

## • 论著—研究报告 •

## 布地奈德经鼻雾化对儿童腺样体肥大疗效及安全性研究

陈文欣<sup>1</sup> 周智英<sup>1</sup> 沈佳华<sup>1</sup> 王旨意<sup>1</sup> 付勇<sup>1,2</sup>

**[摘要]** 目的:探究布地奈德经鼻雾化对儿童腺样体肥大的疗效及并对其安全性进行研究。方法:将 2021 年 12 月—2022 年 12 月在浙江大学医学院附属儿童医院就诊的腺样体肥大患儿,随机分配至布地奈德高剂量组(A 组:布地奈德 1 mg/次+盐水鼻腔冲洗)、布地奈德低剂量组(B 组:布地奈德 0.5 mg/次+盐水鼻腔冲洗)、对照组(C 组:盐水鼻腔冲洗),每组收集 20 例儿童,比较 3 组在 8 周治疗期间症状 VAS 评分、腺样体鼻咽侧位片 A/N 值、夜间睡眠血氧饱和度(SaO<sub>2</sub>)及不良事件发生情况,评估布地奈德经鼻雾化对儿童腺样体肥大的疗效及安全性。结果:腺样体 A/N 值的 8 周基线差值 A 组与 B 组( $P < 0.001$ )、A 组与 C 组( $P = 0.022$ )组间比较差异有统计学意义,A 组腺样体体积前后改变量最为明显,与其他 2 组存在差异。随着干预时间的增加,3 组 SaO<sub>2</sub> 水平逐渐上升( $F = 154.725, P < 0.001$ ),VAS 评分逐渐下降( $F = 165.616, P < 0.001$ )。治疗 8 周后,A 组的 SaO<sub>2</sub> 及 VAS 总分的改善程度较 B 组高;A 组与 B 组、A 组与 C 组 SaO<sub>2</sub> 水平及 VAS 总分比较差异均有统计学意义( $P < 0.01$ );3 组经干预后,A 组的治疗方案对 VAS 总分和 SaO<sub>2</sub> 的改善程度最大,其次是 B 组。在整个试验过程中,3 组不良事件发生率差异无统计学意义。结论:布地奈德混悬液经鼻雾化对腺样体肥大患儿的治疗具有良好的有效性和安全性,有利于缩小腺样体体积,改善腺样体肥大患儿的临床症状,提高夜间睡眠 SaO<sub>2</sub>,具有一定的临床应用价值。

**[关键词]** 布地奈德;雾化吸入;儿童;腺样体肥大;药物临床试验

**DOI:**10.13201/j.issn.2096-7993.2024.12.012

**[中图分类号]** R766.9 **[文献标志码]** A

## Efficacy and safety assessment of transnasal nebulisation of budesonide in children with adenoid hypertrophy

CHEN Wenxin<sup>1</sup> ZHOU Zhiying<sup>1</sup> SHEN Jiahua<sup>1</sup> WANG Zhiyi<sup>1</sup> FU Yong<sup>1,2</sup>

(<sup>1</sup>Department of Otorhinolaryngology, the Children's Hospital Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou, 310051, China; <sup>2</sup>Zhejiang Provincial Key Lab of Genetic and Developmental Disorder[Zhejiang University])

Corresponding author: FU Yong, E-mail:1307022@zju.edu.cn

**Abstract Objective:** To investigate the efficacy and assess the safety of transnasal nebulisation of budesonide in children with adenoid hypertrophy. **Methods:** Children with adenoid hypertrophy who attended the Children's Hospital of Zhejiang University School of Medicine between December 2021 and December 2022 were randomly assigned to budesonide high-dose group(Group A: budesonide 1 mg/dose + saline nasal rinse), budesonide low-dose group(Group B: budesonide 0.5 mg/dose + saline nasal rinse), and control group(Group C: saline nasal rinse), and each group 20 children were collected separately. The efficacy and safety of transnasal nebulisation of budesonide in children with adenoid hypertrophy were assessed by comparing the symptomatic VAS scores, adenoidal nasopharyngeal lateral radiographs A/N values, nocturnal sleep oximetry(SaO<sub>2</sub>), and the incidence of adverse events during the treatment period of 8-week in the three groups. **Results:** The 8-week baseline differences in adenoid A/N values were statistically different between groups A and B( $P < 0.001$ ) and A and C( $P = 0.022$ ), with the reduced amount in adenoid volume being most pronounced in group A, which differed from the other two groups. With the increase of intervention time, SaO<sub>2</sub> levels gradually increased( $F = 154.725, P < 0.001$ ) and VAS scores gradually decreased( $F = 165.616, P < 0.001$ ) in all three groups. After 8 weeks of treatment, there was no statistically significant difference in SaO<sub>2</sub> level( $P = 0.085$ ) between groups A and B. There was a statistically significant difference in VAS total scores between Group A and Group B ( $P < 0.05$ ). The improvement of SaO<sub>2</sub> and total VAS score in group A was higher than that in group B. There was a statistically significant differ-

