

· 论著 ·

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2024.07.007

屋尘螨皮下免疫治疗儿童变应性鼻炎的全身不良反应分析

王贤诚¹, 王龙飞¹, 郑晓顺¹✉, 肖晓雄¹, 李立浩¹, 莫丽华²

(1. 南方医科大学深圳医院儿科, 广东 深圳 518101; 2. 南方医科大学深圳医院儿童耳鼻喉科, 广东 深圳 518101)

【摘要】 目的 观察屋尘螨变应原皮下免疫治疗 (SCIT) 的全身不良反应 (SRs), 分析可能的危险因素。方法 回顾性分析 2019 年 12 月至 2022 年 12 月 230 例接受屋尘螨变应原 SCIT 的变应性鼻炎 (AR) 患儿的 SRs 发生情况及其危险因素。结果 230 例患儿共接受 5 422 次注射, SRs 发生率占总注射次数 2.4%, 占治疗例数 20.0%。SRs 以 I 级 (51.9%) 为主, 无致命的 SRs 发生, 症状主要累及呼吸系统 111 次 (84.7%)。外周血嗜酸性粒细胞计数 [OR (95% CI) = 6.02 (1.76, 20.60), $P = 0.004$] 和屋尘螨特异性 IgE 水平 [OR (95% CI) = 1.01 (1.00, 1.01), $P = 0.016$] 为发生 SRs 的危险因素。结论 尘螨过敏的 AR 患儿应用标准化屋尘螨变应原制剂行 SCIT 过程可能发生 SRs, SCIT 总体安全性良好。嗜酸性粒细胞计数、屋尘螨特异性 IgE 水平是 SCIT 过程出现 SRs 的危险因素。

【关键词】 变应性鼻炎; 尘螨; 皮下免疫治疗; 全身不良反应; 儿童

Analysis of systemic reactions during house dust mite subcutaneous immunotherapy in children with allergic rhinitis

WANG Xiancheng¹, WANG Longfei¹, ZHENG Xiaoshun¹✉, XIAO Xiaoxiong¹, LI Lihao¹, MO Lihua²

(1. Department of Pediatric, Shenzhen Hospital, Southern Medical University, Shenzhen 518100, China; 2. Department of Pediatric Otolaryngology, Shenzhen Hospital, Southern Medical University, Shenzhen 518100, China)

Corresponding author: ZHENG Xiaoshun, E-mail: 1032372137@qq.com

【Abstract】 **Objective** To observe the systemic reactions (SRs) associated with subcutaneous immunotherapy (SCIT) using dust mite allergen and to analyze potential risk factors. **Methods** The occurrence of SRs among 230 patients with allergic rhinitis (AR) who received house dust mite SCIT from December 2019 to December 2022 was retrospectively analyzed, and related risk factors were identified. **Results** A total of 5 422 injections were given to 230 patients, with an SRs incidence rate of 2.4% per injection and 20.0% per patient. Most SRs were grade I (51.9%), and no fatal SRs occurred. Symptoms primarily affected the respiratory system for 111 times (84.7%). Elevated peripheral blood eosinophil count (OR (95% CI) = 6.02 (1.76, 20.60), $P = 0.004$) and high levels of house dust mite-specific IgE (OR (95% CI) = 1.01 (1.00, 1.01), $P = 0.016$) were identified as risk factors for SRs, respectively. **Conclusions** Children with AR allergic to dust mites may experience SRs during SCIT with standardized dust mite allergen preparations, whereas the overall safety of SCIT is good. High eosinophil count and high levels of house dust mite-specific IgE are risk factors for SRs during SCIT.

【Key words】 Allergic rhinitis; Dust mite; Subcutaneous immunotherapy; Systemic reaction; Children

变应性鼻炎 (allergic rhinitis, AR) 是由免疫球蛋白 E (IgE) 介导的对吸入性过敏原反应引起的 I 型变态反应疾病^[1], 是儿童常见的慢性疾病^[2]。变应原免疫治疗 (allergen immunotherapy,

AIT) 是在明确患者过敏原的前提下, 让患者反复接触过敏原提取物, 逐渐增加浓度和剂量, 直至达到目标维持剂量, 使患者对过敏原产生耐受, 是目前唯一有望根治 AR 的对因治疗方法^[1,3]。

