

·变态反应性疾病专题·

## 珠三角地区变应性鼻炎和/或支气管哮喘患者皮下 特异性免疫治疗依从性的真实世界研究

江育蔺<sup>1,2</sup>, 王心悦<sup>3</sup>, 唐 隽<sup>4</sup>, 鲍燕敏<sup>5</sup>, 王桂兰<sup>6,7</sup>, 白 珺<sup>8</sup>, 廖振鹏<sup>9</sup>, 黎雅婷<sup>1,2</sup>

(1. 中山大学附属第三医院儿科, 广东 广州 510630; 2. 中山大学附属第三医院变态反应过敏科, 广东 广州 510630;  
3. 中山大学附属第三医院耳鼻咽喉头颈外科, 广东 广州 510630; 4. 佛山市第一人民医院耳鼻咽喉头颈外科, 广东  
佛山 528000; 5. 深圳市儿童医院呼吸内科, 广东 深圳 518038; 6. 南方医科大学第二临床医学院, 广东 中山  
528403; 7. 中山市博爱医院儿科, 广东 中山 528403; 8. 佛山市妇幼保健院儿科, 广东 佛山, 528000; 9. 中山大学附  
属第五医院耳鼻咽喉头颈外科, 广东 珠海, 519000)

**摘要:**【目的】了解珠三角地区变应性鼻炎(AR)和/或支气管哮喘患者(BA)中止皮下变应原免疫治疗(SCIT)的原因, 为提高患者SCIT的依从性提供参考依据。【方法】本研究是一项回顾性、多中心、大样本的真实世界研究, 收集和分析2015年1月到2020年12月在珠三角地区6家三甲医院接受SCIT的AR和/或BA患者的临床资料, 并对中止治疗患者进行电话随访。【结果】纳入1 244例接受SCIT的患者, 中止治疗427例(脱落率为34.3%); 儿童、已婚、过敏家族史阳性、总IgE(tIgE)>200 U/mL的患者表现出相对良好的SCIT依从性( $P$ 值均<0.05), 而单纯AR患者依从性较AR合并BA组低( $P<0.05$ ), 治疗前症状评分和药物评分高的患者脱落率低( $P$ 值均<0.001)。对279例(65.3%)脱落患者进行电话随访, 中止治疗的前3位原因分别是: 治疗未达预期效果(115例, 41.2%)、学习生活因素(74例, 26.5%)、不良反应(29例, 10.4%)。脱落患者人数随时间推移而逐渐减少, 在治疗第1年因“不良反应”中止治疗的患者比例较第2、3年高( $P<0.05$ )。【结论】治疗未达预期效果是SCIT患者依从性不佳的首要原因, 患者中止治疗集中在开始治疗的早期, 家庭成员监管有助于提高SCIT的依从性, 提示需要采取个体化措施减少SCIT脱落。

**关键词:**皮下特异性免疫治疗; 依从性; 变应性鼻炎; 支气管哮喘; 珠三角地区

中图分类号: R186

文献标志码: A

文章编号: 1672-3554(2022)01-0018-09

DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2022.0103

### Real World Study on Compliance of Subcutaneous Specific Immunotherapy in Patients with Allergic Rhinitis and/or Bronchial Asthma in the Pearl River Delta Region

JIANG Yu-lin<sup>1,2</sup>, WANG Xin-yue<sup>3</sup>, TANG Jun<sup>4</sup>, BAO Yan-min<sup>5</sup>,  
WANG Gui-lan<sup>6,7</sup>, BAI Jun<sup>8</sup>, LIAO Zhen-peng<sup>9</sup>, LI Ya-ting<sup>1,2</sup>

(1. Department of Pediatrics, The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China; 2. Department of Allergy, The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China; 3. Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China; 4. Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Foshan First People's Hospital, Foshan 528000, China; 5. Department of Respiratory Medicine, Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen 518038, China; 6.

收稿日期: 2021-09-10

基金项目: 广东省医学科学技术研究基金(A2020232); 广州市产学研协同创新重大专项民生科技研究项目(201704020179, 财务编号 A3116)

作者简介: 江育蔺, 博士, 研究方向: 变态反应性疾病, E-mail: jiangyl6@mail2.sysu.edu.cn; 王心悦, 共同第一作者, 硕士研究生, 研究方向: 变应性鼻炎的诊治, E-mail: wangxy523@mail2.sysu.edu.cn; 黎雅婷, 通信作者, 副主任医师, 研究方向: 儿童变应性疾病, E-mail: liyat2@mail.sysu.edu.cn

The Second Clinical Medical School of Southern Medical University, Zhongshan 528403, China; 7. Department of Pediatrics, Boai Hospital of Zhongshan, Zhongshan 528403, China; 8. Foshan Maternity & Child Healthcare Hospital, Foshan 528000, China; 9. Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, The Fifth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Zhuhai 519000, China)

