

摘要

背景

藏红花的干燥柱头作为传统中药和藏药,现代药理学已明确其主要活性成分有四种:藏红花素、藏红花酸、藏红花苦素和藏红花醛,其他成分包括类胡萝卜素、碳水化合物、蛋白质、花青素、维生素和矿物质等。查阅国内外文献,藏红花活性成分在免疫学和病理生理学表现出良好的抗炎、抗氧化、免疫调节等功能,目前已成功应用于呼吸系统疾病治疗支气管哮喘,基于“同一气道、同一疾病”论点,在变应性鼻炎的治疗中具有很好的医药开发潜力,但国内外均无藏红花活性成分应用于变应性鼻炎的临床疗效研究。

目的

通过观察藏红花活性成分鼻喷剂对持续性中重度变应性鼻炎患者的症状、体征和生活质量改善情况,初步探讨藏红花活性成分在变应性鼻炎的临床疗效。

方法

通过预实验估算样本量为 90 例。按照纳入标准和排除标准,收集 2022 年 5 月至 2022 年 7 月在西藏自治区人民医院耳鼻喉科确诊的持续性中重度变应性鼻炎患者 90 例,随机分组为藏红花治疗组和对照组,最终完成治疗组 40 例,对照组 38 例。对照组按照《中国变应性鼻炎诊断和治疗指南(2022 年修订版)》(以下简称指南)给予指南推荐标准化治疗,藏红花治疗组给予指南推荐标准化治疗+藏红花活性成分鼻喷剂治疗。疗程均为 4 周,选取治疗前、治疗 2 周后、治疗 4 周后共 3 个时间节点,以鼻结膜炎生活质量调查问卷评分作为主要结局指标,鼻部症状总分、鼻内镜检查评分作为次要结局指标,统计分析上述三种量表评分变化情况、两组治疗总有效率和不良反应事件发生情况。

结果

1. 本研究共有 12 例失访,完成 78 例变应性鼻炎临床观察和治疗,其中藏红花治疗组 40 例,对照组 38 例。

2. 藏红花治疗组和对照组在年龄、性别、病程、既往史、治疗前 RQLQ 评分、治疗前 TNSS 评分、治疗前鼻内镜检查评分等基线指标上均无统计学差异,具有可比性。

3. 主要结局指标鼻结膜炎生活质量调查问卷评分(RQLQ),在藏红花治疗组中,治疗前评分为(104.38±17.99, n=40),治疗 2 周后下降为(71.35±6.55, n=40),治疗 4 周后下降为(46.58±11.13, n=40),治疗前后差异均有显著差异, P<0.05。在对照组中,治疗前评分为(107.92±17.97, n=38),治疗 2 周后下降为(76.24±11.40, n=38),治疗 4 周后下降为(57.13±11.50, n=38),

治疗前后差异均有显著差异, $P < 0.05$ 。在同时间组间对比中, 治疗 2 周后藏红花治疗组和对照组 RQLQ 评分差异存在统计学差异, $P < 0.05$; 治疗 4 周后藏红花治疗组和对照组 RQLQ 评分差异存在统计学差异, $P < 0.05$ 。在藏红花治疗组内, RQLQ 量表评估的七个维度中, 又以日常活动、睡眠、非鼻眼症状、鼻部症状四个维度, 藏红花治疗前后存在显著统计学差异, $P < 0.01$ 。

4. 次要结局指标之一鼻部症状总分 (TNSS), 在藏红花治疗组中, 治疗前为 12.00 (10.25, 14.00) (非正态分布, $M (P_{25}, P_{75})$), 治疗 2 周后下降为 9.00 (8.00, 10.75), 治疗 4 周后下降为 4.50 (1.25, 6.00), 经秩和检验治疗前后差异均有显著差异, $P < 0.05$ 。在对照组中, 治疗前为 12.00 (9.00, 14.00), 治疗 2 周后下降为 9.00 (8.00, 11.00), 治疗 4 周后下降为 5.50 (3.75, 7.00), 治疗前后差异均有显著差异, $P < 0.05$ 。在同时间组间对比中, 治疗 2 周后藏红花治疗组和对照组 TNSS 评分差异不明显, $P > 0.05$; 治疗 4 周后藏红花治疗组和对照组 TNSS 评分差异存在统计学差异, $P < 0.05$ 。在藏红花治疗组内, TNSS 量表评估的四个维度中, 又以鼻塞、流涕两个维度, 藏红花治疗前后存在显著统计学差异, $P < 0.01$ 。

5. 次要结局指标之二鼻内镜检查评分, 在藏红花治疗组中, 治疗前为 10.00 (9.00, 11.00), 治疗 2 周后下降为 7.00 (5.00, 8.00), 治疗 4 周后下降为 3.00 (2.00, 4.00), 治疗前后差异均有显著差异, $P < 0.05$ 。在对照组中, 治疗前为 10.00 (8.00, 12.00), 治疗 2 周后下降为 7.50 (6.00, 9.00), 治疗 4 周后下降为 4.00 (2.75, 5.00), 治疗前后差异均有显著差异, $P < 0.05$ 。在同时间组间对比中, 治疗 2 周后藏红花治疗组和对照组鼻内镜检查评分差异存在统计学差异, $P < 0.05$; 治疗 4 周后藏红花治疗组和对照组鼻内镜检查评分差异存在统计学差异, $P < 0.05$ 。在藏红花治疗组内, 鼻内镜检查评分量表评估的四个维度中, 又以下鼻甲粘膜肿胀程度、鼻腔水样分泌物量两个维度, 藏红花治疗前后存在显著统计学差异, $P < 0.01$ 。

6. 治疗 4 周后, 藏红花治疗组总有效率为 95.0% (38/40), 高于对照组总有效率 76.3% (29/38), 两组治疗总有效率差异有统计学意义, $P < 0.05$ 。

7. 治疗过程中及治疗结束后随访 1 周, 藏红花治疗组和对照组均未出现不良反应事件。

结论

1. 在指南推荐标准化治疗基础上联合使用藏红花活性成分鼻喷剂, 比单纯给与指南推荐标准化治疗, 变应性鼻炎相关症状、体征和生活质量指标改善更明显。

2. 联用藏红花活性成分鼻喷剂, 尤其适用于以鼻塞、流涕为主要症状和以鼻甲粘膜肿胀程度、鼻腔水样分泌物量为主要体征, 以及伴有日常活动受限、睡眠

障碍、非鼻眼症状明显的变应性鼻炎患者。

3. 在指南推荐标准化治疗基础上联合使用藏红花活性成分鼻喷剂,安全性好,无不良反应。

关键词 变应性鼻炎, 藏红花, 临床疗效, 鼻结膜炎生活质量调查问卷评分, 鼻部症状总分

ABSTRACT

BACKGROUND

As a traditional Chinese and Tibetan medicine, the dried stigma of saffron has been identified by modern pharmacology as having four main active components: crocin, crocetin, picrocrocin, and safranal. Other components include carotenoids, carbohydrates, proteins, anthocyanins, vitamins, and minerals. According to domestic and foreign literature, the active ingredient of saffron exhibits good anti-inflammatory, antioxidant, and immune regulatory functions in immunology and pathophysiology. Currently, it has been successfully applied to the respiratory system in the treatment of bronchial asthma. Based on the argument of "the same airway, the same disease", it has good pharmaceutical development potential in the treatment of allergic rhinitis, but there is no clinical efficacy study on the application of the active ingredient of saffron in allergic rhinitis at home and abroad.

OBJECTIVE

To observe the improvement of symptoms, signs, and quality of life of patients with persistent moderate to severe allergic rhinitis treated with saffron active ingredient nasal spray, and preliminarily explore the clinical efficacy of saffron active ingredient in allergic rhinitis.

