

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.10.032

小青龙汤加味联合盐酸左西替利嗪胶囊治疗鼻鼽的疗效及免疫功能探究*

罗 恬¹ 张莉君² 齐伟平^{3Δ} 王乃平¹ 张心怡¹

(1 陕西省中医医院(陕西省中医药研究院)耳鼻喉科 陕西 西安 710003; 2 陕西省中医医院针灸科 陕西 西安 710003;

3 宝鸡市中心医院耳鼻喉科 陕西 宝鸡 721008)

摘要 目的:探究小青龙汤加味联合盐酸左西替利嗪胶囊治疗鼻鼽的疗效及免疫功能。**方法:**选择 2018 年 12 月至 2020 年 4 月陕西省中医医院诊治的鼻鼽患者 102 例,按照随机的数字表法分为两组,研究组 60 例,给予小青龙汤加味联合盐酸左西替利嗪胶囊治疗;对照组 62 例,给予盐酸左西替利嗪胶囊治疗,两组均持续治疗 28 d,对比两组治疗的有效率、治疗前后症状积分、免疫指标免疫球蛋白 E(immunoglobulin E, IgE)、白介素(interleukin, IL)IL-4、IL-12、IL-17A、IL-35 及不良反应的情况。**结果:**治疗前,两组的症状积分比较无差异($P>0.05$),治疗 28 d 后,两组的症状积分均显著降低,且观察组显著低于对照组($P<0.05$)。治疗后观察组的总有效率为 91.67%,显著高于对照组(75.81%, $P<0.05$)。治疗前,两组的 IgE、IL-4、IL-12、IL-17A、IL-35 的水平对比无差异($P>0.05$),治疗后 28 d,两组 IgE、IL-4、IL-17A 水平均降低,IL-12、IL-35 的水平升高,且研究组均优于对照组($P<0.05$)。治疗期间观察组不良反应的发生率为 8.33%,与对照组对比无差异(11.29%, $P>0.05$)。**结论:**小青龙汤加味联合盐酸左西替利嗪胶囊治疗鼻鼽,能够显著改善患者的症状,提高疗效,改善患者的免疫功能,同时有助于矫正体内免疫功能失衡,系可能是治疗鼻鼽的机制,同时不会增加不良反应。

关键词:鼻鼽;小青龙汤;盐酸左西替利嗪;疗效;免疫功能

中图分类号:R765.2;R242 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2021)10-1951-04

Study on the Curative Effect and Immune Function of Xiaoqinglong Decoction Combined with Levocetirizine Hydrochloride Capsule in the Treatment of Rhinitis*

LUO Tian¹, ZHANG Li-jun², QI Wei-ping^{3Δ}, WANG Nai-ping¹, ZHANG Xin-yi¹

(1 Department of Otolaryngology, Shaanxi Province Hospital of Chinese Medicine (Shaanxi Provincial Institute of Chinese Medicine), Xi'an, Shaanxi, 710003, China; 2 Shaanxi Province Hospital of Chinese Medicine, Xi'an, Shaanxi, 710003, China;

3 Department of Otolaryngology, Baoji City Central Hospital, Baoji, Shaanxi, 721008, China)

ABSTRACT Objective: To explore the efficacy and immune function of Xiaoqinglong decoction combined with levocetirizine hydrochloride capsules in the treatment of rhinitis. **Methods:** A total of 102 patients with nasal rhinitis diagnosed and treated in our hospital from December 2018 to April 2020 were selected. They were divided into two groups according to the random number table method, and 60 patients in the study group were given Xiaoqinglong decoction combined with levocetirizine hydrochloride capsule 62 cases in the control group were given levocetirizine hydrochloride capsules, and the two groups were treated continuously for 28 days, comparing the effectiveness of treatment, symptom score before and after treatment, immune indicators IgE, IL-4, IL-17A, IL-35 and the situation of adverse reactions. **Results:** After 28 days of treatment, the symptom scores of the two groups were significantly reduced, and the observation group was significantly lower ($P<0.05$). The total effective rate of the observation group after treatment was 91.67%, significantly higher than that of the control group (75.81%, $P<0.05$). Before treatment, there was no difference in the levels of IgE, IL-4, IL-12, IL-17A, and IL-35 between the two groups ($P>0.05$). 28 days after treatment, IgE, IL-4, IL-17A in the two groups The average level decreased, the levels of IL-12 and IL-35 increased, and the study group was better ($P<0.05$). During the treatment period, the incidence of adverse reactions in the observation group was 8.33%, which was not different from that in the control group(11.29%, $P>0.05$). **Conclusion:** Xiaoqinglong decoction combined with levocetirizine hydrochloride capsules in the treatment of rhinitis can significantly improve the patient's symptoms, improve the curative effect, improve the patient's immune function, and correct the

