

· 动 态 ·

特异性吸入试验新进展

New progress in specific inhalation challenge

张静波, 孙道远

(同济大学附属上海市肺科医院中毒科, 上海 200433)

关键词: 特异性吸入试验; 职业性哮喘; 进展**中图分类号:** R562.25 **文献标识码:** C**文章编号:** 1002-221X(2018)02-0152-03**DOI:** 10.13631/j.cnki.zggyyx.2018.02.031

上世纪70年代初期, Pepys等学者^[1]最早提出特异性吸入试验(specific inhalation challenge, SIC), 并将其成功应用于接触铂复合盐、抗菌药物、哌嗪、木尘、甲苯二异氰酸酯(TDI)、合成树脂所致哮喘患者的诊断过程中, 认为SIC对哮喘的病因学诊断非常实用, 能够再现或部分再现患者的临床特点, 同时也可适用于过敏性肺炎的病因学诊断。之后SIC得到广泛应用, 并被大多数国家或机构作为职业性变应性哮喘诊断的主要方法之一, 被普遍认为是判断职业接触和哮喘发病关系的“金标准”。SIC也被称为变应原支气管激发试验(allergen bronchial provocation testing, A-BPT)。然而长期以来, 国际上并无统一的SIC测试方法和判断标准。2014年Vandenplas等^[2]通过文献回顾、多中心调查、德尔菲问卷等方法, 制订了欧洲的《SIC操作共识》(以下简称《共识》)。本文主要介绍该《共识》中对SIC的最新认识和进展, 结合我国开展支气管激发试验的实际情况, 探讨其优缺点, 为修订我国《职业性哮喘的诊断》标准提供参考。

1 《共识》主要变化

1.1 对受试者的要求

通常认为, 严重气道阻塞是SIC的禁忌证。我国《职业性哮喘诊断标准》(GBZ 57—2008)提出, 开展变应原支气管激发试验的要求宜参照非特异性支气管激发试验, 即要求受试者测试前第1秒用力呼气量($FEV_{1.0}$)预计值 $\geq 70\%$, 在严密观察下部分患者可放宽至 $>60\%$ 。这与中华医学会呼吸病学分会肺功能专业组发布的《肺功能检查指南(第三部分)》——组织胺和乙酰甲胆碱支气管激发试验^[4]基本一致, 该《指南》中将基础肺通气功能严重损害($FEV_{1.0}$ 占预计值 $<60\%$, 或成人 $<1\text{ L}$)列为绝对禁忌证, 将 $60\% < FEV_{1.0}$ 预计值 $<70\%$ 者列为相对禁忌证, 认为在严密观察并做好充足准备的情况下, 可考虑行支气管激发试验。然而, 因缺乏循证医学证据支持, $FEV_{1.0}$ 阈值下降至多少才是SIC的禁忌证, 目前仍存有不同观点。欧洲变态反应与临床免疫学(European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI)认为

对于常见的吸入性过敏原, $FEV_{1.0}$ 预计值 $\geq 70\%$ 时方可进行该试验^[5]。而在《共识》中, 虽然部分学者同意 $FEV_{1.0}$ 预计值 $>60\%$ 时可开展SIC, 但要求受试者哮喘病情稳定, 并在激发试验第一日进行对照物暴露, 经 $FEV_{1.0}$ 检测证实。

《共识》中对部分SIC禁忌证进行了调整, 如对近期内上呼吸道感染时间的界定由2周延长至4周, 增加了未经控制的癫痫, 并将受试者不能理解SIC试验过程列为禁忌证之一。

1.2 SIC流程

《共识》SIC的操作流程见图1。在激发试验第一日进行对照物暴露, 第二日用可疑变应原进行激发试验, 如有必要, 在第三日继续暴露于可疑变应原。

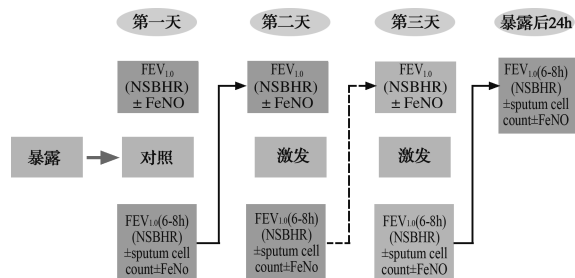


图1 SIC操作流程

1.2.1 对照日试验 在对可疑变应原进行SIC操作前, 推荐将患者暴露于对照物30~60 min, 观察肺功能变化, 这对于SIC的结果分析具有重要意义。对照日试验的目的包括: (1) 评估肺功能的稳定性, 当患者暴露于对照物后, 若 $FEV_{1.0}$ 下降 $>10\%$, 则认为不宜进行SIC; (2) 可用于评估患者支气管对非特异性化学物质的刺激反应程度。由于部分变应原同时具有刺激性, 如患者暴露于对照物后 $FEV_{1.0}$ 明显下降, 则在暴露于变应原后, 易出现假阳性的结果。

