

# 鼻内联合用药改善持续性非变应性 鼻炎鼻塞症状的临床研究

郭丽敏<sup>1</sup> 孙希才<sup>1</sup> 杨娟梅<sup>1</sup> 刘娟<sup>1</sup> 王德辉<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:评估鼻内联合应用鼻用抗组胺药氮卓斯汀鼻喷剂(AZENS)和鼻用激素丙酸氟替卡松鼻喷剂(FPNS)改善持续性非变应性鼻炎(NAR)鼻塞症状的有效性。方法:162例持续性NAR患者随机分为联合治疗组(AZENS+FPNS)和鼻用激素组(FPNS),比较2组患者在治疗前、治疗2周及6周时鼻塞症状的评分,并对治疗方案(包括方便性、不良反应、费用、疗效)进行总的满意度评价。结果:2组患者的鼻塞症状在治疗前、治疗2周和6周的3次评分均呈现逐次下降趋势,差异均有统计学意义( $P < 0.01$ );在治疗2周和6周时,联合治疗组患者鼻塞症状的改善明显优于鼻用激素组,差异均有统计学意义( $P < 0.01$ )。联合治疗组患者对治疗方案总的满意度评价优于鼻用激素组( $P < 0.05$ )。结论:鼻内联合用药能更快速有效地改善持续性NAR的鼻塞症状,同时具有良好的安全性和耐受性。

**[关键词]** 持续性非变应性鼻炎;抗组胺药物;鼻用激素;鼻塞

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2015.03.013

**[中图分类号]** R765.21 **[文献标志码]** A

## Clinical study of the combination therapy with intranasal antihistamine and nasal corticosteroids in the treatment of nasal obstruction of persistent non-allergic rhinitis

GUO Limin SUN Xicai YANG Juanmei LIU Juan WANG Dehui

(Department of Otorhinolaryngology, Eye Ear Nose and Throat Hospital of Fudan University, Shanghai, 200031, China)

Corresponding author: WANG Dehui, E-mail:wangdehui@sina.com

**Abstract Objective:** To determine if greater efficacy could be achieved with the intranasal antihistamine azelastine and the intranasal corticosteroid fluticasone propionate used concurrently in the treatment of nasal obstruction of persistent non-allergic rhinitis. **Method:** A total of 162 persistent non-allergic rhinitis cases with moderate to severe nasal obstruction were randomized to treatment with the following: the combination therapy or nasal corticosteroids monotherapy. Efficacy was assessed by change from baseline in nasal obstruction score at week 2 and week 6 visits. The perceptions of global treatment satisfaction (convenience, side effects, cost and effectiveness) in both groups were analyzed. **Result:** In both groups, the nasal obstruction score assessment descended significantly at week 2 and week 6 visits versus at baseline (all  $P < 0.01$ ). At week 2 and week 6 visits, the nasal obstruction score in the combination therapy groups were significantly improved than that in nasal corticosteroids monotherapy groups (all  $P < 0.01$ ). The perceptions of global treatment satisfaction in the combination therapy groups were significantly better ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Azelastine nasal spray and intranasal corticosteroid in combination may provide a substantial therapeutic benefit for patients with persistent non-allergic rhinitis, especially nasal obstruction. The combination therapy was well tolerated and safety.

**Key words** persistent non-allergic rhinitis; azelastine nasal spray; nasal corticosteroids; nasal obstruction

鼻炎是鼻黏膜炎症反应导致的症状性疾病,一般被宽泛地分为变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)和非变应性鼻炎(non-allergic rhinitis, NAR)。与AR日趋规范化诊断与治疗的现状相比,目前大多数的NAR病因不明,发病机制不清,鼻塞和流涕等症状常年存在,治疗以控制主要症状为目的,基本属于经验治疗。而鼻塞作为持续性NAR最常见的症状<sup>[1]</sup>,严重影响着患者的睡眠和生活质量。鼻用

激素作为治疗鼻黏膜炎症的主体药物,有时有效缓解鼻塞所需的时间较长,疗效并不令人满意。最近的研究发现氮卓斯汀鼻喷剂(azelastine nasal spray, AZENS)除了抗组胺作用外,也具有一定的局部抗炎的作用<sup>[2-4]</sup>。理论上,鼻用激素和鼻用抗组胺药具有不同的抗炎作用机制,鼻内联合应用可能产生增强、叠加的临床效应,但尚缺乏足够的临床证据。因此,本研究通过观察AZENS和丙酸氟替卡松鼻喷剂(fluticasone propionate nasal spray, FPNS)鼻内联合应用,探讨持续性NAR的鼻塞症状是否能得到更快更有效的改善,以及联合用药的

