

过敏性鼻炎皮下免疫治疗的临床操作规范

中国过敏性鼻炎研究协作组



扫一扫下载指南原文

自1911年过敏原特异性免疫治疗 (allergen-specific immunotherapy, ASIT) 问世迄今已经超过1个世纪^[1, 2], 采用标准化过敏原疫苗进行皮下免疫治疗 (subcutaneous immunotherapy, SCIT) 在国内开展十余年来, 已经在几十家医院的多个专业学科中推广应用, 推动了中国过敏科学临床和研究水平的提高^[3~5]。本刊2017年第1期发表了《过敏性鼻炎皮下免疫治疗的安全性》专家共识^[6], 详细介绍了SCIT局部和全身不良反应的诊断和处理以及剂量调整方案。经过专家组多次讨论, 针对SCIT的适应证与禁忌证、过敏性鼻炎和哮喘诊断、免疫治疗流程、疫苗注射方法以及中心设置和疫苗管理等主要问题, 发表本专家共识。

SCIT的适应证与禁忌证

1 适应证^[7~9]

SCIT适用于过敏原特异性IgE介导的疾病^[7], 包括过敏性鼻炎、过敏性结膜炎和/或过敏性哮喘。

2 禁忌证^[7~9]

2.1 绝对禁忌证。①未控制或重症哮喘, 经过规范药物治疗后肺功能评估, 第一秒用力呼气量 (forced expiratory volume in 1 second, FEV1) < 70%预计值; ②发作期的系统性自身免疫性疾病; ③恶性肿瘤。

2.2 相对禁忌证 (针对个体的效益大于风险时可以谨慎使用)。①部分控制哮喘 (参见本文“哮喘疗效评价章节”); ②正在使用 (局部或全身) β -受体阻滞剂; ③严重的心血管系统疾病, 如冠心病; ④缓解期的系统性自身免疫性疾病或病变局限于器官; ⑤严重的精神疾患; ⑥依从性差; ⑦原发性或继发性免疫缺陷; ⑧发生过针对ASIT的严重全身反应。

基金项目: 国家自然科学基金重点国际合作研究项目 (81420108009), 国家自然科学基金重点项目 (81630023), 教育部创新团队发展计划 (IRT13082), 北京市医管局重点医学专业发展计划 (ZYLX201310), 北京市医院管理局生命人才计划 (SML20150203) 和北京市科技项目统筹课题 (Z171100000117002) 联合资助

通讯作者: 张罗 (Email: dr.luozhang@139.com)

3 特殊人群SCIT^[7]

3.1 妊娠。在妊娠或计划妊娠期间不推荐开始免疫治疗, 在维持治疗阶段应该充分告知患者风险并征得同意再决定是否继续免疫治疗, 但是当发生轻微的不安全或免疫治疗并发症时应该终止免疫治疗。

3.2 儿童。开始免疫治疗的年龄一般为5岁以上, 对于低于5岁的患儿要充分考虑疾病的严重性、治疗依从性及风险/效益比。

3.3 老年人。SCIT没有绝对的年龄上限, 但是要充分考虑风险/效益比。

4 SCIT在过敏性疾病治疗体系中的地位

免疫治疗是IgE介导的过敏性疾病的对因治疗, 能够调节疾病的免疫反应, 应该在疾病进程的早期开始免疫治疗, 从而预防受累器官发生不可逆的损伤^[2, 8]。

免疫治疗中心的设置

1 场地、设备、药品和管理制度

1.1 场地。应分隔为医师诊区、治疗区、观察区和资料区, 治疗区与观察区之间应相互临近或以玻璃窗相隔, 方便医护人员随时观察患者注射后的反应。

1.2 设备及药品。治疗区备有急救床、床边氧气、吸引器和抢救车等 (表1), 抢救物品使用情况和药品有效期随时记录在册。建立严格的急救药品基数及质量检查制度, 急救药品登记本置于抢救车外, 每日检查急救药品、规格、种类、数量以及有效期是否与账目相符, 记录并签名 (表2)。急救药品要根据药品种类与性质 (如针剂、内服及外用等) 定位存放, 标记明显。急救药品的种类和数量要确保满足临床急救需要。急救药品每次用后须及时补充。次日当班责任护士再次核查。保证急救药品处于应急、随时可用状态。中心配备专用冰箱, 用于储存过敏原疫苗及点刺液 (2~8℃冷藏)。

1.3 管理制度。严格遵守每位患者“专人专用”的过敏原疫苗管理规定, 保证疫苗的稳定可靠。建立纸质版患者档案和电子版数据库, 用于记录患者的临床诊断、免疫治疗过程中的症状、体征、注射后反应及具体情况等详细信息。

表1 免疫治疗中心抢救设备清单

设备	数量
喉镜(大、中、小)	各1个
气管导管4.0~7.5 mm	各1个
管芯(大、小)	各1个
牙垫	2个
吸痰器	1台
吸痰管	2个
简易呼吸器	1套
氧气面罩	1个
环甲膜穿刺包	1个
血压计、听诊器	各1个
手电筒	1个
套管针	2个
三通	1个
注射器(1、5、10、20 ml)	各1个
输液器(500 ml)	1个
冰袋	2个
管道氧气	1套

表2 免疫治疗中心配备抢救药物清单

药物名称	规格	数量
去甲肾上腺素	2 mg	5支
盐酸肾上腺素	1 mg	5支
异丙肾上腺素	1 mg	5支
地塞米松	5 mg	5支
氢化可的松	100 mg	5支
苯海拉明	20 mg	5支
多巴胺	20 mg	10支
异丙嗪	25 mg	5支
尼可刹米	375 mg	5支
间羟胺	10 mg	5支
氨茶碱	250 mg	5支
氯雷他定或西替利嗪	10 mg	1盒
硫酸沙丁胺醇气雾剂	100 μg×200掀	1支
葡萄糖注射液(5%、10%)	500 ml	各1瓶
生理盐水	500 ml	1瓶

2 人员及培训

免疫治疗中心人员包括医师及专科护士,必要时可配备检查技师。在SCIT过程中,医师与专科护士既要具体分工,又要互相配合,协调一致,因此必须加强对医师和专科护士的培训工作。定期集中进行模拟急救演习并熟练掌握,主要针对SCIT患者治疗后出现的局部或全身不良反应,内容包括建立静脉通道、药物抢救以及心肺复苏等。

2.1 医师职责。医师主要负责过敏性疾病的诊断,对适合SCIT患者的知情同意告知、不良反应的诊断和处理以及SCIT的剂量调整等。

2.1.1 过敏性疾病诊断。接诊医师通过患者症状、体征

进行详细询问和检查并记录,结合患者皮肤点刺试验(skin prick test, SPT)和/或血清特异性IgE检测,特殊情况下还需增加鼻激发试验以及肺功能等检查项目(详见本文“过敏性鼻炎和哮喘的诊断”章节)。根据上述相关结果做出诊断和病情评估,为患者入选SCIT提供基础。

2.1.2 入选患者评估与告知。综合患者的整体临床资料进行全面评估,同时对照SCIT适应证和禁忌证决定是否适合入选进行SCIT,适应证和禁忌证见本文“SCIT的适应证与禁忌证”章节。对接诊医师个人不能确定排除的精神和心理问题患者,建议咨询相关专业学科医师后再决定是否入选治疗。

2.1.3 SCIT患者知情同意书、病历以及相关制度。

知情同意书。由于SCIT是有创治疗,治疗周期长,费用较高,同时患者对疗效的心理预期也参差不齐,因此在治疗前必须签署知情同意书,知情同意书告知内容具体可参见本文“患者管理”章节中有关内容,由主治医师、患者或患儿法定监护人共同签字。