1.2.2 对照物的选择 对照物可具有一定的刺激性, 其物理性质需与可疑变应原相近。通常采用乳糖粉作为面粉、药品和过硫酸盐等粉末状变应原的对照物, 采用松木屑作为木尘的对照物, 采用聚氯乙烯作为天然乳胶的对照物。另外, 在SIC操作过程中虽很难做到“单盲”, 亦不建议告诉受试者他们正暴露于对照物还是可疑变应原。

1.2.3 肺功能评价指标的选择 由于 $FEV_{1.0}$ 具有标准化和可重复性的特点, 使其成为SIC试验最重要的生理学观察指标。在对SIC支气管反应的评估中, 目前并无研究表明其他肺功能参数优于 $FEV_{1.0}$ 。如条件允许, 也可同时测定呼出气一氧化氮(exhaled nitric oxide fraction, FeNO)、非特异性气道反应性(nonspecific bronchial hyper responsiveness, NSBHR)、痰粒细胞计数(sputum cell count)等指标。在 $FEV_{1.0}$ 下降值模棱两

收稿日期: 2017-12-29

基金项目: 国家卫生计生委卫生标准制定修订项目(项目编号: 20160704)

作者简介: 张静波(1979—), 男, 博士研究生, 主治医师, 从事职业病诊治工作。

通信作者: 孙道远, 主任医师, E-mail: dysun@163.com。

可或有争议时，可结合这些指标进行综合判断。

1.2.4 可疑变应原的发布 SIC 操作中非常重要的环节是将可疑性变应原依据工作场所中的状态，尽量保持其物理性质（如气体、烟雾、液体或气溶胶颗粒）和化学状态（单体或聚合物），发布至实验室内。支气管对可疑变应原的反应通常与其理化性质有关^[6]，发布方法正确、科学与否对 SIC 的结果有很大影响，因此在开展 SIC 前，应对工作场所的可疑变应原进行详细评估。液

表 1 SIC 常用对照物及激发方法

变应原	物理形态	对照物	发布方法	使用量	暴露时间	预计暴露浓度	机构
甲苯二异氰酸酯	液态	甲苯	将 TDI 溶液（溶入甲苯）加热至 175℃	1 ml	15 min	<0.003 5 mg/m ³	FIOH
	液态	甲苯与水混合溶液	压力空气容量瓶喷雾	60 ml	5~120 min	10~15 ppb	VHIR
	液态	生理盐水	通过气溶胶发生器雾化，容量 1.5 ml	0.1 ml	30 min	0~20 ppb	SUH
MDI	液态	空气	80℃ 蒸发	视情况而定	10~60 min	2.5~5 ppb	IOMM/CIOM
	固态晶体	120℃ 洁净沙子	加热至 120℃	2 g	60 min	<10 ppb	UNIPD
四氢邻苯二甲酸酐	粉末	乳糖	5% 混入乳糖中		30 min	<5 mg/m ³	FJDM
	粉末	乳糖	蒸发	<5 mg/m ³	20 min	<5 mg/m ³	FSM
钴	粉末	乳糖粉	钴尘加入 250 g 乳糖粉，由患者反复倒出	1%~5%	60 min		UNIP
氯化钴	液态	氯化钾	雾化	10 mg/ml 生理盐水	5~35 min		BHH
抗生素	粉末	乳糖粉	加入乳糖粉，浓度 1/10	200 g	1~60 min		CHUM
乳胶手套		聚氯乙烯手套	反复脱、戴和晃动手套	2 副/5 min	最长 120 min		CHUM

