

哮喘儿童中止皮下特异性免疫治疗原因分析

黄娅娜 黄英 代继宏 杨方方

(重庆医科大学附属儿童医院呼吸中心, 重庆 400014)

[摘要] 目的 通过分析哮喘儿童中止皮下特异性免疫治疗(subcutaneous specific immunotherapy, SCIT)的原因,探讨如何提高SCIT依从性。方法 对2005年6月至2010年10月期间接受SCIT,但未完成3年疗程的哮喘患儿进行电话随访,了解中止SCIT原因,并对其进行分析。结果 共616例哮喘患儿接受SCIT,322例(52.3%)未完成3年疗程,其中127例(39.4%)配合完成电话随访。127例中,53例(41.7%)认为效果差而中止,29例(22.8%)因哮喘症状缓解而中止,12例(9.4%)因价格贵,10例(7.9%)因过程繁琐,10例(7.9%)因不良反应,9例(7.1%)因路程远,4例(3.1%)因没时间治疗而中止。127例患儿中,SCIT治疗的第一年内中止例数最多,占69例(54.3%),第二年内28例(22.0%),第三年内30例(23.6%)。目前,该127例患儿中,有85例(66.9%)达控制水平。中止SCIT后规律吸入糖皮质激素(ICS)组与不规则ICS组的哮喘控制水平差异有统计学意义($P < 0.01$)。结论 哮喘儿童中止SCIT的主要原因有疗效差、症状缓解、价格贵、不良反应等。让患儿及其家长了解SCIT疗程及其起效较慢的特点,鼓励采用客观指标对病情进行评估,积极防治不良反应,对提高SCIT的依从性有重要意义。

[中国当代儿科杂志,2012,14(9):671-674]

[关键词] 哮喘;皮下特异性免疫治疗;依从性;不良反应;儿童

[中图分类号] R562.2⁺⁵ [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2012)09-0671-04

Causes of stopping subcutaneous specific immunotherapy in asthmatic children

HUANG Ya-Na, HUANG Ying, DAI Ji-Hong, YANG Fang-Fang. Department of Respiratory Disease, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China (Huang Y, Email: huangying62@126.com)

Abstract: Objective To improve the compliance with subcutaneous specific immunotherapy(SCIT) by analyzing the causes of stopping SCIT in asthmatic children. **Methods** A telephone follow-up was conducted in the asthmatic children who received SCIT but did not finished the 3-year course of treatment from June 2005 to October 2010, so as to analyze the causes of stopping SCIT. **Results** A total of 616 asthmatic children received SCIT, and 322 (52.2%) of them stopped SCIT. A total of 127 cases (39.4%) of the 322 children received telephone follow-up. In the 127 children, 53 (41.8%) stopped the SCIT for the reason of bad efficacy, 29 (22.8%) for remission of asthma, 12 (9.4%) for expensive fees, 10 (7.9%) for complex process of treatment, 10 (7.9%) for adverse reaction, 9 (7.1%) for long distance from the hospital, and 4 (3.1%) for having no time for treatment. And 69 (54.3%) of them stopped SCIT in the first year, 28 (22.1%) in the second year, and 30 (23.6%) in the third year. Currently, 85 cases (66.9%) of the 127 asthmatic children were up to the control level, and the other 42 cases were not. There was significant difference in the control level of asthma between the group receiving treatment with regular inhaled corticosteroids(ICS) and the group receiving treatment with irregular ICS ($P < 0.01$). **Conclusions** Bad efficacy, remission of asthma, expensive fees, complex process of treatment, and adverse reaction are the main reasons contributing to the stop of SCIT in asthmatic children. To improve the compliance with SCIT, It is important to make the patients and their parents understand the long treatment course and slow effect of SCIT, encourage them to use objective indices for evaluating the state of asthma, and effectively prevent and treat the adverse reactions.

