doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.06.016

❖临床研究❖

复合益生菌联合氯雷他定、糠酸莫米松鼻喷雾剂对过敏性鼻炎患儿的治疗效果及其作用机制分析

田翠玲,连刚,李维,涂静
(成都医学院第三附属医院·成都市郫都区人民医院耳鼻咽喉科,四川 成都　611730)

【摘要】目的: 探讨复合益生菌联合氯雷他定、糠酸莫米松鼻喷雾剂对过敏性鼻炎患儿的治疗效果,并分析其作用机制。**方法:** 选择 96 例过敏性鼻炎患儿为研究对象,按照不同治疗方案分为对照组和观察组,每组各 48 例。对照组行氯雷他定联合糠酸莫米松鼻喷雾剂治疗;观察组行双歧杆菌乳杆菌三联活菌片联合氯雷他定、糠酸莫米松鼻喷雾剂治疗。治疗 8 周后,比较两组患者治疗效果、肠道菌群、免疫功能及不良反应发生情况。**结果:** 治疗 8 周后,两组鼻塞、鼻痒、喷嚏及流涕评分均降低,且观察组低于对照组($P<0.05$);血清 γ 干扰素(IFN-γ)、白细胞介素 4(IL-4)水平均升高,且观察组高于对照组($P<0.05$);粪便双歧杆菌及乳酸杆菌含量均升高,且观察组高于对照组($P<0.05$);大肠杆菌含量均降低,且观察组低于对照组($P<0.05$)。观察组治疗有效率高于对照组($P<0.05$);且不良反应发生率低于对照组($P<0.05$)。**结论:** 在氯雷他定、糠酸莫米松鼻喷雾剂的基础上联合复合益生菌有利于提升过敏性鼻炎患儿的治疗效果,降低不良反应发生风险,其作用机制与改善肠道菌群、免疫调节功能相关。

【关键词】 复合益生菌;氯雷他定;糠酸莫米松鼻喷雾剂;过敏性鼻炎;作用机制
【中图分类号】 R765.21　　**【文献标志码】** A

Therapeutic effect and mechanism of compound probiotics combined with loratadine and Mometasone furoate nasal spray in children with allergic rhinitis

TIAN Cui-ling, LIAN Gang, LI Wei, TU Jing
(*Department of Otolaryngology, Chengdu Pidu District People's Hospital, the Third Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu* 611730, *Sichuan, China*)

【Abstract】Objective: To investigate the therapeutic effect of compound probiotics combined with loratadine and Mometasone furoate nasal spray on children with allergic rhinitis and analyze its mechanism. **Methods:** 96 children with allergic rhinitis were divided into control group and observation group according to different treatment methods, with 48 cases in each group. The control group was treated with loratadine combined with mometasone furoate nasal spray, and the observation group was treated with bifidobacterium lactobacillus triple viable tablets combined with loratadine combined with mometasone furoate nasal spray. After 8 weeks of treatment, the therapeutic effect, intestinal flora, immune function and occurrence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results:** After 8 weeks of treatment, the scores of nasal congestion, nasal itching, sneezing and runny nose in both groups decreased, and the observation group was lower than the control group ($P<0.05$), serum interferon γ (IFN-γ) and interleukin-4 (IL-4) in both groups increased, and the observation group was higher than the control group ($P<0.05$). The contents of fecal bifidobacterium and lactobacillus increased, and the observation group was higher than the control group ($P<0.05$). The contents of Escherichia coli decreased, and and the observation group was lower than the control group ($P<0.05$). The clinical effective rate of the observation group was higher than that of the control group ($P<0.05$), and the incidence of adverse reactions was linferior to the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Combined with compound probiotics on the basis of loratadine and Mometasone furoate nasal spray can improve the therapeutic effect of allergic rhinitis in children and reduce the risk of adverse reactions. The mechanism of action is related to improving intestinal flora and regulating immune function.

