

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.17.001

文章编号: 1005-8982 (2022) 17-0001-07

耳鼻咽喉疾病专题·论著

基于TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路探讨针药联合治疗病毒感染后嗅觉障碍的疗效及调控机制*

丁晓明¹, 郑丽红², 孔菲³, 柏杉⁴

(1. 黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150040; 2. 黑龙江中医药大学附属第四医院 消化内科, 黑龙江 哈尔滨 150001; 3. 黑龙江中医药大学附属第四医院 内分泌科, 黑龙江 哈尔滨 150001; 4. 黑龙江中医药大学附属第二医院 耳鼻喉科, 黑龙江 哈尔滨 150000)

摘要: **目的** 探讨针药联合治疗病毒感染后嗅觉障碍的临床效果及其潜在调控机制。**方法** 将104例病毒感染后嗅觉障碍患者随机分成对照组和联合组, 每组52例。其中, 对照组给予常规鼻用激素糠酸莫米松鼻喷剂治疗, 联合组在对照组基础上鼻内镜下针刺双侧内迎香穴和鼻丘穴。两组患者治疗前和治疗4周后行Sniffin Sticks嗅棒测试和T&T嗅觉计测试; 采用副鼻窦CT扫描评估嗅裂通气情况; 采集两组患者静脉血, 采用Western blotting检测髓样分化因子88(MyD88)、Toll样受体4(TLR4)和核转录因子- κ B(NF- κ B)p65蛋白相对表达量, 采用流式细胞术检测CD4⁺CD25⁺T细胞和CD4⁺CD25^{high}T细胞百分率。**结果** 两组治疗4周后和治疗前TDI评分差值比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 联合组差值高于对照组。两组治疗4周后和治疗前T&T测试差值比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 联合组差值高于对照组。两组治愈率和改善率比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 联合组高于对照组。两组患者静脉血MyD88、TLR4和NF- κ B p65蛋白相对表达量治疗前与治疗4周后比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 治疗4周后均低于治疗前; 两组治疗4周后静脉血MyD88、TLR4和NF- κ B p65蛋白相对表达量比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 联合组低于对照组。两组患者静脉血CD4⁺CD25⁺T细胞百分率和CD4⁺CD25^{high}T细胞百分率治疗前与治疗4周后比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 治疗4周后均高于治疗前; 两组患者治疗4周后静脉血CD4⁺CD25⁺T细胞百分率和CD4⁺CD25^{high}T细胞百分率比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 联合组高于对照组。**结论** 针药联合可恢复病毒感染后嗅觉障碍患者的嗅觉功能并减轻炎症, 且疗效优于单纯的药物治疗, 其机制与抑制TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路有关。

关键词: 嗅觉障碍; 病毒感染; TLR4/MyD88/NF- κ B通路; 针药联合; 炎症

中图分类号: R765.6

文献标识码: A

Combination of acupuncture and medicine in treatment of post-viral olfactory dysfunction through TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway*

Xiao-ming Ding¹, Li-hong Zheng², Fei Kong³, Shan Bai⁴

(1. Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang 150040, China; 2. Department of Gastroenterology, The Fourth Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang 150001, China; 3. Department of Endocrinology, The Fourth Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang 150001, China; 4. Department of Otolaryngology, The Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang 150000, China)

收稿日期: 2022-05-08

* 基金项目: 黑龙江省中医药科研项目(No: ZHY2020-155); 黑龙江中医药大学科研基金项目(No: 201731)

