

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202424083

· 专家论坛 ·

过敏原免疫治疗在临床研究和应用中的若干问题探讨

程雷^{1,2}, 黎秋祺¹, 张敏¹

(1. 南京医科大学第一附属医院 江苏省人民医院 耳鼻咽喉科 过敏诊疗中心, 江苏 南京 210029; 2. 南京医科大学国际变态反应研究中心, 江苏 南京 210029)



专家简介 程雷, 医学博士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, 博士后合作导师。南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院)耳鼻咽喉科主任、教研室主任, 过敏诊疗中心主任。中华医学会变态反应学分会主任委员, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会常委, 中华预防医学会过敏病预防与控制专业委员会常委, 中国医院协会罕见病专业委员会常委。《中华耳鼻咽喉头颈外科杂志》第10、11届副总编辑, 《中国耳鼻咽喉颅底外科杂志》编委等。全球前2%顶尖科学家(耳鼻咽喉科学、变态反应学), “太湖人才计划”变态反应学顶尖医学专家团队带头人。在全国第七、九届医学年会上荣获2021、2023年度推动行业前行的力量“十大医学贡献专家”。主要研究领域为上气道过敏与炎症的机制及临床诊治。

摘要: 过敏原免疫治疗(AIT)是针对常见过敏原(如尘螨、花粉等)致敏引起的I型变态反应疾病的对因疗法, 通过至少3年反复皮下注射(SCIT)或舌下含服(SLIT)过敏原提取物, 使机体达到对致敏原的特异性耐受, 从而改善过敏相关症状, 提高患者生活质量, 并在停止治疗后多年仍能维持长期疗效。数十年的临床试验和研究证明AIT具有独特的诱导耐受机制, 是目前唯一可能改变变态反应疾病自然进程的治疗手段。因此, 进一步推广和加强其临床应用势在必行。

关键词: 变应性鼻炎; 过敏原免疫治疗; 过敏原提取物; 生物制品

中图分类号: R765.21

Several issues in the clinical research and application of allergen immunotherapy

CHENG Lei^{1,2}, LI Qiuqi¹, ZHANG Min¹

(1. Department of Otorhinolaryngology & Clinical Allergy Center, the First Affiliated Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China; 2. International Centre for Allergy Research, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China)

Abstract: Allergen immunotherapy (AIT) is an etiological treatment for IgE-mediated allergic diseases caused by sensitization to common allergens, such as dust mites and pollens. It involves the administration of gradually increasing dosages of allergen extract through repeated subcutaneous injections or sublingual routes, followed by a maintenance phase lasting at least 3 years. This therapeutic approach effectively alleviates patients' allergic symptoms, improves their quality of life, and sustains its long-lasting efficacy even after discontinuation. The clinical trials and researches conducted in the past decades have unequivocally demonstrated that AIT possesses a distinctive mechanism for inducing tolerance, making it currently the sole targeted approach capable of altering the natural progression of allergic diseases. Therefore, its further promotion and reinforcement in clinical application is imperative.

Keywords: Allergic rhinitis; Allergen immunotherapy; Allergen extract; Biological products

基金项目: 江苏省科教能力提升工程(JSDW202203)。

第一作者简介: 程雷, 男, 教授, 主任医师。Email: chenglei@jsph.org.cn

过敏原免疫治疗 (allergen immunotherapy, AIT) 是目前唯一对 IgE 介导的 I 型变态反应疾病进行免疫修饰的对因治疗方法^[1]。AIT 对尘螨、昆虫毒液和某些种类的花粉过敏有效,它可以防止变应性鼻炎 (allergic rhinitis, AR) 发展为哮喘,防止发生新的过敏原致敏^[2]。然而,该疗法需要长期给药(3 年及以上),可能影响患者的治疗依从性,并有发生不良反应甚至严重过敏反应的风险,对于临床应用的推广具有一定不利因素。本文结合国内外最新指南共识,围绕 AIT 的作用机制、标准化过敏原制品、适应证和禁忌证、不良反应及处理、AIT 在儿童中的应用、AIT 新方法以及患者管理方面进行介绍,以供同道们在临床工作中参考。

