

组分过敏原 IgE 检测显示屋尘螨特异性免疫治疗导致新增致敏的发生^{*}

龙子怡¹ 张启迪¹ 邹知欣¹ 郑轶武² 陈建军¹

[摘要] 目的:由于患者过敏原分子致敏特征和脱敏制剂组成的差异,患者可能在过敏原特异性免疫治疗中产生新的致敏。本研究探讨屋尘螨特异性免疫治疗是否会产生新的致敏,以及新的致敏的临床重要性。方法:53 例尘螨引起的过敏性鼻炎伴随或不伴随哮喘患者接受为期 1 年的免疫治疗,14 例患者作为对照组,按需接受对症药物治疗。分别在治疗前、治疗 6 个月及 12 个月采集患者血清,检测屋尘螨、粉尘螨及其组分过敏原(Der p 1/2/3 和 Der f 1/2/3)特异性 IgE 抗体及 IgG4 抗体水平(Der p, Der p 1/2, Der f, Der f 1/2),同时收集 3 个时间点的 VAS 评分。结果:免疫治疗 1 年后免疫治疗组患者 Der p, Der p 1/3 及 Der f 1/3 特异性 IgE 抗体水平显著增高,尤其是 Der p 3,其中 69.2%(18/26)治疗前该过敏原阴性的患者转为阳性即产生新增致敏。免疫治疗组患者过敏原特异性 IgG4 抗体浓度 1 年后显著增高,VAS 评分显著下降。对照组特异性 IgE 及 IgG4 抗体浓度及 VAS 评分和治疗前比较,无显著变化。新增致敏的患者和未新增致敏的患者比较,IgG4 抗体浓度和 VAS 评分无显著性差异。结论:屋尘螨特异性免疫治疗产生了新的致敏,但其临床重要性并不清楚,有待进一步研究。

[关键词] 过敏原特异性免疫治疗;屋尘螨;新增致敏;IgE;IgG4;分子致敏谱

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2024.07.003

[中图分类号] R392.8 [文献标志码] A

Molecular allergen IgE tests show neosensitizations occurring during house dust mite specific immunotherapy

LONG Ziyi¹ ZHANG Qidi¹ ZOU Zhixin¹ ZHENG Yiwu² CHEN Jianjun¹

(¹Department of Otolaryngology, Affiliated Union Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022, China; ²Hao Oubo Biotechnology Group Co., Ltd)

Corresponding author: CHEN Jianjun, E-mail: yilly80331@163.com

Abstract Objective: Neosensitizations may be occur during the allergen specific immunotherapy(AIT) due to the differences between allergen vaccine's content and a patient's molecular sensitization profile. This study investigates whether AIT with HDM extract changes the sensitization profile, whether de novo sensitization occurs, and the clinical importance of the neosensitization. **Methods:** Fifty-three patients with HDM allergic rhinitis, with/without asthma, patients were received one year HDM subcutaneous AIT. Fourteen patients were recruited as control group and received only necessary medications. Serum samples were collected at baseline, 6th months and 12th of AIT, respectively. Serum samples were tested specific IgE against Der p, Der p 1/2/3 and Der f, Der f 1/2/3, as well as IgG4 against Der p, Der p 1/2 and Der f, Der f 1/2. VAS were collected at the time-points as well. **Results:** In AIT group, Der p, Der p 1/3, and Der f 1/3 specific IgE levels were significantly higher after one-year treatment, especially for Der p 3. There were 69.2%(18/26) patients whose Der p 3 specific IgE below 0.35 kU/L at baseline but became positive(>0.35 kU/L) after treatment, that is, neosensitization occurred. All tested allergen specific IgG4 level significantly increased after one year AIT treatment and the VAS declined dramatically. However, for patients with neosensitization and without neosensitization, there were no significantly changes concerning to IgG4 level and VAS. **Conclusion:** Patients undergoing AIT might have a risk of neosensitization to the allergen components in the vaccines. However, the clinical importance of the neosensitization remains unclear and warrants further studies.

Key words allergen specific immunotherapy; house dust mite; add sensitization; IgE; IgG4; molecular sensitization spectrum

^{*}基金项目:国家自然科学基金资助(No:81873693、82371124)

¹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)

²浩欧博生物技术集团有限公司

通信作者:陈建军, E-mail: yilly80331@163.com

引用本文:龙子怡,张启迪,邹知欣,等.组分过敏原 IgE 检测显示屋尘螨特异性免疫治疗导致新增致敏的发生[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2024,38(7):572-577. DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2024.07.003.

