

· 临床研究 ·

儿童变应性鼻炎舌下免疫治疗的临床疗效及免疫因子 IL-10 水平检测

李冬影, 白玉, 张海川

(深圳市宝安区西乡人民医院耳鼻咽喉科, 广东深圳 518102)

摘要: **目的** 评价标准化尘螨变应原疫苗舌下免疫治疗儿童变应性鼻炎的临床疗效并初步探讨其免疫学机制。**方法** 尘螨过敏的变应性鼻炎儿童 60 例, 随机分为免疫治疗组 (31 例) 和药物治疗组 (29 例)。通过症状评分和药物评分评价临床疗效, 并检测治疗前后血清中总 IgE、螨特异性 IgE、免疫因子 IL-10 的水平。**结果** 经过 1 年的治疗, 免疫治疗组患儿的症状评分 [(4 ± 0.50) 分] 和药物评分 [(0.35 ± 0.04) 分] 较治疗前症状评分 [(10 ± 1.0) 分] 及药物评分 [(0.76 ± 0.08) 分] 均明显减少且差异具有统计学意义 (Z 值分别为 -4.65 、 -4.43 , P 值均 < 0.01); 与药物治疗组症状评分 [(7 ± 0.50) 分] 和药物评分 [(0.72 ± 0.05) 分] 比较, 差异具有统计学意义 (U 值分别为 143.00 、 138.50 , P 值均 < 0.01)。总 IgE 无明显变化, 螨特异性 IgE 水平明显下降, 免疫治疗组患儿血清中 IL-10 的水平明显升高 ($U = 5.00$, $P < 0.01$)。**结论** 标准化尘螨变应原疫苗舌下免疫治疗能够有效改善变应性鼻炎患儿的症状, 减少药物使用, 细胞因子 IL-10 的增高可作为预测舌下免疫治疗疗效的免疫学参考指标。

关键词: 鼻炎; 变应性; 舌下免疫治疗; 粉尘螨

中图分类号: R765.21

文献标识码: A

文章编号: 1007-1520(2012)03-0189-04

Clinical efficacy and IL-10 level in children with allergic rhinitis receiving specific immunotherapy

LI Dong-ying, BAI Yu, ZHANG Hai-chuan

(Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Shenzhen Xixiang People's Hospital, Shenzhen 518102, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the efficacy and immunological changes in children with allergic rhinitis who received subcutaneous immunotherapy with Dermatophagoides pteronyssius. 60 children with allergic rhinitis to Dermatophagoides pteronyssinus were randomly allocated to receive either specific immunotherapy ($n = 31$) or medical treatment ($n = 29$). Symptom and medication scores were assessed for evaluating the clinical efficacy in the baseline and after two years treatment. Total IgE, Der p-specific IgE, and specific IL-10 were measured. Symptom score in immunotherapy group of children (4 ± 0.50) and drug group (0.35 ± 0.04) were significantly reduced compared with before treatment. After 1 year of therapy, and the difference was statistically significant (Z values were -4.65 , -4.43 , respectively, $P < 0.01$). And compared to the drug treatment group (7 ± 0.50 , 0.72 ± 0.05) the immunotherapy group has the statistically significant difference (U value were 155.00 and 139.50 , respectively, $P < 0.01$). There were no differences in levels of serum total IgE, mite-specific IgE level were significantly decreased, but the level of serum specific IL-10 increased significantly ($U = 5.00$, $P < 0.01$). There is still no definite immunological treatment of reference in sublingual immunotherapy. Children with allergic rhinitis who accept sublingual immunotherapy, were carefully recorded and analyzed (followed up for 1 year). Symptom score, medication score and serological antibody detection were assessed to evaluate the clinical efficacy in the baseline and

作者简介: 李冬影, 女, 主治医师。

通讯作者: 李冬影, Email: ritouei@sina.com.

after one year treatment. There is still no definite immunological treatment of reference in sublingual immunotherapy. Immunotherapy with standardized extract is efficacious to treat children sensitive to Der P. Elevation of allergen-specific IL-10 is significant immunological marker to predict efficacy of immunotherapy.