收稿日期: 2024-05-23

基金项目: 广东省自然科学基金 (2023A1515030299)

作者简介: 王贤诚, 主治医师, 研究方向: 儿童呼吸系统疾病、过敏性疾病, E-mail: 1304349687@qq.com; 郑晓顺, 通信作者, 主治医师, 研究方向: 儿童呼吸系统疾病、过敏性疾病, E-mail: 1032372137@qq.com

中国 AR 室内最常见的过敏原是尘螨^[4]，自 2004 年首次引入标准化的屋尘螨过敏原提取物，其疗效已得到证实^[5]，临床实际应用是皮下免疫治疗（subcutaneous immunotherapy, SCIT）为主。

SCIT 安全性的临床研究主要针对成人，儿童人群数据匮乏，尤其中国儿童群体积累的临床实践数据较少，亟需更多中国儿童群体的 SCIT 临床实践数据。部分研究提示儿童更易发生全身不良反应（systemic adverse reactions, SRs）^[56]，更是加剧了临床医师及家长对儿童接受 SCIT 引起的 SRs 的担忧，限制了 SCIT 在儿童 AR 群体的临床应用。

为此，我们回顾性分析 230 例 AR 患儿接受屋尘螨变应原 SCIT 后 SRs 的发生情况，为今后 AR 患儿 SCIT 治疗的安全开展提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

以 2019 年 12 月至 2022 年 12 月在南方医科大学深圳医院儿科门诊接受屋尘螨 SCIT 的 AR 患儿为研究对象，所有患儿符合常年 AR 诊断标准^[2]，均为尘螨过敏，即变应原皮肤点刺试验或血清特异性 IgE 测定明确诊断变应原为尘螨（包括粉尘螨和屋尘螨）。同时符合以下标准：①临床诊断为 AR，主要以尘螨过敏为主，可伴有过敏性鼻炎、支气管哮喘（哮喘）、特应性皮炎等疾病；②年龄 <18 岁；③多种过敏的患儿，必须以屋尘螨和（或）粉尘螨为主要致敏原；④诊断哮喘的患儿在免疫治疗前达到哮喘病情稳定，最大呼气峰流速（peak expiratory flow, PEF） $\geq 80\%$ 预计值，可持续使用哮喘控制药物治疗。本研究为回顾性研究，所有患儿在接受 SCIT 前监护人均签署知情同意书，符合赫尔辛基宣言，已获南方医科大学深圳医院医学伦理委员会批准（批件号：NYSZYEC20230061）。

1.2 治疗方案

标准化 SCIT：采用屋尘螨变应原疫苗（氢氧化铝吸附缓释型屋尘螨疫苗，Alutard SQ）进行皮下注射，起始变应原疫苗分别装于编号为 1、2、3、4 号瓶中，浓度分别为 100 SQ-U/mL、1 000 SQ-U/mL、10 000 SQ-U/mL 及 100 000 SQ-U/mL（SQ-U 为疫苗标准化剂量单位），注射疗程分为剂量递增阶段（起始阶段）和注射剂量维持阶段（维持治疗，变

应原疫苗仅用 4 号瓶）。常规方案、集群方案具体操作参考《过敏性鼻炎皮下免疫治疗的临床操作规范》^[7]。冲击治疗：冲击免疫治疗可将常规 15 周的起始阶段缩短到 1 周，具体操作如沈暘等^[8]所表述。

个体化 SCIT：患儿在剂量浓度递增过程中出现过敏症状反复或严重的不良反应，无法耐受 100 000 SQ-U/mL 时，可选择患儿最佳耐受剂量缩短治疗间隔时间的治疗方法，确保患儿全年累积变应原治疗剂量在 WHO 推荐的范围，即每年累积剂量为 50~250 μg （100 000 SQ-U $\approx 9.8 \mu\text{g}$ ）。

所有患儿选择治疗的方案均按照患儿监护人意愿，在接受治疗前 30 min 每例患儿服用氯雷他定或西替利嗪滴剂（按照药物说明书服用过敏性疾病的剂量），以预防或减少可能不良反应的发生。

1.3 治疗记录

记录治疗前后患儿的基本资料及上次注射后的迟发型不良反应，本次注射过程及注射后 30 min 内发生的不良反应情况：包括发生时间，主要症状、体征、PEF 变化、处理措施及转归。

