

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202260008

· 变应性鼻炎专栏 ·

颈部淋巴结内注射变应原特异性免疫治疗 儿童变应性鼻炎的临床研究

王凯¹, 熊宇², 秦扬², 于青青¹, 唐隽^{1,2}

(1. 佛山市第一人民医院耳鼻咽喉头颈外科, 广东 佛山 528000; 2. 遵义医科大学珠海校区, 广东 珠海 519041)

摘要: **目的** 探究颈部淋巴结内注射变应原特异性免疫治疗(ICLIT)儿童变应性鼻炎(AR)的疗效及安全性。**方法** 回顾性研究24例儿童AR行ICLIT治疗的临床资料,观察患儿基线水平及治疗后1年鼻部症状评分、眼部症状评分、药物评分以及治疗过程中发生不良反应情况,探讨其疗效及安全性。**结果** 24例AR患儿基线水平鼻部总症状评分为(6.00±2.13)分,眼部总症状评分为(3.29±2.12)分,药物评分为(2.67±1.17)分;行ICLIT治疗后1年鼻部总症状评分为(2.96±2.48)分,眼部症状评分为(1.88±1.26)分,药物评分为(1.25±1.19)分;较基线水平明显降低,差异均具有统计学意义($P < 0.01$)。ICLIT治疗后1年总有效率为75%。24例AR患儿治疗过程中及随访1年仅2例发生轻微局部不良反应,均未发生全身不良反应。**结论** ICLIT能显著缓解AR患儿的过敏症状,治疗有效且安全性高,并极大程度地缩短免疫治疗周期。

关键词: 变应性鼻炎; 儿童; 变应原; 免疫治疗; 疗效

中图分类号: R765.21

Clinical study of cervical intralymphatic immunotherapy for allergic rhinitis in children

WANG Kai¹, XIONG Yu², QIN Yang², YU Qingqing¹, TANG Jun^{1,2}

(1. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Foshan First People's Hospital, Foshan 528000, China; 2. Zhuhai Campus of Zunyi Medical University, Zhuhai 519041, China)

Abstract: **Objective** To investigate the efficacy and safety of cervical intralymphatic immunotherapy (CILIT) in children with allergic rhinitis (AR). **Methods** Clinical data of 24 AR children treated with CILIT were studied retrospectively. The nasal symptom score, ocular symptom score, drug score at baseline and one year after CILIT, as well as adverse reactions during treatment were observed and recorded to explore the efficacy and safety of CILIT. **Results** The total nasal symptom score, ocular symptom score, and drug score at the baseline were (6.00±2.13), (3.29±2.12) and (2.67±1.17) respectively, while those at one year after CILIT were (2.96±2.48), (1.88±1.26), and (1.25±1.19). The differences between the baseline levels and those at one year after CILIT were all statistically significant (all $P < 0.01$). The total effective rate at one year after CILIT was 75%. During the treatment and follow-up period, only 2 of the 24 children had light local adverse reactions without systemic adverse reactions. **Conclusion** With good effect and safety, CILIT can significantly alleviate the allergic symptoms of AR in children and greatly shorten the immunotherapy cycle.

Keywords: Allergic rhinitis; Child; Allergen; Immunotherapy; Therapeutic effect

儿童变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)是指患儿接触变应原后,主要由IgE介导的介质释放,并有多免疫活性细胞和细胞因子等参与的鼻黏膜非感

