

变应性鼻炎皮下特异性免疫治疗研究进展

裴莹莹 徐博怀 胡德强 张彬 何勇

【摘要】 变应性鼻炎是耳鼻喉科常见病，多发病，治疗方法多样，但却难以达到临床治愈的目的。特异性免疫治疗（SIT）因其良好的安全性和有效性逐渐成为变应性鼻炎重要的治疗手段之一。随着对其作用机制的深入研究，以及新的疫苗的研发，SIT 更多的用于临床变应性鼻炎的治疗。现就变应性鼻炎概况、皮下 SIT 机制、疗效评判、安全性及新进展作一综述。

【关键词】 变应性鼻炎；皮下特异性免疫治疗；新进展

Research progress on subcutaneous specific immunotherapy of allergic rhinitis Pei Yingying, Xu Bohuai, Hu Deqiang, Zhang Bin, He Yong. Ningbo University, Ningbo 315211, China

Corresponding author, He Yong, E-mail: nbhy195@sina.com

【Abstract】 Allergic rhinitis is a common and frequently-occurring disease in the Department of Ear, Nose and Throat (ENT). It is difficult to cure allergic rhinitis although there are a variety of therapies. Specific immunotherapy (SIT) has gradually become one of the pivotal therapies of allergic rhinitis due to high clinical efficacy and safety. Along with the deepening understanding of the mechanism underlying SIT and the development of new vaccines, SIT is likely to be more widely applied in clinical treatment of allergic rhinitis. This review summarizes the brief introduction of allergic rhinitis, the latest research progress on SIT mechanism, assessment of clinical efficacy and safety of SIT.

【Key words】 Allergic rhinitis; Subcutaneous specific immunotherapy; New progress

变应性鼻炎（AR）又称过敏性鼻炎，是最常见的鼻炎类型。大量流行病学调查显示，近年来 AR 患病率明显上升，近期一篇关于 AR 的流行状况的文献综述，在分析了部分具有代表性的研究数据后得出，AR 在我国大陆地区人口中的患病率 4%~38%，不同地区间差异较大，保守估计全球 AR 患者超过 5 亿^[1]。AR 可导致患者睡眠障碍、疲劳、抑郁情绪、注意力减退等，严重影响患者的生活质量，并与哮喘的发作密切相关，已成为全球性健康问题。以下就 AR 概况、发病机制及皮下特异性免疫治疗（SIT）等进行综述。

一、AR 概况

AR 是机体暴露于变应原后主要由 IgE 介导的鼻黏膜非感染性慢性炎症性疾病，其主要症状是反复喷嚏、清涕、鼻塞和鼻痒，患者常伴眼痒、结膜充血和（或）流泪。典型的过敏原包括尘螨、花粉、霉菌、动物的皮屑等。目前普遍认为，AR 是体外环境因素作用于机体引起的异常免疫反应，由辅助

性 T 细胞 1（Th1）和辅助性 T 细胞 2（Th2）免疫反应失衡引发的变应性炎症反应，其主要病理学特征是组织中 Th2 细胞因子的大量表达及浸润。

目前 AR 的主要防治方法包括避免接触过敏原、药物治疗、免疫治疗及健康教育。虽然避免变应原的接触是治疗 AR 的根本方法，但往往难以实施。大部分患者也可以通过糖皮质激素及抗组胺药物的应用控制鼻部的症状，但药物的使用不能从根本上调节改善患者的免疫状态。WHO 推荐采取综合治疗的方法，对症治疗加对因治疗，对因治疗主要是采用 SIT^[2]。SIT 是唯一可能通过免疫调节机制改变过敏性鼻炎自然进程的治疗方式，最重要的是在治疗停止后还具有可以预防 AR 发展为哮喘的远期疗效，同时可阻止新的过敏的发生^[3]。故 SIT 成为治疗 AR 的重要手段之一。Radulovic 等^[4]荟萃分析得出结论，SIT 能有效安全的治疗过敏性鼻炎。目前临床上常用的变应原免疫治疗有皮下 SIT（SCIT）和舌下 SIT（SLIT）两种，现就 SCIT 近年

