

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2023.19.010

鼻塞通溶液外用治疗中重度变应性鼻炎的非劣效性随机对照试验

庞金桃¹, 范斐婷^{1,2}, 肖晶旻^{1,2}, 何冰³, 吴蕾^{1,2}, 徐逸生^{1,2}, 徐福平^{1,2}, 王忠文², 陈远彬^{1,2}✉

1. 广州中医药大学第二临床医学院, 广东省广州市白云区机场路12号, 510405; 2. 广州中医药大学第二附属医院/广东省中医院; 3. 华南师范大学医院

[摘要] **目的** 评价鼻塞通溶液外用治疗中重度变应性鼻炎(AR)的有效性与安全性。**方法** 采用随机、阳性对照、非劣效性试验设计,将纳入的108例中重度AR患者随机分为鼻塞通组和糠酸莫米松组各54例。鼻塞通组予鼻塞通溶液涂抹鼻腔治疗(每日2次),糠酸莫米松组予鼻腔吸入糠酸莫米松鼻喷雾剂(每侧鼻孔100 μg,每日1次),均连续治疗4周。治疗结束后4周进行随访。比较两组患者入组时、治疗2周、治疗4周及随访时的鼻结膜炎生存质量量表(RQLQ)总均分,鼻眼症状总体(RTSS)评分,喷嚏、流涕、鼻痒、鼻塞严重程度视觉模拟(VAS)评分以及AR发作天数;比较入组时、治疗4周后外周血嗜酸性粒细胞(EOS)计数及其百分比(EOS%)、血清嗜酸性粒细胞阳离子蛋白(ECP),血清户尘螨、粉尘螨、蟑螂过敏原特异性IgE(sIgE)水平;计算超量用药率并进行安全性评价。所有疗效指标均进行全分析集(FAS)和符合方案集(PPS)分析。**结果** FAS和PPS分析结果均显示,治疗2周、治疗4周及随访时分别与入组时比较,两组患者的RQLQ总均分差值的95%可信区间下限均大于-0.6,提示鼻塞通组非劣效于糠酸莫米松组;两组在各时间点的RTSS评分,喷嚏、流涕、鼻痒、鼻塞严重程度VAS评分以及AR发作天数,组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$),但两组各指标随时间变化差异均有统计学意义($P<0.01$);两组入组时与治疗4周后EOS计数、EOS%、ECP水平及血清户尘螨、粉尘螨、蟑螂sIgE水平,超量用药率,组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。鼻塞通组发生8例(15.10%)不良事件,糠酸莫米松组发生5例(9.30%)不良事件,两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 鼻塞通溶液外用治疗中重度AR疗效非劣效于糠酸莫米松鼻喷雾剂,可以有效缓解AR临床症状,减少AR发作天数,提高患者生存质量,且安全性较好。

[关键词] 变应性鼻炎;鼻塞通溶液;非劣效性试验;随机对照试验

变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)是一种非感染性的慢性鼻黏膜炎症疾病,典型症状为阵发性喷嚏、清水样涕、鼻痒和鼻塞^[1]。中重度AR典型症状明显,如不及时治疗,会诱发支气管哮喘、中耳炎、睡眠呼吸暂停综合征等疾病^[2]。AR属于中医学“鼻鼽”范畴,其发生与肺、脾和肝三脏密切相关^[3]。子午流注针药是基于天人合一理论并按时间诊治疾病的方法,其以经络为对象,基于子午流

注算法,实现病证归经分类、诊断和针药并施^{[4]1-2}。中药渗漉剂鼻塞通溶液是基于中医理论和临床实践,密切结合子午流注针药方法,以白芷、辛夷花为基础用药,采用传统渗漉法工艺研制而成,治疗鼻鼽归经为肺经、脾经和肝经的单经或多经病变。课题组前期研究^[5]显示,鼻塞通溶液可以减轻AR患者症状,减少AR急性发作天数并改善患者生活质量。目前鼻用激素仍为治疗中重度持续性AR的首选用药,可有效改善AR的临床症状^[6]。本研究以常用鼻用激素糠酸莫米松鼻喷雾剂作为阳性对照药物,通过非劣效性随机对照试验评价鼻塞通溶液治疗中重度AR的临床疗效和安全性,为其临床应用提供依据。本研究方案已在中

基金项目:广东省科学技术厅海外名师项目(粤科智字[2022]6号);广东省中医院中医药科学技术研究专项(YN2019QL04);广东省中医院治未病和护理专项(YN2019ZWB03);广东省中医院名中医药专家学术经验传承工作室建设项目(中医二院[2018]7号)

✉ 通讯作者:chenyuanbin110@163.com

国临床试验注册中心完成注册(注册号: ChiCTR1900025162), 并通过广东省中医院伦理委员会批准(批准号: ZF2018-147-01)。

1 资料

1.1 诊断标准

AR 诊断及程度判定标准参照临床实践指南^[7]和《变应性鼻炎诊断和治疗指南(2015 年, 天津)》^[8]拟定: 1) AR 诊断标准: 具有阵发性喷嚏、清水样涕、鼻痒和鼻塞等典型临床症状, 可伴有眼痒、流泪和眼红等眼部症状, 常见鼻黏膜苍白、肿胀, 鼻腔水样分泌物, 皮肤点刺试验阳性, 和/或血清特异性 IgE 检测阳性; 2) 满足以上 AR 诊断标准, 且症状较重或严重, 对生活质量(包括睡眠、日常生活、工作和学习)产生明显影响, 即可诊断为中重度 AR。

