

布拉氏酵母菌联合盐酸左西替利嗪治疗小儿变应性鼻炎的疗效观察

方国兴¹ 李忠¹ 苏婵¹ 胡国华²

[摘要] 目的:探讨布拉氏酵母菌联合盐酸左西替利嗪治疗小儿变应性鼻炎(AR)的临床疗效及对血清干扰素- γ (IFN- γ)和 IL-4 水平的影响。方法:90 例患儿随机分为观察组与对照组,每组 45 例,对照组用盐酸左西替利嗪滴剂(2~6 岁,5 ml/次;>6 岁,10 ml/次;1 次/d,口服)。观察组在对照组基础上联合布拉氏酵母菌(<3 岁,0.25 g/次,1 次/d;>3 岁,0.25 g/次,2 次/d,口服)。4 周为 1 个疗程,并设 30 例为健康组。结果:2 组治疗前血清 IFN- γ 水平明显低于健康组($P<0.01$),而 IL-4 水平明显高于健康组($P<0.01$);治疗后 2 组均有不同程度的上调 IFN- γ 及下调 IL-4 的水平,但以治疗组的作用更明显($P<0.01$)。观察组临床总有效率为 91.11%,明显高于对照组的 68.89%($\chi^2=6.94, P<0.01$)。治疗后,2 组患儿各项症状积分均较治疗前降低,但观察组明显低于对照组($P<0.01$)。治疗后组间比较,观察组明显优于对照组($P<0.01$)。结论:布拉氏酵母菌联合盐酸左西替利嗪口服溶液治疗小儿 AR 有明显的临床疗效,其作用机制可能与纠正紊乱的 IFN- γ 与 IL-4 有关。

[关键词] 布拉氏酵母菌;盐酸左西替利嗪;鼻炎,变应性;细胞因子;儿童

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2017.21.007

[中图分类号] R765.21 [文献标志码] A

Clinical observation of saccharomyces boulardii combined with cetirizine hydrochloride in children allergic rhinitis

FANG Guoxing¹ LI Zhong¹ SU Chan¹ HU Guohua²

(¹Department of Pediatrics, Jinhua Maternal and Child Health Hospital, Jinhua, 321000, China;²Department of Paediatrics, Jinhua Polytechnic Medical College Pediatrics)

Correspondence author: HU Guohua, E-mail: ghh53021@163.com

Abstract Objective: To study the treatment efficacy of *Saccharomyces boulardii* combined with Cetirizine Hydrochloride of children with allergic rhinitis (AR) and the influence of IFN- γ and interleukin-4 (IL-4) Level in serum. **Method:** Ninety cases of children were randomly divided into observation group and control group (both $n=45$). The control group with levocetirizine hydrochloride drops, 5 mL/time for 2-6 years old, 10 mL/time for > 6 years old, qd oral. Group based on the combination of *Saccharomyces boulardii*, 0.25 g/time for <3 years old, qd, >3 years old, 0.25 g, bid. Four weeks for a course of treatment, and set 30 cases for the health group. **Result:** The level of serum IFN- γ was significantly lower in the two groups than in the healthy group ($P<0.01$), while the level of IL-4 was significantly higher than that of the healthy group ($P<0.01$). After treatment, the levels of IFN- γ of both groups were up-regulated And the level of IL-4 were down-regulated, but the effect of the treatment group was more obvious ($P<0.01$). The total effective rate was 91.11% in the observation group, which was significantly higher than that in the control group (68.89%, $\chi^2=6.94, P<0.01$). After treatment, the symptom scores of the two groups were lower than those before treatment, but the observation group was significantly lower than the control group ($P<0.01$). Compared with the control group, the observation group was significantly better than the control group ($P<0.01$). **Conclusion:** The combination of *Saccharomyces boulardii* and levocetirizine hydrochloride in the treatment of children with AR has obvious clinical efficacy, and its mechanism may be related to the correction of interferon IFN- γ and IL-4.

