调查研究 文章编号:0253-3626(2010)02-0313-04

尘螨特异性免疫治疗前后哮喘患儿过敏原变化趋势

魏金凤,刘恩梅,陈坤华,黄 英,蒋永慧
(重庆医科大学附属儿童医院呼吸科,重庆 400014)

【摘 要】目的:探讨经标准化尘螨特异性免疫治疗(Specific immunotherapy,SIT)前后,哮喘患儿吸入性过敏原的变化趋势。方法:收集 2005 年 6 月~2007 年 3 月 140 例在重庆医科大学附属儿童医院进行标准化尘螨特异性免疫治疗哮喘患儿的资料,对其治疗前后分别做尘螨、花粉、霉菌,蟑螂等 13 种常见的吸入性过敏原的皮肤点刺试验,并对其变化进行统计学分析。结果:皮肤点刺试验显示哮喘患儿中 3 种螨同时为阳性 72.86%(103/140),螨合并其他过敏原阳性 62.85%(88/140);93 例患儿经治疗半年后,除猫毛和花粉外,3 种螨虫、狗毛、蟑螂、霉菌的过敏原直径较治疗前有显著下降($P<0.000\ 1$);78 例患儿经治疗 1 年后,各过敏原的直径均有显著下降(蟑螂和花粉 $P<0.005$,余 $P<0.000\ 1$);尘螨合并其他过敏原阳性的患儿经半年或 1 年治疗后,其他过敏原全部转阴率均 >70%;标准化尘螨特异性免疫治疗半年和 1 年后未发生新发过敏原的比例分别为 84.95%(79/93)和 87.18%(68/78)。结论:标准化尘螨特异性免疫治疗不仅对尘螨而且对其他过敏原过敏的患儿均有显著疗效,其疗效与时间剂量呈相关性,提示通过单一脱敏治疗可以达到对其他过敏原的理想治疗;同时标准化特异性免疫治疗可能对新发过敏原有一定的阻止作用。

【关键词】儿童;哮喘;尘螨;免疫治疗;新发致敏作用
【中国图书分类法分类号】R725.6 【文献标识码】A 【收稿日期】2008-08-26

Allergen sensitization changes in Children with asthma often treatment with house dust mite specific immunotherapy

WEI Jin-feng, et al
(*Department of Respiratory Diseases, the Children's Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: This study was aimed to analyze the allergen sensitization changes of Skin Prick Tests(SPT)in Children who met the following criteria: diagnosed with asthma, sensitized to House Dust Mite(HDM)or HDM in combination with other allergens and accepting standard HDM specific immunotherapy (SIT). *Methods*: 140 patients were recruited in this study. SPT was performed with a panel of allergens including HDM, cockroach, cat hair, dog hair, moulds, and pollens and we compared the SPT allergen sensitization results of pre- treatment and post-treatment. *Results*: Of the all 140 patients, 72.86% (103/140) was HDM-monosensitized, 62.85% was sensitized to HDM in combination with other allergens. SPT was reperformed in 93 of these patients which were treated by SIT for 6 months, and compared with the pre-SIT results, the SPT wheal diameters of all allergens were significantly decreased ($P<0.000\ 1$), except cat hair ($P>0.05$) and pollen ($P>0.05$), and in 78 patients with 12-month SIT treatment, the SPT wheal diameters of all allergens were significantly decreased ($P<0.000\ 1$), cockroach ($P<0.005$) and pollen($P<0.005$).After 6-month or 12-month standard HDM SIT treatment, more than 70% of theses children sensitized to HDM in combination with other allergens were desensitized to the other allergens. After 6-month or 12-month of HDM SIT treatment, there were

作者介绍:魏金凤(1980-),女,硕士,
研究方向:呼吸与免疫。
通讯作者:刘恩梅,女,教授,E-mail:emliu186@126.com。

[4] 陈 薇,顾志苓,张 辉,等.北京市中老年人牙齿缺失及修复情况分析[J].北京口腔医学,2000,8(4):5-11.
[5] 黄常伟,郑 明,黄海卿,等.福建省城乡中老年人群恒牙缺失情况抽样调查报告[J].福建医科大学学报,2001,35(4):372-375.
[6] 闫福华,陈 群,陈钰玲.口腔科老年患者系统性疾病的发生情况及其与牙齿缺失的关系[J].口腔医学纵横杂志,2000,16(3):195-196.
[7] 栾文民,陈 霞,吴新建.古城村成人缺牙及龋齿状况纵向观察[J].中华口腔医学杂志,1994,29(3):152-155.
[8] 丁林灿,卢友光,冯 岩,等.福建省中年人口腔健康状况调查[J].福建医科大学学报,2004,38(1):83-86.
[9] 王嘉德,周书敏,胡玉芬.牙齿的咬合疾病[J].现代口腔医学杂志,1991,5:14-16.
[10] 刘 宁.老年患者颞下颌关节紊乱综合征得临床特点和牙合甲板治疗[J].中华口腔科杂志,1993,28:114-116.
[11] 陈思娅,陈秀梅.老年人咬合支持状况的研究[J].华西口腔医学杂志,1998,16(3):230-231.
[12] 林焕彩,刘建伟,卢展民,等.广东省老年人失牙、义齿修复状况和咬合牙对[J].中山医科大学学报,2000,21(4):310-313.

