

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.03.015

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210915.1732.002.html\(2021-09-16\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210915.1732.002.html(2021-09-16))

单一屋尘螨与双螨变应原免疫治疗的安全性分析*

蒲西^{1,2},周薇²,曾越²,刘书楠²,傅远瑜²,曾小丽²,李双²,田静²,周维康^{1,2△},曾丹^{2▲}

(1.西南医科大学附属医院皮肤科,四川泸州 646000;2.重庆市人民医院过敏反应科 400010)

[摘要] **目的** 探讨使用单一屋尘螨与双螨变应原特异性免疫治疗(AIT)的安全性及可能的全身不良反应危险因素。**方法** 观察记录使用单一屋尘螨变应原注射液和双螨变应原注射液的尘螨过敏患者在 AIT 期间不良反应发生的情况,分析对比两种变应原注射液的安全性。**结果** 64 例单一屋尘螨 AIT 患者共接受 2 726 次注射,有 26 例患者共发生 96 次全身不良反应,I 级反应占 79.17%;儿童($OR=3.927, P=0.011$)更易发生全身不良反应,其临床表现主要为咳嗽、咳痰、胸闷和鼻部症状。50 例双螨脱敏治疗患者共接受 1 534 次注射,有 8 例患者共发生过 13 次全身不良反应,Ⅲ级反应占 46.15%。发生过局部不良反应($OR=4.200, P<0.001$)的患者更易发生全身不良反应。两种皮下脱敏方式全身不良反应 80% 以上都为即时反应,在 5—7 月、10—11 月为全身不良反应的高发期。**结论** 单一屋尘螨注射液 AIT 全身不良反应发生率较双螨变应原注射液高,但双螨 AIT 患者更易发生严重过敏反应。

[关键词] 变应原特异性免疫治疗;尘螨;变应原疫苗;安全性;不良反应**[中图分类号]** R392.8**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2022)03-0432-06

Safety analysis of systemic reactions in immunotherapy of single house dust mite and double mite allergen*

PU Xi^{1,2}, ZHOU Wei², ZENG Yue², LIU Shunan², FU Yuanyu², ZENG Xiaoli², LI Shuang², TIAN Jing², ZHOU Weikang^{1,2△}, ZENG Dan^{2▲}

(1. Department of Dermatology, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China; 2. Department of Allergy, Chongqing General Hospital, Chongqing 400010, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the safety and possible risk factors of systemic reaction in Allergen specific immunotherapy(AIT) with single house dust mite allergen and double mite allergen. **Methods** The adverse reactions of house dust mite allergic patients using single house dust mite allergen injection and double mite allergen injection during AIT were observed and recorded. The safety of the two allergen injections was analyzed and compared. **Results** A total of 2726 injections were given to 64 patients with single house dust mite allergen during AIT, and 96 systemic reactions occurred in 26 patients, accounting for 79.17% with grade I reactions. Children were more prone to systemic reactions ($OR=3.927, P=0.011$), whose clinical manifestations mainly included cough and sputum, chest tightness and nasal symptoms. A total of 1 534 injections were given to 50 patients with double mite allergen, 8 patients had 13 systemic reactions, accounting for 46.15% with grade Ⅲ reactions. Patients who have had local reactions were more likely to have systemic reactions ($OR=4.200, P<0.001$). More than 80% of the systemic reactions of the two subcutaneous desensitization methods were immediate reactions, and the high incidence period of systemic reactions was from May to July and from October to November. **Conclusion** The incidence of systemic adverse reactions treated with single house dust mite injection was higher than that with double mite allergen injection during AIT, but patients with dual dust mite injection AIT were more prone to severe allergic reactions.

