

# 三伏贴治疗儿童常年性变应性鼻炎 长期随访研究思路探讨\*

周海平<sup>1</sup> 廖凯<sup>1</sup> 李军<sup>1</sup> 周小红<sup>1</sup> 张政<sup>1</sup> 项洁<sup>1</sup> 徐玲玲<sup>1</sup> 熊俊<sup>1,2,Δ</sup>

**摘要:目的** 严谨科学地设计三伏贴治疗儿童常年性变应性鼻炎(PAR)为长期随访临床研究方案。**方法** 结合儿童 PAR 疾病特点,在循证医学视野下,从样本含量、随机分配方法、对照研究、干预措施、结局指标及疗效评价等方面综合阐述三伏贴疗法治疗儿童 PAR 的临床试验设计思路与实施方案。**结果** 延长三伏贴治疗儿童 PAR 的随访时间,有助于评估三伏贴疗法的远期疗效。**结论** 通过平行随机对照研究方法,设计试验方案,是评价三伏贴干预儿童 PAR 远期疗效的重要基础。

**关键词:**鼻鼾;变应性鼻炎;三伏贴疗法;儿科学;研究思路

doi:10.3969/j.issn.1003-8914.2024.01.005 文章编号:1003-8914(2024)-01-0019-04

## Long-term Following-up Study on the Treatment of Perennial Allergic Rhinitis in Children with Sanfu Medicinal Patch

ZHOU Haiping<sup>1</sup> LIAO Kai<sup>1</sup> LI Jun<sup>1</sup> ZHOU Xiaohong<sup>1</sup> ZHANG Zheng<sup>1</sup>  
XIANG Jie<sup>1</sup> XU Lingling<sup>1</sup> XIONG Jun<sup>1,2,Δ</sup>

(1. Department of Acupuncture and Allergic Rhinitis, Affiliated Hospital of Jiangxi University of Chinese Medicine,  
Jiangxi Province, Nanchang 330000, China;

2. College of Acupuncture and Massage, Jiangxi University of Chinese Medicine, Jiangxi Province, Nanchang 330004, China)

**Abstract: Objective** To design a long-term following-up clinical study program scientifically and rigorously for the treatment of perennial allergic rhinitis (PAR) in children with Sanfu medicinal patch therapy. **Methods** Under the vision of evidence-based medicine, combined with the disease characteristics of children PAR patients, the design ideas and implementation plan of the clinical trial of Sanfu medicinal patch therapy on children PAR were comprehensively described from the aspects of sample size, random method, control scheme, intervention measures, outcome index and efficacy evaluation. **Results** Prolongating the following-up time of PARs in children treated with Sanfu medicinal patch was helpful to evaluate the long-term efficacy of Sanfu medicinal patch therapy. **Conclusion** The randomized parallel controlled study method and scientific design of experimental scheme is an important basis for evaluating the long-term efficacy of Sanfu patch intervention in children PAR.

**Key words:** allergil rhinitis; perennial allergic rhinitis; Sanfu medicinal patch therapy; pediatrics; research idea

目前儿童变应性鼻炎(Allergic rhinitis, AR)患病率的迅速增加引起了全球的广泛关注。国际儿童哮喘和变态反应研究显示 AR 在 6~7 岁儿童中的自报患病率平均为 8.5%,在 13~14 岁儿童中平均为 14.6%<sup>[1]</sup>,不同国家和地区之间患病率存在显著差异<sup>[2]</sup>。中国部分地区的流行病学研究显示,儿童 AR 确诊患病率为 10.80%~21.09%,并逐渐呈增长趋势<sup>[3]</sup>。可见,儿童 AR 已成为全球性健康问题<sup>[4]</sup>,亟待

解决。

大量的临床研究证实,中医治疗儿童 AR 疗效确切。其中针刺、艾灸、穴位埋线及中药方剂是中医治疗 AR 主要的治疗方法。由于 AR 患者配合度低及不适感等原因,上述中医治疗方式在 AR 患者中开展存在一定困难。三伏贴疗法历史悠久,采用温经散寒药物缓慢刺激背部腧穴,通过经穴的放大效应作用于全身<sup>[5]</sup>,治疗儿童过敏性疾病不仅效果明显,同时还具有无创、安全、不良作用少、儿童接受度高等诸多优势,深受低龄患者家属青睐。课题组研究申报单位作为江西省首家过敏性鼻炎针灸专科,对三伏贴干预儿童 AR 有丰富的临床经验。根据前期临床实践,三伏贴疗法确实可减轻常年性变应性鼻炎(PAR)临床症状。但三伏贴干预 PAR 远期疗效评价如何,目前未见文献