1 AIT 作用机制

AIT 的作用机制是基于诱导免疫耐受,但尚未完全清楚,可能包括减敏作用、抗原提呈细胞功能的调节、T 细胞反应的调节和外周 T 细胞对过敏原的耐受、抗体反应的调节等^[3-4],特别是通过调节过敏原特异性效应 T 细胞表型对辅助性 T 细胞(helper T cells 1/2, Th1/Th2)再平衡被认为是关键环节。近年来,调节性 T 细胞(regulatory T cells, Treg)已被证实为在诱导和维持外周免疫耐受过程中发挥关键作用,AIT 治疗后机体的免疫耐受状态与不同 Treg 的表型有关,包括产生白介素(interleukin, IL)-10、IL-35 和转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- β 的 Treg 和 Foxp3⁺ Treg。除了 Treg,其他关键细胞类型如调节性 B 细胞(regulatory B cells, Breg)和树突状细胞(dendritic cells, DC)在治疗获得成功的 AIT 中也扮演着重要角色^[4,5]。在皮下免疫治疗(subcutaneous immunotherapy, SCIT)和舌下免疫治疗(sublingual immunotherapy, SLIT)过程中,高剂量过敏原暴露使得调节性 DC 恢复产生 IL-10 和 IL-12,抑制 Th2 细胞反应,促进 Treg 和 Breg 细胞反应,并有利于朝向 Th1 细胞反应的免疫偏移^[5]。而且 B 细胞优先向 IgG 和 IgA 类别转换,导致 IgE 活性阻断,从而抑制 IgE 介导的肥大细胞和嗜碱性粒细胞的激活以及 IgE 促进的抗原提呈和 Th2 细胞反应。此外,在接受长期 AIT 治疗后,循环系统中的过敏原特异性记忆 B 细胞和由 Breg 产生的白介素 1 受体拮抗剂(interleukin-1 receptor antagonist, IL-1Ra)数量增加^[6]。因此,深入了解 AIT 的机制可以确定更有效和更安全的治疗新策略。

2 标准化过敏原制品

成功的 AIT 取决于高质量的过敏原提取物(治疗用生物制品),主要含有蛋白质或糖蛋白等活性物质以及非致敏性分子。这些活性物质是能够在人体免疫系统引起 IgE 反应的过敏原。标准化是控制 AIT 同质化的必要条件,这取决于原材料的质量、纯度、提取方法、单个过敏原分子及其免疫原性的表征等要素,以保证过敏原制品不同批次间的稳定性和一致性^[7]。然而,国内外尚无统一的过敏原标准化认证参考体系,当前的标准化体系为各生产企业建立各自的内部参考品(in-house reference, IHR),仅能保证同一制剂批次间在一定范围内的一致性,无法进行制剂间的比较,而且现有的 IHR 仅标准化主要过敏原组分,未关注中等相关及次要过敏原组分,可能在一定程度上影响 AIT 的疗效,需要引起重视^[8]。

国家药品监督管理局规定了过敏原制品的质量控制技术要求,包括总蛋白含量、蛋白组分、主要致敏蛋白含量和过敏原总生物活性,目前国内仅有粉尘螨和/或屋尘螨、黄花蒿过敏原制品被批准用于 AIT^[9-10]。与从天然来源提取的过敏原相比,重组过敏原制品使用重组 DNA 技术,其质量取决于所使用的细胞系、发酵过程和纯化过程等。近年来有学者呼吁应用质谱法对过敏原组分构成及单组分含量进行标准化和检测。总之,标准化对于确保治疗用生物制品的一致性和可重复性是必需的,为了提高 AIT 的有效性和安全性,临床推荐使用标准化过敏原制品。

通过对过敏原进行化学修饰以生产具有改变三级结构和降低致敏性的类过敏原,已显示出一定的疗效,然而在减少过敏反应副作用方面并无明显优于标准提取物,可能是由于保留了 IgE 表位、暴露之前潜在的 IgE 表位或在处理过程中获得新的 IgE 表位,但尚无将类过敏原等化学修饰法与传统的过敏原提取方法进行头对头的直接比较^[11]。目前,大多数常见吸入物和食物中的过敏原已经被克隆,这使得对主要过敏原和次要过敏原的 IgE 敏感性精确的分子诊断以及临床相关性较小的交叉反应表位的识别成为可能。精准的分子诊断可以帮助个体化选择过敏原提取物进行免疫治疗,从而改善疗效,而且在治疗期间还可以更精确地监测相关的 IgE 和 IgG 反应。随着 DNA 技术的快速发展,已经使重组过敏原

(包括混合物)和重组低过敏变体的制备成为可能,这些变体可精确地匹配个体的敏感性,而没有对无关的过敏原产生 IgE 致敏的风险。但迄今为止,它们在疗效或安全性方面尚未显示出比目前可用的标准化过敏原提取物更多的益处^[11]。总之,传统的基于过敏原提取物的 AIT 可能在未来被一些分子 AIT 技术改变,值得进一步深入研究,以期为临床提供更优质、高效、安全的新型标准化过敏原制品。

