

白三烯受体拮抗药联合鼻喷激素治疗不同程度腺样体肥大合并变应性鼻炎患儿的临床观察

高黎*,徐洁[#](重庆医科大学附属儿童医院耳鼻咽喉科,重庆 400014)

中图分类号 R76 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)29-4124-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.29.30

摘要 目的:探讨白三烯受体拮抗药联合糖皮质激素鼻喷雾剂(以下简称“鼻喷激素”)治疗不同程度腺样体肥大(AH)合并变应性鼻炎(AR)患儿的临床疗效及安全性。方法:240例合并AR的AH患儿按随机数字表法分为对照组、鼻喷激素组和联合用药组,各80例。对照组患儿每天早晚各使用1次鼻喷生理性海水,左右鼻孔各3喷;鼻喷激素组患儿给予糠酸莫米松鼻喷雾剂,每天左右鼻孔各1揆;联合用药组患儿在此基础上加用白三烯受体拮抗药孟鲁司特钠咀嚼片,<5岁患儿予以4 mg,≥5岁患儿予以5 mg,qd,睡前嚼服。3组患儿疗程均为12周。比较3组患儿治疗后鼻塞、打鼾、张口呼吸等临床症状评分和腺样体厚度(A)/鼻咽腔宽度(N)比值的改变,及不良反应发生情况;同时根据AH程度将各组各分为两个亚组(中、重度)进行疗效评价。结果:本研究共脱落患儿21例,其中对照组、鼻喷激素组与联合用药组分别脱落11、6和4例。治疗后,联合用药组与鼻喷激素组各亚组患儿的临床症状评分和A/N均较对照组更低,差异均有统计学意义($P<0.05$);联合用药组与鼻喷激素组中AR合并中度AH亚组患儿的临床症状评分和A/N比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);联合用药组中AR合并重度AH亚组患儿的临床症状评分和A/N较鼻喷激素组更低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。3组患儿均未见明显不良反应发生。结论:单用鼻喷激素及鼻喷激素联合白三烯受体拮抗药均能不同程度地改善合并AR的AH患儿的临床症状,并缩小腺样体体积。建议中度AH合并AR的患儿可首先应用鼻喷激素治疗,而重度AH合并AR的患儿需联合应用白三烯受体拮抗药治疗。

关键词 腺样体肥大;变应性鼻炎;白三烯受体拮抗药;糖皮质激素鼻喷雾剂;儿童

Clinical Observation of Leukotriene Receptor Antagonist Combined with Glucocorticoid Nasal Spray for Different Degree of Adenoidal Hypertrophy Complicated with Allergic Rhinitis

GAO Li, XU Jie (Dept. of Otorhinolaryngology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To explore the clinical efficacy and safety of Leukotriene receptor antagonist combined with Glucocorticoid nasal spray (called "intranasal steroid" for short) in the treatment of different degree of adenoidal hypertrophy (AH) complicated with allergic rhinitis (AR). **METHODS:** 240 AR children with AH were randomly divided into control group, intranasal steroid group and drug combination group, with 80 cases in each group. Control group was given physiological seawater, 3 presses each nostrile, in the morning and evening. The intranasal steroid group received Mometasone furoate nasal spray, one press each nostrile, qd. Drug combination group was additionally given leukotriene receptor antagonist Montelukast sodium chewable tablet, 4 mg for under 5 year-old and 5 mg for 5-year-old or above, qd, at bedtime. Treatment course of 3 groups lasted for 12 weeks. The change of clinical symptoms and signs (such as nasal obstruction, snore, mouth breathing, etc) and adenoid/pharyngeal ratio (A/N ratio) were compared among 3 groups after treatment as well as the occurrence of ADR. Each group was divided into two sub-groups (medium and severe) according to the severity of AH so as to evaluate therapeutic efficacy. **RESULTS:** 21 children withdrew from the study, including 11 cases in control group, 6 in intranasal steroid group and 4 in drug combination group. After treatment, clinical symptom score and A/N in subgroups of drug combination group and intranasal steroid group were all lower than those of control group, with statistical significance ($P<0.05$). There was no statistical significance in clinical symptom score and A/N between drug combination group and AR complicated with medium AH subgroup from intranasal steroid group ($P>0.05$). Clinical symptom score and A/N of AR complicated with severe AH subgroup from drug combination group were lower than intranasal steroid group, with statistical significance ($P<0.05$). No obvious ADR occurred in 3 groups. **CONCLUSIONS:** Intranasal steroid alone and intranasal steroid combined with leukotriene receptor antagonist can improve clinical symptom of AR patients with AH, and reduce adenoid volume. It is suggested to use intranasal steroid firstly for medium AH complicated with AR, and additionally use Leukotriene receptor antagonist for severe AH complicated with AR.

