

温阳化湿方对变应性真菌性鼻-鼻窦炎术后患者的康复与机制研究

李泳文, 李静波*, 王俊杰

(河南省中医院(河南中医药大学第二附属医院), 郑州 450002)

[摘要] **目的:** 评价温阳化湿方对变应性真菌性鼻-鼻窦炎(AFRS)术后的康复效果,及对炎性因子和免疫功能的影响。**方法:** 将144例AFRS采用随机数字按表法分为对照组和观察组各72例。对照组采用Messerklinger方式彻底清除病灶,术后给予抗感染治疗3d,口服醋酸泼尼松片,10mg/次,2次/d;丙酸氟替卡松吸入气雾剂,2喷/次,1次/d,连续治疗4周;口服伊曲康唑胶囊,0.2g/次,1次/d,连续服用7d为1个疗程,分别于术后1、5和9周服用。观察组在对照组治疗的基础上采用温阳化湿方内服和局部冲洗;对照组中药口服通窍鼻炎胶囊,4粒/次,3次/d。两组患者均连续治疗12周。于术前、术后4和12周进行主观病情评估;于治疗前、术后12、24、48周进行鼻内镜检查的Lund-Kennedy评分和鼻腔鼻窦结局测试-20(SNOT-20)评分;记录术后48周内的复发情况;检测治疗前后外周血肿瘤坏死因子- α (TNF- α),白细胞介素-1 β (IL-1 β),核转录因子 κ B(NF- κ B)和细胞间黏附分子-1(ICAM-1);检测治疗前后T淋巴细胞亚群(CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺)水平。**结果:** 经秩和检验分析,观察组临床疗效优于对照组($Z=2.016, P<0.05$);观察组患者在术后4和12周鼻塞,头昏,鼻涕混浊,嗅觉障碍评分均低于对照组($P<0.01$);观察组在术后12、24、48周,Lund-Kennedy评分和SNOT-20量表评分均低于同期对照组($P<0.01$);治疗后观察组外周血TNF- α , IL-1 β , NF- κ B和ICAM-1水平均低于对照组($P<0.01$);治疗后观察组CD3⁺, CD4⁺水平和CD4⁺/CD8⁺均高于对照组,CD8⁺水平低于对照组($P<0.05$);在1年的随访期间,观察组复发率为7.81%(5/64),低于对照组的22.58%(14/62)($\chi^2=5.363, P<0.05$)。**结论:** 在西医综合干预的基础上,采用温阳化湿方内服和局部冲洗,用于AFRS术后患者,可改善近期和远期症状,提高了综合疗效和生活质量,并可提高机体免疫功能,减轻炎性损伤,降低了复发率,改善了预后,值得进一步的研究和使用。

[关键词] 变应性真菌性鼻-鼻窦炎; 温阳化湿方; 麻黄附子细辛汤; 辛夷散; 生活质量; 复发; 免疫功能; 炎性因子

[中图分类号] R289; R276; R276.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)10-0082-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20200231

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.r.20191119.1615.006.html>

[网络出版时间] 2019-11-20 9:54

Effect of Wenyang Huashi Prescription on Inflammatory Factors and Immune Function of Patients After Allergic Fungal Rhinosinusitis

LI Yong-wen, LI Jing-bo*, WANG Jun-jie

(Henan Province Hospital of Traditional Chinese Medicine (The Second Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine), Zhengzhou 450002, China)

[Abstract] **Objective:** To assess the efficacy of Wenyang Huashi prescription on rehabilitation of patients after allergic fungal rhinosinusitis (AFRS) operation, and its effect on inflammatory factors and immune function. **Method:** One hundred and forty-four patients were randomly divided into control group and observation group by random number table, with 72 cases in each group. Patients in control group was treated with Messerklinger to remove lesions completely, and got anti-infective therapy for three days, prednisone acetate tablets, 10 mg/time, 2

[收稿日期] 20190916(019)

[基金项目] 2015年度河南省高等学校重点科研项目(15A360005)

