

论著·临床研究

经皮下特异性免疫治疗的支气管哮喘和/或过敏性鼻炎患儿全身不良反应观察及危险因素分析

廖旺 陈亮 白珺

(南方医科大学附属佛山市妇幼保健院儿科, 广东 佛山 528000)

[摘要] **目的** 分析皮下特异性免疫治疗(SCIT)治疗儿童支气管哮喘和/或变应性鼻炎的全身不良反应(SR)的发生情况及危险因素。**方法** 回顾性分析该院儿科收治的支气管哮喘和/或变应性鼻炎患儿198例为研究对象。根据所有患儿SCIT过程中SR和局部不良反应(LR)的发生情况,分为SR组($n=31$)及对照组(未发生SR及LR的患儿, $n=142$),采用logistic多因素回归分析对发生SR的危险因素进行分析。**结果** 在对198例患儿的8157次SCIT注射中,共有25(12.6%)例患儿发生31例次(0.38%)SR,其中I级SR 18例次(58%),II级SR 10例次(32%),III级SR 3例次(10%),无IV级SR。多因素logistic回归分析显示同时合并食物及吸入过敏原的多重过敏、尘螨sIgE 6级、总IgE 6级、既往LR发生史是SR的独立危险因素($P<0.05$)。**结论** SCIT治疗哮喘和/或过敏性鼻炎的SR发生率低,安全性良好。对同时合并食物及吸入过敏原的多重过敏、高敏状态(尘螨sIgE 6级、总IgE 6级)、既往局部不良反应发生史者需警惕SR发生。

[中国当代儿科杂志, 2020, 22(11): 1204-1208]

[关键词] 支气管哮喘;过敏性鼻炎;皮下特异性免疫治疗;全身不良反应;儿童

Systemic reactions to subcutaneous immunotherapy for bronchial asthma and/or allergic rhinitis in children and their risk factors

LIAO Wang, CHEN Liang, BAI Jun. Department of Pediatrics, Foshan Women and Children's Hospital Affiliated to Southern Medical University, Foshan, Guangdong 528000, China (Bai J, Email: junjun2125@126.com)

Abstract: Objective To investigate the incidence of systemic reactions (SR) to subcutaneous immunotherapy (SCIT) for bronchial asthma and/or allergic rhinitis in children and their risk factors. **Methods** A retrospective analysis was performed on 198 children with bronchial and/or allergic rhinitis. According to the presence or absence of SR and local reactions (LR) during SCIT, the patients were divided into two groups: SR (with SR and LR, $n=31$) and control (without SR or LR, $n=142$). A multivariate logistic regression analysis was used to determine the risk factors associated with SR. **Results** Among the 198 patients who received 8157 injections of SCIT, 25 (12.6%) experienced SR (31 times, 0.38%), including grade I SR (18 times, 58%), grade II SR (10 times, 32%), grade III SR (3 times, 10%), and no grade IV SR. The multivariate logistic regression analysis showed that multiple sensitization with both food and inhaled allergens, specific IgE to dust mites (grade 6), total IgE (grade 6), and a history of LR were independent risk factors for SR ($P<0.05$). **Conclusions** SCIT is a safe treatment for bronchial asthma and/or allergic rhinitis in children, with a low incidence of SR. Children with multiple sensitization with both food and inhaled allergens, a hypersensitive state (specific IgE to dust mites, grade 6; total IgE, grade 6), and a history of LR have an increased risk of SR to SCIT.

[Chin J Contemp Pediatr, 2020, 22(11): 1204-1208]

Key words: Bronchial asthma; Allergic rhinitis; Subcutaneous immunotherapy; Systemic reaction; Child