染性炎症性疾病^[1]。张罗教授团队2019年报道中国儿童和青少年AR的患病率高达7.8%~49.68%^[2]。可见AR是儿童常见的慢性疾病,不仅

基金项目:国家自然科学基金(82101201);广东省科技厅科技计划(2016A020215006)。

第一作者简介:王凯,男,硕士研究生,主治医师。

通信作者:唐隽,Email:tjun@fsyy.com

增加患儿及其家庭经济负担^[3],患儿出现鼻塞、喷嚏、鼻痒和流清水样涕等症状,严重影响了患儿的睡眠健康,导致其注意力不集中、记忆力低下等情况^[1,4]。儿童AR的治疗原则:避免接触变应原、药物治疗、标准化变应原免疫治疗(allergen-specific immunotherapy, AIT)^[5]。其中AIT被认为是唯一可长期控制AR患者的症状,并减少其发生哮喘的风险^[6]。但是由于AIT治疗周期长、治疗费用高以及不可预估的不良反导致仅有不到5%的AR患者选择AIT。我们前期创新性的采用经彩超引导下颈部淋巴结内注射变应原特异性免疫治疗(intra-cervical lymphatic immunotherapy, ICLIT)成人AR取得较好的效果及安全性,并且极大地缩短了治疗周期,减少了治疗费用,增加患者治疗依从性^[7-8]。但是对于ICLIT治疗儿童AR尚未见相关报道。因此,本研究回顾性分析收治的24例儿童AR患者行ICLIT治疗前后症状评分、药物评分的变化以及不良反应发生情况,探讨ICLIT治疗儿童AR患者的疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2019年1—10月佛山市第一人民医院鼻科门诊的24例尘螨单一过敏的7~13岁的AR儿童患者,其中男12例,女12例。本研究经我院医学伦理委员会批准,所有入选患者均签署知情同意书。临床试验注册号:ChiCTR1800017130。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:①符合中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组及中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组制定的诊断标准及免疫治疗适应证^[7],临床诊断为儿童AR患者;②变应原皮肤点刺试验和/或血清学IgE检测提示粉尘螨和/或屋尘螨皮肤指数(SI)≥2+;③能主动配合治疗,且能按要求完成随访、资料完整。

排除标准:①伴有先天性心脏病等严重先天性疾病;②严重的心理疾病、障碍;③伴有哮喘、鼻息肉;④伴有严重腺样体肥大影响睡眠;⑤严重的免疫性疾病;⑥患儿或其家属无法理解治疗风险和局限性。

1.3 ICLIT治疗方案

分别于第0、4、8周在超声引导下经颈部淋巴结内注射标准化屋尘螨变应原(阿罗格)行淋巴免疫治疗,每次剂量均为50个治疗单位(TU)。在严格

的无菌程序下,将0.1 mL,即50 TU的标准化屋尘螨变应原提取物注入经超声引导确定的浅表II级和III级颈淋巴结(约1 cm大小)。为避免意外的血管内注射,每次注射前均进行抽吸。每次注射60 min后,在医院监测呼气峰流量、注射部位的局部反应、全身反应和其他不适。患者被要求在接下来的24 h内记录并报告所有后续反应的情况。

1.4 症状评分

AR患者临床症状主要评价指标包括4个鼻部症状(喷嚏、流涕、鼻痒和鼻塞)以及4个眼部症状(眼痒、眼异物感、眼红、流泪)^[5,9]。评价采用“四分法”^[5,9],对基线水平及完成ICLIT治疗1年后的鼻部以及眼部症状评分并进行评价。患者症状的严重程度按0~3分进行评价,0分为无症状;1分为轻度症状(症状轻微,易于忍受);2分为中度症状(症状明显,令人厌烦,但可以忍受);3分为重度症状(症状不能忍受,影响日常生活和/或睡眠)。鼻部症状总评分范围(鼻塞、流涕、鼻痒、喷嚏)为0~12分;眼部症状总评分范围(眼痒、眼异物感、眼红、流泪)为0~12分;鼻眼总症状评分范围为0~24分。

1.5 药物评分

所有患者均提供口服、局部抗组胺药物(鼻用或眼用),鼻用糖皮质激素,口服糖皮质激素等救援药物。救援药物使用原则^[5,9]:①口服或局部使用抗组胺药/抗白三烯药;②若不能控制症状,则加用鼻喷糖皮质激素;③若以上还不能控制鼻炎症状,则再加用口服糖皮质激素。详细记录患者在基线水平及完成ICLIT治疗1年后的2周内救援药物使用情况。评分方法采用“三步法”^[10]:使用口服、局部抗组胺药(鼻用或眼用),计1分;使用鼻用糖皮质激素,计2分;使用口服糖皮质激素,计3分。

