

通气散联合二陈汤加减治疗分泌性中耳炎的临床研究

马胜民, 严 华, 韩 坤, 黄惠红, 冯 强, 陈华山, 季 宏, 李苏玲, 徐丽华

(上海市奉贤区中医医院 耳鼻咽喉科, 上海, 201499)

摘要: 目的 观察通气散联合二陈汤加减治疗分泌性中耳炎的疗效及对白细胞介素(IL)/可溶性生长刺激表达基因2蛋白(sST2)信号通路的影响。方法 选择分泌性中耳炎患者90例为研究对象,按照随机数字表法将患者分为观察组和对照组,每组45例。对照组予以常规综合治疗,观察组在对照组基础上予以通气散联合二陈汤加减治疗。观察2组治疗后临床疗效和不良反应,并比较治疗前后纯音听阈、中文版慢性耳病调查量表(CCES)评分、IL-33、sST2、核因子- κ B(NF- κ B)、IL-5、干扰素(INF)- γ 和IL-13水平变化。结果 观察组总有效率为91.11%,高于对照组的73.33%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。2组治疗后不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,2组纯音听阈和CCES评分均较治疗前升高,IL-33、sST2、NF- κ B、IL-5、INF- γ 和IL-13水平较治疗前降低,差异有统计学意义($P < 0.01$)。观察组纯音听阈和CCES评分高于对照组,IL-33、sST2、NF- κ B、IL-5、INF- γ 和IL-13水平低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。结论 通气散联合二陈汤加减治疗分泌性中耳炎疗效显著,能促进听力恢复,减少机体炎症介质释放,可能与调节IL-33/sST2信号通路有关。

关键词: 分泌性中耳炎; 通气散; 二陈汤; 炎症介质; 信号通路; 中西医结合

中图分类号: R 764.2; R 242 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2021)14-033-04 DOI: 10.7619/jcmp.20210443

Clinical study of modified Tongqi San and Erchen Decoction in treatment of secretory otitis media

MA Shengmin, YAN Hua, HAN Kun, HUANG Huihong, FENG Qiang,
CHEN Huashan, JI Hong, LI Suling, XU Lihua

(Department of ENT, Shanghai Traditional Chinese Medicine Hospital of Fengxian District, Shanghai, 201499)

Abstract: Objective To observe the efficacy of modified Tongqi San and Erchen Decoction on secretory otitis media and its impact on interleukin (IL)/soluble suppression of tumorigenicity 2 (sST2) signaling pathway. **Methods** A total of 90 patients with secretory otitis media were selected as study objects, and were divided into observation group and control group according to random number table method, with 45 cases in each group. The control group was given routine comprehensive treatment, and the observation group was given modified Tongqi San and Erchen Decoction on the basis of the control group. The efficacy and adverse reactions were observed in the two groups after treatment, and the pure tone hearing threshold, Chinese Version of Chronic Ear Survey (CCES), IL-33, sST2, nuclear factor- κ B (NF- κ B), IL-5, interferon (INF)- γ , and IL-13 levels were also compared in two groups before and after treatment. **Results** The total effective rate in the observation group was 91.11%, which was significantly better than 73.33% in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions after treatment showed no statistically significant difference between the two groups ($P > 0.05$). After treatment, the pure tone hearing threshold and CCES score in two groups were significantly higher than before treatment, and the IL-33, sST2, NF- κ B, IL-5, INF- γ and IL-13 levels in two groups were significantly decreased than before treatment ($P < 0.01$). The pure tone hearing threshold and CCES score were higher than those of the control group, and the levels of IL-33, SST2, NF- κ B, IL-5, INF- γ and IL-13 in the observation group were lower than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.01$). **Conclusion** Modified Tongqi San and Erchen Decoction has obvious efficacy on secretory otitis media, and it can promote hearing recovery and reduce the release of inflammatory mediators in the body, which may be related

收稿日期: 2021-01-24

基金项目: 上海市卫生和计划生育委员会资助项目(2016LP005); “上海市奉贤区马胜民名医师工作室”[沪奉卫(2019)118号]

通信作者: 马胜民, E-mail: mashengmin10000@163.com

to the regulation of IL-33/sST2 signaling pathway.

