

· 临床研究 ·

舌下免疫和皮下免疫治疗儿童变应性鼻炎 1 年疗效观察

周 艾, 李 琦, 姜艳荷

(南京医科大学附属南京儿童医院耳鼻咽喉头颈外科, 南京 210008)

摘要:目的 观察并比较标准化尘螨变应原疫苗舌下免疫疗法和皮下免疫疗法治疗中重度儿童变应性鼻炎的疗效。方法 回顾性分析进行特异性免疫治疗的 71 例尘螨过敏的变应性鼻炎患儿, 其中 41 例接受舌下免疫治疗和 30 例进行皮下免疫治疗, 治疗均满 1 年。两种免疫治疗组分别比较治疗前后的症状总评分、用药评分, 患儿血清特异性 IgE 和特异性 IgG4 的改变, 并且对舌下免疫疗法和皮下免疫疗法的疗效进行比较。结果 两组治疗后症状总评分和用药评分较治疗前均显著减低 ($P < 0.01$), 血清特异性 IgG4 浓度较治疗前明显升高差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 但血清特异性 IgE 较治疗前无明显改变 ($P > 0.05$)。两组间治疗后症状总评分和用药评分下降值, 以及血清特异性 IgG4 下降值无显著差异 ($P > 0.05$)。结论 标准化尘螨变应原疫苗舌下免疫治疗儿童变应性鼻炎和皮下免疫治疗疗效类似, 使用方便, 易于接受, 宜在儿童患者普遍开展。

关键词: 儿童; 变应性鼻炎; 投药, 舌下; 注射, 皮下; 免疫疗法

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.12.015

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)12-1183-03

Curative effect analysis of sublingual immunotherapy and subcutaneous immunotherapy after 1 year in children with allergic rhinitis

Zhou Ai, Li Qi, Jiang Yanhe

(Department of Otorhinolaryngology, Nanjing Children's Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210008, China)

Abstract: Objective To investigate and compare the efficacy of sublingual immunotherapy (SLIT) and subcutaneous immunotherapy (SCIT) with standardized dust mite-allergen extract on pediatric persistent allergic rhinitis. **Methods** Retrospective analysis was studied in 72 cases of house mite sensitized pediatric allergic rhinitis who received specific immunotherapy, of which 41 cases were proceeded SLIT, and other 30 cases were received SCIT, and the course of treatment were more than one year. The symptom scores, medication scores, serum specific IgE, and serum specific IgG4 before and after the treatment were compared in two groups. The efficacy between the two groups was also compared. **Results** The total symptom scores and medication scores decreased, and serum specific IgG4 increased significantly (both $P < 0.01$) after treatment both in the two groups, while serum specific IgE did not decrease ($P > 0.05$) after treatment. However, the drop-out value of total symptom scores, medication scores, and serum specific IgG4 were not significantly different between the two groups. **Conclusion** The efficacy of SLIT is similar to SCIT. It's easy to use and acceptable. It will be suitable to children with allergic rhinitis.

Key words: child; allergic rhinitis; administration, sublingual; injections, subcutaneous; immunotherapy

儿童变应性鼻炎 (allergic rhinitis, AR) 是儿童常见耳鼻喉科疾患, 近 10 年发病率逐年升高。按照 ARIA(2008) 指南^[1], AR 的治疗推荐阶梯型治疗方案, 变应原特异性免疫治疗 (specific immunotherapy, SIT) 作为中重度持续性 AR 的治疗推荐, 是唯一能阻止病程发展的对因治疗方法。目前常用的变应原 SIT 方式主要有两种, 皮下免疫治疗 (subcutaneous immunotherapy, SCIT) 和舌下免疫治疗 (sublingual immunotherapy, SLIT)。SCIT 是经典的 SIT 方法, 而 SLIT 方式出现较晚, 其疗效和安全性还需进一步观察和验证。为评判两种疗法在儿童 AR 治疗上的疗效, 本研究回顾性分析了 2009 年 1 月至 2010 年 8 月期间于本院脱敏中心使用标准化尘螨疫苗进行 SIT 满 1 年的 71 例 AR 患儿, 其中 41 例进行 SLIT, 30 例进行 SCIT。分析 SLIT 组及 SCIT 组的各自的疗效指标, 并比较 SLIT 组和 SCIT 组之间的疗效差别, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2009 年 1 月至 2010 年 8 月期间进行免疫治疗的中重度常年性 AR 患儿 71 例, 均完成脱敏治疗 1 年。诊断标准参照儿童变应性鼻炎诊断和治疗指南 (2010 年, 重庆) 以及变应性鼻炎诊断和治疗指南 (2009 年, 武夷山)^[2-3], 所有患者均应用丹麦 ALK 公司生产的常见吸入物变应原行皮肤点刺试验证实为单纯尘螨过敏, 变应原皮肤点刺结果均为“++”或以上, 病程至少 1 年。其中行 SCIT 的患儿 30 例, 男 18 例, 女 12 例, 平均 (9.7 ± 2.3) 岁; 行 SLIT 的患儿 41 例, 其中男 32 例, 女 9 例, 平均 (10.1 ± 2.8) 岁。两组间年龄、性别、治疗前症状总评分评估病情严重程度, 差异无统计学意义。免

