

碘造影剂超敏反应患者脱敏治疗的研究进展

范 苗,郑晓梦,朱素燕

宁波大学附属第一医院药学部,浙江 宁波 315010



[摘 要] 碘造影剂脱敏治疗是对既往有严重碘造影剂过敏史的患者在短时间
内建立药物耐受性,避免患者再次发生严重不良反应的过程。目前,对碘造影剂
超敏反应患者如何进行脱敏治疗尚未形成共识。从现有碘造影剂过敏患者的脱
敏治疗成功案例分析,脱敏治疗前预防性使用抗组胺药和糖皮质激素可增加脱敏
效果,脱敏过程多次、逐步增加剂量可帮助患者更好地建立耐受性,脱敏效果大
多数可维持24~48 h。脱敏治疗的机制尚未明确,初始剂量、给药间隔和浓度梯度主
要根据既往成功个案和患者对药物的反应来决定。本文结合文献中有关碘造影
剂脱敏治疗方案及其可能机制等进行综述,为临床提供参考。

[关键词] 碘造影剂;超敏反应;脱敏治疗;方案;作用机制;时效;综述

[中图分类号] R445;R459.9 **[文献标志码]** A

Research progress on desensitization of hypersensitivity reaction to iodinated contrast media

FAN Miao, ZHENG Xiaomeng, ZHU Suyan (Department of Pharmacy, the First Affiliated
Hospital of Ningbo University, Ningbo 315010, Zhejiang Province, China)

Corresponding author: ZHU Suyan, E-mail: suyan_chu@hotmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6704-3193>

[Abstract] Desensitization therapy for iodinated contrast media (ICM) aims to
induce drug tolerance in patients with a history of severe allergic reactions to ICM in a
short time. Currently, there is no widely accepted consensus on inducing desensitization
to avoid severe allergic responses to ICM. The clinically successful cases have shown
that prophylactic use of antihistamines and glucocorticoids can increase the desensitization
effect; repeatedly desensitizing and gradually increasing the dose can be conducive to

收稿日期(Received):2023-05-17 接受日期(Accepted):2023-07-27 网络预发表日期(Online):2023-08-08

基金项目(Funding):浙江省医药卫生科技计划(2023KY1075)

第一作者(First author):范 苗,初级药师,主要从事临床药学合理用药及药理机制研究;E-mail: 15958027903@163.com; <https://orcid.org/0000-0002-6675-1195>

通信作者(Corresponding author):朱素燕,副主任药师,主要从事临床药学研究;E-mail: suyan_chu@hotmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6704-3193>

establishing better tolerance to ICM. Most desensitization effects, including stress resistance, can endure 24–48 h. The mechanisms of desensitization therapy remain unclear, the initial dose, administration interval and dose gradient are largely based on clinical experiences and the reaction of patients. This article reviews the current research progress on ICM-related allergies, desensitization methods and related mechanisms, as well as the benefits and hazards of desensitization, to provide a reference for desensitization treatment of hypersensitivity to ICM.

[**Key words**] Iodinated contrast media; Hypersensitive; Desensitization therapy; Regimen; Mechanism; Effective duration; Review

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2023, 52(4): 526-530.]

[**缩略语**] 免疫球蛋白 E (immunoglobulin E, IgE); G 蛋白偶联受体 (G protein coupled receptor, GPCR)

碘造影剂在 20 世纪初引入临床,广泛应用于不同器官和血管的增强影像^[1]。全球每年有超过 7500 万人使用碘造影剂,而碘造影剂引起的过敏反应屡见不鲜^[2],甚至有不少患者出现了严重的过敏反应^[3-4]。尽管非离子型和低渗、等渗碘造影剂导致过敏反应的风险明显降低,但过敏性休克的风险仍不可忽视,每 10 万例患者中至少有一例死亡^[5]。碘造影剂超敏反应根据其发生时间分为速发型反应和迟发型反应。速发型反应根据其反应性质可分为速发型超敏反应和生理性反应;迟发型反应的发生时间通常超过 1 h,往往表现为轻中度的皮肤反应。发生在 1 h 以内的速发型反应虽然发生率通常较低,但可导致过敏性休克、心律失常、呼吸骤停、心脏骤停等严重后果^[6]。

