

# 特异性免疫治疗变应性鼻炎疗效的动态评估及其对哮喘的影响

瞿申红, 李添应, 许 庚, 文卫平, 史剑波, 林志斌, 陈彦球  
(中山大学附属第一医院耳鼻咽喉科医院, 广东 广州 510080)

**摘 要:**【目的】探讨变应性鼻炎患者特异性免疫治疗(SIT)效果及其在防治支气管哮喘中的意义。【方法】对 167 例螨过敏的持续性变应性鼻炎患者, 进行免疫治疗, 检测各治疗时期患者血清总免疫球蛋白 E (TlgE)、特异性免疫球蛋白 E (SlgE) 和嗜酸性粒细胞阳离子蛋白(ECP)浓度, 并评估其过敏症状的变化。【结果】变应性鼻炎特异性免疫治疗后症状改善 ( $P < 0.01$ ); 儿童变应性鼻炎 SIT 效果较成人好 ( $P < 0.01$ )。此外, 观察期满 3 年的 49 例接受系统免疫治疗的患者与未系统治疗患者 23 例发现, 前者继发哮喘的几率低于后者, 两者比较差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ); 对合并有哮喘的 AR 患者经 SIT 后, 哮喘症状体征有改善; 患者血清 TlgE、SlgE 和 ECP 在 SIT 治疗后水平逐渐降低。【结论】对儿童变应性鼻炎患者有明确变应原者, 免疫治疗应予以考虑; 检测患者血清 TlgE、SlgE 和 ECP 可了解 SIT 的疗效; 对变应性鼻炎进行 SIT 对防治哮喘有重要意义。

关键词: 变应性鼻炎; 哮喘; 特异性免疫治疗; 螨过敏

中图分类号: R765.21

文献标识码: A

文章编号: 1672-3554(2006)05-0575-04

## Evaluation of Effect of Special Immunotherapy on Allergic Rhinitis and Its Influence of Asthma

QU Shen-hong, LI Tian-ying, XU Geng, WEN Wei-ping, SHI Jian-bo, LIN Zhi-bin, CHEN Yan-qiu  
(Otorhinolaryngologic Hospital, The First Affiliated Hospital, SUN Yat-Sen University, Guangzhou 510080, China)

**Abstract:** 【Objective】To investigate the therapeutic effect of special immunotherapy (SIT) on allergic rhinitis (AR) and its meaning of preventing and curing bronchial asthma (BA). 【Method】One hundred and sixty-seven patients, who were suffered from AR and their allergens were mites, were treated with SIT. The total immunoglobulin E (TlgE), specific immunoglobulin E (SlgE) and eosinophil cationic protein (ECP) were detected and the variation of allergic symptom was evaluated in different periods of SIT. 【Result】The symptom of AR has been significantly improved after SIT ( $P < 0.01$ ). The effect of SIT on children was better than that on adults ( $P < 0.01$ ). Moreover, after being followed up for 3 years, 49 patients who received regular SIT have less possibility to suffer from asthma than those of 23 cases patients who had irregular SIT, and the difference between them was statistically significant ( $P < 0.01$ ). For AR patients complicating with asthma, their asthmatic symptoms and physical signs had been improved after SIT. It was increasingly reduced for the level of TlgE, SlgE, and ECP in serum of AR patients after SIT. 【Conclusion】In the case of AR of children who have obvious allergen, SIT should be more considerable. The curative effect of SIT can be known by the detection of the level of TlgE, SlgE, and ECP in serum of AR patients. SIT of AR makes for prevention and cure of asthma. It is very important for preventing and treating asthma to deal with AR by SIT.

