

* 本书获“国家‘十二五’科技支持计划”项目基金支持 *

BEIJING XIEHE YIYUAN BIANYINGYUAN ZHIJI
YINGYONG ZHINAN

北京协和医院变应原制剂 应用指南

尹 佳◎主编



中国协和医科大学出版社

本书获“国家‘十二五’科技支持计划”项目基金支持

北京协和医院

变应原制剂应用指南

主 编 尹 佳
编 者 尹 佳 王良录 李 宏 孙劲旅
支玉香 文利平 顾建青 关 凯
汤 蕊 王瑞琦 马仕坤 张 伟
周俊雄

 中国协和医科大学出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

北京协和医院变应原制剂应用指南 / 尹佳主编. —北京: 中国协和医科大学出版社, 2013. 8

ISBN 978-7-81136-885-7

I. ①北… II. ①尹… III. ①变应原-制剂-北京市-指南 IV. ①S852.5-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2013) 第 133248 号

北京协和医院变应原制剂应用指南

主 编: 尹 佳
责任编辑: 韩 鹏

出版发行: 中国协和医科大学出版社
(北京东单三条九号 邮编 100730 电话 65260378)

网 址: www.pumcp.com
经 销: 新华书店总店北京发行所
印 刷: 北京佳艺恒彩印刷有限公司

开 本: 700×1000 1/16 开
印 张: 11.25
字 数: 130 千字
版 次: 2014 年 5 月第 1 版 2014 年 5 月第 1 次印刷
印 数: 1—4000
定 价: 48.00 元

ISBN 978-7-81136-885-7

(凡购本书,如有缺页、倒页、脱页及其他质量问题,由本社发行部调换)

前 言

北京协和医院变态反应科是中国临床变态反应学的发源地和摇篮。1956年5月1日，中国第一个变态反应科在北京协和医院正式创建，至今已经58年。

北京协和医院变态反应科在国内最早将变应原制剂用于诊断和治疗过敏性疾病。50年前，叶世泰等变态反应科的前辈们用4种美国变应原制剂诊断中国患者未发现阳性反应；根据疑似患者临床特点经过缜密的环境调查、花粉曝片、皮肤试验和鼻黏膜激发试验，最终证实蒿属花粉是中国北方地区诱发夏秋季过敏性鼻炎和哮喘的重要花粉。

从蒿属花粉变应原制剂开始，北京协和医院在国内率先研制变应原诊断和免疫治疗制剂，并将其应用于临床。老主任叶世泰教授认为：“变态反应疾病的发生依据病人所处环境不同，各国各地物产、气候、生活习惯及地理环境的不同而变化。中国人的变应原与国外的不尽相同，因此，变应原的生产和研究应该立足于国内，不宜照搬西方，越是中国的，越是世界的。”在他的领导下，北京协和医院从最早的4种变应原制剂做起，至今已拥有200余种具有我国特色的变应原制品。2001年以后，变态反应科将变应原生产正式移交给北京协和医院开发公司和新华联协和药业有限责任公司，专注于变应原制剂的基础与临床研究。

变应原制剂是变态反应临床诊断和治疗的主要药剂，北京协和医院变应原制剂40余年来在全国变态反应临床得到广泛应用，长期的医疗实践证明，协和变应原制剂安全、有效，深受使用单位和病人的信赖，也支撑着全国变态反应学科的发展，受益者达千万以上。

有效安全的变应原特异性体内诊断（皮肤试验）和免疫治疗，离不开变应原制剂在研制、配制、保存、医院临床应用及患者使用等各个环节的严格质控和管理。

2 北京协和医院变应原制剂应用指南

为方便全国各使用单位的临床医生和进行免疫治疗的患者了解协和变应原制剂临床应用原则和操作规程，我们特编写此书。本书详细描述了皮内试验、点刺试验和免疫治疗的操作规程及指南，夏秋季花粉、春季花粉、尘螨、霉菌、猫毛皮屑、狗毛皮屑等变应原制剂的使用方法和注意事项，出现不良反应后的处理流程及规范，免疫治疗过程中呼气峰流速监测的方法和各种常见吸入变应原的避免方法。希望本书对使用协和变应原注射制剂的各级临床医生和患者能起到指导作用。

