

影响变应性鼻炎特异性免疫治疗长期疗效的相关因素分析*

李献清¹ 邱前辉² 韩虹² 陈少华²

[摘要] 目的:探讨影响变应性鼻炎(AR)特异性免疫治疗(SIT)长期疗效的相关因素。方法:回顾分析 219 例 AR 患者在 SIT 治疗前及治疗结束后不同时期的随访 VAS 评分,通过等级 Logistic 回归分析和配对 *t* 检验分析和筛选影响预后的关键因素。结果:①SIT 长期疗效与性别、SIT 治疗前的 VAS 评分相关($P < 0.05$),与家族史、免疫治疗年龄、过敏原总数、总针数、是否合并其他过敏性疾病无关($P > 0.05$);②随访终点 VAS 评分与开始治疗 VAS 评分比较,随访 6 个月内总有效率为 50.0%,6 个月~1 年总有效率为 51.7%、>1~2 年总有效率为 47.1%、>2~3 年总有效率为 54.5%、3 年以上总有效率为 40.7%,各个观察点均与治疗前 VAS 评分差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:除了性别和 SIT 前 VAS 评分影响 AR 患者 SIT 长期疗效外,遗传因素及其他因素对于 AR 患者 SIT 长期疗效无影响;SIT 的疗效至少能维持 3 年;虽然增加 SIT 针数并不能延长长期疗效,但是可以巩固免疫治疗的疗效。随着时间的推移,SIT 的长期疗效有减低趋势,SIT 治疗前 VAS 评分越高,长期疗效越好,并且女性 SIT 长期疗效优于男性,因此推测环境因素与遗传因素的相互作用即表观遗传学对 SIT 长期疗效具有影响。

[关键词] 鼻炎,变应性;特异性免疫治疗;长期疗效;影响因素

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2015.03.006

[中图分类号] R765.21 **[文献标志码]** A

Study on influential factors associated with the long-term effect of allergic rhinitis specific immunotherapy

LI Xianqing¹ QIU Qianhui² HAN Hong² CHEN Shaohua²

(¹Southern Medical University, Guangzhou, 510080, China; ²Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Guangdong General Hospital, Guangdong Academy of Medical Science)

Corresponding author: QIU Qianhui, E-mail: qiuqianhui@hotmail.com

Abstract Objective: To investigate the influential factors associated with the long-term effect of allergic rhinitis (AR) specific immunotherapy (SIT). **Method:** Retrospective analyzed the following visual analog scale (VAS) before and after the specific immunotherapy of 219 patients with allergic rhinitis. Logistic regression and pair *t*-test were used to explore the key factors influencing the prognosis. **Result:** ① The gender and the VAS before specific immunotherapy ($P < 0.05$) were associated with the long-term effect of allergic rhinitis specific immunotherapy, while family history, the age of specific immunotherapy, number of allergens and stitches and with other allergic diseases ($P > 0.05$) were not associated with the long-term effect of specific immunotherapy; ② Compared VAS of different endpoints with VAS before the treatment, there were significant differences. The primary endpoints were the time following no more than half a year (total effective rate; 50.0%), half a year to 1 year (total effective rate; 51.7%), 1 to 2 year (total effective rate; 47.1%), 2 to 3 year (total effective rate; 54.5%) and over 3 year (total effective rate; 40.7%). **Conclusion:** Apart from the gender and the VAS before specific immunotherapy, genetic and other factors can not significant influence the long-term effect of specific immunotherapy. The effect of specific immunotherapy seems to last for 3 years at least. Increasing stitches can not improve long-term effect of SIT, but it can consolidate the effect. The long-term effect of specific immunotherapy tends to drop off with fluctuations over time and the higher of VAS before SIT, the better effect of long-term SIT. Further more, the long-term effect of SIT of male is worse than female. In consequences, we speculate epigenetics related to the interaction between environmental factors and genetic factors plays an important role in the long-term effect of allergic rhinitis specific immunotherapy.

