

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2019. 21. 008

儿童变应性鼻炎的细菌学研究及糠酸氟替卡松对细菌定植的影响^{*}

吕 霆¹,姚红兵²,谢仕津¹,付 航¹,寇 巍²,唐新业^{2△}

1. 重庆市第五人民医院耳鼻喉科,重庆 400061;2. 重庆医科大学附属儿童医院耳鼻咽喉头颈外科,重庆 400014

摘 要:目的 研究儿童变应性鼻炎的病原微生物分布及糠酸氟替卡松对其定植的影响。方法 选取 48 例变应性鼻炎患儿作为变应性鼻炎组,给予糠酸氟替卡松治疗,分别于治疗前后留取鼻腔分泌物进行细菌培养;另设立 48 例健康体检儿童为对照组进行比较。结果 变应性鼻炎组送检的鼻腔分泌物标本细菌培养阳性率为 39.6%,对照组细菌培养阳性率为 35.4%。两组比较,鼻腔分泌物细菌检出率差异无统计学意义($P>0.05$)。变应性鼻炎组 19 份阳性标本中有 10 份为金黄色葡萄球菌,对照组 17 份阳性标本中有 7 份为金黄色葡萄球菌,变应性鼻炎组与对照组金黄色葡萄球菌的检出率差异有统计学意义($P<0.05$);变应性鼻炎组治疗前细菌培养阳性率为 39.6%、治疗后细菌培养阳性率为 41.7%,变应性鼻炎组治疗前后金黄色葡萄球菌的检出率均为 18.8%,变应性鼻炎组治疗前后鼻腔分泌物细菌检出率、金黄色葡萄球菌检出率差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论 金黄色葡萄球菌可能参与儿童变应性鼻炎的发病。糠酸氟替卡松是治疗儿童变应性鼻炎的有效药物,对鼻腔局部菌群无明显影响。

关键词:儿童; 变应性鼻炎; 细菌; 糠酸氟替卡松

中图法分类号:R765.4+1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)21-3100-04

Bacteriological study of allergic rhinitis in children and effect of fluticasone furoate on bacterial colonization^{*}

LYU Ting¹, YAO Hongbing², XIE ShiJin¹, FU Hang¹, KOU Wei², TANG Xinye^{2△}

1. Department of Otolaryngology, Chongqing Municipal Fifth People's Hospital, Chongqing 400061, China; 2. Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Affiliated Children's Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China

Abstract: Objective To investigate the distribution of pathogenic microorganisms in children with allergic rhinitis (AR) and the effect of fluticasone furoate on their colonization. **Methods** Forty-eight children patients with allergic rhinitis were selected as the AR group and treated with fluticasone furoate. Nasal secretions were collected for conducting the bacterial culture before and after treatment. Other 48 children undergoing healthy physical examination were set as the control group for conducting the comparison. **Results** The positive rate of bacterial culture in nasal secretion specimens of AR group was 39.6%, which in the control group was 35.4%, the difference between the two groups had no statistical significance ($P>0.05$). Among 19 cases of positive sample in the AR group, 10 cases were *Staphylococcus aureus*, while 7 cases among 17 cases of positive sample in the control group, the detection rate of *Staphylococcus aureus* had statistical difference between the AR group and control group ($P<0.05$); the positive rate of bacterial culture before treatment in the AR group was 39.6%, which after treatment was 41.7% and which of *Staphylococcus aureus* before and after treatment in the AR group all were 18.8%, the detection rates of nasal secretion bacteria and *Staphylococcus aureus* in the AR group had no statistical difference between before and after treatment ($P>0.05$). **Conclusion** *Staphylococcus aureus* may be involved in the pathogenesis of allergic rhinitis in children. Fluticasone furoate is an effective drug in the treatment of allergic rhinitis in children, moreover it has no significant effect on local nasal flora.

