

舌下含服粉尘螨滴剂治疗螨过敏性哮喘患儿的长期疗效

田曼 陆悦倩 王屿 姜艳荷 赵德育

【摘要】 目的 观察舌下特异性免疫治疗(sublingual immunotherapy, SLIT)在治疗期间及停药后 1 年对过敏性哮喘患儿的疗效。方法 开放、回顾性研究。选择 2009 年 5 月至 8 月在南京医科大学附属南京儿童医院呼吸科就诊的主要对尘螨[粉尘螨和(或)户尘螨]过敏的轻、中度过敏性哮喘患儿 80 例,年龄 4~14 岁。所有患儿入组时(基线)均已接受抗哮喘药物治疗 3 个月。分组:(1)SLIT 组 39 例,抗哮喘药物治疗的同时,采用 SLIT 2 年,停止 SLIT 后再随访 1 年,共随访 3 年;(2)药物组 41 例,仅采用抗哮喘药物治疗,随访 3 年。比较 SLIT 组和药物组在基线,治疗第 2 年结束时、第 3 年结束时(停止 SLIT 1 年时)的哮喘症状评分、用药评分、停药例数、入组前 1 年、治疗第 3 年哮喘急性发作频率。结果 (1)症状评分:SLIT 2 年结束时,SLIT 组患儿哮喘日间症状评分低于药物组($0.18 \pm 0.06, 0.93 \pm 0.12, Z = -4.873, P < 0.05$),夜间症状评分差异无统计学意义;停止 SLIT 1 年时,SLIT 组患儿哮喘日间症状评分(0.18 ± 0.06)和夜间症状评分(0.05 ± 0.04)均低于药物组(日间 1.46 ± 0.72 , 夜间 $0.66 \pm 0.14, Z = -5.082, -4.019, P$ 均 < 0.05)。(2)用药评分和停药例数:SLIT 2 年结束时和停止 SLIT 1 年时,SLIT 组用药评分(0.31 ± 0.07 和 0.17 ± 0.06)均低于药物组(0.75 ± 0.12 和 $0.87 \pm 0.17, Z = -2.813, -4.106, P$ 均 < 0.05);SLIT 组停药例数(20 例,29 例)均多于药物组(10 例,13 例)($\chi^2 = 6.167, 14.581, P$ 均 < 0.05)。(3)入组前 1 年两组哮喘急性发作频率差异无统计学意义,治疗第 3 年(停止 SLIT 1 年)间,SLIT 组哮喘急性发作频率小于药物组($0.69 \pm 1.20, 1.20 \pm 1.44, Z = -1.968, P < 0.05$)。结论 SLIT 能明显改善哮喘的症状,减少药物使用和哮喘急性发作,同时在停止 SLIT 后 1 年仍能保持疗效。

【关键词】 哮喘; 舌下特异性免疫治疗; 长期疗效

Long-term efficacy of sublingual immunotherapy with *Dermatophagoides Farinae* Drops in children with allergic asthma sensitized to dust mites TIAN Man, LU Yue-qian, WANG Yu, JIANG Yan-he, ZHAO De-yu. Department of Respiratory Medicine, Nanjing Children's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China
Corresponding author: ZHAO De-yu (Email: zhaodeyu98@126.com)

【Abstract】 Objective To observe the efficacy of sublingual immunotherapy (SLIT) in children with allergic asthma during the treatment and 1 year after the treatment. **Method** This is an open and retrospective study; 80 children with mild-moderate allergic asthma between 4 and 14 years of age were chosen from the Department of Respiratory Medicine, Nanjing Children's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University from May to August, 2009. All children were sensitized to *Dermatophagoides Farinae* and/or *Dermatophagoides Pteronyssinus* and have received anti-asthma drug therapy for 3 months (baseline). Thirty-nine children in SLIT group underwent 2-year SLIT and combined with anti-asthma drug, these children were then followed up for 1 year. Forty-one children in drug group only received anti-asthma drug and were followed up for 3 years. The scores of asthma symptom, scores of asthma medication and the number of discontinuation of anti-asthma drug were compared between the SLIT group and drug group for the baseline, end of the 2nd year and 3rd year treatment. The frequency of acute attack of asthma was also compared between the two groups for 1 year before the treatment and the 3rd year treatment. **Result** (1) At baseline, the asthma symptom scores, the medication scores and the frequency of acute attack of asthma in 1 year before the treatment of the two groups showed no significant difference. (2) After 2-year SLIT, the daytime asthma symptom scores of SLIT group were lower than the drug group ($0.18 \pm 0.06, 0.93 \pm 0.12, Z = -4.873, P < 0.05$), the night asthma symptom scores of the two groups showed no significant

DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2013.10.005

作者单位:210008 南京医科大学附属南京儿童医院呼吸科

通信作者:赵德育 (Email: zhaodeyu98@126.com)

difference. One year after SLIT, the daytime and night asthma symptom scores of SLIT group were both lower than those of the drug group (daytime SLIT group vs. Drug group: 0.18 ± 0.06 vs. 1.46 ± 0.72 , $Z = -5.082$, $P < 0.05$; night SLIT group vs. Drug group: 0.05 ± 0.04 vs. 0.66 ± 0.14 , $Z = -4.019$, $P < 0.05$). (3) At the end of SLIT and 1 year after SLIT, the medication scores of SLIT group were both lower than those of the drug group (End of SLIT SLIT group vs. Drug group: 0.31 ± 0.07 vs. 0.75 ± 0.12 , $Z = -2.813$, $P < 0.05$; 1 year after SLIT SLIT group vs. Drug group: 0.17 ± 0.06 vs. 0.87 ± 0.17 , $Z = -4.106$, $P < 0.05$), the number of discontinuation of anti-asthma drug of SLIT group were both more than the drug group (End of SLIT SLIT group vs. Drug group: 20 vs. 10, $\chi^2 = 6.167$, $P < 0.05$; 1 year after SLIT SLIT group vs. Drug group: 29 vs. 13, $\chi^2 = 14.581$, $P < 0.05$). (4) In the 3rd year, the frequency of acute attack of asthma in SLIT group was significantly lower than that of drug group (0.69 ± 1.20 , 1.20 ± 1.44 , $Z = -1.968$, $P < 0.05$). **Conclusion** SLIT can significantly improve the symptoms of asthma, reduce the use of anti-asthma drug and reduce the frequency of the acute attack of asthma. Meanwhile, the efficacy could still maintain 1 year after the SLIT treatment.

【Key words】 Asthma; Sublingual immunotherapy; Long-term efficacy

过敏性哮喘(AS)是一种常见慢性呼吸道炎症疾病。在我国各个地区变应原谱调查发现,尘螨是我国大部分地区引起过敏性哮喘的主要致敏原,常见过敏患儿为同时对尘螨过敏的多重过敏患儿^[1]。

舌下特异性免疫治疗(sublingual immunotherapy, SLIT)广泛应用在儿童哮喘治疗中^[2]。目前,SLIT治疗儿童过敏性哮喘疗效已有大量的报道,但SLIT疗程结束后患儿的长期效果评估的相关报道还比较匮乏。2009年5月-2012年10月我们观察了SLIT长期疗效特别是SLIT停止后1年时的疗效,旨在为临床粉尘螨SLIT提供有效证据。

对象和方法

一、临床资料

选择自2009年5月至8月在南京医科大学附属南京儿童医院呼吸科就诊的轻、中度过敏性哮喘患儿80例,年龄4~14岁[(6.72 ± 0.26)岁],其中男57例,女23例,对尘螨[粉尘螨和(或)户尘螨]过敏,所有患儿入组时均已给予抗哮喘药物治疗(简称药物治疗)3个月。分为两组:(1)SLIT组39例,其中男27例,女12例,年龄(7.10 ± 2.30)岁。药物治疗同时,第1~2年联合SLIT,第3年停止SLIT,仅药物治疗。(2)药物组41例,其中男30例,女11例,年龄(6.40 ± 2.20)岁,仅采用药物治疗。两组均随访3年。哮喘的诊断和分级依据2008年儿童支气管哮喘防治指南^[3]。

二、治疗方案

1. SLIT组患儿使用舌下含服粉尘螨滴剂1~4号(浙江我武生物科技股份有限公司),服用方法:将滴剂滴于舌下,含1~3 min后吞咽,每日1次,固定时间用药。其中前1~3周服用递增剂量,第1周使用1号(总蛋白浓度1 $\mu\text{g}/\text{ml}$),第2周使用2号(总蛋白浓度10 $\mu\text{g}/\text{ml}$),第3周使用3号(总蛋白

浓度100 $\mu\text{g}/\text{ml}$),每周1~7 d依次服用1、2、3、4、6、8、10滴。第4周至治疗结束服用4号(总蛋白浓度333 $\mu\text{g}/\text{ml}$),每次服用3滴。在治疗期间需接受随访和复诊,疗程2年。停止SLIT后继续接受至少1年的跟踪随访。同时使用的药物治疗按照GINA的阶梯治疗方案进行升级或降级治疗。

