

临床研究

桂枝加黄芪汤对肺气虚寒型变应性鼻炎的疗效及部分机制分析

罗恬 吴秦川 王乃平

(陕西省中医医院耳鼻咽喉科, 西安, 710003)

摘要 目的:观察桂枝加黄芪汤对肺气虚寒型变应性鼻炎的临床疗效,并探讨其部分作用机制。方法:选取2012年1月至2014年6月我院收治的134例肺经寒型变应性鼻炎患者纳入研究,随机分为对照组和观察组,每组67例。其中对照组患者接受常规曲安奈德鼻喷剂法,1次/d,患者接受与对照组相同的常规治疗方法,同时加服桂枝加黄芪汤加减,1剂/d,分2次,100 mL/次,温服,所有患者均治疗3个疗程,每个疗程为20 d,比较治疗前后患者鼻部症状评分、外周血T淋巴细胞亚群水平变化。结果:1)经过治疗后其中观察组临床总有效率为90.79%,与对照组的73.68%比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组优于对照组。针对临床症状评分方面,2组治疗后临床症状平均均有所下降,其中观察组下降的趋势更为明显;2)对照组治疗后 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 升高,但与治疗前比较差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗组治疗后 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 升高,且与治疗前比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后2组的 $CD8^+$ 均相比之前下降(均 $P < 0.05$);治疗后治疗组和对照组的 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗组改善优于对照组。3)与治疗前比较,2组治疗后患者的IgA、IgG、IgM表达水平均明显降低($P < 0.05$);2组患者治疗后相比,观察组的IgA、IgG、IgM表达水平明显低于对照组($P < 0.05$)。结论:黄芪加桂枝汤对肺气虚寒型变应性鼻炎反应状有明显改善症状,与其作用机制可能与改善患者免疫力有关。

关键词 变应性鼻炎;肺气虚寒型;桂枝加黄芪汤;T淋巴细胞亚群水平

Curative Effect of Huangqi Decoction Added with Guizhi on Allergic Rhinitis of Lung Qi Weak and Cold Pattern

Luo Tian, Wu Qinchuan, Wang Naiping

(Department of Otolaryngology, Shaanxi Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xi'an 710003, China)

Abstract Objective: To observe the curative effect of Huangqi Decoction added with Guizhi on allergic rhinitis of lung qi weak and cold pattern and to discuss its certain mechanism. **Methods:** A hundred and thirty-four patients with allergic rhinitis of lung qi weak and cold pattern in the hospital from January 2012 to June 2014 were included into the study and randomly divided into the control group and the observation group with 67 cases in each group. The patients of the control group received conventional triamcinolone acetonide nasal spray method once a day, while the patients in the observation group received the same conventional treatment methods as the control group and additionally took modified Huangqi Decoction added with Guizhi twice a day with 100 mL warm solution. All the patients received three courses of treatment, with 20 days for each course of treatment. Nasal symptom scores and T lymphocyte subsets level changes in peripheral blood of patients before and after the treatment were compared. **Results:** 1) The clinical total effective rate in the control group after treatment was 73.68% and 90.79% in the observation group and the comparison of the two groups showed statistically significant differences ($P < 0.05$). The observation group was better than the control group. The clinical symptom scores and clinical symptoms in both the two groups decreased after treatment and the downward trend in the observation group was more obvious. 2) $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$ increased in the control group after treatment, but there were no statistically significant differences compared with that before the treatment ($P > 0.05$). $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$ increased in the treatment group after treatment, showing obvious statistically significant differences compared with that before the treatment ($P < 0.05$); $CD8^+$ in the two groups after treatment decreased compared with those before the treatment ($P < 0.05$). The comparison between the treatment group and control group in $CD4^+$, $CD8^+$, $CD4^+/CD8^+$ after treatment showed statistic differences ($P < 0.05$) and the improvement of the treatment group were better than that of the control group. 3) The expressions of IgA, IgG and IgM of the patients in the two groups after treatment were significantly reduced ($P < 0.05$) and the expression level of IgA, IgG, IgM in the observation group were lower than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Huangqi Decoction

added with Guizhi may improve allergic rhinitis symptoms significantly in lung qi weak and cold type and its mechanism may related to the improvement of patients' immunity.

