

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2019. 21. 022

孟鲁司特钠联合曲安奈德鼻喷雾剂治疗变应性鼻炎的疗效及对患者血清黏附分子和 Th1/Th2 细胞因子的影响

蔡继红¹,刘教练¹,冯 丹¹,田 杰¹,陈 咪²,张 涛²,尚规划^{1△}
延安大学咸阳医院:1. 耳鼻咽喉科;2. 检验科,陕西咸阳 712000

摘 要:目的 探讨孟鲁司特钠联合曲安奈德鼻喷雾剂运用于变应性鼻炎患者中的价值及其对血清黏附分子和 Th1/Th2 细胞因子的影响。方法 资料收集该院 106 例变应性鼻炎患者,入院时间均为 2016 年 1 月至 2018 年 6 月,按照随机数字表法将其分为对照组(给予曲安奈德鼻喷雾剂治疗)与联合组(在前者基础上同时应用孟鲁司特钠治疗)各 53 例,对比两组患者治疗有效率、局部和全身症状,并对比治疗前后血清黏附分子、Th1/Th2 细胞因子水平变化。结果 治疗后联合组有效率比对照组明显更高,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗前,两组患者的临床症状对比差异均无统计学意义($P>0.05$),治疗后,联合组鼻部症状及相关症状较干预前及对照组同期有明显好转,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗前两组患者血清可溶性细胞间黏附分子(sICAM-1)与 P-选择素水平对比差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后两组 sICAM-1 与 P-选择素水平均较治疗前有所降低,但联合组各指标下降幅度明显大于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗前后两组 Th1/Th2 细胞因子水平对比差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后两组 IL-2、IFN- γ 、IL-10 水平明显高于治疗前,血清 IL-4 均低于治疗前,组间对比发现,联合组各指标下降/上升幅度均大于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 孟鲁司特钠联合曲安奈德鼻喷雾剂治疗变应性鼻炎效果显著,能有效改善其血清因子水平,促进患者早日康复,值得在临床推广使用。

关键词:孟鲁司特钠; 曲安奈德鼻喷雾剂; 变应性鼻炎; 血清黏附分子; Th1 细胞因子; Th2 细胞因子

中图法分类号:R765.22 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2019)21-3148-04

Effect of montelukast sodium combined with Triamcinolone Acetonide Nasal Spray in treating allergic rhinitis and its impact on serum adhesion molecules and Th1/Th2 cytokines

CAI Jihong¹, LIU Jiaolian¹, FENG Dan¹, TIAN Jie¹, CHEN Mi², ZHANG Tao², SHANG Guihua^{1△}
1. Department of Otolaryngology; 2. Department of Clinical Laboratory, Xianyang Hospital of Yan'an University, Xianyang, Shaanxi 712000, China

Abstract: Objective To study the application value of montelukast sodium combined with Triamcinolone Acetonide Nasal Spray in allergic rhinitis and its impact on serum adhesion molecules and Th1/Th2 cytokines. Methods The clinical data in 106 cases of allergic rhinitis treated in this hospital from January 2016 to June 2018 were collected; the cases were divided into the control group (giving Triamcinolone Acetonide Nasal Spray therapy) and combined group (simultaneously using montelukast sodium on the formers basis) according to the random number table method, 53 cases in each group. The effective rate and local and general symptoms were compared between the two groups, and the changes of serum adhesion molecules and Th1/Th2 cytokines levels were compared between before and after treatment. Results After treatment, the effective rate in the combined group was significantly higher than that in the control group with statistical difference ($P<0.05$); before treatment, the clinical symptoms had no statistically significant difference between the two groups ($P>0.05$); after treatment, the nasal symptoms and relevant symptoms in the combined group were significantly better than those before intervention and those in the control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$); before treatment, serum soluble intercellar adhesion molecule-1 (sICAM-1) and P-selectin level had no statistically significant difference between the groups ($P>0.05$); but the decrease range of various indicators in the combined group was significantly greater than that in the control group with statistical difference ($P<0.05$); before and after treatment, the Th1/Th2 cytokine level had no statistically significant difference between the two groups ($P>0.05$); after treatment, interleukin-2 (IL-2), interferon- γ (IFN- γ) and interleukin-10 (IL-10) levels in the two groups were higher than those before treatment; serum IL-4 level was lower than that before treatment; but the inter-group comparison found that the declining/in-

creasing ranges of various indicators in the combined group were larger than those in the control group with statistical difference ($P < 0.05$). **Conclusion** Montelukast Sodium combined with Triamcinolone Acetonide Nasal Spray has remarkably effect in treating allergic rhinitis, can improve the serum factors, promote the fast recovery and is worthy of clinical promotion and application.