Key words *saccharomyces boulardii*; levocetirizine hydrochloride; rhinitis, allergic; cytokines; children

变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)是耳鼻咽喉科常见病,近十年来 AR 患病率明显增加,调查人群中儿童患病率为 10%~40%,成人为 10%~30%。且 AR 患者中 21%~58%伴发哮喘,同样,哮喘患者中 28%~92%伴有 AR^[1-2],严重影响儿童的生长发育,

成为 21 世纪日益关注的公共卫生问题。Th1/Th2 细胞失衡是致 AR 的重要免疫学基础。干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ) 不仅有增强细胞免疫功能及 Th1 细胞的活性;还能够抑制 Th2 细胞产生 IL-4 等细胞因子,两者的平衡对调控人体免疫功能有重要作用^[3]。白三烯受体阻断剂与新型 H1 抗组胺药正逐渐应用于 AR 的治疗^[4]。近年来有研究表明,益生菌对人体的胃肠免疫系统、肠黏膜屏障的保护和

¹金华市妇幼保健院儿科(浙江金华,321000)

²金华职业技术学院医学院儿科

通信作者:胡国华, E-mail: ghh53021@163.com

肠道微生态的调节有重要作用。在众多过敏性疾病的防治方面显示出了积极的意义。本研究选取在我院诊治的 90 例小儿 AR 患者为研究对象,对其进行治疗与随访,旨在探讨益生菌联合盐酸左西替利嗪对小儿 AR 血清 IFN- γ 与 IL-4 水平的动态变化,为临床疗效提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择 2014-06—2016-12 期间 90 例符合 2004 年兰州标准^[5]的 90 例 AR 患儿。疾病的轻、中严重程度按世界卫生组织 AR 及其对哮喘的影响(AI-lergic rhinitis and its impact on asthma,ARIA)规定的分度标准执行^[5]。排除标准:①急性鼻窦炎、上呼吸道感染和肺炎、鼻息肉、鼻中隔偏曲等;②治疗前 2 周用过抗组胺药、白三烯受体阻滞剂及糖皮质激素等;③并发支气管哮喘。

90 例 AR 患儿采用随机数字表法分为对照组和观察组。对照组 45 例,男 33 例,女 12 例;年龄 3.0~13.5 岁,平均(8.2 \pm 3.5)岁;病程(4.4 \pm 1.3)年;轻度 28 例,中重度 17 例。观察组 45 例,男 32 例,女 13 例;年龄 3~14 岁,平均(8.8 \pm 3.4)岁;病程(4.1 \pm 1.9)年;轻度 29 例,中重度 16 例。2 组患儿的年龄、性别、病程与症状和体征积分大致相同($P>0.05$),具有可比性。并选择本院 3~14 岁 30 例健康体检儿童为健康对照组。所有受试者均签署知情同意书。

1.2 治疗方法

2 组患儿均用鼻喷剂糠酸莫米松(上海先灵葆雅制药有限公司生产,规格 50 μ g \times 60 喷,批号 100923)每次 1 喷,于早晨喷鼻 1 次。对照组用盐酸左西替利嗪滴剂(苏州东瑞制药有限公司生产,国药准字 H19980014,50 mg;50 ml),2~6 岁 5 ml/次;>6 岁 10 ml/次;1 次/d,每晚睡前口服。观察组在对照组基础上联合布拉氏酵母菌(法国百科达制药厂生产,批准文号:S20100086,0.25 g/袋),<3 岁 1 袋/次,1 次/d,口服;>3 岁 1 袋/次;2 次/d,口服,4 周为 1 个疗程。疗程结束后观察 2 组的临床疗效、症状积分、细胞因子变化及不良反应。

1.3 检测方法

治疗前 3 组清晨空腹抽取肘静脉血 4 ml,置于

不含抗凝剂的试管内,室温下自然凝集 20~30 min,离心,分离血清,置于-80 $^{\circ}$ C 保存待测;治疗前用 ELISA 法检测 3 组及治疗后检测 2 组(对照组和观察组)血清中 IFN- γ 和 IL-4 水平。试剂盒购自上海森雄科技实业有限公司,严格按说明书操作。

1.4 临床疗效评定标准^[5]

根据 2004 年兰州会议制定的症状和体征总分标准进行临床疗效评估,评价分数=(治疗前总分-治疗后总分)/治疗前总分 \times 100%,其中显效是指评价分数>65%,有效是指评价分数为 25%~65%,无效是指评价分数 \leq 25%。临床总有效率为显效率加有效率之和。

1.5 观察方法

观察 2 组患儿治疗前后鼻塞、喷嚏、鼻痒、流涕等症状积分变化。积分标准^[6]:0 分为无症状,1~3 分为轻度,4~7 分为中度,8~10 分为重度。观察 2 组患儿治疗前后血清 IL-4、IFN- γ 水平变化;观察症状缓解时间;观察药物不良反应;观察肝肾功能有无异常。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 16.0 统计软件包进行统计分析。实验结果计量资料属正态分布的用 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以例数和 % 表示,采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后血清 IL-4 和 IFN- γ 水平的比较