Key Words Allergic rhinitis; Lung channel cold pattern; Huangqi decoction added with Guizhi; T lymphocyte subsets

中图分类号:R276.1 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2016.12.016

变应性鼻炎(Allergic Rhinitis, AR)是指在特异性个体接触致敏原之后,免疫球蛋白 E(Immunoglobulin E, IgE)介导的鼻黏膜反应性疾病,可导致患者出现鼻痒、阵发性喷嚏、鼻塞等为主要临床症状。根据目前最新流行病学调查学资料显示全球约有 6 亿人正受 AR 的困扰,且发病率有逐年提升的趋势,因此防治变应性鼻炎逐渐得到重视。随着学者对 AR 研究的不断深入,研究人员发现机体免疫系统功能下降是导致 AR 发生的重要机制,因此调理机体的免疫功能是辅助治疗 AR 的重要靶向^[1-3]。

通过对文献的大量学习^[4-5],我们可知肺气虚寒型是 AR 中发生率最高的证型,于是我们采用具有益气散寒的桂枝加黄芪汤对肺气虚寒型 AR 患者进行治疗,并尝试探讨该方对患者外周血中 T 淋巴细胞亚群水平的调节作用,具体情况报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 1 月至 2014 年 6 月间我院收治的 134 例变应性鼻炎患者作为本研究对象,其中男 72 例,女 62 例;年龄 18 ~ 60 岁,平均年龄(31.5 ± 5.4)岁;病程 1 ~ 5 年,平均病程(2.1 ± 0.7)年。所有入组患者满足以下诊断标准:1)年龄 ≥ 18 岁;2)吸入性变应原行皮肤点刺试验(Skin Prick Test, SPT)显示尘螨变应原反应阳性,表现为 ≥ + + +;3)符合 2009 年中华耳鼻咽喉头颈外科颁发的关于变应性鼻炎诊断标准^[6];4)无变应原特异性免疫治疗禁忌证;5)均签署知情同意书。

排除标准:1)常规实验室检查提示有其他自身免疫性疾病并发症者;2)严重肝脏、肾脏、或心功能异常者;3)妊娠或近 3 个月内有免疫调节剂使用史;4)恶性肿瘤及重症感染患者。本研究方案经过医院伦理学委员会审查批准。所有患者也均符合《中医耳鼻咽喉科学》的变应性鼻炎的中医症候标准^[7],患者具有鼻塞、鼻痒、畏寒、面色苍白、舌苔薄白、舌质淡、鼻黏膜色淡等。将鼻息肉患者、应用糖皮质激素患者及鼻中隔严重偏曲患者予以剔除。根据随机数字表的原则将上述患者随机分为研究组和对照组,每组 67 例,2 组患者的年龄、性别、基础疾病构成、病程、鼻部症状积分等方面比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法 所有患者尽量避免接触过敏原。对照组患者仅给予西医常规治疗,口服盐酸左西替利嗪(由上海清松制药有限公司生产提供,批号:H20080093),局部使用布地奈德鼻喷雾剂(由鲁南贝特制药有限公司生产提供,批号:H20030987)喷鼻,每喷为 55 mg,1 次/d,两鼻孔总量为 220 mg。当症状被控制时,剂量减至每侧鼻孔 1 喷(揿),两鼻孔总量为 110 mg。观察组在对照组治疗的基础上,应用桂枝加黄芪汤。该药方组分包括:桂枝 10 g,生黄芪 20 g,白芍 15 g,党参 8 g,防风 5 g,干姜 3 g,大枣 10 枚,羌活 12 g,苍耳子 5 g,细辛 3 g,五味子 5 g,甘草 3 g。伴有肾虚的患者,药方加山药、肉苁蓉各 15 g,肉桂 3 g;伴有脾胃虚弱的患者,药方加茯苓、薏苡仁各 15 g。将上述中药方用冷水煎制,后取药汁服用,1 剂/d。所有患者均治疗 3 个疗程,1 个疗程为 20 d。

