

皮下注射免疫球蛋白的发展及临床应用^Δ

张巍*,徐继轩,叶生亮,刘凤娟,马莉,李长清[#](中国医学科学院输血研究所,成都 610052)

中图分类号 R979.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)03-0378-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.03.25

摘要 目的:为皮下注射免疫球蛋白(SCIg)在我国的生产研发和临床应用提供参考。方法:以“皮下注射免疫球蛋白”“机制”“药品管理”“不良反应”“Subcutaneous immunoglobulin”“Mechanism”“Drug administration”“Adverse reaction”等为关键词,在中国知网、万方数据库、PubMed、Embase、Web of Science、Springer等数据库中组合查询1990年1月—2019年6月发表的相关文献,对SCIg的发展历程、作用机制、临床适应证、不良反应及其应对措施和临床使用建议等方面进行综述。结果与结论:共检索到相关文献468篇,其中有效文献61篇。国外自2002年12月第一个专供于皮下注射用的免疫球蛋白Vivaglobin[®]问世以来,不同浓度、不同规格的SCIg相继出现(如CSL公司的Hizentra[®]、Shire公司的CuvitAK[®]ru等);但我国暂无SCIg的生产研发,且国内医务人员对SCIg的临床应用知之甚少。SCIg的作用机制主要与其主要成分免疫球蛋白G(IgG)有关,可通过作用于树突状细胞、单核/巨噬细胞、自然杀伤(NK)细胞、中性粒细胞等免疫细胞,发挥抗炎及免疫调节作用。临床上SCIg可用于治疗原发性免疫缺陷病、继发性免疫缺陷综合征、成人和儿童的免疫性血小板减少性紫癜、川崎病等;具有耐受性较好、不良反应发生率较低、经济成本较低、患者满意度较高、可维持稳定的生理水平的血清IgG浓度、减少抗菌药物的使用、可自我给药、易于患者自我管理等优势。因此,建议我国血液制品研究人员和企业可对SCIg的研发加以重视,以满足未来更广泛的临床需要。

关键词 皮下注射免疫球蛋白;作用机制;临床适应证;不良反应

- [13] FDA. *Background information: lists of licensed biological products with reference product exclusivity and biosimilarity or interchangeability evaluations (purple book)* [EB/OL]. (2019-07-02) [2019-09-16]. <https://www.FDA.gov/drugs/biosimilars/background-information-lists-licensed-biological-products-reference-product-exclusivity-and>.
- [14] 国家药典委员会. 生物制品通用命名原则规程[EB/OL]. (2017-02-12) [2019-09-16]. <http://www.chp.org.cn/upload/userfiles/20170301/97081488335137530.pdf>.
- [15] 国家药品监督管理局. 关于生物类似药临床研究用原研参照药进口有关事宜的公告[EB/OL]. (2019-05-27) [2019-08-12]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/338047.html>.
- [16] FDA. *Biosimilar product information* [EB/OL]. (2019-07-23) [2019-09-16]. <https://www.FDA.gov/drugs/biosimilars/biosimilar-product-information>.
- [17] House Committee on Energy & Commerce. *EC chairman pallone on passage of 12 bills to lower health care and prescription drug costs for consumers* [EB/OL]. (2019-04-04) [2019-09-16]. <https://energycommerce.house.gov/newsroom/press-releases/ec-chairman-pallone-on-passage-of-12-bills-to-lower-health-care-and>.
- [18] Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation and Research of FDA. *Considerations in demonstrating interchangeability with a reference product guidance for industry* [EB/OL]. (2019-05-10) [2019-09-16]. <https://www.FDA.gov/regulatory-information/search-FDA-guidance-documents/considerations-demonstrating-interchangeability-reference-product-guidance-industry>.
- [19] FDA. *Biosimilar user fee amendments* [EB/OL]. (2019-08-16) [2019-09-16]. <https://www.FDA.gov/industry/FDA-user-fee-programs/biosimilar-user-fee-amendments>.
- [20] FDA. *Biosimilar action plan* [EB/OL]. (2018-07-18) [2019-09-16]. <https://www.centerforbiosimilars.com/news/FDA-releases-biosimilar-action-plan>.
- [21] FDA. *Patient and prescriber outreach materials* [EB/OL]. (2018-05-22) [2019-09-16]. <https://www.FDA.gov/drugs/biosimilars/patient-and-prescriber-outreach-materials>.

