

变应性鼻炎的免疫治疗及进展

蒋运运^{1,2}, 皮丽宏², 刘玉东², 李 色², 张慧平², 屈永涛², 郭明丽^{2*}

¹河北北方学院研究生院, 河北 张家口

²河北省人民医院耳鼻咽喉科, 河北 石家庄

收稿日期: 2025年4月26日; 录用日期: 2025年5月19日; 发布日期: 2025年5月28日

摘 要

免疫治疗是针对变应性鼻炎病因的一种治疗方式, 包括特异性免疫治疗和非特异性免疫治疗。特异性免疫治疗是唯一可以阻止疾病进展, 降低变应性鼻炎继发为哮喘风险的方法, 包括皮下免疫治疗、舌下免疫治疗和淋巴结内免疫治疗等方式; 非特异性免疫治疗包括单克隆抗体生物制剂、Toll样受体激动剂等方式。本文就上述治疗及进展进行阐述。

关键词

变应性鼻炎, 特异性免疫治疗, 皮下免疫治疗, 淋巴结内免疫治疗, 非特异性免疫治疗

Progress on Immunotherapy for Allergic Rhinitis

Yunyun Jiang^{1,2}, Lihong Pi², Yudong Liu², Se Li², Huiping Zhang², Yongtao Qu², Mingli Guo^{2*}

¹Graduate School of Hebei North University, Zhangjiakou Hebei

²Department of Otorhinolaryngology (ENT), Hebei Provincial People's Hospital, Shijiazhuang Hebei

Received: Apr. 26th, 2025; accepted: May 19th, 2025; published: May 28th, 2025

Abstract

Immunotherapy is a form of treatment that targets the cause of allergic rhinitis, including both allergen-specific and non-specific immunotherapy. Allergen-specific immunotherapy is the only way to stop the progression of the disease and reduce the risk of allergic rhinitis becoming asthma. Allergen-specific immunotherapy includes subcutaneous immunotherapy, sublingual immunotherapy, and intralymphatic immunotherapy; non-specific immunotherapy includes biological agents of monoclonal antibodies and toll-like receptors agonists. This article describes the above immunotherapy and

*通讯作者。

文章引用: 蒋运运, 皮丽宏, 刘玉东, 李色, 张慧平, 屈永涛, 郭明丽. 变应性鼻炎的免疫治疗及进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(5): 2170-2177. DOI: 10.12677/acm.2025.1551605

progress.

Keywords

Allergic Rhinitis, Allergen-Specific Immunotherapy, Subcutaneous Immunotherapy, Intralymphatic Immunotherapy, Non-Specific Immunotherapy

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)是指特异性个体接触过敏原后,主要通过免疫球蛋白 E(IgE)的作用,引起的鼻黏膜非感染性慢性炎症性疾病[1]。AR 的典型症状为阵发性打喷嚏、流清涕、鼻痒和鼻塞;可伴有眼部症状,包括眼痒、流泪、眼红和灼热感等。全球范围内 10%~40%的人口受 AR 的影响,其中伴有哮喘患者约 15%~18% [2],严重影响了患者的日常生活,睡眠、工作、心理及社交等。AR 的治疗原则是“四位一体,防治结合”,包括环境控制、药物治疗、免疫治疗和健康教育。免疫治疗包括特异性免疫治疗(allergen-specific immunotherapy, AIT)和非特异性免疫治疗,其中 AIT 是唯一可以阻止疾病进展,降低 AR 继发哮喘风险的方法[1]。本文就 AR 免疫治疗及进展进行综述。

2. 特异性免疫治疗

AIT 即脱敏治疗,指给与患者逐步增加剂量的过敏原提取物(治疗性疫苗),诱导机体免疫耐受,使患者再次接触相应过敏原时症状明显减轻,甚或不产生临床症状[1],世界卫生组织推荐其为:“可以改变过敏性疾病的自然进程,唯一可针对病因治疗过敏性疾病并产生长期疗效的手段[1]”,主要包括皮下免疫(SCIT)、舌下免疫(SLIT)、淋巴结内免疫(ILIT)及表皮免疫(EPIT)等方式。

