

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.19.012

糠酸莫米松与丙酸氟替卡松治疗变应性鼻炎疗效对比及安全性 Meta 分析*

金 灿¹, 路晓钦², 董 志^{1△}, 朱丹丹³, 罗丽君¹

(1. 重庆医科大学药学院, 重庆 400016; 2. 重庆市第九人民医院临床药学研究室, 重庆 400700;
3. 广西医科大学, 广西 南宁 530021)

摘要:目的 系统评价糠酸莫米松和丙酸氟替卡松分别治疗变应性鼻炎的疗效与安全性。方法 计算机检索 Cochrane Library, PubMed, EMBASE, CNKI, CBM, VIP, WANFANG 数据库, 纳入有关随机对照试验, 检索时间均从建库至2018年1月, 按照 Cochrane 系统评价方法进行文献数据提取和质量评价, 采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。结果 纳入6个随机对照试验, 共930例患者。Meta 分析结果显示, 糠酸莫米松与丙酸氟替卡松相比, 治疗前后鼻塞 [SMD = -0.30, 95% CI (-0.56, -0.03), P = 0.03]、流鼻涕 [SMD = -0.28, 95% CI (-0.54, -0.02), P = 0.04] 差异显著; 打喷嚏 [SMD = -0.04, 95% CI (-0.31, 0.22), P = 0.75]、鼻痒 [SMD = -0.19, 95% CI (-0.51, 0.13), P = 0.25]、不良反应发生率 [OR = 0.90, 95% CI (0.61, 1.32), P = 0.58]、生活质量评分 ($t = 1.23$, $P = 0.224$) 差异均不显著。结论 糠酸莫米松改善变应性鼻炎患者鼻塞、流鼻涕症状疗效优于丙酸氟替卡松, 改善喷嚏、鼻痒疗效及不良反应与丙酸氟替卡松无显著性差异, 但受纳入研究数量和质量限制, 尚待更多高质量研究予以验证。

关键词:糠酸莫米松; 丙酸氟替卡松; 变应性鼻炎; Meta 分析

中图分类号: R969.4; R987

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2018)19-0038-05

Efficacy and Safety Between Mometasone Furoate and Fluticasone Propionate in the Treatment of Allergic Rhinitis: a Meta - Analysis

Jin Can¹, Lu Xiaoqin², Dong Zhi¹, Zhu Dandan³, Luo Lijun¹

(1. College of Pharmacy, Chongqing Medical University, Chongqing, China 400016; 2. Research Laboratory of Clinical Pharmacy, Chongqing Ninth Hospital, Chongqing, China 400700; 3. Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi, China 530021)

Abstract: Objective To systematically review the efficacy and safety between mometasone furoate and fluticasone propionate in the treatment of allergic rhinitis. **Methods** The databases of Cochrane Library, PubMed, EMBASE, CNKI, CBM, VIP and Wanfang database were electronically searched by computer for randomized controlled trials (RCTs) about the efficacy and safety between mometasone furoate and fluticasone propionate in the treatment of allergic rhinitis. The duration of the search was from the inception of the databases to January 2018. According to the Cochrane systematic review method, the literature data extraction and quality evaluation were carried out. RevMan 5.3 software was used for Meta - analysis. **Results** Six RCTs involving 930 patients were included. The Meta - analysis results showed that there were significant differences in nasal obstruction [SMD = -0.30, 95% CI (-0.56, -0.03), $P = 0.03$] and runny nose [SMD = -0.28, 95% CI (-0.54, -0.02), $P = 0.04$] between mometasone furoate and fluticasone propionate before and after treatment. There were no significant differences in sneezing [SMD = -0.04, 95% CI (-0.31, 0.22), $P = 0.75$], nasal itching [SMD = -0.19, 95% CI (-0.51, 0.13), $P = 0.25$], incidence rate of adverse reactions [OR = 0.90, 95% CI (0.61, 1.32), $P = 0.58$] and quality of life scores ($t = 1.23$, $P = 0.224$) between the two groups before and after treatment. **Conclusion** Mometasone furoate is more effective than fluticasone propionate in improving nasal obstruction and runny nose symptoms in patients with allergic rhinitis. There is no significant difference in improving sneeze, nasal itching and adverse reactions. However, due to limited quality and quantity of the included studies, more high quality studies are needed to verify above conclusion.

