

儿童气道过敏性疾病螨特异性免疫治疗专家共识

向莉 赵京 鲍一笑 邵洁 刘传合 李孟荣 陈实 王成硕 申昆玲 陈育智

100045 北京, 国家儿童医学中心, 首都医科大学附属北京儿童医院过敏反应科(向莉); 100020 北京, 首都儿科研究所附属儿童医院哮喘防治中心(赵京、刘传合、陈育智); 200136 上海儿童医学中心, 上海艾儿贝佳浦滨儿童医院儿科(鲍一笑); 200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院儿科(邵洁); 325027 温州医科大学附属第二医院育英儿童医院哮喘及变态反应免疫治疗中心(李孟荣); 570102 海口, 海南省人民医院儿童哮喘防治中心(陈实); 100730 北京, 首都医科大学附属北京同仁医院耳鼻咽喉头颈外科(王成硕); 100045 北京, 国家儿童医学中心, 首都医科大学附属北京儿童医院呼吸科(申昆玲)

通信作者: 申昆玲, Email: kunlingshen1717@163.com; 陈育智, Email: chenyzhi6@sina.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2018.16.005

Expert consensus on mite specific immunotherapy for allergic airway diseases in children Xiang Li, Zhao Jing, Bao Yixiao, Shao Jie, Liu Chuanhe, Li Mengrong, Chen Shi, Wang Chengshuo, Shen Kunling, Chen Yuzhi

Department of Allergy, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health, Beijing 100045, China (Xiang L); Center for Asthma Prevention and Education, Children's Hospital Affiliated of Capital Institute of Pediatrics, Beijing 100020, China (Zhao J, Liu CH, Chen YZ); Department of Pediatrics, Shanghai Children's Medical Center, Shanghai Ever Better Children's Hospital, Shanghai 200136, China (Bao YX); Department of Pediatrics, Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China (Shao J); Center for Asthma and Allergy Immunotherapy, the Second Affiliated Hospital & Yuying Children's Hospital of Wenzhou Medical College, Wenzhou 325027, Zhejiang Province, China (Li MR); Asthmatic Children Prevention and Specific Immunotherapy Center, Hainan General Hospital, Haikou 570102, China (Chen S); Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China (Wang GS); Department of Respiratory, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health, Beijing 100045, China (Shen KL)

Corresponding author: Shen Kunling, Email: kunlingshen1717@163.com; Chen Yuzhi, Email: chenyzhi6@sina.cn

儿童过敏性鼻炎(变应性鼻炎)(以下简称鼻炎)和支气管哮喘(以下简称哮喘)是临床上最常见的呼吸道过敏性疾病,是由肥大细胞、嗜酸性粒细胞、淋巴细胞等多种细胞和细胞组分参与的气道慢性炎症性疾病。鼻炎具有鼻痒、流涕、喷嚏和鼻塞4大症状^[1];哮喘具有气道高反应性,临床上表现为喘息、咳嗽、胸闷、气促等症状,这些症状可通过治疗或规避变应原和触发因素后缓解^[2]。其发生和发展有一定规律,通常在婴幼儿时期表现为湿疹或食物过敏,3岁左右上述症状会自行缓解,但会逐渐出现呼吸道过敏性疾病,表现为鼻炎和哮喘^[3],此过程通常被称作“过敏性疾病的自然进程”。

近年来,儿童呼吸道过敏性疾病的发病率呈现不断增长趋势。2011年在上海、广州、武汉等8个省会城市对6~13岁儿童鼻炎进行流行病学调查,结果显示儿童鼻炎的平均患病率为9.8%^[1],北京和重庆患病率分别高达14.46%和20.42%^[4]。自1990年以来,对我国城市14岁以下儿童哮喘进行了3次大样本的流行病学调查,结果显示:患病率1990年为1.09%,2000年为1.97%,2010年增长至3.02%^[2,5-6],呈不断上升趋势,如上海已经达到7.57%^[2]。

对于呼吸道过敏性疾病建议采取四位一体的联合治

疗方法^[7],即避免接触变应原、药物治疗、变应原免疫治疗(allergen-specific immunotherapy, AIT)和患者教育。目前针对儿童呼吸道过敏性疾病的治疗多采用药物为主,尤其是吸入激素,可有效抑制气道炎症、控制临床症状、避免疾病发作,但不能够改变疾病的自然进程^[8]。

AIT诞生于1911年,至今已有百余年的历史。在最新的变应原免疫治疗国际共识中已明确指出AIT对鼻炎和哮喘疗效明确^[9]。最新的国内鼻炎诊断和治疗指南中也明确提出将AIT作为鼻炎的一线治疗方法,临床推荐使用^[10]。特异性免疫治疗能够诱导机体对变应原产生免疫耐受,能够有效地预防症状加重,预防儿童鼻炎发展成为哮喘,还可以降低新变应原致敏的风险^[11],是目前唯一能够改变过敏性疾病自然进程的治疗方法,可获得长期疗效^[12]。

螨是目前最为常见的变应原,根据对中国不同区域17个城市6304例呼吸道过敏性疾病患者的变应原检测发现,鼻炎和/或哮喘的变应原主要是尘螨、猫狗毛屑、蟑螂、艾蒿等。其中粉尘螨阳性率为59.0%,且儿童显著高于成人,是主要的呼吸道变应原^[13]。从地域分布来看,从北方到南方,尘螨阳性率随温度与湿度的增高而增加;城市地区高于郊区^[14]。螨广泛分布于居室

环境中,单纯依靠避免螨变应原暴露进行症状控制非常困难。因此螨 AIT 对儿童气道过敏性疾病尤为重要。

螨变应原提取物在国内应用较广泛,但治疗过程中尚存在诸多问题,如对适应证的确定、治疗的途径、方案、疗程及疗效评估等方面均存在一些模糊的观念和操作上的问题。因此,为了更好地提高国内临床工作者对螨 AIT 的认知程度,我们组织国内儿童过敏性疾病领域的专家,在参考国内外大量文献、指南与共识文件的基础上,并整合专家经验制订本共识。

1 AIT 的定义和机制

1.1 AIT 的定义

AIT 是针对 IgE 介导的过敏性疾病,给予患儿反复接触疾病相关的变应原提取物,并逐渐增加剂量直到维持剂量,诱导患儿对该变应原的免疫耐受,使其再次暴露变应原时不产生或减轻过敏症状的治疗方法。螨 AIT 即用螨变应原提取物达到上述治疗目的的方法。

1.2 AIT 的机制

变应原经多种暴露途径,被摄入机体免疫系统,抗原呈递细胞(APCs)经 II 类主要组织相容性复合物(MHC Class II)进行抗原呈递作用,诱导 Th0 细胞分化。体内 Th2 和 Th17 细胞产生的相关炎性因子可引起 Th0 细胞向 Th1/Th2 细胞分化时的免疫失衡状态,导致 Th2 细胞比例增高,其可进一步分泌白细胞介素(IL)-4 和 IL-13 等细胞因子,诱导 B 淋巴细胞向浆细胞分化,产生变应原特异性 IgE 抗体,这些 IgE 抗体与肥大细胞、嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞等炎性细胞表面的高亲和力受体(FcεRI)结合,使其具备识别变应原并释放细胞因子的能力^[15-18]。