* 基金项目:陕西省中医管理局中医药科研项目(LCPT024);宝鸡市卫计局科研项目(201910)

作者简介:罗恬(1984-),女,硕士研究生,副主任医师,研究方向:中医耳鼻喉临床研究,电话:18049678298, E-mail: appletree132@163.com

Δ 通讯作者:齐伟平(1980-),女,硕士研究生,副主任医师,研究方向:中西医结合耳鼻喉临床研究,

电话:15129378064, E-mail: 514125692@qq.com

(收稿日期:2020-08-29 接受日期:2020-09-24)

imbalance of immune function in the body, will increase adverse reactions.

Key words: Nasal rhinitis; Xiaqinglong decoction; Levocetirizine hydrochloride; Efficacy; Immune function

Chinese Library Classification(CLC): R765.2; R242 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)10-1951-04

前言

鼻鼽是耳鼻喉科常见的疾病,西医称为变应性鼻炎或高反应性鼻病^[1]。主要临床表现为反复的鼻痒、连续喷嚏、流清涕,鼻塞等^[2],近 10 年来,全世界发病率约在 10%~20%,在我国发病率为 10%~25%^[3,4],随着生产力的进步与城市的发展,空气污染的逐年加剧,近年来本病在国内外的发病率呈明显上升趋势。该病病程缠绵难愈,对患者身体和心理危害极大,成为了耳鼻喉科医师研究的难点和重点^[5]。在变应性鼻炎的治疗上常用糖皮质激素、新一代抗组胺等药物及变应原特异性免疫治疗^[6,7]。盐酸左西替利嗪是新一代非镇静的抗组胺药物,受体选择性强、代谢快、不良反应少等,其治疗变应性鼻炎,可迅速缓解患者的鼻痒、喷嚏和鼻分泌亢进^[8,9]。同时中药在变应性鼻炎治疗中,因可提高机体免疫功能,降低机体过敏状态,远期疗效稳定,为鼻鼽的治疗提供方向^[10]。小青龙汤具有抗过敏,抑制组胺血清素和乙酰胆碱的作用^[11]。小青龙汤联合盐酸左西替利嗪胶囊治疗鼻鼽的应用还未见报道,因此,本研究主要探讨小青龙汤联合盐酸左西替利嗪胶囊治疗鼻鼽,观察其疗效及免疫功能,为鼻鼽治疗提供新的治疗方法参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2018 年 12 月至 2020 年 4 月我院诊治的鼻鼽患者 102 例。纳入标准:① 均符合中华医学会耳鼻咽喉科分会变应性鼻炎诊断标准^[12],中医诊断符合《中医病证诊断疗效标准》中鼻鼽的标准^[13];② 年龄在 18~70 岁;③ 对本研究药物无过敏使者;④ 患者均了解本研究的方法,知情同意;⑤ 身体没有其他重大疾病;⑥ 经医院伦理委员会批准实施。

排除标准:① 合并其他急性鼻炎、鼻窦炎、鼻腔肿瘤者;② 已接受其他方法的治疗者;③ 合并严重的心、肝肾等疾病者;④ 无法配合者;⑤ 长期服用激素药物者;⑥ 对本研究药物过敏者。根据随机的数字表法分为两组,研究组 60 例,男女比例 32:28;年龄 25~68 岁,平均 37.26±8.24 岁;病程 1 w~28 年,平均 5.58±1.37 年。对照组 62 例,男女比例 33:29,年龄 23~70 岁,

