

儿童过敏性哮喘尘螨过敏原特异性免疫治疗循证指南(医生版)



扫码阅读电子版

中国医药教育协会儿科专业委员会
中华医学会儿科学分会呼吸学组哮喘协作组
福棠儿童医学发展研究中心过敏(变态)反应学科规范化建设研究组
中国医师协会呼吸医师分会儿科呼吸工作委员会
中国研究型医院学会儿科学专业委员会
中国非公立医疗机构协会儿科专业委员会
中国中药协会儿童健康与药物研究专业委员会
中国医药新闻信息协会儿童安全用药分会
中国初级卫生保健基金会儿科专家委员会
全球儿科呼吸联盟

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

【摘要】 儿童过敏性哮喘(AA)的患病率呈现不断增长的趋势,尘螨是最常见的吸入性过敏原,尘螨过敏原特异性免疫治疗(AIT)是过敏性疾病的对因治疗。当前我国临床医师在儿童AA的尘螨AIT实践中存在诸多问题。为此,基于国内外循证医学证据,结合专家经验,组织专家组制定本指南,就尘螨AIT的适应证、治疗时机、治疗途径、临床疗效评估、不良反应的防治管理、联合用药等方面进行详细阐述,旨在进一步规范AA患儿尘螨AIT的应用,提高儿童AA的诊疗管理水平。

【关键词】 儿童;过敏性哮喘;尘螨;特异性免疫治疗

DOI:10.3760/cma.j.cn101070-20240223-00106

Evidence-based guideline for dust mite allergen immunotherapy in children with allergic asthma(Medical Version)

China Medicine Education Association Committee on Pediatrics
Cooperative Group of Asthma, the Subspecialty Group of Respiratory, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association
The Group of Standardized Construction for Allergy Disciplinary, Futang Research Center of Pediatric Development
Chinese Medical Doctor Association Committee on Respiratory Pediatrics
Chinese Research Hospital Association Committee on Pediatrics
Chinese Non-Government Medical Institutions Association Committee on Pediatrics
China Association of Traditional Chinese Medicine, Committee on Children's Health and Medicine Research
China News of Drug Information Association, Committee on Children's Safety Medication
China Primary Health Care Education Foundation Committee on Pediatrics
Global Pediatric Pulmonology Alliance

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

【Abstract】 The prevalence of allergic asthma(AA) in children is increasing trend. Dust mite is the most common inhaled allergen. Dust mite allergen immunotherapy(AIT) is the cause treatment of allergic diseases. Currently, there are many problems of dust mite AIT in children with AA among clinical physicians in China. Therefore, based on evidence-based medicine at home and abroad, combined with the experience of experts, this guideline was formulated, which includes indications, treatment timing, treatment approaches, clinical efficacy evaluation, prevention and management of adverse reactions and drug combination of dust mite AIT. This guideline aims to further standardize the application of dust mite AIT in children with AA and improve the diagnosis, treatment and management level of AA in children.

【Key words】 Child; Allergic asthma; Dust mite; Allergen immunotherapy

DOI:10.3760/cma.j.cn101070-20240223-00106

过敏性疾病是一种常见病和多发病,是世界卫生组织(World Health Organization, WHO)定义的全局第六大疾病^[1]。哮喘是常见的过敏性疾病之一。研究已证实,哮喘的本质是气道慢性炎症,病理生理特征主要为气道高反应性和气道重构,其临床症状和气流受限具有可变

性。近年来哮喘发病率呈上升趋势,截至2010年,中国儿童哮喘患病率较20年前增长了193%,达到3.02%^[2],哮喘具有不同的临床表型,而过敏性哮喘(allergic asthma, AA)是其中一个重要的表型,在儿童哮喘中占比高达80%以上,给患儿学习生活和社会经济带来严重影

响^[3]。一项对中国 26 个城市 36 家医院的过敏性鼻炎 (allergic rhinitis, AR) 和/或 AA 患者的流行病学调查显示,过去 10 年,尘螨(户尘螨 65.4%, 粉尘螨 65.1%) 仍然是 AR 和/或 AA 患儿中最常见的过敏原^[4]。尘螨是中国南方儿童发生 AA 的主要过敏原^[5]。尘螨广泛分布于居室环境中,单纯依靠避免螨过敏原暴露进行症状控制非常困难,且长期药物治疗导致患者依从性和耐受性较低。因此,尘螨过敏原特异性免疫治疗 (allergen immunotherapy, AIT) 对儿童气道过敏性疾病尤为重要,是唯一能够改变疾病自然病程的治疗方式。目前国内外尚缺乏 AA 患儿尘螨 AIT 的诊疗指南,导致临床工作中出现诊断与治疗不规范、理论与实践脱节等现象,不仅影响治疗效果,同时造成医疗资源的浪费。因此,有必要制订切实可行的临床循证指南以指导儿科、变态反应科医师以及基层医师如何正确认识及管理儿童 AA。本指南围绕儿童 AA 诊疗实践中的热点话题,基于国内外循证证据和专家经验,在 2018 年《儿童气道过敏性疾病螨特异性免疫治疗专家共识》^[6] 基础上进行更新并制订推荐意见。

本指南制订参考《世界卫生组织指南制订手册》^[7] 和《中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则 (2022 版)》^[8], 撰写参考指南研究与评价工具 (appraisal of guidelines for research and evaluation, AGREE II)^[9] 和卫生保健实践指南报告条目 (reporting items for practice guidelines in health care, RIGHT)^[10]。指南设立指导委员会、专家组和秘书组,由儿童呼吸科、消化科、皮肤科、变态反应科、药学、循证医学等学科领域的 37 名专家、学者和研究人员组成,均声明不存在经济或学术等利益冲突。指南目标使用者为儿科医师、变态反应科医师及基层医师等医务工作者,目标人群为疑似或诊断为 AA 的儿童 (0 ~ 18 岁)。

本指南通过问卷调查拟定了 19 个临床问题,检索外文数据库 (PubMed、Embase)、中文数据库 (中国知网、万方数据),检索词主要包括 AA、IgE 介导、皮肤点刺试验 (skin-prick tests, SPT)、总 IgE (total IgE, tIgE)、特异性 IgE (specific IgE, sIgE)、严重过敏反应、皮下免疫治疗 (subcutaneous immunotherapy, SCIT)、舌下免疫治疗 (sublingual immunotherapy, SLIT)、抗 IgE 治疗等,检索时限为建库至 2023 年 10 月 31 日,并对证据进行整合与质量评价。本指南采用证据推荐分级评估、制订与评价方法 (grading of recommendations assessment, development and evaluation, GRADE) 系统对证据进行分级 (表 1),并形成推荐意见。指南专家组对推荐意见进行投票并征求意见 (同意率 $\geq 90\%$ 为强推荐;同意率在 75% ~ 90% 为弱推荐;同意率 $< 75\%$ 不形成推荐),秘书组根据反馈意见进行全文修改,再交由指导委员会审核批准后,指南最终定稿^[11]。指南工作组将根据证据更新情

况,在 5 年内适时启动更新^[12]。指南撰写流程见图 1。

指南围绕 AA 诊断、治疗中存在的相关问题展开,旨在规范 AA 患儿尘螨 AIT 诊疗实践,提高诊疗水平并加强过敏性疾病的管理。尘螨 AA 诊疗流程见图 2。

表 1 GRADE 证据质量分级与推荐强度分级

Table 1 Evidence grade and recommendation strength according to grading of recommendations assessment, development and evaluation

分级	描述	研究类型
证据等级		
高 (A)	非常确信真实疗效接近估计疗效	Meta 分析、系统评价、多个随机对照试验
中 (B)	对估计疗效信心一般,真实疗效可能接近估计疗效,但亦有可能差别很大	降级的 Meta 分析、系统评价、多个随机对照试验;单个随机对照试验;高质量大样本非随机试验;高质量病例对照或者队列研究
低 (C)	对估计疗效信心有限,真实疗效与估计疗效可能有很大差别	降级的单个随机对照试验;中低质量大样本非随机试验;中低质量病例对照或者队列研究
极低 (D)	对估计疗效几乎无信心,真实疗效与估计疗效很可能有很大差别	描述性研究;病例报告;病例系列;专家共识
推荐强度		
强推荐	明确显示干预措施利大于弊或者弊大于利	
弱推荐	利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当	

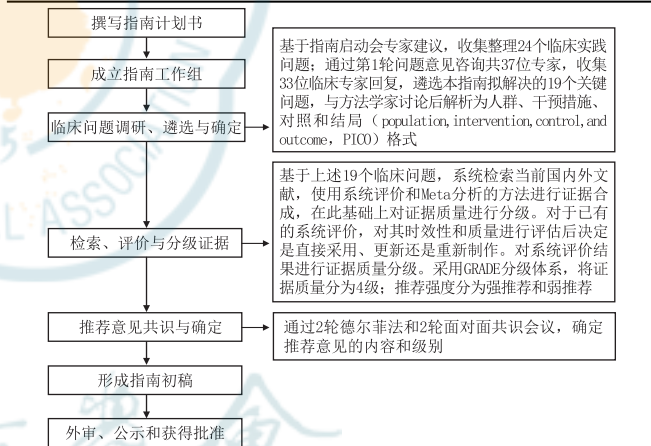


图 1 指南撰写流程图

Figure 1 Flow chart of guide writing

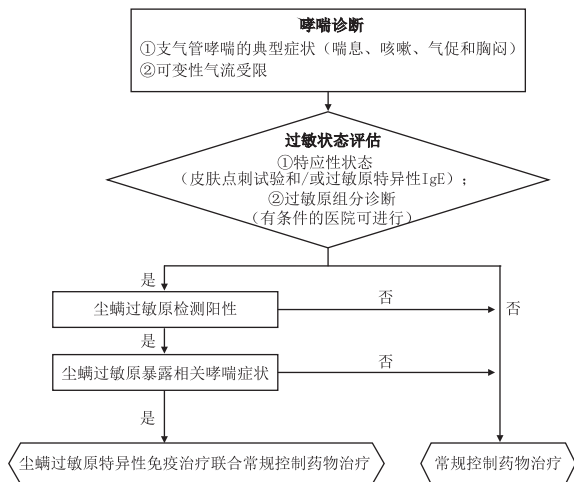


图 2 尘螨过敏性哮喘诊疗流程图

Figure 2 Flow chart of diagnosis and treatment on allergic asthma sensitized to dust mite

1 儿童 AA 中尘螨 AIT 的适用者

临床实践中,尘螨 AIT 适用于以下 AA 患儿:(1)轻-中度 AA 患儿,过敏原检测证实尘螨是唯一(或主要)的过敏原,且无法完全避免接触。(2)轻-中度 AA 合并 AR (和/或过敏性结膜炎)患儿,过敏原检测证实尘螨是其唯一(或主要)的过敏原,且无法完全避免接触。(3)轻-中度 AA 合并特应性皮炎患儿,过敏原检测证实尘螨是其唯一(或主要)的过敏原,且无法完全避免接触^[6]。

问题 1: SPT 检测结果是否可以指导患儿的 AIT 选择?

推荐意见: SPT 检测结果可以指导患儿的 AIT 选择。推荐 SPT 与尘螨暴露后出现 AA 相关症状(喘息、咳嗽、气促和胸闷,伴或不伴鼻部、眼部症状)或者尘螨引起的 AA 规范治疗后控制仍不理想相结合,即 SPT 与病史相结合,以指导患儿的 AIT 选择,不建议仅依据 SPT 检测结果指导患儿的 AIT 选择(强推荐)。

推荐依据: SPT 具有快速、灵敏、简便、成本低等优点,是目前临床上最常用的过敏原体内检测方法。SPT 阳性仅代表患儿对某种过敏原致敏,并不意味着患儿一定出现临床过敏症状,不能诊断患儿对某种过敏原过敏^[13-14],SPT 风团平均直径越大与临床过敏性疾病越相关,但与疾病严重程度无关^[15](证据等级 D)。皮肤反应性(如皮肤不敏感、局部过敏或皮肤划痕征阳性)、酒精(乙醇)过敏、近期用药、操作手法、操作部位、其他疾病和过敏原点刺液质量等因素均可导致 SPT 检测结果出现假阴性或假阳性^[14,16]。国外多项研究显示,仅依靠 SPT 检测进行过敏诊断出现假阴性的概率达 25.0% ~ 45.2%^[17-19]。同时 SPT 阳性反应等级仅反映患者对该过敏原的敏感程度,不能反映过敏性疾病的严重程度^[16]。尘螨 AIT 选择需同时具备 SPT 结果(++ 以上)和临床尘螨暴露后 AA 相关症状^[6,20]。临床专科医师需结合病史解读 SPT 阳性的临床意义,以指导患者的 AIT 选择^[14,16](证据等级 D)。虽然证据级别较低,但鉴于 SPT 检测是目前临床常规检测手段,因此仍为强推荐。

问题 2: 血清过敏原 sIgE 和 tIgE 是否可以指导患儿 AIT 选择?

推荐意见: (1)血清过敏原 sIgE 可以指导患儿 AIT 选择。推荐 sIgE 水平与尘螨暴露后出现 AA 相关症状(同问题 1 描述)或者 AA 规范治疗后控制仍不理想相结合,即血清过敏原 sIgE 与病史相结合,以指导患儿的 AIT 选择,不建议仅依据 sIgE 指导患儿的 AIT 选择(强推荐)。

(2)血清 tIgE 水平不可以指导患儿的 AIT 选择(强推荐)。

推荐依据: 过敏性疾病的体外血清学诊断包括血清过敏原 sIgE 和 tIgE 检测。2017 年欧洲过敏及临床免疫学会(European Academy of Allergy and Clinical Immunology,

EAACI)指出,sIgE 和接触过敏原后出现症状是过敏性疾病的唯一诊断标准,也是临床上启动 AIT 的标准^[21](证据等级 D)。sIgE 检测包括定性检测和定量检测。定性检测可以明确致敏的主要过敏原,但不能检测出 sIgE 浓度,目前不推荐作为 sIgE 检测方法^[22-23]。定量检测(含量测定)可精准检测血清中 sIgE 水平,客观反映机体的致敏情况,但试剂质量、检测仪器、检测方法灵敏度和特异度等因素导致检测结果存在差异,所以要求严格控制实验室质量。sIgE 检测适用于任何年龄的患者,不受服药情况限制,临床上 sIgE 水平需结合病史评估过敏性疾病严重程度,sIgE 水平 ≥ 0.70 kUA/L 且有螨暴露后 AA 相关症状,可以考虑启动尘螨 AIT^[6](证据等级 D)。虽然证据级别较低,但鉴于 sIgE 是目前临床常规检测手段,因此仍为强推荐。

单独血清 tIgE 水平不能作为判定过敏状态的可靠标志^[24-25]。tIgE 水平高于正常阈值仅代表 I 型过敏反应的可能性大,不能诊断为过敏性疾病;低值或正常值也不能排除存在 IgE 介导的疾病^[13,16,26]。且 tIgE 水平受年龄、性别等因素影响^[27],多项研究发现,AIT 期间患者 tIgE 变化水平与疗效无相关性^[28-30]。临床中不推荐血清 tIgE 水平指导患者 AIT 选择(证据等级 D)。

问题 3: AIT 对含尘螨的多重过敏原过敏患儿是否有效?

推荐意见: 尘螨 AIT 对以尘螨为主要过敏原的多重过敏原过敏患儿有效(强推荐)。

推荐依据: 多项研究证实尘螨 AIT 可改善对含尘螨的多重过敏原过敏患儿的哮喘症状评分(asthma symptom scores, TASS)和药物评分(total medication scores, TMS)^[31-33]。国内一项关于单一尘螨过敏和尘螨合并霉菌的儿童 AA 行尘螨 AIT 临床疗效研究显示,尘螨 AIT 12 个月和 24 个月后,组间哮喘控制问卷(asthma control questionnaire, ACQ)评分、TMS、肺功能改善程度差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),提示尘螨 AIT 对尘螨单致敏和多致敏 AA 患儿均有效^[32](证据等级 B)。少数研究结果显示,尘螨 AIT 对尘螨单致敏 AA 患儿的疗效优于多致敏患儿^[34-35]。Kim 等^[34]研究纳入 130 例 AA 患儿,年龄 6 ~ 8 岁,研究结果显示,尘螨 AIT 18 个月后,尘螨单致敏组的 TASS 和 sIgE 水平均显著低于多致敏组患儿(均 $P < 0.05$)(证据等级 C)。影响不同研究结果差异的因素可能有主要过敏原不同、研究指标选择差异以及疗效判定标准不一致,但研究均提示尘螨 AIT 对以尘螨为主要过敏原的多重过敏原过敏的 AA 患儿有效。

2 儿童 AA 尘螨 AIT 的时机

问题 4: 尘螨 AA 患儿开始 AIT 的最低年龄是多大?

