

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

【编者按】 2011 年是变态反应性疾病特异性免疫治疗在临床应用 100 周年。近年变应性鼻炎的治疗研究进展很快,除药物治疗外,特异性免疫治疗的作用和地位也逐渐得到临床医师的重视,相应的基础和临床研究报道也逐年增加。但由于受各种因素的影响,我国目前各地区、各医院开展特异性免疫治疗的情况极不平衡,大家对于特异性免疫治疗的认知也不甚统一。为了提高我国临床医师对变应性鼻炎特异性免疫治疗的重视,引导特异性免疫治疗的规范化应用,促进我国在该领域的健康发展,并加强学术交流,我们于 2010 年底组织国内有关专家起草了“变应性鼻炎特异性免疫治疗专家共识”(简称“共识”)文件。2011 年 4 月来自全国的 27 位专家在江苏扬州对“共识”文件进行了详尽的讨论,提出了许多建设性的意见和建议,对“共识”内容基本上达成了一致意见。各起草专家根据会议讨论的意见对“共识”做了进一步修改。2011 年 5 月在广州的专家会议上,以及 6 月在大召开的全中国鼻部感染与变态反应专题学术会议的圆桌讨论会上再次对“共识”内容进行了充分地讨论和广泛地征求意见。2011 年 9 月在长春组织起草专家(图 1)最后一次讨论和定稿,保证了“共识”更加科学、更加贴近临床、更加实用,为将来制订相应的诊疗指南奠定了基础。

一、前言

变应性鼻炎(过敏性鼻炎)在我国的患病率近 30 年显著增加,由最初局部地区报告的 0.5% 左右到现在多地区报告的 8.0%~21.4%^[1]。儿童变应性鼻炎患病率也在增加,如北京由 2001 年的 9.1% 到 2010 年的 15.4%^[2-3],武汉地区 2009 年为 10.8%^[4]。儿童患病率的快速增加更令人担忧,因为其中有相当一部分患儿可发展为哮喘^[5]。变应性鼻炎流行增加的原因尚不完全清楚,推测与环境因素、个体基因变异以及生活方式的改变等有关。在环境因素中,我国的变应原种类以屋尘螨、粉尘螨和杂草类花粉为主,尘螨致敏的患者甚至占到半数以上,其中屋尘螨和粉尘螨同时过敏的占 80.4%^[6]。目前国内外仍无有效的方法阻遏变应性鼻炎患病率继续增加的趋势。在现有治疗方法中,药物治疗主要是针对介质和炎症反应控制症状,且大多数患者需长期用药。而目前惟一针对病因的治疗方法是变应原特异性免疫治疗(allergen-specific immunotherapy,简称特异性免疫治疗)。特异性免疫治疗就是对变应性患者在一定间隔的时间,以逐步增加剂量的方法给予使其致敏的变应原提取物,以达到再次接触相应变应原时症状明显减轻或不发生,这种治疗结束后其效果仍可持续数年。

Noon 在 1911 年首次报道以花粉浸液注射来治疗对花粉过敏的鼻炎患者获得成功。后来虽因其时有不良反应发生等问题存有争议,但经过近数十年的大量临床实践证实,特异性免疫治疗对花粉、尘螨和蜂毒导致的变应性疾病有明显效果,并且具有防止发生其他变应原致敏的作用^[7],至今



图 1 文件起草专家 前排左起张罗、许庚、董震、陶泽璋;后排左起程雷、魏均民、赵长青、李华斌

在世界范围内已达成广泛共识。国外一些卫生经济学学者对特异性免疫治疗结束后数年临床疗效的研究表明,患者接受特异性免疫治疗与传统的药物治疗相比,其经济负担明显低于药物治疗^[8]。随着特异性免疫治疗相关分子机制的逐渐阐明,一系列标准化变应原疫苗的推出,该方法已经成为治疗变应性疾病极具前景的有效手段。已有的临床研究和实验室依据证实,特异性免疫治疗不仅是针对变应原为靶标的特异性治疗措施,也是目前惟一可能通过免疫调节机制来改变变态反应自然进程的有效方法。目前常用的治疗途径是皮下免疫治疗(subcutaneous immunotherapy)和舌下免疫治疗(sublingual immunotherapy)^[9],前者应用范围广泛,是目前国内外特异性免疫治疗的主要方式;后者虽然发展历史不

