

· 综述 ·

变应性鼻炎治疗的进展

左冬至 综述, 耿宛平, 刘强和 审校

(桂林医学院附属医院 耳鼻咽喉科, 广西 桂林 541001)

关键词: 变应性鼻炎; 治疗; 进展

中图分类号: R765.21

文献标识码: C

文章编号: 1007-1520(2010)02-0157-04

变应性鼻炎 (allergic rhinitis, AR) 是鼻炎中最为常见的类型。近年来, 流行病学研究报道变应性鼻炎在世界范围内的患病率呈明显上升趋势, 影响全球 10% ~ 25% 的人群^[1]。本文就近年来针对变应性鼻炎的治疗进行综述, 旨在探索更有效的治疗方法。

1 变应性鼻炎的病因及概念

目前普遍认为变应性鼻炎的发病原因主要为环境因素, 包括空气污染因素、饮食因素; 生活方式的改变及遗传因素。而英国流行病学者 Strachan 在 1989 年提出变应性疾病增加是由于感染性疾病减少的结果^[2]。变应性鼻炎属 I 型变态反应, 它是特异性个体接触致敏原后由 IgE 介导的介质 (主要是组胺) 释放、并有多种免疫活性细胞和细胞因子等参与的鼻黏膜炎症反应性疾病^[3]。

2 变应性鼻炎的治疗

变应性鼻炎的治疗一般分为特异性治疗和非特异性治疗。

2.1 变应性鼻炎的特异性治疗

包括避免与变应原接触、特异性免疫疗法。

2.1.1 避免与变应原接触 针对变应性鼻炎的病因及发病机制, 不难发现避免接触

致敏原是治疗变应性鼻炎最有效的方法。因此, 加强环境治理和个人防护, 有助于控制变应性鼻炎的症状, 减少其并发症^[4]。但变应性鼻炎的致敏物大多为吸入性致敏物, 一般很难避免接触, 所以特异性免疫治疗特别重要。

2.1.2 特异性免疫疗法 包括皮下注射免疫治疗、舌下免疫治疗、特异性减敏治疗 (LNT) 及近年探索的变应原基因免疫治疗。

免疫疗法主要用于吸入性变应原所致的 I 型变态反应, 它是通过用反复和递增变应原剂量的方法注射特异性变应原, 提高患者对变应原的耐受能力, 从而达到再次遇到变应原后不发病或虽发病, 但症状轻。变应性鼻炎是由 IgE 介导的速发型变态反应性疾病, 它是由于 T 淋巴细胞亚群功能异常乃至细胞因子免疫调控功能失调引起的。T 辅助细胞 2 型 (TH2) 细胞因子的分泌增加促进了特异性 IgE 抗体的合成与分泌增加。有研究表明特异性免疫治疗能改善患者白细胞介素分泌失调状况, 使变应性鼻炎患者细胞因子 IL-6、IL-8、IL-12 的分泌趋于正常化^[5], 这样通过改善机体的免疫功能来治疗变应性鼻炎。①皮下注射免疫治疗包括常规疗法和快速免疫疗法。常规疗法在剂量累加阶段, 一般每次治疗注射 1~2 针, 每周 1 次, 共 3~6 个月; 而在剂量维持阶段, 每 4~8 周注射 1 针, 免疫疗法的常规疗法的持续治疗时间长, 一般达 3~5 年, 患者一般难以坚持治疗。在临床实践中, 快速免疫疗法的疗程较常规疗程大

基金项目: 广西壮族自治区卫生厅自筹经费科研课题, 项目合同号: Z2007215。

作者简介: 左冬至, 男, 住院医师, 硕士研究生。

通讯作者: 耿宛平, Email: 963104151@qq.com.

