

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.201701016

· 临床报道 ·

联合应用白三烯受体拮抗剂治疗小儿变应性鼻炎的临床观察

敬尚林, 林楠, 唐向荣, 莫炼, 温慧, 何琳, 杨艳

(柳州市妇幼保健院耳鼻咽喉科, 广西柳州 545001)

摘要: **目的** 探讨联合应用白三烯受体拮抗剂治疗小儿中、重度变应性鼻炎 (allergic rhinitis, AR) 的临床疗效。**方法** 随机将 62 例中、重度 AR 患儿分为常规治疗组和联合治疗组, 每组患者各 31 例, 常规治疗组用第二代抗组胺药口服、鼻用糖皮质激素喷鼻治疗; 联合治疗组在常规治疗组的基础上加用孟鲁司特钠咀嚼片口服, 两组患者疗程均为 4 周。对两组患儿在治疗前、治疗 4 周结束时及治疗结束后 3 个月鼻部症状视觉模拟量表 (VAS) 评分及总有效率进行比较。**结果** ①鼻部症状 VAS 评分每组患者治疗前与治疗 4 周结束时、治疗结束后 3 个月分别比较差异均具有统计学意义 (P 均 < 0.05); 治疗 4 周结束时、治疗结束后 3 个月, 联合治疗组和常规治疗组分别比较, 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05); ②总有效率: 治疗 4 周结束时、治疗结束后 3 个月, 联合治疗组 (总有效率为 96.67%、90.00%) 和常规治疗组 (总有效率 83.33%、73.33%) 分别比较, 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05); 常规治疗组治疗 4 周结束时和治疗结束后 3 个月总有效率比较, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 而联合治疗组差异则无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 白三烯受体拮抗剂联合鼻用糖皮质激素和第二代抗组胺药治疗小儿中、重度 AR 可以增强和巩固疗效。

关键词: 鼻炎; 变应性; 白三烯受体拮抗剂; 抗组胺药; 治疗结果

中图分类号: R765.21

文献标识码: A

[中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2017, 23(1): 71-74]

Clinical effect of combined application of leukotriene receptor antagonists on allergic rhinitis in children

JING Shang-lin, LIN Nan, TANG Xiang-rong, MO Lian, WEN Hui, HE Lin, YANG Yan

(Department of Otolaryngology, Liuzhou Women and Children's Hospital, Liuzhou 545001, China)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of combined use of leukotriene receptor antagonist in children with moderate to severe allergic rhinitis (AR). **Methods** 62 patients with moderate to severe AR were randomly divided into conventional treatment group and combined treatment group (31 cases in each group). The patients in the routine treatment group received oral administration of second-generation antihistamines and corticosteroid nasal spray, while those in the combined treatment group were given, on the basis of the routine treatment, Montelukast sodium chewable tablets. The treatment courses of both groups were 4 weeks. Visual analogue scale (VAS) scores and total effective rates were compared between the two groups at the time-points before treatment, at the end of treatment and at 3 months after treatment. **Results** ① Compared with VAS scores before treatment, the scores at the end of treatment and 3 months after treatment were significantly reduced in both groups (all $P < 0.05$). The differences of scores between the combined treatment group and routine treatment group at the end of treatment and 3 months after treatment were statistically significant respectively (both $P < 0.05$). ② The differences of total effective rates between the combined treatment group and routine treatment group at the end of treatment and 3 months after treatment were statistically significant respectively (both $P < 0.05$). In addition, the difference between the total effective rate at the end of treatment and 3 months after treatment in the conventional treatment group was statistically significant ($P < 0.05$), while this in the combined treatment group was insignificant ($P > 0.05$). **Conclusion** Leukotriene receptor antagonists combined with nasal corticosteroids and

作者简介: 敬尚林, 男, 副主任医师。

通信作者: 敬尚林, Email: jshl 9951@126.com

second-generation antihistamines can enhance and consolidate the therapeutic effect in the treatment of moderate to severe AR in children.

Key words: Rhinitis, allergic; Leukotriene receptor antagonist; Antihistamine; Treatment outcome

[Chinese Journal of Otorhinolaryngology-Skull Base Surgery, 2017, 23(1): 71 - 74]

