

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.21.006

安脱达® 特异性免疫治疗儿童变应性鼻炎伴/不伴哮喘的临床效果观察

杨雅琪, 杨永仕, 汪 茵, 祝戎飞[△]

(华中科技大学同济医学院附属同济医院过敏反应科, 武汉 430030)

摘 要:目的 回顾性分析安脱达® 特异性免疫治疗儿童变应性鼻炎伴/不伴哮喘的疗效及安全性。方法 选取 2013 年 1 月 1 日至 2017 年 12 月 31 日采用安脱达® 治疗满 3 年及以上, 年龄在 5~15 岁的变应性鼻炎伴/不伴哮喘患儿 71 例为研究对象。观察患儿视觉模拟(VAS)评分及不良反应情况。结果 治疗 3 年后, VAS 评分为(2.41±1.67)分, 较治疗前的(7.69±1.65)分明显下降, 差异有统计学意义($P<0.05$), 治疗 3 年后有效率为 91.55%。结论 在医护人员严格指导下, 安脱达® 特异性免疫治疗儿童变应性鼻炎伴/不伴哮喘是安全有效的。

关键词:特异性免疫治疗; 变应性鼻炎; 哮喘; 有效性; 安全性

中图法分类号: R725.6

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2018)21-3183-04

ALK® house dust mite SCIT in children for allergic rhinitis with/without asthma

YANG Yaqi, YANG Yongshi, WANG Yin, ZHU Rongfei[△]

(Department of Allergy, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430030, China)

Abstract: Objective To analyze the clinical effect and safety of ALK® house dust mite subcutaneous immunotherapy (SCIT) of children allergic rhinitis with/without asthma. **Methods** Comparison of the visual analogue scale (VAS) of 3 years SCIT before and after treatment. Local and systemic adverse reactions during SIT were performed. **Results** VAS score after 3 years of treatment [(2.41±1.67) score] was significantly lower than [(7.69±1.65) score] before treatment ($P<0.05$), and the effective rate was 91.55% after 3 years. **Conclusion** ALK® house dust mite SCIT is an effective and safe method for children allergic rhinitis with/without asthma.

Key words: specific immunotherapy; allergic rhinitis; asthma; efficacy; safety

特异性免疫治疗(SIT)俗称脱敏治疗,是目前唯一一个针对过敏性疾病病因,能改变过敏反应自然进程,预防新变应原产生的治疗方法^[1]。其中,皮下特异性免疫治疗(SCIT)采用标准化的变应原疫苗局部皮下注射方式,逐步增加剂量,诱导机体免疫耐受形成,最终达到再次接触相应变应原时症状明显减轻或不发生,药物用量减少,预防新的过敏原和过敏性疾病发生的目的^[2]。变应性鼻炎伴/不伴哮喘是儿童呼吸道常见疾病,尘螨过敏是其最主要的病因^[3]。近年来儿童发病率逐年上升,患儿的治疗需求也逐步上升,SCIT 的有效性及安全性是患儿家长和医务工作者关注的要点。为进一步了解本院过敏反应科患儿 SCIT 的有效性及安全性,本研究对 2013 年 1 月 1 日至 2017 年 12 月 31 日在本院过敏反应科进行安脱达® SCIT 的 71 例 5~15 岁儿童的相关资料进行回顾性分析,分析其疗效及安全性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2013 年 1 月 1 日至 2017 年 12

月 31 日本院过敏反应科诊治的呼吸道过敏性疾病患儿 71 例,男 55 例,女 16 例,平均(9.11±2.60)岁,平均病程(3.00±2.58)年。纳入标准:(1)符合变应性鼻炎伴/不伴哮喘的诊断标准;(2)尘螨皮肤点刺阳性,且皮内试验显示阳性;(3)病史显示其过敏症状与尘螨有关;(4)在本院过敏反应科进行安脱达® SCIT 至少 3 年;(5)年龄为 5~15 岁;(6)相关资料完整。排除标准:(1)年龄不在规定范围;(2)合并除尘螨外对其他变应原过敏;(3)治疗不满 3 年;(4)自然脱落、临床资料不全者。

1.2 方法 所有患儿均行安脱达® SCIT,包括起始期与维持期两阶段。起始期每周皮下注射 1 次,剂量按 1~3 号药 0.2、0.4、0.8 mL,4 号药 0.1、0.2、0.4、0.6、0.8、1.0 mL 逐渐递增。维持期 2 周注射 1 次,4 周注射 1 次,后期每 4~6 周注射 1 次。注射 4 号药前 30 min,要求患儿口服抗过敏药。对所有患儿就诊档案进行查询、统计分析,包括患儿年龄、性别、病程、治疗前视觉模拟(VAS)评分。

