

中国特异性免疫治疗的临床实践专家共识

李靖 孔维佳 林江涛 林小平 张罗 申昆玲 钟南山

变应性疾病的特异性免疫治疗已有上百年历史,在我国也有超过 50 年的历史,特异性免疫治疗能改变疾病的自然进程,只要选用正确的疫苗、严格掌握患者的适应证,特异性免疫治疗可显著改善过敏症状、减少药物的使用以及提高患者的生活质量^[1-4]。随着我国变应性疾病发病率的增高,医务工作者和患者对特异性免疫治疗的需求增加,各地区、各医院都自行开展了这一项目,但因缺少可参照的统一标准,规范化不足,在很大程度上是仅根据临床经验进行的,因此存在许多医疗安全隐患。基于特异性免疫治疗的特殊性和安全考虑,建立一套我国关于变应原特异性免疫治疗临床实践共同标准已迫在眉睫。本共识由我国变态反应领域工作的多位专家共同撰写,依据卫生部关于《综合医院医疗质量管理与控制指标(2011 年版)》以及《医疗质量安全事件报告暂行规定》有关内容并参考了各地医疗服务机构和患者的地方特殊情况。作者们认为这一临床共识应该得到普及,让所有从事变应原特异性免疫治疗的医务人员都能够知晓并且掌握。

一、特异性免疫治疗的定义

特异性免疫治疗是用逐渐增加剂量的变应原提取物对过敏患者进行反复接触,提高患者对此类变应原的耐受性,从而控制或减轻过敏症状的一种治疗方法。

二、确定变应原

在进行特异性免疫治疗之前进行病因的诊断是至关重要的。变应性疾病的变应原诊断包括体内、体外试验以及变应原特异性体内激发试验。体内试验主要是变应原皮肤点刺试验或皮内试验,若体内有致敏的肥大细胞,变应原与细胞膜上的 IgE 结合后激活肥大细胞释放血管活性物质使皮肤出现风团和红斑。体外试验是进行血清游离特异性或总 IgE 水平的测定。要仔细分析检测的变应原是否与临床症状密切相关,而鼻黏膜和支气管特异性变应原的激发试验则可确定吸入变应原的浓度和呼吸道症状以及气道阻力的关系,但该试验存在风险,只适用于研究^[5,6]。

三、皮下注射免疫治疗的规范化

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2012.03.002

作者单位:510120 呼吸疾病国家重点实验室 广州呼吸疾病研究所(李靖、钟南山);华中科技大学同济医学院附属协和医院耳鼻喉头颈外科(孔维佳);卫生部中日友好医院呼吸科(林江涛);沈阳军区总医院变态反应科(林小平);首都医科大学附属北京同仁医院耳鼻喉头颈外科(张罗);首都医科大学附属北京儿童医院(申昆玲)

通信作者:钟南山, Email: nanshan@vip.163.com

(一)适应证和禁忌证

1. 特异性免疫治疗的适应证:(1)患者症状与变应原接触的关系密切,且无法避免接触变应原;(2)患者的临床症状是由单一或少数变应原引起的;(3)症状持续时间延长或提前出现的季节性花粉症的患者;(4)变应性鼻炎的患者在变应原高峰季节出现下呼吸道症状;(5)使用抗组胺药物或中等量以上的吸入性皮质类固醇仍未控制症状的患者;(6)不愿意接受持续或长期药物治疗的患者;(7)药物治疗引起不良反应的患者。在考虑特异性免疫治疗之前要认真评估患者的疾病及其严重程度、变应原和疾病的关系、对症治疗的效果、疾病以及治疗的潜在危险因素、患者的心理健康状态及其对疾病和治疗措施的态度。一般来说特异性免疫治疗适用于 5~60 岁变应性鼻炎和支气管哮喘(简称哮喘)的患者,而对于食物过敏和变应性皮炎的疗效不佳。

2. 特异性免疫治疗的禁忌证:(1)严重的免疫系统疾病、心血管系统疾病、癌症以及慢性感染性疾病;(2)患者必须服用(包括表面吸收剂型) β -受体阻滞剂;(3)缺乏依从性以及严重心理障碍;(4)中~重度持续性哮喘、哮喘病情不稳定或急性发作期、FEV₁占预计值% < 70%的患者首先需进行充分的药物治疗;(5)至今没用证据显示特异性免疫治疗有致畸作用,但在剂量增加阶段,存在过敏性休克和流产等危险因素,因此在妊娠或计划受孕期间不主张开始特异性免疫治疗;如妊娠前已经接受治疗并耐受良好,则不必中断治疗。

