

DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.02.031

孟鲁司特与糠酸莫米松鼻喷剂联合治疗儿童变应性鼻炎的近期疗效观察

张国胜¹ 田 军^{2△} 李成文³

(1 临朐县人民医院 山东 潍坊 262600; 2 潍坊市人民医院耳鼻喉科 山东 潍坊 261041;

3 昌乐县人民医院耳鼻喉科 山东 潍坊 262400)

摘要 目的:评价口服孟鲁司特和糠酸莫米松鼻喷剂联合治疗儿童变应性鼻炎的近期疗效,以优化儿童变应性鼻炎的治疗方案。**方法:**选择 2011 年 4 月~2012 年 4 月在潍坊市人民医院耳鼻喉科就诊并确诊为变应性鼻炎的患儿 48 例,随机分为联合用药组(MM 组,24 例)和糠酸莫米松组(MS 组,24 例)。MM 组患者给予糠酸莫米松喷鼻(早晨喷鼻 1 次,每次 2 喷),孟鲁司特片口服(5mg/次,1 次/天,睡前 30 分口服);MS 组患者给予糠酸莫米松喷鼻(早晨喷鼻 2 次,每次 2 喷)。两组的治疗疗程均为 3 个月,治疗后观察和比较两组患者鼻塞、鼻痒、流涕、喷嚏等临床症状及鼻内镜的检查结果。**结果:**治疗 1 个月后,两组治疗总有效率的差异无统计学意义($P>0.05$);治疗 3 个月后,两组症状评分的改善高于 1 月末($P<0.05$);治疗 3 个月后,MM 组的治疗总有效率显著高于 MS 组($P<0.05$)。**结论:**糠酸莫米松与孟鲁司特联合治疗儿童常年性变应性鼻炎的临床疗效优于单用糠酸莫米松治疗,且不良反应少。对于常年性变应性鼻炎患儿的治疗应以序贯性和个体化治疗为原则,最大程度发挥糠酸莫米松与孟鲁司特间的相互协同作用。

关键词:孟鲁司特;糠酸莫米松鼻喷剂;变应性鼻炎;儿童

中图分类号:R765.21 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)02-316-04

Clinical Observation on the Short-term Effects of Oral Montelukast Combined with Mometasone Furoate Nasal Spray in the Treatment of Allergic Rhinitis in Children

ZHANG Guo-sheng¹, TIAN Jun^{2△}, LI Cheng-wen³

(1 Linqu People's Hospital, Weifang, Shandong, 262600, China;

2 Department of Otorhinolaryngology of Weifang People's Hospital, Weifang, Shandong, 261041, China;

3 Department of Otorhinolaryngology of Chang Le People's Hospital, Weifang, Shandong, 262400, China)

ABSTRACT Objective: To evaluate the short-term effect of oral montelukast combined with mometasone furoate nasal spray in the treatment of allergic rhinitis in children. **Methods:** A total of 48 children with PAR identified and diagnosed by Hai Kou Standard were collected in Department of Otorhinolaryngology of Weifang People Hospital from April 2011 to April 2012. The children were divided into 2 groups: combined group (MM group, mometasone furoate nasal spray plus oral montelukast, 24 cases), mometasone furoate nasal spray group (MS group, 24 cases). MM group was treated by mometasone furoate 2 sprays every morning plus oral montelukast 5 mg half an hour before sleep every day. MS group was treated by mometasone furoate 2 sprays every morning. Both groups were administrated with 3 months. Clinic symptoms, such as nasal congestion, itching, rhinorrhea with sneezing and endoscopic results were chosen as observation indexes. **Results:** After 1 month of administration, no significant difference of the total effective rate was observed between both groups ($P>0.05$). After 3 months of administration, changes of Symptom scores in both groups are higher than that of 1 month of administration ($P<0.05$). After 3 months of administration, the total effective rate was higher in MM group than that of MS group ($P<0.05$). **Conclusion:** Oral montelukast combined with mometasone furoate nasal spray was more effective in the treatment of allergic rhinitis in children than mometasone furoate nasal spray and had fewer adverse effects. Sequential and individualized treatment can be used in PAR in order to consummate the synergistic effect of montelukast and mometasone furoate.

