论著·临床研究

粉尘螨滴剂舌下特异性免疫治疗对儿童咳嗽 变异性哮喘的有效性

郑伯强 王桂兰 杨赛

(中山市博爱医院儿内科, 广东 中山 528403)

[摘要] **目的** 探讨粉尘螨滴剂舌下特异性免疫(SLIT)治疗对儿童咳嗽变异性哮喘的有效性及安全性。**方法** 将确诊为咳嗽变异性哮喘并且粉尘螨变应原皮肤点刺试验呈阳性反应的106例4~14岁患儿随机分为SLIT组($n=53$)和常规治疗组($n=53$)。常规治疗组按照儿童哮喘规范化治疗方案治疗,SLIT组在常规规范化治疗的基础上,加用舌下含服粉尘螨滴剂。观察两组患儿治疗后咳嗽哮喘症状评分改善情况及临床症状开始改善的时间,同时检测血嗜酸性粒细胞(EOS)水平以及最大呼气峰流速(PEF)的变化。记录两组不良反应发生情况。**结果** 治疗25周后,SLIT组的症状评分降低值、PEF升高幅度及血EOS比例下降程度均显著高于常规治疗组,差异均有统计学意义($P<0.05$);SLIT组症状改善时间较常规治疗组短,差异亦有统计学意义($P<0.05$)。SLIT组的有效率显著高于常规治疗组,差异有统计学意义(85% vs 68%, $P<0.05$)。SLIT组部分患儿出现红、肿、瘙痒等局部反应,均于次日自行消失。**结论** 粉尘螨滴剂舌下免疫对儿童咳嗽变异性哮喘具有良好的效果,且安全性高。

[中国当代儿科杂志,2012,14(8):585-588]

[关键词] 粉尘螨滴剂;舌下特异性免疫治疗;咳嗽变异性哮喘;儿童

[中图分类号] R725.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2012)08-0585-04

Efficacy of specific sublingual immunotherapy with dermatophagoides farinae drops in the treatment of cough variant asthma in children

ZHENG Bo-Qiang, WANG Gui-Lan, YANG Sai. Bo'ai Hospital of Zhongshan City, Zhongshan, Guangdong 528403, China (Wang G-L, Email: 13924973891@139.com)

Abstract: Objective To study the efficacy and safety of specific sublingual immunotherapy with dermatophagoides farinae drops in the treatment of cough variant asthma in children. **Methods** A total of 106 children aged 4-14 years old with cough variant asthma and positive skin prick test responses to dermatophagoides farinae allergens were randomly divided into two groups: SLIT group ($n=53$), which received specific sublingual immunotherapy with dermatophagoides farinae drops as well as standardized treatment and conventional treatment group ($n=53$), which received standardized treatment alone. Improvement in cough/asthma symptom scores and the time taken for symptoms to improve were observed after treatment. Serum eosinophil (EOS) level and peak expiratory flow (PEF) were measured after treatment. The side effects were observed. **Results** Compared with the conventional treatment group, the SLIT group showed significant decrease in symptom scores and serum EOS level and significant increase in PEF ($P<0.05$). The time at which symptoms began to improve in the SLIT group was earlier than in the conventional treatment group ($P<0.05$). The effective rate in the SLIT group was significantly higher than in the conventional treatment group (85% vs 68%; $P<0.05$). Local reactions such as redness, swelling, and itching occurred in some children of the SLIT group but disappeared on the following day. **Conclusions** Specific sublingual immunotherapy with dermatophagoides farinae drops is an effective and highly safe treatment for cough variant asthma in children. [Chin J Contemp Pediatr, 2012, 14(8):585-588]

Key words: Dermatophagoides farinae drops; Specific sublingual immunotherapy; Cough variant asthma; Child

支气管哮喘是儿童呼吸道变应性疾病的高发病、常见病和流行病。近年来,过敏性哮喘的患病率在全球范围内呈上升趋势。咳嗽变异性哮喘

(CVA)是以慢性咳嗽为唯一或主要临床表现的支气管哮喘,表现为顽固的咳嗽或伴胸闷,症状时轻时重,常有反复,可持续数月或数年。国外研究表明,

[收稿日期]2012-03-07;[修回日期]2012-04-11

[作者简介]郑伯强,男,大学,副主任医师。

[通信作者]王桂兰,主任医师。

CVA为典型哮喘的先驱表现^[1],且CVA患儿多系过敏体质,目前认为其本质与哮喘相同,即存在由过敏原所致的气道慢性变态反应性炎症及气道高反应性。而在众多病因中,尘螨是变应性支气管哮喘最常见的发病因素及诱发因素之一^[2]。以吸入激素为主的规范化防治已成为控制儿童支气管哮喘(哮喘)的重要手段,其疗效已得到国内外的认可。而特异性免疫治疗是唯一针对病因的治疗,可改变变应性疾病进程、阻止病程发展,且疗效持久^[3]。儿童患者正处于生长发育期,其免疫系统发育尚未完全,是接受变应原特异性免疫治疗的最佳时期,治疗效果应该较成人更为理想。本研究对2010年1月至2011年3月在我院哮喘中心进行舌下免疫治疗的CVA患儿进行疗效观察,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

