

孟鲁司特联合丙酸氟替卡松对变应性鼻炎患儿的临床疗效及免疫功能评价

黄永生, 张秀琴, 张坤尧

惠州市中心人民医院第一分院 儿科, 广东 惠州 516001

摘要: **目的** 评价孟鲁司特联合丙酸氟替卡松对变应性鼻炎患儿的临床疗效及免疫调节作用。**方法** 收集 2014 年 1 月—2016 年 12 月惠州市中心人民医院第一分院收治的变应性鼻炎患儿 140 例, 使用数字法随机分为丙酸氟替卡松单药治疗对照组和孟鲁司特联合丙酸氟替卡松治疗观察组, 每组 70 人。ELISA 法检测免疫球蛋白 IgE、白介素 (IL)-17、IL-10 因子表达。比较两组的临床疗效和临床不良反应。**结果** 治疗前两组症状体征评分无显著差异, 治疗后均较治疗前有显著降低 ($P < 0.01$), 且观察组评分降低作用显著优于对照组 ($P < 0.05$); 对照组临床有效率为 80.0%, 显著低于观察组的 94.3% ($P < 0.05$); 治疗前两组 IgE、IL-17 和 IL-10 表达无显著差异, 治疗后两组 IgE 和 IL-17 表达显著降低、IL-10 表达显著升高 ($P < 0.01$), 且观察组对 IgE 和 IL-17 的减低作用以及对 IL-10 的升高作用优于对照组 ($P < 0.05$)。IgE 表达与 IL-17 呈显著正相关 ($r = 0.392$, $P < 0.05$), 与 IL-10 呈显著负相关 ($r = -0.364$, $P < 0.05$)。观察组不良反应发生率为 14.3%, 对照组的为 11.4%, 治疗期间两组临床不良反应发生率无显著差异。**结论** 孟鲁司特联合丙酸氟替卡松治疗小儿变应性鼻炎临床疗效显著, 使用安全, 调节 IL-17/IL-10 因子失衡可能是其起效的作用机制。

关键词: 变应性鼻炎; 孟鲁司特; 丙酸氟替卡松; 免疫调节

中图分类号: R969.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2018) 06-1130-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.06.038

Effect and mechanism of montelukast and flixonase in treatment of children with allergic rhinitis

HUANG Yongsheng, ZHANG Xiuqin, ZHANG Kunyao

Department of Pediatrics, First Branch of Huizhou Center People's Hospital, Huizhou 516001, China

Abstract: **Objective** To observe the immunomodulatory effects of montelukast and flixonase on children with allergic rhinitis and to explore its clinical efficacy. **Methods** A total of 140 cases of allergic rhinitis children were selected, who were randomly divided into two groups: flixonase control group ($n = 70$) and montelukast and flixonase observation group ($n = 70$). The expression of IgE, IL-17, and IL-10 was determined by ELISA analysis. The clinical effect and adverse reactions were compared. **Results** Before treatment, there was no significant difference of symptom and sign scores between two groups. After treatment, the symptom and sign scores were significantly decreased in the two groups ($P < 0.01$). But the decreasing of symptom and sign scores was better in observation group than in control group ($P < 0.05$). The clinic effective rate of control group was 80.0%, which was lower than 94.3% in observation group ($P < 0.05$). Before treatment, there was no significant difference of IgE, IL-17, and IL-10 expression between two groups. After treatment, the expression of IgE and IL-17 in two groups was significantly decreased ($P < 0.01$), and IL-10 was significantly increased ($P < 0.01$). But the moderating effect of IgE, IL-17, and IL-10 was better in observation group than in control group ($P < 0.05$). IgE expression was positively correlated with IL-17 ($r = 0.392$, $P < 0.05$), and negatively correlated with IL-10 ($r = -0.364$, $P < 0.05$). The rate of adverse reactions was 14.3% in observation group and 11.4% in control group. There was no significant difference between the two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Montelukast and flixonase showed effectively clinical efficacy and safty to treat children with allergic rhinitis, and the regulation of IL-17/IL-10 imbalance may be the mechanism of its effect.

