

• 指南解读 •

中国变应性鼻炎和哮喘舌下免疫治疗指南 英文版精要解读

程雷^{1,2,3} 周文成¹ 陆美萍^{1,2}

[关键词] 舌下免疫疗法;鼻炎,变应性;哮喘;变应原;螨

doi:10.13201/j.issn.2096-7993.2020.04.002

[中图分类号] R765.21 [文献标志码] A

Highlights of the Chinese guideline on sublingual immunotherapy for allergic rhinitis and asthma(English edition)

Summary The Chinese guideline on sublingual immunotherapy(SLIT) for allergic rhinitis and asthma(English edition) has been developed by a panel of experts on behalf of the Chinese Society of Allergy, and published in December 2019. The guideline is herein organized to outline the critical items, including the epidemiology of allergic rhinitis and asthma, clinical application and mechanisms of SLIT, standardized procedure, indications and contraindications, therapeutic process, and future perspective, to guide and improve the clinical practice of SLIT.

Key words sublingual immunotherapy; rhinitis, allergic; asthma; allergen; mites

近年来,变应原免疫治疗(allergen immunotherapy, AIT)在国内外越来越受到重视,各种临床指南相继出台^[1-4],为提高变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)和哮喘的治疗水平提供了理论依据和实践指导。舌下免疫治疗(sublingual immunotherapy, SLIT)是AIT的一种新型治疗方式,自2006年以来在中国临床应用日渐广泛,其疗效和安全性已得到肯定^[5-8]。为了进一步规范和促进SLIT的临床实践并与国外同行进行学术交流,中华医学会变态反应学分会于2019年12月在Journal of Thoracic Disease发表了首部英文版AR和哮喘SLIT指南^[9]。该指南由来自全国耳鼻咽喉科、儿科、呼吸科、变态反应科等领域28位专家共同撰写完成,主要内容包括AR和哮喘的流行病学、SLIT在AR和哮喘的临床应用及作用机制、SLIT的标准化流程、适应证和禁忌证、治疗过程、总结和展望。

1 流行病学

AR影响全球10%~40%的人口,近年来在中国的患病率明显增加,2011年全国18个城市流行病学调查数据显示其标化患病率已上升至17.6%。哮喘是AR最常见的并发症,可影响所有

年龄段的儿童和成人。2010—2012年中国哮喘及其危险因素流行病学研究(China asthma and risk factors epidemiologic study)结果显示我国约有3000万哮喘患者,其中14岁以上人群哮喘患病率为1.24%,且近10年来呈上升趋势。值得注意的是,不同地区气传变应原的种类差异较大,但粉尘螨和屋尘螨是诱发AR和(或)哮喘的主要变应原,其致敏区域分布呈现为南部及中部高,北部低,尤其是西北部最低。对全国4个地区17个城市的6304例哮喘和(或)AR患者进行横断面调查,使用13种常见气传变应原进行皮肤点刺试验(skin prick test, SPT),结果显示粉尘螨(59.0%)和屋尘螨(57.6%)的致敏率最高。

2 SLIT在AR的临床应用

自20世纪50年代以来,中国的AIT一直采用非标准化变应原提取物行皮下注射治疗。标准化变应原疫苗(standardized allergen vaccine)的概念于1983年被正式提出。国内首个用于SLIT的粉尘螨滴剂(Chanllergen)是由粉尘螨单一提取物制成的疫苗,于2006年被国家食品药品监督管理局批准用于AR和哮喘患者的临床治疗。最早关于儿童和成人AR的SLIT疗效及安全性研究分别发表于2007年和2011年。目前在中国,SLIT已被推荐为AR的一线治疗方法。

国内多项临床试验证实了SLIT对儿童和成人AR患者的短期及长期疗效。不同疗程SLIT可以显著降低尘螨致敏AR患者的鼻部症状总评

¹南京医科大学第一附属医院 江苏省人民医院耳鼻咽喉科(南京,210029)

