

尘螨特异性皮下免疫治疗在变应性鼻炎患者中的远期疗效研究*

娄鸿飞^{1,2} 黄嫣然^{1,2} 王成硕^{1,2} 王向东² 赵岩² 曹飞飞³ 张罗^{1,2,3}

[摘要] 目的:比较尘螨过敏的儿童和成人变应性鼻炎患者皮下免疫治疗的远期疗效。方法:以 48 例尘螨过敏的变应性鼻炎患者为研究对象,接受 3 年标准化尘螨特异性皮下免疫治疗,治疗结束后随访 2 年。治疗前基线、治疗结束时(3 年)和治疗结束后 2 年(5 年)评价所有患者的鼻部症状总评分、症状药物综合评分和生活质量评分。记录尘螨特异性皮下免疫治疗过程中的不良反应,评价其安全性。结果:15 例儿童和 33 例成人变应性鼻炎患者完成了该研究。与基线相比,3 年尘螨特异性皮下免疫治疗显著改善了儿童和成人患者的症状及生活质量,减少了对症治疗用药,并且疗效持续至免疫治疗结束后 2 年。儿童组的 3 年疗效和 5 年疗效均显著优于成人组。2 组患者在免疫治疗中均未出现严重不良反应,局部不良反应发生率差异无统计学意义。结论:尘螨过敏的变应性鼻炎患者经皮下免疫治疗 3 年后,症状明显改善,用药减少,生活质量提高,安全性良好,且免疫治疗停止后 2 年疗效仍然持续稳定。儿童的改善程度大于成人,疗效更加显著。

[关键词] 鼻炎,变应性;尘螨;皮下免疫治疗;远期疗效;儿童

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2018.21.006

[中图分类号] R765.21 **[文献标志码]** A

Long-term efficacy of house dust mite subcutaneous immunotherapy in allergic rhinitis patients

LOU Hongfei^{1,2} HUANG Yanran^{1,2} WANG Chengshuo^{1,2} WANG Xiangdong²
ZHAO Yan² CAO Feifei³ ZHANG Luo^{1,2,3}

(¹Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing, 100730, China; ²Beijing Key Laboratory of Nasal Diseases, Beijing Institute of Otolaryngology; ³Department of Allergy, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University)

Corresponding author: ZHANG Luo, E-mail: dr.luozhang@139.com

Abstract Objective: This study was aimed to compare the long-term effects of house dust mite (HDM) subcutaneous immunotherapy (SCIT) in a cohort of Chinese pediatric and adult patients with allergic rhinitis (AR). **Method:** Total of 48 AR patients received standardized HDM-SCIT for 3 years, and they received 3 years of standardized dust mite-specific subcutaneous immunotherapy, followed by 2 years after treatment. Prior to treatment (baseline) and at the end of the 3-year and 5-year treatment periods, all patients were evaluated for total nasal symptom scores (TNSS), total combined score (TCS; symptoms(nasal + ocular)+daily medication score), and rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire(RQLQ). Safety of HDM-SCIT was assessed according to adverse events reported. **Result:** Fifteen pediatric and 33 adult AR patients completed the study. HDM-SCIT significantly improved symptoms and RQLQ scores at the 3rd year and 5th year in both children and adults. Superior efficacy was observed at the 3-year and 5-year timepoints in children compared to adults. The safety of HDM-SCIT was comparable in children and adults with AR. **Conclusion:** A 3-year course of HDM-SCIT is an effective, safe and sustainable long-term treatment in both pediatric patients and adults with AR, although children appear to achieve better long-term efficacy compared to the adults.

Key words rhinitis, allergic; house dust mite; subcutaneous immunotherapy; long-term efficacy; children

* 基金项目:国家自然科学基金重点项目(No:81630023);国家自然科学基金青年基金项目(No:81400444);国家自然科学基金面上项目(No:81470678);国家自然科学基金重点国际合作研究项目(No:81420108009);北京市医院管理局人才培养“使命”计划(No:SML20150203);北京市医院管理局人才培养“青苗”计划(No:QML20150202)

¹首都医科大学附属北京同仁医院耳鼻咽喉头颈外科(北京,100730)

