

• 论著——研究报告 •

蒿属花粉特异性免疫治疗变应性鼻炎的临床疗效观察

刘艾竹¹ 王学艳² 尹金淑¹ 于睿莉² 马婷婷²

[摘要] **目的:**观察蒿属花粉特异性免疫治疗变应性鼻炎的临床疗效。**方法:**选取变应原皮肤点刺试验蒿属花粉为阳性的变应性鼻炎患者 139 例,均行蒿属花粉特异性免疫治疗,间隔 3 个月复诊,分别于治疗前(N)、治疗开始后间隔 3 个月(D1,D2,D3)随访填写鼻症状总积分表(TNSS)、视觉模拟量表(VAS)评分、嗅觉功能分级、眼部症状评分(TOSS)及鼻结膜炎生活质量问卷(RQLQ)评分。**结果:**TNSS 评分:N>D1,N>D2,N>D3,D1、D2、D3 两两相比无差异;VAS 评分:N>D1,N>D2,N>D3,D1、D2、D3 两两相比无差异;嗅觉功能分级:N>D1,N>D2,N>D3,D1、D2、D3 两两相比无差异;TOSS 评分:N>D1,N>D2,N>D3,D1、D2、D3 两两相比,其中 D1>D2,其余无差异;RQLQ 评分:N>D1,N>D2,N>D3,D1>D2,D3>D1,D3>D2。**结论:**蒿属花粉特异性免疫治疗对变应性鼻炎疗效确切,症状改善明显。

[关键词] 鼻炎,变应性;花粉症;特异性免疫治疗;治疗结果

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2018.20.011

[中图分类号] R765.21 **[文献标志码]** A

Clinical observation on specific immunotherapy of allergic rhinitis with artemisia pollen

LIU Aizhu¹ WANG Xueyan² YIN Jinshu¹ YU Ruili² MA Tingting²

(¹Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Beijing Shijitan Hospital Affiliated Capital Medical Hospital, Beijing, 100038, China; ²Allergic Consulting Department, Beijing Shijitan Hospital Affiliated Capital Medical Hospital)

Corresponding author: WANG Xueyan, E-mail: btfywangxueyan@126.com

Abstract Objective: The aim of this study is to observe the clinical efficacy of pollen specific immunotherapy with Artemisia in allergic rhinitis. **Method:** A total of 139 patients with allergic rhinitis who were positive for Artemisia pollen were selected for allergen skin pricking. All of them were treated with Artemisia pollen-specific immunotherapy. The patients were followed up for 3 months, respectively before treatment (N), after treatment start interval. 3 months (D1, D2, D3) follow-up fill in the total score of nasal symptoms (TNSS), visual analogue scale (VAS) score, olfactory function grading, ocular symptom score (TOSS) and rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire (RQLQ) score. **Result:** TNSS: N>D1, N>D2, N>D3, D1, D2, D3 two of the three compared to no difference. VAS: N>D1, N>D2, N>D3, among D1, D2, D3, two of the three compared to no difference. Olfactory function classification: N>D1, N>D2, N>D3, among D1, D2, D3, two of the three compared to no difference. TOSS: N>D1, N>D2, N>D3, among D1, D2, D3, D1>D2, the rest had no difference. RQLQ: N>D1, N>D2, N>D3, D1>D2, D3>D1, D3>D2. **Conclusion:** The specific pollen immunotherapy of artemisia is effective in the treatment of allergic rhinitis, and the symptoms are obviously improved.

Key words rhinitis, allergic; pollinosis; specific immunotherapy; treatment outcome

根据变应原种类,变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)可分为常年性变应性鼻炎(perennial allergic rhinitis)和季节性变应性鼻炎(seasonal allergic rhinitis)。季节性变应性鼻炎又称花粉症(pollinosis),其中蒿属花粉为我国北方地区秋季主要致敏

花粉^[1]。本文为回顾性研究,重点探讨蒿属花粉皮下免疫治疗(subcutaneous immunotherapy, SCIT)的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择在内蒙古自治区多伦县由我院变态反应科诊断为蒿属花粉过敏的 AR 患者 139 例,男 80 例,女 59 例;平均年龄(23.4±12.396)岁;成年人 76 例,未成年人 63 例;汉族 95 例,蒙古族 18 例,回

¹首都医科大学附属北京世纪坛医院耳鼻咽喉头颈外科(北京,100038)

