

## 临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.003156

# 鼻丘、下鼻甲割治法治疗变应性鼻炎的关键技术及其分子机制的研究

谢 艳<sup>1</sup>, 张勤修<sup>1</sup>, 蒋路云<sup>1</sup>, 刘 洋<sup>1</sup>, 吴濛潇<sup>2</sup>

(1. 成都中医药大学附属医院耳鼻喉科, 成都 610072; 2. 成都中医药大学临床医学院, 成都 610072)

**【摘要】目的:**探究鼻丘、下鼻甲割治法治疗变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)的关键技术及其分子机制。**方法:**收集 2019 年 3 月 2 日至 2020 年 5 月 30 日于成都中医药大学附属医院耳鼻喉科接受鼻丘、下鼻甲割治法治疗的 85 例 AR 患者临床资料, 其中男 32 例、女 53 例, 年龄( $35.74 \pm 10.24$ )岁。采用视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)评分比较不同割治部位、割治方向、割治深度在治疗后 1 周、4 周、8 周、12 周的疗效。进一步采用 ELISA 检测治疗前后患者血清中  $\gamma$  干扰素(interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )、免疫球蛋白 E(immunoglobulin E, IgE)、白介素-4(interleukin-4, IL-4)的含量, 用 HE 染色和甲苯胺蓝染色检测治疗前后患者的嗜酸性粒细胞和肥大细胞, 用 Western blot、qPCR 检测治疗前后患者降钙素基因相关肽(calcitonin gene related peptide, CGRP)和 P 物质(substance P, SP)的表达量。采用 SPSS 22.0 进行统计学分析。**结果:**鼻丘联合下鼻甲割治疗效明显优于单纯鼻丘割治和单纯下鼻甲割治( $P < 0.05$ )。鼻丘割治的 3 个方向疗效没有差异。下鼻甲割治深度达骨质层, 明显优于黏膜和黏膜下; ELISA 实验表明治疗后的 AR 患者 IFN- $\gamma$ ( $t=6.069, P < 0.001$ )含量明显上升, IgE( $t=6.954, P < 0.001$ )和 IL-4( $t=12.060, P < 0.001$ )含量明显下降。HE 染色和甲苯胺蓝染色表明治疗后患者的嗜酸性粒细胞浸润明显减少, 肥大细胞的活性明显下降。Western blot 实验表明 AR 患者治疗后的 CGRP( $t=11.130, P=0.008$ )和 SP( $t=11.930, P=0.007$ )与治疗前相比明显下降。qPCR 实验表明 AR 患者治疗后的 CGRP( $t=11.640, P=0.007$ )和 SP( $t=7.104, P=0.002$ )与治疗前相比明显下降。**结论:**割治部位和割治深度是鼻丘、下鼻甲割治法的关键技术参数, 该割治法可以减轻鼻腔黏膜炎症, 其分子机制可能是降低 CGRP 和 SP 表达。

**【关键词】**鼻丘、下鼻甲割治法; 变应性鼻炎; 割治部位; 割治深度; 鼻腔黏膜炎症

**【中图分类号】**R765.21

**【文献标志码】**A

**【收稿日期】**2021-05-11

## Study on the key technology and molecular mechanism of the treatment of allergic rhinitis by nasal mound and inferior turbinate cutting therapy

Xie Yan<sup>1</sup>, Zhang Qinxiu<sup>1</sup>, Jiang Luyun<sup>1</sup>, Liu Yang<sup>1</sup>, Wu Mengxiao<sup>2</sup>(1. Department of Otolaryngology, Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine;  
2. Clinical Medical College, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine)

**【Abstract】Objective:** To explore the key techniques and molecular mechanism of the treatment of allergic rhinitis (AR) by nasal mound and inferior turbinate cutting therapy. **Methods:** From March 2, 2019 to May 30, 2020, the clinical data of 85 patients with AR in Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine were collected, including 32 males and 53 females, aged  $35.74 \pm 10.24$ . A visual analogue scale (VAS) score was used to compare the efficacy of different cutting sites, cutting directions and cutting depth at 1 week, 4, 8 and 12 weeks after treatment. The levels of interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), immunoglobulin E (IgE) and interleukin-4 (IL-4) in serum of patients before and after treatment were further detected by ELISA. Eosinophils and mastocyte of patients before and after treatment were detected by HE staining and toluidine blue staining. The expression levels of Calcitonin gene related peptide (CGRP) and substance P (SP) were detected by Western blot and qPCR. Statistical analysis was performed with SPSS 22.0. **Results:** The curative effect of nasal mound combined with inferior turbinate was significantly better than that of simple

