

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.23.017

富马酸卢帕他定治疗过敏性鼻炎的临床疗效观察

谢成彬¹,唐凤翔¹,廖兵^{2△}

(重庆市第九人民医院:1.耳鼻咽喉科;2.检验科 400700)

[摘要] **目的** 探讨富马酸卢帕他定片口服治疗对过敏性鼻炎患者血清免疫球蛋白及 Th1/Th2 平衡的影响。**方法** 选取该院 2015 年 12 月至 2017 年 3 月门诊就诊的 164 例过敏性鼻炎患者,依据随机数字表法分为观察组和对照组,各 82 例。对照组口服盐酸西替利嗪片,观察组口服富马酸卢帕他定片。观察两组的临床疗效、不良反应,并于治疗前后检测血清总 IgE(tIgE)及特异性 IgE(sIgE)水平及 Th1 和 Th2 细胞相关因子[包括肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-4、IL-5、IL-12]变化。**结果** 观察组治疗总有效率为 95.0%,高于对照组($\chi^2=10.982, P<0.05$)。两组患者治疗后血清 tIgE、sIgE 水平下降,且观察组下降更明显($P<0.05$)。两组患者治疗后血清 TNF- α 、IL-12 水平较治疗前升高($P<0.05$),IL-4、IL-5 水平较治疗前降低($P<0.05$),且观察组上述指标改变较对照组更明显($P<0.05$)。观察组不良反应率为 2.4%,低于对照组($\chi^2=5.754, P<0.05$)。**结论** 富马酸卢帕他定能够改善过敏性鼻炎患者的 Th1/Th2 失衡,促进 Th1/Th2 平衡向 Th1 倾斜,抑制炎症反应,提高过敏性鼻炎治疗效果。

[关键词] 富马酸卢帕他定;过敏性鼻炎;Th1/Th2;tIgE;sIgE

[中图分类号] R765.21 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2018)23-3064-04

Effect of administration of rupatadine fumarate on serum immunoglobulin and its clinical observation

XIE Chengbin¹, TANG Fengxiang¹, LIAO Bing^{2△}

(1. Department of Otorhinolaryngology; 2. Department of Laboratory, Chongqing Ninth People's Hospital, Chongqing 400700, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of rupatadine fumarate tablet oral therapy on allergic rhinitis patients for serum immunoglobulin and the balance of Th1/Th2. **Methods** A total of 164 cases of allergic rhinitis patients in hospital from December 2015 to March 2017 were divided into the observation group and the control group according to the random number table, with 82 cases in each group. The control group was treated with cetirizine hydrochloride tablets, the observation group received rupatadine fumarate tablets. The clinical curative effect and side effect were observed. The levels of total IgE (tIgE), specific IgE (sIgE) and changes of Th1 and Th2 cell related factors [including tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin (IL)-4, IL-5, IL-12] were recorded before and after the treatment. **Results** The total effective rate of the observation group was 95.0%, which was significantly higher than that of the control group ($\chi^2=10.982, P<0.05$). The levels of tIgE and sIgE decreased after the treatment in both groups, which decreased more significantly in the observation group ($P<0.05$). After the treatment, the levels of TNF- α , IL-12 increased significantly ($P<0.05$), while IL-4, IL-5 levels decreased ($P<0.05$), and the changes of those indices in the observation group were more remarkable ($P<0.05$). The side effect rate of the observation group was 2.4%, which was significantly lower than that of the control group ($\chi^2=5.754, P<0.05$). **Conclusion** Rupatadine fumarate can keep balance of Th1/Th2 and improve the therapeutic effect by inhibiting the inflammatory reaction.

