

皮下免疫与舌下免疫治疗变应性鼻炎的疗效比较*

王 丰,张虹婷,孟 娟[△]

(四川大学华西医院耳鼻咽喉头颈外科,成都 610041)

[摘要] **目的** 比较皮下免疫治疗(SCIT)和舌下免疫治疗(SLIT)对变应性鼻炎的疗效及安全性。**方法** 回顾性分析 2009 年 6 月至 2016 年 3 月在该院门诊采取脱敏治疗的变应性鼻炎患者 127 例,其中行 SCIT 者 79 例(SCIT 组),行 SLIT 者 48 例(SLIT 组),比较两组疗效及不良反应发生情况。**结果** 治疗 3 年后,SCIT 组治疗有效率(75.9%)高于 SLIT 组(72.9%),但差异无统计学意义($\chi^2=0.15, P>0.05$)。SCIT 组不良反应发生率(26.6%)高于 SLIT 组(10.4%),差异有统计学意义($\chi^2=4.79, P<0.05$)。**结论** 两种脱敏治疗方法对变应性鼻炎都能取得较好的疗效,但 SLIT 的不良不良反应发生率较低。

[关键词] 鼻炎,变应性;免疫疗法;皮下免疫治疗;舌下免疫治疗

[中图分类号] R765.22

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)21-2906-03

Comparison of efficacy of subcutaneous immunotherapy and sublingual immunotherapy for treating allergic rhinitis*

Wang Feng, Zhang Hongting, Meng Juan[△]

(Department of Otolaryngology Head-Neck Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China)

[Abstract] **Objective** To compare the curative efficacy and safety of subcutaneous immunotherapy (SCIT) versus sublingual immunotherapy (SLIT) for allergic rhinitis. **Methods** A total of 127 cases of patients with allergic rhinitis in the outpatient department of our hospital from June 2009 to March 2016 were retrospectively analyzed, including 79 cases treated with SCIT and 48 cases treated with SLIT. The curative effects and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** After 3-year treatment, the total effective rate in the SCIT group was 75.9%, which was higher than 72.9% in the SLIT group, but the difference was not statistically significant ($\chi^2=0.15, P>0.05$). The incidence rate of adverse reactions in the SCIT group was 26.6%, which was higher than 10.4% in the SLIT group, the difference between the two groups was statistically significant ($\chi^2=4.79, P<0.05$). **Conclusion** The two desensitization treatment methods all gain better effect, but SLIT has lower occurrence rate of adverse reactions.

[Key words] rhinitis, allergic; immunotherapy; subcutaneous immunotherapy; sublingual immunotherapy

变应性鼻炎是耳鼻喉科门诊最常见的疾病之一,且在我国的发病率呈逐年上升趋势。目前,变应性鼻炎的治疗主要分为变应原回避、药物治疗、免疫治疗和手术治疗 4 个方面。其中,特异性免疫治疗(specific immunotherapy, SIT)是目前国际上惟一被研究证实的能够改变变态反应性疾病自然进程的治疗方式^[1-2]。SIT 有两种有效的给药途径:皮下免疫治疗(subcutaneous immunotherapy, SCIT)和舌下免疫治疗(sublingual immunotherapy, SLIT)。为评价两种不同给药途径的免疫治疗对变应性鼻炎的疗效,本研究回顾性分析了 2009 年 6 月至 2016 年 3 月在本科室门诊行脱敏治疗满 3 年的 127 例变应性鼻炎患者,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2009 年 6 月至 2016 年 3 月在本科室门诊行脱敏治疗的变应性鼻炎患者 127 例。其中,SCIT 组 79 例,男 42 例,女 37 例;年龄 5~51 岁,平均(21.5±12.8)岁;SLIT 组 48 例,男 30 例,女 18 例;年龄 5~50 岁,平均(20.8±12.0)岁。共 37 例患者合并支气管哮喘,其中 SCIT 组 29 例,SLIT 组 8 例。特异性变应原检测采用丹麦 ALK 公司生产的