鼻鼽的归经诊断标准参照《子午流注方药》^{[4]235-238}, 根据“主诉症状、兼症事实、证候验证”三要素予以诊断判定: 1) 基于“主诉症状(主证鼻病)”, 如鼻痒鼻塞、喷嚏流涕等症状, 因鼻为肺之窍, 故主归经于肺; 2) 基于“兼症事实(经络归属)”, 如咳嗽喘息、食谷不化、易怒的兼症症状, 分别归经于肺、脾、肝经; 3) 基于“证候验证(兼症双向验证、脉象舌苔验证)”, 四诊合参, 进行正反双向证候验证, 辨别经络。

1.2 纳入标准

1) 符合 AR 诊断标准, 且严重程度为中重度; 2) 性别不限, 年龄 18~65 岁; 3) 鼻鼽的子午流注归经诊断属肺经、脾经、肝经单经或多经病变; 4) 签署知情同意书。

1.3 排除标准

1) 合并中重度鼻中隔偏曲、鼻窦炎、鼻息肉、鼻咽癌或其他严重的鼻腔疾病; 2) 合并严重的原发性心脏、肝脏、肺脏、肾脏、血液等系统疾病; 3) 处于急性发作期的过敏性哮喘; 4) 鼻腔黏膜糜烂、出血; 5) 过敏体质, 或对治疗方案内所含药物及酒精过敏; 6) 近期准备妊娠, 或妊娠及哺乳期妇女; 7) 合并精神疾病; 8) 正在参加或准备参加其他临床试验。

1.4 剔除标准

1) 误纳入者; 2) 使用试验禁用药物(如口服激素、抗组胺、白三烯受体拮抗剂、尘螨脱敏剂等干扰试验用药治疗效果的药物)者。

1.5 脱落标准

1) 主动要求退出试验者; 2) 失访者。

1.6 基线资料

病例来源于广东省中医院门诊招募的 108 例中重度 AR 患者, 按 1:1 比例随机分配到鼻塞通组和糠酸莫米松组各 54 例。其中剔除病例 2 例, 为误纳入和使用尘螨脱敏剂治疗各 1 例, 均属于鼻塞通组。试验过程中脱落 14 例, 其中鼻塞通组脱落 8 例(主动要求退出实验 6 例、失访 2 例), 糠酸莫米松组脱落 6 例(主动要求退出实验 3 例、失访 3 例)。本研究纳入全分析集(FAS)患者 106 例, 包括鼻塞通组 52 例, 糠酸莫米松组 54 例; 纳入符合方案集(PPS)患者 92 例, 包括鼻塞通组 44 例, 糠酸莫米松组 48 例; 纳入安全性数据集(SS)患者 107 例, 包括鼻塞通组 53 例, 糠酸莫米松组 54 例。表 1 示, 对基线资料数据进行 FAS 分析, 两组患者基线资料比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

表 1 两组中重度变应性鼻炎患者基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data of patients with moderate to severe allergic rhinitis between the two groups

指标	鼻塞通组 (52 例)	糠酸莫米松组 (54 例)	$\chi^2/t/Z$ 值	P 值
性别/男, 例(%)	22(42.3)	26(48.1)	0.365	0.546
过敏史/例(%)	28(53.8)	28(51.9)	0.042	0.837
家族史/例(%)	29(55.8)	22(40.7)	2.397	0.122
环境暴露史 /例(%)	14(26.9)	8(14.8)	2.361	0.124
过敏性哮喘史 /例(%)	15(28.8)	18(33.3)	0.249	0.618
近 3 个月治疗 用药史/例(%)	13(25.0)	10(18.5)	0.655	0.418
年龄/岁, $M(P_{25}, P_{75})$	32.0(24.0, 42.0)	30.0(25.0, 45.0)	-0.307	0.759
病程/年, $M(P_{25}, P_{75})$	9.0(5.0, 13.8)	8.0(2.0, 11.0)	-1.304	0.192

2 方法

2.1 研究设计

样本量估算以鼻结膜炎生存质量量表(RQLQ)^[9]总均分为主要疗效指标, 根据既往文献^[10]报道结果, 设定非劣效性界值 δ 为 0.6, α 为 0.025, β 为 0.1。采用 PASS 15.0 软件, 估算每组所需样本量为 45 例, 两组共需 90 例, 考虑 20% 的脱落率, 最终确定纳入 108 例。采用中央随机分配管理系统进行随机分配, 通过 SAS 9.2 软件完成程序编写和随机化的操作, 将纳入病例按 1:1 比例分配到鼻塞通组和糠酸莫米松组。对统计分析人员采用盲法。

2.2 治疗方法

鼻塞通组予鼻塞通溶液外用，将白芷、辛夷花（天津中新药业集团股份有限公司乐仁堂制药厂）采用传统工艺“渗漉法”分别制备白芷和辛夷花的渗漉剂，再按 1:5 的比例配制成鼻塞通溶液。使用方法：用一次性医用常规棉签蘸取药液，以棉签蘸满不滴液的程度为宜；患者抬头，眼睛平视前方，右手持一根棉签，倾斜一定角度，探入左侧鼻腔，在外鼻道缓慢旋转 5~10 圈，使药液与鼻腔黏膜充分接触，接触时间不少于 10 s；换一根新棉签，改左手持棉签探入右侧鼻腔，操作方法同上，每日 2 次，用药间隔 6~8 h。

