

舌下特异性免疫治疗对合并变应性鼻炎患儿原发性肾病综合征复发率的影响

潘笑悦

作者单位:河南科技大学第一附属医院儿科,河南 洛阳 471000

摘要:目的 探讨舌下特异性免疫治疗(SLIT)对合并变应性鼻炎(AR)患儿原发性肾病综合征(PNS)复发率的影响。方法 将河南科技大学第一附属医院2014年1月至2017年1月收治的194例合并AR的PNS患儿采用随机数字表法分为联合组和常规组,各97例,常规组接受常规治疗,联合组在常规治疗的基础上加用SLIT治疗,均治疗12个月,比较两组临床疗效、PNS复发率和治疗前后鼻症状总分表(TNSS)评分、免疫球蛋白E(IgE)、免疫球蛋白G(IgG)、24h尿蛋白、生活质量及鼻腔灌洗液炎症因子和鼻分泌物嗜酸性粒细胞(EOS)计数的变化。结果 治疗后,两组TNSS评分均明显降低,联合组TNSS评分低于常规组[(2.15±0.69)比(7.94±2.55)分,(3.47±1.12)比(8.06±2.61)分, $P<0.05$],总有效率(98.97%)高于常规组(89.69%)($P<0.05$);两组IgE[(131.18±42.99)比(549.53±134.07)U/mL,(219.75±70.24)比(530.25±129.32)U/mL]、24h尿蛋白[(0.85±0.27)比(4.77±1.54)g/24 h,(1.31±0.43)比(4.56±1.43)g/24 h]均明显降低($P<0.05$),IgG[(16.73±2.55)比(14.52±1.24)g/L,(15.68±2.04)比(14.31±1.23)g/L]均明显升高($P<0.05$),联合组IgE、IgG、24h尿蛋白变化幅度大于常规组,PNS复发率(9.29%)均低于常规组(28.87%)($P<0.05$);两组鼻腔灌洗液IL-4[(47.75±15.41)比(82.95±26.76)pg/mL,(62.07±19.63)比(81.68±26.69)pg/mL]、IL-17[(28.34±9.07)比(41.16±13.28)pg/mL,(34.87±11.24)比(40.72±13.13)pg/mL]水平和鼻分泌物EOS计数[(23.75±7.46)比(64.97±20.33)×10³cell/mL,(35.24±11.05)比(63.81±19.94)×10³cell/mL]均明显降低($P<0.05$),但联合组降低幅度大于常规组($P<0.05$);两组患儿PedsQLTM4.0各维度评分均明显升高($P<0.05$),联合组升高幅度大于常规组($P<0.05$)。结论 常规治疗的基础上加用SLIT治疗合并AR的PNS患儿疗效确切,能有效改善患儿鼻炎症状,降低PNS复发率,提高患儿生活质量。

关键词:肾病综合征; 鼻炎; 脱敏法,免疫; 鼻灌洗; 复发; 免疫球蛋白亚类; 蛋白尿; 嗜酸细胞

Effects of sublingual immunotherapy on recurrence rate of primary nephrotic syndrome in children patients with allergic rhinitis

PAN Xiaoyue

Author Affiliation: Department of Pediatrics, The First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang, Henan 471000, China