来的有关研究进展作一阐述。

二、SCIT

1. SCIT 发展史

1911 年由英国医学家 Noon 最先报道将 SIT 用于临床试验,他用皮下注射花粉浸出液成功控制了 AR 患者的症状。同年,Freeman 发表了关于冲击免疫治疗花粉过敏的文章,两学者被认为是 SIT 的开拓者。免疫治疗历经 100 多年的漫长发展史,随着 SIT 相关免疫机制的逐渐阐明,疫苗制剂的推陈出新,其临床应用越来越广泛。免疫治疗显然已经成为治疗变应性疾病的重要手段之一。近年来,针对尘螨过敏的 AR 患者,SCIT 在我国已广泛进入临床应用阶段。

2. 作用机制

AR 是指特异性个体接触变应原后,主要由 IgE 介导的介质释放,并有肥大细胞、嗜酸性粒细胞等多种免疫活性细胞和细胞因子等参与的鼻黏膜非感染性炎性疾病。SIT 可导致机体产生大量 IgG4,其具有封闭抗体的功能。大量研究发现,进行 SIT 的患者血清中变应原特异性 IgG4 水平明显升高,IgG4 可与 IgE 竞争结合特异性变应原,从而减少肥大细胞或嗜碱性粒细胞脱颗粒,减轻炎症反应^[5]。同时 IgG4 还可抑制抗原提呈细胞将变应原递给特异性 T 细胞。另外,最近有研究提出,SIT 可诱导 T 调节细胞(Treg)的产生,而 Treg 可以直接抑制 Th2 型细胞免疫,并产生 IL-10 和转化生长因子- β (TGF- β),IL-10 调控产生 IgG4,TGF- β 调控产生 IgA^[6]。免疫治疗可抑制 Th2 活化,促进 Th1 活化,调节 Th1-Th2 细胞间的平衡,使 Th1 型细胞因子如 IL-2、IFN- γ 的分泌增加,IL-4、IL-5、IL-13 等 Th2 型细胞因子表达下调,从而抑制气道嗜酸性粒细胞和肥大细胞浸润及 IgE 的产生^[7]。

3. SCIT 的分类

根据国内目前可供临床使用的标准化变应原疫苗的种类,SCIT 主要针对以尘螨过敏为主的中-重度持续性 AR 患者,通常在 5 岁以上的患者中进行^[8]。SCIT 分为剂量累加阶段和剂量维持阶段,根据剂量累加阶段注射频率的不同,又分为常规免疫治疗和加速免疫治疗,后者又分为集群免疫治疗和冲击免疫治疗,目前临床上常用常规和集群免疫治疗。常规免疫治疗一般每周 1 次,每次注射 1 针,约 3~6 个月可完成剂量累加阶段,达维持剂量。与常规免疫治疗相比,集群免疫治疗可将剂量

累加阶段缩短到 6 周,罗志红等^[9]和王成硕等^[10]研究发现就治疗 AR 而言,集群免疫治疗与常规免疫治疗相比,可以更早地实现症状的改善和药物使用的减少,且具有同样的安全性,是一种有效、安全的治疗方法。冲击免疫疗法一般每 1~3 h 注射 1 针,甚至可每 15~60 min 注射 1 针,在 1~3 d 内可达到维持剂量。冲击免疫治疗缩短了剂量累加阶段的时间,但不良反应发生率较高,故临床少用^[11]。进入维持阶段后,统一 4~8 周注射 1 针,总疗程 3 年左右。