2. 药物组患儿药物使用按照GINA的阶梯治疗方案进行升级或降级治疗,对患儿进行至少3年的跟踪随访。药物范围同SLIT组。

三、疗效评估

回收两组患儿入组时的基本情况(作为基线值)、治疗第2年结束回访时以及第3年结束(停止SLIT 1年)回访时最近1个月的日记卡,记录哮喘日间症状、夜间症状以及药物使用量。记录入组前1年、治疗第3年哮喘急性发作频率。对于资料填写不全的,医生回访时具体询问并记录。对所有结果进行评分,哮喘日间和夜间症状评分标准参考文献^[3](表1),用药评分标准参考WAO评分方案^[4]。药物限定范围排除因不同厂家药物质量不同对研究的干扰,药物评分:沙美特罗/氟替卡松每吸50 $\mu\text{g}/100 \mu\text{g}$ (英国葛兰素史克公司)3分,布地奈德/福莫特罗每吸80 $\mu\text{g}/4.5 \mu\text{g}$ (阿斯利康制药有限公司)3分,氟替卡松每吸125 μg (英国葛兰素史克公司)2分,布地奈德每吸100 μg (阿斯利康制药有限公司)2分,西替利嗪5 mg(英国葛兰素史克公司)1分、氯雷他定5 mg(默沙东制药有限公司、南京亿华药业有限公司)1分、孟鲁斯特5 mg(默沙东制药有限公司)1分。比较SLIT组和药物组入组、第2年结束和第3年结束时(停止SLIT 1年时)的哮喘症状和用药评分,比较两组入组前1年和治疗第3年哮喘急性发作频率。

四、统计学分析

使用SPSS 20.0进行数据处理和分析。计数资

表 1 哮喘日间和夜间症状评分

分数	日间症状评分标准	夜间症状评分标准
0	无症状	无症状
1	少许症状,持续很短	醒来或早醒 1 次
2	2 次或 2 次以上很短症状	醒来或早醒 2 次及以上
3	一天中较多时间有轻微症状,对生活和工作影响不大	醒来多次
4	一天中较多时间症状严重,对生活和工作有影响	晚上不能入睡
5	症状严重,不能工作及正常生活	

料用例数(%)表示,比较卡方检验;计量资料数据不成正态分布或者方差不齐时,组间比较采用非参数检验 Mann-Whitney U 或者 Wilcoxon 秩和检验,组内比较采用多个相关样本的 Friedman 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、SLIT 组与药物组哮喘症状评分比较

组内自身前后比较:治疗第 2 年结束时和治疗第 3 年结束时,SLIT 组和药物组日间症状评分和夜间症状评分组内差异均有统计学意义(SLIT 组 $F = 48.52, 27.97, P < 0.05$; 药物组 $F = 8.74, 20.39, P < 0.05$)。组间比较:入组(基线)时,SLIT 组和药物组间比较哮喘日间症状评分和夜间症状评分差异均无统计学意义,治疗第 2 年结束时,SLIT 组的日间症状评分明显低于药物组,差异有统计学意义,夜间症状评分两组差异不具有统计学意义;治疗第 3 年结束时,SLIT 组的日夜症状评分和夜间症状评分均明显低于药物组,差异有统计学意义(表 2)。

二、SLIT 组与药物组用药评分比较

入组(基线)时,SLIT 组和药物组用药评分差异均无统计学意义,治疗第 2 年结束时和治疗第 3 年结束时,SLIT 组和药物组组内前后比较差异都有统计学意义。治疗第 2 年、第 3 年结束时,SLIT 组用药评分均明显低于药物组。SLIT 组第 3 年结束时用药评分虽低于治疗第 3 年结束时,但差异尚无统计学意义($Z = -1.348, P > 0.05$)(表 3)。

表 3 SLIT 组和药物组在不同时间段每日用药评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	基线	第 2 年结束时	第 3 年结束时	F 值
SLIT 组	39	2.03 ± 0.80	0.31 ± 0.07	0.17 ± 0.06	64.79 ^a
药物组	41	2.43 ± 0.12	0.75 ± 0.12	0.87 ± 0.17	40.28 ^a
Z 值		-1.905	-2.813 ^a	-4.106 ^a	

注:^a $P < 0.05$

三、SLIT 组和药物组停药例数比较

SLIT 组 39 例患儿和药物组 41 例患儿全部使用抗哮喘的药物进行治疗。治疗第 2 年结束时,SLIT 组 39 例中已有 20 例(51.3%)停止药物治疗,药物组 41 例中有 10 例(24.4%)已停止药物治疗,两组比较差异有统计学意义($\chi^2 = 6.167, P < 0.05$);治疗第 3 年结束时,SLIT 组已有 29 例(74.4%)停止药物,药物组 13 例(31.7%)已停止药物,两组比较差异有统计学意义($\chi^2 = 14.581, P < 0.05$)。