²鼻病研究北京市重点实验室 北京市耳鼻咽喉科研究所

³首都医科大学附属北京同仁医院变态(过敏)反应科

通信作者:张罗, E-mail: dr.luozhang@139.com

变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)是机体暴露于过敏原后主要由 IgE 介导的鼻黏膜慢性炎症,患者出现鼻塞、喷嚏、流涕等症状,长期迁延可累及全身器官,是哮喘、心脑血管疾病、糖尿病等系统慢性病的源头性疾病,严重影响患者的生活质量。纵向研究显示,近 10 年来我国 AR 患病率由 11.1%^[1]升高到 17.6%^[2],患病人数在 6 年内增加了 1 亿

以上,成为影响公众健康的重要问题。

有研究显示,导致我国 AR 最主要的过敏原为尘螨^[3]。对于尘螨过敏的 AR 患者,已有百年历史的免疫治疗(allergen specific immunotherapy, AIT)^[4]是国际公认唯一对因治疗的方法,可能改变过敏性疾病的自然进程^[5]。其中皮下免疫治疗(subcutaneous immunotherapy, SCIT)是 AIT 的金标准。本研究对尘螨过敏的 AR 患者给予 3 年的尘螨特异性集群 SCIT 并随访至治疗结束后 2 年,在基线水平、3 年(免疫治疗结束时)和 5 年(免疫治疗结束后 2 年)记录患者的症状评分、药物评分和生活质量评分,以评估免疫治疗的远期疗效,并进一步比较儿童(≤ 14 岁)及成人(≥ 18 岁)集群 SCIT 的疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究共纳入 2010-11—2013-01 期间就诊于北京同仁医院鼻科门诊的 48 例患者,参照 AR 诊断标准^[6],患者皮肤点刺试验尘螨阳性 ≥ 10 或血清尘螨特异性 IgE 水平 ≥ 2 级,接触屋尘后有明显的鼻部症状(鼻痒、喷嚏、流涕、鼻塞),同时排除严重全身性疾病(如哮喘)、活动性自身免疫性疾病和妊娠女性。研究对象在确诊后开始接受尘螨特异性 SCIT,3 年规范 SCIT 结束后继续随访 2 年。在 0 年(入组时基线)、3 年(AIT 结束时)、5 年(AIT 结束后 2 年)分别记录患者单项鼻部症状评分、鼻部症状总评分(total nasal symptom score, TNSS),药物评分(daily medication score, DMS),症状药物综合评分(total combined score, TCS),鼻结膜炎生活质量问卷(rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire, RQLQ)和治疗不良反应。所有研究对象或其监护人签署知情同意书。

1.2 SCIT

所有患者接受标准化尘螨过敏原特异性 SCIT (Alutard SQ, ALK 公司)。使用集群 AIT 方案^[7],包括剂量累加期(每周就诊 1 次,每次就诊注射 1~3 针)和剂量维持期(剂量不变,逐渐延长注射间隔至 6~8 周),直至完成 3 年的 AIT。

1.3 临床疗效和安全性评估

1.3.1 症状和药物评分 鼻塞、流涕、鼻痒和喷嚏 4 个鼻部症状和眼部不适每项的评分范围为 0~3 (0 分无症状,1 分为轻微,2 分为中度,3 分为重度)。TNSS 评分范围为 0~12 分。药物评分标准如下:抗组胺药 1 分,鼻用糖皮质激素或吸入糖皮质激素 2 分,口服糖皮质激素 3 分^[8]。TCS=鼻眼症状评分/症状个数+药物评分^[8-9]。RQLQ 用于评估 AR 患者的生活质量。Zimmer 等^[10]报道,3

年 AIT 后 TCS 降低 43.9% 以上为有效。据此标准将疗效分为有效和无效。

1.3.2 安全性评估 每次注射时均记录患者的不良反应,包括局部不良反应(如风团、红疹、瘙痒和其他不良反应)和全身不良反应。根据世界过敏科学组织标准,全身不良反应分为 1~5 级。

1.4 统计方法

采用 SPSS 22.0 软件对数据进行统计学分析。依据患者入组时年龄分为儿童组(≤ 14 岁)和成人组(≥ 18 岁),比较 2 组间的远期疗效。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 人口学特征

