

文章编号 1006-8147(2018)04-0344-04

论 著

粉尘螨滴剂舌下免疫治疗哮喘伴过敏性鼻炎患儿的临床疗效及安全性

刘梦昭,刘长山

(天津医科大学第二医院儿科,天津 300211)

摘要 目的:观察粉尘螨滴剂舌下免疫治疗哮喘伴过敏性鼻炎患儿的临床疗效及安全性。方法:观察分析接受粉尘螨滴剂舌下免疫治疗的哮喘伴过敏性鼻炎患儿72例,根据免疫治疗疗程分为1年组、2年组、3年组,随访评估治疗前后患儿哮喘症状(日间和夜间症状)评分、鼻炎症状评分、总症状评分(哮喘和鼻炎症状评分总和)、药物使用评分、哮喘和鼻炎的视觉模拟评分(VAS评分)。结果:1年组、2年组和3年组患儿治疗后哮喘症状评分、鼻炎症状评分、总症状评分、药物使用评分、哮喘和鼻炎的VAS评分较治疗前均显著下降($P<0.05$),治疗3年组和2年组药物使用评分显著低于1年组($P<0.05$),2年组和3年组之间药物使用评分未见显著差异。各治疗组未发现不良反应。结论:粉尘螨滴剂舌下免疫不同治疗组均具有较好的临床疗效且安全性好,治疗2年以上的患儿临床疗效更好。

关键词 哮喘;舌下免疫治疗;粉尘螨滴剂;儿童

中图分类号 R725.6

文献标志码 A

Efficacy and safety of sublingual immunotherapy with dermatophagoides farinae drops for children with allergic rhinitis and asthma

LIU Meng-zhao, LIU Chang-shan

(Department of Pediatrics, The Second Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China)

Abstract Objective: To evaluate the efficacy and safety of sublingual immunotherapy (SLIT) with dermatophagoides farinae drops in children with allergic rhinitis and asthma. **Methods:** Seventy-two children with asthma and allergic rhinitis who received dermatophagoides farinae drops were assigned into 1-year group, 2-year group and 3-year group according to the course of SLIT. The asthma symptom scores (ASS, day and night), rhinitis symptom scores (RSS), total symptom scores (TSS, asthma and rhinitis symptom scores), medication scores (MS), and VAS scores of asthma and rhinitis were evaluated before and after SLIT. **Results:** There were significant differences in ASS, RSS, TSS, MS and VAS scores among children who underwent SLIT compared with baseline ($P<0.05$). MS in 3-year group and 2-year group was significantly lower than that in 1-year group ($P<0.05$). There were no significant differences in MS between 3-year group and 2-year group. Adverse reaction was not observed in each group. **Conclusion:** SLIT with dermatophagoides farinae drops is safe and effective in each SLIT group and has shown better efficacy after 2-year SLIT.

Key words bronchial asthma; sublingual immunotherapy(SLIT); dermatophagoides farinae; children

支气管哮喘(简称哮喘)是儿童期常见的慢性气道疾病,患病率在全球范围内呈现持续增长趋势。哮喘是以慢性气道炎症和气道高反应性为特征的异质性疾病,病理生理学特征是可逆性的气流受限^[1]。哮喘患儿80%伴发过敏性鼻炎等过敏性疾病,而过敏性鼻炎的发病率也呈现逐年增长趋势。目前,针对哮喘和过敏性鼻炎的治疗,除常规应用药物外还有变应原免疫治疗。变应原免疫治疗(allergen immunotherapy, AIT)主要分为皮下免疫治疗(subcutaneous immunotherapy, SCIT)和舌下免疫治疗(sublingual immunotherapy, SLIT)。本文旨在回顾

性观察分析粉尘螨滴剂 SLIT 哮喘伴过敏性鼻炎患儿的临床疗效及安全性。

1 资料和方法

1.1 临床资料 2012年1月-2017年10月在天津医科大学第二医院儿科哮喘专病门诊进行粉尘螨滴剂 SLIT 的哮喘伴过敏性鼻炎患儿72例,男54例,女17例,年龄4~15岁。根据接受 SLIT 疗程分为1年组、2年组和3年组,1年组35例,男28例,女7例,年龄(5.8 ± 2.2)岁,2年组28例,男19例,女9例,年龄(5.5 ± 2.3)岁,3年组9例,男8例,女1例,年龄(6.2 ± 2.0)岁。所有入组患儿均符合哮喘^[1]和过敏性鼻炎^[2]诊断。在接受粉尘螨 SLIT 治疗期间正常使用指南推荐药物治疗。纳入标准:(1)轻度到

