

舌下免疫治疗在变应性鼻炎中的依从性和安全性分析

李 静 滕尧树 韩加辉 沈 琴 陈 鑫 李 勇

摘 要 **目的** 探讨舌下特异性免疫治疗(sublingual immunotherapy, SLIT)中-重度持续性变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)患者的疗效、安全性和依从性。**方法** 本文对 320 例尘螨皮肤点刺呈阳性的中-重度持续性 AR 患者进行舌下特异性免疫治疗。采用数字表法随机分两组:单纯 SLIT 治疗 160 例 AR 为第 1 组;SLIT 治疗且初始 3 个月中联合使用鼻喷糖皮质激素辅舒良 160 例为第 2 组。并收集两年来未经 SLIT 系统治疗的尘螨 AR 患者 60 例作为对照(对照组)。随访 2 年,对治疗前后的症状及体征分别进行评分,在 2 年的治疗中记录不良反应事件和停药原因。**结果** SLIT 组及 SLIT 组+鼻喷激素组治疗后的症状及体征评分值均明显低于治疗前,差异具统计学意义(P 均 < 0.01)。治疗期间,两组患者不良反应总发生率为 16.6%,无严重全身反应发生。SLIT 组患者依从率为 73.1%,SLIT+鼻喷激素组依从性为 83.2%,两者差异具统计学意义($\chi^2 = 4.68, P < 0.05$)。**结论** SLIT 治疗中-重度持续性尘螨变应性鼻炎安全、有效,同时早期联合使用鼻喷类固醇激素治疗变应性鼻炎可以提高患者的依从性。

关键词 鼻炎 变应性 舌下免疫治疗 病人依从性 类固醇激素

Clinical Research on the Sublingual Immunotherapy in Mitesensitized Patients with Allergic Rhinitis. Li Jing, Teng Yaoshu, Han Jiahui, Shen Qin, Chen Xin, Li Yong. Hangzhou First People's Hospital, Zhejiang 316000, China

Abstract Objective To evaluate the clinical affectivity and safety of sublingual immunotherapy(SLIT) in mite sensitized patients with allergic rhinitis(AR). The treatment compliance and related factors were also particularly analyzed. **Methods** A total of 320 patients with moderate-to-severe AR were enrolled in this study. All patients were divided into two groups:SLIT group and SLIT associated with endonasal glucocorticosteroids. The grade of symptoms and signs, adverse events, as well as patient's adherence to the treatment, were carefully recorded and analyzed during the two years' sublingual immunotherapy. Statistical analysis was performed using SPSS software. **Results** A total of 43 patients in first group and 27 patients in second group were withdraw from the therapy group and the rate of compliance respectively were 73.1% and 83.1%. After the whole period of treatment, both two groups' grade of symptoms and signs were significantly falled. During the course of treatment, no severe general reaction happened. **Conclusion** The SLIT is effective and safe in mite-sensitized patients with AR. In the early stage of SLIT, association with endonasal glucocorticosteroids can raise the compliance.

Key words Rhinitis; Allergic;Sublingual; Patient compliance; Glucocorticosteroids

变应性鼻炎(AR)是以连续性打喷嚏、流清鼻涕、鼻塞和鼻痒为特征的 I 型变态反应。随着环境的变化,AR 发生率呈上升趋势。特异性免疫治疗(specific immunotherapy, SIT)是唯一能改变变应性疾病自然进程的方法^[1]。SIT 具有防止新的致敏形成、预防哮喘发生或减缓哮喘进程的优点^[2,3]。SLIT 能明显改善患者过敏症状、减少鼻喷激素使用以及具有良好的安全性(包括 5 岁以下儿童)正受到诸多学者的关注^[4,5]。本研究拟对笔者医院采用 SLIT 或者 SLIT 早期联合使用鼻喷激素治疗的 320 例中-重度持续性 AR 患者进行临床分析,旨在探讨 SLIT 的疗效、安全

