

粉尘螨变应原疫苗舌下含服联合布地奈德治疗 儿童过敏性哮喘临床评价*

王文辉¹, 陈哲², 胡驰¹, 缪学雨¹, 解中敏¹, 郭磊¹, 艾涛³

(1. 四川省宜宾市第三人民医院, 四川 宜宾 644600; 2. 新疆生产建设兵团第一师医院, 新疆 阿克苏 843000;
3. 四川省成都市妇女儿童中心医院, 四川 成都 610031)

摘要:目的 观察舌下含服粉尘螨变应原疫苗联合布地奈德治疗儿童过敏性哮喘(AS)的临床疗效。方法 选择2015年12月至2018年6月宜宾市第三人民医院儿科收治的AS患儿120例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各60例。两组均予布地奈德混悬液雾化吸入治疗,观察组患儿加粉尘螨变应原疫苗舌下含服。结果 与治疗前比较,两组患儿哮喘症状日间与夜间评分、月均用药评分及哮喘控制问卷评分均显著降低($P < 0.05$),第1秒用力呼气容积(FEV₁)、用力肺活量(FVC)及第1秒用力呼气容积占用力肺活量(FEV₁/FVC)均显著升高($P < 0.05$),且观察组上述指标改善程度均显著优于对照组($P < 0.05$);与治疗前比较,观察组患儿治疗后血清过敏原特异性免疫球蛋白E水平显著降低,过敏原特异性免疫球蛋白G₄水平显著升高($P < 0.05$);两组患儿均无严重不良反应。结论 舌下含服粉尘螨变应原疫苗联合布地奈德治疗AS,可改善哮喘症状,增强肺功能及免疫力。

关键词: 儿童;过敏性哮喘;特异性免疫治疗;粉尘螨变应原疫苗;临床疗效

中图分类号:R969.4;R974+.3

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)20-0034-03

Clinical Evaluation on Sublingual Dust Mite Allergen Vaccine Combined with Budesonide in the Treatment of Children Patients with Allergic Asthma

WANG Wenhui¹, CHEN Zhe², HU Chi¹, MIAO Xueyu¹, XIE Zhongmin¹, GUO Lei¹, AI Tao³

(1. Yibin Third People's Hospital, Yibin, Sichuan, China 644600; 2. The First Division Hospital of Xinjiang Production and Construction Corps, Aksu, Xinjiang, China 843000; 3. Chengdu Women's & Children's Central Hospital, Chengdu, Sichuan, China 610031)

Abstract: **Objective** To observe the clinical efficacy of sublingual dust mite allergen vaccine combined with budesonide in the treatment of children with allergic asthma(AS). **Methods** Totally 120 children patients with AS admitted to the Pediatrics Department of Yibin Third People's Hospital from December 2015 to June 2018 were selected and divided into the observation group and the control group according to the random number table method, 60 cases in each group. The patients in the two groups were treated with Budesonide Suspension for Inhalation, on this basis, the patients in the observation group were treated with Dust Mite Allergen Vaccine sublingually. **Results** Compared with those before treatment, the daytime and nighttime scores of asthmatic symptoms, score of monthly average medication and score of asthma control questionnaire were significantly lower($P < 0.05$), while the forced expiratory volume in 1 second(FEV₁), forced vital capacity(FVC), FEV₁/FVC were significantly higher in the two groups after treatment($P < 0.05$), and the improvement of the above indexes in the observation group was significantly better than that in the control group($P < 0.05$). Compared with those before treatment, the level of serum allergen-specific immunoglobulin E was significantly decreased, while the level of allergen-specific immunoglobulin G₄ was significantly increased in the observation group after treatment($P < 0.05$). There were no serious adverse reactions in the two groups. **Conclusion** Sublingual dust mite allergen vaccine combined with budesonide in the treatment of AS can improve asthma symptoms, enhance lung function and immunity.

