

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202103055

· 临床报道 ·

药物性鼻炎阶梯治疗的临床分析

曾宪平¹, 郭雪雪², 李芊颖², 曹宸², 张洪涛³, 陈晓明⁴, 陈合新²

(1. 佛山市第一人民医院耳鼻咽喉头颈外科, 广东 佛山 528000; 2. 中山大学附属第一医院耳鼻咽喉科医院, 广东 广州 510080; 3. 广州市白云区中医医院, 耳鼻咽喉科, 广东 广州 510080; 4. 广州医科大学附属第二医院, 耳鼻咽喉科, 广东 广州 511447)

摘要: **目的** 分析药物性鼻炎采用3个阶段阶梯治疗的临床效果, 为临床治疗提供参考。**方法** 78例药物性鼻炎患者根据致病原因分为口服药物组12例和减充血剂组66例。采用鼻用激素+抗组胺药(第一阶段)、鼻用激素+抗组胺药物+高渗海水(第二阶段)和手术治疗(第三阶段)阶梯治疗方法, 对两组患者在治疗的不同阶段采用视觉模拟评分(VAS)量表、鼻内镜Lund-Kennedy评分量表及鼻阻力检查评价治疗的效果。**结果** 口服药物组患者在经过一、二阶段的药物治疗后, 治愈率达到100%(12/12); 减充血剂组患者经过一、二、三个阶段治疗后, 脱离药物依赖患者分别为1.5%(1/66)、18.5%(12/65)和94.3%(50/53)。两组患者治疗后第一、二、三阶段的VAS评分、鼻阻力及鼻内镜Lund-Kennedy评分均较治疗前改善, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 对药物性鼻炎进行分类并采取阶梯式治疗效果满意, 值得临床推荐。

关键词: 药物性鼻炎; 阶段治疗; 减充血剂

中图分类号: R765.21

Clinical analysis of rhinitis medicamentosa treated with stage therapy

ZENG Xianping¹, GUO Xuexue², LI Qianying², CAO Chen², ZHANG Hongtao³, CHEN Xiaoming⁴, CHEN Hexin²

(1. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Foshan Municipal First People's Hospital, Foshan 528000, China; 2. Department of Otolaryngology, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China; 3. Department of Otolaryngology, Baiyun Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510080, China; 4. Department of Otolaryngology, the Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 511447, China)

Abstract: **Objective** To analyze the clinical effect of three-stage therapy for rhinitis medicamentosa and provide reference for clinical treatment. **Methods** Seventy-eight cases of rhinitis medicamentosa were divided into oral medicine group ($n = 12$) and nasal decongestant group ($n = 66$) according to their pathogenic causes. These cases were treated with topical nasal steroids + antihistamine (the first stage therapy), topical nasal steroids + antihistamine + Hypertonic saline (the second stage therapy) and surgical treatment (the third stage therapy). VAS score, Lund-Kennedy scale of nasal endoscopy and nasal airway resistance examination were used to evaluate the effect of treatment at different stages of treatment between two groups. **Results** The cured cases were 100% (12/12) after the first and second stage treatment in oral medicine patients. The first/second/third stage treatment were used in the nasal decongestant cases of rhinitis medicamentosa with 1.5% (1/66), 18.5% (12/65) and 94.3% (50/53) cure rates, respectively. **Conclusion** It is worthy of clinical recommendation for application of stage-therapy as a treatment for rhinitis medicamentosa.

Keywords: Rhinitis medicamentosa; Stage-therapy; Nasal decongestants

药物性鼻炎又称反跳性鼻炎、化学性鼻炎,是继发于鼻黏膜长期应用减充血剂所致的反跳性鼻充血综合征。发病率占耳鼻咽喉科或变态反应科门诊患者的 1%~9%^[1]。鼻用减充血剂通常用于缓解上呼吸道感染导致的鼻塞症状。另外,口服 β -肾上腺素受体拮抗剂、5 型磷酸二酯酶抑制剂、抗精神病药物、避孕药及降压药等也会引起相应的鼻塞症状,临床上也称之为药物性鼻炎^[2]。本研究回顾性分析 2016 年 4 月—2018 年 12 月中山大学附属第一医院耳鼻咽喉科收治的 78 例药物性鼻炎患者,采用鼻用激素、高渗海水替代结合手术的“阶梯治疗”方法治疗药物性鼻炎的临床疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

