

· 临床研究 ·

# 舌下免疫治疗儿童常年性变应性鼻炎疗效观察

谢利生<sup>1</sup>, 蒋银珠<sup>2</sup>, 黄 群<sup>1</sup>

(南京医科大学附属南京儿童医院: 1. 耳鼻咽喉科; 2. 感染科 210008)

**摘要:**目的 观察舌下免疫治疗对螨虫引起的儿童常年性变应性鼻炎疗效。方法 选择由尘螨引起的常年性变应性鼻炎患儿 61 例。随机分为舌下含服组(A 组)27 例, 常规药物组(B 组)34 例。观察治疗 6 个月、1、2 年两组临床症状、体征评分变化, 比较两组疗程结束后疗效及停药 2 年内复发情况。结果 治疗 6 个月后 A 组症状评分降为(3.70±1.54)分, 高于 B 组(2.82±1.40)分, A 组体征评分降为(1.19±0.68)分, 与 B 组差异无统计学意义; 治疗 1、2 年时两组症状与体征评分均无进一步改变。停止治疗时, A 组有效率 74.07%, B 组 82.35%, 差异无统计学意义; 停止治疗后 2 年内复发率 A 组 29.63%, B 组 94.12%, 差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。结论 舌下含服对尘螨引起的儿童常年性变应性鼻炎有较好的脱敏效果。

**关键词:** 粉尘螨; 鼻炎, 变应性, 常年性; 儿童

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.30.012

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)30-3622-02

## Efficacy of sublingual immunotherapy in children with perennial allergic rhinitis

Xie Lisheng<sup>1</sup>, Jiang Yinzhu<sup>2</sup>, Huang Qun<sup>1</sup>

(1. Department of Otorhinolaryngology; 2. Department of Infection, Nanjing Children's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210008, China)

**Abstract:** Objective To observe the efficacy of the sublingual immunotherapy in children with perennial allergic rhinitis caused by mites. Methods A total of 61 pediatric patients with perennial allergic rhinitis caused by mite in otorhinolaryngology clinic were collected. The children were randomized into two groups; 27 cases were divided into sublingual dust mite drops group (group A), and 34 cases were divided into conventional treatment group (group B). The symptom scores and sign scores of allergic rhinitis were observed after 6 months, 1 year and 2 years of treatment. Both the efficacy at the end of treatment and the rate of recurrence following 2 years were compared between the two groups. Results After six month of treatment, the symptom scores in group A was reduced to (3.70±1.54) scores, higher than group B (2.82±1.40) scores, while sign scores in group A was reduced to (1.19±0.68) scores, having no statistically significance compared with group B. Both symptom scores and sign scores were not changed significantly after 1 and 2 years of treatment. The efficacy evaluation was 74.07% in group A, and 82.35% in group B. The difference had no statistical difference. The recurrence rate in group A was 29.63% following 2 years after terminal treatment, and was superior to those in group B (94.12%), with significant difference ( $P < 0.01$ ). Conclusion Dust mite drops sublingual immunotherapy is effective measures for the treatment of children with allergic rhinitis caused by mites.

**Key words:** dermatophagoides farinae; rhinitis, allergic, perennial; child

变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)是儿童耳鼻喉科常见病之一,发病率呈逐年增高趋势<sup>[1-2]</sup>。常规治疗可以控制临床症状,但因停药后反复发作,使其成为临床治疗头痛问题。近年出现的特异性免疫治疗,为解决这一难题带来了新的思路。为观察舌下免疫治疗(sublingual immunotherapy, SLIT)对儿童变应性鼻炎治疗效果,本文选取由尘螨导致的常年性变应性鼻炎患儿 61 例,进行舌下含服粉尘螨滴剂及常规药物治疗对比实验,现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择本院耳鼻喉科门诊 2007 年 4 月至 2008 年 5 月由尘螨导致的常年性 AR 患儿 61 例,其中男 35 例,女 26 例,年龄 5~10 岁,平均(6.4±1.3)岁。纳入标准:有常年性鼻痒、喷嚏、流涕、鼻塞等过敏症状,同时变应原皮肤点刺试验提示单纯螨虫过敏,要求年龄大于 5 岁。排除标准:(1)无常年性鼻痒、喷嚏、流涕、鼻塞等过敏症状;(2)变应原皮肤点刺试验阴性或者除螨虫外还有其他过敏原;(3)合并严重哮喘、鼻息肉、免疫功能低下等可能影响药物使用或疗效判断;(4)不能坚持治疗或不能长期接受随访的患儿。

