

· 专家观点 ·

过敏原皮下免疫治疗不良反应防治专家共识(2023 年, 重庆)

杨玉成¹ 沈暘¹ 王向东² 姜彦³ 邱前辉⁴ 李健⁵ 余少卿⁶ 柯霞¹ 刘锋⁷
许元腾⁸ 姜鸿飞⁹ 王洪田¹⁰ 喻国冻¹¹ 徐睿⁵ 孟娟⁷ 孟粹达¹² 孙娜¹³
陈建军¹⁴ 曾明¹⁵ 谢志海¹⁶ 孙悦奇¹⁷ 唐隽¹⁸ 赵可庆⁹ 张维天¹⁹ 石照辉²⁰
许成利²¹ 杨艳莉²² 陆美萍²³ 叶惠平²⁴ 魏欣²⁵ 孙斌²⁶ 安云芳²⁷ 孙亚男²⁸
顾瑜蓉⁹ 张天虹²⁹ 巴罗³⁰ 杨钦泰²⁰ 叶菁³¹ 许昱³² 李华斌⁹

中国鼻病研究协作组

¹重庆医科大学附属第一医院耳鼻咽喉头颈外科, 重庆 400016; ²首都医科大学附属北京同仁医院耳鼻咽喉头颈外科, 北京 100730; ³青岛大学附属医院耳鼻咽喉头颈外科, 青岛 266000; ⁴广东省人民医院耳鼻咽喉头颈外科, 广州 510080; ⁵中山大学附属第一医院耳鼻咽喉科医院, 广州 510080, 中山大学附属第一医院广西医院耳鼻咽喉科, 南宁 530029; ⁶同济大学附属同济医院耳鼻咽喉头颈外科, 上海 200065; ⁷四川大学华西医院耳鼻咽喉头颈外科, 成都 610041; ⁸福建医科大学附属第一医院耳鼻咽喉科, 福州 350004; ⁹复旦大学附属眼耳鼻喉科医院耳鼻咽喉科, 上海 200031; ¹⁰首都医科大学附属北京世纪坛医院变态反应科, 北京 100038; ¹¹贵州医科大学附属第一医院耳鼻咽喉科, 贵阳 550001; ¹²吉林大学中日联谊医院耳鼻咽喉头颈外科, 长春 130033; ¹³复旦大学附属华东医院耳鼻咽喉科, 上海 200040; ¹⁴华中科技大学同济医学院附属协和医院耳鼻咽喉科, 武汉 430022; ¹⁵华中科技大学同济医学院附属同济医院耳鼻咽喉头颈外科, 武汉 430030; ¹⁶中南大学湘雅医院耳鼻咽喉头颈外科, 长沙 410008 湖南; ¹⁷中山大学附属第七医院耳鼻咽喉科, 深圳 518107; ¹⁸佛山市第一人民医院耳鼻咽喉头颈外科, 佛山 528000; ¹⁹上海交通大学附属第六人民医院耳鼻咽喉头颈外科, 上海 200233; ²⁰中山大学附属第三医院耳鼻咽喉头颈外科和变态反应(过敏)科, 广州 510630; ²¹广西医科大学第二附属医院耳鼻咽喉头颈外科, 南宁 530007; ²²昆明医科大学第一附属医院耳鼻咽喉一科, 昆明 650032; ²³南京医科大学第一附属医院耳鼻咽喉科, 南京 210029; ²⁴贵州省人民医院耳鼻咽喉科, 贵阳 550002; ²⁵海南省人民医院耳鼻咽喉科医院, 海口 570311; ²⁶西安交通大学第二附属医院耳鼻咽喉头颈外科病院, 西安 710004; ²⁷山西医科大学第二医院耳鼻咽喉科, 太原 030001; ²⁸哈尔滨医科大学附属第二医院耳鼻咽喉头颈外科, 哈尔滨 150001; ²⁹哈尔滨医科大学附属第一医院耳鼻咽喉头颈外科, 哈尔滨 150001; ³⁰西藏自治区人民医院耳鼻咽喉科, 拉萨 850000; ³¹南昌大学第一附属医院耳鼻咽喉头颈外科, 南昌 330006; ³²武汉大学人民医院耳鼻咽喉头颈外科, 武汉 430060

杨玉成、沈暘对本文有同等贡献, 为共同第一作者

通信作者: 杨玉成, Email: yychch@163.com; 李华斌, Email: noseli@163.com

基金项目: 国家自然科学基金杰出青年基金(81725004); 国家自然科学基金(81870700、

DOI: 10.3760/cma.j.cn115330-20221111-00679

收稿日期 2022-11-11 本文编辑 房玉新

引用本文: 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.



中华医学杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



81873689、81873693、81860182、81970853、81970864、82071014、82071017、82271134、82271138);重庆英才项目(cstc2021ycjh-bgzxm0080);上海市科委优秀学科带头人项目(19XD4010000);上海市耳鼻咽喉疾病临床中心重大专项(20MC920200);国家重点研发计划(2022YFC2504100)

Expert consensus on the prevention and treatment of adverse reactions in subcutaneous immunotherapy(2023, Chongqing)

Yang Yucheng¹, Shen Yang¹, Wang Xiangdong², Jiang Yan³, Qiu Qianhui⁴, Li Jian⁵, Yu Shaoqing⁶, Ke Xia¹, Liu Feng⁷, Xu Yuanteng⁸, Lou Hongfei⁹, Wang Hongtian¹⁰, Yu Guodong¹¹, Xu Rui⁵, Meng Juan⁷, Meng Cuida¹², Sun Na¹³, Chen Jianjun¹⁴, Zeng Ming¹⁵, Xie Zhihai¹⁶, Sun Yueqi¹⁷, Tang Jun¹⁸, Zhao Keqing⁹, Zhang Weitian¹⁹, Shi Zhaohui²⁰, Xu Chengli²¹, Yang Yanli²², Lu Meiping²³, Ye Huiping²⁴, Wei Xin²⁵, Sun Bin²⁶, An Yunfang²⁷, Sun Yanan²⁸, Gu Yurong⁹, Zhang Tianhong²⁹, Ba Luo³⁰, Yang Qintai³¹, Ye Jing³², Xu Yu³³, Li Huabin⁹, Chinese Rhinology Research Collaborative Group

¹Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; ²Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China; ³Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266000, China; ⁴Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Guangdong Provincial People's Hospital, Guangzhou 510080, China; ⁵Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510080, China, Guangxi Hospital Division of The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Nanning 530029, China; ⁶Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Tongji Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200065, China; ⁷Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; ⁸Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350004, China; ⁹Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Eye, Ear, Nose and Throat Hospital, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200031, China; ¹⁰Department of Allergy, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China; ¹¹Department of Otorhinolaryngology, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550001, China; ¹²Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, China Japan Union Hospital of Jilin University, Changchun 130033, China; ¹³Department of Otolaryngology, Huadong Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China; ¹⁴Department of Otolaryngology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China; ¹⁵Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China; ¹⁶Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China; ¹⁷Department of Otolaryngology, the Seventh Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Shenzhen 518170, China; ¹⁸Department of Otorhinolaryngology, Affiliated First People's Hospital of Foshan City, Sun Yat-sen University, Foshan 528000, China; ¹⁹Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, the Sixth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200233, China; ²⁰Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery and Department of Allergy, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China; ²¹Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, the Second Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530007, China; ²²Department of 1st Otolaryngology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, China; ²³Department of Otolaryngology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China; ²⁴Department of Otolaryngology, Guizhou Province Hospital, Guiyang 550002, China; ²⁵Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Hainan General Hospital, Haikou 570311, China; ²⁶Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China; ²⁷Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Shanxi Medical University Affiliated Second Hospital, Taiyuan 030001, China; ²⁸Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China; ²⁹Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China; ³⁰Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, People's Hospital of Tibet Autonomous Region, Lasa 850000, China; ³¹Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China; ³²Department of Otolaryngology, Head and Neck



Surgery, Renmin Hospital, Wuhan University, Wuhan 430060, China

Yang Yucheng and Shen Yang are the first authors who contributed equally to the article

Corresponding author: Yang Yucheng, Email: yychch@163.com; Li Huabin, Email: noseli@163.com

Fund program: National Natural Science Foundation of China Distinguished Young Scholar Fund (81725004); National Natural Science Foundation of China (81870700, 81873689, 81873693, 81860182, 81970853, 81970864, 82071014, 82071017, 82271134, 82271138); Chongqing Talents Project (cstc2021ycjh - bgzxm0080); Shanghai Municipal Science and Technology Commission Excellent Academic Leader Project (19XD4010000); Shanghai Otorhinolaryngology Disease Clinical Center Major Project (20MC920200); National Key R&D Program of China (2022YFC2504100)

