

本文引用格式:赵丽静,张秀芳,黄广丽.奥马珠单抗对变应性鼻炎患儿的疗效及对血清因子的影响[J].安徽医学,2024,45(6):762-766.DOI:10.3969/j.issn.1000-0399.2024.06.019

· 临床医学 ·

奥马珠单抗对变应性鼻炎患儿的疗效及对血清因子的影响

赵丽静 张秀芳 黄广丽

[摘要] 目的 探究奥马珠单抗对变应性鼻炎患儿症状改善、肺通气功能及血清基质金属蛋白酶抑制剂-1(TIMP1)水平的影响。方法 回顾性分析2019年10月至2021年6月邯郸市儿童医院门诊收治的80例变应性鼻炎患儿临床资料,根据治疗方法分为对照组($n=40$)和联合组($n=40$),对照组给予氯雷他定治疗,联合组给予奥马珠单抗联合氯雷他定治疗。比较两组患儿症状改善情况(临床体征、流涕、鼻塞及喷嚏评分),肺通气功能[第一秒用力呼气量占预计值百分比(FEV1%)、第一秒用力呼气容积与用力肺活量比值(FEV1/FVC%)],鼻功能[鼻黏膜纤毛清除速率(MCV)、鼻黏膜纤维毛传输时间(MTT)、鼻阻力(NR)],临床疗效,血清TIMP1、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平及不良反应发生率。结果 与治疗前比较,两组治疗后临床体征、流涕、鼻塞、喷嚏评分、血清TIMP1、MMP-9水平、NR、MTT均降低($P<0.05$),且联合组治疗前后差值高于对照组($P<0.05$);与治疗前比较,两组治疗后FEV1%、FEV1/FVC%、MCV均升高($P<0.05$),且联合组治疗前后差值高于对照组($P<0.05$)。联合组有效36人(90.00%),对照组有效27人(67.50%),两组患儿有效率差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 奥马珠单抗联合氯雷他定治疗变应性鼻炎可有效改善患儿临床症状,降低血清TIMP1、MMP-9水平,提高肺通气功能及鼻功能。

[关键词] 变应性鼻炎;氯雷他定;奥马珠单抗;肺通气功能;基质金属蛋白酶抑制剂-1

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2024.06.019

变应性鼻炎主要表现为流涕、喷嚏及鼻塞等,若早期不有效控制,则会引发咽喉炎及中耳炎等疾病,影响患儿健康及发育^[1-2]。目前,临床多采用抗组胺药物及糖皮质激素治疗,其中氯雷他定作为抗组胺药物,目前广泛应用于哮喘、变应性鼻炎等疾病的治疗^[3-4]。作为重组人源化单克隆抗体,奥马珠单抗能够结合游离的免疫球蛋白E(immunoglobulin E, IgE),进而缓解游离IgE水平异常现象,从而改善变应性鼻炎相关情况^[5-6]。目前针对奥马珠单抗治疗鼻息肉、变应性哮喘等疾病的相关研究较多^[7-8],用于变应性鼻炎的相关研究较少。本研究使用奥马珠单抗联合氯雷他定治疗变应性鼻炎患儿,并探究其对患儿症状改善、肺通气功能及血清基质金属蛋白酶抑制剂-1(tissue inhibitor of metalloprotease-1, TIMP1)水平的影响,旨在为变应性鼻炎患儿临床治疗提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2019年10月至2021年6月邯郸市儿童医院门诊收治的80例变应性鼻炎患儿临床资料,根据治疗方法分为对照组($n=40$)和联合组($n=40$),对照组给予氯雷他定治疗,联合组给予奥马珠

单抗联合氯雷他定治疗。两组患儿一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。本研究经本院伦理委员会批准(批文号:2021-08-21)。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:①符合《变应性鼻炎诊断和治疗指南(2015年)》^[9]相关诊断标准;②年龄6~18岁;③对本研究所用药物无过敏。排除标准:①合并鼻中隔偏曲、鼻息肉等疾病;②合并恶性肿瘤、严重脏器功能衰竭;③入组前2个月接受糖皮质激素治疗;④合并传染性、免疫缺陷疾病;⑤合并哮喘;⑥有严重精神疾病导致无法配合。

1.3 方法 均以糠酸莫米松鼻喷雾剂(浙江仙琚)喷雾,每侧2揆,1次/天。

1.3.1 对照组 对照组在喷雾剂的基础上,给予氯雷他定片(杭州默沙东制药有限公司;10 mg)口服,一次10 mg,1次/天,其中6~12岁患儿,若体质量 ≤ 30 kg,则一次5 mg,1次/天。治疗8周。