1.6 不良反应

记录所有AR患儿接受ICLIT治疗期间患者的局部不良反应和全身不良反应情况。局部不良反应主要为变应原疫苗注射部位瘙痒、皮疹、红肿、硬结甚至坏死等,一般24 h内自行消退。全身不良反应包括^[5]:轻度全身反应(局部荨麻疹、鼻炎及轻度哮喘)、中度全身反应(发生缓慢,出现全身荨麻疹和/或中度哮喘)、严重全身反应(发生迅速,出现全身荨麻疹或肌肉血管性水肿和/或严重哮喘)、过敏性休克(迅速出现瘙痒、红斑、全身性荨麻疹、喘鸣、哮喘发作、低血压等)。

1.7 治疗有效率评定

根据中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科

学组中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组变应性鼻炎诊断和治疗指南^[5]判定疗效,即(治疗前总分-治疗后总分)/治疗前总分 $\times 100\%$,以 $\geq 66\%$ 为显效, $65\% \sim 26\%$ 为有效, $\leq 25\%$ 为无效。

1.8 统计学分析

应用 SPSS 26.0 软件,采用配对 t 检验,结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,检验水准取 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效评价

2.1.1 鼻部症状评分 儿童 AR 患者基线水平鼻部总症状评分(6.00 ± 2.13)分,在 ICLIT 治疗后 1 年鼻部总症状评分(2.96 ± 2.48)分,较基线水平鼻部总症状评分明显下降,差异具有统计学意义($t = 4.566$, $P < 0.0001$)。如图 1 所示基线水平鼻痒评分(1.67 ± 1.01)分,ICLIT 治疗后 1 年鼻痒评分(0.92 ± 0.93)分,差异具有统计学意义($t = 2.682$, $P = 0.0101$);基线水平喷嚏评分(1.21 ± 0.66)分,ICLIT 治疗后 1 年喷嚏评分(0.50 ± 0.59)分,差异具有统计学意义($t = 3.927$, $P = 0.0003$);基线水平流涕评分(1.58 ± 0.72)分,ICLIT 治疗后 1 年流涕评分(1.00 ± 0.93)分,差异具有统计学意义($t = 2.429$, $P = 0.0191$);基线水平鼻塞评分(1.54 ± 0.66)分,ICLIT 治疗后 1 年鼻塞评分(0.54 ± 0.66)分,差异具有统计学意义($t = 5.265$, $P < 0.0001$)。

2.1.2 眼部症状评分 儿童 AR 患者基线水平眼部总症状评分(3.29 ± 2.12)分,在 ICLIT 治疗后 1 年眼部总症状评分(1.88 ± 1.26)分,较基线水平眼部总症状评分明显下降,差异具有统计学意义($t = 2.817$, $P = 0.0071$)。如图 2 所示基线水平眼痒评分(1.38 ± 1.10)分,ICLIT 治疗后 1 年眼痒评分(0.54 ± 0.78)分,差异具有统计学意义($t = 3.036$, $P = 0.0039$);基线水平眼红评分(0.67 ± 0.76)分,ICLIT 治疗后 1 年眼红评分(0.54 ± 0.66)分,差异不具有统计学意义($t = 0.6085$, $P = 0.5458$);基线水平眼肿评分(0.71 ± 0.69)分,ICLIT 治疗后 1 年眼肿评分(0.38 ± 0.58)分,差异不具有统计学意义($t = 1.817$, $P = 0.0758$);基线水平流泪评分(0.54 ± 0.66)分,ICLIT 治疗后 1 年流泪评分(0.42 ± 0.58)分,差异不具有统计学意义($t = 0.6963$, $P = 0.4898$)。

