

# 环索奈德鼻喷剂治疗季节性过敏性鼻炎疗效与安全的 Meta 分析

张真, 杨卓莹, 周佳妮, 张大为, 陈仁杰

南京医科大学第二附属医院 耳鼻咽喉头颈外科, 南京 江苏 210011

**摘要:**目的 系统评价环索奈德鼻喷剂治疗季节性过敏性鼻炎的临床疗效和安全性, 为临床合理用药提供循证依据。  
方法 通过检索 Cochrane library、Web of Science、Pubmed、ClinicalTrials、中国知网(CNKI)、万方、维普及中国生物医学数据库(CBM), 收集比较环索奈德(试验组)和安慰剂(对照组)治疗过敏性鼻炎的随机对照试验, 检索时限均为从建库至 2022 年 10 月。由 2 位评价员按照纳入及排除标准对文献进行严格筛选, 并进行质量评估, 使用 RevMan5.4 版软件进行统计分析。  
结果 纳入 8 项研究的 Meta 分析结果显示, 环索奈德具有降低瞬时总鼻症状评分[ $WMD = -0.43, 95\% CI (-0.63, -0.23), P < 0.01$ ]、瞬时鼻腔单项评分[ $WMD = -0.19, 95\% CI (-0.23, -0.05), P < 0.01$ ]、反映性总鼻症状评分[ $WMD = -0.66, 95\% CI (-0.80, -0.52), P < 0.01$ ]、反映性鼻腔单项评分[ $WMD = -0.23, 95\% CI (-0.26, -0.21), P < 0.01$ ]、瞬时眼部单项积分[ $WMD = -0.19, 95\% CI (-0.22, -0.15), P < 0.01$ ]、瞬时眼部症状总积分[ $WMD = -0.28, 95\% CI (-0.56, -0.00), P = 0.05$ ]、反映性眼部症状总积分[ $WMD = -0.27, 95\% CI (-0.54, -0.00), P = 0.05$ ]、反映性眼部单项积分[ $WMD = -0.17, 95\% CI (-0.21, -0.14), P < 0.01$ ]、鼻结膜炎生存质量量表[ $WMD = -0.61, 95\% CI (-0.76, -0.47), P < 0.01$ ]的相关评分的作用。试验组与对照组相比, 不良反应事件的发生率[ $OR = 0.96, 95\% CI (0.76, 1.20), P = 0.72$ ]无变化。  
结论 环索奈德鼻喷剂对季节性过敏性鼻炎的治疗卓有成效, 且不良反应事件的发生率无变化, 有良好的安全性及耐受性, 具有进一步临床推广的价值。

**关键词:**环索奈德; 过敏性鼻炎; Meta 分析

中图分类号: R765.21

文献标志码: A

文章编号: 1673-3770(2024)01-0013-08

**引用格式:**张真, 杨卓莹, 周佳妮, 等. 环索奈德鼻喷剂治疗季节性过敏性鼻炎疗效与安全的 Meta 分析[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2024, 38(1):13-20. ZHANG Zhen, YANG Zhuoying, ZHOU Jiani, et al. Efficacy and safety of ciclesonide nasal spray in the treatment of seasonal allergic rhinitis: a Meta-analysis [J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2024, 38(1):13-20.

## Efficacy and safety of ciclesonide nasal spray in the treatment of seasonal allergic rhinitis: a Meta-analysis

ZHANG Zhen, YANG Zhuoying, ZHOU Jiani, ZHANG Dawei, CHEN Renjie

Department of Otolaryngology, The Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210011, Jiangsu, China

**Abstract: Objective** This study aimed to evaluate the clinical efficacy and safety of ciclesonide nasal spray in the treatment of seasonal allergic rhinitis and provide evidence-based guidelines for rational drug use. **Methods** Cochrane Library, Web of Science, PubMed, ClinicalTrials, China National Knowledge Infrastructure, WanFang, Chinese Scientific Journal, and Chinese Biomedical Databases were searched. Randomized controlled trials were collected to compare ciclesonide (trial groups) with placebo (control groups) for the treatment of allergic rhinitis. All RCTs were randomized from the establishment of the databases to October 2022. According to the inclusion and exclusion criteria, the literature was strictly screened by two evaluators. Additionally, the quality of the included studies was assessed. The Review Manager (version 5.4) software was used for statistical analyses. **Results** A total of 9 studies were included in this meta-analysis. In terms of efficacy, ciclesonide reduced instantaneous total nasal symptom score (weighted mean difference [WMD] = -0.43; 95% confidence interval [CI]; -0.63, -0.23];  $P < 0.01$ ) and instantaneous single nasal score [WMD = -0.19; 95% CI (-0.23, -0.05);  $P < 0.01$ ]. Ciclesonide also reduced the role of reflective total nasal symptom score [WMD = -0.66; 95% CI (-0.80, -0.52)];  $P < 0.01$ ) and reflective nasal single score [WMD = -0.23; 95% CI (-0.26, -0.21);  $P < 0.01$ ]. It also reduced instantaneous ocular symptom score [WMD = -0.19; 95% CI [-0.22, -0.15];  $P < 0.01$ ]; instantaneous ocular symptom total score [WMD = -0.28; 95% CI (-0.56, -0.00);  $P = 0.05$ ]; and reflective ocular symptom total score [WMD = -0.27; 95% CI (-0.54, -0.00);  $P = 0.05$ ]. Moreover, ciclesonide reduced mirrored ocular single score [WMD = -0.17; 95% CI

(-0.21, -0.14);  $P < 0.01$ ] and related scores of the rhinoconjunctivitis quality of life scale [WMD = -0.61; 95% CI (-0.76, -0.47);  $P < 0.01$ ]. Regarding safety, the incidence of adverse events was not increased in the experimental group compared with the control group [odds ratio = 0.96; 95% CI (0.76, 1.20);  $P = 0.72$ ]. **Conclusion** Ciclesonide nasal spray was effective in the treatment of seasonal allergic rhinitis. Furthermore, it did not increase the incidence of adverse events. Ciclesonide has been shown to have good safety and tolerance and the value of further clinical promotion.

