

综述

蜜蜂蜂毒过敏的免疫机制及治疗进展

李文来¹, 李玥², 李轩维¹, 马聪媛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, 宜昌 443002;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, 宜昌 443001)

摘要: 我国山地森林面积覆盖大、膜翅目昆虫种类繁多, 每年被蜂蛰伤的人很多。蛰伤后一般只会有轻微的局部反应, 但对蜜蜂毒液过敏者有可能发生全身过敏反应, 严重者甚至危及生命。蜜蜂蛰伤过敏国外早已开始免疫治疗, 而国内蜜蜂蛰伤过敏目前主要是对症支持治疗, 对于蜜蜂毒液过敏者的免疫治疗研究甚少, 缺乏对蜜蜂蛰伤过敏的系统性认识。本文介绍了蜜蜂蛰伤毒液过敏的流行病学、免疫损伤机制, 并重点对免疫治疗的适用人群、治疗机制、治疗方案、效果及不良反应展开介绍, 为蜜蜂蛰伤蜂毒过敏患者提供新的治疗和预防策略。

关键词: 蜂毒; 过敏反应; 免疫机制; 免疫治疗

Research progress in immunologic mechanisms and therapies of bee venom allergy

LI Wenlai¹, LI Yue², LI Xuanwei¹, MA Congyuan¹, ZHU Ping^{1*}¹Department of Nephrology, Yichang Central People's Hospital, the First College of Clinical Medical Science,China Three Gorges University, Yichang 443003, China; ²Department of Endocrinology, Affiliated Renhe

Hospital of China Three Gorges University, the Second College of Clinical Medical Science,

China Three Gorges University, Yichang 443003, China)

Abstract: The mountainous forests of our country cover a large area and have a wide variety of hymenopteran species, which caused many people be stung by bees every year. Bee stings usually will only receive a slight local reaction, but people allergic to bee venom may occur systemic allergic reaction, and even life-threatening. Immunotherapy for bee sting allergy has been started abroad for a long time, but at present, bee stings and allergies in China mainly rely on symptomatic support and treatment. The immunotherapy research for bee venom allergy is very little, and the systematic understanding of bee sting allergy is lacking. This paper introduces the epidemiology and immune injury mechanism of bee sting venom allergy, and focuses on the applicable population, treatment mechanism, treatment scheme, effect and adverse reactions of immunotherapy, so as to provide new treatment and prevention strategies for patients with bee sting venom allergy.

Key Words: bee venom; allergic reaction; immunologic mechanism; venom immunotherapy

收稿日期: 2022-11-15

基金项目: 湖北省教育厅科学研究计划指导项目(B2017024); 湖北省宜昌市医疗卫生研究资助项目(A20-2-002)

第一作者: E-mail: 1806677188@qq.com

*通信作者: E-mail: topgan2000@163.com

据相关报道, 中国现有2 000多家养蜂企业、数千名养蜂人和800多万个蜂群, 而近年来旅游的人数不断增加, 养蜂人和旅游爱好者都很容易被蜜蜂蜇伤, 且发生过敏反应。蜜蜂蜇伤后的过敏反应通常分为局部反应、大局部反应及系统性反应或全身过敏反应(systemic allergic reactions, SARs)^[1,2]。根据蜜蜂蜇伤部位以外组织和(或)器官出现的临床症状和体征, 可将SARs反应分为4级, 其中第Ⅳ级最为严重, 即致死性过敏性休克。蜜蜂蜇伤后可能出现由其毒液引起的中毒反应, 如恶心、呕吐、溶血、血尿及重要脏器损伤, 严重的甚至引起多器官功能衰竭^[3], 但蜜蜂毒液的毒性反应不在本文讨论范围之内。目前对于蜜蜂蜇伤的治疗, 国内关注的重点是对症支持治疗^[4], 而在蜜蜂蜇伤蜂毒过敏患者的免疫治疗(venom immunotherapy, VIT)中经验甚少, 特别是对蜜蜂蜇伤后引起的全身过敏反应患者, VIT显得尤为重要。因此, 本文就蜜蜂蜂毒过敏的流行病学、免疫损伤机制、免疫治疗及目前我国免疫治疗存在的问题作一简要综述。