Key words: allergic rhinitis; asthma; specific immunotherapy; mite allergy

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2006, 27(5):575-578, 583]

变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)是变应性疾病中最常见的一种, 与哮喘关系密切, 已被确定为哮

收稿日期: 2006-03-07

基金项目: 国家科技攻关计划课题基金资助项目(2004BA720A19-01)

作者简介: 瞿申红(1975-), 男, 湖南醴陵人, 博士生, 现在广西壮族自治区人民医院耳鼻咽喉科; 李添应, 教授, 博士生导师. E-mail:

litianying@yahoo.com.cn

喘的危险因素之一。因此,有效控制变应性鼻炎,应该有利于哮喘的防治。许多变应性皮炎、哮喘患者合并有不同程度的变应性鼻炎症状。2001年WHO发布了关于变应性鼻炎对哮喘的影响(allergic rhinitis and its impact on asthma, ARIA)以来,人们对呼吸道变应性疾病有了新的认识。局部皮质激素治疗呼吸道变应性疾病能较好地控制症状,其抗炎作用较特异性免疫治疗(specific immunotherapy, SIT)更为广泛<sup>[1]</sup>,但它并不能在停药后持久地维持疗效。目前公认免疫治疗是变应性疾病唯一对因治疗方法。治疗变应性疾病的方法依据不同患者和不同病情采用个性化的治疗方案。本研究从二、三级预防的角度,通过对变应性鼻炎患者进行前瞻性的研究观察,对变应性鼻炎患者进行以药物治疗和免疫治疗为主的综合治疗,探讨影响变应性鼻炎患者疗效的因素及其在防治哮喘中的意义。

## 1 材料与方法

### 1.1 病例资料

自2001年1月至2005年5月在中山大学附属第一医院耳鼻咽喉科就诊的AR患者167例进行追踪观察,并建立个人病例档案,采用门诊复诊和电话随访,随访时间为3年。167例中男88例,女79例;儿童89例,年龄在5岁至14岁之间,平均年龄9.8岁;成人组78例,年龄为15岁至61岁,平均年龄31.2岁。167例AR患者中合并有哮喘症状的有33例。对照者血样为血库献血者标本,共30例,平均年龄29.3岁。

### 1.2 治疗方法

用Pharmacia公司全自动CAP系统的吸入变应原过筛试验(Phadiatop)检测仪检测有明确变应原。依据血清特异性免疫抗体检测,筛选单一变应原为螨的患者,应用德国Allergopharma公司生产的标准化变应原脱敏制剂(详见说明书)进行特异性免疫治疗。

治疗方案: 初始治疗:每周上臂外侧皮下注射1次,共15次;第1至4周,用1号试剂(1级浓度:50 IU/mL),各周剂量相应为0.1、0.2、0.4、0.8 mL;第5至8周使用2号试剂(浓度为500 IU/mL),各周剂量相应为0.1、0.2、0.4、0.8 mL;第9至15周使用3号试剂(浓度为5 000 IU/mL),各周剂量相应为0.1、0.2、0.4、0.6、0.8、1.0、1.0 mL; 维持治疗:初始

治疗结束,改用维持量,每2周1次,共3次,使用3号试剂,剂量1.0 mL;每3周1次,共3次,使用3号试剂,剂量1.0 mL;最后每4周1次,使用3号试剂,剂量1.0 mL维持。如因故出现注射中断,注射剂量和浓度应退回此前应用的剂量和浓度级。

### 1.3 诊疗标准

依据2001年WHO ARIA变应性鼻炎的临床评估和分类标准<sup>[2]</sup>。变应性鼻炎诊断及疗效标准参照变应性鼻炎的诊治原则和推荐方案(2004年,兰州)<sup>[3]</sup>。哮喘诊断治疗标准参照2003全球哮喘防治倡议(Global Initiative for Asthma, GINA)。

### 1.4 症状评分

对患者的病情和治疗效果及安全性评估采用门诊回访和电话追踪。变应性鼻炎症状计分标准参照2004年兰州方案。哮喘症状的评分参照中华医学会呼吸病学分会.支气管哮喘防治指南(支气管的定义、诊断、治疗、疗效判断标准及教育和管理方案)<sup>[4]</sup>。