过敏原特异性免疫治疗(allergen immunotherapy, AIT)是目前 IgE 抗体介导的 I 型过敏性疾病唯一的对因治疗方案用于治疗过敏性鼻炎、哮喘等疾病^[1-3]。AIT 不仅可以在治疗期间减轻过敏患者的症状,减少对症状药物的使用,而且治疗结束后具有长期疗效^[3],此外,荟萃分析显示 AIT 可以预防变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)发展为哮喘^[4]。尘螨(housedust mites, HDM)是主要的吸入性过敏原,影响到世界上超 5 亿的人口,我国约 60% 的门诊 AR 或哮喘患者对 HDM 致敏^[5-7]。

常见的 HDM 有屋尘螨(dermatophagoides pteronyssinus, Der p or Dp)和粉尘螨(dermatophagoides farinae, Der f or Df),由于这 2 种螨虫的相似性和过敏原间广泛的交叉反应,超 90% 以上的 HDM 过敏的患者同时对 Der p 和 Der f 致敏^[5-7], AIT 制剂通常可能含有 2 种螨或任意 1 种螨的过敏原粗提物。制剂中不仅含有 HDM 主要过敏原(如 group 1、2),还含有次要过敏原(如 group 3、10 等)。主要过敏原是指能导致 50% 以上的患者致敏的过敏原,具有更高的临床重要性。目前几乎所有的 AIT 制剂生产时都基于主要过敏原进行标准化,也就是制剂中必须确保主要过敏原的浓度,但次要过敏原的有无及其浓度并不明确。

AIT 制剂过敏原组成和浓度的复杂性给疗效和安全性带来诸多挑战,已有相关文献说明在特异性免疫治疗前后,患者的 HDM 抗体谱会发生变化,即患者在脱敏治疗后对原本不致敏的过敏原组分产生抗体,这可能是由于脱敏疫苗中含有多种过敏原组分导致的。但在免疫治疗过程中,变应原的抗体谱变化是否对疗效产生影响目前尚不明确^[8]。本研究通过观察进行 1 年 HDM 脱敏治疗患者的过敏原(Der p 1/2/3 和 Der f 1/2/3)特异性 IgE 抗体及主要过敏原(Der p 1/2 和 Der f 1/2)特异性 IgG4 抗体浓度的变化,考察 HDM 皮下脱敏治疗是否引入新的致敏,结合视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)进而评估新致敏的临床重要性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集 2021 年就诊的 AR 伴(或)不伴哮喘、完成 1 年皮下免疫治疗且资料收集完整者。AR 的诊断参照中国 AR 诊断与治疗指南(2015 年,天津)^[9],纳入标准:①具有 AR 症状及体征的中-重度持续性 AR 患者;②尘螨为唯一或主要变应原:Der p 和 Der f 变应原皮肤点刺试验阳性(≥ 3 级)且 Der p 或 Der f 特异性 IgE 阳性(> 3.5 kU/L)。皮肤点刺实验使用螨变应原皮肤点刺试剂盒(安刺, ALK, 丹麦),采用酶联免疫捕获法(ImmunoCAP, ThermoFisher, 瑞典)进行体外特异性 IgE 检测。排除标准:①伴有鼻中隔偏曲、鼻息肉、未控制的或重症哮喘等不可逆的呼吸道阻塞性病变患

者;②曾接受过免疫治疗、患系统性疾病包括免疫性疾病的患者;③正在使用 β 受体阻滞剂或血管紧张素转化酶(ACE)阻滞剂的患者。共入选患者 53 例,其中男 30 例,女 24 例;年龄 6~41 岁,平均 14.3 岁;其中 2 例患者虽 HDM 特异性 IgE 水平 < 3.5 kU/L,但 HDM 过敏症状明显且皮肤点刺 ≥ 3 级,也被纳入研究。另纳入 14 例 AR 伴(或)不伴哮喘患者(Der p 或 Der f 皮肤点刺试验 ≥ 3 级,且 Der p 或 Der f 特异性 IgE 阳性(> 3.5 kU/L))的患者作为对照组,对照组不接受特异性免疫治疗,只按需服用对症药(抗组胺或吸入激素)。

