

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.09.025

鼻渊合剂对糖皮质激素抵抗型慢性鼻-鼻窦炎治疗作用的影响

陈布衣¹,袁浩展²,栾卫红^{3△}

1. 陕西省商洛市商南县医院耳鼻咽喉科,陕西商洛 637200;2. 陕西省咸阳市第一人民医院耳鼻喉科,陕西咸阳 712000;3. 陕西省咸阳市乾县中医医院耳鼻喉科,陕西咸阳 713300

摘要:目的 探讨鼻渊合剂对糖皮质激素抵抗型慢性鼻-鼻窦炎治疗作用的影响。方法 选择 2017 年 2 月至 2019 年 1 月陕西省商洛市商南县医院收治的 78 例慢性鼻-鼻窦炎患者为研究对象,按照随机数字表法分为对照组与观察组,每组各 39 例,对照组给予常规治疗,观察组在对照组治疗的基础上给予鼻渊合剂治疗,两组均治疗观察 1 个月,记录治疗效果、临床症状评分、IgE 水平及不良反应等。结果 治疗后观察组的总有效率为 97.4%,明显高于对照组的 84.6%,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组治疗后的鼻涕与鼻塞症状评分、IgE 水平均明显低于治疗前,且观察组均明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组治疗期间主要不良反应为恶心呕吐、头晕、皮疹、腹胀等,但差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 鼻渊合剂治疗糖皮质激素抵抗型慢性鼻-鼻窦炎能抑制血清 IgE 的释放,缓解患者的临床症状,提高治疗效果,且不会增加不良反应。

关键词:鼻渊合剂; 糖皮质激素; 慢性鼻-鼻窦炎; 免疫球蛋白 E

中图分类号:R276.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)09-1233-04

Effect of Biyuan Mixture on the therapeutic effect of glucocorticoid-resistant chronic rhinosinusitis

CHEN Buyi¹,YUAN Haozhan²,LUAN Weihong^{3△}

1. Department of Otorhinolaryngology, Shangnan County Hospital, Shangluo, Shaanxi 637200, China;

2. Department of Otolaryngology, the First People's Hospital of Xianyang City, Xianyang,

Shaanxi 712000, China; 3. Department of Otolaryngology, Qian County Hospital of Traditional

Chinese Medicine, Xianyang, Shaanxi 713300, China

Abstract: **Objective** To investigate the effect of Biyuan Mixture on the treatment of glucocorticoid-resistant chronic rhinosinusitis. **Methods** From February 2017 to January 2019, 78 patients with chronic rhinosinusitis were selected and treated in Shangnan County Hospital and were equally divided into observation group and control group according to the random number table method, 39 patients in each group. Patients in the control group were received routine treatment, and patients in the observation group were treated with Biyuan Mixture based on the control group. The treatment were performed for 1 month in both groups, and the therapeutic effects clinical symptom score, level of IgE and adverse reactions rate were recorded. **Results** The total effective rate of the observation group after treatment was 97.4%, which was significantly higher than that of the control group (84.6%, $P<0.05$). The scores of nasal discharge and nasal congestion, level of IgE after treatment in the two groups were significantly lower than those before treatment, and those in the observation group were also significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). The main adverse reactions during the treatment were nausea and vomiting, dizziness, rash and bloating, the differences were not statistically significant ($P>0.05$). **Conclusion** Biyuan Mixture could treat glucocorticoid-resistant chronic rhinosinusitis and inhibit the release of serum IgE, relieve the clinical symptoms of patients, improve the therapeutic effect, and increase the incidence of adverse reactions.

