

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202423282

· 鼻-鼻窦疾病专栏 ·

淋巴结内特异性免疫治疗变应性鼻炎疗效和安全性的 Meta 分析

曾婉婷¹, 李良平¹, 蒋建国¹, 刘书南¹, 杨盈琳¹, 陈悦¹, 张汇征²

(1. 陆军军医大学大坪医院耳鼻咽喉头颈外科, 重庆 400042; 2. 重庆市公共卫生医疗救治中心, 重庆 400036)

摘要: **目的** 系统评价淋巴结内特异性免疫治疗 (ILIT) 草花粉诱导的变应性鼻炎 (AR) 的临床疗效和安全性。**方法** 计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、CNKI、VIP 等电子数据库, 纳入诊断为草花粉诱导的 AR 患者, 并接受淋巴结内免疫治疗的随机对照试验。主要结局包括症状评分、药物评分、症状和药物综合评分、视觉模拟量表。次要结局包括不良事件、生活质量、血清特异性 IgE、血清特异性 IgG4、皮肤点刺试验和鼻腔激发试验, 采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。**结果** 纳入 9 项研究 269 名受试者, 所有研究都包括草花粉过敏原, 其中 5 项研究还包括草和/或桦树花粉过敏原。除 1 项研究注射间隔时间为 2 周外, 其余均为 4 周。与安慰剂对照组相比, ILIT 组显著改善视觉模拟量表 ($P < 0.05$), 而症状评分、药物评分、症状和药物综合评分、杜松鼻结膜炎生活质量问卷均显示差异无统计学意义 (P 均 > 0.05), 其中症状和药物综合评分表现出中度异质性 ($I^2 = 60%$)。每 4 周注射 1 次过敏原是改善症状和药物联合评分的最佳间隔时间, 而加强注射或增加剂量是否能改善临床效果尚无定论。**结论** Meta 分析显示, ILIT 总体上是安全的, 但增加注射剂量可能出现严重并发症, 应谨慎。ILIT 对草花粉诱导的 AR 视觉模拟量表有显著改善, 仍需要更大规模和更长期的试验来标准化治疗方案。ILIT 可能在未来的 AR 治疗中发挥重要作用。

关键词: 变应性鼻炎; 淋巴结内特异性免疫治疗; 疗效; 安全性; Meta 分析
中图分类号: R765.21

Intralymphatic immunotherapy for grass pollen-induced allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis of efficacy and safety

ZENG Wanting¹, LI Genping¹, JIANG Jianguo¹, LIU Shunan¹, YANG Yinglin¹, CHEN Yue¹, ZHANG Huizheng²

(1. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Daping Hospital, Army Medical University, Chongqing 400042, China; 2. Chongqing Public Health Medical Treatment Center, Chongqing 400036, China)

Abstract: **Objective** To systematically evaluate the clinical efficacy and safety of intralymphatic immunotherapy (ILIT) for grass pollen-induced allergic rhinitis (AR). **Methods** Computer retrieval on electronic database from PubMed, Embase, Cochrane Library, CNKI and VIP were performed. Randomized clinical trials of ILIT in patients diagnosed with grass pollen-induced AR were included. Primary outcomes included symptoms score, medication score, combined symptoms and medication score and visual analog scale. Secondary outcomes included adverse events, quality of life, specific immunoglobulin E, specific immunoglobulin G4, skin prick test and nasal provocation test. Meta-analysis of symptom improvement was performed using RevMan 5.3 software. **Results** Nine trials included 269 participants were enrolled. All studies included grass pollen allergens and five also included grass and/or birch pollen allergens. The interval between injections was 4 weeks in all but one trial, which was 2 weeks. Compared to the placebo group, the ILIT group significantly improved the visual analog scale ($P < 0.05$), whereas the symptom score, medication score, combined symptom and medication score, and the Juniper rhinoconjunctivitis quality-of-life questionnaire did not show statistically significant differences (all $P > 0.05$), with the combined symptom and medication scores demonstrating moderate

基金项目: 重庆市科卫联合医学科研面上项目 (2023MSXM044)。

第一作者简介: 曾婉婷, 女, 在读博士研究生, 副主任医师。

通信作者: 李良平, Email: 472006123@qq.com

heterogeneity ($I^2 = 60\%$). An allergen injection every 4 weeks was the optimal interval to improve combined symptoms and medication score. Whether a booster injection or escalating dose improved clinical effect was inconclusive. **Conclusion** ILIT is generally safe and well-tolerated. Escalating dose may cause serious complications and should be performed with caution. ILIT may make a significant improvement on visual analog scale in grass pollen-induced AR. Larger and longer-term trials are needed to standardize treatment options. ILIT may play an important role in the future treatment of AR.

Keywords: Allergic rhinitis; Intralymphatic immunotherapy; Efficacy; Safety; Meta-analysis

变应性鼻炎 (allergic rhinitis, AR) 是特异性个体接触过敏原后,由 IgE 介导的介质释放,并有多种免疫活性细胞和细胞因子等参与的鼻黏膜炎性疾病^[1]。全世界约十分之一的人患有 AR^[2],而中国近 1.5 亿人罹患 AR,且发病率仍呈逐年升高趋势^[3]。AR 可引起持续或间歇性症状,严重影响患者的睡眠、注意力、工作和休闲活动^[4]。此外,AR 是支气管哮喘的危险因素^[5]。

目前对于 AR 的治疗主要是避免接触过敏原、药物治疗、免疫治疗、手术治疗等。过敏原免疫疗法 (allergen immunotherapy, AIT) 是中度或重度持续性 AR 患者经药物治疗效果欠佳的替代治疗^[6]。最广泛使用的 AIT 包括皮下免疫治疗 (subcutaneous immunotherapy, SCIT) 和舌下免疫治疗 (sublingual immunotherapy, SLIT),通过逐渐增加过敏原剂量诱导免疫耐受^[7]。然而,这些传统的治疗方法需要较长时间,如 SCIT 需要 3 年内注射 50~80 次过敏原,且在治疗过程中存在局部或全身不良反应^[8]。如何克服这些局限性,缩短治疗时间已成为迫切需要解决的问题。

淋巴结内特异性免疫治疗 (intralymphatic immunotherapy, ILIT) 是一种新兴的 AIT 形式,它直接将低剂量的过敏原注射到淋巴结中,能显著增强淋巴结中的抗原呈递和免疫反应,提高机体对外界刺激的免疫应答^[9]。因腹股沟和颈部淋巴结较表浅,常作为 ILIT 的注射部位^[8]。ILIT 仅需 3 次注射,治疗时间较短,是无法坚持传统 AIT 患者的另一种治疗选择^[10]。在欧洲,草花粉是 AR 最常见的致敏原^[11],因此,我们进行 Meta 分析以评估 ILIT 在草花粉诱导的 AR 中的临床疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略