螨变应原点刺液行皮肤点刺试验,全部患者提示单一尘螨阳性且大于或等于(++) ,并通过血清特异性 IgE 检测进一步证实。所有患者均符合 2008 年变应性鼻炎及其对哮喘的影响(ARIA)指南中变应性鼻炎诊断标准^[3];经详细的病史询问及体格检查和相应的辅助检查提示,所有患者的既往过敏史及典型临床症状均与变应原检测结果一致。排除治疗未及 3 年及随访资料缺失的患者。本研究通过本院伦理委员会审批。两组性别、年龄及合并哮喘情况等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 SCIT 组 使用标准化屋尘螨变应原制剂(Alutard SQ,丹麦 ALK 公司)在上臂行皮下注射,双上臂交替进行。初始剂量从 20 SQ-U 开始,按照以下方案递增:20、40、80、200、400、800、2 000、4 000、8 000、10 000、20 000、40 000、60 000、80 000、100 000 SQ-U,每周注射 1 次,共计 15 周。15 周后注射剂量均为 100 000 SQ-U,第 17 周注射 1 次,第 21 周再注射 1 次,以后固定每 6 周注射 1 次,直到疗程结束。当患者未严格按照计划时间前来行注射脱敏治疗时,医生可根据患者提前

或延后的周数来调整注射剂量,降低不良反应发生风险。每次注射前,要求患者至少提前 30 min 服用抗组胺药,以减少不良反应的发生;注射后,患者在医院至少观察 30 min,以保证注射后可能发生的不良反应能得到及时处理。

1.2.2 SLIT 组 使用标准化粉尘螨变应原滴剂(浙江我武生物科技股份有限公司,国药准字:S20060012)舌下含服。该产品含有粉尘螨滴剂 1~5 号(总蛋白水平依次为 1、10、100、333、1 000 μg/mL)5 种规格。14 岁以上患者前 3 周每周依次使用滴剂 1~3 号,每周 7 d 剂量为 1、2、3、4、6、8、10 滴,依次递增。第 4、5 周使用滴剂 4 号,每次 3 滴,自第 6 周起至疗程结束均使用滴剂 5 号,每次 2 滴。14 周岁及以下患者,前 3 周使用滴剂 1~3 号,从第 4 周起到疗程结束均使用滴剂 4 号,每次用药剂量同前。患者使用粉尘螨变应原滴剂不受场所限制,当出现不良反应时可电话通知医生,经医生判断后加用治疗药物或调整滴剂剂量,同时建议患者定期门诊随访。所有行 SIT 患者均被适时电话随访,内容包括:过敏史、不良反应发生情况、辅助用药情况、生活质量及依从性等。在随访的同时还进行患者教育,增加患者对变应性鼻炎及 SIT 的认识。

1.3 评估方法 疗效按变应性鼻炎的诊治原则和推荐方案(2004 年,兰州)标准判定^[4]: (治疗前总分 - 治疗后总分)/治疗前总分 × 100%, > 65% 判为显效, > 25% ~ 65% 判为有效, ≤ 25% 判为无效,有效率 = (显效例数 + 有效例数)/患者总例数 × 100%。安全性评估:分别记录两组治疗后局部及全身的不良反应情况,并根据严重程度对全身不良反应进行评级^[5],见表 1。

表 1 SIT 全身不良反应分级

分级	名称	临床表现
1 级	轻度全身反应	局部荨麻疹、鼻炎或轻度哮喘
2 级	中度全身反应	缓慢发生(>15 min),全身荨麻疹和(或)中度哮喘
3 级	严重全身反应(非致命)	迅速发生(<15 min),全身荨麻疹或血管性水肿和(或)重度哮喘
4 级	过敏性休克	迅速出现瘙痒、潮红、全身性荨麻疹、哮喘发作、低血压等

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行统计分析,计数资料以例数或百分率表示,两组有效率及不良反应发生率比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组治疗有效率比较 疗程结束时,两组有效率比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.15, P > 0.05$),见表 2。

表 2 两组治疗有效率比较[n(%)]

组别	n	显效	有效	无效	有效率
SCIT 组	79	25(31.6)	35(44.3)	19(24.1)	60(75.9)*
SLIT 组	48	11(22.9)	24(50.0)	13(27.1)	35(72.9)

*: $P < 0.05$, 与 SLIT 组比较

2.2 两组不良反应发生情况 SCIT 组 15 例患者局部注射部位出现瘙痒、硬块、风团、肿胀、潮红及疼痛感等局部不良反应,无需特殊处理;5 例患者出现喷嚏、流涕、鼻塞、胸闷、躯干皮疹、双睑水肿等轻-中度全身不良反应,予以口服抗组胺药物或吸入支气管扩张剂后缓解;1 例 16 岁变应性鼻炎合并哮喘患

