

· 药物与临床 ·

尘螨变应原疫苗对变态反应性哮喘的脱敏作用

刘光辉, 祝戎飞, 王忠喜

(华中科技大学同济医学院附属同济医院变态反应科, 武汉 430030)

[摘要] 目的:评价尘螨变应原疫苗对变态反应性哮喘患者进行脱敏治疗的疗效及安全性。方法:根据变态原皮试结果和血清 sIgE 水平选择脱敏治疗起始浓度和剂量,进行常规脱敏治疗及维持脱敏治疗,初始脱敏浓度 5 或 50 TU · mL⁻¹和剂量 0.05 mL 等,以后每次注射都逐步增加剂量或浓度,直至患者达到最大耐受浓度 5 000 TU · mL⁻¹和剂量 0.8 ~ 1.0 mL,再以此浓度和剂量行维持脱敏治疗,总疗程 15 ~ 21 个月。比较 152 例患者在尘螨变应原疫苗[阿罗格(r) > NHD(r)]脱敏治疗前后的症状积分、肺功能及血清特异性 IgE 及 IL-4 水平。结果:166 例患者中有 152 例坚持完成脱敏治疗,治疗前后的症状积分分别为(9.4 ± 2.4)及(3.2 ± 1.7)分,肺功能 FEV₁ 分别为(1.98 ± 0.72)及(2.37 ± 0.79), PEF_R 分别为(6.3 ± 2.1)及(7.4 ± 2.5) L · s⁻¹,血清尘螨特异性 IgE 水平分别为(15.3 ± 2.3)及(3.2 ± 1.4) KUA · L⁻¹, IL-4 水平为(534.7 ± 78.6)及(316.3 ± 72.7) ng · mL⁻¹,均差异有极显著性(P < 0.01)。152 例中有 62 例出现局部不良反应,未出现全身不良反应。结论:用尘螨变应原疫苗对尘螨致变态反应性哮喘患者进行尘螨特异性脱敏治疗是一种有效、安全的治疗方法。

[关键词] 尘螨变应原疫苗;哮喘,变态反应性;脱敏

[中图分类号] R457.2;593.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-0781(2004)08-0543-03

Desensitization Therapy for Allergic Asthma with Dust Acarid Allergen Vaccine

LIU Guang-hui, ZHU Rong-fei, WANG Zhong-xi (Department of Allergy, Tongji Hospital Affiliated with the Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China)

ABSTRACT Objective: To assess the therapeutic effectiveness and safety rate of desensitization therapy with the dust acarid allergen vaccine for patients with dust acarid allergic asthma. **Methods:** 166 patients with dust acarid allergic asthma were subjected to the study. The initial concentration and dosis of the vaccine were determined according to the result of the allergen skin test and level of serum IgE. Routine as well as maintaining desensitization therapy was carried out. The initial vaccine concentration and dosis ranged from 5 TU · mL⁻¹ to 50 TU · mL⁻¹. The dosis or concentration of the vaccine was gradually increased with every succeeding injection until the maximal tolerable concentration 5 000 TU · mL⁻¹ and dosis 0.8 - 1.0 mL were reached. This concentration and dosis were maintained throughout the total course of desensitization therapy lasting 15 - 21 months. The symptom integral, pulmonary function, specific serum IgE and IL-4 levels of 152 patients before and after the desensitization therapy were compared. **Results:** 152 of the 166 patients insisted on to complete the course of treatment. Before and after the treatment, the symptom integral was (9.4 ± 2.4) and (3.2 ± 1.7), the pulmonary function force expiratory volume in one second (FEV₁) was (1.98 ± 0.72) and (2.37 ± 0.79) L, peak expiratory flow rate (PEFR) was (6.3 ± 2.1) and (7.4 ± 2.5) L · s⁻¹, level of specific acarid serum IgE was (15.3 ± 2.3) and (3.2 ± 1.4) KUA · L⁻¹, and the level of serum IL-4 was (534.7 ± 78.6) and (316.3 ± 72.7) ng · mL⁻¹, respectively. The differences were all highly significant (P < 0.01). Only 62 of the 152 patients showed local adverse reactions, no systemic ones were encountered. **Conclusion:** Desensitization therapy with dust acarid allergen vaccine was shown to be an effective and safe method for the treatment of dust acarid allergic asthma.

