

变应性鼻炎免疫治疗的现状和未来

Current status and future of immunotherapy for allergic rhinitis

邱前辉¹

[关键词] 鼻炎, 变应性; 免疫治疗

Key words rhinitis, allergic; immunotherapy

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2017.01.004

[中图分类号] R765.21 [文献标志码] C



专家简介: 邱前辉, 医学博士, 教授, 主任医师, 南方医科大学耳鼻咽喉科学硕士及博士生导师, 汕头大学耳鼻咽喉科学硕士生导师, 华南理工大学生物医学工程硕士生导师。主要研究方向: 鼻腔、鼻窦炎症性疾病和鼻腔、鼻窦以及颅底肿瘤的临床诊治。广东较早开展变应性鼻炎免疫治疗的专家之一, 在国内率先开展变应性鼻炎标准化变应原冲击免疫治疗。广东省较早开展内镜下鼻窦炎手术(1994 年)以及较早和例数较多内镜鼻颅底肿瘤手术的专家之一。学术任职: 中国医疗保健国际交流促进会过敏科学分会副主任委员, 中华医学会变态反应学分会委员, 中国中西医结合耳鼻咽喉科专业委员会变态反应专家委员会常务委员, 广东省医学会变态反应学分会副主任委员, 广东省医学会肿瘤学分会鼻咽癌学

组成员。以第一作者和通信作者在国内外发表论文 50 余篇, 参编专著 2 部。

变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)是指当机体暴露于变应原后,以 IgE 介导为主的鼻黏膜非感染性慢性炎症性疾病,我国大陆地区 AR 患病率为 4%~38%^[1-2]。AR 的主要症状包括鼻痒、喷嚏、流涕、眼痒和鼻塞等,影响患者的生活、睡眠、工作质量,已成为全球性问题。在目前 AR 的治疗方法中,特异性免疫治疗(specific immunotherapy, SIT)是唯一可能通过免疫调节机制从而改变疾病自然进程,并且在疗程结束后仍能够维持疗效的方法^[3-5]。SIT 通过应用逐渐增加剂量的变应原产物,减轻由于变应原暴露而引发的症状,使患者实现临床和免疫耐受,阻止变应性疾病的进展,达到治疗效应。本文对 SIT 的作用机制、常用方法和疗效以及未来亟需探讨的问题和发展方向加以综述。

1 SIT 的作用机制

1.1 SIT 可以改变变应原特异性 T 细胞反应模式^[6]

①通过增加 Th1 免疫反应和(或)减弱 Th2 免疫反应来取得 Th1/Th2 的再平衡,从而达到治疗 AR 的目的;②通过诱导变应性疾病中受损的调节性 T 细胞(Treg 细胞),恢复 Treg 细胞的主动免疫调节作用,从而抑制效应 T 细胞的产生,维持变应原外周免疫耐受;③通过增加血液或鼻黏膜 IL-10、

Foxp3、TGF- β 等细胞因子的表达,促进 Treg 细胞的活性等进行免疫调节。

1.2 SIT 调节抗原提呈细胞的功能^[7]

①气道树突状细胞(dendritic cell, DC)可以诱导效应 T 细胞的产生,在 SIT 治疗过程中,DC 发育成一种部分成熟的细胞类型,引起淋巴结中的 T 细胞免疫耐受,或者诱导 Treg 细胞的形成抑制变应性炎症反应;②SIT 能够增加 B 细胞、单核细胞和巨噬细胞等抗原提呈细胞合成 IL-10,这个机制可能会促进 Treg 细胞的活性。

1.3 SIT 调节抗体反应^[8]

①SIT 诱导的 IgG 能够(以一种变应原特异的方式)减少 IgE 介导的肥大细胞或嗜碱粒细胞脱颗粒,减少组胺等炎症因子的释放,导致 AR 的炎症反应明显减弱;②IgG 还能够抑制 IgE 介导变应原提呈给 T 细胞的过程,避免特异性 Th 细胞的分化发生偏移而导致的 Th1/Th2 失衡;此外,抑制 B 细胞成熟和分化,减少抗原特异性记忆性 B 细胞的数量。

2 SIT 的适应证与禁忌证

2.1 适应证^[9]

①诊断明确、由 IgE 介导的 AR 患者,临床症状严重,病程较长;②症状由于接触变应原诱发,且患者无法避免接触变应原;③根据患者过敏情况(如尘螨),可以获得高质量的标准变应原提取物;④AR 伴持续性咳嗽(特别是夜间咳嗽)的患

