

小青龙汤联合氯雷他定糖浆治疗小儿肺气虚寒型变应性鼻炎 35 例临床研究

杨 祁¹ 吴昆旻¹ 李泽卿¹ 朱春晖¹ 黄 洁¹ 安静娟¹ 沈 洁¹ 刘利民²

(1.南京中医药大学第二附属医院,江苏省第二中医院,江苏南京210017;2.南京市中医院,江苏南京210007)

摘 要 目的:观察在口服氯雷他定糖浆基础上加用小青龙汤治疗小儿肺气虚寒型变应性鼻炎(AR)的临床疗效及对患儿免疫功能的影响。方法:70例肺气虚寒型变应性鼻炎患儿随机分为治疗组与对照组,每组35例。治疗组予小青龙汤联合氯雷他定糖浆治疗,对照组单纯予氯雷他定糖浆。2组均连续治疗8周后比较中医证候疗效,观察并比较2组患儿治疗前后中医证候积分、鼻分泌物涂片嗜酸性粒细胞(EOS)计数、血清免疫球蛋白E(IgE)、血清炎症因子白介素-4(IL-4)、IL-5、IL-6和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平,以及症状不适程度视觉模拟评分法(VAS)评分、鼻结膜炎相关生活质量调查问卷(RQLQ)评分改变情况。结果:治疗8周后,治疗组患者总有效率为91.4%,明显高于对照组的85.7%($P<0.05$)。治疗后2组患儿中医证候积分、症状不适程度VAS评分、RQLQ评分、EOS计数及血清IgE、炎症因子(IL-4、IL-5、IL-6、TNF- α)水平均明显低于治疗前($P<0.05$),治疗组上述指标均明显低于对照组($P<0.05$)。结论:在氯雷他定糖浆基础上加用小青龙汤治疗小儿肺气虚寒型AR可提高临床疗效和患儿免疫功能,改善患儿生活质量。

关键词 变应性鼻炎;肺气虚寒;小青龙汤;氯雷他定糖浆;嗜酸性粒细胞;血清免疫球蛋白E;血清炎症因子;儿童

中图分类号 R765.210.5 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2020)09-0038-03

基金项目 江苏省卫计委2017年指导性课题(Z2017002);江苏省中医药管理局2018年科技项目(YB201824);江苏省第二中医院2018年院内课题(SEZJJZ2018005)

变应性鼻炎(AR)属于I型变态反应,是机体对外界某些过敏介质敏感性异常增高所致的^[1-2]。近年来,随着大气污染的加重,AR的发病率呈逐步增高的趋势,国外有学者统计AR的发病率在8%~15%,而中国AR发病率可达到30%左右^[3-4]。8~13岁儿童AR发病率最高,给患儿的学习、生活带来了极大的困扰,同时部分患儿因治疗不及时或治疗不当,后期会演变为哮喘、结膜炎等急慢性疾病,对发育成长极为不利^[5-6]。西医治疗本病以控制、缓解症状为主,主要采用激素或抗组胺药物,但上述药物副作用较多。小青龙汤是医圣张仲景《伤寒论》中的经典方剂,具有解表化饮、温阳宣肺之功效,而小儿变应性鼻炎正切合了小青龙汤证表寒外束、内有伏饮的主要病机,另据日本学者研究发现,小青龙汤对组胺、5-羟色胺、乙酰胆碱均有抑制作用,同时还没有抗组胺药物“困倦”的副作用,故本课题组选取该方治疗小儿变应性鼻炎。本研究我们在氯雷他定糖浆治疗的基础上加用小青龙汤,并与单用氯雷他定糖浆者进行疗效对照,现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取2016年5月至2018年9月江苏省第二中医院耳鼻喉科门诊确诊的肺气虚寒

型AR患儿70例,根据随机数字表法分为治疗组与对照组,每组35例。治疗组男20例,女15例;年龄7~14岁,平均年龄(10.52 ± 3.68)岁;平均病程(4.71 ± 2.43)年;参照世界卫生组织制定的《变应性鼻炎及其对哮喘的影响》中的分级标准^[7],轻度18例,中度11例,重度6例。对照组男22例,女13例;年龄7~13岁,平均年龄(10.65 ± 3.45)岁;平均病程(3.65 ± 2.57)年;轻度20例,中度10例,重度5例。2组患儿性别、年龄、病程等一般资料比较,差异无统计学意义($P<0.05$),具有可比性。本研究经江苏省第二中医院伦理委员会审核通过。

