

变应性鼻炎伴哮喘变应原特异性 免疫治疗疗效评估

宋薇薇¹ 谢华¹ 柴若楠¹ 林小平¹ 宋玲玲²

[摘要] 目的:探讨变应原特异性免疫治疗(SIT)对变应性鼻炎(AR)伴变应性哮喘患者的临床疗效。方法:选择对屋尘螨过敏的 AR 伴变应性哮喘患者 68 例,随机分为 SIT 组和对症治疗(ST)组,每组 34 例。SIT 组在 ST 治疗基础上加用 3 年标准化屋尘螨变应原免疫治疗;ST 组仅采用对症药物治疗。观察及评价疗效指标包括:鼻炎症状评分、哮喘症状评分、用药评分、皮肤点刺试验、血清特异性 IgE、外周血嗜酸细胞计数(Eos)、肺功能及出现新的致敏原的比例。结果:治疗 3 年后,SIT 组的症状及药物评分、肺功能、Eos、皮肤点刺试验结果与对照组比较差异均有统计学意义($P < 0.01$)。SIT 组患者治疗后 sIgE 有所下降,与 ST 组比较差异无统计学意义。SIT 组 8.8% 的患者出现新的致敏原,ST 组 52.9% 的患者出现新的致敏原。2 组在治疗过程中均未发生严重不良反应。结论:AR 伴变应性哮喘患者行 SIT 治疗可取得良好疗效。

[关键词] 特异性免疫治疗;螨;鼻炎,变应性;哮喘;疗效

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2015.07.014

[中图分类号] R765.21 **[文献标志码]** A

Effect evaluation of allergen specific immunotherapy in patients with allergic rhinitis and asthma

SONG Weiwei¹ XIE Hua¹ CHAI Ruonan¹ LIN Xiaoping¹ SONG Lingling²

(¹Center of Allergy and Immunotherapy, the General Hospital of Shenyang Military Command, Shenyang, 110015, China; ²Shenyang Garrison Command)

Corresponding author: LIN Xiaoping, E-mail: xiaopinglin@hotmail.com

Abstract Objective: To evaluate the effect of allergen specific immunotherapy(SIT) in patients with allergic rhinitis and asthma. **Method:** A total of 68 patients with allergic rhinitis and asthma sensitized to dust mite were recruited into the study. They were randomly divided into two groups: SIT group $n = 34$ and symptomatic therapy (ST) group: $n = 34$. Patients in ST group received medication to treat the symptoms, patients in SIT group received medication and 3 years of standardized allergen vaccine therapy. Evaluation index of therapy includes: rhinitis symptoms score, asthma symptoms score, drug score, skin prick test, serum specificity IgE (sIgE), peripheral eosinophil (Eos) counting, lung function. The new sensitization rate was also assessed. **Result:** Clinical symptom scores, drug scores, lung function, blood eosinophil numbers and skin test result were all improved significantly

¹ 沈阳军区总医院 全军呼吸内科及变态反应疾病诊治中心(沈阳,110015)

² 沈阳警备区门诊部

通信作者:林小平, E-mail: xiaopinglin@hotmail.com

- [8] UMENO H, CHITOSE S, SATO K, et al. Long-term postoperative vocal function after thyroplasty type I and fat injection laryngoplasty[J]. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2012, 121:185-191.
- [9] 陈世彩, 郑宏良, 周水森, 等. 单侧声带麻痹的外科治疗[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2006, 11(13):791-796.
- [10] HARTL D M, HANS S, CREVIER-BUCHMAN L, et al. Long-term acoustic comparison of thyroplasty versus autologous fat injection[J]. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2009, 118:827-832.
- [11] 陈闽琪, 陈舒华. 电子喉镜监控下声带黏膜下自体脂肪注射术治疗单侧声带麻痹的嗓音评估[J]. 武汉大学学报, 2013, 34(6):938-940.
- [12] 郑宏良, 周水森, 李兆基, 等. 单侧喉返神经损伤神经

修复术式探讨[J]. 中华耳鼻咽喉科杂志, 2002, 37(4):291-292.