[Key words] rupatadine fumarate; allergic rhinitis; Th1/Th2; tIgE; sIgE

过敏性鼻炎(allergic rhinitis, AR)是个体接触过敏原后诱导 B 细胞产生 IgE 抗体,介导 I 型过敏反应所致的炎症反应^[1]。目前,由于环境等多种原因,AR 发病率逐年升高,病程长、易反复,严重者甚至引起哮喘、过敏性咽喉炎等,严重降低患者生活质量。AR 的

发病机制复杂,IgE 介导的超敏反应是早期 AR 重要的产生原因,其中特异性 IgE(sIgE)的水平与 AR 急性发作密切相关,因此也作为评判 AR 急性发作的重要指标^[2]。除此之外,AR 发生与 Th1/Th2 平衡失衡有关,Th2 因子升高是引发鼻黏膜炎症的重要因素,

恢复 Th1/Th2 平衡也是 AR 治疗上的重要评价标准^[3]。西替利嗪是治疗 AR 的常用药物,治疗 AR 有一定的疗效但存在局限,且其存在中枢镇静等副作用。富马酸卢帕他定能够抑制炎症介质的释放,具有抗组胺和抗过敏反应的双重活性,在 AR 治疗中疗效确切,但其作用机制,特别是对 Th1/Th2 平衡的影响尚未完全明确。本研究采用富马酸卢帕他定片与西替利嗪同时治疗 AR 患者,对比两组对患者血清免疫球蛋白及 Th1/Th2 平衡的影响,并评估疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2015 年 12 月至 2017 年 3 月于本院门诊就诊的 164 例 AR 患者,依据随机数字表法分为观察组和对照组,各 82 例。观察组男 51 例,女 31 例,年龄 20~66 岁,平均(45.6±5.6)岁,体质指数(BMI)23~26 kg/m²,平均(24.4±0.3)kg/m²;对照组男 53 例,女 29 例,年龄 21~67 岁,平均(45.1±5.2)岁,体质指数(BMI)23~26 kg/m²,平均(24.1±0.3)kg/m²,两组患者性别、年龄等基本资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究获得医院伦理委员会批准,所有患者均签署了知情同意书。纳入标准:(1)符合 AR 的诊断标准^[4];(2)患者症状体征评分不少于 8 分;(3)愿意配合研究,签署知情同意书。排除标准:(1)合并过敏性哮喘,或细菌性、病毒性鼻炎;(2)存在严重的心、肾等脏器功能障碍;(3)对本研究相关药物过敏;(4)存在恶性肿瘤、甲状腺功能亢进、严重高血压或近期服用糖皮质激素等;(5)妊娠期或哺乳期妇女;(6)有精神疾病不能配合治疗者;(7)合并血液系统疾病或结缔组织病。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 对照组:盐酸西替利嗪片(UCB Farchim SA 瑞士,国药准字 H20100740)10 mg,每日 1 次,于晚餐后口服。观察组:富马酸卢帕他定片(扬子江药业集团南京海陵药业有限公司,国药准字 H20130047)10 mg,每日 1 次,于晚餐后口服。两组均以 14 d 为 1 个疗程。

1.2.2 观察指标

1.2.2.1 症状体征积分 症状体征评分标准参照美国耳鼻喉头颈外科学会的指南^[5],见表 1。

1.2.2.2 疗效评价标准 显效:症状体征积分下降超过 66%;有效:症状体征积分下降 25%~<66%;无效:症状体征积分下降小于 25%或有所增加。总有效率=(显效+有效)/总例数×100%。

1.2.2.3 血清免疫球蛋白 tIgE、sIgE 水平 分别于治疗前后抽取患者静脉血 5 mL,使用 Uni-CAP100 系统(pharmacia 公司,瑞典)检测患者血清总 IgE 及特

异性 IgE(sIgE),根据荧光强度计算出 tIgE、sIgE 值。

表 1 症状体征评分标准

项目	0 分	1 分	2 分	3 分
连续喷嚏(个)	无	3~5	6~10	≥11
擤鼻涕(次/天)	无	≤4	5~9	≥10
鼻塞	无	较少	间断发生	全天发生
鼻痒	无	偶有	可忍受	不能忍受
体征	正常	可见中鼻甲鼻中隔	鼻中隔、下鼻甲间存在缝隙	鼻息肉