长,但因使用方便,且能减少全身严重不良反应发生,故亦有其独到之处。目前舌下免疫治疗在我国临床应用只有几年历史,规范化治疗、患者依从性管理以及疗效判定等尚缺乏足够临床资料,待时机成熟后,根据我国国情并结合国际上相关指南再对舌下免疫治疗在我国的应用进行总结,达成共识。

由于特异性免疫治疗在世界范围内的应用日益增多,随之而来也带了对其安全性的忧虑。因为特异性免疫治疗无论是用天然变应原浸液、提取物、修饰后的类变应原或重组变应原,都可引起局部或全身性程度不同的不良反应。为此,近十年来国外各地区以至 WHO 和世界变态反应组织(World Allergy Organization, WAO)相继发布了多个版本的特异性免疫治疗指南性文件,并建议将用于特异性免疫治疗的标准化变应原浸液改称为变应原疫苗。

为进一步规范特异性免疫治疗的临床应用、提高疗效,增强其安全性,尽量减少不良反应的发生,本刊编委会邀请部分专家结合我国现行状况和总体水平,主要就变应性鼻炎的皮下特异性免疫治疗进行讨论,对某些基本问题和重要原则达成共识,现介绍给国内同道,也为将来制订符合我国国情、又便于操作的特异性免疫治疗临床指南打下基础。

二、特异性免疫治疗的方法

特异性免疫治疗根据治疗方式的不同,主要包括皮下免疫治疗和舌下免疫治疗;根据治疗时间的不同,可分为常规免疫治疗(conventional immunotherapy)和加速免疫治疗(accelerated immunotherapy),后者又分为集群免疫治疗(cluster immunotherapy)和冲击免疫治疗(rush immunotherapy)。

(一)按治疗方式分类

目前临床常用的治疗方式为皮下免疫治疗和舌下免疫治疗。

1. 皮下免疫治疗:是指通过皮下注射变应原疫苗的方式进行的免疫治疗,是目前特异性免疫治疗的经典方式^[10-11]。可用于皮下免疫治疗的变应原种类包括尘螨、花粉、真菌和动物皮屑等。我国目前只有标准化的屋(粉)尘螨制剂应用于临床。所谓“标准化变应原”,是指通过建立通用的产品标准,确保变应原制剂的组分恒定和效价一致,其目的是为了**保证变应原疫苗的质量**。用于免疫治疗的变应原疫苗应该以生物学单位或主要变应原质量单位为标识,且维持含量恒定。

皮下免疫治疗必须由具备一定资质的专业人员进行,参与治疗的医护人员应熟悉操作流程和对可能发生的不良反应的判断,并熟练掌握不良反应的处理方法。注射部位一般为上臂外侧,深部皮下注射应缓慢进行(每分钟注射约 1 ml)。在注射过程中如抽吸出血液,应立即停止注射,并丢弃已混入血液的制剂。注射完成后至少应观察 30 min,以便在出现严重全身不良反应时能得到及时处理。

2. 舌下免疫治疗:是指将变应原疫苗(滴剂或片剂)含服在舌下 1~2 min,然后吞咽入消化道,又称为舌下-吞咽

(sublingual-swallow)途径的免疫治疗^[12]。用于舌下免疫治疗的变应原一般应为数百倍于皮下免疫治疗的剂量,故又称为高剂量舌下免疫治疗。

(二)按治疗时间分类

可分为常规免疫治疗和加速免疫治疗。据目前文献报道,二者总体疗效相似^[13]。

1. 常规免疫治疗:分为剂量累加阶段和剂量维持阶段。剂量累加阶段一般每次注射 1 针,每周 1 次,共 3~6 个月;而在剂量维持阶段,每 4~8 周注射 1 针,总疗程不少于 2 年,以 3~5 年为宜。具体注射剂量和步骤参照变应原疫苗的产品说明书。

2. 加速免疫治疗:包括集群免疫治疗和冲击免疫治疗。前者是指在剂量累加阶段每次注射 2 针或以上,以期更快地达到剂量维持阶段^[13];后者可在数天内甚至数小时内完成剂量累加。冲击免疫治疗虽然缩短了总的治疗时间,但发生严重不良反应的风险增大,且需要患者具有较好的耐受性。

