

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.000438

鼻喷激素与白三烯受体拮抗剂治疗儿童腺样体肥大 临床观察比较

袁 轲, 白 燕, 杨大志

(重庆医科大学附属儿童医院耳鼻喉科, 重庆 400014)

【摘要】目的:探讨并比较儿童腺样体肥大患者使用鼻喷激素或白三烯受体拮抗剂治疗的临床效果。**方法:**对我院 2011 年 6 月至 2013 年 8 月收治的 160 例腺样体肥大患儿, 随机分为治疗组和对照组, 治疗组分为鼻喷激素治疗组(雷诺考特)、白三烯受体拮抗剂治疗组(孟鲁司特钠)以及雷诺考特与孟鲁司特钠联用治疗组, 每组患儿各 40 例, 并观察临床症状指标评分及腺样体厚度/鼻咽腔宽度(Adenoid/Nasopharyngeal 比值)的改变。**结果:**鼻喷激素治疗组患儿临床症状综合评分较对照组明显下降, 分别为 3.20 ± 0.29 、 3.27 ± 0.48 及 3.50 ± 0.17 , 差异具有统计学意义(2 组比较均 $P=0.000$), 腺样体厚度/鼻咽腔宽度比降至 0.60 以下; 白三烯受体拮抗剂治疗组患儿临床症状综合评分较对照组明显下降, 分别为 3.49 ± 0.45 、 3.61 ± 0.32 及 3.41 ± 0.39 , 差异具有统计学意义(两组比较均 $P=0.000$), 腺样体厚度/鼻咽腔宽度比降至 0.71 以下; 联合治疗组患儿临床症状综合评分较对照组明显下降, 分别为 3.02 ± 0.13 、 3.22 ± 0.41 及 3.38 ± 0.12 , 差异具有统计学意义(两组比较均 $P=0.000$), 腺样体厚度/鼻咽腔宽度比降至 0.60 以下; 联合治疗组部分临床症状评分优于单独给药组(2 组比较均 $P=0.000$); 联合治疗组改善腺样体体积疗效优于单独给药组(P 分别为 0.05、0.001 及 0.001)。**结论:**鼻喷激素(雷诺考特)与白三烯受体拮抗剂(孟鲁司特钠)能有效改善儿童腺样体肥大患者的临床症状, 且联合治疗组疗效优于单独给药组。

【关键词】儿童腺样体肥大; 鼻喷激素; 白三烯受体拮抗剂**【中图分类号】**R76**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2014-03-28

Clinical observation on efficacy of nasal spray hormone and leukotriene receptor antagonist in the treatment of adenoidal hypertrophy in children

Yuan Ke, Bai Yan, Yang Dazhi

(Department of Otorhinolaryngology, the Children's Hospital, Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To investigate the efficacy of nasal spray hormone and leukotriene receptor antagonist in the treatment of adenoidal hypertrophy in children. **Methods:** From June 2011 to August 2013, 160 adenoidal hypertrophy children were randomly divided to treatment group and control group. The treatment group was subdivided into nasal spray hormone group, leukotriene receptor antagonist group and combined treatment group. The changes in clinical symptom score and Adenoid/Nasopharyngeal (A/N) ratio were measured. **Results:** Clinical symptom score was decreased in nasal spray hormone group compared with that in control group, with statistical differences ($P=0.000$); A/N ratio in nasal spray hormone group was reduced to lower than 0.60. Clinical symptom score was decreased in leukotriene receptor antagonist group compared with that in control group, with statistical differences ($P=0.000$); A/N ratio in nasal spray hormone group was reduced to lower than 0.71. Clinical symptom score was decreased in combined treatment group compared with that in control group, with statistical differences ($P=0.000$); A/N ratio in nasal spray hormone group was reduced to lower than 0.60. Clinical symptom score and efficacy was better in combined treatment group than in nasal spray hormone group and leukotriene receptor antagonist group ($P=0.05$, $P=0.001$, $P=0.001$). **Conclusion:** Both nasal spray hormone (Rhinocort) and leukotriene receptor antagonist (Montelukast) are effective in improving symptoms in children with adenoid hypertrophy. The clinical efficacy of combined treatment is better than that of single-drug treatment.

