

尘螨变应原诊断和免疫治疗哮喘 与鼻炎安全性分析*

温廷桓¹ 蔡映云² 陈秀娟¹ 项黎¹ 王蓓玲² 庄义军¹

1 医学螨类研究室

上海医科大学

上海 200032

2 肺病学教研室

摘要 目的: 回顾性调查粉尘螨(*Dematophagoides farinae*)变应原诊断和免疫治疗哮喘及过敏性鼻炎的安全性。方法: 问卷评估1974~1995年用粉尘螨变应原(SMU-Df)诊断和免疫治疗变态反应的安全性。结果: 统计分析846342例次, 全身性不良反应共发生142例次, 总发生率为1.68‰(CL=1.4‰~2.0‰); 依次为全身性荨麻疹0.82‰、哮喘大发作0.77‰、过敏性休克0.07‰(CL=1.4/百万~12.0/百万)、血管神经性水肿0.02‰。出现即时全身性反应在皮试或注射后30min内有32例次, 1h和2h各6例次; 后期反应3h~48h有88例次, 以哮喘大发作的机率最高, 发生的时期在皮试时共有18例次, 免疫递增期96例次, 维持期14例次。共有6例次过敏性休克立刻处理, 全部缓解。41例次全身性反应的原因, 多半是在哮喘发作期或由于差错注射浓度过大及剂量过大。结论: 22年应用SMU-Df皮试和免疫皮下注射治疗, 证明其疗效及安全性均高。

关键词 粉尘螨 变应原 哮喘 鼻炎 免疫治疗 诊断 安全性

现在已经确知, 尘螨变应原是哮喘最主要的病因, 80%左右的患者可被检出螨特异性IgE^[1]。我国尘螨变态反应性疾病是在70年代初由上海医科大学率先研究, 在实验室大规模培养粉尘螨(*Dematophagoides farinae*), 提纯粉尘螨变应原(SMU-Df)作诊断试剂, 并制备疫苗注射液。在SMU-Df成分分析、特征鉴定及标准化等方面进行了大量研究^[2,3]。用SMU-Df免疫治疗哮喘有效率达76.5%^[4,5], 在儿童可高达82%^[6]; 用于螨过敏性鼻炎有效率为78%, 用于特应性皮炎为88.7%^[7-10]。至今已26年, 200万例次以上, 今对其使用的安全性作一回顾性评估。

方 法

采用问卷方式作回顾性调查, 发函给使用SMU-Df免疫治疗的医院和医师, 限于用上海医科大学红旗制药厂和上海第十三制药厂(沪药准字)生产的粉尘螨注射液者, 内容包括: 使用起迄年份(1974~1995年), 逐年注射例次数(每注射1次为1例次), 全身性不良反应的症状, 全身性不良反应出现的时间, 全身性不良反应发生的时期, 全身性不良反应处理场所, 处理方法, 转归, 全身性不良反应原因。凡在注射后局部出现的皮肤红肿及硬结不属全身性反应, 不作统计。

结 果

1 反馈总数

共收到反馈问卷45份, 总计超过86万例次, 删除不符要求的2份, 最后进入统计的为846342例次。

2 免疫治疗例次的逐年变化

从1974年开始用粉尘螨变应原浸液对哮喘、鼻炎及皮炎进行皮试和免疫治疗, 至1995年共22年, 分为两阶段, 第一阶段是1980年以前仅在上海医科大学(上海第一医学院)附属华山医院、中山医院、儿科医院、眼耳鼻喉科医院和少数其他协作医院试用与验证。第二阶段为在1979年经上海市卫生局鉴定通过后正式投放市场的阶段。1980年开始应用的例次为1680, 以后逐年增加, 至1995年达112282例次, 15年增长了68倍。

3 全身性不良反应

使用SMU-Df 846342例次中发生142例次全身性不良反应, 总发生率为1.68‰, Poisson分布可信限(CL)相应为118.6例次~165.4例次和1.4‰~2.0‰, 机率极低。其中全身性荨麻疹、哮喘大发作、血管神经性水肿和过敏性休克的发生例次分别为69例次、65例次、6例次和2例次, 其发生率依次为0.82‰、0.77‰、0.07‰和0.02‰(即7/百万, CL=1.4/百万~12.0/百万)。