疫治疗方案参照产品说明书。

1.2 治疗方法 SLIT 组: 采用标准化粉尘螨变应原滴剂 (Chanllergen-Df, 我武生物科技有限公司) 舌下含服, 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)。服用剂量为 1、2、3 号分别服用 1 周, 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, 然后开始使用 2、3 号, 结束后开始服用 4 号, 为每天 3 滴。

SCIT 组: 治疗用疫苗使用标准化屋尘螨变应原制剂 (Alutard SQ, 丹麦 ALK 公司) 在上臂远端 1/3 处行皮下注射。疗程分 2 个阶段: 剂量累加阶段和维持剂量阶段。在剂量累加阶段, 每周注射 1 次, 第 1~14 周的注射剂量分别为 20、40、80、200、400、800、2 000、4 000、8 000、1 万、2 万、4 万、6 万、8 万 SQ-U (安脱达疫苗标准化剂量单位), 15 周后达到 10 万 SQ-U 的维持剂量。随后的维持剂量阶段, 保持剂量不变, 注射间隔时间至 6 周左右。

1.3 评估方法 采用症状总评分和合并用药评分记录表, 患儿在家长协助下记录每周的鼻部症状评分和用药情况, 症状总评分采用鼻炎 5 种症状评分之和 (total 5 symptom score, T5SS) 包括: 鼻塞、鼻痒、喷嚏、鼻涕、眼痒 5 种症状, 每项评分范围 0~3 分 (0: 无症状; 1: 轻微; 2: 中度; 3: 重度), 总分 15 分。合并药物评分计各评分之和。口服一次每日所需剂量抗组胺药物 1 分; 鼻用抗组胺药: 1 喷 0.25 分; 鼻用糖皮质激素: 1 喷 0.75 分。所有患儿在治疗前进行症状评分和用药评分, 第 2、3、4、6 周进行随访, 之后每 4 周随访, 整个治疗期间受试者每天记录日记, 医师在定期随访时进行评估, 完成 1 年治疗后与

治疗前症状评分、用药评分进行比较。组间比较治疗前后症状评分和用药评分的下降值,以此评判两种治疗方法在改善儿童 AR 症状及减少合并用药量的疗效差异。

1.4 血清尘螨特异性 IgE 和特异性 IgG4 的免疫学指标的检测 两组分别于治疗前和治疗 1 年后采血及血样,检测血清尘螨特异性 IgE 和特异性 IgG4,比较治疗前和治疗后的数值,并在组间进行比较。尘螨特异性 IgE 用荧光酶联免疫法,特异性 IgG4 用酶联免疫吸附法检测。

1.5 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计软件分析和处理数据。组间比较采用 Mann-Whitney U 非参数秩和检验。

2 结果

2.1 SLIT 和 SCIT 组 AR 患儿鼻炎症状评分和体征评分

2.1.1 组内比较 SLIT 组治疗前症状评分 9.4 ± 1.6 , 治疗后症状评分 4.8 ± 1.4 , 治疗后和治疗前相比差异有统计学意义 ($P < 0.01$); SLIT 治疗前用药评分 2.0 ± 0.6 , 治疗后用药评分 0.4 ± 0.3 , 治疗后和治疗前相比差异有统计学意义 ($P < 0.01$); SCIT 组治疗前症状评分 10 ± 1.7 , 治疗后症状评分 3.7 ± 1.4 , 治疗后和治疗前相比差异有统计学意义 ($P < 0.01$); SCIT 组治疗前用药评分 1.9 ± 0.7 , 治疗后用药评分 0.3 ± 0.3 , 治疗后和治疗前相比差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