大缩短,注射次数减少。一般每1~3 h注射1针,甚至可每15~60 min注射1针,共1~4 d,而在剂量维持阶段,每4~8周注射1针。其疗效与常规皮下注射免疫治疗无差别^[6-7]。②舌下免疫治疗疗效与皮下注射免疫治疗相似,尽管舌下免疫治疗所需的剂量是皮下免疫治疗的50~100倍,但是有研究表明,舌下免疫治疗是安全的^[8-9],目前得到欧美很多国家的重视^[10]。张瑜等^[11]研究显示,舌下免疫治疗总有效率达84.5%,而且未发现明显局部或全身过敏反应。③特异性减敏治疗(LNIT)临床应用前景良好,LNIT的作用机制是将变应原作用在鼻黏膜时,增加了鼻分泌物中SigA类封闭抗体,它与皮下免疫疗法产生的IgG类封闭抗体一样,能首先与再次进入鼻黏膜的变应原结合。阻断变应原与亲细胞抗体IgE的结合,从而防止变应性鼻炎的发生。特异性减敏治疗与常规皮下免疫疗法相比,其疗效确切、副作用小,而且疗程更短^[12]。目前,也有关于免疫调节剂治疗变应性鼻炎的报道,其方法是对患者双下鼻甲黏膜下注射转移因子(TF)、胎盘肽(PF)或口服特非那丁(TD)^[13]。④变应性鼻炎的变应原基因治疗。近年来,分子遗传学的研究表明,变应性鼻炎可能存在着特异基因,也可能是一定的相关易感基因的相互共同作用而引起^[14]。现已发现有多于此相关的候选基因区,如与IgE水平相关的11q13区^[15]和细胞因子基因簇5q31的IL-4^[16-17]及12q等。

2.2 变应性鼻炎的非特异性治疗

非特异性治疗包括药物治疗和手术治疗。

2.2.1 变应性鼻炎的药物治疗 变应性鼻炎的药物治疗主要包括糖皮质激素、肥大细胞稳定剂、抗胆碱药、抗组胺药。新一代抗组胺药镇静作用小,无心脏毒性,不透过血脑屏障,吸收好而快,肝毒性少。目前新一代抗组胺已广泛应用于临床,但价格昂贵。

2.2.2 变应性鼻炎的手术治疗 目前对于顽固性常年变应性鼻炎的手术方法,主要有下鼻甲黏膜的手术治疗、翼管神经切断术、筛前神经切断术等。①下鼻甲黏膜的手

术治疗:变应性鼻炎可以表现为鼻黏膜肥厚、下鼻甲肥大,进而造成鼻腔狭窄,产生鼻塞症状。有的患者还有头胀痛、流涕及嗅觉减退或消失,使用血管收缩剂、类固醇等局部药物及口服中成药、局部封闭、注射硬化剂,效果往往不理想,而且副作用大,所以常常需手术治疗。针对下鼻甲肥厚的手术治疗可以使鼻腔通气得到改善,鼻塞症状缓解。针对下鼻甲的手术术式既有传统的下鼻甲部分切除术,也有近年来相继出现的微波、激光、射频、低温等离子及下鼻甲黏膜下成形术等,但各种术式在临床中的应用仍存在许多争议^[18]。鼻腔生理学认为:下鼻甲具有加温、调湿等功能。因此,下鼻甲的治疗方法应是在保证下鼻甲黏膜完整的前提下缩小下鼻甲的体积,以恢复正常的鼻腔气道而不破坏下鼻甲的生理功能。下鼻甲理想的手术方式既能减轻痛苦,又保留了下鼻甲的功能。低温等离子射频消融治疗呼吸道阻塞性疾病,始于20世纪90年代末,是一种新兴的软组织微创技术^[19]。封新荣等^[20]研究得出,低温等离子射频治疗对鼻黏膜纤毛无明显影响,没有破坏鼻黏膜纤毛的正常生理功能。因此,目前低温等离子射频消融针对变应性鼻炎表现为鼻黏膜肥厚、鼻腔狭窄的鼻塞症状的治疗为一种理想的治疗方法。②翼管神经、筛前神经的相关手术治疗:变应性鼻炎的主要症状与鼻腔副交感神经活性增高密切相关。鼻腔副交感神经主要来源于筛前神经鼻内支及蝶腍神经(其在翼腍管走行中分支随鼻后下神经入鼻腔)。筛前神经为三叉神经眼支的一个分支,是副交感神经纤维和感觉神经纤维的混合神经,受到刺激后引起喷嚏。副交感神经过度兴奋则导致腺体分泌亢进及血管舒张,引起流涕、鼻塞。因此,切断筛前神经可同时破坏鼻黏膜反射弧的传入(感觉神经)和传出(副交感神经)的传导通路,不仅使受到异常刺激的感受器传导阻断(或不完全阻断),而且会阻滞鼻黏膜浆液腺高密度区腺体的分泌,达到消除症状的目的。韩驰等^[21]对85例变应性鼻炎患者采用鼻腔表麻鼻内镜下微波对筛前神经分布的鼻腔黏膜敏感区域进行治疗,认为鼻内镜