儿童过敏性鼻炎和支气管哮喘是临床上最常见的呼吸道过敏性疾病,其病程长、易反复,严重影响儿童的身心健康,给患儿家庭及社会带来

巨大的精神和经济负担。在以控制为目标的药物治疗基础上,结合变应原特异性免疫治疗已成为目前治疗呼吸道过敏性疾病的一线治疗方案^[1]。变

[收稿日期] 2020-05-14; [接受日期] 2020-09-27

[作者简介] 廖旺,女,硕士,主治医师。

[通信作者] 白珺,女,副主任医师。Email: junjun2125@126.com。

应原特异性免疫治疗是唯一可改变过敏性疾病自然进程的对因疗法,通过逐渐增加变应原免疫治疗剂量,诱导患儿对过敏原产生免疫耐受从而达到根治^[2]。皮下特异性免疫治疗(SCIT)是其中常用的一种方式。目前SCIT治疗儿童过敏性鼻炎、哮喘的有效性得到广泛认可^[3]。但不良反应尤其是全身不良反应的存在,在一定程度上限制了SCIT在儿科的临床应用。有研究表明儿童SCIT治疗中全身不良反应明显高于成人^[4],但缺乏聚焦于儿童过敏人群SCIT的危险因素分析。因此,本研究回顾性总结我院支气管哮喘和/或过敏性鼻炎患儿在接受SCIT过程中发生的全身不良反应情况,并探讨导致全身不良反应的危险因素,为SCIT在儿童呼吸道过敏性疾病中的治疗积累经验。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2015年4月至2018年1月在南方医科大学附属佛山市妇幼保健院儿科免疫中心门诊就诊的哮喘和/或变应性鼻炎患儿198例为研究对象。纳入标准:(1)诊断为轻中度哮喘和/或中重度持续性变应性鼻炎。哮喘诊断标准参照中华医学会儿科学分会呼吸学组修订的《儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016年版)》^[5]:①反复发作喘息、咳嗽、气促、胸闷,多与接触变应原、冷空气等有关;②发作时在双肺可闻及散在或弥漫性、以呼吸相为主的哮鸣音,呼气相延长;③抗哮喘药物诊断性治疗有效;④排除其他原因引起的喘息、咳嗽、气促、胸闷;⑤支气管舒张试验阳性和/或支气管激发试验阳性和/或呼气峰流速(PEF)每日变异率(连续监测1~2周) $\geq 20\%$;符合第1~4条或第4、5条者,可诊断为哮喘。病情严重程度分级依据达到哮喘控制所需的治疗级别进行,其中轻度哮喘是指在规范治疗3~6个月后,通过第1级或第2级治疗可以得到良好控制;中度哮喘是指在规范治疗3~6个月后,通过第3级治疗可以得到良好控制。中重度持续性变应性鼻炎以喷嚏、清水样涕、鼻塞为主要表现,症状表现 ≥ 4 d/周,且持续4周;症状较重或严重,对生活质量产生明显影响^[6]。

(2)变应原皮肤点刺试验(SPT)和血清特异性

IgE(sIgE)检测确诊屋尘螨为主要变应原:SPT屋尘螨++以上,sIgE水平 ≥ 2 级;多种过敏必须以屋尘螨为主要过敏原。(3)临床症状与尘螨暴露具有相关性。排除标准:(1)除外变态反应的自身免疫性疾病、精神疾病、心肝肾疾病;(2)哮喘急性发作期;(3)适当药物治疗后第1秒用力呼气容积仍不能达70%预计值;(4)对尘螨提取液不能耐受的患儿。该研究已通过南方医科大学附属佛山市妇幼保健院医学伦理委员会批准(FSFY-MEC-2020-064)。所有患儿在接受SCIT前均已由其家长签署知情同意书。

1.2 标准化SCIT方法

应用标准化螨变应原提取物注射液(708粉尘螨50%和725屋尘螨50%混合制剂,阿罗格,德国默克雪兰诺公司)对患儿进行SCIT。以上臂远端1/3外行皮下注射,左右上臂轮流注射。

注射液根据浓度不同将其分为1号瓶(50 TU/mL)、2号瓶(500 TU/mL)、3号瓶(5000 TU/mL)。按照制造商提供的常规时间表进行:初始阶段按从1号瓶0.1 mL起始注射,1次/周,每周增加1次剂量,直至最大剂量,依次为1号瓶0.1 mL、0.2 mL、0.4 mL、0.8 mL,2号瓶0.1 mL、0.2 mL、0.4 mL、0.8 mL,3号瓶0.1 mL、0.2 mL、0.4 mL、0.6 mL、0.8 mL、1 mL、1 mL。维持阶段在开始时,每两周1次,分别取3号瓶注射液以0.5 mL、0.75 mL、1 mL进行注射;最后取3号瓶注射液1 mL,每4~6周注射1次,直至治疗结束。疗程3~5年。