78 例药物性鼻炎患者,根据致病原因分为减充血剂组 66 例,男 38 例,女 28 例;年龄 18~47 岁,平均年龄(33.4±6.7)岁;使用鼻腔减充血剂药物 3 个月至 12 年,中位用药时间 6 个月。口服药组 12 例,男 7 例,女 5 例;年龄 23~57 岁,平均年龄(40.6±10.3)岁;用药时间 4 个月至 6 年,中位用药时间 9 个月,为长期服用降血压药物和避孕药物患者。排除标准:慢性鼻窦炎、重度鼻中隔偏曲、鼻腔恶性肿瘤以及妊娠或哺乳期妇女。

1.2 治疗方法

所有患者均采用“阶梯治疗”方法。第一阶段:即鼻用激素(辅舒良)+抗过敏药物治疗 2 周,对不能脱离减充血剂药物依赖的患者进入下一个阶段;第二阶段:高渗海水(希诺宁, Gerolymatos International S. A.)+鼻用激素+抗过敏药物治疗 1 个月,仍不能脱离减充血剂药物依赖的患者再进行下一个阶段治疗;第三阶段:采用下鼻甲外移结合鼻中隔偏曲矫正(对鼻中隔偏曲患者),术后采用膨胀海绵填塞 1 周,期间在填塞物上定时滴泰利必妥滴眼液防止感染。

1.3 评价标准

减充血剂组:将能否减少和脱离对减充血剂的依赖作为评价指标,分为无效、减少减充血剂用量和完全脱离减充血剂。均对两组患者在治疗的不同阶段采用视觉模拟评分(VAS)量表、鼻内镜 Lund-Kennedy 评分量表及鼻阻力检查评价鼻塞改善程度,使用软件 SPSS 19.0 版(IBM Corp., Armonk, NY, 美国)对数据进行统计学分析,连续变量的数据

表示为 $\bar{x} \pm s$,用独立样本的 t 检验进行比较。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

口服药物组患者在经过第一、二阶段的药物治疗后,该组患者治愈率达 100% (12/12);减充血剂组患者在经过 3 个阶段治疗后,脱离药物依赖患者分别为 1.5% (1/66)、18.5% (12/65) 和 94.3% (50/53) (表 1)。两组患者治疗后第一、二、三阶段的 VAS 评分、鼻阻力及鼻内镜 Lund-Kennedy 评分均较治疗前改善,差异均具有统计学意义(P 均 < 0.05),见表 2~4。其中减充血剂组治疗后第一、二、三阶段的 VAS 评分与治疗前比较 t 值分别为 9.383、11.925、13.161;鼻阻力治疗前后比较的 t 值分别为 5.884、10.517、14.027;鼻内镜 Lund-Kennedy 评分治疗前后比较的 t 值分别为 8.539、11.794、15.229。而在口服药物组,VAS 评分治疗后第一、二阶段的 t 值分别为 12.119、14.715;鼻阻力治疗前后比较的 t 值分别为 11.771、13.395;鼻内镜 Lund-Kennedy 评分治疗前后比较的 t 值分别为 9.904、12.521。

表 1 两组患者不同阶段治疗效果 (例)

分组	第一阶段			第二阶段			第三阶段		
	无效	减少	脱离	无效	减少	脱离	无效	减少	脱离
减充血剂组	60	5	1	30	23	12	0	3	50
口服药组	2	2	8	0	0	4			

表 2 两组患者不同治疗阶段鼻塞 VAS 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)

分组	治疗前	阶梯治疗		
		第一阶段	第二阶段	第三阶段
减充血剂组	8.22±1.09	7.53±0.91	4.32±0.87	3.22±0.96
口服药组	6.93±0.88	3.65±0.81	3.11±0.92	

表 3 两组患者不同治疗阶段鼻阻力 (KPa·s·L⁻¹, $\bar{x} \pm s$)

分组	治疗前	阶梯治疗		
		第一阶段	第二阶段	第三阶段
减充血剂组	0.399±0.038	0.382±0.035	0.253±0.075	0.239±0.071
口服药组	0.359±0.036	0.278±0.039	0.230±0.033	

表 4 两组患者不同治疗阶段鼻内镜

Lund-Kennedy 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)

分组	治疗前	阶梯治疗		
		第一阶段	第二阶段	第三阶段
减充血剂组	5.25±1.81	4.96±1.91	4.03±1.58	3.10±1.72
口服药组	4.93±1.53	3.35±1.44	2.01±1.56	