1 流行病学

文献报道, 欧美国家普通人群蜂毒过敏所致大局部反应的患病率为2.4%~26.4%^[5], 发生SARs反应的为0.3%~7.5%^[6]。日本一项研究显示, 高危暴露人群(如养蜂人、护林员等)的SARs的患病率为10%~32%^[7]。另外, 美国一项数据统计表明, 每年大约有100人死于膜翅目蜇伤引起的严重过敏反应^[8]。蜜蜂属于膜翅目, 养蜂人发生过敏反应的概率为14%~43%, 并以蜜蜂蜇伤为主^[9]。

国内有关蜜蜂蜇伤蜂毒液过敏的流行病学研究甚少。关凯等^[10]报道, 蜂毒过敏中86.7%为职业性暴露, 该类型的SARs发作与蜜蜂养殖、生产过程相关, 6.7%为医源性暴露。崔乐等^[11]研究发现, 普通人群中蜜蜂或胡蜂蜂毒局部过敏的患病率为2.4%~26.4%, 高危环境暴露人群(如养蜂人、护林员等)全身过敏的患病率为10%~26%^[12]。这些数据提示, 在高危人群中蜜蜂蜂毒过敏不容忽视。

2 蜜蜂蜇伤蜂毒过敏的免疫损伤机制

2.1 蜜蜂蜂毒成分

蜜蜂蜂毒中的过敏原有很多种, 最新的蜂毒蛋白质组学分析表明, 蜂毒中已被确定的成分有100多种^[13], 主要成分如表1所示。蜂毒液过敏原成分中主要是磷脂酶A2和透明质酸酶, 剩下的部分则有蜂毒素、蛋白质酶、生物胺类、肽类等。生物胺类包括组胺、乙酰胆碱、儿茶酚胺等, 肽类包括神经毒素、溶血毒素等^[14]。

表1 蜜蜂蜂毒组成成分及生物学作用

蜂毒组成成分	生物作用
磷脂酶A2	溶解细胞膜
蜂毒素	溶血、血管活性作用
透明质酸酶	改变组织渗透性
蛋白质酶	各种毒素
生物胺类	增加血管通透性、血流动力学改变; 可引起头疼、低血压
肽类	神经毒性、血管活性、局部炎症反应

2.2 蜜蜂蜇伤蜂毒过敏的免疫损伤机制

蜜蜂蜂毒引起的过敏反应主要是由IgE介导的超敏反应, 皮肤中的抗原提呈细胞如巨噬细胞、树突状细胞等将蜂毒液吞噬处理后, 呈递给T细胞识别, 使其分化产生辅助性T2(T helper 2, Th2)细胞。Th2细胞可释放白细胞介素(interleukin, IL)-4、IL-5和IL-13等介质, IL-4和IL-13可促进B细胞产生特异性IgE抗体(specific immunoglobulin E, sIgE)。sIgE抗体与肥大细胞、嗜碱性粒细胞表面自身特异性受体(FcεRI)结合预致敏, 随后再次暴露的过敏原会激活肥大细胞和嗜碱性粒细胞脱颗粒产生过敏反应^[15,16]。

在过敏原的作用下细胞外钙离子内流, 活化磷脂酶A2, 而磷脂酶A2会破坏细胞膜的完整性, 产生溶血磷脂酰胆碱、溶血磷脂酸、鞘氨醇1-磷酸, 这些物质会让肥大细胞和嗜碱性粒细胞发生脱颗粒, 释放组胺、前列腺素、白三烯等, 引起机体一系列反应, 如平滑肌收缩、毛细血管扩张、腺体分泌增多等。此外, 透明质酸酶能够破坏细胞外间质, 增加组织的通透性, 有利于蜂毒

毒素入侵细胞^[15]；IL-5在嗜酸性粒细胞的激活、发育和组织募集中起关键作用，不过嗜酸性粒细胞却能够吞噬这些抗原抗体复合物，抑制产生过敏反应^[15,17]。这些因素共同参与构成了机体的致敏过程，如图1所示。

