

过敏性鼻炎皮下免疫治疗专家共识2015

中国过敏性鼻炎研究协作组

流行状况

过敏性鼻炎,也称变应性鼻炎,是特异性个体接触过敏原后由IgE介导的鼻黏膜炎症反应性疾病,其主要症状是反复喷嚏、清涕、鼻塞和鼻痒,患者常伴眼痒、结膜充血和/或流泪。根据2008年版“过敏性鼻炎及其对哮喘的影响”(allergic rhinitis and its impact on asthma, ARIA)数据显示,全球约有6亿人患有过敏性鼻炎且呈流行增加的趋势,它不仅影响患者的日常生活、睡眠、工作和学习,而且给个人和社会造成了巨大的经济负担,已成为全球性的健康问题^[1]。欧美国家过敏性鼻炎患病率为15%~30%^[2, 3]。中国目前仍然缺乏大规模系统的过敏性鼻炎流行病学研究,但过去二十年间成人和儿童过敏性鼻炎的流行都呈上升趋势^[4]。11个中心城市(北京、上海、长春、长沙、杭州、广州、南京、沈阳、武汉、乌鲁木齐、西安)过敏性鼻炎患病率为8.0%~21.4%^[5]。另据调查,西部4个主要城市(重庆、成都、乌鲁木齐、南宁)过敏性鼻炎患病率为30.32%~37.90%^[6],北方几个区域(河北青县农村、黄海渤海湾的海边渔村、承德武陵山、天津城区)的患病率为9.2%^[7, 8]。相对于成人,中国儿童过敏性鼻炎患病率的研究有较多数据可供参考,在近期研究中北京城区和北京周围乡村13~14岁学生过敏性鼻炎患病率分别为10.3%和3.3%^[9]。北京城区和郊区3~5岁儿童过敏性鼻炎患病率为19.5%和10.8%,平均为14.9%^[10]。武汉3~6岁儿童过敏性鼻炎患病率为10.8%^[11]。深圳学龄前儿童过敏性鼻炎患病率为20.1%^[12]。8个中心城市(上海、广州、西安、武汉、哈尔滨、成都、呼和浩特、乌鲁木齐)儿童过敏性鼻炎总体患病率为9.8%^[13],北京、重庆和广州0~14岁儿童过敏性鼻炎患病率分别为14.46%、20.42%和7.83%^[14]。研究结果还证实儿童过敏性鼻炎患病率与年龄和性别相关,男孩显著高于同年龄段女孩^[12-14],不到2岁儿童过敏性鼻炎患病率较低,随年龄增长逐渐增加,6~11岁儿童相比于其他年龄组患病率较高,部分地区达20.95%^[14]。

过敏性鼻炎常伴发支气管哮喘,许多流行病学研究报告显示哮喘在过敏性鼻炎患者中发生率可达40%,而过敏

性鼻炎在哮喘患者中发生率可高达80%^[15]。两者有着共同的遗传因素,均是气道黏膜炎症性疾病,只是炎症反应的部位和临床表现不同,因而有“同一气道,同一疾病”的概念。过敏性鼻炎会引发支气管哮喘发作或恶化^[16],其可能机制有以下几方面:①过敏反应性炎症在其中起了至关重要的作用,过敏原反复刺激鼻腔发生过敏性炎症,产生的炎性介质、趋化因子和炎性细胞等不仅作用在鼻部,亦通过血液循环至支气管黏膜发挥致炎作用;②鼻部含有大量炎性介质和细胞因子的炎性分泌物经后鼻孔下流至气管支气管;③过敏性鼻炎发作时,由于鼻黏膜毛细血管充血引起鼻塞,出现张口呼吸,各种过敏原直接进入下气道,加上失去鼻黏膜对干冷空气的加温湿化,增加了对支气管黏膜的损伤;④鼻-支气管反射:过敏原刺激导致副交感神经兴奋,通过鼻-支气管反射促使下气道神经末梢释放乙酰胆碱、P物质、神经激肽及NO等神经递质,导致气道黏液分泌增多、平滑肌痉挛、血浆渗出,气道阻力增加,以致产生支气管炎症导致哮喘,上述原因最终导致支气管哮喘的本质改变——气道高反应性^[17],过敏性鼻炎应与其他已知的危险因素一起被视为导致哮喘的因素之一。

过敏性鼻炎的症状常令人烦恼,对工作和生活质量均可造成不利影响,进而影响患者的精神心理健康,导致儿童和青少年睡眠呼吸障碍、学习能力下降、多动症和注意力不集中^[18, 19]。越来越多的研究表明,过敏性鼻炎患者过敏症状和心理障碍间存在关联^[20-23],患者中10%心理健康状态不佳,13%处于心理亚健康状态,体现在躯体化、强迫观念与行为、焦虑、敌对以及精神质方面的得分显著高于健康人群。持续性过敏性鼻炎较间歇性过敏性鼻炎患者更多出现心理问题。疾病进程的影响主要限于躯体化、强迫症和恐怖症,患者受教育水平越低,敌对症状越明显。鼻塞对躯体化、强迫症、人际关系敏感、抑郁、焦虑和精神症有显著影响,而鼻痒与患者的躯体化、抑郁和焦虑相关,过敏性鼻炎患者的强迫观念与行为、人际关系敏感、抑郁和偏执意念等方面受到伴发湿疹或哮喘的极大影响。

中国幅员辽阔,不同城市和经济条件、环境、气候等因素各不相同,过敏原谱亦不相同。综合国内大量文献显示,尘螨是引起我国过敏性鼻炎最常见的吸入性过敏原。主要有屋尘螨及粉尘螨,屋尘螨主要滋生于卧室内的枕头、褥被、软垫和家具中,以人体脱落的皮屑为食饵,粉尘螨主要来源于各种谷物、米、面等的粮尘中。一项对中国北部、东部、西南部、南部沿海地区17个城市的过敏

基金项目:国家自然科学基金重点国际合作研究项目(81420108009)、教育部创新团队发展计划(IRT13082)、科技部“十二五”国家科技支撑计划课题(2014BAI07B04)和北京市医管局重点医学专业发展计划(ZYLX201310)联合资助

通讯作者:张罗(Email: dr.luozhang@139.com)

性鼻炎和/或哮喘患者的过敏原皮肤点刺试验 (skin prick test, SPT) 显示, 粉尘螨阳性59.0%, 屋尘螨阳性57.6%^[24]。各地区如湖北省常见过敏原屋尘螨79.0%~91.03%、粉尘螨66.47%~86.47%^[25-27]; 江苏省屋尘螨85.9%、粉尘螨83.6%^[28]; 山东省粉尘螨71.9%, 屋尘螨69.5%^[29]; 福建省泉州市屋尘螨66.7%、粉尘螨65.5%^[30]; 北京粉尘螨64.6%、屋尘螨64.3%^[31]; 甘肃省屋尘螨35.4%~36.7%、粉尘螨30.3%~43.3%^[32, 33]; 新疆维吾尔自治区粉尘螨23.2%、屋尘螨18.8%^[34]。多项数据显示尘螨过敏原阳性率呈增高趋势^[35], 与环境污染、室内空气、布艺沙发、地毯等生活设施的普及应用可能有关。

中国气候类型多样, 地理位置的差异对过敏原的分布影响较大。17个主要城市的研究显示北方地区前六位过敏原 (SPT阳性率, 下同) 依次为: 粉尘螨41.3%、屋尘螨38.3%、热带螨28.5%、艾蒿24.1%、狗毛15.0%、大豚草13.1%; 东部地区前六位过敏原依次为: 粉尘螨60.4%、屋尘螨59.4%、热带螨35.3%、美国大蠊17.3%、狗毛11.8%、德国小蠊9.9%; 西南地区前六位过敏原依次为: 粉尘螨78.2%、屋尘螨77.2%、热带螨54.9%、美国大蠊17.4%、德国小蠊13.0%、狗毛8.4%; 南部沿海地区前六位过敏原依次为: 屋尘螨68.8%、粉尘螨67.9%、热带螨52.2%、美国大蠊22.5%、狗毛17.2%、猫毛11.7%^[24]。可以看出, 尘螨阳性率在西南地区最高、北方最低。从北方到南方, 随着温度及湿度的增加, 尘螨阳性率增加。

国内多项研究还显示在不同年龄层次的人群中主要过敏原分布亦有差异^[24-36]。尘螨阳性率在较低年龄儿童中较高, 且随着年龄增加有下降趋势。艾蒿、豚草等花粉阳性率随年龄增长而增高, 另外过敏性鼻炎患者的过敏原种类有由单一过敏向多种过敏发展的趋势, 随着年龄增长, 单组过敏原过敏者比例下降, 而2种及2种以上过敏原阳性者比例增加, 这一变化趋势提示我们, 一旦确诊为过敏性鼻炎, 应在较早年龄阶段就开始过敏原特异性免疫治疗 (specific immunotherapy, SIT), 因为随着年龄增长, 导致个体敏感的过敏原种类会增加, 治疗难度随之加大, 效果可能也将减弱。(史丽)

过敏性鼻炎主要治疗方法

目前过敏性鼻炎的主要防治方法包括: 避免接触过敏原、药物治疗、免疫治疗及健康教育。避免接触过敏原是预防过敏性鼻炎最有效的方法; 药物治疗是缓解症状的有效手段之一; 而免疫治疗是唯一可能通过免疫调节机制改变过敏性鼻炎自然进程的治疗方式; 必要时可以选择外科治疗。

1 避免接触过敏原

避免接触过敏原是过敏性鼻炎治疗最有效的方法。不论是对食物还是环境中的动、植物过敏引发的过敏性鼻炎, 避免接触都可以不再过敏或症状消失。然而居住环境、

动植物种类、气候、生活饮食习惯等多种因素与过敏性鼻炎密切相关。即使在过敏性鼻炎发病率相似的地区, 如河北和天津, 其主要过敏原也不尽相同^[4, 8]。因此, 单纯依靠避免接触过敏原的方法常常难以达到临床改善症状的目的。

2 药物治疗

2.1 糖皮质激素。鼻内糖皮质激素是治疗过敏性鼻炎最有效的药物, 对治疗无效的严重过敏性鼻炎可短期口服糖皮质激素, 但需注意不良反应及用药禁忌。国内有2项临床研究证实糠酸氟替卡松和糠酸莫米松鼻喷剂对间歇性、持续性成人以及青少年过敏性鼻炎患者的鼻部及眼部症状具有良好疗效及安全性^[37, 38]。

2.2 抗组胺药物。口服或鼻用第二代抗组胺药是治疗过敏性鼻炎的一线药物。单独应用可治疗轻度过敏性鼻炎, 联合鼻内糖皮质激素应用可治疗中重度过敏性鼻炎。口服第二代抗组胺药治疗儿童过敏性鼻炎是安全有效的。西替利嗪能有效缓解过敏性鼻炎患者鼻部、眼部症状, 改善生活质量。盐酸氮卓斯汀鼻喷剂对过敏性鼻炎患者鼻部症状有良好的效果。临床研究显示, 氮卓斯汀和左卡巴斯汀鼻喷剂对中重度持续性过敏性鼻炎患者能有效改善症状, 具有良好安全性^[39-42]。目前国外已有同时含有糖皮质激素和抗组胺药的鼻喷剂面世^[43]。

2.3 抗白三烯药物。除成人持续性过敏性鼻炎外, 适用于各种类型过敏性鼻炎患者。但单独口服白三烯受体拮抗剂效果有限, 常与鼻内糖皮质激素或抗组胺药物联合使用。特别是伴有哮喘的过敏性鼻炎患者。荟萃分析证明孟鲁司特在降低过敏性鼻炎患者的日间鼻部症状评分、夜间症状评分、综合症状评分、鼻-结膜炎生活质量问卷评分以及间歇性过敏性鼻炎患者的日间眼部症状评分中具有显著作用^[44]。

2.4 色酮类药物。鼻内局部使用色酮类药物, 需每日给药4次。眼内局部使用色酮类药物可有效缓解过敏性鼻炎相关的眼部症状。

2.5 减充血剂。缓解鼻塞可短期 (5 d内) 使用, 但不建议学龄前儿童使用。不宜使用口服减充血剂和H1抗组胺药组成的复方制剂。

2.6 抗胆碱能药物。鼻内使用可有效缓解鼻漏症状。

2.7 药物之间的比较。ARIA 2010年版指南^[45]对药物进行比较, 推荐强度为: ①鼻内糖皮质激素>第二代口服H1抗组胺药>口服白三烯受体拮抗剂; ②鼻内糖皮质激素>第二代口服H1抗组胺药>鼻内H1抗组胺药>鼻内色酮类药物。这些药物中, 强推荐的只有鼻内糖皮质激素和第二代口服H1抗组胺药。

3 免疫治疗

免疫治疗是通过免疫调节机制改变过敏性疾病自然进程的治疗方式。通过治疗, 部分患者不但过敏性鼻炎症状明显缓解或消失, 还可阻止过敏性鼻炎向哮喘发展, 抑

制新的过敏原出现,这是药物治疗无法获得的疗效。早期进行SIT对儿童过敏性鼻炎尤为重要。SIT的途径包括皮下、舌下、口服、鼻用和吸入等,其中常用的是皮下免疫治疗(subcutaneous immunotherapy, SCIT)和舌下免疫治疗(sublingual immunotherapy, SLIT)。

4 其他治疗

4.1 鼻腔冲洗。鼻腔冲洗能改善过敏性鼻炎患者的鼻部症状,提高生活质量,降低下气道炎症。与鼻用激素联合使用能取得更明显的效果。采用40℃生理盐水是鼻腔冲洗液的适宜温度^[46, 47]。

4.2 花粉阻隔剂。花粉阻隔剂属于一种长链碳氢化合物,其物理性质较为稳定,能够在鼻前庭形成一层保护膜,有效阻止花粉等过敏原进入鼻腔。相关研究证实较之安慰剂,花粉阻隔剂也可有效减轻常年性过敏性鼻炎患者的鼻部症状,改善生活质量^[48]。

4.3 外科治疗。药物或免疫治疗无效或不愿接受药物治疗的过敏性鼻炎患者,可考虑外科治疗。其理论基础是减少副交感神经对鼻黏膜的支配范围,降低鼻黏膜敏感性;减轻鼻腔由于解剖异常导致的阻塞和过敏原沉积。临床可采用的手术方法包括翼管神经切断、岩浅大神经切断、筛前神经切断、鼻后神经切断以及各种下鼻甲手术。目前更趋向于联合手术,即同时阻断已知的参与过敏性鼻炎发病机制的2条或2条以上径路。手术治疗的近期疗效是肯定的,而远期疗效尚存在争议。有文献报道采用双侧翼管神经切断术治疗中重度持续性过敏性鼻炎患者,术后6个月、1年、3年的随访研究证实治疗的有效性^[49]。采用鼻后神经切断术治疗高反应性鼻病(包括过敏性鼻炎),能明显改善鼻部症状,并有利于哮喘控制,提高患者生活质量^[50]。

5 健康教育

过敏性鼻炎的防治,应将健康管理 with 临床诊治有机结合。尤其是过敏原的回避,鼻用激素使用的安全性,正确的喷鼻操作手法,特殊人群(妊娠期和哺乳期妇女、儿童)用药,以及口服药物如何增减等都是健康教育的重要内容。国内针对210例过敏性鼻炎患者进行为期3年的随机对照研究显示,通过采取健康管理 and 生活方式干预,在保持临床治疗有效性的同时,能明显提高患者的治疗依从性,使过敏性鼻炎治疗疗效得以保证^[51]。(乔莉)

特异性免疫治疗的重要意义

SIT是指用逐渐增加剂量的过敏原提取物(疫苗)对患者进行反复接触,使机体免疫系统逐渐适应,最终对外界环境中的过敏原刺激产生无炎性的反应状态,即诱导免疫耐受,从而达到控制或减轻过敏症状的一种对因治疗方法。Calderon等^[52]采用Meta分析方法总结了51项有关过敏性鼻炎SCIT的随机双盲安慰剂对照研究,总共2871例,结

果显示免疫治疗的疗效明显优于安慰剂,能够降低过敏性鼻炎症状评分,减少症状控制药物使用的剂量,且发生严重不良反应的风险较低。Radulovic等^[53]采用荟萃分析总结了49项有关SLIT治疗过敏性鼻炎的随机双盲安慰剂对照研究,共4589例,结果亦证明SLIT的有效性和安全性。

免疫治疗和常规药物治疗相比,其优势之一在于治疗停止后仍具有长期疗效。Durham等^[54]进行随机双盲对照研究表明药物治疗无效的严重花粉症患者,接受3~4年免疫治疗后,临床疗效和免疫反应在治疗停止3年以后仍然存在。Eng等^[55]对比14例接受3年花粉过敏原SIT和10例接受药物治疗的儿童患者,在免疫治疗停止6年后,免疫治疗组在花粉季节期的鼻、眼和胸部症状明显轻于药物治疗组。且免疫治疗停止12年后对同样人群继续进行随访,其临床疗效仍然存在^[56]。

研究表明SIT是目前唯一可能通过调节免疫机制来改变变态反应性疾病自然进程的方法,可阻止过敏性鼻炎向哮喘发展^[57-59],减少新过敏原的出现^[60-62],这是常规药物治疗无法达到的。对单纯过敏性鼻炎患者进行为期3年的免疫治疗,之后随访7年,免疫治疗组与药物治疗组相比可以降低4.6倍出现哮喘的几率^[57]。单纯螨过敏的间歇性哮喘和/或鼻炎的儿童进行3年免疫治疗,之后随访6年,免疫治疗组出现新过敏原的比率明显低于药物治疗(分别为25%和67%)^[61]。早期认为免疫治疗介入的时机为药物治疗无效或不能耐受时^[63],正是由于近些年来对于免疫治疗的重要性及优势的认识不断深入,国际上对于免疫治疗的临床定位逐步提高,提倡在疾病的早期开始,而不需要以药物治疗失败为前提条件^[64-66]。