推荐意见: 推荐尘螨 SCIT 用于 ≥ 5 岁尘螨 AA 患儿,尘螨 SLIT 用于 ≥ 4 岁尘螨 AA 患儿(强推荐)。

推荐依据:2018 年我国《儿童气道过敏性疾病螨特异性免疫治疗专家共识》推荐 SCIT 可用于 ≥ 5 岁患儿^[6], 美国哮喘教育和预防项目 (national asthma education and prevention program, NAEPP) 建议 ≥ 5 岁轻-中度 AA 患儿, 在哮喘得到控制的情况下使用 SCIT 作为标准药物的辅助治疗^[36] (证据等级 D)。多项临床研究证实, SCIT 治疗 ≥ 5 岁 AA 伴或不伴 AR 患儿可改善鼻炎和哮喘临床症状, 减少哮喘基础用药量, 减少哮喘复发, 且安全性良好^[35, 37-39]。一项随机对照研究纳入 48 例 ≥ 5 岁的尘螨 AA/AR 患儿, 与单纯药物治疗相比, 尘螨 SCIT 联合药物治疗 1 年后可显著降低鼻炎和哮喘症状总评分 (total symptom scores, TSS)、TMS、视觉模拟评分 (visual analogue scale, VAS)、皮肤对尘螨的反应性 (均 $P < 0.05$) 和尘螨 sIgE 水平 ($P = 0.03$)^[40] (证据等级 B)。一项观察性研究纳入 125 例 ≥ 5 岁的尘螨 AA 患儿, 与治疗前相比, 尘螨 SCIT 治疗 26 周和 52 周后均可显著减少哮喘基础用药数量 (均 $P < 0.01$) 且第 52 周末随访发现哮喘复发率仅为 10.3%, 治疗期间未发生严重不良反应^[39] (证据等级 C)。

2018 年我国《儿童气道过敏性疾病螨特异性免疫治疗专家共识》推荐 SLIT 可用于 ≥ 3 岁患儿^[6], NAEPP 指南建议 SLIT 可用于 ≥ 5 岁患儿^[36]。多项临床研究显示, 尘螨 SLIT 治疗 ≥ 4 岁 AA 伴或不伴 AR 患儿可改善鼻炎和哮喘临床症状, 并可预防哮喘进展, 减少产生新的过敏原, 且安全性良好^[41-43]。一项观察性研究显示, 与治疗前相比, 尘螨 SLIT 1 年后, 可显著改善 ≥ 4 岁 AA 伴 AR 患儿的 TASS、鼻炎症状评分 (total rhinitis symptom scores, TRSS)、TSS、TMS、VAS (均 $P < 0.01$)^[44] (证据等级 C)。一项随机对照研究显示, 与单独药物治疗相比, 尘螨 SLIT 联合药物治疗 ≥ 5 岁尘螨 AR 伴或不伴 AA 患儿, 3 年后可显著降低新的过敏原出现 (3.1% 比 34.8%; $RR = 16.85$, 95% CI : 5.73 ~ 49.13), 并预防哮喘进展 (1.5% 比 28.8%; $RR = 0.04$, 95% CI : 0.01 ~ 0.17)^[45] (证据等级 B)。SLIT 也可考虑作为过敏高风险患儿的一级预防措施, 一些研究在 < 18 个月的过敏高风险婴儿预防性使用 SLIT^[46-47]。有研究发现, 与安慰剂相比, SLIT 2 年后可显著降低对过敏原的敏感性 (9.4% 比 25.5%, $P = 0.03$)^[47], 6 年后哮喘患病率降低 (2.9% 比 13.5%, $P = 0.11$)^[48] (证据等级 C)。这为更低年龄组哮喘高风险患儿早期进行 SLIT 提供了依据, 但仍需进一步开展大样本、多中心的临床研究加以验证。

回顾性队列研究显示, 与青少年 (12 ~ 17 岁) 患儿相比, SCIT 在儿童 (5 ~ 11 岁) 中的依从性更高 (47.9% 比 41.3%, $P < 0.001$)^[49] (证据等级 B)。且与年龄较小的患儿 (5 岁以下) 相比, SCIT 在 6 ~ 15 岁的患儿中引起全身不良反应的发生率更低 ($< 30\%$ 比 $> 45\%$, $P <$

0.01)^[50] (证据等级 B)。同时考虑到医师或监护人与 5 岁以下患儿的沟通较为困难, 全身不良反应发生早期难以及时发现, 且皮下注射属有创治疗, 年龄较小的患儿难以接受等原因^[6, 51], ≥ 5 岁的患儿使用 SCIT 治疗的安全性和依从性更高。目前大多数 SLIT 在儿童人群中的临床研究纳入的螨 AA 患儿 ≥ 4 岁, 且 SLIT 已在 < 18 个月的高风险患儿中开展相关研究, 因此未来 AIT 有望在更低年龄组的患儿中广泛应用。

问题 5: 螨 AA 患儿是否应该尽早启动 AIT?

推荐意见: 推荐螨 AA 控制不理想的患儿尽早启动 AIT (强推荐)。

推荐依据: WHO 指出, 儿童期是接受 AIT 的最佳时期, 应尽早启动 AIT 以阻断过敏性疾病的进展^[52]。2018 年我国《儿童气道过敏性疾病螨特异性免疫治疗专家共识》以及 2014 年世界过敏组织 (World Allergy Organization, WAO) 指出, 只要临床诊断明确, AIT 应尽早开始, 尤其在儿童, 不需要以药物治疗无效为前提, 尽早启动 AIT 对过敏性疾病的预后具有重要意义^[6, 53]。

2019 年 EAACI 指南和 2020 年 NAEPP 指南推荐 AIT 作为 AA 患儿常规治疗的附加治疗, 以减轻症状和减少对对症药物的使用^[20, 36]。基于 AIT (SLIT) 在 ≥ 14 岁螨 AA/AR 患者中的数据^[54-55], 全球哮喘防治倡议 (Global Initiative For Asthma, GINA) 2017 版首次将 AIT (SLIT) 引入哮喘治疗^[56]。GINA 2022 版明确指出 ≥ 12 岁儿童和成人哮喘患者中, 在 GINA 阶梯治疗第 2 步即可联合尘螨 SLIT 作为附加治疗^[57] (证据等级 D)。多项研究显示, AIT 可明显减轻尘螨单致敏或以尘螨为主要过敏原的 AA 和/或 AR 患儿哮喘、鼻炎症状, 减少用药, 降低 VAS 评分和气道高反应, 在停药后数年仍能维持长期疗效, 且安全性较好^[35, 58-60]。AIT 可降低螨 AA 患儿新发过敏原的致敏风险^[61-62]。一项随机对照研究显示, 尘螨单致敏患儿在药物治疗的基础上进行 3 年的 SCIT, 与单纯药物治疗组相比, SCIT 组未出现新发过敏原, 且研究期间未发生局部或全身不良反应^[62] (证据等级 B)。一项观察性研究显示, ≥ 14 岁患者接受 AIT 治疗可显著降低哮喘从 GINA 第 1 步进展到 GINA 第 3 步 ($HR = 0.87$, 95% CI : 0.80 ~ 0.95) 的可能性, 以及从 GINA 第 3 步进展到 GINA 第 4 步 ($HR = 0.66$, 95% CI : 0.60 ~ 0.74) 的可能性^[63] (证据等级 C)。药物经济学研究通过比较总用药成本、增量用药成本和治疗效果, 调查 SCIT 与常规药物治疗螨 AA 儿童和青少年患者的效益, 结果显示, 与基础药物治疗组相比, SCIT 联合基础药物治疗组在治疗 1 年后药物成本稳步下降。治疗 3 年后, 成本效益差异有统计学意义^[64] (证据等级 D)。对于尘螨单致敏或以尘螨为主要过敏原的 AA 和/或 AR 患儿, AIT 可显著改善哮喘、鼻炎症状, 减少患儿用

药,同时可降低新发过敏原的致敏风险。建议螨 AA 患儿尽早启动 AIT。

3 儿童 AA 尘螨 AIT 的用药方式

问题 6: 儿童 AA 尘螨 AIT 方式包括哪些?

推荐意见: 儿童 AA 尘螨 AIT 方式主要包括 SCIT 和 SLIT。SCIT 初始治疗阶段的方式包括常规免疫治疗和集群免疫治疗。SLIT 剂型有舌下滴剂、舌下喷剂和舌下片剂(强推荐)。

推荐依据: 目前临床上用于治疗过敏性疾病的 AIT 方式主要有 SCIT 和 SLIT,分为初始治疗和维持治疗 2 个阶段,治疗时间一般不低于 3 年^[65-67](证据等级 D)。SCIT 是 AIT 最传统的给药途径^[68]。根据初始治疗阶段注射频率的不同,分为常规免疫治疗和加速免疫治疗,集群免疫治疗属于加速免疫治疗方式^[69](证据等级 D)。国内目前应用更为广泛的治疗方式是常规免疫治疗与集群免疫治疗,SCIT 常规治疗方案在初始治疗阶段一般每周治疗 1 次,每次注射 1 针,14~16 周达到维持剂量^[70]。多项研究表明,集群免疫治疗与常规免疫治疗的安全性无显著差异,二者不良反应发生率低,但集群免疫治疗可更早改善症状并减少药物使用^[70-73](证据等级 B)。目前国内获批上市的 SCIT 制剂仅有 2 种,分别为“屋尘螨变应原制剂”和“螨变应原注射液”。研究显示,SCIT 制剂在治疗 AR/AA 方面疗效显著,全身不良反应发生率低,安全性好^[74-75](证据等级 C)。

SLIT 是 AIT 另外一种给药途径,在国际临床研究中,其安全性和有效性较好^[76-78](证据等级 B)。SLIT 剂型包括滴剂、喷剂和片剂。目前国内上市的 SLIT 制剂仅有粉尘螨滴剂,用于粉尘螨过敏引起的 AR/AA^[79]。临床研究(NCT04145219)显示,尘螨变应原舌下片剂在 5~11 岁 AR 伴或不伴 AA 患儿中有效性与安全性良好。目前尘螨变应原舌下片剂、舌下喷剂已在中国部分地区先行使用,为中国尘螨过敏患者提供新的治疗选择。

问题 7: 对于尘螨 AA 患儿是否考虑集群疗法? 集群方案如何选择?

推荐意见: (1) 尘螨 AA 患儿可以考虑集群疗法。建议在设施完善的治疗中心对尘螨 AA 患儿进行集群免疫治疗,并加强安全性观察(弱推荐)。

(2) SCIT 集群方案缩短初始治疗阶段,在 4~8 周内加速进入维持治疗阶段,维持治疗阶段每 4~6 周注射 1 次(弱推荐)。

推荐依据: 集群免疫治疗是近年来提出的 AIT 方案,国内外多项研究证实,集群免疫治疗有效性及安全性与常规免疫治疗相比无显著差异^[72,80-81],但常规免疫治疗在初始治疗阶段需频繁注射(几乎每周 1 次),所需时间较长(共 16 次),持续时间 4 个月余,频繁就诊导致患者依从性差(证据等级 B)。集群免疫治疗可明显缩

短初始治疗阶段时间,但方案未统一,目前常用方案为:初始治疗阶段每周进行 2~3 针次的注射,一般 4~8 周可达到维持治疗阶段^[82](证据等级 D)。2009 年,Zhang 等^[83]开创了国内集群免疫治疗的先河,他们采用的集群免疫治疗方案目前我国应用较为广泛(证据等级 C)。2018 年尘螨过敏原制剂(ALK-depot SQ[®] 503)的集群免疫治疗方案获德国药监局批准,首次注射剂量为 300 SQ-U,7 周后剂量达到 100 000 SQ-U,累计注射针次为 7 针^[84]。两种方案维持治疗阶段均每 4~8 周注射 1 次,具体注射间隔时间需根据患者个体差异和药物耐受情况进行调整。

多项研究发现,在尘螨 AA 患儿中,集群免疫治疗较常规免疫治疗可更快达到维持剂量^[73,85-86]。另有研究发现与常规免疫治疗相比,集群免疫治疗可更快改善临床症状,提高患者依从性,减少医疗费用^[72,87]。随机双盲对照研究显示,集群免疫治疗达到维持剂量的时间较常规免疫治疗缩短 46%,起效时间较常规免疫治疗提前 6 周^[72](证据等级 B)。前瞻性随机对照研究显示,集群免疫治疗在初始治疗阶段可节省成本 244.95 欧元/人^[87](证据等级 B)。

有研究显示,常规免疫治疗与集群免疫治疗局部不良反应发生率、速发全身不良反应发生率、迟发全身不良反应发生率无明显差异,且集群免疫治疗全身不良反应均为轻度^[73](证据等级 C)。但目前临床应用集群免疫治疗 AA 患儿的循证医学证据较少,需进一步加强安全性观察。

4 AIT 的临床疗效评估

问题 8: 如何选择评估 AIT 的疗效指标?

推荐意见: (1) 评估 AIT 疗效的核心指标:需对患儿临床症状、用药情况、自我感受进行评估。疗效评估工具包括:症状用药综合评分(combined symptom-medication scores,CSMS)(或 TASS、TMS)、VAS、哮喘控制测试(asthma control test,ACT)(≥12 岁儿童)、儿童哮喘控制测试(childhood asthma control test,C-ACT)(4~11 岁儿童)、儿童哮喘生活质量问卷(paediatric asthma quality of life questionnaire,PAQLQ)(强推荐)。

(2) 评估 AIT 疗效的其他指标:包括肺功能、改良中文版儿童呼吸和哮喘控制测试(test for respiratory and asthma control in kids,TRACK)(适用于 <5 岁儿童)、吸入性糖皮质激素(inhaled corticosteroid,ICS)减量或停药、SPT、sIgE、特异性免疫球蛋白 G4 抗体(specific immunologic G4 antibody,sIgG4)以及其他生物标志物(强推荐)。

推荐依据: CSMS(或 TASS、TMS)作为 AIT 疗效评估指标,临床一致性高,数据易获得。VAS 在呼吸道过敏的病情评估方面有重要作用,可直观反映患者症状改

变及生活质量受影响程度^[6]。研究显示,与标准治疗/安慰剂相比,SLIT/SCIT 后患儿 TASS 和 TMS 显著降低,VAS 显著下降^[31,40,78,88-90](证据等级 B)。在欧洲,推荐 PAQLQ、ACT、C-ACT、第 1 秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV₁)、哮喘每年加重程度及口服皮质类固醇使用情况作为儿童重症哮喘的核心指标集。结合我国应用情况,推荐 ACT 或 C-ACT、PAQLQ、FEV₁ 作为核心指标。ACT(适用于 ≥12 岁儿童)或 C-ACT(适用于 4~11 岁儿童)是对哮喘病情定期评价的重要参考依据^[6],国内应用广泛。研究显示,AIT 后患儿 ACT 或 C-ACT 有显著改善^[35,91-92](证据等级 C)。PAQLQ 是目前已知在国际上应用最为广泛的生命质量量表之一,研究显示,中文版的 PAQLQ 信度、效度检验均符合统计学的要求^[93](证据等级 D)。

2019 年中国过敏性哮喘诊治指南(第一版)指出肺功能情况可用于评估 AIT 的远期疗效^[65],FEV₁ 和呼气峰流速(peak expiratory flow, PEF)反映气道阻塞的严重程度,是客观判断哮喘病情最常用的评估指标^[94]。研究显示,AIT 后患儿 FEV₁ 等各项肺功能指标逐步改善^[31,91,95-97](证据等级 B)。TRACK 是客观评估 5 岁以下儿童哮喘控制水平的量化工具,其有效性和可靠性在国际上已得到验证^[98]。改良中文版 TRACK 可作为一种有效及可靠的辅助工具,对 5 岁以下哮喘患儿症状进行量化评估^[99-100](证据等级 D)。ICS 减量或停药是临床上评估尘螨 AIT 疗效的终点指标之一,临床相关性好,哮喘相关指南建议一旦哮喘得到控制即可减量^[101](证据等级 D)。SPT 在过敏原体内检测中应用广泛。相关研究显示,AIT 后皮肤对尘螨的反应性降低^[40,78,89](证据等级 B)。过敏原体外检测包括血清 sIgE、sIgG4 以及特异性细胞因子。研究显示,螨 AA 患儿行 SLIT/SCIT 后,血清 sIgE 水平降低^[40,102],sIgG4 水平有升高趋势^[78,103](证据等级 B)。目前尚无明确用于预测尘螨 AIT 临床疗效的生物标志物,有研究发现白细胞介素(interleukin, IL)-33、IL-23、 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)、IL-17A 可作为 AIT 早期临床疗效的生物标志物,但仍需进一步研究证实^[104](证据等级 D)。

问题 9: AIT 期间进行疗效评估的时点是什么?