¹ 广东省人民医院耳鼻咽喉-头颈外科(广州,510080)
通信作者: 邱前辉, E-mail: qiuqianhui@hotmail.com

者。尤适用于:①抗组胺药物和中等剂量以上[$\geq 1.0 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$]局部糖皮质激素治疗不能有效控制症状者;②药物治疗引起不能接受的不良反应或不能坚持长期使用药物者。

2.2 禁忌证^[9]

2.2.1 绝对禁忌证 ①伴有严重哮喘,如患者第 1 秒钟用力肺活量持续 $<70\%$ 的预计值;②严重免疫性疾病、恶性肿瘤、心功能不全、有过敏性休克病史等;③使用影响发生过敏反应抢救时降低肾上腺素效应的药物,如 β -受体阻滞剂和 ACE 抑制剂;④妊娠期间开始免疫治疗;⑤依从性差或患有严重心理疾患的特殊人群;⑥严重的皮肤黏膜病变。

2.2.2 相对禁忌证 ①患者在维持治疗阶段怀孕;②5 岁以下儿童不推荐使用皮下注射免疫治疗(subcutaneous immunotherapy, SCIT)。

3 常用的 SIT 方法及标准化制剂

目前常用的治疗途径是 SCIT 和舌下含服免疫治疗(sublingual immunotherapy, SLIT)。根据剂量累加阶段的不同,SCIT 可分为常规免疫治疗、集群免疫治疗及冲击免疫治疗。在剂量累积阶段,常规免疫治疗一般每次访视注射 1 针,每周治疗 1 次,共 15 周;集群免疫治疗一般每次访视至少注射 2 针(每针需间隔 0.5 h 以上,首次访视注射 3 次),每周治疗 1 次,共 7 周;而冲击免疫治疗疗程相对缩短很多,一般每 1~3 h 注射 1 针,甚至可每 15~60 min 注射 1 针,共 1~7 d。在剂量维持阶段,各种方案均是每 4~8 周注射 1 针。目前国内可用于临床的 SCIT 标准化制剂包括丹麦 ALK(爱尔开-阿贝优)公司的安脱达[®] SQ 屋尘螨变应原制剂及德国默克雪兰诺公司的阿罗格[®] 变应原注射液^[10],两者的主要成分为螨变应原提取物。

SLIT 应用于临床至今有 30 年历史,是近十余年在我国备受关注的变应原 SIT。进行 SLIT 时患者将变应原浸液或含片置于舌下,经吸收进而激发相应的免疫反应,操作简便易行。目前国内的 SLIT 标准化浸液制剂为浙江我武生物科技公司生产的畅迪^[10],而舌下脱敏含片制品尚未在国内推广,包括 Stallergenes 公司的 Oralair 含片、ALK 公司的 Grazax 含片、默克公司的 MK-8237 含片等均已获美国 FDA 的批准。其中畅迪主要成分为粉尘螨代谢培养液生理盐水浸出液,Oralair 和 Grazax 含片为草变应原混合物,MK-8237 为屋尘螨变应原混合物。

4 SIT 的安全性

4.1 SCIT

4.1.1 常规免疫治疗 作为目前应用最广泛的治疗方式,具有较高的安全性^[9]。Calderon 等^[11]采用 Meta 分析方法总结了 51 项有关 AR 患者 SCIT

的随机双盲安慰剂对照研究,总共 2 871 例,结果显示 SCIT 的疗效明显优于安慰剂,能够降低 AR 症状评分,减少症状控制药物的使用剂量,不良事件的发生率 SCIT 组为 0.13%(14 085 次注射中的 19 次),安慰剂组为 0.01%(8 278 次注射中的 1 次),2 组均无死亡病例。

4.1.2 集群免疫治疗 国内外研究表明,集群免疫治疗组与安慰剂治疗组之间的局部或全身不良反应无明显差异,然而尚未得出集群免疫治疗安全可靠的结论,需更多的临床研究证据来证明^[12]。罗志红等^[13]研究显示,集群免疫治疗 52 例患者的临床起效时间在治疗开始后 6 周达到 100 000 SQ-U 的维持剂量,而 50 例常规免疫治疗患者在治疗开始后 15 周达到该维持剂量。此外,集群免疫治疗 2 年后有效率(94.2%)要优于常规免疫治疗(80.0%),差异有统计学意义。不良反应的发生率集群治疗组为注射人数的 5.8%和注射针数的 0.9%,常规治疗组为注射人数的 6.0%和注射针数的 0.9%,均无 III、IV 级不良反应发生。这说明对于中-重度 AR 患者来说,集群免疫治疗是一种能够缩短治疗周期、较为安全的免疫治疗方案。

