

· 临床研究 ·

3~15岁儿童变应性鼻炎舌下免疫治疗的短期疗效

田慧琴,周晓俐,胡幼芳*

南京医科大学第一附属医院儿童保健科,江苏 南京 210029

[摘要] 目的:探讨儿童变应性鼻炎进行舌下特异性免疫治疗的短期疗效。方法:采用自身前后对照,比较71例3~15岁粉尘螨致敏的变应性鼻炎儿童在进行标准化的粉尘螨滴剂舌下特异性免疫治疗后3、6、9、12个月的疗效情况。疗效评估包括鼻炎症状总评分、药物总评分和视觉模拟量表(visual analogue score, VAS)评分情况。结果:进行粉尘螨舌下特异性免疫治疗后的3、6、9、12个月时患者的鼻炎症状总评分、药物总评分以及VAS评分与治疗前相比均有下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。6个月与3个月相比,以及9个月与6个月相比,鼻炎症状总评分、药物总评分和VAS评分均有下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),12个月与9个月相比药物总评分无统计学差异($P > 0.05$),但鼻炎症状总评分和VAS评分仍均有下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:粉尘螨舌下特异性免疫治疗对儿童变应性鼻炎的短期疗效良好,在3个月就能起效,并在6、9、12个月时得到持续改进。

[关键词] 变应性鼻炎;尘螨;免疫治疗

[中图分类号] R765

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2021)02-226-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20210214

Short-term effect of sublingual immunotherapy in 3-15 years old children with allergic rhinitis

TIAN Huiqin, ZHOU Xiaoli, HU Youfang*

Department of Child Health Care, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

[Abstract] **Objective:** This study aims to explore the short-term effect of sublingual allergen-specific immunotherapy in children with allergic rhinitis. **Methods:** There were 71 subjects of 3-15 years old with allergic rhinitis who were sensitized to dermatophagoides farinae. They were treated with standardized sublingual dermatophagoides farinae immunotherapy drops. Then the short-term effects of the treatment were evaluated by comparing the outcome scores including the total rhinitis symptom scores, total medication scores and visual analogue scale (VAS) before and after the treatment for every three months until a year. **Results:** Total rhinitis symptom scores, total medication scores and VAS were all declined in 3 months, 6 months, 9 months and 12 months after the treatment compared with those before the treatment. Meanwhile, the three scores were all declined in 6 months and 9 months compared with those in 3 months and 6 months, respectively. Total rhinitis symptom scores and VAS were both declined while no difference was shown in total medication scores in 12 months compared with those in 9 months. **Conclusion:** In the short term, sublingual dermatophagoides farinae immunotherapy is an effective way to treat 3-15 years old children with allergic rhinitis who are sensitized to dermatophagoides farinae, which can take effect in 3 months after the treatment, and becomes more and more effective in 6 month, 9 months and 12 months.

[Key words] allergic rhinitis; dermatophagoides farinae; immunotherapy

[J Nanjing Med Univ, 2021, 41(02):226-229]

[基金项目] 国家自然科学基金(81300834);江苏省青年医学重点人才(QNRC2016607);江苏省妇幼健康科研项目面上项目(F201804)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: 13182823903@126.com

变应性鼻炎是机体接触变应原后主要由IgE介导的鼻黏膜非感染性炎性疾病。变应性鼻炎患病率高且有逐年上升趋势^[1],已经成为一种全球性疾病。2005年我国11个中心城市成人变应性鼻炎自报患病率为8.7%~24.1%,平均为11.1%^[2],而到

2011年,这个数据在这11个城市中的8个城市又有所上升,且我国18个中心城市成人变应性鼻炎的平均自报患病率上升为17.6%^[3]。我国儿童变应性鼻炎患病率同样很高,2011年在上海、广州、武汉等8个省会城市的6~13岁儿童的流行病学调查显示,儿童变应性鼻炎的平均患病率为9.8%^[4]。越来越高的变应性鼻炎患病率已经给个人生活质量带来了较大影响。目前变应性鼻炎的治疗原则主要包括环境控制、药物治疗、免疫治疗和健康教育^[5],其中,免疫治疗的重要性近年来已经越来越得到国内外学者专家的认可,并在我国新的变应性鼻炎的诊疗指南中也被推荐为一线治疗方法^[5-6]。所谓免疫治疗,也即变应原特异性免疫治疗,是针对IgE介导的I型变态反应性疾病的对因治疗,即给予患者逐步增加剂量的变应原提取物(治疗性疫苗),以诱导机体免疫耐受,使患者再次接触相应变应原时症状明显减轻,甚至不产生临床症状^[5]。目前国内外临床常用的变应原特异性免疫治疗方法主要有皮下注射法和舌下含服法,前者通常在5岁以上的患者中进行,后者对年龄限制较宽,推荐用于3岁以上的患者。两种免疫治疗方法均分为剂量累加和剂量维持两个阶段,总疗程3年左右,同时需要采用标准化的变应原疫苗进行免疫治疗。目前我们国内可供临床使用的标准化治疗性疫苗主要是针对粉尘螨致敏的疫苗。

