

## · 综述 ·

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2024.11.011

## 儿童尘螨变应原皮下特异性免疫治疗的研究进展

刘晓<sup>1</sup>, 李佳钰<sup>1</sup>, 陈壮桂<sup>1,2</sup>, 张萍萍<sup>1,2</sup>✉

(1. 中山大学附属第三医院儿童医学中心, 广东 广州 510630; 2. 中山大学附属第三医院过敏科, 广东 广州 510630)

**【摘要】** 变应原特异性免疫治疗 (AIT) 是通过诱导过敏原特异性免疫耐受来改变过敏性疾病进程的唯一对因治疗方法, 由于全过程标准化质量高, 更加精准可控, AIT 中的变应原皮下特异性免疫治疗 (SCIT) 已成为目前国内各大过敏中心采用的最主要的脱敏方式。然而常规治疗方案初始阶段存在局限性, 患者需要每周返院注射, 针次多、时间长, 为此, 临床工作者一直在探索 SCIT 的优化治疗方案。尘螨是儿童致敏率最高的吸入性过敏原, 文章就儿童尘螨变应原 SCIT 的不同优化方案和临床应用进展进行综述, 以期 SCIT 的实施提供更充分的临床依据。梳理文献后发现, 相较于常规治疗方案, 加速递增方案有助于提高治疗依从性。但目前诸如冲击免疫治疗、单一浓度加速递增方案的研究样本量普遍较小, 因此尚需要更大样本量、研究方案更完善的大型研究来提供可靠的数据支持。

**【关键词】** 儿童; 过敏性疾病; 尘螨; 变应原免疫治疗; 皮下特异性免疫治疗

## Research progress on subcutaneous specific immunotherapy of dust mite allergens in children

LIU Xiao<sup>1</sup>, LI Jiayu<sup>1</sup>, CHEN Zhuangui<sup>1,2</sup>, ZHANG Pingping<sup>1,2</sup>✉

(1. Children's Medical Center, 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)

Corresponding author: ZHANG Pingping, E-mail: zhpingsp@mail.sysu.edu.cn

**【Abstract】** Allergen specific immunotherapy (AIT) is the only etiological treatment method that alters the course of allergic diseases by inducing allergen-specific immune tolerance. Subcutaneous specific immunotherapy (SCIT), due to its standardized process and high-quality control, has become the most predominant desensitization method in major allergy centers across the country. However, there are limitations in the initial phase of conventional treatment plans, requiring patients to return to the hospital weekly for injections, which involves a high number of needle sticks and a lengthy duration. Consequently, clinical practitioners have been continuously exploring optimized treatment strategies for SCIT. Dust mites are the most common inhalant allergens causing sensitization in children, this article reviews the different optimization strategies and clinical application progress of dust mite allergen SCIT in children, aiming to provide a more comprehensive clinical basis for the implementation of SCIT. After reviewing the literature, it was found that compared with the conventional treatment regimen, the accelerated escalation regimen was helpful to improve treatment compliance. However, at present, the sample size of studies such as rush immunotherapy and single accelerated concentration escalation schemes is generally small, so large-scale studies with larger sample size and more complete research are still needed to provide reliable data support.

**【Key words】** Children; Allergic; Dust mite; Allergen immunotherapy; Subcutaneous specific immunotherapy

由于生存环境和生活方式的改变, 全球过敏性疾病发病率持续上升, 已成为全球第六大疾病, 累及 30%~40% 的人口<sup>[1-2]</sup>。常见的过敏性疾病包括变应性鼻炎 (allergic rhinitis, AR)、过敏性哮喘 (allergic asthma, AA) 和特应性皮炎 (atopic

dermatitis, AD), 而诱发这些疾病最常见的致敏原即为尘螨 (dust mites, DM)<sup>[3]</sup>。我国大型流行病学调查数据显示, 在 AR 和 (或) AA 人群中, 儿童的过敏原致敏率远高于成人, 且在常见的吸入性过敏原中, 儿童 DM 致敏率高达 65%<sup>[4]</sup>。此外,

收稿日期: 2024-06-10

基金项目: 国家自然科学基金 (32370191)

作者简介: 刘晓, 博士研究生, 研究方向: 儿科常见疾病, E-mail: liux566@mail2.sysu.edu.cn; 张萍萍, 通信作者, 副主任医师, 研究方向: 儿童肾脏、过敏、风湿免疫性疾病, E-mail: zhpingsp@mail.sysu.edu.cn