4. SCIT 的有效性 & 疗效评价

SCIT 应用至今,疗效得到了普遍的肯定。Calderon 等^[12]荟萃分析得出 SCIT 可以有效缓解过敏症状评分,控制过敏症状、减少抗过敏药物的使用。

最新指南指出,免疫治疗的疗效评价应在使用标准化变应原疫苗连续治疗 2 年后进行,主要分为主观评价和客观评价^[13]。主观评价是指在治疗前后及治疗过程中由患者自己对自身状况进行自评,以反应症状的严重程度及改善情况,包括症状评分、药物评分、生活质量评分、哮喘控制评分。客观评价包括鼻激发试验、鼻功能检测、血液相关检测。鼻激发试验常与鼻功能检测结合,比较治疗前后变应原鼻激发试验的评分,以此进行疗效评价^[14]。目前尚无特异性的血液指标用于评价免疫治疗的临床疗效,血清 sIgG4 水平的变化与临床疗效可能存在一定的关系,但不完全确定^[14]。研究表明,免疫治疗可以使机体产生变应原特异性 IgG4,且 sIgG4 的水平升高会伴随着临床症状的改善,因此 IgG4 抗体被认为具有影响过敏反应潜力^[15-16]。研究表明,血液中的蛋白质,如特异性抗体等成分可以转移到唾液中来^[17]。所以有学者尝试从唾液中检测 sIgG4,以期寻找更简便快捷的疗效评价方式^[18]。

5. SCIT 的安全性 & 不良反应

SCIT 是免疫治疗的经典方式,近年来随着标准化变应原疫苗的推出,其安全性得到了明显的提高^[19]。SCIT 的局部不良反应主要为因注射出现的硬结及局部风团红斑、瘙痒。全身性不良反应包括全身皮疹、瘙痒、鼻部症状、咽痒或咳嗽、眼痒或流泪、胸闷不适,严重的引发哮喘、罕见过敏性休克甚至死亡。不良反应的发生在很大程度上与患者敏感程度,疫苗的注射剂量、注射的时机和方式,患者自身的病情等有关。Bernstein 等^[20]荟萃分析

得出 SCIT 的全身反应发生率为 0.06%~1.01%。最近,一个多中心研究表明伴有哮喘的 AR 患者全身反应的发生率要多于单纯鼻炎患者,不受控制的哮喘是 SCIT 发生不良事件的最常见的原因,所以在患者注射前必须进行一般状况和肺功能的评估,以降低全身过敏反应发生风险^[21]。大部分全身性过敏反应是在进行 SCIT 后 30 min 内出现,临床强烈建议患者在注射疫苗后观察 30 min 才离开^[22]。

6. 不良反应的处理措施

免疫治疗的局部不良反应较为常见,主要为硬结及局部风团红斑、瘙痒,一般给予局部冰敷或无需特殊处理即可缓解。当并发全身皮疹或荨麻疹等轻度全身不良反应时,可局部应用类固醇乳剂,酌情口服抗组胺药。全身不良反应处理方法如下,如患者出现支气管痉挛应及时吸入短效 β_2 受体激动剂,必要时静脉注射糖皮质激素及吸氧等;如出现喉头水肿应立即肌注肾上腺素,并做好气管切开准备;若出现意识丧失,颈动脉搏动消失等心脏骤停症状,应立即心肺复苏^[13]。患者治疗的地点,必须配备有急救设备,患者注射药物后必须至少观察 30 min 才能离开。

7. SCIT 依从性

SIT 是唯一能从根本上阻断变应性疾病发展进程的治疗方法,但其疗程相对较长,一般需要 3 年左右,因此提高患者的依从性是 SIT 治疗的关键。较多的时间、经济投入、疗效及安全性问题是影响患者依从性的主要原因。国外 Kim 等^[23]对 165 例 AR 患者 SIT 治疗的依从性进行了为期 3 年的研究,3 年免疫治疗的依从率为 40%,其中免疫治疗后 1 个月脱落的患者,放弃治疗的主要原因是经济问题及治疗不方便,治疗 6 个月及以上时间脱落的患者,放弃继续治疗主要原因是症状改善不明显,疗效欠佳。患者的依从性对确保疗效有重要意义,所以在 SIT 治疗前做好对患者及患者家属的宣传教育工作,并如实告知患者治疗时间长、费用高等特点,治疗过程及时了解患者治疗过程,多与患者沟通,消除患者顾虑,予患者治疗信心,提高治疗依从性。

