

标准化尘螨变应原制剂治疗变应性鼻炎的不良反应观察

易华容¹ 刘远华¹ 叶菁¹ 余杰情¹

[摘要] 目的:通过观察标准化尘螨变应原制剂治疗变应性鼻炎(AR)的不良反应,评价特异性免疫治疗的安全性。方法:使用安脱达标准化尘螨变应原制剂皮下注射治疗 386 例 AR 患者,观察其不良反应发生情况并计算不良反应发生率。结果:386 例 AR 患者较明显的不良反应发生率为 10.9%(42/386),其中大的局部不良反应发生率为 2.6%(10/386),全身不良反应发生率为 9.3%(36/386),其中轻度全身反应(1 级)34 例,中度全身反应(2 级)1 例,严重(非致命)全身反应(3 级)1 例,无一例患者发生过敏性休克(4 级);3 种治疗方案不良反应的发生率以常规方案最高(21.1%),成人集群方案居次(11.9%),儿童集群方案最低(1.5%);不良反应大多发生在剂量递增阶段中后期及维持治疗阶段早期。结论:对 AR 患者进行规范的特异性免疫治疗是一种安全有效的对因治疗方法,严格掌握治疗流程并执行操作规范,同时采取针对性措施可减少不良反应的发生。

[关键词] 尘螨;变应原制剂;鼻炎;变应性;不良反应;特异性免疫治疗

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2014.23.015

[中图分类号] R765.21 **[文献标志码]** A

Clinical observation of the adverse effects of standardized dust mite allergen preparation in the treatment of allergic rhinitis

YI Huarong LIU Yuanhua YE Jing YU Jieqing

(Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang, 330006, China)

Corresponding author: LIU Yuanhua, E-mail: www840706@163.com

Abstract Objective: To observe the adverse effects of specific immunotherapy (SIT) with standardized dust mite allergen preparation in the treatment of allergic rhinitis. **Method:** Three hundred and eighty-six patients with allergic rhinitis who received subcutaneous SIT with a standardized dust mite allergen preparation were enrolled in this study. The patients were treated for at least 15 weeks, adverse effects after each injection from dosing phase to maintenance phase were recorded and incidence of adverse effects were analyzed. **Result:** Of all the patients, adverse reactions occurred in 42 patients (10.9%), 10 local reactions (2.6%) and 36 systemic side effects (9.3%) which included 34 mild, 1 moderate and 1 severe side effects (no fatal) were reported respectively. None had anaphylactic shock. Among three treatment options, incidence of routine program was the highest (21.1%), followed by adult cluster program (11.9%), adverse effects of children cluster program was the least (1.5%). The adverse effects often happened in the middle and late phase of dose addition period and early phase of maintenance period. **Conclusion:** SIT with standardized dust mite allergen preparation in the treatment of allergic rhinitis is a safe and effective treatment by complying with the guidelines and taking specific interventions.

Key words dust mite; allergen preparation; rhinitis allergic; side effects; specific immunotherapy

变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)是由变应原激发的、主要由 IgE 介导的鼻部炎症性疾病,是全球最常见的慢性疾病之一。世界卫生组织公布的治疗指导原则已将特异性免疫治疗(specific immunotherapy, SIT)作为 AR 预防和对因治疗的方法^[1]。为了解和评价安脱达标准化尘螨变应原制剂皮下注射治疗 AR 的安全性,我院对 386 例 AR 患者使用安脱达标准化尘螨变应原制剂进行免疫治疗,观察其不良反应的发生情况,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

参照我国 2009 年版《变应性鼻炎诊断和治疗

指南》^[2]分类分度标准,选取 2012-03—2014-02 在我科门诊变应原皮肤点刺试验尘螨阳性并完成安脱达标准化尘螨变应原制剂 SIT 连续 15 周以上的 386 例中、重度持续性 AR 患者作为研究对象。其中男 242 例,女 144 例;年龄 6~60 岁,平均(17.6±10.8)岁;病程 1~30 年,平均 3.8 年。其中 26 例患者伴过敏性结膜炎或皮炎(有 3 例患者伴特异性皮炎);并有 12 例患者伴哮喘,但均不在发作期。

1.2 试剂及结果判定

变应原皮肤点刺试验采用丹麦 ALK 公司提供的 14 种变应原液作点刺皮肤,15 min 后观察结果,以变应原风团直径/组胺风团直径值(SI 值)判定点刺结果。SI=0 为阴性;SI<0.5 为+;0.5≤SI<