糠酸莫米松组予鼻腔吸入糠酸莫米松鼻喷雾剂（Schering-Plough Labo N. V. 公司，60 揞/瓶，每揞 50 μg ，批号：W015687），每侧鼻孔 2 揞，每日 1 次（总量为 200 μg ）。

两组均连续治疗 4 周，治疗结束后 4 周进行随访。治疗过程中，如果患者鼻炎症状未缓解或加重，鼻塞通组患者鼻塞通溶液使用频次可增加至每日 4 次，糠酸莫米松组患者糠酸莫米松鼻喷雾剂可增加至每侧鼻孔 4 揞，每日 1 次（总量 400 μg ）。患者症状控制后恢复常规剂量。

2.3 观察指标及方法

2.3.1 主要疗效指标 RQLQ 评分^[9]分为日常活动、睡眠、非鼻眼症状、实际问题、鼻部症状、眼部症状、情绪 7 项大类，共 28 个项目，每个项目分别予 0~6 分（0 分为无影响，6 分为严重影响）。分别于入组时、治疗 2 周后、治疗 4 周后及随访时进行评估，计算总均分，RQLQ 总均分=RQLQ 总得分/项目数量。

2.3.2 次要疗效指标 1) 鼻眼症状总体（RTSS）评分^[11]：患者通过自评为 4 个鼻部症状（喷嚏、流涕、鼻塞、鼻痒）和 2 个眼部症状（眼痒/异物感/眼红、流眼泪）打分，每个项目按 0、1、2、3 分进行评分（0 分为无症状，3 分为症状最严重）。分别于入组时、治疗 2 周后、治疗 4 周后及随访时进行评估。

2) 视觉模拟（VAS）评分^[12]：患者通过自评为喷嚏、流涕、鼻痒、鼻塞严重程度打分，每个项目按 0~10 分进行评分（0 分为无症状，10 分为症状最严重）。分别于入组时、治疗 2 周后、治疗 4 周后及随访时进行评估。

3) AR 发作天数：分别记录患者入组时（时间段为入组前 2 周内）、治疗 2 周后、治疗 4 周后及随

访时的 AR 发作天数。

4) 血清过敏原特异性 IgE（sIgE）水平：于入组时及治疗 4 周后用荧光酶免法检测患者血清户尘螨、粉尘螨、蟑螂 sIgE 水平。

5) 嗜酸性粒细胞炎症评估：于入组时及治疗 4 周后检测患者外周血嗜酸性粒细胞（EOS）计数及其百分比（EOS%）、血清嗜酸性粒细胞阳离子蛋白（ECP）。

6) 药物使用情况：患者每日自行记录鼻塞通溶液和糠酸莫米松鼻喷雾剂的使用频率和剂量，治疗结束后评估超量用药率。预期药物使用剂量=日常常规药物使用剂量（中药/激素） $\times$ 治疗周期，超量用药率=（实际药物使用剂量-预期药物使用剂量）/预期药物使用剂量。

2.3.3 安全性评价 于入组时及治疗 4 周后分别检测患者血常规、肝功能和肾功能。整个研究周期记录临床不良事件发生情况。

2.4 统计学方法

对所有疗效指标进行 FAS 分析和 PPS 分析。计量资料符合正态分布以均数 $\pm$ 标准差（ $\bar{x}\pm s$ ）表示，方差齐性者用 t 检验，方差不齐者用校正 t 检验；非正态分布以中位数（四分位数） $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示，用非参数 Mann-Whitney U 检验。计数资料以频数、百分比表示，采用卡方检验或 Fisher 确切概率法检验。重复测量数据，如满足正态分布和方差齐性，采用重复测量方差分析；如不满足正态分布或方差齐性，采用广义估计方程分析。主要疗效指标 RQLQ 总均分采用非劣效性检验，若单侧 95% 可信区间下限（LCL） $> -\delta$ （即 -0.6），即可得出非劣效性结论。其余指标采用双侧检验， $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 两组患者不同时间 RQLQ 总均分差值的非劣效性分析

表 2 示，通过 FAS 和 PPS 分析，两组患者治疗 2 周后、治疗 4 周后及随访时分别与入组时比较，RQLQ 总均分差值的 95%LCL 均 > -0.6 ，提示鼻塞通组降低 RQLQ 总均分效果非劣效于糠酸莫米松组。

3.2 两组患者不同时间 RTSS 评分比较

表 3 示，通过 FAS 和 PPS 分析，两组患者在入组时、治疗 2 周后、治疗 4 周后及随访时 RTSS 评分组间比较差异均无统计学意义（ $P > 0.05$ ），但两组 RTSS 评分随时间变化差异均有统计学意义（ $P < 0.01$ ）。

表2 两组中重度变应性鼻炎患者不同时间 RQLQ 总均分差值的非劣效性分析

Table 2 Non-inferiority analysis of the difference in the total RQLQ score at different timepoints in the two groups of patients with moderate to severe allergic rhinitis (分, $\bar{x}\pm s$)

分析集	组别	例数	V2下降值	V3下降值	V4下降值
FAS	鼻塞通组	52	0.61±0.79	0.66±0.81	0.71±0.69
	糠酸莫米松组	54	0.53±0.60	0.56±0.78	0.61±0.80
	95%LCL		-0.19	-0.20	-0.18
PPS	鼻塞通组	44	0.66±0.83	0.73±0.82	0.76±0.70
	糠酸莫米松组	48	0.56±0.62	0.59±0.81	0.64±0.83
	95%LCL		-0.19	-0.19	-0.19