尹 佳

2014年5月1日

于北京协和医院

目 录

第一章 变应原注射液临床应用标准操作规程	(1)
第一节 变应原注射液皮下注射免疫治疗常规	(3)
第二节 变应原皮肤试验操作指南	(17)
第三节 严重过敏反应处理常规	(22)
第四节 重症哮喘处理常规	(25)
第五节 免疫治疗药物配制操作指南	(26)
第二章 变应原注射液 (剂) 使用说明书	(29)
第一节 通用说明	(31)
第二节 户尘螨变应原注射剂	(40)
第三节 大籽蒿花粉变应原注射液	(49)
第四节 葎草花粉变应原注射剂	(58)
第五节 圆柏花粉变应原注射剂	(67)
第六节 英国梧桐花粉变应原注射剂	(76)
第七节 洋白蜡花粉变应原注射剂	(85)
第八节 猫毛皮屑变应原注射剂	(94)
第九节 狗毛皮屑变应原注射剂	(103)
第十节 枝状枝孢变应原注射剂	(112)
第十一节 链格孢变应原注射剂	(121)
第三章 常见吸入变应原避免措施	(135)
第一节 如何控制尘螨	(137)
第二节 如何控制霉菌	(140)
第三节 如何预防花粉过敏	(144)

第四节 如何预防宠物过敏	(151)
第四章 附录	(153)
1. 如何记录哮喘日记及监测峰流速	(155)
2. 15 岁以上人群呼气峰流速正常参考值	(161)
3. 儿童呼气峰流速正常参考值	(163)
4. 免疫治疗知情同意书	(164)
5. 变应原注射剂皮肤试验知情同意书	(168)
6. 变应原免疫治疗执行情况记录表	(172)

A grayscale photograph of a laboratory setting, showing various pieces of glassware and equipment. The image is somewhat faded and serves as a background for the text.

第一章

变应原注射液临床应用 标准操作规程

第一节 变应原注射液皮下注射免疫治疗常规

一、建立本常规的目的

1. 建立有质量保证的变应原特异性免疫治疗日常诊疗常规。
2. 规范免疫治疗变应原的选择。
3. 规范免疫治疗起始治疗阶段和维持阶段剂量调整的方法。
4. 通过规范使用流程和操作方法，患者和医务人员在开始治疗和维持治疗过程中有信心和安全感，保证免疫治疗过程的安全。
5. 为病历书写及治疗结果的追踪随访提供指导。

二、为什么要进行变应原特异性免疫治疗

变应原特异性免疫治疗是过敏性疾病特有的病因治疗方法，1998年世界变态反应组织发布的指导性文件充分肯定其疗效并指出“变应原特异性免疫治疗是目前除避免接触变应原外能够影响过敏性疾病自然进程的唯一治疗手段”。

1. 免疫治疗的定义

对某些I型变态反应疾病，在确定患者致敏变应原后，用逐渐增加该变应原提取液剂量的方法长时间给予皮下注射，提高患者对该致敏变应原的耐受能力，使患者再次接触该致敏变应原后，症状减轻甚至不出现症状，称为变应原特异性免疫治疗，简称免疫治疗。免疫治疗不仅可以缓解症状，亦可通过作用于变态反应的病理生理机制进而影响疾病的自然进程。免疫治疗是除避免接触变应原外唯一有效的病因治疗方法。过去曾将免疫治疗称为脱敏治疗或减敏治疗。