^Δ 基金项目:四川省科技计划项目(No.2017JY0064);四川省医学会科研课题(No.S18058)

* 博士研究生。研究方向:血液相关蛋白、疾病与血液制品安全评估。电话:028-61648550。E-mail:18581556966@163.com

[#] 通信作者:教授,博士生导师。研究方向:血液相关蛋白、疾病及其诊疗机制。电话:028-61648506。E-mail:lichangqing268@163.com

(收稿日期:2019-10-04 修回日期:2019-11-25)

(编辑:刘明伟)

皮下注射免疫球蛋白(Subcutaneous immunoglobulin, SCIG)是由成千上万名健康献血者的混合血浆制备而成的免疫球蛋白类血液制品药物,其主要成分是免疫球蛋白G(IgG)^[1]。由于注射途径不同,除SCIG以外,免疫球蛋白类药物还包括肌肉注射免疫球蛋白(IMiG)以及静脉注射免疫球蛋白(IVIg)^[2]。原发性免疫缺陷病是一种以体内免疫球蛋白水平低下或缺失为主要特征的免疫功能缺陷性疾病^[3]。免疫球蛋白替代治疗是原发性免疫缺陷病的标准治疗方法,大部分原发性免疫缺陷病患者在早期诊断后,经正规的免疫球蛋白替代治疗,能够获得较好的临床疗效,保证其生存质量^[3]。由于IMiG会引起注射部位疼痛明显且不良反应大,使得IVIg和SCIG成为免疫球蛋白替代治疗的主要药物^[4]。其中,SCIG因具有耐受性好、不良反应发生率低、经济成本低、患者满意度较高、可维持稳定的生理水平的血清IgG浓度、可自我给药、易于患者自我管理等优点,近年来被广泛用于多种免疫性疾病的治疗^[5]。

目前国外已有专供于皮下注射的免疫球蛋白药物,并在积极推广使用,如2013年澳大利亚便批准SCIG为免疫球蛋白替代治疗的药物,刚开始其在澳大利亚部分州推广速度较为缓慢,为了加快SCIG在澳大利亚的临床应用,2017年2月,维多利亚州政府采取了一系列措施帮助卫生服务部门推广使用SCIG^[6]。同时,澳大利亚临床免疫学和过敏学会(The Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy, ASCIA)还专门成立了SCIG工作组,为护士、临床免疫学家和患者等提供SCIG的临床使用信息,并定期进行审查和更新^[7]。相比之下,我国血液制品企业只生产IVIg,尚无SCIG的生产研发,国内医院也鲜少使用SCIG进行临床治疗。我国IVIg临床应用报道多见,如用于治疗特发性血小板减少性紫癜^[8]、重症肺炎^[9]等多种疾病,而皮下注射方式仅有将免疫球蛋白用于重症肌无力^[10]和IgA缺乏症^[11]等疾病治疗的报道,但所用的免疫球蛋白药物都不是专供于皮下注射的,不属于SCIG的范畴。为了加快国内SCIG的生产研发及临床应用,笔者以“皮下注射免疫球蛋白”“机制”“药品管理”“不良反应”“Subcutaneous immunoglobulin”“Mechanism”“Drug administration”“Adverse reaction”等为关键词,在中国知网、万方数据库、PubMed、Embase、Web of Science、Springer等数据库中组合查询1990年1月—2019年6月发表的相关文献。结果,共检索到相关文献468篇,其中有效文献61篇。现对SCIG的发展历程、作用机制、临床适应证、不良反应及其应对措施、临床使用建议等方面进行综述,旨在为国内SCIG的研发、生产、使用提供参考。

1 SCIG的发展历程

1952年,Bruton率先采用皮下注射免疫球蛋白的方

式治疗一名患有丙种球蛋白血症的男孩且疗效显著^[12]。20世纪80年代,随着免疫球蛋白类药物生产工艺的改善和IgG稳定技术的发展,IVIg开始被广泛用于多种免疫性疾病的治疗,并成为原发性免疫缺陷病的首选治疗方案^[1]。20世纪90年代,随着便携式注射器的使用和药物推进量准确性技术的发展,SCIG的使用变得越来越广泛^[13]。2002年12月,CSL公司的Vivaglobin[®]首先在德国获批,成为第一个专供于皮下注射用的免疫球蛋白,并在2006年1月获得美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)的认证许可^[14-15]。此后不同浓度、不同规格的SCIG陆续出现,如CSL公司的Hizentra[®]、Shire公司的CuvitAK[®]ru等。

与此同时,添加了不同辅助成分的SCIG药物也迅速发展,促进型皮下注射免疫球蛋白(fSCIG)便是其中之一。早在1939年,Chaik E等人就发现了一种存在于基质中,可加速皮内注射液体扩散速度的酶,由于该酶可在体外消化透明质酸故称为透明质酸酶^[16]。透明质酸酶的应用加速了fSCIG的出现。fSCIG的主要优势是利用透明质酸酶可以暂时或局部地分解透明质酸的作用,加快药物通过皮肤细胞外基质,并帮助药物进入淋巴管,有利于大分子物质(主要是免疫球蛋白)的吸收,可延长免疫球蛋白的输注间隔并提高耐受性,为免疫球蛋白的治疗方案提供更加广泛的选择^[17-18]。此外,近年来出现的高纯度重组人透明质酸酶fSCIG具有长期耐受性好、生物利用度高、全身不良反应低等优势^[19],还可用于妊娠期的免疫球蛋白替代治疗^[20]。

