

白三烯受体拮抗剂联合鼻用激素治疗 变应性鼻炎的系统评价*

冯韶燕^{1,2} 樊韵平² 李磊¹ 陈默² 王运中² 许庚³ 李华斌¹

[摘要] 目的:系统评价白三烯受体拮抗剂(LTRA)联合鼻用激素治疗变应性鼻炎(AR)的临床疗效,为优化 AR 药物治疗方案提供循证依据。方法:计算机检索 OVID、PubMed、EMBASE 和 Cochrane Library、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库。检索时限截至 2014 年 5 月,纳入有关 LTRA 联用鼻用激素治疗 AR 的随机对照实验,经 2 位研究者独立进行文献筛选、资料提取和方法学质量评价后,采用 RevMan 5.1 软件进行荟萃(Meta)分析。结果:经检索和筛选,共纳入 5 个随机对照试验。Meta 分析结果显示:鼻用激素加 LTRA 组的鼻症状总分及流涕、喷嚏症状评分较单用鼻用激素组明显降低[WMD=-4.49, 95% CI (-4.95~-4.03), $P<0.01$; WMD=-0.43, 95% CI (-0.78~-0.07), $P<0.05$; WMD=-0.10, 95% CI (-0.16~-0.04), $P<0.01$];而鼻用激素加 LTRA 组的鼻塞、鼻痒评分及 RQLQ 评分与单用鼻用激素组差异无统计学意义[WMD=0.01, 95% CI (-0.06~0.08), $P>0.05$; WMD=-0.15, 95% CI (-0.43~0.13), $P>0.05$; WMD=-15.19, 95% CI (-55.37~25.00), $P>0.05$]。结论:根据目前 Meta 分析的研究结果,初步认为 LTRA 联用鼻用激素在治疗 AR 方面疗效优于单用鼻用激素,且安全性良好,但仍需要今后大样本、多中心的随机对照试验进一步证实。

[关键词] 鼻炎,变应性;白三烯受体拮抗剂;鼻用激素;疗效;Meta 分析

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2015.03.004

[中图分类号] R765.21 **[文献标志码]** A

Leukotriene receptor antagonist as add-on therapy to intranasal corticosteroids in the treatment of allergic rhinitis: a systematic review

FENG Shaoyan^{1,2} FAN Yunping² LI Lei¹ CHEN Mo²
WANG Yunzhong² XU Geng³ LI Huabin¹

(¹Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Xinhua Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai, 200092, China; ²Department of Otolaryngology, the Fifth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University; ³Allergy and Cancer Center, Otorhinolaryngology Hospital, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University)

Corresponding author: LI Huabin, E-mail: noseli@163.com

Abstract Objective: To systematically evaluate the efficacy and safety of leukotriene receptor antagonist (LTRA) combined intranasal corticosteroids in the treatment of allergic rhinitis (AR). **Method:** The randomized controlled trials (RCT) about the combined therapy of LTRA and nasal corticosteroids from January 1985 to May 2014 were searched in OVID, PubMed, EMBASE, CNKI, WanFang Data, and Cochrane Library. Two reviewers independently screened the literatures, extracted the data, and evaluated the methodological quality. Then meta-analyses were conducted by using RevMan 5.1 software. **Result:** A total of 5 RCTs were included upon literature search. The results of meta-analyses showed that the efficacy of nasal corticosteroids plus LTRA was superior to nasal corticosteroids alone in total nasal symptom scores and individual nasal symptom scores (rhinorrhea, sneezing) [WMD=-4.49, 95% CI (-4.95~-4.03), $P<0.01$; WMD=-0.43, 95% CI (-0.78~-0.07), $P<0.05$; WMD=-0.10, 95% CI (-0.16~-0.04), $P<0.01$], with significant differences. However, comparing the subgroup treated with nasal corticosteroids combined LTRA against the subgroup treated with nasal corticosteroids alone, we found no significant differences for RQLQ score and for individual nasal symptom scores (nasal blockage, nasal itching) [WMD=-15.19, 95% CI (-55.37~25.00), $P>0.05$; WMD=0.01, 95% CI (-0.06~0.08), $P>0.05$; WMD=-0.15, 95% CI (-0.43~0.13), $P>0.05$]. **Conclusion:** Based on limited evidence, we preliminary concluded the combined therapy of nasal corticosteroids and LTRA was more effective than