三、新进展

SIT 可以改善患者症状,减少药物的使用,进而改善患者生活质量^[24]。重要的是,过敏原 SIT 有远期疗效,可以预防鼻炎进展为哮喘,阻止新的过敏的发生^[3]。尽管 SIT 有这些优点,但还是只有不到 5% 的过敏患者选择用免疫治疗^[25]。这主要

是因为 SIT 的两个缺点,一方面是需要投入较多时间和精力,另一方面则是过敏原注射带来的相关不良反应。为了降低 SIT 不良反应发生率,提高 SIT 的安全性及患者依从性,学者们提出各种方法。

1. 淋巴结注射

有学者提出一种新的治疗方法,淋巴结注射免疫治疗 (ILIT),来替代皮下注射,即将变应原制剂直接注射入皮下浅表淋巴结,达到特异性免疫的目的。已有研究表明,采用淋巴结注射的方法可以把过敏原更有效地传递到免疫系统,这样可以明显减少注射次数^[26]。

2. 联合应用奥马珠单抗

有学者尝试用联合奥马珠单抗对持续性哮喘患者进行 SIT,奥马珠单抗是一种单克隆抗 IgE 抗体,可直接作用于 IgE 及其 Fc 受体结合位点,减少血清游离 IgE,同时降低肥大细胞及嗜碱粒细胞 IgE 受体的表达,阻止血清游离 IgE 与肥大细胞等效应细胞的结合,从而阻止炎症的发生,结果显示这样可以明显改善集群和快速免疫治疗的安全性和耐受性。此外,联合应用奥马珠单抗比单独使用免疫治疗能更有效地改善症状评分^[27]。

3. 重组变应原

疫苗的质量与严重不良反应的发生密切相关,因此优化疫苗成为学者们研究的重点,近几年对疫苗的开发取得了较大进展^[28]。分子生物学 DNA 重组技术被用于疫苗的优化,获得高纯度的致敏蛋白组分,这种重组蛋白在治疗方面具有高度的敏感性、特异性和低免疫原性等特点,可提高临床免疫治疗的安全性和疗效。

4. 疫苗佐剂

佐剂在免疫治疗时可与变应原发生协同应用,可以起到减少变应原用量,增加应用安全性,提高疗效的作用。近年来,含 CpG 基序的寡聚脱氧核苷酸 (CpG DNA) 因其强大的免疫刺激作用和促进 Th1 型免疫应答的特点,成为被广泛关注和研究的一种新型佐剂。CpG DNA 可直接刺激 B 细胞、巨噬细胞和树突状细胞分泌细胞因子,特别是 Th1 样细胞因子如 IL-12 和 IL-18, CpG DNA 可诱导强烈的 Th1 样应答,抵抗各种目标,包括过敏原、感染性物质、肿瘤抗原等^[29]。Creticos 等^[30]对 25 例豚草过敏的 AR 患者使用由 CpG DNA 结合的豚草变应原进行治疗,结果显示过敏性鼻炎的临床症状得到改善,这种改善在随后的花粉季节,即在接种后 2 年也持续存在,治疗过程中患者表现出良好的耐

受性, 没有严重不良反应的发生。

5. 病毒样颗粒 (VLP) 的应用

另一个新研究方向为 VLP 的应用, 由于它们作为遗传信息载体的天然功能, 病毒或噬菌体衍生的 VLP 可以容易地用 DNA 或 RNA 填充, 并且可免受 DNA 酶和 RNA 酶的降解。Senti 等^[31] 用含 CpG 的 VLP 与常规屋尘螨变应原提取物混合对 20 个屋尘螨过敏的患者进行免疫治疗, 患者表现出良好的安全性和耐受性, 过敏性鼻炎和哮喘的症状明显减少, 并且发现变应原特异性 IgG 增加, 过敏原特异性 IgE 在经过短暂的上升后降低。

