

卡介菌多糖核酸在治疗儿童常年性变应性鼻炎的研究^{*}

王智勇¹, 苏丽娟², 熊玉林¹, 段 炼¹, 禹 林¹, 蒋中莉¹, 姜浩平¹, 李 会¹, 李 曼¹, 马永丽¹ (重庆市合川区人民医院: 1. 耳鼻咽喉头颈外科; 2. 门诊部 401520)

【摘要】 目的 探讨鼻腔局部应用卡介菌多糖核酸 (BCG-PSN) 治疗儿童常年性变应性鼻炎 (AR) 的治疗效果。**方法** 选取在该院治疗的 AR 患者 166 例, 随机分为治疗组和对照组。治疗组 83 例, 采用无痛的鼻腔负压置换, 将 BCG-PSN 稀释液留置于鼻窦治疗 AR, 疗程 5 周; 对照组 83 例, 采用常规肌肉注射 BCG-PSN 治疗 AR, 疗程 5 周。**结果** 对照组 AR 治疗后的症状记分、体征记分高于治疗前, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗组 AR 治疗后的症状记分、体征记分高于治疗前, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组的治疗方法对于 AR 均有疗效, 治疗组的疗效更好, 其有效率为 85.9%, 高于对照组 68.75%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 鼻腔局部应用 BCG-PSN, 负压置换治疗儿童常年性 AR 安全, 相比肌肉注射疗效更好, 且便捷、舒适、痛苦小。

【关键词】 鼻腔负压置换; 卡介菌多糖核酸; 儿童常年性变应性鼻炎
DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2015.17.016 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)17-2523-03

BCG-PSN by nasal cavity local application for treating perennial allergic rhinitis in children^{*} WANG Zhi-yong¹, SU Li-juan², XIONG Yu-lin¹, DUAN Lian¹, YU Lin¹, JIANG Zhong-li¹, JIANG Hao-ping¹, Li Hui¹, LI Man¹, Ma Yong-li¹ (1. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery; 2. Department of Out-Patient, Hechuan District People's Hospital, Chongqing 401520, China)

【Abstract】 Objective To research the effect of nasal cavity local application of BCG polysaccharide nucleic acid (BCG-PSN) for treating perennial allergic rhinitis (AR) in children. **Methods** 166 children patients with perennial AR in our hospital were selected and randomly divided into the treatment group and the control group, 83 cases in each group. The treatment group, adopted painless nasal cavity negative pressure displacement for retaining BCG-PSN dilution solution in the nasal sinuses to treat AR, which lasted for 5 weeks. The control group was routinely given BCG-PSN by intramuscular injection with the treatment course of 5 weeks. **Results** The symptom score and the physical sign scores after treatment in the control group were higher than those before treatment, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The symptom score and the physical sign score after treatment in the treatment group were higher than those before the treatment with statistical differences ($P < 0.05$). The treatment methods in the two groups were effective, but the treatment had better effect, the effective rate in the treatment group was 85.9%, which was higher than 68.75% in the control group, to the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The nasal cavity local application of BCG-PSN and negative pressure displacement for treating children's perennial AR is safe and has better effect than intramuscular injection, which is more convenient and comfortable with little suffering.

【Key words】 displacement therapy of nasal sinuses; BCG polysaccharide nucleic acid; children's perennial allergic rhinitis

变应性鼻炎 (AR), 即过敏性鼻炎, 是机体接触变应原后主要由免疫球蛋白 E 介导的鼻黏膜非感染性炎性疾病, 传统分为季节性 & 常年性。近年来, AR 的发病呈上升趋势, 影响了全球 10%~25% 的人群^[1]。有研究显示, 卡介菌多糖核酸 (BCG-PSN) 注射液局部运用可治疗 AR^[2-3]。近 2 年来, 本院选用 BCG-PSN 注射液鼻腔局部负压置换治疗儿童常年性 AR, 取得了良好的效果, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013 年 3 月至 2014 年 5 月本院收治的常年性 AR 患儿 166 例, 诊断均符合 2004 年中华医学会耳鼻咽喉科分会兰州会议诊断标准^[6]。排除心、肝、肾及其他器官系统慢性病, 以及患急性传染病 (如麻疹、百日咳、肺炎等)、急性眼结膜炎、急性中耳炎以及对 BCG-PSN 注射液有过敏史

