

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.12.012

粉尘螨滴剂治疗儿童螨过敏性鼻炎疗效及对血清 IL-4、IL-35 水平的影响*

李沫民¹, 柳 旒¹, 王小阳², 高 阳^{1△}

(1. 河南省南阳市中心医院儿科 473000; 2. 郑州大学第三附属医院儿科 450052)

[摘要] **目的** 探讨粉尘螨滴剂治疗儿童过敏性鼻炎疗效及其对血清白细胞介素 6(IL-6)、IL-35 水平的影响。**方法** 选择 2012 年 1 月至 2013 年 10 月至河南省南阳市中心医院就诊的 80 例螨致敏过敏性鼻炎患儿为研究对象,按随机数字表法分为对照组和观察组,每组各 40 例;对照组给予对症治疗,观察组给予舌下含服粉尘螨滴剂,治疗 18 个月,观察两组疗效及症状积分、嗜酸性粒细胞(Eos)计数,ELISA 法检测血清 IL-4、IL-35 水平。**结果** 治疗后观察组总有效率为 97.50%,高于对照组的 92.50%,但两组比较差异无统计学意义($\chi^2=1.0526, P=0.305$);治疗后两组患儿症状积分、用药评分和 Eos 计数均显著低于治疗前($P<0.05$),治疗后观察组症状积分、用药评分、Eos 计数与对照组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗后两组患儿血清 IL-4 水平均显著低于治疗前($P<0.05$),IL-35 水平均显著高于治疗前($P<0.05$),治疗后观察组血清 IL-4、IL-35 水平与对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$);不良反应发生率两组比较差异无统计学意义($\chi^2=0.2133, P=0.644$)。**结论** 粉尘螨滴剂舌下特异性免疫治疗可有效改善螨致敏过敏性鼻炎患儿症状,降低促炎因子 IL-4 水平,提高抑炎因子 IL-35 水平。

[关键词] 舌下特异性免疫治疗;尘螨科;鼻炎变应性,常年性;白细胞介素类

[中图分类号] R765.21

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)12-1624-03

Efficacy of dermatophagoides farinae drops in treatment of children with allergic rhinitis and its influence on serum IL-4 and IL-35 levels

Li Momin¹, Liu Ni¹, Wang Xiaoyang², Gao Yang^{1△}

(1. Department of Pediatrics, Central Hospital of Nanyang city, Nanyang, Henan 473000, China;

2. Department of Pediatrics, Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450052, China)

[Abstract] **Objective** To explore the efficacy of dermatophagoides farinae drops for treating allergic rhinitis in children and its influence on serum IL-4 and IL-35 levels. **Methods** A total of 80 children with mite sensitized allergic rhinitis in the Central Hospital of Nanyang city from January 2012 to October 2013 were selected as the research subjects and randomly divided into the control group and the observation group according to random number table method, 40 cases in each group. The control group was given the symptomatic treatment, while the observation group was given sublingual dermatophagoides farinae drops. The treatment lasted for 18 months. The efficacy, symptom score and eosinophil count value (Eos) were observed. ELISA was used to detect serum IL-4, IL-35 levels. **Results** The total effective rate after treatment in the observation group was 97.50%, which was higher than 92.50% in the control group, but without statistically significant difference between them ($\chi^2=1.0526, P=0.305$). After treatment, the symptom scores, medication scores and Eos count had statistical differences in the two groups were significantly lower than before ($P<0.05$), but which had statistical differences between the two groups after treatment ($P<0.05$); serum IL-4 level after treatment in the two groups were significantly lower than before ($P<0.05$), while the IL-35 level was significantly higher than before ($P<0.05$), the serum IL-4 and IL-35 levels after treatment had statistically significant differences between the two groups ($P<0.05$). The incidence rate of adverse reactions showed no statistically significant difference between the two groups ($\chi^2=0.2133, P=0.644$). **Conclusion** Sublingual specific immunotherapy of dermatophagoides farinae drops can effectively improve the symptoms of mite sensitized allergic rhinitis in children, reduces proinflammatory cytokine IL-4 level and increases suppressing inflammatory cytokine IL-35 level.