Correspondence to: LI Ya-ting; E-mail: liyat2@mail.sysu.edu.cn

**Abstract:** **[Objective]** To investigate the causes of discontinuation of subcutaneous allergen immunotherapy (SCIT) in patients with allergic rhinitis (AR) and / or bronchial asthma (BA) in the Pearl River Delta region, and to improve the compliance of these patients. **[Methods]** It was a retrospective, multi-center real world study. Patients with AR and / or BA receiving SCIT in six hospitals in the Pearl River Delta region from January 2015 to December 2020 were recruited. The clinical data of all patients were collected, and the patients with abscission were followed up by telephone. **[Results]** In this study, 1 244 patients who received SCIT were included. A total of 427 patients stopped SCIT before 3 years (34.3%). Children, married patients and patients with positive family history of allergy and total immunoglobulin E (tIgE) > 200 U / mL showed relatively good compliance ( $P < 0.05$ ), while more patients of AR alone stopped SCIT before 3 years than patients of AR complicated with BA ( $P < 0.05$ ). Patients with high symptom score and drug score before treatment had better compliance ( $P < 0.001$ ). A total of 279 cases (65.3%) of the non-adherence group were followed by telephone. The first three reasons for discontinuing treatment were the treatment did not achieve the expected effect (115 cases, 41.2%), factors pertaining to learning and daily life (74 cases, 26.5%) and adverse reactions (29 cases, 10.4%). The number of patients stopping SCIT decreased gradually with time; the proportion of patients who discontinued treatment due to adverse reactions in the first year of treatment was higher than that in the second and third years ( $P < 0.05$ ). **[Conclusion]** Failure to achieve the expected effect was the primary reason for poor compliance of patients receiving SCIT and discontinuation mainly occurred on the early stage of the treatment. The supervision from family members is helpful to improve the compliance, suggesting that individualized measures need to be taken to reduce the loss of SCIT.

**Key words:** subcutaneous specific immunotherapy; compliance; allergic rhinitis; bronchial asthma; Pearl River Delta  
[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2022, 43(1): 18-26]

变应性鼻炎 (allergic rhinitis, AR) 和支气管哮喘 (bronchial asthma, BA) 是当前影响人们生活的主要气道慢性疾病之一<sup>[1]</sup>。过敏原免疫治疗 (allergen immunotherapy, AIT) 是目前唯一针对过敏性疾病病因学治疗的方法, 临床常用的 AIT 主要包括皮下免疫治疗 (subcutaneous immunotherapy, SCIT) 和舌下免疫治疗 (sublingual immunotherapy, SLIT)。AIT 通过诱导机体产生免疫耐受, 使患者接触相关过敏原时不产生症状或仅产生轻度症状<sup>[2-3]</sup>, 已经成为儿童变应性鼻炎和哮喘一线的治疗方法<sup>[4]</sup>。虽然 SCIT 是一种安全有效的治疗方法, 但疗程较长, 起效缓慢<sup>[2]</sup>, 因此, 良好的依从性是从 SCIT 中获益的前提<sup>[5]</sup>。但是, 影响患者依从性的主要因素尚未明确, 特别是在过敏性疾病高发的珠三角地区。有鉴于此, 本研究通过收集珠三角地区 6 家免疫治疗中心进行 SCIT 的患者资料, 回顾性分析影响患者依从性的主要因素, 制定增强患者治疗依从性的目标管理措施, 从而提高慢性过敏疾病患者治疗效果。

## 1 材料与方法

### 1.1 病例资料

本研究选取了珠三角地区的 6 家医院, 包括广州市中山大学附属第三医院、珠海中山大学附属第五医院、深圳市儿童医院、佛山市妇幼保健院、佛山市第一人民医院以及中山市博爱医院, 纳入在 2015 年 1 月至 2020 年 12 月期间接受 SCIT 的患者, 进行一项回顾性、多中心、大样本的真实世界研究。其中佛山市第一人民医院纳入时间为 2018 年 1 月至 2020 年 12 月期间接受 SCIT 的患者。

### 1.2 纳入和排除标准

根据《变应性鼻炎诊断和治疗指南 (2015 年版)》<sup>[6]</sup>、《儿童气道过敏性螨特异性免疫治疗专家共识》<sup>[4]</sup>, 制定入选标准: 过敏原检测证实尘螨是主要的过敏原 (尘螨皮肤点刺试验 (skin prick test, SPT) ++ 以上或特异性 IgE (specific Immunoglobulin E, sIgE) 2 级以上, 且无法完全避免接触的患者, 包

括:①轻-中度哮喘患者;②中-重度持续性鼻炎患者;③轻-中度哮喘合并变应性鼻炎(和/或过敏性结膜炎)患者;④轻-中度哮喘合并湿疹患者。排除标准包括:①严重的或未控制的支气管哮喘,持续监测1秒用力呼气量(Forced Expiratory Volume in one second, FEV1) < 70% 预计值;②应用第4或5级治疗方案仍不能控制症状或肺功能持续减低的哮喘患者;③免疫治疗期间连续出现2次不明原因严重过敏反应者;④正在使用 $\beta_2$ 受体阻滞剂或血管紧张素转化酶抑制剂的患者;⑤有严重的基础疾病的患者,包括心脑血管疾病、免疫性疾病(包括自身免疫性疾病和免疫缺陷性疾病)、恶性病和慢性感染性疾病;⑥有严重的心理疾病、缺乏依从性或无法理解治疗的风险和局限性的患者;⑦孕妇患者或近期计划怀孕的患者。

