

## 桉柠蒎肠溶软胶囊联合两性霉素 B 治疗真菌性鼻窦炎的临床研究

徐建华, 于雪莹, 张欢, 杨栋, 刘乃斌

青岛市城阳区人民医院 耳鼻喉科, 山东 青岛 266109

**摘要:** **目的** 探讨桉柠蒎肠溶软胶囊联合两性霉素 B 治疗真菌性鼻窦炎的临床疗效。**方法** 选取 2021 年 7 月—2023 年 7 月青岛市城阳区人民医院收治的 112 例真菌性鼻窦炎患者, 随机分为对照组 (56 例) 和治疗组 (56 例)。对照组患者静脉滴注两性霉素 B, 25 mg 加入生理盐水 100 mL, 每 2 天 1 次。治疗组在对照组的基础上口服桉柠蒎肠溶软胶囊, 0.3 g/次, 3 次/d。两组治疗 14 d。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者症状缓解时间, 生活质量量表 (SF-36), 血清因子干扰素- $\gamma$  (INF- $\gamma$ )、树突状细胞相关 C 型凝集素-1 (Dectin-1)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 和白细胞介素-17 (IL-17), 及不良反应情况。**结果** 治疗后, 治疗组临床总有效率为 98.21%, 明显高于对照组总有效率 (82.14%,  $P < 0.05$ )。治疗后, 治疗组症状缓解时间均明显早于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者内容生理功能 (RP)、社会功能 (SF)、情感职能 (RE)、总体健康 (CH) 评分比治疗前均明显升高 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组评分明显高于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组血清因子 IL-17、TNF- $\alpha$ 、Dectin-1 明显降低, 而 INF- $\gamma$  水平明显升高 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组血清因子水平明显好于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 对照组不良反应发生率为 14.20%, 明显高于治疗组 (3.57%,  $P < 0.05$ )。**结论** 桉柠蒎肠溶软胶囊联合两性霉素 B 治疗真菌性鼻窦炎可较好改善临床症状, 降低鼻窦炎症反应状态, 有效提升生活质量。

**关键词:** 桉柠蒎肠溶软胶囊; 两性霉素 B; 真菌性鼻窦炎; 生活质量量表; 树突状细胞相关 C 型凝集素-1; 肿瘤坏死因子- $\alpha$

中图分类号: R987 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2024)02-0427-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.02.027

## Clinical study on Eucalyptol, Limonene and Pinene Enteric Soft Capsules combined with amphotericin B in treatment of fungal sinusitis

XU Jianhua, YU Xueying, ZHANG Huan, YANG Dong, LIU Naibin

Department of Otolaryngology, Qingdao Chengyang People's Hospital, Qingdao 266109, China

**Abstract: Objective** To explore the treatment effect of Eucalyptol, Limonene and Pinene Enteric Soft Capsules combined with amphotericin B in treatment of fungal sinusitis. **Methods** Patients (112 cases) with fungal sinusitis in Qingdao Chengyang People's Hospital from July 2021 to July 2023 were randomly divided into control (56 cases) and treatment (56 cases) group. Patients in the control group were iv administered with Amphotericin B for injection, 25 mg added into normal saline 100 mL, once every 2 d. Patients in the treatment group were *po* administered with Eucalyptol, Limonene and Pinene Enteric Soft Capsules on the basis of the control group, 0.3 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 14 d. After treatment, the clinical evaluations were evaluated, the symptom relief time, SF-36 scores, the levels of serological IL-17, TNF- $\alpha$ , Dectin-1 and INF- $\gamma$ , and adverse reactions in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rate of the treatment group was 98.21%, which was significantly higher than that of the control group (82.14%,  $P < 0.05$ ). After treatment, the time of symptom relief in the treatment group was significantly earlier than that in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the scores of RP, SF, RE and CH in two groups were significantly higher than those before treatment ( $P < 0.05$ ), and the scores in the treatment group were significantly higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of serum factors IL-17, TNF- $\alpha$  and Dectin-1 in two groups were significantly decreased, while the level of INF- $\gamma$  was significantly increased ( $P < 0.05$ ), and the level of serum factors in the treatment group was significantly better than that in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the incidence of adverse reactions in the control group was 14.20%, which was significantly higher than that in the treatment group (3.57%,  $P < 0.05$ ). **Conclusion** Amphotericin B combined with Eucalyptol, Limonene and Pinene Enteric Soft Capsules in treatment of fungal sinusitis can improve clinical symptoms, reduce the state of nasal sinus inflammation and improve the quality of life.