1.2 方法

患者接受为期 1 年的屋尘螨皮下脱敏治疗(subcutaneous immunotherapy, SCIT),使用标准化屋尘螨变应原制剂(安脱达, ALK, 丹麦)进行集群治疗。AR 合并哮喘的患者在进行脱敏治疗前需控制哮喘,通过口服或吸入哮喘治疗药物,1 个月内哮喘无急性发作,并且肺功能 $FEV_1 \geq 80\%$ 方可行皮下脱敏治疗。接受 SLIT 的患者在每次注射前需口服 1 片氯雷他定进行预处理。起始阶段中,第 1 次治疗时注射 3 针,每间隔 30 min 注射 1 针,剂量分别为 10 SQ-U、100 SQ-U、1 000 SQ-U,后每隔 1 周治疗 1 次,每次注射 2 针,注射剂量逐步增加,第 6 周时治疗剂量可达 100 000 SQ-U。随后进入维持阶段,继续使用 100 000 SQ-U 进行治疗,并且注射间隔逐渐变为 6 周。对因不良反应无法到达维持剂量的患者,采取分针注射,即两臂分别注射 1/2 的剂量,间隔 30 min。

2 组患者均定期随访,在治疗前、治疗 6 个月和 12 个月时对 2 组患者进行随访,使用视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS)记录患者主观 AR 症状严重程度。患者于 10 cm 刻度尺上指出目前自觉鼻炎症状的痛苦程度,完全无症状为 0 分,极度痛苦为 10 分。疗效指标=脱敏治疗 1 年后 VAS-脱敏治疗前 VAS,差值越大,该患者进行脱敏治疗的疗效越好。

接受 AIT 的患者分别在治疗前、治疗中(6 个月)及治疗 1 年后采集血清,保存在 -20°C 直至检测。过敏原特异性 IgE(Der p、Der p 1、Der p 2、Der f、Der f 1、Der f 2)抗体浓度采用 ImmunoCAP(ThermoFisher, 瑞典)检测,Der p 3 及 Der f 3 特异性 IgE 抗体、IgG4(Der p、Der p 1、Der p 2、Der f、Der f 1、Der f 2)抗体采用 ELISA 方法检测。用包被缓冲液将试剂盒中抗体球蛋白稀释至最适浓度,在 96 孔板中每凹孔加 0.1 mL, 4°C 过夜进行包被。使用稀释缓冲液将待测血清稀释至合适浓度,在洗涤后的凹孔中每孔加入 0.1 mL 血清, 37°C 作用 2 h 后洗涤。再加入 0.1 nL 酶标记特异性抗体溶液, 37°C 作用 1 h 后洗涤。加入 0.1 mL TMB 底物溶液,温室作用 30 min 后每凹孔加 2 mol/L

H₂SO₄ 0.05 mL 以终止反应。用酶标比色计 450 nm 测定吸收度 A 值,根据标准曲线将吸收度 A 值换算为浓度值。IgE 检测中,对超出检测范围的样本,即 >100 kU/L,用阴性血清稀释后再次测试。Der p、Der p 1、Der p 2、Der f、Der f 1、Der f 2 特异性 IgE 抗体检测结果采用标准单位 kU/L, Der p 3 和 Der f 3 采用 AU/L。特异性 IgE 浓度 >0.35 kU/L 或 AU/L 均认为阳性,特异性 IgG4 >0.07 mgA/L 为阳性。新增过敏原致敏定义为治疗 12 个月后特异性 IgE 抗体由 <0.35 kU/L 或 AU/L 变为 >0.35 kU/L 或 AU/L。

对照组患者与 AIT 治疗组相同,分别在治疗前、治疗 6 个月和 12 个月收集血清标本进行相应检测。

1.3 统计学分析

数据分析采用 GraphPad Prism 9 软件。对偏态多组定量数据,配对数据采用 Friedman 检测,非配对数据采用 kruskal-Wallis 检测,不符合正态分布的数据采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

免疫治疗前 AIT 组患者 Der p、Der p 1~3、Der f、Der f 1~3 特异性 IgE 水平见表 1。98.1% (52/53) 的患者同时对 Der p 和 Der f 阳性,1 例患者单一对 Der p 过敏的,无患者单一对 Der f 阳性。治疗前 Der p 与 Der f, Der p 1 与 Der f 1, Der p 2 与 Der f 2, Der p 3 与 Der f 3 特异性 IgE 浓度之间差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。AIT 组和对照组患者基线时年龄、症状及 HDM 特异性 IgE 浓度均无明显差异 ($P > 0.05$)。