* 基金项目:国家科技支撑计划项目(No:2014BAI07B00);国家自然科学基金项目(No:81271056)

¹上海交通大学医学院附属新华医院耳鼻咽喉头颈外科(上海,200092)

²广东中山大学附属第五医院耳鼻咽喉科

³中山大学附属第一医院耳鼻咽喉医院

通信作者:李华斌, E-mail: noseli@163.com

nasal corticosteroids alone in the management of AR. Further large-scale, well-designed RCTs were still required to validate the add-on efficacy of LTRA for AR patients.

Key words rhinitis, allergic; leukotriene receptor antagonist; intranasal corticosteroids; efficacy; Meta-analysis

近年来,AR 的发病呈上升趋势,严重影响着人们的日常生活,造成巨大的社会经济负担^[1-2]。AR 的治疗主要包括避免接触过敏原、药物治疗和免疫治疗。白三烯受体拮抗剂(leukotriene receptor antagonists, LTRA)作为一种新型药物,具有无中枢镇静作用、口服方便(1 次/d)、对成人或儿童(最小 6 月龄)安全性和耐受性良好等优点^[3],目前临床上广泛用于治疗变态反应性疾病,尤其常作为局部用激素的辅助治疗^[4]。Joos 等^[5]曾对吸入激素联用孟鲁司特治疗轻中度哮喘进行系统评价后认为,吸入激素联用孟鲁司特比单用吸入激素能更好地控制症状,而且就长期来说,比联用沙美特罗具有更好的安全性。根据“同一气道,同一疾病”^[6]的理念,那么鼻用激素联用 LTRA 治疗 AR 是否优于单用鼻用激素呢?目前尚无相关的循证医学证据。本研究旨在系统评价现有鼻用激素联用 LTRA 治疗 AR 疗效的相关随机对照试验,以期为临床应用提供更可靠的证据。

1 资料与方法

1.1 文献纳入与排除标准

纳入标准:随机对照研究(randomized controlled trial, RCT),无论是否采用盲法和分配隐藏;内容是关于 LTRA 联用鼻用激素治疗 AR;研究对象为 AR 患者(包括季节性和常年性);实验组的干预措施为抗 LTRA(包括孟鲁司特、扎鲁司特、普鲁司特)联用鼻用激素(包括丙酸氟替卡松喷剂、糠酸莫米松喷剂、布地奈德喷剂等),对照组的干预措施为单用鼻用激素(具体药物如前述)或鼻用激素加安慰剂;评价指标有治疗前后的鼻症状总分、鼻症状各项评分、生活质量评分(rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire, RQLQ)及药物安全性;文献语言为中文或英文。

排除标准:未设立对照组的研究;无法获得原始数据的文献;重复发表的文献;质量较低,一般情况不完整的文献。

1.2 检索策略

计算机检索 OVID、PubMed、EMBASE 和 Cochrane Library、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库。检索时限截至 2014 年 5 月,并手工追溯所有纳入文献的参考文献。以 allergic rhinitis, hay fever, leukotriene receptor antagonists, montelukast, zafirlukast, pranlukast, nasal corticosteroids, fluticasone, budesonide, mometasone furoate, clinical trial, randomized controlled trial 为英文检索词;以变应性鼻炎、过敏性

鼻炎、抗 LTRA、孟鲁司特、扎鲁司特、普鲁司特、鼻用激素、氟替卡松、布地奈德、糠酸莫米松、临床研究、随机对照试验为中文检索词。采用布尔逻辑运算符将相应的主题词连接。同时手工检索相关会议论文集及所有检索到的文献的参考文献等,尽可能全面地收集资料。

