

· 循证医学 ·

地氯雷他定治疗变应性鼻炎的随机对照试验的 Meta 分析

张雷波 陈始明 孔勇刚 丁永军 陶泽璋

【摘要】 目的 评价地氯雷他定治疗变应性鼻炎的疗效及其安全性。**方法** 计算机检索 SCI、Pubmed、Elsevier、Cochrane 图书馆、万方、中国知网中关于地氯雷他定治疗变应性鼻炎的随机对照试验,同时追索纳入文献的参考文献。检索年限均从建库检索到 2012 年 12 月。由两名评价员独立筛查文献,采用 Jadad 修订版的量表对纳入的文献进行质量评价,并提取资料,对符合质量标准的随机对照试验(RCT)进行 Meta 分析,比较地氯雷他定组和安慰剂组总的症状评分、总的鼻部症状评分、总的非鼻部症状评分、单一鼻部症状评分、生活质量评价和安全性评估。统计学分析采用 RevMan 5.0 软件。**结果** 共纳入 9 个 RCT。地氯雷他定(5 mg/d)可有效改善变应性鼻炎患者的症状,可降低患者总的症状评分、总的鼻部症状评分、总的非鼻部症状评分及部分单一的鼻部症状评分。地氯雷他定可有效提高生活质量,降低患者总的生活质量评分(P 均 <0.05)。地氯雷他定的不良反应发生率与安慰剂组相似,不良反应发生差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 地氯雷他定(5 mg/d)可以有效缓解患者的症状,改善患者的生活质量,且不良反应发生率与对照组相近。

【关键词】 鼻炎; 随机对照试验; Meta 分析; 地氯雷他定

Efficacy of desloratadine in the treatment of allergic rhinitis: a meta analysis of randomized, double-blind, controlled trial ZHANG Lei-bo, CHEN Shi-ming, KONG Yong-gang, DING Yong-jun, TAO Ze-zhang. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China
Corresponding author: CHEN Shi-ming, Email: shimingchen@163.com

【Abstract】 Objective To assess the efficacy and safety of desloratadine in subjects with allergic rhinitis. **Methods** SCI, Pubmed, Elsevier, Cochrane library database, Wanfang Data and CNKI Scholar had been searched for the randomized controlled trials (RCTs) of the efficacy and safety of desloratadine in subjects with allergic rhinitis from the date of establishment to December 2012. The bibliographies of the included studies were searched too. Two independent researchers evaluated the included studies using jadad revised edition of the scale. The RCTs which conformed to the quality standard would be resorted to Meta analysis. The study had been analyzed several aspects including the total symptom scores, the total nasal symptom scores, the total nonnasal symptom scores, the single nasal symptom scores, the quality of life, safety and eosinophil counts between the desloratadine group and the placebo group respectively. The RevMan 5.0 was used to perform statistical analysis. **Results** A total of 9 trials were included in this study. The treatment of desloratadine was valid to improve the symptom and the quality of life in the allergic rhinitis patients. The total symptom scores, the total nasal symptom scores, the total nonnasal symptom scores, the single nasal symptom scores and the total RQLQ in group treated with desloratadine (5 mg/d) showed significant difference ($P < 0.05$) when compared with controls. The side effects incidence in the desloratadine group was similar to the placebo group, which did not show significant difference ($P > 0.05$) in two groups. **Conclusion** The current evidence shows that desloratadine (5 mg/d) can efficiently release the symptom and improve the quality of life. The side effects incidence is very similar to the controls.

【Key words】 Rhinitis; Randomized controlled trial; Meta-analysis; Desloratadine

变应性鼻炎是一种常见病,多见于儿童和成人,其

在人群中的发病率因地理区域、文化差异、遗传、环境等的不同而有所变化。研究表明,全球有将近 10% ~ 40% 的人群患有变应性鼻炎^[1]。传统的分类是依据患者发病时间不同可将变应性鼻炎分为季节性变应性鼻炎和常年性变应性鼻炎,前者发病时间具有季节性特

DOI:10.3877/ema.j.issn.1674-0785.2013.12.114

基金项目:湖北省自然科学基金(2012FFB04312)

作者单位:430060 武汉,武汉大学人民医院耳鼻咽喉头颈外科

通讯作者:陈始明,Email:shimingchen@163.com

点,变应原常为花粉等;后者变应原常见于非季节性变应原如室内尘螨、动物皮屑、霉菌等。现阶段的分类标准主要是依据ARIA指南将变应性鼻炎分为间歇性和持续性变应性鼻炎。患者的症状持续的时间 <4 d/周或 <4 周/年者为间歇性变应性鼻炎;当 >4 d/周或者 >4 周/年者为持续性变应性鼻炎^[2]。