**Key words:** Ciclesonide; Seasonal allergic rhinitis; Meta-analysis

过敏性鼻炎可分为季节性过敏性鼻炎和常年性过敏性鼻炎,约 20%的病例为季节性,40%为常年性,40%为两者兼而有之。季节性过敏性鼻炎具有明显的季节性和地区性特点,临床表现为鼻痒、喷嚏、流涕和鼻塞等<sup>[1-3]</sup>。鼻用糖皮质激素是治疗季节性过敏性鼻炎的一线用药,分为第一代(二丙酸倍氯米松、曲安奈德、倍氯米松、布地奈德、地塞米松)和第二代(环索奈德、糠酸莫米松和丙酸氟替卡松)。按治疗时间分为短期(<1 个月),中期(1~12 个月)和长期(>12 个月)<sup>[4-5]</sup>。环索奈德(Ciclesonide, CIC)是新一代的吸入类强效皮质类固醇,具有有效的局部组织效应和降低潜在副作用的优势,其在局部作用时间长达 24 h,具有低血清生物利用度和快速清除率的优势,不良反应小,安全性高,且不会引起皮质醇抑制。环索奈德已被批准用于过敏性鼻炎及哮喘的治疗,并作为 COVID-19 的候选疗法进行了临床试验<sup>[6-10]</sup>。国内外目前仅 Qi 等<sup>[11]</sup>对环索奈德鼻喷剂治疗季节性过敏性鼻炎的疗效及安全性做出多指标、不同剂量亚组分析,可以为临床用药提供循证依据,给临床应用提供更细致的剂量选择。

## 1 资料与方法

### 1.1 检索策略

计算机检索 Cochrane Library、Web of Science、Pubmed、ClinicalTrials、中国知网(CNKI)、万方、维普及中国生物医学数据库,收集时限从建库至 2022 年 10 月在国内公开发表的环索奈德治疗过敏性鼻炎的疗效及安全性的中英文随机对照试验。中文检索词包括“环索奈德”“过敏性鼻炎”“随机对照试验”等;英文检索词“ciclesonide OR Omnaris OR Alvesco”AND “allergic rhinitis OR rhinitides, allergic”AND “randomized controlled trial OR placebo”等。

### 1.2 纳入与排除标准

#### 1.2.1 纳入标准

①国内外公开发表的随机对照试验;②患有季节性过敏性鼻炎的患者;③试验组的干预措施为环索奈德,药物剂量不限;④疗效指标是瞬时总鼻症状

评分(iTNSS)及反映性总鼻症状评分(rTNSS);次要指标包括瞬时眼部症状总积分(iTOSS)、反映性眼部症状总积分(rTOSS)、鼻结膜炎生存质量量表(RQLQ);安全性指标主要参考不良反应事件:头痛、鼻出血、鼻部不适。

#### 1.2.2 排除标准

以下情况的文献予以排除:①纳入文献方法学质量过低,未明确研究对象纳排标准、观察周期、用药方式及剂量等;②非季节性过敏性鼻炎相关研究、非环索奈德喷雾治疗;③非 RCTs、重复发表的试验、动物试验、系统评价与 Meta 分析、综述文献、回顾性研究、病例系列研究及不符合任何上述纳入标准的研究。

### 1.3 数据提取与质量评价

由 2 名研究员独立完成文献筛选、数据提取和质量评价。若出现分歧则与第 3 名研究员讨论得出。文献资料提取信息包括:研究的一般信息、纳入对象的一般特征、干预措施等。用 Cochrane 协作网“偏倚风险评估”工具来评价 RCT 的研究质量。

### 1.4 统计学处理

使用 RevMan 5.4 进行统计分析。通过加权均数差(weighted mean difference, WMD)分析连续型变量,通过比值比(odds ratio, OR)及 95%置信区间(confidence interval, CI)评估二分类变量。通过  $I^2$  和异质性检验对研究间的异质性进行评价,若  $P > 0.1$  或  $I^2 < 50\%$  表明各研究间无统计学异质性,则采用固定效应模型,反之则采用随机效应模型,检验水准  $\alpha = 0.05$ <sup>[12]</sup>。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果及纳入研究基本特征

按照检索策略进行计算机检索,初步检索出中英文文献 140 篇,均为英文文献,剔除重复文献 60 篇,阅读标题和摘要后排除不相关文献 34 篇,阅读全文根据纳入排除标准进一步筛选,排除不符合文献 38 篇,最终纳入 8 篇符合标准的随机对照试验<sup>[13-20]</sup>。文献筛选流程见图 1。各个纳入研究的基本特征见表 1。