²南京医科大学第一附属医院 江苏省人民医院过敏诊疗中心

³南京医科大学国际变态反应研究中心

通信作者:程雷, E-mail:chenglei@jsph.org.cn

分(total nasal symptom score, TNSS)、药物总评分(total medications score, TMS)、视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)和(或)鼻结膜炎生活质量调查问卷(rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire, RQLQ)评分。粉尘螨滴剂 SLIT 对尘螨单一致敏和变应原多重致敏的儿童及成人 AR 患者均有效,并在 1.5~2 年达到同等疗效。与 1 年或 2 年疗程相比,接受 3 年 SLIT 治疗的 AR 患者停用对症药物的比例更高,表明 3 年疗程更为适合。最近的一项前瞻性长期研究表明,在尘螨单一致敏和变应原多重致敏的 AR 患儿中,经 2 年 SLIT 治疗后疗效可以持续 7 年;与多重致敏儿童相比,单一致敏儿童可获得更持久的效果。

3 SLIT 在哮喘的临床应用

SLIT 在中国应用于哮喘患者已超过 10 年,首个儿童哮喘的 SLIT 临床试验于 2007 年发表。SLIT 能够缓解支气管症状,改善呼吸功能,减少吸入糖皮质激素和 β_2 激动剂的剂量,在儿童和成人哮喘患者中均显示出良好的治疗作用。总体看来,国际上对儿童哮喘患者的 SLIT 研究明显多于成人。在中国,较早的 2 项随机双盲安慰剂对照试验显示,哮喘患儿接受粉尘螨滴剂 SLIT 的整个疗程期间症状显著改善,使用对症药物明显减少。最近

一项研究比较了不同疗程的 SLIT 对 AR 伴哮喘患儿的影响,结果表明:患儿接受 3 年 SLIT 治疗后症状改善,尤其是 VAS 评分的改善程度明显大于 1 年和 2 年疗程的效果,但与 4 年疗程相比并无显著差异,因而建议 SLIT 治疗 3 年最为合适。

4 SLIT 的作用机制

AIT 产生疗效的分子机制尚不完全清楚。研究表明,SLIT 通过多个途径对免疫系统进行调节。口腔黏膜免疫系统中的局部树突状细胞可捕获变应原并启动 T 细胞反应,从而触发致敏机制。国内多个研究显示,在给予 AR 患者 SLIT 治疗后,T 细胞和 B 细胞的应答反应发生显著改变,重要的是经 SLIT 治疗后 Th2 介导的免疫反应不断减弱,取而代之的是由 Th1 驱动的免疫反应,表现为从外周血单个核细胞(PBMC)衍生的 Th2 细胞分泌 IL-4、IL-5 和 IL-13 减少。此外,SLIT 能够抑制变应原特异性 IgE 的合成,促进“封闭抗体”IgG4 的产生。