【Key words】 Compound probiotics; Loratadine; Mometasone furoate nasal spray; Allergic rhinitis; Action mechanism

基金项目: 四川省卫生健康科研项目(20PJ211)
作者简介: 田翠玲(1980-),女,硕士,副主任中医师。E-mail:tiancuiling2024@163.com

过敏性鼻炎是由吸入性变应原引起的鼻黏膜 IgE 介导的炎症性疾病,主要表现为鼻痒、喷嚏、流涕、鼻塞等症状[1]。近年来,过敏性鼻炎的发病率在全球范围内呈上升趋势,儿童是好发人群。过敏性鼻炎的治疗包括环境控制、药物治疗、特异性免疫治疗等,其中以药物治疗为基础[2]。氯雷他定是二代抗组胺药物,能有效缓解过敏性鼻炎的鼻痒、喷嚏、流涕等症状,且不易引起嗜睡等中枢神经系统不良反应[3];糠酸莫米松属于鼻用糖皮质激素,抗炎作用强,能有效改善过敏性鼻炎的鼻塞等症状,且全身生物利用度低,不良反应少[4],二者联合用于治疗过敏性鼻炎疗效确切[5-6]。益生菌是对宿主肠道菌群平衡改善有益的一类活性微生物。研究[7-8]表明,益生菌可通过调节肠道黏膜屏障、抑制致病菌定植、产生抗菌物质、调节免疫系统等机制对多种疾病有预防和治疗作用,益生菌辅助治疗有利于进一步提升过敏性鼻炎的临床效果。复合益生菌是指由两种或两种以上的益生菌菌株组成的制剂,相较于单一益生菌具有更广泛的抗菌谱、更强的菌群定植能力、更高的生物活性。因此,本研究拟在氯雷他定、糠酸莫米松鼻喷雾剂的基础上联合复合益生菌治疗过敏性鼻炎,探讨其疗效及安全性,并进一步分析其作用机制。

1　资料与方法

1.1　一般资料

选择 2021 年 7 月至 2023 年 7 月成都医学院第三附属医院收治的 96 例过敏性鼻炎患儿为研究对象。纳入标准:(1)符合过敏性鼻炎诊断标准[9],且处于临床发作期;(2)3 个月内未接受过激素类、抗组胺类、益生菌类药物及免疫调节剂治疗;(3)临床资料完整。排除标准:(1)重要脏器功能不全者;(2)合并恶性肿瘤者;(3)凝血系统、免疫系统、心血管疾病者;(4)合并哮喘等其他呼吸系统疾病、胃肠道疾病者;(5)本研究用药过敏者;(6)合并严重感染者;(7)合并严重精神性疾病者;(8)长期使用抗生素者。按照治疗方案不同将患儿分为观察组($n=48$)和对照组($n=48$)。两组患儿治疗前一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究已获医院伦理委员会批准同意。见表 1。

1.2　方法

对照组:糠酸莫米松鼻喷雾剂,每日早晨,每侧鼻孔各 1 喷(每喷为 50 μg),1 次/d(总量为 100 μg);氯雷他定,体重 >30 kg 的患儿 1 次/d,每次 1 片(10 mg),体重≤30 kg 的患儿 1 次/d,每次半片(5 mg)。观察组患儿加服双歧杆菌乳杆菌三联活菌片,4 片/次,2 次/d。两组均连续治疗 8 周。

表 1　两组患儿一般资料比较[$\bar{x}\pm s$, n(%)]

组别	年龄(岁)	性别		病程(月)	心率(次/min)
		男	女		
对照组($n=48$)	5.69±2.11	28(58.33)	20(41.66)	8.36±3.17	75.49±6.38
观察组($n=48$)	5.80±1.89	26(54.17)	22(45.83)	8.20±3.33	75.26±6.17
t/χ^2 值	0.269	0.169		0.241	0.180
P 值	0.788	0.681		0.810	0.858

1.3　观察指标

1.3.1　临床症状评分　包括鼻塞、喷嚏、鼻痒及流涕,利用 0~3 分四分法测定,0 分为无症状;1 分为轻度症状,易于忍受;2 分为明显症状,但可以忍受;3 分为无法忍受的重度症状,对生活造成影响。

1.3.2　临床疗效　参照《儿童变应性鼻炎诊断和治疗指南(2022 年,修订版)》[9],显效指患儿鼻黏膜无水肿、临床症状消失、3 个月内疾病未复发;有效指患儿鼻黏膜轻微水肿、临床症状有所缓解,3 个月内症状加重;无效指患儿仍存在鼻黏膜水肿及明显临床症状,或 3 个月内疾病复发。有效率 =(显效 + 有效)例数/总例数 ×100%。