平均 36.78±8.21 岁;病程 1 w~29 年,平均 5.63±1.21 年。两组一般资料对比无差异($P>0.05$),有可比性。

1.2 研究方法

对照组给予盐酸左西替利嗪胶囊(湖南九典制药有限公司,国药准字:H20060183)治疗,睡前 30 min 口服 5 mg/d,连续治疗 28 d。

研究组 60 例,在对照组的基础上给予小青龙汤。组成:麻黄 8 g,桂枝 10 g,细辛 3 g,干姜 3 g,炙甘草 6 g,五味子 6 g,党参 15 g,防风 6 g,附子 8 g,白芷 3 g,半夏及白芍各 9 g,随症加减,由本院中药房提供药材,患者自行煎服,加入 500 mL 水煎至 100 mL,1 剂/d,早晚分 2 次口服。两组均治疗 28 d。

1.3 观察指标

(1) 对比两组治疗前后 28 d 后的症候积分比较。症状积分标准参照《变应性鼻炎诊断和治疗指南》^[14]。分值 1~3 分,分数越高月严重。(2) 对比两组治疗 28 d 后两组的治疗效果。评价标准^[14]:疗效指数=(治疗前-治疗后)症状总分/治疗前症状总分×100%。显效:疗效指数≥66%;有效:疗效指数 25%~66%;无效:疗效指数<25%。有效率=(显效+有效)/例数×100%。(3) 对比两组治疗前及治疗 28 d 后免疫指标 IgE、IL-4、IL-12、IL-17A、IL-35 的含量,采用酶联免疫吸附(Elisa)法检测,试剂盒购买于上海生物工程有限公司,严格按照要求进行操作。(4) 对比两组治疗期间出现口干、咽部不适、嗜睡、头痛、头晕的不良反应。

1.4 统计方法

应用 SPSS 23.0,计量数据用($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验,计数资料用%表示,行卡方检验,相关分析行线性回归分析, $P<0.05$ 有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后症候积分对比

治疗前,两组的症候积分比较无差异($P>0.05$),治疗 28 d 后,两组的症候积分均显著降低,且观察组更低,经过对比分析,两组间及组内均存在统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 症候积分对比(分, $\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of symptom scores (score, $\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Pre-treatment	After treatment
Observation group	60	2.64±0.36	0.51±0.12**
Control group	62	2.64±0.36	0.93±0.15*

Note: * $P<0.05$, compared with the pre-treatment; ** $P<0.05$, compared with the control group.

2.2 两组疗效对比

治疗后观察组的总有效率为 91.67%(55/60),对照组的总有效率为 75.81%(47/62),经过对比观察组的治疗有效率显著

高于对照组($\chi^2=5.596$, $P=0.018$, $P<0.05$),见表 2。

2.3 两组免疫指标对比

治疗前,两组的 IgE、IL-4、IL-12、IL-17A、IL-35 的水平无差

异($P>0.05$),治疗后 28 d,两组 IgE、IL-4、IL-17A 水平均显著降低,IL-12、IL-35 的水平显著升高,且研究组的上述指标的变化程度优于对照组($P<0.05$),见表 3。

表 2 疗效对比(例,%)

Table 2 Comparison of the efficacy (n,%)

Groups	n	Effective	Valid	Invalid	Total efficiency
Observation group	60	41 (68.33)	14 (23.33)	5 (8.33)	55 (91.67)*
Control group	62	32 (51.61)	15 (24.19)	15 (24.19)	47 (75.81)

Note: * $P<0.05$, compared with the control group.

