

加味桔梗元参汤配合常规疗法改善慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉术后黏膜水肿及作用机制

陈璐璐, 李静波*, 王俊杰, 贺星华

(河南省中医院, 郑州 450002)

[摘要] 目的:观察加味桔梗元参汤配合常规疗法对慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉肺气郁闭证患者术后黏膜水肿的疗效,探讨其作用机制。方法:90例患者随机分为对照组和观察组,各45例。所有患者在鼻腔镜术后均给予常规抗感染疗法治疗,对照组同时给予鼻喷糠酸莫米松联合克拉霉素,观察组同时给予加味桔梗元参汤内服和鼻腔冲洗,疗程均为6周。观察两组治疗前后鼻腔鼻窦结局测试-20(SNOT-20),鼻内镜黏膜形态(Lund-Kennedy),患者生命质量评价量表(RQLQ),中医证状,血清及鼻分泌液中炎症因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α),白细胞介素-1 β (IL-1 β),白细胞介素-5(IL-5),白细胞介素-17(IL-17);血清蛋白水通道蛋白-1(AQP-1),水通道蛋白-3(AQP-3),水通道蛋白-5(AQP-5),纤维连接蛋白(Fn)。比较两组临床症状,安全性及随访12个月复发情况。结果:观察组总有效率97.73%(43/44),高于对照组的80.95%(34/42)($\chi^2=4.726, P<0.05$)。随访至少12个月,观察组复发率4.65%(2/43),低于对照组的32.35%(11/34)($\chi^2=4.129, P<0.05$)。与对照组治疗后比较,观察组SNOT-20, Lund-Kennedy, RQLQ, 中医证状, TNF- α , IL-1 β , IL-5, IL-17, AQP-5明显降低($P<0.05$), AQP-1, AQP-3, Fn明显升高($P<0.05$)。观察组不良反应发生率2.27%(1/44),低于对照组的57.14%(24/42)($\chi^2=5.243, P<0.05$)。结论:加味桔梗元参汤可明显改善慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉肺气郁闭证患者术后黏膜水肿,其作用机制可能与调节血清及鼻分泌液中炎症因子水平有关。

[关键词] 加味桔梗元参汤; 慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉; 肺气郁闭证; 作用机制

[中图分类号] R22; R242; R2-031; R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)18-0094-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20210726

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.r.20210126.1317.005.html>

[网络出版日期] 2021-01-26 16:56

Modified Jiegeng Yuansentang Combined with Conventional Therapy Improves Postoperative Mucosal Edema of Chronic Rhinosinusitis Patients with Nasal Polyps and Its Mechanism of Action

CHEN Lu-lu, LI Jing-bo*, WANG Jun-jie, HE Xing-hua

(Henan Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the curative effect and mechanism of modified Jiegeng Yuansentang combined with conventional therapy for postoperative mucosal edema in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps due to pulmonary Qi stagnation, and to explore its mechanism of action. **Method:** The 90 patients were randomly divided into control group and observation group, 45 cases in each group. All patients were given conventional therapy after nasal endoscopy. Patients in control group were also given mometasone furoate combined with clarithromycin, and patients in observation group were given modified Jiegeng Yuansentang for internal administration and local irrigation. The course of the treatment was 6 weeks. The sino nasal outcome test-20 (SNOT-20), nasal situation Lund-Kennedy, rhinoconjunctivitis quality of life

[收稿日期] 20201111(024)

[基金项目] 河南省中医药科学研究专项(2018ZY1010, 20-21ZY1004)

[第一作者] 陈璐璐, 硕士, 从事中医耳鼻喉的临床研究, E-mail: hnszy555@163.com

[通信作者] *李静波, 副主任医师, 从事中医治疗耳鼻喉的研究, E-mail: 13373926637@163.com

questionnaire (RQLQ), traditional Chinese medicine (TCM) syndrome, serum and nasal secretions inflammatory cytokines [tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-5 (IL-5), interleukin-17 (IL-17)], serum protein [aquaporin-1 (AQP-1), aquaporin-3 (AQP-3), aquaporin-5 (AQP-5), fibronectin (Fn)] were observed before and after treatment in two groups. The clinical symptoms, safety and recurrence after a follow-up of 12 months were compared between two groups. **Result:** The total effective rate was 97.73% (43/44) in observation group, which was higher than 80.95% (34/42) in control group ($\chi^2=4.726$, $P<0.05$). The patients were followed up for at least 12 months, and the recurrence rate was 4.65% (2/43) in observation group, which was lower than 32.35% (11/34) in control group ($\chi^2=4.129$, $P<0.05$). Compared with control group after treatment, the SNOT-20, Lund-Kennedy, RQLQ, TCM syndrome, TNF- α , IL-1 β , IL-5, IL-17, AQP-5 were significantly decreased in observation group ($P<0.05$), while AQP-1, AQP-3, Fn were significantly increased in observation group ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions was 2.27% (1/44) in observation group, lower than 57.14% (24/42) in control group ($\chi^2=5.243$, $P<0.05$). **Conclusion:** Modified Jiegeng Yuansentang can significantly improve postoperative mucosal edema in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps due to pulmonary Qi stagnation, and the mechanism may be related to the regulation of inflammatory factors in serum and nasal secretions.