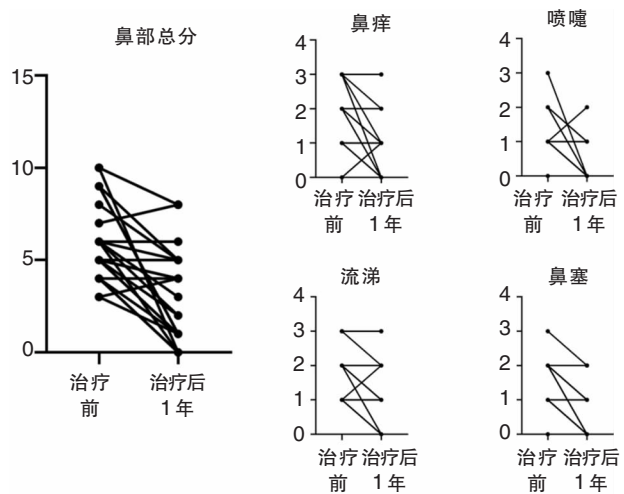


图 1 ICLIT 治疗前后 AR 儿童鼻部症状评分

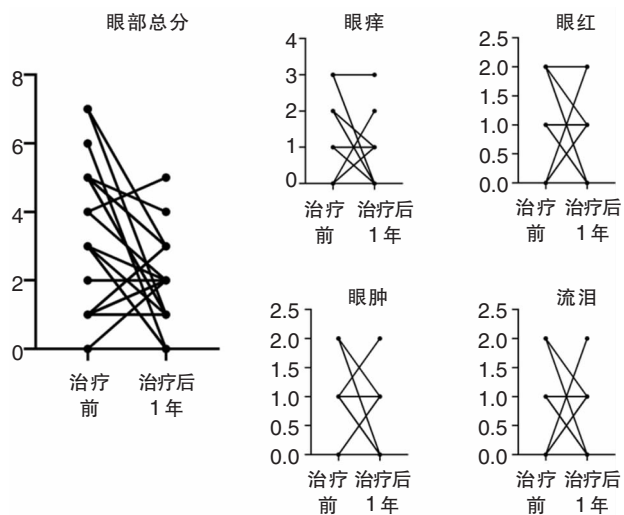


图 2 ICLIT 治疗前后 AR 儿童眼部症状评分

2.1.3 鼻眼部总评分 如图 3 所示儿童 AR 患者基线水平鼻眼总症状评分(9.30 ± 3.08)分,在 ICLIT 治疗后 1 年鼻眼部总症状评分(4.83 ± 2.65)分,较基线水平鼻眼部总症状评分明显下降,差异具有统计学意义($t = 5.386$, $P < 0.001$)。

2.2 ICLIT 治疗有效率

本研究儿童 AR 经 ICLIT 治疗显效 7 例(29.2%),有效 11 例(45.8%),无效 6 例(25.0%),总有效率为 75.0%。

2.3 药物评分

如图 4 所示 AR 患儿在 ICLIT 治疗前 2 周内药物评分(2.67 ± 1.17)分,治疗后 1 年药物评分(1.25 ± 1.19)分,差异具有统计学意义($t = 4.166$, $P < 0.001$)。

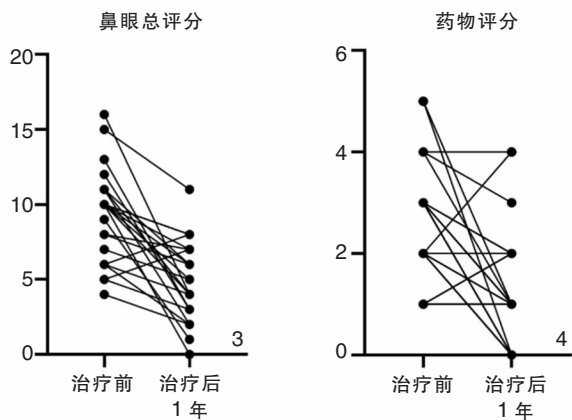


图3 ICLIT 治疗前后 AR 儿童鼻眼部总症状评分 图4
ICLIT 治疗前后 AR 儿童药物评分

2.4 不良反应

24 例 AR 患者均顺利完成 ICLIT 疗程, 共行 72 次彩超引导下颈部淋巴结注射, 在治疗过程中及随访 1 年时间内均未发生全身不良反应, 仅 2 例出现轻微局部不良反应, 其中 1 例反应性淋巴结肿大, 1 例穿刺口周围红肿, 24 h 内消失, 不良反应均在第 1 次彩超引导下淋巴结注射操作时发生。