收稿日期: 2023-10-13

作者简介: 徐建华, 本科, 主任医师, 研究方向为耳鼻喉。E-mail: qdcy503@163.com

**Key words:** Eucalyptol, Limonene and Pinene Enteric Soft Capsules; Amphotericin B for injection; fungal sinusitis; SF-36; Dectin-1; TNF- $\alpha$

真菌性鼻窦炎主要包括由真菌感染引起的鼻腔或鼻窦的炎症性疾病<sup>[1]</sup>。鼻窦真菌感染的发病率近年来呈逐渐升高的趋势,其发病机制目前尚不完全清楚,临床上真菌球型多达 95% 以上<sup>[2]</sup>,可能与长时间使用抗生素、通风不良、阴暗潮湿环境以及免疫功能低下等因素有关<sup>[3]</sup>。当免疫系统环节被破坏,容易发生鼻腔与鼻窦出现真菌感染,患者的免疫状态在很大程度上决定了鼻腔真菌疾病的性质,机体的自身免疫及鼻腔的防御功能显的尤为重要<sup>[4]</sup>。祖国传统中医学认为该病归“鼻室”“鼻渊”等范畴,鼻渊可因伤风鼻塞失治而发病,又可为鼻渊延误治疗而患病,其病因较多,病性常虚实夹杂,且患病人群不一<sup>[5]</sup>。又因外感邪毒冒犯口鼻,邪正相争,久病不愈,而致邪郁而化热,热极则炼液成痰,循经上扰鼻窍,发为鼻渊<sup>[6]</sup>。桉柠蒎肠溶软胶囊为黏液溶解性药物,具有止咳祛痰、行气通窍、清热解毒的功效,可有效改善鼻塞、头面部胀痛等症状<sup>[7]</sup>。两性霉素 B 属于广谱抗真菌药物,可使真菌细胞代谢紊乱,并加速真菌细胞内结构遭到破坏而凋亡<sup>[8]</sup>。为此,本研究采用桉柠蒎肠溶软胶囊与两性霉素 B 联合治疗真菌性鼻窦炎。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般临床资料

选取 2021 年 7 月—2023 年 7 月青岛市城阳区人民医院收治的 112 例真菌性鼻窦炎患者为研究对象,其中男性 61 例,女性 51 例;年龄 22~68 岁,平均年龄(43.47±13.09)岁;病程 1.5~5.6 年,平均病程(3.32±0.39)年;病变类型:上颌窦炎 67 例,蝶窦炎 28 例,额窦炎 17 例。

### 1.2 纳入及排除标准

纳入标准:(1)符合《中国慢性鼻窦炎诊断和治疗指南(2018)》<sup>[9]</sup>诊断标准;(2)鼻内镜及放射线 CT 影像确诊;(3)患者同意签订知情书。排除标准:(1)未规律服药者或心、肝、肾等严重病者;(2)药物过敏史;(3)妊娠期及哺乳期妇女;(4)伴有鼻部恶性肿瘤及免疫性疾病者;(5)精神性疾病。