三、特异性免疫治疗适应证及治疗流程

纳入和推荐何种类型的患者进行特异性免疫治疗,是开展临床工作需要首先解决的关键问题。界定特异性免疫治疗的适应证需要考虑多种因素,确诊变应性鼻炎是其中的第一要素。总的指导原则是,如果变应性鼻炎患者存在与临床症状相关的变应原特异性 IgE 水平增高,亦即可以通过皮肤点刺试验和(或)血清特异性 IgE 检测确定是由某一种或几种变应原引起患者的临床症状时,可以考虑向患者推荐实施特异性免疫治疗。换言之,如果患者不符合变应性鼻炎的诊断标准,或者虽然临床诊断为变应性鼻炎,但检查结果为阳性的变应原却与临床症状无关,则不能考虑进行特异性免疫治疗。

目前在我国,特异性免疫治疗的适应证^[14-15]为:①诊断明确的、对尘螨过敏的变应性鼻炎患者;②致敏变应原数量为包括尘螨在内的 2~3 种,最好是单一尘螨变应原过敏的患者。

存在以下情况的患者,尤其适用特异性免疫治疗:①常规药物(抗组胺药、糖皮质激素等)不能有效控制症状的患者;②药物治疗引起不能接受的不良反应的患者;③对长期使用抗过敏药物(如糖皮质激素)有顾虑或不希望接受此类药物治疗的患者。

此外,是否开始进行特异性免疫治疗还需要考虑以下因素:①患者主客观条件(意愿或接受程度、经济条件、治疗方便与否);②依从性,尤其是儿童患者;③药物依赖与否;④避免接触致敏变应原的预防效果;⑤药物治疗的不良反应等。

“变应性鼻炎及其对哮喘的影响”(Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma,ARIA)2008 版指南对特异性免疫治疗的适应证做了如下推荐^[9]:该疗法适用于 5 岁以上儿童和成人变应性鼻炎患者,且满足以下部分条件:①由接触变应原诱发症状;②经抗组胺药物和中等剂量的局部糖皮质激素治疗不能有效控制症状;③不能坚持长期持续药物治疗;④出现药物治疗引发的不良反应。

2009 年和 2011 年发表的由国内专家讨论制订的我国

成人和儿童变应性鼻炎诊断和治疗的 2 个指南^[14-15],在特异性免疫治疗的适应证选择上基本上沿袭了 ARIA 指南,推荐特异性免疫治疗主要用于常规药物治疗无效的成人和 5 岁以上儿童、由尘螨导致的变应性鼻炎。

最近几年,随着医疗技术的发展和更多临床研究证据的发表,国际上对于特异性免疫治疗的适应证又有了新的认识。例如,对于特异性免疫治疗的启动时机,ARIA 2008 版指南曾经建议,为改变变应性疾病的长期自然病程,应在疾病的早期开始进行特异性免疫治疗^[9]。最新的观点认为^[16-17],既然特异性免疫治疗作为一种对“因”治疗手段,能够预防单一致敏的患者产生新发的对其他变应原的致敏,并且能够抑制变应性鼻炎发展成为哮喘的进程,所以特异性免疫治疗的应用不需要以药物治疗失败为前提条件。最近美国变态反应、哮喘和免疫学会(American Academy of Allergy, Asthma & Immunology, AAAAI)发表的《变应原免疫治疗临床实用指南(第 3 版)》也提出,在处理变应性鼻炎和(或)鼻结膜炎、变应性哮喘和昆虫叮咬超敏反应时,应该考虑在药物治疗和避免接触变应原的同时进行特异性免疫治疗,而不是在常规治疗失败后采用特异性免疫治疗作为挽救性措施^[18]。另外,儿童患者对特异性免疫治疗也具有较好的耐受性和疗效,不需要设定年龄下限^[17-18]。特异性免疫治疗可以在低龄儿童启动,适应证与其他年龄组类似。参照美国《变应原免疫治疗临床实用指南(第 3 版)》^[18]的推荐,特异性免疫治疗的治疗流程见图 2。