Key words: children; allergic asthma; specific immunotherapy; sublingual dust mite allergen vaccine; clinical efficacy

过敏性哮喘(AS)是儿童常见慢性呼吸道疾病,是指易感体质与致敏原接触后由免疫球蛋白E(IgE)介导的过敏性疾病,近年来,发病率呈逐年增高趋势^[1]。药物治疗仅可暂时控制症状,无法彻底避免过敏原,停药后易复发^[2]。尘螨是儿童AS的主要诱因,可加重哮喘,降低患儿对尘螨致敏原的敏感性是防治哮喘的关键。特异性免疫治疗(SIT)是指予以致敏变应原持续刺激机体,

使机体对该变应原适应及耐受的对因疗法,其中舌下免疫治疗(SLIT)由于给药便捷,易为患儿及家长接受^[3]。本研究中观察了SLIT联合布地奈德治疗儿童AS的临床疗效及安全性。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:参照《儿童支气管哮喘诊断与防治指南》^[4]

*基金项目:四川省卫生和计划生育委员会科研课题[17PJ277]。

第一作者:王文辉,女,回族,大学本科,主任医师,研究方向为新生儿、小儿呼吸、消化、神经系统疾病的诊治,(电子信箱)1548041688@qq.com。

诊断为AS,程度轻中度;皮肤点刺试验显示尘螨阳性;无心、肝、肾等重要器官功能障碍;年龄4~14岁;依从性良好,愿意接受随访。本研究经医院医学伦理委员会批准,患儿监护人签署知情同意书。

排除标准:伴鼻息肉;皮肤过敏;既往有免疫治疗史;免疫功能异常;对糖皮质激素过敏;不具备随访条件。

病例选择与分组:选取宜宾市第三人民医院儿科2015年12月至2018年6月收治的AS患儿120例,按随机数字表法分为对照组和观察组,各60例。两组患儿一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患儿一般资料比较($n = 60$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	体质量指数 ($\bar{X} \pm s$,kg/m ²)	病程 ($\bar{X} \pm s$,年)	病情严重程度 (轻度/中度,例)
观察组	38/22	8.68 ± 2.71	20.06 ± 2.39	3.62 ± 1.17	19/41
对照组	35/25	8.72 ± 2.82	19.32 ± 2.23	3.54 ± 1.12	15/45
χ^2/t 值	0.315	0.079	1.754	0.383	0.657
P 值	0.575	0.937	0.082	0.703	0.418

1.2 方法

两组患儿均予相应对症治疗,并予吸入用布地奈德混悬液(AstraZeneca Pty Ltd,进口药品注册证号H20140474,规格为每支2 mL:0.5 mg)雾化吸入,每次0.5 mg,每天2次,氧气驱动雾化,每次雾化持续10 min;观察组患儿加用SLIT:舌下含服尘螨滴剂(畅迪,浙江我武生物科技股份有限公司,国药准字S20060012,规格为每瓶2 mL,粉尘螨滴剂1,2,3,4,5号的蛋白质质量浓度分别为1,10,100,333,1 000 $\mu\text{g/mL}$),于每天早餐前服用,每天1次。整个治疗分为剂量递增期和剂量维持期2个阶段,其中剂量递增期为前3周,第1,2,3周分别应用畅迪1,2,3号;每周7天分别使用1,2,3,4,6,8,10滴;剂量维持期从第4周开始,应用畅迪4号,每天1次,每次3滴,维持1年。治疗期间若出现不良反应,按药品说明书或遵医嘱予相应处理。

1.3 观察指标

哮喘症状评分^[5]:1)日间评分标准,0分,无症状;1分,有少许短时间症状;2分,至少2次短时间症状;3分,1天中经常出现轻微症状,但基本不影响日常生活、工

作;4分,1天中经常出现较严重症状,明显影响日常生活、工作;5分,有严重症状,导致生活、工作无法正常进行。2)夜间评分标准,0分,无症状;1分,醒来1次或出现早醒;2分,醒来2次包括早醒;3分,醒来多次;4分,无法入睡。治疗前后各评价1次。

用药评分:记录用药总剂量,并参照世界变态反应组织(WAO)评分方法^[6]进行用药评分。

哮喘控制问卷(ACQ)^[7]评分:于治疗前后调查患儿哮喘发作状况,由患儿及其家属共同回答以下5个问题:前1周,夜间因哮喘而醒的天数;晨间哮喘发作程度;日常活动受哮喘的影响程度;是否发生过因哮喘引起的呼吸困难;哮喘出现多长时间。根据无(0分)、很少(1分)、有些(2分)、中度(3分)、较严重(4分)、很严重(5分)、极其严重(6分)进行计分,以所有问题得分的均值为最终得分,评分越低表示哮喘症状控制越好。