<sup>1</sup> 复旦大学附属眼耳鼻喉科医院耳鼻咽喉科(上海,200031)  
通信作者:王德辉, E-mail:wangdehui@sina.com

安全性和耐受性。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选取 2012 年 4~12 月在我院门诊就诊的持续性 NAR 患者 162 例。为保证用药的持续性和良好的依从性,门诊问诊时即对患者做了相应的心理评估和患者教育。

纳入标准:①年龄 30~60 岁;②病史至少 1 年,每年至少发作 9 个月;③症状主要以鼻塞为主,可伴有流黏涕或清水涕,有时打喷嚏;④鼻腔检查鼻黏膜充血、鼻塞主要由下鼻甲肿大引起;⑤鼻塞症状评分 $\geq 2$ 分,患者有较强改善鼻塞症状的愿望,对药物治疗有信心。

排除标准:①有明确吸入物致敏原线索,有典型 AR 的症状(特别是明显的鼻痒、眼痒),有哮喘或湿疹的病史,变应原试验阳性反应;②根据详细的病史询问,提示患者为感染性鼻炎、药物性鼻炎等病因较明确的鼻炎;③鼻腔检查有明显的鼻中隔偏曲和骨嵴等解剖异常;④急慢性鼻窦炎、鼻息肉或鼻腔其他占位性病变等;⑤1 个月内使用过鼻用激素、减充血剂、抗组胺药物及感冒药;⑥有鼻部手术史。

### 1.2 治疗方案

将患者随机分为 2 组治疗,疗程 6 周。①联合治疗组:同时联合使用 AZENS(每次每鼻孔 2 喷,早、晚各 1 次)和 FPNS(每次每鼻孔 2 喷,早 1 次);早晨用药,先使用 AZENS,间隔 15~30 min 再使用 FPNS。②鼻用激素组:单独使用 FPNS(每次每鼻孔 2 喷,早 1 次)。

### 1.3 疗效观察与评估指标

由于鼻塞是患者主要的临床症状,因此本研究以鼻塞作为疗效评估指标。结合一些文献研究中建议的鼻用激素和鼻用抗组胺药的用药疗程<sup>[2-5]</sup>,分别在治疗前、治疗 2 周和治疗 6 周时对患者的鼻塞症状进行 4 点描述分级评分为 0、1、2、3 分,分别表示无、轻度、中度和重度。严重程度的评分:无任何症状计为 0 分;间歇性交替性鼻塞症状轻微,易忍受,很少有进行治疗的愿望计为 1 分;鼻塞较为严重且令人困扰,对日常生活、工作、学习、睡眠、情绪等有一定影响,患者有治疗愿望和要求,但不使用药物治疗也可以忍受计为 2 分;鼻塞症状持续时间较长且难以忍受,严重影响日常生活和睡眠,有强烈的治疗愿望和要求计为 3 分。另外,治疗 6 周结束时,2 组患者对治疗方案(包括用药方便性、不良反应、费用、疗效)进行总的满意度评价。

### 1.4 统计学处理

采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析。先将各组数据进行正态分布检验,在数据符合正态分布情况下计量资料以  $\bar{x} \pm s$  描述,定性数据用百分比

描述。经  $\chi^2$  检验、 $t$  检验和方差检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者一般资料和治疗情况

162 例持续性 NAR 患者随机分为联合治疗组和鼻用激素组,联合治疗组 79 例,平均年龄(44.91 $\pm$ 6.77)岁,病程(2.70 $\pm$ 1.42)年,鼻塞症状评分 2.48 $\pm$ 0.40;鼻用激素组 83 例,平均年龄(42.43 $\pm$ 8.24)岁,病程(3.01 $\pm$ 1.41)年,鼻塞症状评分 2.50 $\pm$ 0.37。2 组患者的年龄、性别、疾病时间、治疗前鼻塞症状的评分差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