¹南昌大学第一附属医院耳鼻咽喉-头颈外科(南昌,330006)
通信作者:刘远华, E-mail: www840706@163.com

1. 0 为++; $1.0 \leq SI < 2.0$ 为+++; $SI \geq 2.0$ 为++++。屋尘螨和(或)粉尘螨阳性(“++”以上, 包括“++”)患者作为入选病例。

1.3 治疗方法

对 386 例尘螨阳性患者使用丹麦 ALK 公司生产的安脱达标准化尘螨变应原制剂进行皮下注射治疗。尘螨变应原 SIT 疗程分 2 个阶段:剂量递增阶段和维持治疗阶段^[3]。根据不同患者的治疗需求,一般采取 3 种治疗方案:常规方案(表 1)、儿童集群方案(表 2)及成人集群方案(表 3),并建议总疗程 3 年以上。每次注射后至少观察 30 min,并记录注射后的不良反应情况,同时询问患者上次注射后身体有无不适及各种反应情况。386 例患者中,采取常规方案治疗 109 例,儿童集群方案治疗 134 例,成人集群方案治疗 143 例。

表 1 安脱达尘螨变应原特异性免疫治疗常规方案

治疗阶段	注射序号	注射瓶号	制剂浓度/ (SQ-U · ml ⁻¹)	注射量 /ml	治疗剂量/ SQ-U
剂量递增阶段					
第 1 周	1	1	100	0.2	20
第 2 周	2	1	100	0.4	40
第 3 周	3	1	100	0.8	80
第 4 周	4	2	1000	0.2	200
第 5 周	5	2	1000	0.4	400
第 6 周	6	2	1000	0.8	800
第 7 周	7	3	10000	0.2	2000
第 8 周	8	3	10000	0.4	4000
第 9 周	9	3	10000	0.8	8000
第 10 周	10	4	100000	0.1	10000
第 11 周	11	4	100000	0.2	20000
第 12 周	12	4	100000	0.4	40000
第 13 周	13	4	100000	0.6	60000
第 14 周	14	4	100000	0.8	80000
第 15 周	15	4	100000	1.0	100000
维持治疗阶段					
第 17 周	16	4	100000	1.0	100000
第 21 周	17	4	100000	1.0	100000
第 27 周	18	4	100000	1.0	100000
第 33 周	19	4	100000	1.0	100000
...	...	...	...	...	...

注:SQ-U 为尘螨变应原疫苗标准化剂量单位

1.4 不良反应观察

不良反应分为发生在注射部位的局部反应和远离注射局部出现的全身反应。局部反应包括^[4]:①风团:指皮下注射后很快在局部皮肤表面出现风团和红晕反应,于 1~2 h 消退者;②一般局部反应:指注射后局部红肿≤4 cm,于 24 h 内消退者;③大局部反应:指注射后局部红肿>4 cm,持续存在 24 h 以上者。全身反应是指出现荨麻疹、喷嚏、流涕、眼痒红、鼻痒、哮喘、血压下降、休克和意识丧失等症状,分为以下几级:①0 级:无症状或症状与

表 2 安脱达尘螨变应原特异性免疫治疗儿童集群方案

治疗阶段	注射序号	注射瓶号	制剂浓度/ (SQ-U · ml ⁻¹)	注射量 /ml	治疗剂量/ SQ-U
剂量递增阶段					
第 1 周	1	1	100	0.2	20
	2	1	100	0.4	40
第 2 周	3	1	100	0.8	80
	4	2	1000	0.2	200
第 3 周	5	2	1000	0.4	400
	6	2	1000	0.8	800
第 4 周	7	3	10000	0.2	2000
	8	3	10000	0.4	4000
第 5 周	9	3	10000	0.8	8000
	10	4	100000	0.1	10000
第 6 周	11	4	100000	0.2	20000
第 7 周	12	4	100000	0.4	40000
第 8 周	13	4	100000	0.6	60000
第 9 周	14	4	100000	0.8	80000
第 10 周	15	4	100000	1.0	100000
维持治疗阶段					
第 12 周	16	4	100000	1.0	100000
第 16 周	17	4	100000	1.0	100000
第 22 周	18	4	100000	1.0	100000
第 28 周	19	4	100000	1.0	100000
...	...	...	...	...	...