METHOD

The sample size was estimated to be 90 cases through pre experiments. According to the inclusion and exclusion criteria, 90 patients with persistent moderate to severe allergic rhinitis diagnosed in the Otolaryngology Department of the People's Hospital of the Tibet Autonomous Region from May 2022 to July 2022 were collected and randomly divided into saffron treatment group and control group. Finally, 40 patients in the treatment group and 38 patients in the control group were completed. The control group was given standardized treatment recommended by the guidelines in accordance with the Chinese Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Allergic Rhinitis (Revised 2022) (hereinafter referred to as the guidelines), while the saffron treatment group was given standardized treatment recommended by the guidelines+saffron active ingredient nasal spray treatment. The course of treatment was 4 weeks. A total of 3 time nodes were selected before treatment, 2 weeks after treatment, and 4 weeks after treatment. The rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire score (RQLQ) was used as the primary outcome indicator, and the total

nasal symptom score (TNSS) and nasal endoscopy score were used as secondary outcome indicators. Statistical analysis was conducted on the changes in the scores of the above three scales, the total treatment efficiency, and the occurrence of adverse events in the two groups.

RESULT

1. In this study, 12 cases were lost and 78 cases of allergic rhinitis were treated, including 40 cases in the saffron treatment group and 38 cases in the control group.

2. There is no statistical difference between the saffron treatment group and the control group in baseline indicators such as age, gender, course of disease, past history, pre treatment RQLQ score, pre treatment TNSS score, and pre treatment nasal endoscopy score, which is comparable.

3. The main outcome measure was the nasal conjunctivitis quality of life questionnaire score (RQLQ). In the saffron treatment group, the score before treatment was (104.38 ± 17.99 , $n=40$), which decreased to (72.47 ± 25.61 , $n=40$) after 2 weeks of treatment, and decreased to (46.58 ± 11.13 , $n=40$) after 4 weeks of treatment. There were significant differences before and after treatment, $P<0.05$. In the control group, the score before treatment was (107.92 ± 17.97 , $n=38$), decreased to (76.05 ± 21.57 , $n=38$) after 2 weeks of treatment, and decreased to (57.13 ± 11.50 , $n=38$) after 4 weeks of treatment. There were significant differences before and after treatment, $P<0.05$. In comparison between groups at the same time, there was a statistically significant difference in RQLQ scores between the saffron treatment group and the control group after 2 weeks of treatment, $P<0.05$; After 4 weeks of treatment, there was a statistically significant difference in RQLQ scores between the saffron treatment group and the control group, $P<0.05$; Among the seven dimensions included in the RQLQ scale, there were statistical differences between the saffron treatment group and the control group in four dimensions: daily activity, sleep, non nasal eye symptoms, and nasal symptoms ($P<0.01$).

4. One of the secondary outcome indicators, the total score of nasal symptoms (TNSS), was 12.00 (10.25,14.00) before treatment in the saffron treatment group, decreased to 9.00 (8.00,10.75) after 2 weeks of treatment, and decreased to 4.50 (1.25,6.00) after 4 weeks of treatment. There were significant differences before and after treatment, $P<0.05$. In the control group, it was 12.00 (9.00,14.00) before treatment, decreased to 9.00 (8.00,11.00) after 2 weeks of treatment, and decreased to 5.50 (3.75,7.00) after 4 weeks of treatment. There were significant differences before

and after treatment, $P < 0.05$. In comparison between groups at the same time, there was no significant difference in TNSS scores between the saffron treatment group and the control group after 2 weeks of treatment ($P > 0.05$); After 4 weeks of treatment, there was a statistically significant difference in TNSS scores between the saffron treatment group and the control group, $P < 0.05$; Among the four dimensions included in the TNSS scale, there were statistical differences between the saffron treatment group and the control group in terms of nasal congestion and runny nose ($P < 0.01$).

5. The second secondary outcome measure, nasal endoscopy score, was 10.00 (9.00,11.00) before treatment in the saffron treatment group, decreased to 7.00 (5.00,8.00) after 2 weeks of treatment, and decreased to 3.00 (2.00,4.00) after 4 weeks of treatment. There were significant differences before and after treatment, $P < 0.05$. In the control group, it was 10.00 (8.00,12.00) before treatment, 7.50 (6.00,9.00) after 2 weeks of treatment, and 4.00 (2.75,5.00) after 4 weeks of treatment. There were significant differences before and after treatment, $P < 0.05$. In comparison between groups at the same time, there was a statistically significant difference between the saffron treatment group and the control group on nasal endoscopy after 4 weeks of treatment, $P < 0.05$; Among the four dimensions included in the nasal endoscopy scoring scale, there were also two dimensions, namely, the degree of turbinate mucosa swelling and the amount of nasal watery secretion. There were significant differences between the saffron treatment group and the control group, $P < 0.01$.

6. After 4 weeks of treatment, the total effective rate in the saffron treatment group was 95.0% (38/40), higher than that in the control group 76.3% (29/38), with a statistically significant difference ($P < 0.05$).

7. During and after treatment, there were no adverse reactions in the saffron treatment group and the control group.

CONCLUSION

1. Using saffron active ingredient nasal spray in combination with the standard treatment recommended by the guidelines can significantly improve symptoms, signs, and quality of life indicators related to allergic rhinitis compared to simply giving the standard treatment recommended by the guidelines."

2. For patients with allergic rhinitis, whose main symptoms are nasal congestion and runny nose, whose main physical signs are swelling of the nasal concha mucosa, and the amount of watery secretion in the nasal cavity, as well as those with limited activity, sleep, and non nasal eye symptoms, the efficacy of using saffron active

ingredient nasal spray in combination is more significant than simply giving standard treatment recommended by the guidelines.

3. Combined use of saffron active ingredient nasal spray based on the standard treatment recommended by the guidelines is safe and has no adverse reactions.

KEY WORDS allergic rhinitis (AR), saffron, clinical efficacy, rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire (RQLQ), total nasal symptom score (TNSS)

目 录

摘 要	I
ABSTRACT	IV
英文缩略词	1
第一章 前言	2
第二章 资料与方法	5
2.1 研究对象的一般资料	5
2.2 病例纳入	5
2.3 研究方案	6
2.4 观察指标	7
2.5 不良反应处理	8
2.6 技术路线图	9
2.7 试验流程	10
2.8 统计学方法	11
第三章 结果	12
3.1 受试者一般信息和基线特征	12
3.2 疗效分析	13
3.3 安全性分析	14
第四章 讨论	15
4.1 变应性鼻炎的流行病学	15
4.2 变应性鼻炎西医治疗现状	15
4.3 变应性鼻炎中医治疗现状	16
4.4 藏红花抗炎症抗过敏相关研究	16
4.5 藏红花治疗变应性鼻炎的临床疗效与分析	17
4.6 研究中存在的不足与展望	18
第五章 参考文献	19
第六章 综述	24
藏红花在神经退行性疾病和嗅觉障碍中的保护作用	24
参考文献	29
附 录	33
攻读学位期间的研究成果	46
致 谢	47