本研究结束时失访 8 例(4.9%),其中联合治疗组 3 例,鼻用激素组 5 例。所有失访患者的疗效分析按照前一次随访时的治疗结果进行评估。

### 2.2 治疗有效性评估

2 组患者的鼻塞症状在治疗前、治疗 2 周和治疗 6 周的 3 次评分均呈现逐次下降趋势,经组内两两比较,治疗 6 周和治疗前相比、治疗 2 周和治疗前相比、治疗 6 周与治疗 2 周相比,差异均有统计学意义( $P < 0.01$ )。另外,鼻用激素组患者治疗 2 周评分下降程度为 15.9%,治疗 6 周评分下降程度为 48.7%;而联合治疗组评分下降程度明显优于鼻用激素组,分别是 24.6%和 55.6%。对 2 组治疗 2 周时和治疗 6 周时的鼻塞症状评分分别行  $t$  检验,差异均有统计学意义,见表 1。

表 1 2 组患者治疗前后鼻塞症状评分比较  $\bar{x} \pm s$

组别	例数	治疗前	治疗 2 周	治疗 6 周
联合治疗组	79	2.48 $\pm$ 0.40	1.85 $\pm$ 0.46	1.08 $\pm$ 0.50
鼻用激素组	83	2.50 $\pm$ 0.37	2.09 $\pm$ 0.37	1.27 $\pm$ 0.53

### 2.3 治疗方案满意度评估

治疗 6 周结束时,对 154 例患者治疗方案的各个方面进行总的满意度评价(其中包括用药的方便舒适性、起效时间、不良反应、费用、疗效),其中联合治疗组满意度为 88.2%(67/76),鼻用激素组满意度为 74.4%(58/78),经  $\chi^2$  检验,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

### 2.4 不良事件分析

本研究除 2 例轻度困倦和 3 例苦味(均与 AZENS 有关),无其他较严重的不良反应事件发生。

## 3 讨论

尽管持续性 NAR 的病因和发病机制中的关键环节尚不十分清楚,但神经炎性机制和局部炎症反应机制是其主要的发病机制<sup>[6]</sup>,其病理学本质也属于鼻黏膜的慢性炎症反应,而鼻塞是持续性 NAR 最主要和常见的症状。目前大量的研究表明,鼻黏

膜炎症引起的鼻阻塞并不仅仅是由于血管扩张所致,而主要是组织间质水肿的结果。局部减充血剂迅速缓解鼻塞的效果最容易被患者接受,但是短暂的血管收缩作用之后的反跳性血管扩张、血管通透性增加,继而加重了鼻黏膜间质水肿,从而导致更为严重的鼻塞<sup>[7]</sup>。

鼻用激素具有较强的局部抗炎作用,能够作用于参与慢性炎症的各类细胞包括嗜酸细胞、肥大细胞、嗜碱性细胞等,抑制各类炎性递质的合成和释放,进而稳定血管内皮屏障和降低血管通透性,减轻了鼻黏膜间质水肿,最终鼻塞得到更长久有效的缓解。目前绝大多数文献对鼻用激素治疗持续性 NAR 的疗效予以肯定<sup>[5]</sup>,但也有疗效不佳的报道<sup>[8]</sup>,可能由于研究者选择的患者是以神经源性为主要发病机制的缘故。

AZENS 是较新的鼻用第 2 代抗组胺药,直接作用于鼻腔黏膜达到有效的治疗浓度,目前许多临床试验证实其对持续性 NAR 具有良好的治疗效果,可有效控制鼻塞、鼻溢和喷嚏等症状,同时具有鼻用激素所不能比拟的起效快的优点<sup>[1-4,9]</sup>。目前的基础研究提示,AZENS 除了抗组胺作用外,其有效治疗持续性 NAR 的机制主要是:①抑制神经肽(如缓激肽和 P-物质等)释放;②广泛的抗炎作用:抑制白三烯和细胞因子的合成,同时它也有抑制细胞间黏附分子的表达和超氧化物自由基的产生等作用。

调查结果显示目前 66% 的鼻炎患者未取得满意的症状控制<sup>[2]</sup>,中重度的持续性 NAR 仍然需要更有效的治疗方法。有文献报道鼻用激素和鼻用抗组胺药联合应用治疗持续性 NAR 可能获得更好的疗效,但尚缺乏足够的循证医学证据。

本研究结果表明,无论是鼻用激素组还是联合治疗组,连续治疗 2 周时患者的鼻塞症状均获得有效改善,但连续治疗 6 周比治疗 2 周更大程度地改善了患者的鼻塞症状,显示应该较长期用药的临床必要性。本研究结果还表明,无论是连续治疗 2 周还是治疗 6 周,联合治疗组患者较鼻用激素组获得改善更为明显。

