

过敏性鼻炎 — 哮喘综合征

COMBINED ALLERGIC RHINITIS
AND ASTHMA SYNDROME

主编 李明华 唐华平



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE



过敏性鼻炎-哮喘综合征

Combined Allergic Rhinitis and Asthma Syndrome

主 编 李明华 唐华平

主 审 林江涛

副主编 刘颖慧 韩 伟 孙 洁 徐文刚 邹晓燕 袁 菲

编 委 (按姓氏笔画排序)

丁 锋 刁淑红 王少廉 王晓霞 付 蔷 吕坤聚
刘同赏 安 康 孙晓辉 何权赢 张迎俊 张燕华
蒋捍东 薛卫林

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

过敏性鼻炎-哮喘综合征/李明华,唐华平主编.—北京:
人民卫生出版社,2015

ISBN 978-7-117-21492-6

I. ①过… II. ①李…②唐… III. ①过敏性鼻炎-
诊疗②哮喘-诊疗 IV. ①R765.21②R562.2

中国版本图书馆CIP数据核字(2015)第239496号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询,在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导,医学数 据库服务,医学教育资 源,大众健康资讯

版权所有,侵权必究!

过敏性鼻炎-哮喘综合征

主 编:李明华 唐华平

出版发行:人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址:北京市朝阳区潘家园南里19号

邮 编:100021

E-mail: pmph @ pmph.com

购书热线:010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷:北京汇林印务有限公司

经 销:新华书店

开 本:787×1092 1/16 印张:18

字 数:438千字

版 次:2015年11月第1版 2015年11月第1版第1次印刷

标准书号:ISBN 978-7-117-21492-6/R·21493

定 价:52.00元

打击盗版举报电话:010-59787491 E-mail: WQ @ pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

序

近年来国内外诸多研究提示鼻部疾病与支气管哮喘的关系密切。流行病学调查显示,全球过敏性鼻炎患者中有 20% ~ 40% 合并哮喘,而哮喘人群中有 40% ~ 80% 合并过敏性鼻炎。Shaaban (Lancet, 2008; 372: 1049) 在一个对 5000 余名青少年长达 8 年的随访中观察到,患有过敏性鼻炎的人群中有近 4% 发展为哮喘,远高于无过敏性鼻炎的人群(1%)。Windom 和 Togias 提出了“鼻炎和哮喘:一个病不同表现”的观点。ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) 指南详细叙述了过敏性鼻炎和哮喘的关系,指出过敏性鼻炎和哮喘在流行病学、免疫学、解剖学、组织学、生理学和病理学等方面都有共同的内在联系,提出过敏性鼻炎和哮喘病是“一个气道,一种疾病”的新概念。近年来国内外先后有学者提出过敏性鼻炎-哮喘综合征(combined allergic rhinitis and asthma syndrome, CARAS)的新概念,世界变态反应组织(WAO)综合了读者反馈,已经将过敏性鼻炎-哮喘综合征以正式病名列入该组织网站的关键词,并正式提出了这个新的医学诊断术语。

无论从解剖学还是病理生理学等方面来看,鼻与支气管及肺的关系是非常密切的。临床研究表明,对伴有哮喘的过敏性鼻炎患者给予鼻黏膜激发试验时,可以导致患者的气道反应性增高。国内的研究显示,即使是不伴哮喘症状的过敏性鼻炎人群中,有 70.8% 的患者其下呼吸道有不同程度的炎症(痰中嗜酸性粒细胞增高,或存在气道高反应性,或呼出气一氧化氮浓度增高);反之,在不伴有鼻炎症状的支气管哮喘患者人群中,鼻部嗜酸性粒细胞增多的达 30% 以上。在不伴哮喘症状的过敏性鼻炎患者,及时对鼻部采取有效的治疗措施(如鼻腔吸入糖皮质激素、免疫治疗等),常常可以有效地治疗下呼吸道的炎症。至于这种干预是否可预防其发展为哮喘,则需要更多的研究证实。尤其是患有过敏性鼻炎的儿童,在免疫系统尚未发育完善之前,及时治疗并配合预防措施,有可能在青春期避免发展为哮喘。