英文缩略词

缩略词	英文全称	中文全称
AR	allergic rhinitis	变应性鼻炎
COPD	chronic obstructive pulmonary diseases	慢性阻塞性肺疾病
CRTH2	chemoattractant receptor homologous molecule expressed on T-Helper type 2 cells	Th2 细胞趋化因子受体同源分子
CT	computed tomography	电子计算机断层扫描
CTCAE	common terminology criteria for adverse events version	常见不良反应事件评价标准
DNA	deoxyribonucleic acid	脱氧核糖核酸
GATA3	GATA binding protein 3	GATA 结合蛋白 3
IFN- γ	interferon γ	干扰素- γ
IgE	immunoglobulin E	免疫球蛋白 E
IgG	immunoglobulin G	免疫球蛋白 G
IgM	immunoglobulin M	免疫球蛋白 M
IL	interleukin	白细胞介素
ILC2	group 2 innate lymphoid cell	2 型固有淋巴样细胞
ISO	International Organization for Standardization	国际标准化组织
mRNA	messenger ribonucleic acid	信使 RNA
NF- κ B	nuclear factor kappa-B	核因子 κ B
qPCR	quantitative polymerase chain reaction	定量聚合酶链反应
STAT6	signal transducer and activator of transcription 6	信号转导和转录激活因子 6
TARC	thymus activation regulated chemokine	胸腺活化调节趋化因子
Th	helper T cell	辅助 T 细胞
TNFF- α	tumor necrosis factor α	肿瘤坏死因子 α
Treg	regulatory T cell	调节 T 细胞

第一章 前言

变应性鼻炎 (allergic rhinitis, AR), 又称过敏性鼻炎, 是一种鼻黏膜非感染性炎性疾病, 主要由特异性个体接触变应原后, 在多种免疫活性细胞 (如辅助 T 细胞、嗜酸性粒细胞、肥大细胞等) 和细胞因子 (如 IL-4、IL-5、IL-33 等) 等参与下, 通过 IgE 介导的鼻腔黏膜的炎症介质分泌增加, 细胞膜通透性增强, 引起的一系列鼻腔和鼻外症状^[1,2]。其中鼻腔症状包括四大典型表现: 鼻塞、流清水样鼻涕、鼻痒和阵发性喷嚏^[3], 鼻外症状包括眼部发痒、流眼泪、头晕头痛以及喘息、咳嗽、胸闷等并发支气管哮喘表现。AR 是一个全球性的健康问题, 世界各地、各种族、各社会阶层以及各年龄层的人均可发生^[4], 其全球患病率高达 10%~40%^[5], 并有逐年增加的趋势。目前, 据统计全世界正在接受治疗的 AR 患者大约超过 5 亿人^[6]。AR 是一种慢性且需要长期控制的免疫相关性疾病, 常常与全身系统性炎症共存, AR 是哮喘发生、发展及恶化的重要危险因素^[7], 并可以继发结膜炎、慢性鼻窦炎、腺样体肥大、分泌性中耳炎等多种疾病。由于反复发作的鼻塞、流涕等症状, 影响患者日常生活、社会交往, 可引起患者出现焦虑、抑郁等精神心理障碍^[8], 严重影响患者的生活质量, 同时也给患者及社会造成巨大的经济负担^[9]。

2022 年我国最新版变应性鼻炎指南推荐的 AR 治疗方法主要包括: 避免或减少接触过敏原; 糖皮质激素、抗组胺药、减充血剂、鼻腔冲洗剂、中药等口服或鼻用药物治疗; 皮下或舌下特异性变应原免疫治疗等^[10]。目前, 对于 AR 的治疗主要是药物抗炎治疗为主, 其中, 鼻用糖皮质激素作为治疗 AR 的一线药物, 在世界范围内得到了广泛的认可^[11-13]。但大多数患者对使用激素都存在畏惧和抵抗的心理, 尤其是同时患有哮喘的患者, 需在鼻及下气道同时长期使用激素, 其全身的远期副作用不可忽视, 并且近年来也有外用糖皮质激素治疗后, 部分患者出现库欣综合征和骨质疏松不良反应的报道^[14], 同时鼻腔长期使用糖皮质激素可能会诱发真菌性鼻窦炎^[15]。作为 AR 的辅助用药, 抗组胺药物具有心脏毒性、中枢抑制等副作用^[16], 患者的长时间使用也会带来了不可避免的副作用。同时在另外一部分变应性鼻炎患者中, 指南推荐标准化药物治疗表现出治疗效果欠佳无法得到有效控制^[17]。

研究表明, AR 发生主要因素是 Th1/Th2/Th17 细胞免疫失衡及调节 T 细胞 (regulatory T cell, Treg) 调节丧失所致^[18,19]。辅助 T 细胞 (helper T cell, Th), 又称 Th 细胞, 在外界刺激因子引发的黏膜免疫应答的过程中, 幼稚的 Th0 细胞可以在抗原递呈细胞的指导下分化 Th1、Th2 和 Th17 等细胞亚群并常态下处

于相对平衡状态；如在病毒、细菌以及其它诱因下出现失衡状态，此时由 Treg 细胞来发挥调节作用来维持鼻腔局部或全身 Th 亚型细胞的相对稳态^[20]。如果失衡导致 Th2、Th17 细胞群优势，则通过合成 IL-4、IL-5 等 Th2 型细胞因子引发针对过敏原的变态反应炎症模式，最终病理表现为嗜酸性粒细胞和肥大细胞浸润^[21]。而 Th1 细胞群优势则分泌 IL-2、IFN- γ 相关 Th1 型细胞因子主要针对感染性病原体的清除，病理表现为伴随中性粒细胞浸润的炎症模式^[22]。

随着近年来重视传统中草药的开发，多种药用植物、中成药被报道在某些疾病领域可以调节 Th1/Th2/Th17/Treg 细胞平衡，成为潜在的治疗选择^[23-26]。藏红花作为传统藏医方剂中经常使用治疗鼻-鼻窦炎相关疾病的主要药物成份，历史悠久、效果良好，可以作为补充治疗的一个很好选择。为此，我们深入总结众多目前治疗鼻-鼻窦炎的藏药经典名方，藏语以“亚麻病”（ཡཱ་མཱ་མཱ་，鼻炎之意）命名相关藏医历代文献典著中记载的藏药配方，加上名老藏医个人掌握的验方、秘方等近十多种处方，从中寻找共性，筛查其中可能最有效单药配料，发现多有应用藏红花作为主药的见证，如“古日古木十三味剂”、“九味红花丸”及“五官通窍散”等均有藏红花作为主药。

藏红花（*Crocus sativus* L., saffron）又名西红花，属于鸢尾科番红花属草本植物，现代药理学已明确其主要活性成分有四种：藏红花素（crocin）、藏红花酸（crocetin）、藏红花苦素（picrocrocine）和藏红花醛（safranal），其他成分包括类胡萝卜素、碳水化合物、蛋白质、花青素、维生素和矿物质等^[27, 28]，其中色素部分在藏红花的疗效有着极其重要的意义。藏红花素是藏红花中最主要的一种色素，也是研究最多、作用效果最明显的活性成分，由藏红花酸糖基化形成，是极其少见的水溶性类胡萝卜素。近年来研究发现藏红花活性成份具有抑制氧化应激^[29]、调节炎症反应^[30]等保护作用。

导师研究团队此前先后通过体外实验及动物模型研究发现，藏红花素及藏红花总提取物对鼻窦炎、鼻息肉及过敏性鼻炎具有良好抑制炎症及抗氧化作用。由导师主持的“藏红花素调控 ILC2/Th2 细胞抑制鼻黏膜嗜酸性炎症反应的研究”国家自然科学基金项目（No. 81860186，已结题）中，课题组在征求嗜酸性鼻息肉的患者同意后，抽取外周血进行免疫磁珠分选 2 型固有淋巴样细胞（group 2 innate lymphoid cell, ILC2），IL-33 活化 ILC2 后加入不同浓度藏红花素共刺激，发现 GATA3（Th2 细胞转录因子）和 CRTH2（Th2 细胞受体）等蛋白和 mRNA 表达下调，同时还发现 INF- γ 、IL-5 和 IL-13 等 Th2 型细胞因子和 mRNA 同样表达量也下调，而且在藏红花素浓度为 20 μ g/ml 时最为明显。通过荧光免疫染色，进一步研究发现藏红花素在抑制炎症反应的同时，磷酸化和非磷酸化的 NF- κ B 蛋白水平呈现出相同的下降趋势，提示藏红花素可能是通过 NF- κ B 通路抑制 2