[Key words] allergen specific immunotherapy; dust mite; allergen vaccine; safety; adverse reactions

* 基金项目:重庆市卫生健康委重点课题(2015XMSB00025);重庆市渝中区科委集成示范与成果转化项目(20150404)。 作者简介:蒲西(1994—),在读硕士研究生,主要从事环境过敏原、免疫性皮肤病的研究。 △ 通信作者, E-mail: zhoudz0506@163.com。 ▲ 共同通信作者, E-mail: zengdan0510@163.com。

过敏性疾病影响着患者社会生活、睡眠、学习和工作,已经成为全球健康问题^[1]。变应原特异性免疫治疗(AIT)作为过敏性疾病一线治疗方案,是目前唯一有可能通过免疫调节作用改变过敏患者免疫机制及自然进程的治疗方法^[2]。基础和临床研究均证实了 AIT 治疗过敏性疾病的有效性和安全性,但其最大缺点是在治疗过程中可能发生过敏反应,严重的全身不良反应可出现过敏性休克,威胁患者生命安全。由于 AIT 的方案各不相同,且受地区、环境、人种的影响,不同研究报道的全身不良反应发生率也有很大差异^[3]。变应原提取物、治疗方案和伴随的疾病/药物、注射后观察时间不足等都可能成为全身不良反应发生的危险因素^[4]。

尘螨(HDMs)是我国最常见的吸入性变应原,HDMs 的两个主要种类是屋尘螨和粉尘螨,大多数 HDMs 过敏患者对这两种变应原都是共同致敏的,HDMs 也是引起过敏性鼻炎(AR)和过敏性哮喘的重要原因^[5-6]。目前市面上有多种脱敏制剂可供选择,其中单一屋尘螨(100%屋尘螨疫苗)与双螨(50%粉尘螨、50%屋尘螨混合制剂)变应原注射液使用最为广泛。WHO 认为,当患者同时对两种存在交叉反应的变应原过敏时,选取单一变应原制剂或两种变应原混合制剂进行 AIT,其长期疗效没有显著差异^[7],故在选择脱敏制剂时,安全性就显得极为重要。本研究通过观察对比在重庆市人民医院过敏反应科使用单一屋尘螨与双螨变应原注射液的尘螨脱敏患者在治疗过程中的不良反应,分析可能与不良反应发生的相关因素,了解其安全性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

患者来自 2016 年 1 月至 2020 年 1 月就诊于重庆市人民医院过敏反应科的尘螨过敏患者。根据 AR 及其对哮喘的影响(ARIA)指南^[8],经过敏专科医生诊断为过敏性疾病且为 AIT 适应证患者,所有患者血清屋尘螨特异性 IgE(sIgE)检测均高于 0.7 ku/L(2 级以上,CAP Pharmacia,Uppsala,Sweden),皮肤点刺试验呈阳性反应(风团直径至少 3 mm;ALK,Hørsholm,Denmark)且症状评分为中重度。

1.2 方法

单一屋尘螨变应原注射液的皮下脱敏患者,使用丹麦 ALK-ABELLÓ 公司生产的标准化屋尘螨变应原疫苗(Alutard SQ),按照常规皮下脱敏方案进行治疗。起始阶段有 4 种浓度:1 号瓶 100 SQ-U/mL、2 号瓶 1 000 SQ-U/mL、3 号瓶 10 000 SQ-U/mL、4 号瓶 100 000 SQ-U/mL,维持阶段浓度为 100 000 SQ-U/mL。使用双螨变应原注射液的皮下脱敏患者采用德国默克集团 Allergopharma 公司生产标准化双螨变应原疫苗(NHD),按其常规皮下脱敏方案进行治

疗。起始阶段有 3 种浓度,1 号瓶 50 TU/mL、2 号瓶 500 TU/mL、3 号瓶 5 000 TU/mL,维持阶段 5 000 TU/mL。起始治疗阶段每周上臂外侧皮下注射疫苗 1 次,连续治疗至维持治疗阶段,维持阶段一般是每 4~6 周注射 1 次。如注射时出现较重的局部不良反应或全身不良反应,则根据过敏专科医生评估减量或按上次注射剂量重复注射 1 次。患者须在注射前 0.5~2.0 h 口服氯雷他定片,每次注射前需完善呼气峰值流速(PEF)并记录,观察患者注射部位皮肤情况,每次注射后,患者须在科室观察 30 min,并再次完善峰流速,对比注射之前的数值以避免发生气管痉挛,以防止不良反应的发生。若患者发生不良反应,则需详细记录不良反应情况。