2.1. 皮下免疫治疗

1911 年, Noon [3]首次使用皮下注射花粉变应原制剂的方式治疗 AR,并认为此方式能有效控制 AR 症状。1954 年, Frankland 首次进行了花粉变应原制剂的对照试验,证实了 SCIT 的有效性[4]。之后国内外大量研究证实了 SCIT 的有效性、安全性以及远期效果,认为其疗效优于其他几种 AIT,是 AR 治疗的金标准。SCIT 的疗程分为剂量累加阶段和剂量维持阶段,根据剂量累加阶段的不同,分为常规免疫和加速免疫,加速免疫包括集群免疫(Cluster immunotherapy, CIT)、冲击免疫(Rush immunotherapy, RIT) [5]。常规免疫治疗的剂量累加阶段为 8~15 周,一般每次治疗注射 1 针,每周治疗 1 次;剂量维持阶段,每 4~8 周注射 1 次,为维持剂量。其总疗程一般为 3~5 年,因治疗过程漫长,严重影响治疗意愿,许多患者因各种原因中断治疗,SCIT 的总依从率仅为 77%,最低可至 23%,多数低于 75% [6],因此影响疗效。为了缩短疗程、提高患者依从性,开始尝试 CIT 和 RIT。CIT 的剂量累加阶段缩短至 7 周,每周治疗 1 次,每次治疗注射 2 针以上,随后进入维持阶段。RIT 的剂量累加阶段仅需 7 天,根据患者情况每 1~3 小时注射 1 针,甚至可每 15~60 分钟注射 1 针[7]。CIT 可能的机制是调节 Th1/Th2 的失衡,减少嗜酸性粒细胞的活化,从而改善症状;RIT 可能的机制是快速和有效的诱导 Th1 应答,增加 IL-10 的产生,从而促进 IgG 增加,进而控制患者症状[8]。尽管 SCIT 的三种方式,可能的免疫治疗机制有所不同,但共同机制是平衡辅助 T 细胞(Th)和调节 T 细胞(Tregs),诱导外周 T 细胞耐受,减少 IL-4、IL-5、IL-13 等促炎因

子产生, 增加 IL-10 等抑炎因子生成, 使得 IgE 转化为 IgG, 从而改善症状[7]。研究显示, 常规免疫、CIT 和 RIT 的总有效率分别为 66.67%、64.29%和 89.29%, 提示常规与 CIT 疗效相当, RIT 疗效优于二者[5]。常规免疫的全身不良反应(adverse reactions, AE) 4.4%~9.76%, 局部 AE 1.31%~27.3%; CIT 的全身 AE 1.5%~9.84%, 局部 AE 5.1%~25.1%, RIT 的全身 AE 14.86%~27% [9]-[12]。综合考虑疗效和安全性, RIT 大大缩减了疗程, 但增加了全身 AE 发生率, 而 CIT 缩短治疗周期的同时, 保持了良好的安全性, 更多患者选择 CIT。研究显示, AIT 可以减少单一变应原发展为多重变应原以及 AR 继发哮喘的可能。AIT 患者同非 AIT 患者相较, 哮喘发生率降低 20.3%~27%, 新致敏原发生率降低 33.2% [13] [14]。

2.2. 淋巴结内免疫治疗

在 T 细胞和 B 细胞的分化发育过程中, T 细胞受体(TCR)和 B 细胞受体(BCR)基因片段发生重新排列和组合, 产生数量巨大、能识别特异性抗原的 TCR 和 BCR, 抗原呈递细胞将抗原呈递给大约 107 个 T 细胞和 B 细胞才能诱发免疫应答。变应原制剂为非颗粒抗原, SCIT 将变应原制剂注射到皮下, 注射剂量中仅有 1/千至 1/10 万能够引流至淋巴结, 这会影响免疫应答效果[15]。动物试验表明, 直接将变应原制剂注射入淋巴结可以高效诱导 CD8 T 细胞反应, 较 SCIT 增强 106 倍[16]。将等量 99mTc 标记的人免疫球蛋白直接注入小鼠的腹股沟淋巴结和腹股沟区皮下, 1.5 小时后检测两组的腹股沟淋巴结内抗原剂量, 淋巴结组是皮下组的 100 倍, 17 小时后约 10 倍[17]。在人体淋巴结内和皮下注射放射性示踪蛋白有类似的结果[15]。并且淋巴结中几乎没有肥大细胞和嗜碱性粒细胞, 因此 ILIT 引起潜在 AE 发生率更低[18-19]。此外, 小鼠中淋巴内免疫诱导 Th1 依赖性 IgG 亚类应答比 SCIT 高 10 倍以上, 同时增强 IL-2、IL-4、IL-10 和 IFN- γ 的分泌, 总体上产生更强的 Th1、Th2 和 Tregs 反应, 而所需的变应原剂量仅为皮下注射剂量的 1/100, 不仅减少变应原注射次数和剂量, 而且提高了 AIT 的疗效和安全性[17]。由于淋巴结的感觉神经少, ILIT 注射时, 仅能感受刺入皮肤的感觉, 因此, 淋巴结内注射的疼痛与皮下注射的疼痛相当。且由于皮下淋巴结的皮质旁区是低回声, 超声检查很容易定位, 几分钟便能完成注射, 这可以提高患者的依从性[20]。