型炎症反应。由导师主持的“藏药植物活性成分在鼻黏膜炎性疾病中的干预研究及产品转化探索”西藏自治区科技厅中央引导地方科技发展资金项目

(No. XZ202301YD0024C, 在研), 课题组在基础研究成果上已开展临床前期转化, 开发出藏红花冻干粉、鼻通散鼻腔喷雾剂, 见附录 6, 下一步计划进行药物临床效果验证、安全性和作用机制研究, 逐步申请院内制剂、中药创新药。

传统中草药中的许多活性成分具有抗炎症反应、抗细菌病毒等诸多的作用, 而发挥这些药理作用的潜在化合物往往是新药研发的重点和亮点^[31, 32]。藏红花作为传统藏医经常使用的治疗变应性鼻炎方剂中的主导成份, 历史悠久、效果良好, 且具有明确的药理作用和基础实验效果。

综上所述, 本课题计划在原有藏红花活性成份对鼻黏膜炎性疾病体外干预研究成果和藏红花活性成分提取发明专利的基础上, 通过藏红花活性成分鼻喷剂对持续性中重度变应性鼻炎进行临床应用观察研究, 结合治疗前后鼻结膜炎生活质量调查问卷评分 (RQLQ)、鼻部症状总分 (TNSS)、鼻内镜检查评分改善情况, 评价其有效性和安全性, 寻求对变应性鼻炎疗效优于常规药物治疗的辅助方法, 同时为藏药新药的研制拓宽思路。

第二章 资料与方法

2.1 研究对象的一般资料

本研究是一项前瞻性、单中心、随机对照、优效性评价临床试验。收集 2022 年 5 月至 2022 年 7 月期间于西藏自治区人民医院耳鼻喉科就诊，符合持续性中重度变应性鼻炎诊断、纳入标准和排除标准的患者共 90 例。收集所有患者完整的临床资料，包括性别、年龄、病程、既往史、用药史等，并按照试验流程给予定期随访。本研究经过西藏自治区人民医院伦理委员会批准，伦理审查编号为 ME-TBHP-23--02，见附录 7。所有入组受试者均签署知情同意书，见附录 8。项目研究、治疗过程均在西藏自治区人民医院耳鼻咽喉科门诊进行。

2.2 病例纳入

2.2.1 纳入标准

受试者必须符合下列所有标准才能进入筛选期：

1. 年龄 18 岁（含）~65 岁（含），性别不限；

2. 符合临床持续性中重度 AR 的诊断依据（参照《中国变应性鼻炎诊断和治疗指南（2022 年修订版）》^[10]制定）：

a) 症状：鼻塞、喷嚏、鼻痒、水样鼻涕四个变应性鼻炎典型症状中出现 2 个或以上。上述症状持续或累计时间 ≥ 4 天/周， ≥ 4 周及以上，可伴有眼痒、流泪和眼红等眼部症状。且以上症状对患者工作学习、日常生活、睡眠或情感产生明显影响。

b) 体征：包括鼻甲黏膜苍白水肿，可见水样分泌物附着；

c) 近 3 个月，检测出一种或多种血清特异性 IgE 浓度 ≥ 2 级。

3. 受试者愿意在整个研究期间维持基本相同的过敏环境，愿意签署书面知情同意书，能理解并愿意遵守研究步骤和限制。

2.2.2 入组标准

受试者必须符合以下标准方可进入治疗期：

经一周的筛选观察，受试者在入组前 3 天的睡前 TNSS 平均分 ≥ 6 分。其中鼻塞症状平均分 ≥ 2 分，喷嚏、流涕及鼻痒三项症状评分中，至少有一项平均分 ≥ 2 分。

2.2.3 排除标准

具有下列任何一项的患者不能入选：

1. 在入选前行鼻部检查，发现任何鼻粘膜糜烂、鼻粘膜溃疡或鼻中隔穿孔的

患者；

2. 可能会引起鼻腔内药物沉积的其它鼻部疾病，如鼻窦炎、药物性鼻炎、鼻息肉或鼻腔结构异常；

3. 筛选前 12 个月内接受过鼻部手术的患者；

4. 患有青光眼，白内障者，结膜炎（但变应性鼻炎伴发的结膜炎可以入选）；

5. 患有肺结核、乙肝、梅毒、艾滋病等传染性疾病的患者；

6. 严重的肺部疾病，如 COPD、肺癌等；

7. 伴有中、重度哮喘，或轻度持续性哮喘的患者（伴有哮喘间歇状态的患者可以入选）；

8. 需要治疗的心律不齐或心脏疾病；

9. 有存在尚未控制的局部或全身性细菌、真菌、病毒感染者；

10. 患有任何需使用“禁用药物”（如三环类抗抑郁药）的疾病（详见附录 1）；或者预期试验治疗开始前，已停用“禁用药物”不足规定的天数（详见附录 1）；

11. 筛选前的半年内接受过变应原免疫治疗；

12. 筛选前 30 天内使用过试验用药物（包括藏红花片剂、溶液）的患者；

13. 有对研究用药物及其辅料过敏的患者；

14. 筛选前 3 个月内参加过其他的药物临床试验；

15. 有烟酒嗜好或药物滥用既往史的患者。

16. 妊娠或哺乳期妇女，或研究期间及试验治疗结束后 4 周内不愿采取有效避孕措施的育龄期患者；

17. 研究者认为受试者不适合参加试验的任何其他情况。

2.2.4 退出标准

退出研究是指已经入选的受试者在研究过程中出现了不宜继续参与研究的情况，由研究者决定。如：

1. 受试者发生不良事件或严重不良事件，不宜继续参与试验；

2. 用药依从性差，影响疗效和安全性判定；

3. 用药过程中出现严重偏离研究方案的情况（如服用“禁用药物”，详见附录 1）；

4. 受试者撤回知情同意书或自行退出。应尽可能了解、记录其退出的原因。

如：受试者对某些不良事件难以耐受；因其他原因不能继续参与研究；

5. 受试者失访。

2.3 研究方案

2.3.1 预实验结果

课题组于 2021 年 9 月-2021 年 10 月开展本研究项目的预实验，预实验严格按照上述纳入、排除标准，最终对照组和治疗组各自纳入病例 12 例，共计 24 例，均完成随访无失访。预实验只统计治疗前、治疗 2 周后、治疗 4 周后主要结局指标 RQLQ 评分结果。藏红花治疗组治疗前评分为 97.75 ± 17.96 ，治疗 2 周后下降为 72.47 ± 25.61 ，治疗 4 周后下降为 46.45 ± 17.30 ；对照组治疗前评分为 92.58 ± 25.28 ，治疗 2 周后下降为 76.05 ± 21.57 ，治疗 4 周后下降为 56.05 ± 22.06 。

2.3.2 样本量估算

本课题采用随机对照临床研究设计方案，主要指标是治疗后 4 周的 RQLQ 评分（低优指标）。根据前期研究基础，藏红花治疗 4 周后 RQLQ 评分下降为 52.3 ± 22.1 ，对照组治疗 4 周后 RQLQ 评分下降为 31.6 ± 24.1 ，优效性界值设为 6.0（约等于对照组均值的 1/5），按照 $\alpha = 0.05$ ， $\beta = 0.1$ ，组间比例 1:1，使用 PASS V15.0 估算样本量，至少需要 72 名患者。考虑 20% 的失访率，每组拟纳入 45 名患者，共计 90 名患者。

