

DOI: 10.3969/j.issn.2096-6113.2023.01.023

引用格式:李文来,李玥,周浩,等.膜翅目昆虫蜇伤免疫治疗的研究进展[J].巴楚医学,2023,6(1):104-107.

膜翅目昆虫蜇伤免疫治疗的研究进展

李文来¹ 李玥² 周浩¹ 朱平¹

(1. 三峡大学第一临床医学院[宜昌市中心人民医院]肾内科,湖北宜昌 443003; 2. 三峡大学第二临床医学院[三峡大学附属仁和医院]内分泌科,湖北宜昌 443001)

摘要:膜翅目昆虫是一类可以蜇伤人类并分泌毒液的昆虫,包括蜜蜂、大黄蜂、胡蜂、黄蜂和火蚁等。较多人都有被膜翅目昆虫蜇伤的经历,严重者因对其毒液产生全身过敏反应而危及生命。毒液免疫疗法至今已有40余年历史,疗效显著。然而许多被膜翅目昆虫蜇伤后出现过敏反应的患者未进行风险评估,也未接受毒液免疫治疗,失去了挽救生命的机会。本文就目前膜翅目昆虫蜇伤免疫治疗的作用机制、适应证及效果作一简要综述。

关键词:膜翅目昆虫; 蜇伤; 过敏反应; 免疫治疗

中图分类号: R730.51 **文献标志码:** A **文章编号:** 2096-6113(2023)01-0104-04

Research Advances in Immunotherapy for Hymenoptera Insect Sting

Li Wenlai¹ Li Yue² Zhou Hao¹ Zhu Ping¹

(1. Department of Nephrology, Yichang Central People's Hospital, The First College of Clinical Medical Science, China Three Gorges University, Yichang 443003, China; 2. Department of Endocrinology, Renhe Hospital Affiliated to China Three Gorges University, The Second College of Clinical Medical Science, China Three Gorges University, Yichang 443001, China)

Abstract Hymenoptera insects can sting humans and secrete venom, including bees, bumblebees, wasps and fire ants. Many people have been stung by Hymenoptera insects, and the serious ones are life-threatening due to systemic allergic reaction to their venom. Venom immunotherapy has a history of more than 40 years and has a remarkable curative effect. However, many patients who got allergic reactions induced by Hymenoptera insects were not carry out risk assessment and accepted venom immunotherapy, thus losing the opportunity to save lives. This paper briefly reviews the mechanism, indication and effect of immunotherapy for Hymenoptera stings.

Keywords Hymenoptera insects; sting; allergic reaction; immunotherapy

膜翅目由超过150 000种不同类型的昆虫组成,雌性昆虫生殖器官可充当毒刺,蜇伤人类^[1]。全球每年约1亿人被黄蜂、蜜蜂、蚂蚁、火蚁等膜翅目类昆虫蜇伤^[2],其中约7.5%的人群出现严重过敏反应^[3]。蜇伤后的临床反应包括生理反应及过敏反应,过敏反应包括局部过敏反应及全身过敏反应^[4]。全身过敏

反应严重程度因人而异,轻度主要表现为皮肤过敏反应,如荨麻疹、红肿、疼痛等;中度则表现为头晕、恶心、呼吸困难;重度表现为休克、意识不清、循环障碍^[5]。毒液免疫治疗(venom immunotherapy, VIT)主要通过干扰IgE介导的过敏反应以达治疗目的,目前已在蜂蜇伤、火蚁类蜇伤中得到运用。Pospischil

基金项目:湖北省教育厅项目(No: B2017024);宜昌市医疗卫生研究项目(No: A20-2-002)