四、特异性免疫治疗的禁忌证

特异性免疫治疗作为惟一可能改变变应性疾病自然进程的治疗方法已逐渐得到广泛应用,但在治疗过程中超敏反应或其他严重不良反应的事件仍时有发生,这些不良反应的发生有时可能与病例选择不当有关。因此在开始进行特异性免疫治疗前必须了解哪些患者不适宜该项治疗。

结合各地不良反应的相关报道,并参照 ARIA 2008 版指南^[9]、我国成人和儿童变应性鼻炎诊断和治疗指南^[14-15]、欧洲变态反应和临床免疫学会及全球变态反应和哮喘欧洲协作网(GA²LEN/EAACI)2010 版指南^[19]等文件,建议以下患者不宜进行特异性免疫治疗。

1. 伴有严重的或未控制的哮喘以及不能逆转的呼吸道阻塞(如肺气肿)。研究发现,严重的全身不良反应常出现于没有得到良好控制的哮喘患者,因此没有得到控制的中重度持续性哮喘为特异性免疫治疗的绝对禁忌证^[18-20]。
2. 正在使用 β 受体阻滞剂或血管紧张素转化酶(ACE)阻滞剂进行治疗的患者。在特异性免疫治疗时同时使用 β 受体阻滞剂(即使局部使用 β 受体阻滞剂——如滴眼液)可增加呼吸道不良反应的风险,并且影响使用肾上腺素抢救严重超敏反应时的效果。而使用 ACE 阻滞剂可抑制机体肾素-血管紧张素系统的活化功能,导致在超敏反应时易出现低血压休克^[18]。
3. 患有严重的心血管疾病。在紧急情况下如患者患有严重的心血管疾病可能增加使用肾上腺素的风险。

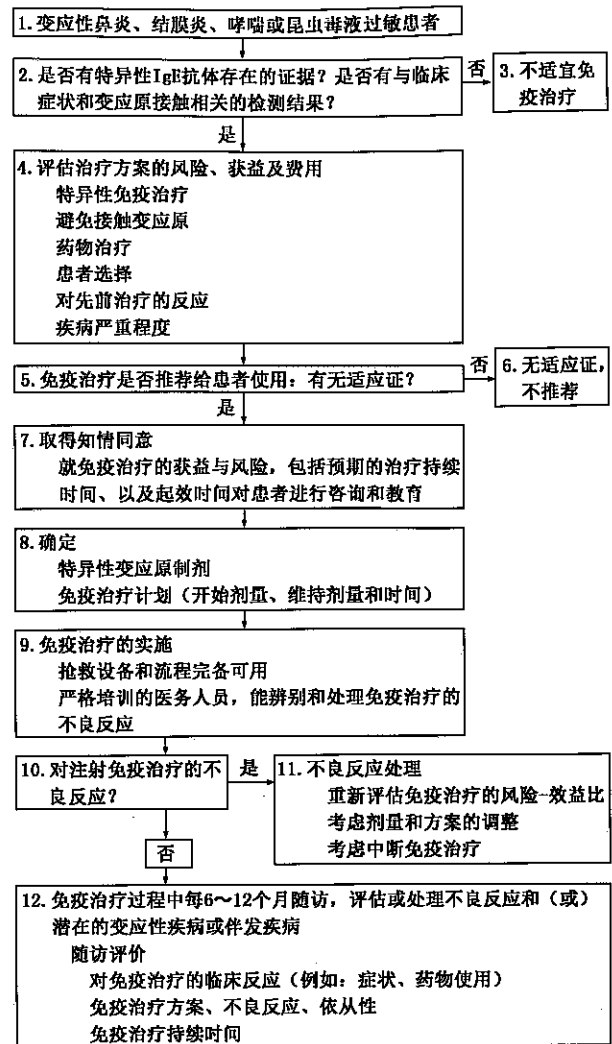


图 2 特异性免疫治疗的治疗流程

4. 严重心理障碍。
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。
6. 不应在妊娠期开始进行特异性免疫治疗。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特异性免疫治疗;如果患者在特异性免疫治疗的维持治疗阶段怀孕且对免疫治疗耐受良好,可继续治疗^[18-20]。
7. 患者无法理解治疗的风险性和局限性。
8. 在特异性免疫治疗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。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。

五、特异性免疫治疗与药物治疗的关系

特异性免疫治疗与药物治疗在变应性鼻炎的治疗中相互结合、相互辅助,有利于提高临床疗效和安全性^[21-22]。免疫治疗前、治疗期间和停止治疗后的药物应用,需要根据患者的实际情况做出合理选择。

