DOI:10.16016/j.1000-5404.201602014

舌下免疫治疗不同年龄段变应性鼻炎患者间的疗效及安全性差异

王勇聪[1,2],汪 建[2],彭 华[2],袁 伟[1] (400038 重庆,第三军医大学西南医院耳鼻喉科[1];510000 广州,广州军区广州总医院耳鼻喉科[2])

[摘要] **目的** 评估舌下含服粉尘螨疫苗免疫治疗(sublingual immunotherapy,SLIT)对我国西南地区粉尘螨过敏的不同年龄段变应性鼻炎(allergic rhinitis,AR)患者间的疗效及安全性差异。**方法** 选择2014年1月至2015年1月在第三军医大学西南医院耳鼻咽喉科门诊部的AR患者92例。将AR患者分成2组,其中5~18岁的患者为儿童及青少年组(42例),>18~57岁的患者为成人组(50例)。分别分析2组AR患者在治疗前,治疗后3、6个月以及1年的症状评分,同时对治疗过程中发生的不良反应事件进行记录。**结果** 2组AR患者在SLIT治疗前,治疗后3、6个月以及1年的疗效评分均呈递减趋势,其中A组评分分别为(8.53±1.31)、(5.82±1.05)、(2.14±1.17)、(1.03±0.88),B组评分分别为(8.64±1.35)、(6.05±1.33)、(2.64±1.35)、(1.16±0.89)。2组AR患者在SLIT治疗后3、6个月以及1年的症状评分与治疗前症状评分的组内比较差异均有统计学意义($P<0.05$),而2组相同治疗时间的组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。2组在SLIT治疗的前3个月均未发生重度不良反应事件,但是共发生10例轻度不良反应事件,儿童及青少年组AR患者不良反应事件的发生率(19.05%,8/42)高于成人组(4.00%,2/50,$P<0.05$)。2组AR患者在SLIT治疗时间超过3个月后,均未再发生不良反应事件。**结论** SLIT对于不同年龄段的AR患者均有可靠的疗效和安全性,但在开始治疗的前3个月儿童及青少年段的AR患者相对容易发生轻度不良反应事件。SLIT适合于治疗不同年龄段的AR患者。

[关键词] 变应性鼻炎;特异性免疫治疗;投药;舌下;粉尘螨
[中图法分类号] R384.4;R457.2;R765.21 [文献标志码] A

Efficacy and safety of sublingual immunotherapy on allergic rhinitis patients at different ages

Wang Yongcong[1,2], Wang Jian[2], Peng Hua[2], Yuan Wei[1] ([1]Department of Otolaryngology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038;[2] Department of Otolaryngology, Guangzhou General Hospital of Guangzhou Military Command, Guangzhou, Guangdong Province, 510000, China)

[**Abstract**] Objective To evaluate the differences on the efficacy and safety of sublingual immunotherapy (SLIT) of vaccine for dust mite allergies on the patients with allergic rhinitis (AR) of different ages living in the Southwest China. Methods A total of 92 AR patients living in Southwest China who were sensitized to house dust mites and given SLIT for more than 1 year were followed up through telephone and E-mail during January 2014 to January 2015. The patients were divided into 2 groups: child and adolescent groups (5 to 18 years old, $n=42$) and adult group (19 to 57 years old, $n=50$). The total nasal symptom scores (TNSS) and adverse events were recorded and analyzed between the 2 groups before, and in 3 and 6 months and 1 year after treatment. Results The TNSS was in a declining trend in the both 2 groups. Before and in 3 and 6 months and 1 year after SLIT treatment, the average score was 8.53±1.31, 5.82±1.05,

[通信作者] 袁 伟,E-mail:Weiyuan175@sina.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20160407.0836.023.html(2016-04-07)