目前,对于既往有碘造影剂速发型反应史的患者,临床上常预防性使用抗组胺药和糖皮质激素来降低患者的不良反应发生率^[7],即在碘造影剂暴露之前的不同时间段(暴露前 13、7、1 h 或暴露前 12、2 h)使用糖皮质激素来降低患者发生超敏反应的概率^[6,8],但这并不能完全阻止严重不良反应的发生^[2,9]。此外,预防性使用糖皮质激素和抗组胺药还有许多缺点,如短暂性白细胞增多、无症状性高血糖、感染风险增加、住院时间延长、嗜睡等^[10]。因此,对于既往碘造影剂引起严重超敏反应的患者,若必须再次使用碘造影剂进行冠状动脉造影和其他成像检查时将面临重大挑战。碘造影剂脱敏治疗指在短时间内逐渐增加药物的剂量至诊断所需剂量,从而让患者对药物产生

短暂的临床耐受性^[11],避免再次使用碘造影剂发生严重的超敏反应。目前,对于碘造影剂超敏患者如何进行脱敏治疗尚未形成共识,本文将对文献报道的碘造影剂脱敏治疗方法及其未来方向进行综述和讨论。

1 碘造影剂脱敏治疗方案

脱敏治疗又称为减敏或免疫疗法,是指将一种化合物产生的超敏反应诱导为临床无应答或暂时耐受状态的方法^[12-13],常应用于必需但无理想替代品的药物超敏反应。有研究提示,脱敏治疗在预防既往存在化疗药物^[14]和抗血小板药物^[15]超敏反应史的患者中有效率达 95%~100%。

造影剂过敏在临床常表现为速发型反应,目前广泛使用的术前抗组胺药和糖皮质激素方案并不是对所有患者均有效。对于 IgE 介导或非 IgE 介导的反复碘造影剂过敏患者,在药物的预处理方案无效且无合适替代碘造影剂的情况下,快速脱敏治疗为临床提供了一个安全可行的选择。目前,有不少文献报道临床上反复碘造影剂过敏的患者进行脱敏治疗的成功案例^[3-5,16-17]。脱敏治疗预防使用抗组胺药(苯海拉明、雷尼替丁、西替利嗪)和糖皮质激素(泼尼松龙、泼尼松)可增加脱敏治疗效果^[4-5]。在开始脱敏治疗之前,应进行皮肤、黏膜、淋巴结等检查以及相关实验室检查(血常规、肝肾功能指标和炎症标志物),保证患者未处于过敏状态。药物脱敏过程中也应定期监测皮肤、黏膜、心率和血压以便早期识别

超敏反应^[18]。对于超敏反应表现为严重低血压的患者,碘造影剂脱敏治疗前应停用 β 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂^[5,18]。 β 受体阻滞剂可加重患者过敏性休克时的低血压状态。血管紧张素转换酶抑制剂一方面通过抑制缓激肽Ⅱ,使局部血管缓激肽增多,扩张血管;另一方面抑制交感神经递质释放。这两类药物的使用会增加超敏反应的发生风险,甚至影响速发型超敏反应的救治。

对既往有碘造影剂严重过敏史的患者进行脱敏治疗常分为12~16个步骤。确定最低剂量后,在相同时间间隔内(10或15 min)逐步加倍剂量,建立药物耐受,脱敏总时间为100~250 min。Gandhi等^[5]和Khan等^[16]认为,碘造影剂脱敏时稀释倍数高,可能脱敏成功率也大。文献中报道的碘造影剂启动脱敏最低剂量往往是依据既往的成功案例,尚未有明确的剂量确定方法,因此最低剂量的确定有待进一步探究。Sánchez-Borges等^[2]总结出药物脱敏治疗的最低剂量(即初始剂量)是脱敏药物单支剂量的1/1000(16个步骤)~1/100(12个步骤),其中前者的初始剂量在碘造影剂脱敏治疗中更常使用。给药间隔和浓度梯度必须根据患者对药物的反应来决定,临床脱敏成功方案中多采用每次给药浓度加倍方法^[3,4,17]。对于有迟发型超敏反应的患者,在脱敏治疗中需要重复、缓慢增加剂量^[4]。在本身有肝病或肾病等基础疾病的患者中,脱敏过程需要通过调整单次剂量、累积剂量和给药时间间隔来改变药物的清除率^[19]。目前,碘造影剂脱敏治疗成功的患者所使用的碘造影剂基本为碘克沙醇^[4-5],这可能与理化性质密切相关。碘克沙醇为非离子型二聚体,与血浆渗透压相近,水溶性好,形成的水化膜避免了碘和侧链的暴露,减少了超敏反应的发生。这些脱敏成功的案例中,有些患者在脱敏过程中出现轻微突破反应^[3,16-17],需给予糖皮质激素和抗组胺药物对症治疗,然后重复当前碘造影剂浓度,直到患者耐受后再进行后续的脱敏步骤,确保患者成功脱敏。

