

螨过敏性哮喘患儿标准化特异性免疫 治疗3年的有效性观察

李玲 惠郁 钱俊 郭贇 张锡莲 张晓娟

(南京医科大学附属无锡市人民医院儿童医院呼吸科,江苏 无锡 214023)

[摘要] 目的 评价皮下注射免疫治疗(SCIT)3年对螨过敏性哮喘患儿的有效性。方法 选择对屋尘螨过敏的哮喘(伴或不伴有过敏性鼻炎)患儿90例(5~14岁),随机分成SCIT联合哮喘规范化治疗组($n=45$)与仅哮喘规范化治疗的对照组($n=45$),观察两组患儿3年治疗中的症状评分、吸入激素的用量、皮肤变应原点刺试验结果、最大呼气流速、血清总IgE的变化。结果 SCIT治疗组和对对照组治疗第1、2、3年的日、夜间症状评分均较其基线期明显下降($P<0.01$),且随着治疗时间的延长而逐年下降($P<0.01$)。SCIT治疗组、对照组治疗第1、2、3年吸入激素剂量均明显低于其基线期($P<0.01$),且随着治疗时间的延长而逐年下降($P<0.01$)。治疗组吸入激素平均剂量于第2年、第3年均低于对照组($P<0.05$)。3年治疗结束后,因症状缓解而停止吸入激素比例SCIT治疗组较对照组高(29% vs 20%, $P<0.05$)。第3年末SCIT治疗组血清总IgE水平较其基线期明显下降($P<0.01$),亦明显低于对照组($P<0.05$)。结论 SCIT治疗对于过敏性哮喘患儿是有效的,并可减少吸入性激素的用量。 [中国当代儿科杂志,2013,15(5):368-371]

[关键词] 皮下注射免疫治疗;过敏性哮喘;儿童

Therapeutic efficacy of 3-year subcutaneous immunotherapy in asthmatic children allergic to mite

Li Ling, Hui Yu, Qian Jun, Guo Yun, Zhang Xi-Lian, Zhang Xiao-Juan. Department of Respiratory Medicine, Wuxi Children's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Wuxi, Jiangsu 214023, China (Hui Y, Email: hyjswx@hotmail.com)

Abstract: **Objective** To evaluate the therapeutic efficacy of 3-year subcutaneous immunotherapy (SCIT) in asthmatic children allergic to mite. **Methods** Ninety asthmatic children allergic to house dust mite (with or without allergic rhinitis) and aged 5-14 years were randomized into SCIT treatment group ($n=45$) and control group ($n=45$). The SCIT treatment group received SCIT combined with standardized treatment for asthma, while the control group received the standardized treatment alone. The therapeutic effects were assessed based on the daytime and nighttime symptom scores, mean daily doses of inhaled corticosteroids (ICS), skin prick test results, peak expiratory flows and total serum IgE at baseline and in the 3-year treatment. **Results** In both groups, the daytime and nighttime symptom scores in the first, second, and third years of treatment were significantly lower than the baseline values ($P<0.01$), and the scores decreased year by year during the 3-year treatment ($P<0.01$). Also, the mean daily doses of ICS in the first, second, and third years of treatment were significantly lower than the baseline values ($P<0.01$), and the doses decreased year by year during the 3-year treatment ($P<0.01$). The mean daily dose was significantly lower in the SCIT treatment group than in the control group in the second and third years of treatment ($P<0.05$). After 3-year treatment, the SCIT treatment group had a significantly higher proportion of children who discontinued use of ICS due to remission of symptoms compared with the control group (29% vs 20%, $P<0.05$). At the end of the 3-year treatment, the total serum IgE was significantly lower than the baseline value in the SCIT treatment group ($P<0.01$), and it was significantly lower in the SCIT treatment group than in the control group ($P<0.05$). **Conclusions** Three-year SCIT is effective in asthmatic children allergic to house dust mite and allows reduction in the dosage of ICS. [Chin J Contemp Pediatr, 2013, 15(5):368-371]

Key words: Subcutaneous immunotherapy; Allergic asthma; Child

变应原特异性免疫治疗(SIT)是唯一可以改变
变态反应性疾病进程的治疗。近年来多项安慰剂对
照临床试验证实,SIT疗法确实能改进哮喘和变应
性鼻结膜炎的症状,减少患者用药^[1-2]。WHO推荐

