

舌下含服粉尘螨滴剂治疗不同严重程度 变应性鼻炎患者的疗效分析

胡晓勋¹ 刘季萍¹ 付书彩¹ 韦永豪¹ 胡伟¹ 刘雅凌¹ 游锦¹ 张敏¹

[摘要] 目的:探讨舌下含服粉尘螨滴剂治疗不同严重程度变应性鼻炎(AR)患者的疗效。方法:143 例 AR 患者接受舌下特异性免疫治疗(SLIT)治疗 1.5~2.0 年,按疾病症状的严重程度不同分为中度组 62 例和重度组 81 例,评估不同严重程度 AR 患者在 SLIT 治疗前、治疗半年、1 年及 1.5~2.0 年时的鼻部症状评分(TNSS)、药物评分(TMS)和体征评分变化。结果:与治疗前相比,SLIT 治疗半年、1 年、1.5~2.0 年后,不同严重程度组 AR 患者的 TNSS、TMS 以及体征评分均显著改善($P<0.05$);SLIT 治疗前,重度组的 TNSS 和体征评分均显著高于中度组($Z=10.40, 2.40, P<0.05$),而用药评分差异无统计学意义(Z 值为 0.00, $P>0.05$);在治疗半年后,中度组与重度组之间的体征评分差异有统计学意义($Z=3.32, P<0.05$),而 TNSS 和 TMS 差异无统计学意义($Z=1.58, 0.37, P>0.05$)。在治疗 1 年及 1.5~2.0 年,中度组与重度组之间的 TNSS、TMS 以及体征评分差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论:舌下含服粉尘螨滴剂对 AR 具有显著疗效,中度和重度 AR 患者最终都取得了相近的疗效。

[关键词] 舌下特异性免疫治疗;鼻炎,变应性;疗效

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2015.03.008

[中图分类号] R765.21 **[文献标志码]** A

Efficacy of sublingual immunotherapy with *Dermatophagoides farinae* drops on patients with allergic rhinitis of different symptom severity

HU Xiaoxun LIU Jiping FU Shucui WEI Yonghao
HU Wei LIU Yaling YOU Jin ZHANG Min

(Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Jiujiang University Hospital, Jiujiang, 332000, China)

Corresponding author: HU Xiaoxun, E-mail: happyxuanhu@163.com

Abstract Objective: To evaluate the efficacy of sublingual immunotherapy (SLIT) with *Dermatophagoides farinae* drops for allergic rhinitis (AR) of different symptom severity. **Method:** This retrospective analysis to receive SLIT treatment of 143 cases of patients with allergic rhinitis, according to the severity of disease symptoms divided into two groups, moderate group (62 patients) and severe group (81 patients). Before SLIT and after SLIT for half year, 1 year and 1.5–2.0 years, the TNSS, TMS and sign scores of patients with allergic rhinitis were evaluated. **Result:** The TNSS, TMS and sign scores had continuously improved significantly after SLIT for half year, 1 year and 1.5–2.0 years in two groups as compared with baseline ($P<0.05$). Before SLIT, TNSS and sign scores of severe group had a significantly higher level than moderate group ($Z=10.40, 2.40, P<0.05$), while TMS of two groups had no significant differences ($Z=0.00, P>0.05$). Half year after SLIT treatment, in two groups for sign scores, there were significant differences ($Z=3.32, P<0.05$), and there were no significant differences for TNSS ($Z=1.58, P>0.05$) and TMS ($Z=0.37, P>0.05$). 1 and 1.5–2.0 years after SLIT, there were no significant differences in two groups for TNSS, TMS and sign scores ($P>0.05$). **Conclusion:** SLIT with *Dermatophagoides farinae* drops for 1.5–2.0 years is effective in the patients with allergic rhinitis of different symptom severity. And equivalent efficacy could be achieved for different symptom severity.