者注射维持剂量(100 000 SQ-U)1 min 后出现严重全身不良反应,表现为全身皮肤潮红、手心瘙痒及呼吸困难,立即给予 1 mL 肾上腺素(1 : 1 000)肌内注射、0.2 mL 肾上腺素(1 : 1 000)封闭皮下注射部位、硫酸沙丁胺醇气雾剂 200 μg 吸入及吸氧等对症处理,密切关注患者生命体征,10 min 后呼吸困难症状有所缓解,1 h 后所有不良反应均有效缓解。SLIT 组有 5 例患者起始阶段用药后出现低热、胃肠不适、口腔瘙痒、口唇及舌下肿胀等不良反应,经调整剂量或对症治疗症状均得到缓解。经统计分析,SCIT 组不良反应发生率为 26.6%(21/79),明显高于 SLIT 组的 10.4%(5/48),差异有统计学意义($\chi^2 = 4.79, P < 0.05$)。

3 讨 论

变应性鼻炎是由 IgE 介导的,发生在鼻黏膜局部的 I 型变态反应性疾病,其发病与 T 淋巴细胞亚群功能失常及机体免疫调控失调有关^[6]。目前,国内变应性鼻炎的治疗仍以药物控制为主,但疗效难以长期维持,停药后易复发,不仅对患者的生活质量造成严重困扰,还增加了家庭的经济负担。与只是对症治疗的常规药物治疗不同,SIT 是对因治疗,通过变应原提取物刺激机体,通过上调调节性 T 淋巴细胞的产生及其白细胞介素(IL)-10、转化生长因子- β (TGF- β)的表达^[7],使机体对环境中的同种变应原产生耐受。

SIT 最早起源于欧洲,至今已有 100 多年的历史。SIT 最早是以皮下注射的方式用于花粉症的治疗,虽然 SLIT 临床应用相对较晚,但也有 30 余年历史,且其疗效得到国际认可和推荐。SIT 针对变应性鼻炎的疗效已经得到大量研究证实^[8-10],SIT 不仅可以预防变应性鼻炎发展为哮喘,还可以有效防止新的致敏变应原产生^[11]。针对变应性鼻炎的治疗,传统药物如鼻用激素及抗组胺药等具有较多不良反应(如鼻出血、嗜睡、头痛、口干等),且需要长期、反复服药;而 SIT 引起的不良反应大多数较轻微,患者易接受,极少的严重不良反应也能够得到及时有效的控制。在欧美等发达国家,SIT 治疗变应性鼻炎已经得到普及。在国内,随着大型医疗中心的支持和推广,SIT 逐渐得到广大医师群体的重视。世界变态反应组织(WAO)及我国最新变应性鼻炎指南推荐 SIT 作为变应性鼻炎一线治疗方案,不需要以传统药物治疗变应性鼻炎无效为前提,这也提示 SIT 在变应性鼻炎治疗中的重要地位。

SIT 一般需要持续 3 年及以上,不仅能够巩固疗效,提高患者的生活质量,而且还大大降低了对症药物的使用,减轻了患者的经济负担^[12]。SIT 与传统的控制症状药物相比,其优势在于治疗结束后也能长期维持疗效^[13-14]。对于单一尘螨过敏的变应性鼻炎患者,越早进行 SIT 治疗,其疾病的预后越好。

本研究结果显示,SCIT 和 SLIT 对单一螨过敏的变应性鼻炎患者均有较好的疗效,但 SCIT 组有效率(75.9%)略高于 SLIT 组(72.9%),提示两种脱敏治疗疗效存在微小差异,可能与给药方式和依从性有关。从给药方式上看,SLIT 是经口腔黏膜给予变应原疫苗,受患者或监护人滴药方式、部位、时间等因素影响较大;SCIT 是通过皮下注射的方式使特异性变应原疫苗进入机体,吸收相对完全,对机体的免疫反应刺激更充分。在依从性方面,由于 SLIT 组患者用药不受场所限制,可于门诊处方数月的粉尘螨变应原滴剂自行保存及使用,造成患者门诊次数减少,且用药缺乏医生监督,容易产生用药不规范或中断的现象;SCIT 组患者治疗通过医务人员直接管理,能够对变

应原疫苗剂量严格把控,且接受面对面患者教育和随访的频次相对高于 SLIT 组。

本研究 SCIT 与 SLIT 的疗效低于国内外研究水平^[15-16],分析其原因:(1)可能与天气变化、灰尘暴露的区域性差异有关^[17]。尘螨最适宜的生存条件是温度 25℃左右,相对湿度 70%~80%。于本科室行脱敏治疗的患者居住地均在成都市及周边县、市,而四川盆地温暖湿润的气候条件最适宜尘螨生长。(2)在依从性方面,由于本科室门诊周末未开展脱敏治疗,因学习、工作时间的关系,导致患者脱敏治疗依从性降低,从而造成疗效不佳。