- [13] 黄益灯, 夏思文, 陈世彩, 等. 电子喉镜下脂肪注射术治疗单侧声带麻痹[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2008, 15(5):305-308.

- [14] SHAW G Y, SEARL J P. Electrolaryngographic and acoustic changes following type I thyroplasty or autologous fat injection[J]. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2001, 110:1000-1006.

- [15] VINSON K N, ZRAICK R I, RAGLAND F J. Injection versus medialization laryngoplasty for the treatment of unilateral vocal fold paralysis: follow-up at six months[J]. Laryngoscope, 2010, 120:1802-1807.

(收稿日期:2014-07-09)

after 3-year treatment in SIT group compared to those in ST group ($P < 0.01$). Although the level of serum sIgE was decreased, there existed no statistic differences between two groups. Only 8.8% patients have the new sensitization in SIT group, and 52.9% in ST group. There were no serious adverse reactions in treatment process. **Conclusion:** SIT for patients with AR and asthma can obtain excellent clinical efficacy.

Key words specific immunotherapy; mite; rhinitis, allergic; asthma; efficacy

变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)及变应性哮喘是临床上常见的呼吸道过敏性疾病,且20%~40%的AR患者合并支气管哮喘,58%~93%的哮喘患者同时伴有AR^[1]。尽管应用抗组胺药和皮质激素能在一定程度上减轻症状,但是当变应原无法避免接触时,此方法效果并不理想,症状反复发作。近年来,病因治疗越来越被临床医师所接受,特异性免疫治疗(specific immunotherapy, SIT)作为唯一针对过敏性疾病的对因治疗方法^[2],在国外已有百年历史,但国内应用的时间还不长。我科是国内较早开展标准化免疫治疗的单位之一,现将我科2009-01—2010-01对68例患者分别进行SIT和对症治疗(ST)的疗效进行对照研究,现报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

对屋尘螨过敏的AR伴哮喘患者68例,随机分为SIT组和ST组,每组34例。SIT组中男19例,女15例;年龄18~36岁,平均 (29.16 ± 2.34) 岁;病程1~2年6例, >2~5年18例, >5年10例;SIT组在ST治疗基础上加用3年标准化屋尘螨变应原免疫治疗。ST组中男18例,女16例;年龄16~39岁,平均 (28.60 ± 2.12) 岁;病程1~2年7例, >2~5年19例, >5年8例;仅采取对症药物治疗。

入选标准:①典型的鼻炎或哮喘的临床症状,符合AR诊断标准^[3]和哮喘诊断标准^[4];②年龄>5岁,病程至少1年;③所有入选者为单一螨过敏,屋尘螨皮肤点刺试验(SPT)及血清sIgE ≥ 2 级;④肺功能FEV_{1.0}>预计值70%;⑤粪便蛔虫卵呈阴性;⑥未接受任何免疫治疗,无任何心、肾等慢性疾病;⑦2组患者性别、平均年龄、病程及治疗前鼻炎、哮喘症状评分差异均无统计学意义。所有受试者均签署知情同意书,并通过我院医学伦理委员会批准。

1.2 治疗方法

1.2.1 皮肤点刺试验 SPT方法及其阳性判断标准参照文献^[5]。对每位患者进行常规吸入变应原检测,变应原包括屋尘螨、粉尘螨、豚草、蒿草、猫、狗、牧草、树木、葎草、向日葵、玉米、蟑螂、多价真菌,检测试剂盒丹麦公司提供(Alutard®, ALK-Abelló A/S),根据皮肤指数(skin index, SI)确定皮肤阳性反应的强度。SI=过敏原直径/组胺直径。0.3<SI<0.5为1级, 0.5≤SI<1.0为2级,

1.0≤SI<2.0为3级, 2.0≤SI为4级。

1.2.2 血清sIgE检测 采用UniCAP system荧光酶联免疫法(瑞典)检测血sIgE,具体操作方法和结果判定标准参照说明书。外周血嗜酸细胞(eosinophil, Eos)计数采用瑞氏染色法。

