

变应性鼻炎特异性免疫治疗近期疗效 观察及影响因素分析*

耿聪俐¹ 袁晓培¹ 邢志敏¹ 余力生¹ 王旻¹ 林裕强¹ 刘燕¹ 张改¹

[摘要] 目的:观察变应性鼻炎(AR)特异性免疫治疗(SIT)近期疗效,并探讨影响其疗效的相关因素。方法:比较57例接受SIT的螨过敏患者治疗前及进入维持期后的症状评分、视觉模拟量表(VAS)评分、用药评分,利用 t 检验及Spearman相关分析研究患者年龄、性别、皮肤点刺试验(SPT)和血清sIgE等级与疗效的相关性。结果:SIT治疗前后患者症状评分、VAS评分、用药评分均差异有统计学意义;但患者性别、年龄、SPT和血清sIgE等级与SIT近期疗效不具有显著的相关性。结论:AR的SIT是一种行之有效的治疗方法,在变应原明确诊断后应尽早应用。

[关键词] 鼻炎,变应性;特异性免疫治疗;短期疗效;影响因素

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2015.21.004

[中图分类号] R765.21 **[文献标志码]** A

Short-term efficacy and factors of specific immunotherapy on patients with allergic rhinitis

GENG Congli YUAN Xiaopei XING Zhimin YU Lisheng

WANG Min LIN Yuqiang LIU Yan ZHANG Gai

(Department of Otolaryngology, Peking University People's Hospital, Beijing, 100044, China)

Corresponding author: XING Zhimin, E-mail: xing_zhimin@tom.com

Abstract Objective: To evaluate the short-term efficacy and investigate the factors of specific immunotherapy (SIT) efficacy of allergic rhinitis. **Method:** Fifty-seven patients with allergic rhinitis to dermatophagoides pteronyssinus were included to receive SIT. Pair t -test was used to compare the symptom scores, visual analogue scores (VAS) and medication scores in patients before SIT and into maintain treatment statement to evaluate the clinical efficacy. T-test and Spearman correlation analysis were used to analyze the correlation between gender, age, reaction condition of skin prick test(SPT) and serum sIgE and the efficacy of SIT. **Result:** SIT was able to significantly reduce the symptom scores, VAS and medication scores. But the correlation between gender, age, SPT, and sIgE and the efficacy of SIT were not significant. **Conclusion:** SIT is effective in the short-term treatment of AR. Further research is needed to investigate the factors that impact the efficacy of SIT.

Key words rhinitis, allergic; specific immunotherapy; shot-term efficacy; factors

变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)是常见的呼吸道变态反应疾病,在我国的患病率高达11%^[1]。近年来AR的发病率呈迅猛上升趋势,严重影响了患者的生活质量,并可引起哮喘等众多并发症。其治疗策略为:避免接触过敏原、药物控制症状、特异性免疫治疗(specific immunotherapy, SIT)和患者教育^[2]。其中SIT被认为是唯一的对因治疗方法^[2],可以改善机体的免疫状态,促进其趋于平衡,阻止疾病的进一步发展^[3]。目前对免疫治疗的作用机制及疗效的影响因素并不十分清楚,本研究旨在观察螨过敏AR患者SIT的近期疗效并探讨影

响疗效的因素。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2014-01—2014-12期间在我院接受免疫治疗6个月进入维持阶段的螨过敏AR患者57例,其中男25例(43.9%),女32例(56.1%);年龄5~63岁,平均(37.3±17.9)岁。所有患者均符合2009年武夷山《变应性鼻炎诊断和治疗指南》诊断标准。排除标准包括:正在使用 β 受体阻滞剂;心血管疾病或全身疾病不能耐受长期疫苗注射的;妊娠妇女或近期有孕育计划的妇女;有精神疾患,依从性差,不能完成治疗的患者;未经控制的哮喘或重度哮喘(充足药物治疗下第1秒钟用力肺活量持续低于70%预测值);恶性肿瘤患者;严重的免疫缺陷疾病;急性感染性疾病。

