

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202140001

· 专家共识 ·

鼻用糖皮质激素治疗变应性鼻炎专家共识(2021,上海)

杨钦泰¹, 陈建军², 谭国林³, 王向东⁴, 徐睿⁵, 余少卿⁶, 孟娟⁷, 张维天⁸, 邱前辉⁹, 唐隽¹⁰, 孟粹达¹¹, 许元腾¹², 谢志海¹³, 许成利¹⁴, 孙斌¹⁵, 杨玉成¹⁶, 喻国冻¹⁷, 叶菁¹⁸, 张天虹¹⁹, 王洪田²⁰, 李华斌²¹, 中国鼻病研究协作组

(1. 中山大学附属第三医院耳鼻咽喉头颈外科/变态反应(过敏)科, 广东 广州 510630; 2. 华中科技大学同济医学院附属协和医院耳鼻咽喉科, 湖北 武汉 430022; 3. 中南大学湘雅三医院耳鼻咽喉头颈外科, 湖南 长沙 410013; 4. 首都医科大学附属北京同仁医院耳鼻咽喉头颈外科, 北京 100730; 5. 中山大学附属第一医院耳鼻咽喉科医院, 广东 广州 510080; 6. 同济大学附属同济医院耳鼻咽喉头颈外科, 上海 200065; 7. 四川大学华西医院耳鼻咽喉头颈外科, 四川 成都 610041; 8. 上海交通大学附属第六人民医院耳鼻咽喉头颈外科, 上海 200233; 9. 广东省人民医院耳鼻咽喉头颈外科, 广东 广州 510080; 10. 中山大学附属佛山市第一人民医院鼻科, 广东 佛山 528000; 11. 吉林大学中日联谊医院耳鼻咽喉头颈外科, 吉林 长春 130033; 12. 福建医科大学附属第一医院耳鼻咽喉科, 福建 福州 350004; 13. 中南大学湘雅医院耳鼻咽喉头颈外科, 湖南 长沙 410008; 14. 广西医科大学第二附属医院耳鼻咽喉头颈外科, 广西 南宁 530007; 15. 西安交通大学第二附属医院耳鼻咽喉头颈外科, 陕西 西安 710004; 16. 重庆医科大学附属第一医院耳鼻咽喉头颈外科, 重庆 400016; 17. 贵州医科大学附属医院耳鼻咽喉科, 贵州 贵阳 550001; 18. 南昌大学附属第一医院耳鼻咽喉头颈外科, 江西 南昌 330006; 19. 哈尔滨医科大学附属第一医院耳鼻咽喉头颈外科, 黑龙江 哈尔滨 150001; 20. 首都医科大学附属北京世纪坛医院变态反应科, 北京 100038; 21. 复旦大学附属眼耳鼻喉科医院耳鼻咽喉科, 上海 200031)



专家简介 杨钦泰, 医学博士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, 中山大学附属第三医院副院长, 变态反应(过敏)科主任, 耳鼻咽喉头颈外科副主任。2017年入选广东省医学杰出青年; 担任中华医学会耳鼻咽喉头颈外科分会青年委员会副主任委员、中华医师协会耳鼻咽喉科医师分会青年委员、广东省医学会变态反应学分会副主任委员、广东省医学会耳鼻咽喉头颈外科分会常务委员、广东省医师协会耳鼻咽喉头颈外科分会常务委员等; 担任《Therapeutics and Clinical Risk Management》编委、《中华耳鼻咽喉头颈外科杂志》通信编委、《中国耳鼻咽喉头颈外科》和《国际耳鼻咽喉头颈外科杂志》编委。曾师从史剑波教授、李源教授和王德云教授等国内外知名鼻科专家, 从事耳鼻咽喉

头颈外科工作17年, 擅长鼻科疾病的诊治和鼻内镜手术, 研究方向为鼻科学基础与临床、鼻科与人工智能。承担18项课题(主持国家自然科学基金创新重点项目1项、面上项目3项, 广东省重点研发1项), 在《N Engl J Med》《BMJ》《JACI》《Allergy》《中华耳鼻咽喉头颈外科杂志》等杂志发表文章70余篇, 发表科普论文30余篇, 获得国家专利11项(发明专利3项), 参与编写专著3本。

摘要: 本文系中国鼻病研究协作组召集国内青年鼻科专家, 基于临床经验和循证医学证据制订的鼻用糖皮质激素治疗变应性鼻炎的专家共识。本共识从鼻用糖皮质激素的作用原理、药理特点和临床应用等方面系统总结了鼻用糖皮质激素在治疗变应性鼻炎中的作用、临床应用要旨和注意事项, 旨在进一步规范变应性鼻炎的诊疗, 指导医师进行合理的用药, 以提高变应性鼻炎的治疗疗效和患者的就医满意度。