KEYWORDS Adenoidal hypertrophy; Allergic rhinitis; Leukotriene receptor antagonist; Glucocorticoid nasal spray; Children

腺样体肥大(Adenoid hypertrophy, AH)是小儿耳鼻喉科

* 技师,硕士。研究方向:耳鼻喉科学。电话:023-63633628。E-mail:416875725@qq.com

[#]通信作者:主治医师,博士。研究方向:耳鼻喉科学。电话:023-63633628。E-mail:xujie1226@126.com

常见疾病,容易导致儿童睡觉时打鼾、张口呼吸、憋醒等,长期发展会引起颌面发育障碍及身体生长发育迟缓等严重后果。AH的发病机制目前尚不清楚,有研究认为变应性鼻炎(Allergic rhinitis, AR)是AH发病的主要因素,AR患儿大多合并患有AH^[1];有观点提出,在变态反应情况下手术会导致变态反应性

疾病如哮喘的发病率增高,故虽然手术是治疗AH的最主要手段,但变态反应所致的AH手术切除应该慎重^[2]。糖皮质激素鼻喷雾剂(以下简称“鼻喷激素”)是治疗AR的一线药物,且被证实用于治疗儿童AH也有效^[3]。本研究采用白三烯受体拮抗药联合鼻喷激素治疗合并有AR的AH,对比观察患者治疗前后症状改善情况,为临床治疗合并AR的AH提供参考。

1 资料与方法

1.1 诊断、纳入、排除与脱落标准

1.1.1 诊断标准 (1)AH诊断标准^[4]:①患儿鼻塞,夜间入睡后打鼾,部分患儿发生张口呼吸、呼吸暂停,甚至憋醒。②影像学检查:鼻咽侧位片测量腺样体厚度(A)与鼻咽腔宽度(N)的比值,即A/N>0.60。其中,0.61≤A/N≤0.70为中度肥大,A/N≥0.71为重度肥大。(2)AR诊断标准^[5]:①具有鼻痒、喷嚏、鼻分泌物和鼻塞4项症状中至少3项;②鼻腔检查可见鼻黏膜苍白、水肿或充血;③过敏原皮肤点刺试验结果为尘螨阳性。

1.1.2 纳入标准 (1)同时符合上述各项诊断标准者;(2)年龄3~9岁;(3)本研究开始前未使用过白三烯受体拮抗药;(4)本研究开始前4周内未使用过鼻喷激素。

1.1.3 排除标准 (1)肥胖、鼻窦炎、鼻息肉、鼻中隔偏曲、上气道神经肌肉紧张、舌根后坠等其他原因所致睡眠呼吸障碍综合征的患者;(2)肺炎、哮喘、支气管异物、心脏病、糖尿病、肝肾不全等疾病的患者。

1.1.4 脱落标准 随访丢失或自行要求更换治疗方案者。

1.2 研究对象

选择2014年1月—2015年10月在我院耳鼻喉科确诊为合并AR的AH患儿240例,按随机数字表法分为对照组、鼻喷激素组和联合用药组各80例,每组再按照AH轻中度分为AR合并中度AH亚组和AR合并重度AH亚组。3组患儿的性别、年龄和临床症状评分等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院伦理委员会审核通过,患儿家长均知情同意并签署知情同意书。

表1 3组患儿一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Comparison of clinical data among 3 groups($\bar{x}\pm s$)

组别	AR合并中度AH亚组				AR合并重度AH亚组					
	n	性别,例		年龄,岁	临床症状评分,分	n	性别,例		年龄,岁	临床症状评分,分
对照组	44	23	21	4.66±0.28	10.16±0.20	36	19	17	4.50±0.30	10.42±0.24
鼻喷激素组	42	19	23	4.29±0.25	9.81±0.23	38	18	20	4.34±0.27	10.29±0.23
联合用药组	40	22	18	4.17±0.26	10.05±0.23	40	19	21	4.47±0.26	10.35±0.28
F		0.844		0.952	0.660		0.296		0.093	0.061
P		<0.001		0.390	0.510		<0.001		0.910	0.940

1.3 治疗方法

对照组患儿每天早晚各使用1次鼻喷生理性海水,左右鼻孔各3喷;鼻喷激素组患儿给予糠酸莫米松鼻喷雾剂[MSD Belgium BVBA/SPRL,注册证号:H20140100,规格:50 μg/揆(0.05%)],每天左右鼻孔各1揆;联合用药组患儿在此基础上加用白三烯受体拮抗药孟鲁司特钠咀嚼片(四川大家制药有限公司,批准文号:国药准字H20064828,规格:5 mg),<5岁患儿予以4 mg,≥5岁患儿予以5 mg,qd,睡前嚼服。3组患儿疗程均为12周,治疗期间均不再使用鼻喷或者口服抗组胺药及伪麻黄碱类血管收缩药。