性和依从性及其影响因素。

对象与方法

1. 研究对象:2006 年 1 月~2010 年 4 月就诊笔者医院耳鼻喉科门诊的 AR 患者 320 例,符合 ARIA 以及变应性鼻炎的诊疗指南的诊断标准和免疫治疗适应证^[6]。随机分为两组,第 1 组(SLIT 组):160 例接受 2 年的 SLIT 治疗,其中男性 88 例,女性 72 例,患者年龄 4~58 岁,平均年龄 18.7 ± 13.7 岁;第 2 组(SLIT+鼻喷激素组):160 例接受 2 年的 SLIT,且初始 3 个月联合使用鼻喷激素,其中男性 83 例,女性 77 例,患者年龄 4~59 岁,平均年龄 18.8 ± 13.8 岁。并收集两年来未经 SLIT 系统治疗的尘螨 AR 患者 60 例作为对照(对照组):未经 SLIT 和 SCIT 等系统的免疫治疗,鼻炎发作时用鼻喷激素和(或)生理海水喷鼻进行对症治疗,其中男性 33 例,女性 27 例,患者年龄 6~47 岁,平均年龄 16.8 ± 12.1 岁。

2. 治疗药物:本研究采用标准化舌下含服粉尘螨滴

作者单位:316000 杭州市第一人民医院

通讯作者:李勇,电子信箱:leeyung828@163.com

剂——畅迪(浙江我武生物科技有限公司生产)。鼻喷激素:丙酸氟替卡松鼻喷雾剂——辅舒良(葛兰素史克公司生产)。

3. 诊治方法:SLIT 给药方法:每日给药 1 次,剂量每日递增至维持量,具体如下:14 周岁以下给予粉尘螨滴剂 1、2、3 号各 1 瓶,4 号维持;14 周岁(包括 14 周岁)以上给予 1、2、3、4 号各 1 瓶,5 号维持。第 1 周从 1 号开始,清晨或晚睡前刷牙后滴于舌下,含 1~3min 后吞下,开始 1 滴,第 2~4 天每日递增 1 滴,第 5~7 天每日递增 2 滴。第 2、3 周服用 2 号、3 号,方法同 1 号。14 周岁以下第 4 周起为维持量期,都用 4 号,每日 1 次,每次 3 滴;14 周岁以上,4 号每日 3 滴用两周后第 6 周起用 5 号为维持量,每日 1 次,每次 2 滴。另外,因 14 周岁为临界,可根据患者体重、身高,按疗效最佳原则确定个体化的维持量。

第 1 组,单纯 SLIT 治疗 2 年;第 2 组,SLIT 联合使用辅舒

良鼻喷激素,SLIT 同第 1 组连续使用 2 年,其中治疗第 1 个月联合使用辅舒良,成人和 12 岁以上儿童,每侧鼻孔各 2 喷,每晚 1 次,4~11 岁儿童,每侧鼻孔各 1 喷,每晚 1 次;此后辅舒良逐渐减量,第 2 个月每隔 1 天使用辅舒良 1 次;第 3 个月每隔 2 天使用辅舒良 1 次,第 4 个月以后,辅舒良采取按需使用,即变应性鼻炎发作时使用。对照组:鼻炎发作时用鼻喷激素和(或)生理海水喷鼻进行对症治疗。

4. 症状及体征评分:AR 症状评分见表 1。AR 体征评分如下:0 分:正常大小,下鼻甲颜色为粉红色;1 分:下鼻甲轻度肿胀与苍白,鼻中隔、中鼻甲尚可见;2 分:下鼻甲与鼻中隔或鼻底紧靠,尚有小缝隙,黏膜颜色苍白;3 分:下鼻甲与鼻中隔或鼻底紧贴,见不到中鼻甲,黏膜苍白、水肿。

表 1 AR 症状评分表

评分	主要症状				次要症状			
	鼻痒	喷嚏*	流清涕 [#]	鼻塞	眼痒	流泪	耳痒	其他症状
0 分	无	无	无	无	无	无	无	流浓涕
1 分	间断	3~5	≤5	有意识吸气时	轻痒可忍	打喷嚏时流泪	间断	2 分
2 分	蚁行感,可忍受	6~10	6~9	间歇性、交互性	偶需揉眼	介于 1 和 3 之间	痒可忍受	头疼
3 分	蚁行感,难忍	≥11	≥10	全天张口呼吸	经常揉眼	不打喷嚏也流泪	痒难忍受	2 分