下微波治疗变应性鼻炎简便易行,安全可靠,见效快,能阻止病情向纵深延续。王新国等^[22]对58例持续性中、重度变应性鼻炎患者,采用DNR(多尼尔)等离子治疗系统进行筛前神经切断术和下鼻甲低温等离子射频消融术治疗,术后1个月58例患者症状全部消失,术后6个月总有效率为96.6%,术后1年总有效率为91.4%。全部病例术后均未出现鼻中隔穿孔、嗅觉丧失、眼干、萎缩性鼻炎等症状。常年性变应性鼻炎并鼻中隔偏曲,药物治疗或单一的手术治疗长期效果往往不理想,马奕萍等^[23]采用鼻中隔黏膜下矫正术加鼻腔神经微波凝固阻断治疗常年性变应性鼻炎并鼻中隔偏曲患者89例,疗效显著。方朝新等^[24]对63例药物治疗不能控制症状的变应性鼻炎,采用鼻内镜行鼻中隔黏膜下矫正术,射频点射两侧蝶腭孔和筛前神经及下鼻甲,认为此术区定位准确、疗效好、副作用少。陈菁华等^[25]对33例常年变应性鼻炎患者于鼻内镜下行筛前神经及下鼻甲射频热凝术,效果满意。因此,对于变应性鼻炎合并鼻中隔偏曲患者采用鼻中隔矫正加鼻腔神经减敏为一种良好的治疗方法。吴军等^[26]利用鼻内镜电凝切断筛前神经治疗常年变应性鼻炎患者23例,术后1周内总体有效率达95.7%,术后对22例患者继续随访3~6个月,3个月和6个月时的总体有效率均为95.5%。而且鼻内镜下筛前神经切断术治疗变应性鼻炎,手术处理简便,疗效确切。牛俊涛等^[27]将90例变应性鼻炎患者随机分为两组,观察组44例施以鼻内镜下选择性射频热凝筛前神经、蝶腭神经及下鼻甲治疗;对照组46例服用抗组胺药物氯雷他定治疗。结果两组的近期有效率分别为93.2%和91.3% ($P > 0.05$);远期有效率为70.4%和39.1% ($P < 0.01$)。所以鼻内镜下射频治疗变应性鼻炎是一种安全有效的方法,具有临床应用价值。翼管神经作为支配鼻黏膜的主要副交感神经,切断后流涕症状可明显得到抑制,但对喷嚏及鼻塞效果不甚理想,且会引起眼干症状,手术创伤较大。但耿宛平等^[28]在鼻内镜下对双侧翼管、筛前神经丛集区行射频热凝,降低神经

兴奋性和敏感性来治疗变应性和血管运动性鼻炎,术后1个月复查显效率为84.6% (55/65),总有效率为100% (65/65);术后6个月复查显效率82.9% (39/47),总有效率为91.5% (43/47)。术后1年显效率61.7% (21/34),总有效率为82.4% (28/34)。但变应性鼻炎和血管运动性鼻炎各自的显效率和有效率还有待作进一步的观察研究。