[收稿日期]2012-10-21;[修回日期]2012-12-09
[作者简介]李玲,女,硕士,副主任医师。

的脱敏治疗最佳疗程是3~5年,目前有关我国儿童长期皮下注射免疫治疗(SCIT)的最佳注射剂量、疗效观察、不良反应、对吸入性激素(ICS)的影响等均未见详尽报道。本研究对我院接受螨变应原SCIT联合哮喘规范化管理的患儿和仅接受哮喘规范化管理的患儿进行为期3年的对比观察,评价SCIT3年的有效性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2009年1~12月在我院儿科确诊的对屋尘螨过敏的轻-中度哮喘(伴或不伴有过敏性鼻炎)患儿90例(5~14岁),随机分为治疗组和对照组。其中治疗组45例,男24例,女21例,年龄 10.1 ± 2.2 岁,病程 3.5 ± 1.4 年;对照组45例,男22例,女23例,年龄 9.8 ± 1.5 岁,病程 3.4 ± 0.9 年。两组患儿年龄、性别及病程比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

治疗组给予“安脱达”(屋尘螨SQ Der P,丹麦ALK-Abelló公司)皮下注射免疫治疗联合哮喘规范化治疗36个月;对照组仅予哮喘规范化治疗36个月。所有儿童受试者的监护人均被告知有关治疗、观察的信息并同时签署知情同意书。

1.1.1 纳入标准 (1)符合全国儿科哮喘协作组制定的“儿童哮喘诊断标准及治疗常规”^[3]; (2)年龄5~14岁(性别不限); (3)诊断为轻、中度过敏性哮喘(或合并过敏性鼻炎), $FEV_1 \geq$ 正常预计值的70%; (4)变应原皮肤点刺试验(skin prick test, SPT)为阳性结果的变应原,风团皮肤指数 $\geq 0.5(2+)$,和(或)血清变应原特异性IgE测定明确为螨过敏(包括屋尘螨、粉尘螨及热带螨); (5)需吸入皮质激素控制哮喘症状。

1.1.2 排除标准 (1) $FEV_1 <$ 正常预计值的70%; (2)有重度哮喘病史,或在筛选期之间有哮喘症状发作需吸入或全身糖皮质激素治疗,每天治疗剂量超过丙酸倍氯米松800 μ g当量,连续超过15 d,或需经常性口服强的松者; (3)目前正处于上呼吸道感染、急性鼻窦炎、急性中耳炎或其他相关感染性疾病等疾病发病期或正在接受治疗者; (4)过去5年内用屋尘螨提取物或其他过敏原进行过脱敏治疗者; (5)诊断有心、肺、肝、肾、血液等基础疾病者; (6)正在接受 β 受体阻滞剂治疗者; (7)有免疫功能缺陷/低下者,或正在接受免疫抑制剂治疗者。

1.2 方法

1.2.1 特异性免疫治疗方法 应用标准化屋尘螨变应原提取液(脱敏疫苗,丹麦ALK-Abelló生

产),在上臂远端1/3的外侧行皮下注射,治疗进程中左右上臂轮流注射,注射剂量以20 U/mL起始,起始治疗阶段按照以下方案每周递增剂量:20、40、80、200、400、800、2000、4000、8000、10000、20000、40000、60000、80000、100000 U/mL,共计15次(每周1次),达到最高维持注射剂量即100000 U/mL,随后第17、21、27、33、39、45、51周维持注射。

1.2.2 观察指标 两组同时指定10次随访期,即治疗前、治疗第1周、3个月、6个月、10个月、12个月、18个月、24个月、30个月、36个月,记录患儿使用药物的剂量、吸入激素的剂量、症状评分、最大呼气流速(PEF)、发生的不良反应情况。于第12、24及36个月时记录患儿SPT结果、血清总IgE的变化。

1.2.3 症状评分 包括日间和夜间症状评分。(1)日间症状评分:0分为无症状;1分为症状轻且间歇出现;2分为症状中度持续或频繁出现;3分为症状持续,影响活动。(2)夜间症状评分:0分为无症状;1分为憋醒1次或早醒症状;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,端坐呼吸,不能平卧。