### 1.3 药物

桉柠蒎肠溶软胶囊由北京远大九和药业有限公司生产,规格 0.3 g/粒,产品批号 202105011、202302017。注射用两性霉素 B 由华北制药股份有

限公司生产,规格 25 mg/支,产品批号 202104001、202306029。

### 1.4 分组及治疗方法

随机数字法将患者分对照组(56 例)和治疗组(56 例),其中对照组患者男性 32 例,女性 24 例;年龄 22~65 岁,平均年龄(43.81±11.76)岁;病程 1.5~4.9 年,平均病程(3.57±0.84)年;病变类型:上颌窦炎 34 例,蝶窦炎 13 例,额窦炎 9 例。治疗组患者男性 29 例,女性 27 例;年龄 25~68 岁,平均年龄(43.69±12.58)岁;病程 2.4~5.6 年,平均病程(3.19±0.62)年;病变类型:上颌窦炎 33 例,蝶窦炎 15 例,额窦炎 8 例;两组患者性别、年龄、病程、病变类型等资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者静脉滴注注射用两性霉素 B,每次 25 mg 加入生理盐水 100 mL,每 2 天 1 次。在对照组的基础上,治疗组口服桉柠蒎肠溶软胶囊,0.3 g/次,3 次/d。两组用药 14 d 观察治疗效果。

### 1.5 疗效评价标准<sup>[10]</sup>

显效:患者 CT 检查鼻窦开放,症状(嗅觉减退、头痛等)基本消失。有效:影像学检查鼻窦稍开放,鼻塞、面部胀痛等症状有所好转。无效:症状及体征未见变化,部分病患加重。

总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数

### 1.6 观察指标

**1.6.1 临床症状缓解情况** 药物治疗期间,患者出现鼻塞、嗅觉减退、头痛、面部胀痛等症状缓解时间进行分析。

**1.6.2 SF-36 量表** 治疗前后,对所有患者生活质量进行评估,采用生活质量量表(SF-36)<sup>[11]</sup>评价,其包括内容生理功能(RP)、社会功能(SF)、情感职能(RE)、总体健康(CH),评分值数 0~100 分,分值越高表示生活质量提升越显著。

**1.6.3 血清学因子** 清晨抽取静脉血 5 mL,血清由 -50 °C 冰箱保存,采用酶联免疫吸附法检测干扰素- $\gamma$ (INF- $\gamma$ )、树突状细胞相关 C 型凝集素-1(Dectin-1)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-17(IL-17)水平,严格执行试剂盒标准。

### 1.7 不良反应观察

药物治疗过程中,所有受试者因药物所发生的

乏力、食欲减退、腹胀、局部皮疹等不良情况，同时记录比较。

### 1.8 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件，计数资料用  $\chi^2$  检验，以百分比表示；计量资料用  $t$  检验，以  $\bar{x} \pm s$  表示。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗后，治疗组临床总有效率为 98.21%，明显高于对照组总有效率（82.14%， $P < 0.05$ ），见表 1。

### 2.2 两组症状缓解时间比较

治疗后，治疗组鼻塞、嗅觉减退、头痛、面部

胀痛等症状缓解时间均明显早于对照组（ $P < 0.05$ ），见表 2。

### 2.3 两组 SF-36 量表比较

治疗后，两组患者 RP、CH、SF、RE 评分比治疗前均明显升高（ $P < 0.05$ ），且治疗组 RP、CH、SF、RE 评分明显高于对照组（ $P < 0.05$ ），见表 3。

### 2.4 两组血清学水平比较

治疗后，两组血清因子 IL-17、TNF- $\alpha$ 、Dectin-1 明显降低，而 INF- $\gamma$  水平明显升高（ $P < 0.05$ ），且治疗后治疗组 IL-17、TNF- $\alpha$ 、Dectin-1 水和 INF- $\gamma$  水平明显好于对照组（ $P < 0.05$ ），见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	56	33	13	10	82.14
治疗	56	48	7	1	98.21*

与对照组比较：\* $P < 0.05$ 。

\* $P < 0.05$  vs control group.