变应性(过敏性)疾病已经成为临床最常见疾病之一,如过敏性哮喘、过敏性鼻炎、过敏性结膜炎、特应性皮炎、荨麻疹、过敏性胃肠炎、严重过敏反应、过敏性休克等,因患病率高、病程长、症状反复发作,给全球带来沉重的经济和医疗负担。过敏原免疫治疗(allergen immunotherapy, AIT)是针对尘螨、花粉、动物皮屑等诱发的主要由IgE介导的过敏性疾病的对因治疗方法,已被众多指南推荐为一线治疗^[1]。目前临床常用的AIT方法包括皮下免疫治疗(subcutaneous immunotherapy, SCIT)和舌下免疫治疗(sublingual immunotherapy, SLIT),均分为剂量累加(递增)阶段和剂量维持阶段,疗程一般3~5年^[2]。SCIT根据剂量累加阶段注射频率的不同,又分为常规SCIT和加速SCIT,后者包括集群SCIT和冲击SCIT,加速SCIT大大缩短了剂量累加阶段所需时间。目前我国SCIT使用的过敏原制剂有屋尘螨变应原制剂(丹麦, Alk-Abello)、螨变应原注射液(德国默克, Allergopharma)、协和尘螨变应原制剂。前二者标准化程度较高,第三者标准化程度稍低。

1911年 Noon 和 Freeman 首次报道应用过敏原浸液皮下注射治疗花粉症取得良好疗效,至今 SCIT 治疗已历经 100 多年发展,其有效性也逐渐被大量临床实践和科学研究所证实。但与此同时,SCIT 也存在发生不良反应的风险,特别是严重不良反应,虽然发生率较低,但可危及生命。20 世纪 80 年代前 SCIT 曾因导致几十例患者死亡而中断很长一段时期。20 世纪 80 年代后,SCIT 制剂逐渐标准化,严重不良反应发生率大大下降。尽管如此,SCIT 临床应用仍不够广泛。

基于此,中国鼻病研究协作组召集国内从事 SCIT 相关专业的中青年专家,在系统复习国内外循证医学证据的基础上,结合自身临床经验,撰写这部 SCIT 不良反应防治专家共识。本共识旨在总结 SCIT 不良反应的防治,重点阐述 SCIT 不良反应的分类、诊断、处理、危险因素及预防,希望通过本

共识为我国开展 SCIT 治疗的医务工作者提供参考,提高对 SCIT 不良反应的认识和防治能力,进一步促进 SCIT 的规范应用。

一、SCIT 不良反应的发生机制

SCIT 的全身不良反应,主要由 IgE 介导,易发生于肥大细胞富集处^[3]。过敏原暴露或其他因素使过敏原特异性 IgE 与位于肥大细胞表面的高亲和力受体 FcεRI 结合,使肥大细胞等炎性反应细胞快速活化脱颗粒,释放组胺、类胰蛋白酶、羧肽酶、前列腺素、白三烯、血小板活化因子、肿瘤坏死因子 α 和趋化因子等炎性介质^[4],这些介质可作用于靶器官诱发过敏反应,并募集和活化其他炎性反应细胞,使过敏不断放大,表现出相应临床症状和体征。此外,活化的肥大细胞和嗜碱性粒细胞在迟发相(2~6 h)释放新合成的细胞因子(如肿瘤坏死因子 α)和趋化因子引起双相或持续性的免疫应答反应^[5]。全身不良反应发生所涉及的细胞类型和信号转导通路十分复杂,其作用机制目前尚未完全阐明,除了 IgE 介导,还包括非 IgE 依赖性和 IgG 依赖性的通路^[2];此外,神经系统释放神经肽,调控肥大细胞等免疫细胞的功能,发挥着中枢神经系统调节免疫反应的作用^[6]。

二、SCIT 不良反应的分类和处理

根据发生部位的不同,可分为局部不良反应(发生在注射部位)和全身不良反应(发生在注射部位以外)。局部反应多发生在 SCIT 的剂量累加阶段而全身反应多发生在剂量累加阶段的高浓度水平和维持阶段^[7]。

(一) SCIT 的局部不良反应

局部不良反应较为常见,其发生率约占总注射人数的 26%~86%,总注射次数的 0.7%~4.0%^[8],主要包括注射局部出现的瘙痒、风团、肿胀、硬结、坏死等。

1. 局部不良反应的分级及处理:局部不良反应的严重程度根据肿胀、硬结的直径大小和发生的时



间,分为轻度、中度及重度,见表 1^[9-10]。当出现重度局部不良反应,在给予口服抗组胺药的同时,需观察不少于 1 h^[11]。

2. 局部不良反应的剂量调整:SCIT 的局部不良反应通常并不预示全身不良反应风险的增加和下次注射时不良反应发生率的增加^[12-14],因此大多数时候不需要调整剂量^[15-16]。但当出现直径大的局部反应时,未来全身不良反应发生的风险可能增加^[17-18],建议下次注射剂量适当调整,具体见表 2。

(二)SCIT 的全身不良反应

SCIT 全身不良反应指过敏原 SCIT 注射后,在注射部位以外器官出现的症状或体征,包括荨麻疹、过敏性鼻炎、过敏性哮喘、过敏性胃肠炎、严重过敏反应甚至过敏性休克等。常规 SCIT 的全身不良反应发生率为注射次均 0.01%~0.3%,人均 1.9%~5.2%^[19-22],绝大多数(97%)全身不良反应为轻度或中度。据 2008—2017 年统计的数据,大部分(84.5%)全身不良反应发生在 SCIT 30 min 内,15%在 31~60 min,只有 0.5%发生在 60 min 后^[23];绝大部分严重全身不良反应发生在注射后 30 min 内^[24-25]。因此注射后进行足够时间的观察十分重要,建议治疗后观察时间为 30 min,也可以根据具体情况酌情延长。

1. 全身不良反应的分级:SCIT 全身不良反应的严重程度,参照世界变态反应组织(World Allergy Organization, WAO)^[15]、欧洲过敏与临床免疫学会(European Academy of Allergology and Clinical Immunology, EAACI)颁布的标准^[11],均分为五级(表 3、4)。WAO 主要根据全身不良反应累及脏器和临床表现严重程度进行判断,而 EAACI 主要依据全身荨麻疹、哮喘和血管性水肿等症状严重程度及症状出现的时间(临界值为注射后 15 min)进行判断。上述两种分级体系采用不同的标准进行评估,我国倾向于更简洁的 EAACI 标准应用于临床实践。

2. 全身不良反应发生率:近年来,随着 SCIT 越来越广泛的临床应用,其安全性问题也备受关注,相关领域的研究报道越来越多^[26]。总体而言,对常见过敏性疾病如过敏性哮喘、过敏性鼻炎、过敏性结膜炎、昆虫毒液过敏等,SCIT 是一种具有良好安全性的治疗,全身不良反应以轻度为主,严重不良反应发生率极低,且近年来有明显下降趋势,这可能源于专科医生在预防和处理 SCIT 相关不良反应方面逐步有了更深入的认识,操作流程也更加规范。

近年来国内外关于 SCIT 全身不良反应的报道见表 5。5 级全身不良反应发生率国内外报告为 0.003%^[36],4 级发生率国外最高为 0.56%^[65]、国内最高为 0.55%^[32],3 级发生率国外最高为 0.56%^[65]、国内最高为 0.99%^[60],2 级发生率国外最高 5.32%^[52]、国内最高 10.89%^[60],1 级发生率国外最高 7.34%^[65]、国内最高 17%^[60]。

值得注意的是,由于研究设计、治疗方案、评价标准的不同,各报道中全身不良反应数据有一定差异,尚不能将各研究之间的全身不良反应发生率进行直接比较。其中,国外 1、3、4 级全身不良反应最高发生率报道于 SCIT 的加速免疫治疗^[65]。整体来看,SCIT 的加速免疫治疗(集群和冲击免疫治疗)安全性良好,发生的少数全身不良反应经对症处理均可有效缓解,尚未见危及生命的全身反应或致死性事件报道^[63-64, 67-69]。

3. 全身不良反应的处理:(1)处理原则为:若本次全身不良反应为轻或中度,给予药物治疗后可继续 SCIT,但应适当调整方案;若出现严重全身不良反应,需要评估是否终止治疗。(2)轻度或中度不良反应的处理:若出现过敏性鼻炎症状,主要治疗措施包括:①口服抗组胺药物;②观察至少 60 min;③复查最大呼吸流速(peak expiratory flow, PEF)。若出现轻度荨麻疹,给予口服抗组胺药物且留观不少于 1 h。若出现扩散性皮疹或荨麻疹等表现,处理措施见表 6。(3)严重不良反应的处理参见后面

表 1 局部不良反应的分级和处理^[9-10]

分级	表现	处理
轻度	肿胀、硬结直径<4 cm(红肿、瘙痒、伪足)	①在 24 h 内自行缓解,不用治疗 ②必要时局部冷敷 ③必要时局部涂搽抗组胺药乳剂,如苯海拉明乳膏、多塞平乳膏等 ④必要时局部涂搽类固醇乳剂,如糠酸莫米松乳膏、氟替卡松乳膏等
中度	肿胀、硬结直径≥4 cm(发红、瘙痒刺激、伪足),>15 min 出现	①局部冷敷,涂搽类固醇乳剂 ②口服抗组胺药 ③必要时肌肉或静脉注射抗组胺药 ④必要时在过敏原注射部位近端扎止血带
重度	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	⑤必要时用 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



表2 直径较大的局部不良反应下次注射剂量的调整

>5岁儿童肿块的最大直径(cm)	成人肿块的最大直径(cm)	建议调整剂量
<5	<8	可以增加剂量
≥5且<7	≥8且<12	剂量不变
≥7且<12	≥12且<20	剂量退1级
≥12且<17	≥20	剂量退2级
≥17	-	剂量退3级