关键词: 鼻炎, 变应性; 鼻腔用药; 糖皮质激素; 不良反应

中图分类号: R765.21

基金项目: 国家杰出青年基金(81725004); 国家自然科学基金(U20A20399, 81271056, 81670908, 81860182, 81873690, 81870700, 81870704, 81873690, 81873689, 81970853, 81873693, 81670901, 81870700, 82071014); 上海市科委优秀学术带头人项目(19XD1401000); 福建省自然科学基金(2020J01981); 福建省卫生教育联合攻关项目(2019-wj-25)。

第一作者简介: 杨钦泰, 男, 博士, 教授。

通信作者: 叶菁, Email: yjholly@email.ncu.edu.cn; 张天虹, Email: zth3856@163.com; 王洪田, Email: wht301@263.net; 李华斌, Email: noseli@163.com

Expert consensus on the management of allergic rhinitis with intranasal corticosteroid(2021, Shanghai)

YANG Qintai¹, CHEN Jianjun², TAN Guolin³, WANG Xiangdong⁴, XU Rui⁵, YU Shaoqing⁶, MENG Juan⁷,
ZHANG Weitian⁸, QIU Qianhui⁹, TANG Jun¹⁰, MENG Cuida¹¹, XU Yuanteng¹², XIE Zhihai¹³,
XU Chengli¹⁴, SUN Bin¹⁵, YANG Yucheng¹⁶, YU Guodong¹⁷, YE Jing¹⁸, ZHANG Tianhong¹⁹,
WANG Hongtian²⁰, LI Huabin²¹, Chinese Rhinopathy Research Cooperation Group

(1. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery & Department of Allergy, Affiliated Third Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China; 2. Department of Otolaryngology, Affiliated Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China; 3. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Third Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410013, China; 4. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China; 5. Hospital of Otolaryngology, Affiliated First Hospital, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510080, China; 6. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Tongji Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai 200065, China; 7. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 8. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Sixth People's Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China; 9. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Guangdong Provincial People's Hospital, Guangzhou 510080, China; 10. Department of Rhinology, Affiliated First People's Hospital of Foshan City, Sun Yat-Sen University, Foshan 528000, China; 11. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, China Japan Friendship Hospital, Jilin University, Changchun 130033, China; 12. Department of Otolaryngology, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350004, China; 13. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China; 14. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, the Second Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530007, China; 15. Hospital of Otolaryngology Head and Neck Surgery, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China; 16. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 17. Department of Otolaryngology, the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550001, China; 18. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, the First Hospital Affiliated to Nanchang University, Nanchang 330006, China; 19. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China; 20. Department of Allergy, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China; 21. Department of Otolaryngology, Affiliated Ophthalmology and Otolaryngology Hospital of Fudan University, Shanghai 200031, China)

Abstract: This document is an expert consensus on the management of allergic rhinitis with intranasal corticosteroid, which was reached by a panel of youth experts from Chinese Rhinopathy Research Cooperation Group on the basis of clinical experience and evidence medicine. The consensus focuses on the mechanisms, pharmacology and clinical uses of intranasal corticosteroid in the management of allergic rhinitis, so as to instruct the optimal medications for clinicians and improve the efficacy and satisfaction.

Keywords: Rhinitis, allergic; Intranasal medication; Corticosteroid; Adverse reaction

1 概述

变应性鼻炎是一种常见的鼻黏膜非感染性炎症。全球范围内变应性鼻炎的平均患病率高达20%左右,中国患病率为4%~38%^[1]。变应性鼻炎是变应原诱发的由特异性免疫球蛋白E(immunoglobulin E, IgE)主导的、多种炎性细胞参与的鼻黏膜慢性炎症性疾病。引起变应性鼻炎的变应原包括尘

螨、真菌等常年性变应原,以及花粉等季节性变应原^[2]。变应性鼻炎的治疗包括环境控制、药物治疗和免疫治疗等手段,其中药物治疗能够快速、有效、安全地控制变应性鼻炎患者的鼻痒、喷嚏、流涕等鼻部症状,是目前治疗变应性鼻炎的最主要手段。指南推荐临床上治疗变应性鼻炎的一线药物包括:鼻用糖皮质激素、口服二代抗组胺药、鼻用抗组胺药、白三烯受体拮抗剂等^[2]。鼻用糖皮质激素在变应性鼻炎的治疗中具有重要地位,是目前治疗变应性