Key words: montelukast sodium; Triamcinolone Acetonide Nasal Spray; allergic rhinitis; serum adhesion molecules; Th1 cytokines; Th2 cytokines

变应性鼻炎也称为过敏性鼻炎,是一种常见、多发疾病,近年来随着全球经济发展、环境恶劣,其发病率有逐年增加的趋势,据不完全统计,全球约有 5 亿变应性鼻炎患者,发病率约占耳鼻喉科疾病的 10%~25%,该病已经成为全球关注的焦点性病变,严重影响人们的生活质量,寻求有效和安全的预防和控制方法已成为全球关注的焦点和难点^[1-2]。研究表明,变应性鼻炎的发生与 Th 分泌细胞因子平衡紊乱密切相关,尤其是 Th1/Th2 细胞分泌的细胞因子失衡在疾病发生机制中具有重要意义,其中 IFN- γ 、IL-4 属于 Th1/Th2 细胞的特征性细胞因子,通过 IFN- γ 、IL-4 水平可体现出患者血清 Th1/Th2 细胞因子水平,可成为评估疗效及预后的主要方式。另外在细胞黏附分子的介导下,炎症细胞沿血管内皮细胞滚动黏附,渗透到内皮细胞下,并释放各种活性物质,引起鼻部高反应,细胞黏附分子可能在炎症细胞的黏附以及跨内皮转移中起着重要作用。目前,药物是治疗变应性鼻炎的首选方法,主要是糖皮质激素和抗组胺药,其中曲安奈德是一种有效的糖皮质激素,它已被证明可有效缓解过敏性鼻炎的临床症状,但单一用药影响不大^[3-4]。为探讨更加安全、有效的治疗方法,本研究尝试对变应性鼻炎患者在吸入糖皮质激素治疗的基础上联合孟鲁司特钠进行治疗,观察其临床效果,现分析如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究病例资料均来源于 2016 年 1 月至 2018 年 6 月就诊于本院并确诊为变应性鼻炎的 106 例患者,依据随机数字表法将其分为两组,每组各 53 例。联合组:男 29 例,女 24 例;年龄 15~77 岁,平均(46.12 $\pm$ 8.45)岁;病程 5 个月至 3 年,平均(1.58 $\pm$ 0.24)年。对照组:男 28 例,女 25 例;年龄 16~75 岁,平均(45.58 $\pm$ 8.36)岁;病程 6 个月至 3.5 年,平均(1.86 $\pm$ 0.35)年。对比两组患者的临床资料,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究获得本院伦理委员会批准同意。纳入标准:(1)所选患者均符合变应性鼻炎的诊断标准(1997 年修订,海口)^[5];(2)具备正常的认知功能;(3)无化脓性鼻窦炎及鼻息肉病史;(4)入组前 2 个月内未接受糖皮质激素药物治疗;(5)患者及其家属均知情同意。排除标准:(1)患有免疫缺陷疾病、伴有传染性疾病、糖尿病、消化性溃疡的患者;(2)合并支气管哮喘或结缔组织疾病患者;(3)存在精神疾病;(4)临床资料不全及家属拒绝参与者。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 对照组给予曲安奈德鼻喷雾剂(江西珍视明药业有限公司,规格:6 mL:6.6 mg,批号:国药准字 X20010780)治疗。具体使用方法如下:(1)使用前应反复振摇,使药液均匀。(2)拔下瓶盖,不要试图加大瓶口微小的洞孔。如果瓶子颈部脱离瓶身,请重新将它插进去。(3)用食指和中指按住瓶子的肩部,用大拇指按住瓶子下方,用大拇指挤压瓶身,稳定、快速地进行一次性喷雾,直至能快速、稳定地喷出雾状药液,即为可以使用状态。(4)用药前请轻轻地呼气,以清理鼻孔。(5)将药瓶的瓶口轻轻伸入鼻内(瓶口不要进入太深)。(6)头朝前微仰,并用手按住另一个鼻孔,用大拇指稳定、快速地挤压药瓶,使药液呈雾状喷入鼻腔。要求同时配合吸气,重复继续完成该动作,并使头微仰片刻,以利于药物的吸收。(7)重复(5)(6)的动作,完成对另一只鼻孔的用药。(8)根据每个患者鼻炎症状的需要,如需加大用量,请重复(5)(6)(7)的动作。联合组在对照组的用药基础上口服孟鲁司特钠咀嚼片(四川大冢制药有限公司,规格:5 mg/片,批号:国药准字 H20064828),每次 10 mg(2 片),1 次/d。两组均联合治疗 3 个月。