在全身性不良反应中, 全身荨麻疹的出现最多, 占48.6%, 哮喘大发作亦多见, 占45.8%, 但机率均极小, 相应为0.82‰和0.77‰。

4 出现全身性不良反应的时间

* 本题为国家自然科学基金资助项目 (No. 39270638)

即刻全身性不良反应在注射后 30 min 内出现的有 32 例次, 1 h 与 2 h 各 6 例次。后期反应 3 h~48 h 为 88 例次, 其中原因不明 14 例次(图 1)。由此可见强调病员注射后在门诊室留察 30 min 是有必要的, 以防即刻反应出现。由图 1 可见后期反应 3 h~48 h 诱发哮喘大发作的机率最高。

5 发生全身性不良反应的时期

皮试时发生不良反应共有 18 例次, 免疫治疗剂量递增期最多为 96 例次, 剂量维持期 14 例次, 不详 14 例次(图 2)。在剂量递增期 96 例次中有 3 例次, 即 3% 发生在第一次注射时。

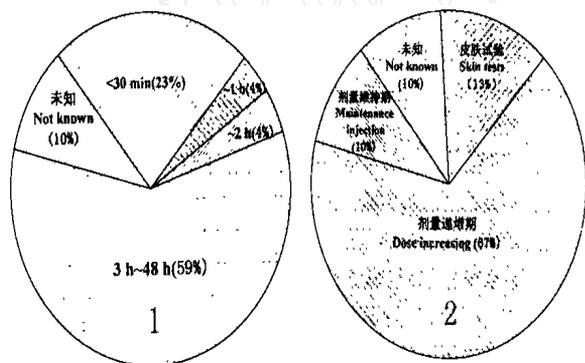


图 1 粉尘螨 SMU-Df 皮肤试验和免疫注射全身性不良反应出现时间(142 例次) 图 2 粉尘螨 SMU-Df 皮肤试验和免疫注射全身性不良反应出现时期(142 例次)

Fig 1 Time of onset of systemic adverse reactions associated with skin tests and subcutaneous injections of SMU-Df mite extract (142 cases-times) Fig 2 Time of onset of systemic adverse reaction occurred phases associated with skin tests and subcutaneous injections SMU-Df extract(142 cases-times)

6 处理场所

反馈全身性不良反应处理场所的有 66 例次, 在门诊处理的有 41 例次(62%), 在急诊室处理 18 例次(27%), 住院处理的 7 例次(11%)。

7 处理方法与转归

反馈处理方法的有 82 例次, 其中吸 O₂ 治疗 21 例次, 肾上腺素肌注 11 例次, 用地塞米松者 42 例次, 静脉输液 4 例次及气管插管或机械通气 4 例次, 经过处理后, 全部缓解, 无一例死亡。

8 不良反应的原因分析

反馈 41 例次全身性不良反应发生的原因归纳如下: 哮喘发作期注射诱发 22 例次, 注射浓度过大差错 14 例次, 注射剂量过大(1 5 000 w/v 1 m l)差错 3 例次, 肌肉注射差错 1 例次和间断治疗时间过长未减量 1 例次。虽然休克发生率极小, 但仍然应该提高警惕。

讨 论

因变应原免疫治疗发生过敏性休克而死亡的问题

是英国限制免疫疗法使用的主要原因^[5,6]。1986 年 9 月英国安全用药委员会主席为了脱敏疫苗的毒性问题写信给联合王国全体医生有 3 条意见: 免疫治疗只能在具备全套心肺复苏设备、并且随时可用上的医务单位中进行; 免疫治疗哮喘要特别谨慎; 在注射治疗后至少要患者留察 2 h。从此免疫治疗在英国几乎停止, 因为私人开业医师不具备条件而无法进行。此外, 要求全部患者留察 2 h 也是不现实的。受英国影响的是北欧和澳大利亚, 但是南欧和美国仍然风行, 因为青霉素能引起过敏性休克而死亡的机率达 75%, 并不因而阻止其使用^[13], 而免疫治疗出现的过敏性休克与青霉素发生休克的机率相比是微乎其微, 死亡的更为罕见。近年的大量资料表明, 产生这些严重的全身性不良反应的原因是使用剂量不当和出差错而引起的。最近意大利报告免疫治疗过敏性休克发生率为 6/百万, 与本文结果 7/百分一致^[14]。免疫皮下注射安全系数高, 只要精选病例, 严格遵守免疫治疗原则, 注意每次注射后发生的任何微小反应和出现全身性不良反应的征兆, 以决定下次注射剂量的增减或者暂停注射, 便能预防或杜绝不幸的偶发事态。此外, 关键是要提高有关医护人员的变态反应的知识与技能水平。