* 1 次连续喷嚏个数,[#]每日擤鼻次数

5. 安全性评价:SLIT 引起的不良反应分为局部不良反应和全身不良反应。根据 2006 年 EAACI 关于免疫治疗的标准中提出的全身不良反应分级系统对 SLIT 不良事件进行分级^[7],详见表 2。

表 2 SIT 全身不良反应分级

级别	临床表现
0 级	无症状或非特异性症状 轻度全身反应
1 级	症状:局部荨麻疹、鼻炎或轻度哮喘(峰流速自基线下降 < 20%) 中度全身反应
2 级	症状:缓慢发生(>15min)全身荨麻疹或中度哮喘(峰流速自基线下降 <40%) 重度(非致命性)全身反应
3 级	症状:快速发生(<15min)全身荨麻疹、重度哮喘(峰流速自基线下降 >40%) 过敏性休克
4 级	症状:立即发生瘙痒反应、面部潮红、红斑、全身荨麻疹、哮喘(血管性水肿)、速发型哮喘、低血压等

6. 依从性测定:随访两年期间,开通电话答疑热线,接受患者的咨询,并有专人定期电话随访,对患者出现的 SLIT 不良事件、相应处理及提前退出治疗的原因等做好记录。如

果 SLIT 未满两年疗程,则视为不依从。患者依从率是指完成 SLIT 两年疗程的患者人数占组内总人数的百分比。

7. 疗效评价:按兰州会议(2004)标准判定疗效^[8]:(治疗前总分-治疗后总分)/治疗前总分×100%,≥66%为显效,症状明显缓解或消失;26%~65%为有效,症状部分缓解;≤25%为无效,无效为症状无缓解或加重。

8. 统计学方法:采用 SPSS 10.0 统计软件进行统计学分析。计量资料符合正态分布以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,治疗前后比较采用配对设计 *t* 检验,率的比较采用 χ^2 检验。*P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

结 果

1. 症状及体征评分:两组治疗后的症状及体征评分值均明显低于治疗前,差异均具有统计学意义(*P* 均 < 0.05),见表 3。

2. 不良反应分析:320 例患者中有 53 例(16.6%)出现不良反应,其中局部不良反应 33 例,全身不良反应 20 例。出现局部不良反应的 33 例患者中,17 例出现口腔黏膜瘙痒不适,15 例为胃肠道不适,1 例患儿每晚睡前服用后出现牙齿变黑。口腔黏膜瘙痒不适及胃肠道反应在使用一段时间后耐受,自行缓解,部分腹泻患者给予对症治疗药物。出现牙齿变黑的患儿,改为早上服药,并在给药 10min 后漱口,

牙齿变黑好转。20 例出现全身不良反应,均为轻 - 中度全身反应,其中 8 例出现鼻塞(1 级)、打喷嚏加重的现象,7 例出现局部荨麻疹(1 级),2 例出现轻度

哮喘(1 级),3 例患者缓慢出现全身荨麻疹(2 级),给予对症药物并及时调整服用剂量后好转。

表 3 两组 AR 患者治疗前后疗效评价

组别	症状		体征	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
SLIT 组	10.84 + 3.27	3.42 + 1.08 *	2.78 + 0.45	1.48 + 0.50
SLIT + 鼻喷激素组	10.67 + 2.43	2.72 + 1.07 *	2.81 + 0.39	1.21 + 0.41
对照组	10.88 + 3.10	7.68 + 2.44	2.72 + 0.45	2.20 + 0.48

* SLIT 组和 SLIT + 鼻喷激素组症状、体征与治疗前相比, $P < 0.05$; 与对照组治疗后症状比较, * $P < 0.05$

3. 治疗依从性:随访 320 例 AR 患者中,治疗两年内有 70 例因各种原因自行停药,见表 4。SLIT 组完成两年服药疗程的患者 117 例,SLIT + 鼻喷激素组则为 133 例,两组依从率分别为 73.1% 和 83.2%。两组依从率采用卡方检验,差异具有显著性($\chi^2 = 4.68, P = 0.031$)。

表 4 两组 AR 患者停药原因分布[$n(\%)$]