*基金项目:北京市科技计划首都临床特色应用研究课题“变应性鼻炎特异性皮下免疫治疗疗效评估及影响因素分析”(No:Z131107002213056)

¹北京大学人民医院耳鼻咽喉科(北京,100044)

通信作者:邢志敏, E-mail: xing_zhimin@tom.com

1.2 数据收集

建立患者个人资料档案,对患者病情和治疗效果进行门诊回访和电话追踪。记录皮肤点刺试验(skin prick test, SPT)结果或血清 sIgE 水平、AR 症状评分、视觉模拟量表(visual analogue scores, VAS)评分和用药评分。

1.3 治疗方法

所有患者采用 SIT 治疗。选择丹麦安脱达标准化螨变应原疫苗,采用常规皮下注射方案,具体方案详见产品说明书。当患者有症状发作时,可以使用糖皮质激素、抗组胺药、白三烯受体拮抗剂等缓解。

1.4 评估方法

1.4.1 SPT 采用 ALK 标准化螨变应原点刺液,按照说明,设生理盐水为阴性对照,组胺溶液为阳性对照。皮肤指数(skin index, SI)=过敏原直径/组胺直径。“-”为 $0 \leq SI < 0.25$,“+”为 $0.25 \leq SI < 0.50$,“++”为 $0.5 \leq SI < 1.0$,“+++”为 $1.0 \leq SI < 2.0$,“++++”为 $SI \geq 2.0$ 。若阴性对照有反应,须在点刺阳性直径中减去阴性直径。

1.4.2 血清 sIgE 欧蒙系统检测血清屋尘螨、粉尘螨 sIgE 水平。分级标准如下:“0 级”为 $0 \leq sIgE$ 含量 < 0.35 ,“1 级”为 $0.35 \leq sIgE$ 含量 < 0.70 ,“2 级”为 $0.70 \leq sIgE$ 含量 < 3.50 ,“3 级”为 $3.50 \leq sIgE$ 含量 < 17.50 ,“4 级”为 $17.50 \leq sIgE$ 含量 < 50.00 ,“5 级”为 $50 \leq sIgE$ 含量 < 100 ,“6 级”为 $sIgE$ 含量 ≥ 100 ,单位为 Ku/l。

1.4.3 症状评分 分别对喷嚏、清涕、鼻塞、鼻痒 4 个症状进行评估,评分标准见表 1^[4]。

1.4.4 VAS 评分 针对喷嚏、清涕、鼻塞、鼻痒 4 个症状,分别进行 VAS 评分。“0”代表无困扰,“10”代表能想到的最严重的困扰,请患者在 VAS 标尺上标出,记录在案^[5]。

1.4.5 用药评分 抗组胺药(鼻用、眼用、口服)1 分;抗白三烯类药物 1 分;支气管扩张剂 1 分;局部糖皮质激素(鼻、吸入)2 分;口服糖皮质激素 3 分; β 受体激动剂 1 分^[6]。

1.5 疗效判定

疗效=(治疗前总分-治疗后总分)/治疗前总分 $\times 100\%$ 。 $\leq 20\%$ 为无效, $>20\% \sim 50\%$ 为有效, $>50\%$ 为显效^[7]。

1.6 统计方法

使用 SPSS 20.0 统计软件,采用配对 t 检验比较治疗前及进入维持期后的症状评分、VAS 评分、用药评分,利用独立样本 t 检验分析不同性别患者 SIT 近期疗效的差异,利用 Spearman 相关分析研究患者年龄、SPT 和血清 sIgE 等级与疗效的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 免疫治疗近期疗效观察

SIT 治疗前后患者的症状评分和 VAS 评分情况见表 2、表 3。SIT 前用药评分为 (2.11 ± 1.46) 分,SIT 后为 (1.23 ± 1.134) 分,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。57 例接受 SIT 的 AR 患者中,显效 20 例(35.09%),有效 22 例(38.60%),无效 15 例(26.32%),总有效率为 73.68%(42/57)。