\*基金项目:浙江省国家中心自主设计项目-重点项目(No:S20A0001)

<sup>1</sup>浙江大学医学院附属儿童医院耳鼻咽喉科(杭州,310051)

<sup>2</sup>浙江省遗传缺陷与发育障碍重点实验室(浙江大学)

通信作者:付勇,E-mail:1307022@zju.edu.cn

ence in the comparison of SaO<sub>2</sub> level and total VAS score between groups A and B, and between groups A and C ( $P < 0.01$ ); after the intervention of the three groups, showing the greatest improvement of total VAS score and SaO<sub>2</sub> in the group A, followed by Group B. There was no statistically significant difference in the incidence of adverse events among Groups A, B, and C throughout the trial. **Conclusion:** The treatment of children with adenoid hypertrophy by intranasal nebulisation of budesonide suspension has good efficacy and safety, which is conducive to reducing the size of adenoids, improving the clinical symptoms of children with adenoid hypertrophy, and improving the SaO<sub>2</sub> of nocturnal sleep, and it has a certain clinical application value.

**Key words** Budesonide; nebulization inhalation; children; adenoid hypertrophy; drug clinical trials

腺样体肥大是一种常见的儿童疾病,其特点是腺样体异常增大,堵塞鼻咽部,导致上气道阻塞。据研究,这种疾病的发病率在儿童中高达 34%<sup>[1]</sup>,当腺样体肥大发生时,儿童在睡眠中可能会出现打鼾和张口呼吸的症状,如果得不到及时的诊断和有效的治疗,长期将导致一系列严重的并发症,如颌面发育异常(腺样体面容)、行为异常、注意力下降、性格改变、学习障碍、生长发育落后、神经认知损伤、精神异常、内分泌代谢失调、高血压和肺动脉高压,甚至增加成年期心血管事件的风险等,严重影响儿童生活质量,给家庭和社会带来巨大的医疗经济负担<sup>[2]</sup>。腺样体肥大目前治疗方法主要为手术和药物治疗,然而手术存在风险<sup>[3]</sup>,因此寻找一种安全有效的非手术治疗方法是必要的。专家共识推荐的治疗方法主要包括鼻腔冲洗和鼻内类固醇激素的使用,鼻腔冲洗有助于改善患儿上气道炎症,清除鼻内刺激物、过敏原和炎性分泌物等,减轻鼻黏膜水肿,改善黏液纤毛清除功能,是患儿上呼吸道感染有效的治疗策略,有助于改善患儿腺样体肥大的临床症状<sup>[4-5]</sup>。鼻内类固醇激素具有抗炎、抗水肿作用,与腺样体组织 GCR- $\alpha$  和 GCR- $\beta$  类固醇受体结合,抑制腺样体组织细胞增殖及炎症介质的释放,有助于缩小腺样体<sup>[6-8]</sup>。研究发现,布地奈德鼻喷剂有助于缩小腺样体体积,改善腺样体肥大患儿的阻塞性睡眠呼吸暂停低通气指数(OAHI)<sup>[9]</sup>。皮质类固醇激素以鼻喷雾剂的形式进入鼻腔后段及鼻咽部是有限的<sup>[10]</sup>,布地奈德是最常用的吸入用糖皮质激素,具有显著的抗炎、抗水肿作用,临床上常用于治疗哮喘等呼吸道疾病<sup>[11]</sup>。学者发现布地奈德经鼻雾化吸入可改善鼻腔慢性炎症,改善鼻窦炎术后症状<sup>[12-13]</sup>,布地奈德经鼻雾化 2 周可改善腺样体肥大患儿临床症状<sup>[14]</sup>,经鼻雾化后悬浮的气溶胶微粒将类固醇激素输送至鼻腔后段及鼻咽部,有助于改善鼻腔炎症及腺样体肥大。目前缺乏长疗程的布地奈德经鼻雾化治疗腺样体肥大的临床研究,5~8 岁为儿童腺样体肥大的高峰期<sup>[15]</sup>,因此,本研究旨在为评估 8 周布地奈德经鼻雾化治疗 5~8 岁儿童腺样体肥大的疗效及安全性。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

纳入 2021 年 12 月—2022 年 12 月在浙江大学

医学院附属儿童医院耳鼻咽喉头颈外科门诊就诊的腺样体肥大患儿共 58 例。本研究经浙江大学医学院附属儿童医院医学伦理委员会批准同意(No: 2021-IEC-020),所有患儿的监护人均签署知情同意书。