Key words: Montelukast; Mometasone furoate nasal spray; Perennial Allergic Rhinitis; Children

Chinese Library Classification: R765.21 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)02-316-04

前言

作者简介:张国胜(1987-),男,医学硕士,主要研究方向:耳鼻咽喉-头颈外科学,E-mail:zgs1131@163.com

△ 通讯作者:田军(1970-),男,医学博士,副教授,

Tel:0536-8192217, E-mail: tjunmail@126.com

(收稿日期:2013-03-08 接受日期:2013-03-31)

变应性鼻炎(Allergic Rhinitis)是由 IgE 介导,由多种细胞介质及细胞因子引起的鼻部炎症反应^[1],其主要症状为鼻塞、鼻痒、清水样鼻涕及连续性喷嚏,是耳鼻喉-头颈外科的常见病之一,国内外相关报道称目前学龄期儿童的患病率约为 35%~44%^[2],明显影响其日常学习和生活质量^[3,4]。白三烯受体阻断剂作为过敏性哮喘的一线用药,正逐渐应用于治疗,并在多个临

床研究中显示出了较好的临床疗效^[58]。本研究以过敏性鼻炎的相关临床症状和鼻内镜的观察结果为评价指标,探讨了就孟鲁司特和糠酸莫米松治疗常年性儿童变应性鼻炎(PAR)的近期治疗效果。

1 材料与方法

1.1 观察对象

1.1.1 病例资料 选择 2011 年 4 月~2012 年 4 月在潍坊市人民医院耳鼻喉科门诊明确诊断的常年性变应性鼻炎患儿 72 例,男 50 例,女 22 例,男女之比为 2.27:1,年龄 6~12 岁,平均 12.38 ± 2.29 岁,病程 12~60 月,平均病程 32.34 ± 16.69 个月。所有患儿均排除鼻中隔偏曲、鼻息肉等疾病,且治疗前均未使用过鼻喷激素或白三烯调节剂。

1.1.2 临床诊断标准^[9] 常年性 AR 的诊断需符合以下几点:(1)记分条件:常年性发病,具有打喷嚏(每次连续 3 个以上)、流涕和鼻粘膜肿胀三个主要临床表现,一年内发病日数累计超过 6 个月,一日内发病时间累计超过 0.5 小时;病程至少一年。(2)记分标准:①有明确吸入物致敏原线索,有个人和/或家族过敏性疾病史,发作期有典型的症状和体征,各记 1 分,共 3 分;②变应原皮肤试验阳性反应,至少有一种为(++)或(+++)以上,特异性 IgE 抗体检测阳性或变应原鼻激发试验阳性,且与皮肤试验及病史符合,各得 2 分,共 4 分;③鼻分泌物涂片检查嗜酸粒细胞阳性和/或鼻粘膜刮片肥大细胞(嗜碱粒细胞)阳性得 1 分。得分 6~8 分诊断为常年性变应性鼻炎,3~5 分为可疑变应性鼻炎,0~2 分可能为非变应性鼻炎。

1.2 方法

1.2.1 分组方案 采用随机、对照、单盲的临床实验。采用随机表进行分组,随机分为 2 组,即联合用药组(MM 组,24 例)、糠酸莫米松组(MS 组,24 例),各组间的例数、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。

1.2.2 药物治疗方案 MM 组:孟鲁司特片(商品名:顺尔宁,杭州默沙东制药有限公司)口服(5 mg/次,1 次/天,睡前 30 分钟服用),糠酸莫米松鼻喷剂(商品名:内舒拿,上海先灵葆雅制药有限公司)喷鼻(早晨喷鼻 1 次,每次 2 喷);MS 组:单用糠酸莫

米松鼻喷剂喷鼻(早晨喷鼻 1 次,每次 2 喷),各组的治疗疗程均为 3 月。

1.3 疗效观察和评价方法

1.3.1 检查方法 治疗中每月复诊 1 次,询问症状及药物不良反应,每月检查血常规、肝肾功能 1 次。正规治疗 3 月后,根据临床症状改善情况和治疗前后鼻内镜检查结果,综合评价疗效。治疗前后鼻内镜检查由同一医生操作,观察鼻炎改善情况。

1.3.2 主要症状的记录和评价^[9](见表 1)

1.3.3 鼻内镜结果的评价 下鼻甲与鼻底、鼻中隔紧靠,见不到中鼻甲,或中鼻甲粘膜息肉样变、息肉形成,记录为 3 分;下鼻甲与鼻中隔(或鼻底)紧靠,下鼻甲与鼻底(或鼻中隔)之间尚有小缝隙,记录为 2 分;下鼻甲轻度肿胀,鼻中隔、中鼻甲尚可见,记录为 1 分。