Key words rhinitis allergic; specific immunotherapy; long-term effect; influential factor

* 基金项目:广东省自然科学基金项目(No: S2013010016130)

¹ 南方医科大学在读研究生(广州, 510080)

² 广东省人民医院(广东省医学科学院)耳鼻咽喉-头颈外科

通信作者:邱前辉, E-mail: qiuqianhui@hotmail.com

变应性鼻炎(AR)是耳鼻咽喉科的常见病及多发病之一,随着生活条件及生活环境等多种因素的改变,发病率呈上升趋势。临床主要表现为鼻痒、鼻塞、打喷嚏、流鼻涕,已有大量文献报道证明其可以提高患者发生哮喘的风险,进而严重影响人们的生活质量。随着医学技术的提高,AR 的治疗方式也趋于多样化,而特异性免疫治疗(SIT)是目前唯一可能影响 AR 自然进程的对因治疗措施。本研究主要对影响 AR 的 SIT 长期疗效的相关因素进行分析,探讨表观遗传学对免疫治疗停药后疗效的影响。

1 资料与方法

1.1 临床资料

广东省人民医院 2005-04—2011-11 接受标准化屋尘螨变应原制剂(安脱达)特异性免疫治疗(SIT)并随访成功的 AR 患者 219 例,其中男 143 例,女 76 例;年龄 5~75 岁,平均(19.0±12.8)岁。其中<14 岁者 61 例(28.0%),男 36 例,女 25 例。AR 患者中有家族史者 70 例(32.0%)。患者均符合 AR 的诊断标准(海口,1997),均进行了皮肤点刺试验,筛选过敏原总数。变应原采用丹麦 ALKABELL 公司提供的常见吸入性变应原点刺试液,共 13 种,包括屋尘螨、粉尘螨、热带螨、狗毛、猫毛、德国蟑螂、美洲大蠊、真菌 I 组、真菌 IV 组、艾蒿、豚草和牧草花粉 I 组、牧草花粉 IV 组。

1.2 疾病状况

开始治疗的视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)评分:①0.5~10 分,患者从无不适到最不适,症状越严重,分数越高。②合并其他过敏性疾病 34 例(15.5%),其中合并咳嗽 3 例,评分 1 分;合并哮喘 12 例,评分 2 分;合并皮炎 17 例,评分 3 分;合并哮喘+皮炎 2 例,评分 5 分。③过敏原种类数目:1~9 分,平均(3.5±1.4)分。

1.3 治疗情况

所有患者采用 SIT 治疗,均满足免疫治疗基本疗程,没有中途退出免疫治疗患者。治疗总针数为 32~68 针,平均(40.8±4.8)针。随访 0~59 个月,

平均 20 个月。

1.4 疗效判定

对所有患者采用 VAS 评分进行主观的疗效评价。SIT 疗效分为 3 个等级:(治疗前总分-治疗后总分)/治疗前总分,≥51%为显效,50%~21%为有效,≤20%为无效。

1.5 统计学方法

应用 SPSS 20.0 统计学软件,采用等级 Logistic 回归分析,对 AR 患者接受 SIT 治疗停药后疗效的影响因素进行评价。自变量:免疫治疗年龄、性别、家族史、过敏原总数、总针数、是否合并其他过敏性疾病。因变量:治疗结束后疗效(无效、有效、显效)。随访终点 VAS 评分与开始治疗 VAS 评分的比较采用配对样本 *t* 检验。

2 结果

2.1 预后分析

采用等级 Logistic 回归分析显示:特异性免疫治疗结束后长期疗效与性别、特异性免疫治疗前 VAS 评分相关($P<0.05$),与家族史、免疫治疗年龄、过敏原总数、总针数、是否合并其他过敏性疾病无关($P>0.05$),见表 1。

2.2 免疫治疗停药后的长期疗效观察

所有随访患者中,以随访终点 VAS 评分、治疗结束 VAS 评分与治疗前 VAS 评分进行比较和判断,SIT 结束时显效 120 例(54.8%),有效 64 例(29.2%),无效 35 例(16.0%),总有效率为 84.0%。