[Keywords] modified Jiegeng Yuansentang; chronic rhinosinusitis with nasal polyps; pulmonary Qi stagnation; mechanism

慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉(CRSwNP)为鼻-鼻窦及鼻腔黏膜的慢性化脓性炎性疾病,为耳鼻喉科常见病。在欧美国家发病率为0.9%~2.4%^[1-2],在我国高达3.1%^[3]。临床表现为鼻塞、黏性鼻涕、息肉、鼻黏膜充血、水肿、头面部疼痛、嗅觉障碍等,可诱发中耳炎、肺炎、慢性咽炎、颅内及眶内并发症^[4-5]。其病因尚不明确,可能与细菌感染、真菌感染、过敏反应、免疫功能紊乱、黏膜纤毛功能障碍、鼻窦口鼻道复合体的阻塞等有关^[6-7]。目前多采用局部鼻喷激素(如糠酸莫米松鼻喷雾剂)、选择性的全身应用激素、大环内酯类抗生素(克拉霉素)、黏液溶解促排剂、减充血剂、鼻腔冲洗、抗过敏药、中药制剂和手术治疗^[8]。由于鼻窦解剖学结构及生理特点,药物不宜进入,故药物治疗欠佳。鼻腔镜手术在临床中已广泛应用,能较大限度地矫正鼻腔生理结构,清除病灶组织,切除鼻息肉,开放窦口,恢复鼻窦引流功能,创伤小,临床总有效率高达74.8%~86.2%,术后复发率为11.7%~79.6%^[9-10],尽管临床疗效及复发率的差异可能与评价标准有关,但学者对鼻腔镜术后高复发率的认识一致。因此,术后药物治疗对预后疗效非常重要,糖皮质激素可缓解黏膜水肿,降低复发率,但不良反应大、长期疗效不佳。中医药在治疗CRSwNP积累了丰富的、有价值的经验,为治疗CRSwNP的辅助治疗方法。加味桔梗元参汤出自清·黄元御的《四圣心源》,主治肺气郁升,鼻塞涕多。本研究采用加味桔梗元参汤可明显改善

CRSwNP肺气郁闭证患者术后黏膜水肿,其作用机制可能与调节血清及鼻分泌液中炎性因子水平有关。

1 资料和方法

1.1 一般资料 本研究经河南省中医院医学伦理委员批准,编号HNZY201810002-03。取2018年1月至2019年7月在河南省中医院耳鼻喉科收治的CRSwNP术后患者。采用非劣性试验设计,应用PASS 22.0软件对两组独立样本进行模型估算。预估两组样本数为各40例,考虑脱落病例10%,每组需45例。研究期间对照组脱落3例(1例资料不全,1例失访,1例依从性差),观察组脱落1例(失访)。对照组纳入42例,其中男23例,女19例;年龄30~64岁,平均(48.6 $\pm$ 6.7)岁;病程1.5~11.7年,平均(6.3 $\pm$ 1.8)年;体质指数18.7~23.9 kg $\cdot$ m⁻²,平均体质指数(21.16 $\pm$ 1.53)kg $\cdot$ m⁻²。观察组纳入44例,其中男24例,女20例;年龄31~65岁,平均(49.1 $\pm$ 6.9)岁;病程1.6~11.9年,平均(6.4 $\pm$ 1.9)年;体质指数18.5~23.7 kg $\cdot$ m⁻²,平均体质指数(21.92 $\pm$ 1.41)kg $\cdot$ m⁻²。两组患者一般资料相比,差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照《慢性鼻-鼻窦炎诊断和治疗指南(2012年,昆明)》^[11]。①临床症状,鼻塞、脓涕、嗅觉功能减退、头痛面部肿胀;②鼻内镜检查,可见鼻腔黏膜充血、水肿、鼻息肉;③影像学检