1.3 资料提取与文献质量评价

由 2 名研究者分别独立阅读文题和摘要,按照纳入及排除标准进行筛选,对于摘要描述清楚可直接排除的文献不予纳入。阅读摘要不能直接排除或纳入者,获取全文阅读后决定是否纳入。2 名研究者意见不一致时,由第 3 名研究者进行评价。2 名研究者对纳入试验独立进行资料提取和质量评价,然后交叉核对,如遇分歧讨论解决。资料提取内容包括:试验的基本情况、患者人群特征、干预措施、疗程、结局指标等。文献进行质量评价的具体标准包括^[7]:①随机方法正确;②做到分配隐藏,方法正确;③采用盲法;④有无失访或退出,是否对退出及失访病例数和退出的理由详细描述。若完全满足上述 4 条标准,则该研究发生选择偏倚、实施偏倚和测量偏倚的可能性最小,质量为 A 级;满足至少 1 条但不足 4 条,则该研究存在相应偏倚的可能性为中度,质量为 B 级;若完全不满足上述 4 条标准,则该研究存在相应偏倚的可能性为最大,质量为 C 级。

1.4 统计学方法

计量资料用加权均数差(WMD)及其 95% CI 表示。采用 Revman 5.1.0 软件进行数据处理。首先用 χ^2 检验对各项研究之间的异质性进行检验,当异质性不存在时($I^2 < 50\%$, $P > 0.05$),采用固定效应模型,若存在明显异质性($I^2 > 50\%$, $P < 0.05$),则采用随机效应模型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

初检出相关文献 142 篇,经阅读文题和摘要,排除重复、非临床研究及非治疗性文献,初筛获得 34 篇文献,进一步阅读全文,最终纳入 5 个 RCT^[8-12],共 332 例患者,其中试验组 167 例,对照组 165 例。纳入文献的 LTRA 均为孟鲁司特,而扎鲁司特和普鲁司特均未见相关研究报道。文献筛选流程及结果见图 1。

2.2 纳入研究的方法学质量评价

其中 2 篇文献^[8, 12]采用盲法,随机方法正确,做到分配隐藏,描述了失访和退出情况,评为 A 级;

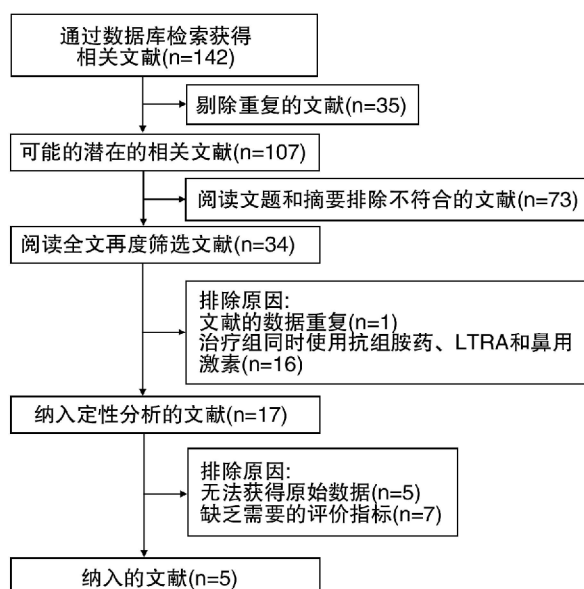


图1 文献筛选流程及结果

2篇文献^[10-11]部分满足质量评价标准,评为B级;1篇文献^[9]未采用正确的随机方法,无盲法和分配隐藏,未描述失访和退出情况,评为C级。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 鼻用激素加孟鲁司特组与单用鼻用激素组的鼻症状总分比较 2篇文献^[9,12]报道了鼻症状总分,对数据合并进行Meta分析,异质性检验提示研究间无明显异质性($P>0.05$, $I^2=0$),采用固定效应模型,WMD为 -4.49 (95% CI: $-4.95 \sim -4.03$, $P<0.01$),见图2,提示鼻用激素加孟鲁司特组的鼻症状总分较单用鼻用激素组明显降低。