Key words: Biyuan Mixture; glucocorticoid; chronic rhinosinusitis; IgE

慢性鼻-鼻窦炎是耳鼻咽喉头颈外科中的常见疾病, 我国的发病率为 2.0% 左右, 多发于成年人, 当前在我国的发病人数逐年增加^[1], 该病在临床上多表现为流脓涕、记忆力下降、嗅觉功能障碍、鼻塞等, 严重影响患者的身心健康^[2]。该病的发病机制尚未完全清楚, 鼻道窦口复合体阻塞、变态反应、患者免疫功能紊乱、感染、黏膜纤毛的功能障碍等都可参与慢性

鼻-鼻窦炎的发病与发展^[3-4]。随着鼻用糖皮质激素在鼻黏膜炎性疾病中适用范围不断扩大, 糖皮质激素已经广泛应用于鼻-鼻窦炎的治疗, 但是也有很多患者伴随有糖皮质激素抵抗, 导致治疗效果不断下降^[5]。慢性鼻-鼻窦炎在祖国医学中可归为鼻渊范畴, 脾气虚, 则肺气亦虚, 肾气虚、风冷异气入侵, 则气失其根, 风邪得以内侵致病, 在治疗上需要健脾益气、益气固

本、温阳散寒^[6]。鼻渊合剂由北京华神制药有限公司生产,由黄芩、白芷、蒲公英、赤芍、桂枝、防风等组成,可应用于慢性鼻部疾病的治疗^[7]。本研究具体探讨了鼻渊合剂对糖皮质激素抵抗型慢性鼻-鼻窦炎治疗的作用,以明确鼻渊合剂的应用价值与机制,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2017 年 2 月至 2019 年 1 月陕西省商洛市商南县医院收治的 78 例慢性鼻-鼻窦炎患者为研究对象,纳入标准:年龄 18~70 岁;符合糖皮质激素抵抗型慢性鼻-鼻窦炎的诊断标准,经激素治疗效果不佳;患者自愿参与本研究,并签署知情同意书;无严重的躯体疾病或精神心理疾病;临床资料完整。排除标准:临床资料不完整;对研究中所用药物过敏;有免疫缺陷病和自身免疫性疾病;正在进行脱敏治疗;有严重的鼻中隔偏曲、钩突肥大、中鼻甲反向弯曲等解剖变异;合并严重躯体疾病;合并精神、心理疾病。按照随机数字表法将所有患者分为观察组与对照组,每组各 39 例,两组患者的性别、年龄、病程、体质质量指数比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。本研究经过陕西省商洛市商南县医院伦理委员会批准后进行。

表 1 两组患者一般资料比较					
组别	<i>n</i>	男/女 (<i>n</i> / <i>n</i>)	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	病程 ($\bar{x}\pm s$,年)	体质量指数 ($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)
观察组	39	21/18	45.20±3.10	1.34±0.23	22.19±2.84
对照组	39	22/17	45.22±2.19	1.39±0.12	22.73±3.11
<i>t</i> / <i>χ</i> ²		0.052	−0.033	−1.204	−0.801
<i>P</i>		0.820	0.974	0.232	0.462

1.2 治疗方法 给予对照组患者常规治疗^[8],同时口服西替利嗪(鲁南贝特制药有限公司生产,批号 060919),每天 1 次,1 次 10 mg。在对照组治疗的基础上,给予观察组患者鼻渊合剂口服(北京华神制药有限公司,国药准字 Z20050722)治疗,每天 1 次,1 次 25 mg。两组均治疗观察 1 个月。

1.3 观察指标 (1)疗效标准^[9],治愈:鼻塞、流涕等临床症状消失,中、下鼻甲和钩突肿胀消退,鼻窦 CT 显示鼻窦内黏膜炎症消失;好转:鼻塞、流涕等临床症状明显好转,中、下鼻甲和钩突肿胀明显消退,鼻窦 CT 显示鼻窦内黏膜炎症基本消失;无效:临床症状、体征和鼻窦 CT 未出现明显好转。总有效率=(治愈例数+好转例数)/组内例数×100.0%。(2)所有患者在治疗前后进行鼻涕与鼻塞症状的评分,每个症状都为 1~5 分,分数越高,表明症状越明显。(3)所有患者在治疗前后采集外周静脉血 1~3 mL,静置后采用低速离心机以 1 000 r/min 离心 20 min,取上层血清,采用 ELISA 法检测血清 IgE 表达水平。(4)记录两组患者在治疗过程中出现的不良反应情况。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.00 统计软件进行数据处理及统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验,计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者总有效率比较 治疗后观察组的总有效率为 97.4%,明显高于对照组的 84.6%,差异有统计学意义($\chi^2=3.924,P=0.048$)。见表 2。