无患者对 Der p 1 致敏而对 Der f 1 阴性,相反 3.8% (2/53) 的患者只对 Der f 1 阳性而 Der p 1 阴性。无患者单独对 Der p 2 或 Der f 2 致敏,患者对 Der p 2 和 Der f 2 同时阳性或同时阴性。对 Der p 3 和 Der f 3 致敏的患者均超过 50%。

在为期 1 年的免疫治疗过程中,Der p 特异性 IgE 显著增加,特别是 6 个月时,而 Der f 特异性 IgE 在 1 年的治疗中无显著变化,见图 1a。尘螨第 1 组过敏原 (Der p 1、Der f 1) IgE 浓度在 1 年的治疗中也显著增加,而第 2 组过敏原 (Der p 2、Der f 2) IgE 浓度无显著改变,分别见图 1b 和 1c。屋尘螨第 3 组过敏原 (Der p 3) IgE 浓度在 1 年的治疗中显著性上升 ($P < 0.000 1$),粉尘螨第 3 组过敏原 (Der f 3) 特异性 IgE 也显著升高,但相对 Der p 3 增加幅度较小 ($P < 0.05$),见图 1d。

Der p 3 特异性 IgE 水平在 1 年的治疗中显著增加,根据治疗前 Der p 3 IgE 水平将患者分为阴性和阳性 2 组,分别观察 Der p 3 IgE 浓度在治疗期间的改变,结果显示治疗前 Der p 3 阴性的患者 1 年后 IgE 浓度增加更显著,而且未表现出下降的趋势。治疗前 Der p 3 阳性的患者治疗 6 个月时 IgE

水平虽然显著增长,但 12 个月后明显下降,见图 2。

治疗前 Der p 3 特异性 IgE 阴性 (<0.35 AU/L) 患者共 26 例,其中 69.2% (18/26) 的患者 1 年 AIT 治疗后变为阳性。治疗前 Der p 1 和 Der p 2 阴性 (<0.35 kU/L) 患者分别为 4 例和 7 例,分别有 50.0% (2/4) 和 57.1% (4/7) 的患者治疗后转为阳性。Der f 1/2/3 治疗前特异性 IgE 抗体阴性的患者分别为 1、7 和 21 例,1 年 AIT 治疗后,分别有 0、42.9% (3/7) 及 28.6% (6/21) 的患者转为阳性,出现新的致敏。

患者屋尘螨过敏原 (Der p、Der p 1、Der p 2) 和粉尘螨过敏原 (Der f、Der f 1、Der f 2) IgG4 水平在 1 年治疗期间的变化,见图 3a 及 3b。结果显示屋尘螨和粉尘螨及 Der p 1、Der p 2、Der f 1、Der f 2 特异性 IgG4 抗体在 1 年的免疫治疗中均显著性增加。因试剂原因,本研究未观察第 3 组过敏原 IgG4 抗体的变化情况。

过敏原特异性免疫治疗组患者 VAS 评分在 1 年治疗中显著下降,见图 4a。AIT 治疗中新增致敏的患者和未新增致敏的患者在 VAS 评分上差异无统计学意义。对照组患者 VAS 评分在第 6 个月下降,但全年无显著改变,见图 4b。对照组患者过敏原特异性 IgG4 水平在 1 年的治疗中均无显著性改变,无新增致敏的发生,见图 5。

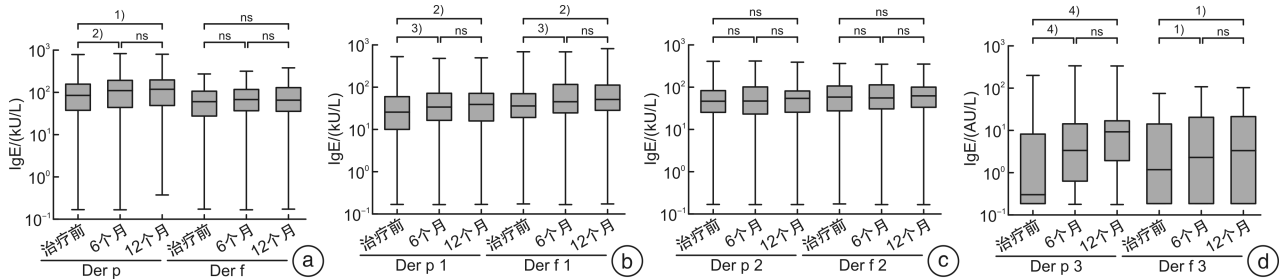
接受 1 年 AIT 治疗的 53 例患者共皮下注射 1 125 次,发生局部不良反应 109 次,主要表现为注射部位红肿、疼痛、变色、结节硬化等,发生全身不良反应 3 次,症状较轻,未使用肾上腺素。本研究未发现不良反应的发生和特异性 IgE 或 IgG4 抗体的浓度有显著相关性,也未发现新增致敏的患者 AIT 安全性有显著差异。

