

## 舌下特异性免疫治疗儿童变应性鼻炎的疗效研究

陈文博<sup>1</sup>, 李琦<sup>1</sup>, 董伟达<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>南京医科大学附属南京儿童医院耳鼻喉科, 江苏 南京 210008; <sup>2</sup>南京医科大学第一附属医院耳鼻咽喉科, 江苏 南京 210029)

**[摘要]** 目的: 比较舌下含服标准化粉尘螨滴剂对治疗尘螨单一过敏和尘螨合并多种变应原过敏的变应性鼻炎患儿的疗效。方法: 100 例尘螨过敏的患儿, 按变应原种类分为尘螨过敏组 50 例(仅尘螨过敏)和多种变应原过敏组 50 例(同时对尘螨和其他变应原过敏)。采用舌下特异性免疫治疗(sublingual immunotherapy, SLIT)1 年。记录和比较两组治疗开始时、6 个月及 1 年后的症状评分、药物评分和尘螨点刺等级, 比较两组间的疗效差异。应用 SPSS20.0 软件对数据进行统计学分析。结果: 100 例患者中 76 例完成 1 年 SLIT(单一过敏组 41 例, 多种过敏组 35 例), 两组患儿治疗前后症状、药物评分和点刺等级均得到明显下降, 组内比较差异均有统计学意义; 但两组之间症状、药物评分和点刺等级的改善无明显差异。结论: SLIT 对于单一尘螨过敏和尘螨合并多种变应原过敏的变应性鼻炎患儿疗效相同。

**[关键词]** 过敏性鼻炎; 舌下免疫治疗; 儿童; 多种变应原过敏

**[中图分类号]** R765.21

**[文献标志码]** B

**[文章编号]** 1007-4368(2013)12-1757-03

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20131230

舌下特异性免疫治疗(sublingual immunotherapy, SLIT)已经成为过敏性鼻炎(allergic rhinitis, AR)常见的治疗方法, SLIT 能够明显减轻鼻炎、哮喘症状和药物使用<sup>[1]</sup>。多个研究显示, 我国儿童 AR 患者最常见的过敏原是尘螨, 部分儿童可合并有其他多种过敏原。欧洲免疫治疗推荐使用单一过敏原制剂治疗多种过敏的患者, 而在美国, 医生使用多种过敏原混合制剂治疗多种过敏患者<sup>[2]</sup>, 近期国外研究显示, 单一花粉和单一尘螨 SLIT 对于多种过敏的 AR 患者有效<sup>[3-4]</sup>, 多种过敏原对于多种过敏证据较少, 并且存有争议, 国内目前标准化 SLIT 制剂只有尘螨, 本研究使用标准粉尘螨制剂治疗单一尘螨致敏或合并其他变应原致敏的儿童 AR 患者, 观察两组患者舌下含服免疫治疗的疗效, 为多种过敏原 SLIT 提供更多依据。

### 1 对象和方法

#### 1.1 对象

选自 2011 年 6~9 月南京医科大学附属儿童医院耳鼻喉科就诊的 100 例儿童 AR 患者, 年龄 4~15 岁, 以前未接受过特异性免疫治疗, 过敏原皮肤点刺实验至少尘螨(粉尘螨 *D farinae* 和/或屋尘螨 *D pteronyssinus*)阳性 2+ 以上, 检查的变应原是最常见的 10 种(粉尘螨, 屋尘螨, 热带螨, 德国小蠊, 美洲大

蠊, 猫毛, 狗毛, 艾蒿花粉, 豚草花粉, 细链格孢霉)。按照点刺结果将患儿分为单一过敏组和多种过敏组, 粉尘螨和屋尘螨定义为 1 个过敏原。

单一过敏组 50 例, 男 34 例, 女 16 例, 平均年龄( $6.82 \pm 2.98$ )岁, 仅对尘螨过敏; 多种过敏组 50 例, 男 37 例, 女 13 例, 平均年龄( $7.29 \pm 2.57$ )岁, 对尘螨过敏外, 对至少 1 种其他过敏原过敏。两组进行 1 年的粉尘螨 SLIT。患儿诊断和治疗参照儿童变应性鼻炎诊断和治疗指南和变应性鼻炎国内专家共识<sup>[5]</sup>。记录 SLIT 开始时、6 个月和 12 个月两组的喷嚏、流涕、鼻塞、鼻痒和用药评分, 填写患者 VAS 评分, 治疗结束后再进行点刺实验并记录结果。两组研究对象在性别、年龄、评分及点刺等级均无统计学差异。所有入组的患儿法定监护人均签署知情同意书。