1.2.3 治疗方案 SIT方案^[6]:应用标准化屋尘螨变应原制剂(ALK公司,丹麦),分为起始剂量和维持剂量2个阶段的治疗,起始治疗阶段按照以下方案每周递增剂量:20、40、80、200、400、800、1 000、2 000、4 000、8 000、10 000、20 000、40 000、60 000、80 000、100 000 U,维持剂量浓度为100 000 U,每6周1次,全疗程为3年。ST方案:对症性药物治疗。

1.2.4 临床观察指标及评价方法 向患者发放记录卡,记录症状评分、用药情况及不良反应。鼻部症状评分:根据喷嚏、鼻涕、鼻塞和鼻痒症状,无症状为0分;症状轻微或无恼人症状为1分;症状中度或有恼人症状,可忍受为2分;症状重度且难以忍受为3分。鼻部用药评分:使用抗组胺药记1分,抗白三烯药记1分;鼻用抗组胺药:1喷为0.25分;鼻用糖皮质激素:1喷为0.75分。哮喘症状评分:参考Hogg等^[7]分别按气促、咳嗽、喘鸣、胸闷症状进行评估。哮喘用药评分参考Bousquet等^[8]根据每天用药种类和剂量分别换算。根据患者每日用药记录,计算每天用药总分。不良反应分为局部反应和全身反应,根据2006年世界变态反应组织全身不良反应分级标准进行级别评估^[9]。

1.3 统计学处理

采用SPSS 11.0软件系统进行统计学处理。数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,并用配对 t 检验、非配对 t 及 χ^2 分析进行比较。

2 结果

2.1 SPT结果及sIgE、Eos计数比较

SIT组患者SPT的SI值、Eos计数与治疗前相比明显下降,差异均有统计学意义($P < 0.01$);ST组间各参数比较无明显变化。sIgE水平2组比较治疗前后无明显变化($P > 0.05$),见表1。

2.2 2组患者鼻部症状评分和用药评分比较

治疗1年后,2组症状评分与药物评分均较治疗前有明显改善($P < 0.01$),3年治疗中,SIT组症状评分及药物评分较ST组均改善明显($P < 0.01$),见表2。

表 1 治疗前后皮肤点刺结果及 sIgE、Eos 变化比较

$\bar{x} \pm s$			
组别	SPT 指数	sIgE	Eos
SIT 组			
治疗前	1.61±0.47	20.53±6.12	0.73±0.38
治疗 1 年	1.50±0.24	19.94±7.13	0.67±0.24
治疗 2 年	1.48±0.36	19.12±2.35	0.60±0.46
治疗 3 年	1.01±0.27 ¹⁾²⁾	17.86±7.29	0.12±0.11 ¹⁾²⁾
ST 组			
治疗前	1.60±0.52	20.68±5.67	0.77±0.26
治疗 1 年	1.56±0.23	19.38±7.47	0.76±0.23
治疗 2 年	1.58±0.26	20.13±4.41	0.77±0.16
治疗 3 年	1.59±0.65	21.04±8.25	0.78±0.36

与 SIT 组治疗前比较,¹⁾ $P<0.01$;与 ST 组治疗后比较,²⁾ $P<0.01$ 。

表 2 治疗前后鼻炎症状及用药评分比较 $\bar{x} \pm s$

组别	症状评分	用药评分
SIT 组		
治疗前	10.45±0.67	2.36±1.12
治疗 1 年	3.23±0.56 ¹⁾³⁾	0.41±0.28 ¹⁾³⁾
治疗 2 年	2.09±0.21 ⁴⁾	0.16±0.12 ⁴⁾
治疗 3 年	0.74±0.13 ⁵⁾	0.09±0.02 ⁵⁾
ST 组		
治疗前	10.32±0.24	2.38±0.86
治疗 1 年	6.35±0.36 ²⁾	1.16±0.20 ²⁾
治疗 2 年	5.83±0.18	0.97±0.35
治疗 3 年	5.74±0.49	0.94±0.12

与 SIT 组治疗前比较,¹⁾ $P<0.01$;与 ST 组治疗前比较,²⁾ $P<0.01$;与 ST 组治疗 1 年比较,³⁾ $P<0.01$;与 ST 组治疗 2 年比较,⁴⁾ $P<0.01$;与 ST 组治疗 3 年比较,⁵⁾ $P<0.01$ 。