3 讨论

AIT 是目前 IgE 介导的过敏性疾病唯一的对因治疗方式,但 AIT 的安全性也受到关注。AIT 可能导致严重过敏反应的发生,特别是皮下注射的给药方式。本研究显示 SCIT 还可能导致新的致敏产生,即患者接受 SCIT 前对某些组分过敏原 IgE 抗体阴性,治疗后可能变为阳性,这一现象对次要过敏原尤为明显。Der p 1/2 和 Der f 1/2 是屋尘螨和粉尘螨的主要过敏原^[10],本研究中几乎所有 HDM 过敏患者都对 Der p 1 和 Der f 1 阳性,对 Der p 2 和 Der f 2 致敏的患者也高达 88.7%。但是,患者对 Der p 3 和 Der f 3 阳性率只有 50.9% 和 62.3%,且浓度值相对很低。AIT 治疗 1 年后,近 70.0% 治疗前 Der p 3 阴性的患者产生新的致敏,Der f 3 阴性的患者产生新致敏的不到 30.0%。这可能和 AIT 制剂有关,本研究采用 Der p 过敏原提取物,含有 Der p 3 情理之中,而 Der f 3 新致敏可能和 Der p 3 的交叉反应有关。

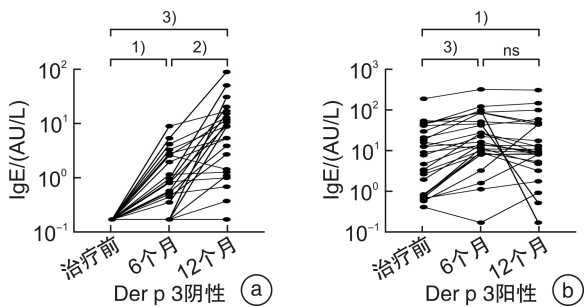
表 1 AIT 治疗前免疫治疗组患者特异性水平

序号	Der p	Der p 1	Der p 2	Der p 3	Der f	Der f 1	Der f 2	Der f 3
1	632.19	540.51	265.93	0.17	218.59	545.26	323.21	0.17
2	24.17	7.75	10.21	0.17	25.73	19.86	13.16	4.36
3	91.94	25.90	60.82	0.17	62.34	18.03	57.66	0.17
4	245.34	99.11	101.90	48.25	120.63	107.96	95.23	49.62
5	142.08	72.98	106.41	12.93	83.25	77.08	151.02	19.80
6	178.03	157.43	27.87	45.28	123.90	179.21	121.14	43.29
7	49.12	21.46	31.33	0.17	56.16	58.84	49.41	0.17
8	39.35	48.12	0.17	0.17	103.69	85.31	0.17	0.17
9	50.60	13.54	34.32	0.84	36.98	21.74	48.65	6.34
10	35.68	17.31	27.59	0.17	24.84	37.16	63.99	3.63
11	152.04	55.35	70.90	18.55	103.33	60.83	74.55	23.31
12	644.33	439.83	399.76	188.84	275.85	700.79	356.60	69.64
13	89.51	8.53	72.72	0.17	133.46	38.92	116.07	3.66
14	371.24	176.35	178.18	0.17	141.36	46.13	135.39	0.17
15	117.56	19.68	76.54	0.68	159.23	34.46	125.10	0.60
16	32.09	12.39	87.12	0.17	74.29	77.34	124.52	28.61
17	4.82	0.63	11.36	0.17	13.39	7.27	19.18	0.17
18	35.85	28.41	42.15	0.64	59.91	57.66	44.02	0.17
19	4.59	0.17	4.83	0.17	3.65	0.90	7.61	0.17
20	200.78	134.02	99.04	44.06	142.68	195.50	95.70	1.83
21	13.71	0.52	27.74	0.17	32.08	9.00	57.88	1.22
22	319.41	159.45	182.74	7.74	234.34	230.02	208.34	33.06
23	150.96	42.29	50.72	0.41	99.08	31.52	51.61	0.68
24	103.47	26.05	32.25	54.15	59.37	24.35	48.09	22.68
25	37.59	5.00	29.26	0.17	52.77	32.07	34.93	2.04
26	105.17	27.81	30.61	0.58	79.82	36.01	29.26	3.11