本临床研究经过中山大学附属第三医院伦理委员会的批准,查阅病例资料进行回顾性分析已申请免除知情同意书;电话随访脱落患者时,口头征得患者或患者法定监护人知情同意后再进行随访访谈。

### 1.3 SCIT 治疗与评估

各单位每次对入选患者进行SCIT前,专科医生会对患者进行常规体检,询问包括上次注射治疗后的情况、过敏症状变化等,并通过峰流速仪评估患者肺功能,确保当次治疗时FEV1 > 80%。每次注射后患者需要接受30 min的观察,专科医生根据患者症状判定是否存在不良反应,可分为:0级,无症状或症状与特异性免疫治疗无关;1级,轻度全身反应:局部鼻炎、荨麻疹或轻度哮喘(最大呼气流速较基线下降20%);2级,中毒全身反应:发生缓慢(>15 min),出现全身荨麻疹、血管性水肿或中度哮喘(最大呼气流速较基线下降<40%);3级,严重全身反应:发生迅速(<15 min),出现全身荨麻疹、血管性水肿或严重哮喘(最大呼气流速较基线下降>40%);4级,过敏性休克:迅速出现瘙痒、潮红、红斑、全身性荨麻疹、喘鸣、血管性水肿、哮喘发作、低血压等。轻度局部不良反应一般无需处理,若局部不良反应较为严重,可在注射部位涂搽类固醇乳剂。当发生全身不良反应,视病情的严重程度予吸氧、监测血压、口服抗组胺药、 $\beta_2$ 受体激动剂、激素等处理,肾上腺素是治疗严重过敏反应的一线治疗药物。

患者定期接受治疗评估,评估包括症状评分和药物评分。症状评分总共记录鼻部症状(鼻塞、鼻

痒、喷嚏和流涕)、眼部症状(眼痒、流泪、眼红肿和眼痛)和肺部症状(咳嗽、憋气、喘息和压榨感),采用视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)的方式评估症状严重程度。VAS评分中,每一项症状的分数都是从0-10分,0分代表患者无不适,10分代表非常不适,患者根据自身的实际情况给出每一项症状的得分,所有症状分数的总和即为症状评分。药物评分记录患者目前1个月内辅助用药的情况,将口服抗组胺药物、抗白三烯药物、支气管舒张类药物记为1分,局部用糖皮质激素为2分,口服糖皮质激素或者联合用药(激素和 $\beta_2$ 受体激动剂)为3分,累计总分为药物评分。症状评分与药物评分在患者入组时评估1次,此后每隔半年完成1次评估。

### 1.4 数据采集

1.4.1 临床数据 数据来源于6所医院的患者档案,提取以下信息进行分析:患者的年龄、性别、婚姻史、家族过敏史、诊断、过敏原检测结果等,以及患者的治疗信息,包含:在注射治疗前患者的基线数据、SCIT不良反应以及定期接受治疗评估结果(症状评分和药物评分)。

1.4.2 调查方式 筛选出SCIT未满3年中止治疗的患者,并进行电话随访,随访内容包括:①患者中止治疗的主要原因;②中止治疗的时间;③中止治疗后过敏症状的情况。

### 1.5 统计方法

本研究采用SPSS 20.0,对SCIT患者人口学资料、过敏原检测结果、症状评分和药物评分等数据进行描述性分析,采用均值、标准差、频数、百分率描述数据特征。对样本率的比较采用卡方检验,当样本最小理论频数小于1或小于5的理论频数个数超过20%时,对样本率的比较进行Fisher精确检验。均值间比较时,若符合正态分布及方差齐者,采用独立样本 $t$ 检验;对不符合正态分布者,采用独立样本非参数检验(Mann-Whitney  $U$ 检验)。采用对以上检验方法得到的统计学结果,当 $P < 0.05$ 时认为差异存在统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 SCIT 真实世界研究的数据特点

在研究期间各中心总共对1 523例患者开展SCIT,由于部分病例缺乏存档,可统计资料为1 279例,排除非AR和/或BA患者35例,最终纳入1 244

例SCIT患者。各中心患者档案管理方法不一,各项统计指标有效例数如表1所示。目前仍在进行治疗(均已开始SCIT满1月)以及已经完成至少3

年SCIT的患者817例,治疗未满3年的脱落患者共427例,脱落率34.3%。

表1 SCIT患者各项统计指标有效数量情况  
Table 1 Quantity of indicators of patients with SCIT [n(%)]

Items	Total (N=1 244)	Non-adherence group (n=427)	Adherence group (n=817)
Sex	1 222 (98.2)	407 (95.3)	815 (99.8)
Age	1 208 (97.1)	399 (93.4)	809 (99.0)
Family history of allergy	1 128 (90.7)	366 (85.7)	762 (93.3)
Marriage history	1 070 (86.0)	298 (69.8)	772 (94.5)
Number of allergens	1 036 (83.3)	336 (78.7)	700 (85.7)
tIgE (U/mL)	845 (67.9)	286 (67.0)	559 (68.4)
Agency	1 230 (98.9)	421 (98.6)	809 (99.0)
Symptom scores			
First visit	755 (60.7)	227 (53.2)	528 (64.6)
During the SCIT course in half a year	263 (21.1)	79 (18.5)	184 (22.5)
Improve scoring	216 (17.4)	63 (14.8)	153 (18.7)
Medication scores			
First visit	969 (77.9)	277 (64.9)	692 (84.7)
During the SCIT course in half a year	438 (35.2)	130 (30.4)	308 (37.7)
Improve scoring	396 (31.8)	116 (27.2)	280 (34.3)