病历。SCIT不同于普通门诊,治疗时间长且治疗过程相对复杂,需建立完整的SCIT临床病历。病历包括患者姓名、性别、年龄和联系电话等基本信息;根据患者意愿可以填写职业和家庭常住址。主要内容包括:①注射记录,记录每次注射剂量、注射后患者局部和全身反应,一般由护士填写;②用于疗效评估的视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)症状评分、药物评分以及生活质量量表等,由患者在医护指导下完成。患者知情同意和病历有助于减少有关的医患纠纷,也为减少治疗过程中的不良反应、降低患者脱落率、进行疗效评价、总结临床经验以及教学科研提供依据。

SCIT相关制度的制定应基于免疫治疗特点,如严重不良反应易发生时间和救治时机等。核心内容包括:①免疫治疗室随时保障有关抢救设备和药品,并定期检查;②注射后患者至少在观察区留观30 min;③为保障足够观察时间,规定患者于上、下午下班前30 min以上从容到达免疫治疗室以便接受治疗;④发生可疑不良反应事件时,护士在处理的同时及时通知诊疗医师到达现场等。

2.1.4 SCIT不良反应处理。SCIT初始和维持治疗过程中,可能出现局部和/或全身不良反应^[7, 10],针对不良反应的不同分级给予及时处理(详见本刊2017年第1期《过敏性鼻炎皮下免疫治疗安全性》“不良反应发生后的剂量调整方案及终止SCIT”章节)^[6]。

2.1.5 注射剂量调整和药物处理。因为SCIT过程中发生不良反应,或者因为患者自身原因出现注射时间延迟,在下次注射时需要调整注射剂量(详见本刊2017年

第1期《过敏性鼻炎皮下免疫治疗安全性》“不良反应发生后的剂量调整方案及终止SCIT”章节)^[6]。

2.1.6 停止治疗时间的决策。SCIT最佳持续时间为3~5年,但最终是否继续治疗或停止治疗,需要医师与患者一起评估风险和患者获益而定^[7]。由于目前尚无预测和检测患者治疗效果的客观指标,仅通过多项主观指标,如VAS评分、生活质量量表、药物评分等评价患者疗效,而这些指标影响因素较多,如患者的心理预期等。因此在免疫治疗过程中,部分患者效果暂时不佳是确实效果不佳还是患者预期过高,以及是否继续免疫治疗,是临床工作中必须面对和处理的问题。Nolte等^[1]报道,采用屋尘螨舌下免疫治疗8周后,患者症状开始改善,治疗24周后,疗效更为明显。SCIT一般每6~12个月评估1次,医师与患者沟通,评价风险和获益后决定继续或终止免疫治疗^[7]。而治疗过程中出现严重不良反应的患者,则建议及时停止免疫治疗,以防止致死性不良反应(详见本刊2017年第1期《过敏性鼻炎皮下免疫治疗安全性》“不良反应发生后的剂量调整方案及终止SCIT”章节)^[6]。

2.1.7 治疗结束时的小结报告和随访。免疫治疗作为一种较为独特的治疗方法和体系,治疗时间长,治疗过程相对个体化,因此治疗结束时患者的临床资料收集尤为重要。其不仅可以帮助临床医师掌握患者的短期治疗效果,也为治疗后的长期随访提供帮助,同时还可能对医患矛盾的解决提供帮助。有关患者随访详见本文“患者管理”章节。

2.2 护士职责。

2.2.1 病历档案建立。在患者入选治疗前,专科护士根据免疫治疗患者临床病例模板,详细填写患者一般资料和临床症状、体征(接诊医师提供)、既往史以及实验室检查和其他辅助检查结果。为了便于收集和整理长期资料,建议同时录入电子版和纸质版,并填写患者免疫治疗注射诊疗卡。

2.2.2 健康教育。SCIT时间长,治疗过程中可能出现不同程度的不良反应,部分患者会有一些顾虑,儿童患者往往对注射治疗存在恐惧心理,因此,不仅在开始免疫治疗前需要对患者进行健康教育和心理护理,健康教育还需贯穿免疫治疗的全过程,这将有利于减少不良反应的发生率,提高患者依从性以及降低患者脱落率。健康教育的内容主要包括:①告知患者治疗的一般起效时间、疗效存在个体差异的可能原因,注射治疗期间需要尽量减少接触过敏原的常用防护措施,如卧室勤打扫、棉被勤洗多晒、空调滤网清洁等;②教育患者或患儿监护人如何与医师配合监测病情,特别是不良反应症状和体征的自我观察以及初步自我处理知识;③注射后当天

饮食和运动等注意事项,如避免辛辣、饮酒、咖啡等,避免剧烈运动和桑拿浴、长时间热水浴等。

2.2.3 注射前准备。患者初次治疗前,护士需要再次确认患者的适应证以及评估当天健康状况是否适合马上注射治疗以及知情同意书的签订。而复诊注射治疗前还需要详细询问上次治疗后的病史以及评估患者目前的健康状况。患者必须满足以下条件才能接受SCIT:①注射前3~4天内无全身性的并发症及哮喘发作;②1周内未发生其他严重过敏症状;③1周内未接受过其他疫苗治疗,否则应适当推迟或减量治疗;④患者每次注射前都应有充足时间,以免因匆忙导致身体处于应激状态;⑤18岁以下患儿必须有监护人陪同方可注射;⑥询问和查对上一次注射后有无全身或局部的速发或迟发反应,以及检查上次注射部位有无硬结等体征;⑦贯彻严格查对制度,除常规“三查七对”外,还须核对注射时间、瓶号和有效期,并经另一位护士或值班医师验证^[12];⑧注射前测量呼气流量峰值(peak expiratory flow, PEF),如PEF<70%预计值则不予注射。

2.2.4 注射中注意事项。注射时操作者需轻摇注射液瓶约20次,疫苗必须混匀,保证过敏原浓度一致(详见说明书),注意采用正确注射方法,具体方法和注意事项见本文“疫苗管理和注射方法”章节。

2.2.5 注射后观察。每次注射后需在观察室留观至少30 min。期间不得擅自离开,如因特殊原因需短时离开需要有医护人员陪同。患者离开医院前需告知24 h内的注意事项。

2.2.6 注射后不良反应的初步处理。专科护士必须掌握注射后不良反应的观察和初步处理方法,如注射后局部不良反应的辨别和处理等。全身不良反应的诊断和处理详见本刊2017年第1期《过敏性鼻炎皮下免疫治疗安全性》“严重不良反应的诊断、预防和处理”章节^[6]。

2.2.7 资料管理,患者预约和随访。每次SCIT注射前后由专人将患者的注射剂量、部位和治疗后局部及全身反应情况记录到纸质病历,同时还需输入电子病历。患者资料的有效管理便于提醒患者按时就诊注射疫苗,提高患者的治疗依从性;全面掌控患者的病情变化;科学分析患者的各种医疗数据;快速、准确的为随访工作提供资料,使随访管理更加完善。而病历档案和咨询网络的建立对掌控免疫治疗后可能出现迟发反应及特殊情况发挥重要作用。

过敏性鼻炎和哮喘的诊断

1 过敏性鼻炎诊断

过敏性鼻炎的诊断根据典型的过敏症状、病史以及

与其一致的诊断试验结果而作出^[13]。临床病史对过敏性鼻炎的诊断以及严重程度和治疗反应的评估是必需的。过敏性鼻炎患者的主要症状为打喷嚏、流清涕、鼻痒、鼻塞等, 可伴有眼部过敏症状(多见于花粉过敏)。鼻塞也可见于其他鼻腔鼻窦疾病, 但双侧持续性鼻塞通常是过敏性鼻炎患者最烦恼的症状, 还可引起打鼾和睡眠呼吸障碍。过敏性鼻炎患者约有25%~40%可合并支气管哮喘, 表现为喘息、咳嗽、气急和胸闷等肺部症状。临床上应重视过敏性鼻炎与哮喘的相互联系和影响^[14-16]。