根据国内外大量的流行病学调查显示, 变应性鼻炎 (allergic rhinitis, AR) 的患病率近年来明显上升, 已成为主要的呼吸道慢性疾病, 人群患病率约 10% ~ 40%, 且呈继续增加趋势^[1], 给患者生活质量和社会经济带来严重影响^[2]。小儿由于免疫系统不完善, 鼻黏膜防御和清除功能较差, 更易患 AR 且症状较重和容易复发, 对小儿的生活和生长发育造成严重危害和影响^[3]。目前尚无彻底根治此病的办法, 我们通过联合白三烯受体阻滞剂治疗小儿变应性鼻炎取得良好的疗效, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2012 年 1 月 ~ 2015 年 12 月在我科门诊就诊的中、重度 AR 患儿 62 例, 其中男 37 例, 女 25 例, 年龄 3 ~ 14 岁, 平均 (7.4 ± 3.56) 岁, 病程 6 ~ 12 个月, 平均 (9.63 ± 4.57) 个月, 将 62 例患儿随机分为常规治疗组和联合治疗组两组, 每组 31 例。各组间的年龄、性别、病程、病情程度均无统计学差异 ($P > 0.05$), 具有可比性。所有患儿均无严重心、肝、肾及其他器质性疾病, 无合并鼻息肉、变应性咳嗽和哮喘等疾病。所选病例均符合儿童中、重度 AR 的诊断标准及分类^[4-5]。

1.2 治疗方法

治疗方法: 常规治疗组用西替利嗪糖浆 (鲁南贝特制药有限公司生产) 口服, 2 ~ 5 岁 2.5 ml, 6 ~ 11 岁 5 ml, 12 岁以上 10 ml, 每日 1 次, 连续 4 周; 丙酸氟替卡松喷鼻, 早晚各 1 次, 1 ~ 2 喷/次。联合治疗组在常规治疗组的基础上加用孟鲁司特钠咀嚼片 (山东鲁南贝特制药有限公司生产) 口服, 2 ~ 5 岁 4 mg, 6 ~ 14 岁 5 mg, 每日 1 次, 连续 4 周。

1.3 疗效评估方法

1.3.1 鼻镜检查结果的评估^[6] 鼻甲黏膜轻度肿胀, 鼻中隔、中鼻甲可以看到, 记录为 1 分; 鼻黏膜中度肿胀, 下鼻甲与鼻底或鼻中隔之间尚有较小缝隙, 记录为 2 分; 鼻黏膜重度肿胀, 下鼻甲与鼻中隔、鼻底紧靠, 中鼻甲不能看到, 或中鼻甲黏膜息肉样变, 记录为 3 分。

1.3.2 主要症状的评估^[6] 根据患儿理解和合作的情况, 选用 2 ~ 16 岁儿童视觉模拟量表 (visual analogue scale, VAS), 对患者鼻部主要症状 (鼻塞、鼻痒、喷嚏及鼻涕等) 进行评分, 低龄儿童需家长配合指导完成, 见表 1。

表 1 变应性鼻炎患儿症状分级和计分标准

分级 记分	喷嚏 (每次 连续个数)	流涕 (每天 擤鼻次数)	鼻塞	鼻痒
1	3 ~ 5	≤ 4	有意识吸气时感觉	间断
2	6 ~ 10	5 ~ 9	间歇性或交互性	蚁行感 可忍受
3	≥ 11	≥ 10	几乎整天用口呼吸	蚁行感 难忍受

1.3.3 疗效判定标准^[7] 分别记录和统计治疗前、治疗 4 周结束时及治疗结束后 3 个月鼻部症状的总积分, 根据积分下降指数 (score reduce index, SRI) 的值作为判断疗效的标准, $SRI = (\text{治疗前积分} - \text{治疗后积分}) / \text{治疗前积分} \times 100$, $SRI \geq 66\%$ 为显效, $25\% < SRI < 66\%$ 为有效, $SRI \leq 25\%$ 为无效, 总有效率指显效和有效之和。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 17.0 软件对相关数据和资料进行统计学分析处理, 症状评分等计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 比较用 t 检验方法; 疗效等计数资料以 $n\%$ 表示, 采用 χ^2 检验比较, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 VAS 总评分及各项评分比较

两组患儿治疗前鼻部症状 VAS 总评分及各项评分相互比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 治疗 4 周结束时及治疗结束后 3 个月两组 VAS 总评分均较治疗前显著降低, 经比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗 4 周结束时两组之间相互比较, 鼻部症状 VAS 总评分及鼻部症状各项评分差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。治疗结束后 3 个月两组之间相互比较, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.2 总有效率比较

治疗 4 周结束时, 常规治疗组和联合治疗组总有效率分别为 83.33% 和 96.67%, 经比较差异具有

统计学意义($P < 0.05$);治疗结束后3个月,常规治疗组和联合治疗组总有效率分别为73.33%和90.00%,经比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);

常规治疗组治疗4周结束时和治疗结束后3个月总有效率比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$),而联合治疗组差异则无统计学意义($P > 0.05$),见表3。