鼻炎的一线用药,但目前临床使用过程中还存在一些不明点和不规范之处,有鉴于此,中国鼻病研究协作组召集国内青年鼻科专家总结撰写了鼻用糖皮质激素治疗变应性鼻炎专家共识。本共识旨在进一步明确鼻用糖皮质激素治疗变应性鼻炎的临床地位和注意事项,以指导医师进行合理用药,提高变应性鼻炎的治疗疗效和患者的就医满意度。

2 鼻黏膜结构、生理和生物受体概述

人的鼻腔双侧黏膜的总面积约为 150 cm^2 ,由上皮层、基底膜及固有层组成。根据其组织结构和生理功能不同,鼻黏膜可分为嗅区和呼吸区两部分。其中呼吸区黏膜占鼻腔的大部分,前 $1/3$ 部分为假复层柱状上皮;后 $2/3$ 部分为假复层纤毛柱状上皮。黏膜下层有黏液腺和浆液腺,其分泌物使黏膜表面覆有一层黏液毯。鼻黏膜的大部分上皮细胞表面具有纤毛结构,与黏液毯相互配合,可将分泌物中的异物排向鼻咽部,以清除外来的致病微生物及其他颗粒性物质^[3]。鼻黏膜组织中含有大量的分泌腺和杯状细胞,其分泌的浆液性或黏液性分泌物除含有糖蛋白以外,还有各种免疫球蛋白(IgA 最多)、白蛋白、乳铁酸和溶菌酶等物质,对维持正常的鼻腔功能起着重要的作用。鼻黏膜分泌功能主要由植物神经系统调节。副交感神经兴奋,可增强腺体的分泌功能。一些炎性介质(如组胺、激肽或缓激肽、P 物质)和一些刺激性物质(如辣椒)等,均可直接作用于分泌细胞或黏膜下血管,而造成腺体分泌增加或血管漏出增加等。

鼻黏膜含有多种生物受体,主要包括糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR)、组胺受体、肾上腺素能受体、胆碱能受体等。GR 主要集中分布于鼻黏膜上皮细胞、黏膜下腺体及炎性细胞中^[4],分别表达于细胞膜、细胞浆内和细胞核内。鼻用糖皮质激素是治疗鼻部炎症性疾病的最常见和有效的药物,脂溶性的糖皮质激素分子穿过靶细胞膜进入细胞浆,与 GR 结合而发挥生物学效应。人类已确定的 2 种 GR 亚型是 $\text{GR}\alpha$ 和 $\text{GR}\beta$,这 2 种亚型起源于同一种基因,通过选择性剪切 GR 的初始转录产物而得到。脂溶性的糖皮质激素通过与 $\text{GR}\alpha$ 结合而启动增强抗炎或抑制促炎基因的转录过程。 $\text{GR}\beta$ 亚型并不与脂溶性的糖皮质激素直接结合,但有研究表明其可干扰 $\text{GR}\alpha$ 功能^[5]。在变应性鼻炎患者,长期接触变应原可能会诱导产生对脂溶性的糖皮质

激素的不敏感或抵抗。Fakhri 等^[6]发现豚草可诱发变应性鼻炎患者下鼻甲组织中 $\text{GR}\beta$ 表达增加。Barnes 等^[7]报道,变应性鼻炎患者激素不敏感组鼻黏膜中 $\text{GR}\beta$ mRNA 表达水平显著高于激素敏感组和对照组。以上研究结果表明,变应性鼻炎中 $\text{GR}\beta$ 的过度表达可能在脂溶性的糖皮质激素治疗不敏感中发挥重要作用。