2.14 ± 1.17 and 1.03 ± 0.88, respectively in the child and adolescent group, and 8.64 ± 1.35, 6.05 ± 1.33, 2.64 ± 1.35 and 1.16 ± 0.89 separately in the adult group. Significant differences were seen in the TNSS scores in the 2 groups before and after the treatment ($P < 0.05$), but not between the 2 groups at the same time points ($P > 0.05$). There were no sever adverse events occurred in both groups during the first 3 months of SLIT, but 10 cases mild adverse events were observed, with 8 cases from the child and adolescent group (8/42) and 2 cases out of the adult group (2/50, $P < 0.05$). Both groups had no adverse events occurred after 3 months' treatment. **Conclusion** SLIT of vaccine for dust mite allergies shows reliable efficacy and safety in the treatment of AR patients at different ages. But children and adolescents might be prone to mild adverse events in the first 3 months of treatment. SLIT is suitable for AR patients of different ages.

[**Key words**] allergic rhinitis; specific immunotherapy; age; efficacy; safety; dust mites

Corresponding author: Yuan Wei, E-mail: weiyuan175@sina.com

变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)是易感个体接触变应原后,主要由免疫球蛋白E(IgE)介导的以发作性喷嚏、流涕和鼻塞为主要症状的鼻黏膜变态反应性炎症。在我国,AR具有很高的发病率,且近年来的发病率有递增的趋势[1]。AR及其并发的疾病对患者的学习、工作及生活造成了严重的影响,同时AR是哮喘(尤其是儿童哮喘)发生的最重要危险因素[2]。尘螨是导致AR发生的最常见变应原,其广泛分布于我们的生活环境中,患者一般不可能避免与其接触。

特异性免疫治疗是目前唯一可以改变变应性疾病自然进程的对因治疗,其也是世界卫生组织(WHO)推荐于治疗变应性疾病的疗法[3]。其中舌下特异性免疫疗法(sublingual immunotherapy,SLIT)是通过舌下含服变应原疫苗给药方式的一种特异性免疫治疗方法,适用于对粉尘螨、花粉等变应原过敏的过敏性哮喘患者及AR患者。SLIT的主要作用机制是抑制Th0细胞向Th2细胞转化从而减少Th2细胞比例及Th2型细胞因子的产生,同时SLIT还可诱导调节性Treg细胞生成、降低嗜酸性粒细胞的活性、促进IgG4、IL-10、TGF-β等保护性细胞因子产生和分泌等重要作用[4]。国内外也有大量的临床研究证实舌下含服粉尘螨滴剂在治疗对粉尘螨过敏的AR患者具有良好的疗效,且安全性高[5-6]。

目前,在临床上已广泛使用粉尘螨疫苗滴剂治疗对粉尘螨过敏的AR患者,但是其在不同年龄段AR患者间的疗效及安全性是否存在差异我们尚不清楚。本研究通过比较SLIT治疗我国西南地区儿童及青少年组与成人组AR患者间在治疗前,治疗过程中不同时间点的AR症状评分及不良反应事件发生率,旨在评估SLIT在治疗我国西南地区对粉尘螨过敏的不同年龄段AR患者间的疗效及安全性的差异情况。

1 资料与方法

1.1 病例选择

选择2014年1月至2015年1月在第三军医大学西南医院耳鼻咽喉科门诊就诊的92例对粉尘螨过敏的AR患者,以18周岁为分界点将所有的AR患者分成2组:5~18周岁为儿童及青少年组,共42例;>18~57周岁为成人组,共50例。其中男性42例,女性50例,年龄5~57岁。纳入标准:①患者具有典型的AR症状,如:打喷嚏、流清涕、鼻塞、鼻痒等;②病程超过2年;③诊断为中重度AR[根据变应性鼻炎及其对哮喘的影响(allergic rhinitis and its impact on asthma, ARIA]诊断标准[7];④对粉尘螨的皮肤点刺试验结果呈阳性(与组胺风团面积比值评分≥2);⑤SLIT治疗疗程超过1年;⑥仅在发生不良反应时使用抗组胺或激素;⑦患者出生及生活于我国西南地区。排除标准:①患者伴有免疫缺陷疾病;②患有严重全身性疾病;③伴有重度哮喘;④患有影响鼻腔通气和引流的疾病,鼻息肉、慢性鼻-鼻窦炎等;⑤妊娠及哺乳期妇女或近1年之内有妊娠计划的妇女。本研究中2组患者的基本特征见表1。