表 2 两组患者治疗后疗效比较					
组别	<i>n</i>	治愈(<i>n</i>)	好转(<i>n</i>)	无效(<i>n</i>)	总有效率[<i>n</i> (%)]
观察组	39	34	4	1	38(97.4)
对照组	39	19	14	6	33(84.6)

2.2 两组患者治疗前后临床症状评分比较 两组患者治疗后的鼻涕与鼻塞症状评分均明显低于治疗前,且观察组明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者治疗前后临床症状评分比较($\bar{x}\pm s$,分)					
组别	<i>n</i>	鼻塞		鼻涕	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	39	4.61±0.22	0.89±0.06 [*]	4.50±0.25	0.78±0.12 [*]
对照组	39	4.58±0.14	2.00±0.13 [*]	4.51±0.12	2.01±0.18 [*]
<i>t</i>		0.781	—48.415	0.225	—35.507
<i>P</i>		0.457	<0.001	0.823	<0.001

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$ 。

2.3 两组患者治疗前后血清 IgE 水平比较 两组患者治疗后的血清 IgE 水平明显低于治疗前,且观察组明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者治疗前后血清 IgE 水平比较($\bar{x}\pm s$,UA/mL)			
组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后
观察组	39	33.38±2.53	7.27±0.12*
对照组	39	33.88±2.90	10.22±1.98*
<i>t</i>		-0.811	9.287
<i>P</i>		0.420	0.007

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$ 。

2.4 两组患者治疗期间不良反应发生情况比较 两组患者治疗期间均出现恶心呕吐、头晕、皮疹、腹胀等不良反应,但差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 5。

表 5 两组患者治疗期间不良反应情况比较[<i>n</i> (%)]					
组别	<i>n</i>	恶心呕吐	头晕	皮疹	腹胀
观察组	39	3(7.7)	1(2.6)	0(0.0)	2(5.1)
对照组	39	2(5.1)	1(2.6)	1(2.6)	2(5.1)
χ^2		0.214	0.000	1.013	0.000
<i>P</i>		0.644	1.000	0.314	1.000

3 讨 论

慢性鼻-鼻窦炎是常见的慢性感染性疾病之一,也是由致病菌引起的鼻腔鼻窦黏膜的慢性炎症。该病在我国虽然尚未见完整的流行病学资料,但根据临床实践,其在成人中发病率逐渐升高。健康成人的鼻窦及窦口鼻道复合体上皮纤毛浓密,具有良好的运动能力,排列整齐,有利于持续清除鼻内细菌^[10]。在慢性鼻-鼻窦炎患者中,黏膜纤毛上皮功能受损,加重了鼻腔细菌感染,为细菌生物大量附着提供了有利环境^[11]。

糖皮质激素为慢性鼻-鼻窦炎的主要治疗药物,但是长期使用容易让患者产生药物依赖性,且也易出现药物抵抗。该病相当于中医学的“鼽嚏”“鼻渊”等范畴,病因多为肺、脾、肾三脏虚损,复感外邪所致,临床表现以鼻塞、阵发性喷嚏、鼻痒、清水样鼻涕等为主要特征。鼻渊合剂由黄芩、白芷、蒲公英、赤芍、桂枝、防风等组成,具有健脾益气、温阳散寒和益气固本等功效^[12]。黄芩、白芷提取物能明显抑制过敏介质的释放;蒲公英、赤芍具有抗菌消炎、抗氧化、抗过敏及免疫调节作用;桂枝、防风具有明显的抗炎作用,也具有抗组胺作用^[13]。本研究显示,治疗后观察组的总有效率为 97.4%,明显高于对照组的 84.6% ($P < 0.05$);两组治疗后的鼻涕与鼻塞症状评分都明显低于治疗前 ($P < 0.05$),观察组评分也明显低于对照组 ($P < 0.05$),表明鼻渊合剂的应用能缓解患者的临床症状,提高治疗效果。