Key words: mometasone furoate; fluticasone propionate; allergic rhinitis; Meta - analysis

变应性鼻炎 (allergic rhinitis, AR) 是个体接触变应原后主要以 IgE 介导为主的变态反应性疾病, 临床以鼻部症状 (鼻塞、流涕、喷嚏和/或鼻痒) 为主^[1]。鼻用糖皮质激素 (intranasal corticosteroids, INCS) 是目前治疗 AR

最有效的药物, 种类繁多, 国内外指南均未对具体选用作明确推荐。糠酸莫米松 (MF) 和丙酸氟替卡松 (FP) 是临床使用较多的 INCS, 二者全身生物利用度相似, 均较早期的 INCS 明显降低^[2], 且 MF 与 FP 在基因转录水平

*基金项目: 重庆市北碚区应用开发计划项目 [2015-56]。

第一作者: 金灿, 女, 在读硕士研究生, 研究方向为临床药学, (电话) 023-68861781 (电子信箱) jincanshihaoren@qq.com。

△通信作者: 董志, 男, 博士研究生导师, 教授, 研究方向为药理学及社会医学与卫生事业管理, (电话) 023-68486678 (电子信箱) zhidong073@hotmail.com。

实现其药理作用的效力相当^[3],但脂溶性、受体亲和力等药理学指标却有一定差异^[4]。这些异同点使得 MF 与 FP 治疗 AR 可能存在疗效差异,同时国内外临床研究结论也不一致^[5-6]。本研究中系统评价 MF 与 FP 的疗效与安全性,为临床选择药物提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献纳入与排除标准

纳入标准:研究类型为随机对照试验(RCT),无论是否采用分配隐藏和/或盲法;研究对象为儿童及成人 AR 患者(包括季节性和常年性),符合临床实践指南诊断标准^[7];干预措施为试验组(T组)糠酸莫米松鼻喷雾剂,对照组(C组)丙酸氟替卡松鼻喷雾剂;主要结局指标为治疗前后单个症状评分(包括鼻塞、流涕、喷嚏和鼻痒),采用四分法对症状严重程度按 0~3 分进行评价;次要结局指标为生活质量评分、不良反应发生率。

排除标准:诊断标准未明确指出;重复发表;非中、英文文献;原始数据无法提取,并联系作者无法获取;缺乏所需评价指标。

1.2 检索策略

计算机检索 Cochrane Library, PubMed, EMBASE, CNKI, CBM, VIP, WANFANG 数据库,检索时间均从建库至 2018 年 1 月,采用主题词与自由词相结合的策略进行检索,英文检索主题词为“Rhinitis Allergic”“Mometasone Furoate”“Fluticasone Propionate”,中文检索词为“变应性鼻炎”“过敏性鼻炎”“糠酸莫米松”“丙酸氟替卡松”等。再对入选文献的参考文献进行手工检索,尽可能全面收集资料。

1.3 文献筛选、资料提取及文献偏倚风险评价

由 2 名研究者背靠背独立进行文献筛选、资料提取并交叉核对,若遇分歧,则咨询第三方协助判断,缺乏的资料尽量与作者联系予以补充。文献筛选时首先阅读题目和摘要,按纳入及排除标准进行筛选,对于摘要描述清楚可直接排除的文献不予纳入。阅读摘要不能直接排除或纳入者,获取全文阅读后决定是否纳入。如果一个

试验被不同文献多次报道,则纳入报道最详细的一篇作为资料来源。资料提取内容包括:纳入文献作者、发表年份、样本量、患者的基本情况、干预措施、疗程、结局指标等。采用 Cochrane 系统评价员手册推荐的 RCT 的偏倚风险评估工具对纳入研究进行偏倚风险评价^[8]。

1.4 统计学处理

采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.3 统计软件进行数据分析。计量资料选择标准化均方差(SMD)为效应指标,计数资料选择比值比(OR)为效应指标,各效应值均给出点估计值及 95% 可信区间(95% CI)。纳入研究间的异质性采用 χ^2 检验分析,同时联合 I^2 定量判断异质性。各研究间无异质性($P > 0.1$, $I^2 < 50\%$)采用固定效应模型分析;各研究存在异质性($P < 0.1$, $I^2 \geq 50\%$),首先分析异质性来源,排除临床异质性后采用随机效应模型分析。对无法定量合成或极低事件发生率的测量指标,行描述性分析。

2 结果

2.1 文献检索结果及纳入研究的基本特征

初步检索出相关文献 1 639 篇,剔除后 1 530 篇;阅读题目和摘要初筛,排除 1 505 篇;阅读全文复筛,排除无法获得全文 2 篇,研究类型不符合 7 篇,对照组设置不符 1 篇;纳入定性合成的文献 15 篇,排除无法获得原始数据 1 篇,缺乏所需评价指标 8 篇。最终纳入 6 篇 RCT^[6,9-13],共 930 例患者。纳入研究的基本特征见表 1。