#### 1.2 方法

SLIT 分为递增期和维持期, 治疗疫苗使用粉尘螨滴剂(浙江我武生物科技股份有限公司)。递增期 1~3 周, 分别服用粉尘螨滴剂 1 号(1  $\mu\text{g/ml}$ ), 2 号(10  $\mu\text{g/ml}$ )和 3 号(100  $\mu\text{g/ml}$ ), 1-3 号从第 1 天~第 7 天服用剂量分别为 1、2、3、4、6、8、10 滴; 维持期 4 周~结束, 服用粉尘螨滴剂 4 号(333  $\mu\text{g/ml}$ ), 3 滴/次, 滴于舌下含 1~3 min 后吞咽, 每天固定时间服用 1 次。

所有患儿在鼻部症状控制不佳或不能忍受的

情况下,允许使用对症药物进行控制,对症药物的使用参考儿童变应性鼻炎诊断和治疗方案和相关文献<sup>[5-6]</sup>。

按随访计划定期对患儿进行随访,并询问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,症状评分方案见表1,用药评分方案为使用抗组胺药(10 mg)记1分,使用抗白三烯药(10 mg)记1分,使用局部或口服糖皮质激素分别记2分和3分,剂量减半时评分也减半,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(表1),低龄患儿不能表述时,由家长根据观察及仔细询问后完成<sup>[5]</sup>。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。

在治疗前和治疗后对患者进行皮肤点刺试验。在患者前臂内侧使用标准化试剂进行13个过敏原的皮肤点刺实验,记录每个结果。风团直径 $\geq 3$  mm为阳性反应。点刺等级:根据阳性风团面积与组胺风团面积比值,阳性过敏原皮肤反应分为4级:1级:1%~49%;2级:50%~99%;3级:100%~199%;4级: $\geq 200\%$ 。比较两组尘螨点刺等级的差异(屋尘螨、粉尘螨点刺等级平均值)。

表1 鼻部症状评分方案

评分	鼻痒	喷嚏*	流涕#	鼻塞
0分	无	无	无	无
1分	间断	3~5	$\leq 5$	有意识吸气时
2分	蚁行感,可忍受	6~10	5~9	间歇性或交互性
3分	蚁行感,难忍	$\geq 11$	$\geq 10$	全天张口呼吸

\*:1次连续喷嚏个数;#:每日擤鼻次数。

### 1.3 统计学方法

统计学分析使用SPSS20.0软件。非正态分布计量资料组间和组内差异分别用Mann-Whitney U和Wilcoxon检验来评价。计数资料使用卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

76例完成1年SLIT,24例脱落。单一组脱落9例,41例完成1年SLIT,男30例,女11例,平均年

龄( $6.68 \pm 2.91$ )岁,脱落原因:4例失去联系,2例自觉疗效不佳,2例效果较好家长自行停止,1例搬家去其他城市不能随访。多种组脱落15例,35例完成1年SLIT,男24例,女11例,平均年龄( $7.06 \pm 2.22$ )岁,过敏个数( $2.71 \pm 1.05$ )个,除了尘螨,热带五爪螨(85.7%),狗毛(20%),猫毛(14.3%)。过敏个数2~6个,2个过敏20例,3个过敏9例,4个过敏3例,5个过敏2例,6个过敏1例。脱落原因:6例患儿联系不上,3例患儿家长觉得疗效不好自行停止,2例效果较好自行停止,2例经人介绍转吃中药,1例路程太远不能按时随访,1例未说明具体放弃治疗原因。两组完成SLIT患儿在性别、年龄均无统计学差异,与入组时患儿的性别、年龄也无统计学差异。

### 2.1 两组完成SLIT患者的基线水平比较

研究开始时的基线值显示,单一组和多种组在年龄、TNSS、TMS、VAS,点刺等级差异均无统计学意义(表2)。

表2 两组患者的基线值水平 ( $\bar{x} \pm s$ )

	单一组	多种组	P
年龄	$6.80 \pm 2.77$	$7.06 \pm 2.22$	0.33
性别(男/女)	30/11	25/11	0.66
TNSS	$4.85 \pm 2.08$	$4.31 \pm 2.63$	0.38
TMS	$2.01 \pm 1.18$	$2.36 \pm 1.51$	0.25
VAS	$2.78 \pm 1.52$	$3.47 \pm 1.78$	0.09
点刺等级	$3.52 \pm 0.52$	$3.61 \pm 0.42$	0.55

### 2.2 两组鼻炎症状

与基线比较,单一组和多种组TNSS治疗6个月和12个月均明显下降(单一组 $1.32 \pm 1.13, 0.98 \pm 1.04, P$ 均 $< 0.001$ ;多种组 $1.17 \pm 1.32, 0.97 \pm 1.18, P$ 均 $< 0.001$ );但两组鼻炎症状总评分在治疗6个月和12个月差异均无统计学意义( $P = 0.39, P = 0.73$ )。

### 2.3 两组用药评分

与基线比较,单一组和多种组TMS在治疗6个月和12个月均明显下降(单一组 $0.43 \pm 0.67, 0.07 \pm 0.33, P$ 均 $< 0.001$ ;多种组 $0.64 \pm 1.06, 0.36 \pm 1.21, P$ 均 $< 0.001$ );但两组用药总评分在治疗6个月和12个月差异均无统计学意义( $P = 0.53, P = 0.47$ )。