肺功能指标:治疗前后采用MS-10S型肺功能仪测定患儿,第1秒用力呼气容积(FEV₁)、用力肺活量(FVC),计算两者比值(FEV₁/FVC)。

血清过敏原特异性IgE抗体(sIgE)及过敏原特异性IgG₄抗体(sIgG₄)水平测定:于治疗前后采集患儿静脉血,以酶联免疫吸附(ELISA)法测定血清粉尘螨sIgE及sIgG₄,试剂盒购于英国Binding Site公司,按试剂盒说明书操作。

安全性:记录治疗期间患儿胸闷、口唇瘙痒、疲倦、肠胃不适等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 20.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表4。观察组用药初始阶段出现9例不良反应(15.00%),包括胸闷、口唇瘙痒、肠胃不适各2例,疲劳3例,均轻微、持续时间短,能自行恢复,不影响治疗,均无过敏性休克等严重不良反应。

3 讨论

在我国,粉尘螨是引发I型过敏性疾病的主要变应原,是导致儿童哮喘反复发作的重要原因。在无法彻底避免变应原的前提下,改善患儿对变应原的耐受性尤为

表2 两组患儿哮喘症状评分、月均用药评分及ACQ评分比较($\bar{X} \pm s$,分, $n = 60$)

组别	日间评分		夜间评分		月均用药评分		ACQ评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	1.25 ± 0.37	0.29 ± 0.08 [#]	0.85 ± 0.17	0.22 ± 0.09 [#]	105.25 ± 30.68	23.57 ± 7.22 [#]	1.72 ± 0.55	0.31 ± 0.08 [#]
对照组	1.29 ± 0.31	0.86 ± 0.24 [#]	0.91 ± 0.24	0.37 ± 0.08 [#]	109.87 ± 26.87	79.54 ± 24.61 [#]	1.67 ± 0.51	0.84 ± 0.23 [#]
t 值	0.642	17.453	1.580	9.649	0.877	16.904	0.516	16.859
P 值	0.522	0.000	0.117	0.000	0.382	0.000	0.607	0.000

注:与本组治疗前比较,[#] $P < 0.05$ 。下表同。

表3 两组患儿肺功能指标变化比较($\bar{X} \pm s, n=60$)

组别	FEV ₁ (L)		FVC(L)		FEV ₁ /FVC(%)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	1.13 ± 0.24	1.68 ± 0.32 [#]	1.64 ± 0.45	1.95 ± 0.36 [#]	68.90 ± 3.15	86.15 ± 2.24 [#]
对照组	1.15 ± 0.25	1.32 ± 0.27 [#]	1.62 ± 0.31	1.78 ± 0.39 [#]	68.86 ± 2.75	74.16 ± 2.87 [#]
t 值	0.447	6.660	0.284	2.481	0.074	25.510
P 值	0.656	0.000	0.777	0.015	0.941	0.000

表4 两组患儿血清 sIgE 及 sIgG4 水平比较($\bar{X} \pm s, U/L, n=60$)

组别	sIgE		sIgG4	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	82.32 ± 11.57	65.12 ± 14.39 [#]	49.84 ± 15.31	64.87 ± 13.49 [#]
对照组	80.74 ± 13.54	78.22 ± 10.58	48.76 ± 14.29	49.12 ± 12.67
t 值	0.687	5.681	0.399	6.592
P 值	0.493	0.000	0.690	0.000

关键。SIT 是目前唯一可能阻断病情发展、实现治愈的手段,以其安全有效、服用方便等优点,特别适用于儿童,可有效改善过敏性疾病患儿的临床症状,减少对症用药,改善其生活质量^[8-9]。

SLIT 需坚持进行 3~6 年后方见效果,且越早治疗效果越好^[10]。本研究结果显示,治疗 1 年后,观察组哮喘症状评分、月均用药评分及 ACQ 评分均明显低于对照组,表明 SLIT 治疗能改善患儿临床症状及哮喘控制效果,与刘晓颖等^[11]的报道一致。关于 SLIT 能否改善哮喘患儿肺功能目前仍有分歧。NIU 等^[12]对 145 例哮喘患儿予以尘螨 SLIT 治疗 30 周后发现,患儿 FVC 和 FEV₁ 均明显改善。丁莲富等^[13]认为,SLIT 并不能明显改善患儿的 FEV₁ 等肺功能指标。本研究结果显示,治疗 1 年后,观察组患儿的 FEV₁,FVC,FEV₁/FVC 均明显高于对照组,表明 SLIT 能改善患儿的肺功能。不同研究报道存在差异,可能与纳入患儿病情严重程度、治疗周期及样本量不同有关。此外,本研究中所有患儿均无严重不良反应,依从性良好。