1.4 观察指标

比较3组患儿治疗后鼻塞、打鼾、张口呼吸等临床症状评分和A/N的改变,及不良反应发生情况。每项临床症状根据发生频率或程度分为5级,即不或无计为0分,很少或轻度计为1分,有时或中度记为2分,多次或重度记为3分,经常或极重度记为4分^[6]。

1.5 统计学方法

采用SPSS 17.0统计学软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,正态分布两组间比较采用t检验,多组间比较采用单因素方差分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组患儿治疗后的临床症状评分及A/N比较

本研究共脱落患儿21例,其中对照组、鼻喷激素组与联合用药组分别脱落11、6和4例。治疗后,联合用药组与鼻喷激素组各亚组患儿临床症状评分较对照组更低,差异有统计学意义($P<0.05$);联合用药组与鼻喷激素组中AR合并中度AH亚组患儿的临床症状评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);联合用药组中AR合并重度AH亚组患儿的临床症状评分较鼻喷激素组更低,差异有统计学意义($P<0.05$)。此外,联合用药

组与鼻喷激素组各亚组患儿的A/N较对照组更低,差异有统计学意义($P<0.05$);联合用药组与鼻喷激素组中AR合并中度AH亚组患儿的A/N比较,差异无统计学意义($P>0.05$);联合用药组中AR合并重度AH亚组患儿的A/N较鼻喷激素组更低,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表2。1例6岁患儿在联合用药治疗前后A/N的变化见图1。

表2 3组患儿治疗后的临床症状评分及A/N比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Comparison of clinical symptom score and A/N among 3 groups after treatment($\bar{x}\pm s$)

组别	AR合并中度AH亚组			AR合并重度AH亚组		
	n	临床症状评分,分	A/N	n	临床症状评分,分	A/N
对照组	37	10.24±0.22	0.69±0.003	32	10.81±0.21	0.86±0.006
鼻喷激素组	38	8.97±0.26	0.65±0.008	36	9.36±0.30	0.81±0.011
联合用药组	40	8.75±0.26	0.64±0.008	36	7.91±0.40	0.75±0.015
F		10.05	8.33		19.84	19.21
P		0.010	0.004		<0.001	<0.001

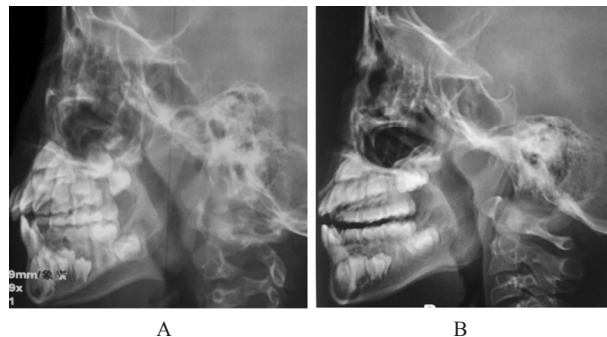


图1 1例6岁患儿在联合用药治疗前后A/N的变化

A. 治疗前; B. 治疗后

Fig 1 The change of A/N in a 6-year-old child before and after combination treatments

A. before treatment; B. after treatment

2.2 不良反应

3组患儿治疗过程中均未见明显不良反应发生,无因药品不良反应而退出治疗的患儿。

3 讨论

鼻咽部是机体呼吸的通道、发音的共鸣腔,也是鼻及鼻窦分泌物从鼻腔引入口腔的通道,咽鼓管、中耳、乳突的引流区域,而腺样体正处于这样一个重要的区域,所以AH可引起耳、鼻、咽、喉及下呼吸道的症状^[7],患儿表现为鼻塞、流涕、夜间睡眠打鼾、张口呼吸、憋醒等,长期病变会发生鼻窦炎、分泌性中耳炎、支气管炎、营养发育障碍和反射性神经症状等。手术是小儿AH的主要治疗手段,因为腺样体属于咽淋巴环的一部分,是人体的重要免疫器官之一,且位于鼻咽部这一关键部位,是防御细菌、病毒和其他外来致病因子由上呼吸道进入体内造成感染、过敏的第一道屏障,故寻求一种非手术治疗方式显得十分重要。有研究尝试用白三烯受体拮抗药(孟鲁司特钠)及鼻喷激素治疗小儿AH,疗效确切^[8-9]。