2. 免疫治疗的目的

免疫治疗的目的是降低患者对致病变应原的敏感度，从而减轻或消除症状；减少或免除对症治疗药物的使用及由此类药物带来的不良反应，降低总治疗费

用；阻断由过敏性鼻炎发展为哮喘；预防出现新的致敏变应原；停药后能够长时间维持疗效。

三、过敏性疾病特异性治疗方案

过敏性疾病的治疗方案包括避免接触变应原、药物治疗、变应原特异性免疫治疗及患者教育。选择最佳的组合方案可以提高过敏性疾病的临床疗效。通常避免接触变应原是首选治疗方法，有助于减少其他治疗的需要。第二步是药物治疗以缓解病情。对于需要常规药物治疗的患者，尽管很多药物疗效显著，且无明显副作用，但药物治疗仅是对症治疗停药后症状仍会发作，只有免疫治疗才是能够改变过敏性疾病自然进程的唯一对因治疗方法。选择合适的变应原产品及相应的适应证，变应原特异性免疫治疗能显著缓解过敏性疾病的严重程度和进程，减少对对症治疗药物的应用并提高患者的生活质量。由于变应原特异性免疫治疗是一种改变过敏性疾病发展过程的对因疗法，因此应该尽早应用，以防止受累器官发生不可逆性损伤。

四、皮下注射免疫治疗的有效性和安全性

已证实免疫治疗对患有 IgE 介导，如牧草花粉、桦树花粉、豚草花粉、蒿花粉、猫毛、尘螨（屋尘螨及粉尘螨）等诱发的过敏性鼻炎和（或）过敏性哮喘患者具有肯定的临床疗效及安全性。从 1980 年到 2005 年之间，已有 75 份关于皮下注射免疫治疗的双盲、安慰剂对照研究文献发表，证实皮下注射免疫治疗具有减轻临床症状及用药积分的疗效。这 75 份研究文献中有 15 份的受试者是儿童。一些研究表明免疫治疗具有长期疗效，Durham 等在免疫治疗停药后的双盲、安慰剂对照研究中证明特异性变应原免疫治疗停药后具有长期疗效。关于皮下注射免疫治疗可预防新过敏症发生的作用，已有三项针对单一变应原患者的非随机性临床试验研究。Purello-D'Ambrosio 负责的一项开放回顾研究中，对 7182 例接受皮下免疫治疗的单一变应原患者（对不同的变应原）进行了 4 年的免疫治疗及停止治疗后 3 年的随访调查，对相应的 1214 例对照组患者也随访了 7 年。对照组和免疫治疗组在治疗后 3 年随访期间，新变应原致敏的发生率分别是 68% 和 24%，而 7 年随访期的发生率则分别为 72% 和 28%，两组间差异均具有显著的临

床及统计学意义。Pajno 等对仅对屋尘螨过敏的 75 名接受皮下免疫治疗的儿童和 63 名具有可比性的药物治疗对照组儿童进行了长达 6 年的随访，74% 接受皮下免疫治疗的儿童仍仅对屋尘螨过敏（单一过敏），而对照组该比率仅为 33%。

皮下免疫治疗可以防止鼻炎发展成哮喘。一项在儿童中进行的多中心研究发现，免疫治疗能降低过敏性鼻炎发展至哮喘的概率。将桦树和牧草花粉过敏的儿童及无症状的下气道高反应儿童随机分为免疫治疗组和药物治疗组。治疗 3 年后，免疫治疗组的儿童哮喘发病率显著降低（24%），而药物治疗组的哮喘发生率则达 44%，这表明免疫治疗能减少过敏性鼻炎儿童发展为哮喘的概率。经免疫治疗的儿童对乙酰甲胆碱的气道反应也显著降低，但入组时 40 名哮喘儿童（对桦树和牧草花粉过敏）中仅 2 名儿童 3 年后痊愈，这表明免疫治疗对于哮喘除治疗有一定作用外，预防作用更为显著。

