

祛敏通鼻喷膜剂治疗常年性变应性鼻炎临床观察

陈欣欣 符绩雄 黄 健

摘要 目的 探讨祛敏通鼻喷膜剂局部应用治疗常年性变应性鼻炎的药物作用机制及疗效观察。**方法** 将常年性变应性鼻炎患者 103 例,随机分为 2 组,治疗组 57 例采用祛敏通鼻喷膜剂治疗,对照组 46 例采用二丙酸倍氯米松喷雾剂(伯克纳)治疗。7 天为 1 个疗程,使用 2 个疗程。观察患者的临床疗效及治疗前后症状体征积分与血清白介素 4(IL-4)、白介素 8(IL-8)、IgE 水平、总鼻气道阻力(nasal airway resistance, NAR)的变化。**结果** 治疗组与对照组显效率(分别为 61.40%、63.04%)、总有效率(分别为 87.72%、89.13%)比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后两组症状体征积分均有显著改善,与治疗前比较,差异均有统计学意义($P<0.01$);两组治疗后比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。血清 IL-4、IL-8、IgE 水平、总 NAR,治疗前两用药组与正常组比较均显著增高;治疗后两用药组均显著下降,差异有统计学意义($P<0.01$);治疗组与对照组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 祛敏通鼻喷膜剂能有效的治疗变应性鼻炎,可明显降低变应性鼻炎患者血清中 IL-8、IL-4、IgE 水平及总 NAR。

关键词 变应性鼻炎;中医药治疗;祛敏通鼻喷膜剂;白介素-4;白介素-8;血清 IgE;鼻气道阻力

Clinical Study of Curing Patients with Perennial Allergic Rhinitis by Qumin Tongbi Nasal Spraying Agent

CHEN Xin-xin, FU Ji-xiong, and HUANG Jian *Department of Otorhinolaryngology, Zhuhai Hospital of Guangdong Provincial Traditional Chinese Medicine Hospital, Zhuhai (519000)*

ABSTRACT Objective To study the mechanism of action and the therapeutic efficacy of treating patients with perennial allergic rhinitis by Qumin Tongbi Nasal Spraying Agent (QTNSA). **Methods** One hundred and three patients with perennial allergic rhinitis were randomly assigned to two groups. Of them, 57 patients in the treatment group were treated with QTNSA and 46 patients in the control group were treated with Veconase. Seven days were taken as one therapeutic course, two courses in total. The therapeutic efficacy and the serum levels of interleukin-4 (IL-4), IL-8, immunoglobulin E (IgE) and nasal airway resistance (NAR), symptoms and signs integrals before and after treatment were observed in the two groups. **Results** There was no statistical significance between the treatment group and the control group in the markedly effective rate (61.40% vs 63.04%) and the total effective rate (87.72% vs 89.13%). After treatment symptoms and signs integrals of the two groups were significantly improved when compared with before treatment ($P<0.01$). There was no significant difference between the two groups after treatment ($P>0.05$). The serum levels of IL-4, IL-8, IgE, and NAR were significantly higher in the two groups than those of the normal group. They significantly decreased after treatment in the two groups, showing statistical difference ($P<0.01$). There was no statistical difference between the treatment group and the control group ($P>0.05$). **Conclusions** QTNSA could effectively treat perennial allergic rhinitis. It could obviously lower serum levels of IL-4, IL-8, IgE, and NAR in patients with perennial allergic rhinitis.

KEYWORDS allergic rhinitis; Chinese medicine treatment; interleukin 4; interleukin 8; immunoglobulin E; nasal airway resistance

变态反应性鼻炎简称变应性鼻炎是耳鼻咽喉科的

常见疾病,属 IgE 介导的 I 型变态反应,亦称超敏反应,我国的发病率为 37.74%,随着工业化进展、现代生活方式和人类生态环境的急剧变化,患病人数正在不断增加^[1]。笔者采用纯中药制剂祛敏通鼻喷膜剂,治疗常年性变应性鼻炎,取得较好疗效。现报道如下。

基金项目:广东省中医管理局资助课题(No. 2040060)

作者单位:广东省中医院珠海医院耳鼻咽喉科(广州 519000)