1 免疫治疗的分类

目前常用的治疗途径是SCIT和SLIT。SCIT是指通过皮下注射过敏原疫苗的方式进行免疫治疗,其在临床中应用时间长、范围广,是免疫治疗的经典方式。治疗分为剂量累加和剂量维持两个阶段。根据剂量累加阶段的不同,SCIT分为常规免疫治疗和加速免疫治疗,后者又可再细分为集群免疫治疗和冲击免疫治疗(具体操作方法见“皮下免疫治疗的方案”章节)。SLIT指将过敏原疫苗(滴剂或片剂)含服在舌下1~2 min,然后吞入消化道进行免疫治疗的方法。虽然其应用时间不长,但具有使用方便,严重全身不良反应发生率低的优点,因此有广泛的应用前景。

2 药物经济学评价

国外一些研究对比SIT(包括SLIT^[67-71]和SCIT^[72-76])与单纯药物治疗的卫生经济学指标,包括成本结果分析^[67-69, 77]、成本效果分析^[72, 74-77]、成本效用分析^[70, 71, 73, 74],均认为SIT对于过敏性鼻炎伴或不伴哮喘治疗的卫生经济学指标优于单纯药物治疗。

Berto等^[69]对花粉过敏的过敏性鼻炎合并或不合并哮喘



图2 IQAP颁发的标准化免疫治疗中心证书



图3 ISO认证的过敏性鼻炎特异性免疫治疗中心证书

2006年,我武生物科技公司生产的粉尘螨滴剂(畅迪)批准上市销售,是国内目前唯一用于临床的SLIT标准化疫苗。目前,除西藏、宁夏、内蒙古、香港特别行政区、澳门特别行政区和中国台湾地区的省份外均有开展;目前开展SLIT的医院约805家,其中华北地区110家,华中地区150家,华东地区150家,华南地区290家,东北地区20家,西北地区25家,西南地区60家(图4)。



图4 舌下特异性免疫治疗(畅迪)中国开展省份分布

近年来国内SIT迅猛发展, SIT在临床实践、心理因素、治疗方法、安全性、临床研究及其免疫机制等诸多方面获得突破性的成果。2006年钟南山院士领导团队在Allergy发表了中国内地第一篇采用标准化尘螨疫苗治疗轻中度过敏性鼻炎的随机双盲安慰剂对照研究^[84]。2009年张罗教授在IAAI发表采用尘螨疫苗治疗过敏性鼻炎的集群

免疫治疗和常规免疫治疗的对比研究,报道89例成人和儿童过敏性鼻炎患者经过1年集群SCIT的疗效,开创了国内集群免疫治疗的先河^[85]。2010年申昆玲领导团队在IAAI发表尘螨疫苗治疗对过敏性鼻炎儿童调节性T细胞数量和功能的调节作用的研究^[86]。2010年赵长青教授在Allergy发表SIT可能通过影响抗原特异性T细胞免疫球蛋白黏蛋白结构域相关分子1(T-cell immunoglobulin and mucin domain molecule 1, TIM1)与其天然配基TIM4(树突状细胞表达)的结合而抑制Th2细胞优势分化的研究^[87]。2012年张罗教授领导的团队在IAAI发表采用尘螨集群免疫治疗1年后增强T调节细胞的功能的研究^[88]。2012年为建立一套中国关于SIT临床实践共同标准发布了“中国特异性免疫治疗的临床实践专家共识”^[89]。2014年李添应教授的团队通过体内外试验探讨屋尘螨SIT抑制Th17介导的变态反应性炎症^[90],李华斌教授对集群免疫治疗进行Meta分析^[91],张革化教授探讨了过敏性鼻炎免疫治疗前后外周血T细胞抗原识别受体Vγ和Vδ亚家族谱系和克隆性分析^[92]。截至目前,有关SIT中国学者发表英文文章30余篇。与此同时华中科技大学同济医学院附属协和医院孔维佳教授率先在湖北省联合多家医院建立了湖北省过敏性鼻炎协作组,建立过敏性鼻炎诊断标准及治疗方案及统一的数据管理平台,并具有规范化的SIT急救流程设备、药品及组内联动转诊机制,并对SIT的全身反应进行相关报道^[93]。截至目前,有关SCIT中国学者已发表英文文献30余篇,引起了国际学术界的关注。并且发表了“变应性鼻炎特异性免疫治疗专家共识”^[94]和“中国特异性免疫治疗的临床实践专家共识”^[89]。

2014年程雷教授等对全国耳鼻咽喉科医师利用整群抽样横断面调查的方法选取800名医师就中国专科医师对SIT认知及临床应用等进行问卷调查^[95],结果表明大多数的耳鼻咽喉科专科医师赞同SIT,但在一些地区仍需进行继续教育,同时应制定指南性文件。

目前我国尚缺乏统一的医师标准,国产的皮下注射过敏原标准化问题尚未解决,无法满足临床需求。国内免疫治疗普及率较低,最突出的问题是疫苗品种单一,治疗费用高、患者对免疫治疗了解少、医务人员获得的专业知识和培训不足等方面。SIT在国内的研究方兴未艾,但受种种因素的制约,目前医患认知程度仍需提高,未来会有越来越多的过敏原疫苗品种供临床选择,结合专科人员知识储备和操作技能水平的提高,积极稳妥地推广SIT的良好前景,同时应制定指南性文件,以提供更为科学的循证医学策略,指导临床实践。(安云芳,赵长青)

过敏原疫苗的标准化

过敏原疫苗(即过敏原提取物)是指通过适当的溶剂从动物或植物的活性成分中提取的过敏原制剂,包括用于过敏性疾病诊断、治疗、预防的各种过敏原提取物的生物

制品。1998年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)发表了过敏原SIT的意见书^[63],首次提出“过敏原疫苗”的概念。2001年WHO正式将“过敏原提取物(allergen extract)”更名为“过敏原疫苗(allergen vaccine)”,并要求在免疫治疗中应用标准化的过敏原疫苗。

过敏原疫苗是一个包含蛋白质、碳水化合物、酶、色素以及少部分过敏原成分的复合物。同一种过敏原疫苗,不同公司生产或不同批次的产品其过敏原成分的含量上差别很大,同一性、纯度和重复性都不同,直接关系到诊断的准确性,也严重影响了免疫治疗的疗效和安全性。因此,过敏原疫苗必须是经过严格规范化、标准化的产品。WHO/国际免疫学联合会/国际变态反应暨临床免疫学会提出了过敏原标准化方案,包括两部分:筛选、选立参数疫苗和选择每批次疫苗和参数疫苗比较的实验方法^[96]。保存作为参照的过敏原标准品是过敏原疫苗标准化的关键,美国和欧洲为此做了大量工作。这项工作在美国由美国食品药品监督管理局负责,而在欧洲则由生产企业来制定,通过对各种过敏原提取分离、纯化技术使得每批次过敏原疫苗的组成、主要致敏蛋白含量、总过敏原生物效价与过敏原标准品保持一致^[97]。WHO建议所有过敏原疫苗要有总过敏原效价、生物活性及主要过敏原含量单位方面的标准化并采用标准化生产操作方法^[98]。目前我国应用的标准化尘螨过敏原疫苗主要有:丹麦ALK公司生产的屋尘螨过敏原制剂安脱达,剂量单位:SQ-U;德国默克集团Allergopharma公司生产的螨过敏原注射液阿罗格,剂量单位:TU;浙江我武公司生产的粉尘螨滴剂畅迪,剂量单位:ml。

目前,临床上用于过敏性疾病治疗和诊断的主要是天然过敏原疫苗。近年来,随着分子生物学在变态反应学中的应用,促进了基因重组过敏原疫苗^[99]、合成肽过敏原疫苗^[100]和DNA过敏原疫苗^[101]等新型疫苗的开发研究。目前基因重组过敏原疫苗和合成肽疫苗已进入临床试验阶段,DNA疫苗动物模型实验也已获疗效证实。

基因重组疫苗是利用基因工程的方法将过敏原的某个抗原基因或某几个抗原表位在体外进行扩增和表达以获取表达产物作为免疫原,由于制剂稳定、高纯度、抑制机体产生IgE,降低免疫治疗过敏反应风险的特点,提高了诊断的标准化、疗效和安全性。合成肽疫苗主要按照过敏原蛋白抗原基因中的某段抗原表位(氨基酸序列)通过生物技术或化学合成方法制备的,能引起保护性免疫应答的多肽。但存在结构不确定,难以重复制备相同的多聚物的缺点。DNA疫苗是将编码抗原蛋白的基因片段插入到带有真核启动子的表达质粒DNA上,经直接接种体内后,激起抗体和细胞介导的免疫反应。DNA疫苗可引起典型的偏向Th1的体液免疫应答,其编码的过敏原蛋白可在体内直接表达,从而简化了生产程序。目前DNA疫苗在动物水平表现出对过敏性鼻炎的较好疗效,而且研究显示,应用低过敏原性的DNA疫苗鼻腔黏膜途径进行免疫,由于能同时激

发全身和局部的免疫反应,将成为一种针对过敏性鼻炎的较有希望的免疫途径^[102]。

过敏原疫苗的国际标准化问题,尽管国际免疫学联合会/WHO等部门积极协调努力,但因缺乏一致的同意和认可而失败,由于存在欧洲和美国过敏原疫苗的标准化规程的差异,疫苗的国际标准化尚需进一步努力。(纪东,桂晓钟)

过敏性鼻炎的临床症状评估

过敏性鼻炎的临床症状包括鼻塞、流涕、鼻痒、喷嚏、眼痒、溢泪等,但临床症状的评估缺乏可量化的指标,一些量表调查项目繁多,个别词类比较抽象,有时患者难以理解准确含义。于是,简便易行的视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)应运而生。VAS是在一条长10 cm的直线两端,分别标注“无症状”和“难以忍受”(图5)。受试者根据自己所感受的不适程度或生活质量受影响程度,在直线上某一点作一记号,以表示强度,从起点至记号处的距离长度为测量值。临床应用中,除了书面标记记录外,还可以利用计算机数据库软件标记记录。也可以使用一把大约10 cm的评分尺,正面有0~10之间游动的标尺,背面有0~10数字的视觉模拟评分刻度,受试者移动标尺,记录者能够立即在尺的背面看到具体数字以记录,计量可以精确到毫米。使用前需要对受试者做详细的解释工作,让其理解该方法的概念以及此法测量值与真正不适的关系,然后让受试者在直线上标出自己相应的位置。

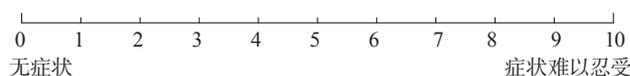


图5 视觉模拟评分法

Speetor等^[103]通过建立多中心的临床试验并进行数据分析表明,VAS的计分可以客观反映患者的症状改变及生活质量的受影响程度,在鼻炎的病情评估方面有重要作用。而Bousquet等^[104]研究则表明通过VAS的调查,可使医师对患者病情程度有较客观的判断,可以用于指导鼻炎的临床治疗。2007年法国国家卫生研究院联合多家大学对欧洲3052例过敏性鼻炎患者按照ARIA指南接受规范治疗后进行对照以验证VAS的效能,结果显示,简明的VAS能有效、量化的评价过敏性鼻炎的严重程度^[105]。中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组制定的“变应性鼻炎诊断和治疗指南(2009年,武夷山)”建议应根据患者病情严重程度制定个性化治疗方案,同时提出采用VAS对总体症状和鼻部分类症状进行病情分度及治疗前后的临床疗效评定^[106]。

最近,美国变态反应和临床免疫学会针对过敏性鼻炎设计了一套VAS供患者对疾病症状严重程度和生活质量受影响的程度进行自我评价。该表由病情自我评估VAS及对生活质量影响的自我评估VAS组成,通过该VAS的调查,可使医师对患者病情程度有较客观的判断,实用而简便,

便于制定个性化的治疗方案。该量表的指导语为“请根据视觉模拟评分法,按照您目前过敏性鼻炎症状的状态,在尺上标记出最能代表您该症状强度的点”。观察条目为:喷嚏、鼻塞、鼻涕、鼻痒。条目选项的量化:以1~7分为标尺,标尺两端说明:1=没有症状,7=无法忍受。

应用鼻部多症状VAS (Multi-VAS) 综合评估鼻炎严重性,患者自评项目较多,相对繁琐,但可以较详尽反映症状的改善;总症状VAS (Uni-VAS) 评分则是更为简便的症状严重程度评估指标。各种评分方法收集科研信息的侧重点不同,具体应用时应根据研究的不同目的决定采用何种方法,如果以科研为主,则采用鼻-结膜炎症状总分评分法等较为严谨,VAS更适用于需要患者配合进行的临床疗效评估。

目前在我国的过敏性鼻炎临床诊疗过程中,大约有70%的临床症状评估仍停留于主观诊断。大多数患者认为VAS易填写,需要较少思考时间,具备简洁、敏感而且直观的优点。VAS适用于已接受或未接受治疗的患者,特别是免疫治疗的疗效评估,以实现过敏性鼻炎的个体化治疗。(徐睿)

过敏性鼻炎的体内诊断

过敏原体内试验包括SPT、皮内试验、斑贴试验、搔刮试验等方法,是过敏性鼻炎诊断中重要的特异性检测手段^[1]。其机制是过敏原作用于局部皮肤发生I型变态反应,刺激组胺、神经肽类等炎性因子释放,使检测部位形成风团^[107]。在各种试验方法中,SPT具有省时、操作方便、痛苦程度更低等特点,被ARIA指南、WHO、欧洲变态反应学和临床免疫学会以及美国变态反应哮喘免疫学联合会推荐为过敏性鼻炎的主要特异性检查方法之一^[1, 63, 108-110],在临床中应用最为广泛。

SPT部位可选在前臂和背部,基于试验敏感性、特异性及临床操作便利的考虑,多选在前臂曲侧,距腕部以上及肘窝以下至少2~3 cm。每点之间距离至少2 cm,以避免各检测点之间的干扰^[111, 112]。试验可选择本地区常见的过敏原种类,以生理盐水作为阴性对照,组胺(浓度为10 mg/ml或1%)作为阳性对照。由于近心端的皮肤风团反应程度显著强于远心端,为提高检测结果的特异性,建议将生理盐水置于前臂曲侧近心端,组胺阳性对照置于远心端,并尽可能将重要过敏原设置于与组胺阳性对照相近的位置,以更好的进行程度判断^[113]。以皮肤点刺针垂直快速刺入点刺液位置表皮,轻抬针头,深度以刺破表皮而不引起出血为宜^[114](图6)。每点均需更换新的点刺针。15~20 min后观察结果,记录皮肤风团直径大小(图7)。判读标准如下^[115, 116]:
①风团直径=1/2(最长径+短径),以风团直径>3 mm计为阳性(最长径指风团最大直径长度,短径指以最长径的中点作为交点、与最长径垂直的直径长度);
②皮肤指数(skin index, SI)=待测过敏原风团直径/组胺阳性对照风团直径,阳性级别:(+): SI<0.5; (++) : 0.5≤SI<1.0; (+++): 1.0≤SI<2.0; (++++): SI≥2.0。

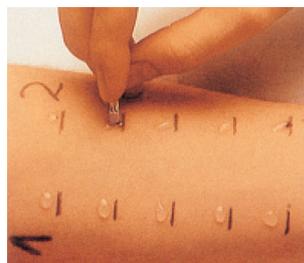


图6 皮肤点刺针垂直刺入表皮

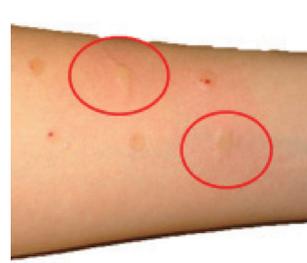


图7 皮肤风团记录

在对过敏原SPT及其结果解读时,需注意以下几点:
①SPT检测过程均应由规范培训的医务人员进行操作,采用2~8℃恒温环境下保存的有效期内的标准化过敏原点刺液进行^[117];
②不同生产厂家的过敏原检测结果可能有所差异,需要结合症状及血清sIgE结果再进行判定,目前国内常用的过敏原点刺液生产厂家有丹麦ALK公司、德国默克公司以及浙江我武公司等;
③风团直径的大小或阳性级别可反映患者对该过敏原的敏感程度,但其结果与临床症状并不完全相关^[118];
④SPT结果可受到部分因素,如患者年龄、皮肤敏感性、使用药物、内分泌、季节等影响,在结果判定时亦需注意^[119-121];
⑤少部分患者可能产生迟发反应,即SPT后的6~12 h,出现皮试部位的阳性反应,需要提示患者如有相关反应时及时向医师反馈。

