

盐酸氮卓斯汀联合糠酸莫米松治疗变应性鼻炎有效性和安全性的系统评价[△]

郑子恢^{1*}, 张亚同¹, 潘慧杰², 徐文峰¹, 李 琼¹, 原 涵¹, 张碧华^{1#} (1. 北京医院药学部, 国家老年医学中心, 中国医学科学院老年医学研究院, 北京市药物临床风险与个体化应用评价重点实验室(北京医院), 北京 100730; 2. 北京医院检验科, 国家老年医学中心, 中国医学科学院老年医学研究院, 北京 100730)

中图分类号 R976;R977.1⁺1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)10-1220-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.10.015



摘要 目的:系统评价盐酸氮卓斯汀联合糠酸莫米松治疗变应性鼻炎的有效性和安全性。方法:计算机检索万方数据库、中国知网、百度文库、Embase, the Cochrane Library 和 PubMed 等数据库,纳入评价盐酸氮卓斯汀联合糠酸莫米松治疗变应性鼻炎的随机对照试验(RCT,研究组和对照组患者分别使用盐酸氮卓斯汀联合糠酸莫米松治疗和单独使用糠酸莫米松治疗),检索时间为建库至2022年9月。由2名研究者提取资料、选取文献并评价纳入文章的偏倚风险后,采用RevMan 5.4软件进行Meta分析。结果:共纳入8项RCT研究,包括809例患者,其中研究组患者405例,对照组患者404例。Meta分析结果显示,有效性方面,采用盐酸氮卓斯汀联合糠酸莫米松治疗的研究组变应性鼻炎患者在总有效率($OR=4.11, 95\%CI=2.75\sim6.16, P<0.00001$)、显效率($OR=2.12, 95\%CI=1.59\sim2.82, P<0.00001$)、鼻部症状评分($MD=-1.33, 95\%CI=-1.45\sim-1.21, P<0.00001$)和白细胞介素4水平($MD=-5.58, 95\%CI=-6.38\sim-4.78, P<0.00001$)等方面均显著优于单独使用糠酸莫米松治疗的对照组患者,差异均有统计学意义;不良反应方面,研究组与对照组患者不良反应发生率的差异无统计学意义($OR=1.19, 95\%CI=0.66\sim2.15, P=0.56$)。结论:现有证据表明,盐酸氮卓斯汀联合糠酸莫米松治疗变应性鼻炎安全、有效,较单独使用糠酸莫米松有明显优势。因选取的RCT数量和质量的限制,上述结论有待今后更多高质量RCT予以验证。

关键词 盐酸氮卓斯汀;糠酸莫米松;变应性鼻炎;Meta分析;随机对照试验

Systematic Review of Efficacy and Safety of Azelastine Hydrochloride Combined with Mometasone Furoate in the Treatment of Allergic Rhinitis[△]

ZHENG Zihui¹, ZHANG Yatong¹, PAN Huijie², XU Wenfeng¹, LI Qiong¹, YUAN Han¹, ZHANG Bihua¹ (1. Dept. of Pharmacy, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Science, Beijing Key Laboratory of Assessment of Clinical Drugs Risk and Individual Application (Beijing Hospital), Beijing 100730, China; 2. Dept. of Laboratory, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Science, Beijing 100730, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To systematically evaluate the efficacy and safety of azelastine hydrochloride combined with mometasone furoate in the treatment of allergic rhinitis. **METHODS:** Wanfang Data, CNKI, Baidu Library, Embase, the Cochrane Library, PubMed and other databases were retrieved to collect the randomized controlled trial (RCT) of azelastine hydrochloride combined with mometasone furoate in the treatment of allergic rhinitis (the study group and control group were respectively treated with azelastine hydrochloride combined with mometasone furoate and mometasone furoate alone). The retrieval time was from the establishment of the database to Sept. 2022. Meta-analysis was performed by using RevMan 5.4 software after data extraction, selection of literature and evaluation of risk of bias of included literature by two investigators. **RESULTS:** Totally 8 RCT were enrolled, including 809 patients, with 405 patients in the study group and 404 patients in the control group. Meta-analysis showed that in terms of effectiveness, the total effective rate ($OR=4.11, 95\%CI=2.75\sim6.16, P<0.00001$) and significant effective rate ($OR=2.12, 95\%CI=1.59\sim2.82, P<0.00001$), nasal symptom score ($MD=-1.33, 95\%CI=-1.45\sim-1.21, P<0.00001$) and interleukin-4 level ($MD=-5.58, 95\%CI=-6.38\sim-4.78, P<0.00001$) of allergic rhinitis patients in the study group treated with azelastine hydrochloride combined with mometasone furoate were significantly better than those in the control group treated with mometasone furoate alone, with statistically significant differences. There was no significant difference in the incidence of adverse drug reactions between the study group and the control group ($OR=1.19,$

