

DOI:10.7499/j.issn.1008-8830.2013.10.011

论著·临床研究

影响儿童哮喘尘螨特异性免疫疗效的因素分析

刘靖 张晓波 冯海燕 黄剑峰 张明智 王立波

(复旦大学附属儿科医院呼吸科, 上海 201102)

[摘要] 目的 探讨影响尘螨过敏性哮喘患儿特异性免疫治疗(SIT)疗效的因素。方法 监测99例哮喘患儿接受标准化屋尘螨SIT半年(S1期)、1年(S2期)、1年半(S3期)、2年(S4期)以后的哮喘控制水平,分析患儿初诊年龄、哮喘病程、哮喘程度分级、初始血清特异性(sIgE)浓度、是否合并过敏性鼻炎或异位性皮炎、是否合并吸入糖皮质激素治疗及疗程中出现局部和全身副作用情况对哮喘控制水平的影响。结果 随着SIT疗程的进行,临床控制病例显著增加,未控制病例则明显减少($P<0.01$);患儿初诊年龄在S1和S3期,以及合并过敏性鼻炎或异位性皮炎在S1期均显著影响了哮喘的控制水平(均 $P<0.01$);SIT治疗各期临床控制组的初始血清sIgE浓度均显著高于临床未控制组(均 $P<0.05$);S1和S2期初始哮喘程度分级较高的患儿较初始哮喘程度分级较低的患儿达到临床控制的比例显著增高(均 $P<0.05$)。结论 SIT的长期疗效可能与疗程长短及总剂量呈正相关;治疗前初始血清sIgE浓度高的患儿较浓度低的患儿可能更早达到临床控制。

[中国当代儿科杂志, 2013, 15(10): 854-859]

[关键词] 哮喘;尘螨;特异性免疫治疗;影响因素;儿童

Impact factors for efficacy of specific immunotherapy in children with dust mite allergic asthma

LIU Jing, ZHANG Xiao-Bo, FENG Hai-Yan, HUANG Jian-Feng, ZHANG Ming-Zhi, WANG Li-Bo. Department of Respiratory Medicine, Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 201102, China (Wang L-B, Email: wanglbc@163.com)

Abstract: Objective To investigate impact factors for the efficacy of specific immunotherapy (SIT) in children with dust mite allergic asthma. **Methods** Ninety-nine children with house dust mite allergic asthma received standardized SIT, and the level of asthma control was evaluated after 6 months (S1 stage), 12 months (S2 stage), 18 months (S3 stage), and 24 months (S4 stage) of treatment. The age of first visit, course of asthma, level of asthma severity, initial serum specific immunoglobulin E (sIgE) level, combination with allergic rhinitis or atopic dermatitis, use of inhaled corticosteroids, and local or systemic side effects during treatment were recorded, and their impacts on the level of asthma control were analyzed. **Results** As the SIT proceeded, the number of clinically controlled cases increased significantly ($P<0.01$). The level of asthma control was significantly affected by the age of patients at first visit in S1 and S3 stages, and combination with allergic rhinitis or atopic dermatitis in S1 stage ($P<0.05$). In all stages of SIT, the controlled cases had significantly higher initial serum sIgE levels than the uncontrolled cases ($P<0.05$). In S1 and S2 stages, there was a significantly higher proportion of controlled cases among children with a high level of asthma severity than among those with a low level of asthma severity ($P<0.05$). **Conclusions** There is a positive correlation between long-term efficacy of SIT and the course or the total dose of treatment. Patients with higher initial serum sIgE levels achieve clinical control earlier than those with lower initial serum sIgE levels during SIT.

[Chin J Contemp Pediatr, 2013, 15(10): 854-859]

Key words: Asthma; Dust mite; Specific immunotherapy; Impact factor; Child

儿童哮喘是一种变态反应性疾病,尤以尘螨过敏最为常见。标准化变应原疫苗特异性免疫治

疗(简称SIT,脱敏治疗)是世界卫生组织推荐的治疗方法,有助于改善过敏性哮喘的症状和预后^[1]。

[收稿日期] 2013-04-04; [修回日期] 2013-05-18

[作者简介] 刘靖,女,学士,住院医师。

[通信作者] 王立波,主任医师。

一项针对75个临床试验的系统评述证实SIT可减少哮喘的症状、用药剂量及气道高反应性^[2]。最新PAT研究表明过敏性鼻炎、结膜炎患者标准化SIT 3年,中止治疗后随访7年有长期疗效并能阻止患者发展为哮喘^[3]。许多临床医师建议维持其临床症状改善需要3~5年的SIT期限,但其疗效存在较大差异,是否能在治疗前预估疗效和价值尚不确定。为此,本研究对我院进行屋尘螨特异性免疫治疗的患儿进行系统分析,以期了解其疗效的影响因素以及是否能在治疗前对疗效做出预判。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2006年3月至2011年9月在我院门诊哮喘专科进行标准化变应原疫苗SIT的哮喘患儿99例,其中男69例,女30例,均符合全国儿科