2.3.2 鼻用激素加孟鲁司特组与单用鼻用激素组的各项症状评分比较 有3篇文献^[8,10-11]分别描述了2组鼻塞、流涕、喷嚏、鼻痒症状评分的结果,对数据进行Meta分析。其中,在鼻塞评分的森林图中,异质性检验提示研究间不存在异质性($P>0.05$, $I^2=0$),采用固定效应模型,WMD为 0.01 (95% CI: $-0.06 \sim 0.08$, $P>0.05$),见图3,提示鼻用激素加孟鲁司特组与单用鼻用激素组的鼻塞症状评分差异无统计学意义;在流涕评分的森林图中,异质性检验提示研究间具有异质性($P<0.01$, $I^2=97\%$),采用随机效应模型,WMD为 -0.43 (95% CI: $-0.78 \sim -0.07$, $P>0.05$),见图4,提示鼻用激素加孟鲁司特组的流涕评分较单用鼻用激素组明显降低,敏感性分析逐个剔除文献均不能消除异质性,未发现主要的影响因素;在喷嚏评分的森林图中,异质性检验提示研究间具有明显异质性($P<0.01$, $I^2=96\%$),剔除文献Modgill等^[10],异质性消失($P>0.05$, $I^2=0\%$),而WMD变为 -0.10 (95% CI: $-0.16 \sim -0.04$, $P<0.01$),见图5,提示鼻用激素加孟鲁司特组的喷嚏评分较单

用鼻用激素组明显降低;在鼻痒评分的森林图中,异质性检验提示研究间具有异质性($P<0.01$, $I^2=93\%$),采用随机效应模型,WMD为 -0.15 (95% CI: $-0.43 \sim 0.13$, $P>0.05$),提示2组的鼻痒评分差异无统计学意义,敏感性分析逐个剔除文献均不能消除异质性,未发现主要的影响因素。

2.3.3 鼻用激素加孟鲁司特组与单用鼻用激素组的RQLQ评分比较 3篇文献^[9,11-12]报道了鼻用激素加孟鲁司特组与单用鼻用激素组的RQLQ评分,对效应量合并进行Meta分析,鼻用激素加孟鲁司特组纳入117例,单用鼻用激素组115例,异质性检验提示研究间具有异质性($P<0.01$, $I^2=98\%$),采用随机效应模型,WMD为 -15.19 (95% CI: $-55.37 \sim 25.00$, $P>0.05$),提示2组的RQLQ评分差异无统计学意义。敏感性分析逐个剔除文献均不能消除异质性,未发现主要的影响因素。

2.4 安全性分析

纳入的5个研究中,Goh等^[12]、Pinar等^[9]和Esteite等^[11]均没有不良反应的报道。Di Lorenzo等^[8]指出在研究过程中不良事件的发生率非常低,而且反应程度轻微。Modgill等^[10]报道孟鲁司特加鼻用激素组的不良反应主要为口苦(6.67%)、头痛(6.67%)等,与单用鼻用激素组无明显差异。

2.5 发表偏倚

通过观察每个漏斗图,并没有发现明显的发表偏倚。

3 讨论

AR是一种接触致敏变应原后由于桥连的特异性IgE激活效应细胞(如肥大细胞、嗜碱粒细胞等)释放炎症递质导致的鼻部黏膜高敏反应。白三烯在AR的发病过程中具有重要意义,是参与鼻痒、喷嚏、流涕等临床症状的核心递质。通过阻断白三烯受体拮抗白三烯的病理生理学效应代表了治疗AR新的研究方向。