## 2.2 变应性鼻炎和/或哮喘患者SCIT依从性分析

根据所获得的有效数据进行统计分析(表2)。儿童组依从性均较青少年组和成人组高( $P<0.05$ ); tIgE $>200$  U/mL组依从性较tIgE $<100$  U/mL组及 $100$  U/mL $\leq$ tIgE $\leq 200$  U/mL组高( $P<0.05$ ); AR患者SCIT依从性较AR合并BA组低( $P<0.05$ ),但单纯BA组与其他两组无统计学差异( $P<0.05$ )。过敏家族史阳性患者( $P=0.007$ )、已婚患者( $P=0.032$ )和使用阿罗格疫苗组患者( $P<0.001$ )表现良好的依从性。性别( $P=0.754$ )、过敏原的数量( $P=0.637$ )对患者SCIT的依从性没有影响。

## 2.3 变应性鼻炎和/或哮喘患者病情与SCIT依从性分析

从所有患者档案中统计了脱落患者与未脱落患者在起始半年治疗过程中的症状评分及药物评分(表3)。治疗前未脱落患者的症状评分( $P<0.001$ )和药物评分( $P<0.001$ )均高于脱落患者,治疗半年后的症状评分( $P=0.151$ )和药物评分( $P=$

$0.381$ )无显著差异,脱落患者与未脱落患者症状的改善评分( $P=0.064$ ,  $P=0.732$ )也没有统计学差异。对279例脱落患者中止治疗后的过敏症状的随访中,114例(40.8%)患者表示仍受过敏症状困扰。

## 2.4 变应性鼻炎和/或哮喘患者SCIT脱落情况

2.4.1 变应性鼻炎和/或哮喘患者SCIT脱落原因  
427名脱落患者中,共279名患者配合电话随访,随访成功率65.3%。根据随访的结果,脱落原因主要为:治疗未达预期效果(115例,41.2%)、学习生活因素(如升学、就业、搬迁、怀孕等)(74例,26.5%)、SCIT的不良反应(29例,10.4%),病情好转中止治疗(23例,8.2%)、更改治疗方式(患者在中止SCIT后改为SLIT、手术治疗、中药治疗等治疗方式)(17例,6.1%),还有18例(6.5%)患者是由于其他原因中止治疗,这部分原因复杂,例如“患儿家长认为SCIT有潜在的副作用”、“患儿不愿意接受注射治疗”、“父母对SCIT的意见不统一”等,本研究合并

表2 SCIT患者依从性分析

Table2 Analysis of compliance in patients with SCIT

[n(%)]

Groups	Total	Non-adherence group	Adherence group	$\chi^2$	<i>P</i>
Sex ( <i>N</i> =1 222)	Male	267 (33.0)	542 (67.0)	0.099	0.754
	Female	413	273 (66.1)		
Age ( <i>N</i> =1 208)	Children (<14 years)	865	223 (25.8)	81.495	<0.001
	Teenager (14~18 years)	78	29 (37.2)		
	Adult (≥18 years)	265	147 (55.5)		
Diagnosis( <i>N</i> =1 244)	AR	900	348 (38.7)	30.646	<0.001
	BA	79	25 (31.6)		
	AR combined with BA	265	54 (20.4)		
Family history of allergy ( <i>N</i> =1 128)	Positive	493	139 (28.2)	7.224	0.007
	Negative	635	227 (35.7)		
Marriage history ( <i>N</i> =1 070)	Married	34	15 (44.1)	4.624	0.032
	Unmarried	1 036	283 (27.3)		
Number of allergens( <i>N</i> =1 036)	Mite allergens positive	655	209 (31.9)	0.223	0.637
	Multiple allergens positive	381	127 (33.3)		
tIgE (U/mL) ( <i>N</i> =845)	<100	122	56 (45.9)	18.038	<0.001
	100≤tIgE≤200	136	58 (42.6)		
	>200	587	172 (29.3)		
Agency ( <i>N</i> =1 230)	ALK-Abello A/S	660	269 (40.8)	26.976	<0.001
	AllergoPharma	570	152 (26.7)		

表3 SCIT患者症状评分和药物评分

Table 3 Symptom scores and medication scores of patients with SCIT

Items	Non-adherence group	Adherence group	<i>Z</i>	<i>P</i>
Symptom scores	First visit (sample size)	25.58±14.62 (227)	35.88±21.30 (528)	5.904 <0.001
	During the SCIT course in half a year (sample size)	16.60±10.77(79)	14.69±10.69 (184)	-1.436 0.151
	Improve scoring (sample size)	6.77±12.03(63)	10.22±13.76 (153)	1.854 0.064
Medication scores	First visit (sample size)	2.27±1.86(277)	3.30±2.30 (692)	6.289 <0.001
	During the SCIT course in half a year (sample size)	1.43±1.63(130)	1.33±1.74 (308)	-0.876 0.381
	Improve scoring (sample size)	0.80±1.88(116)	0.89±1.69 (280)	0.343 0.732

Mann-Whitney *U* test was used to determine the statistical differences among the groups.