整个治疗过程均在本院免疫治疗中心进行,由统一培训的专科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、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1 h口服氯雷他定,注射后需留观至少30 min,并记录不良反应,离开前重新进行临床症状、PEF评估。发生不良反应时详细记录不良反应的主要症状、体征、持续时间、治疗处理、转归情况、发生反应阶段及药物浓度剂量等。

1.3 不良反应判断

按照欧洲变态反应和临床免疫学会制定的标准^[7]对不良反应进行判断。局部不良反应(local reaction, LR)指注射部位出现局部皮肤瘙痒、红晕、肿胀、硬结、坏死等表现。全身不良反应(systemic

reaction, SR)分为5级,0级:无症状或症状与免疫治疗无关;I级:轻度SR,包括局部荨麻疹、鼻炎或轻度哮喘(PEF较基线下降<20%);II级:中度SR,发生缓慢(>15 min),出现全身荨麻疹和/或中度哮喘(PEF较基线下降<40%);III级:严重(非致命)SR,发生迅速(<15 min),出现全身荨麻疹、血管性水肿或严重哮喘(PEF较基线下降>40%);IV级:过敏性休克,迅速出现全身瘙痒、潮红、红斑、全身荨麻疹、喘鸣(血管性水肿)、哮喘发作、低血压休克等。

1.4 危险因素采集

从病史中采集可能与全身不良反应相关的危险因素:年龄、性别、诊断、血清过敏原检测及SPT结果、是否有局部不良反应史、SR发生阶段及药物浓度剂量。

1.5 统计学分析

应用SPSS 22.0统计软件对数据进行统计学分析,正态分布计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组资料比较采用两独立样本的t检验。计数资料采用例数或百分率(%)表示,两组资料比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法。采用logistic多因素回归分析对发生SR的危险因素进行分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

共纳入患儿198例,注射次数共8157次(初始阶段累计注射3168次、维持阶段累计注射4989次),其中男120例(60.6%),女78例(39.4%),平均年龄(87 ± 27)个月。疾病分类:38例(38/198, 19.2%)为持续性变应性鼻炎患儿,42例(42/198, 21.2%)为哮喘患儿,118例(118/198, 59.6%)为持续性变应性鼻炎合并哮喘患儿。所有患儿均至少完成1年以上治疗。

2.2 全身不良反应发生情况及处理

25例患儿(25/198, 12.6%)共发生31例次(31/8157, 0.38%)SR,其中22例发生1次,3例发生2次及以上。31例次的SR均为速发型(30 min以内)。I级SR 18例次(18/31, 58%),主要表现为局部荨麻疹(主要分布在颈部、胸前区),偶有咳嗽,给予口服抗组胺药均能缓解。

II级SR 10例次(10/31, 32%),主要表现为注射15 min后出现全身荨麻疹,以及中度哮喘(咳嗽、气促、胸闷、喘息,PEF下降20%~40%),采用坐位,给予口服抗组胺药、雾化吸入沙丁胺醇。III级SR 3例次(3/31, 10%),主要表现为注射15 min内出现全身荨麻疹,以及严重哮喘(咳嗽、气促、胸闷、喘息,PEF下降超过40%),采用坐位,给予吸氧、口服抗组胺药、雾化吸入沙丁胺醇,必要时肌肉注射肾上腺素。无IV级SR病例。

45例(45/198, 22.7%)患儿共发生104例次(104/8157, 1.27%)LR。LR以在注射部位出现局部红晕、硬结、风团为主要表现。97.1%(101/104)发生在SCIT 30 min内,仅3例次出现在SCIT 30 min后。LR一般24 h内自行消退,不影响治疗,可予局部冷敷,无需特殊处理。当局部皮丘直径大于4 cm,伴发红、瘙痒、伪足,立即于注射部位近段扎止血带,口服抗组胺药,并在注射部位周围封闭注射肾上腺素。如果连续发生LR,提示剂量过大,予封闭半量注射并予局部对症处理。