△ 基金项目:国家重点研发计划项目(No. 2020YFC2009001);国家自然科学基金项目(No. 81803715)

* 主管药师。研究方向:医院药学、循证药学。E-mail:12686@qq.com

通信作者:主任药师。研究方向:临床药学。E-mail:zhangbihua06@163.com

95% CI = 0.66-2.15, P = 0.56). CONCLUSIONS: Available evidence suggests that azelastine hydrochloride combined with mometasone furoate is safe and effective in the treatment of allergic rhinitis, with significant advantages over mometasone furoate alone. Due to the limitation of the number and quality of the selected RCT, the above conclusions need to be validated by more high-quality RCT in the future.

KEYWORDS Azelastine hydrochloride; Mometasone furoate; Allergic rhinitis; Meta-analysis; Randomized controlled trial

变应性鼻炎 (allergic rhinitis, AR) 是接触过敏原后所致鼻黏膜过敏性疾病, 经济水平与 AR 发病数量成正相关^[1-2]。鼻塞、喷嚏和流涕是 AR 的常见临床表征, 中重度 AR 可诱发鼻窦炎、中耳炎^[3-4]; 当病情严重时, 患者生活质量和精神情绪被严重干扰, 甚至导致抑郁症发生^[5]。AR 的治疗包括环境控制、药物治疗、免疫治疗和健康教育, 其主要手段仍是药物治疗, 糖皮质激素和抗组胺药在治疗 AR 中均为一线用药^[1,6]。糠酸莫米松作为糖皮质激素, 强大的抗炎作用为其特点, 但相比抗组胺药起效和显效时间长以及可引起鼻腔干燥、鼻衄和刺激痛等不足一直影响着其临床使用。联合应用抗组胺药成为诸多专家的共识^[7-9]。盐酸氮卓斯汀作为第 2 代抗组胺药, 具有起效快、作用时间长以及不良反应少等特点, 成为目前临床常用药物^[10-11]。盐酸氮卓斯汀于 2009 年被纳入国家医保目录, 目前已有多项针对盐酸氮卓斯汀联合糠酸莫米松治疗 AR 安全性和有效性的研究。本研究对盐酸氮卓斯汀联合糠酸莫米松治疗 AR 的安全性和有效性进行系统评价, 为 AR 的临床治疗提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 文献筛选标准

1.1.1 研究类型: 随机对照试验 (RCT)。

1.1.2 研究对象: 临床诊断为 AR 的患者, 符合《变应性鼻炎诊断和治疗指南 (2015 年, 天津)》^[2] 中相关诊断标准; 排除入组前 7 d 使用过其他鼻部肾上腺皮质激素、口服抗过敏药及影响鼻通气药物的患者。

1.1.3 干预措施: 研究组和对照组患者分别采用盐酸氮卓斯汀联合糠酸莫米松治疗和单独使用糠酸莫米松治疗, 用法用量不限。

1.1.4 结局指标: 不限定。

1.1.5 排除标准: 重复文献; 无法提取有效数据的文献; 动物实验。

1.2 检索策略

计算机检索 the Cochrane Library、PubMed、Embase、中国生物医学文献数据库 (CBM)、中国知网 (CNKI)、万方数据库 (Wanfang Data) 和百度文库 (Baidu Library), 检索时间为建库至 2022 年 9 月。英文检索词为 "Azelastine Hydrochloride" "Mometasone Furoate" "allergic rhinitis" "AR" 和 "RCT"; 中文检索词为 "糠酸莫米松" "变应性鼻炎" "过敏性鼻炎" "盐酸氮卓斯汀" 和 "随机对照"。