脱敏治疗前患者完善皮肤点刺试验(SPT)、sIgE、总 IgE(tIgE)的检测,根据点刺试验判断患者是否多重敏感,屋尘螨 sIgE \geq 17.5 ku/L 被认为是强致敏反应。本研究已获得重庆市人民医院伦理委员会的批准[伦审(科研)第 S2020-115-01],并通过免除知情同意书申请。

1.3 不良反应

按照欧洲变态反应和临床免疫学学会(EAACI)不良反应判定标准由专业人员对不良反应进行判断^[9]。不良反应分为局部和全身不良反应,局部不良反应主要包括注射部位局部皮肤瘙痒、红晕、肿胀、硬结、坏死等。全身不良反应分为 5 级,0 级:无症状;Ⅰ级:轻度全身不良反应,局限性荨麻疹、鼻炎或轻度哮喘(PEF 较基线下降小于 20%);Ⅱ级:中度全身不良反应,发生缓慢(>15 min),出现全身荨麻疹和(或)中度哮喘(PEF 下降 20%~40%);Ⅲ级:严重(非致命)的全身不良反应,发作迅速(<15 min)出现全身荨麻疹、血管性水肿或严重哮喘(PEF 下降大于 40%);Ⅳ级:过敏性休克,迅速出现全身瘙痒、潮红、红斑、全身荨麻疹、喘鸣(血管性水肿)、哮喘发作、低血压休克等,需要抢救治疗。Ⅴ级:死亡。注射后 30 min 内发生为即刻反应,30 min 后为延迟反应。

1.4 统计学处理

使用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析,正态分布连续数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布连续数据以中位数[四分位数范围(IQR)]表示。均数比较采用两个独立样本比较的 t 检验,非参数值比较采用 χ^2 检验和 Mann-Whitney U 检验。计算各组间的优势比(OR),产生 95%的置信区间以评估潜在的相关性。在多变量分析中,采用 logistic 回归分析对因变量全身不良反应的危险因素进行评估。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入患者基本情况

本研究共纳入单一屋尘螨组 AIT 患者 64 例,双

螨组 AIT 患者 50 例。单一屋尘螨 AIT 患者,男 35 例,女 29 例;平均开始治疗年龄(21.0±11.5)岁;tIgE 为 238.0(101.0~480.0)ku/L,sIgE 为 31.4(18.0~87.3)ku/L,sIgE/tIgE 为(14.8±7.6)%;47 例患者为 sIgE 强致敏;46 例患者为变应原多重敏感;22 例患者合并有过敏性哮喘。双螨 AIT 患者中,男 32 例,女 18 例;平均开始治疗年龄(20.0±12.7)岁;tIgE 为 399.5(172.0~648.0)ku/L,sIgE 为 43.3(10.2~83.5)ku/L,sIgE/tIgE 为(12.4±7.3)%;37 例患者为 sIgE 强致敏;40 例患者为变应原多重敏感;14 例患者合并有过敏性哮喘。两组患者基本情况差异均无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 单一屋尘螨和双螨发生不良反应情况及对比

64 例单一屋尘螨 AIT 患者共接受 2 726 次注射,

40 例患者共出现过局部不良反应 120 次;其中有 26 例患者共发生 96 次 AIT 全身不良反应,76 次(79.17%)为 I 级反应,17 次(17.71%)为 II 级反应,仅有 3 次(3.09%)为 III 级反应;另外,96 次全身不良反应中,77 次(80.21%)为即刻反应;起始阶段发生不良反应 42 次,其中 34 次(80.95%)是在注射 4 号瓶浓度期间,54 次发生在维持阶段。50 例双螨 AIT 患者共接受 1 534 次注射,18 例患者共出现过局部不良反应 48 次;有 8 例患者共发生过 13 次全身不良反应,I 级反应 5 次(38.46%),II 级反应 2 次(15.38%),III 级反应 6 次(46.15%);另外,13 次全身不良反应中,即刻反应 11 次(84.62%);有 4 次发生在起始阶段注射期间,均为 3 号瓶浓度,9 次发生在维持阶段,见表 1。

