

糠酸氟替卡松鼻用喷雾剂联合孟鲁司特治疗变应性鼻炎的临床研究

付云, 张玉洁, 符方淑

(海南省文昌市人民医院 药剂科, 海南 文昌 571300)

【摘要】目的:探讨糠酸氟替卡松鼻用喷雾剂联合孟鲁司特治疗变应性鼻炎的疗效及对血清白细胞介素 IL-4 和 IL-6 水平的影响。**方法:**筛选变应性鼻炎患者 112 例, 按数字表发随机分为对照组 (56 例) 和观察组 (56 例)。对照组予糠酸氟替卡松鼻用喷雾剂喷鼻, 第 1~2 周每侧鼻腔 2 喷, 每日 2 次; 第 3~4 周每侧鼻腔 1 喷, 每日 1 次。观察组在对照组基础上予孟鲁司特钠片, 每日 1 次, 每次 10 mg。2 组连续治疗 4 周。比较 2 组临床症状评分、临床症状消失时间及临床疗效。检测 2 组血清 IL-4、IL-6 水平。**结果:**治疗后, 观察组患者的临床症状 (喷嚏、鼻痒、鼻塞、流鼻涕) 评分显著低于对照组 ($P < 0.01$)。观察组患者临床症状消失时间明显低于对照组 ($P < 0.01$)。观察组患者总有效率为 94.64%, 显著高于对照组 (80.36%) ($\chi^2 = 4.000$, $P = 0.046$)。与对照组比较, 观察组治疗后血清 IL-4 和 IL-6 水平下降更明显 ($P < 0.01$)。**结论:**糠酸氟替卡松鼻用喷雾剂联合孟鲁司特可进一步改善变应性鼻炎患者的临床症状, 提高临床疗效, 下调 IL-4 和 IL-6 水平可能是其疗效途径之一。

【关键词】糠酸氟替卡松鼻用喷雾剂; 孟鲁司特; 变应性鼻炎; 白介素-4; 白介素-6

【中图分类号】 R976

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2018)08-0055-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.08.013

Clinical research of fluticasone furoate nasal spray combined with montelukast in treating allergic rhinitis

FU Yun, ZHANG Yu-jie, FU Fang-shu

(Department of Pharmacy, People's Hospital of Wenchang City, Hainan Wenchang 571300, China)

【Abstract】Objective: To investigate the efficacy of fluticasone furoate nasal spray combined with montelukast in treating allergic rhinitis and its influence on serum levels of interleukin IL-4 and IL-6. **Methods:** A total of 112 cases with allergic rhinitis were selected and randomly divided into control group (56 cases) and observation group (56 cases). Cases of control group were given with fluticasone furoate nasal spray (2 sprays the first and second week for each side of the nasal cavity and sooner or later, 1 spray at the third and fourth week for each side of the nasal cavity, qd). Based on control group, cases of observation group were given with montelukast (10 mg, qd). Both groups were treated for four weeks. Scores of symptoms, symptom disappearance time, and the efficacy were compared in both groups. Serum levels of IL-4 and IL-6 were detected in two groups. **Results:** After treatment, scores of symptoms (sneezing, itchy nose, stuffy nose, and runny nose) of observation group were evidently lower than those of control group ($P < 0.01$). Symptom disappearance time of observation group was obviously shorter than that of control group ($P < 0.01$). Total effective rate for observation group was 94.64% superior to control group 80.36% ($\chi^2 = 4.000$, $P = 0.046$). After treatment, serum levels of IL-4 and IL-6 of observation group were remarkably lower than control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Fluticasone furoate nasal spray combined with montelukast in treating allergic rhinitis can improve symptoms and increase the efficacy, and down-regulation of serum levels of IL-4 and IL-6 may be one of effective ways.