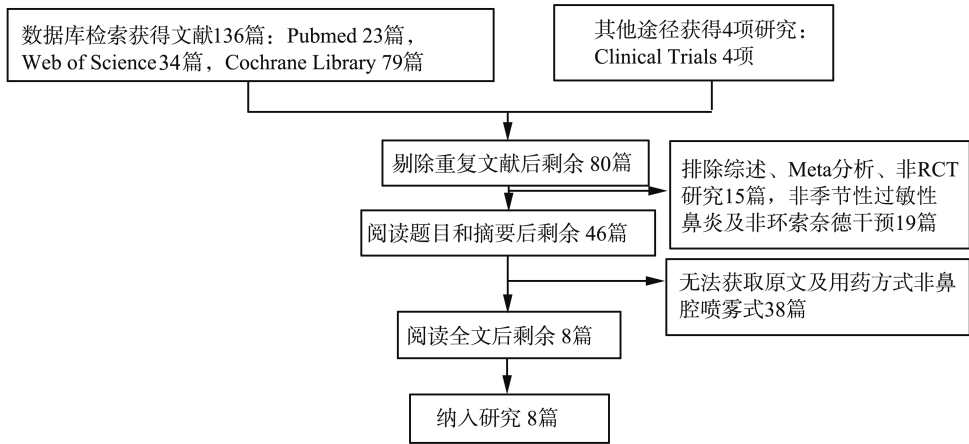


图 1 文献筛选流程图

Figure 1 Flow chart of literature screening

表 1 纳入研究的基础特征

Table 1 Basic features included in the study

文献	组别及干预措施	例数/例	疗程/d	结局指标	
Craig 等 <sup>[14]</sup>	试验组	环索奈德 75 μg	122	14	rTNSS、iTNSS、不良反应
		环索奈德 150 μg	125	14	
		环索奈德 300 μg	136	14	
	对照组	安慰剂	130	14	
Piyush 等 <sup>[16]</sup>	试验组	环索奈德 200 μg	251	0.5	iNSS、不良反应
	对照组	安慰剂	251	0.5	
Paul 等 <sup>[18]</sup>	试验组	环索奈德 25 μg	146	14	不良反应
		环索奈德 50 μg	143	14	
		环索奈德 100 μg	145	14	
		环索奈德 200 μg	144	14	
	对照组	安慰剂	148	14	
Paul 等 <sup>[13]</sup>	试验组	环索奈德 80 μg	237	14	rTNSS、iTNSS、rTOSS、iTOSS、rNSS、iNSS、rOSS、iOSS、RQLQ、不良反应
		环索奈德 160 μg	234	14	
	对照组	安慰剂	234	14	
Peter 等 <sup>[15]</sup>	试验组	环索奈德 200 μg	255	0.5	不良反应
	对照组	安慰剂	254	0.5	
Paul 等 <sup>[17]</sup>	试验组	环索奈德 160 μg	225	14	rTNSS、iTNSS、rTOSS、iTOSS、rNSS、iNSS、rOSS、iOSS、RQLQ、不良反应
		环索奈德 80 μg	226	14	
	对照组	安慰剂	218	14	
NCT01458275 <sup>[19]</sup>	试验组	环索奈德 37 μg	281	14	rTNSS、iTNSS、rTOSS、iTOSS、不良反应
		环索奈德 74 μg	279	14	
	对照组	安慰剂	279	14	
NCT02155881 <sup>[20]</sup>	试验组	环索奈德 200 μg	40	14	TNSS、iTNSS、rTOSS、iTOSS、rNSS、rOSS、RQLQ、不良反应
	对照组	安慰剂	40	14	

### 2.2 纳入研究的质量评价

对 8 项 RCT 试验进行质量评价,所有研究均描述了随机分配方法,采取了分配隐藏及盲法,其中 2

篇文章<sup>[19-20]</sup>描述了对结果评估员采用盲法。所有文章均进行了完整的数据报道,其他偏倚风险不清楚(图 2)。

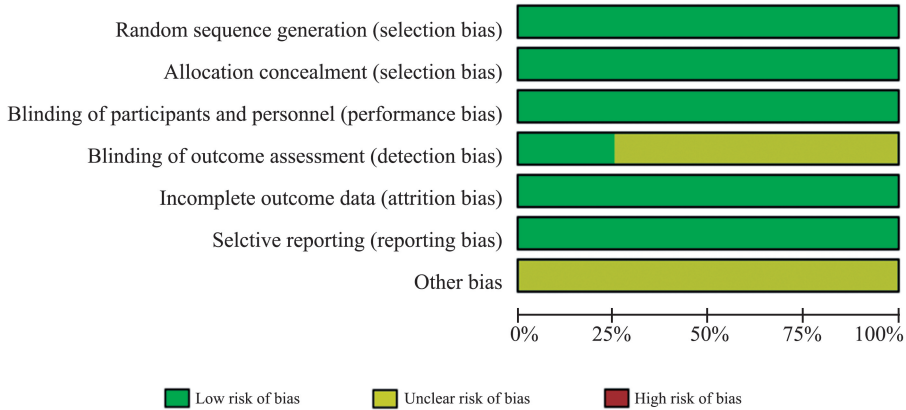


图 2 纳入研究的偏倚风险评价  
Figure 2 Bias risk assessment of included studies

### 2.3 瞬时总鼻症状评分

5 项研究<sup>[13-14,17,19-20]</sup>描述了患者的 iTNSS,各研究之间具有异质性( $P < 0.01, I^2 = 81%$ ),采用随机效应模型合并效应量。Meta 分析结果显示,试验组与对照组相比患者瞬时鼻部症状得到缓解 [ $WMD = -0.43, 95% CI (-0.63, -0.23), P < 0.01$ ],差异有统计学意义。