鼻内联合用药的同类报道,还有 Ratner 等<sup>[10]</sup>通过对 151 例中重度季节性 AR 进行为期 2 周的多中心、随机、双盲、安慰剂对照、多中心临床试验研究,结果显示联合治疗组无论是鼻部症状总评分还是各项症状,治疗效果都显著优于单独用药组,具体表现在联合治疗对总体鼻部症状的改善增加了 40% 的治疗优势,而对鼻塞症状的改善增加了 48% 的临床治疗优势,说明联合用药给中重度的鼻炎患者提供了更好的临床疗效。Hampel 等<sup>[11]</sup>对 610 例中重度季节性 AR 的研究,再次对鼻内联合用药的临床疗效予以肯定。而以往的研究报道没

有显示在治疗 AR 时口服抗组胺药与鼻用激素联合使用能增加治疗优势,尤其对于鼻塞,口服抗组胺药往往显示是无效的<sup>[2-4]</sup>,尽管临床中超过 75% 的医生因为药物对症状的缓解不理想,而经常更换药物或采用联合治疗<sup>[10]</sup>。有关鼻内联合用药治疗持续性 NAR 的文献报道尚少,而在最近的一些文献<sup>[12]</sup>中,报道了一种新的鼻用制剂 MP29-02 (AZENS 和 FPNS 的复合鼻内喷雾剂),结果显示不仅在对中重度季节性 AR 为期 2 周的治疗过程中比单剂更迅速、有效地改善鼻部和眼部症状<sup>[13-14]</sup>,而且在与 FPNS 的疗效对比研究中,结果显示从治疗的第 1 天开始直至第 52 周,MP29-02 治疗组对鼻炎患者各个症状的控制效果均明显优于 FPNS 治疗组<sup>[15]</sup>。在安全性方面,联合用药的耐受性很好,不良事件的发生率相比单剂并未增加<sup>[10-15]</sup>。

AZENS 的抗炎作用机制完全不同于 FPNS,前者主要通过细胞外,后者主要通过细胞内受体作用于细胞核,影响到 DNA 的转录环节,抑制炎症因子的合成,促进抗炎因子的合成,这也许是 2 种鼻喷剂联合应用有增加疗效潜力的缘故。

目前鼻用激素的安全性已获得大量文献支持,而 AZENS 较常见的不良反应是患者感觉苦味和轻度困倦,但不会引起精神运动功能的损害或明显的嗜睡。在本研究 6 周的临床试验中,鼻内联合用药也显示具有较好的安全性和耐受性,与文献报道结果相当。本研究结束时联合治疗组对治疗方案的方便舒适性、费用、快速有效性等各方面的满意度评价,明显优于鼻用激素组。

综上所述,鼻内联合用药在持续性 NAR 的治疗中代表了一种有效的给药模式,尤其在以鼻塞为主要症状或需要快速缓解症状时,而且持续的联合治疗可以提供持续的治疗优势,同时具有良好的安全性和耐受性。

#### 参考文献

- [1] LIEBERMAN P, KALINER M A, WHEELER W J. Open-label evaluation of azelastine nasal spray in patients with seasonal allergic rhinitis and nonallergic vasomotor rhinitis [J]. *Curr Med Res Opin*, 2005, 21: 611-618.
- [2] HORAK, ZIEGLMAYER U P. Azelastine nasal spray for the treatment of allergic and nonallergic rhinitis [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2009, 5: 659-669.
- [3] LIEBERMAN P. The role of antihistamines in the treatment of vasomotor rhinitis [J]. *WAO Journal*, 2009, 2: 156-161.
- [4] KALINER M A. A novel and effective approach to treating rhinitis with nasal antihistamines [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2007, 99: 383-391.

系,判断手术切除肿瘤的程度,避免了盲目操作和主观判断的误差,避免手术并发症的发生。因此鼻内镜联合导航系统可以正确识别和判断解剖位置,提高了手术的安全性和准确性,并且可最大限度地切除病变,使手术更加彻底。

导航手术的核心部分是精确定位。导航系统的精确性受很多因素的影响。无论采用何种定位方法,术前均需进行配准,即在患者实体与三维重建图像之间建立一一对应的关系。多数患者术前佩戴头架,配准时所选的标记点越多,配准的精确度则越高,平均误差率越低。但此种配准方法容易因二次佩戴的头架移位而造成误差<sup>[4]</sup>。我科导航系统采用被动式光学原理,3D摄像机发射同时捕获特定物品反射的红外线,进而确定其详细位置,可保证其精确性,且配准时间较短。