表2 两组变应性鼻炎患儿治疗前后鼻部症状VAS总评分及各项评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	观察时间	鼻塞	鼻痒	喷嚏	流涕	总评分
常规治疗组	31	治疗前	6.54 ± 1.61	6.72 ± 0.28	6.75 ± 0.54	6.97 ± 0.44	6.76 ± 0.29
		治疗4周结束时	3.42 ± 0.41	2.97 ± 0.53	3.56 ± 0.47	3.53 ± 0.24	3.15 ± 0.43
		治疗结束后3个月	4.11 ± 0.86	4.82 ± 0.39	4.37 ± 0.77	4.56 ± 0.65	4.53 ± 0.64
联合治疗组	31	治疗前	6.36 ± 1.51	6.86 ± 0.47	7.07 ± 0.08	6.81 ± 0.36	6.69 ± 0.67
		治疗4周结束时	2.69 ± 0.58	2.35 ± 0.53	3.11 ± 0.12	2.56 ± 0.64	2.65 ± 0.31
		治疗结束后3个月	3.04 ± 0.63	2.97 ± 0.58	2.29 ± 0.93	3.07 ± 0.23	2.97 ± 0.57

注:治疗前两组比较: $t = 0.007, P > 0.05$;治疗4周结束时两组分别和治疗前比较:常规治疗组 $t = 9.672, P < 0.05$,联合治疗组 $t = 12.052, P < 0.05$;治疗结束后3个月两组分别和治疗前比较:常规治疗组 $t = 7.364, P < 0.05$,联合治疗组 $t = 8.871, P < 0.05$

表3 两组变应性鼻炎患儿治疗后的临床疗效比较(例,%)

组别	例数	观察时间	显效	有效	无效	总有效率(%)
常规治疗组	31	治疗4周结束时	11	14	6	83.33
		治疗结束后3个月	7	15	9	73.33
联合治疗组	31	治疗4周结束时	13	16	2	96.67
		治疗结束后3个月	10	17	4	90.00

注:治疗4周结束时两组比较, $\chi^2 = 7.525, P < 0.05$;治疗结束后3个月两组比较, $\chi^2 = 8.461, P < 0.05$;常规治疗组治疗4周结束时和治疗结束后3个月比较, $\chi^2 = 6.237, P < 0.05$;联合治疗组治疗4周结束时和治疗结束后3个月比较, $\chi^2 = 2.071, P > 0.05$

2.3 安全性及不良反应

两组患儿在治疗过程中均未见皮疹、发热、腹泻、明显嗜睡及其他不良反应症状,治疗4周结束时复查血、尿常规及肝、肾功能均未见异常。

3 讨论

小儿变应性鼻炎通常是患儿接触到变应原后主要由特异性IgE介导,同时由多细胞、多种细胞因子参与的鼻黏膜非感染性炎症性疾病,是小儿较常见的耳鼻咽喉科疾病^[8]。2008~2009年在北京、重庆和广州市以0~14岁儿童为对象的问卷调查中,AR自报患病率分别为14.46%、20.42%和7.83%^[9],最近一篇关于中国AR流行状况的文献显示:AR在我国大陆地区人口中的患病率为4%~38%^[10]。AR目前尚不能彻底治愈,但通过规范化的综合防治措施,患者的各种临床症状可得到良好控制,能够明显改善生活质量^[11]。治疗原则主要包括环境控制、药物治疗、免疫治疗和健康教育等,药物治疗是其中重要的措施之一。鼻用糖皮质激素和口服第二代抗组胺药作为治疗AR的一线用药,已在临床上广泛应用,并取得了一定的经验和疗效。长期使用鼻用糖皮质激素会有鼻腔干燥、刺激感、鼻出血、咽炎和咳

嗽等局部不良反应,建议使用时选择全身生物利用度较低的制剂,用药时注意药品说明书的年龄限制和推荐剂量,掌握正确的鼻腔喷药方法。第二代口服抗组胺药具有良好的安全性,镇静和嗜睡不良反应较少见,但偶可发生QT间期延长、尖端扭转型室性心动过速等严重的不良现象^[12],应引起重视。联合用药,是否能够提高疗效,缩短疗程,延长疗效持续时间是临床上需要探索的课题^[13]。

白三烯是变态反应过程中产生的含有半胱氨酰基的一类脂质炎性介质的统称,它可引起血管平滑肌舒张,血管通透性增加,导致组织黏膜充血、水肿^[14]。它还可以增强嗜酸粒细胞的趋化和黏附、促进细胞活化,刺激黏液分泌,在变态反应中发挥重要的作用,是引起AR患者鼻塞、流涕等症状的重要炎性介质^[14]。白三烯受体拮抗剂能够选择性地与半胱氨酸CysLT1受体结合,竞争性阻断半胱氨酰白三烯的病理生物作用而发挥治疗作用,多项临床资料显示口服白三烯受体拮抗剂在治疗小儿中、重度变应性鼻炎有明显效果^[14],新修订的“变应性鼻炎诊断和治疗指南(2015年,天津)”^[2]中已被推荐为一线临床治疗药物,可用于AR伴或不伴哮喘的治疗。