(责任编辑:关蕴良)

84.95% and 87.18% patients showing no new sensitization. *Conclusion*: SPT allergen sensitization results could be well improved by the treatment of standard HDM SIT, the effectiveness of which is time- and dose-dependent. It is possible that children with multi-allergen sensitization could be desensitisized by a single allergen extraction SIT: HDM SIT has the potential to prevent the onset of new sensitizations in children with rhinitis and/or asthma.

【Key words】Children; Asthma; House dust mite; Specific immunotherapy; New sensitization

标准化尘螨特异性免疫治疗(Specific immumotherap,SIT)是对某种过敏原敏感的患者逐渐增加该过敏原的用量,从而减轻其以后暴露在有该过敏原的环境下出现过敏症状的治疗方法,自 1911 年[1]首次应用,SIT 已广泛使用了很多年。1998 年世界卫生组织(WHO)[2]和欧洲变态反应与临床免疫学会(EAACI)[3]明确:使用适宜剂量的标准化提取液时,SIT 对治疗过敏性鼻炎和哮喘是有效的。SIT 可显著改善哮喘患儿的症状,减少药物剂量及降低其恶化[4]。还被证明可降低特异性气道高反应性和阻止鼻炎发展为哮喘[5,6]。最近一项前瞻性随访研究显示花粉免疫治疗可减少其他新发过敏原的发生[7]。

本文收集 2005 年 6 月 ~ 2007 年 3 月 140 例在重庆医科大学附属儿童医院进行标准化尘螨 SIT 患儿的资料,回顾性分析其治疗前后皮肤点刺试验(Skin prick tests, SPT)吸入性过敏原的变化程度,探讨患儿经 SIT 后尘螨和其他过敏原变化趋势以及新过敏原的发生情况。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2005 年 6 月 ~ 2007 年 3 月 140 例在重庆医科大学附属儿童医院就医,行过敏原 SPT 并进行 SIT 的哮喘患儿。其中,男 86 例,女 54 例,年龄 4~16 岁,疗程半年或 1 年,62 例患儿半年复查了 SPT,47 例 1 年复查了 SPT,31 例同时半年和 1 年复查了 SPT。SIT 入选标准如下:(1)儿童哮喘的诊断标准符合中华医学会儿科学会呼吸学组修订标准[8],伴或不伴过敏性鼻炎;(2)至少 1 种螨过敏(屋尘螨,粉尘螨,热带螨)且 SPT 风团反应范围与组胺对照比≥+++;(3)除外变态反应以外的自身免疫性疾病,精神疾患,心肝肾疾患。(4)患儿家属均签署知情同意书。

1.2 SPT

13 种常见吸入性过敏原:屋尘螨、粉尘螨、热带螨、蟑螂类(德国蟑螂、美洲大蠊)、霉菌类(霉菌Ⅰ组、霉菌Ⅳ组)、猫毛、狗毛、花粉类(花粉Ⅳ组、花粉Ⅰ组、艾蒿、藤草),均由丹麦 ALK-ABELLO 提供的标准化过敏原。阴性对照为医院自制的生理盐水,阳性对照为 0.01 mg/ml 的盐酸组织胺;点刺针为一次性使用的特殊消毒针。所有患者皮肤点刺试验前停用抗过敏药及激素 3 d 及以上。选择双侧前臂掌侧点刺,两种试剂间隔 2 cm。每点 1 滴点刺液,就用 1 个点刺针垂直刺在液滴中,深度 0.75 mm。在 5 ~ 10 min 后用棉球擦去残留液滴。观察 15 ~ 20 min 后,测量风团的大小。阳性结果判断标准:(1)过敏原风团块反应与阴性对照相同为(-);(2)过敏原风团块反应范围 = 标准组织胺风团反应范围的 1/4 为(+);(3)过敏原风团块反应范围 = 标准组织胺风团反应范围的 1/2 为(++);(4)过敏原风团块反应范围 = 标准组织胺风团反应范围为(+++);(5)过敏原风团块反应范围 = 标准组织胺风团反应范围的 2 倍为(++++)。