Abstract: Objective To explore the effects of sublingual immunotherapy (SLIT) on the recurrence rate of primary nephrotic syndrome (PNS) in children patients with allergic rhinitis (AR). **Methods** From January 2014 to January 2017, 194 cases of children patients with AR and PNS admitted to the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology were divided into combined group and routine group according to the random number table method, with 97 cases in each group. Routine group was given routine treatment, and combined group was treated with SLIT on the basis of routine treatment, and all patients were treated for 12 months. Clinical efficacy, PNS recurrence rate, total nasal symptom score (TNSS), immunoglobulin E (IgE), immunoglobulin G (IgG), 24h urinary protein, quality of life, and nasal lavage fluid inflammatory factors and nasal secretion eosinophil (EOS) count before and after treatment were compared between the two groups. **Results** After treatment, the TNSS score was significantly decreased in the two groups. The TNSS score in combined group was lower than that in routine group [(2.15±0.69) vs. (7.94±2.55) points, (3.47±1.12) vs. (8.06±2.61) points, $P<0.05$], and the total effective rate was higher than that in routine group (98.97% vs. 89.69%) ($P<0.05$). The levels of IgE [(131.18±42.99) vs. (549.53±134.07) U/mL, (219.75±70.24) vs. (530.25±129.32) U/mL] and 24h urinary protein [(0.85±0.27) vs. (4.77±1.54) g/24h, (1.31±0.43) vs. (4.56±1.43) g/24h] were significantly decreased in the two groups ($P<0.05$) while the level of IgG [(16.73±2.55) vs. (14.52±1.24) g/L, (15.68±2.04) vs. (14.31±1.23) g/L] was significantly increased ($P<0.05$), and the changes of IgE, IgG and 24h urinary protein in combined group were significant than those in routine group, and the PNS recurrence rate was lower than that in routine group (9.29% vs. 28.87%) ($P<0.05$). The levels of nasal lavage fluid IL-4 [(47.75±15.41) vs. (82.95±26.76) pg/mL, (62.07±19.63) vs. (81.68±26.69) pg/mL], IL-17 [(28.34±9.07) vs. (41.16±13.28) pg/mL, (34.87±11.24) vs. (40.72±13.13) pg/mL] and nasal secretion EOS count [(23.75±7.46) vs. (64.97±20.33) ×10³cell/mL, (35.24±11.05) vs. (63.81±19.94) ×10³cell/mL] were significantly decreased in the two groups ($P<$

0.05), however, the decreases in combined group were greater than those in routine group ($P < 0.05$). All dimensions scores of PedsQLTM4.0 scale were significantly increased in the two groups ($P < 0.05$), and the increases in combined group were greater than those in routine group ($P < 0.05$). **Conclusion** SLIT on the basis of routine treatment with exact efficacy in the treatment of children patients with PNS and AR, can effectively improve the rhinitis symptoms, reduce the PNS recurrence rate, and improve the quality of life of children patients.

Key words: Nephrotic syndrome; Rhinitis; Desensitization, immune; Nasal lavage; Recurrence; Immunoglobulin subunits; Proteinuria; Eosinophil

原发性肾病综合征(primary nephrotic syndrome, PNS)是儿科常见肾小球疾病,是由肾小球基底膜通透性增高,导致严重蛋白尿而引起的一组临床症候群,多以糖皮质激素、抗免疫治疗为主^[1]。变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)是机体在接触变应原后,由IgE介导的I型变态反应疾病,主要发生在鼻腔黏膜,但对于PNS病儿而言,合并AR是一种非常危险的信号,可能会加重PNS^[2]。舌下特异性免疫治疗(sublingual immunotherapy, SLIT)是目前公认的治疗AR最有效的方案之一,但对于PNS合并AR病儿的作用机制,及对PNS复发率的影响尚未明确^[3]。本研究对合并AR的PNS病儿给予常规治疗联合SLIT治疗,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2014年1月至2017年1月期间河南科技大学第一附属医院儿科收治的194例合并AR的PNS病儿为研究对象,纳入标准:①符合PNS的诊断标准^[4];②符合《AR诊断和治疗指南》中AR的诊断标准^[5];③经肾活检确诊为PNS;④经鼻腔检查、皮肤点刺试验确诊为AR;⑤年龄范围4~12岁;⑥均处于AR发作期;⑦近半年内未使用过免疫抑制剂。排除标准:①继发性肾病综合征;②合并免疫系统疾病;③药物性鼻炎、哮喘等疾病;④心、肺、肾等脏器功能障碍者;⑤严重感染者;⑥对本研究用药过敏者;⑦合并鼻中隔偏曲、鼻窦疾病等鼻部疾病者;⑧依从性差者。按病儿入院顺序,采用随机数字表法将194例病儿分为联合组和对照组,各97例。联合组男65例,女32例;年龄(7.78 ± 2.15)岁;PNS类型:微小病变型39例,系膜增生性肾炎38例,局灶节段性肾小球硬化20例。对照组男62例,女35例;年龄(7.53 ± 2.09)岁;PNS类型:微小病变型42例,系膜增生性肾炎36例,局灶节段性肾小球硬化19例。本研究获得病儿家属知情同意,且符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。两组病儿性别($\chi^2 = 0.21$, $P = 0.65$)、年龄($t = 0.82$, $P = 0.41$)、PNS类型($\chi^2 = 0.19$, $P = 0.91$)等一般资料比较,均差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 治疗方法 两组病儿均给予泼尼松(苏州弘森

