

变应性鼻炎治疗的三部曲“脱离、脱敏、脱症”*

Treatment trilogy of allergic rhinitis: keep away from allergens,
desensitization, and symptomatic treatment

杨钦泰¹

[关键词] 鼻炎, 变应性; 变应原; 脱敏; 药物治疗

Key words rhinitis, allergic; allergens; desensitization, immunologic; drug therapy

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2017.01.002

[中图分类号] R765.21 [文献标志码] C



专家简介:杨钦泰, 中山大学附属第三医院耳鼻咽喉-头颈外科副主任, 主任医师, 医学博士, 博士生导师。中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会青年委员; 中华医学会医学科学分会青年委员; 中国医促会过敏科学分会常委兼副秘书长; 广东省医学会耳鼻咽喉科学分会常委、基础医学组组长; 广东省医师协会耳鼻咽喉科医师分会常委; 广东省医学会变态反应学分会常委; 广东省生物医学工程学会耳鼻咽喉科分会常委。《Therapeutics and Clinical Risk Management》及《国际耳鼻咽喉头颈外科杂志》编委。承担 12 项国家、省、市级科研课题, 发表相关研究论文 50 余篇, 其中在《新英格兰医学杂志》等国际杂志发表 SCI 文章 12 篇, 获得国家发明和实用新型专利 8 项, 参编专著 3 本。

变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)的全球发病率日益增高,严重影响患者的生活质量,然而治疗手段仍然有限^[1]。我们将现有的治疗方法总结成 3 大类,即“三部曲”,按照治疗的难易程度分成脱离变应原、脱敏治疗和对症治疗,简称“脱离、脱敏、脱症”。所谓“脱离”是指从源头上远离过敏的病因(变应原),使 AR 不治而愈;“脱敏”是指从体质上,通过变应原特异性免疫治疗(specific immunotherapy, SIT)重塑免疫平衡,达到长期缓解的疗法;“脱症”是指从症状上,通过合理使用对症药物达到缓解 AR 症状的目的。因此,“弹”好这个“三部曲”是鼻科医生有效控制 AR 的关键所在。

我们知道 AR 的发生需要具备 3 个必要因素^[1-2],第一要素是要有特异性体质的患者;第二要素是要有明确的变应原;第三要素是患者的鼻黏膜必须与变应原多次接触后才会产生大量的炎性递质(组胺、前列腺素、白三烯等),从而激发出鼻痒、喷嚏、流涕和鼻塞等典型 AR 症状,而“脱离、脱敏、脱症”这 3 种治疗方法正好对应的是“变应原、鼻黏膜和炎性递质”三大要素。

1 第一三部曲是“脱离”

“脱离”即远离变应原。季节性 AR 主要由季

节性的花粉导致,北方地区比较常见,而花粉传播具有明显的地域性,因此花粉季节如果 AR 患者能够暂时脱离这个花粉环境,那么 AR 会因为切断了变应原这一要素而不会发生,因此不用治疗症状就消失了。这是所有治疗方式中的最佳疗法,但由于受到许多客观条件的影响,使得这一方法难以实施,其中经济因素和劳动雇佣等问题可能是限制迁移的最大障碍。但日本和美国等部分发达国家已经开始实施国内广泛的花粉浓度监控,像天气预报一样指引 AR 患者进行“花粉季节性移民”,已经取得了良好的效果^[3]。比如美国本土有许多因雪松花粉导致 AR 和哮喘的儿童,当花粉季节到来之前这些患儿就迁移到纬度较高的阿拉斯加暂时居住和学习,等到花粉季节结束后再迁回美国本土,这样患儿就不再出现鼻炎和哮喘的症状,也避免了大量药物的摄入,而且每年又可以到外地度假,这是一种非常令人愉悦、高效的治疗方法。因此对于中-重度花粉过敏的患者,“季节性移民”是最理想的治疗方案。我国北方地区豚草、艾蒿等花粉导致的季节性 AR 比较常见,而南方地区主要是尘螨导致的常年性 AR。目前,中国有能力实现“季节性移民吗”?我们认为随着中国经济的持续发展和 GDP 的逐年增加,以及互联网的普及降低了对工作地点的限制,相信不久的将来针对 AR 的“季节性移民”将有可能在中国普遍推广实施。另外,对