作者介绍: 谢 艳, Email: xieyan000@cdutcm.edu.cn,

研究方向: 上呼吸道炎症性疾病的中西医结合研究。

**基金项目:** 四川省科技厅重点研发资助项目 (编号: 2018SZ0400); 四川省医学会医学科研课题资助项目 (编号: S17022); 成都中医药大学“杏林学者”学科人才科研提升计划资助项目 (编号: QNXZ2019038)。

**优先出版:** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20230213.0912.004.html> (2023-02-13)

nasal mound turbinate and simple inferior turbinate ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in efficacy among the three directions of nasal mound turbinate. The results of ELISA showed that the levels of IFN- $\gamma$  ( $t=6.069, P < 0.001$ ) in AR patients after treatment were significantly increased, IgE ( $t=6.954, P < 0.001$ ) and IL-4 ( $t=12.060, P < 0.001$ ) were evidently decreased. HE staining and toluidine blue staining indicated a significant decrease in

eosinophil infiltration and mastocyte activity in the treated patients. Western blot experiment showed that CGRP( $t=11.130, P=0.008$ ) and SP( $t=11.930, P=0.007$ ) decreased significantly after treatment in AR patients compared with those before treatment. The qPCR experiment showed that CGRP( $t=11.640, P=0.007$ ) and SP( $t=7.104, P=0.002$ ) decreased significantly after treatment in AR patients compared with those before treatment. **Conclusion:** The site and depth of the cutting are the key technical parameters for the therapy of nasal mound and inferior turbinate cutting, which can reduce the inflammation of nasal mucosa, and its molecular mechanism maybe reduced expression of CGRP and SP.

**[Key words]** nasal mound and inferior turbinate cutting therapy; allergic rhinitis; cutting site; cutting depth; nasal mucosal inflammation

变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)是一种鼻黏膜非感染性炎症性疾病。流行病学调查显示,近年来AR患病率明显上升,已成为主要的呼吸道慢性炎症性疾病,给患者生活质量和社会经济带来严重影响。AR的主要临床表现为阵发性喷嚏、清水样涕、鼻痒和鼻塞<sup>[1-2]</sup>。目前临床针对AR患者多以特异性免疫治疗、药物治疗等手段为主,虽然能短暂缓解鼻炎症状,但部分患者无法获取理想疗效,且复发率高、治疗周期长<sup>[3-7]</sup>。外科治疗作为AR的辅助治疗手段,主要包括下鼻甲成形术和副交感神经切断术。北京中医药大学刘大新教授<sup>[8]</sup>在中医传统割治方法基础上,根据鼻腔解剖结构生理特点,创立了鼻丘割治法,为AR治疗提供了新的临床思路。但由于鼻丘割治法关键技术环节各项参数尚未明确,推广效果不佳。本研究通过高清鼻内镜引导,以张勤修教授<sup>[9]</sup>的鼻玄府学说为理论指导,通过对鼻丘、下鼻甲的多点割治,即对传统割治法进行改良,同时通过对关键技术各项参数的探索,以建立标准化的诊疗操作流程。另外还探究了鼻丘联合下鼻甲割治法改善AR患者鼻腔黏膜炎症的分子机制。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

收集2019年3月2日至2020年5月30日于成都中医药大学附属医院耳鼻喉科接受鼻丘、下鼻甲割治法治疗的85例AR患者临床资料,其中男32例、女53例,年龄( $35.74 \pm 10.24$ )岁,进行观察性临床试验。以“割治部位”“割治方向”“割治深度”为因素进行分组;组内依据观察类型进行分层。割治部位参数研究分层:①单纯鼻丘(9例);②单纯下鼻甲(10例);③鼻丘联合下鼻甲(10例);切口深度参数研究分层:①黏膜表层(10例);②黏膜下层(9例);③骨膜层(9例);割治方向以矢状向量作为测量轴的参数研究分层:①水平、垂直双向“井”(9例);②水平轴旋转30°(9例);③水平轴旋转60°(9例)。试验患者纳入标准为:确诊为持续性AR;病程至少1年;年

龄18~65周岁,性别不限;近一周未接受任何与本病相关的其他药物和(或)其他相关治疗措施治疗者;能独立完成本研究调查问卷者;同意参加本次试验并签署知情同意书者。

在治疗前及治疗后4周抽取AR患者血液用于ELISA检测,提供血液标本的患者均签署知情同意书。共获取22位受试者血液标本,其中7例来自鼻丘联合下鼻甲组,7例来自鼻丘组,8例来自下鼻甲骨膜层组。

在鼻内镜引导下获取AR患者治疗前后的同侧、同部位下鼻甲黏膜组织,提供鼻黏膜组织标本的患者均签署知情同意书。治疗前鼻黏膜组织标本为治疗中获得,治疗后鼻黏膜组织标本为治疗结束第4周时患者到院随访复查时获得,共获取3位受试者鼻黏膜组织标本6份,其中2例来自鼻丘联合下鼻甲组,1例来自下鼻甲骨膜层组。