3 蜜蜂蜇伤蜂毒过敏的免疫治疗

3.1 适用人群

根据目前的欧洲指南(Ring and Messmer分级^[18]，表2)，蜜蜂蜂毒免疫的治疗适用于Ⅱ级过敏反应，如果患者存在过敏反应的危险因素或患者的生活质量因蜂毒过敏而受损时，那么即使是Ⅰ级过敏反应也推荐使用VIT。尤其是对蜜蜂蜇伤后全身过敏反应严重的患者来说，使用VIT后，再次发生同种过敏反应的机会会小很多^[15,17]。

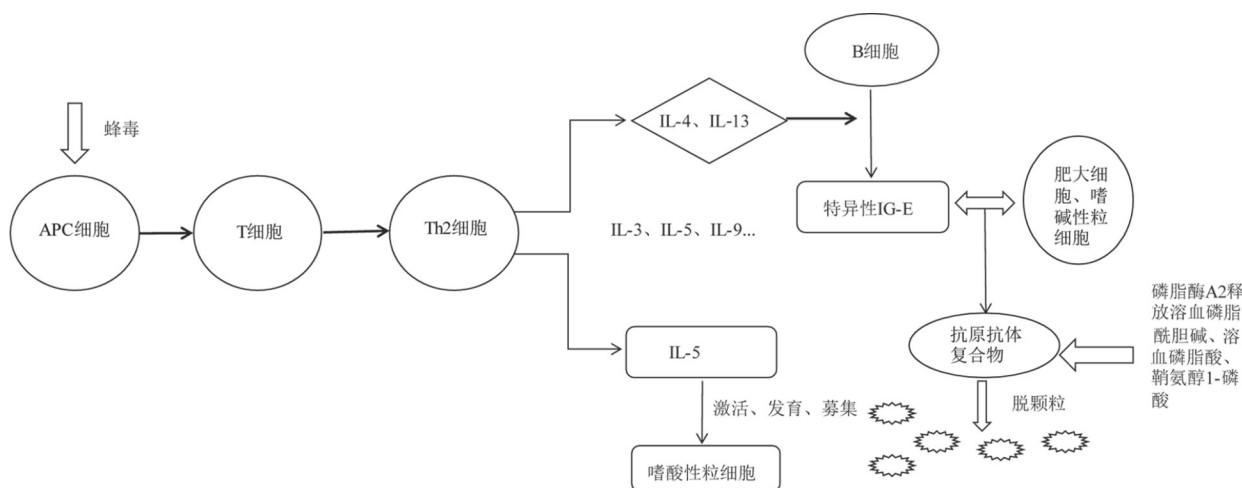
3.2 蜜蜂蜇伤蜂毒过敏免疫治疗的机制

蜜蜂蜇伤VIT期间，诱导外周血中T细胞形成免疫耐受，使sIgE抗体产生减少是治疗成功的关键。VIT期间T细胞会由Th2型转变为Th1型，同时可以观察到干扰素- γ (interferon- γ ，IFN- γ)在血清中增加，血清中IL-4和IL-13的水平则会下降。这一过程主要产生特异性Treg细胞，Treg细胞能够分泌IL-10，IL-10能够通过阻断B7/CD28途径对B细胞发挥抑制作用，减少sIgE的产生^[18]。IL-10也能通过抑制IFN- γ 的产生，使sIgE的产生减少。在其多重机制作用下共同抑制sIgE的产生，破坏了抗原抗

体反应，使过敏反应减轻。有实验发现，在接受VIT的第二天，IL-10在血清中的水平会明显上升。Treg细胞还可以通过细胞间的相互作用来抑制免疫反应，比如直接或间接抑制过敏性炎症的效应细胞，如肥大细胞、嗜碱性粒细胞和嗜酸性粒细胞，并抑制树突状细胞的成熟。Treg细胞分泌IL-10和TGF- β 这些介质能抑制肥大细胞和嗜碱性粒细胞的脱颗粒，并降低Fc ϵ RI的表达和功能，从而阻断了致敏的过程^[19,20]，整个过程如图2所示。此外，蜂毒过敏VIT期间还会产生保护性抗体，如IgA、IgG1和IgG4等，特别是IgG4能竞争性抑制IgE介导的过敏反应，从而阻断组胺等炎性介质的释放^[2]。