3 AIT 适应症和禁忌证

AIT 是目前唯一可能改变疾病自然进程并对 AR 具有长期疗效的对因治疗方法,因此推荐其作为一线治疗,并在病程早期启动,而无需以药物治疗无效为前提条件^[12-13]。理论上,如果患者的过敏原皮肤试验或体外试验呈 IgE 阳性反应,且过敏原暴露与患者的症状相关,则可考虑 AIT^[1]。而国内目前 AIT 仅适用于由粉尘螨、屋尘螨、黄花蒿花粉过敏导致的 AR,合并其他过敏原数量少(1~2种),最好是单一尘螨或蒿属花粉过敏的患者。考虑到疗程和费用,AIT 尤其适用于以下患者:①用常规药物治疗和过敏原回避等措施不能有效控制症状;②需要大剂量药物和/或多种药物联合使用方能控制症状;③药物治疗引起不良反应;④希望避免长期使用药物;⑤希望预防 AR 或哮喘发病。对出现严重不良反应、无法频繁至医院等因素而不能进行 SCIT 的患者,可考虑 SLIT^[14]。

AIT 的禁忌证虽不常见,但在开始治疗前必须对所有患者进行细致的评估。SCIT 和 SLIT 最严重的不良反应均为过敏反应,AIT 的绝对或相对禁忌证与这一风险直接相关,包括未控制的或重症哮喘、合并使用 β 受体阻滞剂、注射用肾上腺素的禁忌证和妊娠。国内外指南虽然存在一些差异,但多将未控制或重症哮喘[第一秒用力呼气容积(FEV1) < 70% 预计值]和不可逆的呼吸道阻塞性病变、以及免疫性疾病活动期和恶性肿瘤列为 AIT 的绝对禁忌证^[15-16]。尽管大多数共识文件指出在妊娠期间继续维持 AIT 并非禁忌,但在妊娠期间开始 AIT,作为绝对禁忌证。正在接受 β 受体阻滞剂或血管紧张素转换酶抑制剂的患者应谨慎进行 AIT,为相对禁忌证^[1,17]。此外,心血管疾病、全身自身免疫性疾病缓解期、原发性和继发性免疫缺陷、严重的精神疾病、治疗依从性差以及对 AIT 有严重全身不良反应史均被认为是相对禁忌证^[1]。这些相对禁忌证在

临床实践中需要医患共同决策。

4 AIT 不良反应及处理

AIT 的不良反应包括局部反应和全身反应。中国 AR 患者 SLIT 的不良反应发生率为 8.4%~27.7%,多数属于轻微的局部反应,主要表现为口腔、舌、眼或唇部瘙痒和肿胀,以及鼻出血、头痛、局部皮疹、鼻炎加重及胃肠道反应。由于 SLIT 的不良反应较轻,全身反应少见,本文重点介绍 SCIT 的不良反应。

SCIT 导致的局部反应发生率为 26%~86%,大多数发生在剂量递增阶段,是指在注射部位或附近发生的瘙痒、红肿、伴随肿胀的疼痛和红斑/皮下结节等^[18]。根据反应发生的时间,可分为速发反应和延迟反应;根据患者皮丘的大小,可分为小局部反应和大局部反应^[19-20]。研究表明,使用口服抗组胺药或局部糖皮质激素进行预处理;过敏原制品采用氢氧化铝作为佐剂、使用干针注射过敏原,在注射部位冷敷、交替注射部位或将剂量分为每臂 2 次注射等措施,可降低局部不良反应的发生率^[21]。值得注意的是,SCIT 的局部反应与全身反应并不存在关联,这意味着局部反应不能预测全身反应的发生。而且,发生局部反应后通常无需进行注射剂量的调整。

临床统计显示,AR 患者行 SCIT 全身不良反应的发生率为 1.3%~14%,症状从轻微到严重不等^[22]。使用常规非加速剂量递增方案,每次注射全身反应的发生率为 0.1%~0.2%^[23-24],但如果使用加速的集群或冲击治疗方案,更有可能发生全身反应^[25]。既往文献报道致命的严重全身反应为每 100~250 万次注射发生 1 起,而 2008—2019 年北美收集的监测数据则显示下降至每 720 万次注射发生 1 起^[26]。总体来看,在医院由经过严格培训且有经验的过敏专业人员进行注射,SCIT 不失为一种安全且耐受良好的治疗手段。

导致 AIT 不良反应的因素包括患者相关因素(性别、年龄、患有哮喘、超敏体质)、过敏原制品因素(抗原成分、给药途径)、剂量相关因素(给药方式、过敏发作史)等。基于这些危险因素,预防 AIT 引起严重不良反应需要注意以下几点:①在开始 AIT 前应进行良好的患者教育,使其了解不良反应的可能原因和触发因素^[27];②每次注射前应评估患者的健康状况,包括药物使用、哮喘控制和呼气峰流速(peak expiratory flow,PEF),特别是 AR 合并哮喘

患者^[28];③确保备有应急药品和设备;④确保注射方法和剂量正确;⑤注射前应让患者安静休息15~30 min;⑥注射后留观时间不少于30 min,如有必要可延长至1 h^[29];⑦在发生全身反应的情况下,调整剂量或终止治疗^[30-31]。