[第一作者] 李泳文,副主任医师,从事中医耳鼻喉科临床工作,E-mail: 13838072813@139.com

[通信作者] *李静波,副主任医师,从事中西医结合耳鼻喉科临床工作,E-mail:2607673539@qq.com

times/days, fluticasone propionate inhaled aerosol for a continued 4 weeks, 2 sprays/time, 1 time/day, itraconazole capsules at the first, fifth and ninth week after treatment (one course of treatment was 7 days), 0.2 g/time, 1 time/day. In addition to the therapy of meloxicam tablets, patients in observation group were also given local rinsing and oral administration of Wenyang Huashi prescription. The courses of treatment of both groups were 12 weeks. Before the operation and at the fourth and 12th week after the operation, subjective conditions were assessed. And before the operation and at the 12th, 24th and 48th week after the operation, Lund-Kennedy detected by endoscopic sinus surgery and nasal and paranasal sinus outcomes test-20 (SNOT-20) were scored. And the relapse was recorded during 48 weeks after the operation. And levels of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha), interleukin-1bet (IL-1bet), nuclear factor kappa B (NF-kappa B), intercellular adhesion molecule in peripheral blood-1 (ICAM-1), T lymphocyte subsets (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ and CD4⁺/CD8⁺) were detected. **Result:** By rank sum test, the clinical efficacy in observation group was better than that in control group ($Z = 2.016, P < 0.05$). At the fourth and 12th week after the operation, scores of nasal obstruction, dizziness, runny nose and dysosmia in observation group were lower than those in control group ($P < 0.01$). And scores of lund-kennedy and SNOT-20 were lower than those in control group ($P < 0.01$). And levels of TNF- α , IL-1 β , NF- κ B and ICAM-1 were lower than those in control group ($P < 0.01$). After treatment, levels of CD3⁺, CD4⁺/CD8⁺ and CD4⁺ were higher than those in control group, and level of CD8⁺ was lower than that in control group ($P < 0.05$). During the one-year follow-up, the relapse rate in observation group was 7.81% (5/64), which was lower than 22.58% (14/62) in control group ($\chi^2 = 5.363, P < 0.05$). **Conclusion:** Wenyang Huashi prescription can improve short-term and long-term symptoms, improve the comprehensive curative effect, the quality of life and the immune function of the body, alleviate inflammatory injury, reduce the recurrence rate and improve the prognosis, and so is worth further study and use.

[Key words] allergic fungal rhinosinusitis; Wenyang Huashi prescription; Mahuangfuzi Xixin Tang; Xinyi san; quality of life; recurrence; immune function; inflammatory factors

变应性真菌性鼻-鼻窦炎 (allergic fungal rhinosinusitis, AFRS) 近年来发病率逐渐增多, 主要为非侵袭性, 是鼻腔、鼻窦真菌作为变应原引起的一种特异性炎症, 其发生可能与免疫类药物的滥用, 恶性肿瘤、糖尿病等导致机体免疫功能障碍等有关, 成为医学界关注的热点之一^[1]。AFRS 目前首选手术治疗, 术后给予糖皮质激素、抗真菌药物和免疫调节等措施, 但不能长期有效控制病情, 复发率高, 甚至会累及眼眶、颅内等, 停药后症状容易反弹, 预后差, 并且药物副作用大^[2-3]。

中医学者将 AFRS 归为鼻渊、鼻鼽、鼻痔等范畴, 多因机体羸弱, 肺、脾、肾三脏虚损, 感受风寒异气, 鼻窍受邪, 阻遏肺经, 肺失清肃, 邪毒瘀滞于鼻窍, 伤肌损膜, 鼻窍不利受阻为病^[3-4]。《黄帝内经·素问·阴阳应象大论》有言: “清阳出上窍, 浊阴出下窍。” 鼻窍的生理功能必须依赖清阳之气的温煦濡养, 否则九窍不通, 出现鼻塞流涕, 因此治以温阳化湿, 调畅气机, 升清降浊之法^[3,5]。麻黄附子细辛汤为张仲景在《伤寒论》所创, 其所治具有阳虚之本又有外感寒邪之标, 能温经散寒、助阳解表, 药理研究