(一) 特异性免疫治疗前的药物应用

在变应性鼻炎发作期, 临床症状严重, 对生活质量产生很大影响, 患者心理上急于摆脱症状的困扰而不是寻求起效相对缓慢的特异性免疫治疗。因此, 免疫治疗前宜选择合适的抗过敏药物(口服 H₁ 抗组胺药、鼻用糖皮质激素) 进行对症处理。有效的药物治疗可控制变应性鼻炎的症状, 以利于免疫治疗的顺利实施。

(二) 特异性免疫治疗期间的药物应用

特异性免疫治疗期间药物应用的主要目的是为了缓解患者的症状波动和减少不良反应的发生^[18]。对于在免疫治疗过程中出现的各种不良反应, 则需要根据不良反应分级处理的原则选择合适的药物进行治疗^[14-16], 以尽快控制不良反应, 防止对机体造成损害。

对于变应性鼻炎伴有哮喘的患者, 由于免疫治疗的不良反应有可能引发严重哮喘而威胁患者生命, 故推荐在哮喘缓解期进行特异性免疫治疗, 同时配合药物治疗如吸入糖皮质激素、支气管扩张剂和白三烯受体拮抗剂等, 可以提高患者对变应原的耐受性, 减轻哮喘症状, 延缓哮喘发展, 改善生活质量。

(三) 特异性免疫治疗停止后的药物应用

特异性免疫治疗虽然具有临床远期疗效, 但疗程结束后有部分患者症状复发, 在找出发病诱因并加以控制的基础上, 适时进行有效的药物干预对缓解症状是十分必要的, 并且可在一定程度上巩固和维持免疫治疗的效果。

六、特异性免疫治疗的不良反应

(一) 临床分级

特异性免疫治疗的不良反应可分为局部反应和全身反应, 其发生与患者对变应原的敏感性、变应原种类、提取工艺、标准化程度、治疗剂量、注射的时机和方式、患者的病情、以及疫苗是否应用延迟吸收载体等诸多因素有关。

局部不良反应常见而全身不良反应不常见。免疫治疗过程中, 26% ~ 82% 的患者发生局部反应, 占注射针次的 0.7% ~ 4.0%^[23]。北美的数据显示, 5% ~ 7% 的患者发生全身反应^[24], 与西班牙 14 个中心(488 例) 调查结果相近, 3.7% 的常规标准化变应原免疫治疗患者发生全身反应, 占注射针次的 0.9%, 未见严重全身反应^[25]。

出现注射部位局部反应并不预示着在以后的治疗中会出现全身反应, 同时, 在出现局部反应后降低疫苗剂量并不能减少全身反应的发生率, 但临床医生一般会在出现局部反应后考虑降低注射剂量^[23]。

特异性免疫治疗可能导致全身反应是其最大的安全问题, 分为速发性全身反应(注射后 30 min 内发生) 和迟发性全身反应(注射后 30 min 后发生)。20 世纪 80 年代以来, 美国进行了一系列有关特异性免疫治疗致死病例的调查, 显示北美地区特异性免疫治疗的病死率在过去 40 年间无显著变化^[10]。致命性全身不良反应的发生率约为 1/250 万, 尽管罕见, 仍应引起高度重视。全身不良反应可分为 5 级(表 1)^[14, 16]。

表 1 特异性免疫治疗全身不良反应分级

| 级别 | 名称 | 症状 |
|-----|-------------|---|
| 0 级 | | 无症状或症状与免疫治疗无关 |
| 1 级 | 轻度全身反应 | 局部荨麻疹、鼻炎或轻度哮喘(最大呼气流速较基线下降程度 < 20%) |
| 2 级 | 中度全身反应 | 发生缓慢(> 15 min), 出现全身荨麻疹和(或)中度哮喘(最大呼气流速较基线下降 < 40%) |
| 3 级 | 严重(非致命)全身反应 | 发生迅速(< 15 min), 出现全身荨麻疹、血管性水肿或严重哮喘(最大呼气流速较基线下降 > 40%) |
| 4 级 | 过敏性休克 | 迅速出现瘙痒、潮红、红斑、全身性荨麻疹、喘鸣(血管性水肿)、哮喘发作、低血压等 |