2 SCIG的作用机制

SCIG的主要成分为IgG,IgG可分为抗原结合片段(Fab)^[21]和可结晶片段(Fc)^[22],可作用于树突状细胞^[23]、单核/巨噬细胞^[24]、自然杀伤(NK)细胞^[25]、中性粒细胞^[26]等免疫细胞,发挥Fab和Fc的抗炎及免疫调节作用。其中,Fc作用机制包括激活Fcγ受体(FcγRs)、促进T细胞活化和增殖^[25]、抑制FcR II b上调^[27]、促进调节性T细胞(Treg)增殖^[28-29]等;Fab作用机制包括中和作用和抑制Th17的分化等^[26,28,30]。

此外,IgG的糖基化和二聚体化也与抗炎作用相关,特别是IgG的Fc唾液酸化^[23]。例如在小鼠模型中,唾液酸化的IgG的Fc更能诱导抑制性FcγR II b的表达,从而发挥免疫调节的作用^[31];二聚体可优先与FcγRs结合,从而增强FcγRs对免疫性疾病的治疗作用^[32-33]。

3 SCIG的临床应用

文献报道,SCIG可用于治疗自身免疫性神经肌肉疾病、原发性免疫缺陷病、继发性免疫缺陷综合征(SID)以及成人和儿童的免疫性血小板减少性紫癜(ITP)、川崎病等,并具有与IVIg相当或者更好的疗效^[34]。

3.1 治疗自身免疫性神经肌肉疾病

慢性炎性脱髓鞘性多发性神经病(CIDP)是一种由自身免疫介导的周围神经性病变,常常需要用IVIg进行长期治疗,但IVIg的全身不良反应多、需要长时间输液和完整的静脉注射血管通路,因此无法或不愿意忍受长期IVIg治疗的患者便可以选择SCIg^[35]。SCIg是经美国FDA和欧洲药物审评机构(European Medicines Evaluation Agency, EMEA)批准的可用于CIDP患者维持治疗的药物,可作为IVIg治疗CIDP的有效替代治疗方案^[36]。有文献比较了IVIg和SCIg治疗自身免疫性神经退行性疾病和肌肉疾病的疗效差异后,证实SCIg在维持肌肉力量和改善自身免疫性神经肌肉疾病方面可能比IVIg更有效^[37]。对CIDP患者来说,SCIg是一种灵活有效的维持治疗方法,患者耐受性良好,且更加便利和安全,是IgG给药的优选途径^[38]。此外,Cianci P等^[39]研究发现,SCIg不仅可以用于CIDP成人患者的治疗,还可用于CIDP婴幼儿的治疗。CIDP患者选用SCIg进行治疗还具有经济意义,例如意大利的相关研究者建立了CIDP患者使用一种添加20% L-脯氨酸的SCIg(IgPro20)进行治疗的预算模型,从国家医疗保障系统的角度估算了其相关的直接成本,发现与使用IVIg进行治疗比较,使用IgPro20治疗在3年里可节省1 530 300欧元^[40]。

除用于治疗CIDP,另有文献同样证实了SCIg治疗20例多灶性运动神经病(MMN)患者的有效性和安全性^[41]。

3.2 治疗原发性免疫缺陷病

原发性免疫缺陷病是因免疫系统遗传缺陷或先天发育不全而易患感染、恶性肿瘤和自身免疫性疾病的免疫功能缺陷性疾病,其种类繁多,目前共发现200多种已明确致病基因的常见原发性免疫缺陷病^[42]。为了降低原发性免疫缺陷病患者的感染风险需要及时进行免疫球蛋白替代治疗^[2]。由于原发性免疫缺陷病患者的免疫球蛋白替代治疗是终生的,所以给药方式的可接受性和易操作性对于患者长期坚持治疗是至关重要的。虽然IVIg在美国已成为原发性免疫缺陷病首选治疗方案,并在欧洲广泛使用多年,但近年来SCIg受到越来越多的患者和医师的认可^[1,43]。例如文献报道,皮下注射16%SCIg是IVIg治疗原发性免疫缺陷病安全有效的替代方案^[1]。

3.3 治疗多肌炎、皮肌炎和包涵体肌炎

SCIg在多肌炎、皮肌炎和包涵体肌炎的治疗中疗效显著。相关研究评估了7名严重的特发性肌炎(皮肌炎4例,多肌炎3例)女性患者使用SCIg、糖皮质激素(泼尼松)、免疫抑制剂联合治疗前后的疾病活动、治疗反应和生活质量^[44]。结果发现,在72个月的治疗期间内,所有患者均表现出良好的治疗效果和耐受性,生活质量得到

明显提高,其中3名患者可以停用免疫抑制剂,所有患者均能减少泼尼松的每日维持剂量,证实了SCIg对活动性和难治性的炎症性肌炎的有效性和安全性。Danieli MG等^[45]也证实了使用SCIg、糖皮质激素、免疫抑制剂联合治疗8名皮肌炎和多肌炎患者的有效性和安全性,同时发现联用SCIg可减少糖皮质激素和免疫抑制剂的使用。