**1.2 方法** 按照实验标准选出符合实验标准的病例 61 例,随机分为两组,进行治疗。舌下含服组(A 组)27 例;常规药物组(B 组)34 例,男 18 例,女 16 例。A 组按照粉尘螨滴剂推荐剂量,舌下含服治疗 2 年。期间临床症状较明显时临时加用常规抗过敏药物。B 组根据患儿病情单用或联合使用辅舒良、开瑞坦、羟甲唑啉喷鼻剂,用药方法遵循变应性鼻炎治疗指南 2004 年兰州标准<sup>[3]</sup>。变应性鼻炎诊断、临床体征、症状评分和疗效评定参照 2004 年兰州标准。

**1.3 实验试剂** (1)过敏原检测试剂盒由丹麦 ALKABELLO 公司提供;(2)粉尘螨滴剂(畅迪):由浙江我武生物科技有限公司提供,其中 1 号 1 μg/mL, 2 号 10 μg/mL, 3 号 100 μg/mL, 4 号 333 μg/mL;(3)辅舒良:葛兰素史克公司提供;(4)开瑞坦:比利时 Shering-Plough labo N. Vgongsi 公司生产;(5)羟甲唑啉喷鼻剂:我院自制品。

**1.4 统计学处理** 采用 Excel 2003 软件录入数据建立数据库,采用 SPSS13.0 统计学软件对数据进行分析。计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  的方式描述,组间比较采用  $t$  检验进行分析。计数资料采用率的方式描述,组间率的比较采用  $\chi^2$  检验进行分析,检

验水准为  $\alpha=0.05$ , 以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 两组治疗前后症状评分对比** 经过 6 个月脱敏治疗, A 组症状评分较前明显减低, 但是评分仍高于 B 组 ( $P<0.05$ ); 治疗 1 年及治疗 2 年时两组症状评分比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 见表 1。

表 1 两组症状评分对比 ( $\bar{x}\pm s$ , 分)

| 治疗时间    | A 组 (n=27) | B 组 (n=34) | P     |
|---------|------------|------------|-------|
| 治疗前     | 7.30±2.63  | 7.12±2.63  | 0.793 |
| 治疗 6 个月 | 3.70±1.54  | 2.82±1.40  | 0.023 |
| 治疗 1 年  | 2.74±0.90  | 2.50±1.21  | 0.394 |
| 治疗 2 年  | 2.63±0.74  | 2.47±1.16  | 0.539 |

**2.2 两组治疗前后的体征评分对比** 经过 6 个月脱敏治疗, A 组体征评分较前明显减低, 与 B 组比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 治疗 1 年及治疗 2 年后体征评分无进一步下降, 两组对比体征评分比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 见表 2。

表 2 两组体征评分对比 ( $\bar{x}\pm s$ , 分)

| 治疗时间    | A 组 (n=27) | B 组 (n=34) | P     |
|---------|------------|------------|-------|
| 治疗前     | 1.96±0.76  | 1.97±0.74  | 0.848 |
| 治疗 6 个月 | 1.19±0.68  | 1.21±0.69  | 0.907 |
| 治疗 1 年  | 1.00±0.55  | 1.03±0.58  | 0.841 |
| 治疗 2 年  | 0.96±0.52  | 1.09±0.62  | 0.404 |

**2.3 两组疗程结束时疗效对比** 疗程结束时, 根据 2004 年兰州标准判断显效、有效、无效, 有效率 = [(显效 + 有效) / 总例数] × 100%, 两组间疗效差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 见表 3。