### 1.5 TIgE、SIgE 和 ECP 检测

用Pharmacia UniCAP体外检测特异性免疫治疗(special immunotherapy, SIT)开始时、初始治疗结束后(15周后)、总治疗时间达12个月和18个月四个时段的患者血清总免疫球蛋白E(total immunoglobulin E, TIgE)、特异性免疫球蛋白E(specific immunoglobulin E, SIgE)和嗜酸性粒细胞阳离子蛋白(eosinophil cationic protein, ECP),原理及方法参照说明书。

### 1.6 统计学分析

结果用SPSS12.0统计软件分析,并用配对t检验和方差分析比较SIT1年前后四大症状变化差异及SIT各时段TIgE、SIgE、ECP和鼻部症状总评分差异,用精确概率法比较不同组别SIT后哮喘发生差异。数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示。

## 2 结果

### 2.1 AR患者免疫治疗效果评价

应用标准化变应原对螨过敏的AR患者进行系统SIT达1年后,与治疗前症状评分比较发现,患者鼻塞、流涕、喷嚏、鼻痒四大症状均有改善,四大症状均评分前后1年比较,P均等于0.000,差异有统计学意义(表1)。

表1 79例AR患者SIT满1年前后症状评分

Table 1 Changes of nasal allergic symptoms score in 79 cases with AR after SIT for one year ( $\bar{x} \pm s$ )

Time of SIT	Rhinocnesmus	Shneeze	Rhinorrhea	Nasal obstruction
Beginning of SIT	2.45 $\pm$ 0.44	2.61 $\pm$ 0.38	2.41 $\pm$ 0.58	2.12 $\pm$ 0.88
After 12 months	0.26 $\pm$ 0.21 <sup>1)</sup>	0.19 $\pm$ 0.13 <sup>1)</sup>	0.34 $\pm$ 0.22 <sup>1)</sup>	0.16 $\pm$ 0.12 <sup>1)</sup>
t	36.47	32.144	18.245	15.282
P	0.000	0.000	0.000	0.000

1) Compared with beginning of SIT after paired- samples t test, all P < 0.01

## 2.2 系统SIT治疗患者与未系统治疗患者的前瞻

表2 在SIT各时段的TIgE、SIgE、ECP、鼻部症状变化

Table 2 Changes of TIgE, SIgE, ECP and nasal symptoms in different periods ( $\bar{x} \pm s$ )

Time of SIT	n	TIgE(kU/L)	SIgE(kU/L)	ECP( $\mu$ g/L)	Nasal symptoms
Beginning	60	598.76 $\pm$ 326.16	29.64 $\pm$ 16.62	29.38 $\pm$ 16.62	9.21 $\pm$ 2.78
After 15 weeks	60	306.47 $\pm$ 166.73	27.31 $\pm$ 7.21	10.64 $\pm$ 4.37	6.34 $\pm$ 2.65
After 12 months	60	176.73 $\pm$ 86.41	26.74 $\pm$ 6.29	5.97 $\pm$ 2.64	3.24 $\pm$ 1.75
After 18 months	60	106.31 $\pm$ 60.85 <sup>1)</sup>	14.34 $\pm$ 4.26	4.96 $\pm$ 2.78 <sup>2)</sup>	2.23 $\pm$ 2.22 <sup>3)</sup>
Normal group	30	97.67 $\pm$ 53.65	0	4.81 $\pm$ 3.04	2.17 $\pm$ 2.16

After One- way ANOVA, there is difference among groups of different four SIT periods in four items because that the F value is respectively 93.54, 75.46, 69.23, 47.65, and all P < 0.01, LSD- t test, except comparison of 1), 2), 3) to normal group, all P < 0.005 of other groups comparison; SIT: special immunotherapy

## 2.4 合并有哮喘的AR患者SIT1年后哮喘症状体征评估

33例合并有哮喘症状的AR患者均能按要求接受系统SIT,对其中26例总治疗时间达1年以上的患者进行哮喘症状和体征的评估,并与治疗前比较,无论儿童还是成人哮喘患者症状体征评分前后比较,差异有统计学意义(P < 0.01,表3)。