根据新版AR指南^[32],SCIT轻度局部反应可采取如下措施进行处理:①口服抗组胺药;②局部冷敷或外用糖皮质激素类软膏;③调整/减少剂量。如果局部不良反应较严重,如丘疹直径>4 cm(发红、瘙痒刺激、伪足),则可在上述处理的基础上:①在过敏原注射部位近心端扎止血带;②采用0.1~0.2 mL的肾上腺素(1:1 000)在过敏原注射部位周围封闭注射;③必要时肌肉或静脉注射抗组胺药。全身不良反应的处理措施应按照分级处理的原则,关键在于肾上腺素的使用时机,当发生严重过敏反应时应立即以0.3 mL肾上腺素(1:1 000)在其他部位肌肉注射或皮下注射,首选在大腿中部前外侧或上臂肌肉注射,必要时5~15 min后重复使用1次。同时,静脉注射水溶性糖皮质激素(如甲泼尼龙40~80 mg),必要时也可重复使用。如果本次注射过敏原制品后出现的全身反应属轻、中度,经对症处理后,可继续进行SCIT,但下次需减少剂量;如出现严重过敏反应或发生过敏性休克,应考虑终止治疗。

5 AIT在儿童中的应用

儿童启动AIT时,年龄和安全性是首先要考虑的因素。虽然AIT治疗AR的临床疗效和安全性已得到证实,但3岁以下的儿童很少参与临床试验,出于安全考虑,指南推荐在5岁以上的AR患儿中进行SCIT,而SLIT的年龄可放宽到3岁^[33]。同时还应该考虑一些因素,例如对生活质量的影 响、预期接受度以及对AIT的坚持度和依从性,专科医生应与患儿监护人就其实用性、益处、风险、适应证和禁忌证等方面进行有效沟通^[30]。

一些已发表的研究证实了AIT在儿童中应用的有效性和安全性。一项对草花粉过敏的季节性AR患儿进行SCIT的随机双盲安慰剂对照试验显示,在总计10年随访中,接受SCIT治疗的受试者患哮喘的人数明显少于安慰剂组^[34]。另一项包含812例患有AR但无哮喘病史的5~12岁儿童的随机双盲安慰剂对照试验,患儿分别接受3年的草花粉SLIT或安慰剂治疗,然后再随访2年,结果显示:SLIT组在治疗期间和5年观察结束时经历哮喘症状或使用

哮喘药物的风险显著降低,而且对鼻结膜炎有长期疗效^[35]。另有研究表明,SCIT可以减少儿童产生新的过敏原致敏。安全性方面,一项SCIT与SLIT的对比研究显示,在接受治疗的儿童中均报道了局部不良反应,安慰剂组中也有相似的数据^[36]。在欧洲的一项前瞻性真实世界研究中,共给予了19 699剂SCIT总剂量和131 550剂SLIT总剂量,SCIT和SLIT的全身不良反应分别为0.117%和0.005%,两种治疗方式因不良反应引起的脱落率相似^[37]。因此,总的来说SCIT和SLIT对儿童AR患者都是安全性、耐受性良好的治疗方法。

6 AIT新方法

6.1 舌下片剂

目前国内SLIT使用的是粉尘螨、黄花蒿花粉过敏原舌下滴剂,国外已有针对屋尘螨以及桦树、短豚草、草类和日本柳杉花粉过敏原舌下片剂。其中经过美国FDA批准的包括短豚草、梯牧草、5种草花粉组合2种尘螨组合SLIT片剂,批准使用的治疗方案和年龄范围各异。许多舌下片剂的研究证明了其对屋尘螨、草花粉和豚草花粉SLIT的安全性和有效性,与安慰剂相比症状评分、药物评分和生活质量指标明显改善,且不良反应极少^[38-41]。有Meta分析评估了SLIT片剂与安慰剂相比对季节性和常年性AR鼻部症状的疗效,舌下片剂能够显著改善鼻部症状,但试验异质性和发表偏倚限制了治疗类别的比较^[38],故需要进一步的临床研究。在安全性方面,SLIT的全身严重不良事件报道较少。有研究发现,在使用草花粉舌下片剂的2 259例季节性AR患者中,1 384例(61.3%)发生不良事件,但仅有7例因治疗相关的不良事件而给予肾上腺素^[42]。在伴有轻度哮喘、控制良好的AR患者中,草花粉SLIT片剂与安慰剂相比并不增加全身不良反应和严重局部变应性水肿的发生率^[38]。

6.2 舌下喷雾剂

SLIT除使用舌下滴剂和片剂外,近期舌下喷雾剂在博鳌乐城国际医疗旅游先行区开始进入临床应用。该区域是国内目前开展真实世界数据应用试点的地区,也是海南为国家药品医疗器械审评审批制度改革、提速全球创新产品在我国临床使用的可及性提供新途径与新方式。2023年9月从欧洲引进的SLIT舌下喷雾剂是一种含有特定过敏原提取物的甘油溶液,其标准化过敏原制品包括屋尘螨、尘螨