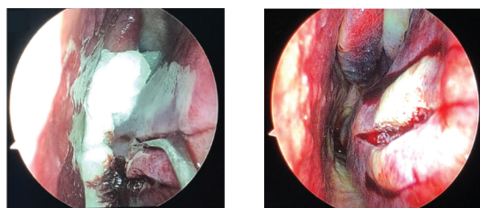
### 1.2 AR疗效评价方法

对治疗前后临床症状进行视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)评分,包括鼻塞、鼻痒、喷嚏、流涕等症状,另外记录总症状VAS评分、鼻结膜炎生存质量调查问卷(rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire, RQLQ)评分、下鼻甲肿胀评分。VAS制成卡尺状,上面标出各种症状相应的分值,卡尺横线一端标0,表示无症状;另一端为10,表示症状极为严重;中间数字表示不同程度<sup>[10-11]</sup>。汉化版RQLQ(18岁以上成人使用)包括7个方面28个项目<sup>[12-14]</sup>。

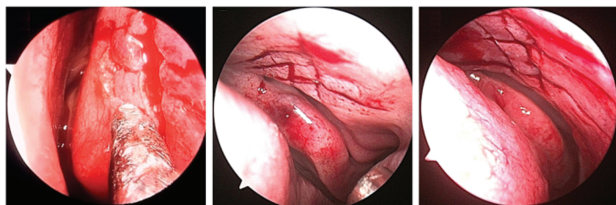
### 1.3 治疗方法

**1.3.1 麻醉方法** 鼻腔黏膜表面麻醉加上利多卡因局部浸润麻醉;1%奥布卡因20 mL+0.1%肾上腺素4 mL,表面麻醉3次,每次3~5 min;1%利多卡因10 mL+8滴肾上腺素割治区域局部注射至黏膜发白。

**1.3.2 操作方式** 鼻内镜引导下采用自制割治刀进行鼻丘及双侧下鼻甲割治。下鼻甲割治为沿下鼻甲长轴方向,于离缘上、中、下行平行割痕3条,间隔5 mm,并行局部松解(图1A、B);下鼻甲割治长度为1 cm、1.5 cm及2 cm;下鼻甲割治深度为黏膜表层、黏膜下层及骨质表层。鼻丘部位行“井”字型割痕;割治长度为每条割痕长1~1.5 cm,间隔5 mm;鼻丘割治深度为深达骨质表面并行局部松解。鼻丘割治方向分为3种不同的方向,以矢状向量作为测量轴的垂直双向“井”(图1C),水平轴旋转30°(图1D)和水平轴旋转60°(图1E)。



A. 下鼻甲割治部位图示 B. 下鼻甲割治后划痕图示



C. 垂直双向“井”鼻丘割治图示 D. 水平轴旋转 30°鼻丘割治图示 E. 水平轴旋转 60°鼻丘割治图示

图 1 下鼻甲和鼻丘割治治疗图示

1.4 ELISA 检测血清中  $\gamma$  干扰素(interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )、免疫球蛋白 E(immunoglobulin E, IgE)、白细胞介素-4(interleukin-3, IL-4)

患者采血分离血清后, -20℃冷冻备用。具体步骤严格按照 ELISA 试剂盒说明书操作, 根据标准曲线及光密度(optical density, OD)值计算 IFN- $\gamma$ 、IgE、IL-4 含量。

#### 1.5 HE 染色

组织于取材后脱水前用自来水冲洗过夜, 全自动脱水机各级乙醇脱水、TO 透明液透明、2 次浸蜡; 包埋机常规石蜡包埋; 轮转式切片机切片 5  $\mu$ m; HE 染色; 切片用 TO 透明液透明, 加拿大树胶封片供镜检。

#### 1.6 甲苯胺蓝染色

将组织蜡块分别切成厚度为 3~4  $\mu$ m 的切片, 常规脱蜡至水, 入甲苯胺蓝液中染色 20 min, 95%酒精分色, 镜下控制, 无水乙醇脱水, 二甲苯透明, 中性树胶封片。

#### 1.7 qPCR 检测 CGRP、SP

采用 TRIzol 法提取 RNA, 进行反转录体系。PCR 体系: 2  $\times$  UltraSYBR Mixture 25  $\mu$ L+Template DNA 2  $\mu$ L+上下游引物各 1  $\mu$ L+RNase-Free Water 21  $\mu$ L 共 50  $\mu$ L, 按照 95℃、30 s, 1 个循环, 变性 95℃、5 s, 60℃、34 s, 35 个循环的条件进行扩增。采用  $2^{-\Delta\Delta C_t}$  法, 计算 CGRP、SP mRNA 的相对表达水平。

#### 1.8 Western blot 检测 CGRP、SP

提取总蛋白, 进行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电

泳, 牛奶封闭 1 h, 孵育一抗, 4℃摇床过夜。洗膜, 室温孵育二抗 1 h, 洗膜后曝光。

#### 1.9 统计学处理

应用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析。计量资料以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。满足方差分析条件的, 多组均数间比较采用单因素方差分析, 不满足方差分析条件的重复测量设计资料, 多组均数间比较采用广义估计方程。检验水准  $\alpha=0.05$