过敏性鼻炎发作时鼻部体征为双侧鼻黏膜苍白、水肿, 鼻甲肿大(尤其下鼻甲), 鼻腔有大量水样分泌物。眼部体征主要为结膜充血、肿胀, 有时可见乳头样反应。儿童过敏性鼻炎患者还可出现某些特殊体征, 例如经常用手掌或手指揉鼻, 似敬礼动作, 形象地比喻为“过敏性敬礼”(allergic salute); 下眼睑静脉回流障碍而出现暗影, 称为“过敏性暗影”(allergic shiner); 外鼻皮肤因揉擦而出现皱纹, 称为“过敏性皱褶”(allergic crease)等^[13, 17]。

用于诊断过敏性鼻炎的体内和体外试验, 其目的是检测出游离或与细胞结合的过敏原特异性IgE(图1)^[15], 主要包括过敏原皮肤试验、血清特异性IgE检测、过敏原激发试验等。

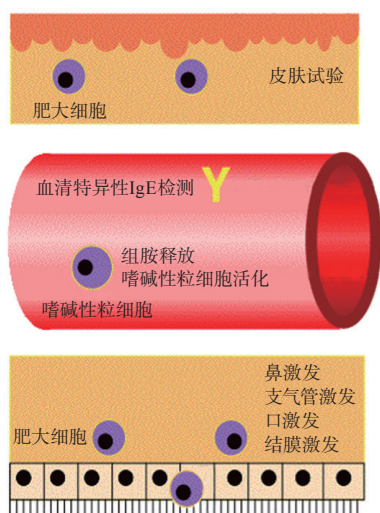


图1 过敏性鼻炎的体内外诊断方法 (ARIA)

皮肤试验(skin test)被广泛用于证实IgE介导的I型超敏反应, 主要方法有SPT和皮内试验^[14, 15, 18, 19]。SPT目前是过敏性疾病主要的体内诊断方法, 推荐用于速发型超敏反应的诊断。由于不同患者的皮肤反应有差异, 每次皮肤试验必须包括阴性(生理盐水或其他溶媒)和阳性(例如9%盐酸组胺溶液)对照。皮肤试验结果的测定应在试验后15~20 min进行, 即反应达到高峰时测量风团(通常检测风团)和红晕。对于SPT, 当阴性对照部

位完全阴性时, 阳性对照和过敏原点刺部位 ≥ 3 mm的风团即提示阳性免疫反应^[14, 15, 18, 19]。但是, 这些反应在临床上并不意味着必然存在相关的过敏反应, 需要对试验结果作出科学合理的解释。值得一提的是, 在欧美国家大多数吸入物过敏原的标准化提供了优质的诊断试剂, 过敏性鼻炎等过敏性疾病的诊断因此得到改进, 但在我国经国家食品药品监督管理总局(China Food and Drug Administration, CFDA)批准注册的过敏原点刺液仅有屋尘螨和粉尘螨2种, 制约了临床工作的开展。

体外诊断主要依靠血清检测, 项目包括血清总IgE和过敏原特异性IgE等。由于过敏性疾病、寄生虫感染以及其他一些因素(如种族等)均可使体内总IgE水平增加, 因此检测血清总IgE对过敏反应筛查的预测价值不大, 一般不能作为过敏性鼻炎的诊断依据^[13]。而且, 约1/3的常年性过敏性鼻炎患者血清总IgE值在正常范围。体外过敏原诊断主要是测定血清特异性IgE水平, 以确定过敏原, 采取有针对性的回避措施, 并作为是否进行ASIT的客观依据之一。血清特异性IgE检测适用于任何年龄的患者, 且不受皮肤条件的限制, 也无需提前停用抗组胺药和其他一些对SPT有影响的药物, 例如三环类抗抑郁药、 β 受体激动剂等。血清特异性IgE的定量分级与过敏性鼻炎患者的临床症状之间无线性相关, 甚至某些无症状的健康人血清中也存在特异性IgE抗体^[20]。因此, 检测结果阳性并不能明确该过敏原对过敏性鼻炎的诊断具有临床意义, 需结合临床病史进行全面的评判。

过敏原血清特异性IgE检测已有40多年历史, 最初采用放射性同位素标记的抗IgE抗体进行, 称为放射性变应原吸附试验(radio allergosorbent test, RAST)。目前临床检测方法主要包括^[3]: ①根据包被固相载体不同, 可分为纸片法、微孔板法、纤维素法、硝酸纤维素膜-免疫印迹法; ②根据抗原抗体反应及是否有放大系统的不同, 可分为间接法(载体上包被抗原)、捕获法(载体上包被抗体)、生物素-亲和素放大系统; ③根据标记方法不同, 可分为放射性同位素、荧光、酶、化学发光等。至今在CFDA注册的进口和国产体外过敏原检测设备及诊断试剂盒有多种, 可供临床使用。吸入性过敏原血清特异性IgE检测的临床价值与SPT相似, 但各有特点^[13]。总体而言, SPT的敏感性更高。

在过敏性鼻炎的诊断和鉴别诊断中, 过敏原鼻激发试验、鼻腔局部IgE检测、血清和鼻分泌物嗜酸粒细胞阳离子蛋白测定等方法也具有一定的临床意义和使用价值, 但尚未用于常规临床诊断^[15]。

总之, 在过敏性鼻炎的诊断中, 除了明确的病史和临床表现, 通过体内外试验确定过敏原是一个关键步骤

(图2^[15], 图3^[21]), 只有作出精准的诊断才能对过敏性鼻炎给予针对性的预防和治疗, 如过敏原回避和ASIT。

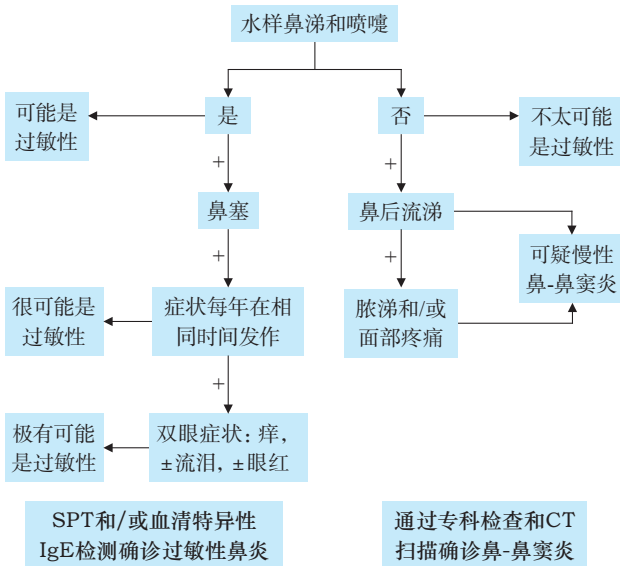


图2 过敏性鼻炎诊断和鉴别诊断参考流程一

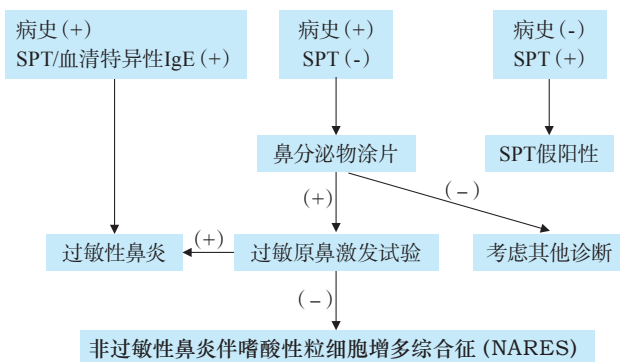


图3 过敏性鼻炎诊断和鉴别诊断参考流程二

2 哮喘诊断

2.1 成人哮喘诊断。参照中华医学会呼吸病学分会哮喘学组《支气管哮喘防治指南(2016版)》^[22], 成人哮喘的诊断主要依据呼吸道症状、体征及肺功能检查, 证实存在可变的呼气气流受限, 并排除可引起相关症状的其他疾病。