SCIT 在注射局部的不良反应较 SLIT 高,两种方法的不良反应率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。虽然 SCIT 局部及全身性不良反应发生率高,但经过及时处理均能快速缓解,并且其致死性不良反应极少。美国有关分析提示,相关病死率只有 1/2 500 万~1/1 200 万^[18]。SLIT 的安全性已得到国际研究者的证实,引起的不良反应较 SCIT 少^[19-20],与本研究结果一致,且目前尚无引起死亡的报道。由此可见,SCIT 和 SLIT 两种脱敏治疗方式的安全性都比较高。

综上所述,SCIT 和 SLIT 治疗变应性鼻炎都能取得良好的疗效,但 SCIT 不良反应发生率相对较高。SCIT 治疗注射次数较少,3 年共 40 次左右,需经过专业培训的医务人员在备有抢救设施的特定场所进行。SLIT 引发严重不良反应的风险小,且不受场所限制,但需每日服用。因此,在考虑适应证的同时,也要从两种免疫治疗方案的依从性、安全性及耐受性出发,选择个性化的治疗方式。

参考文献

- [1] 程雷,李华斌.世界变态反应组织舌下免疫治疗意见书(2009)解读[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2011,46(1):80-83.
- [2] Ridolo E, Montagni M, Melli V, et al. Pharmacotherapy of allergic rhinitis: current options and future perspectives [J]. Expert Opin Pharmacother, 2014, 15(1): 73-83.
- [3] 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, GA(2)LEN and AllerGen) [J]. Allergy, 2008, 63(Suppl 86): 8-160.
- [4] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会,中华医学会耳鼻咽喉科学分会.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,2004,40(3):166-167.
- [5] 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.
- [6] Wheatley LM, Togias A. Clinical practice. Allergic rhinitis [J]. N Engl J Med, 2015, 372(5): 456-463.
- [7] 李付广,王芳,杨桂枝,等.儿童过敏性哮喘特异性免疫治疗过程中 IL-10、TGF- β 1 和 CD4⁺CD25⁺T 细胞的变化 [J]. 现代免疫学, 2009, 29(1): 59-63.
- [8] Zhang L, Wang C, Han D, et al. Comparative 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.
- [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): S1-55.
- [10] 朱亮,朱鲁平,陈若希,等.皮下免疫和舌下免疫治疗尘螨变应性鼻炎的疗效分析[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2011,46(12):986-991.
- [11] Cox L, Wallace DV. Specific allergy immunotherapy for allergic rhinitis: subcutaneous and sublingual [J]. Immunol Allergy Clin North Am, 2011, 31(3): 561-599.
- [12] 郭韶洁,赵秀丽.变应性鼻炎特异性变应原免疫治疗现状及进展[J].中国新药杂志,2013,22(8):905-909.
- [13] Jutel M, Agache I, Bonini S, et al. International consensus on allergy immunotherapy [J]. J Allergy Clin Immunol, 2015, 136(3): 556-568.
- [14] Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, et al. Standards for practical allergen-specific immunotherapy [J]. Allergy, 2006, 61(82): 1-20.
- [15] 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.
- [16] Mirone C, Albert F, Tosi A, et al. Efficacy and safety of subcutaneous immunotherapy with a biologically standardized extract of Ambrosia artemisiifolia pollen in double-blind placebo controlled study [J]. Clin Exp Allergy, 2004, 34(9): 1408-1414.
- [17] 钱迪,洪苏玲,杨玉成,等.我国西部部分地区变应性鼻炎流行病学抽样调查[J].第三军医大学学报,2008,30(6): 539-542.
- [18] Bernstein DI, Wanner M, Borish L, et al. Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing, 1990-2001 [J]. J Allergy Clin Immunol, 2004, 113(6): 1129-1136.
- [19] Agostinis F, Tellarini L, Canonica GW, et al. Safety of sublingual immunotherapy with a monomeric allergoid in very young children [J]. Allergy, 2005, 60(1): 133.
- [20] 朱亮,陆纪红,谢青,等.皮下免疫和舌下免疫治疗尘螨变应性鼻炎的安全性及依从性分析[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2010,45(6):444-449.