### 2.4 两组VAS评分

与基线比较,单一组和多种组VAS治疗6个月和12个月均明显下降(单一组 $0.44 \pm 0.84, 0.24 \pm 0.61, P$ 均 $< 0.001$ ;多种组 $0.41 \pm 0.85, 0.23 \pm 0.51, P$ 均 $< 0.001$ );但两组VAS在治疗6个月和12个月差

异均无统计学意义( $P = 0.80, P = 0.86$ )。

### 2.5 两组点刺等级

与基线比较,单一组和多种组点刺等级在治疗 12 个月明显下降(单一组  $2.88 \pm 0.55, P < 0.001$ ; 多种组  $2.69 \pm 0.80, P < 0.001$ ); 但两组点刺等级在治疗 12 个月差异均无统计学意义( $P = 0.42$ )。

## 3 讨论

特异性免疫治疗是唯一可以改变过敏性疾病自然进程的治疗方法<sup>[1]</sup>, SLIT 因为其安全性和方便的优势,已经成为过敏性疾病常见的治疗方法,但多种过敏患者如何进行 SLIT, 过敏原如何选择, 仍然有争论。

早期,国内脱敏治疗采用的是美国的鸡尾酒疗法,混合过敏原进行治疗,但随着变应原疫苗的标准化要求,目前只有尘螨变应原疫苗已经标准化,但中国的过敏原与欧美报道不一样,与韩国比较类似,主要以尘螨为主,但粉尘螨最高。在中国东部地区,儿童过敏种类排名为粉尘螨 68.4%, 户尘螨 68.2%, 热带无爪螨 33.7%, 蟑螂 12.4%, 狗毛 9.6%, 猫毛 9.3%<sup>[7]</sup>。本研究对于多种过敏原过敏患者进行单一尘螨 SLIT, 鼻部症状改善、药物使用减少、患者自我疗效评价 VAS 好转和治疗后点刺等级降低都与单一尘螨组无统计学差异,显示单一尘螨 SLIT 对于多种过敏患者效果与单一尘螨过敏患者效果相似,提示单一尘螨 SLIT 同样可以用于多种过敏的患者。点刺等级是客观检查,点刺等级降低预示着免疫治疗已经在单一和多种过敏患者体内产生疗效<sup>[3]</sup>。在多重过敏的患者中,一种主要的临床相关变应原制剂可以诱导患者体内的 T 调节细胞产生非特异性细胞因子如白介素-10, 这些非特异细胞因子对于机体内其它过敏原诱发的免疫反应也能产生非特异的抑制作用<sup>[8]</sup>。这种作用又被称为“旁观者”效应。同时本研究也提示我们在下一步的研究中应考虑检测相关免疫细胞因子和抗体的表达情况。

国内没有其他过敏原标准化疫苗,使得本研究不能对比单一疫苗与混合疫苗的疗效。目前,多种过敏患者进行免疫治疗方案仍然有较大争议,本研究虽然得出类似结果,但过敏种类有明显差异、患者过敏个数也较少,过敏原种类、过敏原个数是不是 SLIT 的影响因素,需要更多研究来说明。

### [参考文献]

- [1] Pawankar R, Canonica GW, Holgate, ST, et al. WAO White Book on Allergy [J]. World Allergy Organization, 2011
- [2] Calderon MA, Cox L, Casale TB, et al. Multiple-allergen and single allergen immunotherapy strategies in polysensitized patients; looking at the published evidence [J]. Allergy Clin Immunol, 2012, 129: 929-934
- [3] Amar SM, Harbeck RJ, Sills M, et al. Response to sublingual immunotherapy with grass pollen extract: monotherapy versus combination in a multiallergen extract [J]. Allergy Clin Immunol. 2009, 124(2): 150-156
- [4] Lee JE, Choi YS, Kim MS, et al. Efficacy of sublingual immunotherapy with house dust mite extract in polyallergen sensitized patients with allergic rhinitis [J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2011, 107(1): 79-84
- [5] 顾之燕, 董震. 变应性鼻炎的诊治原则和推荐方案 (2004 年, 兰州) [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2005, 40(3): 166-167
- [6] Ciprandi G, Cadario G, Valle C, et al. Sublingual immunotherapy in polysensitized patients: effect on quality of life [J]. Investig Allergol Clin Immunol, 2010, 20(3): 274-279
- [7] Li J, Sun B, Huang Y, et al. A multicentre study assessing the prevalence of sensitizations in patients with asthma and/or rhinitis in China [J]. Allergy, 2009, 64(7): 1083-1092
- [8] Marogna M, Spadolini I, Massolo A, et al. Effects of sublingual immunotherapy for multiple or single allergens in polysensitized patients [J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2007, 98(3): 274-280

[收稿日期] 2013-06-07