### 1.2 纳入及排除标准

纳入标准:①5 岁 $\leq$ 年龄 $<$ 8 岁;②有 3 个月及以上的临床症状(如鼻塞、咳嗽、夜间睡眠打鼾等);并经鼻内镜检查证实腺样体阻塞后鼻孔 II~III 度阻塞且经鼻咽侧位 X 线显示,腺样体最大厚度与鼻咽腔前后径距离之比(A/N)值,0.61 $\leq$ A/N $\leq$ 0.80;③在过去 3 个月中未使用过糖皮质激素、抗组胺药、白三烯受体拮抗药等药物,3 个月内未使用盐水鼻腔冲洗等方法;④患儿及监护人有良好的依从性,能够配合药物治疗 1~2 个月,自愿参加本研究并签署知情同意书。排除标准:①曾行腺样体切除术;②腺样体 A/N 值 $>$ 0.8 或鼻内镜下腺样体堵塞后鼻孔 IV 度;③包括扁桃体肥大、鼻息肉、下鼻甲肥大、鼻中隔偏曲,以及上气道神经肌肉紧张、舌根后坠、肥胖等其他原因引起阻塞症状,颌面部发育异常(包括唇裂、腭裂)的患儿;④近 2 周内急性上呼吸道感染;相关代谢紊乱性疾病、心血管疾病、神经系统疾病、血液系统疾病、胃肠道疾病、脑血管疾病及呼吸系统疾病等;⑤严重氯化钠代谢障碍和过敏者;⑥其他不适宜参加试验的受试者。

### 1.3 剔除及脱落标准

剔除标准:严重违背治疗方案,未按方案规定用药,或资料不全等影响疗效判断者。脱落标准:出现严重不良事件或其他特殊生理变化,研究不能继续者;受试者依从性差(试验用药依从性 $<$ 80%),未按照试验方案接受治疗者;受试者主动要求中途退出者。

### 1.4 随机化方法

每个研究对象对应一个随机数字,由研究者之外的统计人员负责编盲,按照随机数字表法将 60 例研究对象随机分配至 A 组(布地奈德高剂量组),B 组(布地奈德低剂量组),C 组(对照组)。

### 1.5 治疗方案

研究共分为 2 个疗程,每个疗程分别为 28 d。A、B、C 组不同疗程的治疗方案,见表 1。雾化吸入装置为医用压缩式雾化器及医用冲洗头。

表 1 各组不同疗程的治疗方案

组别	第 1 疗程(28 d)	第 2 疗程(28 d)
A 组	高渗海水鼻腔清洗液鼻腔冲洗,7 mL/鼻/次(7 mL/支,2 支/次) 洗鼻结束 10 min 后,布地奈德混悬液经鼻雾化吸入 1 mg/次(配 3 mL 生理盐水稀释用) 早晚各 1 次	生理盐水鼻腔清洗液鼻腔冲洗,7 mL/鼻/次(7 mL/支,2 支) 洗鼻结束 10 min 后,布地奈德混悬液经鼻雾化吸入 1 mg/次(配 3 mL 生理盐水稀释用) 早晚各 1 次
B 组	高渗海水鼻腔清洗液鼻腔冲洗,7 mL/鼻/次(7 mL/支,2 支) 洗鼻结束 10 min 后,布地奈德混悬液经鼻雾化吸入 0.5 mg/次(半支/次,配 3 mL 生理盐水稀释用) 早晚各 1 次	生理盐水鼻腔清洗液鼻腔冲洗,7 mL/鼻/次(7 mL/支,2 支)洗鼻结束 10 min 后,布地奈德混悬液经鼻雾化吸入 0.5 mg/次(半支/次,配 3 mL 生理盐水稀释用) 早晚各 1 次
C 组	高渗海水鼻腔清洗液鼻腔冲洗,7 mL/鼻/次(7 mL/支,2 支) 早晚各 1 次	生理盐水鼻腔清洗液鼻腔冲洗,7 mL/鼻/次(7 mL/支,2 支) 早晚各 1 次

1.6 研究结局指标

本研究的主要结局指标为鼻咽侧位片 A/N 值的 8 周基线差值,次要结局指标 t1(第 1 周)、t2(第 2 周)、t3(第 3 周)、t4(第 4 周)、t5(第 5 周)、t6(第 6 周)、t7(第 7 周)、t8(第 8 周)观测时间点(鼻塞,打鼾,咳嗽,张口呼吸)的 VAS 总分及夜间睡眠 SaO<sub>2</sub> 水平。VAS 评分表:0 分表示“无不适”,从 0~10 分,不适程度逐渐增加,10 分表示“严重不适”,被测者根据其感受程度进行评分。安全性评价指标为药物不良反应发生率=药物不良反应发生人数/总研究对象,不良反应包括感冒、咳嗽、鼻塞、流涕、打喷嚏、发烧、喉炎、流鼻血、中耳炎、眼部过敏、炎症、假性发育等。

1.7 统计学方法

数据结果使用 SPSS 26.0 进行分析。采用 Shapiro-Wilk 法进行正态检验,符合正态分布的数据采用  $\bar{X} \pm S$  表示,主要结局为鼻咽侧位片 A/N 值的 8 周基线差值采用单因素方差分析(ANOVA)进行组间比较,方差齐性数据事后比较(POST HOC)采用 LSD 法,方差不齐数据采用塔姆黑尼法(tamhane)。分类资料采用  $\chi^2$  检验进行分析。次要结局 t1(第 1 周)、t2(第 2 周)、t3(第 3 周)、t4(第 4 周)、t5(第 5 周)、t6(第 6 周)、t7(第 7 周)、t8(第 8 周)观测时间点的 VAS 总分及夜间睡眠 SaO<sub>2</sub> 水平等重复测量的数据采用重复测量方差分析,并绘制交互作用图。本研究采用 mITT 数据集,对于未能观察到全部疗效评价的受试者,采取 LOCF 原则进行数据转换。