2.3.2 随机对照方法

采取简单、随机抽签方法^[33]，提前准备写有 A 和 B 各 45 张签纸放入密闭不透光的签箱中。从西藏自治区人民医院耳鼻喉科门诊选择符合上述纳入标准要求的患者，一旦收集到符合的受试者，就从事先准备好的签箱中抽取分组信息，抽签为逐个进行抽取，且不放回抽样。最终抽到 A 的 45 例受试者进入藏红花治疗组为实验组，抽到 B 的 45 例受试者进入指南推荐标准治疗作为对照组。

2.3.3 治疗方法

对照组按照指南推荐的标准治疗，给与丙酸氟替卡松鼻喷雾剂（商品名：辅舒良 葛兰素史克集团公司， $50 \mu\text{g}/\text{喷} \times 120$ 喷，进口药品注册证号 H20140117），用法用量：喷鼻，每次每侧鼻腔各 1 喷，每日 2 次（每日 $200 \mu\text{g}$ ）；氯雷他定片（商品名：百为乐 万特制药（海南）有限公司， $10\text{mg}/\text{片} \times 10$ 片，国药准字 H20060402），用法用量：口服，每次 10mg ，每日 1 次；孟鲁司特钠片（商品名：渡舒 江苏万高药业股份有限公司， $10\text{mg}/\text{片} \times 10$ 片，国药准字 H20203308），用法用量：口服，每次 10mg ，每日 1 次。治疗组在对照组的治疗上加用藏红花活性成分鼻喷雾剂（ $10\text{mg}/\text{ml}$ ，西藏甘露藏药股份有限公司，专利申请号 202210516464.2^[34]），用法用量：喷鼻，每次每侧鼻腔各 2 喷，每日 2 次。

2.4 观察指标

2.4.1 主要结局指标

以鼻结膜炎生命质量调查问卷 (RQLQ)^[35] 作为主要结局指标, 见附录 2。RQLQ 量表包括活动、睡眠、非鼻眼症状、实际问题、鼻部症状、眼部症状、情感等 7 个维度, 共 28 项提问, 每一项分别按无困扰、几乎无困扰、有些困扰、中等程度困扰、十分困扰、很困扰、极度困扰 7 种程度进行打分。无困扰记为 0 分, 极度困扰记为 6 分, 最高分为 168 分。在治疗开始前、治疗 2 周后、治疗 4 周后, 由研究者对患者进行问询后记录得分。

2.4.2 次要结局指标

包括鼻部症状总分 (TNSS)^[36] 和鼻内镜检查评分^[37]。

TNSS 量表包括鼻塞、流涕、鼻痒、喷嚏 4 个方面, 每个症状按照无症状、轻微、中度、较重、非常重 5 种程度进行打分, 无症状记为 0 分, 非常重记为 4 分, 最高分为 16 分, 见附录 3。在治疗开始前、治疗 2 周后、治疗 4 周后, 由研究者对患者进行问询后记录得分。

鼻内镜检查评分包括下鼻甲粘膜肿胀程度、下鼻甲粘膜色泽、鼻腔分泌物量、鼻涕情况 4 个方面, 每个体征按照无、轻度、中度、重度 4 种程度进行打分, 无体征记为 0 分, 重度记为 3 分, 最高分为 12 分, 见附录 4。在治疗开始前、治疗 2 周后、治疗 4 周后, 由两名高年资主治医师以上职称研究者共同对患者进行鼻内镜检查后分别打分, 对存在差异的项目经协商一致后记录最终得分。

2.4.3 总有效率指标

采用疗效指数分级法^[38], 疗效指数 = $[(\text{治疗前 RQLQ 得分} - \text{治疗后 RQLQ 得分}) \div \text{治疗前 RQLQ 得分}] \times 100\%$ 。根据计算结果可以分为三个阶段, $\geq 51\%$ 为显效, 表示症状、体征明显改善; $50\% \sim 21\%$ 为有效, 表示症状、体征均有好转; $\leq 20\%$ 为无效, 表示症状、体征无明显改善^[39]。总有效率 = $(\text{显效} + \text{有效}) / \text{总例数} \times 100\%$ 。

2.4.4 安全性指标

受试者签署知情同意书以后发生的所有不良事件, 都必须完整地记录在病例报告表中, 记录文件必须有原始资料支持。对每起不良事件均应作出详细描述, 包括起始和终止日期、严重程度、与试验用药物的关系、采取的措施以及事件的结果。

2.5 不良反应处理

对于上述两种治疗方案, 出现的相关治疗不良反应事件 (Adverse Event, AE), 均按照常见不良反应事件评价标准 (common terminology criteria for adverse events version, CTCAE) 5.0 进行评估 (见附录 5), 根据患者出现的不良反应及相关等级分级, 给予对症处理, 严重者给予减量、停药或更改治疗

方案。

不良反应事件包括：

原有疾病/所研究的适应症出现明显的或未预见的加重或恶化；

慢性疾病的恶化、原有间歇性疾病包括病情发作频率和/或强度增加；

在服用研究药物后发现或诊断的新的病情，即使它在研究开始前可能已经存在；

具有可疑相关性的体征，症状或后遗症；

与可疑过量服用研究药物或合并药物的体征、症状或后遗症(过量服用本身不是不良事件/严重不良事件)；

“缺乏疗效”或“未显示预期的药理作用”本身不是不良事件或严重不良事件。但是，如果符合不良事件或严重不良事件定义，缺乏疗效导致的体征，症状和/或后遗症则为不良事件或严重不良事件。

预实验中部分患者初次喷入药剂后出现灼痛、瘙痒、打喷嚏等不适，多为一过性，考虑为藏红花特有气味对鼻腔粘膜的刺激作用。少数患者在连续使用4周后出现鼻腔干燥，极少数病例同时伴有少许鼻出血。在正式试验过程中，对于局部或全身过敏患者（皮疹、瘙痒等），予以停药，症状持续的可给予口服抗组胺药对症处理；对于鼻腔微痛、喷药后鼻腔刺激感，予以密切观察。

