

预防性局部使用抗组胺药在季节性过敏性鼻炎患者中的疗效

原文标题: Efficacy of Proactive Topical Antihistamine Use in Patients with Seasonal Allergic Conjunctivitis

Advances in Therapy (2022) 39:5568–5581; Atsuki Fukushima、Dai Miyazaki (并列第一作者)、Hirotsugu Kishimoto、Nobuyuki Ebihara及预防性使用研究组 (The Proactive Study Group)

摘要

引言: 局部抗组胺药常在症状发作时滴眼以控制患者的眼部过敏症状。本研究旨在评价预防性使用和按需使用抗组胺滴眼液控制症状的有效性, 并考察预防性使用是否可改善生活质量 (QOL)。

方法: 这是一项在日本开展的前瞻性、多中心队列研究。我们将418例已出现一定症状并使用抗组胺滴眼液2周的患者分为两组: 按规定频率在固定时间使用者 (预防性使用) 和按需使用者。采用日本过敏性鼻炎疾病生活质量问卷 (JACQLQ) 和十项人格量表评价QOL和人格。采用倾向评分分析匹配基线特征后, 用JACQLQ评分评价参与者的QOL。

结果: 倾向评分匹配后, 分析了115例「预防性使用」患者和115例「按需使用」患者。治疗后, 「按需使用」患者的总体QOL量表评分为1.66 (95% CI 1.55–1.78); 「预防性使用」患者的总体QOL量表评分为1.34 (95% CI 1.23–1.46), 较「按需使用」患者显著改善 (协方差分析, $P=0.002$)。此外, 预防性使用显著减轻抑郁 ($P=0.03$)。QOL的改善与临床体征评分的改善无关。

结论: 预防性使用局部抗组胺药可能是改善季节性过敏性鼻炎患者QOL的有效手段。

试验注册: 大学医院医疗信息网络 (UMIN) 000039554。

关键词: 过敏性鼻炎; 抗组胺滴眼液; 按需使用; JACQLQ; 预防性使用。

关键点

为什么开展本研究?

多数过敏性鼻炎患者为求快速缓解, 可能使用抗组胺滴眼液缓解症状。然而, 这种滴眼液使用方式不能提供足够的治疗效果, 也无法改善QOL。本研究的假设是: 在整个花粉季中, 预防性使用在改善季节性过敏性鼻炎 (SAC) 患者QOL方面具有优势。

从本研究中学到了什么?

预防性使用抗组胺滴眼液是改善花粉季SAC患者QOL和心理状态的有效手段。如果通过预防性使用抗组胺滴眼液能在整个花粉季维持抗组胺药浓度, 该方法有望预先阻断H1受体, 减少瘙痒的发生。

引言

抗组胺滴眼液是过敏性鼻炎疾病的一线治疗, 据报道可有效减轻季节性过敏性鼻炎 (SAC) 患者的临床症状并改善生活质量 (QOL) [1]。多数过敏性鼻炎患者为求快速缓解, 可能使用抗组胺滴眼液来缓解症状 [2]。

为维持QOL, 可考虑预先持续抑制过敏症状和炎症的方法。例如, 如果能在整个花粉季维持抗组胺药的浓度, 或许就可以维持QOL。

在耳鼻喉科领域, 已研究了已出现一定症状的患者按规定频率在固定时间使用抗组胺药 (下称预防性使用) 的疗效。Ciprandi等考察了口服给药持续使用或按需使用的效果[3]。结果显示, 与按需治疗的患者相比, 持续使用西替利嗪治疗的患者获得了显著的症状缓解和炎症控制。在眼科领域, 已有研究评估了肥大细胞稳定剂规律使用与按需使用的差异[4], 但迄今尚无关于抗组胺滴眼液使用的研究报道。在使用肥大

细胞稳定剂的研究中，滴眼液在症状发作前开始使用，但迄今尚无研究评估症状发作后滴眼液使用方式的差异。

SAC患者对点眼方案的依从性涉及诸多可考虑的因素。在诸多影响因素中，本研究还重点关注了对点眼行为影响最大的人格因素。人格量表由五个主要成分组成：神经质、外向性、宜人性、尽责性和开放性[5]。例如，在哮喘患者中，神经质与较低的依从性相关[6–8]，而尽责性与较高的哮喘药物治疗依从性相关[6]。此外，哮喘治疗的用药习惯与神经质和尽责性相关[7]。

因此，我们开展了一项大型前瞻性队列研究，以QOL为指标评价已出现症状的患者预防性使用和按需使用抗组胺滴眼液的疗效，并将证明预防性使用在整个花粉季改善SAC患者QOL方面具有优势。

方法

伦理指南合规

本研究遵循《赫尔辛基宣言》原则和《涉及人类的医学与健康研究伦理指南》进行。所有患者均获得研究的完整说明，并签署书面知情同意书。本研究经TOUKEI-KAI Kitamachi诊所机构审查委员会批准，并注册于UMIN-CTR (<http://www.umin.ac.jp/>，注册号UMIN000039554)。