5 SLIT 的标准化流程

实施 SLIT 的标准化流程主要包括变应性疾病的诊断、标准化处方、首次患者教育、首次给药治疗、建立患者档案和定期进行随访,直至整个疗程结束(图 1)。

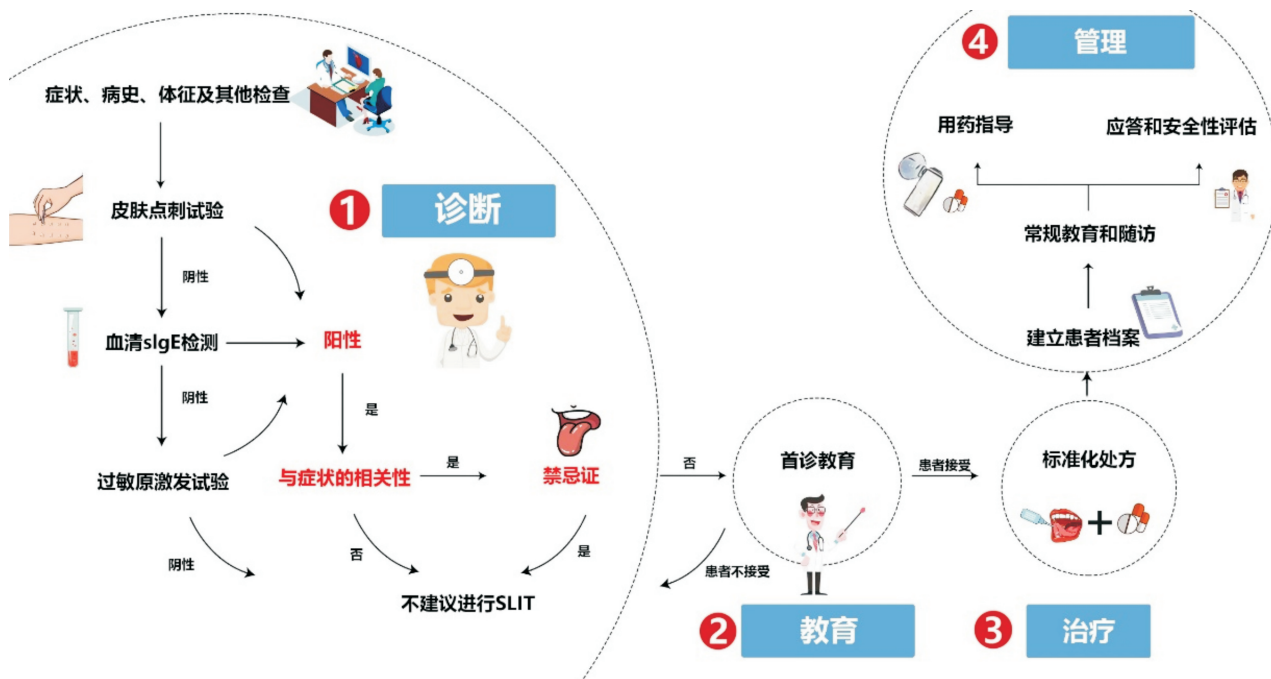


图 1 标准化舌下免疫治疗简明流程图^[9]

5.1 医务人员培训

免疫治疗中心(脱敏中心)医护人员应定期接受 SLIT 专业知识培训。医护人员需操作变应原检测(SPT 和/或血清特异性 IgE),并评估检测结

果是否与过敏病史一致。尽管 SLIT 较皮下免疫治疗(subcutaneous immunotherapy, SCIT)更为安全,但仍需识别 SLIT 的严重不良反应,并根据情况立即施救,因而需要定期对 SLIT 的常见不良反

应进行鉴别、处理和急救演练。为了评估和提高患者的依从性及疗效、实施健康教育计划、减少不良反应发生,应建立患者档案,每隔 3 个月进行随访。

5.2 建立患者档案

患者的症状、体征、病史、变应原检测结果及其他相关辅助检查结果、SLIT 首次处方、抗过敏药及其他药物的使用情况,必须记录在已建立的患者档案中。医护人员需要与患者确定复诊时间以及相关随访安排。

5.3 标准化 SLIT 处方

如果患者符合变应性疾病的诊断标准并愿意接受 SLIT,医生可以根据患者的症状开具 SLIT 标准化疫苗和常规抗过敏药的处方。患者领取到相关药品后,需返回诊疗区接受有关 SLIT 的首次临床宣教,并在医生的监督下完成首次给药治疗,观察至少 30 min 无不良反应发生,方可准予离开医院。

5.4 随访和患者教育

定期随访和患者教育的目的在于评估疗效和不良反应,并不断提高患者依从性。据报道,54% 的患者在 SLIT 治疗第 1 年内退出,主要原因为患者失联、疗效不佳、无法坚持长期治疗。尤其在治疗开始后的前 2 个月是预防脱落的关键时期,而定期随访可显著提高患者的依从性。患者教育也包括针对家属(儿童监护人)的教育和大众科普宣教。

6 SLIT 的适应证及禁忌证

6.1 适应证

如果 AR 和哮喘患者通过 SPT 和(或)血清特异性 IgE 检测可以明确变应原并证明其为致病原因,则强烈推荐进行 AIT。对于 SLIT 来说,可用作呼吸道变应性疾病的初始和早期治疗手段,尤其适用于以下患者:①常规抗过敏药物治疗无法有效控制症状;②抗过敏药物治疗引起无法耐受的不良反应;③拒绝接受 SCIT;④担心长期药物治疗带来不良反应或无法坚持长期药物治疗。