者。入选患者家属都签订“自愿接受了解用药情况的知情同意书”。采用随机数字表法将患者分为两组, 其中, 治疗组 83 例 (男 37 例, 女 46 例), 平均 (7.8±2.4) 岁, 病程 5~9 年; 对照组 83 例 (男 43 例, 女 40 例), 平均 (8.3±2.6) 岁, 病程 6~10 年。两组患者的性别、年龄等一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 方法 治疗组患者仰卧位, 以麻黄碱收缩鼻腔后, 垫肩头低垂, 鼻孔与床面垂直, 将 BCG-PSN 注射液 (浙江万马药业有限公司, 1 毫升/瓶, 含卡介菌多糖 0.35 mg, 核酸不低于 40 μg) 1 mL 溶于 3 mL 生理盐水中, 鼻腔负压置换治疗后注入鼻腔, 负压抽吸, 嘱患者发“开”音, 封闭后鼻孔, 即可将卡介菌多糖核酸合剂留置于鼻窦。治疗期间停用收缩鼻腔血管及抗过敏及鼻用糖皮质激素等药物, 每周 3 次, 5 周为 1 个疗程, 共 1 个疗

^{*} 基金项目: 重庆市合川区科委基金资助项目 (合科 hc-2013-01)。
作者简介: 王智勇, 男, 本科, 副主任医师, 主要从事耳鼻咽喉头颈外科方面的研究。

程,若伴急性炎症反应或鼻出血等则暂停治疗。对照组患者肌肉注射 BCG-PSN 注射液 1 mL(浙江万马药业有限公司,1 毫升/瓶,含卡介菌多糖 0.35 mg,核酸不低于 40 μg),每周 3 次,5 周为 1 个疗程,共 1 个疗程,若出现皮肤红肿、结节等不良反应,则停止治疗^[2-6]。

1.3 疗效观察与评估 疗效判定根据 2004 年变应性鼻炎兰州会议诊断标准,记录采用视觉类比法对治疗前、后症状及体征进行评分^[6]。

1.3.1 症状记分标准 喷嚏* 3~5,流涕[#] 小于或等于 4,有意识吸气时感觉鼻塞,间断鼻痒记 1 分;喷嚏 6~10,流涕 5~9,间断性或交互性鼻塞,蚁行感但可忍受,记 2 分;喷嚏大于或等于 11,流涕大于或等于 10,几乎全天用口呼吸、蚁行感且难忍,记 3 分(注:* 1 次连续喷嚏个数;[#] 每日擤鼻次数)。

1.3.2 体征记分标准 下鼻甲与鼻底、鼻中隔紧靠,见不到中鼻甲,或中鼻甲黏膜息肉样变、息肉形成,记录为 3 分;下鼻甲与鼻中隔(或鼻底)紧靠,下鼻甲与鼻底(或鼻中隔)之间尚有小缝隙,记录为 2 分;鼻甲轻度肿胀,鼻中隔、中鼻甲尚可见,记录为 1 分。总评分计算按下列公式:〔(治疗前总分-治疗后总分)/治疗前总分〕×100%,≤25%为无效,>25%~<65%为有效,≥65%为显效,总有效率=〔(显效例数+有效例数)/总例数〕×100%。

1.4 鼻分泌物涂片嗜酸性粒细胞检测 两组分别在治疗前、后进行嗜酸性粒细胞常规检查。按 2004 年海口会议判定标准:阴性为全片无嗜酸性粒细胞,阳性为发现嗜酸性粒细胞^[3]。

