

# 特异性尘螨皮下免疫治疗儿童变应性鼻炎的疗效

马海燕<sup>1\*</sup> 王东明<sup>1</sup> 丁玲<sup>2</sup> 郭金霞<sup>1</sup> 郑召兵<sup>1</sup> 王军霞<sup>1</sup>

1 桓台县人民医院儿科 山东 淄博 256400;

2 山东体育学院山东省科学健身指导中心 山东 济南 250102

**【摘要】** 目的 研究特异性尘螨皮下免疫治疗儿童变应性鼻炎(AR)的疗效及对血清免疫因子和 Th1/Th2 细胞水平的影响。方法 回顾性分析 56 例 AR 患者治疗前后的临床资料,并进行视觉模拟量表(VAS)评分,同时分别用 ELISA 和流式细胞仪分析治疗前后血清中免疫因子 IgE、IL-2、IL-4 和 INF- $\gamma$  变化以及免疫细胞 Th1/Th2 变化。结果 治疗前、完成初始治疗、维持治疗 1、2 及 3 年的 AR 患者 VAS 评分逐渐下降。在维持治疗 2 年组患儿血清 IgE 和 IL-4 在治疗后的水平显著下降,而 INF- $\gamma$  和 IL-2 水平显著上升, $P$  均  $< 0.05$ 。在维持治疗 2 年组患儿全血中 Th1 细胞含量升高,而 Th2 细胞含量降低, $P$  均  $< 0.05$ 。结论 特异性尘螨皮下免疫治疗能够有效缓解 AR 患者的临床症状,改善血清 IgE、IL-2、IL-4 和 INF- $\gamma$  水平和恢复 Th1/Th2 平衡。

**【关键词】** 过敏性鼻炎;特异性尘螨免疫治疗;细胞因子;Th1/Th2 细胞;视觉模拟量表

**【中图分类号】** R725 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1001-9510(2022)04-0273-04

**DOI:** 10.19739/j.cnki.issn1001-9510.2022.04.007

## Effect of subcutaneous immunotherapy with specific dust mites on allergic rhinitis in children

MA Haiyan<sup>1\*</sup> WANG Dongming<sup>1</sup> DING Ling<sup>2</sup> GUO Jinxia<sup>1</sup> ZHENG Zhaobing<sup>1</sup> WANG Junxia<sup>1</sup>

1 Department of Pediatrics, Huantai People's Hospital, Zibo 256400, Shandong, P. R. China;

2 Shandong Scientific Fitness Guidance Center, Shandong Sport University, Jinan 250102, Shandong, P. R. China

**【Abstract】** **Objective** To investigate the effect of subcutaneous immunotherapy with specific dust mites on allergic rhinitis (AR) in children and the levels of serum immune factors and Th1/Th2 cells. **Methods** The clinical data of 82 children with AR before and after the treatment were retrospectively analyzed, and visual analogue scale (VAS) score was performed. The changes of serum IgE, IL-2, IL-4 and INF- $\gamma$ , as well as Th1/Th2 of immune cells were analyzed by ELISA and flow cytometry respectively. **Results** VAS scores of AR children decreased gradually before the treatment, after the initial treatment, and 1 year, 2 years and 3 years of maintenance treatment. After 2 years of maintenance treatment, the levels of serum IgE and IL-4 decreased significantly, while the levels of INF- $\gamma$  and IL-2 increased significantly,  $P < 0.05$ . In the 2-year maintenance treatment group, the total blood Th1 cell content increased, while Th2 cell content decreased, both  $P < 0.05$ . **Conclusion** Subcutaneous immunotherapy with specific dust mites can effectively relieve symptoms of AR in children, improve serum IgE, IL-2, IL-4 and INF- $\gamma$  levels and restore Th1/Th2 balance.

**【Keywords】** allergic rhinitis; specific dust mite immunotherapy; cytokine; Th1/Th2 cell; blurred vision scale

变应性鼻炎又称为过敏性鼻炎(allergic rhinitis, AR)是一种鼻黏膜非感染性炎症性疾病,常发生于儿童与青少年。在 6 至 7 岁的学龄儿童中,全球 AR 的患病率高于 8.5%,而在 13 至 14 岁的青少年中,全球的患病率高于 14%<sup>[1]</sup>。AR 患者的主要临床表现为阵发性喷嚏、清水样鼻涕、鼻塞以及鼻炎等,部分伴有嗅觉减退。除了主要临床症状外,AR 患者还伴发眼部瘙痒、眼痒、结膜充血等变应性结膜