Key words: children; allergic rhinitis; bacteria; fluticasone furoate

变应性鼻炎(AR)是由过敏原引起的鼻部炎症性 疾病^[1],是常见的耳鼻咽喉科疾病,其发病以儿童和

^{*} 基金项目:重庆市南岸区科委面上项目。
作者简介:吕霆,男,副主任医师,主要从事耳鼻咽喉方面的研究。 △ 通信作者, E-mail: ent2002@163. com。

青壮年居多。据 WHO 近年公布的数据,全世界现约有 5 亿人罹患此病。我国在 2007 年公布国内 11 个中心城市的流行病学调查资料,成人自报患病率为 9.0%~24.6%,近 10 年国内各地对儿童变应性鼻炎的发病率报道也有差异,为 1.80%~13.67%。变应性鼻炎本身虽不是严重疾病,但可显著影响患儿生活质量^[2],主要临床表现为鼻痒、阵发性喷嚏、大量水样鼻涕和鼻塞,可导致患者注意力不集中、记忆力减退和生活质量下降等严重后果^[3-4],变应性鼻炎已成为影响全球人类的健康问题。目前认为遗传和环境(如过敏原)均参与变应性鼻炎发病^[5]。近期,鼻腔病原微生物在变应性鼻炎发病、发展中的作用成为鼻科学的研究热点。但目前国内外有关儿童变应性鼻炎中病原微生物过敏反应的研究很少。为此,本研究对变应性鼻炎患儿鼻腔病原微生物做了检测,以了解变应性鼻炎患儿鼻腔病原微生物的定植情况,通过检查鼻用糖皮质激素前后鼻腔微生物的变化,探讨鼻用糖皮质激素是否对局部病原微生物的定植产生影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 参照变应性鼻炎诊断标准^[6],选取 2016 年 8 月至 2017 年 8 月在重庆医科大学附属儿童医院门诊就诊的儿童 48 例,作为变应性鼻炎组,男 26 例、女 22 例,平均年龄(6.7±2.2)岁。变应性鼻炎组患儿具体要求如下:变应性鼻炎病史 1 年以上;无哮喘、特应性皮炎、湿疹病史;无慢性鼻窦炎、鼻息肉病史和手术史;变应原皮肤点刺试验或特应性 IgE 检测至少一项阳性;4 周内未应用抗组胺、抗白三烯或糖皮质激素药物;4 周内未使用抗生素;既往未行脱敏治疗。对照组为同期在该院体检的健康儿童,共 48 例,男 25 例、女 23 例,平均年龄(6.5±2.1)岁。对照组受试者无变应性疾病病史和家族史,其血清变应原特异性免疫球蛋白 E 水平和总免疫球蛋白 E 水平均正常,皮肤点刺试验结果阴性。

表 1 变应性鼻炎组治疗前和对照组鼻腔分泌物细菌培养情况对比(n)

项目	金黄色葡萄球菌	肺炎双球菌	流感嗜血杆菌	奇异变形杆菌	肺炎克雷伯菌	铜绿假单胞菌
变应性鼻炎组	10	3	2	2	1	1
对照组	7	4	2	2	1	1
P	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

2.2 糠酸氟替卡松治疗前后变应性鼻炎组患儿鼻腔分泌物总细菌和金黄色葡萄球菌检出情况 变应性鼻炎组糠酸氟替卡松治疗前后临床症状评分明显改善。但变应性鼻炎组治疗前后比较,鼻腔分泌物总细菌检出率和金黄色葡萄球菌检出率差异均无统计学意义(P>0.05),见表 2。

1.2 标本采集 变应性鼻炎组患儿均接受为期 4 周的糠酸氟替卡松药物治疗,每天 1 次,每次每侧鼻腔一喷。变应性鼻炎组患儿在治疗前后分别取鼻腔分泌物标本,对照组仅在入组时留取鼻腔分泌物标本。所有标本的采集均遵循无菌操作原则,将无菌棉拭子在硬质鼻内镜引导下置入被检查者鼻腔前部,停留 3~5 s 后获取鼻腔分泌物标本,迅速放入无菌培养管中,送细菌室培养。

1.3 病原菌培养与药敏试验 将鼻腔分泌物标本接种在血平板、中国蓝平板,在 36℃、5%CO₂ 恒温箱中孵育 16~24 h,观察并记录菌落形态。选取可疑菌落培养,进一步采用法国生物梅里埃公司 ATB 全自动细菌鉴定仪鉴定菌种,并行药敏试验。质控菌株为金黄色葡萄球菌(ATCC25923)、流感嗜血杆菌(ATCC49247)、肺炎链球菌(ATCC49619)和铜绿假单胞菌(ATCC27853)。