观察各个随访终点 SIT 长期疗效情况:随访 6 个月以内显效 8 例(25.0%),有效 8 例(25.0%),无效 16 例(50.0%),总有效率为 50.0%;6 个月~1 年显效 7 例(24.1%),有效 8 例(27.6%),无效 14 例(48.3%),总有效率为 51.7%;>1~2 年显效 20 例(23.0%),有效 21 例(24.1%),无效 46 例(52.9%),总有效率为 47.1%;>2~3 年显效 13 例(29.5%),有效 11 例(25.0%),无效 20 例(45.5%),总有效率为 54.5%;3 年以上显效 5 例(18.5%),有效 6 例(22.2%),无效 16 例(59.3%),总有效率为 40.7%。见图 1。

表 1 219 例 AR 特异性免疫治疗结束疗效的多因素 Logistic 回归分析

影响因素	回归系数	标准误	Wald 值	自由度	P 值	95%可信区间
性别	0.387	0.180	4.615	1	0.032	0.034~0.740
家族史	-0.136	0.178	0.583	1	0.445	-0.484~0.213
免疫治疗年龄	-0.011	0.007	2.573	1	0.109	-0.024~0.002
过敏原总数	-0.049	0.059	0.693	1	0.405	-0.164~0.066
开始治疗 VAS 评分	0.237	0.035	45.316	1	0.000	0.168~0.306
合并疾病评分	0.051	0.084	0.372	1	0.541	-0.114~0.216
总针数	-0.001	0.017	0.001	1	0.970	-0.034~0.032

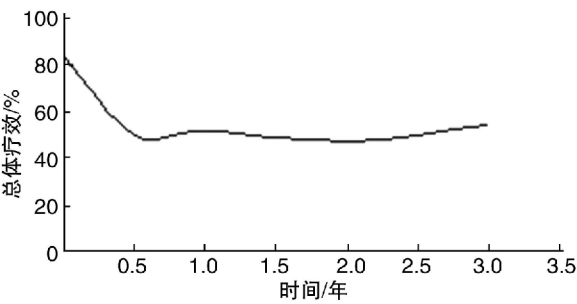


图 1 免疫治疗疗效变化

对该组数据采用配对 t 检验,比较随访终点与治疗前 VAS 评分结果,随访 6 个月以内、>6 个月~1 年、>1~2 年、>2~3 年、>3 年 VAS 评分均与治疗前 VAS 评分差异有统计学意义($P<0.01$),见表 2。

表 2 219 例 AR 患者不同时间段开始治疗 VAS 评分及随访终点 VAS 评分比较

时间	例数	治疗前 VAS 评分	随访终点 VAS 评分
治疗结束时~6 个月	32	5.200 ± 2.398	$3.050\pm1.971^{1)}$
>6 个月~1 年	29	4.879 ± 2.064	$3.397\pm2.127^{1)}$
>1~2 年	87	6.576 ± 2.666	$4.326\pm2.413^{1)}$
>2~3 年	44	8.455 ± 2.005	$5.062\pm2.899^{1)}$
>3 年	27	8.444 ± 1.502	$6.481\pm2.792^{1)}$

与治疗前 VAS 评分比较,¹⁾ $P<0.01$ 。

3 讨论

目前,AR 患者的治疗方式呈多样化,总体上可以分为药物治疗、手术治疗及 SIT 治疗,其中 SIT 治疗是唯一可能影响 AR 自然进程的对因治疗措施。Nelson 等^[1]在研究北美成人 AR 患者行 SIT 时发现 SIT 不仅有效而且安全,所有患者中无一例出现致命的不良反应。SIT 治疗的主要机制是通过调节特异性 B 细胞和 T 细胞的调节、对炎症反应通路的调节、诱导免疫偏离或免疫耐受等来实现^[2]。本研究采用标准化屋尘螨变应原制剂(安脱达)进行 SIT,采用 VAS 评分判断 AR 患者接受 SIT 治疗的疗效。

