

舌下含服粉尘螨滴剂免疫治疗儿童多种变应原过敏哮喘鼻炎的疗效研究

谢庆玲, 甄 宏, 胡琼燕, 谭 颖, 杨苏萍, 温志红, 李东云, 李柳青, 梁珍花, 陆元奉

基金项目: 广西医药卫生重点科研课题(编号:重 200734)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院儿科

作者简介: 谢庆玲(1961-), 女, 大学本科, 医学学士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 儿童呼吸系统疾病。E-mail: qinglingxie@yahoo.com.cn

[摘要] **目的** 探讨舌下含服尘螨变应原疫苗对多种变应原过敏哮喘鼻炎儿童治疗的临床疗效。**方法** 选 291 例年龄 4~13 岁哮喘缓解期伴变应性鼻炎患儿为免疫治疗对象, 根据皮肤点刺试验结果分成尘螨过敏组(80 例)、尘螨及蟑螂过敏组(71 例)、尘螨及花粉过敏组(74 例)、尘螨及狗毛过敏组(66 例)共 4 组。全部病例完成包括尘螨在内的 10 种常见过敏原皮肤点刺实验, 点刺试验后观察阳性反应。应用浙江我武生物科技有限公司提供的“粉尘螨滴剂”进行临床免疫治疗, 记录治疗前后症状和体征评分以及不良反应。**结果** 哮喘并变应性鼻炎完成 1 年免疫治疗的总有效率为 62.5%, 其中尘螨过敏组为 53.8%, 尘螨及蟑螂过敏组为 66.2%, 尘螨及花粉过敏组为 70.3%, 尘螨及狗毛过敏组为 60.6%。各治疗组间有效率比较差异无统计学意义($\chi^2 = 5.107, P > 0.05$)。与用药有关的皮疹、鼻咽痒和哮喘发作的不良反应发生率为 23.67%, 未出现过敏性休克的严重副作用。**结论** 舌下含服尘螨变应原疫苗对单一变应原和多种不同变应原混合过敏的哮喘和鼻炎儿童免疫治疗是安全有效的。

[关键词] 哮喘; 变应性鼻炎; 特异性舌下免疫治疗; 过敏原; 儿童

[中图分类号] R 562.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2010)11-1062-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2010.11.07

Clinic study of the sublingual immunotherapy of dermatophagoides farinae drops in children sensitized to many kinds anaphylactogen with asthma and allergic rhinitis XIE Qing-ling, ZHEN Hong, HU Qiong-yan, et al. Department of Pediatrics, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] **Objective** To explore the efficacy and safety of the specific sublingual immunotherapy of dermatophagoides farinae drops in children sensitized to many kinds anaphylactogen with stable asthma and allergic rhinitis.

Methods 291 cases of children sensitized to dermatophagoides farinae in four to thirteen years old with asthma in remission stage and allergic rhinitis were assigned into four groups according to the results of skin prick test: only sensitized to mites (eighty cases), sensitized to mites and cockroach (seventy-one cases), sensitized to mites and pollen (seventy-four cases), and sensitized to mites and dog wool (sixty-six cases). Skin prick test with ten common anaphylactogen including mites were taken in children and positive reaction to anaphylactogen was confirmed. Lung functions in all children were in predicted value scope. "Dermatophagoides farinae drops (DFD)" provided by Wolwo Biotech Co, Ltd. in Zhejiang province. be used for sublingual immunotherapy. Clinic symptom score before and after treatment and side reaction were recorded. **Results** The clinical effective rate of desensitization with DFD after one year the sublingual immunotherapy in children with asthma and allergic rhinitis was 62.5%. Among them, group sensitized to mites was 53.8%, group sensitized to mites and cockroach were 66.2%, group sensitized to mites and pollen were 70.3%, group sensitized to mites and dog wool were 60.6%. There was no statistically significant between two groups on clinic effective rate of immunotherapy. The incidences of side reaction related to immunotherapy including skin rash and nasopharynx itches and asthma attack was 23.67%, while no anaphylactic shock happened. **Conclusion** Sublingual immunotherapy method with dermatophagoides farinae drops was obvious clinically safe and effective for children with asthma and rhinitis, not only for those only sensitive to dermatophagoides farinae, also der-

matophagoides farinae accompany with other anaphylactogen.