6.2 禁忌证

SLIT 的禁忌证分为绝对禁忌证和相对禁忌证。绝对禁忌证:①重症或未控制的哮喘(第 1 秒用力呼气容积 $FEV_1 < 70\%$ 预计值)和不可逆的呼吸道阻塞性疾病;②恶性肿瘤活动期;③获得性免疫缺陷综合征(艾滋病);④2 岁以下儿童;⑤妊娠期(不开展新的 AIT)。相对禁忌证:①哮喘部分控制;②全身或局部使用 β 受体阻滞剂或血管紧张素转换酶抑制剂;③严重心血管疾病;④人类免疫缺陷病毒(HIV)感染;⑤免疫缺陷;⑥严重心理障碍或无法理解治疗风险和局限性的患者。

7 SLIT 的治疗过程

7.1 常规治疗方案

标准化粉尘螨滴剂共 5 种规格,标签为 1~5

号,总蛋白浓度依次递增(分别为 1、10、100、333 和 1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$)。由于 SLIT 允许患者在家中自行用药而缺乏医生的监督,故应指导患者在每天的固定时间将规定滴数的滴剂滴在舌下,含 1~3 min 吞咽(不要吐弃)。每次给药后 15 min 方可经口进食。治疗过程包括剂量递增阶段和维持阶段,推荐疗程为 3 年,以获得长期疗效。

7.2 个体化治疗

在大多数临床应用中,应考虑疗效和不良反应的个体化差异,并依据具体情况调整治疗剂量。因此,在 SLIT 治疗过程中,患者随访至关重要。此外,从治疗开始就应使用临床有效剂量。

7.3 疗效评价

临床上 SLIT 的疗效评价包括患者自我评价和医生评价 2 个方面。主观指标有 TNSS、VAS、TMS、RQLQ、哮喘症状总评分(total asthma symptom score, TASS)、哮喘药物总评分(total asthma medicine score, TAMS)、哮喘控制测试(asthma control test, ACT)等;客观指标有鼻阻力、鼻声反射、鼻激发试验、肺功能检查等。建议在 SLIT 连续治疗过程中每 3 个月对疗效进行一次评估。但目前尚无公认的可以预测疗效的生物标志物(biomarker)。

7.4 不良反应的管理

不良反应分为局部和全身反应。文献报道 AR 和(或)哮喘患者 SLIT 的不良反应发生率为 12.9%,绝大多数为轻症。局部反应主要表现为口腔、舌、眼或唇部瘙痒和肿胀,鼻出血,头痛,局部皮疹,鼻炎加重及胃肠道反应。可分为速发性(给药后 30 min 内发生)或迟发性(30 min 后发生)反应,并按照轻度、中度、重度和未知严重度进行分级。全身反应主要有哮喘、荨麻疹、发热和上呼吸道感染等表现,但极少发生严重过敏反应(anaphylaxis)。值得一提的是,SLIT 虽然具有很好的安全性和耐受性,但由于患者在家自行治疗,必须学会识别各种不良反应,必要时及时到医院诊治。

8 未来展望

中国是一个幅员辽阔的国家,拥有世界近 20% 的人口,有大量的 AR 和哮喘患者。目前,国内仅有一种被批准使用的标准化 SLIT 制剂,用于治疗尘螨致敏的 AR 及哮喘已 10 年余,未来还需要更多的 SLIT 制剂,积累更丰富的临床应用经验。此外,蒿属花粉过敏是一个独特的地域性问题,尤其在中国北方地区影响大量人群。令人欣喜的是,国内一项针对蒿属花粉症的 SLIT 临床试验已经完成^[10],有望在不久的将来相应产品正式用于临床。我们也期待更多的标准化变应原疫苗得到研发和应用,造福变应性疾病患者。