作者简介 刘梦昭(1990-),女,硕士在读,研究方向:儿科学;通信作者:刘长山, E-mail: chshliu@163.com。

中度非急性发作哮喘患儿;(2)血清特异性过敏原粉尘螨阳性(s-IgE 等级>2 级,浓度>0.7 kua/L,)和/或粉尘螨皮肤点刺试验阳性;(3)近 4 周末因哮喘急性发作住院;(4)未接受过免疫治疗;(5)近期末进行口腔手术或口腔受损;(6)依从性好,能配合进行过敏原、激发试验及 SLIT 者。排除标准:(1)近 4 周有哮喘急性重度发作或因哮喘住院;(2)近 2 周应用 β 受体激动剂治疗;(3)严重的免疫系统紊乱,严重的循环系统疾病、肿瘤性疾病、慢性炎症;(4)不能坚持配合 SLIT。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 采用浙江我武生物科技股份有限公司生产的粉尘螨滴剂,商品名为畅迪,该制剂为无色至微黄色澄明液体,主要成份是粉尘螨代谢培养基生理盐水浸出液。分为粉尘螨 1 号、2 号、3 号、4 号。应用方法为,前期 3 周服用递增剂量,即用 1~3 号,每日晨起 1 次,第 1 周用 1 号(粉尘螨滴剂总蛋白浓度为 1 $\mu\text{g/mL}$),第 2 周用 2 号(总蛋白浓度为 10 $\mu\text{g/mL}$),第 3 周用 3 号(总蛋白浓度为 100 $\mu\text{g/mL}$)。1、2、3 号每周 7 d,每日晨起依次为 1、2、3、4、6、8、10 滴,每滴 40 μL ;第 4 周至疗程结束应用维持剂量,即服用 4 号(总蛋白浓度 333 $\mu\text{g/mL}$),每日晨起 1 次,每次 3 滴,每滴 40 μL ^[3]。每次应用需舌下含服 1~3 min 后吞咽。

1.2.2 检测方法 (1)血清过敏原检测:应用全自动荧光免疫分析仪 Phadia 100 检测仪,采用瑞典法

玛西亚公司研制的 UniCAP 全自动体外诊断系统进行血清检测。(2)皮肤点刺试验:以变应原风团直径/组胺直径或皮肤指数(SI)进行点刺结果判断。SI 分别测量变应原和组胺风团最大径和最小径,计算两者风团的平均直径。SI:+为 $0.3 \leq \text{SI} < 0.5$,++为 $0.5 \leq \text{SI} < 1.0$,+++为 $1.0 \leq \text{SI} < 2.0$,++++为 ≥ 2.0 。点刺液为浙江我武生物科技股份有限公司提供。

1.2.3 疗效评估方法 (1)哮喘症状评分(ASS)^[4]:见表 1。(2)鼻炎症状评分(RSS)^[4]:总分 4 分。无症状:0分;轻度症状(症状轻微,易于忍受):1 分;中度症状(症状明显,令人厌烦,但可以忍受):2 分;重度症状(症状不能忍受,影响日常生活和/或睡眠):3分。如伴有眼痒/异物感/眼红、流泪多加 1 分。(3)总症状评分(TSS):最高 12 分。哮喘症状评分和鼻炎症状评分的总和。(4)药物使用评分^[4]:总分 11 分。根据患儿病情需要可联合使用以下药物,使用抗组胺药、白三烯受体拮抗剂、 β_2 受体激动剂各占 1 分,吸入或鼻用糖皮质激素 2 分,应用吸入性糖皮质激素(ICS)或 ICS 联合长效 β_2 受体激动剂(LABA)3分,口服糖皮质激素 3 分。(5)视觉模拟评分(visual analogue scale score, VAS 评分):方法是使用一把 10 cm 长的标尺,一面标有 10 个刻度,2 端分别为“0”分和“10”分,10 分代表最大程度的不适,0分代表无症状。使用时将刻度面背向患儿,让患儿或患儿家属在标尺上指出代表自己症状程度的位置,医师根据患儿指出位置评出分数。

表 1 哮喘症状评分

Tab 1 Asthma symptom score

哮喘症状	评分				
	0 分	1 分	2 分	3 分	4 分
日间症状	无症状	少许症状,持续很短(数分钟)	2 次或 2 次以上很短症状	1 天中较多时间有轻微症状,但对生活和学习影响不大	1 天中症状较重,影响生活和学习
夜间症状	无症状	夜间因喘息醒来 1 次	醒来 2 次,包括早醒	醒来多次	不能入睡