环索奈德鼻喷剂的使用剂量亚组分析结果显示,当剂量  $\leq 100 \mu g$  时,试验组与对照组相比评分较低 [ $WMD = -0.37, 95% CI (-0.66, -0.08), P = 0.01$ ],差异有统计学意义。当剂量  $> 100 \mu g$  时,试验组 iTNSS 与对照组相比症状评分亦较低 [ $WMD = -0.55, 95% CI (-1.06, -0.03), P = 0.04$ ],差异有统计学意义(图 3)。

### 2.4 瞬时鼻腔单项评分

3 项研究<sup>[13,16-17]</sup>描述了患者的 iNSS,各研究之间具有异质性( $P < 0.01, I^2 = 66%$ ),采用随机效应模型合并效应量。Meta 分析结果显示,试验组与对照组相比评分较低 [ $WMD = -0.19, 95% CI (-0.23, -0.15), P < 0.01$ ],差异有统计学意义。

环索奈德鼻喷剂的使用剂量亚组分析结果显示,当剂量  $\leq 100 \mu g$  时,试验组与对照组相比患者瞬时打喷嚏、流涕、鼻痒症状得到缓解 [ $WMD = -0.25, 95% CI (-0.32, -0.17), P < 0.01$ ]、 [ $WMD = -0.23, 95% CI (-0.31, -0.15), P < 0.01$ ]、 [ $WMD = -0.20, 95% CI (-0.28, -0.13), P < 0.01$ ],差异有统计学意义;而瞬时鼻塞症状未得到缓解 [ $WMD = -0.08, 95% CI (-0.27, 0.10), P = 0.39$ ],差异无统计学意义。当剂量  $> 100 \mu g$  时,试验组与对照组相比

仍为瞬时打喷嚏、流涕、鼻痒症状得到缓解 [ $WMD = -0.23, 95% CI (-0.29, -0.16), P < 0.01$ ]、 [ $WMD = -0.24, 95% CI (-0.31, -0.17), P < 0.01$ ]、 [ $WMD = -0.21, 95% CI (-0.31, -0.11), P < 0.01$ ],差异有统计学意义;瞬时鼻塞症状未得到缓解 [ $WMD = -0.12, 95% CI (-0.26, 0.01), P = 0.07$ ],差异无统计学意义。

### 2.5 反映性总鼻症状评分

5 项研究<sup>[13-15,19-20]</sup>描述了患者的 rTNSS,各研究之间具有异质性( $P < 0.1, I^2 = 75%$ ),采用随机效应模型合并效应量。Meta 分析结果显示,试验组与对照组相比患者反映性鼻部症状得到缓解 [ $WMD = -0.66, 95% CI (-0.80, -0.52), P < 0.01$ ],差异有统计学意义。

环索奈德鼻喷剂的使用剂量亚组分析结果显示,当剂量  $\leq 100 \mu g$  时,试验组与对照组相比评分较低 [ $WMD = -0.49, 95% CI (-0.67, -0.31), P < 0.01$ ]。当剂量  $> 100 \mu g$  时,试验组与对照组相比评分亦较低 [ $WMD = -0.91, 95% CI (-1.13, -0.70), P < 0.01$ ],差异有统计学意义。

### 2.6 反映性鼻腔单项评分

4 项研究<sup>[13-15,20]</sup>描述了患者的 rNSS,各研究之间无异质性( $P > 0.1, I^2 = 0%$ ),采用固定效应模型合并效应量。Meta 分析结果显示,试验组与对照组相比评分较低 [ $WMD = -0.23, 95% CI (-0.26, -0.21), P < 0.01$ ],差异有统计学意义。

环索奈德鼻喷剂的使用剂量亚组分析结果显示,当剂量  $\leq 100 \mu g$  时,试验组与对照组相比患者反映性打喷嚏、流涕、鼻痒、鼻塞症状均得到缓解

[  $WMD = -0.26, 95\% CI(-0.33, -0.20), P < 0.01$  ]、  
[  $WMD = -0.21, 95\% CI(-0.28, -0.14), P < 0.01$  ]、  
[  $WMD = -0.23, 95\% CI(-0.30, -0.15), P < 0.01$  ]、  
[  $WMD = -0.21, 95\% CI(-0.27, -0.15), P < 0.01$  ] 差异有统计学意义。当剂量  $> 100 \mu g$  时, 试验组与对照组相比患者反映性打喷嚏、流涕、鼻痒、鼻塞症状均得到缓解 [  $WMD = -0.27, 95\% CI(-0.33, -0.21), P < 0.01$  ]、[  $WMD = -0.23, 95\% CI(-0.29, -0.17), P < 0.01$  ]、[  $WMD = -0.24, 95\% CI(-0.30, -0.18), P < 0.01$  ]、[  $WMD = -0.22, 95\% CI(-0.28, -0.17), P < 0.01$  ], 差异均有统计学意义。

## 2.7 瞬时眼部症状总积分

4 项研究<sup>[13,17,19-20]</sup>描述了患者的 iTOSS, 各研究之间具有异质性 ( $P < 0.1, I^2 = 78\%$ ), 采用随机效应模型合并效应量。Meta 分析结果显示, 试验组与对照组相比患者瞬时眼部症状得到缓解 [  $WMD = -0.28, 95\% CI(-0.56, -0.00), P = 0.05$  ], 差异有统计学意义。

环索奈德鼻喷剂的使用剂量亚组分析结果显示, 当剂量  $\leq 100 \mu g$  时, 试验组与对照组相比评分较低 [  $WMD = -0.20, 95\% CI(-0.56, 0.15), P = 0.26$  ], 差异无统计学意义。当剂量  $> 100 \mu g$  时, 试验组与对照组相比评分降低 [  $WMD = -0.45, 95\% CI(-0.78, -0.12), P < 0.01$  ], 差异有统计学意义。