2.2 纳入文献偏倚风险评价

6 篇文献中,1 篇^[13]未描述产生随机序列,2 篇^[9,11]未充分描述随机序列产生的方法;仅 3 篇^[6,10,12]研究提及并详细描述分配隐藏,但却未提及盲法实施情况,2 篇^[9,11]为单盲,1 篇^[13]未提及;5 篇^[6,9-12]均提及退出、失访并详细描述了原因;1 篇^[11]研究由药企赞助。

2.3 Meta 分析结果

鼻塞症状评分:由图 1 可见,有 3 个研究^[9-10,12]报道,对效应量合并进行 Meta 分析,各研究间异质性低($P = 0.15$, $I^2 = 47\%$)。固定效应模型结果显示,试验组鼻塞症状改善优于对照组 [$SMD = -0.30$, 95% CI

表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	例数		年龄($\bar{X} \pm s$ 岁)		干预措施		疗程 (周)	结局指标
	T 组	C 组	T 组	C 组	T 组	C 组		
Mirmoezzi 等 ^[9]	33	36	20.13 ± 9.12	21.46 ± 9.62	MF 100 μg/d	FP 200 g/d	8	①②③④
Mak 等 ^[10]	40	43	9.96 ± 2.18	9.14 ± 2.41	MF 100 g/d	FP 100 g/d	4	①②③④⑤
Soh 等 ^[11]	142	140	31.73 ± 9.78	29.49 ± 9.29	MF 200 g/d	FP 200 g/d	2	⑥
Gupta ^[12]	36	36	23.87 ± 7.82	24.18 ± 4.64	MF 200 g/d	FP 200 g/d	8	①②③⑥
李学佩 ^[13]	30	30	34.5 ± 1.5	35.3 ± 2.0	MF 200 g/d	FP 200 g/d	2	⑥
Mandl 等 ^[6]	181	183	34	32	MF 200 g/d	FP 200 g/d	12	⑥

注:①鼻塞症状评分,②流鼻涕症状评分,③喷嚏症状评分,④鼻痒症状评分,⑤生活质量评分,⑥不良反应发生率。

(-0.56, -0.03), $P=0.03$ 。

鼻涕症状评分:由图2可见,3个研究^[9-10,12]报道,对效应量合并进行Meta分析,各研究间异质性低($P=0.12$, $I^2=52\%$)。固定效应模型结果显示,试验组流鼻涕症状改善优于对照组 [$SMD=-0.28$, 95% CI (-0.54, -0.02), $P=0.04$]。

打喷嚏症状评分:由图3可见,有3个研究^[9-10,12]报道,对效应量合并进行Meta分析,各研究间异质性低($P=0.26$, $I^2=27\%$)。采用固定效应模型结果显示,试验组与对照组疗效相似 [$SMD=-0.04$, 95% CI (-0.31, 0.22), $P=0.75$]。

鼻痒症状评分:由图4可见,有2个研究^[9-10]报道,

对效应量合并进行Meta分析,各研究间异质性低($P=0.30$, $I^2=5\%$)。采用固定效应模型结果显示,试验组与对照组疗效相似 [$SMD=-0.19$, 95% CI (-0.51, 0.13), $P=0.25$]。

生活质量评分:6篇文献中,仅Mak等^[10]报道了儿童AR患者5个方面23个问题的生活质量调查问卷评分,MF组[(2.22±0.92)分至(0.99±0.69)分, $P<0.01$]和FP组[(2.08±0.99)分至(1.17±0.80)分, $P<0.01$]患者生活质量均显著改善。与FP组相比,MF组评分下降更多,但差异无统计学意义($t=1.23$, $P=0.224$)。