2.1.2 组间比较 SLIT 组治疗 1 年后症状总评分下降值 5.7 ± 2.1 , 用药评分下降值 1.60 ± 0.7 ; SCIT 组治疗 1 年后症状总评分下降值 6.3 ± 2.3 , 用药评分下降值 1.55 ± 0.69 。治疗前后症状总评分下降值、用药评分下降值的组间比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.2 血清特异性 IgE (KUA/L) 和 IgG4 检测 ($\mu\text{g/mL}$)

2.2.1 组内比较 血清特异性 IgE 和 IgG4 的分布不符合正态分布,故采用中位数(四分位数)法表示。SLIT 组治疗前后血清特异性 IgE 分别为 $33.1(19.4, 85)$, $29.2(21.05, 73.85)$, 治疗前后血清特异性 IgE 改变差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗前后血清特异性 IgG4 分别为 $3.0(2.3, 5.4)$, $15.2(4.9, 24.6)$, 治疗后 IgG4 和治疗前相比改变差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。SCIT 组治疗前后血清特异性 IgE 分别为 $37.1(26.2, 100)$, $33.8(25.85, 84.6)$, 治疗前后血清特异性 IgE 改变差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗前后血清特异性 IgG4 分别为 $4.9(3.63, 7.7)$, $18.25(9.8, 28.65)$, 治疗后 IgG4 与治疗前相比改变差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

2.2.2 组间比较 SCIT 组和 SLIT 组治疗前、后血清特异性 IgE 比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。SCIT 组和 SLIT 组治疗前、后血清特异性 IgG4 比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3 讨论

SIT 是一种能从病因上调节变态反应发展进程的对因治疗方法,是目前治疗 AR 的一种重要手段。可预防下呼吸道哮喘的发生,故推荐患者尽早采用^[1]。传统上该疗法采用 SCIT,称为免疫治疗的经典方式;通过 SLIT 的治疗方式于 20 世纪 80 年代应用于临床。SCIT 的疗效经研究证实可作为 A 类循证医学证据在临床推荐使用。SLIT 的疗效和安全性也逐渐被国际国内的多个研究所证实,并为临床医师所认可^[4-6]

2001 年 WHO 正式推荐 SLIT 为可替代传统注射方式的 SIT 方法。而标准化变应原疫苗在我国的临床应用仅十余年,目前仅有标准化的尘螨(Dp 和 Df)变应原疫苗用于临床免疫治疗。国外大量研究证实,无论 SCIT 还是 SLIT,对 5 岁以上儿童及成人 AR(伴或不伴哮喘)尘螨的免疫治疗有良好的治疗效果^[7-9]。而国内的儿童的 SLIT 治疗疗效的报道还很有限。

根据 WHO 的推荐,SIT 的疗程可在 3 年以上。事实上大多数患者的疗效发挥约在半年以后,患者的临床症状、体征能得到显著缓解。国外的研究证实经 SCIT 治疗 9 个月患者即有显著疗效^[10]。本研究的患儿进行 SIT 均有 1 年以上,发现变应性鼻炎患儿的临床症状均得到较为显著的控制,部分免疫学指标(血清特异性 IgG4)也得到改善。今后随着疗程的延长,可对患儿进行更为长期的疗效的观察。

本文针对的对象均为 2~15 岁儿童,均使用了标准化尘螨疫苗,两种疗法的疫苗是不同的制剂。不同于成人的是,在疗效评判的方法的选择上,本文发现视觉模拟量表对于儿童很难实行,故本研究采用症状-药物联合评分法。血清学检查,特别是血清特异性 IgG4 是近年研究的热点,其易于将疗效数值化,标准化。研究发现,全部儿童完成 1 年的 SIT 后,SLIT 组和 SCIT 组症状评分都较治疗前有明显下降,用药评分都较治疗前有明显下降,显示两种治疗方法对儿童 AR 治疗均有明显疗效。组间比较治疗前后症状评分和用药评分的下降值,差异无统计学意义。提示 SLIT 和 SCIT 有类似的疗效。

