

# 参苓白术散治疗脾虚型慢性分泌性中耳炎

姜胤辉\*, 仝庆忠, 陈珊珊, 王静, 谭秀珍

(齐齐哈尔医学院第一附属医院, 黑龙江 齐齐哈尔 161041)

**[摘要]** **目的:**研究参苓白术散对脾虚型慢性分泌性中耳炎患者的治疗作用。**方法:**随机纳入脾虚型慢性分泌性中耳炎患者 60 例,分为中西药结合实验组,给予参苓白术散合并考夫克与头孢美特酯治疗;西药对照组仅给予考夫克与头孢美特酯;每组均为 30 例,并设空白对照组 15 例,为健康人群。1 个疗程(14 d)后用酶联免疫吸附测定(ELISA)法检测各组患者血清白细胞介素(IL)-4, IL-6 及干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )浓度变化,并比较各组临床疗效。**结果:**①实验组临床疗效明显优于对照组( $P < 0.05$ );②实验组、对照组给药前血清 IL-4, IL-6 与对照组相比显著升高, IFN- $\gamma$  显著降低( $P < 0.01$ );③1 个疗程后实验组、对照组血清 IL-4, IL-6 水平均下调, IFN- $\gamma$  均上升, 实验组均优于对照组( $P < 0.05$ )。**结论:**参苓白术散治疗脾虚型慢性分泌性中耳炎对提高治愈率与改善临床症状方面均有显著效果,其机制可能与改善患者变态反应,调节免疫应答有关。

**[关键词]** 慢性分泌性中耳炎;脾虚;参苓白术散;变态反应;

**[中图分类号]** R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)13-0311-04

**[doi]** 10.11653/syfy2013130311

## Clinical Observation on Therapeutic Effect of Shenling Baizhu Powder Treating Chronic Otitis Media with Effusion in Spleen Deficiency Type

JIANG Yin-hui\*, TONG Qing-zhong, CHEN Shan-shan, WANG Jing, TAN Xiu-zhen  
(First Hospital of Qiqihar Medical School, Qiqihaer 161041, China)

**[Abstract]** **Objective:** To study the therapeutic effect of Shenling Baizhu powder on chronic otitis media with effusion (OME) in a spleen deficiency type. **Method:** Sixty patients of OME in a spleen deficiency type were included in the trial. The patients were randomly divided into experimental group, drug treating group, and 30 healthy people were included as control group. After one course of treatment (14 days), to test the serum concentration of interleukin (IL) -4, IL-6 and interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) of each group by ELISA, and to compare the clinical efficacy of each group. **Result:** ①experimental group had a better therapeutic effect than drug treating group ( $P < 0.05$ ); ②compared to control group, both experimental group and drug treating group had lower serum concentration of IFN- $\gamma$  and higher concentration of IL-4, IL-6 ( $P < 0.01$ ); ③after one course of treatment (14 days), the serum concentration of IL-4, IL-6 had been downregulated, IFN- $\gamma$  had been upregulated, experimental group was superior to drug treating group. **Conclusion:** Shenling Baizhu powder had a significantly

**[收稿日期]** 20121218(006)

**[通讯作者]** \*姜胤辉,副主任医师,硕士,从事耳鼻咽喉科临床及教学工作, Tel:15645229825, E-mail:244398459@qq.com

- [11] 焦雄文,段颖. 黄芪注射液对充血性心力衰竭左心室重构影响的临床研究[J]. 陕西中医学院学报, 2006, 29(3):19.
- [12] 刘静,郭颖. 黄芪注射液对大鼠心室缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 锦州医学院学报, 2006, 27(3):34.
- [13] 李以菊,孙泽玲. 丹参的临床应用进展[J]. 实用医技杂志, 2006, 13(16):2903.
- [14] 李剑,范维琥,施海明,等. 红景天、降香对实验性心梗大鼠 VEGF 受体和心功能的作用研究[J]. 中华实用中西医杂志, 2005, 23(18):1752.
- [15] 陈图刚. 芪参益气滴丸对慢性心力衰竭患者心功能和细胞因子的影响[J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(3):742.

[责任编辑 邹晓翠]

clinical efficacy on chronic otitis media with effusion in a spleen deficiency type, and can media the immune response, so it is worthy to promote it being used widely.