在免疫治疗中发生全身性不良反应时, 根据其不同情况分别处理的原则如下: 即期反应(30 min 内): 非特异性症状, 可能是非 IgE 介导的反应, 如烦躁、头痛及关节痛等, 可不处理; 轻度全身性反应, 如轻度鼻炎或哮喘, 用抗组胺类药或 β 激动剂吸入, 即可缓解; 荨麻疹、血管神经性水肿或哮喘大发作, 对症治疗即能控制; 过敏性休克, 快速发生一系列的反应, 包括瘙痒、潮红、红斑和支气管阻塞等, 需全力抢救, 肾上腺素肌注常可立刻见效, 必要时给吸氧、输液、升压药和机械通气。后期反应(3 h~48 h): 包括非特异性症状、荨麻疹、湿疹、鼻球结膜炎、血管神经性水肿和哮喘。轻者用抗组胺类药物口服, 重者要用肾上腺素深部肌注、抗组胺药口服、β 受体激动剂、皮质激素、吸氧及输液等。

哮喘免疫疗法的疗效不能简单地与药物治疗的疗效等同比较, 因为两者是从不同角度出发的。免疫疗法是病因治疗, 其近期的目的是减轻症状、缩短发作时间和减少用药量, 长期目标是调节免疫功能, 预防哮喘发作症状和变态反应性炎症。从标本兼治出发, 免疫治疗要结合药物迅速控制发作症状, 特异性变应原免疫治疗哮喘并不排斥药物治

疗^[15], 已有报告在用吸入激素合并尘螨注射免疫治疗时, 见效快, 症状在第 1 个月即明显好转, 18 个月后停止治疗, 复发率较单用吸入激素治疗为低。

变应原免疫治疗哮喘和变态反应有效和安全的机制至今尚不甚了解。目前认为哮喘临床症状缓解是与抗原提呈细胞和特异性 T 细胞良性应答出现免疫偏离有关。一般认为免疫治疗时间长的比治疗时间短的疗效好, 且复发少, 《全球哮喘治理与预防策略工作会议报告》建议疗程为连续 3 年, 不出现症状, 即可暂停, 日后如复发, 可再次免疫治疗^[15]。

变应原免疫疗法除了出现即刻过敏反应外, 其引起的后期反应并不加重全身性不良反应^[15], 因此免疫治疗的有效与安全已经不再是问题, 而是如何用特异性免疫疗法对儿童进行哮喘的预防治疗。一个“变态反应预防治疗”(preventive allergy treatment, PAT)新阶段就要来临。

致谢: 本文问卷调查得到各协作单位的热诚支持并反馈信息, 上海医科大学公共卫生学院卫生统计学教研室舒宝刚副教授指导统计分析, 特此志谢。

参 考 文 献

- 1 彭志康, 温廷桓, 洪守书, 等. 吸入型哮喘患者尘螨皮肤挑刺试验、鼻腔激发试验和特异性 IgE 的测定. 上海免疫学杂志 1985; 5: 29~33
- 2 Haymann PW, Chapman MD, Alberse RC, et al. Antigenic and structural analysis of group II allergens (Der f II and Der