【Key words】adenoidal hypertrophy in children; nasal spray hormone; leukotriene receptor antagonist

作者介绍: 袁 轲, Email: 1219629801@qq.com,

研究方向: 小儿耳鼻喉。

通信作者: 杨大志, Email: zhueryang@163.com。

基金项目: 重庆市卫生局课题资助项目(编号: 20142042)。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20150112.1648.003.html>

(2015-01-12)

腺样体位于鼻咽顶壁和后壁交界处,又称为咽扁桃,腺样体是 Waldeyer 氏淋巴环的一部分,是具有免疫活性的淋巴器官^[1-3]。腺样体肥大(Adenoid Hypertrophy)是由腺样体受到炎症多次刺激引起的。儿童的鼻咽腔狭小,腺样体肥大更易堵塞后鼻孔及咽鼓管咽口,从而导致各种临床表现,如阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea, OSA)、张口呼吸及反复发作的鼻窦炎等,患病儿童如不能及时治疗,将影响患儿肺通气功能,导致生理发育异常,其身体和智力发育都受到很大影响^[4-6]。

近年来大量研究表明^[7-8],白三烯受体拮抗剂能与机体的细胞受体结合,特异的抑制半胱氨酸白三烯受体,抑制白三烯引发的炎症反应,促进嗜酸性粒细胞等炎症细胞凋亡,有效缓解鼻塞等临床症状。同时研究显示^[9-10],鼻内激素可以减轻腺样体肥大引起的症状。因此,本研究旨在探索鼻内激素(以雷诺考特为代表)与白三烯受体拮抗剂(以孟鲁司特钠为代表)治疗儿童腺样体肥大效果的研究,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取重庆医科大学附属儿童医院 2011 年 1 月至 2013 年 8 月收治的 160 例腺样体肥大患儿(4~10 岁)。随机分为对照组及治疗组,治疗组包括鼻喷激素治疗组(雷诺考特)、白三烯受体拮抗剂治疗组(孟鲁司特钠)以及雷诺考特与孟鲁司特钠联用治疗组,每组患儿各 40 例。

入组患儿必须具备的临床症状包括:睡眠时打鼾、张口呼吸及鼻塞。所有入组患儿症状出现时间都不少于 15 d,且未经任何手术治疗,鼻咽侧位片检查提示腺样体肥大(Ade-noido/Nasopharyngeal>0.6),并结合纤维鼻咽镜检查排除咽鼓管圆枕增生。患儿须排除以下疾患:哮喘病史;先天性颌面部畸形;鼻腔解剖结构异常;心血管疾病(如先天性心脏病);免疫缺陷病;反复鼻出血病史;类固醇类激素高敏感症等。治疗组和对照组患儿的性别、平均年龄一般资料差异无统计学意义($P=0.153$ 、 $P=0.408$),具有可比性。见表 1。

表 1 4 组患者临床资料比较

Tab.1 Comparison of clinical data between four groups

组别	例数(n)	年龄(岁)	性别比(男/女)
雷诺考特组	40	6.75 ± 1.03	21/19
孟鲁司特钠组	40	6.63 ± 0.99	20/20
联合治疗组	40	6.70 ± 0.92	19/21
对照组	40	6.69 ± 1.08	20/20
$F\chi^2$ 值		1.640	2.771
P 值		0.153	0.408