2 结果

2.1 研究对象基本情况

本研究共纳入研究对象 60 例,治疗过程中,C 组有 2 例因严重违背实验方案而剔除研究;A、B、C 组各失访 3 例、4 例、4 例患者,失访患者经多次联系未果,共有 47 例患者完成研究,见图 1。

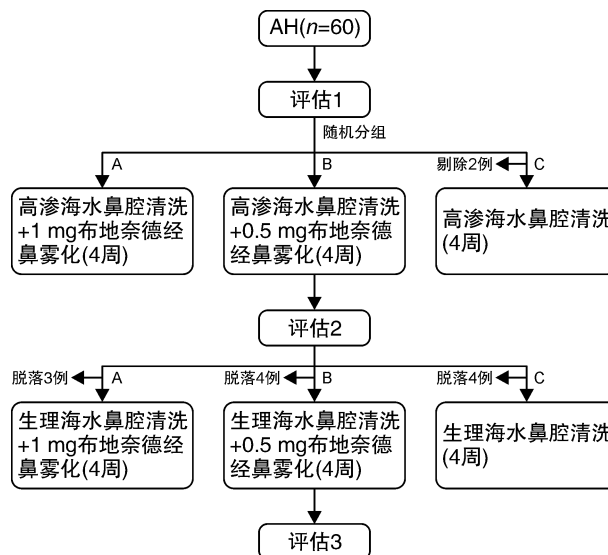


图 1 研究流程图

2.2 研究对象基线一般资料比较

共有 58 例患儿资料纳入最终统计分析,干预前 3 组患儿之间一般资料[体重、身高、A/N 比值、VAS 评分(鼻塞、打鼾、咳嗽、张口呼吸、总分)]、血氧和脉搏比较差异均无统计学意义,见表 2。

2.3 腺样体 A/N 值比较结果

3 组腺样体 A/N 值干预前基线比较差异无统计学意义( $F=0.186, P=0.831$ );3 组腺样体 A/N 值干预 8 周后比较差异有统计学意义( $F=4.239, P=0.019$ ),经事后比较检验,A 组与 B 组比较差异有统计学意义( $P=0.006$ ),B 组与 C 组( $P=0.359$ )、A 组与 C 组( $P=0.068$ )差异均无统计学意义。A 组腺样体治疗前、治疗 4 周、治疗 8 周 A/N 值比较差异有统计学意义( $F=4.439, P=0.016$ ),经事后比较检验,治疗前与治疗 8 周腺样体 A/N 值差异有统计学意义( $P=0.004$ ),见表 3。

3 组腺样体 A/N 值的 4 周基线差值比较差异无统计学意义,腺样体 A/N 值的 8 周基线差值比较差异有统计学意义( $F=7.981, P=0.001$ ),其中,经事后比较检验, A 组与 B 组( $P<0.001$ )、A 组与 C 组( $P=0.022$ )比较差异均有统计学意义, B 组与 C

组比较差异无统计学意义( $P=0.137$ ),见表 4。经 8 周治疗, A 组腺样体体积前后改变量最为明显,与其他 2 组比较存在差异, B 组和 C 组腺样体体积前后改变量无明显差异。

表 2 3 组基线数据的比较

指标				$\bar{X} \pm S$	
	A 组( $n=20$ )	B 组( $n=20$ )	C 组( $n=18$ )	$F$	$P$
身高/cm	117.68±7.63	117.72±5.65	118.17±9.26	0.024	0.976
体重/kg	22.54±5.07	22.30±3.67	24.07±6.07	0.693	0.504
A/N 比值	0.71±0.06	0.70±0.06	0.71±0.06	0.186	0.831
VAS 评分					
鼻塞	6.25±1.97	6.00±1.65	6.06±2.46	0.052	0.950
打鼾	4.85±1.81	4.50±1.70	4.83±1.50	0.179	0.836
咳嗽	3.15±1.87	3.20±1.88	3.94±1.66	1.122	0.333
张口呼吸	6.45±2.11	6.60±1.39	6.39±2.06	0.078	0.925
总分	20.70±5.48	20.30±4.10	21.22±4.19	0.224	0.800
血氧	91.60±1.54	92.00±1.30	91.50±1.15	0.773	0.467
脉搏	87.60±5.32	87.45±9.00	87.56±6.11	0.002	0.998