KEY WORDS Dust acarid allergen vaccine; Asthma, allergic; Desensitization

支气管哮喘是一种常见的呼吸系统疾病,其中大部分哮喘由变态原引起^[1]。WHO 曾于 1998 年发表了《支气管哮喘防治的全球建议》(GINA 方针),并于 2002 年进行了修改,对支气管哮喘的诊断和治疗起到了很大的推进作用。在修改的 GINA 方针中特别提到特异性免疫治疗在支气管哮喘治疗中的作用并予肯定。尘螨是一种世界性的变态原,在我国也是引起哮喘发作的主要变态原之一^[2]。2001 ~ 2002 年在我科门诊

[作者简介] 刘光辉(1952 -),男,湖北武汉人,副教授,副主任医师,主要从事临床变态反应工作。

就诊的变态反应性哮喘患者中,尘螨变态原皮试阳性率约 70%。本研究主要目的是观察尘螨变应原疫苗在治疗尘螨变态反应性哮喘中的疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 病例选择 患者均来自变态反应科门诊,按中华医学会呼吸病学分会哮喘学组 1997 年制定的《支气管哮喘防治指南》为标准,选择哮喘患者 166 例,均符合:①支气管哮喘诊断明确,症状不典型者予气道激发

[收稿日期] 2003-11-16

[修回日期] 2003-12-25

试验证实;②变态原皮试尘螨阳性,Pharmacia CAP 检测尘螨血清特异性 IgE (sIgE) 水平 ≥ 2 级,结合病史,确系尘螨致变态反应者;③无其他系统严重疾病者;④除脱敏治疗外,有合并用药者并不排除,对脱敏治疗前后合并用药的分析,可作为脱敏疗效的指标,但尽量只用脱敏治疗控制症状。

1.2 材料与试剂 ①变态原皮试抗原:原液购自北京协和医院变态反应科,皮试采用原液点刺法或稀释成 1:100 的皮试液进行皮内试验。②sIgE 的检测:采用瑞典 Pharmacia CAP 变态原检测仪检测,试剂由南京美瑞公司提供。③血清 IL-4 检测:采用 ELISA 法检测,试剂盒由深圳生物晶美公司提供。④肺功能检测:采用 MicroLab 肺功能仪检测。⑤尘螨特异性免疫治疗抗原:由德国默克公司提供,商品名:阿罗格 (NHD),进口注册证号:S19990028。

1.3 治疗方法 入选病例,进行症状评分、变态原皮试、sIgE、IL-4 检测及肺功能 [一秒钟用力呼气量 (FEV₁)、最大呼气流速 (PEFR)] 时间检查。根据变态原皮试结果和 sIgE 水平选择脱敏治疗起始浓度和剂量,进行常规脱敏治疗及维持脱敏治疗。初始脱敏浓度 5 或 50 TU · mL⁻¹ 和剂量 0.05 mL 等,以后每次注射都逐步增加剂量或浓度,直至患者达到最大耐受浓度 5 000 TU · mL⁻¹ 和剂量 0.8 ~ 1.0 mL (常规脱敏治疗),再以此浓度和剂量行维持脱敏治疗,总疗程 15 ~ 21 个月。记录每次脱敏治疗后有无不良反应,并决定能否继续脱敏治疗。疗程结束后再次进行症状评分、sIgE、IL-4 检测及 FEV₁、PEFR 检查。

1.4 症状评分标准 ①呼吸急促:无 = 0,走路时急促 = 1,稍活动时急促 = 2,休息时急促 = 3。②体位:能平卧 = 0,头略抬高 = 1,坐位 = 2,前俯位 = 3。③哮喘音:无 = 0,散在偶闻 = 1,弥漫响亮 = 2,响亮 → 减弱 = 3。④咳嗽:无 = 0,轻咳 = 1,中度咳嗽 = 2,重咳 = 3。

