

重视预防治疗在变应性鼻炎治疗体系中的作用

The role of preventive treatment in therapeutic system of allergic rhinitis

邢志敏¹ 王梓敬¹ 李世昌¹

[关键词] 鼻炎; 变应性; 预防; 治疗

Key words rhinitis, allergic; prevention; treatment

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2017.01.003

[中图分类号] R765.21 [文献标志码] C



专家简介:邢志敏,主任医师,副教授,硕士研究生导师。现任北京大学人民医院耳鼻咽喉科副主任,鼻科组主任。社会兼职:北京医学会变态反应学分会常务委员,北京医师协会变态反应医师分会常务理事,中华医学会变态反应学分会鼻眼过敏性疾病学组(筹)成员,中国医疗保健国际交流促进会过敏科学分会常委,北京市医疗鉴定专家库成员。《中国医学文摘耳鼻咽喉科学》、《中国耳鼻咽喉头颈外科》、《山东大学耳鼻喉眼学报》、《中华临床医师杂志(电子版)》编委。主要研究方向:鼻科学,变态反应科学。2004年赴德国进修,从师于世界著名鼻科专家 Draf 教授。专长鼻内镜手术,对变应性鼻炎的防治及环境基因学做了很多研究,在国内核心期刊和 SCI 期刊共发表文章 40 余篇。

变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)是鼻腔黏膜接触吸入性变应原后由炎症递质诱发的炎症反应,可发生于任何年龄阶段,是临床常见的慢性疾病,可伴发或继发哮喘、分泌性中耳炎、鼻窦炎、鼻息肉、变应性咽喉炎等,对患者的健康和生活质量产生严重影响。AR 的发病及进程受遗传和环境因素的双重影响,由于生活模式和环境气候的改变,最近几十年全球范围内 AR 的患病率呈逐渐增加趋势,中国大陆 18 个主要城市居民 2011 年自报患病率为 17.6%,较 2005 年的 11.1% 明显增加^[1]。如何防治 AR 已引起国内外卫生部门的广泛关注,但关于预防 AR 发作及降低高危人群发病目前还没有得到足够的重视。

1 国内外关于 AR 预防治疗的指导文件

由世界卫生组织制定发表的临床指南“AR 及其对哮喘的影响”(Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma, ARIA)在 2001 年第 1 版中就提出避免接触变应原、药物治疗、免疫治疗、患者教育“四位一体”的预防与治疗相结合的 AR 治疗策略^[2],并在 2008 年修订^[3],除药物治疗外,另外 3 个方面都涉及预防 AR 发作。指南把预防治疗分为 3 级:初级预防是针对健康个人或社区环境,在没有变态反应证据的情况下避免高危人群成为变态反应疾病患者;二级预防是指对变应原有反应的证据,但还没有发病的个人进行有效干预;三级预防是对

AR 和哮喘患者建立管理的防治策略。2010 年修订版对变态反应的预防进行了更为详实的补充^[4],并将减少环境烟雾、职业变应原暴露列为强推荐措施,而将提倡母乳喂养、采取多种干预措施减少早期暴露于尘螨列为建议,所提供的证据质量低,要考虑这些措施的不确定性、可操作性及经济效益。由此,国际上相关指南及文献大多涉及三级预防,但一、二级预防措施及研究有待进一步完善^[5-7]。

2 预防 AR 的方法及研究

2.1 AR 的一级预防策略和措施

有研究发现在胎儿期已有免疫应答,对于有变应性疾病的父母在妊娠期采取什么措施降低下一代患病的风险是一级预防的核心。最近波兰学者的一项研究发现:父母中一人或两人均接受皮下免疫治疗的儿童,其变应性疾病和哮喘发病率的优势比明显低于父母均未接受皮下免疫治疗的儿童^[8]。另有研究认为,被动免疫可能通过调节母亲变应原特异性 IgG,通过胎盘和母乳传递给孩子^[9]。因此,对于有 AR 的母亲在妊娠期避免接触变应原未必对后代有利,但是环境暴露的剂量和时间有待进一步研究,母体免疫治疗也许是将来预防治疗的重要方向^[10]。

2.2 AR 的二级预防策略和措施

AR 的二级预防研究主要有如下几个方面:①喂养。哺乳的重要性一直深受关注,但是目前对母乳喂养是否能降低婴儿变应性疾病的发作尚无明确结论。ARIA(2010)推荐婴幼儿至少在出生 3 个月内应接受纯母乳喂养^[4],有研究认为回避某些食