Key words: Rhinitis; Allergic; Sublingual Immunotherapy; Dermatophagoides farinae

变应性鼻炎 (allergic rhinitis, AR) 是耳鼻咽喉科最常见的疾病之一,也是儿童呼吸道变应性疾病的高发病、常见病及流行病。尘螨是世界范围内引起变应性疾病最常见的室内变应原,在我国由尘螨致敏原引起的变应性鼻炎的患病率呈逐年上升趋势,已严重危害到儿童健康。目前,AR 的治疗体系分为避免接触变应原、药物治疗、免疫治疗 3 部分。其中免疫治疗是世界卫生组织 WHO 推荐使用唯一的对因治疗手段,其疗效已被充分肯定。1998 年和 2001 年 WHO 的指导性文件在总结既往大量研究后充分肯定了变应原特异性免疫治疗对 AR 的疗效,并要求在免疫治疗中应使用标准化的变应原疫苗^[1-2]。儿童患者正处于生长发育期,其免疫系统发育尚未完全,是接受变应原特异性免疫治疗的最佳时期,治疗效果较成人更为理想。自 2002 年以来,标准化尘螨变应原疫苗已在临床应用,并有关于 AR 采用皮下免疫治疗 (subcutaneous immunotherapy, SCIT) 或舌下免疫治疗 (sublingual immunotherapy, SLIT) 1 年的疗效和安全性报道^[3-5]。目前已有初步研究皮下免疫治疗疗效的免疫学参考指标 IgG4,来评价患者在免疫治疗期间以及疗程结束后全身免疫反应和局部炎症反应的动态变化^[6]。但在舌下免疫治疗方面还没有明确的免疫学治疗参考指标。在本项研究中,对接受舌下免疫治疗的 AR 患儿进行 1 年的随访,并在治疗前和治疗 1 年后分别进行症状评分、药物评分及血清学抗体检测,以评估舌下免疫治疗的疗效及其带来的免疫学变化。

1 资料与方法

1.1 临床资料

受试者均来自 2008 年 1 月~2011 年 7 月在深圳市宝安区西乡人民医院耳鼻咽喉科就诊的患儿,参照中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会和中华医学会耳鼻咽喉科学分会制订的 AR 诊断标准,选择 60 例对尘螨过敏的

AR 患儿,并要求患儿变应原皮肤试验尘螨阳性 $\geq ++$, Pharmacia CAP 系统检测血清尘螨特异性 IgE 水平 ≥ 2 级。其中男 31 例,女 29 例;年龄 4~14 岁,平均年龄 9.5 岁。所有病例无合并哮喘者。将该 60 例患儿随机分为两组:免疫治疗组 31 例,接受 1 年的免疫治疗后,评估其临床疗效和免疫学指标;药物治疗组 29 例,患儿接受必要的药物治疗以控制症状。两组患儿均定期随访,并对临床症状和药物使用情况做出评估。所有儿童受试者的监护人均被告知有关研究的信息,同时签署了知情同意书。

1.2 免疫治疗及药物治疗

舌下含服法免疫治疗采用浙江我武生物科技公司生产的畅迪粉尘螨滴剂,该滴剂按浓度不同分为 1 号 (1 mg/L)、2 号 (10 mg/L)、3 号 (100 mg/L)、4 号 (333 mg/L)、5 号 (1 000 mg/L)。从 1 号开始,第 1 天到第 7 天用量分别为 1、2、3、4、6、8、10 滴,然后逐步使用 2 号、3 号,服用剂量方法同 1 号。结束后开始服用 4 号,3 滴/d,剂量维持至疗程结束。总疗程 ≥ 1 年。儿童不需服用 5 号。服用方法:按要求剂量滴于舌下,含 1~3 min 后吞咽,滴数过多可分次服用。在鼻部症状控制不满意的情况下,免疫治疗的同时允许患儿使用对症药物治疗,鼻用糖皮质激素 (辅舒良) 1 喷/侧,1 次/d,持续 2 周。口服抗组胺药 (氯雷他定) 5 mg/次,1 次/d,持续 1 周。

药物治疗组只在症状出现时使用对症治疗药物,鼻用糖皮质激素 (辅舒良) 1 喷/侧,1 次/d,持续 2 周。口服抗组胺药 (氯雷他定) 5 mg/次,1 次/d,持续 1 周。

1.3 临床症状评估

症状和药物评分:所有患儿在家长协助下记录每周的鼻部症状评分和用于治疗 AR 的药物情况。其中症状评分使用 5 症状评分法 (total 5 symptomscore, T5SS),包括鼻塞、鼻痒、喷嚏、流涕、眼痒 5 个症状,每项的评分范围为 0~3 分 (0 分:无症状;1 分:症状轻微;2 分:症状中度;3 分:症状重度),总分 15 分。药物评分标准如

下:抗组胺药物,如口服氯雷他定,每10 mg记1分;鼻用抗组胺药每1喷记0.25分,如同时用累计记分;对糖皮质激素,吸入性每1喷记1分,鼻喷剂每1喷记0.75分); $\beta 2$ 受体激动剂如布地奈德鼻喷剂,每1喷记1分。