3 鼻用糖皮质激素的作用原理

鼻用糖皮质激素喷射在鼻腔后,约有 70% 被自然咽下或吐出,30% 可以停留在鼻腔局部形成高浓度发挥抗炎作用。总体来说,脂溶性的糖皮质激素的作用原理可分为以下 3 个方面:①基因组效应:脂溶性的糖皮质激素的经典作用途径是“基因组机制”,脂溶性的糖皮质激素-GR 复合物转移到细胞核内,以同型二聚体的形式与脂溶性的糖皮质激素应答元件(glucocorticoid response element, GRE)结合,通过直接或间接调节基因转录和翻译发挥作用,编码许多特定的炎性介质基因,包括炎症反应相关的细胞因子、趋化因子、酶类以及黏附因子等^[8]。一般在 7 ~ 8 h 后发挥作用,最大作用时间可长达 2 周^[8]。该效应主要依靠细胞浆和细胞核内的 GR 发挥其调节基因活性作用^[9];②非基因组效应:脂溶性的糖皮质激素-GR 复合物不直接与 GRE 结合,而是通过作用于转录因子来抑制炎症基因的表达以及进行转录后调控,大致通过 3 种途径激活多种细胞信号转导通路,快速发挥“非基因组效应”,可能有多种受体、激酶、信号分子的参与:首先通过与特异性的脂溶性的糖皮质激素膜受体的作用,激活细胞内的第二信使系统,与离子通道蛋白(G 偶联蛋白)相互作用,调控细胞内蛋白磷酸化水平,引起细胞对外界刺激的快速反应^[10];其次通过与细胞膜的物理化学作用,分为非特异性和特异性的非基因组效应;最后通过与细胞浆中经典 GR 的特异性作用,快速发生免疫抑制作用。以上 3 种途径之间不是相互孤立的,而是在某些水平上存在一定的交互调节。该效应要求脂溶性的糖皮质激素大剂量使用,在极短的时间内发生(数分钟甚至数秒钟),并且由于其发挥不需要通过基因的转录和蛋白质的合成,转录抑制剂或蛋白质合成抑制剂均不能阻断脂溶性的糖皮质激素的这种快速效应^[10];③总效应:基因组效应和非基因组效应间存在许多不同点,但他们之间存在交互调节,所以两者并不总是可以被直接区分。

4 鼻用糖皮质激素的药理特点

4.1 药理特点

鼻用糖皮质激素的抗炎作用主要通过减轻嗜酸性粒细胞和肥大细胞对鼻黏膜上皮的浸润,影响花生四烯酸的代谢,显著减少炎性介质和细胞因子的生成和释放,抑制细胞因子的效应^[11];显著抑制嗜碱性粒细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞和单核细胞向鼻黏膜局部募集;抑制鼻黏膜和息肉上皮细胞合成趋化因子^[11-13]或黏附分子^[14],从而间接干预嗜酸性粒细胞功能;通过非基因组机制发挥免疫调节作用,快速抑制中性粒细胞脱颗粒^[11];降低血管内皮生长因子表达,减少鼻腔充血^[15];此外,还可降低鼻黏膜对抗原和组胺的高反应,减轻鼻黏膜的炎性水肿和血管扩张,发挥直接的抗炎作用。

4.2 药代动力学

①肝脏首过代谢:不同鼻用糖皮质激素的肝脏首过代谢存在一定差异,理论上肝脏首过代谢越高的药物,其全身生物利用度应越低,药物发生全身副作用的可能性也会越小。但事实上肝脏首过代谢并不是决定全身生物利用度的唯一因素,从鼻腔局部吸收的药物所占给药量的比例虽小(约30%),但因没有首过代谢却成为体循环中鼻用糖皮质激素的主要来源,其对于全身生物利用度的重要性反倒超过了从胃肠道吸收的药物^[16];②脂溶性^[17]:脂溶性是决定药物局部吸收程度的重要指标之一。通常脂溶性高的鼻用糖皮质激素,更易被鼻黏膜吸收,从而更长时间地在鼻腔局部滞留,并进入靶细胞与GR结合而发挥其药理作用。鼻用糖皮质激素的脂溶性由高到低依次为:糠酸莫米松>丙酸氟替卡松>布地奈德>曲安奈德。脂溶性过高或过低的药物均不易被吸收,亲脂性的不同是造成鼻用糖皮质激素药动学特性差异的主要原因。高亲脂性鼻用糖皮质激素如丙酸氟替卡松、糠酸莫米松具有受体亲和力大、鼻黏膜滞留时间长、首关代谢率高、生物利用度低、咽部药量较多、起效较慢、体内分布广泛、半衰期长、反复用药后全身效应较强等特点;③生物利用度:生物利用度是决定鼻用糖皮质激素安全性的关键指标,它取决于经过肝脏首过代谢后,仍要具备药理活性的残余药物和经鼻黏膜吸收进入血液循环避开肝脏代谢的药物。鼻内给药后,进入体循环的鼻用糖皮质激素来自两部分:一部分约30%是在鼻部通过毛细血管直接吸收的鼻用糖皮质激素发挥药理学