停药原因	停药人数	
	SLIT 组	SLIT + 鼻喷激素组
鼻部症状缓解不明显	27(16.9)	11(6.9)
疗程长、费用高、使用不方便	7(4.4)	10(6.3)
局部不良反应	5(3.1)	3(1.9)
怕长期服用有不良反应	2(1.3)	1(0.6)
短期服用后自觉治愈	1(0.6)	2(1.3)
其他	1(0.6)	0
合计	43(26.9)	27(16.8)

4. 疗效判定:SLIT 组完成疗程的 117 例,无效人数 18 例。SLIT 组联合鼻内激素组完成疗程的有 133 例,无效人数 20 例。对照组有效率低于治疗组,见表 5。

表 5 SLIT 组和 SLIT + 鼻喷激素组

组别	显效人数	有效人数	无效人数	总有效率(%)
SLIT 组	11	87	19	83.8
SLIT + 鼻用激素组	17	96	20	85.0
对照组	2	21	37	38.3

讨 论

自 1986 年以来,已经有多项设计良好的随机、双盲、安慰剂对照研究以及荟萃分析,充分肯定了 SLIT 在变应性疾病中的疗效及安全性^[9]。国内张瑜等^[10]对 SLIT 治疗过敏性鼻炎的疗效进行了观察,结果治疗总有效率达 84.5%。在本研究中,两组患者症状及体征评分较治疗前均有明显下降,两组的治疗有效

率分别为 83.8% 和 85.0%,显示了 SLIT 治疗过敏性鼻炎具有较好的疗效。

一项多中心双盲对照研究中发现,每位患者出现局部或全身不良反应的概率为 0.15 ~ 0.20^[11]。本研究中,出现不良反应的患者有 53 例(16.6%),与之基本相符合。33 例为局部不良反应,20 例患者出现全身不良反应,全身反应均为轻 - 中度全身反应,未发生严重全身不良反应及过敏性休克,提示 SLIT 治疗过敏性鼻炎具有良好的安全性。虽然,总体上 SLIT 治疗过敏性鼻炎是安全的,国内外至今没有死亡病例的发生,但是目前也有过敏性休克的报道发生^[12],国内也曾报道 1 例面部及背部严重脓疱疹^[13]。

变应性疾病是一种慢性疾病,无法单纯依靠医护人员控制病情,需要患者的长期配合,特别是儿童患者,其依从性及治疗效果的好坏依赖于家长的配合^[14]。因此,AR 的健康教育必须延伸到家庭中,使家长充分认识治疗的重要性,只有坚持长期、规范的治疗,症状才能得到控制^[15]。在早期的研究中,特异性免疫治疗依从性较低,现今 SIT 有了优化给药方式,并开始注重对患者的宣教,依从性有所提高,国外报道两者依从性大约在 75% ~ 90%^[16]。国内崔琬^[17]的研究显示,通过电话随访能显著提高患者的依从性。陈建军等对 SLIT 治疗中脱落的原因及对策进行了分析,舌下含服免疫治疗脱落率较高,未干预组脱落率达 45.19%,干预组为 18.25%,结果显示经干预及加强患者管理后可显著降低脱落率,早期特别是前 3 个月终止治疗的人数最多,可能与早期增量期较易出现不耐受且 SLIT 起效较晚有关。在本研究中,我们对患者进行了严格的管理,耐心的讲解和定期的电话随访,使 SLIT 显示了较好的依从性,SLIT 组为 73.1%,SLIT + 鼻用激素组为 83.2%,差异有统计学意