变应性鼻炎是机体在变应原的刺激作用下肥大细胞介导的I型变态反应。主要包括两个阶段:当机体初次接触变应原时,可引起机体产生特异性的IgE抗体,其可以结合到肥大细胞的表面;当机体再次接触相同的变应原时,可促使肥大细胞脱颗粒,释放一系列的炎症介质,如:组胺、白三烯、前列腺素等。此外,活化的嗜酸粒细胞、嗜碱粒细胞、血管内皮细胞、淋巴细胞等以及由活化的细胞合成并释放的炎症介质如:趋化因子、黏附分子、花生四烯酸、激肽等亦参与鼻黏膜的炎症反应。患者出现的症状可分为鼻部症状和非鼻部症状,前者常见的症状有流鼻涕、打喷嚏、鼻痒、鼻塞;后者可有流泪、眼部瘙痒、咽喉及耳部瘙痒等。患者疾病的严重程度不同,这些症状可部分出现,也可全部出现。患者因这些症状的困扰而出现睡眠质量下降、日常行为活动受限,影响到正常的学习、工作、生活,并因长期的用药而加重患者的经济负担^[3]。

地氯雷他定(Desloratadine)是目前证实的与H1受体亲和力最高的一种新型的抗组胺药物^[4]。其具有起效快、药效持久、无中枢镇静作用,无心脏毒性、药物相互作用少等特点。现已广泛地应用于临床治疗变应性鼻炎。本研究的目的是通过分析大量的临床随机对照试验来评价地氯雷他定治疗变应性鼻炎的疗效、安全性以及其对鼻黏膜局部炎症中的嗜酸粒细胞计数的影响等,为变应性鼻炎的治疗提供循证医学依据。

资料和方法

一、检索的方法

计算机检索SCI、Pubmed、Elsevier数据库、Cochrane图书馆、万方及中国知网,并追索纳入文献的参考文献。检索的年限从建库到2012年12月。检索词包括:变应性鼻炎、地氯雷他定、随机对照试验、临床试验。英文检索词:allergic rhinitis、desloratadine、randomized controlled trial、clinical trial。

二、文献纳入与排除的标准

纳入的标准:(1)变应性鼻炎伴有或不伴有哮喘;(2)受试者年龄 ≥ 2 岁,临床病史 ≥ 2 年;(3)对一种或多种变应原的皮肤点刺实验阳性,或抗原特异性的抗体检测IgE阳性;(4)干预措施为单用地氯雷他定与安慰剂的比较;(5)随机对照的临床试验。

排除的标准:(1)初筛前一周口服或局部使用H1受体拮抗剂、局部使用类固醇、减充血剂者;(2)孕妇、哺乳期的妇女;(3)近期有上呼吸道感染者;(4)对H1受体拮抗剂过敏者;(5)只有摘要而缺乏全文者。

三、结局指标

本研究以总的症状评分、总的鼻部症状评分、总的非鼻部症状评分、单个鼻症状评分、生活质量评分作为地氯雷他定治疗变应性鼻炎疗效的判断指标;以地氯雷他定组和安慰剂组不良反应的发生率作为安全性的判断指标;以鼻黏膜局部嗜酸粒细胞计数作为补充的判断指标。

四、文献质量评价

1. 文献提取:首先,由2名独立的研究人员根据已确定的检索策略,对每篇随机对照试验的题目和摘要进行审查和评价,确定符合入选标准的文献。最后,2名独立的研究人员根据纳入标准进行讨论,达成共识后,形成最终纳入还是剔除该文献的决定。

2. 偏倚风险评估:由2名独立的研究人员根据Cochrane协助网推荐的偏倚风险评估的方法对纳入的随机对照试验进行评估,评估的方法学标准与领域如下:(1)随机分配方案的产生;(2)掩蔽分组;(3)对患者实施盲法;(4)对医师或治疗师实施盲法;(5)对资料的收集和分析人员实施盲法;(6)结果数据不完整;(7)选择性的结果报告;(8)影响真实性的其他潜在危险。

我们对每篇随机对照试验根据以下标准进行偏倚风险评估:“是”表示低偏倚风险;“否”表示高偏倚风险;“不清楚”表示文献对偏倚评估未提供足够的或不确定的信息。

3. 证据的整体质量:证据的质量评价采用Jadad修订版的量表对纳入的文献进行质量评价。修改后Jadad量表(1~3分视为低质量,4~7分视为高质量)随机序列的产生:1恰当:计算机产生的随机数字或类似方法(2分);2不清楚:随机试验但未描述随机分配的方法(1分);3不恰当:采用交替分配的方法如单双号(0分)。随机化隐藏:1恰当:中心或药房控制分配方案、或用序列编号一致的容器、现场计算机控制、密封不透光的信封或其他使临床医师和受试者无法预知分配序列的方法(2分);2不清楚:只表明使用随机数字表或其他随机分配方案(1分);3不恰当:交替分配、病例号、星期日数、开放式随机号码表、系列编码信封以及任何不能防止分组的可预测性的措施(0分);4未使用(0分)。盲法:1恰当:采用了完全一致的安慰剂片或类似方法(2分);2不清楚:试验陈述为盲法,但未描述方法(1分);3不恰当:未采用双盲或盲的方法不恰当,如片剂和注射剂比较(0分)。撤出与退出:1描