## 2 结果

### 2.1 不同割治部位的疗效比较

29 例 AR 患者在割治后 1 周、4 周、8 周、12 周与割治前比较都有明显疗效。比较不同割治部位发现鼻丘联合下鼻甲联合割治的疗效优于单纯割治鼻丘和单纯割治下鼻甲 ( $P<0.05$ )。单纯割治鼻丘和单纯割治下鼻甲比较发现在喷嚏、鼻痒 VAS 评分方面, 单纯割治鼻丘优于单纯割治下鼻甲 ( $P<0.05$ ), 在鼻塞、流涕 VAS 评分方面单纯割治下鼻甲优于单纯割治鼻丘 ( $P<0.05$ ) (表 1)。

### 2.2 不同鼻丘割治方向的疗效比较

27 例 AR 患者在割治后 1 周、4 周、8 周、12 周与割治前比较都有明显疗效。比较不同鼻丘割治方向发现: 以人体矢状向量为参考线, 垂直双向井、水平轴旋转 30°、水平轴旋转 60° 3 个方向没有统计学差异 ( $P>0.05$ )。但实际操作中旋转 30° 组的操作时间大约为 7 min, 其他 2 组为 12 min 以上, 而且其他 2 个定位操作困难 (表 2)。

### 2.3 不同下鼻甲割治深度疗效比较

29 例 AR 患者在割治后 1 周、4 周、8 周、12 周与割治前比较都有明显疗效。比较不同下鼻甲深度发现骨质层组的疗效明显优于黏膜层组和黏膜下层组 ( $P<0.05$ )。黏膜层和黏膜下层组比较发现黏膜下组的疗效优于黏膜层, 但差异没有统计学意义 ( $P>0.05$ ) (表 3)。

### 2.4 HE 染色观察鼻黏膜形态

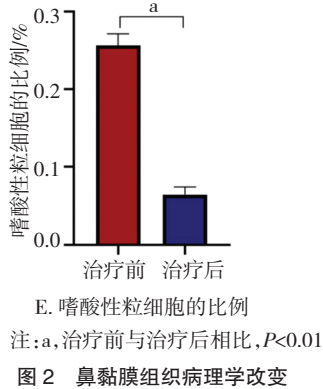
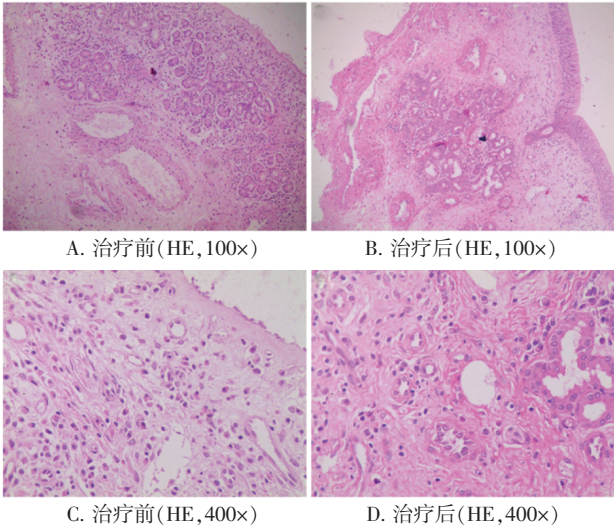
割治前: 鼻黏膜假复层纤毛柱状上皮脱落, 纤毛倒伏、消失, 黏膜固有层内血管呈扩张性改变, 腺体组织明显增生 (图 2A)。并伴有大量嗜酸性粒细胞及少量淋巴细胞 (图 2C)。割治后: 鼻黏膜假复层纤毛柱状上皮脱落, 部分纤毛倒伏、消失, 黏膜固有层内血管呈轻度扩张, 腺体组织可见增生 (图

表 1 不同割治部位的疗效比较

| 部位与症状    | 单纯鼻丘穴                            | 单纯下鼻甲                            | 鼻丘+下鼻甲                           | Wald $\chi^2$ 值 | P 值   |
|----------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------|-------|
| 鼻塞 VAS   | 4.47 $\pm$ 0.30 <sup>abcd</sup>  | 3.80 $\pm$ 0.14 <sup>abcd</sup>  | 3.14 $\pm$ 0.17 <sup>abcd</sup>  | 17.317          | 0.000 |
| 流涕 VAS   | 3.76 $\pm$ 0.15 <sup>abc</sup>   | 3.56 $\pm$ 0.11 <sup>abcd</sup>  | 3.00 $\pm$ 0.14 <sup>abcd</sup>  | 15.122          | 0.001 |
| 喷嚏 VAS   | 3.29 $\pm$ 0.18 <sup>abcd</sup>  | 3.66 $\pm$ 0.30 <sup>abcd</sup>  | 2.68 $\pm$ 0.17 <sup>abc</sup>   | 10.694          | 0.005 |
| 鼻痒 VAS   | 3.40 $\pm$ 0.15 <sup>abc</sup>   | 3.52 $\pm$ 0.21 <sup>abc</sup>   | 2.88 $\pm$ 0.17 <sup>abcd</sup>  | 6.990           | 0.030 |
| 总体症状 VAS | 4.27 $\pm$ 0.23 <sup>abc</sup>   | 4.70 $\pm$ 0.28 <sup>abc</sup>   | 3.50 $\pm$ 0.08 <sup>abcd</sup>  | 25.309          | 0.000 |
| RQLQ 评分  | 66.93 $\pm$ 3.02 <sup>abcd</sup> | 68.44 $\pm$ 3.55 <sup>abcd</sup> | 58.74 $\pm$ 1.61 <sup>abcd</sup> | 9.990           | 0.007 |
| 下鼻甲肿胀评分  | 1.67 $\pm$ 0.08 <sup>abcd</sup>  | 1.74 $\pm$ 0.12 <sup>abcd</sup>  | 1.40 $\pm$ 0.09 <sup>abcd</sup>  | 6.978           | 0.031 |