1.5 不良反应 ①风团:指皮下注射后很快在局部表面出现的风团和红晕反应,于 1 ~ 2 h 消退者。②局部反应:指注射局部红肿 < 4 cm,于 24 h 内消退者。③大局部反应:指注射局部红肿 > 4 cm,持续存在 > 24 h。④全身性反应:指注射后远离注射局部出现的症状,如全身性荨麻疹、喷嚏、流涕、眼痒及充血、鼻痒、哮喘、血压下降、休克和意识丧失等。

2 结果

本次研究入选病例 166 例,其中 152 例完成全程治疗,14 例患者脱失,平均脱敏时间 (17.2 ± 2.4) 个

月。152 例患者在脱敏治疗期间部分患者有哮喘症状发作,在哮喘急性发作期合并使用支气管扩张药,吸入激素控制症状,缓解期予以停用。脱敏治疗后症状积分 (3.2 ± 1.7) 分,与治疗前 (9.4 ± 2.4) 分比较,差异有极显著性 ($t = 3.250, P < 0.01$)。152 例患者有 62 例出现局部不良反应,发生率 40.8%。有 134 例患者接受了肺功能检查,脱敏治疗前后体内环境的变化,以 sIgE 及 IL-4 水平为观察指标。结果见表 1。

3 讨论

国外大多数学者对于变态原进行特异性免疫治疗变态反应性哮喘持肯定观点,认为特异性免疫治疗能通过调节机体的免疫系统而改变病情发展的自然进程,具有预防和治疗的双重作用^[3],在 WHO 制定的 GINA 方针中也特别提到特异性免疫疗法是支气管哮喘治疗中的一个重要手段。在我国,部分学者对于脱敏治疗在支气管哮喘治疗中的作用存有质疑,对于变态反应性哮喘患者进行脱敏治疗的并不多见。本次研究发现,152 例尘螨变态反应的支气管哮喘患者,在变态原明确的情况下进行特异性脱敏治疗,能有效地改善患者的症状和肺功能,减少哮喘发作的次数和发作的严重程度。IgE 抗体在支气管哮喘发病中起着极为重要的作用,IgE 分子与已致敏的肥大细胞、嗜碱性粒细胞结合,触发细胞脱颗粒,释放一系列原发性递质如组胺、激肽释放酶、嗜酸性粒细胞趋化因子等和继发性递质如白三烯、前列腺素等,并产生各种细胞因子,引起血管通透性增加、平滑肌收缩、嗜酸性粒细胞聚集等各种速发相和迟发相生物学效应,诱发哮喘发作。同时 IgE 与其受体结合后还能增强变应原捕获能力和复制性 T 淋巴细胞 (Th₂) 型反应并触发其他的免疫调节途径,从而发挥生物学效应^[4]。血清特异性 IgE 水平的降低,使机体对于特异性变态原敏感性降低。IgE 的合成直接受到血清 IL-4 水平的影响,幼稚 TH0 细胞在 IL-4 提供的信号作用下向 Th₂ 细胞分化,进而活化 B 细胞,合成分泌大量 IgE,因此 IL-4 常被看作反映 Th₂ 细胞功能的标志。本次研究发现,脱敏治疗后,血清 IL-4 水平明显下调,提示血清特异性 IgE 水平的降低可能与此有关,同时,血清 IL-4 水平下降,也提示患者过强的 Th₂ 细胞功能受到抑制,改善了患者的免疫功能,在一定程度上有“治本”的意义,这与其他药物治疗

表 1 脱敏前后肺功能变化、sIgE 及 IL-4 变化

时间	FEV ₁ /L	PEFR/L · s ⁻¹	sIgE/KUA · L ⁻¹	IL-4/ng · mL ⁻¹
----	---------------------	--------------------------	----------------------------	----------------------------

治疗前	1.98 ± 0.72	6.3 ± 2.1	15.3 ± 2.3	534.7 ± 78.6
治疗后	2.37 ± 0.79 ^{*1}	7.4 ± 2.5 ^{*1}	3.2 ± 1.4 ^{*2}	316.3 ± 72.7 ^{*3}