表 2 两组症状缓解时间比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

Table 2 Comparison on symptom relief time between two groups（ $\bar{x} \pm s$ ）

组别	n/例	鼻塞缓解时间/d	嗅觉减退缓解时间/d	头痛缓解时间/d	面部胀痛缓解时间/d
对照	56	13.46 $\pm$ 4.15	12.87 $\pm$ 3.49	11.60 $\pm$ 3.33	12.47 $\pm$ 3.53
治疗	56	11.74 $\pm$ 3.37*	10.52 $\pm$ 2.62*	9.45 $\pm$ 2.27*	10.49 $\pm$ 2.58*

与对照组比较：\* $P < 0.05$ 。

\* $P < 0.05$  vs control group.

表 3 两组 SF-36 量表评分比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

Table 3 Comparison on SF-36 scores between two groups（ $\bar{x} \pm s$ ）

组别	n/例	观察时间	RP 评分	CH 评分	SF 评分	RE 评分
对照	56	治疗前	77.59 $\pm$ 13.80	64.71 $\pm$ 12.73	67.47 $\pm$ 11.59	66.79 $\pm$ 15.46
		治疗后	86.53 $\pm$ 15.49*	70.62 $\pm$ 13.46*	79.81 $\pm$ 12.64*	85.57 $\pm$ 16.49*
治疗	56	治疗前	77.64 $\pm$ 13.74	64.83 $\pm$ 12.65	67.53 $\pm$ 10.78	66.84 $\pm$ 14.55
		治疗后	93.72 $\pm$ 16.67* $\blacktriangle$	89.58 $\pm$ 14.29* $\blacktriangle$	86.79 $\pm$ 13.73* $\blacktriangle$	91.63 $\pm$ 18.27* $\blacktriangle$

与同组治疗前比较：\* $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较： $\blacktriangle P < 0.05$ 。

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment； $\blacktriangle P < 0.05$  vs control group after treatment.

表 4 两组血清学水平比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

Table 4 Comparison on serological levels between two groups（ $\bar{x} \pm s$ ）

组别	n/例	观察时间	IL-17/(pg·mL <sup>-1</sup> )	TNF- $\alpha$ /(ng·L <sup>-1</sup> )	Dectin-1/(pg·mL <sup>-1</sup> )	INF- $\gamma$ /(pg·mL <sup>-1</sup> )
对照	56	治疗前	47.53 $\pm$ 5.65	48.29 $\pm$ 8.46	86.48 $\pm$ 7.26	9.53 $\pm$ 2.46
		治疗后	23.82 $\pm$ 3.59*	35.47 $\pm$ 6.31*	46.52 $\pm$ 5.30*	18.75 $\pm$ 4.28*
治疗	56	治疗前	47.61 $\pm$ 4.78	48.36 $\pm$ 8.15	86.62 $\pm$ 7.34	9.48 $\pm$ 2.51
		治疗后	16.73 $\pm$ 3.67* $\blacktriangle$	27.61 $\pm$ 4.09* $\blacktriangle$	23.09 $\pm$ 3.72* $\blacktriangle$	24.61 $\pm$ 5.78* $\blacktriangle$

与同组治疗前比较：\* $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较： $\blacktriangle P < 0.05$ 。

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment； $\blacktriangle P < 0.05$  vs control group after treatment.

### 2.5 两组不良反应比较

治疗后，对照组乏力 2 例，食欲减退 3 例，腹胀 2 例，局部皮疹 1 例，不良反应发生率 14.20%；

治疗组乏力 1 例，食欲减退 1 例，腹胀 0 例，局部皮疹 0 例，发生率 3.57%，治疗组不良反应发生率明显低于对照组 ( $P < 0.05$ )，见表 5。

表 5 两组不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	乏力/例	食欲减退/例	腹胀/例	局部皮疹/例	发生率/%
对照	56	2	3	2	1	14.20
治疗	56	1	1	0	0	3.57*

与对照组比较：\* $P < 0.05$ 。

\* $P < 0.05$  vs control group.