Key words sublingual immunotherapy; rhinitis, allergic; efficacy

变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)是临床上常见的一种疾病,全球发病率为 10%~25%^[1],而在我国的患病率达到 11.1%,且发病率日益增高。2008 年世界卫生组织(WHO)发表的规范性文件

“AR 及其对哮喘的影响”(ARIA)中明确指出 AR 的治疗体系为“避免接触变应原、药物治疗、特异性免疫治疗(specific immunotherapy, SIT)、健康教育”。其中, SIT 是目前被认为是唯一可以针对变应性疾病病因的对因治疗方法,并可预防 AR 发展成哮喘或其他变态反应性疾病^[2-3]。目前 SIT 有 2 种有效的给药途径:皮下特异性免疫治疗(subcuta-

¹ 江西九江学院附属医院耳鼻咽喉头颈外科(江西九江, 332000)

通信作者:胡晓勋, E-mail: happyxuanhu@163.com

neous immunotherapy, SCIT)和舌下特异性免疫治疗(sublingual immunotherapy, SLIT)。其中, SLIT作为一种更安全、有效、方便的新型给药途径,近些年来已广泛应用于AR等I型过敏性疾病的治疗。目前,有关SLIT治疗不同严重程度AR的研究资料比较匮乏,我科采用标准化的舌下含服粉尘螨滴剂治疗不同严重程度(中度和重度)的AR患者,并评估其疗效,为临床提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

2011-06—2012-06来我院就诊并接受SLIT治疗1.5~2.0年的AR患者143例,其中男76例,女67例;年龄4~61岁,平均(22.09±15.01)岁。所有入组患者均符合AR的诊断标准和治疗原则^[4],并满足以下条件:①皮肤点刺试验粉尘螨均为阳性(≥++)或者粉尘螨血清特异性IgE检测阳性(≥2级);②4周内未接受其他药物的临床试验;③治疗前生命体征,如呼吸、体温、心率均未见异常;④患者愿意登记相关资料及接受电话随访,并能主动避免过敏原。分组标准:根据患者疾病严重程度(症状评分的差异)分为2组,5~8分为中度组(62例),9~12分为重度组(81例)。

1.2 方法

使用标准化粉尘螨滴剂(浙江我武生物科技公司,国药准字:S20060012)1~5号(总蛋白浓度分别为1、10、100、333、1000 μg/ml,2 ml/瓶)舌下含服,严格按照药物说明书使用,分为剂量递增期和维持期2个治疗阶段。14周岁以上患者递增期治疗方案,第1、2、3周分别使用滴剂1、2、3号,第1~7天分别按1、2、3、4、6、8、10滴顺序服用,随后使用滴剂4号,每次3滴;自第6周起进入维持期治疗,使用滴剂5号,每次2滴,直到疗程结束。14周岁及以下患者,递增期使用滴剂1~3号,维持期使用滴剂4号,用法用量同前。患者在治疗过程中如出现局部或全身不良反应,则按药物说明书进行对症处理。

1.3 观察指标

AR症状评分^[4]:喷嚏:一次连续喷嚏个数<3个为0分;3~5个为1分;6~10个为2分;≥11个

为3分。鼻塞:无症状为0分;有意识吸气时感觉为1分;间歇或交互性为2分;几乎全天用口呼吸为3分。流涕:每日擤鼻次数,无症状为0分;≤4个为1分;5~9个为2分;≥10个为3分。鼻痒:无症状为0分;间断鼻痒为1分;有蚁行感但可忍受为2分;有蚁行感,但难以忍受为3分。4个鼻部症状评分之和为鼻部症状评分(total nasal symptoms score, TNSS)。AR体征评分^[5]:正常为0分;鼻甲轻度肿胀,鼻中隔、中鼻甲尚可见为1分;下鼻甲与鼻中隔(或鼻底)紧靠,下鼻甲与鼻底(或鼻中隔)之间尚有小缝隙为2分;下鼻甲与鼻底、鼻中隔紧靠,见不到中鼻甲,或中鼻甲黏膜息肉样变、息肉形成成为3分。对症用药评分标准^[5]:抗组胺药记1分,抗白三烯药记1分,支气管扩张药记1分,局部使用糖皮质激素(鼻用或吸入)记2分,口服糖皮质激素记3分,累计总分即为药物评分(total medication score, TMS)。