2.3 不同变应原剂量下不良反应发生情况

不良反应分布于SCIT的各个阶段,初始阶段剂量缓慢上升阶段(5~400 TU)、初始阶段剂量快速上升阶段(500~5000 TU)、维持阶段(2500~5000 TU)的SR发生率分别为0.06%、0.83%、0.34%,LR发生率分别为0.50%、1.91%、1.32%。SR及LR均在初始阶段剂量快速上升阶段发生率高。见表1。

2.4 LR与SR的关系

根据是否发生SR,将患儿分为SR阳性组($n=25$)和SR阴性组($n=173$)。SR阳性组曾出现LR的比例为56.0%(14/25),SR阴性组出现LR的比例为17.9%(31/173),差异有统计学意义($\chi^2=18.03, P < 0.001$)。

表1 不同变应原剂量下发生不良反应的次数的分布

[例(%)]

变应原剂量	n	全身不良 反应	局部不良 反应	未发生不良 反应
初始阶段				
剂量缓慢上升阶段	1598	1(0.06)	8(0.50)	1589(99.44)
剂量快速上升阶段	1570	13(0.83)	30(1.91)	1527(97.26)
维持阶段	4989	17(0.34)	66(1.32)	4906(98.34)
χ^2 值		12.780	12.746	23.037
P值		0.002	0.002	<0.001

2.5 SR发生的单因素分析

将患儿分为SR组($n=25$)及对照组(未发生SR及LR的患儿, $n=142$),分析患儿致敏状态与SR的关系。SR组合并多重过敏原、尘螨sIgE 6级、总IgE 6级发生率明显高于对照组($P<0.05$)。进一步分析合并致敏原种类发现,SR组同时合并吸入及食物过敏原者比例较对照组明显升高($P<0.05$)。SR组与对照组患儿年龄、性别,以及合并哮喘、既往湿疹病史及过敏性疾病家族史阳性率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

2.6 SR的独立危险因素分析

将以上单因素分析中差异有统计学意义的变量纳入多因素logistic回归分析,结果显示:同时合并吸入及食物过敏原的多重过敏状态、高致敏状态(尘螨sIgE6级、总IgE6级)、LR发生史是发生SR的独立危险因素($P<0.05$)。见表3。

表2 SR组与对照组临床特征比较

项目	对照组 ($n=142$)	SR组 ($n=25$)	χ^2/t 值	P值
年龄($\bar{x} \pm s$,月)	87 ± 28	91 ± 26	0.646	0.519
性别(男/女,例)	81/61	18/7	1.970	0.160
合并哮喘[例(%)]	111(78.2)	21(84.0)	0.155	0.694
过敏性疾病家族史[例(%)]	84(59.2)	14(56.0)	0.087	0.768
既往湿疹病史[例(%)]	85(59.9)	15(60.0)	0.0002	0.989
总IgE[例(%)]				
6级	96(67.6)	24(96.0)	8.475	0.003
<6级	46(32.4)	1(4.0)		
尘螨sIgE[例(%)]				
6级	29(20.4)	10(40.0)	4.552	0.032
<6级	113(79.6)	15(60.0)		
多重过敏[例(%)]	38(26.8)	12(48.0)	4.572	0.033
合并其他吸入过敏原	15(10.6)	3(12.0)	0.012	0.912
合并其他食物过敏原	14(9.9)	4(16.0)	0.729	0.393
同时合并食物及吸入过敏原	9(6.3)	5(20.0)	5.166	0.023

表3 SR独立危险因素logistic回归分析

危险因素	B	Wald χ^2	P	OR	95%CI
多重过敏(同时合并吸入及食物过敏原)	1.30	4.63	0.031	3.69	1.12~12.14
尘螨sIgE 6级	0.96	4.34	0.037	2.60	1.06~6.38
总IgE 6级	2.44	5.56	0.018	11.50	1.51~87.65
局部不良反应发生史	1.76	15.50	<0.001	5.83	2.41~14.06