鉴于变应原特异性免疫治疗在变应性鼻炎治疗中的重要性,本研究对3~15岁粉尘螨致敏的变应性鼻炎儿童舌下特异性免疫治疗的情况进行治疗前后的随访,并探讨治疗后的短期疗效情况。

1 对象和方法

1.1 对象

本研究选取自2016年7月—2019年5月在南京医科大学第一附属医院妇幼分院就诊的儿童变应性鼻炎患者71例,年龄3~15岁,中位年龄8岁,男48例,女23例。变应性鼻炎的诊断标准依据“变应性鼻炎诊断和治疗指南(2015年,天津)”^[5]。研究对象同时满足变应原皮肤点刺试验(粉尘螨皮肤点刺诊断试剂盒,浙江我武生物科技股份有限公司)检测粉尘螨阳性($\geq++$),并且排除以下情况:①伴有严重的或未控制的哮喘($FEV_1 < 70\%$ 预计值)以及不可逆的呼吸道阻塞性疾病;②正在使用 β 受体阻滞剂或血管紧张素转化酶(ACE)阻滞剂进行治疗;③严重的心血管疾病;④严重的免疫性疾病;⑤

严重的心理障碍或监护人无法理解治疗的风险性和局限性;⑥恶性肿瘤。所有研究对象在进行舌下特异性免疫治疗开始前均与其监护人进行充分沟通,经医院伦理委员会批准,并知情同意。

1.2 方法

1.2.1 治疗

研究对象均采用标准化粉尘螨滴剂(畅迪,浙江我武生物科技股份有限公司)进行舌下免疫治疗,治疗期预定为3年,分为剂量递增期和剂量维持期,用法均为每日1次。具体方案为: <14 岁患者,递增期采用粉尘螨滴剂1~3号各1周,相应的粉尘螨变应原活性蛋白浓度分别为1、10、100 $\mu\text{g}/\text{mL}$,1周7d的剂量均依次为每次1、2、3、4、6、8、10滴,维持期从第4周开始直至疗程结束,均采用4号,相应的粉尘螨变应原活性蛋白浓度为333 $\mu\text{g}/\text{mL}$,剂量每次3滴。 ≥ 14 岁患者,第1~5周用法同 <14 岁患者,第6周进入维持期,直至疗程结束,均使用畅迪5号,相应粉尘螨变应原活性蛋白浓度1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$,剂量每次2滴。期间如果停药4周及以上,需要回到递增期重新开始相应疗程。治疗期间,如果患者变应性鼻炎症状有反复,则酌情加用药物治疗,比如抗组胺药、抗白三烯药、局部糖皮质激素以及口服糖皮质激素等。

1.2.2 疗效评估

所有研究对象在舌下免疫治疗开始时建立治疗档案,分别对舌下免疫治疗前以及治疗后的每3个月进行1次随访来评估疗效情况,本研究仅探讨患者治疗到第12个月时的短期疗效情况(治疗到12个月之后的患者病例数比较少)。建档和随访时记录患者的鼻部症状、用药和总体改善程度的评分情况。疗效评估主要是采用主观评估法,包括鼻炎症状总评分、药物总评分和视觉模拟量表(visual analogue score, VAS)评分^[7-8]。

鼻炎症状总评分:采用“四点评分法”。0分为无症状,1分为轻度症状,2分为中度症状,3分为重度症状。记录的症状包括鼻塞、喷嚏、流涕和鼻痒,各症状的评分相加来计算鼻炎症状总评分(表1)。

药物总评分:使用抗组胺药记为1分,抗白三烯药记为1分,局部糖皮质激素记为2分,口服糖皮质激素记为3分,累计总分即为药物总评分。

VAS评分:患者在0~10 cm的标尺上划线,标出症状相对应的分值,按0~10分来进行评价。“0”代表无症状;“10”代表此种症状最重。VAS评分法比较简便易行,可对变应性鼻炎的严重度进行量化评价。

表1 变应性鼻炎症状“四点评分”标准

Table 1 Criterion for evaluating the four symptoms of the allergic rhinitis

分级评分	喷嚏 ^a (个)	流涕 ^b (次)	鼻塞	鼻痒
0分	无	无	无	无
1分	3~5	≤5	有意识吸气时感觉	间断
2分	6~10	5~9	间歇或交互性	蚁行感,但可忍受
3分	≥11	≥10	几乎全天用口呼吸	蚁行感,难忍

a: 1次连续喷嚏个数; b: 每日擤鼻次数。

1.3 统计学方法

采用SPSS 23.0软件对数据进行处理和分析。本研究的计量资料数据均不符合正态分布,因此用中位数(四分位数)表示,组内样本资料的比较采用配对样本的非参数检验,即Wilcoxon秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