Senti [20] 2000 年首次进行 ILIT 临床试验, 观察 ILIT 对蜜蜂毒过敏的疗效和安全性。第一组 12 名患者, 注射 3 次, 分别间隔 14 天, 均未发生 AE; 第二组 67 名患者分两组, 随机接受不同剂量的 4 次注射, 均分别间隔 28 天, 39 名至少发生 1 次 AE, 考虑其中 37 名的 AE 与所用变应原制剂有关, 其中轻度 29 例, 中重度 12 例, 不同剂量组发生 AE 的概率相似。上述 79 名患者, 53 人再次接受蜜蜂叮咬, 与治疗前相比, III 和 IV 级全身过敏反应减少 69.8%。Senti [18]另将 165 名草花粉 AR 患者随机分为两组, SCIT 组 54 例患者, 32 例完成 3 年的治疗, 依从性 59.25%; ILIT 组 58 例患者, 均接受了完整的治疗, 即 2 个月、3 次注射, 依从性 100%。在治疗的前 4 个月, SCIT 组出现轻度 AE 33.3% (18/54 例), 重度 AE 3.7% (2 例/54 例); ILIT 组轻度 AE 10.3% (6/58 例)。治疗前、治疗 4 个月、1 年、3 年后使用草花粉对所有患者进行鼻腔激发试验, 治疗前, 两组对草花粉的敏感浓度相似; 治疗 4 个月后 ILIT 组引起鼻症状所需的花粉浓度增加约 10 倍, 最大花粉耐受浓度明显升高, 而 SCIT 组持续治疗 1 年后才明显升高; 治疗 3 年后, 两组最大花粉耐受浓度相似, 表明 ILIT 诱导免疫耐受早于 SCIT, 两组免疫耐受持久性效果相当。2 组不同时期的症状评分改善无显著差异。19 年后, 追踪随访上述患者[21], 无症状或鼻、眼部症状减轻者 ILIT 组 76% (19/25 例), SCIT 组 79% (23/29 例), 提示 ILIT 长期疗效与 SCIT 相当。在一项随机双盲 ILIT 试验中[22], 给猫毛过敏者分别淋巴结注射猫过敏原制剂和明矾盐水。实验组 3 次注射后, 患者即可耐受猫皮屑提取物的鼻腔刺激, 与小鼠试验结果相符[18], 实验组和对照组均未发生 AE。治疗结束 2 个月后, 猫过敏制剂组的鼻腔耐受性增加 74 倍, 约是安慰剂组的 25 倍。同时实验组的猫皮屑特异性 IgG4 水平提高了 5.66 倍, 可能与刺激 Tregs 反应有关。Hylander [19] [23]分别进行了一次 ILIT 与

SCIT、两次 ILIT 与安慰剂的临床试验, ILIT 组均未发生 AE, SCIT 组局部 AE 为 71.43% (5/7 例)。ILIT 组视觉模拟量表评分改善较安慰剂改善显著。ILIT 组治疗 3 个月后血清中特异性 IgE 水平下降趋势与 SCIT 组治疗 3 年后相似; 治疗 3 个月后, ILIT 组症状评分改善(5.5 ± 1.40 分)与 SCIT 组改善(6.1 ± 0.30 分)相当。