表1 SLIT治疗2组AR患者的基本特征

组别	例数	年龄(岁)	性别(男/女)	病程(年)	民族(汉族/其他民族)
儿童及青少年组	42	12.78 ± 3.48	22/20	3.92 ± 0.97	40/2
成人组	50	29.56 ± 8.13	28/22	5.08 ± 1.65	48/2
P 值		<0.05	>0.05	>0.05	>0.05

在SLIT治疗开始前对所有AR患者进行皮肤变应原点刺试验(标准粉尘螨抗原试剂盒,浙江我武生物科技有限公司),并以组胺为阳性对照,生理盐水为阴性对照组。点刺结果以变应原及组胺(阳性对照

组)所致风团面积比值(%)进行评分:1% ~49% 为1分;>49% ~99% 为2分;>99% ~ <200% 为3分;≥200% 为4分。

为提高AR患者的依从性以及收集更准确的疗效、不良反应事件数据,首先在SLIT治疗开始前,我们会对所有的患者进行AR、SLIT的相关知识教育,并给每例患者发1份SLIT治疗相关手册(包括治疗方案、一般起效时间、可能发生的所有不良反应事件以及相应处理对策等)。在治疗过程中以电话及邮件形式与所有患者保持联系,并对所有的AR患者在SLIT治疗前,治疗后3、6个月以及1年的症状进行评分,同时对治疗过程中发生的不良反应事件进行记录。

AR症状(如打喷嚏、流清涕、鼻塞、鼻痒)的评分标准采用中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会(2004年,兰州)制定的标准[8]。

全身不良反应评定标准:按照欧洲变态反应和临床免疫学会(European academy of allergology and clinical immunology,EAACI)不良反应判定标准[9]进行评定。

口腔局部不良反应评定标准:0级,未发生口腔黏膜肿胀、瘙痒及口内不适等口腔局部不良反应;1级,有发生口腔黏膜肿胀、瘙痒及口内不适等口腔局部不良反应。

1.2 治疗方法

粉尘螨滴剂(浙江我武生物科技有限公司,我国)滴于舌下,含1~3 min后吞咽,每日1次,每天固定时间用药,服药10 min后再正常饮水和进食。其中<14岁的儿童及青少年AR患者第1~3周为递增期,第1周使用1号(总蛋白浓度为1 mg/L),第2周使用2号(总蛋白浓度为10 mg/L),第3周使用3号(总蛋白浓度为100 mg/L)。1、2、3号每周7天剂量分别为1、2、3、4、6、8、10滴。第4周至疗程结束为维持期,用4号(总蛋白浓度为333 mg/L),每次3滴。而≥14岁青少年及成人AR患者第1~5周为递增期,第1~3周使用1、2、3号,剂量同低年龄段;第4~5周用4号,每次3滴;第6周至治疗结束为维持期,使用5号(总蛋白浓度为1 000 mg/L),每次2滴。对于儿童及青少年AR患者一般建议由家长来帮助给药或者在家长的监督下用药。

1.3 统计学分析

采用SPSS 13.0统计软件进行数据处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。对符合正态分布的计量资料的比较采用 t 检验;对不符合正态分布的计量资料的比较采用Kruskal-Wallis H 检验。发生率的比较采用 χ^2 检验及Fisher确切概率法检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SLIT治疗不同年龄段AR患者的疗效

儿童及青少年组、成人组在SLIT治疗后3、6个月以及1年的症状总评分与治疗前相比,差异均有统计学意义($P<0.05$,表2)。我们发现SLIT在治疗我国西南地区不同年龄段AR患者均出现随着治疗时间的增加症状评分递减的表现,且在治疗后3、6个月及1年的症状评分分别与治疗前症状评分进行组内比较差异均有统计学意义($P<0.05$,图1)。这说明SLIT治疗各个年龄段的AR患者均有效。