1.3 统计学分析 采用 SPSS 24.0 对数据进行分分析,数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,由于治疗前后各组数据均不符合正态分布,组内采用 Wilcoxon 秩和检验进行分析,组间差值不符合正态分布,采用 Kruskal-Wallis 检验和 Mann-whitney 秩和检验, $P < 0.05$ 为差异具

有统计学意义。

2 结果

2.1 基线期 3 组患儿之间哮喘症状、鼻炎症状、总症状评分、药物使用评分、鼻炎和哮喘 VAS 评分之间未见显著差异($P > 0.05$),表 2~3。

表 2 3 组患儿治疗前后哮喘和鼻炎症状评分(分)

Tab 2 Symptom scores of asthma and rhinitis in three groups before and after treatment

组别	n	哮喘症状		Z	P	鼻炎症状		Z	P
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
1	35	2.89 \pm 0.53	0.11 \pm 0.32	-5.350	<0.01	1.51 \pm 0.51	0.69 \pm 0.47	-5.20	<0.01
2	28	2.79 \pm 0.63	0.11 \pm 0.31	-4.719	<0.01	1.39 \pm 0.49	0.64 \pm 0.48	-4.001	<0.01
3	9	2.33 \pm 0.50	0.11 \pm 0.33	-2.724	<0.01	1.33 \pm 0.71	0.67 \pm 0.50	-2.449	<0.01

2.2 治疗后 3 组患儿哮喘症状、鼻炎症状、总症状评分 较治疗前均得到显著改善($P<0.05$, 表 2~3)。

表 3 3 组患儿治疗前后总症状评分

Tab 3 Totalsymptomscoresinthreegroupsbeforeandaftertreatment

组别	n	总症状评分/分		Z	P
		治疗前	治疗后		
1 年组	35	4.40±0.88	0.83±0.51	-5.248	<0.01
2 年组	28	4.14±1.14	0.89±0.74	-4.568	<0.01
3 年组	9	3.67±1.00	0.89±0.60	-2.608	<0.01

2.3 治疗后 3 组患儿药物使用评分 较治疗前得到显著改善($P<0.05$), 治疗后各组间药物使用评分存在显著差异($P=0.004$), 治疗 2 年组药物使用评分显著低于治疗 1 年组($P=0.04$), 治疗 3 年组药物使用评分显著低于治疗 1 年组($P=0.04$), 治疗 3 年组药物使用评分显著低于治疗 2 年组($P=0.04$)。

表 5 3 组患儿治疗前后哮喘和鼻炎 VAS 评分(分)

Tab 5 VAS scores of asthma and rhinitis in three groups before and after treatment

组别	n	哮喘 VAS 评分		Z	P	鼻炎 VAS 评分		Z	P
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
1	35	4.37±0.87	0.77±0.97	-5.191	<0.01	4.51±1.25	1.46±0.92	-5.194	<0.01
2	28	4.43±0.88	0.46±0.69	-4.677	<0.01	4.96±1.35	1.61±1.07	-4.599	<0.01
3	9	4.44±0.73	0.44±0.52	-2.724	<0.01	5.22±0.67	1.00±0.71	-2.694	<0.01

2.5 不良反应 在各治疗组中未发现严重不良反应, 轻微不良反应如口唇麻木、口腔肿胀、胃肠道反应等未见, 仅在 2 年组中有 1 例患儿诉用药后易困倦, 占全部 72 例的 1.4%。

3 讨论

过敏性疾病的患病率呈现逐年上升趋势, 在我国 1990-2010 年进行的哮喘流行病学调查发现 20 年间哮喘患病上升了 1.77 倍^[5]。天津市于 1990 年及 2000 年 2 次进行儿童哮喘患病率流行病学调查, 10 年间患病率上升了 81.71%^[6]。2000 年后的第 3 次流行病学调查, 显示儿童哮喘患病率为 2.87%, 20 年间增长了 2.39 倍^[7]。世界卫生组织预测在未来的 10 年新增诊断哮喘的人数将达 1 亿。高达 40% 的过敏性鼻炎患者也有哮喘, 大多数哮喘患者也有过敏性鼻炎。与仅有哮喘的患者相比, 哮喘合并过敏性鼻炎的患者哮喘相关住院率高出约 2 倍^[8]。由于药物治疗仅能缓解哮喘症状, 不能改变疾病的自然进程。AIT 是唯一可能影响过敏性疾病自然进程的治疗措施, 可以预防过敏性鼻炎患者发生哮喘、预防新的过敏的产生以及诱导机体对特异变应原免疫耐受^[9]。SLIT 由于其操作简单, 安全性较好, 越来越受到人们青睐。在 2009 年, 世界卫生组织关于 SLIT 文中指出其对于儿童过敏性鼻炎及哮喘治疗是有效的。世界变态反应组织在 2013 年的更新表明尽管过敏原不同, SLIT 治疗哮喘过敏性鼻炎是有