研究设计

本研究是在日本16个中心开展的前瞻性、多中心队列研究。在知情同意时（第0周），收集以下数据：患者背景、人格量表和日本过敏性结膜疾病QOL问卷（JACQLQ）[9]。随后患者开始使用抗组胺滴眼液，持续2周。我们在访视2周后邮寄问卷，要求患者完成后寄回研究中心。在第2周收集以下数据：抗组胺滴眼液的使用方式和完成的JACQLQ。关于2周后的问卷，在获得知情同意后2–5周内完成的问卷判定为有效应答。

参与者

本研究招募了2020年2月至3月期间到研究中心开始SAC治疗的患者。患者签署书面知情同意书，满足所有纳入标准且无排除标准。纳入标准如下：(1) 20岁及以上；(2) 2019年前在研究所在中心诊断为SAC；(3) 第0周有眼痒等主观症状，且JACQLQ眼部瘙痒评分为2分或以上；(4) 第0周开始使用抗组胺滴眼液。

排除标准如下：(1) 重度过敏性结膜疾病（春季角结膜炎或特应性角结膜炎）；(2) 2019年底之后接受过SAC季前治疗；(3) 第0周前已开始使用抗组胺滴眼液。纳入和排除标准旨在尽量减少对终点的影响并提高调查结果的可靠性。

我们参考Fukagawa等的研究[10]确定了整个研究所需的样本量。将既往研究中的正常给药组（N=90）假设为按需使用组。我们将预防性点眼组与症状性点眼组之间JACQLQ II-QOL总分变化量的差值设为 2.6 ± 8.2 ，并计算出每组81例为在5%显著性水平和80%检验效能下所需检测的例数。

患者背景

我们从病历和患者处收集以下信息：年龄、性别、日常生活中隐形眼镜的使用、抗组胺滴眼液的类型、是否合并其他过敏性疾病，以及过敏性疾病的治疗（包括非处方药）。

人格量表

另一种过敏性疾病——哮喘中已考察了用药依从性与人格的关联[6–8]。为调整包括人格在内的混杂因素，采用十项人格量表（TIPI-J）[5]评估人格。TIPI-J评估大五人格特质。既往研究中，依从性与尽责性和神经质相关[6–8]。因此，考虑到患者的负担，我们收集了以下假定会影响预防性使用与按需使用之间关联的TIPI-J条目：Q3「可靠、自律」；Q4「焦虑、易心烦」；Q8「无条理、粗心」；Q9「平静、情绪稳定」。TIPI-J条目按1分（强烈不同意）至7分（强烈同意）评分。各人格特质评分计算如下[11]：尽责性： $[Q3 + (8 - Q8)]/2$ ；神经质： $[Q4 + (8 - Q9)]/2$ 。

问卷

主要结局为采用JACQLQ第1版[9]评估的症状和QOL。患者在知情同意时（第0周）和第2周完成JACQLQ。JACQLQ包含27个问题，分为三个分量表：眼部和鼻部症状、QOL和总体QOL量表（表1）。总体QOL量表是基于患者总体状态的面部图像量表。此外，计算各时间点的平均评分（±SD）以及第0周至第2周评分的变化量。

主观症状总分和QOL的六个领域如下。眼部症状：症状01（眼痒）至症状05（眼部分泌物）。眼部和鼻部症状：症状01（眼痒）至症状09（鼻痒）。日常活动：QOL01（工作/家务生产力下降）至QOL05（记忆力下降）。户外活动：QOL06（户外生活受限）、QOL07（外出受限）。社会功能：QOL08（犹豫拜访亲友）至QOL10（难以相处的人）。睡眠受损：QOL11（睡眠受损）。躯体问题：QOL12（疲倦）和QOL13（疲劳）。情绪功能：QOL14（挫败感）至QOL17（不愉快）。

表1 日本过敏性结膜疾病生活质量问卷（JACQLQ）

类别	项目
I. 眼部和鼻部症状—症状01	眼痒
症状02	异物感
症状03	充血
症状04	流泪
症状05	眼部分泌物
症状06	流涕
症状07	打喷嚏
症状08	鼻塞
症状09	鼻痒
II. 生活质量—QOL 01	工作/家务生产力下降
QOL 02	精神注意力差
QOL 03	思考力下降
QOL 04	阅读书籍/报纸受损
QOL 05	记忆力下降
QOL 06	户外生活受限
QOL 07	外出受限
QOL 08	犹豫拜访亲友
QOL 09	通过电话或交谈与朋友或他人的联系减少
QOL 10	难以相处的人
QOL 11	睡眠受损
QOL 12	疲倦
QOL 13	疲劳
QOL 14	挫败感
QOL 15	易怒
QOL 16	抑郁
QOL 17	不愉快
III. 总体QOL量表	（面部图像量表）