通讯作者:陈欣欣, Tel: 0756-3325112, E-mail: xin32838@126.com

资料与方法

1 诊断标准 符合《变应性鼻炎诊治原则和推荐方案》^[2] (2004 年,兰州), (1) 具有鼻痒、喷嚏、鼻分泌物和鼻塞 4 项症状中至少 3 项。(2) 在有症状期间症状出现每日累计 > 0.5 h。(3) 鼻腔可见鼻黏膜苍白、水肿或充血肿胀。发作期鼻分泌物涂片检查嗜酸性粒细胞检查阳性。(4) 血清变应原试验阳性。

2 纳入标准 (1) 符合常年性变应性鼻炎诊断标准者;(2) 年龄 16~65 岁;(3) 取得患者知情同意。

3 排除标准 (1) 年龄 < 16 岁或 > 65 岁,妊娠或哺乳妇女;(2) 合并有急性鼻炎、血管运动性鼻炎、鼻窦炎、鼻息肉者;(3) 治疗期间离开原发病地点即环境者;(4) 合并有心血管、脑血管、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病,精神病患者;(5) 虽符合纳入标准但拒绝接受本研究治疗方案及观察者。

4 病例选择 103 例常年性变应性鼻炎患者,为 2005 年 12 月~2007 年 6 月在本院门诊就诊的患者。按照纳入病例 1:1 比例随机分为治疗组 57 例和对照组 46 例(11 例病例脱失)。治疗组 57 例,男性 36 例,女性 21 例;年龄 18~53 岁,平均(27.43 ± 11.56)岁;其中病程 < 1 年 13 例,病程 1~5 年 35 例,病程 > 5 年 9 例。对照组 46 例,男性 30 例,女性 16 例;年龄 17~61 岁,平均(30.78 ± 10.36)岁;病程 < 1 年 10 例,1~5 年 24 例,病程 > 5 年 12 例。同时随机抽取健康受试者 32 名为正常组,男性 17 名,女性 15 名;年龄 16~50 岁,平均(28.56 ± 12.74)岁。2 组患者性别、年龄、病程分布比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

5 治疗方法

5.1 治疗组 以祛敏通鼻喷膜剂(由广东省中医院珠海医院制剂室提供,院内制剂,每支 30 mL,含生药量 0.675 g/mL)治疗。药物组成:黄芪 30 g 辛夷 10 g 补骨脂 10 g 茜草 10 g 紫草 10 g 旱莲草 10 g 乌梅 10 g 细辛 5 g 等。双侧鼻腔给药,每次向每侧鼻孔喷 2~3 喷(每喷约 0.3 mL),每天 2 次。7 天为 1 个疗程,使用 2 个疗程。

5.2 对照组 以二丙酸倍氯米松鼻喷雾剂(伯克纳,重庆葛兰素公司生产)治疗,每次每侧鼻孔喷 2~3 喷(每喷含二丙酸倍氯米松 50 μg),每天 2 次。7 天为 1 个疗程,使用 2 个疗程。

6 症状计分标准(表 1)

表 1 常年性变应性鼻炎症状计分标准

分级记分	喷嚏*	流涕 ^Δ	鼻塞	鼻痒
1 分	3~5	≤4	有意识吸气时感觉	间断
2 分	6~10	5~9	间歇性或交互性	蚁行感,但可忍受,
3 分	≥11	≥10	几乎全天用口呼吸	蚁行感,难忍

注: *1 次连续喷嚏个数; ^Δ 每日擤鼻次数

7 体征计分标准 下鼻甲与鼻底、鼻中隔紧靠,见不到中鼻甲,或中鼻甲黏膜息肉样变、息肉形成,计 3 分;下鼻甲与鼻中隔(或鼻底)紧靠,下鼻甲与鼻底(或鼻中隔)之间尚有小缝隙,计 2 分;鼻甲轻度肿胀,鼻中隔、中鼻甲尚可见,计 1 分。

8 疗效评定标准 参照《变应性鼻炎的诊治原则和推荐方案》^[3] 拟定,根据症状和体征积分评定。疗效指数(%) = (治疗前总分 - 治疗后总分)/治疗前总分 × 100%;疗效指数 > 65% 为显效,65%~26% 为有效, < 26% 为无效。