## 2.8 瞬时眼部单项积分

2 项研究<sup>[13,17]</sup>描述了患者的 iOSS, 各研究之间无异质性 ( $P > 0.1, I^2 = 0\%$ ), 采用固定效应模型合并效应量。Meta 分析结果显示, 试验组与对照组相比积分较低  $WMD = -0.19, 95\% CI(-0.22, -0.15), P < 0.01$ , 差异有统计学意义。

环索奈德鼻喷剂的使用剂量亚组分析结果显示, 当剂量  $\leq 100 \mu g$  时, 试验组与对照组相比患者瞬时眼痒、眼红、流泪症状均得到缓解 [  $WMD = -0.17, 95\% CI(-0.26, -0.08), P < 0.01$  ]、[  $WMD = -0.18, 95\% CI(-0.28, -0.09), P < 0.01$  ]、[  $WMD = -0.21, 95\% CI(-0.31, -0.12), P < 0.01$  ]。当剂量  $> 100 \mu g$  时, 试验组与对照组相比患者瞬时眼痒、眼红、流泪症状均得到缓解 [  $WMD = -0.17, 95\% CI(-0.25, -0.08), P < 0.01$  ]、[  $WMD = -0.19, 95\% CI(-0.29, -0.10), P < 0.01$  ]、[  $WMD = -0.20, 95\% CI(-0.29, -0.11), P < 0.01$  ], 差异有统计学意义。

## 2.9 反映性眼部症状总积分

4 项研究<sup>[13,17,19-20]</sup>描述了患者的 rTOSS, 各研究之间具有异质性 ( $P < 0.1, I^2 = 78\%$ ), 采用随机效应模型合并效应量。Meta 分析结果显示, 试验组与

对照组相比积分较低 [  $WMD = -0.27, 95\% CI(-0.54, -0.00), P = 0.05$  ], 差异有统计学意义。

环索奈德鼻喷剂的使用剂量亚组分析结果显示, 当剂量  $\leq 100 \mu g$  时, 试验组与对照组相比无明显差别 [  $WMD = -0.22, 95\% CI(-0.59, 0.16), P = 0.25$  ], 差异无统计学意义。当剂量  $> 100 \mu g$  时, 试验组与对照组相比积分较低 [  $WMD = -0.41, 95\% CI(-0.70, -0.13), P < 0.01$  ], 差异有统计学意义。

## 2.10 反映性眼部单项积分

3 项研究<sup>[13,17,20]</sup>描述了患者的 rOSS, 各研究之间无异质性 ( $P > 0.1, I^2 = 0\%$ ), 采用固定效应模型合并效应量。Meta 分析结果显示, 试验组与对照组相比积分较低 [  $WMD = -0.17, 95\% CI(-0.21, -0.14), P < 0.01$  ], 差异有统计学意义。

环索奈德鼻喷剂的使用剂量亚组分析结果显示, 当剂量  $\leq 100 \mu g$  时, 试验组与对照组相比患者眼痒、眼红、流泪症状均得到缓解 [  $WMD = -0.19, 95\% CI(-0.27, -0.10), P < 0.01$  ]、[  $WMD = -0.17, 95\% CI(-0.27, -0.08), P < 0.01$  ]、[  $WMD = -0.22, 95\% CI(-0.30, -0.13), P < 0.01$  ], 差异有统计学意义。当剂量  $> 100 \mu g$  时, 试验组与对照组相比患者眼痒、眼红、流泪症状也均得到缓解 [  $WMD = -0.15, 95\% CI(-0.24, -0.07), P < 0.01$  ]、[  $WMD = -0.14, 95\% CI(-0.23, -0.06), P < 0.01$  ]、[  $WMD = -0.15, 95\% CI(-0.24, -0.07), P < 0.01$  ], 差异均有统计学意义。

## 2.11 鼻结膜炎生存质量量表

3 项研究<sup>[13,17,20]</sup>描述了患者的 RQLQ, 各研究之间无异质性 ( $P > 0.1, I^2 = 0\%$ ), 采用固定效应模型合并效应量。Meta 分析结果显示: 试验组与对照组相比患者生存质量明显提高 [  $WMD = -0.61, 95\% CI(-0.76, -0.47), P < 0.01$  ], 差异有统计学意义。

环索奈德鼻喷剂的使用剂量亚组分析结果显示, 当试验组剂量  $\leq 100 \mu g$  时, 试验组与对照组相比评分较低 [  $WMD = -0.64, 95\% CI(-0.85, -0.43), P < 0.01$  ], 差异有统计学意义。当剂量  $> 100 \mu g$  时, 试验组与对照组相比亦下降的多 [  $WMD = -0.59, 95\% CI(-0.79, -0.39), P < 0.01$  ], 差异有统计学意义。

## 2.12 不良反应事件

8 项研究<sup>[13-18]</sup>包含 NCT01458275、NCT02155881 描述了各研究之间不良反应无异质性 ( $P > 0.1, I^2 = 0\%$ ), 采用固定效应模型合并效应量。Meta 分析结果显示, 试验组与对照组相比不良反应事件发生较少 [  $OR = 0.96, 95\% CI(0.76, 1.20), P = 0.72$  ], 差异无