为一项其他原因。仅有3例(1.1%)患者因无法承受治疗费用而中止治疗(图1)。

2.4.2 变应性鼻炎和/或哮喘患者SCIT脱落时间分布 根据427例脱落患者接受治疗的时长,将脱落患者分为第1年内脱落、第2年内脱落和第3年内

脱落。第1年内脱落患者为229例(53.6%),第2年内脱落患者为139例(32.6%),第3年内脱落患者为59例(13.8%)。脱落主要发生在SCIT治疗第1年,其后脱落人数随着治疗时间推移逐渐减少。针对279例成功随访的脱落患者中,1年内、1~2年以及

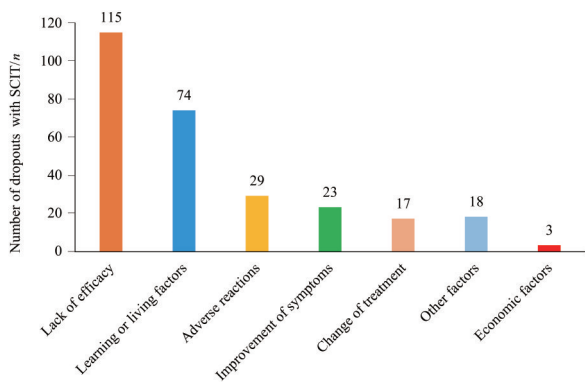
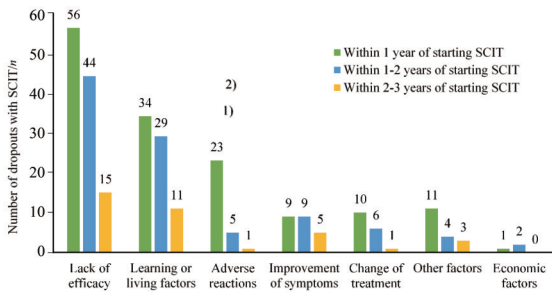


图1 珠三角地区过敏患者SCIT脱落原因

Fig. 1 Reasons of dropout of patients with SCIT in Pearl River Delta



<sup>1)</sup>  $P < 0.05$  within 1–2 years of starting SCIT group vs. within 1 year of starting SCIT group; <sup>2)</sup>  $P < 0.05$  within 2–3 years of starting SCIT group vs. within 1 year of starting SCIT group.

图2 SCIT脱落原因随时间的变化趋势

Fig. 2 Trend of causes of patient lost with time

2~3年中止SCIT的患者分别为144例、99例、36例。统计发现,不同年份患者SCIT脱落原因不同,存在统计学差异(图2,  $P = 0.005$ );而SCIT开始的第1年患者因不良反应停止SCIT比例(16.0%)较第2、3年(5.1%、2.8%)高( $P < 0.05$ )。

2.4.3 变应性鼻炎和/或哮喘患者SCIT脱落原因分析 279名脱落患者配合电话随访,均回答了终止SCIT治疗的原因,但部分人口学资料、疾病记录等资料拒绝或无法提供,各指标有效数据如表4所示。对随访的279例患者进行不同年龄、性别、疾病诊断、过敏原的数量、tIgE水平、过敏家族史和过敏原疫苗的脱落原因分析(表4),结果显示AR患者中因学习生活因素中止治疗的患者比例高于BA患者( $P < 0.05$ )。不同年龄段( $P = 0.586$ )、性别( $P = 0.949$ )、单一螨虫致敏患者与多重致敏患者( $P = 0.835$ )、过敏家族史阳性与否( $P = 0.144$ )、不同tIgE水平( $P = 0.614$ )以及使用安脱达疫苗或阿罗格疫苗

患者间( $P = 0.194$ )的脱落原因无显著差异。

### 3 讨论

本研究是首次对珠三角地区变应性鼻炎和/或哮喘患者皮下特异性免疫治疗开展依从性的真实世界研究,在对427例脱落患者中止治疗原因的调查中,成功电话随访了279例患者,随访成功率为65.3%;相比另一项国内对322例SCIT患者中止治疗原因的研究中,随访成功率仅为39.4%<sup>[7]</sup>;因此,本次随访达到了调查分析的要求。

一般而言,慢性疾病的依从性往往低于急性疾病。如果在一项治疗中,有80%的患者能够遵照医嘱的要求进行治疗,依从性便认为是可以接受的<sup>[8]</sup>。既往研究显示,SCIT的依从性在不同地区、不同研究中存在较大差异。德国的一项研究显示,仅有45%的患者能完成3年的SCIT<sup>[9]</sup>;丹麦的一项全国性调查也发现SCIT患者依从性较差(为57%)<sup>[10]</sup>。在本研究中,珠三角地区仅有65.7%的患者能坚持SCIT,说明本地区患者依从性仍有待提高。