1.3.4 疗效的评价公式^[9] (治疗前总分 - 治疗后总分)/治疗前总分 * 100%, $\geq 51\%$ 为显效, $50\% \sim 21\%$ 为有效, $\leq 20\%$ 为无效。

1.4 统计学处理

症状评分以($\bar{x} \pm s$)表示,治疗前后评分比较采用配对 t 检验;两组间疗效比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 正规治疗 1 个月和 3 个月前后症状评分

如表 2 所示,两组患儿经 1 个月及 3 个月治疗前后,症状体征评分均较治疗前显著降低,差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗前以及治疗 1 个月,MM 组和 MS 组的症状体征评分差异无统计学意义($P>0.05$);治疗 3 个月后,MS 组的症状体征评分为 2.1 ± 0.9 ,而 MM 组为 1.5 ± 1.1 ,显著低于 MS 组($P<0.05$)。

2.2 正规治疗 1 个月和 3 个月后各组疗效的比较

如表 3 和表 4 所示,治疗 1 个月后,MM 组和 MS 组治疗总有效率分别为 79.17%和 70.83%,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗 3 个月后,MS 组的治疗总有效率为 83.33%,而 MM 组为 100%,显著高于 MS 组($P<0.05$)。

表 1 PAR 患者症状分级计分标准

Table 1 Standard of symptom score of patients with PAR

Score	Sneezing (Numbers per time)	Rhinorrhea (Numbers of blowing nose per day)	Congestion	Itching nose
1	3-9	≤ 4	Occasion	Intermittent
2	10-14	5-9	Between occasion and all day	Sense of ant climbing, tolerable
3	≥ 15	≥ 10	Mouth breathing all day	Sense of ant climbing intolerable

2.3 两组近期不良反应发生情况的比较

国外相关文献^[10-13]虽有孟鲁司特治疗过敏性鼻炎发生全身性荨麻疹的报道,但本次研究对患儿进行的 4 次抽血中血常规及肝肾功等各项化验指标均未见明显异常改变,MM 组中 2 例患儿在治疗的第 2 周出现轻微嗜睡症状,MS 组中 1 例患儿在治疗第三周自感明显口干,治疗过程中均未对这 3 例患儿进

行干预,随着治疗进行其症状均明显好转。

3 讨论

变应性鼻炎(Allergic Rhinitis)是以鼻塞、鼻痒、清水样鼻涕及连续性喷嚏为主要症状的上呼吸道炎症病变,属于 I 型变态反应。在 AR 的药物治疗体系中,鼻用激素喷剂以其较好的临

表 2 两组 PAR 患儿治疗前后症状体征评分比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of the total symptom score between two groups before and after therapy ($\bar{x} \pm s$)

Group	Cases	Score before therapy	Score after 1-month	Score after 3-month	t1	t2	t3	t4	t5	t6
MM	34	3.9± 0.9	2.5± 1.0	1.5± 1.1	8.764*	13.911*	6.785*	0.414 [#]	1.425 [#]	3.725
MS	34	3.9± 0.8	2.8± 0.9	2.1± 0.9	7.948*	12.125*	5.647*			

注:* P<0.05 # P>0.05 t1:治疗 1 月与未治疗配对 t 检验;t2:治疗 3 月与未治疗配对 t 检验;t3:治疗 1 月与治疗 3 月配对 t 检验;t4: 治疗前两组独立样本 t 检验;t5:治疗 1 月两组独立样本 t 检验;t6:治疗 1 月两组独立样本 t 检验。

Note: *P<0.05 # P>0.05 t1: paired t test of 1-month therapy and before therapy; t2: paired t test of 3-month therapy and before therapy; t3: paired t test of 1-month therapy and 3-month therapy; t4: independent-samples t test before therapy between two groups; t5: independent-samples t test after 1-month therapy; t6: independent-samples t test after 1-month therapy.

表 3 两组 PAR 患儿治疗 1 个月后的临床疗效比较

Table 3 Comparison of the clinic effect between two groups after 1-month therapy

Group	Cases	Significant effective	Effective	Invalid	Rate of total effective(%)	X ²
MM	24	9	10	5	79.17	0.444*
MS	24	4	13	7	70.83	

注:*P>0.05 MM 组与 MS 组比较。

Note: *P>0.05 group MM compared with group MS.

表 4 两组 PAR 患儿治疗 3 个月后的临床疗效比较

Table 4 Comparison of the clinic effect between two groups after 3-month therapy

Group	Cases	Significant effective	Effective	Invalid	Rate of total effective(%)	X ²
MM	24	19	5	0	100.00	6.857*
MS	24	16	4	4	83.33	

注:*P<0.05 MM 组与 MS 组比较。

Note: *P<0.05 group MM compared with group MS.