预防性使用组与按需使用组的比较

为了解患者在开始点眼后2周内如何使用抗组胺滴眼液，在第2周询问以下三个问题：问题1问：「您对抗组胺滴眼液采取了预防性使用还是按需使用？」可选答案为「预防性使用」（定义为无论有无眼痒等症状均规律使用）和「按需使用」（定义为仅在患者感觉眼痒等症状时使用滴眼液）。问题2询问每天使用抗组胺滴眼液的次数。问题3询问参与者是否按医嘱按时使用抗组胺滴眼液。

回收问卷后，将患者分为预防性使用组和按需使用组。预防性使用组定义为：根据药代动力学按获批剂量使用抗组胺滴眼液，且无论有无眼痒等症状均规律使用的患者。问题1至问题3全部符合以下各项者视

为符合本研究条件：问题1选择「预防性使用」；问题2选择各滴眼液的获批剂量；问题3按医嘱使用滴眼液。按需使用组定义为仅在感觉眼痒等症状时使用抗组胺滴眼液的患者，即问题1选择「按需使用」者归入该组。各滴眼液的医嘱剂量如下：0.1%盐酸依匹斯汀每日2次（早、晚）；除0.1%盐酸依匹斯汀以外的滴眼液每日4次（早、下午、晚和睡前）。

倾向评分匹配

预防性使用与按需使用之间的关联可能受多种因素影响，如患者的人格和症状水平。因此，我们基于患者背景选择19个类别作为候选协变量。候选协变量如下：年龄、性别、隐形眼镜佩戴、抗组胺滴眼液类型、是否合并其他过敏性疾病（过敏性鼻炎、哮喘和特应性皮炎）、过敏性疾病的治疗（激素滴眼液、抗过敏滴眼液、口服药和鼻用药），以及第0周的眼部症状评分（眼痒、异物感、充血、流泪和眼部分泌物）。我们基于单变量分析结果和Logistic模型分析结果，采用可能与所关注结局和治疗组相关的逐步法选择协变量。通过协变量拟合Logistic回归模型，计算治疗组的倾向评分。我们采用连续变量和分类变量均值的标准化差异来衡量协变量间的不平衡，绝对标准化差异超过10%代表有实际意义的不平衡。预防性使用组与按需使用组按1:1比例采用最近邻法匹配。

总体QOL量表与各JACQLQ条目的主成分分析

进行主成分分析以考察总体QOL量表与各JACQLQ条目之间的关系。主成分（PC）1的贡献率为41.0%。所有JACQLQ条目均与PC1相关（补充图S1）。

我们以特征值 ≥ 1 的因子成分评分为自变量、以2周内总体QOL量表评分的变化量为因变量进行多元回归分析。结果，PC1即总体QOL量表，是显著变量（ $P < 0.001$ ）。基于主成分分析和多元回归分析的结果，总体QOL量表被认为是JACQLQ中除总体QOL量表本身外所有条目的总和。

统计分析

我们使用SAS 9.4版（SAS Institute，美国北卡罗来纳州卡里）和IBM SPSS Statistics 25.0（IBM Corp，美国纽约州阿蒙克）。对连续数据行Aspin-Welch t检验，对分类数据行Fisher精确检验作为基本统计。双侧检验的显著性水平设为5%。

在预防性使用组与按需使用组JACQLQ评分的比较中，对倾向评分匹配前后的人群采用t检验。为调整基线协变量，采用协方差分析（ANCOVA）。JACQLQ评分的各条目采用主成分分析汇总，并计算标准化偏回归评分。

结果

倾向评分匹配前研究患者的特征

共入组418例患者，403例患者在2周后应答了问卷，最终本研究分析了325例患者。倾向评分匹配前，160例患者归入预防性使用组，165例患者归入按需使用组（图1）。