表 3 免疫指标对比($\bar{x}\pm s$)Table 3 Comparison of immune index ($\bar{x}\pm s$)

Groups		IgE(pg/ml)	IL-4(ng/ml)	IL-12(ng/ml)	IL-17A(ng/ml)	IL-35(ng/ml)
Observation group (n=60)	Pre-treatment	742.38 $\pm$ 110.25	73.47 $\pm$ 21.24	24.16 $\pm$ 5.23	90.26 $\pm$ 23.24	19.93 $\pm$ 4.34
	After treatment	103.36 $\pm$ 32.36**	40.48 $\pm$ 11.13**	81.32 $\pm$ 21.21**	51.24 $\pm$ 12.31**	23.17 $\pm$ 4.12**
Control group (n=62)	Pre-treatment	743.27 $\pm$ 112.16	74.13 $\pm$ 20.36	24.24 $\pm$ 5.21	90.43 $\pm$ 23.15	19.89 $\pm$ 4.26
	After treatment	132.46 $\pm$ 34.24*	47.42 $\pm$ 11.21*	72.26 $\pm$ 21.15*	56.34 $\pm$ 12.27*	20.85 $\pm$ 4.10*

2.4 两组不良反应对比

治疗期间观察组不良反应的发生率为 8.33 % (5/60), 对照组

组不良反应的发生率为 11.29 % (7/62), 两组对比无差异($\chi^2=0.301$, $P=0.583$, $P>0.05$)。

表 4 两组不良反应对比

Table 4 Comparison of adverse reactions between the two groups

Groups	n	Dry mouth	Pharynx discomfort	Sleepiness	Headache	Incidence
Observation group	60	2	1	2	0	5 (8.33)
Control group	62	1	0	2	4	7 (11.29)

3 讨论

鼻鼽在人群中是一种多发病^[15]。西医治疗虽起效快,但停药后易复发^[16,17]。随着近年来对中医的不断认识和发展,中医治疗越来越得到患者及医师的认可。鼻鼽属于中医的范畴,是由于先天禀赋不足,卫外功能虚弱,外邪侵袭,肺气不宣所致^[18]。该病的研究发现中医治疗可以显著提高疗效和免疫功能,降低患者的过敏状态,毒副作用小,远期疗效稳定^[19]。本研究采用中药方剂小青龙汤加味。该药由麻黄、桂枝、细辛、干姜、炙甘草、五味子、党参、防风、附子、白芷、半夏及白芍组成^[20],现代药理学发现麻黄、桂枝解表散寒,且麻黄能利水,桂枝通阳化气以利水;干姜、细辛、附子大辛大热,能温脾肾之阳以温化水饮;五味子温敛肺气,并防止肺气之耗散;半夏降逆降浊,炙甘草调和诸药,配白芍酸甘化阴,缓和麻黄、桂枝辛散太过^[21,22]。诸药合用,使肺气得复,脾气健运,肾阳恢复,水饮得去,则鼻涕、喷嚏、鼻塞等症得除。

本研究结果显示治疗 28 d 后, 观察组症候积分显著低于对照组, 观察组的总有效率为 91.67 %, 显著高于对照组的 75.81 %, 与郭廷博^[23]等学者的研究结果类似, 经过小青龙汤治疗鼻鼽患者后, 患者是症候积分显著降低, 说明在盐酸左西替利嗪胶囊治疗的基础上联合小青龙汤, 能够显著改善中医症状, 从而提高疗效。

大量的研究证实鼻鼽与免疫异常有关, IL-12 是 Th1 类细胞因子, 促进 Th1 类细胞因子的产生, 抑制特异性 IgE 的产生^[24]。IL-4 是 Th2 类细胞因子, 可抑制 Th1 细胞产生细胞因子, 促进体液免疫应答^[25]。IL-17A 由 Th17 细胞分泌, 促进炎症细胞产生强大的促炎活性。IL-35 能抑制 Th17 细胞的分化增殖, 使 IL-17 的产生发生改变^[26,27]。本研究结果显示治疗后 28 d, 两组 IgE、IL-4、IL-17A 水平均显著降低, IL-12、IL-35 的水平显著升高, 且研究组的上述指标的变化程度优于对照组, 与施晓亚^[28]等学者的研究类似, 该学者采用中药鼻敏方联合盐酸左西替利嗪胶囊治疗鼻鼽后, 联合组的 IgE、IL-4、IL-17A 低于盐酸左西替利嗪胶囊组, IL-12、IL-35 高于盐酸左西替利嗪胶囊, 说明加入中药治疗, 通过恢复肺气, 脾气健运, 肾阳恢复, 水饮得去, 使得鼻涕、喷嚏、鼻塞等症得以解除, 同时诱导 Th1 细胞分化、成熟, 促进 IL-12 的表达, 抑制 Th2 细胞分化及 IL-4 的产生, 使得 IgE、IL-4、IL-17A 水平均显著降低, IL-12、IL-35 的水平显著升高^[29,30]。本研究也表明治疗期间两组的不良反应对比无差异, 与施晓亚^[31]等学者的研究类似, 分析中药鼻敏方联合盐酸左西替利嗪胶囊治疗变应性鼻炎的临床疗效, 结果显示两组患者不良反应比较差异无统计学意义, 说明在盐酸左西替利嗪胶囊治疗的基础上联合小青龙汤, 不会增加不良反应。