2.2 免疫治疗近期疗效观察影响因素

独立样本 t 检验结果表明,不同性别患者 SIT

表 1 螨过敏 AR 患者症状评分标准

分级计分	喷嚏(一阵)/次	流涕(每天)/次	鼻塞	鼻痒
1 分	3~5	≤ 5	有意识吸气时	间断
2 分	6~10	5~9	间歇或交互性	蚁行感,但可忍受
3 分	≥ 11	≥ 10	几乎全天用口呼吸	蚁行感,难忍

表 2 SIT 前后患者的症状评分比较

时间	喷嚏	流涕	鼻塞	鼻痒	症状总分
治疗前	2.09 ± 0.892	2.18 ± 0.909	1.82 ± 0.889	1.82 ± 0.928	7.91 ± 2.452
治疗后	$1.16 \pm 0.727^{1)}$	$1.25 \pm 0.763^{1)}$	$0.93 \pm 0.651^{1)}$	$1.00 \pm 0.707^{1)}$	$4.33 \pm 2.340^{1)}$

与治疗前比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

表 3 SIT 前后患者的 VAS 评分比较

时间	喷嚏 VAS	流涕 VAS	鼻塞 VAS	鼻痒 VAS	VAS 总分
治疗前	6.09 ± 2.502	5.88 ± 2.428	5.21 ± 2.704	5.14 ± 2.642	22.32 ± 7.510
治疗后	$3.39 \pm 2.289^{1)}$	$3.26 \pm 2.216^{1)}$	$3.00 \pm 2.383^{1)}$	$2.79 \pm 2.418^{1)}$	$12.44 \pm 7.840^{1)}$

与治疗前比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

近期疗效差异无统计学意义($P>0.05$)。患者年龄、SPT 等级、sIgE 等级与 SIT 治疗后好转百分率的 spearman 相关系数分别为 0.025、-0.025、0.286,均 $P>0.05$ 。综上,患者性别、年龄、SPT 等级及血清 sIgE 等级与 SIT 近期疗效均无相关性。

3 讨论

3.1 SIT 的近期疗效

SIT 是指明确变应原后,将标准化的变应原制剂通过皮下注射或黏膜给药,剂量由小到大,浓度由低到高,反复接触患者,使其形成免疫耐受,当患者再次接触该种变应原时,不再产生过敏现象或过敏症状减轻^[8]。虽然 SIT 的分子作用机制尚未阐明,但许多随机对照研究和荟萃分析证实其有效^[2]。从本组资料的统计分析可见,AR 患者接受 SIT 后喷嚏、流涕、鼻塞、鼻痒症状评分、VAS 评分及用药评分均显著降低,总有效率达 73.68%。既往有研究报道的结果总有效率为 68.7%~88.9%^[9-10],与本研究基本一致。此外,很多研究发现接受 SIT 的患者,随着治疗时间延长,疗效进一步提高^[11]。我们也将长期随访,进一步观察。

近年来 SIT 取得了很大的进展,其在 AR 中的疗效也得到越来越多的肯定。但由于治疗周期较长,治疗成本较高,需要患者多次就诊等客观条件的限制,免疫治疗的理念并不像药物治疗那样推广,多数指南将免疫治疗作为二线治疗手段进行推荐。然而考虑到 SIT 可以减缓或阻断 AR 发展为哮喘并避免新的过敏产生^[12],应在疾病引起气道黏膜不可逆改变前早期广泛应用。对于这个更新的理念,世界变态反应组织在 2009 年发布的《舌下变应原特异性免疫治疗白皮书》已经做了初步的阐述,并指出药物治疗失败不必作为免疫治疗的必要条件^[13]。然而,有些患者经过长期的免疫治疗效果并不理想,这就需要临床医生仔细甄选患者,排除可能影响疗效的因素。