[Key words] Asthma; Allergic rhinitis; Sublingual immunotherapy; Anaphylactogen; Children

过敏性疾病是儿童最常见的慢性疾病之一,其往往不只是对单一过敏原过敏,而是对许多种变应原过敏。特异性免疫治疗是目前公认的唯一针对过敏性疾病病因治疗的方法,其长期疗效明显优于抗过敏药物治疗。本研究通过使用粉尘螨变应原制剂治疗儿童哮喘和变应性鼻炎,了解对不同变应原过敏的儿童是否有不同的治疗效果和临床不良反应;探讨舌下粉尘螨变应原疫苗用于治疗螨过敏和其他多种变应原混合过敏的儿童哮喘和变应性鼻炎患儿的临床疗效及安全性。为临床特异性免疫治疗的普遍开展和推广提供理论依据。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2007-03 ~ 2009-12 我院儿童哮喘专科门诊的哮喘缓解期患儿 516 例,全部患儿均伴有变应性鼻炎。哮喘和变应性鼻炎诊断分期符合参考文献^[1,2]的标准。男 275 例,女 241 例;年龄 4 ~ 13 岁,平均 8.2 岁。哮喘患儿均有规律吸入激素治疗史,6 个月内未有哮喘急性发作,未使用全身型糖皮质激素。排除(1)严重急性或慢性感染;(2)自身免疫性疾病;(3)肺结核活动期;(4)伴有心脏、肾脏和神经系统疾病等。所有哮喘儿童仍存在持续或反复喷嚏、鼻痒和鼻塞等症状。全部患者均完成肺功能检查,结果在个人预计值正常值范围内。

1.2 研究方法

1.2.1 分组和给药 (1)分组:入组前用皮肤点刺试验筛查患儿对尘螨、蟑螂、狗毛、棕榈花粉及其他变应原的过敏情况,分为不干预组(225 例)和免疫治疗组(291 例)。免疫治疗组按照皮肤点刺试验结果分成尘螨过敏组(80 例)、尘螨及蟑螂过敏组(71 例)、尘螨及花粉过敏组(74 例)、尘螨及狗毛过敏组(66 例)共 4 组。(2)给药:不干预组按照 GINA 方案根据疾病严重级别给用相应量的吸入激素、白三烯受体拮抗剂或抗组胺药物,在必要时使用支气管痉挛的缓解药物;治疗组在不干预组治疗方法的基础上加用粉尘螨滴剂舌下含服的特异性免疫治疗。免疫治疗组在免疫治疗期内遇哮喘急性发作和其他急性病者除调整免疫治疗用药外,选用相应的控制和对症治疗措施。

1.2.2 免疫治疗方案 粉尘螨滴剂购自浙江我武生物科技有限公司。尘螨变应原疫苗分 4 个浓度(1~4 号),1~3 号用于递增期,4 号用于维持期;第

1 周用 1 号液(蛋白浓度为 1 mg/L),第 2 周用 2 号液(蛋白浓度为 10 mg/L),第 3 周用 3 号液(蛋白浓度为 100 mg/L),第 4 周开始用 4 号液(蛋白浓度为 333 mg/L);免疫治疗递增期从 1 号药开始,每天舌下滴 1 滴,含服 2 min,以后每天递增 1 滴,到第 5 天服 6 滴,第 6 天服 8 滴,第 7 天服 10 滴,此后依原法续服 2 号药及 3 号药;从第 4 周起用 4 号液维持期,1 次/d,每次服 3 滴。在治疗过程中出现感染发热或哮喘急性发作,可暂停用药。根据停药时间再继续使用药物。如果患儿停药时间在 2 周内,再次服药起始量则从最近 1 次能够良好适应的剂量开始;如果患儿停药时间在 2~4 周,处于递增期治疗时则再次服药剂量为药量减 3 级,如处于维持量则从 3 号液 10 滴开始继续服用;如患儿停药时间超过 4 周,则要从 1 号液重新开始服用。连续脱敏治疗 1 年无效即停止治疗。

