

变应性鼻炎患者粉尘螨滴剂舌下免疫治疗的依从性及脱落原因分析

孙海勇, 关兵, 马伟

(扬州大学临床医学院/扬州大学附属苏北人民医院 耳鼻咽喉头颈外科, 江苏 扬州, 225000)

摘要: **目的** 探讨变应性鼻炎(AR)患者接受粉尘螨滴剂舌下免疫治疗(SLIT)的依从性及脱落因素。**方法** 回顾性分析粉尘螨滴剂舌下免疫治疗的变应性鼻炎患者652例的资料,记录患者脱落时间及脱落原因。**结果** 652例患者中,成功随访516例,中途脱落291例,整体依从率为43.60%。随访患者中,<14岁患者依从性较≥14岁患者依从性好,性别因素对脱落率的影响无显著差异,脱落最多的月份为用药的第5、6、7个月。**结论** AR患者行SLIT治疗的整体依从性较差,<14岁儿童依从性较≥14岁人群好,加强患者教育,提高随访频率,构建有效的沟通平台有助于提高患者依从性。

关键词: 变应性鼻炎; 粉尘螨; 舌下免疫治疗; 依从性

中图分类号: R 765.6; R 762; R 452 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2024)06-041-05 DOI: 10.7619/jcmp.20234073

Analysis in compliance and withdraw reasons of sublingual immunotherapy with dermatophagoides farinae drops in patients with allergic rhinitis

SUN Haiyong, GUAN Bing, MA Wei

(Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, School of Clinical Medicine of Yangzhou University, Subei People's Hospital Affiliated to Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu, 225000)

Abstract: **Objective** To explore the compliance and withdraw factors of sublingual immunotherapy (SLIT) with dermatophagoides farinae drops in patients with allergic rhinitis (AR). **Methods** A retrospective analysis was conducted in 652 AR patients with dermatophagoides farinae drops for SLIT, and the withdraw time and reasons were recorded. **Results** Of the 652 patients, 516 cases were successfully followed up, and 291 dropped out halfway, with an overall compliance rate of 43.60%. Among the patients with successful follow up, those aged <14 years old had better compliance than those aged ≥14 years old, and there was no significant difference in the withdraw rate according to factor of gender. The months with the highest withdraw rate were the fifth, the sixth and the seventh months after administration of drugs. **Conclusion** The overall compliance of AR patients with SLIT is poor, and children aged <14 years old have better compliance than those aged ≥14 years old. Strengthening patient's education, increasing the frequency of follow-up, and building an effective communication platform can help improve patient's compliance.

Key words: allergic rhinitis; dermatophagoides farinae; sublingual immunotherapy; compliance

变应性鼻炎(AR)又称过敏性鼻炎,主要由变应原进入鼻腔黏膜刺激鼻腔局部产生相应的免疫球蛋白E(IgE)而引发的一种I型变态反应^[1]。流行病学调查^[2]发现全球范围内有近5亿患者,AR的整体发病率正逐年增加。目前AR的治疗

方法主要包括过敏原特异性免疫治疗(AIT)、药物治疗和外科治疗等。其中AIT是通过长时间逐渐增加变应原提取物的摄入量来诱导机体免疫耐受,使患者再次接触相应变应原时可以缓解症状,改变疾病自然进程,预防AR发展成为哮喘的治

疗方法^[3]。临床中最常见的引起常年性 AR 的变应原是尘螨,而针对尘螨的 AIT 治疗方法有皮下注射法(SCIT)和舌下免疫治疗法(SLIT),其中 SLIT 具有无创、安全、便捷的优势。标准的 SILT 治疗分为剂量累加和剂量维持 2 个阶段,免疫治疗至少维持 3~5 年,临床推荐用药至少 2 年以上^[4]。SILT 的依从性是影响其治疗效果的重要因素,但国内患者 SLIT 的依从性相对欠佳^[5]。本研究对 SILT 患者随访,探讨 AR 患者接受 SILT 的依从性及脱落影响因素,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 5 月—2020 年 4 月在扬州大学附属苏北人民医院耳鼻咽喉头颈外科就诊并行 SLIT 治疗的 AR 患者 652 例,其中男 312 例,女 340 例;<14 岁的青少年患者 224 例,≥14 岁的患者 428 例;年龄 3~68 岁,平均(28.17±16.32)岁。所有患者均符合《中国 AR 诊断和治疗指南(2022 年,修订版)》的 AR 诊断标准。纳入标准:① 螨虫(包括屋尘螨、粉尘螨)为主要过敏原,其中变应原皮肤点刺试验结果++及以上,或血清特异性 IgE 为 2 级及以上(0.70 kU/L 以上);② 点刺试验提示过敏的变应原总数量不超过 3 个;③ 用药