Key words: allergic rhinitis; montelukast; flixonase; immunomodulatory

变应性鼻炎 (allergic rhinitis, AR) 由 IgE 介导, 由多种细胞介质及细胞因子参与的一种鼻部黏膜

慢性炎症反应, 其具体的发病机制仍未明确, 临床上主要表现为鼻塞、鼻痒、流大量清涕、发作性喷

收稿日期: 2017-10-18

第一作者: 黄永生, 男, 本科, 主治医师, 研究方向为儿科消化。Tel: 13680759712 E-mail: h13680759712@126.com

嚏,部分患者伴有嗅觉减退,严重影响患儿的日常学习和生活^[1-2]。目前临床治疗该病主要采用药物控制和缓解变应性鼻炎的发作,白三烯受体拮抗剂(leukotriene receptor antagonists, LTRAs)作为过敏性哮喘的一线用药,在抗过敏方面取得了较好的临床疗效^[3],吸入糖皮质激素(inhaled corticosteroid, ICS)是当前最重要的局部抗炎药物,既可以有效减轻鼻黏膜炎症反应,有效缓解鼻部症状,又避免了全身不良反应的发生,朱汉平等^[4]使用孟鲁司特联合吸入性皮质激素治疗老年中重度变应性鼻炎,结果得到了显著的疗效。本研究观察了LTRAs孟鲁司特联合ICS丙酸氟替卡松对变应性鼻炎患儿的临床疗效和免疫调节作用,并探讨了其可能的作用机制。

1 材料和方法

1.1 临床资料

收集2014年1月—2016年12月惠州市中心人民医院第一分院治疗的变应性鼻炎患儿140例,变应性鼻炎诊断参照美国耳鼻咽喉头颈外科学会推荐的《变应性鼻炎临床实践指南》^[5]中变应性鼻炎的诊断标准。其中男性66例,女性74例,年龄4~12岁,平均年龄 (9.5 ± 2.6) 岁,病程1~3年,病程 (1.8 ± 0.6) 年。

纳入标准:符合《变应性鼻炎临床实践指南》^[5]中变应性鼻炎的诊断标准,对受试药品不过敏,受试儿童和法定代理人知晓本研究,并签署知情同意书。

排除标准:心、肺、肝、肾等脏器严重病变者,伴发鼻中隔偏曲、鼻息肉等疾病,治疗1月前未使用过鼻喷激素、白三烯受体抑制、特异性免疫治疗或免疫调节剂者,无法长期坚持治疗者。

140例患儿使用数字法随机分为辅舒酮单药治疗对照组和孟鲁司特联合辅舒酮治疗观察组,每组70人。其中对照组男性34例、女性36例,年龄4~12岁、平均年龄 (9.6 ± 2.7) 岁,病程1~3年、平均病程 (1.9 ± 0.6) 年;观察组男性32例、女性38例,年龄3~12岁、平均年龄 (9.4 ± 2.5) 岁,病程1~3年、平均病程 (1.7 ± 0.5) 年。对照组和观察组在性别、年龄、病程临床资料方面差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 药品

丙酸氟替卡松吸入气雾剂(辅舒酮),英国Glaxo Wellcome SA公司产品,规格 $125 \mu\text{g} \times 60$ 揲,生产批号20131207、20141126。孟鲁司特钠咀嚼片

(杭州默沙东制药有限公司产品,规格4 mg,生产批号20131123、20141211)。

1.3 治疗方法

对照组患儿使用辅舒酮气雾剂,吸入剂量为 $100 \mu\text{g}$,1次/d,连续吸入8周。观察组在对照组基础上加用孟鲁司特钠咀嚼片,6岁以下患儿4 mg/d,6岁以上患儿5 mg/d,1次/d,连续使用8周。

1.4 症状评分^[5]

症状评分和体征评分来源于喷嚏、鼻涕、鼻塞和鼻痒4组症状以及鼻内镜检查结果,每项分别赋1、2、3分,分数越高则症状越严重。

1.5 临床疗效判断^[5]

显效:症状评分和体征评分改善 $\geq 50\%$;有效:症状评分和体征评分改善 $20\% \sim 50\%$;无效:症状评分和体征评分改善 $\leq 20\%$ 。

有效率=(显效+有效)/总例数

1.6 IgE、IL-17、IL-10表达的检测

ELISA法检测免疫球蛋白IgE、白介素-17(IL-17)、IL-10表达,检测试剂盒购自欣博盛生物有限公司。取患儿治疗前、后静脉血2 mL,交由检验科按照试剂盒说明书操作,使用日本岛津CL-7200全自动生化分析仪检测。

1.7 统计学分析

应用SPSS 16.0统计软件处理数据,两样本均数采用 t 检验,多组均数比较使用方差分析,计数资料使用率表示,采用 χ^2 检验,Pearson相关性分析检测各指标的相关关系。