表 3 3 组治疗前后腺样体 A/N 值比较

组别	例数				$\bar{X} \pm S$	
		治疗前	治疗 4 周后	治疗 8 周后	$F$	$P$
A 组	20	0.71±0.065	0.68±0.08	0.63±0.118 <sup>2)</sup>	4.439	0.016
B 组	20	0.70±0.056	0.69±0.08	0.72±0.088 <sup>1)</sup>	0.835	0.439
C 组	18	0.71±0.056	0.67±0.08	0.69±0.092 <sup>1)</sup>	1.129	0.331
$F$		0.186	0.194	4.239		
$P$		0.831	0.824	0.019		

与 A 组比较,<sup>1)</sup> $P<0.05$ ;与干预前比较,<sup>2)</sup> $P<0.05$ 。

表 4 3 组治疗前后腺样体 A/N 值基线差值比较

指标	A 组( $n=20$ )	B 组( $n=20$ )	C 组( $n=18$ )	$F/\chi^2$	$P$
A/N 比值					
随访 4 周-基线	-0.03±0.05	-0.01±0.06	-0.04±0.07	1.012	0.370
随访 8 周-基线	-0.08±0.09	0.02±0.06	-0.02±0.08	7.981	0.001

## 2.4 夜间睡眠 SaO<sub>2</sub> 比较结果

重复测量方差分析见图 2, 3 组研究对象经干预因素处理后, 夜间睡眠 SaO<sub>2</sub> 平均水平差异有统计学意义( $F=17.356, P<0.001$ ); t<sub>1</sub>、t<sub>2</sub>、t<sub>3</sub>、t<sub>4</sub>、t<sub>5</sub>、t<sub>6</sub>、t<sub>7</sub>、t<sub>8</sub> 观测时间点的 SaO<sub>2</sub> 平均水平差异有统计学意义( $F=154.725, P<0.001$ ), 随着干预时间的增加, 3 组 SaO<sub>2</sub> 水平逐渐上升。SaO<sub>2</sub> 的干预时间和干预因素存在交互作用( $F=12.831, P<0.001$ )。儿童 SaO<sub>2</sub> 水平的干预效应、时间效应及交互效应差异均有统计学意义, 见表 5。治疗 8 周后, 事后比较检验, A 组和 B 组的 SaO<sub>2</sub> 水平之间差异无统计学意义( $P=0.085$ ), 但 A 组的 SaO<sub>2</sub> 的改善程度较 B 组高; A、B 组的 SaO<sub>2</sub> 和 C 组比较

差异均有统计学意义( $P<0.001$ )。因此, 3 组经干预后, A 组的治疗方案对 SaO<sub>2</sub> 的改善程度最大, 其次是 B 组。

## 2.5 VAS 总分比较结果

重复测量方差分析见图 3, 3 组研究对象经干预因素处理后, VAS 总分平均水平差异有统计学意义( $F=16.594, P<0.001$ ); t<sub>1</sub>、t<sub>2</sub>、t<sub>3</sub>、t<sub>4</sub>、t<sub>5</sub>、t<sub>6</sub>、t<sub>7</sub>、t<sub>8</sub> 观测时间点的 VAS 总分平均水平差异有统计学意义( $F=165.616, P<0.001$ ), 随着干预时间的增加, 3 组 VAS 总分逐渐下降。VAS 总分的干预时间和干预因素存在交互作用( $F=4.991, P=0.010$ )。儿童 VAS 总分水平的干预效应、时间效应及交互效应差异均有统计学意义, 见表 5。治疗



8 周后,事后分析的两两比较发现,A、B 组的 VAS 总分比较差异有统计学意义( $P = 0.026$ ),A 组 VAS 总分的改善程度较 B 组高;A、B 组的 VAS 总

分与 C 组比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。因此,3 组经干预后,A 组的治疗方案对 VAS 总分的改善程度最大,其次是 B 组。

表 5 3 组睡眠血氧及 VAS 总分的重复测量方差分析结果

$\bar{X} \pm S$

指标	VAS 总分			血氧评分		
	A 组( $n=20$ )	B 组( $n=20$ )	C 组( $n=18$ )	A 组( $n=20$ )	B 组( $n=20$ )	C 组( $n=18$ )
基线	20.70±5.48	20.30±4.10	21.22±4.19	91.60±1.54	92.00±1.30	91.50±1.15
t1	14.80±3.55	16.60±3.03	18.06±4.49	92.85±1.60	92.40±1.85	92.06±1.39
t2	12.85±2.76	14.90±3.45	17.33±4.06	93.20±1.96	93.35±2.08	92.50±1.54
t3	10.75±2.47	12.80±3.59	16.56±3.85	95.10±1.89	94.10±2.10	92.72±1.56
t4	9.45±2.67	11.75±4.41	15.83±3.38	96.10±2.02	93.80±2.04	92.56±1.58
t5	8.60±3.20	11.10±3.93	15.17±4.40	96.30±2.05	95.15±1.93	92.89±2.11
t6	7.55±3.19	10.05±3.91	14.33±4.30	96.65±1.76	95.90±1.71	93.44±1.98
t7	6.80±2.57	9.25±4.28	13.67±4.01	97.20±1.79	96.70±1.52	93.44±2.23
t8	5.40±2.58	9.10±4.68	13.39±4.49	97.70±1.81	96.75±1.25	93.44±2.38
F	$F_{\text{干预效应}} = 16.594$	$F_{\text{时间效应}} = 165.616$	$F_{\text{交互效应}} = 4.991$	$F_{\text{干预效应}} = 17.356$	$F_{\text{时间效应}} = 154.725$	$F_{\text{交互效应}} = 12.831$
P	$P_{\text{干预效应}} < 0.001$	$P_{\text{时间效应}} < 0.001$	$P_{\text{交互效应}} = 0.010$	$P_{\text{干预效应}} < 0.001$	$P_{\text{时间效应}} < 0.001$	$P_{\text{交互效应}} < 0.001$