当机体再次暴露变应原时,上述炎性细胞表面的特异性 IgE 抗体可识别变应原,并使炎性细胞脱颗粒,加工并释放 IL、组胺、蛋白酶、白三烯等炎性介质,引起靶器官及黏膜的炎性反应,同时进一步促进 Th0 细胞向 Th2 细胞分化和特异性 IgE 抗体的形成^[19-20]。

特异性免疫治疗时机体暴露的变应原剂量显著高于日常暴露。剂量递增的初始阶段,可促进 Th0 细胞向调节型 T 淋巴细胞(Treg)转化,并促进 IL-10 和转化生长因子(TGF)-β 产生,抑制 Th2 细胞相关的免疫反应。随着变应原摄入剂量增加到维持剂量,会引发 Th0 向 Th1 细胞方向转换。同时,免疫治疗诱导 B 淋巴细胞产生阻断型 IgG4 抗体,减少 IgE 抗体生成。变应原进入体内后,在引发瀑布式过敏反应前,IgG4 抗体便与其竞争性结合,从而抑制和下调变应原诱发的一系列免疫反应。通过上述免疫机制,逐渐促进机体对变应原的免疫耐受^[21],见图 1(以舌下含服特异性免疫治疗为例)。

2 螨过敏的特异性诊断

对哮喘和/或鼻炎患儿进行变应原特异性诊断,需

收集患儿的详细病史和进行体格检查,并通过过敏原检测作出鉴别诊断^[22]。临床上常用的变应原检测方法主要为体内检测和体外检测。



图 1 变应原特异性免疫治疗的作用机制示意图^[21]

Figure 1 The sketch map of mechanism of allergen-specific immunotherapy

2.1 体内检测

变应原体内检测目前应用最广泛的是皮肤点刺试验(skin prick test, SPT)。其原理是变应原作用于局部皮肤发生 I 型变态反应,刺激炎性细胞释放组胺、神经肽类等炎性物质,使检测部位出现风团反应,根据风团大小判断阳性级别,反映机体对所测试变应原的敏感程度^[23]。SPT 操作简单,对吸入变应原的阳性预测意义高,结果重复性好,成本低,适合各年龄组儿童应用^[24]。但需要对点刺操作人员进行一定程度的培训,对结果的解释、确定病史与症状相关性需要一定的经验。操作必须在配有过敏性休克抢救设备条件下进行。

2.1.1 SPT 的适应证和禁忌证

2.1.1.1 适应证

怀疑患儿对某种或某些变应原致敏,即可进行 SPT 检查。

2.1.1.2 禁忌证

(1)既往曾因暴露所检测变应原出现严重过敏反应;(2)皮肤存在显著皮疹或皮肤划痕征阳性,影响结果判读;(3)因潜在疾病、心理原因等不能配合或耐受;(4)试验前曾服用过下列药物(表 1)且停药时间不足者。

表 1 皮肤点刺试验前需停用的药物及停用时间

Table 1 Drugs to be discontinued prior to skin prick test and withdrawal time

药品种类	药品名称	停用时间
第二代抗组胺类药物	西替利嗪、氯雷他定、阿司咪唑	7 d
糖皮质激素类	泼尼松、甲泼尼龙、地塞米松、氢化可的松、皮肤局部应用的氟替卡松、布地奈德、倍氯米松	7 d
第一代抗组胺类药物	马来酸氯苯那敏、盐酸苯丙哌啶、酮替芬	3 d
含第一代抗组胺类药物的药品	酚美敏混悬液、双扑伪麻分散片、复方氨酚甲麻口服液、小儿氨酚黄那敏颗粒、复方氨酚美沙糖浆、愈酚甲麻那敏颗粒、复方锌布颗粒、复方福尔可定口服溶液、盐酸异丙嗪注射液	3 d

2.1.2 SPT 的操作流程

SPT 通常选择前臂掌侧、背部肩胛内侧皮肤进行,避开存在皮疹的局部区域。受试者皮肤若涂有护肤品或药品,应事先清洗干净。点刺操作后 15~20 min 读取结果。为避免假阴性或假阳性结果,必须同时使用磷酸组胺和生理盐水分别作为阳性对照和阴性对照进行试验。

2.1.2.1 具体操作步骤

(1)用 750 g/L 医用酒精清洁检测部位皮肤;(2)将阴性对照液、变应原点刺液、阳性对照液,按自上而下顺序滴在已清洁的皮肤上,每 2 滴

间距不小于 2 cm,以防止风团互相融合;(3)点刺时,绷紧皮肤,将点刺针垂直点在每一液滴中,轻压刺破皮肤,1 s 后将针提起弃去,使点刺处有少量点刺液进入皮肤,每种点刺液应更换新的点刺针,以防交叉污染;(4)皮肤上的残留点刺液在 2~3 min 后拭去;(5)点刺后 15~20 min 读取实验结果,此间需严密观察反应情况。

2.1.2.2 SPT 的反应强度及结果判定 评价 SPT 反应强度采用皮肤指数 (skin index, SI)^[25-26],分别测量变应原点刺液和组胺对照风团的最大直径和最小直径,并计算出各自平均直径,点刺液风团平均直径与组胺对照风团平均直径的比值即为 SI,分为 4 个等级^[27]。+: $0.3 \leq SI < 0.5$; ++: $0.5 \leq SI < 1.0$; +++: $1.0 \leq SI < 2.0$; ++++: $SI \geq 2.0$ 。阳性结果并不一定意味着症状是由该变应原暴露引起,且由于操作不正确或使用不同的点刺针具的影响等因素可能会引起假阴性或假阳性结果,因此最重要的是检测结果与病史相关性的判定。影响点刺结果的因素主要有皮肤反应性(如皮肤不敏感或皮肤划痕征阳性)、酒精(乙醇)过敏、近期用药情况、操作者手法、其他疾病影响和变应原点刺液质量等。

2.2 体外检测 变应原的体外检测主要是血清特异性 IgE 的检测,通常采用免疫印迹法、酶联免疫反应试验和荧光酶联免疫反应试验进行。变应原血清特异性 IgE 的存在是判断变应原致敏的标准,适用于任何年龄的患者,不受服药情况限制。但受到试验试剂质量、检测仪器和检测方法灵敏度与特异度等因素的影响,所以实验室质量控制要求严格。定量检测方法中,荧光酶联免疫反应系统的血清特异性 IgE 检测临界值为 0.35 kU_A/L^[28-29],大于或等于该值即为阳性,测定结果总共分为 0~6 级,0 级为无致敏,1 级以上随浓度增高,致敏程度由轻度向极重度递增^[26,30]。其他检测方法以 IU/mL 为单位,各级别对应浓度见表 2。

表 2 血清特异性 IgE (sIgE) 检测评级标准 (UniCAP 法)

Table 2 Rating standard of serum specific IgE (UniCAP method)