表 3 疗程结束时两组疗效对比

| 组别  | n  | 显效 (n) | 有效 (n) | 无效 (n) | 有效率 (%) | P     |
|-----|----|--------|--------|--------|---------|-------|
| A 组 | 27 | 9      | 11     | 7      | 74.07   | 0.423 |
| B 组 | 34 | 18     | 10     | 6      | 82.35   |       |

**2.4 两组停药 2 年后复发率对比** 停止用药 2 年 A 组仅有 8 例复发, 复发率明显低于 B 组 ( $P<0.01$ )。而且每例发作次数及每次发作严重程度较 B 组明显有所改善, 见表 4。多次发作的以最严重一次计算。

表 4 疗程结束后 2 年内两组 AR 复发情况对比

| 组别  | n  | 未复发 (n) | 轻度 (n) | 中度 (n) | 重度 (n) | 复发率 (%) | P     |
|-----|----|---------|--------|--------|--------|---------|-------|
| A 组 | 27 | 19      | 5      | 3      | 0      | 29.63   | <0.01 |
| B 组 | 34 | 2       | 9      | 19     | 4      | 94.12   |       |

## 3 讨 论

AR 常规治疗主要以控制临床症状为主, 近年出现的特异性免疫治疗是从根本上调节过敏反应发病机制的“对因疗法”<sup>[4]</sup>。SIT 主要包括皮下免疫治疗 (subcutaneous immunotherapy, SCIT) 和舌下免疫治疗 (sublingual immunotherapy, SLIT)。国外<sup>[5-7]</sup>大量文献证实两者对成人变应性鼻炎有良好的免疫效果。但国内关于儿童 SCIT 及 SLIT 治疗的报道有限。陈雷等<sup>[8]</sup>认为两者疗效相似, 但后者具有较好的安全性, 更易为患儿及家长接受, 因此本研究选用 SLIT 来进行实验。

螨虫是引起儿童常年性 AR 最常见的变应原<sup>[9-10]</sup>, 常规用药虽然可以控制临床症状, 但停药后容易复发。实验中常规用药组用药后症状及体征评分明显下降, 但坚持规范化治疗两年后仍反复发作。SLIT 可干预变应性疾病的自然进程<sup>[11-12]</sup>。通过持续刺激、调整机体的免疫系统, 使患儿接触尘螨时, 不再产生过敏症状。SLIT 的具体机制尚未明确, 目前普遍认为其与 SCIT 类似。变应原蛋白被舌下抗原递呈细胞捕获后, 移行至舌下黏膜及附近的淋巴组织, 启动脱敏反应, 调节 Th1/Th2 淋巴细胞平衡<sup>[13]</sup>。同时诱导 B 淋巴细胞产生抗体 IgG4<sup>[14]</sup>, 后者与 IgE 竞争肥大细胞表面受体, 阻止 IgE 介导的过敏反应。本实验显示, 舌下含服粉尘螨滴剂 6 个月后鼻部症状及体征评分较用药前均显著下降, 提示 SLIT 治疗在 6 个月时已经见效, 稍早于国外报道<sup>[15]</sup>, 可能与本研究加用常规抗过敏药物有关。因刺激机体纠正 Th1/Th2 淋巴细胞平衡及产生足够数量 IgG4 抗体需要一段时间, 因此 6 个月时症状改善方面稍差于常规用药组, 不少病例仍需辅助药物控制临床症状。治疗 1 年时, 机体免疫系统得到进一步改善, 疗效与常规药物组已基本相仿, 此时舌下脱敏效果达到最佳阶段。此后持续用药至 2 年, 各项症状及体征评分无进一步下降, 提示机体免疫系统已经稳定于新的平衡阶段。虽然在疗程结束时两组疗效相仿, 但在疗程结束后 2 年内, A 组复发率明显低于 B 组, 提示 A 组在疗效维持方面明显优于 B 组。