1.3.2 联合组 在对照组基础上给予奥马珠单抗^[10], >150 mg分2~4个部位, <150 mg在上臂三角肌区一个部位注射,据血清IgE水平、体质量,结合说明书,每次75~600 mg,间隔2周一次,共注射4次,治疗8周。

1.3.3 观察指标 ①根据《变应性鼻炎的诊疗原则和

作者单位:056001 河北邯郸 邯郸市妇幼保健院儿童健康管理中心(赵丽静,张秀芳),儿童重症医学科(黄广丽)

通信作者:张秀芳, chongqun57@163.com

表 1 两组患儿一般资料比较

组别	例数	年龄(岁)	性别(男/女,例)	BMI(kg/m ²)	病程(年)
联合组	40	11.35±1.42	22/18	16.23±1.65	1.32±0.45
对照组	40	11.26±1.35	25/15	16.02±1.61	1.35±0.47
Z/ χ^2 值		0.291	0.464	0.576	0.292
P值		0.772	0.496	0.566	0.771

组别	例数	过敏源(例)			外周血嗜酸性细胞计数($\times 10^9/L$)	血清免疫球蛋白 E(ng/mL)
		尘螨	花粉/皮毛	食物药物		
联合组	40	23	8	9	0.31(0.21,0.57)	338.54±43.15
对照组	40	25	7	8	0.29(0.22,0.58)	324.71±41.17
Z/ χ^2 值		0.209			0.831	1.467
P值		0.901			0.439	0.147

注: BMI 为身体质量指数。

推荐方案》(2004)^[11]评估患儿症状,鼻甲轻度肿胀,尚可见鼻中隔、鼻甲为 1 分;鼻底及下鼻甲紧靠,有小间隙为 2 分;鼻中隔、鼻底及下鼻甲紧靠,见不到中鼻甲,或中鼻甲由息肉样变及息肉形成为 3 分。流涕:每日擤鼻不超过 4 次为 1 分;5~9 次 2 分;10 次及以上 3 分。鼻塞:有意识吸气 1 分;交互性或间歇性 2 分;口呼吸 3 分。喷嚏:每次连续喷嚏次数 3~5 次为 1 分;6~10 次为 2 分;超过 10 次为 3 分。②肺通气功能:采用 Cosmed 肺功能仪对两组患儿治疗前后的肺功能进行检测,包括患儿第一秒用力呼吸量占预计值百分比(the percentage of forced breathing volume in the first second to the expected value, FEV1%)、第一秒用力呼气容积与用力肺活量比值(ratio of forced expiratory volume to forced vital capacity in the first second, FEV1/FVC%)。③鼻功能:使用鼻阻力测定仪检测患儿治疗前后的鼻阻力(nasal resistance, NR)、鼻黏膜纤毛清除速率(nasal mucosa ciliary clearance rate, MCV)、鼻黏膜纤维毛传输时间(transit time of nasal mucosal fiber hairs, MTT)。④根据《变应性鼻炎的诊疗原则和推荐方案》(2004)^[11]根据患儿体征及症状总评分评估疗效,疗效值(%)=(治疗前-治疗后)/治疗前总评分 $\times 100\%$,显效:治疗后,患儿疗效值至少为 66%;有效:治疗后,患儿疗效值超过 25%,不足 66%;无效:治疗后,患儿疗效值不超过 25%。⑤血清 TIMP1、基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)水平:分别于治疗前后抽取患儿空腹静脉血 3 mL, 3 000 r/min 离心 10 min,以酶联免疫吸附法检测患儿血清 TIMP1、MMP-9 水平,试剂盒均购自杭州联科生物,检测严格遵守试剂盒说明书步骤。⑥不良反应发生率:统计两组组患儿是否存在鼻黏膜出血、胃肠道反应、头晕/头痛、面部潮红情况,比较两组患儿不良反应发生率,不良反应发生率=(出现不良反应情况例数/总例数) $\times 100\%$ 。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 统计分析,正态分布计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;偏态分布计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用秩和检验;计数资料以百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿症状改善情况比较 治疗后,两组患儿症状评分均较治疗前降低($P < 0.05$),联合组治疗前后差值高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 两组患儿肺通气功能情况比较 与治疗前比较,两组患儿治疗后 FEV1、FEV1/FVC 均升高($P < 0.05$),联合组治疗前后差值高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 两组患儿鼻功能比较 与治疗前比较,两组患儿治疗后 MCV 均升高($P < 0.05$),NR、MTT 均降低($P < 0.05$),且联合组治疗前后差值高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