包涵体肌炎是一种进展缓慢的可影响近端和远端肌肉的变态炎症性疾病,Cherin P等^[46]回顾了临床实践中使用SCIg治疗的6例包涵体肌炎患者的病例,其用药时间4.5~27个月不等。结果发现,所有患者的肌力和吞咽困难情况均得到改善,初步证实了SCIg用于治疗包涵体肌炎患者的可行性和安全性。同时,Cherin P等^[47]还评估了24例肌炎患者(10例多肌炎、6例包涵体肌炎、5例皮肌炎、2例混合性结缔组织病、1例硬化性肌炎)使用SCIg治疗前后的肾功能变化,所有患者按每月2 g/kg的剂量注射SCIg 2~3次,平均治疗时间为(24.6 ± 11.4)个月(约8~37个月),平均注射78次SCIg。结果显示,所有患者的肾功能均稳定,表明对于炎症性肌炎患者,大剂量SCIg的使用通常是可行和安全的。

3.4 治疗其他疾病

除以上临床适应证,另有文献报道仅使用SCIg治疗1名61岁伴有继发性低丙种球蛋白血症的原发性肠淋巴管扩张症(PIL)患者,就可维持患者体内有效的、稳态的IgG水平,提示SCIg可用于继发性低丙种球蛋白血症的免疫球蛋白替代疗法^[48]。Visentin A等^[49]回顾性分析了116例使用SCIg或IVIg治疗的伴有继发性低丙种球蛋白血症的慢性淋巴细胞白血病(CLL)患者的病例,分别记录他们在进行SCIg或IVIg治疗前3个月、治疗后6个月以及最后一次随访后3个月内的免疫球蛋白水平(包括IgG、IgA、IgM)。结果显示,SCIg的疗效与IVIg相当,且SCIg耐受性良好、可维持更高水平的IgG浓度、降低严重感染的发生率。另外,Scheuerlein P等^[50]回顾性分析了61名年龄19~71岁的伴有自身免疫性血小板减少症(AITP)的常见变异免疫缺陷(CVID)患者病例,其中30例患者接受IVIg治疗,31例接受SCIg治疗。结果显示,与IVIg治疗组比较,SCIg治疗组患者发生血小板减少事件较少。该研究证实了对于伴有AITP的CVID患者,使用SCIg进行治疗不仅与IVIg一样安全,还可一定程度上减少血小板减少事件的发生。另有文献报道了1例联用SCIg药物和白细胞介素1(IL-1)的抑制剂治疗难治性心包炎的病例,发现2种药物联用后临床疗效较好,患者血清IL-1 β 含量升高^[51]。

4 SCIg的临床优势

4.1 耐受性较好,不良反应发生率较低

1999年,Gardulf A等^[52]在治疗低丙种球蛋白血症患者时发现,与IVIg治疗相比,每泵快速注射SCIg(17~20 mL/h)的耐受性良好,且全身不良反应少。使用相当于108%IVIg剂量的rHuPH20 fSCIg(一种重组fSCIg制品)的Ⅲ期临床试验表明,以IVIg类似的输注频率和速度使用rHuPH20 fSCIg后患者的耐受性良好,生物利用度达到93%,且全身不良反应少^[53]。

4.2 经济成本较低

Fu LW等^[54]比较了12个月内基于家庭SCIg治疗的27名患者与基于医院IVIg治疗的30名患者的平均治疗费用,结果发现SCIg治疗组费用为1 920美元,IVIg组则为4 931美元。相比之下,使用SCIg治疗的费用较少,其原因可能与所需医师数量更少、住院就诊次数减少、所需总护理时间更短有关。同样,Windegger TM等^[55]研究发现对原发性免疫缺陷病和继发性免疫缺陷综合征患者而言,SCIg治疗比IVIg治疗更为便宜且有效。

4.3 患者满意度较高

Abolhassani H等^[56]回顾性分析了1 484例使用SCIg和IVIg进行原发性免疫缺陷病治疗的患者后发现,SCIg疗效与IVIg类似,但SCIg不良反应发生率更低,且患者的生活质量和治疗满意度更高;较IVIg而言,使用SCIg进行免疫球蛋白替代治疗可能对原发性免疫缺陷病患者更加有益。因此,对原发性免疫缺陷病患者而言,换用SCIg治疗兼具医学和经济意义。

4.5 维持稳定生理水平的血清IgG浓度,减少抗菌药物的使用

Altook R等^[57]研究了加拿大42例以前接受过IVIg治疗后转为SCIg治疗,以及24例未接受过免疫球蛋白替代治疗并首次接受SCIg治疗的原发性免疫缺陷病患者的临床疗效差异,记录了66例患者在使用SCIg治疗前后12个月的IgG水平变化,以及患者报告的不良反应事件。结果发现,与IVIg相比,SCIg可提供更高水平和更稳定的IgG浓度,并可减少原发性免疫缺陷病患者抗菌药物的使用。

