

舌下特异性免疫治疗对尘螨过敏性哮喘儿童的作用

马香萍 多力坤

(新疆医科大学第一附属医院儿科,新疆 乌鲁木齐 830054)

[摘要] **目的** 观察舌下特异性免疫治疗(sublingual immunotherapy, SLIT)联合吸入糖皮质激素(inhaled corticosteroids, ICS)与单独ICS治疗尘螨过敏轻、中度哮喘儿童的临床疗效,为哮喘的联合治疗提供更多的选择方案。**方法** 对尘螨过敏的轻、中度哮喘患儿32例随机分为两组:SLIT组(SLIT联合ICS治疗,18例)和对照组(单独ICS治疗,14例)。两组共30例完成为期1年的临床观察。比较两组患儿ICS给药总量、哮喘日间和夜间症状评分、皮肤点刺试验、肺功能、血清sIgE和sIgG4值、VAS评分(visual analog scale)的差异。**结果** SLIT组在1年治疗结束ICS给药总量较对照组显著减少;与对照组相比,SLIT组的日、夜间哮喘症状评分显著降低,肺功能FEF25-75%值显著增加,sIgE值及VAS评分降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);皮肤点刺反应计分、FEV1及sIgG4值两组差异无统计学意义($P > 0.05$)。在整个随访期两组均无严重不良反应。**结论** SLIT联合ICS治疗在改善尘螨致敏哮喘患儿的日、夜间哮喘症状、肺功能及VAS评分方面的疗效优于单独使用ICS治疗。

[中国当代儿科杂志,2010,12(5):344-347]

[关键词] 舌下特异性免疫治疗;哮喘;儿童

[中图分类号] R562.2⁺5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2010)05-0344-04

Efficacy of sublingual immunotherapy in children with dust mite allergic asthma

MA Xiang-Ping, Duolikun. Department of Pediatrics, First Affiliated Hospital, Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China (Ma X-P, Email: maxiangping1999@tom.com)

Abstract: Objective To compare the efficacy of sublingual immunotherapy (SLIT) combined with inhaled corticosteroids (ICS) versus ICS alone in children with mild and moderate dust mite allergic asthma. **Methods** Thirty-two children with mild and moderate dust mite allergic asthma were randomly divided into two groups: SLIT + ICS ($n = 18$) and ICS alone ($n = 14$). A total of 30 children completed the one year clinical observation. The amount of ICS administration, the day and night symptom scores, skin-prick test and pulmonary function test results, serum specific immunoglobulin E (sIgE) and G4 (sIgG4) levels and visual analog scale (VAS) scores were compared between the two groups. **Results** By the end of one year the SLIT + ICS group had significantly decreased amount of ICS administration than the ICS alone group. Compared with the ICS alone group, the day and night symptom scores decreased, FEF25-75% increased significantly, and serum sIgE levels and VAS scores were significantly reduced in the SLIT + ICS group. There were no statistical differences in the skin-prick test results, and FEV1 and sIgG4 levels between the two groups. No severe adverse events occurred in both groups during the follow-up period. **Conclusions** SLIT combined with ICS may produce a better efficacy than ICS alone in the improvement of day and night symptoms, pulmonary function and VAS scores in children with dust mite-allergic asthma. [Chin J Contemp Pediatr, 2010, 12 (5):344-347]

Key words: Sublingual immunotherapy; Asthma; Child

支气管哮喘(bronchial asthma)简称哮喘,是儿童期最常见的慢性呼吸道疾病。其中螨变应原又是儿童过敏性哮喘最常见的诱因之一。目前对于哮喘最佳治疗方案有避免变应原接触、吸入糖皮质激素(inhaled corticosteroids, ICS)和特异性免疫治疗(specific immunotherapy, SIT)。螨变应原无处不