2.3 哮喘症状、用药评分和肺功指标比较

治疗 1 年后,2 组症状评分与药物评分均较治疗前明显改善($P<0.01$);3 年治疗中,SIT 组症状

评分及药物评分较 ST 组明显改善($P<0.01$);治疗 3 年后,2 组肺功能指标出现差异,SIT 组肺功能指标较 ST 组明显改善($P<0.01$)。

2.4 出现新的皮肤 SPT 阳性的比例比较

SIT 组 3 例(8.8%)患者 SPT 出现新的过敏原,其中艾蒿 2 例、狗毛 1 例。ST 组 18 例(52.9%)患者出现新的过敏原,其中艾蒿 6 例、豚草 3 例、树木 3 例、狗毛 3 例、蟑螂 2 例、猫毛 1 例,2 组比较差异有统计学意义($\chi^2=31.26, P<0.01$)。

2.5 不良反应

SIT 组发生 I 级反应 3 次,II 级反应 2 次,其中 2 次发生在剂量递增阶段,其余发生在剂量维持阶段,均经口服抗组胺药和(或)吸入 β_2 受体激动剂后缓解,无 III~IV 级严重不良反应发生。

2.6 随访

本研究对螨诱导的 AR 伴哮喘患者进行 3 年的随访,SIT 组失访 1 例,ST 组失访 2 例。

3 讨论

随着工业化进程的加速,人们生活方式的改变以及传染病的减少等因素的影响,我国变应性疾病如变应性哮喘、AR 的患病率呈逐年上升趋势。二者均以慢性气道炎症为特征,且鼻黏膜和支气管黏膜的炎症在发病诱因、遗传学改变、局部的病理学改变、机体免疫功能异常和发病机制等方面均非常相似,是“同一气道、同一疾病”。世界卫生组织(WHO)推荐治疗过敏性疾病应采取综合治疗方案(对症治疗+对因治疗)。SIT 治疗被认为是唯一可能会改变变应性疾病自然进程的治疗方法,它是一种对过敏症的个体逐渐增加其过敏原浸液的摄入,从而改善过敏症状的重要治疗手段^[2]。

尘螨是世界范围内引起变应性哮喘、AR 最常见的室内变应原。当变应原进入机体后,可以激活辅助性 T 细胞,促使其分化,增殖为 Th1 和 Th2 细

表 3 2 组哮喘症状、用药评分和肺功指标比较

$\bar{x} \pm s$				
组别	哮喘症状评分	用药评分	FEV ₁ /%	FEV ₁ /%
SIT 组				
治疗前	3.49±1.26	0.87±0.56	80.87±5.63	80.32±1.45
治疗 1 年	1.32±0.47 ¹⁾³⁾	0.23±0.12 ¹⁾³⁾	85.36±3.13 ¹⁾	84.48±5.23 ¹⁾
治疗 2 年	0.84±0.38 ⁴⁾	0.13±0.17 ⁴⁾	91.74±4.28	92.39±6.52
治疗 3 年	0.61±0.21 ⁵⁾	0.05±0.14 ⁵⁾	98.05±0.13 ⁵⁾	97.48±3.48 ⁵⁾
ST 组				
治疗前	3.42±1.32	0.86±0.37	81.02±3.42	80.37±1.28
治疗 1 年	2.16±0.51 ²⁾	0.57±0.38 ²⁾	85.18±4.12 ²⁾	84.10±1.12 ²⁾
治疗 2 年	2.08±0.43	0.46±0.29	90.43±4.62	90.86±8.18
治疗 3 年	2.01±0.36	0.38±0.16	90.51±3.67	91.03±3.35

与 SIT 组治疗前比较,¹⁾ $P<0.01$;与 ST 组治疗前比较,²⁾ $P<0.01$;与 ST 组治疗 1 年比较,³⁾ $P<0.01$;与 ST 组治疗 2 年比较,⁴⁾ $P<0.01$;与 ST 组治疗 3 年比较,⁵⁾ $P<0.01$ 。