1.4 统计学处理 应用 SPSS20.0 统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 鼻腔分泌物细菌培养情况 变应性鼻炎组送检鼻腔分泌物标本 48 份,19 份培养出细菌,细菌培养阳性率为 39.6%。对照组送检标本 48 份,17 份培养出细菌,细菌培养阳性率为 35.4%。两组比较,鼻腔分泌物细菌检出率差异无统计学意义(P>0.05)。两组研究对象鼻腔分泌物培养的主要致病菌有金黄色葡萄球菌、肺炎双球菌、流感嗜血杆菌、奇异变形杆菌、肺炎克雷伯菌和铜绿假单胞菌,其中以金黄色葡萄球菌居首位。变应性鼻炎组 19 份阳性标本中有 10 份为金黄色葡萄球菌,对照组 17 份阳性标本中有 7 份为金黄色葡萄球菌,经统计学分析,变应性鼻炎组与对照组金黄色葡萄球菌的检出率差异有统计学意义(P<0.05),见表 1。

表 2 变应性鼻炎组治疗前后和对照组鼻腔分泌物总细菌检出率和金黄色葡萄球菌检出率对比[n(%)]

组别	时间	n	总细菌检出	金黄色葡萄球菌检出
变应性鼻炎组	治疗前	48	19(39.6)	10(20.83)
	治疗后	48	20(41.7)	9(18.8)
对照组		48	17(35.4)	7(14.6)

3 讨 论

在本研究中,笔者发现变应性鼻炎患儿鼻腔分泌物中细菌的检出率与健康儿童无差异,但变应性鼻炎组中金黄色葡萄球菌的检出率明显高于对照组,提示鼻腔携带金黄色葡萄球菌可能参与变应性鼻炎的发病。这与国外的报道相一致。金黄色葡萄球菌是人类皮肤、上呼吸道(尤其是鼻前庭)及肠道的正常菌群组成部分。BACIGALUPPI 等^[7]首先报道鼻腔金黄色葡萄球菌等病原微生物与变应性鼻炎有关。后来,几位学者均证实,与健康人群比较,变应性鼻炎患者鼻腔金黄色葡萄球菌的携带率明显升高^[8-10]。最近,REFAAT 等^[11]报道,鼻腔金黄色葡萄球菌的携带率与变应性鼻炎的症状严重程度和鼻腔分泌物细胞因子水平呈正相关,从而证实鼻腔携带金黄色葡萄球菌与变应性鼻炎的发病有关。金黄色葡萄球菌参与变应性鼻炎发病的具体作用机制目前尚不清楚,但研究表明,金黄色葡萄球菌通过分泌金黄色葡萄球菌肠毒素来诱导或促进变态反应性疾病的发生和发展。SHIOMORI 等^[8]最早报道常年性变应性鼻炎患者鼻腔携带的金黄色葡萄球菌较正常对照组产生更多的金黄色葡萄球菌超抗原。尽管超抗原产物量与症状程度无显著相关,但其症状计分也显著高于金黄色葡萄球菌检出阴性的常年性变应性鼻炎患者。后来 ROSSI 等^[12]的研究发现,常年性变应性鼻炎患者血清中金黄色葡萄球菌超抗原特异性 IgE 检出率显著高于正常对照组,且其血清中嗜酸粒细胞阳离子蛋白水平显著高于金黄色葡萄球菌超抗原特异性 IgE 检出阴性的常年性变应性鼻炎患者。最近,本课题组通过鼻腔反复滴注金黄色葡萄球菌肠毒素 B 诱导出变应性鼻炎的豚鼠模型,进而从动物模型的角度证实金黄色葡萄球菌超抗原可以作为普通的变应原诱导变应性炎症^[13]。

目前,鼻用糖皮质激素是治疗中重度变应性鼻炎的首选药物。鼻用糖皮质激素对鼻腔局部病原微生物的定植是否有影响目前尚无统一的观点。1999 年, NELSON 等^[14]报道经鼻应用糖皮质激素具有广泛的抗炎作用,可能导致免疫抑制,这可能有利于金黄色葡萄球菌的定植。同时有学者研究表明:糖皮质激素可减少组织中纤维蛋白原的生成,也可以减少免疫细胞表面细胞间黏附分子的表达,而这些细胞因子参与病原微生物的清除^[15-16]。但 PARIKH 等^[17]做的一个小样本随机双盲对照研究中发现鼻用丙酸氟替卡松不会影响慢性鼻窦炎患者金黄色葡萄球菌的携带率。最近 YILMAZ 等^[18]在成人变应性鼻炎病原微生物研究中发现鼻用曲安奈德 2 个月对鼻腔金黄色葡萄球菌携带率无影响。在本研究中,笔者发现经鼻使用糠酸氟替卡松 4 周对儿童鼻腔局部细菌的定植无影响,