[Key words] sublingual specific immunotherapy; pyroglyphidae; rhinitis, allergic, perennial; interleukins

近年来过敏性疾病的发病率呈现增长趋势^[1-2],粉尘螨为过敏性鼻炎常见过敏原,目前治疗方法主要有药物治疗,避免接触过敏原,过敏原特异性免疫治疗(SIT)^[3-4]。SIT包括舌下含服与皮下注射两种方式,皮下注射具有发生严重不良反应风险,且给药不方便,在儿童中应用受限。目前儿童 SIT 治疗的

最佳方式为舌下含服。本文探讨了粉尘螨滴剂治疗儿童过敏性鼻炎疗效及对血清白细胞介素 6(IL-6)、IL-35 水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2012 年 1 月至 2013 年 10 月至河南省南阳市中心医院就诊的 80 例螨致敏过敏性鼻炎患儿为研究对

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(30973240)。 作者简介:李沫民(1972—),主治医师,本科,主要从事儿童呼吸系统疾病研究。

△ 通讯作者, E-mail: lmmny@sohu.com。

象,所有患儿均参照 2004 年中华医学会耳鼻咽喉科分会制订的《变应性鼻炎的诊治原则和推荐方案》^[5] 中的诊断标准确诊,经皮肤点刺试验检验均为尘螨过敏且为阳性或以上,就诊前 1 周末接受过抗过敏药物治疗,并排除严重心肝肾等系统疾病及其他免疫缺陷疾病者。本研究方案通过本院伦理委员会批准,所有患儿家属均签署知情同意书,将所有患儿按随机数字表法分为对照组和观察组,每组 40 例。观察组中男 28 例,女 12 例,年龄 4~13 岁,平均病程(2.12±0.68)年;对照组中男 24 例,女 16 例,年龄 4~14 岁,平均病程(1.96±0.74)年。两组患儿在性别、年龄、病程等情况差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法 对照组患儿给予糠酸莫米松鼻喷雾剂(由浙江仙璐制药股份有限公司生产),每侧喷 1 次,1 次/d;观察组患儿给予舌下含服粉尘螨滴剂(由浙江我武生物科技有限公司生产),浓度由低到高共有 1~4 号滴剂,其中 1 号滴剂服用 7 d,服用剂量依次为 1、2、3、4、6、8、10 滴;第 2、3 周依次服用 2、3 号滴剂,用量同 1 号滴剂,服药 3 周后服用 4 号滴剂,3 滴/d,1 次/d;两组患儿治疗 18 个月,根据患儿病情必要时可口服氯雷他定片(由西安杨森制药有限公司生产),5 mg/次,1 次/d,症状缓解后即停药。治疗期间注意让患儿避免接触过敏原,加强锻炼,保持家里清洁,并对家长和患儿进行适当心理指导,以提高患儿服药依从性。治疗期间每月通过电话随访记录是否出现不良反应。

1.3 观察指标 (1)临床疗效判断标准^[5],从喷嚏、流涕、鼻塞、鼻痒 4 个方面按严重程度积分(1~3 分,总分 12 分),改善率按下述公式计算,其中显效:改善率大于或等于 66%;有效:改善率为 26%~65%,无效:改善率小于或等于 25%;(2)用药情况评价:记录患者每周使用氯雷他定片情况,口服 5 mg/次,服用 1 次记 1 分,计算两组每周内日均用药得分;(3)所有患儿治疗前后采集静脉外周血,选用 COULTER LH 750 全自动血液分析仪检测嗜酸性粒细胞(Eos)计数;(3)血生化指标:治疗前后所有患儿于清晨空腹采集 3.0 mL 静脉血,离心,取血清,采用 ELISA 法检测 IL-4、IL-35 水平,严格按照试剂盒说明书进行,IL-4、IL-35 试剂盒购自南京森贝伽生物科技有限公司。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料采用率表示,比较采用 χ^2 检验及校正 χ^2 检验;等级资料用非参数检验;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 临床疗效比较 经治疗后,观察组总有效率为 97.50%,与对照组(92.50%)比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 1.052$, $P = 0.305$),总有效率=显效率+有效率,见表 1。

表 1 两组患儿治疗后临床疗效比较

组别	n	显效(n)	有效(n)	无效(n)	总有效率(%)
对照组	40	23	14	3	92.50
观察组	40	38	1	1	97.50

2.2 症状积分、用药评分和 Eos 计数比较 对治疗后两组患儿症状积分、用药评分和 Eos 计数均显著低于治疗前($P<0.05$),治疗后观察组症状积分、用药评分、Eos 计数与对照组

比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 血清 IL-4、IL-35 水平比较 治疗后两组患儿血清 IL-4 水平均显著低于治疗前($P<0.05$),治疗后观察组血清 IL-4 水平与对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后两组患儿血清 IL-35 水平均显著高于治疗前($P<0.05$),治疗后观察组血清 IL-35 水平与对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 2 两组患儿治疗前后症状积分、用药评分和 Eos 计数比较($\bar{x} \pm s, n = 40$)