1.2.2 观察指标 观察两组治疗效果、治疗前后鼻部症状变化、血清血管细胞黏附分子[可溶性细胞间黏附分子(sICAM-1)、P-选择素]、Th1 细胞因子(IFN- γ 、IL-2)和 Th2 细胞因子(IL-4、IL-10)变化。

1.2.3 评定标准及方法 (1)本次研究临床效果评价标准按照如下标准执行^[6]。①治愈:患者自觉鼻部及全身症状消失,入院查体未有异常情况;②有效:患者自觉症状未完全消失,但较前有明显好转,且尚未影响患者生活;③无效:患者自述症状仍存在,且无改善甚至加重,入院行辅助检查结果显示病情无好转。总有效率按照有效率+治愈率计算。(2)采用鼻腔鼻窦结局测试-20(SNOT-20)对患者的症状变化进行评估^[7],选取其中鼻部症状及相关症状等 2 大维度作为此次护理效果的评价标准,采用 0~3 分评分制,得分越高表示症状越严重。在患者入院时(即治疗前)及出院时(治疗后)评估。(3)Th1/Th2 细胞因子:清晨采集受检者空腹静脉血 8 mL,静置 30 min 后以 3 000 r/min 离心 10 min,分离上清液,并储存在-80℃冰箱中备用。两组于治疗前和末次治疗后 2 周检测,采用 ELISA 测定血清 sICAM-1、P-选择素、IL-2、IFN- γ 、IL-4、IL-10 水平,将-20℃的冷冻血浆在室温下解冻,以 3 000 r/min 离心 5 min,并选择用于测

试指示剂的相应抗原的 ELISA 试剂盒。测 450 nm 处吸光度(A 值),根据标准浓度和 A 值制备标准曲线,并计算每组血浆中每种细胞因子的水平。

1.3 统计学处理 全文数据均采用 SPSS 19.0 统计软件进行计算分析,其中计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 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 组间临床效果对比 两组患者治疗后均可评价疗效,其中联合组总有效率比对照组明显更高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者临床效果比较					
项目	<i>n</i>	治愈(<i>n</i>)	有效(<i>n</i>)	无效(<i>n</i>)	总有效[<i>n</i> (%)]
联合组	53	40	11	2	51(96.83)
对照组	53	20	25	8	45(87.10)
χ^2					6.406
<i>P</i>					<0.05

2.2 临床症状变化 治疗前,两组患者的临床症状对比,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,联合组鼻部症状及相关症状较治疗前及对照组同期有明显好转,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 治疗前后血清黏附分子指标变化 治疗前两组患者血清 sICAM-1 与 P-选择素水平对比,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后两组 sICAM-1 与 P-选

择素水平均较治疗前有所降低,但联合组各指标下降幅度明显大于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 两组患者干预前后临床症状改善情况($\bar{x} \pm s$,分)					
项目	<i>n</i>	鼻部症状		相关症状	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	53	12.34±2.15	5.51±1.23	8.95±1.43	5.12±0.78
对照组	53	11.98±2.76	8.97±1.64	8.74±1.56	6.99±1.23
<i>t</i>		0.600	9.842	0.579	7.487
<i>P</i>		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

表 3 两组患者治疗前后血清黏附分子指标变化($\bar{x} \pm s$,μg/L)					
项目	<i>n</i>	sICAM-1		P-选择素	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	53	251.17±63.83	151.87±41.21	59.40±14.38	25.50±7.26
对照组	53	249.63±65.21	217.07±61.54	58.93±14.26	52.37±12.28
<i>t</i>		0.758	9.261	0.483	8.652
<i>P</i>		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

2.4 治疗前后 Th1/Th2 细胞因子水平变化 治疗前后两组 Th1/Th2 细胞因子水平对比,差异无统计学意义($P > 0.05$),两组 IL-2、IFN-γ、IL-10 水平明显高于治疗前,血清 IL-4 均低于治疗前,组间对比发现,联合组各指标下降/上升幅度均大于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 对比两组治疗前后 Th1/Th2 细胞因子变化($\bar{x} \pm s$)						
项目	<i>n</i>	时间	IL-2(ng/L)	IFN-γ(ng/L)	IL-4(ng/L)	IL-10(mg/L)
联合组	53	治疗前	22.83±6.65	48.23±14.39	143.30±22.57	10.26±2.34
		治疗后	34.33±8.10	59.13±15.87	65.57±19.27	17.45±3.08
对照组	53	治疗前	23.10±6.57	49.76±15.78	141.83±24.13	11.68±3.16
		治疗后	26.50±6.69	57.03±16.90	130.07±23.29	14.71±3.26
<i>t</i> ₁			0.029	1.400	1.801	0.404
<i>P</i> ₁			>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
<i>t</i> ₂			5.729	6.021	7.849	5.246
<i>P</i> ₂			<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注:*t*₁、*P*₁ 表示治疗前两组间对比;*t*₂、*P*₂ 表示治疗后两组间对比