不良反应的判断：采用欧洲变态反应临床免疫学会（EAACI）推荐的不良反应分级及治疗指南^[9]，SRs 指发生在注射局部以外的任何不良反应，包括休克、喉水肿、支气管哮喘、鼻炎、血管神经性水肿、荨麻疹、低血压、头晕等。分为速发型（注射后 30 min 内）和迟发型（注射后 30 min 发生）两类。这一标准也为我国 AR 免疫治疗指南所采用^[5]。

SRs 处理：SRs 处理及药物剂量调整依照我国 AR 免疫治疗指南执行^[5]。

1.4 统计学处理

应用 SPSS 26.0 对数据进行统计分析，正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示；非正态分布计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示，组间比较用 Wilcoxon 秩和检验。计数资料用 $n(\%)$ 表示，组间比较采用 χ^2 检验或校正 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归分析发生 SRs 的危险因素。 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 病例资料

共 230 例尘螨过敏的 AR 患儿被纳入本研究。男 159 例，女 71 例。年龄 4.8~17.2 岁，中位年

龄 8.5 岁, 其中 4.8~10 岁 157 例, 11~14 岁 65 例, 15~18 岁 8 例。疾病种类: 鼻炎合并多种变应性疾病 72 例 (31.3%)、鼻炎合并结膜炎 70 例 (30.4%)、鼻炎 48 例 (20.9%)、鼻炎合并哮喘 28 例 (12.2%)、鼻炎合并特应性皮炎 12 例 (5.2%)。接受常规治疗 105 例、集群治疗 118 例、冲击治疗 7 例。截至统计时间 (2022 年 12 月), 这些患儿共接受皮下注射 5 422 针次, 其中起始阶段治疗 2 805 针次, 维持治疗阶段共 2 617 针次。脱敏治疗疗程 9.0 (3.9, 16.5) 个月, 治疗时间 <12 个月 142 例, 12~24 个月 63 例, 25~36 个月 25 例。最长治疗时间 36 个月, 最短治疗时间 0.23 个月。

230 例中脱落治疗 15 例, 患者依从率 93.48%, 其中因发生 SRs 家属要求终止治疗 2 例, 4 例因鼻炎或哮喘症状明显好转不愿继续治疗, 5 例因路途远或搬家转至就近医院治疗而在我院终止治疗, 3 例因怀疑疗效等原因拒绝继续治疗, 1 例因脱敏治疗中途出现肺炎而较长时间中断脱敏, 家属拒绝再继续治疗。

2.2 SRs 发生情况

2.2.1 SRs 发生率和严重程度

共计 20.0% (46/230) 患儿出现 SRs, 出现 SRs 131 针次, SRs 针次发生率为 2.4% (131/5 422), 个人最高发生次数 9 次 (1 例), 其他依次为 8 次 (1 例)、6 次 (2 例)、5 次 (4 例)、4 次 (5 例)、3 次 (10 例)、2 次 (9 例)、1 次 (14 例)。I 级 68 次 (51.9%)、II 级 44 次 (33.6%)、III 级 19 次 (14.5%)、IV 级 0 次, 即严重 SRs (EAACI 标准 III 级、IV 级) 发生 19 次, 占总注射次数的 0.4%, 累计 16 例, 占治疗例数的 7.0%。

2.2.2 SRs 发生时间及处理措施

注射后 SRs 出现的平均时间为 (18.7 ± 8.3) min, 最短 2 min, 最长 60 min。其中速发型 128 例 (97.7%), 迟发型 3 例 (2.3%)。处理措施: 沙丁胺醇 98 次 (74.8%), 氯雷他定或西替利嗪 23 次 (17.6%), 沙丁胺醇联用氯雷他定 7 次 (5.3%), 沙丁胺醇联用布地奈德 1 次 (0.8%), 沙丁胺醇联用异丙托溴铵、布地奈德 2 次 (1.5%)。处理后缓解平均时间为 (20.3 ± 8.8) min, 最短 5 min, 最长 60 min。发生阶段分布: 递增阶段 SRs 发生率为 3.2% (89/2 805), 维持阶段 1.6% (42/2 617)。