【Key words】 fluticasone furoate nasal spray; montelukast; allergic rhinitis; Interleukin-4; Interleukin-6

变应性鼻炎是耳鼻喉科临床最常见病之一, 据报道全球变应性鼻炎的发病率高达 40%, 我国这一比率为 4% ~ 38%^[1-2]。目前变应性鼻炎的发

病率有逐年增长趋势^[3]。变应性鼻炎是以鼻痒、鼻塞、清水样鼻涕以及阵发性喷嚏为主要临床表现, 鼻黏膜非感染性慢性炎症性疾病^[4]。药物干

[收稿日期] 2018-04-13

[作者简介] 付云, 女, 大学本科, 主管药师; 研究方向: 临床药学; Tel: 18925027960; E-mail: fuyun12385@163.com

预是变应性鼻炎的主要治疗措施,糖皮质激素、抗组胺药是变应性鼻炎患者的常用有效药物,而联合用药是近年临床建议的治疗方案之一^[5]。孟鲁司特钠是一种新型白三烯受体拮抗剂,可有效阻断白三烯,缓解变应性鼻炎患者的临床症状^[6]。糠酸氟替卡松鼻用喷雾剂为新型糖皮质激素的一种,临床资料显示其对变应性鼻炎的治疗有效率达90%以上^[7]。本研究旨在观察糠酸氟替卡松鼻用喷雾剂联合孟鲁司特治疗变应性鼻炎的临床疗效,并探讨其对患者血清炎性因子白细胞介素(IL) IL-4 和 IL-6 的影响,现将研究结果报道如下。

1 对象与方法

1.1 对象

筛选2017年2月至2018年2月间在海南省文昌市人民医院就诊的变应性鼻炎患者112例为研究对象。变应性鼻炎诊断标准:根据《变应性鼻炎诊断和治疗指南》^[8]标准,并结合患者的临床症状、既往病史以及血常规、实验室检查确诊。纳入标准:①符合变应性鼻炎诊断者;②年龄18~60岁,性别不限;③近1个月内未予相关治疗者;④首次确诊者;⑤取得患者知情,并签署知情协议。排除标准:①妊娠或哺乳期妇女;②鼻窦炎、鼻部肿瘤及鼻息肉等疾病者;③伴心、肝、肾、内分泌系统等严重障碍者;④体质过敏者;⑤既往鼻部手术者。按数字表发随机分为对照组(56例)和观察组(56例)。本研究获得本医院医学伦理委员会审查同意。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 对照组:给予糠酸氟替卡松鼻喷雾剂(生产厂家:浙江仙琚制药股份有限公司,批准文号:国药准字H20113481)喷鼻,第1~2周每侧鼻腔2喷,早晚各1次;第3~4周每侧鼻腔1喷,每日1次。观察组:在对照组基础上采用孟鲁司特钠片(生产厂家:四川大冢制药有限公司,批准文号:国药准字H20064370),每日1次,每次10 mg。疗程:2组连续治疗4周。

1.2.2 观察指标 ①2组临床症状评分:根据《变应性鼻炎的诊治原则和推荐方案》^[9]拟定,对患者的喷嚏、鼻痒、鼻塞、流清涕按症状分级计分,0、1、2及3分,分别于治疗前后平分,患者评分

越高说明症状越严重。②2组临床症状消失时间:记录2组患者喷嚏、鼻痒、鼻塞、流清涕消失时间。③2组血清IL-4、IL-6水平:晨起空腹下抽取患者静脉血3 mL左右,离心(3000 r·min⁻¹) 10 min,提取血清,保存于-20℃;于治疗前后采取双抗夹心酶联免疫吸附(Elisa)法测定。

1.2.3 疗效判断标准 根据《变应性鼻炎的诊治原则和推荐方案》^[6]标准拟定。显效:疗效指数≥66%。有效:疗效指数26%~66%。无效:疗效指数<26%。疗效指数=(症状治疗前积分-症状治疗后积分)/症状治疗前积分×100%。总有效率(%)=(显效+有效)例数/总例数×100%。

1.2.4 统计分析 采用SPSS 19.0软件分析数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较用 t 检验分析;计数资料以率(%)表示,用 χ^2 检验分析;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况

2组患者性别、年龄、病程、本次病程、BMI差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

表1 2组患者基本情况

调查内容	对照组 ($n = 56$)	观察组 ($n = 56$)	χ^2/t 值	P 值
性别			0.036	> 0.05
男	30	32		
女	26	24		
年龄(岁)	40.34 ± 5.77	40.51 ± 5.92	0.016	> 0.05
病程(年)	2.51 ± 0.55	2.59 ± 0.59	0.024	> 0.05
本次病程(d)	4.49 ± 0.57	4.41 ± 0.59	0.028	> 0.05
BMI(kg·m ⁻²)	24.51 ± 3.90	24.66 ± 4.05	0.061	> 0.05