2.1.1 典型哮喘诊断标准。典型哮喘的临床症状和体征: ①反复发作喘息、气急, 伴或不伴胸闷或咳嗽, 夜间及晨间多发, 常与接触过敏原、冷空气、物理、化学性刺激以及上呼吸道感染、运动等有关; ②发作时双肺可闻及散在或弥漫性哮鸣音, 呼气相延长; ③上述症状和体征经治疗缓解或自行缓解。

可变气流受限的客观检查: ①支气管舒张试验阳性, 吸入支气管舒张剂后FEV₁增加>12%, 且FEV₁增加绝对值>200 ml; ②支气管激发试验阳性; ③PEF平均每日昼夜变异率(至少连续7天, 每天PEF昼夜变

异率之和/7)>10%, 或PEF周变异率{(2周内最高PEF值-最低PEF值)/[(2周内最高PEF值+最低PEF值)×1/2]×100%}>20%。

实验室检测: 过敏原皮肤试验阳性和/或血清特异性IgE阳性。

符合上述症状和体征, 同时具备气流受限客观检查中的任一条, 并除外其他疾病所引起的喘息、气急、胸闷及咳嗽, 可以诊断为哮喘。如果皮肤试验和/或血清特异性IgE阳性, 并且与临床病史密切相关, 可诊断为过敏性哮喘。

2.1.2 特殊类型哮喘(非典型哮喘)的诊断标准。临床上还存在着无喘息症状, 也无哮鸣音的不典型哮喘。患者仅表现为反复咳嗽、胸闷和其他呼吸道症状。①咳嗽变异性哮喘(cough variant asthma, CVA), 咳嗽作为唯一或主要症状, 无喘息、气急等典型哮喘的症状和体征, 同时具备可变气流受限客观检查中的任一条, 除外其他疾病所引起的咳嗽。②胸闷变异性哮喘(chest tightness variant asthma, CTVA), 胸闷作为唯一或主要症状, 无喘息、气急等典型哮喘的症状和体征, 同时具备可变气流受限客观检查中的任一条, 除外其他疾病所引起的胸闷; ③隐匿性哮喘(occult asthma), 指无反复发作喘息、气急、胸闷或咳嗽的表现, 但长期存在气道反应性增高者, 随访发现有14%~58%的无症状气道反应性增高者可发展为有症状的哮喘。

2.2 儿童哮喘诊断。参照中华医学会儿科学分会呼吸学组《儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016年版)》^[23]。

2.2.1 儿童哮喘的临床特点。喘息、咳嗽、气促、胸闷为儿童期非特异性的呼吸道症状, 可见于哮喘和非哮喘性疾病。典型哮喘的呼吸道症状具有以下特征: ①诱因多样性: 常有上呼吸道感染、过敏原暴露、剧烈运动、大笑、哭闹、气候变化等诱因; ②反复发作性: 当遇到诱因时突然发作或呈发作性加重; ③节律性: 常在夜间及凌晨发作或加重; ④季节性: 常在秋冬季节或换季时发作或加重; ⑤可逆性: 平喘药通常能够缓解症状, 可有明显的缓解期。认识这些特征, 有利于哮喘的诊断与鉴别诊断。

2.2.2 儿童哮喘的诊断标准。①反复喘息、咳嗽、气促、胸闷, 多与接触过敏原、冷空气、物理、化学性刺激、呼吸道感染、运动以及过度通气(如大笑和哭闹)等有关, 常在夜间和/或凌晨发作或加剧。②发作时双肺可闻及散在或弥漫性, 以呼气相为主的哮鸣音, 呼气相延长。③上述症状和体征经抗哮喘治疗有效, 或自行缓解。④除外其他疾病所引起的喘息、咳嗽、气促和胸闷。⑤临床表现不典型者(如无明显喘息或哮鸣音), 应至少具备以下1项: 1) 证实存在可逆性气流受限: a. 支气管

舒张试验阳性: 吸入速效 β_2 受体激动剂(如沙丁胺醇压力定量气雾剂200~400 μg) 15 min后FEV1增加 $\geq 12\%$;
b. 抗炎治疗后肺通气功能改善: 给予吸入糖皮质激素和/或抗白三烯药物治疗4~8周, FEV1增加 $\geq 12\%$ 。2) 支气管激发试验阳性。3) PEF日间变异率(连续监测2周) $\geq 13\%$ 。⑥实验室检测: 过敏原皮肤试验阳性和血清特异性IgE阳性。符合第1~4条或第4、5条者, 可诊断为哮喘。如果皮肤试验和血清特异性IgE阳性, 并且与临床病史密切相关, 可诊断为过敏性哮喘。

2.2.3 6岁以下儿童哮喘的诊断线索。儿童哮喘多起始于3岁前, 具有肺功能损害的持续性哮喘患儿, 其肺功能损害往往开始于学龄前。因此从喘息的学龄前儿童中识别出可能发展为持续性哮喘的患儿, 并进行有效早期干预是必要的。但是目前尚无特异性的检测方法和指标可作为学龄前喘息儿童哮喘诊断的确诊依据。因此对于临床表现不典型者, 主要依据症状发作的频度、严重程度及是否存在哮喘发生的危险因素, 评估患儿发展为持续性哮喘的可能性, 从而判断是否需要启动长期控制治疗, 并依据治疗反应进一步支持或排除哮喘的诊断。

喘息儿童如具有以下临床特点时高度提示哮喘的诊断: ①多于每月1次的频繁发作性喘息; ②活动诱发的咳嗽或喘息; ③非病毒感染导致的间歇性夜间咳嗽; ④喘息症状持续至3岁以后; ⑤抗哮喘治疗有效, 但停药后又复发。

2.2.4 儿童CVA的诊断。CVA是儿童慢性咳嗽最常见原因之一。以咳嗽为唯一或主要表现。诊断依据: ①咳嗽持续 > 4 周, 常在运动、夜间和/或凌晨发作或加重, 以干咳为主, 不伴有喘息; ②临床上无感染征象, 或经较长时间抗生素治疗无效; ③抗哮喘药物诊断性治疗有效; ④排除其他原因引起的慢性咳嗽; ⑤支气管激发试验阳性和/或PEF日间变异率(连续监测2周) $\geq 13\%$; ⑥个人或一、二级亲属过敏性疾病史, 或变应原检测阳性。以上第1~4项为诊断基本条件。

SCIT治疗流程

在过敏性疾病患者的诊疗过程中, 医师应结合其病史、体征及过敏原检测结果, 评估是否SCIT的适应证和禁忌证, 如果适合该疗法, 需要向患者详细介绍该方案, 重点包括总疗程、总费用及单次治疗时间、可能的不良反应, 如患者接受, 则签署知情同意。如果有禁忌证和/或患者不能完成免疫治疗的总疗程, 则不能选择SCIT。然后确定详细的SCIT常规或集群治疗方案: 初始治疗: 常规方案一般为14周或15周, 每周就诊1次, 每次1针(共14次或15次, 详见本文“SCIT治疗方案”章节); 集群方案6周, 每周就诊1次, 每次2~3针(间隔至少

30 min); 维持治疗: 一般每4~6周或4~8周注射1针(不同疫苗维持治疗的注射间隔时间不完全相同, 请参见具体的产品说明书), 总疗程一般为3年, 3年以后可以根据患者意愿继续维持2年或以上。

需要注意的是患者每次复诊注射时, 医师均应对入选和排除标准重新进行评估。同时询问上次注射后的局部及全身反应, 以及患者近期的病情变化, 评估哮喘患者PEF值是否达到预计值的80%以上, 以及是否出现了新的禁忌证, 由此决定此次是否注射及注射的剂量。