48 例患者完成尘螨特异性集群 SCIT。其中 ≤ 14 岁儿童 15 例,年龄 5~14 岁;男 8 例,女 7 例。 ≥ 18 岁成人 33 例,年龄 18~51 岁;男 20 例,女 13 例。所有患者人口学特征如表 1 所示,均无哮喘病史。22 例(45.9%)患者为粉尘螨、屋尘螨双阳性,24 例(50.0%)患者为尘螨合并其他过敏原多重阳性。42 例患者无吸烟史,4 例吸烟,2 例已经戒烟。48 例患者中,8 例为轻度 AR,40 例为中重度 AR。儿童组中 12 例(80.0%)为间歇性 AR,而成人组中 14 例(42.4%)为间歇性 AR。除此之外,儿童组和成人组患者各项临床参数在基线水平差异无统计学意义。

2.2 疗效

与基线各项参数相比,患者 TNSS(图 1)和 RQLQ(图 2)在 3 年治疗结束时均有显著改善($P < 0.001$),而每日 DMS 明显下降(图 3, $P < 0.001$),且症状改善和用药减少的疗效维持至治疗结束后 2 年。治疗结束时(3 年)和结束后 2 年(5 年)的疗效差异无统计学意义。

与基线水平相比,第 3 年末 TNSS 和 TCS 的变化分别记为 TNSS 0~3 和 TCS 0~3,第 5 年末 TNSS 和 TCS 的变化记为 TNSS 0~5 和 TCS 0~5。儿童组的 3 年疗效(图 4, TNSS 0~3, 6.75 vs 5.09, $P = 0.028$; 图 5, TCS 0~3, 4.63 vs 3.66, $P = 0.006$)和 5 年疗效(图 4, TNSS 0~5, 6.63 vs 4.38, $P = 0.011$; 图 5, TCS 0~5, 4.56 vs 3.34, $P = 0.002$)均显著优于成人组。

Zimmer 等^[10]曾经以过敏性鼻炎患者鼻眼症状总评分降低 $>43.9\%$ 作为 3 年免疫治疗临床有效的标准,评价患者的治疗效果。依据此标准,本研究中共 41 例(85.4%)患者 SCIT 有效。在 7 例无效患者中,1 例为儿童,6 例为成人。2 组免疫治疗有效率差异无统计学意义($P = 0.355$)。

表 1 入组患者的临床特征

特征	所有患者(48 例)	儿童组(15 例)	成人组(33 例)
年龄/岁			
≤14	15(31.3)	—	—
>14	33(68.7)	—	—
性别			
男	28(58.3)	8(53.3)	20(60.6)
女	20(41.7)	7(46.7)	13(39.4)
过敏原			
Der p	2(4.2)	0	2(6.1)
Der p+Der f	22(45.9)	7(46.7)	15(45.5)
Der p+Der f+其他	24(50.0)	8(53.3)	16(48.4)
全身不良反应			
是	0(0.0)	—	—
否	48(100.0)	—	—
局部不良反应			
是	4(8.3)	1(6.7)	3(9.1)
否	44(91.7)	14(93.3)	30(90.9)
AR 家族史			
有	24(50.0)	11(73.3)	13(39.4)
无	24(50.0)	4(26.7)	20(60.6)
其他食物及药物过敏史			
有	11(22.9)	3(20.0)	8(24.2)
无	37(77.1)	12(80.0)	25(75.8)