脑脊液鼻漏是鼻颅底手术的常见并发症<sup>[5]</sup>,其发生除与肿瘤的大小、性质、部位有关外,也取决于医生的手术操作技巧,因此手术中术者要根据病变的部位、性质、肿瘤大小选择合适的术式和入路。对于已发生脑脊液漏的患者,必须尽快修复,预防颅内感染的发生。本组2例患者术中在剥离眶纸板肿瘤时损伤眶骨膜,术后患者出现眼部肿胀、瘀青。由于眶纸板骨质菲薄,术中需仔细分离且勿

损伤,如术后出现眶纸板损伤症状,需及时给予抗炎、消肿及冷敷。

综上所述,影像导航引导经鼻内镜切除鼻颅底肿瘤是一项比较安全的操作,解剖结构清晰、创伤小、并发症少。影像导航系统可以帮助术者通过术中解剖定位来准确迅速地确定病变位置,保障手术安全,彻底地完成手术,减少并发症,缩短手术时间。

#### 参考文献

- [1] 孔维佳.耳鼻咽喉头颈外科学[M].2版.北京:人民卫生出版社,2012:597-597.
- [2] GUNKEL A R, FREYSINGER W, THUMFART W F. Experience with various 3-dimensional navigation systems in head and neck surgery[J]. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2000,126:390-395.
- [3] 韩德民,周兵,葛文彤,等.影像导航系统在鼻内窥镜手术中的应用[J].中华耳鼻咽喉科杂志,2001,36(4):126-128.
- [4] 乔莉,邱建华,陈福权,等.影像导航系统在复杂鼻内窥镜手术中的作用和评价[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2007,21(11):489-493.
- [5] 钟竹青,王芳,李亮明,等.鼻内镜下鼻颅底肿瘤切除术后并发症处理[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2012,26(20):926-928.

(收稿日期:2014-09-15)

(上接第245页)

- [5] MYGIND N, ANDERSSON M. Topical glucocorticosteroids in rhinitis clinical aspects[J]. Acta Otolaryngol, 2006,126:1022-1029.
- [6] SALIB R J, HARRIES P C, NAIR S B, et al. Mechanisms and mediators of nasal symptoms in non-allergic rhinitis[J]. Clin Exp Allergy, 2008, 38: 393-404.
- [7] 许庚,顾之燕,韩德民,等.关于限制滥用麻黄素类鼻腔减充血剂的建议[J].耳鼻咽喉-头颈外科,2003,10(3):186-188.
- [8] JACOBS R, LIEBERMAN P, KENT E, et al. Weather/temperature-sensitive vasomotor rhinitis may be refractory to intranasal corticosteroid treatment [J]. Allergy Asthma Proc,2009,30:120-127.
- [9] KALPAKLIOGLU A F, KAVUT A B. Comparison of azelastine versus triamcinolone nasal spray in allergic and nonallergic rhinitis[J]. Am J Rhinol Allergy, 2010, 24: 29-33.
- [10] RATNER P H, HAMPEL F, BAVEL J V, et al. Combination therapy with azelastine hydrochloride nasal spray and fluticasone propionate nasal spray in the treatment of patients with seasonal allergic rhinitis [J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2008,100:74-81.
- [11] HAMPEL F C, RATNER P H, BAVEL J V, et al. Double-blind, placebo-controlled study of azelastine and fluticasone in a single nasal spray delivery device [J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2010,105:168-173.
- [12] DERENDORF H, MUNZEL U, PETZOLD U, et al. Bioavailability and disposition of azelastine and fluticasone propionate when delivered by MP29-02, a new aqueous nasal spray[J]. Br J Clin Pharmacol, 2012, 74: 125-133.
- [13] CARR W, BERNSTEIN J, LIEBERMAN P, et al. A novel intranasal therapy of azelastine with fluticasone for the treatment of allergic rhinitis[J]. J Allergy Clin Immunol, 2012, 129: 1282-1289.
- [14] MELTZER E O, LAFFORCE C, RATNER P, et al. MP29-02 (a novel intranasal formulation of azelastine hydrochloride and fluticasone propionate) in the treatment of seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of efficacy and safety [J]. Allergy Asthma Proc, 2012, 33: 324-332.
- [15] PRICE D, SHAH S, BHATIA S, et al. A new therapy (MP29-02) is effective for the long-term treatment of chronic rhinitis [J]. J Invest Allergol Clin Immunol, 2013, 23: 495-503.

(收稿日期:2014-08-21)