2 碘造影剂脱敏治疗作用机制

脱敏治疗的机制研究尚不明确。无论是IgE介导或非IgE介导的碘造影剂超敏反应,肥大细胞在大多数急性超敏反应中都是关键的效应细

胞,而脱敏过程与抑制肥大细胞的脱颗粒和细胞因子的产生相关^[11]。Ang等^[20]认为药物脱敏是抗原特异性反应。当IgE结合的肥大细胞接触过敏原时,通常会发生超敏反应,从而导致脱颗粒并释放组胺。脱敏治疗是在短时间内将反应性受试者连续暴露于剂量逐渐增加的相关抗原中,不同剂量之间通常间隔几分钟或几小时。这使得个体对抗原暂时反应低下,而脱敏肥大细胞的脱颗粒反应减少源于异常的肌动蛋白重构。非IgE介导的超敏反应是由肥大细胞和嗜碱性粒细胞释放组胺以及补体激活所介导的即时超敏反应。区别于IgE介导的超敏反应,非IgE介导的超敏反应不涉及IgE抗体的交联,且难以预测。有研究表明,小分子药物可能通过激活人肥大细胞GPCR诱导全身性非IgE介导的超敏反应^[21-22]。Hishinuma等^[23]发现,激动剂诱导的GPCR与其他蛋白质相互作用从而调节细胞内的信号级联反应。在碘造影剂脱敏期间使用的多个不断增量的次优抗原剂量可能导致少量组胺释放,这些组胺会与受体结合后诱导受体内化。因此,对于非IgE介导的碘造影剂超敏反应,可能是肥大细胞介质的亚阈值释放使得组胺受体脱敏,从而导致肥大细胞低反应性。对于既往对碘造影剂有非IgE超敏反应的患者,预防性使用类固醇药物和抗组胺药在一定程度上是有效的,但还是有不少患者对造影剂有突破性反应^[24]。

脱敏治疗常用于速发型超敏反应,在以T淋巴细胞介导为主的迟发型超敏反应中应用较少,但也不缺乏成功的案例,如黄斑丘疹性皮疹和固定性药疹患者的成功脱敏^[19,25],这意味着可能存在其他细胞和机制参与脱敏过程。研究发现,脱敏治疗过程中出现以IL-10为代表的细胞因子以及产生IL-35的调节性T细胞增加^[26]。随着脱敏时间的延长,调节性T细胞扩增产生IL-10和IL-35下调药物特异性T细胞反应,同时肥大细胞释放其调控的细胞介质降低体内碘造影剂的抗体水平而产生适应性免疫反应,使得机体安全地成功耐受目标剂量^[11]。

3 脱敏治疗的时效研究

目前认为,药物脱敏治疗诱导的耐受性不是一种永久性状态,其是由药理耐受性而不是免疫耐受性来维持的。一些临床观察结果表明,脱敏

治疗会诱导更长的耐受性记忆^[17]。随着脱敏次数的增加,突破性反应的比例会逐渐下降。Sloane等^[27]发现,患者完成两个成功的脱敏周期后,其在后续脱敏治疗中能在更短时间里达到剂量耐受。目前对于造影剂脱敏的时效研究较少,如果患者因各种原因导致手术或检查延迟,可能会对脱敏效果产生影响。研究表明,大多数患者将在24~48 h保持脱敏状态^[16]。Cernadas等^[13]建议在患者最后一次暴露于碘造影剂超过48 h后,如果需要接受其他手术或诊断检查,应进行重复脱敏。当脱敏治疗呈剂量依赖性时,剂量增加仍有可能导致患者发生突破性症状,但突破性反应发生率通常小于10%^[15]。为避免这种风险,研究者采取从更低的碘造影剂浓度开始,延长时间最后成功脱敏^[3,17]。此外,因为碘造影剂之间存在交叉反应性,很难确定脱敏过程中选择另一种碘造影剂代替既往过敏的碘造影剂的脱敏作用是否有效,有待进一步研究。