显示具有免疫调节、抗炎、抗病毒等作用, 广泛用于呼吸系统疾病、鼻咽喉部等疾病^[6]。辛夷散载于《济生方》能温肺散寒、行水通窍, 主治“肺虚, 风寒湿热之气加之, 鼻内壅塞, 涕出不已”, 临床用于急性慢性鼻窦炎收效显著^[7]。前期课题组以此二方加减而成温阳化湿方, 用于 AFRS 术后患者局部冲洗, 可明显改善术后症状, 抑制炎症因子, 降低复发率^[3], 显示了较好的临床效果。本研究笔者进一步的评价了温阳化湿方局部冲洗和内服对 AFRS 术后炎症因子和免疫功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 研究经河南省中医院伦理委员会审查批准 (批号 HNZY201612039-03)。144 例患者均来源于 2017 年 2 月至 2018 年 6 月耳鼻咽喉科, 根据入组先后按随机数字法分为对照组和观察组各 72 例。对照组除去脱落、失访完成 62 例, 男性 37 例, 女性 25 例; 年龄 18 ~ 61 岁, 平均 (31.57 ± 4.52) 岁; 病程 10 个月 ~ 11 年, 平均 (2.65 ± 0.35) 年。观察组除去脱落、失访完成 64 例, 男性 37 例, 女性 27 例; 年龄 21 ~ 62 岁, 平均 (32.06 ± 4.29) 岁; 病程 1 ~

14 年,平均(2.72 ± 0.37)年。两组患者基线资料比较,差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 AFRS 诊断标准 参照《变应性真菌性鼻-鼻窦炎的綜合诊断》^[8]和《慢性鼻-鼻窦炎诊断和治疗指南》^[9]制定标准。有鼻塞、喷嚏、清涕伴黏性鼻涕,可有嗅觉减退和头痛等表现;鼻窦中含有变应性黏蛋白;核磁共振成像(MRI)与 CT 检查鼻窦内有典型的云絮状影像学改变;分泌物或鼻窦内容物染色或培养发现真菌。

1.2.2 肺脾气虚、湿浊内阻证诊断标准 参照《中医耳鼻咽喉科学》^[10]标准并结合临床制定。鼻塞,头昏,鼻涕混浊,时多时少,嗅觉障碍,鼻黏膜肿胀,并有黏性或脓性分泌物,面色萎黄或白,自汗畏风,少气乏力,大便溏薄。舌淡,苔白,脉细弱。

1.3 纳入标准 ①符合 AFRS 诊断标准;②无手术禁忌,行鼻内镜下进行鼻窦病灶清除和鼻息肉切除术;③符合肺脾气虚、湿浊内阻证诊断标准;④年龄 18~65 岁,性别不限;⑤患者同意本方案治疗,并签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①侵袭型真菌感染者;②合并严重的肝功能、肾功能、心、肺功能不全,出血性疾病者;③合并肿瘤、精神病患者,认识功能障碍者;④妊娠或哺乳期妇女;⑤正在参加其他临床试验者;⑥严重过敏体质,对研究已知药物成分过敏者。

1.5 治疗方法 对照组采用 Messerklinger 方式,彻底清除病灶参见文献[3]。术后给予抗感染治疗 3 d。口服醋酸泼尼松片(河南天方药业股份有限公司,国药准字 H41020283),10 mg/次,2 次/d;丙酸氟替卡松吸入气雾剂(Glaxo Wellcome. S. A, H20130190),2 喷/次,1 次/d,连续治疗 4 周;口服伊曲康唑胶囊(西安杨森制药有限公司,国药准字 H20020367),0.2/次,1 次/d,连续服用 7 d 为 1 个疗程,分别于术后 1,5 和 9 周服用。观察组在对照组治疗的基础上内服温阳化湿方,药物组成为淡附子 6 g,桂枝 15 g,干姜 10 g,车前草 15 g,猪苓 10 g,泽泻 15 g,辛夷 9 g,苍耳子 9 g,白芷 12 g,细辛 3 g,藁本 10 g,升麻 10 g,川芎 12 g,藿香 15 g,甘草片 6 g,随证加减,自汗畏风,少气乏力、面色萎黄或白者加黄芪 30 g,麸炒白术 15 g,防风 10 g;脓鼻涕较多者加鱼腥草 30 g,蒲公英 15 g;头昏、嗅觉障碍、鼻塞重者加葶苈、佩兰各 10 g。饮片由本院中药房提供,2 剂/d,1 剂内服,1 剂用于鼻腔冲洗。均采用煎药机统一煎煮 2 次,每剂药均制成 500 mL 药液。其中