3 讨论

近年来变态反应性疾病的发病率日益增长^[11], 其中 AR 已成为世界性的健康难题, 特别是儿童 AR 患者的发病率高达 26.9%, 并且可作为独立诱发哮喘发作的因素^[12-13]。AIT 是能够长期改善 AR 患者症状并减少发生哮喘的风险^[14]。但是对于儿童 AR 患儿, 既往皮下免疫治疗周期长、注射次数多, 患儿难以接受。近年来, 舌下免疫治疗虽然消除了注射痛苦, 但是易受患儿主观影响, 治疗依从性差。因此, 如何缩短免疫治疗周期、减少注射次数、减少不良反应是儿童 AR 免疫治疗的研究方向。有文献报道将变应原直接注入浅表淋巴结, 则可以最大限度的提高变应原利用率, 与皮下注射相比, 免疫效应增高 106 倍^[15]。Senti 等^[16-17] 发现给给 58 例花粉症患者淋巴结内注射标准化花粉 AIT 3 次, 与皮下注射免疫治疗组进行对照, 结果显示淋巴内注射变应原特异性免疫治疗产生的免疫耐受性与皮下免疫治疗 3 年相当。我们前期临床研究发现 ICLIT 治疗成人 AR 取得较好的效果及安全性, 并且极大的缩短了治疗周期, 减少了治疗费用, 增加患者治疗依从性^[7-8]。

本临床研究发现, 24 例儿童 AR 患儿经 ICLIT 治疗后 1 年, 其鼻部症状评分包括鼻痒、喷嚏、流清水样涕、鼻塞、鼻部总症状评分均较基线水平明显下降, 提示儿童 AR 在经过 ICLIT 治疗后, 其鼻部症状改善明显, 且可至少维持 1 年以上时间。24 例患儿在经 ICLIT 治疗后 1 年, 其眼部总症状评分以及眼痒评分较基线水平明显下降, 说明 ICLIT 治疗对改善儿童 AR 患儿眼部症状同样也是有效的。但是其中眼红、眼肿、流泪等症状评分虽较基线水平下降, 但是差异不具有统计学意义, 可能因为本研究样本量较小, 需要今后加大样本量研究。同样也可能是因为我们在治疗儿童 AR 时, 往往容易忽略眼部症状改善情况, 也警醒我们在治疗 AR 患者时需寻求眼科、皮肤科等相关科室的帮助与指导。本研究发现患儿在完成 ICLIT 治疗后 1 年, 其药物评分较基线水平明显降低, 提示儿童 AR 患儿在经 ICLIT 治疗后对抗组胺药、鼻用激素等药物的依赖程度明显降低, 也验证了 ICLIT 治疗的有效性。

本报道中 24 例儿童 AR 经 ICLIT 治疗 1 年总有效率达 75%, 与既往皮下免疫、舌下免疫治疗有效率相当。但是由于本治疗方案, 治疗周期短, 治疗费用低, 患儿依从性高, 所有患儿均完成 ICLIT 治疗, 并接受了长达 1 年的随访。

免疫治疗过程中发生变态反应尤其是严重的全身不良反应是目前皮下免疫及舌下免疫治疗开展受限的主要原因。我们前期通过 ICLIT 治疗成人 AR 患者, 已经验证了其安全性极高^[7-8]。本研究应用标准化尘螨变应原, 对尘螨致敏的儿童 AR 患儿在超声引导下浅表淋巴结内注射, 变应原剂量约为常规皮下免疫剂量的 1/400, 注射次数减少约 25 倍。结果表明, 24 例患儿在治疗过程中及随访 1 年中均未发生全身不良反应, 仅有 2 例出现轻微局部反应。因此, ICLIT 治疗儿童 AR 的安全性更高。