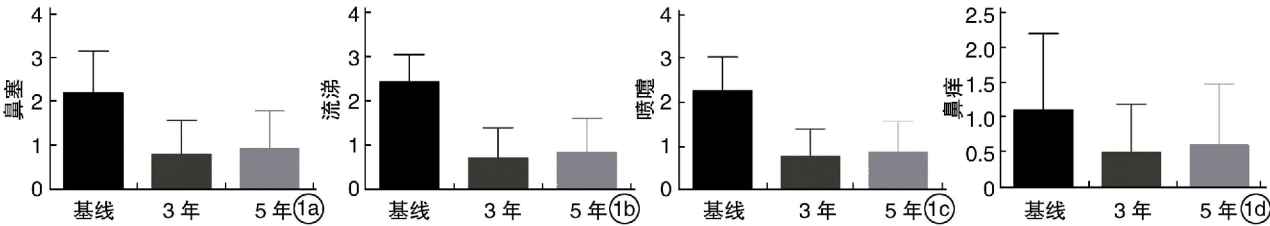


图 1 患者鼻塞(1a)、流涕(1b)、喷嚏(1c)、鼻痒(1d)症状在治疗结束时(3年)和治疗结束后2年(5年)均较治疗前显著改善

2.3 安全性

48 例患者均无全身不良反应。1 例儿童和 3 例成人出现瘙痒和风团等局部不良反应,应用口服抗组胺药物治疗后缓解。儿童组和成人组不良反应发生率差异无统计学意义。

3 讨论

1911 年英国学者 Noon^[4]首先应用过敏原浸液皮下注射治疗花粉症取得良好疗效,从而奠定了 AIT 的基础。一个世纪以来,AIT 已经成为唯一具有远期疗效的对因治疗 AR 的方法,广泛应用于 AR、哮喘和特应性皮炎。本研究中,AR 患者接受尘螨过敏原 AIT 3 年,症状评分明显降低,用于对症治疗的药物使用明显减少,患者生活质量显著改善。既往 AIT 治疗过敏性哮喘^[11]和花粉致敏的 AR^[12]均观察到了确切疗效,本研究则充分证明了 AIT 对于尘螨过敏的 AR 同样有效。

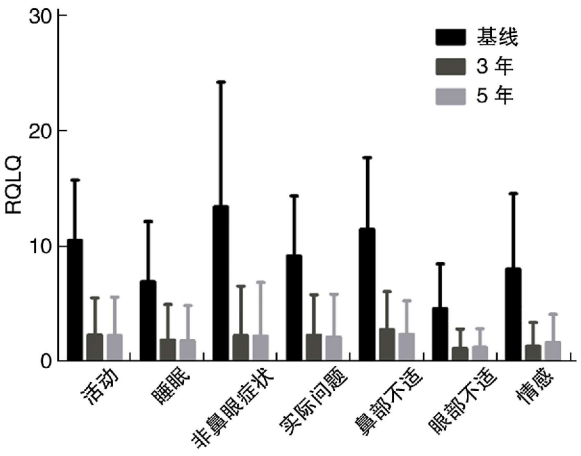


图 2 患者 RQLQ 在治疗结束时(3年)和治疗结束后2年(5年)均较治疗前显著改善

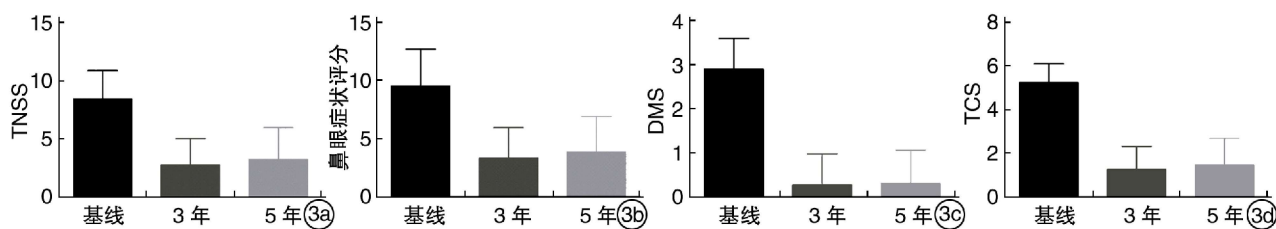


图3 患者 TNSS(3a)、鼻眼症状评分(3b)、DMS(3c)和 TCS(3d)在治疗结束时(3年)和结束后2年(5年)均较治疗前显著改善

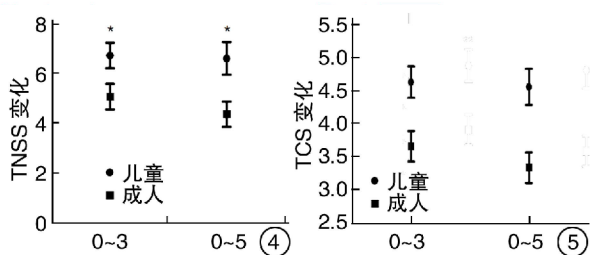


图4 TNSS的变化 与成人组比较,儿童组治疗结束时(3年)和结束后2年(5年)TNSS改善更为显著;