1.3 观察指标 对患儿治疗前,治疗 0.5、1.0、2.0、3.0 年后进行 VAS 评分,评分范围为 0~10 分,0 分表示无,10 分表示最严重,分数越高表明越严重。观察治疗期间患儿能否耐受 4 号药 1.0 mL,发生不良反应情况,包括发生不良反应的次数、级别,首次发生不良反应时的剂量等。SCIT 局部不良反应是指注射部位出现包括局部瘙痒、红晕、肿胀、硬结、坏死等现象。全身不良反应分级见表 1^[4]。

表 1 全身不良反应分级	
分级	判断标准
0	无症状或非免疫治疗相关症状
1	轻度全身反应 症状:局部荨麻疹、鼻炎或轻度哮喘(峰流速自基线下降<20%)
2	中度全身反应 症状:缓慢发生(>15 min)全身荨麻疹和(或)中度哮喘(峰流速自基线下降<40%)
3	重度(非致命性)全身不良反应 症状:快速发生(<15 min)全身荨麻疹、血管性水肿或重度哮喘(峰流速自基线下降>40%)
4	过敏性休克 症状:立即发生瘙痒、面部潮红、红斑、全身荨麻疹、血管性水肿出现喉梗阻表现、速发型哮喘、低血压,甚至死亡

1.4 疗效判定标准 VAS 评分改善率=(治疗前 VAS 评分-治疗后 VAS 评分)/治疗前 VAS 评分×100%。显效:VAS 评分改善率>50%;好转:VAS 评分改善率为 20%~50%;无效:VAS 评分改善率<20%。总有效率=(显效例数+好转例数)/每组总例数×100%。

1.5 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据处理及统计学分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 临床疗效 治疗前,以及安脱达® SCIT 后 0.5、1.0、2.0、3.0 年患儿 VAS 评分分别为(7.69±1.65)、(5.99±1.45)、(5.69±1.00)、(3.45±1.70)、(2.41±1.67)分,SCIT 后较治疗前明显下降,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗 0.5、1.0、2.0、3.0 年后有效率分别为 42.25%、61.97%、98.59%、91.55%,见表 2。

表 2 治疗不同时间段有效率[n(%)]				
转归	0.5 年	1.0 年	2.0 年	3.0 年
显效	2(2.82)	0(0.00)	37(52.11)	50(70.42)
好转	28(39.44)	44(61.97)	33(46.48)	15(21.13)
无效	41(57.75)	27(38.03)	1(1.41)	6(8.45)
总有效	30(42.25)	44(61.97)	70(98.59)	65(91.55)

2.2 儿童耐受剂量分析 71 例患儿中仅 6 例患儿维持剂量未到 4 号药 1.0 mL,且均为过敏性鼻炎伴哮喘患儿。

2.3 发生不良反应情况

2.3.1 出现不良反应的人数情况 71 例患儿中,5.63%(4/71)患儿未出现局部或全身不良反应,94.37%(67/71)患儿出现过局部不良反应。39.44%(28/71)患儿出现过 1 级不良反应,8.45%(6/71)患儿出现过 1 级和 2 级,或 1 级和 3 级不良反应;18.31%(13/71)患儿出现过 2 级不良反应,且均为过敏性鼻炎伴哮喘患儿,11.27%(8/71)患儿出现过不止一次 2 级不良反应;5.63%(4/71)患儿出现过 3 级不良反应,且均为过敏性鼻炎伴哮喘患儿,2.82%(2/71)患儿出现过不止一次 3 级不良反应,且出现过 2 级不良反应。无 4 级不良反应发生。

2.3.2 出现不良反应次数情况 2013 年 1 月 1 日至 2017 年 12 月 31 日,71 例患儿共注射 3 059 次,局部不良反应出现 646 次,次均局部不良反应(发生不良反应次数/总注射次数)发生率为 21.12%;1 级不良反应出现 49 次,次均 1 级反应发生率为 1.6%;2 级不良反应出现 38 次,次均 2 级不良反应发生率为 1.24%;3 级不良反应出现 25 次,次均不良反应发生率为 0.82%。