过敏性疾病不仅严重影响儿童的身体质量和生活质量,还对其学业、情绪、行为、社交等方面产生负面影响<sup>[56]</sup>。

变应原特异性免疫治疗 (allergen specific immunotherapy, AIT) 是目前唯一能够改变过敏性疾病自然进程的针对病因的治疗方法,在诱导免疫耐受、改善疾病症状的同时还能够预防新发过敏性疾病<sup>[7]</sup>。AIT 主要的给药形式有 2 种,即皮下特异性免疫治疗 (subcutaneous specific immunotherapy, SCIT) 和舌下特异性免疫治疗 (sublingual specific immunotherapy, SLIT),均已被证实可以有效地改善过敏性疾病的症状<sup>[89]</sup>。目前,对于哪种 AIT 用药途径更优的问题尚未达成共识,有限的几项非安慰剂对照研究显示 SCIT 的疗效更佳,但 SLIT 的全身不良反应 (system reaction, SR) 发生率更低<sup>[5,10]</sup>。在临床工作中,相较于 SLIT, SCIT 具有在院内治疗的优势,患者在治疗中心留观,给药剂量由专科医师根据患者个体情况确定,由护士规范记录每次注射的具体情况,便于不良反应的及时处理和追踪。因此,SCIT 的全过程标准化质量高,更加精准可控。真实世界研究证实,SCIT 的依从性显著优于 SLIT,且儿童和青少年的 SCIT 依从性优于成人<sup>[11]</sup>。但由于在初始治疗阶段患者需要每周返院,增加了不便利性和就诊负担,导致部分患者依从性欠佳,影响了治疗疗效。近年来,医务工作者已经逐渐认识到了这一局限性,并开始探索更优的 DM-SCIT 方案,目的就是在保证疗效和安全性的同时增加患者的依从性,从而进一步提高疗效。本文就儿童 DM-SCIT 临床应用方面的研究进展进行综述,以期治疗提供更充分的临床依据。

## 1 SCIT 基本原理及儿童适用人群

### 1.1 基本原理和作用机制

SCIT 的基本原理是通过皮下注射的方式多次给予患者疾病相关的变应原提取物,并逐步增加剂量至维持剂量,从而诱导机体对该变应原产生免疫耐受,明显减轻甚至消除患者再次接触该变应原时的临床症状<sup>[5]</sup>。

AIT 作用机制复杂,通过多条免疫通路发挥作用,且具体机制尚未完全明了。与其他 AIT 方式一样,进行 SCIT 后,注射液所含的变应原会被树突

状细胞 (dendritic cells, DC) 摄取、加工并呈递,同时迁移至局部淋巴结<sup>[12]</sup>,被初始 T 细胞识别,诱导 T 细胞向辅助性 T 细胞 1 (T helper cell 1, Th1) 转化,进而促进 Th1/Th2 免疫应答趋于平衡,SCIT 还可以诱导调节性 T 细胞 (regular T cell, Treg) 的产生,这类细胞能够分泌白介素 (interleukin, IL)-10 和转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 等抗炎细胞因子,并促进调节性 B 细胞的激活<sup>[13]</sup>。从而抑制免疫球蛋白 (immunoglobulin, Ig) E 的产生,并促进 IgG1、IgG4 和 IgA 的分泌,特别是 IgG4,它与 IgE 有相同的表位,可竞争性结合过敏原,从而预防肥大细胞或嗜碱性粒细胞表面的 IgE 受体交联,抑制组胺释放和脱颗粒<sup>[14-15]</sup>,并减少黏液生成、抑制支气管收缩、降低血管通透性,最终缓解过敏症状<sup>[16]</sup>。

### 1.2 适应证及禁忌证

首先针对年龄因素,考虑到儿童免疫系统的发育成熟度以及安全性,SCIT 通常在 5 岁以上的患儿中实施<sup>[17]</sup>。

以 DM-SCIT 为例,其适应证包括:①轻-中度 AA 患儿,变应原检测证实 DM 是其唯一 (或 2、3 种变应原中主要) 的变应原,且无法完全避免接触。②中-重度持续性 AR 患儿,变应原检测证实 DM 是其唯一 (或 2、3 种变应原中主要) 的变应原,且无法完全避免接触。③轻-中度 AA 合并 AR 和 (或) 过敏性结膜炎患儿,变应原检测证实 DM 是其唯一 (或 2、3 种变应原中主要) 的变应原,且无法完全避免接触。④轻-中度 AA 合并湿疹患儿,变应原检测证实 DM 是其唯一 (或 2、3 种变应原中主要) 的变应原,且无法完全避免接触<sup>[18]</sup>。

为避免在应用过程中发生严重过敏反应或其他严重不良事件,应严格掌握 DM-SCIT 禁忌证,包括:①严重的或未被控制的 AA [第 1 秒用力呼气容积 (one second forced expiratory volume, FEV<sub>1</sub>) 小于 70% 预计值];②应用第 4 或 5 级哮喘控制治疗方案仍不能控制症状或肺功能持续降低者;③在免疫治疗期间连续 2 次发生不明原因严重过敏反应者;④正在使用  $\beta$  受体阻滞剂或血管紧张素转化酶抑制剂 (angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEI) 治疗者;⑤患有严重的心脑血管疾病、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、慢性感染性疾病者;⑥患者有严重的心理疾病、缺乏依从性或无法理解治疗的风险

和局限性<sup>[17,19]</sup>。

## 2 DM-SCIT 常规方案和优化治疗方案

在常规方案的初始治疗阶段,患者需要每周返院注射,由于其达到维持剂量所需的针次多、时间长,尤其对于儿童患者,皮下注射疼痛、监护人担心耽误学业等原因使常规方案的依从性较差,这是影响疗效的关键因素。为此,DM-SCIT注射方案的优化已成为近10年的研究热点,优化的基本原则包括在保证良好疗效及安全性的基础上,缩短递增时间、减少针次、减少浓度瓶等,目前提出的加速递增方案包括集群治疗、冲击治疗和单一浓度方案。