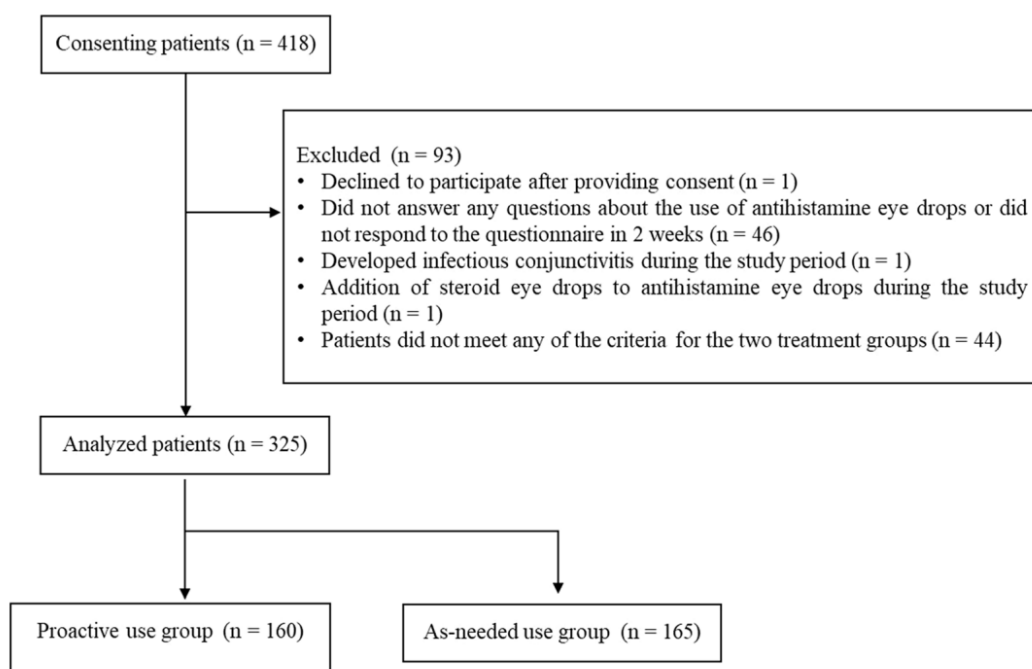


图1 患者入组与排除流程图。数据代表研究中患者的流向。共418例患者获得知情同意；325例纳入分析，排除了2周后问卷填写不完整的患者以及不属于两个治疗组的患者。

表2显示了倾向评分匹配前后患者的背景特征。对于倾向评分匹配中19个候选协变量类别，倾向评分匹配前预防性使用组患者较按需使用组年龄更大 ($P=0.011$)、女性比例更高 ($P=0.003$)、处方抗组胺滴眼液的分布不同 ($P<0.001$)。关于抗组胺滴眼液以外的过敏性疾病治疗（如激素滴眼液），两个治疗组之间未发现显著偏倚。此外，补充表S2显示了倾向评分匹配前两个治疗组治疗前后的JACQLQ评分。

表2 倾向评分匹配前后预防性使用组与按需使用组患者的基线特征

人口统计学特征	匹配前：预防性使用 (n=160)	匹配前：按需使用 (n=165)	匹配前 P	匹配后：预防性使用 (n=115)	匹配后：按需使用 (n=115)	匹配后 P
患者背景：年龄，岁，均值±SD†	64.6±15.2	60.0±16.7	0.01*	62.9±15.4	62.8±15.3	0.94
女性，n (%)‡	127 (79.4)	106 (64.2)	<0.01**	86 (74.8)	85 (73.9)	1.00
隐形眼镜佩戴，n (%)‡	23 (14.4)	27 (16.4)	0.65	19 (16.5)	16 (13.9)	0.71
抗组胺滴眼液类型，n (%)‡：盐酸依匹斯汀0.1%	83 (51.9)	49 (29.7)	<0.01**	45 (39.1)	42 (36.5)	0.86
盐酸依匹斯汀0.05%	20 (12.5)	28 (17.0)		15 (13.0)	21 (18.3)	
富马酸酮替芬0.05%	0 (0.0)	1 (0.6)		0 (0.0)	0 (0.0)	
盐酸奥洛他定0.1%	44 (27.5)	51 (30.9)		42 (36.5)	36 (31.3)	
盐酸左卡巴斯汀0.025%	13 (8.1)	36 (21.8)		13 (11.3)	16 (13.9)	
其他过敏性疾病史，n (%)‡	76 (47.5)	86 (52.1)	0.44	57 (49.6)	59 (51.3)	0.90
过敏性鼻炎	68 (89.5)	79 (91.9)	0.79	49 (86.0)	54 (91.5)	0.39
哮喘	6 (7.9)	4 (4.7)	0.52	5 (8.8)	2 (3.4)	0.27
特应性皮炎	6 (7.9)	5 (5.8)	0.76	4 (7.0)	3 (5.1)	0.71