1.5 安全性评估及不良反应的观察和记录 试验前后进行脉搏、血压、血常规、肝功能、肾功能、血糖及心电图检查。详细观察及记录全身及局部不良反应。

1.6 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,符合正态分布且方差齐运用配对 t 检验,计数资料以率表示,比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者治疗前、后鼻黏膜分泌物涂片嗜酸性粒细胞变化情况 治疗前,涂片中见大量嗜酸性粒细胞浸润;治疗后,涂片中见少许成熟上皮细胞,无明显嗜酸性粒细胞浸润。

2.2 治疗组患者治疗前、后鼻腔局部体征情况 治疗前,患者下鼻甲与鼻中隔接触,见不到中鼻甲,鼻腔内有黏液性分泌物;治疗后,鼻甲稍肿胀,鼻腔通畅,中鼻道较宽敞,无分泌物。

2.3 两组患者治疗前、后症状记分和体征记分比较情况 对照组 AR 治疗后的症状记分、体征记分高于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗组 AR 治疗后的症状记分、体征记分高于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.4 两组患者疗效得分比较 治疗组的疗效得分(0.393 2±0.158 7)分,高于对照组的(0.292 7±0.169 3)分,两者比较,差异有统计学意义($P < 0.01$)。

2.5 两组总有效率比较 治疗组的治疗总有效率为 85.9%,高于对照组的 68.75%,两者比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 两组治疗前、后症状记分和体征记分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	n	症状记分		t	P	体征记分		t	P
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
对照组	83	2.00±0.65	1.48±0.59	2.494	0.140	2.02±0.65	1.49±0.61	3.117	0.002
治疗组	83	2.04±0.60	1.36±0.53	2.232	0.027	2.03±0.64	1.34±0.53	3.319	0.001

表 2 两组总有效率比较

组别	n	显效[n(%)]	有效[n(%)]	无效[n(%)]	总有效[n(%)]	χ^2	P
对照组	83	18(22.50)	37(46.25)	25(31.25)	55(68.75)	6.678	0.035
治疗组	83	27(33.33)	42(51.86)	12(14.81)	69(85.90)		

2.6 两组患者的不良反应情况 治疗组患者在整个治疗期间出现 2 例不良反应,主要为轻微鼻涕中带血丝,于鼻腔负压状况下毛细血管破裂所致,未做特殊处理症状消失,未继续治疗。对照组患者出现不良反应 3 例,主要为皮肤红肿、结节等,其症状较轻,停止用药后症状消失,也未继续治疗。

3 讨 论

AR 不是一种严重的致命性疾病,但其可以严重影响患者的日常生活、工作学习效率和社会交往活动,因而,系统治疗显得尤为重要。理想的治疗方法是在明确变应原的基础上,避免与之接触,如改善居室环境,停养宠物,保持室内通风和减少灰尘等,但实际上要完全避免接触过敏原是很困难的,因此,本病仍以药物治疗为主,但目前尚无具有根治性效果的药物。

其治疗体系由 4 个部分构成:避免接触变应原;药物治疗;变应原特异性免疫治疗;某些免疫调节剂和手术疗法^[6]。避免(减少)接触变应原是一线干预措施,药物治疗的目的是控制症状,而免疫治疗是目前唯一有可能通过免疫调节机制改变变应性疾病自然进程的治疗方式^[7]。所有通过干预机体免疫状态达到治疗目的的方式均可归入免疫治疗的范畴,包括非特异性

免疫治疗和特异性免疫治疗^[8]。前者指非特异性降低机体免疫系统的高反应状态,包括采用免疫抑制剂环孢素 A、细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4、抗免疫球蛋白 E 抗体以及筛选趋化因子受体拮抗剂等方面的探索^[9]。免疫调节作用的目的是通过临床干预手段,改变机体免疫反应,包括对特异性 B 细胞和 T 细胞的调节、对炎症反应通路的调节、诱导免疫偏离或免疫耐受等。免疫治疗对患者全身免疫机能的改善,以及由此取得的对疾病进程的阻断和逆转作用是药物治疗无法取得的。