哮喘协作组制定的哮喘诊断标准^[4]。99例患儿初次行SIT的年龄(简称初诊年龄)为5~13岁,平均 7.6 ± 2.6 岁;病程1~8年,平均 3.0 ± 2.1 年;疗程105~155周,平均 121 ± 17 周。99例患儿中,93例(94%)合并过敏性鼻炎或变异性皮炎,68例(70%)需吸入糖皮质激素(ICS,包括单纯吸入糖皮质激素药物、吸入糖皮质激素药物和长效 β_2 受体激动剂的复合制剂、吸入糖皮质激素药物合并使用抗组胺药物或白三烯调节剂等)控制哮喘症状。参考2003年中华医学会呼吸病学会哮喘学组制定的支气管哮喘防治指南中哮喘病情严重程度的分级^[5],将治疗前99例患儿按病情分级为:第1级69例;第2级24例;第3级6例,入选病例排除第4级(表1)。所有患儿均于治疗前采用放射免疫荧光法检测血清尘螨特异性IgE(sIgE)浓度^[4],检测值为26~100 KuA/L,平均浓度 81 ± 33 KuA/L。

表1 哮喘病情严重程度分级

分级	临床特点
间歇状态(第1级)	症状<每周1次,短暂出现,夜间哮喘症状≤每月2次,FEV1占预计值%≥80%或PEF≥80%个人最佳值,PEF或FEV1变异率<20%
轻度持续(第2级)	症状≥每周1次,但<每日1次,可能影响活动和睡眠,夜间哮喘症状>每月2次,但<每周1次,FEV1占预计值%≥80%或PEF≥80%个人最佳值,PEF或FEV1变异率为20%~30%
中度持续(第3级)	每日有症状,影响活动和睡眠,夜间哮喘症状≥每周1次,FEV1占预计值%为60%~79%或PEF为60%~79%个人最佳值,PEF或FEV1变异率>30%
重度持续(第4级)	每日有症状,频繁出现,经常出现夜间哮喘症状,体力活动受限,FEV1占预计值%<60%或PEF<60%个人最佳值,PEF或FEV1变异率>30%

注:FEV1指第1秒用力呼气容积;PEF指峰流速

1.2 方法

1.2.1 特异性免疫治疗方法 采用含特定量高度纯化屋尘螨致敏蛋白的标准化变应原疫苗“安脱达”(Alutard SQ,丹麦ALK-AbelloA/S公司),在患儿上臂远端1/3的外侧行皮下注射。治疗分两个阶段:第一阶段为起始治疗阶段,共4级治疗剂量,浓度为100、1000、10 000、100 000 U/mL,每周皮下注射1次。从1级的0.2 mL开始,逐渐增加剂量,至最大耐受量,一般需要15周;第二阶段为维持治疗阶段,起始阶段达到的最大耐受量即维持剂量,每隔2、4、6周各注射1次,而后每隔4~8周注射1次,总疗程3年。

1.2.2 观察指标 按照2006GINA哮喘控制分级,参考《2006年全球支气管哮喘防治倡议》解读^[6],将完全控制和部分控制合并为控制,分为临床控制和未控制(表2)。根据患儿哮喘平均发作次数和肺功能情况,对哮喘控制进行阶段性客观评价。以6个月为一阶段,观察99名患儿在开始

SIT治疗以后半年、1年、1年半、2年的哮喘控制水平(临床控制或未控制),分别以S1、S2、S3、S4代表上述4个阶段。研究所有患儿在开始SIT治疗前的初诊年龄、哮喘病程、哮喘程度、初始血清sIgE浓度、合并过敏性鼻炎或异位皮炎、合并吸入ICS以及治疗过程中的局部和全身副作用的分布情况,评估这几项因素是否对SIT治疗有影响,从而在接受SIT治疗前就可以对患儿的临床缓解做出大致的预估。