前征得患者本人或家长知情同意;④ 患者生命体征平稳,无免疫相关疾病;⑤ 未服用其他靶向相关或者免疫抑制相关药物。排除标准:① 患者变应原皮肤点刺实验结果未达++;② 患者伴有严重或未控制的哮喘(主要指 FEV₁<70% 预计值的患者)以及严重呼吸道阻塞性疾病;③ 伴有严重的心脑血管疾病、风湿免疫性疾病或者有严重的心理障碍患者;④ 当前处在妊娠期或哺乳期的妇女,或有生育计划的妇女。

1.2 治疗方法

在进行脱敏治疗之前,所有患者均接受 SLIT 的健康宣教,包括介绍 AR 的发病原因和危害,SLIT 的治疗特点及其与抗过敏药物的关系,SLIT 的疗程、疗效、费用及可能出现的不良反应等。登记患者包括年龄、性别、联系方式等基本信息。脱敏药物使用舌下含服粉尘螨滴剂(浙江我武生物科技有限公司,国药准字 S20060012)。患者从低剂量开始逐渐增量到维持剂量,14 岁以下儿童按 1、2、3、4 号使用,14 岁以上患者按 1、2、3、4、5 号依次使用,方法为常规治疗方案。舌下含服尘螨滴剂 1~3 min 后吞咽,1 次/d,用药时间每日固定。其用药方法和剂量见表 1。SLIT 的整个治疗过程需要维持 3 年,治疗过程中可根据患者症状适当加用鼻用糖皮质激素或口服抗过敏药物。

表 1 尘螨滴剂使用方法和剂量

时间	适用人群	粉尘螨滴剂型号	滴剂浓度/(μg/mL)	第 1 天/滴	第 2 天/滴	第 3 天/滴	第 4 天/滴	第 5 天/滴	第 6 天/滴	第 7 天/滴
第 1 周	所有人	1 号	1	1	2	3	4	6	8	10
第 2 周	所有人	2 号	10	1	2	3	4	6	8	10
第 3 周	所有人	3 号	100	1	2	3	4	6	8	10
第 4~5 周	所有人	4 号	333	3	3	3	3	3	3	3
第 6 周及之后	<14 岁	4 号	333	3	3	3	3	3	3	3
	≥14 岁	5 号	1 000	2	2	2	2	2	2	2

1.3 治疗随访

入组时患者均建立个人信息登记表,或预留微信号以备交流,在 SLIT 开始用药后第 3 个月、半年、1 年、2 年、3 年时分别接受门诊、电话或者微信随访。随访主要是询问患者是否按照医嘱持续用药,是否有不良反应。如果患者已经停药,咨询患者的具体停止用药的原因、停药时间,并做好记录。

1.4 依从性评判标准

完整完成 SLIT 达到 2 年或以上的剂量累加和维持 2 个阶段视为依从性好,治疗时间不满 2 年视为依从性差。依从率 = 依从人数/入组总例数 × 100%,脱落率 = 脱落人数/入组总例数 × 100%。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件进行统计学处理,数据中率的比较采用 χ^2 检验,计量资料采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 SLIT 患者依从性分析

建立信息登记表并行 SLIT 治疗的 AR 患者 652 例,其中 136 例(20.86%)患者失去随访,失访主要原因为患者预留电话错误或者拒接电话。成功随访的 516 例患者中,男 260 例,女 256 例,≥14 岁 329 例,<14 岁 187 例,年龄 3~68 岁,平均(29.51±13.25)岁,其中 37 例患者伴有哮喘,但