治疗前观察组 IL-4 水平明显高于健康组及 IFN- γ 水平明显低于健康组($P<0.01$),差异有统计学意义。治疗后相反,IFN- γ 升高,IL-4 降低,但升降幅度观察组尤为显著($P<0.01$)。提示 AR 患者存在 IL-4 和 IFN- γ 的严重失衡,而布拉氏酵母菌与盐酸左西替利嗪具有调节上述细胞因子失衡作用,见表 1。

2.2 治疗前后症状积分的比较

治疗前,2 组鼻塞、喷嚏、鼻痒、流涕等积分比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,2 组各项症状积分均比治疗前下降($P<0.01$),但观察明显低于对照组($P<0.01$)。治疗后组间比较,观察组明显低于对照组($P<0.01$)。见表 2。

表 1 3 组治疗前后血清 IFN- γ 和 IL-4 水平的比较

ng/L, $\bar{x}\pm s$

组别	例数	IFN- γ		IL-4	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	45	16.35 \pm 7.67 ¹⁾	23.88 \pm 3.45 ²⁾³⁾	25.23 \pm 2.58 ¹⁾	15.56 \pm 1.79 ²⁾³⁾
对照组	45	16.39 \pm 7.61 ¹⁾	20.45 \pm 3.34 ²⁾	25.39 \pm 2.67 ¹⁾	24.19 \pm 2.73 ²⁾
健康组	30	24.47 \pm 2.71	—	12.88 \pm 1.83	—

与健康组比较,¹⁾ $P<0.01$;与组内治疗前比较,²⁾ $P<0.01$;治疗后组间比较,³⁾ $P<0.01$ 。

表 2 2 组患儿治疗前后症状积分的比较

分, $\bar{x} \pm s$

组别	例数	流涕		喷嚏		鼻痒		鼻塞	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	45	7.12±0.78	1.35±0.45 ¹⁾²⁾	7.65±0.71	1.58±0.54 ¹⁾²⁾	7.14±1.12	2.14±0.43 ¹⁾²⁾	7.35±0.66	1.22±0.42 ¹⁾²⁾
对照组	45	7.18±0.80	3.55±0.61 ¹⁾	7.68±0.68	3.12±0.60 ¹⁾	7.13±1.09	3.25±0.64 ¹⁾	7.31±0.70	4.58±0.51 ¹⁾

与治疗前比较,¹⁾ $P < 0.01$;与对照组比较,²⁾ $P < 0.01$ 。

2.3 2 组临床疗效的比较

疗程结束后,观察组临床总有效率(91.11%)明显优于对照组(68.89%),差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表 3。

表 3 2 组临床疗效的比较

组别	例数	例(%)			总有效率/%
		显效	有效	无效	
观察组	45	30(66.67)	11(24.44)	4(8.89)	91.11
对照组	45	15(33.33)	16(35.56)	14(31.11)	68.89

2.4 不良反应

对照组 4 例开始服药时有困倦、嗜睡、口干。观察组 3 例开始服药时出现兴奋、激惹及瘙痒。但在用药过程中(1 周内)逐渐消失。未见肝肾功能异常及明显心脏不良反应。

3 讨论

卫生假说指出家庭中成员多、农村生活环境、早期进入幼儿园、早期暴露于病毒、细菌感染的环境中可能变应性疾病的发生会降低;而抗生素滥用、过于清洁的居住环境和疫苗的使用会增加变应性疾病发生的风险^[7]。其机制是病毒、细菌感染可使免疫系统向 Th1 偏移,抑制 Th2 反应及 IgE 的产生。由 Th1 细胞分泌的主要介导细胞 IFN- γ 和由 Th2 细胞分泌且主要刺激体液免疫反应的 IL-4 与 AR 关系密切^[8]。正常 Th1/Th2 之间保持平衡。如 IL-4 细胞因子增多即促使 IgE 和 IgG1 增多,肥大细胞释放递质,发生 AR^[9]。

本研究用益生菌(布拉氏酵母菌)联合二代抗组胺药(盐酸左西替利嗪)治疗 AR,旨在观察由 Th1/Th2 失衡引起的 AR 作用,发现该病的发生和发展与细胞因子存在着较大的联系。结果表明布拉氏酵母菌联合盐酸左西替利嗪能有效改善 AR 的临床症状,改变 IFN- γ 和 IL-4 的失调。