表1 纳入研究的一般情况

纳入研究 (年份)	样本	干预措施	结局指标	结论
Simons (2003) ^[5]	676例常年性变应性鼻炎患者干预组337例,男108例,女229例,平均年龄34.7岁,疗程4周;对照组339例,男91例,女248例,平均年龄34.8岁。疗程28d	干预组:地氯雷他定5mg/d;对照组:安慰剂	早/晚瞬时的总的症状评分、早/晚反射性总的症状评分,总的症状评分,总的鼻部症状评分,总的非鼻部症状评分,单个鼻症状评分	地氯雷他定组可有效改善患者的症状,降低患者早/晚瞬时的总的症状评分、早/晚反射性总的症状评分、单个鼻症状(流鼻涕、鼻痒、打喷嚏、鼻后滴漏)评分
Ciprandi (2005) ^[6]	20例常年性变应性鼻炎患者。干预组10例,对照组10例,年龄为(26±7.1)(18~43)岁。疗程均为28d	干预组:地氯雷他定5mg/d;对照组:安慰剂	鼻腔的通气气流,总的症状评分,单一鼻症状评分。嗜酸粒细胞的计数。白细胞介素IL-4的水平	地氯雷他定组与安慰剂组相比较可有效改善患者的症状,降低患者总的症状评分,单一鼻症状评分,且具有统计学差异。地氯雷他定组没有显著性改变鼻腔的气流;嗜酸粒细胞的改变不具有显著性差异;可显著性的降低IL-4的水平
Day (2004) ^[7]	232例季节性变应性鼻炎患者干预组140例,男62例,女78例,平均年龄(35.3±13.2)岁;对照组92例,男35例,女57例,平均年龄(32.1±11.2)岁。疗程均为2d	干预组:地氯雷他定5mg/d;对照组:安慰剂	鼻塞的症状评分,安全性的评价,满意度评价	地氯雷他定组可有效地改善患者鼻塞的症状,安全性评价其不良反应的发生率与安慰剂组无统计学差异,地氯雷他定的满意度优于安慰剂
Salmun (2002) ^[8]	346例季节性变应性鼻炎患者干预组172例,男68例,女104例,年龄18(2~55)岁,对照组174例,男81例,女93例,年龄17(2~50)岁。疗程均为14d	干预组:地氯雷他定5mg/d;对照组:安慰剂	总的症状评分,总的鼻部症状评分,单一的鼻症状评分,安全性评估	地氯雷他定组可有效地改善患者的症状,降低患者的早上瞬时的总的症状评分,早/晚反射性总的症状评分,单个鼻症状评分,不良反应的发生率与安慰剂组相似,无统计学差异
Bachert (2009) ^[9]	487例季节性变应性鼻炎患者干预组242例,男126例,女116例,年龄(29.8±10.6)岁;安慰剂组245例,男118例,女127例,年龄(30.6±10.6)岁。疗程均为14d	干预组:地氯雷他定5mg/d;对照组:安慰剂	总的症状评分,总的鼻部症状评分,总的非鼻部症状评分,生活质量评价,安全性评价	地氯雷他定组可以较好缓解患者症状,降低总的症状评分、总的鼻部症状评分、总的非鼻部症状评分;改善患者的生活质量,降低总的RQLQ评分;不良反应发生率与安慰剂组无统计学差异
Reinortz (2005) ^[10]	26例变应性鼻炎患者干预组13例,年龄(31.6±2.8)岁;对照组13例,年龄(31.7±3.6)岁。疗程均为8d	干预组:地氯雷他定5mg/d;对照组:安慰剂	嗜酸粒细胞计数	地氯雷他定组可有效地降低全身性嗜酸粒细胞;但局部嗜酸粒细胞的改变不具有统计学差异
Pradalier (2007) [11]	483例季节性变应性鼻炎患者干预组234例,男121例,女113例,年龄(32.7±10.7)岁;对照组249例,男129例,女120例,年龄(32.4±11)岁。疗程均为14d	干预组:地氯雷他定5mg/d;对照组:安慰剂	总的症状评分,总的鼻部症状评分,总的非鼻部症状评分,生活质量评价,安全性评价	地氯雷他定组较安慰剂组有效地改善患者的症状,降低患者的总的症状评分、总的鼻部症状评分、总的非鼻部症状评分;改善患者的生活质量,降低患者的总的RQLQ评分;两组不良反应的发生率相似
Holmberg (2009) ^[12]	584例持续性变应性鼻炎患者干预组293例,对照组291例。年龄18~65岁,平均年龄为(34.4±11.6)岁。疗程均为28d	干预组:地氯雷他定5mg/d;对照组:安慰剂	总的鼻部症状评分,单一的鼻部症状评分,生活质量评价,安全性评价	地氯雷他定组较安慰剂组有效地改善患者的症状,降低总的鼻部症状评分,单一鼻部症状评分;改善患者的生活质量,降低患者的总的RQLQ评分;两组不良反应的发生率无统计学差异
Bousquet (2009) ^[13]	547例间歇性变应性鼻炎患者干预组276例,平均年龄(33.8±12.0)岁;对照组271例,平均年龄为(34.6±12.8)岁。疗程均为15d	干预组:地氯雷他定5mg/d;对照组:安慰剂	早/晚瞬时的总的鼻部症状,早/晚反射性的总的鼻部症状评分,单一的鼻部症状评分,生活质量评价,安全性评价	地氯雷他定组可改善患者总的鼻部症状评分,改善单一的鼻部症状评分,其不良反应较安慰剂组无统计学差异