1.2 治疗方案

1.2.1 治疗组 鼻喷激素治疗组:给予鼻喷激素雷诺考特鼻喷剂鼻喷治疗。治疗前保证鼻腔清洁并进行 1 次鼻内镜检查。第 1 个给药周期(0~30 d)用药方法:每天早晚各使用 1 次雷诺考特鼻喷剂,每次左右鼻孔各喷 1 次;第 2 个给药周期(30~90 d)用药方法:每天睡前使用 1 次雷诺考特鼻喷剂,左右鼻孔各喷 1 次。治疗结束后,检查患儿临床症状改善情况(包括夜间打鼾、鼻塞及张口呼吸)及进行鼻咽侧位片检查评估腺样体体积。所有患儿在治疗结束后均做 2、3 次随访记录本治疗组的副作用。

白三烯受体拮抗剂治疗组:给予孟鲁司特钠治疗。治疗前保证鼻腔清洁并进行 1 次鼻内镜检查,并保证本组患儿在治疗前 5 个月内未曾使用经白三烯受体拮抗剂药物。根据患儿的年龄给药,6 岁以下患儿每天睡前给药 4 mg,6~10 岁患儿每天睡前给药 5 mg,给药时间均为 3 个月。治疗结束后,检查患儿临床症状改善情况(包括夜间打鼾、鼻塞及张口呼吸)及进行鼻咽侧位片检查评估腺样体体积。所有患儿在治疗结束后均做 2~3 次随访记录本治疗组的副作用。

联合治疗组:治疗前保证鼻腔清洁并进行 1 次鼻内镜检查,并保证本组患儿在治疗前 5 个月内未曾使用经白三烯受体拮抗剂药物。每天早晨使用 1 次雷诺考特鼻喷剂,每次左右鼻孔各喷 1 次,当天睡前再使用 1 次雷诺考特鼻喷剂,左右鼻孔各喷 1 次,并口服孟鲁司特钠片(剂量参照白三烯受体拮抗剂治疗组)。治疗结束后,检查患儿临床症状改善情况(包括夜间打鼾、鼻塞及张口呼吸)及进行鼻咽侧位片检查评估腺样体体积。所有患儿在治疗结束后均做 2~3 次随访记录本治疗组的副作用。

1.2.2 对照组 治疗前保证鼻腔清洁并进行 1 次鼻内镜检查。对照组每日早晚清洁鼻腔,鼻喷 1 次生理盐水,左右鼻孔各 1 次,鼻喷 3 个月后检查患儿临床症状改善情况(包括夜间打鼾、鼻塞及张口呼吸)及进行鼻咽侧位片检查评估腺样体体积。

1.3 疗效判定标准

1.3.1 临床症状改善评分 统计治疗组和对照组患儿在治疗后 3 个月内的临床症状改善情况,包括夜间打鼾、鼻塞及张口呼吸。根据症状发生的频率分为 3 级^[11]:无任何症状为 1 分;偶尔轻度症状为 3 分;经常重度症状为 6 分。

1.3.2 腺样体体积评估 腺样体体积评估采用文献中的测定标准^[12],即腺样体厚度-鼻咽腔宽度比例测定标准,腺样体最突出点至颅底骨面的垂直距离为腺样体的厚度(A),硬腭后端至翼板与颅底交点间的距离为鼻咽腔宽度(N),患儿拍摄鼻咽侧位片,计算腺样体厚度(A)与鼻咽腔宽度(N)比值,两者比值在 0.50~0.60 为正常,在 0.61~0.70 为肥大,在 0.71 以上为病理肥大。本研究采用以上腺样体体积测定标准来评

估治疗组和对照组患儿治疗后的改善情况。

1.4 统计学处理

本研究所有数据经采用 SPSS 16.0 统计学软件处理,计量资料符合正态分布,临床症状改善评分的数据采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用单因素方差分析比较临床症状改善评分的差异性,组间两两比较采用最小显著性 t 检验 (LSD- t 检验),两组间比较采用两独立样本 t 检验,两组间比较采用两独立样本 t 检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 临床症状改善评分比较