[通信作者] 郑丽红, E-mail: zhlsunshine@126.com; Tel: 18646026603

Abstract: Objective To explore the clinical effects and potential regulatory mechanism of combined acupuncture and medicine in the treatment of postviral olfactory dysfunction. **Methods** 104 PVOD patients were randomly divided into the Control group and the acupuncture-medicine combined group, with 52 patients in each group. Among them, the Control group was given conventional nasal hormone mometasone furoate nasal spray for treatment, and the acupuncture-medicine combined group was given intranasal acupuncture at bilateral Neiyangxiang and Biqu points on the basis of conventional treatment. Sniffin Sticks test, T & T smell test, and paranasal sinus CT scan were performed before treatment and one month after treatment, also the venous blood of each group was collected. Western blotting was applied to detect the expressions of MyD88, TLR4, and NF- κ B p65, and the flow cytometry was used to measure the percentages of CD4⁺CD25⁺ T cells and CD4⁺CD25^{high} T cells. **Results** Compared with the control group, the difference of TDI score and T & T smell test score, cure rate, improvement rate, CD4⁺CD25⁺ T cells, and CD4⁺CD25^{high} T cells percentages in the acupuncture-medicine combined group were increased ($P < 0.05$). However, the T & T smell test score, MyD88, TLR4, and NF- κ B p65 expressions were decreased ($P < 0.05$); compared with the indexes before treatment, CD4⁺CD25⁺ T cells and CD4⁺CD25^{high} T cells percentages were increased after treatment ($P < 0.05$), while MyD88, TLR4, and NF- κ B p65 expressions were decreased ($P < 0.05$). **Conclusions** The combination of acupuncture and medicine restored the olfactory function and reduced inflammation in viral- infectious olfactory dysfunction patients, and the curative effect was better than that of the simple drug group. Its mechanism is related to the inhibition of TLR4/MyD88/NF- κ B pathway.

Keywords: olfaction disorders; viral infection; TLR4/MyD88/NF- κ B pathway; combined acupuncture and medicine; inflammation

嗅觉具有识别环境、辨识气味、促进食欲等作用,而嗅觉障碍不仅严重影响人的生活质量,还会导致精神抑郁^[1]。鼻窦炎症性疾病、病毒感染和头部创伤是诱发嗅觉障碍的主要致病因素,其中病毒感染后嗅觉障碍占有门诊嗅觉障碍患者的 18.6%~29.3%^[2]。相关研究显示,病毒感染后嗅觉障碍继发于细菌、真菌或病毒,包括近年的新冠病毒——严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (SARS CoV-2)^[3]。当前临床治疗病毒感染后嗅觉障碍的首选药物为糖皮质激素、维生素 A 和银杏提取物等^[4],但治疗效果不甚理想,治愈率不高,且部分药物会诱发类似鼻刺激和鼻出血等并发症。

针灸是传统中医的治疗方式之一,具有副作用小、成本低、能缓解许多慢性免疫性疾病等优点,在耳鼻喉科也广泛应用。例如,针灸治疗可降低患者耳鸣程度^[5]、耳穴针刺可缓解成人扁桃体切除术后疼痛^[6]、针灸治疗变应性鼻炎的临床效果不亚于药物治疗^[7]。此外,亦有研究证实针灸在帮助病毒感染后嗅觉障碍患者恢复嗅觉功能及缓解病情具有较好的疗效^[8],但其具体机制尚不清楚。

髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88)/Toll 样受体 4 (toll-like receptor 4, TLR4)/核转录因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路的激活与嗅觉障碍密切相关。既往研究发现额

叶癫痫患者的嗅觉障碍与嗅球组织中 TLR4 受体和下游转录因子 NF- κ B p65 表达显著增加有关^[9]。此外,变应性鼻炎诱导的嗅觉功能障碍与嗅球胶质细胞中 TLR4/NF- κ B 信号通路激活有关,表现为胶质细胞中 TLR4、MyD88 和 p-NF- κ B p65 蛋白表达明显上调^[10-11]。

因此,本研究拟通过针刺内迎香穴和鼻丘穴联合糠酸莫米松鼻喷雾剂治疗病毒感染后嗅觉障碍,以评估针药联合的临床效果,并进一步探索其调控机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2020 年 6 月—2021 年 12 月就诊于黑龙江中医药大学附属第二医院耳鼻喉科的病毒感染后嗅觉障碍患者 104 例,随机分为对照组和联合组,每组 52 例。纳入标准:①感染前患者主观感受嗅觉正常,有病毒感染或感冒病史;②就诊检查或主诉嗅觉异常、减退或丧失,以及表现出典型的上呼吸道感染症状;③接受类固醇治疗 1 个月以上仍未改善或缓解;④同意本研究治疗方案。排除标准:①由于自身慢性免疫性疾病、神经退行性疾病、头部创伤/创伤性脑损伤、精神疾病或医源性原因导致的嗅觉丧失;②既往接受过鼻部或鼻