药业有限公司, 5 mg, 批号108329) $1.5 \sim 2.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 口服,最大剂量60 mg/d,服用4~8周,尿蛋白转阴后巩固2周,巩固阶段以2/3原2 d量,隔日晨服4周,若尿蛋白持续阴性,则每2~4周逐渐减量2.5~5 mg维持,6~8个月停药;同时给予利尿剂及低分子右旋糖酐等常规治疗;联合组在此基础上给予SLIT治疗,舌下含服粉尘螨滴剂(浙江我武生物科技股份有限公司,每瓶2 mL,批号827015),第1周服用1号(蛋白浓度1 $\mu\text{g/mL}$),第2周服用2号(蛋白浓度10 $\mu\text{g/mL}$),第3周服用3号(蛋白浓度100 $\mu\text{g/mL}$),前3周每7天的剂量依次为1、2、3、4、6、8、10滴;第4~5周服用4号(蛋白浓度333 $\mu\text{g/mL}$),3滴/次;第6周服用5号(蛋白浓度1 000 $\mu\text{g/mL}$),2滴/次,持续至12个月。

1.3 观察指标 ①临床疗效:治疗12个月,若病儿肾功能恢复正常、水肿症状消失、AR症状消失、24 h尿蛋白 $< 0.5 \text{ g}$ 为显效;若病儿肾功能、水肿症状、AR症状均有所好转,24 h尿蛋白 $0.51 \sim 2 \text{ g}$ 为有效;若病儿肾功能、水肿症状及AR症状无明显变化为无效。②鼻症状总分表(TNSS)评分:采用TNSS评估病儿鼻部症状,该量表包含鼻塞、鼻痒、流涕、喷嚏4个症状,采用0~4分的5级评分制,总分越高表示AR症状越严重^[6]。③免疫球蛋白E(IgE)、免疫球蛋白G(IgG)和24 h尿蛋白和PNS复发率:采集两组病儿治疗前后空腹静脉血和24 h尿液标本,采用放射免疫吸附法测定IgE、IgG水平,采用散色比浊法测定24 h尿蛋白;病儿1年内复发次数 > 3 次即判定为复发,记录两组PNS复发率。④鼻腔灌洗液IL-4、IL-17水平:分别于收集两组病儿治疗前后的鼻腔灌洗液,采用酶联免疫吸附法测定IL-4、IL-17水平。⑤鼻分泌物嗜酸性粒细胞(EOS)计数:用无菌棉签收集两组病儿治疗前后的鼻腔分泌物,而后涂于载玻片上,自然干燥,行HE染色,显微镜下观察EOS的个数。⑥PedsQLTM4.0普适性核心量表(PedsQLTM4.0):采用PedsQLTM 4.0评估病儿治疗前后的生活质量,该量表包含生理功能、情感功能、社交功能、学校表现4各方面,共23个条目,每个条目评分为0~100分,评分越高表示生活质量越好^[7]。

