

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.201705021

· 临床交流 ·

粉尘螨滴剂舌下免疫治疗变应性鼻炎临床疗效分析

何庆维^{1,2}, 杨利桃^{1,2}, 何美凤³, 王再兴^{1,2}, 杨贵^{1,2}, 刘智献^{1,2},
王鹏^{1,2}, 莫丽华^{1,2}, 赵海亮^{1,2}, 邱书奇^{1,2}, 程保辉^{1,2}

(1. 深圳市龙岗区耳鼻咽喉医院, 广东 深圳 518172; 2. 深圳市耳鼻咽喉研究所, 广东 深圳 518172; 3. 深圳市龙岗区人民医院 骨科, 广东 深圳 518172)

关键词: 变应性鼻炎; 粉尘螨滴剂; 免疫疗法

中图分类号: R765.21 文献标识码: C

[中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2017, 23(5): 482-484]

变态反应性鼻炎 (allergic rhinitis, AR) 即过敏性鼻炎, 是特异性个体接触过敏原后, 经抗原特异性 IgE 介导, 多种免疫细胞参与形成的、鼻黏膜慢性炎症反应性疾病; 临床表现为鼻痒、喷嚏、流涕、鼻塞等, 并且可同时并发哮喘、鼻窦炎、鼻息肉及中耳炎等疾病, 严重影响人们日常生活、工作和学习的同时, 给个人和社会造成了巨大的经济负担^[1]。特异性免疫治疗 (specific immunotherapy, SIT) 被认为是目前唯一可能改变变应性疾病自然进程的对因治疗方法, 该方法主要包括皮下免疫治疗 (subcutaneous immunotherapy, SCIT) 和舌下免疫治疗 (sublingual immunotherapy, SLIT)^[2]。其中, 舌下免疫治疗 (SLIT) 被认为是一种安全、无创、方便的治疗方法, 目前在治疗变应性疾病中尚无严重不良反应或危及生命事件发生的报道^[3-4]。我科使变应原疫苗粉尘螨滴剂舌下含服治疗变应性鼻炎患者 213 例, 经 1~2 年疗程治疗后, 现将临床疗效分析报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2014 年 6 月~2016 年 10 月, 我院耳鼻咽喉科诊治的常年 AR 患者 213 例, 其中男 117 例, 女 96 例; 年龄 5~55 岁, 平均年龄 14.5 岁, 其中 5~

14 岁 123 例, 14~55 岁 90 例。诊断参照标准: 所有选取患者均符合 AR 的诊断标准^[5], 所有选取的 AR 患者均行粉尘螨皮肤点刺试验或血液变应原检测, 并确诊为中重度常年 AR 患者; 并且排除了严重心血管等器质性疾病、恶性肿瘤患者及妊娠期和哺乳期患者。213 例 AR 患者中患有轻度哮喘 5 例, 儿童 2 例, 成人 3 例。

1.2 治疗方法

治疗前均同患者或患儿家属签署知情同意书。治疗过程中患者在 1 年内自动停药, 视为脱落患者。对完成 1 年治疗患者、完成 1.5 年治疗患者和完成 2 年治疗患者进行分析, 将其分成 3 组。就 3 组患者在进行舌下免疫治疗的不同时期疗效比较。

采用每日 1 次舌下含服粉尘螨滴剂 (批准文号: 国药准字 S20060012) 1~5 号 (总蛋白浓度分别为 1、10、100、333、1 000 $\mu\text{g}/\text{ml}$)。脱敏方法: 前 3 周为剂量递增期, 第 4 周开始为治疗剂量维持 (巩固) 期; 第 1 周用 1 号, 第 2 周用 2 号, 第 3 周用 3 号, 每周 7 d 使用剂量依次为 1、2、3、4、6、8、10 滴; 第 4 周开始至 2 年, 使用方法为 5~14 岁患者用 4 号, 每日 1 次, 每次 3 滴; 14 岁及以上患者 4 号使用 2 周, 2 周以后改用 5 号, 每日 1 次, 每次 2 滴。每天固定时间, 按不同周数和滴数滴于舌下, 含服 2~3 min 后, 吞咽。舌下免疫治疗过程中, 所有患者均根据其临床症状及表现, 酌情给予使用抗组胺药或糖皮质激素类鼻喷剂 2~4 周。

1.3 疗效评定

患者中完成疗程 1、1.5、2 年治疗后, 立即根据 AR 疗效评定标准进行症状评分, 观察对症用药情况, 并进行临床疗效总结分析, 症状分级计分采用兰州标准 (2004 年变应性鼻炎的诊治原则和推荐方

基金项目: 深圳市重点实验室项目 (ZDSYS201506050935272); 广东省自然科学基金 (2014A030313781); 深圳市卫生计生系统科研项目 (201401096); 深圳市科技计划项目 (JCYJ20150403091931195); 龙岗区科技发展资金医疗卫生项目 (20160607142145456、20160608095820532、20130607172452264、2016060714355751)。