过敏原皮内试验检测。试剂多采用北京协和医院诊断试剂厂生产的标准过敏原,用过敏原溶媒稀释,供皮试用过敏原浓度分别为:螨虫等多数过敏原采用1:100稀释;蒿草、豚草、葎草花粉等采用1:1000稀释;食物组采用1:10稀释。阳性对照液为0.01 g/L组胺溶液,阴性对照液为过敏原溶媒。用1 ml无菌注射器抽取供皮试用各种过敏原浸液、阳性、阴性对照液,按照皮试单上的项目顺序,将装有皮试液的注射器依次排列在消毒皮试盒内,嘱受试者将上臂前外侧完全暴露,75%乙醇消毒皮肤,自上臂左侧开始,由上而下按排列次序进行皮试。每种过敏原浸液注射量为0.01~0.02 ml。药液注入皮内后,局部呈苍白色隆起的皮丘,直径3~4 mm(图8),不应有出血。每个皮试点至少应相距2.5 cm。15~20 min后观察结果,结果判读如下^[122]:阴性(-),试验部位无反应,或仅出现与阴性对照试验类似的小丘疹或红晕;可疑(±),试验部位出现直径<0.5 cm的丘疹和不太明显的红晕;弱阳性(+),丘疹直径0.5~1.0 cm,有较明显的红晕;阳性(++),丘疹直径1.1~1.5 cm,有相当大的红晕,但无伪足;强阳性(+++),丘疹直径>1.5 cm,有明显的红晕及伪足;极强阳性(++++) ,局部反应同强阳



图8 皮内试验形成的皮丘

性,但同时出现全身反应,如发痒、皮肤潮红、憋气、哮喘发作等。

皮内试验较SPT有更高的敏感性,产生相同局部反应的情况下,SPT所需的过敏原浓度至少是皮内试验的1000倍。在SPT和皮内试验两种方法临床应用的比较中发现大部分过敏原的阳性符合率是很接近的^[123],因此两种试验方法可同时作为过敏原的检测手段应用于临床。由于SPT在临床应用过程中更具操作方便、省时的优点,患者的顺从性及安全性上均优于皮内试验法,因而后者在临床上使用将逐渐被前者所取代^[124]。(孔维佳、陈建军、周玥)

体外血清诊断流程(包括常用设备)

体外血清检测项目主要包括总IgE(total IgE, tIgE)和特异性IgE(specific IgE, sIgE)。由于过敏性疾病、寄生虫感染以及其他一些因素(如种族)均可使tIgE水平增加,故测定血清tIgE对过敏反应筛查的预测价值低,不能作为过敏性鼻炎的诊断依据^[1]。而且,约1/3的常年性过敏性鼻炎患者血清tIgE值在正常范围。

体外血清诊断的目的是测定过敏原sIgE抗体,以确定致病过敏原,采取有针对性的过敏原回避措施,并作为是否进行SIT的客观依据之一。血清sIgE检测适用于任何年龄的患者,且不受皮肤条件的限制,也无需提前停用抗组胺药和其他一些对SPT有影响的药物,例如三环类抗抑郁药、β受体阻滞剂等。一般认为血清sIgE水平的临界值为0.35 kU/L^[125, 126],超过该值即为阳性,提示机体处于致敏状态,但其定量分级(表1)与过敏性鼻炎临床症状之间无相关性,甚至某些无症状者的血清中也存在sIgE抗体^[1]。因此,检测结果阳性并不能肯定该过敏原具有临床意义,需结合病史进行全面的诊断评估。

血清sIgE检测已有40多年历史,最初采用放射性同位素标记的抗IgE抗体进行,称为放射性过敏原吸附试验(radioallergosorbent test, RAST)^[125, 126]。临床使用的检测方法主要包括:①根据包被固相载体不同,可分为

表1 过敏原血清sIgE定量分级

级别	检测值(kU/L)*	结果评判
0级	<0.35	结合临床判断是否过敏**
1级	≥0.35	可疑或轻度过敏
2级	≥0.7	中度过敏
3级	≥3.5	重度过敏
4级	≥17.5	特重度过敏
5级	≥50	特重度过敏
6级	>100	特别严重之过敏

注: *以Phadia全自动体外过敏原检测系统(ImmunoCAP)为例, **2004年欧洲开始推行以0.1 kU/L作为血清sIgE的临床诊断临界值

纸片法(如RAST)、微孔板法(96孔酶标微孔板,如福克Fooke)、纤维素法(如赛默飞ImmunoCAP),硝酸纤维素膜-免疫印迹法(如敏筛Mediwiss、欧蒙Euroimmun);②根据抗原抗体反应及是否有放大系统不同,可分为间接法(载体上包被抗原,如赛默飞ImmunoCAP、敏筛Mediwiss、欧蒙Euroimmun),捕获法(载体上包被抗体,如福克Fooke),生物素-亲和素放大系统(BAS,如敏筛Mediwiss、福克Fooke);③根据标记方法不同,可分为放射性同位素(如RAST),荧光(如赛默飞ImmunoCAP),酶(如敏筛Mediwiss、欧蒙Euroimmun、福克Fooke),化学发光(鲁米诺及其衍生物,如西门子ADVIA Centaur)。目前在国家食品药品监督管理局注册的有进口和国产体外过敏原检测设备及诊断试剂盒(表2)。

吸入性过敏原sIgE检测的临床价值与SPT相同,两者检测结果之间具有良好的相关性,因而具有相似的诊断性能,但各有特点(表3)。总体而言,SPT敏感性更高^[127]。(程雷)

慢性鼻炎的分类

慢性鼻炎是由鼻腔黏膜慢性炎症反应而导致的疾病。由于各种病因的重叠、交替、序贯,临床上难以简单划分鼻炎的类型。目前缺乏全球统一的分型方法,但针对鼻炎主要类型基本特征的认识,依据病因的不同可将鼻炎分为4种类型:过

表2 体外过敏原检测系统

过敏原检测设备	规格型号	配套试剂盒	检测方法	代理商或生产商
全自动荧光免疫分析仪	Phaida 100 Phaida 250 Phaida 1000	ImmunoCAP Allergen代号,名称	荧光免疫法	北京法迪亚诊断技术有限公司
免疫检测仪	C1 CubeScreen	AllergyScreen Test Kit(敏筛)	免疫印迹法	上海领检科技有限公司
全自动免疫印迹仪	EUROBlotOne EUROBlotMaster EUROBlotMaster II	EUROLINE Atopy (China) (IgE)	欧蒙印迹法	欧蒙医学诊断(中国)有限公司
全自动酶免分析系统	AP22 Speedy	Specific IgE REAST(福克)	酶联免疫捕获法	北京海瑞祥天生物科技有限公司
自动蛋白印迹仪	Blotray 866	过敏原sIgE抗体检测试剂盒(欧博克)	酶联免疫法	苏州浩欧博生物医药有限公司
过敏原免疫分析系统	AIA	过敏原sIgE抗体检测试剂盒	酶联免疫法	深圳市博卡生物技术有限公司
化学发光分析仪	BA-G2000BA- Agnitio BioIC Analyzer	过敏原sIgE抗体检测试剂盒	微阵列酶联免疫法	北京紫华纳医疗设备有限公司

注:资料来源于国家食品药品监督管理总局(CFDA)截止到2015年7月的注册信息

表3 血清sIgE检测与皮肤点刺试验的比较

项目	血清sIgE检测	皮肤点刺试验
原理	对过敏原sIgE的直接免疫化学测定	抗原抗体在体表的反应,肥大细胞释放组胺等介质,属间接的生物测定
敏感度	敏感	敏感
特异度	较高	较差
药物影响	对结果无影响	抗组胺等药物对结果影响较大
皮肤条件	无要求	要求高
结果判定	客观,定量系统分6级	有一定主观性
技术要求	需按照规范操作	要求操作者手法娴熟
风险性	无	有一定风险,如发生过过敏反应
价格	较昂贵	低廉

敏性鼻炎、非过敏性鼻炎、职业性鼻炎和其他鼻炎综合征。

1 过敏性鼻炎

是过敏原作用于特异性个体导致的IgE介导的免疫反应,造成Th1和Th2免疫失衡而引发的,以鼻腔黏膜Th2免疫反应为主的炎症反应。临床表现为阵发性喷嚏、水样涕、鼻痒及鼻塞症状为主。根据病程和程度进一步分为轻度间歇性、中重度间歇性、轻度持续性和中重度持续性。也可以分为季节性过敏性鼻炎、常年性过敏性鼻炎和常年性过敏性鼻炎急性发作(混合性)^[1]。

2 非过敏性鼻炎

非IgE介导的慢性鼻炎,临床症状与过敏性鼻炎相同,但SPT和血清sIgE检测结果呈阴性^[128, 129]。进一步分为特发性鼻炎、味觉性鼻炎、感染性鼻炎、非过敏性鼻炎伴嗜酸性粒细胞增多综合征(nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome, NARES)。特发性鼻炎是指一种发病机制不清、有多种非特异性刺激诱导的一种鼻黏膜高反应性鼻病,也称为血管运动性鼻炎,诱因常包括空气污染物、刺激性物质、干冷空气和运动等^[130];味觉性鼻炎又称为食物诱导性鼻炎,往往在摄入固体或液体食物后出现单侧或双侧鼻腔发作性流涕,尤其是热的、辣的食物的摄入,而患者的味觉及嗅觉无任何损伤^[131];感染性鼻炎是由于细菌或病毒感染导致的鼻部慢性炎症,出现黏性及脓性鼻分泌物,以嗜中性粒细胞浸润为主;NARES是一种以鼻分泌物嗜酸性粒细胞(eosinophil, Eos)增多为特征的高反应性鼻病,除了反复出现发作性喷嚏、大量水样鼻涕、鼻塞及鼻痒等类似于过敏性鼻炎症状外,鼻分泌物中有大量的Eos^[132, 133]。

3 职业性鼻炎

由于工作环境中致病因素导致鼻部出现间歇性或持续性鼻部症状(鼻塞、鼻涕、鼻痒及喷嚏)。气道反应可以发生在工作场所接触的化学品及烟雾,往往脱离工作环境则不会被激发。通常情况下,气道反应的发生是由于吸入刺

激物超过阈值水平,如油漆气体、甲醛、NO、甲苯等。鼻激发试验是目前诊断职业性鼻炎的“金标准”^[134, 135]。

4 鼻炎综合征

包括激素诱发鼻炎^[136](孕期鼻炎、经期鼻炎、甲状腺功能减退性鼻炎和肢端肥大症鼻炎)、萎缩性鼻炎、药物性鼻炎^[137]、炎症及免疫性疾病相关鼻炎(包括肉芽肿性感染、Wegener肉芽肿、结节病、中线肉芽肿、Churg-Strauss综合征、复发性多软骨炎和淀粉样变等)。(朱冬冬)

过敏性鼻炎的鉴别诊断

过敏性鼻炎一般根据病史、查体及过敏原检测即可诊断。除去鼻-鼻窦炎鼻息肉、鼻腔结构性疾病及肿瘤性疾病外,过敏性鼻炎主要需与非过敏性鼻炎进行鉴别诊断。非过敏性鼻炎一般指有鼻塞、流涕、喷嚏的症状,过敏原检测为阴性的鼻炎^[138],其包含的主要疾病种类如下。

1 急性鼻炎(普通感冒)

急性鼻炎是由病毒感染引起的鼻腔急性炎症性疾病,俗称“感冒”,冬季较常见。典型症状可分为前驱期(鼻内干燥、灼热不适)、卡他期(鼻塞、打喷嚏、清水样涕、嗅觉减退)及恢复期(黏脓涕为主),患者多有发热、无力、肌肉酸痛等全身症状,病程约为7~10 d。本病治疗以支持治疗为主,大量饮水,注意休息。可应用解热镇痛药,合并细菌感染或可全身应用抗菌药物^[139]。与过敏性鼻炎的主要区别在于病程短及SPT和sIgE检测均为阴性,鼻腔分泌物sIgE检测也为阴性。

2 血管运动性鼻炎

血管运动性鼻炎是神经内分泌对鼻腔黏膜的血管和腺体调节功能失衡而引起的一种高反应性的鼻部病变,其病因为非变应性和非感染性因素引起,通常与鼻腔局部的Eos无关^[140]。其特点是被特定环境激发(正常人对此环境无反应),或有明确诱发因素^[130],如干冷空气等激发,而产生持续性或间歇性的鼻部症状^[141]。其以鼻塞、鼻分泌物过多为主要临床特征,也可有喷嚏发作;症状可为常年性、持续性或间歇性。就临床表现而言,较难与过敏性鼻炎区分。SPT阴性;血和鼻分泌物sIgE检测阴性;血和(或)鼻分泌物涂片,Eos比例不高。治疗以药物治疗为主,可应用抗组胺药物及联用鼻用糖皮质激素^[142, 143]。

3 NARES

NARES的主要临床表现有喷嚏、流涕等症状,鼻腔检查有黏膜充血水肿或苍白水肿,其症状和体征难以与过敏性鼻炎相鉴别。但本病无变态反应证据,血清tIgE水平在正常范围,SPT及鼻黏膜激发试验为阴性反应;鼻分泌物中能大量找到Eos,多伴有阿司匹林耐受不良^[138, 144]。有些

患者在气候变化或接触到某些化学物质后发病, 多数患者否认有特殊的触发物质。有认为可能与鼻-鼻窦炎、鼻息肉或阿司匹林耐受不良综合征有关。鼻用糖皮质激素是最好的药物治疗^[145]。

4 妊娠期鼻炎

妊娠期鼻炎诊断依据为妊娠前无血管运动性鼻炎、过敏性鼻炎和鼻-鼻窦炎病史的妇女, 在妊娠期间仅出现鼻塞症状, 大多发生在妊娠后期, 无其他临床合并症^[146]。患者在分娩后的2周内鼻塞症状完全消失, 不留任何后遗症可作为回顾性诊断。治疗上忌用减充血剂及慎用糖皮质激素喷雾剂, 可向患者解释病情, 说明妊娠终止后2~4周内鼻炎症状会得到缓解, 鼻塞严重可用淡盐水冲洗鼻腔^[147]。

5 药物性鼻炎

药物性鼻炎是一种药物诱发的非过敏性鼻炎, 主要是由于长期使用鼻用减充血剂或其他药物而引起的鼻黏膜慢性中毒反应^[137]。除减充血剂外, 还有许多药物可以引起药物性鼻炎, 比如 α 2受体激动剂、抗精神病药物利血平、扩血管药物——磷酸二酯酶5型抑制剂等。临床表现有鼻塞、流涕及嗅觉减退、头痛、头晕等。与过敏性鼻炎的主要区别在于SPT及血和鼻分泌物sIgE检测均为阴性。且血常规(血细胞分析)无Eos升高。无论何种药物引起的药物性鼻炎, 治疗上立即停用该药物, 同时可用鼻腔冲洗或海盐水喷鼻, 也可使用鼻用糖皮质激素喷雾剂^[148, 149]。

其他还需要鉴别的鼻炎有职业性鼻炎、特发性鼻炎等。值得注意的是, 近来有研究指出临床实践中, 各种类型的鼻炎常同时或交替出现, 有众多患者为过敏性鼻炎合并非过敏性鼻炎, 或称为“混合性鼻炎”^[144]。但目前对于该诊断还没有统一的认识, 也没有一致的诊断标准。(李厚勇, 王德辉)

过敏性鼻炎和慢性鼻-鼻窦炎

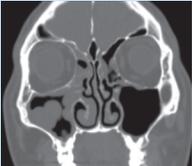
在大多数的患者, 鼻窦炎和鼻炎是同时存在的, 他们的症状相互覆盖, 国际上统称为鼻-鼻窦炎^[150]。慢性鼻-鼻窦炎(CRS)临床定义是指鼻腔和鼻窦黏膜的慢性炎症, 鼻部症状持续超过12周末完全缓解甚至加重, 临床分为不伴鼻息肉的CRS(CRS without nasal polyps, CRSsNP)和伴有鼻息肉的CRS(CRS with nasal polyps, CRSwNP)^[151]。

变应性因素在CRS病程中所起的作用一直存在着争议。有研究^[152]发现64%的CRS患者对至少1种过敏原反应阳性, 而当地的过敏性鼻炎发病率为22.4%; 张田等^[153]研究发现CRSwNP患者sIgE总阳性率为74.4%, 并且sIgE阳性者术后鼻息肉复发率也较sIgE阴性者高, 同研究发现110例诊断为过敏性鼻炎的患者41例(37.27%)并发CRSwNP, 说明过敏性鼻炎与CRSwNP的发生有一定的相关性; Baroody等^[154]对18例豚草过敏的患者研究发现, 在发病季节患者的鼻腔和上颌窦灌洗液中Eos计数均较非发病季节高, 说明暴露与过敏原可以同时导致鼻腔和鼻窦的炎症反应。

但是另有研究^[155]发现在鼻息肉和单纯鼻-鼻窦炎患者之间、单侧和双侧CRS之间、单发与多发(及全组)鼻-鼻窦炎之间变应性因素的发生率差异无统计学意义; 也有研究^[156]发现CRS患者的症状严重程度及CT Lund-Mackay评分、是否再次手术与是否伴有息肉、哮喘、上气道的炎症反应有关, 而与变态反应因素关系较弱(表4)。

Lin等^[157]研究发现有无过敏性鼻炎, CRS的症状对生活质量的影晌都比单纯的过敏性鼻炎严重, 当过敏性鼻炎患者合并有CRS后会更多选择使用减充血剂。也有研究发现^[158]当过敏性鼻炎与鼻腔解剖变异同时存在时, 特别是存在眶下气房、额气房时, CRS更易发生。因此在这些临床危险因素与过敏性鼻炎共同存在时, 应对伴发鼻-鼻窦炎做出