参考文献

- [1] Bao Y, Chen J, Cheng L, et al. Chinese guideline on allergen immunotherapy for allergic rhinitis[J]. *J Thorac Dis*, 2017, 9(11): 4607-4650.
- [2] Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis[J]. *Allergy*, 2018, 73(4): 765-798.
- [3] Agache I, Lau S, Akdis CA, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: House dust mite-driven allergic asthma[J]. *Allergy*, 2019, 74(5): 855-873.
- [4] 程雷. EAACI变应性鼻结膜炎变应原免疫治疗指南(草案)要点解读[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2017, 31(17): 1034-1036.
- [5] 程雷. 变应性鼻炎特异性舌下免疫治疗[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2015, 29(3): 197-199.
- [6] 程雷. 舌下免疫治疗在中国的临床应用及若干问题探讨[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2015, 50(8): 617-618.
- [7] 程雷. 同一气道,同一疾病:舌下免疫治疗的临床应用[J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2019, 33(1): 1-3.
- [8] Cheng L, Zhou WC. Sublingual immunotherapy of house dust mite respiratory allergy in China[J]. *Allergol Immunopathol(Madr)*, 2019, 47(1): 85-89.
- [9] Li H, Chen S, Cheng L, et al. Chinese guideline on sublingual immunotherapy for allergic rhinitis and asthma[J]. *J Thorac Dis*, 2019, 11(12): 4936-4950.
- [10] Lou H, Huang Y, Ouyang Y, et al. Artemisia annua-sublingual immunotherapy for seasonal allergic rhinitis: A randomized controlled trial[J]. *Allergy*, 2020, [Epub ahead of print].

(收稿日期:2020-03-18)

(上接第291页)

一方式。我国人口众多,疾病谱丰富,本应当是开展临床研究的沃壤。在此,笔者呼吁业界同道勇担重任,扎实规范地开展临床研究,走出量多质低的洼地。一方面为全球耳鼻咽喉学科领域指南的制作贡献中国智慧;更重要的是,为发展国内循证指南奠定基础,从而反哺我国的耳鼻咽喉疾病临床治疗,为广大患者谋福祉。我们翘首以待,在不久的将来,与各位同道一起开启我国耳鼻咽喉科领域循证指南的破冰之旅!

参考文献

- [1] Yang K, Chen Y, Li Y, et al. Editorial: can China master the guideline challenge? [J]. *Health Res Policy Syst*, 2013, 11(1): 1-3.
- [2] Norris SL, Holmer HK, Ogden LA, et al. Conflict of interest disclosures for clinical practice guidelines in the national guideline clearinghouse[J]. *PLoS One*, 2012, 7(11): e47343.
- [3] INSTITUTE OF MEDICINE. Clinical Practice Guidelines We Can Trust[M]. Washington, D. C: The National Academies Press, 2011: 4-9.
- [4] Chen Y, Wang C, Shang H, et al. Clinical practice guidelines in China[J]. *BMJ*, 2018, 360: j5158.
- [5] 陈耀龙,元博,孙丽娜,等. 中国大陆临床实践指南引文分析[J]. *中国循证儿科杂志*, 2013, 8(6): 467-470.
- [6] Jiang L, Krumholz HM, Li X, et al. Achieving best outcomes for patients with cardiovascular disease in China by enhancing the quality of medical care and establishing a learning health-care system[J]. *Lancet*, 2015, 386(10002): 1493-505.
- [7] 龙囿霖,张永刚,李幼平,等. 全球临床指南数据库运行机制的比较研究[J]. *中国循证医学杂志*, 2018, 18(10): 35-42.
- [8] Rosenfeld RM, Shiffman RN, Robertson P, et al. Clinical Practice Guideline Development Manual, Third Edition: a quality-driven approach for translating evidence into action[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2013, 148(1 Suppl): S1-55.
- [9] 蒋朱明,詹思延,贾晓巍,等. 制订/修订《临床诊疗指南》的基本方法及程序[J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(4): 250-253.
- [10] Zhang D, Yin P, Freemantle N, et al. An assessment of the quality of randomised controlled trials conducted in China[J]. *Trials*, 2008, 9(1): 22-22.
- [11] Wu T, Li Y, Bian Z, et al. Randomized trials published in some Chinese journals: how many are randomized? [J]. *Trials*, 2009, 10(1): 46-46.
- [12] Zeng N, Zou C, He Z, et al. Systematic review on the reporting quality of randomized controlled trials in patients with hepatitis B or C in China[J]. *Int J Infect Dis*, 2018, 67: 58-64.

(收稿日期:2019-06-04)