\* 基金项目:江西省中医药管理局科技计划项目(No. 2022B254);江西省教育厅科技计划项目(No. GJJ2200969);江西省卫生健康中药循证评价重点实验室(No. 赣卫科数字[2022]14号)

作者单位:1. 江西中医药大学附属医院针灸过敏性鼻炎科(江西 南昌 330000);2. 江西中医药大学针灸推拿学院(江西 南昌 330004)

Δ通信作者:E-mail:xiangjun196071@163.com

报道,亟待长期随访研究。据此提出临床假说,推测如果对儿童 PAR 患者进行长达 3 年的长期随访研究,远期疗效理想。因此,本课题以 PAR 患儿为研究对象,以三伏贴疗法作为干预措施,拟行 3 年长期随访研究,以 PAR 患儿鼻部症状总分表(TNSS)及血清 IgE 水平作为疗效评价指标,为解释三伏贴疗法治疗儿童 PAR 提供可靠的临床依据。具体研究思路如下。

## 1 研究方案设计

**1.1 设计模式** 本研究采用的是随机分组方法分为对照组和试验组、进行平行对照的研究。

**1.2 样本估算** 根据课题组 PAR 的前期预试验及查阅相关文献<sup>[6,7]</sup>,此次试验采用有效率估算样本含量,为避免单一研究结果造成的偏倚,研究样本量的计算取上述研究有效率的平均值进行计算,盐酸西替利嗪片治疗儿童 PAR 的平均有效率为  $P_2 = 73%$ ,在三伏贴联合盐酸西替利嗪片治疗儿童 PAR 的平均有效率为  $P_1 = 87.9%$ ,采用随机对照试验两样本率的样本量计算公式, $\alpha = 0.05$ ,  $1 - \beta = 0.8$ ,  $Z_\alpha = 1.96$ ,  $Z_\beta = 0.84$ ,  $P_1 = 87.9%$ ,  $P_2 = 73%$ ,  $\bar{P} = 0.8045$ ,  $\bar{Q} = 0.1955$ ,粗略估计试验组和对照组样本量各为 112 例,考虑脱落率为 20%,得出本研究对照组及试验组各 140 例,总计样本量为 280 例。见图 1。

$$n = \frac{2\bar{p}\bar{q}(z_\alpha + z_\beta)^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

图 1 样本含量计算公式

**1.3 随机分配** 随机对照试验(Randomized controlled trials, RCT)通常被认为是循证医学干预性研究证据的金标准之一<sup>[8]</sup>。随机数字表法是其最常用分组方法。本次研究对象的随机化分组方案是通过 SPSS 25.0 统计软件中计算机程序内随机函数公式而生成的随机数字表来完成。操作方法如下:①对 280 例儿童 PAR 受试对象从 1~280 行顺序编号。②利用 SPSS 25.0 统计软件中所编程的函数,将 280 个号码形成随机数字。③对上一步骤 280 个编号数字排序并随机生成排序号。④根据随机数字的序次进行分组(试验组:三伏贴+盐酸西替利嗪片,对照组盐酸西替利嗪片),共分成 2 组。

**1.4 对照设置** 本次课题采用的是 2 组间的平行随机对照方案。即试验组(140 例):对 PAR 患儿同时给予盐酸西替利嗪片口服联合三伏贴治疗;对照组(140 例):给予盐酸西替利嗪片口服治疗。

## 2 受试人群

**2.1 病例来源** 江西中医药大学附属医院针灸过敏性鼻炎科的 PAR 患儿。

**2.2 诊断标准** 依据《中国变应性鼻炎诊断和治疗指南(2022 年,修订版)》<sup>[9]</sup>和《儿童变应性鼻炎诊断和治疗指南(2022 年,修订版)》<sup>[11]</sup>。

**2.3 纳入标准** ①符合 PAR 西医诊断标准;②患儿年龄在 2~18 岁,性别不限;③患儿及其监护人知情同意。

**2.4 排除标准** ①合并鼻腔器质性病变,或有鼻部手术史;②有试验药物过敏史;③近 2 周内无上呼吸道感染病史;④合并过敏性哮喘病史;⑤近 1 周已用过糖皮质激素、抗组胺药物等相关治疗;⑥同时接受其他治疗;⑦依从性差,不能坚持配合治疗。