推荐意见: (1) 起效时点: 建议 AIT 后 3~6 个月进行治疗效应评估。若治疗 1 年后仍无效,且排除影响疗效的相关因素后,建议终止 AIT(强推荐)。

(2) 维持疗效时点: 建议在尘螨 AIT 后 1 年进行维持治疗效应评估,以指导患儿后续治疗药物的使用(强推荐)。

推荐依据: 目前国内外尚缺乏 AA 相关尘螨 AIT 疗效评估的指南/共识推荐。2019 年中国 AA 指南将 AIT 的疗效分为近期疗效和远期疗效,近期疗效即评估哮喘

的控制水平,远期疗效需评估哮喘急性发作的风险及肺功能下降的趋势^[65]。2019 年 EAACI 指南建议将 AIT 后 1 年的疗效作为是否继续 AIT 的指标^[20]。

2018 年我国《儿童气道过敏性疾病螨特异性免疫治疗专家共识》指出,AIT 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^[6]。多项临床研究表明,尘螨 SCIT 治疗 AA 患儿 3~6 个月后,可显著改善 TASS、TMS 和血清 sIgG4 水平(均 $P < 0.05$)^[105-107]。随机对照研究结果显示,尘螨 SLIT 治疗 AA 和 AR 患儿 6 个月后显著降低 TSS($P < 0.05$)^[108](证据等级 B)。尘螨变应原舌下片剂作为另外一种 SLIT 手段,可用于中-重度尘螨 AR 患儿的治疗。随机对照研究发现,中-重度尘螨 AR 患儿应用尘螨变应原舌下片剂治疗 1 年后显著改善平均每日鼻炎综合总评分(total combined rhinitis score, TCRS)($P < 0.05$)^[76,109-110](证据等级 B),但尚缺乏在螨 AA 患儿中开展相关研究。综上所述,建议 AIT 后 3~6 个月进行治疗效应评估。尘螨 AIT 1 年后,过敏症状得以改善并维持,可考虑降低合并用药的剂量或减少合并用药的种类。观察性研究纳入螨 AA 患儿 125 例,SCIT 1 年后,AA 症状缓解且对症用药显著减少($P < 0.05$),提示 AIT 1 年后评估可指导患儿后续治疗药物的使用^[39](证据等级 C)。

问题 10: AIT 疗程结束后的维持疗效有多久?

推荐意见: AIT 疗程结束后的维持疗效可达 5~10 年(强推荐)。

推荐依据: AIT 疗程完成后,在很长一段时间可持续获益(证据等级 C)。国内一项调查研究显示,AR 伴 AA 患者行 AIT 3~5 年,在停止 AIT 5 年后,仍可观察到症状减轻^[35]。回顾性研究显示,尘螨 SCIT 治疗可明显减轻螨 AA 伴 AR 患儿的症状,在停止治疗后可维持长期疗效长达 6 年^[58]。另外一项回顾性研究表明,SCIT 可显著改善患儿症状,在停止治疗后 5~10 年仍能维持长期疗效,且研究发现治疗后 10 年的疗效与 5 年疗效的差异无统计学意义($P > 0.05$)^[35]。Marogna 等^[111]研究显示,螨 AR 伴或不伴 AA 成人患者行 SLIT 后,气道高反应性症状在停药 5~6 年后仍有改善,且 SLIT 4 年后患者 TASS 改善可持续 7~8 年。Ren 等^[112]的一项观察性研究纳入 58 例 5~14 岁螨 AR 伴或不伴 AA 患儿,行 SCIT 3 年后,远期疗效可维持 3 年,并且该研究对 3 例患儿进行了长达 13 年的随访后发现,患儿的症状/药物评分、生活质量评分显著低于基线(均 $P < 0.05$),这是目前已知的国内外随访时间最长的研究。

此外,2018 年我国《儿童气道过敏性疾病螨特异性免疫治疗专家共识》指出,AIT 疗程越长,疗效越巩固^[6]。一项前瞻性研究显示,螨单致敏 AR 伴或不伴 AA 成人患者 SLIT 3 年后其临床获益可维持 7 年,SLIT

4~5 年后其临床获益可维持 8 年^[61] (证据等级 C)。

问题 11:影响 AIT 的疗效因素有哪些?

推荐意见:影响 AIT 疗效的因素有多种,其中病程短、疗程足、治疗总剂量高及依从性好的患儿,AIT 疗效更为显著。过敏原数量、过敏严重程度、患儿年龄及合并其他过敏史也会影响 AIT 的疗效(强推荐)。

推荐依据:患儿的病程越短,AIT 早期临床疗效越显著^[95,113] (证据等级 C)。回顾性研究显示,CSMS 与 AR 伴/不伴 AA 的病程显著相关,SCIT 3 年和 5 年后,与病程>10 年的患者相比,病程≤10 年患者的 CSMS 改善更为显著($P<0.05$)^[114]。AIT 的长期疗效与疗程长短和总剂量呈正相关,长期规范的 AIT 有利于哮喘的最终控制,基础疗程需 1~2 年,并随着疗程的延长、剂量的增高,临床疗效随之增加^[113,115-116] (证据等级 D)。AR 伴 AA 患儿 SLIT 3 年的疗效优于 1 年或 2 年^[96,117],SLIT 4 年的临床获益维持时间优于 3 年^[61,111]。患儿依从性是影响 AIT 疗效的重要因素,良好的依从性是患儿 AIT 获益的前提^[116,118]。

AIT 疗效与患儿是否合并多重过敏及过敏严重程度密切相关(证据等级 B)。合并多重过敏是否会造成 AIT 疗效更差存在争议,有研究显示 AIT 对含尘螨的多重过敏原过敏的患儿有效,疗效与单致敏患儿相当($P>0.05$)^[33,119-121]。另有研究显示,单致敏患儿其 AIT 疗效优于多致敏患儿^[35,91,116,122],基线期 CSMS 和最高呼气流量值(peak expiratory flow rate,PEFR)会影响 AIT 疗效(证据等级 C)。研究表明,基线期 PEFR% pred (PEFR 实测值/PEFR 预计值,即 PEFR 变化率)越低,AIT 临床疗效更显著,基线期 CSMS 越高,AIT 临床疗效越显著^[113]。年龄越小,AIT 疗效越好(证据等级 D)。国内外指南/共识均推荐,AIT 应尽早开始^[6,52-53]。研究显示,儿童 AA 患者在 AIT 后的满意率显著高于成人 AA 患者($P<0.05$)^[123]。此外,有其他过敏史(包括食物、药物等)的患儿疗效优于无其他过敏史的患儿($OR=0.097$)^[122],但仍需进一步循证证据验证(证据等级 D)。

5 AIT 的不良反应及其管理

问题 12:AIT 期间出现轻-中度局部不良反应时应如何考虑剂量调整?

推荐意见:SCIT 期间出现轻度局部不良反应时无需进行剂量调整;出现中度局部不良反应(局部肿胀、硬结直径较大)预示未来全身不良反应的发生风险可能增加,需要进行剂量调整,具体剂量调整方案参考相应产品说明书。SLIT 期间局部不良反应症状轻微,无需进行剂量调整(强推荐)。

推荐依据:接受 SCIT 的 AA 患者发生局部不良反应的情况较为常见,其发生率占总注射人数的 26%~86%,

总注射次数的 0.7%~4.0%^[124],主要临床症状为注射局部出现瘙痒、风团、肿胀、硬结、坏死等^[125] (证据等级 D)。SCIT 局部不良反应严重程度依据肿胀、硬结直径大小和发生时间分为轻度、中度及重度^[126-127],见表 2 (证据等级 D)。SLIT 的耐受性优于 SCIT^[53] (证据等级 D)。研究发现 60%~85% 的 AA 患者接受 SLIT 后会发 生局部不良反应,但通常为轻微的瘙痒和口唇肿胀^[128] (证据等级 D)。大多数变态反应学专家(91.9%)认为应根据局部不良反应情况对 AIT 进行剂量调整,进行剂量调整的主要原因包括局部不良反应会引起不适,可能导致患者无法坚持治疗(88.9%);局部不良反应可能预示未来全身不良反应风险增加(29.2%)^[129] (证据等级 D)。SCIT 后出现局部不良反应,需根据不良反应程度对注射剂量进行调整^[135,130-131] (证据等级 D)。具体剂量调整方案参考相应产品说明书^[130,132]。SLIT 后局部不良反应多在服药后数分钟或数小时内出现,通常持续时间短(<2 周),一般无需进行剂量调整,具有自限性^[128] (证据等级 D)。

表 2 SCIT 局部不良反应分级

Table 2 Grade of local adverse reactions with SCIT

分级	表现
轻度	肿胀、硬结直径<4 cm(红肿、瘙痒、伪足)
中度	肿胀、硬结直径≥4 cm(发红、瘙痒刺激、伪足),注射 15 min 后出现
重度	肿胀、硬结直径≥4 cm(发红、瘙痒刺激、伪足),立即/注射 15 min 内出现

注:SCIT:皮下免疫治疗 SCIT:subcutaneous immunotherapy

问题 13:AIT 期间出现轻-中度全身不良反应时应如何考虑剂量调整?

推荐意见:SCIT 初始治疗阶段出现轻-中度全身不良反应,下次注射时剂量后退 1~2 级;SCIT 维持治疗阶段出现轻-中度全身不良反应,下次注射量减少 20%~40%。SLIT 治疗期间出现轻-中度全身不良反应的处理原则同 SCIT(强推荐)。

推荐依据:AIT 期间出现的全身不良反应包括荨麻疹、AR、AA、过敏性结膜炎、过敏性胃肠炎、严重过敏反应以及过敏性休克等^[125,133] (证据等级 D)。参照 WAO 和 EAACI 标准,SCIT 全身不良反应均可分为 5 级^[125,134]。我国临床实践中更倾向于应用 EAACI 标准对 SCIT 全身不良反应进行分级,见表 3(证据等级 D)。AIT 期间全身不良反应较为常见,可能是由于患者对治疗中的过敏原产生过度免疫反应所致。调整治疗剂量可降低免疫反应,并减少不良反应的发生^[135] (证据等级 D)。AA 患者 SCIT 后出现轻-中度全身不良反应,需口服或肌注抗组胺药进行治疗,当全身不良反应症状缓解后,可根据不同的阶段进行剂量调整后继续治疗。初始治疗阶段,下次注射时剂量后退 1~2 级;维持治疗阶段,下次注射量减少 20%~40%。SLIT 相关不良事件发生率低于 SCIT^[136-138] (证据等级 D)。AA 患者 SLIT 后出现轻-中度全身不良反应的处理原则同 SCIT^[125,139] (证据等级 D)。

表 3 SCIT 全身不良反应分级

Table 3 Grade of systemic adverse reactions with SCIT

分级	程度	症状
0 级	-	无症状或症状与免疫治疗无关
I 级	轻度	局部荨麻疹、鼻炎或轻度哮喘(峰流速自基线下降 <20%)
II 级	中度	缓慢发生(>15 min)全身荨麻疹和/或中度哮喘(峰流速自基线下降 <40%)
III 级	重度	快速发生(<15 min)全身荨麻疹、血管性水肿或重度哮喘(峰流速自基线下降 >40%)
IV 级	过敏性休克	立即发生瘙痒、面部潮红、红斑、全身荨麻疹、血管性水肿出现喉梗阻表现、速发型哮喘、低血压,甚至死亡

注:SCIT:皮下免疫治疗 SCIT:subcutaneous immunotherapy

问题 14: AIT 期间出现轻-中度不良反应时是否需要联合其他对症治疗药物?

推荐意见: AIT 治疗期间出现轻度局部不良反应,无需联合对症治疗药物,多可自行缓解(SCIT 轻度局部不良反应也可局部冷敷或外用对症药物);出现中度局部不良反应,可局部冷敷,也可外用、口服、肌内或静脉注射对症药物。AIT 治疗期间出现轻-中度全身不良反应,可外用、口服、肌内或静脉注射对症药物,需结合具体症状表现进行处理,若出现轻度荨麻疹症状,无其他不适,可予口服抗组胺药,延长观察时间至 1 h 以上。若出现过敏性鼻炎症状,主要处理措施可予口服抗组胺药,观察时间不少于 1 h,监测 PEF。若出现咳嗽喘息等哮喘症状,及时予吸入速效 β_2 受体激动剂;必要时予静脉或皮下注射 β_2 受体激动剂;必要时静脉滴注糖皮质激素;吸氧(强推荐)。

推荐依据: SCIT 轻度局部不良反应多在 24 h 内自行缓解,一般无需对症治疗,可酌情进行局部冷敷处理,或涂搽抗组胺药乳剂/类固醇乳剂;中度局部不良反应可局部冷敷、涂搽类固醇乳剂或口服抗组胺药,必要时可肌内或静脉注射抗组胺药,或使用 0.1~0.2 mL 肾上腺素液(1:1 000)在过敏原注射部位周围封闭注射^[125](证据等级 D)。SCIT 全身不良反应的严重程度参照 EAACI 标准均分为 5 级^[140],轻-中度全身不良反应可局部涂搽类固醇乳剂,或用 0.1~0.2 mL 肾上腺素液(1:1 000)在过敏原注射部位周围封闭注射,必要时可多次注射,1 次/15 min,也可酌情口服或肌内注射抗组胺药、使用速效 β_2 受体激动剂,必要时静脉使用氨茶碱或水溶性皮质类固醇^[6,65](证据等级 D)。

SLIT 全身不良反应极少见,多为局部不良反应。WAO 将 SLIT 局部不良反应分为 3 级^[141],轻度局部不良反应无需对症治疗,绝大部分可自行缓解;中度局部不良反应可酌情口服对症药物(如抗组胺药、止吐药、解痉药)^[6,65,142](证据等级 D)。SLIT 轻-中度全身不良反应的处理方式与 SCIT 轻-中度全身不良反应相同^[143](证据等级 D)。

问题 15: AIT 期间出现重度局部不良反应和严重过敏反应时如何处理?

推荐意见: AIT 后严重过敏反应常累及多个系统,在数分钟至数小时出现, $\geq$ II 级时需立即启动急救流程。首先应考虑终止 AIT,肾上腺素是治疗严重过敏反应的一线用药,诊断为严重过敏反应后应立即应用,儿童的给药途径为肌内注射(大腿中部前外侧)、给药浓度为 1:1 000,推荐剂量参照表 4。重度局部不良反应可外用、口服、肌内或静脉注射对症药物(强推荐)。

表 4 肾上腺素推荐剂量

Table 4 Recommended doses for intramuscular Epinephrine

年龄	肾上腺素剂量
婴儿或体重 <10 kg	0.01 mg/kg
1~5 岁儿童或体重 7.5~25.0 kg	0.15 mg=0.15 mL
6~12 岁儿童或体重 $\geq$ 25.0 kg	0.3 mg=0.3 mL
青少年	0.5 mg=0.5 mL

推荐依据: 严重过敏反应临床表现为速发、危及生命、可累及全身多系统的超敏反应,多伴有皮肤黏膜系统表现,过敏性休克为危重症表现。儿童严重过敏反应诊断的主要依据为详细的发作史,包括症状和体征以及症状、体征突然出现之前数分钟至数小时内所有暴露的已知或可疑过敏原、可疑环境相关的详细信息^[144]。儿童的诊断标准相似于成人,见表 5。

表 5 儿童严重过敏反应诊断标准

Table 5 Diagnosis criteria of child anaphylaxis

- 数分钟至数小时内急性发作的皮肤和/或黏膜症状(如全身荨麻疹、瘙痒或潮红、唇-舌-腭垂水肿),并伴发以下至少 1 种症状
 - 呼吸道症状(如呼吸困难、喘息/支气管痉挛、喘鸣、气流流速峰值下降、低氧血症)
 - 血压下降或伴终末器官功能不全(循环衰竭、晕厥、尿便失禁)
 - 严重的胃肠道症状(如剧烈腹痛、反复呕吐)
- 数分钟至数小时内^a,急性发作的血压降低^b或支气管痉挛,或喉部症状^c,可无典型的皮肤黏膜症状
 - 暴露变应原 1~2 h,一般可能更快
 - 低血压定义:婴儿和儿童收缩压低于年龄正常值或较基础值下降 >30% [儿童低收缩压定义:1 月龄~1 岁, <70 mmHg;1~10 岁, <70 mmHg + (2 × 年龄);11~17 岁, <90 mmHg]
 - 喉部症状包括:喉鸣、声音改变、吞咽困难

注:1 mmHg=0.133 kPa

AIT 后出现 I 级严重过敏反应,可先观察,准备好肾上腺素注射液;出现 $\geq$ II 级严重过敏反应时,需立即启动急救流程。首先应考虑终止 AIT,肾上腺素是治疗严重过敏反应的一线用药,强调急救过程中及时应用^[69,125,130](证据等级 D)。需注意儿童肾上腺素药物的使用剂量^[144]。SCIT 重度局部不良反应和严重过敏反应分级标准及处理原则见表 6。SLIT 严重不良反应极少见,临床应用至今,国内外尚未见导致死亡的病例报道^[6]。SLIT 后出现严重过敏反应的救治同 SCIT^[143](证据等级 D)。

问题 16: 在启动 AIT 时如何实施综合管理?
推荐意见: 启动 AIT 前,患儿评估包括哮喘病情、过敏状态、一般情况、依从性。治疗中心评估包括规范标准、设施规范、急救药物齐全、专业医护人员充足,定期接受培训、安全监管,以最大程度避免不良反应的发生

(强推荐)。

推荐依据:AIT 的综合管理可最大程度的降低不良事件的发生,是取得满意疗效的关键。需对患儿情况、治疗中心情况、专业医护人员情况及患儿及家属健康教育情况进行评估^[6,65,125,145](证据等级 D),具体评估内容见表 7。

6 AIT 的联合用药

问题 17:在 AIT 疗程中如何联合哮喘控制药物治疗?