4 结 语

根据目前文献报道碘造影剂超敏反应患者进行脱敏治疗成功的案例来看,脱敏治疗可以避免患者再次出现严重的过敏风险,确保患者能够安全使用碘造影剂进行诊断和治疗。因此,在没有替代药物的情况下,快速脱敏不失为难治性碘造影剂过敏患者的一种有效且安全的策略。但由于碘造影剂超敏反应机制的复杂性以及脱敏治疗的内在机制尚不明确,脱敏治疗在临床中的应用仍很局限。希望临床审慎实践,积累更多接受脱敏治疗的患者产生耐受机制的资料,为患者用药安全提供参考。

志谢 研究得到浙江省医药卫生科技计划(2023KY1075)支持

Acknowledgements The work was supported by the Medical Science and Technology Project of Zhejiang Province (2023KY1075)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

Conflict of Interests The authors declare that there is no conflict of interests

©The author(s) 2023. This is an open access article under the CC BY-NC-ND 4.0 License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

licenses/by-nc-nd/4.0/)

参考文献(References)

- [1] SESÉ L, GAOUAR H, AUTEGARDEN J E, et al. Immediate hypersensitivity to iodinated contrast media: diagnostic accuracy of skin tests and intravenous provocation test with low dose[J]. *Clin Exp Allergy*, 2016, 46(3): 472-478.
- [2] SÁNCHEZ-BORGES M, ABERER W, BROCKOW K, et al. Controversies in drug allergy: radiographic contrast media[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019, 7(1): 61-65.
- [3] UPPAL S, DECICCO A E, INTINI A, et al. Rapid desensitization to overcome contrast allergy prior to urgent coronary angiography[J]. *Int Heart J*, 2018, 59(3): 622-625.
- [4] AL-AHMAD M, BOUZA T R. Successful desensitization to radiocontrast media in two high-risk cardiac patients[J]. *Ann Saudi Med*, 2017, 37(4): 333-335.
- [5] GANDHI S, LITT D, CHANDY M, et al. Successful rapid intravenous desensitization for radioiodine contrast allergy in a patient requiring urgent coronary angiography[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2014, 2(1): 101-102.
- [6] BROCKOW K. Medical algorithm: diagnosis and treatment of radiocontrast media hypersensitivity[J]. *Allergy*, 2020, 75(5): 1278-1280.
- [7] PARK S J, KANG D Y, SOHN K H, et al. Immediate mild reactions to CT with iodinated contrast media: strategy of contrast media readministration without corticosteroids[J]. *Radiology*, 2018, 288(3): 710-716.
- [8] TORRES M J, TRAUTMANN A, BÖHM I, et al. Practice parameters for diagnosing and managing iodinated contrast media hypersensitivity[J]. *Allergy*, 2021, 76(5): 1325-1339.
- [9] DEMOLY P, ADKINSON N F, BROCKOW K, et al. International consensus on drug allergy[J]. *Allergy*, 2014, 69(4): 420-437.
- [10] DAVENPORT M S, MERVAK B M, ELLIS J H, et al. Indirect cost and harm attributable to oral 13-hour inpatient corticosteroid prophylaxis before contrast-enhanced CT[J]. *Radiology*, 2016, 279(2): 492-501.
- [11] VULTAGGIO A, MATUCCI A, NENCINI F, et al. Mechanisms of drug desensitization: not only mast cells[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 590991.
- [12] Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology, et al. Drug allergy: an updated practice parameter[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2010, 105(4): 259-273.
- [13] CERNADAS J R, BROCKOW K, ROMANO A, et al. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity—a consensus statement[J]. *Allergy*, 2010, 65(11): 1357-1366.