综上所述, 小青龙汤加味联合盐酸左西替利嗪胶囊治疗鼻鼽, 能够显著改善患者的症候, 提高临床疗效, 改善患者的免疫

功能,系通过矫正了体内免疫功能失衡,可能是治疗鼻鼽的机制,同时不会增加不良反应。本研究也存在着一定的不足,样本量少,没有深入的探究小青龙汤联合盐酸左西替利嗪治疗鼻鼽的免疫机制,也没有观察治疗的远期效果,将会在后续实验继续深入探究,为鼻鼽的治疗提供治疗新思路 and 用药靶点。

参考文献(References)

- [1] Louis B, Bequignon E, Mayne MDD, et al. Nasal compliance measurement for diagnosis of idiopathic non-allergic rhinitis: A prospective case-controlled study of 63 patients[J]. Clin Otolaryngol, 2018, 43(1): 328-332
- [2] Parunkul, Tungsukruthai, Preecha, et al. Efficacy and safety of herbal steam bath in allergic rhinitis: a randomized controlled trial[J]. J Integrative Med, 2018, 16(1): 39-44
- [3] 孙晓燕. 三伏灸治疗过敏性鼻炎的疗效观察及护理对患者临床症状及复发率的影响分析[J]. 中医外治杂志, 2019, 28(1): 54-55
- [4] Tian J, Liu YL, Jiang Y. Correlation between the Incidence of Allergic Rhinitis and the Environmental Air Quality in Zibo Area [J]. Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao Acta Academiae Medicinae Sinicae, 2018, 40(1): 26-29
- [5] Marí-O-Sánchez F, Valls-Mateus M, Haag O, et al. Smell loss is associated with severe and uncontrolled disease in children and adolescents with persistent allergic rhinitis [J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2018, 6(5): 1752.e3-1755.e3
- [6] Andrzej Bozek. Pharmacological Management of Allergic Rhinitis in the Elderly[J]. Drugs & Aging, 2017, 34: 21-28
- [7] Desiderio P, Cemal C, Paola S, et al. The International Study of the Allergic Rhinitis Survey: outcomes from 4 geographical regions[J]. Asia Pacific Allergy, 2018, 8(1): e7
- [8] Seokuee, Kim, Jae-Wook, et al. Comparisons of the pharmacokinetics and tolerability of a fixed-dose combination of montelukast/levocetirizine with separate tablets[J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2018, 56(9): 443-450
- [9] Chang-Hoon, Kim, Jin, et al. Comparison of intranasal ciclesonide, oral levocetirizine, and combination treatment for allergic rhinitis[J]. Allergy, asthma & immunology research, 2015, 7(2): 158-166
- [10] 聂江洪, 敖旭东, 赵一, 等. 中医治疗变应性鼻炎的研究进展[J]. 中医眼耳鼻喉杂志, 2018, 8(1): 29-31, 35
- [11] 许黎. 小青龙汤在变应性鼻炎中的效用 [J]. 中国冶金工业医学杂志, 2018, 35(3): 332-333
- [12] 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. 变应性鼻炎诊断和治疗指南 (2015 年, 天津)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016, 51(1): 6-24
- [13] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2012
- [14] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编委会, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组. 变应性鼻炎诊断和治疗指南 [J]. 中国临床医生, 2010, 38(6): 67-68