2.2 治疗前后2组临床症状评分比较

与治疗前比较,2组治疗后患者的临床症状(喷嚏、鼻痒、鼻塞、流清涕)评分显著减少;与对照组比较,观察组治疗后患者上述临床症状评分减少更明显,以上差异均有统计学意义($P < 0.01$),见表2。

2.3 治疗后2组患者临床症状消失时间比较

治疗后观察组患者的喷嚏、鼻痒、鼻塞、流清涕消失时间明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.01$),见表3。

表2 治疗前后2组临床症状评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	时间	喷嚏	鼻痒	鼻塞	流清涕
对照组($n=56$)	治疗前	1.64 ± 0.19	1.66 ± 0.17	1.60 ± 0.18	1.78 ± 0.21
	治疗后	0.95 ± 0.11 [*]	0.86 ± 0.12 [*]	0.82 ± 0.09 [*]	0.81 ± 0.09 [*]
观察组($n=56$)	治疗前	1.61 ± 0.20	1.71 ± 0.21	1.63 ± 0.18	1.75 ± 0.18
	治疗后	0.33 ± 0.05 ^{*#}	0.34 ± 0.04 ^{*#}	0.31 ± 0.04 ^{*#}	0.39 ± 0.05 ^{*#}

注: *与本组治疗前比较 $P < 0.01$; #与对照组治疗后比较 $P < 0.01$ 表3 治疗后2组患者临床症状消失时间比较($\bar{x} \pm s$,d)

组别	喷嚏	鼻痒	鼻塞	流清涕
对照组($n=56$)	10.56 ± 1.24	16.05 ± 1.72	13.22 ± 1.50	7.59 ± 0.81
观察组($n=56$)	8.09 ± 0.95 [*]	11.40 ± 1.22 [*]	9.71 ± 1.03 [*]	6.28 ± 0.68 [*]

注: *与对照组比较, $P < 0.01$

2.4 治疗后2组患者临床疗效比较

观察组患者总有效率为94.64%,显著高于对照组(80.36%),差异有统计学意义($\chi^2 = 4.000$, $P < 0.05$),见表4。

表4 治疗后2组患者临床疗效比较[$n(\%)$]

组别	显效	有效	无效	总有效率
对照组($n=56$)	29(51.79)	16(28.57)	11(19.64)	45(80.36)
观察组($n=56$)	38(67.86)	5(8.93)	3(5.36)	53(94.64)

2.5 治疗前后2组血清IL-4和IL-6水平比较

与治疗前比较,2组治疗后血清IL-4和IL-6水平明显降低;与对照组比较,观察组治疗后血清IL-4和IL-6水平下降更明显,以上差异均有统计学意义($P < 0.01$),见表5。

表5 治疗前后2组血清IL-4和IL-6水平比较($\bar{x} \pm s$,pg·mL⁻¹)

组别	时间	IL-4	IL-6
对照组($n=56$)	治疗前	82.05 ± 8.44	176.31 ± 19.44
	治疗后	61.68 ± 6.63 [*]	145.25 ± 15.91 [*]
观察组($n=56$)	治疗前	81.91 ± 8.51	176.18 ± 19.31
	治疗后	54.03 ± 5.98 ^{*#}	128.29 ± 14.31 ^{*#}

注: *与本组治疗前比较, $P < 0.01$; #与对照组治疗后比较, $P < 0.01$

3 讨论

白三烯是变应性鼻炎的发病机制中的重要递质,白三烯通过结合细胞表面受体并产生特异性反应,能够刺激呼吸道黏液生成,降低纤毛活性,使过敏原易进入到呼吸道,加剧呼吸道的炎症反应;