“严重过敏反应的诊治”。

4. 全身不良反应的剂量调整:在治疗的剂量累加阶段,出现轻度、中度全身不良反应,下次注射时剂量后退1~2级;若在剂量维持阶段,出现轻度、中度全身不良反应,下次注射剂量减少20%~40%。出现严重的全身不良反应时,若原因明确,且未来可避免,则下次注射剂量减少为本次的1/10;若原因不明或不可避免,需终止治疗,或与患者充分沟通SCIT治疗的获益和风险后,决定是否重新开始最低浓度的治疗^[72]。

三、严重过敏反应、过敏性休克的诊治

SCIT的全身不良反应中,EAACI分级的

Ⅲ-Ⅳ级及WAO分级的2~5级为严重全身不良反应,属于严重过敏反应(Anaphylaxis)。它是SCIT后数分钟至数小时内突然出现的一种严重的、危及生命的全身性超敏反应,其特征是起病迅速,伴有潜在的危及生命的气道、呼吸或循环系统问题,通常与皮肤和黏膜变化有关,其终身患病率为1.6%~5.1%^[73-74]。严重过敏反应可能发展成过敏性休克。

(一)临床诊断标准

急性起病,SCIT后快速出现特征性临床表现,且在数分钟至数小时内快速加剧。特定情况下,突发单个器官临床表现也可诊断。符合以下3条诊断要点其中之一,则很可能为严重过敏反应^[74-75]。

1. 在较短时间内(数分钟至数小时)突然出现累及皮肤和/或黏膜组织的疾病,如全身性荨麻疹、瘙痒或潮红、唇-舌-口腔黏膜水肿等,及下列至少其中之一:①突发呼吸道表现,如气促、喘息、哮鸣、咳嗽、低氧血症等;②突发血压下降或终末器官功能障碍症状,如肌张力减退(虚脱)、大小便失禁等。

2. 易感个体SCIT后,快速(数分钟至数小时)出现至少以下两种情况:①突发皮肤或黏膜症状和

表3 皮下免疫治疗(SCIT)全身不良反应WAO分级标准^[15]

1级	2级	3级	4级	5级
只出现1个器官系统的症状	在1个以上器官系统出现症状	下呼吸道	下或上呼吸道	死亡
皮肤	下呼吸道	哮喘(PEF或FEV ₁ 下降≥40%,对吸入支气管舒张剂无反应)	呼吸衰竭伴或不伴意识丧失	
全身瘙痒、荨麻疹、发红、感觉发热或温暖 ^a 或血管性水肿(非喉部、舌或悬雍垂)	哮喘:咳嗽、喘息、气短(PEF或FEV ₁ 下降<40%,对吸入支气管舒张剂有反应)	或上呼吸道	或心血管	
或上呼吸道	或胃肠道	喉、悬雍垂或舌水肿,伴或不伴喘鸣音	低血压伴或不伴意识丧失	
鼻炎(如打喷嚏、流涕、鼻痒和/或鼻塞)	腹部痉挛、呕吐或腹泻			
清嗓(咽痒)	或其他			
源于上呼吸道而非肺部、喉部或气管的咳嗽	子宫痉挛			
或结膜				
结膜充血、痒或流泪				
或其他				
恶心、金属味或头痛				

注:PEF为呼气峰流速;FEV₁为第1秒用力呼气容积。患者接受SCIT后可能会有濒死感,特别可能发生在2、3、4级不良反应出现时。儿童严重不良反应很少表现为濒死感,而可能表现为行为改变,如非常安静、易激惹或行为古怪。WAO的评分还应包括在出现全身症状时是否以及何时使用了肾上腺素(a:≤5 min;b:>5 min且≤10 min;c:>10 min且≤20 min;d:>20 min;z:未用肾上腺素)。最终的不良反应分级应该在事件结束后进行评定,且无需考虑用药问题。最终报告应包括SCIT注射后的初始症状和/或体征,以及它们出现在SCIT后具体的时间节点[†],同时也要包括是否以及何时使用了肾上腺素(例如:2a级;鼻炎;10 min)。最终报告:a~d级或z级_____初始症状_____初始症状出现时间_____

^a如果出现症状群,可能会迅速进展到更严重的不良反应。[†]注射后最初几分钟即出现不良反应症状提示可能会发生严重不良反应。轻微的不良反应症状可以快速进展为严重不良反应甚至死亡。如果SCIT过程中出现的症状和体征不在以上表格内或者医疗干预后出现了难以鉴别的全身反应或血管迷走神经(血管减压)反应,可以视情况予以补充说明

表4 SCIT全身不良反应的EAACI分级标准^[11]

级别	名称	症状
0级	-	无症状或症状与免疫治疗无关
I级	轻度全身反应	局部荨麻疹、鼻炎或轻度哮喘(PEF较基线下降<20%)
II级	中度全身反应	发生缓慢(>15 min),出现全身荨麻疹和/或中度哮喘(PEF较基线下降<40%)
III级	严重(非致命)全身反应	发生迅速(<15 min),出现全身荨麻疹、血管性水肿或严重哮喘(PEF较基线下降>40%)
IV级	过敏性休克	迅速出现瘙痒、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



表 5 皮下免疫治疗全身不良反应发生率

序号	作者及年份	纳入患者数(例)	分级标准	全身不良反应发生率(%)					受试人群
				1级	2级	3级	4级	5级	
1	Coutinho 等 ^[27] , 2022	323	WAO	0.19	0	0	0	0	各年龄段
2	Aue 等 ^[28] , 2021	860	WAO	0.07	0.14	0.02%	0	0	成人
3	Duman Senol 等 ^[29] , 2022	344	WAO	0.085	0.036	0.024%	0	0	儿童
4	冯仙 等 ^[30] , 2019	205	EAACI	2.12	0.17	0	0	0	成人
5	薛建荣 等 ^[31] , 2020	362	EAACI	0.67	0.20	0.06%	0	0	成人
6	于青青 等 ^[32] , 2020	362	EAACI	8.84 ^a	7.73 ^a	0.55 ^a	0.55 ^a	0 ^a	各年龄段
7	沈暘 等 ^[33] , 2017	102	EAACI	0.81	0.19	0.12	0.19	0	儿童及成人
8	朱亮 等 ^[34] , 2010	81	EAACI	0.65	0.20	0.05	0	0	儿童及成人
9	廖旺 等 ^[35] , 2020	198	EAACI	0.22	0.12	0.04	0	0	儿童
10	李论 等 ^[36] , 2021	246	WAO	0.004	0.001	0.004	0.023	0.003	儿童及成人
11	杜志荣 等 ^[37] , 2020	25	EAACI	8 ^a	4 ^a	4 ^a	0 ^a	0 ^a	儿童及成人
12	容嘉妍 等 ^[38] , 2020	202	EAACI	0.56	0.14	0.12	0	0	儿童
13	Zhang 等 ^[39] , 2021	236	WAO	0.27	0.14	0.07	0	0	儿童及成人
14	Yang 等 ^[40] , 2021	91	WAO	0.68	0.68	0.06	0	0	儿童
15	Robertson 等 ^[41] , 2020	380	WAO	0.03	0.03	0.03	0.01	0	成人
16	Caminati 等 ^[42] , 2019	2929	WAO	1.50	0.31	0.07	0.07	0	儿童及成人
17	Lee 等 ^[43] , 2019	538	WAO	1.30	0.74	0.19	0	0	成人
18	Sani 等 ^[44] , 2019	459	WAO	0.20	0.03	0.003	0.003	0	儿童及成人
19	Lim 等 ^[45] , 2017	270	WAO	0.10	0.09	0.04	0	0	儿童及成人
20	Liu 等 ^[46] , 2017	429	WAO	1.41	1.10	0.08	0	0	儿童及青少年
21	Nacaroglu 等 ^[47] , 2016	319	WAO	0.02	0.08	0	0	0	成人
22	Morais-Almeida 等 ^[48] , 2016	100	WAO	1.00	0	0	0	0	儿童
23	Bahceci Erdem 等 ^[49] , 2016	1350	WAO	0.038	0.030	0.006	0.001	0	成人
24	Dong 等 ^[50] , 2016	208	WAO	0.25	0.69	0.16	0	0	儿童及成人
25	Kartal 等 ^[51] , 2015	1816	WAO	0.03	0.03	0.01	0.01	0	儿童及成人
26	Asero 等 ^[52] , 2015	423	WAO	7.20	5.32	0	0.17	0	儿童及成人
27	蒲西 等 ^[53] , 2022	单一组:64 双螯组:50	EAACI	2.79 0.32	0.62 0.13	0.11 0.39	0 0	0 0	成人
28	曹原 等 ^[54] , 2021	739	EAACI	0.04	0.05	0.02	0	0	儿童及成人
29	黄晓芳 等 ^[55] , 2021	66	EAACI	2.22	0.67	0	0	0	儿童
30	潘敏 等 ^[56] , 2021	302	WAO	0.69	0.17	0.02	0	0	成人
31	潘敏 等 ^[57] , 2021	321	EAACI	0.70	0.16	0.02	0	0	儿童
32	潘敏 等 ^[58] , 2020	400	EAACI	0.71	0.19	0.02	0	0	儿童及成人
33	王坛 等 ^[59] , 2018	191	WAO	0.15	0.32	0.02	0	0	儿童及成人
34	吴玉莹 ^[60] , 2018	安脱达组:101 阿罗格组:100	WAO	9.9 ^a 17 ^a	10.89 ^a 4 ^a	0.99 ^a 0 ^a	0 ^a 0 ^a	0 ^a 0 ^a	成人
35	闫雅茹 等 ^[61] , 2016	113	EAACI	0.36	0.11	0.02	0	0	儿童及成人
36	易华容 等 ^[62] , 2014	386	EAACI	8.29 ^a	7.25 ^a	0.52 ^a	0.52 ^a	0 ^a	儿童及成人
37	李丽莎 等 ^[63] , 2019	20	EAACI	1.25	0.08	0	0	0	儿童及成人
38	谢薇 等 ^[65] , 2015	33	/	1.45	0	0	0	0	儿童及成人
39	Winslow 等 ^[65] , 2016	Standard:9229 cluster:2576 rush:177	WAO	1.27 1.63 7.34	1.53 1.20 3.39	0.43 0.35 0.56	0.10 0.04 0.56	0 0 0	儿童及成人
40	王成硕 等 ^[66] , 2011	集群:38 常规:39	EAACI	0.56 0.51	0.56 0.34	0 0	0 0	0 0	儿童及成人