如果患者出现了新的禁忌证, 应该及时停止SCIT; 如果患者近期出现了呼吸道感染或其他严重疾病尚未完全康复, 原过敏性症状加重或抗过敏药物用量增加, PEF低于本人预计值的80%, 则应延迟注射, 调整剂量(详见本刊2017年第1期《过敏性鼻炎皮下免疫治疗安全性》“不良反应发生后的剂量调整方案及终止SCIT”章节), 同时积极治疗改善症状和肺功能。SCIT流程图(图4)。

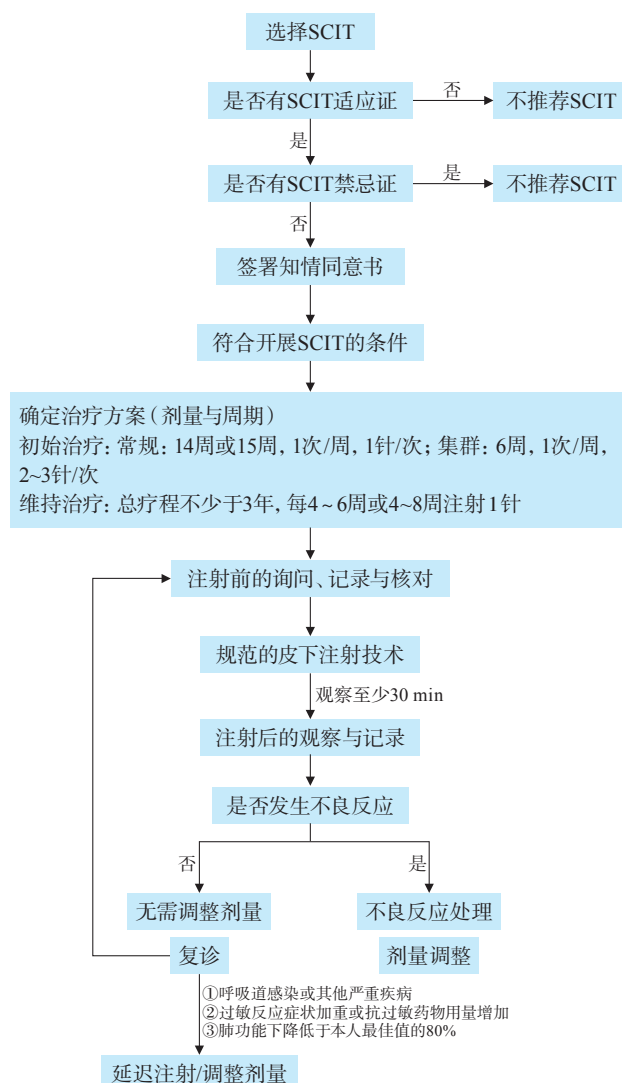


图4 SCIT流程图

疫苗管理和注射方法

过敏原疫苗是动物或植物的活性成分的提取液,提取液中过敏原活性成分的质量和多少,直接影响疫苗的疗效,因此世界卫生组织(World Health Organization, WHO)从2001年起要求ASIT应该使用标准化的过敏原疫苗。所谓的标准化疫苗,就是每批次间疫苗中主要致敏蛋白含量、总过敏原生物效价与过敏原的标准品保持一致,从而保证疫苗的质量。目前我国应用的标准化皮下注射免疫治疗制剂只有两种,德国默克集团Allergopharma公司生产的螨变应原注射液(阿罗格)^[24]和丹麦ALK公司生产的屋尘螨变应原制剂(安脱达)^[3]。

过敏原疫苗注射制剂的配送是冷链运输,平常应放置在冰箱,在2~8℃环境下保存,不能低于0℃。在注射前对患者进行健康询问前先把药液从冰箱取出,核对患者信息,同时检查药瓶是否破损、药液是否结冰、沉淀、变色、浑浊等,如出现上述情况,应立即更换药液。用1 ml的皮试注射器进行深部皮下注射,进针的角度约与皮肤成45°左右,注射的部位为上臂的外侧,如注射部位在上臂的下1/3(肘上一手宽处),应稍提起皮肤皱襞有助于刺入皮下深部,避免注射到皮下、肌肉或血管内,注射前先回抽,无血液进入注射器方可进行缓慢注射,1 ml药液约需要1 min注射完毕。注射不宜太浅,太浅容易出现局部不良反应。建议左右臂交替注射(图5)。



图5 皮下免疫治疗注射方法

SCIT治疗方案

阿罗格疫苗常规SCIT注射方案(表3)^[25]、安脱达疫苗常规和集群SCIT注射方案(表4)^[26, 27]内容如表所示。而且因不同疫苗的成分及含量不同,治疗方案不可通用。而治疗方案具有个体化特点,需根据患者具体情况参考疫苗产品说明书选择适合的注射方案。

SCIT疗效评价

1 过敏性鼻炎疗效评价

1.1 主观评分。主观评分包括症状评分(symptom

score, SS)、药物评分(medication score, MS)及症状药物联合评分(combined symptom and medication score, CSMS),是过敏性鼻炎疗效评估最常用的指标,最新指南推荐以CSMS为主要终点,症状总评分、单一症状评分及药物总评分作为次要终点^[28]。另外生活质量评估也是重要的主观评估方法。

表3 阿罗格疫苗常规皮下免疫治疗方案

周次	注射次数	瓶号	单次剂量(ml)	单次剂量(TU)	累计剂量(TU)
1	1	1(绿色)	0.1	5	5
2	2	1	0.2	10	15
3	3	1	0.4	20	35
4	4	1	0.8	40	75
5	5	2(桔黄色)	0.1	50	125
6	6	2	0.2	100	225
7	7	2	0.4	200	425
8	8	2	0.8	400	825
9	9	3(红色)	0.1	500	1325
10	10	3	0.2	1000	2325
11	11	3	0.4	2000	4325
12	12	3	0.6	3000	7325
13	13	3	0.8	4000	11 325
14	14	3	1.0	5000	16 325

1.1.1 症状评分(表5)。

1.1.2 药物评分(表6)。

1.1.3 症状药物联合评分(表7)。

1.1.4 VAS评分。VAS评分是一种简单、有效、可靠的评价患者主观感受的方法,在一个10 cm长的连续直线上,最左端“0”代表无症状,最右端“10”代表症状最重,患者根据其主观感受在直线上相应的点做标记来表示症状的严重程度。VAS评分是测量从最左端到所标记点的距离,以线段的长短来表示患者症状严重程度的主观感受。可使用数个VAS评分对过敏性鼻炎的不同症状进行评估^[29]。也可使用单一的VAS评分对鼻炎严重程度进行全面了解(问题为“你受到鼻炎的困扰吗? 0分为无困扰,10分为严重困扰)^[30]。VAS评分与《变应性鼻炎及其对哮喘的影响》(Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma, ARIA)指南鼻炎分型有相关性,但严重程度(轻度、中重度)对VAS评分的影响比持续时间(持续性/间歇性)大。VAS评分在5以下为轻度(阴性预测值93.5%),5以上为中重度(阳性预测值73.6%)^[30]。若治疗后VAS评分仍>5,可认为过敏性鼻炎未控制^[31]。