1.4 免疫学指标测定

总 IgE、螨特异性 IgE、免疫因子 IL-10 的测定:患儿空腹采静脉血 2 ml,分离血清,采用荧光酶联免疫法(UniCAP 100,瑞典法玛西亚公司)检测总 IgE 和螨特异性 IgE。采用酶联免疫吸附(ELISA)法检测白细胞介素-10(IL-10)。

1.5 统计学分析

统计学分析使用 SPSS 11.0 软件,组间差异用 Mann-Whitney *U* 检验来评价,组内差异用 Wilcoxon 检验来评价,计数资料用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前评分

60 例患儿随机分为免疫治疗组和药物治疗组。所有病例临床资料见表 1,两组间各项临床参数在治疗前差异无统计学意义。

2.2 临床疗效

两组分别经过 1 年的免疫治疗和药物治疗后,免疫治疗组的症状评分和药物评分均明显减少,与免疫治疗前比较,差异均具有统计学意义($P < 0.01$);与药物治疗组相比,症状评分和药物评分的差异均具有统计学意义($P < 0.01$)。所有病例临床资料见表 2。

2.3 免疫学指标变化

无论免疫治疗组还是药物治疗组,经过 1 年的治疗后,总 IgE 水平未见明显改变,其中免疫治疗组的螨特异性 IgE 水平相比治疗前水平螨特异性 IgE 水平明显下降,但其差异不具有统计学意义;药物治疗组的螨特异性 IgE 水平未见明显改变。免疫治疗组患儿血清中螨特异性 IL-10 的水平明显升高($P < 0.01$),而药物治疗组螨特异性 IL-10 则无明显变化(表 3)。

表 1 免疫治疗组与药物治疗组变应性鼻炎患儿治疗前的临床资料比较

组别	例数	性别		年龄(岁)	症状评分	皮肤实验例数			特异性 IgE (KU/L)
		男	女			++	+++	++++	
免疫治疗组	31	16	15	7.5 ± 0.70	10 ± 1.00	4	7	20	14.20 ± 2.32
药物治疗组	29	15	14	8 ± 0.60	10 ± 1.00	3	9	17	16.26 ± 1.86

表 2 免疫治疗组与药物治疗组治疗前后的临床资料比较

组别	例数	症状评分		Z^e	药物评分		Z^e
		治疗前	治疗后		治疗前	治疗后	
免疫治疗组	31	10 ± 1.0	4 ± 0.50	-4.65 ^b	0.76 ± 0.08	0.35 ± 0.04	-4.43 ^b
药物治疗组	29	10 ± 1.0	7 ± 0.50	-4.23 ^b	0.68 ± 0.09	0.72 ± 0.05	-0.82 ^a
<i>U</i>		424.00 ^a	143.00 ^b		421.00 ^a	138.50 ^b	

注:^a $P > 0.05$;^b $P < 0.01$;^c治疗 1 年后与治疗前比较

表 3 免疫治疗组与药物治疗组患儿血清学变化

组别	总 IgE(KU/L)				特异性 IgE(KU/L)				IL-10(AU/L)			
	例数	治疗前	治疗后	Z^b	例数	治疗前	治疗后	Z^b	例数	治疗前	治疗后	Z^b
免疫治疗组	31	71.36 ± 6.53	74.50 ± 5.42	-0.35 ^a	31	14.20 ± 1.48	10.20 ± 0.74	-0.91 ^a	31	985.00 ± 65.00	6850.00 ± 160.42	-2.5 ^c
药物治疗组	29	67.63 ± 7.65	71.56 ± 6.68	-0.46 ^a	29	15.23 ± 1.36	14.56 ± 0.68	-0.57 ^a	29	978.00 ± 54.00	1217.00 ± 70.38	-0.98 ^a
<i>U</i>		375.50 ^a	406.50 ^a			328.00 ^a	476.50 ^a			46.5 ^a	5.00 ^c	

注:^a $P > 0.05$;^b治疗 1 年后与治疗前比较;^c $P < 0.01$

3 讨论

特异性免疫治疗 (specific immunotherapy, SIT) 被认为是一种有可能从根本上调节变态反应发病机制的对因疗法,是目前治疗变应性鼻炎的重要手段之一^[7]。变应原 SIT 的传统方法是 SCIT。与 SCIT 相比,SLIT 具有安全性高、操作简便和无创等特点,作为一种新的治疗途径受到了越来越多的关注,临床应用前景广阔^[8-9]。本研究中,接受尘螨变应原舌下免疫治疗 1 年之后,AR 患儿的症状评分明显降低,同时,用于对症治疗的药物用量明显减少,这充分说明了舌下免疫治疗对于 AR 患儿有着明确的治疗作用。