1.2 诊断标准 西医诊断标准参考《变应性鼻炎诊断和治疗指南》:具有鼻塞、鼻分泌物、喷嚏、鼻痒4种主要症状中的2项,上述症状持续时间至少0.5~1 h,且每周4 d以上;变应原皮肤试验阳性反应,至少1种为(++)或(+++)以上或变应原免疫球蛋白E(IgE)阳性或血液中变应原检测阳性;停用抗过敏药物至少1周^[8]。中医诊断标准参考《中医病证诊断疗效标准》^[9]中肺气虚寒证:发作性鼻痒,喷嚏连作,流清涕,鼻塞,鼻甲肿大,鼻黏膜色淡,舌质淡红,呼吸气短,神疲乏力,少气懒言,自汗。

1.3 纳入标准 (1)符合AR中西医诊断标准和肺气虚寒证辨证标准;(2)年龄6~14岁;(3)监护人同意参加本研究,并签署知情同意书。

1.4 排除标准 合并其他系统严重疾病需要紧急治疗者;精神异常、肿瘤患儿;同期采用其他中西医疗法,影响疗效判断者。

2 治疗方法

2.1 对照组 给予氯雷他定糖浆(默沙东,国药准字H20120436)口服,10 mL/次,1次/d。

2.2 治疗组 在对照组治疗的基础上加用小青龙汤口服。药物组成:麻黄4 g,桂枝9 g,细辛3 g,半夏6 g,干姜6 g,五味子9 g,白芍9 g,甘草3 g。每日1剂。饮片由本院中药房统一提供,常规水煎煮2次,混合药液,分早、晚2次温服。

2组疗程均为8周。

3 疗效观察

3.1 观察指标

3.1.1 中医证候积分和证候疗效 采用0~3分的4分级法对呼吸气短、神疲乏力、少气懒言、自汗进行评分。0分,无任何临床症状表现;1分,轻度的临床症状表现(患者易于忍受);2分,中度的临床症状表现(症状明显,但患者可以忍受);3分,重度的临床症状表现(患者不能忍受,且影响日常生活和/或睡眠)。治疗前后各评价1次。中医证候疗效评定标准根据患者治疗前后中医证候积分的改变来评定。显效:患者中医证候总积分减少 $\geq 50\%$;有效:患者中医证候总积分减少 $<50\%$, $\geq 25\%$;无效:患者中医证候总积分减少 $<25\%$ 。

3.1.2 变应性鼻炎生活质量测评量表(RQLQ)评分和症状不适程度视觉模拟评分法(VAS)评分 治疗前后对2组患者RQLQ各个维度的各个条目进行评分,每项从轻到重记0~6分,总分0~168分,得分越高表示生活质量越差。治疗前后对2组患儿的症状不适程度进行VAS评分。

3.1.3 鼻腔分泌物嗜酸性粒细胞(EOS)计数与血清IgE水平 采用HE染色,进行显微镜EOS计数,比较每个高倍显微镜EOS数量;采用全自动生化分析仪检测血清IgE水平。于治疗前后各检测1次。

3.1.4 炎症因子 治疗前后抽取2组患者空腹肘静脉外周血4 mL,采用酶联免疫法检测血清白介素-4(IL-4)、IL-5、IL-6和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)。

3.2 统计学方法 采用SPSS 24.0统计分析软件,计量资料采用 t 检验,结果以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,等级资料采用秩和检验,结果以百分比表示,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3.3 治疗结果

3.3.1 2组患儿中医证候疗效比较 结果见表1。

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率/%
治疗组	35	25	7	3	91.4*
对照组	35	16	14	5	85.7

注:与对照组比较, $Z = -2.06$, $P = 0.039$ 。

3.3.2 2组患儿治疗前后中医证候积分比较 结果见表2。

3.3.3 2组患儿治疗前后炎症因子比较 结果见表3。

表2 治疗组与对照组治疗前后中医证候积分比较 $(\bar{x} \pm s)$ 单位:分

组别	时间	例数	呼吸气短	神疲乏力	少气懒言	自汗
治疗组	治疗前	35	1.74 $\pm$ 0.87	1.56 $\pm$ 0.58	2.15 $\pm$ 0.87	2.42 $\pm$ 0.89
	治疗后		0.34 $\pm$ 0.11**	0.70 $\pm$ 0.24**	0.72 $\pm$ 0.27**	0.93 $\pm$ 0.31**
对照组	治疗前	35	1.71 $\pm$ 0.60	1.76 $\pm$ 0.47	2.06 $\pm$ 0.63	2.58 $\pm$ 0.42
	治疗后		0.88 $\pm$ 0.39#	1.10 $\pm$ 0.49#	1.59 $\pm$ 0.56#	1.71 $\pm$ 0.51#