这一结论也说明了虽然金黄色葡萄球菌可能参与儿童变应性鼻炎的发病,但采用鼻用糖皮质激素治疗后,不会影响鼻腔金黄色葡萄球菌携带率,从而也说明了用药前后菌群分布不会出现显著差异。

综上所述,鼻腔携带金黄色葡萄球菌可能参与儿童变应性鼻炎的发病。糠酸氟替卡松是治疗儿童变应性鼻炎的有效药物,对鼻腔局部菌群无明显影响。

参考文献

- [1] LI X, LIU Y, ZHANG Q, et al. Effect of catgut implantation at acupoints for the treatment of allergic rhinitis: A randomized, sham-controlled trial[J]. BMC Complement Altern Med, 2016, 16(1): 454-456.
- [2] 韩德民, 张罗, 黄丹, 等. 我国 11 城市变应性鼻炎自报患病率调查[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2007, 42(5): 378-384.
- [3] 邱前辉. 变应性鼻炎免疫治疗的现状和未来[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2017, 31(1): 9-12.
- [4] TAKANO H, INOUE K I. Environmental pollution and allergies[J]. J Toxicol Pathol, 2017, 30(3): 193-199.
- [5] HENMYR V, CARLBERG D, MANDERSTEDT E, et al. Genetic variation of the Toll-like receptors in a Swedish allergic rhinitis case population[J]. BMC Med Genet, 2017, 18(1): 18-24.
- [6] 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. 变应性鼻炎的诊断和治疗指南(2015, 天津)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016, 51(1): 6-24.
- [7] BACIGALUPPI J E, NEGRONI R, DE SEVERINO H M. Bacterial allergy in allergic rhinitis and bronchial asthma[J]. Ann Allergy, 1979, 42(2): 95-98.
- [8] SHIOMORI T, YOSHIDA S, MIYAMOTO H, et al. Relationship of nasal carriage of Staphylococcus aureus to pathogenesis of perennial allergic rhinitis[J]. J Allergy Clin Immunol, 2000, 105(3): 449-454.
- [9] RIECHELMANN H, ESSIG A, DEUTSCHLE T, et al. Nasal carriage of Staphylococcus aureus in house dust mite allergic patients and healthy controls[J]. Allergy, 2005, 60(11): 1418-1423.
- [10] ZELDIN Y, WEILER Z, COHEN A, et al. Efficacy of nasal Staphylococcus aureus eradication by topical nasal mupirocin in patients with perennial allergic rhinitis[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2008, 100(6): 608-611.
- [11] REFAAT M M, AHMED T M, ASHOUR Z A, et al. Immunological role of nasal staphylococcus aureus carriage in patients with persistent allergic rhinitis[J]. Pan Afr Med J, 2008, 30: 1-3.
- [12] ROSSI R E, MONASTEROLO G. Prevalence of serum IgE antibodies to the Staphylococcus aureus enterotoxins (SEA, SEB, SEC, SED, TSST-1) in patients with persistent allergic rhinitis[J]. Int Arch Allergy Immunol, 2004, 133(3): 261-266.

2.4 临床应用 利用软件 SPSS 19.0 对 CsA、他克莫司和西罗莫司的检测结果做统计分析, CsA 的平均水平为 106 ng/mL, 中位水平为 96 ng/mL, 低于四分位距的数据占 27.45%, 高于四分位距的数据占 24.00%; 他克莫司平均水平为 5 ng/mL, 中位水平为 4.6 ng/mL, 低于四分位距的数据占 25.27%, 高于四分位距的数据占 24.36%; 西罗莫司平均水平为 5.83 ng/mL, 中位水平为 4.6 ng/mL, 低于四分位距的数据占 26.00%, 高于四分位距的数据占 24.55%。因此, 通过对河北燕达陆道培医院标本进行四分位距分析可知, CsA、他克莫司和西罗莫司的 Q1~Q3 分别为 61~139 ng/mL、2.9~6.2 ng/mL 和 2.8~7.3 ng/mL, 提示该院患者抗免疫药物水平在此区间临床作用效果较好。