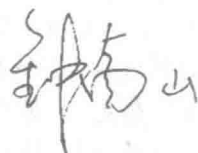
过敏性鼻炎和支气管哮喘常常相伴相行,在诊治中要求我们综合思考。但由于我国目前过敏性鼻炎主要由耳鼻喉科医师诊治,而哮喘则主要由内科医师诊治,这种人为分割导致了上、下呼吸道得不到应有的重视及合理的诊治。为了开展过敏性鼻炎和哮喘的综合治疗,许多地区成立了变态反应科或过敏免疫科,同时鼻科和呼吸内科之间也开始加强合作,开展了相应的临床和基础研究,这是一个好的开端。实际上我们应将过敏性鼻炎和哮喘看成是一种全身性疾病,采取综合但具有针对性的治疗方案,以控制鼻部炎症向下呼吸道发展,并对某些难治性哮喘取得更好疗效。

我很高兴阅读了李明华、唐华平教授主编的《过敏性鼻炎-哮喘综合征》一书,从“综合征”这一新概念出发,对过敏性鼻炎和哮喘的共同发病危险因素,发病的免疫学、病理学及病

理生理学基础,联合诊断、联合治疗和联合预防等方面进行探讨性叙述。这将对内科、耳鼻喉头颈科、儿科及变态反应科的同道们在提高对“同一气道,同一疾病”的理解及全面诊、治、防能力方面大有裨益。对有关患者而言无疑也能使其得到全面的、有针对性的、副作用更少的治疗。

我很欣赏作者独特的切入点,既然是一种新的撰写尝试,总不会一下趋于完善。例如,鼻窦炎、上气道咳嗽综合征与“过敏性鼻炎-哮喘综合征”的关系,在以过敏性鼻炎(或哮喘)为主要症状的患者,使用经口腔(或经鼻腔)吸入糖皮质激素预防疾病发展或提高疗效的指征及时机等均值得进一步探讨。本书若能引起读者的兴趣并启发大家深入研究,就达到目的了。

中国工程院院士
呼吸疾病国家重点实验室主任



2015年11月

前言

从鼻腔到细支气管的整个呼吸通道是一个整体,上呼吸道和下呼吸道疾病具有密切相关性,但在临床工作中,包括鼻、鼻窦、咽喉的上呼吸道属于耳鼻咽喉科诊治范畴,而包括气管和支气管在内的下呼吸道则属于呼吸科范畴。因此,本来属于同一种疾病的过敏性鼻炎-哮喘综合征,被越来越细化的现代医学人为地分成过敏性鼻炎、过敏性哮喘、过敏性结膜炎或过敏性咽炎而给予分别诊断和治疗,导致了临床上经常出现诊断不全和治疗不全的糟糕状况。

根据过敏性鼻炎与支气管哮喘的密切关系,2001年和2010年世界卫生组织(WHO)分别组织全球耳鼻咽喉科、变态反应科、呼吸科等专业的30多位医生,制定并公布了“过敏性鼻炎的处理及其对哮喘的影响(Management of Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma, ARIA)”文件。作为WHO推荐的过敏性鼻炎临床诊治标准,指出了过敏性鼻炎对哮喘的影响,以引起耳鼻咽喉科医生对哮喘的重视和呼吸科医生对过敏性鼻炎的重视,但对这两个疾病的具体诊断名称却一直未有定论。

2003年笔者在浏览国外网站时发现了“combined allergic rhinitis and asthma syndrome (CARAS)”这个新的诊断名词,意译过来就是“过敏性鼻炎-哮喘综合征”,这个提法给了我们很大的启发,因为在临床工作中确实有这样一种病,而在全球范围内对这两个病进行联合定义和联合治疗的循证医学资料却少之又少。于是我们在临床工作中开始积累观察资料,制造了相关的口鼻两用雾化装置,在上、下呼吸道疾病的联合诊断和联合治疗中取得了满意的临床疗效。在此基础上,我们遵循着“书是照着病写的,病不是照着书看的”这句名言开始撰写这本书。

过敏性鼻炎和哮喘都是常见病和多发病,属于过敏性疾病,但实质上这两种病是一种全身性疾病——过敏性鼻炎-哮喘综合征。从一个综合征的角度来观察,我们就可以发现这些患者有一组规律的症状,其中过敏性鼻炎和哮喘的症状是最主要的,许多患者还有过敏性结膜炎、过敏性咽炎、小儿腺样体肥大和中耳炎以及湿疹等症状。同时我们发现许多过敏性鼻炎-哮喘综合征患者在就医过程中,不得不分别到耳鼻咽喉科、内科、眼科和皮肤科等几个科室奔波就诊。其实所有的这些疾病是由一个基本原因——I型变态反应所引起,本应该联合诊断和联合治疗的。

