

· 临床研究 ·

盐酸氮卓斯汀鼻喷剂治疗变应性 鼻炎的临床疗效分析

刘悦胜

(广东省佛山市第一人民医院耳鼻咽喉科, 广东 佛山 528000)

摘要: 目的 观察盐酸氮卓斯汀鼻喷剂治疗变应性鼻炎 (allergic rhinitis, AR) 的临床疗效。方法 对235例变应性鼻炎患者应用盐酸氮卓斯汀鼻喷剂治疗2个月, 每天2次 (0.56 mg/d), 每次每鼻孔1喷, 应用2周及2个月后评价其临床疗效。结果 轻度间歇性AR、中重度间歇性AR、轻度持续性AR和中重度持续性AR应用盐酸氮卓斯汀鼻喷剂治疗前后其临床症状 (包括打喷嚏、流鼻涕、鼻塞、鼻痒等) 和体征不同记分例数比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 治疗2周及2个月后显效率分别为56.4%, 55.3%; 有效率分别为30.9%, 31.7%; 无效率为12.7%, 13%。结论 盐酸氮卓斯汀鼻喷剂能有效缓解变应性鼻炎患者由组织胺和炎症细胞及其介质所引起的相关临床症状, 治疗上是有效和安全的。

关键词: 盐酸氮卓斯汀; 鼻炎, 变应性; 临床疗效

中图分类号: R765.21

文献标识码: A

文章编号: 1007-1520(2010)04-0277-05

Clinical efficiency of Azelastine spray in the treatment of allergic rhinitis

LIU Yue - sheng

(Department of Otorhinolaryngology, the First People's Hospital of Foshan City, Foshan 528000, China)

Abstract: **Objective** To assess the clinical efficiency of Azelastine spray in the treatment of allergic rhinitis (AR). **Methods** Azelastine spray was applied to 235 patients with AR and the efficiency was separately assessed two weeks and two months after first application. **Results** The differences of total symptom scores before and after Azelastine treatment in patients with mild intermittent, middle-severe intermittent, mild perennial and middle-severe perennial AR were statistically significant ($P < 0.01$). The effective rates in above groups were 95.9%, 80.7%, 95.1% and 77.9% respectively. **Conclusion** Azelastine spray can effectively relief the symptoms caused by Histamine and inflammatory cells and their mediators. Azelastine spray is effective and safe in the treatment of AR.

Key words: Azelastine; Rhinitis, allergic; Clinical efficiency

盐酸氮卓斯汀是一种新结构的2,3二氮杂萘酮衍生物,为高亲和力的组胺H1受体拮抗剂。除了对H1受体拮抗作用外,也作用于细胞和炎症反应的化学介质,通过对白三烯,激肽和细胞因子的抑制作用,抑制超氧化物游离基的产生及抑制细胞间粘附分子的表达,同时在变态反应早期和后期减

少嗜酸细胞和中性细胞的浸润,具有广谱的抗变态反应和抗炎症反应活性。本文对238例变应性鼻炎患者应用盐酸氮卓斯汀鼻喷剂进行治疗,现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

根据1997年海口制定的变应性鼻炎诊

作者简介:刘悦胜,女,副主任医师。
通讯作者:刘悦胜,Email:lysheng@FSYYY.com.

断标准^[1],选择符合临床诊断标准的238例变应性鼻炎(AR)患者应用盐酸氮卓斯汀鼻喷剂治疗,其中男121例,女117例;年龄为12~65岁,平均年龄21.6岁;病程2~21年。所有患者具有打喷嚏、流涕、鼻痒、鼻塞中的3个或3个以上症状。其中常年性变应性鼻炎158例,季节性变应性鼻炎12例,常年性并季节性变应性鼻炎68例。常年性变应性鼻炎患者的过敏原检测多为屋尘螨、屋尘、霉菌及蟑螂、动物毛等过敏。并根据2001年过敏性鼻炎及其对哮喘影响(aller rhinitis and its impact on asthma, ARIA)工作会议制定的变应性鼻炎分型标准,分为轻度间歇性AR 49例、中重度间歇性AR 58例、轻度持续性AR 62例、中重度持续性AR 69例。所有接受治疗的患者既往均曾口服抗组胺药治疗,部分同时应用类固醇鼻喷剂或局部血管收缩剂。患者在接受盐酸氮卓斯汀鼻喷剂治疗前停止药物治疗1~3周。