表 6 SCIT 重度局部不良反应和严重过敏反应分级标准及处理原则

分级	临床表现	处理原则
重度局部不良反应	皮丘、肿胀、硬结直径≥4 cm (发红、瘙痒刺激、伪足),立刻发生或 15 min 内出现	①局部冷敷 ②局部涂搽类固醇乳剂 ③口服抗组胺药 ④必要时肌内或静脉注射抗组胺药 ⑤必要时在过敏原注射部位近端扎止血带 ⑥必要时 0.01 mg/kg,总剂量 0.1~0.2 mL 肾上腺素液(1:1 000)在过敏原注射部位周围封闭注射
全身严重过敏反应 I 级	只有皮肤黏膜系统症状和胃肠道系统症状,血流动力学稳定,呼吸系统功能稳定 皮肤黏膜系统症状:皮疹,瘙痒或潮红,唇舌红肿和/或麻木等 胃肠道系统症状:腹痛,恶心、呕吐等	①先观察,准备好肾上腺素注射液 ②口服抗组胺药
II 级	出现明显呼吸系统症状或血压下降 呼吸系统症状:胸闷、气短、呼吸困难、喘鸣、支气管痉挛、发绀、气流流速峰值下降、低氧血症 血压下降:婴儿与儿童 <1 岁,收缩压 <70 mmHg;1~10 岁,收缩压 <70 mmHg+(2×年龄);11~17 岁:收缩压 <90 mmHg 或较基础值下降 30%~40%	①评估患者的生命体征、循环、气道、呼吸、皮肤情况;快速启动急救流程、呼吸 ②注射肾上腺素:肌内注射(1:1 000)肾上腺素 0.01 mg/kg,5~15 min 若症状未好转,可重复注射肾上腺素,最多注射 3 次 ③保持气道通畅、吸氧;高流量吸氧 ④建立静脉通路:晶体液快速补液或扩容,10~20 mL/kg,必要时静脉滴注肾上腺素、多巴胺等升压药物 ⑤呼吸困难、喘憋者,予雾化吸入速效 β ₂ 受体激动剂 ⑥静脉注射糖皮质激素 ⑦口服或静脉注射抗组胺药
III 级	出现以下任何 1 个症状 神志不清、嗜睡、意识丧失 严重的支气管痉挛和/或喉头水肿、发绀 重度血压下降(收缩压 <80 mmHg 或较基础值下降 >40%) 大小便失禁等	⑦口服或静脉注射抗组胺药
IV 级	发生心跳和/或呼吸骤停	立即心肺复苏

注:SCIT:皮下免疫治疗;1 mmHg=0.133 kPa SCIT:subcutaneous immunotherapy

表 7 启动 AIT 前的评估内容

Table 7 Assessment before initiation of AIT

评估对象或评估内容	内容或措施
患儿情况评估	①首先需确保患儿哮喘得到有效控制,峰流速仪测量值大于预计值 80% ②了解患儿近日哮喘症状是否加重,前次治疗是否出现不良反应,并询问近期健康状态、药物使用情况等
治疗中心设施评估	①AIT 治疗中心需经过认证且设施规范化,需包括 4 个独立区域,即医师诊区、治疗区、观察区和检查资料区 ②AIT 场地应具备急救抢救能力,配置抢救设备和药品 ③抢救设备定期维护,抗组胺药、肾上腺素、血管加压素、糖皮质激素等抢救药物需做到定期审计,输液、氧气、建立人工气道用物、面罩、简易呼吸气囊、血压计等需确保备用状态完好
医护人员评估	①保证医师、护士和技术员的人员配备,各级人员需针对 AIT 进行严格地岗前培训并参加定期学习,包括过敏原体内外检测流程、标准化免疫治疗流程等 ②严格掌握 AIT 适应证和禁忌证、不良反应处理流程,建议抢救模拟演习每月进行 1 次,内容需包含 AIT 后局部/全身不良反应的诊治、严重过敏反应的處理、心肺复苏等 ③定期更新学习 AIT 新知识 ④建立完备的患儿治疗档案,评估患儿在 AIT 过程中的治疗反应并监测免疫治疗的安全性等 ⑤需确保 AIT 后观察时间不少于 30 min,必要情况下可以延长至 1~2 h
患儿及家属健康教育评估	①增强患儿及家属对过敏性哮喘的认知,普及识别、处理和避免不良反应的方法,如定期开展健康讲座等 ②讲解 AIT 的方法、疗程、治疗费用、疗效及安全性性等,指导患儿规范化用药 ③指导患儿及家属如何减少或避免螨的环境暴露

注:AIT:过敏原特异性免疫治疗 AIT:allergen immunotherapy

推荐意见:(1)建议 AA 患儿接受 AIT 的同时进行 AA 规范化治疗,并做好过敏原环境控制(强推荐)。

(2)AA 患儿在接受 AIT 1~3 年后,哮喘临床症状消失、肺功能正常,可停用哮喘控制药物治疗,定期随诊,根据病情随时调整 AA 治疗方案(强推荐)。

推荐依据:2019 年 EAACI 指南提出,临床实践中是否启动尘螨 AIT 应考虑患者实际情况,临床症状未控制的 AA 患者建议在药物维持治疗的基础上联合尘螨 AIT^[20]

(证据等级 D)。

多项研究显示, AIT 联合糖皮质激素药物、抗组胺药等基础药物能够显著改善 AA/AR、特应性皮炎、荨麻疹等过敏性疾病患者的临床症状, 主要表现为改善哮喘症状, 增强肺功能及提高免疫耐受^[146-151]。一项随机对照研究纳入 73 例 AA 患儿, 研究结果显示, 与布地奈德单药治疗相比, 舌下含服粉尘螨滴剂联合布地奈德可显著改善 FEV₁、用力肺活量(forced vital capacity, FVC)、FEV₁% 预计值、FVC% 预计值及 FEV₁/FVC (均 $P < 0.05$)^[146] (证据等级 C)。一项多中心、随机对照试验纳入 65 例 AA 患儿, 研究结果显示, 与丙酸氟替卡松单药治疗相比, 尘螨 AIT 联合丙酸氟替卡松治疗可显著降低丙酸氟替卡松的使用剂量 ($P < 0.05$), 且显著改善晨呼气峰流量 ($P = 0.0315$)^[148] (证据等级 C)。

一项前瞻性、开放性、平行对照研究纳入 90 例螨 AA 患儿, 比较 3 年 SLIT 联合哮喘控制药物治疗与单独哮喘控制药物治疗的疗效, 研究结果发现, 联合治疗组停用哮喘控制药物达 6 个月的患儿比例显著升高 (52.4% 比 9.1%, $P < 0.001$)^[41]。说明在哮喘控制药物治疗的基础上进行 3 年的 SLIT 可有效减少基础药物治疗的持续时间和剂量, 并成功停药, 且改善了 AA 患儿的肺功能 (证据等级 C)。

问题 18: AIT 期间如何联合使用生物制剂?

推荐意见: AIT 期间, 对于哮喘控制不佳、集群免疫治疗、剂量初始治疗阶段反复发生不良反应、伴特应性皮炎的患儿, 可提前使用或者联合使用生物制剂, 见表 8 (强推荐)。

表 8 联合生物制剂的情况及联合使用时机

Table 8 Combined utilization and opportunity of biological agent

情况	联合使用时机
哮喘控制不佳	奥马珠单抗治疗 3~9 个月后, 启动 AIT
集群免疫治疗	奥马珠单抗治疗 1 周后, 启动 AIT 集群免疫治疗
剂量初始治疗阶段反复	奥马珠单抗治疗 2 个月后, 启动 AIT
发生不良反应	AIT 期间联合奥马珠单抗治疗
伴特应性皮炎	奥马珠单抗治疗 2~5 个月后, 启动 AIT AIT 期间联合度普利尤单抗治疗

注: AIT: 过敏原特异性免疫治疗 AIT; allergen immunotherapy

推荐依据: 不能耐受 AIT 或不良反应高风险的重度未控制哮喘患者, 奥马珠单抗预处理可帮助患者成功启动 AIT。回顾性队列研究显示, SCIT 前或治疗过程中联合使用奥马珠单抗可显著降低中-重度 AA 患儿严重不良反应发生风险 (0.3% 比 1.2%, $P = 0.011$)^[152] (证据等级 C)。一项纳入 17 例不能耐受 AIT 的重度未控制 AA 患儿的观察性研究结果显示, 奥马珠单抗治疗后 12 例 (70.6%) 可成功启动 AIT 并维持治疗, 其中 4 例 (33.3%) 在接受奥马珠单抗治疗 3 个月后启动, 5 例 (41.7%) 在 6 个月后启动, 3 例 (25.0%) 在 9 个月后启动^[153] (证据等级 C)。奥马珠单抗预处理可减少集群免

疫治疗严重不良反应的发生^[154]。病例报告显示, AA 合并 AR 患儿在 AIT 剂量初始治疗阶段发生严重过敏反应, 奥马珠单抗治疗 1 周后成功启动 AIT 集群免疫治疗^[154] (证据等级 D)。2017 年 EAACI 制定的 AIT 指南指出, 如果在 AIT 剂量初始治疗阶段反复发生全身不良反应, 推荐使用奥马珠单抗进行预处理^[155] (证据等级 D)。回顾性研究显示, 3 例螨 AA 患儿因 SCIT 初始治疗阶段出现全身不良反应导致剂量难以递增, 经联合奥马珠单抗治疗后顺利达到目标维持剂量, 其中 2 例在加用奥马珠单抗治疗 2 个月后继续 SCIT, 1 例患儿 SCIT 未中断, 并有效改善哮喘患儿症状、提高生活质量、减少急性发作次数及减少 ICS 用量, 治疗期间患儿均未出现全身不良反应, 耐受良好^[156] (证据等级 D)。为避免皮损进一步加重, 建议合并特应性皮炎患儿在 AIT 期间联合生物制剂治疗。回顾性研究显示, 2 例 AA 合并特应性皮炎患儿在奥马珠单抗治疗 2~5 个月后皮损严重程度明显减轻, 皮炎面积减少, 后联合尘螨 AIT, 过程顺利, 未见不良反应^[157]。回顾性研究显示, 3 例 AA 合并特应性皮炎、AR 患儿在 SCIT 期间联合度普利尤单抗治疗 ≥ 16 周后特应性皮炎评分显著下降, 哮喘症状控制良好, C-ACT、ACQ 均较基线显著改善 (均 $P < 0.05$)^[158] (证据等级 D)。目前生物制剂治疗时机、持续时间和剂量尚未达成一致, 仍需进一步研究。

问题 19: 儿童患者 AIT 过程中是否可以接种疫苗?

推荐意见: 儿童患者 AIT 过程中可以接种疫苗。需注意儿童患者 AIT 过程中接种疫苗均应间隔一定时间, 但狂犬病疫苗等特殊类型疫苗无须注意间隔时间 (弱推荐)。

推荐依据: 中国和德国新型冠状病毒疫苗接种专家共识均指出, 对于 AR 患儿, SCIT 与接种新型冠状病毒疫苗间隔 1 周; SLIT 最后 1 次舌下含服后次日接种新型冠状病毒疫苗, 接种后 3 d 内如无异常反应, 可继续进行 SLIT^[159-160] (证据等级 D)。2022 年中国过敏性鼻炎过敏原特异性免疫治疗指南明确提出, 患者在接种新型冠状病毒疫苗 1 周后进行 SCIT 的剂量应为前 1 次剂量的一半 (但并未在临床实施)^[161] (证据等级 D)。临床经验发现, 在过敏症状控制良好的健康状态下, SCIT 前或 SCIT 维持治疗阶段接种新型冠状病毒疫苗, 可最大限度降低新型冠状病毒疫苗对 SCIT 的影响^[162] (证据等级 B)。人乳头瘤病毒 (human papilloma virus, HPV) 疫苗接种补助项目实施方案中明确指出, HPV 疫苗与新型冠状病毒疫苗或其他疫苗的接种间隔应大于 14 d^[163] (证据等级 D)。狂犬病疫苗等特殊类型疫苗无须注意间隔时间。

多项指南指出, SCIT 与其他疫苗的间隔时间至少为 1 周, 且再次启动 SCIT 时须减量^[69, 126, 164-165] (证据等级 D)。屋尘螨变应原制剂说明书中指出, SCIT 治疗前后 1 周内不应接种其他类型疫苗^[130] (证据等级 D)。螨

变应原注射液说明书指出,对于同时接种抗病毒或抗菌疫苗的患者,AIT 与其他疫苗之间应至少间隔 1 周,再次启动 AIT 的时间应间隔 2 周且剂量减半^[132](证据等级 D)。粉尘螨滴剂说明书指出,对于同时接种抗病毒或抗菌疫苗的患者,AIT 与其他疫苗之间应至少间隔半周,再次启动 AIT 的时间应间隔 2 周^[79](证据等级 D)。其他疫苗与 AIT 的间隔时间需遵循说明书/生产厂家的建议。AIT 期间接种疫苗的间隔时间及剂量调整方式,见表 9。

表 9 AIT 期间接种疫苗的间隔时间及剂量调整方式
Table 9 Interval time of vaccination and dose adjustment during AIT

疫苗	SCIT	SLIT
新型冠状病毒疫苗	间隔 1 周,再次启动 SCIT 的时间应间隔 1 周且剂量减半	间隔 1 d,再次启动 SLIT 的时间应间隔 3 d
HPV 疫苗	接种间隔应 > 14 d	
狂犬病疫苗等特殊疫苗	无须注意间隔时间	
其他疫苗	屋尘螨变应原制剂:SCIT 前后 1 周内不接种其他类型疫苗 螨变应原注射液:间隔 1 周,再次启动 SCIT 的时间应间隔 2 周且剂量减半	粉尘螨滴剂:间隔 0.5 周,再次启动 SLIT 的时间应间隔 2 周
遵循说明书/生产厂家的建议		

注:AIT:过敏原特异性免疫治疗;HPV:人乳头瘤病毒;SCIT:皮下免疫治疗;SLIT:舌下免疫治疗 AIT: allergen immunotherapy; HPV: human papilloma virus; SCIT: subcutaneous immunotherapy; SLIT: sublingual immunotherapy

7 展望

过敏原组分诊断(component resolved diagnostics, CRD)是指使用天然或重组的单体过敏原来鉴定引起过敏的特定分子,是过敏性疾病精准诊断与治疗的方向^[16,166]。CRD 有助于鉴别交叉过敏、识别主要致敏蛋白组分、提示与严重过敏反应相关的组分以及提高诊断准确性^[16]。WAO 共识推荐有经验的临床医师可将 CRD 作为二线诊断依据^[167]。EAACI 分子过敏学指南 2.0 和过敏原诊断中国专家共识均指出,临床医师可依据 CRD 结果筛选 AIT 人群以提高 AIT 疗效^[16,166]。且多项研究均证实,在尘螨 AA/AR 患者中,依据 CRD 结果筛选 AIT 患者,可提高治疗成功率^[168-169]。同时 Stringari 等^[170]研究显示,在临床病史和 SPT 诊断的基础上进行 CRD,47% 的 AR 患儿 AIT 处方会发生改变。尽管大规模的应用尚需时日,但 CRD 为今后过敏性疾病的个体化诊断、治疗及预防开拓了广阔前景。