目前,我国大部分医院尚未设立变态反应科,过敏性鼻炎和哮喘分别由耳鼻咽喉科医生和呼吸科医生诊治和管理。我国医务工作者对过敏性鼻炎和哮喘的防治做了大量工作,分别制定了过敏性鼻炎和支气管哮喘的诊疗指南。但由于跨学科的原因,呼吸科对过敏性鼻炎



的认识不够充分,而耳鼻喉科则对哮喘认识不足。所以提出这个跨学科的综合征以后,结合我国变态反应科在各医院尚未普及的具体情况,上述相关科室的所有医生都应该具备相关的知识,当出现一个症状时,应该马上想到患者同时可能还会伴有另外几个症状,应将所有的症状统一起来进行观察、判断、治疗、预防和临床研究;同时各科医生应该意识到无论过敏性鼻炎还是哮喘、湿疹,实际上都是一种系统性疾病,治疗上应有整体观念,这一点是非常重要的。对过敏性鼻炎患者而言,整体观念有利于控制鼻部炎症向下呼吸道的发展,达到防止哮喘发生的目的;对哮喘患者而言,通过积极治疗过敏性鼻炎可以有效地预防哮喘的复发。一项国际合作研究表明,18%的哮喘患者未被诊断出合并过敏性鼻炎,34%的合并过敏性鼻炎的哮喘患者从未接受过过敏性鼻炎的治疗,说明哮喘合并过敏性鼻炎普遍存在,但诊断和治疗不足。因此无论是呼吸科还是耳鼻喉科医生,都应认识到过敏性鼻炎是哮喘发生的危险因素,并可增加哮喘的控制难度。只有树立了这样的整体观念,患者才能得到全面而有效的治疗。这样做无疑会增加各科临床医生的责任,并要求临床医生有更多更全面的知识,但却可给患者带来很大的好处:①减少药物的重复使用,降低了药物的副作用;②由于治疗更为全面,因而减少了复发的概率;③可以大大降低患者的费用,包括诊疗费、药物费等诸多费用;④节约患者的精力和时间,包括治疗过程和就诊时间等。例如呼吸科医生在诊治一个支气管哮喘患者时,应该仔细询问患者有无过敏性鼻炎、过敏性结膜炎、过敏性咽炎和湿疹等症状,这样不仅可以避免诊断不全导致的治疗不全的问题,也可以为哮喘的诊断和定性提供重要的依据。

实际上过敏性鼻炎-哮喘综合征是一种常见病、多发病。随着工业社会的发展和环境污染日趋严重,过敏性疾病发病率在全球呈上升趋势。根据 WHO 的调查数据,目前占全球总人口 40% 以上的人罹患过敏性疾病。因此,WHO 已把过敏性疾病列为 21 世纪需重点研究和防治的三大疾病之一,而过敏性鼻炎-哮喘综合征则是过敏性疾病中最重要的病种之一。

在 30 多年的临床实践中,我们深深体会到过敏性鼻炎和哮喘给患者所带来的痛苦和由此导致的经济拮据的双重折磨。所以我们希望这本书的出版能给罹患这些疾病的患者减轻些许痛苦和经济负担。

李明华 唐华平

2015 年 11 月于青岛

目 录

第一章 总论	1
第一节 过敏性鼻炎-哮喘综合征的定义	2
第二节 过敏性鼻炎-哮喘综合征概念的提出和依据	2
第三节 提出过敏性鼻炎-哮喘综合征的迫切性	7
第四节 过敏性鼻炎-哮喘综合征的研究方向和目标	9
第二章 病因学	14
第一节 遗传因素	14
第二节 变应原	15
第三节 室内外空气污染	20
第四节 呼吸道感染	21
第五节 职业性因素	23
第六节 药物因素	25
第七节 性别和种族因素	25
第八节 其他因素	26
第三章 病理学	28
第一节 上、下呼吸道的炎症	29
第二节 上、下呼吸道的重塑	30
第三节 病理学改变	32
第四章 病理生理学	37
第一节 上呼吸道的病理生理学改变	37
第二节 下呼吸道的病理生理学改变	39
第五章 免疫学	45
第一节 IgE 在过敏性鼻炎-哮喘综合征中的作用	45
第二节 炎性细胞与过敏性鼻炎-哮喘综合征	48
第三节 细胞因子与过敏性鼻炎-哮喘综合征	58