表2 纳入各试验的质量评价

纳入研究	随机方法	分配掩蔽	盲法	失访	基线水平	ITT 分析
Simons (2003) ^[5]	充分	恰当	充分	充分	一致	是
Ciprandi (2005) ^[6]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	一致	否
DAY (2004) ^[7]	不清楚	不清楚	充分	充分	一致	是
Salmun (2002) ^[8]	充分	不清楚	充分	充分	一致	是
Bachert (2009) ^[9]	充分	不清楚	充分	充分	一致	是
Reinortz (2005) ^[10]	不清楚	不清楚	不清楚	充分	一致	否
Pradalier (2007) ^[11]	充分	不清楚	不清楚	充分	一致	是
Holmberg (2009) ^[12]	不清楚	不清楚	不清楚	充分	一致	是
Bousquet (2009) ^[13]	充分	不清楚	不清楚	充分	一致	是

述了撤出或退出的数目和理由(1分);2未描述撤出或退出的数目或理由(0分)。

五、资料提取

阅读全文后由2名研究人员对资料进行提取并交叉核对,内容包括:样本的人选标准和样本量,抽样和分组的方法和过程,研究对象的基本资料,结局指标中连续性指标的均数和标准差($\bar{x} \pm s$)等。

六、统计学分析

采用 RevMan 5.0 版软件对资料进行定量综合分析。首先通过卡方检验确定研究间是否存在异质性,若 $P > 0.1, I^2 < 50\%$ 可认为多个同类研究间具有同质性,可选用固定效应模型进行 Meta 分析;如果 $P < 0.1, I^2 \geq 50\%$,但临床上判断各组间具有一致性需要进行合并时,则选择随机效应模型。如 $P < 0.1$ 且无法判断异质性的来源,则不进行 Meta 分析,采用描述性分析。

结 果

一、纳入研究的基本情况

共检索到 145 篇文献,经阅读文题和摘要,纳入 35 篇临床对照研究。进一步查找和阅读全文,排除其中的非随机对照试验和无对照组的临床试验后,最终纳入 9 篇(3401 例)随机对照试验。9 个随机对照试验均为地氯雷他定(5 mg/d)与安慰剂的比较。其中 1 个随机对照试验的疗程为 2 d,1 个随机对照试验疗程为 8 d,1 个随机对照试验疗程为 15 d,3 个随机对照试验疗程为 14 d,3 个随机对照试验疗程为 28 d。纳入研究的一般情况详见表 1。

二、纳入研究的偏倚风险评价(图 1,2)

根据 Cochrane 协助网推荐的偏倚风险评估方法,在纳入的 9 项研究中,5 项研究^[5,8-9,11,13]随机方案的产生均通过计算机产生随机序列,进行随机分配,4 项研究^[6-7,10,12]未对随机方案的产生方法进行阐述。1 项研究^[5]详细说明了采用掩蔽分组,8 项研究^[6-13]未详尽地

表述掩蔽分组的具体方法。4 项研究^[5,7-9]对试验的参与者和受试者采用双盲的方法,5 项研究^[6,10-13]中提及试验采用双盲的方法,但未作出详尽的表述。9 项研究^[5-13]均报道了完整的结果数据,9 项研究^[5-13]对选择性报道的描述均清楚。

三、纳入研究的 Jadad 修订版的量表质量评价

9 个试验均为随机对照试验,其中 5 篇采用计算机随机化方法,4 篇采用双盲方法。除 Ciprandi 等^[6]没有报道失访的人数和原因,8 篇研究均详尽地说明了每个组失访的具体人数以及失访的原因。除去 Giorgio^[6]和 Reinortz 等^[10]未采用 ITT 分析,有 7 篇研究采用了 ITT 分析的方法。9 篇研究中各组患者的基线水平一致,差异均无统计学意义。依据 Jadad 修订版量表的质量评价方法可知该研究纳入的文献的总体质量较高。具体情况详见表 2。