Key words: secretory otitis media; Tongqi San; Erchen Decoction; inflammatory mediator; signaling pathway; integrated traditional Chinese and western medicine

分泌性中耳炎是耳鼻喉科的多发病和常见病,好发于儿童,发病原因较为复杂,多数认为与免疫、感染和咽鼓管异常有关^[1-2]。中医药在治疗中耳炎方面有较好疗效,并且得到广大学者^[3]的关注,发病机制主要与慢性中耳炎引起的慢性炎症有密切相关性,常见的炎症相关的信号通路以白细胞介素(IL)/可溶性生长刺激表达基因2蛋白(sST2)信号通路较为常见。通气散联合二陈汤加减在本院治疗分泌性中耳炎中得到广泛应用,并且取得了较好的疗效,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2016年8月—2019年7月本院诊治的分泌性中耳炎患者90例为研究对象,按照随机数字表法将患者分为观察组和对照组,每组45例。观察组男28例,女17例;年龄18~60岁,平均(38.64±8.65)岁;病程3~72个月,平均病程为(9.64±3.64)个月;鼓室导抗图B型32例,C型13例。对照组男26例,女19例,年龄18~60岁,平均年龄(39.25±10.64)岁;病程3~79个月,平均病程(9.13±5.17)个月;鼓室导抗图B型28例,C型17例。西医诊断标准参照《临床疾病诊断与疗效判断标准》中分泌性中耳炎诊断标准,中医诊断标准参照全国高等中医药院校规划教材《中医耳鼻咽喉科学》中耳胀、耳闭的诊断和邪毒滞留气血瘀阻型标准。纳入标准:病程3个月以上者;患者均知情同意,签署知情同意书。排除标准:全身各部位的恶性肿瘤;治疗前需要行手术治疗如鼻息肉切除术,腺样切除术和鼻窦开放术;药物过敏患者;近3个月使用过其他中药治疗的患者;心、肝、肾等重要脏器功能障碍患者。本研究经医院伦理委员会审核通过。

1.2 治疗方法

对照组予以常规综合治疗,观察组在对照组基础上予以通气散联合二陈汤加减治疗。

常规综合疗法:桉柠蒎肠溶胶囊(北京九和药业有限公司),300 mg/次,3次/d;盐酸羟甲唑啉喷雾剂(深圳大佛药业有限公司生产),2次/d,每次每个鼻孔喷1下;糠酸莫米松鼻喷

雾剂(浙江仙琚制药有限公司生产)喷鼻,2次/d,每次每个鼻孔喷1下;依巴斯汀片(杭州澳医保灵药业有限公司生产)10 mg口服,每晚睡前服用;自行咽鼓管吹张术,根据病情采用鼓膜穿刺术和鼓膜置管术。

通气散联合二陈汤加减方:柴胡10 g,香附10 g,川芎10 g,陈皮10 g,半夏12 g,茯苓15 g,薏苡仁15 g,杏仁12 g,菖蒲10 g,路路通10 g,桃仁10 g,红花10 g。辨证加减:胃纳不佳者,加藿香10 g,白扁豆15 g;耳鸣明显者,加牡蛎15 g,龙骨15 g。中药饮片均由奉贤区中医医院中药房配制,交由奉贤区中医医院煎药房统一代煎。每剂头煎加水500 mL,煎30 min左右,取汁100 mL,二煎加水300 mL,煎30 min,取汁100 mL,两次中药所煎水合一,浓缩为100 mL。每天早晚饭后半小时温服,每次50 mL。自就诊日起,治疗组和对照组治疗2个周为1个疗程,连续观察2个疗程。