注：FIOH（Finnish Institute of Occupational Health，芬兰职业健康研究院）；VHIR（Institut de Recerce Hospital Vall d’ Hebron，西班牙瓦尔德西布伦大学医院）；SUH（Strasbourg University Hospital，法国斯特拉斯堡大学医院）；IOMM（Institute for Occupational Medicine，Charité University 德国查理特大学职业健康研究院）；CIOM（Institute for Occupational and Maritime Medicine，德国职业与海上医学协会）；UNIP（University of Padova，意大利帕多瓦大学）；BHH（Birmingham Heartlands Hospital，伯明翰哈特兰德医院）；CHUM（Centre Hospitalier Universitaire de Mont-Godinne，比利时 Mont-Godinne 大学医疗中心）

1.2.5 暴露浓度 SIC 操作中可疑变应原的浓度应尽量接近工作场所中的实际浓度，但不应超过职业接触限值。理论上在激发试验过程中需监测暴露浓度，以保持可疑变应原浓度接近于预设值，并确保浓度低于职业接触限值，从而避免因化学物浓度过高导致的刺激反应。实际工作中，通常很难对数百种不同形态的变应原开展浓度监测。

受试者暴露于可疑变应原的初始浓度可依据血中特异性 IgE 抗体水平及引起变应原皮肤试验阳性反应的浸液浓度而定。通常认为，经雾化方式吸入变应原的起始浓度可参照皮肤点刺反应的最小浓度。粉状物质的变应原可采用乳糖粉稀释，暴露浓度可逐步增加，如从 1/1 000 增加至 1/10；起始浓度也可为该变应原加入生理盐水中引起皮肤点刺反应浓度的 1/10。采取上述暴露浓度策略对于 SIC 的安全性而言具有重要意义，特别是对于未知的变应原^[7]。

1.2.6 暴露时间 对于既往有严重哮喘发作或过敏反应的受试者，可疑变应原的暴露时间应逐渐增加，如 10 s、1 min、5 min、10 min、30 min、60 min。因低分子变应原常易引起迟发性和非典型性哮喘反应，故有必要进行连续 2 d 的变应原激发试验。第一天可较短时间暴露（如 30 min），如 SIC 结果阴性或呈可疑状态，第二天应增加暴露时间，并继续观察 FEV_{1.0} 等指标变化。化学物所致的过敏反应在低剂量下即可发生，通常难以观察到剂量-效应关系。然而，在 SIC 试验中，暴露剂量（时间×浓度）仍是决定支气管反应的一个重要因素，相比于增加暴露时间，暴露浓度增加更易诱发气道高反应^[8]。

目前对于认定 SIC 结果阴性的时间仍有争议。《共识》回

态物质的发布方法相对简单，可通过标准化的雾化装置，控制雾化器流速，从而控制暴露浓度，这在我国《职业性哮喘诊断标准》（GBZ 57—2008）中已有详细说明。对于气体、固体、粉末状物质，采用何种发布方式让受试者暴露，国际上并无统一的认识，亦很少有学者对其开展研究和评估。因此，针对不同的可疑性变应原，应依据其不同的特性采取不同的激发方法。《共识》中列举了一些常见致喘物的发布方法，见表 1。

变应原	物理形态	对照物	发布方法	使用量	暴露时间	预计暴露浓度	机构
甲苯二异氰酸酯	液态	甲苯	将 TDI 溶液（溶入甲苯）加热至 175℃	1 ml	15 min	<0.003 5 mg/m ³	FIOH
	液态	甲苯与水混合溶液	压力空气容量瓶喷雾	60 ml	5~120 min	10~15 ppb	VHIR
	液态	生理盐水	通过气溶胶发生器雾化，容量 1.5 ml	0.1 ml	30 min	0~20 ppb	SUH
MDI	液态	空气	80℃ 蒸发	视情况而定	10~60 min	2.5~5 ppb	IOMM/CIOM
	固态晶体	120℃ 洁净沙子	加热至 120℃	2 g	60 min	<10 ppb	UNIPD
四氢邻苯二甲酸酐	粉末	乳糖	5% 混入乳糖中		30 min	<5 mg/m ³	FJDM
	粉末	乳糖	蒸发	<5 mg/m ³	20 min	<5 mg/m ³	FSM
钴	粉末	乳糖粉	钴尘加入 250 g 乳糖粉，由患者反复倒出	1%~5%	60 min		UNIP
氯化钴	液态	氯化钾	雾化	10 mg/ml 生理盐水	5~35 min		BHH
抗生素	粉末	乳糖粉	加入乳糖粉，浓度 1/10	200 g	1~60 min		CHUM
乳胶手套		聚氯乙烯手套	反复脱、戴和晃动手套	2 副/5 min	最长 120 min		CHUM