表 1 不良反应发生情况

项目	单一屋尘螨($n=64$)	双螨($n=50$)	P
总注射次数(n)	2 726	1 534	
局部不良反应患者[$n(\%)$]	40(62.50)	18(36.00)	0.005
局部不良反应次数/总注射次数[$n(\%)$]	120(4.40)	48(3.13)	0.040
发生全身不良反应患者[$n(\%)$]	26(40.63)	8(16.00)	0.004
全身不良反应次数/总注射次数[$n(\%)$]	96(3.52)	13(0.85)	<0.001
I 级反应次数	76(2.79)	5(0.32)	<0.001
II 级反应次数	17(0.62)	2(0.13)	0.020
III 级反应次数	3(0.11)	6(0.39)	0.055

2.3 全身不良反应的具体症状

单一屋尘螨 AIT 患者全身不良反应临床表现主要为咳嗽咳痰、胸闷和鼻部症状,其中 1 例患者在注射后出现 3 次胃部不适。而值得注意的是双螨 AIT 患者中,出现局部或全身荨麻疹症状最为常见。大部分患者给予雾化吸入糖皮质激素和短效 β_2 受体激动剂后可得到缓解,见表 2。

2.4 不良反应发生的危险因素

性别、tIgE、sIgE、sIgE/tIgE、sIgE 强致敏、敏感状态、伴哮喘史与发生全身不良反应无显著相关性,单一屋尘螨 AIT 患者中,儿童($P=0.010$)、局部不良反应($P=0.049$)与全身不良反应发生有相关性,见表 3。进一步对年龄(儿童)、性别(男)、sIgE(强致敏)、多重敏感(多敏)、诊断(伴哮喘)、伴有局部不良反应等因素进行 logistic 回归分析发现,儿童是单一屋尘螨 AIT 患者发生全身不良反应的危险因素($OR=3.927,P=0.011$),对其全身不良反应的发生有预测价值;局部不良反应($OR=4.200,P<0.001$)是双螨 AIT 患者发生全身不良反应的危险因素,其他因素未

发现相关性。

2.5 发生全身不良反应的时间分布

单一屋尘螨 AIT 发生全身不良反应月份分布较广泛,主要集中在 5—7 月(34.40%),其次在 10—11 月(24.00%);在双螨 AIT 的全身不良反应中,5—7 月(46.20%)和 11 月(23.10%)为全身不良反应高发时期,见图 1。

表 2 全身不良反应的具体表现[$n(\%)$]

全身不良反应表现	单一屋尘螨	双螨
鼻塞、鼻痒、流涕、喷嚏	15(0.55)	1(0.07)
咽痒、咽痛	12(0.44)	4(0.26)
咳嗽、咳痰	36(1.32)	2(0.13)
胸闷	35(1.28)	4(0.26)
气喘	5(0.18)	0
哮喘音	7(0.26)	0
眼痒、眼痛	4(0.15)	1(0.07)
局部、全身荨麻疹	7(0.26)	9(0.59)
胃部不适	3(0.11)	0

表 3 发生全身不良反应与未发生全身不良反应患者的差异

项目	单一屋尘螨			双螨		
	发生全身不良反应(n=26)	未发生不良反应(n=38)	P	发生全身不良反应(n=8)	未发生不良反应(n=42)	P
开始治疗时间[n(%)]			0.010			0.778
儿童	16(61.54)	11(28.95)		5(62.50)	24(57.14)	
成人	10(38.46)	27(71.05)		3(37.50)	18(42.86)	
男[n(%)]	14(53.85)	21(55.2)	0.911	5(62.5)	27(64.29)	0.923
tIgE[M(P ₂₅ ,P ₇₅),ku/L]	238.0(112.0~407.0)	233.5(99.2~494.5)	0.788	498.0(49.3~821.0)	210.0(147.0~645.0)	0.819
sIgE[M(P ₂₅ ,P ₇₅),ku/L]	60.4(18.0~100.0)	28.4(17.3~65.4)	0.326	64.2(6.9~93.0)	42.6(10.9~82.9)	0.702
sIgE/tIgE($\bar{x}\pm s$,%)	15.5±8.4	14.4±6.8	0.630	12.3±6.0	12.1±7.6	0.940
sIgE[n(%)]			0.602			0.944
强致敏	20(76.92)	27(71.05)		6(75.00)	31(73.81)	
非强致敏	6(23.08)	11(28.95)		2(25.00)	11(26.19)	
敏感状态[n(%)]			0.697			0.700
单敏	8(30.77)	10(26.32)		2(25)	8(19.05)	
多敏	18(69.23)	28(73.68)		6(75)	34(80.95)	
哮喘史[n(%)]			0.973			0.514
不伴哮喘史	17(65.38)	25(65.79)		5(62.5)	31(73.81)	
伴哮喘史	9(34.62)	13(34.21)		3(37.5)	11(26.19)	
局部不良反应患者[n(%)]			0.049			<0.001
不伴局部不良反应	6(23.08)	18(47.37)		0(0)	32(76.19)	
伴局部不良反应	20(76.92)	20(52.63)		8(100)	10(23.81)	