注:^a分子为出现不良反应的人数,分母为注射人数

表 6 轻度、中度全身不良反应的处理^[70-71]

分级	症状	处理措施
轻度、中度全身不良反应	皮丘直径>4 cm(发红、瘙痒刺激、伪足),反应经淋巴管和/或血管初期播散,并发过敏性鼻炎、过敏性结膜炎、过敏性哮喘、扩散性皮疹或荨麻疹表现	①在过敏原部位近端扎止血带 ②用 0.1~0.2 ml 肾上腺素液(1:1000)在过敏原注射部位周围封闭注射,必要时多次注射,每 15 min 注射 1 次 ③局部涂搽类固醇乳剂 ④建立静脉通道 ⑤肌肉注射抗组胺药,如苯海拉明 40 mg ⑥使用速效 β_2 受体激动剂 ⑦必要时静脉使用氨茶碱 ⑧静脉注射水溶性皮质类固醇 ⑨持续监测血压和脉搏

注:儿童甲基泼尼松龙按 2 mg/kg 体重,苯海拉明按 1.25 mg/kg 体重计算,总量不超过成人剂量

体征,如全身性荨麻疹、皮肤瘙痒潮红、唇-舌-口腔黏膜水肿等;②突发呼吸道症状和体征,如气促、喘息、哮鸣、咳嗽、低氧血症等;③突发血压下降或终末器官功能障碍,如肌张力减退(虚脱)、大小便失禁等;④突发胃肠道症状,如痉挛性腹痛、呕吐等。

3. 易感个体 SCIT 后突发血压下降(数分钟至数小时):①婴幼儿和儿童血压下降的定义是:低收缩压(年龄特异性)或收缩压下降超过 30%。儿童低收缩压诊断标准,1 个月~1 岁:收缩压<70 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa);1~10 岁:收缩压<70 mmHg+(2×年龄);11~17 岁:收缩压<90 mmHg。在婴幼儿和儿童,呼吸功能衰竭比低血压更常见,而在休克早期,心动过速比低血压更常见。心率正常值:1~2 岁:80~140 次/min;3 岁:80~120 次/min;3 岁以上:70~115 次/min。②成年人血压下降是收缩压<90 mmHg 或血压下降超过基线值 30%。全身荨麻疹可能为 SCIT 后严重过敏反应的唯一初始表现。

实验室检测不作为诊断严重过敏反应的必要条件。因为血清总胰蛋白酶等生物标志物的测量需要数小时,在紧急情况下无法立刻获得检测结果,但生物标志物(如血清类胰蛋白酶、组胺)水平升高与过敏反应的严重程度相关,因此进行实验室检测仍具有重要临床意义^[74]。

(二)严重过敏反应、过敏性休克的治疗

1. 诊断为严重过敏反应,需立即启动急救流程: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。

2. 寻求帮助:立即呼叫本科医师(尤其是高年资医师)和护士,参与组织抢救,同时联系急诊科、ICU、耳鼻咽喉科等相关科室,呼叫复苏团队协助处理(常备上述科室电话号码)。如在社区医院,则呼叫急救中心。

3. 患者评估和体位:平卧位,抬高下肢,意识丧失的患者头偏向一侧,快速准备转运患者的平车。

同时注意监测患者的生命体征、循环、呼吸情况、氧饱和度和精神状态及皮肤表现。

4. 注射肾上腺素:给予 1:1 000 肾上腺素肌肉注射(大腿中部前外侧),剂量为 0.01 mg/kg,成人通常 0.3~0.5 mg,儿童最大剂量为 0.3 mg,视情况 5~15 min 后再次注射。肾上腺素注射途径,与手臂皮下注射相比,大腿前外侧肌肉注射会更高和更快的达到血浆浓度峰值,因此深部肌肉注射是首选给药途径;应尽可能避免静脉推注肾上腺素,仅在对肌肉注射无反应、正在经历或即将发生心力衰竭且对肾上腺素持续输注无反应、由于时间限制肾上腺素持续输注不可行的患者才应考虑,因为静脉推注肾上腺素存在心律失常的风险^[76]。肾上腺素的延迟使用是严重过敏反应导致重症发生、需监护治疗和致死风险等不良结局的危险因素^[73]。

5. 保持气道通畅、给氧:清醒的情况下,通过面罩或口咽通气道高流量给氧(5~10 L/min),昏迷患者清理口咽分泌物及异物,开放气道(仰头抬颌法),视情况必要时行气管插管或气管切开,紧急情况下先行环甲膜穿刺。

6. 建立静脉通道:建立 2 个及以上的静脉通道,采用粗针头快速补液,以维持血压,予乳酸钠林格液(500~1 000 ml)或 0.9% 生理盐水(1 000~2 000 ml)静脉滴注。若血压仍低,可予多巴胺(40 mg+0.9% 生理盐水 200 ml)以 5~10 μ g/(kg·min)静脉滴注。

7. 缓解气道痉挛:予 β_2 受体激动剂气雾剂或 β_2 受体激动剂雾化溶液加布地奈德和异丙托溴铵雾化吸入;必要时给予布地奈德 2 ml+沙丁胺醇 1 ml+异丙托溴铵 1 ml 溶于 0.9% 生理盐水 1 ml 雾化吸入,若心率增快,沙丁胺醇剂量可减少一半。严重者给予氨茶碱静脉滴注,成人:250~500 mg+100~200 ml 0.9% 生理盐水,15~20 min 内静滴;儿童:首剂量 3~5 mg/kg+5% 葡萄糖溶液 30 ml,20~30 min 内静滴,必要时给予 0.6~0.9 mg/(kg·h)维



持,或每 6 h 原剂量再使用 1 次。注意药物浓度不能过高,滴注速度不能过快,以免引起恶心、呕吐、心动过速、心律失常、血压下降,甚至抽搐乃至突然死亡等不良反应^[77]。

8. 糖皮质激素:作为严重过敏反应的二线用药^[74],其使用不能早于或替代肾上腺素治疗^[78]。静脉注射水溶性皮质类固醇,如甲泼尼龙 40~80 mg^[77]或甲基泼尼松龙 2 mg/kg^[79]。

9. 抗组胺药:如苯海拉明 1.2 ml/kg,最大剂量 50 mg,肌肉注射。抗组胺药不是严重过敏反应治疗的首选药物,因为它不能缓解危及生命的呼吸道症状或休克,但是可作为严重过敏反应救治的二线用药,主要用于缓解荨麻疹和皮肤黏膜瘙痒,在给予肾上腺素抢救后口服或静脉滴注^[80-81]。抗组胺药物起效慢(30 min 开始起效,60~120 min 才能达到血浆浓度峰值,药物扩散到血管外组织可能需要额外的 60~90 min),其使用不应早于或替代肾上腺素治疗^[74]。

10. 喉水肿的处理:立即肌肉注射 0.3 ml (1:1 000) 肾上腺素,进而给予 0.3 ml 肾上腺素雾化吸入,可加或不加生理盐水稀释,雾化液体总量达到 2~6 ml 或根据具体的雾化机要求,一般 2~3 ml 为宜^[82]。吸氧、肾上腺糖皮质激素静脉注射或静脉点滴、必要时气管插管或切开。

11. 生物制剂:抗 IgE 单抗可在 1 h 内结合 96% 的游离 IgE,虽然不是治疗严重过敏反应的一线药物,但可及早应用,发挥抗 IgE 作用。

关于严重过敏反应的初始治疗流程,EAACI 展示了针对各系统症状及其不同严重程度的阶梯性治疗方案^[83],而 WAO 更加强调抢救流程的迅速和连贯,争取最佳治疗时间,避免因时间延误导致后续治疗更加困难。

