

DOI: 10.11798/j.issn.1007-1520.202322001

· 专家共识 ·

## 免疫调节剂治疗鼻部炎症性疾病专家共识(2023,深圳)

杨贵<sup>1</sup> 廖芸<sup>1</sup> 张维天<sup>2</sup> 余少卿<sup>3</sup> 杨钦泰<sup>4</sup> 王向东<sup>5</sup> 陈建军<sup>6</sup> 孟娟<sup>7</sup> 孟粹达<sup>8</sup> 许元腾<sup>9</sup> 孙悦奇<sup>10</sup>,  
许成利<sup>11</sup> 王英<sup>12</sup> 杨玉成<sup>13</sup> 刘锋<sup>7</sup> 孙娜<sup>14</sup> 赵可庆<sup>15</sup> 唐隽<sup>16</sup> 杨艳莉<sup>17</sup> 陆美萍<sup>18</sup> 邱前辉<sup>19</sup> 王洪田<sup>20</sup>,  
喻国冻<sup>21</sup> 安云芳<sup>22</sup> 左可军<sup>23</sup> 石照辉<sup>4</sup> 叶惠平<sup>24</sup> 孙斌<sup>25</sup> 孙亚男<sup>26</sup> 曾明<sup>27</sup> 许昱<sup>28</sup> 巴罗<sup>29</sup> 张天虹<sup>30</sup>,  
顾瑜蓉<sup>15</sup> 王天生<sup>31</sup> 叶菁<sup>32</sup> 谢志海<sup>33</sup> 洪海裕<sup>34</sup> 魏欣<sup>35</sup> 徐睿<sup>23</sup> 李勇<sup>36</sup> 李华斌<sup>15</sup> 中国鼻病研究协作组

(1. 深圳市龙岗中心医院 耳鼻咽喉头颈外科和变态反应/过敏科, 广东 深圳 518116; 2. 上海交通大学附属第六人民医院 耳鼻咽喉头颈外科, 上海 200233; 3. 同济大学附属同济医院 耳鼻咽喉头颈外科, 上海 200065; 4. 中山大学附属第三医院 耳鼻咽喉头颈外科和变态反应/过敏科, 广东 广州 510630; 5. 首都医科大学附属北京同仁医院 耳鼻咽喉头颈外科, 北京 100730; 6. 华中科技大学同济医学院附属协和医院 耳鼻咽喉科, 湖北 武汉 430022; 7. 四川大学华西医院 耳鼻咽喉头颈外科, 四川 成都 610041; 8. 吉林大学中日联谊医院 耳鼻咽喉头颈外科, 吉林 长春 130033; 9. 福建医科大学附属第一医院 耳鼻咽喉科, 福建 福州 350004; 10. 中山大学附属第七医院 耳鼻咽喉科, 广东 深圳 518107; 11. 广西医科大学第二附属医院 耳鼻咽喉头颈外科, 广西 南宁 530007; 12. 郑州大学第一附属医院 鼻科, 河南 郑州 450052; 13. 重庆医科大学附属第一医院 耳鼻咽喉头颈外科, 重庆 400016; 14. 复旦大学附属华东医院 耳鼻咽喉科, 上海 200040; 15. 复旦大学附属眼耳鼻喉科医院 耳鼻咽喉科, 上海 200031; 16. 佛山市第一人民医院 耳鼻咽喉头颈外科, 广东 佛山 528000; 17. 昆明医科大学第一附属医院 耳鼻咽喉科, 云南 昆明 650032; 18. 南京医科大学第一附属医院 耳鼻咽喉科, 江苏 南京 210029; 19. 广东省人民医院 耳鼻咽喉头颈外科, 广东 广州 510080; 20. 首都医科大学附属北京世纪坛医院 变态反应科, 北京 100038; 21. 贵州医科大学附属医院 耳鼻咽喉科, 贵州 贵阳 550001; 22. 山西医科大学第二医院 耳鼻咽喉科, 山西 太原 030001; 23. 中山大学附属第一医院 耳鼻咽喉科医院, 广东 广州 510080; 24. 贵州省人民医院 耳鼻咽喉科, 贵州 贵阳 550002; 25. 西安交通大学第二附属医院 耳鼻咽喉头颈外科病院, 陕西 西安 710004; 26. 哈尔滨医科大学附属第二医院 耳鼻咽喉头颈外科, 黑龙江 哈尔滨 150001; 27. 华中科技大学同济医学院附属同济医院 耳鼻咽喉头颈外科, 湖北 武汉 430030; 28. 武汉大学人民医院 耳鼻咽喉头颈外科, 湖北 武汉 430060; 29. 西藏自治区人民医院 耳鼻咽喉科, 西藏 拉萨 850000; 30. 哈尔滨医科大学附属第一医院 耳鼻咽喉头颈外科, 黑龙江 哈尔滨 150001; 31. 中南大学湘雅三医院 耳鼻咽喉头颈外科, 湖南 长沙 410013; 32. 南昌大学附属第一医院 耳鼻咽喉头颈外科, 江西 南昌 330006; 33. 中南大学湘雅医院 耳鼻咽喉头颈外科, 湖南 长沙 410008; 34. 中山大学附属第五医院 过敏反应中心 耳鼻咽喉科, 广东 珠海 519000; 35. 海南省人民医院 耳鼻咽喉科医院, 海南 海口 570311; 36. 浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院 耳鼻咽喉头颈外科, 浙江 杭州 310016)

**摘要:** 鼻部炎症性疾病临床主要包括变应性鼻炎(AR)、非变应性鼻炎(NAR)和慢性鼻窦炎(CRS),其发病机制尚未完全阐明,涉及遗传学、免疫调节、炎症介质、环境因素、微生物群状态等多方面,传统药物治疗后部分患者症状仍无法缓解或出现不必要的副作用,且容易反复发作或呈慢性持续状态,因其发病多与免疫失衡相关,免疫调节是一个有效的治疗方案。近年来,免疫调节剂的品种和应用越来越广泛,主要包括化学合成制剂、生物制剂、人和动物免疫系统的产物、中药及其制剂等。但免疫调节剂治疗鼻部炎症性疾病缺乏高水平的循证医学证据,使用尚不规范,因此,我们特组织该领域有经验的中青年鼻科专家,基于临床经验和循证医学证据制定了免疫调节剂治疗鼻部

基金项目: 国家自然科学基金杰出青年基金(81725004); 国家自然科学基金(81870706 81670901 81873689 81873690 81870700 82071014, 82171104 82171119 82171120 82101201 82260219 82071018); 上海市科委项目(20MC920200, 19XD4010000); 上海市促进市级医院临床技能与临床创新能力三年行动计划项目(SHDC2020CR4090); 上海申康医学发展中心临床科技创新项目(SHDC12019X07); 上海市卫生健康委先进适宜技术推广项目(2019SY071); 四川省科技厅重点研发项目(2021YFS0036); 四川省人社厅留学人员回国科技活动项目择优资助(川人社函(2020)291号); 成都市科技局重点产业研发支撑计划(2021-YF05-00473-SN); 福建省自然科学基金面上项目(2020J01981); 福建省卫生教育联合攻关计划项目(2019-wj-25); 广东省自然科学基金面上项目(2022A1515012617, 2022A1515012394); 深圳市科技计划项目(JCYJ20210324121413037)。

第一作者简介: 杨贵,男,博士后,主任医师。

通信作者: 杨贵,Email: guiyang1981@hotmail.com; 魏欣,Email: hnweking@sina.com; 徐睿,Email: gzxur2708@163.com; 李勇,Email: leeyung828@hotmail.com; 李华斌,Email: noseli@163.com

炎症性疾病专家共识 本共识从鼻部炎症性疾病发病机制角度出发,系统总结了鼻炎及 CRS 常用免疫调节剂的免疫作用机制、临床研究证据、适应证、用法用量及注意事项等,以供临床医生在选择和应用免疫调节剂时参考。

关键词: 变应性鼻炎; 非变应性鼻炎; 慢性鼻窦炎; 免疫调节剂; 专家共识

中图分类号: R765.2

## Expert consensus on immunomodulatory drugs for nasal inflammatory diseases (2023, Shenzhen)

YANG Gui<sup>1</sup>, LIAO Yun<sup>1</sup>, ZHANG Weitian<sup>2</sup>, XU Shaoqing<sup>3</sup>, YANG Qintai<sup>4</sup>, WANG Xiangdong<sup>5</sup>, CHEN Jianjun<sup>6</sup>, MENG Juan<sup>7</sup>, MENG Cuida<sup>8</sup>, XU Yuanteng<sup>9</sup>, SUN Yueqi<sup>10</sup>, XU Chengli<sup>11</sup>, WANG Ying<sup>12</sup>, YANG Yucheng<sup>13</sup>, LIU Feng<sup>7</sup>, SUN Na<sup>14</sup>, ZHAO Keqing<sup>15</sup>, TANG Juan<sup>16</sup>, YANG Yanli<sup>17</sup>, LU Meiping<sup>18</sup>, QIU Qianhui<sup>19</sup>, WANG Hongtian<sup>20</sup>, YU Guodong<sup>21</sup>, AN Yunfang<sup>22</sup>, ZUO Kejun<sup>23</sup>, SHI Zhaohui<sup>4</sup>, YE Huiping<sup>24</sup>, SUN Bin<sup>25</sup>, SUN Yanan<sup>26</sup>, ZENG Ming<sup>27</sup>, XU Yu<sup>28</sup>, BA Luo<sup>29</sup>, ZHANG Tianhong<sup>30</sup>, GU Yurong<sup>15</sup>, WANG Tiansheng<sup>31</sup>, YE Jing<sup>32</sup>, XIE Zhihai<sup>33</sup>, HONG Haiyu<sup>34</sup>, WEI Xin<sup>35</sup>, XU Rui<sup>23</sup>, LI Yong<sup>36</sup>, LI Huabin<sup>15</sup>, Chinese Rhinopathy Research Cooperation Group