1.2.3 肺功能测定 中华医学会呼吸专业委员会制订的“支气管哮喘防治指南”均将肺功能峰流速(PEF)测定作为哮喘急性发作期严重度分级的重要标准之一^[5]。PEF%用于评估肺功能,比症状更敏感更客观地反映哮喘患儿的气道阻塞程度及病情变化,在判定病情轻重及监测其长期变化、衡量临床治疗反应方面具有重要意义,与用力呼气容积(FEV)有很好的正相关性,而且简便易行。监测每次注射前后及治疗过程中的PEF及

PEF%，将患儿一年内测得的最高 PEF（个人最佳值）作为预计值。PEF 采用手握式峰值流速仪进行测定：测定前先将指针定在零点，然后按以下步骤操作患儿取立位或坐位，做深吸气；将峰流

速仪的开口含在口内，用口唇包紧，不要漏气，用最大力气尽可能快地呼出气体，记下所测得的数值；再重复做 3 次，取 3 次中最大的一次数值，作为正式结果。

表 2 哮喘临床控制水平分级

特征	完全控制（以下几点均需具备）	部分控制（任何一周内具备任何一点）	未控制
日间症状	无（2 次或更少 / 周）	>2 次 / 周	
活动受限	无	任何程度	
夜间症状 / 觉醒	无	任何程度	
需用缓解剂 / 急救治疗	无（2 次或更少 / 周）	>2 次 / 周	任何一周内有符合部分控制水平的三个或三个以上特征
肺功能（PEF 或 FEV1）	正常	FEV1 占预计值 %<80% 或 PEF<80%个人最佳值	
急性加重	无	≥ 1 次 / 年	任一一周内出现 1 次

注：FEV1 指第 1 秒用力呼气容积；PEF 指峰流速

1.3 统计学分析

采用 SPSS 11.5 统计软件处理数据，计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，组间比较采用 *t* 检验；计数资料以率 (%) 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 哮喘患儿在 4 个阶段的哮喘控制水平的变化

99 例哮喘患儿随着 SIT 疗程的进行，达到哮喘临床控制的比例从 S1 期的 24% 逐渐增加到 S4 期的 97%，而未达到哮喘临床控制的比例则从 S1 期的 76% 逐渐减少到 S4 期的 3% ($\chi^2=164.491$, *P*<0.01)。

2.2 SIT 前哮喘患儿临床基础资料与哮喘控制水平的关系

对 99 例哮喘患儿 SIT 前的临床基础资料进

行统计，并对其与哮喘控制水平间的关系进行分析。结果显示：（1）在 S1、S3 期，患儿初诊年龄显著影响了哮喘的控制水平（均 *P*< 0.05），但在 S2、S4 期该因素并未对哮喘控制水平产生影响（*P*>0.05）；（2）患儿哮喘病程在各期对哮喘控制情况均无明显影响（均 *P*>0.05）；（3）哮喘患儿合并过敏性鼻炎或异位皮炎除在治疗 S1 期对哮喘控制水平产生显著影响外（*P*<0.05），在其它各期对哮喘控制水平均未产生影响（均 *P*>0.05）；（4）在 SIT 疗程各期，未合用 ICS 患儿在未控制组和控制组间的分布比例与合用 ICS 患儿在两组间的分布比例比较，差异均无统计学意义（均 *P*>0.05）（5）在 SIT 疗程各个时期，哮喘临床控制组的初始血清 sIgE 浓度均明显高于临床未控制组（均 *P*<0.01）；且哮喘临床未控制组患儿的初始血清 sIgE 浓度在 SIT 疗程的 4 个阶段呈进行性降低（*F*=9.495, *P*<0.01）。见表 3~6。

表 3 S1 期哮喘患儿临床资料与哮喘控制水平的关系

组别	例数	初诊年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	病程 ($\bar{x} \pm s$, 年)	合并鼻炎 / 皮炎 [例 (%)]	糖皮质激素使用情况 [例 (%)]		sIgE 浓度 ($\bar{x} \pm s$, KuA/L)
					未合用	合用	
未控制组	75	8.0 ± 2.8	2.7 ± 2.2	75(100)	22(71)	53(78)	68 ± 34
控制组	24	6.0 ± 1.0	3.5 ± 1.8	18(75)	9(29)	15(22)	87 ± 23
<i>t</i> (χ^2) 值		5.211	1.509	(2.769)	(0.248)		3.092
<i>P</i> 值		<0.001	0.135	0.011	0.618		0.003