1.3 文献纳入与信息提取

由 2 名研究者独立完成资料选取并相互核对。如有不一致的意见, 与第 3 名研究者充分讨论后处理。提取的信息包括: 所入选研究的基本信息; 纳入研究的基线指标; 具体治疗措施; 评价偏倚风险的原因; 结局指标^[12]。

1.4 质量评价

由 2 名研究者依照 Cochrane Handbook 的风险评估工具^[13], 对选入的文献进行质量评价, 并互相核对。如遇不同意

见, 与第 3 名研究者充分研究后决定^[12]。

1.5 统计学方法

运用 RevMan 5.4 软件对数据进行处理分析。计量资料和计数资料分别采用均数差 (MD) 和比值比 (OR) 为效应指标^[12]。研究间的异质性通过 I^2 和 χ^2 进行衡量, 当 $I^2 \leq 50\%$, $P \geq 0.1$ 时, 表示研究间的同质性良好, 应用固定效应模型进行 Meta 分析; 当 $I^2 > 50\%$, $P < 0.1$ 时, 表示研究间具有异质性, 应用随机效应模型进行 Meta 分析^[12]。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献选取流程及结果

初步检索共得到 42 篇文献, 经过去重、复筛等进一步选取, 最终纳入 8 项 RCT, 均为中文文献, 见图 1。

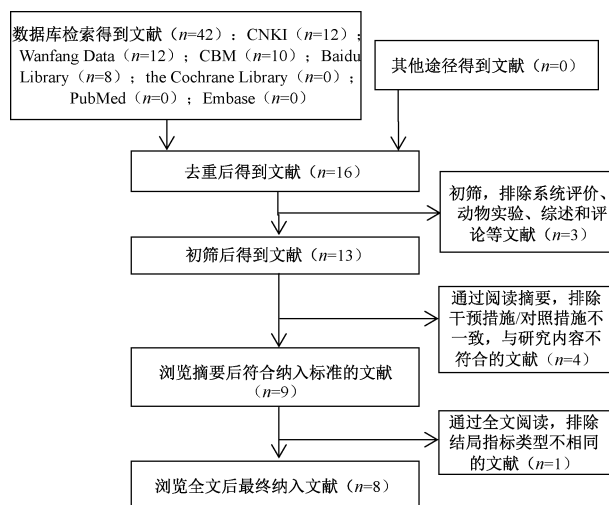


图 1 文献选取流程图

Fig 1 Literature selection flow chart

2.2 纳入文献的基本特征与偏倚风险结果

最终纳入 8 项 RCT^[14-21], 共 809 例 AR 患者 (对照组 404 例, 研究组 405 例); 对照组患者只使用糠酸莫米松, 研究组患者在对照组基础上加用盐酸氮卓斯汀。纳入文献的基本特征见表 1。8 篇文献的研究方法均按随机分组原则设计, 但部分未标明是否采用分配隐藏及是否双盲, 见图 2。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 总有效率: 8 项研究^[14-21] 报告了盐酸氮卓斯汀联合糠酸莫米松治疗 AR 的总有效率, 各研究间无异质性 ($I^2 = 0\%$, $P = 0.89$), 应用固定效应模型分析。结果显示, 研究组 AR 患者的总有效率显著优于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见图 3。

2.3.2 显效率: 8 项研究^[14-21] 报告了盐酸氮卓斯汀联合糠酸莫米松治疗 AR 的显效率, 各研究间无异质性 ($I^2 = 0\%$, $P = 0.93$), 应用固定效应模型分析。结果显示, 研究组 AR 患者的显效率显著优于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见图 4。