注: RQLQ, 鼻结膜炎生存质量量表; V2下降值=入组时 RQLQ 总均分-治疗 2 周后 RQLQ 总均分; V3下降值=入组时 RQLQ 总均分-治疗 4 周后 RQLQ 总均分; V4下降值=入组时 RQLQ 总均分-随访时 RQLQ 总均分。

3.3 两组患者不同时间喷嚏、流涕、鼻痒、鼻塞严重程度 VAS 评分比较

表 4 示, 通过 FAS 与 PPS 分析, 两组患者喷嚏、流涕、鼻痒、鼻塞严重程度 VAS 评分在入组

表4 两组中重度变应性鼻炎患者不同时间喷嚏、流涕、鼻痒、鼻塞严重程度 VAS 评分比较

Table 4 Comparison of VAS scores of sneezing, runny nose, nasal itching, and nasal congestion in patients with moderate to severe allergic rhinitis at different timepoints between the two groups (分, $\bar{x}\pm s$)

分析集	时间	喷嚏			流涕		
		鼻塞通组	糠酸莫米松组	P 值	鼻塞通组	糠酸莫米松组	P 值
FAS	入组时	4.77±2.36 (52)	4.48±2.23 (54)	0.515	4.58±2.19 (52)	4.63±2.55 (54)	0.908
	治疗 2 周后	3.28±2.26 (47)	3.12±1.89 (49)	0.715	3.21±1.68 (47)	3.31±2.52 (49)	0.828
	治疗 4 周后	2.93±1.98 (46)	2.88±1.90 (48)	0.880	2.93±2.07 (46)	2.52±2.20 (48)	0.342
	随访时	2.74±1.65 (46)	2.67±1.91 (48)	0.842	2.89±1.93 (46)	2.23±1.75 (48)	0.079
	P 值	<0.001	<0.001		<0.001	<0.001	
PPS	入组时	4.52±2.29 (44)	4.38±2.16 (48)	0.748	4.55±2.29 (44)	4.50±2.62 (48)	0.928
	治疗 2 周后	2.95±2.10 (42)	3.11±1.78 (47)	0.707	3.05±1.61 (42)	3.30±2.47 (47)	0.562
	治疗 4 周后	2.86±1.98 (42)	2.85±1.91 (47)	0.988	2.95±2.12 (42)	2.49±2.22 (47)	0.308
	随访时	2.69±1.66 (42)	2.66±1.93 (47)	0.934	2.86±2.00 (42)	2.21±1.77 (47)	0.105
	P 值	<0.001	<0.001		<0.001	<0.001	
分析集	时间	鼻痒			鼻塞		
		鼻塞通组	糠酸莫米松组	P 值	鼻塞通组	糠酸莫米松组	P 值
FAS	入组时	4.46±2.45 (52)	3.96±2.43 (54)	0.288	4.60±2.67 (52)	4.30±2.68 (54)	0.561
	治疗 2 周后	2.81±2.28 (47)	2.78±1.97 (49)	0.939	3.09±2.19 (47)	3.33±2.41 (49)	0.603
	治疗 4 周后	2.78±2.21 (46)	2.31±1.92 (48)	0.266	3.09±2.37 (46)	2.65±2.19 (48)	0.344
	随访时	2.54±2.28 (46)	1.83±1.42 (48)	0.068	2.76±2.35 (46)	2.23±1.64 (48)	0.200
	P 值	<0.001	<0.001		<0.001	<0.001	
PPS	入组时	4.14±2.28 (44)	3.73±2.36 (48)	0.395	4.77±2.78 (44)	4.31±2.78 (48)	0.423
	治疗 2 周后	2.60±2.17 (42)	2.74±1.87 (47)	0.726	3.10±2.26 (42)	3.30±2.31 (47)	0.673
	治疗 4 周后	2.64±2.23 (42)	2.32±1.94 (47)	0.462	2.95±2.34 (42)	2.68±2.20 (47)	0.569
	随访时	2.38±2.24 (42)	1.81±1.42 (47)	0.151	2.67±2.43 (42)	2.23±1.66 (47)	0.326
	P 值	<0.001	<0.001		<0.001	<0.001	

注: VAS 评分, 视觉模拟评分; () 内为例数。

表3 两组中重度变应性鼻炎患者不同时间 RTSS 评分比较

Table 3 Comparison of RTSS scores between two groups of patients with moderate to severe allergic rhinitis at different timepoints (分, $\bar{x}\pm s$)

分析集	时间	鼻塞通组	糠酸莫米松组	P 值
FAS	入组时	8.87±3.61(52)	8.26±3.03(54)	0.345
	治疗 2 周后	6.65±3.18(49)	6.04±2.43(50)	0.277
	治疗 4 周后	5.90±3.14(48)	5.45±2.48(49)	0.432
	随访时	5.67±3.61(48)	5.45±2.72(49)	0.735
	P 值	<0.001	<0.001	
PPS	入组时	8.55±3.41(44)	8.00±2.95(48)	0.409
	治疗 2 周后	6.34±3.07(44)	6.08±2.40(48)	0.652
	治疗 4 周后	5.80±3.18(44)	5.40±2.47(48)	0.499
	随访时	5.68±3.57(44)	5.48±2.74(48)	0.759
	P 值	<0.001	<0.001	

