

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2014.01.013

论著·临床研究

特异性免疫疗法治疗儿童哮喘致严重全身不良反应与治疗分析

代丽¹ 黄英² 王莹² 韩环立² 李渠北² 蒋永惠²

(1. 德阳市人民医院儿科, 四川 德阳 618000; 2. 重庆医科大学附属儿童医院呼吸科, 重庆 400014)

[摘要] **目的** 了解标准化屋尘螨变应原制剂免疫治疗儿童哮喘的严重全身不良反应与治疗分析。**方法** 对2005年1月至2011年12月经标准化屋尘螨变应原免疫治疗的704例5~17岁哮喘患儿全身不良反应及严重全身不良反应发生及治疗情况进行回顾性分析。**结果** 17.0%哮喘患儿(120/704)在行免疫治疗后发生全身不良反应, 共计发生336例次, 其中发生严重不良反应(3级)18例次(5.4%), 无1例发生4级如过敏性休克等致命性全身不良反应。发生年龄主要分布在5~11岁, 发生时间主要集中于6~8月份。18例次严重全身不良反应均于注射后即刻出现PEF值下降>20%, 主要表现为荨麻疹、咳嗽和哮鸣音等, 均为速发不良反应。所有发生严重不良反应患儿均立即予雾化吸入激素及短效B受体激动剂、口服抗组胺药、静脉推注地塞米松和(或)肌肉注射肾上腺素后, 均很快缓解。**结论** 特异性免疫疗法治疗儿童哮喘的严重不良反应发生率低, 立即处理后转归良好。

[中国当代儿科杂志, 2014, 16(1): 58-61]

[关键词] 特异性免疫治疗; 全身不良反应; 尘螨; 哮喘; 儿童

Serious systemic adverse events associated with allergen-specific immunotherapy in children with asthma

DAI Li, HUANG Ying, WANG Ying, HAN Huan-Li, LI Qu-Bei, JIANG Yong-Hui. Department of Pediatrics, People's Hospital of Deyang City, Deyang, Sichuan 618000, China (Huang Y, Email: huangying62@126.com)

Abstract: Objective To retrospectively assess serious systemic adverse effects of standardized dust-mite vaccine in children with asthma. **Methods** Medical records of 704 children (5-17 years in age) with asthma between January, 2005 and December, 2011 were reviewed. Serious systemic adverse events following treatment with a standardized dust-mite vaccine in these children were analyzed. **Results** A total of 336 systemic adverse reactions were observed in 17.0% (120/704) of the patients analyzed of these adverse reactions, 18 (5.4%) were serious (level 3), 318 (94.6%) were not serious (below level 3), and no single case of anaphylactic shock (level 4) was recorded. Systemic adverse events occurred most frequently in the 5 to 11-year age group and in the summer season (from June to August). In the 18 severe cases, the peak expiratory flow (PEF) dropped by 20% immediately after the vaccine injection, and other major clinical symptoms included cough, wheezing and urticaria. All children with serious systemic adverse effects were given inhaled hormone and atomized short-acting beta agonists, oral antihistamines, intravenous dexamethasone and/or intramuscular adrenaline. After these treatments, the clinical symptoms were significantly relieved. **Conclusions** The rate of serious systemic adverse events following allergen-specific immunotherapy is relatively low in children with allergic asthma. Conventional medications are effective in managing these immunotherapy-associated adverse events.

[Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(1): 58-61]

Key words: Specific immunotherapy; Systemic adverse effect; Dust mite vaccine; Asthma; Child

哮喘是儿童最常见的慢性炎性反应性疾病, 其患病率逐年上升, 是近年来引人关注的全球公

共健康问题^[1]。儿童哮喘与过敏因素密切相关, 有调查显示引起重庆地区儿童哮喘的变应原是以尘

[收稿日期] 2013-05-17; [接受日期] 2013-06-20

[基金项目] “十一五”国家科技支撑计划(2007BA124B05); 重庆社区儿童哮喘预防与控制适宜技术研究(2009-2-226)。

[作者简介] 代丽, 女, 硕士研究生, 住院医师。

[通信作者] 黄英, 女, 主任医师, 教授。

螨为主的室内变应原^[2]。尘螨是一种常年吸入性变应原，一年四季均可诱发哮喘，并且无处不在，难以避免接触。所以，在无法避免接触变应原时，可以考虑针对变应原的特异性免疫治疗（specific immunotherapy, SIT）。SIT是世界卫生组织（WHO）推荐使用的唯一对因治疗手段，其疗效已被充分肯定^[3-4]。目前我国，一些标准化变应原制剂已在临床上应用于呼吸道变态反应疾病，如尘螨^[5-6]。但SIT在治疗过程中可能发生不良反应，严重者发生过敏性休克，影响生命，因此SIT有潜在风险，一定程度上限制了临床应用。本研究对我院哮喘专科行SIT中发生全身不良反应的120例哮喘患儿（其中有18例次发生严重全身不良反应）进行回顾性分析，并对其治疗预后进行总结，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2005年1月至2011年12月于重庆医科大学附属儿童医院呼吸科脱敏门诊就诊并行SIT治疗的哮喘患儿共704例，其中发生全身不良反应的哮喘患儿120例，男85例，女35例，男女比例约为2.4:1，年龄5岁~17岁3个月，平均年龄 9.3 ± 3.0 岁，病程1~15年，平均病程 4.6 ± 2.8 年。120例患儿中17例发生严重不良反应，其中男13例，女4例，男女比例为3.25:1，年龄5岁3个月~16岁11个月，平均年龄 8.4 ± 3.1 岁，病程1~10年，平均病程 3.7 ± 2.3 年。所有哮喘患儿诊断符合2003年中华医学会儿科学分会呼吸学组制定的儿童哮喘诊断标准^[7]，所有病例开始免疫治疗前至少1个月无急性发作，1秒用力呼气容积（FEV₁） $\geq 80\%$ 。全部病例经变应原皮肤点刺试验（skin prick test, SPT）测定尘螨阳性 $\geq 2+$ 和（或）血清变应原特异性IgE水平 ≥ 2 级。120例患儿在近1年内均使用了吸入激素控制治疗，SIT开始时进行激素控制治疗的患儿继续维持原治疗，新诊断病例根据病情分级采用各级控制治疗。排除标准：（1）患自身免疫性疾病或心血管病；（2）重度哮喘的患儿；（3）过去曾使用屋尘螨提取液治疗；（4）对尘螨提取液不能耐受的患儿。

1.2 方法

1.2.1 免疫治疗方案 采用标准化屋尘螨变应

原制剂（丹麦ALK-ABELLO公司）在上臂远端1/3外行皮下注射，左右上臂轮流注射。SIT分两阶段进行，第一阶段为起始治疗阶段，注射剂量以20U起始，按照以下方案每周递增剂量：20U、40U、80U、200U、400U、800U、2000U、4000U、8000U、10000U、20000U、30000U、40000U、50000U、60000U、70000U、80000U、90000U、100000U，每周皮下注射1次，共计19周。第二阶段为维持治疗阶段，起始治疗阶段至第19周达到的最大耐受量100000U即维持剂量，每隔2、4、6周各注射1次，而后每隔8周注射1次，总疗程3~5年。治疗过程中患儿每次实际注射剂量应根据前次注射后的反应进行调整，并以最高耐受剂量作为维持剂量。治疗过程中如出现发热、哮喘发作、注射疫苗等不适合免疫治疗的情况即推迟治疗。整个治疗过程均在本院哮喘中心进行，由统一培训的医师和护士负责治疗和注射，每次注射根据患儿近期症状、前次注射后反应、最大呼气流量（PEF）测定值评估患儿当日是否适合接受注射，每次注射前至少30min口服赛更啉或非那根，注射后需留观至少30min，并记录不良反应，离开前重新进行临床症状、PEF评估。