1.2 观察和用药方法

用药前根据1997年海口制定的变应性鼻炎疗效评定标准^[1],对238例变应性鼻炎患者的症状和体征进行记分,并进行统计学分析。症状主要包括打喷嚏、流涕、鼻塞、鼻痒及眼(咽喉)痒、咳嗽。记分为打喷嚏个数(每次):0分,无;1分,轻度(3~9个);2分,中度(10~14个);3分,重度(≥ 15 个)。流涕(每日擤涕次数):0分,无;1分,轻度(≤ 4 个);2分,中度(5~9个);3分,重度(≥ 10 个)。鼻塞:0分,无;1分,偶有(有意识,吸气时感觉);2分,介于两者间(间歇性或交替性);3分,重度(几乎全天用口呼吸)。鼻痒、眼(咽喉)痒、咳嗽:0分,无;1分,轻度(间断);2分,中度(有蚁行感,但可忍受);3分,重度(蚁行感,难忍受)。体征记分:1分,下鼻甲轻度肿胀,鼻中隔、中鼻甲尚可见;2分,下鼻甲与鼻中隔(或鼻底)紧靠,下鼻甲与鼻底(或鼻中隔)之间尚有小缝隙;3分,下鼻甲与鼻底、鼻中隔紧靠,见不到中鼻甲,或中鼻甲黏膜息肉样变、息肉形成(表1~4)。

患者给予盐酸氮卓斯汀鼻喷剂治疗,每天2次,每次每鼻孔1喷,相当于每天

0.56 mg的盐酸氮卓斯汀剂量,持续用药2个月。2周及2个月后观察临床症状和体征并记分,比较治疗2周与2个月时临床疗效。

1.3 疗效标准

根据1997年海口制定的变应性鼻炎疗效评定标准^[1], (治疗前总分-治疗后总分)/治疗前总分 $\times 100\%$, $\geq 51\%$ 为显效, $\geq 50\% \sim 21\%$ 为有效, $\leq 20\%$ 为无效。2个月后为显效的患者则继续用原剂量治疗,2个月后有效的患者可适当加用口服抗组胺药或类固醇鼻喷剂治疗,无效的患者可改用其他药物治疗,对鼻塞严重的患者可考虑行双下鼻甲黏膜下射频消融术。

1.4 统计学方法

对治疗前后的临床症状和体征的记录的不同例数进行Ridit统计学分析。

2 结果

经盐酸氮卓斯汀鼻喷剂治疗后对治疗前和治疗2周时患者的临床症状(打喷嚏、流涕、鼻塞、鼻痒等)和体征的不同记分的例数进行分析,除轻度间歇性变应性鼻炎患者的鼻塞和体征不同记分的例数比较无统计学意义外($P > 0.05$),中重度间歇性AR、轻度持续性AR、中重度持续性AR治疗前后体征和鼻塞不同记分的例数比较差异均有统计学意义($P < 0.01$,表1~4)。235例AR患者治疗2周及2个月时显效率分别为55.3%(130/235),54.0%(127/235);有效率分别为31.5%(74/235),32.3%(76/235);无效率分别为13.2%(31/235),14.0%(33/235)。轻度间歇性和持续性AR的临床疗效优于中重度间歇性和持续性AR,2周和2个月的临床疗效比较无统计学意义(表5)。

本研究中3例(中重度间歇性AR、轻度持续性AR、中重度持续性AR各1例)因开始2 d用氮卓斯汀鼻喷剂喷鼻后打喷嚏、流涕加重,治疗1周时要求改用其他药物治疗,故不纳入临床疗效的研究范围。