人口统计学特征	匹配前：预防性使用 (n=160)	匹配前：按需使用 (n=165)	匹配前 P	匹配后：预防性使用 (n=115)	匹配后：按需使用 (n=115)	匹配后 P
过敏性疾病的治疗, n (%)†	83 (51.9)	85 (51.5)	1.00	57 (49.6)	59 (51.3)	0.90
激素滴眼液	33 (39.8)	34 (40.0)	1.00	23 (40.4)	24 (40.7)	1.00
抗过敏滴眼液 (介质释放抑制剂)	3 (3.6)	7 (8.2)	0.33	2 (3.5)	5 (8.5)	0.44
口服药	49 (59.0)	59 (69.4)	0.20	37 (64.9)	41 (69.5)	0.69
鼻用药	16 (19.3)	26 (30.6)	0.11	10 (17.5)	18 (30.5)	0.13
洗眼液	4 (4.8)	4 (4.7)	1.00	1 (1.8)	4 (6.8)	0.36
TIPI-J人格量表评分, 均值±SD†: 尽责性	4.5±1.3	4.4±1.1	0.40	4.5±1.3	4.5±1.2	0.81
可靠、自律	4.3±1.5	4.3±1.4	0.96	4.3±1.5	4.4±1.5	0.83
无条理、粗心	3.3±1.6	3.5±1.4	0.20	3.3±1.6	3.3±1.5	0.86
情绪稳定性 (神经质)	4.1±1.3	3.9±1.2	0.42	4.0±1.4	3.9±1.2	0.30
焦虑、易心烦	4.3±1.7	4.2±1.7	0.33	4.3±1.8	4.1±1.7	0.26
平静、情绪稳定	4.2±1.5	4.3±1.3	0.82	4.3±1.5	4.4±1.3	0.64
基线JACQLQ眼部症状评分, 均值±SD: 眼痒	2.3±0.6	2.3±0.6	0.98	2.4±0.6	2.3±0.6	0.73
异物感	1.5±1.0	1.4±1.0	0.83	1.5±1.0	1.4±1.1	0.62
充血	1.3±1.0	1.3±1.0	0.60	1.4±1.0	1.3±0.9	0.61
流泪	1.4±1.1	1.3±1.0	0.60	1.4±1.1	1.3±1.1	0.57
眼部分泌物	0.9±1.0	1.1±0.9	0.27	1.0±1.0	1.0±0.9	0.95

注：SD，标准差；JACQLQ，日本过敏性结膜疾病生活质量问卷；TIPI-J，十项人格量表。*P<0.05；**P<0.01。† P值采用Aspin-Welch t检验确定；‡ P值采用Fisher精确检验确定。

倾向评分匹配后预防性使用组与按需使用组的比较

通过调整协变量（包括年龄、性别、「无条理、粗心」人格量表、抗组胺滴眼液类型、激素滴眼液的使用和眼痒评分）进行倾向评分匹配（预防性使用组/按需使用组，1:1）后，每个治疗组各匹配115例患者。倾向评分匹配后，两组间所有协变量均达到匹配（补充表S1）。

关于两个治疗组的JACQLQ症状评分，眼部症状（眼痒除外）的平均评分在基线时已经很轻，范围为1.0–1.4（1.0=轻度）。两组在第2周的评分均较基线改善，但以下症状未观察到组间显著差异：眼痒（P=0.25）、异物感（P=0.41）、充血（P=0.23）、流泪（P=1.00）、眼部分泌物（P=0.71），见补充表S3。

比较JACQLQ的QOL评分变化，倾向评分匹配后预防性使用组总体QOL量表评分的改善显著大于按需使用组（P=0.02）。两组与QOL相关问卷的六个领域评分均有改善；然而两个治疗组之间未发现显著差异（补充表S3）。

由于假定基线评分会影响JACQLQ评分的变化量，我们以基线评分为校正因素进行了ANCOVA。以基线为校正因素的ANCOVA显示，预防性使用组总体QOL量表的估计值（95%置信区间；CI）从2.11（95% CI 2.00–2.23）改善至1.34（95% CI 1.23–1.46，表3）。按需使用组总体QOL量表的估计值（95% CI）从2.14（95% CI 2.02–2.25）改善至1.66（95% CI 1.55–1.78）；倾向评分匹配后预防性使用组总体QOL量表评分的改善显著大于按需使用组（P=0.002）。

此外，在情绪功能领域，预防性使用组「抑郁」的估计值（95% CI）从0.96（95% CI 0.84–1.08）改善至0.44（95% CI 0.32–0.56）。按需使用组「抑郁」的估计值从0.95（95% CI 0.83–1.06）改善至0.68（95% CI 0.56–0.80）；倾向评分匹配后预防性使用组「抑郁」评分的改善显著大于按需使用组（P=0.03）。

，表4)。

两组在症状以及除抑郁和总体QOL量表以外的QOL相关问卷六个领域均显示改善；但未发现组间显著差异。

表3 倾向评分匹配后预防性使用组与按需使用组JACQLQ评分变化的比较 (ANCOVA)