查,鼻旁窦行计算机断层扫描(CT)或核磁共振检查显示窦口鼻道复合体、窦口黏膜炎性改变。

1.2.2 中医辨证标准 参照《中医耳鼻咽喉科学》^[12]“鼻渊”肺气郁闭证。主证为鼻塞鼻痒、喷嚏流涕、呼吸短促、息粗气憋;次证为喉咙干红、咽中如室、嗅觉减退、头目昏眩、睡眠打鼾;舌脉象,舌红干,苔薄,脉沉。具备全部主证及次证中的2项,结合舌脉即可诊断。

1.3 纳入标准 ①符合上述诊断标准,均行鼻腔镜手术;②年龄30~65岁;③患者签署知情同意书。

1.4 排除及脱落标准 排除标准,①合并鼻腔急性感染期,鼻中隔先天畸形,鼻肿瘤患者;②哺乳期及妊娠期患者;③合并心、肾、肺功能不全,精神障碍患者;④过敏体质,或者对本研究已知药品过敏者;⑤研究期间使用其他的中药制剂者。脱落标准,中途退出,失访,依从性差,资料不全患者。

1.5 治疗方法 所有患者均给予采用鼻腔镜手术,术后给予常规抗感染疗法治疗^[13]。对照组术后给予糠酸莫米松鼻喷雾剂(Schering-Plough Labo NV,国药准字H20140100,50 μ g/揆),每侧鼻孔1揆,每日1次。口服克拉霉素片(四川泰华堂制药有限公司,国药准字H20065798,0.25 g/片),每次0.25 mg,每日2次,连续治疗6周。观察组术后给予加味桔梗元参汤,药物组成:桔梗、元参、苦杏仁、苍耳子各20 g,辛夷、薄荷、陈皮、法半夏各15 g,茯苓、生姜、甘草各10 g。以上中药饮片均来源于河南仲景中药饮片厂,由河南省中医院赵旭主任药师鉴定。每日2剂,1剂采用DQ8L-13型全自动煎药包装一体机(济南三延机械有限公司)水煎、取药液,浓缩至400 mL,每日2次,每次200 mL,口服。另取1剂,水煎后,趁热用双层300目尼龙筛网(河南长城科有限公司)过滤,取清液,保存在2~8 $^{\circ}$ C的冰箱,用时取出,恢复至室温后,冲洗鼻腔,每侧鼻腔冲洗100 mL,每日1次。连续治疗6周。

1.6 观察指标

1.6.1 主要疗效指标 观察治疗前后患者鼻内窥镜黏膜形态(Lund-Kennedy)^[14],包括每侧息肉(无息肉计0分,仅中鼻道有息肉计1分,息肉超出中鼻道计2分),鼻漏(无鼻漏计0分,轻度鼻漏计1分,中度鼻漏计2分),瘢痕(无瘢痕计0分,轻度瘢痕计1分,中度瘢痕计2分),结痂(无结痂计0分,轻度结痂计1分,中度结痂计2分),水肿(无水肿计0分,轻度水肿计1分,中度水肿计2分)。双侧0~20分。

1.6.2 次要疗效指标 ①采用鼻腔鼻窦结局测试-

20(SNOT-20)^[15]评估患者的打喷嚏、擤鼻涕、流清鼻涕、流浓鼻涕、鼻涕倒流、入睡困难、睡眠质量差、睡后易醒、醒后觉得累、烦躁易怒、忧虑、感觉不安、咳嗽、耳胀闷、头晕、耳痛、面部疼痛、日常疲惫、工作效率低、精力不集中,每项根据无、轻、中、重,分别计0,1,2,3分。②生命质量评估,采用患者生命质量评价量表(RQLQ)^[16]评估患者鼻部症状、眼部症状、非鼻眼症状、睡眠质量、行为问题、日常活动、情感反应,分值为0~168分,得分越高表示症状越严重。③中医证状^[12],主证鼻塞鼻痒、喷嚏流涕、呼吸短促、息粗气憋,根据无、轻、重,分别计0,2,4分;次证喉咙干红,咽中如室、嗅觉减退、头目昏眩、睡眠打鼾,根据无、轻、重,分别计0,1,2分。治疗前后各评价1次。

1.6.3 实验室指标 ①采用酶联免疫吸附测定法检测血清及鼻分泌液中炎症因子[肿瘤坏死因子- α (TNF- α),白细胞介素-1 β (IL-1 β),白细胞介素-5(IL-5),白细胞介素-17(IL-17)]的含量,试剂盒由美国Biovision公司生产,批号分别为20171013,20171003,20171102,20171014。②采用酶联免疫吸附测定法检测血清蛋白[水通道蛋白-1(AQP-1),水通道蛋白-3(AQP-3),水通道蛋白-5(AQP-5),纤维连接蛋白(Fn)]的含量,试剂盒由美国Biovision公司生产,批号分别为20170612L,20170701K,20170803H,20170608P。