在治疗过程中大多数患者在用药后15~30 min症状缓解,9例(3.8%)用药

2 d 出现打喷嚏、流涕加重,3 例未能坚持(未纳入本次研究中),余 6 例在第 4 天该现象基本消失。11 例(4.7%)觉咽部有苦

味,5 例(2.1%)鼻部有刺痛感,6 例(2.5%)有鼻干不适,无 1 例有嗜睡现象,未出现鼻衄患者。

表 1 轻度间歇性 AR 治疗前与治疗 2 周时症状和体征的记分例数比较

表现 记分	治疗前(例数)					治疗后(例数)				
	打喷嚏	流涕	鼻塞	鼻痒	体征	打喷嚏	流涕	鼻塞	鼻痒	体征
0	0	0	2	10		19	15	12	25	
1	29	16	24	27	24	23	23	26	19	30
2	17	26	13	12	21	6	9	11	5	17
3	3	7	0	0	4	1	2	0	0	2

注:对治疗前和2周治疗后临床症状和体征的不同记分的例数进行比较, u 值分别为4.246($P < 0.01$)、4.746($P < 0.01$)、1.875($P > 0.05$)、2.956($P < 0.01$)、1.143($P > 0.05$)

表 2 中重度间歇性 AR 治疗前与治疗 2 周时症状和体征的记分例数比较

表现 记分	治疗前(例数)					治疗后(例数)				
	打喷嚏	流涕	鼻塞	鼻痒	体征	打喷嚏	流涕	鼻塞	鼻痒	体征
0	0	0	0	9		5	3	5	15	
1	13	5	11	16	7	24	20	22	21	22
2	35	27	37	21	22	22	25	27	18	28
3	11	26	10	13	29	6	9	3	3	7

注:对治疗前和2周治疗后临床症状和体征的不同记分的例数进行比较, u 值分别为2.959($P < 0.01$)、4.132($P < 0.01$)、3.239($P < 0.01$)、2.554($P < 0.01$)、4.312($P < 0.01$)

表 3 轻度持续性 AR 治疗前与治疗 2 周时症状和体征的记分例数比较

表现 记分	治疗前(例数)					治疗后(例数)				
	打喷嚏	流涕	鼻塞	鼻痒	体征	打喷嚏	流涕	鼻塞	鼻痒	体征
0	0	0	3	11		22	19	18	31	
1	36	23	30	33	24	31	29	30	24	43
2	24	32	29	17	35	8	11	13	6	18
3	2	7	0	1	3	0	2	0	0	1

注:对治疗前和2周治疗后临床症状和体征的不同记分的例数进行比较, u 值分别为4.820($P < 0.01$)、5.137($P < 0.01$)、3.588($P < 0.01$)、3.787($P < 0.01$)、3.003($P < 0.01$)

表 4 中重度持续性 AR 治疗前与治疗 2 周时症状和体征的记分例数比较

表现 记分	治疗前(例数)					治疗后(例数)				
	打喷嚏	流涕	鼻塞	鼻痒	体征	打喷嚏	流涕	鼻塞	鼻痒	体征
0	0	0	0	13		7	5	4	17	
1	9	8	11	23	11	30	22	29	26	28
2	39	28	46	21	31	26	31	31	21	32
3	21	33	13	11	27	5	10	4	3	8

注:对治疗前和2周治疗后临床症状和体征的不同记分的例数进行比较, u 值分别为5.088($P < 0.01$)、4.541($P < 0.01$)、3.900($P < 0.01$)、2.619($P < 0.01$)、3.889($P < 0.01$)

表5 治疗2周及2个月时临床疗效的比较

疗效 分型	2周			2个月		
	显效(%)	有效(%)	无效(%)	显效(%)	有效(%)	无效(%)
轻度间歇性 AR	36(73.5)	11(22.4)	2(4.1)	37(75.5)	10(20.4)	2(4.1)
中重度间歇性 AR	23(40.4)	23(40.4)	11(19.3)	22(38.6)	24(42.1)	11(19.3)
轻度持续性 AR	45(73.8)	13(21.3)	3(4.9)	44(72.1)	14(22.95)	3(4.9)
中重度持续性 AR	26(38.2)	27(39.7)	15(22.1)	24(35.3)	28(41.2)	16(23.5)

注:对不同分型的变应性鼻炎2周及2个月时的疗效进行比较, u 值分别为0.168($P > 0.05$)、-0.131($P > 0.05$)、-0.149($P > 0.05$)、-0.323($P > 0.05$)