(1. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery & Department of Allergy, Shenzhen Longgang Central Hospital, Shenzhen 518116, China; 2. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Sixth People's Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China; 3. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Tongji Hospital of Tongji University, Shanghai 200065, China; 4. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery & Department of Allergy, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China; 5. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China; 6. Department of Otolaryngology Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China; 7. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 8. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, China-Japan Union Hospital of Jilin University, Changchun 130033, China; 9. Department of Otolaryngology, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350004, China; 10. Department of Otolaryngology, the Seventh Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Shenzhen 518170, China; 11. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, the Second Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530007, China; 12. Department of Rhinology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China; 13. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 14. Department of Otolaryngology, Huadong Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200040, China; 15. Department of Otolaryngology, Affiliated Ophthalmology and Otolaryngology Hospital of Fudan University, Shanghai 200031, China; 16. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, First People's Hospital of Foshan City, Foshan 528000, China; 17. Department of Otolaryngology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, China; 18. Department of Otolaryngology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China; 19. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Guangdong Provincial People's Hospital, Guangzhou 510080, China; 20. Department of Allergy, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China; 21. Department of Otolaryngology, Guizhou Medical University, Guiyang 550001, China; 22. Department of Otolaryngology, the Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; 23. Otorhinolaryngology Hospital, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510080, China; 24. Department of Otolaryngology, Guizhou Province Hospital, Guiyang 550002, China; 25. Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery Hospital, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China; 26. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China; 27. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China; 28. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Renmin Hospital, Wuhan University, Wuhan 430060, China; 29. Department of Otolaryngology, the People's Hospital of Tibet Autonomous Region, Lhasa 850000, China; 30. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China; 31. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Third Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410013, China; 32. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China; 33. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Xiangya Hospi-

tal, Central South University, Changsha 410008, China; 34. Allergy Center, Department of Otolaryngology, the Fifth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Zhuhai, 519000, China; 35. Otolaryngology Hospital, Hainan General Hospital, Haikou 570311, China; 36. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Hangzhou First People's Hospital Affiliated to Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310016, China)

**Abstract:** The clinical entity of nasal inflammatory diseases mainly includes allergic rhinitis, non-allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis. The pathogenesis has not been fully clarified, involving genetics, immune regulation, inflammatory mediators, environmental factors, microbial community status, and other aspects. Conventional drug treatment may fail to relieve symptoms or even cause side effect in some patients. And the patients are prone to recurrent the disease or be in chronic persistent state. Considering its pathogenesis mostly related to immune imbalance, immune regulation is an effective treatment plan. Recently, the variety and application of immunomodulatory drugs have become more and more extensive, including chemically synthesized molecules, biological agents, products of human and animal immune systems, and traditional Chinese medicine. However, the application of immunomodulatory drugs in the treatment of nasal inflammatory diseases is not standardized due to the lack of high-level evidence-based medical evidences. Therefore, we intentionally organized young and middle-aged nasal experts with experience in this field to develop an expert consensus on immunomodulatory drugs for the treatment of nasal inflammatory diseases based on clinical experience and evidence-based medical evidence. This consensus systematically summarizes the immune mechanisms, clinical research evidence, indications, usage and dosage, as well as precautions of immunomodulatory drugs for rhinitis and chronic rhinosinusitis, so as to provide a reference for clinical selection and application of immunomodulatory drugs.

**Keywords:** Allergic rhinitis; Non-allergic rhinitis; Chronic rhinosinusitis; Immunomodulatory drugs; Expert consensus

免疫调节剂(immunomodulatory drugs)是具有增强或抑制以及双向调节免疫功能的药物,临床可以用来治疗免疫功能低下和/或紊乱所引起的疾病<sup>[1]</sup>。由于免疫调节剂涵义广泛,对于它的分类尚无统一的意见。大致可按对机体免疫作用不同分为免疫增强剂、免疫抑制剂、双向免疫调节剂。按来源分为化学合成制剂(如皮质类固醇、维生素D)、生物制剂(如益生菌、卡介苗多糖核酸、细菌溶解产物、特异性单克隆抗体)、人和动物免疫系统的产物(如胸腺肽、脾氨肽)、中药及其制剂(如补气健脾类药物人参等)。

鼻部炎症性疾病大多反复发作或呈慢性持续状态,传统药物治疗有一定局限性,部分患者治疗后症状仍无法缓解或出现不必要的副作用,新的安全有效的方法亟待补充,因其发病多与免疫失衡相关,免疫调节是一个有效的治疗方案,在现代免疫学迅速发展的背景下免疫调节剂得到很好的开发,临床免疫调节剂能够缓解鼻部炎症疾病症状、减少复发及激素用量。免疫调节剂治疗鼻部炎症性疾病缺乏高水平的循证医学证据,使用尚不规范,为进一步规范免疫调节剂的使用,为临床医生提供最新的参考意见,特组织该领域有经验的专家制定了《免疫调节剂治疗鼻部炎症性疾病专家共识》。

本共识基于国内外公开发表的文献,搜索了近十年PubMed、Web of Science、万方、中国知网和中

国生物医学文献数据库,参考了过敏和鼻科学的国际共识:变应性鼻炎(2018版)<sup>[2]</sup>、中国变应性鼻炎诊断和治疗指南(2022版)<sup>[3]</sup>;非变应性鼻炎:欧洲过敏和临床免疫学学会的立场论文(2016版)<sup>[4]</sup>、中国慢性鼻窦炎诊断和治疗指南(2018版)<sup>[5]</sup>、欧洲关于鼻-鼻窦炎和鼻窦炎的立场文件(2020版)<sup>[6]</sup>;过敏和鼻科学的国际共识声明:鼻-鼻窦炎(2021版)<sup>[7]</sup>。共识按照药物来源进行分述,证据评定标准参考2001年牛津医学循证中心的证据等级和推荐等级,证据等级共分为5类10级,推荐等级共分为4类。在充分评价所得国内外证据的基础上,全体共识组专家对共识稿进行讨论修订,对每条推荐意见采用无记名网络投票,最终定稿并确定了13项推荐意见(表1)。基于免疫基础和临床研究方面发展,本共识中的建议尚待不断完善和更新。

## 1 常见鼻部炎症性疾病概述

临床常见鼻部炎症性疾病主要包括变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)、非变应性鼻炎(non-allergic rhinitis, NAR)和慢性鼻窦炎(chronic rhinosinusitis, CRS)。

AR也称过敏性鼻炎,是一种常见的由环境中变应原激发通过IgE介导发生于鼻黏膜的慢性嗜酸性炎症疾病<sup>[2]</sup>;临床表现为鼻痒、阵发性连续性喷

表 1 免疫调节剂治疗鼻部炎症性疾病专家共识推荐意见

序号	推荐意见
1	鼻用糖皮质激素推荐为 AR、CRS 的一线用药(证据等级: 1a, 推荐等级: A) 不推荐用于 NAR 患者(证据等级: 1b, 推荐等级: A)
2	口服糖皮质激素推荐用于 CRSwNP 患者(证据等级: 1a, 推荐等级: A) 不推荐用于 AR 的常规治疗, 仅推荐少数重症患者酌情短期使用(证据等级: 1b, 推荐等级: A)
3	维生素 D 推荐可辅助治疗存在维生素 D 缺乏的 AR、CRS 患者(证据等级: 2b, 推荐等级: B)
4	益生菌推荐辅助治疗 AR 患者, 可改善鼻/眼部症状或生活质量(证据等级: 1a, 推荐等级: A)
5	卡介菌多糖核酸注射液推荐可用于 AR 的预防和辅助治疗(证据等级: 2b, 推荐等级: B)
6	细菌溶解产物推荐辅助治疗 AR(证据等级: 2b, 推荐等级: B); 细菌溶解产物推荐用于 CRS 患者预防和辅助治疗(证据等级: 1b, 推荐等级: A)
7	基于有限的证据体和高昂的成本, 奥马珠单抗推荐对于尽管有其他药物和手术治疗仍未改善的严重 CRSwNP 患者考虑使用(证据等级: 2b, 推荐等级: B) 及对于过敏反应风险增加的多重过敏和高敏感性的 AR 患者, 可考虑与 AIT 联合治疗(证据等级: 1a, 推荐等级: A)
8	度普利尤单抗推荐用于控制不足的成人重度 CRSwNP 的补充维持治疗(证据等级: 1a, 推荐等级: A)
9	美波利珠单抗推荐用于对鼻用皮质激素反应不足的成人 CRSwNP 的附加维持治疗(证据等级: 1b, 推荐等级: A)
10	瑞利珠单抗推荐可考虑作为严重 CRSwNP 伴有控制不良的嗜酸性哮喘的选择(证据等级: 2b, 推荐等级: B)
11	贝那利珠单抗推荐可考虑作为严重 CRSwNP 补充维持治疗(证据等级: 2b, 推荐等级: B)
12	脾氨肽推荐可辅助治疗 AR 患者(证据等级: 2b, 推荐等级: B)
13	中草药推荐可辅助治疗 AR 患者(证据等级: 2b, 推荐等级: B)

注: AR(变应性鼻炎); CRS(慢性鼻窦炎); NAR(非变应性鼻炎); CRSwNP(慢性鼻窦炎伴鼻息肉); AIT(变应原免疫治疗)。

嚏、流涕和鼻塞, 可诱发哮喘<sup>[8]</sup>。AR 发病机制复杂, 涉及遗传、免疫调节、炎症介质、环境因素以及营养状况等多因素, 目前广泛接受的是, AR 以 Th2 反应为主, 发生机制为 Th1/Th2/Th17/Treg 细胞免疫模式。生命早期肠道微生物菌群稳态的建立对机体免疫耐受状态的形成至关重要, 肠道微生物多样性的减少与学龄儿童过敏性疾病的发展有关<sup>[2]</sup>。AR 发病率高且呈上升趋势, 鼻、眼症状以及并发症严重影响患者的生活质量和身心健康, 已成为全球性的健康问题。现阶段药物治疗和免疫治疗为常用有效方式, 但仍有部分难治, 且该病迁延反复发作, 是耳鼻咽喉科的难治性疾病。

有相当一部分患有持续性鼻炎的患者被定义为非变应性非感染性鼻炎患者, 通常简称 NAR, 表现为鼻黏膜的症状性炎症, 但无鼻内感染的临床证据, 也无对吸入性变应原敏感的全身迹象。NAR 具有异质性, 其严重程度、潜在病因和炎症类型各不相同。病因主要包括炎症、神经源性功能障碍、环境暴露和/或药物使用<sup>[4]</sup>。NAR 与哮喘的风险有关<sup>[9]</sup>, NAR 缺乏统一定义及国际诊断标准共识, 流行病学数据有限, 估计全球有超过 2 亿 NAR 患者<sup>[10]</sup>。NAR 总体上缺乏预防性和治疗性的干预措施。鼻内糖皮质激素是鼻炎最常见的药物类型之一, 但其对 NAR 患者是否真正有效尚不清楚。

CRS 是一种累及鼻腔黏膜和一个或多个鼻窦的炎症过程, 我国患病率 8%<sup>[11]</sup>。临床表现为鼻塞、鼻漏、嗅觉减退或丧失和头/面部疼痛, 持续超过 12 周, 严重影响患者生活质量, 造成了巨大的社会