### 3 讨论

真菌性鼻窦炎是鼻科临床常见的特异性感染性疾病，鼻窦炎占耳鼻咽喉科就诊患者的 1/3，患者常因其难以根治备受煎熬<sup>[12]</sup>。真菌球是最常见的非侵袭性真菌性鼻窦炎，常位于上颌窦一侧，主要特征是流鼻涕、鼻塞、鼻血干、头痛和面部疼痛<sup>[13]</sup>。然而，随着宿主免疫功能的恶化，真菌球可能发展成侵袭性的形态，侵蚀窦壁，引发面部疼痛或阻塞窦口，引起继发性细菌感染<sup>[14]</sup>。目前临床上对真菌性鼻窦炎的诊断主要依靠影像学检查，真菌性鼻窦炎的 CT 表现为病变窦内的微钙化，在治疗上化学药众多，不良反应相对偏多，而中药治疗具有副作用小的优势<sup>[15]</sup>。中医学认为该病属“鼻渊”范畴，病变部位在鼻部，与肺、肝、脾脏器密切相关<sup>[16]</sup>。《寿世保元·卷六·鼻病》中记载：“鼻流涕，久而不愈，乃成脑漏，必因亏损元阳”<sup>[17]</sup>。认为“肺经风热”是其主要病机，由于外感风热，经口鼻入肺经，导致肺热气泄、经络受阻循环不畅，治则以辛散疏风、清热消肿、通窍解毒为根本<sup>[18]</sup>。桉柠蒎肠溶软胶囊由桉油精、柠檬烯、 $\alpha$ -蒎烯 3 种物质组成，能抑制炎症反应，并可直接作用于黏液纤毛系统，促进鼻腔黏液的排出，促进病情恢复<sup>[19]</sup>。两性霉素 B 属于多烯类抗真菌药物，自由基容易进入真菌细胞内部，抑制真菌繁殖，减轻鼻腔内部炎症反应，加速病情好转<sup>[20]</sup>。

本研究结果显示，治疗后与对照组比较，治疗组鼻塞、嗅觉减退、头痛、面部胀痛等症状缓解时间较快；治疗组生活质量的 RP、CH、SF、RE 评分高于对照组。说明桉柠蒎肠溶软胶囊与两性霉素 B 一同治疗，能极大地改善鼻窦炎症状，鼻塞与头痛改善尤为明显，患者生活质量有较大提升，整体机能恢复加快。本研究结果显示，与对照组比较，治

疗组治疗后 IL-17、TNF- $\alpha$ 、Dectin-1 水平均较低而 INF- $\gamma$  水平高于对照组。说明桉柠蒎肠溶软胶囊与两性霉素 B 联合治疗，具有抗菌消炎的作用，有效改善鼻黏液纤毛传输速度，减弱鼻腔内炎症因子含量，促使鼻气道阻力降低，从而增强鼻腔功能。

IL-17 是促炎因子，水平升高可诱导机体局部产生促炎细胞因子及趋化因子，致使加重鼻窦炎症状。TNF- $\alpha$  水平升高参与鼻窦炎的发生和发展过程，鼻窦能产生大量的炎症细胞因子，增加炎症反应的发生<sup>[21]</sup>。Dectin-1 水平升高可诱导鼻腔内细胞免疫应答反应，加快促炎性因子释放，产生大量参与炎症反应、免疫机制的细胞因子与趋化因子。INF- $\gamma$  水平降低可促进机体免疫调节失常，直接有利于这些炎症细胞穿过血管壁，参与变态反应的发生<sup>[22]</sup>。

