

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.05.033

孟鲁斯特纳联合玉屏风颗粒治疗小儿过敏性鼻炎的临床疗效*

房瑞平¹ 高红艳^{1△} 李黎明² 徐宏远² 张高峰²

(1 西安市儿童医院 耳鼻喉科 陕西 西安 710003; 2 北京中医药大学第三附属医院 耳鼻喉科 北京 100029)

摘要 目的:探讨孟鲁斯特纳联合玉屏风颗粒治疗小儿过敏性鼻炎患者的临床疗效及安全性。**方法:**选取于我院进行治疗的小儿过敏性鼻炎患者 60 例,根据电脑生成的随机数字表将所有患者随机分为实验组与对照组,每组各 30 例。对照组患者给予孟鲁斯特纳进行治疗,实验组患者在对照组的基础上联合使用中药制剂玉屏风颗粒进行治疗。比较两组患者治疗前后血清免疫球蛋白 A(IgA)、免疫球蛋白 G(IgG)、免疫球蛋白 E(IgE)、白介素 6(IL-6)、白介素 17(IL-17)及白介素 23(IL-23)水平,并对两组患者治疗过程中的不良反应进行记录,评价两组患者的临床疗效。**结果:**与治疗前相比,两组患者治疗后的血清 IgA、IgG 水平均升高($P<0.05$), IgE、IL-6、IL-17 及 IL-23 水平均降低($P<0.05$);与对照组相比,实验组患者血清 IgA、IgG 水平及临床总有效率较高($P<0.05$), IgE、IL-6、IL-17、IL-23 水平及不良反应发生率较低($P<0.05$)。**结论:**孟鲁斯特纳联合玉屏风颗粒治疗小儿过敏性鼻炎安全有效,可能与其影响机体血清 IgA、IgG、IgE、IL-6、IL-17 及 IL-23 水平有关。

关键词:孟鲁斯特纳;玉屏风颗粒;小儿过敏性鼻炎;免疫球蛋白

中图分类号:R765.21 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)05-926-04

Clinical Effect of Montelukast Sodium Union Yuping Wind Particles on the Allergic Rhinitis in Children*

FANG Rui-ping¹, GAO Hong-yan^{1△}, LI Li-ming², XU Hong-yuan², ZHANG Gao-feng²

(1 Department of ENT, children's Hospital of Xi'an, Xi'an, Shaanxi, 710003, China;

2 Department of ENT, the Third Affiliated Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100029, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of montelukast sodium and Yupingfeng particles on the total serum immunoglobulin levels and clinical efficacy in the treatment of allergic rhinitis in children. **Methods:** 60 children with allergic rhinitis from our hospital were selected and randomly divided into the control group and the experiment group with 30 cases in each group. The control group were treated with montelukast sodium and the experiment group were treated with Yupingfeng particles on the basis of the control group. Then the levels of serum immune globulin protein A (IGA), immunoglobulin protein G (IgG), immunoglobulin protein E (IGE), interleukin 6 (IL-6), interleukin 17 (IL) and interleukin 23 (IL-23) between two groups were observed and compared before and after the treatment, and the adverse reactions of the two groups were recorded, and the clinical effect were evaluated. **Results:** Compared with before treatment, the serum levels of IgA and IgG were higher, and the levels of IgE, IL-6, IL-17 and IL-23 were lower in the two groups after the treatment ($P<0.05$); Compared with the control group, the serum levels of IgA and IgG were higher, and the levels of IgE, IL-6, IL-17 and IL-23 levels were lower in the experiment group after the treatment ($P<0.05$). Compared with the control group, the incidence of adverse reactions in the experiment group was lower, and the clinical total effective rate was higher ($P<0.05$). **Conclusion:** Montelukast sodium combined with Yupingfeng granules in the treatment of children with allergic rhinitis is safe and effective, which is worthy of clinical application.

Key words: Montelukast sodium; Yupingfeng granule; Allergic rhinitis in children; Immunoglobulin

Chinese Library Classification(CLC): R765.21 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)05-926-04

前言

小儿过敏性鼻炎(Allergic rhinitis in children)亦称小儿变态反应性鼻炎,是变态反应性鼻炎的简称,也是儿科的常见疾病之一,是儿童接触皮毛、冷空气、尘土、螨虫、个别食物或细菌后由各

种免疫细胞及细胞因子参与的鼻粘膜慢性炎症性疾病,常见的临床表现有流清水鼻涕、鼻塞、持续打喷嚏、鼻内奇痒等,该病在中医中属于“鼻鼽”“鼻渊”等范畴^[1,2]。因小儿发育未完全,体抗力又差,导致该病的发病率居高不下。有研究表明^[3]目前我国儿童的发病率已经达到 35%以上,而且该病的反复发生