据报道, Witten [24]等人进行的草花粉 AR 患者 ILIT 治疗间隔周期为 2 周, 结果显示患者症状和药物评分无明显改善。依据于免疫学, 4 周的间隔时间形成的 T 细胞和 B 细胞具有更高的亲和力, 能更好地促进抗原特异性免疫反应的发生发展, 因此国外 ILIT 开展至今, 更多采用间隔 4 周进行淋巴结注射, 多选择腹股沟淋巴结内[18][19][23][25]。考虑到腹股沟淋巴结较为隐私, 结合 AR 主要由颈部淋巴结途径引流变应原, 颈部淋巴结与变应性鼻炎的可能免疫耐受机制关系更为密切。2019 年关凯等[26]-[28]开始采用颈部淋巴结内注射, 沿用了国外间隔 4 周 3 次注射的治疗周期, 结果显示颈部淋巴结内免疫注射总疗效为 75%, AE 发生率 2.78%~16.67%, 同期 SCIT 的 AE 发生率为 19.63%; ILIT 组完成率 96%, SCIT 组完成率 76%; 治疗 1 年后 ILIT 组与 SCIT 组总症状评分(total system score, TSS)改善差异无统计学意义[ILIT 组(18.0 ± 8.6)分, SCIT 组(18.1 ± 8.8)分], 但 3 年的远期效果显示, ICLIT 组的 TSS 评分较治疗前改善(10.3 ± 11.2)分, 低于 SCIT 组的改善值(21.9 ± 11.0)分, 差异有统计学意义。综上 ILIT 短期疗效与 SCIT 相当, 长期疗效低于 SCIT, 注射次数少, 治疗周期短, 可以减轻患者经济压力, 有效提高患者依从性。

2.3. 舌下免疫治疗

由于 SCIT 需要到医疗机构进行注射, 有些患者因此拖延或中断治疗。1986 年 Scadding 等人首次进行了为期 3 个月的尘螨舌下含服制剂临床观察[29], 20 人参与, 18 例完成, 13 例患者因症状改善积极参与治疗, 9 例患者治疗后鼻吸气峰流量明显增加, 鼻腔激发试验提示 6 例患者对过敏原的耐受力增强。SLIT 主要通过舌下含服达到免疫治疗的作用, 具体机制是过敏原与口腔上皮细胞结合后穿过黏膜, 由树突状细胞(DC)捕获, 24 小时内 DC 携带处理加工后的过敏原到达引流淋巴结, 激活抗体 IgG 和 IgA, 阻止 IgE-过敏原复合体与 B 细胞和 DC 结合, 触发免疫耐受机制, 从而改善过敏症状[30][31]。更多学者进行临床试验证实了 SLIT 的有效性[32], 并得出 SLIT 的最佳治疗周期是 3~4 年。SLIT 的长期疗效也得到了证实[32][33], 观察 SLIT 治疗结束后患者的变化, 证实即使 SLIT 治疗结束, 仍能继续下调过敏反应, 减轻患者症状。1998 年 SLIT 被提及是 SCIT 可能的替代治疗方案, 2009 年世界卫生组织、世界过敏组织正式接受 SLIT[34]。在 SLIT 的临床试验中, 明确证实对单一致敏原和多致敏原患者[35]同样有效, 不仅针对于 AR 患者, 对于过敏性哮喘患者[36]也能有很好的疗效。由于 SLIT 在院外进行, 众多学者进行了 SLIT 安全性的研究[31][37]-[39], SLIT 的临床试验中未报道过严重 AE, 与 SCIT 相较, SLIT 的 AE 体现在局部, 如局部瘙痒、红肿, 一经发现, 及时应用抗过敏药物, 即可处理。舌下免疫制剂主要有片剂、滴剂两种形式[30]。治疗期间, 患者可自行在家用药, 患者前 6 周每天用药并逐渐增加剂量浓度, 第 7 周到达剂量维持期, 相较于片剂, 滴剂的临床用量更难掌控, 通过测量剩余的用量来监测患者规律用药[39]。结合国内一些二者的临床随机对照试验显示[40][41], SLIT 总体疗效低于 SCIT 3%~5%, 安全性高于 SCIT 约 10%~15%, 且基本不会发生全身 AE, 同时患者自行在家用药, 可以显著减少就医次数, 因此患者更容易完成 3 年疗程。也有研究指出, SCIT 的起效时间比 SLIT 早[42], 因此有 SLIT 患者因起效时间晚而放弃治疗。综上 SLIT 免疫制剂片剂、滴剂用量的不可控性, 虽保证了安全性, 但可能是 SLIT 疗效低于 SCIT 的重要原因, 因此需要保证 SLIT 和制剂使用的规范性, 并严格监测患者治疗期间的规律用药。

3. 非特异性免疫治疗

AR 的发病机制研究一直在不断深入, 治疗方法的研究也得到了有效的进展。其中非特异性免疫治疗

的研究进展逐渐丰富了 AR 治疗体系,并开拓了全新的治疗道路。非特异性免疫治疗主要包括单克隆抗体生物制剂、Toll 样受体激动剂等,接下来主要阐述单克隆抗体生物制剂。