表4 过敏性鼻炎与慢性鼻-鼻窦炎的鉴别诊断

项目	过敏性鼻炎	慢性鼻-鼻窦炎
典型症状	鼻痒、打喷嚏、鼻塞、清水涕	鼻阻塞或鼻分泌物(前/后滴漏), 必备其中的1个, 持续12周以上, 鼻分泌物可以为白色、黄色、绿色等 ^[159]
次要症状	嗅觉障碍, 鼻后滴漏、睡眠障碍、哮喘	面部疼痛或胀闷感, 嗅觉减退或完全丧失
内镜检查	鼻黏膜苍白/淡蓝色, 水肿, 鼻道稀薄分泌物	中鼻道有息肉和/或中鼻道黏膜水肿、来自于中鼻道的黏脓性分泌物
过敏原检查	1种或多种阳性	可以阳性也可以阴性
影像学检查	鼻甲肥大, 鼻窦黏膜正常或轻度增厚	窦口鼻道复合体和/或鼻窦黏膜的改变
		
		

评估, 制定合理的治疗方案。(邢志敏)

局部过敏性鼻炎与过敏性鼻炎的鉴别诊断

过敏性鼻炎患者的特异性体质与其临床表现相一致。特异性体质是指对环境中的过敏原产生全身sIgE和异常免疫应答的体质。特异性体质的判定主要依赖于过敏原SPT和血清过敏原sIgE检测, 两项检查结果中有一项阳性即可判定为特异性体质。

局部过敏性鼻炎是指患者在缺乏全身免疫应答(即非特异性体质)的情况下出现鼻黏膜局部的过敏和炎症反应。这类患者具有典型的过敏性鼻炎症状和体征, 过敏原SPT和血清过敏原sIgE检测均为阴性, 但鼻腔局部存在过敏原sIgE和/或鼻腔过敏原激发试验阳性, 这类患者的症状可以表现为持续性或间歇性^[60]。

过敏性鼻炎和局部过敏性鼻炎的症状极其相似, 实验室检查有助于鉴别。过敏性鼻炎患者过敏原SPT或/和血清过敏原sIgE检测阳性, 并和临床表现一致。局部过敏性鼻炎患者过敏原SPT和血清过敏原sIgE检测均为阴性, 但过敏原鼻腔激发试验和/或鼻分泌物、鼻黏膜过敏原sIgE检测阳性, 并和疾病临床表现一致(表5, 图9)^[61]。(刘争, 王男)

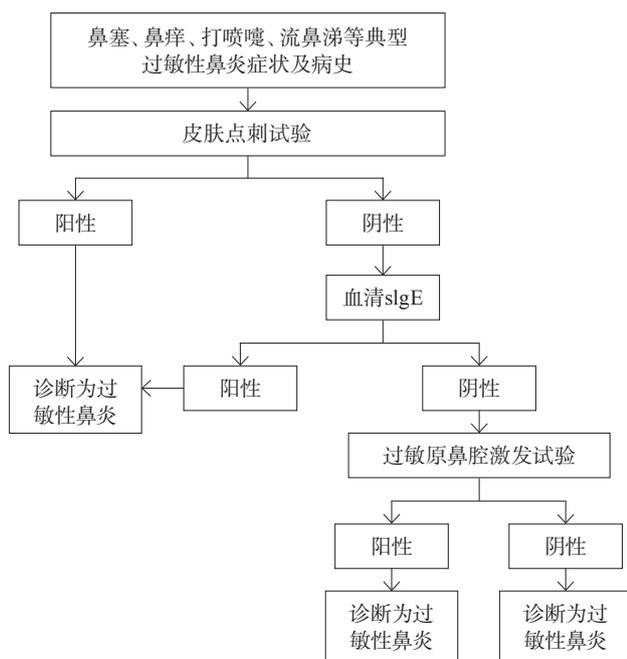


图9 过敏性鼻炎诊断流程图

皮下免疫治疗的适应证

在我国目前过敏性鼻炎SCIT的适应证为: ①诊断明确、对尘螨过敏的过敏性鼻炎患者, 其症状由接触过敏原诱发, 且无法避免接触过敏原; ②致敏过敏原数量为包括尘螨在内的2~3种, 最好是单一尘螨过敏原过敏患者。尤适用于: ①抗组胺药物和中等剂量以上局部糖皮质激素治疗不能有效控制症状者; ②药物治疗引起不能接受的不良反应者; ③对长期使用抗过敏药物(如糖皮质激素)有顾虑或不能坚持长期持续药物者。目前推荐SCIT适用于常规药物治疗无效的5~60岁由尘螨导致的过敏性鼻炎患者。

ARIA 2008版指南曾建议, 为改变过敏性疾病的长期自然病程, 应在疾病初期开始SIT。因此, 过敏性鼻炎的SIT不需以药物治疗失败为前提, 其应用可以更加积极。此外, 目前认为, SIT在儿童患者若能对其具有良好的耐受性和疗效, 治疗可以在低龄儿童启动^[65, 66, 162]。

过敏性鼻炎伴哮喘患者, 与单纯过敏性鼻炎相比, SCIT的不良反映更易发生于伴哮喘者, 过敏原皮下注射后严重的气道反应或全身不良反映易出现于未得到良好控制的哮喘患者。因此, 不推荐SCIT使用于中-重度持续性或未控制的哮喘。然而, 大量哮喘患者同时患有过敏性鼻炎, 故患有中-重度过敏性鼻炎合并轻度哮喘的患者推荐使用SCIT, 但部分控制或即使得到正规治疗而第1秒用力呼气量<70%的哮喘患者仍禁用SCIT^[162]。

对过敏性鼻炎伴哮喘患者的SCIT, 推荐与呼吸科医师协同完成, 建议门诊档案及哮喘日记卡, 详细记录患者病情变化和治疗经过, 包括注射剂量的监测和调整、注射后患者反应的观察及安全管理等。同时, 对伴哮喘的过敏性鼻炎患者, 每次注射前都应测定肺功能, 评估最高呼气峰流速, 若患者肺功能下降, 最高呼气峰流速值<80%个人最佳值时, 应推迟注射^[89]。

妊娠期及哺乳期过敏性鼻炎患者, 目前尚无证据表明免疫治疗可造成致畸等不良影响, 但在剂量增加阶段, 仍存在过敏性休克和流产等风险。因此, 妊娠虽不是SCIT的绝对禁忌, 但不推荐在妊娠期或计划受孕期开始新的SCIT。若在SCIT的维持治疗阶段怀孕且耐受良好, 可继续治疗不必中断, 但需再次取得患者妊娠期SCIT的知情同意。妊娠期不应增加药物剂量或浓度, 以免过敏反应的发生^[162, 163]。哺乳期过敏性鼻炎患者治疗原则同妊娠期患者。

针对单一或多重过敏患者的SCIT, 因为目前我国均采

表5 过敏性鼻炎与局部过敏性鼻炎鉴别诊断

项目	过敏性鼻炎	局部过敏性鼻炎
症状	鼻塞、鼻痒、打喷嚏、流鼻涕等鼻部症状和/或伴有眼痒、溢泪等眼部症状	鼻塞、鼻痒、打喷嚏、流鼻涕等鼻部症状和/或伴有眼痒、溢泪等眼部症状
病程	间歇性或持续性发作	间歇性或持续性发作
实验室检查结果	SPT和/或血清sIgE阳性	SPT和血清sIgE均为阴性
过敏原鼻腔激发试验	阳性	阳性

用尘螨过敏原治疗, 因此治疗对象首选单一尘螨过敏者; 其次, 由于交叉抗原作用机制的存在, 致敏过敏原数量为包括尘螨在内的2~3种者, 仍适用单一尘螨过敏原SCIT。(洪苏玲, 柯霞, 沈暘)

皮下免疫治疗的禁忌证

近年来, 国内外变态反应专家对SCIT的不良反应该十分关注, 尽管在某些方面还存在着一些争议, 但其大前提是在充分评估风险、保证患者安全的情况下使患者受益。下列情况列为禁忌证或相对禁忌证。

1 伴有未控制的哮喘或重度哮喘以及不能逆转的呼吸道阻塞性疾病(如肺气肿)

研究显示, SCIT发生死亡的事件在哮喘发作期和/或变异性哮喘中更易出现, 因此, 没有得到控制的中度或重度顽固性支气管哮喘为SCIT的绝对禁忌证^[164, 165]。若患者第1秒用力肺活量持续<70%的预测则不能进行免疫治疗^[166]。过敏反应发生意外往往源自未及时使用肾上腺素、严重的呼吸系统并发症和/或心血管并发症。

2 患者正在使用β-受体阻滞剂治疗

β-受体阻滞剂是心血管疾病的常用药物, 包括倍他乐克、心得安、柳氨苄心安等, 广泛用于治疗高血压、心律失常、慢性心力衰竭、心肌梗死以及心肌梗死后的二级预防, 具有降低肾素和交感神经活性、降低心肌氧耗、增加冠状动脉血流等作用。β-受体阻滞剂可以诱发或加重支气管哮喘, 在免疫治疗阶段同时使用β-受体阻滞剂(包括局部滴眼剂)可能使过敏反应发作更频繁、更严重以及难以控制^[66, 167]。另一方面, 肾上腺素是治疗过敏反应的一线用药, 而β-受体阻滞剂可削弱肾上腺素的治疗作用, 从而影响过敏反应的抢救。对于正在使用β-受体阻滞剂的患者如考虑SCIT, 则需根据疾病的严重性、结合风险-获益比和患者意愿, 或停用β-受体阻滞剂换以替代药物, 或放弃SCIT^[66]。

3 患者正在使用血管紧张素转化酶抑制剂治疗

血管紧张素转化酶抑制剂包括卡托普利、依那普利、培哚普利等, 常用于高血压、心力衰竭、左心室功能异常、急性心肌梗死后及糖尿病肾病患者。主要通过抑制循环及组织中的血管紧张素转化酶, 使血管紧张素II生成减少, 同时抑制激肽酶使缓激肽降解减少, 局部血管缓激肽浓度增高, 从而使血管扩张和血容量降低而达到降压作用。因此, 正在服用这些药物的患者在超敏反应时出现低血压和血容量降低的风险更大^[66, 94]。

4 伴有心血管功能不全者

患者健康状况低下会降低机体应对全身过敏反应的能力、削弱治疗效果。过敏反应可诱发心肌梗死或脑血管梗死,

使原有的心血管疾病加重^[164]。严重的心血管疾病还可增加当出现过敏反应时使用肾上腺素引起不良反应的风险^[168, 169]。因此, 严重的心血管疾病不适合进行SCIT。

5 严重的免疫性疾病, 包括自身免疫性疾病和免疫缺陷性疾病

考虑到SCIT的免疫调节机制, 部分指南将严重的免疫病理反应和免疫缺陷性疾病列入SCIT的禁忌证。但目前并无有关自身免疫性疾病或免疫缺陷患者接受SCIT后疗效和风险性的对照研究。对患有免疫缺陷病毒感染或其他免疫缺陷、免疫抑制及自身免疫疾病的患者, 可在做出个体化的风险-获益评估后再考虑是否施行SCIT^[11, 162]。

6 患者伴发恶性肿瘤

尽管SCIT具有高效、过敏原特异性的特征。但因SCIT可诱导T细胞耐受, 而一些非特异性旁路耐受可能破坏宿主对肿瘤细胞的免疫监视, 故认为SCIT并不适于肿瘤或既往有过肿瘤病史的患者。但是, 一项病例报道^[170]对6例接受SCIT的肿瘤患者进行了分析, 结果显示SCIT对于IgE介导的过敏性疾病合并早期肿瘤的患者是安全的, SCIT并未影响肿瘤本身。目前并无证据证明SCIT可增加罹患肿瘤或肿瘤复发的风险, 但基于理论考虑, 仍将肿瘤或最近有肿瘤病史列为SCIT的禁忌证^[161, 162]。

7 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与局限性

成功的免疫治疗要求患者有良好的依从性, 能与医师密切配合, 长期和定期接受治疗, 完成足够的疗程。如患者缺乏合作或有严重心理障碍无法有效沟通, 则不宜进行免疫治疗。患者及家属若不能理解治疗的风险与局限性, 一旦出现不良反应或效果不佳时, 则容易发生纠纷^[166]。

8 不应在妊娠期开始进行SCIT

目前还没有资料提示妊娠期间的免疫治疗对胎儿或孕妇造成不良影响, 但不建议妊娠期间开始SCIT^[89]; 如果患者在SCIT的维持治疗阶段怀孕且对免疫治疗耐受良好, 可在患者同意的情况下继续维持治疗^[171]。

9 患者在SCIT单次注射之前有急性感染、发热或接种其他疫苗等情况, 应暂停注射

人体处在感染期时, 身体状况低下, 进而降低机体应对系统性过敏反应的能力, 同时会削弱治疗效果。此外在患者注射当日包括注射前及注射后应避免可能促进过敏反应的因素, 如剧烈活动、饮酒等^[94]。

10 严重的特异性湿疹

由于SCIT的给药方式系皮下注射, 因此严重的特异性

湿疹是相对禁忌证^[64]。

11 5岁以下儿童

年龄并不是SCIT的禁忌证^[172, 173], 不推荐5岁以下儿童使用SCIT的原因有2个: ①由于与儿童存在交流困难, 儿童发生全身过敏反应的早期, 可能难以及时发现; ②免疫注射为有创治疗, 较小的儿童难以接受^[66]。儿童患者是否采用SCIT, 需根据疾病的严重性, 结合风险-获益比, 进行个体化的综合考虑。

综上所述, SCIT的禁忌证主要分为4大类: ①因SCIT而出现的过敏反应会迅速加重原有疾病, 如严重的哮喘和心脏病; SCIT时的合并用药可降低过敏反应时肾上腺素的疗效, 如 β -受体阻滞剂和ACE抑制剂。②SCIT的免疫调节作用对慢性病是潜在的不利因素, 如自身免疫疾病、人类免疫缺陷病毒感染和肿瘤; ③儿童、孕妇或依从性差的特殊人群; ④严重的皮肤黏膜病变。需要强调的是严重的未被很好控制的哮喘是SCIT的绝对禁忌证, 而其他禁忌证可根据患者的情况和患者的意愿在权衡利弊后进行灵活掌握。(李娜)

开展皮下免疫治疗的基本要求

SCIT场地应包括医师诊区、治疗区、观察区和检查资料区四个独立区域, 治疗室备有急救床、床边氧气、吸引器和抢救车等, 抢救物品使用情况和药品生产日期随时记录在册, 治疗区与观察区之间应采用大面积嵌入式玻璃窗, 方便医护人员对患者随时进行观察。

治疗中心配备人员包括医师、护士和技术员, 各级人员严格进行岗前培训, 日常工作认真执行国际标准化免疫治疗中心各项章程和ISO-9001质量认证标准。严格掌握SCIT适应证和禁忌证, 每月集中进行1次模拟急救演习, 主要内容包括针对免疫治疗患者治疗后出现的局部或全身不良反应的诊治、严重过敏反应的处理、心肺复苏等(图10)。



图10 皮下免疫治疗区

接受SCIT的患者资料录入数据库管理, 记录患者的一般情况、临床诊断, 免疫治疗过程中的症状、体征改变, 注射后反应情况, 出现不良反应的具体情况和治疗记录等(图11); 另外备有纸质版注射记录表编号存档, 记录每次注射前峰流速值、一般状况评估和注射后半小时的局部全身反应; 予患者免疫治疗随诊卡并嘱其就诊携带, 告知患者治疗注意事项和联系电话, 记录下次注射时间和患者用药情况(图12)。



图11 治疗患者数据库界面

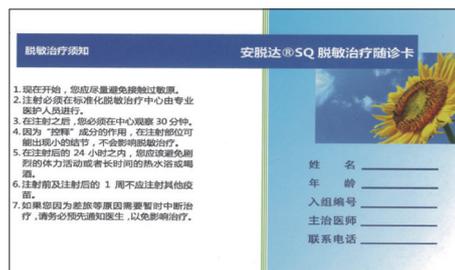


图12 免疫治疗随诊卡

SCIT中心配备2台专门的冷藏冰箱, 用于储存过敏原液及点刺液, 严格遵守患者“一人一盒”的过敏原管理规定, 保证患者治疗药物的稳定可靠, 规范标准化免疫治疗注射流程, 控制避免因技术操作引发的不良反应。

建立急救药品种类、数量及质量检查制度, 急救药品登记本要置于抢救车外。每日检查急救药品、规格、种类、数量、有效期是否与账目相符, 记录并签名。急救药品要根据药品种类与性质(如针剂、内服、外用、剧毒药等)定位存放, 标识清晰, 以确保满足临床急救需要, 急救药品每次用后需及时补充并记录(图13, 表6, 表7)。(锡琳)



图13 抢救车

皮下免疫治疗的方案

SCIT是目前过敏性鼻炎免疫治疗的主要方式。SCIT治疗时间一般在3年左右, 分为剂量累加和剂量维持两个阶段。根据剂量累加阶段的不同, 可将SCIT分为常规治疗方案、集群治疗方案及冲击治疗方案。而前两种方案研究更广, 所采用的过敏原提取物主要有水溶性(美国常用)、存储型和改良型(欧洲常用)^[174]。由于过敏原产品来源、

表6 免疫治疗中心抢救设备

清单	数量
喉镜 (L、M、S)	3
气管导管4~7.5 mm	3
管芯 (L、S)	2
牙垫	2
吸痰器	1
吸痰管	2
简易呼吸器	1
氧气面罩	1
环甲膜穿刺包	1
血压表、听诊器	1
手电筒	1
套管针	2
三通管	1
注射器 (5、10、20 ml)	1
输液器 (500 ml)	1
冰袋	2
管道氧气	1