不同过敏患者SCIT依从性不尽相同。本研究发现,随着tIgE水平的升高,患者依从性越高。但U. Bodtger et al.对734例AR患者的研究中发现,低水平IgE患者的AR症状在治疗过程中更容易得到缓解<sup>[11]</sup>;也有研究认为IgE水平与后续疗效无关,理由是当IgE作用于肥大细胞导致组胺等炎症因子释放,炎症因子激活靶器官导致过敏症状,而在免疫级联瀑布效应启动以后,初始的IgE无法再干扰后续的反应<sup>[12]</sup>。

儿童患者的依从性高于成人,有研究证实:儿童患者完成3年SCIT的依从性能达到65%,而成人患者仅有51%<sup>[9]</sup>,结果与本研究类似。我们的研究发现一个有趣现象,过敏家族史阳性患者与已婚患者均表现出良好的依从性,这可能归因于家庭成员对患者所产生的积极影响,提示在长期的治疗过程中,家人的支持、鼓励以及监管是对患者的重要帮助,患者因此能有更高的治疗意愿,合理的心理预期,能保持健康的生活习惯,采取正确的回避措施,积极地接受治疗。

在SCIT脱落原因中,治疗未达预期效果、学习生活因素与不良反应是患者中止治疗的主要原因,与既往研究的结果相符<sup>[13-14]</sup>。SCIT患者脱落集中

表4 脱落原因分析  
Table 4 Analysis of reasons of patient lost [n (%)]

Groups	Lack of efficacy	Adverse reactions	Improvement of symptoms	Learning or living factors	Economic factors	Change of treatment	Other factors	P
Sex (N=262)								0.949
Male (n=176)	73 (41.5)	18 (10.2)	16 (9.1)	45 (25.6)	3 (1.7)	9 (5.1)	12 (6.8)	
Female (n=86)	35 (40.7)	9 (10.5)	6 (7.0)	24 (27.9)	0 (0)	6 (7.0)	6 (7.0)	
Age (N=254)								0.586
Children (<14 years, n=152)	60 (39.5)	19 (12.5)	14 (9.2)	36 (23.7)	2 (1.3)	10 (6.6)	11 (7.2)	
Teenager (14-18 years, n=18)	8 (44.4)	3 (16.7)	2 (11.1)	2 (11.1)	0 (0)	0 (0)	3 (16.7)	
Adult (≥18 years, n=84)	36 (42.9)	5 (6.0)	6 (7.1)	30 (35.7)	1 (1.2)	3 (3.6)	3 (3.6)	
Diagnosis (N=279)								<0.001
AR (n=216)	86 (39.8)	21 (9.7)	17 (7.9)	68 (31.5)	3 (1.4)	11 (5.1)	10 (4.6)	
BA (n=21)	11 (52.4)	3 (14.3)	2 (9.5)	3 (14.3)	0 (0)	1 (4.8)	1 (4.8)	
AR combined with BA (n=42)	18 (42.9)	5 (11.9)	4 (9.5)	3 (7.1)	0 (0)	5 (11.9)	7 (16.7)	
Family history of allergy (N=249)								0.144
Positive (n=94)	43 (45.7)	12 (12.8)	7 (7.4)	20 (21.3)	1 (1.1)	2 (2.1)	9 (9.6)	
Negative (n=155)	61 (39.4)	12 (7.7)	16 (10.3)	46 (29.7)	2 (1.3)	11 (7.1)	7 (4.5)	
Number of positive allergens (N=220)								0.835
Mite allergens positive (n=145)	62 (42.8)	14 (9.7)	11 (7.6)	39 (26.9)	2 (1.4)	8 (5.5)	9 (6.2)	
Multiple allergens positive (n=75)	27 (36.0)	10 (13.3)	8 (10.7)	18 (24.0)	1 (1.3)	4 (5.3)	7 (9.3)	
tIgE (U/mL, N=185)								0.614
<100 (n=42)	22 (52.4)	3 (7.1)	2 (4.8)	11 (26.2)	1 (2.4)	1 (2.4)	2 (4.8)	
100≤tIgE≤200 (n=32)	15 (46.9)	3 (9.4)	2 (6.3)	9 (28.1)	1 (3.1)	1 (3.1)	1 (3.1)	
>200 (n=111)	37 (33.3)	16 (14.4)	10 (9.0)	28 (25.2)	1 (0.9)	8 (7.2)	11 (9.9)	
Agency (N=276)								0.194
ALK-Abello A/S (n=165)	72 (43.6)	20 (12.1)	15 (9.1)	37 (22.4)	3 (1.8)	10 (6.1)	8 (4.8)	
AllergoPharma (n=111)	43 (38.7)	9 (8.1)	7 (6.3)	37 (33.3)	0 (0)	5 (4.5)	10 (9.0)	

Fisher's exact test was used to determine the statistical differences among the groups.