1.6.4 安全性评价及随访 治疗前后分别检测两组患者的血常规,心、肝、肾功能,观察治疗期间出现的不良反应。随访至少12个月,观察患者的临床复发率。

1.7 疗效判定 参照《中医耳鼻喉科学》^[12]。完全控制,临床症状(鼻塞、脓涕、嗅觉功能减退)消失,Lund-Kennedy积分<1分。部分控制,临床症状(鼻塞、脓涕、嗅觉功能减退)改善,Lund-Kennedy积分 $\geq$ 1分,Lund-Kennedy积分减少 $\geq$ 2分。无效,未达到有效标准。

1.8 统计学方法 采用SPSS 20.0软件处理数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间数据比较及自身对照采用 t 检验;计数资料以例数和率表示,采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 观察组总有效率97.73%(43/44),高于对照组的80.95%(34/42)($\chi^2 = 4.726, P < 0.05$)。见表1。

2.2 两组患者复发率比较 随访至少12个月,观

表 1 两组患者临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	例数	完全控制 /例	部分控制 /例	无效 /例	总有效 率/%
对照	42	11	23	8	80.95
观察	44	24	19	1	97.73 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P<0.05$ (表 2 同)。

察组(完全控制+部分控制)患者的复发率 4.65%(2/43),低于对照组的 32.35%(11/34)($\chi^2=4.129$, $P<0.05$)。见表 2。

2.3 两组患者疗效指标比较 与本组治疗前比较,

表 3 两组患者疗效指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of efficacy index between two groups ($\bar{x}\pm s$)

分

组别	例数	时间	SNOT-20	Lund-Kennedy	RQLQ	中医证状
对照	42	治疗前	34.62±5.49	15.58±3.67	97.29±12.59	19.49±4.27
		治疗后	9.16±2.27 ¹⁾	3.84±1.02 ¹⁾	31.29±4.92 ¹⁾	18.27±4.13
观察	44	治疗前	34.73±5.51	15.61±3.61	98.15±13.59	19.18±4.31
		治疗后	4.39±1.25 ^{1,2)}	1.17±0.40 ^{1,2)}	11.29±2.41 ^{1,2)}	5.18±1.31 ^{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⁾ $P<0.05$ (表 4~6 同)。

2.4 两组患者血清炎性因子比较 与本组治疗前比较,两组血清中 TNF- α , IL-1 β , IL-5, IL-17 水平均明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后与对

表 2 两组患者复发率比较

Table 2 Comparison of relapse between two groups

组别	例数	平均随访时间 ($\bar{x}\pm s$)/月	复发/例	复发率/%
对照	34	13.51±1.06	11	32.35
观察	43	13.57±1.07	2	4.65 ¹⁾

对照组 SNOT-20, Lund-Kennedy, RQLQ 积分降低($P<0.05$),观察组 SNOT-20, Lund-Kennedy, RQLQ, 中医证状积分降低($P<0.05$);治疗后与对照组比较,观察组 SNOT-20, Lund-Kennedy, RQLQ, 中医证状积分均降低($P<0.05$)。见表 3。

照组比较,观察组血清中 TNF- α , IL-1 β , IL-5, IL-17 水平均明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者血清中炎性因子比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison of serum inflammatory factors between two groups ($\bar{x}\pm s$)

ng·L⁻¹

组别	例数	时间	TNF- α	IL-1 β	IL-5	IL-17
对照	42	治疗前	31.29±5.17	28.46±5.16	3.81±0.61	452.29±26.49
		治疗后	22.16±4.85 ¹⁾	22.47±4.81 ¹⁾	2.56±0.42 ¹⁾	302.49±20.17 ¹⁾
观察	44	治疗前	30.73±5.24	29.47±5.23	3.83±0.59	446.82±27.68
		治疗后	11.39±3.72 ^{1,2)}	9.17±3.52 ^{1,2)}	2.04±0.37 ^{1,2)}	183.48±17.68 ^{1,2)}

2.5 两组患者鼻分泌液中炎性因子比较 与本组治疗前比较,两组鼻分泌液中 TNF- α , IL-1 β , IL-5, IL-17 水平均明显降低,差异有统计学意义($P<$

0.05);治疗后与对照组比较,观察组鼻分泌液中 TNF- α , IL-1 β , IL-5, IL-17 水平均明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 5。

