

变应性鼻炎特异性舌下免疫治疗* Sublingual specific immunotherapy for allergic rhinitis

程雷¹

[关键词] 鼻炎, 变应性; 投药; 舌下; 免疫治疗

Key words rhinitis, allergic; administration, sublingual; immunotherapy

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2015.03.001

[中图分类号] R765.21 [文献标志码] C



专家简介:程雷, 医学博士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师。现任南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院)耳鼻咽喉科主任, 江苏省耳鼻咽喉科医疗质量控制中心主任, 江苏省临床医学研究院过敏与自身免疫性疾病研究所副所长。主要学术职务有: 中华医学会变态反应学分会委员, 耳鼻咽喉头颈外科学分会委员, 鼻科学组副组长; 中国中西医结合学会耳鼻咽喉科专业委员会鼻炎鼻窦炎专家委员会副主任; 江苏省医学会耳鼻咽喉科学分会主任委员, 变态反应学分会候任主任委员; 江苏省科技咨询专家。担任《中华耳鼻咽喉头颈外科杂志》和《中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志》副总编, 《临床耳鼻咽喉头颈外科杂志》、《中华临床免疫和变态反应杂志》等核心期刊编委。主攻研究方向为: 鼻变态反应和炎症的分子机制。参与制定我国《慢性鼻-鼻窦炎诊断和治疗指南》、《变应性鼻炎诊断和治疗指南》、《儿童变应性鼻炎诊断和治疗指南》、《变应性鼻炎特异性免疫治疗专家共识》、《儿童鼻-鼻窦炎诊断和治疗建议》、《血管运动性鼻炎诊断和治疗建议》。“十一五”期间工作成绩突出, 被授予“江苏省优秀重点人才”荣誉称号。

变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)是临床上最常见的、严重影响患者生活质量的 I 型变态反应疾病, 近年来发病率显著上升。早在 1997 年, 世界卫生组织(WHO)就提出了采取避免接触变应原、规范化药物治疗、变应原特异性免疫治疗和加强患者教育的“四位一体”综合治疗策略^[1]。其中, 特异性免疫治疗是针对变应原致敏的“对因疗法”, 被认为是唯一有可能改变变态反应疾病自然进程的治疗方式^[2-3]。在百余年的临床实践中, 特异性免疫治疗发展出了多种投药途径, 皮下注射免疫治疗(subcutaneous immunotherapy, SCIT)和舌下含服免疫治疗(sublingual immunotherapy, SLIT)是目前最主要的 2 种方式^[4-5]。

SLIT 是世界变态反应组织(World Allergy Organization, WAO)推荐的、近年备受关注的变应原特异性免疫疗法, 已在临床广泛使用。新近的 WAO 意见书^[3]指出, 作为呼吸道变态反应疾病初始、早期的特异性治疗手段, SLIT 的应用不需要以药物治疗失败为前提, 有力地提升了 SLIT 的治疗地位。近十余年来, SLIT 在国内的临床应用越来越广泛, 但仍有一些问题值得进一步探讨。

1 SLIT 作用机制

尽管 SLIT 临床疗效和安全性已得到广泛证实, 但其作用机制尚未完全明确。WAO 意见书^[3]认为, SLIT 可能通过与 SCIT 相似的机制发挥免疫调节作用, 但前者在口腔黏膜和(或)局部淋巴结的作用较突出。研究表明^[6], SLIT 投药后数分钟内, 变应原迅速黏附到口腔黏膜上皮细胞上, 并滞留较长时间, 舌下黏膜上皮层的朗格罕细胞主动捕获并加工后将其携带到引流淋巴结内(12~24 h), 随后通过一系列的细胞间信号传导, 启动特异性免

*基金项目: 江苏高校优势学科建设工程(No: JX10231801); 江苏省科教兴卫工程医学重点人才(No: RC2011071)

¹南京医科大学第一附属医院 江苏省人民医院耳鼻咽喉科(南京, 210029)

通信作者: 程雷, E-mail: jspsent@126.com

疫应答。T 淋巴细胞在 SLIT 的作用机制中可能也发挥了重要作用。最近国内有研究显示^[7], 变应性哮喘患儿行 SLIT(粉尘螨和屋尘螨滴剂)共 48 周, 在治疗 24 周后外周血 Th17 细胞的百分比显著降低, CD4+CD25+ 调节性 T 细胞的百分比显著升高。为此有必要进行更深入的研究, 观察治疗 2~3 年后的远期免疫调节效应。

