

玉屏青龙方联合鼻喷剂治疗肺气虚寒型变应性鼻炎的临床观察[※]

余 斌^{1*} 周美玲¹ 唐 琳¹ 高金虎¹ 庄 涛²

摘要 目的:观察玉屏青龙方联合布地奈德鼻喷剂对肺气虚寒型变应性鼻炎(AR)患者鼻腔呼出气一氧化氮(NNO)的影响及临床疗效。**方法:**选取肺气虚寒型AR患者96例作为研究对象,将其随机分为三组,每组32例,治疗组予玉屏青龙方口服联合布地奈德鼻喷剂进行治疗,对照1组予玉屏青龙方口服治疗,对照2组予布地奈德鼻喷剂治疗,疗程均为4 w,比较三组患者治疗前后NNO水平、鼻部症状评分(TNSS)、中医证候积分。**结果:**治疗后,治疗组NNO的降低幅度明显大于对照1组和对照2组($P<0.05$);治疗组鼻塞、流清涕、喷嚏、鼻痒症状评分以及TNSS均低于对照1组和对照2组($P<0.05$);治疗组畏风怕冷、自汗、气短乏力、语声低怯症状评分及中医证候总评分均低于对照1组和对照2组($P<0.05$)。**结论:**玉屏青龙方联合布地奈德鼻喷剂能够显著改善肺气虚寒型AR患者鼻塞、鼻痒、喷嚏、流涕症状,能够有效降低NNO水平。

关键词 变应性鼻炎;一氧化氮;玉屏风散;小青龙汤

变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)是一种临床极为常见的过敏性疾病,其典型症状包括间歇性打喷嚏、流清鼻涕、鼻塞以及鼻部瘙痒等,极大地影响患者的生活质量。对于AR的治疗,现代医学遵循环境控制、药物治疗、免疫治疗和健康教育等原则。许多AR患者选择中医药治疗,因为西药治疗和免疫治疗的目标是控制症状、提高生活质量,但不完全能够痊愈AR,且可能引发不良反应^[1]。

使用鼻用皮质类固醇喷雾可以减少鼻腔和鼻窦黏膜中诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxides synthase, iNOS)的表达,然而治疗后,鼻腔呼出气体中一氧化氮(nose nitric oxide, NNO)水平仍然高于正常对照组,这表明药物对于iNOS的抑制并不完全,暗示鼻腔炎症需要进一步治疗^[2]。目前关于中医药治疗AR对患者NNO影响的报道较少,临床数据也相对不足。本研究以温阳益气法治疗肺气虚寒型AR,方用笔者自拟玉屏青龙方(玉屏风散+小青龙汤加减),配合布地奈德鼻喷剂喷鼻,比较治疗前后患者NNO水平,以及鼻部症状评分、中医证候积分,评估玉屏青

龙方联合布地奈德鼻喷剂的临床疗效,探究其是否对AR患者鼻腔iNOS的高表达起抑制作用。

1 资料与方法

1.1 观察对象 选取2021年7月—2023年7月厦门市中医院门诊就诊的肺气虚寒型AR患者96例作为研究对象,将其随机分为三组,每组32例。治疗组男17例,女15例;年龄18~56岁,平均年龄(35.33±15.72)岁。对照1组男15例,女17例;年龄19~57岁,平均年龄(36.53±16.21)岁。对照2组男16例,女16例;年龄18~53岁,平均年龄(34.57±16.72)岁。三组患者性别、年龄等基线资料经统计学分析显示差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经厦门市中医院医学伦理委员会批准,伦理批号:2020-k033-01。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 符合《中国变应性鼻炎诊断和治疗指南(2022年,修订版)》^[3]中AR的诊断标准。

1.2.2 中医诊断标准 参照《中医耳鼻喉科学》中肺气虚寒型鼻渊的诊断标准^[4]。

1.3 纳入标准 (1)符合上述诊断标准;(2)患者年龄18~60岁,性别不限;(3)每周至少有4 d出现症状,且这种症状至少持续4 w;(4)12 h内鼻部症状评

※基金项目 厦门市科技计划项目(No.3502Z20209134)

*作者简介 余斌,男,主任医师。研究方向:中医耳鼻喉科学。

•作者单位 1.厦门市中医院(福建 厦门 361003);2.厦门市湖里区江头街道社区卫生服务中心(福建 厦门 361009)