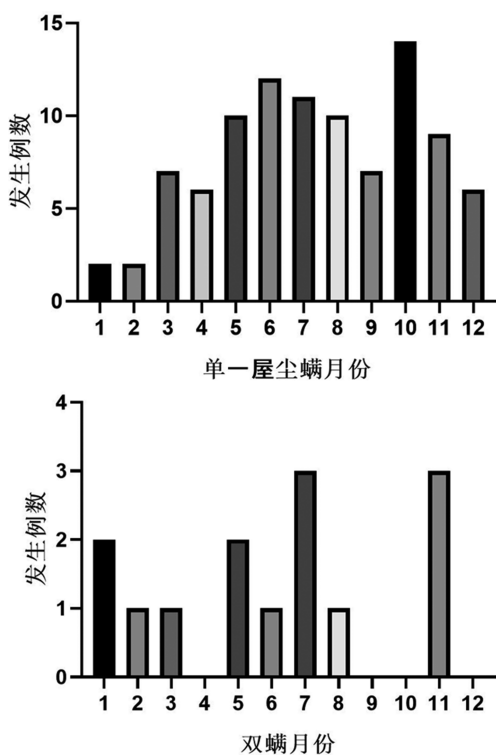


图 1 发生全身不良反应的时间分布

3 讨论

AIT 在我国已有 50 多年的应用历史,基础和临床研究均证实了其有效性及安全性,但因为可能会出现严重的过敏反应,引起了患者和过敏专科医生高度

关注。尽管这 2 种 HDMs 变应原制剂已经在临床试验中证明了它们的有效性和安全性,但通常是与安慰剂或甚至自我对照组进行比较^[10-12],两者安全性进行对比的研究较少。一项对比单一屋尘螨和双螨 AIT 儿童 AR 疗效的研究中认为使用这两种疫苗进行 AIT,其长期疗效并没有实际上的差别^[13],故在选择脱敏制剂时,两种脱敏制剂的安全性就显得极为重要。

在本研究中,单一屋尘螨 AIT 全身不良反应发生率(40.63%)远高于双螨(16.00%),其中以 I 级反应为主(79.17%)。此前一项对 129 例中国尘螨患者使用单一屋尘螨 AIT 的调查中,其全身不良反应发生率为 43.40%^[14],与本研究结果相近。本研究中双螨 AIT 虽然较少发生全身不良反应,但更易发生严重的过敏反应,III 级反应发生率为 0.39%,13 次全身不良反应中有 6 次为 III 级反应(46.15%),其发生 III 级反应的概率约为单一屋尘螨的 4 倍。一项纳入 217 例使用双螨 AIT 患者的研究中,III 级及以上全身不良反应率为 0.43%^[15],与本研究结果相似。本研究统计结果中,单一屋尘螨 AIT 患者全身不良反应症状以鼻部症状和哮喘发作为主,双螨 AIT 患者以局部或全身荨麻疹症状为主,与之前研究结果相似^[16-17];另一项使用双螨 AIT 患者的研究中,全身不良反应症状则主要以鼻部症状为主^[18]。在注射后应特别注意观察患