1.2.3 过敏原点刺试验 全部观察病例开始观察时及 1 年后均做过过敏原点刺试验,做试验时要求近 1 周内未用过抗组胺药物。变应原皮试原液试剂由浙江我武生物科技有限公司提供,包括粉尘螨、蟑螂、狗毛、猫毛、家鼠、羽毛、真菌、香烟、豚草花粉和棕榈花粉 10 种吸入性变应原。在前臂皮肤点刺试验,同时以生理盐水和 1% 磷酸组织胺分别作阴性和阳性对照,15 ~ 20 min 后观察结果^[3],反应与阴性对照相同为(-),反应 > 阴性对照, < 组胺对照 1/2 者为(+),反应为组胺的 1/2 者为(++),反应与组胺相同为(+++),反应 > 组胺的 2 倍为(++++)。

1.2.4 疗效判断 哮喘根据日间和夜间症状评分评价按照 2008 版《支气管哮喘防治指南》;变应性鼻炎疗效根据症状和体征记分评定疗效,记分方法按 2004 版《变应性鼻炎诊断原则和推荐方案》。再按照如下方案分别对每日主要用药加权,并考虑其它用药后得到用药总剂量,作为“日均用药计分”的评价指标:用药总剂量 = 吸入喘乐宁剂量单位 × 1/2 + 茶碱剂量单位 × 1 + 口服 β_2 激动剂剂量单位 × 2 + 激素剂量单位 × 4 + 抗过敏药剂量单位 × 1 + 其他(如有,为 1;无,为 0)。症状计分和药物计分的总和为每个病例的评估总记分。疗效判断:计算(治疗前总分 - 治疗后总分/治疗前总分) × 100%;结果 ≥ 66% 为显效,65% ~ 26% 为有效,≤ 25% 为无效。计

算显效和有效病例之和占该组例数的比例为有效率。

1.2.5 药物不良反应观察 观察治疗期间发生的局部及全身反应,观察项目包括如荨麻疹或全身瘙痒、鼻炎、眼痒红、哮喘症状发作及过敏性休克等。

1.3 统计学方法 应用 SPSS13.0 软件包进行统计学分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,计数资料组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效比较 临床观察 1 年后,不干预对照组的治疗有效率为 14.2% (32/225),免疫治疗组为 62.5% (182/291),两组比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 123.94, P < 0.01$)。

2.2 各免疫治疗组治疗结果比较 各组间有效率比较,差异无统计学意义 ($\chi^2 = 5.107, P = 0.28$)。见表 1。

表 1 各免疫治疗组治疗结果比较 (n)

组别	例数	有效	无效	有效率 (%)
尘螨过敏组	80	43	37	53.8
尘螨及蟑螂过敏组	71	47	24	66.2
尘螨及花粉过敏组	74	52	22	70.3
尘螨及狗毛过敏组	66	40	26	60.6

注:四个免疫治疗组有效率比较, $\chi^2 = 5.107, P > 0.05$

2.3 过敏原皮肤点刺试验结果 过敏原皮肤点刺试验结果表明:(1)对尘螨的反应强度在治疗后尘螨过敏组平均下降了 $0.39 \pm 0.80(+)$ 、尘螨及蟑螂过敏组则平均下降了 $0.49 \pm 0.79(+)$ 、尘螨及花粉过敏组下降了 $0.41 \pm 0.64(+)$ 、尘螨及狗毛过敏组下降了 $0.23 \pm 0.67(+)$ 、不明过敏原组则出现了对尘螨的阳性反应平均增加了 $1.2(+)$ 。除不明过敏原组外,其他各免疫治疗组对尘螨的反应强度的增减情况无明显差异 ($\chi^2 = 1.5496, P = 0.2019$)。(2)对其他过敏原反应情况,尘螨及蟑螂过敏组对蟑螂反应强度平均下降了 $0.92(+)$ 、尘螨及花粉过敏组对花粉反应强度下降了 $0.75(+)$ 。尘螨及狗毛过敏组对狗毛反应强度平均下降了 $0.86(+)$ 。