注:与本组治疗前比较,# $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,* $P < 0.05$ 。

表3 治疗组与对照组治疗前后炎症因子比较 $(\bar{x} \pm s)$ 单位:ng/mL

组别	时间	例数	IL-4	IL-5	IL-6	TNF- α
治疗组	治疗前	35	26.48 $\pm$ 4.34	35.57 $\pm$ 5.26	55.19 $\pm$ 9.67	39.52 $\pm$ 7.07
	治疗后		17.24 $\pm$ 3.23**	24.22 $\pm$ 5.34**	32.27 $\pm$ 5.09**	24.42 $\pm$ 4.41**
对照组	治疗前	35	27.68 $\pm$ 4.28	36.0 $\pm$ 6.24	56.52 $\pm$ 6.75	39.02 $\pm$ 7.00
	治疗后		21.61 $\pm$ 4.17#	29.88 $\pm$ 4.82#	41.29 $\pm$ 6.45#	29.73 $\pm$ 6.08#

注:与本组治疗前比较,# $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,* $P < 0.05$ 。

3.3.4 2组患儿治疗前后症状不适程度VAS评分、RQLQ评分比较 结果见表4。

组别	时间	例数	VAS 评分	RQLQ 评分
治疗组	治疗前	35	6.80 $\pm$ 1.66	87.43 $\pm$ 7.84
	治疗后		5.09 $\pm$ 0.87**	76.05 $\pm$ 3.92**
对照组	治疗前	35	6.92 $\pm$ 2.01	87.80 $\pm$ 9.87
	治疗后		6.16 $\pm$ 0.84#	82.37 $\pm$ 6.03#

注:与本组治疗前比较,# $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,* $P < 0.05$ 。

3.3.5 2组患儿治疗前后鼻腔分泌物EOS计数、血清IgE水平比较 结果见表5。

组别	时间	例数	EOS 计数/(个/mL)	IgE/(IU/mL)
治疗组	治疗前	35	39.87 $\pm$ 9.82	390.92 $\pm$ 72.14
	治疗后		17.64 $\pm$ 7.28**	117.69 $\pm$ 29.52**
对照组	治疗前	35	39.91 $\pm$ 13.02	403.96 $\pm$ 55.74
	治疗后		28.06 $\pm$ 5.13#	170.60 $\pm$ 42.62#

注:与本组治疗前比较,# $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,* $P < 0.05$ 。

4 讨论

AR是由IgE介导的,同时释放组胺、白三烯以及其他化学活性物质产生超敏反应而刺激鼻黏膜末梢神经和血管而产生相应症状的疾病,儿童患病较为常见,临床主要因为鼻黏膜水肿、充血而产生阵发性鼻痒、清水样鼻涕、打喷嚏、鼻塞等症状^[9-10]。

AR可归属于中医学“鼻鼽”范畴,其致病脏腑与脾、肾、肺脏最为密切,且以肺脏为靶脏器,其病因多由外邪入侵脾、肾、肺三脏,导致脾、肾、肺三脏卫外不固,故其发病早期以本虚为主,外邪次之,后期以虚实夹杂为主^[11-12]。《灵枢·本神》言:“肺气虚则鼻塞不利少气。”肺气虚弱,感受寒邪,肺卫失宣,则鼻窍不利,而致鼻鼽,肺气虚弱、风寒袭肺是本病的重要病因^[13]。《医学入门》言:“鼻为清气出入之道,清气者,胃中升发之气也。”脾旺则清窍有所灌养,鼻窍通而嗅觉灵,中焦脾土虚弱,金无所生。故中医治疗AR的主要原则是祛风解表、温阳化饮、宣通肺窍。小青龙汤方中麻黄、桂枝相须为君,发汗散寒以解表邪,且麻黄又能宣发肺气而平喘咳,桂枝化气行水以利里饮之化;干姜、细辛为臣,温肺化饮,兼助麻、桂解表祛邪;然而素有痰饮,脾肺本虚,若纯用辛温发散,恐耗伤肺气,故佐以五味子敛肺止咳,芍药和养营血;半夏燥湿化痰、和胃降逆,亦为佐药;炙甘草兼为佐使,既可益气和中,又能调和辛散酸收之品。现代药理研究显示,麻黄含有麻黄碱等多种成分,具有抗炎和免疫调节作用;桂枝含有挥发油和桂皮醇等多种成分,桂枝提取物可使小鼠CD8+T细胞亚群的比例升高,CD4+T细胞亚群的比例显著降低,提高小鼠外周血TNF- α 、IL-6、IL-2分泌水平^[14]。小青龙汤能有效调节Th2细胞因子,恢复Th1/Th2平衡,抑制肥大细胞释放组胺,从而发挥免疫调节和抗炎作用^[15];通过恢复Th1/Th2平衡,调节炎症因子(IL-4、IL-5、IgE、IL-10和IFN- γ),从而降低AR变态反应^[16]。