类别†	预防性使用 n	第0周至第2周评分变化量, LS均值 (95% CI)	按需使用 n	第0周至第2周评分变化量, LS均值 (95% CI)	P*
眼部和鼻部症状	115	-5.76 (-6.62至-4.90)	115	-5.34 (-6.20至-4.48)	0.50
眼部症状	115	-3.48 (-3.99至-2.97)	115	-3.20 (-3.71至-2.69)	0.45
眼痒	115	-1.09 (-1.22至-0.95)	115	-0.99 (-1.13至-0.85)	0.33
异物感	115	-0.62 (-0.76至-0.48)	115	-0.56 (-0.70至-0.41)	0.52
充血	113	-0.83 (-0.96至-0.69)	112	-0.69 (-0.83至-0.56)	0.18
流泪	113	-0.54 (-0.70至-0.38)	114	-0.59 (-0.74至-0.43)	0.66
眼部分泌物	113	-0.45 (-0.57至-0.33)	114	-0.38 (-0.50至-0.26)	0.41
QOL相关问卷	115	-8.03 (-9.77至-6.29)	115	-6.53 (-8.27至-4.79)	0.32
日常活动	115	-3.03 (-3.56至-2.50)	114	-2.58 (-3.10至-2.04)	0.23
户外活动	115	-0.95 (-1.24至-0.67)	115	-0.86 (-1.14至-0.57)	0.63
社会功能	115	-0.92 (-1.26至-0.57)	114	-0.81 (-1.16至-0.47)	0.68
睡眠受损	115	-0.46 (-0.60至-0.32)	113	-0.36 (-0.50至-0.23)	0.33
躯体问题	115	-0.86 (-1.11至-0.61)	114	-0.68 (-0.93至-0.43)	0.30
情绪功能	115	-1.78 (-2.28至-1.28)	114	-1.17 (-1.67至-0.67)	0.09
总体QOL量表	109	-0.79 (-0.94至-0.64)	113	-0.44 (-0.59至-0.29)	0.002

注：倾向评分匹配后，比较预防性使用组 (n=115) 与按需使用组 (n=115) JACQLQ评分从第0周至第2周的变化量。数值为最小二乘均值 (95% CI)。P值采用以基线为校正因素的ANCOVA确定。JACQLQ，日本过敏性结膜疾病生活质量问卷；ANCOVA，协方差分析；LS，最小二乘；CI，置信区间。*P<0.01。
 † 眼部症状：症状01（眼痒）至症状05（眼部分泌物）；眼部和鼻部症状：症状01（眼痒）至症状09（鼻痒）；日常活动：QOL01至QOL05；户外活动：QOL06、QOL07；社会功能：QOL08至QOL10；睡眠受损：QOL11；躯体问题：QOL12和QOL13；情绪功能：QOL14至QOL17。

表4 倾向评分匹配后预防性使用组与按需使用组JACQLQ情绪功能评分变化的比较

类别	预防性使用 n	第0周至第2周评分变化量, LS均值 (95% CI)	按需使用 n	第0周至第2周评分变化量, LS均值 (95% CI)	P*
挫败感	115	-0.47 (-0.62至-0.33)	114	-0.28 (-0.42至-0.13)	0.06
易怒	115	-0.48 (-0.61至-0.34)	114	-0.38 (-0.52至-0.24)	0.33

类别	预防性使用 n	第0周至第2周评分变化量, LS均值 (95% CI)	按需使用 n	第0周至第2周评分变化量, LS均值 (95% CI)	P*
抑郁	115	-0.51 (-0.65至-0.36)	113	-0.28 (-0.43至-0.14)	0.03
不愉快	115	-0.33 (-0.47至-0.19)	114	-0.22 (-0.36至-0.08)	0.27

注：倾向评分匹配后，比较预防性使用组（n=115）与按需使用组（n=115）评分从第0周至第2周的变化量。数值为最小二乘均值（95% CI）。P值采用以基线为校正因素的ANCOVA确定。JACQLQ，日本过敏性鼻炎结膜疾病生活质量问卷；ANCOVA，协方差分析；LS，最小二乘；CI，置信区间。*P<0.05。

讨论

本研究采用倾向评分匹配调整两个治疗组间患者背景的偏倚，考察了已出现症状的SAC患者在花粉季预防性使用抗组胺滴眼液的疗效。倾向评分匹配后，预防性使用组较按需使用组有显著更大的改善，在总体QOL量表和抑郁评分方面均优于按需使用组。本研究结果提示，预防性使用抗组胺滴眼液是改善SAC患者QOL和心理状态的有用方法。

本研究考察了整个花粉季预防性使用抗组胺滴眼液的疗效。本研究是一项前瞻性队列研究，每组115例患者，我们采用倾向评分匹配调整了包括人格在内的协变量所致的患者背景偏倚。我们未限制抗组胺滴眼液的类型，无论使用何种抗组胺滴眼液均评价了预防性使用的疗效。此外，在比较两个治疗组的疗效时，我们调整了基线评分并采用ANCOVA检验。与本研究类似，Juniper等在一项随机、非盲、平行组研究中考察了规律使用和按需使用肥大细胞稳定剂（色甘酸钠滴眼液）的患者[4]。该研究每组仅报告31例，且仅限于色甘酸钠滴眼液。其结果报告，在整个豚草花粉季，规律使用组的QOL优于按需使用组，但症状相似。这些结果与本研究结果一致。然而，由于该研究发表于《临床试验报告统一标准声明》（CONSORT）建立之前，无法获得关于随机化的详细方案和避免偏倚的严格随机化信息。此外，考虑到药物使用的性质，直接比较规律使用与按需使用药物的非盲治疗效果可能产生各种偏倚，包括影响QOL的期望偏倚。这就需要调整包括人格在内的混杂因素以进行恰当的评价。在本研究中，我们采用前瞻性队列研究的倾向评分匹配分析来比较两组的依从性或药物使用。这种方法具有减少两组依从性或药物使用比较中固有偏倚的优势。