注: RTSS 评分, 鼻眼症状总体评分; () 内为例数。

时、治疗 2 周后、治疗 4 周后及随访时组间比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 但两组各鼻部症状严重程度 VAS 评分随时间变化差异均有统计学意义 ($P<0.01$)。

3.4 两组患者不同时间 AR 发作天数比较

表 5 示, 通过 FAS 与 PPS 分析, 两组患者 AR 发作天数在入组时、治疗 2 周后、治疗 4 周后及随访时组间比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 但两组 AR 发作天数随时间变化差异均有统计学意义 ($P<0.01$)。

3.5 两组患者入组时与治疗 4 周后 EOS 计数、EOS%、ECP 及血清 sIgE 水平比较

表 6 示, 通过 FAS 与 PPS 分析, 两组患者入组时与治疗 4 周后 EOS 计数、EOS%、ECP 水平以及血清户尘螨、粉尘螨、蟑螂 sIgE 水平, 组间比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

3.6 两组患者超量用药率比较

FAS 结果显示, 鼻塞通组 (41 例) 超量用药率

表 5 两组中重度变应性鼻炎患者不同时间变应性鼻炎发作天数比较

Table 5 Comparison of the days of allergic rhinitis episodes at different timepoints in patients with moderate to severe allergic rhinitis between the two groups (天, $\bar{x}\pm s$)

分析集	时间	鼻塞通组	糠酸莫米松组	P 值
FAS	入组前	7.23±4.36(52)	7.48±4.46(54)	0.768
	治疗 2 周后	6.38±4.44(47)	5.04±4.30(50)	0.127
	治疗 4 周后	5.33±4.18(46)	4.31±3.85(49)	0.212
	随访时	4.89±4.44(44)	4.35±3.73(48)	0.531
	P 值	<0.001		
PPS	入组时	6.98±4.46(44)	7.69±4.39(48)	0.437
	治疗 2 周后	6.32±4.39(44)	5.25±4.27(48)	0.232
	治疗 4 周后	5.09±4.10(43)	4.35±3.87(48)	0.373
	随访时	4.71±4.34(41)	4.43±3.74(47)	0.743
	P 值	<0.001		

注: () 内为例数。

表 6 两组中重度变应性鼻炎患者入组时与治疗 4 周后 EOS 计数、EOS%、ECP、血清 sIgE 水平比较
Table 6 Comparison of EOS count, EOS%, ECP, and serum sIgE levels in two groups of patients with moderate to severe allergic rhinitis at enrollment and after 4-week treatment [M (P₂₅, P₇₅)]

分析集	时间	EOS 计数/×10 ⁹ ·L ⁻¹				EOS/%			
		鼻塞通组	糠酸莫米松组	t/Z 值	P 值	鼻塞通组	糠酸莫米松组	t/Z 值	P 值
FAS	入组时	0.25 (0.14, 0.38) [50]	0.27 (0.15, 0.41) [53]	-0.564	0.573	3.50 (1.80, 5.53) [50]	3.80 (1.85, 5.75) [53]	-0.185	0.853
	治疗 4 周后	0.21 (0.12, 0.35) [44]	0.27 (0.12, 0.39) [49]	-0.535	0.593	3.35 (2.13, 5.38) [44]	3.70 (1.70, 5.70) [49]	-0.266	0.791
PPS	入组时	0.26 (0.13, 0.39) [42]	0.30 (0.16, 0.41) [47]	-0.859	0.390	3.65 (1.70, 5.80) [42]	4.60 (1.90, 6.00) [47]	-0.448	0.654
	治疗 4 周后	0.21 (0.12, 0.35) [42]	0.28 (0.12, 0.39) [48]	-0.732	0.464	3.50 (2.10, 5.43) [42]	3.95 (1.73, 5.70) [48]	-0.291	0.771

分析集	时间	ECP/ng·μL ⁻¹				户尘螨 sIgE/KU·L ⁻¹			
		鼻塞通组	糠酸莫米松组	t/Z 值	P 值	鼻塞通组	糠酸莫米松组	t/Z 值	P 值
FAS	入组时	10.60 (6.11, 16.72) [47]	13.49 (6.47, 21.71) [50]	-0.989	0.323	17.70 (4.28, 38.58) [50]	11.40 (0.52, 52.30) [50]	-1.220	0.222
	治疗 4 周后	9.29 (5.48, 13.91) [41]	11.60 (5.15, 18.03) [46]	-1.059	0.290	21.30 (5.13, 40.85) [41]	13.95 (2.12, 41.60) [42]	-0.893	0.372
PPS	入组时	12.48 (6.17, 17.73) [40]	13.22 (6.42, 21.20) [45]	-0.440	0.660	19.40 (4.05, 38.58) [42]	10.10 (0.59, 47.30) [45]	-1.296	0.195
	治疗 4 周后	9.29 (5.25, 14.17) [39]	11.50 (5.12, 18.12) [45]	-0.978	0.328	18.90 (4.97, 40.00) [39]	12.60 (2.09, 37.40) [41]	-0.852	0.394