分总分至少为6分,评分标准根据《中国变应性鼻炎诊断和治疗指南(2022年,修订版)》^[1]制定;(5)所有受试者签署知情同意书。

1.4 排除标准 (1)合并哮喘发作或伴解剖学因素或其他因素造成鼻腔堵塞者;(2)患有心脑血管疾病、慢性阻塞性肺病、恶性肿瘤,以及其他可能影响疗效正确评估的严重疾病者;(3)试验前曾接受以下治疗者:12个月内的免疫治疗;3个月内使用过长效糖皮质激素注射剂治疗;过去1个月内,患者使用鼻腔糖皮质激素治疗;过去7 d内,患者使用短效抗组胺药物。

1.5 脱落与剔除标准 (1)临床资料缺失者;(2)患者要求退出试验者;(3)治疗依从性差,不遵医嘱治疗者。

1.6 治疗方法 三组均连续治疗4 w。

1.6.1 治疗组 予玉屏青龙方治疗,药物组成:黄芪10 g,白术10 g,防风6 g,干姜3 g,细辛3 g,生地黄10 g,桂枝6 g,五味子3 g,白芍10 g,蝉蜕3 g,地龙6 g,辛夷花10 g,白芷10 g,枳壳6 g,炙甘草3 g。原料药材的质量标准均符合《中华人民共和国药典》(2015版)的规定,由广东一方制药公司统一制成中药配方颗粒,温开水冲服,每天2次。患者同时配合使用布地奈德鼻喷剂(商品名:倍受您,规格:64 μg*120喷,生产厂家:中国台湾海默尼药业有限公司,注册号HC20181007)进行喷鼻治疗,每次每侧鼻孔喷2喷,每日1次,于晨起时使用。

1.6.2 对照1组 单纯口服玉屏青龙方,药物组成及服用方法同治疗组。

1.6.3 对照2组 单纯采用布地奈德鼻喷雾剂喷鼻,使用方法同治疗组。

1.7 观察指标

1.7.1 鼻部症状评分 三组患者在治疗前后填写鼻部症状评分表(采用四分法):针对4个鼻部症状(喷嚏、流涕、鼻痒和鼻塞)的严重程度进行评分,0分为无症状;1分为轻度症状(症状轻微,易于忍受);2分为中度症状(症状明显,令人厌烦,但可以忍受);3分为重度症状(症状不能忍受,影响日常生活和/或睡眠)。鼻部症状总评分(total nasal symptoms scores, TNNS)为各指标评分之和,总分0~12分,分值越高表示病情越严重^[1]。

1.7.2 鼻腔NNO水平 三组患者在治疗前后均使用纳库伦呼气分析仪(无锡尚沃医疗电子股份有限公司,批号:SV2350132)检测鼻腔NNO水平。根据专家

共识的临床指南^[4],NNO浓度的变化与过敏性炎症或疾病的严重程度成正比。因此,监测和预测NNO的高低变化,可以指导药物的增减、停用或采用阶梯化治疗方案,以及预测病情的发展和治疗效果。当NNO ≥500 ppb时,提示可能存在AR,而当250 ppb < NNO < 500 ppb时,提示可能存在非AR。药物或手术治疗后,NNO降低可以提示初次诊断和治疗的有效性。

1.7.3 中医证候积分 于治疗前后根据《中医耳鼻咽喉科学》^[3]中肺气虚寒型辨证要点,对气短乏力、自汗、语声低怯、畏风怕冷等症状进行评分,无为0分,轻度为1分,中度为2分,重度为3分。

1.8 统计学方法 使用SPSS 21.0软件进行统计学分析。计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。符合正态分布的计量资料,组内比较采用配对 t 检验,三组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较行SNK- q 检验,检验水准 $\alpha=0.05$;不符合正态分布的计量资料,采用秩和检验进行比较。计数资料采用 χ^2 检验。所有统计检验均采用双侧检验, $P<0.05$ 为存在统计学差异。

2 结果

共有90例患者完成本研究,6例未完成。其中治疗组退出2例,对照1组退出2例(均为患者要求退出),对照2组脱落2例(电话未能随访成功,资料缺失)。治疗过程中,各组均未发现明显的不良反应。