在,难以避免。而糖皮质激素长期应用可引起口咽部念珠菌感染、声音嘶哑和上呼吸道不适等局部不良反应,以及影响骨骼的生长和骨密度降低等全身不良反应。皮下注射特异性免疫治疗(subcutaneous immunotherapy, SCIT)是传统方法,疗效确切,但皮下注射的给药方式不便,限制了其在儿童中的

[收稿日期]2009-11-18;[修回日期]2009-12-28

[作者简介]马香萍,女,硕士,主治医师。

[通信作者]多力坤,副教授。

应用,且存在严重不良事件的高风险(如哮喘的急性发作和过敏性休克等)。与之比较,舌下特异性免疫治疗(sublingual immunotherapy, SLIT)易于为儿童所接受。本研究旨在观察SLIT联合ICS与单独ICS治疗尘螨过敏轻、中度哮喘儿童的临床疗效,为哮喘的联合治疗提供更多的选择方案。

1 对象与方法

1.1 对象

收集2008年8月至2009年8月在本院儿科确诊的对尘螨过敏的轻、中度哮喘患儿32例,男性23例,女性9例,随机分组为SLIT组(SLIT联合ICS治疗,18例)和对照组(单独ICS治疗,14例)。所有儿童受试者的监护人均被告知有关观察的信息,同时签署知情同意书。

1.1.1 纳入标准 ①诊断为轻、中度持续哮喘;②对尘螨单一过敏;③年龄在4~14岁之间;④应用ICS可控制哮喘症状;⑤先前无免疫治疗史。轻、中度持续哮喘的诊断基于GINA指南^[1]。

1.1.2 排除标准 ①患自身免疫性疾病或心血管病;②重度哮喘患者;③过去曾使用尘螨提取液治疗。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 SLIT组舌下含服“粉尘螨滴剂”(浙江我武生物科技有限公司提供,商品名:畅迪,批件号:2006S00945)1~4号并且联合ICS治疗(剂量按GINA方案)^[1]。畅迪1~4号蛋白浓度分别为1、10、100和333 μg/mL,用法是滴于舌下,含1~3 min后吞服,每日1次。递增期3周,依次用畅迪1,2,3号,每周第1~7天用量分别为1、2、3、4、6、8、10滴;第4周起为维持期,用畅迪4号,每次3滴,观察1年。对照组给予吸入糖皮质激素(ICS)治疗(剂量按GINA方案)^[1]。

1.2.2 观察指标 所有患儿在发作期均给予相应的对症药物治疗,并推荐严格避免接触过敏原。在整个随访期,临床医师指导患儿父母每天在哮喘日记卡上记录吸入激素的剂量,并从日记卡收集用药资料。哮喘日间和夜间症状评分、皮肤过敏原点刺试验(skin-prick testing, SPT)、肺功能、血清sIgE和sIgG4检测、视觉模拟评分(visual analog scale, VAS)均于入组时和1年结束时检测分析。

1.2.3 哮喘症状评分 根据气促、咳嗽、喘息、胸闷等症状评估,并按日间和夜间哮喘症状评分标准记录。①日间哮喘症状评分:无症状为0分;少许症

状但持续很短为1分;两次或以上很短的症状为2分;一天中较多时间有轻微症状但对生活和学习影响不大为3分;一天中较多时间症状较重、对生活有影响为4分;症状严重以至不能正常生活及学习为5分。②夜间哮喘症状评分:无症状为0分;醒来一次或早醒为1分;醒来两次或更多(包括早醒)为2分;醒来多次为3分;晚上不能入睡为4分。

1.2.4 皮肤点刺试验 在治疗前和治疗结束后,分别对患儿进行皮肤过敏原点刺检测(粉尘螨皮肤点刺试剂由浙江我武生物科技有限公司提供,批件号:2008S01737)。粉尘螨点刺液的蛋白浓度为1.0 mg/mL。用阳性和阴性对照进行对照试验。每项过敏原提取物的1滴随点刺针点在左前臂掌侧皮肤。15 min后观察丘疹反应,取测出最长直径和通过中心的垂直线长度的平均值。丘疹大小 ≥ 3 mm认为阳性。反应级别分别为(-,0分)、(+,1分)、(++ ,2分)、(+++ ,3分)、(+++ + ,4分)。