[Chin J Contemp Pediatr, 2012, 14(9):671-674]

Key words: Asthma; Subcutaneous specific immunotherapy; Compliance; Adverse reaction; Child

特异性免疫治疗,又称脱敏治疗,是确定引发过
敏反应的过敏原后,将其制成过敏原提取液并配制
成各种不同浓度的制剂,经反复皮下注射或舌下含
服,剂量由小到大,浓度由低到高,使病人对此类过
敏原的耐受性增强,当再次接触此类过敏原时,不再
产生或减轻过敏症状^[1]。世界卫生组织及目前国

[收稿日期]2012-03-08;[修回日期]2012-04-11
[基金项目]重庆社区儿童哮喘预防与控制适宜技术研究(2009-2-226)。
[作者简介]黄娅娜,女,硕士研究生。
[通信作者]黄英,教授。

内哮喘治疗的指导性文件均推荐应用于过敏性哮喘、过敏性鼻炎等 I 型变态反应性疾病的治疗^[2-3]。然而,由于特异性免疫治疗尤其是皮下特异性免疫治疗(subcutaneous specific immunotherapy, SCIT)具有疗程长、治疗过程较繁琐、起效较慢等特点,临床治疗的依从性不太高。全面深入分析 SCIT 依从性的影响因素已成为临床亟待解决的问题。本研究对 127 例哮喘儿童中止 SCIT 的原因进行分析,探讨影响哮喘患儿 SCIT 依从性的因素,以期为提高 SCIT 依从性提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

(1)符合 SCIT 入选标准,即:①已确诊为儿童支气管哮喘,诊断符合中华医学会儿科学分会呼吸学组制定的《儿童支气管哮喘诊断与防治常规》^[3]的诊断标准,伴或不伴有过敏性鼻炎;②标准化屋尘螨皮肤点刺试验(3+)或(4+),伴或不伴有其他变应原皮肤点刺试验阳性;③血清 IgE 值升高;④无特异性免疫治疗禁忌症,家长签署知情同意书。(2)未完成 SCIT 的 3 年治疗疗程。

1.2 皮下特异性免疫治疗

SCIT 采用世界卫生组织推荐的标准化变应原提取液(丹麦 ALK-ABELLO 公司生产的标准化屋尘螨过敏原制剂)。SCIT 分为起始治疗和维持治疗 2 个阶段,共 3 年完成。第一年初期 1~21 针为起始阶段,第一年后期 20~27 针为早期维持阶段,第二年期间 28~33 针为中期维持阶段,第三年期间 34~40 针为后期维持阶段。具体实施方案见本课题组前期发表的论文^[4]。

1.3 资料收集

通过哮喘中心特异性免疫治疗管理系统,收集患儿的性别、年龄、注射针数等资料。

1.4 随访

电话随访患儿及其家长,随访内容:(1)中止 SCIT 的主要原因;(2)治疗过程中有无不良反应,为何种不良反应;(3)中止治疗的时期;(4)中止 SCIT 后治疗哮喘的措施;(5)目前哮喘控制情况。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 18.0 软件进行统计分析,数据以率

表示,组间比较采用卡方检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

2005 年 6 月至 2010 年 10 月间在我院哮喘中心诊断儿童哮喘,符合 SCIT 入选标准并接受 SCIT 的哮喘患儿共 616 例。616 例中有 322 例(52.3%)先后中止 SCIT,未完成 3 年疗程。电话随访该 322 例哮喘患儿,配合完成者有 127 例(39.4%),男 88 例,女 39 例,年龄 5.0~17.3 岁,平均年龄 7.8 岁。

2.2 中止 SCIT 原因

中止 SCIT 的原因以患儿家长认为效果差(41.7%,53/127)占首位,其次为自觉症状缓解(22.8%,29/127)、价格贵(9.4%,12/127)、过程繁琐(7.9%,10/127)、不良反应(7.9%,10/127)、路程远(7.1%,9/127)、没时间治疗(3.1%,4/127)等客观条件限制。

2.3 中止 SCIT 时期与中止原因的相互关系

127 例随访患儿中,69 例(54.3%)在第一年内中止治疗,其中起始阶段和早期维持阶段所占百分比相近。28 例(22.1%)在第二年内中止治疗,30 例(23.6%)在第三年内中止治疗。因效果差、客观条件限制等原因中止治疗主要是在第一年内;因自觉缓解中止治疗主要是在第三年内。见图 1。

2.4 不良反应与中止原因的相互关系

127 例随访患儿中,19 例(15.0%)出现不良反应,其中 10 例(7.9%)因不良反应中止治疗。相关不良反应依次为诱发或加重鼻炎、诱发咳嗽和引起全身过敏反应。见表 1。

表 1 不良反应与中止 SCIT 的关系

不良反应	出现例数	中止例数
诱发或加重鼻炎	5	3
诱发咳嗽	2	2
全身过敏反应	2	2
导致厌食	1	1
注射局部蜂窝组织炎	1	1
注射局部红肿	1	1
注射局部痒	3	0
注射局部硬结	1	0
注射局部痒合并硬结	3	0