- [14] THONG B Y, VULTAGGIO A, RERKPATTANA-PIPAT T, et al. Prevention of drug hypersensitivity reactions: prescreening and premedication[J]. **J Allergy Clin Immunol Pract**, 2021, 9(8): 2958-2966.
- [15] MADRIGAL-BURGALETA R, BERNAL-RUBIO L, BERGES-GIMENO M P, et al. A large single-hospital experience using drug provocation testing and rapid drug desensitization in hypersensitivity to antineoplastic and biological agents[J]. **J Allergy Clin Immunol Pract**, 2019, 7(2): 618-632.
- [16] KHAN S, KAMANI A, STRAUSS B H, et al. Successful coronary angiography following rapid intravenous desensitization for refractory contrast allergy[J]. **Can J Cardiol**, 2020, 36(7): 1161.e1-1161.e2.
- [17] SANAN N, ROWANE M, HOSTOFFER R. Radiologic contrast media desensitization for delayed cardiac catheterization[J]. **Allergy Rhinol (Providence)**, 2019, 10: 2152656719892844.
- [18] ZHU S, ZHOU H, ZHAO R, et al. Re-exposure to iodinated contrast media in two patients with prior severe hypersensitivity reaction[J]. **Int J Clin Pharmacol Ther**, 2022, 60(2): 111-114.
- [19] SCHERER K, BROCKOW K, ABERER W, et al. Desensitization in delayed drug hypersensitivity reactions—an EAACI position paper of the Drug Allergy Interest Group[J]. **Allergy**, 2013, 68(7): 844-852.
- [20] ANG W X, CHURCH A M, KULIS M, et al. Mast cell desensitization inhibits calcium flux and aberrantly remodels actin[J]. **J Clin Invest**, 2016, 126(11): 4103-4118.
- [21] MCNEIL B D, PUNDIR P, MEEKER S, et al. Identification of a mast-cell-specific receptor crucial for pseudo-allergic drug reactions[J]. **Nature**, 2015, 519(7542): 237-241.
- [22] PICHLER W J, HAUSMANN O. Classification of drug hypersensitivity into allergic, p-i, and pseudo-allergic forms[J]. **Int Arch Allergy Immunol**, 2016, 171(3-4): 166-179.
- [23] HISHINUMA S, NOZAWA H, AKATSU C, et al. C-terminal of human histamine H(1) receptors regulates their agonist-induced clathrin-mediated internalization and G-protein signaling[J]. **J Neurochem**, 2016, 139(4): 552-565.
- [24] DAVENPORT M S, COHAN R H, CAOILI E M, et al. Repeat contrast medium reactions in premedicated patients: frequency and severity[J]. **Radiology**, 2009, 253(2): 372-379.
- [25] CASTELLS M, SANCHE-SERRA MDEL C, SIMARRO M. Hypersensitivity to antineoplastic agents: mechanisms and treatment with rapid desensitization[J]. **Cancer Immunol Immunother**, 2012, 61(9): 1575-1584.
- [26] GELINCIK A, DEMIR S, ŞEN F, et al. Interleukin-10 is increased in successful drug desensitization regardless of the hypersensitivity reaction type[J/OL]. **Asia Pac Allergy**, 2019, 9(1): e9.
- [27] SLOANE D, GOVINDARAJULU U, HARROW-MORTELLITI J, et al. Safety, costs, and efficacy of rapid drug desensitizations to chemotherapy and monoclonal antibodies[J]. **J Allergy Clin Immunol Pract**, 2016, 4(3): 497-504.

[本文编辑 沈 敏 刘丽娜]

· 学术动态 ·

王杭祥教授团队研究癌症免疫治疗药物取得新进展

2023年7月31日,浙江大学医学院附属第一医院王杭祥教授团队在《自然通讯》(*Nature Communications*)发表了题为“Chemically programmed STING-activating nano-liposomal vesicles improve anticancer immunity”的研究论文(DOI: 10.1038/s41467-023-40312-y)。研究人员提出了非核苷酸类干扰素基因刺激因子(STING)激动剂药物的合理结构设计及脂质体药物递送的策略,构建了快速酯酶激活型的STING激动剂前药及其脂质体,极大提高了其在靶部位的递送效率,有效规避了“细胞因子风暴”等风险,从而使抗肿瘤免疫激动剂增效减毒。

研究人员采用不同烷烃链长的吗啉衍生物对STING激动剂MSA-2进行化学结构衍生,得到四种不同链长的前药分子,并发现不同修饰基团可调控酯酶介导的药物活化速率。这些新结构STING激动剂可高效载入脂质体,进而得到四种粒径均一且呈单分散分布的STING脂质体。通过激活STING通路能力、诱导树突状细胞成熟和促进抗原提呈水平以及体内抗肿瘤活性等系列研究,研究人员筛选得到能够显著诱导抗肿瘤免疫应答的前药脂质体。优化后得到的脂质体在多种荷瘤模型中高效抑制肿瘤生长和转移,并诱导了长期抗肿瘤免疫记忆效应。

浙江大学医学院陈晓娜博士系论文第一作者。研究得到了国家自然科学基金、浙江省自然科学基金等资助。