治疗开始时入组71例,随访满3个月71例(脱落0例),满6个月49例(有22例未到随访时间,脱落0例),满9个月的40例(在6个月基础上增加4例未到随访时间,脱落5例),满12个月28例(在9个月基础上增加4例未到随访时间,脱落8例)。3个月时的总脱落率为0,6个月时的总脱落率仍为0,9个月时的总脱落率7.04%,12个月时的总脱落率为18.31%。脱落的原因包括:不良反应1例(皮疹加重),自觉疗效不佳2例,不能耐受或者无法长期坚持4例,对治疗方式存疑2例,因疾病耽误后未再继续坚持2例,联系不上2例。治疗中不良反应情况比较少,除了1例在治疗过程中出现皮疹加重停止治疗,其他不良反应未影响治疗,主要包括皮疹、舌下瘙痒和红肿、咳嗽以及胃肠道不适反应。胃肠道不适的患者在含服之后吐出来,一般1周左右均缓解,其余不耐受现象通过口服抗组胺药物或者自行消退,在24 h内均得以缓解。

2.2 疗效评估

2.2.1 鼻炎症状总评分

患者在治疗后的3、6、9、12个月的随访中,其鼻炎症状总评分与治疗前相比均有下降,差异具有统计学意义($P < 0.05$,表2)。同时,6个月与3个月时相比、9个月与6个月时相比、12个月与9个月时相比,鼻炎症状总评分也均有下降,差异均具有统计学意义($P < 0.05$,表2)。另外,还单独比较了喷嚏、

流涕、鼻塞、鼻痒的症状评分在治疗后的3个月、6个月、9个月以及12个月与治疗前的差异,以及6个月与3个月时相比、9个月与6个月时相比、12个月与9个月时相比,这4个症状评分的差均有所下降,差异均具有统计学意义($P < 0.05$,数据未列出)。

2.2.2 药物总评分

患者在治疗后的3、6、9、12个月的随访中,其药物总评分与治疗前相比均有下降,差异具有统计学意义($P < 0.05$,表3)。6个月与3个月时相比,以及9个月与6个月时相比,药物总评分均有下降,差异具有统计学意义($P < 0.05$,表3),但药物总评分在12个月与9个月时相比无明显变化,差异不具有统计学意义($P > 0.05$,表3)。

2.2.3 VAS评分

患者在治疗后的3个月、6个月、9个月以及12个月的随访中,其VAS评分与治疗前相比均有下降,差异具有统计学意义($P < 0.05$,表4)。6个月与3个月时相比、9个月与6个月时相比、12个月与9个月时相比,VAS评分也均有下降,差异具有统计学意义($P < 0.05$,表4)。

表2 舌下免疫治疗后每3个月与治疗前的鼻炎症状总评分比较

Table 2 Comparison of total rhinitis symptom scores before and after the sublingual immunotherapy (every three months) [M(P₂₅, P₇₅)]

组别	鼻炎症状总评分	Z值 ^a	P值 ^a	Z值 ^b	P值 ^b
治疗前	7(6,8)				
3个月	5(4,6)	-7.30	<0.05		
6个月	3(3,4)	-6.13	<0.05	-5.74	<0.05
9个月	2(1,3)	-5.54	<0.05	-5.31	<0.05
12个月	1(0,2)	-4.65	<0.05	-4.17	<0.05

a: 与治疗前相比; b: 与之前3个月时相比。

3 讨论

特异性免疫治疗是目前比较公认的唯一能够通过免疫调节机制来改变过敏性疾病自然进程的治疗方法。其作用机制主要包括早期减敏作用、T细胞耐受、B细胞耐受和2型固有淋巴细胞调节作用等几个方面,从而诱导免疫耐受来达到有效控制变态反应的急性期以及慢性事件导致的炎症和重塑^[6,9-10]。特异性免疫治疗目前在变应性鼻炎治疗体系中占据重要地位,已被国内外公认为变应性鼻炎的一线疗法,而不再作为药物治疗的辅助治疗。特异性免疫治疗的临床疗效已得到充分论证,并且其还可以调节患者全身免疫功能,由此阻断或逆转

表3 舌下免疫治疗后每3个月与治疗前的药物总评分比较
Table 3 Comparison of total medication scores before and after the sublingual immunotherapy (every three months) [M(P₂₅,P₇₅)]