### 2.1 常规方案

SCIT分为初始剂量递增阶段和维持治疗阶段,总疗程约3~5年。在初始剂量递增阶段,常规方案为每周治疗1次,每次注射1针,逐渐增加剂量,约3~4个月增加至维持剂量后进入维持阶段<sup>[20]</sup>。大量的双盲、安慰剂对照研究证实,SCIT可有效降低AA和AR患者的症状评分、减少药物的使用、改善生活质量并诱导特异性免疫标志物的变化<sup>[11,21]</sup>。SCIT可减少局部皮质类固醇的使用和改善特应性皮炎患者的特应性皮炎评分(scoring atopic dermatitis, SCORAD)<sup>[22]</sup>。有研究还显示SCIT具有预防作用,可防止AR进展为AA,还可预防新发致敏的发生<sup>[7,23]</sup>。

### 2.2 集群免疫治疗

集群免疫治疗是指在剂量累加阶段,每周治疗1次,每次注射2~3针,约7~8周达到维持剂量<sup>[20]</sup>。与常规方案相比,集群免疫治疗方案的剂量累加阶段治疗时间与就诊次数均减少,有利于提高患者治疗依从性。对于其与常规方案治疗间临床疗效与安全性的差异,一项纳入96例持续性AR患者的前瞻性研究显示<sup>[24]</sup>,在为期1年(52周)的DM-AIT治疗期间,集群组和常规组的每周症状评分以及药物使用评分均持续下降,且在治疗第6周时与常规组比较,集群组的上述指标下降更明显,治疗1年后,2组患者的生活质量评分均显著提高,组间比较差异无统计学意义。在客观检测指标方面,集群组与常规组的皮肤试验指数均显著降低,组间比较差异无统计学意义,2组治疗前

后的IgE比值均无显著变化。对于安全性,该研究显示,无论在剂量累加阶段或维持阶段,2组间的局部不良反应(local reaction, LR)的频率、SR的类型及频率均无明显差异,且在1年的免疫治疗过程中均未发生3级或4级不良反应。所有SR均发生在注射后20 min内,并成功治愈。另有一项针对儿童SCIT常规方案与集群免疫治疗方案安全性的研究显示<sup>[25]</sup>,纳入的84例AR和(或)AA患者,常规组与集群组的局部不良反应的频率、SR的类型及频率均无明显差异,均未发生3级或4级不良反应,且2组间速发型和迟发性不良反应的发生频率和反应类型无明显差异。上述研究结果提示,集群免疫治疗方案与常规方案的疗效和安全性无明显差异,且治疗起效时间早,患者依从性高。

### 2.3 冲击免疫治疗

#### 2.3.1 一般方案

冲击免疫治疗(rush immunotherapy, RIT)是另一种加速递增方案,在第1~3日内连续多次注射,每隔15~60 min递增1次,可以进一步缩短剂量递增阶段的持续时间。RIT方案的优势主要有以下几点:①具有便利性,患者停止接受常规方案治疗的主要原因之一是频繁就诊带来的不便,而RIT方案大大缩减了就诊次数并减少了注射针次。②使患者更快获益,RIT方案能够更快达到维持剂量,与常规方案相比,能使患者更快获益。③减少剂量错误风险,注射剂量错误是AIT期间SR的主要原因之一,更少的针次意味着更少的错误机会<sup>[26]</sup>。RIT的缺点除了前期投入较高外,最主要的是其可能与SR的发生风险升高有关。为了减少这种风险,在实施RIT时需要更加谨慎,包括严格筛查患者的潜在疾病或禁忌药物,密切监测AA患者的肺功能和哮喘症状,排除患共病的患者,排除FEV<sub>1</sub>小于80%预测值的患者等;此外RIT的预处理用药及优化方案均能有效控制SR的发生率<sup>[26-27]</sup>。

通过预处理用药及优化注射方案,能够有效控制不良反应发生率。Rattanamanee等<sup>[28]</sup>在6~15岁DM致敏AR患者中进行了RIT治疗,患儿在第1次治疗前30 min口服糖皮质激素和抗组胺药,之后每日口服抗组胺药物以控制不良反应的发生,在2 d住院冲击治疗期间,119次注射中发生7次SR。Chu等<sup>[29]</sup>设计了为期1 d的门诊优化RIT方案(modified environmental rush immunotherapy, MERIT),MERIT当日每隔1 h注射1次,共注射8

次,此后按常规方案递增。该研究共纳入77例AR和(或)AA患者,包括34例儿童和43例成人,仅有1例儿童在MERIT当日出现1次SR,在后续的剂量递增阶段,1例儿童和4例成人出现了SR,且儿童和成人不良反应发生率没有显著差异。该方案将冲击免疫治疗方案和常规方案相结合,并通过预处理用药提高了安全性。Yuenyongviwat等<sup>[27]</sup>将冲击免疫治疗方案与集群免疫治疗方案进行联合,患者住院3d(每日注射3次),随后接受集群免疫治疗方案(每周1d,每日注射2次),该方案每次注射的SR发生率为3%。