[Key words] secretory otitis media; spleen deficiency type; Shenling Baizhu powder

分泌性中耳炎(otitis media with effusion, OME)是一种非化脓性中耳炎,常见的症状为中耳鼓室积液并伴随听力下降,耳内闷胀。此病见于各年龄段,幼儿由于症状发现较晚常导致治疗延误,可导致语言障碍<sup>[1]</sup>,严重者引发耳聋<sup>[2]</sup>。其发病机制较为复杂,除咽鼓管障碍外,还可能涉及感染或免疫反应。目前常用的治疗方法为吸除鼓室积液,用物理方法解除咽鼓管堵塞,同时给予抗感染药物如抗生素,或抗免疫反应的药物如抗组胺药及类固醇类激素等,而以上疗法在控制病情反复上均无稳定效果。一般认为病程在 >2 个月的患者已发展为慢性分泌性中耳炎。而 OME 与祖国医学中的“耳闭耳胀”主诉症状相似,耳胀为耳内闷胀,耳闭为听力下降,亦称“风聋、卒聋”。传统医学中将此病根据病因辨证分型<sup>[3]</sup>,其中脾虚失运,水湿停聚为常见的一型。本文拟用参苓白术散结合头孢美特酯合并考夫克治疗脾虚型 OME。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 2010 年 4 月至 2011 年 10 月纳入患者 60 例,研究病例均源自齐齐哈尔医学院第一附属医院接诊的门诊患者,共选取 60 例(94 耳),年龄为 12~50 岁,病程均 >8 周。随机分为实验组 30 例(46 耳),其中男性患者 17 例,女性 13 例,平均年龄(35.15 ± 12.7)岁;西药对照组 30 例(48 耳),男性 15 例,女性 15 例,平均年龄(33.49 ± 11.8)岁。实验组与西药对照组年龄、性别、病情等各项数据均无显著性差异。并选取 15 例健康人群作为空白对照组,其中男性 8 名,女性 7 名,平均年龄(31.49 ± 12.8)岁。

**1.2 诊断标准** ①中医病证诊断标准:参照国家食品药品监督管理局颁发的《中药新药临床应用指导原则》<sup>[4]</sup>及国家中医药管理局颁发的《中医病证诊断疗效标准》<sup>[5]</sup>,选取脾虚失运,水湿停聚型耳胀耳闭患者。患者主诉症状为:不同程度的耳内闷胀堵塞感,伴随听力减退,平卧时症状暂时减轻,头部有沉重感并伴随自听增强,有耳鸣现象。次级症状为:头昏倦怠,腹胀滞停,舌苔淡腻,不思饮食,脉濡。②西医诊断标准:根据卫生部规划 7 年制临床医学教材《耳鼻咽喉头颈外科学》(孔维佳主编)标准诊断<sup>[6]</sup>,局部检查可见鼓膜完整但无正常光泽,鼓室

有积液;有膨隆或内陷的情况,锤骨短突外突;纯音测听结果为传导性聋或混合性聋,声导抗测试结果鼓室曲线为 B 型或 C 型。

**1.3 纳入标准**<sup>[7]</sup> 符合以上西医诊断标准和中医证候诊断标准的,年龄在 12~50 岁的患者,并经过患者知情同意。同时排除年龄 <12 岁或 >50 岁的患者;有高血压、糖尿病等循环系统及内分泌系统疾病的患者;辨证为肺经不清涕、肝气郁结等其他证型的患者;鼻咽部肿大可能引起中耳积液的疾病患者;其他可能引起鼓室积液的疾病。

**1.4 疗效判定标准** 参照国家食品药品监督管理局颁发的《中药新药临床应用指导原则》<sup>[4]</sup>及国家中医药管理局颁发的《中医病证诊断疗效标准》<sup>[5]</sup>,将疗效分为治愈、显著改善、改善及无效 4 个等级,按表 1 评定。

表 1 分泌性中耳炎疗效判定标准

指标	治愈	显著改善	改善	无效
症状	消失	消失	减轻	无缓解
鼓膜	正常	正常	接近正常	无缓解
咽鼓管	通畅	通畅	功能改善	无改善
听力状况	恢复正常	提高 ≥ 15 db	提高 < 15 db	无提高
鼓室曲线	A 型	A 型或 As 型	As 型	B 或 C 型
积分	减少 ≥ 90%	减少 ≥ 60%	减少 ≥ 30%	减少不足 30%