雷诺考特治疗组、孟鲁司特钠治疗组、联合治疗组以及对照组患儿经治疗后临床症状 (包括夜间打鼾、鼻塞及张口呼吸) 评分结果见表 2 及表 3。结果显示,4 组间鼻塞症状评分比较 [(3.20 $\pm$ 0.29) vs. (3.49 $\pm$ 0.45) vs. (3.02 $\pm$ 0.13) vs. (4.72 $\pm$ 0.17), $F=282.82$, $P=0.000$], 联合治疗组评分最低; 4 组间夜间打鼾症状评分比较 [(3.27 $\pm$ 0.48) vs. (3.61 $\pm$ 0.32) vs. (3.22 $\pm$ 0.41) vs. (4.31 $\pm$ 0.12), $F=78.39$, 组间比较 P 分别为 0.000、0.671、0.000、0.002、0.000、0.000]; 联合治疗组评分最低; 4 组间张口呼吸症状评分比较 [(3.50 $\pm$ 0.17) vs. (3.41 $\pm$ 0.39) vs. (3.38 $\pm$ 0.12) vs. (4.54 $\pm$ 0.33), $F=78.39$, 组间比较 $P=0.000$], 联合治疗组评分最低。

表 2 孟鲁司特钠组不同年龄患儿临床症状评分 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Clinical symptom scores of patients with different ages in Montelukast treatment group ($\bar{x} \pm s$)

年龄 (岁)	例数 (n)	鼻塞	夜间打鼾	张口呼吸
4~6 (4 mg/d)	8	3.52 $\pm$ 0.47	3.69 $\pm$ 0.29	3.50 $\pm$ 0.23
6~10 (5 mg/d)	32	3.32 $\pm$ 0.32	3.53 $\pm$ 0.24	3.40 $\pm$ 0.15
t 值		1.57	1.90	1.63
P 值		0.124	0.060	0.116

如表 3 结果所示,4~6 岁患儿 (8 例) 临床症状综合评分较 6~10 岁患儿 (32 例) 临床综合评分更高,但是鼻塞、夜间打鼾及张口呼吸评分差异无统计学意义 ($P>0.05$, 分别为 0.124、0.060 及 0.116); 联合治疗组患儿临床症状综合评分分别为 3.02、3.22、3.38、2.14 及 2.11,与对照组相比差异具有统计 ($P<0.05$)。

2.2 腺样体体积评估

鼻喷激素治疗组、白三烯受体拮抗剂治疗组、联合治疗组及对照组治疗后的腺样体厚度 (A) 与鼻咽腔宽度 (N) 比值见表 3。结果显示,4 组间腺样体厚度 (A) 与鼻咽腔宽度 (N) 比值比较 [(0.58 $\pm$ 0.02) vs. (0.62 $\pm$ 0.06) vs. (0.57 $\pm$ 0.03) vs. (0.75 $\pm$ 0.04), $F=169.03$, P 值分别为 0.001、0.05、0.001、0.001、

0.001、0.001], 联合治疗组腺样体厚度 (A) 与鼻咽腔宽度 (N) 比值最低。

表 3 4 组患儿治疗后临床症状评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.3 Comparison of clinical symptom scores between four groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼻塞	夜间打鼾	张口呼吸	A/N
雷诺考特组	3.20 $\pm$ 0.29	3.27 $\pm$ 0.48	3.50 $\pm$ 0.17	0.58 $\pm$ 0.02
孟鲁司特钠组	3.49 $\pm$ 0.45	3.61 $\pm$ 0.32	3.41 $\pm$ 0.39	0.62 $\pm$ 0.06
联合治疗组	3.02 $\pm$ 0.13	3.22 $\pm$ 0.41	3.38 $\pm$ 0.12	0.57 $\pm$ 0.03
对照组	4.72 $\pm$ 0.17	4.31 $\pm$ 0.12	4.54 $\pm$ 0.33	0.75 $\pm$ 0.02
F 值	282.82	78.39	163.32	169.03
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000