由于本研究观察时间有限, 对于舌下含服粉尘螨滴剂疗程结束 2 年之后的远期疗效需要进一步观察研究。此外由于本实验设定年龄 5 岁以上, 对于尘螨引起的 5 岁以下的 AR 患儿疗效也需要进一步研究。总之, 舌下含服粉尘螨滴剂对由螨虫引起的常年性儿童 AR 有较好的治疗效果, 维持脱敏状态优于常规用药者。

## 参考文献:

- [1] Nathan RA, Meltzer EO, Derebery J, et al. The prevalence of nasal symptoms attributed to allergies in the United States: findings from the burden of rhinitis in an America survey[J]. Allergy Asthma Proc, 2008, 29(6): 600-608.
- [2] 韩德民, 张罗, 黄丹, 等. 我国 11 个城市变应性鼻炎自报患病率调查[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2007, 42(5): 378-384.
- [3] 顾之燕, 董震. 变应性鼻炎的诊治原则和推荐方案[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2005, 40(3): 166-167.
- [4] 程雷, 李华斌. 变应性鼻炎的特异性免疫治疗[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2008, 43(1): 73-76.
- [5] 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(2): 161-169.
- [6] Cox L, Nelson H, Lockey R, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update[J]. J Allergy Clin Immunol, 2011, 127(1 Suppl): S1-55.
- [7] 温赤君, 朱明凤, 任文美, 等. 舌下粉尘螨滴剂治疗儿童支气管哮喘伴变应性鼻炎的有效性和安全性[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2011, 46(5): 393-396.
- [8] 程雷, 李华斌. 世界变态反应组织舌下免疫治疗意见书 (2009) 解读[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科 (下转第 3625 页)

视。目前认为,细胞外基质(ECM)的降解和沉积失衡是导致气道壁结构异常构建、肺实质破坏及间质增生的重要原因。MMP 存在于 ECM 中,主要作用为降解 ECM。而 TIMP 是 MMP 的特异性抑制剂,可抑制 MMP 活性,使 ECM 降解减少,沉积增多,导致结构重塑。MMP-9 和 TIMP-1 是该酶系统家族中的主要成员,MMP-9 和 TIMP-1 之间的平衡失调是解释哮喘气道重塑的重要理论<sup>[5-10]</sup>。血管形成是哮喘患者气道重塑的先决条件,而 VEGF 是血管新生最重要的正调控因子,它能诱导组织纤维化,并增加血管平滑肌细胞分泌 MMP<sup>[11-14]</sup>。

本研究显示,喘息组血清 MMP-9 及 TIMP-1 水平高于对照组,同时血清 MMP-9/TIMP-1 比值低于对照组,组间比较差异有统计学意义。这与宁方玉等<sup>[15]</sup>报道一致,说明 MMP-9 主要在呼吸道炎症中表达增高,而 TIMP-1 则在呼吸道重塑过程中表达增高,当 TIMP-1 过度表达,MMP-9/TIMP-1 比例失调,导致气道重塑。喘息组患儿血清 VEGF 水平高于对照组,水平与 MMP-9 呈正相关。上述研究提示婴幼儿喘息存在气道重塑的危险因素,测定上述 3 种因子在血清中的水平,可以预测和评估喘息婴幼儿的预后。临床对喘息婴幼儿中血清 VEGF、MMP-9 及 TIMP-1 增高,特别是血清 MMP-9/TIMP-1 比值降低显著者,有必要开始早期预防气道重塑的治疗,避免不可逆性气流阻塞的发生,影响后期的治疗效果。联合检测血清中 MMP-9、TIMP-1 及 VEGF 水平作为一种直接简便且无创伤的检查方法,较之纤维支气管镜取组织活检、肺泡灌洗检查更容易为家长接受。

#### 参考文献:

[1] Malmström K, Pelkonen AS, Malmberg LP, et al. Lung function, airway remodelling and inflammation in symptomatic infants; outcome at 3 years[J]. *Thorax*, 2011, 66(2):157-162.

[2] Bush A. How early do airway inflammation and remodeling occur? [J]. *Allergol Int*, 2008, 57(1):11-19.