1.3 观察指标

治疗2个疗程后,评价2组患者临床疗效。声阻抗恢复为A波,患者听力水平恢复,不适症状完全消失为痊愈;声阻抗恢复为A波,听力基本恢复正常,存在轻微耳鸣和耳塞为显效;声阻抗恢复为C波,听力水平恢复较好,鼓膜检测无异常,耳鸣和耳塞症状无明显改善为有效;症状和体征无明显缓解,声阻抗无明显变化为无效。总有效率=(痊愈+显效+有效)/总例数×100%。慢性耳病调查量表、纯音测听和不良反应评估:慢性耳病调查量表(CCES)^[4]是英文版慢性耳病的等效版本,总共有13个问题,共包括3个项目(评估活动限制、症状和医疗资源占用),将3个项目得分相加即为总分,总分为72分,分数越高,生活质量越好。纯音测听:采用临床诊断听力计(美国GSI公司生产,型号GSI61)在隔音室对患者纯音域进行检查,将噪声降低小于30 dB(A),依次测得0.5 kHz、1 kHz和2 kHz纯音听阈。不良反应评估:主要包括精神症状、头痛、肌无力、疼痛疱疹和乏力等项目组成,根据严重程度分为轻度、中度和重度3个级别,不良反应发生率=不良反应发生例数/总例数×100%。血

液标本留取及检测:入院后和治疗2个疗程后,抽取患者肘静脉血5 mL。血液标本采用离心机将血液离心,离心半径15 cm,3 000转/min,离心15 min,抽取上清液放置在除酶管内,放置在-70℃冰箱中保存。采用酶联免疫反应检测IL-33、sST₂、核因子(NF)-κB、IL-5、干扰素(INF)-γ和IL-13水平,试剂盒采用罗氏公司产品,严格按照说明书操作。观察2组治疗后临床疗效和不良反应,治疗前后纯音听阈及中文版慢性耳病调查量表(CCES)、IL-33、sST₂、核因子-κB(NF-κB)B、IL-5、INF-γ和IL-13水平变化。

1.4 统计学分析

采用SPSS 15.0统计分析软件对数据进行分析,正态分布的计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,独立因素2组比较行 t 检验,治疗前后比较行配对 t 检验。计数资料采用 $[n(\%)]$ 表示,行 χ^2 检验。检验水准为 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组临床疗效比较

观察组痊愈22例,显效13例,有效6例,无效4例;对照组痊愈9例,显效13例,有效11例,无效13例。观察组总有效率为91.11%,对照组为73.33%,观察组有效率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 2组治疗前后纯音听阈和CCES比较

治疗前,2组纯音听阈(0.5、1.0和2.0 kHz)和CCES水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后,2组纯音听阈和CCES水平均较治疗前升高($P<0.01$),且观察组升高的更显著,

差异有统计学意义($P<0.01$),见表1。

表1 2组治疗前后纯音听阈和CCES评分比较($\bar{x} \pm s$)

指标		观察组($n=45$)	对照组($n=45$)
纯音听阈/dB	治疗前0.5 kHz	25.90 ± 4.61	26.13 ± 5.61
	治疗后0.5 kHz	43.91 ± 9.16***	37.61 ± 7.58**
纯音听阈/dB	治疗前1.0 kHz	35.92 ± 4.38	36.26 ± 5.16
	治疗后1.0 kHz	52.37 ± 4.92***	46.62 ± 4.28**
纯音听阈/dB	治疗前2.0 kHz	43.62 ± 6.38	44.27 ± 7.63
	治疗后2.0 kHz	60.37 ± 5.86***	53.86 ± 6.18**
CCES/分	治疗前	66.53 ± 8.61	65.38 ± 9.59
	治疗后	87.61 ± 11.24***	80.12 ± 9.37**

CCES:中文版慢性耳病调查量表。

与治疗前比较,** $P<0.01$;与对照组比较,*** $P<0.01$ 。

2.3 2组治疗前后IL-33、sST₂和NF-κB

水平变化比较

治疗前,2组血清IL-33、sST₂和NF-κB水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,2组血清IL-33、sST₂和NF-κB水平较治疗前降低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$)。见表2。