* 基金项目:国家自然科学基金(No:81371072,81670912)

¹ 中山大学附属第三医院耳鼻咽喉头颈外科(广州,510630)

通信作者:杨钦泰, E-mail: yang.qi@163.com

于尘螨引起的常年性 AR 进行“季节性移民”有效吗?答案也是肯定的。尘螨主要生活在温暖、潮湿和低海拔地区,随季节变换会出现繁殖的高峰期和低谷期,这类患者往往一年四季中存在 AR 发作的高峰季节,因此,在尘螨高峰季节进行适当的“季节性移民”同样可能取得一定疗效。对于尘螨导致的常年性 AR 患者,我们建议多走出钢筋水泥的大城市,多接触大自然,这也是治疗的一部分,远离变应原,则脱离过敏^[4]。

2 第二部曲是“脱敏”

“脱敏”即 SIT,应用敏感变应原重塑 AR 患者的免疫平衡,达到长期缓解的疗法。2006 年 N Eng J Med^[5]发表一篇文章,作者采用随机、双盲、安慰剂平行对照的研究方法,对 285 例学龄前变应性哮喘患儿进行了为期 36 个月的临床观察,治疗组(143 例)和对照组(142 例)分别吸入糖皮质激素或安慰剂。研究结果发现,在 2 年治疗期的最后 2 个月中,治疗组的无症状日比例为 96%,对照组为 89%,表明药物疗效显著。但是停止治疗后 1 年观察期的最后 2 个月中,治疗组的无症状日比例下降至 84%,对照组为 87%。这说明药物对症治疗在停止以后并不能长期改变疾病的进程,疗效无法持续,即不能改变哮喘症状的发展及继续改善肺功能。大量研究数据证实,单纯药物治疗变应性疾病存在不足,首先是非对因的治疗手段;其次是停药后症状容易复发;更重要的是不能改变变应性疾病的自然病程,而且缺乏预防作用。因此,SIT 在学术界越来越受到重视,2011 年正值脱敏疗法应用于临床 100 周年之际,J Allergy Clin Immunol^[6]杂志整版报道了该技术的过去、现在以及光明的未来。2015 年,中国新版 AR 诊疗指南将 SIT 从二线治疗地位提升到一线。那么,为什么我们要推荐 SIT 呢?因为,SIT 既是一种治疗手段,还是一种预防手段。首先,SIT 是一种有效的治疗手段,可以从整体上重塑患者的免疫系统;是唯一可能改变疾病自然病程的治疗措施(对因治疗);能够减少(停用)对症用药;能够明显减轻甚至完全缓解症状从而改善患者的生活质量。另外,SIT 还是一种预防手段,可以预防疾病复发且具有长期疗效;可以预防疾病加重(如 AR 发展成为哮喘);可以预防新的过敏形成;还可以总体降低家庭和社会负担。

目前,国内只有皮下和舌下免疫治疗 2 种方法,它们对 AR 治疗的有效性以及长期有效性和对哮喘的预防作用已经得到循证医学的证实。虽然 SIT 需要患者付出较大的时间成本和经济成本,有效率也不是 100%,但是它代表未来治疗的发展方向,所以中国新的指南指出 SIT 可以作为 AR 患者的一线治疗手段,而不再是辅助性的治疗方法。我们都知道变应性疾病存在“allergy march”即“过敏

进程”的概念,比如部分 AR 经过一段时间可能进展为哮喘,而持续性哮喘可能出现支气管不可逆的组织重塑,因此,在疾病早期,在组织没有出现不可逆性病理改变之前阻断变应性炎症这个恶性循环,对于有效控制鼻炎或者哮喘是非常有意义的,因此一旦诊断为 AR 并明确变应原后就可以推荐患者进行 SIT,而不是在所有治疗方法无效时才采用。当然不是要求每个患者都必须进行 SIT,因为适应证的选择、经济成本和时间成本等各方的考量与平衡也非常重要。