2.1 三组治疗前后NNO水平比较 治疗组、对照1组、对照2组治疗后NNO水平均较治疗前显著改善($P<0.05$)。治疗后,治疗组降低NNO的幅度明显大于对照1组和对照2组($P<0.05$),对照1组与对照2组在降低NNO的幅度上无统计学差异($P>0.05$)。见表1。

表1 三组治疗前后NNO水平比较($\bar{x} \pm s$, ppb)

组别	治疗前	治疗后	治疗前后差值
对照1组	570.90±45.32	443.17±59.12*	127.33±71.45
对照2组	580.40±62.51	402.10±88.12*	117.93±113.77
治疗组	633.33±114.61	358.07±83.42*	275.27±121.69* [▲]

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照1组比较,# $P<0.05$;与对照2组比较,▲ $P<0.05$

2.2 三组治疗前后鼻部症状评分比较 治疗组、对照1组、对照2组治疗后鼻塞、流鼻涕、喷嚏、鼻痒症状评分以及TNSS均较治疗前显著改善($P<0.05$)。治疗后,治疗组鼻塞、流鼻涕、喷嚏、鼻痒症状评分以及TNSS均低于对照1组和对照2组($P<0.05$),对照1组

与对照2组各项症状评分及TNSS比较,均无统计学差异($P>0.05$)。见表2。

2.3 三组治疗前后中医证候积分比较 治疗组和对照1组均可以显著改善AR患者的畏风怕冷、自汗、气短乏力、语声低怯症状评分及中医证候总评分($P<0.05$),而对照2组对中医证候积分的改善不明显($P>0.05$)。治疗后,治疗组畏风怕冷、自汗、气短乏力、语声低怯症状评分及中医证候总评分均低于对照1组和对照2组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨论

AR属于中医学“鼻鼽”的范畴,中医学认为其基本病机是肺气亏虚,卫表不固,腠理疏松,风寒乘虚而入,导致肺失宣降,通调水道功能失常,水湿停聚鼻窍,遂致喷嚏、流清涕、鼻塞等^[1]。由此可见,AR的病位既涉及表,又牵涉到里,其病性既有标实,又有本虚。由于AR病症复杂,治疗本病既需要治其标,亦需顾其本。小青龙汤是《伤寒论》中的经典方剂,主要用于治疗肺有虚寒、气逆饮停、复感风寒导致的咳喘与表证。玉屏风散出自朱丹溪的《丹溪心法》,是经典的益气固本良方,具有益气、固表、止汗的功效,是治疗AR的经典方剂之一。玉屏青龙方是笔者根据多年治疗AR的临床经验,以玉屏风散和小青龙汤为基础化裁而来。该方以温阳益气为治疗大法,方中黄芪为君,功能补气固表;白术健脾益气,利水消肿;防风散

风解表;干姜、桂枝、细辛温肺散寒解表;五味子、白芍酸甘敛阴;地龙平肝息风;蝉蜕祛风止痒;辛夷、白芷可起到疏风通窍的作用,以加强对鼻塞流涕症状的缓解之力。诸药合用,既能补肺、脾之不足,又能祛除寒邪、水饮。

玉屏青龙方中黄芪、白术和防风是玉屏风散的主要成分。黄建军等^[5]研究发现,加味玉屏风汤与常规治疗联合使用,可以调节肺脾气虚型AR患者的免疫功能,缓解炎症反应,改善临床症状,其作用机制主要包括降低IL-13等促炎性因子水平,减轻炎症反应。陈宇等^[6]通过建立大鼠肺气虚寒AR病证复合模型,发现玉屏风散能够抑制GATA-3并增加T-bet的表达,从而矫正Th1和Th2细胞的免疫失衡状态,达到治疗效果。干姜、细辛、桂枝、五味子、白芍和炙甘草等药合用为小青龙汤的化裁方。临床研究^[7]显示,在氯雷他定的基础上,使用小青龙汤治疗可以更有效地降低AR患者的总IgE和Th2细胞因子水平。此外,小青龙汤还能减少AR模型小鼠鼻黏膜和鼻腔灌洗液中的TSLP水平,其中的有效成分儿茶素能够缓解鼻敏感症状,降低TSLP和2型细胞因子的分泌^[8]。相关研究^[9]还表明,辛夷的活性成分可以通过多种途径发挥治疗AR的作用,包括参与炎症反应的调节、刺激神经组织中的相互作用、胆碱能突触、HIF-1信号通路和趋化因子信号通路等。白芷可以有效缓解过敏性鼻炎小鼠的症状,减轻鼻黏膜组织的损伤,其机制可能与下