1.3 特异性免疫治疗(SIT)

使用丹麦 ALK-ABELLO 提供的标准化屋尘螨过敏原制剂于上臂远端三分之一的外侧进行皮下注射:(1)初始治疗阶段(前半年):每周注射 1 次,第 1 至 3 周,用 1 号试剂(1 级浓度:100 IU/ml),各周剂量相应为 0.2、0.4、0.8 ml;第 4 至 6 周使用 2 号试剂(浓度为 1 000 IU/ml),各周剂量相应为 0.2、0.4、0.8 ml;第 7 至 9 周使用 3 号试剂(浓度为 10 000 IU/ml),各周剂量相应为 0.2、0.4…… 0.8 ml;第 10 到 25 周,用 4 号试剂(4 级浓度:100 000 IU/ml),各周剂量相应为 0.1.0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0 ml 到第 19 周,隔 1 周即第 21 周:1.0 ml,隔 4 周即第 25 周:1.0 ml;(2)维持治疗:继续 4 号试剂隔 6 周 1 次至 55 周,每周注射 1.0 ml。如因故出现注射中断初始阶段≤2 周可增量,>2 周则下次注射用剂量和浓度同前 1 次,>4 周则重新开始;维持阶段 >2 周则退一步,>16 周重新开始。

1.4 统计学分析处理

试验数据以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,应用 SAS8.10 软件包:自身配对数据进行配对秩和检验,双侧检验 $\alpha=0.05$,$P<0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般资料

哮喘患儿中有家族史、吸烟史以及过敏性疾病史(除过敏性鼻炎)占有一定比例,分别达 57.86%、58.57%和 40.71%;而哮喘合并过敏性鼻炎者占 70.71%;3 种螨同时过敏占 72.86%;螨合并其他过敏原占 62.85%。见表 1。

2.2 SIT 治疗前后 SPT 比较

(1)SIT 经治疗半年或 1 年不仅对尘螨有显著疗效对其他过敏原也有显著疗效:(2)半年治疗后其对猫毛和花粉虽无显著改善但随着剂量和时间的增加 1 年后表现出显著性差异。见表 2。

2.3 过敏原转阴率比较

(1)3 种螨转阴率 93 例 SIT 半年后屋尘螨转阴 1 例,热

表 1 哮喘患儿过敏史分布特点

分布特点	例数	比例(%)
食物药物过敏	23/140	16.43
过敏家族史	81/140	57.86
其它过敏性疾病 *	57/140	40.71
被动吸烟史	82/140	58.57
哮喘并鼻炎	99/140	70.71
3 种螨均过敏	103/140	72.86
螨并其他过敏	88/140	62.85

注：* 除过敏性鼻炎外的疾病如湿疹、皮炎、结膜炎等

表 2 SIT 治疗前和治疗半年、1 年后，SPT 各过敏原直径

过敏原种类	屋尘螨	粉尘螨	热带螨	狗毛	蟑螂	猫毛	花粉	霉菌
0 月(n=93)	9.38 ± 2.92	9.18 ± 3.67	4.68 ± 3.08	1.34 ± 2.18	1.41 ± 2.14	0.85 ± 2.28	0.61 ± 1.61	0.75 ± 1.89
6 月(n=93)	6.37 ± 2.08	7.03 ± 2.18	3.47 ± 2.91	0.06 ± 0.46	0.57 ± 1.63	0.52 ± 1.83	0.40 ± 1.25	0
自身配对	P<0.000 1	P<0.000 1	P<0.000 1	P<0.000 1	P<0.000 1	P>0.05	P>0.05	P<0.000 1
0 月(n=78)	10.33 ± 3.99	10.61 ± 4.56	5.01 ± 3.45	2.14 ± 2.28	1.10 ± 2.05	1.35 ± 2.58	1.32 ± 2.55	1.23 ± 2.43
12 月(n=78)	6.16 ± 2.31	7.25 ± 2.47	3.13 ± 2.64	0.22 ± 0.88	0.42 ± 1.23	0.35 ± 1.52	0.47 ± 1.35	0.77 ± 0.68
自身配对	P<0.000 1	P<0.000 1	P<0.000 1	P<0.0001	P<0.005	P<0.000 1	P<0.005	P<0.000 1