27	44.68	18.91	75.80	0.17	65.30	27.46	92.67	12.83
28	16.68	7.15	3.72	0.17	11.89	10.44	5.01	0.17
29	1.40	0.17	0.17	0.17	0.54	0.17	0.17	0.17
30	70.46	13.02	57.89	0.17	58.27	44.24	62.56	5.04
31	54.29	21.65	10.45	1.95	22.72	26.43	11.12	2.18
32	165.73	234.50	0.17	0.17	18.60	150.85	0.17	0.17
33	52.14	4.00	73.19	0.17	84.11	10.22	79.12	2.33
34	64.55	22.81	29.20	2.64	36.85	35.26	31.00	0.37
35	7.49	6.98	0.17	0.17	0.53	5.39	0.17	0.17
36	199.86	62.38	53.74	9.13	36.36	21.05	76.27	0.61
37	224.63	75.64	114.42	29.77	174.02	113.46	107.05	40.02
38	12.22	3.59	14.98	0.71	15.24	6.30	22.50	1.23
39	622.77	140.99	143.29	0.81	132.49	204.69	124.54	0.17
40	33.60	10.07	29.48	0.17	44.34	19.06	32.18	0.91
41	797.53	51.66	129.24	3.09	247.32	138.35	118.01	33.03
42	0.61	0.17	0.17	0.17	0.17	1.23	0.17	0.17
43	81.95	15.30	26.53	0.17	57.75	18.54	26.24	0.17
44	351.40	97.80	98.64	12.54	87.71	74.80	125.48	0.17
45	220.16	49.55	55.07	4.70	112.97	74.74	74.94	3.40
46	175.84	135.32	65.63	0.78	47.62	69.44	70.49	0.17
47	131.54	54.87	41.65	0.17	44.96	30.85	38.50	0.17
48	139.47	32.33	96.25	21.06	24.75	10.35	113.68	1.07
49	125.14	32.74	51.90	0.17	70.90	36.64	54.43	0.17
50	78.43	47.07	92.09	0.17	188.46	140.59	133.35	62.35
51	137.94	29.19	61.64	41.35	75.37	48.59	74.47	27.08
52	8.15	11.40	0.17	3.43	1.26	11.72	0.17	0.17
53	80.28	20.40	35.33	15.96	61.58	53.53	43.18	47.52
阳性率/%	100.00	94.30	88.70	50.90	98.10	98.10	88.70	62.30
中位数	89.51	26.05	50.72	0.41	61.58	36.64	57.88	1.22



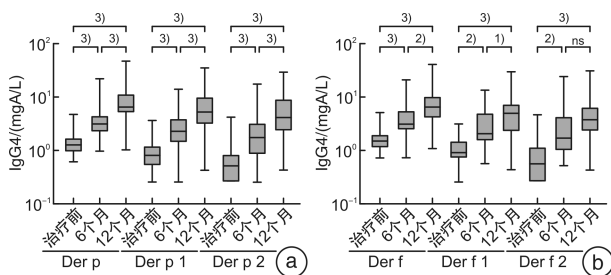
a: Der p 和 Der f; b: Der p 1 和 Der f 1; c: Der p 2 和 Der f 2; d: Der p 3 和 Der f 3; ns 为非显著性差异, ¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$, ³⁾ $P < 0.001$, ⁴⁾ $P < 0.0001$ 。

图 1 1 年的免疫治疗过程中过敏原特异性 IgE 的变化



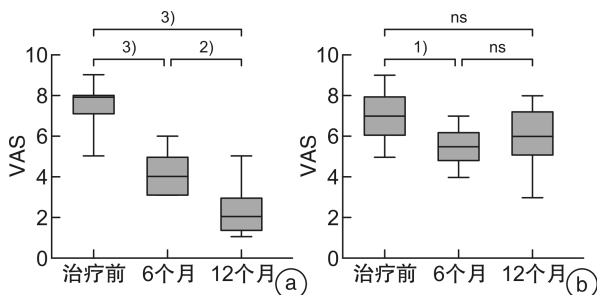
a: 治疗前 Der p 3 为阴性的患者 (< 0.35 AU/L); b: 治疗前 Der p 3 为阳性的患者 (> 0.35 AU/L); ns 为非显著性差异, ¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$, ³⁾ $P < 0.0001$ 。