作者简介:李文来,男,硕士在读,主要从事肾脏疾病研究。E-mail: 1806677188@qq.com

通信作者:朱平,男,博士,副教授,主要从事肾脏疾病研究。E-mail: topgan2000@163.com

等^[6]研究发现,VIT对蜂蜇伤引起的过敏反应有效率80%以上。Brown等^[7]通过随机双盲实验证实VIT治疗蚁类咬伤也十分有效。VIT作为一种免疫疗法,可治愈多数被膜翅目昆虫蜇伤的过敏患者^[8]。如今VIT已广泛应用于被膜翅目昆虫蜇伤后引起过敏反应的患者中,并取得一系列进展^[9]。因此有必要了解VIT的作用机制、适应证、不同人群的选择及使用效果,以期为临床开展VIT提供更多理论依据。

1 作用机制

VIT的作用机制尚未完全阐明。毒液全身过敏反应是因蜇伤诱导机体产生特异性IgE抗体,随后IgE抗体与肥大细胞和嗜碱性粒细胞结合形成免疫复合物^[2,10]。再次接触毒液时可导致肥大细胞和嗜碱性粒细胞激活并脱颗粒,以及过敏反应介质(组胺,白三烯等)释放^[11]。VIT主要通过干扰上述过敏反应过程从而达到治疗目的^[12]。膜翅目昆虫将毒液注入人体后,可刺激树突状细胞,进而诱导Treg、Breg及其他B细胞亚群产生IgG1、IgG4、IgA型阻断抗体,IgG4是其中含量最低的一种,但在VIT过程中升高最显著^[13-14]。IgG4抑制IgE介导的过敏反应有两条途径。其一是IgG4能与IgE竞争结合变应原,阻断IgE与变应原结合,使其和肥大细胞、嗜碱性粒细胞上的高亲和力IgE受体(FcεR I)结合受阻,不能形成免疫复合物,最终阻断过敏反应^[13];其二IgG4可阻断B细胞上的低亲和力IgE受体(FcεR II),使过敏原与IgE受体不能交联形成免疫复合物,进而不能将过敏原呈递给T细胞^[10,15]。Treg细胞可分化为Th1型和Th2型,其向Th2型转变需要IL-4、IL-5、IL-13的参与,组胺受体也参与其中^[15-16]。VIT过程中可产生4种不同的组胺受体,其中组胺受体2(histamine receptor type 2,HR2)在外周抗原耐受中起重要作用。HR2可诱导树突状细胞和Th2细胞产生IL-10,增加TGF-β对T细胞的抑制作用,减少细胞因子IL-4和IL-13的产生^[15],从而使Treg细胞转化为Th1型。Th1型细胞产生的IFN-γ可抑制Breg细胞分化为B细胞,减少特异性IgE抗体的产生,从而减轻过敏反应^[16]。

2 适应证和不同人群的选择

2.1 适应证

欧洲过敏反应协作网络中心数据显示,20%的儿童

过敏反应由膜翅目类引起,而在成人过敏反应中高达50%^[17]。近年来大力推荐使用VIT治疗膜翅目蜇伤后引起的过敏反应^[18]。以下情况均为使用VIT的适应证:①出现全身皮肤过敏(包括皮肤瘙痒、荨麻疹、血管性水肿)及合并呼吸困难、低血压、心动过速、休克等症状;②有IgE介导的过敏反应证据;③对于仅有皮肤过敏的患者,但有再次暴露的高风险人群^[19]。以下人群则不推荐使用VIT^[20]:①不能证明是否对膜翅目类毒液过敏;②不属于IgE介导的I型超敏反应(血小板减少性紫癜、血管炎、横纹肌溶解、蜇伤后已造成肾衰竭)。

2.2 不同人群的选择

2.2.1 儿童

爱尔兰地区的一项统计学调查提示,约37.5%的儿童被膜翅目昆虫蜇伤后可产生临床症状^[17]。意大利一项研究发现,部分地区对儿童膜翅目昆虫蜇伤的VIT认识不充分,导致部分儿童不能及时进行VIT^[20]。膜翅目类昆虫蜇伤后出现中度或重度过敏反应的儿童(产生呼吸困难、过敏性休克、循环衰竭等症状),若不使用VIT,成年时出现过敏反应的风险将增加30%左右,欧洲一项指南也推荐对膜翅目过敏的儿童使用VIT^[12]。Gürçetinkaya等^[21]通过研究107名膜翅目昆虫蜇伤后引起IgE介导过敏反应的患儿发现,VIT对儿童来说较安全,可减轻再次发生膜翅目类昆虫蜇伤过敏反应的严重程度。