白三烯是花生四烯酸经5-脂氧合酶途径代谢产生的一组重要的炎症递质,它可以促进炎症细胞尤其是嗜酸粒细胞聚集、引起血管通透性增加、黏膜充血水肿、黏液分泌增多等,在AR的发病过程中起重要作用。有研究表明^[13-14],AR患者的鼻腔灌洗液中白三烯水平升高。此外还有研究^[15-16]证实,AR患者鼻腔分泌物中的白三烯水平在过敏原激发试验或者季节性过敏原的暴露中均明显升高,并且与AR患者的症状评分呈正相关。LTRA通过与位于靶器官上的受体选择性结合,竞争性地阻断半胱氨酸的作用,进而阻断器官对白三烯的反应。在数种LTRA中,孟鲁司特是唯一被美国认可用于AR治疗的LTRA^[17]。在我们的系统评价中,搜索到的有关本研究题目的LTRA均为孟鲁司特,而其他LTRA未见相关研究报道。

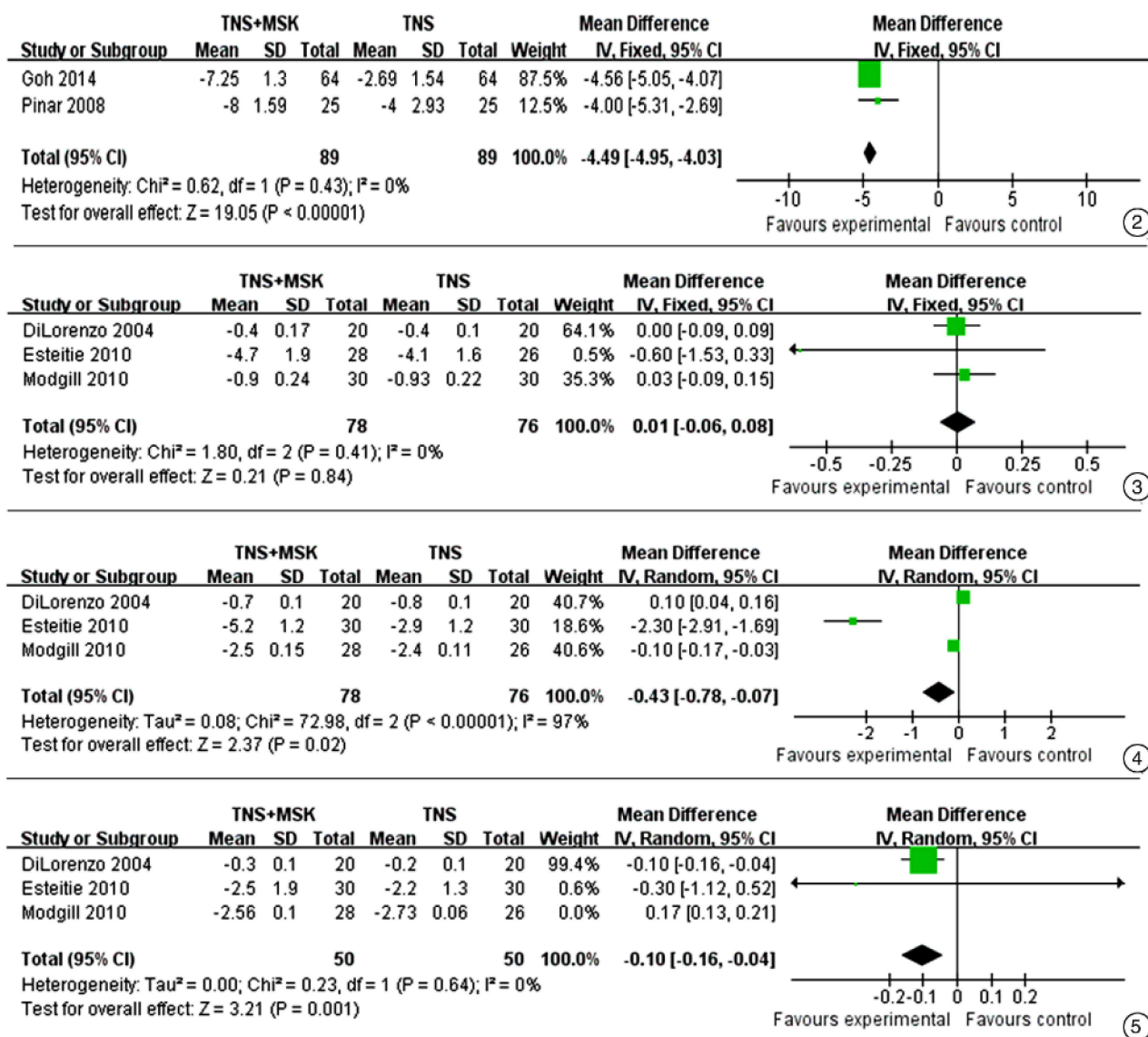


图 2 鼻用激素加孟鲁司特组与单用鼻用激素组鼻症状总分的比较; 图 3 鼻用激素加孟鲁司特组与单用鼻用激素组鼻塞评分的比较; 图 4 鼻用激素加孟鲁司特组与单用鼻用激素组流涕评分的比较; 图 5 鼻用激素加孟鲁司特组与单用鼻用激素组喷嚏评分的比较

在过去的十多年里出现不少有关孟鲁司特治疗 AR 的研究,有的是单一应用孟鲁司特,有的是孟鲁司特联用第 2 代抗组胺药或鼻用激素。Nathan^[18]在 2003 年回顾分析所有相关文献后认为, LTRA 治疗 AR 比安慰剂明显有效,与抗组胺药疗效相当,但稍逊于鼻用激素。其后, Wilson 等^[19]收集了 11 个 LTRA 治疗 AR 的 RCT 数据进行 Meta 分析后得出与 Nathan 相似的结论,并且认为 LTRA 联用抗组胺药比单独用药有效,但鼻用激素仍然是治疗 AR 最有效的一线药物。Grainger 等^[20]在 2006 年更新数据进行 Meta 分析后认为孟鲁司特比安慰剂能有效降低约 3% 的鼻症状评分,但它不如鼻用激素有效,应当作为治疗 AR 的二线辅助药物。