药物控制良好,脱敏前6个月内均无发作史。

成功随访的516例患者中,完成2年及以上治疗的225例,完成3年全疗程治疗的115例。本研究中,225例(43.60%)患者依从性好,其中男107例,女118例。将成功随访的516例患者根据年龄分为A组、B组,其中A组年龄 <14 岁有187例,依从性好的有112例(男41例,女71例);B组年龄 ≥ 14 岁有329例,依从性好的有113例(男66例,女47例)。A组、B组患者组间的基本信息情况差异无统计学意义。A组、B组患者组内男女之间的脱落率比较,均无显著差异。A组、B组间患者依从性比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 SLIT治疗的不良反应

516例患者中出现不良反应的有26例(5.04%),其中出现轻微荨麻疹者10例;出现胃肠道反应(腹泻、大便不成形)者8例;出现变应性咳嗽者4例;自觉症状加重者4例。出现不

良反应后有21例患者通过配合使用抗过敏药物(枸地氯雷他定)、调整脱敏剂量后症状得到改善,另外5例患者给予停药后症状逐渐缓解。本研究全程无用药后严重的全身不良反应。

2.3 各时间段内SLIT脱落情况及脱落原因分析

成功随访的516例患者中脱落291例,具体脱落时间及脱落人数见图1,其中脱落率最高的时间段是开始治疗后的第5~7个月(119例),脱落率为40.89%;其次是在SLIT治疗后的第11~13个月(75例),脱落率为25.77%。本研究中导致脱落人数最多的原因是患者重视程度不足、自觉治疗周期漫长而中断治疗的有104例(35.74%);其次是患者自觉疗效不佳停药的有82例(28.18%);患者用药后症状显著改善拒绝继续接受治疗的有67例(23.02%);因为出国或者长期外地出差中断用药的有12例(4.12%),见表2。

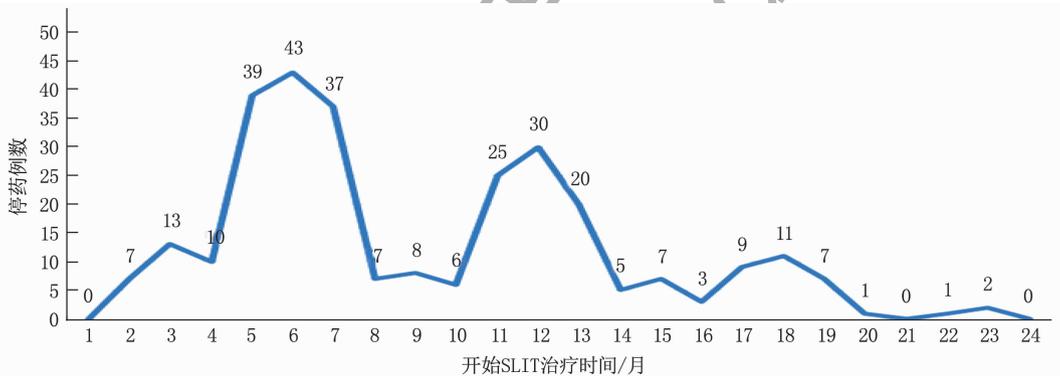


图1 SLIT治疗后每个月脱落患者例数

表2 影响患者依从性的因素

脱落原因	脱落/例
症状改善拒绝继续治疗	67
患者重视程度不足、自觉治疗周期漫长而中断治疗	104
疗效不佳自行停药	82
因为出国、去外地等不可抗原因中断治疗	12
经济原因	9
妊娠	8
检查出其他器官的重大疾病	4
用药后出现不良反应	5

3 讨论

AR是上呼吸道常见的发病率较高的慢性疾病之一^[6],中国受到AR困扰的患者数量正逐年增多^[7]。在众多的过敏原中,螨虫是引起AR最常见的变应原^[8]。针对螨虫引起的AR,变应原

特异性免疫治疗是目前唯一可以缓解症状并改变AR疾病自然进程的治疗方式。研究^[9-10]表明SLIT治疗具有安全、有效、便捷的优势,但是治疗周期长、起效缓慢,在治疗过程中患者依从度的高低直接影响了AR最终的治疗效果。