表2 2组AR在SLIT治疗过程中的症状总评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后3个月	治疗后6个月	治疗后1年
儿童及青少年组	42	8.53±1.31	5.82±1.05[a]	2.14±1.17[a]	0.96±0.88[a]
成人组	50	8.64±1.35	6.05±1.33[a]	2.64±1.35[a]	1.16±0.89[a]

a:$P<0.05$,与治疗前比较

2.2 SLIT治疗不同年龄段AR患者的疗效差异比较

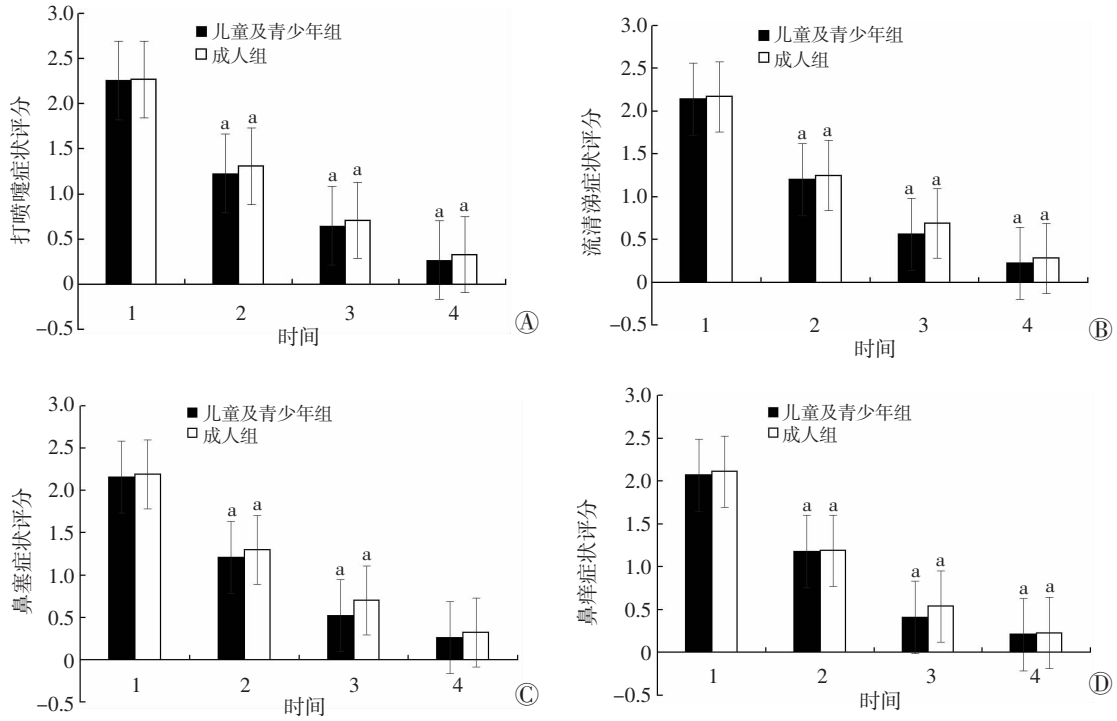
2组间在SLIT治疗后3、6个月以及1年的症状评分的组间比较差异无统计学意义($P>0.05$,表2)。这说明SLIT在治疗我国西南地区不同年龄段AR患者间的远期疗效差异无统计学意义,该疗法适用于治疗不同年龄段AR患者。

2.3 SLIT治疗不同年龄段AR患者发生的安全性

通过调查我们发现所有的AR患者在1年观察期内均未发生严重不良反应事件,但在SLIT治疗的前3个月内2组共发生了10例轻度不良反应事件,其中儿童及青少年组有7例发生局部不良反应事件,同时有1例发生轻度全身不良反应事件;而成人组有2例发生局部不良反应事件,未发生全身不良反应事件。而当SLIT治疗疗程超过3个月后,2组AR患者均未再发生不良反应事件发生。这说明SLIT在治疗我国西南地区不同年龄段的AR患者具有较高的安全性,仅少部分患者发生轻度不良反应事件,且发生的轻度不良反应事件主要发生在SLIT治疗的前3个月内。