3 讨论

变应性鼻炎是鼻黏膜对变应原的 I 型变态反应,是炎症细胞和一系列炎症介质所致的临床上以打喷嚏,流鼻涕,鼻塞和鼻、咽、眼、耳痒等表现的鼻炎。其反应分速发相反应和迟发相反应。速发相变态反应主要与肥大细胞及炎症介质(组胺、LT 等)有关,迟发相反应主要是与炎症细胞(如嗜酸、嗜碱性粒细胞,中性粒白细胞、CD4 淋巴细胞等)及其炎症介质(如 LT、ICAM-1、IL3、4、6、8, CBP 等)有关。

盐酸氮卓斯汀是一种新结构的 2,3 二氮杂萘酮衍生物,为高亲和力的组胺 H1-受体拮抗剂。临床药理学研究证实其具有抗组胺和抗炎的双重作用^[2]:①结合 H1 受体拮抗组胺。②抑制肥大细胞和嗜碱粒细胞释放组胺。③抑制白三烯(LT)的合成。④抑制细胞因子的合成,如白介素 3、4、6、8,肿瘤坏死因子(TNF)等。⑤下调细胞间黏附因子(ICAM-1)的水平。⑥抑制激肽和 P 物质的合成。还具有抑制 Ca^{2+} 流入细胞内作用。

体外和体内的研究证明氮卓斯汀能抑制炎症细胞的活化(如嗜酸性、嗜中性、嗜碱性和多核白细胞以及巨噬细胞)和(或)抑制不同的介质释放(如白三烯, Na-p 甲苯磺酰基-1-甲酯,超氧阴离子和血小板活化因子),减少嗜酸细胞移行,显著降低 ICAM-1 表达,降低血清嗜酸性阳离子(ECP)水平^[3]。盐酸氮卓斯汀的抗炎作用与 H1 受

体拮抗作用无关,它是通过抑制 Ca^{2+} 流入细胞内,下调嗜酸粒细胞趋化素水平,从而产生对鼻和支气管炎症反应的抑制作用。本文在应用氮卓斯汀鼻喷剂治疗 AR 后患者打喷嚏、流鼻涕、鼻塞及鼻痒不适的记分大部分有下降,治疗前后临床症状和体征的不同记分例数的统计学分析 $P < 0.01$ 也支持这一理论。Lee^[4] 及 Horak^[5] 等研究报道氮卓斯汀鼻喷剂用于治疗季节性 AR 能安全、有效缓解患者症状。所以对于变应性鼻炎,无论是常年性或是季节性临床上均可考虑用氮卓斯汀鼻喷剂治疗。William 等^[6] 研究证实对单用口服抗组织胺药或经鼻类固醇激素未能获满意疗效的中重度变应性鼻炎患者整体评价单独使用氮卓斯汀鼻喷剂治疗的患者中 77% ~ 84% 症状有改善,而 Bernstein^[3] 也指出可有效用于口服抗组胺药无效的患者。本文中氮卓斯汀鼻喷剂治疗中重度变应性鼻炎症状有改善的约 76.6% ~ 80.8% (中重度间歇性为 49/61,中重度持续性为 54/71),轻度变应性鼻炎则有约 95% (46/49) 患者症状有改善,对治疗变应性鼻炎是有效的。本文中除 3 例开始的 2 天用氮卓斯汀鼻喷剂喷鼻后打喷嚏、流鼻涕加重未能坚持,其实均坚持治疗,11 例(4.7%)觉咽部有苦味,5 例(2.1%)觉鼻部有刺痛感,6 例(2.5%)觉有鼻干不适,无 1 例有嗜睡现象,未出现有鼻衄患者,所以在临床上应用是安全的。

氮卓斯汀鼻喷剂是治疗变应性鼻炎有效的一种局部应用的高亲和力的组胺 H1 受体拮抗剂,但对后期症状的缓解情况不同

文献有不一样的报道。本文中轻度间歇性AR治疗前后鼻塞和体征的不同记分例数比较无明显差异,考虑可能与治疗前后的记分为1分的患者多有关,并不能否认对患者的鼻塞和体征无改善。