1.3 观察指标 治疗前后患者鼻部症状评分、T 淋巴细胞亚群、免疫球蛋白 IgA、IgG、IgM 的变化。

1.4 评分与检测方法

1.4.1 鼻部症状评分 1)症状记分标准:1 次连续喷嚏个数为 3 ~ 5 个、每次擤鼻次数 ≤ 4 次、有意识吸气时感觉鼻塞及间断鼻痒时记为 1 分;1 次连续喷嚏个数为 6 ~ 10 个、每次擤鼻次数为 5 ~ 9 次、间歇性或交替性鼻塞及存在蚁行感鼻痒,但可忍受时记为 2 分;1 次连续喷嚏个数为 ≥ 11 个、每次擤鼻次数 ≥ 10 次、鼻塞严重,几乎全 d 用口呼吸及存在蚁行感鼻痒,且无法忍受时记为 3 分。2)体征计分标准:鼻甲轻度肿胀,尚可见鼻中隔及中鼻甲,记为 1 分;下鼻甲与鼻中隔紧靠,下鼻甲与鼻腔底之间存在小缝隙,记为 2 分;下鼻甲与鼻中隔及鼻腔底紧靠,中鼻甲不可见,或中鼻甲处形成息肉,记为 3 分。根据患者症状及体征评分的变化来评定临床疗效,共分为显效、有效和无效 3 级。记分方法为:(治疗前总分-治疗后总分)/治疗前总分 × 100%,若 ≥ 66% 则为显效,26% ~ 65% 为有效,≤ 25% 则为无效。

1.4.2 检测方法 1)主要试剂与仪器:T 淋巴细胞流式抗体 CD3-FITC、CD4-PE、CD8-APC 检测:BD FACSVerser™ System 流式细胞仪及配套试剂,美国

BD Biosciences 公司; IgA、IgG、IgM 免疫球蛋白检测: Roche E601 全自动化学发光免疫分析仪及配套试剂盒, 德国罗氏诊断有限公司; 人淋巴细胞分离液: d 天津市灏洋生物制品科技有限责任公司。2) T 淋巴细胞亚群检测: 取各组患者治疗前后前臂外周抗凝血 5 mL, 用人淋巴细胞分离液提取外周血单核细胞 (PBMC, 1×10^6 /mL) 200 μ L, 置于含 10% 胎牛血清的 RPMI 1640 培养基中, 加入刺激剂佛波醇乙酯 (PMA) 及离子霉素、莫能霉素等工作液并混匀, 置于 37 $^{\circ}$ C, 5% CO₂。培养箱中培养 4 ~ 6 h。用磷酸盐缓冲液 (PBS) 冲洗, 离心收集细胞, 按 T 淋巴细胞流式抗体 CD3-FITC、CD4-PE 和 CD8-APC 检测试剂盒说明书操作。

1.4.3 免疫球蛋白 IgA、IgG、IgM 检测 空腹抽取 2 组治疗前后肘静脉血 3 mL, 于无菌洁净试管 (含 0.2% EDTA 抗凝管) 中, 4 $^{\circ}$ C 静置 2 h, 3 000 r/min 高速离心 10 min, 取上清液, 标记分装, -80 $^{\circ}$ C 低温冰箱保存待用。严格按 Roche E601 全自动化学发光免疫分析系统说明书步骤进行操作。

1.5 统计学方法 全部数据采用 SPSS 17.0 和 GraphPad Prism 5 统计软件进行统计分析, 所有数据用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。定性资料采用四格表 2 检验进行分析, 数据以百分率 (%) 来表示。检验水准是 $\alpha = 0.05$, 本研究中 $P < 0.05$ 表示有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 经过 3 个疗程的治疗 2 组患者均有明显疗效, 其中观察组临床总有效率为 90.79%, 与对照组的 73.68% 比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。针对临床症状评分方面, 2 组治疗后临床症状平均均有所下降, 其中观察组下降的趋势更为明显。见表 1。

表 1 2 组治疗的临床效果的比较

组别	显效	有效	无效	有效率 (%)
观察组	35	34	7	90.79
对照组	28	28	25	73.68
χ^2	-	-	-	3.29
P	-	-	-	0.03

2.2 桂枝加黄芪汤对肺气虚寒型变应性鼻炎患者 T 淋巴细胞亚群的影响 对照组治疗后 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 升高, 但与治疗前比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 治疗组治疗后 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 升高, 且与治疗前比较有明显差异, 有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后 2 组的 CD8⁺ 均相比之前下降 (均 P

< 0.05); 治疗后观察组和对照组的 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 组间比较观察组改善优于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 2 组治疗前后外周血 T 淋巴细胞亚群比较

组别	观察组 (n=76)		对照组 (n=76)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
CD4 ⁺	0.43 \pm 0.021	0.45 \pm 0.033 * \blacktriangle	0.43 \pm 0.024	0.44 \pm 0.027 *
CD8 ⁺	0.41 \pm 0.032	0.36 \pm 0.026 *	0.41 \pm 0.046	0.38 \pm 0.039 *
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1.02 \pm 0.190	1.25 \pm 0.170 * \blacktriangle	0.15 \pm 0.170	1.12 \pm 0.150 *