1.2.2.4 Th1/Th2 细胞因子测定 分别于治疗前后抽取患者静脉血 5 mL,血标本经抗凝处理后,3 000 r/min离心 10 min。离心后血清-80 ℃的冰箱冷藏待检,采用酶联免疫吸附法及配套化学试剂对肿瘤坏死因子 α(TNF-α)、白细胞介素(IL)-4、IL-5、IL-12 水平进行检测。试剂由武汉默沙克生物科技有限公司提供。所用检测方法严格按照试剂盒说明书进行,并严格按照操作规程进行操作和质控。

1.2.2.5 不良反应 记录治疗期间头痛、嗜睡、疲乏发生情况。

1.3 统计学处理 本研究的数据分析采用 SPSS19.0 进行,计量资料用 $\bar{x}±s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料用率表示,组间采用 χ^2 检验,等级资料比较采用秩和检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗效果评定 观察组治疗总有效率高于对照组($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组临床疗效比较[n(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效率(%)
观察组	82	58(70.73)	20(24.39)	4(4.88)	95.0
对照组	82	40(48.78)	22(26.83)	20(24.39)	75.6
H/χ^2			3.356		10.982
P			0.001		0.000

2.2 两组患者血清 tIgE、sIgE 水平变化比较 治疗前两组患者血清 tIgE、sIgE 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者血清 tIgE、sIgE 水平下降($P<0.05$),且观察组治疗后血清 tIgE、sIgE 水平较对照组更低($P<0.05$),见表 3。

2.3 两组患者 Th1/Th2 细胞因子变化比较 治疗前,两组患者 TNF-α、IL-12、IL-4、IL-5 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者治疗后血清 TNF-α、IL-12 水平较治疗前升高($P<0.05$),IL-4、IL-5 水平较治疗前降低($P<0.05$),且治疗后观察组 TNF-α、IL-12 水平较对照组升高,IL-4、IL-5 水平较对照组降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 3 两组患者治疗前后血清 tIgE、sIgE 水平比较($\bar{x}\pm s$,kU/L)

组别	n	tIgE				sIgE			
		治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P
观察组	82	470.9±35.3	248.2±25.4	46.372	0.000	30.1±5.3	12.4±4.1	10.119	0.000
对照组	82	481.2±34.3	364.3±32.4	22.435	0.000	30.8±4.3	14.8±4.5	9.665	0.000
t		1.895	25.537			0.929	3.570		
P		0.060	0.000			0.354	0.000		

续表 3 两组患者治疗前后 Th1/Th2 细胞因子变化比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	TNF- α (nmol/L)				IL-4(pg/mL)			
		治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P
观察组	82	31.7±4.2	38.5±2.4	12.729	0.000	5.5±0.7	4.2±0.3	15.457	0.000
对照组	82	31.6±3.8	34.6±1.2	6.817	0.000	5.4±0.9	5.0±0.6	3.349	0.001
t		0.160	13.161			0.794	10.799		
P		0.873	0.000			0.428	<0.05		

续表 3 两组患者治疗前后 Th1/Th2 细胞因子变化比较($\bar{x}\pm s$,pg/mL)

组别	n	IL-5				IL-12			
		治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P
观察组	82	14.4±1.6	11.2±1.4	13.630	0.000	3.5±0.4	6.6±1.1	23.983	0.000
对照组	82	14.5±1.7	13.2±1.2	5.657	0.000	3.4±0.7	3.9±0.6	4.911	0.000
t		0.388	9.822			1.123	19.513		
P		0.699	0.000			0.263	0.000		

2.4 不良反应 两组患者均未出现严重不良反应。观察组治疗期间出现 1 例头痛,1 例疲乏,不良反应发生率 2.4%,对照组出现 4 例嗜睡,4 例头痛,2 例疲乏,不良反应发生率 12.2%,两组不良反应发生率比较差异有统计学意义($\chi^2=5.754, P<0.05$)。