本研究中,我们发现 SIT 长期疗效与性别($P<0.05$)、特异性免疫治疗前 VAS 评分($P<0.01$)有关,与家族史、免疫治疗年龄、过敏原总数、总针数、是否合并其他过敏性疾病差异无统计学意义($P>0.05$)。开始治疗 VAS 评分越高,SIT 治疗的长期疗效越好。由于开始治疗 VAS 评分与 SIT 疗效关系的分析在既往文献报道中尚存在争议,因此开始治疗 VAS 评分与 AR 患者 SIT 长期疗效的研究却鲜有文献报道。本研究发现上述两者呈正相关,故推测 AR 患者症状越严重,SIT 越容易诱

导免疫耐受,或与患者的心理预期较易达到有关,但具体机制有待进一步研究证实。本研究还发现 SIT 治疗长期疗效与性别相关,并且女性的疗效优于男性,可能是由于男性的生理结构及生活方式等多方面因素降低了 SIT 的疗效。

家族史、一级亲属数目、二级亲属数目及家族患病总数均是遗传相关因素。虽然有研究表明个体的遗传易感性与环境因素的相互作用是导致 AR 发病的根本原因^[3],但是本研究提示家族史与 SIT 长期疗效无关,说明 AR 患者的家族史并不会对免疫治疗长期疗效产生影响。邱前辉等^[4]在研究影响 AR 脱敏治疗疗效的因素中发现免疫治疗疗效与患者年龄、并发症、发病至就诊时间及家族史无关,本研究通过多因素 Logistic 回归分析再次客观证明了这个观点,同时提示 SIT 停止治疗后的长期疗效也与这些因素无关。Gruber 等^[5]在研究哮喘 SIT 疗效时发现 1 年的 SIT 对于哮喘患儿时间太短,疗效欠佳,至少 3 年的免疫治疗才能提供长期疗效。Jacobsen 等^[6]发现 AR 患者接受 3 年的免疫治疗后不仅具有长期疗效,还可以降低发生哮喘的风险,本研究患者接受免疫治疗的时间大部分超过 2 年,但是免疫治疗的针数却与免疫治疗长期疗效不相关,我们认为 AR 患者 2 年的 SIT 治疗后进入疗效相对稳定期。此外,免疫治疗针数与免疫治疗长期疗效不相关也提示我们增加免疫治疗针数并不能延长长期疗效,但可以巩固长期疗效。

本研究疗效观察结果显示随着时间的推移,SIT 治疗停药后其疗效发生了改变,整体呈下降趋势,可能是因为不同人群及不同生活环境对于 SIT 治疗停药后疗效的反应不同,而具体原因还需进一步研究。对比随访终点 VAS 评分及开始治疗 VAS 评分,我们发现在各个观察点两者的差异均有统计学意义,提示 SIT 停止后仍有疗效,并且能维持 3 年以上,印证了免疫治疗在终止治疗几年后还具有作用,即免疫治疗还具有延迟效应^[7]。前期文献显示其停药后 7 年仍有疗效^[6],本研究结果显示其停药后,疗效至少能维持 3 年,因此探讨 AR 特异性免疫治疗长期疗效的变化具有积极意义,但需要较大随访的病例数以进一步验证其变化。此外,对比各个观察点的疗效,可发现疗效有波动,有可能是 SIT 疗效的一种自然反应,也可能是患者对于疗效的期望值及配合随访的依从性的心理变化而导致的 VAS 评分波动,特别是对于<14 岁的患者,开始治疗时的 VAS 评分是通过问卷形式进行的,大部分患儿可以自己完成,而随访时的 VAS 评分是通过电话进行的,大部分患儿都是需要家长配合才能完成,对此探索一种评价 SIT 疗效的客观指标也具有积极意义。

本研究属于回顾性研究,样本量相对较小,在

纳入标准中也没有对病例进行进一步的分型,并且对于过敏原在 SIT 疗效中的影响也只是考虑总数没有具体的分型,发病年龄及发病至免疫治疗的时间难以得到准确的回顾,具有一定的局限性。但回顾文献及上述研究结果可以证明 AR 病因及治疗的复杂性。虽然大量研究提示遗传因素在 AR 的发病中起重要作用,但在本研究中,遗传相关因素对于 AR 特异性免疫治疗的长期疗效差异无统计学意义。近年来,表观遗传学在变态反应性疾病的发病机制研究中越来越受到关注,如自身免疫病、哮喘等均有文献提示表观遗传改变在发病中起重要作用^[8-9]。本研究中,通过比较多个随访终点的疗效,可以推测表观遗传学不仅对于 AR 的发病具有影响,对于患者行 SIT 的疗效及停药后的长期疗效也可能具有影响,探讨表观遗传学在 AR 的发生发展的机制及其治疗具有重大的意义。