1.2.2 PEF测定 每次注射前和注射后30min均用峰流速仪（北京吉纳高新医疗器械有限公司）检测患儿当时PEF（L/min），每次连续测定3次，取最大值。每次治疗前，询问上次注射后有无发生迟发性不良反应和近期自觉症状。每次注射后均在治疗室观察30min，监测生命体征，记录不良反应发生情况。

1.2.3 全身不良反应分级 全身不良反应包括速发型（注射30min内）和迟发型（注射30min后）。SIT相关全身不良反应根据EAACI免疫治疗指导文件进行分级：无症状或非特异性症状（0级）；轻度全身反应症状（1级）：出现局部荨麻疹、鼻炎或轻度哮喘（峰流速自基线下降 $<20\%$ ）；中度全身反应症状（2级）：发生缓慢的、泛发的荨麻疹和（或）重度哮喘（峰流速自基线下降 $<40\%$ ）；重度（非致命性）全身反应症状（3级）：快速发生的（ <15 min）、泛发的荨麻疹，血管性水肿或严重哮喘（峰流速自基线下降 $>40\%$ ）；过敏性休克症状（4级）：迅速发生的瘙痒、潮红、红斑，泛发的荨麻疹，血管性水肿，速发哮喘或低血压等。

2 结果

2.1 全身不良反应的发生率、年龄及时间分布

704例哮喘患儿行SIT后发生全身不良反应比率为17.0%。在出现不良反应的120例患儿中,共发生全身不良反应336例次,最多者发生10次,除1例迟发反应(荨麻疹)外,均为速发全身不良反应。根据全身不良反应分级标准,3级以下318例次(94.6%)、3级18例次(5.4%),无1例发生4级如过敏性休克等致命性全身不良反应。120例患儿中,全身不良反应主要发生于5~11岁,其中6~<10岁63例,占全身不良反应总发生率的52.5%(表1)。336次全身不良反应发生主要集中在6~8月份,约占总发生率的33.9%;其次在9~11月,约占总发生率的25.6%。

表1 全身不良反应哮喘儿童的年龄分布情况 (n=120)

年龄(岁)	例数	比例(%)	年龄(岁)	例数	比例(%)
5~	13	10.8	12~	8	6.7
6~	18	15.0	13~	5	4.2
7~	13	10.8	14~	3	2.5
8~	17	14.2	15~	3	2.5
9~	15	12.5	16~	3	2.5
10~	13	10.8	17~18	2	1.7
11~	7	5.8			

2.2 严重全身不良反应临床表现及出现时间

120例患儿336例次全身不良反应中,有17例患儿发生18例次严重全身不良反应,其中荨麻疹12例次,咳嗽7例次,哮鸣音6例次,气喘3例次,胸闷2例次,发绀1例次,严重全身不良反应主要表现为荨麻疹、咳嗽及哮鸣音等。该18例次全身不良反应均为速发不良反应,其中起始阶段8例次,维持阶段10例次,不良反应出现时间为:<5 min 2例次,5 min~2例次,10 min~2例次,15 min~2例次,20~30 min 10例次。

2.3 屋尘螨变应原制剂注射前后PEF值的变化

每位患儿在注射屋尘螨变应原制剂前后30 min均监测PEF值。发生严重全身不良反应的17例患儿于注射后即刻出现PEF值下降>20%,给予及时处理后30 min复查PEF较注射后上升,其不良反应恢复时间为:<15 min 3例次,15 min~5例次,30 min~9例次,1~2 h 1例次。

2.4 全身不良反应的治疗

336例次全身不良反应中,严重全身不良反应(3级)患儿予雾化吸入激素及短效B受体激动剂、口服抗组胺药、静脉推注地塞米松和(或)肌肉注射肾上腺素后缓解,各例次分别以退一步剂量或重复原剂量1次处理后,未再出现不良发应。非严重全身不良反应(3级以下)患儿仅予雾化吸入激素、短效B受体激动剂和(或)口服抗组胺药后缓解。