我们还发现，与按需使用组相比，预防性使用组除总体QOL量表外，抑郁评分也有更显著的改善。据报道，花粉症患者更容易出现抑郁和焦虑等情绪障碍[12]，眼痒等主观症状据报道会降低QOL并诱发压力和悲伤[13]。在花粉季，预防性使用抗组胺滴眼液可通过减少瘙痒症状的发生频率而有效改善QOL，QOL的改善可能进而影响心理状态的改善。因此，我们认为SAC患者预防性使用抗组胺滴眼液对心理状态也可能有益。

许多因素可影响预防性使用和按需使用的点眼行为。在诸多影响因素中，人格被认为具有很大影响。例如，据报道哮喘患者的用药依从性与神经质和尽责性相关[6–8]。本研究也考察了SAC患者中人格的影响。倾向评分匹配前，预防性使用组比按需使用组更倾向于在尽责性条目「无条理、粗心」上给出（低分）回答，即预防性使用组的神经质和尽责性评分往往高于按需使用组。神经质较高者往往情绪更不稳定、更易受压力影响[14]，这可能会影响其QOL——即本研究的结局。

与既往报告[4]相似，本研究结果未显示预防性使用组与按需使用组之间主观症状改善有显著差异。这种无显著差异的原因被认为是：难以在患者个体层面评估所关注的症状，使各症状条目的整体评估复杂化。此外，无论预防性使用还是按需使用，由于点眼均以不让症状加重为前提，两种点眼方式都可能将眼部症状抑制到一定程度。这些因素被认为是两组在眼部症状方面未获得显著差异的原因。

尽管在症状方面未观察到组间显著差异，但两组在QOL上差异显著。JACQLQ评分可以确认症状的程度，但不能反映瘙痒的频率。由于按需使用组总是在出现瘙痒时才滴眼，瘙痒发生频率的差异可能造成了QOL的差异。此外，如果通过预防性使用抗组胺滴眼液能在整个花粉季维持抗组胺药浓度，该方法有望预先阻断H1受体，减少瘙痒的发生。相比之下，按需使用组在滴眼时可能已经感觉到瘙痒，且可能会有一定

程度的瘙痒发生。此外，每次点眼的负担可能造成心理压力。这些因素可能促成了两个研究组之间QOL的显著差异。

本研究存在以下局限性。这是一项前瞻性队列研究，而非随机对照试验。尽管在比较预防性使用组与按需使用组时采用倾向评分匹配调整了混杂因素，但即使使用倾向评分，也不能排除包括本研究未询问因素在内的混杂因素的影响。不过，本研究的样本量足够大，可以进行倾向评分匹配调整，数据被认为是足够可靠的。

结论

预防性使用抗组胺滴眼液是改善花粉季SAC患者QOL的有效手段。

致谢

预防性使用研究组（Proactive Study Group）成员：Mami Yoshino（神田Sudacho眼科诊所，日本东京）、Tamotsu Seki（玉川眼科诊所，日本东京）、Takuji Kato（加藤眼科诊所，日本东京）、Jun Shoji（Shoji眼科诊所，日本千叶）、Yoshiyuki Satake（Satake眼科诊所，日本千叶）、Miki Iwasaki（两国眼科诊所，日本东京）、Miki Sakata（新宿眼科诊所，日本东京）、Kazumi Fukagawa（饭田桥眼科诊所，日本东京）、Hisaharu Iwaki（Iwaki眼科诊所，日本东京）、Etsuko Takamura（小野眼科诊所，日本东京）、Ryoko Okayama（御茶之水Inouye眼科诊所，日本东京）、Junji Inoue（西葛西Inouye眼科医院，日本东京）、Hiroko Shimizu（Shimizu眼科诊所，日本东京）、Kazuomi Yasuda（武藏小金井樱花眼科诊所，日本东京）、Yasuhiro Konno（Konno眼科诊所，日本埼玉）、Hiroki Takahashi（Takahashi眼科诊所，日本神奈川）。

资金支持：本研究由参天制药株式会社（日本大阪）资助。资助方不参与数据的收集和分析。快速发表服务和开放获取费用也由参天资助。

医学写作、编辑及其他协助：本文的英文编辑由Enago提供，该协助由参天制药株式会社资助。数据管理由Intellim公司（日本东京）完成。统计分析由Kondo Photo Process株式会社（日本大阪）数据研究部完成。