检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、CNKI、VIP 等电子数据库。检索 ClinicalTrial.gov 以收集未发表的数据。最后一次检索时间为 2022 年 12 月 31 日,仅限于临床试验。检索采取主题词和自由词

相结合的方式。英文检索词: allergic rhinitis、intralymphatic immunotherapy、randomized controlled trial; 中文检索词: 变应性鼻炎、淋巴结内特异性免疫治疗、随机对照试验。

1.2 文献纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准 研究对象: 根据 ARIA 指南^[2],通过皮肤点刺试验或血清特异性 IgE 确诊为 AR 患者,可伴或不伴支气管哮喘和/或变应性结膜炎。研究对象无年龄、性别、种族或国籍限制。

研究方案: 国内外采用 ILIT 治疗 AR 的随机对照试验,试验组与对照组具有基线可比性。试验组采用草花粉过敏原淋巴结内注射治疗,对照组采用安慰剂淋巴结内注射治疗,评估两组的治疗效果。

1.2.2 排除标准 综述和 Meta 分析、动物研究、非双盲随机对照研究、病例报道、文献质量评价过低、未公开发表的研究。

1.3 文献筛选和资料提取

由 2 名作者独立完成文献筛选、资料提取,当文献提供资料不全时,则进一步与该文献通信作者联系。独立评估每篇文献的纳入资格,并记录排除的原因。筛选过程中的任何冲突都通过讨论解决,如果无法达成一致,则咨询第三方审查员。提取的数据包括受试者人数、年龄、性别、注射部位、AR 诊断方法、过敏原提取物、剂量、注射间隔、加强剂量、对照组类型、随访时间、局部反应或全身反应等不良事件。3 次注射后评估 ILIT 的临床疗效,根据随访时间分为短期、中期、长期随访,分别为 < 24 周、24~52 周、> 52 周。

1.4 结局指标

主要结局包括症状评分、药物评分、症状和药物综合评分和视觉模拟量表。次要结局包括不良事件 (分为局部和全身不良事件)、生活质量、血清特异性 IgE、特异性 IgG4、皮肤点刺试验和鼻腔激发试验。这些结果符合欧洲对变应性鼻结膜炎的过敏原免疫治疗试验临床结果标准化的建议^[12]。

1.5 纳入研究的质量评价

纳入研究的质量由 2 名作者根据 Cochrane 协作工具独立评估^[13]。对随机序列生成、分配隐藏、

参与者和人员盲化、结果评估盲化、结果数据不完整、选择性报道和其他偏倚等 7 个领域的随机对照试验进行评估。当每个领域都被充分描述时,该随机对照试验被认为存在“低风险”偏倚,当每个领域都没有被提及或描述不充分时,该随机对照试验被认为存在“高风险”偏倚。任何分歧都通过讨论解决,如果无法达成一致,则咨询第三方审稿人。

1.6 统计学分析

采用 RevMan 5.3 软件进行统计学分析。连续性计量资料采用平均差(mean difference, MD)或标准化平均差(standardized mean difference, SMD)为效应指标,计算 SMD 的合并值及 95% CI,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。采用风险比(RR)和 95% CI 评估二分类变量结果,采用 I^2 值评估不同研究结果的异质性。若 $I^2 < 40\%$ 可判断各研究存在低异质性,40% ~ 60% 可判断各研究存在中等异质性,>60% 可判断各研究存在高异质性^[14]。Meta 分析采用固定效应模型或随机效应模型。当 $I^2 < 50\%$ 时,采用固定效应模型,否则采用随机效应模型。如果研究没有可提取的数据或缺少数据,则描述结果而不进行 Meta 分析。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

通过检索国内外数据库,共检索到 437 篇相关文献。删除重复和不符合纳入标准的文献 425 篇,得到 12 篇文献^[3,15-25]。经过阅读全文后,3 篇文献^[3,24-25]被排除,其中 2 篇文献^[3,24]不是随机对照试验,1 篇文献^[25]使用 SCIT 作为对照组。最终 9 篇文献^[15-23]被纳入本研究。文献筛选流程图见图 1。

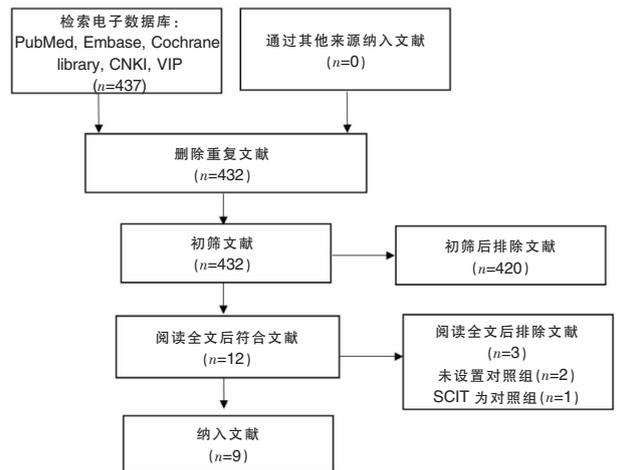


图 1 文献筛选流程图 注:SCIT(皮下免疫治疗)。

2.2 纳入研究的基本特征

在本篇 Meta 分析中,共有 269 例患者被纳入,其中 ILIT 组 152 例,安慰剂组 117 例,平均年龄 30.3 岁。7 项研究^[15-16,18-19,21-23]提到受试者中男性较多,占 60.3%。大多数研究只纳入成年人,其中 2 项^[18,20]研究包含 15 岁以上的青少年。所有研究均为随机对照试验,其中 2 项研究由同一研究者进行,招募了 15 例先前的参与者^[21,23]。3 项研究^[17,21,23]使用皮肤点刺试验、血清 IgE 和鼻腔激发试验诊断 AR,2 项研究^[19,22]使用皮肤点刺试验和血清 IgE 进行诊断,1 项研究^[15]使用鼻结膜炎症状和皮肤点刺试验 > 3 mm 进行诊断。6 项研究^[15,18-19,21-23]报道不同的排除标准,包括妊娠或哺乳期、自身免疫性疾病、心血管疾病、持续性哮喘、上呼吸道疾病、恶性肿瘤、肾衰竭、既往接受免疫治疗或化疗。4 项研究^[17-19,23]将轻度季节性哮喘或运动性哮喘作为纳入标准,2 项研究^[20,22]报道了短期疗效,而 6 项研究^[15-19,21]分别报道了中期或长期疗效。纳入研究的特征见表 1。