2.6 药物安全性比较结果

在整个试验过程中,共报告不良事件 17 例,3 组均无严重不良事件。A、B、C 组 3 组分别为 6 例(30%)、5 例(25%)、6(30%)例,主要表现为感冒(13.30%)、咳嗽(8.33%)、流涕(5.00%)、鼻出血(5.00%),发烧(6.67%)。其中药物不良反应 13 例,A、B、C 组 3 组分别为 4 例(20%)、3 例(15%)、5(20%)例,所有 TRAEs 均属于轻度,未经干预患儿可自行恢复,无患儿因药物不良反应而退出研究,3 组患儿不良事件及药物不良反应的发生率比较差异无统计学意义。不同剂量布地奈德经鼻雾化治疗腺样体肥大患儿与对照组比较,不会增加不良反应的发生,布地奈德经鼻雾化的药物安全性的耐受性良好,见表 6。

表 6 不良事件发生情况(SS)

不良事件	A 组 ( $n=20$ )	B 组 ( $n=20$ )	C 组 ( $n=20$ )	例数(%)
感冒	2	4	2	8(13.30)
咳嗽	1	2	2	5(8.33)
鼻塞	0	0	1	1(1.67)
流涕	0	1	2	3(5.00)
打喷嚏	1	0	0	1(1.67)
喉炎	1	0	1	2(3.33)
流鼻血	1	0	2	3(5.00)
中耳炎	0	0	1	1(1.67)
眼部过敏	0	1	0	1(1.67)
发烧	2	1	1	4(6.67)
炎症	1	0	0	1(1.67)
假性发育	1	0	0	1(1.67)

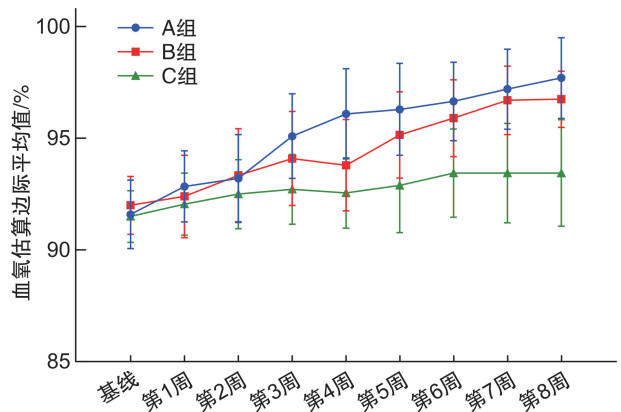


图 2 3 组夜间睡眠 SaO2 比较结果

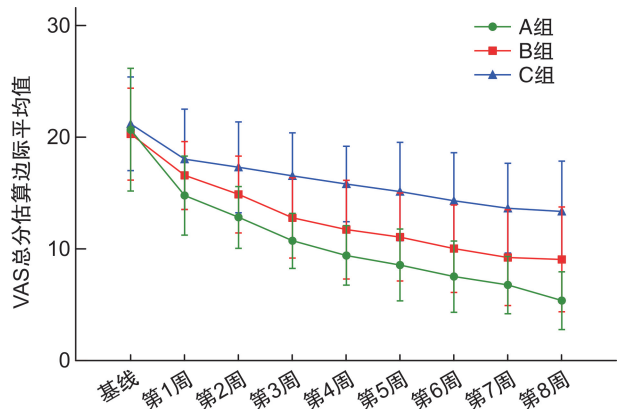


图 3 3 组 VAS 总分比较结果

3 讨论

腺样体肥大是儿童常见的疾病之一,临床表现主要为睡眠打鼾和张口呼吸,还可引起分泌性中耳炎,慢性鼻窦炎等疾病,严重影响了儿童的生活质量和健康。指南推荐轻中度 OSA 的腺样体肥大儿