在2010年1月至2011年3月在我院哮喘中心确诊的轻、中度CVA患儿共106例,诊断标准参照中华医学会儿科学分会呼吸学组2008年修订的儿童支气管哮喘诊断与防治指南^[4]。患儿年龄4~14周岁。随机分为两组:(1)舌下特异性免疫治疗(SLIT)组53例,其中男29例,女24例;年龄最小4岁,最大14岁,平均年龄 10 ± 5 岁;轻度患儿18例,中度35例;病程最短6个月,最长10年,平均病程4年。(2)常规治疗组53例,其中男27例,女26例;年龄最小4岁半,最大13岁,平均年龄 10 ± 5 岁;轻度患儿17例,中度36例;病程最短6个月,最长11年,平均病程4.5年。两组患儿性别构成($\chi^2 = 0.0111, P > 0.05$)、病情严重程度($\chi^2 = 0.0046, P > 0.05$)、年龄($t = 0.1582, P > 0.05$)及病程($t = -0.548, P > 0.05$)差异均无统计学意义。

两组患儿的纳入均符合以下要求:(1)需在哮喘急性发作控制后方可纳入研究;(2)过敏原皮肤点刺试验采用丹麦ALK公司提供的过敏原点刺试剂盒作皮肤点刺,以0.1%组胺作阳性对照,以生理盐水作阴性对照,按常规操作,15~20 min观察结果,2+或以上判定为阳性;(3)哮喘患儿最大呼气流速不低于预计值的70%;(4)治疗前均未使用过 β_2 受体激动剂、H1受体阻断剂和糖皮质激素;(5)患儿家属均已签署知情同意书并经医院医学伦理委员会批准。

1.2 治疗方案

SLIT组患儿使用标准化粉尘螨滴剂(畅迪,浙江我武生物科技股份有限公司提供)进行SLIT治疗,治

疗期为2年,分为剂量递增期和剂量维持期。标准化粉尘螨滴剂(1~4号)的用法为:1~3号用于递增期,治疗共3周,每日1次。第1周使用畅迪1号(粉尘螨变应原活性蛋白浓度为 $1 \mu\text{g}/\text{mL}$),第2周使用畅迪2号(粉尘螨变应原活性蛋白浓度为 $10 \mu\text{g}/\text{mL}$),第3周使用畅迪3号(粉尘螨变应原活性蛋白浓度为 $100 \mu\text{g}/\text{mL}$),畅迪1、2、3号每周7 d的剂量依次为1、2、3、4、6、8、10滴。第4周进入剂量维持期,使用畅迪4号(粉尘螨变应原活性蛋白浓度 $333 \mu\text{g}/\text{mL}$),每日1次,每次3滴。中途如停药4周以上则要从递增期开始从头服用。治疗中患儿若出现严重的局部、全身反应或哮喘发作,则停止治疗或减少剂量。

两组患儿均按照儿童哮喘规范化治疗方案^[5]进行治疗,用面罩型筒式储雾罐辅助吸入丙酸氟替卡松(商品名:辅舒酮,由葛兰素史克公司生产),观察时间均为25周。

1.3 疗效评估

1.3.1 症状评分 咳嗽哮喘症状评分由患儿或其家属每天记录。评分标准为:症状分数=(日间症状评分+夜间症状评分)/发作时间(d)。参照文献^[6]制定评分标准:(1)日间症状评分标准:0分为无症状;1分为症状轻且间歇出现,轻微影响正常活动;2分为症状中度持续或频繁出现,明显影响日常活动;3分为症状反复出现,严重干扰日常活动。(2)夜间症状评分标准:0分为夜间无任何症状;1分为憋醒1次或有早醒症状;2分为憋醒2次以上(包括早醒症状);3分为夜间经常憋醒,但可间断入睡;4分为失眠或端坐呼吸,不能平卧。

1.3.2 临床疗效评定 观察治疗前后的病情变化并作评定,临床疗效标准参照文献^[7],治疗后咳嗽症状在1周内消失,用药3个月内无复发为显效;咳嗽在1周内减轻,在半个月至1个月之内消失,3个月无复发为有效;咳嗽无明显变化为无效;有效率(%)=(临床控制+显效+好转)/观察人数。