表 4 S2 期哮喘患儿临床资料与哮喘控制水平的关系

组别	例数	初诊年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	病程 ($\bar{x} \pm s$, 年)	合并鼻炎 / 皮炎 [例 (%)]	糖皮质激素使用情况 [例 (%)]		sIgE 浓度 ($\bar{x} \pm s$, KuA/L)
					未合用	合用	
未控制组	24	7.8 ± 3.5	3.3 ± 2.3	24(100)	10(32)	14(21)	38 ± 29
控制组	75	7.4 ± 2.3	2.8 ± 2.2	69(92)	21(68)	54(79)	84 ± 25
<i>t</i> (χ^2) 值		0.411	0.864	(2.532)	(1.007)		7.514
<i>P</i> 值		0.684	0.390	0.930	0.316		<0.001

表 5 S3 期哮喘患儿临床资料与哮喘控制水平的关系

组别	例数	初诊年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	病程 ($\bar{x} \pm s$, 年)	合并鼻炎 / 皮炎 [例 (%)]	糖皮质激素使用情况 [例 (%)]		sIgE 浓度 ($\bar{x} \pm s$, KuA/L)
					未合用	合用	
未控制组	6	5.2 ± 0.4	2.5 ± 0.6	6(100)	1(3)	5(7)	27 ± 11
控制组	93	7.7 ± 2.6	2.9 ± 2.3	87(94)	30(97)	63(93)	76 ± 31
$t(\chi^2)$ 值		2.490	1.337	(0.637)		(0.637)	13.939
P 值		0.014	0.195	0.526		0.425	<0.001

表 6 S4 期哮喘患儿临床资料与哮喘控制水平的关系

组别	例数	初诊年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	病程 ($\bar{x} \pm s$, 年)	合并鼻炎 / 皮炎 [例 (%)]	糖皮质激素使用情况 [例 (%)]		sIgE 浓度 ($\bar{x} \pm s$, KuA/L)
					未合用	合用	
未控制组	3	5	3	3(100)	1(3)	2(3)	21 ± 6
控制组	96	7.6 ± 2.6	2.9 ± 2.3	90(94)	30(97)	66(97)	74 ± 32
$t(\chi^2)$ 值		1.705	0.408	(0.637)		(0.930)	14.695
P 值		0.091	0.684	0.526		0.908	<0.001

2.3 SIT 前初始哮喘程度分级与哮喘控制水平的关系

SIT 治疗 S1、S2 期初始哮喘程度分级较高的患儿 (2 级或 3 级) 较初始哮喘程度分级较低的

患儿 (1 级) 达到临床控制的比例显著增高 (均 $P < 0.05$) , S3、S4 期则差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$) , 见表 7。

表 7 哮喘程度分级对不同治疗阶段哮喘控制水平的影响 [例 (%)]

组别	S1			S2			S3			S4		
	1 级	2 级	3 级	1 级	2 级	3 级	1 级	2 级	3 级	1 级	2 级	3 级
未控制组	57(83)	13(55)	5(83)	24(35)	0(0)	0(0)	6(9)	0(0)	0(0)	3(4)	0(0)	0(0)
控制组	12(17)	11(46) ^a	1(17)	45(65)	24(100) ^a	6(100) ^a	63(91)	24(100)	6(100)	66(96)	24(100)	6(100)
χ^2 值		8.043			13.774			2.777			1.345	
P 值		0.018			0.001			0.249			0.510	

注: 处于哮喘 1 级患儿 69 例, 处于哮喘 2 级患儿 24 例, 处于哮喘 3 级患儿 6 例; a: 与同组哮喘程度 1 级比较, $P < 0.05$

2.4 SIT 过程中的局部和全身副作用与哮喘控制水平的关系

99 例患儿中, 45 例共出现 171 次局部即发反应, 包括局部风团、红晕、红肿、瘙痒和皮疹等, 32 例共出现 90 次全身即发反应, 包括咳嗽、气喘、

胸闷、喉痒、眼痒、喷嚏流涕、皮肤瘙痒、结膜充血等, 2 例局部迟发反应 (注射部位 2 d 后出现红肿), 5 例全身迟发反应 (数天后咳嗽或哮喘)。但局部和全身反应发生频次在 SIT 疗程各阶段与哮喘控制水平均无明显相关 (均 $P > 0.05$) , 见表 8。