但彭秋莹等(2006)报道激素不能有效抑制体

内白三烯的合成与释放,孟鲁司特是一种强力选择性 LTRA,是新一代非甾体抗炎药物,可竞争性地与受体结合,阻断白三烯的活性,补充鼻用激素不能覆盖的那部分抗炎作用,从而抑制炎症过程,减轻和抑制鼻黏膜反应,使 AR 的鼻部症状得到控制,因此孟鲁司特联用鼻用激素有良好的互补和协同作用,能使 AR 患者症状迅速改善。我们目前的 Meta 分析结果提示 LTRA 联用鼻用激素组的鼻症状总分及流涕、喷嚏评分较单用鼻用激素组明显降低,而 LTRA 联用鼻用激素组的 RQLQ 评分及鼻塞、鼻痒评分与单用鼻用激素组之间差异无统计学意义。因此可以认为在治疗 AR 方面,孟鲁司特联用鼻用激素疗效优于单用鼻用激素,但由于各研究间存在明显的异质性,对此结论的解读应谨慎,尚需要更多的循证医学证据以得出明确的结论。

本研究的不足之处和局限性:①Meta分析纳入的5篇RCT文献中,2篇为高质量文献,3篇为中、低质量文献;②各文献对数据的描述表达方式不尽相同,各文献所采用的测定方法和标准也存在很大差异,对合并分析带来很大困难;③虽已尽可能收集文献,但由于较多阴性结果的文章难以发表和检索的限制,依然会存在一定的发表偏倚;④纳入研究的病例数较少,治疗的时间也不尽相同,且各研究所应用的鼻用激素种类不同可能存在较大的临床疗效差异,所得结论的意义有限;⑤我们纳入的研究大多数未报道病例的哮喘情况,因而未能对AR患者的哮喘情况进行分亚组分析,从而得出LTRA联合鼻用激素治疗是对合并哮喘的AR患者疗效更好。今后的RCT研究应当考虑。

总而言之,根据目前我们Meta分析的研究结果,初步认为LTRA联用鼻用激素在治疗AR方面疗效优于单用鼻用激素,且安全性良好。但仍需要今后大样本、多中心的随机对照试验,以期获得更准确、更有力的循证结果来指导临床用药。