第四节 炎性介质与过敏性鼻炎-哮喘综合征	65
第六章 病史、临床症状和体征	72
第一节 病史	72
第二节 临床症状和体征	75
第七章 肺功能和气道反应性测定	80
第一节 峰流速值测定	80
第二节 用力肺活量	84
第三节 呼吸动力学测定	85
第四节 肺容积测定	86
第五节 流速-容量曲线(F-V 曲线)	86
第六节 气道反应性及其测定	87
第八章 诊断和鉴别诊断	97
第一节 诊断	97
第二节 鉴别诊断	101
第九章 经鼻吸入糖皮质激素(ICS)治疗	106
第一节 概述	106
第二节 经鼻 ICS 治疗的药理学	108
第三节 经鼻 ICS 治疗的药动学研究	117
第四节 经鼻 ICS 治疗的临床药效学研究	125
第五节 经鼻 ICS 治疗的适应证和临床应用	127
第六节 ICS 的种类	130
第七节 经鼻 ICS 治疗的不良反应及防治	136
第十章 抗组胺类抗过敏药物	140
第一节 抗过敏药物的分类	140
第二节 抗组胺类抗过敏药物的药理学	143
第三节 抗组胺类抗过敏药物的分类	149
第四节 非索非那定	152
第五节 左西替利嗪	153
第六节 地氯雷他定	154
第七节 西替利嗪	156
第八节 氯雷他定	158
第九节 其他抗组胺类抗过敏药物	160
第十节 抗组胺类抗过敏药物的不良反应	171

第十一章 抗白三烯药物	174
第一节 白三烯在过敏性鼻炎-哮喘综合征发病中的作用	175
第二节 抗白三烯药物的药理作用和种类	177
第三节 抗白三烯药物的药理学	178
第四节 抗白三烯药物各论	181
第十二章 支气管扩张剂	184
第一节 β_2 -肾上腺素能受体激动剂	184
第二节 抗胆碱药物	189
第三节 茶碱类药物	191
第十三章 儿童过敏性鼻炎-哮喘综合征	193
第一节 发病机制	194
第二节 病史及临床表现	196
第三节 诊断	200
第四节 治疗	202
第十四章 尘螨与过敏性鼻炎-哮喘综合征	209
第一节 尘螨病原生物学	209
第二节 尘螨的变应原性	210
第三节 特异性免疫诊断	211
第四节 尘螨变应原疫苗治疗	212
第五节 预防措施	213
第十五章 口鼻两用雾化罐在过敏性鼻炎-哮喘综合征的应用	215
第一节 口鼻两用雾化罐的结构和特点	216
第二节 使用口鼻两用雾化罐后的药物分布、沉积和全身生物利用度	219
第三节 经口鼻两用雾化罐吸入糖皮质激素的代谢动力学	221
第十六章 过敏性鼻炎-哮喘综合征的卫生经济学研究	224
第一节 过敏性鼻炎-哮喘综合征卫生经济学研究背景	224
第二节 过敏性鼻炎-哮喘综合征的临床经济学研究	225
第三节 过敏性鼻炎-哮喘综合征的药物经济学研究	228
第十七章 过敏性鼻炎-哮喘综合征的护理	232
第一节 协助医师实施脱敏治疗	232
第二节 患者的教育	235
第三节 病室的安排	238
第四节 协助医师病情观察	239



第五节 注意观察药物的不良反应	239
第六节 饮食护理	240
第七节 心理护理	240
第十八章 过敏性鼻-支气管炎	242
第一节 提出过敏性鼻-支气管炎的依据和益处	243
第二节 病因学	243
第三节 发病机制	244
第四节 症状、体征和实验室检查	248
第五节 诊断和鉴别诊断	251
第六节 预防和治疗	253
第十九章 小儿腺样体肥大	256
第一节 腺样体的重要性	256
第二节 病因和发病机制	256
第三节 临床表现和体征	258
第四节 诊断	260
第五节 腺样体肥大的并发症	262
第六节 治疗	263
第二十章 阿司匹林不耐受性哮喘	267
第一节 可以引起阿司匹林不耐受性哮喘的药物	267
第二节 流行病学	268
第三节 发病机制	268
第四节 临床症状	270
第五节 诊断	271
第六节 治疗和预防	271
参考文献	273