- p II) from house dust mites (*Dem atophagoides* spp). J Allergy Clin Immunol 1989; 83: 1055~1067
- 3 Wen T, Wang E, Shen S, et al. Allergenic potency of SMU-Df extract in comparison with VU S-Df extract; and diagnosis and immunotherapy for atopic dermatitis and rhinitis with SMU-Df extract in China. Arb Paul-Ehrlich-Institut 1991; 85: 217~227
- 4 Chu J, Wen T, Chen X. Treatment of asthmatic patients sensitive to mites (*Dem atophagoides farinae*). Ann Allergy 1981; 46: 107~109
- 5 彭志康, 温廷桓, 洪守书, 等. 粉尘螨浸液治疗外源性哮喘的免疫学变化. 中华结核与呼吸系疾病杂志 1985; 8: 207~210
- 6 谢基立. 尘螨脱敏治疗小儿过敏性鼻炎 50 例观察. 中国农村医学 1995; 23(9): 37~38
- 7 朱纪如, 温廷桓. 粉尘螨两种浸液免疫治疗过敏性鼻炎的初步比较. 上海免疫学杂志 1990; 10: 222~223
- 8 唐咏华, 张汉钟, 尤新南, 等. 两种脱敏疗法常年性变应性鼻炎的疗效观察. 上海免疫学杂志 1993; 13: 296~298
- 9 上海第一医学院华山医院皮肤科, 免疫室. 粉尘螨浸液脱敏法治疗遗传过敏性皮炎. 上海医学 1978; (11): 36~38
- 10 田润梅, 温廷桓, 彭志康, 等. 粉尘螨变应原对遗传过敏性皮炎致病作用的探讨. II 脱敏疗效的动态观察. 临床皮肤科杂志 1987; 16: 118~120
- 11 Committee on the Safety of Medicines CSM update: Desensitising vaccines. Br Med J 1986; 293: 948
- 12 Row lins MD, Wood SM, Mann RD. Hazards with desensitizing vaccines. Arb Paul-Ehrlich-Institut 1988; 82: 147~151
- 13 Frankland AW. Desensitising injections in the United Kingdom. Arb Paul-Ehrlich-Institut 1988; 82: 209~211
- 14 D'Ambrosio FP, Ricciardi L, Isola S, et al. Severe adverse reactions during specific subcutaneous immunotherapy. Allergy 1996; 51: 62
- 15 Bousquet J, Lockey RF, Malling HJ, et al. WHO position paper: Allergen immunotherapy: Therapeutic vaccines for allergic diseases. Allergy 1998; 44(Suppl 53): 1~42

1999 年 7 月 20 日收稿 1999 年 9 月 30 日修回
(编辑: 李雅卿)

SAFETY ANALYSIS OF DUSTM ITE ALLERGEN FOR D IAGNOSIS AND MM UNOTHERAPY OF ASTHMA AND RH INITIS*

W EN Tinghuan¹, CA I Yingyun², CHEN X iujuan¹,
X IANG L i¹, W ANG Beiling², ZHUANG Y ijun¹

1 Medical A carology L aboratory, Shanghai M edical U niversity, Shanghai 200032
2 D epartment of P ulm onology,

ABSTRACT

A M: To make a retrieval investigation of safety in using *Dem atophagoides farinae* extract in diagnosis and immunotherapy with patients of asthma and rhinitis **METHODS:** A questionnaire evaluation of the safety use of *D. farinae* extract (SMU-Df) during diagnosis and immunotherapy of patients from 1974 to 1995 was carried out **RESULTS:** A total of 846 342 injections were statistically analysed, among whom 142 systemic adverse reactions occurred involving urticaria 0.82‰, severe attack of asthma 0.77‰, anaphylactic shock 0.07‰ (CL = 1.4~12.0/million), and angioedema 0.02‰. The time of onset of systemic reactions of immediate type was < 30 min in 32 cases-times, and 1 h and 2 h in 6 cases-times; the time to onset of late response type was 3 h~48 h in 23 cases-times with highest incidence of severe asthmatic attacks. The systemic reactions occurred in 18 subjects during skin test, in 96 cases-times during increasing dose phase, and in 14 cases-times during. Among them 6 cases were of anaphylactic shock, and none of it after emergency treatment. The major cause of manifestation of systemic reactions for 41 cases after immunotherapy with SMU-Df extract was due to over dosage errors **CONCLUSION:** The application of SMU-Df extract in skin test and immunotherapy of asthma and rhinitis sensitive to mite for the past 22 years in this country indicated that the efficacy and safety have been high.

Key words: *Dem atophagoides farinae*, allergen, asthma, rhinitis, diagnosis, immunotherapy, safety