混合(含屋尘螨和粉尘螨)、链格孢霉、猫毛、狗毛、马毛、桦树花粉、艾蒿花粉、普通豚草花粉、草花粉混合(含绒毛草、鸭茅草、草甸羊茅、肯塔基蓝草、黑麦草和梯牧草)、树花粉混合(含桦树、桤木和欧榛)和杂草花粉混合(含艾蒿和普通豚草)等,共涵盖了17种吸入性过敏原,为国内AR患者提供了新的治疗选择。但目前尚缺乏中国人群的临床试验数据,有必要开展高质量的随机对照试验和真实世界研究。

6.3 表皮免疫治疗(epicutaneous immunotherapy, EPIT)

将过敏原应用于皮肤而不涉及注射,是AIT的一种非侵入性形式。过敏原制剂通过贴在皮肤上数小时而发挥作用,为了增加抗原向表皮和真皮免疫细胞的递送,研究者们尝试了不同的技术,包括胶带粘贴、皮肤擦伤和通过贴片积聚汗液等^[43-44]。一项多中心双盲研究将393例花生过敏儿童随机分组,分别接受为期6个月的EPIT和安慰剂,两组治疗中不良事件发生率相似^[45]。对于成人而言,有一项针对草花粉过敏的成人AR患者单中心随机双盲安慰剂对照研究,结果显示:EPIT组治疗第1年季节性症状评分改善48%,安慰剂组改善10%,但症状药物联合评分无显著差异;EPIT组的结膜激发试验过敏原反应性明显降低,特异性IgG4水平明显增加;湿疹发生率为18.1%,有8例全身不良事件而导致研究终止^[46]。值得注意的是,EPIT临床试验结果在近年鲜有发表,提示这一领域可能进展甚微。但一些创新的表皮粉末传输系统正在研究中,包括电子扩散、基于激光的微打孔、微针阵列等,使得过敏原粉末在表皮的微孔中沉积,以最小的皮肤反应将过敏原充分输送到表皮,从而改变免疫反应^[47-48]。

6.4 淋巴结免疫治疗(intralymphatic immunotherapy, ILIT)

在超声引导下将低剂量过敏原注入淋巴结,主要采用腹股沟淋巴结。ILIT的治疗方案持续时间较短,通常包括在8周内进行3次注射^[49],且累积剂量显著低于常规AIT,局部和全身不良事件较少^[50]。基于“免疫原性的地理概念”即免疫反应只能在次级淋巴器官(如淋巴结)中启动,ILIT直接将过敏原传递到淋巴结中的B和T细胞,与其他途径相比加快了过敏原的传递并使得有更多的抗体到达淋巴结^[50]。考虑到腹股沟注射ILIT的不便,Wang等^[51]进行了首次人体颈部ILIT研究,AR患者鼻眼症状和生活质量显著改善,对症药物使用显著减少,未发生中-重度不良事件。有两项Meta分析对IL-

IT进行研究,一项包括11项试验和2个队列,对483例年龄15岁及以上的中-重度季节性AR患者进行了定性和定量分析^[50];另一项对11项试验进行了定量分析,共纳入452例年龄15岁及以上的AR患者,进行ILIT或安慰剂治疗^[52]。除一项试验使用2周间隔外,其他试验均进行4周3次注射,结果显示:症状药物联合评分在第4周达到了短期缓解,但这两项Meta分析均表明ILIT对长期缓解AR症状的疗效不确定。虽然ILIT组的局部反应多于安慰剂组,但两组的全身不良事件发生率相似^[49]。新近一项Meta分析评估了ILIT的安全性、依从性和临床疗效,发现与SCIT相比其优势在于疗程缩短、依从性高、且不良反应发生率更低,特别适用于季节性AR的治疗^[53]。另有一项系统回顾发现,ILIT在症状药物联合评分以及视觉模拟量表评分改善方面,4周的注射间隔期优于2周的注射间隔期,且季节前加强注射可能有助于提高疗效,主要不良事件为局部肿胀或红斑^[54]。

6.5 口腔黏膜免疫治疗(oral mucosal immunotherapy, OMIT)

口腔黏膜是产生免疫耐受的天然部位,OMIT的载体为以甘油为基础的牙膏,将抗原传递至口腔前庭和颊黏膜内处理高密度抗原的朗格汉斯细胞。其益处包括使用较低的过敏原浓度诱导免疫耐受,减少局部和全身不良反应,且比SLIT有更高的依从性^[55]。一项临床初步研究显示,OMIT与SLIT相比在治疗的前6个月期间鼻结膜炎生活质量问卷评分明显改善,特异性IgG4水平明显增加,但两组的结局指标无显著差异,总体不良事件或单个不良事件发生率也无显著差异^[56]。因此,需要进一步研究来确定OMIT在AR治疗中的作用。