²首都医科大学附属北京世纪坛医院变态反应科
通信作者:王学艳, E-mail: btfywangxueyan@126.com

族 9 例,满族 17 例。

病例选择标准:参照 2015 年天津 AR 的诊治原则和推荐方案;年龄 6~60 岁;病程 1 年以上,或经历过一个完整的季节性过敏症状发作期;确诊患者过敏症状是由蒿属花粉为主变应原致敏引起的,即具有典型病史;一种变应原中皮内试验结果 \geq +++。

排除标准:哮喘及慢性阻塞性肺病患者 FEV1 (forced expiratory volume in one second) $<$ 75%;曾接受过变应原特异性免疫治疗者;正在使用 β 受体阻滞剂治疗者;具有免疫治疗禁忌证:伴发严重免疫系统疾患,伴发恶性肿瘤,有肾上腺素使用禁忌证,不合作或具严重精神疾患,重症特应性皮炎患者;既往或现患有以下疾病不宜进行免疫治疗:心血管疾病,恶性病,自身免疫性疾病,血液病,神经系统和内分泌疾病等;不能接受定期随访者;妊娠状态,或计划在未来 2 年怀孕者。

1.2 治疗方案

所有患者均使用我院配制的蒿属变应原[原液为中国医学科学院北京协和医院院内制剂,我院稀释后使用,制剂名称为大籽蒿花粉变应原注射液(总蛋白含量 1.75 mg/瓶,5 ml/瓶),京药制字 S20030001]进行皮下特异性免疫治疗,初始浓度为 $1:10^{12}$,每次注射 0.1 ml,每周注射 2 次,1 瓶为 1 ml。观察有无不良反应,如无明显不良反应,1 瓶使用完毕后,浓度提高 10 倍,即每次注射 0.1 ml,浓度 $1:10^{11}$,2 次/周。后续治疗均按照上述方法,直到高浓度($1:10^3$)为止,期间如出现不良反应或处于花粉期,适当降低浓度。间隔 3 个月复诊,分别于治疗前 N(2016-07-29),D1(2016-10-20),D2(2017-02-15),D3(2017-06-15)填写鼻症状总积分表(total nasal symptom scores, TNSS)、视觉模拟量表(visual analogue scales, VAS)评分、嗅觉功能分级、眼部症状评分(total ocular symptomscore, TOSS)及鼻结膜炎生活质量问卷(rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire, RQLQ)评分。

TNSS:分为鼻塞、流涕、鼻痒、喷嚏 4 个症状,每个症状按轻重程度分为 4 个等级:0=无症状,轻,1=中度,2=较重,3=非常重。累积总分即为 TNSS。见表 1。

VAS 评分:为一条两面各有长 10 cm 横向刻度的标尺,一面在横线的两端有微笑和极痛苦两种卡通表情,卡尺另一面横线一端标 0,表示无症状;另一端为 10,表示症状极为严重;中间数字表示不同程度。将表情一面面向患者,患者自我评估鼻炎及相关症状严重程度,移动卡尺的坐标,医师记录卡尺另一侧相对应数值。

嗅觉功能分级:1 级正常,2 级轻度减退,3 级中度减退,4 级重度减退,5 级完全丧失。嗅觉评分亦使用 VAS 评分:患者根据主观嗅觉状态,评估嗅

觉水平相匹配的标尺位置,标尺长 10 cm,刻度 1~10,由医师记录其对应的得分。嗅觉下降越严重,分值越大。嗅觉下降分级标准为:1 级(正常),为 0 分;2 级(轻度),为 1~3 分;3 级(中度),为 4~7 分;4 级(重度),为 8~9 分;5 级(完全丧失),为 10 分。