2015 年指南^[4]推荐第二代抗组胺药为 AR 的一线治疗药物,该药在发挥抗组胺的同时,能抑制炎症细胞的聚集和浸润,稳定和抑制肥大细胞脱颗粒以及其他炎症递质的合成释放,如 5-羟色胺、白三烯和血小板活化因子等,且对外周 H1 受体有较强的选择性,未见明显的抗胆碱及镇静等不良反应^[5]。盐酸左西替利嗪不需要肝脏的代谢,在肠道中吸收较快,因此起效快,持续作用时间长^[10],能明

显缓解鼻部症状。具有血脑屏障穿透性低,中枢抑制作用(镇静和嗜睡)少等优点^[11]。

益生菌是用足够数量的活微生物去改变宿主微生物群而产生有益健康作用的一种产品。流行病学调查发现:越都市化,西方化的生活型和饮食习惯,幼儿粪便中乳酸菌数越少,厌氧菌越多,患变态反应性疾病越多。

益生菌定植于肠道,诱导机体非特异性和特异性免疫,刺激宿主的免疫应答,增强细胞免疫和体液免疫。益生菌可诱导脾脏 NK 细胞、CD4⁺ 和 CD8⁺ 细胞生成 IFN- γ ,IFN- γ 又是促进 Th1 细胞活化的关键因子,活化的 Th1 免疫应答是机体抗病毒感染、缓解过敏性疾病及抑制肿瘤发生的重要途径。且通过抑制 Th2 反应来抑制变应性皮炎的发生^[12-13]。益生菌的免疫活性不仅局限于增强黏膜免疫功能,且可增强全身的 IFN- γ 和减少局部 TNF- α 的产生,保护肠道生理屏障,稳定肠黏膜免疫屏障功能的作用^[14]。

免疫学认为,变态反应性疾病的发生是由于 Th1 细胞及 Th2 细胞的失衡所致。益生菌通过刺激树突细胞(DC)的活化与成熟,调节抗炎因子和促炎因子的产生,DC 通过诱导调节 T 细胞(Treg 细胞)活性调节机体免疫反应,产生抗炎因子,减少过度表达的 Th1 和 Th2 相关细胞因子,纠正免疫偏移,增强黏膜免疫,降低变应性疾病发生^[15]。本研究显示,布拉氏酵母菌能刺激 IFN- γ 的产生,降低 IL-4 水平,调节 Th1/Th2 失衡,具有预防或治疗 AR 的潜能。

本研究以 Th2 为代表的 IL-4 和 Th1 为代表的 IFN- γ 相互平衡为切入点,研究 AR 患儿 IL-4、IFN- γ 水平的动态变化,以及观察布拉氏酵母菌联合盐酸左西替利嗪对 AR 患者 IL-4、IFN- γ 的影响。结果表明,2 组患儿治疗前与健康组比 IFN- γ 明显降低,IL-4 明显增高($P < 0.01$);治疗后 2 组 IFN- γ 均升高,IL-4 均降低,但均以观察组最为明显($P < 0.01$),但 2 组仍然未达到健康组水平,提示 AR 存在 Th1/Th2 平衡紊乱。而布拉氏酵母菌和盐酸左西替利嗪可不同程度纠正其失衡。即抑制 IL-4 产生,促进 IFN- γ 表达,使 Th1/Th2 细胞趋向平衡,从而阻断与 AR 有关的变态反应发生。

本组研究结果提示,治疗后临床总有效率观察组明显优于对照组($P < 0.01$)。说明布拉氏酵母菌

联合盐酸左西替利嗪治疗小儿 AR 有明显优势,这种优势在细胞因子水平及临床疗效上得到证实。综上,用布拉氏酵母菌联合盐酸左西替利嗪治疗小儿 AR 既能纠正失衡的细胞因子,又显示明显的临床作用,且依从性好,安全性高,不良反应少,不失为一种理想的用药方法。