表1 纳入文献的基本特征

Tab 1 General characteristics of the literature

文献	年龄/($\bar{x}\pm s$,岁)		病程/($\bar{x}\pm s$,范围)		病例数(男性/女性)		干预措施		疗程/d	结局指标
	研究组	对照组	研究组	对照组	研究组	对照组	研究组	对照组		
陈国锋(2019年) ^[14]	38.89±9.60	38.42±9.26	(3.36±1.22)年	(3.19±1.14)年	90(52/38)	90(49/41)	盐酸氮卓斯汀片2 mg,1日2次+糠酸莫米松喷雾剂1瓶,1日1次	糠酸莫米松喷雾剂1瓶,上午	28	①②③④⑤
陈婷婷(2017年) ^[15]	34.1±8.4		(1.7±1.2)年		30	30	盐酸氮卓斯汀喷雾剂1瓶,每晚1次+糠酸莫米松喷雾剂1瓶,上午	糠酸莫米松喷雾剂1瓶,1日2次	28	①②③④⑤
管进(2012年) ^[16]	12~62		≥1年		56	56	盐酸氮卓斯汀喷雾剂1瓶,1日2次+糠酸莫米松喷雾剂1瓶,1日2次	糠酸莫米松喷雾剂1瓶,1日2次	30	①②⑤
何庆庆等(2015年) ^[17]	8.1±1.3	8.8±1.8	2~4年		50(26/24)	50(26/24)	盐酸氮卓斯汀喷雾剂1瓶,1日2次+糠酸莫米松喷雾剂1瓶,上午	糠酸莫米松喷雾剂1瓶,上午	14	①②③⑤
黄向阳等(2020年) ^[18]	39.6±4.2	39.9±4.1	(2.3±0.5)年	(2.6±0.3)年	41(20/21)	40(19/21)	盐酸氮卓斯汀喷雾剂1瓶,1日2次+糠酸莫米松喷雾剂1~2瓶,1日1次	糠酸莫米松喷雾剂1~2瓶,1日1次	30	①②④⑤
刘琦(2019年) ^[19]	37.02±4.81	36.54±4.63	—	—	49(29/20)	49(30/19)	盐酸氮卓斯汀喷雾剂1瓶,1日1次+糠酸莫米松喷雾剂1瓶,1日1次	糠酸莫米松喷雾剂1瓶,1日1次	30	①②⑤
杨锦春(2019年) ^[20]	35.2±7.3	36.1±7.4	—	—	40(23/17)	40(22/18)	盐酸氮卓斯汀片2 mg,1日2次+糠酸莫米松喷雾剂1瓶,1日1次	糠酸莫米松喷雾剂1瓶,1日1次	14	①②③
杨晓等(2020年) ^[21]	38.23±4.68	36.75±4.12	(20.24±3.47)个月	(21.69±4.33)个月	49(28/21)	49(31/18)	盐酸氮卓斯汀喷雾剂1瓶,1日2次+糠酸莫米松喷雾剂1瓶,1日2次	糠酸莫米松喷雾剂1瓶,1日2次	28	①②③④⑤

注:①显效率;②总有效率;③鼻部症状评分;④白介素4(IL-4);⑤不良反应;“—”表示未提及

Note:①significant effective rate;②total effective rate;③nasal symptom score;④interleukin-4 (IL-4);⑤adverse reactions;“—” indicates not available

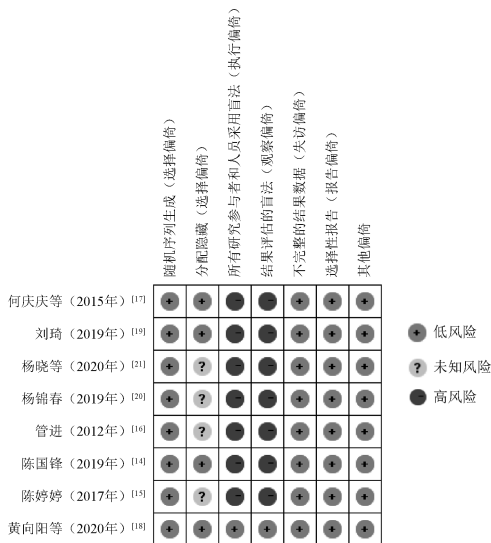


图2 纳入研究的质量评价风险偏倚图

Fig 2 Risk bias diagram of quality assessment

2.3.3 鼻部症状评分:5项研究^[14-15,17,20-21]报告了盐酸氮卓斯汀联合糠酸莫米松对AR患者鼻部症状评分的影响,各研究间无异质性($I^2=40\%$, $P=0.16$),应用固定效应模型分析。结果显示,研究组AR患者的鼻部症状评分显著优于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$),见图5。