注: a, 单纯鼻丘穴与鼻丘+下鼻甲比,  $P<0.05$ ; b, 单纯下鼻甲与鼻丘+下鼻甲比,  $P<0.05$ ; c, 第 1 周、4 周、8 周、12 周与治疗前相比,  $P<0.05$ ; d, 第 8 周和第 12 周相比,  $P<0.05$

2B)。并伴有少量嗜酸性粒细胞及淋巴细胞(图 2D),病变程度较治疗前有一定改善(图 2E)( $t=18.450, P<0.001$ )。



2.5 甲苯胺蓝染色观察肥大细胞

割治前可见明显肥大细胞脱颗粒现象(图 3A),割治后未见明显脱颗粒现象(图 3B)。说明割治治疗减少了肥大细胞的活化。

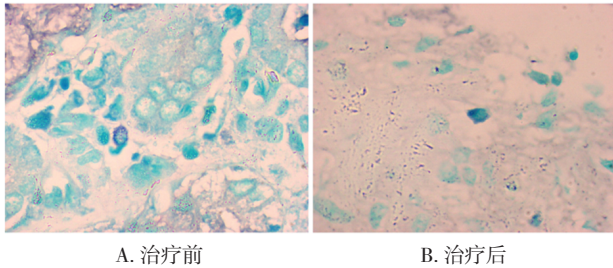


图 3 鼻黏膜的肥大细胞的活化(油镜, 1 000 × )

2.6 ELISA 检测 AR 患者治疗前后的 IFN- $\gamma$ 、IgE、IL-4 含量

AR 患者割治治疗后用 ELISA 检测发现 IgE、IL-4 水平相比较于治疗前明显下降, IFN- $\gamma$  明显上升( $P<0.05$ )。这证实鼻丘联合下鼻甲割治法明显改善了 AR 患者的免疫和炎症反应(表 4)。

2.7 Western blot 检测鼻黏膜组织中 CGRP 和 SP 蛋白表达量

Western blot 结果表明割治治疗后, CGRP( $t=11.130, P=0.008$ )和 SP( $t=11.930, P=0.007$ )的表达相较于治疗前明显降低(图 4)。

2.8 qPCR 检测鼻黏膜组织中 CGRP 和 SP 的 mRNA 表达量

qPCR 结果表明割治治疗后, CGRP( $t=11.640, P=0.007$ )和 SP( $t=7.104, P=0.002$ )的 mRNA 相对表达量比治疗前明显降低(图 5)。

表 2 不同鼻丘割治方向的疗效比较

| 方向与症状    | 双向井                        | 旋转 30°                     | 旋转 60°                     | Wald $\chi^2$ 值 | P 值   |
|----------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------|-------|
| 鼻塞 VAS   | 3.91 ± 0.33 <sup>a</sup>   | 4.18 ± 0.50 <sup>ab</sup>  | 4.04 ± 0.35 <sup>a</sup>   | 0.211           | 0.900 |
| 流涕 VAS   | 3.20 ± 0.14 <sup>a</sup>   | 3.44 ± 0.23 <sup>a</sup>   | 3.20 ± 0.14 <sup>ab</sup>  | 0.952           | 0.621 |
| 喷嚏 VAS   | 2.91 ± 0.14 <sup>a</sup>   | 2.82 ± 0.18 <sup>ab</sup>  | 2.91 ± 0.14 <sup>ab</sup>  | 0.195           | 0.907 |
| 鼻痒 VAS   | 2.76 ± 0.19 <sup>a</sup>   | 2.82 ± 0.10 <sup>a</sup>   | 2.76 ± 0.22 <sup>a</sup>   | 0.146           | 0.930 |
| 总体症状 VAS | 3.82 ± 0.23 <sup>ab</sup>  | 3.98 ± 0.33 <sup>a</sup>   | 3.84 ± 0.22 <sup>a</sup>   | 0.160           | 0.923 |
| RQLQ 评分  | 60.38 ± 2.30 <sup>ab</sup> | 60.89 ± 1.85 <sup>ab</sup> | 64.00 ± 2.02 <sup>ab</sup> | 1.809           | 0.405 |
| 下鼻甲肿胀评分  | 1.47 ± 0.12 <sup>a</sup>   | 1.49 ± 0.09 <sup>a</sup>   | 1.62 ± 0.13 <sup>a</sup>   | 0.910           | 0.635 |