(二)患者的知情权

在治疗开始前和治疗期间,要对患者进行教育,使其了解特异性免疫治疗的目的和过程以及可能出现的不良反应,强调对症治疗(尤其是在起始阶段)的重要性。特别教育患者在疫苗注射后的观察期间及时报告身体的反应,以增加安全性并最大程度地降低免疫治疗的风险。

特异性免疫治疗开始前必须让患者或患儿的监护人签署知情同意书,其中应包括特异性免疫治疗的原则、免疫治疗的疗程、可能出现的不良反应以及抢救措施、患者过敏史反应的告知,在出现不良反应时给予医师进行及时救治处理的授权并保证承担相应的费用。

(三)免疫治疗的机构与管理

免疫治疗的机构应由具备变态反应专科资质(或具备相关资格)的医生负责管理。为儿童进行特异性免疫治疗的医生需要掌握儿科的特殊知识。医护人员必须定期接受培训与知识更新,培训的内容应包括:(1)如何对病情进行评估(包括临床状况和呼吸峰值气流量的测定)以判断是否可

以开始或继续当次剂量的注射(对于年龄 < 15 岁的患者,家长必须参与这项评估);(2)在患者各自的“免疫治疗记录表”上记录其每次就诊的数据资料;(3)注射技术;(4)剂量调整;(5)严密观察患者的情况(包括儿童);(6)尽早发现不良反应的出现;(7)对出现不良反应的患者进行治疗和监测;(8)如何实施定期复查或疗效评估;(9)影响决定继续治疗或结束治疗的因素。

培训内容应重点包括处理严重不良反应的知识和技术。进行皮下免疫治疗时,必须有具备资格的医生在场,并为治疗负责。另外,现场应至少有一人以上能够对严重不良事件进行处理。免疫中心机构必须具备治疗和监测全身不良反应的必要设备,包括:(1)注射的肾上腺素(1 g/L);(2)注射或口服的抗组胺药、皮质类固醇和血管加压素;(3)注射器、注射针头、止血带和静脉输液器具;(4)静脉输液用液;(5)吸氧设备;(6)硅树脂面罩及人工通气设备;(7)血压监测设备(听诊器和血压计);(8)过敏反应病程和治疗的记录表。还应配备直接喉镜、心脏复律、气管切开和心内注射的设备,定期检查上述设备的有效期和使用状态,并且将检查记录存档,设备需放置在最易获取的地方。

(四) 变应原疫苗

为确保疫苗生物活性的一致,每批疫苗在投入临床使用前都要用标准检测方法在具有代表性的人群中进行皮肤试验、剂量反应试验或体外的免疫活性的检测,其结果要与标准样品进行比较以确保产品批次间的一致性,而且每批疫苗中主要变应原蛋白的含量也要保持一致^[7]。因此无论什么时候均应该选用安全性和有效性确定的、获得国家食品药品监督管理局许可证的合格的变应原产品。

(五) 注射技术

注射部位是上臂远端三分之一的外侧和前臂中三分之一的背侧。用拇指和食指捏起上臂三角肌下沿皮肤,在深部皮下进针,注射必须缓慢,注射 1 ml 大约需要 60 s,并应间断进行回抽动作,如每注射 0.2 ml 回抽一次,如果回抽到血液,应该停止注射,弃去血液污染的产品,观察患者 30 min。如果没有明显全身反应,可重新抽取剩余剂量的变应原产品再次注射。建议左右臂轮流注射。

(六) 剂量监测表

起始方案可采用常规的“每周注射一次”方法,亦可选择集群或快速免疫治疗法。儿童和成人变应原的注射量和时间间隔是相同的。起始治疗方案是尽快达到维持剂量和保证最大安全性之间的折中方案,应该根据患者的反应、注射时间间隔、季节或环境变应原暴露史等进行调整。根据世界卫生组织的指导性文件^[8-10],维持剂量通常是提出的纯化的主要致敏蛋白的每次注射剂量为 5 ~ 20 μg 或每年的累积注射剂量为 50 ~ 250 μg。最佳维持剂量是指获得最佳临床效果同时无任何严重不良反应时的个体化剂量。但一些患者每次注射的维持剂量不能达到推荐的最高剂量,这样就需要降低每次注射的剂量、缩短注射的间隔时间以保证每年的累积剂量在上述范围内。对于儿童,免疫治疗的变应原剂量