9 IL-4、IL-8 及 IgE 检测 IL-4 和 IL-8 试剂盒为美国 ASSAY 公司生产,IgE 试剂盒由海南华美生化有限公司提供,采用美国 Hyperion,MR III 型酶标仪测定。利用生物素-亲和素技术的原理进行检测,严格按产品说明书操作。治疗组和对照组于用药前、用药后 1 天静脉采血 4 mL,离心沉淀后,保留其血清;正常组不服药,直接采集静脉血作为标本。所有标本均在 -20℃ 冰箱中贮存待测,标本收集完毕后,由专人一次性测定,使用酶标法。按试剂说明书将检测值换算出血清含量。

10 鼻气道阻力(NAR)检测 鼻气道阻力计为 STD,RHINOKOC-8900 产品。采用前鼻主动测压法测量总 NAR,每次测量 10 min 后重复测量 1 次,取平均值,计算公式为: $R_g = R_1 \cdot R_2 / (R_1 + R_2)$ (R_g 为鼻总阻力, R_1 、 R_2 分别为双侧鼻腔的各自阻力,单位 kPa · sL⁻¹)。

11 统计学方法 应用 SPSS 13.0 统计学软件进行统计。计量资料以均数 ± 标准差表示,采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 两组治疗前后症状体征积分比较(表 2) 治疗后两组鼻塞、喷嚏、流涕、鼻痒、鼻腔体征积分均有显著改善,与治疗前比较,差异均有统计学意义($P < 0.01$);但治疗后两组比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表 2 两组治疗前后症状及体征积分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	鼻塞	喷嚏	流涕	鼻痒	鼻腔体征
治疗	57	治疗前	2.45 ± 0.76	2.16 ± 0.88	1.82 ± 0.65	1.74 ± 0.80	2.12 ± 0.91
		治疗后	1.06 ± 0.48 *	1.13 ± 0.81 *	0.79 ± 0.46 *	0.52 ± 0.37 *	1.26 ± 0.60 *
对照	46	治疗前	2.24 ± 0.83	2.27 ± 0.91	1.90 ± 0.72	1.68 ± 0.69	1.93 ± 0.96
		治疗后	1.21 ± 0.54 *	1.05 ± 0.96 *	0.84 ± 0.53 *	0.65 ± 0.48 *	1.47 ± 0.72 *

注:与本组治疗前比较, * $P < 0.01$

2 两组临床疗效比较 治疗组 57 例,显效 35 例,有效 15 例,无效 7 例,显效率为 61.40%,总有效率为 87.72%。对照组 46 例,显效 29 例,有效 12 例,无效 5 例,显效率为 63.04%,总有效率为 89.13%。两组显效率、总有效率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

3 各组血清 IL-4、IL-8 及 IgE 水平比较(表 3) 治疗前治疗组与对照组血清 IL-4、IL-8、IgE 水平均显著高于正常组($P < 0.01$);治疗后两组 IL-4、IL-8、IgE 水平均显著下降,与正常组比较差异无统计学意义($P < 0.01$);两组治疗后比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 3 各组血清 IL-4、IL-8 及 IgE 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	IL-4 (pg/mL)	IL-8 (pg/mL)	IgE (IU/mL)
正常	32		31.3 ± 5.4	114.05 ± 31.24	867.50 ± 101.32
治疗	57	治疗前	91.4 ± 3.3 *	245.55 ± 25.23 *	1 437.62 ± 284.16 *
		治疗后	49.9 ± 3.2 ^Δ	159.39 ± 54.38 ^Δ	1 175.58 ± 159.01 ^Δ
对照	46	治疗前	92.2 ± 1.3 *	259.17 ± 26.91 *	1 458.74 ± 256.87 *
		治疗后	46.6 ± 4.5 ^Δ	168.67 ± 68.09 ^Δ	1 218.05 ± 164.27 ^Δ

注:与正常组比较, * $P < 0.01$;与本组治疗前比较, ^Δ $P < 0.01$

4 各组总 NAR 水平比较(表 4) 治疗前治疗组、对照组总 NAR 水平与正常组比较明显降低($P < 0.01$);治疗后治疗组、对照组总 NAR 水平均显著升高,治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.01$);治疗后两组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 4 各组总 NAR 水平比较 ($\text{kPa} \cdot \text{sL}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	NAR
正常	32		0.237 ± 0.064
治疗	57	治疗前	0.598 ± 0.123 *
		治疗后	0.365 ± 0.083 ^Δ
对照	46	治疗前	0.549 ± 0.119 *
		治疗后	0.389 ± 0.081 ^Δ