2.3.4 IL-4:4项研究^[14-15,18,21]报告了盐酸氮卓斯汀联合糠酸莫米松对AR患者IL-4水平的影响,各研究间存在异质性

($I^2=65\%$, $P<0.1$);当剔除文献^[21]后,各研究间无异质性($I^2=40\%$, $P=0.19$),应用固定效应模型分析。结果显示,研究组AR患者的IL-4水平显著优于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$),见图6。

2.3.5 不良反应发生率:7项研究^[14-19,21]报告了盐酸氮卓斯汀联合糠酸莫米松治疗AR的不良反应发生情况,各研究间无异质性($I^2=0\%$, $P=0.85$),应用固定效应模型分析。结果显示,研究组AR患者的不良反应发生率虽略高于对照组,但差异无统计学意义($P>0.05$),见图7。

3 讨论

AR是过敏原引发的由特异性免疫球蛋白E介导的、多种炎症细胞导致的鼻黏膜慢性炎症性疾病^[22-23]。尘蜡、霉菌等常年性过敏原或花粉等都是引起AR的主要变应原^[24]。组胺通过H₁受体可以使炎症反应刺激鼻黏膜神经,造成鼻痒、喷嚏等症状;鼻黏膜通透性的增高可以诱导黏液渗出和黏膜肿胀,造成过敏物质的释放和嗜酸性粒细胞的聚集^[25]。抗组胺药通过与组胺竞争结合H₁受体,或通过反激动作用使H₁受体处于钝化状态,从而使该类药物具有强大的抗组胺作用。此外,盐酸氮卓斯汀作为新型抗组胺药,还可以通过抑制转录因子核因子κB,降低IL-4等促炎因子的表达,从而具有很好的抗炎作用^[26]。

糖皮质激素的抗炎作用优于抗组胺药,但起效慢为该类药物的短板。盐酸氮卓斯汀联合糠酸莫米松治疗AR实现了“机制互补,时效互补”,在国内外指南中也明确提出上述两类药物联合应用的重要性^[2,27-30]。

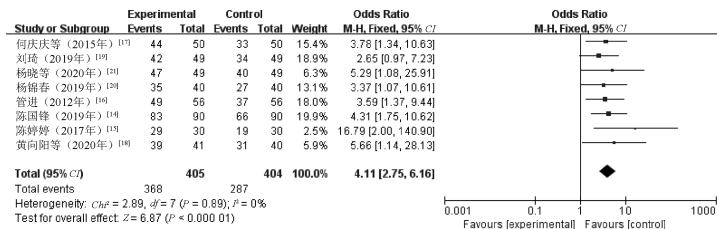


图3 两组AR患者总有效率比较的Meta分析森林图

Fig 3 Meta-analysis of comparison of total effective rate in AR patients between two groups

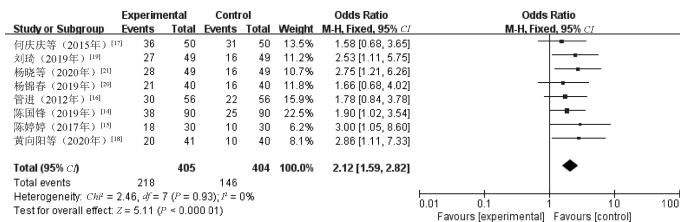


图4 两组AR患者显效率比较的Meta分析森林图

Fig 4 Meta-analysis of comparison of significant effective rate in AR patients between two groups

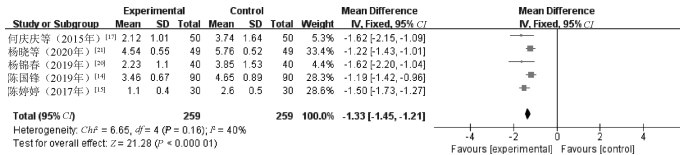


图5 两组AR患者鼻部症状评分比较的Meta分析森林图

Fig 5 Meta-analysis of comparison of nasal symptom score in AR patients between two groups