表3 合并有哮喘的AR患者SIT1年后哮喘症状体征评估

Table 3 Evaluation of asthmatic symptoms and physical signs in AR patients complicating with asthma after SIT ( $\bar{x} \pm s$ )

Time of SIT	Children(n=16)	Adults(n=10)
Beginning of SIT	8.23 $\pm$ 3.76	7.94 $\pm$ 4.03
After 12 months	3.24 $\pm$ 1.53 <sup>1)</sup>	3.96 $\pm$ 1.2 <sup>1)</sup>
t	5.784	4.811
P	0.002	0.005

1) Compared with beginning of SIT after paired- samples t test, two P < 0.01;SIT: special immunotherapy

## 2.5 儿童和成人变应性鼻炎免疫治疗效果比较 SIT治疗前症状评分均在9分以上的儿童和成

## 性比较

完整接受SIT后,167例中有49例患者临床随访观察期满3年(A组)。对未按计划完成SIT的其中23例患者(B组)亦随访观察3年。A组哮喘发生率为0,B组哮喘发生率为6/23(26.09%),两组比较,差异有统计学意义( $\chi^2=13.945$ , P=0.000)。

## 2.3 TIgE、SIgE、ECP变化情况

随着治疗时间推进, TIgE、SIgE、ECP水平和鼻部症状评分均逐渐下降。至SIT第18个月,四个指标与其在SIT第12个月时比较, P均等于0.000(表2)。

年人SIT1年后症状评分比较,四大症状分别评分和总评分,两组比较, P均小于0.01(表4)。

## 3 讨论

### 3.1 SIT治疗AR的机理

哮喘患者中有10%~43%合并变应性鼻炎。由于变应性鼻炎患者血清SIgE的检测结果可作为变应原诊断的重要依据<sup>[9]</sup>,我们是通过检测螨特异性IgE来筛选螨过敏的变应性鼻炎患者的。目前,对IgE介导的变态反应疾病的唯一对因疗法是使用变应原提取物以及由此制造的制剂,对受累患者进行脱敏治疗。用可能诱发病变的变应原进行的脱敏治疗是一种特异性免疫治疗,其作用机理未完全阐明。现在人们普遍认为在变态反应者体内典型的TH2细胞应答,转换为非变态反应性者典型的TH0/TH1细胞的免疫反应,此外在变应原特异性TH2细胞中无变应性的诱导也是其重要作用。特异性免疫治疗对鼻黏膜炎症过程的影响,在于明显抑制炎症细胞的流入,这不限于嗜酸性粒细胞,还包

表 4 儿童和成人变应性鼻炎 SIT 后鼻过敏症状比较(单位:分)  
Table 4 Comparison of nasal allergic symptoms of SIT between children and adults with AR ( $\bar{x} \pm s$ )

Group	n	Rhinocnesmus	Sneeze	Rhinorrhea	Nasal obstruction	Total scores
Children	45	0.39 $\pm$ 0.25	0.44 $\pm$ 0.35	0.54 $\pm$ 0.42	0.41 $\pm$ 0.33	2.32 $\pm$ 0.26
Adults	34	0.13 $\pm$ 0.11	0.19 $\pm$ 0.12	0.16 $\pm$ 0.15	0.19 $\pm$ 0.15	1.01 $\pm$ 0.21
t		6.634	4.641	6.006	10.403	6.606
P		0.000	0.001	0.000	0.000	0.000

By independent-samples t test, the scores of nasal symptoms between children and adults group, all P value are less than 0.01;SIT: special immunotherapy, AR: allergic rhinitis

括 IgE 细胞。其作用原理可能是在 TH2/TH1 转换的意义上改变 T 辅助细胞的应答或者是普遍的 T 细胞能量。另外, SIT 通过对调节性 T 细胞产生影响而重塑 TH1/TH2 网络平衡也是当前对 SIT 机理的认识<sup>[9]</sup>。