用评分显著低于治疗 1 年组($P=0.017$), 治疗 2 年组与治疗 3 年组之间药物使用评分减少未见差异 ($P=0.389$, 表 4)。

表 4 3 组患儿治疗前后药物使用评分

Tab 4 Medication scores in three groups before and after treatment

组别	n	药物使用评分/分		Z	P
		治疗前	治疗后		
1 年组	35	5.26±0.61	3.54±0.98	-5.008	<0.01
2 年组	28	5.25±0.64	2.75±0.32	-4.737	<0.01
3 年组	9	4.71±0.76	1.89±1.05	-2.701	<0.01

2.4 3 组患儿治疗后哮喘和鼻炎 VAS 评分 较治疗前得到显著改善。治疗后 3 组患儿之间哮喘症状、鼻炎症状、总症状评分、鼻炎和哮喘 VAS 评分之间未发现显著差异($P>0.05$, 表 2~5)。

临床疗效的^[10]。2017 年的全球哮喘防治倡议(GINA)指南更新指出在成人对屋尘螨过敏的过敏性鼻炎患者尽管应用 ICS 治疗仍有急性加重, FEV1 占预计值 70% 以上者, 考虑增加 SLIT 治疗^[11]。在儿童时期主要的过敏性疾病中, 最常见的吸入性过敏原是粉尘螨和屋尘螨^[12]。

欧洲过敏和临床免疫学会(EAACI)指南推荐将健康相关生活质量(HRQoL)作为 SLIT 的临床结果之一^[13]。本研究根据患儿接受粉尘螨 SLIT 的疗程分为 3 组, 经过随访分析发现 3 组患儿治疗前后哮喘症状、鼻炎症状、药物使用及鼻炎和哮喘 VAS 评分得到明显的改善, 患儿的生活质量均得到改善。各组之间治疗前后哮喘症状、鼻炎症状、总症状、哮喘和鼻炎 VAS 评分之间未见显著差异 ($P<0.05$), Calamita 等^[14]对 6 项研究(254 名患者)进行 Meta 分析结果显示 SLIT 有明显改善药物评分倾向。本研究各组药物使用评分均较治疗前得到显著改善, 与上述结论相同。3 年组和 2 年组药物使用评分低于 1 年组, 2 年组和 3 年组之间药物使用评分未见显著差异($P=0.389$)。3 年组中有 2 名患儿已停用吸入药物治疗。各组患儿过敏性鼻炎症状较治疗前均有明显改善, 部分患儿仍有少许症状, 主要表现为流涕和鼻塞, 多出现在季节交替和天气变化时, 并未影响患儿学习和日常生活。在接受粉尘螨 SLIT 治疗期间 1 年组中有 1 例患儿出现哮喘急性中度发

作,因“上呼吸道感染”诱发,应用缓解药物治疗后好转。2年组和3年组患儿未出现哮喘急性发作。VAS是基于精神物理学和生理学方面研究人体对生理现象和疾病痛苦的感性指标,能够将主观感觉与客观表现更好地联系起来。Karakoc-Aydiner等^[4]发现SLIT治疗3年后患儿哮喘和鼻炎的VAS评分均得到显著改善。本研究中各组患儿治疗后哮喘和鼻炎VAS评分均得到显著改善,与上述结论相同。在不同治疗组之间哮喘和鼻炎VAS评分之间未发现存在差异。粉尘螨SLIT常见不良反应为口唇麻木,大多数不良反应都是局部的且立即发生的,常常在初始治疗阶段,达到最大剂量时发生,所有的不良反应都是轻度至中度的,通常在治疗开始后的1~3周消失^[15-16]。本研究中各治疗组未发现严重不良反应,仅2年组中1例患儿诉用药后易困倦,证实粉尘螨SLIT的安全性较好。