1 剂 500 mL 经过滤、灭菌分包装,每日冲洗鼻腔 1 次,连续冲洗 4 周。另 1 剂每次 250 mL 温服,2 次/d;对照组口服中药通窍鼻炎胶囊(四川川大华西药业股份有限公司,国药准字 Z10970118)4 粒/次,3 次/d。两组患者均连续治疗 12 周。

1.6 观察指标

1.6.1 主要疗效指标 ①主观病情评估,对鼻塞,头昏,鼻涕混浊,嗅觉障碍 4 个症状采用视觉模拟量表(VAS)^[9],由轻至重分别记 0~10 分,于术前、术后 4 和 12 周各评价 1 次。②客观病情评估,采用鼻内镜检查的 Lund-Kennedy 评分法^[9],分别对术后息肉、水肿、鼻漏、瘢痕、结痂进行评价,标准见 0 分,无息肉;1 分,息肉仅在中鼻道;2 分,息肉超出中鼻道。水肿见 0 分,无;1 分,轻度;2 分,严重;鼻漏:见 0 分,无;1 分,清亮、稀薄鼻漏;2 分,黏稠、脓性鼻漏。瘢痕见 0 分,无;1 分,轻度;2 分,严重。结痂见 0 分,无;1 分,轻度;2 分,严重。单侧总分为 0~10 分,双侧为 0~20 分,分别于治疗前、术后 12,24,48 周各评价 1 次。

1.6.2 次要疗效指标 ①生活质量,采用鼻腔鼻窦结局测试-20(SNOT-20)调查问卷,量表包括鼻部症状,相关症状,睡眠障碍和情感结局等共 20 项,评价由患者选择其中影响最重的 5 项进行评价,每项记 0 分,无任何困扰;1 分,轻度困扰;2 分,中度困扰;3 分,重度困扰。分别于术前、术后 12,24,48 周各评价 1 次。②复发,记录术后 48 周内的复发情况。③机制探讨,检测外周肿瘤坏死因子- α (TNF- α),白细胞介素-1 β (IL-1 β),核转录因子 κ B(NF- κ B)和细胞间黏附分子-1(ICAM-1),采用酶联免疫吸附法检测,试剂盒(武汉汉博生物科技有限公司,批号分别为 20171109,20171046,20171237,20180927);于治疗前后各检测 1 次。④免疫功能,采用流式细胞仪测定 T 淋巴细胞亚群(CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺)水平,试剂盒(北京科瑞美科技有限公司,批号分别为 20170271,20180523);于治疗前后各检测 1 次。

1.7 疗效标准 参见文献[9]制定,近期疗效标准,病情完全控制,症状完全消退,VAS 0 分,Lund-Kennedy \leq 1 分,手术后内镜检查窦口开放良好,窦腔黏膜水肿消失,无黏性或脓性分泌物,上皮化良好。病情部分控制,症状明显改善但未完全消退,术后 VAS 减少 3 分以上,Lund-Kennedy > 1 分或 Lund-Mackay 鼻窦病变评分术后较术前均减少 \geq 1 分;手术后内镜检查表现为窦腔黏膜部分区域水

肿、肥厚或肉芽组织形成,有少量黏性或黏脓性分泌物。病情未控制,症状无改善或无明显改善,各项评分与治疗前无明显差异,Lund-Mackay 与 Lund-Kerned 总评分均无明显减少,手术后内镜检查表现为窦腔黏膜充血水肿,息肉组织形成或结缔组织增生,较广泛粘连,窦口狭窄或闭锁,有黏性或黏脓性分泌物。

1.8 统计学处理 数据统计分析采用 SPSS 22.0 软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,Lund-Kennedy 评分,SNOT-20 评分采用重复测量的方差分析,计数资料比较采用 χ^2 检验,等级资料采用秩和检验,均以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 经秩和检验分析,

观察组临床疗效优于对照组,比较差异有统计学意义 ($Z = 2.016, P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较

组别	例数	完全控制	部分控制	未控制
对照	62	38	15	9
观察	64	50	12	2

2.2 两组患者不同时点主观病情评估情况比较 两组患者在术后 4 和 12 周的鼻塞,头昏,鼻涕混浊,嗅觉障碍评分均逐渐降低 ($P < 0.01$);观察组患者在术后 4 和 12 周鼻塞,头昏,鼻涕混浊,嗅觉障碍评分均低于对照组 ($P < 0.01$),见表 2。