3.2 SIT 近期疗效的影响因素

王全桂等^[9]对 164 例常年性 AR 行 SIT 后疗效的分析表明,年龄、性别与 SIT 疗效无关。刘季萍等^[14]以 150 例对粉尘螨过敏的 AR 患者为研究对象,行标准化粉尘螨滴剂的舌下脱敏治疗,得出不同年龄组患者取得的总体疗效未见明显差别。李献清等^[7]回顾性分析了 219 例 AR 患者 SIT 的长期疗效,发现疗效与年龄因素的相关性同样不明显。本研究显示 SIT 治疗与患者性别、年龄相关性不明显,与既往研究结果基本一致。从目前数据来看,SIT 疗效与 SPT 等级和血清 sIgE 等级无显著相关关系。分析原因如下:①虽然 SPT 等级与血清 sIgE 等级是判断特异性体质的主要依据,然而由于变应原对机体致敏部位有差异,皮肤中过敏反应、血清游离抗体和鼻黏膜的过敏反应可能并不完

全一致。正如很多研究发现 SPT、血清 sIgE 与 AR 患者鼻部症状也没有相关性^[15]。②变态反应由 2 个阶段组成:速发相和迟发相。速发相中被致敏的肥大细胞起核心作用,变应原与其接触,肥大细胞释放各种炎症递质,包括组胺、类胰蛋白酶、食糜酶、激肽原酶等,同时加速许多细胞因子、趋化因子、生长因子合成^[16];这些炎症递质作用于鼻黏膜组织,患者出现症状。这种免疫级联瀑布效应一旦触发,跟初始的 sIgE 含量的关系就不大了。在接触变应原后 6~9 h 内肥大细胞和 T 细胞还可以激发迟发相反应,在炎症递质的作用下使炎症细胞浸润鼻黏膜,而其中 T 细胞可不依赖 IgE 介导^[17]。因此患者的症状和疗效与 sIgE 含量相关性不显著也可以解释。③Huggins 等^[18]发现在 SPT 为阴性的 AR 患者的鼻腔分泌物中可检测到 sIgE,随后的一些临床证据也支持鼻腔局部变态反应并不完全依赖机体是否存在特异性体质^[19];这些局部 AR 患者,其病史与实验室检查的不一致也是本研究结论的佐证。因此对于患者的选择,并不是只有强阳性患者才可以推荐 SIT。AR 是一种机制复杂的疾病,SIT 也是一种机制复杂的治疗,其疗效的产生与患者的生理、社会、心理因素都有联系。所以,我们在帮助患者进行医疗决策的过程中,要综合考虑、全面评价。

综上所述,AR 患者行 SIT 是一种行之有效的治疗方法,在变应原诊断明确后应尽早应用。

参考文献

- [1] 韩德民,张罗,黄丹,等.我国 11 个城市变应性鼻炎自报患病率调查[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2007,42(5):378-384.
- [2] BROZEK J L, BOUSQUET J, BAENA-CAGNANIC E, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma GUIDELINES:2010 revision [J]. Allergy Clin Immunol, 2010, 126:466-476.
- [3] MAROGNA M, TOMASSETTI D, BERNASCONI A, et al. Preventive effects of sublingual immunotherapy in childhood; an open randomized controlled study [J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2008, 101:206-211.
- [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] LIM M, GORS L, DARBY Y, et al. The relationship between subjective assessment instruments in chronic rhinosinusitis[J]. Rhinology, 2007, 45:144-147.
- [6] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科学组,中华医学会耳鼻咽喉科分会鼻科学组.变应性鼻炎特异性免疫治疗专家共识[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2011,46(12):976-980.

(下转第 1863 页)

复查动脉血气患者血氧指标改善后再决定进行手术,以便保证手术和麻醉的安全性;②必须与患者及家属做好有效沟通,告知手术的必要性、可行性,特别是手术的局限性及围手术期的风险,避免由于患者及家属对手术期望值过高而引起纠纷,应准确告知以下内容:鼻腔扩容术是治疗 OSAHS 的重要的措施,但不能一次性彻底根治,必须有综合治疗的思想准备,对于所进行手术的疗效应有理性期待;鼻腔扩容术是一个基础手术,只有部分患者可能达到治愈的目标,而大部分 OSAHS 患者后续可能还需要通过控制体重、加强锻炼、佩戴阻鼾器、CPAP 治疗或接受二期腭咽部等其他部位手术,以便巩固疗效。