BCG-PSN 为双向免疫调节剂,系卡介菌提取物,含核酸多糖等 10 多种免疫活性物质。主要调节患者 Th1 和 Th2 平衡,提高血清中 γ 干扰素(IFN- γ)水平,并使血清中白细胞介素(IL)-4 和 IgE 水平降低^[10]。通过对肥大细胞膜的稳定,抑制脱颗粒细胞释放活性物质,刺激人体产生免疫球蛋白 G,以竞争性地对肥大细胞膜上的免疫球蛋白 E 受体发挥抑制效果,起到很好的抗过敏作用。此外,BCG-PSN 还能够增强患者的细胞免疫力,控制体液免疫平衡。

迄今,国内有多项临床试验显示,BCG-PSN 注射液治疗慢性特发性荨麻疹、儿童哮喘等变态反应性疾病疗效确切、安全

性良好、价格便宜、使用方便^[11-12]。有文献报道,肌肉注射 BCG-PSN 注射液治疗过敏性鼻炎疗效确切,偶见红肿、结节等不良反应^[13-14]。本研究中,对照组除鼻痒、喷嚏、清涕症状减轻外,还有 3 例患者出现红肿、结节等不良反应,其症状较轻,停止用药后症状消失,因患者害怕不良反应会逐渐加重,也未继续治疗。其常规用法是肌肉注射,每次 1 支(0.35 mg/mL),隔天 1 次,共 18 支,5 周为 1 个疗程,共 1 个疗程。目前国内也有通过常规肌肉注射治疗难治性鼻-鼻窦炎及 AR 的报道,疗效较好^[2-5]。

鼻腔负压置换疗法是一种鼻腔局部给药的治疗方式,广泛应用于慢性鼻窦炎的治疗^[15]。其原理是:当患者软腭上举封闭鼻咽后腔时,鼻腔处于负压,此时鼻窦内压力大,窦内液体经窦口排入鼻腔并吸除,当软腭复位时,鼻咽腔和鼻腔与外界开放,鼻窦为负压,鼻腔为正压,鼻腔内药液经窦口进入窦内,如此反复循环,鼻窦内和鼻腔正负压交替改变,从而通过无创的方式将药物留置于窦腔,达到治疗的目的。

儿童常年性 AR 病程长,易复发,给予 BCG-PSN 注射液治疗,长期肌肉注射大部分患者因惧怕疼痛等心理难坚持,运用鼻腔负压置换疗法是一条理想的途径。

本研究中,治疗组患者治疗后鼻黏膜分泌物涂片未见嗜酸性粒细胞。两组患者治疗后的症状记分、体征记分高于治疗前,两者比较,差异有统计学意义($P<0.05$);两组的治疗方法对于 AR 均有疗效,治疗组的有效率高于对照组,两者比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。说明通过鼻腔负压置换疗法,将 BCG-PSN 注射液留置于鼻窦内,局部的有效药物水平更高,疗效更好,是治疗儿童常年 AR 的有效且无创的治疗方式。治疗组中仅有 2 例患者轻微鼻涕中带血丝,为鼻腔负压状况下毛细血管破裂所致,未做特殊处理症状消失。未发生红肿、结节等不良反应,相比肌肉注射,具有起效快、效果好、无痛、安全度高、舒适度好等特点,值得临床推广应用。其与抗组胺药、鼻用糖皮质激素等联合应用治疗 AR 的疗效,尚需进一步试验研究探讨。

参考文献

[1] Casale TB, Dykewicz MS. Clinical implications of the allergic rhinitis-asthma link[J]. Am J Med Sci, 2004, 327(3):127-138.
[2] 乔彩虹,郑文凯.穴位注射斯奇康(卡介菌多糖核酸)配合