现代化、城市化的生活方式是导致 AR 和哮喘发病率逐年增加的重要因素。广州是南方最大的现代化都市,近十余年变化非常大,城市化进程非常迅猛,因此笔者总结了广州地区 AR 患者变应原谱的情况以及 10 年的变化趋势,发现 AR 患者尘螨过敏阳性率达 89.1%,高居榜首,且 10 年波动不大,但值得注意的是广州地区宠物皮毛过敏的患者在 10 年间增加了 2 倍^[7]。调查发现,随着生活水平的提高及城市化生活方式的普及,10 年来大城市宠物饲养量增加了 9 倍(中国产经新闻报 2014),由此带来的后果就是宠物皮毛过敏的患者增加了 2 倍^[7]。对于宠物过敏我们非常棘手,首先,一旦饲养动物,因为与动物日久生情将难以割舍;其次,国内尚未有针对宠物皮毛脱敏的商业化、标准化制剂而不能进行 SIT。因此我们呼吁相关部门应该尽快研制或者引进宠物皮毛脱敏制剂对此类患者进行脱敏治疗,使可爱的宠物重新回到孩子们的怀抱。

3 第三部曲是“脱症”

“脱症”即对症治疗,指合理使用对症药物,达到最大限度缓解 AR 症状的治疗方式。目前,随着人们生活水平的提高,患者对用药的安全性提升到与疗效同等重要的地位,因此医生在日常工作中平衡药物的疗效和安全性显得非常重要。目前研究发现,即使采用最佳的药物治疗方案,仍然有部分患者疗效欠佳^[2],究其原因可能是对激素不敏感或者单一药物不能全面覆盖主要炎症递质。最新的研究表明,组胺在 AR 的速发相中起重要作用,是导致鼻痒、喷嚏和流涕的重要炎症递质;而在迟发相中半胱氨酰白三烯则是主要炎症递质,对鼻塞等症状起到重要作用^[8]。因此对 AR 的主要炎症递质进行全面的“拦截”是缓解 AR 所有症状的关键所在,然而,目前的药物均难以达到这一点,即使是抗炎效果最强的鼻用激素也存在“漏洞”,比如鼻用激素对半胱氨酰白三烯的拮抗效果就存在不足^[9-10]。因此,对于中-重度 AR 患者往往需要联合用药才能取得良好的效果,一般采用鼻用激素对鼻黏膜产生的重要炎症递质进行全面“撒网拦截”,另外联合抗组胺和抗白三烯等药物进行重点炎症递质的“拦截”,这

种局部与全身系统的联合用药疗法称为“全面撒网、重点击破”,从而达到对 AR 最佳的治疗效果。

临床如战场,药物如同医生手中的“武器”,我们必须对手中“武器”的性能了如指掌才能够达到治疗的“快、准、强”。最新指南指出,AR 治疗的一线用药主要有如下 4 种^[1]:①口服抗组胺药:轻度 AR 患者首选,而中-重度 AR 则需与其他药物合用,为了避免镇静作用,优先选择第二代抗组胺药,而单独用药的疗效稍逊于鼻喷激素,但没有激素不良反应的风险;②口服白三烯受体拮抗剂:对于迟发相症状显著,如鼻塞等的效果优于抗组胺药,而单独用药的疗效稍逊于鼻喷激素,但没有激素不良反应的风险,该药对上下呼吸道炎症均有效,联合激素效果更佳,且具有极好的安全性和耐受性;③鼻用抗组胺药:对季节和常年性 AR 均有效,安全性好,具有起效快的特点,可以按需使用,联合鼻内激素治疗效果更佳;④鼻用激素:中-重度 AR 患者首选,单独治疗 AR 效果好,起效比鼻内抗组胺和抗白三烯药慢,且未显示有抑制儿童生长的不良反应。我们必须全面了解上述药物的性能,针对不同患者进行个性化的治疗,这样才能取得更好的治疗满意度。