6.6 皮内免疫治疗(intradermal immunotherapy, IDIT)

真皮含有高密度的树突状细胞作为抗原呈递细胞,皮内给药可能会带来额外的益处并提高AIT的有效性^[57]。IDIT有助于减少过敏原剂量并缩短治疗时间。有一项研究报道IDIT增加了梯牧草主要过敏原组分Phl p 5血清特异性IgE水平;在皮肤活检标本培养的T细胞中,Th2表面标志物CRTH2表达较高,而Th1表面标志物CXCR3表达较低^[58]。在西班牙进行的一项多中心随机双盲安慰剂对照研究证实,梯牧草过敏的AR患者进行IDIT是有效和安全的,在连续2年花粉季节中,每年注射6次,在第2个花粉季节患者血清特异性IgE水平下降,但IgG4水平无明显变化^[59]。

综上所述,与传统的 AIT 相比,使用新的给药途径可以减少治疗所需的次数,但在上述新方法中目前仅有 SLIT 舌下片剂和喷雾剂已在国外临床推广应用,国内也仅限于在博鳌乐城国际医疗旅游先行区使用,其他疗法的研究报道数量有限,仍需在剂量、治疗时间、疗效及安全性等方面进一步探索。

7 AIT 患者管理

针对 AIT 患者的管理包括院内、院外两个方面。院内管理涉及电子病历的管理和各种检查资料存档管理,而院外管理主要采用电话、短信、微信和 APP 等形式进行患者随访。

院内管理内容主要包括:①在开始 AIT 之前从患者(儿童患者监护人)那里获得知情同意,签署知情同意书,同时接受充分的健康宣教,使得患者了解变应性疾病的性质、疾病进展和治疗的必要性;②将患者的一般信息、临床诊断、AIT 过程中症状体征的变化等录入数据库;③纸质注射记录表包括每次注射前的 PEF、一般情况评估、注射后 30 min 内的局部和全身不良反应;④在 AIT 随访卡上记录患者用药情况和下一次注射时间,告知患者注意事项,并包含应急联系电话,告知患者一旦出现局部迟发反应时,应及时采集图片、视频等资料,并及时联系医护人员。

院外管理可采取多种形式,例如:①发放有关 AIT 的小册子及患教刊物,以提高患者对疾病的认知,包括发病原因和预防措施;②患者可以通过电话、微信和互联网平台接受各种医疗咨询;③定期进行随访,医疗专业人员应回答患者提出的各种与 AIT 相关的问题,患者随访还应包括针对 AR 等变应性疾病的宣教和治疗计划的提醒,提高治疗依从性。研究表明,AIT 依从性差的主要原因是疗程长、治疗不便、疗效不足、不良反应和医疗费用等,其他因素也与依从性差有关,如患者年龄和受教育水平^[60-61]。由于患者的依从性是 AIT 成功的关键因素之一,也是避免不良反应的重要因素,因此在启动 AIT 之前与患者进行充分的沟通和宣教是必不可少的环节。

总之,AIT 与有效的患者管理相结合,可以提高患者的依从性,从而提高治疗效果和安全性。

参考文献:

[1] Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, et al. EAACI guidelines on aller-

gen immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis [J]. *Allergy*, 2018, 73(4):765-798.

[2] Schmitt J, Schwarz K, Stadler E, et al. Allergy immunotherapy for allergic rhinitis effectively prevents asthma; results from a large retrospective cohort study[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 136(6):1511-1516.

[3] Bumbacea RS, Boustani R, Panaitescu C, et al. Mechanisms of allergen immunotherapy supporting its disease-modifying effect [J]. *Immunotherapy*, 2022, 14(8):627-638.

[4] Kucuksezer UC, Ozdemir C, Cevhertas L, et al. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and allergen tolerance[J]. *Allergol Int*, 2020, 69(4):549-560.

[5] Shamji MH, Sharif H, Layhadi JA, et al. Diverse immune mechanisms of allergen immunotherapy for allergic rhinitis with and without asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2022, 149(3):791-801.

[6] Boonpiyathad T, van de Veen W, Wirz O, et al. Role of Der p 1-specific B cells in immune tolerance during 2 years of house dust mite-specific immunotherapy[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 143(3):1077-1086. e10.

[7] Pfaar O, Lou H, Zhang Y, et al. Recent developments and highlights in allergen immunotherapy [J]. *Allergy*, 2018, 73(12):2274-2289.

[8] Carnés J, Iraola V, Gallego M, et al. Control process for manufacturing and standardization of allergenic molecules[J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2015, 15(7):37.

[9] Cheng L, Zhou WC. Sublingual immunotherapy of house dust mite respiratory allergy in China[J]. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2019, 47(1):85-89.

[10] Lou H, Wang X, Wei Q, et al. Artemisia Annu sublingual immunotherapy for seasonal allergic rhinitis: A multicenter, randomized trial[J]. *World Allergy Organ J*, 2020, 13(9):100458.