不良反应发生率:由图5可见,有4个研究^[6,11-13]报道,各研究间异质性低($P=0.20$, $I^2=35\%$)。固定效

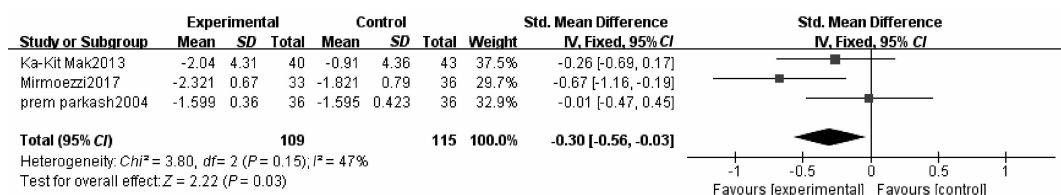


图1 治疗前后鼻塞症状评分 Meta 分析

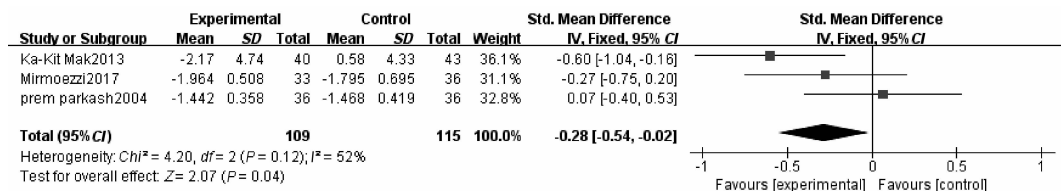


图2 治疗前后鼻涕症状评分 Meta 分析

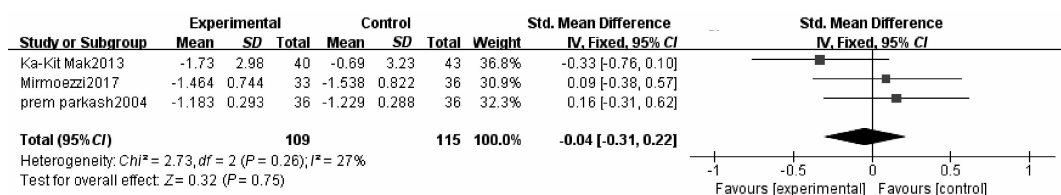


图3 治疗前后打喷嚏症状评分 Meta 分析

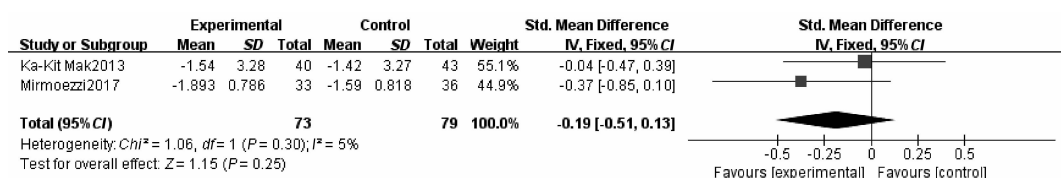


图4 治疗前后鼻痒症状评分 Meta 分析

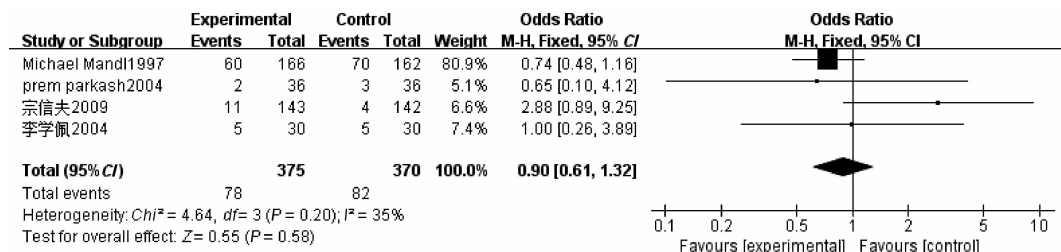


图5 不良反应发生率 Meta 分析

应模式结果显示,试验组与对照组不良反应发生率相似 [$OR = 0.90, 95\% CI(0.61, 1.32), P = 0.58$]。

3 讨论

近30年来,我国AR患病率显著增加,大陆地区人口的患病率为4%~38%,不同地区差异较大^[14-15]。AR是美国排名第5的最常见的慢性疾病,每6个人中约有1人患AR,且每年会产生20~50亿美元的直接健康支出^[17]。鼻用糖皮质激素直接作用于鼻黏膜,对炎症反应的早期和晚期都有强大的抗炎作用,对成人和儿童的各种鼻部症状均有显著改善,被各项指南所推荐,成为一线药物^[1,7,16]。糠酸莫米松和丙酸氟替卡松鼻腔应用后的全身生物利用度不到5%,不良反应小,安全性高,是治疗AR相对理想的选择^[12]。

本次Meta分析共纳入6篇文献,在持续性AR患者中比较糠酸莫米松和丙酸氟替卡松治疗的有效性。5篇文献均提及基线具有可比性,纳入临床研究经Cochrane风险偏倚评估也未出现高偏倚风险。此外,纳入研究的异质性低,均采用固定模式得出相应结论,结果稳定性好,一定程度上保证了Meta分析结果的可靠性。