(二) 处理原则

注射部位可出现红晕、肿胀、硬结或坏死等局部不良反应, 可酌情局部冷敷和口服抗组胺药物^[23], 当速发性局部反应的直径超过 12 cm, 应给予口服抗组胺药物并留观至少 1 h^[16]。针对不同器官系统出现的全身不良反应, 应及时进行多学科会诊, 尽早救治, 具体治疗措施如下^[16]。

出现鼻炎症状的主要治疗措施包括: ①口服抗组胺药物; ②留观至少 1 h; ③复查最大呼吸流速。轻度荨麻疹的主要治疗措施是口服抗组胺药物并留观至少 1 h。

发生哮喘的主要治疗措施包括: ①吸入 β₂ 受体激动剂, 有条件者采用雾化吸入, 必要时每隔 20 min 重复 1 次; ②糖皮质激素(例如, 静脉注射甲基泼尼松龙 40 mg); ③吸氧。

出现广泛荨麻疹和血管神经性水肿等全身反应时, 主要治疗措施包括: ①肾上腺素 0.3 ~ 0.5 mg(1 mg/ml) 深部肌肉注射或皮下注射; ②建立静脉通道; ③监测血压、脉搏; ④肌肉注射抗组胺药物氯马斯汀 1 ~ 2 ml(1 mg/ml); ⑤静脉注射糖皮质激素(例如, 甲基泼尼松龙 40 mg)。

严重过敏反应和过敏性休克救治中的关键因素是早期及时应用肾上腺素和保证氧气供应, 主要抢救措施包括: ①深部肌肉或皮下注射肾上腺素 0.5 ~ 0.8 ml(1 mg/ml) 或稀释后缓慢静脉注射 3 ~ 5 ml(0.1 mg/ml), 10 ~ 20 min 后可重复; ②建立静脉通道; ③患者仰卧、吸氧, 保持呼吸道通畅, 在上臂近端扎止血带; ④监测血压、脉搏和氧饱和度; ⑤静脉注射抗组胺药物氯马斯汀 1 ~ 2 ml(1 mg/ml); ⑥静脉注射甲基泼尼松龙 80 mg。

儿童患者的药物剂量应做相应调整: ①深部肌肉或皮下注射肾上腺素 0.01 mg/kg(1 mg/ml), 必要时可稀释后(0.1 mg/ml) 静脉注射; ②肌肉注射抗组胺药物氯马斯汀 0.0125 ~ 0.025 mg/kg(1 mg/ml); ③静脉注射甲基泼尼松龙 2 mg/kg。

七、特异性免疫治疗的疗效评估

评定条件是患者必须使用标准化变应原疫苗, 且连续治疗时间不少于 2 年。

(一) 主要评估指标

1. 症状和药物联合评分(combined symptom-medication scores): 即以临床症状评估及临床用药情况评估为主要

指标。

2. 视觉模拟量表 (visual analogue scale, VAS)^[26]: 采用 0~10 评分法, 用于长期疗效的整体评估, 可较好地反映患者症状的改变程度。

3. 血清免疫学指标: 血清特异性 IgE、IgG4 等指标是否可以作为特异性免疫治疗有效性的评估依据, 尚需进一步观察。

(二) 临床症状评估

采用“四点评分法”, 0 分为无症状, 1 分为轻度症状, 2 分为中度症状, 3 分为重度症状。记录症状包括鼻塞、喷嚏、流涕和鼻痒, 计算鼻炎症状总评分 (total rhinitis symptom scores)^[27]。

如果合并哮喘, 需要另外记录哮喘症状总评分 (total asthma symptom scores)。症状包括喘鸣、气急、呼吸困难和咳嗽。全球哮喘防治倡议推荐使用哮喘控制测试 (asthma control test) 进行监测及管理^[28]。

症状总评分 = 鼻炎症状总评分 + 哮喘症状总评分。

(三) 临床用药情况评估

使用抗组胺药记 1 分, 抗白三烯药记 1 分, 局部糖皮质激素记 2 分, 口服糖皮质激素记 3 分, 累计总分即为药物总评分 (total medication scores)。

合并哮喘者, 如使用 β_2 受体激动剂, 在以上药物总评分基础上增加 1 分。

(四) 疗效评估方法

计算治疗开始前与治疗结束后症状和药物联合评分或 VAS 评分, 进行统计学处理与比较。

参 考 文 献

[1] 韩德民, 张罗, 黄丹, 等. 我国 11 个城市变应性鼻炎自报患病率调查. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2007, 42: 378-384.