图5 TCS的变化 与成人组比较,儿童组治疗结束时(3年)和结束后2年(5年)TCS改善更为显著。

在治疗结束2年后,儿童和成人患者均继续保持症状及生活质量改善,说明免疫治疗的疗效稳定而持续,这是相对于药物治疗的一大优势。本研究中尘螨特异性 SCIT 停止后的远期疗效与既往研究一致,Karakoc-Aydiner 等^[13]的前瞻性随机对照研究发现,患者经过3年随访 TNSS、TCS 和 DMS 显著改善。Sahin 等^[14]对尘螨过敏的 AR 患者行 SCIT,随访10年仍然显示具有显著疗效。本研究的 SCIT 与舌下免疫治疗^[13,15-16]一样,改善了 AR 患者的生活质量,同时呈现了良好的治疗安全性。

目前直接比较儿童和成人 AIT 远期疗效的研究相对匮乏。韩国一项研究比较了儿童和成人 AR 患者经尘螨特异性舌下免疫治疗1年后的疗效,虽然儿童组药物评分更佳,但与成人组相比差异无统计学意义^[17]。Soh 等^[18]在为期2年的尘螨特异性舌下免疫治疗研究中,同样观察到 AR 患儿药物评分较成人组更低,但差异无统计学意义。本研究首次报道国人接受尘螨特异性 SCIT 时,无论是 TNSS 评分还是 TCS 综合评分的改善,儿童患者均取得显著优于成人患者的疗效,且该疗效差异在治疗结束2年后仍然持续存在。

IgG4 是体内唯一不能与变应原分子产生交联的抗体,即它不产生过敏反应。IgG4 与 IgE 竞争结合变应原,阻止 IgE 介导的过敏反应发生,被称为阻断性抗体。王成硕等^[19]报道,AR 屋尘螨变应原皮下免疫治疗后患者血清中尘螨特异性 IgG4 水平明显升高。有研究显示,儿童组尘螨特异性 IgG4 增长倍数(治疗后 IgG4/治疗前 IgG4)高于成人组^[20],这可能是儿童 AIT 远期疗效优于成人的

机制之一。

AIT 不良反应可分为局部不良反应和全身不良反应。SCIT 局部不良反应常见,发生率为 26%~86%,但大多可以耐受,而全身不良反应发生率约为 3.4%^[21]。本研究中局部不良反应发生率为 8.3%,无全身不良反应发生,未发生严重后果,可见标准化尘螨过敏原 SCIT 在 AR 患者的治疗中是安全的。

目前尚无公认的国际标准明确 AIT 治疗的持续时间^[22],亦无生物标记物预测患者免疫治疗的反应性,以及何时对 AIT 反应欠佳的患者停止治疗^[23]。本研究结果显示,免疫治疗结束时与结束后2年疗效无显著差异。Stelmach 等^[24]的研究进一步发现,哮喘患者经过3年免疫治疗后延长2年的 SCIT 并未取得更佳的治疗效果。

尽管本研究首次报道了国人尘螨特异性 SCIT 在儿童和成人间的差异,但作为一项回顾性研究仍存在缺陷。本团队既往研究证实 AR 患者经免疫治疗后过敏原特异性皮肤反应降低,明显降低了哮喘和新过敏症的发生^[19]。但本研究在治疗结束后并未在所有患者中再次行皮肤点刺试验或血清特异性 IgE 检测,无法评价治疗后是否减少了新发过敏原的致敏。其次,本研究应用症状评分、药物评分和生活质量评分评价临床疗效,并未应用其他生物学标记物,如 IgG4、调节性 T 细胞等评价患者的免疫学变化,因此有待于进一步研究探索 AIT 治疗的免疫机制。最后,本研究纳入了 2010-11—2013-01 期间在我中心接受治疗的 48 例患者,样本量偏少,未来将继续纳入 2010 年之前进行免疫治疗的患者,扩大样本量,延长随访时间,验证本研究的结论。

综上所述,尘螨过敏的 AR 患者经 SCIT 3 年后,症状明显改善,用药减少,生活质量提高,安全性良好,且免疫治疗停止后 2 年疗效仍然持续稳定。儿童患者的改善程度大于成人,疗效更加显著。

参考文献

- [1] ZHANG L, HAN D, HUANG D, et al. Prevalence of self-reported allergic rhinitis in eleven major cities in China[J]. Int Arch Allergy Immunol, 2009, 149: 47-57.