患儿在进行 1 年免疫治疗后,SLIT 组和 SCIT 组血清特异性 IgG4 较治疗前均明显升高,而血清特异性 IgE 在完成 1 年治疗后较治疗前有降低趋势,但差异无统计学意义,有文献报道血清特异性 IgE 的改变需要更长时间,SLIT 进行 2~3 年后 sIgE 才开始逐渐降低^[11],在本研究因治疗的时间较短,未观察到血清特异性 IgE 的明显改变。血清特异性 IgG4 作为一种保护性抗体与免疫治疗的疗效密切相关,既往一些研究显示成功的 SIT 通常伴随血清特异性 IgG4 抗体的显著上升^[12],部分研究显示 SIT 诱导产生的变应原特异性 IgG 滴度升高与临床症状的改善相关^[13]。SLIT 治疗进程中变应原特异性 IgG4 水平持续增加,但对特异性 IgE 影响有限^[12]。本研究组间比较治疗前血清特异性 IgE、血清特异性 IgG4 差异均无统计学意义,提示 SLIT 和 SCIT 组患者组间无明显差异,具有可比性。治疗后血清特异性 IgG4 的显著上升提示两组免疫治疗均有明显疗效。

SIT 需要较长的疗程,临床工作中作者发现,SLIT 可以避免皮下注射引起的痛苦和恐惧,使得 SLIT 相对于 SCIT 有更好的适用性,尤其是对于儿童患者,舌下给药方法更易于接受,使免疫治疗能正常进行。有研究表明 SCIT 不良反应的发生率显著高于 SLIT^[14],且国外关于 SLIT 在 5 岁以下儿童 AR 患者的安全性也已得到证实^[15],SLIT 在儿童 AR 患者更为安全。同时,对于住址离专业免疫治疗中心较远的儿童,不需频繁往返医疗中心使得该治疗更具可行性,使舌下给药的方法在儿科更易普遍开展。Marogna 等^[16]的随机实验也发现大多数患者能较好的耐受 SLIT。

总之,尘螨过敏的患儿采用 SLIT 或 SCIT 治疗均能有良好的疗效,并且 SLIT 的疗效和 SCIT 类似,可替代 SCIT 成为一种免疫治疗选择。由于 SLIT 从舌下含服途径给药,对儿童更易于接受,宜在儿童变应性鼻炎患者中普遍开展。但目前对特异性免疫的疗程长短,疗效维持时间,作用机制等方面仍需深入研究。

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, GALEN and AllerGen)[J]. Allergy, 2008, 63(Suppl 86): 8-160.
- [2] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编委会鼻科学组,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组,小儿学组,中华儿科杂志编委会. 儿童变应性鼻炎诊断和治疗指南(2010 年,

- 重庆[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2011, 46(1): 7-8.
- [3] 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. 变应性鼻炎诊断和治疗指南(2009年, 武夷山)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2009, 44(12): 977-978.
- [4] Wang H, Lin X, Hao C, et al. A double-blind, placebo-controlled study of house dust mite immunotherapy in Chinese asthmatic patients[J]. *Allergy*, 2006, 61(2): 191-197.
- [5] Acquistapace F, Agostinis F, Castella V, et al. Efficacy of sublingual specific immunotherapy in intermittent and persistent allergic rhinitis in children: an observational case-control study on 171 patients. the EFESO-children multicenter trial[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2009, 20(7): 660-664.
- [6] Smith H, White P, Annala I, et al. Randomized controlled trial of high-dose sublingual immunotherapy to treat seasonal allergic rhinitis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2004, 114(4): 831-837.
- [7] Zhang L, Wang C, Han D, et al. Coruparative study of cluster and conventional immunotherapy schedules with dermatophagoides pteronyssinus in the treatment of persistent allergic rhinitis [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2009, 148(2): 161-169.
- [8] Cox L, Nelson H, Lockey R, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 127(1 Suppl): 51-55.
- [9] 温赤君, 朱明凤, 任文美, 等. 舌下粉尘螨滴剂治疗儿童支气管哮喘伴变应性鼻炎的有效性和安全性[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2011, 46(5): 393-396.
- [10] Chang H, Han DH, Mg JH, et al. Early compliance and efficacy of sublingual immunotherapy in patients with allergic rhinitis for house dust mites[J]. *Clin Exp Otorhinolaryngol*, 2009, 2(3): 136-140.
- [11] Wachholz PA, Durham SR. Mechanisms of immunotherapy: IgG revisited[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2004, 4(4): 313-318.
- [12] Wilson DR, Lima MT, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis[J]. *Allergy*, 2005, 60(1): 4-12.
- [13] Flicker S, Valenta R. Renaissance of the blocking antibody concept in type I allergy[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2003, 132(1): 13-24.
- [14] Khinchi MS, Poulsen LK, Carat F, et al. Clinical efficacy of sublingual and subcutaneous birch pollen allergen specific immunotherapy: a randomized, placebocontrolled, double-blind, double-dummy study[J]. *Allergy*, 2004, 59(5 Suppl): 45-53.
- [15] Gidaro GB, Marcucci F, Sensi L, et al. The safety of sublingual-swallow immunotherapy: an analysis of published studies[J]. *Clin Exp Allergy*, 2005, 35(5): 565-571.
- [16] Marogna M, Spadolini I, Massolo A, et al. Randomized controlled open study of sublingual immunotherapy for respiratory allergy in real-life: clinical efficacy and more [J]. *Allergy*, 2004, 59(3 Suppl): 1205-1210.