和经济负担<sup>[12]</sup>。CRS 的发病机制涉及遗传学、鼻窦微生物群的状态、感染和环境影响等因素, 尚未完全阐明。临床分型一般分为单纯慢性鼻窦炎(CRS without nasal polyps, CRSsNP)和慢性鼻窦炎伴鼻息肉(CRS with nasal polyps, CRSwNP)<sup>[13]</sup>, 二者的比例约为 4:1; 内在型是疾病基于病理生理学机制的特征, 根据参与炎症的主要效应 T 细胞和固有淋巴细胞(innate lymphoid cell, ILC)谱系, 可将 CRS 分为 2 型炎症和非 2 型炎症。CRS 药物治疗的主要药物包括局部和口服糖皮质激素、抗生素、抗组胺、抗白三烯药及局部生理盐水鼻腔冲洗等。传统药物常忽略疾病的表型差异与内在型病理生理机制, 对 CRSwNP 的症状改善有限<sup>[14]</sup>。不能根治且容易反复, 此外, CRSwNP 患者经常需要手术, 术后疾病经常复发<sup>[15]</sup>, 嗜酸性粒细胞浸润与术后顽固性和较高的鼻息肉复发率密切相关<sup>[16]</sup>, 但 CRS 常规治疗口服糖皮质激素长期使用与严重的全身不良反应相关。这种疾病对医生带来了一个治疗挑战。

AR、大多数 CRS 伴/不伴鼻息肉病的表现被认为是 2 型(T2)炎症性疾病。正常机体内 Th1/Th2 的动态平衡主要由分泌细胞因子来维持, 当 AR 发生后, Th1 细胞因子(IFN- $\gamma$ 、IL-2 等)表达被抑制, Th2 细胞因子(IL-4、IL-5 等)表达增多, 使得 Th1/Th2 的动态平衡被打破; 2 型炎症是目前研究最为深入的 CRS 炎症类型, 主要由 Th2、ILC2 和细胞毒性 T 细胞参与, 它们分泌 IL-4、IL-5、IL-13, IL-4 和 IL-13 可刺激 B 细胞产生 IgE 抗体, 诱发嗜酸性粒细胞增多引发炎症, 嗜酸性粒细胞浸润是 2 型炎症的

一个重要标志。针对调节 Th1/Th2 平衡机制等新的免疫调节剂为 AR、CRS 治疗提供了新方法。

## 2 鼻部炎症疾病常用免疫调节剂

### 2.1 化学合成制剂

2.1.1 皮质类固醇 皮质类固醇作为经典的免疫调节剂,能多层面抑制炎症反应进程,具有强大的抗炎、抗水肿作用。主要免疫机制:①皮质激素类药物可通过调节基因的转录,增加抗炎基因的转录而起到抗炎作用;②皮质激素类药物的使用可有效抑制 Th2 细胞因子<sup>[17]</sup>、第 2 组先天淋巴样细胞介导的 2 型细胞因子的产生<sup>[18]</sup>发挥抗炎作用,下调炎症反应水平<sup>[17]</sup>,从而降低嗜酸性粒细胞聚集,减少炎症介质及细胞因子释放;③减少腺体针对胆碱能受体的灵敏度,增加鼻腔黏膜屏障功能;④鼻内糖皮质激素可通过作用于紧密连接和减少 2 型细胞因子的产生来恢复上皮细胞的完整性<sup>[19]</sup>。

糖皮质激素常用口服及鼻用两种剂型。

推荐意见 1:鼻用糖皮质激素推荐作为 AR、CRS 的一线用药(证据等级:1a,推荐等级:A),不推荐用于 NAR 患者(证据等级:1b,推荐等级:A)。

推荐意见 2:口服糖皮质激素推荐用于 CRSwNP 患者(证据等级:1a,推荐等级:A),不推荐用于 AR 的常规治疗,仅推荐少数重症患者酌情短期使用(证据等级:1b,推荐等级:A)。

鼻用糖皮质激素对于 AR 患者鼻部及鼻外症状都有明显的疗效,能控制哮喘和改善肺功能,安全性和耐受性好,目前建议成人每天使用鼻用糖皮质激素以获得最佳疗效<sup>[20]</sup>,推荐剂量为每天喷鼻 1~2 次,轻度、中-重度间歇性 AR 疗程不少于 2 周,中-重度持续性 AR 疗程 4 周以上<sup>[3]</sup>。口服糖皮质激素因可能发生严重副作用及并发症,现已很少用于 AR 的治疗,仅少数重症患者酌情短期使用<sup>[21]</sup>,宜选择安全性及耐受性较好的剂型,按患者体重计算剂量(以泼尼松为例,剂量为 0.5~1.0 mg/kg),早晨顿服,疗程 4~7 d<sup>[22]</sup>。需注意全身使用糖皮质激素的不良反应,避免用于儿童、老年人以及有糖皮质激素使用禁忌证的患者<sup>[22]</sup>。大多数评估 NAR 患者局部糖皮质激素类固醇的随机对照试验显示缺乏疗效<sup>[4,23]</sup>,但炎症组(职业性鼻炎和药物性鼻炎)可能受益于抗炎治疗,例如鼻/口服糖皮质激素和/或鼻/口服抗组胺药,需要进一步按照病因分类进行研究。

鼻用糖皮质激素于 CRS 患者术前使用,可以改

善症状、减少手术出血,术后应用可以减少复发。荟萃分析显示不同种类的鼻用糖皮质激素之间没有差异<sup>[7]</sup>,用法用量建议参照我国最新指南,鼻用糖皮质激素一般每天使用 1~2 次,每侧鼻腔至少 100 μg,需长期持续用药(>12 周)以维持疗效;术后患者通常在第 1 次清理术腔后开始用药,根据术腔恢复情况,持续用药 3~6 个月<sup>[5]</sup>。多个随机对照试验显示 CRSwNP 全身使用糖皮质激素客观和主观临床指标改善,但目前还没有研究评估口服糖皮质激素在 CRSsNP 患者围手术期的益处,在 CRSsNP 使用糖皮质激素类固醇方面缺乏高水平证据以平衡药物潜在风险<sup>[6]</sup>。口服糖皮质激素建议选择甲泼尼龙,安全性及耐受性较好,分为短疗程和序贯疗法两种方式:①短疗程。剂量相当于泼尼松 0.5~1.0 mg/(kg·d)或 15~30 mg/d,晨起空腹顿服,疗程 10~14 d,无需逐渐减量,可直接停药;②序贯疗法。剂量相当于泼尼松 5~10 mg/d,晨起空腹顿服,连续口服 1~6 个月。适用于伴有严重变态反应、哮喘、阿司匹林耐受不良及变应性真菌性鼻窦炎等患者。注意全身使用糖皮质激素禁忌证,密切观察用药过程中可能发生的不良反应<sup>[5]</sup>。

鼻用糖皮质激素经鼻黏膜局部吸收,肝脏清除率高,全身清除速度快,全身不良反应小<sup>[24]</sup>。目前尚无证据支持鼻用糖皮质激素有增加白内障、青光眼和升高眼内压的风险,对合并哮喘的患者联合使用鼻喷和吸入性糖皮质激素未见全身不良反应。同时使用鼻喷和吸入性糖皮质激素的有限数据显示,没有证据表明其对下丘脑-垂体-肾上腺轴有系统性影响<sup>[25]</sup>。另外也有指南建议如果皮质类固醇用于多个部位,那么应采用低生物利用度制剂,防止可能出现下丘脑-垂体轴抑制副作用<sup>[26]</sup>。

2.1.2 维生素 D 维生素 D 是一种具有多种生物学效应的脂溶性类固醇激素,以维生素 D<sub>2</sub> 和维生素 D<sub>3</sub> 两者形式存在。1,25-二羟维生素 D [1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>]作为维生素 D<sub>3</sub> 的主要活性代谢产物,主要通过结合细胞核受体,调控基因转录蛋白的合成,激活质膜或质膜附近的多种信号转导通路来启动生物学反应,发挥免疫调节等作用<sup>[27]</sup>。研究表明,维生素 D 主要通过结合大多数免疫细胞(单核-巨噬细胞、树突状细胞 DCs、活化的 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞等),同时调节固有免疫和适应性免疫<sup>[28]</sup>,在变态反应和免疫性疾病的发生、发展中发挥重要作用。

推荐意见 3:维生素 D 推荐可辅助治疗存在维生素 D 缺乏的 AR、CRS 患者(证据等级:2b,推荐等

级: B)。

关于维生素 D 水平与 AR、CRS 关系的研究结果存在冲突,但目前临床试验的证据表明,血清维生素 D 水平可能与 AR 风险呈负相关<sup>[29]</sup>,较低的血清维生素 D 水平与 CRS 有显著的相关性,特别是在 CRS 合并鼻息肉患者中<sup>[30]</sup>,对包括 AR 在内的变应性疾病的许多治疗研究表明,使用维生素 D 补充剂可以降低过敏性疾病的严重程度,然而结果仍存在争议<sup>[31]</sup>。一项随机临床试验(RCT)系统回顾和荟萃分析结果显示孕妇或婴儿补充维生素 D 对过敏性疾病的一级预防没有效果<sup>[32]</sup>。有荟萃分析<sup>[33]</sup>提示维生素 D 治疗 AR 可提高治疗的有效率,在改善成人鼻部症状方面效果确切,改善血清 25-羟维生素 D [25(OH)D]水平方面由于纳入的研究存在较大的异质性且异质性来源复杂,暂未得出结论。陈斌等<sup>[34]</sup>研究发现血清 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 缺乏是成人难治性 AR 患者中普遍存在的现象,辅助补充维生素 D 钙咀嚼片改善 AR 总体症状及鼻部分类症状评分。有动物实验及临床研究也提示维生素 D 经鼻腔给药为缓解 AR 有效的给药方式<sup>[35]</sup>。维生素 D 治疗 CRS 临床研究有限且以 CRSwNP 患者为主,有研究对 40 例药物治疗无反应的 CRSwNP 患者进行三盲安慰剂对照临床试验,评估维生素 D<sub>3</sub> 对鼻窦手术后息肉复发的影响,疗程 1 个月,结果显示干预 6 个月后,维生素 D<sub>3</sub> 组基于 SNOT-2 和 Meltzer 评分的息肉病严重程度显著低于安慰剂组,且安全性好<sup>[36]</sup>。用法用量:对于维生素 D 缺乏即 25(OH)D 浓度低于 20 ng/mL(50 nmol/L)的患者,建议给予年龄和体重依赖的治疗剂量,治疗开始后的 8~12 周监测 25(OH)D 浓度,建议达到血清 25(OH)D 浓度 30~50 ng/mL(75~125 nmol/L)<sup>[37-38]</sup>。推荐成人和老年人 7 000~10 000 IU/d(175~250 μg/d)或 50 000 IU/周(1 250 μg/周)<sup>[39]</sup>,疗程 1~3 个月。维生素 D 安全性高,10 000 IU/d 的剂量也未发现不良反应<sup>[38]</sup>。

目前还需要更多的研究,包括足够的样本量、基于目标血清维生素 D 水平进行剂量调整、更长的治疗时间,以及对太阳/中波紫外线暴露和食物摄入量等混杂因素进行充分的校正。需要更多的临床和实验研究来更好地了解维生素 D 与 AR、CRS 等过敏和慢性炎症反应疾病关系。