注:治疗前后比较, ^{*1}t=3.012, P<0.01; ^{*2}t=9.856, P<0.01; ^{*3}t=4.624, P<0.01

完全不同,显示出脱敏治疗的优点与特异性。在 152 例接受脱敏治疗患者中,有 62 例患者出现局部不良反应,多数为注射局部红肿、硬结,大多于 24 ~ 72 h 消退,部分患者局部反应大者,通过减少注射剂量,局部反应也逐步减轻,都能坚持完成整个脱敏疗程,提示脱敏治疗是相当安全的。本次研究表明,在变态原明确的哮喘患者中,脱敏治疗是一种安全、有效的治疗方法,与常规药物治疗(支气管扩张药、吸入激素制剂等)相比具有从根本上改善患者免疫功能的优点,可作为变态反应性哮喘的一种常规治疗方法。

[参考文献]

[1] 顾瑞金. 变态反应学分册[M]. 北京:中国协和医科大学出版社,2000. 278 - 280.
 [2] 叶世泰. 变态反应学[M]. 北京:科学出版社,1998. 276 - 277.
 [3] Abramson M, Puy R, Weiner J. Allergen immunotherapy for asthma [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003, 4: CD001186.
 [4] Humbert M, Grant J A, Taborda-Barata L, et al. High-affinity IgE receptor (FcRI)-bearing cells in bronchial biopsies from atopic and nonatopic subjects[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996,153:1931 - 1937.

重组干扰素 γ 治疗系统性硬化症 15 例

施治青,韩星海,刘 革,赵东宝

(第二军医大学长海医院风湿免疫科,上海 200433)

[摘要] 目的:观察重组干扰素 γ 对系统性硬化症(SSc)的疗效和安全性。方法:选取 SSc 患者 15 例,完成 3 个月的疗程,每日给予重组干扰素 γ 100 万 U,im,每周 5 d。结果:治疗 3 个月在皮肤硬度积分、关节功能积分、最大齿距、血沉(ESR)、C-反应蛋白等方面差异均有极显著性,一氧化碳弥散率差异有显著性,无严重不良反应发生。结论:重组干扰素 γ 对 SSc 有效,且副作用低。

[关键词] 重组干扰素 γ ; 系统性硬化症

[中图分类号] R979.5

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-0781(2004)08-0545-02

Treatment of 15 Cases of Systemic Sclerosis with Recombinant Interferon-gamma

SHI Ye-qing, HAN Xing-hai, LIU Yu, ZHAO Dong-bao (Department of Rheumatology and Immunology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

ABSTRACT Objective: To survey the therapeutic effectiveness and safety rate of recombinant interferon-gamma (IFN- γ) in the treatment of systemic sclerosis(SSc). **Methods:** 15 patients with SSc served as the subjects of the study. Each patient was given a daily I. M. injection of 1 000 000 U of recombinant IFN- γ in 5 days of a week. The course of treatment lasted 3 months. **Results:** After the completion of the treatment course, a striking improvement was demonstrated in skin sclerosis scores, maximal oral opening, joint function index, carbon monoxide diffusing capacity(DLco), erythrocyte sedimenation rate (ESR) and content of C-reactive protein (CRP). No serious adverse reactions were encountered. **Conclusion:** Recombinant INF- γ was shown to be effective in the treatment of systemic sclerosis with low incidence of adverse reactions.

KEY WORDS Recombinant interferon-gamma; Systemic sclerosis

干扰素 γ (IFN- γ)是一种多功能双相免疫调节因子,除了具有抗病毒、抗肿瘤作用外,具有很强的双相免疫调节作用及抗纤维化作用,国内外已用于系统性硬化症的治疗。为评价人体基因工程重组干扰素 γ 对系统性硬化症(SSc)患者的疗效和安全性,1998 ~ 2001 年,笔者应用国产注射用重组干扰素 γ 治疗 SSc,取得较好疗效。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选自长海医院风湿免疫科门诊和病

[收稿日期] 2003-08-04

[修回日期] 2003-08-19

[作者简介] 施治青(1966 -),男,江苏吴江人,主治医师,讲师,硕士,从事风湿病临床工作。

房 SSc 患者 15 例,男 6 例,女性 9 例,平均年龄(42.5 ± 21.3)岁,平均病程(1.8 ± 1.6) a,均符合 1989 年美国风湿病学会的系统性硬化症的分类和诊断标准^[1]。治疗前血肌酐水平 > 107 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 患者及怀孕或哺乳