表 5 两组患者鼻分泌液中炎性因子比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 5 Comparison of nasal secretions inflammatory factors between two groups ($\bar{x}\pm s$)

ng·L⁻¹

组别	例数	时间	TNF- α	IL-1 β	IL-5	IL-17
对照	42	治疗前	15.86±1.54	13.06±1.24	2.91±0.43	275.49±18.64
		治疗后	10.64±1.16 ¹⁾	9.48±0.87 ¹⁾	2.04±0.28 ¹⁾	164.82±15.47 ¹⁾
观察	44	治疗前	16.84±1.49	12.73±1.19	3.02±0.39	281.57±18.73
		治疗后	3.28±0.82 ^{1,2)}	2.49±0.61 ^{1,2)}	1.71±0.20 ^{1,2)}	57.68±6.48 ^{1,2)}

2.6 两组患者血清 AQP 及 Fn 水平比较 与本组治疗前比较,观察组血清中 AQP-1, AQP-3, Fn 水平均明显升高($P<0.05$), AQP-5 水平明显降低($P<0.05$);

治疗后与对照组比较,观察组血清中 AQP-1, AQP-3, Fn 水平均明显升高($P<0.05$), AQP-5 水平明显降低($P<0.05$)。见表 6。

表 6 两组患者血清水通道蛋白及纤连蛋白水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 6 Comparison of serum aquaporin and fibronectin content between two groups ($\bar{x}\pm s$)							$\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$
组别	例数	时间	AQP-1	AQP-3	AQP-5	Fn	
对照	42	治疗前	4.15±0.91	11.08±1.16	21.76±1.81	124.29±11.29	
		治疗后	4.27±1.05	11.47±1.24	20.81±1.74	125.35±11.49	
观察	44	治疗前	4.09±0.93	10.93±1.14	20.74±1.82	125.87±11.72	
		治疗后	9.03±1.13 ^{1,2)}	23.84±1.64 ^{1,2)}	9.36±1.13 ^{1,2)}	201.92±13.82 ^{1,2)}	

2.7 安全性评价 研究期间未见患者出现血尿常规,心、肾功能明显异常改变。对照组出现恶心呕吐 9 例,腹痛腹泻 7 例,头痛头晕 3 例,失眠多梦 2 例,肝氨基转移酶升高 1 例,皮疹 1 例,口腔炎 1 例。观察组出现 1 例食欲不振。观察组不良反应发生率 2.27% (1/44), 低于对照组的 57.14% (24/42) ($\chi^2=5.243, P<0.05$)。

3 讨论

CRSwNP 归属于中医“鼻鼽”“鼻渊”范畴^[17-18]。肺气郁闭证为其常见证型。《严氏济生方》:“鼻者,肺之所主,职司清化,调适得宜,则肺脏宣畅,清道自利”。肺通窍于鼻,司呼吸而主降敛,调节气的升降出入。而鼻为肺之门户,气机借鼻腔出入,故鼻肺生理功能相辅相成。外感邪气,由鼻而入,直接入肺,引起鼻窍不利,肺金不清,宣降失常,气机出入不畅,气机郁滞,水液输布障碍,储于肺鼻,又加重鼻窍不通,肺气郁闭,导致“鼻鼽”。《严氏济生方》:“夫鼻者,肺之侯……其为病也,为衄、为痢、为息肉、为疮疡、为清涕、为窒塞不通、为浊脓,或不闻香臭,此皆肺脏不调,邪气蕴积于鼻,清道壅塞而然也。”肺金生水,滋润鼻窍,肺主宣降,肃清鼻窍,贯心肺而行呼吸。肺气郁闭,内不能降,外不能泄,逆行于鼻窍而化浊涕;肺气熏腾,淫蒸鼻窍,清涕流溢;鼻窍窄狭,行之不及,故冲激而为嚏喷;肺气逆,津液停聚,蕴结化毒,痹阻脉络,气机壅阻而鼻塞。

桔梗元参汤用于治肺气郁升,鼻塞涕多。方中桔梗辛散主升,开宣肺气,解毒排脓;苦杏仁苦泄善降,降肺金之气。桔梗和苦杏仁一宣一降,肺气宣降有度,气血津液输布适宜,郁闭开而肺气宣,鼻窍通而鼻浊祛,共为君药。陈皮入气分,清理肺气,化痰降逆;法半夏降逆肺气,燥湿化痰;茯苓利水渗湿,升举脾肺阳气;元参入血分,滋阴润燥,凉血解毒;加苍耳子、辛夷、薄荷,清灵透发,宣肺气,通鼻窍。共为臣药,协助君药开宣肺闭,降逆肺气,宣通鼻窍,透达表里。生姜温通经脉,散在外表之寒,为佐药。甘草是补肺脾,坐镇中州,调和诸药,为使