对于药物治疗,最后必须关注 2 个问题,第一是“同一气道、同一疾病”的问题;第二就是“最轻炎症持续状态”的问题。AR 和变应性哮喘是同一类疾病,同属于一个气道,经常会同时存在,因此为了理想地控制临床症状,往往需要局部用药和全身系统性用药结合才能起到良好的疗效。变态反应性疾病是全身系统性疾病,鼻科医生在治疗鼻部问题的同时需要放眼全身,同时顾及其他系统的变态反应性疾病。其次,我们需要重视 AR“最轻炎症持续状态”的概念,当无症状期,AR 患者鼻黏膜炎症处于阈值之下,虽然没有症状但炎症是持续存在的、不稳定的,因此在药物治疗时必须考虑上述问题,比如用药时间必须足够长,不能因为没有症状而不规范用药或者随便停药,例如新版 AR 指南明确指出^[1]:AR 的一线用药鼻用糖皮质激素对于轻度和中-重度 AR 的治疗,按推荐剂量每天喷鼻 1~2 次,疗程不少于 2 周;而对于中-重度持续性 AR 疗程是 4 周以上,另外,鼻用糖皮质激素长期使用(1 年以上)总体是安全的。

最后,盐水冲洗对于 AR 来说也是一种非常重要的“脱症”辅助疗法^[1,11],我们认为盐水冲洗鼻腔至少有如下三大好处,首先,可以带走残存在鼻腔的变应原;其次,可以减轻鼻黏膜的炎性负荷,炎症时鼻黏膜产生大量的黏液、炎症细胞和炎症因子,冲洗可以带走这些物质从而减轻黏液纤毛毯的负担,改善其功能;最后,高渗生理盐水可以增加黏膜

的局部血供,增强纤毛的工作效率。对于儿童、老人可以采用商品化的生理性海水喷雾,这样可以在不同体位和年龄人群中安全使用。

总之,AR 发病率高,根治仍然棘手,鼻科医生任重而道远,每个医生如果都能弹好 AR 治疗的“三部曲”,那么对于控制 AR、远离哮喘将起到非常重要的促进作用。

参考文献

- [1] 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. 变应性鼻炎诊断和治疗指南(2015 年,天津)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016, 51(1):6-18.
- [2] BROZEK J L, BOUSQUET J, BAENA-CAGNANI C E, et al. Global Allergy and Asthma European Network; Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision[J]. J Allergy Clin Immunol, 2010, 126:466-476.
- [3] OKUBO K, KURONO Y, FUJIEDA S, et al. Japanese Guideline for Allergic Rhinitis 2014[J]. Allergol Int, 2014, 63:357-375.
- [4] HAAHTELA T, HOLGATE S, PAWANKAR R, et al. The biodiversity hypothesis and allergic disease: world allergy organization position statement [J]. World Allergy Organ J, 2013, 6:3-6.
- [5] GUILBERT T W, MORGAN W J, ZEIGER R S, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma[J]. N Eng J Med, 2006, 354:1985-1997.
- [6] CASALE T B, STOKES J R. Future forms of immunotherapy[J]. J Allergy Clin Immunol, 2011, 127:8-15.
- [7] WANG W, HUANG X, CHEN Z, et al. Prevalence and trends of sensitisation to aeroallergens in patients with allergic rhinitis in Guangzhou, China: a 10-year retrospective study[J]. BMJ Open, 2016, 6:e011085.
- [8] OKUBO K, KURONO Y, FUJIEDA S, et al. Japanese guideline for allergic rhinitis 2014[J]. Allergology Int, 2014, 60:171-189.
- [9] HOYTE F C, MELTZER E O, OSTROM N K, et al. Recommendations for the pharmacologic management of allergic rhinitis. Allergy & Asthma Proceedings the Official[J]. J Regional State Allergy Societies, 2014, 35:S20-27.
- [10] GOH B S, ISMAIL M I, HUSAIN S. Quality of life assessment in patients with moderate to severe allergic rhinitis treated with montelukast and/or intranasal steroids: a randomised, double-blind, placebo-controlled study[J]. J Laryngol Otol, 2014, 128:242-248.
- [11] RABAGO D P, GUERARD E, BUKSTEIN D. Nasal irrigation for chronic sinus symptoms in patients with allergic rhinitis, asthma and nasal polyposis: a hypothesis generating study[J]. WMJ, 2008, 107:69-75.

(收稿日期:2016-11-21)