## 2.2 生物制剂

2.2.1 益生菌 益生菌被定义为以特定形式与合适数量存在于宿主并能为主带来健康效益的微生物<sup>[40]</sup>。

益生菌主要存在于人体的消化道中,在胃肠道内帮助降解或改变肠道内的抗原、维持肠道内微生物群落的正常功能、调节促炎因子的分泌和免疫系统的建立,其对免疫系统的塑造作用在生命的早期阶段达到高峰<sup>[41]</sup>。目前益生菌已被认为可以通过肠道相关的淋巴组织引起对特异性疾病的免疫调节作用,刺激树突状细胞通过 IL-12 和 IFN-γ 诱导 Th1 反应,通过 IL-10 和 TGF-β 上调 Treg 细胞,通过下调 IL-4、sIgE、IgG1 和 IgA 抑制 Th2 通路<sup>[42]</sup>。益生菌中乳酸菌、双歧杆菌和酵母菌有长期使用历史,安全有效,玫瑰菌、阿克曼菌、丙酸杆菌和粪便杆菌属使用时间尚短,但也显示出较好的前景<sup>[43]</sup>。

推荐意见 4: 益生菌推荐辅助治疗 AR 患者,可改善鼻/眼部症状或生活质量(证据等级: 1a, 推荐等级: A)。

大部分的 Meta 分析及随机对照研究提示益生菌改善了 AR 患者鼻/眼部症状或生活质量,可能改善免疫学参数(Th1:Th2 比值),且安全性良好<sup>[2,44]</sup>。有学者<sup>[45]</sup>对 22 例双盲随机对照试验进行了系统回顾和荟萃分析,其中包括 2 242 例 2~65 岁的季节性 AR 或常年性 AR 患者。亚组分析显示,季节性 AR 和常年性 AR 的临床参数有所改善。益生菌组的 Th1:Th2 比值有所提高,但 tIgE、sIgE、嗜酸性粒细胞计数均无差异,且由益生菌引起的不良事件罕见轻微,包括腹泻、腹痛和肠胃胀气,但该解释受到年龄和诊断、干预和结果的异质性的限制,选择益生菌剂量、品种及给药方式不同,19 项研究采用乳酸杆菌种类,6 项研究双歧杆菌,嗜盐四球菌、大肠杆菌和克劳西芽孢杆菌各 1 项研究。妊娠期和婴儿期早期补充益生菌没有被证明能减少儿童 AR<sup>[46]</sup>。益生菌的总疗程未定,临床报道使用益生菌观察时间多在 2 个月内。有研究观察儿童食用含有特定酪乳杆菌的发酵乳 1 年,结果提示长期食用含酪乳杆菌的发酵乳可改善 AR 儿童的健康状况<sup>[47]</sup>,长期适量口服益生菌可能有益 AR。

口服益生菌在 CRS 治疗研究结果好坏参半,局部益生菌尚未在人类研究中显示出临床益处,尚不建议在 CRSsNP 和 CRSwNP 中使用益生菌<sup>[7]</sup>。

2.2.2 卡介菌多糖核酸 卡介菌多糖核酸注射液为卡介菌提取物,含核酸多糖等 10 多种免疫活性物质,卡介菌多糖核酸具有双向免疫调节作用,主要调节患者 Th1/Th2 平衡,提高血清中 IFN-γ 水平,降低血清中 IL-4 和 IgE 水平,通过稳定肥大细胞膜,抑制脱颗粒细胞释放活性物质,刺激人体产生 IgG,以竞

争性地对肥大细胞膜上的 IgE 受体发挥抑制效果,起到抗过敏作用<sup>[48-49]</sup>。在我国该注射液主要用于反复呼吸道感染、哮喘及反复发作湿疹、荨麻疹等的预防和治疗<sup>[49]</sup>。

推荐意见 5:卡介菌多糖核酸推荐可用于 AR 的预防和辅助治疗(证据等级:2b,推荐等级:B)。

一项荟萃分析表明肌肉注射卡介菌多糖核酸对 AR 早期无明显优势而长期有较好的疗效,并能显著降低外周血中嗜酸性粒细胞比例,且安全性良好,但纳入的研究质量普遍较低<sup>[50]</sup>。一项 RCT 研究观察卡介菌多糖核酸对哮喘伴 AR 疗效,结果提示卡介菌多糖核酸对 AR 有对症作用,可减少氯雷他定以及吸入倍氯米松治疗轻中度哮喘伴 AR 的剂量<sup>[51]</sup>。用法用量:肌肉注射,1 mL(0.35 mg)/次,隔天 1 次,疗程 3 个月<sup>[49]</sup>。建议 3 岁以上儿童使用。禁忌证:对该制剂过敏者,结核感染期及其他急性传染病和急性感染期患者<sup>[49]</sup>。不良反应:偶见注射部位红肿、结节、低烧、皮疹偶见,罕见严重过敏反应<sup>[49]</sup>。目前卡介菌多糖核酸治疗 AR 尚缺乏严格规范、大规模高质量临床试验以提高证据等级。

2.2.3 细菌溶解产物 细菌溶解产物又称细菌裂解物,由来自致病性呼吸道细菌的灭活细菌提取物组成。其中大多数可分为两种类型,即多价化学细菌裂解液(polyvalent chemical bacterial lysate,PCBL)和多价机械细菌裂解液(polyvalent mechanical bacterial lysates,PMBL)。OM-85 是目前研究中最常用的 PCBL,它是 8 种细菌的 21 种裂解液,用作预防和治疗上呼吸道和下呼吸道感染的免疫刺激剂,具有增强黏膜屏障的功能和调节免疫反应作用<sup>[52]</sup>。

推荐意见 6:细菌溶解产物推荐辅助治疗 AR(证据等级:2b,推荐等级:B);细菌溶解产物推荐用于 CRS 患者预防和辅助治疗(证据等级:1b,推荐等级:A)。

目前我国 AR 指南及最新国际过敏及鼻炎共识都没有提到细菌裂解液<sup>[2-3]</sup>。但临床小规模研究显示辅助改善了 AR 症状。一项荟萃分析<sup>[53]</sup>基于 19 项比较细菌裂解液治疗和对照组的研究,包括 3 项研究涉及鼻炎,结果显示在过敏症状控制方面改善了 24%,细菌裂解液治疗组的鼻炎的改善要对比对照组高出 3 倍,治疗组的免疫球蛋白(IgA 和 IgG)水平升高,细菌裂解液提高了 Th1 细胞数量及细胞因子,降低了 Th2 细胞数量及细胞因子来调节免疫反应。最近中国进行的 60 例患者的小样本随机试验中,OM-85 治疗减少了药物使用、鼻部症状,并改

善了 1 型:2 型细胞因子平衡<sup>[54]</sup>。一项 70 例患者和 RCT 研究发现在草花粉季节,舌下给予 PMBL 以缓解对草花粉过敏的季节性 AR 患儿症状有显著疗效。PMBL 可能影响黏膜免疫,削弱 Th2 细胞的反应<sup>[55]</sup>。这些结果仍需要未来高质量和大样本量研究的证实。

一般的细菌裂解物,特别是 OM-85,临床显示缓解 CRS 症状及复发,被欧洲指南/共识论文推荐用于成人 CRS 的治疗<sup>[6]</sup>。在 1988 年进行的一项为期 6 个月多中心、安慰剂对照、随机双盲研究中,比较了成人慢性化脓性鼻窦炎患者口服细菌裂解液或安慰剂疗效,结果提示口服细菌裂解液组脓性鼻流物和头痛症状显著减轻,复发率明显下降,副作用最小,提示是缓解鼻窦炎症和复发的有效治疗方法<sup>[56]</sup>。Chen 等<sup>[57]</sup>研究提示在儿童鼻窦炎缓解期使用细菌裂解液具有长期的预防作用,细菌裂解液可有效降低鼻窦炎发作的频率,改善鼻部症状。

2.2.4 特异性单克隆抗体 基于 2 型炎症机制的靶向生物制剂——单克隆抗体,正在成为难治性 AR、CRS 患者重要的治疗替代方案。目前应用的单克隆抗体主要是 Anti-IgE:奥马利珠单抗(Omalizumab);Anti-IL4:度普利尤单抗(Dupilumab);Anti-IL5:美泊利珠单抗(Mepolizumab)、瑞利珠单抗(Reslizumab)、贝那利珠单抗(Benralizumab)等。

2.2.4.1 奥马利珠单抗 奥马利珠单抗是一种重组人源化单克隆抗 IgE 抗体,设计用于在 Fc(恒定片段)部分 Cε3 位点上与 IgE 结合,该位点位于 IgE 与 FcεRI 结合的共同结构域<sup>[58]</sup>。奥马利珠单抗可通过多种途径抗变态反应疾病:①选择性结合循环中游离 IgE 重链 Cε3 结构域,从而阻止其与肥大细胞、嗜碱性粒细胞和树突状细胞上的高亲和力 IgE 受体 FcεR I 以及 FcεR II(CD23)结合,有效地防止了肥大细胞脱颗粒和随后的介质释放及相应的过敏症状,奥马利珠单抗治疗后游离 IgE 水平降低,使受体表达降低<sup>[58]</sup>,从而减少了过敏原的呈现、Th2 细胞的活化和 Th2 细胞的增殖;②加速肥大细胞和嗜碱性粒细胞表面预先形成的 IgE-FcεRI 复合物的分离,中和游离 IgE,导致 IgE-炎症信号级联的损伤<sup>[59]</sup>;③奥马利珠单抗-IgE 复合物可以与抗原结合并作为竞争抑制剂,从而阻断变态反应进程<sup>[60]</sup>;④奥马利珠单抗可能通过与特异性靶向携带膜 IgE 的 B 细胞作用诱导 B 细胞的无反应性,进而抑制 B 细胞白细胞介素-4 受体(interleukin-4 receptor,IL-4R)的表达,减少 IgE 的合成<sup>[61]</sup>;⑤奥马利珠单抗也

被报道可导致嗜酸性粒细胞凋亡<sup>[62]</sup>,然而,目前尚不清楚这是由于奥马利珠单抗的直接作用,还是由于 IgE 的减少或 T 细胞的细胞因子分泌的减少。

推荐意见 7: 基于有限的证据体和高昂的成本,奥马利珠单抗推荐对于尽管有其他药物和手术治疗仍未改善的严重 CRSwNP 患者考虑使用(证据等级: 2b, 推荐等级: B) 及对于过敏反应风险增加的多重过敏和高敏感性的 AR 患者,可考虑联合 AIT(证据等级: 1a, 推荐等级: A)。