综上所述，两性霉素 B 与桉柠蒎肠溶软胶囊协同治疗，对临床症状有较好改善，降低鼻窦炎症反应状态，生活质量有效提升，且安全有效，值得借鉴应用。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 杨秀敏, 王毓新, 刘铭, 等. 100 例真菌性鼻窦炎的病原菌分析 [J]. 耳鼻咽喉头颈外科, 2000, 7(1): 9-13.
- [2] 李永奇, 李源. 真菌性鼻窦炎的诊疗进展 [J]. 国外医学: 耳鼻咽喉科学分册, 2003, 27(3): 162-166.
- [3] 周兵, 刘铭, 韩德民, 等. 变应性真菌性鼻窦炎 CT 影像特征 [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2006, 41(7): 493-496.
- [4] 耿佳靖, 袁梁, 朱敏, 等. 真菌性鼻窦炎的临床特点与菌群分析 [J]. 中国医药导报, 2015, 12(31): 128-130.
- [5] 陈维苓. 中医对鼻窦炎的诊断和治疗 [J]. 中国中医临床杂志, 2023, 9(4): 81-87.
- [6] 张伟, 刘新梅, 李志钢. 中药治疗真菌性鼻-鼻窦炎的观察和护理 [J]. 新疆中医药, 2021, 33(4): 347-356.

- [7] 单希征, 王小路. 桉柠蒎肠溶软胶囊对急性鼻窦炎治疗观察 [J]. 中国现代药物应用, 2012, 6(14): 65-66.
- [8] 李月光. 两性霉素 B 鼻窦内冲洗联合鼻内镜手术治疗真菌性鼻窦炎的效果观察 [J]. 河北医科大学学报, 2014, 35(12): 1404-1406.
- [9] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组. 中国慢性鼻窦炎诊断和治疗指南(2018) [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2019, 54(2): 81-100.
- [10] 廖树森. 五官科学 [M]. 第 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2019: 803-815.
- [11] 李健忠. SF-36、SNOT-20 质量量表评价真菌性鼻窦炎不同手术方式术后的生活质量及疗效 [J]. 赣南医学院学报, 2014, 34(3): 388-390.
- [12] 古庆家, 梁传余. 真菌性鼻窦炎 54 例临床分析 [J]. 耳鼻咽喉头颈外科, 2003, 10(2): 110-111.
- [13] 张金玲, 王淑惠. 真菌性鼻窦炎诊断及治疗进展 [J]. 医学综述, 2009, 15(12): 1822-1824.
- [14] Zinreich S J, Kennedy D W, Malat J, *et al.* Fungal sinusitis: Diagnosis with CT and MR imaging [J]. *Radiology*, 1988, 169(2): 439-444.
- [15] Manning S C, Holman M. Further evidence for allergic pathophysiology in allergic fungal sinusitis [J]. *Laryngoscope*, 1998, 108(10): 1485-1496.
- [16] 温富春. 中西医结合治疗真菌性鼻窦炎疗效观察 [J]. 广西中医药, 2017, 40(1): 54-56.
- [17] 夏纪严, 李云英, 符绩雄, 等. 中医综合治疗对不同病理类型慢性鼻窦炎术后鼻腔上皮化的影响 [J]. 新中医, 2006, 38(7): 25-26.
- [18] 樊治军. 中西医结合治疗变应性真菌性鼻窦炎临床观察 [J]. 湖北中医药大学学报, 2014, 16(3): 88-89.
- [19] 卿箭. 桉柠蒎肠溶软胶囊对鼻窦炎的症改善情况分析 [J]. 海峡药学, 2012, 24(2): 127-128.
- [20] 贾闯, 刘华龙, 张广东. 两性霉素 B 辅助治疗对真菌感染性鼻-鼻窦炎患者 T 淋巴细胞亚群及血清 EOS 水平的影响 [J]. 实用中西医结合临床, 2020, 20(8): 101-102.
- [21] 余滋中, 付艳乔, 李国义. 变应性鼻炎患者血清 IL-6、IL-17 和 TNF- $\alpha$  表达水平及意义 [J]. 解放军预防医学杂志, 2017, 35(4): 369-370.
- [22] 李强, 李江民, 文婧. 真菌性鼻窦炎患者上颌窦黏膜细胞因子 Dectin-1、INF- $\gamma$  的表达 [J]. 中国老年学, 2021, 26(10): 2633-2637.

[责任编辑 金玉洁]