[11] Durham SR, Shamji MH. Allergen immunotherapy: past, present and future[J]. *Nat Rev Immunol*, 2023, 23(5):317-328.

[12] Dhimi S, Nurmatov U, Arasi S, et al. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Allergy*, 2017, 72(11):1597-1631.

[13] Kristiansen M, Dhimi S, Netuveli G, et al. Allergen immunotherapy for the prevention of allergy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2017, 28(1):18-29.

[14] Halken S, Larenas-Linnemann D, Roberts G, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: prevention of allergy [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2017, 28(8):728-745.

[15] Epstein TG, Murphy-Berendts K, Liss GM, et al. Risk factors for fatal and nonfatal reactions to immunotherapy (2008-2018): postinjection monitoring and severe asthma[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2021, 127(1):64-69. e1.

[16] Pitsios C, Tsoumani M, Bilò MB, et al. Contraindications to immunotherapy: a global approach [J]. *Clin Transl Allergy*, 2019, 9:45.

[17] Epstein TG, Liss GM, Murphy-Berendts K, et al. AAAAI and ACAAI surveillance study of subcutaneous immunotherapy, Year

- 3: what practices modify the risk of systemic reactions? [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2013, 110(4):274-278. e1.
- [18] Mustafa SS, Vadamalai K, Bingemann T, et al. Efficacy of epinephrine and diphenhydramine rinses in decreasing local reactions to subcutaneous aeroallergen immunotherapy [J]. *Allergy Asthma Proc*, 2020, 41(1):52-58.
- [19] Zhang W, Deng Y, Tong H, et al. Adverse reactions to subcutaneous immunotherapy in patients with allergic rhinitis, a real-world study [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2021, 278(11):4353-4360.
- [20] Coop CA. Local reactions from subcutaneous allergen immunotherapy [J]. *Immunotherapy*, 2013, 5(12):1339-1345.
- [21] Hossenbaccus L, Linton S, Garvey S, et al. Towards definitive management of allergic rhinitis: best use of new and established therapies [J]. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2020, 16:39.
- [22] Wang C, Bao Y, Chen J, et al. Chinese guideline on allergen immunotherapy for allergic rhinitis: The 2022 update [J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2022, 14(6):604-652.
- [23] Epstein TG, Liss GM, Berendts KM, et al. AAAAI/ACAAI Subcutaneous Immunotherapy Surveillance Study (2013-2017): Fatalities, infections, delayed reactions, and use of epinephrine autoinjectors [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019, 7(6):1996-2003. e1.
- [24] Cox L, Larenas-Linnemann D, Lockey RF, et al. Speaking the same language: The World Allergy Organization subcutaneous immunotherapy systemic reaction grading system [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 125(3):569-574. e1-e7.
- [25] Cox L, Nelson H, Lockey R, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 127(1 Suppl):S1-S55.
- [26] Dhamija Y, Epstein TEG, Bernstein DI. Systemic allergic reactions and anaphylaxis associated with allergen immunotherapy [J]. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2022, 42(1):105-119.
- [27] Li H, Chen S, Cheng L, et al. Chinese guideline on sublingual immunotherapy for allergic rhinitis and asthma [J]. *J Thorac Dis*, 2019, 11(12):4936-4950.
- [28] Bao Y, Chen J, Cheng L, et al. Chinese guideline on allergen immunotherapy for allergic rhinitis [J]. *J Thorac Dis*, 2017, 9(11):4607-4650.
- [29] Dong X, Huang N, Li W, et al. Systemic reactions to dust mite subcutaneous immunotherapy: a 3-year follow-up study [J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2016, 8(5):421-427.
- [30] Qiu Q, Xu M, Lu C, et al. Safety and efficacy of rush allergen-specific immunotherapy in Chinese allergic rhinitis patients [J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2016, 29(4):720-725.
- [31] Nelson HS. Allergy immunotherapy for inhalant allergens: Strategies to minimize adverse reactions [J]. *Allergy Asthma Proc*, 2020, 41(1):38-44.
- [32] 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.
- [33] 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, 小儿学组. 儿童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(4):392-404.
- [34] Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study [J]. *Allergy*, 2007, 62(8):943-948.
- [35] Valovirta E, Petersen TH, Piotrowska T, et al. Results from the 5-year SQ grass sublingual immunotherapy tablet asthma prevention (GAP) trial in children with grass pollen allergy [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(2):529-538. e13.
- [36] Yukselen A, Kendirli SG, Yilmaz M, et al. Effect of one-year subcutaneous and sublingual immunotherapy on clinical and laboratory parameters in children with rhinitis and asthma: a randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2012, 157(3):288-298.
- [37] Rodríguez Del Río P, Vidal C, Just J, et al. The European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy (EAS-SI): a paediatric assessment [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2017, 28(1):60-70.
- [38] Meltzer EO, Wallace D, Friedman HS, et al. Meta-analyses of the efficacy of pharmacotherapies and sublingual allergy immunotherapy tablets for allergic rhinitis in adults and children [J]. *Rhinology*, 2021, 59(5):422-432.
- [39] Chen L, Lei L, Cai Y, et al. Specific sublingual immunotherapy in children with perennial rhinitis: a systemic review and meta-analysis [J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2020, 10(11):1226-1235.
- [40] Maloney J, Durham S, Skoner D, et al. Safety of sublingual immunotherapy Timothy grass tablet in subjects with allergic rhinitis with or without conjunctivitis and history of asthma [J]. *Allergy*, 2015, 70(3):302-309.
- [41] Li Y, Yu SY, Tang R, et al. Sublingual immunotherapy tablets relieve symptoms in adults with allergic rhinitis: meta-analysis of randomized clinical trials [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2018, 131(21):2583-2588.
- [42] 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 metaanalysis [J]. *JAMA Intern Med*, 2015, 175(8):1301-1309.
- [43] Senti G, Kündig TM. Novel delivery routes for allergy immunotherapy: intralymphatic, epicutaneous, and intradermal [J]. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2016, 36(1):25-37.
- [44] Gunawardana NC, Durham SR. New approaches to allergen immunotherapy [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2018, 121(3):293-305.
- [45] Pongracic JA, Gagnon R, Sussman G, et al. Safety of epicutaneous immunotherapy in peanut-allergic children: REALISE randomized clinical trial results [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2022, 10(7):1864-1873. e10.
- [46] Senti G, von Moos S, Tay F, et al. Determinants of efficacy and