4.4 可自我给药,易于患者自我管理

Shapiro RS等^[58]认为,对于大多数原发性免疫缺陷病患者而言,SCIg是一个不错的选择。因为其具有IVIg所不具备的许多优点,如给药方式灵活,可自我给药,无需在医院进行输液,易于患者自我管理。与接受IVIg治疗的原发性免疫缺陷病患者相比,接受SCIg治疗的原发性免疫缺陷病患者的生活质量得到了更大程度的改善。

5 SCIg的不良反应、应对措施及临床使用建议

5.1 SCIg的不良反应及应对措施

尽管大量临床试验证实SCIg有效、耐受性良好^[58],且高浓度的SCIg可减少输注时间和注射部位数量^[59],但

仍不能忽视SCIg的不良反应。常见的免疫球蛋白替代治疗的不良反应有皮肤潮红、头痛、发烧、发冷、疲劳、嗜睡。虽然不良反应一般是暂时的和轻微的,但有时也会发生一些罕见的严重不良反应,如肾功能损伤、血栓、心律失常、无菌性脑膜炎、溶血性贫血和输血相关的急性肺损伤(TRALI)^[60]。使用SCIg时常见的不良反应是输注部位不良反应,较少发生全身不良反应。当出现输注部位反应时,换用较长的皮下注射针通常可以缓解不良反应;与此同时,应避免注射器针尖挂有IgG液滴,因为挂有IgG液滴的皮下针头更容易引起疼痛;还可根据患者的情况进行局部降温或升温处理,如果还是不能减少疼痛,可更换药物;当发生全身不良反应时,可先减小剂量、增加用药频率,若症状未见改善,可更换药物^[61]。

5.2 SCIg的临床使用建议

进行免疫球蛋白替代治疗时常常需要考虑药物的使用频率、使用地点和生物利用度。选择使用SCIg进行治疗的患者可在家中进行操作,可自己注射或由亲人和其他护理人员进行注射。SCIg的使用频率通常是每周1次,但也可以每天给药,或者每2周给药1次。IVIg、SCIg、fSCIg在生物利用度上是不同的:由于IVIg是静脉注射的,其生物利用度被认为是100%;较IVIg而言,SCIg的生物利用度为63%,为了与IVIg达到相同的生物利用度,必须给予多于30%~37%或者更高剂量的SCIg;fSCIg具有92%的生物利用度(FDA认为这与IVIg是等效的),故与IVIg的使用剂量相当^[61]。尽管大多数原发性免疫缺陷病患者可以相对自由地选择不同的免疫球蛋白药物,但是某些特殊情况下患者只能选择某种特定的免疫球蛋白药物。例如患有糖尿病的老人应选择不含碳水化合物的免疫球蛋白;患有严重的基础性疾病或无法自我给药但又需要频繁持续输入免疫球蛋白的患者应在医院进行IVIg输注或使用fSCIg;如果患者存在静脉通路较差且需要频繁的SCIg输注时,可优先使用fSCIg;当使用IVIg后全身不良反应严重时应优先选择SCIg或fSCIg^[61]。

总之,选择免疫球蛋白药物进行治疗时,需综合考虑给药剂量、给药途径、治疗成本、患者特异性风险因素等,以提高疗效和增加耐受性并降低药物使用风险。因此,制订个性化的免疫球蛋白治疗方案是十分必要的。临床医师及药师应当掌握不同免疫球蛋白药物的适应证、优缺点和使用方法,合理为每一名患者制订个性化治疗方案。

6 结语

SCIg虽较IVIg出现得早,但IVIg却率先被广泛应用于免疫球蛋白替代治疗。随着便携式注射器的出现和药物推进量准确性技术的发展,SCIg才被广泛生产和

使用。目前,国外 SCIG 的临床应用已经日趋成熟, SCIG 被广泛应用于原发性免疫缺陷病患者、自身免疫性疾病患者、炎症患者、感染患者和肿瘤患者的治疗,并表现出一系列 IVIg 所不具备的优点,如可在家使用、可自我管理、副作用低、可更加稳定地维持生理水平的 IgG 浓度等。但我国尚无相关 SCIG 的报道,也没有 SCIG 的研发和生产。建议我国相关科研人员在 IVIg 进行研究的同时,也可将 SCIG 纳入研究范围;同时,我国血液制品生产企业在生产 IVIg 等血液制品时,也可将 SCIG 纳入研发范围,以满足未来更广泛的免疫球蛋白治疗需求。SCIG 的研发和生产可丰富免疫球蛋白药物种类,为免疫球蛋白替代治疗提供更多药物选择,有利于个性化治疗方案的制订、临床疗效的提高和血液资源的合理利用。