2.4 两组患儿治疗后临床疗效比较 联合组有效率高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.781, P = 0.029$)。见表 5。

2.5 两组患儿血清 TIMP1、MMP-9 水平比较 与治疗前比较,两组治疗后血清 TIMP1、MMP-9 水平均降低($P < 0.05$),且联合组治疗前后差值均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 6。

2.6 两组患儿不良反应发生率比较 两组患儿不良反应发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.556, P = 0.456$)。见表 7。

3 讨论

变应性鼻炎者初次与变应原发生密接后,会发生

表2 两组患儿症状改善情况比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	例数	临床体征评分			流涕评分		
		治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
联合组	40	2.21±0.35	0.74±0.12 ^①	1.47±0.23	2.54±0.41	0.72±0.15 ^①	1.82±0.26
对照组	40	2.15±0.31	0.89±0.16 ^①	1.26±0.15	2.48±0.37	0.95±0.21 ^①	1.53±0.16
<i>t</i> 值		0.812	4.743	4.837	0.687	5.637	6.008
<i>P</i> 值		0.419	<0.001	<0.001	0.494	<0.001	<0.001

组别	例数	鼻塞评分			喷嚏评分		
		治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
联合组	40	2.31±0.42	0.64±0.13 ^①	1.67±0.29	2.51±0.45	0.71±0.15 ^①	1.80±0.30
对照组	40	2.24±0.38	0.79±0.16 ^①	1.45±0.22	2.42±0.41	0.96±0.21 ^①	1.46±0.20
<i>t</i> 值		0.782	4.602	3.822	0.935	6.127	5.964
<i>P</i> 值		0.437	<0.001	<0.001	0.353	<0.001	<0.001

注:与同组治疗前比较,^①*P*<0.05。表3 两组患儿肺通气功能比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	FEV1(%)			FEV1/FVC(%)		
		治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
联合组	40	88.25±8.61	99.72±12.25 ^①	11.47±3.64	91.22±9.68	102.08±11.39 ^①	10.86±1.71
对照组	40	87.68±9.24	93.28±11.24 ^①	5.60±2.00	90.15±9.12	95.22±10.21 ^①	5.07±1.09
<i>t</i> 值		0.285	2.450	8.939	0.509	2.836	18.058
<i>P</i> 值		0.776	0.017	<0.001	0.612	0.006	<0.001

注:FEV1%为第一秒用力呼吸量占预计值百分比;FEV1/FVC为第一秒用力呼气容积与用力肺活量比值;与同组治疗前比较,^①*P*<0.05。表4 两组患儿鼻功能比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	NR[Pa/(cm ³ ·s)]			MCV(mm/min)			MTT(min)		
		治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
联合组	40	0.78±0.15	0.42±0.11 ^①	0.36±0.04	5.02±0.51	7.89±0.82 ^①	2.87±0.31	23.68±2.41	15.78±1.62 ^①	7.90±0.79
对照组	40	0.82±0.17	0.65±0.13 ^①	0.17±0.04	5.24±0.56	6.74±0.68 ^①	1.50±0.12	23.42±2.35	18.95±1.94 ^①	4.47±0.41
<i>t</i> 值		1.116	8.542	21.243	1.837	6.828	26.066	0.489	7.932	24.373
<i>P</i> 值		0.268	<0.001	<0.001	0.070	<0.001	<0.001	0.627	<0.001	<0.001

注:NR为鼻阻力;MCV为鼻黏膜纤毛清除速率;MTT为鼻黏膜纤毛传输时间;与同组治疗前比较,^①*P*<0.05。

表5 两组患儿临床疗效比较[例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效数
联合组	40	16(40.00)	20(50.00)	4(10.00)	36(90.00)
对照组	40	12(30.00)	17(42.50)	13(32.50)	27(67.50)

大量特异性 IgE,与细胞免疫球蛋白片段受体结合,致使复合物形成,但在此过程中患者难以表现出可被观察到

的症状^[12-13]。当患者又与变应原发生密接后,上述结合物又可与变应原结合,诱导多种炎性因子的产生,因此出现变态反应,刺激鼻黏膜,引发鼻塞等相关症状。目前,氯雷他定作为抗组胺药物可有效抑制肥大细胞及嗜酸性粒细胞,抑制外周组胺受体,降低气道高反应性,为临床治疗变应性鼻炎的常用药物^[14-15]。但是部