表2 三组治疗前后鼻部症状评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	时间	鼻塞	清涕	喷嚏	鼻痒	TNSS总分
对照1组	治疗前	1.57±0.63	2.07±0.52	2.37±0.49	1.57±0.56	7.57±1.03
	治疗后	0.70±0.46 [*]	1.00±0.00 [*]	1.00±0.00 [*]	0.50±0.19 [*]	3.20±0.66 [*]
对照2组	治疗前	1.60±0.56	2.33±0.48	2.20±0.57	1.60±1.85	7.73±0.92
	治疗后	0.63±0.49 [*]	0.80±0.40 [*]	1.00±0.00 [*]	0.63±0.49 [*]	3.07±0.77 [*]
治疗组	治疗前	1.70±0.65	2.10±0.66	2.23±0.63	1.70±0.65	7.87±1.01
	治疗后	0.40±0.39 ^{**▲}	0.63±0.49 ^{**▲}	0.73±0.45 ^{**▲}	0.27±0.24 ^{**▲}	2.03±0.96 ^{**▲}

注:与治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照1组比较,[#] $P<0.05$;与对照2组比较,[▲] $P<0.05$

表3 三组治疗前后中医证候积分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	时间	畏风怕冷	自汗	气短乏力	语声低怯	总评分
对照1组	治疗前	1.80±0.73	1.47±0.32	0.97±0.53	0.53±0.47	4.77±0.81
	治疗后	0.93±0.49 [*]	0.77±0.35 [*]	0.53±0.22 [*]	0.37±0.29 [*]	2.60±0.86 [*]
对照2组	治疗前	1.77±0.68	1.20±0.61	1.10±0.48	0.87±0.43	4.93±0.77
	治疗后	1.77±0.73 [#]	1.13±0.57 [#]	1.03±0.55 [#]	0.70±0.47 [#]	4.63±0.84 [#]
治疗组	治疗前	1.77±0.72	1.13±0.43	1.13±0.23	0.77±0.43	4.80±0.99
	治疗后	0.63±0.49 ^{**▲}	0.33±0.47 ^{**▲}	0.23±0.22 ^{**▲}	0.27±0.25 ^{**▲}	1.47±0.68 ^{**▲}

注:与治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照1组比较,[#] $P<0.05$;与对照2组比较,[▲] $P<0.05$

调 Th17 比例,上调 Treg 比例,恢复 Th17/Treg 平衡有关^[10]。

既往中医药治疗 AR 疗效大多以患者自觉症状评估,或以视觉模拟量表评分进行比较,缺乏客观评估指标。还有一些学者用血清 NO、IL-5、鼻黏膜 IB 等实验室指标来评估^[11],但这些指标在临床中较不适用于大规模患者检查。近些年来,许多学者认为 NNO 与 AR、哮喘密切相关,有研究表明 AR 组患者的 NNO 浓度较正常人有明显的改变^[12]。在使用鼻喷激素治疗 4 w 后,患者的 NNO 浓度会出现明显变化^[13],NNO 浓度可用作评估 AR 患者上呼吸道炎症反应程度的指标,并可用于评估治疗效果^[12]。目前 NNO 检测便捷,5 min 可出结果,适合门诊患者随时评估药物治疗 AR 的效果,有助于医生调整用药,或判断 AR 是否临床阶段性痊愈,是否可以终止药物治疗等。

本研究以温阳益气法治疗肺气虚寒型 AR,方用笔者自拟玉屏青龙方,配合布地奈德鼻喷剂,观察对比治疗前后肺气虚寒型 AR 患者鼻呼出气一氧化氮的指标,以及治疗前后鼻部症状评分,以评估玉屏青龙方的临床疗效,结果表明三组治疗后 NNO 水平均有显著下降,但治疗组 NNO 降低的幅度明显高于对照 1 组和对照 2 组,这说明玉屏青龙方与布地奈德鼻喷剂联合使用对降低 NNO 具有协同作用。与对照 1 组和对照 2 组比较,治疗组鼻塞、清涕、鼻痒、喷嚏各项鼻部症状评分及 TNSS 明显降低,也说明了两者联用对改善患者鼻部症状比单纯使用布地奈德或中药有较好的疗效。

