

# 加味四君子汤治疗变应性鼻炎的临床研究\*

曾屹生 唐月英 陈宇 张国庆 许亚桦 王丽云

(福建中医药大学附属第二人民医院耳鼻咽喉科,福建 福州 350003)

**摘要:**目的 观察加味四君子汤治疗肺脾气虚型变应性鼻炎的临床疗效,以及对 GATA-3/T-bet 转录因子水平的影响,探讨其治疗作用。方法 变应性鼻炎患者 60 例,随机分为肺气虚寒组、脾气虚弱组、西药对照组,每组各 20 例,观察三组治疗前后总体疗效、血清 GATA-3、T-bet 变化有无显著性差异。结果 ①临床疗效上,肺气虚寒组、脾气虚弱组优于西药对照组( $P < 0.05$ );②治疗后,各组血清 GATA-3 值均下降, T-bet 值均升高( $P < 0.05$ ),肺气虚寒组、脾气虚弱组优于西药对照组( $P < 0.01$ )。结论 加味四君子汤对肺脾气虚型变应性鼻炎具有较好的临床疗效,值得推广。

**关键词:**变应性鼻炎;气虚;加味四君子汤;GATA-3;T-bet

**中图分类号:** R 765.21 **文献标识码:** A **文章编号:** 1002-168X(2015)03-0080-03

**DOI:**10.13424/j.cnki.jsctcm.2015.03.030

相关研究认为 Th1/Th2 型免疫应答失衡, Th2 细胞过度极化和 Th2 细胞因子优势表达, Th1 细胞及其相关产物被抑制, 在变应性鼻炎(Allergic Rhinitis, AR)的发生、发展中起重要作用。而在未成熟 T 细胞极化为 Th1 和 Th2 的过程中, 大量的细胞因子和转录因子发挥着重要作用。GATA-3 是 Th2 特异的转录因子, 是所有 Th2 型细胞因子转录所必需<sup>[1]</sup>。同时有学者发现, 转录因子 T-bet 能够阻断或抑制 Th2 细胞分化信号, 诱导已定向分化的 Th2 细胞向 Th1 细胞方向分化<sup>[2]</sup>。本研究通过加味四君子汤治疗肺脾气虚型变应性鼻炎的临床疗效观察, 及对 GATA-3/T-bet 转录因子水平的研究, 进一步为中医的病因学说和治疗学说提供科学依据。

## 1 资料和方法

**1.1 资料** 本研究资料共纳入病例 60 例, 均为 2013 年 9 月~2014 年 9 月期间在我院耳鼻咽喉科门诊就诊治疗的变应性鼻炎的患者, 均以不同程度的鼻痒、喷嚏、清涕、鼻塞及嗅觉减退等症状就诊, 均符合变应性鼻炎诊断标准<sup>[3]</sup>, 中医证候诊断标准<sup>[4]</sup>。

**1.1.1 西医诊断标准**<sup>[3]</sup> 参照中华耳鼻咽喉头

颈外科杂志编辑委员会中华医学会耳鼻咽喉科分会《变应性鼻炎的诊治原则和推荐方案》(2004 年, 兰州)中所推荐的诊断标准。

**1.1.2 中医证候诊断标准**<sup>[4]</sup> 肺气虚型 AR 主证: 鼻痒, 喷嚏频频, 流清涕, 鼻塞, 畏风怕冷, 自汗, 气短懒言, 语声低怯, 面色苍白, 或咳嗽痰稀。舌质淡, 苔薄白, 脉虚弱。检查见鼻粘膜淡白或灰白, 下鼻甲肿大光滑, 鼻道可见水样分泌物。

脾气虚型 AR 主证: 鼻塞, 鼻痒, 清涕连连, 喷嚏突发, 面色萎黄无华, 消瘦, 食少纳呆, 腹胀便溏, 四肢倦怠乏力, 少气懒言, 舌淡胖, 边有齿痕, 苔薄白, 脉弱无力。检查见下鼻甲肿大光滑, 粘膜淡白, 或灰白, 有水样分泌物。

采用数字表, 将 60 例患者分成肺气虚寒组, 脾气虚弱组, 西药对照组, 每组 20 例。三组病例在年龄、性别、病程比较差异均无显著性。

**1.2 治疗方法** 西药对照组: 予口服西替利嗪(仙特明)(UCB Farchim SA 瑞士, 进口药品注册证号 H20100740), 每次 10 mg, 每晚 1 次, 10 天为一疗程, 连用 2 个疗程。

肺气虚寒组: 予口服加味四君子汤: 党参 15 g, 白术 9 g, 黄芪 15 g, 防风 10 g, 茯苓 24 g, 炙甘草

\* 基金项目:福建省卫生厅青年科研课题(2013-2-61)

3 g, 日一剂, 加水 300 mL, 煎至 100 mL, 去渣早晚分服, 并加用西替利嗪(仙特明), 每日一次, 10 天为 1 个疗程, 连用 2 个疗程。