注:鼻塞症状评分,1 组与 2 组比较 ($P=0.000$), 1 组与 3 组比较 ($P=0.000$), 1 组与 4 组比较 ($P=0.000$), 2 组与 3 组比较 ($P=0.002$), 2 组与 4 组比较 ($P=0.000$), 3 组与 4 组比较 ($P=0.000$); 夜间打鼾症状评分, 1 组与 2 组比较 ($P=0.000$), 1 组与 3 组比较 ($P=0.671$), 1 组与 4 组比较 ($P=0.000$), 2 组与 3 组比较 ($P=0.002$), 2 组与 4 组比较 ($P=0.000$), 3 组与 4 组比较 ($P=0.000$); 张口呼吸评分, 1 组与 2 组比较 ($P=0.000$), 1 组与 3 组比较 ($P=0.000$), 1 组与 4 组比较 ($P=0.000$), 2 组与 3 组比较 ($P=0.000$), 2 组与 4 组比较 ($P=0.000$), 3 组与 4 组比较 ($P=0.000$); A/N, 1 组与 2 组比较 ($P=0.001$), 1 组与 3 组比较 ($P=0.05$), 1 组与 4 组比较 ($P=0.001$), 2 组与 3 组比较 ($P=0.001$), 2 组与 4 组比较 ($P=0.001$), 3 组与 4 组比较 ($P=0.001$)

2.3 副作用观察

鼻喷激素治疗组、白三烯受体拮抗剂治疗组及联合治疗组患儿在治疗后的随访中发现,没有出现鼻出血、鼻中隔穿孔、过敏及血液消化系统等严重不良反应,雷诺考特治疗组出现 3 例患儿鼻腔干燥的症状。

3 讨论

近年来,儿童腺样体肥大的发病率呈增加趋势,腺样体肥大是儿童阻塞性睡眠呼吸暂停综合征、分泌性中耳炎、鼻窦炎的病因。目前,在临床上主要采取手术切除治疗,但由于儿童年龄偏小,对手术耐受性差,会承担更多手术风险,且手术多采用全身麻醉,对儿童脑部的发育会存在不良影响。

国内外大量研究显示^[13-15],鼻喷激素对于腺样体肥大的治疗已经得到认可,特别是对于儿童腺样体肥大患儿,采用鼻喷激素治疗可以减少腺样体切除手术,降低手术风险。鼻喷激素直接作用于鼻腔粘膜,不需通过血液循环,对全身代谢的影响极小,对儿童的身高和体重几乎无影响。本观察研究结果显示,雷诺考特鼻喷剂治疗组患者腺样体厚度 (A) 与鼻咽腔宽度 (N) 比值与对照组相比显著减小,腺

样体体积减少,且出现夜间打鼾、鼻塞及张口呼吸症状的几率显著减少,只有部分患儿(3例)出现了鼻腔粘膜干燥的不良反应。

白三烯受体拮抗剂(如孟鲁司特钠)具有多种生物学作用^[16-17],在改善肺功能、降低气道反应性有重要作用,同时能明显减轻鼻阻症状、改善上气道通气。由于儿童上呼吸到免疫功能未发育完善,极易受外界细菌病毒感染导致炎症反应,腺样体经炎症反复刺激导致腺样体肥大,白三烯受体拮抗剂能阻断外来病因诱导的白三烯途径,减轻炎症进而缓解临床症状。本观察研究结果显示,孟鲁司特钠能明显改善儿童腺样体患者的临床症状,且6岁以上患儿的疗效优于6岁以下的患儿,推测可能与儿童腺样体的发育程度有关,也可能与给药剂量有关(6岁以下患儿给药剂量为4 mg/d,6岁以上患儿给药剂量为5 mg/d)。