窦手术; ③糠酸莫米松鼻喷雾剂禁忌或过敏者; ④拒绝参与研究者。两组的性别构成、年龄、病程及嗅觉情况比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性(见表 1)。本研究经医院医学伦理委员会批准, 患者及家属签署知情同意书。

表 1 两组患者一般资料比较 ($n=52$)

组别	男/女/ 例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	病程/(月, $\bar{x} \pm s$)	嗅觉情况	
				嗅觉丧失	嗅觉减退
对照组	19/33	40.83 ± 10.38	10.60 ± 6.36	27	25
联合组	16/36	44.12 ± 9.89	11.48 ± 7.20	23	29
χ^2/t 值	0.389	1.639	0.658	0.616	
P 值	0.534	0.104	0.512	0.432	

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 对照组给予常规鼻用激素糠酸莫米松鼻喷雾剂[默沙东(中国)有限公司, 批准文号: H20140100, 规格: 50 μg × 60 揆]治疗, 每日喷鼻一次, 持续 4 周。联合组采用针药联合的治疗方式, 即在常规糠酸莫米松鼻喷雾剂治疗的基础上, 给予鼻内镜下针灸针(华佗牌, 苏州医疗用品厂有限公司, 规格: 75 mm)针刺双侧内迎香穴(针尖沿着鼻唇沟向上斜刺约 10 ~ 15 mm)和鼻丘穴(针尖稍向内上斜刺 10 ~ 15 mm), 平补平泻, 不使用特殊手法, 留针 30 min, 1 次/d, 持续 4 周。两组患者在治疗期间和治疗后均未发生不良事件, 顺利完成相应治疗。

1.2.2 Sniffin Sticks 嗅棒测试评估嗅觉功能 治疗前后用 Sniffin Sticks 嗅棒(德国 Burghart Messtechnik 有限公司, 批号: LA-13-00207)检测两组患者双侧的嗅觉功能。测试时, 取下笔帽, 笔尖放在两组患者的鼻前 15 s, 让其在选项卡上选择闻到的气味。该测试由 3 项子测试组成, 分别为气味阈值(threshold, T)、气味辨别能力(discrimination, D)和气味识别能力(identification, I)。各子测试总分为 16 分, 3 个子测试总分之和为整体嗅觉得分, 即 48 分。TDI 评分 ≥ 30.5 分为嗅觉正常, TDI 评分为 > 16.5 ~ < 30.5 分为嗅觉减退, TDI 评分 ≤ 16.5 分为嗅觉缺失。治疗前后的 TDI 评分差值 ≥ 6 分为治疗成功^[12]。

1.2.3 T&T 嗅觉计测试评估嗅觉功能 将异戊酸、苯乙醇、甲基环戊烯酮、臭粪素和十一烷酸内酯 5 种嗅物 10 倍稀释, 稀释后浓度为 10⁻¹ ~ 10⁶, 并依次标识为 -1、0、1、2、3、4、5、6。其中, -1 ~ 1 为嗅觉

正常, 1.1 ~ 5.5 为嗅觉减退, > 5.6 为嗅觉丧失。

1.2.4 副鼻窦 CT 扫描评估嗅裂通气情况 用 128 × 2-slice 双源 CT 扫描仪[Flash Definition, 西门子(中国)有限公司]对两组患者进行高分辨率副鼻窦 CT 扫描, 以评估嗅裂通气情况。根据 CT 结果将嗅觉裂隙通气模式分为正常、部分浑浊及完全浑浊。嗅裂通气恢复正常为治愈, 正常和浑浊减轻为改善。

1.2.5 Western blotting 检测 MyD88、TLR4 和 NF-κB p65 蛋白相对表达量 采集两组患者空腹外周静脉血 2 mL, 置于肝素钠抗凝管中。加 1 mL 放射免疫沉淀法裂解缓冲液(北京索莱宝科技有限公司, 批号: R0010)提取总蛋白, 二喹啉甲酸(BCA)试剂盒(上海炎熙生物科技有限公司, 批号: PD-BCA-500)定量, 经十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE), 将 MyD88、TLR4 和 NF-κB p65 蛋白转移至聚偏二氟乙烯(PVDF)膜上。加入 5% 脱脂奶粉, 室温封闭 1 h, 滴加一抗 anti-MyD88(上海艾博抗贸易有限公司, 批号: ab133739, 1: 1 000)、anti-TLR4(上海艾博抗贸易有限公司, 批号: ab13556, 1: 1 000)和 anti-NF-κB p65(上海艾博抗贸易有限公司, 批号: ab288751, 1: 1 000), 4℃ 孵育过夜。TBST 缓冲液洗膜 3 次, 滴加羊抗人 IgG H&L 二抗(上海艾博抗贸易有限公司, 批号: ab7153, 1: 10 000), 室温孵育 40 min。增强型化学发光(ECL)检测试剂盒(南京诺唯赞生物科技股份有限公司, 批号: E412-01)显色, 曝光显影。以 β-actin 为内参, 计算 MyD88、TLR4 和 NF-κB p65 蛋白相对表达量。