随着现代医学的不断发展,糖皮质激素抵抗型慢性鼻-鼻窦炎的研究也不断深入。西替利嗪是一种抗过敏药,属于第二代 H1 抗组胺类药物,具有抑制肥大细胞和炎症细胞的作用^[14-15],能够有效地改善鼻炎患者症状。研究显示,抗组胺类药物可以明显减轻喷嚏、流涕和鼻塞等症状^[16]。该病是由 IgE 介导的介质释放,并有多种免疫活动性细胞等参与的鼻黏膜炎性反应性疾病^[17]。IgE 介导的 I 型超敏反应可能是慢性鼻-鼻窦炎潜在发病机制之一,血清 IgE 在该病患者鼻窦黏膜息肉、水肿及变应性黏蛋白形成的过程中发挥重要作用,IgE 可直接刺激慢性鼻-鼻窦炎患者鼻腔黏膜,促进分泌相应的炎症介质和细胞因子^[18]。本研究显示,两组治疗后的血清 IgE 水平明显低于治疗前 ($P < 0.05$),观察组也明显低于对照组 ($P < 0.05$),说明鼻渊合剂的应用能使机体血清 IgE 表达水平降低,调节机体免疫平衡系统,从而提高机体免疫能力。主要原因在于该药能促进 Th 细胞抑制 T 细胞免疫平衡系统向 Th2 分化,抑制 IgE 的生成,调节 Th1/Th2 细胞因子之间的动态平衡,从根本上控制糖皮质激素抵抗型慢性鼻-鼻窦炎的发生与发展^[19]。

虽然糖皮质激素抵抗型慢性鼻-鼻窦炎并不是很严重的疾病,但是病程长且伴随有病情复发,严重影响患者的生活质量。并且很多患者在治疗过程中伴

随有不良反应,从而影响治疗依从性^[20]。本研究显示两组治疗期间主要不良反应均为恶心呕吐、头晕、皮疹、腹胀等,但差异无统计学意义 ($P > 0.05$),表明鼻渊合剂的应用并不会增加患者的不良反应。不过本研究也存在一定的不足,首先是样本量不足,其次是涉及的检测指标比较少,将在下一步研究中进行深入分析。