1.3.3　免疫功能　采用酶联免疫吸附法测定血清干扰素 γ(interferon-γ, IFN-γ)、白细胞介素 4(interleukin-4, IL-4)水平,试剂盒购自武汉吉立德生物科技有限公司。

1.3.4　肠道菌群含量　取 1 g 新鲜粪便,稀释 10 倍后取 10 μL 接种于相应细菌培养基上,37 ℃条件下培养 48 h,采用细菌革兰染色法进行菌落数目计数,计算每克粪便中双歧杆菌、乳酸杆菌、大肠杆菌数目(CFU/g)。

1.3.5　不良反应　如头痛、恶心、鼻出血、呕吐、咽喉炎及腹痛发生情况。

1.4　统计学分析

采用 SPSS 26.0 软件进行数据处理与分析。计量资料用($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较行独立样本 t 检验,组内比较行配对样本 t 检验;计数资料用[n(%)]表示,组间比较行独立样 χ^2 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　两组患儿临床症状评分比较

治疗前,两组患儿临床症状评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患儿临床症状各指标评分均降低,且观察组低于对照组($P<0.05$)。见表 2。

表 2　两组患儿治疗前后临床症状评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	鼻塞		鼻痒		喷嚏		流涕	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组($n=48$)	2.17±0.88	1.38±0.70*	2.44±0.71	1.48±0.74*	2.21±0.82	1.40±0.82*	2.04±0.80	1.29±0.74*
观察组($n=48$)	2.06±0.81	1.00±0.77*	2.40±0.84	0.88±0.84*	2.23±0.78	0.92±0.71*	2.10±0.83	0.81±0.76*
t 值	0.602	2.488	0.261	3.729	0.127	3.065	0.376	3.119
P 值	0.548	0.015	0.794	<0.001	0.899	0.003	0.708	0.002

* $P<0.05$,与同组治疗前比较。

2.2　两组患儿临床疗效比较

观察组患儿治疗有效率(95.83%)高于对照组(83.33%)($P<0.05$)。见表 3。

表 3　两组患儿临床疗效比较[n(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组($n=48$)	25(52.08)	15(31.25)	8(16.67)	40(83.33)
观察组($n=48$)	32(66.67)	14(29.17)	2(4.17)	46(95.83)
χ^2 值				4.019
P 值				0.045

2.3　两组患儿免疫功能比较

治疗前,两组患儿血清 IFN-γ、IL-4 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患儿血清 IFN-γ 水平均升高,且观察组高于对照组($P<0.05$);血清 IL-4 水平均降低,且观察组低于对照组($P<0.05$)。见表 4。

表 4　两组患儿治疗前后免疫功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	IFN-γ (g/L)		IL-4 (ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组($n=48$)	27.56±4.31	39.40±5.69*	50.89±7.32	42.15±5.59*
观察组($n=48$)	27.12±4.16	43.22±6.37*	51.13±6.87	37.43±4.92*
t 值	0.509	3.099	0.166	4.391
P 值	0.612	0.003	0.869	<0.001

* $P<0.05$,与同组治疗前比较。

2.4　两组患儿肠道菌群含量比较

治疗前,两组患儿肠道菌群含量比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患儿粪便双歧杆菌及乳酸杆菌含量均升高,且观察组高于对照组($P<0.05$);大肠杆菌含量均降低,且观察组更低($P<0.05$)。见表 5。

表 5　两组患儿治疗前后肠道菌群含量比较($\bar{x} \pm s$,CFU/g)

组别	双歧杆菌		乳酸杆菌		大肠杆菌	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组($n=48$)	9.20±0.89	10.36±1.12*	9.30±0.98	9.99±1.06*	9.52±0.79	8.90±0.77*
观察组($n=48$)	9.24±0.70	10.96±1.30*	9.32±0.96	10.4±1.10*	9.46±0.82	8.44±0.69*
t 值	0.245	2.423	0.101	2.177	0.365	3.082
P 值	0.807	0.017	0.920	0.032	0.716	0.003

* $P<0.05$,与同组治疗前比较。

2.5　两组患儿不良反应发生情况比较

两组患儿不良反应发生情况比较,观察组不良反应总发生率低于对照组(18.75% *vs*. 4.17%,$P<0.05$)。见表 6。

表 6　两组患儿不良反应发生情况比较[n(%)]