### 2 治疗方法

**2.1 对照组** 口服给药:盐酸头孢美特酯分散片,浙江正方制药有限公司生产,500 mg/次,2 次/d;考夫克,60 mg/次,3 次/d。

**2.2 实验组** 参苓白术散:山西华康药业股份有限公司生产,成分为白扁豆、白术、茯苓、甘草、桔梗、莲子、人参、砂仁、山药、薏苡仁,口服,9 g/次,3 次/d。其他药物与对照组相同。

实验组与对照组均每天采用饮水吹张法一次疏通咽鼓管,以 15 d 为 1 个疗程。

**2.3 血清指标测定** ①血清采集:各组患者全血 2 次采集分别在入组后及 1 个疗程结束后,健康患者入组后采血 1 次。患者空腹状态,抽取静脉血 5 mL,1 000 r·min<sup>-1</sup>离心 10 min,取上清,-80 ℃保存待用。②标准溶液的制备:将白细胞介素(IL)-4, IL-6 和干扰素-γ(IFN-γ)的对照品分别用 PBS 溶解

为  $150 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$  的母液,并进一步进行梯度稀释,得到  $150, 75, 35.5, 17.75, 8.875 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$  的稀释液。③血清 IL-4, IL-6 和 IFN- $\gamma$  浓度测试:采用酶联免疫吸附测定法(ELISA)。根据试剂盒操作说明书,分别将待测血清样品和标准溶液  $100 \mu\text{L}$  加于反应孔内,并加入  $200 \mu\text{L}$  生物素标记的抗体,  $37 \text{ }^\circ\text{C}$  孵育  $2 \text{ h}$ ;吸除孔内液体,洗涤,拍干;分别加入  $200 \mu\text{L}$  亲和链酶素-HRP,  $37 \text{ }^\circ\text{C}$  孵育  $2 \text{ h}$ ;再次吸除孔内液体,洗涤,拍干;加入  $200 \mu\text{L}$  A, B 工作液,  $37 \text{ }^\circ\text{C}$  孵育  $20 \text{ min}$ ,于酶标仪上  $425 \text{ nm}$  处测定吸光度(A)。

**2.4 统计学方法** 所有数据均用 SPSS 15.0 软件进行统计,采用  $t$  检验和  $\chi^2$  检验,不符合正态分布的数据采用秩和检验。

### 3 结果

**3.1 临床疗效比较** 1 个疗程结束后,实验组纯音听阈测定改善的总有效率为  $79.32\%$ ,西药对照组  $65.77\%$  ( $P < 0.05$ );声阻抗疗效实验组为  $87.89\%$ ,西药对照组为  $83.78\%$  ( $P < 0.05$ );症状改善实验组为  $89.12\%$ ,西药对照组为  $79.84\%$  ( $P < 0.05$ )。治疗前后整体疗效经各项积分后比较,见表 2。各项指标统计结果及总体疗效说明参苓白术散对改善症状提高总体疗效有显著作用。

表 2 临床疗效整体比较

组别	例数 /耳	有效/耳			无效 /耳	总有效率 /%
		治愈	显著改善	改善		
实验	46	11	18	8	10	$78.26^{1)}$
对照	48	6	10	15	17	64.58

注:与对照组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ 。

**3.2 血清指标** 由图 1 可见,治疗前各组前血清 IL-4, IL-6 与健康组相比显著升高,IFN- $\gamma$  显著降低 ( $P < 0.01$ );1 个疗程后实验组、对照组血清 IL-4, IL-6 水平均下调,IFN- $\gamma$  均上升,实验组均优于对照组 ( $P < 0.05$ )。

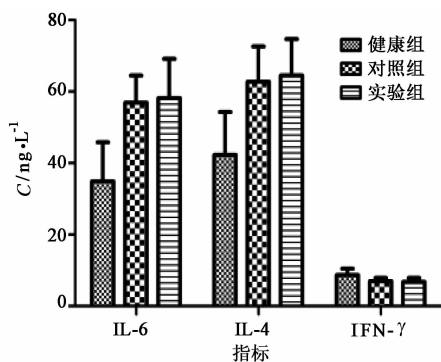


图 1 治疗前各组血清各项指标浓度变化 ( $\bar{x} \pm s$ )