* 基金项目:陕西省自然科学基金项目(Y2004C30)

作者简介:房瑞平(1979-),男,本科,主治医师,研究方向:医学耳鼻喉科,电话:18691567933

△ 通讯作者:高红艳(1983-),女,本科,电话:18691567933

(收稿日期:2016-09-09 接受日期:2016-09-27)

还可引起一系列严重的并发症,如支气管哮喘、变应性鼻窦炎、分泌性中耳炎、鼻息肉及鼻出血等^[4]。目前,医者主要采用孟鲁斯特纳治疗小儿过敏性鼻炎,该药是一种选择性的白三烯受体拮抗剂,具有特异性抑制半胱氨酰白三烯受体的功效,能有效的缓解该病的临床症状^[5]。我国医学认为该病是由于卫气不能顾护体表,又有外邪入侵导致,故治应益气固表、祛风散邪^[6]。玉屏风散选自古书《医方类聚》,具有益气、固表、止汗、增强免疫力等功效。因此本研究通过观察孟鲁斯特纳联合玉屏风颗粒治疗小儿过敏性鼻炎患者血清总免疫球蛋白水平及临床疗效的影响,以期小儿过敏性鼻炎的治疗提供更多的临床依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择2014年6月~2016年6月于我院治疗的小儿过敏性鼻炎患者60例,男40例,女20例,年龄3~13岁,平均年龄(7.58±0.88)岁,病程从4个月~5年,平均病程(2.78±0.35)年。根据电脑生成的随机数字表对所有患者进行1~60号编号,实验组为单号,对照组为双号,其中实验组患者30例,男性20例,女性10例,年龄3~13岁,平均年龄(7.45±0.82)岁;对照组患者30例,男性20例,女性10例,年龄3~12岁,平均年龄(7.82±0.98)岁。经统计学分析,两组患者在年龄、性别、体重、病情严重程度及病程等一般情况相当,差异无统计学意义(P>0.05)。患者符合《中华病证诊断疗效标准》中关于过敏性鼻炎的诊断标准;发作频繁,具有鼻塞、流涕、喷嚏、咽痒的临床表现;非急性发作期患儿;患者严格遵从医嘱,积极配合治疗。排除治疗前1个月内使用过其他治疗过敏性鼻炎的药物或疗法;合并其他严重的先天性疾病的患儿;鼻内息肉严重或鼻中隔重度偏曲的患儿;对研究中使用的药物出现过敏反应。本实验经我院伦理协会批准,患者签署知情同意书。

1.2 治疗方法

对照组:孟鲁斯特纳(Merck Sharp & Dohme Australia Pty

Ltd,进口药品注册标准JX20010356),用法用量:口服,每日一次,每次一片,持续治疗一个月;实验组:在对照组的治疗基础上联合使用玉屏风颗粒(广东环球制药有限公司,国药准字Z10930036),用法用量:温开水冲服,每日三次,每次一袋,持续治疗一个月。

1.3 观察指标及方法

于治疗前及治疗结束后一天抽取患者肘部静脉血3 mL,使用离心机分离出血清后置于-30℃的冰箱中保存。血清IgA、IgG及IgE水平采用免疫散射比浊法进行检测;血清IL-6、IL-17及IL-23水平采用双抗体夹心酶联免疫吸附测定(ELISA)法进行检测。并对两组患者治疗过程中出现的不良反应(嗜睡、头痛、胃肠道不适、口干)进行记录,计算不良反应发生率。不良反应发生率=(嗜睡例数+头痛例数+胃肠道不适例数+口干例数)/总例数×100%。

1.4 疗效判断

显效:患者临床症状及体征明显改善,随访观察一个月未见复发;有效:患者临床症状及体征有所改善,随访观察一个月复发次数少于3次;无效:患者临床症状及体征未见明显改善,甚至加重,随访观察一个月内的复发次数超过3次。总有效率=(显效+有效)/总例数×100%。

1.5 统计学分析

所有计量数据录入SPSS19.0进行统计学分析,血清IgA、IgG、IgE、IL-6、IL-17及IL-23水平采用t进行检验,临床总有效率及不良反应发生率采用卡方进行检验,若P<0.05,则认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗后临床疗效比较

与对照组相比,实验组治疗后临床总有效率较高,差异有统计学意义(P<0.05),见表1。

表1 两组患者的临床疗效比较[例(%)]

Table 1 Comparison of the clinical curative effect between two groups[n(%)]

Groups	Excellence	Effective	Invalid	Clinical effect rate
Experimental group(n=30)	12(40.00)	16(53.33)	2(6.67)	28(93.33)*
Control group(n=30)	8(26.67)	10(33.33)	12(40.00)	18(60.00)

Note: Compared with control group after treatment, *P<0.05.