组别	头痛	恶心	呕吐	鼻出血	腹痛	咽喉炎	合计
对照组($n=48$)	1(2.08)	3(6.25)	2(4.17)	1(2.08)	1(2.08)	1(2.08)	9(18.75)
观察组($n=48$)	1(2.08)	1(2.08)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	2(4.17)
χ^2 值							5.031
P 值							0.025

3　讨论

过敏性鼻炎是耳鼻喉科常见的慢性疾病。过敏性鼻炎的发病与遗传、环境、饮食、疾病等多种因素有关,其中遗传是最主要因素。过敏性鼻炎对儿童的危害巨大,不仅影响鼻部功能,还可累及全身各系统,导致多种并发症和合并症,如继发支气管哮喘、鼻窦炎、鼻息肉、中耳炎等,影响儿童的生长及智力发展[10-13]。二代抗组胺药则对中枢神经系统的影响较小,能长时间保持药物浓度,抑制过敏反应,但停药后易复发,需配合其他药物使用。氯雷他定是目前最常用的二代抗组胺药,对过敏性鼻炎、过敏性皮炎和慢性荨麻疹等均有疗效[14]。口服糖皮质激素副作用较大,干扰生长激素分泌,不利于儿童成长,糠酸莫米松鼻喷雾剂等糖皮质激素鼻喷雾剂可通过局部给药,仅在鼻粘膜部位发生作用,使用方便、高效抗炎抗过敏[15]。虽然氯雷他定、糠酸莫米松鼻喷雾剂安全性均较高,但长期使用仍存在一定副作用,且过敏性鼻炎患儿免疫功能紊乱,因此,其治疗除了关注其临床症状还应注重全身免疫功能的

调整。研究[16-17]表明,益生菌有利于调节肠道菌群平衡、维持肠道屏障功能、调节免疫系统功能。

本研究中,治疗后观察组患儿临床症状评分下降,临床有效率高于对照组,提示在氯雷他定、糠酸莫米松鼻喷雾剂的基础上,联合复合益生菌有利于进一步提升治疗效果。观察组患儿血清 IFN-γ 水平、粪便双歧杆菌及乳酸杆菌相比对照组更高,IL-4 水平、大肠杆菌含量相比对照组更低,说明联合复合益生菌后患儿肠道菌群及免疫功能有所改善。分析其可能原因如下:(1)双歧杆菌乳杆菌三联活菌片所含长型双歧杆菌、保加利亚乳杆菌及嗜热链球菌三种菌,均属于肠道菌群,补充复合益生菌能调整肠道菌群平衡,使致病菌生长受抑制同时还清除肠道内潜在危害机体的细菌;(2)IFN-γ 属于 Th1 类细胞因子,参与细胞免疫,为迟发型变态反应中的效应细胞;IL-4 属于 Th2 类细胞因子,主要参与体液免疫,与速发型变态反应密切相关。双歧杆菌乳杆菌三联活菌片可促进树突细胞释放细胞因子,诱导 Th1 细胞分化与成熟,促使机体免疫应答向 Th2/ Th1 方向偏移,从而改善 Th1、Th2 的失衡状况,从源头上阻断患儿的过敏反应。杨露露等[18]以过敏性鼻炎患儿为研究对象,发现四联免敏复合益生菌辅助治疗组患儿肺功能、免疫功能及治疗效果均更优。Steiner 等[19]指出,乳酸杆菌等益生菌可有效缓解鼻炎儿童及成人的鼻腔、眼部症状,提高生活质量。Luo 等[20]对 28 项益生菌辅助治疗过敏性鼻炎的研究进行 Meta 分析发现,益生菌补充剂有利于增加 Th1/ Th2 比率、改善过敏性鼻炎症状。此外,本研究中,观察组患儿恶心、呕吐、腹痛等不良反应发生率低于对照组,提示益生菌有利于纠正药物对胃肠道菌群造成的干扰,缓解肠道炎症,降低不良反应发生风险。

综上,在氯雷他定、糠酸莫米松鼻喷雾剂的基础上联合复合益生菌有利于提升过敏性鼻炎患儿的治疗效果,降低不良反应发生风险,其作用机制可能与改善肠道菌群、免疫调节功能相关。

参考文献

[1] 王天奇,尤美莹,路凤,等. 2016—2021 年北京地区过敏性鼻炎就诊患者大数据特征分析[J]. 中华预防医学杂志,2023,57(9):1380-1384.