值得注意的是,联合治疗组患儿治疗后改善部分临床症状(鼻塞)优于单独治疗组,同时联合治疗组患儿改善腺样体体积也优于单独治疗组,且差异具有统计学意义。本观察研究结果显示,无论是改善患儿临床症状还是减少患儿腺样体体积,联合治疗组的疗效更优于鼻喷激素和白三烯受体拮抗剂单独治疗组。采用鼻内激素联用白三烯受体拮抗剂治疗儿童腺样体肥大患儿,不仅能改善多种临床症状,而且能减少腺样体体积,对儿童腺样体肥大患儿有明显疗效。因此,采用鼻喷激素联用白三烯受体拮抗剂的药物治疗方法是手术治疗儿童腺样体肥大外的一种更为安全的治疗方法。

参 考 文 献

- [1] Jones NS. Acute and chronic sinusitis in children[J]. Curr Opin Pulm Med, 2000, 6(3): 221-225.
- [2] Hogan SC, Moore DR, Hutchings ME. The effect of OME on the development of binaural processing in humans[J]. Ass Research Otolaryngol Abs, 1999, 6(3): 146-148.
- [3] 林晓江, 何本均, 孙慧娟. 儿童慢性鼻窦炎合并腺样体肥大 35 例[J]. 实用医学杂志, 2010, 26(10): 1784-1785.
- [4] Tarasiuk A, Greenberg-Dotan S, Simon-Tuval T, et al. Elevated morbidity and health care use in children with obstructive sleep apnea syndrome[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2007, 175(1): 55-61.
- [5] Contencin P, Guilleminault C, Manach Y. Long-term follow-up and mechanisms of obstructive sleep apnea (OSA) and related syndromes through infancy and childhood[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2003, 19(7): 118-123.
- [6] 冼志雄, 李 兰, 梁振江. 鼻咽侧位片与电子鼻咽镜诊断儿童腺样体肥大价值的比较[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2007, 21(21): 996-998.
- [7] 戚宇飞, 刘基红, 王 莉. 沙美特罗丙酸氟替卡松联合孟鲁司特钠治疗咳嗽变异型哮喘的疗效观察[J]. 中国医药, 2012, 17(9): 1069-1071.
- [8] Sohn H, Rosenfeld RM. Evaluation of sleep-disordered breathing in children[J]. Otolaryngology-Head Neck Surgery, 2003, 12(3): 344-352.
- [9] Brouillette RT, Manoukian JJ, Ducharme FM, et al. Efficacy of fluticasone nasal spray for pediatric obstructive sleep apnea [J]. J Pediatr, 2001, 138(6): 838-844.
- [10] Kubba H, Bingham BJ. Endoscopy in the assessment of children with nasal obstruction[J]. Journal of Laryngology and Otology, 2001, 115(5): 380-384.
- [11] Bitar MA, Rahi A, Khalifeh M, et al. A suggested clinical score to predict the severity of adenoid obstruction in children[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2006, 263(10): 924-928.
- [12] 池书平. 儿童腺样体肥大 A/N 比率测量的临床价值[J]. 中国现代医学杂志, 2006, 12(16): 2209-2211.
- [13] Kaditis AG, Ioannou MG, Chaidas K, et al. Cysteinyl leukotriene receptors are expressed by tonsillar T cells of children with obstructive sleep apnea[J]. Chest, 2008, 134(2): 324-331.
- [14] Goldman AD, Goldman JL, Li RC, et al. Differential expression of cysteinyl leukotriene receptors 1 and 2 in tonsils of children with obstructive sleep apnea syndrome or recurrent infection[J]. Chest, 2004, 126(1): 13-18.
- [15] Jeans WD, Fernando DCJ, Maw AR. How should adenoid enlargement be measured? A radiological study based on the inter-observer agreement[J]. Clinical Radiology, 1981, 32(3): 337-340.
- [16] 朱 毅, 陆丽华. 孟鲁司特钠治疗小儿咳嗽变异性哮喘的疗效观察[J]. 中国临床医学, 2009(2): 259-260.
- [17] 于 霞, 林忠嗣. 丙酸氟替卡松联合孟鲁司特钠治疗儿童哮喘临床研究[J]. 实用药物与临床, 2009(3): 214-215.

(责任编辑: 关蕴良)