与儿童的年龄或体重无关^[8]。

(七) 安全管理条例

安全管理条例应该详细说明,医生与护士的职责要明确。日常安全管理条例包括:(1)肾上腺素的有效期和准备;(2)确认患者和相应治疗的变应原种类和剂量;(3)评估患者注射前的临床状况;(4)上次注射后的时间间隔;(5)前一次注射的反应记录;(6)相应变应原产品的质量(外观和有效期)。应将上述情况如实记录在患者免疫治疗记录表中,这是患者治疗过程和医疗安全的记载,具备法律效力。应该明确规定注射后对患者进行的观察项目(包括观察时间)。作为常规,每次注射后应该观察患者 30 min(如果出现全身反应,则应延长观察时间并作相应的处理)。应告知患者在观察期间不要离开诊室,一旦出现全身反应的早期征象,应立即告知工作人员。儿童必须有成人陪同。必须在患者离开诊室前评估并记录注射后的反应。应以书面形式告诉患者在离开诊室后如果出现过敏症状的恶化甚至全身迟发反应的处理方法(如抗过敏和哮喘等药物的使用),并且使患者在必要时能及时与中心人员取得联系。

(八) 剂量调整

非常规注射或调整注射剂量的具体原则包括:(1)患者注射前 3 d 出现临床状况;(2)上次注射至今的时间间隔超出规定范围;(3)上次注射时的全身和局部反应。

决定本次变应原的注射剂量前,应充分评估患者是否适合接受预定剂量的注射,这是避免全身不良作用发生的重要步骤,具体方案为:(1)最近 3 d,患者有呼吸道感染或其他重大疾病时,应推迟注射;(2)最近 3 d,患者过敏症状逐渐加重,或因变应原暴露需增加抗过敏药物的剂量时,应推迟注射;(3)患者的肺功能下降,最高呼气峰流速值 < 80% 个人最佳值时,应推迟注射。对于哮喘患者,每次注射前都必须测定肺功能(测定最高呼气峰流速即可);(4)如果注射间隔时间延长,需减少注射剂量,减少的量取决于时间延长的程度;(5)如果上次注射时出现全身反应,应减少该次注射的变应原剂量,减少的量取决于反应的严重程度,如果出现严重过敏反应和其他危及生命的反应,必须仔细评估是否继续进行皮下免疫治疗;(6)注射变应原应与注射其他传染性疾病的疫苗分开,至少间隔 1 周的时间。

要特别询问患者注射前是否服用了可能增加全身不良反应的发生或是使过敏反应更难以控制的药物(如 β-受体阻滞剂)。大量饮酒可以抑制组胺的转化酶——二胺氧化酶的产生从而增加全身反应发生的危险。

变应原季节(如春季或秋季花粉季节)不应开始进行免疫治疗,在免疫治疗过程中若遇到变应原季节时如果患者出现临床症状,也不应进行治疗。应在变应原季节减少变应原的注射剂量,但如果患者没有症状则不必减少剂量。对于出现症状的患者,则应推迟注射,而应加强对症治疗,患者在症状消除后也应减少变应原的剂量。

(九) 不良反应的处理

1. 局部不良反应:注射后经常出现局部肿胀,而这些局

部反应是注射前已经预料到的,若患者可以忍受,则不需特别治疗。有时在注射部位会出现皮下结节,尤其是在使用铝包被产品。大多数患者的皮下结节可在一段时间后自行消退。

2. 全身不良反应:全身不良反应是指在注射部位以外的器官出现症状。全身不良反应有多种表现,从打喷嚏到突发的过敏性休克甚至死亡。严重程度与出现症状的迅速程度有关。手掌、足跖和身体的有毛部位的瘙痒、迅速出现的红斑和荨麻疹、注射后数分钟发作的鼻炎或哮喘的症状常常会迅速发展为全身的过敏反应,需立刻治疗,不容拖延。

皮下免疫治疗引起全身不良反应的危险因素包括未控制的哮喘。不稳定性哮喘患者的不良反应的发生率高,可能与气道的高反应性密切相关。同时,患者在免疫治疗过程中还不断接触正在接受皮下注射的变应原,尤其是常年性变应原,如屋尘螨、粉尘螨以及宠物猫和狗。接触变应原可能引起亚临床哮喘而增加患者的敏感性。暴露于常年性变应原引起的持续炎症也可增加患者出现全身不良反应的风险。

全身不良反应可分为速发型全身不良反应(30 min 内发生)和迟发型全身不良反应(注射 30 min 之后发生)。

(十)免疫治疗的终止

(1)获得成功的临床疗效:经过 3~5 年的免疫治疗后,已没有症状或者症状已经大幅改善 1~2 年的患者;(2)无反应者:经过 1 年的维持治疗无效者;(3)过敏反应:在免疫治疗期间出现危及生命的严重不良反应者;(4)依从性欠佳者;(5)出现免疫治疗禁忌证者。