2.3.3 发生不良反应时的注射剂量分析 64 例患儿首次出现不良反应时为局部不良反应,注射剂量见图 1,有 3 例患儿首次出现不良反应为 2 级不良反应,均在注射 4 号药期间发生,2 例在剂量递增期,1 例在维持期。2 级和 3 级不良反应均发生于注射 4 号药期间。

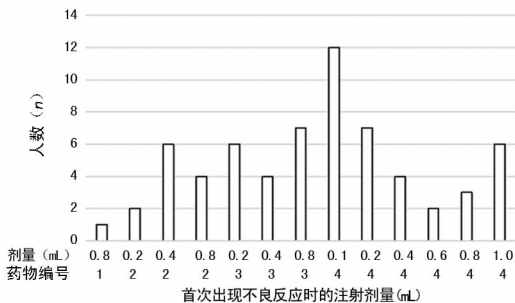


图 1 首次出现不良反应时注射剂量分布

3 讨 论

自 1911 年 SIT 用于治疗变应性鼻炎开始,大量基础和临床研究均证实了 SCIT 对过敏性疾病的治疗有效且安全^[5-6]。SCIT 可预防新生变应原,其干预过敏性疾病自然进程由其长期疗效来支撑^[7]。欧洲变态反应和临床免疫学会(EAACI)建议 SCIT 需 3~5 年,停药后其疗效可维持至少 2 年^[8]。

分析本院过敏反应科治疗的 71 例患儿的有效率,可见在前 2 年,有效率有明显上升,在第 2、3 年,由于患儿病情会有反复,故有效率会出现波动,但仍维持在 90%以上。有研究显示,在 SCIT 的前 1 年,

脱失率是最高的,主要原因是患儿对短期疗效期望过高,以及担心不良反应^[9]。而本研究观察到患儿在前半年及 1 年的有效率均在 70% 以下,这或许能从侧面解释 SCIT 在第 1 年脱失率较高的原因。由于本研究纳入的研究对象均为治疗满 3 年的患儿,未计算脱失患儿,且 VAS 评分仅代表患儿主观症状评分,故后期需要更大样本,更多评价临床疗效的临床数据研究,以便观察分析 SCIT 在我国患儿中的疗效水平。

尽管 SCIT 严重的不良反应发生率很低,但严重的全身反应可能危及生命,这是 SCIT 有效,但未能在更多过敏性疾病患儿中推广的主要障碍之一^[10]。SCIT 局部反应表现为注射部位出现皮肤瘙痒、肿胀、红晕、硬结等,红肿反应一般 24 h 内可自行消退,不影响治疗。局部反应发生率较高,且多为速发型反应(70% 以上),80% 以上的患儿几乎不受其影响^[11]。本研究显示,71 例患儿中有 67 例(94.37%)患儿出现过局部不良反应,可发生在 SCIT 的递增期和维持期,24 h 内采用局部冷敷处理能较好缓解症状,部分患儿局部瘙痒感明显,采用口服抗过敏药可得到控制。

全身不良反应指在注射部位以外的器官出现的体征或全身症状,包括荨麻疹、鼻炎、哮喘、血管性水肿、低血压等。接受常规免疫治疗的患儿全身不良反应发生率为 0.84%~46.70%,接受集群免疫治疗的患儿全身不良反应发生率为 0%~79%,而 70% 以上患儿的症状较轻(1~2 级),均发生于注射后 30 min 以内^[12]。SCIT 发展早期有致死病例的报道,在一项美国的调查中,估计每 2 500 000 次注射中有 1 次致死性反应发生,主要原因是由于医师开具不专业过敏原治疗处方及 SCIT 后缺乏医学监督^[13]。另一项为期 30 年的研究系统性分析了 SCIT 引起的局部及全身不良反应的风险,结果显示 SCIT 的次均全身不良反应发生率为 0.078%,每例患儿 9.000%^[14]。以上数据说明,严格按照标准流程进行 SCIT,并由有经验的专业医护人员进行管理可保证 SCIT 的安全性。

本研究显示,71 例患儿中 39.44% 患儿出现过 1 级不良反应,18.31% 患儿出现过 2 级不良反应,5.63%(4/71)患儿出现过 3 级不良反应,无 4 级不良反应发生。出现 2、3 级不良反应的患儿均为过敏性鼻炎伴哮喘的患儿,且均在 SCIT 注射 4 号药的 30 min 以内发生,经过医护人员急救处理,均及时得到控制。这也再次说明,在医护人员专业监督下进行 SCIT 是安全的。