分级	sIgE (kU _A /L)
0 级	sIgE < 0.35
1 级	$0.35 \leq sIgE < 0.70$
2 级	$0.70 \leq sIgE < 3.50$
3 级	$3.50 \leq sIgE < 17.50$
4 级	$17.50 \leq sIgE < 50.00$
5 级	$50.00 \leq sIgE < 100.00$
6 级	sIgE ≥ 100.00

2.3 采用螨 AIT 过敏患儿的筛选 SPT 和血清特异性 IgE 检测对于吸入变应原检测结果相关性好,临床诊断价值基本相同,可相互补充。准备进行 AIT 治疗的过敏患儿,应该进行常见的吸入变应原检测,了解患儿是螨单一变应原致敏还是多种吸入变应原致敏,同时判定过敏的阳性级别。螨 AIT 对单一螨过敏患儿的疗效明显好于多重致敏患儿;而变应原检测的阳性级别虽与疾病严重程度无关,但阳性级别越高,出现过敏性疾病的可

能性越大,螨 SPT ++ 以上和/或 sIgE 2 级以上,且有临床过敏症状,可以考虑螨脱敏治疗。

3 螨 AIT 的适应证与禁忌证

3.1 螨 AIT 的适应证 (1)轻-中度哮喘患儿,变应原检测证实螨是其唯一(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-重度持续性鼻炎患儿,变应原检测证实螨是其唯一(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-中度哮喘合并鼻炎(和/或过敏性结膜炎)患儿,变应原检测证实螨是其唯一(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-中度哮喘合并湿疹患儿,变应原检测证实螨是其唯一(或 2、3 种变应原中主要)的变应原,且无法完全避免接触。

3.2 螨 AIT 的禁忌证 为避免 AIT 的应用中发生严重过敏反应或其他严重不良事件,应严格掌握禁忌证^[31]。

(1)严重的或未控制的哮喘[1 秒用力呼气容积 (FEV₁) < 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减低者;(3)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 β 受体阻滞剂或血管紧张素转化酶抑制剂 (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)、恶性肿瘤、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。

4 螨 AIT 方法

在百余年的发展过程中,AIT 发展出了多种给药途径^[32],临床上最常使用的为皮下注射特异性免疫治疗 (subcutaneous immunotherapy, SCIT) 和舌下含服特异性免疫治疗 (sublingual immunotherapy, SLIT) (又称舌下脱敏治疗),其中 SCIT 是最传统的 AIT 给药途径;SLIT 是世界卫生组织 (WHO) 提倡的,近 20 年来最受关注的 AIT 给药途径,这 2 种途径在目前临床上应用最为广泛。治疗过程分为剂量递增和剂量维持 2 个阶段,总疗程推荐 3~5 年。

4.1 螨 SCIT SCIT 为 AIT 的传统给药方式,临床疗效和安全性已经得到充分论证,不过仍然有发生全身性不良反应的风险。因此,该种治疗方式必须在医师的监督下进行,须由受过相关专业培训的医务人员在医疗机构进行操作,选择患者时也需仔细谨慎,并提前做好应急预案。

螨 SCIT 根据剂量递增阶段注射频率的不同,可分为常规免疫治疗和加速免疫治疗,后者又可分为集群免疫治疗和冲击免疫治疗。目前国内临床应用较多的为常规免疫治疗和集群免疫治疗。常规免疫治疗剂量递增阶段需要 3~6 个月,此间每周注射 1 次。而集群免

疫治疗可将剂量递增阶段缩短至 6 周,与常规免疫治疗相比,疗效与安全性均未见显著差别,但集群免疫治疗的显效时间明显早于常规免疫治疗^[33]。

4.1.1 SCIT 的操作流程

4.1.1.1 注射前 医护人员应首先对治疗和抢救所需设备进行检查,同时询问患儿之前的注射情况及近期接触变应原情况,是否并发其他疾病,以及近期用药情况、呼气流速峰值(PEF)监测情况等。

4.1.1.2 注射中 反复轻轻颠倒装有变应原疫苗的药瓶 10~20 次以充分混合,在上臂远端 1/3 的背侧,两指按住皮肤,针头与手臂平行,与皮肤表面成 30°~60° 进针约 1 cm,缓慢进行皮下注射,注射 1 mL 约需要 1 min。注射前轻轻回抽,每注射 0.2 mL 需要重复回抽动作,避免注射至皮内、肌肉或血管内,如果回抽带血需立即停止注射,记录注射量同时观察 30 min,如未见不良反应,则将剩余剂量选另一部位完成注射,建议左右臂轮流注射。

4.1.1.3 注射后 注射后应留观至少 30 min,以观察不良反应,如果患儿出现不良反应,应给予急救措施(如发生严重过敏反应予肌注肾上腺素及吸氧)^[34-35]。

4.2 螨 SLIT SLIT 是一种相对安全的舌下给药治疗方式,诞生于 1986 年。早在 1998 年,WHO 发布的意见书指出 SLIT 为“可替代传统 SCIT 的方法”^[36]。SLIT 操作相对简便,安全性和耐受性良好,可通过医师指导由患者(监护人)在家中自行使用,因而更适宜低龄儿童^[37-41]。目前在国内普遍应用。

粉尘螨滴剂是目前国内唯一的标准化 SLIT 变应原制剂。用药方法是将药液滴于舌下,含 1~3 min 后吞服。每日 1 次,固定时间用药。首次用药需在医院进行,并留院观察 30 min,同时进行患者教育,告知患者具体用药方法、可能出现的不良反应及处理措施、对症药物的使用方案等。

临床进行螨变应原 SLIT 时,在其治疗前、治疗中和治疗后均需要同时配合药物治疗和患者教育,同时在生活中尽量避免接触变应原。各对症药物的使用方案和原则应根据患者的实际临床情况,并遵循相应的临床指南进行合理选择和调整。

5 螨 AIT 的临床疗效评价

5.1 症状评分 鼻炎的主要症状严重度评价指标包括 4 个鼻部症状评价(鼻痒、鼻塞、喷嚏、流涕),采用“四分法”(表 3)^[42],评价治疗前后的鼻部症状,各项症状评分相加即得出总鼻炎症状评分。哮喘的症状评分包括日间症状评分和夜间症状评分,主要根据症状的严重程度及对生活的影响来进行评估(表 4)^[43]。另外,视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)计分可直观反映患者的症状改变及生活质量的受影响程度,在呼吸道过敏的病情评估方面有重要作用(图 2)^[44]。

表 3 过敏性鼻炎症状评分表^[42]

Table 3 Evaluation score table of allergic rhinitis symptoms

分级评分	喷嚏 ^a (个)	流涕 ^b (次)	鼻塞	鼻痒
1 分	3~5	≤5	有意识吸气时感觉	间断
2 分	6~10	6~9	间歇或交互性	蚁行感,但可忍受
3 分	≥11	≥10	几乎全天用口呼吸	蚁行感,难忍

注:^a1 次连续喷嚏的个数;^b每日擤鼻次数 ^aThe number of a consecutive sneezes; ^bThe number of daily nasal discharges