1.2.6 流式细胞术检测外周静脉血 T 细胞亚群 CD4⁺CD25⁺ T 细胞和 CD4⁺CD25^{high} T 细胞的百分率 采集两组患者空腹外周静脉血 2 mL, 置于肝素钠抗凝管中。吸取 50 μL 血液至各流式管, 以 CD3⁺和 CD4⁺设门, 筛选出 CD3⁺CD4⁺ T 细胞, 再标记 CD25。分别加入 10 μL 荧光抗体, 充分混匀, 室温避光反应 15 min。滴加 2 mL 溶血素, 涡流混匀, 室温静置 10 min。离心, 弃上清液, 留存约 50 μL 液体, 用 BeamCyte 流式细胞仪(常州必达生物科技有限公司)检测外周静脉血 T 细胞亚群 CD4⁺CD25⁺ T 细胞和 CD4⁺CD25^{high} T 细胞的百分率。其中, 左侧为对照管, 右侧为待检管, CD25 平均荧光强度 > 10² 定义为 CD4⁺CD25^{high} T 细胞。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件。计量资料

用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 比较采用 t 检验或配对 t 检验; 计数资料以构成比或率(%)表示, 比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后 TDI 评分及差值比较

两组患者治疗前 TDI 评分比较, 经 t 检验, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 两组治疗 4 周后 TDI 评分比较, 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 联合组高于对照组; 两组治疗 4 周后和治疗前 TDI 评分差值比较, 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后 TDI 评分及差值比较
($n = 52$, 分, $\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗 4 周后	差值
对照组	12.35 ± 0.18	15.90 ± 1.54	3.56 ± 1.41
联合组	12.40 ± 0.22	18.64 ± 1.44	6.24 ± 1.29
t 值	1.371	9.369	10.121
P 值	0.173	0.000	0.000

2.2 两组患者 T&T 嗅觉计测试结果

两组患者治疗前 T&T 嗅觉计测试结果比较, 经 t 检验, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 两组治疗 4 周后 T&T 嗅觉计测试结果比较, 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 联合组低于对照组; 两组治疗 4 周后和治疗前 T&T 嗅觉计测试差值比较, 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者治疗前后 T&T 嗅觉计测试结果及差值比较
($n = 52$, $\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗 4 周后	差值
对照组	4.58 ± 0.17	3.30 ± 1.16	-1.27 ± 1.21
联合组	4.58 ± 0.16	2.84 ± 1.27	-1.74 ± 1.27
t 值	0.235	1.956	1.196
P 值	0.815	0.000	0.024

2.3 两组患者嗅裂通气情况比较

治疗 4 周后, 对照组嗅裂通气恢复正常 9 例, 治愈率为 17.31%; 嗅裂通气改善 13 例, 改善率为

25.00%。联合组嗅裂通气恢复正常 15 例, 治愈率为 28.85%; 嗅裂通气改善 22 例, 改善率为 42.31%。对照组和联合组治愈率和改善率比较, 经 χ^2 检验, 差异均有统计学意义 ($\chi^2 = 4.065$ 和 6.486, $P = 0.044$ 和 0.011), 联合组高于对照组。见表 4。

表 4 两组患者嗅裂通气模式比较 ($n = 52$, 例)