注:a, 第 1 周、4 周、8 周与治疗前相比,  $P<0.05$ ; b: 第 8 周和第 12 周相比,  $P<0.05$

表 3 割治深度研究

| 深度与症状    | 黏膜                           | 黏膜下                          | 骨质层                          | Wald $\chi^2$ 值 | P 值   |
|----------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|-----------------|-------|
| 鼻塞 VAS   | 4.32 ± 0.35 <sup>abcd</sup>  | 3.44 ± 0.26 <sup>abcd</sup>  | 2.84 ± 0.14 <sup>abcd</sup>  | 16.927          | 0.000 |
| 流涕 VAS   | 3.62 ± 0.24 <sup>abc</sup>   | 3.58 ± 0.25 <sup>abcd</sup>  | 2.75 ± 0.19 <sup>abc</sup>   | 10.966          | 0.004 |
| 喷嚏 VAS   | 3.64 ± 0.29 <sup>abcd</sup>  | 3.38 ± 0.29 <sup>abcd</sup>  | 2.48 ± 0.14 <sup>abc</sup>   | 17.810          | 0.000 |
| 鼻痒 VAS   | 3.44 ± 0.25 <sup>abc</sup>   | 3.32 ± 0.24 <sup>abcd</sup>  | 2.60 ± 0.13 <sup>abcd</sup>  | 12.750          | 0.002 |
| 总体症状 VAS | 4.32 ± 0.31 <sup>abc</sup>   | 3.94 ± 0.22 <sup>abc</sup>   | 3.29 ± 0.14 <sup>abcd</sup>  | 12.609          | 0.002 |
| RQLQ 评分  | 65.20 ± 3.37 <sup>abcd</sup> | 64.62 ± 2.13 <sup>abcd</sup> | 55.96 ± 1.85 <sup>abcd</sup> | 11.697          | 0.003 |
| 下鼻甲肿胀评分  | 1.68 ± 0.13 <sup>abcd</sup>  | 1.64 ± 0.11 <sup>abc</sup>   | 1.18 ± 0.08 <sup>abc</sup>   | 17.235          | 0.000 |

注:a, 黏膜与骨质层比,  $P<0.05$ ; b: 黏膜下与骨质层比,  $P<0.05$ ; c: 第 1 周、4 周、8 周与治疗前相比,  $P<0.05$ ; d: 第 8 周和第 12 周相比,  $P<0.05$

表 4 AR 患者治疗前后 IFN- $\gamma$ 、IgE、IL-4 含量 (pg/mL,  $\bar{x} \pm s$ )

| 组别             | IFN- $\gamma$     | IgE                | IL-4             |
|----------------|-------------------|--------------------|------------------|
| 治疗前 ( $n=24$ ) | 46.47 $\pm$ 8.61  | 101.73 $\pm$ 13.47 | 65.67 $\pm$ 7.87 |
| 治疗后 ( $n=24$ ) | 63.40 $\pm$ 10.62 | 76.57 $\pm$ 11.52  | 38.93 $\pm$ 7.49 |
| $t$ 值          | 6.069             | 6.954              | 12.060           |
| $P$ 值          | <0.001            | <0.001             | <0.001           |

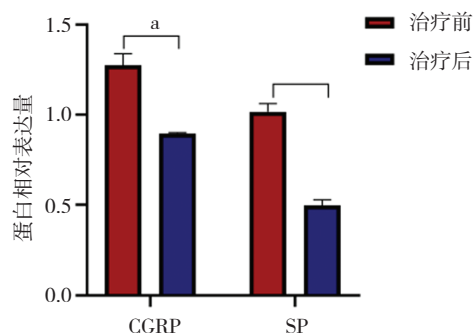
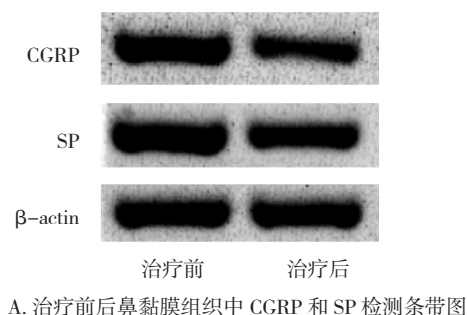
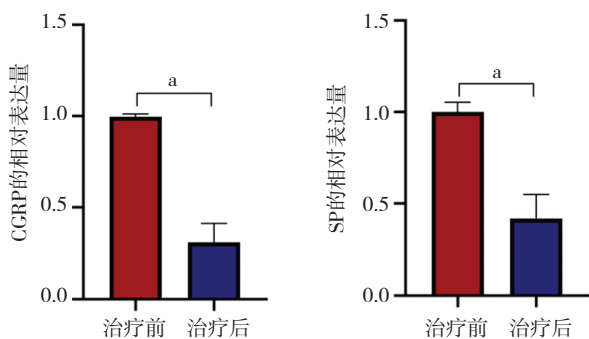