2 结果

2.1 两组症状体征评分的比较

两组治疗前症状体征评分无显著差异,治疗后两组症状体征评分均显著降低($P < 0.01$);但治疗后观察组症状体征评分的降低幅度显著优于对照组($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组临床疗效的比较

对照组临床治疗有效率为80.0%,观察组临床治疗有效率为94.3%,两组比较有显著性统计学差异($P < 0.05$),见表2。

2.3 IgE、IL-17、IL-10表达的比较

治疗前两组IgE、IL-17和IL-10表达无显著性差异,治疗后两组IgE和IL-17表达显著减低、IL-10表达显著升高($P < 0.01$)。治疗后观察组对IgE和IL-17的减低作用以及对IL-10的升高作用优于观察组,两组比较有显著性统计学差异($P < 0.05$),见

表 3。

2.4 IgE 表达与 IL-17 和 IL-10 表达的相关性

Pearson 相关性分析显示 IgE 表达与 IL-17 呈显著正相关 ($r=0.392$, $P<0.05$), 与 IL-10 呈显著负相关 ($r=-0.364$, $P<0.05$)。

2.5 临床不良反应

观察组鼻干 4 例、口干 4 例、嗜睡 2 例, 不良反应发生率为 14.3%; 对照组鼻干 6 例、口干 2 例, 不良反应发生率为 11.4%, 治疗期间两组临床不良反应发生率无显著性差异。上述不良反应不影响治疗, 均在治疗结束后消失。

表 1 两组治疗前后症状体征评分的比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=70$)

Table 1 Comparison on symptoms and signs scores between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, $n=70$)

组别	观察时间	症状评分	体征评分
对照	治疗前	1.88±0.35	1.67±0.28
	治疗后	1.26±0.22**	1.04±0.15**
观察	治疗前	1.85±0.32	1.62±0.26
	治疗后	0.96±0.17**▲	0.86±0.12**▲

与同组治疗前比较: ** $P<0.01$; 与对照组治疗后比较 ▲ $P<0.05$

** $P<0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P<0.05$ vs control group after treatment

表 2 两组临床疗效比较

Table 2 Comparison on clinic effects between two groups

组别	n /例	治愈/例	有效/例	无效/例	有效率/%
对照	70	22	34	14	80.0
观察	70	34*	32	4*	94.3*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表 3 两组治疗前后 IgE、IL-17、IL-10 表达的比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=70$)

Table 3 Comparison on expressions of IgE, IL-17, and IL-10 in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, $n=70$)

组别	观察时间	IgE/(g·L ⁻¹)	IL-17/(ng·L ⁻¹)	IL-10/(ng·L ⁻¹)
对照	治疗前	115.36±27.13	33.15±5.78	5.64±1.13
	治疗后	62.25±16.42**	20.23±4.16**	8.78±1.74**
观察	治疗前	118.22±28.21	32.96±5.81	5.68±1.22
	治疗后	38.24±9.12**▲	14.64±3.13**▲	10.47±2.38**▲

与同组治疗前比较: ** $P<0.01$; 治疗后观察组与对照组比较 ▲ $P<0.05$

** $P<0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P<0.05$ vs control group after treatment

3 讨论

变应性鼻炎其致病机制复杂, 抗组胺药和皮质激素能在一定程度上减轻症状, 但此种治疗方法效果并不理想^[6-7]。丙酸氟替卡松为第 2 代鼻用皮质类固醇丙酸氟替卡松气雾剂, 抗炎活性好, 安全性高。孟鲁司特是新一代半胱氨酸白三烯受体拮抗剂, 能够明显阻断白三烯的作用, 临床上多用于治疗支气管哮喘^[8], 也具有一定的抗鼻腔炎症作用。本研究显示丙酸氟替卡松联合孟鲁司特钠较单用丙酸氟替卡松更有利于患儿症状和体征评分的改善, 随后的临床治疗有效率统计也显示了观察组的临床疗效显著高于对照组, 吸入性糖皮质激素局部给药, 方便、快速、副作用少, 有明显的局部抗过敏作用, 而不引起明显全身反应, 逐渐受到临床工作者的喜爱。孟鲁司特钠咀嚼片儿童服药方便, 耐受性良好,