四、SLIT 组和药物组哮喘急性发作频率比较

入组前 1 年,SLIT 组哮喘发作频率为(1.74 ± 0.99)次,药物组为(1.71 ± 1.25)次,两组差异无统计学意义。治疗第 3 年期间,SLIT 组 39 例中有 28 例无急性发作,1 例急性发作 1 次,5 例急性发作 2 次,4 例急性发作 3 次,1 例急性发作 4 次,发作频率为(0.69 ± 1.20)次;药物组 41 例中 19 例无急性发作,8 例急性发作 1 次,6 例急性发作 2 次,4 例急性发作 3 次,3 例急性发作 4 次,1 例急性发作 5 次,发作频率为(1.20 ± 1.44)次。两组急性发作频率比较差异有统计学意义($Z = -1.968, P < 0.05$)。

讨 论

多项研究表明,SLIT 对治疗尘螨诱发的过敏性哮喘安全有效^[5-7]。国内研究也肯定了 SLIT 有助于改善哮喘患儿的日间和夜间症状以及减少药物的使用^[8]。本研究结果表明,SLIT 联合药物治疗对于哮喘的控制效果优于单纯用控制哮喘的药物进行治疗,SLIT 组使用更少的药物就可以更好地控制哮喘的症状,并且在 SLIT 停止后疗效持续存在。

由于 SLIT 的长期疗效研究时间长,难度大,目

表 2 SLIT 组和药物组哮喘日间和夜间症状评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	哮喘日间症状评分			哮喘夜间症状评分		
		基线	第 2 年结束时	第 3 年结束时	基线	第 2 年结束时	第 3 年结束时
SLIT 组	39	1.18 ± 0.11	0.18 ± 0.06	0.18 ± 0.06	0.79 ± 0.14	0.21 ± 0.07	0.05 ± 0.04
药物组	41	1.39 ± 0.10	0.93 ± 0.12	1.46 ± 0.72	1.00 ± 0.12	0.34 ± 0.08	0.66 ± 0.14
Z 值		-1.591	-4.873 ^a	-5.082 ^a	-1.329	-1.178	-4.019 ^a

注:^a $P < 0.05$;SLIT:舌下特异性免疫治疗(后同)

前循证医学等级较高的研究报道较少。2006 年 Di Rienzo 等^[9]的前瞻性研究显示,SLIT 4~5 年结束时与停止 SLIT 后 4~5 年相比,哮喘患儿用药评分和停用抗哮喘药物例数差异无统计学意义。2010 年 Marogna 等^[10]对 SLIT 进行 15 年的观察,每年进行评估,研究显示经过 4 年 SLIT,各种指标都明显改善,此时停止 SLIT 继续观察,第 5 年到第 11 年,改善仍然继续,逐渐加强,优于 SLIT 停止时,然而第 12 年到第 13 年逐渐出现反弹,继续 SLIT 后,又改善加强。

本研究结果与 Marogna 等^[10]类似,虽然第 2 年 SLIT 组与药物组的哮喘夜间症状评分并无差别,但第 3 年结束时,SLIT 夜间症状评分相对于 SLIT 第 2 年结束时仍然下降(虽然差异无统计学意义),此时 SLIT 组和药物组夜间症状比较差异开始有统计学意义,提示 SLIT 在停止后,其疗效依然能发挥持续作用,但本研究仅仅 SLIT 后 1 年的观察,需要更多数据来证明此现象。

SLIT 停药后的持续疗效的机制研究比较少,但认为可能通过调节患儿体内特异性 T 淋巴细胞反应,提高 IgG4/IgE 比例,从而改变过敏原的特异性免疫反应^[9-10]。还有人认为可能与血清中高亲和力的阻断性抗体 IgG 有关^[11]。

第 2 年 SLIT 组与药物组的哮喘夜间症状差异无统计学意义的原因可能为:(1)样本量小,差异无统计学意义;(2)儿童体质弱,容易受其他环境因素影响,夜间气温降低,咳嗽比较频繁导致症状不易完全控制。