**2.5 中止与剔除标准:**①出现严重不良反应者;②不能坚持治疗者;③未按医生规定的治疗方法治疗者;④在观察过程中出现其他疾病需要医治者;⑤误诊者;⑥同时参与其他研究者。

## 3 干预方案

**3.1 对照组** 依据《儿童变应性鼻炎诊断和治疗指南(2022 年,修订版)》<sup>[11]</sup>推荐,对照组选用一线第 2 代抗组胺药物盐酸西替利嗪片(规格:10 mg/片,生产厂家:成都恒瑞制药有限公司,批准文号:国药准字 H2003019)治疗。治疗时间及疗程:2023 年—2025 年,每年夏季三伏天初伏开始,口服盐酸西替利嗪片,每天睡前 1 次,每次 1 片,15 d 为 1 个疗程,治疗 2 个疗程共 30 d。连续治疗 3 年。在治疗前、治疗结束后及 3 个月后进行疗效评价。

**3.2 试验组** ①在对照组抗组胺药物盐酸西替利嗪片治疗的基础上加用三伏贴治疗。②治疗时机:在 2023 年—2025 年,每年夏季三伏天的初伏、中伏、末伏的第 1 天各治疗 1 次,连续治疗 3 年;穴位贴敷时间为 2~3 h。在治疗前、治疗结束后及 3 个月后进行疗效评价。③腧穴选取:初伏:大椎、肺俞(双)、定喘;中伏:风门(双)、脾俞(双)、膻中;末伏:命门、肾俞(双)、足三里(双)<sup>[10]</sup>。④治疗药物的配备:将斑蝥、芥子、甘遂、细辛分别研成细末,经 100 目筛筛选,后按重量 4:4:1:1 的比例混合,配合 50% 二甲基亚砷调制成膏状备用。⑤三伏贴治疗操作方法:受试者取端坐位,充分暴露选取腧穴部位的皮肤,酒精常规消毒后,将 1 g 左右的三伏贴膏药填充于三伏贴胶布中,然

后贴在相应的腧穴上,为防止其脱落可用医用胶布固定。

**3.3 疗程** 2 组疗程均在三伏天治疗时间,连续治疗 3 年。

**3.4 注意事项** 本研究为三伏贴治疗儿童 PAR 的长期随访研究,因儿童采用三伏贴治疗存在烫伤灼伤风险,为防范该风险,特制定防烫伤灼伤预案,预防儿童受试者发生伤害,主要不良反应包括疼痛不适、过敏反应、皮肤起泡、变应性接触性皮炎等<sup>[11]</sup>。①局部疼痛:受试者进行三伏贴治疗后,最常见的反应为贴敷局部出现灼热、麻痛、瘙痒等,以上均属正常现象,无需处理。如贴敷部位出现明显的烧灼疼痛感,受试者无法忍受时,可立即揭去三伏贴,及时终止治疗。②局部过敏:受试者对外敷药物的反应不一,如果对于三伏贴药物过敏,引起局部或全身皮肤红肿、瘙痒、斑疹等,可送至皮肤科门诊予糖皮质激素或抗组胺药物等进行抗过敏对症处理。如果过敏反应较重,受试者出现心悸、胸闷及呼吸困难,应及时送至急诊按严重过敏反应流程紧急处理。③局部起泡:局部皮肤出现水泡,视水泡大小及程度进行处理。如水泡较小,可局部外涂湿润烧伤膏,再予纱布覆盖,避免摩擦及破损,待水泡自行吸收即可;如水泡较大,局部可用碘伏消毒后用无菌注射器从水泡底部抽吸液体,再外涂烧伤膏;如遇水泡溃破,在保护创面同时,外涂抗菌素软膏,以防感染加重。如果受试者出现水泡体积较大,或局部有化脓性改变等现象,应送至皮肤科专家门诊对症处理,必要时住院治疗。④接触性皮炎:受试者出现刺激性接触性皮炎后避免搔抓、摩擦及肥皂水洗涤,避免人造纤维和毛织品直接接触。临床急性期可表现为红斑、水泡、渗出,局部治疗可用炉甘石洗剂及曲安奈德霜剂等;如红肿明显,伴水泡、糜烂和渗液者可予 3% 硼酸溶液等做开放性冷湿敷,湿敷时间不宜过长,通常湿敷 2~3 d,待渗液停止,肿胀消退后,可停止湿敷,再改用霜剂或油膏外涂;亚急性、慢性可表现红斑、粗糙、脱屑、皲裂,以霜剂及油膏外用为主,可用类固醇皮质激素软膏外涂。全身治疗可内服抗组胺类药物。对试验期间出现的其他不良反应,应将其症状、程度、出现时间、持续时间、处理措施、经过等记录于观察表,并且在综合考虑合并症的基础上,评价其与试验的相关性,并由医师详细记录。每位受试者均避免空腹接受治疗,消除畏惧、紧张心理。注意避免严重皮肤烧伤的发生。受试者一旦