2.2 两组患者治疗前后血清IgA、IgG及IgE水平比较

与治疗前相比,两组患者治疗后血清IgA、IgG水平均升

高,IgE水平平均降低(P<0.05);与对照组比较,实验组患者血清IgA、IgG水平较高,IgE水平较低(P<0.05)。见表2。

表2 两组患者治疗前后血清IgA、IgG及IgE水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of the serum IgA, IgG and IgE levels between two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

Groups		IgA(g/L)	IgG(g/L)	IgE(IU/mL)
Experimental group (n=30)	Before treatment	0.63±0.07	7.64±1.08	852.64±115.26
	After treatment	1.47±0.18**	12.74±1.65**	418.63±48.35**
Control group(n=30)	Before treatment	0.65±0.07	7.60±1.05	850.13±114.74
	After treatment	1.05±0.13*	9.75±1.26*	625.44±75.24*

Note: compared with before treatment, *P<0.05. Compared with the control group, **P<0.05.

2.3 两组患者治疗前后血清IL-6、IL-17及IL-23水平比较

与治疗前相比,两组患者治疗后血清IL-6、IL-17及IL-23

水平均降低(P<0.05);与对照组比较,实验组患者血清IL-6、IL-17及IL-23水平较低(P<0.05)。见表3。

表 3 两组患者治疗前后血清 IL-6、IL-17 及 IL-23 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of the serum IL-6, IL-17 and IL-23 levels between two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

Groups		IL-6(ng/L)	IL-17(ng/L)	IL-23(mmol/L)
Experimental group(n=30)	Before treatment	194.35± 25.75	5.57± 0.74	778.55± 105.46
	After treatment	130.46± 15.35* [#]	3.13± 0.33* [#]	150.44± 19.25* [#]
Control group(n=30)	Before treatment	196.35± 26.23	5.61± 0.76	773.34± 101.12
	After treatment	158.67± 19.23*	4.45± 0.53*	216.45± 30.16*

Note: compared with before treatment, *P<0.05. Compared with the control group, [#]P<0.05.

2.4 两组患者治疗期间不良反应发生情况比较

差异有统计学意义(P<0.05)。见表 3。

与对照组相比,实验组治疗后患者不良反应发生率较低,

表 4 两组患者治疗期间不良反应发生情况比较【例(%)】

Table 4 Comparison of the incidence of adverse reactions between two groups during the treatment[n(%)]

Groups	Sleepiness	Headache	Gastrointestinal discomfort	Dry mouth	Incidence of adverse reactions
Experimental group(n=30)	1(3.33)	2(6.67)	1(3.33)	0(0.00)	4(13.33)*
Control group(n=30)	2(6.67)	4(13.33)	2(6.67)	2(6.67)	10(33.33)

Note: Compared with control group after treatment, *P<0.05.

3 讨论

小儿变态反应性鼻炎又称为小儿过敏性鼻炎,是一种常见在临床上比较常见的呼吸道粘膜充血的变应性疾病,是由于患者接触变应原后发生了由 IgE 介导的 I 变态反应,IgE 与其他受体发生异常结合,导致过敏,该反应有许多具有免疫活性的细胞及其因子参加,使鼻粘膜产生慢性炎症反应^[7]。在中医学中,本病属于"鼻鼽"、"鼽嚏"的范畴。患儿发生过敏性鼻炎时,在鼻粘膜分泌腺以及固有层的血管附近发生是酸性里的浸润,杯状细胞的数目增加,毛细血管的渗透性加大,毛细血管扩张,鼻粘膜上皮发生肿胀^[8]。小儿过敏性鼻炎的主要症状有连续喷嚏、流清水鼻涕、鼻中奇痒以及鼻塞,病因比较复杂,接触过敏原与遗传过敏体质为两大主要因素^[9-11]。患儿年龄小于一岁时,最常见的导致其发病的变应原有温血动物的毛发、皮屑、尿与唾液,室内尘螨,以及禽类羽毛等;而在幼儿期,奶制品与蛋类可能引起发病,多数伴有哮喘与荨麻疹等其他系统的症状;以花粉为主要变应原的发病多在四、五岁之后渐渐增加;另外,二手烟、香水、甲醛等刺激物也可诱发本病。据调查显示^[12]七岁至十一岁的儿童患本病的几率约为 27.1%,且有逐年增加的趋势,若治疗不当或错过治疗时机,会诱发多种合并症,如鼻窦炎、支气管哮喘、中耳炎等。