SIT 能改善免疫调节反应,从而阻断疾病进程。通过检测血清 sIgE 和 sIgG4 水平,能判断机体对变应原的敏感程度。过敏变应原侵入人体后主要是引发 Th₂ 型免疫反应。Th₂ 细胞所产生的白细胞介素 4(IL-4)、白细胞介素 13(IL-13)等因子激活 Ig,并促使 B 细胞释放大量的 IgE^[14]。特异性 T 细胞中外周耐受虽已获得证实,而在变应原 SLIT 过程中,B 细胞仍具备产生特异性 IgE 抗体的能力。本研究结果显示,治疗 1 年后,对照组患儿血清 sIgE 及 sIgG4 与治疗前相比无明显变化,而观察组患儿 sIgE 较治疗前明显降低,sIgG4 较治疗前明显升高,表明通过 SLIT,免疫应答由 IgE 转变为 IgG4 优势表型,IgG 通过与 IgE 竞争变应原而对 IgE 介导的炎症反应起

到抑制作用,缓解过敏症状,促使机体对过敏原免疫耐受。

综上所述,舌下含服粉尘螨变应原疫苗联合布地奈德治疗儿童 AS 可改善哮喘症状,增强肺功能及免疫力。

参考文献:

- [1] 邓敏,许丽娟. 粉尘螨滴剂舌下含服治疗过敏性哮喘儿童临床疗效及免疫机制探讨[J]. 河北医学,2016,22(2):290-293.
- [2] 高月娟,刘金丽,王景欣,等. 玉屏风颗粒对过敏性哮喘大鼠气道炎症因子的影响[J]. 中成药,2016,38(11):2466-2469.
- [3] 邵剑波,冯爽,刘少锋,等. 粉尘螨滴剂治疗变应性鼻炎儿童反复鼻衄临床评价[J]. 中国药业,2016,25(21):55-57.
- [4] 中华医学会儿科学会呼吸学组. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南[J]. 中华儿科杂志,2008,46(10):745-753.
- [5] BOZEK A,IGNASIAK B,FILIPOWSKA B,et al. House dust mite sublingual immunotherapy: a double-blind, placebo-controlled study in elderly patients with allergic rhinitis[J]. Clinical & Experimental Allergy,2013,43(2):242-248.
- [6] 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[J]. Allergy,2010,62(3):317-324.
- [7] 齐军,吴倩,李森,等. 哮喘控制问卷与哮喘生命质量问卷在哮喘患者中的应用价值研究[J]. 国际呼吸杂志,2014,34(3):174-176.
- [8] 吴少皎,陈实,陈冰,等. 屋尘螨皮下特异性免疫治疗对儿童过敏性哮喘伴鼻炎肺功能及症状的影响分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2017,31(17):1352-1355.
- [9] FENG B,XIANG H,JIN H,et al. Efficacy of Sublingual Immunotherapy for House Dust Mite-Induced Allergic Rhinitis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials[J]. Allergy Asthma Immunol Res,2017,9(3):220-228.
- [10] 崔琰,夏忠芳,王智楠,等. 标准化粉尘螨滴剂治疗单一和多重过敏变应性鼻炎患儿的长期疗效评估[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2015,29(12):1094-1097.
- [11] 刘晓颖,王群,皇惠杰,等. 舌下含服尘螨特异性免疫治疗小儿支气管哮喘合并变应性鼻炎临床观察[J]. 山东医药,2016,56(20):5-8.
- [12] NIU CK,CHEN WY,HUANG JL,et al. Efficacy of sublingual immunotherapy with high-dose mite extracts in asthma: a multi-center, double-blind, randomized, and placebo-controlled study in Taiwan[J]. Respir Med,2006,100(8):1374-1383.
- [13] 丁莲富,陈强,李岚,等. 舌下特异性免疫治疗过敏性鼻炎/过敏性哮喘患儿 IL-17 和 IL-35 水平的变化及临床疗效[J]. 中国当代儿科杂志,2014,16(12):1206-1210.
- [14] 陈惠文,陈源莹,包增兰. 不同疗程舌下特异性免疫治疗过敏性哮喘伴鼻炎儿童的疗效与安全性评估[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2017,31(3):223-226.

(收稿日期:2019-01-19)