1.4 统计学方法 采用SPSS 19.0统计软件进行数

据分析,计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较行独立样本 t 检验,组内前后比较行配对样本 t 检验,计数数据以例(%)表示,行 χ^2 检验,等级资料行秩和检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿临床疗效及 TNSS 评分比较 治疗后,两组 TNSS 评分均明显降低($P < 0.05$),但联合组 TNSS 评分低于常规组($P < 0.05$),总有效率高于常规组($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组治疗前后 IgE、IgG、24h 尿蛋白及 PNS 复发率比较 治疗后,两组 IgE、24h 尿蛋白水平均明

显降低($P < 0.05$),IgG 水平均明显升高($P < 0.05$),但联合组 IgE、IgG、24h 尿蛋白变化幅度大于常规组,PNS 复发率均低于常规组($P < 0.05$)。

2.3 两组鼻腔灌洗液 IL-4、IL-17 水平和鼻分泌物 EOS 计数比较 治疗后,两组鼻腔灌洗液 IL-4、IL-17 水平和鼻分泌物 EOS 计数均明显降低($P < 0.05$),但联合组降低幅度大于常规组($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 两组患儿治疗前后生活质量比较 治疗后,两组患儿 PedsQLTM 4.0 各维度评分均明显升高($P < 0.05$),联合组升高幅度大于常规组($P < 0.05$)。见表 4。

表 1 合并变应性鼻炎的原发性肾病综合征 194 例临床疗效及鼻症状总分表(TNSS)评分比较

组别	例数	TNSS 评分/(分, $\bar{x} \pm s$)		临床疗效/例(%)			
		治疗前	治疗后	显效	有效	无效	总有效
常规组	97	8.06±2.61	3.47±1.12 ^a	42(43.30)	45(46.39)	10(10.31)	87(89.69)
联合组	97	7.94±2.55	2.15±0.69 ^a	61(62.89)	35(36.08)	1(1.03)	96(98.97)
$t[Z](\chi^2)$ 值, P 值		0.32, 0.75	9.88, < 0.01	[3.11], < 0.01		(7.81), 0.01	

注:与治疗前比较,^a $P < 0.05$

表 2 合并变应性鼻炎的原发性肾病综合征(PNS)194 例治疗前后 IgE、IgG、24 h 尿蛋白及 PNS 复发率比较

组别	例数	IgE/(U/mL, $\bar{x} \pm s$)		IgG/(g/L, $\bar{x} \pm s$)		24 h 尿蛋白/(g/24 h, $\bar{x} \pm s$)		PNS 复发率/例(%)
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	
常规组	97	530.25±129.32	219.75±70.24 ^a	14.31±1.23	15.68±2.04 ^a	4.56±1.43	1.31±0.43 ^a	28(28.87)
联合组	97	549.53±134.07	131.18±42.99 ^a	14.52±1.24	16.73±2.55 ^a	4.77±1.54	0.85±0.27 ^a	9(9.29)
$t(\chi^2)$ 值, P 值		1.02, 0.31	10.59, < 0.01	1.18, 0.24	3.17, < 0.01	0.98, 0.33	8.92, < 0.01	(12.06), < 0.01

注:IgE 为免疫球蛋白 E, IgG 为免疫球蛋白 G;与治疗前比较,^a $P < 0.05$

表 3 合并变应性鼻炎的原发性肾病综合征 194 例鼻腔灌洗液 IL-4、IL-17 水平和鼻分泌物 EOS 计数比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	IL-4/(pg/mL)		IL-17/(pg/mL)		EOS 计数/($\times 10^3$ cell/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
常规组	97	81.68±26.69	62.07±19.63 ^a	40.72±13.13	34.87±11.24 ^a	63.81±19.94	35.24±11.05
联合组	97	82.95±26.76	47.75±15.41 ^a	41.16±13.28	28.34±9.07 ^a	64.97±20.33	23.75±7.46
t 值, P 值		0.33, 0.74	5.65, < 0.01	0.23, 0.82	4.45, < 0.01	0.40, 0.69	8.49, < 0.01