奥马利珠单抗于 2003 年被美国食品和药物管理局(FDA)用于 IgE 介导的儿童( $\geq 6$ 岁)和成人中重度持续性变应性哮喘及 12 岁及以上人群慢性荨麻疹的治疗<sup>[63]</sup>,我国于 2017 年 8 月批准用于中重度变应性哮喘的治疗,2018 年上市<sup>[64]</sup>。奥马利珠单抗在 CRSwNP、AR 临床试验上也取得了较好的疗效,具有良好的应用前景;该药在我国治疗 CRSwNP 和 AR 暂缺乏较高质量临床研究。

对于严重 CRSwNP 患者,奥马利珠单抗改善了息肉的大小<sup>[65]</sup>,改善患者报告的结果<sup>[66-68]</sup>;最佳剂量和治疗时间尚不清楚,考虑使用标准治疗政策水平的变应性哮喘治疗方案<sup>[7]</sup>。我国奥马利珠单抗用于变应性哮喘的推荐剂量参考患者的基线 IgE 水平和体重,在临床工作中,可以通过剂量表查询给药剂量和给药频率,每次给药剂量为 75 ~ 600 mg,若剂量 $\leq 150$  mg,则于 1 个部位皮下注射;若剂量 $> 150$  mg,则按需分 1 ~ 4 个部位分别皮下注射;奥马利珠单抗每次给药的最大推荐剂量为 600 mg,每 2 周 1 次。奥马利珠单抗适用人群的体重范围为 20 ~ 150 kg,适用的基线 IgE 水平为 30 ~ 1 500 U/mL,但 IgE 水平低于 76 IU/mL 的患者获益不明显,若患者的体重在治疗过程中发生显著改变,须根据体重调整用药剂量。一般情况下不用于基线 IgE 水平或体重在给药剂量表范围外的患者<sup>[69]</sup>,具体用药剂量见产品说明书。国外文献推荐剂量参考患者的基线 IgE 水平和体重提到,为 $\geq 0.008$  mg/(kg · IgE U/mL),每 2 周 1 次,或 $\geq 0.016$  mg/(kg · IgE U/mL),每 4 周 1 次<sup>[70]</sup>。疗程:参考哮喘治疗疗程应至少使用 12 ~ 16 周以判断其有效性,治疗 16 周后应根据总体控制效果判断是否继续,如若无显著改善则停用,如显著改善则继续使用,若控制良好,可延长给药间期或逐渐停药。有报道提示对鼻用皮质类固醇反应不足的 CRSwNP 延长奥马利珠单抗治疗长达 1 年具有有效性和安全性<sup>[71]</sup>,若症状加重应重复使用。禁忌证:①对奥马利珠单抗活性成分或其他任何辅料有过敏

反应的患者(其活性成分为奥马利珠单抗;辅料包括蔗糖、L-组氨酸、L-盐酸组氨酸一水合物和聚山梨酯 20);②处于哮喘急性发作期,急性感染期<sup>[69]</sup>。安全性:总体安全性良好,发生过敏反应的机会非常小<sup>[72]</sup>,但有一些迹象表明动脉和静脉血栓栓塞事件导致心脑血管事故<sup>[73]</sup>。

奥马利珠单抗已被研究用于治疗 AR,或单独使用或与特异性 AIT 联合使用。大量随机试验和现实生活中的研究表明,奥马利珠单抗可以显著改善季节性和常年性 AR 患者的症状和生活质量。最近的一项综述和荟萃分析显示,奥马利珠单抗与对照组在每日鼻症状评分、每日眼部症状评分、每日鼻药物症状评分、急诊药物使用天数比例、鼻结膜炎特定生活质量问卷和总体评价方面均具有统计学意义,且不良事件没有统计学显著差异<sup>[74]</sup>。Ma 等<sup>[75]</sup>旨在探讨奥马利珠单抗治疗季节性 AR 患者的有效性,结果提示奥马利珠单抗在现实季节性 AR 治疗中是有效、安全的。但其治疗成本高,限制了广泛使用。考虑多项试验提示与单独使用 AIT 或奥马利珠单抗相比,联合应用能更好改善症状,并降低了 AIT 相关过敏反应的风险<sup>[76-78]</sup>,建议对于过敏反应风险增加的多重过敏和高敏感性 AR 患者,可考虑联合 AIT。

2.2.4.2 度普利尤单抗 度普利尤单抗是一种针对白细胞介素(IL)-4 受体  $\alpha$  亚基(IL-4R $\alpha$ )的全人 IgG4 单克隆抗体,该亚基由 I 型 IL-4 和 II 型 IL-4/IL-13 受体复合物共享,IL-4 和 IL-13 是 2 型免疫的有效介质,通过结合和阻断该亚基,度普利尤单抗抑制 IL-4 和 IL-13,从而下调驱动 2 型炎症性疾病的分子通路<sup>[79-80]</sup>。

推荐意见 8: 度普利尤单抗推荐用于控制不足的成人重度 CRSwNP 的补充维持治疗(证据等级: 1a, 推荐等级: A)。

度普利尤单抗 2019 年被 FDA 批准用于成人控制不足的重度 CRSwNP 的补充维持治疗<sup>[80]</sup>,是第一个美国和欧盟批准用于 CRS 的生物制剂。在中国仅被批准用于治疗成人中重度特应性皮炎,还未获批准用于 CRSwNP<sup>[81]</sup>;目前国外众多高质量的临床研究证明度普利尤单抗在成人重度 CRSwNP 中具有良好疗效,我国相关高质量临床证据值得期待。

在两项安慰剂对照、多国 III 期研究中,度普利尤单抗减少了成人标准治疗中的严重 CRSwNP 患者的息肉大小、改善了鼻窦混浊和症状的严重程度,且耐受性良好,减少全身糖皮质激素的使用和鼻息肉

手术的需要<sup>[82]</sup>。用法用量:度普利尤单抗皮下注射到大腿或腹部。初始剂量为 300 mg,然后是 300 mg,每 2 周 1 次。疗程:用于长期治疗。对于在接受 CRSwNP 治疗 24 周后无反应的患者,应考虑停止治疗。一些最初部分缓解的患者可能在持续治疗超过 24 周后得到改善。基于每次注射费用高,度普利尤单抗治疗 CRSwNP 最佳剂量和治疗时间仍需进一步明确<sup>[7]</sup>。禁忌证:①对活性物质或任何辅料过敏;②急性哮喘症状或急性加重;③急性支气管痉挛或哮喘状态。注意事项:全身、局部或吸入糖皮质激素不应在开始度普利尤单抗治疗时突然停止。如果适当的话,减少皮质类固醇的剂量应逐步进行,并在医生的直接监督下进行。安全性:总体耐受性好,注射部位反应是最常见的不良反应,也可导致眼部并发症(如干眼、结膜炎、睑炎、角膜炎和眼部瘙痒症)、头颈部皮炎、嗜酸性粒细胞增多和关节炎等,大多数可在用药继续期间进行治疗好转<sup>[83]</sup>。

该生物制剂尚未推荐单独治疗 AR,有临床试验用于治疗 AR 合并哮喘或者比较联合皮下免疫治疗(subcutaneous immunotherapy, SCIT)治疗 AR,均有较好疗效。一项随机、双盲、安慰剂对照关键的 2b/3 期临床试验显示度普利尤单抗 300 mg,每 2 周 1 次,显著改善了 50 例持续性哮喘和共病常年性 AR 患者的 AR 相关鼻部症状,同时抑制 2 型炎症生物标志物和过敏原 sIgE,突出了其对 IL-4 和 IL-13 的双重抑制作用及其在管理哮喘和 PAR 中的作用<sup>[84]</sup>。值得注意的是,Weinstein 等<sup>[85]</sup>研究显示度普利尤单抗 300 mg,每 2 周 1 次,可显著减少伴哮喘患者的 AR 相关症状,但在 200 mg 给药时,只观察到无统计学意义的趋势。但如果缺乏常年性 AR,则接受两种剂量的度普利尤单抗治疗的受试者的哮喘控制没有差异。一项 2a 期、多中心、双盲、安慰剂对照平行组研究结果提示 16 周皮下 SCIT + 度普利尤单抗可改善 SCIT 耐受性,并可能对严重 AR 和/或变应性哮喘患者有用,这些患者可能受益于免疫治疗,但免疫治疗不耐受。与单独使用 SCIT 相比,度普利尤单抗作为 SCIT 的佐剂显著降低了 sIgE 水平,并提高了 Log sIgG4/sIgE 和 sIgG/sIgE 比值,这可能是提高 SCIT 上给药耐受性的可能机制,但对症状减轻无明显优势。在短期 16 周的治疗时间内,使用 NACAR 激发模型可能无法完全捕获 SCIT + 度普利尤单抗对 AR 症状的影响,需要更长期的研究来进一步评估度普利尤单抗的添加是否有所改善<sup>[86]</sup>。

2.2.4.3 美泊利珠单抗 美泊利珠单抗是在中国仓鼠卵巢细胞中通过 DNA 重组技术产生的一种中和白细胞介素-5(IL-5)的单克隆抗体。美泊利单抗与人 IL-5 结合,阻断 IL-5 与嗜酸性粒细胞表面 IL-5R $\alpha$  的结合,抑制 IL-5 对受体的结合作用,降低血液、组织、痰液中的嗜酸性粒细胞水平,减少嗜酸性粒细胞所介导的炎症<sup>[87]</sup>。

推荐意见 9:美泊利珠单抗推荐用于对鼻用皮质激素反应不足的成人 CRSwNP 的附加维持治疗(证据等级:1b,推荐等级:A)。

FDA 批准美泊利珠单抗用于 12 岁以上嗜酸性粒细胞相关的严重哮喘患者急性加重的补充持续治疗、18 岁及以上对鼻用皮质激素反应不足的 CRSwNP 的附加维持治疗。2021 年 11 月美泊利珠单抗在中国获批用于嗜酸性肉芽肿性多血管炎成人患者治疗,还未获批准用于 CRSwNP。

大多数 CRSwNP 患者中存在组织嗜酸性粒细胞增多和 IL-5 水平升高,因此使其成为 CRSwNP 患者管理的潜在靶点<sup>[88]</sup>。美泊利珠单抗在许多与 CRSwNP 相关的研究中显示出了前景,早期一项小样本(30 例)随机双盲对照研究,报道了美泊利珠单抗治疗严重鼻息肉患者减小了息肉大小的疗效<sup>[89]</sup>。2017 年 Bachert 等<sup>[90]</sup>进行了一项随机双盲对照试验,显示严重复发性双侧鼻息肉患者应用美泊利珠单抗 750 mg,每 4 周输注 1 次,共 6 剂,治疗后显著减少 SNOT-22 分数及息肉评分,鼻窦修正手术的需求减少,不良事件发生率无显著性差异。2022 年发表的一项随机双盲 SYNAPSE 第 3 阶段研究显示美泊利珠单抗可减少 CRSwNP 患者的息肉大小和鼻塞,无论是否存在伴有哮喘或阿司匹林加重性呼吸系统疾病,提示美泊利珠单抗应考虑治疗 CRSwNP,特别是伴有哮喘或阿司匹林加重性呼吸系统疾病患者<sup>[91]</sup>。美泊利珠单抗治疗 CRSwNP 每次注射费用高,治疗总时间尚未确定,安全性良好,最常见的不良反应是注射部位的反应<sup>[7]</sup>。