表 1 纳入研究的基本特征

作者,年份	研究类型	例数 (男/女)	平均年龄 (岁)	过敏原	干预措施	对照组	注射剂量	是否注射 加强针	注射间隔 (周)	随访时间 (周)
Hylander ^[23] ,2013	RCT	15(10/5)	31.3	白桦/草花粉	白桦或草花粉过敏原提取物	ALK 稀释剂	1 000 SQU	否	4	8
Witten ^[22] ,2013	RCT	43(22/21)	35.4	草花粉	草花粉过敏原提取物	生理盐水	1 000 SQU	否	2	14
Patterson ^[20] ,2016	RCT	15(NR)	NR	草花粉	草花粉过敏原提取物	生理盐水	50-100-250 PNU	否	4	11
Hylander ^[21] ,2016	RCT	36(22/14)	30	白桦/草花粉	AHA 白桦或草花粉过敏原提取物	ALK 稀释剂	1 000 SQU	否	4	36
Hellkvist ^[19] ,2018	RCT	51(35/16)	31.8	白桦/草花粉	白桦或草花粉过敏原提取物	生理盐水	1 000 SQU	否	4	24 ~ 36
Konradsen ^[18] ,2020	RCT	26(16/10)	18.8	白桦/草花粉	白桦或草花粉过敏原提取物	ALK 稀释剂	1 000 SQU	是	4	104
Skaarup ^[15] ,2021	RCT	36(19/17)	30.7	草花粉	草花粉过敏原提取物	生理盐水	1 000 SQU	是	4	144
Weinfeld ^[17] ,2020	RCT	12(NR)	NR	白桦/草花粉	ALK 草花粉过敏原提取物	ALK 稀释剂	1 000 SQU	是	4	84
Hellkvist ^[16] ,2022	RCT	35(22/13)	34	草花粉	ALK 草花粉过敏原提取物	ALK 稀释剂	1 000-3 000-10 000 SQU	否	4	36

注:RCT(随机对照试验);AHA(氢氧化铝吸附);SQU(标准化质量单位);PNU(蛋白质氮单位);NR(未报道)。

2.3 干预措施

所有研究均纳入对草花粉过敏的 AR 患者,采用草花粉提取物作为 ILIT 组注射剂,4 项研究^[15,19-20,22]采用生理盐水作为安慰剂组注射剂,5 项研究^[16-18,21,23]采用 ALK 稀释液作为安慰剂组注射剂。所有研究的给药途径一致,均在超声引导下将过敏原提取物注射到腹股沟浅淋巴结。在 8 项研究^[15-21,23]中,ILIT 分 3 次给药,注射间隔为 4 周,而另 1 项研究^[22]注射间隔为 2 周。在 2 项研究^[16,20]中,分别给予 50-100-250 PNU 和 1 000-3 000-10 000 (5 000 + 5 000,间隔 30 min) SQ-U 注射剂量,其他研究均给予 0.1 mL 1 000 SQ-U 相同注射剂量。3 项研究^[15,17-18]在花粉季来临前注射加强针。

2.4 主要结局

主要结局包括症状评分、药物评分、症状和药物综合评分、视觉模拟量表^[26]。根据世界变态反应组织的建议,每日症状和药物评分被认为是评估 AR 治疗临床疗效的最有效方法^[27]。

2.4.1 症状评分 在绝大多数研究中,症状评分被确认为主要结局,但不同研究的症状评分标准有所不同。4 项研究^[16-17,19,22]根据鼻眼症状采用 4 分制评分(从 0 = 无症状到 3 = 严重症状),1 项研究^[18]根据症状出现频率评分:每天(4 分);每隔 1 d(3 分);每周 1~3 d(2 分);偶尔(1 分);从不(0 分)。2 项研究^[17-18]报道 ILIT 对症状评分的长期疗效,另 2 项研究分别报道中期疗效^[16]和短期疗效^[22]。Meta 分析结果显示,ILIT 组和安慰剂组经治疗后症状评分无显著差异[SMD = -0.20, 95% CI(-0.62 ~ 0.22), $P=0.35$]^[16-18,22]。由于异质性低($I^2=4%$),采用固定效应模型进行分析。症状评分和森林图如图 2 所示。

2.4.2 药物评分 药物评分根据每日用药情况进行计算^[26]。各研究使用的药物及评分量表略有不同,主要包括抗组胺药、抗组胺滴眼液、口服激素和鼻用皮质类固醇喷雾剂。2 项研究^[16,22]分别评估短期和中期改善药物评分的疗效。Meta 分析结果显示,ILIT 组和安慰剂组经治疗后药物评分无显著差异[SMD = -0.03, 95% CI(-0.53 ~ 0.48), $P=0.91$]^[16,22]。 $I^2=0%$ 表示低异质性,采用固定效应模型。药物评分和森林图如图 2 所示。

2.4.3 症状和药物综合评分 症状和药物综合评分为每日症状评分与药物评分之和^[26]。1 项研究将症状得分均值和药物得分均值相加除 2 得到症状和药物综合评分,从低到高分分为 4 个等级^[15]。1 项

研究计算症状和药物综合评分 = $0.5 \times (\text{每日症状评分}/18) + 0.5 \times (\text{每日药物评分}/24)$ ^[22]。2 项研究^[20,22]报道症状和药物综合评分的短期疗效,另 2 项研究分别报道中期和长期疗效^[15-16]。Meta 分析结果显示,ILIT 组和安慰剂组经治疗后症状和药物综合评分无显著差异[SMD = -0.28, 95% CI(-0.90 ~ 0.35), $P=0.39$]^[15-16,20,22]。 $I^2=60%$ 表示中等异质性,选择随机效应模型。症状和药物综合评分和森林图如图 2 所示。

2.4.4 视觉模拟量表 6 项研究报道从 0 (症状没有改善)到 10 (症状完全缓解)的视觉模拟量表,比较治疗前后花粉季节过敏症状的改善情况^[15-16,18-19,21-22],其中 1 项研究^[15]未显示数据。Meta 分析结果显示,ILIT 组与安慰剂组相比,降低了视觉模拟量表评分[MD = 1.29, 95% CI(0.6 ~ 1.98), $P=0.0002$]^[16,18-19,21-22],表明 ILIT 对改善 AR 患者的视觉模拟量表评分有效,差异具有统计学意义。 $I^2=0%$ 表示低异质性,视觉模拟量表和森林图如图 2 所示。

2.5 次要结局

次要结局包括不良事件、生活质量、血清特异性 IgE、血清特异性 IgG4、皮肤点刺试验和鼻腔激发试验。

2.5.1 不良事件 所有纳入的研究都评估了 ILIT 的安全性,并报道了不良事件,分为局部和全身不良事件。局部不良事件包括局部淋巴结肿胀^[15,17,19,21-23]、瘙痒^[16-17,20-23]、发红^[16-17,21,23],全身不良事件包括鼻/眼症状^[15,17,19,21-23]、肺部症状^[16-17,21-23]、皮肤症状或荨麻疹^[17,19-21,23]、腹部症状^[16-17,19,21-23]、感冒或头痛或疲劳^[15,17,19,22]。与安慰剂组相比,ILIT 组有较高的局部反应风险,而两组之间的全身反应风险无显著差异(表 2)。绝大多数研究报道不良事件为轻度或中度反应,无严重或危及生命的症状。然而,1 项研究报道 2 例患者由于注射剂量增加而发生严重不良反应,并给予肾上腺素、皮质类固醇激素和抗组胺药等药物抢救治疗^[16],症状在 30 min 内缓解。