2.6 技术路线图

技术路线图，如图 2-1。

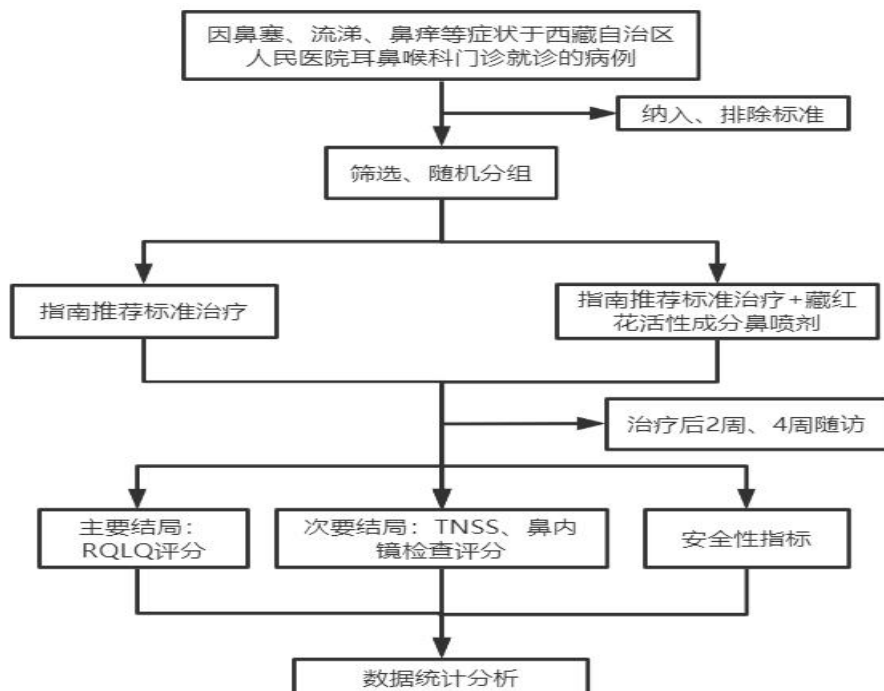


图 2-1 临床研究技术路线图

2.7 试验流程

所有受试者均为西藏自治区人民医院耳鼻喉科门诊患者。在以下时间间隔，安排门诊访视。

访视 1 筛选，随机前 1 至 7 天

访视 2 随机，第 1 天

访视 3 治疗，访视 2 后 14 ± 2 天，总第 14 天

访视 4 治疗，访视 3 后 14 ± 2 天，总第 28 天

访视 5 随访，将于研究治疗结束后或提前退出研究后 6 至 8 天，对受试者进行电话随访，以评价治疗后的不良事件。

整个试验流程详见表 2-1。

表 2-1 临床研究试验流程表

试验阶段	筛选观察期 (基线)	治疗期			随访期
访视	1	2	3	4 结束访视	5 电话随访
天数	-7~-1d	1d	$14 \pm 2d$	$28 \pm 2d$ 或退出时	停止试验治疗后 $7 \pm 1d$
知情同意	X				
纳入/排除标准	X	X			
人口统计学信息	X				
合并用药	X	X	X	X	X
生命体征和查体	X	X	X	X	
变应原检测	X				
鼻腔检查	X	X	X	X	
随机化		X			
实验室检查	X				
尿妊娠试验		X		X	
不良事件	X	X	X	X	X
研究者评估 TNSS	X	X	X	X	
受试者 RQLQ 评分	X	X	X	X	
鼻内镜检查评分	X	X	X	X	
药物、评分表发放	X	X	X		
药物、评分表回收		X	X	X	
用药、评分表指导	X	X	X	X	

2.8 统计学方法

所有治疗完毕后，对相关调查表格数据进行归纳总结，采用统计软件 SPSS 20.0 进行统计学处理，定性资料采用频数和百分比表示，定量资料符合正态分布采用均数和标准差表示，非正态分布采用中位数和四分位数间距表示。定性资料的组间构成比和有效率比较采用卡方检验，定量资料的组间均值比较采用独立样本 t 检验（正态分布，方差齐性）、t' 检验（正态分布，方差不齐）或秩和检验（非正态分布），定量资料的组内均值比较采用配对 t 检验。检验水准 $\alpha = 0.05$ ，以 $P < 0.05$ 为具有显著统计学差异。

第三章 结果

3.1 受试者一般信息和基线特征

3.1.1 受试者一般信息

由于失访、中途退出等原因，最终共有 12 例未能完成本研究，脱落率为 13.3% (12/90)，其中因常住地点变更退出 4 例，个人或工作原因无法按计划到医院进行随访 2 例，电话及其他联系方式均失联 4 例。78 例患者完成本项临床试验，年龄为 18-60 岁，平均年龄为 34.2±12.6 岁（正态分布），其中男性 46 例（占 59.0%），女性 32 例（占 41.0%），治疗组 40 例（占 51.3%），对照组 38 例（占 48.7%）。见表 3-1。

表 3-1 最终完成临床试验的受试者一般信息

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	病程 (年)
治疗组	40	23/17	32.4±11.5	2.73±2.54
对照组	38	23/15	35.2±13.6	3.32±2.81

3.1.2 基线特征

卡方检验用于比较治疗组与对照组患者性别构成比差异；独立样本 t 检验用于比较两组患者年龄、病程、两组治疗前 RQLQ 评分的差异（正态分布，方差齐），秩和检验用于比较两组治疗前 TNSS、鼻内镜检查评分的差异（非正态分布）。分析结果显示：治疗组和对照组在患者性别、年龄、病程、治疗前 RQLQ、TNSS、鼻内镜检查评分的差异均无统计学意义， $P>0.05$ 。见表 3-2。

表 3-2 治疗组与对照组患者基线特征的比较

变量	治疗组 (N=40)	对照组 (N=38)	$\chi^2/t/Z$	P 值
性别				
男	23 (23.6)	23 (22.4)	0.074	0.786
女	17 (16.4)	15 (15.6)		
年龄 (岁)	32.4±11.5	35.2±13.6	0.548	0.976
病程 (年)	2.73±2.54	3.32±2.81	0.607	0.819
治疗前 RQLQ 评分 $\bar{x} \pm s$	104.38±17.99	107.92±17.97	-0.871	0.387
治疗前 TNSS 评分 M (P25, P75)	12.00 (10.25, 14.00)	12.00 (9.00, 14.00)	-0.644	0.519
治疗前鼻内镜检查评分 M (P25, P75)	10.00 (9.00, 11.00)	10.00 (8.00, 12.00)	-0.676	0.499

3.2 疗效分析

3.2.1 两组治疗前后 RQLQ、TNSS、鼻内镜检查评分对比分析

组内对比发现，两组在治疗 2 周后、治疗 4 周后 RQLQ、TNSS、鼻内镜检查评分对比治疗前（RQLQ 评分满足正态分布，TNSS 评分、鼻内镜检查评分非正态分布），治疗效果均具有显著的统计学差异（ $P < 0.05$ ）。组间对比发现，在治疗 2 周后，RQLQ、鼻内镜评分组间差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）；在治疗 4 周后，RQLQ、TNSS、鼻内镜检查评分组间差异均有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。见表 3-3。

表 3-3 两组治疗前后不同时间 RQLQ、TNSS、鼻内镜检查评分比较（分）

组别	时间	例数	RQLQ 评分 $\bar{x} \pm s$	TNSS 评分 M (P25, P75)	鼻内镜检查评分 M (P25, P75)
治疗组	治疗前	40	104.38±17.99	12.00 (10.25, 14.00)	10.00 (9.00, 11.00)
	治疗 2 周后	40	71.35±6.55 ^{ab}	9.00 (8.00, 10.75) ^a	7.00 (5.00, 8.00) ^{ab}
	治疗 4 周后	40	46.58±11.13 ^{ab}	4.50 (1.25, 6.00) ^{ab}	3.00 (2.00, 4.00) ^{ab}
对照组	治疗前	38	107.92±17.97	12.00 (9.00, 14.00)	10.00 (8.00, 12.00)
	治疗 2 周后	38	76.24±11.40 ^a	9.00 (8.00, 11.00) ^a	7.50 (6.00, 9.00) ^a
	治疗 4 周后	38	57.13±11.50 ^a	5.50 (3.75, 7.00) ^a	4.00 (2.75, 5.00) ^a

注：a. 与本组治疗前比较， $P < 0.05$ ；b. 与对照组治疗后同时间比较， $P < 0.05$ 。

3.2.2 治疗组患者治疗前后 RQLQ 各项生活质量评分比较

对比藏红花治疗组患者治疗 4 周后的 RQLQ 七项维度评分（日常活动、睡眠、鼻部症状评分非正态分布），发现藏红花治疗组在日常活动、睡眠、非鼻眼症状和鼻部症状这 4 个方面有显著改善（ $P < 0.01$ ）。见表 3-4。