药。诸药合用清宣肺气、通利鼻窍。高健美^[19]研究表明桔梗元参汤可显著缓解过敏性鼻炎小鼠鼻黏膜炎性因子浸润,降低血清促炎因子,升高抑炎因子水平。高健美等^[20]另研究显示桔梗元参汤含药血清可明显改善炎性刺激所致的气道黏液高分泌。

炎性反应长期反复刺激鼻黏膜组织,引起红肿热痛,局部血管充血,黏膜水肿,为诱发 CRSwNP 的基础原因^[21]。DARAMOLA 等^[22]研究表明炎性反应贯穿于慢性鼻窦炎的发病始终,多种炎性因子与鼻黏膜病理改变有关,控制炎性程度有利于病情的转归。郑铭等^[23]观察 CRSwNP 患者的术后疗效及复发情况,结果显示术后存在预后不良患者外周血及鼻分泌液中炎性因子 IL-1 β , IL-5, IL-17 等水平较高,且术后复发率高于炎性水平较低患者,提示 IL-1 β , IL-5, IL-17 等炎性因子水平可能为引起鼻黏膜组织持续炎症变化的病因。鼻窦内窥镜手术可以切除病变组织,解除窦口鼻道复合体受阻,改善黏膜异常,但不能解决底层黏膜炎症状态,鼻腔黏膜的术后恢复有赖于合理的药物治疗^[24]。刘玉涛^[25]研究表明鼻内镜手术后给予鼻腔定期冲洗,可有效清除术后鼻腔的痂皮与血块,减少细菌滋生,降低炎性反应,有助于创伤的恢复,减少鼻腔和窦腔发生粘连。TNF- α 为促炎反应网链中首个炎性介质,可促进中性粒细胞黏附在内皮黏膜细胞上,鼻内镜术后进入创伤面,不断刺激黏膜,影响术后鼻黏膜的修复,同时可诱导 IL-1 β , IL-5, IL-17 等炎性因子分泌,导致鼻黏膜被炎性因子浸润,通透性改变,充血水肿,再次应激性形成息肉,引起 CRSwNP 复发^[26]。王苑等^[27]研究显示鼻内镜术后给予积极的药物治疗可以修复 CRSwNP 患者鼻黏膜组织,其作用机制可能与降低血清 TNF- α 等炎性因子水平有关。IL 为在白细胞与免疫细胞间相互作用的淋巴因子,在信息传递、活化介导 T, B 细胞增殖,调节细胞免疫及炎性反应中发挥重要作用。IL-17 为炎性反应的早期启动因子,介导中性粒细胞的兴奋过程,释放前炎性介质来放大炎性反应。IL-1 β , IL-5

与血液及组织液中特异性蛋白结合,募集及活化中性粒细胞,引起炎症介质释放,使术后的黏膜组织被炎性浸润,再次出现水肿、充血等改变^[28]。于玺泓^[29]研究表明在鼻内镜术后给予鼻窦方冲洗联合穴位针刺可有效降低炎性因子IL-1 β , IL-5, IL-17水平, IL-1 β , IL-5, IL-17水平降低的同时鼻腔黏膜功能得到修复。SU等^[30]研究表明水通道蛋白与鼻腔炎性反应疾病(如慢性鼻窦炎)的发病机制有关。AQP为分布于细胞膜上的蛋白质,在细胞膜上组成“孔道”,是特异性膜通道蛋白,调控水分子在细胞的进出,维持细胞及机体水分稳定。AQP-1可调节红细胞的膨胀与收缩,以适应细胞间渗透性的变化。AQP-3被称为黏膜屏障保护因子,参与保护黏膜屏障的完整性,增加鼻黏膜对外界刺激的抵抗力。CLAIRE等^[31]采用鼻内窥镜术取鼻腔组织,分别检测CRSwNP与正常鼻窦黏膜中水通道蛋白,结果显示CRSwNP患者鼻黏膜组织中AQP-1, AQP-3水平低于正常患者。敬樱等^[32]将通窍开玄法用于鼻窦炎大鼠,结果显示中药不同剂量(50, 25, 10 mL $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ d⁻¹)均可提高AQP1水平。黄中官等^[33]采用香菊片可明显提高鼻炎大鼠血清AQP-3水平。AQP5是一种影响跨上皮透水性及组织水肿的膜通道蛋白,可与星形胶质细胞表面相应受体结合,引起局部炎性损伤。ALAN等^[34]研究表明AQP5在CRSwNP患者的上皮表达明显高于慢性鼻炎不伴鼻息肉患者。曹迎春等^[35]对CRSwNP患者术后进行6个月随访,结果显示复发患者鼻息肉组织黏膜固有层腺体、血管及鼻窦内皮细胞中AQP5水平明显高于未复发患者,提示CRSwNP术后复发可能与AQP5有关。Fn可促进细胞的黏连生长,以维持黏膜组织结构和细胞生长^[36]。