顾分析了 335 例 SIC 阳性的案例，在 60 min 内出现阳性反应者 179 例（53%），60~120 min 内出现阳性反应者 74 例（22%），另有 82 例（25%）暴露时间大于 120 min，在 4 h 内出现阳性反应者 315 例（94.0%）^[9]。

如果怀疑患者接触多种变应原，在使用第二种变应原进行激发试验之前，应保证受试者的 FEV_{1.0} 和 NSBHR 指标测定值回到基础值。

1.3 结果解读

1.3.1 假阴性结果 目前观点认为，FEV_{1.0} 下降 ≥ 15% 可判断为 SIC 阳性，即使之前暴露于对照物后 FEV_{1.0} 下降（需 < 10%）。当患者暴露于可疑变应原，因变应原剂量较小或理化性质改变，可导致假阴性结果。亦有学者评估了职业性哮喘患者在脱离变应原较长时间后再次暴露，约有 7% 的患者对该变应原失去了特异性气道反应^[10]。

当实验室 SIC 结果阴性，而临床仍不能排除职业性哮喘可能时，可考虑允许患者回到原工作岗位，监测 FEV_{1.0}、最大呼气流量（peak expiratory flow，PEF）的变化。

1.3.2 假阳性结果 假阳性结果主要由非特异性刺激导致支气管收缩所致，这与变应性哮喘的定义、发病机制不符^[11]。通常可采取以下措施加以避免：（1）在 SIC 之前将受试者暴露于对照物，观察受试者的非特异性气道反应；（2）暴露浓度应低于职业接触限值。

1.4 不良反应

1.4.1 哮喘病情加重 曾有报道 SIC 试验后可导致哮喘症状一过性加重，夜间发作频率增加^[12]。因此，《共识》提出，

对于出现迟发性哮喘反应者,可在 SIC 结束后 4~6 d 内给予吸入或增加糖皮质激素使用量,但尚无循证医学证据支持。《共识》指出,在严格执行受试者安全要求、充分考虑危险因素、暴露浓度逐渐增加的情况下,出现重度哮喘发作的可能性非常小。在 335 例 SIC 阳性的患者中,12% 的患者需多次吸入短效支气管舒张剂,3% 的患者哮喘反应较重,需口服或静脉注射糖皮质激素^[10]。多因素分析发现,当患者暴露于低分子变应原过敏,且暴露前较长时间吸入糖皮质激素者,出现中、重度哮喘反应的风险增加。

1.4.2 其他症状 约 5% 的患者可出现发热和流感样表现。皮肤过敏反应也偶有报道,在 335 例 SIC 中有 5 例 (1.5%) 出现荨麻疹。

2 讨论

SIC 有两种操作方式,即实验室 SIC 和作业现场 SIC。由于条件限制,只有部分国家和地区建立了用于职业性哮喘诊断的实验室。实验室 SIC 可以直接确认变应原,但需要具备特定的实验室以及不同浓度的变应原等条件,技术要求较高。作业现场 SIC 方法简便,容易被患者理解和接受,可用于判断职业暴露与哮喘发病的关系,但并不能明确特定变应原。另外,开展作业现场 SIC 的前提条件是作业现场存在并得到受试者和企业双方的认可。相对于职业性哮喘的其他诊断方法,如特异性 IgE 测定、变应原皮肤试验、工作期间 FEV_{1.0} 和 PEF 监测, SIC 还具有耗费过高、耗时过长等问题。因此,有部分国家和地区认为当其他诊断方法不足以做出准确的判断或存有争议时,才推荐进行 SIC。

2011 年起,以 Hille Suojalehto 等学者为代表的欧洲呼吸学会 SIC 工作组经过 3 年的研究,发布了欧洲的《SIC 操作共识》。该《共识》对 SIC 的适应证、禁忌证、安全要求、用药、监护等进行了更新,对 SIC 的操作步骤进行了详细说明,强调了对照日试验的必要性,并认为如有必要可连续 2 d 对受试者进行激发试验。同时《共识》对可疑性变应原的发布方法、浓度、时间等也进行了阐述,并介绍了气道反应的评估指标和方法、结果的判定, SIC 的不良反应等问题。但该《共识》更着重于实验室 SIC 的操作。而我国的实际情况是,在职业性哮喘的诊断中,因缺乏开展特异性 IgE 和变应原皮肤试验的标准化试剂,且并未建立用于职业性哮喘诊断的实验室,因此,大部分职业性哮喘的诊断主要依据作业现场 SIC。有学者对我国职业病诊断医师的调研发现,对 SIC 可操作性总体评价为“中”,对实验室 SIC 可操作性评价为“差”,而对作业现场 SIC 可操作性评价为“优”^[13]。显然,我国学者对实验室 SIC 的接受程度不高,很少有机构开展实验室 SIC 的尝试和探索。