2.2.4.4 瑞利珠单抗 瑞利珠单抗也是一种人源化抗 IL-5 单克隆抗体,可阻断 IL-5 与嗜酸粒细胞表面受体复合物  $\alpha$  链的结合从而抑制 IL-5 的生物活性,进而抑制嗜酸性粒细胞的成熟、激活和存活<sup>[92]</sup>。

推荐意见 10:瑞利珠单抗推荐可考虑作为严重 CRSwNP 伴有控制不良的嗜酸性哮喘的选择(证据等级:2b,推荐等级:B)。

2016 年 FDA 批准作为年龄  $\geq 18$  岁嗜酸粒细胞型严重哮喘患者的附加维持治疗<sup>[93]</sup>。瑞利珠单抗

在我国尚未批准上市。

瑞利珠单抗对单独 CRSwNP 的研究证据缺乏,对 CRSwNP 伴有控制不良的嗜酸性哮喘显示较好的潜力。有研究对瑞利珠单抗治疗嗜酸性哮喘患者 3 期临床试验的汇总数据的事后分析结果显示在合并 CRSwNP 患者中,加用瑞利珠单抗治疗比安慰剂减少了 83% 的哮喘临床加重率,显著改善了肺功能,瑞利珠单抗还与患者报告的哮喘控制和哮喘生活质量的改善有关<sup>[94]</sup>。在一项小型随机对照试验中,24 例双侧 NP 患者接受了单剂量(1~3 mg/kg)的安慰剂或瑞利珠单抗,患者在 4~8 周内鼻息肉总评分有改善,但无统计意义,与无反应者相比,有反应者在基线时鼻分泌物中的 IL-5 浓度增加,逻辑回归分析显示,鼻中 IL-5 水平(>40 pg/mL)的增加可以预测抗 IL-5 治疗的反应,安全性良好<sup>[95]</sup>。瑞利珠单抗每次注射费用高,治疗总时间尚未确定<sup>[7]</sup>。

2.2.4.5 贝那利珠单抗 贝那利珠单抗是一种完全人源化的抗 IL-5 受体阿尔法链(IL-5R $\alpha$ )单克隆抗体,可结合 IL-5 受体的  $\alpha$  亚基,阻断 IL-5 与受体的结合,从而抑制骨髓嗜酸性粒细胞的分化和成熟。此外,这种抗体能够通过其无糖基化的 Fc 结构域与 NK 细胞、巨噬细胞和中性粒细胞上 Fc $\gamma$  受体的 RII-1a 区域结合,从而在循环和组织内驻留的嗜酸性粒细胞中强烈诱导抗体依赖性细胞介导的细胞毒性。贝那利珠单抗的这种双重功能可诱导嗜酸性粒细胞最初 24 h 内几乎完全快速和持续的耗竭,这种效果在这种治疗的受试者中持续 2~3 个月<sup>[96-97]</sup>。

推荐意见 11: 贝那利珠单抗推荐可考虑作为严重 CRSwNP 补充维持治疗(证据等级: 2b, 推荐等级: B)。

贝那利珠单抗于 2017 年 11 月 14 日在美国首次获得批准,作为 12 岁及以上嗜酸性表型严重哮喘患者的附加维持治疗,并已在欧盟和日本获得批准用于类似适应证<sup>[98]</sup>。

贝那利珠单抗辅助或单用治疗重度 CRSwNP 潜在疗效的评估正在进行。有研究报道贝那利珠单抗治疗的严重嗜酸性哮喘和鼻息肉患者 SNOT-22 有临床意义,对于鼻息肉患者亚分析,贝那利珠单抗治疗可改善鼻息肉的症状<sup>[99]</sup>。贝那利珠单抗在减少息肉病患者的类固醇依赖方面的疗效甚至更高<sup>[100]</sup>。一项随机、安慰剂对照试验评估贝那利珠单抗治疗 CRSwNP 的疗效和安全性,剂量 30 mg 前 4 周皮下注射 3 次,后每 8 周皮下注射 1 次,第 40 周评估,结果显示贝那利珠单抗加入标准护理治疗,与

安慰剂相比,可减少鼻息肉,减轻嗅觉的困难及鼻塞症状;但第 1 次鼻息肉手术时间和/或使用全身糖皮质激素进行鼻息肉手术时间的改善无统计学意义<sup>[101]</sup>。另一项 RCT 研究单用贝那利珠单抗对严重 CRSwNP 疗效,第 20 周评估,结果显示贝那利珠单抗显著改善鼻息肉评分,但诱导的息肉缩小无统计学意义( $P=0.103$ ),贝那利珠单抗耐受性良好<sup>[102]</sup>。未来的研究将需要确定息肉的大小和症状在过去 20 周的治疗中是否会继续改善,以及贝那利珠单抗是否最终减少了息肉切除术的频率和对皮质类固醇的总体需求。

### 2.3 人和动物免疫系统的产物

脾氨肽冻干粉/脾氨肽口服液(以下称脾氨肽)提取自健康动物的新鲜脾脏,是肽及核苷酸类的复合物。作为中国原研的一种免疫调节剂,能够调节 Th1/Th2 平衡,降低 IgE 水平,刺激分泌 IL-2 与 IFN- $\gamma$  等细胞因子激活单核巨噬系统活性,提高 IgA、IgG、IgM 水平,具有双向调节细胞和体液免疫应答的作用<sup>[103]</sup>。脾氨肽口服液说明书明确可用于 AR 及慢性乙型肝炎的治疗。

推荐意见 12: 脾氨肽推荐可辅助治疗 AR 患者(证据等级: 2b, 推荐等级: B)。

一项临床随机对照实验探究脾氨肽口服液用于 AR 治疗的临床效果,结果显示脾氨肽组(脾氨肽口服液 10 mL/次,2 次/d 联合常规治疗) CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup> 及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 均高于常规组,CD8<sup>+</sup> 低于常规组;治疗后脾氨肽组血清 IL-2、IFN- $\gamma$  高于常规组,IL-4、IL-5 水平低于常规组(均  $P<0.001$ )。提示脾氨肽口服液可提高 AR 疗效,发挥免疫调节作用,减轻机体变态反应与临床症状<sup>[104]</sup>。一项前瞻性、随机、平行对照、多中心临床研究评价脾氨肽口服溶液治疗季节性 AR 的有效性和安全性,结果显示脾氨肽口服溶液联合常规药物剂治疗季节性 AR 可以减轻鼻部症状,改善生活质量,减少药物用量,发挥免疫调节作用,安全性好<sup>[103]</sup>。需要更多大样本及高质量设计临床证据证实。

### 2.4 中药及其制剂

临床中药及其复方制剂在治疗鼻科炎症疾病方面收到了较好的疗效,具有多靶点多通路调节机制。本文简述 3 个临床治疗 AR 疗效确切且报道较多的经典复方,如补中益气汤、小青龙汤及玉屏风散。补中益气汤、玉屏风散、小青龙汤能提高 AR 小鼠血清 Th1 细胞因子 IFN- $\gamma$ ,同时降低 Th2 细胞因子 IL-4,纠正 Th1/Th2 失衡<sup>[105-107]</sup>。

推荐意见 13: 中草药推荐可辅助治疗 AR 患者 (证据等级: 2b, 推荐等级: B)。

补中益气汤、小青龙汤及玉屏风散 临床治疗研究或荟萃分析均表明单用中药或联合西药临床总有效率高于单用西药,且安全性较好<sup>[108-110]</sup>。但文献样本量较少,且可能存在发表性偏倚,故仍需更多大样本、高质量、多中心的随机对照试验来证实其结论。

### 3 小结

随着现代免疫基础与临床的迅速发展,鼻部炎症疾病的发病机制得到了进一步阐述,其常规抗炎、抗过敏等对症药物虽然能有效缓解症状,或者改善病理。但由于遗传等多方面因素,个体对治疗的反应也有较大差别,有部分患者用药后症状缓解不佳,疾病容易复发,部分对激素治疗反应不足,存在激素依赖或者药物不良反应发生增加等风险,新的治疗药物亟待开发。目前越来越多的免疫调节剂从基础到临床均显示出较好的效果,具有改善症状、减少复发、减少激素用量等作用。虽然在某些情况下,免疫调节剂对鼻部炎症疾病症状改善可能是适度的,但考虑到这些免疫调节剂的良好安全性,需要认真地考虑它们作为潜在的补充疗法<sup>[111]</sup>,期待更多临床可靠证据为规范用药提供依据。单克隆抗体在严重 CRSwNP 及 AR 中均显示了较好的临床疗效及安全性,但成本较高,需评估成本疗效获益;生物制剂在不伴鼻息肉的 CRS 中的疗效尚未被探索。未来需要对疾病发病机制和单抗作用机制的深入研究指导我们筛选更能从治疗中获益的人群,需进一步优化单抗的疗效预测体系,以制定适合患者个性化的精准医学治疗方案,并为其确定适当的治疗疗程,目前这些生物制剂已陆续在我国批准上市,期待未来有更多的“中国数据”为临床规范化用药提供更多循证医学证据。

#### 参考文献:

[1] 上海医学会儿科学分会免疫学组. 儿童临床使用免疫调节剂 (上海) 专家共识[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(9): 651-664.

[2] Wise SK, Lin SY, Toskala E, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: Allergic rhinitis[J]. Int Forum Allergy Rhinol 2018, 8(2): 108-352.

[3] 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.

[4] Hellings PW, Klimek L, Cingi C, et al. Non-allergic rhinitis: Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology[J]. Allergy 2017, 72(11): 1657-1665.

[5] 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. 中国慢性鼻窦炎诊断和治疗指南(2018)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2019, 54(2): 81-100.

[6] Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020[J]. Rhinology 2020, 58(Suppl S29): 1-464.

[7] Orlandi RR, Kingdom TT, Smith TL, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis 2021[J]. Int Forum Allergy Rhinol 2021, 11(3): 213-739.

[8] Bousquet J, Anto JM, Bachert C, et al. Allergic rhinitis[J]. Nat Rev Dis Primers, 2020, 6(1): 95.

[9] Ponda P, Carr T, Rank MA, et al. Nonallergic rhinitis, allergic rhinitis, and immunotherapy: Advances in the last decade[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2023, 11(1): 35-42.