表 8 不同治疗阶段发生局部和全身反应的分布情况 ($\bar{x} \pm s$, 次 / 人)

组别	局部反应				全身反应			
	S1	S2	S3	S4	S1	S2	S3	S4
未控制组	0.7 ± 1.2	0.4 ± 0.5	0.5 ± 0.6	0	0.7 ± 1.7	0.9 ± 1.7	0	0
控制组	1.5 ± 3.5	1.0 ± 2.2	0.9 ± 2.0	0.9 ± 2.0	1.6 ± 3.9	0.9 ± 2.5	1.0 ± 2.4	1.0 ± 2.4
t 值	1.190	1.479	0.494	0.800	1.218	0.082	0.982	0.682
P 值	0.245	0.139	0.622	0.426	0.234	0.935	0.329	0.497

注: 未控制组和控制组在 S1 期的例数分别为 75 和 24 例; 在 S2 期分别为 24 和 75 例; 在 S3 期分别为 6 和 93 例; 在 S4 期分别为 3 和 96 例

3 讨论

近年来, 许多研究显示 SIT 可能具有药物治

疗以外的效果, 可诱导调节机体免疫系统, 通过规律性的免疫注射, 使患者的免疫系统趋于正常, 能够逐渐“适应”外界致敏原, 从而避免过敏症

状的出现,具有治疗和预防的双重意义,以至中止治疗多年后该治疗仍对哮喘的自然病程有良性影响,从而改善哮喘的长期预后。最新研究显示SIT可显著改善过敏性鼻炎和哮喘患儿的症状并诱导免疫调节反应^[7]。多因素系统分析也证实SIT有助于改善哮喘患儿的症状并恢复机体正常免疫过程,是一种安全有效的治疗方法^[8]。目前许多研究皆证实SIT能有效改善过敏性鼻炎患儿的哮喘发作,但对其疗效的影响因素的研究目前尚少。本研究通过对99例屋尘螨过敏性鼻炎患儿SIT的资料分析来讨论其影响因素,包括患儿治疗前的初诊年龄、哮喘病程、哮喘程度、初始血清sIgE浓度、是否合并过敏性鼻炎或异位皮炎、是否合并吸入ICS治疗以及治疗过程中的局部和全身副作用。

长期规范的SIT有利于哮喘的最终控制,一般认为SIT的基础疗程需1~2年,患者接受免疫治疗在初始治疗后才能出现效果,并随疗程的延长、剂量的增高,临床疗效才会随之增高。Gruber等^[9]结合以前的研究结果则认为SIT要维持更长时间的疗效,需要治疗更长时间,1~2年时间太短。本研究统计分析结果亦显示,随着SIT疗程的进行,哮喘临床控制例数和比例均显著增加,SIT半年时(S1期)哮喘控制率为24%,1年后则明显上升(S2、S3、S4期分别为76%、96%、97%),进一步提示SIT的疗效可能与SIT疗程的时间长短及总剂量呈正相关。SIT治疗不仅在起始阶段后(6月)显示有效性,且其疗效在维持阶段(2~3年)更稳定持续,表明SIT治疗具有剂量和时间依赖性,这与既往研究显示过敏原免疫治疗的有效性具有剂量依赖性相一致^[10],国内和国外的随机、双盲、安慰剂平行对照研究显示,经25周和1年SIT可改善过敏性鼻炎患儿的临床症状^[11-13],本研究的分析结果也印证了这一观点。

为何有的患儿在SIT治疗6个月即可达到临床控制,有的患儿则需要1~2年?又是哪些因素影响患儿达到临床控制的早与晚呢?进一步分析影响SIT疗效的因素发现,随着SIT疗程的增加,哮喘临床控制患儿的初始血清sIgE浓度明显高于临床未控制患儿的初始血清sIgE浓度,而且临床未控制患儿的初始血清sIgE浓度在四个阶段呈进行性降低,随着疗程的延长,两组病例的初始血清sIgE浓度差距有越来越大的趋势,S1~S4期两组差异均有统计学意义;上述结果提示初始血清sIgE浓度高的患儿较初始血清sIgE浓度低的患儿经过规范的SIT治疗后可能更早达到临床控制。哮喘的发病机制极为复杂,但接触各种变应原所