表7 中心配备抢救药物清单

名称	规格	数量
去甲肾上腺素	2 mg	5
盐酸肾上腺素	1 mg	5
异丙肾上腺素	1 mg	5
地塞米松	5 mg	5
氢化可的松	100 mg	5
苯海拉明	20 mg	5
多巴胺	20 mg	10
异丙嗪	25 mg	5
尼可刹米	375 mg	5
间羟胺	10 mg	5
氨茶碱	250 mg	5
开瑞坦	10 mg	1
万托林吸入气雾剂	0.1 mg/spout	1
葡萄糖注射液 (5%、10%)	500 ml	2
生理盐水	500 ml	1

制备工艺和检测标准的复杂性,目前尚难以实现全球统一的过敏原标准化,取而代之的是各自生产厂商建立的标准化流程。我国过敏性鼻炎SCIT目前应用的标准化尘螨过敏原主要有2种,丹麦Alk-Abello公司生产的安脱达产品,可用于常规、集群以及冲击SCIT^[175-177];德国默克集团Allergopharma公司生产的阿罗格产品,主要用于常规SCIT。

常规治疗方案在剂量累加阶段一般每周注射1次,每次1针,15周达到最大剂量后进入维持剂量阶段,维持剂量可根据个体反应性的差异进行调整。目前,我国应用的SCIT过敏原产品包括安脱达(表8)和阿罗格(表9),其中阿罗格对于高敏和非高敏患者的治疗方案有所不同。常规免疫治疗方案是目前研究最广,发展最成熟,最被人接受的一种治疗方

表8 常规免疫治疗方案和集群免疫治疗方案剂量累加阶段比较(安脱达)

周	集群SCIT方案			常规SCIT方案		
	注射次	瓶号	单次剂量(SQ-U)	注射次	瓶号	单次剂量(SQ-U)
0	1	1	10	1	1	20
	2		100			
	3	2	1000			
1	4	3	2000	2	1	40
	5		4000			
2	6	3	5000	3	1	80
	7		10 000			
3	8	4	10 000	4	2	200
	9		20 000			
4	10	4	20 000	5	2	400
	11		40 000			
5	12	4	40 000	6	2	800
	13		60 000			
6	14	4	100 000	7	3	2000
7				8	3	4000
8	15	4	100 000	9	3	8000
9				10	4	10 000
10				11	4	20 000
11				12	4	40 000
12	16	4	100 000	13	4	60 000
13				14	4	80 000
14				15	4	100 000

案,国内外的研究都证明了它的安全性及有效性^[175-180]。与集群方案比较,此方案治疗前可不需预服药物,但此方案患者在剂量累计阶段来医院注射次数较多,时间和交通成本费用较高,患者的依从性也难以得到较好的控制^[181]。

集群治疗是一种缩短剂量累加阶段而加速进入剂量维持阶段的治疗方案,在剂量累加阶段每周注射1次,每次2~3针,通常4~8周达到剂量维持阶段,而剂量维持阶段的治疗间隔时间与常规相同。目前我国应用较广的集群治疗是2009年张罗推荐的免疫治疗方案(表6)^[85],初始治疗方案10 SQ-U,经过6~8周后,剂量达到100 000 SQ-U,累计注射针数为14针左右,剂量维持阶段每4~8周注射1次,剂量为100 000 SQ-U,每年注射12次左右。集群治疗是近年来兴起的免疫治疗方案,且近年来国内外的多个研究都证明此方案的有效性、安全性与常规治疗方案比较无差异^[177, 181],此外因其可缩短剂量累加阶段时间而快速进入剂量维持阶段提高了它的便捷性,增加了患者的依从性,并且可以减少往返医院次数而降低治疗费用,但也有个别文献发现其全身反应略高于常规方案^[182],并且也需要在治疗前2 h应用抗组胺药物。(邱前辉)

延误注射剂量的调整策略

每次进行SCIT时需要从以下三个方面进行评价,以判

表9 常规治疗及高敏治疗起始治疗比较(阿罗格)

周	常规治疗			高敏治疗		
	注射次	瓶号	单次剂量(ml)	注射次	瓶号	单次剂量(ml)
1	1	1	0.1	1	0	0.2
2	2	1	0.2	2	0	0.4
3	3	1	0.4	3	0	0.6
4	4	1	0.8	4	0	0.8
5	5	2	0.1	5	1	0.05
6	6	2	0.2	6	1	0.1
7	7	2	0.4	7	1	0.2
8	8	2	0.8	8	1	0.4
9	9	3	0.1	9	1	0.6
10	10	3	0.2	10	1	0.8
11	11	3	0.4	11	2	0.05
12	12	3	0.6	12	2	0.1
13	13	3	0.8	13	2	0.2
14	14	3	1.0	14	2	0.4
16	15	3	1.0	15	2	0.6
				16	2	0.8
				17	3	0.05
				18	3	0.1
				19	3	0.2
				20	3	0.3
				21	3	0.4
				22	3	0.5
				23	3	0.6
				24	3	0.7
				25	3	0.8

断是否需要调整注射剂量或延迟注射甚至中止免疫治疗:

①患者在过去3天的个体情况, ②上次注射至今的时间间隔, ③上次注射时是否出现局部和(或)全身不良反应^[64]。

在进行常规SCIT时, 当出现以下情况时应推迟本次注射: ①过去3天有呼吸道感染或其他严重疾病; ②过去3天由于暴露于过敏原而使过敏反应症状加重或抗过敏药物用量增加; ③肺功能下降低于本人最佳值的80%, 哮喘患者应在每次注射前检测峰流速(peak expiratory flow rate, PEF)^[183]。

在进行集群SCIT时, 当出现以下情况时应推迟本次注射: ①1周内发热或急性呼吸道感染病史, ②肺功能显著下降, ③注射前有过敏反应发作, ④特应性皮炎发作, ⑤最近接触过较多过敏原, ⑥1周内注射了其他疫苗, ⑦使用 β -受体阻滞剂^[183]。

因为延误注射可能导致患者丧失之前建立的部分免疫耐受, 再接受原方案剂量注射容易导致全身不良反应的发生, 因此延误注射导致注射间隔延长的, 需要减少本次注射剂量, 目前关于延误注射而进行的剂量调整缺乏循证证据, 所采用的剂量调整都是经验行为^[184]。目前临床上最常采用的是以延误时间长短为参考来决定本次注射剂量(表10), 此时需要考量的因素包括: ①注射剂量的浓度; ②既往是

否有全身不良反应史; ③延误注射间隔时间越长, 注射剂量减少越大^[66]。有学者总结分析已报道的多种剂量调整方案, 发现各方案存在显著差别, 指出执行不统一的方案容易导致医疗差错的发生, 呼吁制定一个标准方案以指导临床^[185]。有学者认为剂量方案调整宜简不宜繁, 在剂量累加阶段和维持阶段采用相同的调整方案, 可以减少错误注射的几率, 同时认为采用计算延误注射次数的方法替代延迟时间长短的方法, 更有利于标准方案的制定^[186]。

表10 延误注射剂量调整策略

治疗阶段	注射间隔延长时间(周)	剂量调整策略
剂量累加	<2	可以增加剂量
	2~	剂量不变
	3~	剂量减少50%
	≥ 4	重新开始
剂量维持	<8	剂量不变
	8~	剂量减少25%
	10~	剂量减少50%
	12~	剂量减少75%
	14~	剂量减少90%
	≥ 16	重新开始

有学者指出局部不良反应的发生不会导致患者下次治疗时出现其他局部不良反应或全身不良反应, 认为发生局部不良反应时不需调整剂量^[66], 但当出现速发性局部不良反应时应该调整下次注射剂量, 同时在剂量累加阶段和剂量维持阶段的调整是有区别的(表11)^[183]。对注射后24 h内出现的迟发性局部不良反应仅在剂量维持阶段才进行调整(表12), 在出现轻微全身反应时, 如轻度湿疹、皮炎或哮喘发作, 需按阶段给予不同的剂量调整(表13)^[183]。

表11 出现速发性局部不良反应时的剂量调整策略

治疗阶段	局部反应(cm)	剂量调整策略
剂量累加	<5	维持原方案
	5~8	重复剂量不变
	>8	剂量下调1步
剂量维持	≤ 8	剂量不变
	>8	剂量减少20%

表12 出现迟发性局部不良反应时的剂量调整策略

治疗阶段	剂量调整策略
剂量累加	维持原方案
剂量维持	剂量减少20%

表13 出现轻微全身不良反应时的剂量调整策略

治疗阶段	剂量调整策略
剂量累加	剂量下调1~2步
剂量维持	剂量减少20%~40%

此外, 在剂量维持阶段, 如果减少注射剂量在20%以内, 可在4周后恢复全量, 继而8周间隔注射; 如果减少注射剂量在20%以上, 则每周注射直至恢复到维持剂量, 继而2-4-8周

间隔注射。如果出现较严重全身不良反应, 则需全面分析原因, 与患者充分沟通, 以决定是否中止治疗^[183]。(魏欣)

皮下免疫治疗不良反应分级和处理

不良反应可分为局部不良反应和全身不良反应。局部反应主要包括局部瘙痒、红晕、肿胀、硬结、坏死等。红肿反应一般24 h内自行消退, 不影响治疗; 如果连续发生红肿反应, 提示剂量过大, 应予减量并予局部对症处理; 全身不良反应分为5级(表14)^[64]。目前的证据显示集群免疫治疗的全身不良反应发生率与常规免疫治疗并无统计学显著性差异^[187]。

局部反应。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局部冷敷或涂搽糖皮质激素类软膏, ③调整(减少)剂量。如果局部不良反应较严重, 可按表5措施处理, 但下次注射时需减少剂量。

全身反应。全身不良反应的处理措施(表15)。如果本次注射过敏原疫苗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。一

级别	名称	症状
0级		无症状或症状与免疫治疗无关
I级	轻度全身反应	局部荨麻疹、鼻炎或轻度哮喘(PEF较基线下降<20%)
II级	中度全身反应	发生缓慢(>15 min), 出现全身荨麻疹和/或中度哮喘(PEF较基线下降<40%)
III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(PEF较基线下降>40%)
IV级	过敏性休克	迅速出现全身瘙痒、潮红、红斑、全身性荨麻疹、喘鸣(血管性水肿)、哮喘发作、低血压休克等

些特殊反应的处理: ①支气管痉挛: 应及时吸入速效 β_2 受体激动剂, 必要时肾上腺糖皮质激素静脉注射或静脉点滴, 氨茶碱静脉注射或静脉点滴, 吸氧等; ②喉水肿: 立即0.3 ml 1:1000肾上腺素皮下注射, 随后可采用0.3 ml 1:1000肾上腺素雾化吸入、吸氧、肾上腺糖皮质激素静脉注射或静脉点滴、气管插管或切开等措施; ③心搏骤停: 如出现意识丧失、颈动脉搏动消失, 应立即进行心肺复苏。(王成硕)

表15 不良反应的处理

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在过敏原注射部位近端扎止血带 ②用0.1~0.2 ml的肾上腺素液(1:1000)在过敏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 ⑤必要时肌肉或静脉注射抗组胺药
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在过敏原注射部位近端扎止血带 ②用0.1~0.2 ml的肾上腺素液(1:1000), 在过敏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, 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 1:1000肾上腺素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, 如甲基强的松龙40~80 mg, 必要时重复使用 ④肌肉或静脉注射抗组胺药, 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、神智改变、大小便失禁	①立即0.3~0.5 ml 1:1000肾上腺素皮下注射, 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注射或静脉点滴, 如甲基强的松龙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、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体重计算, 甲基强的松龙按2 mg/kg体重计算, 苯海拉明按1.25 mg/kg体重计算, 但总量不得超过成人剂量

严重过敏反应的诊治

严重过敏反应的概念: 过敏反应是一种严重的、全身性或系统性的过敏或超敏反应, 严重者可以致命^[188]。患病率为每十万人中50~200人, 或者终生患病率约为0.5%~2%^[189]。过敏反应是目前公认的概念, 其他如过敏性休克、变应性反应、急性变应性反应、系统性急性变应性反应、急性IgE介导的反应、类过敏反应以及假过敏反应等是曾经使用过的概念。

美国过敏和哮喘学会和欧洲过敏和临床免疫学会都发表了严重过敏反应指南^[190, 191], Simons等^[189, 192, 193]在世界过敏科学组织支持下制定了严重过敏反应指南, 并做过两次修订。世界过敏科学组织指南的诊断和治疗流程有相对更强的可操作性, 本文参照该指南介绍严重过敏反应的诊断和治疗要点。

Cox等^[66]发表的免疫治疗指南中对过敏原SIT的全身反应进行了5级分级, 本文所指的严重过敏反应的表现中包含了其中2~5级的不同器官和系统的反应。

1 临床诊断标准

严重过敏反应的诊断主要依据突发病史以及接触过敏原或其他激发因素后迅速(数分钟至数小时)出现的特征性症状和体征, 病情在数分钟至数小时内快速进展。目前尚缺乏特异性的确诊检测项目, 因此, 实验室检测不作为诊断的必要条件。尽管严重过敏反应常出现累及多个器官症状, 但在特定条件下, 突发单个器官症状也可诊断。诊断要点有三条, 符合其中之一则很可能发生严重过敏反应。

1.1 在较短时间内(数分钟至数小时), 突然出现累及皮肤和/或黏膜组织的疾病, 如全身性荨麻疹、瘙痒或潮红、唇舌悬雍垂肿胀等(图14A), 以及至少下列两项中的一项: ①突发呼吸道症状和体征, 如气促、喘息、哮鸣、咳嗽、低氧血症等(图14B); ②突发血压下降或终末器官功能障碍症状, 如肌张力减退(虚脱)、大小便失禁等(图14C)。

1.2 易感个体暴露于可能的过敏原或其他激发因素后, 突然发生(数分钟至数小时)至少两个下列情况: ①突发皮肤或黏膜症状和体征, 如全身性荨麻疹、皮肤瘙痒潮红、唇舌悬雍垂肿胀等(图15A); ②突发呼吸道症状和体征, 如气促、喘息、哮鸣、咳嗽、低氧血症等(图15B); ③突发血压下降或终末器官功能障碍, 如肌张力减退(虚脱)、大小便失禁等(图15C); ④突发胃肠道症状, 如痉挛性腹痛、呕吐等。导致上述情况的激发因素包括非IgE依赖的免疫性刺激, 或非免疫性刺激(直接活化肥大细胞)等(图15D)。

1.3 易感个体暴露于已知过敏原后突发血压下降(数分钟至数小时): ①婴幼儿和儿童血压下降的定义是: 低收缩压(年龄特异性)或收缩压下降超过30%。儿童低收缩压的诊断标准是, 1个月~1岁: 收缩压<70 mmHg; 1~10

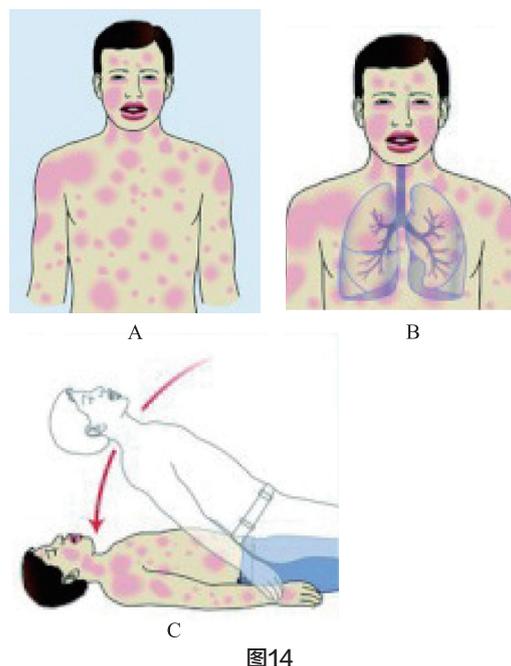


图14

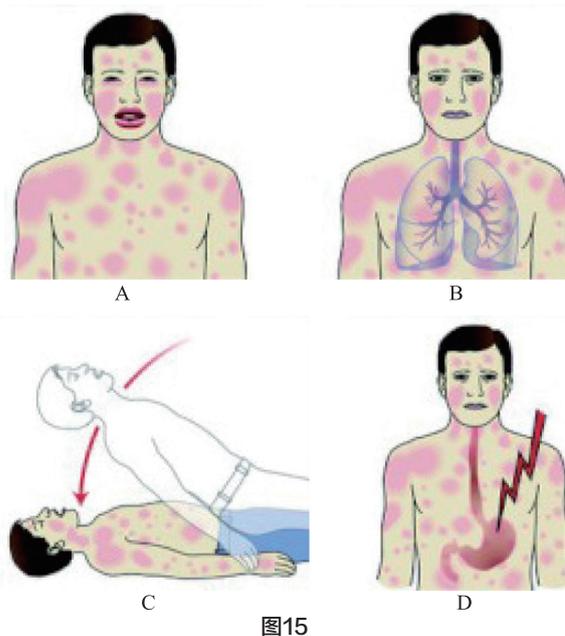


图15

岁: 收缩压<70 mmHg+(2×年龄); 11~17岁: 收缩压<90 mmHg。需要注意的是, 在婴幼儿和儿童, 呼吸损伤比低血压或休克更常见, 而且在休克最开始的表现中, 心动过速比低血压更常见。心率正常值为: 1~2岁: 80~140次/min; 3岁: 80~120次/min; 3岁以上: 70~115次/min。②成年人血压下降是收缩压<90 mmHg或血压下降超过基线值30%。值得注意的是, 血压下降可能是昆虫叮咬后发生严重过敏反应的唯一表现。而过敏原SIT后, 全身荨麻疹可能是严重过敏反应的唯一初始表现。