2.2.2 成人

膜翅目毒液是成人过敏常见的原因之一^[16]。瑞士的一项研究发现,约59%的成人被膜翅目昆虫蜇伤后会出现临床症状^[3],且出现刺痛反应常常与过敏反应有关^[4]。当膜翅目昆虫蜇伤后发生过敏反应的患者再次被蜇伤时发生全身过敏反应的风险为10%~60%^[22]。欧洲过敏原免疫治疗指南推荐蜇伤后发生中度至重度全身过敏反的患者(即存在呼吸困难或血流动力学损害)和特异性IgE水平升高的患者进行VIT^[19]。发生过敏反应后有生命危险的患者,应强烈建议其使用VIT^[8]。

2.2.3 孕妇

怀孕期间一般不推荐行VIT,若已接受了VIT则可继续治疗^[19,23]。怀孕期间使用VIT的不良反较少,Schwartz等^[24]收集了一组实验数据,其中26名妇女在接受VIT期间共计怀孕43次,其中5名妇女再次遭受膜翅目蜇伤,仅1例出现轻微过敏反应,43次怀孕中,产下36名健康婴儿,1名婴儿患有先天性疾病,5次自然流产,1次死产。接受VIT的孕妇和正常孕妇相比,妊娠并发症的总发生率无明显差异^[18]。

2.2.4 需要使用心血管药物的患者

2015年欧洲指南指出,使用ACEI类药物的患者接受VIT属于相对禁忌,而使用 β 受体阻滞剂不属于禁忌证^[25]。2017年欧洲过敏原免疫治疗指南同样指出,正在使用 β 受体阻滞剂的患者可接受VIT^[19]。Elieh Ali Komi^[11]等研究表明,对于需要服用上述2种药物的患者,行VIT的不良反应风险低于蜂蜇伤造成的过敏反应所带来的风险。VIT期间,尚无证据表明使用ACEI可导致更高的过敏反应发生率^[26]。另有研究认为,接受ACEI治疗的患者若有VIT指征,可考虑使用ACEI替代品,若无同效替代药物,临床医生应对ACEI的使用作出个性化选择,充分考虑风险效益比以及患者意向,并告知患者可能存在的风险^[19,27]。

2.2.5 自身免疫性疾病

自身免疫性疾病患者使用VIT需根据疾病状态决定,若患者处于自身免疫性疾病活动期则属于绝对禁忌证,不推荐使用VIT^[26],稳定期患者可进行VIT治疗^[19]。

2.2.6 肥大细胞紊乱的患者

肥大细胞增生症是指肥大细胞在一个或多个器官异常浸润和积聚,常累及皮肤、消化道、骨髓、肝脾以及淋巴结等^[28]。肥大细胞含有组胺、白三烯、蛋白酶以及IgE受体,与体内免疫反应息息相关^[29-30]。与无肥大细胞增多的患者相比,肥大细胞增多症患者蜇伤引起的过敏反应更常见,更有可能危及生命。此类人群进行VIT相对有效,且被认为足够安全^[31]。

3 VIT 效果

VIT是现阶段治疗膜翅目类昆虫蜇伤最有效的免疫治疗方式^[32],在临床上具有广阔的运用前景^[33]。大部分患者在达到维持剂量后1周内建立了针对过敏反应的保护机制。研究发现,在达到维持剂量后1周内遭到膜翅目昆虫蜇伤的有效保护率达89%^[17]。Koiaczek等^[34]统计了180名接受过VIT治疗的患者资料进行分析,发现VIT安全有效,不良反应较局限且轻微。Cosme等^[35]统计了接受超速免疫治疗的129例患者资料,发现78%患者无任何不良反应,而发生不良反应的患者中77%症状表现轻微。Stock等^[36]通过回顾性分析559例患者发现行超速免疫治疗是安全和高效的,且认为应当首先推荐超速免疫治疗。发现目前已有系统性研究表明,行VIT可较大程度减少全身过敏反应的发生^[37]。