本研究成功随访患者516例,SLIT开始治疗半年内脱落112例(21.71%),开始治疗第1年脱落225例(43.60%),开始治疗第2年总共脱落291例(56.40%)。在开始治疗后,每隔半年左右有1个脱落高峰,其中脱落例数最多的时间是在开始治疗的第5、6、7个月。可能原因:①SLIT治疗的起效时间缓慢,需要3~6个月,部分患者自觉症状未得到改善自行停药;②本院医生开立SLIT药物处方长度一般是半年,患者用完第1个疗程后可能考虑到治疗周期漫长而停药,这解释

了本研究中每隔半年出现 1 个脱落高峰的原因。潘晗等^[11]报道了 343 例 AR 患者的脱落情况分析,其中第 1 年的脱落率达 56.30%。曹成等^[12]报道了 SLIT 治疗第 1 年后有 44.83% 的患者脱落而停止治疗,3 年的治疗依从率仅为 11.8%。KIEL M A 等^[13]回顾性分析了 1994—2009 年 15 年总共 3 690 例行 SLIT 治疗的 AR 患者,最终完成 3 年治疗的只有 7%。国内外学者研究报道的 SLIT 依从率差异较大,可能是由于各医疗中心对于患者的管理方式、依从性评定标准不同,或者是由于各地区患者素质教育水平不一。

分析患者 SLIT 治疗的各种脱落原因,其中“患者重视程度不足、自觉治疗周期漫长而中断治疗”占比例最高,有 35.74%;另外有 28.18% 的患者因“自觉疗效不佳”而停止用药,这也暴露了在临床实际工作中患者的依从性较差。治疗周期漫长是导致患者治疗脱落的重要原因,目前 WHO 推荐的 SLIT 的治疗时间为 3~5 年,临床推荐治疗也是至少 2 年以上。近年有专家指出采用大剂量维持剂量尘螨滴剂“快速脱敏法”治疗 AR, BARBERI S 等^[14]研究发现大剂量(300 IR/d, 连续治疗半年)SLIT 治疗能够减低 AR 患者呼吸道感染的发生率,且可以有效地减低治疗 AR 和哮喘的花费。袁章流等^[15]研究发现在 SLIT 治疗维持期采用 2 倍维持量治疗方式的患者,与采用标准剂量治疗方式的患者相比,取得更显著的效果,实验组 2 倍维持量患者在治疗后鼻部症状总评分和日均药物评分均显著下降,与对照组标准治疗剂量比较差异均有统计学意义。但是目前对于大剂量 SLIT 治疗的具体剂量及用药时间还未形成统一的专家共识,对其远期疗效也无大量本临床试验数据的支撑,未来对于如何降低患者脱敏治疗周期的研究也必然是 AR 研究的重点方向之一。KULALERT P 等^[16]研究认为影响 AR 患者依从性主要因素有 2 种:① 患者对疾病临床疗效的自我感知;② 患者自觉治疗之后没有达到预期效果而放弃继续治疗。这也是本研究中患者脱落例数最多的因素。SLIT 治疗周期较长,患者的依从性心理也是动态变化的。很多患者因为得不到及时有效的沟通而导致重视程度下降,进而停止治疗。因此需要尝试建立一个有效的医生与患者之间的沟通渠道,及时解决患者在治疗过程中的疑惑,从而提高患者的治疗依从性。通过建立微信群、网络公众号或者短视频账号,定期在平台上发

送关于 AR 的健康宣教信息,开展 SLIT 治疗方面的讲座,患者有任何疑问可以通过平台咨询医生,而医生可以对患者的病情发展做到及时掌控和跟踪随访,了解患者脱敏治疗的进程变化,进而提高了患者的依从性。此外,有研究^[17]认为经济因素也是 AR 患者脱落的重要原因之一,因为脱敏药物的短期治疗费用远高于口服药物的花费。