限制变应原特异免疫治疗进一步推广的主要因素是其有诱发全身副作用的风险。尽管引发过敏性休克的发生率很低，注射变应原仍存在风险。全身性反应的发生频率和严重程度在不同的研究中存在差异，这主要取决于患者纳入标准、患者病情严重程度、变应原产品和免疫治疗过程中的管理。有证据证明最可能发生过敏性休克的患者是在皮肤试验或特异性 IgE 检测中表现高度敏感的患者，以及患有更严重的疾病，尤其患慢性未受控制的哮喘患者。与维持治疗阶段相比，全身性副作用更常在起始治疗阶段（剂量递增）的患者身上发生。

北京协和医院研发生产的变应原制剂在我国用于治疗过敏性鼻炎和过敏性哮喘已有 50 余年历史，使用者达数百万以上，已有大量的文献和临床研究证实协和变应原制剂免疫治疗的有效性和安全性，50 年来，未发生一例应因用协和变应原制剂进行免疫治疗而死亡的病例。

五、皮下注射免疫治疗的适应证和禁忌证

（一）适应证

1. 吸入变应原引起的过敏性鼻炎、结膜炎和哮喘患者。
2. 因暴露于吸入变应原高峰期而出现下呼吸道症状的患者。
3. 抗组胺药或中等量局部用糖皮质激素不能控制症状的过敏性鼻炎患者。
4. 不想经常或长期用药物治疗的过敏性鼻炎或过敏性哮喘患者。
5. 药物治疗导致不良反应的患者。

6. 6岁以上的儿童。用协和变应原制剂进行皮下免疫治疗一般限于6岁以上的患者，若给小于6岁的儿童进行皮下变应原特异性免疫治疗，负责注射的医生必须具有能够识别并处理出现在该年龄段患者严重过敏反应的经验，为该年龄段儿童注射变应原药物的护士和其他医务人员必须接受过儿科专门训练。

7. 皮下免疫治疗一般不用于65岁以上的患者。

8. 除极少数因吸入变应原如尘螨引起的特应性皮炎外，免疫治疗不适用于食物过敏和其他皮肤疾病的治疗。

(二) 禁忌证

1. 绝对禁忌证

1) 严重免疫性疾病、心脑血管疾病（严重的昆虫毒液过敏除外）、癌症及慢性感染性疾病。

2) 严重的哮喘，即使用最佳的药物治疗，肺功能仍持续降低（第一秒用力呼气容积（FEV₁）低于预测值的75%）的患者。

3) 应用β受体阻断剂治疗的患者（包括局部应用）。

4) 不能够配合的患者及严重心理疾病患者。

5) 在免疫治疗期间两次连续发生不明原因严重过敏反应者。

6) 医生认为不适合进行免疫治疗的其他特殊情况，如银屑病患者。

2. 相对禁忌证

1) 妊娠（没有关于致畸胎危险的文献），但起始阶段有发生严重过敏反应的危险，抢救用药可能对胎儿产生危害，对于妊娠或计划妊娠的女性建议不要开始免疫治疗，维持治疗在详细询问病史并得到患者同意后方可继续进行。若治疗对患者有任何安全性或发生并发症风险，免疫治疗都应停止。

2) 重症特应性皮炎急性发作期应暂时中止免疫治疗，待缓解后可恢复免疫治疗。

3) 哮喘发作期，如有哮喘严重发作、第一秒用力呼气容积（FEV₁）低于预期值75%，或呼气峰流速值较个人最佳值下降20%以上时应暂时中止免疫治疗，用药物控制症状、待肺功能恢复后再恢复免疫治疗。