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

2.3 桂枝加黄芪汤对肺气虚寒型变应性鼻炎患者免疫球蛋白 IgA、IgG、IgM 的变化 与治疗前比较, 2 组治疗后患者的 IgA、IgG、IgM 表达水平均明显降低 ($P < 0.05$); 2 组患者治疗后相比, 观察组的 IgA、IgG、IgM 表达水平明显低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 2 组治疗前后 IgA、IgG、IgM 比较 ($\bar{x} \pm s$, g/L)

组别	观察组 (n=76)		对照组 (n=76)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
IgA	5.35 \pm 0.66	2.39 \pm 0.97 * \blacktriangle	5.28 \pm 0.71	4.01 \pm 0.64 *
IgG	15.25 \pm 0.68	11.13 \pm 0.62 * \blacktriangle	15.31 \pm 0.67	13.22 \pm 0.64 *
IgM	3.23 \pm 0.54	1.82 \pm 0.45 * \blacktriangle	3.21 \pm 0.51	2.36 \pm 0.24 *

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

3 讨论

现代医学认为变应性鼻炎的发病机制错综复杂, 但其与细胞因子、细胞间黏附分子-1 间确存在明确关联, 与部分神经肽也存在一定关系, 因此通过选用避免变应原、使用抗组胺药物及鼻用糖皮质激素等药物可局部抗炎及抗变态反应效应, 从而改善 AR 临床症状。本研究 2 组患者均使用左西替利嗪及布地奈德鼻喷剂, 其中对照组鼻部临床症状改善率为 73.68%, 这一数据较临床文献中药物治疗后的临床改善率明显提高, 这也进一步肯定了左西替利嗪及布地奈德鼻喷剂在变应性鼻炎联合使用的作用。

T 淋巴细胞在变应性鼻炎的发病急病情进展过程中有重要作用, 诸多临床治疗均证实变应性鼻炎受损和机体免疫细胞反应有密切关系^[8-10]。机体体液及 B 细胞表面分布着一类免疫球蛋白, 此类蛋白具有抗体样活性, 可发挥激活补体、吞噬调理, 信号传导等作用^[11]。IgA 是机体体液免疫功能改变的特异性指标, IgM、IgG 为机体初次及再次免疫应答产生的抗体, 有资料显示变应性鼻炎患者普遍存在 IgG 的升高, 有学者经过多中心大样本研后发现^[12]变应性鼻炎患者血清的 IgG 抗体进行检测发现其浓度明显高于正常人群, 且数据与本研究结果相近, 与治疗前比较, 2 组对照组患者的 IgA、IgG、IgM 表达水平与

治疗前无异,而观察组治疗后上述指标水平明显下降($P < 0.05$)。我们认为变应性鼻炎发生时免疫球蛋白浓度升高以延缓自然抗原暴露及促进抗原中性化,达到应激性保护作用,这也是免疫治疗方案产生效果的重要机制之一,加用桂枝加黄芪汤的患者在治疗后 IgA、IgG、IgM 表达水平降低更为明显,预示抗原对机体的影响逐渐减小,也提示电针可以进一步的促进抗原中性化。