注:IL 为白细胞介素, EOS 为鼻分泌物嗜酸性粒细胞计数;与治疗前比较,^a $P < 0.05$

表 4 合并变应性鼻炎的原发性肾病综合征 194 例患儿治疗前后生活质量比较/(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	生理功能	情感功能	社交功能	学校表现
常规组	97	治疗前	64.38±20.93	53.44±16.87	67.36±17.14	50.87±16.59
		治疗后	76.49±23.87	65.27±18.35	75.83±16.92	61.79±19.32
t 值, P 值			5.32, < 0.01	6.62, < 0.01	4.90, < 0.01	5.99, < 0.01
联合组	97	治疗前	65.71±21.19	52.58±16.55	67.01±16.92	50.35±16.24
		治疗后	89.12±26.85	76.19±21.82	84.15±20.54	71.56±22.38
t 值, P 值			9.60, < 0.01	12.12, < 0.01	9.01, < 0.01	10.82, < 0.01
组间比较治疗前 t , P 值			0.44, 0.66	0.36, 0.72	0.14, 0.89	0.22, 0.83
组间比较治疗后 t , P 值			3.46, < 0.01	3.77, < 0.01	3.08, < 0.01	3.25, < 0.01

3 讨论

PNS复发是一直以来儿科肾脏病医师难以攻克的问题^[8]。近年来,PNS合并AR病儿的治疗逐渐受到人们的关注,AR的发病机制较为复杂,与Th1/Th2细胞平衡及多种炎症介质有关,多认为IgE可介导鼻黏膜的炎症反应,打破Th1/Th2细胞平衡,以EOS浸润为主,启动多种Th2反应相关的细胞因子参与的炎症反应^[9]。SLIT治疗可纠正AR病儿Th1/Th2免疫失衡状态,下调以Th2细胞因子参与为主的免疫反应,上调以Th1细胞因子参与为主的局部聚集,从而缓解AR症状^[10]。本研究对我院儿科收治的合并AR的PNS病儿给予常规治疗+SLIT治疗,发现SLIT治疗PNS合并AR病儿疗效确切。

本研究结果显示,治疗12个月后,联合组TNSS评分低于常规组,治疗总有效率高于常规组;提示SLIT能有效治疗AR,缓解病儿鼻部症状。有学者认为PNS以抗免疫抑制为主,而SLIT是脱敏治疗,虽能有效缓解AR,可能会增加PNS的复发率^[11]。本研究中,联合组1年内PNS复发率为9.29%,明显低于常规组的28.87%;说明SLIT不仅能有效缓解AR症状和体征,还能降低PNS复发率;主要与SLIT的作用机制有关,前期不断提高蛋白浓度,引发机体的免疫应答,使机体对该特定变应原免疫耐受,当再次接触到该变应原时,消除或减轻机体的过敏反应^[12];后期数月的维持阶段能使AR病情得到控制,使病儿摆脱对药物的依赖,同时阻断EOS的活化和Th的抗原提呈途径,降低IgE水平,下调炎症因子的表达,从而有利于控制PNS复发^[13]。

本研究发现联合组治疗后IgE低于常规组,IgG水平高于常规组,进一步说明SLIT能有效控制病儿的全身免疫反应,下调病儿的过敏状态。IL-14是参与Th2炎症反应的重要细胞因子,IL-17是由Th17细胞分泌的促炎因子,在AR的变应性气道炎症中发挥重要作用^[14-15];联合组治疗后鼻腔灌洗液IL-4、IL-17水平和鼻分泌物EOS计数均明显低于常规组;说明SLIT可有效下调鼻腔的炎症反应。另外,本研究还采用信效度较高的PedsQLTM 4.0^[16-17]对病儿治疗前后生活质量进行观察,结果显示两组病儿治疗后PedsQLTM4.0各维度评分均明显升高,联合组升高幅度大于常规组;提示SLIT治疗有助于提升病儿生活质量。