### 3.2 ECP、TIgE、SIgE 和过敏症状在 AR 患者 SIT 过程中的变化

本研究显示 SIT 能逐渐减少血清 ECP 含量使得症状逐渐消失,这与 Ferreira 的 SIT 能抑制因抗原刺激引起的 ECP 浓度增加的结论相类似<sup>[7]</sup>,但是 Selnes 等人认为在未经选择的儿童中,血清 ECP 水平与过敏性鼻炎没有关系<sup>[8]</sup>。由于变应性鼻炎是 IgE 介导的 I 型变态反应疾病, SIT 疗效可反应在 TIgE 和 SIgE 的水平下降上,但我们的研究结果表明,两者下降在时间上并不是平行的。由于 SIT 时间很长,不能很快地控制急性发作症状,所以对其疗效的评价应尽量避免急性发作期。依据我们的经验,一般维持治疗开始后,患者过敏症状能控制到患者可以忍受的范围内,所以在 15 周以后开始对 SIT 进行疗效评估比较合理。在 SIT 早期,特别是合并有哮喘的患者,对症治疗的手段是非常必要的。另外,表 4 评分显示,儿童免疫治疗效果明显优于成人。理由可能是儿童免疫系统尚未完全完善,更具可塑性。然而由于 5 岁以下儿童行 SIT 一旦发生全身性不良反应难以控制,故对 5 岁以下儿童谨慎行 SIT,但是,总体上来讲, SIT 很安全的治疗手段。

### 3.3 治疗 AR 对 BA 的影响

由于变应性鼻炎和哮喘是同一疾病在不同部位的表现,特别是有明确变应原的患者,其病因在一定程度上是一致的,因此针对病因的免疫治疗和能同时控制感染性和变态反应性炎症的对症治疗变应性鼻炎无疑是控制炎症发展的最佳手段,本身也是一种很好的预防措施,特别是下气道感染性和变态反应性炎症的预防。依据本研究结果表明, SIT

的规范治疗是非常重要的,针对变应性鼻炎患者进行规范 SIT 治疗,不但可有效的减轻 AR 症状,而且对合并的哮喘症状和体征患者有良好的作用,并且可防止哮喘的发生。这可能是对气道变应性疾病在整个气道的自然过程的有效干预。国外其他学者也有类似的研究结果<sup>[9]</sup>。许多哮喘患者合并有不同程度的鼻部症状,其中很多是变应性鼻炎患者。变应性鼻炎症状未能较好控制的哮喘患者往往治疗效果不稳定,更容易加重或复发。及早、系统、合理个性化干预变应性鼻炎,是对哮喘和鼻炎等变应性疾病有效的二级预防。长期的上气道的高反应性,对下气道的影响关系极为密切。一种可能就是上气道的高反应导致机体处于过敏状态,一旦有变应原侵入下气道,可诱发下呼吸道的变态反应。同样,食物过敏、特应性皮炎患者机体的致敏状态也可能就是从上气道高反应性开始的。另外就是上气道的高反应性直接延续到下气道。因此,尽可能地控制一种变应性疾病的症状,减少它的持续时间,是对另一种变应性疾病有效的预防。免疫治疗的效果要迟于对症治疗,但能获得较为持久的疗效,能满意的控制症状,不需要长期依赖对症治疗的药物。因此对有明确变应原的变应性鼻炎患者,应尽可能地尽早接受注射标准化变应原疫苗为主的免疫治疗。这是对变应性鼻炎的对因治疗和对哮喘的二级预防。除了避免变应原和药物治疗外, SIT 是变应性鼻炎平衡治疗概念中的中坚,关于皮下免疫治疗,其临床疗效、疗效维持时间、对 BA 的预防作用以及减少其他致敏反应等已经被认可<sup>[10]</sup>。合并有哮喘的过敏性鼻炎的患者往往是中重度的过敏患者,这依据变应原检测和症状和 ARIA 规定可以确定,这类患者应优先考虑 SIT<sup>[11]</sup>。

#### 参考文献:

- [1] RAK S, HEINRICH C, SCHEYNIUS A, et al.  
(下转第 583 页 to page 583)