《共识》还列举了常见职业性变应原的实验室 SIC 手册^[14]。不同的变应原,针对其不同的理化特性,不同机构采取的对照物、发布方式、暴露浓度、暴露时间并不完全一致, SIC 的具体操作方法应根据每一位患者的实际情况,进行适当调整。在我国 GBZ58 附录 D^[3] 明确指出,激发试验采用的方法是使用能确定雾化量的喷雾器或雾化器产生气雾颗粒,平均直径应 < 5 μm。这通常适用于液态物质,而并不适用于气态或粉末状变应

原。虽然该《共识》已考虑到这一问题,并提出了气体、固体、粉末状物质的发布方法,然而,其暴露水平能否达到标准化,并得到广泛认可,尚需进一步研究。另外,《共识》并未提及 SIC 实验室的建设标准、对环境设施的要求等问题。

作为国际上第一份详细的 SIC 操作指南,《共识》尚有值得探讨商榷之处。期待我国职业病专科、呼吸病及免疫学专家共同努力,逐步开展实验室 SIC,提高我国职业性哮喘的诊断能力。

参考文献:

- [1] Pepys J, Hutchcroft BJ. Bronchial provocation tests in etiologic diagnosis and analysis of asthma [J]. Am Rev Respir Dis, 1975, 112 (6): 829-859.
- [2] Vandenplas O, Suojalehto H, Aasen TB, *et al.* Specific inhalation challenge in the diagnosis of occupational asthma: consensus statement [J]. Eur Respir J, 2014, 44 (4): 1573-1587.
- [3] GBZ 57—2008, 职业性哮喘诊断标准 [S].
- [4] 中华医学会呼吸病学分会肺功能专业组. 肺功能检查指南 (第三部分)——组织胺和乙酰甲胆碱支气管激发试验 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2014, 37 (8): 566-571.
- [5] Melillo G, Bonini S, Cocco G, *et al.* EAACI provocation tests with allergens. Report prepared by the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Subcommittee on provocation tests with allergens [J]. Allergy, 1997, 52 (35 Suppl): 1-35.
- [6] Lemièrre C, Desjardins A, Cloutier Y, *et al.* Occupational asthma due to formaldehyde resin dust with and without reaction to formaldehyde gas [J]. Eur Respir J, 1995, 8 (5): 861-865.
- [7] Vandenplas O, D'Alpaos V, Césari M, *et al.* Occupational asthma caused by linseed oilcake [J]. Allergy, 2008, 63 (9): 1250-1251.
- [8] Nguyen B, Weytjens K, Cloutier Y, *et al.* Determinants of the bronchial response to high molecular weight occupational agents in a dry aerosol form [J]. Eur Respir J, 1998, 12 (4): 885-888.
- [9] D'Alpaos V, Vandenplas O, Evrard G, *et al.* Inhalation challenges with occupational agents: Threshold duration of exposure [J]. Respir Med, 2013, 107 (5): 739-744.
- [10] Lemièrre C, Cartier A, Malo JL, *et al.* Persistent specific bronchial reactivity to occupational agents in workers with normal nonspecific bronchial reactivity [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2000, 162 (3 Pt 1): 976-980.
- [11] Malo JL, Vandenplas O. Definitions and classification of work-related asthma [J]. Immunol Allergy Clin North Am, 2011, 31 (4): 645-662.
- [12] Cockcroft DW, Hoepfner VH, Werner GD. Recurrent nocturnal asthma after bronchoprovocation with Western Red Cedar sawdust: association with acute increase in non-allergic bronchial responsiveness [J]. Clin Allergy, 1984, 14 (1): 61-68.
- [13] 杜勤惠, 谷京宇, 戎艳, 等.《职业性哮喘诊断标准》(GBZ 57—2008) 的应用评价 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2017, 35 (4): 288-290.
- [14] Suuronen HSK, Cullinan P, Aguado WCOE, *et al.* Handbook of procedures for specific inhalation challenge testing in the diagnosis of occupational asthma [C]. European Taskforce on SIC, 2012.