表 3 安脱达尘螨变应原特异性免疫治疗成人集群方案

治疗阶段	注射序号	注射瓶号	制剂浓度/ (SQ-U · ml ⁻¹)	注射量 /ml	治疗剂量/ SQ-U
剂量递增阶段					
第 1 周	1	1	100	0.1	10
	2	2	1000	0.1	100
	3	3	10000	0.1	1000
第 2 周	4	3	10000	0.2	2000
	5	3	10000	0.4	4000
第 3 周	6	3	10000	0.5	5000
	7	4	100000	0.1	10000
第 4 周	8	4	100000	0.1	10000
	9	4	100000	0.2	20000
第 5 周	10	4	100000	0.2	20000
	11	4	100000	0.4	40000
第 6 周	12	4	100000	0.4	40000
	13	4	100000	0.6	60000
第 8 周	14	4	100000	1.0	100000
维持治疗阶段					
第 12 周	15	4	100000	1.0	100000
第 18 周	16	4	100000	1.0	100000
第 24 周	17	4	100000	1.0	100000
...	...	...	...	...	...

免疫治疗无关;②1 级(轻度全身反应):局部荨麻疹、鼻炎或轻度哮喘;③2 级(中度全身反应):发生缓慢(>15 min),出现全身性荨麻疹和(或)中度哮喘;④3 级(严重全身反应):发生迅速(<15 min),出现全身性荨麻疹、血管性水肿或严重哮喘,但无生命危险;⑤4 级(过敏性休克):迅速出现瘙痒、潮红、红斑、全身性荨麻疹、喘鸣(血管性水肿)、哮喘

发作、低血压等。全身反应症状程度分级及处理措施详见 2009 年版《变应性鼻炎诊断和治疗指南》^[2]。本研究主要观察大局部反应和全身不良反应,并按发生不良反应的患者例数计算不良反应发生率^[5]。

1.5 统计学处理

由专人采集数据,将相关数据输入 Excel 2007 软件进行统计处理和分析。

2 结果

386 例患者中有 42 例(其中男 27 例,女 15 例)出现较明显的局部不良反应和(或)全身不良反应,不良反应发生率为 10.9%。其中大局部反应 10 例(另有 338 例发生较轻微的局部不良反应),发生率为 2.6%;全身不良反应 36 例,发生率为 9.3%,其中轻度全身反应(1 级)34 例,中度全身反应(2 级)1 例,严重(非致命)全身反应(3 级)1 例,无一例患者发生过敏性休克(4 级);其中有 4 例患者同时出现大的局部不良反应和全身不良反应。42 例发生较明显不良反应的患者中,有 23 例(其中伴特异性皮炎患者 1 例)为常规方案治疗,发生率为 21.1%(23/109);2 例为儿童集群方案治疗,发生率为 1.5%(2/134);17 例为成人集群方案治疗,发生率为 11.9%(17/143)。

统计显示,不良反应大多发生在剂量递增阶段中后期及维持治疗阶段早期。42 例患者出现明显不良反应时的治疗剂量分别为:治疗剂量为 200 SQ-U 时 4 例,2000 SQ-U 时 1 例,4000 SQ-U 时 2 例,8000 SQ-U 时 1 例,1 万 SQ-U 时 3 例,4 万 SQ-U 时 3 例,6 万 SQ-U 时 1 例,8 万 SQ-U 时 4 例,10 万 SQ-U 时 23 例,其中治疗剂量 1 万 SQ-U 以上出现的不良反应例数占 81.0%(34/42),剂量递增阶段及维持治疗阶段发生不良反应的患者各 21 例,见表 4。有 4 例患者同时出现大局部反应和全身反应。

表 4 不良反应发生情况

阶段	大局部 反应	全身不良反应				例 合计
		1 级	2 级	3 级	4 级	
剂量递增阶段	6	16	1	1	0	24
维持治疗阶段	4	18	0	0	0	22
合计	10	34	1	1	0	46

观察发现,42 例患者出现较明显不良反应的时间大多发生在注射后 24 h 以内,共计 26 例(其中 23 例在 30 min 内发生);其余 16 例患者出现不良反应的时间发生在 24 h 以后,其中有 6 例患者不良反应发生在 48 h 以后,最晚的出现在 15 d 后。