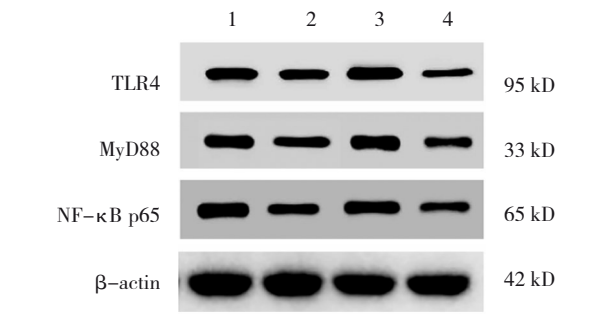
组别	治疗前			治疗 4 周后		
	正常	部分浑浊	完全浑浊	正常	部分浑浊	完全浑浊
对照组	0	26	26	9	30	13
联合组	0	29	23	15	36	1

2.4 两组患者静脉血 MyD88、TLR4 和 NF-κB p65 蛋白相对表达量的比较

两组患者静脉血 MyD88、TLR4 和 NF-κB p65 蛋白相对表达量治疗前与治疗 4 周后比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 治疗 4 周后均低于治疗前; 两组治疗 4 周后静脉血 MyD88、TLR4 和 NF-κB p65 蛋白相对表达量比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 联合组低于对照组。见图 1 和表 5。

2.5 两组患者静脉血 CD4⁺CD25⁺ T 细胞和 CD4⁺CD25^{high} T 细胞百分率的比较

两组患者静脉血 CD4⁺CD25⁺ T 细胞百分率和 CD4⁺CD25^{high} T 细胞百分率治疗前与治疗 4 周后比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 治疗 4 周后均高于治疗前; 联合组与对照组患者治疗 4 周后静脉血 CD4⁺CD25⁺ T 细胞百分率和 CD4⁺CD25^{high} T 细胞百分率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 联合组高于对照组。见图 2 和表 6。



1: 对照组治疗前; 2: 对照组治疗 4 周后; 3: 联合组治疗前; 4: 联合组治疗 4 周后。

图 1 两组患者静脉血 MyD88、TLR4 和 NF-κB p65 蛋白表达

表 5 两组患者静脉血 MyD88、TLR4 和 NF-κB p65 蛋白相对表达量的比较 (n=52, $\bar{x} \pm s$)

组别	MyD88		TLR4		NF-κB p65	
	治疗前	治疗 4 周后	治疗前	治疗 4 周后	治疗前	治疗 4 周后
对照组	0.94 ± 0.03	0.60 ± 0.04 [†]	0.82 ± 0.04	0.47 ± 0.08 [†]	0.78 ± 0.05	0.64 ± 0.03 [†]
联合组	0.96 ± 0.03	0.37 ± 0.05 [†]	0.84 ± 0.03	0.33 ± 0.02 [†]	0.78 ± 0.02	0.45 ± 0.05 [†]
t 值	0.926	6.605	0.894	3.071	0.104	5.393
P 值	0.407	0.003	0.422	0.037	0.922	0.006