相关文献报道^[14]白三烯受体拮抗剂改善鼻塞症状的作用优于第二代口服抗组胺药,并能有效缓

解喷嚏、流涕、鼻痒等症状,明显提高生活质量;与第二代口服抗组胺药联合使用,效果更加显著,其疗效优于两者单独治疗。另有文献^[15]分析认为,糖皮质激素不能够完全有效地抑制半胱氨酰白三烯的合成和后续的炎性反应过程,对鼻用糖皮质激素治疗后鼻部症状(主要是鼻塞)未能得到良好控制的中、重度 AR 患者,口服白三烯受体拮抗剂则有显著的效果,其疗效明显优于鼻用糖皮质激素单独治疗。本研究结果显示,常规治疗组和联合治疗组在治疗4周结束时及治疗结束后3个月鼻部症状VAS总评分及鼻塞、鼻痒、喷嚏及流涕各项评分与治疗前比较差异均有统计学意义,说明第二代口服抗组胺药和鼻用糖皮质激素及白三烯受体拮抗剂治疗小儿变应性鼻炎均有效果,进一步对常规治疗组和联合治疗组在治疗4周结束时及治疗结束后3个月鼻部症状VAS总评分及总有效率比较,发现差异有统计学意义,说明白三烯受体拮抗剂联合鼻用糖皮质激素和第二代口服抗组胺药在治疗小儿中、重度变应性鼻炎过程中,可以协同发挥作用,效果优于后两者联合应用。本研究还发现常规治疗组在治疗4周结束时和治疗结束后3个月总有效率比较有统计学差异,而联合治疗组则无明显统计学差异,说明白三烯受体拮抗剂联合鼻用糖皮质激素和第二代口服抗组胺药治疗小儿中、重度 AR 效果持续时间较长,可以加强和巩固疗效,值得临床重视。但本研究病例数量较少,观察时间较短,对大样本病例和中、远期疗效的评价还有待进一步研究和探讨。

参考文献:

[1] 魏兵. 儿童变应性鼻炎的诊治[J]. 中国实用乡村医生杂志, 2015, 22(17): 16-17.

[2] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编委会鼻科组, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组. 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. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-0860. 2016. 01.

004.

[3] 高映勤, 马静, 陆涛, 等. 昆明市青少年变应性鼻炎患者变应原谱分析[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2013, 19(5): 403-407.

[4] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编委会鼻科组, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组. 变应性鼻炎诊断和治疗指南(2009年, 武夷山)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2009, 44(12): 977-978. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-0860. 2009. 12. 003.

[5] 洪庆成, 王薇. 实用儿科新诊疗[M]. 上海: 上海交通大学, 2011: 136.

[6] 秦良卿, 张国胜, 陈永伟, 等. 孟鲁司特钠片与丙酸氟替卡松鼻喷雾剂联合治疗儿童中重度变应性鼻炎的疗效观察[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科. 2014, 21(8): 437-439.

[7] 国家中医药管理局. 中医病症诊断疗效标准[S]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 186.

[8] 黄选兆, 汪吉宝, 孔维佳. 实用耳鼻咽喉头颈外科学[M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 218.

[9] Zhao J, Bai J, Shen K, et al. Self-reported prevalence of childhood allergic diseases in three cities of China: a multicenter study [J]. BMC Public Health, 2010, 10: 551. DOI: 10. 1186/1471-2458-10-551.

[10] Zhang Y, Zhang L. Prevalence of allergic rhinitis in China [J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2014, 6(2): 105-113. DOI: 10. 4168/aaair. 2014. 6. 2. 105.

[11] 黄朝平, 张建辉, 朱力, 等. 紧密连接蛋白 Occludin 与变应性鼻炎发病机制相关性探讨[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2014, 20(4): 305-309.

[12] Simons FE, Simons KJ. Histamine and H1-antihistamines: celebrating a century of progress [J]. J Allergy Clin Immunol, 2011, 128(6): 1139-1150. DOI: 10. 1016/j. jaci. 2011. 09. 005.

[13] 聂明荣, 陈彦球, 周丽枫, 等. 舌下含服粉尘螨滴剂治疗儿童变应性鼻炎的临床疗效与安全性评估[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2014, 20(4): 341-344.

[14] 陆忆, 殷敏, 程雷. 白三烯受体拮抗剂治疗变应性鼻炎的荟萃分析[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科志, 2014, 49(8): 659-667. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-0860. 2014. 08. 009.

[15] 冯韶燕, 樊韵平, 李磊, 等. 白三烯受体拮抗剂联合鼻用激素治疗变应性鼻炎的系统评价[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2015, 29(3): 207-211.

(收稿日期: 2016-07-05)