床疗效和可靠的安全性成为目前临床的一线用药^[14-16]。糠酸莫米松,是一种局部用糖皮质激素,有明显的局部抗过敏作用而不引起明显全身作用,其主要作用机制是通过增强内皮细胞、平滑肌细胞和溶酶体膜的稳定性,抑制介质的释放并促进其代谢,抑制免疫反应和降低抗体合成;抑制毛细血管的渗出,减少粘性细胞,从而迅速缓解症状。白三烯可导致支气管的强烈收缩,在哮喘的发病机制中起重要作用,因而抗白三烯治疗在哮喘治疗中的地位非常重要,可明显缓解哮喘症状,并发挥抗炎作用。有研究表明,白三烯为变应性鼻炎发病过程中重要的炎症因子,可通过与细胞表面的白三烯受体结合以发挥致炎作用^[17,18]。白三烯受体拮抗剂可通过阻断白三烯与相应受体结合进而抑制炎症反应。孟鲁司特是唯一由 FDA 认证对过敏性鼻炎治疗有效的白三烯受体拮抗剂,其主要是通过白三烯受体中的 LTC₄/LTD₄ 以抑制鼻部炎症反应^[19,21],明显改善鼻腔通气。

本研究中孟鲁司特和糠酸莫米松联合治疗及糠酸莫米松单独治疗 1 个月后,两组疗效并无显著性差异,而治疗 3 个月后,联合治疗的有效率明显高于单一治疗,说明变应性鼻炎的治疗需要一个长期的过程,孟鲁司特与糠酸莫米松联合应用对常年性变应性鼻炎的患儿有更好的临床疗效,尤其是对中重度患儿,疗效更佳,表明变应性鼻炎个体性及序贯性治疗的必要

性。

由于生活经历、学习环境不同,受个人因素和外界环境的影响,学龄期儿童在认知能力及情感方面与成人存在明显差异。因此,变应性鼻炎的学龄期患儿和成人患者对相关症状的感知也存在显著差异,如王向东等^[22]报道称,"鼻塞"是变应性鼻炎患儿的首要症状,而"喷嚏"则为成人组变应性鼻炎的主要症状。正是由于这些差异性的存在,在变应性鼻炎患儿的治疗过程中,更加讲求安全性、实用性和个体化原则。国内外相关报道^[23,24]指出,孟鲁司特能显著改善季节性变应性鼻炎患者的相关临床症状,但对常年性鼻炎患儿的研究资料较少。本研究中将常年性鼻炎患者中的学龄期儿童作为研究对象,针对性更强,同时将各组患儿在 1 月和 3 月治疗后的相关症状及鼻内镜结果评分进行了比较,体现了常年性过敏性鼻炎治疗的时间依从性,但本研究仅就糠酸莫米松鼻喷剂及孟鲁司特的近期(3 个月)治疗效果做了评估,其长期的临床疗效及药物的安全性评估仍待于进一步的证实和探讨。

总之,本研究结果表明:糠酸莫米松鼻喷剂与孟鲁司特联合治疗儿童常年性变应性鼻炎的临床疗效优于单用糠酸莫米松治疗,且不良反应少。笔者认为对于常年性变应性鼻炎患儿的治疗应以序贯性和个体化治疗为原则,最大程度发挥糠酸莫米松与孟鲁司特间的相互协同作用。

参考文献(References)