引起的I型变态反应起着重要作用。临床上发现90%的发作性哮喘患儿血清sIgE增高,血清sIgE和IgE细胞表面相应受体的结合是哮喘患儿致敏的重要环节。血清sIgE和气道高反应密切相关,可作为哮喘诊断的重要参考指标,特别是对于难以完成气道反应性测试的患儿支气管哮喘的诊断有重要意义^[14]。而SIT通过产生阻断抗体,下调淋巴细胞功能,减少过敏原sIgE,对IgE介导吸入性过敏性疾病起效。本研究中治疗前初始血清sIgE浓度高的患儿比浓度低的患儿经过规范的SIT治疗后更早达到临床控制,这也符合血清sIgE浓度水平与哮喘临床控制水平相关的结论^[14]。本研究未分析SIT治疗后各个时期的血清sIgE浓度水平变化,许多研究表明SIT治疗后哮喘患儿的血清sIgE浓度水平明显下降^[15],可以考虑进一步研究不同治疗阶段血清sIgE浓度的变化和哮喘临床控制的相关性。

关于在SIT时合并吸入ICS,患儿哮喘病情得到临床控制,如何判断是SIT的疗效还是吸入治疗的疗效。GINA指出吸入型ICS是目前最有效的控制哮喘药物,通常会在一个月内产生疗效,若哮喘症状未得到控制,应予以升级治疗;若持续控制达到3个月或以上,则可逐步降级治疗^[6]。国内多项研究表明ICS能在短期(3个月)内改善哮喘患儿的肺功能和临床症状^[16-17],而SIT需要在起始阶段后(6个月)方显示其有效性^[11-13],因此本研究仅对SIT开始6个月以后的临床控制情况进行分析。入选病例中69%已使用ICS,但多数临床症状仍未控制,家长同意进一步考虑SIT治疗。结果显示经过SIT 6个月以后(S1期)单纯SIT和SIT合并ICS的临床控制率分别是29%和22%;SIT 1年以后(S2期)分别是68%和79%;SIT 1年半以后(S3、S4期),不论是否合并ICS,控制率均大于90%,以上数据提示SIT是否合并使用ICS对临床控制水平无影响。国内一项舌下含服螨脱敏疗法观察了单纯舌下含服螨脱敏治疗与舌下含服螨脱敏加吸入皮质激素1年的疗效,发现有效率分别是65.21%和95.65%^[18],与本研究1年以后(S2期)的控制率68%和79%相近,无明显差异。SIT 1年半以后的临床控制率与国内的随机、双盲、安慰剂平行对照研究皮下注射屋尘螨疫苗对哮喘总体病情改善率96.9%相近^[12]。有多项研究表明单纯ICS治疗、脱敏联合ICS治疗比单纯脱敏疗法早期更快(甚至1周)更显著地改善肺功能和临床症状^[15,18],考虑这部分患儿对ICS治疗敏感。因此,对于ICS疗效不满意或不能接受升级治疗的

哮喘患儿在接受 SIT 后合并使用 ICS 治疗在早期对临床控制可能没有明显帮助,而随着 SIT 疗程的增加,是否合并使用 ICS 对临床控制水平无明显影响;但对于 ICS 治疗敏感的患儿,脱敏联合 ICS 治疗比单纯脱敏疗法能在早期更快更显著地改善肺功能和临床症状。

随着 SIT 疗程的增加, S1、S2 期初始哮喘程度分级较高的患儿(2 级或 3 级)较初始哮喘程度分级较低的患儿(1 级)达到临床控制的比例高,而 S3、S4 阶段则无显著差异,但入选病例排除哮喘重度病例(第 4 级),所以是否治疗前哮喘程度较重的患儿比哮喘程度较低的患儿更容易达到哮喘控制,依据尚不充分。但是 SIT 治疗是需要排除重度病例的,所以可以考虑增加样本量来得出初始哮喘程度是否和哮喘临床缓解的快慢相关。而初诊年龄(S2、S4)、哮喘病程、合并过敏性鼻炎或异位皮炎(S2~S4)以及治疗过程中的局部和全身副作用等因素与 SIT 治疗的哮喘控制水平均无明显相关。