在治疗开始时,每天记录患儿的症状评分以判断临床症状开始改善的时间。在治疗25周前后1周,分别进行咳嗽哮喘症状评分,以及利用北京吉纳公司生产的峰流速仪记录干预前后最大呼气峰流速(PEF)的变化;并运用全自动血细胞分析仪计数治疗前后嗜酸性粒细胞(EOS)比例的变化。

1.4 统计学分析

使用SPSS 17.0软件包进行统计学分析,两组间率的比较采用校正 χ^2 检验;计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间两样本均数的比较采用独立样本 t 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

治疗 25 周后,SLIT 组的症状评分降低值、PEF 升高幅度及血 EOS 比例下降程度均显著高于常规

治疗组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);SLIT 组症状改善时间较常规治疗组短,差异亦有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

经过 25 周的治疗,SLIT 组的有效率显著高于常规治疗组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 1 两组治疗后各疗效指标变化的比较 ($\bar{x} \pm s, n = 53$)

组别	治疗后症状评分降低值	症状改善时间(d)	治疗后血 EOS 比例下降(%)	治疗后 PEF 升高值(L/min)
常规治疗组	1.3 ± 2.1	6.1 ± 3.0	3.1 ± 1.1	74 ± 16
SLIT 组	3.3 ± 2.0	5.3 ± 2.4	3.8 ± 1.3	95 ± 13
t 值	6.769	2.137	2.384	10.923
P 值	<0.001	0.040	0.020	<0.001

表 2 两组治疗 25 周后的临床疗效比较 (n = 53)

组别	临床控制(例)	显效(例)	好转(例)	无效(例)	有效率(%)	χ^2 值	P 值
常规治疗组	8	7	21	17	68	4.240	0.039
SLIT 组	12	9	24	8	85		

2.2 不良反应

SLIT 组 10 例出现红、肿、瘙痒等局部反应,1 例出现全身风团(全身反应),1 例出现咳嗽、胸闷等哮喘发作症状,均在次日自行消失。出现这些不良反应的患儿在下次舌下含服粉尘螨滴剂前给予口服开瑞坦,口服开瑞坦后这些不良反应均缓解或消失。且在研究过程中无中断、停止治疗的情况发生。常规治疗组未出现上述不良反应。

反应性^[9]。由于 CVA 的本质是哮喘,所以应坚持长期、持续、规范、个体化的哮喘治疗原则^[10]。以往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。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^[11-12]。且近年来,哮喘的治疗重点开始从对症处理到病因治疗转移,以期达到较长的疗效^[13]。而特异性免疫治疗是唯一针对病因的治疗,其中 SLIT 是 WHO 于 2001 年正式推荐的可替代传统注射方式的一种无创方便的特异性免疫新疗法,对儿童哮喘具有良好的疗效,且其安全性在 5 岁以下的儿童中已得到证实^[14]。此外,曹兰芳等^[15]研究结果表明粉尘螨滴剂是一种安全有效的治疗儿童过敏性哮喘的 SLIT 药物;马香萍等^[16]发现 SLIT 联合吸入糖皮质激素(ICS)治疗在改善尘螨致敏哮喘患儿的日、夜间哮喘症状、肺功能等方面的疗效均优于单独使用 ICS 治疗。

3 讨论

尘螨普遍存在于人类居住和生活的环境之中,其排泄物、代谢物及其螨体具有较强的变应原性,可引起螨性哮喘、螨性皮炎、过敏性鼻炎等 I 型变态反应性疾病,全球约有 10% 的人患有以上疾病。经历了近一个世纪的临床研究,证实了特异性免疫治疗是治疗变应性疾病的一种有效治疗手段,但疗程足够长才会收到较满意的疗效,其原理是让患儿反复接触变应原,增加患儿对变应原的耐受性,使其免疫系统对变应原达到免疫性耐受,当患者再次接触变应原时,变态反应将不会发生,或者减轻反应的发作程度,从根本上缓解临床症状,减少过敏反应的发作率和减轻过敏反应的严重程度^[8]。

本研究通过对 SLIT 组和常规治疗组两组 CVA 患儿进行为期 25 周的临床观察,发现 SLIT 组有效率为 85%,常规治疗组为 68%,SLIT 组有效率显著高于常规治疗组;SLIT 组患儿治疗后的临床症状缓解时间短于常规治疗组,临床症状评分降低值高于常规治疗组,同时 PEF 升高幅度及血 EOS 比例下降程度均高于常规治疗组。韩虹等^[17]研究发现标准化变应原进行脱敏治疗在严格监视、有经验的医生指导下是一种安全性高且非常有效的针对病因的治