四、研究结果

1. 总体症状评分(图 3):试验中变应性鼻炎患者总的症状评分根据各试验中记录的方式不同可分为早/晚瞬时性的(AM/PM instaneous TSS)总的症状评分,早/晚反射性的(AM/PM reflective TSS)总的症状评分,总体症状评分(TSS)。其中有 7 篇文献^[5-6,8-9,11-13]比较了地氯雷他定和安慰剂改善变应性鼻炎患者的症状,降低总的症状评分,7 篇文献均报道了地氯雷他定可有效地改善患者的症状,降低患者的总的症状评分,且与安慰剂组的比较差异均具有统计学意义。此 7 篇文章中有 4 篇文献^[5-6,8,12]提供的数据是最终的结论,且 3 篇文献^[5-6,8]中均采用了柱状图的形式,文献^[12]以描述的方式来显示地氯雷他定组可显著降低患者总的症状评分,且与安慰剂的比较差异具有统计学意义。有 3 篇文献^[9,11,13]数据较为完善,其中 Bachert 等^[9]的文献比较了治疗 7 d 和 14 d 后,地氯雷他定组较安慰剂组显著降低患者总的症状评分,该文献中的数据主要以总的症状评分相对于基线水平的改变百分比(%)

来表示,结果如下:治疗7 d,地氯雷他定组42.9% (35.1%) vs. 安慰剂组28.3% (47.4%);治疗14 d后,地氯雷他定组49.5% (38.8%) vs. 安慰剂组37.4% (47.0%), P 均 <0.01 ,差异具有统计学意义。2篇文献^[11,13]因为提供的都是数值型数据,所以可进行Meta分析,经卡方检验试验间异质性, $P < 0.1$, $I^2 \geq 50\%$ 采用随机效应模型,检验发现地氯雷他定组较安慰剂组改善总的症状评分更有效,差异具有统计学意义。

2. 总的鼻部症状评分:4篇文献^[8,9,11,12]比较了地氯雷他定与安慰剂改善总的鼻部症状的评分,其中2篇文献^[8,12]缺乏原始的数据,文献^[8]中是以柱状图的形式,文献^[12]以柱状图和折线图的形式均显示了地氯雷他定组与安慰剂组在改善患者总的鼻部症状的评分中差异有统计学意义,且地氯雷他定较安慰剂更好的改善患者的症状,降低总的鼻部症状评分。Bachert等^[9]的文献比较了地氯雷他定组较安慰剂组显著降低患者总的鼻部症状评分,该文献中的数据主要以总的鼻部症状评分相对于基线水平的改变的百分比(%)来表示,结果如下:治疗7 d,地氯雷他定组45.0% (35.5%) vs. 安慰剂组26.4% (50.2%);治疗14 d后,地氯雷他定组51.9% (39.0%) vs. 安慰剂组38.4% (46.6%), $P < 0.01$,差异均具有统计学意义,地氯雷他定组较安慰剂组显著降低患者总的鼻部症状评分,有效改善患者的症状。Pradalier等^[11]的文献中显示治疗14 d后地氯雷他定改善患者鼻部症状,降低鼻部症状评分的效果较安慰剂组好,治疗后两组的鼻部症状评分的均值相对于基线水平改变,地氯雷他定组4.24% (3.37%) vs. 安慰剂组3.06% (3.65%), $P = 0.0003$,差异具有统计学意义。

3. 总的非鼻部症状评分:3篇文献^[8,9,11]中比较了地氯雷他定组和安慰剂组对于改善非鼻部症状的作用,因原始数据的类型不同,其中文献^[8]中是以柱状图的形式,文献^[9]中是以百分数的形式,文献^[11]中是数值型,从而不能进行Meta分析,但其研究的结果均显示地氯雷他定组优于安慰剂组降低患者的非鼻部症状的评分。

4. 单一鼻部症状评分:4篇文献^[5,11-13]比较了地氯雷他定与安慰剂对患者单一鼻部症状的评分的影响,由于原始的数据不足,其中文献^[5]以柱状图的形式,文献^[12]采用描述性的方式,文献^[11,13]虽然均为数值型,但因文献^[11,13]提供的数据所代表的意义有所区别,不能对上述文献做Meta分析。Simons等^[5]研究结果显示患者流鼻涕、鼻痒、打喷嚏、后鼻滴漏的症状在地氯雷他定组较安慰剂组可以得到有效的缓解,且差异具有统计学意义。Pradalier等^[11]研究结果显示两组患者除打

喷嚏的症状评分的比较 $P < 0.01$ 外,其余的鼻部症状(鼻痒,鼻塞,流鼻涕)均 $P > 0.01$,差异无统计学意义。Holmberg等^[12]研究发现地氯雷他定组患者的鼻塞、流鼻涕的症状较安慰剂组显著改善,而两组间患者的鼻痒,打喷嚏症状未见显著差异。Bousquet等^[13]研究示地氯雷他定组与安慰剂组相比可见患者的鼻塞、流鼻涕、鼻痒的症状评分均显著降低。

5. 生活质量:变应性鼻炎患者的生活质量采用RQLQ评分来评估,4篇文献^[9,11-13]比较了两组间患者总的RQLQ评分变化的情况。由于Holmberg等^[12]中的数据为患者治疗后RQLQ评分均值和标准差,不同于其余3篇^[9,11,13]即治疗后的各个组的患者的RQLQ相对于基线水平的变化,从而不将Holmberg等^[12]纳入到Meta分析中。经卡方检验试验组间异质性, $P > 0.1$, $I^2 \leq 50\%$ 采用固定效应模型。如图4所示,结果显示地氯雷他定与安慰剂相比,其对改善患者的生活质量、降低总的RQLQ评分的作用更优于安慰剂组,且差异具有统计学意义。