2.2.3 SRs 临床表现

发生的 131 次 SRs 中, 临床表现集中于呼

吸系统、心血管系统、鼻部症状、皮肤症状、眼结膜炎症状, 以呼吸系统症状最多, 为 111 次 (84.7%)。单一系统症状的有 85 次, 分别为呼吸系统 71 次、心血管系统 5 次、鼻部症状 6 次、皮肤症状 3 次; 涉及 2 个及以上系统症状有 46 次, 其中呼吸系统合并鼻部症状 17 次、呼吸合并心血管系统症状 11 次、其余有 18 次。呼吸系统症状主要有咳嗽、咽部不适、胸闷、喘息、肺部喘鸣音; 心血管系统症状主要为心动过速、心悸、胸闷, 鼻部症状主要有鼻塞、流涕、打喷嚏、鼻痒; 皮肤症状主要为全身多处红色风团样皮疹、皮肤瘙痒; 眼部症状主要为流泪、结膜充血、眼痒。

2.2.4 发生 SRs 的屋尘螨变应原注射液浓度分布

SRs 出现的瓶次: 3 号瓶 (10 000 SQ-U/mL) 出现 8 次 (6.1%), 4 号瓶 (100 000 SQ-U/mL) 出现 123 次 (93.9%), 1、2 号瓶未观察到 SRs。起始阶段共 89 次, 维持治疗阶段 42 次。有 25 例 (54.3%) 患儿的首次 SRs 并非在起始阶段出现。常规方案 105 例, 累计注射 2 692 针次, 发生 SRs 22 例, SRs 人均发生率为 21.0% (22/105), 共发生 76 次 SRs, 针次发生率为 2.8% (76/2 692), 其中 9 例的首次 SRs 发生在维持阶段。集群治疗 118 例, 累计注射 2 541 针次, 发生 SRs 为 24 例, SRs 人均发生率为 20.3% (24/118), 共发生 55 针次 SRs, 发生率为 2.2% (55/2 541), 其中 16 例的首次 SRs 发生在维持阶段。

2.3 SRs 相关因素分析

2.3.1 SR 组和非 SR 组特征比较

根据患儿是否发生 SRs, 将其分为 SR 组 ($n = 46$) 和非 SR 组 ($n = 184$), 比较 2 组特征差异, 结果发现 2 组性别、年龄、疾病种类、治疗方案、SCIT 前外周血白细胞计数及血清总 IgE 比较差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05), SR 组 SCIT 前嗜酸性粒细胞计数、血清屋尘螨特异性 IgE 水平高于非 SR 组, 差异均有统计学意义 (P 分别为 < 0.001 和 0.003)。见表 1。

2.3.2 SRs 相关危险因素分析

采用多因素 Logistic 回归模型, 将表 1 中 SRs 相关因素纳入模型, 结果显示高外周血嗜酸性粒细胞计数 [OR (95% CI) 为 6.02 (1.76, 20.60), $P = 0.004$]、高屋尘螨特异性 IgE 水平 [OR (95% CI) 为 1.01 (1.00, 1.01), $P = 0.016$] 是发生 SRs 的可能危险因素。

表1 SR组和非SR组特征比较
Table 1 Comparison of characteristics between SR and non-SR groups

项目	SR组 (n=46)	非SR组 (n=184)	χ^2/Z 值	P 值
性别 /n (%)			1.839	0.175
男	28 (60.9)	131 (71.2)		
女	18 (39.1)	53 (28.8)		
年龄 /n (%)			0	1.000
<14 岁	44 (95.6)	178 (96.7)		
≥14 岁	2 (4.3)	6 (3.2)		
疾病种类 /n (%)			3.580	0.466
单纯 AR	9 (19.6)	39 (21.2)		
AR 合并哮喘	5 (10.9)	23 (12.5)		
AR 合并结膜炎	10 (21.7)	60 (32.6)		
AR 合并特异性皮炎	3 (6.5)	9 (4.9)		
AR 合并多种变应性疾病	19 (41.3)	53 (28.8)		
SCIT 的不同方案 /n (%)			1.818	0.403
常规方案	22 (47.8)	83 (45.1)		
集群方案	24 (52.2)	94 (51.1)		
冲击方案	0	7 (3.8)		
外周血白细胞计数 / (×10 ⁹ /L)	7.87 (6.57, 8.60)	7.33 (6.30, 9.11)	-0.083	0.934
嗜酸粒细胞计数 / (×10 ⁹ /L)	0.63 (0.32, 0.88)	0.37 (0.22, 0.61)	-3.528	<0.001
血清总 IgE 水平 / (kU/L)	346.82 (284.39, 532.32)	323.23 (211.93, 463.87)	-1.330	0.183
血清屋尘螨特异性 IgE 水平 / (kU/L)	91.05 (32.76, 157.92)	46.68 (20.54, 99.72)	-2.941	0.003