目前推荐SLIT的治疗时间为2~4年,Karakoc-Aydiner等^[4]发现粉尘螨SLIT治疗组哮喘症状、鼻炎症状以及药物使用情况显著优于单纯药物治疗组,并指出获得长期稳固的疗效需要治疗至少3年。Stelmach等^[17]研究得出对尘螨过敏哮喘患儿SLIT治疗最适时间为3年,额外增加2年的治疗时间并未增加治疗效果。SLIT治疗一般在3~6个月开始起效,Eifan等^[18]应用尘螨SLIT治疗1年后发现与单纯药物治疗相比,SLIT显著降低哮喘和鼻炎的症状评分、总体药物评分和VAS评分以及皮肤对尘螨的反应性,证实治疗1年可以获得相应的症状改善。本研究中各组治疗后均有显著的疗效,其中2年组和3年组疗效均优于1年组,2年组和3年组之间疗效未发现差异,本研究发现不同疗程粉尘螨SLIT均有较好的疗效,治疗2年以上的患儿疗效更好,需要坚持长期治疗。

本研究最终发现使用粉尘螨滴剂SLIT治疗可以显著地改善哮喘患儿的症状,还可以减少应急药物的使用,不良反应少,安全性好,坚持治疗2年以上临床疗效更好。本研究同样存在不足之处,治疗3年组的样本数量较少,未设置对照组,入组病例存在一定的选择偏倚,需要更多大样本的研究来探索粉尘螨SLIT合适的治疗时间以及停止治疗后疗效的持续性。

参考文献:

- [1] 中华医学会儿科学会呼吸学组,编辑委员会中华儿科杂志.儿童支气管哮喘诊断与防治指南[J].中华儿科杂志,2008,46(10):745
- [2] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组,小儿学组中华医学会儿科学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组,中华儿科杂志编辑委员会.儿童变应性鼻炎诊断和治疗指南(2010年,重庆)[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2011,46(1):7
- [3] 曹兰芳,陆权,顾洪亮,等.舌下含服粉尘螨滴剂治疗儿童过敏性哮喘和变应性鼻炎的临床评价[J].中华儿科杂志,2007,45(10):736
- [4] 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(5):334
- [5] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,编辑委员会中华儿科杂志.儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016年版)[J].中华儿科杂志,2016,54(3):167
- [6] 刘长山,王峥,阮小玲,等.近年天津市儿童哮喘的流行病学特点探讨[J].天津医药,2002(3):176
- [7] 王雪艳,刘长山,王峥,等.天津市城区0~14岁儿童支气管哮喘流行病学特点[J].中华实用儿科临床杂志,2014,29(4):279
- [8] Brunton S, Nelson H S, Bernstein D I, et al. Sublingual immunotherapy tablets as a disease-modifying add-on treatment option to pharmacotherapy for allergic rhinitis and asthma[J]. Postgrad Med, 2017, 129(6):581
- [9] Jutel M, Agache I, Bonini S, et al. International consensus on allergy immunotherapy[J]. J Allergy Clin Immunol, 2015,136(3):556
- [10] Canonica G W, Cox L, Pawankar R, et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update [J]. World Allergy Organ J, 2014,7(1):6
- [11] The Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma. 2017. Available from www.ginasthma.org. [EB/OL]
- [12] 杨珍,陈同辛.儿童不同过敏性疾病的过敏原构成分析[J].中国当代儿科杂志,2015(9):912
- [13] Novakova S M, Staevska M T, Novakova P I, et al. Quality of life improvement after a three-year course of sublingual immunotherapy in patients with house dust mite and grass pollen induced allergic rhinitis: results from real-life[J]. Health Qual Life Outcomes, 2017, 15(1):189
- [14] Calamita Z, Saconato H, Pela A B, et al. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized-clinical trials using the Cochrane Collaboration method[J]. Allergy, 2006,61(10):1162
- [15] Rodriguez D R P, Vidal C, Just J, et al. The European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy (EASSI): A paediatric assessment[J]. Pediatr Allergy Immunol, 2017,28(1):60
- [16] Moral A, Moreno V, Giron F, et al. Adverse reactions and tolerability of high-dose sublingual allergen immunotherapy[J]. J Asthma Allergy, 2016,9:129
- [17] 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(4):274
- [18] Eifan A O, Akkoc T, Yildiz A, et al. Clinical efficacy and immunological mechanisms of sublingual and subcutaneous immunotherapy in asthmatic/rhinitis children sensitized to house dust mite: an open randomized controlled trial[J]. Clin Exp Allergy, 2010,40(6):922