TOSS:分为眼痒、红肿、流泪 3 个症状,每个症状按轻重程度分为 4 个等级:0=无不适,1=轻度不适,2=中度不适,3=重度不适。累积总分即为 TOSS。

RQLQ:①活动(包括日常、社交、户外活动等,选择 3 项进行评估);②睡眠(夜间睡眠欠佳、入睡困难、夜间醒来);③非鼻/眼症状(口渴、工作能力下降、疲倦、注意力难以集中、精力不足、头痛和疲惫不堪);④实际问题(携带手帕感到不便,需要反复擤鼻涕,需要揉鼻、眼);⑤鼻部症状(流鼻涕、打喷嚏、鼻塞和鼻涕倒流);⑥眼部症状(眼痒、流泪、眼肿和眼痛);⑦情感反应(不耐烦、易怒、沮丧、症状令人难堪)等 7 个方面。每个方面由多个项目组成,共 28 项,每项由 0~6 分评估。其中情感反应类项目中,评分标准为:0 分:任何时间都没有;1 分:几乎任何时间都没有;2 分:偶尔有;3 分:有时有;4 分:经常有;5 分:大多数时间有;6 分:全部时间都有。其余项目中,评分标准为:0 分:不受困扰;1 分:几乎不受困扰;2 分:偶尔受困扰;3 分:中度困扰;4 分:比较困扰;5 分:非常困扰;6 分:极度困扰。最后总分反映患者生活质量的高低,总分越高生活质量越低。

1.3 统计学方法

采用 SPSS19.0 软件,正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差表示,组间比较采用单因素方差分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

AR 患者 SCIT 各阶段 TNSS、VAS、嗅觉功能分级、TOSS、RQLQ 评分的相互比较结果见表 2。

D1、D2、D3 组分别与 N 组比较,均 $P=0.000$,TNSS、VAS 评分、嗅觉功能分级、TOSS、RQLQ 均降低。

D2 组与 D1 组比较,TNSS 无显著差异($P=0.648$),VAS 评分无显著差异($P=0.625$),嗅觉功能分级无显著差异($P=0.351$),TOSS 降低有显著差异($P=0.047$),RQLQ 降低有显著差异($P=0.009$)。

D3 组与 D2 组比较,TNSS 无显著差异($P=0.277$),VAS 评分无显著差异($P=0.173$),嗅觉功能分级无显著差异($P=0.351$),TOSS 无显著差异($P=0.115$),RQLQ 升高有显著差异($P=0.000$)。

D3 组与 D1 组比较,TNSS 无显著差异($P=0.123$),VAS 评分无显著差异($P=0.381$),嗅觉功能分级无显著差异($P=1.000$),TOSS 无显著差异

表 1 TNSS

记分	鼻塞	流涕	喷嚏	鼻痒
0	无	无	无	无
1	稍塞	间歇量少	<5 个/d	偶有
2	明显阻塞感	持续量多	5~10 个/d	轻痒
3	完全阻塞	流涕不止	>10 个/d	剧痒难忍

表 2 AR 患者 SCIT 各阶段 TNSS、VAS、嗅觉功能分级、TOSS、RQLQ 评分结果

组别	TNSS	VAS	嗅觉功能分级	TOSS	RQLQ
N 组	9.6±1.9	7.5±1.6	1.4±0.6	4.3±1.2	98.5±29.7
D1 组	1.4±1.6	1.4±1.3	1.1±0.4	0.6±1.2	16.7±18.3
D2 组	1.5±1.7	1.3±1.4	1.1±0.3	0.4±0.8	9.8±14.1
D3 组	1.7±1.5	1.6±1.6	1.1±0.4	0.6±0.9	22.0±23.4
F 值	773.771	581.560	10.255	472.388	488.800
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

($P=0.682$), RQLQ 升高有显著差异($P=0.046$)。全部患者均未出现不良反应。

3 讨论

气传花粉是导致季节性 AR 及哮喘的重要原因^[2],与致敏花粉的播散季节密切相关^[3],在春、夏、秋三季,植物会产生大量花粉,直径在 20~60 μm 之间,主要累及呼吸道及眼部,可引起 AR、变应性哮喘、变应性结膜炎等疾病。在其播散区域生活的 AR 患者,过敏症状会加重。在我国,由花粉引发的 AR 发病率为 0.5%~1.0%,高发区可达 5%。其诱导的变应原是最典型 IgE 介导的变应性疾病^[4]。AR 虽然不是致命性严重疾病,但严重影响患者的生活质量。有研究证实,花粉过敏者鼻炎合并哮喘的危险是花粉不过敏者的 11.220 倍^[5]。有研究认为 AR 患者病情反复发作,容易出现各种精神和行为障碍,使病情恶化、延缓治疗效果。AR 患者在躯体化、强迫、焦虑、敌对以及精神质方面要异常于健康人群^[6]。