表 2 两组患者不同时点主观病情评估情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of subjective condition assessment between two groups at different time points ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	鼻塞	头昏	鼻涕混浊	嗅觉障碍
对照	术前	62	7.12 ± 0.95	6.26 ± 0.73	7.06 ± 0.87	5.61 ± 0.65
	术后 4 周		2.84 ± 0.41 ¹⁾	2.30 ± 0.35 ¹⁾	2.12 ± 0.29 ¹⁾	1.95 ± 0.26 ¹⁾
	术后 12 周		1.17 ± 0.15 ¹⁾	1.03 ± 0.12 ¹⁾	1.13 ± 0.16 ¹⁾	0.89 ± 0.11 ¹⁾
观察	术前	64	7.24 ± 1.02	6.32 ± 0.71	7.13 ± 0.82	5.59 ± 0.63
	术后 4 周		1.82 ± 0.32 ^{1,2)}	1.67 ± 0.16 ^{1,2)}	1.48 ± 0.18 ^{1,2)}	1.33 ± 0.21 ^{1,2)}
	术后 12 周		0.51 ± 0.13 ^{1,2)}	0.47 ± 0.11 ^{1,2)}	0.45 ± 0.12 ^{1,2)}	0.39 ± 0.10 ^{1,2)}

注:与本组前一时点比较¹⁾ $P < 0.01$;与同期对照组比较²⁾ $P < 0.01$ (表 3,4 同)。

2.3 两组患者不同时点 Lund-Kennedy 评分比较 经重复测量的方差分析,术后 12,24,48 周 Lund-Kennedy 评分均逐渐下降 ($P < 0.05$);观察组患者在术后 12,24,48 周 Lund-Kennedy 评分均低于同期对照组,比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$),见表 3。

表 3 两组患者不同时点 Lund-Kennedy 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of scores of Lund-Kennedy between two groups at different time points ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	术后/周		
			12	24	48
对照	62	8.98 ± 1.35	1.21 ± 0.35 ¹⁾	0.97 ± 0.21 ¹⁾	0.64 ± 0.15 ¹⁾
观察	64	9.02 ± 1.28	0.92 ± 0.21 ^{1,2)}	0.63 ± 0.15 ^{1,2)}	0.42 ± 0.11 ^{1,2)}

2.4 两组患者不同时点 SNOT-20 量表评分比较 经重复测量的方差分析,术后 12,24,48 周 SNOT-20 量表评分均逐渐下降 ($P < 0.05$);观察组患者在术后 12,24,48 周 SNOT-20 量表评分均低于同期对照组,比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$),见表 4。

2.5 两组患者治疗前后外周血 TNF- α , IL-1 β , NF- κ B 和 ICAM-1 水平变化情况比较 与治疗前相

表 4 两组不同时点 SNOT-20 量表评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of scores of SNOT-20 between two groups at different time points ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	术后/周		
			12	24	48
对照	62	12.87 ± 2.16	4.94 ± 0.75 ¹⁾	2.57 ± 0.42 ¹⁾	2.01 ± 0.31 ¹⁾
观察	64	12.96 ± 2.34	3.89 ± 0.62 ^{1,2)}	1.92 ± 0.28 ^{1,2)}	1.45 ± 0.19 ^{1,2)}

比较,治疗后两组患者外周血 TNF- α , IL-1 β , NF- κ B 和 ICAM-1 水平均有下降 ($P < 0.01$);治疗后,观察组外周血 TNF- α , IL-1 β , NF- κ B 和 ICAM-1 水平均低于对照组 ($P < 0.01$),见表 5。

2.6 两组患者治疗前后 T 淋巴细胞亚群水平变化情况比较 与治疗前相比较,治疗后两组患者 CD3⁺, CD4⁺ 水平和 CD4⁺/CD8⁺ 均有升高 ($P < 0.05$), CD8⁺ 水平下降 ($P < 0.05$);治疗后,观察组 CD3⁺, CD4⁺ 水平和 CD4⁺/CD8⁺ 均高于对照组, CD8⁺ 水平低于对照组 ($P < 0.05$),见表 6。