表6 两组患儿血清TIMP1、MMP-9水平比较($\bar{x}\pm s$,ng/mL)

组别	例数	TIMP1			MMP-9		
		治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
联合组	40	155.74±16.23	125.47±12.31 ^①	30.58±3.82	245.78±25.14	141.23±14.32 ^①	104.96±10.82
对照组	40	153.12±15.85	142.75±14.36 ^①	11.92±1.49	247.62±25.75	175.68±17.85 ^①	72.45±7.91
<i>t</i> 值		0.730	5.778	28.782	0.323	9.521	15.341
<i>P</i> 值		0.467	<0.001	<0.001	0.747	<0.001	<0.001

注:TIMP1为基质金属蛋白酶抑制剂-1;MMP-9为基质金属蛋白酶-9;与同组治疗前比较,^①*P*<0.05。

表 7 两组患儿不良反应发生率比较 [(例)%]

组别	例数	鼻黏膜 出血	胃肠道 反应	头晕/ 头痛	面部 潮红	总发生 人数
联合组	40	2	1	1	1	5(12.50)
对照组	40	1	1	0	1	3(7.50)

分患儿使用氯雷他定治疗效果并不理想,还需结合其他药物提高疗效。

奥马珠单抗能够结合 IgE 的免疫球蛋白片段部分,产生可溶性免疫复合物,进而阻止 IgE 抗体附着到细胞表面发生交联^[16]。奥马珠单抗还能够降低游离 IgE 水平,有效阻断 IgE 结合受体,但是不识别结合 IgE 受体,无致敏性^[17]。彭俊争等^[18]研究显示,奥马珠单抗可有效提高肺功能,安全性及有效性较高。因此,本研究使用奥马珠单抗联合氯雷他定治疗变应性鼻炎,结果显示,与治疗前比较,两组治疗后临床体征、流涕、鼻塞、喷嚏评分, NR, MTT 均较治疗前降低,两组治疗后 FEV1、FEV1/FVC、MCV 均升高,且联合组治疗前后差值高于对照组 ($P < 0.05$),联合组总有效率高于对照组 ($P < 0.05$)。提示奥马珠单抗联合氯雷他定可更有效地改善变应性鼻炎患儿临床症状,提高肺通气功能的效果也更显著。分析其原因,可能是因为氯雷他定可通过抑制细胞间黏附因子表达,使炎症细胞的释放及活化得到抑制,进而在一定程度上改善气道炎症,使患儿临床症状得到改善^[19]。奥马珠单抗具备与游离 IgE 共同作用的能力,在此过程中减少嗜酸性粒细胞、肥大细胞因子的出现,从而缓解并初步改善鼻黏膜炎症,两药联合使用可进一步提升疗效。

MMP-9 为降解细胞外基质的蛋白酶,在缺氧状态下,内皮细胞、成纤维细胞及各种炎性因子均可产生 MMP-9;TIMP1 为 MMP-9 的活性抑制因子,TIMP1 可特异性结合 MMP-9 并生成复合体,从而抑制细胞外基质的降解,参与变应性鼻炎的发生发展^[20-21]。本研究对其探究显示,与治疗前比较,两组治疗后血清 TIMP1、MMP-9 水平均降低,且联合组治疗前后差值高于对照组 ($P < 0.05$)。提示奥马珠单抗联合氯雷他定降低血清 TIMP1、MMP-9 水平的效果更明显。分析原因,二者联合共同服用,可发挥气道炎症抑制作用,因此降低 TIMP1、MMP-9 水平,症状也初步改善。且两组患儿不良反应发生率比较差异无统计学意义。

本研究局限性:①本研究为单中心研究②本研究纳入样本量较少③本研究未对患者观察指标进行动态检测。后续将结合基础实验、加大样本量对变应性鼻炎治疗期间各指标动态变化进行实时检测,深入探讨奥马珠单抗联合氯雷他定治疗变应性鼻炎的具体机制。