注：†与治疗前比较, P<0.05。

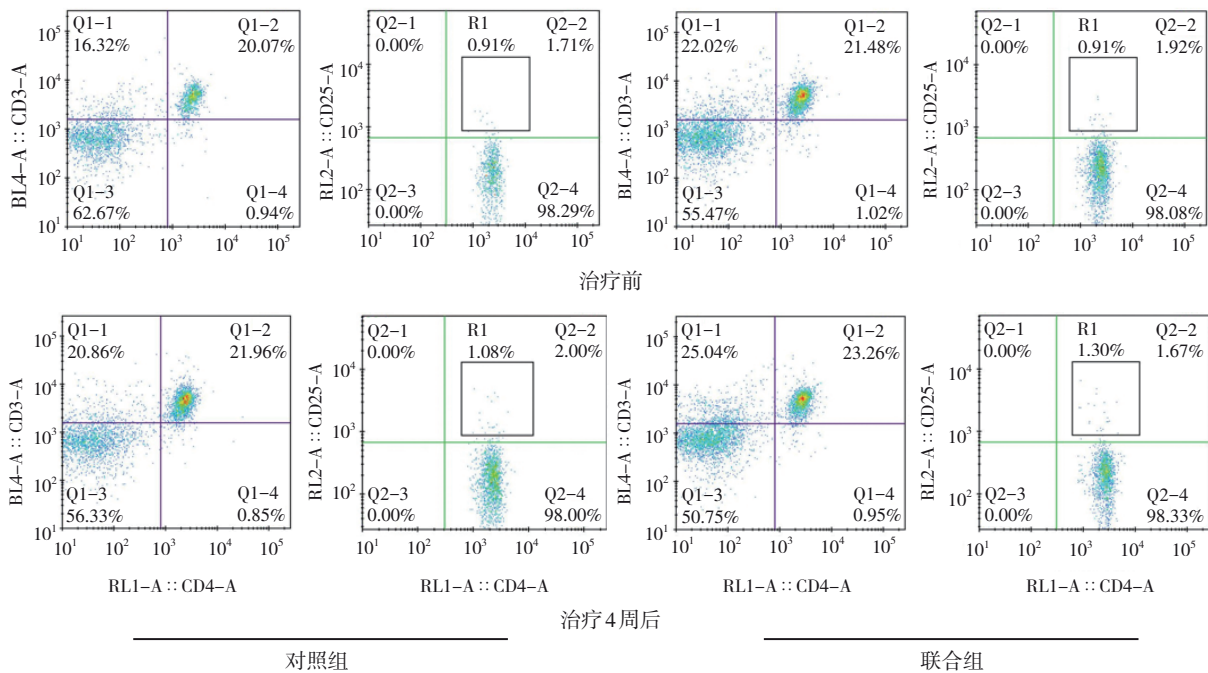


图 2 两组患者静脉血 CD4⁺CD25⁺ T 细胞和 CD4⁺CD25^{high} T 细胞百分率

表 6 两组患者 CD4⁺CD25⁺ T 细胞和 CD4⁺CD25^{high} T 细胞百分率的比较 (n=52, %, $\bar{x} \pm s$)

组别	CD4 ⁺ CD25 ⁺ T 细胞		CD4 ⁺ CD25 ^{high} T 细胞	
	治疗前	治疗 4 周后	治疗前	治疗 4 周后
对照组	5.32 ± 0.11	5.75 ± 0.04 [†]	0.92 ± 0.03	1.05 ± 0.05 [†]
联合组	5.34 ± 0.07	6.67 ± 0.05 [†]	0.93 ± 0.06	1.25 ± 0.07 [†]
t 值	1.106	103.609	1.078	16.765
P 值	0.271	0.000	0.285	0.000

注：†与治疗前比较, P<0.05。

3 讨论

病毒感染后嗅觉障碍通常由病毒感染损伤嗅觉通路所致,是获得性嗅觉功能障碍最常见的原因之一,可诱发病病毒感染后嗅觉障碍患者永久性嗅觉减退或丧失。特别是近年来新冠病毒 SARS-CoV-2 肆虐,由此引发的病毒感染后嗅觉障碍后遗

症更是引起广泛关注^[13]。当前,病毒感染后嗅觉障碍的治疗多采用手术、嗅觉训练、米诺环素、糖皮质激素、银杏叶提取物及α-硫酸锌等治疗方案,但存在疗效有限、鼻刺激及非标准化等缺陷。

针灸治疗不仅可提高健康人群的嗅觉敏感性,还在帮助病毒感染后嗅觉障碍患者恢复嗅觉功能方面具有很强的潜力。如 VENT 等^[14]证实相较于服用维生素 B 复合物,针灸治疗可使病毒感染后嗅觉障碍患者的 TDI 评分由 13.5 分增加至 17.9 分;DAI 等^[15]发现针灸针刺改善 11 例患者的嗅觉功能等。由于嗅黏膜的感受神经元可持续再生,人类的嗅觉神经系统具有可塑性,而针灸治疗可通过各种嗅觉元件反复刺激嗅上皮和嗅觉通路,使受损的嗅觉功能有所恢复。基于此,本研究在给予病毒感染后嗅觉障碍患者常规鼻用激素糠酸莫米松鼻喷雾剂的基础上,用针灸针刺鼻双侧内迎香穴和