6. 安全性评估:本研究主要比较地氯雷他定组和安慰剂组中的不良反应发生率,从而判断地氯雷他定临床应用的安全性。有7篇文献^[5,7-9,11-13]符合要求,其中2篇文献^[8,11]中原始文献不足。Salmun等^[8]研究中地氯雷他定组不良反应发生率为15%~22%;Pradalier等^[11]研究中地氯雷他定组不良反应发生率为22.7%,安慰剂组为19.3%。上述的2篇文献中地氯雷他定组和安慰剂组的不良反应发生率相近,差异无统计学意义。其余5篇^[5,7,9,12-13]文献可进行Meta分析,经卡方检验试验组间异质性, $P > 0.1$, $I^2 \leq 50\%$ 采用固定效应模型,如图5所示,地氯雷他定与安慰剂的不良反应发生率相似,无统计学意义。对上述的研究对象进行漏斗图分析,如图6所示,总体而言较为对称,说明偏倚的程度较小。

7. 嗜酸粒细胞计数:2篇文献^[6,10]比较了地氯雷他定和安慰剂对鼻黏膜局部嗜酸粒细胞的影响,结果显示治疗前后地氯雷他定和安慰剂对鼻黏膜局部嗜酸粒细胞计数变化的影响,差异无统计学意义。

讨 论

地氯雷他定是一种新型的H1受体拮抗剂,可用于治疗变应性疾病。本研究检索到2012年12月之前的有关地氯雷他定治疗变应性鼻炎的相关文献,分析患者总的症状评分、总的鼻部症状评分、总的非鼻部症状评分、单一鼻部症状评分、生活质量评分、安全性评估、嗜酸粒细胞计数等指标,评价地氯雷他定治疗过敏性鼻炎的疗效及安全性。本研究共有9篇文献符合纳入

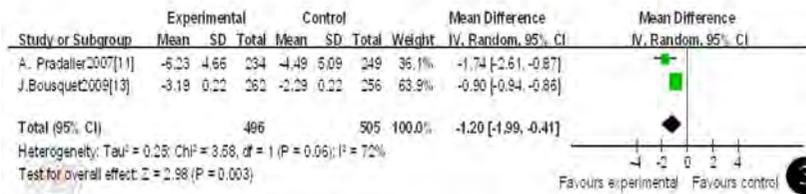
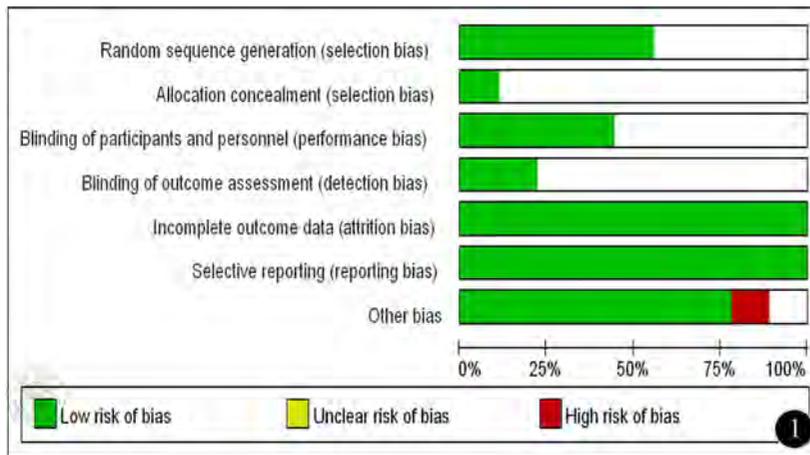


图1 偏倚风险图: 作者对所有纳入研究产生偏倚风险的项目所占百分比的判断 图2 偏倚风险图: 作者对所有纳入研究中的每个偏倚风险项目的判断 图3 地氯雷他定与安慰剂总症状评分的比较