1.2.5 肺功能 使用MVmax 6200肺功能仪和SENSORMEDICS体描箱检测1秒用力呼气容积(forced expiratory volume in 1 second, FEV1),用力呼气中期流速(forced mid-expiratory flow rate, FEF25-75%)。

1.2.6 血清sIgE和sIgG4检测 血清sIgE使用Unicap100仪器和粉尘螨sIgE检测试剂盒测定,按说明书操作,血清不稀释。血清sIgG4浓度使用IgG4检测试剂盒(英国Binding Site公司)测定,按说明书操作。入组时、1年后各静脉采血1次,分别采集3 mL血样,将离心得到的血清先置于4℃冰箱保存,由我武公司人员取回放入-80℃冰箱保存,收集完后统一检测。每次采集的血清分两管保存,一份作为备份,一份用于检测。

1.2.7 VAS评分 VAS是基于精神物理学和生理学方面研究人体对生理现象和疾病痛苦的感性指标,能够将主观感觉与客观表现更好地联系起来。VAS评分是患者对哮喘控制或哮喘症状改善的综合评价程度的一项指标。方法是使用一把10 cm长的移动标尺,一面标有10个刻度,两端分别为“0”分端和“10”分端,0分代表无任何哮喘症状,10分代表最大程度的哮喘症状和不适。使用时将有刻度的一面背向患者,让患儿或患儿家长在标尺上指出代表患儿症状程度的相应位置,医师根据其指出的位置评出分数。

1.3 统计学分析

所有统计学资料均由SPSS 17.0版本软件数据包处理,所有数据以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组

比较采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病例完成情况

共有 32 例哮喘儿童纳入研究,年龄 7.6 ± 2.7 岁;男 23 例,女 9 例。SLIT 联合 ICS 治疗 18 例,其中男 14 例,女 4 例;只接受 ICS 治疗 14 例,其中男 9 例,女 5 例。SLIT 组和对照组由于依从性问题和经济原因各有 1 名失访。30 例完成临床观察。两组病例在年龄、临床症状及实验室检查方面纳入基线见表 1。由表 1 可见,SLIT 组和对照组两组在年龄、哮喘日夜间症状评分、皮肤点刺反应计分、肺功能指标、血清免疫指标及 VAS 评分方面比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。说明两组研究对象基线齐,具有可比性。

表 1 两组患儿纳入基线比较 ($\bar{x} \pm s$)

基本情况	对照组	SLIT 组	t 值	P 值
年龄(岁)	7.2 ± 2.5	8.0 ± 2.9	0.77	0.45
日间症状评分	2.29 ± 0.47	2.61 ± 0.50	1.87	0.07
夜间症状评分	0.93 ± 0.27	0.89 ± 0.32	-0.37	0.71
皮肤点刺反应计分	1.57 ± 0.76	2.06 ± 0.73	1.84	0.07
FEV1	91.1 ± 14.1	92.7 ± 25.6	0.22	0.83
FEF25-75%	72.0 ± 13.1	77.9 ± 26.7	0.76	0.45
血清 sIgE(ku/L)	20.4 ± 5.7	24.5 ± 8.7	1.53	0.14
血清 sIgG4(wu/L)	12.0 ± 8.9	32.1 ± 57.3	1.30	0.20
VAS 评分	3.86 ± 0.77	4.11 ± 0.90	0.84	0.41

2.2 两组哮喘症状评分、皮肤点刺治疗后比较

从患儿哮喘日记卡上记录的吸入激素的剂量可知,SLIT 组在 1 年治疗结束时持续吸入激素剂量较对照组显著减少。SLIT 组治疗后日、夜间哮喘症状评分较对照组降低,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。皮肤点刺反应计分两组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 治疗后两组患儿日、夜间症状评分、皮肤点刺反应计分比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	日间症状评分	夜间症状评分	皮肤点刺反应计分
对照组	1.31 ± 0.75	0.62 ± 0.51	0.77 ± 0.44
SLIT 组	0.82 ± 0.39	0.24 ± 0.44	0.88 ± 0.49
t 值	-2.288	-2.204	0.659
P 值	0.030	0.036	0.515