1.1.5 生活质量评估。过敏性鼻炎虽然不会直接引起生命危险,但可以影响患者的日常生活、学习和工作。因此生活质量是评价过敏性鼻炎治疗效果的重要指标。

鼻结膜炎生活质量调查问卷(rhinoconjunctivitis

表4 安脱达疫苗皮下免疫治疗方案

周次	常规SIT方案				集群SIT方案			
	注射(就诊)次数	瓶号	单次剂量(SQ-U)	总剂量(SQ-U)	注射(就诊)次数	瓶号	单次剂量(SQ-U)	总剂量(SQ-U)
1	1(1)	1	20	20	1(1)	1	10	1110
	-	-	-	-	2(1)	-	100	-
	-	-	-	-	3(1)	2	1000	-
2	2(2)	1	40	60	4(2)	3	2000	7110
	-	-	-	-	5(2)	-	4000	-
3	3(3)	1	80	140	6(3)	3	5000	22 110
	-	-	-	-	7(3)	-	10 000	-
4	4(4)	2	200	340	8(4)	4	10 000	52 110
	-	-	-	-	9(4)	-	20 000	-
5	5(5)	2	400	740	10(5)	4	20 000	112 110
	-	-	-	-	11(5)	-	40 000	-
6	6(6)	2	800	1540	12(6)	4	40 000	212 110
	-	-	-	-	13(6)	-	60 000	-
7	7(7)	3	2000	3540	14(7)	4	100 000	312 110
8	8(8)	3	4000	7540	-	-	-	-
9	9(9)	3	8000	15 540	15(8)	4	100 000	412 110
10	10(10)	4	10 000	25 540	-	-	-	-
11	11(11)	4	20 000	45 540	-	-	-	-
12	12(12)	4	40 000	85 540	-	-	-	-
13	13(13)	4	60 000	145 540	16(9)	4	100 000	512 110
14	14(14)	4	80 000	225 540	-	-	-	-
15	15(15)	4	100 000	325 540	-	-	-	-

表5 过敏性鼻炎每日症状评分标准^[28]

症状	评分
鼻部	
鼻痒	0~3
喷嚏	0~3
流涕	0~3
鼻塞	0~3
眼部症状评分	
眼红痒	0~3
流泪	0~3
每日症状总评分(daily symptom score, dSS)	0~3(最高为3)
注: 0分: 无症状; 1分: 症状轻微, 有明确的症状, 但感觉轻微、易忍受; 2分: 中度症状, 有明显症状, 引发不适但可忍受; 3分: 重度症状, 症状严重, 难以忍受, 影响日间日常活动和睡眠。每日症状总评分: 6个症状总分/6	

quality of life questionnaire, RQLQ) 是过敏性鼻炎患者生活质量评估最常用的量表, 对过敏性鼻炎患者日常活动、睡眠、非鼻-结膜炎症状、相关行为、鼻部症状、眼部症状以及情感等7个方面28项进行评估, 每项0~6分: 0分, 不受困扰; 1分, 几乎不受困扰; 2分, 偶尔受困扰; 3分, 中度困扰; 4分, 比较困扰; 5分, 非常困扰; 6分, 极度困扰。可计算各分项得分的平均值以及总分, 分值越高代表生活质量越差(量表可见参考文献, 在使用该生活质量评估问卷前有的需要获得汉化版授权, 以保证合法使用, 下同)^[28, 32]。推荐的最低限度重要区别为0.5分^[33]。此外由于青少年患者、儿童患

表6 过敏性鼻炎每日药物评分标准^[28]

用药情况	评分
口服和/或局部(眼或鼻)应用非镇静H1抗组胺药	1
鼻喷激素, 无论是否联合使用H1抗组胺药	2
口服激素, 无论是否联合使用鼻喷激素和H1抗组胺药	3
每日药物总评分(daily medication score, dMS)	0~3(最高为3)

表7 过敏性鼻炎每日症状药物联合评分标准^[28]

症状/药物	评分
症状(dSS)	0~3
药物(dMS)	0~3
症状+药物(CSMS=dSS+dMS)	0~6

者与成人的社会功能以及职业相关功能上的区别, 还有编制的青少年鼻结膜炎生活质量调查问卷(12~17岁)(adolescent rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire, ARQLQ)^[34]和儿童鼻结膜炎生活质量调查问卷(6~12岁)(paediatric rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire, PRQLQ)^[35]。

鼻炎控制评估测试(rhinitis control assessment test, RCAT)是一个简短的患者评估过敏性鼻炎控制情况的问卷。患者回忆近1周鼻塞、鼻痒、流泪症状的严重程度、症状对活动的限制、睡眠影响程度、自我评估症状控制情况6个问题, 每个问题1~5分, 得分越高代表症

状控制情况越好,总量表最高分30分^[36]。推荐的最低限度重要区别为3分^[37]。

鼻炎哮喘控制测试(control of allergic rhinitis and asthma test, CARAT)对于过敏性鼻炎合并哮喘的患者,可用此量表对上下气道控制的状况同时进行评估^[38, 39]。

1.2 辅助检查。鼻腔的呼吸功能是其重要生理功能之一,很多鼻腔疾病都伴有不同程度的鼻塞,包括过敏性鼻炎。鼻塞的主观感觉除了取决于鼻腔的通气程度以外,还受黏膜感觉、心理因素等多种因素的影响,因此鼻塞的主观感觉有时并不能直接反映鼻腔的阻塞程度,而通过鼻呼吸功能的检测对于鼻腔疾病诊断和治疗具有重要意义,常用的检测方法包括鼻阻力和鼻声反射。

1.2.1 鼻阻力。鼻阻力检查对于过敏性鼻炎诊疗具有一定辅助作用,由于正常人和鼻炎患者鼻阻力存在一定的叠加范围,所以依靠单次的鼻阻力诊断过敏性鼻炎并不可靠,但持续一段时间的连续检测可以提高诊断准确度;另外动态观察鼻阻力的变化,并将其与药物治疗前的基础阻力相比较,可以评估药物的疗效。

1.2.2 鼻声反射。鼻声反射是利用声波反射的原理评估鼻腔气道几何形态和通畅程度的检查,可用来观察过敏性鼻炎患者鼻腔黏膜充血状况的改变,评估药物的疗效。Yamagiwa^[40]研究发现,过敏性鼻炎患者用药前后鼻塞状况的缓解情况与声反射的鼻腔最小截面积的变化具有一致性。Modrzyński等^[41]在评估过敏性鼻炎ASIT效果中使用鼻激发试验,而鼻声反射是判断鼻激发试验结果的重要指标。

2 哮喘疗效评价

国内外大量研究报告和指南文件提出了ASIT疗效评价的综合指标,一般在治疗1年后开始评估哮喘的近期疗效、远期疗效和预防作用^[7, 29, 42]。目前还没有特异性的生物学标记(biological markers)用于监测和评估ASIT的疗效,通常以临床症状缓解和对症药物使用减少等为主要参考指标。最近报道哮喘患者经过1年SCIT的疗效,分别有45.8%和60%的患者症状评分和药物评分明显减少,伴有过敏原皮肤试验和特异性支气管激发试验结果的改善,并减少了哮喘的发作和急救用药^[43]。

2.1 症状评分。哮喘症状评分^[44-46]: ①主要指标包括咳嗽、气急、喘息和呼吸困难,以及总的哮喘症状评分(total asthma symptom score, TASS),计分方法采用“四点计分法”^[7, 27, 47],按0~3分进行评估,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;②哮喘控制评分(asthma control test, ACT),针对患者过去4周呼吸困难发作次数、哮喘症状影响睡眠、对日

常生活的影响、急救药物使用情况和哮喘控制的自我评价等5个问题进行评估,25分为完全控制,20~24分为良好控制,<20分为未控制。③哮喘控制问卷(asthma control question, ACQ),根据过去1周的夜间哮喘症状、早醒哮喘症状、活动是否受限、是否有呼吸困难、有多少时候出现喘息、用过多少喷急救药物(短效支气管扩张剂)、未用支气管扩张剂前的FEV₁等共7个问题,每个问题按轻重程度0~6分进行评估,平均值<0.75分为完全控制,0.75~1.5分为良好控制,>1.5分为控制。