脾气虚弱组: 予口服加味四君子汤: 党参 15 g, 白术 9 g, 黄芪 15 g, 防风 10 g, 茯苓 24 g, 炙甘草 3 g, 日一剂, 加水 300 mL, 煎至 100 mL, 去渣早晚分服, 并加用西替利嗪(仙特明), 每日一次, 10 天为 1 个疗程, 连用 2 个疗程。

**1.3 标本采集及检测方法** 采用 Trizol 法抽提外周血的总 RNA, 通过 OD260/OD280 值进行 RNA 纯度及含量的测定。取 2 μg 总 RNA 进行逆转录反应。用 2 μl 逆转录产物进行 PCR 反应, 同时设置 C-actin 为内参。PCR 产物进行琼脂糖凝胶电泳, UV 照相和密度扫描并定量分析电泳条带的灰度, 相对表达量根据各电泳区带与内参照的像素灰度之比来计算。以相对表达量的变化来判断 GATA-3、T-bet 的 mRNA 表达的变化。

**1.4 疗效评定标准** 参照中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会中华医学会耳鼻咽喉科分会《变应性鼻炎的诊治原则和推荐方案(2004 年, 兰州)》中所推荐的疗效评定标准<sup>[3]</sup>, 根据治疗前后症状记分。见表 1。

表 1 症状记分标准

分级记分	喷嚏*	涕流 <sup>△</sup>	鼻塞	鼻痒
1 分	3~5	≤4	有意识吸气时感觉	间断
2 分	6~10	5~9	间歇性或交互性	蚁行感, 但可忍受
3 分	≥11	≥10	几乎全天用口呼吸	蚁行感, 难忍

注: \*1 次连续喷嚏个数; <sup>△</sup>每日擤鼻次数。

**1.5 统计分析** 定量数据用  $\bar{x} \pm s$  表示, 用 SPSS11.0 统计软件进行统计分析, 组间均数比较采用单因素方差分析, 在方差齐性的情况下, 两两比较采用 LSD 检验, 方差不齐情况下用 Dunnett, s T3 检验,  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 治疗前后症状总积分比较** 见表 2。

表 2 三组治疗前、后症状总积分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	治疗前	治疗后
肺气虚寒组	20	7.95±1.54	5.80±0.89*#
脾气虚弱组	20	7.75±1.65	5.75±1.74*#
西药对照组	20	7.85±1.09	6.70±0.92*

注: \*表示治疗前后比较  $P < 0.01$ , #表示治疗后与西药对照组比较  $P < 0.05$ 。

**2.2 中药治疗前后各组 GATA-3、T-bet 的比较** 见表 3。

表 3 治疗前后各组 GATA-3、T-bet 的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	GATA-3		T-bet	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
肺气虚寒组	20	0.445±0.007	0.371±0.004*#	0.175±0.004	0.243±0.004*#
脾气虚弱组	20	0.438±0.006	0.368±0.004*#	0.171±0.003	0.240±0.005*#
西药对照组	20	0.446±0.005	0.386±0.004*	0.170±0.003	0.214±0.006*

注: \*表示治疗前后比较  $P < 0.01$ , #表示治疗后与西药对照组比较  $P < 0.05$ 。

## 3 讨论

五行学说的相生规律为土生金, 当土病不能生金, 即肺病而脾虚无以资肺、肺脏不能复元时, 用补脾土的药物, 借以调补中州, 充实后天, 于是中气足、气血旺, 从而使肺脏受益。此种治法为“培土生金”法, 即所谓肺病不愈, 求治于脾。正如《石室秘录》:“治肺之法, 正治甚难, 当转治以脾, 脾气有养, 则土自生金。”《内科摘要·元气亏损内伤外感症》卷上载:“一儒者恶风寒、鼻流清涕、寒禁喷嚏, 余曰: 此脾肺气虚不能实腠理……遂以补中益气治之而愈。”进一步指出了脾气虚弱

所致鼻鼾的治法。因此, 可以通过健脾益气, 培土生金, 来达到治疗变应性鼻炎的目的。

相关研究表明, AR 是 Th 细胞中的 Th2 细胞相对于 Th1 细胞因子占优势的结果<sup>[5]</sup>, 而在多数免疫反应中, T 辅助淋巴细胞并不产生典型的 Th1 和 Th2 细胞, 而主要是由 Th0 细胞分泌的混合型细胞因子。如果 Th0 细胞受特异性抗原刺激, 会使其分化过程偏向 Th2 反应, 而 Th2 细胞将诱导 B 细胞释放 IgE, 从而引发变态反应的临床症状。T-bet 是与 Th2 分化相关转录因子 GATA-3 作用相反的 Th1 分化特异性相关转录因子, 两者都处于变