有研究显示,疾病的严重程度、治疗的有效性是患儿是否继续接受 SCIT 的关键^[7]。症状改善不佳的原因可能是:(1)临床相关过敏原的诊断与治疗不恰当;(2)治疗剂量选择不当;(3)治疗时间过短;(4)依从性差。患儿需要持续至少 3 年的 SCIT,才有可能保证治疗的有效性,而治疗时间的长短取决于患儿的临床症状^[15]。很多患儿能够在结束治疗后获得长期

疗效,而部分患儿会出现症状复发。目前没有特异性的实验室检查指标用于区分哪些患儿容易复发^[16]。因此,医师需要从治疗效果、可能的风险、患儿家庭经济条件、患儿及其家属配合度等多方面来决定 SCIT 的持续时间。同时,注重对患儿及其家属的宣教有利于提高患儿依从性。本研究纳入治疗满 3 年的患儿 71 例为研究对象,样本量不大与早期患儿较高的脱失率息息相关,而相反地,本研究治疗 3 年后的有效率高于 90%,高有效率与纳入患儿的高依从性相关。故如何对患儿进行科学宣教,提高患儿依从性是日后工作的重要任务。

综上所述,在医护人员严格指导下,安脱达® SCIT 治疗儿童变应性鼻炎伴/不伴哮喘是安全有效的。

参考文献

- [1] BOUSQUET J, SCHONEMANN H J, SAMOLINSKI B, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): achievements in 10 years and future needs[J]. J Allergy Clin Immunol, 2012, 130(5): 1049-1062.
- [2] AKDIS M, AKDIS C A. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: multiple suppressor factors at work in immune tolerance to allergens[J]. J Allergy Clin Immunol, 2014, 133(3): 621-631.
- [3] 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[J]. Allergy, 2009, 64(7): 1083-1092.
- [4] ALVAREZ-CUESTA E, BOUSQUET J, CANONICA G W, et al. Standards for practical allergen-specific immunotherapy[J]. Allergy, 2006, 61(82): 1-20.
- [5] TSABOURI S, MAVROUDI A, FEKETE G, et al. Subcutaneous and sublingual immunotherapy in allergic asthma in children[J]. Front Pediatr, 2017, 5: 82.
- [6] SAHIN E, DIZDAR D, DINC M E, et al. Long-term effects of allergen-specific subcutaneous immunotherapy for house dust mite induced allergic rhinitis[J]. J Laryngol Otol, 2017, 131(11): 997-1001.
- [7] PAJNO G B, BERNARDINI R, PERONI D, et al. Clinical practice recommendations for allergen-specific immunotherapy in children; the Italian consensus report[J]. Ital J Pediatr, 2017, 43(1): 13.
- [8] CALDERON M A, GERTH VAN WIJK R, EICHLER I, et al. Perspectives on allergen-specific immunotherapy in childhood; an EAACI position statement[J]. Pediatr Allergy Immunol, 2012, 23(4): 300-306.
- [9] 陈实, 曾霞, 王灵. 儿童呼吸道过敏疾病特异性免疫治疗及随访管理[J]. 中国实用儿科杂志, 2015, 30(1): 37-41.
- [10] BURKS A W, CALDERON M A, CASALE T, et al. Update on allergy immunotherapy: american academy of allergy, asthma & immunology/european academy of allergy and clinical immunology/PRACTALL consensus report[J]. J Allergy Clin Immunol, 2013, 131(5): 1288-1296.