4.1.3 冲击免疫治疗 作为加速免疫治疗的一种方式,其剂量累加时间最短,从常规免疫治疗的 4 个月缩短至 1 周以内,因此被认为是可增加患者对该治疗的依从性从而减少脱落率的治疗方法^[14]。冲击免疫治疗领域国内外相关研究及文献较少,主要原因是部分学者认为冲击治疗比常规治疗方案更具风险,尤其是剂量累加阶段。我们 2011 年进行的一项临床对照研究^[15-16]显示,通过药物预先处理后的中国 AR 患者分别进行冲击治疗方案和常规治疗方案,评价视觉模拟量表(VAS)评分、周药物用量评分和 IgG4 水平表明冲击方案和常规方案均有效,其中药物用量评分通过记录患者的详细用药情况,尽可能地降低免疫治疗过程中药物作用对于疗效判断的干扰,以评估变应原 SIT 是否显效。研究发现,局部不良反应的发生率冲击治疗组为 32.45%,常规治疗组为 30.86%。在剂量累加阶段,全身不良反应的发生率分别为冲击治疗组注射人数的 12.2%和注射针数的 1.3%,常规治疗组为注射人数的 12.5%和注射针数的 1.1%。在剂量维持阶段,全身不良反应的发生率分别为冲击治疗组注射人数的 8.2%和注射针数的 2.0%,常规治疗组为注射人数的 6.3%和注射针数的 3.1%。本研究发现 2 组的白三烯 B₄(LTB₄)均呈下降趋势,且在各个时间点冲击组的 LTB₄ 中位数还低于常规组($P<0.05$)。下降的 LTB₄ 可以从侧面反映了随着免疫治疗的推进,出现哮喘的风险可能也随之降低。

4.2 SLIT

SLIT应用于临床至今仅有30年历史^[17],在2006年,国内第1个标准化粉尘螨滴剂经临床随机双盲安慰剂对照研究证明对成人及儿童AR和哮喘安全、有效后,由国家食品药品监督管理局批准上市。程雷等(2012)对79例中-重度持续性AR患者采用粉尘螨滴剂进行SLIT,在2年治疗期间,有11例患者出现轻-中度全身不良反应,未发生严重不良反应,提示SLIT有良好的安全性。

5 SIT过程中的不良反应及处理方法

SCIT的不良反应可分为局部不良反应和全身不良反应^[18]。局部反应主要包括局部瘙痒、红晕、肿胀、硬结、坏死等,分为速发型和迟发型,速发型一般在注射疫苗后30 min内出现上述症状;迟发型注射后24 h内出现弥漫的局部肿胀,常伴有中央皮肤弥漫性发红。红肿反应一般24 h内自行消退,不影响治疗;如果连续发生红肿反应,提示剂量过大,应予减量并进行局部对症处理。全身不良反应轻、中度者,表现为眼周围发红和肿胀,或出现荨麻疹或哮喘;重度者表现为全身不适,常在注射疫苗后15 min内出现;更严重者迅速出现全身皮肤潮红、喘鸣(血管性水肿)、低血压等过敏性休克症状时,必须立即中止免疫治疗并进行抢救。目前的证据显示冲击免疫治疗、集群免疫治疗的全身不良反应发生率与常规免疫治疗并无显著差异。

SLIT主要的不良反应包括口腔不适、胃肠道反应、局部瘙痒、荨麻疹和鼻炎症状加重等^[17]。由于SLIT在家中自行操作,医生应告知患者及家属,一旦出现较严重的局部或全身反应应立即到医院就诊。

6 SIT的疗效分析方法

SIT的临床疗效观察应该包括3个部分:治疗起始阶段、治疗维持阶段、治疗结束后的长期观察,包括对哮喘等同一气道疾病的预防效果。疗效评价指标主要包括主观指标和客观指标2个方面,其中主观指标包括鼻部症状的VAS评分、生活质量评分等,客观指标包括药物用量评分、SPT和血清免疫学变化等^[9]。