药物不良反应也是造成脱落的原因之一。随访研究中出现不良反应的患者有 26 例,最终仅 5 例(1.72%)患者因为不良反应停止治疗。相对于其他的脱落原因,不良反应引起的治疗脱落占比较低,也不是导致脱落的主要原因。妊娠或者因为检查出其他重大疾病停止治疗的患者有 12 例(4.12%),这是不可避免的情况。因为治疗费用过高原因脱落的患者有 9 例(3.09%),SLIT 治疗相对于常规药物治疗方案的短期花费要高出很多,但是从长远角度来看,SLIT 的花费集中于开始治疗的 3~5 年,常规药物治疗 AR 需要终身维持治疗,远期花费 SLIT 较低;另一方面 SLIT 的疗效也比常规药物治疗更具有优势,其改变了疾病进程,可以让患者脱离常规药物的使用,其短期花费是值得的。

本研究还发现 A 组(<14 岁)患者的依从性高于 B 组(≥ 14 岁)患者,差异具有统计学意义。 ≥ 14 岁的人群相对于 14 岁以下儿童虽然对疾病的认识更加深入,但是常因为工作忙碌导致自我约束不够,不能规律使用药物,导致治疗效果不佳,最终致使治疗停止。<14 岁的儿童作息比较规律并有父母的监管,会督促儿童规律用药,故其依从性较高。但是查阅相关文献发现,国内外对于年龄、性别与依从性的相关研究结论不一。曹樱子等^[18]、夏彩凤等^[19]报道性别不影响患者治疗的依从性,年龄影响患者的治疗依从性,这与本研究结论一致。潘晗等^[11]研究认为年龄、性别均与 SLIT 患者的依从性无关。德国的一项关于 SLIT 治疗的大样本研究^[20]纳入了 85 241 例患者,发现在儿童和青少年的患者中,无论是 SCIT 还是 SLIT,其治疗依从性均高于成年人。各种报道的差异性也可能是与地区人群或者父母的受教育程度有关。

综上所述,目前国内 SLIT 患者依从性较差、脱落率较高,可以通过开展健康教育的方式扩大 SLIT 的宣传,构建沟通平台加强医患沟通,在平台上及时反馈及解答患者在治疗过程中出现的各种问题,治疗开始后提高随访频率,尤其是用药的前