3.3 蜜蜂蜇伤蜂毒过敏免疫治疗方案

目前，临床常用的VIT有皮下免疫疗法(subcutaneous immunotherapy, SCIT)和舌下免疫疗法，其中SCIT应用较广泛。在临床治疗中，SCIT常用的方案分为以下5种^[21]。(1)传统疗法：在8~16周内，每周增加注射蜂毒的剂量或浓度，以达到有效的治疗剂量；(2)快速疗法：在1周内达到蜂毒治疗的有效剂量，维持治疗注射间隔8周；(3)集中式冲击疗法：在30 min内注射2~3次蜂毒，每隔3~7 d重复1次，直至达到有效剂量，维持治疗间隔注射6周；(4)冲击疗法：每隔2 h注射蜂毒1次，直至达到有效剂量，维持治疗注射间隔2~3周；(5)快速冲击法：每隔20~120 min注射蜂毒1次，并在



APC细胞：抗原提呈细胞；T细胞：T淋巴细胞；Th2细胞：能分泌Th2型细胞因子的T细胞亚群；B细胞：B淋巴细胞；特异性Ig-E：特异性IgE抗体

图1 蜜蜂蜂毒过敏的免疫损伤机制

表2 Ring and Messmer分级

分级	症状
I 级过敏反应	全身反应仅限于皮肤(如瘙痒、潮红、荨麻疹、血管性水肿)
II 级过敏反应	轻至中度的肺部、心血管或胃肠道症状(例如恶心、抽筋、声音嘶哑、呼吸困难、心率增加20次/分钟、血压下降)
III 级过敏反应	过敏性休克(支气管痉挛、呕吐、大小便失禁,多数为意识丧失)
IV 级过敏反应	心脏骤停

4~8 h内达到有效剂量, 维持治疗注射间隔1~3 d。有研究证明, 普通人群快速冲击疗法的安全性高于传统疗法, 但该疗法治疗过程中更易发生SARs等不良反应^[21]; 对存在SARs高危因素的患者来说, 快速冲击疗法的安全性低于传统疗法^[22,23]。因此, 临床需综合蜂毒过敏者的具体情况选择治疗方案。

3.4 蜜蜂蜇伤蜂毒过敏的免疫治疗疗效

VIT是目前唯一能预防或减轻蜜蜂蜇伤患者再次蜇伤后发生过敏的方法, 其在降低对毒液过敏患者未来发生全身反应风险方面非常有效^[22,23]。有研究表明, 蜂毒VIT对蜜蜂毒液的有效性为77%~84%, 对黄蜂毒液的有效性为91%~96%^[24]。考虑到蜂毒VIT成本, 推荐经常从事野外活动、有可能被蜜蜂蜇伤的人群及易过敏的人群使用^[25]。鉴于目前用于免疫预防的疫苗尚在开发中, VIT方案既可以用来治疗也可以用来预防^[26]。