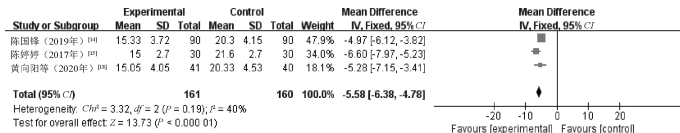


图6 两组AR患者IL-4水平比较的Meta分析森林图

Fig 6 Meta-analysis of comparison of IL-4 level in AR patients between two groups

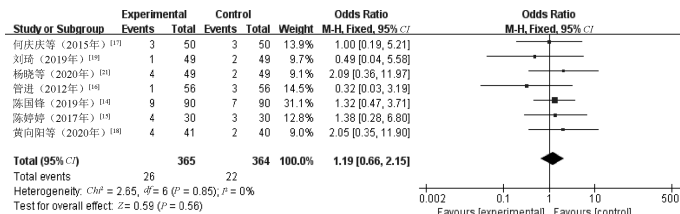


图7 两组AR患者不良反应发生率比较的Meta分析森林图

Fig 7 Meta-analysis of comparison of adverse drug reactions in AR patients between two groups

本次 Meta 分析共纳入了 8 项 RCT 研究,包括对照组患者 404 例,研究组患者 405 例。结果显示,有效性方面,研究组治疗方案在改善 AR 患者的鼻部症状、降低 IL-4 炎症介质水平、提高总有效率和显效率方面均明显优于对照组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$);安全性方面,对照组治疗方案的不良反应发生率虽略低于研究组,但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

综上所述,与单独使用糠酸莫米松比较,盐酸氮卓斯汀联合糠酸莫米松治疗 AR 患者可以显著改善其鼻部症状,减少炎症介质释放,安全、有效。由于选取文献的质量和数量有一定局限,因此会影响本次分析的准确性,希望更多的研究者进行更高质量的 RCT 研究予以验证。

参考文献

- [1] 李华斌,王向东,王洪田,等.口服 H₁ 抗组胺药治疗变应性鼻炎 2018 广州共识[J].中国眼耳鼻喉科杂志,2018,18(3):149-156.
- [2] 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.
- [3] YOSHIMURA T, YOSHIKAWA M, OTORI N, et al. Correlation between the prostaglandin D₂/E₂ ratio in nasal polyps and the recalcitrant pathophysiology of chronic rhinosinusitis associated with bronchial asthma[J]. Allergol Int, 2008, 57(4): 429-436.
- [4] VAN GERVEN L, BOECKSTAENS G, HELTINGS P. Up-date on

neuro-immune mechanisms involved in allergic and non-allergic rhinitis[J]. Rhinology, 2012, 50(3): 227-235.

- [5] FOKKENS W, LUND V, MULLOL J, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007[J]. Rhinol Suppl, 2007, 20: 1-136.
- [6] SEIDMAN M D, GURDEL R K, LIN S Y, et al. Clinical practice guideline: allergic rhinitis executive summary[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2015, 152(2): 197-206.
- [7] 李华斌,王向东,王洪田,等.口服 H₁ 抗组胺药治疗变应性鼻炎广州共识(2020 精要版)[J].中国眼耳鼻喉科杂志,2020,20(2):146-148.
- [8] SERESIRIKACHORN K, CHITSUTHIPAKORN W, KANJANAWASEE D, et al. Effects of H₁ antihistamine addition to intranasal corticosteroid for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis[J]. Int Forum Allergy Rhinol, 2018, 8(10): 1083-1092.
- [9] WEINER J M, ABRAMSON M J, PUY R M. Intranasal corticosteroids versus oral H₁ receptor antagonists in allergic rhinitis: systematic review of randomised controlled trials[J]. BMJ, 1998, 317(7173): 1624-1629.
- [10] WILSON A M, O'BYRNE P M, PARAMESWARAN K. Leukotriene receptor antagonists for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis[J]. Am J Med, 2004, 116(5): 338-344.

(下转第 1227 页)