义。并且疗效及使用的不方便、疗程长为主要的不从原因。综上所述,SLIT 治疗过敏性鼻炎安全有效,早期联合鼻内激素能增强患者信心及治疗依从性。

参考文献

- 1 Bousquet J, Khaltaev N, Cruz A. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update[J]. *Allergy*, 2008, 63 (86): 8-160
- 2 Niggemann B, Jacobsen L, Dreborg S, *et al.* Five-year follow-up on the PAT study: specific immunotherapy and long-term prevention of asthma in children[J]. *Allergy*, 2006, 61(7):855-859
- 3 Valovirta E, Jacobsen L, Niggemann B, *et al.* A 3-year course of subcutaneous specific immunotherapy results in long-term prevention of asthma in children: ten year follow-up on the PAT-study[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2006, 117(3):721
- 4 Fiocchi A, Pajno G, La Grutta, *et al.* Safety of sublingual-swallow immunotherapy in children aged 3 to 7 years *Annals of allergy, asthma, & immunology* [J]. 2005,95(3):254-258
- 5 Rienzo VD, Minelli M, Musarra A, *et al.* Passalacqua G. Post-marketing survey on the safety of sublingual immunotherapy in children below the age of 5 years[J]. *Clin Exp Allergy*, 2005, 35(5):560-564
- 6 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编委会鼻科组,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组. 变应性鼻炎诊断和治疗指南(2009年,武夷山)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2009,44(12):977-978
- 7 Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, *et al.* Standards for practical allergen-specific immunotherapy [J]. *Allergy*, 2006, 61 (82):1-20
- 8 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会,中华医学会耳鼻咽喉科

分会. 变应性鼻炎的诊治原则和推荐方案(2004年,兰州)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2004,40(3):166-167

- 9 Kariyawasam HK, Rotiroti G, Robinson DS. Sublingual immunotherapy in allergic rhinitis: indications, efficacy and safety[J]. *Rhinology*, 2013, 51(1):9-17
- 10 张瑜,徐赛男,刘杰. 舌下特异性免疫治疗与皮下脱敏治疗针对变应性鼻炎疗效的比较[J]. 浙江创伤外科, 2008, 13(6):545
- 11 Gidaro GB, Marcucci F, Sensi L, *et al.* The safety of sublingual-swallow immunotherapy: an analysis of published studies[J]. *Clin Exp Allergy*, 2005, 35(10):1407-1408
- 12 Blazowski L. Anaphylactic shock because of sublingual immunotherapy overdose during third year of maintenance dose[J]. *Allergy*, 2008, 63(3):374
- 13 朱亮,陆纪红,谢青,等. 皮下免疫和舌下免疫治疗尘螨变应性鼻炎的安全性及依从性分析[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2010, 45(6):444-449
- 14 Pajno GB, Caminiti L, Crisafulli G, *et al.* Adherence to sublingual immunotherapy in preschool children[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2012,23(7):688-689
- 15 魏玮,黄振云. 粉尘螨滴剂治疗过敏性鼻炎的有效性和依从性[J]. 山西医药杂志, 2008, 37(11):970-971
- 16 Incorvaia C, Mauro M, Ridolo E, *et al.* Patient's compliance with allergen immunotherapy [J]. *Patient Preference and Adherence*. 2008,2(2):247-251
- 17 崔珑. 电话随访对鼻炎儿童舌下脱敏治疗依从性的影响[J]. 海南医学院学报, 2010,16(3):367-369

(收稿日期:2013-02-04)

(修回日期:2013-03-18)

强直性脊柱炎致强直髋患者骨盆倾斜角与股骨颈前倾角相关性分析

姜 炜 朱锦宇 王华溢 薛 刚 朱庆生

摘 要 目的 探讨强直性脊柱炎致髋关节僵直患者骨盆前倾角与股骨颈前倾角之间的相关性,及对于术中假体定位的指导作用。**方法** 2011年6月~2012年10月入西京医院骨关节外科接受人工全髋关节置换术的21例强直性脊柱炎髋关节僵直患者分别行骨盆CT平扫加三维重建、股骨远端CT平扫,分别测量骨盆倾斜角度及股骨颈前倾角。**结果** 强直性脊柱炎髋关节僵直患者其骨盆倾斜角度与股骨颈前倾角之间存在线性相关。**结论** 强直性脊柱炎髋关节僵直患者骨盆前倾角与股骨颈前倾角之间存在相关性。根据两者线性关系,对于患者行人工全髋关节置换术中前倾角的定位及术后髋关节功能改善、减少假体脱位发生概率有一定的帮助。

关键词 强直性脊柱炎 骨性僵直 人工全髋关节置换术 骨盆倾斜角 股骨颈前倾角

Correlation between Pelvic Tilt and Femoral Neck Anteversion of the Bony Ankylosis of Hip Joint in Patients with Ankylosing Spondylitis.

Jiang Wei, Zhu Jinyu, Wang Huayi, Xue Gang, Zhu Qingsheng. The Fourth Military Medical University Xijing Hospital Joint Surgery, Shaanxi 710032, China

作者单位:710032 西安,第四军医大学西京医院骨关节外科