表 4 哮喘日间症状和夜间症状评分表^[43]

Table 4 Evaluation score table of diurnal and nocturnal symptom in allergic asthma

分级评分	哮喘日间症状评分	哮喘夜间症状评分
0 分	无症状	无症状
1 分	少许症状且持续很短	醒来 1 次或早醒
2 分	2 次或 2 次以上很短的症状	醒来 2 次,包括早醒
3 分	一天中较多时间有轻微症状,但对生活和工作影响不大	醒来多次
4 分	一天中较多时间症状严重,对生活和工作有影响	晚上不能入睡
5 分	症状严重,以至受试者不能工作及正常生活	

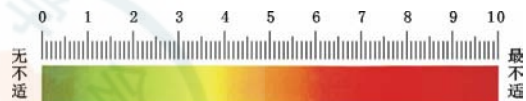


图 2 视觉模拟量表^[44]

Figure 2 Visual analogue scale

5.2 药物评分 对症用药的应用评价量化指标为药物评分,主要用于记录患儿使用对症药物的情况,从而评价免疫治疗的临床疗效。采用“三步”评分法,即鼻用、眼用、口服抗组胺药物均计 1 分,抗白三烯类药物计 1 分,支气管舒张药物计 1 分,局部使用糖皮质激素(鼻用或吸入)计 2 分,口服糖皮质激素计 3 分,累计总分即为药物总评分。建议不同药物按说明书推荐的每日使用剂量作为标准计分单位参与上述计分(表 5)^[45]。

表 5 对症药物评分表^[45]

Table 5 Symptomatic drug rating scale

分级评分	对症药物
1 分	口服和/或局部抗组胺药物 抗白三烯类药物 支气管舒张类药物
2 分	鼻用糖皮质激素/吸入糖皮质激素
3 分	口服糖皮质激素 联合用药(激素和 β ₂ 受体激动剂)

5.3 哮喘控制评估 哮喘药物治疗和管理中,临床常用的哮喘评估工具包括哮喘控制测试(asthma control test, ACT,适用于 ≥12 岁儿童)^[46]、儿童哮喘控制测试(childhood asthma control test, C-ACT,适用于 4~11 岁儿童)^[47]和哮喘控制调查问卷(asthma control questionnaire, ACQ)^[48],哮喘控制状况可作为综合治疗中对于哮喘病情定期评价的重要参考依据。

5.4 免疫治疗的疗效观察 研究发现,患儿在接受皮下注射治疗的第 1 年内,症状明显好转^[49],但容易出现反复。另有研究报道显示,经 1 年的皮下免疫治疗后,患者的症状评分相较基线水平有显著改善,在第 2 年、

第3年的维持治疗中,症状改善保持稳定,同时,药物评分也较基线水平显著降低^[50]。

国外的临床研究表明,鼻炎患者接受舌下免疫治疗后2~4个月各项临床指标显著改善,其改善程度较安慰剂组高10%~45%^[51-52]。国内对年幼患儿的SLIT研究也积累了大量数据^[53-54]。一项针对3~13岁鼻炎患儿的研究显示,在使用粉尘螨滴剂进行为期1年的治疗后,患儿鼻炎的症状及药物使用情况显著改善^[39]。对于年幼的哮喘患儿,SLIT亦显示出了其良好的疗效,研究显示对于轻、中度哮喘患儿(4~14岁)采用粉尘螨滴剂治疗2年及停药后1年,相对于治疗前SLIT均能显著改善哮喘症状,减少药物使用和哮喘急性发作频率^[53]。因此,大量研究已提示对年幼儿开展SLIT安全有效^[55-56]。

6 螨 AIT 的不良反应分级与处理

免疫治疗的不良反应可分为局部不良反应和全身不良反应。2015年免疫治疗国际共识报道,局部不良反应在SCIT和SLIT患者中的发生率分别为82%和75%^[9]。按欧洲变应性反应与临床免疫学会(EAACI)标准^[57-58],全身不良反应可分为0~4级(表6)。国内多中心、大样本临床观察显示,屋尘螨标准化SCIT的全身不良反应发生率为0.47%(19 963次注射出现94次不良反应),在鼻炎或合并哮喘的患儿中多见;其中1级占大多数(74.47%),2级和3级分别占15.96%和7.45%,4级占2.13%^[59]。虽然全身不良反应发生的概率很低,但是目前已有死亡病例的报道。据估计,使用SCIT的患者中每200万中有1例死亡,每100万剂量的使用中约有5.4例严重不良反应导致的死亡^[60]。

SLIT相关的全身不良反应极少见。2005年10月发表了104项SLIT研究,发现SLIT相关的全身不良反应发生率为0.056%^[61]。且SLIT临床应用至今,国内外尚无导致死亡的病例报道。SLIT的安全性良好,可通过医师指导由患者(监护人)在家中遵照医嘱使用。

表6 全身不良反应的分级

Table 6 Grade of systemic adverse reactions

级别	名称	临床症状
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	局部荨麻疹、鼻炎或轻度哮喘(最大呼气流速较基线下降程度<20%)
2级	中度全身反应	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程度<40%)
3级	严重(非致命)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程度>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

6.1 SCIT 的不良反应分级与处理

6.1.1 局部反应处理 SCIT的局部反应主要为变应原疫苗注射部位瘙痒、红肿、硬结甚至坏死等。轻度局部

反应一般无需处理,也可以酌情使用口服抗组胺药物,或在注射部位局部冷敷或外用糖皮质激素。如果局部不良反应较严重,可按照表7中的措施进行处理,且适当调整治疗剂量^[30]。

6.1.2 全身反应处理 SCIT的全身不良反应见表7。如果注射变应原免疫治疗制剂后出现的全身不良反应属轻中度,经对症处理后,可继续免疫治疗。但下次注射时需减少剂量,如出现重度全身不良反应或发生过敏性休克,应中止免疫治疗。

6.2 SLIT 的不良反应分级与处理 SLIT的不良反应多见于首次用药和剂量递增期,多为局部反应,主要发生在口腔,但这些反应极少需要进行剂量调整或中止治疗^[21]。最常见的包括口内麻木、瘙痒感和肿胀,一般出现在用药30 min内;其次是胃肠道反应(7.5%),包括胃痛、恶心和腹泻等,一部分患者出现这类情况可能与剂量有关,减量后症状消失;部分患者会出现局部皮疹或疲劳感。绝大部分患者可自行缓解或给予对症药物后很快缓解。如患者出现眼痒等反应,需要评估患者是否患有过敏性结膜炎,特别是鼻炎的患者。根据EAACI的建议^[62],SLIT的不良反应分级及处理原则见表8。

7 螨 AIT 的管理

7.1 免疫治疗的常见问题

7.1.1 年龄 SCIT通常只能在≥5岁的患儿中开展^[9,45,51]。原因如下:(1)与大龄儿童相比,5岁以下儿童进行加速免疫治疗发生全身性不良反应的概率较高。且由于与幼儿沟通较为困难,发生全身过敏反应的早期,可能难以及时发现;(2)皮下注射是有创治疗,低龄儿童难以接受。