2.7 两组患者复发情况比较 在 1 年的随访期间,观察组复发率为 7.81% (5/46),低于对照组的

表 5 两组患者治疗前后外周血 TNF- α , IL-1 β , NF- κ B 和 ICAM-1 变化情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of changes of TNF- α , IL-1 β , NF- κ B and ICAM-1 between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	TNF- α /ng·L ⁻¹	IL-1 β /ng·L ⁻¹	NF- κ B/ μ g·L ⁻¹	ICAM-1/ μ g·L ⁻¹
对照	治疗前	62	31.72 \pm 3.16	26.55 \pm 3.23	10.17 \pm 1.48	7.83 \pm 0.86
	治疗后		20.53 \pm 2.28 ¹⁾	17.28 \pm 2.46 ¹⁾	8.71 \pm 1.25 ¹⁾	5.84 \pm 0.65 ¹⁾
观察	治疗前	64	32.15 \pm 3.47	27.04 \pm 3.19	10.42 \pm 1.51	7.92 \pm 0.91
	治疗后		17.69 \pm 1.82 ^{1,2)}	14.76 \pm 1.97 ^{1,2)}	7.05 \pm 0.87 ^{1,2)}	5.01 \pm 0.48 ^{1,2)}

表 6 两组患者治疗前后 T 淋巴细胞亚群水平变化情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 6 Comparison of changes of lymphocyte subsets between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	CD3 ⁺ / %	CD4 ⁺ / %	CD8 ⁺ / %	CD4 ⁺ / CD8 ⁺
对照	治疗前	62	48.57 \pm 5.78	33.68 \pm 3.57	32.39 \pm 3.65	1.01 \pm 0.15
	治疗后		53.83 \pm 6.16 ¹⁾	36.81 \pm 4.73 ¹⁾	30.11 \pm 3.37 ¹⁾	1.27 \pm 0.18 ¹⁾
观察	治疗前	64	48.23 \pm 5.85	33.25 \pm 3.38	32.47 \pm 3.52	1.02 \pm 0.13
	治疗后		58.92 \pm 6.68 ^{1,2)}	39.82 \pm 4.64 ^{1,2)}	28.27 \pm 3.11 ^{1,2)}	1.42 \pm 0.21 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ P < 0.05;与对照组治疗后比较²⁾ P < 0.05。

22.58%, (14/62) 组间比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 5.363$, P < 0.05), 见表 7。

表 7 两组患者复发情况比较

Table 7 Comparison of relapse between two groups

组别	例数	平均随访($\bar{x} \pm s$)/月	复发/例	复发率/%
对照	62	11.53 \pm 1.15	14	22.58
观察	64	11.21 \pm 1.08	5	7.81 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ P < 0.05。

3 讨论

手术是目前治疗 AFRS 主要方式,鼻内镜手术可彻底清除息肉和窦腔内病变组织等病灶,又可对异常解剖结构进行矫正,消除真菌赖以生存的低氧环境。术后的抗感染和抗炎治疗,需采取更有效的综合方案以提高手术的治疗效果,鼻窦冲洗可使 AFRS 症状缓解,改善其预后^[11]。课题组前期也观察到温阳化湿方用于 AFRS 术后鼻窦冲洗可明显减轻症状,提高治疗效果^[3]。

近来中医逐渐认识到 AFRS 经久不愈与肾虚、气虚等因素有关,如《证治要诀·卷六·鼻病》所言:“鼻流涕,久而不愈,乃成脑漏,必因亏损元阳”,肺气虚寒、清阳不升、脾虚内湿生痰,邪滞鼻窦而致^[12]。课题组经观察认为 AFRS 的病机特点为肺、脾、肾三脏虚损基础之上,感受风寒异气,鼻窦受邪所致,当以温阳化湿、利水通窍法进行干预,使阴阳平衡,鼻窦通畅^[3]。本组温阳化湿方中以淡附子补火助阳,温散潜于肺络之寒湿;桂枝、干姜温阳散寒,助阳化气,温扶脾阳以助运水,而行水湿痰饮之