冲击免疫治疗虽然能够缩短初始治疗阶段的时间,但其安全性远低于常规免疫治疗^[171],因此不建议在临床上对尘螨 AA 患儿使用冲击免疫治疗。若临床应用冲击免疫治疗 AA 患儿,为避免患儿发生全身不良反应,可在冲击免疫治疗之前预防性使用奥马珠单抗^[172]。当前国内外冲击免疫治疗在 AA 领域的应用较少,未来或可开展相关研究进一步探讨其有效性和安全性。此

外,度普利尤单抗等其他生物制剂联合 AIT 治疗儿童 AA 有望在未来进行更深入的研究。

(向莉 赵京 鲍燕敏 陈实 陈星 陈德晖 陈莉娜 陈志敏 丁圣刚 董晓艳 韩志英 郝创利 李明 李孟荣 林荣军 刘传合 刘恩梅 刘长山 卢根 卢燕鸣 陆小霞 农光民 彭晓霞 尚云晓 邵洁 孙新 唐力行 唐素萍 田曼 王秀芳 殷勇 张蓉芳 郑跃杰 钟礼立 陈育智 申昆玲 执笔)

向莉和赵京对本文有同等贡献

参与本指南制定和审校的专家(按姓氏拼音排序):鲍燕敏(深圳市儿童医院);陈实(海南省人民医院);陈星(山东第一医科大学附属省立医院);陈德晖(广州医科大学附属第一医院);陈莉娜(四川大学华西第二医院);陈育智(首都儿科研究所附属儿童医院);陈志敏(浙江大学医学院附属儿童医院);丁圣刚(安徽医科大学第一附属医院);董晓艳(上海交通大学医学院附属儿童医院);韩志英(山西省儿童医院);郝创利(苏州大学附属儿童医院);李明(昆明市儿童医院);李孟荣(温州医科大学附属第二医院);林荣军(青岛大学附属医院);刘传合(首都儿科研究所附属儿童医院);刘恩梅(重庆医科大学附属儿童医院);刘长山(天津医科大学第二医院);卢根(广州医科大学附属妇女儿童医疗中心);卢燕鸣(上海交通大学附属仁济医院);陆小霞(武汉儿童医院);农光民(广西医科大学第一附属医院);彭晓霞(国家儿童医学中心,首都医科大学附属北京儿童医院,国家呼吸系统疾病临床医学研究中心);尚云晓(中国医科大学附属盛京医院);邵洁(上海交通大学医学院附属瑞金医院);申昆玲(国家儿童医学中心,首都医科大学附属北京儿童医院,国家呼吸系统疾病临床医学研究中心,深圳市儿童医院);孙新(空军军医大学西京医院);唐力行(国家儿童医学中心,首都医科大学附属北京儿童医院,国家呼吸系统疾病临床医学研究中心);唐素萍(福州市第一总院儿童专科院区);田曼(南京医科大学附属儿童医院);王秀芳(郑州大学第三附属医院);向莉(国家儿童医学中心,首都医科大学附属北京儿童医院,国家呼吸系统疾病临床医学研究中心);殷勇(国家儿童医学中心,上海交通大学医学院附属儿童医学中心);张蓉芳(甘肃省妇幼保健院);赵京(首都儿科研究所附属儿童医院);郑跃杰(深圳市儿童医院);钟礼立(湖南省人民医院)

指南撰写组秘书:皇惠杰(国家儿童医学中心,首都医科大学附属北京儿童医院,国家呼吸系统疾病临床医学研究中心);侯晓玲(国家儿童医学中心,首都医科大学附属北京儿童医院,国家呼吸系统疾病临床医学研究中心);姜楠楠(国家儿童医学中心,首都医科大学附属北京儿童医院,国家呼吸系统疾病临床医学研究中心);刘微(国家儿童医学中心,首都医科大学附属北京儿童医院,国家呼吸系统疾病临床医学研究中心);关辉(国家儿童医学中心,首都医科大学附属北京儿童医院,国家呼吸系统疾病临床医学研究中心)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Bousquet J, Khaltayev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA² LEN and AllerGen) [J]. Allergy, 2008, 63 (Suppl 86): 8-160. DOI: 10. 1111/j. 1398-9995. 2007. 01620. x.

[2] 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. The Subspecialty Group of Respiratory Diseases, The Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; The 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.

[3] Shaaban R, Zureik M, Soussan D, et al. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study [J]. Lancet, 2008, 372 (9643): 1049-1057. DOI: 10. 1016/S0140-6736(08)61446-4.

[4] Wang WJ, Wang JH, Song GH, et al. Environmental and sensitization

- variations among asthma and/or rhinitis patients between 2008 and 2018 in China [J]. Clin Transl Allergy, 2022, 12 (2): e12116. DOI: 10.1002/ct2.12116.
- [5] Li J, Wang H, Chen Y, et al. House dust mite sensitization is the main risk factor for the increase in prevalence of wheeze in 13- to 14-year-old schoolchildren in Guangzhou city, China [J]. Clin Exp Allergy, 2013, 43 (10): 1171-1179. DOI: 10.1111/cea.12157.
- [6] 向莉, 赵京, 鲍一笑, 等. 儿童气道过敏性疾病螨特异性免疫治疗专家共识 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33 (16): 1215-1223. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2018.16.005.
- Xiang L, Zhao J, Bao YX, et al. Expert consensus on mite specific immunotherapy for allergic airway diseases in children [J]. Chin J Appl Clin Pediatr, 2018, 33 (16): 1215-1223. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2018.16.005.
- [7] World Health Organization. WHO handbook for guideline development [M]. Vienna: World Health Organization, 2014.
- [8] 陈耀龙, 杨克虎, 王小钦, 等. 中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则 (2022 版) [J]. 中华医学杂志, 2022, 102 (10): 697-703. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20211228-02911.
- Chen YL, Yang KH, Wang XQ, et al. Guiding principles for formulating/ revising clinical diagnosis and treatment guidelines in China (2022 Edition) [J]. Natl Med J China, 2022, 102 (10): 697-703. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20211228-02911.
- [9] Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care [J]. CMAJ, 2010, 182 (18): E839-E842. DOI: 10.1503/cmaj.090449.
- [10] Chen YL, Yang KH, Marušić A, et al. A reporting tool for practice guidelines in health care: the RIGHT statement [J]. Ann Intern Med, 2017, 166 (2): 128-132. DOI: 10.7326/M16-1565.
- [11] 周鹏翔, 翟所迪, 周薇. 口服组胺 H₁ 受体拮抗剂在儿童中合理应用的临床实践指南计划书 [J]. 中国循证医学杂志, 2021, 21 (1): 90-96. DOI: 10.7507/1672-2531.202009169.
- Zhou PX, Zhai SD, Zhou W. Rational use of oral H₁ receptor antagonists in children: a clinical practice guideline protocol [J]. Chin J Evid Based Med, 2021, 21 (1): 90-96. DOI: 10.7507/1672-2531.202009169.
- [12] Vernooij RW, Alonso-Coello P, Brouwers M, et al. Reporting items for updated clinical guidelines: checklist for the reporting of updated guidelines (Check Up) [J]. PLoS Med, 2017, 14 (1): e1002207. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002207.
- [13] Ansotegui IJ, Melioli G, Canonica GW, et al. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper [J]. World Allergy Organ J, 2020, 13 (2): 100080. DOI: 10.1016/j.waojou.2019.100080.
- [14] 王洪田, 马琳, 王成硕, 等. 过敏原皮肤点刺试验的专家共识 [J]. 北京医学, 2020, 42 (10): 966-985. DOI: 10.15932/j.0253-9713.2020.10.912.
- Wang HT, Ma L, Wang CS, et al. Expert consensus on allergen skin prick test [J]. Beijing Med J, 2020, 42 (10): 966-985. DOI: 10.15932/j.0253-9713.2020.10.912.
- [15] 中华医学会儿科学分会呼吸学组哮喘协作组. 中国儿童过敏原检测临床应用专家共识 (2021 版) [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2021, 36 (6): 405-409. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20201130-01832.
- Collaboration Group of Asthma, the Subspecialty Group of Respiratory Diseases, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association. Chinese expert consensus on clinical practice of allergen test in children (2021 edition) [J]. Chin J Appl Clin Pediatr, 2021, 36 (6): 405-409. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20201130-01832.
- [16] Chen H, Li J, Cheng L, et al. China consensus document on allergy diagnostics [J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2021, 13 (2): 177-205. DOI: 10.4168/aaair.2021.13.2.177.
- [17] de Vos G. Skin testing versus serum-specific IgE testing: which is better for diagnosing aeroallergen sensitization and predicting clinical allergy? [J]. Curr Allergy Asthma Rep, 2014, 14 (5): 430. DOI: 10.1007/s11882-014-0430-z.
- [18] de Vos G, Nazari R, Ferastraaru D, et al. Discordance between aeroallergen specific serum IgE and skin testing in children younger than 4 years [J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2013, 110 (6): 438-443. DOI: 10.1016/j.anai.2013.03.006.
- [19] Chauveau A, Dalphin ML, Mauny F, et al. Skin prick tests and specific IgE in 10-year-old children: agreement and association with allergic diseases [J]. Allergy, 2017, 72 (9): 1365-1373. DOI: 10.1111/all.13148.
- [20] Agache I, Lau S, Akdis CA, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: house dust mite-driven allergic asthma [J]. Allergy, 2019, 74 (5): 855-873. DOI: 10.1111/all.13749.
- [21] Shamji MH, Kappen JH, Akdis M, et al. Biomarkers for monitoring clinical efficacy of allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma: an EAACI position paper [J]. Allergy, 2017, 72 (8): 1156-1173. DOI: 10.1111/all.13138.
- [22] Piccoli S, Mehta D, Vitaliti A, et al. 2019 white paper on recent issues in bioanalysis: FDA immunogenicity guidance, gene therapy, critical reagents, biomarkers and flow cytometry validation (Part 3 - recommendations on 2019 FDA immunogenicity guidance, gene therapy bioanalytical challenges, strategies for critical reagent management, biomarker assay validation, flow cytometry validation & CLSI H62) [J]. Bioanalysis, 2019, 11 (24): 2207-2244. DOI: 10.4155/bio-2019-0271.
- [23] 中国医师协会变态反应医师分会, 福棠儿童医学发展研究中心, 北京医师协会变态反应专科医师分会. 过敏原特异性 IgE 检测结果临床解读中国专家共识 [J]. 中华预防医学杂志, 2022, 56 (6): 707-725. DOI: 10.3760/cma.j.cn112150-20220320-00263.
- Allergy Branch of Chinese Medical Doctor Association, Futang Research Center of Pediatric Development, Allergy Specialist Branch of Beijing Medical Doctor Association. Chinese expert consensus on the clinical interpretation of allergen specific IgE test [J]. Chin J Prev Med, 2022, 56 (6): 707-725. DOI: 10.3760/cma.j.cn112150-20220320-00263.
- [24] Meyers DA, Postma DS, Panhuysen CI, et al. Evidence for a locus regulating total serum IgE levels mapping to chromosome 5 [J]. Genomics, 1994, 23 (2): 464-470. DOI: 10.1006/geno.1994.1524.
- [25] Cookson WO, Young RP, Sandford AJ, et al. Maternal inheritance of atopic IgE responsiveness on chromosome 11q [J]. Lancet, 1992, 340 (8816): 381-384. DOI: 10.1016/0140-6736(92)91468-n.
- [26] 薛凤霞, 张长皓, 向莉, 等. 世界过敏组织关于 IgE 介导过敏反应的诊断及过敏反应其他相关检测方法立场文件解读 (一)——体内检测 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2021, 36 (6): 438-442. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20201122-01941.
- Xue FX, Zhang CH, Xiang L, et al. Interpretation of position paper from the World Allergy Organization for IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy (part one: *in vivo* tests) [J]. Chin J Appl Clin Pediatr, 2021, 36 (6): 438-442. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20201122-01941.
- [27] Barbee RA, Halonen M, Lebowitz M, et al. Distribution of IgE in a community population sample: correlations with age, sex, and allergen skin test reactivity [J]. J Allergy Clin Immunol, 1981, 68 (2): 106-111. DOI: 10.1016/0091-6749(81)90167-6.
- [28] Jiang ZH, Xiao H, Liu SX, et al. Changes in immunologic indicators during allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and determinants of variability: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Am J Rhinol Allergy, 2021, 35 (6): 910-922. DOI: 10.1177/1945892421999649.
- [29] Bozek A, Kołodziejczyk K, Warkocka-Szolytysek B, et al. Grass pollen sublingual immunotherapy: a double-blind, placebo-controlled study in elderly patients with seasonal allergic rhinitis [J]. Am J Rhinol Allergy, 2014, 28 (5): 423-427. DOI: 10.2500/ajra.2014.28.4091.
- [30] Chaker AM, Shamji MH, Dumitru FA, et al. Short-term subcutaneous grass pollen immunotherapy under the umbrella of anti-IL-4: a randomized controlled trial [J]. J Allergy Clin Immunol, 2016, 137 (2): 452-461. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.08.046.
- [31] Zhang PP, Jia YY, Jing ZH, et al. Efficacy and safety of house dust mite subcutaneous immunotherapy in polysensitized children with allergic asthma [J]. Pulm Pharmacol Ther, 2023, 78: 102187. DOI: 10.1016/j.pupt.2022.102187.
- [32] 李孟辉, 郭莉莉, 戚凯文, 等. 皮下免疫治疗对单一尘螨和合并霉菌过敏儿童哮喘的临床研究 [J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2022, 36 (1): 75-80.
- Li MH, Zhi LL, Qi KW, et al. Clinical research of subcutaneous immunotherapy on children with allergic asthma caused by dust mites and combined with mold allergen [J]. J Otolaryngol Ophthalmol Shandong Univ, 2022, 36 (1): 75-80.
- [33] Li P, Li Q, Huang ZH, et al. Efficacy and safety of house dust mite sublingual immunotherapy in monosensitized and polysensitized children with respiratory allergic diseases [J]. Int Forum Allergy Rhinol, 2014, 4 (10): 796-801. DOI: 10.1002/alr.21397.
- [34] Kim KW, Kim EA, Kwon BC, et al. Comparison of allergic indices in monosensitized and polysensitized patients with childhood asthma [J]. J Korean Med Sci, 2006, 21 (6): 1012-1016. DOI: 10.3346/jkms.2006.21.6.1012.
- [35] 刘璐, 许翀, 黄荷花, 等. 标准化屋尘螨变应原皮下特异性免疫治疗儿童变应性鼻炎伴哮喘远期疗效研究 [J]. 中国中西医结合耳鼻喉科杂志, 2021, 29 (6): 440-445. DOI: 10.16542/j.cnki.issn.1007-4856.2021.06.010.
- Liu L, Xu C, Huang HH, et al. Clinical effect of standardized house