作者简介: 何庆维, 男, 主治医师; 杨利桃, 女, 博士, 副主任技师。何庆维与杨利桃对本文有同等贡献, 为并列第一作者。

通信作者: 程保辉, Email: chengbaohui@sina.com

案)^[5]。定期对患者进行随访,询问患儿监护人根据患儿主诉和观察的喷嚏、流涕、鼻塞、鼻痒和用药的记录情况。根据监护人记录情况,参考变应性鼻炎国内专家共识对症状和用药情况进行评分,累计总分为药物总评分(total medication scores, TMS)。鼻炎症状总评分(total nasal symptom score, TNSS)为喷嚏、流涕、鼻塞和鼻痒评分总和,低龄患儿不能表述时,由家长根据观察及仔细询问后完成。视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)具体做法:在纸上面划一条10 cm的横线,横线的一端为0,表示患者自我感觉已经康复;另一端为10,表示自我感觉病情严重;中间部分表示不同程度的疾病困扰。让患儿根据自我感觉在横线上划一记号,表示自我疗效评价的程度。低龄患儿由家长根据观察及仔细询问后完成。

1.4 统计学方法

采用SPSS 13.0统计软件进行数据分析, χ^2 检验比较1、1.5、2年,3组间是否有统计学意义。所有组内比较均采用多个相关样本的Friedman非参数检验,其中组内治疗前后比较采用T检验。 $P < 0.05$ 视为差异有统计学意义。

2 结果

213例患者中完成疗程1、1.5、2年的例数分别为73、56、39例,患者治疗中在性别、年龄差异无统计学意义($P > 0.05$)。3组接受SLIT治疗患者的临床疗效差异有统计学意义($P < 0.01$),具体治疗情况见表1。对1年内不同时期脱落的患者45例进行随访,其中30例随访成功,18例脱落患者因为疗效明显不想再坚持治疗,12例因为疗效欠佳放弃治疗。

213例患者均无严重不良反应,其中3例出现局部轻微不良反应:2例出现舌黏膜溃疡,2例出现轻度腹泻,均在调整药物剂量后痊愈。5例合并轻度哮喘患者均坚持2年SLIT治疗,病情明显改善。

3 讨论

特异性免疫治疗(allergen-specific immunotherapy, SIT)目前被认为是唯一有可能通过诱导免疫耐受,改变AR自然进程的治疗方式。而舌下含服变应原特异性免疫治疗(sublingual immunotherapy, SLIT)是其中一种较安全、临床许多随机对照研究和荟萃分析证实其有效性。在国内,对症治疗AR的药物应用广泛,但是该类药物治疗的目的是控制鼻炎症状,停药后易复发,长期用药物治疗容易产生依赖性、耐药性和副作用,而且对诱导机体变应原免疫耐受无明显作用^[6]。李添应等^[7]研究发现,AR患者接受SLIT治疗1年以后,其鼻部症状即有缓解;治疗第2年有一定的改善,可能更多的作用是对于疗效的巩固,及减少对对症药物的使用。

本研究213例患者治疗过程中,根据个体疗效的差异酌情给予抗组胺或糖皮质激素喷鼻剂等药物联合治疗,经过SLIT治疗1、1.5、2年后,取得明显治疗效果。研究还发现接受1年和2年的不同进程的患者其疗效更为显著,用药对症治疗明显减少和鼻部症状发生率明显降低。甚至有部分接受过2年SLIT治疗的患者随访半年其症状基本消失^[8]。对于不良反应,目前尚无SLIT治疗后导致死亡的病例报道^[8]。大多数研究认为舌下含服免疫治疗在安全性上高于皮下注射免疫治疗^[8]。

美国变态反应、哮喘和免疫学会(American Academy of Allergy, Asthma & Immunology, AAAAI)最近发表的一份关于SIT临床指南中提出,可以在药物治疗开始的同时进行SIT,特别是儿童AR患者^[9]。一方面,SIT可以阻断和逆转AR等变应性疾病的进程,这是药物治疗无法取得的;另外一方面药物治疗可以快速缓解临床症状,减少不良反应的发生,增加患者接受治疗的依从性,从而提高SIT的临床疗效及安全性^[10]。

SLIT通过从低浓度到高浓度的变应原刺激调

表1 SLIT前后1、1.5、2年的TMS、TNSS、VAS及症状改善评分比较 ($\bar{x} \pm s$,分)

组别	病例数	TMS	TNSS	VAS	症状改善评分		有效率(%)
					治疗前	治疗后	
治疗前	213	1.76 ± 0.15	6.13 ± 0.25 **	4.42 ± 0.37			
治疗1年	73	1.64 ± 0.22	4.23 ± 0.08 **	2.71 ± 0.42	6.23 ± 2.10	2.85 ± 1.78 **	78.8
治疗1.5年	56	1.58 ± 0.13	3.14 ± 0.38 **	1.26 ± 0.37	7.26 ± 1.85	3.25 ± 2.35 *	86.7
治疗2年	39	1.44 ± 0.14	2.08 ± 0.29 **	0.64 ± 0.43	6.52 ± 2.10	2.45 ± 1.86 **	93.5