邪^[3];苍耳子、辛夷散风寒、通鼻窍,白芷解表散寒、祛风止痛、宣通鼻窍,燥湿、消肿排脓,藁本祛风、胜湿、止痛,细辛祛风散寒、止痛、温肺化饮、宣通鼻窍,猪苓、泽泻、车前草利水渗湿,藿香芳香化湿,川芎活血行气、祛风止痛,升麻升举阳气、载药上行,甘草片解毒调和诸药。全方共奏温阳化湿、宣通鼻窍之功。淡附子具有免疫调节、镇痛、抗炎作用,桂枝具有抑菌、抗炎、抗过敏、抗病毒、抗血小板聚集、抗凝血等多重作用^[13]。苍耳子具有抗过敏、抗菌、抗炎、调节免疫功能、镇痛等作用,其水提物有抗真菌作用^[14]。辛夷具有抗炎、抗变态反应、抗病原微生物、抗氧化等作用,是治疗各种急慢性鼻炎和鼻窦炎常用中药^[15]。藿香具有抗真菌、抗细菌、抗炎、调节免疫系、镇痛、解热、化痰等作用^[16]。白芷具有镇痛、抗炎、抑制真菌、抑制细菌、抗氧化等药理作用^[17]。可见温阳化湿方具有诸多抗炎、抗过敏、调节免疫、抑制真菌、抑制细菌等活性的物质,是发挥治疗 AFRS 的基础,本研究笔者在前期研究的基础上,扩大样本,并采用局部冲洗和内服给药方式,以期进一步提高 AFRS 术后综合治疗效果。

本组结果显示,观察组患者在术后 4 和 12 周鼻塞,头昏,鼻涕混浊,嗅觉障碍评分均低于对照组,观察组在术后 12, 24, 48 周, Lund-Kennedy 评分和 SNOT-20 量表评分均低于同期对照组,观察组临床疗效优于对照组,在 1 年的随访期间观察组复发率 7.81% 低于对照组的 22.58%, 以上结果表明温阳化湿方局部冲洗和内服用于 AFRS 术后患者可明显改善近期和远期症状,提高了综合疗效,改善了患者

的生活质量,并降低了复发率。

AFRS 发生与术后复发与患者的免疫失调和机体的炎性损伤密切相关,多个研究显示 AFRS 存在 T 淋巴细胞损伤,CD3⁺,CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 较健康者明显降低,机体免疫功能可能参与了 AFRS 发生、发展^[18-19]。患者免疫功能的失调主要来自 T 淋巴细胞,特别是 Th 细胞紊乱,出现 Th1/Th2 失调,特别是 Th1 促炎因子如 TNF- α , IL-1, IL-4 等表达增加,导致炎症损伤^[19]。TNF- α 是具有多种生物活性的促炎因子,可刺激嗜酸性粒细胞的细胞毒功能,促进 AFRS 患者鼻息肉形成与进展^[20]。IL-1 β 在对抗细菌和真菌感染方面的已经获得了共识,其高表达对组织增殖的促进作用与鼻息肉组织炎症的发生和息肉的增殖关系密切,秦奋等^[21] 观察显示 TNF- α 和 IL-1 β 在鼻息肉及慢性鼻窦炎患者均呈高表达,IL-1 β 高表达与 ICAM-1 关系密切,共同促成了鼻息肉的形成。李琴等^[22] 学者实验显示 IKK α 活化后下调 Maspin 表达,激活 NF- κ B 信号通路,是导致 AFRS 发病的主要原因。秦奋等^[21] 也发现在慢性鼻窦炎鼻息肉患者皮和基质中 NF- κ B 表达显著增强。本组资料显示治疗后观察组 TNF- α , IL-1 β , NF- κ B 和 ICAM-1 水平均低于对照组 CD3⁺, CD4⁺ 水平和 CD4⁺/CD8⁺ 均高于对照组,CD8⁺ 水平低于对照组,提示了温阳化湿方局部冲洗和内服可提高 AFRS 术后患者机体免疫功能,抑制促炎因子的表达,减轻了炎性损伤,从而有利于预后的改善。

综上,在西医综合干预的基础上,温阳化湿方局部冲洗和内服用于 AFRS 术后患者,可改善近期和远期症状,提高了综合疗效和生活质量,并可提高机体免疫功能,减轻炎性损伤,降低了复发率,改善了预后,值得进一步的研究和使用。

[参考文献]

[1] 胡跃馨. 真菌性鼻-鼻窦炎研究进展[J]. 基层医学论坛, 2018, 22(5): 695-696.