统计学意义。

环索奈德鼻喷剂的使用剂量亚组分析结果显示,当环索奈德剂量 $\leq 100 \mu\text{g}$ 时,试验组与对照组相比患者头疼、鼻出血、鼻部不适症状的发生率无增加[ $OR = 1.31, 95\% CI(0.82, 2.10), P = 0.26$ ]、[ $OR = 1.06, 95\% CI(0.66, 1.69), P = 0.81$ ]、[ $OR = -0.89, 95\% CI(0.44, 1.79), P = 0.75$ ],差异无统计学意义。当环索奈德剂量 $> 100 \mu\text{g}$ 时;试验组与对照组相比患者头痛、鼻出血、鼻部不适症状的发生率无增加[ $OR = 0.64, 95\% CI(0.37, 1.10), P = 0.11$ ]、[ $OR = 1.00, 95\% CI(0.54, 1.82), P = 0.99$ ]、[ $OR = 0.75, 95\% CI(0.36, 1.59), P = 0.46$ ],差异无统计学意义。

### 3 讨论

2022 年修订版《中国变应性鼻炎诊断和治疗指南》阐述了季节性过敏性鼻炎的一线治疗药物包括鼻用糖皮质激素、第二代口服和鼻用抗组胺药、口服白三烯受体拮抗剂<sup>[1]</sup>。2019 年《变应性鼻炎及其对哮喘的影响》<sup>[21]</sup>中对季节性过敏性鼻炎患者的治疗,建议鼻用糖皮质激素联合 H1 抗组胺药或鼻用 H1 抗组胺药,或者单用鼻用糖皮质激素;且鼻用糖皮质激素联合鼻用 H1 抗组胺药,优于单独使用鼻用 H1 抗组胺药,体现了鼻用糖皮质激素在治疗季节性过敏性鼻炎中的价值。作用机制上,鼻用糖皮质激素通过与细胞质和细胞核内的糖皮质激素受体结合调控转录和翻译过程,以控制炎症反应相关蛋白的合成速度,最终发挥抗炎作用。环索奈德作为第二代鼻用糖皮质激素,具有有效的局部组织反应和降低潜在在不良反应的优势。作用时间方面,Fu 等<sup>[22]</sup>的研究中让两组大鼠吸入布地奈德和环索奈德,结果其分别保留在肺组织中 12 h 和 24 h。同时环索奈德在鼻上皮细胞中被水解为其活性代谢物去异丁基环索奈德,并可逆地与脂肪酸结合,使其具有长达 24 h 的局部作用时间,抗炎时间更持久,减少用药频次,提高患者的依从性<sup>[23]</sup>。用药安全性方面,环索奈德具有胃肠道吸收弱的特点,且与血浆蛋白结合力强使其在肝脏中的首过代谢率较高,从而具有低生物利用度的特点,不良反应可能性小,保证了患者用药的安全性,短期予以高浓度剂量治疗婴幼儿亦无明显不良反应,可能比市场上其他鼻用糖皮质激素更安全<sup>[24-25]</sup>。流行病学方面,龚霄阳等<sup>[26]</sup>发现 COVID-19 大流行期间,过敏性鼻炎门诊患者占门诊患者总数的比例未下降,且在 2020 年大流行稳定后的几个月内,与过去 3 年相比略有上升。而环索奈德不仅是过敏性鼻炎一线用药,更具有抑

制冠状病毒的复制、抑制轻中度 COVID-19 患者进展为急性呼吸衰竭的疗效,有望成为一种广谱抗病毒药物<sup>[27-28]</sup>。环索奈德同时对两种疾病的治疗作用让其在当下具备独特的临床优势。环索奈德鼻喷剂是新一代鼻用糖皮质激素,其在国外的研究中,已被证实对季节性过敏性鼻炎具有良好的治疗效果及较好的安全性,但其在国内相关临床研究及应用较少,本文旨在为环索奈德鼻喷剂对季节性过敏性鼻炎的临床应用提供循证依据。

本研究通过对 8 项双盲随机对照试验进行系统评价,明确环索奈德鼻喷剂可以减轻季节性过敏性鼻炎患者鼻腔、眼部症状,提高患者生活质量,具有不良反应少、临床安全性佳的优势。鼻部症状统计结果表明,环索奈德鼻喷剂在缓解打喷嚏、流涕、鼻痒症状上起效迅速,但两个亚组中试验组与对照组在瞬时鼻塞症状[ $WMD = -0.08, 95\% CI(-0.27, -0.10), P = 0.39$ ]、[ $WMD = -0.12, 95\% CI(-0.26, -0.01), P = 0.07$ ]差异均无统计学意义,说明环索奈德鼻喷剂未能在使用后立即缓解鼻塞症状,而是在 2 周内逐渐缓解。过敏性鼻炎的鼻塞症状是由于炎症、血管扩张和自主神经功能障碍导致整个鼻腔的黏膜炎症以及下鼻甲肥大引起,作为鼻用糖皮质激素的一种,环索奈德具备强大的抗炎作用,但糖皮质激素经典作用途径——“基因组机制”一般在 7~8 h 后发挥作用,最大作用时间达 2 周。尽管未能立即见效,鼻用糖皮质激素仍是治疗季节性过敏性鼻炎相关性鼻塞最有效的用药<sup>[29-31]</sup>。在 Vrdaneta 等<sup>[32]</sup>的研究中亦发现,在鼻用糖皮质激素针对季节性过敏性鼻炎的鼻塞症状的治疗时,更多患者的鼻塞症状会在治疗的 9~15 d 得到缓解,说明持续两周以上的用药可较好缓解鼻塞症状。眼部症状统计结果表明,患者眼痒、眼红及流泪等眼部症状在用药后均可得到持续缓解。生活质量统计结果表明,患者生活质量得到改善。不良反应统计结果表明,环索奈德鼻喷剂未增加患者不良反应。以上统计结果与刘英等<sup>[33]</sup>的研究结论相似,即鼻内给予皮质类固醇可显著改善所有鼻部症状、一般症状和生活质量。亚组统计结果表明,在绝大部分症状上,无论是小于  $100 \mu\text{g}$  的剂量还是大于  $100 \mu\text{g}$  的剂量都能缓解患者鼻眼部症状,说明剂量的选择与症状是否缓解没有明显的差异。但是对眼部症状总积分的分析中,当剂量 $\leq 100 \mu\text{g}$ 时,试验组与对照组相比瞬时眼部症状总积分[ $WMD = -0.20, 95\% CI(-0.56, 0.15), P = 0.26$ ]、反映性眼部症状总积分[ $WMD = -0.22, 95\% CI(-0.59, 0.16), P = 0.25$ ]差异均无统计学意