SLIT对患儿年龄无具体的上限或下限^[21-22]。考虑到患儿的依从性、安全性和耐受性,建议SLIT可在3岁以上的儿童中开展^[37,39-41,63]。

7.1.2 疗程 AIT的推荐疗程为3~5年^[9]。疗程越长,疗效越巩固^[64]。根据国内的现状,建议患儿至少治疗3年。

7.1.3 儿童接种疫苗 SCIT者,若在单次注射前接种其他疫苗,需暂停注射^[30]。SLIT者可在接种疫苗前停药2~3 d,接种后停药3~5 d。

7.1.4 急性感染、发热 出现急性感染、发热等情况,应暂停注射或舌下脱敏治疗,待症状缓解后再继续治疗^[30]。具体处理方法参考相关产品说明书。

7.2 免疫治疗与联合用药之间的关系 在免疫治疗期间需根据鼻炎和/或哮喘严重程度并依据相关指南采用对症药物联合治疗。特异性免疫治疗的同时联合使用规范化的药物治疗,2种方法相互结合、相互辅助,有利于提高临床疗效和安全性^[65]。免疫治疗起效相对缓慢^[51,53],

表 7 皮下注射特异性免疫治疗的不良反应分级及处理

Table 7 Classification and management of adverse reactions after subcutaneous injection of specific immunotherapy

分级	症状	处理措施
局部严重不良反应	皮丘直径 >4 cm (发红、瘙痒刺激、伪足)	①在变应原注射部位近端扎止血带 ②用 0.1~0.2 mL 肾上腺素液(1:1 000)在变应原注射部位周围封闭注射 ③局部涂搽类固醇乳剂 ④口服抗组胺药物 ⑤必要时肌内或静脉注射抗组胺药物
轻度、中度全身不良反应	皮丘直径 >4 cm (发红、瘙痒刺激、伪足), 反应经淋巴管和/或血管初期播散, 并发鼻炎、结膜炎、哮喘、扩散性皮疹或荨麻疹表现	①在变应原注射部位近端扎止血带 ②用 0.1~0.2 mL 肾上腺素液(1:1 000)在变应原注射部位周围封闭注射, 必要时多次注射, 每 15 min 注射 1 次 ③局部涂搽类固醇乳剂 ④建立静脉通道 ⑤肌肉注射抗组胺药物, 如苯海拉明 40 mg ⑥使用速效 β_2 受体激动剂 ⑦必要时静脉使用氨茶碱 ⑧静脉注射水溶性皮质类固醇 ⑨持续监测血压和脉搏
严重全身不良反应	手足心瘙痒、头皮瘙痒、全身皮肤潮红、风团样皮疹(出现越早, 病情越凶险); 呼吸困难、呼吸急促、声音嘶哑、腹痛、恶心、呕吐等	①立即 0.3 mL 肾上腺素(1:1 000)在其他部位皮下注射 ②建立静脉通道 ③静脉注射水溶性皮质类固醇, 如甲泼尼龙 40~80 mg, 必要时重复使用 ④肌内或静脉注射抗组胺药物, 如苯海拉明 40 mg ⑤持续监测血压和脉搏 ⑥必要时使用速效 β_2 受体激动剂 ⑦必要时静脉使用氨茶碱 ⑧吸氧 ⑨其他对症治疗
过敏性休克	面色苍白、皮肤湿冷、血压下降、神志改变、大小便失禁	①立即 0.3~0.5 mL 肾上腺素(1:1 000)皮下注射, 必要时 15~20 min 后重复使用 ②平卧、保持气道通畅, 高流量吸氧 ③建立静脉通道, 快速补充血容量 ④静脉给予血管活性药物, 如多巴胺, 必要时联合间羟胺, 以维持血压 ⑤肾上腺皮质激素静脉滴注, 如甲泼尼龙 40~80 mg, 必要时重复使用 ⑥有呼吸抑制者可使用呼吸兴奋剂, 必要时可采用机械通气 ⑦持续监测心电图、血压、血氧、呼吸 ⑧必要时使用速效 β_2 受体激动剂 ⑨必要时静脉使用氨茶碱

注: 儿童肾上腺素剂量按 0.01 mg/kg 计算; 甲泼尼龙按 2 mg/kg 计算; 苯海拉明按 1.25 mg/kg 计算, 但总量不得超过成人剂量 The adrenaline dose for children is calculated at 0.01 mg/kg; Methylprednisolone is calculated at 2 mg/kg; Diphenhydramine is calculated at 1.25 mg/kg, but the total amount must not exceed the adult dose

表 8 舌下含服特异性免疫治疗的不良反应分级及处理原则

Table 8 Grading and treatment principles of sublingual administration of specific immunotherapy

常见不良反应	级别	有/无影响生活	有/无功能损伤	是否使用对症药	继续/停止 SLIT
口/耳					
口/舌痒、肿胀、疼痛、溃疡 味觉改变	1 级: 轻度	无	无	否	继续
耳痒 咽喉疼痛 悬雍垂水肿					
胃肠道	2 级: 中度	有	无	可口服抗组胺药物/止吐药/解痉药	继续
恶心、呕吐					
胃痛	3 级: 重度	有	有		停止
腹痛、腹泻	未知的严重程度 ^a	无相关报道	无相关描述		停止

注: SLIT: 舌下含服特异性免疫治疗; ^a未知的严重程度: 由于不良反应发生而停止 SLIT, 但无医务人员或目击者描述和报道的不良反应类型 SLIT: sublingual specific immunotherapy; ^aunknown severity; SLIT is stopped due to adverse reactions, but no medical staff or eyewitnesses describe and report the types of adverse reactions

通常 2~4 个月起效, 与疾病类型、症状严重程度、个体因素等相关。免疫治疗初期, 患者由于长期被严重的临床症状困扰, 从心理上急于摆脱症状, 应选择合适对

症药物可有效控制症状, 便于免疫治疗的顺利开展。治疗期间, 对症药物的应用可以减少患者的症状波动, 维持症状稳定, 减少不良反应的发生。免疫治疗疗程结束

后仍有部分患者在环境控制不佳、免疫力下降等情况下会出现症状反复,在找出发病诱因并加以控制的基础上,适时进行有效的对症药物干预对缓解症状十分必要,并且可在一定程度上巩固和维持免疫治疗的效果。

7.3 免疫治疗的教育 AIT 的综合教育管理是其取得满意疗效的关键,通过充分良好的患者教育与管理,可增强患儿及其监护人对螨过敏性疾病的认知,采取规避并减少螨的环境暴露,明确治疗目标,提高患儿及其监护人的依从性和治疗信心。在免疫治疗的进程中建议采用诊间教育与家庭管理科普结合,首诊教育和随访教育衔接贯穿的组织形式^[21,66-67]。

