

文章编号: 1672-3384 (2004) -05-0050-03

应用皮肤试验抑制指数评价阿伐斯汀的起效时间

【作者】 李宏 何海娟 顾建青

中国协和医科大学北京协和医院 (北京 100730)

【摘要】 目的 皮肤试验抑制指数 (Skin Test Inhibition Index, STII) 是评价抗组胺药疗效的一个药效学指标, 本试验以阿伐斯汀为例应用 STII 方法评价抗组胺药阿伐斯汀的起效时间。方法 选择 27 例花粉症病人, 分为阿伐斯汀组 (24 例) 和安慰剂组 (3 例), 并分别于服药前及服药 30、90min 后观察受试者的过敏原皮试反应, 计算 STII 值, 并将 STII 达到 10 的时间定为起效时间。结果 安慰剂组前后过敏原皮试风团无显著差异, 而阿伐斯汀组 30、90min 后, STII 值分别为 22.2、237.7。故可初步认为阿伐斯汀的起效时间小于 30min。结论 STII 可做为评价抗组胺药起效时间的客观指标之一。

【关键词】 皮肤试验抑制指数; 皮肤试验; 阿伐斯汀; 起效时间

【中图分类号】 R976; R969.1

【文献标识码】 A

Evaluation on onset time of acrivastine assayed with skin test inhibition index

【Writers】 LI Hong HE Hai-juan GU Jian-qing

Peiking union Medical College Hospital under the Chinese academy of Medical Sciences (Beijing 100730)

【Abstract】 **objective** Skin Test Inhibition Index (STII) is an pharmacodynamic assay method to evaluate the curative effect of antihistamine which is reliable and sensitive. STII was used to assess the onset time of acrivastine in this investigation. **Method** 27 subjects with hay fever in off-season were selected. Subjects were divided into acrivastine group (24) or placebo control group (3). Artemisia allergen skin tests were carried out before and after treatment in 30、90 minutes. The wheal reactions were recorded and calculated. According to STII method, the STII value were computed. The time needed to reach STII 10 was defined as the onset time. **Result** The wheal showed no significant changes in placebo controlled subjects. The wheal size induced by Artemisia pollen extract were significantly inhibited after acrivastine treatment. The STII were 22.2 and 237.7 after acrivastine administration in 30、90 minutes respectively. Therefore the onset time of acrivastine was within 30 minutes.

Conclusion STII can be an objective index to evaluate the onset time of antihistamines.

【Key words】 skin test inhibition index; skin test; Acrivastine; antihistamine

抗组胺药的起效时间是指从服药到症状开始缓解的这段时间, 当前多通过问卷式调查的方法来获得, 缺少客观指标。花粉症是一种常见的过敏性疾病, 应用致敏花粉为病人做皮内试验, 局部会出现风团和红晕, 这是最常用的过敏原特异性诊断方法。如将过敏原按一定梯度进行倍比稀释, 同时为病人做皮肤试验, 浓度大者产生的风团、红晕则

大, 浓度小者产生的风团、红晕则小, 这就是所谓的皮肤滴定试验 (skin test titration)。如在皮试前服用抗组胺药, 风团和红晕反应可受到抑制。STII 就是基于这一原理评价抗组胺药疗效的敏感指标。本试验以阿伐斯汀为例, 采用 STII 法, 对抗组胺药起效时间做了初步研究, 现报告如下。

1 方法

1.1 试验材料

蒿属花粉皮试液（稀释度为 $1:10^3$ 即 10^{-3} ，40PNU/mL）和安慰剂胶囊均由本实验室提供，阿伐斯汀由葛兰素威康公司提供。

1.2 试验者

为保证皮试质量，皮试操作均由同一名技术熟练的护士完成。本试验采用盲法试验的原则，护士和病人都不知道用的是何药。

1.3 受试者

共 27 例，男 13 例，女 14 例，平均年龄 41 岁（20~49 岁），均有典型的花粉症病史，蒿属花粉皮试均呈强阳性反应，特异性 IgE 均大于 3.5KU/L（Pharmacia CAP System, RAST FEIA 法）。在非花粉期进行本试验，进行 STII 的测定（安慰剂组 3 名，阿伐斯汀组 24 名）。受试者参试前一个月未服用过任何抗组胺药或皮质激素，皮肤划痕阳性者、肝肾功能不良者以及妊娠、哺乳期妇女不入选。