在治疗的第1年,这往往也是患者最缺乏自我约束力最容易脱落的时期,同时也是患者对于治疗的心理预期较高的时期,部分患者会因治疗需求无法满足而中止治疗,故初期的患者管理和宣传教育就显得尤为重要。

我们的结果表明,无论是脱落患者还是未脱落患者,在经过半年治疗后,症状评分与药物评分均较治疗前明显降低,提示SCIT能有效改善患者的过敏症状,减少控制用药。而10.4%患者在治疗过程中的因无法耐受不良反应而中止治疗,尤其集中

在开始治疗后的1年内,提示不良反应是近期脱落的重要原因。剂量累加阶段是不良反应发生的主要阶段,因此在治疗的初期需要更注意不良事件的预防和处理。考虑SCIT发挥疗效往往需要数月乃至更长的时间<sup>[15]</sup>,控制用药对于早期治疗十分必要。因此,《儿童气道过敏性疾病螨特异性免疫治疗专家共识》<sup>[4]</sup>指出,SCIT联合药物治疗有利于提高临床疗效和治疗的安全性,保证SCIT顺利进行。患者在治疗过程中,最关心的就是疗效、副作用和治疗是否便捷。治疗前未脱落患者的药物评分和

症状评分均高于脱落患者,提示在病情的严重程度未脱落患者要高于脱落患者,需要使用更多控制症状的药物,对于治疗有更迫切的需求。

治疗未达预期效果患者会中止治疗,但当症状得到明显改善时,患者也可能出现脱落的情况。本研究发现8.2%的患者在症状好转后中止治疗。实际上,在慢性疾病的治疗上,许多患者的用药依从性也无法保证,尤其是难治性疾病。在一项慢性疾病用药治疗的调查中,仅有六分之一的患者能够完全按照方案进行治疗,患者在症状改善后容易出现不遵照医嘱自行停药的情况<sup>[8]</sup>。不规则治疗会导致SCIT疗效得不到巩固,症状容易复发,迫使患者反复求医,不仅加重了个人的经济负担,还造成了医疗资源的浪费。

在既往研究中,高昂的治疗费用是患者中止治疗的原因之一<sup>[16]</sup>。但本研究中仅有3名患者因为难以承受过高的治疗费用而中止治疗,是脱落原因中患者比例最少的。珠三角地区经济发达程度在国内位居前列,随着经济水平的逐渐提高,患者的医疗选择会受到经济条件制约的情况会越来越少。相比之下,患者会更关注治疗的效果、副作用、便捷程度等因素。

既往观点<sup>[9]</sup>认为,哮喘是患者SCIT依从性的重要预测因素,BA患者的依从性更差,与AR患者相比有更大的可能性中止治疗。但与之相反,在本研究中,AR合并BA患者的脱落率远低于单纯AR,提示疾病严重程度促使患者重视治疗,从而提高依从性。控制用药有助于SCIT顺利的进行,虽然有研究表明即便是经过优化SCIT治疗,仍有超过50%

的患者受症状困扰,停药后容易复发<sup>[17]</sup>,但药物治疗对于症状控制十分重要。由于SCIT起效缓慢,在治疗的前期往往症状难以马上改善,SCIT联合药物治疗有利于减少症状波动,减少不良反应的发生,保障SCIT的顺利进行<sup>[4, 18]</sup>。

本研究是珠三角地区首次多中心联合的过敏患者SCIT依从性调查,受限于回顾研究的特点,数据收集与统计存在较大困难;且各单位SCIT档案存储大部分为纸质版材料,记录不完整较为明显,虽不影响患者进行SCIT,但从优化病案管理的角度看仍有很大的提升空间。同时,各中心在SCIT疗程管理上做法不一,期待建立区域乃至全国的标准化SCIT管理方案,对实现治疗的全程、持续、规范大有帮助。另外,过敏性疾病AIT的治疗效果与接受标准化免疫治疗制剂的最终累积剂量正相关,患者达到目标剂量才能获得预期治疗效果。因此,选择依从性好的患者进行SCIT非常关键。但目前临床仍缺乏简单、灵敏、无创、有效的强推荐指标来预测SCIT疗效及预后<sup>[19]</sup>。本研究发现,tIgE>200 U/mL的患者依从性更佳,与其治疗效果有一定关联,未来可否研究tIgE临界点作为选择过敏性疾病SCIT患者的切点,仍需进一步临床观察论证。珠三角作为我国过敏性疾病的高发地,本次研究选取了5个城市6家具有代表性的医院,但接受SCIT的病人数量仍然仅仅是其中一小部分,众多的过敏性疾病的患者无法接受到这种治疗,甚至不了解这种治疗方法。由此可见,SCIT依从性的提高,乃至该治疗的推广普及,仍有很长的道路要走。

## 参考文献

- [1] 王玮豪,孔维封,郑瑞,等.广州地区不同性别变应性鼻炎吸入性及食入性变应原谱特征分析[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2022, 43(1): 10-17.  
Wang WH, Kong WF, Zheng R, et al. Pattern of inhalant and food allergens in patients with allergic rhinitis by gender in Guangzhou [J]. J Sun Yat-sen Univ (Med Sci), 2022, 43(1): 10-17.
- [2] Reitsma S, Subramaniam S, Fokkens WJ, et al. Recent developments and highlights in rhinitis and allergen immunotherapy [J]. Allergy, 2018, 73 (12): 2306-2313.
- [3] Incorvaia C, Ciprandi G, Nizi MC, et al. Subcutaneous and sublingual allergen-specific immunotherapy: a tale of two routes [J]. Eur Ann Allergy Clin Immunol, 2020, 52(6): 245-257.
- [4] 向莉,赵京,鲍一笑,等.儿童气道过敏性疾病螨特异性免疫治疗专家共识[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(16): 1215-1223.  
Xiang L, Zhao J, Bao YX, et al. Expert consensus on mite specific immunotherapy for allergic airway diseases in children [J]. Chin J Appl Clin Pediatr, 2018, 33 (16): 1215-1223.