炎症、慢性鼻窦炎,上气道咳嗽综合征,特应性皮炎以及睡眠障碍等<sup>[2]</sup>。环境与遗传因素往往是诱发因素,包括花粉、霉菌、尘螨、动物毛屑以及家族遗传史。此外,AR 与哮喘有关。38% 的 AR 患者并发哮喘,而 78% 的哮喘患者并发 AR<sup>[3]</sup>。AR 患者的临床症状会降低睡眠质量,导致儿童的学习能力及效果下降。与轻度 AR 患者相比,中度/重度 AR 患者更多地表现出焦虑、抑郁、疲劳、社交障碍和认知功

基金项目:淄博市重点研发计划(2020ZC070001, 2020ZC070004)

通信作者:马海燕, E-mail: 1796147398@qq.com

能障碍症状<sup>[4]</sup>。

针对 AR 患者的主要治疗方法为尽可能避免过敏原,药物治疗(糖皮质激素、抗组胺药物、抗白三烯药物、抗胆碱药物等药物)和免疫治疗,而免疫治疗主要分为皮下免疫治疗(subcutaneous immunotherapy, SCIT)和舌下免疫治疗(sublingual immunotherapy, SLIT)。特异性尘螨 SCIT 治疗 AR 可以预防过敏性致敏和哮喘的发展。目前,视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)是一种非常简便的定量评价方法,可用于定量评价 AR 的严重程度<sup>[5]</sup>。而 IgE、INF- $\gamma$ 、IL-4、IL-2 和 Th1/Th2 细胞均参与 AR 患者的病情变化。因此,本研究对 82 例 AR 患者采用特异性尘螨 SCIT,分析其 VAS 评分和血清细胞因子和 Th1/Th2 细胞的变化,以确定分子和细胞水平与 AR 病情变化的关联,报告如下。

### 1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性分析 2018 年 1 月—2021 年 10 月于桓台县人民医院收治就诊的 5~15 岁 AR 患者 82 例,其中男 43 例,女 39 例。82 例 AR 患者中有 12 例因家庭原因放弃治疗,8 例并发特应性皮炎因症状无改善放弃治疗,6 例进入维持治疗阶段后因效果不理想提前终止治疗。其余 56 例 AR 患者均完成初始治疗进入维持治疗阶段。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:①有屋尘螨致敏史的轻中度过敏性哮喘的患者;②AR 患者;③变应原皮肤点刺试验阳性( $\geq++$ );④血清特异性 IgE 阳性( $\geq 2$  级);⑤打喷嚏、鼻塞和鼻痒等症状出现 2 个或以上,可伴有眼痒、眼红和流泪等眼部症状;⑥体征为鼻黏膜苍白、水肿、水样分泌物;⑦VAS 评分为中重度( $> 5$  分)。排除标准:①接受  $\beta$  受体阻断剂治疗的患者;②慢性心肺疾病和/或肾功能障碍的患者;③患有恶性肿瘤的患者;④免疫性疾病患者(例如免疫复合物和免疫缺陷性疾病);⑤严重的慢性或严重的季节性哮喘患者(在充分的药物治疗后,FEV1 持续低于 70% 的预测值);⑥对苯酚或氢氧化铝过敏的患者;⑦家属不同意此治疗方案的患者。

1.3 SCIT 治疗方法 在取得患者家属同意并签署知情同意后,由专科护士按照 SCIT 规范进行操作治疗。采用屋尘螨变应原制剂(安脱达,丹麦,ALK 公司)对 AR 患者上臂远端三分之一的外侧和前臂中三分之一的背侧进行皮下注射。左右胳膊均应轮流注射。所有的操作均严格按照安脱达用药说明书进行执行治疗。治疗分为两个阶段:一是起始治疗

阶段,每周注射 1 次,治疗时间为 15 周;二是维持治疗阶段,起始阶段达到的最大耐受剂量是维持剂量,达到维持剂量治疗后,隔 2 周注射第一针,再间隔 4 周注射第二针,隔 6~8 周注射第三针,继而每 6~8 周注射 1 次以维持剂量,治疗时间最长持续 3 年。