2.2 药物评分。采用“三点计分法”:使用抗组胺药(如氯雷他定10 mg)1片、抗白三烯药(如孟鲁司特10 mg)1片、β₂受体激动剂1喷,各记录1分;吸入性糖皮质激素1喷,记录2分;使用口服糖皮质激素,记录3分。所有用药记录计分统称为药物评分(total medication score, TMS)^[27, 44, 45, 48]。

2.3 生活质量评分。可采用通用量表和专科量表评价生活质量^[49-51]: ①通用量表,常用的有SF-36;②哮喘生活质量问卷(asthma quality of life questionnaire, AQIQ),由32个问题组成,分为症状(12个问题)、活动受限(11个问题)、情感功能(5个问题)和环境刺激(4个问题)等4个方面,每个问题按其严重程度采用1~7分计分标准,1分表示完全受限,7分表示完全不受限。总评分以所有问题的计分均值来计算。

2.4 肺功能测定。哮喘患者肺功能指标主要有FEV₁、FEV₁%预测值、PEF和PEF%预测值。

患者管理

良好的患者教育与综合管理,可以改善过敏性疾病患者的生活质量,提高其依从性和治疗信心。建立“四位一体”(避免接触过敏原、药物治疗、特异性免疫治疗、健康教育)长疗程理念与规范主动的患者教育管理模式才能获得并维持SCIT长期疗效和预防作用(图6)。过敏性疾病的患者教育可以分为三个方面:首诊教育、强化教育(随访教育)、家庭及看护人员教育^[52]。

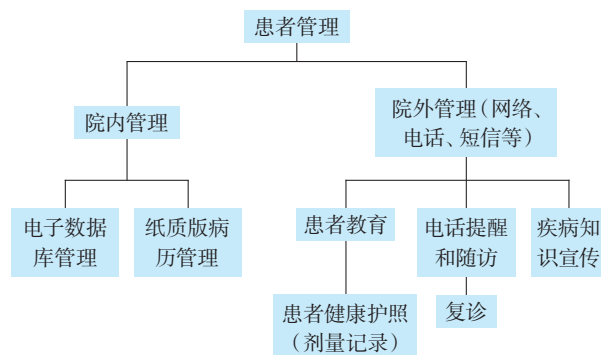


图6 SCIT的患者管理流程

1 院内管理

1.1 首诊教育。临床医师应与患者或其监护人做好充分沟通, 进行相应的首诊教育。主要内容: ①疾病相关: 帮助患者了解什么是过敏性疾病、病因、危害、危险因素、自然进程; ②预防和治疗: 如何在生活中辨别并有效控制容易诱发病加重或急性发作的因素、免疫治疗的必要性、免疫治疗与药物治疗的关系、有哪些免疫治疗方式; ③治疗相关: 免疫治疗方案选择、用药方法和剂量、起效时间、可能的不良反应及处理、推荐疗程、治疗费用、安全性及依从性等。

1.2 知情同意。接受SCIT的患者和患儿法定监护人必须签署知情同意书, 内容包括您患的是哪种过敏性疾病, 为什么要接受免疫治疗, 说明其必要性、安全性和有效性; 简述需要坚持长达3年疗程的机制, 重点描述在SCIT过程中可能发生的不良反应和应对措施, 如何预先识别与求助, 怎样配合医务人员处理不良反应, 哪些情况需要终止免疫治疗等^[6], 提供如何避免或处理不良反应的书面指南或咨询电话, 最大程度地保证SCIT的安全。

1.3 入选前患者告知。鼻炎合并哮喘患者入选前要达到症状控制, 肺功能FEV₁及PEF均达到预计值的70%以上^[53], 合并哮喘的患者要停用 β -受体阻滞剂; 入选前患者告知一般包括: 知情同意书(必要时可以针对集群免疫治疗等), 简要告知患者SCIT的疗程、注射方案、可能的局部和全身不良反应、医方职责及签字、患方权利义务及签字(儿童患者需要监护人签字); 患者注意事项, 可以分别包括常规和集群SCIT注意事项, 详细告知患者治疗前后的注意事项以及医患联系电话和其他联系方式; 常规和集群SCIT方案告知, 说明递增和维持注射的时间间隔、注射剂量等方案以及注射后观察时间。知情同意书由科室保存, 注意事项告知和注射方案告知交给患者保存查阅。

1.4 治疗期间。

1.4.1 注射前及注射后观察时间内患者注意事项(参见本文“免疫治疗中心的设置”章节以及本刊2017年第1期《过敏性鼻炎皮下免疫治疗安全性》“SCIT的局部和全身反应”章节)^[6]。在免疫治疗表上详细记录上次注射后局部和全身迟发型不良反应的种类、程度、近3天有无症状, 本次注射剂量、剂量调整及原因, 本次注射后30 min内的速发型局部和全身不良反应的类别和程度。

1.4.2 疗效不佳者需查找原因。接受SCIT的患儿, 在治疗的第1年内脱落率最高, 最主要的原因是患儿家长担

心不良反应和对短期疗效的期望过高^[54]。过早停用鼻炎和哮喘的控制用药; 环境暴露; 患者不能耐受正常维持量, 需要减量维持。总之要根据患者的个体差异, 制定相应治疗方案。

1.4.3 数据库建立利于患者管理。如前所述建立纸质版和电子版的患者档案, 包括现病史、既往史、家族过敏性疾病史以及定期的症状和生活质量评分。

2 院外管理

2.1 做好SCIT患者的教育。开展宣教应多样化, 讲座、报刊、广播、电视、网络、微信等, 让患者了解SCIT是一个刺激免疫耐受的过程, 在SCIT的过程中需要与医师配合, 除了避免过敏原外, 不能自行停用鼻炎及哮喘的控制用药。

2.2 加强SCIT患者量化指标的病情监测,建议患者要记录鼻炎或哮喘日记(包括症状、用药、PEF的监测等)。

2.3 坚持随访制度化,随访是首诊患者教育的补充与延续, 是提高依从性的重要举措, 对忘记注射时间的患者及时短信或电话回访。

2.4 鼓励建立SCIT医患沟通微信群,及时了解患者的病情变化, 指导患者如何避免不良反应及家庭护理, 告知患者如果能够规范治疗鼻炎和哮喘, 大多数都能坚持SCIT全疗程, 但是要特别注意微信群交流的专业性。

协作组专家(按姓氏拼音排序, 对本文贡献相同):陈实(海南省人民医院儿童哮喘防治中心)、程雷(南京医科大学第一附属医院/江苏省人民医院耳鼻咽喉科)、赖荷(广州医科大学附属第二医院过敏反应科)、林小平(沈阳军区总医院变态反应科)、刘世喜(四川大学华西医院耳鼻咽喉头颈外科)、孟娟(四川大学华西医院耳鼻咽喉头颈外科)、邱前辉(南方医科大学珠江医院耳鼻咽喉科中心)、唐宁波(烟台毓璜顶医院变态反应科)、王成硕(首都医科大学附属北京同仁医院耳鼻咽喉头颈外科)、王向东(首都医科大学附属北京同仁医院耳鼻咽喉头颈外科, 北京市耳鼻咽喉科研究所)、魏庆宇(沈阳二〇二医院变态(过敏)反应科)、锡琳(首都医科大学附属北京同仁医院耳鼻咽喉头颈外科, 北京市耳鼻咽喉科研究所)、张罗(首都医科大学附属北京同仁医院耳鼻咽喉头颈外科, 北京市耳鼻咽喉科研究所)、支玉香(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院变态反应科)