2.4 SLIT治疗前期不同年龄段AR患者间不良反应事件发生率比较

在SLIT治疗的前3个月儿童及青少年组不良反应事件发生率(19.05%,8/42)大于成人组(4.00%,2/50),且2组间不良反应事件发生率的差异有统计学意义($P<0.05$)。这说明SLIT在治疗不同年龄段AR患者间的远期疗效无差异时,儿童及青少年组AR患者在治疗前3个月更易发生轻度不良反应事件。



1:治疗前;2:治疗第3个月;3:治疗第6个月;4:治疗第1年 A:打喷嚏;B:流清涕;C:鼻塞;D:鼻痒 a:$P<0.05$,与治疗前比较

图1 2组患者SLIT治疗过程中单一症状评分的变化

3 讨论

变应性鼻炎是由变应原激发,IgE介导并有多种免疫细胞和细胞因子参与,以淋巴细胞、嗜酸性粒细胞浸润为主要特征的鼻黏膜Ⅰ型变态反应性炎症。变应性鼻炎发生的本质机制是Th1/Th2、Th1/Th17细胞比例的失衡,即Th2细胞、Th17细胞比例以及Th2细胞分泌的细胞因子IL-4、IL-5、IL-13、IL-17等含量升高,而Th1细胞比例及相应的细胞因子IL-2、IFN-γ降低[10]。初始T细胞的分化方向和类型决定了机体免疫应答的类型,所以通过调控初始T细胞分化方向和类型预防或减少其向Th2细胞、Th17细胞方向分化偏移是从根本上治愈AR的关键点。而特异性免疫治疗的机制就是从根本上抑制T0细胞向Th2细胞转化从而减少Th2型细胞比例以及Th2型细胞因子的产生[5]。同时,特异性免疫治疗还具有减轻AR症状、预防新的过敏原致敏、防止AR进一步发展为哮喘以及提高患者的生活质量等优点[11]。其中,通过舌下含服变应原疫苗给药途径的特异性免疫治疗已成为了近年来AR综合治疗中不可缺少的一个重要组成部分[12]。本研究通过比较我国西南地区接受SLIT治疗的不同年龄段AR患者间疗效,我们发现在SLIT在治疗不同年龄段AR患者均有满意的疗效,且不同年龄段AR患者之间的疗效差异无统计学意义。

舌下含服变应原疫苗及皮下注射变应原疫苗是特异性免疫治疗AR的两种主要给药方式,两者在治疗AR上的疗效相当,但是前者表现出更高的安全性[14]。本研究也证实了SLIT在治疗我国西南地区不同年龄段的AR患者过程中无严重的不良反应事件发生,仅少部分AR患者发生轻度的不良反应事件。另外,我们进一步研究还发现在SLIT治疗过程中发生的轻度不良反应事件均出现在SLIT治疗过程中的前期,而在治疗过程的中、末期均未发生不良反应事件。这验证了当SLIT治疗达到一定时间后机体免疫系统能够产生对变应原耐受,同时也说明了SLIT在治疗不同年龄段的AR患者是相对安全的。

另外,通过比较我国西南地区不同年龄段AR患者间在SLIT治疗前期发生轻度不良反应事件的发生率差异,我们发现在治疗效果无明显差异情况下,儿童及青少年组与成人组之间发生不良反应事件的发生率差异存在统计学意义($P<0.05$),其中低年龄段AR患者不良反应事件的发生率明显多于高年龄段患者。然而,两者产生差异的具体原因目前尚不清楚,我们猜想有可能是因为低年龄组的免疫系统发育尚未完善的