注:与正常组比较, * $P < 0.01$;与本组治疗前比较, ^Δ $P < 0.01$

讨 论

现代医学认为,变应性鼻炎的发病机制为发生于鼻黏膜的 I 型变态反应。以突然和反复发作鼻塞、鼻痒、鼻流清涕,易打喷嚏为特征。发病过程如下:在一定浓度变应原持续刺激下,由抗原呈递细胞(APC)将

变应原传递给 CD4⁺T 淋巴细胞(Th),T 淋巴细胞通过分泌淋巴因子,刺激 B 淋巴细胞,使之转化为浆细胞并合成 IgE 抗体,后者通过组织液和血液,到达肥大细胞和嗜碱性粒细胞并与之结合,当患者再次与相同变应原接触后,可激发由 IgE 介导的 I 型变态反应和一系列生理、病理、免疫变化等^[3]。也就证实了变应性鼻炎的发病与 CD4⁺T 淋巴细胞(Th)向 Th₂ 偏移,释放大量的 Th₂ 型细胞因子有关。

CD4⁺Th 细胞根据其分泌细胞因子的种类,分为不同的细胞亚群,Th₀ 是 Th₁ 和 Th₂ 细胞的前体细胞。Th₁ 细胞主要分泌 IL-2、IFN γ 、TNF- β 等细胞因子,主要参与细胞免疫反应,Th₁ 细胞所介导的免疫反应,在抗感染免疫、器官抑制排斥反应和自身免疫病的诱发过程中有重要调节作用。Th₂ 发生细胞分泌 IL-13、IL-4、IL-5、IL-10、IL-6 等细胞因子,主要参与体液免疫反应,其功能主要是促进 B 细胞活化,合成 IgG₁ 和 IgE 抗体,Th₂ 细胞在诱发过敏反应中发挥重要的作用^[4]。Th₁ 和 Th₂ 细胞通过分泌细胞因子,彼此进行交叉调节,相互抑制。其中 IL-4 又称为 B 细胞生长因子 1(B cell growth factor 1,BCGF₁),是 IgE 合成过程中最重要的调节因子,对启动 B 淋巴细胞合成 IgE 起关键作用。它不仅能促进 B 细胞的分泌和增殖,还能促进 IgE 的类别转换。它在体外也能促进 B 淋巴细胞合成 IgE,并有激活中性粒细胞和巨噬细胞的作用,也是肥大细胞生长因子,它与 IL-3 协同刺激肥大细胞增殖^[5]。

IL-8 是 20 世纪 80 年代后期新发现的一种对炎症细胞具有趋化作用的细胞因子,它由单核巨噬细胞、T 细胞、中性粒细胞、血管内皮细胞等所产生,是已发现的趋化因子中最强的一种,它能激活中性粒细胞趋化、脱颗粒、释放超氧化物和溶酶体,增加黏附分子的表达,同时对淋巴细胞和单核细胞的集中起作用,并刺激嗜酸细胞释放组织胺。已经有试验研究表明,变应性鼻炎患者血浆 IL-8 和血浆 IL-4 水平明显高于正常对照组,表明血浆 IL-4 和血浆 IL-8 参与变应性鼻炎的发生和发展^[6]。因此调控 IL-8 和 IL-4 是治疗变应性鼻炎的重要环节。

鼻气道阻力是鼻腔对呼吸气流的阻力。鼻气道阻力对充分保证肺泡气体交换的完成非常重要,同时对

鼻呼吸,气流加温加湿、过滤以及嗅觉功能都有一定的影响,正常的鼻气呼吸功能依赖于鼻腔正常的阻力。任何原因使鼻部或鼻咽气道受阻到一定程度均可导致 NAR 增高,出现鼻阻塞,测定 NAR 的变化,可为诊断鼻阻塞的程度和判定其手术或药物治疗的效果提供最客观或直接的指标。目前认为^[7],正常人双侧总 NAR 的正常范围是 0.098~0.343 kPa。本研究患者在治疗前治疗组和对照组 NAR 的值明显超出正常范围,即所有的患者均有鼻阻塞的症状。治疗后治疗组和对照组 NAR 值均有下降,以中药组更为明显,说明祛敏通鼻喷膜剂在缓解鼻阻塞上是有效的。