3 展望

目前,对于变应性鼻炎常规免疫疗法其副作用大,且疗效不满意。特异性免疫治疗的疗效逐渐提高和更为安全,成为目前变应性鼻炎治疗中的重要措施;特别是舌下免疫治疗的研究在欧美等国家已经开展了临床研究,我国舌下免疫治疗还未开展,其前景相当可观。特异性免疫疗法疗效确切,但检测特异性个体全部致敏原比较困难且费用昂贵。随着人类基因组计划研究的进展及新技术的发展,将来有可能对变应性鼻炎患者的遗传基因进行精确定位并确定相关基因,通过DNA疫苗将微量变应原基因导入体内,使机体产生永久性抗体,治疗变应性鼻炎有望在基因水平上得到突破。但是变应原基因免疫治疗尚未用于人体,尚处于探索阶段。药物治疗为比较普遍的方法,但有些患者,特别是顽固性常年性变应性鼻炎患者难以耐受常年服药的痛苦。变应性鼻炎的症状主要表现为鼻痒、喷嚏、鼻塞、流涕,而神经机制在变应性鼻炎的症状发生上起着重要作用。目前,针对变应性鼻炎神经机制,在鼻内镜引导直视下,一次同时双侧对相关神经丛集区进行射频热凝破坏,降低鼻腔副交感神经敏感性,从而改善患者症状,无疑是一种治疗变应性鼻炎的简便、安全、有效、费用低廉的方法^[28]。刘强和等^[29]研究显示,双侧翼管、筛前神经丛集区射频热凝术对常年性变应性鼻炎和血管运动性鼻炎鼻黏膜纤毛形态无明显影响,但是影响鼻黏膜纤毛传输功能。双侧翼管、筛前神经丛集区射频热凝术的短期疗效较好,但它的远期疗效以及患者的术后生活质量如何,还需

要进一步进行临床研究观察。另外,患者的术前、术后鼻腔阻力的变化是评价手术的一项客观指标,也需要我们进一步探索研究。

参考文献:

- [1] Casale TB, Dykewicz Ms. Clinical implications of the allergic rhinitis-asthma link [J]. *Am J Med Sci*, 2004, 327 (3): 127 - 138.
- [2] Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size [J]. *BMJ*, 1989, 299 (18): 1259 - 1260.
- [3] 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*, 2005, 40 (3): 166 - 167.
- [4] 安扬, 高丽, 刘俊昌. 乌鲁木齐市成年人变应性鼻炎流行病学调查 [J]. *新疆预防医学*, 2000, 16 (3): 141.
- [5] 侯穗波, 戴勇, 刘明, 等. 变应性鼻炎特异性免疫治疗对细胞因子的影响 [J]. *广东医学*, 2001, 22 (1): 44 - 45.
- [6] 周斌, 陈向阳, 普子健, 等. 快速免疫治疗常年性变应性鼻炎 [J]. *耳鼻咽喉-头颈外科*, 2000, 7 (6): 333 - 335.
- [7] Cox L. Advantages and Disadvantages of Accelerated Immunotherapy Schedules [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2008, 122 (2): 432 - 434.
- [8] Calamita Z, Saconato H, Peláez AB, et al. Efficacy of Sublingual Immunotherapy in Asthma: Systematic Review of Randomized Clinical Trials Using the Cochrane Collaboration Method [J]. *Allergy*, 2006, 61 (10): 1162 - 1172.
- [9] Nelson HS. Allergen Immunotherapy: Where Is It Now [J]. *Allergy Clin Immunol*, 2007, 119 (4): 769 - 779.
- [10] Frew AJ. Sublingual Immunotherapy [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358 (21): 2259 - 2264.
- [11] 张瑜, 徐赛男, 刘杰, 等. 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比较 [J]. *浙江创伤外科*, 2008, 13 (6): 545.
- [12] 廖旭龙. 特异性减敏疗法治疗变态反应性鼻炎临床观察 [J]. *华夏医学*, 2003, 16 (1): 73 - 74.
- [13] 元晓茗, 黄春林, 吕春雷, 等. 免疫调节剂治疗变应性鼻炎 [J]. *泰山医学院学报*, 2002, 23 (4): 364 - 366.
- [14] Barnes KC. Evidence for common genetic elements in allergic disease [J]. *Allergy and Clinical Immunology*, 2000, 106 (5): 192 - 200.
- [15] Cookson WOCM, Sharp PA, et al. Linkage between immunoglobulin E responses underlying asthma and rhinitis and chromosome 11q [J]. *Lancet*, 1989, 333 (8650): 1290 - 1295.
- [16] Marsh DG, et al. Linkage analysis of IL4 and other chromosomes 5q31.1 markers and total serum immunoglobulin E concentrations [J]. *Science*, 1994, 264 (5162): 1152 - 1156.
- [17] Rioux V, Stone M, Daly M, et al. Familial Eosinophilia Maps to the Cytokine Gene Cluster on Human Chromosomal Region 5q31 - q33 [J]. *The American Journal of Human Genetics*, 1998, 63 (4): 1086 - 1094.
- [18] Holm KS, Huijzing EH. Treatment of inferior turbinate pathology: a review and critical evaluation of the different techniques [J]. *Rhinology*, 2000, 38 (4): 157 - 166.
- [19] Li KK, Powell NB, Riley RW, et al. Radiofrequency volumetric reduction of the palate: An extended follow-up study [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2000, 122 (3): 410 - 414.
- [20] 封新荣, 张红霞, 刘英, 等. 低温等离子射频消融下鼻甲对鼻黏膜功能的影响 [J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2006, 13 (3): 322 - 324.
- [21] 韩驰, 孙开. 鼻内镜下微波治疗变应性鼻炎 85 例分析 [J]. *中国实用药*, 2007, 2 (4): 35 - 36.
- [22] 王新国, 肖君, 刘昕. 低温等离子射频治疗变应性鼻炎 [J]. *中国医药导报*, 2007, 4 (15): 55 - 56.
- [23] 马奕萍, 樊仕仲, 史富东, 等. 手术和微波联合治疗常年性变应性鼻炎并鼻中隔偏曲 [J]. *宁夏医学杂志*, 2007, 29 (6): 556 - 557.
- [24] 方朝新, 甄少少. 鼻内镜手术结合鼻腔多部位射频技术治疗常年性变应性鼻炎 [J]. *第一军医大学学报*, 2005, 25 (7): 876 - 877.
- [25] 陈青华, 嵇宪生, 王小侠, 等. 鼻内镜下射频热凝筛前神经及下鼻甲治疗常年性过敏性鼻炎疗效观察 [J]. *西北国防医学杂志*, 2007, 28 (3): 213 - 214.
- [26] 吴军, 盛晓丽. 鼻内镜下筛前神经切断术治疗变应性鼻炎疗效观察 [J]. *海南医学院学报*, 2007, 13 (2): 129 - 132.
- [27] 牛俊涛, 陈向东, 耿曼英. 鼻内镜下射频选择性治疗变应性鼻炎的体会 [J]. *河南外科学杂志*, 2006, 12 (2): 52 - 53.
- [28] 耿宛平, 雷迅, 刘强和, 等. 鼻内镜下双侧翼管口、筛前神经丛集区射频热凝术的临床应用 [J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2006, 12 (6): 453 - 455.
- [29] 刘强和, 左冬至, 耿宛平, 等. 双侧翼管、筛前神经丛集区射频热凝术对常年性变应性鼻炎和血管运动性鼻炎鼻黏膜纤毛传输功能的影响 [J]. *中国内镜杂志*, 2008, 11 (4): 1127 - 1130.

(修回日期: 2010-01-15)