参考文献

- [1] NELSON H S, NOLTE H, CRETICOS P, et al. Efficacy and safety of timothy grass allergy immunotherapy tablet treatment in North American adults[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 127: 72—80.
 - [2] 王俊阁, 王强, 刘卫卫, 等. 变应性鼻炎患者变应原特异性免疫治疗引起免疫耐受的机制研究[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2011, 18(12): 638—641.
 - [3] BROZEK J L, BOUSQUET J, BAENA-CAGNANI C E, et al. Allergic Rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 126: 466—476.
 - [4] 邱前辉, 苏志文. 影响变应性鼻炎脱敏治疗效果的多因素多元回归分析[J]. *广东医学*, 1999, 20(1): 47—48.
 - [5] GRUBER W, EBER E, MILEDER P, et al. Effect of specific immunotherapy with house dust mite extract on the bronchial responsiveness of paediatric asthma patients[J]. *Clin Exp Allergy*, 1999, 29: 176—181.
 - [6] JACOBSEN L, NIGGEMANN B, DREBORG S, et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study[J]. *Allergy*, 2007, 62: 943—948.
 - [7] PILETTE C, NOURI-ARIA K T, JACOBSON M R, et al. Grass pollen immunotherapy induces an allergen-specific IgA2 antibody response associated with mucosal TGF-beta expression[J]. *J Immunol*, 2007, 178: 4658—4666.
 - [8] 奚海燕, 虞伟, 李晓军. 表观遗传学与自身免疫病[J]. *中华风湿病学杂志*, 2012, 16(7): 195—498.
 - [9] KABESCH M. Epigenetics in asthma and allergy[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2014, 14: 58—62.
- (收稿日期: 2014-11-17)
-
- (上接第 214 页)
- [3] 王学艳, 任华丽, 石海云, 等. 变应性鼻炎症状评分及视觉模拟量表适用性比较[J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2012, 19(11): 609—611.
 - [4] BOUSQUET P J, COMBESCURE C, NEUKIRCH F, et al. Visual analog scales can assess the severity of rhinitis graded according to ARIA guidelines[J]. *Allergy*, 2007, 62: 367—372.
 - [5] AMEDO P A, GARCIA M L, URUENA I C, et al. Air pollution and recent symptoms of asthma, allergic rhinitis, and atopic eczema in schoolchildren aged between 6 and 7 years[J]. *Arch Bronconeumol*, 2009, 45: 224—229.
 - [6] MOLGAARD E, THOMSEN S F, LUND T, et al. Differences between allergic and nonallergic rhinitis in a large sample of adolescents and adults[J]. *Allergy*, 2007, 62: 1033—1037.
 - [7] AÏT-KHALED N, PEARCE N, ANDERSON H, et al. Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three[J]. *Allergy*, 2009, 64: 123—148.
 - [8] 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: 47—57.
 - [9] KONG W J, CHEN J J, ZHENG Z Y, et al. Prevalence of allergic rhinitis in 3-6-year-old children in Wuhan of China[J]. *Clin Exp Allergy*, 2009, 39: 869—874.
 - [10] 张罗, 韩德民. 重视过敏性鼻炎研究[J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2010, 17(11): 561—562.
 - [11] 杨波, 周建元, 李恒涛, 等. 规范治疗对哮喘儿童生命质量及家长心里健康的影响[J]. *广西医学*, 2009, 31(5): 638—640.
 - [12] CUTLER D M, EVERETT W. Thinking outside the pillbox-medication adherence as a priorith for health care reform[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362: 1553—1555.
 - [13] EPSTEIN R M, ALPER B S, QUILL T E. Communicating evidengce for participatory decision making[J]. *JAMA*, 2004, 291: 2359—2366.
- (收稿日期: 2014-09-12)