[10] Bousquet J, Fokkens W, Burney P, et al. Important research questions in allergy and related diseases: nonallergic rhinitis: a GA2LEN paper[J]. Allergy, 2008, 63(7): 842-853.

[11] Shi JB, Fu QL, Zhang H, et al. Epidemiology of chronic rhinosinusitis: results from a cross-sectional survey in seven Chinese cities[J]. Allergy 2015, 70(5): 533-539.

[12] 王鑫, 王成硕, 姜鸿飞, 等. 维生素 D 与慢性鼻窦炎鼻息肉的研究进展[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2021, 28(3): 192-196.

[13] 王成硕, 张罗. 慢性鼻窦炎的治疗策略[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016, 30(14): 1175-1178.

[14] Chen S, Zhou A, Emmanuel B, et al. Systematic literature review of the epidemiology and clinical burden of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis[J]. Curr Med Res Opin, 2020, 36(11): 1897-1911.

[15] van der Veen J, Seys SF, Timmermans M, et al. Reallife study showing uncontrolled rhinosinusitis after sinus surgery in a tertiary referral centre[J]. Allergy, 2017, 72(2): 282-290.

[16] Bachert C, Zhang L, Gevaert P. Current and future treatment options for adult chronic rhinosinusitis: Focus on nasal polyposis[J]. J Allergy Clin Immunol, 2015, 136(6): 1431-1440.

[17] 张朝巍. 皮质激素类药物治疗过敏性鼻炎的临床研究进展[J]. 天津药学, 2017, 29(3): 57-59.

[18] Belvisi MG. Regulation of inflammatory cell function by corticosteroids[J]. Proc Am Thorac Soc, 2004, 1(3): 207-214.

[19] Doulaptis M, Wils T, Hellings PW, et al. Mometasone furoate and fluticasone furoate are equally effective in restoring nasal epithelial barrier dysfunction in allergic rhinitis[J]. World Allergy Organ J 2021, 14(9): 100585.

[20] Dykewicz MS, Wallace DV, Baroody F, et al. Treatment of seasonal allergic rhinitis: an evidence-based focused 2017 guideline update[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2017, 119(6): 489-

511. e41.
- [21] 罗玉, 古庆家. 变应性鼻炎的治疗进展 [J]. 实用医院临床杂志 2021, 18(3): 211–213.
- [22] Okubo K, Kurono Y, Ichimura K, et al. Japanese guidelines for allergic rhinitis 2020 [J]. *Allergol Int*, 2020, 69(3): 331–345.
- [23] Segboer C, Gevorgyan A, Avdeeva K, et al. Intranasal corticosteroids for non-allergic rhinitis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019 2019(11): CD010592.
- [24] Karatzanis A, Chatzidakis A, Milioni A, et al. Contemporary use of corticosteroids in rhinology [J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2017, 17(2): 11.
- [25] Bensch GW. Safety of intranasal corticosteroids [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2016, 117(6): 601–605.
- [26] Scadding GK, Kariyawasam HH, Scadding G, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of allergic and non-allergic rhinitis (Revised Edition 2017; First edition 2007) [J]. *Clin Exp Allergy* 2017, 47(7): 856–889.
- [27] Pike JW, Meyer MB. Fundamentals of vitamin D hormone-regulated gene expression [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014, 144 Pt A: 5–11.
- [28] Vanherwegen AS, Gysemans C, Mathieu C. Regulation of immune function by vitamin D and its use in diseases of immunity [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2017, 46(4): 1061–1094.
- [29] Tian HQ, Cheng L. The role of vitamin D in allergic rhinitis. *Asia Pac Allergy* 2017, 7(2): 65–73.
- [30] Li B, Wang M, Zhou L, et al. Association between serum vitamin D and chronic rhinosinusitis: a meta-analysis [J]. *Braz J Otorhinolaryngol* 2021, 87(2): 178–187.
- [31] Ghaffari J, Ranjbar A, Quade A. Vitamin D deficiency and allergic rhinitis in children: a narrative review [J]. *J Pediatr Rev*, 2015, 3(2): 25–30.
- [32] Luo C, Sun Y, Zeng Z, et al. Vitamin D supplementation in pregnant women or infants for preventing allergic diseases: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Chin Med J (Engl)* 2022, 135(3): 276–284.
- [33] 周立立, 江洪, 蒋慧平, 等. 维生素 D 治疗变应性鼻炎疗效的 Meta 分析 [J]. 医学综述 2019, 25(9): 1867–1873.
- [34] 陈斌, 刘业海, 里晓红, 等. 难治性变应性鼻炎患者血清维生素 D 水平及应用维生素 D 钙咀嚼片治疗的价值 [J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志 2016, 30(17): 1397–1401.
- [35] Cho SW, Zhang YL, Ko YK, et al. Intranasal treatment with 1, 25-dihydroxyvitamin D3 alleviates allergic rhinitis symptoms in a mouse model [J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2019, 11(2): 267–279.
- [36] Hashemian F, Sadegh S, Jahanshahi J, et al. Effects of vitamin D supplementation on recurrence of nasal polyposis after endoscopic sinus surgery [J]. *Iran J Otorhinolaryngol*, 2020, 32(108): 21–28.
- [37] Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(7): 1911–1930.
- [38] Pludowski P, Holick MF, Grant WB, et al. Vitamin D supplementation guidelines [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2018, 175: 125–135.
- [39] Pludowski P, Karczmarewicz E, Bayer M, et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency [J]. *Endokrynol Pol* 2013, 64(4): 319–327.
- [40] Hill C, Guarner F, Reid G, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014, 11(8): 506–514.
- [41] Nermes M, Kantele JM, Atosuo TJ, et al. Interaction of orally administered *Lactobacillus rhamnosus* GG with skin and gut microbiota and humoral immunity in infants with atopic dermatitis [J]. *Clin Exp Allergy* 2011, 41(3): 370–377.
- [42] 许洋, 赵宇, 任健君, 等. 益生菌治疗变应性鼻炎的研究进展 [J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志 2017, 31(17): 1322–1327.
- [43] Sanders ME, Merenstein DJ, Reid G, et al. Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019, 16(10): 605–616.
- [44] Luo C, Peng S, Li M, et al. The efficacy and safety of probiotics for allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis [J]. *Front Immunol* 2022, 13: 848279.
- [45] Güvenç IA, Muluk NB, Mutlu FŞ, et al. Do probiotics have a role in the treatment of allergic rhinitis? A comprehensive systematic review and meta-analysis [J]. *Am J Rhinol Allergy* 2016, 30(5): 157–175.
- [46] Colquitt AS, Miles EA, Calder PC. Do probiotics in pregnancy reduce allergies and asthma in infancy and childhood? A systematic review [J]. *Nutrients*, 2022, 14(9): 1852.
- [47] Giovannini M, Agostoni C, Riva E, et al. A randomized prospective double blind controlled trial on effects of long-term consumption of fermented milk containing *Lactobacillus casei* in pre-school children with allergic asthma and/or rhinitis [J]. *Pediatr Res*, 2007, 62(2): 215–220.
- [48] 王智勇, 苏丽娟, 熊玉林, 等. 卡介菌多糖核酸在治疗儿童常年性变应性鼻炎的研究 [J]. 检验医学与临床, 2015, 12(17): 2523–2525.
- [49] 上海医学会儿科分会免疫学组. 儿童临床使用免疫调节剂(上海)专家共识 [J]. 中华实用儿科临床杂志 2018, 33(9): 651–664.
- [50] 何金年, 姚东方, 李杰恩, 等. 卡介菌多糖核酸治疗变应性鼻炎的荟萃分析 [J]. 中华临床免疫和变态反应杂志 2011, 5(1): 48–52.
- [51] Li J, Luo DF, Li SY, et al. Efficacy of intramuscular BCG polysaccharide nucleotide on mild to moderate bronchial asthma accompanied with allergic rhinitis: a randomized, double blind, placebo-controlled study [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2005, 118(19): 1595–1603.
- [52] De Benedetto F, Sevieri G. Prevention of respiratory tract infec-