3 讨论

目前,SIT 是唯一可以影响变应性疾病自然进

程的病因治疗,并可防止过敏性鼻炎发展成哮喘或其他新的过敏^[6]。自 2004 年丹麦 ALK 公司产品安脱达标准化尘螨变应原制剂引入中国开展 SIT 以来,其疗效及安全性成为近十年来国内研究的热点。我科于 2012 年 3 月开始使用安脱达标准化尘螨变应原制剂治疗 AR 患者,其疗效已得到证实^[7],但其安全性还在观察中。

不良反应发生率及严重程度是安脱达标准化尘螨变应原制剂 SIT 安全性的主要评价指标。不良反应的发生与使用过敏原的种类、纯度、剂量,进行治疗前的疾病严重程度、用药,以及给药途径等有关^[3];本研究发现,3 例伴特异性皮炎患者中有 1 例在注射第 28 针后 2 周皮炎湿疹较以前严重,似乎说明伴特异性皮炎患者更容易发生不良反应,有待进一步深入研究。本研究 386 例患者中出现全身不良反应 36 例,全身不良反应发生率(9.3%)明显低于曾雪妮等^[8]的研究,与韩虹等^[9]的研究结果相近,而显著高于符徵等^[10-12]的研究结果,但无一例患者发生过敏性休克(4 级),且只有 10 例患者出现大局部反应;通过及时对大局部反应患者局部冰敷后再热敷、注射前按时口服开瑞坦等抗过敏药,对全身不良反应患者局部使用皮炎药、嘱勿剧烈活动、口服开瑞坦等抗过敏药、给予万托林或普米克令舒等缓解支气管痉挛药物、注射肾上腺素、下次退一格注射或分两次间隔注射等针对性处理措施,42 例患者的不良反应症状均得到缓解或消失,并继续接受下一阶段的治疗。说明安脱达标准化尘螨变应原制剂免疫治疗总体是安全的,但在治疗过程中仍不可掉以轻心,应密切关注不良反应的发生,并由具备专业技能和临床经验的医护人员进行处理。对 3 种治疗方案不良反应的发生率进行比较,常规方案最高(21.1%),成人集群方案居次(11.9%),儿童集群方案最低(1.5%);提示应酌情推广应用儿童集群治疗方案,既可减少不良反应的发生,又能适当缩短疗程并减轻患者往返医院负担。统计还发现,不良反应大多发生在剂量递增阶段中后期及维持治疗阶段早期,此期剂量变化较大导致患者容易出现不良反应,提示应重点关注,如果在此过程中患者出现较严重的全身不良反应,应适时调整注射剂量。值得注意的是,尽管多数不良反应发生在注射后 30 min 内,但还有相当一部分不良反应发生在 24 h 以后甚至更晚的时间,然而国内鲜有报道,这可能与部分学者认为药品不良反应一般出现在 48 h 甚至 24 h 以内有关;根据国家最新《药品不良反应报告和监测管理办法》对药品不良反应的定义,并没有明确不良反应出现的时间早晚,而在临床观察中确实发现有些患者发生不良反应的时间较晚。以上提示一方面在注射后必须

(下转第 1876 页)