临床工作中,患儿家长最关心何时能够停止控制哮喘药物和哮喘是否复发。我们的观察表明,SLIT 组治疗第 2 年结束时、第 3 年结束时的停药率(51.3%、74.4%)均高于药物组(24.4%、31.7%);在 SLIT 停止后的第 3 年期间,SLIT 组患儿哮喘急性发作频率小于药物组,而入组前 1 年,两组急性发作频率差异是无统计学意义的,提示 SLIT 可以减少抗哮喘治疗药物的使用,缩短药物使用时间,在停止 SLIT 后仍能减少哮喘的发作。

我院已开展哮喘专科门诊多年,建立了完整的哮喘管理档案。严格按照 GINA 方案进行用药,对患儿家长及患儿进行耐心宣教,特别是针对药物的疗程和依从性进行重点宣教,所以即使加入 2 年的 SLIT 并未增加依从性负担,与单独药物治疗的依从性类似。患儿 SLIT 是在家自行用药,我院特异性免疫治疗中心对其进行详细的管理,治疗初期提醒,电

话疑问解答,保证了患儿较好的依从性。

本研究采用的变应原制剂是单一的粉尘螨滴剂,由于粉尘螨和户尘螨的同源性很高,主要抗原交叉反应性高达 90% 以上^[1],大部分尘螨过敏患者会同时对两种尘螨都过敏。采用单一的尘螨脱敏,会同时诱导另一种尘螨特异性阻断性抗体 sIgG4 的升高^[12],另外再考虑到旁观者效应^[13],在临床当中区分两种尘螨的意义并不大。

参 考 文 献

- [1] Li J, Sun B, Huang Y, et al. A multicentre study assessing the prevalence of sensitizations in patients with asthma and/or rhinitis in China. *Allergy*, 2009, 64: 1083-1092.
- [2] 陶绮蕾,程雷. 儿童变应性鼻炎的特异性免疫治疗. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2012, 47: 694-698.
- [3] 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. *中华儿科杂志*, 2008, 46: 745-753.
- [4] Canonica GW, Baenacagnani CE, Bousquet J, et al. Recommendations for standardization of clinical trials with Allergen Specific Immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organization (WAO) taskforce. *Allergy*, 2007, 62: 317-324.
- [5] Nuhoglu Y, Ozumut SS, Ozdemir C, et al. Sublingual immunotherapy to house dust mite in pediatric patients with allergic rhinitis and asthma: a retrospective analysis of clinical course over a 3-year follow-up period. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2007, 17: 375-378.
- [6] Marogna M, Bruno M, Massolo A, et al. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy for house dust mites in allergic rhinitis with bronchial hyperreactivity: a long term (13-year) retrospective study in real-life. *Int Arch Allergy Immunol*, 2007, 142: 70-78.
- [7] Eifan AO, Akkoc T, Yildiz A, 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. *Clin Exp Allergy*, 2010, 40: 922-932.
- [8] 谢庆玲,甄宏. 舌下含服粉尘滴剂治疗支气管伴变应性鼻炎的疗效. *实用儿科临床杂志*, 2011, 26: 1246-1249.
- [9] Di Rienzo V, Marcucci F, Puccinelli P, et al. Long-lasting effect of sublingual immunotherapy in children with asthma due to house dust mite: a 10-year prospective study. *Clin Exp Allergy*, 2003, 33: 206-210.
- [10] Marogna M, Spadolini I, Massolo A, et al. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: a 15-year prospective study. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 126: 969-975.
- [11] James LK, Shamji MH, Walker SM, et al. Long-term tolerance after allergen immunotherapy is accompanied by selective persistence of blocking antibodies. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 127: 509.
- [12] 肖晓雄,黄东明,钟南山,等. 屋尘螨脱敏治疗对变应性鼻炎及哮喘患者血清粉尘螨特异性 IgG4 抗体的影响. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2009, 3: 34-38.
- [13] Von Hertzen LC, Savolainen J, Hannuksela M, et al. Scientific rationale for the Finnish Allergy Programme 2008-2018: emphasis on prevention and endorsing tolerance. *Allergy*, 2009, 64: 678-701.

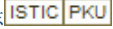
(收稿日期:2013-04-03)

(本文编辑:江澜)

舌下含服粉尘螨滴剂治疗螨过敏性哮喘患儿的长期疗效

作者: [田曼](#), [陆悦倩](#), [王屿](#), [姜艳荷](#), [赵德育](#), [TIAN Man](#), [LU Yue-qian](#), [WANG Yu](#), [JIANG Yan-he](#),
[ZHAO De-yu](#)

作者单位: [210008, 南京医科大学附属南京儿童医院呼吸科](#)

刊名: [中华儿科杂志](#) 

英文刊名: [Chinese Journal of Pediatrics](#)

年, 卷(期): [2013, 51\(10\)](#)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zhek201310005.aspx