2.4 2组治疗前后血清IL-5、INF-γ和IL-13

水平比较

治疗前,2组血清IL-5、INF-γ和IL-13水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,2组以上指标均较治疗前降低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$),见表3。

2.5 2组不良反应比较

观察组轻度不良反应3例,中度4例,不良反应总发生率为15.56%;对照组轻度不良反应4例,中度4例,重度1例,不良反应总发生率为20.00%。2组不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

表2 2组治疗前后IL-33、sST₂和NF-κB水平变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IL-33/(pg/mL)		sST ₂ /(pg/mL)		NF-κB/(ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	45	513.64 ± 35.61	386.71 ± 19.66***	796.16 ± 75.68	564.83 ± 31.38***	13.68 ± 3.42	5.62 ± 1.65***
对照组	45	526.37 ± 45.61	423.86 ± 21.75**	768.61 ± 79.19	612.74 ± 35.33**	14.47 ± 3.27	7.62 ± 2.31**

IL-33:白细胞介素-33;sST₂:可溶性生长刺激表达基因2蛋白;NF-κB:核因子-κ。

与治疗前比较,** $P<0.01$;与对照组比较,*** $P<0.01$ 。

表3 2组治疗前后血清IL-5、INF-γ和IL-13水平比较

组别	n	IL-5/(pg/mL)		INF-γ/(pg/L)		IL-13/(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	45	15.96 ± 3.64	4.62 ± 1.38***	456.63 ± 56.75	216.38 ± 42.47***	6.75 ± 2.35	2.65 ± 0.86***
对照组	45	15.83 ± 4.17	6.35 ± 2.27**	461.65 ± 62.38	321.53 ± 59.65**	6.57 ± 2.46	3.82 ± 1.52**

IL:白细胞介素;INF-γ:干扰素-γ。与治疗前比较,** $P<0.01$;与对照组比较,*** $P<0.01$ 。

3 讨论

本研究发现,通气散联合二陈汤加减治疗分泌性中耳炎疗效显著优于常规综合治疗,且未增加不良反应,说明通气散联合二陈汤加减能够提高分泌性中耳炎的临床疗效,且不增加患者不良反应。与常规综合治疗比较,通气散联合二陈汤加减能提高患者纯音听阈和 CCES 水平,说明通气散联合二陈汤能够明显提高患者听力水平和患者生活质量。通气散联合二陈汤加减方是本研究的经验方,临床中单用此方能取得满意效果。通气散出自王清任《医林改错》^[5-6],方剂组成:柴胡、香附和川芎,功用为疏肝活血、开郁通窍,主治耳聋证。二陈汤出自《太平惠民和剂局方》^[7],为祛痰基本方,由半夏、橘红、白茯苓和炙甘草组成,功用为燥湿化痰、理气和中,主治痰证。通气散联合二陈汤加减方(柴胡、香附、川芎、陈皮、半夏、茯苓、苡仁、杏仁、菖蒲、路路通、桃仁、红花)主要功能为行气化湿、活血通窍,阻止病变向粘连性中耳炎发展,并调整脏腑功能,扶助正气,减少分泌性中耳炎复发的概率。