综上所述, SIT 的长期疗效可能与脱敏疗程的时间长短及总剂量呈正相关,具有剂量和时间依赖性。治疗前血清 sIgE 浓度高的患儿较血清 sIgE 浓度低的患儿经过规范的 SIT 治疗后可能更早达到临床控制,因此可以作为 SIT 治疗前对疗效预估的参考指标。对于 ICS 疗效不满意或不能接受升级治疗的哮喘患儿在接受 SIT 后合并使用 ICS 治疗对哮喘的早期临床控制可能没有明显帮助。由于 SIT 入选病例排除哮喘重度病例(第 4 级),是否治疗前哮喘程度较重的患儿比哮喘程度较低的患儿更容易达到哮喘控制,依据尚不充分。而无论初诊年龄的大小(S2、S4)、哮喘病程的长短、是否合并过敏性鼻炎或异位皮炎(S2~S4)、不论治疗过程中是否出现局部和全身副作用,均可在允许条件下进行 SIT 治疗,而且这些因素对特异性免疫治疗控制哮喘均无明显影响。

[参 考 文 献]

- [1] Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma[J]. *Allergy Clin Immunol*, 2001, 108(5 Suppl): S147-S334.
- [2] Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003, (4): CD001186.
- [3] Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study[J]. *Allergy*, 2007, 62(8): 943-948.
- [4] 全国儿科哮喘协作组. 儿童哮喘诊断标准[J]. *浙江中西医结合杂志*, 2003, 13(1): 27.
- [5] 中华医学会呼吸病学哮喘学组. 支气管哮喘防治指南[J]. *中华内科杂志*, 2003, 42(11): 817-822.
- [6] 王雯, 王辰. 《2006 年全球支气管哮喘防治倡议》解读[J]. *中国临床医生杂志*, 2007, 35(10): 3-4.
- [7] Bufe A, Eberle P, Franke · Beckmann E. Safety and efficacy in children of an SQ-standardized grass allergen tablet for sublingual immunotherapy[J]. *Allergy Clin Immunol*, 2009, 123(1): 167-173.
- [8] 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疗效的 meta 分析[J]. *中国循证儿科杂志*, 2009, 4(1): 29-38.
- [9] Gruber W, Eber E, Miledler P, Modl M, Weinhandl E, Zach MS. Effect of specific immunotherapy with house dustmite extract on the bronchial responsiveness of paediatric asthma patients[J]. *Clin Exp Allergy*, 1999, 29(2): 176-181.
- [10] Des Roches A, Paradis L, Knani J, Hejjoui A, Dhivert H, Chanez P, et al. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. V. Duration of the efficacy of immunotherapy after its cessation[J]. *Allergy*, 1996, 51(6): 430-433.
- [11] 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鼻炎和变应性鼻炎的临床评价[J]. *中华儿科杂志*, 2007, 45(10): 736-741.
- [12] 王红玉, 林小平, 郝创利, 张纯青, 孙宝清, 郑劲平, 等. 标准化屋尘螨疫苗免疫治疗对变应性支气管哮喘的疗效[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2006, 29(10): 679-687.
- [13] Tabar AI, Lizaso MT, Garcia BE, Gomez B, Echechipia S, Aldunate MT, et al. Double-blind, placebo-controlled study of *Alternaria alternata* immunotherapy: Clinical efficacy and safety[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2008, 19(1): 67-75.
- [14] 孙宝清, 王红玉, 钟南山. 儿童血清特异性 IgE 水平与哮喘临床及气道反应性之间的关系[J]. *现代临床医学生物工程学杂志*, 1999, 5(4): 256-257.
- [15] 孔幸爱. 脱敏联合吸入舒利迭治疗支气管哮喘 1 年疗效观察[J]. *实用临床医药杂志*, 2007, 11(5): 128-130.
- [16] 张健民, 吴谨准, 杨运刚. 氟替卡松与布地奈德气雾剂治疗儿童哮喘前后峰流速值的比较[J]. *中国当代儿科杂志*, 2003, 5(3): 261-262.
- [17] 何敏琦, 朱红光. 布地奈德/福莫特罗干粉吸入剂治疗儿童哮喘的有效性和安全性[J]. *中国当代儿科杂志*, 2009, 11(9): 767-768.
- [18] 沈玉红, 江宝桃, 陈溯明. 脱敏疗法防治儿童哮喘近期疗效观察(附 68 例分析)[J]. *福建医药杂志*, 2003, 25(1): 128-130.

(本文编辑: 冯丹丹)