1.4 STII 的测定

1.4.1 安慰剂对照组 3 名受试者先行蒿属花粉过敏原皮肤试验。蒿属花粉皮试液按 10 倍倍比稀释成 5 种浓度，分别为 $1:1\ 000$ 、 $1:10\ 000$ 、 $1:100\ 000$ 、 $1:1\ 000\ 000$ 和 $1:10\ 000\ 000$ （在后文中分别以 10^{-3} 、 10^{-4} 、 10^{-5} 、 10^{-6} 和 10^{-7} 表示），同时在受试者的前臂外侧从上到下依次做皮内注射，15min 后观察结果，浓度高者风团大，浓度低者风团小。第一次皮肤试验结束后即服安慰剂 1 粒，并于服安慰剂 30、90min 后重复进行上述皮肤试验，记录、计算风团面积。

风团面积采用 TH-1.0 计算机软件进行计算。

1.4.2 阿伐斯汀组 除以阿伐斯汀（8mg/粒）替代安慰剂外，其他步骤同前。

1.4.3 STII 的计算方法 将皮试风团面积进行常用对数转换，以皮试液浓度的常用对数（X）和风团面积的常用对数（Y）做回归方程。将直径为 10 mm 的风团定义为标准风团，其面积约为 75 mm²，将 lg75（1.875）代入回归方程中的 Y 值，根据各自的回归方程算出服药前后的 X 值（标准风团所对应的皮试液浓度的指数）。根据张宏誉提出的方法计算，STII=用药后标准风团所对应的皮试液浓度/用药前标准风团所对应的皮试液浓度。

2 结果

2.1 安慰剂组前后相应浓度过敏原皮试风团大小无显著差异（经 *t* 检验， $P > 0.05$ ）；服阿伐斯汀 30、90min 后，过敏原皮试风团与服药前有显著差异（经 *t* 检验，*t* 值分别为 5.445， $P < 0.001$ ；9.119， $P < 0.001$ ）。安慰剂组和阿伐斯汀组前后蒿属花粉皮肤试验结果如表 1。

从表 1 可以看出，应用安慰剂前后皮肤滴定试验无明显变化；但用阿伐斯汀后，皮试风团明显受到抑制。根据表 1 资料，按 STII 计算法，将皮肤试验的皮试液浓度和皮试反应风团面积分别进行常用对数转换后，计算出服阿伐斯汀前后的 3 个回归方程，见图 1。

选择风团面积为 75mm² 作为标准风团，以其常用对数 1.875 代入上述 3 个回归方程的 *y* 值，求出

表 1 不同蒿属花粉皮试液浓度下服用安慰剂和阿伐斯汀前后皮试风团面积的几何均值（mm²）

		10^{-3}	10^{-4}	10^{-5}	10^{-6}	10^{-7}
安慰剂组 (<i>n</i> =3)	服药前	191	57	36	28	22
	30min 后	188	56	38	30	22
	90min 后	189	58	33	29	22
阿伐斯汀组 (<i>n</i> =24)	服药前	215	102	51	29	12
	30min 后	78	45	27	12	7
	90min 后	43	28	16	8	5

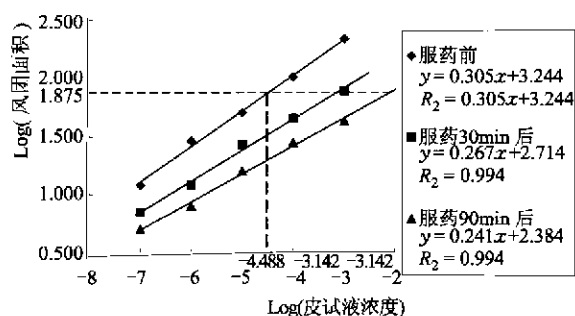


图1 服用阿伐斯汀前、服用30、90min后的反应曲线

相应的 x 值分别为 -4.488 、 -3.142 和 -2.112 ，由此可知服药前、服药30min和90min后，达到标准风团所需皮试液浓度分别为 $10^{-4.488}$ 、 $10^{-3.142}$ 和 $10^{-2.112}$ ，据此可计算出 $STII(30\text{min}) = 10^{-3.142+4.488} = 10^{1.346} = 22.2$ ，依同样的方法算出， $STII(90\text{min})$ 值为 237.7。