2.4 不良反应结果 记录于用药相关的皮疹、鼻咽痒和哮喘发作,共 72 例儿童哮喘并变应性鼻炎患者治疗后出现上述不良反应,发生率为 24.7% (72/291)。在所有接受治疗的病例中未出现过敏性休克的严重副作用。

3 讨论

3.1 变应原特异性免疫治疗(简称免疫治疗)通过改变机体变应性疾病的病程,阻止临床过敏症状的加重和防止对新的过敏原过敏,产生对机体免疫紊乱的调节效应。免疫治疗被认为是目前变应性疾病的唯一病因治疗方法,也是一种病因预防手段^[4,5]。近年国内外大量文献报道,在过敏性疾病患者中多种变应原阳性发生率明显高于单种变应原^[6]。当患者存在多种变应原混合过敏时,医生常会使用含有这些变应原的混合疫苗进行脱敏治疗。但混合疫苗存在两个问题:首先,多个变应原过度稀释可能导致各个变应原剂量不足;其次,由于某些变应原含有活性酶,稀释或与其它变应原混合时,各个变应原效价会快速下降^[7,8],如将尘螨或花粉与霉菌等混合会造成前者逐渐的降解。另外由于混合变应原脱敏治疗反而可能带来的致敏现象也不容忽视^[9,10],如果同时采用过多的变应原制剂进行脱敏治疗,可能不仅缺乏实际操作性,也加重了病人经济负担。临床实验观察中已经发现使用单一过敏原对多种变应原混合过敏的患者进行脱敏治疗的疗效。Marogna 等^[11]通过开放的随机试验,观察了舌下特异性免疫治疗对桦木和草过敏的过敏性鼻炎结膜炎和轻度哮喘的疗效。他们将患者分为 4 组,分别给予桦木变应原舌下特异性免疫治疗、草变应原舌下特异性免疫治疗、桦木草合剂舌下特异性免疫治疗和对症药物。所有接受特异性免疫治疗的患者,不论是否接受的是对应的变应原药物,在花粉期其过敏症状和对症药物使用量都显著降低,接受对应变应原药物的患者在相应花粉期和不相关变应原药物的疗效还是有统计学差异的,这种差异随着疗程的增加而逐步减少。Nelson 等^[12]在分析大量文献后,认为目前的研究都表明对过敏患者给予确定的不相关变应原药物,最终可以取得较好的临床效果。但其效果的好坏取决于变应原药物的浓度和患者接受治疗的疗程长短。

3.2 本研究使用粉尘螨滴剂采用舌下含服的给药方式,除了能对粉尘螨过敏的哮喘鼻炎患儿取得较好的临床疗效以外,对合并有其它变应原过敏的儿童(如合并蟑螂、花粉、动物皮毛)也能有较好的临床疗效,组间的临床疗效比较差异无统计学意义。对于一个哮喘和变应性鼻炎并存的儿童,我们发现机体的高敏状态表现型为皮肤的变应原点刺实验呈多种变应原的过敏,但是总是以粉尘螨过敏的强度为最高级。当免疫治疗用于单一粉尘螨过敏或粉尘

螨过敏并其他变应原过敏的疗效比较时,皮肤点刺试验的复查发现粉尘螨反应强度减弱,而对其他变应原的反应明显减弱甚至消失,提示短期治疗效果在多种过敏原组更明显。接受免疫治疗儿童中仅有少数出现用药相关的皮疹、鼻咽痒和哮喘发作,未出现过敏性休克的严重副作用。那么,应用粉尘满滴剂舌下含服对单一粉尘满变应原过敏或合并其他变应原混合过敏的哮喘和鼻炎儿童进行脱敏治疗是可以临床操作,安全有效的。随着免疫治疗周期的延长,期待治疗效应可能趋于越好。