在本研究中,接受尘螨变应原舌下免疫治疗 1 年后,尽管治疗组患儿症状已明显改善,但其血清中总 IgE 水平与治疗前相比并无明显变化,其中螨特异性 IgE 水平有明显降低的趋势,但其差异不具有统计学意义。说明螨特异性 IgE 水平作为反映舌下免疫治疗临床疗效的生物学指标还有待探讨。本研究还发现,舌下免疫治疗后 1 年的患儿血清中细胞因子 IL-10 水平明显升高,有些个体甚至升高达数十倍以上。这提示 IL-10 可能与舌下免疫治疗的疗效密切相关。SLIT 也与 T 细胞及其相关细胞因子的变化有关。Fanta 等^[10]在体外试验中观察到 SLIT 能抑制过敏体质患者机体中的 T 细胞增殖。Ciprandi 等^[11]发现 SLIT 能使患者体内的 IL-10 水平明显高于对照组,T 细胞增殖减少。另 Burastero 等对舌下免疫治疗患者的血清进行研究,结果表明,IL-10 与 TGF- β 的含量均明显增高,两者的升高表明对变态反应炎症的治疗是有效的^[12-13]。SLIT 发挥免疫调节作用可能与口腔黏膜的结构有关。通过放射性碘标记的变应原示踪研究发现,变应原舌下含服后可在口腔黏膜中至少保留 2 h,在 18 ~ 20 h 后仍能检测到。滞留的变应原疫苗可能通过刺激口腔黏膜的朗格汉斯细胞、上皮细胞和单核细胞合成 IL-10 和转化生长因子等细胞因子,参与免疫耐受的建立和维持。

AR 患儿经尘螨变应原舌下免疫治疗 1 年后,其症状明显改善,对症治疗的药物使用减少,IL-10 明显增高,表明免疫治疗对儿童而言

是一种有效的治疗方法。而 IL-10 水平可作为反映免疫治疗疗效的免疫学参考指标。SLIT 应用于 AR 的治疗仍需深入研究,包括 SLIT 最佳剂量和量效关系,SLIT 的最佳适用人群。SLIT 作用机制及其维持治疗机制的研究将有助于提升 SLIT 的效率和安全性。

参考文献:

- [1] Bousquet J, Lockey R, Mailing HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1998, 102(4 Pt 1): 558 - 562.
- [2] Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2001, 108(5): 147 - 334.
- [3] 王成硕,张罗,韩德民. 标准化尘螨变应原疫苗治疗变应性鼻炎的疗效和安全性评估 [J]. 首都医科大学学报, 2005, 26(3): 246 - 248.
- [4] 王成硕,张罗,韩德民,等. 标准化尘螨变应原疫苗治疗变应性鼻炎一年的疗效和安全性研究 [J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2007, 14(1): 3 - 6.
- [5] 李祖望,许昱,陶泽璋,等. 标准化尘螨变应原疫苗舌下免疫治疗变应性鼻炎的临床研究 [J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2010, 17(1): 3 - 6.
- [6] 王成硕,张伟,王向,等. 儿童变应性鼻炎免疫治疗的临床疗效及免疫学机制研究 [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2011, 46(1): 36 - 39.
- [7] 程雷,李华斌. 变应性鼻炎的特异性免疫治疗 [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2008, 43(1): 73 - 76.
- [8] 韩菲,赵长青. 变应性鼻炎与支气管哮喘发病的相关性研究进展 [J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2004, 10(1): 61 - 64.
- [9] 顾之燕. 呼吸道变应性炎症性疾病特异性舌下免疫治疗 [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2006, 41(7): 553 - 556.
- [10] Fanta C, Bohle B, Hirt W, et al. Systemic immunological changes induced by administration of grass pollen allergens-via the oral mucosa during sublingual immunotherapy [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 1999, 120(3): 218 - 224.
- [11] 兰芳,陆权,顾洪亮,等. 舌下含服粉尘螨滴剂治疗儿童变应性哮喘和变应性鼻炎的临床评价 [J]. 中华儿科杂志, 2007, 45(10): 736 - 741.
- [12] Burastero SE, Mistrelh G, Falagiani P, et al. Effect of sublingual immunotherapy with grass monomeric allergoid on allergen-specific T-cell proliferation and interleukin 10 production [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2008, 100(4): 343 - 350.
- [13] 陈亚秋,丁文英,汪旭,等. 儿童变应性鼻炎肺功能及相关因素的研究 [J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2008, 14(2): 111 - 114.

(修回日期:2012-02-13)