IL-33 主要表达上皮细胞和内皮细胞,激活 CD8⁺T 细胞、NK 细胞、Th1 和 Th2 等免疫细胞,从而达到激活多种细胞因子,引起全身炎症反应的目标。sST2 是 IL-33 的可溶性受体,在多种免疫细胞中表达,机体感染和细胞受损时,通过对 Th2 型细胞释放大量的细胞因子发挥炎症反应^[8]。IL-33 和 sST2 结合后,通过 IL-33/sST2 信号通路激活 Th2 细胞,促进机体 IL-5、INF- γ 和 IL-13 等细胞因子的大量释放,启动炎症反应,对机体的炎症发生、发展起到重要调节作用^[9]。IL-33/sST2 信号通路参与了机体的炎症反应和免疫反应,但在分泌性中耳炎的作用仍不清楚。炎症反应导致氧自由基的大量释放,导致 NF- κ B 的激活,后者可以增高多种细胞因子和趋化因子的表达,引起炎症细胞的广泛浸润,导致机体 IL-5、INF- γ 和 IL-13 等因子的释放^[10]。本研究发现,通气散联合二陈汤治疗分泌性中耳炎降低了 IL-33、sST2 和 NF- κ B 水平,提示通气散联合二陈汤治疗慢性中耳炎的疗效可能与抑制 IL-33/sST2 信号通路相关,同时联合应用具有降低机体 NF- κ B 水平的作用。研究显示,被激活的 Th2 细胞能够促进机体释放大量的 IL-5、INF- γ 和 IL-13 等细胞因子,启动炎症反应^[11]。本研究表明,通

气散联合二陈汤能够明显降低机体血清 IL-5、INF- γ 和 IL-13 水平,说明可能通过抑制 Th2 细胞活化,从而达到降低机体血清 IL-5、INF- γ 和 IL-13 水平,提高疗效的目的。

综上所述,通气散联合二陈汤加减能够明显提高治疗分泌性中耳炎的疗效,通气散联合二陈汤能够促进听力恢复,减少机体炎症介质释放,可能与调节 IL-33/sST2 信号通路有关。

参考文献

- [1] DELACY J, DUNE T, MACDONALD J J. The social determinants of otitis media in aboriginal children in Australia: are we addressing the primary causes A systematic content review[J]. BMC Public Health, 2020, 20(1): 492.
- [2] ALZHRANI F, ALAHMARI M S, AL JABR I K, et al. Cochlear implantation in children with otitis media[J]. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg, 2019, 71 (suppl 2): 1266 - 1271.
- [3] ZHONG L K, TAN M H, HU W J, et al. Effects of Qing Qiao Capsule in the treatment of chronic secretory otitis media and the levels of serum inflammatory factors[J]. Cell Mol Biol Noisy Le Grand France, 2020, 66(1): 109 - 113.
- [4] WANG P C, CHU C C, LIANG S C, et al. Validation assessment of the Chinese-version Chronic Ear Survey: a comparison between data from English and Chinese versions[J]. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2003, 112(1): 85 - 90.
- [5] 施正贤, 季宜芳, 姚冬娟. 加减二陈汤辅助治疗分泌性中耳炎的疗效及对耳积液中心维粘连蛋白和细胞因子表达的影响[J]. 中药材, 2017, 40(9): 2206 - 2208.
- [6] 陈彤. 通气散方联合布地奈德鼓室注射治疗分泌性中耳炎临床观察[J]. 新中医, 2017, 49(2): 121 - 123.
- [7] 孙盛德, 王素珍. 二陈汤联合微波照射治疗分泌性中耳炎临床观察[J]. 新中医, 2015, 47(3): 97 - 98.
- [8] TANG Y, GUAN Y, LIU Y, et al. The role of the serum IL-33/sST2 axis and inflammatory cytokines in chronic obstructive pulmonary disease[J]. J Interferon Cytokine Res, 2014, 34(3): 162 - 168.
- [9] YANG J H, HU F D, FU X, et al. MiR-128/SOX7 alleviates myocardial ischemia injury by regulating IL-33/sST2 in acute myocardial infarction[J]. Biol Chem, 2019, 400(4): 533 - 544.
- [10] 陈文亮, 段俊芳, 白露露, 等. NF- κ B、IL-33 及 sST2 在急性胰腺炎合并急性肾损伤中的价值研究[J]. 中国现代普通外科进展. 2018, 21(10): 778 - 782.
- [11] SILVA F, DE OLIVEIRA E E, AMBROSIO M, et al. Disodium cromoglycate treatment reduces TH2 immune response and immunohistopathological features in a murine model of Eosinophilic Esophagitis[J]. Int Immunopharmacol. 2020, 83: 106422.

(本文编辑:周冬梅)