3 讨论

本研究结果显示22.7%的患儿发生LR,占注射次数比例为1.27%;12.6%的患儿发生SR,占注射次数比例为0.38%。由于目标人群、疾病、治疗方案的差异,既往有关不良反应的数据不尽相同。Tophof等^[8]研究显示SCIT过程中发现75.2%的患儿发生了LR(占注射次数的31.1%),9.3%的患儿发生SR(占注射次数的0.9%)。该研究LR发生率高,考虑与该研究为多中心前瞻性队列研究,过敏原提取物类型多样,皮肤点刺液佐剂、治疗方式多样,纳入疾病多样等有关。冯仙等^[9]报道205例过敏性鼻炎和/或哮喘的患者行SCIT过程中有36例(17.56%)患者出现107针次(2.29%)的SR。Liu等^[10]对429例儿童哮喘患儿SCIT过程中有67例(15.62%)的患儿发生328次(2.59%)SR。可见,本研究中SR发生率(0.38%)处于低水平,经过常规治疗后均得

到有效缓解,且无过敏性休克的发生。美国最新的SCIT安全性报告中指出0.7%的患者出现0.15%针次的非致命SR,大约有0.005%的患者(1/160000注射次数)发生危及生命的IV级过敏反应^[11]。这些结果证实了SCIT在儿童中良好的安全性,同时也提示我们其仍存在潜在风险,值得重视。

SCIT作用机制为机体暴露于显著增高浓度的过敏原,通过各种途径诱导免疫耐受,包括阻碍树突状细胞成熟;诱导Th0细胞向Treg、Th1细胞转化,抑制Th2细胞相关的免疫反应;诱导B淋巴细胞产生阻断型IgG4抗体^[12]。不良反应的发生机制为过敏原进入体内,炎性细胞表面的sIgE抗体识别抗原,诱导炎性细胞脱颗粒,释放炎性介质,引起靶器官及黏膜的炎性反应(包括LR及SR)^[13]。那么儿童呼吸道过敏疾病患儿具有哪些高危因素会增加SR发生风险。

国内研究中尚缺乏患儿致敏状态(多重致敏、高致敏状态)与SR发生风险的报道。国外文献中

也存在争议。本研究发现患儿致敏状态,包括多重致敏(同时合并吸入及食物过敏原)、高致敏状态(sIgE6级及总IgE6级)为过敏性鼻炎、哮喘患儿行尘螨SCIT发生SR的独立危险因素,相应增加SR风险分别约为3.69倍、2.60倍、11.50倍。Dong等^[14]研究发现高致敏状态(SPT3+/4+、sIgE ≥ 17.5 KUA/L)增加SR发生率,但是多重致敏与单一致敏两组SR发生率无明显差异。然而,来自土耳其的研究表明合并多重致敏患儿SR发生率明显升高^[15]。Sani等^[16]回顾性分析了发现有食物过敏史的患者发生SR的风险大。本研究发现同时合并食物及吸入过敏原阳性的多重致敏会增加患儿SR的风险。我们推测可能与以下因素有关:食物与吸入过敏原之间存在交叉反应,当高浓度过敏原结合肥大细胞和嗜碱性粒细胞上相邻表面IgE,在几秒钟或几分钟内触发预先形成的介质释放,导致过敏反应^[17]。

此外,本研究显示具有LR史患儿SR风险增加5.83倍。国内外对LR能否预测SR存在争议。Kartal等^[18]发现较大的LR(LLR)是SR的危险因素,仅发生1次LR的患者发生SR的频率增加。Dong等^[14]研究有相反的意见,即LLR不能预测下一次注射的SR,不需要进行调整以防止随后发生SR。LR与Th2细胞和嗜酸性粒细胞的募集并激活有关,当重新注入高浓度过敏原时,有LR史的儿童更可能引起Th2细胞活化,导致SR。