### 2.3.2 超级冲击方案

在RIT方案的基础上,超级冲击方案(ultra-rush schedule of subcutaneous immunotherapy, UR-SCIT)在治疗第1日即达到维持剂量,短时间快速递增用量可能会增加SR的发生风险,而SR的严重程度和发生率与变应原提取物的致敏效力相关<sup>[30]</sup>,可以选择不同的修饰或吸附类型的变应原提取物来增强安全性。Morais-Almeida等<sup>[31]</sup>选用脱色聚合变应原提取物进行UR-SCIT,治疗当日,在100例中-重度AR患者中有11例发生21次LR,2例发生轻度SR。在另一项有儿童数据的UR-SCIT研究中,研究者选用酪氨酸吸附的变应原提取物,在1日内达到维持剂量,结果显示,6~11岁年龄组(16例)SR的发生率为0,12~18岁年龄组(124例)SR的发生率为4.8%<sup>[32]</sup>。

上述研究在丰富儿童人群的治疗数据的同时,提供了一些减少不良反应发生风险的方案,包括但不限于改良的RIT方案、治疗前预处理用药以及使用修饰后的变应原制剂。需要注意的是,上述研究虽然显示了RIT在儿童人群中的使用安全性较佳,但在治疗过程中仍需经专业培训的儿科和过敏科医师根据患者情况选择方案,同时应确保急救药品和设备齐全,个别UR-SCIT方案甚至需提前建立好静脉通道以便及时抢救<sup>[32]</sup>。

AIT需要达到推荐的目标维持剂量才能使患者获得免疫耐受性<sup>[28]</sup>,因此RIT方案与常规方案相比,能够更快地缓解症状。本课题组前期的真实世界、回顾性对照研究表明,与常规组相比,在治疗后的第1个月,RIT组瘙痒视觉模拟评分法(Visual Analogue Scale, VAS)评分与症状和药物综合评分(Combined Symptom and Medication Score, CSMS)较基线值显著下降,且在1年的随访中没有患者

脱落,而常规组脱落率达13.5%<sup>[33]</sup>。另有研究显示,RIT组在达到维持剂量时(第8周),患者每月无鼻炎症状日数较基线值显著增加,同时CD4<sup>+</sup>T细胞的干扰素- $\gamma$ (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )与IL-5在第8周时明显升高,CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup>Treg数量增加,这些结果为RIT的深入研究提供了细胞生物学基础<sup>[34]</sup>。

集群免疫治疗和RIT的方案目前在国际上尚未达成共识,不同免疫治疗中心制定了不同的目标维持剂量、递增方案和预处理用药方案,因此缺乏标准化一直是加速递增方案推广应用的主要限制。

### 2.4 单一浓度加速递增方案

单一浓度加速递增方案(单一浓度方案)是最新的一种优化加速递增方案,其特点是初始剂量递增和维持阶段使用同一浓度,同时显著减少针次、缩短递增时长。

Zhi等<sup>[35]</sup>的研究是第1项评估单一浓度方案在5~14岁DM过敏儿童中安全性的随机对照临床研究,该研究使用的是天然DM-SCIT产品,其常规方案的剂量递增需要13~14周,从浓度1、浓度2到浓度3逐渐递增,在注射14~15次后达到维持剂量。而单一浓度方案仅需5周时间,从浓度3开始递增,在注射6次后即可进入维持阶段。该研究显示,单一浓度组LR的发生率为2.0%,50例中有5例发生SR(包括4例1级反应和1例2级反应);常规组LR的发生率为7.8%,51例中有4例发生SR(均为2级反应),2组的SR发生率差异没有统计学意义。此外,单一浓度方案的耐受性评价略高于常规治疗方案。该研究表明,在儿童中使用6次递增注射的单一浓度方案的安全性和耐受性良好,总体上与常规方案相当。

## 3 SCIT在不同过敏性疾病儿童中的应用

SCIT在儿童AR和(或)AA中的疗效已得到充分证明<sup>[36-37]</sup>。但将SCIT应用于AD目前仍未达成共识。AD是儿童时期最常见的慢性炎症性复发性皮肤病,发病率约20%,发病机制十分复杂,尚未被完全阐明,包括遗传、免疫和环境因素等。约80%的AD患儿体内总IgE水平升高,并对吸入性变应原敏感,其中最重要的变应原为DM<sup>[38-39]</sup>。

Lee 等<sup>[40]</sup>的回顾性研究结果表明, 217 例 AD 患儿在接受 SCIT 3 年后, 88.4% 的症状得到改善。Sánchez Caraballo 等<sup>[41]</sup>的研究纳入了 60 例 DM 致敏的 AD 患儿, 其病史均超过 2 年, 且初始 SCORAD>15 分, SCIT 组治疗 6 个月后症状和药物评分明显下降, 且 DM 特异性 IgG4 水平升高。一项 SCIT 治疗 AD 长期疗效的回顾性分析表明, SCIT 治疗 3 年后, 儿童组和成人组 SCORAD 和瘙痒 VAS 评分明显下降, 且非 SCIT 组出现新发致敏的风险更高<sup>[42]</sup>。