[3] 王卫平, 沈晓明. 儿科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008:193.

[4] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2005:1199-1200.

[5] Kwon JW, Kim BJ, Song Y, et al. Erratum: Changes in the prevalence of childhood asthma in seoul from 1995 to

2008 and its risk factors [J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2011, 3(1):27-33.

[6] Matsumoto H, Niimi A, Takemura M, et al. Relationship of airway wall thickening to an imbalance between matrix metalloproteinase-9 and its inhibitor in asthma[J]. *Thorax*, 2005, 60(4):277-281.

[7] 朱艳. 哮喘患者血浆 IL-13, LTB-4, MMP-9, TIMP-1 变化及临床意义[J]. *放射免疫学杂志*, 2010, 23(4):429-430.

[8] Anna M, Wasilewska, Walentyna M, et al. Urinary levels of matrix metal-loproteinases and their tissue inhibitors in nephritic children[J]. *Pediatr Nephrol*, 2008, 23(10):1795-1802.

[9] 朱建明, 白建文, 林闽加. MMP-9、TIMP-1 分别对哮喘小鼠和气道重塑小鼠作用的比较研究[J]. *临床肺科杂志*, 2009, 14(6):775-777.

[10] Locke NR, Royce SG, Wainwright JS, et al. Comparison of airway remodeling in acute, subacute, and chronic models of allergic airways disease [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2007, 36(5):625-632.

[11] Luo X, Ding L, Xu J, et al. Gene expression profiling of leiomyoma and myometrial smooth muscle cells in response to transforming growth factor-beta [J]. *Endocrinology*, 2005, 146(3):1097-1118.

[12] Ribatti D, Puxeddu I, Crivellato E, et al. Angiogenesis in asthma[J]. *Clin Exp Allergy*, 2009, 39(12):1815-1821.

[13] Siddiqui S, Sutcliffe A, Shikotra A, et al. Vascular remodeling is a feature of asthma and nonasthmatic eosinophilic bronchitis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 120(4):813-819.

[14] 范慧君, 潘江. 糖皮质激素对轻度哮喘患者痰液中 MMP-9/TIMP-1 的影响[J]. *临床内科杂志*, 2008, 25(9):611-612.

[15] 宁方玉, 王晓芝, 王广丽, 等. 基质金属蛋白酶及基质金属蛋白酶组织抑制因子在支气管哮喘发病中作用及早期预防性吸入糖皮质激素的干预研究[J]. *国际呼吸杂志*, 2008, 28(24):1478-1481.

(收稿日期:2013-05-10 修回日期:2013-06-09)

(上接第 3623 页)

科杂志, 2011, 46(1):80-83.

[9] 谢利生, 黄群. 165 例长期流涕患儿过敏原皮肤点刺结果分析[J]. *重庆医学*, 2012, 41(22):2263-2264, 2267.

[10] 黄雪琨, 陈玉莲, 张革化, 等. 广州地区 1376 例变应性鼻炎常见吸入性变应原分析[J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2011, 18(7):374-377.

[11] Cox L. Sublingual immunotherapy in pediatric allergic rhinitis and asthma: efficacy, safety, and practical considerations[J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2007, 7(6):410-420.

[12] Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, 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 Suppl 86:8-160.

[13] 肖才文, 李汉琳, 李慧, 等. 特异性脱敏治疗对变应性鼻炎血中 Th1/Th2 细胞比例调节的影响[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2010, 24(20):924-927.

[14] 肖晓雄, 黄东明, 崔碧云, 等. 屋尘螨脱敏治疗对变应性鼻炎及哮喘患者血清粉尘螨特异性 IgG4 抗体的影响[J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2009, 3(1):34-38.

[15] Chang H, Han DH, Mo JH, et al. Early compliance and efficacy of sublingual immunotherapy in patients with allergic rhinitis for house dust mites[J]. *Clin Exp Otorhinolaryngol*, 2009, 2(3):136-140.

(收稿日期:2013-04-20 修回日期:2013-05-21)