本研究结果亦表明,小青龙汤可显著下调AR患儿血清炎症因子(IL-4、IL-5、IL-6、TNF- α)水平,从而改善患者呼吸气短、神疲乏力、少气懒言、自汗等中医证候,改善临床症状和生活质量,提高临床疗效。外周血IgE水平及鼻腔分泌物EOS计数是评价AR患儿过敏反应的常用实验室指标^[17]。本研究结果显示治疗后治疗组外周血IgE水平和鼻腔分泌物EOS计数均明显低于对照组,表明加用小青龙汤可降低过敏反应情况。下一步拟扩大样本量,并延长观察时间,同时从免疫调节方面寻找中西医共同点切入,进行动物实验以进一步明确中药的作用机制。

参考文献

[1] 王芳.致敏源特异性IgE(sIgE)在过敏性鼻炎患儿临床检测

和日常预防中的应用[J].中国医药指南,2019,17(18):147.

- [2] 李慧英.不同儿童体重指数和儿童变应性鼻炎的关系研究[J].赣南医学院学报,2019,39(4):363
- [3] 罗向前,刘大波.儿童过敏性鼻炎的流行病学[J].中国实用儿科杂志,2019,34(3):197.
- [4] 付清玲,史剑波.我国慢性鼻-鼻窦炎的流行病学特征及其伴随疾病和危险因素解析[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2018,32(5):321.
- [5] 李伟梅,王玲莉,宣伟军.变应性鼻炎的中西医治疗研究进展[J].广西中医药大学学报,2019,22(1):71.
- [6] 侯安存,杨爱君,董宝成.儿童过敏性鼻炎的诊治进展[J].临床和实验医学杂志,2019,18(6):670.
- [7] 程雷,张罗.变应性鼻炎及其对哮喘的影响(ARIA)2010年修订版解读[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2011,46(5):437.
- [8] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编委会鼻科组.变应性鼻炎诊断和治疗指南解读[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2009,44(12):972.
- [9] 国家中医药管理局.中医病证诊断疗效标准[S].南京:南京大学出版社,1995:5.
- [10] 杜芬.基于居住环境和饮食习惯的儿童过敏性鼻炎危险因素分析[J].基因组学与应用生物学,2019,38(6):2911.
- [11] 胡巍,杨凡,张桂凡,等.老年支气管哮喘病人慢性持续期控制情况的影响因素分析[J].药学服务与研究,2019,19(3):233.
- [12] 曲中源,王爱平,曲汝鹏,等.孙海波基于伏邪致病理论治疗过敏性鼻炎经验[J].辽宁中医杂志,2018,45(12):2499.
- [13] 潘梦晨,王东方.从肾论治变应性鼻炎[J].中医学报,2019,34(2):266.
- [14] 刘蓉,武志强,何敏,等.桂枝挥发油与桂皮醛对病毒性肺炎小鼠细胞因子及T细胞亚群的影响[J].中国实验方剂学杂志,2015,21(18):139.
- [15] 郭洁,王振峰,景璇,等.自拟小青龙汤联合神阙穴拔罐对寒哮型支气管哮喘Th1/Th2型细胞因子失衡及气道重塑的影响[J].现代中西医结合杂志,2018,27(20):2167.
- [16] 倪力强,张宁霞,童瑶,等.小青龙汤对哮喘大鼠Th1/Th2型细胞因子水平的影响[J].辽宁中医杂志,2003,30(9):703.
- [17] 刘怡君,曾邦兵,曾浪.氯雷他定联合孟鲁司特钠对变应性鼻炎患者血清ICAM-1 ECP EOS CSF的影响研究[J].河北医学,2019,25(2):280.

第一作者:杨祁(1986—),男,医学硕士,主治医师,中医耳鼻咽喉科专业。

通讯作者:吴昆旻,博士,副主任医师。
wkm329@126.com

修回日期:2020-04-04

编辑:吴宁