3 讨论

3.1 药物性鼻炎的发生及临床特征

自1887年麻黄碱被分离出以来,被临床上广泛应用于缓解变应性鼻炎、非变应性鼻炎、急性或慢性鼻窦炎、鼻息肉、妊娠继发性鼻炎、鼻中隔偏曲或病毒性上呼吸道感染引起的鼻塞症状^[3]。其诊断标准包括:①有长期应用鼻用血管收缩剂或口服血管收缩药物的病史,连续应用10 d以上;②患者自觉使用滴鼻剂的效果越来越差,所需药量、滴药次数都不断增多,出现多用减效现象;③患者自觉症状为双侧持续性鼻塞,可有鼻内干燥不适和烧灼感;④鼻黏膜可有充血到苍白水肿等不同变化,典型药物性鼻炎患者鼻黏膜呈紫红色;⑤下鼻甲肿胀,呈暗红色,触之柔软,对血管收缩剂棉片反应不敏感,鼻道中有黏液性或黏液脓性分泌物^[4-5]。该病的临床特征为鼻塞,无鼻漏,鼻黏膜外观无明显的特征性改变,患者可合并出现打鼾、失眠、口干和喉痛等症状。鼻减充血药引起的鼻黏膜病理改变导致鼻黏膜微粒过滤、温湿度调节等功能异常。药物性鼻炎患者可同时合并慢性鼻窦炎、中耳炎、鼻息肉或萎缩性鼻炎等。

3.2 药物性鼻炎发生机制

鼻黏膜由阻力血管和容积血管组成。小动脉和动静脉吻合组成的阻力血管流入由静脉窦组成的容积血管。减充血剂通过刺激支配静脉窦的交感神经纤维释放去甲肾上腺素,导致血管收缩减少血流量,同时增加容积血管的窦性排空来减少鼻塞^[4]。减充血剂可能通过负反馈机制导致内源性交感去甲肾上腺素含量下降,在长期使用并停药后,由于去甲肾上腺素释放被抑制,交感神经可能无法维持血管收缩从而出现反弹性鼻塞^[1]。有研究用麻黄碱与磺胺噻唑钠和萘甲唑啉进行兔子实验,观察鼻黏膜的组织学变化。在每天4次药物滴鼻后,第5天可观察到鼻腔黏膜上皮细胞出现纤毛脱落,第1周鼻黏膜上皮细胞出现胞体损伤,第2周出现黏膜层水肿,第3周出现黏膜下层水肿,继之纤维化及增厚,第4周细胞进一步受损、水肿加重并伴有黏液产生,第5周所有细胞层次消失,第8周上皮细胞由纤毛柱状变为无纤毛的复层鳞状细胞。血管最初扩张,但后来逐渐变得硬化、狭窄^[4]。由此可见,长期使用减充血剂可使鼻腔黏膜的正常解剖结构发生改变、血管硬化、难于纠正。本研究中减充血剂组患者治疗前VAS评分、鼻阻力、鼻内镜Lund-Kennedy评分

均较口服药物组高,推测也与此有关。本研究中口服药物组有11例为长期口服降压药,1例为长期口服避孕药。降压药为肾上腺素能拮抗剂,具有抗交感作用,可降低交感神经张力,从而使副交感神经兴奋占优势,使鼻腔黏膜下的血管窦,尤其是下鼻甲海绵状血管窦扩展,渗出增多,同时使黏液腺分泌增多导致鼻塞^[6-7]。但黏膜上皮结构完好,停用口服药物后鼻塞症状多可经过第一、二阶段控制,治疗效果较减充血剂组更佳。

药物性鼻炎可进一步分为3种亚型:①局部炎症型:继发于药物摄入后发生的炎性反应。主要机制为药物抑制环氧合酶-1,使花生四烯酸的代谢转向脂氧合酶途径,导致有效前列腺素₂合成减少,产生的白三烯增加,从而诱发一系列炎症反应;②神经源性型: α 和 β 肾上腺素能拮抗剂如可乐定、胍乙啶和甲基多巴可通过神经源性机制诱发药物性鼻炎。这些药物具有抗交感作用,可降低交感神经张力,可能导致充血和鼻漏的症状;③特发(未知原因)型:所使用的药物完全没有引起鼻炎的潜在机制^[8-9]。

3.3 药物性鼻炎阶梯治疗

停止鼻减充血药应用是药物性鼻炎治疗的基本共识,对停药后导致“回弹”症状,采用抗组胺药物联合鼻用激素治疗效果良好。由于减充血剂和口服药物引起的药物性鼻炎其致病机制不尽相同,在临床中发现两者用药物治疗的效果存在较大的差异。本研究证实口服药物所致的药物性鼻炎采用鼻用激素结合抗组胺药物(第一阶段)治疗,有2/3患者可以达到症状完全消失。经过加用高渗海水(第二阶段)治疗,所有患者全部治愈。而减充血剂所致的药物性鼻炎经过第一阶段治疗后完全脱离药物依赖1.5%(1/66);第二阶段达到18.5%(12/65);首先,高渗海水(2.3%)依靠其高渗透压的作用减轻黏膜水肿,达到缓解鼻腔通气的功能^[10],且不产生药物依赖性,在治疗药物性鼻炎中起到非常好的效果。其次,高渗海水能更有效地对上呼吸道分泌物进行冲刷清除,提高纤毛上皮细胞的清除率。有学者将相同剂量的高渗海水和等渗海水用于治疗上呼吸道炎症,结果发现高渗海水对分泌物的清除作用更胜一筹^[11]。