四、结 语

在 SCIT 的 100 余年的发展中, 虽然其疗效安全性等都通过国内外大量临床试验得以验证, 不良反应发生率也随着研究的深入不断降低, 但由于变应性疾病的多样性、患者的个体化差异、免疫治疗机制的复杂性, 以及国内整体医疗环境和服务水平的影响, 免疫治疗的疗效和安全性都会受到影响, 所以要严格遵循指南要求, 掌握好 SCIT 的适应证和禁忌证, 由接受过专业培训的医务人员进行规范化、个体化治疗, 加强沟通和宣教以确保患者的治疗疗效和安全性。此外, 随着各国学者的不断努力, 分子生物学技术被越来越多的运用于临床免疫治疗, 变应原佐剂的不断更新, 治疗方式的不断尝试, 以期寻找更加安全、有效、简便的免疫治疗手段。

参 考 文 献

- [1] Zhang Y, Zhang L. Prevalence of allergic rhinitis in China. *Allergic Asthma Immunol Res*, 2014, 6 (2): 105-113.
- [2] 周姚萍. 舌下含服粉尘螨滴剂治疗变应性鼻炎临床观察. *新医学*, 2012, 43 (6): 418-420.
- [3] Inal A, Altintas DU, Yilmaz M, Karakoc GB, Kendirli SG, Sertdemir Y. Prevention of new sensitizations by specific immunotherapy in children with rhinitis and/or asthma monosensitized to house dust mite. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2007, 17 (2): 85-91.
- [4] Radulovic S, Wilson D, Calderon M, Durham S. Systematic reviews of sublingual immunotherapy (SLIT). *Allergy*, 2011, 66 (6): 740-752.
- [5] James LK, Shamji MH, Walker SM, Wilson DR, Wachholz PA, Francis JN, Jacobson MR, Kimber I, Till SJ, Durham SR. Long-term tolerance after allergen immunotherapy is accompanied by selective persistence of blocking antibodies. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 127 (2): 509-516.
- [6] Meiler F, Klunker S, Zimmermann M, Akdis CA, Akdis M. Distinct regulation of IgE, IgG4 and IgA by T regulatory cells and toll-like receptors. *Allergy*, 2008, 63 (11): 1455-1463.
- [7] 肖才文, 李汉琳, 李慧, 程志英, 秦静, 周卫, 何庆文, 徐翔. 特异性脱敏治疗对变应性鼻炎血中 Th1/Th2 细胞比例调节的影响. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2010, 24 (20): 924-927.
- [8] 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.
- [9] 罗志红, 李彬, 万浪, 彭聪. 变应性鼻炎集群免疫治疗与常规免疫治疗的临床疗效及安全性对照研究. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2015, 50 (2): 105-109.
- [10] 王成硕, 张伟, 王向东, 锡林, 欧阳显辉, 赵岩, 张罗. 变应性鼻炎屋尘螨变应原集群免疫治疗与常规免疫治疗的对照研究. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2011, 46 (12): 981-985.
- [11] Nelson HS. Allergen immunotherapy: where is it now? *J Allergy Clin Immunol*, 2007, 119 (4): 769-779.
- [12] Calderon MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007, 24 (1): CD001936.
- [13] 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分会鼻科学组, 变应性鼻炎诊断和治疗指南 (2015 年, 天津). *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2016, 51 (1): 6-24.
- [14] 陆汉强, 蒋华平, 戎彩霞, 黄秋生. 变应性鼻炎患者在鼻激发试验后鼻通气功能的评估及意义. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2015, 29 (23): 2038-2040.
- [15] 顾苗, 张洁, 陈静. 屋尘螨特异性免疫治疗对变应性鼻炎患者血清 sIgG4 水平影响的初步探讨. *南通大学学报 (医学版)*, 2013, 33 (3): 190-191.
- [16] Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: multiple suppressor factors at work in immune tolerance to allergens. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 133 (3): 621-631.
- [17] 冯凯凯, 王引虎, 田亚平. 唾液检测及其与血液指标检测的相关性研究进展. *重庆医学*, 2011, 40 (17): 1754-1755.
- [18] Miranda DO, Silva DA, Fernandes JF, Queirós MG, Chiba HF, Ynoue LH, Resende RO, Pena JD, Sung SS, Segundo GR, Taketomi EA. Serum and salivary IgE, IgA, and IgG4 antibodies to dermatophagoides pteronyssinus and its major allergens, Der p1 and Der p2, in allergic and non-allergic children. *Clin Dev Immunol*, 2011, 2011 (1): 302739.
- [19] 伍慧卿, 赵晓明. 特异性免疫治疗研究的新进展. *临床医学工程*, 2013, 20 (1): 117-120.
- [20] Bernstein DI, Epstein T, Murphy-Berends K, Liss GM. Surveillance of systemic reactions to subcutaneous immunotherapy injections; year 1 outcomes of the ACAAI and AAAAI collaborative study. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2010, 104 (6): 530-535.