临床应用不良反应轻微, 本研究的安全性观察两组均未发现严重不良反应的发生, 两组的临床不良反应发生率无显著性差异, 上述结果说明了丙酸氟替卡松联合孟鲁司特钠治疗小儿变应性鼻炎是一种高效、安全的方法。

变应性鼻炎是炎症因子介导的 I 型变态反应, 嗜酸性粒细胞、肥大细胞、嗜碱性粒细胞等多种免疫细胞参与发病机制, 抗原呈递给淋巴细胞, 激活 CD4⁺T 细胞, 诱导免疫应答的产生^[9]。辅助性 T 细胞 (Th17) 和调节性 T 细胞 (Treg) 是人体内起着促进和抑制炎症反应作用的一类 CD4⁺T 细胞亚群, Th17 分泌 IL-17 起到促炎作用, Tregs 细胞分泌 IL-10 起到免疫抑制作用, 两种细胞通过 IL-17/IL-10 的平衡调节着机体的免疫炎症反应^[10]。已有研究显示变应性鼻炎发病过程中 Th17/Treg 失衡起到了重

要的致病作用^[11]。孟鲁司特钠不仅可以抑制白三烯,还能调节患者的免疫功能^[12]。本研究显示观察组对 IgE 和 IL-17 的减低作用以及对 IL-10 的升高作用优于观察组,说明了联合用药更有利于患儿 Th17/Treg 失衡状态的恢复,IL-17/IL-10 因子失衡恢复后,IgE 也得到了显著的减低,相关性分析也显示了 IgE 与 IL-17 呈正比和 IL-10 呈反比关系,因此相应的对 IgE 的减低作用也优于对照组。

综上,本研究显示孟鲁司特钠联合丙酸氟替卡松治疗小儿变应性鼻炎临床疗效显著,使用安全,调节 IL-17/IL-10 因子失衡可能是其起效的机制。本研究仅观察了患儿治疗后的临床疗效,对于远期症状的控制以及复发都未作深入观察,有待以后的大样本研究不断完善。

参考文献

- [1] 柴若楠,史亮,谢华,等. 变应性鼻炎患者血清 IL-12 及 IL-31 水平测定及其临床意义 [J]. 中国中西医结合耳鼻喉科杂志, 2015, 23(4): 241-244.
- [2] Roditi R E, Ishman S, Lee S, et al. Medications for allergic rhinitis [J]. Otolaryngol Head Neck Surg [J]. 2017, 156(1): 70-80.
- [3] Tamada T, Ichinose M. Leukotriene receptor antagonists and antiallergy drugs [J]. Hand Exp Pharmacol, 2017, 237(1): 153-169.
- [4] 朱汉平,孙文忠,李纪辉,等. 孟鲁司特钠联合吸入性皮质激素治疗老年中重度变应性鼻炎的临床观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2013, 22(22): 2433-2434.
- [5] 李全生,魏庆宇. 变应性鼻炎临床实践指南: 美国耳鼻咽喉头颈外科学会推荐中国耳鼻咽喉头颈外科 [J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2015, 22(9): 482-486.
- [6] 廖明,李勇,陶宝鸿. 氯雷他定对变应性鼻炎患儿外周血 T 细胞 17 的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(14): 1366-1368.
- [7] 余晓燕,黄孟捷,徐浪. 辛芩颗粒联合糠酸莫米松鼻喷雾剂治疗儿童变应性鼻炎的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(7): 1289-1292.
- [8] 陆海英,袁泉,杨小东,等. 孟鲁司特钠联合沙美特罗氟替卡松治疗支气管哮喘患者的疗效观察 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(6): 828-831.
- [9] 胡伶俐,应民政. 变应性鼻炎的免疫机制影响因素研究 [J]. 医学综述, 2015, 21(7): 1225-1227.
- [10] Huang X, Chen Y, Zhang F, et al. Peripheral Th17/Treg cell-mediated immunity imbalance in allergic rhinitis patients [J]. Braz J Otorhinolaryngol, 2014, 80(2): 152-155.
- [11] Tao B, Ruan G, Wang D, et al. Imbalance of peripheral Th17 and regulatory t cells in children with allergic rhinitis and bronchial asthma [J]. Iran J Allergy Asthma Immunol, 2015, 14(3): 273-279.
- [12] 郑爱英. 孟鲁司特钠佐治小儿毛细支气管炎的疗效及其对机体免疫学指标的影响 [J]. 中国临床研究, 2015, 28(6): 723-726.