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$;TMS:药物总评分;TNSS:鼻炎症状总评分;VAS:视觉模拟评分

节 AR 患者免疫系统中 Th1 和 Th2 细胞的平衡,从而诱导 B 细胞分泌阻断性抗体 sIgG4,同时减少炎症递质的释放和炎症细胞募集,诱导机体产生免疫耐受,使变应原的迟发性和速发反应降低,从而达到对 AR 的治疗,这是目前唯一可能改变变应性疾病自然进程的对因治疗措施,因此 SLIT 能够取得药物治疗无法产生的整体疗效^[11-13]。林琳等^[14]报道,应用舌下含服粉尘螨滴剂治疗包含尘螨在内的多种变应原致敏的变应性鼻炎与治疗单纯尘螨致敏的变应性鼻炎,结果显示均具有相似的效果。

综上所述,采取舌下含服粉尘螨滴剂治疗螨变应原性鼻炎,同时酌情联合药物治疗在不同时期均取得不同的满意疗效,并且随着疗程的延续,在巩固疗效上,特别是降低对症药物的使用上具有一定临床意义。通过 SLIT 治疗不但能有效减轻鼻部症状,同时能改善生活质量,甚至还能预防新的致敏形成和阻止 AR 继续发展为哮喘^[15-16]。对于难治性变应性鼻炎患者,谭国林^[17]通过下鼻甲减容和翼管神经切断手术治疗方法,患者变应性鼻炎的症状控制率达 90%,长期疗效达 64.7%。研究表明,经过一定疗程的 SLIT,其总医疗费用比没有接受 SLIT 要减少 38%^[18-20]。故从长远来看,SLIT 在减轻患者病痛的同时,可以大大地降低患者的医疗经济负担。

参考文献:

[1] Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN and AllerGen)[J]. *Allergy*, 2008, 63(1): 8-16.

[2] Passalacqua G, Canonica GW, Bagnasco D. Benefit of SLIT and SCIT for Allergic Rhinitis and Asthma[J]. *Current Allergy & Asthma Reports*, 2016, 16(12): 88.

[3] Gidaro GB, Marcucci F, Sensi L, et al. The safety of sublingual - swallow immunotherapy: an analysis of published studies[J]. *Clini Exp Allergy*, 2005, 35(5): 565-571.

[4] Wilson DR, Torres LI, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis[J]. *Cochrane Database Systematic Revi*, 2014, 56(1444): 47-48.

[5] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会,中华医学会. 变应性鼻炎的诊治原则和推荐方案(2004年,兰州)[C]. 2009年全国鼻部感染与变态反应专题学术会议论文集, 2009: 37-39.

[6] 张罗,王成硕,韩德民. 儿童变应性鼻炎免疫治疗的适应证及安全性[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2011, 46(1): 17-18.

[7] 李添应,陈冬,林志斌,等. 舌下含服粉尘螨滴剂治疗变应性鼻炎的疗效观察[C]. 中华医学会 2011 年全国变态反应学术会议论文集, 2011.

[8] Cox LS, Larenas Linnemann D, Nolte H, et al. Sublingual immunotherapy: a comprehensive review[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2006, 117(5): 1021-1035.

[9] Cox L, Nelson H, Lockey R, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 127(1 Suppl): 1-55.

[10] 梁美君,徐睿,许庚,变应性鼻炎研究新进展[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2015,29(3): 202-206.

[11] 林航,车淑玉,林荣军,等. 变应性鼻炎患儿舌下免疫治疗的疗效分析[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2016,30(3): 230-232.

[12] Ye YL, Chuang YH, Chiang BL. Strategies of mucosal immunotherapy for allergic diseases[J]. *Cell Mol Immunol*, 2011, 8(6): 453-461.

[13] Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen - specific immunotherapy[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, 119(4): 780-791.

[14] 林琳,李玲波,陈子松,等. 粉尘螨滴剂治疗多种变应原致敏变应性鼻炎的疗效观察[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2015,21(6): 499-502.

[15] Fiocchi A, Fox AT. Preventing progression of allergic rhinitis: the role of specific immunotherapy[J]. *Archi Dis Child Educ Pract Ed*, 2011, 96(3): 91-100.

[16] Halken S. Prevention of allergic disease in childhood: clinical and epidemiological aspects of primary and secondary allergy prevention [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2004, 15(Suppl 16): 4-5, 9-32.

[17] 谭国林,难治性变应性鼻炎的外科治疗[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2016,22(1): 1-4.

[18] Hankin CS, Cox L, Bronstone A, et al. Allergy immunotherapy: reduced health care costs in adults and children with allergic rhinitis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013. 131(4): 1084-1091.

[19] Seiberling K, Hiebert J, Nyirady J, et al. Cost of allergy immunotherapy: sublingual vs subcutaneous administration[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2012, 2(6): 460-464.

[20] Omnes LF, Bousquet J, Scheinmann P, et al. Pharmacoeconomic assessment of specific immunotherapy versus current symptomatic treatment for allergic rhinitis and asthma in France[J]. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*, 2007, 39(5): 148-156.

(收稿日期:2017-03-24)