图 4 治疗前后鼻黏膜组织中 CGRP 和 SP 的 Western bolt 检测图



注: a, 治疗前与治疗后相比,  $P < 0.01$

图 5 治疗前后鼻黏膜组织中 CGRP 和 SP 的 mRNA 相对表达量

### 3 讨论

变应性鼻炎是机体暴露于变应原后主要由 IgE 介导的鼻黏膜非感染性慢性炎症性疾病。AR 的治疗原则包括环境控制、药物治疗、免疫治疗和健康教育<sup>[15-17]</sup>。鼻丘、下鼻甲割治法操作简便、安全性好,对缓解 AR 患者严重鼻塞症具有良好效果。但此治

疗方法的各项具体诊疗参数目前还尚未明确,需要进一步探索建立标准的治疗操作流程。

本次研究通过对 85 例 AR 患者的症状 VAS 评分、RQLQ 评分及下鼻甲肿胀程度评分发现,在不同割治部位、割治方向、割治深度 3 组中,所有亚组 AR 患者治疗后的评分明显低于治疗前。这说明鼻丘、下鼻甲割治法能明显改善 AR 患者症状。比较不同部位的 AR 患者疗效发现,鼻丘联合下鼻甲割治疗效优于单纯鼻丘割治和单纯下鼻甲割治。在喷嚏和鼻痒方面,单纯鼻丘割治优于单纯下鼻甲割治。在鼻塞和流涕方面,单纯下鼻甲割治优于单纯鼻丘割治,但单纯鼻丘割治和单纯下鼻甲割治没有明显差异,最优参数可以选择鼻丘和下鼻甲联合割治治疗 AR。鼻丘割治方向方面,3 个方向没有明显差异,但是逆时针旋转 30°的操作时间最短,定位操作相对其他 2 组而言更为简单,最优参数可以选择逆时针 30°。割治深度方面,割治深度直达骨质层的疗效明显优于黏膜层和黏膜下层。黏膜下层 VAS 评分优于黏膜层,但是没有明显差异,最优参数可以选择割治深度直达骨质层。由于本次研究的疗效观察只进行到 12 周,且纳入的 AR 患者数量有限,因此鼻丘、下鼻甲割治法及关键技术参数的推广还需要进行大规模且较长时间的临床试验。

HE 染色和甲苯胺蓝染色发现割治治疗减少了 AR 患者嗜酸性粒细胞浸润和肥大细胞活化,这在细胞水平上证明割治可以降低 AR 患者的免疫炎症反应。本研究通过测定 AR 患者治疗前后血清中 IFN- $\gamma$ 、IgE、IL-4 含量,发现 IFN- $\gamma$  含量明显上升, IgE、IL-4 含量明显下降,说明经过割治治疗,AR 患者的免疫和炎症反应明显减轻。近年来研究证实,鼻腔内神经肽对变应性鼻炎的发病及症状持续具有重要意义, CGRP 和 SP 是神经源炎症中的小分子神经介质<sup>[18-22]</sup>。Western blot 和 qPCR 发现割治治疗后的 AR 患者 CGRP 和 SP 表达量都明显下降。这说明鼻丘、下鼻甲割治法减轻 AR 患者鼻黏膜炎症的分子机制可能是通过降低 CGRP 和 SP 表达,同时也为割治改善 AR 患者症状提供了分子生物学依据。

综上所述,本研究确定了鼻丘、下鼻甲割治法治疗变应性鼻炎关键技术参数。这有助于完善鼻

丘、下鼻甲割治法操作流程,对变应性鼻炎的割治治疗提供更优的诊疗参数。这既弥补了鼻腔割治法关键环节的缺陷,又为临床推广提供了依据,对中医药防治 AR 的开展具有重要意义。