单克隆抗体生物制剂从作用机制分为抗 IgE 抗体、抗 IL-5 抗体、抗 IL-4/13 抗体制剂。抗 IgE 抗体制剂奥马珠单抗(omalizumab)通过血清游离 IgE 水平的降低以及肥大细胞、嗜碱性粒细胞表面的 IgE 结合受体(Fcε RI)的表达减少来发挥作用,结合 AR 的发病机制[1] [43],可以有效控制症状。研究显示[44],Omalizumab 联合 SCIT 治疗过敏性哮喘后鼻炎 VAS 评分和 FEV1 改善明显优于单独 SCIT,同时降低 AE 发生率约 9%。IL-5 在过敏性疾病,尤其是哮喘患者体内调节气道高反应中起关键作用,引起 2 型炎症,引发过敏症状[45][46]。抗 IL-5 抗体通过阻断 IL-5 的信号传导,抑制 IL-5 与嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞表面受体结合,阻止 2 型炎症的发生,从而减轻症状。抗 IL-5 抗体制剂主要有美泊利单抗、瑞利珠单抗和贝那利珠单抗。抗 IL-4/13 抗体度普利尤单抗(dupilumab)通过结合 IL-4 和 IL-13 共享的 IL-4Rα 亚基来抑制 IL-4 和 IL-13 传导信号,抑制 Th2 细胞介导的炎症反应,减少肥大细胞的激活和炎性介质的释放,减轻特应性皮炎(atopic dermatitis, AD)的症状[47]。研究显示[48],AD 伴 AR 患者接受 dupilumab 治疗 4 周后症状显著下降。

非特异性免疫治疗除了单克隆抗体生物制剂,还包括 Toll 样受体(TLRs)激动剂,通过诱导气道免疫反应向 Th1 分化阻止变应性气道疾病的进展[49],也可做为免疫佐剂联合 AIT 治疗,有效增强治疗效果[50]。非特异性免疫治疗制剂均未明确作为 AR 治疗的批准用药,但从作用机制上来看,并结合 AR 的发病机制[1],均能有效抑制 2 型炎症的发展,从而改善 AR 患者的症状,因此需要更多临床研究来支持此项猜想并证实其疗效。

4. 讨论与展望

综上所述,上文总结了 AR 的几种 AIT 方式以及研究进展,SCIT、SLIT 发展至今,明确证实了疗效和安全性。ILIT 的研究及应用时间尚短,许多学者证明了有效性和安全性,但所涉及试验的样本量仍太小,且国内外未统一治疗标准及剂量、注射次数和部位、标准制剂等,因此仍需要进行大样本临床试验来明确,并进一步证实 ILIT 有效性及安全性。结合三种 AIT 方式,影响选择的因素有年龄、就医时间、资金等方面,如从年龄方面来选择,SCIT 通常在 5 岁以上的患者中开展,SLIT 可以放宽到 3 岁,具体需遵循药品说明书中的年龄规定[1],虽然已有儿童 ILIT 的相关临床试验,鉴于 ILIT 的不成熟性,建议成年患者选择 ILIT;SCIT 适用于所有可行免疫治疗的 AR 患者,对出现严重不良反应、无法频繁至医院等不能进行 SCIT 的患者,可考虑 SLIT;对时间和资金紧张等不能进行 SCIT、SLIT 的患者,可考虑 ILIT。AR 的发病机制仍需不断探索研究,寻找关键性因子,以便研究出能根除病因的治疗方法,以期改善 AR 患者症状、提高生活质量。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Luo, X., Hua, Z.X., Zhang, Y.N., et al. (2024) Review of the Development and Latest Perspectives in 2024 on Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA). *Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, **59**, 1107-1114.
- [3] Noon, L. (1911) Prophylactic Inoculation against Hay Fever. *The Lancet*, **177**, 1572-1573.
[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)78276-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)78276-6)
- [4] Frew, A.J. (2011) Hundred Years of Allergen Immunotherapy. *Clinical & Experimental Allergy*, **41**, 1221-1225.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2011.03768.x>
- [5] Huang, J., Zhang, W., Xiang, R., Tan, L., Liu, P., Tao, Z., et al. (2023) The Early-Phase Transcriptome and the Clinical