3 讨论

河北燕达陆道培医院临床药理实验室所建立的检测方法简单、快捷, 方法学稳定、可靠, 可以用于 CsA、他克莫司和西罗莫司的治疗药物检测。目前国内免疫抑制剂血药水平检测中主要采用免疫法^[2-4], 该方法自动化程度高, 适合批量处理样品, 但是由于选择性不佳, 存在交叉免疫反应, 导致检测结果偏高并且不能同时检测 CsA、他克莫司和西罗莫司, 同时免疫法试验成本较高, 增加实验室和临床困难。而 HPLC-MS/MS 法^[3-8]不存在免疫交叉反应, 其只检测母体药物本身且可以同时检测 CsA、他克莫司和西罗莫司, 不需要分离其各种代谢产物, 耗时短, 同时其标本处理简单, 检测灵敏度高, 利于临床快速、准确地检测血药水平。用本方法进行 CsA、他克莫司和西罗莫司血药水平检测的结果表明, 该方案能全面覆盖临床标本的检测需求, 可同时监测药物在患者体内的暴露量, 减少了患者临床血样采集, 对于个体化给药方案

调整更具有参考价值。

参考文献

- [1] CURTIS L M, PAVLETIC S Z, SALIT R B, et al. Alemtuzumab-cyclosporine versus tacrolimus-methotrexate-sirolimus for graft-versus-host disease prophylaxis in reduced intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from unrelated donors: final results of a randomized trial[J]. *Blood*, 2015, 126(23): 65-76.
- [2] LI A, WU Q V, DAVIS C, et al. The association between transplant-associated thrombotic microangiopathy and calcineurin inhibitor and sirolimus levels[J]. *Blood*, 2018, 132: 814-826.
- [3] ZHANG Y, ZHANG R. Recent advances in analytical methods for the therapeutic drug monitoring of immunosuppressive drugs[J]. *Drug Test Anal*, 2018, 10(1): 81-94.
- [4] 王彬. 器官移植常用免疫抑制剂临床监测方法研究[D]. 上海: 第二军医大学, 2005.
- [5] 肖亚玲. 临床检验定量测定项目室内质量控制数据监测平台的开发与应用[D]. 北京: 北京协和医学院, 2015.
- [6] 王磊, 刘红星, 孙文利. HPLC-MS/MS 法在骨髓移植患者全血 CSA 及 AM1 浓度测定中的应用[J]. *重庆医学*, 2017, 46(23): 3234-3237.
- [7] VOGESER M, SHIPKOVA M, RIGO-BONNIN R, et al. Multicenter analytical evaluation of the automated electrochemiluminescence immunoassay for cyclosporine[J]. *Ther Drug Monit*, 2014, 36(5): 640-650.
- [8] 赵瑞, 李鹏飞, 杜萍, 等. 高效液相色谱串联质谱法和化学发光微粒子免疫分析法测定人全血中他克莫司浓度的一致性评价[J]. *中国临床药理学杂志*, 2017, 33(15): 1469-1471.

(收稿日期: 2019-01-09 修回日期: 2019-08-27)

(上接第 3102 页)

- [13] TANG X, SUN R, HONG S, et al. Repeated intranasal instillation with staphylococcal enterotoxin B induces nasal allergic inflammation in guinea pigs[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2011, 25(3): 176-181.
- [14] NELSON H S. Mechanisms of intranasal steroids in the management of upper respiratory allergic diseases[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1999, 104(4Pt 1): S138-S143.
- [15] TOMIC R, LASSITER C C, RITZHENHALER J D, et al. Anti-tissue remodeling effects of corticosteroids; fluticasone propionate inhibits fibronectin expression in fibroblasts[J]. *Chest*, 2005, 127(1): 257-265.
- [16] VERDRENGH M, SPRINGER T A, GUTIERREZ-RAMOS J C, et al. Role of intercellular adhesion molecule 1 in the

pathogenesis of Staphylococcal arthritis and in host defense against Staphylococcal bacteremia[J]. *Infect Immun*, 1996, 64(7): 2804-2807.

- [17] PARIKH A, SCADDING G K, DARBY Y, et al. Topical corticosteroids in chronic rhinosinusitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial using fluticasone propionate aqueous nasal spray[J]. *Rhinology*, 2001, 39(2): 75-79.
- [18] YILMAZ F, KARABAY O, TALAY F, et al. The effect of triamcinolone acetonide aqueous nasal spray on the nasal carriage of Staphylococcus aureus[J]. *Am J Rhinol*, 2006, 20(3): 248-250.

(收稿日期: 2019-02-16 修回日期: 2019-06-16)