3 讨论

研究表明，过敏性疾病的发病率呈上升趋势，据美国变态反应学会报告，过敏性疾病的发病率为20%~40%，已成为美国第6大慢性病。据欧洲变态反应学会报告，在欧洲，过敏性鼻炎发病率为10%~20%，有报道说，儿童的累计发病率大约为25%~30%^[1]。在我国，过敏性疾病已成为影响人们健康的主要疾病。多数过敏性疾病，特别是急性过敏性疾病（如急性荨麻疹、过敏性皮炎等）具有起病迅速的特点，抗组胺药是治疗过敏性疾病的一线药物，因此，研究抗组胺药的起效时间对指导合理选择用药有重要的意义。

由于患者对起效时间的理解不同，问卷式调查结果可因主观因素有很大的差异。国内外有人应用组胺皮肤试验研究抗组胺药的起效时间^[2-4]，此方法简单易行，病人和健康人均可作为受试者，但因试验造成的风团较小，计算面积时易出现误差；该试验的红晕反应虽较大，但影响红晕面积的因素较多，重复性欠佳，故仅供参考。

$STII$ 是基于皮肤滴定试验设计的一个参数，由张宏誉首先提出并用于抗组胺药阿斯咪唑（息斯敏）疗效的评价^[5]。与组胺皮试相比， $STII$ 具有以下优点：①所用的皮试液是变应原而不是组胺，与

变态反应的发病机理更为接近；②变应原皮试的风团反应较明显，易于计算；③风团面积的计算可采用计算机图形软件，结果更为精确；④ $STII$ 是两条剂量反应曲线的比较，不是在单一剂量水平上的比较，故更准确；⑤由于引入了“标准风团”的概念，提高了灵敏度。皮肤试验的剂量反应曲线本来是一条对数曲线，选择面积为 75mm^2 作为标准风团，是因为该点恰在曲线斜率最大处，计算起来极为容易。

我们认为将 $STII$ 值达到 10 的时间定为起效时间比较合适。理由是滴定时的皮试液是按 10 倍倍比稀释的， $STII$ 为 10 意味着服药后达到标准风团皮试液的浓度与服药前相差了 10 倍。若服药前用 10^{-5} 即可出现一个 75mm^2 的风团，服药后需要将浓度提高到 10^{-4} 才能出现一个如此大小的风团。

服阿伐斯汀 30min 后 $STII$ 为 22.2，如将 $STII$ 为 10 定为起效时间，该药的起效时间应在 30min 之内。阿伐斯汀具有良好的抗组胺作用，且起效迅速，适合用于急性荨麻疹等过敏性疾病^[6]。

4 结论

$STII$ 可做为评价抗组胺药起效时间的一个客观指标。

【参考文献】

- [1] Downs SH, Marks GB, Sporik R, et al. Continued increase in the prevalence of asthma and atopy. Arch Dis Child, 2001, 84: 20~23. III
- [2] Bateman DN, Chapman PH, Rawlins MD. The effect of astemizole on histamine-induced wheal and flare. Eur J Clin Pharmacol, 1983, 25: 547~550
- [3] Petersen LJ, Bindslev-Jensen C, Poulsen LK, et al. Time of onset of action of acrivastine in the skin of pollen-allergic subjects. Allergy, 1994, 49: 27~30
- [4] 支玉香, 张宏誉. 咪唑斯汀和氯雷他定起效指数的研究. 中华皮肤科杂志, 2003, 36 (7): 407~408
- [5] 张宏誉, 何海娟, 张茸, 等. 应用皮肤试验抑制指数评价抗组胺药物的疗效. 中国医学科学院学报, 1992, 14 (2): 110~113
- [6] Simons. Comparative pharmacology of H1 antihistamine: clinical relevance. Am J Med, 2002, 113 (Suppl9) A: S38~S46