缘故,导致了低年龄段 AR 患者的机体对尘螨疫苗的敏感性高于高年龄段 AR 患者,所以低年龄段 AR 患者在 SLIT 治疗前期出现更多的不良反应,但在随着治疗时间的延长,各个年龄段的 AR 患者的机体都适应了变应原的刺激,以致在 SLIT 治疗过程的中、末期均未不再发生不良反应事件,这个猜想还需要更多的研究来证明和支持。

综上所述,通过舌下含服粉尘螨滴剂治疗不同年龄段的 AR 患者均有可靠的疗效且安全性高,适用于治疗不同年龄段的患者。虽然 SLIT 在治疗初期低年龄段 AR 患者发生较多的不良反应事件,但都只是轻微的不良反应。

参考文献:

[1] 梁美君, 徐睿, 许庚. 变应性鼻炎研究新进展[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2015, 29(3): 202 - 206. DOI: 10.13201/ j. issn. 1001-1781. 2015. 03. 003

[2] Di-Cara G, Carelli A, Latini A, *et al*. Severity of allergic rhinitis and asthma development in children[J]. World Allergy Organ J, 2015, 8(1): 13. DOI: 10. 1186/s40413-015-0061-4

[3] Cox L, Wallace D. Specific allergy immunotherapy for allergic rhinitis: subcutaneous and sublingual[J]. Immunol Allergy Clin North Am, 2011, 31(3): 561 - 599. DOI: 10. 1016/j. iac. 2011. 05. 001

[4] Allam J P, Novak N. Immunological mechanisms of sublingual immunotherapy[J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2014, 14(6): 564 - 569. DOI: 10. 1097/ACI. 0000000000000118

[5] 徐静, 张宏伟, 傅寅, 等. 舌下含服粉尘螨滴剂治疗变应性鼻炎疗效及安全性评估[J]. 我国眼耳鼻喉科杂志, 2014, 14(2): 89 - 91, 95. DOI: 10. 14166/j. issn. 1671-2420. 2014. 02. 017

[6] Maloney J, Bernstein D I, Nelson H, *et al*. Efficacy and safety of grass sublingual immunotherapy tablet, MK-7243: a large randomized controlled trial[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2014, 112(2): 146 - 153. e2. DOI: 10. 1016/j. anai. 2013. 11. 018

[7] Brozek J L, Bousquet J, Baena-Cagnani C E, *et al*. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision[J]. J Allergy Clin Immunol, 2010, 126(3): 466 - 476. DOI: 10. 1016/j. jaci. 2010. 06. 047

[8] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会, 中华医学会耳鼻咽喉科分会. 变应性鼻炎的诊治原则和推荐方案: (2004 年, 兰州[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2005, 40(3): 166 - 167.

[9] Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica G W, *et al*. Standards for practical allergen-specific immunotherapy[J]. Allergy, 2006, 61(Suppl 82): 1 - 20. DOI: 10. 1111/j. 1398-9995. 2006. 01219_1. x

[10] Wheatley L M, Togias A. Allergic Rhinitis[J]. N Engl J Med, 2015, 372(5): 456 - 463. DOI: 10. 1056/NEJMcp1412282

[11] Cingi C, Muluk N B, Hanci D, *et al*. Updating the role played by immunotherapy for allergic rhinitis: meta-analysis[J]. Int Forum Allergy Rhinol, 2015, 5(2): 132 - 142. DOI: 10. 1002/alr. 21447

[12] Incorvaia C, Di-Rienzo A, Celani C, *et al*. Treating allergic rhinitis by sublingual immunotherapy: a review[J]. Ann Ist Super Sanita, 2012, 48(2): 172 - 176. DOI: 10. 4415/ANN_12_02_10

[13] 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(Suppl 1): S88 - S93. DOI: 10. 3109/00016489. 2012. 660732

[14] Bauer C S, Rank M A. Comparative efficacy and safety of subcutaneous versus sublingual immunotherapy[J]. J Allergy Clin Immunol, 2014, 134(3): 765 - 765. e2. DOI: 10. 1016/j. jaci. 2014. 07. 024

(**收稿**:2016-02-03;**修回**:2016-03-07)

(编辑 张 维)