六、皮下注射免疫治疗的原则

1. 适用于症状持续、采取变应原避免措施不能完全消除症状或由变应性鼻

炎逐渐发展为哮喘者。

2. 治疗前应对患者进行全面临床评估, 权衡免疫治疗的疗效给患者带来的益处与潜在不良反应可能对患者产生的损害, 决定是否给予患者免疫治疗。

3. 特异性诊断应基于患者病史、皮肤试验和特异性 IgE 阳性结果及明确的相关变应原暴露史综合分析, 明确患者的致敏原, 并将其选择为免疫治疗的变应原。

4. 避免单独依据血清特异性 IgE 或皮肤试验阳性结果来确定免疫治疗的变应原。由于免疫治疗需 3~5 年时间, 其疗效取决于最初的准确诊断, 因此选择拟脱敏的变应原种类非常重要。对缺少 sIgE 检测条件的基层医院, 建议仅对皮肤试验出现强阳性反应 (\geq “+++”) 的变应原做免疫治疗, 对皮肤试验 “+” ~ “++” 反应者, 应密切结合临床病史、症状和体征进行综合治疗。

5. 免疫治疗具有变应原特异性, 如患者对多种变应原过敏, 应选择引发病状的主要致敏原进行综合免疫治疗。

6. 在给予患者免疫治疗的同时, 应有针对性地采取有效措施避免接触变应原。

7. 免疫治疗应尽早进行, 免疫治疗对于长期患病造成的不可逆损害 (如气道重塑) 无效。

8. 在给予患者免疫治疗的最初阶段, 应同时合并药物治疗以有效控制症状, 防止因免疫治疗加重病情, 至维持阶段 0.5~1 年以后, 可依据患者实际情况继续维持或逐渐减少治疗药物剂量。

七、皮下注射免疫治疗实施指南

(一) 临床管理

由于免疫治疗起始阶段发生全身不良反应的概率比维持阶段高, 起始阶段免疫治疗处方应由有经验的过敏专科医生或经过敏专科培训过的医生制订并实施。全科医生可执行过敏专科医生已制定好的免疫治疗方案, 对患者依据方案进行起始阶段的后续治疗及维持阶段的免疫治疗。实施免疫治疗的全科医生和护士应接受过专门训练, 具有处理过敏性休克等严重不良反应的足够知识和经验, 并配备随时可用的急救设备。

患者在初级医疗机构 (医院) 或诊所进行维持阶段治疗时, 全科医生最好

能在安排该任务的医院或诊所接受培训。给全科医生安排维持阶段治疗的任务时，应向其提供正规皮下免疫治疗实践操作指南及注射和不良反应的记录表格（即变应原免疫治疗执行情况记录表，见附录6）。实施皮下免疫治疗的诊所最好每年都对其给予治疗的患者进行追踪随访，变应原免疫治疗执行情况记录表即可作为交流的工具。

（二）施行皮下免疫治疗之前的诊断程序

1. 免疫治疗之前需同时进行皮肤试验和血清 sIgE 检测以确定致敏变应原。
2. 当变应原皮肤试验和血清 sIgE 试验结果同时阳性，并与可疑暴露病史和临床症状相关时可考虑进行免疫治疗。
3. 变应原特异性诊断试验阴性的患者，或结果虽然阳性，但与可疑致敏物、临床症状或暴露史不相关的患者，不应进行免疫治疗。
4. 当皮肤试验结果与 sIgE 结果不一致时，应依据如下原则确定是否进行免疫治疗（免疫治疗注射操作见图 1-1~图 1-3）：
 - 1) 对与病史相符，且变应原皮肤试验反应强度较高（ \geq “+++”）但 sIgE 阴性的患者，可以进行免疫治疗。
 - 2) 对 sIgE 阳性，但皮肤试验阴性的患者，慎用免疫治疗，必要时需做变应原激发试验以明确变应原和病史的关系之后再考虑是否进行免疫治疗。
 - 3) 禁止单凭血清特异性 IgE 阳性结果给患者开变应原免疫治疗处方。在开始用协和变应原制剂进行免疫治疗之前，必须进行相关变应原皮肤试验。
 - 4) 避免单凭皮肤试验轻度阳性“+”的结果给患者开免疫治疗处方，对皮肤试验“++”，sIgE 阴性或无相应 sIgE 可供检测的情况，应结合病史和临床症状综合判断是否有必要进行免疫治疗。