- [1] 黄选兆, 汪吉宝, 孔维佳主编. 实用耳鼻喉头颈外科学 [M]. 2 版 北京: 人民卫生出版社, 2007: 218
Huang Xuan-zhao, Wang Ji-bao, Kong Wei-jia. Practice of otorhinolaryngology head and neck surgery [M]. Second edition Beijing: People Medical Press, 2007: 218
- [2] Sly RM. Changing prevalence of allergic rhinitis and asthma [J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 1999, 82: 233-248
- [3] Fineman SM. The burden of allergic rhinitis: beyond dollars and cents [J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2002, 88: 2-7
- [4] Albert M. Li, Victor J. Abdullah, Chui S. Tsen, et al. Leukotriene receptor antagonist in the treatment of childhood allergic rhinitis[J]. Pediatric Pulmonology, 2009, 44: 1085-1092
- [5] Nayak A. A review of montelukast in the treatment of asthma and allergic rhinitis[J]. Expert Opin Pharmacother, 2004, 5: 679-686
- [6] Nikolaos G. Papadopoulos, George Philip, Hilde Giezek, et al. The efficacy of montelukast during the allergy season in pediatric patients with persistent asthma and seasonal aeroallergen sensitivity [J]. Journal of Asthma, 2009, 46: 413-420
- [7] Rania Esteitie MD, Marcy deTineo BSN, Robert M, et al. Effect of the addition of montelukast to fluticasone propionate for the treatment of perennial allergic rhinitis [J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2010, 105: 155-161
- [8] Husamettin Yasar, Bayram Kiran, Tulin Cagatay, et al. The effect of montelukast sodium on serum arginase levels in patients with seasonal allergic rhinitis[J]. Am J Rhinol Allergy, 2011, 25: 153-155
- [9] 中华医学会耳鼻喉科学分会. 变应性鼻炎诊断标准及疗效评定标准[J]. 中华耳鼻喉科杂志, 1998, 33(3): 134-135
Otorhinolaryngology Association of Chinese Medical Association. Diagnosis and treatment evaluation standard of allergic rhinitis [J]. Chinese Journal of Otorhinolaryngology, 1998, 33(3): 134-135
- [10] Minciullo PL, Saija A, Bonanno D, et al. Montelukast induced generalized urticaria[J]. Ann Pharmacother, 2004, 38(6): 999-1001
- [11] Goldstein MF, Anoja J, Black M. Montelukast induced hepatitis[J]. Annals of internal MedMSine, 2004, 140(7): 586-587
- [12] Russmann S, Iselin H U, Meier D, et al. Acute hepatitis associated with montelukast[J]. Journal of Hepatology, 2003, 38(5): 694-695
- [13] Hanna Phan, Matthew L. Moeller, Milap C. Nahata. Treatment of allergic rhinitis in infants and children: efficacy and safety of second-generation antihistamines and the leukotriene receptor antagonist montelukast[J]. Drugs, 2009, 69(18): 2541-2576
- [14] Santos C, Pratt E, Hank C, et al. The effect of intranasal corticosteroids in treatment of allergic rhinitis and improvement of sleep, reduced daytime somnolence, and improved quality of life[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2006, 97: 579-586
- [15] Gurevich F, Glass C, Hughes K, et al. The effect of intranasal steroid budesonide on the congestion related sleep disturbance and daytime somnolence in patients with perennial allergic rhinitis [J]. Allergy Asthma Proc, 2008, 26: 268-274
- [16] Vasar M, Houle PA, Douglass JA, et al. Fluticasone furoate nasal spray: effective monotherapy for symptoms of perennial allergic rhinitis in adults/adolescents [J]. Allergy Asthma Proc, 2008, 29:313-321
- [17] Sastre J, Mosges R. Local and systemic safety of intranasal corticosteroids[J]. J Invest Allergol Clin Immunol, 2012, 22(1): 1-12
- [18] Alava I, Isaacs S, Luong A, et al. Mometasone furoate gel: a novel in-office treatment of recalcitrant Postoperative chronic rhinosinusitis [J]. J Otolaryngol Head Neck Surg, 2012, 41(3): 183-188
- [19] Ouraishi SA, Davies MJ, Craig TJ. Inflammatory responses in allergic rhinitis: traditional approaches and novel treatment strategies [J]. J Am Osteopath Assoc, 2009, 104: S7-S15
- [20] Lipworth BJ. Emerging role of antileukotriene therapy in allergic rhinitis[J]. Clin Exp Allergy, 2001, 31: 1813-1821
- [21] Hiroshi Ohnishi, Nobuaki Miyahara, Erwin W Gelfand. The role of leukotriene B4 in allergic diseases[J]. Allergology International, 2008, 57: 291-298
- [22] 王向东, 张罗, 韩德民, 等. 青少年和成年人持续性变应性鼻炎生活质量对比研究[J]. 中国耳鼻喉头颈外科杂志, 2008, 4(15): 219-222
Wang Xiang-dong, Zhang Luo, Han De-min, et al. Analysis of quality of life of adolescent and adult persistent allergic rhinitis [J]. Chinese Journal of Otorhinolaryngology, 2008, 4(15): 219-222
- [23] Pinar E, Eryigit O, Oncel S, et al. Efficacy of nasal corticosteroids alone or combined with antihistamines or montelukast in treatment of allergic rhinitis[J]. Auris Nasus Larynx, 2008, 35: 61-66
- [24] Grainger J, Drake-Lee A. Montelukast in allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Otolaryngol, 2006, 31: 360-367