参考文献

- 1 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南[J]. 中华儿科杂志,2008,46(10):743-754.
- 2 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[J]. 中华耳鼻咽喉科杂志,2005,40(3):166-167.
- 3 乔秉善. 变态反应学试验技术[M]. 第2版. 北京:中国协和医科大学出版社,2002:105.
- 4 Halloy JL. Sublingual hyposensitization[J]. Rev Med Brux, 2004, 25(4): A256-258.
- 5 Passalacqua G, Guerra L, Pasquali M, et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy [J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2004, 93(1):3-12.
- 6 Di Rienzo V, Pagani A, Passalacqua G, et al. Post-marketing surveillance study on the safety of sublingual immunotherapy in pediatric patients [J]. Allergy, 1999, 54(10):1110-1113.
- 7 Pajno GB, Morahito L, Barberio G, et al. Clinical and immunologic effects of long-term sublingual immunotherapy in asthmatic children sensitized to mites; a double-blind, placebo-controlled study [J]. Allergy, 2000, 55(9): 842-849.
- 8 Baena-Cagnani CE, Passalacqua G, Baena-Cagnani RC, et al. Sublingual immunotherapy in pediatric patients: beyond clinical efficacy [J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2005, 5(2):173-177.
- 9 Potter PC. Update on sublingual immunotherapy [J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2006, 96 (2Suppl 1):S22-25.
- 10 Bieber T. Allergen-specific sublingual immunotherapy: less mystic, more scientific [J]. Allergy, 2006, 61(2): 149-150.
- 11 Marogna M, Spadolini I, Massolo A, et al. Effects of sublingual immunotherapy for multiple or single allergens in polysensitized patients [J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2007, 98(3):274-280.
- 12 Nelson HS. Multiallergen immunotherapy for allergic rhinitis and asthma [J]. J Allergy Clin Immunol, 2009, 123(4):763-769.

[收稿日期 2010-07-28][本文编辑 韦挥德 刘京虹]

课题研究·论著

白细胞介素-2 联合放化疗治疗中晚期鼻咽癌的远期疗效分析

张 政, 覃 颖, 翁敬锦, 韦海明, 周日晶, 陆锦龙, 陶仲强, 司勇锋

基金项目: 广西壮族自治区科技厅计划攻关基金资助项目(编号:9732023)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院耳鼻咽喉头颈肿瘤科(张 政, 覃 颖, 翁敬锦, 周日晶, 陆锦龙, 陶仲强, 司勇锋); 病理科(韦海明)

作者简介: 张 政(1965-), 男, 大学本科, 医学学士, 副主任医师, 研究方向: 头颈肿瘤防治研究。E-mail: zhangzheng86499@yahoo. cn

通讯作者: 司勇锋(1957-), 男, 大学本科, 医学学士, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向: 耳鼻咽喉头颈外科。E-mail: syfklxf@yahoo. com. cn

[摘要] **目的** 探讨白细胞介素-2 联合放化疗治疗中晚期鼻咽癌的远期疗效。**方法** 1997-07~1999-12 收治的 90 例鼻咽癌首诊患者随机抽签分为三组: A 组为白细胞介素-2 局部用药+放、化疗组; B 组为白细胞介素-2 全身用药+放、化疗组; C 组为常规放、化疗组。比较三组患者 5 年生存率及 10 年生存率。**结果** 5 年生存率 A 组为 63.3%, B 组为 70%, C 组为 36.7%, A 组和 B 组 5 年生存率较 C 组差异均有统计学意义($P < 0.05$); A 组与 B 组 5 年生存率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。10 年生存率 A 组为 30%, B 组为 50%, C 组为 23.3%, A 组与 B 组、A 组与 C 组 10 年生存率差异无统计学意义($P > 0.05$), B 组 10 年生存率较 C 组高($P < 0.05$)。**结论** 白细胞介素-2 联合放、化疗组 5 年生存率较常规放化疗组高, 而全身用药在提高远期生存率(10 年)上较局部用药效果明显。