7.3.1 首诊教育管理 (1) 鼻炎和哮喘的疾病本质、发病原因、疾病的危害;(2) 针对螨过敏性疾病的治疗方法、AIT 的特点及与药物治疗的关系;(3) AIT 的方法、疗程、治疗费用、疗效、安全性;(4) 接受 SCIT 治疗的患儿及家长需要签署知情同意书,对于舌下脱敏患儿需要当面口头获得知情同意,对于低龄儿童或高敏儿童的监护人均需要签署知情同意书,最大程度地保证治疗的安全性^[68];(5) 提供如何避免和处理不良反应的咨询电话或书面指南;(6) 建立完备的患儿管理档案,并将首诊信息进行详实记录。

7.3.2 随访教育管理 (1) 了解患儿近期的临床症状、体征和用药情况;(2) 通过疗效评估来调整特异性免疫治疗方案;(3) 确认是否有不良反应,指导如何识别不良反应先兆及相应处理方法,如何及时就医;(4) 指导患儿如何避免大量接触螨过敏原及如何降低生活中螨的浓度;(5) 每次随访均需详细记录患儿档案,为疗效评估和方案调整提供依据。

7.3.3 家庭教育管理 家庭教育管理在综合教育管理中必不可少,是持续规范开展免疫治疗的保障。医师可通过首诊教育、电话随访、定期健康讲座来向患儿和家长普及螨过敏的相关知识,指导家长监督患儿规范化用药。AIT 对医护人员的专业性具有较高的要求,因而需定期对医务或看护人员进行培训。要求医护人员能够理解患儿(监护人)的价值观和治疗需求,建立稳固良好的患儿/家长/医护的伙伴关系,明确所有的沟通管理均以病患为中心^[69]。

7.3.4 科普健康教育 科普健康教育可通过以下形式:(1) 在门诊放置螨过敏性疾病相关的宣传画册和壁报;(2) 开通电话、短信、微信等医疗咨询服务;(3) 建立患儿(监护人)自我管理机制,即让患儿(监护人)准备个人治疗备忘录,记录服药的日期、剂量及不良反应,以便医师随访时对其进行评估等。

参考文献

[1] Li F, Zhou Y, Li S, et al. Prevalence and risk factors of childhood allergic diseases in eight metropolitan cities in China: a multicenter study [J]. BMC Public Health, 2011, 11: 437. DOI: 10.1186/1471-2458-11-

437.

- [2] 全国儿科哮喘协作组, 中国疾病预防控制中心环境与健康相关产品安全所. 第三次中国城市儿童哮喘流行病学调查 [J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(10): 729-735. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2013.10.003.
The National Cooperative Group on Childhood Asthma, Institute of Environmental Health and Related Prod. Third nationwide survey of childhood asthma in urban areas of China [J]. Chin J Pediatr, 2013, 51(10): 729-735. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2013.10.003.
- [3] Gordon BR. The allergic march: can we prevent allergies and asthma? [J]. Otolaryngol Clin North Am, 2011, 44(3): 765-777. xi. DOI: 10.1016/j.otc.2011.03.006.
- [4] Zhao J, Bai J, Shen K, et al. Self-reported prevalence of childhood allergic diseases in three cities of China: a multicenter study [J]. BMC Public Health, 2010, 10: 551. DOI: 10.1186/1471-2458-10-551.
- [5] 全国儿科哮喘防治协作组. 全国 90 万 0~14 儿童中支气管患病情况调查 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 1993, 16(增刊): S64-68.
The National Cooperative Group on Childhood Asthma. Prevalence of bronchial diseases in 900 thousand of 0-14 children in China [J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 1993, 16(Suppl): S64-68.
- [6] 全国儿童哮喘防治协作组. 中国城区儿童哮喘患病率调查 [J]. 中华儿科杂志, 2003, 41(2): 123-127. DOI: 10.3760/j.issn:0578-1310.2003.02.014.
The National Cooperative Group on Childhood Asthma. A nationwide survey in China on prevalence of asthma in urban children [J]. Chin J Pediatr, 2003, 41(2): 123-127. DOI: 10.3760/j.issn:0578-1310.2003.02.014.
- [7] Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. Geneva: January 27-29 1997 [J]. Allergy, 1998, 53(44 Suppl): S1-42.
- [8] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016 年版) [J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(3): 167-181. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2016.03.003.
Subspecialty Group of Respiratory Diseases, Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; Editorial Board, Chinese Journal of Pediatrics. Guideline for the diagnosis and optimal management of asthma in children (2016) [J]. Chin J Pediatr, 2016, 54(3): 167-181. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2016.03.003.
- [9] 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.
- [10] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2016.01.004.
Subspecialty Group of Rhinology, Editorial Board of Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery; Subspecialty Group of Rhinology, Society of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Chinese Medical Association. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of allergic rhinitis [J]. Chin J Otorhinolaryngol Head Neck Surg, 2016, 51(1): 6-24. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2016.01.004.
- [11] Marogna M, Tomassetti D, Bernasconi A, et al. Preventive effects of sublingual immunotherapy in childhood: an open randomized controlled study [J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2008, 101(2): 206-211.
- [12] Tahamiler R, Saritzali G, Canakcioglu S. Long-term efficacy of sublingual immunotherapy in patients with perennial rhinitis [J]. Laryngoscope, 2007, 117(6): 965-969. DOI: 10.1097/MLG.0b013e318048141.
- [13] Li J, Sun B, Huang Y, et al. A multicentre study assessing the prevalence of sensitizations in patients with asthma and/or rhinitis in China [J]. Allergy, 2009, 64(7): 1083-1092. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.01967.x.
- [14] 赵京, 马煜, 陈育智, 等. 北京地区儿童呼吸道过敏性疾病与皮肤过敏原试验的调查 [J]. 中华医学杂志, 2003, 83(21): 1879-1881. DOI: 10.3760/j.issn:0376-2491.2003.21.011.
Zhao J, Ma Y, Chen YZ, et al. Prevalence of allergic respiratory disorders and skin prick test in Beijing urban and suburban children: a comparative study [J]. Natl Med J Chin, 2003, 83(21): 1879-1881. DOI: 10.3760/j.issn:0376-2491.2003.21.011.
- [15] Akdis CA. Allergy and hypersensitivity: mechanisms of allergic disease [J]. Curr Opin Immunol, 2006, 18(6): 718-726.