本文采用国际通用SNOT-20, Lund-Kennedy, RQLQ量表评价患者主客观症状及生命质量,加味桔梗元参汤治疗后患者鼻部症状、睡眠质量、精神状态等明显改善。提示其可能具有修复受损鼻黏膜,增强鼻部的通气功能,减轻鼻咽黏膜组织充血水肿,提高患者生命质量的作用。观察组治疗后患者血清及鼻腔分泌物中炎性因子TNF- α , IL-1 β , IL-5, IL-17水平明显降低,提示加味桔梗元参汤可能具有抑制炎性因子释放,减轻炎性因子对鼻黏膜的损害,促进鼻黏膜的术后修复的作用。观察组治疗后患者血清中AQP-1, AQP-3, Fn水平明显升高, AQP-5水平明显降低,提示加味桔梗元参汤可能具有调节细胞膜的通透性,维持黏膜组织结构,减轻

炎性损伤,避免术后鼻黏膜再次充血水肿的作用。

综上所述,加味桔梗元参汤可明显改善慢性鼻窦炎伴鼻息肉肺气郁闭证患者术后黏膜水肿,其作用机制可能与调节血清及鼻分泌液中炎性因子水平有关。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] BACHERT C, ZHANG N, CAVALIERE C, et al. Biologics for chronic rhinosinusitis with nasal polyps [J]. J Allergy Clin Immunol, 2020, 145(3): 725-739.
- [2] WANG C S, YAN B, ZHANG L. The epithelium-derived inflammatory mediators of chronic rhinosinusitis with nasal polyps [J]. Exp Rev Clin Immunol, 2020, 16(3): 293-310.
- [3] JOHN M D. Central compartment atopic disease: the missing link in the allergy and chronic rhinosinusitis with nasal polyps saga [J]. Inter Forum Allergy Rhinol, 2020, 10(10): 1191-1192.
- [4] FATEMEH S S, NARJES S A, SWATI G M, et al. Are patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps at a decreased risk of COVID-19 infection? [J]. Inter Forum Allergy Rhinol, 2020, 10(10): 1182-1185.
- [5] LIANG Z P, YAN B, LIU C, et al. Predictive significance of arachidonate 15-lipoxygenase for eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps [J]. Allergy Asthma Clin Immunol, 2020, 16(1): 478-484.
- [6] 李成忠. 慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉患者行鼻内镜下中鼻甲成形术对嗅觉及通气功能的影响 [J]. 实用中西医结合临床, 2020, 20(12): 54-55.
- [7] OHKI Y, OKAMOTO Y, IINUMA T, et al. Local fungus-specific immunoglobulin production in chronic rhinosinusitis with nasal polyps [J]. Rhino, 2020, 58(2): 136-144.
- [8] SEUNG N H, SEUNG H L, JEONG W K. Reply to the letter to the editor concerning: chronic rhinosinusitis with nasal polyps are associated with chronic otitis media in the elderly [J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2017, 274(12): 4267-4268.
- [9] 孟宪海. 鼻内镜手术治疗慢性鼻窦炎鼻息肉患者的临床疗效 [J]. 医疗装备, 2020, 33(17): 134-135.
- [10] ZHANG L, ZHANG Y, GAO Y, et al. Long-term outcomes of different endoscopic sinus surgery in recurrent chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma [J]. Rhino, 2020, 58(2): 126-135.
- [11] 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.
- [12] 王世贞. 中医耳鼻喉科学[M]. 北京: 中国医药出版社, 2003: 126-132.
- [13] 李静波, 王俊杰, 王慧敏, 等. 慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉围手术期中医药替代激素治疗的疗效观察[J]. 中药材, 2019, 42(3): 676-679.
- [14] LUND V J, KENNEDY D W. Staging for rhinosinusitis[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 1997, 117(3Pt2): 35-40.
- [15] 左可军, 方积乾, PICCIRILLO J F, 等. 鼻腔鼻窦结局测试-20(SNOT-20)量表中文版的研制[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2008, 43(10): 751-756.