- safety in epicutaneous allergen immunotherapy: summary of three clinical trials[J]. *Allergy*, 2015, 70(6):707-710.
- [47] Wang Y, Kong Y, Wu MX. Innovative systems to deliver allergen powder for epicutaneous immunotherapy [J]. *Front Immunol*, 2021, 12:647954.
- [48] Wang Z, Wu L, Wang W. Innovative delivery systems for epicutaneous immunotherapy[J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1238022.
- [49] Senti G, Freiburghaus AU, Larenas-Linnemann D, et al. Intralymphatic immunotherapy: update and unmet needs[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2019, 178(2):141-149.
- [50] Hoang MP, Seresirikachorn K, Chitsuthipakorn W, et al. Intralymphatic immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Rhinology*, 2021, 59(3):236-244.
- [51] 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.
- [52] Aini NR, Mohd Noor N, Md Daud MK, et al. Efficacy and safety of intralymphatic immunotherapy in allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Transl Allergy*, 2021, 11(6):e12055.
- [53] Wang W, Wang X, Wang H, et al. Evaluation of safety, efficacy, and compliance of intralymphatic immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2023, 184(8):754-766.
- [54] Jiang S, Xie S, Tang Q, et al. Evaluation of intralymphatic immunotherapy in allergic rhinitis patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Mediators Inflamm*, 2023, 2023:9377518.
- [55] Canonica GW, Cox L, Pawankar R, et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update [J]. *World Allergy Organ J*, 2014, 7(1):6.
- [56] Reisacher WR, Suurna MV, Rochlin K, et al. Oral mucosal immunotherapy for allergic rhinitis: a pilot study[J]. *Allergy Rhinol (Providence)*, 2016, 7(1):21-28.
- [57] Atipas K, Kanjanawasee D, Tantilipikorn P. Intradermal allergen immunotherapy for allergic rhinitis: current evidence[J]. *J Pers Med*, 2022, 12(8):1341.
- [58] Slovick A, Douiri A, Muir R, et al. Intradermal grass pollen immunotherapy increases TH2 and IgE responses and worsens respiratory allergic symptoms[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 139(6):1830-1839. e13.
- [59] Sola Martínez FJ, Barranco Jiménez RM, Martín García C, et al. Intradermal Phleum pratense allergoid immunotherapy. double-blind, randomized, placebo-controlled trial [J]. *Clin Exp Allergy*, 2020, 50(12):1352-1361.
- [60] Park MJ, Kapoor S, Yi J, et al. Systematic review of real-world persistence and adherence in subcutaneous allergen immunotherapy [J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2023, 13(3):255-264.
- [61] Park M, Kapoor S, Yi J, et al. Sublingual immunotherapy persistence and adherence in real-world settings: a systematic review[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2023, 13(5):924-941.

(收稿日期:2024-03-01)

本文引用格式:程雷,黎秋祺,张敏. 过敏原免疫治疗在临床研究和应用中的若干问题探讨[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2024, 30(2):1-8. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202424083

Cite this article as:CHENG Lei, LI Qiuqi, ZHANG Min. Several issues in the clinical research and application of allergen immunotherapy [J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2024, 30(2):1-8. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202424083