参考文献

- [1] SPATH PJ, SCHNEIDER C, VON GUNTEN S. Clinical use and therapeutic potential of IVIG/SCIG, plasma-derived IgA or IgM, and other alternative immunoglobulin preparations[J]. *Arch Immunol Ther Exp: Warsz*, 2017, 65(3):215-231.
- [2] PEREZ EE, ORANGE JS, BONILLA F, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: a review of evidence[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.09.023.
- [3] 王君君,郑显兰.免疫球蛋白在原发性抗体缺陷病中的应用及护理进展[J].*护理学杂志*, 2015, 30(17):102-105.
- [4] ESPANOL T, PREVOT J, DRABWELL J, et al. Improving current immunoglobulin therapy for patients with primary immunodeficiency: quality of life and views on treatment[J]. *Patient Prefer Adherence*, 2014. DOI: 10.2147/PPA.S60771.
- [5] SHAPIRO RS. Why I use subcutaneous immunoglobulin (SCIG)[J]. *J Clin Immunol*, 2013, 33(2):95-98.
- [6] BASTIN K, BIELBY L, DALY J. Helping patients in Victoria access subcutaneous immunoglobulin[J]. *Intern Med J*, 2018. DOI: 10.1111/imj.14077.
- [7] DUNN R, DUNNE G, SULLIVAN A, et al. Development of new ASCIA subcutaneous immunoglobulin (SCIG) resources[J]. *Intern Med J*, 2018. DOI: 10.1111/imj.14077.
- [8] 尹婉宜,刘清池,贾晓辉,等.泼尼松联合静注人免疫球蛋白(pH4)治疗特发性血小板减少性紫癜的临床观察[J].*中国药房*, 2016, 27(27):3771-3774.
- [9] 裴保香,吴润东,董圣惠.静脉滴注人免疫球蛋白辅助治疗重症肺炎的疗效观察[J].*中国药房*, 2010, 21(36):3409-3411.
- [10] 彭霞,喻文.皮下注射免疫球蛋白在重症肌无力恶化治疗中的作用:一项前瞻性开放性临床试验[J].*中华危重病急救医学*, 2018, 30(4):364.
- [11] 孔维权.皮下注射免疫球蛋白治疗 IgA 缺乏病人的抗 IgA 无反应诱导[J].*国外医学:输血及血液学分册*, 1999(1):64-65.
- [12] EL-SAYED ZA, ABRAMOVA I, ALDAVE JC, et al. X-linked agammaglobulinemia (XLA): phenotype, diagnosis, and therapeutic challenges around the world[J]. *World Allergy Organ J*, 2019. DOI: 10.1016/j.waoju.2019.100018.
- [13] JOLLES S, ORANGE JS, GARDULF A, et al. Current treatment options with immunoglobulin G for the individualization of care in patients with primary immunodeficiency disease[J]. *Clin Exp Immunol*, 2015, 179(2):146-160.
- [14] OCHS HD, GUPTA S, KIESSLING P, et al. Safety and efficacy of self-administered subcutaneous immunoglobulin in patients with primary immunodeficiency diseases[J]. *J Clin Immunol*, 2006, 26(3):265-273.
- [15] NICOLAY U, KIESSLING P, BERGER M, et al. Health-related quality of life and treatment satisfaction in North American patients with primary immunodeficiency diseases receiving subcutaneous IgG self-infusions at home[J]. *J Clin Immunol*, 2006, 26(1):65-72.
- [16] BOOKBINDER LH, HOFER A, HALLER MF, et al. A recombinant human enzyme for enhanced interstitial transport of therapeutics[J]. *J Control Release*, 2006, 114(2):230-241.
- [17] SUPERSAXO A, HEIN WR, STEFFEN H. Effect of molecular weight on the lymphatic absorption of water-soluble compounds following subcutaneous administration[J]. *Pharm Res*, 1990, 7(2):167-169.
- [18] KANG DW, JADIN L, NEKOROSKI T, et al. Recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20) facilitates subcutaneous infusions of large volumes of immunoglobulin in a swine model[J]. *Drug Deliv Transl Re*, 2012, 2(4):254-264.
- [19] JOLLES S. Hyaluronidase facilitated subcutaneous immunoglobulin in primary immunodeficiency[J]. *Immunotargets Ther*, 2013. DOI: 10.2147/ITT.S31136.
- [20] WIESIK-SZEWCZYK E, JAHNZ-RÓZYK K. A case report of pregnancy in a patient with common variable immunodeficiency emphasizing the need for personalized immunoglobulin replacement[J]. *Medicine: Baltimore*, 2018. DOI: 10.1097/MD.00000000000012804.
- [21] BONDT A, WUHRER M, KUIJPER TM, et al. Fab glycosylation of immunoglobulin G does not associate with improvement of rheumatoid arthritis during pregnancy[J]. *Arthritis Res Ther*, 2016. DOI: 10.1186/s13075-016-1172-1.
- [22] AHMED AA, GIDDENS J, PINCETIC A, et al. Structural characterization of anti-inflammatory immunoglobulin G Fc proteins[J]. *J Mol Biol*, 2014, 426(18):3166-3179.
- [23] TJON AS, VAN GENT R, GEIJTENBEEK TB, et al. Differences in anti-inflammatory actions of intravenous im-