本研究结果显示,糠酸莫米松改善AR患者鼻塞、流涕症状效果优于丙酸氟替卡松,而改善喷嚏、鼻痒症状效果则相似。分析原因可能为:1)AR的4个症状(鼻塞、流涕、喷嚏和鼻痒)发生机制有一定差异,前一为迟发相反应,主要为鼻黏膜组织水肿导致;后三为速发相反应,主要为炎性介质兴奋神经导致,故糖皮质激素的疗效可能会有差异。2)皮质类固醇分子利用其脂溶性,穿过细胞膜进入细胞浆,与糖皮质激素受体(GR)结合而发挥药理作用,因此脂溶性越高,越容易被鼻黏膜吸收,停留时间越长而不易被吞咽进入消化道;同时,药物的GR亲和力越高,越有利于发挥药理作用。MF的脂溶性及相对受体亲和力均大于FP,但差异可能不足以使每个鼻部症状改善情况均有明显差异^[17-19]。3)MF的个人感官属性优于FP,即鼻用喷雾剂使用后药物的即时味道和用药2min的味道较轻,使患者更倾向于MF而增加依从性^[20]。

本研究的局限性及不足:纳入样本量较小,部分研究如会议摘要无法获取原始数据,可能存在一定的发表偏倚;纳入的部分研究未描述随机方法、分配隐藏,可能存在一定的选择性和实施偏倚;纳入研究的语种限制为中、英文,可能漏掉其他语种的研究;纳入研究中同时包括了成人和儿童,药物对二者的疗效可能会有一定差异;纳入研究的药物剂量、疗程及使用频次不全一致,可能会对结果产生一定影响。

综上所述,糠酸莫米松改善AR患者鼻塞、流鼻涕

症状优于丙酸氟替卡松,改善喷嚏、鼻痒及不良反应与丙酸氟替卡松无显著性差异。但受纳入研究数量和质量的限制,该结论尚待更多高质量研究予以验证。

参考文献:

- [1] 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)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016,51(1): 6-24.
- [2] Daley-Yates PT, Kunka RL, Yin Y, et al. Bioavailability of fluticasone propionate and mometasone furoate aqueous nasal sprays[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2004,60(4): 265-268.
- [3] Jaffuel D, Demoly P, Gougat C, et al. Transcriptional potencies of inhaled glucocorticoids[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2000, 162: 57-63.
- [4] 张 罗,韩德民. 鼻用皮质类固醇的临床选择[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2008,15(2): 113-116.
- [5] 邹 爽. 鼻用糠酸莫米松喷雾剂治疗变应性鼻炎的临床疗效[J]. 世界最新医学信息文摘, 2016,1(16): 54.
- [6] Mandl M, Nolop K, Lutsky BN, et al. Comparison of once daily mometasone furoate(Nasonex) and fluticasone propionate aqueous nasal sprays for the treatment of perennial rhinitis[J]. Annals of allergy, asthma & immunology, 1997,79: 370-378.
- [7] Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, et al. Clinical practice guideline: Allergic rhinitis[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2015, 152(1S): S1-S43.
- [8] Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC, et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 5.1.0. The Cochrane Collaboration, 2011[EB/OL]. (2011-01-01) [2017-10-01]. Available at: www.cochrane-handbook.org.
- [9] Mirmoezzi MS, Yazdi MS, Gholami O. Comparative study on the efficacy of mometasone and fluticasone nasal sprays for treatment of allergic rhinitis[J]. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 2017,9(3): 211-214.
- [10] Mak KK, Ku MS, Lu KH, et al. Comparison of mometasone furoate monohydrate(Nasonex) and fluticasone propionate (Flixonase) nasal sprays in the treatment of dust mite-sensitive children with perennial allergic rhinitis[J]. Pediatrics and Neonatology, 2013,54: 239-245.
- [11] Soh N, Kumai M, Nakashima M, et al. A comparative study of mometasone furoate nasal spray and fluticasone propionate nasal spray in patients with perennial allergic rhinitis[J]. Allergy and Immunology, 2009,16(3): 394-413.
- [12] Gupta PP, Gupta KB. Comparative efficacy of once daily mometasone furoate and fluticasone propionate aqueous nasal sprays for the treatment of perennial allergic rhinitis[J]. Indian Journal of Allergy Asthma Immunology, 2004,18(1): 19-24.
- [13] 李学佩. 糠酸莫米松鼻喷雾剂治疗变应性鼻炎[J]. 中华临床医学荟萃杂志, 2004(1): 29-30.