- [2] 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.
- [3] LOU H F, MA S, ZHAO Y, et al. Sensitization patterns and minimum screening panels for aeroallergens in self-reported allergic rhinitis in China[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 9286–9288.
- [4] NOON L. Prophylactic inoculations against hay fever[J]. *Lancet*, 1911, 1: 1572–1573.
- [5] DURHAM S R, PENAGOS M. Sublingual or subcutaneous immunotherapy for allergic rhinitis[J]? *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 137: 339–349.
- [6] BOUSQUET J, KHALTAEV N, CRUZ A A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen)[J]. *Allergy*, 2008, 63: 8–160.
- [7] ZHANG L, WANG C, HAN D, et al. Comparative study of cluster and conventional immunotherapy schedules with dermatophagoides pteronyssinus in the treatment of persistent allergic rhinitis[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2009, 148: 161–169.
- [8] OKUBO K, MASUYAMA K, IMAI T, et al. Efficacy and safety of the SQ house dust mite sublingual immunotherapy tablet in Japanese adults and adolescents with house dust mite-induced allergic rhinitis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 139: 1840–1848.
- [9] KIM H, WASERMAN S, HÉBERT J, et al. Efficacy and safety of ragweed sublingual immunotherapy in Canadian patients with allergic rhinoconjunctivitis[J]. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2014, 10: 1–9.
- [10] ZIMMER A, BOULEY J, LE MIGNON M, et al. A regulatory dendritic cell signature correlates with the clinical efficacy of allergen-specific sublingual immunotherapy[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 129: 1020–1030.
- [11] 魏萍, 寇巍, 姚红兵. 儿童变应性鼻炎伴哮喘患病率的 Meta 分析[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2016, 30(9): 698–701.
- [12] ENG P A, BORER-REINHOLD M, HEIJNEN I A, et al. Twelve-year follow-up after discontinuation of pre-seasonal grass pollen immunotherapy in childhood[J]. *Allergy*, 2006, 61: 198–201.
- [13] KARAKOC-AYDINER E, EIFAN A O, BARIS S, et al. Long-term effect of sublingual and subcutaneous immunotherapy in dust mite-allergic children with asthma/rhinitis; a 3-year prospective randomized controlled trial[J]. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2015, 25: 334–336.
- [14] SAHIN E, DIZDAR D, DINC M E, et al. Long-term effects of allergen-specific subcutaneous immunotherapy for house dust mite induced allergic rhinitis[J]. *J Laryngol Otol*, 2017, 131: 997–1001.
- [15] 杨钦泰. 变应性鼻炎治疗的三部曲“脱离、脱敏、脱症”[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2017, 31(1): 3–5.
- [16] OKAMOTO Y, FUJIEDA S, OKANO M, et al. House dust mite sublingual tablet is effective and safe in patients with allergic rhinitis[J]. *Allergy*, 2017, 72: 435–443.
- [17] HAN D H, CHOI Y S, LEE J E, et al. Clinical efficacy of sublingual immunotherapy in pediatric patients with allergic rhinitis sensitized to house dust mites; comparison to adult patients[J]. *Acta Otolaryngol*, 2012, 132: S88–S93.
- [18] SOH J Y, THALAYASINGAM M, ONG S, et al. Sublingual immunotherapy in patients with house dust mite allergic rhinitis; prospective study of clinical outcomes over a two-year period[J]. *J Laryngol Otol*, 2016, 130: 272–277.
- [19] 王成硕, 王向东, 张伟, 等. 变应性鼻炎屋尘螨变应原皮下免疫治疗的远期疗效研究[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2012, 47(10): 804–808.
- [20] LAI X, LI J, XIAO X, et al. Specific IgG4 production during house dust mite immunotherapy among age, gender and allergic disease populations[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2013, 160: 37–46.
- [21] CALDERON M A, ALVES B, JACOBSON M, et al. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis[J]. *Cochrane Datab Systematic Rev*, 2007, 5: CD001936.
- [22] MORTUAIRE G, MICHEL J, PAPON J F, et al. Specific immunotherapy in allergic rhinitis[J]. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, 2017, 134: 253–258.
- [23] SHAMJI M H, KAPPEN J H, AKDIS M, et al. Biomarkers for monitoring clinical efficacy of allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma; an EAACI Position Paper[J]. *Allergy*, 2017, 72: 1156–1173.
- [24] STELMACH I, SOBOCINSKA A, MAJAK P, et al. Comparison of the long-term efficacy of 3-and 5-year house dust mite allergen immunotherapy[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2012, 109: 274–278.

(收稿日期: 2018-07-02)