1.4 不良反应与 VAS 评分 观察 SCIT 治疗后 30 min~2 h 内不良反应发生情况,如局部过敏反应、全身过敏反应、过敏性休克等。局部不良反应包括发红、红肿、硬结等症状。局部及全身不良反应均按照分级进行处理。若在治疗过程中患者出现不适,则需推迟治疗,及时记录。如果原因不明,必须及时中止治疗。采用 VAS 评估症状严重程度,患者在一个共 0~10 分标尺中进行选择,无症状为 0 分,轻度症状为 1~3 分,中度症状为 4~7 分,重度症状为 8~10 分<sup>[6]</sup>,VAS 评分 $\leq 5$  分表示治疗有效。

1.5 血清免疫因子变化分析 治疗前后分别抽取患者外周静脉血,室温下 3 000 r/min 离心 15 min 分离血清,按照武汉赛培生物科技有限公司试剂盒说明,采用 ELISA 方法检测血清中免疫因子 IgE、IL-2、IL-4 和 INF- $\gamma$  水平的变化。

1.6 血液 Th1/Th2 细胞变化分析 治疗前后分别抽取患儿外周静脉血,采用美国 BD 公司 FACSCalibur 流式细胞仪分析 Th1 和 Th2 细胞变化,Th1 细胞用 CD3<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup>INF- $\gamma$ <sup>+</sup> 抗体标记,Th2 细胞用 CD3<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup>IL-4<sup>+</sup> 抗体标记。

1.7 统计学方法 采用 SPSS 26.0 软件进行数据处理。患者治疗前后比较采用重复测量数据的方差分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结果

2.1 AR 患者的 VAS 评分 56 例 AR 患者男女比例为 1.24:1,年龄为 5~15 岁,病程为 1 个月~13 年。患儿资料如表 1 所示,发病无明显年龄差别,病程不同,尘螨性鼻炎无明显季节性发病特征,且部分患者合并其他过敏性疾病。

56 例中维持治疗 1 年者 19 例,2 年者 22 例,3 年者 6 例。治疗前、完成初始治疗、维持治疗 1、2、3 年时 AR 患者的 VAS 评分分别为(7.33 $\pm$ 1.48)、(5.23 $\pm$ 1.32)、(2.87 $\pm$ 1.02)、(1.96 $\pm$ 0.87)、(1.33 $\pm$ 0.6)。56 例患者在治疗过程中有 7 例出现局部不良反应,主要为注射部位红、痒,另有 2 例出现严重全身反应(注射 5 min 后出现咳嗽、瘙痒、喘憋)。基于 AR 患者的 VAS 评分来看,维持治疗 2 年及以上后,评分数值进入相对平台期。2 年可能是治疗前后分子生物学层面数据分析的关键点,能够有效

展现患者血清细胞因子和细胞种类变化,因此,后续研究以维持治疗 2 年及以上人群为研究对象。

表 1 AR 维持治疗阶段患儿的临床资料

性别	年龄	病程时长	发病季节	合并其他过敏性疾病
男(31 例)	5~7 岁 9 例	<3 年 15 例	春季 8 例	鼻炎 25 例
	8~10 岁 11 例	3~5 年 12 例	夏季 6 例	鼻炎+哮喘 4 例
女(25 例)	11~15 岁 11 例	>5 年 4 例	秋季 8 例	鼻炎+皮炎 1 例
	5~7 岁 9 例	<3 年 13 例	冬季 9 例	鼻炎+皮炎+哮喘 1 例
	8~10 岁 10 例	3~5 年 8 例	春季 6 例	鼻炎 22 例
			夏季 5 例	鼻炎+哮喘 2 例
	11~15 岁 6 例	>5 年 4 例	秋季 7 例	鼻炎+皮炎 1 例
			冬季 7 例	

2.2 AR 患者的免疫因子变化 本研究基于治疗效果对维持治疗 2 年及以上 28 例 AR 患者的血清免疫因子水平进行治疗前后比较,结果显示:治疗前后患者血清中 IgE 从  $(13.22 \pm 1.23) \times 10^3$  U/L 显著降至  $(7.99 \pm 1.12) \times 10^3$  U/L; 治疗前后患者血清中 IL-4 的水平从  $(6.81 \pm 0.59) \mu\text{g/L}$  显著降至  $(4.81 \pm 0.43)$

$\mu\text{g/L}$ ; 治疗前后患者血清中  $\text{INF-}\gamma$  含量从  $(135.45 \pm 12.98) \text{ ng/L}$  显著上升至  $(178.76 \pm 13.11) \text{ ng/L}$ ; 治疗前后患者血清中 IL-2 水平从  $(2.32 \pm 0.44) \mu\text{g/L}$  显著上升至  $(3.30 \pm 0.45) \mu\text{g/L}$ 。治疗前后 4 种免疫因子水平比较  $P$  均  $<0.05$  (图 1)。这说明,免疫治疗有效调节了 AR 患者变态反应中的关键因子。