四、舌下免疫治疗的规范化

(一)适应证和禁忌证

舌下免疫治疗仅用于治疗证实为 IgE 介导且有临床相关疾病的患者,需要强调的是,应该使用有确切临床疗效和安全性资料的标准化变应原产品^[11]。舌下免疫治疗适用于:(1)变应性鼻结膜炎和哮喘的患者;(2)对桦树花粉、牧草花粉、豚草花粉、屋尘螨、粉尘螨等过敏的患者;(3)用抗过敏药物不能完全控制病情的患者;(4)进行皮下免疫治疗后出现全身严重不良反应的患者;(5)不愿意接受注射免疫治疗的患者。目前,舌下含服免疫治疗限于 5 岁以上的患者。

舌下免疫治疗的禁忌证与皮下免疫治疗的禁忌证相同。

(二)安全性

临床研究结果表明,舌下免疫治疗的全身性反应的发生率很低,而且没有发现危及生命的全身性反应。但有局部不良反应,主要包括嘴唇和舌下瘙痒、肿胀。这些反应出现的频率与剂量的增高成正比,但都较轻,可以忍受,不需药物治疗或因此调整剂量,而且随着继续治疗的进行一般都会自行消失。个别观察到荨麻疹和哮喘发作等全身不良反应,程度较轻且为自限性,而呈剂量依赖性和变应原依赖性。

舌下免疫治疗对儿童和成人而言都是可以耐受的。但是由于这一治疗是在家自行给药,尽管不良反应较轻,我们仍应该充分告知患者可能出现的主要全身或局部不良反应,

以及出现这些反应时该如何处理。

(三)操作流程

1. 注意事项:与皮下免疫治疗一样,在开始治疗前也应根据病史和相关的过敏原检查明确过敏原的诊断。由于本治疗方法是由患者自己在家进行,因此应该注意以下几点:(1)针对如何处理可能发生的不良反应,以书面形式对患者(或患儿家长)进行简单明了的指导;(2)变应原药物(片剂或滴剂)应放在儿童接触不到的安全处。

2. 给药方式和技巧:首先变应原疫苗的运输、贮藏和使用,应该遵照厂商的建议。服用疫苗前要清洗双手,应直接将适量的疫苗液体或片剂置于舌下含 2~3 min,然后吞下,最好避免同时服用其他药物;如果可能,最好每天在同一时刻服药。

3. 治疗时刻表和剂量调整:关于治疗时间表和剂量调整的科学资料很有限,目前在最佳起始方案和最大剂量方面都没有明确规定,常规的治疗应该遵照厂商的建议,但出现全身性不良反应时,建议调整剂量。如果出现下列情况时应推迟舌下免疫治疗:(1)出现口咽部感染;(2)有较大的口腔外科手术时;(3)急性胃肠炎;(4)哮喘加重;(5)最大呼气峰流速 < 80% 个人最佳值时;(6)皮下注射抗病毒的疫苗。

4. 不良反应的预防和处理:局部反应包括舌下口腔黏膜的瘙痒和肿胀以及胃肠道反应。一般这些症状都较轻,不需治疗而可以自行消退,如果出现较重的不适感时,应根据专科医生的意见进行处理。全身性反应的处理同皮下免疫治疗。

5. 患者资料记录表:由于该治疗是在家进行,因此有必要给患者一份出现不良反应时该如何处理的说明书,同样,患者应该准备一个治疗备忘录,记录服药的日期、剂量及不良反应,以便医生随访时对其进行评估。

6. 随访和停止治疗:对于接受舌下免疫治疗的患者应进行随访和检测,目的在于评价疗效和不良反应及其程度。由于是在家治疗,顺应性比皮下治疗更难监测,因此每年应该至少定期对患者进行 3 次随访,这点非常重要。

舌下治疗的停止:(1)在至少 3~5 年的治疗后,患者没有症状或连续 2 年仅出现轻微症状(与皮下治疗平行);(2)患者不能配合治疗;(3)出现任何类型的免疫治疗的禁忌证;(4)持续存在的难以耐受的局部不良反应;(5)反复出现全身反应;(6)治疗 2 年后没有临床疗效。

参 考 文 献

- [1] 王红玉,林小平,郝创利,等. 标准化屋尘螨疫苗免疫治疗对变应性支气管哮喘的疗效. 中华结核和呼吸杂志, 2006, 29: 679-687.
- [2] Getzschke PC, Hammarquist C, Burr M. House dust mite control measures in the management of asthma: meta-analysis. *BMJ*, 1998, 317:1105-1110.
- [3] Hedlin G, Graff-Lonnevig V, Heilborn H, et al. Immunotherapy with cat-and dog-dander extracts. V. Effects of 3 years of treatment. *J Allergy Clin Immunol*, 1991, 87:955-964.
- [4] Durham SR, Walker SM, Varga EM, et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med*, 1999,

341:468-475.