2.5.2 生活质量 3 项研究^[16,19,22]使用杜松鼻结膜炎生活质量问卷评估生活质量,1 项研究^[18]使用杜松哮喘生活质量问卷进行评估。对杜松鼻结膜炎生活质量问卷评分进行 Meta 分析,结果显示 ILIT 组和安慰剂组的生活质量无显著差异[SMD = 0.05, 95% CI(-0.83 ~ 0.92), $P=0.92$], $I^2=78%$ 表示异质性较大,采用随机效应模型。杜松鼻结膜炎生活质量问卷和森林图如图 2 所示。

表 2 两组间不良反应对比及统计结果

局部不良事件	研究项目 数(项)	ILIT 不良 反应(例)	注射次数 (次)	对照组不良 反应(例)	注射次数 (次)	Risk ratio[95% CI]	P
淋巴结肿胀 ^[15,17,19,21-23]	6	83	223	4	159	9.90[4.39, 22.32]	<0.000 1
瘙痒 ^[16,17,20-23]	6	54	241	27	199	1.84[1.22, 2.79]	0.004
发红 ^[16,17,21,23]	4	62	175	0	133	21.02[5.46, 80.84]	<0.000 1
鼻/眼症状 ^[15,17,19,21-23]	7	44	274	34	217	0.97[0.34, 2.72]	0.95
肺部症状 ^[16,17,21-23]	5	6	220	5	175	1.22[0.39, 3.85]	0.73
皮肤症状或荨麻疹 ^[17,19-21,23]	5	12	175	1	129	3.24[0.88, 11.95]	0.08
腹部症状 ^[16,17,19,21-23]	6	6	250	7	205	0.84[0.30, 2.32]	0.73
感冒或头痛或疲劳 ^[15,17,19,22]	5	54	192	29	148	1.28[0.84, 1.95]	0.25

注: Risk ratio(风险率); CI(置信区间); ILIT(淋巴结内特异性免疫治疗)。下同。

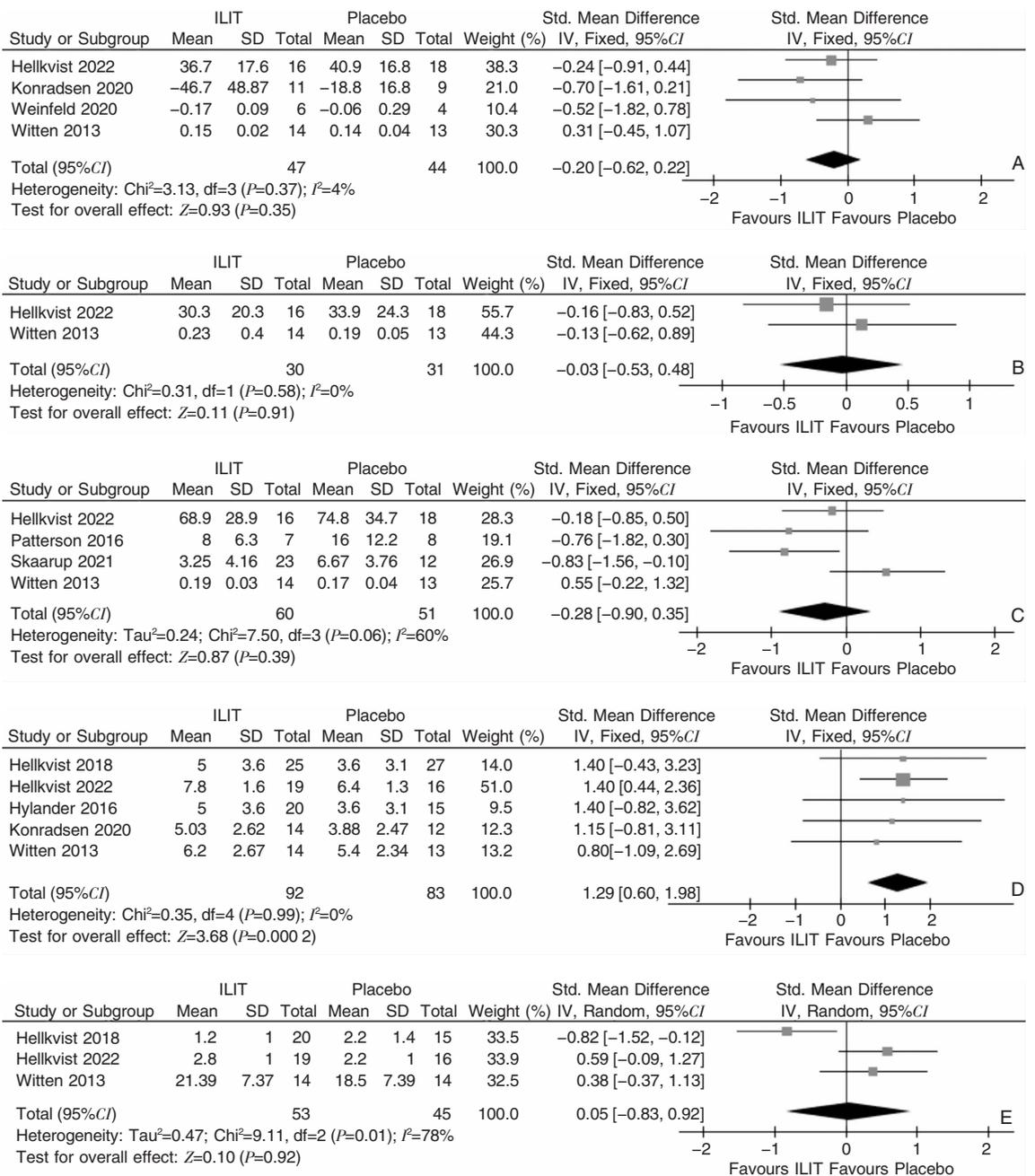


图 2 治疗后两组主要结局比较的 Meta 分析 A: 症状评分; B: 药物评分; C、D: 症状和药物综合评分; E: 杜松鼻结膜炎生活质量问卷

2.5.3 血清特异性 IgE 7 项研究评估 ILIT 组和安慰剂组治疗后血清特异性 IgE 水平变化^[15-16,18-19,21-23],但 3 项研究无法获得数据^[16,22-23]。Meta 分析结果显示,ILIT 组和安慰剂组经治疗后血清特异性 IgE 均无显著差异:短期血清特异性 IgE [SMD = 0.03, 95% CI (- 0.40 ~ 0.47), P = 0.88]^[19,21]、中期血清特异性 IgE [SMD = - 0.04, 95% CI (- 0.37 ~ 0.29), P = 0.80]^[15,18-19,21]、长期血清特异性 IgE [SMD = 0.39, 95% CI (- 0.31 ~ 1.09), P = 0.28]^[15]。I² = 0% 表示低异质性。血清特异性 IgE 和森林图见图 3。