鼻丘穴,结果发现,联合组的TDI评分较对照组明显增加,治愈者多了6例,且T&T嗅觉计测试数值变小,即病毒感染后嗅觉障碍患者的气味识别能力增强,嗅觉功能得以改善。

迄今为止,病毒感染后嗅觉障碍确切的发病机制尚不清楚,但部分学者认为病毒感染过度激发机体免疫系统,致使嗅黏膜损伤,促进嗅觉受体神经元凋亡,从而导致患者嗅觉减退乃至丧失^[16]。嗅觉神经上皮位于鼻腔与外部环境接触的重要免疫屏障上,因此易受外源性损伤和内源性宿主过度防御的影响^[17]。尽管嗅觉神经元及其祖细胞具有一定的再生能力,但长期的组织损伤终将导致特定的嗅觉神经上皮被呼吸道黏膜替代^[18],也就是说,病毒感染后嗅觉障碍患者可能经历嗅觉功能障碍的消长,最终嗅觉减退及丧失。在给予糠酸莫米松鼻喷雾剂治疗后,患者静脉血中CD4⁺CD25⁺ T细胞和CD4⁺CD25^{high} T细胞百分率升高,尤其是具有调节活性的CD4⁺CD25^{high} T细胞较治疗前有所增加,说明机体对病毒感染的免疫应答得到抑制。进一步给予针刺双侧内迎香穴和鼻丘穴,CD4⁺CD25⁺ T细胞和CD4⁺CD25^{high} T细胞百分率明显上调,免疫抑制调节作用加强。此外,本研究副鼻窦CT扫描结果也同样证实机体免疫反应得以抑制。嗅裂由嗅上皮排列组成,后者含有嗅受体神经元,这些神经元的轴突在嗅球中以嗅丝和突触的形式穿过筛状板。由于病毒的侵袭,嗅裂可发生继发性炎症变化,导致黏膜水肿,随后嗅裂变窄^[19]。治疗前病毒感染后嗅觉障碍患者嗅裂呈部分浑浊或完全浑浊,而给予糠酸莫米松鼻喷雾剂和针药联合均有效改善患者嗅裂通气情况,使之趋于正常及浑浊减轻。其中,针药联合的疗效显著优于传统鼻喷雾剂治疗,治愈率和改善率均较对照组明显提升。

本研究结果均表明针药联合对病毒感染后嗅觉障碍患者嗅觉功能恢复有好处,然而,其潜在的调控机制尚不清楚。TLR4属免疫系统感受器,也是机体获得性免疫和天然免疫之间的桥梁,可激活下游MyD88/NF- κ B通路,促进细胞因子释放,从而参与炎症疾病进程^[20]。既往研究证实针灸可通过抑制TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路减轻血管性痴呆大鼠小胶质细胞炎症^[21]和创伤性脑损伤大鼠小胶

质细胞、星形胶质细胞的炎症^[22],提示其有减轻神经炎症的作用。而病毒感染后嗅觉障碍正与病毒感染过度激发机体免疫系统,致使嗅觉受体神经元损伤有关。本研究中,对照组和联合组治疗4周后静脉血中MyD88、TLR4和NF- κ B p65蛋白相对表达量较治疗前均显著降低,且后者降幅更大,揭示TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路与之相关。但针药联合是否通过调控TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路来抑制炎症反应和改善嗅觉功能,还有待进一步在细胞动物层面对其进行验证。

综上所述,针药联合可有效减少嗅裂气流阻塞,减轻炎症反应,恢复病毒感染后嗅觉障碍患者的嗅觉功能,且该疗效与TLR4/MyD88/NF- κ B通路有关,为病毒感染后嗅觉障碍的临床治疗提供一种新的可行方案。

参 考 文 献:

- [1] SARAMAGO I, FRANCESCHI A M. Olfactory dysfunction in neurodegenerative disease[J]. *Top Magn Reson Imaging*, 2021, 30(3): 167-172.
- [2] 田俊,魏永祥,李丽,等. 141例病毒性感染性嗅觉障碍患者的临床特征分析[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2017, 31(10): 749-752.
- [3] ØSTERGAARD L. SARS CoV-2 related microvascular damage and symptoms during and after COVID-19: consequences of capillary transit-time changes, tissue hypoxia and inflammation[J]. *Physiol Rep*, 2021, 9(3): e14726.
- [4] O'BYRNE L, WEBSTER K E, MACKETH S, et al. Interventions for the treatment of persistent post-COVID-19 olfactory dysfunction[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 7(7): CD013876.
- [5] 林育珊,卢标清. 现代文献中针灸治疗耳鸣的选穴规律研究[J]. *上海中医药杂志*, 2020, 54(12): 21-27.
- [6] SHAH A N, MOORE C B, BRIGGER M T. Auricular acupuncture for adult tonsillectomy[J]. *Laryngoscope*, 2020, 130(8): 1907-1912.
- [7] YIN Z H, GENG G Y, XU G X, et al. Acupuncture methods for allergic rhinitis: a systematic review and Bayesian meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Chin Med*, 2020, 15: 109.
- [8] 王媚,王慈,丁毅,等. 天突穴与迎香穴水针疗法治疗病毒感染后嗅觉障碍的临床增效作用比较研究[J]. *中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志*, 2020, 28(4): 266-271.
- [9] MERCADO-GÓMEZ O F, CÓRDOVA-DÁVALOS L, GARCÍA-BETANZO D, et al. Overexpression of inflammatory-related and nitric oxide synthase genes in olfactory bulbs from frontal lobe epilepsy patients[J]. *Epilepsy Res*, 2018, 148: 37-43.
- [10] LIU P Q, QIN D X, LV H, et al. Activation of dopamine D2

- receptor alleviates neuroinflammation in a mouse model of allergic rhinitis with olfactory dysfunction[J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2021, 13(6): 882-895.
- [11] LV H, LIU P Q, ZHOU F W, et al. TAK-242 ameliorates olfactory dysfunction in a mouse model of allergic rhinitis by inhibiting neuroinflammation in the olfactory bulb[J]. Int Immunopharmacol, 2021, 92: 107368.
- [12] GUDZIOL V, LÖTSCH J, HÄHNER A, et al. Clinical significance of results from olfactory testing[J]. Laryngoscope, 2006, 116(10): 1858-1863.
- [13] XYDAKIS M S, ALBERS M W, HOLBROOK E H, et al. Post-viral effects of COVID-19 in the olfactory system and their implications[J]. Lancet Neurol, 2021, 20(9): 753-761.
- [14] VENT J, WANG D W, DAMM M. Effects of traditional Chinese acupuncture in post-viral olfactory dysfunction[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2010, 142(4): 505-509.
- [15] DAI Q, PANG Z H, YU H M. Recovery of olfactory function in postviral olfactory dysfunction patients after acupuncture treatment[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2016, 2016: 4986034.
- [16] ADDISON A B, WONG B, AHMED T, et al. Clinical olfactory working group consensus statement on the treatment of postinfectious olfactory dysfunction[J]. J Allergy Clin Immunol, 2021, 147(5): 1704-1719.
- [17] BHATIA-DEY N, HEINBOCKEL T. The olfactory system as marker of neurodegeneration in aging, neurological and neuropsychiatric disorders[J]. Int J Environ Res Public Health, 2021, 18(13): 6976.
- [18] KENNEDY D W. Restoration of olfaction: is there light at the end of the tunnel[J]. Int Forum Allergy Rhinol, 2019, 9(2): 129-130.
- [19] ALTUNDAG A, YILDIRIM D, TEKCAN SANLI D E, et al. Olfactory cleft measurements and COVID-19-Related anosmia[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2021, 164(6): 1337-1344.
- [20] 姜翌, 张晓杰, 张文娟, 等. 电针对周围性面神经炎患者 TLR4/NF- κ B 信号通路的影响[J]. 川北医学院学报, 2020, 35(5): 759-762.
- [21] WANG L, YANG J W, LIN L T, et al. Acupuncture attenuates inflammation in microglia of vascular dementia rats by inhibiting miR-93-mediated TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway[J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020: 8253904.
- [22] LIN S J, CAO L X, CHENG S B, et al. Effect of acupuncture on the TLR2/4-NF- κ B signalling pathway in a rat model of traumatic brain injury[J]. Acupunct Med, 2018, 36(4): 247-253.
- (张蕾 编辑)
- 本文引用格式:** 丁晓明, 郑丽红, 孔菲, 等. 基于 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路探讨针药联合治疗病毒感染后嗅觉障碍的疗效及调控机制[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(17): 1-7.
- Cite this article as:** DING X M, ZHENG L H, KONG F, et al. Combination of acupuncture and medicine in treatment of post-viral olfactory dysfunction through TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway[J]. China Journal of Modern Medicine, 2022, 32(17): 1-7.