表 3-4 治疗组患者治疗前后 RQLQ 生活质量评分对比（分）

症状	治疗前	治疗 4 周后	t/Z 值	P 值
日常活动	15.00 (12.25, 17.00)	5.00 (3.25, 8.50)	-5.517	0.000
睡眠	13.00 (11.00, 17.00)	6.00 (3.25, 7.75)	-5.515	0.000
非鼻眼症状	33.88±4.86	11.93±4.35	27.924	0.000
行为问题	5.88±5.07	4.98±3.00	0.983	0.332
鼻部症状	18.00 (17.00, 20.00)	4.00 (2.00, 7.00)	-5.517	0.000
眼部症状	8.38±7.18	6.73±4.39	1.302	0.201
情感	10.48±9.04	8.23±4.87	1.404	0.168

3.2.3 治疗组患者治疗前后 TNSS 各项症状评分比较

对比治疗组患者治疗 4 周后的 TNSS 各项评分（非正态分布），发现藏红花治疗组在鼻塞、流涕这 2 个方面有显著改善（ $P < 0.01$ ）。见表 3-5。

表 3-5 治疗组患者治疗前后 TNSS 症状评分对比（分，M（P25，P75））

症状	治疗前	治疗 4 周后	Z 值	P 值
鼻塞	3.00(3.00, 4.00)	1.00(0.00, 1.00)	-5.628	0.000
流涕	4.00(3.00, 4.00)	0.00(0.00, 1.00)	-5.634	0.000
鼻痒	2.00(2.00, 3.00)	2.00(1.00, 3.00)	-1.245	0.213
喷嚏	2.50(1.00, 4.00)	2.00(0.25, 4.00)	-0.829	0.407

3.2.4 治疗组患者治疗前后鼻内镜检查各项体征评分比较

对比治疗组患者治疗 4 周后的鼻内镜检查各项评分（非正态分布），发现藏红花治疗组在下鼻甲粘膜肿胀程度、鼻腔水样分泌物量这两个方面有显著改善（ $P < 0.01$ ）。见表 3-6。

表 3-6 治疗组患者治疗前后鼻内镜检查体征评分对比（分，M（P25，P75））

症状	治疗前	治疗 4 周后	Z 值	P 值
下鼻甲粘膜肿胀程度	3.00(2.00, 3.00)	1.00(0.00, 1.00)	-5.586	0.000
下鼻甲粘膜色泽	2.00(1.00, 3.00)	2.00(1.00, 2.00)	-1.708	0.088
水样分泌物量	3.00(2.00, 3.00)	1.00(0.00, 1.00)	-5.610	0.000
鼻涕描述	3.00(1.00, 4.00)	2.00(0.00, 4.00)	-1.319	0.187

3.2.5 治疗组和对照组总有效率比较

治疗 4 周后，藏红花治疗组总有效率为 95.0%（38/40），高于对照组总有效率 76.3%（29/38），差异有统计学意义， $P < 0.05$ 。见表 3-7。

表 3-7 治疗组和对照组总有效率对比

变量	治疗组（N=40）	对照组（N=38）	χ^2	P 值
有效	38(34.4)	29(32.6)	5.616	0.018
无效	2(5.6)	9(5.4)		

3.3 安全性分析

在临床治疗过程及治疗结束后一周随访中，对照组和治疗组患者均未出现全身或局部过敏、鼻出血、头晕呕吐、胃肠不适等不良反应。说明藏红花治疗组与对照组均不良反应小，安全性高。

第四章 讨论

变应性鼻炎 (allergic rhinitis, AR), 也称作过敏性鼻炎, 是耳鼻喉科、儿科常见的慢性病和变态反应性疾病, 近年来的发病率呈现上升趋势, 已成为一个全球性的健康问题。AR 是由特异性个体接触变应原 (致敏原) 后, 导致由 IgE 介导的炎症介质释放、多种免疫活性细胞及细胞因子参与的鼻黏膜慢性炎症反应性疾病^[40-42]。

4.1 变应性鼻炎的流行病学

变应性鼻炎在全球的患病率估计为 10%~40%^[6, 10-13, 43, 44], 特别是在发达国家更加普遍。在我国 18 个中心城市的流行病学调查发现, AR 自报发病率从 2005 年的 11.1% 上升到 2011 年的 17.6%^[45], 缺乏近年全国范围内的大规模多中心调查数据。AR 由于频繁或持续的症状给患者的生活质量、学习和工作效率造成严重的影响, 长期持续 AR 可诱发或加重哮喘、结膜炎、慢性鼻窦炎等, 并有可能成为导致其他全身慢性疾病发生的源头^[46]。由于 AR 所具有难治愈、费用高的特点, 这将给全球各国的健康和经济发展带来极其消极的影响。AR 治疗所产生的直接成本和劳动力损失造成的间接成本给个人和社会经济造成巨大负担。在美国, AR 的治疗费用估计每年超过 60 亿美元^[47], 且 AR 造成的生产力损失是糖尿病、高血压等 15 种慢性疾病中最高的^[48]; 在欧盟国家, AR 导致的劳动效率下降每年造成 300 亿~500 亿欧元的经济损失^[40]。因此如何更好地防治 AR 一直是我国和全球医学界的研究热点。

4.2 变应性鼻炎西医治疗现状

AR 的发病机制非常复杂, 包括多基因遗传因素、过敏体质易感性、T 细胞为主参与的变态炎症反应以及环境污染等因素^[49]。2015 年美国耳鼻咽喉头颈外科学会专家组针对 AR 的发病机制发布了变应性鼻炎临床实践指南^[50], 指南依据新的证据质量分级提出新的意见: 一、局部使用糖皮质激素: 对于成人与两岁以上儿童, 强烈推荐长期使用鼻用糖皮质激素治疗 AR; 二、口服抗组胺药: 对于以喷嚏和鼻痒为主要症状就诊的患者, 推荐联合低中枢镇静作用的第二代抗组胺药。我国最新指南《变应性鼻炎诊断和治疗指南(2022 年修订版)》^[10] 提倡“四位一体”治疗理念。目前临床治疗 AR 的主要方式包括避免接触及隔离变应原、药物治疗、免疫疗法及手术疗法等, 其中药物治疗仍是主流, 指南建议药物治疗实行阶梯治疗方案: 轻度间歇性 AR 治疗应根据患者病情使用抗组胺药物, 同时, 可联合应

用鼻用糖皮质激素；中重度间歇性及轻度持续性 AR，首先采取抗组胺药物和鼻用糖皮质激素，观察患者的临床症状缓解情况，临床效果不理想，可联合使用鼻减充血剂治疗等；中重度持续 AR 患者，除上述药物外，还可以采取免疫治疗。在临床实践中发现目前的治疗药物在大部分患者中效果良好，但存在一定局部及全身性副作用，如药物性鼻炎、鼻出血、鼻腔烧灼感、干燥、刺痛、咽炎和咳嗽等^[51]；而在另外一部分患者中表现出治疗效果欠佳，仍有部分 AR 患者无法得到有效控制^[17]。