3 讨论

标准化 SCIT 应用于 AR 在我国已有 20 余年, SCIT 的安全数据主要来源于成人, 儿童人群数据匮乏, 尤其中国儿童群体积累的临床实践数据较少^[10], 因此本研究针对儿童群体, 获得 AR 儿童实施 SCIT 的 SRs 数据, 且对国内 SCIT 的 SRs 发生率普遍高于国外这一现象做了深入分析。既往研究普遍认为尚未良好控制的支气管哮喘是 SCIT 出现 SRs 的最致命危险因素^[11], 本研究发现 SCIT 前的高嗜酸性粒细胞计数、高血清屋尘螨特异性 IgE 水平也可能是 SRs 的危险因素。此外, AR 合并多种变应性疾病在 SR 组和非 SR 组的占比分别为 41.3% 和 28.8%, 但是差异无统计学意义, 可能与本研究样本量较少有关。

国内外 SCIT 的研究表明儿童对 SCIT 注射有更高的 SRs 发生率^[6, 12-13], 尤其是随着变应原剂量的增加, SRs 发生率增加, 严重程度随之加重, 甚至出现过敏性休克或死亡^[14-15]。国内外 SCIT 的 SRs 发生率高高低不等, 总体国内发生率高于国外^[16-17]。美国过敏、哮喘与免疫学会 / 美国过敏、哮喘与免疫学院 (AAAAI/ACAAI) 统计的 SCIT 的常规治疗方案数据显示, 2008 至 2016 年 5 440 万次 SCIT 注射中 SRs 的每针次发生率为 0.1%^[18]。德国

一项前瞻性研究纳入 581 例 5~18 岁患儿, 共接受 10 015 针次 SCIT, 注射的过敏原有草花粉、树花粉和屋尘螨, SRs 发生率每人 9.64% (56/581), 每针次 0.86% (86/10 015)^[19]。印度尼西亚的一项回顾性研究显示, 接受屋尘螨 SCIT 注射的 1 098 例患儿中, 有 8.38% 发生 SRs, 占 SCIT 注射总数的 0.53%^[20]。而国内研究显示接受屋尘螨的 SCIT 患儿有 9.2%~19.3% 发生 SRs, 占 SCIT 注射总数的 0.5%~2.60%; 成人接受 SCIT 的 AR 患者中 SRs 发生率在 1.3%~14%, 每次注射的 SRs 发生率约为 0.1%~0.2%^[5]。本研究接受 SCIT 的儿童 SRs 发生率为 20.0%, 每针次注射的 SRs 发生率 2.4%, 与国内其他学者报道相似, 但高于成人的发生率。国内 SRs 发生率较国外高的原因可能为国外研究纳入实验的群体多为成人或成人与儿童混杂^[12, 14], 其次接受 SCIT 的过敏原提取物组分不同, 国外研究中注射过敏原不仅有尘螨, 还有使用草花粉、树花粉、昆虫毒液, 而国内注射的过敏原仅为尘螨, 尘螨等经过化学修饰的过敏原注射的风险较花粉、膜翅目毒液及其他昆虫毒液等天然提取的过敏原高^[12, 21]; 再者国外研究中哮喘人群比例较低^[22], 最后是 SCIT 在国外使用时间较长, 医护人员技术及管理相对成熟。

虽然关于 SCIT 的安全性研究普遍认为 SRs 发

生率较低^[23]，但需要特别关注严重过敏反应，严重 SRs 将导致过敏性休克或死亡，是 SCIT 需要重点关注的。掌握 SRs 的危险因素对于预测严重过敏反应显得尤为重要。哮喘被广泛认为是致死性反应的最重要危险因素。本研究的样本人群年龄均 <18 岁，12.2% (28/230) 为鼻炎合并哮喘，统计分析结果并没有支持哮喘是 SRs 的危险因素，可能是因为样本量较少，且接受 SCIT 的鼻炎合并哮喘患儿都是在哮喘控制良好时才开始 SCIT。