应性疾病 Th1 和 Th2 动态平衡理论的上游环节<sup>[6]</sup>。

以往我们的临床及动物实验研究发现<sup>[7-8]</sup>加味四君子汤治疗脾气虚型 AR 能够较有效地改善患者的临床症状与体征,加味四君子汤由党参、白术、黄芪、防风、茯苓、甘草六味中药组成,其中党参甘温益气,健脾养胃为君药。药理研究证实,党参具有抗氧化、抗应激以及调节免疫功能等多种生物学活性,其主要活性成分为党参多糖(CPP)<sup>[9]</sup>,白术苦温,健脾燥湿,加强益气助运之力;黄芪味甘微温,补中益气;防风祛风解表,三药共为臣药。药理研究表明黄芪成分主要含有甙类、多糖、氨基酸及微量元素等<sup>[10]</sup>。具有提高哮喘小鼠的 Th1 免疫反应,部分扭转其 Th1/Th2 免疫失衡<sup>[11]</sup>。有研究表明白术挥发油能调节小鼠二硝基氯苯(DNCB)所致迟发型超敏反应,改善细胞免疫功能状态<sup>[12]</sup>,防风水煎剂能显著抑制致敏小鼠 IgE 的产生,延迟和减轻卵蛋白致敏豚鼠的超敏反应。对 IgG 和 IgM 抗体的产生以及细胞免疫功能都有显著增强作用<sup>[13]</sup>。周勇<sup>[14]</sup>从防风中分离出的多糖能显著提高小鼠腹腔巨噬细胞的吞噬百分率,增加小鼠免疫器官脾脏的重量,具有免疫增强活性。茯苓甘淡,健脾渗湿,为佐药。茯苓多糖对细胞免疫有很强的促进作用。特别能调整 T 细胞亚群的比值,增强机体免疫功能,改善机体状况,增加抗感染能力<sup>[15]</sup>。炙甘草,甘温,益气和中,调和诸药,为使药。六药配伍,共奏益气健脾之效。

本文资料表明加味四君子汤对肺气虚寒及脾气虚弱型变应性鼻炎的治疗疗效上优于西药对照组,说明加味四君子汤对肺脾气虚型 AR 具有治疗作用,且能更有效地改善患者的临床症状与体征,其作用机制可能是通过上调转录因子 T-bet 的表达水平,促进 Th1 类细胞因子的分泌,并下调转录因子 GATA-3 表达水平,抑制 Th2 类细胞因子的表达,从而纠正 T-bet 和 GATA-3 表达失衡,进而纠正并恢复 Th1 与 Th2 细胞免疫平衡,另外加味四君子汤在目前服用剂量范围内,无明显不良反应,可进一步研究开发来治疗肺脾气虚型 AR。

## 参考文献

- [1] Zheng W, Flavell RA. The transcription factor GATA-3 is necessary and sufficient for Th2 cytokine gene expression in CD4 T cell[J]. Cell, 1997, 89(4): 587.
- [2] Szabo SJ, Kim ST, Costa CL, et al. A novel transcription factor, T-bet, directs Th1 lineage commitment [J]. Cell, 2000, 100(6): 655.
- [3] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编委会鼻科学组, 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(2004, 兰州) [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2005, 40(3): 166-167.
- [4] 王士贞. 中医耳鼻咽喉科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2003: 124-136.
- [5] 邢同京, 章廉. Th 类细胞极化群体的基础与临床[M]. 北京: 军事医学科学院出版社, 2002: 108-183.
- [6] Grogan JL, Locksley RM. T helper cell differentiation: on again, off again[J]. Curr Opin Immunol. 2002, 14: 366-372.
- [7] 唐月英, 宋凯, 曾屹生, 等. 加味四君子汤治疗脾气虚型常年性变应性鼻炎的临床疗效研究[J]. 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志, 2008, 16(6): 422-42.
- [8] 唐月英, 曾屹生, 郑妮娅, 等. 加味四君子汤治疗脾虚型变应性鼻炎的实验研究[J]. 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志, 2009, 17(3): 127-130.
- [9] 张华荣, 姜国辉. 党参药理与临床研究进展[J]. 中医药信息. 1996, 19(5): 17-21.
- [10] 雷载权, 陈松育. 中药学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2000: 280-281.
- [11] 孔春妍, 解秀珍, 牟春笋. 黄芪注射液对哮喘小鼠 Th1/Th2 免疫的影响[J]. 临床医学, 2007, 25(10): 82-83.
- [12] 关晓辉, 曲娟, 杨志萍, 等. 白术挥发油对小鼠免疫功能的影响[J]. 北华大学学报(自然科学版), 2001, 21(2): 122-123.
- [13] 左祖英, 唐恩洁, 夏建平. 防风苍耳子水煎剂对小鼠免疫功能的影响[J]. 川北医学院学报, 1997, 12(3): 9.
- [14] 周勇. 防风多糖 JBO-6 体内对小鼠免疫功能的影响及抗肿瘤作用[J]. 北京中医药大学学报, 1996, 19(4): 25.
- [15] 吕苏成, 曹玛莉, 曹巧莉. 茯苓多糖对肺癌患者细胞免疫功能及临床疗效的观察[J]. 上海免疫学杂志, 1994, 14(2): 109.