组别	症状积分(分)	用药评分(分)	Eos 计数
对照组			
治疗前	7.65±2.01	1.49±0.32	10.85±3.49
治疗后	2.16±1.05 ^a	0.87±0.25 ^a	4.79±1.81 ^a
观察组			
治疗前	7.74±2.46	1.52±0.37	10.96±3.54
治疗后	1.68±0.83 ^{ab}	0.34±0.16 ^{ab}	4.02±1.60 ^{ab}

^a: $P<0.05$,与同组治疗前比较;^b: $P<0.05$,与对照组治疗后比较。

表 3 两组患儿治疗前后血清 IL-4、IL-35 水平比较($\bar{x} \pm s, n = 40$)

组别	IL-4(ng/L)	IL-35(ng/L)
对照组		
治疗前	72.65±11.03	138.45±62.68
治疗后	35.83±9.45 ^a	325.86±156.50 ^a
观察组		
治疗前	69.30±10.74	132.79±65.43
治疗后	24.26±8.96 ^{ab}	408.43±201.29 ^{ab}

^a: $P<0.05$,与同组治疗前比较;^b: $P<0.05$,与对照组治疗后比较。

2.4 不良反应 观察组治疗期间出现 2 例口唇局部瘙痒,密切观察均自行缓解,未影响治疗,对照组出现 1 例腹痛,2 例鼻腔干燥,均未影响治疗,两组比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.213$, $P = 0.644$)。

3 讨 论

SIT 使患儿接触过敏原由低剂量开始,随着剂量逐渐增加,刺激机体耐受过敏原,疗效持续时间较长,可避免长期用药对患儿造成不良影响,防治发生新的过敏症^[6-7]。粉尘螨为儿童过敏性疾病常见诱因及致病因素,舌下 SIT 用药方便,安全有效,可降低患儿对过敏原的敏感性,不良反应少^[8-11]。目前对粉尘螨滴剂舌下 SIT 诱导机体免疫系统耐受机制尚未完全阐明^[12-14],本文探讨了粉尘螨滴剂治疗儿童过敏性鼻炎疗效及对血清 IL-6、IL-35 水平的影响。

本研究结果表明,治疗后观察组总有效率 97.50% 高于对照组 92.50%,两组比较差异无统计学意义($P>0.05$),提示粉尘螨滴剂舌下 SIT 效果较好;治疗后两组患儿症状积分、用药评分和 Eos 计数均显著低于治疗前($P<0.05$),治疗后观察组症状积分、用药评分、Eos 计数与对照组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);提示粉尘螨滴剂舌下 SIT 可有效改善螨致敏

过敏性鼻炎患儿症状。IL-35 是较新的免疫调节因子,为来源于 Tregs 的细胞因子,可抑制炎症因子活性,在体内外均有活性,可在一定程度上抑制 Th17、IL-17 表达水平及其介导的炎症反应^[9]。治疗后两组患儿血清 IL-4 水平均显著低于治疗前 ($P < 0.05$),IL-35 水平均显著高于治疗前,治疗后观察组血清 IL-4、IL-35 水平与对照组比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);提示粉尘螨滴剂舌下 SIT 可降低促炎因子 IL-4 水平,提高抑炎因子 IL-35 水平。IgE 介导的超敏反应在过敏性疾病中有重要作用,IgE 水平与 Th1/Th2 平衡有关,Th2 细胞产生 IL-4、IL-6 等细胞因子,IL-4 交叉调节 Th 细胞,抑制 Th1 细胞功能,促进 Th2 细胞发育分化,使得 Th1/Th2 失衡严重,促进表达细胞黏附因子,促进 B 细胞转化分泌 IgE,诱导肥大细胞脱颗粒,引发并加重炎症反应^[15-16];IL-35 具有免疫抑制/抑制炎症因子活性的功能。本研究结果表明,粉尘螨滴剂舌下 SIT 可促进 IL-35 表达,粉尘螨滴剂舌下 SIT 可能通过调节 IL-4、IL-35 表达,抑制 Th2 细胞功能、Eos 计数,恢复 Th1/Th2 平衡,减轻患儿过敏性鼻炎症状。

目前舌下 SIT 是治疗过敏性疾病的有效方法,在临床得到广泛应用。综上所述,粉尘螨滴剂舌下 SIT 通过降低促炎因子 IL-4 水平,提高抑炎因子 IL-35 水平,有效改善螨致敏过敏性鼻炎患儿临床症状,效果较好,无严重不良反应。