(三)严重过敏反应的长期管理

对从业人员、患者及家属的定期培训,包括严重不良反应的识别、救治和防范,肾上腺素笔的使用等,见表 7。

(四)特殊患者的处理

1. 双相过敏反应(biphasic anaphylaxis):是在 SCIT 后首次出现全身不良反应症状完全缓解后 1~72 h 内无诱发因素触发情况下再次出现的严重过敏反应,个别患者可发生于首次症状完全缓解 72 h 后。约 1%~20% 的严重过敏反应会发生双相过敏反应,其发生的危险因素包括多次肾上腺素给药和肾上腺素给药延迟、过敏反应史、高龄、心血管疾病、使用 β 受体阻滞剂、过敏原暴露后 30 min 以上症状发作、坚果过敏、儿童药物过敏、多器官受累的严重初始反应等^[85]。在临床工作中,我们需加强对双相过敏反应及其危险因素的关注^[74]。肾上腺素是双相过敏反应的一线用药,抗组胺药物、糖皮质激素、抗 IgE 单抗是否能预防双相过敏反应,目前尚并不明确,但三者可作为二线治疗药物用于严重过敏反应^[74, 86]。

2. 难治性过敏反应:对于常规抢救流程无效的难治性过敏反应,予气管插管、呼吸机辅助通气,并维持血压、循环及内环境稳定。胰高血糖素适用于口服 β 肾上腺素能阻断剂伴有低血压、心动过缓、对肾上腺素治疗无反应的患者。此外,阿托品适用于持续性心动过缓患者,异丙托铵可用于肾上腺素抵抗的支气管痉挛患者^[70]。

四、SCIT 不良反应的危险因素

SCIT 不良反发生的危险因素涉及多方面,如患者因素、医疗因素、疫苗因素、环境因素等。临床需综合考虑,寻找个体化的主要危险因素,以降低风险,避免不良反应的发生。

表 7 过敏反应长期管理的主要考虑因素^[84]

- 触发因素的识别:
 - 详细的病史采集
 - 体内和体外验证性测试
 - 就诊于过敏免疫学专家或专业卫生保健专业人员
- 书面应急计划:让病人和监护人了解何时使用肾上腺素以及其他急救药物
- 提前准备肾上腺素急救用品(例如肾上腺素自动注射器),以便于尽早给药,最好是在严重过敏反应后出院时备好
- 对致死风险的高危因素进行管理,例如:控制不佳的哮喘和心血管疾病,高危行为,对严重过敏反应危害的忽视
- 建议始终随时携带手机,尤其是运动诱发严重过敏反应的患者
- 预防复发
 - 避免接触过敏原和/或过敏原免疫治疗和/或脱敏治疗
 - 医学识别警报标志:手环或钱包卡
 - 在电子或纸质医疗记录中登记可疑过敏反应诱发因素
 - 严重过敏反应知识的教育及培训
 - 公共卫生措施,如改进食品标签
- 追踪/重新评估诱发严重过敏反应的过敏原



(一) 患者因素

1. 性别和年龄: 女性较男性^[87]、儿童较成人更易发生不良反应^[29]。

2. 未控制的哮喘: 哮喘是引起致死性过敏反应的最主要因素之一, 哮喘控制不佳和第 1 秒钟用力肺活量(FEV₁) 低于预计值 70% 是导致气道痉挛的重要因素。因此, SCIT 前和治疗过程中, 应积极评估患者哮喘状态, 若患者 FEV₁ 持续 < 70% 预测值, 则不能进行 SCIT; 对于严重的、未控制稳定的哮喘应列为 SCIT 的禁忌证^[26, 88-89]。

3. 高敏体质或处于高敏状态: 多重过敏原如多种花粉过敏原的存在是导致全身不良反应的危险因素^[87, 90]。若 30% 以上皮肤点刺试验结果在+++ 以上, 全身不良反应发生的风险可升高 6 倍^[91]。此外, 若患者处于高敏状态, 比如罹患的过敏性疾病正在症状明显时期, 或近期接触大量过敏原(如花粉高峰期等) 均为全身不良反应的危险因素。

4. β 受体阻滞剂类药物的使用: 在 SCIT 同时使用 β 受体阻滞剂可能使不良反应发作更频繁、更严重并难以控制^[15]。 β 受体阻滞剂可诱发或加重支气管哮喘, 削弱肾上腺素治疗严重过敏反应的效果, 从而影响抢救。

5. 其他因素: 患者当前是否存在感染, 是否有循环不足、过量饮酒、剧烈运动、热水浴(如桑拿), 是否伴随有食物过敏或药物过敏^[87], 是否合并有其他疾病, 如特应性皮炎、肥大细胞疾病、甲状腺机能亢进等^[89]。

(二) 医疗因素

1. SCIT 方式: 加速 SCIT 方案的不同, 比如预处理药物的种类和剂量不同、冲击疗程不同(冲击治疗 6 d^[65], 超级冲击治疗 2 d^[67]), 不良反应发生有所差异。

2. SCIT 所用过敏原制剂种类: 多种过敏原尤其是花粉过敏原混合一起注射脱敏, 更易发生不良反应。

3. 治疗剂量: 剂量错误是引起全身不良反应的主要因素之一, 在应使用低浓度/低剂量脱敏疫苗的时候错误应用了高浓度/高剂量过敏原制剂, 或对于延误治疗的剂量调整不当可能引发全身不良反应^[26]。

4. 注射误入血管: 注射前未回抽空针以明确是否刺破血管, 误将脱敏疫苗注射入血管内, 致过敏原大剂量快速吸收而发生全身不良反应^[26]。

(三) 疫苗因素

主要是与过敏原提纯相关的危险因素, 包括过

敏原的化学成分、物理性状、分子修饰和免疫佐剂等。其次, 疫苗生产的批次、运输流程、存储条件等因素也与不良反应的发生相关。

(四) 环境因素

患者在注射疫苗期间, 仍暴露于大量过敏原中, 如花粉季节, 或个人环境卫生因素, 导致持续接触大量过敏原^[26]。

五、SCIT 不良反应的预防

减少 SCIT 不良反应的发生, 重在预防。临床不仅要对患者做好评估, 医护人员也要做好充分准备; 同时需要遵守标准化的治疗操作流程, 进行药物预处理; 另外, 对于某些患者需要个体化的调整药物注射剂量, 或联合应用生物制剂。

(一) 对患者的评估

1. 哮喘的评估: 哮喘需得到有效控制, 每次注射前患者需用峰流速仪进行检测, 测量值大于预计值 80%。

2. 高敏体质或处于高敏状态的评估: 注射前了解患者近日过敏性疾病的症状是否明显加重, 注射后离开时应尽可能嘱患者控制环境中过敏原, 减少或者避免接触。

3. 一般情况评估: 了解患者上一次 SCIT 注射是否出现不良反应; 注射当天是否有上呼吸道感染和发热, 注射前半小时是否曾剧烈运动, 并询问近期健康状态、药物使用情况等。

通过对患者以上情况的全面评估, 有利于确定本次注射是否需要推迟, 是否需要调整剂量。

(二) 医护的准备

1. 医护人员定期培训: 标准化特异性 SCIT 的定期学习, 例如过敏原体内检测、皮下注射、护士操作规程、不良反应处理规程, 以及严重过敏反应工作预案和抢救演习, 并定期更新学习 SCIT 新知识。

2. 抢救药品和设施准备: 抢救设备定期维护, 抢救药品定期审计, 比如: 肾上腺素、抗组胺药、皮质激素、血管加压素等抢救药物, 输液、氧气、建立人工气道用物, 面罩、简易呼吸气囊、血压计等, 确保其完好的备用状态。

3. 健康宣教: 环境控制以避免接触过敏原; SCIT 的注意事项; SCIT 作用、可能发生的不良反应、如何观察、预防和处理等, 以使患者更好地配合实施治疗。

(三) 规范操作的质量控制

1. 每次注射前医护人员应认真核对患者信息



和药品浓度及剂量。

2. 注射时应回抽,慎防将疫苗注入血管,每次注射避免在同一部位。

3. 每次注射完,患者需观察 30 min 再离开,观察时间可酌情延长至 1~2 h。

4. 对曾经出现过全身不良反应的患者,根据其不良反应的严重程度调整本次注射剂量或判断是否需要终止治疗。

5. 花粉传播季节应酌情降低 SCIT 剂量。

(四)SCIT 之前使用抗过敏药物

每次皮下注射前预防性使用口服 H1 抗组胺药进行预处理,可降低全身不良反应的频率和严重程度^[92]。然而,抗组胺药也可能会掩盖或延迟全身反应的发生(特别是在剂量累加阶段),因此不建议常规使用抗组胺药,但建议在反复出现注射后中度以上局部或全身不良反应的患者预防性使用^[71]。在加速 SCIT 的剂量累加阶段推荐常规应用抗组胺药物和糖皮质激素预防不良反应的发生^[74],例如在冲击治疗前预防性给予氯雷他定 10 mg,甲泼尼龙 8 mg^[93]。此外,皮下注射抗 IgE 单抗后再进行 SCIT,可有效减少和减轻不良反应。