作者身份与贡献：所有作者均符合ICMJE对本文作者身份的标准，对工作的整体完整性负责，并已批准本版本发表。每位作者均参与起草、审阅和评论稿件，并批准最终稿件。A.F.、D.M.、H.K.和N.E.参与研究方案制定；预防性使用研究组参与数据收集；A.F.、D.M.和N.E.参与数据的解读和讨论。

披露：Atsuki Fukushima获得参天制药株式会社和Johnson & Johnson Vision Care公司的咨询费，并获得参天制药株式会社、干寿制药株式会社、乐敦制药株式会社、Nitten制药株式会社、Johnson & Johnson Vision Care公司和诺华的讲课费。Dai Miyazaki获得参天制药株式会社的咨询费，以及参天制药株式会社和干寿制药株式会社的讲课费。Hirotugu Kishimoto是参天制药株式会社员工。Nobuyuki Ebihara获得参天制药株式会社的咨询费。

伦理指南合规：本研究所有程序均符合机构和/或国家研究委员会的伦理标准及《赫尔辛基宣言》。本研究经机构审查委员会批准，并注册为临床试验（UMIN ID 000039554）。所有患者均获得研究的完整说明并签署书面知情同意书。

数据可得性：所有作者均可完全访问本研究的全部数据，并对数据完整性和数据分析准确性承担全部责任。本研究分析的数据集可在合理请求下从通讯作者处获得。

感谢患者参与者和工作人员：我们感谢所有研究参与者的参与，以及上述各参与眼科诊所工作人员的支持。参天制药株式会社医学部的Kiyotaka Hori、Daisuke Shii、Naruhito Ishida、Naomi Otsuka、Kazunori Santo、Kazuhisa Suwaki和Yoshihiro Sugio为本研究提供了协助。

参考文献

1. Miyazaki D, Takamura E, Uchino E, et al. Japanese guidelines for allergic conjunctival diseases 2020. *Allergol Int.* 2020;69:346–55.
2. Fukagawa K, Kishimoto H, Shoji J, Fukushima A, Hori Y. Effects of the compliance of anti-histamine ophthalmic solutions on Quality of Life in patients with seasonal allergic conjunctivitis using web questionnaire. *Allergy no Rinsyo [Allergy Pract]*. 2019;39:825–37 (in Japanese).
3. Ciprandi G, Passalacqua G, Mincarini M, Ricca V, Canonica GW. Continuous versus on demand treatment with cetirizine for allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1997;79:507–11.
4. Juniper EF, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Sodium cromoglycate eye drops: regular versus 'as needed' use in the treatment of seasonal allergic conjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1994;94:36–43.
5. Oshio A, Abe S, Cutrone P. Development, reliability, and validity of the Japanese version of ten item personality inventory (TIPI-J). *Jpn J Pers.* 2012;21:40–52.
6. Emilsson M, Berndtsson I, Lötvall J, et al. The influence of personality traits and beliefs about medicines on adherence to asthma treatment. *Prim Care Respir J.* 2011;20:141–7.
7. Axelsson M, Cliffordson C, Lundbäck B, Lötvall J. The function of medication beliefs as mediators between personality traits and adherence behavior in people with asthma. *Patient Prefer Adherence.* 2013;7:1101–9.
8. Axelsson M, Ekerljung L, Lundbäck B, Lötvall J. Personality and unachieved treatment goals related to poor adherence to asthma medication in a newly developed adherence questionnaire—a population based study. *Multidiscip Respir Med.* 2016;11:42.
9. Fukagawa K, Fujishima H, Fukushima A, et al. A quality of life questionnaire for Japanese allergic conjunctival disease. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi [J Jpn Ophthalmol Soc]*. 2012;116:494–502 (in Japanese).
10. Fukagawa K, Fujisima H, Takamura E, et al. Effects of prior treatment with epinastine hydrochloride ophthalmic solution between patients with seasonal allergic conjunctivitis. *Allergy Meneki [Allergol Immunol]*. 2015;22:1270–80 (in Japanese).
11. Samuel DG, Rentfrow PJ, William B, Swann A Jr. very brief measure of the Big-Five personality domains. *J Res Personality.* 2003;37:504–28.
[https://doi.org/10.1016/S0092-6566\(03\)00046-1](https://doi.org/10.1016/S0092-6566(03)00046-1).
12. Rodrigues J, Franco-Pego F, Sousa-Pinto B, Bousquet J, Raemdonck K, Vaz R. Anxiety and depression risk in patients with allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Rhinology.* 2021;59:360–73.
13. Marshall PS, Colon EA. Effects of allergy season on mood and cognitive function. *Ann Allergy.* 1993;71:251–8.
14. Costa PT Jr, McCrae RR. Revised NEO Personality Inventory (NEO-PI-R) and NEO Five-Factor Inventory (NEO-FFI) Professional Manual. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources; 1992.