[2] Wong GW, Hui DS, Chan HH, et al. Prevalence of respiratory and atopic disorders in Chinese schoolchildren. Clin Exp Allergy, 2001, 31: 1225-1231.

[3] 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.

[4] Kong WJ, Chen JJ, Zheng JY, et al. Prevalence of allergic rhinitis in 3-6-year-old children in Wuhan of China. Clin Exp Allergy, 2009, 39: 869-874.

[5] Shaaban R, Zureik M, Soussan D, et al. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study. Lancet, 2008, 372: 1049-1057.

[6] Li J, Sun B, Huang Y, et al. A multicentre study assessing the prevalence of sensitizations in patients with asthma and/or rhinitis in China. Allergy, 2009, 64: 1083-1092.

[7] Calderón MA, Casale TB, Togias A, et al. Allergen-specific immunotherapy for respiratory allergies: from meta-analysis to registration and beyond. J Allergy Clin Immunol, 2011, 127: 30-38.

[8] Schädlich PK, Brecht JG. Economic evaluation of specific immunotherapy versus symptomatic treatment of allergic rhinitis in Germany. Pharmacoeconomics, 2000, 17: 37-52.

[9] Bousquet J, Khaltayev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Athama (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA²LEN and AllerGen). Allergy,

2008, 63 Suppl 86: 8-160.

[10] 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.

[11] 程雷, 李华斌. 变应性鼻炎的特异性免疫治疗. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2008, 43: 73-76.

[12] 程雷, 李华斌. 世界变态反应组织舌下免疫治疗意见书 (2009) 解读. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2011, 46: 80-83.

[13] 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.

[14] 中华耳鼻咽喉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.

[15] 中华耳鼻咽喉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、小儿学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 儿童变应性鼻炎诊断和治疗指南 (2010 年, 重庆). 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2011, 46: 7-8.

[16] Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, et al. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. Allergy, 2006, 61 Suppl 82: 1-20.

[17] Canonica GW, Bousquet J, Casale T, et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2009. Allergy, 2009, 64 Suppl 91: 1-59.

[18] Cox L, Nelson H, Lockey R, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. J Allergy Clin Immunol, 2011, 127(1 Suppl): S1-55.

[19] Zuberbier T, Bachert C, Bousquet PJ, et al. GA²LEN/EAACI pocket guide for allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. Allergy, 2010, 65: 1525-1530.

[20] Kleine-Tebbe J, Bufe A, Ebner C, et al. Specific immunotherapy (hyposensitization) for IgE-mediated allergic diseases. Allergologie, 2010, 33: 3-34.

[21] 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.

[22] Fujimura T, Okamoto Y. Antigen-specific immunotherapy against allergic rhinitis: the state of the art. Allergol Int, 2010, 59: 21-31.

[23] Tankersley MS, Butler KK, Butler WK, et al. Local reactions during allergen immunotherapy do not require dose adjustment. J Allergy Clin Immunol, 2000, 106: 840-843.

[24] Amin HS, Liss GM, Bernstein DI. Evaluation of near-fatal reactions to allergen immunotherapy injections. J Allergy Clin Immunol, 2006, 117: 169-175.

[25] Moreno C, Cuesta-Herranz J, Fernandez-Tavora L, et al. Immunotherapy safety: a prospective multi-centric monitoring study of biologically standardized therapeutic vaccines for allergic diseases. Clin Exp Allergy, 2004, 34: 527-531.

[26] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编委会, 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.

[27] Kuna P, Kaczmarek J, Kupczyk M. Efficacy and safety of immunotherapy for allergies to Alternaria alternata in children. J Allergy Clin Immunol, 2011, 127: 502-508.

[28] Eifan AO, Akkoc T, Yildizli 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. Clin Exp Allergy, 2010, 40: 922-932.

(收稿日期: 2011-10-19)

(本文编辑: 魏均民)

新
国
家
医
学
报