童使用鼻用糖皮质激素,可降低睡眠呼吸事件,改善症状评分<sup>[2]</sup>。当鼻腔内分泌物增多或鼻甲肥厚时,将阻挡皮质类固醇激素以鼻喷雾剂的形式进入鼻腔后段及鼻咽部,且鼻喷剂对于低龄患儿接受度不高,随着医学的发展与进步,安全有效且舒适度高的鼻部给药方式一直是学者们关注和研究的方向。本研究发现布地奈德经鼻雾化与对照组比较,有助于缩小腺样体体积,改善腺样体肥大引起的鼻塞、打鼾、咳嗽、张口呼吸等症状,提高夜间睡眠 SaO<sub>2</sub>,且药物安全性良好,给药方式舒适度高,儿童易于接受,有望为腺样体肥大患儿提供药物治疗的一种新选择。值得注意的是,高剂量布地奈德组治疗效果优于低剂量组,提示疗效可能与吸入用布地奈德的剂量和浓度存在相关性。

指南建议在治疗儿童鼻窦炎时,使用生理盐水或 2.3% 高渗盐水清洗鼻腔,有助于增加鼻黏膜纤毛的清除速率,并改善鼻腔的局部微环境<sup>[16]</sup>。然而,高渗盐水可能导致鼻腔局部疼痛和不适感<sup>[17]</sup>,因此本研究采用高渗盐水和生理盐水每 4 周交替使用。本研究发现,对照组使用盐水洗鼻可以改善腺样体肥大患儿的症状评分和夜间 SaO<sub>2</sub>,但无法改变腺样体的大小,这与既往研究的结果基本一致<sup>[8,18]</sup>,可能的机制是鼻腔盐水冲洗有助于清除鼻腔内的刺激物、过敏原和炎性分泌物,减轻鼻黏膜水肿,改善黏液纤毛的清除功能,改善鼻腔炎症,从而改善患儿腺样体肥大的临床症状<sup>[4-5]</sup>。然而,盐水洗鼻无法改变鼻咽部腺样体组织的炎症,对腺样体体积的缩小无明显作用。

布地奈德是儿童最常用的吸入及鼻用糖皮质激素,具有良好的安全性和有效性,临床上布地奈德鼻腔局部给药方式多样,包括鼻喷雾剂、鼻用滴剂、鼻腔冲洗及雾化吸入等,局部给药避免了口服吸收药物显著的肝脏首过降解效应以及低效能的代谢产物,布地奈德鼻腔盐水盥洗及经鼻雾化均可有效缓解鼻腔炎症反应,可减轻鼻腔黏膜的嗜酸性浸润和 Th2 炎症反应<sup>[12,19]</sup>,研究发现 1 mg 布地奈德经鼻雾化 2 周可改善腺样体肥大患儿鼻塞打鼾等临床症状<sup>[14]</sup>。专家共识推荐常用于治疗儿童呼吸疾病的吸入用布地奈德剂量为 0.5~1.0 mg/次,2 次/d<sup>[11]</sup>,因此本研究选择布地奈德混悬液经鼻雾化吸入高剂量为 1 mg/次,低剂量为 0.5 mg/次。本研究发现,不同浓度的布地奈德经鼻雾化 8 周与对照组比较,可以更有效地改善临床症状及夜间睡眠 SaO<sub>2</sub>。

本研究表明,高浓度的布地奈德经鼻雾化在改善腺样体肥大的患儿的症状评分和夜间睡眠 SaO<sub>2</sub> 方面比低浓度更为有效。既往研究发现,布地奈德鼻喷剂使用 6 周不仅可以改善腺样体肥大患儿的夜间睡眠情况,还可以缩小腺样体体积<sup>[9]</sup>。本研究

观察到,在经过高浓度布地奈德经鼻雾化 8 周后,腺样体 A/N 值显著减小,而低浓度组腺样体 A/N 值无明显变化。布地奈德经鼻雾化后,气溶胶会悬浮并输送至鼻腔后段和鼻咽部腺样体,发挥局部抗炎作用,且疗效与吸入用布地奈德的剂量和浓度存在相关性,低剂量组可能在局部抗炎效应方面表现较弱。

本研究发现常见不良反应为感冒(13.30%)、咳嗽(8.33%)、流涕(5.00%)、鼻出血(5.00%),3 组不良事件及药物不良反应发生率无明显差异,不同剂量布地奈德经鼻雾化治疗腺样体肥大患儿与对照组比较,不会增加不良反应的发生,布地奈德经鼻雾化的药物安全性良好。既往研究发现糖皮质激素局部用药,大多数表现为局部不良反应,且多程度轻微,时间短暂,例如鼻出血、鼻和咽喉刺激以及鼻干燥。鼻出血的发生率为 5%~10%,通常是轻微和自限性的,局部用药的全身生物利用度低,且不影响体内激素水平及 HPO 激素轴,不影响儿童的身高,对血清及尿皮质醇无影响<sup>[20-21]</sup>。本研究表明在腺样体肥大患儿中应用 8 周雾化吸入布地奈德的局部治疗是安全的,但其长期使用后的不良反应尚不清楚。