1.2.4 吸入激素的剂量 两组患儿均按照《儿童哮喘防治常规(试行)》给予吸入激素治疗。每1~3个月审核一次治疗方案,症状得到控制应巩固至少3个月,然后降级治疗,直至确定维持哮喘控制的最小剂量,或间歇吸入及停用。停止吸入性激素6个月以上,为停药。每日吸入糖皮质激素的用量参照布地奈德互换关系。吸入糖皮质激素的种类为:布地奈德、丙酸氟替卡松。

1.2.5 SPT SPT采用ALK公司的标准化点刺抗原,二盐酸组胺(10 mg/mL)作为阳性对照,生理盐水作为阴性对照。以风团直径大于阴性对照3 mm作为阳性。风团和红斑的直径= $[\text{最小横径}(d) + \text{最大横径}(D)]/2$, d 与 D 成直角。皮肤指数=过敏原直径/组胺直径。SPT结果依据皮肤指数进行分级,即正常:“0”=阴性;一级:“+”,皮肤指数 < 0.5 ;二级:“2+”,皮肤指数 ≥ 0.5 但 < 1.0 ;三级:“3+”,皮肤指数 ≥ 1.0 但 < 2.0 ;四级:“4+”,皮肤指数 ≥ 2.0 。

1.2.6 血清屋尘螨总IgE测定 uniCAP免疫检测系统测定血清屋尘螨总IgE(TIgE)水平。

1.3 统计学分析

采用SPSS 11.5统计软件处理数据,所有数据结果均以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内、组间比较采用多个相关样本的非参数检验分析或 t 、 q 检验;对患儿治疗前和治疗后进行自身对照检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗脱落情况

治疗组至治疗第 12 个月脱落 5 例(男 3 例,女 2 例),其中 3 例因注射后局部硬结不消退,1 例因注射后有咽痒、咳嗽,1 例因注射后出现全身过敏反应而退出;第 24 个月脱落 2 例(男 1 例,女 1 例),其中 1 例因注射后反复出现荨麻疹,1 例因注射后出现咳嗽自动退出;第 36 个月脱落 2 例,均为男性,1 例因自觉症状无改善,1 例因注射后半小时出现胸闷、减量

注射后未缓解而退出。对照组至治疗第 12 个月脱落 4 例(男 3 例,女 1 例),4 例均因自觉症状无改善而退出;第 24 个月脱落 2 例(男 1 例,女 1 例),其中 2 例均不能坚持治疗自动退出;第 36 个月脱落 1 例(男性),因不能坚持治疗自动退出。

2.2 症状评分

治疗组和对照组治疗第 1、2、3 年的日、夜间症状评分均较其基线期明显下降($P < 0.01$),且随着治疗时间的延长而逐年下降($P < 0.01$)。两组间基线期及治疗后第 1、2、3 年的日、夜间症状评分比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组症状评分的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	基线期		第 1 年		第 2 年		第 3 年	
	日间评分	夜间评分	日间评分	夜间评分	日间评分	夜间评分	日间评分	夜间评分
对照组	1.8 ± 0.5	0.9 ± 0.4	1.6 ± 0.6 ^a	0.8 ± 0.3 ^b	1.3 ± 0.6 ^{a,c}	0.6 ± 0.3 ^{b,d}	1.0 ± 0.5 ^{a,e}	0.5 ± 0.3 ^{b,f}
治疗组	1.8 ± 0.7	0.8 ± 0.4	1.4 ± 0.7 ^a	0.7 ± 0.4 ^b	1.2 ± 0.7 ^{a,c}	0.5 ± 0.3 ^{b,d}	0.8 ± 0.5 ^{a,e}	0.3 ± 0.3 ^{b,f}
<i>t</i> 值	0.094	-1.139	-0.945	-1.105	-0.464	-1.927	-1.006	-1.465
<i>P</i> 值	0.925	0.259	0.349	0.274	0.521	0.059	0.319	0.148

a: 与同组基线期日间评分比较, $P < 0.01$; b: 与同组基线期夜间评分比较, $P < 0.01$; c: 与同组第 1 年日间评分比较, $P < 0.01$; d: 与同组第 1 年夜间评分比较, $P < 0.01$; e: 与同组第 2 年日间评分比较, $P < 0.01$; f: 与同组第 2 年夜间评分比较, $P < 0.01$