综上所述,SLIT治疗合并AR的PNS病儿疗效确切,能有效改善病儿AR症状,下调IgE、IgG水平,减轻鼻腔炎症反应,降低PNS复发率,提高病儿生活质量。

参考文献

- [1] GUAN FJ, PENG QQ, WANG LL, et al. Histone deacetylase-2 expression and activity in children with nephrotic syndrome with different glucocorticoid response [J]. *Pediatr Nephrol*, 2018, 33(2): 269-276.
- [2] 付艳乔, 李国义. 糠酸莫米松鼻喷雾剂与孟鲁司特钠联合治疗儿童季节性变应性鼻炎的临床疗效分析[J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2017, 14(4): 94-97.
- [3] 张文馨. 变应原特异性免疫治疗在儿童变应性疾病中的应用[J]. *国际儿科学杂志*, 2017, 44(2): 104-107.
- [4] 中华中医药学会肾病分会. 原发性肾病综合征的诊断、辨证分型及疗效评定(试行方案)[J]. *上海中医药杂志*, 2006, 40(10): 51-52.
- [5] 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.
- [6] 李岩, 王殿一, 韩凯丞, 等. 鼻内针刺治疗变应性鼻炎临床研究[J]. *针灸临床杂志*, 2019, 35(5): 25-29.
- [7] 周嫣, 楼建华, 冯芳茗. 儿科生活质量量表患儿自评和家长代评差异的比较[J]. *上海护理*, 2013, 13(1): 18-21.
- [8] 李军, 陈文, 胡学芹, 等. 黄芩辅助治疗预防肾病综合征反复感染的效果观察[J]. *中华医院感染学杂志*, 2017, 27(18): 4163-4166.
- [9] NISHIMURA T, KAMINUMA O, SAEKI M, et al. Essential contribution of CD4+ T cells to antigen-induced nasal hyperresponsiveness in experimental allergic rhinitis [J]. *PLoS One*, 2016, 11(1): e0146686. DOI: 10.1371/journal.pone.0146686.
- [10] 张贵阳, 黄河, 冼志, 等. 粉尘螨滴剂舌下含服免疫治疗对不同年龄段变应性鼻炎患者的临床效果评估[J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2019, 33(4): 60-65.
- [11] 陈娣, 吴甫民. 百令胶囊辅助治疗原发性肾病综合征疗效及对细胞免疫功能、微炎症状态的影响[J]. *陕西中医*, 2017, 38(12): 1670-1672.
- [12] LIN Z, LIU Q, LI T, et al. The effects of house dust mite sublingual immunotherapy in patients with allergic rhinitis according to duration [J]. *International Forum of Allergy & Rhinology*, 2016, 6(1): 82-87.
- [13] 闫晶晶. 舌下含服粉尘螨滴剂联合氯雷他定治疗儿童过敏性哮喘伴变应性鼻炎的疗效及机制[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(7): 1441-1447.
- [14] 宋卫军, 黄坤平, 黄嘉韵, 等. 益气脱敏汤治疗小儿变应性鼻炎疗效分析[J]. *中华中医药学刊*, 2018, 36(6): 1519-1521.
- [15] 刘婷, 任秀敏, 郝东阳, 等. 变应性鼻炎患者白细胞介素23和白细胞介素27对调节性T细胞/辅助性T细胞17细胞平衡的调控作用[J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2018, 25(6): 315-319.
- [16] 张耀庭, 张欣, 李佩忠. PedsQL ~ (TM) 4.0及RQLQ量表在变应性鼻炎患儿生活质量测定中的应用比较[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2017, 31(1): 27-29, 33.
- [17] 葛文栋, 谭路, 陶泽璋, 等. 鼻喷型过敏原阻隔剂联合口服抗组胺药对尘螨过敏性变应性鼻炎患者的疗效评估[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2018, 32(1): 33-36.

(收稿日期: 2018-06-06, 修回日期: 2019-10-28)