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_zhimin27@163.com

物对儿童食物过敏或特应性皮炎可能有短暂的作用,而对呼吸道变应性疾病影响较小,对儿童生长、发育而言有一定风险和消极影响^[2,11]。尽管有研究认为补充益生菌有免疫调节作用,但对预防过敏的作用有待进一步研究^[12]。②避免接触变应原。对于高风险儿童(至少父母一方患有变应性疾病),ARIA(2010)建议在婴儿和学龄前应采取多方面的综合措施,以减少生命早期接触尘螨^[4]。具体措施包括以下:用防渗漏的材料包住卧具;用50~60℃的热水清洗床上用品;去掉地毯,使用硬地板;使用杀螨剂或丹宁酸;使用高功率且有双层加厚储尘袋的真空吸尘器除尘。以上措施可以或多或少地降低居室尘螨抗原的浓度,但是否可以减轻AR的发生有待更多的证据支持。Arshad等^[13]通过产前招募,对120例有家族变应性疾病史的儿童连续追踪了8年,发现在生命早期的8年,严格的婴儿饮食和避免接触变应原相结合,变应性疾病可以减少。③预防性免疫治疗。Yamanaka等^[14]对血清特异性IgE阳性而无变应性疾病史的患儿,给予预防性舌下免疫治疗可以有效预防花粉症的发展,发现舌下免疫治疗组中循环Tr1细胞和产生IL-10的B细胞的百分率明显增加,可能是舌下免疫治疗预防花粉症症状的重要机制。

3 AR的三级预防策略和措施

在临床中,我们面对的主要是患者,如何避免或减轻AR发作是预防工作的重心。

3.1 首先避免接触变应原^[2-7]

根据致敏的变应原不同采取不同措施,例如除螨防螨、减少饲养宠物、花粉季异地居住、戴口罩、冲洗鼻腔、鼻腔花粉阻隔剂等等。尽管采用不透气的材料覆盖卧具可以降低室内螨抗原的浓度,但对临床症状影响不大^[15]。避免接触变应原建议采取综合措施,尤其是对于常年性变应原。笔者研究发现:对尘螨过敏的AR患者居室中Der p1、Der f1抗原水平与健康对照组无明显差异,但经过撤除地毯、暴晒或定期高温洗涤被褥、通风、除尘等综合措施后,患者家中的尘螨抗原浓度进一步下降,症状明显好转^[16-17]。目前养宠物的家庭明显增多,Custovic等^[18]对2502例成年人进行研究,发现养猫和狗会增加对尘螨的致敏作用。

3.2 预防性药物治疗季节性AR

季节性AR发作时的症状明显重于常年性AR^[19],尤其是北方地区秋季花粉过敏患者常伴有结膜炎、哮喘等,严重影响患者的工作和生活,预防AR发作尤其重要。花粉飘散在不同的区域,时间相对固定,在花粉飘散时,除了采取干预措施减少与变应原的接触外,也可以提前用药进行预防性治疗。目前用于预防治疗的药物主要色酮类药物(肥大细胞膜稳定剂)、鼻喷激素、第二代抗组胺药、白

三烯受体拮抗剂等。①肥大细胞膜稳定剂。有研究用曲尼司特300 mg/d,提前6~7周预防治疗季节性AR,季节开始后喷嚏和鼻塞明显减轻,肥大细胞和嗜酸粒细胞数量减少^[20]。但这类药物作用时间短,疗效不如第二代抗组胺药和鼻喷激素,目前临床很少应用。②抗组胺药物。一项关于氯雷他定10 mg口服提前6周预防季节性AR的研究中,氯雷他定组较安慰剂组推迟并减轻了症状发作^[21]。而日本学者利用环境模拟箱研究发现在出现症状后,很快口服左西替利嗪与早期预防性治疗同样可以有效减轻症状,从患者的角度考虑无需提前数周用药,花粉飘散开始时用药更方便、减少了医疗费用^[22]。Kurowski等^[23]的研究发现,在花粉暴露之前6周开始联合西替利嗪和孟鲁司特比单独使用这2种药能更有效预防AR的症状和减少鼻黏膜中的变应性炎症。③鼻用糖皮质激素。是治疗AR的一线药物。Yamamoto等^[24]研究发现,随机双盲应用糠酸莫米松200 μg或非索非那定120 mg连续7 d,第8天暴露在柳杉花粉(8 000粒/m³)的环境暴露室内3 h,鼻喷激素比抗组胺药预防更加有效,尤其是对后期症状。另有研究表明,使用糠酸莫米松鼻喷剂对季节性AR进行预防性治疗,其疗效明显优于症状发作后再给予治疗^[25]。宁显会等^[26]在花粉飘散季节前2周鼻腔局部使用布地奈德预防治疗季节性AR,可减少花粉飘散期发作的例数,推迟了发作时间,减轻、甚至避免了患者临床症状的发作。

总结以上研究,笔者认为在变态反应性疾病爆发的当今,预防治疗在AR治疗体系中的作用应该得到重视,尤其是一级预防和二级预防方面需要进一步的研究突破,只有这样才有可能降低AR的发病率,从而提高人民群众的生活质量,减轻社会的医疗负担;避免或减少变应原的暴露,对部分患者是有益的;在花粉季节开始前进行预防性药物治疗是有效的,应该得到医患双方的重视,但具体药物及提前治疗的时间,目前还没有明确界定。

参考文献

- [1] WANG X D, ZHENG M, LOU H F, et al. An increased prevalence of self-reported allergic rhinitis in major Chinese cities from 2005 to 2011[J]. *Allergy*, 2016,71:1170-1180.
- [2] BOUSQUET J, VAN CAUWENBERGE P, KHAHAEV N, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2001,108:S147-334.
- [3] BOUSQUET J, KHALTAEV N, CRUZ E, et al. A. A et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update(in collaboration with the world Health Organization,GA2LEN and AllerGen)[J]. *Allergy*, 2008,63:8-160.