综上所述, ICLIT 是儿童 AR 的一种新型免疫治疗方案, 仅仅通过 3 次浅表淋巴结注射变应原制剂即可完成免疫治疗, 极大程度的缩短了治疗周期, 减少注射药物使用, 降低治疗费用, 增加了患儿的依从性, 并且取得了较好的疗效及安全性。但是本治疗方案并不能替代既往经典的免疫治疗方案。且本研究尚处于探索阶段, 相关作用机制仍不清楚, 也需要进行更深一步的论证及研究, 希望对今后儿童免疫治疗在临床中的应用作为一种补充选择。

参考文献:

- [1] Brożek JL, Bousquet J, Agache I, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines-2016 revision[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 140(4):950.
- [2] 王孟, 郑铭, 王向东, 等. 中国过敏性鼻炎流行病学研究进展[J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2019, 26(8):415-420.
- [3] Colás C, Brosa M, Antón E, et al. Estimate of the total costs of allergic rhinitis in specialized care based on real-world data: the FERIN Study[J]. *Allergy*, 2017, 72(6):959-966.
- [4] Bousquet PJ, Bousquet J, Anto JM, et al. Severe chronic allergic (and related) diseases: a uniform approach-a MeDALL-GA2LEN-ARIA position paper [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2012, 158(3):216-231.
- [5] 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组, 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组. 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, 5(1):6-24.
- [6] Pfaar O, Bonini S, Cardona V, et al. Perspectives in allergen immunotherapy: 2017 and beyond[J]. *Allergy*, 2018, 73 Suppl 104: 5-23.
- [7] 王凯, 王跃建, 肖平, 等. 颈部淋巴结内特异性免疫治疗变应性鼻炎疗效及安全性的研究[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2019, 33(5):432-436.
- [8] Wang K, Zheng R, Chen Y, et al. Clinical efficacy and safety of cervical intralymphatic immunotherapy for house dust mite allergic rhinitis: A pilot study [J]. *Am J Otolaryngol*, 2019, 40(6): 102280.
- [9] Pfaar O, Demoly P, Wijk RG, et al. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper [J]. *Allergy*, 2014, 69(7):854-867.
- [10] Di Bona D, Plaia A, Leto-Barone MS, et al. Efficacy of grass pollen allergen sublingual immunotherapy tablets for seasonal allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA Intern Med*, 2015, 175(8):1301-1309.
- [11] Hu XX, Liu JP, Fu SC, et al. Effect analysis of dust mite droplet under tongue in treating allergic rhinitis patients with different severity [J]. *J Clin Otolaryngol Head Neck Surg*, 2015, 29(3):223-225.
- [12] Sedaghat AR, Phipatanakul W, Cunningham MJ. Prevalence of and associations with allergic rhinitis in children with chronic rhinosinusitis [J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2014, 78(2):343-347.
- [13] Saulyte J, Regueira C, Montes-Martínez A, et al. Active or passive exposure to tobacco smoking and allergic rhinitis, allergic dermatitis, and food allergy in adults and children: a systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS Med*, 2014, 11(3): e1001611.
- [14] Bush RK. Advances in allergen immunotherapy in 2015 [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 138(5):1284-1291.
- [15] Johansen P, Häffner A, Koch F, et al. Direct intralymphatic injection of peptide vaccines enhances immunogenicity [J]. *Eur J Immunol*, 2005, 35(2):568-574.
- [16] Senti G, Johansen P, Kündig TM. Intralymphatic immunotherapy: from the rationale to human applications [J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2011, 352:71-84.
- [17] 潘晗, 张勇, 朱亚骄, 等. 舌下免疫治疗变应性鼻炎患者的脱落特点分析[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2021, 27(4): 387-390.

(收稿日期:2021-11-12)

本文引用格式:王凯,熊宇,秦扬,等. 颈部淋巴结内注射变应原特异性免疫治疗儿童变应性鼻炎的临床研究[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2022, 28(1):28-32. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202260008

Cite this article as:WANG Kai, XIONG Yu, QIN Yang, et al. Clinical study of cervical intralymphatic immunotherapy for allergic rhinitis in children [J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2022, 28(1):28-32. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202260008