表 3 其它过敏原转阴率

时间	开始例数	转阴例数	转阴率(%)
0 与 6 月 (n=93)	55	40	72.73
0 与 12 月(n=78)	54	38	70.37

表 4 新发过敏原

时间	总例数	狗毛	蟑螂	猫毛	花粉	霉菌
6 月 (n=93)	14	2	3	2	8	0
12 月(n=78)	10	0	6	0	4	0

带螨转阴 13 例；78 例 SIT1 年后屋尘螨转阴 3 例，粉尘螨转阴 2 例，热带螨转阴 12 例，其中 2 例全部转阴。(2)其他过敏原的全部转阴率比较 SIT 对已存在的其他过敏原有显著的脱敏作用，其半年和 1 年均 >70%。见表 3。

2.4 新发过敏原结果分析

(1)SIT 半年后未发生新发过敏原的比例：79/93= 84.95%，1 年后未发生新发过敏原的比例：68/78=87.18%；(2)SIT1 年后新发过敏原的比例不仅有所下降且其种类也在减少。见表 4。

2.5 特异性免疫治疗副作用

140 例患儿在随访脱敏治疗过程中，仅 4 例维持治疗阶段时诱发哮喘急性发作，予平喘雾化或降低 1 个数量级浓度后未再发生。较多见局部肿热痛及瘙痒症状，多在 2～4 d 消失。

3 讨 论

支气管哮喘是儿童常见的也是当今全球威胁公共健康最常见的变态反应性疾病。支气管哮喘是由肥大细胞、嗜酸性粒细胞和 T 淋巴细胞等多种细胞参与的慢性气道炎症。支气管哮喘发生与过敏原的关系非常密切，过敏原能选择性的激发 T 辅助细胞亚群中的 Th2 细胞，引起 IgE 应答，通过局部和全身免疫反应引起气道的变应性炎症。特异性免疫治疗是可以干预变态反应性疾病的病理生理学机制的治疗方法从而广泛应用于 IgE 介导的支气管哮喘等变态反应性疾病的临床治疗。

从我们的资料(表 1)可以看出哮喘患儿中有家族史及吸烟史以及合并其它过敏性疾病者(除过敏性鼻炎)占有一定比例分别达 57.86%、58.57%和 40.71%，表明遗传、环境因素、特异性体质等可能是诱发哮喘的危险因素；而哮喘合并过敏性鼻炎者占 70.71%，表明两者常同时存在，是同一病理基础(呼吸道变态反应)在不同部位的不同表现，之间存在相关性，提示临床医师需对两者进行综合、协同诊断和治疗。既往资料提示螨类可能是重庆地区诱发哮喘最主要的过敏原且热带螨也是哮喘发生的危险因素[8]。我们资料也可看出对一种螨过敏的患儿常伴有其他螨过敏，而 3 种螨同时过敏占 72.86%，螨合并其他过敏原占 62.85%，进一步提示 3 种螨之间以及不同过敏原之间可能存在内在联系，从而有没有可能通过单一的脱敏治疗而达到对其他过敏原理想的治疗效果

值得我们探讨。

既往的研究更多关注 SIT 对患儿症状的改善及对单一过敏原的脱敏作用[4,6]。目前国内外文献还没有报道单一过敏原提取液 SIT 对其他过敏原脱敏治疗的报道，我们在治疗过程中随访发现标准化尘螨 SIT 不仅对尘螨有效，对其他过敏原也有治疗作用。如本组资料（表 2）显示 93 例患儿经标准化尘螨 SIT 半年后除猫毛和花粉外，对螨及其他过敏原有显著的疗效（$P<0.000\,1$），78 例患儿治疗 1 年后对各种过敏原均有显著疗效（蟑螂和花粉 $P<0.005$，螨及其他过敏原 $P<0.000\,1$）；而（表 3）其他过敏原经半年或 1 年治疗后全部转阴率大于 70%，表明对主要为螨引起的支气管哮喘患儿经过半年或 1 年的标准化尘螨 SIT 后不仅可显著减少尘螨 SPT 阳性值，同时对其他过敏原的 SPT 也有明显的抑制作用甚至转阴作用，提示可能通过单一的脱敏治疗而达到对其他过敏原理想的治疗，其机制还不清楚，可能与不同过敏原之间可能存在内在联系有一定关系。

另外由表 2、图 1 和图 2 中也可以看出 SIT 治疗不仅在起始阶段（半年）显示有效性且其疗效在维持阶段（1 年）更稳定持续，表明 SIT 治疗具有剂量和时间依赖性，这与既往研究显示过敏原免疫治疗的有效性具有剂量依赖性相一致[9]，但有研究显示低剂量的治疗无效[10]。我们的资料显示患者在半年的起始治疗阶段也有很好的疗效，同时尘螨 SIT 半年和 1 年后 3 种螨有不同程度的转阴（93 例 SIT 半年后屋尘螨转阴 1 例，热带螨转阴 13 例；78 例 SIT1 年后屋尘螨转阴 3 例，粉尘螨转阴 2 例，热带螨转阴 12 例，其中 2 例全部转阴），而其他过敏原全部转阴率半年和 1 年均大于 70%，螨转阴相对少可能于入选时以螨过敏阳性 +++ 为主要指标有关。