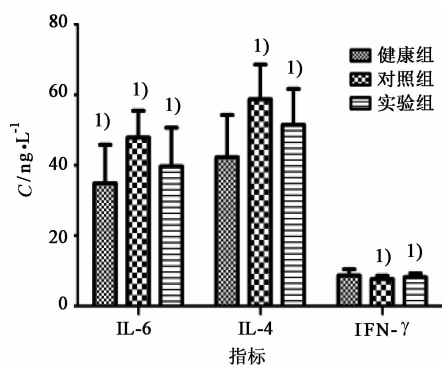


图 2 治疗后各组血清各项指标浓度变化 ( $\bar{x} \pm s$ )

### 4 讨论

OME 做为耳鼻喉科常见病之一,发病有逐年上升趋势<sup>[8]</sup>。此病可见于各年龄段,据统计,35% 的学龄前儿童患过分泌性中耳炎,而其中的 50% 可能发展为慢性分泌性中耳炎。该病以耳内闷胀,中耳鼓室积液为主要特征,并伴随听力下降,又称卡他性中耳炎,黏液性中耳炎。其发病机制较为复杂,尚未明确<sup>[9]</sup>。最主要的病因被认为是多种原因导致的咽鼓管障碍,咽鼓管阻塞导致鼓室形成负压或表面活性物质减少使引流不充分,均可导致中耳积液。因此病发生多在长期风寒外感之后,一直以来感染也被认为主要病因,即鼻咽部感染累及耳道。随着检测手段及生命科学的不断发展,人们发现中耳黏液中含有多种免疫细胞因子,揭示了免疫反应也参与了慢性分泌性中耳炎形成<sup>[15]</sup>。进一步研究表明,OME 与变态反应密切相关,而  $T_H1$  降低或  $T_H2$  增高导致  $T_H1/T_H2$  之间平衡打破是变态反应的重要机制<sup>[16]</sup>。具体来说,  $T_H1$  和  $T_H2$  细胞均由其前体  $T_H0$  细胞分化而来,  $T_H1$  细胞主要介导细胞免疫应答,  $T_H2$  细胞主要参与体液免疫反应,因此和变态反应性疾病密切相关<sup>[16]</sup>。研究表明,IL-4 是  $T_H2$  细胞分化的必需刺激因子,IL-5, IL-6 等则起到促进作用;而 IL-12 是  $T_H1$  细胞分化的必需刺激因子<sup>[19]</sup>, IFN- $\gamma$  和 IL-2 可促进  $T_H1$  分化, IFN- $\gamma$  还能促进 IL-12 的分泌。

基于以上病因,目前治疗药物为抗感染药如抗生素,及抗过敏药如抗组胺药和糖皮质激素类药物,但在控制病情反复上均无稳定效果,且长期反复发作使患者生活质量下降,并可能导致不可逆耳聋,因此,人们把越来越多的关注投向对机体免疫有调节作用及毒副作用较低的传统中药。

许多传统医学典籍中已有与分泌性中耳炎主症相似的记载。《素问·生气通天论篇》曰:“阳气者,烦劳则张,精绝,辟积于夏,使人煎厥,目盲不可视,

耳闭不可听。”《诸病源候论·卷二十九》指出：“风入于耳之脉，使经气痞塞不宣，故为风聋”。以上提到的“耳闭耳胀”，“风聋”“卒聋”，病初为风邪侵袭，邪毒滞留，进而导致聚湿为痰，上聚耳窍。病久则累及五脏，可辨证分型进行治疗，最初其病在肺，可分肺经不清涕浊蕴盛型；久则导致脾肾两虚，可分为脾失健运，水失停聚型；后期可见气滞血瘀，水湿郁阻，可分为肝气郁结气机不利型、痰瘀阻滞型<sup>[10]</sup>。参苓白术散源自《太平惠民和剂局方》，方中有白扁豆、白术、茯苓、甘草、桔梗、莲子、人参、砂仁、山药、薏苡仁。其中君药为人参、茯苓、白术、甘草，臣药白扁豆、薏苡仁的作用是辅助白术、茯苓健脾利湿，而莲子、山药能配合人参补气滋阴，两组药有泄有补，相得益彰。更有佐药砂仁行气化滞，暖肺醒脾。兼有使药桔梗能宣肺理气，载药上行，达到“培土生金”的功效。综上所述，笔者从传统医学的角度，拟认为参苓白术散可对症于脾失健运型耳闭耳胀<sup>[12]</sup>。表 1 结果可见，参苓白术散确能有效改善慢性分泌性中耳炎患者症状提高疗效。