3 讨 论

近年来,随着工业的发展,环境污染日益严重,变应性鼻炎的发病率正逐渐增加,根据相关流行病学研究显示,变应性鼻炎占有所有鼻炎的 40%;根据 2007 年中国 11 个中心城市的流行病学调查,成人变应性鼻炎的患病率已达 24.6%^[8]。该疾病是 I 型过敏反应,涉及多种细胞因子^[9];属耳鼻喉科常见慢性变应性疾病之一,其病因复杂,涉及多方面因素,迄今尚未完全研究清楚^[10];主要临床表现为鼻痒、流鼻涕、打喷嚏和鼻塞。变应性鼻炎虽重不致命,但其症状易反复发作,若未得到及时、有效的治疗处理,将会发展为鼻窦炎、支气管哮喘等疾病,给患者的生活和工作带来

不便^[11]。

通过近年来的深入研究,有学者发现过表达 Th2 细胞显性分化和黏附分子在过敏性鼻炎的发病机制中起重要作用^[12]。其中 sICAM-1 是 ICAM-1 的环状形式,由 ICAM-1 的外段形成,属于黏附分子中的免疫超家族,是内皮细胞表达的主要黏附分子;P-选择素是黏附分子选择家族的重要成员之一^[13]。根据辅助性 T 细胞分泌的不同细胞因子,它可以分为两种亚型,即 Th1 细胞(特征性分泌细胞因子 IL-2、IFN-γ 等)、Th2 细胞(特征性分泌细胞因子 IL-4、IL-10 等)。正常情况下 Th1/Th2 处于稳态平衡,Th2 细胞因子下调 Th1 细胞的表达,反之亦然。两者处于动态平衡

状态,以维持身体的正常功能。但变应性鼻炎是体外过敏原作用于身体,引起体内异常免疫反应,Th1 和 Th2 之间的免疫平衡被打破。鼻黏膜中的 Th2 免疫应答导致身体的过敏性炎症反应,并且鼻黏膜中 Th2 细胞因子的广泛浸润是主要的病理特征。国内学者还认为,以 Th2 反应为主的过敏性炎症是构成变应性鼻炎鼻黏膜病理特征的关键,从而得出变应性鼻炎的发生与 Th1 和 Th2 细胞因子网络的失衡密切相关^[14]。因此 Th1/Th2 细胞因子在评估治疗效果及预后中具有重要作用。

临床既往多采用局部应用糖皮质激素或抗组胺类药物,虽能较好地缓解和控制症状,但治疗效果不理想^[15]。随后临床提出孟鲁司特钠联合曲安奈德鼻喷雾效果更好,本研究结果显示:治疗后,联合组有效率比对照组明显更高,且联合组鼻部症状及相关症状较干预前及对照组同期有明显好转($P < 0.05$),提示联合组有效率更高,相关症状明显减轻,病情改善快速,为预后提供保障。这与国内学者的研究成果相符,分析其原因:曲安奈德属于强效糖皮质激素,通过降低 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞的数量,减少免疫反应,增强溶酶体膜和内皮细胞的稳定,抑制、减少炎症介质的释放,具有良好的局部抗炎和抗过敏作用;孟鲁司特钠作为新一代白三烯受体拮抗剂,其介导的炎症反应是组胺的 100 倍以上,能促使炎症细胞释放,增加血管通透性,且对白三烯反应具有阻断作用,能消除生物学效应,促进粒细胞及和肽素生长因子的成熟,减少鼻腔中嗜酸性粒细胞的数量,减少过敏和炎症反应,两者结合起到协同作用,有效改善患者的鼻腔症状,提高临床疗效。进一步调查发现,治疗前两组患者血清黏附分子、Th1/Th2 型细胞因子水平对比差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后两组 sICAM-1 与 P-选择素水平均较治疗前有所降低,IL-2、IFN- γ 、IL-10 水平明显高于治疗前,血清 IL-4 水平均低于治疗前,且联合组各指标下降/上升幅度均大于对照组($P < 0.05$),提示孟鲁司特钠联合曲安奈德鼻喷雾剂可促进 Th1/Th2 分泌细胞因子比例的平衡,还可诱导 Th1 细胞的分化和成熟以及细胞因子的产生,抑制 Th2 细胞分化、成熟和细胞因子(IL-4、IL-10)的产生,抑制 sICAM-1、P-选择素产生,从而抑制嗜酸性粒细胞的活化、增殖、分化和跨内皮转移,缩短存活时间;减少 IgE 的合成,防止过敏性炎症的发生,对过敏性鼻炎产生治疗作用。