2 初始治疗

治疗过程中强调及时应用肾上腺素。应常规制定诊断

和治疗严重过敏反应的应急方案,可张贴在醒目处,经常开展模拟演练,强化医护配合。开始治疗时首先应尽可能去除激发因素,如停止静脉输入可能引起症状的药物。注意评估患者的循环、气道、呼吸情况、精神状态、皮肤表现和体重(图16)。

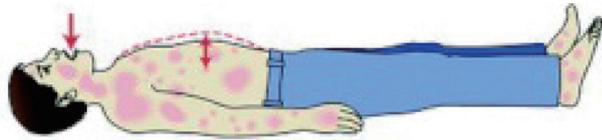


图16

迅速同时完成以下三个步骤:①尽可能寻求帮助:如在医院内,呼叫复苏团队,如在社区医院,则呼叫急救中心(图17A)。②向患者大腿中部前外侧肌肉内注射1:1000肾上腺素(1 mg/ml),剂量为0.01 mg/kg,成人最大剂量为0.5 mg,儿童最大剂量为0.3 mg;记录注射时的时间,必要时在5~15 min后重复注射,多数患者需注射1~2次(图17B)。肾上腺素是治疗严重过敏反应的一线用药,应及时应用。③将患者置于仰卧位,如果存在呼吸不畅和/或呕吐,可采用其他适当的体位。同时抬高患者下肢。如果患者突然站立或坐起,可在数秒内致死(图17C)。

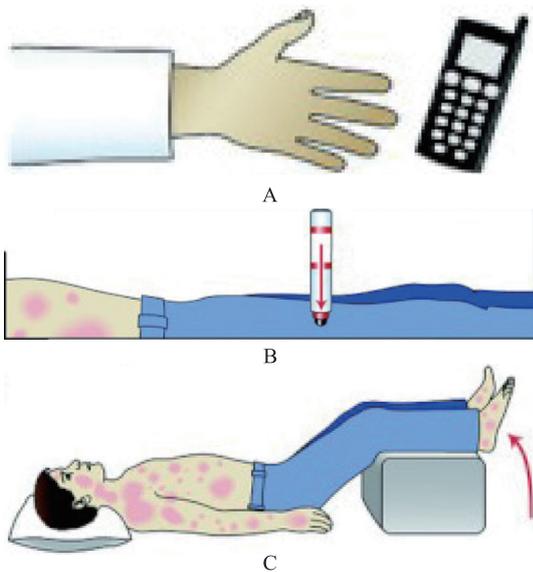


图17

如病情需要,通过面罩或口咽通气道高流量给氧(6~8 L/min)(图18)。建立静脉通路:可通过配备粗套管(14-16号)的针头或导管。必要时,快速输入0.9%等渗生理盐水1~2 L(成人在开始的5~10 min,按5~10 ml/kg输入;儿童按10 ml/kg输入)(图19)。必要时,采用持续胸部按压施行心肺复苏术(图20)。此外,密切监测患者血压、心率和心功能、呼吸状况和血氧饱和度,应尽可能进行连续监测(图21)。

在成功初步救治严重过敏反应患者后,患者应留观多长时间并不严格规定,宜根据患者个体情况确定。一般而言,发

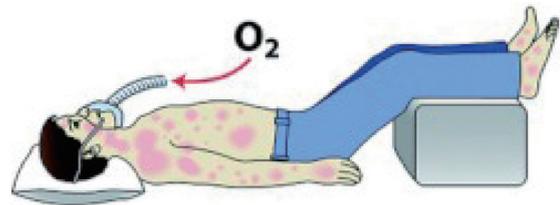


图18

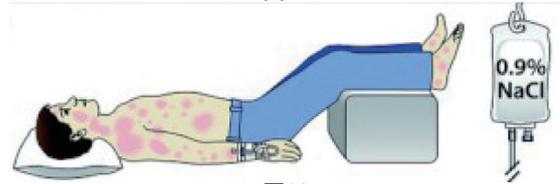


图19

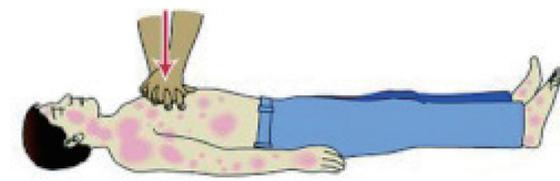


图20

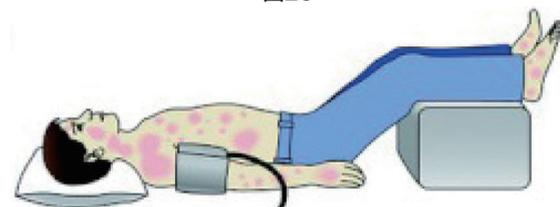


图21

生中度呼吸道或心血管损伤的患者,应至少留观4 h,其他患者酌情留观8~10 h,病情严重或迁延的患者,可留观数日。

3 特殊患者处理

对于难治性过敏反应,应给予气管插管机械通气,静脉输注血管升压药物和美蓝。胰高血糖素适用于口服 β 肾上腺素能阻断药伴有低血压,心动过缓;对肾上腺素治疗无反应的患者。此外,阿托品用于持续性心动过缓或者异丙托铵用于肾上腺素抵抗的支气管痉挛患者。

孕妇采用左侧半卧位,抬高下肢,给予高流量吸氧的同时,肌注肾上腺素,密切监测血压、心率和血氧饱和度,使得收缩压高于90 mmHg。孕期超过24周的孕妇应密切监测胎心,如果胎儿呼吸窘迫持续存在或者出现心肺复苏指征应考虑剖宫产手术。

4 后续治疗

发生急性严重过敏反应的患者出院后,应配备肾上腺素注射笔,书面告知严重过敏反应的常见症状体征及其应对方法,以及出现紧急情况可联络的医疗机构信息。在无法获得肾上腺素自注射笔时,可考虑替代方式,如给患者配备1 ml注射器和肾上腺素安瓿,也可事先在注射器中吸入根据患者体重计算的肾上腺素剂量,同时附以使用说明。

在患者的长期后续治疗过程中,应重视过敏科和免疫学专家会诊。推荐患者经过专科医师评估,明确导致严重过敏反应的激发因素,必要时进行血清过敏原sIgE检测和过敏原SPT,帮助确定导致严重过敏反应的激发因素。如果既往病史提示有明确过敏原但检测呈阴性,可在数周至数月后重复检测。如果严重过敏反应由昆虫叮咬毒导致,可采用免疫治疗预防发作。

5 预防过敏反应复发

应该按照注射规程在下次注射时适当减量或者视患者情况在征得患者同意后终止治疗;对于离开免疫治疗中心后在社区(居室)应尽可能控制环境中导致过敏反应的特异性过敏原,减少或者避免接触;同时治疗伴有的系统性疾病,比如支气管哮喘,心血管疾病或者肥大细胞增多症等。(王向东)

皮下免疫治疗的药物应用

尽管SCIT在历史上曾经限定为药物治疗失败的补充治疗方案,但根据国际上最新的诊疗理念,将持续性炎症的治疗目标设定为治愈是不现实的,过敏性鼻炎的治疗目标被重新定位为控制,即通过各种治疗手段达到临床上无症状困扰的状态,或者即使有轻微的鼻部症状也不影响生活质量。所以,SCIT和药物治疗都应围绕这一治疗目标而服务,二者之间的关系是相辅相成、互相补充的关系,而非对立的关系。既往那种将药物治疗失败作为启动SCIT的先决条件的观念是不正确的,需要在临床实践中更正。对于临床诊断明确的过敏性鼻炎患者,只要没有相关的禁忌因素,都可以在药物干预的同时启动SCIT。

SCIT在临床上起效的时间一般认为在半年左右,最近也有报道3个月就能见到明显的症状改善,因此在SCIT的3~6个月期间,通过个性化的药物治疗(鼻用激素、抗组胺药物、白三烯受体拮抗剂、高渗盐水盥洗等)控制临床症状就显得非常重要。药物治疗一方面可以控制症状并改善患者的生活质量,另一方面可以提升患者持续进行SCIT的依从性。在SCIT起效后的维持阶段,有很多研究报道SCIT能够发挥“节省药物”(特别是激素)的效应,即SCIT的同时,适当的减少激素等药物用量可以达到临床控制的效果,又能避免持续大量用药带来的可能副反应。

因此,在SCIT过程中,对症治疗所用的药物(鼻用激素、抗组胺药物、白三烯受体拮抗剂、高渗盐水盥洗等)仍然是不可缺少的。但是为了减少副反应及降低经济支持,这种对症治疗所用的药物,始终需要以控制患者的临床症状为根本目标,根据患者疾病严重程度进行微调(增量和减量),一直需要持续使用到SCIT结束后,以巩固和维持SCIT的临床疗效^[194]。例如,对一般的过敏性鼻炎患者,可以采用如下的模式,在联合进行药物治疗和SCIT的两个重要节点(4周和12周前后),对药物使用进行微调(增量和减量)。

SCIT联合药物治疗(高渗盐水盥洗联合鼻用激素、抗组胺药物和白三烯受体拮抗剂中的1~2种)治疗4周,在患者随访时对病情进行评估,如果病情控制,停用抗组胺药物和白三烯受体拮抗剂,主要以盐水冲洗维持无症状状态,辅以半量鼻用激素。如果之后因病毒感染或过敏原激发而症状加重,加大鼻用激素用量,和/或加用抗组胺药物、白三烯受体拮抗剂、减充血剂中的1~2种。

SCIT联合药物治疗(高渗盐水盥洗联合半量鼻用激素)治疗12周,在患者随访时对病情进行评估,如果病情仍属于控制,继续盐水冲洗维持,但将鼻用激素减至偶用。如果之后因病毒感染或过敏原激发而症状加重,加大鼻用激素用量,和/或加用抗组胺药物、白三烯受体拮抗剂、减充血剂中的1~2种。

另外,对于SCIT过程中出现的副反应,亦需要及时应用不同的药物进行针对性的干预。(李华斌)

皮下免疫治疗的临床疗效观察

过敏性鼻炎SCIT的临床疗效观察应该包括起始阶段结束后的早期疗效,维持治疗期的持续疗效,治疗结束后的长期疗效,对新过敏症及哮喘发生的预防作用也是临床疗效的评估内容。

临床观察发现,在SCIT起始阶段到维持阶段的1年内,患者的症状可以明显好转,有效率可达86%,而且集群SCIT的早期疗效更加显著^[85],但这一阶段的症状容易反复。可是,多项研究报道显示,经过1年的免疫治疗后,患者症状评分已较基线水平有显著改善,此后,维持阶段的免疫治疗在第2年、第3年保持稳定的症状改善,同时,患者使用的药物评分也较基线水平显著减少^[176, 195]。对尘螨过敏合并季节性过敏性鼻炎患者,单纯使用尘螨过敏原疫苗进行SCIT治疗2年,其治疗结束后的疗效与单纯尘螨过敏的患者的疗效一致,没有显著差异^[196]。

关于SCIT结束后的长期疗效见诸于多篇文献报道,有结果显示,螨过敏原疫苗治疗过敏性鼻炎结束后2年,其症状评分、药物评分及VAS评分都显著下降^[197]。花粉过敏原疫苗维持治疗季节性过敏性鼻炎3年结束后,继续观察2年,在花粉季节的鼻炎症状及用药积分均显著低于对照组^[54]。螨过敏原疫苗治疗过敏性鼻炎合并哮喘患者12~96个月,治疗结束后观察3年,45%的患者没有复发,其相关分析指出,长期持续的疗效与SCIT维持的时间长短有关^[198]。另外一项桦树/草花粉过敏原疫苗治疗季节性和常年性过敏性鼻炎的10年随访观察发现,SCIT组患者在治疗结束后7年,其鼻-结膜炎症状仍然是显著改善,结膜激发试验的敏感性明显降低^[57],表明SCIT具有长期疗效。

过敏性鼻炎SCIT的同时,预防新过敏症及哮喘的发生已经形成共识,无论是在维持治疗期,还是治疗结束后2年^[197],甚至治疗结束后7年^[57],其哮喘发生率都显著低于

对照组。与药物治疗组比较,新过敏症的发生率也显著降低^[195]。(谭国林)

皮下免疫治疗的疗效评价

SCIT的疗效评价指标主要包括主观指标和客观指标,其中主观指标包括鼻部症状评分、生活质量评分,客观指标包括药物用量评分、SPT和血清免疫学变化^[199, 200]。

1 疗效评价指标

1.1 鼻部症状评分。有Multi-VAS和Uni-VAS两种评价标准。建议患者采用Multi-VAS建立个人日记卡,每日评价个人症状,评价内容包括4种鼻部症状鼻塞、鼻痒、鼻涕、喷嚏和2种眼部症状眼痒、流泪。评分范围为0~3分,0分为无症状,1分为轻微,2分为中度,3分为重度,总分为18分。医师主要采取Uni-VAS对患者进行症状评分,评分范围为0~10分,分值越高,症状越重。VAS评分简单实用,推荐使用VAS评分来评估患者症状缓解程度,建议每周评价1次^[200]。

1.2 生活质量评分。采用鼻-结膜炎生活质量调查问卷评估患者的总体生活质量、日常活动、睡眠、非花粉症症状、鼻炎相关行为、鼻部症状、眼部症状、情感等8个方面^[201]。

1.3 药物用量评分标准。抗组胺药物1片1分,吸入性糖皮质激素1喷为1分, β 受体激动剂1喷为1分,鼻喷糖皮质激素1喷为0.75分,鼻用抗组胺药1喷为0.25分,吸入糖皮质激素+ β 受体激动剂1喷为2分。

1.4 SPT。分别在基线,免疫治疗后1、2、3年对所有受试者行过敏原SPT,评估SI,即过敏原风团最长径/组胺风团最长径的比值。

1.5 血清免疫学变化指标包括。血清tIgE、IgG4、IL-2、IL-4、IL-5、干扰素 γ (IFN- γ)、嗜酸性粒细胞阳离子蛋白(eosinophile cationic protein, ECP)、外周血Eos。

免疫学指标的临床意义: SCIT作用机制目前主要认为可通过抑制Th2型细胞因子分泌的同时,增加Th1型细胞因子的分泌功能,使Th1与Th2达到正常的平衡状态,抑制IgE的合成。IL-4、IL-5主要反应Th2细胞的表达,IL-2、IFN- γ 是Th1细胞的代表因子^[202]。IgE主要与肥大细胞和嗜碱性粒细胞表面的Fc ϵ RI受体结合促使其脱颗粒,使机体处于致敏状态。IgG4可能通过几方面途径起用: ①竞争性阻断过敏原与肥大细胞表面IgE的结合,同时封闭Fc ϵ RI受体,从而避免肥大细胞的激活组胺释放; ②通过抑制过敏原IgE复合物与抗原递呈细胞结合,从而抑制迟发的过敏原特异性T细胞反应^[199]。ECP参与变态反应性疾病时被激活后释放的具有细胞毒性的强碱性颗粒蛋白,可加剧炎症反应。ECP被认为是Eos活化标志,可有效而可靠的反映Eos活化程度及疾病的变化。

2 疗效评价标准

显效: 临床症状明显缓解或消失,改善率 \geq 51%,基本

无需对症用药; 有效: 症状部分缓解,改善率为50%~21%,对症用药量减少; 无效: 症状无缓解或加重,改善率 \leq 20%,仍需对症用药。

3 疗效评价方法

以SCIT开始前的评价指标水平作为基线,治疗过程中与治疗结束后的指标水平应与基线水平相比进行统计学分析与比较,作为SCIT疗效评价方法。SCIT作为唯一可能通过免疫机制改变过敏性疾病自然进程的免疫治疗的主要方法^[202],国内外大量临床试验均证明SCIT是过敏性鼻炎和/或合并哮喘的一种有效的治疗方法^[166, 91, 95, 202]。SCIT能够有效改善症状、减少药物使用及降低特异性皮肤反应,有效减少哮喘和新的过敏反应的发生^[66]。并且经SCIT的患者在治疗期间和停止治疗后,可以阻止过敏性鼻炎向哮喘发展,以及减少新的过敏原的出现,这是药物治疗无法获取的疗效^[199]。SCIT的患者外周血检测示血清tIgE、IL-2、IL-4、IL-5、ECP水平和外周血Eos下降显著, IgG和IFN- γ 含量明显上升。

总之, SCIT为过敏性鼻炎的一种安全、有效的治疗方法,副作用少,可有效改善临床症状,提高患者生活质量,减少药物用量及调节机体免疫系统功能,特别是调节Th1和Th2反应分泌的平衡,从而维持长期、稳定的临床疗效。(张维天、殷善开)