哮喘是一种气道慢性炎症变态反应性疾病,而 CVA 是哮喘的一种特殊类型,且临床上 99% ~ 100% 的 CVA 患者表现为持续的气道炎症和气道高

疗方法。兰贵超等^[18]研究显示,特异性免疫治疗的不良反应发生率低,且程度不严重,治疗效果好,说明标准化制剂的安全性良好。本研究 SLIT 组治疗过程中部分患儿出现不良反应,均在次日自行消失,并在下次治疗前口服开瑞坦,使症状得以缓解而不影响继续脱敏治疗。因此本研究认为,粉尘螨滴剂舌下免疫治疗对儿童 CVA 具有良好的效果,且安全性高。

[参 考 文 献]

[1] 任少华. 过敏性咳嗽和咳嗽变异性哮喘的比[J]. 国外医学·呼吸系统分册, 2003, 23 (1): 55.
[2] 陈育智, 赵京, 陈坤华. 全国十省市螨皮肤过敏原情况调查[J]. 实用诊断与治疗杂志, 1994, 4(1): 301.
[3] Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Malling HJ, Valovirta E, et al. Standards for practical allergen-specific immunotherapy[J]. Allergy, 2006, 61 (Suppl 82): 1-20.
[4] 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): 745-753.
[5] 全国儿科哮喘防治协作组. 儿童哮喘防治常规[J]. 中华儿科杂志, 1998, 36(12): 747-750.
[6] Hogg JC, James AL, Pare PD. Evidence for inflammation in asthma [J]. Am Rev Respir Dis, 1991, 143(5): S39-S42.
[7] 王晋舜. 咳嗽变异性哮喘诊治探讨[J]. 临床肺科杂志, 2006, 11(3): 369.
[8] 王桂兰, 鲁继荣, 刘翔腾. 布地耐德对哮喘模型过敏性炎症信号传导系统的干预作用[J]. 中国妇幼保健, 2009, 24 (18): 2552-2554.

[9] 辛建保, 向敏, 陶晓南, 彭毅, 张瑞祥. 咳嗽变异性哮喘与典型哮喘患者气道高反应性的比较[J]. 中华医学杂志, 1997, 77(1): 70.
[10] 董宗祈, 陈孝萍, 袁雄伟. 咳嗽变异性哮喘 71 例临床分析[J]. 中国实用儿科杂志, 1996, 11(6): 368.
[11] Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, Fitz-Gerald M, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary [J]. Eur Respir J, 2008, 31(1): 143-178.
[12] Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N; Aria Workshop Group; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma [J]. J Allergy Clin Immunol, 2001, 108 (5 Suppl): S147-S334.
[13] Eng PA, Borer-Reinhold M, Heijnen IA, Gnehm HP. Twelve-year follow-up after discontinuation of preseasonal grass pollen immunotherapy in childhood [J]. Allergy, 2006, 61(2): 198-201.
[14] Passalacqua G, Durham SR; Global Allergy and Asthma European Network. Allergic rhinitis and its impact on asthma update: allergen immunotherapy [J]. J Allergy Clin Immunol, 2007, 119(4): 881-891.
[15] 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.
[16] 马香萍, 多力坤. 舌下特异性免疫治疗对尘螨过敏性哮喘儿童的作用[J]. 中国当代儿科杂志, 2010, 12(5): 344-347.
[17] 韩虹, 陈少华, 邱前辉. 安脱达尘螨疫苗治疗变应性鼻炎的疗效及安全性评价[J]. 广东医学, 2007, 28(6): 991-992.
[18] 兰贵超, 薛德厚, 王美若, 陈莉娜, 卢丹. 变应原检测和特异性免疫治疗中不良反应的分析[J]. 中华哮喘杂志, 2009, 3(1): 22-25.

(本文编辑: 邓芳明)

· 消息 ·

儿童免疫性疾病研讨班及新技术新项目推广应用会议通知

2012 年国家级继续教育项目《儿童风湿及免疫性疾病研讨班及新技术新项目推广应用会议》[2012-06-01-016(国)]将于 2012 年 12 月 21~24 号在广东省广州市珠江新城召开, 主题是“儿童免疫相关性疾病的诊治”。内容包括儿童过敏性变态反应性疾病、自身免疫性疾病、免疫缺陷病、感染与免疫四个方面, 包括幼年特发性关节炎及巨噬细胞活化综合征、系统性红斑狼疮、过敏性紫癜、川崎病、呼吸道过敏、消化道过敏、皮肤过敏、免疫缺陷病等疾病的诊疗新进展, 过敏原检测及脱敏治疗的运用、生物制剂的临床运用及推广、儿童过敏免疫风湿性疾病的临床诊断图谱及实验室诊断技术等内容。国内十余名知名专家授课, 与会代表获得继续教育 I 类学分。本研讨班紧密结合临床, 兼顾科研, 内容实用先进。

项目负责人: 广州市妇女儿童医疗中心、广州市儿童医院过敏免疫风湿病科曾华松主任。

联系人: 许洲斌医师。手机: 15088056960 电子邮箱: 19636920@qq.com。

广州市妇女儿童医疗中心