本研究关于 SRs 的危险因素提示 SRs 组的嗜酸性粒细胞计数、血清屋尘螨特异性 IgE 水平高于非 SRs 组，提示两者可能为 SCIT 后发生 SRs 的危险因素。既往研究未将外周血嗜酸性粒细胞计数纳入。我们推测是与外周血嗜酸性粒细胞计数、屋尘螨特异性 IgE 参与 AR 患者的 I 型变态反应有关^[24]。AR 发病机制揭示了嗜酸性粒细胞在肥大细胞释放的多种细胞因子趋化作用下移行至炎症局部，并释放活性介质如白三烯、血小板活化因子等^[25]。外周血嗜酸性粒细胞数量增加，意味着在 I 型变态反应中能释放更多的活性介质，使得 I 型变态反应更加剧烈。

接受 SCIT 的 SRs 发生率总体较低，但是迟发型和速发型的占比尚有争议。研究人群为儿童和成人，且注射的过敏原包括花粉、尘螨、膜翅目毒液时 30 min 内出现 SRs 的比例为 86%~95.8%^[5, 26]，研究人群仅为 <18 岁且注射过敏原仅为尘螨时，30 min 内出现 SRs 的比例 93.8%~95.0%^[27-28]。本研究中注射后 SRs 出现的平均时间为 (18.7 ± 8.3) min，128 例速发 (97.7%)，只有 3 例为迟发型。发生 SR 的时间与既往文献报道大致相同，提示注射过敏原后 30 min 内留观是可行的。既往研究提示 75.8% SRs 发生在剂量递增阶段^[5]，本研究中 89 次 (67.9%) SRs 发生在剂量递增阶段。但有 25 例 (54.3%) 患儿的首次 SRs 并非出现在起始阶段，而是在维持阶段，提示即使在剂量递增阶段没有出现 SRs，也不能放松治疗前后的监测。本研究提示 I、II 级 SRs 占比 85.5%，III 级有 19 次 (14.5%)，没有 1 例 IV 级 SRs，表明 SCIT 的治疗也会导致严重 SRs。AAAAI/ACAAI 的统计数据显示，2008 至 2016 年 5 440 万次 SCIT 注射中 SRs 的每针次发生率为 0.1%，其中 15% 为迟发型 SRs，致死性 SRs 发生 6 例，每针次发生率为 1/910 万次^[18]，2008 至 2018 年 6 450 万次注射中发生致死性 SRs 共计 10 例，每 720 万次发生 1 次致死性 SRs^[22]。

2022 年中国过敏原免疫治疗 AR 指南指出只有 0.5% 的 SRs 发生在接受 SCIT 60 min 后，这些延迟 SRs 中的大多数被评为轻度或中度，很少致命^[5]。以上数据表明 SCIT 对儿童是可以安全开展的技术，但仍需高度警惕严重 SRs，因为严重 SRs 往往是速发型，一旦错过干预的窗口期，极有可能危及生命。

以往对于常规方案与加速治疗方案（集群方案和冲击方案）安全性研究的结论不完全一致，多数研究结论是加速治疗可在更短的时间内缓解过敏症状，其安全性与常规方案相当^[29]，也有研究结论是加速治疗方案会增加 SRs 风险。美国一项前瞻性研究显示，常规方案中患者的 SRs 率为 21%，集群治疗方案中患者的 SRs 发生率为 37%，常规方案每次注射的 SRs 发生率为 0.69%，在集群治疗方案中为每次注射的 SRs 发生率为 2.29%^[30]，该类患者接受的注射次数约为常规方案的一半，因此每次注射的 SRs 风险比常规方案免疫疗法高 3 倍以上。本研究常规方案治疗中患者 SRs 的发生率为 21.0%，每针次注射的 SRs 发生率约为 2.8%；集群方案治疗中患者 SRs 的发生率为 20.3%，每针次注射的 SRs 发生率约为 2.2%。本研究常规与加速治疗方案安全性相当，可能原因为笔者所在单位的集群治疗是在 SCIT 技术成熟后才开展有关。

由于选取的观察窗口期较窄，入组的病例治疗时间较短，SCIT 的时间需要满足 3~5 年，入组的病例多数少于 1 年。因此总针次较少，未能统计到纳入研究的所有患者治疗过程出现的所有 SRs。