(五)剂量的调整

合适的给药剂量是减少不良反应的重要因素,在花粉季、曾出现局部或全身反应和治疗延误后需调整剂量(表 8)^[44]。

表 8 治疗延误后皮下免疫治疗剂量调整方案

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

(六)联合应用生物制剂

近年来,抗 IgE 单抗等生物制剂作为 SCIT 预防用药或同期辅助用药,可更大程度地缓解症状,降低不良反应^[94]。抗 IgE 单抗的联合使用可显著降低中重度过敏性哮喘成年或儿童患者 SCIT 不良反应的发生^[95-96],抗 IL-4 α 联合 SCIT 显著提高 AR 患者耐受性^[97]。临床上对于易发生不良反应的高风险患者,可考虑 SCIT 前或治疗过程中使用生物制剂。在未来,

SCIT 和生物制剂的联合使用可能具有较大的潜力^[98]。

六、疫情防控时期 SCIT 不良反应的预防

在疫情防控时期,如何做到既避免感染,又保证 SCIT 安全有效的持续开展是医患共同面临的问题。在新冠疫情时期,接受 SCIT 的过敏患者接种新冠疫苗的反应与普通人群类似,在 SCIT 起始阶段接种疫苗的患者需要调整 SCIT 剂量的比例高于维持阶段患者,因此推荐患者在过敏症状控制良好时选择 SCIT 前或维持阶段接种疫苗^[99]。对于初始 SCIT 患者,应在非感染情况下开始新的 SCIT,处于剂量累加阶段的患者如果无法规律就诊,建议暂停,直到能够规律就诊时再重新开始,或酌情调整剂量^[100];处于剂量维持期的患者可适当推迟注射,但需调整下一次注射剂量^[101-103]。此外,每次至医院进行皮下注射时,常规戴口罩、监测体温、保持社交距离和手消毒等防疫手段依然必不可少。

七、SCIT 不良反应防治的未来展望

未来围绕 SCIT 的安全性和不良反应,尚需开展的工作和研究方向主要包括探寻针对严重过敏反应的药物、高纯度的过敏原、更安全的佐剂、更安全便捷的给药途径等。

(一)肾上腺素自动注射器

肾上腺素是抢救严重过敏反应首选一线用药,目前我国尚无成熟的肾上腺素自动注射器应用于临床。故我国鼻科专家呼吁能引进或自主研发肾上腺素自动注射器^[104],为 AIT 治疗保驾护航,为严重过敏反应赢得更及时的治疗。

(二)高纯度重组过敏原

去除过敏原提取物中无免疫活性物质是增加 SCIT 安全性的重要途径,目前大多数过敏性疾病的过敏原分子(组分)已经明确,利用分子技术可合成高纯度的重组过敏原疫苗,从而减少患者不良反应^[105]。

(三)更安全的佐剂

佐剂可通过多种机制改善免疫反应,增加抗原提呈细胞的捕获,增强过敏原免疫原性并调节固有免疫^[106]。SCIT 中常用的佐剂 Al(OH)₃,可能会诱发过敏反应,导致局部和全身不良反应的发生,比如:接触性皮炎、血管炎、持续的皮下硬结等^[107]。因此佐剂安全性也成为研究热点,如探索更加优化的佐剂,在不增加风险的情况下对免疫系统产生更强的刺激^[108]。

(四)更安全有效的给药途径

新的给药途径有:①表皮免疫治疗(epicutaneous immunotherapy, EPIT):将吸附有过敏



原的贴片通过表皮把过敏原传递到含有丰富朗格汉斯细胞的皮肤^[109]；②淋巴结内免疫治疗(intralymphatic immunotherapy, ILIT):通过淋巴结内注射过敏原共3~6次,与传统的AIT相比,可能获得同样良好的免疫反应,且具有更好安全性^[110-111]。这些给药途径还有待进一步观察研究。

外审专家(按姓氏汉语拼音排序):

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(广州医科大学第二附属医院变态反应科);孙月眉(青岛大学附属烟台毓璜顶医院变态反应科);魏庆宇(中国医科大学附属盛京医院变态反应科);张焕萍(山西白求恩医院变态反应科)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Bousquet J, Pfaar O, Togias A, et al. 2019 ARIA Care pathways for allergen immunotherapy[J]. *Allergy*, 2019, 74(11):2087-2102. DOI: 10.1111/all.13805.
- [2] 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.
- [3] Muraro A, Roberts G, Worm M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology[J]. *Allergy*, 2014, 69(8):1026-1045. DOI: 10.1111/all.12437.
- [4] Sibilano R, Frossi B, Pucillo CE. Mast cell activation: a complex interplay of positive and negative signaling pathways[J]. *Eur J Immunol*, 2014, 44(9):2558-2566. DOI: 10.1002/eji.201444546.
- [5] Theoharides TC, Alysandratos KD, Angelidou A, et al. Mast cells and inflammation[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1822(1):21-33. DOI: 10.1016/j.bbdis.2010.12.014.
- [6] Sala-Cunill A, Guilarte M, Cardona V. Phenotypes, endotypes and biomarkers in anaphylaxis: current insights[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2018, 18(5): 370-376. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000472.
- [7] Gur Cetinkaya P, Kahveci M, Esenboğa S, et al. Systemic and large local reactions during subcutaneous grass pollen immunotherapy in children[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2020, 31(6):643-650. DOI: 10.1111/pai.13261.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] Tophof MA, Hermanns A, Adelt T, et al. Side effects during subcutaneous immunotherapy in children with allergic diseases[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2018, 29(3): 267-274. DOI: 10.1111/pai.12847.
- [13] Dong X, Huang N, Li W, 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/aair.2016.8.5.421.
- [14] Kelso JM. The rate of systemic reactions to immunotherapy injections is the same whether or not the dose is reduced after a local reaction[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2004, 92(2): 225-227. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)61551-7.
- [15] Cox L, Nelson H, Lockey R, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 127(1 Suppl): S1-55. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.09.034.
- [16] Tankersley MS, Butler KK, Butler WK, et al. Local reactions during allergen immunotherapy do not require dose adjustment[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2000, 106(5): 840-843. DOI: 10.1067/mai.2000.110468.
- [17] Calabria CW, Stolfi A, Tankersley MS. The REPEAT study: recognizing and evaluating periodic local reactions in allergen immunotherapy and associated systemic reactions[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2011, 106(1): 49-53. DOI: 10.1016/j.anai.2010.10.025.
- [18] Roy SR, Sigmon JR, Olivier J, et al. Increased frequency of large local reactions among systemic reactors during subcutaneous allergen immunotherapy[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2007, 99(1): 82-86. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)60626-6.
- [19] Rice JL, Diette GB, Suarez-Cuervo C, et al. Allergen-specific immunotherapy in the treatment of pediatric asthma: a systematic review[J]. *Pediatrics*, 2018, 141(5). DOI: 10.1542/peds.2017-3833.
- [20] Ragusa VF, Massolo A. Non-fatal systemic reactions to subcutaneous immunotherapy: a 20-year experience comparison of two 10-year periods[J]. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*, 2004, 36(2):52-55.
- [21] Epstein TG, Liss GM, Murphy-Berendts K, et al. Risk factors for fatal and nonfatal reactions to subcutaneous immunotherapy: national surveillance study on allergen immunotherapy (2008-2013) [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2016, 116(4): 354-359. e2. DOI: 10.1016/j.anai.2016.02.001.
- [22] Epstein TG, Liss GM, Berendts KM, et al. AAAAI/ACAAI subcutaneous immunotherapy surveillance study (2013-2017): fatalities, infections, delayed reactions, and use of epinephrine autoinjectors[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019, 7(6):1996-2003.e1. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.01.058.
- [23] Bernstein DI, Epstein T. Safety of allergen immunotherapy in North America from 2008-2017: lessons learned from the ACAAI/AAAAI national surveillance study of adverse reactions to allergen immunotherapy[J]. *Allergy Asthma Proc*, 2020, 41(2): 108-111. DOI: 10.2500/aap.2020.41.200001.
- [24] Winther L, Arned J, Malling HJ, et al. Side-effects of