2 疗效与安全性

自 1986 年第一个 SLIT 的随机、双盲、安慰剂对照研究见诸文献报道, 全世界至今已有 80 余项相关临床研究相继发表。尽管各个临床试验之间存在异质性, 但系统性评价和荟萃分析证明 SLIT 具有良好的临床疗效, 可显著降低呼吸道变态反应性疾病患者的症状评分及药物用量评分^[8-9]。我们的研究显示^[10], 4~60 岁 AR 患者进行 6 个月的 SLIT(粉尘螨滴剂)治疗, 与安慰剂组相比鼻部症状得到显著改善, 而且起效较快, 平均起效时间为 14 周。SLIT 组患者血清粉尘螨和屋尘螨特异性 IgG4 水平明显升高, 但特异性 IgE 水平无变化。治疗期间未发生严重不良事件, 患者耐受性良好。

WAO 意见书^[3]指出, SLIT 对患者年龄没有具体的上限或下限。但目前针对 5 岁以下儿童的研究不多, 最近一项来自国内的临床观察^[11], 3~13 岁 AR 患儿(伴或不伴哮喘)在药物治疗的基础上采用粉尘螨滴剂进行 1 年的 SLIT, 与未接受 SLIT 的对照组(单纯药物治疗)相比, 鼻炎和哮喘症状评分、药物用量评分均显著降低, 肺功能(呼气峰流速)得到明显改善。SLIT 组患儿血清粉尘螨特异性 IgG4 水平明显上升, 且较少发生新的变应原致敏, 但特异性 IgE 水平无明显变化。令人感兴趣的是, 该研究证明 3~5 岁患儿与 5 岁以上患儿相比在疗效和安全性方面无显著差异, 这为低龄 AR 和哮喘患儿早期进行 SLIT 提供了依据。另有类似研究^[12]也报道了同样的结果。

SLIT 作为一种新型的免疫治疗方式, 其安全性引起医患双方的关注。总体来看, 在全球范围内临床使用至今, 尚无因 SLIT 导致死亡的病案报道。国内开展 SLIT 十多年来, 亦未见严重不良反应的报道。我们对 79 例中-重度持续性 AR 患者采用粉尘螨滴剂进行 SLIT, 在 2 年治疗期间, 有 11 例(13.9%)患者出现轻-中度全身不良反应, 主要发生在剂量递增期, 包括胃肠道反应、荨麻疹和鼻炎症状加重等, 提示 SLIT 良好的安全性^[13]。值得注意的是, 由于 SLIT 在家中自行操作而无直接医疗监督, 因此治疗前需要给予患者或其监护人详细的指导, 并告诫其在治疗期间应仔细观察各种不适反应, 如遇较严重的局部或全身反应, 需及时到医院就诊处置。

3 存在的临床问题

SLIT 不仅是针对变应原为靶标的特异性对因治疗措施, 亦可能是通过免疫调节机制而改变变态反应疾病自然进程的有效方法。SLIT 应用于临床至今仅有 30 年历史, 虽然对 AR 的疗效和安全性已得到了较为一致的认识, 但在临床实践中尚有许多问题需要进一步研究解决, 例如标准化变应原制剂(治疗性疫苗)的选择、最佳治疗剂量及疗程、免疫治疗停止后的长期疗效以及 SCIT 的疗效比较等。另外, 临床上经常遇到的一个重要问题是, 对于多种变应原致敏的 AR 患者, 采用单一变应原制剂进行 SLIT 的效果如何? 与采用混合变应原进行免疫治疗究竟有何本质区别? 目前虽然已有一些针对性的研究报道^[14-16], 但结果还存在局限性。对于这些问题的确切回答, 尚需要开展高质量的多中心临床研究, 以获取更高级别的循证医学证据, 目的是为每一位患者制定最佳的个性化治疗方案。