- [15] Yun Liu, Xia Ke, Hou-Yong Kang, et al. Genetic risk of TNFSF4 and FAM167A-BLK polymorphisms in children with asthma and allergic rhinitis in a Han Chinese population.[J]. Journal of Asthma Official Journal of the Association for the Care of Asthma, 2016, 52 (6): 567-575
- [16] Bachert C, Bousquet J, Hellings P. Rapid onset of action and reduced nasal hyperactivity: new targets in allergic rhinitis management[J]. Clinical Translational Allergy, 2018, 8(1): e25
- [17] Bui TT, Piao CH, Hyeon E, et al. Preventive Effect of Bupleurum chinense on Nasal Inflammation via Suppressing T Helper Type 2, Eosinophil and Mast Cell Activation [J]. American J Chinese Med, 2019, 47(2): 405-421
- [18] 张芬, 王均宁. 从卫出下焦探讨过敏性鼻炎的治疗 [J]. 四川中医, 2018, 414(5): 36-38
- [19] 宋兴兴, 赛佳洋, 屈会化, 等. 双辛鼻鼽散治疗过敏性鼻炎的药效学研究[J]. 北京中医药, 2018, 37(1): 49-53, 封 3
- [20] 邱伟源. 过敏性鼻炎中医辨证规律及小青龙汤加味治疗的临床研究[D]. 广州中医药大学, 2012
- [21] 李少峰, 孙传强, 兰智慧, 等. 国医大师洪广祥辨治肺系疾病常用温肺药对浅析[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(2): 91-93
- [22] 陈晓燕, 王勉, 李深明. 加减小青龙汤对老年外寒内饮型支气管哮喘患者的干预作用[J]. 世界中医药, 2018, 13(11): 2729-2732
- [23] 郭廷博, 郭相华, 修慧. 小青龙汤治疗鼻鼽 23 例[J]. 医药卫生(全文版), 2017, (1): 00269-00269
- [24] Kisuya J, Chemtai A, Raballah E, et al. The diagnostic accuracy of Th1 (IFN- γ , TNF- α , and IL-2) and Th2 (IL-4, IL-6 and IL-10) cytokines response in AFB microscopy smear negative PTB- HIV co-infected patients[J]. Scientific Reports, 2019, 9(1): e2699
- [25] Sacramento PM, Monteiro C, Dias ASO, et al. Serotonin decreases the production of Th1/Th17 cytokines and elevates the frequency of regulatory CD4⁺T cell subsets in multiple sclerosis patients [J]. Eur J Immunol, 2018, 48(8): 1376-1388
- [26] Qing T, Heng F, Juan ZL, et al. Effect of berberine on Th17/Treg cell differentiation and IL-35 in experimental colitis mice [J]. Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2019, 28(1): 1-5
- [27] Wei Wang, Na Zhao, Baozhu Li, et al. Inhibition of cardiac allograft rejection in mice using interleukin-35-modified mesenchymal stem cells[J]. Scand J Immunol, 2019, 89(4): e12750
- [28] 施晓亚, 傅晓东. 中西医结合治疗肺气虚寒型鼻鼽疗效及对 IL-4、IL-12、IL-25 的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(6): 21-24
- [29] 管奕婷. 小青龙汤联合西药治疗感冒后咳嗽 31 例临床观察[J]. 中国民族民间医药, 2018, 27(10): 62-65
- [30] Yan J, Deng N, Wang Q, et al. Xiaoqinglong decoction reduces dendritic cell differentiation and regulates the Th1/Th2 balance in a mouse model of allergic asthma[J]. J Traditional Chinese Med Ence, 2020, 3(5): e11
- [31] 施晓亚, 傅晓东. 中药鼻敏方联合盐酸左西替利嗪治疗变应性鼻炎 50 例临床研究[C]// 中华中医药学会耳鼻喉科分会第二十三次学术年会, 世界中联耳鼻喉口腔专业委员会第九次学术年会论文集, 2017