1.4 统计学方法

应用SPSS 21.0软件对数据进行处理。治疗前后各疗效指标数据均不符合正态分布,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。对2组患者治疗前后的TNSS、TMS和体征评分分别进行组内比较,采用多个相关样本的Friedman非参数检验,其中组内两两比较采用 q 检验;不同严重程度患者的组间比较使用两独立样本的Mann-Whitney U非参数检验或Wilcoxon秩和检验。

2 结果

2.1 SLIT治疗前后疗效比较

与治疗前相比,中度、重度组患者在SLIT治疗前、治疗半年、治疗1年以及治疗1.5~2.0年的TNSS、TMS以及体征评分均显著降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$),TMS及体征评分差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

2.2 不同严重程度患者SLIT疗效比较

由表1得知,重度组在治疗之前的TNSS和体征评分显著高于中度组(Z 值为10.40、2.40, $P < 0.05$);而TMS差异不显著(Z 值为0.00, $P > 0.05$)。而在治疗半年后,中度组与重度组之间的体征评分存在着显著差异(Z 值为3.32, $P < 0.05$),

表1 不同严重程度AR患者SLIT治疗前后的TNSS、TMS及体征评分比较

分, $\bar{x} \pm s$

组别	例数	TNSS				TMS				体征评分			
		治疗前	治疗半年	治疗1年	治疗1.5~2.0年	治疗前	治疗半年	治疗1年	治疗1.5~2.0年	治疗前	治疗半年	治疗1年	治疗1.5~2.0年
中度组	62	7.06±0.94	1.92±1.38 ¹⁾	0.77±0.93 ¹⁾	0.35±0.60 ¹⁾	3.00±0.00	0.02±0.13 ¹⁾	0.02±0.13 ¹⁾	0.00±0.00 ¹⁾	1.97±0.18	0.03±0.18 ¹⁾	0.03±0.18 ¹⁾	0.02±0.13 ¹⁾
重度组	81	9.94±0.93	2.32±1.67 ¹⁾	1.20±1.40 ¹⁾	0.67±1.11 ¹⁾	3.00±0.00	0.05±0.31 ¹⁾	0.10±0.41 ¹⁾	0.00±0.00 ¹⁾	2.07±0.31	0.17±0.44 ¹⁾	0.14±0.41 ¹⁾	0.05±0.27 ¹⁾

与治疗前比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

而 TNSS 和 TMS 差异不显著(Z 值为 1.58、0.37, $P>0.05$)。在治疗 1 年及 1.5~2.0 年,中度组与重度组之间的 TNSS、TMS 的差异均不显著($P>0.05$)。总的来看,在用粉尘螨滴剂 SLIT 治疗 1 年后,中度组与重度组 AR 患者之间的改善情况基本一致。

3 讨论

近年来 AR 的发病率不断升高,药物治疗效果并不理想,随着对 AR 发病机制以及 SIT 治疗作用机制研究的深入,发现 SIT 治疗与仅限于改善症状的抗过敏药不同,其是目前唯一可以作为 AR 的对因治疗方法,是立足于改变 AR 患者的免疫反应而达到治愈目的,并可预防 AR 发展成哮喘。目前认为 SLIT 的可能作用机制:低剂量的变应原被抗原递呈细胞捕获后,首先诱导 T 调节细胞的分化,从而调节 Th1/Th2 平衡;T 调节细胞(Treg)分泌非特异性细胞因子(IL-10, TGF- β)可促进 sIgG4 等阻断性抗体的产生;还可以降低活性递质的释放及炎症细胞(嗜碱粒细胞、嗜酸粒细胞等)的募集^[6-7]。

