

## 2017年美国季节性变应性鼻炎治疗循证指南更新解读



扫一扫下载指南原文

孙立薇, 沙骥超, 孟粹达, 朱冬冬

吉林大学中日联谊医院耳鼻咽喉头颈外科, 吉林 长春 130033

**[摘要]** 本指南是基于循证医学的临床实践指南, 主要为季节性变应性鼻炎 (seasonal allergic rhinitis, SAR) 的治疗提供临床建议。指南对SAR治疗中抗组胺药、皮质类固醇和白三烯受体拮抗剂的疗效进行分析, 并提出了三项建议用于指导SAR患者的治疗, 从而为临床医师选择最佳干预方式提供参考。

**[关键词]** 鼻炎, 变应性, 季节性; 指南

**Interpretation of treatment of seasonal allergic rhinitis: An evidence-based focused 2017 guideline update**

SUN Liwei, SHA Jichao, MENG Cuida, ZHU Dongdong

Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, China-Japan Union Hospital, Jilin University, Changchun,

Jilin, 130033, China

Corresponding author: MENG Cuida (Email: mengcuida@163.com)

**[ABSTRACT]** The Treatment of Seasonal Allergic Rhinitis: An Evidence-Based Focused 2017 Guideline Update is an evidence-based clinical guideline, which provides clinical advice for the treatment of seasonal allergic rhinitis (SAR). The guideline analyzes the efficacy of antihistamines, corticosteroids and LTRAs in SAR therapy and presents three recommendations for guiding the treatment of patients with SAR. The purpose is to provide a reference for clinicians to choose the best intervention method for SAR treatment.

**[Key words]** Rhinitis, Allergic, Seasonal; Guidebooks

变应性鼻炎 (AR) 是一种对个人和社会均造成重大健康负担的疾病。调查显示, 美国成年人和儿童AR患病率分别为14%和13%<sup>[1]</sup>。流行病学调查发现, AR是哮喘发生的独立危险因素。美国的一项调查报告显示, 有38%的AR患者伴有哮喘, 高达78%的哮喘患者伴有AR<sup>[2]</sup>。作为美国过敏、哮喘和免疫学会 (American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, AAAAI)、美国过敏、哮喘与免疫学院 (American College of Allergy, Asthma and Immunology, ACAAI) 以及过敏、哮喘和免疫联合委员会 (Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology, JCAAI) 实践参数联合特别工作组 (Joint Task Force on Practice Parameters, JTFPP) 于2008年发表的关于鼻炎诊断和治疗实践指南修订版的一部分<sup>[3]</sup>, 本指南更新主要关于季节性变应性鼻炎 (seasonal allergic rhinitis, SAR) 的治疗<sup>[4]</sup>。这是第一个采用推荐、评估、发展和评价分级 (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation, GRADE) 方法的AAAAI/ACAAI鼻炎指南。本指南主要针对3个SAR治疗相关问题进行系统评价。

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81570897、81570775) 和吉林省财政厅项目 (sczsy201524) 联合资助

第一作者简介及通讯: 孙立薇, 女, 吉林人, 在读硕士研究生, 研究方向为鼻科学。

Email: slw19930623@163.com

通讯作者: 孟粹达 (Email: mengcuida@163.com)

## 1 AR定义及分类

AR是IgE介导的炎性反应, 其特征在于以下一种或多种症状: 鼻塞, 鼻涕, 喷嚏和鼻痒。

AR根据以下几个特征进行分类: ①发病时间, ②症状的频率和持续时间, ③严重性。根据发病时间可以分为季节性 (例如花粉)、常年性 (全年接触, 例如尘螨) 和一过性 (来自患者家中或职业中通常不会遇到的变应原暴露环境, 例如拜访有宠物的家庭)。根据症状频率分为: 间歇性 (<4d/周或<4周/年) 和持续性 (>4d/周或>4周/年)。根据严重程度分为轻度 (症状存在但不影响生活质量) 和中重度 (症状严重时会影响生活质量)。

## 2 AR治疗概述

AR的治疗选择包括环境控制、药物治疗和变应原免疫治疗。药物治疗包括鼻内和口服抗组胺药、鼻内和口服减充血剂、鼻内和口服皮质类固醇、鼻内色甘酸、鼻内抗胆碱药和口服白三烯受体拮抗剂 (leukotriene receptor antagonists, LTRAs)。本指南更新分析抗组胺药、皮质类固醇和LTRAs的疗效。

**2.1 口服抗组胺药。**抗组胺药靶向组胺1 (histamine 1, H1) 受体, 缓解AR的鼻痒、打喷嚏和流涕症状。抗组胺药有口服制剂 (第一代和第二代) 和鼻内制剂。第一代抗组胺药 (例如苯海拉明、氯苯那敏和羟嗪) 容易穿过血脑屏障并大量结合中枢H1-受体, 从而导致镇静。它们也