综上所述,鼻渊合剂治疗糖皮质激素抵抗型慢性鼻-鼻窦炎能抑制血清 IgE 的释放,缓解患者的临床症状,提高治疗效果,且不会增加不良反应。

参考文献

- [1] 张泽栋,陶爱林,薛柏吉,等.慢性鼻-鼻窦炎内在型研究[J].国际耳鼻咽喉头颈外科杂志,2019,43(3):134-141.
- [2] 李东波,韩锦华,高伟.低剂量克拉霉素联合鼻内镜下鼻中隔矫正术及鼻窦开放术对慢性鼻-鼻窦炎患者治疗效果及 ECP TIgE 水平的影响[J].河北医学,2019,25(6):881-886.
- [3] 冯启苗,王恒,刘争.抗中性粒细胞胞质抗体相关性血管炎合并慢性鼻窦炎 17 例临床分析[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2019,54(3):181-186.
- [4] 刘骥,林云,邹映东,等.慢性鼻-鼻窦炎患者细胞免疫功能与规范化鼻内镜手术疗效分析[J].中国眼耳鼻喉科杂志,2019,19(2):92-94.
- [5] MATSUMOTO N,SHIGEKUSA T,MATSUO A,et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis complicated by eosinophilic chronic rhinosinusitis successfully treated with mepolizumab[J].Respirol Case Rep,2019,7(7):e00465.
- [6] 范巧真.分析鼻渊合剂鼻腔冲洗对慢性鼻-鼻窦炎鼻内镜术后患者的临床疗效[J].中国医药指南,2018,16(36):203-204.
- [7] 齐耿,范巧真,李寿龄.鼻渊合剂结合鼻腔冲洗治疗鼻后滴漏综合征的临床分析[J/CD].临床医药文献电子杂志,2016,3(39):7878-7879.
- [8] 刘荣玥.布地奈德鼻喷雾剂与西替利嗪治疗变应性鼻炎的疗效观察[J].承德医学院学报,2015,32(3):256-257.
- [9] 中华医学会耳鼻咽喉科学分会,中华耳鼻咽喉杂志编辑委员会.慢性鼻窦炎息肉临床分型分期及内窥镜鼻窦手术疗效评定标准(1997 年,海口)[J].中华耳鼻咽喉科杂志,1998,33(3):134-138.
- [10] 林小燕.鼻渊通窍颗粒联合糠酸莫米松鼻喷雾剂治疗儿童过敏性鼻炎的临床研究[J].现代药物与临床,2019,34(6):1744-1747.
- [11] 江华.加用鼻渊通窍颗粒对分泌性中耳炎疗效及炎症因子水平的影响[J].中国药业,2018,27(4):65-67.
- [12] 于枫.鼻渊汤加减与西药用于慢性鼻-鼻窦炎患者治疗中的临床效果[J].中国现代药物应用,2019,13(11):169-170.
- [13] 魏振望,习元堂,袁丽宜,等.鼻渊通窍颗粒联合曲安奈德鼻喷雾剂比较曲安奈德鼻喷雾剂治疗慢性鼻-鼻窦炎疗效和安全性的 Meta 分析和试验序贯分析[J].中国药房,2019,30(11):1565-1570.

端小管受损时排出,而且发现在肾损伤期间,骨膜蛋白在肾小管间质区高度表达^[15]。本研究中,高血压肾病Ⅰ~Ⅱ期组、高血压肾病Ⅲ~Ⅳ期组的骨膜蛋白水平明显高于对照组和单纯高血压组,而高血压肾病Ⅲ~Ⅳ期组明显高于高血压肾病Ⅰ~Ⅱ期组,这与文献[12]研究一致,该项研究发现骨膜蛋白在小鼠肾脏中的表达增加,并与肾纤维化严重程度相关。Pearson 相关分析还显示,骨膜蛋白与 UAER、尿素氮、血清肌酐呈正相关,与肾小球滤过率呈负相关。

本研究中,将是否有高血压肾病作为因变量,以患者 E-钙黏附蛋白、骨膜蛋白水平作为自变量进行多因素分析,发现 E-钙黏附蛋白、骨膜蛋白是影响高血压肾病的独立危险因素。这也说明 E-钙黏附蛋白、骨膜蛋白水平可以作为诊断高血压肾损伤的标志物,当然其具体机制还有待进一步研究。

参考文献

- [1] WANG Z, CHEN Z, ZHANG L, et al. Status of hypertension in China; results from the China hypertension survey, 2012—2015[J]. *Circulation*, 2018, 32(Z1): 347.
- [2] WU L, LIU M, FANG Z. Combined therapy of hypertensive nephropathy with breviscapine injection and antihypertensive drugs; a systematic review and a Meta-analysis[J]. *Evid-based Compl Alt Med*, 2018, 2018(2): 1-17.
- [3] SECCIA T M, CAROCCIA B, CALÒ L A. Hypertensive nephropathy. Moving from classic to emerging pathogenetic mechanisms[J]. *J Hypertens*, 2017, 35(2): 205-212.
- [4] ZHU X, LI Y, ZHOU R, et al. Knockdown of E-cadherin expression of endometrial epithelial cells may activate Wnt/ β -catenin pathway in vitro[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2018, 297(8): 1-7.
- [5] AROUNE D, LIBDIRI F, LEBOUCHER S, et al. Changes in the NF κ B and E-cadherin expression are associated to diabetic nephropathy in Psammomys obesus[J]. *Saudi J*

Biol Sci, 2017, 24(4): 843-850.