综上所述，本研究显示 SCIT 的 SRs 发生率、针次发生率、严重程度、发生时间及预后转归均为安全可靠，患儿在注射治疗后 30 min 内留观于诊室十分必要。国内 SCIT 的 SRs 发生率总体高于国外，这与国内外研究纳入的群体不同、接受治疗的过敏原组分不同等因素相关。本研究显示 SRs 可出现在初始治疗阶段及维持治疗阶段，而且递增阶段从未出现 SRs 的儿童在维持阶段仍有可能出现 SRs，这点尤其需引起警惕。对于一家新开展该技术的医疗机构，要保证实施的安全性，在整个治疗阶段进行标准化的评估和治疗、监测和随访、宣传教育是十分必要的。

参 考 文 献

- [1] BOUSQUET J, ANTO J M, BACHERT C, et al. Allergic rhinitis [J]. Nat Rev Dis Primers, 2020, 6 (1): 95. DOI: 10.1038/s41572-

- 020-00227-0.
- [2] 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. DOI: 10.3760/cma.j.cn115330-20211228-00828.
- Subspecialty Group of Rhinology of Editorial Board of Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Subspecialty Group of Rhinology of Society of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery Chinese Medical Association. Chinese Guideline for Diagnosis and Treatment of Allergic Rhinitis (2022, revision) [J]. Chin J Otorhinolaryngol Head Neck Surg, 2022, 57(2): 106-129. DOI: 10.3760/cma.j.cn115330-20211228-00828.
- [3] SÁNCHEZ-BORGES M, BERNSTEIN D I, CALABRIA C. Subcutaneous immunotherapy safety: incidence per surveys and risk factors[J]. Immunol Allergy Clin North Am, 2020, 40(1): 25-39. DOI: 10.1016/j.iac.2019.09.001.
- [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/ct2.12116.
- [5] 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/aaair.2022.14.6.604.
- [6] LIM C E, SISON C P, PONDA P. Comparison of pediatric and adult systemic reactions to subcutaneous immunotherapy[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2017, 5(5): 1241-1247.e2. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.01.014.
- [7] 中国过敏性鼻炎研究协作组. 过敏性鼻炎皮下免疫治疗的临床操作规范[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2018, 25(1): 1-12. DOI: 10.16066/j.1672-7002.2018.01.001.
- China Allergic Rhinitis Research Cooperative Group. Clinical practice of subcutaneous immunotherapy for allergic rhinitis[J]. Chin Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2018, 25(1): 1-12. DOI: 10.16066/j.1672-7002.2018.01.001.
- [8] 沈喆, 柯霞, 杨玉成, 等. 变应性鼻炎冲击免疫治疗的临床观察和经济学初探[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2022, 57(12): 1491-1496. DOI: 10.3760/cma.j.cn115330-20220104-00003.
- SHEN Y, KE X, YANG Y C, et al. Clinical observation and preliminary economic study of rush immunotherapy in patients with allergic rhinitis[J]. Chin J Otorhinolaryngol Head Neck Surg, 2022, 57(12): 1491-1496. DOI: 10.3760/cma.j.cn115330-20220104-00003.
- [9] COX L, LARENAS-LINNE MANN D, LOCKEY R F, 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, 574.e1-574.e7. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.10.060.
- [10] 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.
- [11] SCHMIDLIN K A, BERNSTEIN D I. Safety of allergen immunotherapy in children[J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2023, 23(6): 514-519. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000945.
- [12] CALDERÓN M A, VIDAL C, RODRÍGUEZ DEL RÍO P, et al. European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy (EASSI): a real-life clinical assessment[J]. Allergy, 2017, 72(3): 462-472. DOI: 10.1111/all.13066.
- [13] CHEN J, LI B, ZHAO Y, et al. A prospective multicenter study of systemic reactions in standardized specific immunotherapy for allergic rhinitis in China[J]. Am J Rhinol Allergy, 2014, 28(1): e40-e44. DOI: 10.2500/ajra.2014.28.4005.
- [14] BERNSTEIN D I, EPSTEIN T E G. Safety of allergen immunotherapy in North America from 2008-2017: lessons learned from the ACAAI/AAAAI National Surveillance Study of adverse reactions to allergen immunotherapy[J]. Allergy Asthma Proc, 2020, 41(2): 108-111. DOI: 10.2500/aap.2020.41.200001.
- [15] AUE A, HO J, ZHU R, et al. Systemic reactions to subcutaneous allergen immunotherapy: real-world cause and effect modelling[J]. Allergy Asthma Clin Immunol, 2021, 17(1): 65. DOI: 10.1186/s13223-021-00566-x.
- [16] DE FILIPPO M, VOTTO M, CAMINITI L, et al. Safety of allergen-specific immunotherapy in children[J]. Pediatr Allergy Immunol, 2022, 33(Suppl 27): 27-30. DOI: 10.1111/pai.13622.
- [17] 娄鸿飞, 张罗. 中国变应性鼻炎过敏原特异性免疫治疗现状及展望[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2022, 57(4): 385-391. DOI: 10.3760/cma.j.cn115330-20210727-00487.
- LOU H F, ZHANG L. Present status and future prospects of allergen immunotherapy in allergic rhinitis of China[J]. Chin J Otorhinolaryngol Head Neck Surg, 2022, 57(4): 385-391. DOI: 10.3760/cma.j.cn115330-20210727-00487.
- [18] EPSTEIN T G, LISS G M, BERENDTS K M, et al. ACAAI/AAAAI 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. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.01.058.
- [19] TOPHOF M A, HERMANN S A, ADEL T, et al. Side effects during subcutaneous immunotherapy in children with allergic diseases[J]. Pediatr Allergy Immunol, 2018, 29(3): 267-274. DOI: 10.1111/pai.12847.
- [20] ENDARYANTO A, NUGRAHA R A. Safety profile and issues of subcutaneous immunotherapy in the treatment of children with allergic rhinitis[J]. Cells, 2022, 11(9): 1584. DOI: 10.3390/cells11091584.
- [21] RODRÍGUEZ DEL RÍO P, VIDAL C, JUST J, et al. The European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen

- Immunotherapy (EASSI): a paediatric assessment [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2017, 28 (1): 60-70. DOI: 10.1111/pai.12660.
- [22] EPSTEIN T G, MURPHY-BERENDTS K, LISS C M, 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. DOI: 10.1016/j.anai.2021.03.011.
- [23] PFAAR O, ANKERMANN T, AUGUSTIN M, et al. Guideline on allergen immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases [J]. *Allergol Sel*, 2022, 6: 167-232. DOI: 10.5414/ALX02331E.
- [24] DRAZDAUSKAITĖ G, LAYHADI J A, SHAMJI M H. Mechanisms of allergen immunotherapy in allergic rhinitis [J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2020, 21 (1): 2. DOI: 10.1007/s11882-020-00977-7.
- [25] PONDA P, CARR T, RANK M A, et al. Nonallergic rhinitis, allergic rhinitis, and immunotherapy: advances in the last decade [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2023, 11 (1): 35-42. DOI: 10.1016/j.jaip.2022.09.010.
- [26] BURKS A W, CALDERON M A, CASALE T, et al. Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL consensus report [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 131 (5): 1288-1296.e3. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.01.049.
- [27] LIU J L, NING W X, LI S X, et al. The safety profile of subcutaneous allergen immunotherapy in children with asthma in Hangzhou, East China [J]. *Allergol Immunopathol*, 2017, 45 (6): 541-548. DOI: 10.1016/j.aller.2017.04.002.
- [28] 李孟荣, 王晓宁, 姜晗丹, 等. 过敏哮喘鼻炎患者尘螨变应原皮下免疫治疗后不良反应 234 例分析及处理 [J]. *中华儿科杂志*, 2012, 50 (10): 726-731. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2012.10.003.
- LI M R, WANG X N, JIANG H D, et al. Analysis of adverse reactions induced by subcutaneous immunotherapy against dust mite allergy in 234 cases with allergic rhinitis and asthma [J]. *Chin J Pediatr*, 2012, 50 (10): 726-731. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2012.10.003.
- [29] MATZ J, GOLDEN D B K. Cluster immunotherapy: don't rush to judgment [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2023, 130 (5): 536-537. DOI: 10.1016/j.anai.2023.01.022.
- [30] CHEN J H, ORDEN T, WANG J, et al. Risk of anaphylaxis in cluster vs standard subcutaneous multiallergen immunotherapy [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2023, 130 (5): 622-627. DOI: 10.1016/j.anai.2022.12.009.

(责任编辑: 郑巧兰)