- Efficacy Analysis in Three Modes of Subcutaneous Immunotherapy for Allergic Rhinitis. *World Allergy Organization Journal*, **16**, Article 100811. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2023.100811>
- [6] 王玲, 高亚东, 王永博, 董翔. 变应原皮下特异性免疫治疗依从率及影响因素的系统评价与 Meta 分析[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2024, 18(2): 148-156.
 - [7] Greiwe, J. and Bernstein, J.A. (2022) Accelerated/Rush Allergen Immunotherapy. *Allergy and Asthma Proceedings*, **43**, 344-349. <https://doi.org/10.2500/aap.2022.43.210108>
 - [8] Jiang, Y.L. and Zhu, X.H. (2018) Research on Immune Regulation Mechanism of Immunotherapy for Allergic Rhinitis. *Journal of Clinical Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, **32**, 1440-1443.
 - [9] Cox, L. (2006) Accelerated Immunotherapy Schedules: Review of Efficacy and Safety. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, **97**, 126-138. [https://doi.org/10.1016/s1081-1206\(10\)60003-8](https://doi.org/10.1016/s1081-1206(10)60003-8)
 - [10] Lee, M.C., Puglisi, L.B. and Kelso, J.M. (2023) Comparison of Standard, Cluster, and Rush Allergy Immunotherapy Buildup Protocols. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, **11**, 2884-2889. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2023.06.028>
 - [11] Rodríguez Plata, E., Hernández Santana, G.L., Cubas Mesa, E., Coello Valeriano, K., Matas Ros, M. and Buendía Jiménez, I. (2021) Real-Life Safety Study of an Accelerated Cluster Immunotherapy with a House Dust Mite Native Extract in Patients with Allergic Rhinitis or Rhinoconjunctivitis. *Allergo Journal International*, **30**, 259-260. <https://doi.org/10.1007/s40629-021-00168-4>
 - [12] Quiralte, J., Justicia, J.L., Cardona, V., Dávila, I., Moreno, E., Ruiz, B., *et al.* (2013) Is Faster Safer? Cluster versus Short Conventional Subcutaneous Allergen Immunotherapy. *Immunotherapy*, **5**, 1295-1303. <https://doi.org/10.2217/imt.13.133>
 - [13] Wang, C.S., Wang, X.D., Zhang, W., *et al.* (2012) Long-Term Efficacy of Dermatophagoides Pteronyssinus Immunotherapy in Patients with Allergic Rhinitis: A 3-Year Prospective Study. *Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, **47**, 804-808.
 - [14] Jutel, M., Klimek, L., Richter, H., Brüggengjürgen, B. and Vogelberg, C. (2024) House Dust Mite SCIT Reduces Asthma Risk and Significantly Improves Long-Term Rhinitis and Asthma Control—A RWE Study. *Allergy*, **79**, 1042-1051. <https://doi.org/10.1111/all.16052>
 - [15] Senti, G. and Kündig, T.M. (2015) Intralymphatic Immunotherapy. *World Allergy Organization Journal*, **8**, Article 9. <https://doi.org/10.1186/s40413-014-0047-7>
 - [16] Johansen, P., Häffner, A.C., Koch, F., Zepter, K., Erdmann, I., Maloy, K., *et al.* (2005) Direct Intralymphatic Injection of Peptide Vaccines Enhances Immunogenicity. *European Journal of Immunology*, **35**, 568-574. <https://doi.org/10.1002/eji.200425599>
 - [17] Martínez-Gómez, J.M., Johansen, P., Erdmann, I., Senti, G., Cramer, R. and Kündig, T.M. (2009) Intralymphatic Injections as a New Administration Route for Allergen-Specific Immunotherapy. *International Archives of Allergy and Immunology*, **150**, 59-65. <https://doi.org/10.1159/000210381>
 - [18] Senti, G., Prinz Vavricka, B.M., Erdmann, I., Diaz, M.I., Markus, R., McCormack, S.J., *et al.* (2008) Intralymphatic Allergen Administration Renders Specific Immunotherapy Faster and Safer: A Randomized Controlled Trial. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **105**, 17908-17912. <https://doi.org/10.1073/pnas.0803725105>
 - [19] Hylander, T., Latif, L., Petersson-Westin, U. and Cardell, L.O. (2013) Intralymphatic Allergen-Specific Immunotherapy: An Effective and Safe Alternative Treatment Route for Pollen-Induced Allergic Rhinitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **131**, 412-420. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.10.056>
 - [20] Chabot, A., Senti, G., Erdmann, I., Prinz, B.M., Wüthrich, B., Šošić, L., *et al.* (2022) Intralymphatic Immunotherapy (ILIT) with Bee Venom Allergens: A Clinical Proof-of-Concept Study and the Very First ILIT in Humans. *Frontiers in Allergy*, **3**, Article 832010. <https://doi.org/10.3389/falgy.2022.832010>
 - [21] Adlany, Y.K., Šošić, L., Senti, G., Lang, C.C.V., Wüthrich, B., Kündig, T.M., *et al.* (2023) Quality of Life in Allergic Rhinitis Patients Treated with Intralymphatic Immunotherapy (ILIT): A 19-Year Follow-Up. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: Global*, **2**, 43-50. <https://doi.org/10.1016/j.jacig.2022.09.007>
 - [22] Senti, G., Cramer, R., Kuster, D., Johansen, P., Martinez-Gomez, J.M., Graf, N., *et al.* (2012) Intralymphatic Immunotherapy for Cat Allergy Induces Tolerance after Only 3 Injections. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **129**, 1290-1296. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.02.026>
 - [23] Hylander, T., Larsson, O., Petersson-Westin, U., Eriksson, M., Kumlien Georén, S., Winqvist, O., *et al.* (2016) Intralymphatic Immunotherapy of Pollen-Induced Rhinoconjunctivitis: A Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Respiratory Research*, **17**, Article 10.
 - [24] Kündig, T.M., Johansen, P., Bachmann, M.F., Cardell, L.O. and Senti, G. (2014) Intralymphatic Immunotherapy: Time Interval between Injections Is Essential. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **133**, 930-931.