2.5.4 血清特异性 IgG4 6 项研究评估 ILIT 组和安慰剂组治疗后血清特异性 IgG4 水平变化^[15-16,18,21-23],其中 1 项研究^[23]仅报道 ILIT 组数据,2 项研究^[16,22]未报道平均值和标准差。Meta 分析结果显示,ILIT 组和安慰剂组经治疗后血清特异性 IgG4 均无显著差异:短期血清特异性 IgG4 [SMD = 0.17, 95% CI (- 0.50 ~ 0.84), P = 0.63]^[21]、中期血清特异性 IgG4 [SMD = 0.35, 95% CI (- 0.06 ~ 0.76), P = 0.10, I² = 0%]^[15,18,21]、长期血清特异性 IgG4 [SMD = 0.12, 95% CI (- 0.57 ~ 0.81), P = 0.74]^[15]。血清特异性 IgG4 和森林图见图 4。

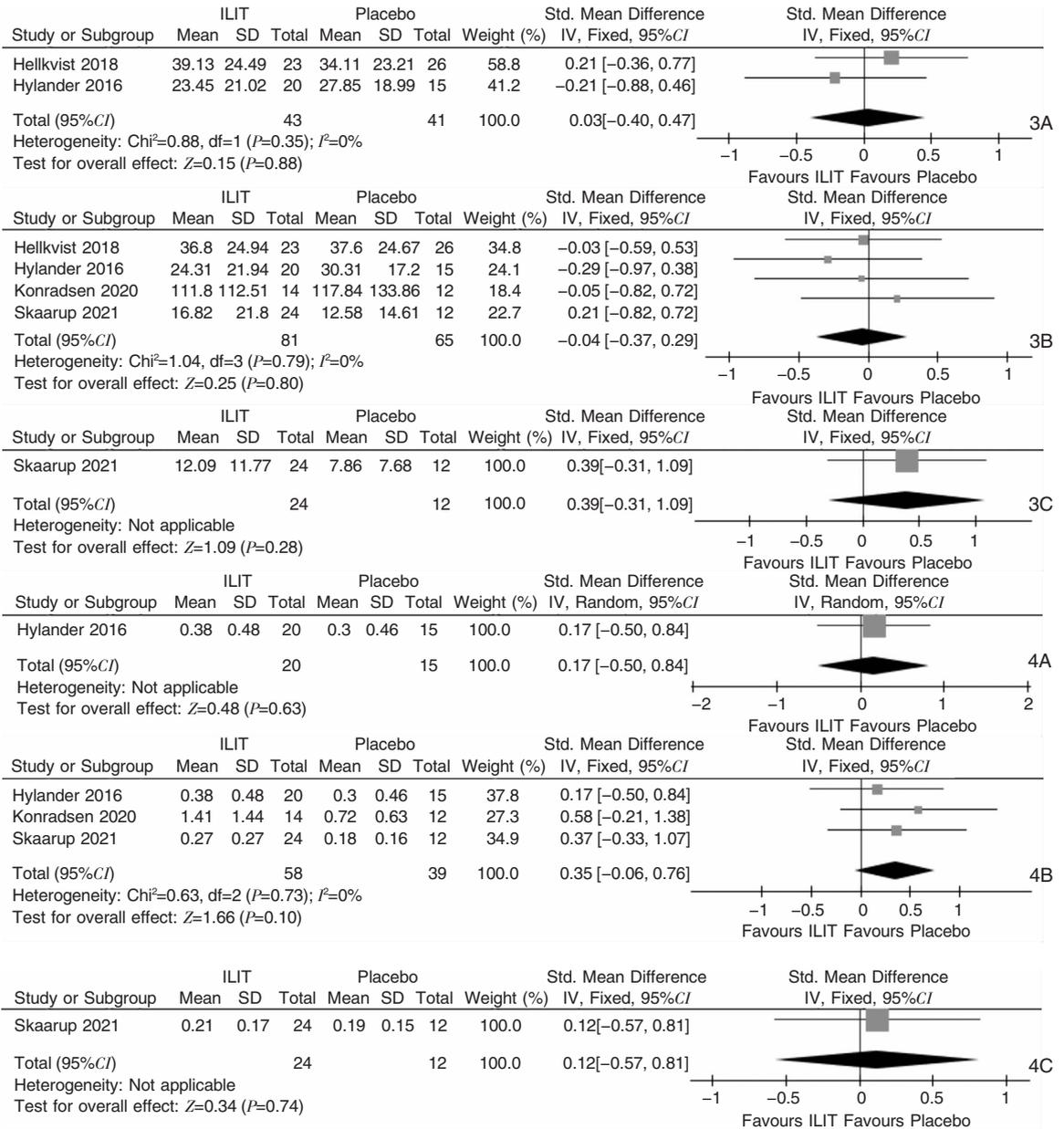


图3 治疗后两组血清特异性 IgE 水平的 Meta 分析 3A:短期; 3B:中期; 3C:长期

图4 治疗后两组血清特异性 IgG4 水平的 Meta 分析 4A:短期; 4B:中期; 4C:长期

2.5.5 皮肤点刺试验和鼻腔激发试验 两项研究在治疗前后分别进行皮肤点刺试验^[19,22]。1 项研究报告 ILIT 组平均减少 1.2 mm ($P < 0.05$), 而安慰剂组未报道相关数据^[19]。另 1 项研究结果显示, 与安慰剂相比, ILIT 治疗显著降低皮肤点刺试验的反应 [$MD = -0.88, 95\% CI (-1.53 \sim -0.23), P = 0.008$]^[22]。1 项研究^[23] 在 5、15 min 和 30 min 内评估鼻腔刺激试验后的鼻部症状, 并描述 30 min 内变化的差异趋势。

2.5.6 亚组分析 我们根据是否注射加强针进行亚组分析, Meta 分析结果显示, ILIT 组和安慰剂组的血清特异性 IgE 和血清特异性 IgG4 水平无显著差异 [$SMD = 0.04, 95\% CI (-0.26 \sim 0.34), P = 0.81$], [$SMD = 0.29, 95\% CI (-0.06 \sim 0.64), P = 0.11$]

提供额外的临床效果。

同时, 我们根据注射间隔时间进行亚组分析, Meta 分析结果显示, 当注射间隔时间为 4 周时, ILIT 组改善症状和药物综合评分优于安慰剂组 [$SMD = -0.53, 95\% CI (-0.98 \sim -0.08), P = 0.02$], 当注射间隔时间为 2 周时, 两组之间症状和药物综合评分无显著差异 ($P = 0.16$)。森林图见图 6。