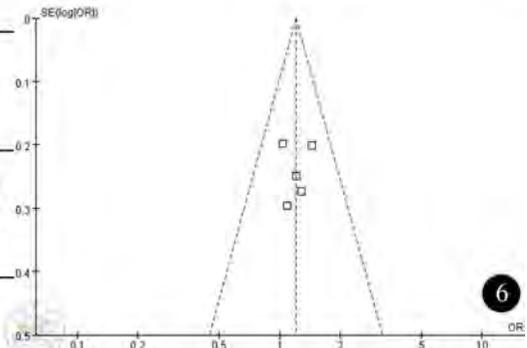
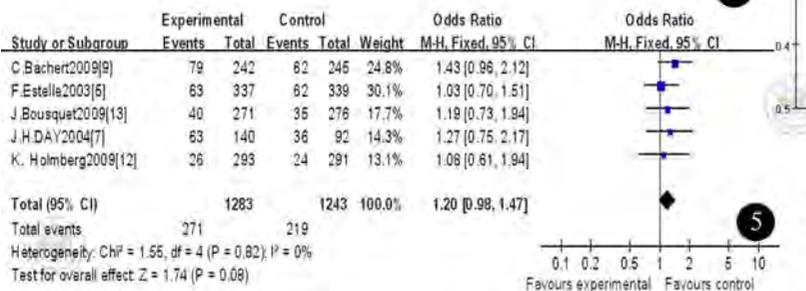
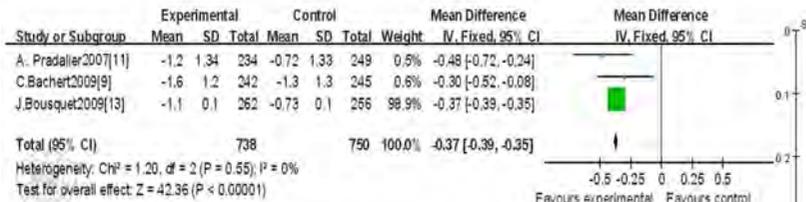
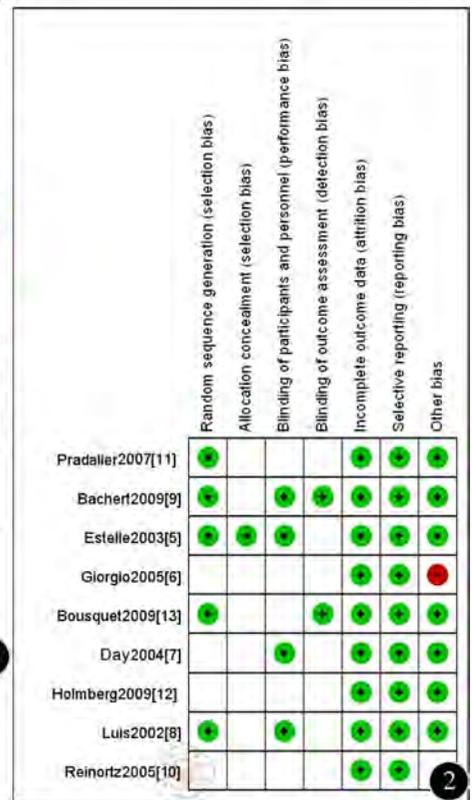


图4 地氯雷他定与安慰剂总症状评分的比较 图5 地氯雷他定与安慰剂不良反应发生率的比较 图6 地氯雷他定与安慰剂不良反应发生率比较的漏斗图

的标准,总的受试者为 3401 例,样本量较大,文献的总体质量较高,结果较为可信,具有一定的代表性。

本研究的结果显示地氯雷他定较安慰剂可有效地降低患者总的症状评分、总的鼻部症状评分、总的非鼻部评分;对于单一的鼻部症状评分,大多数研究结果显示地氯雷他定可有效缓解单一的鼻部症状并降低评分,差异具有统计学意义。在其安全性评估方面,所有纳入的文献均显示地氯雷他定的不良反应发生率与安慰剂组相似,不良反应的差异无统计学意义。在鼻黏膜局部嗜酸粒细胞计数的影响方面,该研究纳入的文献显示地氯雷他定对其无明显影响,两组间差异无统

计学意义。

综上所述,地氯雷他定(5 mg/d)可有效地改善变应性鼻炎患者的症状,降低患者总的症状评分、总的鼻部症状评分、总的非鼻部症状评分、部分单一鼻部症状评分;可有效地降低患者总的生活质量评分。Canonica 等^[14]分析得出相比于安慰剂,地氯雷他定可显著降低患者的嗜酸粒细胞,改善患者鼻塞的症状,增加鼻腔通气。此外,部分研究证实,地氯雷他定在治疗过敏性鼻炎中可发挥减充血效应^[15-16],该作用并非经由 H1 受体介导。Bousquet 等^[17]认为其机制可能为地氯雷他定抑制了由组胺诱发的细胞因子和促炎炎症介质的释放。

地氯雷他定作为一线的抗变应性鼻炎的药物,口服给药时,其在体内的代谢呈现出线性的药物代谢动力学特征。患者的年龄、性别对该药物的代谢和排泄无明显的影响,且食物也不会影响其生物利用度和吸收^[18-19],是一种较理想的抗变应性鼻炎治疗用药。

迄今为止,关于地氯雷他定治疗变应性鼻炎的用药方式是定期用药还是按需用药的研究比较少,Dizdar等^[20]对37例患有变应性鼻炎伴有或不伴有间歇性哮喘的儿童进行前瞻性研究发现:定期用药和按需用药的患者,变应性鼻炎症状的控制作用较为相似,但是,定期用药者对炎症反应的抑制作用要好于按需用药者,且前者在控制下呼吸道的症状以及气道反应方面优于后者,初步提示地氯雷他定应该定期给药。由于上述研究中纳入的样本量较小,有必要开展大样本、多中心临床试验,进一步验证地氯雷他定定期用药和按需用药的差别,为临床用药提供循证依据。