缺乏特异性,可与胆碱能受体、 $\alpha$ -肾上腺素能受体和5-羟色胺能受体发生交叉结合而引起口干、眼干、尿滞留、便秘和心动过速。具有强抗胆碱能特性的第一代抗组胺药的累积使用与痴呆风险较高有关。相比之下,第二代抗组胺药(例如非索非那定、西替利嗪、左西替利嗪、氯雷他定、地氯雷他定、依巴斯汀、依匹斯汀和比拉斯汀)对外周H1受体更为特异,并且具有有限的血脑屏障渗透作用,因此减少镇静。

**2.2 鼻内抗组胺药 (intranasal antihistamines, INAHs)。**在美国,氮卓斯汀和奥洛他定的鼻内制剂有售,其起效迅速,有助于减轻鼻塞。与口服抗组胺药一样,INAHs靶向H1-受体,但有证据表明,通过鼻内给药而获得的鼻腔组织内较高的药物浓度水平具有抗炎作用。

**2.3 鼻内皮质类固醇 (intranasal corticosteroids, INCSs)。**INCSs具有有效的抗炎特性,可减轻喷嚏、鼻痒、鼻涕和鼻塞的症状。有限的证据表明,INCSs还可以减轻眼部过敏症状,如瘙痒、流泪、发红和浮肿。由于全身应用皮质类固醇激素的副作用,口服和注射制剂通常不建议用于AR。INCSs导致介质和细胞因子释放的显着减少,从而减少嗜碱性粒细胞、嗜酸性粒细胞、嗜中性粒细胞和单核细胞向鼻腔分泌物的聚集。建议持续性使用INCSs,其比间歇性使用更有效。间歇性使用指根据需要,而持续性使用指如在花粉季节期间每天连续使用。INCSs的常见不良反应包括鼻腔干燥、灼痛、刺痛、血性分泌物和鼻出血。所有INCSs的说明书建议监测眼内压、青光眼和白内障,儿童人群也建议监测生长情况。

**2.4 LTRAs。**LTRAs阻断半胱氨酰白三烯1 (cysteinyl leukotriene 1, CysLT1) 受体。LTRAs通过抑制白三烯和由肥大细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、巨噬细胞以及单核细胞产生的炎症介质,从而减轻AR的症状。孟鲁司特是食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准用于治疗SAR的唯一LTRAs。孟鲁司特具有良好的安全性,已被批准用于6个月及以上的患者。可能的副作用包括上呼吸道感染和头痛,此外还有罕见的药物引起的神经精神事件的上市后报告,如攻击行为、抑郁、自杀想法和自杀行为。多达40%的AR患者并存哮喘,由于孟鲁司特已批准用于治疗鼻炎和哮喘,因此AR并存哮喘的患者可能会考虑应用孟鲁司特。

### 3 方法

工作组对本次重点系统评价中所考虑的3个问题进行文献检索,最终确定了15篇参考文献用于解决这3个

问题。证据主体的确定性使用GRADE分析,将证据质量分为以下四个等级:①高:团队非常有信心,真正的效果接近估计的效果;②中:团队对效果评估有中等程度的信心,真正的效果可能接近估计的效果,但有可能存在实质性差异;③低:团队对效果估计的信心是有限的,真正的效果可能与估计的效果大不相同;④极低:团队对效果评估的信心很小,真正的效果可能与估计的效果有很大差异。对证据质量进行评估后,GRADE分析继续考虑3个其他因素:干预的安全性、成本和患者的偏好,以最终推荐或建议赞成或反对某种治疗。

## 4 SAR治疗相关3个问题

**4.1 对于年龄 $\geq 12$ 岁的中度至重度SAR患者的初始治疗,联合使用口服抗组胺药和INCS与INCS单药治疗相比,是否有临床益处?**

在治疗AR患者时,临床医师经常使用联合治疗。一种常见的组合是,使用INCS但仍存在持续症状时,向INCS添加口服抗组胺剂。有研究表明对中度持续性AR联合使用口服抗组胺药和INCS可有效控制症状,症状控制后INCS维持治疗可改善生活质量<sup>[5]</sup>。2008年JTFPP鼻炎诊断和治疗实践指南修订版表明,与单独使用INCS疗法相比,这种联合疗法并未被证明具有优越的临床益处,但是联合疗法可能为特定的个体症状提供额外的益处<sup>[3]</sup>。2015年美国耳鼻咽喉头颈外科学会 (American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Foundation, AAO-HNSF) AR发布的临床实践指南也不建议在INCS中添加口服抗组胺药,即使症状控制不完全,因为不太可能增加临床获益<sup>[6]</sup>。2016年变应性鼻炎及其对哮喘的影响 (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma, ARIA) 指南建议,对SAR患者联合口服抗组胺药和INCS或INCS单药治疗均可<sup>[7]</sup>。

本指南建议对于年龄 $\geq 12$ 岁SAR患者鼻部症状的初始治疗,临床医师应常规使用INCS单药治疗,而不是联合使用口服抗组胺药和INCS (推荐强度:强,证据质量:中)。