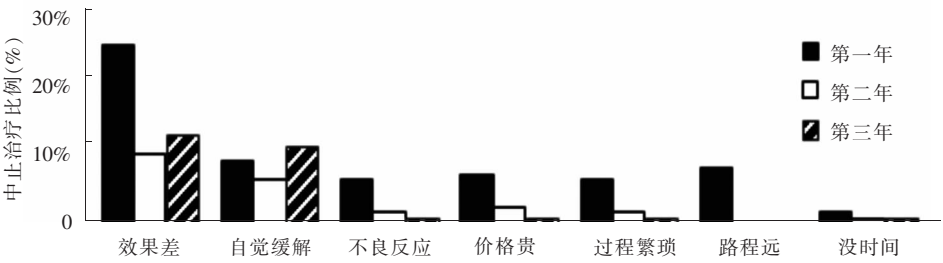


图 1 中止 SCIT 时期与中止原因

2.5 中止 SCIT 后的治疗与现状

127 例患儿中,现有 85 例(66.9%)哮喘已达控制水平,42 例(33.1%)未达控制水平。其中规律吸入糖皮质激素(ICS)组哮喘控制水平优于不规律 ICS 组($\chi^2=11.94,P=0.001$),规律 ICS 组与无 ICS 组比较,哮喘控制水平差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表 2 中止 SCIT 后治疗与现状 [n=127,例(%)]

组别	控制	未控制
规律 ICS	54(42.5)	19(15.0)
不规律 ICS	6(4.7) ^a	13(10.2)
无 ICS	25(19.7)	10(7.9)

a:与规律 ICS 组比较,P<0.01

3 讨论

临床循证资料已证实,SCIT 可显著改善哮喘和鼻炎患儿的症状,保证肺通气功能稳定在或接近正常水平^[5]。最新 meta 分析也证实 SCIT 有助于恢复机体的正常免疫过程,是一种安全有效的治疗方法^[6-9]。然而,随着 SCIT 的广泛应用,其依从性已成为影响治疗的重要因素。本研究显示,中止 SCIT 的首要原因是家长认为疗效差(41.7%)。近年也有类似研究报道,患儿家长对 SCIT 疗效的怀疑为影响 SCIT 依从性的重要因素^[8,10]。导致患儿家长认为 SCIT 疗效差大致有以下三方面的原因:首先,SCIT 是针对变态反应机制的治疗方法,起效较慢,由于家长急于看到效果,过早地下了效果差的结论,从而中止了 SCIT,这与 SCIT 治疗的第一年内中止例数最多相符;其次,据报道,完成 SCIT3 年疗程的哮喘患儿只有 80% 左右能达到控制水平,另外 20% 不能很好地控制哮喘发作,可能与其他诱因及遗传有关^[11];最后,大多数患儿家长通过单一症状来评价疗效,然而,由于患儿家长缺乏相关专业知识,哮喘患儿情智发育尚未完全成熟,临床表现容易受情绪、家长行为态度等因素影响,准确性较差。GINA 指

南和哮喘防治指南均提倡采用复合指标评估哮喘疗效,包括日间、夜间症状,活动是否受限,每周需要使用缓解药物的次数,肺功能,有无哮喘急性加重等^[3,12]。因此,指导患儿家长采用上述复合指标评估患儿病情,鼓励使用峰速仪、哮喘控制测试(Asthma Control Test,ACT)评分等客观方法进行病情评估,定期随访肺功能和行过敏原检查,能更客观准确地评估患儿病情变化,对提高 SCIT 的依从性有重要意义。SCIT 治疗过程中,不良反应是患儿家长及医务工作者关注的重要内容^[13],然而,不良反应的发生是否会影响 SCIT 的依从性及不良反应的表现形式与 SCIT 依从性的关系如何,目前相关报道极少。本研究的 127 例患儿中,7.9% 因不良反应中止 SCIT,相关不良反应包括注射局部红肿、感染,诱发或加重鼻炎,诱发咳嗽及全身过敏反应。由此可见,不良反应的发生,尤其是全身不良反应,对患儿 SCIT 的依从性有一定影响,因此,对接受 SCIT 的哮喘患儿加强不良反应的防治十分重要,可在一定程度上提高 SCIT 的依从性。SCIT 疗程需 3~5 年^[11,14],治疗时间长,治疗过程较繁琐,本调查中,有 27.6% 的患儿因价格贵、过程繁琐、路程远及没时间治疗等客观因素中止治疗,这部分患儿难以通过宣教、指导或管理等措施提高依从性。然而,如果在患儿接受 SCIT 前,对其详细介绍 SCIT 的治疗过程、治疗特点、治疗费用及坚持 3 年疗程的重要性,让其认真考虑,避免草率决定,对保护医疗资源及节约医疗费用有重要意义。