作用,并经鼻腔静脉系统吸收进入血液循环;另一部分约70%是被鼻纤毛清除,吞咽后经胃肠道吸收的鼻用糖皮质激素进入血液循环。前者所占给药量的比例虽小(约30%),但因没有首过代谢,却是体循环中鼻用糖皮质激素的主要来源。二者吸收量上差别不大,这主要因为第二部分鼻用糖皮质激素的肝脏首过代谢更高(99%),因此其较高的鼻纤毛清除率虽然增加了吞咽进入肠道的药量,却不会增加总吸收药量,反而还减少从鼻部毛细血管直接吸收入血液的药量,其生物利用度较低^[16]。当前使用的第二代鼻用糖皮质激素具有良好的药动学特征,进一步减少系统生物利用度(<1%)^[18];④效价强度:目前评价鼻用糖皮质激素药物效价强度的最佳指标就是不同鼻用糖皮质激素与GR的亲和力。受体亲和力也与鼻用糖皮质激素的亲脂性呈正相关,受体亲和力高的药物可用较小剂量产生与受体亲和力低的药物相同强度的药效。临床试验证明:受体亲和力较低,但局部滞留更持久的布地奈德鼻腔喷射后,治疗变应性鼻炎的效果与受体亲和力更高的糠酸莫米松喷鼻疗效相同^[19]。但需要明确的是,药物体外试验结果并不能完全代表药物在体内的作用状况。

5 鼻用糖皮质激素临床效应

鼻用糖皮质激素具有强大的抗炎效应,是目前治疗变应性鼻炎的一线药物选择。临床上使用较广泛的鼻用糖皮质激素有布地奈德、丙酸氟替卡松、糠酸莫米松等。多项临床对照试验表明,鼻用糖皮质激素可有效改善患者变应性鼻炎患者的鼻部症状,包括喷嚏、鼻痒、流涕和鼻塞。一旦改善鼻部症状,睡眠和生活质量即随之提高。大部分鼻用糖皮质激素对变应性结膜炎的症状也有改善,包括眼痒、流泪、结膜充血和眼睑浮肿。一些研究表明,鼻用糖皮质激素还可有效地改善变应性鼻炎伴哮喘患者的症状^[11]。在多个临床研究中,鼻用糖皮质激素在控制包括鼻塞、流涕、喷嚏、鼻痒、鼻后滴漏等鼻部症状方面优于抗组胺药物和白三烯受体拮抗剂。对于鼻用糖皮质激素的不良反应,目前文献报告的多为轻度或中度的局部反应,包括局部刺激症状、鼻干燥、鼻烧灼感、鼻痒、鼻出血、咽炎、味觉改变、恶心或腹泻等。其中较罕见的严重并发症是鼻中隔穿孔。可以明确的是,使用鼻用糖皮质激素不增加普通细菌感染或念珠菌感染的发病率,治疗剂量的鼻用糖皮质激素对肾上腺皮质功能、骨代谢与生长、鼻黏膜萎缩等均无明显影响。具体说

明见表1。

6 鼻用糖皮质激素的应用原则

鉴于鼻用糖皮质激素可以有效改善变应性鼻炎患者喷嚏、鼻痒、流涕和鼻塞等鼻部症状和部分眼部症状,本共识推荐鼻用糖皮质激素作为目前治疗变应性鼻炎的一线用药。

鼻用糖皮质激素临床上可用于所有类型(包括

轻度和中重度,间歇性和持续性)变应性鼻炎的治疗。鼻用糖皮质激素治疗变应性鼻炎的使用疗程通常不少于4周,治疗过程中,原则上应根据症状控制情况逐渐减少用药的次数和剂量,最终调整为控制临床症状所需的最小剂量予以维持或可短期停药,但一旦症状再起、病情复发时需继续用药。