目前认为AH的发病机制主要与生物膜的形成、慢性炎症及变态反应性炎症有关^[10],其中变态反应被认为是导致AH的主要因素,AR患儿更容易引起AH^[11]。鼻喷激素是治疗AR的核心用药,通过与糖皮质激素受体结合后发挥生物效应,拮抗鼻内炎症反应早期的组胺水平和缓激肽、前列腺素等炎症介质,控制鼻腔及鼻咽部的炎症反应,减轻患儿鼻塞、打喷嚏、流涕等症状^[10]。已有研究证实,肥大的腺样体中存在大量糖皮质激素受体表达,故鼻喷激素治疗AH有效;该研究同时发现,肥大的腺样体中白三烯存在高表达^[8]。白三烯作为一种重要的炎症介质,在变态反应性疾病如哮喘、AR中起作用,可引起支气管平滑肌收缩、组织水肿、血管通透性增强、嗜酸性粒细胞浸润等一系列生物学效应。孟鲁司特钠能与白三烯受体特异性结合,抑制白三烯产生的致炎效应,从而消除气道炎症和降低气道高反应性^[12-13],是变态反应性疾病的一线用药。本研究也发现,鼻喷激素治疗AH有效,在联合使用白三烯受体拮抗药的情况下各项相关临床症状评分及A/N降低得更明显,与以往报道一致。但在将AH按严重程度细分时,其疗效是有差异的:腺样体中度肥大时,单用鼻喷激素及鼻喷激素联合白三烯受体拮抗药两种治疗方法,无论是在减轻临床症状还是缩小腺样体体积上并没有显著区别,考虑合并AR的AH患儿打鼾、鼻塞、张口呼吸可能都与AR的主导因素有关,腺样体虽然有中度肥大,但并没有达到堵塞鼻咽部导致相关临床症状的程度,故此时腺样体的体积有无变化并不会对患儿的临床症状改变造成影响,而鼻喷激素能很好地缓解AR,故单独使用鼻喷激素和将其与白三烯受体拮抗药联用的疗效相当;腺样体重度肥大时,其肥大的体积会对鼻咽部产生堵塞从而导致明显的临床症状,而鼻喷激素联合白三烯受体拮抗药可更明显地缓解临床症状。但是有研究发现,合并AR的AH患儿采用此联合用药方式存在易反复发作的问题,推测与AR患儿反复、长期接触变应原刺激并诱发变态反应有关^[14]。因此,合并AR的AH的治疗方案还需要更长期的随访追踪观察。

综上所述,单用鼻喷激素及鼻喷激素联合白三烯受体拮抗药均能不同程度地改善合并AR的AH患儿的临床症状并缩小腺样体体积,但AH的程度不同,其疗效也不同,建议中度

AH合并AR的患儿可首先应用鼻喷激素治疗,而重度AH合并AR的患儿需联合应用白三烯受体拮抗药治疗。

参考文献

- [1] Huang SW, Giannoni C. The risk of adenoid hypertrophy in children with allergic rhinitis[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2007, 87(4): 350.
- [2] 殷明德. 小儿扁桃体和腺样体切除术适应证的免疫学基础[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2010, 24(9): 385.
- [3] 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, 小儿学组, 中华医学会杂志编辑委员会. 儿童变应性鼻炎诊断和治疗指南: 2010年, 重庆[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2011, 46(1): 7.
- [4] 邹明舜. 儿童增殖腺鼻咽腔比率测定的临床价值[J]. *中华放射学杂志*, 1997, 31(3): 190.
- [5] 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[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2009, 44(12): 977.
- [6] Mppchell RB, Kelly J, Call E, et al. Quality of life after adeno-tonsilectomy for obstructive sleep apnea in children[J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2004, 130(2): 190.
- [7] 张亚梅, 张天宇. 实用小儿耳鼻咽喉科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 312-313.
- [8] Goldbart AD, Goldman JL, Veling MC, et al. Leukotriene modifier therapy for mild sleep-disordered breathing in children[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 172(3): 364.
- [9] Berlucchi M, Valetti L, Parrinello G, et al. Long-term follow-up of children undergoing topical intranasal steroid therapy for adenoidal hypertrophy[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2008, 72(8): 1171.
- [10] Marple BF. Allergic rhinitis and inflammatory airway disease: interactions within the unified airspace[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2010, 24(4): 249.
- [11] Modrzyński M, Zawisza E. An analysis of the incidence of adenoid hypertrophy in allergic children[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2007, 71(5): 713.
- [12] Scow DT, Luttermoser GK, Diekerson KS. Leukotriene inhibition in the treatment of allergy and asthma[J]. *Am Fam Physician*, 2007, 75(1): 65.
- [13] Goldbart AD, Veling MC, Goldmart JL, et al. Glucocorticoid receptor subunit expression in adenoid tissue of children with obstructive sleep apnea[J]. *Pediatr Res*, 2005, 57(2): 232.
- [14] 朱美华, 王志坚, 温红艳, 等. 白三烯受体拮抗剂治疗儿童腺样体肥大临床研究[J]. *中国实用儿科杂志*, 2011, 26(11): 840.

(收稿日期: 2015-12-30 修回日期: 2016-05-30)

(编辑: 胡晓霖)

《中国药房》杂志——中国科技论文统计源期刊, 欢迎投稿、订阅