参考文献

- [1] Calderón M, Cardona V, Demoly P. One hundred years of allergen immunotherapy European Academy of Allergy and Clinical Immunology celebration: review of unanswered questions. *Allergy*, 2012, 67(4): 462-476.
- [2] Ring J, Gutermuth J. 100 years of hyposensitization: history of allergen-specific immunotherapy (ASIT). *Allergy*, 2011, 66(6): 713-724.
- [3] 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. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2015, 22(8): 379-404.
- [4] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编委会鼻科组, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组. 变应性鼻炎特异性免疫治疗专家共识. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2011, 46(12): 976-980.
- [5] 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(9): 711-716.
- [6] 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. *中国耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2017, 24(1): 1-14.
- [7] Cox L, Nelson H, Lockey R, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 127(1 Suppl): S1-S55.
- [8] Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, et al. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy*, 2006, 61 Suppl: 82: 1-20.
- [9] Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy*, Epub ahead of print.
- [10] Calderón MA, Vidal C, Rodríguez DRP, et al. European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy (EASSI): a real-life clinical assessment. *Allergy*, 2017, 72(3): 462-472.
- [11] Nolte H, Maloney J, Nelson HS, et al. Onset and dose-related efficacy of house dust mite sublingual immunotherapy tablets in an environmental exposure chamber. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 135(6): 1494-1501.e6.
- [12] 罗雁青, 李志英. 标准化特异性免疫治疗流程管理. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2009, 23(7): 330-332.
- [13] 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.
- [14] Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N; Aria Workshop Group; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2001, 108(5 Suppl): S147-S334.
- [15] Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al; World Health Organization; GA(2)LEN; AllerGen. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*, 2008, 63 Suppl 86: 8-160.
- [16] Wang XD, Zheng M, Lou HF, et al. An increased prevalence of self-reported allergic rhinitis in major Chinese cities from 2005 to 2011. *Allergy*, 2016, 71(8): 1170-1180.
- [17] Roberts G, Xatzipsalti M, Borrego LM, et al. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*, 2013, 68(9): 1102-1116.
- [18] Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, et al. Global Allergy and Asthma European Network; Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy*. 2012, 67(1): 18-24.
- [19] 王向东, 张罗. 气传变应原皮肤点刺试验临床操作指南. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2012, 47(7): 611-614.
- [20] 袁源, 吴中飞, 巢长江, 等. 健康成人血清总IgE和变应原特异性IgE检测及意义. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2016, 30(4): 34-38.
- [21] Scadding GK. Non-allergic rhinitis: diagnosis and management. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2001, 1(1): 15-20.
- [22] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(2016年版). *中华结核和呼吸杂志*, 2016, 39(9): 675-697.
- [23] 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). *中华儿科杂志*, 2016, 54(3): 167-181.
- [24] 柴若楠, 林小平, 宋薇薇. 阿罗格尘螨疫苗治疗过敏性鼻炎伴哮喘的疗效及安全性分析. *临床军医杂志*, 2012, 40(2): 330-332.
- [25] Li X, Wang X, Lin X, et al. Semi-depot house-dust mite allergen extract for Chinese with allergic rhinitis and asthma. *Am J Rhinol Allergy*, 2016, 30(3): 201-208.
- [26] Zhang L, Han D, Huang D, et al. Prevalence of self-reported allergic rhinitis in eleven major cities in china. *Int Arch Allergy Immunol*, 2009, 149(1): 47-57.
- [27] 王成硕, 张罗, 韩德民, 等. 标准化尘螨变应原疫苗治疗过敏性鼻炎一年的疗效和安全性研究. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2007, 14(1): 3-6.
- [28] Pfaar O, Demoly P, van Wijk R G, et al. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper. *Allergy*, 2014, 69(7): 854-867.
- [29] Spector SL, Nicklas RA, Chapman JA, et al. Symptom severity assessment of allergic rhinitis: part 1. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2003, 91(2): 105-114.
- [30] Bousquet PJ, Combescure C, Neukirch F, et al. Visual analog scales can assess the severity of rhinitis graded according to ARIA guidelines. *Allergy*, 2007, 62(4): 367-372.
- [31] Hellings PW, Fokkens WJ, Akdis C, et al. Uncontrolled allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: where do we stand today? *Allergy*, 2013, 68(1): 1-7.
- [32] F:\INSTITUT\CULTADAP\PROJECT\sc1067\question\mandarin chinese\RQLQ(S)\srqlschic.doc07/06/02.
- [33] Juniper EF, Thompson AK, Ferrie PJ, et al. Validation of the standardized version of the Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire. *J Allergy Clin Immunol*, 1999, 104(2 Pt 1): 364-369.

- [34] Juniper EF, Guyatt GH, Dolovich J. Assessment of quality of life in adolescents with allergic rhinoconjunctivitis: development and testing of a questionnaire for clinical trials. *J Allergy Clin Immunol*, 1994, 93(2): 413-423.
- [35] Juniper EF, Howland WC, Roberts NB, et al. Measuring quality of life in children with rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol*, 1998, 101(2 Pt 1): 163-170.
- [36] Schatz M, Meltzer EO, Nathan R, et al. Psychometric validation of the rhinitis control assessment test: a brief patient-completed instrument for evaluating rhinitis symptom control. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2010, 104(2): 118-124.
- [37] Meltzer EO, Schatz M, Nathan R, et al. Reliability, validity, and responsiveness of the Rhinitis Control Assessment Test in patients with rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 131(2): 379-386.
- [38] Nogueira-Silva L, Martins SV, Cruz-Correia R, et al. Control of allergic rhinitis and asthma test--a formal approach to the development of a measuring tool. *Respir Res*, 2009, 1052.
- [39] <http://www.biomedcentral.com/content/supplementary/1465-9921-10-52-S2.doc>
- [40] Yamagiwa M. Acoustic evaluation of the efficacy of medical therapy for allergic nasal obstruction. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 1997, 254 Suppl 1: S82-S84.
- [41] Modrzyński M, Mazurek H, Zawisza E. The results of extra diagnostic methods in patients allergic to dust mites treated by specific immunotherapy. *Przegl Lek*, 2005, 62(12): 1337-1342.
- [42] Durham SR, Emminger W, Kapp A, et al. Long-term clinical efficacy in grass pollen-induced rhinoconjunctivitis after treatment with SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 125(1): 131-138.e1-7.
- [43] Yukselen A, Kendirli SG. Role of immunotherapy in the treatment of allergic asthma. *World J Clin Cases*, 2014, 2(12): 859-865.
- [44] Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J*, 2008, 31(1): 143-178.
- [45] 王红玉, 林小平, 郝创利, 等. 标准化屋尘螨疫苗免疫治疗对变应性支气管哮喘的疗效. *中华结核和呼吸杂志*, 2006, 29(10): 679-687.
- [46] Global strategy for asthma management and prevention (update): GINA executive summary. 2014. <http://www.ginasthma.org>.
- [47] Shao J, Cui YX, Zheng YF, et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy in children aged 3-13 years with allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy*, 2014, 28(2): 131-139.
- [48] 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. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 2013, 31(3): 233-241.
- [49] Burks AW, Calderon MA, Casale T, et al. Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 131(5): 1288-1296.e3.
- [50] Siroux V, Boudier A, Anto JM, et al. Quality-of-life and asthma-severity in general population asthmatics: results of the ECRHS II study. *Allergy*, 2008, 63(5): 547-554.
- [51] 齐军, 吴倩, 李森, 等. 哮喘控制问卷与哮喘生命质量问卷在哮喘患者中的应用价值研究. *国际呼吸杂志*, 2014, 34(3): 174-176.
- [52] Pawankar R, Canonica GW, Holgate ST, et al. World Allergy Organization (WAO) White Book on Allergy: <http://www.worldallergy.org>, Update 2013.
- [53] Zuberbier T, Bachert C, Bousquet PJ, et al. GA² LEN/EAACI pocket guide for allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. *Allergy*, 2010, 65(12): 1525-1530.
- [54] 陈实, 曾霞, 王灵, 等. 儿童呼吸过敏疾病特异性免疫治疗及随访管理. *中国实用儿科杂志*, 2015, 30 (1): 37-41.

(收稿日期: 2017-12-01)

编辑 赵黎明