- [6] SATIRAPOJ B. Tubulointerstitial biomarkers for diabetic nephropathy[J]. *J Diabet Res*, 2018, 2018(3): 1-6.
- [7] 胡湘尘, 张月, 刘明全. 慢性肾小球肾炎患者肾功能损伤、细胞外基质调节作用、肾脏纤维化及炎症程度的变化分析[J]. *海南医学院学报*, 2018, 24(21): 45-48.
- [8] 濮燕屏, 程啸竹, 程斌. 滋阴潜阳方对 2K1C 高血压大鼠肾损伤的影响[J]. *光明中医*, 2018, 33(15): 45-48.
- [9] 郭志娟, 吉茹. E-cadherin 表达丢失与 Vimentin 表达在结肠癌预后判断中的临床意义[J]. *实用癌症杂志*, 2018, 33(2): 181-184.
- [10] 吴慧华, 李曦, 吴子刚. 胃癌组织中 S100A11、MMP-9 及 E-cadherin 的表达及意义[J]. *临床和实验医学杂志*, 2018, 17(3): 268-270.
- [11] EL-DAWLA N M Q, SALLAM A M, EL-HEFNAWY M H, et al. E-cadherin and periostin in early detection and progression of diabetic nephropathy: epithelial-to-mesenchymal transition[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2019, 22(21): 187-192.
- [12] CHEN H, XU Y, YANG Y, et al. Shenqiwan ameliorates renal fibrosis in rats by inhibiting TGF- β 1/smads signaling pathway[J]. *Evid-based Compl Alt Med*, 2017, 2017(3): 7018-7038.
- [13] LORZ C, BENITO-MARTÍ N A, BOUCHEROT A, et al. The death ligand TRAIL in diabetic nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19(5): 904-914.
- [14] 陈心涛, 王丁仓, 王彦鹤, 等. 急性冠状动脉综合征患者 PCI 前后血清骨膜蛋白水平变化及其与长期预后的相关性[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(20): 17-19.
- [15] DOMINIQUE G, JEAN-CLAUDE D, MOUNA M A, et al. Identification of periostin as a critical marker of progression/reversal of hypertensive nephropathy[J]. *PLoS One*, 2012, 7(3): e31974.

(收稿日期: 2019-06-22 修回日期: 2019-10-14)

(上接第 1235 页)

- [14] SHIRAZINEZHAD K M, EFTEKHAROSSADAT A, SADRKABIR S M. Effects of cetirizine on symptoms and gastric mucosal mast cells in patients with functional dyspepsia[J]. *Govaresh*, 2014, 19(2): 102-108.
- [15] WALSH G M. The effects of cetirizine on the function of inflammatory cells involved in the allergic response[J]. *Clin Exp Allergy*, 2010, 27(s2): 47-53.
- [16] MIZUGUCHI H, DAS A K, MAEYAMA K, et al. Antihistamines suppress upregulation of histidine decarboxylase gene expression with potencies different from their binding affinities for histamine H1 receptor in toluene 2, 4-diisocyanate-sensitized rats[J]. *J Pharmacol Sci*, 2016, 130(4): 212-218.
- [17] PARK S K, PARK K W, MO J H, et al. Clinicopathologi-

cal and radiological features of chronic rhinosinusitis with eosinophilic mucin in Chungcheong Province of Korea[J]. *Mycopathologia*, 2019, 184(3): 423-431.

- [18] 徐冰, 金勇斌. 鼻渊通窍颗粒对老年阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者炎症因子水平的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(2): 305-308.
- [19] 黄远, 巴罗, 李波, 等. 慢性鼻窦炎鼻息肉中转录因子 NKX2-1 调控嗜酸性炎症反应的作用[J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2018, 32(4): 17-23.
- [20] 高圆, 郑铭, 何小金, 等. 合并慢性鼻-鼻窦炎的免疫球蛋白 G4 相关性疾病 18 例临床分析[J]. *中华风湿病学杂志*, 2018, 22(1): 24-28.

(收稿日期: 2019-09-10 修回日期: 2019-12-29)