中国气传致敏花粉调查显示,在夏、秋季,我国多地区蒿属花粉含量最多^[7],近年调查显示,在我国北方地区,蒿属花粉仍为夏秋季最重要的致敏花粉^[8-9]。其飘散期一般在 7 月底开始,10 月结束。在内蒙古多伦县,秋季花粉期稍早,约 6 月中旬开始。在我国致敏的蒿属花粉主要有三种:大籽蒿花粉、黄花蒿花粉和艾蒿花粉^[10]。

在 AR 疗效观察中,常使用症状分级评分法(symptom rating score)对治疗前后鼻痒、喷嚏、流涕、鼻塞进行评分,4 个症状评分相加被称为 TNSS。由于 AR 常合并结膜炎,因此眼部症状,包括眼痒、流泪、充血等症状也常被列为评估指标,眼部各症状评分相加得出 TOSS^[11]。

作为重要的患者自评标准,RQLQ 在 AR 各项研究中被广泛应用。总分越高生活质量越差。本

研究分别于治疗前(N)、治疗开始后间隔 3 个月(D1,D2,D3)随访,让患者填写 RQLQ,结果:D1 组与 N 组相比、D2 组与 D1 组相比,RQLQ 评分下降,证明免疫治疗有效。其中,D1 组与 N 组均处于蒿属花粉期内,D2 组不在花粉期内。D3 组与 D2 组相比,RQLQ 评分呈上升趋势,因为第 3 次随访时处于花粉期内,多数患者再次密集发病,但 D3 组与 N 组同处相邻年份的花粉期内,RQLQ 呈下降趋势,证明免疫治疗有效。

在临床工作中,VAS 最常应用于疼痛的量化评估。Linder(1988)论证了 VAS 的灵敏度和特异度,并首次将其应用于鼻炎症状的评估。其简便、快捷、直观,近年来越来越多地应用在 AR 的主观症状评估中。本研究中,D1 组、D2 组、D3 组分别与 N 组相比,VAS 评分、变应评分、嗅觉评分均呈下降趋势,差异有统计学意义($P=0.000$)。但 D1 组、D2 组、D3 组两两相比,差异无统计学意义。说明免疫治疗开始后,患者症状减轻,但其后的 3 次治疗之间,症状无明显差异。D3 组与 N 组均处于相邻年份的花粉期,其差异有统计学意义。

D1 组、D2 组、D3 组分别与 N 组相比,TOSS 呈下降趋势,差异有统计学意义($P=0.000$)。D2 组与 D1 组相比呈下降趋势,差异有统计学意义($P=0.047$)。D3 组与 D2 组相比、D3 组与 D1 组相比,差异无统计学意义。说明免疫治疗后,患者眼部症状减轻,第 2 次随访时(D2)评分最低,与 D1 组相比呈下降趋势,因持续使用免疫治疗,且不在花粉期内,故症状最轻。D3 组与 D2 组、D1 组之间无差异,与 N 组相比呈下降趋势,证明免疫治疗有效。

综合以上分析,SCIT 在蒿属花粉过敏患者中,对于 AR 症状改善有明显疗效。变应原特异性免疫疗法是现阶段唯一可能影响变态反应性疾病自

然进程的对因治疗措施^[12]。其不仅能够改善症状和提高生活质量,而且还可预防 AR 发展为哮喘和出现新的过敏症^[13]。已知 AR 发病与 T 淋巴细胞亚群功能失常及机体免疫调控失调有关^[14], Th2 反应为主是变应性疾病的主要发病机制, AR 患者体内特异性 Th 细胞的分化偏移,导致 Th1/Th2 失衡。SCIT 能够调节 Th1/Th2 的失衡,阻断变应原诱导的变态反应发生^[15]。有研究提出, SCIT 可诱导 T 调节细胞(Treg)的产生,而 Treg 可直接抑制 Th2 型细胞免疫,并产生 IL-10 和转化生长因子- β (TGF- β), IL-10 调控产生 IgG4, TGF- β 调控产生 IgA。SCIT 患者血清中变应原特异性 IgG4 水平显著升高, IgG4 可与 IgE 竞争结合特异性变应原,减少肥大细胞或嗜碱粒细胞脱颗粒,从而减轻炎症反应。IgG4 同时抑制抗原提呈细胞将变应原传递给特异性 T 细胞。SCIT 可抑制 Th2、促进 Th1 活化,使 Th1 型细胞因子如 IL-2、IFN- γ 的分泌增加, Th2 型细胞因子如 IL-4、IL-5、IL-13 等表达下调,从而抑制气道嗜酸粒细胞和肥大细胞浸润及 IgE 的产生^[16]。