4.3 变应性鼻炎中医治疗现状

针对上述问题，近年来中国传统医学制剂治疗 AR 越来越受到重视，多种药用植物、中成药被报道可以调节变态反应性疾病，具有抗过敏、抗炎和免疫调节作用。中药或中成药对改善常年性、持续性 AR 的鼻部症状有效，且安全性良好^[23-26]。中医治疗特点在于辨证论治，有中药、针灸、外治等多种疗法。中药治疗方面，历代医家多从补益肺气入手，兼以健脾益肾，根据加减辨证不同，加以清热燥湿药（如秦皮、白鲜皮等），通窍药（辛夷、白芷等），给药方式也以口服多见。近年中医药学会针对变应性鼻炎临床应用方剂达成专家共识，推出“青龙汤”、“三黄石膏汤”等疗效相对明确的经典名方^[52]。针刺治疗多选取迎香、鼻通、上星等头面部穴位以取其近治作用，外治法包括刮痧、拔罐、耳穴等多种疗法。此外，中医药治疗 AR 尚有藏医、蒙医、苗医等民族医学，以及沐足、熏蒸、滴鼻等方法。祖国医学在治疗 AR 方面具有丰富的经验和良好的效果，但目前缺乏明确的作用机制和药理学论证，缺乏高质量的临床数据，导致循证医学证据尚不充足^[10]，无法走向世界。

4.4 藏红花抗炎症抗过敏相关研究

藏红花（*Crocus sativus* L.）又名西红花，为鸢尾科番红花属植物，藏红花原产于希腊、伊朗等欧洲南部地中海沿岸地区，后经印度、西藏传入内地故得名。藏红花以其红色线状柱头闻名，是其主要药用部位。现代药理学通过液相色谱与质谱结合的方法已分析明确其含有大约 150 种化合物，包括类胡萝卜素及其糖苷、黄酮苷类、酚酸、氨基酸等，其中，发挥功效的主要活性成分为类胡萝卜素及其糖苷类衍生物，包括藏红花素、藏红花酸、藏红花醛等^[27-28]。近来的研究发现藏红花的活性成份具有调节炎症反应、抑制氧化应激、抗过敏等保护作用。多项研究结果显示，藏红花通过增加还原型谷胱甘肽（保护性谷胱甘肽）含量，降低氧化型谷胱甘肽（损伤性谷胱甘肽）水平，恢复体内氧化能力和抗氧化能力平衡，从而发挥减少氧化应激损伤的重要作用^[53,54]。藏红花还可以抑制炎症相关酶（如

环氧化酶 2、丝裂原活化激酶) 和炎症相关因子 (如 IL-1、IL-2、IL-6) 等来起到降低炎症程度的作用^[55,56]。

国外一项随机双盲安慰剂对照临床试验^[57]中, 45 名健康中年男性每日服用 100mg 藏红花, 连续治疗 3 周后评估血液学和免疫学参数, 与基线和安慰剂相比, 藏红花增加了 IgG 水平, 同时降低 IgM 水平。此外, 它可以降低嗜碱性粒细胞百分比和血小板计数, 增加单核细胞百分比。该项研究结果提示, 短期每日剂量 100mg 藏红花具有免疫调节作用, 无副作用。Sung YY 等^[58]研究发现藏红花素可抑制小鼠的皮炎严重程度评分、耳廓厚度和血清 IgE 水平, 改善粉尘螨诱导的特应性皮炎症状。藏红花素可抑制粉尘螨诱导的小鼠的胸腺活化调节趋化因子 (TARC)、IL-4 和 IL-13 的增加, 并通过阻断 NF- κ B/STAT6 信号通路, 下调 Th2 型细胞介导的免疫反应, 从而改善变应性皮炎症状。国内学者^[59]在小鼠模型上研究了藏红花素作为平喘剂的潜力, 观察到藏红花素通过降低支气管肺泡灌洗液中 IL-4、IL-5、IL-13 和类胰蛋白酶的水平来抑制卵蛋白诱导的过敏性气道炎症和高反应性。

目前研究已经证实藏红花素通过多种信号通路抑制炎症和抗过敏反应。祖国医学博大精深, 运用现代生物医学技术不断研究中草药的药理机制, 将有利于提升医学界对中医药的认识。因此, 我们有必要后续进一步探索藏红花素在变应性鼻炎中可能存在的潜在作用。

4.5 藏红花治疗变应性鼻炎的临床疗效与分析

本研究结果提示, 治疗组和对照组均能有效治疗变应性鼻炎, 同时指南推荐标准治疗联合藏红花活性成分鼻喷剂对于减轻持续性中重度变应性鼻炎患者的鼻塞、流涕等症状, 下鼻甲粘膜肿胀程度、鼻腔水样分泌物量等体征有显著意义 ($p < 0.01$), 对改善日常活动、睡眠、非鼻眼症状、鼻部症状也有显著意义 ($p < 0.01$)。尤其适用于以鼻塞、流涕、睡眠障碍为主诉就诊的变应性鼻炎患者。

导师巴罗教授, 藏族, 曾先后跟随多位中外耳鼻喉科名师学习西医、中医、藏医的耳鼻喉科学知识, 并得到国外杰出的耳鼻咽喉科学者 Claus Bachert 教授的指导, 从而积累了扎实的医学功底, 并在临床中取得了一定的成就, 获得了患者的肯定。通过三十余年的临床实践, 导师对于变应性鼻炎的治疗总结出了许多有价值的临床经验。

课题组前期曾多次进行细胞、外植体、动物模型研究发现, 利用不同浓度的藏红花素与 IL-33 在外周血单核细胞中共培养后发现, 藏红花素可以显著抑制 IL-33 活化后的炎症细胞, 不仅可以抑制外周血单核细胞中的 2 型炎症细胞, 同时可以抑制 1 型炎症细胞。蛋白质印迹法和 qPCR 检测发现转录因子 T-bet, GATA3

和细胞受体 CRTH2 等表达下调，同时还发现不同炎症细胞分泌的炎性因子如：INF- γ ，IL-5 和 IL-13 表达量也同样下调，当藏红花素浓度为 20ug/ml 对炎症细胞抑制现象最为明显。这一基础实验发现，与本次临床研究结果基本一致，我们推测在变应性鼻炎患者使用藏红花活性成分鼻喷剂后，抑制 2 型炎症因子产生，继发肥大细胞和嗜碱性粒细胞活化程度下降，组胺和白三烯等炎性介质释放减少，鼻粘膜充血扩张、腺体分泌亢进均收到抑制，从而改善患者鼻塞、流涕等变应性鼻炎临床症状。

中医理论中，藏红花味甘，药性平，归心、肝经，具有活血化瘀、消肿止痛、舒经活络、凉血解毒、散郁开结等功效。从藏医理论来讲，将 AR 归属亚麻病范畴，发病原因是“三根”失调，正精耗损使机体抵抗力下降，“亚麻”虫侵入体内，借气血运行至鼻部引起病变。藏医治疗是通过调节体内“三根”、气血和杀亚麻虫，增强机体免疫力使人体免疫系统恢复正常，达到改善鼻粘膜充血，而使鼻腔呼吸道通畅。藏医经典中常见“亚麻病”方剂“古日古木十三味剂”、“九味红花丸”及“七味红花殊胜丸”等多有应用藏红花作为主药的见证。

4.6 研究中存在的不足与展望

本研究存在的问题：1. 本文是一篇前瞻性研究，但在 2022 年 8 月西藏自治区爆发新型冠状病毒感染，受疫情管控影响，部分病例失联，在收集数据、随访时等均会出现遗漏或差错，导致研究结果可能存在异常；2. 本研究纳入数据较少，研究结果可能缺乏可信度；3. 本次研究中，变应性鼻炎的疗效评估方法，只采用了问卷和鼻内镜检查结合的临床评估方法，缺乏血液检验指标和鼻腔分泌物涂片等基础病理生理指标；4. 实验组和对照组用药种类均较多，且是患者自行用药，患者用药的依从性无法得到有效保障。

藏红花活性成分在基础和临床试验中均表现出较好的抑制变应性鼻黏膜炎症反应效果，但藏红花活性成分作用靶点、单体效用、分子机制、信号通路等仍有待进一步研究。

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/046004101153010032>