- fluorescence in situ hybridization with direct label DNA probes in single human blastomeres, spermatozoa, amniocytes, and lymphocytes[J]. *Fertil Steril*, 1998, 70(5): 927- 932.
- [7] TEPPERBERG J, PETTENATI M J, RAO P N, et al. Prenatal diagnosis using interphase fluorescence in situ hybridization (FISH): 2- year multi- center retrospective study and review of the literature [J]. *Prenat Diagn*, 2001, 21(4): 293- 301.
- [8] D ALTON M E, MALONE F D, CHELMOW D, et al. Defining the role of fluorescence in situ hybridization on uncultured amniocytes for prenatal diagnosis of aneuploidies[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1997, 176(4): 769- 776.
- [9] WEREMOWICZ S, SANDSTROM D J, MORTON C C, et al. Fluorescence in situ hybridization (FISH) for rapid detection of aneuploidy: experience in 911 prenatal cases[J]. *Prenat Diagn*, 2001, 21(4): 262- 269.
- [10] 张锡然,潘淑娟,张坚宣,等. 应用间期荧光原位杂交技术进行快速产前诊断 [J]. *中国优生与遗传杂志*, 1998, 6(3) :35- 37.
- [11] LEV D, DANIELY M, ZUDIK A, et al. Automatic scanning of interphase FISH for prenatal diagnosis in uncultured amniocytes[J]. *Genet Test*, 2005, 9(1):41- 47.

(编辑 张恩健)

(上接第 578 页 from page 578)

- Comparison of nasal immunohistology in patients with seasona rhinoconjunctivitis treated with topical steroids or specific allergen immunotherapy [J]. *Allergy*, 2005, 60(5):643- 649.
- [2] BACHERT C, VAN- CAUWENBERGE P. The WHO ARIA (allergic rhinitis and its impact on asthma) initiative [J]. *Chem Immunol Allergy*,2003, 82:119- 126.
- [3] 中华医学耳鼻喉科学分会, 中华耳鼻喉科杂志编辑委员会. 变应性鼻炎诊治原则和推荐方案(2004 年, 兰州)[J]. *中华耳鼻喉科杂志*,2005,40(3):166- 167.
- [4] 中华医学会呼吸病学分会. 支气管哮喘防治指南 [J]. *中华结核和呼吸杂志*,1997,20(5):261- 267.
- [5] 吴 浩, 李建国, 喻永鸿, 等. 变应性鼻炎患者血清 IgE 的检测及临床意义[J]. *中山大学学报: 医学科学版*,2004,25 (1) :176- 177.
- [6] JUTEL M, AKDIS M, BUDAK F, et al. IL- 10 and TGF- beta cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy[J]. *Eur J Immunol*, 2003, 33(5):1205- 1214.
- [7] FERREIRA M B, SANTOS A S, SANTOS MC, et al. Nasal ECP patterns and specific immunotherapy in mite- allergic rhinitis patients[J]. *Allerg Immunol (Paris)*, 2005, 37(3):96- 102.
- [8] SELNES A, DOTTERUD L K. No association between serum eosinophil cationic protein and atopic dermatitis or allergic rhinitis in an unselected population of children[J]. *J Eur Acad Dermatol Venerol*, 2005,19(1): 61- 65.
- [9] HALKEN S. Prevention of allergic disease in childhood: clinical and epidemiological aspects of primary and secondary allergy prevention [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2004,15 Suppl 16:4- 5, 9- 32.
- [10] PFAAR O, HORMANN K, KLIMEK L. The value and possibilities of immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis[J]. *MMW Fortschr Med*, 2006, 148(5): 28- 32.
- [11] MAROGNA M, SPADOLINI I, MASSOLO A, et al. Rhinitis and asthma co- morbidity in respiratory allergy due to house dust mite: results of an observational open controlled parallel group study in real- life setting [J]. *Allerg Immunol (Paris)*, 2005, 37(4):135- 142.

(编辑 刘清海)