参考文献

- [1] MCNICHOLAS W T, BONSIGORE M R. Sleep apnea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities [J]. *Eur Respir J*, 2007, 29: 156-178.
- [2] 韩德民. 关注上呼吸道阻塞性疾病的源头性作用[J]. *中国医学文摘(耳鼻咽喉科学)*, 2008, 23(2): 60-61.
- [3] GONCALVES S C, MARTINEZ D, GUS M, et al. Obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a case-control study[J]. *Chest*, 2007, 132: 1858-1862.
- [4] 韩德民, 叶京英. 睡眠呼吸障碍疾病的综合防治[J]. *中华医学杂志*, 2005, 85(44): 3097-3098.
- [5] 韩德民, 臧洪瑞. 鼻腔扩容技术[J]. *中国医学文摘(耳鼻咽喉科学)*, 2009, 24(3): 197-198.
- [6] 彭易坤, 胡德峰, 代喻兵, 等. 鼻腔扩容术对改良腭咽成形术效果的影响[J]. *中国耳鼻咽喉科杂志*, 2011, 11(5): 301-304.
- [7] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编委会, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会咽喉学组. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊断和外科治疗指南[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2009, 44(2): 95-96.
- [8] LIISTRO G, ROMBAUX P, BELGE C, et al. High Mallampati score and nasal obstruction are associated risk factors for obstructive sleep apnea[J]. *Eur Respir J*, 2003, 21: 248-252.
- [9] BARKDULL G C, KOHL C A, PATEL M, et al. Computed tomography imaging of patients with obstructive sleep apnea[J]. *Laryngoscope*, 2008, 118: 1486-1492.
- [10] 陈曦, 李进让. 单独鼻腔手术治疗阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征疗效的 Meta 分析[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2015, 29(6): 499-504.
- (收稿日期: 2015-08-12)
-
- (上接第 1859 页)
- [7] 李献清, 邱前辉, 韩虹, 等. 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[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2015, 29(3): 215-218.
- [8] 张罗, 韩德民. 变应性鼻炎的变应原特异性皮下免疫治疗[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2007, 42(10): 711-716.
- [9] 王全桂, 刘志贤, 张志超, 等. 影响常年性变应性鼻炎免疫治疗效果的相关因素[J]. *临床耳鼻咽喉科杂志*, 2006, 20(11): 481-483.
- [10] 王成硕, 张罗, 韩德民, 等. 标准化尘螨变应原疫苗治疗过敏性鼻炎一年的疗效和安全性研究[J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2007, 17(1): 56-58.
- [11] 王旻, 邢志敏, 李秀玲, 等. 变应原特异性免疫治疗对螨过敏的难治性变应性鼻炎症状和生活质量的影响[J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2011, 18(12): 634-637.
- [12] FIOCCHI A, FOX A T. Preventing progression of allergic rhinitis: the role of specific immunotherapy[J]. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*, 2011, 96: 91-100.
- [13] CANONICA G W, BOUSQUE T J, CASALET, et al. Sub-lingual immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2009[J]. *Allergy*, 2009, 64(Suppl 91): 1-59.
- [14] 刘季萍, 胡晓勋, 付书彩, 等. 粉尘螨滴剂治疗不同年龄变应性鼻炎患者的疗效评估[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2014, 28(5): 289-292.
- [15] 刘燕, 邢志敏, 王旻, 等. 变应性鼻炎患者主客观指标相关性研究[J]. *中国免疫学杂志*, 2014, 30(4): 252-254.
- [16] GALLIS J, TSAI M, PILIPONSKY A M. The development of allergic inflammation[J]. *Nature*, 2008, 454: 445-454.
- [17] 张罗. 变应性鼻炎的发病机制[M]//韩德民. 变应性鼻炎. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 95-98.
- [18] HUGGINS K G, BROSTOFF J. Local production of specific IgE antibodies in allergic-rhinitis patients with negative skin tests[J]. *Lancet*, 1975, 306: 148-150.
- [19] RONDON C, DONA I, LOPEZ S, et al. Seasonal idiopathic rhinitis with local inflammatory response and specific IgE in absence of systemin response[J]. *Allergy*, 2008, 63: 1352-1358.
- (收稿日期: 2015-06-01)