然而, 近年来研究者对 AD 中 AIT 的有效性进行了多项系统回顾和荟萃分析, 发现大部分研究异质性明显, 包括纳入标准、治疗时间、治疗方案、主要和次要终点、伴随治疗方案、合并症情况等, 这些异质性导致系统回顾和荟萃分析无法得出高质量证据<sup>[5, 38]</sup>。2023 年的一项荟萃分析纳入了 23 项随机对照试验, 包括 1 957 例主要对 DM 过敏的成人和儿童患者, 研究结果表明, “SCIT 使 SCORAD 降低 50%” “皮肤病生活质量指数改善 4 分以上” 这 2 项均为中度确定性<sup>[43]</sup>。因此, 还需要更多高质量、大样本量的随机对照研究来进一步验证 AIT 在 AD 中的疗效, 从而探索最佳的治疗方案和治疗标准。

目前部分指南建议, 尽管 AIT 不应成为所有 AD 患者的一线治疗方法, 但在选定的中-重度 AD、对 DM 过敏和接触变应原后症状加重的患者中考虑采用 AIT<sup>[44-45]</sup>。进行 AIT 前应评估风险与收益比值, 并与患儿或监护人进行讨论。实施 AIT 应至少满足 3 个标准: ①必须通过皮肤点刺试验和 (或) IgE 检测证实对吸入性变应原敏感; ②接触吸入性变应原可诱发 AD 发作; ③必须为 AIT 选择一种标准化产品<sup>[46]</sup>。

## 4 SCIT 优化治疗方案的探索——生物制剂联合免疫治疗

尽管 AIT 是精准医学和对因治疗的有效方案, 但许多安全性问题限制了其在临床实践中的应用。AIT 不良反应的严重程度受给药途径、给药方案、变应原提取物的分子特征和个体易感性的影响。并且, 在不稳定性哮喘或 AD 患者中应用 SCIT 可能会导致疾病失控和出现危及生命的严重症状。因此急需新的治疗策略以提高 AIT 的安全性和有

效性, 且对其适应证范围应考虑到高风险临床因素。近年的研究显示, 生物制剂联合免疫治疗能实现过敏性疾病患者的多重获益<sup>[47]</sup>。

### 4.1 更快控制症状以启动 AIT

过敏性疾病发作急性期或症状稳定前不适宜启动 AIT, 临床医师需要先控制患者的症状才能考虑后续的对因治疗, 而部分中-重度过敏性疾病患者, 比如严重的 AA、AD 患者, 常常难以在短时间内较好地控制症状, 因此需要更有力的靶向治疗, 一方面缓解患者的症状, 改善其生活治疗, 另一方面尽快达到启动 AIT 的时机, 并且在后续的 AIT 中减少症状的反复和不良反应的发生率。生物制剂在这方面具有独特优势, 有研究者评估了奥马珠单抗联合 SCIT 对 6 例严重 AA 患者的疗效, 结果显示, 在为期约 8 个月的奥马珠单抗预处理后, 患者的哮喘症状得到有效控制, 从而能顺利开展 SCIT, 即使在奥马珠单抗停药后, SCIT 也可以在 5 例患者中顺利实施, 疗效良好且没有发生不良反应<sup>[48]</sup>。Stelmach 等<sup>[49]</sup>的研究纳入了 17 例严重 AA 患儿, 其中 5 例因病情恶化无法耐受 AIT, 奥马珠单抗能有效缓解所有患儿的哮喘症状, 且在实施 AIT 期间没有发生不良反应。

### 4.2 降低不良反应及增加治疗的依从性

本课题组一项针对 DM 敏感 AR 和 (或) AS 患儿的回顾性研究显示, 相较于单独 RIT, 联合治疗组经奥马珠单抗治疗 1 个月后, 患儿的临床症状、用药评分明显改善, 治疗期间 2 组不良反应发生率无明显差异, 且联合治疗组的依从性更高<sup>[33]</sup>。一项单中心回顾性研究评估了度普利尤单抗联合 SCIT 对难治性中-重度 AD 患儿的疗效和安全性<sup>[50]</sup>, 结果显示 SCORAD、数字评定量表 (numerical rating scale, NRS)、特应性皮炎控制工具 (atopic dermatitis control tool, ADCT) 评分在附加治疗开始后的第 4 周和第 12 周显著下降, 并在维持治疗期间趋于稳定, 且没有发生严重不良反应。

### 4.3 减少糖皮质激素及对症药物的使用

Stelmach 等<sup>[49]</sup>的研究显示使用奥马珠单抗控制症状后, 接受 AIT 的严重 AA 患儿的糖皮质激素维持治疗次数也相应减少。1 例症状未被控制, 需大量吸入及口服糖皮质激素治疗的 AA 患儿, 在应用奥马珠单抗后症状得到控制并成功开启了 AIT, 且无需再予糖皮质激素治疗, 由于肾上腺抑制症状减退, 因此恢复了正常的生长速度<sup>[51]</sup>。在评估