同时白三烯也可通过舒张血管平滑肌,增加血管的通透性,强化嗜酸性粒细胞的趋化作用,刺激黏液分泌,促进变态反应的速发相和迟发反应^[10]。孟鲁司特是白三烯受体拮抗剂,通过选择性结合人体呼吸道中的白三烯受体,阻断白三烯所引发的气道平滑肌收缩及炎症反应等^[11-12]。本研究在观察组患者给予孟鲁司特干预,结果在改善患者的临床症状及疗效方面取得积极效果。

糠酸氟替卡松喷雾剂是一种新型糖皮质激素,喷入鼻腔后作用于鼻黏膜的黏附时间延长,能降低炎症介质释放,改善变应性鼻炎症状,缓解鼻-眼神经反射有关,已成为变应性鼻炎有效治疗用药^[13]。杨琛等^[7]对糠酸氟替卡松鼻用喷雾剂治疗变应性鼻炎的疗效及安全性进行了前瞻性研究,发现糠酸氟替卡松鼻用喷雾剂对变应性鼻炎患者鼻部症状、眼部症状及鼻通气功能改善明显,且不良反应较少。本研究结果显示:治疗后,观察组患者的临床症状(喷嚏、鼻痒、鼻塞、流清涕)评分显著低于对照组,提示糠酸氟替卡松鼻用喷雾剂联合孟鲁司特治疗变应性鼻炎可进一步改善患者的临床症状;观察组患者临床症状消失时间明显低于对照组,说明了糠酸氟替卡松鼻用喷雾剂联合孟鲁司特治疗变应性鼻炎可促进患者临床症状好转;观察组患者总有效率为94.64%,显著高于对照组(80.36%),提示了糠酸氟替卡松鼻用喷雾剂联合孟鲁司特治疗变应性鼻炎可进一步提高临床疗效。Yonezaki等^[14]应用糠酸氟替卡松干预变应性鼻炎患者,分析其对患者鼻部症状控制的总有效率达92.5%。本研究中糠酸氟替卡松鼻用喷雾剂联合孟鲁司特对变应性鼻炎患者临床症状的总有效率与上述报道基本一致。因此,糠酸氟替卡松鼻用喷雾剂联合孟鲁司特治疗变应性鼻炎的疗效确切,值得临床借鉴。

变应性鼻炎属于鼻部I型变态反应,IgE介导了该病的发生发展过程,并受遗传、抗原性质、变应原接触以及Th细胞及其分泌的细胞因子等因

素调节^[15]。IL-4 属 Th2 细胞产生的细胞因子,是促进 IgE 合成和分泌的关键性因子,从而介导了以 IgE 为基础的嗜酸粒细胞与肥大细胞浸润的免疫应答,IL-4 也可通过诱导血管内皮细胞黏附因子-1 等黏附分子的表达,参与炎症细胞趋化和聚集过程,使抗原刺激机体,产生鼻部变应性炎症症状^[16-17]。文献报道变应性鼻炎患者血清中 IL-4 水平显著增加,且与患者的临床症状严重程度呈正相关^[18]。IL-6 也是 Th2 细胞所产生的细胞因子,通过调节免疫细胞活性,介导 T、B 淋巴细胞的增殖、活化及炎症反应,促进 IgE 的合成、分泌。同时 IL-6 也是多功能细胞因子,通过刺激细胞生长、促进细胞分化以及加速急性期蛋白合成等,与其他细胞因子协同促进特异性过敏介质分泌,引发并加重变应性鼻炎反应^[20]。本研究结果显示:与对照组比较,观察组治疗后血清 IL-4 和 IL-6 水平下降更明显,提示了糠酸氟替卡松鼻用喷雾剂联合孟鲁司特可能通过下调 IL-4 和 IL-6 水平,对变应性鼻炎发挥治疗作用。

综上,糠酸氟替卡松鼻用喷雾剂联合孟鲁司特可进一步改善变应性鼻炎患者的临床症状,提高临床疗效,下调 IL-4 和 IL-6 水平可能是其疗效途径之一。本研究不足在于选取的病例数较少,且为单中心的短时间观察,确切效果需进一步验证。