义,眼部症状的缓解与否或许与剂量的选择有关,相关临床研究尚缺乏,且考虑到这两项评分的样本量较少,需要更多临床研究来论证。

本次评价仍存在一些局限性:因各项研究的基础特征、实验设计的不同,使得一些研究存在异质性。因为本文所纳入的研究年份跨度较大,近五年有结果的双盲随机对照临床试验较少,以上结果仍需今后开展更多大样本、多中心的 RCT 临床研究来验证。

综上所述,环索奈德鼻喷剂对季节性过敏性鼻炎的治疗有效,可改善鼻腔及眼部的不适症状,并且未增加不良反应事件的发生率,说明其有良好的安全性及耐受性,具有进一步临床推广的价值。

### 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. 中国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(2): 106-129. doi:10.3760/cma.j.cn115330-20211228-00828

[2] Zieglmayer P, Schmutz R, Lemell P, et al. Fast effectiveness of a solubilized low-dose budesonide nasal spray in allergic rhinitis [J]. *Clinical & Experimental Allergy*, 2020, 50(9): 1065-1077. doi:10.1111/cea.13691

[3] 李丽莎, 关凯, 李俊达, 等. 季节性变应性鼻炎预防治疗对患者生活质量的影响及相关转录组学研究[J]. 中华预防医学杂志, 2021, 55(5): 606-612. doi:10.3760/cma.j.cn112150-20210228-00198

LI Lisha, GUAN Kai, LI Junda, et al. The effect on patient life quality of prophylactic treatment to seasonal allergic rhinitis and related transcriptomics research [J]. *Chinese Journal of Preventive Medicine*, 2021, 55(5): 606-612. doi:10.3760/cma.j.cn112150-20210228-00198

[4] Sampieri G, Namavarian A, Lee JJW, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression and intranasal corticosteroid use: a systematic review and meta-analysis [J]. *International Forum of Allergy & Rhinology*, 2022, 12(1): 11-27. doi:10.1002/alar.22863

[5] Damia Ski P, Kardas G, Panek M, et al. Improving the risk-to-benefit ratio of inhaled corticosteroids through delivery and dose: current progress and future directions [J]. *Expert Opinion on Drug Safety*, 2022, 21(4): 499-515. doi:10.1080/14740338.2022.1999926

[6] Duvignaud A, Lhomme E, Onaisi R, et al. Inhaled ciclesonide for outpatient treatment of COVID-19 in adults at risk of adverse outcomes: a randomised controlled trial (COVERAGE) [J]. *Clinical Microbiology and Infection*; the Official Publication of the European Society of Clinical

*Microbiology and Infectious Diseases*, 2022, 28(7): 1010-1016. doi:10.1016/j.cmi.2022.02.031

[7] Griesel M, Wagner C, Mikolajewska A, et al. Inhaled corticosteroids for the treatment of COVID-19 [J]. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2022, 3(3): CD015125. doi:10.1002/14651858.CD015125

[8] Tsuji G, Nakajima S, Watashi K, et al. Antiviral activity of ciclesonide acetal derivatives blocking SARS-CoV-2 RNA replication [J]. *Journal of Pharmacological Sciences*, 2022, 149(3): 81-84. doi:10.1016/j.jphs.2022.04.001

[9] Ellaithy HM, Youssef A, Elhusseney SS, et al. Enhanced alveo pulmonary deposition of nebulized ciclesonide for attenuating airways inflammations: a strategy to overcome metered dose inhaler drawbacks [J]. *Drug Delivery*, 2021, 28(1): 826-843. doi:10.1080/10717544.2021.1905747

[10] Trevisiol S, Moulard Y, Kaadia Z, et al. LC-HRMS/MS study of the prodrug ciclesonide and its active metabolite desisobutyryl-ciclesonide in plasma after an inhalative administration to horses for doping control purposes [J]. *Drug Testing and Analysis*, 2022, 14(2): 252-261. doi:10.1002/dta.3174

[11] Qi Yang. The efficacy and safety of ciclesonide for the treatment of perennial allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 2019, 85(3): 371-378. doi:10.1016/j.bjorl.2018.10.008

[12] Andrade C. Understanding the basics of meta-analysis and how to read a forest plot: As simple as it gets [J]. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 2020, 81(5): 20f13698. doi:10.4088/JCP.20f13698