- dust mite allergen subcutaneous specific immunotherapy on allergic rhinitis with asthma in children for 10 years[J]. *Chin J Otorhinolaryngol Integr Med*, 2021, 29 (6): 440-445. DOI: 10.16542/j.cnki.issn.1007-4856.2021.06.010.
- [36] Expert Panel Working Group of the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) administered and coordinated National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee (NAEP-PCC); Cloutier MM, Baptist AP, et al. 2020 focused updates to the asthma management guidelines: a report from the National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee Expert Panel Working Group[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 146 (6): 1217-1270. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.10.003.
- [37] Mahler V, Klein C, Sager A, et al. House dust mite-specific immunotherapy with two licensed vaccines; outcome under clinical routine conditions[J]. *Immun Inflamm Dis*, 2017, 5 (2): 132-140. DOI: 10.1002/iid3.141.
- [38] Fujisawa T, Shimoda T, Masuyama K, et al. Long-term safety of subcutaneous immunotherapy with TO-204 in Japanese patients with house dust mite-induced allergic rhinitis and allergic bronchial asthma; multicenter, open label clinical trial[J]. *Allergol Int*, 2018, 67 (3): 347-356. DOI: 10.1016/j.alit.2017.11.004.
- [39] 陆璐, 王进雅, 姜艳荷. 安脱达尘螨疫苗治疗儿童过敏性哮喘的疗效及安全性评价[J]. *儿科药杂志*, 2020, 26 (2): 10-14. DOI: 10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2020.02.004.
- Lu L, Wang JY, Jiang YH. Efficacy and safety of alutard standardized mites allergens vaccine in the treatment of allergic asthma in children[J]. *J Pediatr Pharm*, 2020, 26 (2): 10-14. DOI: 10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2020.02.004.
- [40] Eifan AO, Akkoc T, Yildiz A, et al. Clinical efficacy and immunological mechanisms of sublingual and subcutaneous immunotherapy in asthmatic/rhinitis children sensitized to house dust mite: an open randomized controlled trial[J]. *Clin Exp Allergy*, 2010, 40 (6): 922-932. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2009.03448.x.
- [41] Ozdemir C, Yazı D, Gocmen I, et al. Efficacy of long-term sublingual immunotherapy as an adjunct to pharmacotherapy in house dust mite-allergic children with asthma[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2007, 18 (6): 508-515. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2007.00549.x.
- [42] Marcucci F, Sensi L, Di Cara G, et al. Three-year follow-up of clinical and inflammation parameters in children monosensitized to mites undergoing sub-lingual immunotherapy[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2005, 16 (6): 519-526. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2005.00301.x.
- [43] 刘晓颖, 王群, 皇惠杰, 等. 舌下含服尘螨特异性免疫治疗小儿支气管哮喘合并变应性鼻炎临床观察[J]. *山东医药*, 2016, 56 (20): 5-8. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2016.20.002.
- Liu XY, Wang Q, Huang HJ, et al. Clinical observation of sublingual dust mite specific immunotherapy in treatment of children with asthma and allergic rhinitis[J]. *Shandong Med J*, 2016, 56 (20): 5-8. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2016.20.002.
- [44] 刘梦昭, 刘长山. 粉尘螨滴剂舌下免疫治疗哮喘伴过敏性鼻炎患儿的临床疗效及安全性[J]. *天津医科大学学报*, 2018, 24 (4): 344-347.
- Liu MZ, Liu CS. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy with dermatophagoides farinae drops for children with allergic rhinitis and asthma[J]. *J Tianjin Med Univ*, 2018, 24 (4): 344-347.
- [45] 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. DOI: 10.1016/s1081-1206(10)60211-6.
- [46] Holt PG, Sly PD, Sampson HA, et al. Prophylactic use of sublingual allergen immunotherapy in high-risk children: a pilot study[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 132 (4): 991-993. e1. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.04.049.
- [47] Zolkipli Z, Roberts G, Cornelius V, et al. Randomized controlled trial of primary prevention of atopy using house dust mite allergen oral immunotherapy in early childhood[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 136 (6): 1541-1547. e11. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.04.045.
- [48] Alviani C, Roberts G, Mitchell F, et al. Primary prevention of asthma in high-risk children using HDM SLIT: assessment at age 6 years[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 145 (6): 1711-1713. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.01.048.
- [49] Jutel M, Brüggemann B, Richter H, et al. Real-world evidence of subcutaneous allergoid immunotherapy in house dust mite-induced allergic rhinitis and asthma[J]. *Allergy*, 2020, 75 (8): 2050-2058. DOI: 10.1111/all.14240.
- [50] Hejjoui A, Dhivert H, Michel FB, et al. Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. IV. Systemic reactions according to the immunotherapy schedule[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1990, 85 (2): 473-479. DOI: 10.1016/0091-6749(90)90157-y.
- [51] Aarestrup FM, Taketomi EA, Santos Galvão CE, et al. Good clinical practice recommendations in allergen immunotherapy: position paper of the Brazilian association of allergy and immunology - ASBAI[J]. *World Allergy Organ J*, 2022, 15 (10): 100697. DOI: 10.1016/j.waojou.2022.100697.
- [52] 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. DOI: 10.1016/s0091-6749(98)70271-4.
- [53] Canonica GW, Cox L, Pawankar R, et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update[J]. *World Allergy Organ J*, 2014, 7 (1): 6. DOI: 10.1186/1939-4551-7-6.
- [54] Virchow JC, Backer V, Kuna P, et al. Efficacy of a house dust mite sublingual allergen immunotherapy tablet in adults with allergic asthma: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2016, 315 (16): 1715-1725. DOI: 10.1001/jama.2016.3964.
- [55] Mosbech H, Deckelmann R, de Blay F, et al. Standardized quality (SQ) house dust mite sublingual immunotherapy tablet (ALK) reduces inhaled corticosteroid use while maintaining asthma control: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 134 (3): 568-575. e7. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.03.019.
- [56] Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2017 update) [EB/OL]. [2024-02-23]. https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2017/02/wmsGINA-2017-main-report-final_V2.pdf.
- [57] Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2022 update) [EB/OL]. [2024-02-23]. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/05/GINA-Main-Report-2022-WMSA.pdf>.
- [58] 黄赞, 刘丽娟, 尹燕丹, 等. 标准化尘螨特异性皮下免疫治疗尘螨过敏性鼻炎伴变应性鼻炎患儿的长期随访研究[J]. *中国循证儿科杂志*, 2018, 13 (2): 93-96. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5501.2018.02.003.
- Huang Y, Liu LJ, Yin YD, et al. Long-term efficacy of standardized house dust mite specific subcutaneous immunotherapy on children with allergic asthma and rhinitis[J]. *Chin J Evid Based Pediatr*, 2018, 13 (2): 93-96. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5501.2018.02.003.
- [59] Stelmach I, Sobocińska A, Majak P, et al. Comparison of the long-term efficacy of 3- and 5-year house dust mite allergen immunotherapy[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2012, 109 (4): 274-278. DOI: 10.1016/j.anai.2012.07.015.
- [60] di Rienzo V, Marcucci F, Puccinelli P, et al. Long-lasting effect of sublingual immunotherapy in children with asthma due to house dust mite: a 10-year prospective study[J]. *Clin Exp Allergy*, 2003, 33 (2): 206-210. DOI: 10.1046/j.1365-2222.2003.01587.x.
- [61] 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.
- [62] Pifferi M, Baldini G, Marrazzini G, et al. Benefits of immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract in asthmatic children: a three-year prospective study[J]. *Allergy*, 2002, 57 (9): 785-790. DOI: 10.1034/j.1398-9995.2002.23498.x.
- [63] Schmitt J, Wüstenberg E, Küster D, et al. The moderating role of allergy immunotherapy in asthma progression: results of a population-based cohort study[J]. *Allergy*, 2020, 75 (3): 596-602. DOI: 10.1111/all.14020.
- [64] Reinhold T, Ostermann J, Thum-Oltmer S, et al. Influence of subcutaneous specific immunotherapy on drug costs in children suffering from allergic asthma[J]. *Clin Transl Allergy*, 2013, 3 (1): 30. DOI: 10.1186/2045-7022-3-30.
- [65] 中华医学会变态反应分会呼吸过敏学组(筹), 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 中国过敏性鼻炎哮喘诊治指南(第一版, 2019年)[J]. *中华内科杂志*, 2019, 58 (9): 636-655. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2019.09.004.
- The Respiratory Allergy Group of Chinese Society of Allergy, The Asthma Group of Chinese Thoracic Society, Chinese Medical Association. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of allergic asthma (the first edition, 2019) [J]. *Chin J Intern Med*, 2019, 58 (9): 636-655. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2019.09.004.
- [66] 《中华耳鼻咽喉头颈外科杂志》编辑委员会鼻科组, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组、小儿学组. 儿童变应性鼻炎诊断和治疗指南(2022年, 修订版)[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*

- 志, 2022, 57 (4): 392-404. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115330-20220303-00092.
- Subspecialty Group of Rhinology, Editorial Board of Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery; Subspecialty Groups of Rhinology and Pediatrics, Society of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Chinese Medical Association. Guideline for diagnosis and treatment of pediatric allergic rhinitis (2022, revision) [J]. Chin J Otorhinolaryngol Head Neck Surg, 2022, 57 (4): 392-404. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115330-20220303-00092.
- [67] Alvaro-Lozano M, Akdis CA, Akdis M, et al. EAACI allergen immunotherapy user's guide [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2020, 31 (Suppl 25): 1-101. DOI: 10. 1111/pai. 13189.
- [68] Durham SR, Shamji MH. Allergen immunotherapy: past, present and future [J]. *Nat Rev Immunol*, 2023, 23 (5): 317-328. DOI: 10. 1038/s41577-022-00786-1.
- [69] 《中华耳鼻咽喉头颈外科杂志》编辑委员会鼻科组, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组. 中国变应性鼻炎诊断和治疗指南(2022 年, 修订版) [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2022, 57 (2): 106-129. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115330-20211228-00828.
- Subspecialty Group of Rhinology, 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 guideline for diagnosis and treatment of allergic rhinitis (2022, revision) [J]. Chin J Otorhinolaryngol Head Neck Surg, 2022, 57 (2): 106-129. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115330-20211228-00828.
- [70] 王成硕, 张伟, 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 [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2011, 46 (12): 981-985. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-0860. 2011. 12. 004.
- Wang CS, Zhang W, Wang XD, et al. Comparative study on cluster and conventional immunotherapy with Dermatophagoides pteronyssinus in patients with allergic rhinitis [J]. Chin J Otorhinolaryngol Head Neck Surg, 2011, 46 (12): 981-985. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-0860. 2011. 12. 004.
- [71] Yu JQ, Zhong NP, Luo Q, et al. Early efficacy analysis of cluster and conventional immunotherapy in patients with allergic rhinitis [J]. *Ear Nose Throat J*, 2021, 100 (5): 378-385. DOI: 10. 1177/0145561319863370.
- [72] 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.
- [73] 王宇璠, 刘传合, 李月霞, 等. 屋尘螨集群免疫治疗儿童哮喘的安全性分析 [J]. 中国医刊, 2022, 57 (8): 919-923. DOI: 10. 3969/j. issn. 1008-1070. 2022. 08. 029.
- Wang YF, Liu CH, Li YX, et al. Safety analysis of house dust mite colony immunotherapy in children with asthma [J]. Chin J Med, 2022, 57 (8): 919-923. DOI: 10. 3969/j. issn. 1008-1070. 2022. 08. 029.
- [74] Zheng PY, Yan GY, Zhang YD, et al. Metabolomics reveals process of allergic rhinitis patients with single- and double-species mite subcutaneous immunotherapy [J]. *Metabolites*, 2021, 11 (9): 613. DOI: 10. 3390/metabol1090613.
- [75] Dong X, Huang N, Li WJ, et al. Systemic reactions to dust mite subcutaneous immunotherapy: a 3-year follow-up study [J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2016, 8 (5): 421-427. DOI: 10. 4168/air. 2016. 8. 5. 421.
- [76] Masuyama K, Okamoto Y, Okamiya K, et al. Efficacy and safety of SQ house dust mite sublingual immunotherapy-tablet in Japanese children [J]. *Allergy*, 2018, 73 (12): 2352-2363. DOI: 10. 1111/all. 13544.
- [77] Demoly P, Corren J, Creticos P, et al. A 300 IR sublingual tablet is an effective, safe treatment for house dust mite-induced allergic rhinitis: an international, double-blind, placebo-controlled, randomized phase III clinical trial [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 147 (3): 1020-1030. e10. DOI: 10. 1016/j. jaci. 2020. 07. 036.
- [78] Karakoc-Aydiner E, Eifan AO, Baris S, et al. Long-term effect of sublingual and subcutaneous immunotherapy in dust mite-allergic children with asthma/rhinitis: a 3-year prospective randomized controlled trial [J]. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2015, 25 (5): 334-342.
- [79] 浙江我武生物科技股份有限公司. 粉尘滴剂说明书 [EB/OL]. (2020-07-01) [2024-02-23]. https://zy. yaozh. com/instruct/sms20220809/fc34646ef7a846ed8859aab5d3af6108_0. jpg.
- Zhejiang Wolvo Bio-Pharmaceutical Co., Ltd. Instructions for Dermatophagoides Farinae Drops [EB/OL]. (2020-07-01) [2024-02-23]. https://zy. yaozh. com/instruct/sms20220809/fc34646ef7a846ed8859aab5d3af6108_0. jpg.
- [80] Jiang ZH, Xiao H, Zhang HT, et al. Comparison of adverse events between cluster and conventional immunotherapy for allergic rhinitis patients with or without asthma: a systematic review and meta-analysis [J]. *Am J Otolaryngol*, 2019, 40 (6): 102269. DOI: 10. 1016/j. amjoto. 2019. 07. 013.
- [81] 雍磊, 程相铨, 梅海豫, 等. 集群免疫治疗轻中度过敏性哮喘的临床疗效及安全性分析 [J]. 中华全科医学, 2011, 9 (11): 1712-1713, 1715. DOI: 10. 16766/j. cnki. issn. 1674-4152. 2011. 11. 045.
- Yong L, Cheng XD, Mei HY, et al. Efficacy and safety of cluster immunotherapy for patients with mild to moderate allergic asthma [J]. *Chin J Gen Pract*, 2011, 9 (11): 1712-1713, 1715. DOI: 10. 16766/j. cnki. issn. 1674-4152. 2011. 11. 045.
- [82] 邱前辉. 过敏原集群和冲击免疫治疗的临床应用 [J]. 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志, 2017, 25 (3): 166-169. DOI: 10. 16542/j. cnki. issn. 1007-4856. 2017. 03. 003.
- Qiu QH. Clinical application of allergen clustering and shock immunotherapy [J]. *Chin J Otorhinolaryngol Integr Med*, 2017, 25 (3): 166-169. DOI: 10. 16542/j. cnki. issn. 1007-4856. 2017. 03. 003.
- [83] Zhang L, Wang CS, Han DM, 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.
- [84] ALK-Abelló Arzneimittel GmbH. ALK-depot SQ® 200 grass mix and rye [EB/OL]. (2022-02-29) [2024-02-03]. https://www. portallergy. de/fileadmin/allergiecheck/Dokumente/fachinformationen/November_2022/ALK-depot_SQ_Graesermischung_und_Roggen_GI-mock-up_DE_10-2022_de. pdf.
- [85] 孙月眉, 刘丽萍, 邢海燕, 等. 儿童哮喘患者屋尘螨变应原集群免疫治疗与常规免疫治疗起始阶段的安全性 [J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2018, 12 (1): 14-18. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-8705. 2018. 01. 003.
- Sun YM, Liu LP, Xing HY, et al. Safety in the initial stage of cluster and conventional dermatophagoides pteronyssinus immunotherapy among asthmatic children [J]. *Chin J Allergy Clin Immunol*, 2018, 12 (1): 14-18. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-8705. 2018. 01. 003.
- [86] Schubert R, Eickmeier O, Garn H, et al. Safety and immunogenicity of a cluster specific immunotherapy in children with bronchial asthma and mite allergy [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2009, 148 (3): 251-260. DOI: 10. 1159/000161585.
- [87] Mauro M, Russello M, Alesina R, et al. Safety and pharmacoeconomics of a cluster administration of mite immunotherapy compared to the traditional one [J]. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*, 2006, 38 (1): 31-34.
- [88] Arroabarren E, Tabar AI, Echechipia S, et al. Optimal duration of allergen immunotherapy in children with dust mite respiratory allergy [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2015, 26 (1): 34-41. DOI: 10. 1111/pai. 12296.
- [89] Yukselen A, Kendirli SG, Yilmaz M, et al. Two year follow-up of clinical and inflammation parameters in children monosensitized to mites undergoing subcutaneous and sublingual immunotherapy [J]. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 2013, 31 (3): 233-241. DOI: 10. 12932/AP0276. 31. 3. 2013.
- [90] Pajno GB, Morabito L, Barberio G, et al. Clinical and immunologic effects of long-term sublingual immunotherapy in asthmatic children sensitized to mites: a double-blind, placebo-controlled study [J]. *Allergy*, 2000, 55 (9): 842-849. DOI: 10. 1034/j. 1398-9995. 2000. 00495. x.
- [91] 杨瑾禹, 丁圣刚, 张素丽, 等. 标准化变应原皮下特异性免疫治疗对单一与多重过敏性哮喘儿童的疗效对比 [J]. 安徽医科大学学报, 2023, 58 (7): 1200-1204. DOI: 10. 19405/j. cnki. issn1000-1492. 2023. 07. 023.
- Yang JY, Ding SG, Zhang SL, et al. The efficacy of standardized allergen subcutaneous specific immunotherapy in children with monosensitized versus polysensitized allergic asthma [J]. *Acta Univ Med Anhui*, 2023, 58 (7): 1200-1204. DOI: 10. 19405/j. cnki. issn1000-1492. 2023. 07. 023.
- [92] 皇惠杰, 刘晓颖, 侯晓玲, 等. 尘螨变应原免疫治疗联合药物治疗对哮喘合并变应性鼻炎患儿临床疗效及气道高反应性的影响 [J]. 首都医科大学学报, 2016, 37 (5): 568-573. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-7795. 2016. 05. 002.
- Huang HJ, Liu XY, Hou XL, et al. Effects of dust mite allergy immunotherapy on clinical efficacy and airway hyperresponsiveness in allergic asthma and rhinitis children sensitized to dust mite [J]. *J Cap Med Univ*, 2016, 37 (5): 568-573. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-7795. 2016. 05. 002.
- [93] 吴谨准, 张健民, 徐琳玲, 等. 应用儿科哮喘生命质量调查问卷评估儿童哮喘吸入疗法 [J]. 中华儿科杂志, 2004, 42 (4): 301-302. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0578-1310. 2004. 04. 121.
- Wu JZ, Zhang JM, Xu LL, et al. Evaluation of inhalation therapy with pediatric asthma quality of life questionnaire in children with asthma