现代中医认为 AR 的发病与机体内外因素有关,其中内在因素是脏腑功能失调,《素问·金匮真言论》一书中写到:“肺开窍于鼻,藏精於肺”。因此肺气虚,卫外不固,外邪乘虚而入而发此病。外在因素是以风寒为主的邪气侵袭鼻窍,内外因素合而侵之,故多数 AR 患者症候以气虚及阳虚为主,因此益气温阳是治疗 AR 的主要治则。本研究以桂枝加黄芪汤为治疗主方,方中黄芪为君,甘温益气,补在表之卫气。桂枝散风寒而温经通痹,与黄芪配伍,益气温阳,和血通经。桂枝得黄芪益气而振奋卫阳;黄芪得桂枝,固表而不致留邪。芍药养血和营而通血痹,与桂枝合用,调营卫而和表里,两药为臣。生姜辛温,疏散风邪,以助桂枝之力;大枣甘温,养血益气,以资黄芪、芍药之功;与生姜为伍,又能和营卫,调诸药,细辛散寒,开窍,五味子益气生津,以为佐使。益气温阳药在调节免疫功能领域的研究有较大进展,通过动物和体外研究发现,益气温阳药具有免疫调节活性的先天性和适应性免疫应答^[13]。有学者发现黄芪加桂枝汤可诱导的树突状细胞(DC)的成熟,上调 HLA-DR 和共刺激分子 CD83 和 CD86 的表达,刺激的 DC 释放的促炎性反应分子,驱动 T 细胞增殖和分化,表达 Th1 细胞表型,增强天然杀伤细胞的功能,抑制胸腺细胞凋亡,并促进吞噬作用^[14]。本次临床研究显示,将黄芪加桂枝汤作为免疫辅助治疗变应性鼻炎方案将可以有效提高疗效,治疗后观察组患者喷嚏、流涕、鼻塞、鼻痒症状评分均较对照组显著降低;在适应性免疫功能调节方面,与治疗前比较,2 组患者治疗后的 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 均显著升高,CD8⁺ 细胞表达显著降低($P < 0.01$);2 组患者治疗后相比,桂枝加黄芪汤治疗组患者的 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 显著高于对照组,但是 CD8⁺ 细胞显著低于对照组($P < 0.01$)。提示桂枝加黄芪汤可以调

节患者的适应性免疫功能。

总之,经过一系列研究我们发现桂枝加黄芪汤对变应性鼻炎有理想疗效,其治疗机制可能与干预患者免疫系统有关。

参考文献

- [1] Wen CY, Liu YF, Zhou L, et al. A Systematic and Narrative Review of Acupuncture Point Application Therapies in the Treatment of Allergic Rhinitis and Asthma during Dog Days [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2015, 2015: 846851.
- [2] 李鸣婧, 张晓阳. T 淋巴细胞及细胞因子与变应性鼻炎发病机制的关系 [J]. 医学研究杂志, 2012, 41(4): 175-177.
- [3] Huang SK, Ho YL, Chang YS. Prescriptions of traditional Chinese medicine, western medicine, and integrated Chinese-Western medicine for allergic rhinitis under the National Health Insurance in Taiwan [J]. J Ethnopharmacol, 2015, 173: 212-6.
- [4] 赵翠青. 中西医结合治疗肺气虚寒型常年性变应性鼻炎疗效观察 [J]. 中国中西医结合耳鼻喉科杂志, 2013, 21(4): 297-298.
- [5] 李鸣婧. 200 例变应性鼻炎的中医临床证型调查 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2011.
- [6] 李深良. 中西医结合治疗变应性鼻炎 30 例临床观察 [J]. 中医药导报, 2008, 14(3): 50-50, 53.
- [7] 张雪梅, 李海, 胡云峰. 中西医结合治疗变应性鼻炎 103 例 [J]. 山东中医药大学学报, 2004, 28(4): 290-290.
- [8] Wang Y, Chen S, Wang P, et al. Comparison of clinical effectiveness of acupuncture and a Western drug on allergic rhinitis: study protocol for a randomized controlled trial [J]. J Tradit Chin Med, 2014, 34(3): 254-260.
- [9] Kim BY, Park HR, Jeong HG, et al. Berberine reduce allergic inflammation in a house dust mite allergic rhinitis mouse model [J]. Rhinology, 2015, 53(4): 353-358.
- [10] Liu Y, Shi J, Chen X. Identification of novel targets for seasonal allergic rhinitis during and outside the pollen season by microarray analysis [J]. Acta Otolaryngol, 2015, 135(12): 1330-1336.
- [11] He S, Li Y, Chen J. Integrated traditional Chinese and Western medicine clinical research for the treatment of allergic rhinitis in children [J]. Journal of Clinical Otorhinolaryngology Head And Neck Surgery, 2014, 28(23): 1888-1890.
- [12] Li X, Zhang Q, Jiang L, et al. Clinical effect of catgut implantation at acupoints for allergic rhinitis: study protocol for a randomized controlled trial [J]. Trials, 2013, 14: 12.
- [13] 张军, 张敏, 崔勤. 中西药联合治疗变应性鼻炎 200 例 [J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(21): 2675-2676.
- [14] 汪国恩, 赵凯维, 王乐, 等. 中医药治疗过敏性鼻炎的现状与展望 [J]. 亚太传统医药, 2014, 10(1): 32-34.

(2016-03-22 收稿 责任编辑: 王明)