- [16] JUNIPER E F, THOMPSON A K, FERRIE P J, et al. Validation of the standardized version of the Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire[J]. J Allergy Clin Immunol, 1999, 104(2Pt1): 364-369.
- [17] 何峰, 翟宏祥, 薛佳, 等. 自拟疏风通窍汤对慢性鼻窦炎鼻息肉患者术后治疗效果及鼻黏膜恢复的影响[J]. 中国医院用药评价与分析, 2020, 20(7): 781-784.
- [18] 翟性友. 慢性鼻窦炎-鼻息肉内窥镜术后中医辨证分型及疗效观察[J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(6): 1438-1440.
- [19] 高健美. 桔梗元参汤治疗过敏性鼻炎实验研究[J]. 中国药物经济学, 2013(S1): 294-295.
- [20] 高健美, 夏昌英, 雷鸣, 等. 基于细胞凋亡研究桔梗元参汤含药血清对炎性气道黏液高分泌的抑制作用[J]. 中药药理与临床, 2015, 31(3): 8-11.
- [21] 零兴勤, 何中扬. 慢性鼻-鼻窦炎鼻息肉术后复发的相关因素分析[J]. 微创医学, 2010, 5(2): 171-172.
- [22] DARAMOLA O O, LIDDER A K, RAMLI R, et al. Patient knowledge and perception of computed tomography scan in the management of chronic rhinosinusitis symptoms [J]. Laryng Med Res Otolaryng, 2015, 125(4): 791-795.
- [23] 郑铭, 王敏, 李颖, 等. 慢性鼻窦炎伴鼻息肉的免疫炎症标志物表达及其对术后复发的预测价值[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2019, 54(3): 174-180.
- [24] DU K, HUANG Z X, SI W F, et al. Dynamic change of T-helper cell cytokines in nasal secretions and serum after endoscopic sinus surgery in chronic rhinosinusitis with nasal polyps [J]. J Otolaryngol, 2020, 82(2): 74-85.
- [25] 刘玉涛. 经鼻内镜手术对慢性鼻窦炎患者炎症因子的影响[J]. 国际医药卫生导报, 2020, 26(14): 2123-2125.
- [26] WEI L Q, ZHANG Y H, TAN H Z. Changes of TNF- α , PDGF and HA in nasal secretions and olfactory function of patients with chronic sinusitis before and after endoscopic sinus surgery [J]. Exp Therap Med, 2018, 16(4): 3413-3418.
- [27] 王苑, 张翔, 林忠菊, 等. 糖皮质激素浸润在慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉患者鼻内镜手术后的应用效果[J]. 临床医学研究与实践, 2020, 5(17): 95-97.
- [28] MO J H, BAE J S, KIM E H, et al. The role of IL-17 in chronic rhinosinusitis with nasal polyp [J]. Nihon Gakkaishi, 2019, 58(1): 121-122.
- [29] 于玺泓. 鼻窦方冲洗联合穴位针刺对慢性鼻窦炎鼻内镜术后患者鼻黏膜功能形态恢复及相关炎症指标的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(6): 606-609.
- [30] SU Y J, DONG C P, SUNG S K, et al. Expression, distribution and role of aquaporins in various rhinologic conditions [J]. Internat J Molecul Sci, 2020, 21(16): 152-156.
- [31] CLAIRE F F, CHARMAINE W P, DAMIAN H D, et al. Aquaporin expression profiles in normal sinonasal mucosa and chronic rhinosinusitis [J]. Intern Forum Allerg Rhino, 2014, 4(11): 901-908.
- [32] 敬樱, 张天娥, 罗再琼, 等. 通窍开玄法对鼻窦炎大鼠鼻黏膜水通道蛋白相关基因影响研究[J]. 西部中医药, 2015, 28(8): 8-11.
- [33] 黄中官, 白洪亮, 叶纪拓, 等. 香菊片对变应性鼻炎大鼠行为和鼻黏膜水通道蛋白3表达影响[J]. 临床误诊误治, 2018, 31(8): 101-104.
- [34] ALAN H S, VENKATARAMANA K S, RANDALL J B, et al. Mucosal expression of aquaporin 5 and epithelial barrier proteins in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps [J]. Am J Otolaryngol, 2014, 35(3): 377-383.
- [35] 曹迎春, 史学燕, 李建东, 等. 水通道蛋白-5与鼻息肉手术疗效的相关性[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2008(5): 442-444, 456.
- [36] 江一鸣, 李吉平, 王家东, 等. 鼻黏膜上皮通道蛋白的研究进展[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2010, 24(2): 92-96.

[责任编辑 张丰丰]