## 参 考 文 献

- [1] 变应性鼻炎诊断和治疗指南(2015 年,天津)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2016,51(1):6-24.
- Guidelines for diagnosis and treatment of allergic rhinitis (Tianjin, 2015)[J]. Chin J Otorhinolaryngol Head Neck Surg, 2016, 51(1): 6-24.
- [2] Incorvaia C, Cavaliere C, Frati F, et al. Allergic rhinitis[J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2018, 32(1 Suppl 1): S61-S66.
- [3] 王应怀, 成红政, 罗 轶, 等. 下鼻甲局部注射治疗变应性鼻炎的疗效观察[J]. 中国冶金工业医学杂志, 2020, 37(5): 502-503.
- Wang YH, Cheng HZ, Luo Y, et al. Observation on effect of regional injection in inferior turbinate for allergic rhinitis[J]. Chin Med J Metall Ind, 2020, 37(5): 502-503.
- [4] 王 祺. 低温等离子下鼻甲射频消融术治疗慢性鼻炎与变应性鼻炎的临床效果观察[J]. 医药界, 2019(4): 112.
- Wang Q. Clinical observation of low temperature plasma radiofrequency ablation of turbinate in the treatment of chronic rhinitis and allergic rhinitis[J]. Yi Yao Jie, 2019 (4): 112.
- [5] Nagalingeswaran A, Kumar RD. Newer surgical options for nasal allergy[J]. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg, 2020, 72(1): 133-139.
- [6] 黄 琦, 赵 侃, 裴世杰, 等. 鼻内镜手术治疗成人变应性鼻炎伴嗅觉减退的临床研究[J]. 全科医学临床与教育, 2018, 16(5): 509-511, 523.
- Huang Q, Zhao K, Qiu SJ, et al. Effect of nasal endoscopic surgery on allergic rhinitis combined with hyposmia in adult patients[J]. Clin Educ Gen Pract, 2018, 16(5): 509-511, 523.
- [7] Hamerschmidt R, Hamerschmidt R, Tereza Ramos Moreira A, et al. Comparison of turbinoplasty surgery efficacy in patients with and without allergic rhinitis[J]. Braz J Otorhinolaryngol, 2016, 82(2): 131-139.
- [8] 刘大新. 割治鼻丘治疗变应性鼻炎的临床观察与研究方案[C]//中华中医药学会耳鼻喉专业委员会山东中西医结合学会耳鼻喉专业委员会学术研讨会论文集. 青岛, 2007: 138-143.
- Liu DX. Clinical observation and research Plan of cutting nasal colliculus in the treatment of Allergic rhinitis[C]//Collection of papers of Academic Seminar of Otolaryngology Professional Committee of Chinese Association of Traditional Chinese Medicine Shandong Association of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine. Qingdao, 2007: 138-143.
- [9] 张勤修. 鼻玄府学说理论探微[C]//中华中医药学会耳鼻喉科分会第 15 届学术交流会论文集. 杭州, 2009: 62-67.
- Zhang QX. A Probe into the theory of rhinology[C]//Proceedings of the 15th Academic Exchange Conference of Otolaryngology Branch of the Chinese Association of Traditional Chinese Medicine. Hangzhou, 2009: 62-67.
- [10] 王学艳, 任华丽, 石海云, 等. 变应性鼻炎症状评分及视觉模拟量表适用性比较[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2012, 19(11): 609-611.
- Wang XY, Ren HL, Shi HY, et al. Different ways to assess the symptom severity of allergic rhinitis[J]. Chin Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2012, 19(11): 609-611.
- [11] Ciprandi G. Symptom severity and allergen-specific IgE in allergic rhinitis[J]. Iran J Allergy Asthma Immunol, 2017, 16(1): 79-81.
- [12] He X, Feng Y, Wang BQ, et al. An analysis of life quality questionnaires commonly used in allergic rhinitis[J]. J Clin Otorhinolaryngol Head Neck Surg, 2017, 31(1): 23-26.
- [13] Juniper EF, Guyatt GH. Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in rhinoconjunctivitis[J]. Clin Exp Allergy, 1991, 21(1): 77-83.
- [14] Filanowicz M, Szykiewicz E, Cegła B, et al. Analysis of the quality of life of patients with asthma and allergic rhinitis after immunotherapy[J]. Postepy Dermatol Alergol, 2016, 2: 134-141.
- [15] Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, et al. Clinical practice guideline: allergic rhinitis[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2015, 152(1 Suppl): S1-S43.
- [16] Wise SK, Lin SY, Toskala E, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: allergic rhinitis—executive summary[J]. Int Forum Allergy Rhinol, 2018, 8(2): 85-107.
- [17] Passali D, Cingi C, Staffa P, et al. The International Study of the Allergic Rhinitis Survey: outcomes from 4 geographical regions[J]. Asia Pac Allergy, 2018, 8(1): e7.
- [18] Drazdauskaite G, Layhadi JA, Shamji MH. Mechanisms of allergen immunotherapy in allergic rhinitis[J]. Curr Allergy Asthma Rep, 2021, 21(1): 2.
- [19] Tsang MSM, Sun XY, Wong CK. The role of new IL-1 family members (IL-36 and IL-38) in atopic dermatitis, allergic asthma, and allergic rhinitis[J]. Curr Allergy Asthma Rep, 2020, 20(8): 40.
- [20] Paulina S, Wojciech L, Joanna N, et al. Neuroinflammatory gene expression pattern is similar between allergic rhinitis and atopic dermatitis but distinct from atopic asthma[J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 7196981.
- [21] He P, Jin XJ, Zhao H. Effects of highly selective branches neurectomy of vidian nerve with low temperature plasma on vasoactive intestinal peptide in nasal mucosal cells of patients with allergic rhinitis[J]. J Clin Otorhinolaryngol Head Neck Surg, 2018, 32(3): 167-170.
- [22] Kashiwabara M, Asano K, Mizuyoshi T, et al. Suppression of neuropeptide production by quercetin in allergic rhinitis model rats[J]. BMC Complement Altern Med, 2016, 16(1): 132.

(责任编辑: 周一青)