- [16] Kucuksezer UC, Ozdemir C, Akdis M, et al. Mechanisms of immune tolerance to allergens in children [J]. *Korean J Pediatr*, 2013, 56 (12): 505-513. DOI:10.3345/kjp.2013.56.12.505.
- [17] Wawrzyniak P, Akdis CA, Finkelman FD, et al. Advances and highlights in mechanisms of allergic disease in 2015 [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 137 (6): 1681-1696. DOI:10.1016/j.jaci.2016.02.010.
- [18] Akdis CA, Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and immune tolerance to allergens [J]. *World Allergy Organ J*, 2015, 8 (1): 17. doi:10.1186/s40413-015-0063-2.
- [19] Akdis CA, Akdis M. Mechanisms and treatment of allergic disease in the big picture of regulatory T cells [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 123 (4): 735-748. DOI:10.1016/j.jaci.2009.02.030.
- [20] Jutel M, Akdis M, Budak F, et al. IL-10 and TGF-beta cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy [J]. *Eur J Immunol*, 2003, 33 (5): 1205-1214. DOI:10.1002/eji.200322919.
- [21] Frew AJ. Sublingual immunotherapy [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358 (21): 2259-2264. DOI:10.1056/NEJMc0708337.
- [22] Pawankar R, Canonica GW, Holgate ST, et al. World Allergy Organization (WAO) white book on allergy [M]. Wisconsin: World Allergy Organisation, 2011.
- [23] Sekerel BE, Sahiner UM, Bousquet J, et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens; some concerns [J]. *Allergy*, 2012, 67 (3): 442-443. DOI:10.1111/j.1398-9995.2012.02772.x.
- [24] Roberts G, Xatzipsalti M, Borrego LM, et al. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology [J]. *Allergy*, 2007, 62 (8): 857-871.
- [25] 张罗, 王成硕, 韩德民. 皮肤试验和特异性 IgE 检测在儿童变应性鼻炎诊断中的意义 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2011, 46 (1): 12-14. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2011.01.007. Zhang L, Wang CS, Han DM. Significance of skin test and specific IgE examination in the diagnosis of pediatric allergic rhinitis [J]. *Chin J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*, 2011, 46 (1): 12-14. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2011.01.007.
- [26] Dreborg S. Histamine reactivity of the skin [J]. *Allergy*, 2001, 56 (5): 359-364. DOI:10.1034/j.1398-9995.2001.056005359.x.
- [27] Ueno H, Yoshioka K, Matsumoto T. Usefulness of the skin index in predicting the outcome of oral challenges in children [J]. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2007, 17 (4): 207-210.
- [28] 刘承耀, 张罗, 韩德民. 特异性 IgE 检测及其在变应性疾病诊断中的应用 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2009, 23 (2): 88-92. DOI:10.3969/j.issn.1001-1781.2009.02.018. Liu CY, Zhang L, Han DM. Detection of specific IgE and its application in the diagnosis of allergic diseases [J]. *J Clin Otorhinolaryngol Head Neck Surg*, 2009, 23 (2): 88-92. DOI:10.3969/j.issn.1001-1781.2009.02.018.
- [29] Siles RI, Hsieh FH. Allergy blood testing: a practical guide for clinicians [J]. *Cleve Clin J Med*, 2011, 78 (9): 585-592. DOI:10.3949/ccjm.78a.11023.
- [30] 中国过敏性鼻炎研究协作组. 过敏性鼻炎皮下免疫治疗专家共识 2015 [J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2015, 22 (8): 379-404. DOI:10.16066/j.1672-7002.2015.08.001. China Anaphylactic Rhinitis Cooperation Group. Expert consensus on subcutaneous immunotherapy for allergic rhinitis 2015 [J]. *Chin Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2015, 22 (8): 379-404. DOI:10.16066/j.1672-7002.2015.08.001.
- [31] 李靖, 孔维佳, 林江涛, 等. 中国特异性免疫治疗的临床实践专家共识 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2012, 35 (3): 163-166. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2012.03.002. Li J, Kong WJ, Lin JT, et al. Expert consensus on clinical practice of specific immunotherapy in China [J]. *Chin J Tuberc Respir Dis*, 2012, 35 (3): 163-166. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2012.03.002.
- [32] Cox L, Compalati E, Kundig T, et al. New directions in immunotherapy [J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2013, 13 (2): 178-195. DOI:10.1007/s11882-012-0335-7.
- [33] Tabar AI, Echechipia S, Garcia BE, et al. Double-blind comparative study of cluster and conventional immunotherapy schedules with *Dermatophagoides pteronyssinus* [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2005, 116 (1): 109-118. DOI:10.1016/j.jaci.2005.05.005.
- [34] Madsen F. EAACI 'Standards for practical allergen-specific immunotherapy' [J]. *Allergy*, 2007, 62 (3): 332.
- [35] 张罗, 孙永昌, 韩德民, 等. 变应原特异性皮下免疫治疗 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2011, 46 (12): 1063-1068. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2011.12.025. Zhang L, Sun YC, Han DM, et al. Allergen specific subcutaneous immunotherapy [J]. *Chin J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*, 2011, 46 (12): 1063-1068. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2011.12.025.
- [36] Bousquet J, Lockey R, Malling HJ, et al. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases [J]. *Allergy*, 1998, 53 (S44): S698-704.
- [37] 程雷. 舌下免疫治疗在中国的临床应用及若干问题探讨 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2015, 50 (8): 617-618. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2015.08.001. Cheng L. Clinical application and some problems of sublingual immunotherapy in China [J]. *Chin J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*, 2015, 50 (8): 617-618. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2015.08.001.
- [38] Penagos M, Compalati E, Tarantini F, et al. Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in pediatric patients 3 to 18 years of age: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2006, 97 (2): 141-148. DOI:10.1016/S1081-1206(10)60004-X.
- [39] Shao J, Cui YX, Zheng YF, et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy in children aged 3-13 years with allergic rhinitis [J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2014, 28 (2): 131-139. DOI:10.2500/ajra.2014.28.4006.
- [40] 陈志凌, 钱亚昇, 刘素琴, 等. 舌下含服粉尘螨滴剂治疗儿童变应性鼻炎起效时间和疗效观察 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2015, 50 (8): 622-626. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2015.08.003. Chen ZL, Qian YS, Liu SQ, et al. Onset time and efficacy of sublingual immunotherapy with *Dermatophagoides farinae* drops in children with allergic rhinitis [J]. *Chin J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*, 2015, 50 (8): 622-626. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2015.08.003.
- [41] 陈实, 曾霞, 王灵, 等. 不同疗程舌下含服粉尘螨滴剂治疗过敏性变应性鼻炎伴哮喘患儿的疗效观察 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2015, 50 (8): 627-631. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2015.08.004. Chen S, Zeng X, Wang L, et al. Effects of house dust mite sublingual immunotherapy in children with allergic rhinitis and asthma [J]. *Chin J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*, 2015, 50 (8): 627-631. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2015.08.004.
- [42] Pfaar O, Demoly P, Gerth Van Wijk R, et al. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper [J]. *Allergy*, 2014, 69 (7): 854-867. DOI:10.1111/all.12383.
- [43] Potter PC. Update on sublingual immunotherapy [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2006, 96 (2 Suppl 1): S22-25.
- [44] Bousquet PJ, Combes C, Neukirch F, et al. Visual analog scales can assess the severity of rhinitis graded according to ARIA guidelines [J]. *Allergy*, 2007, 62 (4): 367-372. DOI:10.1111/j.1398-9995.2006.01276.x.
- [45] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编委会鼻科组, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组. 变应性鼻炎特异性免疫治疗专家共识 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2011, 46 (12): 976-980. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2011.12.003. Subspecialty Group of Rhinology, Editorial Board of Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery; Subspecialty Group of Rhinology, Society of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Chinese Medical Association. Expert consensus on allergen specific immunotherapy of allergic rhinitis [J]. *Chin J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*, 2011, 46 (12): 976-980. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2011.12.003.
- [46] Thomas M, Kay S, Pike J, et al. The asthma control test (ACT) as a predictor of GINA guideline-defined asthma control: analysis of a multinational cross-sectional survey [J]. *Prim Care Respir J*, 2009, 18 (1): 41-49. DOI:10.4104/pcrj.2009.00010.
- [47] Liu AH, Zeiger R, Sorkness C, et al. Development and cross-sectional validation of the Childhood Asthma Control Test [J]. *J Allergy Clin*