2.3 两组肺功能指标、血清特异性抗体、VAS 评分治疗后比较

SLIT 组 1 年治疗结束时肺功能 FEF25-75% 较对照组增加,血清 sIgE 值、VAS 评分较对照组降低,

差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组的肺功能 FEV1、血清 sIgG4 值差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患儿肺功能指标、血清特异性抗体、VAS 评分治疗后比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	FEV1	FEF 25-75%	血清 sIgE (ku/L)	血清 sIgG4 (wu/L)	VAS 评分
对照组	93.5 ± 14.5	68.8 ± 5.1	24.0 ± 5.7	15.9 ± 7.8	1.69 ± 0.63
SLIT 组	100 ± 25.4	83.1 ± 24.3	18.7 ± 7.5	35.4 ± 34.3	0.88 ± 0.60
t 值	0.819	2.074	-2.133	2.006	-3.584
P 值	0.420	0.047	0.042	0.055	0.001

2.4 不良事件

在整个随访期两组均无严重不良反应发生。SLIT 组的轻反应如口腔瘙痒 2 例,金属味敏感 1 例,打喷嚏 1 例,多能自行缓解或持续时间短,这些反应均未导致 SLIT 的治疗中断。所观察到的困倦、乏力和头痛等全身不良事件,大多与变应原 SLIT 没有直接关系。

3 讨论

SLIT 又称舌下脱敏治疗,是近年来 WHO 提倡的针对过敏性哮喘及变应性鼻炎的新疗法^[2]。2001 年 WHO 正式推荐“舌下特异性免疫治疗为可替代传统注射方式的特异性免疫治疗”。此疗法是让患者由低剂量开始舌下含服特异性变应原制剂,剂量逐渐增加,达至维持量后持续足够疗程,以刺激机体免疫系统产生对该变应原的耐受,使患者再次接触该变应原时,过敏症状明显减轻或不再产生过敏症状。

目前治疗过敏性疾病的方法多采用对症治疗,能较好控制患儿症状,但症状反复发作严重影响儿童的身心健康。全球哮喘防治倡议(GINA)和变应性鼻炎及其对哮喘的影响(Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma,ARIA)均建议过敏性疾病的治疗应该采取对症治疗联合对因治疗的理性化综合治疗方案。特异性免疫治疗是目前唯一针对过敏性疾病的对因治疗,和对对症治疗相辅相成,最终达到治愈过敏性疾病的目的。大多数学者对于特异性免疫治疗过敏性哮喘持肯定观点,认为其能通过调节机体的免疫系统而改变病程的自然进展,具有预防和治疗的三重作用^[3]。

