophy produced by abdominal aorta coarctation in rats[J]. Biol Pharm Bull, 2010, 33( 4): 631-635.
- [63] LEE SY. Ginsenoside Rg1 drives stimulations of timosaponin AIII-induced anticancer effects in human osteosarcoma cells[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, 2020: 8980124.
- [64] 李芳芳, 张琪. 川芎嗪改善高血压血管重构的研究进展[J]. 西北药学杂志, 2020, 35( 5): 785-788.  
LI FF, ZHANG Q. Research advances in the improvement of vascular remodeling in hypertensive patients with tetramethylpyrazine[J]. Northwest Pharm J, 2020, 35( 5): 785-788.
- [65] TANG XL, WANG HJ, CHEN HH, et al. Protective effects of *As-tragalus membranaceus* and ligustrazine on rat brain microvascular endothelial cell injury after oxygen-glucose deprivation/reoxygenation by suppressing the PKC $\delta$ /MARCKS pathway[J]. Comb Chem High Throughput Screen, 2021, 24( 7): 947-956.
- [66] 李智颖, 范红艳. 葛根素药理作用的研究进展[J]. 吉林医药学院学报, 2020, 41( 5): 375-377.  
LI ZY, FAN HY. Research progress in pharmacological action of puerarin[J]. J Jilin Med Univ, 2020, 41( 5): 375-377.
- [67] 覃霄燕, 李晓玲, 李培培. 颈项针为主治疗顺铂相关耳毒性的临床观察[J]. 上海针灸杂志, 2019, 38( 3): 298-301.  
QIN XY, LI XL, LI PP. Clinical observations on neck acupuncture as main treatment for cisplatin-related ototoxicity[J]. Shanghai J Acupunct Moxibust, 2019, 38( 3): 298-301.
- [68] 魏国威, 谯凤英, 刘翥, 等. 按摩治疗耳鸣临床观察[J]. 中国城乡企业卫生, 2020, 35( 5): 177-178.  
WEI GW, QIAO FY, LIU N, et al. Clinical observation of massage in the treatment of tinnitus[J]. Chin J Urban Rural Enterp Hyg, 2020, 35( 5): 177-178.
- [69] 唐莫玲. 刺血疗法治疗神经性耳鸣浅析[J]. 中国民间疗法, 2020, 28( 10): 93-94.  
TANG ML. Analysis of blood pricking therapy for nervous tinnitus[J]. China's Naturopathy, 2020, 28( 10): 93-94.
- [70] 俞香玲, 王霞. 穴位埋针中医护理技术干预对气滞血瘀型暴聋患者听力恢复的影响[J]. 护理与康复, 2019, 18( 10): 65-67.  
YU XL, WANG X. Effect of traditional Chinese medical intervention of embedded needling on hearing recovery for paroxysmal deafness of Qi stagnation and blood stasis type[J]. J Nurs Rehabil, 2019, 18( 10): 65-67.
- [71] 廖英俊, 汤浩. 抗癌药顺铂耳毒性机制及防治方法的研究进展[J]. 生理科学进展, 2003, 34( 3): 266-269.  
LIAO YJ, TANG H. Ototoxicity mechanism and prevention methods of anticancer drug cisplatin: A systemic review[J]. Prog Physiol Sci, 2003, 34( 3): 266-269.
- [72] BREGGIO AM, RUSHEEN AE, SHIDE ED, et al. Cisplatin is retained in the cochlea indefinitely following chemotherapy[J]. Nat Commun, 2017, 8( 1): 1654.

(编辑: 董宇)