变应性鼻炎属中医学的“鼻鼽”范畴,其发病机制内因多为脏腑功能失调,外因多为风寒、异气之邪侵袭鼻窍、异物刺激鼻窍而致。脏腑功能失调,主要是肺、脾、肾三脏虚损,因此内治以着重调补肺、脾、肾之虚,以温肺固表、健脾益气及补肾敛肺为主要治则,具体治法上应涩、通、补、疏兼顾。干祖望教授以截敏汤为主方随证化裁治疗鼻鼽病,获效明显^[8]。我科选用黄芪、辛夷、补骨脂、茜草、紫草、旱莲草、乌梅、细辛等中药,经过煎煮过滤提取等制剂工艺后制成祛敏通鼻喷膜剂。方中黄芪甘温益气、补肺健脾、又能利水;补骨脂具有补肾壮阳之功;辛夷辛温,温肺气,通鼻窍之药也;茜草凉无病之营,活已伤之血;紫草活血凉血,止一切痒痒;旱莲草活血解毒并滋养肝肾;细辛辛温入肺,发散风寒、温煦肺阳、开窍通闭;乌梅具有敛肺固涩之功;因此诸药合用,共奏补肺益肾、散寒通窍、清热脱敏之功,融汇补、和、攻三大治法,有内病外治之理,具扶正驱邪之功。

本研究观察结果提示,使用祛敏通鼻喷膜剂治疗变应性鼻炎,不仅能明显降低变应性鼻炎患者总鼻气道阻力,还能明显调控变应性鼻炎患者血清 IL-8 和 IL-4 的含量,同时血清 IgE 水平也下降,因此推断中药复方制剂能够影响体液免疫功能,并增强细胞免疫功能,从而治疗变应性鼻炎,其机制尚需要进一步研究和证实。

参 考 文 献

[1] 黄选兆,汪吉宝主编.实用耳鼻咽喉科学[M].北京:人

民卫生出版社,1998:256.

Huang XZ, Wang JB, editors. Practical otorhinolaryngology [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1998:256.

[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分会.变应性鼻炎的诊治原则和推荐方案(2004年,兰州)[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2005,40(3):166-167.

Editorial committee of Chinese Journal of Otorhinolaryngology. Chinese Society of Otorhinolaryngology, Chinese Medical Association. Diagnosis and treatment principles as well as recommendation program (Lanzhou 2004) [J]. Chin J Otorhinolaryngol, 2005,40(3):166-167.

[3] 张罗,周兵,韩德民,等.变应性鼻炎的研究进展(一):发病机制[J].耳鼻咽喉-头颈外科,2003,10(5):316-320.

Zhang L, Zhou B, Han DM, et al. Progress of allergic rhinitis (Part 1): the pathogenesis [J]. Chin Arch Otolaryngol-Head Neck Surg, 2003,10(5):316-320.

[4] Weiss ST. Eat dirt - the hygiene hypothesis and allergic diseases [J]. N Engl J Med, 2002,347(12):930-931.

[5] 余晔,罗鸿,柯赛雄.变应性鼻炎患者白细胞介素 4、5 水平与 IgE 的相关性研究[J].中国误诊学杂志,2005,5(17):3284-3285.

Yu Y, Luo H, Ke SX. Correlation study of interleukin 4 and 5 levels and IgE in allergic rhinitis patients [J]. Chin J Misdiagn, 2005,5(17):3284-3285.

[6] 肖琪,赖乃揆,周立红.变应性鼻炎患者血浆中白细胞介素 4 和白细胞介素-8 的研究[J].广州医学院学报,2000,28(1):65-68.

Xiao Q, Lai NK, Zhou LH. Study on plasmas interleukin 4 and interleukin 8 in allergic rhinitis patients [J]. J Guangzhou Med Coll, 2000,28(1):65-68.

[7] Warren DW. Effect of airway obstruction upon facial growth [J]. Otolaryngol Clin North Am, 1990,23(4):699-712.

[8] 干祖望.干祖望医书三种[M].济南:山东科学技术出版社,2002:407-410.

Gan ZW. Three kinds of Gan Zu-wang's medical books [M]. Jinan: Shandong Science and Technology Publishing House, 2002:407-410.

(收稿:2010-09-20 修回:2011-02-15)