- [4] BROZEK J L, BOUSQUET J, CARLOS E, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines; 2010 revision[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 126: 466–476.
- [5] OKUBO K, KURONO Y, FUJIEDA S. Japanese Guideline for Allergic Rhinitis 2014[J]. *Allergol Int*, 2014, 63: 357–375.
- [6] SEIDMAN M D, GURGEL R K, LI N S Y, et al. Clinical Practice Guideline: Allergic Rhinitis[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2015, 152: S1–S43.
- [7] 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): 6–24.
- [8] BOZEK A. The effect of allergen-specific immunotherapy on offspring [J]. *Allergy Asthma Proc*, 2016, 37: 59–63.
- [9] FLICKER S, GADERMAIER E, MADRITSCH C, et al. Passive immunization with allergen specific antibodies[J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2011, 352: 141–159.
- [10] VALENTA R, CAMPANA R, MARTH K, et al. Allergen specific immunotherapy: from therapeutic vaccines to prophylactic approaches[J]. *J Int Med*, 2012, 272: 144–157.
- [11] HALKEN S. Prevention of allergic disease in childhood; clinical and epidemiological aspects of primary and secondary allergy prevention[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2004, 15: 4–5, 9–32.
- [12] ZUKIEWICZ SOBCZAK W, WRÓBLEWSKA P, ADAMCZUK P, et al. Probiotic lactic acid bacteria and their potential in the prevention and treatment of allergic diseases[J]. *Centr Eur J Immunol*, 2014, 39: 104–108.
- [13] ARSHAD S H, BATEMAN B, SADEGHNEJAD A, et al. Prevention of allergic disease during childhood by allergen avoidance: the isle of wight prevention study[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, 119: 307–313.
- [14] YAMANAKA K I, SHAH S A, SAKAIDA H, et al. Immunological parameters in prophylactic sublingual immunotherapy in asymptomatic subjects sensitized to Japanese cedar pollen[J]. *Allergol Int*, 2015, 64: 54–59.
- [15] TERREEHORST I, HAK E, OOSTING, A J. Evaluation of impermeable covers for bedding in patients with allergic rhinitis[J]. *N Engl J Med*, 2003, 349: 237–246.
- [16] 邢志敏, 栗建林, 王旻, 等. 居室内尘螨抗原浓度与螨过敏常年性变应性鼻炎的关系[J]. *临床耳鼻咽喉科杂志*, 2003, 17(9): 547–549.
- [17] 邢志敏, 栗建林, 王旻, 等. 控制室内环境对螨过敏变应性鼻炎患者症状的影响[J]. *临床耳鼻咽喉科杂志*, 2004, 18(增刊): 28–29.
- [18] CUSTOVIC A, SIMPSON B M, SIMPSON A, et al. Current mite, cat, and dog allergen exposure, pet ownership, and sensitization to inhalant allergens in adults[J]. *J Allergy Clin Immunol* 2003, 111: 402–407.
- [19] 李丽莎, 关凯. 不同致敏变应原所致变应性鼻炎患者 164 例生活质量调查[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2015, 30(3): 226–229.
- [20] UKAI K, MASUDA S, SHINOKI J, et al. Clinical and pathophysiological evaluation of tranilast in patients with pollinosis; the effects of pre-seasonal treatment[J]. *Auris Nasus Larynx*, 1993, 20: 275–284.
- [21] DOLOVICH J, MOOTE D W, MAZZA J A, et al. Efficacy of loratadine versus placebo in the prophylactic treatment of seasonal allergic rhinitis[J]. *Ann Allergy*, 1994, 73: 235–239.
- [22] YONEKURA S, OKAMOTO Y, YAMAMOTO H, et al. Randomized double-blind study of prophylactic treatment with an antihistamine for seasonal allergic rhinitis[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2013, 162: 71–78.
- [23] KUROWSKI M, KUNA P, GRSKI P, et al. Montelukast plus cetirizine in the prophylactic treatment of seasonal allergic rhinitis; influence on clinical symptoms and nasal allergic inflammation[J]. *Allergy*, 2004, 59: 280–288.
- [24] YAMAMOTO H, YONEKURAS, SAKURAI D. Comparison of nasal steroid with antihistamine in prophylactic treatment against pollinosis using an environmental challenge chamber[J]. *Allergy Asthma Proc*, 2012, 33: 397–403.
- [25] HIGAKI T, OKANO M, MAKIHARA S, et al. Early interventional treatment with intranasal corticosteroids compared with postonset treatment in pollinosis [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2012, 109: 458–464.
- [26] 宁显会, 邢志敏, 王旻, 等. 应用布地奈德预防性治疗变应性鼻炎的研究[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2011, 25(14): 633–635.

(收稿日期: 2016-11-16)