3 讨论

近几年,由于我国空气污染的加重,AR 的发病率逐年提高,我国中心城市 AR 的患病率高达 11.1%^[6]。AR 的主要临床表现为打喷嚏、鼻塞、鼻痒,症状往往具有一定的季节性,且易反复发作,给患者带来了一定的不便。由于 AR 的病因尚未完全明确,目前的治疗药物包括抗组胺药物、糖皮质激素、白三烯受体拮抗剂等,糖皮质激素和白三烯受体拮抗剂对支气管平滑肌作用较好,更多用于合并哮喘的患者,而抗组胺药是治疗 AR 的主要药物。

西替利嗪属于二代 H1 抗组胺药,在过去常用于 AR 的治疗,但由于其控制症状效果持续较短,且易发生中枢镇静等不良反应,总体治疗效果并不满意^[7]。富马酸卢帕他定是一种新型的抗过敏药,其能够同时拮抗 H1 组胺受体和血小板活化因子,通过多环节抑制过敏反应的发生。研究表明,富马酸卢帕他定有着良好的抗过敏作用,在多种过敏性疾病如慢性荨

疹、哮喘、湿疹等均有不错的效果,且安全性好,中枢镇静等不良反应更少^[8]。DAKHALE 等^[9]的研究显示,与奥洛他定相比,卢帕他定拥有更好的临床疗效,更少的不良反应。本研究中,观察组治疗总有效率显著高于对照组,且不良反应率低于对照组。这是由于富马酸卢帕他定不仅能够拮抗组胺 H1 受体,还能同时作用于血小板活化因子,相比于西替利嗪,其作用途径更多,选择性更强,能够更好地改善 AR 患者症状,提高治疗效果,并降低不良反应。

AR 的早期发生与 IgE 介导 I 型变态反应有关,进入鼻腔的过敏原会刺激 B 细胞分泌 IgE 抗体,IgE 抗体会吸附在鼻黏膜表面的肥大细胞上,当再次接触过敏原时,IgE 抗体会与之结合,促进多种活性介质的释放,造成严重的局部炎症和黏膜水肿^[10]。因此,高水平的 IgE 是过敏反应发生的早期关键部分,降低 IgE 水平对于 AR 治疗具有重要意义,其中 sIgE 是参与过敏反应的主要抗体,因此其水平反映了患者体内过敏反应的严重程度^[11]。本研究中,两组患者治疗后血清 tIgE、sIgE 水平下降($P<0.05$),但观察组治疗后血清 tIgE、sIgE 水平较对照组更低($P<0.05$),表明富马酸卢帕他定能够有效降低患者血清 IgE 水平,抑制过敏反应的发生。富马酸卢帕他定能够通过抑制组胺,进

而抑制肥大细胞所引起的过敏反应,但其对 IgE 是否有直接抑制作用,仍待进一步研究。

AR 的发病机制复杂,目前尚未完全明确,上述 IgE 诱导的 I 型过敏反应是 AR 发病的重要基础,除此之外多种免疫及非免疫因素也在 AR 的发生中起到一定作用。有研究表明,免疫功能失衡是引起 AR 发生的重要基础^[12]。辅助型 T 淋巴细胞(Th)根据分泌细胞因子的不同可分为 Th1、Th2。TNF- α 、IL-12 由 Th1 分泌,其主要介导细胞免疫,增强对感染的免疫功能。IL-4、IL-5 由 Th2 分泌,负责体液免疫,能够抑制感染免疫,使其慢性化^[13]。有研究表明,AR 患者存在明显的 Th1/Th2 功能失调,Th2 功能亢进将引起嗜酸性粒细胞增多、IgE 大量产生,造成鼻黏膜的高敏感性,控制 Th1/Th2 的平衡是治疗 AR 的关键^[14]。本研究中,经治疗后,两组患者治疗后血清 TNF- α 、IL-12 水平较治疗前升高($P < 0.05$),IL-4、IL-5 水平较治疗前降低($P < 0.05$),且组间差异明显,表明富马酸卢帕他定能够有效下调 IL-4 等炎症因子的表达水平,促进 Th1 细胞产生,Th1/Th2 平衡向 Th1 倾斜。因此,组胺能够通过减少树突状细胞产生 IL-12,使 Th 细胞更多地向 Th2 细胞分化,进而引起 Th1/Th2 水平失调^[15]。当富马酸卢帕他定与组胺 H1 受体特异性结合后,组胺上述作用得不到发挥,故树突状细胞能够正常分泌 IL-12,IL-12 水平升高,Th1/Th2 平衡向 Th1 倾斜。