有相关研究显示^[13]在患有本病的患儿鼻粘膜的促炎症细胞中均有白三烯受体的表达,而孟鲁司特钠是具有高选择性的一种白三烯受体拮抗剂,能特异性的使半胱氨酰白三烯受体得到抑制,能有效地拮抗由白三烯导致的毛细血管通透性增加,能显著的抑制由花粉、毛屑以及运动、冷空气等变应原刺激导致的各类炎症反,本药具有良好的耐受性,且副作用轻^[14]。玉屏风散是一种具有益气散寒通窍、止汗固表作用的补益剂,在临床上常用于治疗上呼吸道感染与过敏性鼻炎等病症;方中防风疏风祛邪,黄芪补益脾肾之气,白术止汗健脾,加之辛夷、白芷、桂枝、苍耳子散寒通窍,桔梗载药上行入肺经,五味子生津敛

肺,甘草主调和之功,诸药共奏宣气通窍之功^[15]。本研究通过对患者 IgA、IgG、IgE、IL-6、IL-17 及 IL-23 水平检测,以及对不良反应与临床疗效的观察,探讨孟鲁斯特纳联合玉屏风颗粒对小儿过敏性鼻炎的作用机制。

由 IgE 介导的 I 型超敏反应是过敏性鼻炎的重要发病机制,其本质为免疫应答,往往患者在常年发作后,均会出现程度不一的免疫力降低的临床表现^[16],免疫功能的改变同时也影响着过敏性鼻炎的进展,较常用的检测体液免疫功能的指标为血清免疫球蛋白主要有 IgG、IgA、IgM、IgE 等类型^[17]。IgG 是血清总数最多的一类免疫球蛋白,占血清总 Ig 的 75%~80%,是 Ig 中半衰期最长的,在人体内含量高分布广泛,大多数的抗菌、抗病毒抗体均属于 IgG 类,其中和毒素、抗感染、与免疫调节功能较强,是唯一一种能通过胎盘的抗体,在新生儿抗感染的过程中起着十分重要的作用^[18]。IgA 具有两种不同的存在形式,一为血清型 IgA,二为分泌型 IgA(SIgA),主要发挥作用的是 SIgA;SIgA 是由呼吸道、消化道等处的粘膜固有层中的浆细胞所合成分泌的,之后释放进入血液中,主要于唾液、泪液、胃肠液中存在,不易被蛋白酶所破坏,具有黏膜局部免疫功能。IgM 占血清总 Ig 的 5%~10%,分泌型 IgM 是分子量最大的一类 Ig,故又被称为巨球蛋白,通常情况下不能穿透血管壁,主要在血液中存在;IgM 是机体生长发育过程中出现最早的 Ig,且具有较短的半衰期,在感染发生的早期已经产生,可用于传染病的早期诊断^[19]。IgE 在血清的含量极少,主要由扁桃体、鼻咽部、支气管等处的黏膜固有层浆细胞所合成,是一种亲细胞抗体,其 Fc 段容易和血液中的嗜酸性粒细胞及组织中的肥大细胞的细胞膜上 Fcε R I 发生结合,从而介导 I 超敏反应的发生。IL-6 是在肿瘤坏死因子等诱导下,由单核/巨噬细胞所产生释放的一种炎性细胞因子,相关研究表明^[20]IL-6 可与其他相关因子协同作用,从而促进释放特异性过敏介质,诱导过敏反应加重,使过敏性鼻炎的症状加重。在 T 细胞依赖免疫中,IL-23 具有十分重要的作用,具有 IL-23 缺陷的抗原提呈细胞,对于刺激 T 细胞分

泌 IL-17 的功能明显降低。IL-17 是 Th17 细胞所分泌的一种促炎因子,在多种免疫性疾病与炎症中均有参与,IL-17 可通过对 IgE 与 Th2 水平增加的诱导来使中性粒细胞与 Eos 发生炎症反应,导致且加重过敏性鼻炎患者的疾病症状。实验结果显示与对照组比较,实验组患者治疗后血清 IgA、IgG 水平较高,IgE 水平较低,IL-6、IL-17 及 IL-23 水平较低,提示孟鲁斯特纳联合玉屏风颗粒能有效改善患儿的免疫力,提高免疫功能。此外,本研究结果显示与对照组相比,实验组患者治疗后临床总有效率较高,不良反应发生率较低,说明孟鲁斯特纳联合玉屏风颗粒治疗的疗效和安全性均更高。