直到目前，SIT 对新发过敏原发生的影响研究还很有限，有资料显示哮喘或过敏性鼻炎经 3 年 SIT 对阻止新发过敏原的发生无显著差异[11]。最新研究认为 SIT 5 年后未发生新发过敏原的比例为 75.3%（64/85）与对照组 46.7%（29/62）相比有显著差异 $P=0.002$[12]。我们资料显示（表 4）其在半年和 1 年就达到甚至超过此比例，SIT 半年后未发生新发过敏原的比例是 84.95%（79/93），1 年后未发生新发过敏原的比例是 87.18%（68/78），同时 SIT1 年后新发过敏原的比例不仅下降且其种类也在减少，这也表明 SIT 治疗具有剂量和时间依赖性。资料不足是没有设立对照组，有待进一步对照研究比较。

总之，SIT 是支气管哮喘或过敏性鼻炎等变态反应性疾病的一种安全、有效的治疗方法，尤其是在无法避免过敏原和（或）经药物治疗仍不能控制时。它可以诱导临床和免疫耐受，具有长期的效果并能预防支气管哮喘或过敏性鼻炎等变态反应性疾病的进一步发展提高此类患者的生活质量，SIT 时间的长短与疗效的持续性呈正比关系，故仍需坚持治疗，但是 SIT 对其他过敏原的抑制以及阻止新过敏原产生的机制还不清楚，以及能否通过单一的过敏原提取液制剂的 SIT 而达到对其他过敏原理想的治疗效果还有待进一步研究。

参 考 文 献

[1] Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever[J]. Lancet, 1911, 1(11):1572-1573.

[2] Bousquet J, Lockey R F, Malling H J. Allergen immunotherapy: therapeutical vaccines for allergic diseases [J].Allergy Clin Immunol, 1998, 53 (1):1-42.

[3] Malling H J, Abreu-Nogueira J, Alvarez-Cuesta E, et al. Local Immunotherapy. Position paper by the working group on local Immunotherapy of the EAACI Subcommittee and the ESPACI Immunotherapy Subcommittee [J]. Allergy, 1998, 53(7):933-44.

[4] 中华医学会儿科学会呼吸学组，中华医学会《中华儿科杂志》编辑委员会.儿童支气管哮喘防治常规（试行）[J].中华儿科杂志，2004，42（2）:100-107.

[5] Ameal A, Vega-Chicote J M, Fernandez S, et al. Double-blind and placebo-controlled study to assess efficacy and safety of a modified allergen extract of Dermatophagoides pteronyssinus in allergic asthma[J]. Allergy, 2005, 60(8):1178-1183.

[6] Wang H, Lin X, Hao C, et al. A double-blind, placebo-controlled study of house dust mite immunotherapy in Chinese asthmatic patients [J]. Allergy, 2006, 61(2):191-197.

[7] Eng P A, Borer-Reinhold M, Heijnen I A, et al. Twelve-year follow-up after discontinuation of preseason grass pollen immunotherapy in childhood [J]. Allergy, 2006, 61(2):198-201.

[8] 徐文飞，刘恩梅，周燕荣，等.重庆地区 1 170 例过敏性疾病患者吸入性过敏原的临床分析[J].实用儿科临床杂志，2008，23(9):654-656.

[9] Greenberger P A. Use of immunotherapy for allergic disorders: diagnostic considerations and indications[J]. Immunol Allergy Clin North Am, 1992, 12(1): 1-12.

[10] British Thoracic Association: Mite allergy subcommittee of the research committee: a trial of house dust mite extract in bronchial asthma [J]. Br J Dis Chest, 1979, 73(2): 260-270.

[11] Tella R, Bartra J, San Miguel M, et al. Effects of specific immunotherapy on the development of new sensitisations in monosensitised patients[J].Allergol immunopathol, 2003, 31(2): 221 - 225.

[12] Inal A, Alt1ntas D U, Yilmaz M, et al. Prevention of new sensitizations by specific immunotherapy in Children with rhinitis and/or asthma monosensitized to house dust mite [J].Investig Allergol Clin Immunol, 2007, 17(1): 85-91.

（责任编辑：冉明会）