参考文献

- [1] 胡晓勋,刘季萍,付书彩,等.舌下含服粉尘螨滴剂治疗不同严重程度变应性鼻炎患者的疗效分析[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2015,29(3):223-225.
- [2] Xu CX,Zhang ML,Li BZ,et al. Efficacy of sublingual immunotherapy with dermatophagoides farinae extract in monosensitized and polysensitized patients with allergic rhinitis;clinical observation and analysis[J]. Biomed Res Int,2015,2015:187620.
- [3] 易华容,刘远华,叶青,等.标准化尘螨变应原制剂治疗变应性鼻炎的不良反应观察[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2014,28(23):1870-1872,1876.
- [4] Mosbech H,Canonica GW,Backer V,et al. SQ house dust mite sublingually administered immunotherapy tablet (ALK) improves allergic rhinitis in patients with house dust mite allergic asthma and rhinitis symptoms[J]. Ann

Allergy Asthma Immunol,2015,114(2):134-183.

- [5] 顾之燕,董震.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):8-9.
- [6] 陈实,王灵,廖锋,等.舌下含服粉尘螨滴剂治疗学龄前与学龄期儿童过敏性哮喘伴变应性鼻炎的疗效评估[J].中华儿科杂志,2013,51(11):831-835.
- [7] 李勇,阮桂英,储洪娟,等.粉尘螨滴剂治疗儿童变应性鼻炎的疗效及安全性[J].中国临床药理学杂志,2014,30(11):991-993.
- [8] 刘扬,詹水涌,张映国,等.舌下含服粉尘螨滴剂治疗变应性鼻炎临床疗效观察[J].中国实用医药,2012,7(8):1-3.
- [9] 丁莲富,陈强,李岚,等.舌下特异性免疫治疗过敏性鼻炎/过敏性哮喘患儿 IL-17 和 IL-35 水平的变化及临床疗效[J].中国当代儿科杂志,2014,16(12):1206-1210.
- [10] 李芳,吴晓莉,段国威,等.诱导性调节性 T 淋巴细胞在支气管哮喘患儿粉尘螨滴剂舌下特异性免疫治疗长期疗效中的作用和意义[J].中华实用儿科临床杂志,2013,28(9):673-675.
- [11] 陈伯亚,龙自铭,黄燕君,等.舌下含服粉尘螨滴剂治疗单一和多重过敏变应性鼻炎患者的临床疗效评估[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2013,48(7):549-554.
- [12] 张力文,张云峰,尤海龙,等.长期舌下含服粉尘螨滴剂治疗儿童支气管哮喘的有效性和安全性评价[J].吉林大学学报:医学版,2013,39(1):148-151.
- [13] 陈星,顾晓峰,朱鹃芬.粉尘螨滴剂联合鼻腔冲洗治疗粉尘螨变应性鼻炎疗效观察[J].中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志,2013,21(5):379-380.
- [14] 岳耀光,黄合银,黄丽芳,等.舌下含服粉尘螨滴剂治疗儿童变应性鼻炎合并腺样体肥大的疗效观察[J].山东大学耳鼻喉眼学报,2014,28(3):16-19.
- [15] 苏晓.舌下含服粉尘螨滴剂治疗儿童哮喘的疗效观察[J].广西医学,2013(9):1228-1229.
- [16] 田曼,陆悦倩,王屿,等.舌下含服粉尘螨滴剂治疗螨过敏性哮喘患儿的长期疗效[J].中华儿科杂志,2013,51(10):741-744.

(收稿日期:2015-11-08 修回日期:2015-12-16)

(上接第 1623 页)

- [12] Nademanee A,Palmer JM,Popplewell L,et al. High-dose therapy and autologous hematopoietic cell transplantation in peripheral T cell lymphoma (PTCL):analysis of prognostic factors[J]. Biol Blood Marrow Transplant,2011,17(10):1481-1489.
- [13] Hoerr AL,Gao F,Hidalgo J,et al. Effects of pre-transplantation treatment with rituximab on outcomes of autologous stem-cell transplantation for non-Hodgkin' S

lymphoma[J]. J Clin Oncol,2004,22(22):4561-4566.

- [14] Dahi PB,Tamari R,Devlin SM,et al. Favorable outcomes in elderly patients undergoing high-dose therapy and autologous stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma[J]. Biol Blood Marrow Transplant,2014,20(12):2004-2009.

(收稿日期:2015-11-12 修回日期:2016-01-26)