(收稿日期: 2011-12-08 修回日期: 2012-01-09)

(上接第 1182 页)

和建立客观的评价标准。本疾病的发病机制仍不是很明确, 需要建立合理、科学的实验模型以探究病因; 此外, 还需对颈椎退变节段和不稳节段的相关性进行前瞻性研究。然而, 实验的设计和患者的筛选具有更大的挑战, 仍需我们不懈地努力和探索。

参考文献:

- [1] Yu Z, Liu Z, Dand G. Effect of cervical instability in sympathetic cervical spondylosis [J]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*, 2002, 40(12): 881-885.
- [2] Wang X, Gu T, Yuan W, et al. Treatment and mecharism of cervical spondylosis with sympathetic symptoms [J]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*, 2008, 46(18): 1424-1427.
- [3] Canan YS, Erkin O, Mustafa O, et al. Neuroanatomy of cervical sympathetic trunk: a cadaveric study [J]. *Clin Anat*, 2009, 22(3): 324-330.
- [4] Ohtori S, Takahashi K, Chiba T, et al. Sensory innervation of the cervical facet joints in rats [J]. *Spine*, 2001, 26(2): 147-150.
- [5] Johnson GM. The sensory and sympathetic nerve supply within the cervical spine: review of recent observations [J]. *Manual Therapy*, 2004, 9(2): 71-76.
- [6] Liu H, Yoshiharu Kawaguchi. Anterior cervical disectomy and fusion to treat cervical spondylosis with sympathetic symptoms [J]. *J Spinal Disord Tech*, 2011, 24(1): 11-14.
- [7] Wang Z, Wang X, Yuan W, et al. Degenerative pathological irritations to cervical PLL may play a role in presenting sympathetic symptoms [J]. *Medical Hypotheses* 2011, 77(5): 921-923.
- [8] White A, Johnson RM, Panjabi MM, et al. Biomechanical analysis of clinical instability in the cervical spine [J]. *Clin Orthop*, 1975, 109(2): 85-96.
- [9] Qian J, Tian Y, Qiu GX, et al. Dynamic radiographic analysis of sympathetic cervical spondylosis instability [J]. *Chin Med Sci J*, 2009, 24(1): 46-49.
- [10] 赵定麟. 对颈椎病外科干预中几个问题的我见 [J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2007, 17(2): 87-88.
- [11] Bailey RW, Badgley CE. Stabilization of the cervical spine by anterior fusion [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 1960, 42: 565-594.
- [12] Tracy JA, Bartleson JD. Cervical Spondylotic Myelopathy [J]. *Neurologist*, 2010, 16(3): 176-187.
- [13] Mummaneni PV, Kaiser MG, Matz PG, et al. Cervical surgical techniques for the treatment of cervical spondylotic myelopathy [J]. *J Neurosurg Spine*, 2009, 11(2): 130-141.
- [14] Mikhael MM, Celestre PC, Wolt CF, et al. Minimally invasive cervical spine foraminotomy and lateral mass screw placement [J]. *Spine*, 2011, 37(5): E318-E322.

(收稿日期: 2011-12-11 修回日期: 2012-01-15)