发生严重不良反应,应立即中止试验,采取上述相关措施处理,保证受试者安全。

## 4 结局指标

**4.1 测量指标** ①鼻症状总分表(TNSS):对鼻部症状(流涕、鼻塞、鼻痒、喷嚏)的严重程度进行主观评分:无症状为 0 分;轻度为 1 分,症状轻微,易于忍受;中度为 2 分,症状明显,但对睡眠、生活无影响;重度为 3 分,症状难忍,并影响睡眠及日常生活。将各症状得分相加的总和作为 TNSS,最高合计 12 分,分数与症状严重程度呈正相关,用于治疗前后评价,以评估疗效<sup>[12]</sup>。②血清 IgE 水平:分别在治疗前后取受试者静脉血 3 ml,送检验科用 ELISA 法检测血液中免疫球蛋白总 IgE 值,正常值在 0~87 IU/ml。

## 4.2 疗效评价

**4.2.1 疗效评价标准** 参照中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学会《中国变应性鼻炎诊断和治疗指南(2022 年,修订版)》<sup>[9]</sup>的制定标准,根据症状总分和体征总分进行记分,对临床疗效进行评定。计算公式(尼莫地平法):疗效指数=(治疗前 TNSS 评分-治疗后 TNSS 评分)/治疗前 TNSS 评分×100%。将有效病例数与显效病例数合并,作为总有效病例数,进而计算总有效率。显效:临床症状基本消失,仅表现为偶尔受到过敏原刺激有轻微鼻塞感,疗效指数≥70%。有效:对气候变化或其他因素等刺激反应较小,复发次数较少,偶有流涕或鼻痒感,疗效指数 30%~69%。无效:治疗前后症状及体征改善不明显,仍会时常发作,疗效指数<30%。

**4.2.2 疗效评价时点** 在治疗前、治疗后、治疗 3 个月后随访,分别比较治疗组和对照组的 TNSS 评分,比较治疗前后血液中 IgE 数值,并进行总体疗效的判定。

## 5 数据管理

制定三伏贴治疗儿童 PAR 的长期随访研究受试者观察表(CRF 量表),CRF 量表主要包括试验流程图、入组病例筛查、一般资料、治疗前及第 1、2、3 年三伏贴治疗结束后 TNSS 量表评分、血清 IgE 水平及安全性评价内容。每位受试者入组后均规范完成 CRF 量表。临床试验完成后,全部资料进行妥善保存和管理。

## 6 统计方法

本研究运用 SPSS 25.0 统计软件,对 2 组受试患者的一般资料和临床指标等数据进行统计分析。计数资料以率表示,用卡方( $\chi^2$ )检验;计量资料以均数±标

准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,前后对比服从正态分布时,组内分析用配对样本  $t$  检验,组间分析用独立样本  $t$  检验;不服从正态分布时用秩和检验;用秩和检验对等级资料(临床疗效)进行比较,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 7 伦理学审批

本研究纳入 PAR 患儿,课题组前期临床初步观察该三伏贴疗法对 PAR 患儿具有良好的治疗作用。试验过程中,受试者可在任何时间自由退出。同时,研究者制定了严格的操作程序和终止指标,以及风险防范及补救措施。因此本项研究不会延误患儿的治疗,完全符合医德规范。且本次研究经过院内的伦理委员会审核并批准后才实施,伦理审批号为:JZFYLL20221209051。