图 2 Der p 3 在 1 年免疫治疗中特异性 IgE 抗体浓度的变化



a: Der p 及 Der p 1 和 Der p 2; b: Der f 及 Der f 1 和 Der f 2; ns 为非显著性差异, ¹⁾ $P < 0.01$, ²⁾ $P < 0.001$, ³⁾ $P < 0.0001$ 。

图 3 1 年的免疫治疗过程中过敏原特异性 IgG4 浓度的变化



a: 特异性免疫治疗组; b: 对照组; ns 为非显著性差异, ¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.001$, ³⁾ $P < 0.0001$ 。

图 4 患者治疗前和治疗 1 年中的 VAS 评分的变化

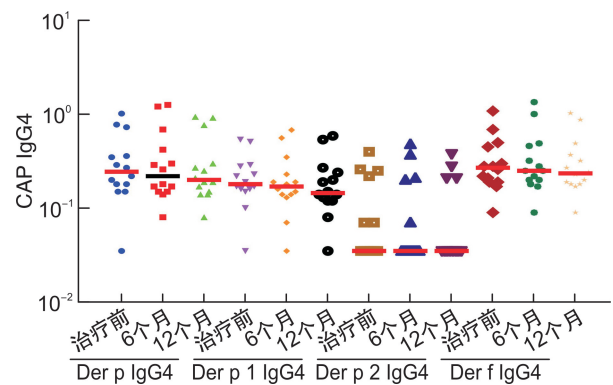


图 5 仅行药物治疗的 AR 患者在治疗前和治疗 1 年中的过敏原特异性 IgG4 的变化

以往研究显示,由于交叉反应,HDM(Der p 10,原肌球蛋白)免疫治疗可能导致虾过敏^[11],另有研究指出 HDM 组分过敏原特异性 IgE 抗体浓度在 AIT 治疗过程中显著升高^[12],但该研究者并未明确提出产生新增致敏的概念。Gellrich 等^[13]在树花粉、草花粉和 HDM 皮下免疫治疗中发现有 20.0% 的患者产生了新增过敏,且新增过敏患者 AIT 治疗效果不如未发生新增致敏的患者。但是,也有研究指出 HDM 免疫治疗 1 年后,Der f 1、Der p 10/11/23 特异性 IgE 浓度并没有显著改变,相反,Der p 1、Der p 2 及 Der f 特异性 IgE 水平出现显著降低^[14],Baron-Bodo 等^[15]研究指出 HDM 舌下脱敏治疗并没有新增致敏的发生。因此,AIT 是否导致新增过敏还需要更多大样本的研究验证。

本研究中所纳入的多数患者在 SCIT 前对 HDM 主要过敏原(Der p 1/2 及 Der f 1/2)呈 IgE 阳性,尽管治疗过程中 Derp 及 Der p 1 特异性 IgE 抗体水平显著增加,但并不符合新增致敏的定义。与 Gellrich 等^[13]研究不同,本研究并未发现新增致敏和 AIT 疗效之间的关系,无论是否产生新增致敏,接受免疫治疗的患者在 1 年的治疗中 VAS 评分均显著下降。这可能与本研究只采用 VAS 评分评价疗效有关,Gellrich 等^[13]研究中详细评估了患者的鼻部、眼睛、嗅觉、情绪等症状。此外,也可能和 HDM 第 3 组过敏原(Der p 3 和 Der f 3)的临床

重要性不足有关。

AIT 导致过敏原(Der p, Der p 1/2, Der f, Der f 1/2)特异性 IgG4 抗体浓度显著上升,这和以往的研究结果类似^[16-17],但因为试剂的原因,本研究未能检测 Der p 3 和 Der f 3 特异性 IgG4 抗体,也无法判断新增致敏是否和 IgG4 抗体相关,有待进一步研究。但是,以往的研究显示屋尘螨 AIT 显著增加了主要过敏原(Der p 1/2)的 IgG4 抗体浓度,对次要过敏原(如,Der p 5/7/21)特异性 IgG4 水平并无显著变化^[12,18],这是因为现有 AIT 制剂是基于主要过敏原标准化的,次要过敏原的浓度甚至是否含有都不清楚。