为方便临床操作,本共识将常年性变应性鼻炎的治疗分为发作期和维持期,引入化学上的“滴定(titration)”理念。^①在发作期推荐持续治疗,对于

表1 常用鼻用糖皮质激素的适应证、禁忌证、用法及不良反应

药物名称	适应证	禁忌证	用法	不良反应	规格
布地奈德 (雷诺考特, synmosa/健乔 信元)	治疗季节性和常年性的变应性鼻炎,血管运动性鼻炎;预防鼻息肉切除后鼻息肉的再生,对症治疗鼻息肉	对布地奈德或处方中任一成分过敏者	成人、6岁及6岁以上儿童推荐起始剂量为每日256 μg,早晨1次喷入或早晚分2次喷入。应避免与酮康唑合用	局部刺激不良反应,常见气道局部刺激、轻微血性分泌物、鼻出血,少见荨麻疹、皮疹、皮炎、血管性神经水肿和瘙痒,黏膜溃疡和鼻中隔穿孔	64 μg × 120 喷
糠酸莫米松 (内舒拿, 逸青)	成人、青少年和3~12岁儿童季节性或常年性鼻炎,对于曾有中至重度季节性变应性鼻炎症状的患者,主张在花粉季节开始前2~4周用本品作预防性治疗	对处方中任一成分过敏者	用药前充分振摇容器;成人:每鼻孔2喷(每喷为50 μg),每日1次(总量为200 μg);3~11岁儿童:每鼻孔1喷(每喷为50 μg),每日1次(总量为100 μg)	局部不良反应包括包括鼻出血如明显出血、带血黏液和血斑,咽炎、鼻灼热感及鼻部刺激感、头疼;很少发生即刻变态反应,极少有过敏和血管性水肿的报道	50 μg × 120 喷
丙酸氟替卡松 (辅舒良)	预防和治疗季节性变应性鼻炎(包括枯草热)和常年性变应性鼻炎	对丙酸氟替卡松或处方中任一成分过敏者	成人及12岁以上儿童:每鼻孔2喷,每日1次(某些患者需要早晚2次),1次以早晨用药为好。症状控制后维持剂量为每个鼻孔1喷,每日1次。避免本品与利托那韦合用	鼻出血、头疼、鼻喉部干燥感、刺激等,非常罕见变态/过敏样反应、支气管痉挛、皮疹、面部或舌部水肿、鼻中隔穿孔、青光眼、眼压升高及白内障等	50 μg × 120 喷
丙酸倍氯米松 (伯克纳)	预防和治疗常年性及季节性的变应性鼻炎和血管舒缩性鼻炎	①严重高血压、糖尿并胃十二指肠溃疡、骨质疏松症、有精神病史、癫痫病史以及青光眼患者禁用;②对本品的任何组分有过敏史的患者禁用	成年人1次每鼻孔2喷,每日2次,也可1次每鼻孔1喷(50 μg),每日3~4次,每日总量不可超过8喷(400 μg)	鼻、咽部干燥或烧灼感,打喷嚏,味觉及嗅觉改变及鼻出血等,偶见变态反应如皮疹、荨麻疹、水肿,罕见眼压升高、鼻中隔穿孔等	50 μg × 200 喷
曲安奈德 (毕诺、珍德 及星瑞克)	治疗常年性及季节性变应性鼻炎。其症状主要有鼻痒、鼻塞、流鼻涕、打喷嚏等	对曲安奈德鼻喷雾剂中的任何组成成分过敏者禁用	使用前充分振摇瓶体;成人和12岁以上的儿童:每日1次,每次每鼻孔两喷;6~12岁的儿童:每日1次,每次每鼻孔1喷;珍德、星瑞克要求儿童年龄≥6岁,毕诺要求儿童年龄≥4岁	偶见鼻、咽部干燥或烧灼感、喷嚏、咳嗽或轻微鼻出血、头痛等	
糠酸氟替卡松 (文适)	治疗2岁及2岁以上季节性和常年性变应性鼻炎	对处方中任一成分过敏者	成人及12岁以上儿童:推荐起始剂量为每日1次、每鼻孔2喷;症状控制后维持剂量为每日1次、每鼻孔1喷。2~11岁儿童:每日1次、每鼻孔1喷	常见鼻出血、鼻腔溃疡、头痛,偶见鼻痛、鼻部不适、鼻干、鼻中隔穿孔、青光眼、白内障、免疫抑制,罕见变态反应包括过敏症、血管神经性水肿、皮疹、荨麻疹	27.5 μg × 30/60/ 120 喷

轻度变应性鼻炎,可单独使用鼻用糖皮质激素,按推荐剂量每日喷鼻1~2次,疗程不少于2周,以鼻用糖皮质激素能否控制鼻部症状为标准决定是否增加其他类型抗炎药物(药物类型滴定);对于中重度变应性鼻炎,可单独使用鼻用糖皮质激素,或者鼻用糖皮质激素与其他抗炎药物联合使用,鼻用糖皮质激素按推荐剂量每日喷鼻1~2次,疗程不少于2周;然后减至1/2量或1/4量使用,以药量足够控制鼻部症状为标准进行剂量微调(药物剂量滴定),疗程不少于2周,即总疗程4周以上;②在维持期推荐按需治疗,可单独使用鼻用糖皮质激素,或者鼻用糖皮质激素与其他抗炎药物联合使用,鼻用糖皮质激素按推荐剂量每日喷鼻1~2次,疗程1周左右,以药量足够控制鼻部症状为标准进行疗程微调(药物疗程滴定);对于季节性变应性鼻炎,建议在季节到来之前提前1~2周进行预防性使用,可有效减轻甚至避免临床症状的发作。