[13] Ratner P, Jacobs R, Mohar D, et al. Evaluation of the efficacy and safety of ciclesonide hydrofluoroalkane nasal aerosol, 80 or 160 µg once daily, for the treatment of seasonal allergic rhinitis [J]. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, 2010, 105(6): 471-479. doi:10.1016/j.anai.2010.09.024

[14] Craig MD. Efficacy and safety of ciclesonide hydrofluoroalkane nasal aerosol once daily for the treatment of seasonal allergic rhinitis [J]. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 2009, 103(2): 166-173. doi:10.1016/S1081-1206(10)60171-8

[15] Peter MD. Onset of action of ciclesonide once daily in the treatment of seasonal allergic rhinitis [J]. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 2009, 102(1): 62-68. doi:10.1016/S1081-1206(10)60110-X

[16] Patel P, Patel D, Kunjibettu S, et al. Onset of action of ciclesonide once daily in the treatment of seasonal allergic rhinitis [J]. *Ear, Nose, & Throat Journal*, 2008, 87

- (6): 340-353
- [17] Ratner PH, Andrews C, Martin B, et al. A study of the efficacy and safety of ciclesonide hydrofluoroalkane nasal aerosol in patients with seasonal allergic rhinitis from mountain cedar pollen[J]. *Allergy and Asthma Proceedings*, 2012, 33(1): 27-35. doi:10.2500/aap.2012.33.3490
- [18] Ratner PH, Wingertzahn MA, VAN BAVEL JH, et al. Effectiveness of ciclesonide nasal spray in the treatment of seasonal allergic rhinitis[J]. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, 2006, 97(5): 657-663. doi:10.1016/S1081-1206(10)61097-6
- [19] Effect of citrate on the coagulation system in patients receiving CRRT (citroco) [EB/OL]. [2019-10-22]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02486614>
- [20] Efficacy and safety of ciclesonide nasal spray in participants with seasonal allergic rhinitis (SAR) in Russia [EB/OL]. [2019-10-22]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01458275>
- [21] Bousquet J, Pfaar O, Togias A, et al. 2019 ARIA care pathways for allergen immunotherapy [J]. *Allergy*, 2019, 74(11): 2087-2102. doi:10.1111/all.13805
- [22] Fu TT, Zhao Y, Yang FF, et al. Ciclesonide and budesonide suspensions for nebulization delivery: an in vivo inhalation biopharmaceutics investigation [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2018, 549(1/2): 21-30. doi:10.1016/j.ijpharm.2018.07.048
- [23] Jacobs RL. Ciclesonide for the treatment of seasonal allergic rhinitis[J]. *Expert Review of Clinical Immunology*, 2011, 7(6): 735-741. doi:10.1586/eci.11.70
- [24] Humbert M. Ciclesonide: a novel inhaled corticosteroid [J]. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 2004, 13(10): 1349-1360. doi:10.1517/13543784.13.10.1349
- [25] Mukker JK, Singh RSP, Derendorf H. Ciclesonide: a pro-soft drug approach for mitigation of side effects of inhaled corticosteroids [J]. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2016, 105(9): 2509-2514. doi:10.1016/j.xphs.2016.05.004
- [26] 龚霄阳, 程雷. 新冠疫情期间基于门诊患者的变应性鼻炎患者比例构成分析[J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2022, 36(3): 245-253. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2021.422
- GONG Xiaoyang, CHENG Lei. Analysis of proportion of outpatients with allergic rhinitis during the coronavirus infectious disease 2019 pandemic [J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2022, 36(3): 245-253. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2021.422
- [27] Matsuyama S, Kawase M, Nao N, et al. The inhaled steroid ciclesonide blocks SARS-CoV-2 RNA replication by targeting viral replication-transcription complex in culture cells[J]. *bioRxiv*, 2020. doi:10.1101/2020.08.22.258459. doi:10.1101/2020.08.22.258459
- [28] Song JY, Yoog JG, Seo YB, et al. Ciclesonide inhaler treatment for mild-to-moderate COVID-19: a randomized, open-label, phase 2 trial [J]. *Journal of Clinical Medicine*, 2021, 10(16): 3545. doi:10.3390/jcm10163545
- [29] Hsu DW, Suh JD. Anatomy and physiology of nasal obstruction [J]. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 2018, 51(5): 853-865. doi:10.1016/j.otc.2018.05.001
- [30] Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, et al. Clinical practice guideline: allergic rhinitis executive summary [J]. *Otolaryngologic Head Neck Surg*, 2015, 152(2): 197-206. doi:10.1177/0194599814562166
- [31] 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]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2021, 27(4): 365-371. doi:10.11798/j.issn.1007-1520.202140001
- YANG Qintai, CHEN Jianjun, TAN Guolin, et al. Expert consensus on the management of allergic rhinitis with intranasal corticosteroid(2021, Shanghai) [J]. *Chinese Journal of Otorhinolaryngology-Skull Base Surgery*, 2021, 27(4): 365-371. doi:10.11798/j.issn.1007-1520.202140001
- [32] Urdaneta E, Gates D. Effect of mometasone furoate nasal spray on moderate-to-severe nasal congestion in seasonal allergic rhinitis: a responder analysis [J]. *Allergy and Asthma Proceedings*, 2019, 40(3): 173-179. doi:10.2500/aap.2019.40.4214
- [33] 刘英, 叶小静, 赵春丽, 等. 季节性变应性鼻炎预防性治疗观察 [J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2017, 31(3): 37-40. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2017.108
- LIU Ying, YE Xiaojing, ZHAO Chunli, et al. Preventive treatment for seasonal allergic rhinitis [J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2017, 31(3): 37-40. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2017.108