综上,奥马珠单抗联合氯雷他定用于变应性鼻炎患儿,可有效改善临床症状,降低血清 TIMP1、MMP-9 水平,提高肺通气功能及鼻功能,效果显著。

参考文献

- [1] 徐东亚,李艳红,刘嘉欣,等.阿奇霉素辅助治疗儿童变应性鼻炎引起的上气道咳嗽综合征临床疗效[J].儿科药学杂志,2021,27(10):21-24.
- [2] OKUBO K, KURONO Y, ICHIMURA K, et al. Japanese guidelines for allergic rhinitis 2020[J]. Allergol Int, 2020, 69(3):331-345.
- [3] 张晓月,李洪霖.通窍鼻炎胶囊联合氯雷他定治疗变应性鼻炎的临床研究[J].现代药物与临床,2022,37(4):791-794.
- [4] 谢蔓芳,胡玲,黎小年,等.糠酸莫米松鼻喷雾剂联合氯雷他定片治疗变应性鼻炎儿童患者的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2020,36(19):2989-2992.
- [5] 刘玲,周薇,李灵慧.奥马珠单抗治疗儿童过敏性疾病 28 例临床分析[J].中华实用儿科临床杂志,2021,36(12):926-930.
- [6] 陈知己,陈红江,袁伟,等.变应性鼻炎的非特异性免疫治疗选择——奥马珠单抗[J].国际耳鼻咽喉头颈外科杂志,2022,46(2):84-88.
- [7] 王奥维,时文杰.奥马珠单抗治疗慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉的研究进展[J].国际耳鼻咽喉头颈外科杂志,2021,45(4):198-201.
- [8] 虞琳,张慧珊,赵欣,等.奥马珠单抗治疗儿童中重度变应性哮喘疗效及安全性病例系列研究[J].中华实用儿科临床杂志,2020,35(8):617-621.
- [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分会鼻科学组.变应性鼻炎诊断和治疗指南(2015年,天津)[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2016,51(1):6-24.
- [10] 奥马珠单抗治疗过敏性哮喘专家组,中华医学会呼吸病学分会哮喘学组.奥马珠单抗治疗过敏性哮喘的中国专家共识[J].中华结核和呼吸杂志,2018,41(3):179-185.
- [11] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员,中华医学会耳鼻咽喉科分会.变应性鼻炎诊治原则和推荐方案[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2005,40(3):166-167.
- [12] 姜涛,李锐,华娜,等.大连地区儿童变应性鼻炎患者血清特异性 IgE 分析[J].中国儿童保健杂志,2021,29(8):918-921.
- [13] 王承倩,郑跃杰,马卓娅.调节性 B 细胞在过敏原免疫治疗中的机制研究进展[J].国际呼吸杂志,2019,39(12):937-941.
- [14] KUO C Y, PAN R H, CHAN C K, et al. Application of a timestratified case-cross-over design to explore the effects of air pollution and season on childhood asthma hospitalization in cities of differing urban patterns: big data analytics of gov-

- ernment open data[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2018, 15(4):647-649.
- [15] 笪云想, 朱立新. 糠酸莫米松鼻喷剂联合氯雷他定对变应性鼻炎患儿疗效观察[J]. *山西医药杂志*, 2021, 50(16): 2448-2450.
- [16] 蔡慧, 朱桂萍, 宋惜夕, 等. 重度哮喘应用奥马珠单抗长期治疗及其减量方案疗效[J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2022, 16(4):343-350.
- [17] 陈浩. 奥马珠单抗与脱敏治疗联用能否提高脱敏疗效与安全性[J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2021, 15(2): 228-229.
- [18] 彭俊争, 樊慧峰, 张彩凤, 等. 吸入激素联合奥马珠单抗治疗中重度儿童过敏性哮喘合并过敏性鼻炎自身前后对照试验[J]. *中国循证儿科杂志*, 2021, 16(2):120-123.
- [19] 胡燕, 蒋惠珍, 罗洁. 升阳益肾汤联合氯雷他定治疗哮喘合并变应性鼻炎患儿的效果[J]. *中国医药导报*, 2020, 17(11):80-84.
- [20] 王萌, 顾兆伟, 曹志伟. 小鼠变应性鼻炎发生、发展过程中MMP2和MMP9 mRNA的表达[J]. *临床与病理杂志*, 2021, 41(9):1982-1988.
- [21] 陈佳, 顾星, 周敏. 粉尘螨滴剂联合丙酸氟替卡松吸入气雾剂治疗小儿哮喘急性发作合并过敏性鼻炎的疗效[J]. *儿科药学杂志*, 2022, 28(5):39-44.

(2023-06-26收稿)

(本文编校:朱岚,张迪)