- [21] Schiappoli M, Ridolo E, Senna G, Alesina R, Antonicelli L, Asero R, Costantino MT, Longo R, Musarra A, Nettis E, Crivellaro M, Savi E, Massolo A, Passalacqua G. A prospective Italian survey on the safety of subcutaneous immunotherapy for respiratory allergy. *Clin Exp Allergy*, 2009, 39 (10): 1569-1574.
- [22] Creticos PS, Maloney J, Bernstein DI, Casale T, Kaur A, Fisher R, Liu N, Murphy K, Nékúm K, Nolte H. Randomized controlled trial of a ragweed allergy immunotherapy tablet in North American and European adults. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 131 (5): 1342-1349.
- [23] Kim SH, Mun SJ, Han DH, Kim JW, Kim DY, Rhee CS. Three-year follow-up results of sublingual immunotherapy in patients with allergic rhinitis sensitized to house dust mites. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2015, 7 (2): 118-123.
- [24] Wise SK, Schlosser RJ. Subcutaneous and sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: what is the evidence? *Am J Rhinol Allergy*, 2012, 26 (1): 18-22.
- [25] Hankin CS, Cox L, Lang D, Levin A, Gross G, Eavy G, Meltzer E, Burgoyne D, Bronstone A, Wang Z. Allergy immunotherapy among medicaid-enrolled children with allergic rhinitis: patterns of care, resource use, and costs. *J Allergy Clin Immunol*, 2008, 121 (1): 227-232.
- [26] Senti G, Prinz Vavricka BM, Erdmann I, Diaz MI, Markus R, McCormack SJ, Simard JJ, Wüthrich B, Cramer R, Graf N, Johansen P, Kündig TM. Intralymphatic allergen administration renders specific immunotherapy faster and safer: a randomized controlled trial. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105 (46): 17908-17912.
- [27] Kopp MV, Hamelmann E, Bendiks M, Zielen S, Kamin W, Bergmann KC, Klein C, Wahn U; DUAL study group. Transient impact of omalizumab in pollen allergic patients undergoing specific immunotherapy. *Pediatr Allergy Immunol*, 2013, 24 (5): 427-433.
- [28] 张豪, 郑小英, 詹希美. 尘螨主要重组变应原的研究现状. *国际医学寄生虫病杂志*, 2006, 33 (4): 215-220.
- [29] 刘丽, 汪巨峰, 李波. 新型佐 CpGODN 的研究进展. *中国新药杂志*, 2014, 23 (2): 161-170.
- [30] Creticos PS, Schroeder JT, Hamilton RG, Balcer-Whaley SL, Khattignavong AP, Lindblad R, Li H, Coffman R, Seyfert V, Eiden JJ, Broide D; Immune Tolerance Network Group. Immunotherapy with a ragweed-toll-like receptor 9 agonist vaccine for allergic rhinitis. *N Engl J Med*, 2006, 355 (14): 1445-1455.
- [31] Senti G, Johansen P, Haug S, Bull C, Gottschaller C, Müller P, Pfister T, Maurer P, Bachmann MF, Graf N, Kündig TM. Use of A-type CpG oligodeoxynucleotides as an adjuvant in allergen-specific immunotherapy in humans: a phase I/II a clinical trial. *Clin Exp Allergy*, 2009, 39 (4): 562-570.

(收稿日期: 2016-11-06)

(本文编辑: 杨江瑜)