- tions with bacterial lysate OM-85 bronchomunal in children and adults: a state of the art [J]. *Multidiscip Respir Med* 2013 8(1): 33.
- [53] Li C, Zhou H, Zhang W, et al. Bacterial lysate treatment in allergic disease: A systematic review and meta-analysis [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2021 32(8): 1813–1823.
- [54] Meng Q, Li P, Li Y, et al. Broncho-vaxom alleviates persistent allergic rhinitis in patients by improving Th1/Th2 cytokine balance of nasal mucosa [J]. *Rhinology*, 2019 57(6): 451–459.
- [55] Janeczek K, Emeryk A, Rachel M, et al. Polyvalent mechanical bacterial lysate administration improves the clinical course of grass pollen-induced allergic rhinitis in children: A randomized controlled trial [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021 9(1): 453–462.
- [56] Heintz B, Schlenker WW, Kirsten R, et al. Clinical efficacy of Broncho-Vaxom in adult patients with chronic purulent sinusitis—a multi-centric, placebo-controlled, double-blind study [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*, 1989 27(11): 530–534.
- [57] Chen J, Zhou Y, Nie J, et al. Bacterial lysate for the prevention of chronic rhinosinusitis recurrence in children [J]. *J Laryngol Otol* 2017 131(6): 523–528.
- [58] Navinés-Ferrer A, Serrano-Candelas E, Molina-Molina GJ, et al. IgE-related chronic diseases and anti-IgE-based treatments [J]. *J Immunol Res*, 2016 2016: 8163803.
- [59] Serrano-Candelas E, Martínez-Aranguren R, Valero A, et al. Comparable actions of omalizumab on mast cells and basophils [J]. *Clin Exp Allergy* 2016 46(1): 92–102.
- [60] Chang TW. The pharmacological basis of anti-IgE therapy [J]. *Nat Biotechnol*, 2000 18(2): 157–162.
- [61] Chan MA, Gigliotti NM, Dotson AL, et al. Omalizumab may decrease IgE synthesis by targeting membrane IgE + human B cells [J]. *Clin Transl Allergy*, 2013 3(1): 29.
- [62] Noga O, Hanf G, Brachmann I, et al. Effect of omalizumab treatment on peripheral eosinophil and T-lymphocyte function in patients with allergic asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol* 2006 117(6): 1493–1499.
- [63] Babu KS, Polosa R, Morjaria JB. Anti-IgE—emerging opportunities for Omalizumab [J]. *Expert Opin Biol Ther* 2013 13(5): 765–777.
- [64] 陈玉迪, 胡艳, 隋海晶, 等. 抗 IgE 单克隆抗体在变态反应性疾病治疗中的应用 [J]. *中华临床免疫和变态反应杂志* 2018 12(3): 302–307.
- [65] Gevaert P, Calus L, Van Zele T, et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013 131(1): 110–116. e1.
- [66] Bidder T, Sahota J, Rennie C, et al. Omalizumab treats chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma together—a real life study [J]. *Rhinology* 2018 56(1): 42–45.
- [67] Mostafa BE, Fadel M, Mohammed MA, et al. Omalizumab versus intranasal steroids in the post-operative management of patients with allergic fungal rhinosinusitis [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2020 277(1): 121–128.
- [68] Gevaert P, Omachi TA, Corren J, et al. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020 146(3): 595–605.
- [69] 中华医学会变态反应分会呼吸过敏学组(筹), 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 中国过敏性鼻炎诊治指南(第一版, 2019年) [J]. *中华内科杂志* 2019 58(9): 636–655.
- [70] Kaplan AP, Giménez-Arnau AM, Saini SS. Mechanisms of action that contribute to efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticaria [J]. *Allergy*, 2017 72(4): 519–533.
- [71] Gevaert P, Saenz R, Corren J, et al. Long-term efficacy and safety of omalizumab for nasal polyposis in an open-label extension study [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2022 149(3): 957–965. e3.
- [72] Di Bona D, Fiorino I, Taurino M, et al. Long-term “real-life” safety of omalizumab in patients with severe uncontrolled asthma: A nine-year study [J]. *Respir Med* 2017 130: 55–60.
- [73] Oblitas CM, Galeano-Valle F, Vela-De La Cruz L, et al. Omalizumab as a provoking factor for venous thromboembolism [J]. *Drug Target Insights*, 2019 13: 1177392819861987.
- [74] Yu C, Wang K, Cui X, et al. Clinical efficacy and safety of Omalizumab in the treatment of allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials [J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2020 34(2): 196–208.
- [75] Ma T, Wang H, Wang X. Effectiveness and response predictors of Omalizumab in treating patients with seasonal allergic rhinitis: A real-world study [J]. *J Asthma Allergy* 2021 14: 59–66.
- [76] Kuehr J, Brauburger J, Zielen S, et al. Efficacy of combination treatment with anti-IgE plus specific immunotherapy in polysensitized children and adolescents with seasonal allergic rhinitis [J]. *J Allergy Clin Immunol* 2002 109: 274–280.
- [77] Rolinck-Werninghaus C, Hamelmann E, Keil T, et al. The co-seasonal application of anti-IgE after preseasonal specific immunotherapy decreases ocular and nasal symptom scores and rescue medication use in grass pollen allergic children [J]. *Allergy*, 2004 59(9): 973–979.
- [78] Casale TB, Busse WW, Kline JN, et al. Omalizumab pretreatment decreases acute reactions after rush immunotherapy for ragweed-induced seasonal allergic rhinitis [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2006 117(1): 134–140.
- [79] Harb H, Chatila TA. Mechanisms of dupilumab [J]. *Clin Exp Allergy*, 2020 50(1): 5–14.
- [80] Hoy SM. Dupilumab: A review in chronic rhinosinusitis with nasal polyps [J]. *Drugs* 2020 80(7): 711–717.
- [81] 石帅, 郝泉, 程雷. 度普利尤单抗在慢性鼻窦炎伴鼻息肉治疗中的研究进展 [J]. *山东大学耳鼻喉眼学报* 2022 36(3): 36–42.
- [82] Bachert C, Han JK, Desrosiers M, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials [J]. *Lancet*, 2019 394(10209): 1638–1650.
- [83] Kychygina A, Cassagne M, Tauber M, et al. Dupilumab—Associat-

- ed Adverse Events During Treatment of Allergic Diseases [J]. *Clin Rev Allergy Immunol* 2022 ,62( 3) : 519 – 533.
- [84] Busse WW , Maspero JF , Lu Y , et al. Efficacy of dupilumab on clinical outcomes in patients with asthma and perennial allergic rhinitis [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020 ,125( 5) : 565 – 576. e1.
- [85] Weinstein SF , Katial R , Jayawardena S , et al. Efficacy and safety of dupilumab in perennial allergic rhinitis and comorbid asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol* ,2018 ,142( 1) : 171 – 177. e1.
- [86] Corren J , Saini SS , Gagnon R , et al. Short-term subcutaneous allergy immunotherapy and dupilumab are well tolerated in allergic rhinitis: A randomized trial [J]. *J Asthma Allergy* 2021 ,14: 1045 – 1063.
- [87] 毛丽超 , 宋燕青 , 李雪松 , 等. 新药美泊利单抗的研究进展 [J]. *实用药物与临床* 2016 ,19( 10) : 1306 – 1309.
- [88] Bachert C , Zhang N , Cavaliere C , et al. Biologics for chronic rhinosinusitis with nasal polyps [J]. *J Allergy Clin Immunol* 2020 , 145( 3) : 725 – 739.
- [89] Gevaert P , Van Bruaene N , Cattaert T , et al. Mepolizumab , a humanized anti-IL-5 mAb , as a treatment option for severe nasal polyposis [J]. *J Allergy Clin Immunol* ,2011 ,128( 5) : 989 – 995. e1 – 8.
- [90] Bachert C , Sousa AR , Lund VJ , et al. Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: randomized trial [J]. *J Allergy Clin Immunol* 2017 ,140( 4) : 1024 – 1031. e14.
- [91] Bachert C , Sousa AR , Han JK , et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps: Treatment efficacy by comorbidity and blood eosinophil count [J]. *J Allergy Clin Immunol* 2022 , 149( 5) : 1711 – 1721. e6.
- [92] Walsh GM. Profile of reslizumab in eosinophilic disease and its potential in the treatment of poorly controlled eosinophilic asthma [J]. *Biologics* 2013 ,7: 7 – 11.
- [93] Weinstein SF , Katial RK , Bardin P , et al. Effects of reslizumab on asthma outcomes in a subgroup of eosinophilic asthma patients with self-reported chronic rhinosinusitis with nasal polyps [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract* ,2019 ,7( 2) : 589 – 596. e3.
- [94] Markham A. Reslizumab: First global approval [J]. *Drugs* 2016 , 76( 8) : 907 – 911.
- [95] Gevaert P , Lang-Loidolt D , Lackner A , et al. Nasal IL-5 levels determine the response to anti-IL-5 treatment in patients with nasal polyps [J]. *J Allergy Clin Immunol* 2006 ,118( 5) : 1133 – 1141.
- [96] Ghazi A , Trikha A , Calhoun WJ. Benralizumab—a humanized mAb to IL-5R $\alpha$  with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity—a novel approach for the treatment of asthma [J]. *Expert Opin Biol Ther* 2012 ,12( 1) : 113 – 118.
- [97] Dávila González I , Moreno Benítez F , Quirce S. Benralizumab: A new approach for the treatment of severe eosinophilic asthma [J]. *J Invest Allergol Clin Immunol* ,2019 ,29( 2) : 84 – 93.
- [98] Markham A. Benralizumab: First Global Approval [J]. *Drugs* , 2018 ,78( 4) : 505 – 511.
- [99] Canonica GW , Harrison TW , Chané P , et al. Benralizumab im-
- proves symptoms of patients with severe , eosinophilic asthma with a diagnosis of nasal polyposis [J]. *Allergy* ,2022 ,77( 1) : 150 – 161.
- [100] Bagnasco D , Brussino L , Bonavia M , et al. Efficacy of Benralizumab in severe asthma in real life and focus on nasal polyposis [J]. *Respir Med* ,2020 ,171: 106080.
- [101] Bachert C , Han JK , Desrosiers MY , et al. Efficacy and safety of benralizumab in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A randomized , placebo-controlled trial [J]. *J Allergy Clin Immunol* , 2022 ,149( 4) : 1309 – 1317. e12.
- [102] Tversky J , Lane AP , Azar A. Benralizumab effect on severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps ( CRSwNP) : A randomized double-blind placebo-controlled trial [J]. *Clin Exp Allergy* , 2021 ,51( 6) : 836 – 844.
- [103] 马婷婷 , 刘士辉 , 石海云 , 等. 脾氨肽口服溶液治疗季节性过敏性鼻炎的临床研究 [J]. *中国耳鼻咽喉颅颈外科* ,2022 ,29( 9) : 596 – 599.
- [104] 冯波 , 张伟伟 , 郑启 , 等. 脾氨肽口服液治疗变应性鼻炎的疗效及对 T 淋巴细胞亚群免疫平衡的影响 [J]. *中华全科医学* , 2021 ,19( 12) : 2038 – 2040 ,2044.
- [105] 龙镇 , 谢民强 , 田道法 , 蒋立新 , 等. 加味补中益气汤治疗小鼠变应性鼻炎的实验研究 [J]. *广东医学* ,2011 ,32( 13) : 1661 – 1663.
- [106] 陈奔源. 基于 NF- $\kappa$ B 信号通路探讨玉屏风散口服液对变应性鼻炎小鼠 IL-4 和 IFN- $\gamma$  的影响 [D]. 荆州: 长江大学 2021.
- [107] 王金凤 , 王枫 , 赵桂芝 , 等. 小青龙汤对过敏性鼻炎大鼠 Th1 / Th2 细胞因子失衡及 SP、Annexin1、VCAM-1 表达的影响 [J]. *现代中西医结合杂志* 2022 ,31( 15) : 2051 – 2057.
- [108] 龚美萍 , 陈思文 , 向红 , 等. 补中益气汤治疗变应性鼻炎的 Meta 分析 [J]. *中国民族民间医药* 2021 ,30( 11) : 77 – 80.
- [109] 潘虹. 小青龙汤治疗变应性鼻炎临床观察 [J]. *中医药临床杂志* 2018 ,30( 7) : 1326 – 1328.
- [110] 汪李琴 , 杨晴 , 程雷. 中药玉屏风颗粒治疗变应性鼻炎的 Meta 分析 [J]. *中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志* ,2018 ,26( 3) : 223 – 230.
- [111] Feleszko W , Rossi GA , Krenke R , et al. Immunoactive preparations and regulatory responses in the respiratory tract: potential for clinical application in chronic inflammatory airway diseases [J]. *Expert Rev Respir Med* 2020 ,14( 6) : 603 – 619.

( 收稿日期: 2023 – 01 – 18)

本文引用格式: 杨贵 , 廖芸 , 张维天 , 等. 免疫调节剂治疗鼻部炎症性疾病专家共识( 2023 , 深圳) [J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志* , 2023 ,29( 1) : 1 – 14. DOI: 10. 11798/j. issn. 1007 – 1520. 202322001  
**Cite this article as:** YANG Gui , LIAO Yun , ZHANG Weitian , et al. Expert consensus on immunomodulatory drugs for nasal inflammatory diseases ( 2023 , Shenzhen) [J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg* , 2023 ,29( 1) : 1 – 14. DOI: 10. 11798/j. issn. 1007 – 1520. 202322001