- allergen-specific immunotherapy: a prospective multi-centre study[J]. Clin Exp Allergy, 2006, 36(3): 254-260. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2006.02340.x.
- [25] Bernstein DI, Wanner M, Borish L, et al. Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990-2001[J]. J Allergy Clin Immunol, 2004, 113(6):1129-1136. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.02.006.
- [26] Sánchez-Borges M, Bernstein DI, Calabria C. Subcutaneous immunotherapy safety: incidence per surveys and risk factors[J]. Immunol Allergy Clin North Am, 2020, 40(1):25-39. DOI: 10.1016/j.iac.2019.09.001.
- [27] Coutinho C, Lourenço T, Fernandes M, et al. Subcutaneous immunotherapy with aeroallergens: safety profile assessment[J]. Eur Ann Allergy Clin Immunol, 2022, 54(2):77-83. DOI: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.194.
- [28] Aue A, Ho J, Zhu R, et al. Systemic reactions to subcutaneous allergen immunotherapy: real-world cause and effect modelling[J]. Allergy Asthma Clin Immunol, 2021, 17(1):65. DOI: 10.1186/s13223-021-00566-x.
- [29] Duman Senol H, Topyildiz E, Ekici B, et al. Effectiveness and adverse reactions to subcutaneous immunotherapy in children with allergic rhinitis/asthma[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2022, 162: 111292. DOI: 10.1016/j.ijporl.2022.111292.
- [30] 冯仙, 刘琢扶, 顾泓, 等. 变应性鼻炎患者皮下特异性免疫治疗的全身不良反应情况分析[J]. 中国眼耳鼻喉科杂志, 2019, 19(4): 262-266. DOI: 10.14166/j. issn. 1671-2420.2019.04.011.
- [31] 薛建荣, 马敬, 邱昌余, 等. 362 例变应性鼻炎患者屋尘螨皮下免疫治疗全身不良反应的观察分析[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2020, 55(5): 445-451. DOI: 10.3760/cma.j.cn115330-20200426-00333.
- [32] 于青青, 唐隽, 王跃建, 等. 特异性皮下免疫治疗变应性鼻炎的不良反应观察[J]. 中国医药科学, 2020, 10(10): 235-238, 245. DOI: 10.3969/j. issn. 2095-0616.2020.10.067.
- [33] 沈暘, 洪苏玲, 张敏, 等. 变应性鼻炎患者特异性皮下免疫治疗致全身不良反应的观察及危险因素分析[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2017, 52(11): 801-805. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2017.11.001.
- [34] 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.
- [35] 廖旺, 陈亮, 白璐. 经皮下特异性免疫治疗的支气管哮喘和/或过敏性鼻炎患儿全身不良反应观察及危险因素分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2020, 22(11): 1204-1208. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2005093.
- [36] 李论, 尹佳, 杜志荣, 等. 应用协和变应原制剂皮下免疫治疗过敏性鼻炎和过敏性哮喘疗效及安全性的真实世界研究[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2021, 15(5): 489-499. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8705.2021.05.002.
- [37] 杜志荣, 尹佳, 李论, 等. 应用多种夏秋季花粉变应原制剂和屋尘螨变应原制剂对过敏性哮喘患者进行混合皮下免疫治疗的疗效及安全性[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2020, 14(4): 325-334, 封 1. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8705.2020.04.006.
- [38] 容嘉妍, 黄东明, 王桂兰, 等. 屋尘螨皮下特异性免疫治疗儿童哮喘和/或变应性鼻炎致全身不良反应[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2020, 14(3): 233-238. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8705.2020.03.010.
- [39] Zhang W, Deng Y, Tong H, et al. Adverse reactions to subcutaneous immunotherapy in patients with allergic rhinitis, a real-world study[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2021, 278(11): 4353-4360. DOI: 10.1007/s00405-021-06736-2.
- [40] Yang Y, Ma D, Huang N, et al. Safety of house dust mite subcutaneous immunotherapy in preschool children with respiratory allergic diseases[J]. Ital J Pediatr, 2021, 47(1): 101. DOI: 10.1186/s13052-021-01046-z.
- [41] Robertson K, Montazeri N, Shelke U, et al. A single centre retrospective study of systemic reactions to subcutaneous immunotherapy[J]. Allergy Asthma Clin Immunol, 2020, 16(1):93. DOI: 10.1186/s13223-020-00491-5.
- [42] Caminati M, Arcolaci A, Guerriero M, et al. Safety of uSCIT-MPL-4: prevalence and risk factors of systemic reactions in real life[J]. Immunotherapy, 2019, 11(9): 783-794. DOI: 10.2217/imt-2019-0009.
- [43] Lee SH, Kim ME, Shin YS, et al. Safety of ultra-rush schedule of subcutaneous allergen immunotherapy with house dust mite extract conducted in an outpatient clinic in patients with atopic dermatitis and allergic rhinitis[J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2019, 11(6): 846-855. DOI: 10.4168/aair.2019.11.6.846.
- [44] Sani S, Gupta R, Fonacier L, et al. Risk stratification of systemic reactions to subcutaneous immunotherapy: A retrospective study[J]. Allergy Asthma Proc, 2019, 40(5): 338-342. DOI: 10.2500/aap.2019.40.4238.
- [45] Lim CE, Sison CP, Ponda P. Comparison of pediatric and adult systemic reactions to subcutaneous immunotherapy [J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2017, 5(5): 1241-1247. e2. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.01.014.
- [46] Liu JL, Ning WX, Li SX, et al. The safety profile of subcutaneous allergen immunotherapy in children with asthma in Hangzhou, East China[J]. Allergol Immunopathol (Madr), 2017, 45(6): 541-548. DOI: 10.1016/j.aller.2017.04.002.
- [47] Nacaroglu HT, Erdem SB, Sumer O, et al. Local and systemic reactions to subcutaneous allergen immunotherapy: Ten years' experience in a pediatric clinic[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2016, 116(4): 349-353. DOI: 10.1016/j.anai.2016.01.015.
- [48] Morais-Almeida M, Arêde C, Sampaio G, et al. Ultrarush schedule of subcutaneous immunotherapy with modified allergen extracts is safe in paediatric age[J]. Asia Pac Allergy, 2016, 6(1): 35-42. DOI: 10.5415/apallergy.2016.6.1.35.
- [49] Bahceci Erdem S, Nacaroglu HT, Karaman S, et al. Risk of systemic allergic reactions to allergen immunotherapy in a pediatric allergy clinic in Turkey[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2016, 84: 55-60. DOI: 10.1016/j.ijporl.2016.02.032.
- [50] Dong X, Huang N, Li W, 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/aair.2016.8.5.421.
- [51] Kartal O, Gulec M, Caliskaner Z, et al. Safety of subcutaneous immunotherapy with inhalant allergen extracts: a single-center 30-year experience from Turkey [J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2015, 37(3): 280-286. DOI: 10.3109/08923973.2015.1027918.
- [52] Asero R. Detection of risk factors for systemic adverse



- reactions to SCIT with natural depot allergen extracts: a retrospective study[J]. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*, 2015, 47(6):211-217.
- [53] 蒲西,周薇,曾越,等.单一屋尘螨与双螨变应原免疫治疗的安全性分析[J].*重庆医学*, 2022, 51(3):432-437. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2022.03.015.
- [54] 曹原,鄧莉莉,王倩,等.变应原特异性免疫治疗致全身不良反应的观察及防控管理[J].*中国医院药学杂志*, 2021, 41(22):2334-2337. DOI: 10.13286/j.1001-5213.2021.22.11.
- [55] 黄晓芳,张鹰,胡芳芳,等.气候因素在皮下特异性免疫治疗致全身不良反应中的影响[J].*浙江中西医结合杂志*, 2021, 31(3):259-262.
- [56] 潘敏,范正达,薛建荣,等.单纯变应性鼻炎患者接受螨变应原注射液皮下免疫治疗后全身不良反应发生情况分析[J].*药物不良反应杂志*, 2021, 23(4):190-195. DOI: 10.3760/cma.j.cn114015-20200813-00868.
- [57] 潘敏,薛建荣,胡志邦,等.变应性鼻炎患儿皮下免疫治疗全身不良反应的临床观察[J].*中华全科医师杂志*, 2021, 20(3):344-348. DOI: 10.3760/cma.j.cn114798-20201111-01135.
- [58] 潘敏,范正达,薛建荣,等.400例变应性鼻炎患者双螨皮下免疫治疗不良反应分析[J].*国际免疫学杂志*, 2020, 43(5):502-507. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4394.2020.05.004.
- [59] 王坛,武珂,李连庆,等.皮下免疫治疗注射后出现全身不良反应的伴发因素及处理[J].*山东大学耳鼻喉眼学报*, 2018, 32(5):71-74.
- [60] 吴玉莹.两种标准化尘螨疫苗治疗过敏性鼻炎的疗效及安全性比较[D].武汉:华中科技大学,2018.
- [61] 闫雅茹,王怡玮,王菁兰,等.变应性鼻炎伴哮喘患者特异性免疫治疗速发型不良反应的观察[J].*现代免疫学*, 2016, 36(1):46-49.
- [62] 易华容,刘远华,叶菁,等.标准化尘螨变应原制剂治疗变应性鼻炎的不良反观察[J].*临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2014, 28(23):1870-1872, 1876. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1781.2014.23.015.
- [63] 李丽莎,杨冬明,关凯,等.集群免疫治疗应用于变应性鼻炎的安全性[J].*中华临床免疫和变态反应杂志*, 2019, 13(6):511-515. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8705.2019.06.017.
- [64] 谢薇,张汉钟,陈剑,等.冲击免疫治疗变应性鼻炎的有效性与安全性研究[J].*中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2015, 50(8):641-645. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2015.08.007.
- [65] Winslow AW, Turbyville JC, Sublett JW, et al. Comparison of systemic reactions in rush, cluster, and standard-build aeroallergen immunotherapy[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2016, 117(5):542-545. DOI: 10.1016/j.anai.2016.09.005.
- [66] 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.
- [67] Gomes Dos Reis Pimentel RA, Oliveira G, Ferreira Chaves Loureiro E Lemos CS. Accelerated subcutaneous immunotherapy in pediatric population-Systematic review[J]. *Pulmonology*, 2017. DOI: 10.1016/j.rppnen.2017.07.009.
- [68] Jiang Z, Xiao H, Zhang H, 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.
- [69] Qiu Q, Xu M, Lu C, et al. Safety and efficacy of rush allergen-specific immunotherapy in Chinese allergic rhinitis patients[J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2016, 29(4):720-725. DOI: 10.1177/0394632016659301.
- [70] 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, (8):379-404. DOI: 10.16066/j.1672-7002.2015.08.001.
- [71] Walker SM, Durham SR, Till SJ, et al. Immunotherapy for allergic rhinitis[J]. *Clin Exp Allergy*, 2011, 41(9):1177-1200. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2011.03794.x.
- [72] Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: allergic rhinoconjunctivitis[J]. *Allergy*, 2018, 73(4):765-798. DOI: 10.1111/all.13317.
- [73] Simons FE, Arduoso LR, Bilò MB, et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis[J]. *World Allergy Organ J*, 2014, 7(1):9. DOI: 10.1186/1939-4551-7-9.
- [74] Shaker MS, Wallace DV, Golden D, et al. Anaphylaxis-a 2020 practice parameter update, systematic review, and Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) analysis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 145(4):1082-1123. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.01.017.
- [75] Simons FE, Arduoso LR, Bilò MB, et al. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: summary[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 127(3):587-593.e1-22. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.01.038.
- [76] Wang T, Ma X, Xing Y, et al. Use of epinephrine in patients with drug-induced anaphylaxis: an analysis of the Beijing pharmacovigilance database[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2017, 173(1):51-60. DOI: 10.1159/000475498.
- [77] 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.
- [78] Castells M. Diagnosis and management of anaphylaxis in precision medicine[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 140(2):321-333. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.06.012.
- [79] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编委会鼻科组,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组.变应性鼻炎特异性免疫治疗专家共识[J].*中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2011, 46(12):976-980. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2011.12.003.
- [80] Simons FE, Arduoso LR, Dimov V, et al. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: 2013 update of the evidence base[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2013, 162(3):193-204. DOI: 10.1159/000354543.
- [81] 李晓桐,翟所迪,王强,等.《严重过敏反应急救指南》推荐意见[J].*药物不良反应杂志*, 2019, 21(2):85-91. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-5734.2019.02.002.
- [82] Smith DK, McDermott AJ, Sullivan JF. Croup: diagnosis and management[J]. *Am Fam Physician*, 2018, 97(9):575-580.
- [83] Muraro A, Worm M, Alviani C, et al. EAACI guidelines: anaphylaxis (2021 update) [J]. *Allergy*, 2022, 77(2):357-377. DOI: 10.1111/all.15032.
- [84] Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, et al. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020[J]. *World Allergy Organ J*, 2020, 13(10):100472. DOI: 10.1016/j.waojou.2020.100472.
- [85] Gaudio FG, Johnson DE, DiLorenzo K, et al. Wilderness medical society clinical practice guidelines on anaphylaxis [J]. *Wilderness Environ Med*, 2022, 33(1):75-91. DOI: 10.1016/j.wem.2021.11.009.