综上所述,SCIT在儿童哮喘、过敏性鼻炎患儿中具有很好的耐受性。在SCIT过程中,必须严格按照规范操作,高度重视SR,尤其对于具有SR危险因素的患儿(同时合并吸入及食物过敏原的多重过敏、高致敏状态、LR发生史)。本研究的局限性在于为回顾性及单中心研究,且由于实验室条件限制无法获得IgE的临界值用来预测SR。对于SCIT的高危因素,需要进一步进行前瞻性的研究以确认关联。

[参 考 文 献]

- [1] 向莉,赵京,鲍一笑,等. 儿童气道过敏性疾病螨特异性免疫治疗专家共识[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(16): 1215-1223.
- [2] Tang RB. House dust mite-specific immunotherapy alters the natural course of atopic march[J]. J Chin Med Assoc, 2020, 83(2): 109-112.
- [3] Jutel M, Brüggjenjürgen B, Richter H, et al. Real-world evidence of subcutaneous allergoid immunotherapy in house dust mite-induced allergic rhinitis and asthma[J]. Allergy, 2020, 75(8): 2046-2054.
- [4] Lim CE, Sison CP, Ponda P. Comparison of pediatric and adult systemic reactions to subcutaneous immunotherapy[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2017, 5(5): 1241-1247.e2.
- [5] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016年版)[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(3): 167-181.
- [6] 中国医师协会儿科医师分会儿童耳鼻喉咽喉专业委员会. 儿童过敏性鼻炎诊疗——临床实践指南[J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(3): 169-175.
- [7] Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, et al. Standards for practical allergen-specific immunotherapy[J]. Allergy, 2006, 61(Suppl 82): 1-20.
- [8] Tophof MA, Hermanns A, Adelt T, et al. Side effects during subcutaneous immunotherapy in children with allergic diseases[J]. Pediatr Allergy Immunol, 2018, 29(3): 267-274.
- [9] 冯仙,刘琢扶,顾泓,等. 变应性鼻炎患者皮下特异性免疫治疗的全身不良反应情况分析[J]. 中国耳鼻喉科杂志, 2019, 19(4): 262-266.
- [10] Liu JL, Ning WX, Li SX, et al. The safety profile of subcutaneous allergen immunotherapy in children with asthma in Hangzhou, East China[J]. Allergol Immunopathol (Madr), 2017, 45(6): 541-548.
- [11] Bernstein DI, Epstein TEG. Safety of allergen immunotherapy in North America from 2008-2017: lessons learned from the ACAAI/AAAAI national surveillance study of adverse reactions to allergen immunotherapy[J]. Allergy Asthma Proc, 2020, 41(2): 108-111.
- [12] van de Veen W, Wirz OF, Globinska A, et al. Novel mechanisms in immune tolerance to allergens during natural allergen exposure and allergen-specific immunotherapy[J]. Curr Opin Immunol, 2017, 48: 74-81.
- [13] 中国过敏性鼻炎研究协作组. 过敏性鼻炎皮下免疫治疗的安全性[J]. 中国耳鼻喉头颈外科, 2017, 24(1): 1-14.
- [14] Dong X, Huang N, Li W, et al. Systemic reactions to dust mite subcutaneous immunotherapy: a 3-year follow-up study[J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2016, 8(5): 421-427.
- [15] Nacaroglu HT, Erdem SB, Sumer O, et al. Local and systemic reactions to subcutaneous allergen immunotherapy: ten years' experience in a pediatric clinic[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2016, 116(4): 349-353.
- [16] Sani S, Gupta R, Fonacier L, et al. Risk stratification of systemic reactions to subcutaneous immunotherapy: a retrospective study[J]. Allergy Asthma Proc, 2019, 40(5): 338-342.
- [17] Wahn U, Matricardi PM, Bieber T, et al. Food allergy in EAACI journals (2016)[J]. Pediatr Allergy Immunol, 2017, 28(8): 825-830.
- [18] Kartal O, Gulec M, Caliskaner Z, et al. Safety of subcutaneous immunotherapy with inhalant allergen extracts: a single-center 30-year experience from Turkey[J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2015, 37(3): 280-286.

(本文编辑: 万静)