[2] 朱丽明, 那学武, 李海洲, 等. 鼻内镜手术后鼻窦冲洗对变应性真菌性鼻窦炎症症状的改善及预后影响[J]. 局解手术学杂志, 2016, 25(9): 691-693.

[3] 李静波, 王俊杰, 蔡纪堂, 等. 温阳化湿法联合常规治疗对变应性真菌性鼻窦炎患者的临床疗效[J]. 中成药, 2019, 41(7): 1739-1742.

[4] 樊治军. 中西医结合治疗变应性真菌性鼻窦炎临床观察[J]. 湖北中医药大学学报, 2014, 16(3): 88-89.

[5] 肖伊, 张亚力, 刘建华等. 基于《黄帝内经》清阳理论探讨鼻渊古今验方的运用规律[J]. 中国民间疗法,

2019, 27(7): 1-3 + 18.

[6] 刘春红, 裴云芳, 侯媛媛. 麻黄附子细辛汤研究进展[J]. 山东中医杂志, 2016, 35(3): 270-273.

[7] 潘存勇, 庄晓. 加味辛夷散治疗急性慢性鼻窦炎 141 例临床观察[J]. 中外医疗, 2010, 29(30): 112.

[8] 王向东, 王成硕, 宋晓红, 等. 变应性真菌性鼻-鼻窦炎的综合诊断[J]. 首都医科大学学报, 2012, 33(06): 735-739.

[9] 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. 慢性鼻-鼻窦炎诊断和治疗指南(2012年, 昆明)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2013, 48(2): 92-94.

[10] 王士贞. 中医耳鼻咽喉科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2003: 130-135.

[11] 朱丽明, 那学武, 李海洲, 等. 鼻内镜手术后鼻窦冲洗对变应性真菌性鼻窦炎症症状的改善及预后影响[J]. 局解手术学杂志, 2016, 25(9): 691-693.

[12] 孙永东, 刘强, 孙千尧, 等. 中药五黄液对真菌性鼻-鼻窦炎术后鼻窦分泌物 IL-8 和 ICAM-1 表达的研究[J]. 现代医药卫生, 2017, 33(22): 3392-3395.

[13] 许源, 宿树兰, 王团结, 等. 桂枝的化学成分与药理活性研究进展[J]. 中药材, 2013, 36(4): 674-678.

[14] 庄延双, 胡静, 蔡皓, 等. 苍耳子化学成分及药理作用研究进展[J]. 南京中医药大学学报, 2017, 33(4): 428-432.

[15] 王永慧, 叶方, 张秀华. 辛夷药理作用和临床应用研究进展[J]. 中国医药导报, 2012, 9(16): 12-14.

[16] 徐雯, 吴艳清, 丁浩然, 等. 广藿香的药理作用及机制研究进展[J]. 上海中医药杂志, 2017, 51(10): 103-106.

[17] 朱艺欣, 李宝莉, 马宏胜, 等. 白芷的有效成分提取、药理作用及临床应用研究进展[J]. 中国医药导报, 2014, 11(31): 159-162, 166.

[18] 徐林弟, 陈寻, 刘晴. 鼻内镜治疗真菌性鼻-鼻窦炎的疗效及对患者免疫功能和炎性因子的影响[J]. 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志, 2018, 26(2): 95-98.

[19] 杨绿原, 黄江菊. 两性霉素 B 联合内镜手术对真菌性鼻-鼻窦炎患者炎症反应及免疫功能的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(2): 102-104.

[20] OYER S L, MULLIGAN J K, PSALTIS A J, et al. Cytokine correlation between sinus tissue and nasal secretions among chronic rhinosinusitis and controls[J]. Laryngoscope, 2013, 123(12): 72-78.

[21] 秦奋, 吴小松. 炎症介质在不同表型鼻息肉及慢性鼻窦炎患者鼻黏膜中的表达及意义[J]. 海南医学, 2018, 29(19): 2678-2681.

[22] 李琴, 谢琼. 真菌性鼻窦炎大鼠鼻窦黏膜组织 Maspin, IKK α 表达水平及意义[J]. 中国比较医学杂志, 2017, 27(7): 75-80, 92.

[责任编辑 何希荣]