- [86] Pourmand A, Robinson C, Syed W, et al. Biphasic anaphylaxis: a review of the literature and implications for emergency management[J]. *Am J Emerg Med*, 2018, 36(8):1480-1485. DOI: 10.1016/j.ajem.2018.05.009.
- [87] Sani S, Gupta R, Fonacier L, et al. Risk stratification of systemic reactions to subcutaneous immunotherapy: A retrospective study[J]. *Allergy Asthma Proc*, 2019, 40(5): 338-342. DOI: 10.2500/aap.2019.40.4238.
- [88] Cox LS. How safe are the biologicals in treating asthma and rhinitis?[J]. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2009, 5(1): 4. DOI: 10.1186/1710-1492-5-4.
- [89] Pfaar O, Bachert C, Bufe A, et al. Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases: S2k Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Society for Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the Austrian Society for Allergy and Immunology (ÖGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Dermatology (DDG), the German Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGHNO-KHC), the German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), the Society for Pediatric Pneumology (GPP), the German Respiratory Society (DGP), the German Association of ENT Surgeons (BV-HNO), the Professional Federation of Paediatricians and Youth Doctors (BVKJ), the Federal Association of Pulmonologists (BDP) and the German Dermatologists Association (BVDD)[J]. *Allergo J Int*, 2014, 23(8):282-319. DOI: 10.1007/s40629-014-0032-2.
- [90] Rodríguez Del Río P, Vidal C, Just J, et al. The European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy (EASSI): A paediatric assessment[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2017, 28(1): 60-70. DOI: 10.1111/pai.12660.
- [91] DaVeiga SP, Liu X, Caruso K, et al. Systemic reactions associated with subcutaneous allergen immunotherapy: timing and risk assessment[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2011, 106(6): 533-537. e2. DOI: 10.1016/j.anai.2011.02.007.
- [92] Wang L, Wang C, Lou H, et al. Antihistamine premedication improves safety and efficacy of allergen immunotherapy[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2021, 127(3):363-371.e1. DOI: 10.1016/j.anai.2021.05.023.
- [93] 沈暘, 柯霞, 杨玉成, 等. 变应性鼻炎冲击免疫治疗的临床观察和经济学初探[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2022, 57(12): 1491-1496. DOI: 10.3760/cma.j.cn115330-20220104-00003.
- [94] Dantzer JA, Wood RA. The use of omalizumab in allergen immunotherapy[J]. *Clin Exp Allergy*, 2018, 48(3): 232-240. DOI: 10.1111/cea.13084.
- [95] 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.
- [96] 陈宁, 贺建新, 卢根, 等. 奥马珠单抗治疗儿童过敏性哮喘的临床实践指南[J]. *国际儿科学杂志*, 2019, 46(11):773-781. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4408.2019.11.001.
- [97] Corren J, Saini SS, Gagnon R, et al. Short-term subcutaneous allergy immunotherapy and dupilumab are well tolerated in allergic rhinitis: a randomized trial[J]. *J Asthma Allergy*, 2021, 14:1045-1063. DOI: 10.2147/JAA.S318892.
- [98] De Filippo M, Votto M, Caminiti L, et al. Safety of allergen-specific immunotherapy in children[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2022, 33(Suppl 27(Suppl 27)): 27-30. DOI: 10.1111/pai.13622.
- [99] 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]. *中国耳鼻咽喉科杂志*, 2022, 22(3):225-231. DOI: 10.14166/j.issn.1671-2420.2022.03.002.
- [100] 顾瑜蓉, 冯仙, 马婷婷, 等. 新型冠状病毒肺炎疫情下变应性鼻炎患者皮下注射特异性免疫治疗的临床操作指引[J]. *中国耳鼻咽喉科杂志*, 2022, 22(5):474-478, 484. DOI: 10.14166/j.issn.1671-2420.2022.05.009.
- [101] Klimek L, Jutel M, Akdis C, et al. Handling of allergen immunotherapy in the COVID-19 pandemic: An ARIA-EAACI statement[J]. *Allergy*, 2020, 75(7): 1546-1554. DOI: 10.1111/all.14336.
- [102] Lee JH, Lee Y, Lee SY, et al. Management of allergic patients during the COVID-19 pandemic in Asia[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2020, 12(5): 783-791. DOI: 10.4168/aair.2020.12.5.783.
- [103] Izquierdo-Domínguez A, Rojas-Lechuga MJ, Alobid I. Management of allergic diseases during COVID-19 outbreak[J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2021, 21(2):8. DOI: 10.1007/s11882-021-00989-x.
- [104] 姜鸿飞, 张罗. 中国变应性鼻炎过敏原特异性免疫治疗现状及展望[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2022, 57(4): 385-391. DOI: 10.3760/cma.j.cn115330-20210727-00487.
- [105] Zhernov Y, Curin M, Khaïtov M, et al. Recombinant allergens for immunotherapy: state of the art[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2019, 19(4): 402-414. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000536.
- [106] Sokolowska M, Boonpiyathad T, Escribese MM, et al. Allergen-specific immunotherapy: Power of adjuvants and novel predictive biomarkers[J]. *Allergy*, 2019, 74(11): 2061-2063. DOI: 10.1111/all.13973.
- [107] Netterlid E, Hindsén M, Björk J, et al. There is an association between contact allergy to aluminium and persistent subcutaneous nodules in children undergoing hyposensitization therapy[J]. *Contact Dermatitis*, 2009, 60(1):41-49. DOI: 10.1111/j.1600-0536.2008.01474.x.
- [108] Johnson L, Duschl A, Himly M. Nanotechnology-based vaccines for allergen-specific immunotherapy: potentials and challenges of conventional and novel adjuvants under research[J]. *Vaccines (Basel)*, 2020, 8(2). DOI: 10.3390/vaccines8020237.
- [109] Xiong L, Lin J, Luo Y, et al. The Efficacy and safety of epicutaneous immunotherapy for allergic diseases: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2020, 181(3): 170-182. DOI: 10.1159/000504366.
- [110] Senti G, Cramer R, Kuster D, et al. Intralymphatic immunotherapy for cat allergy induces tolerance after only 3 injections[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 129(5): 1290-1296. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.02.026.
- [111] 王凯, 王跃建, 肖平, 等. 颈部淋巴结内特异性免疫治疗变应性鼻炎疗效及安全性的研究[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2019, 33(5): 432-436. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1781.2019.05.012.