本研究的不足之处主要是样本量少和治疗周期短,仅观察了1年,IgE水平在AIT后期或发生变化。另外,因为IgE和IgG4试剂的原因,研究中未涵盖HDM其他组分过敏原。

综上所述,HDM免疫治疗中产生了新的致敏,但新致敏的临床重要性并不清楚,并有待进一步研究。目前所有过敏原特异性免疫治疗制剂都是粗提物或粗提物的化学修饰物,这种制剂的缺点显而易见,精准的组分过敏原制剂对脱敏治疗的疗效和安全性值得进一步研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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.
- [2] Shamji MH, Kappen JH, Akdis M, et al. Biomarkers for monitoring clinical efficacy of allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma: an EAACI Position Paper[J]. *Allergy*, 2017, 72(8): 1156-1173.
- [3] Bao YX, Chen JJ, Cheng L, et al. Chinese Guideline on allergen immunotherapy for allergic rhinitis [J]. *J Thorac Dis*, 2017, 9(11): 4607-4650.
- [4] Farraia M, Paciência I, Castro Mendes F, et al. Allergen immunotherapy for asthma prevention: a systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized controlled studies [J]. *Allergy*, 2022, 77(6): 1719-1735.
- [5] Thomas WR, Hales BJ, Smith WA. House dust mite allergens in asthma and allergy [J]. *Trends Mol Med*, 2010, 16(7): 321-328.
- [6] Wang WJ, Wang JH, Song GH, et al. Environmental and sensitization variations among asthma and/or rhinitis patients between 2008 and 2018 in China [J]. *Clin Transl Allergy*, 2022, 12(2): e12116.
- [7] Li J, Sun B, Huang Y, et al. A multicentre study assessing the prevalence of sensitizations in patients with asthma and/or rhinitis in China [J]. *Allergy*, 2009, 64(7): 1083-1092.
- [8] Nittner-Marszalska M, Kopec A, Foks-Ciekalska A, et al. Monitoring of molecular profiling of allergen-antibody responses in HDM-immunotherapy patients [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2022, 18(7): 2148815.
- [9] 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.
- [10] 陈浩, 纪平, 杨林, 等. 尘螨诱发的变应性鼻炎患者的组分特征 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2023, 37(6): 442-447.
- [11] Zhao L, Zhang Y, Zhang S, et al. The effect of immunotherapy on cross-reactivity between house dust mite and other allergens in house dust mite-sensitized patients with allergic rhinitis [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2021, 17(9): 969-975.
- [12] Rodríguez-Domínguez A, Berings M, Rohrbach A, et al. Molecular profiling of allergen-specific antibody responses may enhance success of specific immunotherapy [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 146(5): 1097-1108.
- [13] Gellrich D, Eder K, Högerle C, et al. De novo sensitization during subcutaneous allergen specific immunotherapy-an analysis of 51 cases of SCIT and 33 symptomatically treated controls [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 6048.
- [14] Nittner-Marszalska M, Kopec A, Foks-Ciekalska A, et al. Monitoring of molecular profiling of allergen-antibody responses in HDM-immunotherapy patients [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2022, 18(7): 2148815.
- [15] Baron-Bodo V, Batard T, Nguyen H, et al. Absence of IgE neosensitization in house dust mite allergic patients following sublingual immunotherapy [J]. *Clin Exp Allergy*, 2012, 42(10): 1510-1518.
- [16] Lai X, Li J, Xiao X, et al. Specific IgG4 production during house dust mite immunotherapy among age, gender and allergic disease populations [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2013, 160(1): 37-46.
- [17] Zhao D, Lai X, Tian M, et al. The functional IgE-blocking factor induced by allergen-specific immunotherapy correlates with IgG4 antibodies and a decrease of symptoms in house dust mite-allergic children [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2016, 169(2): 113-120.
- [18] Chen KW, Ziegelmayer P, Ziegelmayer R, et al. Selection of house dust mite-allergic patients by molecular diagnosis may enhance success of specific immunotherapy [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 143(3): 1248-1252. e12.

(收稿日期: 2023-09-27 修回日期: 2024-01-24)