Ross等^[19]通过16项随机盲法及安慰剂对照研究,对759例AR患者的情况进行总结,发现接受免疫治疗后症状减轻的患者比例为51%,显著高于对照组的27%。Schmitt等^[20]的一项研究包括11 8754例有AR但无哮喘、且在2005年未接受SIT治疗的患者,2006年患者分层,2 431例接受SIT,116 323例不接受SIT,观察2组在2007—2012年患哮喘的风险。通过回归分析发现SIT能够明显降低AR患者并发哮喘的风险($RR=0.60$; $95\% CI 0.42\sim0.84$; $P=0.003$)。Nolte等^[21]的研究纳入124例屋尘螨引起AR的受试者进行

SLIT,随机接受12 DU、6DU的MK-8237舌下脱敏含片或安慰剂,1次/d,连续24周,并在筛查、8、16和24周时进行6 h暴露激发试验,研究该脱敏含片的剂量相关性疗效和起效时间;发现免疫治疗8周后症状评分减少,治疗24周后作用更强。Shao等^[22]报道对3~13岁AR患儿进行SLIT是有效并且安全的。

7 SIT的依从性分析

常规SCIT和SLIT由于治疗时间长,起效时间平均为12.6周,即治疗后约3个月开始发挥作用,患者的依从性显得尤为重要。治疗依从性的衡量有以下2个指标:①脱落率:是否坚持完成规定的疗程而未中途脱落;②治疗规范性:在治疗过程中按照规定的治疗剂量及间隔时间进行治疗。造成SIT治疗依从性差的主要原因有:①起始治疗繁琐;②治疗时间长;③患者期望值高,但临床上暂无预测单个病例起效时间及最终疗效的客观指标。

值得注意的是,冲击免疫治疗及集群免疫治疗由于治疗周期明显缩短,患者依从性也有所提高。我们2011年所进行的冲击免疫治疗中52例AR组患者,有49例完成了既定的治疗方案,2例因出国留学退出(第5周脱落),1例因准备妊娠退出(第12周脱落)^[23]。通过我们的研究以及相关文献回顾,与常规免疫治疗对比,冲击免疫治疗及集群免疫治疗的脱落率均有所降低^[13,24]。

8 SIT存在的问题

虽然近些年来对于SIT的重要性及优势的认识不断深入,国际上对于免疫治疗的临床定位逐步提高,但是在我国广泛开展SIT仍存在以下问题:①SIT的治疗过程中,何时进行疗效评估、如何进行减量及停药的结论缺乏一致性;②常规SIT治疗周期较长,治疗过程中患者的依从性难以把握;③由于患者在治疗过程中有诱发严重过敏反应的可能,监护患者治疗的医生比例不足和资历不同限制了SIT的发展;④大众以及非过敏(免疫)治疗培训人员对SIT的适应证认知缺乏;⑤医院开展SIT成本效益方面的数据不足;⑥实用性治疗方案和产品的应用过于分散,难以普及;⑦我国变应原疫苗的标准化和质量控制尚未完善,造成制剂浓度和质量差异,从而可能引发疗效的不稳定性以及不可预测的不良反应。这些问题需要我们正视,通过理论知识及临床实践积极探讨解决策略,进一步规范SIT在国内的应用和推广,使广大的变态反应性疾病患者能够从中获益。

9 SIT未来的发展

由于我国开展标准化变应原SIT的时间不长,要推广适合我国国情及患者的SIT,最重要的是要进行更多验证性的、前瞻性的、随机的长期研究(包括疗效、安全性、长期疗效及预防作用)。此

外,如何针对不同变应原如花粉、宠物或螨虫等,并且通过客观性生物标志物来对疗效进行评价,对于重组体或基因水平个体化免疫治疗的探索,均要求我们在未来进行更加深入、系统的基础及临床研究。我国儿童 AR 发病率逐年升高,严重影响患儿的生活与学习,随着年龄增长,导致个体敏感的变应原种类会增加,治疗难度随之加大。然而在儿童中皮下途径和舌下途径免疫治疗的之间安全性及有效性的对比尚缺乏证据支持,今后有必要进一步加强临床研究,积累更多的证据^[25]。随着分子生物学技术的高速发展,通过 DNA 重组技术等手段,我们相信 SIT 将会具有更高的有效性和安全性^[26]。