拔罐治疗过敏性鼻炎 30 例[J]. 中国实用医药, 2008, 36(2):235.
[3] 朱向阳,仲艳霞,邵丽,等.卡介菌多糖核酸治疗常年性变应性鼻炎临床观察[J]. 吉林医学, 2010, 31(16):2434-2435.
[4] 吴慧玲,董盛宇,叶耀耀,等.卡介菌多糖核酸联合射频治疗变应性鼻炎的疗效[J]. 实用临床医学, 2013, 14(3):93-94.
[5] 徐书华,李梅生.健脾化浊通窍汤联合卡介菌多糖核酸治疗难治性慢性鼻-鼻窦炎[J]. 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志, 2013, 21(6):415-417.
[6] 中华医学会耳鼻咽喉科学分会,中华耳鼻咽喉科杂志编辑委员会.变应性鼻炎的诊治原则和推荐方案(2004 年,兰州)[J]. 中华耳鼻咽喉科杂志, 2005, 40(3):166-167.
[7] Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, et al. Standards for practical allergen-specific immunotherapy[J]. Allergy, 2006, 61(82):1-20.
[8] 朱瑾.变应性鼻炎治疗现状[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2007, 14(5):320.
[9] 朱瑾,韩德民,吴军,等.细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 胞外区蛋白阻断小鼠变应性鼻炎中的研究[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2005, 40(10):665-666.
[10] 刘桂珍,姜志平,吴晋湘,等.卡介菌多糖核酸的抗炎和抗过敏作用[J]. 中国药理学通报, 2004, 20(10):1177-1181.
[11] 马煜,陈育智,吴谨准,等.应用卡介菌多糖核酸注射液治疗儿童哮喘的研究[J]. 临床儿科杂志, 2002, 20(4):224-225.
[12] 李杰,唐晓燕.普米克、斯奇康联合治疗儿童哮喘的临床疗效观察[J]. 四川医学, 2008, 29(2):197-198.
[13] 蒋后超.卡介菌多糖核酸注射液治疗变应性鼻炎 108 例[J]. 医学理论与实践, 2009, 22(5):565-566.
[14] 吴清勇.卡介菌多糖核酸注射液治疗变应性鼻炎 30 例疗效观察[J]. 中华现代耳鼻咽喉科杂志, 2004, 1(1):256.
[15] 卜国铨.鼻科学(耳鼻咽喉科全书)[M]. 上海:上海科学技术出版社, 2000:175.

(收稿日期:2015-04-28 修回日期:2015-05-15)

(上接第 2522 页)

[9] Schanler RJ. The use of human milk for premature infants [J]. Pediatr Clin North Am, 2001, 48(1):207-219.
[10] Van Niekerk E, Autran CA, Nel DG, et al. Human milk oligosaccharides differ between HIV-infected and HIV-uninfected mothers and are related to necrotizing enterocolitis incidence in their preterm very-low-birth-weight infants[J]. J Nutr, 2014, 144(8):1227-1233.
[11] Boyd CA, Quigley MA, Brocklehurst P. Donor breast milk versus infant formula for preterm infants: systematic review and meta-analysis[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2007, 92(3):169-175.
[12] Wood A, Reese J. Isolation precaution guidelines in NICU: breast milk storage[J]. Am J Infect Control,

2012, 40(5):142-145.
[13] Walker A. Breast milk as the gold standard for protective nutrients[J]. J Pediatr, 2010, 156(2):3-7.
[14] Agarwal S, Karmaus W, Davis S, et al. Review: immune markers in breast milk and fetal and maternal body fluids: a systematic review of perinatal concentrations[J]. J Hum Lact, 2011, 27(2):171-186.
[15] Arslanoglu S, Corpeleijn W, Moro G, et al. Donor human milk for preterm infants: current evidence and research directions[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2013, 57(4):535-542.

(收稿日期:2015-02-25 修回日期:2015-03-15)