大量的 SLIT 治疗过敏性疾病的荟萃分析显示:与安慰剂相比,SLIT 治疗具有显著的疗效^[8-11]。大量的临床研究显示^[12-14],在用 SLIT 治疗 6 个月,患者的鼻部症状及各种临床指标评分都有显著的改善,并在后续的治疗中维持在较低水平,疗效得到进一步巩固。在本研究中,将粉尘螨过敏的 143 例 AR 患者根据症状严重程度分为中度组和重度组,经过 1.5~2.0 年的 SLIT 治疗,2 组患者 TNSS 显著降低,控制药物使用减少,TMS 显著降低,体征明显改善,表明使用粉尘螨滴剂 SLIT 治疗 AR 具有显著的疗效。同时我们还发现,TNSS、TMS 和体征评分在 SLIT 治疗半年后降低到较低水平,鼻部症状并在后续的治疗中进一步得到改善,疗效得到巩固。

目前,有关起始过敏症状严重程度不一致的 AR 患者经 SLIT 治疗是否能达到相同疗效的研究报道相对较少,本研究评估了 SLIT 治疗不同严重程度(中度和重度)的 AR 患者的疗效,发现在治疗 1 年后 2 组患者的 TNSS、TMS 及体征评分差异不显著。SLIT 对起始过敏症状得分高(重度)的 AR 患者的改善情况更显著,而对起始症状得分较低(中度)的患者的改善情况相对偏低,在治疗半年后,2 组患者的症状评分已十分接近,且最终都能达到接近的疗效。Howarth 等^[15]等研究不同程度的花粉过敏患者的特异性免疫治疗疗效,发现在 SLIT 治疗之后不同严重程度的过敏患者最终达到相近的疗效。此结果是否普遍存在,还需要进一步的大样本、长期的观察和研究。

参考文献

[1] HAN D H, RHEE C S. Sublingual immunotherapy in

allergic rhinitis[J]. *Asia Pac Allergy*, 2011, 1: 123-129.

[2] LA ROSA M, LIONETTI E, LEONARDI S, et al. Specific immunotherapy in children: the evidence[J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2011, 24(4 Suppl): 69-78.

[3] BOUSQUET J, KHALTAEV N, CRUZ A A, 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*, 2005, 40(3): 166-167.

[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. 变应性鼻炎免疫治疗专家共识[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2011, 46(13): 976-980.

[6] FUJITA H, SOYKA M B, AKDIS M, et al. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy [J]. *Clin Transl Allergy*, 2012, 2: 2-2.

[7] SMARR C B, BRYCE P J, MILLER S D. Antigen-specific tolerance in immunotherapy of th2-associated allergic diseases[J]. *Crit Rev Immunol*, 2013, 33: 389-414.

[8] WILSON D R, LIMA M T, DURHAM S R. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis[J]. *Allergy*, 2005, 60: 4-12.

[9] EIFAN A O, CALDERON M A, DURHAM S R. Allergen immunotherapy for house dust mite: clinical efficacy and immunological mechanisms in allergic rhinitis and asthma[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2013, 13: 1543-1556.

[10] CALAMITA Z, SACONATO H, PELA A B, et al. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized-clinical trials using the Cochrane Collaboration method[J]. *Allergy*, 2006, 61: 1162-1172.

[11] 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.

[12] 李添应,陈德华,林志斌,等.舌下含服粉尘螨滴剂治疗变应性鼻炎的疗效观察[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2011, 46(11): 859-862.

[13] 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(13): 986-991.

[14] 杜晓东,舒畅,徐桂容,等.舌下含服粉尘螨滴剂治疗变应性鼻炎疗效观察[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2012, 26(8): 372-373.

[15] HOWARTH P, MALLING H J, MOLIMARD P D. Analysis of allergen immunotherapy studies shows increased clinical efficacy in highly symptomatic patients [J]. *Allergy*, 2012, 67: 321-327.

(收稿日期:2014-09-01)