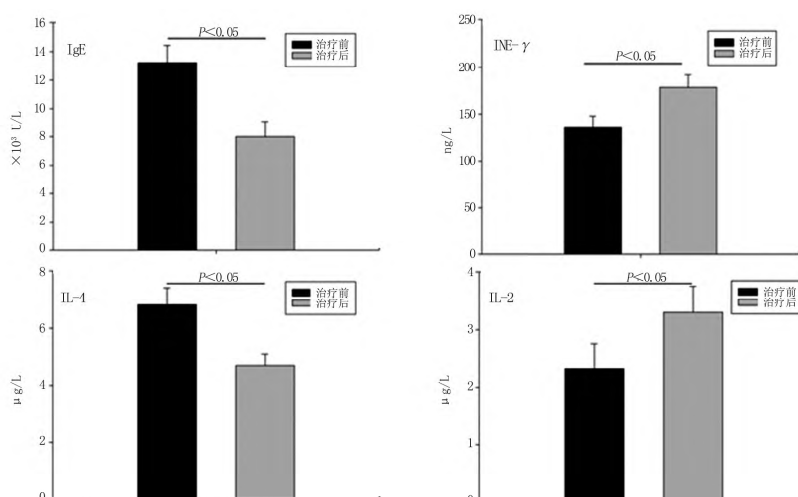


图 1 治疗前后 AR 患者血清免疫因子的变化

2.3 AR 患者的 Th1/Th2 变化 Th1/Th2 平衡与 AR 疾病的发生密切相关,血清免疫因子变化显示 AR 疾病缓解发生分子水平变化。本研究采用流式细胞分析技术对血液中 Th1 和 Th2 细胞含量(百分比)进行分析,结果显示:治疗前后 28 例患者血液中 Th1 细胞含量从 6.12% 上升到 7.88%  $P < 0.05$ , 而 Th2 细胞含量由 6.86% 下降到 5.06%  $P < 0.05$  (图 3)。AR 是 IgE 介导的 Th2 细胞型过敏反应,本研究从分子水平(IgE)和细胞水平(Th2)研究的结果一致,而来源于 Th1 细胞的  $\text{INF-}\gamma$  在细胞水平和血清分子水平也表现一致。

### 3 讨论

免疫疗法主要是针对 IgE 介导的 I 型变态反应性疾病的对应治疗,给患者逐渐增加变应原提取物的剂量,从而诱导机体产生免疫耐受。当患者再一次接触相应的变应原时症状明显减轻,或是不产生

临床反应<sup>[7]</sup>。

特异性尘螨 SCIT 是目前 AR 疾病的一线治疗方案,而 SLIT 也已成为季节性 AR 患者的另一种治疗途径<sup>[8]</sup>。Karakoc 等<sup>[9]</sup>对 48 名伴有/不伴鼻炎、对房屋尘螨单敏反应的轻度持续性哮喘患儿进行了 3 年的随访发现,特异性尘螨 SCIT 的疗效显著改善了症状评分和药物评分,皮肤对房屋尘螨的反应性降低,特异性尘螨 SCIT 组的过敏原特异性 IgG 显著增加,SCIT 治疗 2 年后患者血清 IgE 显著减少。Li 等<sup>[10]</sup>将 90 例对家尘螨过敏(伴或不伴 AR)和年龄为 5~14 岁的哮喘患儿随机分为特异性尘螨 SCIT 组和对照组,研究发现,与对照组相比,特异性尘螨 SCIT 组因症状缓解而停止使用吸入皮质类固醇的儿童比例显著升高,SCIT 治疗 3 年后,特异性尘螨 SCIT 组基线值的血清总 IgE 显著降低,与本研究结果相一致。