综上所述,孟鲁斯特纳联合玉屏风颗粒治疗小儿过敏性鼻炎安全有效,可能与其影响机体血清 IgA、IgG、IgE、IL-6、IL-17 及 IL-23 水平有关。

参考文献(References)

- [1] Bergmann K C, Demoly P, Worm M, et al. Efficacy and safety of sublingual tablets of house dust mite allergen extracts in adults with allergic rhinitis [J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2014, 133(6): 1608-1614. e6
- [2] Wheatley L M, Togias A. Allergic rhinitis[J]. *New England Journal of Medicine*, 2015, 372(5): 456-463
- [3] Cheng H M, Kim S, Park G H, et al. Low vitamin D levels are associated with atopic dermatitis, but not allergic rhinitis, asthma, or IgE sensitization, in the adult Korean population [J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2014, 133(4): 1048-1055
- [4] Zhang Y, Zhang L. Prevalence of allergic rhinitis in china [J]. *Allergy, asthma & immunology research*, 2014, 6(2): 105-113
- [5] Rondón C, Campo P, Zambonino M A, et al. Follow-up study in local allergic rhinitis shows a consistent entity not evolving to systemic allergic rhinitis [J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2014, 133(4): 1026-1031
- [6] Aryan Z, Holgate S T, Radzioch D, et al. A new era of targeting the ancient gatekeepers of the immune system: toll-like agonists in the treatment of allergic rhinitis and asthma[J]. *International archives of allergy and immunology*, 2014, 164(1): 46-63
- [7] Tsaouri S, Tseretopoulou X, Priftis K, et al. Omalizumab for the treatment of inadequately controlled allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials [J]. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 2014, 2 (3): 332-340. e1
- [8] Okubo K, Kurono Y, Fujieda S, et al. Japanese guideline for allergic rhinitis 2014[J]. *Allergology International*, 2014, 63(3): 357-375
- [9] Dranitsaris G, Ellis A K. Sublingual or subcutaneous immunotherapy for seasonal allergic rhinitis: an indirect analysis of efficacy, safety and cost [J]. *Journal of evaluation in clinical practice*, 2014, 20(3): 225-238
- [10] Klimek L, Bachert C, M?sges R, et al. Effectiveness of MP29-02 for the treatment of allergic rhinitis in real-life: results from a noninterventional study [C]//*Allergy and Asthma Proceedings*. OceanSide Publications, Inc, 2015, 36(1): 40-47
- [11] Suojalehto H, Lindström I, Majuri M L, et al. Altered microRNA expression of nasal mucosa in long-term asthma and allergic rhinitis[J]. *International archives of allergy and immunology*, 2014, 163 (3): 168-178
- [12] Sedaghat A R, Phipatanakul W, Cunningham M J. Prevalence of and associations with allergic rhinitis in children with chronic rhinosinusitis[J]. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 2014, 78 (2): 343-347
- [13] Bozek A, Kolodziejczyk K, Warkocka-Szolytysek B, et al. Grass pollen sublingual immunotherapy: a double-blind, placebo-controlled study in elderly patients with seasonal allergic rhinitis [J]. *American journal of rhinology & allergy*, 2014, 28(5): 423-427
- [14] Costa D J, Marteau P, Amouyal M, et al. Efficacy and safety of the probiotic *Lactobacillus paracasei* LP-33 in allergic rhinitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial (GA2LEN Study)[J]. *European journal of clinical nutrition*, 2014, 68(5): 602-607
- [15] Rhee C S, Wee J H, Ahn J C, et al. Prevalence, risk factors and comorbidities of allergic rhinitis in South Korea: the Fifth Korea National Health and Nutrition Examination Survey[J]. *American journal of rhinology & allergy*, 2014, 28(2): e107-e114
- [16] Shao J, Cui Y, Zheng Y, et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy in children aged 3-13 years with allergic rhinitis[J]. *American journal of rhinology & allergy*, 2014, 28(2): 131-139
- [17] Shen Y, Yuan X D, Hu D, et al. Association between Interleukin-27 gene polymorphisms and susceptibility to allergic rhinitis [J]. *Human immunology*, 2014, 75(9): 991-995
- [18] Scadding G. Cytokine profiles in allergic rhinitis [J]. *Current allergy and asthma reports*, 2014, 14(5): 1-8
- [19] Campo P, Rondon C, Gould H J, et al. Local IgE in non-allergic rhinitis[J]. *Clinical & Experimental Allergy*, 2015, 45(5): 872-881
- [20] Bousquet J, Schunemann H J, Fonseca J, et al. MACVIA-ARIA Sentinel Network for allergic rhinitis (MASK-rhinitis): the new generation guideline implementation[J]. *Allergy*, 2015, 70(11): 1372-1392