2.3 吸入激素的剂量

治疗组、对照组治疗第 1、2、3 年吸入激素剂量均明显低于其基线期($P < 0.01$),且随着治疗时间的延长而逐年下降($P < 0.01$)。治疗组吸入激素平均剂量于第 2 年、第 3 年均低于对照组($P < 0.05$)。见表 2。3 年治疗结束后,因症状缓解而停止吸入激素者治疗组为 13 例,对照组为 9 例,治疗组停用吸入激素的比例(29%)较对照组(20%)高($Z = -2.327, P = 0.020$)。

2.4 血清 TIgE 水平

第 3 年末治疗组血清 TIgE 水平(78 ± 26 kuA/L)较其基线期(91 ± 29 kuA/L)明显下降($P < 0.01$),亦明显低于对照组(91 ± 21 kuA/L)($P = 0.034$)。两组间第 1、2 年血清 TIgE 水平比较差异无统计学意义(分别 $P = 0.897, 0.665$)。对照组组内 TIgE 水平比较差异无统计学意义($P = 0.241$)。

表 2 两组吸入激素剂量的比较 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{g}$)

组别	基线期	第 1 年	第 2 年	第 3 年
对照组	207 ± 45	190 ± 47 ^a	148 ± 47 ^{a,b}	101 ± 49 ^{a,c}
治疗组	197 ± 66	171 ± 64 ^a	115 ± 54 ^{a,b}	71 ± 54 ^{a,c}
<i>t</i> 值	-0.689	-1.346	-2.516	-2.269
<i>P</i> 值	0.494	0.183	0.015	0.027

a: 与同组基线期比较, $P < 0.01$; b: 与同组第 1 年比较, $P < 0.01$; c: 与同组第 2 年比较, $P < 0.01$

2.5 PEF 及 SPT 结果

两组组内及组间第 1、2、3 年 PEF 及 SPT 结果比较差异无统计学意义。见表 3。

2.6 不良反应

治疗组总注射次数为 1735 次,发生不良反应 203 次(11.70%),其中全身不良反应 1 次,局部不良反应 202 次,不良反应在剂量递增期及维持期均有发生。

表 3 两组 PEF%和皮肤指数的比较 ($\bar{x} \pm s$)

	治疗前		第 1 年		第 2 年		第 3 年	
	PEF%	SI	PEF%	SI	PEF%	SI	PEF%	SI
对照组	92 ± 9	1.3 ± 0.5	92 ± 7	1.3 ± 0.4	91 ± 7	1.1 ± 0.4	91.6 ± 6	1.3 ± 0.4
治疗组	91 ± 9	1.2 ± 0.5	92 ± 8	1.2 ± 0.4	91 ± 6	1.2 ± 0.4	92.4 ± 7	1.2 ± 0.4
<i>t</i> 值	0.415	0.629	0.163	-1.114	0.117	-0.372	0.473	-0.912
<i>P</i> 值	0.68	0.532	0.871	0.27	0.907	0.712	0.638	0.365

注:PEF%指最大呼气流速占预计值百分比;SI指皮肤指数。

3 讨论

本研究为开放性临床观察,遵循 ITT (intention to treat) 的原则,采用平行对照与自身对照的方法。研究结果表明,治疗组和对照组哮喘症状评分均较其治疗前明显下降,且症状评分逐年下降;治疗3年结束后两组之间差异无统计学意义。治疗组、对照组治疗第1、2、3年吸入激素剂量均明显低于治疗前,第2、3年治疗组较对照组明显降低。3年治疗结束后,因症状缓解而停用吸入激素的比例治疗组高于对照组;治疗组血清 TlgE 水平较对照组降低。提示长期的特异性免疫治疗联合规范化治疗,在改善哮喘症状的同时,可以减少吸入激素的用量。以往随机、安慰剂、双盲对照临床研究已经证实,SCIT 对过敏性鼻炎及哮喘是有效的,能使症状评分及对症用药评分改善 > 40%^[4]。有研究表明 SCIT 治疗过敏性鼻炎最早第6周就可以减轻临床症状^[5]。一项为期3年的回顾性粉尘螨特异性免疫治疗儿童哮喘研究显示,SCIT 可改善患者肺功能,减轻临床症状,能更有效地减少哮喘发作次数,减轻哮喘发作程度,减少吸入激素用量^[6]。而本研究遵循 ITT 的原则,证实特异性免疫治疗组可以较小的吸入性激素剂量,达到相同的改善临床症状的目的,提示特异性免疫治疗对哮喘患儿是有效的。目前推荐的特异性免疫治疗的疗程是3~5年,停药后可以获得较持久的临床疗效^[7],但特异性免疫治疗的疗程尚无统一意见。有研究发现,SCIT 停药后复发率为0%~55%,特异性免疫治疗的疗程及变应原种类的多变性影响停药后临床缓解期的长短^[8],SCIT 疗效与患者病情轻重、提取物纯度也可能有关,因此最有效的 SCIT 是个体化的治疗;但个体化治疗的选择标准及依据,还需进行不同剂量、治疗时间、不同病情轻重的临床研究来确定。本研究未发现治疗组和对照组 PEF 及 SPT 结果的不同,可能与所选病例均为轻至中度哮喘患儿有关,也与研究标本量较小有关。