- <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.11.036>
- [25] Khoshkhui, M., Jabbari, F., Zargar, F.S., Motevalli Haghi, N.S. and Ariaee, N. (2024) Fluctuation of Disease Severity and Quality of Life Applying Intra-Lymphatic Immunotherapy for Patients with Seasonal Allergic Rhinitis. *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology*, **23**, 149-157. <https://doi.org/10.18502/ijaa.v23i2.15321>
- [26] Wang, Q., Wang, K., Qin, Y., Huang, W., Li, Y., Yu, Q., et al. (2023) Intra-Cervical Lymphatic Immunotherapy for Dust Mite-Induced Allergic Rhinoconjunctivitis in Children: A 3-Year Prospective Randomized Controlled Trial. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1144813. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1144813>
- [27] 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.
- [28] 王凯, 秦扬, 王启幸, 等. 成人变应性鼻炎经颈部淋巴结内免疫治疗远期疗效的随机对照研究[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2023, 58(9): 871-877.
- [29] Scadding, G.K. and Brostoff, J. (1986) Low Dose Sublingual Therapy in Patients with Allergic Rhinitis Due to House Dust Mite. *Clinical & Experimental Allergy*, **16**, 483-491. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.1986.tb01983.x>
- [30] Tankersley, M., Han, J.K. and Nolte, H. (2020) Clinical Aspects of Sublingual Immunotherapy Tablets and Drops. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, **124**, 573-582. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.12.025>
- [31] Klimek, L., Brehler, R., Casper, I., Klimek, F., Hagemann, J., Cuevas, M., et al. (2023) Allergen Immunotherapy in House Dust Mite-Associated Allergic Rhinitis: Efficacy of the 300 IR Mite Tablet. *Allergo Journal International*, **32**, 10-17. <https://doi.org/10.1007/s40629-022-00241-6>
- [32] Gotoh, M., Maekawa, Y., Saito, S., Kato, N., Horikawa, E. and Nishino, N. (2024) Real-World Surveillance of Standardized Quality (SQ) House Dust Mite Sublingual Immunotherapy Tablets for 3 Years in Japan. *Allergy and Asthma Proceedings*, **46**, 59-69. <https://doi.org/10.2500/aap.2024.45.240092>
- [33] Marogna, M., Spadolini, I., Massolo, A., Canonica, G.W. and Passalacqua, G. (2010) Long-Lasting Effects of Sublingual Immunotherapy According to Its Duration: A 15-Year Prospective Study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **126**, 969-975. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.08.030>
- [34] Passalacqua, G., Bagnasco, D. and Canonica, G.W. (2019) 30 Years of Sublingual Immunotherapy. *Allergy*, **75**, 1107-1120. <https://doi.org/10.1111/all.14113>
- [35] Nelson, H., Bernstein, D., Biedermann, T. and Nolte, H. (2023) Efficacy of Sublingual Immunotherapy Tablets for Allergic Rhinoconjunctivitis in Adult Monosensitized and Polysensitized Subjects. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **151**, AB124. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.12.391>
- [36] Hoshino, M., Akitsu, K., Ohtawa, J. and Kubota, K. (2024) Long-Term Efficacy of House Dust Mite Sublingual Immunotherapy on Clinical and Pulmonary Function in Patients with Asthma and Allergic Rhinitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: Global*, **3**, Article 100206. <https://doi.org/10.1016/j.jacig.2024.100206>
- [37] Owenier, C., Barnowski, C., Leineweber, M., Yu, D., Verhagen, M. and Distler, A. (2023) Tolerability and Safety of Sublingual Immunotherapy in Patients with Tree Pollen Allergy in Daily Practice—An Open, Prospective, Non-Interventional Study. *Journal of Clinical Medicine*, **12**, Article 5517. <https://doi.org/10.3390/jcm12175517>
- [38] Okamoto, Y., Kato, M., Ishii, K., Sato, Y., Hata, T. and Asaka, Y. (2023) Safety and Effectiveness of a 300 IR House Dust Mite Sublingual Tablet: Descriptive 4-Year Final Analysis of a Post-Marketing Surveillance in Japan. *Immunotherapy*, **15**, 1401-1414. <https://doi.org/10.2217/imt-2023-0100>
- [39] Sasamoto, K., Nagakura, K., Asami, T., Fusayasu, N., Ohashi-Doi, K., Yanagida, N., et al. (2024) Efficacy and Safety of Sublingual Immunotherapy Using House Dust Mite Tablet for 1-4 Years Old Children with Perennial Allergic Rhinitis. *Pediatric Allergy and Immunology*, **35**, e14203. <https://doi.org/10.1111/pai.14203>
- [40] 孙楚东, 郝钧, 罗丽华, 等. 皮下免疫与舌下免疫治疗变应性鼻炎的临床疗效分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2020, 27(6): 957-961.
- [41] 赵艳, 何荆培, 赵喜桂, 等. 皮下免疫和舌下免疫治疗变应性鼻炎的有效性及安全性[J]. 中国实用医药, 2020, 15(3): 153-155.
- [42] Hamada, M., Saeki, K. and Tanaka, I. (2023) Comparison of Rush-Subcutaneous and Sublingual Immunotherapy with House Dust Mite Extract for Pediatric Allergic Rhinitis: A Prospective Cohort Study. *Allergology International*, **72**, 573-579. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2023.02.007>
- [43] Pongdee, T. and Li, J.T. (2024) Omalizumab Safety Concerns. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **155**, 31-35.
- [44] Shen, W., Zhou, Q., Zhang, Q., Han, L., Chen, L., Li, X., et al. (2024) Efficacy and Safety of Omalizumab Combined with Allergen Immunotherapy in Children with Moderate to Severe Allergic Asthma. *International Forum of Allergy & Rhinology*, **15**, 208-211. <https://doi.org/10.1002/alr.23470>