者症状,特别是双螨治疗患者,一旦患者出现全身不良反应早期症状和体征,就应警惕是否发生了严重的过敏反应,提前做好抢救措施。

在两者的相同点上,单一屋尘螨和双螨 AIT 患者均超过 80% 为即刻反应,且即刻反应往往比延迟反应更为严重,故在注射后观察 30 min 是极为重要的,这需要患者的积极配合,须告知患者其重要性。本研究结果显示在起始阶段发生的全身不良反应易发生在注射最高浓度瓶号期间,单一屋尘螨起始阶段发生的全身不良反应中 80.95% 发生在 4 号瓶期间,双螨起始阶段全身不良反应均发生在 3 号瓶期间,此前研究也发现在最高浓度注射期间易发生全身不良反应^[19-20]。因此,在患者进行高浓度瓶号注射前需做好安全评估,注射后严密观察。

本研究结果显示,单一屋尘螨 AIT 的患者,儿童($OR=3.927, P=0.011$)是其发生全身不良反应的危险因素;双螨 AIT 患者发生过局部不良反应($OR=4.200, P<0.001$)的患者更易发生全身不良反应。此前的研究中,使用单一屋尘螨 AIT 的研究也提出全身不良反应在儿童中比在成人中更常见^[14]。考虑患儿可能对过敏原更敏感,对过敏原提取物的耐受性较低,容易过敏,且患儿在注射时更易紧张,医师及家长应对患儿进行心理疏导及健康教育指导。本研究结果表明,局部不良反应是发生全身不良反应的预测因子,这与之前许多研究的结果相一致^[11,21]。还有研究认为发生过大局部不良反应的患者可能会增加未来发生全身不良反应的风险^[22]。但也有研究报道局部不良反应不能预测全身不良反应^[23],因此目前关于局部不良反应是否能预测全身不良反应的发生尚无定论。EAACI 过敏原免疫治疗指南建议如果注射部位出现扩大的局部不良反应[直径大于 10 cm 的红色和(或)肿胀],过敏专科医师可酌情调整下一次注射的给药方案,当局部不良反应发生时,可以使用 H1-抗组胺药物来减少局部不良反应的频率和严重程度(A 级推荐),但这种预防性治疗不能预防以后全身不良反应的发生^[24]。局部不良反应是否是全身不良反应发生的危险因素,还需要进一步研究评估研究。但在临床治疗过程中,对于发生过局部不良反应的患者,过敏专科医生应予以更多的观察,并对患者做好安全教育。

在本研究中,5-7 月、10-11 月发生全身不良反应频率较高。一项中国的流行病学调查显示,气候因素可能通过对当地过敏原的影响间接影响过敏性疾病患病率,重庆地区最主要的过敏原为尘螨^[25],且重庆地处盆地,空气湿润,5-7 月、10-11 月时降雨量大,给尘螨繁殖提供了良好的环境,这可能是导致该时间段不良反应发生率较高的原因。在梅雨潮湿季节应提醒患者做好防护措施,尽量减少过敏原的接触。

哮喘一直被认为是全身不良反应发生的关键危险因素,特别是失控的哮喘显然与严重甚至致命的全身不良反应有关^[3]。但在本研究未发现其相关性,这可能与本研究纳入的患者哮喘症状较轻,且哮喘均已控制有关。同时本研究也没有发现性别、tIgE、sIgE、sIgE/tIgE、sIgE 强致敏、敏感状态与发生全身不良反应发生的相关性。

皮下脱敏患者全身不良反应的发生与多种因素相关,故在治疗前对患者自身情况进行详细了解,对患者脱敏治疗的安全进行评估,以及对患者的严格管理,细心指导显得极为重要,这需要过敏专科医生和患者共同参与。

本研究存在一些局限性,由于为回顾性研究,病例数量较少,得出的结论可能存在误差,目前关于单一屋尘螨和双螨 AIT 的安全性研究较少,因此要探究 AIT 不良反应的危险因素还需要更多大样本、多中心的研究。