本研究中,治疗组总注射次数为1735次,其中203次发生不良反应,局部不良反应202次,1次全身不良反应。局部不良反应中,主要为局部硬结、诱发咳嗽、荨麻疹等,与以往研究类似^[9]。本组病例发生不良反应的比例为11.70%。有报道哮喘特异

性免疫治疗不良反应的发生率为5%~35%^[10]。不良反应在剂量递增期及维持期均有发生,与已往国外研究一致^[11]。

本研究证实,3年的 SCIT 对于过敏性哮喘患儿是有效和安全的,可以较少的吸入皮质激素的剂量来改善哮喘症状。

[参 考 文 献]

- [1] Eifan AO, Akkoc T, Yildiz A, Keles S, Ozdemir C, Bahceciler NN, et al. Clinical efficacy and immunological mechanisms of sublingual and subcutaneous immunotherapy in asthmatic/rhinitis children sensitized to house dust mite: an open randomized controlled trial[J]. Clin Exp Allergy, 2010, 40(6): 922-932.
- [2] Blumberga G, Groes L, Dahl R. SQ-standardized house dust mite immunotherapy as an immunomodulatory treatment in patients with asthma[J]. Allergy, 2011, 66(2): 178-185.
- [3] 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 中华医学会《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童支气管哮喘防治常规(试行)[J]. 中华儿科杂志, 2004, 42(2): 100-106.
- [4] Basomba A, Tabar AI, de Rojas DH, Garcia BE, Alamar R, Olaguibel JM, et al. Allergen vaccination with a liposomeencapsulated extract of Dermatophagoides pteronyssinus: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in asthmatic patients[J]. J Allergy Clin Immunol, 2002, 109(6): 943-948.
- [5] Klimek L, Mewes T, Wolf H, Hansen I, Schnitker J, Mann WJ. The effects of short-term immunotherapy using molecular standardized grass and rye allergens compared with symptomatic drug treatment on rhinoconjunctivitis symptoms, skin sensitivity, and specific nasal reactivity[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2005, 133(4): 538-543.
- [6] 谭永强, 曹兰芳, 沈瑾, 陈柳, 叶桂云, 徐决平. 粉尘螨特异性免疫治疗联合规范化防治在哮喘控制中的作用[J]. 实用儿科临床杂志, 2011, 26(4): 241-243.
- [7] Creticos PS. The consideration of immunotherapy in the treatment of allergic asthma[J]. J Allergy Clin Immunol, 2000, 105(2): 559-575.
- [8] Cox L, Cohn JR. Duration of allergen immunotherapy in respiratory allergy: when is enough, enough? [J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2007, 98(5): 416-426.
- [9] 黄娅娜, 黄英, 代继宏, 杨方方. 哮喘儿童中止皮下特异性免疫治疗原因分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2012, 14(9): 671-674.
- [10] Frew AJ. Immunotherapy of allergic disease[J]. J Allergy Clin Immunol, 2003, 111(2 Suppl): S712-S719.
- [11] Møllerup MT, Hahn GW, Poulsen LK, Malling H. Safety of allergen-specific immunotherapy. Relation between dosage regimen, allergen extract, disease and systemic side-effects during induction treatment[J]. Clin Exp Allergy, 2000, 30(10): 1423-1429.

(本文编辑:邓芳明)