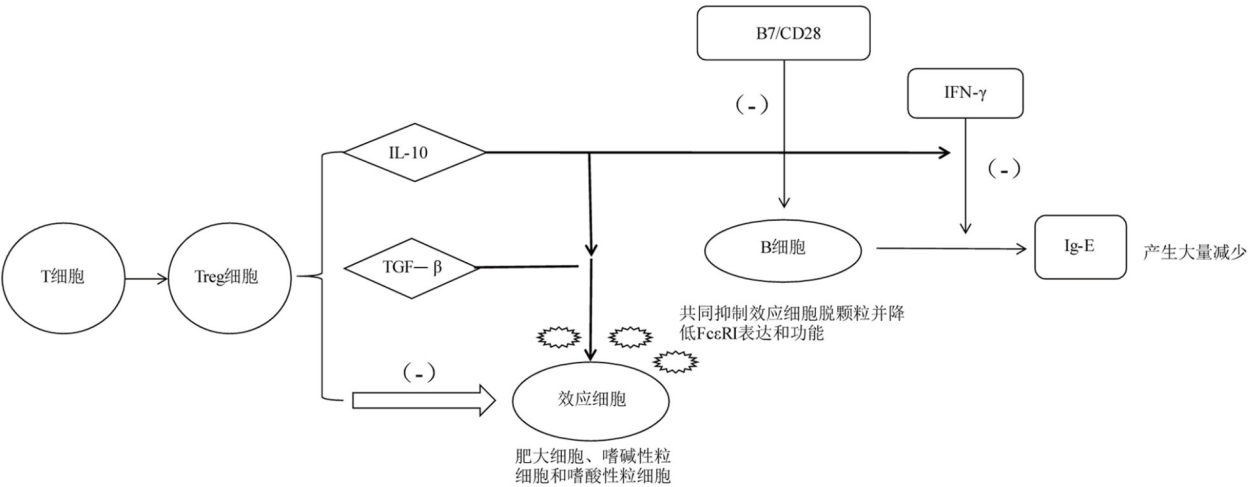
3.5 蜜蜂蜇伤蜂毒过敏免疫治疗的不良反应

蜜蜂蜇伤后行VIT治疗期间会出现一些不良反

应, 如局部瘙痒、荨麻疹、皮肤红肿、呼吸困难、心律失常等症状。有文献报道, 在VIT过程中出现不良反应的患者约为28.9%^[27]。Kolaczek等^[28]研究发现, 在对蜜蜂蜇伤的患者行VIT期间出现的不良反应主要是局部反应, 少量患者会出现呼吸困难、心动过速等。该研究还发现, 在VIT诱导期间主要局部反应表现为局部红肿、注射部位皮肤瘙痒等, 而维持治疗期间多表现为呼吸困难、腹痛等, 且存在性别差异, 男性患者发生不良反应的几率更高^[28]。

4 小结

我国现阶段还未开展有关蜜蜂蜂毒VIT的研究, 可能有以下原因: (1)我国蜜蜂蜇伤后过敏反应发生率目前无详细流行病学资料, 严重过敏反应比例不高可能与中国人群众体质特征及蜂种群有关; (2)完成VIT的患者所需费用与对症治疗费用相比更高昂^[29], 且患者可以采取主动措施来减少被蜜蜂蜇伤的几率, 如减少野外活动频率或野外活动时穿戴防护用具; (3)国内尚无相关蜜蜂蜂毒免疫制剂获批上市。VIT是目前既能治疗又能预防蜂毒过敏的方法, 而且疗效得到肯定。随着近年来VIT的迅速发展, 许多新形式的免疫疗法已经在临床中进行了测试, 并取得了相当成功的效果, 可以预见蜜蜂蜇伤VIT有光明的发展前景。而我国目前有关蜜蜂蜇伤后蜂毒过敏的研究甚少, 因此, 在我国开展蜜蜂蜂毒过敏的VIT相关研究显得十分必要。