总之,富马酸卢帕他定能够改善过敏性鼻炎患者的 Th1/Th2 失衡,促进 Th1/Th2 平衡向 Th1 倾斜,从而升高血浆 TNF- α 、IL-12 水平,降低 IL-4、IL-5 及 IgE 水平,抑制炎症反应,提高过敏性鼻炎治疗效果。

参考文献

- [1] VIBHA B S, SINGLA R, CHOWDHURY R, et al. Allergic rhinitis: a neglected disease-A community based assessment among adults in Delhi[J]. J Postgrad Med, 2015, 61(3):169-175.
- [2] 张静, 孟令民. 孟鲁司特钠联合布地奈德鼻喷剂治疗过敏性鼻炎的疗效及对患者血清炎症因子的影响[J]. 重庆医学, 2014, 43(23):3065-3067.
- [3] MATTSON L, LENTINI A, GAWEL D R, et al. potential involvement of type I interferon signaling in immunotherapy in seasonal allergic rhinitis[J]. J Immunol Res, 2016, 2016:5153184.
- [4] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编委会. 变应性鼻炎诊断和治疗指南[J]. 中国临床医生, 2010, 38(6):67-68.
- [5] SEIDMAN M D, GURGEL R K, LIN S Y, et al. Clinical practice guideline: allergic rhinitis executive summary[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2015, 152(2):197-206.
- [6] 刘闪闪, 张欣, 王刚. 过敏性鼻炎的临床控制评估问卷[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2016, 15(3):314-317.
- [7] 张成斌, 杨旭平, 黄毅岚, 等. 非索非那定与西替利嗪治疗过敏性鼻炎疗效及安全性的 Meta 分析[J]. 中国全科医学, 2017, 20(8):964-968.
- [8] MULLLOL J, BOUSQUET J, BACHERT C, et al. Update on rupatadine in the management of allergic disorders[J]. Allergy, 2015, 70 Suppl 100:S1-24.
- [9] DAKHALE G, TATHOD Y, PATEL S, et al. Comparison of efficacy, safety, and cost-effectiveness of rupatadine and olopatadine in patients of allergic rhinitis: A prospective, randomized, double-blind, parallel group study[J]. J Pharmacol Pharmacother, 2016, 7(4):171-176.
- [10] 刘永平, 陈蕴光, 郑俊斌, 等. 变应性鼻炎鼻激发后鼻腔分泌物嗜酸性粒细胞增加与血清特异性 IgE 水平正相关[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2017, 33(1):85-88.
- [11] MEENA C, PODDAR M, SHARMA B, et al. Estimation of serum immunoglobulin E levels as suggestive indicator of atopy in children having allergic rhinitis[J]. Indian J Allergy, Asthma Immunol, 2016, 30(1):17-21.
- [12] PAWANKAR R, HAYASHI M, YAMANISHI S, et al. The paradigm of cytokine networks in allergic airway inflammation[J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2015, 15(1):41-48.
- [13] 冯勇军, 王明婧, 曾春荣, 等. 变应性鼻炎患者血清 Th 细胞亚群及相关细胞因子水平变化[J]. 山东医药, 2016, 56(9):69-70.
- [14] LUO Y, DENG Y, TAO Z, et al. Regulatory effect of microRNA 135a on the Th1/Th2 imbalance in a murine-model of allergic rhinitis[J]. Exp Ther Med, 2014, 8(4):1105-1110.
- [15] 李林格, 冯娟, 胡斌, 等. 实验变应性鼻炎模型小鼠构建以及与 Th1/Th2 失衡的相关性[J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(40):6515-6519.

(收稿日期:2018-02-03 修回日期:2018-04-11)