- [J]. Chin J Pediatr, 2004, 42 (4) : 301-302. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0578-1310. 2004. 04. 121.
- [94] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南 (2020 年版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43 (12) : 1023-1048. DOI: 10. 3760/cma. j. cn12147-20200618-00721.
- Asthma Group of Chinese Throacic Society. Guidelines for bronchial asthma prevent and management (2020 edition) [J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2020, 43 (12) : 1023-1048. DOI: 10. 3760/cma. j. cn12147-20200618-00721.
- [95] 杨姗姗, 韩锋. 粉尘螨滴剂舌下特异性免疫治疗过敏儿童咳嗽变异型哮喘的临床疗效 [J]. 医学研究生学报, 2018, 31 (11) : 1167-1171. DOI: 10. 16571/j. cnki. 1008-8199. 2018. 11. 010.
- Yang SS, Han F. Clinical effects of sublingual immunotherapy with dermatophagoides farinae drops on mite-allergic cough variant asthma in children [J]. J Med Postgrad, 2018, 31 (11) : 1167-1171. DOI: 10. 16571/j. cnki. 1008-8199. 2018. 11. 010.
- [96] 吴少皎, 陈实, 陈冰, 等. 屋尘螨皮下特异性免疫治疗对儿童过敏性鼻炎伴哮喘肺功能及症状的影响分析 [J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2017, 31 (17) : 1352-1355. DOI: 10. 13201/j. issn. 1001-1781. 2017. 17. 014.
- Wu SJ, Chen S, Chen B, et al. An analysis of the subcutaneous immunotherapy on the pulmonary function and symptoms of asthma and rhinitis in children [J]. J Clin Otorhinolaryngol Head Neck Surg, 2017, 31 (17) : 1352-1355. DOI: 10. 13201/j. issn. 1001-1781. 2017. 17. 014.
- [97] 刘艳琳, 唐素萍, 陈桑, 等. 舌下含服粉尘螨滴剂治疗儿童哮喘的疗效观察 [J]. 中国儿童保健杂志, 2015, 23 (1) : 99-101. DOI: 10. 11852/zghebjzz2015-23-01-32.
- Liu YL, Tang SP, Chen S, et al. Curative observation of sublingual dermatophagoides farinae drops combined with standardized treatment in children with asthma [J]. Chin J Child Health Care, 2015, 23 (1) : 99-101. DOI: 10. 11852/zghebjzz2015-23-01-32.
- [98] 洪建国. 儿童呼吸和哮喘控制测试 (TRACK) 改良中文版及其临床价值 [J]. 中国实用儿科杂志, 2018, 33 (3) : 192-195. DOI: 10. 19538/j. ek2018030607.
- Hong JG. Modified Chinese Version of the Test for Respiratory and Asthma Control in Kids (TRACK) and its clinical value [J]. Chin J Pract Pediatr, 2018, 33 (3) : 192-195. DOI: 10. 19538/j. ek2018030607.
- [99] 王仙金, 林荣军. 改良中文版儿童呼吸和哮喘控制测试与全球哮喘防治倡议标准控制分级的比较 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2019, 34 (16) : 1223-1226. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-428X. 2019. 16. 007.
- Wang XJ, Lin RJ. Comparison between modified Chinese Version of Test for Respiratory and Asthma Control in Kids and Global Initiative for Asthma guideline [J]. Chin J Appl Clin Pediatr, 2019, 34 (16) : 1223-1226. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-428X. 2019. 16. 007.
- [100] Zhang J, Zhao LB, Zhao DY, et al. Reliability and validity of the Chinese version of the Test for Respiratory and Asthma Control in Kids (TRACK) in preschool children with asthma: a prospective validation study [J]. BMJ Open, 2019, 9 (8) : e025378. DOI: 10. 1136/bmjopen-2018-025378.
- [101] Kappen J, Diamant Z, Agache I, et al. Standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy in allergic asthma: an EAACI position paper [J]. Allergy, 2023, 78 (11) : 2835-2850. DOI: 10. 1111/all. 15817.
- [102] 万弦, 崔玉霞, 黄玉瑛, 等. SLIT 治疗儿童过敏性哮喘合并变应性鼻炎的临床疗效观察 [J]. 重庆医学, 2016, 45 (8) : 1086-1088. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-8348. 2016. 08. 028.
- Wan X, Cui YX, Huang YY, et al. Clinical observation of SLIT in the treatment of allergic asthma complicated with allergic rhinitis in children [J]. Chongqing Med J, 2016, 45 (8) : 1086-1088. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-8348. 2016. 08. 028.
- [103] Yukselen A, Kendirli SG, Yilmaz M, et al. Effect of one-year subcutaneous and sublingual immunotherapy on clinical and laboratory parameters in children with rhinitis and asthma: a randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study [J]. Int Arch Allergy Immunol, 2012, 157 (3) : 288-298. DOI: 10. 1159/000327566.
- [104] 皇惠杰, 王亚如, 侯晓玲, 等. 尘螨舌下特异性免疫治疗对儿童支气管哮喘效果的观察 [J]. 北京医学, 2021, 43 (8) : 761-766. DOI: 10. 15932/j. 0253-9713. 2021. 08. 013.
- Huang HJ, Wang YR, Hou XL, et al. Observation of efficacy of sublingual specific immunotherapy on child with dust mite allergic asthma [J]. Beijing Med J, 2021, 43 (8) : 761-766. DOI: 10. 15932/j. 0253-9713. 2021. 08. 013.
- [105] He YT, Zhou Y, Shao Q, et al. Immunoregulatory effects of subcutaneous immunotherapy on lymphocyte subgroups and cytokines in children with asthma [J]. J Immunol Res, 2019, 2019: 7024905. DOI: 10. 1155/2019/7024905.
- [106] 潘知煊, 柳会琼, 谢坤, 等. 标准化屋尘螨皮下免疫治疗儿童变应性鼻炎伴哮喘对血清屋尘螨 sIgG4 的影响及其临床意义 [J]. 中国妇幼保健, 2020, 35 (16) : 3039-3042. DOI: 10. 19829/j. zgfybj. issn. 1001-4411. 2020. 16. 034.
- Pan ZH, Liu HQ, Xie K, et al. Effect of standardized subcutaneous immunotherapy of dermatophagoides pteronyssinus on serum dermatophagoides pteronyssinus sIgG4 in children with allergic rhinitis and asthma and its clinical significance [J]. Matern Child Health Care China, 2020, 35 (16) : 3039-3042. DOI: 10. 19829/j. zgfybj. issn. 1001-4411. 2020. 16. 034.
- [107] 吴红娟, 吴雪梅, 陈小聪, 等. 屋尘螨变应原制剂脱敏治疗对支气管哮喘患儿生活质量与控制水平的调查研究 [J]. 中国药物与临床, 2019, 19 (22) : 3845-3847. DOI: 10. 11655/zgywylc2019. 22. 004.
- Wu HJ, Wu XM, Chen XC, et al. A survey on life quality and asthma control in children given desensitization therapy with Alutard [J]. Chin Remed Clinics, 2019, 19 (22) : 3845-3847. DOI: 10. 11655/zgywylc2019. 22. 004.
- [108] Yin GQ, Jiang WH, Wu PQ, et al. Clinical evaluation of sublingual administration of dust mite drops in the treatment of allergic asthma and allergic rhinitis of children [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016, 20 (20) : 4348-4353.
- [109] Nolte H, Bernstein DI, Nelson HS, et al. Efficacy of house dust mite sublingual immunotherapy tablet in North American adolescents and adults in a randomized, placebo-controlled trial [J]. J Allergy Clin Immunol, 2016, 138 (6) : 1631-1638. DOI: 10. 1016/j. jaci. 2016. 06. 044.
- [110] Okubo K, Masuyama K, Imai T, et al. Efficacy and safety of the SQ house dust mite sublingual immunotherapy tablet in Japanese adults and adolescents with house dust mite-induced allergic rhinitis [J]. J Allergy Clin Immunol, 2017, 139 (6) : 1840-1848. DOI: 10. 1016/j. jaci. 2016. 09. 043.
- [111] Marogna M, Bruno M, Massolo A, et al. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy for house dust mites in allergic rhinitis with bronchial hyperreactivity: a long-term (13-year) retrospective study in real life [J]. Int Arch Allergy Immunol, 2007, 142 (1) : 70-78. DOI: 10. 1159/000096001.
- [112] Ren L, Wang CS, Xi L, et al. Long-term efficacy of HDM-SCIT in pediatric and adult patients with allergic rhinitis [J]. Allergy Asthma Clin Immunol, 2023, 19 (1) : 20. DOI: 10. 1186/s13223-023-00781-8.
- [113] 刘晓颖, 王静, 王群, 等. 尘螨特异性免疫治疗哮喘合并变应性鼻炎患儿早期疗效及影响因素研究 [J]. 中国实用儿科杂志, 2016, 31 (3) : 190-194. DOI: 10. 7504/ek2016030609.
- Liu XY, Wang J, Wang Q, et al. Study on the influencing factors and the clinical efficacy of dust mite specific immunotherapy for children with asthma and allergic rhinitis [J]. Chin J Pract Pediatr, 2016, 31 (3) : 190-194. DOI: 10. 7504/ek2016030609.
- [114] Huang YR, Wang CS, Cao FF, et al. Comparison of long-term efficacy of subcutaneous immunotherapy in pediatric and adult patients with allergic rhinitis [J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2019, 11 (1) : 68-78. DOI: 10. 4168/aa. 2019. 11. 1. 68.
- [115] 刘靖, 张晓波, 冯海燕, 等. 影响儿童哮喘尘螨特异性免疫疗效的因素分析 [J]. 中国当代儿科杂志, 2013, 15 (10) : 854-859. DOI: 10. 7499/j. issn. 1008-8830. 2013. 10. 011.
- Liu J, Zhang XB, Feng HY, et al. Impact factors for efficacy of specific immunotherapy in children with dust mite allergic asthma [J]. Chin J Contemp Pediatr, 2013, 15 (10) : 854-859. DOI: 10. 7499/j. issn. 1008-8830. 2013. 10. 011.
- [116] 王萍, 胡彬雅, 李曦. 影响儿童变应性鼻炎舌下脱敏疗效的临床分析 [J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2019, 25 (4) : 427-431. DOI: 10. 11798/j. issn. 1007-1520. 201904019.
- Wang P, Hu BY, Li X. Clinical analysis of sublingual desensitization effect on children with allergic rhinitis [J]. Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg, 2019, 25 (4) : 427-431. DOI: 10. 11798/j. issn. 1007-1520. 201904019.
- [117] 韩哲. 不同疗程舌下含服粉尘螨滴剂治疗螨过敏变应性鼻炎伴哮喘患儿的疗效观察 [J]. 中国实用医药, 2016, 11 (29) : 188-189. DOI: 10. 14163/j. cnki. 11-5547/r. 2016. 29. 123.
- Han Z. Observation on the therapeutic effect of sublingual Dermatophagoides farinae drops in different courses of treatment for children with mite allergic rhinitis and asthma [J]. China Pract Med, 2016, 11 (29) : 188-189. DOI: 10. 14163/j. cnki. 11-5547/r. 2016. 29. 123.
- [118] 江育蒲, 王心悦, 唐隽, 等. 珠三角地区变应性鼻炎和/或支气管哮喘患者皮下特异性免疫治疗依从性的真实世界研究 [J]. 中山大学学报: 医学科学版, 2022, 43 (1) : 18-26. DOI: 10. 13471/j.