Treg细胞: 调节性T细胞; B7/CD28: T细胞信号转导蛋白; TGF-β: 生长转化因子β; FcεRI: IgE高亲和力受体; (-): 表示抑制

图2 蜜蜂蜂毒过敏的免疫损伤机制

参考文献

- [1] Guan K, Li LS, Yin J. Use of sIgE/T-IgE in Predicting systemic reactions. *Chin Med J*, 2016, 129(17): 2091-2095
- [2] Sahiner UM, Durham SR. Hymenoptera venom allergy: how does venom immunotherapy prevent anaphylaxis from bee and wasp stings? *Front Immunol*, 2019, 10: 1959
- [3] 李魏芳, 朱平. 蜂毒致急性肾损伤的研究进展. *海南医学*, 2016, 27(1): 91-93
- [4] 娄真帅, 李倩. 蜂蜇伤发病机制和临床治疗的研究现状. *锦州医科大学学报*, 2019, 40(2): 104-108
- [5] Bilò MB. Anaphylaxis caused by hymenoptera stings: from epidemiology to treatment. *Allergy*, 2011, 66: 35-37
- [6] Sturm GJ, Varga EM, Roberts G, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: hymenoptera venom allergy. *Allergy*, 2018, 73(4): 744-764
- [7] Hayashih Y, Hirata H, Watanabe M, et al. Epidemiologic Investigation of hornet and paper wasp stings in forest workers and electrical facility field workers in Japan. *Allergol Int*, 2014, 63(1): 21-26
- [8] Brown TC, Tankersley MS. The sting of the honeybee: an allergic perspective. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2011, 107(6): 463-470
- [9] Finegold I. Issues in stinging insect allergy immunotherapy: a review. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2008, 8(4): 343-347
- [10] 关凯, 李丽莎, 王瑞琦, 等. 蜜蜂蜂毒致严重过敏反应临床特征. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2016, 10(3): 197-201
- [11] 崔乐, 王子熹, 关凯, 等. 蜂疗致蜂毒过敏的临床特征及影响因素. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2018, 12(3): 277-282
- [12] Kochuyt AM, Van Hoeyveld E, Stevens EAM. Occupational allergy to bumble bee venom. *Clin Exp Allergy*, 1993, 23(3): 190-195
- [13] Antolín-Amérigo D, Ruiz-León B, Boni E, et al. Component-resolved diagnosis in hymenoptera allergy. *Allergol Immunopathol*, 2018, 46(3): 253-262
- [14] 赵燕, 张帆, 曹灵红. 蜂蜇伤蜂毒免疫治疗的研究进展. *医学综述*, 2016, 22(13): 2582-2585
- [15] Elieh Ali Komi D, Shafaghat F, Zwiener RD. Immunology of bee venom. *Clinic Rev Allerg Immunol*, 2018, 54(3): 386-396
- [16] Chen J, Guan SM, Sun W, et al. Melittin, the major pain-producing substance of bee venom. *Neurosci Bull*, 2016, 32(3): 265-272
- [17] Matron PK, Timms V, Fitzsimons R. Identifying and managing hymenoptera venom allergy. *Nurs Stand*, 2016, 30(39): 44-51
- [18] Rueff F, Kroth J, Przybilla B. Risk factors in hymenoptera venom allergy. *Allergol Select*, 2017, 1(1): 53-58
- [19] Gruzelle V, Mailhol C, Waters DW, et al. Clinical utility of rush venom immunotherapy: current status. *J Asthma Allergy*, 2020, 13: 1-10
- [20] Zahirovi A, Luzar J, Molek P, et al. Bee venom immunotherapy: current status and future directions. *Clinic Rev Allerg Immunol*, 2020, 58(3): 326-341
- [21] Schiener M, Graessel A, Ollert M, et al. Allergen-specific immunotherapy of Hymenoptera venom allergy—also a matter of diagnosis. *Hum Vaccin Immunother*, 2017, 13(10): 2467-2481
- [22] Rosman Y, Confino-Cohen R, Goldberg A. Venom immunotherapy in high-risk patients: the advantage of the rush build-up protocol. *Int Arch Allergy Immunol*, 2017, 174(1): 45-51
- [23] Boek A, Koodziejczyk K. Safety of specific immunotherapy using an ultra-rush induction regimen in bee and wasp allergy. *Hum Vaccin Immunother*, 2018, 14(2): 288-291
- [24] Severino M, Simioni L, Bonadonna P, et al. Efficacy and safety of honeybee and wasp tyrosine-adsorbed venom immunotherapy. *World Allergy Organ J*, 2019, 12(12): 100086
- [25] Zink A, Schuster B, Winkler J, et al. Allergy and sensitization to hymenoptera venoms in unreferral adults with a high risk of sting exposure. *World Allergy Organ J*, 2019, 12(7): 100039
- [26] Adib TH, Bayerl C. Honeybee and wasp venom allergy: sensitization and immunotherapy. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2018, 16(10): 1228-1247
- [27] Park JH, Yim BK, Lee JH, et al. Risk associated with bee venom therapy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0126971
- [28] Koaczek A, Skorupa D, Antczak-Marczak M, et al. Safety and efficacy of venom immunotherapy: a real life study. *Postepy Dermatol Alergol*, 2017, 2: 159-167
- [29] Carneiro-Leão L, Amaral L, Coimbra A. Reasons for declining venom immunotherapy. *Acta Med Port*, 2018, 31(11): 618-623