综上所述,孟鲁司特钠和曲安奈德鼻喷雾剂的组合对过敏性鼻炎具有显著影响,其作用在于可显著降低血清黏附分子和 IL-4 水平,改善血清 IFN- γ 水平,从而纠正血清 Th1/Th2 细胞因子的失衡,而这些与

抑制炎症反应的扩散密切相关,是一种值得推广的治疗方法。

参考文献

- [1] 马经明,杨倩.孟鲁司特钠与曲安奈德鼻喷雾剂联合用药对变应性鼻炎患者血清因子的影响[J].医学综述,2016,22(7):1401-1403.
- [2] 廖建平,吕小萍.曲安奈德鼻喷雾剂对变应性鼻炎患者血清白介素-4 和 γ -干扰素水平的影响及疗效观察[J].中国现代医生,2013,51(25):44-46.
- [3] 闫素梅.比较氯雷他定片联合布地奈德鼻喷雾剂和曲安奈德鼻喷雾剂对成人中-重度变应性鼻炎的治疗效果[J/CD].中国医学前沿杂志(电子版),2014,6(8):142-144.
- [4] 刘兴华,黎爱芬,余佳,等.支气管哮喘合并变应性鼻炎患者联合治疗的临床研究[J].中国医药科学,2016,6(18):197-200.
- [5] 朱宏伟,孙娟,徐成伟,等.芩蒿滴鼻液对变应性鼻炎患者鼻分泌物中 SP, TNF- α , Annexin1 及 VCAM-1 含量的影响[J].现代生物医学进展,2017,17(1):73-76.
- [6] 胡伟鹏,张勇,古观保,等.复方茶油涂鼻膏治疗变应性鼻炎的临床疗效观察[J].中国医学创新,2018,15(32):76-80.
- [7] 张静,孟令民.孟鲁司特钠联合布地奈德鼻喷雾剂治疗变应性鼻炎的疗效及对患者血清炎症因子的影响[J].重庆医学,2014,43(23):3065-3067.
- [8] 王锋.孟鲁司特钠联合糠酸莫米松鼻喷雾剂对变应性鼻炎患者炎症因子及免疫功能的影响[J].中国全科医学,2018,21(z1):168-170.
- [9] 侯明月.氯雷他定、孟鲁司特钠治疗季节性变应性鼻炎疗效对比观察[J].山东医药,2016,56(26):101-103.
- [10] 陈玉卿,穆会君,张桢,等.孟鲁司特钠辅助治疗老年变应性鼻炎的疗效及对 IL-6、IL-8、IL-10 的影响[J].中国老年学杂志,2016,36(13):3263-3265.
- [11] 詹飞,陈锋.布地奈德鼻喷雾剂联合孟鲁司特钠治疗变应性鼻炎的疗效观察[J].河北医学,2018,24(7):1210-1213.
- [12] 秦良卿,张国胜,陈永伟,等.孟鲁司特钠片与丙酸氟替卡松鼻喷雾剂联合治疗儿童中重度变应性鼻炎的疗效观察[J].中国耳鼻咽喉头颈外科,2014,21(8):437-439.
- [13] 朱璐卡,杨连芳,姚静婵,等.孟鲁司特联合西替利嗪治疗小儿变应性鼻炎的临床疗效及细胞因子水平的影响[J].中国耳鼻咽喉头颈外科,2016,23(2):111-114.
- [14] 闫燕,李鹏,刘丹丹.孟鲁司特钠、布地奈德鼻喷雾剂、枸地氯雷他定联合治疗变应性鼻炎的疗效及对炎症因子的影响[J].中国药师,2016,19(10):1900-1901.
- [15] 邱文海,邓昭敏,刘翰翔,等.双歧杆菌乳杆菌三联活菌片联合孟鲁司特钠咀嚼片治疗支气管哮喘合并变应性鼻炎患者的临床疗效[J].实用心脑血管病杂志,2018,26(2):111-113.