本文中轻度变应性鼻炎(主要为持续常年性)患者治疗后症状有改善者95%,所以在临床中对于轻度间歇性或持续性的AR患者可考虑单独应用氮卓斯汀鼻喷剂治疗。对于中重度变应性鼻炎的症状改善显效的患者约38%~40%,所以对于中重度间歇性或持续性的AR患者建议同时适当予局部类固醇、局部血管收缩剂或抗白三烯等药物治疗,或单独应用氮卓斯汀鼻喷剂治疗2周后及时调整用药缓解患者症状。本组患者治疗2周及2个月时的疗效虽无明显差别,未能评定其2个月后的疗效,对于其治疗变应性鼻炎的长期疗效,对不同症状缓解的起效时间、持续时间、缓解程度的差异等有待进一步研究。

(上接第276页)

行鼻部手术的有效率,可能是因为纳入本研究范围的两组患者中多数患者腭咽平面狭窄所占比例较大,而这种比例是否随病情加重而增加,尚不得而知。这种不同手术顺序对重度患者的长期疗效是否有影响也尚待进一步研究。

致谢:本课题在研究过程中得到了北京同仁医院叶京英教授的悉心指导,南方医科大学江庆萍博士给予统计学帮助,中美特新广州分公司提供设备支持。

参考文献:

- [1] Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults [J]. *N Engl J Med*, 1993, 3289(17): 1230-1235.
- [2] 韩德民,王军,叶京英,等. 腭咽成形术中保留悬雍垂的意义[J]. *中华耳鼻咽喉科杂志*, 2000, 35(3): 215-218.
- [3] 胡海文,甘忠,李丽虹,等. 悬雍垂腭咽成形术和鼻部手术治疗阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2007, 42(2): 95-99.

参考文献:

- [1] 变应性鼻炎诊断及疗效评定标准[J]. *中华耳鼻咽喉科杂志*, 1998, 33(3): 134.
- [2] 顾之燕. 盐酸氮卓斯汀鼻喷剂治疗变应性鼻炎[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2005, 40(9): 717-720.
- [3] Bernstein JA. Azelastine hydrochloride: a review of pharmacology, pharmacokinetics, clinical efficacy and tolerability [J]. *Curr Med Res Opin*, 2007, 23(10): 2441-2452.
- [4] Lee TA, Pickard AS. Meta-analysis of azelastine nasal spray for the treatment of allergic rhinitis [J]. *Pharmacotherapy*, 2007, 27(6): 852-859.
- [5] Horak F. Effectiveness of twice daily azelastine nasal spray in patients with seasonal allergic rhinitis [J]. *The Clin Risk Manag*, 2008, 4(5): 1009-1022.
- [6] William EB, Stanley MF, Phillip L, et al. Double-blind trials of nasal spray monotherapy versus combination therapy with loratadine tablets and beclomethasone nasal spray in patients with seasonal allergic rhinitis [J]. *Ann Of Allergy Asthma Immunol*, 1999, 82(6): 535-541.

(修回日期:2010-03-25)

- [4] 中华医学会耳鼻咽喉科学分会,中华耳鼻咽喉科杂志编委会. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊断依据和疗效评定标准暨悬雍垂腭咽成形术适应证(杭州)[J]. *中华耳鼻咽喉科杂志*, 2002, 37(6): 403-404.
- [5] 文连姬,辛丁,苏凯,等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征围手术期并发症的预防及处理[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2007, 13(1): 51-54.
- [6] 黄绍光,李庆云. 上海市30岁以上人群阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征流行病学调查[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2003, 26(5): 268-272.
- [7] 钟刚,孔维佳,乐建新,等. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征与不同体位下鼻阻力的关系[J]. *临床耳鼻咽喉科杂志*, 2003, 17(6): 351-353.
- [8] Rubinstein I. Nasal inflammation in patients with obstructive sleep apnea [J]. *Laryngoscope*, 1995, 105(2): 175-177.
- [9] Verse T, Maurer JT, Pirsig W. Effect of nasal surgery on sleep-related breathing disorders [J]. *Laryngoscope*, 2002, 112(1): 64-68.
- [10] 谷庆隆,张庆丰. 鼻塞对阻塞性睡眠呼吸暂停综合征发病影响的研究[J]. *临床耳鼻咽喉科杂志*, 2003, 17(4): 213-214.

(修回日期:2010-06-08)