SCIT联合奥马珠单抗对AR合并AA疗效的2项研究中,联合方案均较单独SCIT方案的疗效优,且能减少糖皮质激素的使用<sup>[52-53]</sup>。

## 5 结语与展望

本文详细综述了过敏性疾病SCIT不同方案之间的临床疗效、安全性及患者依从性等方面的研究进展,这些方案均能明显改善患儿的临床症状。相较于常规治疗方案,加速递增方案在初始阶段就能更快达到维持剂量,使患儿更早获益,并提高了治疗依从性。在安全性方面,预先使用生物制剂后,快速递增方案的不良反应并不会增加。具体来说,集群免疫治疗、RIT的相似之处在于初始阶段均需要密集注射,1d内多次注射,注射部位LR的识别受限,难以根据不良反应来调整注射量,且患者体验感较差,尤其对于儿童来说接受度较低。单一浓度方案针次和时间显著减少,仅需每周注射1次、每次注射1针,方便记录速发和迟发型不良反应,无需联合糖皮质激素和生物制剂,可为患儿带来更优的体验,且只使用1种浓度瓶,能降低药瓶混淆风险,方便临床操作。然而,RIT及单一浓度方案的临床实践相对较少,且目前的研究样本量较小,仍需样本量更大、研究设计更完善的深入研究丰富这类方案的临床数据,为临床推广提供更多循证医学证据。

## 参 考 文 献

- [1] SANCLEMENTE G, HERNANDEZ N, CHAPARRO D, et al. Epidemiologic features and burden of atopic dermatitis in adolescent and adult patients: a cross-sectional multicenter study [J]. *World Allergy Organ J*, 2021, 14(12): 100611. DOI: 10.1016/j.waojou.2021.100611.
- [2] 张萍萍, 杨丽芬, 梁英, 等. 儿童变应原免疫治疗的临床应用进展 [J]. *新医学*, 2022, 53(2): 87-92. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2022.02.003.  
ZHANG P P, YANG L F, LIANG Y, et al. Research progress on clinical application of allergen immunotherapy in children [J]. *J New Med*, 2022, 53(2): 87-92. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2022.02.003.
- [3] ZHENG C, XU H, HUANG S, et al. Efficacy and safety of subcutaneous immunotherapy in asthmatic children allergic to house dust mite: a meta-analysis and systematic review [J]. *Front Pediatr*, 2023, 11: 1137478. DOI: 10.3389/fped.2023.1137478.
- [4] WANG W, WANG J, SONG G, et al. Environmental and sensitization variations among asthma and/or rhinitis patients between 2008 and 2018 in China [J]. *Clin Transl Allergy*, 2022, 12(2): e12116. DOI: 10.1002/ctlt.12116.
- [5] GIANNETTI A, RICCI G, PROCACCIANTI M, et al. Safety, efficacy, and preventive role of subcutaneous and sublingual allergen immunotherapy for the treatment of pediatric asthma [J]. *J Asthma Allergy*, 2020, 13: 575-587. DOI: 10.2147/JAA.S234280.
- [6] IIO M, HAMAGUCHI M, NAGATA M, et al. Stressors of school-age children with allergic diseases: a qualitative study [J]. *J Pediatr Nurs*, 2018, 42: e73-e78. DOI: 10.1016/j.pedn.2018.04.009.
- [7] GRADMAN J, HALKEN S. Preventive effect of allergen immunotherapy on asthma and new sensitizations [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021, 9(5): 1813-1817. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.03.010.
- [8] YANG J, LEI S. Efficacy and safety of sublingual versus subcutaneous immunotherapy in children with allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1274241. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1274241.
- [9] LIU W, ZENG Q, HE C, et al. Compliance, efficacy, and safety of subcutaneous and sublingual immunotherapy in children with allergic rhinitis [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2021, 32(1): 86-91. DOI: 10.1111/pai.13332.
- [10] NELSON H S. Subcutaneous immunotherapy versus sublingual immunotherapy: which is more effective [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2014, 2(2): 144-149; quiz 150-151. DOI: 10.1016/j.jaip.2013.11.018.
- [11] JUTEL M, BRÜGGENJÜRGEN B, RICHTER H, et al. Real-world evidence of subcutaneous allergoid immunotherapy in house dust mite-induced allergic rhinitis and asthma [J]. *Allergy*, 2020, 75(8): 2050-2058. DOI: 10.1111/all.14240.
- [12] FUJITA H, SOYKA M B, AKDIS M, et al. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy [J]. *Clin Transl Allergy*, 2012, 2(1): 2. DOI: 10.1186/2045-7022-2-2.
- [13] MATSUOKA T, SHAMJI M H, DURHAM S R. Allergen immunotherapy and tolerance [J]. *Allergol Int*, 2013, 62(4): 403-413. DOI: 10.2332/allergolint.13-RAI-0650.
- [14] SHAMJI M H, DURHAM S R. Mechanisms of allergen immunotherapy for inhaled allergens and predictive biomarkers [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 140(6): 1485-1498. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.10.010.
- [15] JUTEL M, AKDIS C A. Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy [J]. *Allergy*, 2011, 66(6): 725-732. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2011.02589.x.
- [16] CANONICA G W, BOUSQUET J, MULLOL J, et al. A survey of the burden of allergic rhinitis in Europe [J]. *Allergy*, 2007, 62(Suppl 85): 17-25. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01549.x.
- [17] 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. DOI: 10.3760/ema.j.cn115330-20220303-00092.  
Subspecialty Group of Rhinology of Editorial Board of Chinese

- Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Subspecialty Groups of Rhinology and Pediatrics of Society of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery of Chinese Medical Association. Guidelines for diagnosis and treatment of pediatric allergic rhinitis (2022, revision) [J]. *Chin J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*, 2022, 57 (4): 392-404. DOI: 10.3760/cma.j.cn115330-20220303-00092.
- [18] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2018.16.005. XIANG L, ZHAO J, BAO Y X, 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2018.16.005.
- [19] 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. DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ (med.sci).2022.0102. WANG W H, KONG W F, 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. DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ (med.sci).2022.0102.
- [20] JUTEL M, AGACHE I, BONINI S, et al. International consensus on allergy immunotherapy [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 136 (3): 556-568. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.04.047.
- [21] JUTEL M, KLIMEK L, RICHTER H, et al. House dust mite SCIT reduces asthma risk and significantly improves long-term rhinitis and asthma control: a RWE study [J]. *Allergy*, 2024, 79 (4): 1042-1051. DOI: 10.1111/all.16052.
- [22] WERFEL T, BREUER K, RUÉFF F, et al. Usefulness of specific immunotherapy in patients with atopic dermatitis and allergic sensitization to house dust mites: a multi-centre, randomized, dose-response study [J]. *Allergy*, 2006, 61 (2): 202-205. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2006.00974.x.
- [23] COX L, CALDERÓN M, PFAAR O. Subcutaneous allergen immunotherapy for allergic disease: examining efficacy, safety and cost-effectiveness of current and novel formulations [J]. *Immunotherapy*, 2012, 4 (6): 601-616. DOI: 10.2217/imt.12.36.
- [24] ZHANG L, WANG C, HAN D, et al. Comparative study of cluster and conventional immunotherapy schedules with dermatophagoides pteronyssinus in the treatment of persistent allergic rhinitis [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2009, 148 (2): 161-169. DOI: 10.1159/000155747.
- [25] 孙月眉, 刘丽萍, 邢海燕, 等. 儿童哮喘患者屋尘螨变应原集群免疫治疗与常规免疫治疗起始阶段的安全性 [J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2018, 12 (1): 14-18. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8705.2018.01.003. SUN Y M, LIU L P, XING H Y, et al. Safety in the initial stage of cluster and conventional dermatophagoides pteronyssinus immunotherapy among asthmatic children [J]. *Chin J Allergy Clin Immunol*, 2018, 12 (1): 14-18. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8705.2018.01.003.
- [26] GREIWE J, BERNSTEIN J A. Accelerated/rush allergen immunotherapy [J]. *Allergy Asthma Proc*, 2022, 43 (4): 344-349. DOI: 10.2500/aap.2022.43.210108.
- [27] YUENYONGVIWAT A, JINTANAPANYA N, SANGSUPA-WANICH P, et al. Safety of House Dust Mite Subcutaneous Immunotherapy with a rush and cluster combination protocol in the build-up phase [J]. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 2023. DOI: 10.12932/AP-260922-1465.
- [28] RATTANAMANEE T, LUMJIAKTASE P, KEMAWICHANURA N, et al. Immunologic changes after house dust mite modified rush subcutaneous immunotherapy in allergic rhinitis children [J]. *Asia Pac Allergy*, 2022, 12 (1): e4. DOI: 10.5415/apallergy.2022.12.e4.
- [29] CHU C H, CALDWELL J W, CRISTIANO L M, et al. Safety of a modified environmental rush immunotherapy protocol in the pediatric population [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2022, 128 (5): 600-601. DOI: 10.1016/j.anai.2021.12.011.
- [30] CARDONA R, LOPEZ E, BELTRÁN J, et al. Safety of immunotherapy in patients with rhinitis, asthma or atopic dermatitis using an ultra-rush buildup: a retrospective study [J]. *Allergol Immunopathol*, 2014, 42 (2): 90-95. DOI: 10.1016/j.aller.2012.07.005.
- [31] MORAIS-ALMEIDA M, ARÊDE C, SAMPAIO G, et al. Ultrarush schedule of subcutaneous immunotherapy with modified allergen extracts is safe in paediatric age [J]. *Asia Pac Allergy*, 2016, 6 (1): 35-42. DOI: 10.5415/apallergy.2016.6.1.35.
- [32] LEE S H, KIM M E, SHIN Y S, et al. Safety of ultra-rush schedule of subcutaneous allergen immunotherapy with house dust mite extract conducted in an outpatient clinic in patients with atopic dermatitis and allergic rhinitis [J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2019, 11 (6): 846-855. DOI: 10.4168/aaair.2019.11.6.846.
- [33] ZHANG P, BIAN S, WANG X, et al. A real-world retrospective study of safety, efficacy, compliance and cost of combination treatment with rush immunotherapy plus one dose of pretreatment anti-IgE in Chinese children with respiratory allergies [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1024319. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1024319.
- [34] KIM H B, JIN H S, LEE S Y, et al. The effect of rush immunotherapy with house dust mite in the production of IL-5 and IFN-gamma from the peripheral blood T cells of asthmatic children [J]. *J Korean Med Sci*, 2009, 24 (3): 392-397. DOI: 10.3346/jkms.2009.24.3.392.
- [35] ZHI L, BAI Y, LIAO W, et al. The safety and tolerability of a one strength dose-escalation scheme for subcutaneous immunotherapy with a native house dust mite extract in Chinese children: a multicenter, randomized, open label clinical trial [J]. *Heliyon*, 2024, 10 (8): e29450. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e29450.
- [36] 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. DOI:

- 10.4168/aair.2022.14.6.604.
- [37] HUI Y, LI L, QIAN J, et al. Efficacy analysis of three-year subcutaneous SQ-standardized specific immunotherapy in house dust mite-allergic children with asthma [J]. *Exp Ther Med*, 2014, 7 (3): 630-634. DOI: 10.3892/etm.2014.1469.
- [38] RIDOLO E, MARTIGNAGO I, RIARIO-SFORZA G G, et al. Allergen immunotherapy in atopic dermatitis [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2018, 14 (1): 61-68. DOI: 10.1080/1744666X.2018.1401469.
- [39] GALLI E, FORTINA A B, RICCI G, et al. Narrative review on the management of moderate-severe atopic dermatitis in pediatric age of the Italian Society of Pediatric Allergology and Immunology (SIAIP), of the Italian Society of Pediatric Dermatology (SIDERP) and of the Italian Society of Pediatrics (SIP) [J]. *Ital J Pediatr*, 2022, 48 (1): 95. DOI: 10.1186/s13052-022-01278-7.
- [40] LEE J, PARK C O, LEE K H. Specific immunotherapy in atopic dermatitis [J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2015, 7 (3): 221-229. DOI: 10.4168/aair.2015.7.3.221.
- [41] SÁNCHEZ CARABALLO J M, CARDONA VILLA R. Clinical and immunological changes of immunotherapy in patients with atopic dermatitis: randomized controlled trial [J]. *ISRN Allergy*, 2012, 2012: 183983. DOI: 10.5402/2012/183983.
- [42] ZHOU J, CHEN S, SONG Z. Analysis of the long-term efficacy and safety of subcutaneous immunotherapy for atopic dermatitis [J]. *Allergy Asthma Proc*, 2021, 42 (2): e47-e54. DOI: 10.2500/aap.2021.42.200126.
- [43] YEPES-NUÑEZ J J, GUYATT G H, GÓMEZ-ESCOBAR L G, et al. Allergen immunotherapy for atopic dermatitis: systematic review and meta-analysis of benefits and harms [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2023, 151 (1): 147-158. DOI: 10.1016/j.jaci.2022.09.020.
- [44] EICHENFIELD L F, AHLUWALIA J, WALDMAN A, et al. Current guidelines for the evaluation and management of atopic dermatitis: a comparison of the joint task force practice parameter and American academy of dermatology guidelines [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 139(4S): 147-158. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.01.009.
- [45] WOLLENBERG A, BARBAROT S, BIEBER T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018, 32 (6): 850-878. DOI: 10.1111/jdv.14888.
- [46] CAMINITI L, PANASITI I, LANDI M, et al. Allergen immunotherapy in atopic dermatitis: light and shadow in children [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2020, 31 (Suppl 26): 46-48. DOI: 10.1111/pai.13390.
- [47] MALIPIERO G, MELONE G, PUGGIONI F, et al. Allergen immunotherapy and biologics in respiratory allergy: friends or foes [J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2021, 21 (1): 16-23. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000707.
- [48] LAMBERT N, GUIDDIR T, AMAT F, et al. Pre-treatment by omalizumab allows allergen immunotherapy in children and young adults with severe allergic asthma [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2014, 25 (8): 829-832. DOI: 10.1111/pai.12306.
- [49] STELMACH I, MAJAK P, JERZYŃSKA J, et al. Children with severe asthma can start allergen immunotherapy after controlling asthma with omalizumab: a case series from Poland [J]. *Arch Med Sci*, 2015, 11 (4): 901-904. DOI: 10.5114/aoms.2015.48546.
- [50] DENG S, WANG H, CHEN S, et al. Dupilumab and subcutaneous immunotherapy for the treatment of refractory moderate to severe atopic dermatitis: a preliminary report [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 125 (Pt A): 111137. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.111137.
- [51] FORBUSH J T, BANKS T A. Omalizumab and allergen immunotherapy in a patient with asthma and inhaled corticosteroid-induced adrenal suppression [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2016, 117 (3): 335-337. DOI: 10.1016/j.anai.2016.07.017.
- [52] KUEHR J, BRAUBURGER J, ZIELEN S, et al. Efficacy of combination treatment with anti-IgE plus specific immunotherapy in polysensitized children and adolescents with seasonal allergic rhinitis [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2002, 109 (2): 274-280. DOI: 10.1067/mai.2002.121949.
- [53] KOPP M V, HAMELMANN E, ZIELEN S, et al. Combination of omalizumab and specific immunotherapy is superior to immunotherapy in patients with seasonal allergic rhinoconjunctivitis and co-morbid seasonal allergic asthma [J]. *Clin Exp Allergy*, 2009, 39 (2): 271-279. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2008.03121.x.

(责任编辑: 洪悦民)