临床研究表明, SCIT 是目前唯一能够通过修复免疫功能使机体对变应原达到长期耐受的治疗方法,也是唯一的病因预防及治疗方法^[17-18],且安全性高,不良反应发生率低。Calderon 等用 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, SCIT 组不良事件的发生率为 0.13%(19/14 085),安慰剂组不良事件的发生率为 0.01%(1/8 278),2 组均无死亡病例^[19]。有文献报道在 1 000 次注射中仅出现 1 次全身不良反应(0.1%)^[20]。

皮下特异性免疫治疗周期长,患者依从性欠佳。本研究选取的治疗对象均来自内蒙古自治区多伦县,其蒿属植物广泛生长,花粉期发病率较高,症状典型,皮肤点刺阳性率高,居民流动性不强,方便管理。

本研究中所有评估方法均为主观症状及患者自评,在临床症状改善方面有较直观的体现,数据分析亦有论证,但并不能反映患者体内免疫反应状态,需要更进一步的实验室检查来论证。

参考文献

[1] 海英,白彩明,裴潇竹,等. 哈尔滨地区蒿属花粉过敏临床流行病学调查[J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(30):5871-5873.

[2] EMBERLIN J. Asthma and rhinitis[M]//BUSSE W, HOLGATE S. Aero biology. 2nd. Oxford: Blackwell Science, 2000:1083-1107.

[3] 谢立锋,朱丽,张丰珍,等. 风媒花木本植物盛花期与

变应性鼻炎就诊率的关系分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016, 30(15):1206-1209.

[4] 王春,于博,孔慧,等. 变异性鼻炎致病环境因素的研究[J]. 医学与哲学, 2013, 34(4):67-71.

[5] 马婷婷,王学艳,潘磊. 过敏性哮喘合并鼻炎患者危险因素 Logistic 回归分析[J]. 医学与哲学, 2017, 38(1B):53-56.

[6] 郭杰峰,刘萍,伍慧卿,等. 特异性免疫治疗对变应性鼻炎患者心理和生活质量影响的研究[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016, 30(9):712-714.

[7] 叶世泰,张金谈,顾瑞金,等. 中国气传致敏花粉调查[M]. 北京:北京出版社, 1991:44-148.

[8] 姚丽娜,张宏誉. 北京市气传蒿属花粉浓度调查[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2009, 23(20):913-916.

[9] 高星星,张续德. 潍坊市夏秋季气传花粉的调查[J]. 免疫学杂志, 2015, 38(8):733-736.

[10] 乔秉善. 中国气传花粉和植物[M]. 北京:中国协和医科大学出版社, 2004:228-238.

[11] 孟娟,张虹婷,刘锋,等. 视觉模拟评分法与分级评分法在变应性鼻炎患者症状评估中的应用[J]. 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志, 2015, 23(5):330-334.

[12] BOUSQUEL J, KHALTAEV N, CRUZ A A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update [J]. Allergy, 2008, 63 Suppl 86:8-160.

[13] 陈建军,孔维佳,项济生,等. 变应性鼻炎伴哮喘患者特异性免疫治疗的疗效分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2010, 24(2):57-59.

[14] 王丰,张虹婷,孟娟. 皮下免疫与舌下免疫治疗变应性鼻炎的疗效比较[J]. 重庆医学, 2017, 46(21):2906-2908.

[15] AKDIS M. Immune tolerance in allergy [J]. Curr Opin Immunol, 2009, 21:700-707.

[16] 裴莹莹,徐博怀,胡德强,等. 变应性鼻炎皮下特异性免疫治疗研究进展 [J]. 新医学, 2017, 48(3):148-152.

[17] AKDIS M, AKDIS C A. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy [J]. J Allergy Clin Immunol, 2007, 119:780-789.

[18] KUSSEBI F, KARAM LOO F, AKDIS M, et al. Advances in immunological treatment of allergy [J]. Curr Med Chem, 2003, 2:297-308.

[19] 邱前辉. 变应性鼻炎免疫治疗的现状和未来 [J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2017, 31(1):9-31.

[20] EPSTEIN T G, LISS G M, MURPHY-BERENDTS K, et al. AAAAI/ACAAI surveillance study of subcutaneous immunotherapy, years 2008-2012: an update on fatal and nonfatal systemic allergic reactions [J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2014, 2:161-167.

(收稿日期:2018-06-07)