3 讨论

哮喘是儿科常见的变态反应性疾病,由遗传和环境因素共同决定。尘螨作为一种世界性的变态原,在我国也是引起儿童哮喘发作的主要变应原之一^[8]。SIT是通过对有变态反应性疾病的患者逐步增加给予变应原制品的量,提高患者对此类变应原的耐受性,达到改善对致病变应原的临床症状,从而控制或减轻过敏症状的一种治疗方法。SIT作为阻断变应性疾病发展进程的治疗方法,能有效地改善患儿的症状和肺功能,减少哮喘发作的次数和发作的严重程度^[9],降低屋尘螨皮肤敏感性和防止对新的过敏原产生过敏,其在临床应用中已取得良好效果,也是WHO推荐的唯一针对哮喘疾病病因治疗的主要策略之一^[3,10]。

本研究中17.0%患儿发生全身不良反应,低于近期金婷婷等^[11]的报道,高于国外临床报道的5%~7%^[12],其原因可能与本研究所选择的病例为哮喘儿童,以及患儿病情、患儿数量、变应原成分、变应原剂量及注射剂数等有关。近年来的研究显示SIT导致严重全身性不良反应的风险较低^[13],本研究中除18例次严重全身不良反应外,其余均为轻到中度反应,无1例发生过过敏性休克等严重过敏反应,提示虽然SIT导致严重全身性不良反应发生率并不高(占5.4%),但是免疫治疗仍存在潜在风险。

研究显示18例次严重全身不良反应中,起始阶段8例次,维持阶段10例次,提示严重不良反应发生于起始阶段及维持阶段无明显差异,这可能与本研究出现严重不良反应样本量较少有关。本研究中严重全身不良反应均为速发不良反应,主要表现为荨麻疹、咳嗽、哮鸣音等哮喘急性发作,

这要求医务人员加强对不良反应的观察,防止严重不良反应的发生。本研究中SIT患儿于注射后在治疗室一般观察30 min,18例次严重不良反应出现时间为:<5 min 2例次,5 min~2例次,10 min~2例次,15 min~2例次,20~30 min 10例次,且经过有效处理后恢复时间为:<15 min 3例次,15 min~5例次,30 min~9例次,1~2 h 1例次。由此看出,对于发生严重不良反应的儿童,除及时处理不良反应外,应延长患儿观察时间,提高SIT治疗安全性。

SIT患儿每次注射前和注射后30 min均监测PEF,17例患儿18例次严重全身不良反应于注射后即刻出现PEF值下降>20%,立即予雾化、抗组胺药口服、地塞米松推注和(或)肾上腺素肌注后30 min复查PEF较注射屋尘螨变应原制剂后上升。由此可见,PEF是快速了解患儿肺功能及呼吸道阻塞程度的指标,注射后反复测定PEF对监测患儿全身不良反应十分重要。

本组资料还发现全身不良反应主要发生于5~11岁,与王模奎等^[14]初期报道相似。其原因可能与本研究进行SIT的儿童主要为5岁以上儿童和尘螨对该年龄段感染率较高等有关。有研究显示小于5岁的患儿因为不能有效的配合治疗,增加了不良反应的判断难度,对经治医师也提出了更高的要求,因此使其在该年龄段儿童中的应用受到限制^[15]。6~<10岁患儿占全身不良反应总发生率的52.5%,其原因可能与该年龄段儿童免疫功能不完善及刚进入学龄期,学习压力大,精神易紧张等有关,因此对于这类儿童应加强与患儿沟通,减缓学习压力,做好患儿的心理疏导及健康教育。研究显示全身不良反应发生主要集中在6~8月份,其次为9~11月。这可能与重庆地处内陆,气温较高,空调使用普遍,室内空气不流通,加上终年空气湿度大,适宜螨虫生长等有关,因此重庆地区夏秋季交替时节是哮喘防治的重要季节。