参考文献

- [1] 刘晓红. 变应性鼻炎的研究进展[J]. 安徽卫生职业技术学院学报, 2010, 9(1): 46-47.
- [2] 闭旭. 变应性鼻炎的研究进展[J]. 中外医学研究, 2013, 11(3): 154-156.
- [3] 林志斌, 李添应, 陈冬. 白介素细胞因子在变应性鼻炎的作用机理[J]. 当代医学, 2010, 16(1): 15-16.
- [4] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组. 变应性鼻炎诊断和治疗指南(2015年, 天津)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016, 51(1): 6-24.
- [5] 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. 变应性鼻炎的诊治原则和推荐方案(2004年, 兰州)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2005, 40(3): 166-168.
- [6] 喻镁佳, 金中梁, 吴红祥. 中成药玉屏风联合顺尔宁治疗小儿过敏性鼻炎的疗效及安全性分析[J]. 辽宁中医杂志, 2015, 17(5): 1005-1007.
- [7] 孔维佳, 陈建军. 变应性鼻炎的流行病学研究[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2010, 24(23): 1098-1104.
- [8] 黄水仙, 李勇, 谢民强, 等. 鼻康片对变应性鼻炎小鼠模型 Th1/Th2 平衡和血清总 IgE 的影响[J]. 医学研究杂志, 2013, 42(2): 161-163.
- [9] 田理, 贾德蓉, 刘敬. 复方甘草酸单铵(力克敏)鼻喷剂治疗过敏性鼻炎实验研究[J]. 中医耳鼻咽喉科学研究杂志, 2007, 6(1): 28-30.
- [10] 阮军, 缪李丽. 左西替利嗪治疗持续性过敏性鼻炎的疗效与安全性的 Meta 分析[J]. 中国药房, 2013, 2(18): 2654-2657.
- [11] 安立, 王才友, 王才会. 西替利嗪治疗过敏性鼻炎 88 例临床应用价值研究[J]. 中国医药指南, 2015, 13(1): 81-82.
- [12] 苏丽娅, 苏秀兰. 益生菌的免疫调节作用及其相关应用研究进展[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2015, 9(3): 159-163.
- [13] 王超颖. 肠道菌群与儿童过敏性疾病[J]. 国际儿科学杂志, 2015, 42(3): 261-264.
- [14] 陈超. 肠道菌群对人体免疫及儿童过敏性疾病的作用[J]. 国际儿科学杂志, 2013, 40(1): 64-67.
- [15] 夏利平. 益生菌在儿童变态反应性疾病中的防治作用[J]. 中国当代儿科杂志, 2016, 18(2): 189-194.

(收稿日期: 2017-09-12)

(上接第 1648 页)

- [5] 王倩, 欧琼. 阻塞性睡眠呼吸暂停患者持续气道正压通气治疗的长期依从性[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(30): 2380-2383.
- [6] 汪雅芳, 贺鹏, 滕博, 等. CPAP 治疗对中重度 OSAHS 患者睡眠质量和生活质量的影响[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016, 30(4): 306-309.
- [7] 黄蓉, 钟旭, 肖毅, 等. 自动压力滴定推荐的经鼻持续气道内正压通气压力治疗阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征长期有效性的研究[J]. 国际呼吸杂志, 2013, 33(5): 348-351.
- [8] RIACHY M, NAJEM S, ISKANDAR M, et al. Factors predicting CPAP adherence in obstructive sleep apnea syndrome[J]. Sleep Breathing, 2016, 20: 1-8.
- [9] TOKUNAGA T, NINOMIYA T, KATO Y, et al. Long-term compliance with nasal continuous positive airway pressure therapy for sleep apnea syndrome in an otorhinolaryngological office [J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2013, 270: 2267-2273.
- [10] JURADOGAMEZ B, BARDWELL W A, CORDOVA-PACHECO L J, et al. A basic intervention improves CPAP adherence in sleep apnoea patients: a controlled trial[J]. Sleep Breathing, 2015, 19: 509-514.
- [11] 商晓蕾, 刘静, 贺金平, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 78 例患者持续气道正压通气治疗依从性的研究[J]. 宁夏医学杂志, 2016, 38(12): 1210-1211.
- [12] 王妍娣, 丁艳红. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者实施持续正压通气治疗依从性的影响因素分析[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2014, 20(5): 440-443.
- [13] 岳红丽, 张侃. 云计算在区域医疗信息化中的应用探索[J]. 计算机与现代化, 2012, 204(8): 173-173.
- [14] 孙龙凤, 孔德磊, 王爱平, 等. 电话随访对阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者使用正压通气依从性的影响[J]. 中华护理杂志, 2012, 47(2): 118-120.
- [15] 王玮. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征治疗临床指南(2013)解读[J]. 中国实用内科杂志, 2014, 34(2): 174-176.
- [16] QASEEM A, HOLTY J E. Diagnosis of obstructive sleep apnea in adults: a clinical practice guideline from the American College of Physicians[J]. Ann Int Med, 2014, 161: 210-220.

(收稿日期: 2017-09-12)