-
- [45] Antosz, K., Batko, J., Błażejewska, M., Gawor, A., Slezia, J. and Gomułka, K. (2024) Insight into IL-5 as a Potential Target for the Treatment of Allergic Diseases. *Biomedicines*, **12**, Article 1531. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12071531>
- [46] AbuJabal, R., Ramakrishnan, R.K., Bajbouj, K. and Hamid, Q. (2024) Role of il-5 in Asthma and Airway Remodelling. *Clinical & Experimental Allergy*, **54**, 538-549. <https://doi.org/10.1111/cea.14489>
- [47] Shirley, M. (2017) Dupilumab: First Global Approval. *Drugs*, **77**, 1115-1121. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0768-3>
- [48] Layritz, A., Galicia-Carreón, J., Benfadal, S. and Novak, N. (2023) Differences in Allergen-Specific Basophil Activation and T Cell Proliferation in Atopic Dermatitis Patients with Comorbid Allergic Rhinoconjunctivitis Treated with a Monoclonal Anti-IL-4R α Antibody or Allergen-Specific Immunotherapy. *Immunity, Inflammation and Disease*, **11**, e808. <https://doi.org/10.1002/iid3.808>
- [49] von Bubnoff, D., Sell, U., Arriens, S., Specht, S., Hoerauf, A. and Bieber, T. (2012) Differential Expression of Toll-Like Receptor 2 on Dendritic Cells from Asymptomatic and Symptomatic Atopic Donors. *International Archives of Allergy and Immunology*, **159**, 41-50. <https://doi.org/10.1159/000335234>
- [50] Kirtland, M.E., Tsitoura, D.C., Durham, S.R. and Shamji, M.H. (2020) Toll-Like Receptor Agonists as Adjuvants for Allergen Immunotherapy. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article 599083. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.599083>