4 展望

被膜翅目昆虫蜇伤者,若发生严重过敏反应将威胁其生命安全,而抗过敏、血浆吸附、血浆置换等常规治疗手段并不能很好满足临床需求。国外VIT已发展多年,安全性和有效性已得到验证,且VIT已朝着个体化、精准化、超速免疫治疗等模式发展。对于遭到膜翅目类昆虫叮咬后,若有适应证,则推荐行VIT。目前我国对膜翅目蜇伤后行VIT的研究较少,因此未来还需更进一步的探讨,以便尽早临床上运用。

参考文献:

- [1] Blaimer B B, Santos B F, Cruaud A, et al. Key innovations and the diversification of Hymenoptera[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 1212.
- [2] 娄真帅, 李倩. 蜂蜇伤发病机制和临床治疗的研究现状[J]. *锦州医科大学学报*, 2019, 40(2): 104-108.
- [3] Bilò B M, Bonifazi F. Epidemiology of insect-venom anaphylaxis[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2008, 8(4): 330-337.
- [4] Adib-Tezer H, Bayerl C. Honeybee and wasp venom allergy: sensitization and immunotherapy[J]. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2018, 16(10): 1228-1247.
- [5] Denépoux S, Eibensteiner P B, Steinberger P, et al. Molecular characterization of human IgG monoclonal antibodies specific for the major birch pollen allergen Bet v 1. Anti-allergen IgG can enhance the anaphylactic reaction[J]. *FEBS Lett*, 2000, 465(1): 39-46.
- [6] Pospischi I M, Kagerer M, Cozzio A, et al. Comparison of the safety profiles of 3 different Hymenoptera venom immunotherapy protocols: a retrospective 2-center study of 143 patients[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2020, 181(10): 783-789.
- [7] Brown S G, Wiese M D, Blackman K E, et al. Ant venom immunotherapy: a double-blind, placebo-controlled, crossover trial[J]. *Lancet*, 2003, 361(9362): 1001-1006.
- [8] Blank S, Grosch J, Ollert M, et al. Precision medicine in Hymenoptera venom allergy: diagnostics, biomarkers, and therapy of different endotypes and phenotypes[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 579409.
- [9] Zahirovic A, Luzar J, Molek P, et al. Bee venom immunotherapy: current status and future directions[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2020, 58(3): 326-341.
- [10] Demsar Luzar A, Korosec P, Kosnik M, et al. Hymenoptera venom immunotherapy: immune mechanisms of induced protection and tolerance[J]. *Cells*, 2021, 10