从现代医学的角度出发，方中君药人参中的主要活性成分人参皂苷(GSS)，具有类甾体激素样结构，因此可以通过转录激活的方式产生免疫调节，或通过转录抑制的方式产生抗炎作用，可发挥选择性糖皮质激素样作用而产生较少的副反应<sup>[13]</sup>；重要的是，GSS 的调节作用具有适应原样作用<sup>[14]</sup>，即在产生免疫反应的同时调节紊乱的防御机制，如在休克状态 GSS 能收缩血管发挥正性心力作用使血压升高，而又能在血压高于正常水平时降低血压。而白术、茯苓、薏苡仁均有抗菌作用，抑制各类细菌生长，同时茯苓还能增强外周 T 淋巴细胞介导的特异性细胞免疫功能。因此选取患者血清中 IL-4, IL-6, IFN- $\gamma$  这几种重要的细胞因子进行检测，以观测参苓白术散对患者免疫调节的作用。结果显示，参苓白术散能使患者 IL-4, IL-6 血清浓度降低，IFN- $\gamma$  浓度升高，如上所述这是恢复 T<sub>H</sub>1/T<sub>H</sub>2 细胞转化平衡，抑制变态反应的发生的重要条件，故此可能为参苓白术散改善疗效的重要机制。

综上所述，参苓白术散治疗脾虚型慢性分泌性中耳炎对提高治愈率与改善临床症状方面均有显著效果，并能调节机体免疫应答，健脾利湿，因此值得临床推广应用。

## [参考文献]

- [1] Teele D W, Klein J O, Rosner B. Otitis media with effusion during the first three years of life and the development of speech and language [J]. *Pediatrics*, 1984, 74: 282.
- [2] 印爱军. 成人与儿童分泌性中耳炎患者的听力状况比较[J]. *听力学及言语疾病杂志*, 2011, 19(6): 571.
- [3] 刘树春, 罗辉. 分泌性中耳炎中医辨证治疗[J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2005, 12(9): 602.
- [4] 国家药品监督管理局. 中药新药临床应用指导原则[S]. 北京: 医药卫生出版社, 2002.
- [5] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准. [S]. 南京大学出版社, 1994.
- [6] 孔维佳. 耳鼻咽喉头颈外科学. [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005.
- [7] 鹿道温. 中西医临床耳鼻咽喉科学. [M]. 北京: 中国中医药出版社, 1998: 470.
- [8] 李卫民. 分泌性中耳炎临床治疗分析[J]. *中国实用医药*, 2012, 7(24): 137.
- [9] 那春晓. 分泌性中耳炎的病因及发病机制综述[J]. *中国医药指南*, 2008, 6(7): 71.
- [10] 于少林, 韩斌. 辨证治疗慢性分泌性中耳炎 61 例[J]. *陕西中医*, 2002, 23(9): 792.
- [11] 田道法, 王贤文. 耳科常见疾病住院患者中医证候调查[J]. *中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志*, 2002, 10(1): 13.
- [12] 游宇, 刘玉晖, 高书亮. 参苓白术散抗小鼠炎症性肠病的机制研究[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(5): 136.
- [13] 程彬彬. 人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 的选择性糖皮质激素样作用的研究[D]. 上海: 第二军医大学, 2010.
- [14] 宋利华, 王红梅, 萧伟. 人参多糖的分级及其免疫活性初探[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(14): 162.
- [15] 张洪良. 抗衰老药理学新编[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 264.
- [16] 张爱英. IL-6, IL-8 与腺样体肥大及分泌性中耳炎相关性的研究[D]. 石家庄, 河北医科大学, 2008.
- [17] David S, Hurst. The role of allergy in otitis media with effusion[J]. *Otolaryngol Clin N Am*, 2011(44): 637.
- [18] Scavuzzo M C, Roechi V, Fattori B, et al. Cytokine secretion in nasal mucus of normal subjects and patients with allergic rhinitis[J]. *Bio Pharm*, 2003, 57: 366.
- [19] 袁颖, 金素安, 何世民. 中药对 TH1/TH2 细胞因子平衡调节作用的研究进展[J]. *上海中医药杂志*, 2011(5): 90.

[责任编辑 邹晓翠]