本研究为布地奈德经鼻雾化治疗儿童腺样体肥大提供了一定的理论依据,但由于样本量较小,存在一定的偏倚风险。因此,未来需要更大样本量的随机临床试验来进一步验证布地奈德经鼻雾化对腺样体肥大患儿的疗效及其安全性。此外,关于布地奈德雾化吸入的适合疗程及剂量,还需要更多的研究来进行探索。同时,对于鼻腔局部激素的使用,既往研究显示停药 3 个月后患儿症状可能再次发生,表明其疗效的持续性不佳。因此,在未来的研究中,除了关注短期疗效,还需要对布地奈德经鼻雾化的远期疗效进行评估。总体而言,布地奈德经鼻雾化治疗儿童腺样体肥大的研究仍在进行中,需要更多的数据和研究来完善和验证其疗效和安全性。在临床实践中,医生应根据患儿的具体情况,谨慎评估治疗效果和风险,并制定合适的治疗计划。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Pereira L, Monyror J, Almeida FT, et al. Prevalence of adenoid hypertrophy: A systematic review and meta-analysis[J]. Sleep Med Rev, 2018, 38: 101-112.
- [2] 中国儿童 OSA 诊断与治疗指南制订工作组,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会小儿学组,中华医学会儿科学分会呼吸学组,等.中国儿童阻塞性睡眠呼吸暂停诊断与治疗指南(2020)[J].中国循证医学杂志, 2020, 20(8): 883-900.
- [3] 深圳市医师协会等离子医疗专业委员会.低温等离子射频消融术治疗儿童扁桃体、腺样体肥大操作技术

- 规范[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2023, 37(8): 593-604.
- [4] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 上-下气道慢性炎症性疾病联合诊疗与管理专家共识[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(26): 2001-2022.
- [5] 上海市医学会儿科分会呼吸学组, 江苏省医学会儿科分会呼吸学组, 福建省医学会儿科分会呼吸学组, 等. 鼻腔盐水冲洗在儿童上呼吸道感染的应用专家共识[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2023, 38(7): 486-490.
- [6] Kheirandish-Gozal L, Serpero LD, Dayyat E, et al. Corticosteroids suppress in vitro tonsillar proliferation in children with obstructive sleep apnoea[J]. Eur Respir J, 2009, 33(5): 1077-1084.
- [7] Goldbart AD, Veling MC, Goldman JL, et al. Glucocorticoid receptor subunit expression in adenotonsillar tissue of children with obstructive sleep apnea[J]. Pediatr Res, 2005, 57(2): 232-236.
- [8] Rezende RM, Silveira F, Barbosa AP, et al. Objective reduction in adenoid tissue after mometasone furoate treatment[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2012, 76(6): 829-831.
- [9] Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Intranasal budesonide treatment for children with mild obstructive sleep apnea syndrome[J]. Pediatrics, 2008, 122(1): e149-155.
- [10] Shah SA, Berger RL, McDermott J, et al. Regional deposition of mometasone furoate nasal spray suspension in humans [J]. Allergy Asthma Proc, 2015, 36(1): 48-57.
- [11] 中华医学会呼吸病学分会《雾化吸入疗法在呼吸疾病中的应用专家共识》制定专家组. 雾化吸入疗法在呼吸疾病中的应用专家共识[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(34): 2696-2708.
- [12] Cai Y, Gudis DA. Is topical high-volume budesonide sinus irrigation safe? [J]. Laryngoscope, 2018, 128(4): 781-782.
- [13] Bourhis T, Mouawad F, Szymanski C, et al. Budesonide transnasal pulsating nebulization after surgery in chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. Drug Deliv Transl Res, 2022, 12(4): 925-930.
- [14] Hong H, Chen F, Zheng X, et al. Decreased frequency of adenoidectomy by a 12-week nasal budesonide treatment[J]. Ther Clin Risk Manag, 2017, 13: 1309-1316.
- [15] 陈文欣, 付勇. 腺样体肥大在儿童分泌性中耳炎发病机制中的作用研究进展[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2018, 32(17): 1359-1362.
- [16] Ramadan HH, Chaiban R, Makary C. Pediatric Rhinosinusitis[J]. Pediatr Clin North Am, 2022, 69(2): 275-286.
- [17] 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. 中国慢性鼻窦炎诊断和治疗指南(2018)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2019, 54(2): 81-100.
- [18] 张云飞, 黄钺, 段博, 等. 不同剂量布地奈德混悬液雾化吸入联合盐水鼻腔冲洗治疗腺样体肥大患儿的随机对照研究[J]. 中国实用儿科杂志, 2023, 38(5): 368-375.
- [19] Wang C, Lou H, Wang X, et al. Effect of budesonide transnasal nebulization in patients with eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. J Allergy Clin Immunol, 2015, 135(4): 922-929. e6.
- [20] Zhang M, Ni JZ, Cheng L. Safety of intranasal corticosteroids for allergic rhinitis in children [J]. Expert Opin Drug Saf, 2022, 21(7): 931-938.
- [21] Schenkel EJ, Skoner DP, Bronsky EA, et al. Absence of growth retardation in children with perennial allergic rhinitis after one year of treatment with mometasone furoate aqueous nasal spray[J]. Pediatrics, 2000, 105(2): E22.

(收稿日期: 2024-02-07)