作者单位(按姓氏拼音排序): 安云芳(山西医科大学第二医院耳鼻咽喉头颈外科),陈建军(华中科技大学同济医学院附属协和医院耳鼻咽喉头颈外科),程雷(南京医科大学第一附属医院耳鼻咽喉科),桂晓钟(芜湖市第二人民医院耳鼻咽喉头颈外科),洪苏玲(重庆医科大学附属第一医院耳鼻咽喉科);纪东(芜湖市第二人民医院耳鼻咽喉头颈外科);柯霞(重庆医科大学附属第一医院耳鼻咽喉科),孔维佳(华中科技大学同济医学院附属协和医院耳鼻咽喉头颈外科),李厚勇(上海复旦大学附属眼耳鼻喉科医院耳鼻喉科),李华斌(上海交通大学医学院附属新华医院耳鼻咽喉头颈外科),李娜(青岛大学医学院附属医院耳鼻咽喉科),刘世喜(四川大学华西医院耳鼻咽喉头颈外科),刘争(华中科技大学同济医学院附属同济医院耳鼻咽喉头颈外科),孟娟(四川大学华西医院耳鼻咽喉头颈外科),乔莉(第四军医大学西京医院耳鼻咽喉科),邱前辉(广东省人民医院耳鼻咽喉科),沈暘(重庆医科大学附属第一医院耳鼻咽喉科),史丽(山东大学齐鲁医院耳鼻咽喉科),谭国林(中南大学湘雅三医院耳鼻咽喉科),王成硕(首都医科大学附属北京同仁医院耳鼻咽喉头颈外科),王德辉(上海复旦大学附属眼耳鼻喉科医院耳鼻喉科),王男(华中科技大学同济医学院附属同济医院耳鼻咽喉头颈外科),王向东(首都医科大学附属北京同仁医院耳鼻咽喉头颈外科),魏欣(海南省人民医院耳鼻咽喉科),锡琳(首都医科大学附属北京同仁医院耳鼻咽喉头颈外科),邢志敏(北京大学

人民医院耳鼻咽喉科), 徐睿(中山大学第一附属医院耳鼻咽喉科医院耳鼻咽喉科学研究所), 殷善开(上海交通大学附属第六人民医院耳鼻咽喉头颈外科), 张罗(首都医科大学附属北京同仁医院耳鼻咽喉头颈外科), 张维天(上海交

通大学附属第六人民医院耳鼻咽喉头颈外科), 赵长青(山西医科大学第二医院耳鼻咽喉头颈外科), 周玥(华中科技大学同济医学院附属协和医院耳鼻咽喉头颈外科), 朱冬冬(吉林大学中日联谊医院耳鼻咽喉头颈外科)

参考文献

- [1] Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al; World Health Organization; GA (2) LEN; AllerGen. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update(in collaboration with the World Health Organization. GA (2) LEN and AllerGen). *Allergy*, 2008, 63: 8-160.
- [2] Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur Respir J*, 2004, 24: 758-764.
- [3] Nathan RA, Meltzer EO, Derebery J, et al. The prevalence of nasal symptoms attributed to allergies in the United States: findings from the burden of rhinitis in an America survey. *Allergy Asthma Proc*, 2008, 29: 600-608.
- [4] Zhang Y, Zhang L. Prevalence of allergic rhinitis in china. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2014, 6: 105-113.
- [5] Zhang L, Han D, Huang D, et al. Prevalence of self-reported allergic rhinitis in eleven major cities in china. *Int Arch Allergy Immunol*, 2009, 149: 47-57.
- [6] 钱迪, 洪苏玲, 杨玉成, 等. 我国西部部分地区变应性鼻炎流行病学抽样调查. *第三军医大学学报*, 2008, 30: 539-542.
- [7] 王泽海, 林文森, 李书彦, 等. 变应性鼻炎与哮喘及特应性皮炎相关性分析. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2012, 47: 379-382.
- [8] 王泽海, 林文森, 李书彦, 等. 变应性鼻炎患病率及相关因素调查. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2011, 46: 225-231.
- [9] Ma Y, Zhao J, Han ZR, et al. Very low prevalence of asthma and allergies in schoolchildren from rural Beijing, China. *Pediatr Pulmonol*, 2009, 44: 793-799.
- [10] Zhang YM, Zhang J, Liu SL, et al. Prevalence and associated risk factors of allergic rhinitis in preschool children in Beijing. *Laryngoscope*, 2013, 123: 28-35.
- [11] Kong WJ, Chen JJ, Zheng ZY, et al. Prevalence of allergic rhinitis in 3-6-year-old children in Wuhan of China. *Clin Exp Allergy*, 2009, 39: 869-874.
- [12] 李烁, 杨琼, 钱迪, 等. 深圳市学龄前儿童变应性鼻炎与反复呼吸道感染相关性的流行病学调查. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2010, 24: 1060-1061.
- [13] 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. *BMC Public Health*, 2011, 11: 437.
- [14] Zhao J, Bai J, Shen K, et al. Self-reported prevalence of childhood allergic diseases in three cities of China: a multicenter study. *BMC Public Health*, 2010, 10: 551.
- [15] 王德云. 应重视对变应性鼻炎的研究. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2005, 40: 163-165.
- [16] Li J, Wang HY, Zhang CQ, et al. Links between allergic rhinitis and asthma. *Chin Med J (Engl)*, 2006, 119: 676-683.
- [17] 王京沂, 康小会, 曹玲. 变应性鼻炎与支气管哮喘的关系. *中国医刊*, 2008, 43: 724-726.
- [18] Nathan RA. The burden of allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*, 2007, 28: 3-9.
- [19] Blaiss MS. Pediatric allergic rhinitis: physical and mental complications. *Allergy Asthma Proc*, 2008, 29: 1-6.
- [20] Lu X, Han D, Xi L, et al. Psychological aspects of female patients with moderate-to-severe persistent allergic rhinitis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 2010, 72: 235-241.
- [21] Lu X, Xi L, Han D, et al. Evaluation of the psychological status in seasonal allergic rhinitis patients. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 2010, 72: 84-90.
- [22] Xi L, Zhang Y, Han D, et al. Effect of asthma, aeroallergen category, and gender on the psychological status of patients with allergic rhinitis. *J Invest Allergol Clin Immunol*, 2012, 22: 264-269.
- [23] 锡琳, 韩德民, 吕晓飞, 等. 变应性鼻炎患者的心理学特点及影响因素分析. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2009, 44: 982-985.
- [24] Li J, Sun B, Huang Y, et al; China Alliance of Research on Respiratory Allergic Disease. A multicentre study assessing the prevalence of sensitizations in patients with asthma and/or rhinitis in China. *Allergy*, 2009, 64: 1083-1092.
- [25] 陈建军, 孔维佳, 项济生, 等. 湖北地区变应性鼻炎变应原年龄特征分析. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2008, 22: 683-685, 694.
- [26] 刘军, 周意, 万静, 等. 恩施州地区变应性鼻炎患者的吸入变应原谱分析. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2011, 25: 649-651, 655.
- [27] 黄芳, 赵艳, 何荆培, 等. 荆门地区变应性鼻炎患者吸入变应原谱分析. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2010, 24: 341-343.
- [28] 姚聆清, 邱建鹤, 巢长江, 等. 江苏省常州地区变应性鼻炎患者变应原分析. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2012, 26: 1066-1069.
- [29] 赵莉, 杨燕, 史丽. 山东省变应性鼻炎患者变应原皮肤点刺试验结果分析. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2013, 27: 22-24.
- [30] 阙镇如, 冉骞, 林丹琪, 等. 泉州地区变应性鼻炎变应原检测分析. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2013, 27: 1148-1150.
- [31] 王成硕, 张罗, 韩德民, 等. 北京地区变应性鼻炎患者吸入变应原谱分析. *临床耳鼻咽喉科杂志*, 2006, 20: 204-207.
- [32] 刘刚, 陆星宇, 任雁威. 甘肃庆阳地区576例变应性鼻炎患者变应原谱分析. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2013, 27: 1307-1309.
- [33] 刘翠萍, 陈瑜. 兰州地区变应性鼻炎患者变应原检测分析. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2012, 47: 1030-1032.
- [34] 武维, 亚力坤·亚生, 陈悦, 等. 新疆昌吉地区1564例变应性鼻炎患者变应原分布分析. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2011, 25: 789-790.

- [35] 彭晓林, 张金梅, 王丽生, 等. 变应性鼻炎患者3292例变应原谱变化分析. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2013, 48: 504-506.
- [36] 杨西, 赵岩, 王成硕, 等. 变应性鼻炎患者10030例吸人性变应原谱分析. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2011, 46: 914-920.
- [37] Han D, Liu S, Zhang Y. Efficacy and safety of fluticasone furoate nasal spray in Chinese adult and adolescent subjects with intermittent or persistent allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*, 2011, 32: 472-481.
- [38] Zhang L, Xu G, Wang X, et al. Mometasone furoate nasal spray reduces symptoms and improves quality of life in Chinese patients with moderate to severe allergic rhinitis: a multicenter open-label study. *Acta Otolaryngol*, 2009, 129: 1463-1468.
- [39] 程雷. 儿童变应性鼻炎治疗中的药物选择和疗程依据. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2011, 46: 15-16.
- [40] Zhang L, Cheng L, Hong J. The clinical use of cetirizine in the treatment of allergic rhinitis. *Pharmacology*, 2013, 92: 14-25.
- [41] 顾之燕. 盐酸氮卓斯汀鼻喷剂治疗变应性鼻炎. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2005, 40: 717-720.
- [42] Han D, Chen L, Cheng L, et al. A multicenter randomized double-blind 2-week comparison study of azelastine nasal spray 0.1% versus levocabastine nasal spray 0.05% in patients with moderate-to-severe allergic rhinitis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 2011, 73: 260-265.
- [43] 吴杏梅, 许庚. 鼻用糖皮质激素联合鼻用抗组胺药在变应性鼻炎中的应用. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2014, 49: 170-172.
- [44] 陆忆, 殷敏, 程雷. 白三烯受体拮抗剂孟鲁司特治疗变应性鼻炎的荟萃分析. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2014, 49: 659-667.
- [45] 周涵, 程雷. 变应性鼻炎药物治疗新观点——解读(荐举)ARIA指南2010年修订版. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2011, 25: 769-770.
- [46] 吴明海, 王秋萍, 张恺, 等. 鼻腔冲洗治疗变应性鼻炎的疗效观察. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2014, 28: 287-289.
- [47] 蔺林, 严文洪, 赵霞. 不同温度生理盐水鼻腔冲洗对变应性鼻炎的治疗作用. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2014, 49: 109-114.
- [48] Li Y, Wang D, Liu Q, et al. Randomized double-blind placebo-controlled crossover study of efficacy of pollen blocker cream for perennial allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy*, 2013, 27: 299-303.
- [49] Tan G, Ma Y, Li H, et al. Long-term results of bilateral endoscopic vidian neurectomy in the management of moderate to severe persistent allergic rhinitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2012, 138: 492-497.
- [50] 刘怀涛, 马瑞霞, 闫小会, 等. 鼻后神经切断术治疗高反应性鼻病的临床观察. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2013, 48: 1032-1034.
- [51] 刘晓玲, 罗鸿, 余晔, 等. 三级预防健康教育管理与生活方式干预在变应性鼻炎治疗中的作用研究. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2012, 26: 783-785, 788.
- [52] Calderon MA, Alves B, Jacobson M, et al. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007, 24: CD001936.
- [53] Radulovic S, Calderon MA, Wilson D, et al. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, 8: CD002893.
- [54] Durham SR, Walker SM, Varga EM, et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med*, 1999, 341: 468-475.
- [55] Eng PA, Reinhold M, Gnehm HP. Long-term efficacy of preseasonal grass pollen immunotherapy in children. *Allergy*, 2002, 57: 306-312.
- [56] Eng PA, Borer RM, Heijnen IA, et al. Twelve-year follow-up after discontinuation of preseasonal grass pollen immunotherapy in childhood. *Allergy*, 2006, 61: 198-201.
- [57] 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. *Allergy*, 2007, 62: 943-948.
- [58] Niggemann B, Jacobsen L, Dreborg S, et al. Five-year follow-up on the PAT study: specific immunotherapy and long-term prevention of asthma in children. *Allergy*, 2006, 61: 855-859.
- [59] Möller C, Dreborg S, Ferdousi HA, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol*, 2002, 109: 251-256.
- [60] Des Roches A, Paradis L, Menardo JL, et al. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. *J Allergy Clin Immunol*, 1997, 99: 450-453.
- [61] Pajno GB, Barberio G, De Luca F, et al. Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. *Clin Exp Allergy*, 2001, 31: 1392-1397.
- [62] Inal A, Altintas DU, Yilmaz M, et al. Prevention of new sensitizations by specific immunotherapy in children with rhinitis and/or asthma monosensitized to house dust mite. *J Invest Allergol Clin Immunol*, 2007, 17: 85-91.
- [63] Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol*, 1998, 102: 558-562.
- [64] Alvarez CE, Bousquet J, Canonica GW, et al. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy*, 2006, 61: 1-20.
- [65] Canonica GW, Bousquet J, Casale T, et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2009. *Allergy*, 2009, 64: 1-59.
- [66] Cox L, Nelson H, Lockey R, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 127: 1-55.
- [67] Ariano R, Berto P, Tracci D, et al. Pharmacoeconomics of allergen immunotherapy compared with symptomatic drug treatment in patients with allergic rhinitis and asthma. *Allergy*

- Asthma Proc, 2006, 27: 159-163.
- [68] Berto P, Bassu N, Incorvaia C, et al. Cost effectiveness of sublingual immunotherapy in children with allergic rhinitis and asthma. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*, 2005, 37: 303-308.
- [69] Berto P, Passalacqua G, Crimi N, et al. Economic evaluation of sublingual immunotherapy vs symptomatic treatment in adults with pollen-induced respiratory allergy: the Sublingual Immunotherapy Pollen Allergy Italy (SPAI) study. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2006, 97: 615-621.
- [70] Bachert C, Vestenbaek U, Christensen J, et al. Cost-effectiveness of grass allergen tablet (GRAZAX) for the prevention of seasonal grass pollen induced rhinoconjunctivitis: a Northern European perspective. *Clin Exp Allergy*, 2007, 37: 772-779.
- [71] Nasser S, Vestenbaek U, Beriot-Mathiot A, et al. Cost-effectiveness of specific immunotherapy with Grazax in allergic rhinitis co-existing with asthma. *Allergy*, 2008, 63: 1624-1629.
- [72] Omnes LF, Bousquet J, Scheinmann P, et al. Pharmacoeconomic assessment of specific immunotherapy versus current symptomatic treatment for allergic rhinitis and asthma in France. Structured abstract. *Allergie Immunol*, 2007, 39: 148-156.
- [73] Brügggen JB, Reubhold T, Brehler R, et al. Cost-effectiveness of specific subcutaneous immunotherapy in patients with allergic rhinitis and allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2008, 101: 316-324.
- [74] Keiding H, Jorgensen KP. A cost-effectiveness analysis of immunotherapy with SQ allergen extract for patients with seasonal allergic rhinoconjunctivitis in selected European countries. *Curr Med Res Opin*, 2007, 23: 1113-1120.
- [75] Petersen KD, Gyrd HD, Dahl R. Health-economic analyses of subcutaneous specific immunotherapy for grass pollen and mite allergy. *Allergol Immunopathol*, 2005, 33: 296-302.
- [76] Schadlich PK, Brecht JG. Economic evaluation of specific immunotherapy versus symptomatic treatment of allergic rhinitis in Germany. *Pharmacoeconomics*, 2000, 17: 37-52.
- [77] 陈建军, 项济生, 王彦君, 等. 变应性鼻炎合并哮喘免疫治疗卫生经济学分析. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2013, 27: 925-928.
- [78] 宋薇薇, 林小平, 柴若楠, 等. 东北地区夏秋季花粉症患者变应原特异性免疫治疗的长期疗效. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2012, 6: 266-271.
- [79] 关凯, 魏庆宇, 尹佳. 葎草花粉变应原免疫治疗疗效和安全性评估. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2012, 6: 279-284.
- [80] 叶世泰, 李美璘, 何海娟, 等. 过敏性鼻炎患者在特异性脱敏治疗中血清IgE的动态观察. *中华耳鼻咽喉科杂志*, 1982, 17: 147-148.
- [81] 文昭明, 叶世泰. 免疫疗法致不良反应的临床观察: 附29例报告. *中华微生物学和免疫学杂志增刊*, 2001, 21: 63-66.
- [82] 张罗, 韩德民. 变应性鼻炎的变应原特异性皮下免疫治疗. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2007, 42: 711-716.
- [83] 尹佳. 北京协和医院变应原制剂应用指南. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2014.
- [84] Wang H, Lin X, Hao C, et al. A double-blind, placebo-controlled study of house dust mite immunotherapy in Chinese asthmatic patients. *Allergy*, 2006, 61: 191-197.
- [85] 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. *Int Arch Allergy Immunol*, 2009, 148: 161-169.
- [86] Wei W, Liu Y, Wang Y, et al. Induction of CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺IL-10⁺ T cells in HDM-allergic asthmatic children with or without SIT. *Int Arch Allergy Immunol*, 2010, 153: 19-26.
- [87] Zhao CQ, Li TL, He SH, et al. Specific immunotherapy suppresses Th2 responses via modulating TIM1/TIM4 interaction on dendritic cells. *Allergy*, 2010, 65: 986-995.
- [88] Lou W, Wang C, Wang Y, et al. Enhancement of the frequency and function of IL-10-secreting type I T regulatory cells after 1 year of cluster allergen-specific immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol*, 2012, 159: 391-398.
- [89] 李靖, 孔维佳, 林江涛. 中国特异性免疫治疗的临床实践专家共识. *中国结核病和呼吸杂志*, 2012, 35: 163-166.
- [90] Li CW, Lu HG, Chen DH, et al. In Vivo and In Vitro Studies of Th17 Response to Specific Immunotherapy in House Dust Mite-Induced Allergic Rhinitis Patients. *PLoS One*, 2014, 9: 91950.
- [91] Feng S, Xu Y, Ma R, et al. Cluster subcutaneous allergen specific immunotherapy for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2014, 9: 86529.
- [92] Zheng R, Wu X, Huang X, et al. Gene expression pattern of Treg and TCR V γ subfamily T cells before and after specific immunotherapy in allergic rhinitis. *J Transl Med*, 2014, 12: 24.
- [93] Chen J, Li B, Zhao Y. A prospective multicenter study of systemic reactions in standardized specific immunotherapy for allergic rhinitis in China. *Am J Rhinol Allergy*, 2014, 28: 40-44.
- [94] 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. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2011, 46: 976-980.
- [95] Zhou H, Tao QL, Wei JM, et al. Trends in Specific Immunotherapy for Allergic Rhinitis: A Survey of Chinese ENT Specialists. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2014, 6: 296-303.
- [96] 白彩明, 汤承祁, 裴潇竹, 等. 变应原疫苗的标准化. *现代生物医学进展*, 2010, 19: 3772-3777.
- [97] Larsen JN, Houghton CG, Vega ML, et al. Manufacturing and standardizing allergen extract in Europe. *Clin Allergy Immunol*, 2008, 21: 283-301.
- [98] Van RR, Chapman D, Ffreira F, et al. The create project: development of certified reference materials for allergenic products and validation of methods for their quantification. *Allergy*, 2008, 63: 310-326.