SIT治疗最危险的是发生速发全身不良反应,一般发生快且重,部分患儿甚至会出现过敏性休克,故对SIT最重要的是及时发现并处理速发全身不良反应。本研究中严重全身不良反应(3级)予吸入激素及短效B受体激动剂雾化、抗组胺药口服、地塞米松推注和(或)肾上腺素肌注后缓解,各例次分别以退一步剂量或重复原剂量1次处理后,未再出现不良发应。非严重全身不良反应(3级以下)仅予雾化吸入激素、短效B受体激动剂

和(或)口服抗组胺药后缓解。故SIT治疗中应密切监测患儿不良反应,一旦发生不良反应,应立即予以处理,以保证SIT治疗的安全性。

综上所述,SIT皮下注射方法疗效肯定,严重不良反应发生率低,立即处理后转归良好,因此哮喘患儿对SIT的耐受性较好。标准化变应原SIT在儿童哮喘的治疗中具有广阔前景。

[参 考 文 献]

- [1] 陈育智. 中国儿童哮喘防治近况[J]. 中华儿科杂志, 2004, 42(2): 81-82.
- [2] 陈芸, 黄英, 罗蓉. 重庆地区儿童哮喘变应原种类及致敏危险因素[J]. 重庆医科大学学报, 2009, 34(8): 1081-1083.
- [3] Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, et al. Standards for practical allergen-specific immunotherapy[J]. Allergy, 2006, 61 Suppl 82: 1-20.
- [4] 郑伯强, 王桂兰, 杨赛. 粉尘螨滴剂舌下特异性免疫治疗对儿童咳嗽变异性哮喘的有效性[J]. 中国当代儿科杂志, 2012, 14(8): 585-588.
- [5] Wang H, Lin X, Hao C, et al. A double-blind, placebo-controlled study of house dust mite immunotherapy in Chinese asthmatic patients[J]. Allergy, 2006, 61(2): 191-197.
- [6] 王成硕, 张罗, 韩德民. 标准化尘螨变应原疫苗治疗变应性鼻炎的疗效和安全性评估[J]. 首都医科大学学报, 2005, 26(3): 246-248.
- [7] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 儿童支气管哮喘防治常规(试行)(2003年修订)[J]. 中华儿科杂志, 2004, 42(2): 100.
- [8] 向莉, 申昆玲, 张亚梅, 等. 3-14岁哮喘和变应性鼻炎患儿吸入性致敏原分布特征比较[J]. 中国实用儿科杂志, 2006, 21(8): 581-583.
- [9] 李玲, 惠郁, 钱俊, 等. 螨过敏性哮喘患儿标准化特异性免疫治疗3年的有效性观察[J]. 中国当代儿科杂志, 2013, 15(5): 368-371.
- [10] 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.
- [11] 金婷婷, 张晓波, 张明智, 等. 哮喘儿童尘螨特异性免疫治疗的全身不良反应[J]. 临床儿科杂志, 2010, 28(5): 459-461.
- [12] Amin HS, Liss GM, Berntin DI. Evaluation of near-fatal reactions to allergen immunotherapy injections[J]. J Allergy Clin Immunol, 2006, 117(1): 169-175.
- [13] Moreno C, Cuesta-Herranz J, Fernandez-Tavora L, et al. Immunotherapy safety: a prospective multi-centric monitoring study of biologically standardized therapeutic vaccines for allergic diseases[J]. Clin Exp Allergy, 2004, 34(4): 527-531.
- [14] 王模奎, 黄英, 刘恩梅, 等. 标准化变应原皮肤试验与哮喘儿童年龄的关系[J]. 实用儿科临床杂志, 2008, 23(4): 259-261.
- [15] 陈芸, 黄英. 标准化变应原特异性免疫治疗在儿童哮喘应用的安全性[J]. 儿科药理学杂志, 2008, 14(4): 57-60.

(本文编辑: 刘伟)