参考文献

- [1] SEIDMAN M D, GURGEL R K, LIN S Y, et al. Clinical practice guideline: allergic rhinitis[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2015, 152: S1—S43.
- [2] ZHANG Y, ZHANG L. Prevalence of allergic rhinitis in China[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2014, 6: 105—107.
- [3] JUTEL M, AGACHE I, BONINI S, et al. International consensus on allergy immunotherapy[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 136: 556—568.
- [4] JUTEL M, AGACHE I, BONINI S, et al. International consensus on allergen immunotherapy ii: mechanisms, standardization, and pharmacoeconomics[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 137: 358—368.
- [5] JUTEL M, KOSOWSKA A, SMOLINSKA S. Allergen immunotherapy: past, present, and future[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2016, 8: 191—193.
- [6] WAMBRE E. Effect of allergen-specific immunotherapy on CD4⁺ T cells[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2015, 15: 581—587.
- [7] GUEGUEN C, BOULEY J, MOUSSU H, et al. Changes in markers associated with dendritic cells driving the differentiation of either TH2 cells or regulatory T cells correlate with clinical benefit during allergen immunotherapy[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 137: 545—558.
- [8] ZHAO D, LAI X, TIAN M, et al. The functional IgE-Blocking factor induced by allergen-specific immunotherapy correlates with IgG4 antibodies and a decrease of symptoms in house dust mite-allergic children[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2016, 169: 113—120.
- [9] 中国过敏性鼻炎研究协作组. 过敏性鼻炎皮下免疫治疗专家共识 2015[J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2015, 26(8): 379—404.
- [10] 谭国林. 特异性免疫治疗变应原疫苗的选择[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2011, 25(16): 765—768.
- [11] CALDERON M A, ALVES B, JACOBSON M, et al. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007, 1: CD001936.
- [12] FENG S, XU Y, MA R, et al. Cluster subcutaneous allergen specific immunotherapy for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2014, 9: e86529.
- [13] 罗志红, 李彬, 万浪, 等. 变应性鼻炎集群免疫治疗与常规免疫治疗的临床疗效及安全性对照研究[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2015, 50(2): 105—109.
- [14] 谢薇, 张汉钟, 陈剑, 等. 冲击免疫治疗变应性鼻炎的有效性与安全性研究[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2015, 50(9): 641—645.
- [15] QIU Q, XU M, LU C, et al. Safety and efficacy of rush allergen-specific immunotherapy in Chinese allergic rhinitis patients[J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2016, 29: 720—725.
- [16] 邱前辉, 卢川, 陈建军, 等. 变应性鼻炎冲击免疫治疗的安全性研究[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2014, 28(11): 776—779.
- [17] INCORVAIA C, MAURO M, RIDOLO E. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: where are we now[J]? *Immunotherapy*, 2015, 7: 1105—1110.
- [18] 吴佳. 免疫脱敏治疗变应性鼻炎的观察与护理[J]. *广东医学*, 2006, 27(11): 1772—1773.
- [19] ROSS R N, NELSON H S, FINEGOLD I. Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis: an analysis of randomized, prospective, single or double-blind, placebo-controlled studies[J]. *Clin Ther*, 2000, 22: 342—350.
- [20] SCHMITT J, SCHWARZ K, STADLER E, et al. Allergy immunotherapy for allergic rhinitis effectively prevents asthma: results from a large retrospective cohort study[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 136: 1511—1516.
- [21] NOLTE H, MALONEY J, NELSON H S, et al. Onset and dose-related efficacy of house dust mite sublingual immunotherapy tablets in an environmental exposure chamber[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 135: 1494—1501.
- [22] SHAO J, CUI Y X, ZHENG Y F, et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy in children aged 3—13 years with allergic rhinitis[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2014, 28: 131—139.
- [23] 卢川. 变应性鼻炎冲击免疫治疗的安全性及有效性研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2013.
- [24] KIM S H, MUN S J, HAN D H, et al. Three-year follow-up results of sublingual immunotherapy in patients with allergic rhinitis sensitized to house dust mites[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2015, 7: 118—123.
- [25] WANG C, ZHANG L. Specific immunotherapy for allergic rhinitis in children[J]. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 2014, 22: 487—494.
- [26] REISACHER W R, SCHWANKE T. New advances in allergy immunotherapy[J]. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 2016, 24: 231—237.

(收稿日期: 2016-11-19)