（三）皮下注射免疫治疗变应原种类选择原则

1. 对多种变应原过敏的患者，应根据其暴露病史分析，选择主要变应原进行免疫治疗，并尽可能在同一瓶溶媒内将变应原控制在 5 种之内。
2. 由于多种变应原混合物中某些变应原的酶成分可能抑制其他变应原的致敏蛋白活性；同时混合不相关的变应原容易导致各种成分被稀释，可能影响各种变应原达到最佳剂量从而影响疗效，为此建议：相同种类的变应原混合配制，不同种类变应原分开配制。尽可能单独配制真菌类变应原。上述变应原可分别在左右两上臂分别注射，为方便对不良反应进行评估，两次注射时间应间隔 30 分钟。



图 1-1 免疫治疗部位及消毒



图 1-2 免疫治疗注射角度

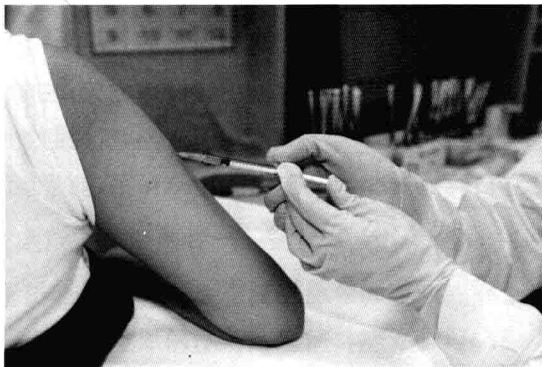


图 1-3 回抽血慢推药

3. 临床常见多种夏秋季花粉同时合并春季花粉特异性诊断结果阳性的患者，对无春季症状或春季症状轻微短暂者，可仅选择夏秋季节花粉进行免疫治疗。对春季症状时间长且症状重或已出现季节性咳嗽或哮喘者可同时进行春季花粉免疫治疗。

4. 由于多种植物之间存在泛变应原现象，患者可有多种皮肤试验结果“+”~“++”，或多种花粉特异性 IgE 抗体水平 1~2 级的情况，对此类患者，应选择皮试强度高（ \geq “++”），sIgE 水平高（ \geq 3 级）的花粉变应原进行免疫治疗，应尽量避免选择所有皮试阳性的花粉变应原进行免疫治疗。

5. 对动物毛发及皮屑过敏患者，最有效的治疗方法是避免接触致敏宠物，一般无需接受免疫治疗。但由于职业因素所致如兽医、动物实验室工作人员、高度敏感者（间接接触，如与养宠物者接触即可诱发病状者）及不愿放弃养宠物者，可给予免疫治疗。

（四）变应原制剂起始浓度的确定

国内临床应用的皮下注射免疫治疗制剂是用变应原溶媒将国产变应原注射液做 10 倍的系列倍比稀释，最终形成不同浓度变应原注射液的稀释液。

变应原注射液稀释 100 倍为 1 : 100 稀释液（2 号液）、稀释 1000 倍为 1 : 1000 稀释液（3 号液），以此类推分别产生 4 号（1 : 10 000）、5 号（1 : 100 000）、6 号（1 : 1 000 000）7 号（1 : 10 000 000）和 8 号（1 : 100 000 000）稀释液等。

起始浓度的确定可依据皮内试验结果或皮肤试验终点滴定结果。原则是反应程度轻者起始浓度较高，重者则起始浓度较低。通常皮内试验为“+”，初次脱敏浓度选择 1 : 1 000 000；皮内试验“++”~“+++”，则选择 1 : 100 000 000 浓度起始。如皮试 \geq “++++”，说明患者对此变应原反应强烈，应谨慎选择初次脱敏浓度，建议采用皮肤试验终点滴定确定起始浓度（表 1-1）。皮肤试验终点滴定法即用不同浓度的稀释变应原为患者做一系列的皮内试验，观察患者在哪一级浓度皮肤反应转为阴性时，则其脱敏所用的最初浓度从低一级开始。