值得注意的是,对照 1 组与对照 2 组治疗 4 w 后在 NNO 水平降低幅度及 TNSS 方面没有明显差异,在畏风怕冷、自汗、气短乏力、语声低怯等症评分及中医证候总评分改善方面,对照 1 组的表现优于对照 2 组,说明虽然布地奈德短期内控制鼻炎症快,但从长期来看单用玉屏青龙方可起到相当于单独使用布地奈德喷鼻的治疗效果,且玉屏青龙方对改善患者中医证候积分方面较有优势,可提高患者的治疗依从性。

玉屏青龙方联合布地奈德鼻喷剂能够显著改善肺气虚寒型 AR 患者鼻塞、鼻痒、喷嚏、流涕症状,可有效降低鼻腔呼出气一氧化氮水平,玉屏青龙方有可能对 AR 患者鼻腔 iNOS 的高表达起抑制作用。但是,鼻

腔内一氧化氮水平的检测受鼻腔、鼻窦通气等情况的影响较多,虽然本研究排除了合并鼻息肉、鼻窦炎、严重的鼻中隔偏曲患者,但每位 AR 患者鼻窦窦口复合体的通畅程度不尽相同,有可能使试验结果产生偏倚,需在今后的试验中进一步完善。

参考文献

- [1]中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组.中国变应性鼻炎诊断和治疗指南(2022年,修订版)[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2022,57(2):106-129.
- [2]高倩,王成硕,罗瑞雪,等.鼻用皮质类固醇对季节性过敏性鼻炎患者呼吸道一氧化氮浓度的影响[J].首都医科大学学报,2009,30(6):737-740.
- [3]刘蓬,阮岩.中医耳鼻咽喉科学[M].北京:中国中医药出版社,2021:122-124.
- [4]DWEIK R A, BOGGS P B, ERZURUM S C, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical application [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 184 (5) : 602-615.
- [5]黄建军,周浩,黄攀,等.加味玉屏风汤联合常规治疗对肺脾气虚型过敏性鼻炎患者的临床疗效[J].中成药,2022,44(2):431-434.
- [6]陈宇,张国庆,曾屹生,等.玉屏风散对肺气虚型变应性鼻炎转录因子 T-bet/GATA-3 表达的影响[J].福建中医药,2021,52(3):27-29,32.
- [7]孙秉奎,张可,魏艳艳.小青龙汤加味治疗变应性鼻炎患儿临床研究[J].新中医,2021,53(14):14-17.
- [8]杨荣刚,阮岩,潘增烽,等.小青龙汤对变应性鼻炎小鼠胸腺基质促淋巴细胞生成及 TH2 细胞因子的影响[J].辽宁中医杂志,2018,45(8):1758-1761.
- [9]周毅叶,王祺,张小飞,等.基于网络药理学的辛夷治疗过敏性鼻炎作用机制研究[J].中国中医药信息杂志,2021,28(3):38-39.
- [10]龙彤,宋鹏,梁山,等.白芷乳剂对过敏性鼻炎小鼠血清细胞因子及鼻黏膜中 Th17/Treg 平衡的影响[J].现代免疫学,2020,40(5):402-406.
- [11]李建勇,胡玮璇,周忠磊,等.温针灸联合玉屏风汤对变应性鼻炎患者鼻部症状总评分、肺功能及血清 Toll 样受体 2 水平的影响[J].河北中医,2022,44(5):834-836.
- [12]白银,尤少华,张静,等.鼻腔呼出气一氧化氮无创检测及其临床意义[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2014,49(4):341-346.
- [13]刘承耀,王向东,郑铭,等.鼻用糖皮质激素对变应性鼻炎和非变应性鼻炎患者鼻呼出气一氧化氮浓度的影响[J].中国耳鼻咽喉头颈外科,2018,25(6):309-314.

(收稿日期:2024-02-29)

(本文编辑:黄明愉)