【参考文献】

- [1] 何霞,董莹莹,冯彦,等.变应性鼻炎患者鼻眼症状对其心理状况的影响[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2018,32(3):184-186.
- [2] 朱振潮,邱前辉,陈卓,等.变应性鼻炎常规免疫治疗与冲击免疫治疗的临床疗效与依从性分析[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2018,32(2):81-86.
- [3] 李娟,程杰,何艳.鼻腔冲洗联合糠酸莫米松鼻喷雾剂治疗变应性鼻炎的疗效观察[J].重庆医学,2016,45(25):3506-3507,3513.
- [4] 杨培培,冯纬纭,叶辉信,等.变应性鼻炎患者特异性免疫球蛋白 E、IL-17、IL-2、IL-9 和白三烯的表达及其与疾病活动度的相关性[J].广西医学,2015,37(8):1072-1075.
- [5] 葛文栋,谭路,陶泽璋,等.鼻喷型过敏原阻隔剂联合口服抗组胺药对尘螨过敏型变应性鼻炎患者的疗效评估[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2018,32(1):33-36.
- [6] Dalgic A, Dinc M E, Ulusoy S, et al. Comparison of the effects of nasal steroids and montelukast on olfactory functions in patients with allergic rhinitis[J]. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis, 2017, 134(4):213-216.
- [7] 杨琛,魏鑫鑫,尹中普.糠酸氟替卡松鼻用喷雾剂治疗变应性鼻炎的临床研究[J].中国药房,2017,28(11):1503-1506.
- [8] 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.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.
- [9] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会,中华医学会耳鼻咽喉科分会.变应性鼻炎的诊治原则和推荐方案[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2005,40(3):166-167.
- [10] Zagórska W, Grzela K, Kulus M, et al. Increased cys-leukotrienes in exhaled breath condensate and decrease of PNIF after intranasal allergen challenge support the recognition of allergic rhinitis in children[J]. Arch Immunol Ther Exp(Warsz), 2013, 61(4):327-332.
- [11] Okubo K, Inoue Y, Numaguchi H, et al. Montelukast in the treatment of perennial allergic rhinitis in paediatric Japanese patients; an open-label clinical trial[J]. J Drug Assess, 2016, 5(1):6-14.
- [12] 陈静.孟鲁司特钠治疗变应性鼻炎疗效观察[J].山东医药,2011,51(36):16.
- [13] 高丽京,刘子毅,郭红磊,等.加味苍耳子散辅助糠酸氟替卡松鼻用喷雾剂治疗小儿变应性鼻炎疗效分析[J].河北中医药学报,2017,32(6):17-19,23.
- [14] Yonezaki M, Akiyama K, Karaki M, et al. Preference evaluation and perceived sensory comparison of fluticasone furoate and mometasone furoate intranasal sprays in allergic rhinitis[J]. Auris Nasus Larynx, 2016, 43(3):292-297.
- [15] 李玉瑾,李佩忠.变应性鼻炎患者脱敏治疗前后 IFN- γ 和 IgE 及 IL-4 水平变化的研究[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2013,27(8):397-403.
- [16] 马瑞霞,侯丽,虎峻瑞.观察防风固本颗粒对变应性鼻炎肺郁脾虚患者外周血单个核细胞培养上清中 IL-4、IL-5、IL-10、IFN- γ 细胞因子水平的影响[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2017,31(21):1662-1665.
- [17] Liu Y C, Hou L, Wang W C, et al. The relationship between IL-4 and trace elements in patients with allergic rhinitis of hui and han populations in Ningxia[J]. Journal of Clinical Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, 2016, 30(9):715-717.
- [18] Zhao C, Yu S, Li J, et al. Changes in IL-4 and IL-13 expression in allergic-rhinitis treated with hydrogen-rich saline in guinea-pig model[J]. Allergol Immunopathol(Madr), 2017, 45(4):350-355.
- [19] Badorrek P, Müller M, Koch W, et al. Specificity and reproducibility of nasal biomarkers in patients with allergic rhinitis after allergen challenge chamber exposure[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2017, 118(3):290-297.
- [20] Zagórska W, Grzela K, Kulus M, et al. Nitric oxide, IL-6 and IL-13 are increased in the exhaled breath condensates of children with allergic rhinitis[J]. Acta Paediatr, 2014, 103(4):e148-e153.