分析集	时间	粉尘螨 sIgE/KU·L ⁻¹				蟑螂 sIgE/KU·L ⁻¹			
		鼻塞通组	糠酸莫米松组	t/Z 值	P 值	鼻塞通组	糠酸莫米松组	t/Z 值	P 值
FAS	入组时	22.10 (6.40, 37.40) [49]	14.10 (0.45, 52.03) [48]	-0.913	0.361	0.15 (0.06, 0.73) [50]	0.20 (0.06, 0.79) [50]	-0.600	0.548
	治疗 4 周后	25.40 (10.05, 40.45) [41]	17.80 (3.32, 51.50) [42]	-0.747	0.455	0.20 (0.05, 0.80) [41]	0.23 (0.10, 1.27) [42]	-0.994	0.320
PPS	入组时	23.60 (6.13, 44.45) [41]	13.00 (0.46, 50.81) [43]	-1.159	0.246	0.16 (0.06, 0.73) [42]	0.21 (0.05, 0.85) [45]	-0.510	0.610
	治疗 4 周后	21.90 (10.00, 41.20) [39]	17.50 (3.20, 48.75) [41]	-0.804	0.421	0.18 (0.05, 0.75) [39]	0.25 (0.10, 1.36) [41]	-1.215	0.225

注: EOS, 嗜酸性粒细胞; ECP, 嗜酸性粒细胞阳离子蛋白; sIgE, 过敏原特异性 IgE; [] 内为例数。

为 $[-0.05 (-0.24, 0.03)]$, 糠酸莫米松组 (46 例) 超量用药率为 $[0.00 (-0.14, 0.24)]$, 两组比较差异无统计学意义 ($Z=-1.290, P=0.197$)。PPS 结果显示, 鼻塞通组 (40 例) 超量用药率为 $[-0.05 (-0.20, 0.03)]$, 糠酸莫米松组 (45 例) 超量用药率为 $[0.00 (-0.14, 0.30)]$, 两组比较差异无统计学意义 ($Z=-1.283, P=0.199$)。

3.7 安全性评价

两组患者血常规、肝功能、肾功能检测指标结果均无临床意义。共发生不良事件 13 例, 严重程度判断为轻中度^[13]。鼻塞通组发生 8 例 (15.10%) 不良事件, 其中 5 例为轻度鼻刺激感、发胀感, 1 例为鼻出血, 采用药物减量或停药后症状缓解, 为轻度不良事件, 考虑是与试验药物相关的不良事件; 另有慢性胃炎、扁桃体发炎各 1 例, 对症治疗后缓解, 为中度不良事件, 考虑与试验药物无关。糠酸莫米松组发生 5 例 (9.30%) 不良事件, 2 例为鼻出血, 暂停用药后症状缓解, 为轻度不良事件, 考虑是与试验药物相关的不良事件; 另有 3 例发生上呼吸道感染, 其中 2 例自行缓解, 为轻度不良事件, 1 例对症治疗后缓解, 为中度不良事件, 均考虑与试验药物无关。两组不良事件发生情况比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=0.853, P=0.356$)。

4 讨论

AR 是常见的过敏性疾病, 防治 AR 是社会医学与公共卫生面临的严峻挑战^[14]。中医学认为, AR 与肺、脾、肝有关, 多由素体脏腑虚损、禀赋不足, 风邪、寒邪、异气等趁虚而入侵袭鼻窍所致^[15], 如《景岳全书·鼻证》所载: “凡由风寒而鼻塞者, 以寒闭腠理, 则经络壅塞而多鼽嚏”。中医药治疗 AR 历史悠久, 已成为 AR 治疗的重要补充和替代手段, 近年来关于鼻部外用中药治疗 AR 的临床研究日渐增加, 表现出较大的治疗潜力^[16]。子午流注针药包括子午流注针法和子午流注岁物药法。子午流注岁物药法根据《本草纲目》药对岁物药品配对, 使用十九种药物配伍、河洛术数组方、渗漉法制备, 口服或外用以达到治疗疾病的目的^[17]。与传统中医辨证不同, 子午流注法更强调归经诊断。鼻塞通正是基于子午流注岁物药法理论制作而成的中药制剂, 由白芷、辛夷花的配伍药对组成, 主治鼻鼽归经为肺经、脾经和肝经的单经或多经病变。辛夷花为立春之日所主君药, 主头痛, 而鼻为头面清窍; 白芷为立秋之日所主君药, 主胸背, 为肺经所属, 两药所主节气均为鼻鼽的高发季节。白芷归肺、脾、胃经, 辛夷花归肺、脾经, 二

者均与肝胆经相系, 合用同治肺经、脾经和肝经病变。此外, 白芷气芳香、味辛、性温, 具有解表、疗风邪、通窍、祛风除湿、消肿排脓的功效; 辛夷花味辛、性温, 具有疏风散邪、温中解肌、利九窍、通鼻塞的功效, 二药合用共奏祛邪利窍之功, 尤适用于鼻渊、鼻鼽者。