[2] 罗玉,古庆家. 变应性鼻炎的治疗进展[J]. 实用医院临床杂志,2021,18(3):211-213.

[3] Yamprasert R, Chanvimalueng W, Mukkasombut N, *et al*. Ginger extract versus Loratadine in the treatment of allergic rhinitis: a randomized controlled trial[J]. BMC Complementary Medicine and Therapies,2020,20(1):119.

[4] 杨晓,张治成,韩芬,等. 糠酸莫米松鼻喷雾剂联合盐酸氮卓斯汀治疗过敏性鼻炎的疗效观察[J]. 郑州大学学报(医学版),2020,55(1):127-130.

[5] 张静,陆波,夏巍巍,等. 糠酸莫米松鼻喷剂联合枸地氯雷他定治疗变应性鼻炎效果观察[J]. 中国药物与临床,2020,20(6):954-956.

[6] 李治美,胡光维,陆波,等. 糠酸莫米松联合氯雷他定治疗小儿变应性鼻炎的研究[J]. 中国妇幼健康研究,2018,29(5):614-618.

[7] Kaczynska A, Klosinska M, Chmiel P, *et al*. The crosstalk between the gut microbiota composition and the clinical course of allergic rhinitis: the use of probiotics, prebiotics and bacterial lysates in the treatment of allergic rhinitis[J]. Nutrients,2022,14(20):4328.

[8] Liu P, Hu T, Kang C, *et al*. Research advances in the treatment of allergic rhinitis by probiotics[J]. Journal of Asthma and Allergy, 2022,15:1413-1428.

[9] 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、小儿学组. 儿童变应性鼻炎诊断和治疗指南(2022 年,修订版)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2022,57(4):392-404.

[10] 陈继鑫,周沁心,王慈,等. 基于络病理论的过敏性鼻炎季节性发病相关性探讨[J]. 中国中医基础医学杂志,2021,27(12):1883-1886.

[11] 洪兰,杨珊伊,眭维恕,等. 牛奶摄入与儿童过敏性鼻炎发病相关性的 meta 分析[J]. 湖南师范大学学报(医学版),2023,20(1):92-96,104.

[12] 张琼月,张梦洁,闫李婕,等. 儿童过敏性鼻炎中医证型及证素特点分析[J]. 中医药导报,2023,29(8):163-165,170.

[13] 张嘉懿,沈永明,李军普,等. 天津地区 2013—2018 年儿童过敏性鼻炎患病情况及吸入物致敏谱特征分析[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科,2023,30(3):169-172.

[14] Wang H, Ji Q, Liao C, *et al*. A systematic review and meta-analysis of loratadine combined with montelukast for the treatment of allergic rhinitis[J]. Frontiers in Pharmacology,2023,14:1287320.

[15] Ridolo E, Barone A, Nicoletta F, *et al*. Intranasal corticosteroid and antihistamine combinations in the treatment of allergic rhinitis: the role of the novel formulation olopatadine/mometasone furoate[J]. Expert Review of Clinical Immunology,2023,19(6):575-584.

[16] Iftikhar H, Awan MO, Awan MS, *et al*. Role of probiotics in patients with allergic rhinitis: a systematic review of systematic reviews[J]. International Archives of Otorhinolaryngology,2022,26(4):e744-e752.

[17] Yan S, Ai S, Huang L, *et al*. Systematic review and meta-analysis of probiotics in the treatment of allergic rhinitis[J]. Allergologia et Immunopathologia,2022,50(3):24-37.

[18] 杨露露,滕懿群. 益生菌辅助治疗食物过敏性鼻炎患儿的疗效[J]. 江苏医药,2022,48(12):1243-1246.

[19] Steiner NC, Lorentz A. Probiotic potential of Lactobacillus species in allergic rhinitis[J]. International Archives of Allergy and Immunology,2021,182(9):807-818.

[20] Luo C, Peng S, Li M, *et al*. The efficacy and safety of probiotics for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis[J]. Frontiers in Immunology,2022,13:848279.

(收稿日期:2023-12-15　　修回日期:2024-02-06)