2.6 纳入研究的质量

6 项研究^[15-19,22] 详细描述生成随机序列的方法, 而 3 项研究未详细描述^[20-21,23], 因此我们认为随机序列产生的偏倚风险不明确。同时, 有 2 项研究^[15,20] 没有报道分配隐藏。所有研究均使用安慰剂作为对照组, 6 项研究^[15,18-19,21-23] 中患者和研究者为双盲。1 项研究^[19] 由于对结果的错误评价而存在较高的测量偏倚, 1 项研究^[23] 未提及被认为存在不明确的测量偏倚。所有研究的随访偏倚和报道偏倚风险均较低。见图 7。

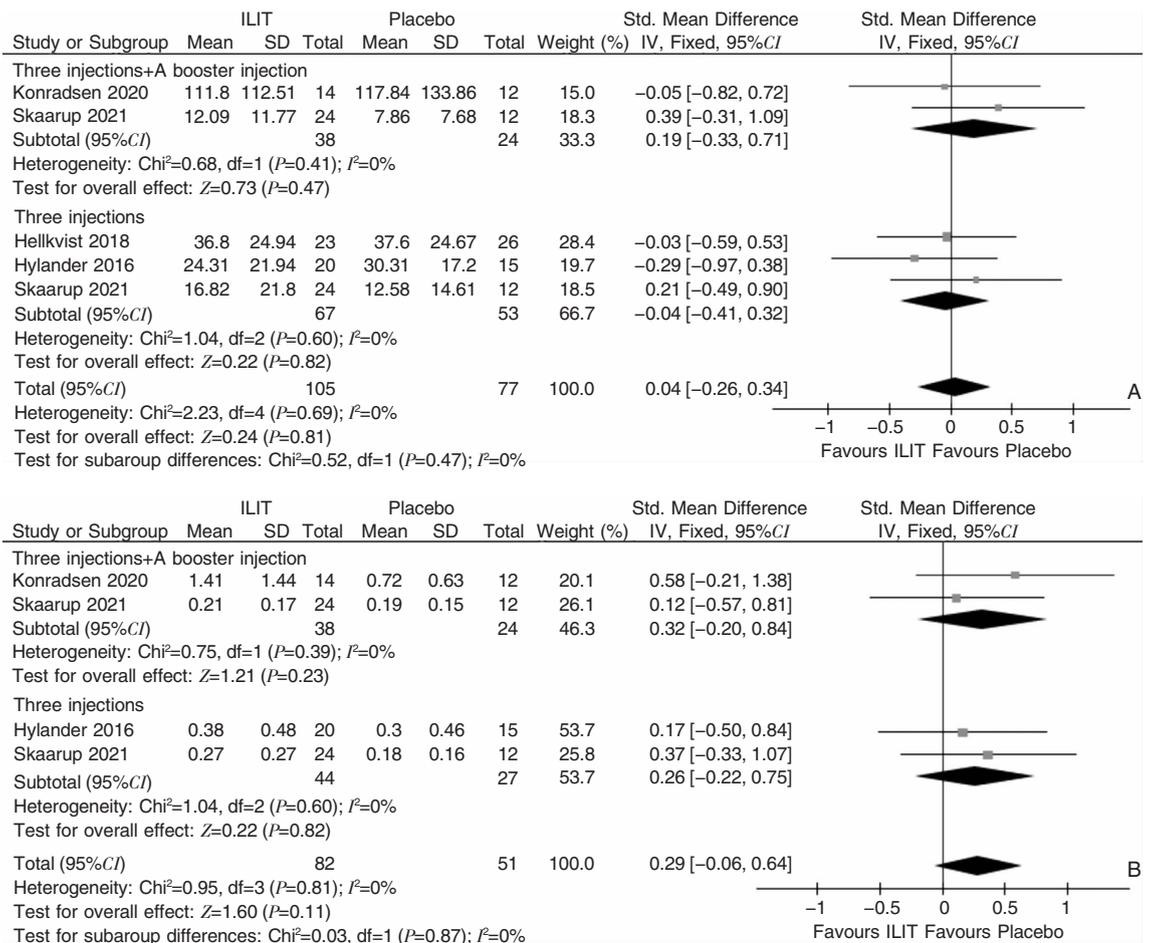


图 5 注射加强针后两组免疫参数的亚组分析 A: 血清特异性 IgE; B: 血清特异性 IgG4

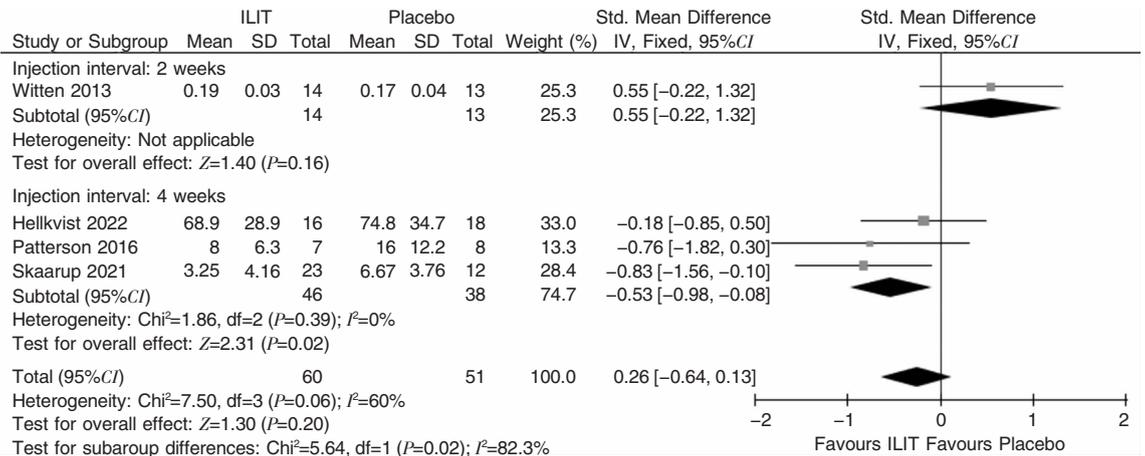


图 6 不同注射间隔时间两组患者的亚组分析

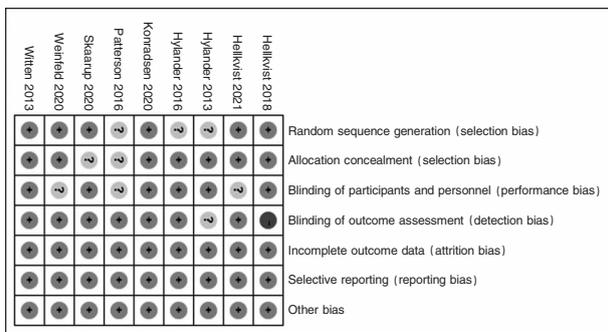


图 7 纳入研究的质量分析

3 讨论

据我们所知,这是第一篇评估 ILIT 治疗草花粉诱导 AR 有效性和安全性的 Meta 分析。与安慰剂组相比,ILIT 显著改善 AR 患者的视觉模拟量表评分。亚组分析表明,每 4 周注射是改善症状和药物综合评分的最佳间隔时间,而注射加强针或增加注射剂量是否能获得额外临床效果尚无定论。