RQLQ 评分是目前应用最广泛的评估 AR 生存质量的量表, RTSS 和 VAS 评分用于评估 AR 的症状严重程度和改善情况^[18]。糠酸莫米松鼻喷雾剂是目前指南推荐治疗中重度 AR 的一线药物, 能有效减轻中重度 AR 患者的鼻眼症状^[18], 故本研究将其作为阳性对照药物。结果显示, 鼻塞通溶液在降低 RQLQ 总均分方面非劣效于糠酸莫米松鼻喷雾剂, 还能降低 RTSS 评分及喷嚏、流涕、鼻痒、鼻塞严重程度 VAS 评分, 减少 AR 发作天数, 且上述改善效果与糠酸莫米松鼻喷雾剂比较差异均无统计学意义, 提示鼻塞通溶液可显著改善临床症状、减少 AR 发作, 其疗效与鼻用激素基本相当。AR 主要是由 IgE 介导的慢性炎性疾病, IgE 的阳性程度与变应原导致的临床症状密切相关^[19]。EOS 和 ECP 均参与 AR 发病的过程, 尽管不具有 AR 特异性, 但能在一定程度上反映疾病的炎症状态, 间接地反映 AR 病情的严重程度^[20]。研究已证实鼻用激素具有较强的抗炎作用^[21], 本研究中鼻塞通组及糠酸莫米松组入组时与治疗 4 周后 EOS 计数、EOS%、ECP 水平以及血清户尘螨、粉尘螨、蟑螂 sIgE 水平, 组间比较差异均无统计学意义, 提示鼻塞通溶液与糠酸莫米松疗效可能相当。两组患者超量用药率结果表明, 两组患者 AR 症状控制良好, 不需要额外增加试验药物的使用频次和剂量。安全性评价显示, 鼻塞通溶液未出现严重不良反应, 安全性较好。

综上, 鼻塞通溶液外治中重度 AR 疗效非劣效于糠酸莫米松鼻喷雾剂, 且用法简单, 随身携带方便, 安全性较好, 进一步凸显了 AR 中医药特色疗法的优势。本研究存在一定的局限性, 如病例均来自广东省中医院, 可能缺少代表性; 未使用盲法, 而症状评分的评定容易受心理因素的影响, 可能存在偏倚。未来需要开展大样本、多中心、随机双盲的临床研究来验证鼻塞通溶液的疗效, 以及进一步明确鼻塞通溶液治疗 AR 的作用机制和治疗靶点。

参考文献

- [1] BOUSQUET J, ANTO JM, BACHERT C, et al. Allergic rhinitis[J]. Nat Rev Dis Primers, 2020, 6(1):95.
- [2] MELTZER EO. Allergic rhinitis: burden of illness, quality of life, comorbidities, and control [J]. Immunol Allergy

- Clin North Am, 2016, 36(2): 235-248.
- [3]毛得宏, 匡红红. 变应性鼻炎内外兼顾辨治思路[J]. 中医杂志, 2016, 57(19): 1697-1699.
- [4]王忠文. 子午流注方药[M]. 天津: 天津科学技术出版社, 2013.
- [5]何冰, 陈远彬, 胡振宇, 等. 鼻塞通治疗持续性变应性鼻炎 32 例[J]. 广东医学, 2020, 41(20): 2091-2095.
- [6]SOE KK, KRIKEERATI T, PHEERAPANYAWARANUN C, et al. Comparative efficacy and acceptability of licensed dose intranasal corticosteroids for moderate-to-severe allergic rhinitis: a systematic review and network meta-analysis [J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1184552. doi: 10.3389/fphar. 2023. 1184552.
- [7]SEIDMAN MD, GURGEL RK, LIN SY, et al. Clinical practice guideline: allergic rhinitis [J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2015, 152(1 Suppl): S1-S43.
- [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)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016, 51(1): 6-24.
- [9]何霞, 冯彦, 王斌全, 等. 变应性鼻炎健康相关生存质量测定常用量表简析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2017, 31(1): 23-26.
- [10]张罗, 许庚, 王向东, 等. 鼻用糠酸莫米松治疗中-重度变应性鼻炎的多中心临床研究[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2009, 44(6): 455-459.
- [11]PFAAR O, DEMOLY P, GERTH VAN WIJK R, et al. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI position paper[J]. Allergy, 2014, 69(7): 854-867.
- [12]BOUSQUET PJ, COMBESCURE C, NEUKIRCH F, et al. Visual analog scales can assess the severity of rhinitis graded according to ARIA guidelines [J]. Allergy, 2007, 62(4): 367-372.
- [13]US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 [EB/OL]. (2017-11-27) [2023-04-22]. https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_archive.
- [14]北京医学会过敏变态反应学分会. 过敏性疾病诊治和预防专家共识(I) [J]. 中华预防医学杂志, 2022, 56(10): 1387-1394.
- [15]刘蓬. 中医耳鼻咽喉科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2016: 214-219.
- [16]王美雅, 王旭. 变应性鼻炎中医外治研究进展[J]. 实用中医药杂志, 2023, 39(1): 206-208.
- [17]李叶, 王道光, 王忠文. 从子午流注针药角度谈中医疗法标准化[J]. 医学争鸣, 2019, 10(6): 55-57.
- [18]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. 中国变应性鼻炎诊断和治疗指南(2022 年, 修订版)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2022, 57(2): 106-129.
- [19]孟娟, 徐睿, 叶菁, 等. 变应性鼻炎的分类和诊断专家共识(2022, 成都)[J]. 中国眼耳鼻喉科杂志, 2022, 22(3): 215-224.
- [20]HAAHTELA T, BURBACH GJ, BACHERT C, et al. Clinical relevance is associated with allergen-specific wheal size in skin prick testing [J]. Clin Exp Allergy, 2014, 44(3): 407-416.
- [21]WISE SK, LIN SY, TOSKALA E, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: allergic rhinitis [J]. Int Forum Allergy Rhinol, 2018, 8(2): 108-352.