- munoglobulin between mice and men; more than meets the eye[J]. *Front Immunol*, 2015.DOI: 10.3389/fimmu.2015.00197.
- [24] DOMINGUEZ-SOTO A, DE LAS CM, BRAGADO R, et al. Intravenous immunoglobulin promotes antitumor responses by modulating macrophage polarization[J]. *J Immunol*, 2014, 193(10):5181–5189.
- [25] ISSEKUTZ AC, ROWTER D, MIESCHER S, et al. Intravenous IgG (IVIG) and subcutaneous IgG (SCIG) preparations have comparable inhibitory effect on T cell activation, which is not dependent on IgG sialylation, monocytes or B cells[J]. *Clin Immunol*, 2015, 160(2):123–132.
- [26] CORBI AL, SANCHEZ-RAMON S, DOMINGUEZ-SOTO A. The potential of intravenous immunoglobulins for cancer therapy: a road that is worth taking?[J]. *Immunotherapy*, 2016, 8(5):601–612.
- [27] NIMMERJAHN F, RAVETCH JV. Anti-inflammatory actions of intravenous immunoglobulin[J]. *Annu Rev Immunol*, 2008, 26(1):513–533.
- [28] MADDUR MS, RABIN M, HEGDE P, et al. Intravenous immunoglobulin exerts reciprocal regulation of Th1/Th17 cells and regulatory T cells in Guillain-Barre syndrome patients[J]. *Immunol Res*, 2014, 60(2/3):320–329.
- [29] KAUFMAN GN, MASSOUD AH, DEMBELE M, et al. Induction of regulatory T cells by intravenous immunoglobulin: a bridge between adaptive and innate immunity [J]. *Front Immunol*, 2015.DOI:10.3389/fimmu.2015.00469.
- [30] OTHY S, HEGDE P, TOPCU S, et al. Intravenous gamma-globulin inhibits encephalitogenic potential of pathogenic T cells and interferes with their trafficking to the central nervous system, implicating sphingosine-1 phosphate receptor 1-mammalian target of rapamycin axis[J]. *J Immunol*, 2013, 190(9):4535–4541.
- [31] ANTHONY RM, KOBAYASHI T, WERMELING F, et al. Intravenous gammaglobulin suppresses inflammation through a novel T(H)2 pathway[J]. *Nature*, 2011, 475(7354):110–103.
- [32] CROW AR, LAZARUS AH. Mechanistic properties of intravenous immunoglobulin in murine immune thrombocytopenia: support for FcγR II B falls by the wayside [J]. *Semin Hematol*, 2016.DOI: 10.1053/j.seminhematol.2016.04.007.
- [33] SEITE JF, SHOENFELD Y, YOUINO P, et al. What is the contents of the magic draft IVIg? [J]. *Autoimmun Rev*, 2008, 7(6):435–439.
- [34] SANCHEZ-RAMON S, CORBI AL, FIDALGO AG, et al. Subcutaneous immunoglobulins: a promising alternative for immunomodulation?[J]. *Curr Pharm Des*, 2016, 22(41):6300–6305.
- [35] WATKINS JM, DIMACHKIE MM, RILEY P, et al. Subcutaneous immunoglobulin therapy for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a nursing perspective [J]. *J Neurosci Nurs*, 2019, 51(4):198–203.
- [36] COCITO D, PECCI E, CANAVESE C, et al. Feasibility, clinical and laboratory efficacy of lower volumes of subcutaneous immunoglobulin administration via manual push technique in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy patients[J]. *J Peripher Nerv Syst*, 2019. DOI:10.1111/jns.12312.
- [37] SALA TP, CRAVE JC, DURACINSKY M, et al. Efficacy and patient satisfaction in the use of subcutaneous immunoglobulin immunotherapy for the treatment of autoimmune neuromuscular diseases[J]. *Autoimmun Rev*, 2018. DOI:10.1016/j.autrev.2018.03.010.
- [38] DIMACHKIE M, VAN SCHAİK I, BRIL V, et al. Practical application of subcutaneous immunoglobulin for maintenance treatment in CIDP; the PATH study[J]. *J Peripher Nerv Syst*, 2018, 23(4):357–358.
- [39] CIANCI P, SALVATORE S, MORETTI A, et al. Subcutaneous immunoglobulin in infantile chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a case report[J]. *J Pediatr Neurosci*, 2019, 14(1):38–41.
- [40] COCITO D, LAURIA PG, BOGGIA G, et al. Subcutaneous immunoglobulin IgPro20 (HIZENTRA) in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIPD) in Italy: a budget impact model[J]. *J Peripher Nerv Syst*, 2019. DOI:10.1111/jns.12312.
- [41] AL-ZUHAIRY A, JAKOBSEN J, ANDERSEN H, et al. Randomized trial of facilitated subcutaneous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy[J]. *Eur J Neurol*, 2019.DOI:10.1111/ene.13978.
- [42] NOTARANGELO LD. Primary immunodeficiencies[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.07.053.
- [43] LUCAS M, LEE M, LORTAN J, et al. Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: relationship to immunoglobulin therapy over 22 years[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 125(6):1354–1360.
- [44] DANIELI MG, PETTINARI L, MORETTI R, et al. Subcutaneous immunoglobulin in polymyositis and dermatomyositis: a novel application[J]. *Autoimmun Rev*, 2011, 10(3):144–149.
- [45] DANIELI MG, MORETTI R, GAMBINI S, et al. Open-label study on treatment with 20% subcutaneous IgG administration in polymyositis and dermatomyositis[J]. *Clin Rheumatol*, 2014, 33(4):531–536.
- [46] CHERIN P, DELAIN JC, DE JAEGER C, et al. Subcuta-