参考文献

- [1] Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. Geneva: January 27-29 1997[J]. Allergy, 1998, 53(44 Suppl): 1-42.
- [2] GORDON B R. The allergic march: can we prevent allergies and asthma[J]? Otolaryngol Clin North Am, 2011, 44: 765-777.
- [3] CANONICA G W, COX L, PAWANKAR R, et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update[J]. World Allergy Organ J, 2014, 7: 6-6.
- [4] 程雷, 陈若希. 变应原特异性免疫治疗的现状与展望[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2011, 46(12): 972-975.
- [5] 陶绮蕾, 程雷. 儿童变应性鼻炎的特异性免疫治疗[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2012, 47(8): 694-698.
- [6] CALDERÓN M A, SIMONS F E, MALLING H J, et al. Sublingual allergen immunotherapy: mode of action and its relationship with the safety profile[J]. Allergy, 2012, 67: 302-311.
- [7] TIAN M, WANG Y, LU Y, et al. Effects of sublingual immunotherapy for *Dermatophagoides farinae* on Th17 cells and CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells in peripheral blood of children with allergic asthma[J]. Int Forum Allergy Rhinol, 2014, 4: 371-375.
- [8] DI BONA D, PLAIA A, SCAFIDI V, et al. Efficacy of sublingual immunotherapy with grass allergens for seasonal allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis[J]. J Allergy Clin Immunol, 2010, 126: 558-566.
- [9] RADULOVIC S, WILSON D, CALDERON M, et al. Systematic reviews of sublingual immunotherapy (SLIT)[J]. Allergy, 2011, 66: 740-752.

儿童变应性鼻炎的诊断与治疗

Diagnosis and treatment of allergic rhinitis in children

刘争¹ 王男¹

[关键词] 鼻炎,变应性;诊断;治疗;儿童

Key words rhinitis, allergic; diagnosis; treatment; children

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2015.03.002

[中图分类号] R765.21 [文献标志码] C



专家简介:刘争,教授、主任医师、硕士生及博士生导师。主要研究方向:鼻部炎症性疾病的发病机制及鼻内镜外科学。“国家杰出青年科学基金”获得者。中华医学会耳鼻咽喉-头颈外科分会青年委员会副主任委员,湖北省医学会变态反应学会副主任委员,湖北省医学会耳鼻咽喉-头颈外科分会常务委员,美国哮喘、变态反应和免疫学学会(AAAAI)国际会员。国际权威期刊“Clinical and Experimental Allergy”副主编(Associate Editor)、“Allergy”编委(Editor)、“PLOS One”编委(Academic Editor)以及《中华耳鼻咽喉头颈外科杂志》通信编委、《临床耳鼻咽喉头颈外科杂志》编委。

变应性疾病如变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)、哮喘和湿疹等的发病率逐年上升。根据世界变态反应组织公布来自 30 个国家的流行病学调查显示,变应性疾病的患病率高达 21%,而世界卫生组织估计全球大约有 6 亿人罹患 AR^[1];这与工业化进程导致空气污染、人类生活方式的改变以及心理压力增大有着密切的关系^[2]。研究显示 AR 在

发达国家 18 岁以下青少年儿童中的患病率高达 40%^[3-4];国内不同地区、不同年龄段儿童和青少年的调查结果差异较大,AR 的患病率波动在 3.3%~43.0%^[5]。儿童 AR 的发病具有以下特点:同年龄段男性儿童发病率高于女性;6~18 岁儿童青少年中,年幼儿童发病率高于年长儿童;城镇儿童比农村儿童更易罹患 AR^[5]。当前 AR 呈现出多种变应原过敏、症状持续时间长和病情严重程度高等复杂性特点,AR 也可能进展为哮喘等其他

¹ 华中科技大学同济医学院附属同济医院耳鼻咽喉科(武汉,430030)
通信作者:刘争,E-mail:zhengliuent@hotmail.com

- [10] WANG D H, CHEN L, CHENG L, et al. Fast onset of action of sublingual immunotherapy in house dust mite-induced allergic rhinitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Laryngoscope, 2013, 123: 1334-1340.
- [11] SHAO J, CUI Y X, ZHENG Y F, et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy in children aged 3-13 years with allergic rhinitis[J]. Am J Rhinol Allergy, 2014, 28: 131-139.
- [12] 陈实,王灵,廖锋,等.舌下含服粉尘螨滴剂治疗学龄前与学龄期儿童过敏性哮喘伴变应性鼻炎的疗效评估[J].中华儿科杂志,2013,51(11):831-835.
- [13] 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.

- [14] 陈伯亚,龙自铭,黄燕君,等.舌下含服粉尘螨滴剂治疗单一和多重过敏变应性鼻炎患者的临床疗效评估[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2013,48(7):549-554.
- [15] LEE J E, CHOI Y S, KIM M S, et al. Efficacy of sublingual immunotherapy with house dust mite extract in polyallergen sensitized patients with allergic rhinitis[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2011, 107:79-84.
- [16] KIM S H, SHIN S Y, LEE K H, et al. Long-term effects of specific allergen immunotherapy against house dust mites in polysensitized patients with allergic rhinitis[J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2014, 6: 535-540.

(收稿日期:2015-01-16)