另外,由于部分文献中没有提供充分的原始数据,可能影响此次研究的结果,导致偏倚;而且由于部分观察指标的特殊性导致纳入文献难以进行Meta分析;部分文献只提及采用随机化,但未对随机方案产生的方法进行详尽的描述,可能对试验结果的评定带来一定的影响,由于大部分的研究未详细的阐述掩蔽分组的具体方法,从而可导致选择性偏倚;部分研究仅提及采用双盲的方法,但未对其实施进行相应的描述,可能导致实施偏倚。文献^[6,10]中样本量较小,可能导致发表偏倚。因此,对于地氯雷他定治疗变应性鼻炎的随机对照试验今后仍值得更深入地开展,以期得到更准确、更循证的试验结果并指导临床用药。

参 考 文 献

- [1] Bousquet J, Van CP, Khaltayev N, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2001, 108: S147-S334.
- [2] Greiner AN, Hellings PW, Rotiroli G, et al. Allergic rhinitis. *Lancet*, 2011, 378: 2112-2122.
- [3] Canonica GW, Bousquet J, Mullol J, et al. A survey of the burden of allergic rhinitis in Europe. *Allergy*, 2007, 62: 17-25.
- [4] Kreutner W, Hey JA, Anthes J, et al. Preclinical pharmacology of desloratadine, a selective and non-sedating histamine H1 receptor antagonist. 1st communication: receptor selectivity, antihistaminic activity, and antiallergenic effects. *Arzneimittelforschung*, 2000, 50: 345-352.
- [5] Simons FE, Prenner BM, Finn A Jr. Efficacy and safety of desloratadine in the treatment of perennial allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2003, 111: 617-622.
- [6] Ciprandi G, Cirillo I, Vizzaccaro A, et al. Desloratadine and levocetirizine improve nasal symptoms, airflow, and allergic inflammation in patients with perennial allergic rhinitis: A pilot study. *Int Immunopharmacol*, 2005, 5: 1800-1808.
- [7] Day JH, Briscoe MP, Rafeiro E, et al. Comparative clinical efficacy, onset and duration of action of levocetirizine and desloratadine for symptoms of seasonal allergic rhinitis in subjects evaluated in the Environmental Exposure Unit (EEU). *Int J Clin Pract*, 2004, 58: 109-118.
- [8] Salmun LM, Lorber R. 24-hour efficacy of once-daily desloratadine therapy in patients with seasonal allergic rhinitis [ISRCTN32042139]. *BMC Fam Pract*, 2002, 3: 14.
- [9] Bachert C, Kuna P, Sanquer F, et al. Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs desloratadine 5 mg in seasonal allergic rhinitis patients. *Allergy*, 2009, 64: 158-165.
- [10] Reinartz SM, Overbeek SE, Kleinjan A, et al. Fokkens Desloratadine reduces systemic allergic inflammation following nasal provocation in allergic rhinitis and asthma patients. *Allergy*, 2005, 60: 1301-1307.
- [11] Pradalier A, Neukirch C, Dreyfus I, et al. Desloratadine improves quality of life and symptom severity in patients with allergic rhinitis. *Allergy*, 2007, 62: 1331-1334.
- [12] Holmberg K, Tonnel AB, Dreyfus I, et al. Desloratadine relieves nasal congestion and improves quality-of-life in persistent allergic rhinitis. *Allergy*, 2009, 64: 1663-1670.
- [13] Bousquet J, Bachert C, Canonica GW, et al. Efficacy of desloratadine in intermittent allergic rhinitis: a GA (2) LEN study. *Allergy*, 2009, 64: 1516-1523.
- [14] Canonica GW, Tarantini F, Compalati E, et al. Efficacy of desloratadine in the treatment of allergic rhinitis: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. *Allergy*, 2007, 62: 359-366.
- [15] Bachert C. Decongestant efficacy of desloratadine in patients with seasonal allergic rhinitis. *Allergy*, 2001, 56: 14-20.
- [16] Berger WE, Schenkel EJ, Mansfield LE. Safety and efficacy of desloratadine 5 mg in asthma patients with seasonal allergic rhinitis and nasal congestion. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2002, 89: 485-491.
- [17] Bousquet J, Bindslev-Jensen C, Canonica GW, et al. The ARIA/EAA-CI criteria for antihistamines: an assessment of the efficacy, safety and pharmacology of desloratadine. *Allergy*, 2004, 59: 4-16.
- [18] DuBuske L. Desloratadine for chronic idiopathic urticaria: a review of clinical efficacy. *Am J Clin Dermatol*, 2007, 8: 271-283.
- [19] Gupta S, Khalilieh S, Kantesaria B, et al. Pharmacokinetics of desloratadine in children between 2 and 11 years of age. *Br J Clin Pharmacol*, 2007, 63: 534-540.
- [20] Dizdar EA, Sekerel BE, Keskin O, et al. The effect of regular versus on-demand desloratadine treatment in children with allergic rhinitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2007, 71: 843-849.

(收稿日期:2013-03-21)

(本文编辑:戚红丹)