第三个阶段通过下鼻甲骨外移和下鼻甲骨黏膜下部分切除手术后,脱离减充血剂药物依赖的患者达到94.3%(50/53),通过手术外移或切除部分下鼻甲骨质从而使鼻腔通气通道增宽,缓解鼻塞症状。手术另一个目的是通过长时间鼻腔填塞强行解除对

减充血剂的依赖。术后采用膨胀海绵填塞1周,期间在填塞物上定时滴泰利必妥滴眼液防止感染,同时全身静脉用抗生素1周。本研究中有38例患者行下鼻甲骨黏膜下部分切除术,12例患者单纯行下鼻甲骨折外移,合并鼻中隔偏曲者一并行鼻中隔矫正术。其中9例患者下鼻甲前端淤黑,但拔除膨胀海绵后逐渐恢复血运,14例患者术后发热,炎症指标高,考虑术后感染,及时拔除填塞物及升级抗生素后感染控制。也有报道称,在停止使用鼻减充血剂后,出现了心理依赖和一种包括头痛、躁动和焦虑的戒断综合征^[4]。本研究未见有戒断症状。

本研究通过对药物性鼻炎3个阶段循序渐进阶梯治疗,口服药物组患者经过第一、二阶段后,所有患者症状得到了完全缓解。而减充血剂组患者只有通过第三阶段治疗后,约94.3%的患者可以完全脱离药物的依赖,取得了极佳的临床效果。但对于药物性鼻炎要注意是否合并有其他原发的鼻腔疾患所引起的症状。

参考文献:

- [1] Graf P. Rhinitis medicamentosa: a review of causes and treatment [J]. *Treat Respir Med*,2005,4(1):21-29.
- [2] Basu A, Ryder RE. New treatment options for erectile dysfunction in patients with diabetes mellitus[J]. *Drugs*,2004,64(23):2667-2688.
- [3] Graf P, Juto JE. Sustained use of xylometazoline nasal spray shortens the decongestive response and induces rebound swelling[J]. *Rhinology*,1995,33(1):14-17.

- [4] Ramey JT, Bailen E, Lockey RF. Rhinitis medicamentosa[J]. *J Investig Allergol Clin Immunol*,2006,16(3):148-155.
- [5] Zucker SM, Barton BM, Mccoul ED. Management of rhinitis medicamentosa: a systematic review [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*,2019,160(3):429-438.
- [6] Graf P. Rhinitis medicamentosa: aspects of pathophysiology and treatment[J]. *Allergy*,1997,52(40 Suppl):28-34.
- [7] Gorenberg D. Rhinitis medicamentosa[J]. *West J Med*,1979,131(4):313-314.
- [8] Barnes PJ. Neurogenic inflammation in the airways[J]. *Respir Physiol*,2001,125(1-2):145-154.
- [9] Chalastras T, Nicolopoulou-Stamati P, Patsouris E, et al. Expression of substance P, vasoactive intestinal peptide and heat shock protein 70 in nasal mucosal smears of patients with allergic rhinitis: investigation using a liquid-based method [J]. *J Laryngol Otol*,2008,122(7):700-706.
- [10] Garavello W, Romagnoli M, Sordo L, et al. Hypersaline nasal irrigation in children with symptomatic seasonal allergic rhinitis: a randomized study[J]. *Pediatr Allergy Immunol*,2003,14(2):140-143.
- [11] Rabago D, Zgierska A. Saline nasal irrigation for upper respiratory conditions[J]. *Am Fam Physician*,2009,80(10):1117-1119.

(收稿日期:2020-05-21)

本文引用格式:曾宪平,郭雪雪,李芊颖,等. 药物性鼻炎阶梯治疗的临床分析[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2021,27(3):333-336. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202103055

Cite this article as: ZENG Xianping, GUO Xuexue, LI Qianying, et al. Clinical effect analysis of Rhinitis Medicamentosa Treated With Stage therapy [J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2021, 27(3): 333-336. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202103055