- [5] Di BD, Magistà S, Masciopinto L, et al. Safety and treatment compliance of subcutaneous immunotherapy: a 30-year retrospective study [J]. *Respir Med*, 2019, 161: 105843.
- [6] 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. 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.  
Rhinology Group of Editorial Committee of Chinese Journal of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Rhinology Group of Otolaryngology Head and Neck Surgery Credit Association of Chinese Medical Association. Guidelines for diagnosis and treatment of allergic rhinitis (Tianjin, 2015) [J]. *Chin J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*, 2016, 51(1): 6-24.
- [7] 黄娅娜, 黄英, 代继宏, 等. 哮喘儿童中止皮下特异性免疫治疗原因分析 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2012, 14(9): 671-674.  
Huang YN, Huang Y, Dai JH, et al. Causes of stopping subcutaneous specific immunotherapy in asthmatic children [J]. *Chin J Contemp Pediatr*, 2012, 14(9): 671-674.
- [8] Lippman A. Adherence to medication [J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(18): 1972-1974.
- [9] Egert-Schmidt AM, Kolbe JM, Mussler S, et al. Patients' compliance with different administration routes for allergen immunotherapy in Germany [J]. *Patient Prefer Adherence*, 2014, 8: 1475-1481.
- [10] Borg M, Lkke A, Hilberg O. Compliance in subcutaneous and sublingual allergen immunotherapy: a nationwide study [J]. *Respir Med*, 2020: 106039.
- [11] Bodtger U, Linneberg A. Remission of allergic rhinitis: an 8-year observational study [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2004, 114(6): 1384-1388.
- [12] 耿聪俐, 袁晓培, 邢志敏, 等. 变应性鼻炎特异性免疫治疗近期疗效观察及影响因素分析 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2015, 29(21): 16-18; +22.  
Geng CL, Yuan XP, Xing ZM, et al. In Short-term efficacy and factors of specific immunotherapy on patients with allergic rhinitis [J]. *J Clin Otorhinolaryngol Head Neck Surg (China)*, 2015, 29(21): 16-18; +22.
- [13] 朱亮, 陆纪红, 谢青, 等. 皮下免疫和舌下免疫治疗尘螨变应性鼻炎的安全性及依从性分析 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2010, 45(6): 444-449.  
Zhu L, Lu JH, Xie Q, et al. Compliance and safety evaluation of subcutaneous versus sublingual immunotherapy in mite sensitized patient with allergic rhinitis [J]. *Chin J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*, 2010, 45(6): 444-449.
- [14] 黄雪琨, 吴喜福, 杨钦泰, 等. 儿童变应性鼻炎皮下免疫治疗和舌下免疫治疗的依从性分析 [J]. *临床医学工程*, 2015, 22(8): 996-997.  
Huang XK, Wu XF, Yang QT, et al. Compliance of subcutaneous immunotherapy and sublingual immunotherapy in children with allergic rhinitis [J]. *Clin Med Engineer*, 2015, 22(8): 996-997.
- [15] 沈志莹, 王芳, 谭国林, 等. 移动平台管理对变应性鼻炎儿童皮下特异性免疫治疗依从性及疗效的影响 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2020, 34(1): 28-32.  
Shen ZY, Wang F, Tan GL, et al. Effect of mobile platform in improving compliance and efficacy of subcutaneous immunotherapy in children with allergic rhinitis [J]. *J Clin Otorhinolaryngol Head Neck Surg (China)*, 2020, 34(1): 28-32.
- [16] Mda KS, Hiebert BJ, Nyirady NJ, et al. Cost of allergy immunotherapy: sublingual vs subcutaneous administration [J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2012, 2(6): 460-464.
- [17] 聂金丹, 徐清秀, 李文静, 等. 过敏原免疫治疗对呼吸道过敏性疾病致敏原谱的影响: 3年回顾性研究 [J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2020, 14(5): 29-35.  
Nie JD, Xu QX, Li WJ, et al. Influence of allergen-specific immunotherapy on new sensitization in respiratory allergic diseases: a 3 years retrospective study [J]. *Chin J Allergy Clin Immunol*, 2020, 14(5): 29-35.
- [18] 唐力行, 王蓬鹏, 张薇, 等. 儿童螨过敏性鼻炎的免疫治疗 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2021, 36(6): 476-480.  
Tang LX, Wang PP, Zhang W, et al. Immunotherapy of mite allergic rhinitis in children [J]. *Chin J Appl Clin Pediatr*, 2021, 36(6): 476-480.
- [19] Shamji MH, Durham SR. Mechanisms of allergen immunotherapy for inhaled allergens and predictive biomarkers [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 140(6): 1485-1498.