A Non-inferiority Randomized Controlled Trial of Topical *Bisaitong* (鼻塞通) in Treatment of Moderate to Severe Allergic Rhinitis

PANG Jintao¹, FAN Feiting^{1,2}, XIAO Jingmin^{1,2}, HE Bing³, WU Lei^{1,2}, XU Yisheng^{1,2}, XU Fuping^{1,2}, WANG Zhongwen², CHEN Yuanbin^{1,2}

1. The Second Clinical Medical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, 510405; 2. The Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine/Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine; 3. South China Normal University Hospital

ABSTRACT Objective To evaluate the efficacy and safety of topical *Bisaitong* (鼻塞通) in treating moderate-to-severe allergic rhinitis (AR). **Methods** A randomized, positive-controlled, non-inferiority clinical trial design was adopted. Totally, 108 cases of moderate-to-severe AR were randomly divided into *Bisaitong* group and mometasone furoate group, with 54 cases in each group. The *Bisaitong* group was treated with *Bisaitong* smeared at the nasal cavity twice a day, and the mometasone furoate group received inhalation of mometasone furoate nasal spray 100 μg in each nostril, once a day. Both groups were treated for 4 weeks and followed up after additional 4 weeks. Both groups were compared on the rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire (RQLQ), rhinoconjunctivitis total symptom score (RTSS), visual analogue score (VAS) of sneezing, runny nose, nasal itching, nasal congestion degree, days of AR

episodes at enrollment, after 2- and 4-week, and at follow-up. The peripheral blood eosinophil (EOS) count and percentage (EOS%), serum eosinophil cationic protein (ECP), serum dust mite, dermatophagoides farinae, and cockroach allergen-specific IgE (sIgE) levels were compared between groups at enrollment and after 4-week treatment. Drug overuse rate was calculated, and the safety was evaluated. The analysis of all efficacy outcomes was based on both full analysis set (FAS) and per-protocol set (PPS). **Results** The lower limit of the 95% confidence interval for the differences in RQLQ scores were greater than -0.6 measured after 2- and 4-week treatment and at follow-up compared to that measured at the enrollment in both groups, indicating of the *Bisaitong* group being non-inferior to the mometasone furoate group. There was no statistically significant difference between groups on RTSS score, VAS scores of sneezing, runny nose, nasal itching, nasal congestion degree and days of episodes at all timepoints ($P > 0.05$), but each outcome changed significantly over time in both groups ($P < 0.01$). The differences between groups in EOS count, EOS%, ECP levels, serum dust mite, dermatophagoides farinae, cockroach sIgE levels, and drug overuse rate were not statistically significant at enrollment and after 4-week treatment ($P > 0.05$). Adverse events occurred in eight cases (15.10%) in the *Bisaitong* group and five cases (9.30%) in the mometasone furoate group, showing no significant difference between groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Topical *Bisaitong* is non-inferior to mometasone furoate nasal spray in the treatment of moderate to severe AR in terms of clinical symptom relief, reduction in the episodes, improvement of quality of life, and sound safety.

Keywords allergic rhinitis; *Bisaitong* Solution (鼻塞通溶液); non-inferiority trial; randomized controlled trial

(收稿日期: 2023-04-22; 修回日期: 2023-07-15)

[编辑: 邓 媛]

(上接第 1968 页)

XU Fengqin's Experience in Treating Hypertension in the Elderly based on the Theory of "Combination of Disease and Symptoms"

HUAN Luyao^{1,2}, WENG Jiajun^{2,3,4}, SHENG Song², WANG Haiyun², ZHANG Yanhong²

1. Graduate School, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100029; 2. Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences; 3. Peking University Traditional Chinese Medicine Clinical Medical School (Xiyuan); 4. Integrated Chinese and Western Medicine Department, Peking University Health Science Center

ABSTRACT This paper summarized the clinical experience of XU Fengqin in the treatment of hypertension in the elderly. It is believed that the basic pathogenesis of hypertension in the elderly is liver and kidney depletion, and the key is ascendant hyperactivity of liver *yang* and spleen failing to transport. Therefore, the theory of "combination of disease and symptoms" is put forward that the four common clinical symptoms of hypertension in the elderly, including morning hypertension, non-dipper hypertension with abnormal circadian rhythm, postprandial hypotension and orthostatic hypotension, should be differentiated and treated with prescription in accordance with the characteristics of the corresponding pathogenesis. Specifically, the pathogenesis of morning hypertension is mainly liver-kidney *yin* deficiency and ascendant hyperactivity of liver *yang*, for which the treatment method of enriching liver and boosting kidney, calming the liver and subduing *yang* is suggested, and *Qingxuan Jiangya Decoction* (清眩降压汤) in modifications can be used. For non-dipper hypertension with abnormal circadian rhythm, the pathogenesis is mainly phlegm-dampness obstruction and clear *yang* failing to ascend, and treatment method should be dissolving phlegm and dispelling dampness, calming the liver and extinguishing wind, with *Banxia Baizhu Tianma Decoction and Modified Honglong Xiahai Decoction* (半夏白术天麻汤合加味红龙夏海汤) in its modifications. Regarding postprandial hypotension and orthostatic hypotension, the pathogenesis is mainly spleen-stomach depletion and clear *yang* failing to ascend, and thus the method of supplementing the center and boosting *qi*, raising *yang* and lifting the sunken is advised with *Buzhong Yiqi Decoction* (补中益气汤) or *Yiqi Congming Decoction* (益气聪明汤) in the modifications.

Keywords hypertension in the elderly; combination of disease and symptoms; experience of famous doctors; XU Fengqin

(收稿日期: 2023-02-04; 修回日期: 2023-08-07)

[编辑: 姜 冰]