[5] 李靖. 支气管哮喘的特异性免疫治疗. 中华结核和呼吸杂志, 2007, 30:487-489.

[6] Maasch HJ, Wahl R. Preparation of human serum pools for allergen specific IgE: criteria for selection and reproducibility. *Arb Paul Ehrlich Inst Bundesamt Sera Impfstoffe Frankf A M*, 1988, (82):117-127.

[7] Nelson HS. The use of standardized extracts in allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*, 2000, 106:41-45.

[8] Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, et al. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy*, 2006, 61 Suppl 82:1-20.

[9] Canonica GW, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, et al. Recommendations for standardization of clinical trials with Allergen Specific Immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organization (WAO) taskforce. *Allergy*, 2007, 62:317-324.

[10] Bousquet J, Khaltsev 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). *Allergy*, 2008, 63 Suppl 86:8-160.

[11] Novembre E, Galli E, Landi F, et al. Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2004, 114: 851-857.

(收稿日期:2011-12-09)
(本文编辑:吕小东)

· 名词小词典 ·

正确使用迷走神经,副交感神经和胆碱能神经三个名词

何权瀛

临床上和期刊上常发现有些人将迷走神经、副交感神经和胆碱能神经混为一谈,互为混用,分不清三者之间的关系,故有必要加以澄清。

迷走神经为十二对颅神经之一,为混合神经,含有 4 种成分:(1)一般内脏运动纤维:主要分布到胸腹腔内脏器,控制平滑肌、心肌、腺体的活动。(2)特殊内脏运动纤维:支配软腭和咽喉肌肉。(3)一般内脏感觉神经:主要分布在胸腹腔内脏器,司内脏感觉。(4)一般躯体感觉纤维:分布到外耳道皮肤和脑膜。

迷走神经的一般内脏运动纤维在副交感神经节中交替。(1)迷走神经在颈部的分支:分为脑膜支、耳支、咽支、喉上神经(又分内外支)和心上支。(2)迷走神经在胸部的分支:①返神经:其分支喉下神经位于食管和气管之间的沟中,返神经又分出心下支入心丛以及至气管和食管小分支;②食道支;③支气管支:与交感神经分支在支气管前后共同构成肺丛,再分出细支至支气管和肺。(3)迷走神经在腹部的分支:沿食管下行的食道丛至食道下端聚为前索和后索,经食管裂孔入腹腔。

植物神经也是整个神经系统的一部分,又称自主神经。主要分布于内脏、平滑肌腺体。植物神经中含有内脏感觉和运动纤维。一般说植物神经主要是指内脏运动成分而言,将

其视为中枢神经调节内脏活动的传出通路。与躯体运动神经不同,植物神经主要支配平滑肌、心肌和腺体。此外,植物神经自脑和脊髓发出后,不能直接到达效应器,需要在周围植物神经中交替,节内神经元再发出轴突到达效应器。因此在内脏传出通路上又有节前纤维和节后纤维之分。

根据植物神经的形态、生理和药理特点,又可分为交感神经和副交感神经,二者各有中枢和外周之分。副交感神经的中枢部位位于中脑、桥脑、延髓和骶髓 2~4 节。副交感神经外周部分又有许多分支,其中自迷走神经背核发出的节前纤维,经迷走神经的分支分布到心、肺、食管、胃、肠、肝、胰及肾等脏器内的神经节。节后纤维终止于各器官的平滑肌和腺体。

在解剖组织学和药理学研究中,有人主张将植物神经纤维按其释放的递质进行分类。凡是神经末梢释放递质是乙酰胆碱的称为胆碱能纤维,释放递质为去甲肾上腺素及少量肾上腺素的称为去甲肾上腺素能纤维。依此分类,全部副交感神经的节后纤维、植物神经的节前纤维、小部分交感神经的节后纤维、运动神经都属于胆碱能神经。而大多数交感神经节后纤维都属于肾上腺能神经。

从以上的叙述中可以看出迷走神经、副交感神经和胆碱能神经三者之间既有联系,但又不能等同为一回事。

DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1001-0939. 2012. 03. 003

作者单位:100044 北京大学人民医院呼吸与危重症医学科

(收稿日期:2011-12-30)
(本文编辑:吕小东)