用药时间:在1d只需要使用1次时,鼻用糖皮质激素最好在早晨使用,因为早晨用药与内源性激素分泌时间相对一致,这样即使长期反复使用对患者自身激素分泌也不至于产生抑制,可大大减少副作用。合并有哮喘的孩子症状易在夜间发作,因夜间体内自身激素水平最低,这时喷入或吸入激素对预防哮喘发作有很大作用。

用药方法:掌握鼻用糖皮质激素的正确使用方法不仅有助于提高疗效,还可以减少不良反应的发生。每次喷药前,应先将药液摇匀,确保喷出有效喷雾。使用时,患者头部取直立位稍向后倾斜,将喷口略朝向鼻腔外侧,避免直接将药物喷至鼻中隔。一般用左手喷右鼻,右手喷左鼻。喷药后,可头部仰起2~3min,让药液向鼻腔后倒流,最后吐出进入咽部的药水。喷鼻时避免用力吸气。掌握正确的喷鼻方法可以减少鼻黏膜糜烂、出血、溃疡甚至鼻中隔穿孔的可能。

7 鼻用糖皮质激素在特殊人群中的应用

7.1 鼻用糖皮质激素在儿童变应性鼻炎患者中的应用

总体来看,鼻用糖皮质激素临床上短期(数周)按推荐剂量使用对儿童生长影响不大,但长期大剂量吸入糖皮质激素可能抑制儿童生长,但此抑制作用在治疗的第1年最显著,随着治疗的延长而呈减弱趋势,提示局部糖皮质激素治疗对儿童生长的抑

制作用可能是一过性的。目前长期研究的结果未发现鼻用糖皮质激素可影响患儿的最终身高。2010版变应性鼻炎及其对哮喘的影响(allergic rhinitis and its impact on asthma, ARIA)指南修订版给予了鼻用糖皮质激素高力度的推荐,这一推荐同样适用于儿童患者,且对生长发育无不良反应。但本共识建议,儿童患者的用药时间尽量控制在6周内。对长期使用鼻用糖皮质激素的儿童,应在治疗的第1年,每4个月评估生长状况1次,从第2年起每6个月随访1次。

7.2 鼻用糖皮质激素在老年变应性鼻炎患者中的应用

相对于儿童变应性鼻炎患者而言,目前学界对于老年变应性鼻炎患者未给与足够重视。但实际上,老年变应性鼻炎患者,特别是60~75岁,比通常预计的要多,有文献提示其发病率在3%~12%。鼻用糖皮质激素对于超过60岁的老年患者也是一线的药物,老年人对其耐受性很好。鼻用糖皮质激素局部喷射后产生广泛而强效的抗炎效果,对鼻黏膜的炎症反应起到“全面撒网”的作用,能够快速控制过敏症状,长期使用可以通畅鼻腔和改善嗅觉,对改善老年人生活质量起到重要作用。目前没有长期使用后副作用的报道,但考虑到老年的生理特点,本共识推荐使用生物利用度低的鼻用激素,如莫米松和环索奈德。

7.3 鼻用糖皮质激素在妊娠期变应性鼻炎患者中的应用

对妊娠期变应性鼻炎患者,鼻用糖皮质激素的使用方面缺乏足够的临床试验,目前只有布地奈德是美国食品和药物管理局认可的B类药物。研究表明,经鼻给药比口服吸入布地奈德的全身吸收剂量要低得多,表明其安全性至少与口服吸入布地奈德相当^[20]。本共识认为,妊娠中后期如果在充分的医学评估后按推荐的治疗剂量使用糠酸氟替卡松、莫米松和布地奈德,鼻内使用应该是安全的。但在孕期,临床医生在处方任何鼻用糖皮质激素前,都应该考虑到风险效益比并与患者进行有效的沟通^[21]。

8 小结

鼻用糖皮质激素具有强大的抗炎效应,是目前治疗变应性鼻炎的一线药物。鼻用糖皮质激素可有效缓解变应性鼻炎患者的鼻部症状,包括喷嚏、鼻痒、流涕、鼻塞及部分眼部症状,提高睡眠和生活质