- Immunol, 2007, 119 (4): 817-825. DOI: 10. 1016/j. jaci. 2006. 12. 662.
- [48] Juniper EF, O'byrne PM, Guyatt GH, et al. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control [J]. Eur Respir J, 1999, 14 (4): 902-907.
- [49] 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.
- [50] 王成硕, 王向东, 张伟, 等. 变应性鼻炎屋尘螨变应原皮下免疫治疗的远期疗效研究 [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2012, 47 (10): 804-808. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-0860. 2012. 10. 003.
- Wang CS, Wang XD, Zhang W, et al. Long-term efficacy of Dermatophagoides pteronyssinus immunotherapy in patients with allergic rhinitis: a 3-year prospective study [J]. Chin J Otorhinolaryngol Head Neck Surg, 2012, 47 (10): 804-808. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-0860. 2012. 10. 003.
- [51] Zuberbier T, Bachert C, Bousquet PJ, et al. GA2 LEN/EAACI pocket guide for allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and asthma [J]. Allergy, 2010, 65 (12): 1525-1530. DOI: 10. 1111/j. 1398-9995. 2010. 02474. x.
- [52] Passalacqua G, Compalati E, Canonica GW. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: an update [J]. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg, 2011, 19 (1): 43-47. DOI: 10. 1097/MOO. 0b013e328341d0bd.
- [53] 田曼, 陆悦倩, 王屿, 等. 舌下含服粉尘螨滴剂治疗螨过敏性哮喘患儿的长期疗效 [J]. 中华儿科杂志, 2013, 51 (10): 741-744. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0578-1310. 2013. 10. 005.
- Tian M, Lu YQ, Wang Y, et al. Long-term efficacy of sublingual immunotherapy with Dermatophagoides Farinae Drops in children with allergic asthma sensitized to dust mites [J]. Chin J Pediatr, 2013, 51 (10): 741-744. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0578-1310. 2013. 10. 005.
- [54] 黄跃海, 王桂兰, 付四毛. 舌下含服免疫治疗哮喘远期疗效观察 [J]. 中国实用儿科杂志, 2011, 26 (3): 225-226.
- Huang YH, Wang GL, Fu SM. Observation of long-term effect of sublingual immunotherapy on asthma [J]. Chin J Pract Pediatr, 2011, 26 (3): 225-226.
- [55] Lin Z, Liu Q, Li T, et al. The effects of house dust mite sublingual immunotherapy in patients with allergic rhinitis according to duration [J]. Int Forum Allergy Rhinol, 2016, 6 (1): 82-87. DOI: 10. 1002/alr. 21657.
- [56] 崔珑, 夏忠芳, 王智楠, 等. 标准化粉尘螨滴剂治疗单一和多重过敏变应性鼻炎患儿的长期疗效评估 [J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2015, 29 (12): 1094-1097. DOI: 10. 13201/j. issn. 1001-1781. 2015. 12. 011.
- Cui L, Xia ZF, Wang ZN, et al. Long term efficacy of standardized dermatophagoides farinae drops in the treatment of single and multiple allergic rhinitis in children [J]. J Clin Otorhinolaryngol Head Neck Surg, 2015, 29 (12): 1094-1097. DOI: 10. 13201/j. issn. 1001-1781. 2015. 12. 011.
- [57] 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. DOI: 10. 1016/j. jaci. 2009. 10. 060.
- [58] Passalacqua G, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, et al. Grading local side effects of sublingual immunotherapy for respiratory allergy: speaking the same language [J]. J Allergy Clin Immunol, 2013, 132 (1): 93-98. DOI: 10. 1016/j. jaci. 2013. 03. 039.
- [59] Wise SK, Schlosser RJ. Subcutaneous and sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: what is the evidence? [J]. Am J Rhinol Allergy, 2012, 26 (1): 18-22. DOI: 10. 2500/ajra. 2012. 26. 3691.
- [60] 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): e40-44. DOI: 10. 2500/ajra. 2014. 28. 4005.
- [61] Cox LS, Larenas Linnemann D, Nolte H, et al. Sublingual immunotherapy: a comprehensive review [J]. J Allergy Clin Immunol, 2006, 117 (5): 1021-1035. DOI: 10. 1016/j. jaci. 2006. 02. 040.
- [62] Calderón MA, Simons FE, Malling HJ, et al. Sublingual allergen immunotherapy: mode of action and its relationship with the safety profile [J]. Allergy, 2012, 67 (3): 302-311. DOI: 10. 1111/j. 1398-9995. 2011. 02761. x.
- [63] Lin X, Lin H, Wei X, et al. The efficacy and safety of sublingual immunotherapy in children and adult patients with allergic rhinitis [J]. Allergol Immunopathol (Madr), 2017, 45 (5): 457-462. DOI: 10. 1016/j. aller. 2016. 10. 016.
- [64] Marogna M, Spadolini I, Massolo A, et al. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: a 15-year prospective study [J]. J Allergy Clin Immunol, 2010, 126 (5): 969-975. DOI: 10. 1016/j. jaci. 2010. 08. 030.
- [65] Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper [J]. J Allergy Clin Immunol, 1998, 102 (4 Pt 1): 558-562.
- [66] Vita D, Caminiti L, Ruggeri P, et al. Sublingual immunotherapy: adherence based on timing and monitoring control visits [J]. Allergy, 2010, 65 (5): 668-669. DOI: 10. 1111/j. 1398-9995. 2009. 02223. x.
- [67] Global strategy for asthma management and prevention 2011 (update) [EB/OL]. <http://www.ginasthma.org>.
- [68] 陈实, 曾霞, 王灵. 儿童呼吸道过敏疾病的特异性免疫治疗及随访管理 [J]. 中国实用儿科杂志, 2015, 30 (1): 37-41. DOI: 10. 7504/ek2015010610.
- Chen S, Zeng X, Wang L. Allergen specific immunotherapy and management of follow-up visits for respiratory diseases in children [J]. Chin J Pract Pediatr, 2015, 30 (1): 37-41. DOI: 10. 7504/ek2015010610.
- [69] Bender BG, Lockey RF. Solving the problem of nonadherence to immunotherapy [J]. Immunol Allergy Clin North Am, 2016, 36 (1): 205-213. DOI: 10. 1016/j. iac. 2015. 08. 014.

(收稿日期: 2018-05-30)

(本文编辑: 李建华)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

关于《中华实用儿科临床杂志》免收审稿费的通知

为进一步缩短论文发表周期、精简稿件处理流程,同时也为鼓励作者更多更好地投稿,经《中华实用儿科临床杂志》编辑

委员会研究决定,从2017年1月1日起不再收取审稿费。热忱欢迎广大作者踊跃投稿。