- cnki. j. sun. yat-sen. univ. (med. sci). 2022. 0103.
- Jiang YL, Wang XY, Tang J, et al. Real world study on compliance of subcutaneous specific immunotherapy in patients with allergic rhinitis and/or bronchial asthma in the pearl river delta region[J]. J Sun Yat Sen Univ Med Sci, 2022, 43 (1): 18-26. DOI: 10. 13471/j. cnki. j. sun. yat-sen. univ. (med. sci). 2022. 0103.
- [119] Song Y, Long J, Wang T, et al. Long-term efficacy of standardised specific subcutaneous immunotherapy in children with persistent allergic rhinitis due to multiple allergens including house dust mites[J]. J Laryngol Otol, 2018, 132 (3): 230-235. DOI: 10. 1017/S0022215117002547.
- [120] 周丽枫, 王洁, 陈彦球. 舌下含服粉尘螨滴剂治疗多种变应原过敏感的变应性鼻炎儿童的疗效与安全性评估[C]// 全国耳鼻咽喉头颈外科中青年学术会议论文汇编. 济南, 2012: 338-341.
- Zhou LF, Wang J, Chen YQ. Efficacy and safety evaluation of sublingual dust mite drops in the treatment of multiple allergens allergic rhinitis in children[C]//Compilation of papers from the National Academic Conference on Ear, Nose, Throat, Head and Neck Surgery for middle-aged and young people. Jinan, 2012: 338-341.
- [121] 邢琼波, 陈实, 陈冰, 等. 舌下含服粉尘螨滴剂治疗儿童单一致敏和多重致敏变应性鼻炎伴哮喘的疗效评估[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2017, 31 (3): 204-208. DOI: 10. 13201/j. issn. 1001-1781. 2017. 03. 009.
- Xing QB, Chen S, Chen B, et al. Efficacy of sublingual immunotherapy with Dermatophagoides farina drops in monosensitized and polysensitized children with allergic rhinitis and asthma[J]. J Clin Otorhinolaryngol Head Neck Surg, 2017, 31 (3): 204-208. DOI: 10. 13201/j. issn. 1001-1781. 2017. 03. 009.
- [122] Lin YF, Liu JL, He J, et al. Effects of subcutaneous immunotherapy in allergic rhinitis children sensitive to dust mites[J]. Allergol Immunopathol (Madr), 2023, 51 (1): 84-91. DOI: 10. 15586/aei. v51i1. 666.
- [123] Shin YS, Jung JW, Park JW, et al. Clinical efficacy of allergen-specific immunotherapy from patient and physician perspectives[J]. Yonsei Med J, 2019, 60 (5): 446-453. DOI: 10. 3349/ymj. 2019. 60. 5. 446.
- [124] Giannetti A, Ricci G, Procaccianti M, et al. Safety, efficacy, and preventive role of subcutaneous and sublingual allergen immunotherapy for the treatment of pediatric asthma[J]. J Asthma Allergy, 2020, 13: 575-587. DOI: 10. 2147/JAA. S234280.
- [125] 杨玉成, 沈暘, 王向东, 等. 过敏原皮下免疫治疗不良反应防治专家共识(2023 年, 重庆)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2023, 58 (7): 643-656. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115330-20221111-00679.
- Yang YC, Shen Y, Wang XD, et al. Expert consensus on the prevention and treatment of adverse reactions in subcutaneous immunotherapy (2023, Chongqing)[J]. Chin J Otorhinolaryngol Head Neck Surg, 2023, 58 (7): 643-656. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115330-20221111-00679.
- [126] 中国过敏性鼻炎研究协作组. 过敏性鼻炎皮下免疫治疗的安全性[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2017, 24 (1): 1-14. DOI: 10. 16066/j. 1672-7002. 2017. 01. 001.
- Chinese Research Collaboration Group of Allergic Rhinitis. Safety of subcutaneous immunotherapy for allergic rhinitis[J]. Chin Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2017, 24 (1): 1-14. DOI: 10. 16066/j. 1672-7002. 2017. 01. 001.
- [127] Epstein TE, Tankersley MS. Are allergen immunotherapy dose adjustments needed for local reactions, peaks of season, or gaps in treatment? [J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2017, 5 (5): 1227-1233. DOI: 10. 1016/j. jaip. 2017. 04. 022.
- [128] Calderón MA, Bacharier LB. Controversies in allergy: a Pro/Con review of sublingual allergen immunotherapy and allergic asthma[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2021, 9 (5): 1818-1825. DOI: 10. 1016/j. jaip. 2021. 02. 029.
- [129] Coop CA, Tankersley MS. Dose adjustment practices among allergists for local reactions to immunotherapy[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2007, 99 (1): 77-81. DOI: 10. 1016/S1081-1206(10)60625-4.
- [130] ALK-Abello A/S. 屋尘螨变应原制剂说明书[EB/OL]. (2022-09-02) [2024-02-23]. <https://db.yaozh.com/instruct/43313>. html.
- ALK-Abello A/S. Instructions for Mites allergens ALK (503) D. p3. [EB/OL]. (2022-09-02) [2024-02-23]. <https://db.yaozh.com/instruct/43313>. html.
- [131] 郝创利, 陶慧, 沈美菊, 等. 标准化屋尘螨提取液治疗儿童支气管哮喘的安全性研究[J]. 国际呼吸杂志, 2008, 28 (23): 1413-1416. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-436X. 2008. 23. 002.
- Hao CL, Tao H, Shen MJ, et al. Safety of specific immunotherapy with standardized house-dust mite vaccine in asthmatic children[J]. Int J Respir, 2008, 28 (23): 1413-1416. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-436X. 2008. 23. 002.
- [132] Allergopharma GmbH & Co. KG. 螨变应原注射液说明书[EB/OL]. (2021-07-08) [2024-02-23]. <https://zy.yaozh.com/instruct/sms20230320/wj202303130920.pdf>.
- Allergopharma GmbH & Co. KG. Instructions for Novo-Helisen-Depot [EB/OL]. (2021-07-08) [2024-02-23]. <https://zy.yaozh.com/instruct/sms20230320/wj202303130920.pdf>.
- [133] 金婷婷, 张晓波, 张明智, 等. 哮喘儿童尘螨特异性免疫治疗的全身不良反应[J]. 临床儿科杂志, 2010, 28 (5): 459-461. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-3606. 2010. 05. 015.
- Jin TT, Zhang XB, Zhang MZ, et al. The systemic adverse effects of specific immunotherapy in children of asthma[J]. J Clin Pediatr, 2010, 28 (5): 459-461. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-3606. 2010. 05. 015.
- [134] Cox L, Nelson H, Lockey R, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update[J]. J Allergy Clin Immunol, 2011, 127 (1 Suppl 1): S1-S55. DOI: 10. 1016/j. jaci. 2010. 09. 034.
- [135] Ravi A, Rank MA. Reducing and managing systemic reactions to immunotherapy[J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2013, 13 (6): 651-655. DOI: 10. 1097/ACI. 0b013e328364c876.
- [136] Agostinis F, Tellarini L, Canonica GW, et al. Safety of sublingual immunotherapy with a monomeric allergoid in very young children[J]. Allergy, 2005, 60 (1): 133. DOI: 10. 1111/j. 1398-9995. 2004. 00616. x.
- [137] Pham-Thi N, de Blic J, Scheinmann P. Sublingual immunotherapy in the treatment of children[J]. Allergy, 2006, 61 (Suppl 81): 7-10. DOI: 10. 1111/j. 1398-9995. 2006. 01162. x.
- [138] 朱亮, 陆纪红, 谢青, 等. 皮下免疫和舌下免疫治疗尘螨变应性鼻炎的安全性及依从性分析[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2010, 45 (6): 444-449. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-0860. 2010. 06. 002.
- Zhu L, Lu JH, Xie Q, et al. Compliance and safety evaluation of subcutaneous versus sublingual immunotherapy in mite sensitized patients with allergic rhinitis[J]. Chin J Otorhinolaryngol Head Neck Surg, 2010, 45 (6): 444-449. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-0860. 2010. 06. 002.
- [139] 赖荷. 过敏原特异性免疫治疗的有效性和安全性[J]. 医学与哲学(B), 2015, 36 (7): 15-18.
- Lai H. The efficacy and safety of allergen-specific immunotherapy[J]. Med Philos (B), 2015, 36 (7): 15-18.
- [140] Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, et al. Standards for practical allergen-specific immunotherapy[J]. Allergy, 2006, 61 (Suppl 82): 1-20. DOI: 10. 1111/j. 1398-9995. 2006. 01219_1. x.
- [141] Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH, et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma[J]. Allergy, 2012, 67 (8): 976-997. DOI: 10. 1111/j. 1398-9995. 2012. 02865. x.
- [142] Pajno GB, Bernardini R, Peroni D, et al. Clinical practice recommendations for allergen-specific immunotherapy in children: the Italian consensus report[J]. Ital J Pediatr, 2017, 43 (1): 13. DOI: 10. 1186/s13052-016-0315-y.
- [143] 张惠荣, 张庆玲, 李会琴, 等. 儿童变应性鼻炎舌下含服免疫治疗中不良反应的预防及处理策略[J]. 全科护理, 2015, 13 (29): 2918-2919. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-4748. 2015. 29. 015.
- Zhang HR, Zhang QL, Li HQ, et al. Prevention and treatment of adverse reactions in sublingual immunotherapy for allergic rhinitis in children[J]. Chin Gen Pract Nurs, 2015, 13 (29): 2918-2919. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-4748. 2015. 29. 015.
- [144] 向莉, 王伟琳, 曲政海, 等. 中国儿童严重过敏反应诊断与治疗建议[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2021, 36 (6): 410-416. DOI: 10. 3760/cma. j. cn101070-20210203-00157.
- Xiang L, Wan WL, Qu ZH, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of anaphylaxis in Chinese children[J]. Chin J Appl Clin Pediatr, 2021, 36 (6): 410-416. DOI: 10. 3760/cma. j. cn101070-20210203-00157.
- [145] 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, 2015, 22 (8): 379-404. DOI: 10. 16066/j. 1672-7002. 2015. 08. 001.
- Chinese Research Collaboration Group of Allergic Rhinitis. Expert consensus of 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.
- [146] 沈梦晴, 吴婷, 王菲. 布地奈德联合特异性免疫治疗对支气管哮喘患儿 1,25-二羟维生素 D₃ 及 IL-6、IL-10 水平的影响[J]. 中华肺部疾病杂志: 电子版, 2021, 14 (1): 43-47. DOI: 10. 3877/cma. j. issn. 1674-6902. 2021. 01. 008.
- Shen MQ, Wu T, Wang F. Effects of budesonide combined with specific immunotherapy on the levels of 1,25-dihydroxyvitamin D₃, IL-6 and IL-10 in children with bronchial asthma[J]. Chin J Lung Dis

- (Electron Ed), 2021, 14 (1): 43-47. DOI: 10. 3877/cma. j. issn. 1674-6902. 2021. 01. 008.
- [147] 史卫. 布地奈德喷雾 + 氯雷他定口服联合粉尘螨滴剂舌下脱敏治疗对过敏性鼻炎患者免疫功能的影响[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2020, 41 (9): 1121-1122. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-1256. 2020. 09. 023.
- Shi W. Effect of budesonide nasal spray and loratadine oral administration combined with sublingual desensitization of dermatophagoides farinae drops on immune function in patients with allergic rhinitis [J]. J Qiqihar Med Univ, 2020, 41 (9): 1121-1122. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-1256. 2020. 09. 023.
- [148] Zielen S, Kardos P, Madonini E. Steroid-sparing effects with allergen-specific immunotherapy in children with asthma: a randomized controlled trial [J]. J Allergy Clin Immunol, 2010, 126 (5): 942-949. DOI: 10. 1016/j. jaci. 2010. 06. 002.
- [149] 王文辉, 陈哲, 胡驰, 等. 粉尘螨变应原疫苗舌下含服联合布地奈德治疗儿童过敏性鼻炎临床评价[J]. 中国药业, 2019, 28 (20): 34-36. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-4931. 2019. 20. 012.
- Wang WH, Chen Z, Hu C, et al. Clinical evaluation on sublingual dust mite allergen vaccine combined with budesonide in the treatment of children patients with allergic asthma [J]. China Pharm, 2019, 28 (20): 34-36. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-4931. 2019. 20. 012.
- [150] Nahm DH, Kim ME. Treatment of severe atopic dermatitis with a combination of subcutaneous allergen immunotherapy and cyclosporin [J]. Yonsei Med J, 2012, 53 (1): 158-163. DOI: 10. 3349/ymj. 2012. 53. 1. 158.
- [151] 宋黎, 叶俊儒, 陆茂, 等. 皮下特异性免疫治疗慢性荨麻疹的疗效及安全性分析[J]. 临床医学, 2016, 36 (2): 35-36.
- Song L, Ye JR, Lu M, et al. Efficacy of safety of subcutaneous immune therapy on chronic urticaria [J]. Clin Med, 2016, 36 (2): 35-36.
- [152] Har D, Lee MJ. Systemic reaction rates with omalizumab, subcutaneous immunotherapy, and combination therapy in children with allergic asthma [J]. Allergy Asthma Proc, 2019, 40 (1): 35-40. DOI: 10. 2500/aap. 2019. 40. 4173.
- [153] Stelmach I, Majak P, Jerzyńska J, et al. Children with severe asthma can start allergen immunotherapy after controlling asthma with omalizumab: a case series from Poland [J]. Arch Med Sci, 2015, 11 (4): 901-904. DOI: 10. 5114/aoms. 2015. 48546.
- [154] 李丽莎, 朱月香, 杨冬明, 等. 集群免疫治疗联合奥马珠单抗完成剂量递增阶段一例[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2019, 13 (6): 520-522. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-8705. 2019. 06. 019.
- Li LS, Zhu YX, Yang DM, et al. A case of cluster immunotherapy combined with omalizumab completing dose escalation stage [J]. Chin J Allergy Clin Immunol, 2019, 13 (6): 520-522. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-8705. 2019. 06. 019.
- [155] Halken S, Larenas-Linnemann D, Roberts G, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: prevention of allergy [J]. Pediatr Allergy Immunol, 2017, 28 (8): 728-745. DOI: 10. 1111/pai. 12807.
- [156] 王雪艳, 刘长山, 王肖玲, 等. 抗 IgE 治疗与皮下免疫治疗在儿童过敏性鼻炎中的联合应用[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2021, 36 (12): 941-945. DOI: 10. 3760/cma. j. cn101070-20201116-01761.
- Wang XY, Liu CS, Wang XL, et al. Combined application of anti-IgE therapy and subcutaneous immunotherapy in children with allergic asthma [J]. Chin J Appl Clin Pediatr, 2021, 36 (12): 941-945. DOI: 10. 3760/cma. j. cn101070-20201116-01761.
- [157] 文惯宇, 邓欢, 刘峰, 等. 奥马珠单抗在儿童变应性哮喘并特应性皮炎中的应用[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2021, 36 (12): 957-960. DOI: 10. 3760/cma. j. cn101070-20201103-01707.
- Wen GY, Deng H, Liu F, et al. Application of Omalizumab for allergic asthma combined with atopic dermatitis in children [J]. Chin J Appl Clin Pediatr, 2021, 36 (12): 957-960. DOI: 10. 3760/cma. j. cn101070-20201103-01707.
- [158] 胡建, 许丽, 王雪艳, 等. 度普利尤单抗对儿童支气管哮喘及其 2 型炎症共病的疗效分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2023, 38 (7): 521-527. DOI: 10. 3760/cma. j. cn101070-20221010-01155.
- Hu J, Xu L, Wang XY, et al. Analysis of the efficacy of Dupilumab on asthma and its type 2 inflammatory comorbidities in children [J]. Chin J Appl Clin Pediatr, 2023, 38 (7): 521-527. DOI: 10. 3760/cma. j. cn101070-20221010-01155.
- [159] 李华斌, 史丽, 荣光生, 等. 儿童变应性鼻炎患者新型冠状病毒疫苗接种专家共识[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2022, 28 (1): 1-6. DOI: 10. 11798/j. issn. 1007-1520. 202160001.
- Li HB, Shi L, Rong GS, et al. Expert consensus on the COVID-19 vaccination in children with allergic rhinitis [J]. Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg, 2022, 28 (1): 1-6. DOI: 10. 11798/j. issn. 1007-1520. 202160001.
- [160] Klimek L, Pfaar O, Hamelmann E, et al. COVID-19 vaccination and allergen immunotherapy (AIT)-a position paper of the German Society for Applied Allergology (AeDA) and the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) [J]. Allergol Select, 2021, 5: 251-259. DOI: 10. 5414/ALX02245E.
- [161] Wang CS, Bao YX, Chen JJ, et al. Chinese guideline on allergen immunotherapy for allergic rhinitis; the 2022 update [J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2022, 14 (6): 604-652. DOI: 10. 4168/aa. 2022. 14. 6. 604.
- [162] 刘娟, 冯仙, 顾瑜蓉, 等. 接受皮下特异性免疫治疗的变应性鼻炎患者新型冠状病毒疫苗接种管理——复旦 EENT 医院经验[J]. 中国眼耳鼻喉科杂志, 2022, 22 (3): 225-231. DOI: 10. 14166/j. issn. 1671-2420. 2022. 03. 002.
- Liu J, Feng X, Gu YR, et al. SARS-Co V-2 vaccination strategy for allergic rhinitis patients under subcutaneous specific immunotherapy: experience of EENT Hospital of Fudan University [J]. Chin J Ophthalmol Otorhinolaryngol, 2022, 22 (3): 225-231. DOI: 10. 14166/j. issn. 1671-2420. 2022. 03. 002.
- [163] 绵阳市卫生健康委员会. 2023 年绵阳市适龄女孩 HPV 疫苗接种补助项目实施方案[EB/OL]. (2023-11-08) [2024-02-23]. <http://www.mny.gov.cn/mysrmzf/c102263/202311/f7b0134a7c6d4affb1dca5769bb53109.shtml>.
- Mianyang Municipal Health and Health Commission. Implementation Plan for the HPV Vaccination Subsidy Project for Girls of Appropriate Age in Mianyang City in 2023 [EB/OL]. (2023-11-08) [2024-02-23]. <http://www.mny.gov.cn/mysrmzf/c102263/202311/f7b0134a7c6d4affb1dca5769bb53109.shtml>.
- [164] 中国过敏性鼻炎研究协作组. 过敏性鼻炎皮下免疫治疗的临床操作规范[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2018, 25 (1): 1-12. DOI: 10. 16066/j. 1672-7002. 2018. 01. 001.
- Chinese Research Collaboration Group of Allergic Rhinitis. Clinical practice of subcutaneous immunotherapy for allergic rhinitis [J]. Chin Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2018, 25 (1): 1-12. DOI: 10. 16066/j. 1672-7002. 2018. 01. 001.
- [165] 《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. 1673-8860. 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. 1673-8860. 2016. 01. 004.
- [166] Dramburg S, Hilger C, Santos AF, et al. EAACI molecular allergology user's guide 2.0 [J]. Pediatr Allergy Immunol, 2023, 34 (Suppl 28): e13854. DOI: 10. 1111/pai. 13854.
- [167] Canonica GW, Ansotegui IJ, Pawankar R, et al. A WAO - ARIA - GA²LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics [J]. World Allergy Organ J, 2013, 6: 17. DOI: 10. 1186/1939-4551-6-17.
- [168] Rodríguez-Domínguez A, Berings M, Rohrbach A, et al. Molecular profiling of allergen-specific antibody responses may enhance success of specific immunotherapy [J]. J Allergy Clin Immunol, 2020, 146 (5): 1097-1108. DOI: 10. 1016/j. jaci. 2020. 03. 029.
- [169] Chen KW, Zieglermayr P, Zieglermayr R, et al. Selection of house dust mite-allergic patients by molecular diagnosis may enhance success of specific immunotherapy [J]. J Allergy Clin Immunol, 2019, 143 (3): 1248-1252. e12. DOI: 10. 1016/j. jaci. 2018. 10. 048.
- [170] Stringari G, Tripodi S, Caffarelli C, et al. The effect of component-resolved diagnosis on specific immunotherapy prescription in children with hay fever [J]. J Allergy Clin Immunol, 2014, 134 (1): 75-81. DOI: 10. 1016/j. jaci. 2014. 01. 042.
- [171] Akmanlar N, Altıntaş DU, Güneşer KS, et al. Comparison of conventional and rush immunotherapy with der PI in childhood respiratory allergy [J]. Allergol Immunopathol, 2000, 28 (4): 213-218.
- [172] 黄晶晶, 章薇, 向荣, 等. 标准化螨过敏原提取物皮下冲击免疫治疗的短期疗效和安全性观察及相关因素探讨[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2023, 58 (9): 854-862. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115330-20230401-00149.
- Huang JY, Zhang W, Xiang R, et al. Short-term efficacy and safety observation of standardized mite allergen extract rush subcutaneous immunotherapy for allergic rhinitis: a prospective study [J]. Chin J Otorhinolaryngol Head Neck Surg, 2023, 58 (9): 854-862. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115330-20230401-00149.

(收稿日期: 2024-02-23)

(本文编辑: 李建华)