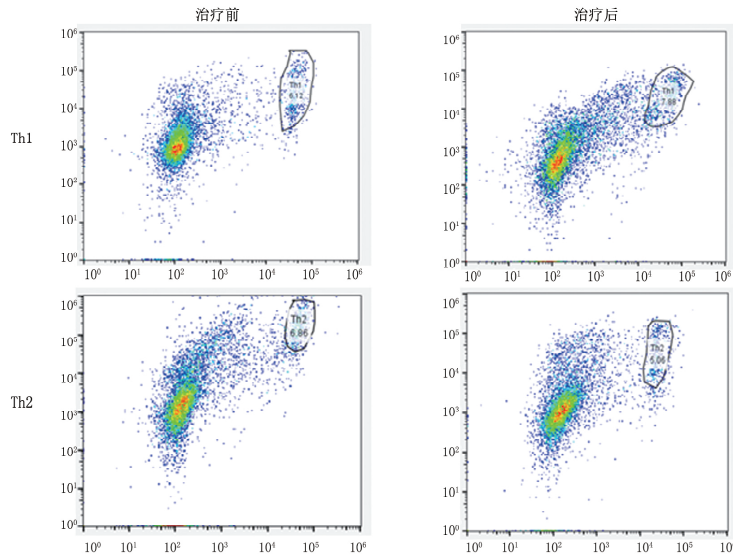


图2 治疗前后 AR 患者血清 Th1 和 Th2 细胞含量的变化

本研究通过特异性变应原尘螨 SCIT 治疗 AR 患者发现 完成初始 SCIT 治疗阶段的 AR 患者获得良好的临床疗效。能够坚持完成 SCIT 治疗 2 年及以上的 AR 患者的疗效从第 2 年开始比较稳定,主要表现在 VAS 评分、细胞因子降低和 Th1 /Th2 细胞含量变化上,依从性也相对较高。少数患者在治疗的过程中出现局部不良反应以及严重全身不良反应 绝大多数为注射部位红肿,瘙痒,对症处理后即可缓解恢复。

为了深入分析过敏原免疫疗法治疗 AR 患者的机理,本研究首先应用 ELISA 分析 AR 患者治疗前后外周血中免疫因子 IgE、IL-2、IL-4 和 INF- $\gamma$  水平的变化,然后应用流式细胞技术对血清 Th1 和 Th2 两种细胞含量进行分析发现, Th1 细胞数量上升,而 Th2 细胞数量下降,与免疫因子水平的变化相一致。这说明,过敏原免疫疗法引起 AR 患者的细胞水平的变化,从而影响分子水平变化,并改善机体过敏反应,这可能是过敏原免疫疗法治疗 AR 患者有效性的分子机理。

综上所述,经过 SCIT 治疗后,尘螨过敏的 AR 患者的症状明显改善, VAS 评分降低,不良反应较少,生活质量得到改善,安全稳定性高,停止治疗 2 年后的疗效依旧持续稳定。针对尘螨的特异性 SCIT 有效地提高了 AR 患者的依从性与稳定性。

参 考 文 献

[1] MALLOL J, CRANE J, VON MUTIUS E, et al. The international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC) phase three: a global synthesis [J]. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2013, 41

(2): 73-85.  
 [2] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组. 中国变应性鼻炎诊断和治疗指南(2022 年,修订版) [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2022, 57(2): 106-129.  
 [3] CASALE T B, DYKEWICZ M S. Clinical implications of the allergic rhinitis-asthma link [J]. *Am J Med Sci*, 2004, 327(3): 127-138.  
 [4] HOYTE FC L, NELSON H S. Recent advances in allergic rhinitis [J]. *F1000 Research*, 2018, 7: 1333.  
 [5] BOUSQUET P J, COMBESCURE C, NEUKIRCH F, et al. Visual analog scales can assess the severity of rhinitis graded according to ARIA guidelines [J]. *Allergy*, 2007, 62(4): 367-372.  
 [6] DEL C A, SANTOS V, MONTORO J, et al. Allergic rhinitis severity can be assessed using a visual analogue scale in mild, moderate and severe [J]. *Rhinology*, 2017, 55(1): 34-38.  
 [7] 程雷,董震,孔维佳,等. 变应性鼻炎诊断和治疗指南(2015 年,天津) [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2016, 51(1): 6-24.  
 [8] DURHAM S R, PENAGOS M. Sublingual or subcutaneous immunotherapy for allergic rhinitis? [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 137(2): 339-349.  
 [9] 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.  
 [10] LI L, HUI Y, QIAN J, et al. Therapeutic efficacy of 3-year subcutaneous immunotherapy in asthmatic children allergic to mite [J]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 2013, 15(5): 368-371.  
 [11] PARK B, KANG B K, KIM A R, et al. Particulate Matter exposure and the changes in immune biomarkers: effects of biyeom-go on the nasal mucosa of patients with allergic rhinitis and a particulate matter-treated mouse model [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 4259669.

(收稿日期:2022-03-29)  
 (本文责编:李 林)