免疫治疗是改变变应性免疫反应的唯一干预手段,从长期来看,它对 AR 患者具有潜在益处^[28]。对于药物治疗未改善的中度或重度持续性 AR 患者,AIT 是一种替代治疗方案^[29]。然而,由于传统的 AIT 治疗周期长,导致患者依从性差,而新兴的 ILIT 只需在 2 个月内进行 3 次淋巴结内过敏原注射,在过去的十年中,ILIT 已成为一种有效的替代治疗方法。本篇 Meta 分析纳入的所有研究均采用腹股沟淋巴结注射,由于其位置浅表,在超声引导下容易将过敏原顺利注入^[23]。在最近的一项研究中,Wang 等^[30]发现,颈部淋巴结内注射过敏原能改善鼻部和眼部症状,提高患者生活质量。该作者认为

鼻腔过敏原主要汇入颈内静脉淋巴结和颈浅淋巴结,此区域淋巴结在诱导免疫耐受中起重要作用^[31]。然而,该研究没有设置对照组,ILIT 的安全性也未全面阐述,因此未纳入 Meta 分析。2008 年,Senti 等^[25]首次描述 ILIT 将注射次数从 54 次减少到 3 次,累积过敏原剂量减少 1 000 倍以上,原因是 SCIT 仅仅将一小部分注射的过敏原运送到引流淋巴结以刺激免疫耐受,而 ILIT 将注射到淋巴结所有过敏原运送到淋巴器官^[25]。由于治疗周期短,ILIT 已成为 AR 患者具有吸引力的治疗选择。

有学者综述^[32]阐述成人和儿童中诱发 AR 的多种过敏原。为避免研究结果的异质性,本篇 Meta 分析纳入成人和青少年中草花粉诱导的 AR。研究结果表明,与安慰剂组相比,ILIT 显著改善视觉模拟量表评分,而主要结局和次要结局(包括症状评分、药物评分、症状和药物综合评分、杜松鼻结膜炎生活质量问卷)未显示出统计学差异,其中症状和药物综合评分表现出中度异质性($I^2 = 60\%$),可能是评分标准不同所致。尽管如此,ILIT 的治疗效果不应该被夸大。有趣的是,我们的 Meta 分析结果与 Hoang 等^[33]研究结果不一致,该综述表明 ILIT 对减少症状和药物综合评分具有短期效益,而这种差异可能是由于该 Meta 分析中纳入其他过敏原(包括杉木花粉和山杉木花粉),从而影响统计学结果。同时,另一项 Meta 分析^[26]报道 ILIT 组和安慰剂组的视觉模拟量表无差异,但结果具有高度异质性($I^2 = 75\%$)。我们的研究只纳入相同的过敏原(草花粉过敏原),这大大降低了异质性($I^2 = 0\%$),使研究结果更加可信。

在纳入的研究中,ILIT 的注射剂量和注射间隔并不一致,这可能是导致结果不同的主要原因。

Witten 等^[22]每隔 2 周注射过敏原,但没有改善症状和药物综合评分,可能由于间隔时间较短,没有足够的时间产生抗原特异性免疫反应^[21]。在大多数的研究中,2 个月内注射 3 次相同剂量的过敏原,而两项研究^[16,20]使用逐渐增加的剂量,其中一项研究^[16]中导致严重的不良反应。为观察 ILIT 和不同时期注射加强针的长期临床疗效,Weinfeld 等^[17]表明花粉季前注射 ILIT 加强剂可能有助于减少眼部症状。相比之下,Skaarup 等^[15]在治疗 1 年后给予加强针注射,但未能产生额外效果。在未来,应进一步优化 ILIT 的注射剂量、间隔时间、注射质量和适当的加强针注射时间,ILIT 才能在 AR 治疗中发挥重要作用。

所有研究都报道了 ILIT 的不良事件,结果表明 ILIT 具有较高的局部不良反应,这与 Hoang 等^[33]研究一致。所有纳入的研究均使用铝吸附的过敏原,尽管没有铝相关不良事件的报道,但不能排除是导致较高局部反应的因素^[16]。除 Hellkvist 等^[16]报道了 2 例在注射 5000 SQ-U 时发生严重过敏反应并肌肉注射肾上腺素治疗外,大多数研究未报道严重不良反应。因此,为避免发生严重的不良反应,建议剂量不应超过 1000 SQ-U。

AIT 治疗有效的标志是长期诱导过敏原 IgG (尤其是 IgG4) 抑制过敏原 IgE 介导的反应^[34]。IgG4 被认为是一种中和抗体,与 IgE 竞争过敏原结合,并作为阻断抗体阻止效应细胞脱颗粒^[35-36]。我们观察到任何时间点血清特异性 IgE 和特异性 IgG4 均无显著降低,且异质性低。这一发现与 Hoang 等^[33]报道的 ILIT 在所有时期都没有降低血清特异性 IgE 水平相似,而短期 IgG4 水平有所升高,这与我们的 Meta 分析不一致,考虑可能纳入了猫皮屑过敏原^[37],影响了研究结果。ILIT 未能改善患者的临床症状可能与 IgG4 诱导作用弱有关。此外,一项研究^[21]表明高亲和力过敏原特异性 IgG4 可能是 ILIT 治疗有效的预测因子。

本篇 Meta 分析仍存在一些局限性。在统一过敏原的基础上,虽然大多数结果具有较低异质性,但仍有一些结果异质性较大,这可能与不同的评分标准、不同区域、疾病严重程度不一致有关。所有纳入的研究对象均为欧洲或美国人群,可能很难将这些研究结果应用于中国人群。3 项研究的受试者人数小于 20 例,这可能导致结果不准确,进而影响 Meta 分析结果。同时 ILIT 在儿科患者中的研究明显不足。因此,迫切需要高质量、大样本、长期随访的临

床试验(特别是涉及中国人的试验)来确定 ILIT 的标准剂量和长期疗效。

4 结论

淋巴结内免疫治疗通常是安全且耐受性良好的。Meta 分析显示,ILIT 对草花粉诱导的 AR 的视觉模拟量表评分较安慰剂有显著改善,每 4 周注射是最佳间隔时间,增加注射剂量可能造成严重不良反应。然而,需要大规模、多中心和长期的试验来标准化 ILIT 的治疗方案。ILIT 可能在未来的 AR 治疗中发挥重要作用。

参考文献:

- [1] 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组,中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组. 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.
- [2] Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2) LEN and AllerGen)[J]. *Allergy*, 2008, 63 Suppl 86:8-160.
- [3] 王凯,王跃进,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.
- [4] Brozek JL, 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.
- [5] Kiricsi A, Tiszlavicz L, Rózga Z, et al. Prospective, multicenter, randomized clinical study to evaluate the clinical efficacy and tolerability of long term mixed ultraviolet and visible light phototherapy in eosinophil nasal polyps[J]. *J Photochem Photobiol B*, 2017, 176:118-123.
- [6] Calderon MA, Alves B, Jacobson M, et al. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007(1):CD001936.
- [7] Passalacqua G, Canonica GW. Allergen immunotherapy: History and future developments[J]. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2016, 36(1):1-12.
- [8] Von Moos S, Kündig TM, Senti G. Novel administration routes for allergen-specific immunotherapy: a review of intralymphatic and epicutaneous allergen-specific immunotherapy[J]. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2011, 31(2):391-406.
- [9] Johansen P, Häffner AC, Koch F, et al. Direct intralymphatic injection of peptide vaccines enhances immunogenicity[J]. *Eur J Immunol*, 2005, 35(2):568-574.
- [10] Senti G, Johansen P, Kündig TM. Intralymphatic immunotherapy[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2009, 9(6):537-543.
- [11] Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of aller-

- gic rhinitis in Europe[J]. *Eur Respir J*, 2004, 24(5):758-764.
- [12] Pfaar O, Demoly P, Gerth van Wijk R, et al. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper[J]. *Allergy*, 2014, 69(7):854-867.
- [13] Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. *BMJ*, 2011, 343:d5928.
- [14] Hoang MP, Samuthpongton J, Chitsuthipakorn W, et al. Allergen-specific immunotherapy for local allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Rhinology*, 2022, 60(1):11-19.
- [15] Skaarup SH, Schmid JM, Skjold T, et al. Intralymphatic immunotherapy improves grass pollen allergic rhinoconjunctivitis: A 3-year randomized placebo-controlled trial[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 147(3):1011-1019.
- [16] Hellkvist L, Hjalmarsson E, Weinfeld D, et al. High dose pollen intralymphatic immunotherapy: Two RDBPC trials question the benefit of dose increase[J]. *Allergy*, 2022, 77(3):883-896.
- [17] Weinfeld D, Westin U, Hellkvist L, et al. A preseason booster prolongs the increase of allergen specific IgG4 levels, after basic allergen intralymphatic immunotherapy, against grass pollen seasonal allergy[J]. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2020, 16:31.
- [18] Konradsen JR, Grundström J, Hellkvist L, et al. Intralymphatic immunotherapy in pollen-allergic young adults with rhinoconjunctivitis and mild asthma: A randomized trial[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 145(3):1005-1007. e7.
- [19] Hellkvist L, Hjalmarsson E, Kumlien Georen S, et al. Intralymphatic immunotherapy with 2 concomitant allergens, birch and grass: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 142(4):1338-1341. e9.
- [20] Patterson AM, Bonny AE, Shiels WE, et al. Three-injection intralymphatic immunotherapy in adolescents and young adults with grass pollen rhinoconjunctivitis[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2016, 116(2):168-170.
- [21] Hylander T, Larsson O, Petersson-Westin U, et al. Intralymphatic immunotherapy of pollen-induced rhinoconjunctivitis: a double-blind placebo-controlled trial[J]. *Respir Res*, 2016, 17:10.
- [22] Witten M, Malling HJ, Blom L, et al. Is intralymphatic immunotherapy ready for clinical use in patients with grass pollen allergy? [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 132(5):1248-1252. e5.
- [23] Hylander T, Latif L, Petersson-Westin U, et al. Intralymphatic allergen-specific immunotherapy: an effective and safe alternative treatment route for pollen-induced allergic rhinitis [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 131(2):412-420.
- [24] 王凯,熊宇,秦扬,等.颈部淋巴结内注射变应原特异性免疫治疗儿童变应性鼻炎的临床研究[J].*中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2022, 28(1):28-32.
- [25] Senti G, Prinz Vavricka BM, Erdmann I, et al. Intralymphatic allergen administration renders specific immunotherapy faster and safer: a randomized controlled trial[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(46):17908-17912.
- [26] Aini NR, Mohd Noor N, Md Daud MK, et al. Efficacy and safety of intralymphatic immunotherapy in allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Transl Allergy*, 2021, 11(6):e12055.
- [27] Canonica GW, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, et al. Recommendations for standardization of clinical trials with Allergen Specific Immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organization (WAO) taskforce[J]. *Allergy*, 2007, 62(3):317-324.
- [28] Kakli HA, Riley TD. Allergic Rhinitis[J]. *Prim Care*, 2016, 43(3):465-475.
- [29] Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, et al. Clinical practice guideline: allergic rhinitis executive summary [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2015, 152(2):197-206.
- [30] Wang K, Zheng R, Chen Y, et al. Clinical efficacy and safety of cervical intralymphatic immunotherapy for house dust mite allergic rhinitis: A pilot study [J]. *Am J Otolaryngol*, 2019, 40(6):102280.
- [31] Kraal G, Samsom JN, Mebius RE. The importance of regional lymph nodes for mucosal tolerance[J]. *Immunol Rev*, 2006, 213:119-130.
- [32] Radulovic S, Calderon MA, Wilson D, et al. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010(12):CD002893.
- [33] Hoang MP, Seresirikachorn K, Chitsuthipakorn W, et al. Intralymphatic immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Rhinology*, 2021, 59(3):236-244.
- [34] Shamji MH, Durham SR. Mechanisms of allergen immunotherapy for inhaled allergens and predictive biomarkers [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 140(6):1485-1498.
- [35] Shamji MH, Kappen J, Abubakar-Waziri H, et al. Nasal allergen-neutralizing IgG4 antibodies block IgE-mediated responses: Novel biomarker of subcutaneous grass pollen immunotherapy [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 143(3):1067-1076.
- [36] Akdis CA, Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and immune tolerance to allergens [J]. *World Allergy Organ J*, 2015, 8(1):17.
- [37] Senti G, Cramer R, Kuster D, et al. Intralymphatic immunotherapy for cat allergy induces tolerance after only 3 injections [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 129(5):1290-1296.

(收稿日期:2023-09-04)

本文引用格式:曾婉婷,李良平,蒋建国,等.淋巴结内特异性免疫治疗变应性鼻炎疗效和安全性的 Meta 分析[J].*中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2024, 30(2):9-18. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202423282

Cite this article as: ZENG Wanting, LI Genping, JIANG Jianguo, et al. Intralymphatic immunotherapy for grass pollen-induced allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis of efficacy and safety [J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2024, 30(2):9-18. DOI: 10.11798/j.issn.1007-1520.202423282