**4.2 对于年龄 $\geq 15$ 岁的中度至重度SAR患者,在临床获益方面,孟鲁司特与INCS相比如何?**

在选择AR治疗方案时,临床医师可以选择多种单药治疗,包括口服药物LTRAs (如孟鲁司特),或鼻腔用药INCS。2008年JTFPP鼻炎诊断和治疗实践指南修订版表明,口服LTRAs已被证实对SAR和PAR有用,但根据2项研究,LTRAs的效果不如INCSs<sup>[3]</sup>。2015年AAO-HNSF发布的AR临床实践指南指出,临床医师不应该为AR患者提供LTRAs作为主要治疗方法,并且对于过敏

症状, INCSs比LTRAs更有效<sup>[6]</sup>。我国AR诊断和治疗指南(2015年)指出, 对INCS治疗后鼻部症状(主要是鼻塞)未得到良好控制的中-重度AR患者, 可考虑联合应用LTRA<sup>[8]</sup>。

本指南建议对于年龄 $\geq 15$ 岁的中度至重度SAR患者的初始治疗, 临床医师应该推荐INCS超过LTRA(推荐强度: 强, 证据质量: 高)。

**4.3** 对于 $\geq 12$ 岁的中度至重度SAR患者的初始治疗, 使用INCS和INAH联合治疗与两种药物单药治疗相比, 是否有任何临床益处?

2008年JTFPP鼻炎诊断和治疗实践指南修订版指出, INCSs是控制AR症状的最有效的药物, INAH可用作变应性和非变应性鼻炎的一线药物, 但通常不如INCS治疗AR有效, 其还指出, INAH联合应用INCS可能有额外的益处<sup>[3]</sup>。2015年AAO-HNSF发布的AR临床实践指南指出: INAH联合INCS疗效明显优于单药治疗, 且对中重度AR患者的多个症状均有良好的效果<sup>[6]</sup>。2016 ARIA指南建议, SAR患者使用INCS联合INAH或者单独INCS, 在开始治疗时(最初2周), INCS与INAH联合可能比单独INCS起效快, 同时还指出INCS联合INAH优于单独INAH<sup>[7]</sup>。我国AR诊断和治疗指南(2015

年)指出, INCS和INAH混合制剂(内含氮卓斯汀和丙酸氟替卡松)鼻喷治疗2周, 对中重度SAR患者鼻部症状的改善效果明显优于单一药物治疗<sup>[8]</sup>。

本指南建议对于 $\geq 12$ 岁中度至重度SAR患者的鼻部症状的治疗, 临床医师可能会建议联合使用INCS和INAH作为初始治疗(推荐强度: 弱, 证据质量: 高)。

综上所述可以得出以下结论。在考虑单药治疗时, INCS是比LTRA更有效的选择。当患者已经使用INCS, 但症状没有得到最佳控制, 并且正在考虑添加抗组胺剂时, 最好的附加疗法是INAH而不是口服抗组胺药, 尽管这种联合用药的不良反应比单独使用INCS发生率更高。本系统综述和分析报告并没有将口服抗组胺药单独作为SAR的初始治疗或PAR或轻度SAR的治疗。

本指南旨在为成人和青少年( $>15$ 岁)AR患者的治疗提供指导。本文件中的建议可能不适用于所有AR患者, 不应取代患者治疗或临床判断的个体化。尽管分析研究的纳入标准是轻度至重度AR, 但符合所有纳入标准的研究绝大多数是中度至重度SAR患者。因此, 这些结论可能不适用于轻度SAR患者。该系统评价的另一个局限性是大多数研究中的样本量相对较小。随着医疗治疗的发展, 未来的数据可能会进一步修改以上建议。

#### 参考文献

- [1] Meltzer EO, Blaiss MS, Naclerio RM, et al. Burden of allergic rhinitis: allergies in America, Latin America, and Asia-Pacific adult surveys. *Allergy Asthma Proc*, 2012, 33 Suppl 1: 113-141.
- [2] Casale TB, Dykewicz MS. Clinical implications of the allergic rhinitis-asthma link. *Am J Med Sci*, 2004, 327(3): 127-138.
- [3] Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI, et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol*, 2008, 122(2 Suppl): S1-S84.
- [4] Dykewicz MS, Wallace DV, Baroody F, et al. Treatment of seasonal allergic rhinitis: An evidence-based focused 2017 guideline update. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2017, 119(6): 489-511.
- [5] 张珂, 柯嘉, 马芙蓉, 等. 变应性鼻炎联合用药及鼻用激素维持治疗的疗效. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2010, 17(11): 571-574.
- [6] Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, et al. Clinical practice guideline: Allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2015, 152(1 Suppl): S1-S43.
- [7] Brożek JL, Bousquet J, Agache I, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 140(4): 950-958.
- [8] 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). *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2016, 51(1): 6-24.

(收稿日期: 2018-01-06)

编辑 赵黎明