SLIT 在呼吸道过敏疾病中的疗效和好的安全性方面:Di Rienzo 等^[4]在一个为期 10 年的前瞻

性研究中证实 SLIT 对屋尘螨过敏的哮喘儿童有长期疗效。患儿在终止免疫治疗后 4~5 年哮喘症状和哮喘药物应用均显著减少。Calamita 等^[5] 针对 SLIT 治疗哮喘疗效进行了随机临床试验的系统评价, 选取了 25 个研究共 1 706 名患者, 结果显示 SLIT 对哮喘治疗是有益的, 未引起任何严重反应。Niu 等^[6] 研究了台湾 97 名对螨单一过敏的轻中度哮喘儿童(年龄 6~12 岁) SLIT 对比安慰剂的疗效。SLIT 明显改善每日哮喘症状评分($P=0.011$, 其中夜间 $P=0.028$, 白天 $P=0.009$)。同样能提高治疗 24 周后肺功能指标。曹兰芳等^[6] 采用随机双盲、安慰剂平行对照的研究方法, 评估舌下特异性免疫治疗药物“粉尘螨滴剂”治疗儿童过敏性哮喘及变应性鼻炎的疗效及安全性, 结论是“粉尘螨滴剂”是一种安全有效治疗儿童过敏性哮喘和变应性鼻炎的舌下特异性免疫治疗药物。Penagos 等^[7] Meta 分析评估了 SLIT 治疗 3~18 岁儿童过敏性哮喘的疗效, 结论是使用 SLIT 治疗过敏性哮喘儿童的症状评分和药物治疗评分相对于安慰剂组来说都有所降低。彭万胜等^[8] Meta 分析结果显示, SLIT 组的哮喘症状评分较对照组明显降低。SLIT 组 FEV1、特异性 IgE 水平与对照组差异无统计学意义。SLIT 组特异性 IgG4 水平较对照组显著升高。

本研究首先对 SLIT 组和对照组进行基线比较, 两组基线齐, 具有可比性。SLIT 组治疗后哮喘症状评分较对照组降低, 与 Penagos 等^[7] 和彭万胜等^[8] Meta 分析结果一致。SLIT 组治疗后血清 sIgE 值较对照组降低, 而曹兰芳等^[6] 研究两组血清 sIgE 值无显著改变。SLIT 组肺功能 FEF25-75% 较对照组增加, 与彭万胜等^[8] Meta 分析提示 SLIT 组 FEV1 与对照组比较差异无统计学意义, 本研究结果与之一致。

目前 SLIT 存在的问题: 第一, 过敏原的最佳剂量; 第二, 达到最大效果和可能达到长期预防效果的

时间; 第三, 长期的和预防的效果只在单一试验得到证实; 第四, 作用机制仍未完全阐明。SLIT 治疗目前不推荐给重症或不稳定哮喘患儿。SLIT 不应看做是治疗的最后选择, 其在提前预防和对症药物治疗的补充方面是积极的。

综上所述, SLIT 联合 ICS 在改善尘螨致敏哮喘患儿的日、夜间哮喘症状、肺功能及 VAS 评分方面的疗效优于单独 ICS。WHO 推荐 SLIT 至少维持 3 年, 长期疗效有待进一步观察。

参考文献

- [1] Pocket Guide For Asthma Management and Prevention (updated 2008): Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA) [EB/OL]. <http://www.ginasthma.org>. April 11, 2008.
- [2] Halloy JL. Sublingual hyposensitization [J]. Rev Med Brux, 2004, 25(4): A256-258.
- [3] Abramson M, Puy R, Weiner J. Allergen immunotherapy for asthma [J]. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2003, 4: CD001186.
- [4] Di Rienzo V, Marcucci F, Puccinelli P, Parmiani S, Frati F, Sensi L, et al. Long-lasting effect of sublingual immunotherapy in children with asthma due to house dust mite: a 10-year prospective study [J]. Clin Exp Allergy, 2003, 33(2): 206-210.
- [5] Calamita Z, Saconato H, Pela AB, Atallah AN. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized-clinical trials using the Cochrane Collaboration method [J]. Allergy, 2006, 61(10): 1162-1172.
- [6] 曹兰芳, 陆权, 顾洪亮, 陈燕萍, 张源, 陆敏, 等. 舌下含服粉尘螨滴剂治疗儿童过敏性哮喘和变应性鼻炎的临床评价 [J]. 中华儿科杂志, 2007, 45(10): 736-741.
- [7] Penagos M, Passalacqua G, Compalati E, Baena-Cagnani CE, Orozco S, Pedroza A, et al. Meta analysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age [J]. Chest, 2008, 133(3): 599-609.
- [8] 彭万胜, 杨锡强, 刘恩梅. 螨变应原舌下特异性免疫治疗螨致敏哮喘患儿疗效的 Meta 分析 [J]. 中国循证儿科杂志, 2009, 4(1): 29-38.

(本文编辑: 黄 榕)