参考文献

- [1] MCMENAMIN P. Costs of hay fever in the United States in 1990[J]. *Ann Allergy*, 1994, 73: 35—39.
- [2] RAY N F, BARANIUK J N, THAMER M, et al. Direct expenditures for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis in 1996, including the contributions of related airway illnesses[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1999, 103: 401—407.
- [3] LAGOS J A, MARSHALL G D. Montelukast in the management of allergic rhinitis[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2007, 3: 327—332.
- [4] TOPUZ B, OGMEN G G. Montelukast as an adjuvant to mainstay therapies in patients with seasonal allergic rhinitis[J]. *Clin Exp Allergy*, 2003, 33: 823—826.
- [5] JOOS S, MIKSCH A, SZECSENYI J, et al. Montelukast as add-on therapy to inhaled corticosteroids in the treatment of mild to moderate asthma: a systematic review[J]. *Thorax*, 2008, 63: 453—462.
- [6] GROSSMAN J. One airway, one disease[J]. *Chest*, 1997, 111: 11S—16S.
- [7] JUNI P, ALTMAN D G, EGGER M. Systematic reviews in health care: Assessing the quality of controlled clinical trials[J]. *BMJ*, 2001, 323: 42—46.
- [8] DI LORENZO G, PACOR M L, PELLITTERI M E, et al. Randomized placebo-controlled trial comparing fluticasone aqueous nasal spray in mono-therapy, fluticasone plus cetirizine, fluticasone plus montelukast and cetirizine plus montelukast for seasonal allergic rhinitis[J]. *Clin Exp Allergy*, 2004, 34: 259—267.
- [9] 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.
- [10] MODGILL V, BADYAL D K, VERGHESE A. Efficacy and safety of montelukast add-on therapy in allergic rhinitis[J]. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 2010, 32: 669—674.
- [11] ESTEITIE R, DETINEO M, NACLERIO R 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.
- [12] GOH B S, ISMAIL M I, HUSAIN S. Quality of life assessment in patients with moderate to severe allergic rhinitis treated with montelukast and/or intranasal steroids: a randomised, double-blind, placebo-controlled study[J]. *J Laryngol Otol*, 2014, 128: 242—248.
- [13] KNANI J, CAMPBELL A, ENANDER I, et al. Indirect evidence of nasal inflammation assessed by titration of inflammatory mediators and enumeration of cells in nasal secretions of patients with chronic rhinitis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1992, 90: 880—889.
- [14] KOJIMA T, ASAKURA K. A study of chemical mediators in patients with allergic rhinitis; 3. Release of histamine and leukotrienes from in vitro nasal mucosa[J]. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho*, 1991, 94: 587—593.
- [15] WANG D, CLEMENT P, SMITZ J, et al. Correlations between complaints, inflammatory cells and mediator concentrations in nasal secretions after nasal allergen challenge and during natural allergen exposure[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 1995, 106: 278—285.
- [16] SKONER D P, LEE L, DOYLE W J, et al. Nasal physiology and inflammatory mediators during natural pollen exposure[J]. *Ann Allergy*, 1990, 65: 206—210.
- [17] VAN HOECKE H, VANDENBULCKE L, VAN CAUWENBERGE P. Histamine and leukotriene receptor antagonism in the treatment of allergic rhinitis: an update[J]. *Drugs*, 2007, 67: 2717—2726.
- [18] NATHAN R A. Pharmacotherapy for allergic rhinitis: a critical review of leukotriene receptor antagonists compared with other treatments[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2003, 90: 182—190.
- [19] WILSON A M, O'BYE P M, PARAMESWARAN K. Leukotriene receptor antagonists for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Med*, 2004, 116: 338—344.
- [20] GRAINGER J, DRAKE-LEE A. Montelukast in allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Otolaryngol*, 2006, 31: 360—367.

(收稿日期:2014-11-18)