SCIT 是针对变态反应机制的治疗方式,起效较慢,疗程较长,目前世界卫生组织推荐的特异性免疫治疗的疗程 3~5 年^[11,14],但最佳持续治疗时间仍存在争议。本研究中 54.3% 在第一年内中止治疗,且第一年里因效果差中止例数最多。可见,在接受 SCIT 的第一年里加强对患儿及其家长的宣教、指导和管理,让其知晓 SCIT 起效较慢的特点,鼓励其坚持治疗,有助于更好地提高 SCIT 的依从性。

目前,该 127 例患儿中,85 例(66.9%)哮喘患

儿已达控制水平,中止 SCIT 后规律 ICS 与不规律 ICS 对哮喘的控制有着显著差异,说明即使中止了 SCIT,哮喘患儿对 ICS 的依从性是影响预后的重要因素。因此,即使患儿中止了 SCIT,医务工作者需要更加认真负责的指导患者及其家长,促其规范用药,定期随访,以更有效的控制哮喘,这对哮喘患儿的健康及生活质量有着重要的意义。

[参 考 文 献]

[1] Incorvaia C, Frati F. One century of allergen-specific immunotherapy for respiratory allergy [J]. Immunotherapy, 2011, 3 (5): 629-635.

[2] Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, Fitzgerald M, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary [J]. Eur Respir J, 2008, 31 (1): 143-178.

[3] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2008 年修订) [J]. 中华儿科杂志, 2008, 46 (10): 745-753.

[4] 王模奎, 黄英, 刘恩梅, 戴继宏, 陈坤华, 蒋永惠, 等. 标准化屋尘螨变应原制剂治疗儿童变应性哮喘 68 例 [J]. 中国新药与临床杂志, 2006, 25 (12): 935-938.

[5] 冯辉, 向莉, 申昆玲. 屋尘螨皮下特异性免疫治疗的哮喘患儿肺功能及免疫学动态变化 [J]. 中国当代儿科杂志, 2010, 12 (9): 715-719.

[6] 彭万胜, 闫会丽, 陈信, 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的 Meta 分析 [J]. 中华儿科杂志, 2007, 45 (10): 736-741.

[7] Webber CM, Calabria CW. Assessing the safety of subcutaneous immunotherapy dose adjustments [J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2010, 105 (5): 369-375.

[8] 魏金凤, 彭万胜, 刘恩梅. 哮喘患儿屋尘螨特异性免疫治疗的疗效及依从性分析 [J]. 中国药理学与临床杂志, 2011, 30 (5): 459-461.

[9] 陈芸, 黄英, 王模奎, 陈坤华, 蒋永惠. 标准化屋尘螨变应原制剂治疗 195 例儿童哮喘安全性的初步评价 [J]. 中国新药与临床杂志. 2010, 29 (4): 292-295.

[10] 桂晓钟, 陈涌, 赵军, 程静. 变应性鼻炎皮下注射和舌下含服特异性免疫治疗依从性对比 [J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2010, 17 (12): 631-633.

[11] Tabar AI, Arroabarren E, Echechipía S, García BE, Martín S, Alvarez-Puebla MJ. Three yeas of specific immunotherapy may be sufficient in house dust mite respiratory allergy [J]. J Allergy Clin Immunol, 2011, 127 (1): 57-63.

[12] 沈华浩, 应英华. 新版全球哮喘防治倡议 (GINA) 方案的评价和解读 [J]. 临床内科杂志, 2007, 24 (4): 221-224.

[13] 金婷婷, 张晓波, 张明智, 张皓, 任慈芳, 冯海燕, 等. 哮喘儿童尘螨特异性免疫治疗的全身不良反应 [J]. 临床儿科杂志, 2010, 28 (5): 459-461.

[14] Cools M, Van Bever HP, Weylev JJ, Steven WJ. Long-term effect of specific immunotherapy, administered during childhood, in asthmatic patiants allergic to either house-dust mite or to both house-dust mite and grass pollen [J]. Allergy, 2000, 55 (1): 69-73.

(本文编辑:王庆红)