综上所述,单一屋尘螨 AIT 发生全身不良反应发生率较双螨高,但双螨 AIT 更易发生严重过敏反应;全身不良反应大部分为即刻反应,在最高浓度瓶号注射期间更易发生;儿童为单一屋尘螨 AIT 全身不良反应的危险因素;局部不良反应为双螨 AIT 全身不良反应的危险因素;梅雨潮湿季节为尘螨过敏患者全身不良反应的高发期。

参考文献

- [1] BOUSQUET J, ANTO J M, BACHERT C, et al. Allergic rhinitis[J]. Nat Rev Dis Primers, 2020,6(1):95.
- [2] DRAZDAUSKAITÉ G, LAYHADI J A, SHAMJI M H. Mechanisms of allergen immunotherapy in allergic rhinitis[J]. Curr Allergy Asthma Rep, 2020,21(1):2.
- [3] BERNSTEIN D I, 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.
- [4] SÁNCHEZ-BORGES M, BERNSTEIN D I, CALABRIA C. Subcutaneous immunotherapy safety: incidence per surveys and risk factors[J]. Immunol Allergy Clin North Am, 2020,40(1):25-39.
- [5] BECKER S, SCHLEDERER T, KRAMER M F, et al. Real-Life study for the diagnosis of house dust mite allergy-the value of recombinant Allergen-Based IgE serology[J]. Int Arch

- Allergy Immunol, 2016, 170(2):132-137.
- [6] JY K, RHEE C S, CHO S H, et al. House dust mite sublingual immunotherapy in children versus adults with allergic rhinitis[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2021, 35(1):9-16.
- [7] JUTEL M, BRÜGGENJÜRGEN B, RICHTER H, et al. Real-world evidence of subcutaneous allergoid immunotherapy in house dust mite-induced allergic rhinitis and asthma [J]. *Allergy*, 2020, 75(8):2050-2058.
- [8] BROZEK J L, BOUSQUET J, AGACHE I, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines-2016 revision[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 140(4):950-958.
- [9] AGACHE I. EAACI guidelines on allergen immunotherapy-Out with the old and in with the new[J]. *Allergy*, 2018, 73(4):737-738.
- [10] RAGUSA V F, 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.
- [11] UANG Y, WANG C, WANG X, et al. Efficacy and safety of subcutaneous immunotherapy with house dust mite for allergic rhinitis: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials [J]. *Allergy*, 2019, 74(1):189-192.
- [12] JUTEL M, RUDERT M, KREIMENDAHL F, et al. Efficacy and tolerability of a house dust mite allergoid in allergic bronchial asthma: a randomized dose-ranging trial[J]. *Immunotherapy*, 2018, 10(13):1149-1161.
- [13] LI J, WU Y, YANG Y, et al. The efficacy and safety of two commercial house dust mite extracts for allergic rhinitis: a head-to-head study [J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2019, 9(8):876-882.
- [14] LI Q, LI M, YUE W, et al. Predictive factors for clinical response to allergy immunotherapy in children with asthma and rhinitis [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2014, 164(3):210-217.
- [15] 柴若楠, 林小平, 谢华, 等. 阿罗格尘螨疫苗治疗儿童哮喘安全性评价[J]. *临床军医杂志*, 2012, 40(2):428-430.
- [16] EPSTEIN T G, LISS G M, BERENDTS K M, 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.
- [17] 廖旺, 陈亮, 白珺. 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, 11:1204-1208.
- [18] 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观察[J]. *中国医药科学*, 2020, 10(10):235-238, 245.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] GUR C P, KAHVECI M, ESENBAGA S, et al. Systemic and large local reactions during subcutaneous grass pollen immunotherapy in children [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2020, 31(6):643-650.
- [22] 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.
- [23] COOP C A. Local reactions from subcutaneous allergen immunotherapy [J]. *Immunotherapy*, 2013, 5(12):1339-1345.
- [24] ROBERTS G, PFAAR O, AKDIS C A, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: allergic rhinoconjunctivitis [J]. *Allergy*, 2018, 73(4):765-798.
- [25] 陈超, 周维康, 曾丹, 等. 重庆地区变态反应性疾病患者的变应原特征分析[J]. *重庆医科大学学报*, 2019, 44(1):94-99.