- tre; report of 351 surgical cases[J]. *J Laryngol Otol*, 2007,121:237-241.
- [7] RIX T E, SINHA P. Inadvertent parathyroid excision during thyroid surgery[J]. *Surgeon*, 2006, 4: 339-342.
- [8] WINGERT D J, FRIESEN S R, ILIOPOULOS J I, et al. Post-thyroidectomy hypocalcemia: incidence and risk factors[J]. *Am J Surg*, 1986, 152: 606-610.
- [9] 白云城, 程若川, 洪文娟, 等. 甲状腺淋巴示踪技术对甲状旁腺保护作用的研究[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2013, 48(9): 721-725.
- [10] 陈隽, 王家东. 甲状旁腺及其周围组织在^{99m}Tc-MIBI 引导的甲状旁腺切除术中放射性差异的研究[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2012, 47(9): 739-742.
- [11] ARAUJO FILHO V J, SILVA FILHO G B, BRANDÃO L G, et al. The importance of the ligation of the inferior thyroid artery in parathyroid function after subtotal thyroidectomy[J]. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*, 2000, 55: 113-120.
- [12] ROSATO L, AVENIA N, BERNANTE P, et al. Complications of thyroid surgery: analysis of a multicentric study on 14,934 patients operated on in Italy over 5 years[J]. *World J Sur*, 2004, 28: 271-276.
- [13] 安常明, 唐平章, 徐震纲, 等. 甲状旁腺素检测对甲状腺全切除后低钙症状的诊断价值[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2010, 45(3): 217-221.
- [14] ROH J L, PARK C I. Routine oral calcium and vitamin D supplements for prevention of hypocalcemia after total thyroidectomy[J]. *Am J Surg*, 2006, 192: 675-678.
- [15] JULIÁN M T, BALIBREA J M, GRANADA M L, et al. Intact parathyroid hormone measurement at 24 hours after thyroid surgery as predictor of parathyroid function at long term[J]. *Am J Surg*, 2013, 206: 783-789.
- [16] LAL G, ITUARTE P, KEBEBEW E, et al. Should total thyroidectomy become the preferred procedure for surgical management of Graves' disease [J]? *Thyroid*, 2005, 15: 569-574.
- [17] SALINGER E M, MOORE J T. Perioperative indicators of hypocalcemia in total thyroidectomy: the role of vitamin D and parathyroid hormone [J]. *Am J Surg*, 2013, 206: 876-882.
- [18] 卡力甫巴合提, 阿不都热依木艾则孜, 马高维亚赛力克, 等. 超声刀在甲状腺切除术中应用效果的 Meta 分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2013, 22(5): 601-607.
- [19] PISANU A, PODDA M, RECCIA I, et al. Systematic review with meta-analysis of prospective randomized trials comparing minimally invasive video-assisted thyroidectomy (MIVAT) and conventional thyroidectomy (CT)[J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2013, 398: 1057-1068.

(收稿日期: 2014-07-21)

(上接第 1872 页)

让患者在观察室观察至少 30 min, 另一方面应加强治疗后与患者的随访联系, 确保患者发生不良反应后及时得到处理, 防止并发症及严重后果的发生。

综上所述, 对 AR 患者使用安脱达标准化尘螨变应原制剂进行规范的特异性免疫治疗是一种安全有效的对因治疗方法, 严格掌握治疗流程并执行操作规范、同时采取针对性措施(如及时调整治疗方案、对症处理等)可减少不良反应的发生和发展。

参考文献

- [1] BROZEK J L, BAENA-CAGNANIC E, BONINI S, et al. Methodology for development of the allergic rhinitis and its impact on asthma guideline 2008 update [J]. *Allergy*, 2008, 63: 38-46.
- [2] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编委会, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科鼻科学组. 变应性鼻炎诊断和治疗指南(2009, 武夷山)[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2009, 44(12): 977-978.
- [3] 陈莉娜, 刘翰旻, 薛德厚, 等. 标准化屋尘螨变应原提取液治疗儿童支气管哮喘不良反应评估[J]. *现代预防医学*, 2011, 38(23): 4872-4873, 4878.
- [4] 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.
- [5] 孙臻峰, 孟晴红, 张佳, 等. 标准化尘螨变应原疫苗治疗变应性鼻炎的不良反应分析[J]. *中国临床药理学杂志*, 2009, 18(6): 371-372.
- [6] BOUSQUET J, LOCKEY R, MALLING H J. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1998, 102(4 Pt 1): 558-562.
- [7] 易华容, 刘远华, 叶菁. 尘螨变应原疫苗治疗变应性鼻炎的早期疗效观察[J]. *临床合理用药*, 2013, 6(4): 69-70.
- [8] 曾雪妮, 李靖, 鲜墨, 等. 皮下注射标准化屋尘螨变应原疫苗治疗支气管哮喘和(或)变应性鼻炎的速发不良反应[J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2013, 7(4): 357-363.
- [9] 韩虹, 陈少华, 邱前辉. 安脱达尘螨疫苗治疗变应性鼻炎的疗效及安全性评价[J]. *广东医学*, 2007, 28(6): 991-992.
- [10] 符微, 蔡飞, 孙亮, 等. 安脱达标准疫苗免疫治疗的安全性[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2009, 23(18): 856-857.
- [11] 邝立, 冯惠玲, 谢冰斌. 变应性鼻炎特异性免疫治疗疗效和依从性分析[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2012, 26(2): 56-58.
- [12] 刘军, 万静, 周意, 等. 安脱达标准化尘螨疫苗治疗变应性鼻炎的疗效和安全性评价[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2012, 26(11): 510-512.

(收稿日期: 2014-06-11)