半年和第1年,可有效减少患者的脱落例数。

参考文献

- [1] 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.
- [2] JIN M, ZHANG L, ZHOU G J, *et al.* The effect of the standard length of the first prescription on the adherence to sublingual immunotherapy for patients with allergic rhinitis[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2020, 10(6): 768-772.
- [3] LOU H F, HUANG Y R, OUYANG Y H, *et al.* Artemisia annua-sublingual immunotherapy for seasonal allergic rhinitis: a randomized controlled trial[J]. *Allergy*, 2020, 75(8): 2026-2036.
- [4] VOGELBERG C, BRÜGGENJÜRGEN B, RICHTER H, *et al.* Real-world adherence and evidence of subcutaneous and sublingual immunotherapy in grass and tree pollen-induced allergic rhinitis and asthma[J]. *Patient Prefer Adherence*, 2020, 14: 817-827.
- [5] 朱鲁平, 隗萍, 林畅, 等. 影响变应性鼻炎舌下免疫治疗依从性的因素分析[J]. 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志, 2021, 7(3): 205-208.
- [6] OWENIER C, BARNOWSKI C, LEINEWEBER M, *et al.* Tolerability and safety of sublingual immunotherapy in patients with tree pollen allergy in daily practice-an open, prospective, non-interventional study[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(17): 5517.
- [7] 安羽三, 欧阳显晖. 季节性过敏性鼻炎的研究现状[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2020, 27(4): 199-201.
- [8] PARK M, KAPOOR S, YI J L, *et al.* Sublingual immunotherapy persistence and adherence in real-world settings: a systematic review[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2023, 13(5): 924-941.
- [9] KLEIN T M, HADLER M, AUGUSTIN M, *et al.* Patient needs and benefits of sublingual immunotherapy for grass pollen-induced allergic rhinitis: an observational study[J]. *Immunotherapy*, 2021, 13(14): 1193-1204.
- [10] TANKERSLEY M, HAN J K, NOLTE H. Clinical aspects of sublingual immunotherapy tablets and drops[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2020, 124(6): 573-582.
- [11] 潘滔, 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.
- [12] 曹成, 许昱. 变应性鼻炎患者舌下免疫治疗的临床依从性192例分析[J]. 山东大学耳鼻咽喉眼学报, 2019, 33(1): 114-118.
- [13] KIEL M A, RÖDER E, GERTH VAN WIJK R, *et al.* Real-life compliance and persistence among users of subcutaneous and sublingual allergen immunotherapy[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 132(2): 353-360, e2.
- [14] BARBERI S, CIPRANDI G, VERDUCI E, *et al.* Effect of high-dose sublingual immunotherapy on respiratory infections in children allergic to house dust mite[J]. *Asia Pac Allergy*, 2015, 5(3): 163-169.
- [15] 袁章流, 何永超, 陈孝仲, 等. 二倍维持量粉尘螨滴剂脱敏疗法对变应性鼻炎的疗效及脱落率评估[J]. 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志, 2015, 23(5): 323-327.
- [16] KUALERT P, PHINYO P, LAO-ARAYA M. Efficacy and safety of house dust mite sublingual immunotherapy tablets in allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis[J]. *World Allergy Organ J*, 2022, 15(9): 100691.
- [17] FIELD K, BLAISS M S. Sublingual versus subcutaneous immunotherapy for allergic rhinitis: what are the important therapeutic and real-world considerations[J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2020, 20(9): 45.
- [18] 曹樱子, 冯彦, 王倩, 等. 蒿属花粉变应性鼻炎舌下免疫治疗的依从性现状调查[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2023, 37(6): 448-452.
- [19] 夏彩凤, 颜榕, 王全桂. 245例变应性鼻炎患者舌下免疫治疗的依从性及脱落原因分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2023, 37(4): 277-281.
- [20] EGERT-SCHMIDT A M, KOLBE J M, MUSSLER S, *et al.* Patients' compliance with different administration routes for allergen immunotherapy in Germany[J]. *Patient Prefer Adherence*, 2014, 8: 1475-1481.

(本文编辑: 吕振宇 钱锋)

(上接第40面)

- [11] 毛宏凯, 张燕, 梁智超, 等. 基于合成控制法的南疆肺结核防控策略实施效果评价[J]. 中国防痨杂志, 2023, 45(4): 383-390.
- [12] 姜晓亮, 刘雪, 刘云鹏, 等. Sestrin2在吸烟诱导的肺泡II型上皮细胞损伤中的作用机制[J]. 中国比较医学杂志, 2018, 28(5): 46-52.
- [13] WANG L X, ZHU X M, YAO Y M. Sestrin2: its potential role and regulatory mechanism in host immune response in diseases[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2797.
- [14] LEE S M, PHAM D V, PARK P H. Sestrin2 induction contributes to anti-inflammatory responses and cell survival by globular adiponectin in macrophages[J]. *Arch Pharm Res*, 2022, 45(1): 38-50.
- [15] KANG Y F, CHEN C, HU X T, *et al.* Sestrin2 is involved in asthma: a case-control study[J]. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2019, 15: 46.
- [16] WANG H X, LI N, SHAO X, *et al.* Increased plasma sestrin2 concentrations in patients with chronic heart failure and predicted the occurrence of major adverse cardiac events; a 36-month follow-up cohort study[J]. *Clin Chim Acta*, 2019, 495: 338-344.
- [17] 田琪. 急性脑梗死病人血清 Sestrin2、PTX3 水平及其与病情严重程度和预后的关系[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2023, 21(4): 745-748.
- [18] LIU Y X, LI M N, SUN M H, *et al.* Sestrin2 is an endogenous antioxidant that improves contractile function in the heart during exposure to ischemia and reperfusion stress[J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 165: 385-394.
- [19] 宋沙沙, 赵丹, 李杰. 慢性阻塞性肺疾病患者血清 Fetuin-A、RBP4 表达与气道炎症和胰岛素抵抗的关系[J]. 河北医药, 2023, 45(5): 684-687.

(本文编辑: 周冬梅 钱锋)