- [99] Whalen RG, Kaiwar R, Soong NW, et al. DNA shuffling and vaccines. *Curr Opin Mol Ther*, 2001, 3: 31-36.
- [100] Maguire P, Nicodemus C, Robinson D, et al. The safety and efficacy of ALL ERVAX CAT in cat allergic patients. *Clin Immunol*, 1999, 93: 222-231.
- [101] Kowalczyk DW, Ertl CJ. Immune responses to DNA vaccines. *Cell Mol Life Sci*, 1999, 55: 751-770.
- [102] Ou J, Shi W, Xu Y, et al. Intranasal immunization with DNA vaccine coexpressing Der p1 and ubiquitin in an allergic rhinitis mouse model. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2014, 113: 658-665.
- [103] Speeter SL, Nieklas RA, Chapman JA, et al. Symptom severity assessment of allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2003, 91: 105-114.
- [104] Bousquet J, Lund VJ, van Cauwenberge P, et al. Implementation of guidelines for seasonal allergic rhinitis: a randomized controlled trial. *Allergy*, 2003, 58: 733-741.
- [105] Bousquet PJ, Combes C, Neukirch F, et al. Visual analog scales can assess the severity of rhinitis graded according to ARIA guidelines. *Allergy*, 2007, 62: 367-372.
- [106] 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. 变应性鼻炎诊断和治疗指南 (2009年, 武夷山). *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2009, 44: 977-978.
- [107] Shalit M, Schwartz LB, von Allmen C, et al. Release of histamine and tryptase during continuous and interrupted cutaneous challenge with allergen in humans. *J Allergy Clin Immunol*, 1990, 86: 117-125.
- [108] van KV, de Blay F, Folletti I, et al. EAACI position paper: skin prick testing in the diagnosis of occupational type I allergies. *Allergy*, 2013, 68: 580-584.
- [109] Allergen skin testing. Board of Directors. American Academy of Allergy and Immunology. *J Allergy Clin Immunol*, 1993, 92: 636-637.
- [110] Bernstein IL, Storms WW. Practice parameters for allergy diagnostic testing. Joint Task Force on Practice Parameters for the Diagnosis and Treatment of Asthma. The American Academy of Allergy, Asthma and Immunology and the American College of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 1995, 75: 543-625.
- [111] Nelson HS, Knoetzer J, Bucher B. Effect of distance between sites and region of the body on results of skin prick tests. *J Allergy Clin Immunol*, 1996, 97: 596-601.
- [112] Ruëff F, Bergmann KC, Brockow K, et al. Skin tests for diagnostics of allergic immediate-type reactions. Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology. *Pneumologie*, 2011, 65: 484-495.
- [113] 陈建军, 章许京, 王彦君, 等. 前臂不同部位变应原皮肤点刺试验的差异性研究. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2013, 27: 1122-1124.
- [114] Heinzerling LM, Burbach GJ, Edenharter G, et al. GA(2) LEN skin test study I: GA(2)LEN harmonization of skin prick testing: novel sensitization patterns for inhalant allergens in Europe. *Allergy*, 2009, 64: 1498-1506.
- [115] Konstantinou GN, Bousquet PJ, Zuberbier T, et al. The longest wheal diameter is the optimal measurement for the evaluation of skin prick tests. *Int Arch Allergy Immunol*, 2010, 151: 343-345.
- [116] 王向东, 张罗. 气传变应原皮肤点刺试验临床操作指南. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2012, 47: 611-613.
- [117] Heinzerling L, Mari A, Bergmann KC, et al. The skin prick test - European standards. *Clin Transl Allergy*, 2013, 3: 3.
- [118] Luyt D, Ball H, Makwana N, et al; Standards of Care Committee (SOCC) of the British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI). BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy*, 2014, 44: 642-672.
- [119] Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy*, 2012, 67: 18-24.
- [120] King MJ, Lockey RF. Allergen prick-puncture skin testing in the elderly. *Drugs Aging*, 2003, 20: 1011-1017.
- [121] Oppenheimer JJ, Nelson HS. Seasonal variation in immediate skin test reactions. *Ann Allergy*, 1993, 71: 227-229.
- [122] 乔秉善. 变态反应学实验技术. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2002.
- [123] 舒宏, 施秋梅, 檀慧芳. 变应原点刺法与皮内试验法的比较. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2003, 17: 687.
- [124] Oppenheimer J, Nelson HS. Skin testing: a survey of allergists. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2006, 96: 19-23.
- [125] 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. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2009, 23: 88-92.
- [126] Siles RI, Hsieh FH. Allergy blood testing: A practical guide for clinicians. *Cleve Clin J Med*, 2011, 78: 585-592.
- [127] Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, et al. Clinical practice guideline: Allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2015, 152: 1-43.
- [128] Scadding GK. Non-allergic rhinitis: diagnosis and management. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2001, 1: 15-20.
- [129] Settiple RA, Lieberman P. Update on nonallergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2001, 86: 494-507.
- [130] Pattanaik D, Lieberman P. Vasomotor rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2010, 10: 84-91.
- [131] Jovancevic L, Georgalas C, Savovic S, et al. Gustatory rhinitis. *Rhinology*, 2010, 48: 7-10.
- [132] Jacobs RL, Freedman PM, Boswell RN. Nonallergic rhinitis with eosinophilia (NARES syndrome). Clinical and immunologic presentation. *J Allergy Clin Immunol*, 1981, 67: 253-262.
- [133] Ellis AK, Keith PK. Nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2006, 6: 215-220.
- [134] Stevens WW, Grammer LC 3rd. Occupational rhinitis: an update. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2015, 15: 487.
- [135] Moscato G, Vandenplas O, Van Wijk RG, et al; European Academy of Allergology and Clinical Immunology. EAACI position paper on occupational rhinitis. *Respir Res*, 2009, 10: 16.

- [136] Sobol SE, Frenkiel S, Nachtigal D, et al. Clinical manifestation of sinonasal pathology during pregnancy. *J Otolaryngol*, 2001, 30: 24-28.
- [137] Varghese M, Glaum MC, Lockey RF. Drug-induced rhinitis. *Clin Exp Allergy*, 2010, 40, 381-384.
- [138] Lieberman P, Pattanaik D. Nonallergic rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2014, 14: 439.
- [139] 黄选兆, 汪吉宝, 孔维佳. 实用耳鼻咽喉头颈外科学. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 108-109.
- [140] Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI, et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol*, 2008, 122: 1-84.
- [141] Greiner AN, Meltzer EO. Pharmacologic rationale for treating allergic and nonallergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2006, 118: 985-998.
- [142] Kaliner MA. Nonallergic rhinopathy (formerly known as vasomotor rhinitis). *Immunol Allergy Clin North Am*, 2011, 31: 441-455.
- [143] Greiner AN, Meltzer EO. Overview of the treatment of allergic rhinitis and nonallergic rhinopathy. *Proc Am Thorac Soc*, 2011, 8: 121-131.
- [144] Settignano RA. Rhinitis: a dose of epidemiological reality. *Allergy Asthma Proc*, 2003, 24: 147-154.
- [145] Ellis AK, Keith PK. Nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome and related disorders. *Clin Allergy Immunol*, 2007, 19: 87-100.
- [146] Ellegård EK. Clinical and pathogenetic characteristics of pregnancy rhinitis. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2004, 26: 149-159.
- [147] Ellegård EK. The etiology and management of pregnancy rhinitis. *Am J Respir Med*, 2003, 2: 469-475.
- [148] Lockey RF. Rhinitis medicamentosa and the stuffy nose. *J Allergy Clin Immunol*, 2006, 118: 1017-1018.
- [149] Doshi J. Rhinitis medicamentosa: what an otolaryngologist needs to know. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2009, 266: 623-625.
- [150] Lanza DC, Kennedy DW. Adult rhinosinusitis defined. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1997, 117: S1-S7.
- [151] 中华耳鼻咽喉科杂志编辑委员会, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组. 慢性鼻-鼻窦炎诊断和治疗指南(2008年, 南昌). *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2009, 44: 6-7.
- [152] Bakhshae M, Jabari F, Ghassemi MM, et al. The prevalence of allergic rhinitis in patients with chronic rhinosinusitis. *Iran J Otorhinolaryngol*, 2014, 26: 245-249.
- [153] 张田, 陈剑秋, 朱春生, 等. 变应性因素及变应性鼻炎与慢性鼻-鼻窦炎鼻息肉的相关性探讨. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2014, 28: 1278-1281.
- [154] Baroody FM, Mucha SM, deTineo M, et al. Evidence of maxillary sinus inflammation in seasonal allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2012, 146: 880-886.
- [155] 王明婕, 周兵, 李云川, 等. 变应性因素在慢性鼻窦炎鼻息肉发病中的作用. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2010, 17: 257-260.
- [156] Pearlman AN, Chandra RK, Chang D, et al. Relationships between severity of chronic rhinosinusitis and nasal polyposis, asthma, and atopy. *Am J Rhinol Allergy*, 2009, 23: 145-148.
- [157] Lin SY, Reh DD, Navas-Acien A. Allergic rhinitis, chronic rhinosinusitis, and symptom severity: a population-based study. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2012, 2: 51-56.
- [158] Sedaghat AR, Gray ST, Chambers KJ, et al. Sinonasal anatomic variants and asthma are associated with faster development of chronic rhinosinusitis in patients with allergic rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2013, 3: 755-761.
- [159] Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*, 2012, 50: 1-12.
- [160] Rondón C, Campo P, Togias A, et al. Local allergic rhinitis: concept, pathophysiology, and management. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 129: 1460-1467.
- [161] 刘争, 李华斌, 崔永华. 局部变应性鼻炎. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2011, 46: 962-964.
- [162] Zuberbier T, Bachert C, Bousquet PJ, et al. GA² LEN/EAACI pocket guide for allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. *Allergy*, 2010, 65: 1525-1530.
- [163] Kleine-Tebbe J, Bufe A, Ebner C, et al. Specific Immunotherapy (hyposensitization) for IgE-mediated allergic diseases. *Allergo J*, 2010, 33: 3-34.
- [164] Cox L. How safe are the biologicals in treating asthma and rhinitis? *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2009, 5: 4.
- [165] Bernstein DI, Wanner M, Borish L, et al. Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990-2001. *J Allergy Clin Immunol*, 2004, 113: 1129-1136.
- [166] 张罗. 国际变应性鼻炎和哮喘的变应原特异性免疫治疗简明指南介绍. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2011, 46: 611-613.
- [167] 颜光美. 药理学. 北京: 高等教育出版社, 2009: 94-96.
- [168] Kleine-Tebbe J, Bufe A, Ebner C, et al. Die spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen. *Allergo J*, 2009, 18: 508-537.
- [169] Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khahaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2001, 108: 147-334.
- [170] Wöhrl S, Kinaciyan T, Jalili A, et al. Malignancy and specific allergen immunotherapy: the results of a case series. *Int Arch Allergy Immunol*, 2011, 156: 313-319.
- [171] Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI, et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol*, 2008, 122: 1-84.
- [172] Roberts G, Hurley C, Turcanu V, et al. Grass pollen immunotherapy as an effective therapy for childhood seasonal allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2006, 117: 263-268.
- [173] Moote W, Kim H. Allergen-specific immunotherapy. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2011, 7: 1-7.
- [174] Spangfort MD, Larsen JN. Standardization of allergen-specific immunotherapy vaccines. *Immunol Allergy Clin North Am*,

- 2006, 26: 191-206.
- [175] 邱前辉, 卢川, 陈建军, 等. 变应性鼻炎冲击免疫治疗的安全性研究. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2014, 28: 776-784.
- [176] 李琳, 关桂梅, 朱冬冬, 等. 变应性鼻炎标准化螨变应原皮下免疫治疗患者的疗效及安全性. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2012, 47: 445-448.
- [177] 张罗, 王成硕, 王向东, 等. 变应性鼻炎屋尘螨变应原集群免疫治疗与常规免疫治疗的对照研究. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2011, 46: 981-985.
- [178] Lockey RF, Benedict LM, Turkeltaub PC, et al. Fatalities from immunotherapy(IT) and skin testing(ST). *J Allergy Clin Immunol*, 1987, 79: 660-677.
- [179] Reid MJ, Lockey RF, Turkeltaub PC, et al. Survey of fatalities from skin testing and immunotherapy 1985-1989. *J Allergy Clin Immunol*, 1993, 92: 6-15.
- [180] Bemstein DI, Wanner M, Bofish L, et al. Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing; 1990-2001. *J Allergy Clin Immunol*, 2004, 113: 1129-1136.
- [181] Tabar AI, Echechipia S, Garcia BE, et al. Double-blind comparative study of cluster and conventional immunotherapy schedules with *Dermatophagoides pteronyssinus*. *J Allergy Clinical Immunology*, 2005, 116: 109-118.
- [182] Serrano P, Justicia JL, Sanchez C, et al. Systemic tolerability of specific subcutaneous immunotherapy with index-of-reactivity-standardized allergen extracts administered using clustered regimens: a retrospective, observational, multicenter study. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2009, 102: 247-252.
- [183] 张罗, 孙永昌, 韩德民. 中国过敏性鼻炎研究协作组. 变应原特异性皮下免疫治疗. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2011, 46: 1063-1068.
- [184] Webber CM, Calabria CW. Assessing the safety of subcutaneous immunotherapy dose adjustments. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2010, 105: 369-375.
- [185] Montgomery JR. The need for standardizing the aeroallergen immunotherapy missed-dose adjustment protocol. *Allergy Asthma Proc*, 2008, 29: 425-426.
- [186] Larenas-Linnemann DE, Gupta P, Mithani S, et al. Survey on immunotherapy practice patterns: dose, dose adjustments, and duration. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2012, 108: 373-378.
- [187] Zhang L, Wang CS, Han D, et al. Comparative study of cluster and conventional immunotherapy schedules with *dermatophagoides pteronyssinus* in the treatment of persistent allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol*, 2008, 148: 161-169.
- [188] Metcalfe DD, Peavy RD, Gilfillan AM. Mechanisms of mast cell signaling in anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 124: 639-646.
- [189] Simons FE, Arduzzo LR, Bilò MB, et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis. *World Allergy Organ J*, 2014, 7: 9.
- [190] Lieberman P, Richard A, Nicklas RA, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 Update. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 126: 477-480.
- [191] Muraro A, Roberts G, Worm M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*, 2014, 69: 1026-1045.
- [192] Simons FE, Arduzzo LR, Bilò MB, et al; World Allergy Organization. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: summary. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 127: 587-593.
- [193] Simons FE, Arduzzo LR, Dimov V, et al; World Allergy Organization. World Allergy Organization Anaphylaxis Guidelines: 2013 update of the evidence base. *Int Arch Allergy Immunol*, 2013, 162: 193-204.
- [194] Zielen S, Kardos P, Madonini E. Steroid-sparing effects with allergen-specific immunotherapy in children with asthma: A randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 126: 942-949.
- [195] 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. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2012, 47: 804-808.
- [196] Kim SH, Shin SY, Lee KH, et al. Long-term Effects of Specific Allergen Immunotherapy Against House Dust Mites in Polysensitized Patients With Allergic Rhinitis. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2014, 6: 535-540.
- [197] Peng H, Li CW, Lin ZB, et al. Long-term efficacy of specific immunotherapy on house dust mite-induced allergic rhinitis in China. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2013, 149: 40-46.
- [198] Des RA, Paradis L, Knani J, et al. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. V. Duration of the efficacy of immunotherapy after its cessation. *Allergy*, 1996, 51: 430-433.
- [199] Cox L, Compalati E, Kundig T, et al. New directions in immunotherapy. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2013, 13: 178-195.
- [200] Makatsori M, Pfaar O, Calderon MA. Calderon allergen immunotherapy: clinical outcomes assessment. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2014, 2: 123-129.
- [201] Juniper EF, Guyatt GH. Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in rhinoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy*, 1991, 21: 77-83.
- [202] Knisely AJ, Lee S. Advances in subcutaneous immunotherapy. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 2014, 22: 216-220.

(收稿日期: 2015-07-03)

编辑 赵黎明