胞,其中 Th2 细胞可以分泌 sIgE,sIgE 通过结合肥大细胞使其致敏,并且引起 Eos 浸润和释放出多种炎性递质和细胞因子。SIT 治疗主要用于由不可避免的吸入性变应原引起的 IgE 介导的过敏性疾病,包括 AR、过敏性哮喘^[2]等。

本研究对螨诱导的 AR 伴哮喘患者进行了 3 年的 SIT 治疗及随访。研究发现,治疗 1 年后,SIT 组的鼻炎和哮喘症状均改善,合并用药减少,此与王红玉等^[6,10]研究结果一致。治疗组的肺通气功能经过 1 年的治疗后并无明显变化,非特异性气道高反应性的改善在 2 组间未见显著差别,此结果可能与本研究大多患者规律使用吸入糖皮质激素有关。但是经过 3 年的 SIT 治疗,不但鼻炎、哮喘的症状评分和用药评分明显下降,血 Eos 水平恢复正常,SPT 的 SI 值减少,而且肺功能亦得到显著改善,与 ST 组相比上述指标差异均有统计学意义。说明气道炎症的改善需要较长时间,这也是 SIT 需要 3~5 年长期治疗的原因之一^[2,11]。SIT 的疗效评估,主要依据临床症状缓解以及用药量减少,本研究 SIT 组 sIgE 水平虽有下降,但与 ST 组相比差异无统计学意义,提示 sIgE 代表过敏患者的特异质状况,临床症状的控制与 sIgE 的水平无线性关系。

SIT 是针对病因治疗的一种方法,它通过诱导产生 sIgG4 封闭抗体、调节 Th1/Th2 平衡、调节性 T 细胞介导免疫耐受和降低变应原特异性 IgE 分泌等机制^[12],阻止 IgE 致敏的肥大细胞发生脱颗粒反应,使依赖 IgE 的 I 型变态反应得到抑制。为保证 SIT 取得良好疗效及安全性,我们应掌握好适应证,选择合适的患者;应用标准化 SIT 治疗并坚持完整疗程,联合应用抗炎对症药物。

参考文献

- [1] 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.
- [2] BOUSQUET J, LOCKEY R F, MALLING H J. The WHO panel members. Allergen immunotherapy;

therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper[J]. J Allergy Clin Immunol, 1998, 102: 558—562.

- [3] 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.
- [4] 中华医学会呼吸病学分会哮喘组.支气管哮喘防治指南(支气管哮喘的定义、诊断、治疗及教育和管理方案)[S].中华结核和呼吸杂志, 2008, 31(3): 177—185.
- [5] 乔兼善.变态反应学实验技术[J].北京:协和大学出版社, 2002: 107—108.
- [6] 王红玉,林小平,郝创利,等.标准化屋尘螨疫苗免疫治疗对变应性支气管哮喘的疗效[J].中华结核和呼吸杂志, 2006, 29(10): 679—679.
- [7] HOGG J C, JAMES A L, PARE P D. Evidence for inflammation in asthma[J]. Am Rev Respir Dis, 1991, 143(3 Pt 2): S39—S42.
- [8] BOUSQUET J, HEJJAOU A, CLAUZEL A M, et al. Specific immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. II. Prediction of efficacy of immunotherapy[J]. J Allergy Clin Immunol, 1998, 82: 971—977.
- [9] ALVAREZ-CUESTA E, BOUSQUET J, CANONICA G W, et al. Standards for practical allergen-specific immunotherapy[J]. Allergy, 2006, 61(Suppl): 1—20.
- [10] 王成硕,张罗,韩德民,等.标准化尘螨变应原疫苗治疗变应性鼻炎 1 年的疗效和安全性研究[J].中国耳鼻咽喉头颈外科, 2007, 14(1): 3—6.
- [11] JOINT TASK FORCE ON PRACTICE PARAMETERS. Allergen immunotherapy: a practice parameter. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. American College of Allergy, Asthma and Immunology [J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2003, 90(1 Suppl 1): 1—40.
- [12] MAAZI H, SHIRINBAK S, WILLART M, et al. Contribution of regulatory T cells to alleviation of experimental allergic asthma after specific immunotherapy[J]. Clin Exp Allergy, 2012, 42: 1519—1528.

(收稿日期:2014-11-18)