组别	药物总评分	Z值 ^a	P值 ^a	Z值 ^b	P值 ^b
治疗前	3(3,3)				
3个月	1(0,2)	-7.07	<0.05		
6个月	0(0,1)	-6.11	<0.05	-3.93	<0.05
9个月	0(0,0)	-5.58	<0.05	-3.00	<0.05
12个月	0(0,0)	-4.66	<0.05	0.00	>0.05

a:与治疗前相比;b:与之前3个月时相比。

表4 舌下免疫治疗后每3个月与治疗前的VAS评分比较
Table 4 Comparison of visual analogue scale (VAS) before and after the sublingual immunotherapy (every three months) [M(P₂₅,P₇₅)]

组别	VAS评分	Z值 ^a	P值 ^a	Z值 ^b	P值 ^b
治疗前	7(7,8)				
3个月	6(6,7)	-7.19	<0.05		
6个月	6(5,6)	-6.19	<0.05	-6.21	<0.05
9个月	5(4,6)	-5.57	<0.05	-4.82	<0.05
12个月	5(3,5)	-4.66	<0.05	-3.94	<0.05

a:与治疗前相比;b:与之前3个月时相比。

疾病自然进程^[5]。文献报道在儿童变应性鼻炎早期开展皮下免疫治疗,对疾病预后具有特殊重要意义,除鼻部症状明显改善外,新出现变应原致敏数量也明显少于药物治疗的患者^[11]。特异性免疫治疗有多种治疗方式,但是最主要的方式有皮下免疫治疗和舌下免疫治疗两种,前者开展比较早,后者开展较晚,但是近20多年来越来越受到重视,两者均是治疗变应性鼻炎安全、有效的方法,但前者的不良反应发生率高于后者^[5],另外后者的可耐受度也更高,可以通过医师指导由患者(监护人)在家中自行使用,因而更适宜于低龄儿。

本研究纳入在南京医科大学第一附属医院就诊的3~15岁儿童,确诊为粉尘螨致敏的变应性鼻炎,在知情同意后进行粉尘螨滴剂舌下特异性免疫治疗,侧重研究该治疗的短期疗效。结果显示,在治疗过程中每3个月1次并持续1年的随访中,每次随访时患者的鼻炎症状总评分、药物总评分以及VAS评分与治疗前相比有明显下降。同时,每次与相应之前3个月随访时相比,患者的鼻炎症状总评分、药物总评分以及VAS评分总体也都在持续下降(除了药物总评分在12个月与9个月相比时没有变化)。这说明对本组研究对象的粉尘螨舌下免疫治疗在3个月时基本起效,并且疗效在治疗的1年内

处于持续改进状态。因此初步研究结论是粉尘螨滴剂舌下特异性免疫治疗对3~15岁儿童变应性鼻炎的短期疗效良好,并且坚持使用可以持续改进患儿症状。这为今后进行长期舌下免疫治疗提供了一定的治疗依据。

[参考文献]

- [1] SALIB R J, DRAKE-LEE A, HOWARTH P H. Allergic rhinitis: past, present and the future [J]. Clin Otolaryngol Allied Sci, 2003, 28(4): 291-303
- [2] ZHANG L, HAN D, HUANG D, et al. Prevalence of self-reported allergic rhinitis in eleven major cities in china [J]. Int Arch Allergy Immunol, 2009, 149(1): 47-57
- [3] WANG X D, ZHENG M, LOU H F, et al. An increased prevalence of self-reported allergic rhinitis in major Chinese cities from 2005 to 2011 [J]. Allergy, 2016, 71(8): 1170-1180
- [4] LI F, ZHOU Y, LI S, et al. Prevalence and risk factors of childhood allergic diseases in eight metropolitan cities in China: a multicenter study [J]. BMC Public Health, 2011, 11: 437
- [5] 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. 变应性鼻炎诊断和治疗指南(2015年,天津)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016, 51(1): 6-24
- [6] 程雷. 特异性免疫治疗是变应性鼻炎的一线疗法 [J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2016, 30(4): 1-2
- [7] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编委会鼻科组, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组. 变应性鼻炎免疫治疗专家共识 [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2011, 46: 976-980
- [8] PFAAR O, DEMOLY P, GERTH VAN WIJK R, et al. European academy of allergy and clinical immunology. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI position paper [J]. Allergy, 2014, 69(7): 854-867
- [9] JUTEL M, AGACHE I, BONINI S, et al. International Consensus on allergen immunotherapy II: mechanism, standardization, and pharmacoeconomics [J]. J Allergy Clin Immunol, 2016, 137(2): 358-368
- [10] 赵启航, 梁瑞, 李丹, 等. Foxp3+调节性T细胞分化发育及其功能稳定性研究进展 [J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2017, 37(1): 1-9
- [11] 王成硕, 王向东, 张伟, 等. 变应性鼻炎屋尘螨变应原皮下免疫治疗的远期疗效研究 [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2012, 47(10): 804-808

[收稿日期] 2020-04-27