量。鼻用糖皮质激素临床上可用于所有类型的(包括轻度和中重度,间歇性和持续性)变应性鼻炎的治疗。鼻用糖皮质激素的不良反应,多为轻度或中度的局部反应。儿童、老年人和妊娠期变应性鼻炎患者使用鼻用糖皮质激素治疗时应予以适当注意。

参考文献:

- [1] 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.
- [2] 李华斌. 变应性鼻炎的发病机制及诊治进展[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2014,49(4):347-352.
- [3] 韩德民,王向东,周兵,等. 鼻粘膜纤毛系统的研究进展[J]. 中华医学杂志,2003,83(2):172-174.
- [4] Shirasaki H, Watanabe K, Kanaizumi E, et al. Expression and localization of steroid receptors in human nasal mucosa[J]. Acta Otolaryngol,2004,124(8):958-963.
- [5] Ito K, Chung KF, Adcock IM. Update on glucocorticoid action and resistance[J]. J Allergy Clin Immunol,2006,117(3):522-543.
- [6] Fakhri S, Tulic M, Christodoulopoulos P, et al. Microbial superantigens induce glucocorticoid receptor beta and steroid resistance in a nasal explant model[J]. Laryngoscope,2004,114(5):887-892.
- [7] Barnes PJ. Molecular mechanisms of glucocorticoid action in asthma[J]. Pulm Pharmacol Ther,1997,10(1):3-19.
- [8] Nagalski A, Kiersztan A. [Physiology and molecular mechanism of glucocorticoid action][J]. Postepy Hig Med Dosw (Online),2010,64:133-145.
- [9] Buttgerit F, da Silva JA, Boers M, et al. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology[J]. Ann Rheum Dis,2002,61(8):718-722.
- [10] Liu L, Wang YX, Zhou J, et al. Rapid non-genomic inhibitory effects of glucocorticoids on human neutrophil degranulation[J]. Inflamm Res,2005,54(1):37-41.
- [11] Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012[J]. Rhinol Suppl,2012(23):1-298.
- [12] Mullol J, Roca-Ferrer J, Xaubet A, et al. Inhibition of GM-CSF secretion by topical corticosteroids and nedocromil sodium. A comparison study using nasal polyp epithelial cells[J]. Respir Med,2000,94(5):428-431.
- [13] Xaubet A, Mullol J, Roca-Ferrer J, et al. Effect of budesonide and nedocromil sodium on IL-6 and IL-8 release from human nasal mucosa and polyp epithelial cells[J]. Respir Med,2001,95(5):408-414.
- [14] Lan NC, Nguyen T, Cathala G, et al. Molecular mechanisms of glucocorticoid hormone action[J]. J Mol Cell Cardiol,1982,14(Suppl 3):43-48.
- [15] Grzanka A, Misiolek M, Golusiński W, et al. Molecular mechanisms of glucocorticoids action: implications for treatment of rhinosinusitis and nasal polyposis[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol,2011,268(2):247-253.
- [16] 魏欣,董占军,吴茵. 鼻用皮质类固醇激素的药理及其临床应用进展[J]. 中国药房,2008,19(29):2302-2304.
- [17] Scadding GK. Intranasal steroid sprays in the treatment of rhinitis is one better than another[J]. J Laryngol Otol,2004,118(5):395-396.
- [18] Sastre J, Mosges R. Local and systemic safety of intranasal corticosteroids[J]. J Investig Allergol Clin Immunol,2012,22(1):1-12.
- [19] 朱新华,刘月辉. 鼻用皮质类固醇的基础与临床研究进展[J]. 临床耳鼻咽喉科杂志,2006,20(20):957-960.
- [20] Gluck PA, Gluck JC. A review of pregnancy outcomes after exposure to orally inhaled or intranasal budesonide[J]. Curr Medi Res Opin,2005,21(7):1075-1084.
- [21] Alhussien AH, Alhedaithy RA, Alsaleh SA. Safety of intranasal corticosteroid sprays during pregnancy: an updated review[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol,2018,275(2):325-333.

(收稿日期:2021-08-16)

本文引用格式:杨钦泰,陈建军,谭国林,等. 鼻用糖皮质激素治疗变应性鼻炎专家共识(2021,上海)[J]. 中国耳鼻咽喉颌底外科杂志,2021,27(4):365-371. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202140001

Cite this article as: YANG Qintai, CHEN Jianjun, TAN Guolin, et al. Expert consensus on the management of allergic rhinitis with intranasal corticosteroid (2021, Shanghai) [J]. Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg, 2021, 27(4): 365-371. DOI: 10.11798/j.issn.1007-1520.202140001