## 8 讨论

儿童 PAR 是由 IgE 介导的鼻黏膜非感染性炎性疾病,一般需要防治结合,防治原则包括环境控制、药物治疗、免疫治疗和健康教育<sup>[13]</sup>。中医学认为 PAR 的发病与肺脾肾三脏阳气虚弱有关。三伏贴疗法作为历史悠久的治疗儿童过敏性疾病的中医外治手段,理论来源于《黄帝内经》中的“春夏养阳”的扶阳思路及治未病的预防观。三伏天是一年之中环境温度最高的时间段,因人体在高温状态下皮肤处于相对开放状态,此时如果给予体表皮肤药物贴敷,高温可加快穴位药物吸收速度及起效时间,非常适合阳虚体质疾病的治疗。中药穴位敷贴疗法通过刺激特定穴位使药物快速作用于机体,能激发大脑皮质区域调节植物神经作用,能调和各器官功能活动,不仅能改善小儿体质,还可提升机体免疫功能<sup>[14]</sup>。

试验设计方案是判定中医临床试验科学性的决定因素。严谨而规范的试验设计可以使中医临床试验结果更加客观,更具有说服力。虽然三伏贴治疗儿童 PAR 具有一定的临床效果,但是目前文献提示三伏贴治疗 PAR 多为短期随访研究,而三伏贴的远期实际疗效如何鲜有文献报道。蔡晓鹏等<sup>[15]</sup>通过 Meta 分析指出三伏贴治疗 AR 安全有效,对比其他常见中医疗法,在短期疗效上不具有优势,但治疗后随访 1 年总有效率优于对照组。因此,建议三伏贴治疗 AR 应延长随访时间以便观察远期疗效。该文以三伏贴疗法治疗儿童 PAR 临床研究的随访时间为切入点,将试验时间尺度设计为 3 年的长期随访研究,在循证医学视角下,通

过样本估算、随机分组方法、对照研究、干预措施、结局指标、疗效评价等多方面综合分析阐述三伏贴疗法治疗儿童 PAR 的临床试验设计方案,对中医研究者规范、科学地评价三伏贴临床试验远期疗效有一定的启发性,同时对传统三伏贴疗法推广服务于现代临床有指导意义。

## 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,小儿学组. 儿童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(4):392-404.
- [2] 陈丽芬. 粉尘螨滴剂治疗尘螨合并不同变应原过敏的儿童变应性鼻炎临床疗效观察[D]. 汕头:汕头大学,2022.
- [3] “防治结合 四位一体”提高儿童变应性鼻炎的规范化诊疗[J]. 中华医学信息导报,2022,37(8):10.
- [4] 魏金凤,张志茂,张龙. 舌下免疫治疗对儿童变应性鼻炎的疗效与安全性分析[J]. 巴楚医学,2022,5(1):81-85.
- [5] 张小营. 雷火灸结合三伏贴治疗过敏性鼻炎的机制研究[J]. 中国民间疗法,2019,27(15):30-32.
- [6] 王琼瑜,李思思,王咏梅,等. 三伏贴联合半导体激光穴位照射治疗儿童变应性鼻炎效果及安全性分析[J]. 中外医学研究,2022,20(24):14-18.
- [7] 吕海丽. 三伏贴治疗变应性鼻炎疗效观察[J]. 母婴世界,2017(15):52-53.
- [8] 刘雅琦,刘曼,刘玉秀,等.《新英格兰医学杂志》临床试验随机化方法应用状况评价[J]. 中国循证医学杂志,2021,21(3):303-307.
- [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.
- [10] 王红歌,孙雪义,张天航,等. 三伏贴治疗小儿过敏性鼻炎临床研究[J]. 新中医,2021,53(14):138-141.
- [11] 郑业英,林兰,韦秋萍. 三伏贴不良反应的预防及处理[J]. 中国社区医师,2014,30(3):82,84.
- [12] 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.
- [13] 中国医师协会儿科医师分会儿童耳鼻咽喉专业委员会. 儿童过敏性鼻炎诊疗:临床实践指南[J]. 中国实用儿科杂志,2019,34(3):169-175.
- [14] 李仁瑞,董逸翔,朱永福,等. 冬病夏治三伏贴治疗肺肾两虚证小儿哮喘缓解期长期随访研究[J]. 新中医,2019,51(6):307-309.
- [15] 蔡晓鹏,万长秀,赵瑜,等. 三伏贴治疗变应性鼻炎疗效的 Meta 分析[J]. 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志,2020,28(4):259-265,271.