- neous immunoglobulin use in inclusion body myositis: a review of 6 cases[J]. *Case Rep Neurol*, 2015, 7(3): 227-232.
- [47] CHERIN P, TADMOURI A, DE JAEGER C, et al. Assessment of renal function in patients with myositis and treated with subcutaneous immunoglobulin: a series of 24 cases [J]. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2018, 10(10): 201-207.
- [48] AYTEKIN G, ÇÖLKESEN F, ARDENIZ Ö, et al. Successful immunoglobulin replacement with subcutaneous immunoglobulin therapy in a patient with primary intestinal lymphangiectasia[J]. *Asim Allerji Immunoloji*, 2019, 17(1): 57-60.
- [49] VISENTIN A, MAURO FR, ROSATI S, et al. Protective role immunoglobulin replacement therapy in chronic lymphocytic leukemia: focus on subcutaneous immunoglobulin formulations[J]. *Blood*, 2018. DOI: 10.1182/blood-2018-99-114867.
- [50] SCHEUERLEIN P, PIETSCH L, CAMACHO-ORDONEZ N, et al. Is it safe to switch from intravenous immunoglobulin to subcutaneous immunoglobulin in patients with common variable immunodeficiency and autoimmune thrombocytopenia?[J]. *Front Immunol*, 2018. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01656. eCollection 2018.
- [51] GANS M, GAGNE S, HSU D, et al. Refractory pericarditis treated with concurrent subcutaneous immunoglobulin and interleukin 1 inhibitor therapy[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2018. DOI: 10.1016/j.anai.2018.09.315.
- [52] GARDULF A, HAMMARSTROM L, SMITH CI. Home treatment of hypogammaglobulinaemia with subcutaneous gammaglobulin by rapid infusion[J]. *Lancet*, 1991, 338(8760): 162-166.
- [53] PONSFORD M, CARNE E, KINGDON C, et al. Facilitated subcutaneous immunoglobulin (fSCIg) therapy-practical considerations[J]. *Clin Exp Immunol*, 2015, 182(3): 302-313.
- [54] FU LW, SONG C, ISARANUWATCHAI W, et al. Home-based subcutaneous immunoglobulin therapy vs hospital-based intravenous immunoglobulin therapy: a prospective economic analysis[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2018, 120(2): 195-199.
- [55] WINDEGGER TM, NGHIEM S, NGUYEN KH, et al. Cost-utility analysis comparing hospital-based intravenous immunoglobulin with home-based subcutaneous immunoglobulin in patients with secondary immunodeficiency[J]. *Vox Sang*, 2019, 114(3): 237-246.
- [56] ABOLHASSANI H, SADAGHIANI MS, AGHAMOHAMMADI A, et al. Home-based subcutaneous immunoglobulin versus hospital-based intravenous immunoglobulin in treatment of primary antibody deficiencies: systematic review and meta analysis[J]. *J Clin Immunol*, 2012, 32(6): 1180-1192.
- [57] ALTOOK R, KALICINSKY C, MIGUEL M, et al. Delivery of subcutaneous immunoglobulin by rapid "push" infusion for primary immunodeficiency patients[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019. DOI: 10.1186/s13223-019-0322-9.
- [58] HERRSCHER RF, PRINCE TL, VAN ANGLEEN LJ, et al. Efficacy, tolerability and persistence of subcutaneous immunoglobulin provided through immunology physician practices for the treatment of primary immunodeficiencies [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.12.349.
- [59] ROJAVIN MA, HOFMANN J, PRAUS M. Tolerability of higher than current infusion rate and volume of the 20% subcutaneous immunoglobulin IgPro20 in primary immunodeficiency: an open-label multicenter study (HiLo) [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.12.346.
- [60] GUO Y, TIAN X, WANG X, et al. Adverse effects of immunoglobulin therapy[J]. *Front Immunol*, 2018. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01299.
- [61] WASSERMAN RL. Personalized therapy: immunoglobulin replacement for antibody deficiency[J]. *Immunol Allergy Clin*, 2019, 39(1): 95-111.

(收稿日期: 2019-06-20 修回日期: 2019-09-10)

(编辑: 唐晓莲)

《中国药房》杂志——中国科技核心期刊, 欢迎投稿、订阅