- (7): 1575.
- [11] Elieh Ali Komi D, Shafaghat F, Zwiener R D. Immunology of bee venom[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2018, 54(3): 386-396.
- [12] Alvaro-Lozano M, Akdis C A, Akdis M, et al. EAACI allergen immunotherapy user's guide[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2020, 31(Suppl 25): 1-101.
- [13] Rispens T, Ooijevaar-de Heer P, Bende O, et al. Mechanism of immunoglobulin G4 Fab-arm exchange[J]. *J Am Chem Soc*, 2011, 133(26): 10302-10311.
- [14] Pastorello E A, Incorvaia C, Vassellatti D, et al. IgG subclass antibody response to Hymenoptera venom[J]. *N Engl J Allergy Proc*, 1987, 8(6): 437-441.
- [15] James L K, Till S J. Potential mechanisms for IgG4 inhibition of immediate hypersensitivity reactions [J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2016, 16(3): 1-7.
- [16] Gruzelle V, Mailhol C, Waters D W, et al. Clinical utility of rush venom immunotherapy: current status[J]. *J Asthma Allergy*, 2020, 13: 1-10.
- [17] Sahiner U M, Durham S R. Hymenoptera venom allergy: how does venom immunotherapy prevent anaphylaxis from bee and wasp stings?[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1959.
- [18] Bilò M B, Tontini C, Martini M, et al. Clinical aspects of Hymenoptera venom allergy and venom immunotherapy[J]. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*, 2019, 51(6): 244-258.
- [19] Sturm G J, Varga E M, Roberts G, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy[J]. *Allergy*, 2018, 73(4): 744-764.
- [20] Giovannini M, Castagnoli R, Mori F, et al. Hymenoptera venom allergy among children in Italy: time for pediatricians to take action [J]. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2020, 48(6): 804-809.
- [21] Gürçetinkaya P, Esenboğa S, Uysal Soyer Ö, et al. Subcutaneous venom immunotherapy in children: efficacy and safety[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2018, 120(4): 424-428.
- [22] Ruëff F, Kroth J, Przybilla B. Risk factors in Hymenoptera venom allergy[J]. *Allergol Select*, 2017, 1(1): 53-58.
- [23] Bonadonna P, Mauro M, Preziosi D, et al. Pregnancy and Hymenoptera venom allergy[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2020, 20(5): 465-469.
- [24] Schwartz H J, Golden D B, Lockey R F. Venom immunotherapy in the Hymenoptera-allergic pregnant patient [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1990, 85(4): 709-712.
- [25] Pitsios C, Demoly P, Bilò M B, et al. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper[J]. *Allergy*, 2015, 70(8): 897-909.
- [26] Pitsios C, Tsoumani M, Bilò M B, et al. Contraindications to immunotherapy: a global approach [J]. *Clin Transl Allergy*, 2019, 9: 45.
- [27] Cox L, Nelson H, Lockey R, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 127(1 suppl): S1-55.
- [28] 张敏, 翟志芳, 宋志强, 等. 肥大细胞增生症研究进展[J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(20): 3987-3991.
- [29] Ribatti D. The development of human mast cells. An historical reappraisal[J]. *Exp Cell Res*, 2016, 342(2): 210-215.
- [30] Nguyen S M T, Rupprecht C P, Haque A, et al. Mechanisms governing anaphylaxis: inflammatory cells, mediators, endothelial gap junctions and beyond[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(15): 7785.
- [31] Bonadonna P, Gonzalez-de-Olano D, Zanotti R, et al. Venom immunotherapy in patients with clonal mast cell disorders: efficacy, safety, and practical considerations [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2013, 1(5): 474-478.
- [32] Bilò M B, Pravettoni V, Bignardi D, et al. Hymenoptera venom allergy: management of children and adults in clinical practice[J]. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2019, 29(3): 180-205.
- [33] Dorofeeva Y, Shilovskiy I, Tulaeva I, et al. Past, present, and future of allergen immunotherapy vaccines[J]. *Allergy*, 2021, 76(1): 131-149.
- [34] Koiaczek A, Skorupa D, Antczak-Marczak M, et al. Safety and efficacy of venom immunotherapy: a real life study[J]. *Postepy Dermatol Alergol*, 2017, 34(2): 159-167.
- [35] Cosme J, Spinola-Santos A, Pereira-Santos M C, et al. Venom immunotherapy: a 20-year experience with an ultra-rush protocol (210-min)[J]. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*, 2019, 51(3): 122-128.
- [36] Stock R, Fischer T, Abmus K, et al. Safety and tolerability of venom immunotherapy: Evaluation of 581 rush and ultra-rush induction protocols (safety of rush and ultra-rush venom immunotherapy)[J]. *World Allergy Organ J*, 2021, 14(1): 100496.
- [37] Kosnik M, Korosec P. Venom immunotherapy: clinical efficacy, safety and contraindications [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2015, 11(8): 877-884.

[收稿日期 2021-07-01]