- outcome of crescentic glomerulonephritis from a single center in China; a 10-year review[J]. *Am J Kidney Dis*, 2016, 67(3):376-383.
- [3] HO J, GIBSON I W, ZACHARIAS J, et al. Antigenic heterogeneity of IgA anti-GBM disease; new renal targets of IgA autoantibodies[J]. *Am J Kidney Dis*, 2008, 52(4): 761-765.
- [4] WEN Y K, WEN K I. An unusual case of IgA-mediated anti-glomerular basement membrane disease[J]. *Int Urol Nephrol*, 2013, 45(4):1229-1234.
- [5] WILLIAMSON S R, PHILLIPS C L, ANDREOLI S P. A 25-year experience with pediatric anti-glomerular basement membrane disease[J]. *Pediatr Nephrol*, 2011, 26(1): 85-91.
- [6] BORZA D B, BONDAR O, COLON S, et al. Goodpasture autoantibodies unmask cryptic epitopes by selectively dissociating autoantigen complexes lacking structural reinforcement; novel mechanisms for immune privilege and autoimmune pathogenesis[J]. *Biol Chem*, 2005, 280(29): 27147-27154.
- [7] 姚小丹, 唐政, 陈惠萍, 等. 抗肾小球基膜抗体疾病的临床流行病学分析(附 14 例报告) [J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2001, 10(3):211-217.
- [8] 苗姝, 孙延, 翁文采. 肺出血-肾炎综合征 1 例报告并文献复习[J]. *中国误诊学杂志*, 2004, 4(7):976-978.
- [9] ZHANG Y Y, TANG Z, CHEN D M, et al. Comparison of double filtration plasmapheresis with immunoadsorption therapy in patients with anti-glomerular basement membrane nephritis[J]. *BMC Nephrol*, 2014, 15(1):1288.
- [10] YANG R, HELLMARK T, ZHAO J, et al. Antigen and epitope specificity of anti-glomerular basement membrane antibodies in patients with goodpasture disease with or without anti-neutrophil cytoplasmic antibodies[J]. *J Am Soc Nephro*, 2007, 18(4):1338-1343.
- [11] 崔昭, 贾晓玉, 刘畅, 等. 识别不同靶抗原的抗肾小球基底膜抗体与临床表型相关[J]. *中国血液净化*, 2010, 9(3): 147-151.
- [12] OHLSSON S, HERLITZ H, LUNDBERG S, et al. Circulating anti-glomerular basement membrane antibodies with predominance of subclass IgG4 and false-negative immunoassay test results in anti-glomerular basement membrane disease[J]. *Am J Kidney Dis*, 2014, 63(2): 289-293.
- [13] NASR S H, COLLINS A B, ALEXANDER M P, et al. The clinicopathologic characteristics and outcome of atypical anti-glomerular basement membrane nephritis[J]. *Kidney Int*, 2016, 89(4):897-908.
- [14] BORZA D B, CHEDID M F, COLON S, et al. Recurrent Goodpasture's disease secondary to a monoclonal IgA1-kappa antibody autoreactive with the alpha1/alpha2 chains of type IV collagen[J]. *Am J Kidney Dis*, 2005, 54(2):397-406.
- [15] GHOHESTANI R F, ROTUNDA S L, HUDSON B, et al. Crescentic glomerulonephritis and subepidermal blisters with autoantibodies to alpha5 and alpha6 chains of type IV collagen[J]. *Lab Invest*, 2003, 83(5):605-611.
- [16] JIA X Y, QU Z, CUI Z, et al. Circulating anti-glomerular basement membrane autoantibodies against $\alpha 3(IV)NC1$ undetectable by commercially available enzyme-linked immunosorbent assays[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2012, 17(2):160-166.
- [17] COLEY S M, SHIRAZIAN S, RADHAKRISHNAN J, et al. Monoclonal IgG1 κ anti-glomerular basement membrane disease: a case report[J]. *Am J Kidney Dis*, 2015, 64(2):322-326.
- [18] SAVIGE J A, YEUNG S P, BIERRE A R, et al. Lambda-light-chain-mediated anti-GBM disease [J]. *Nephron*, 1989, 52(2):144-148.
- [19] FERVENZA F C, TERREROS D, BOUTAUD A, et al. Recurrent goodpasture's disease due to a monoclonal IgA-kappa circulating antibody[J]. *Am J Kidney Dis*, 1999, 48(3):549-555.

(收稿日期:2018-01-30 修回日期:2018-05-22)

(上接第 3185 页)

- [11] COX L, NELSON H, LOCKEY R, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 127(1 Suppl):S1-S55.
- [12] 中国过敏性鼻炎研究协作组. 过敏性鼻炎皮下免疫治疗的安全性[J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2017, 24(1):1-14.
- [13] BERNSTEIN D I, WANNER M, BORISH L, et al. Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990—2001[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2004, 113(6):1129-1136.
- [14] KARTAL O, GULEC M, CALISKANER Z, et al. Safety of subcutaneous immunotherapy with inhalant allergen extracts: a single-center 30-year experience from Turkey [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2015, 37(3):280-286.
- [15] KARAKOC-AYDINER E, EIFAN A O, BARIS S, et al. Long-Term effect of sublingual and subcutaneous immunotherapy in dust Mite-Allergic children with asthma/rhinitis: a 3-Year prospective randomized controlled trial[J]. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2015, 25(5):334-342.
- [16] RICCIO A M, DE FERRARI L, CHIAPPORI A, et al. Molecular diagnosis and precision medicine in allergy management[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2016, 54(11): 1705-1714.

(收稿日期:2018-02-02 修回日期:2018-05-24)