第一章 总 论

过敏性鼻炎和支气管哮喘的密切关系来源于呼吸道的连续性和发病机制的相似性。由于两者往往同时存在,近80%的哮喘患者同时患有过敏性鼻炎,所以近年来国内外先后有学者提出了过敏性鼻炎-哮喘综合征(combined allergic rhinitis and asthma syndrome, CARAS)、哮喘-鼻炎关联症(asthma-rhinitis association)、过敏性鼻炎-支气管炎(allergic rhinobronchitis)、联合呼吸道(united airways)、上气道咳嗽综合征(upper airway cough syndrome)等类似概念。最近世界变态反应组织(WAO)综合了读者反馈,已经将过敏性鼻炎-哮喘综合征以正式病名列入该组织网站的关键词,正式提出了这个新的医学诊断术语;并认为上、下呼吸道疾病需要整体对待,进行联合诊断和联合治疗。世界卫生组织(WHO)2001年和2008年先后两次组织全世界包括耳鼻喉、变态反应和哮喘专业的30多位专家,召开了关于过敏性鼻炎和哮喘的治疗和预防工作会议,并制定了《过敏性鼻炎及其对哮喘的影响》(allergic rhinitis and its impact on asthma, ARIA)、《过敏性鼻炎的诊断和治疗指南》和ARIA 2008修订版(ARIA 2008 update),为过敏性鼻炎和哮喘的联合诊断、联合治疗和联合预防提供了重要依据。

实际上过敏性鼻炎-哮喘综合征是一种常见病、多发病。随着工业社会的发展和环境污染日趋严重,过敏性疾病发病率在全球呈上升趋势。根据WHO的数据,目前全球有2.5亿人罹患过敏性疾病,且该病发病率迅猛上升。WHO已把过敏性疾病列为21世纪需重点研究和防治的三大疾病之一,而过敏性鼻炎-哮喘综合征则是过敏性疾病中发病率最高的病种。作为一个综合征,我们可以发现过敏性鼻炎-哮喘综合征患者有一组规律的症状,其中过敏性鼻炎和哮喘的症状是最主要的,除此之外许多患者可能还包括过敏性结膜炎、过敏性鼻炎和湿疹的症状。所有这些疾病,在过去的医疗过程中,患者可能需要分别到耳鼻咽喉科、眼科、内科和皮肤科等几个科室就诊。其实从鼻腔到细支气管的整个呼吸通道是一个气道,但在临床实践中,由于包括鼻、鼻窦、咽喉的上呼吸道属于耳鼻咽喉科诊治范畴,而包括气管和支气管在内的下呼吸道则属于呼吸科范畴。因此,本来属于同一种疾病的过敏性鼻炎-哮喘综合征,被现代医学人为地分成过敏性鼻炎、过敏性哮喘、过敏性结膜炎、腺样体肥大、过敏性鼻炎和湿疹而给予分别治疗。由于所有的这些疾病是由一个基本原因——I型变态反应所引起的,所以提出这个跨学科的综合征以后,上述相关科室的所有医生都应该具备相关的知识,当出现一个症状时,应该马上想到患者可能还会伴有另外几个症状,应将所有的症状统一起来进行观察、判断、治疗、预防和临床研究。同时各科医生应该意识到无论过敏性鼻炎还是哮喘或湿疹,实际上都是一种系统性疾病,治疗上应有整体观念,这一点是

非常重要的。特别是呼吸科医生,应该把过敏性鼻炎看作哮喘的早期症状,严格讲是过敏性鼻炎-哮喘综合征的早期症状,应把过敏性鼻炎看作过敏性鼻炎-哮喘综合征的一部分。

对过敏性鼻炎患者而言,整体观念有利于控制鼻部炎症向下呼吸道的发展,达到防止哮喘发生的目的;对哮喘患者而言,通过积极治疗过敏性鼻炎可以有效地预防哮喘的复发。一项国际合作研究表明,18%的哮喘患者未被诊断出合并过敏性鼻炎,34%的合并过敏性鼻炎的哮喘患者从未接受过过敏性鼻炎的治疗,说明哮喘合并过敏性鼻炎普遍存在,但诊断和治疗不足。因此无论是呼吸科还是耳鼻喉科医生,都应认识到过敏性鼻炎是哮喘发生的危险因素,并可增加哮喘的控制难度。只有树立了这样的整体观念,患者才能得到全面而有效的治疗。这样做无疑会增加各科临床医生的责任,并要求临床医生有更多更全面的知识,但却可给患者带来很大的好处:①减少药物的重复使用,降低了药物的不良反应;②由于治疗更为全面,因而减少了复发的概率;③可以大大降低患者的费用,包括诊疗费、药物费等诸多费用;④节约患者的精力和时间,包括治疗过程和就诊时间等。例如呼吸科医生在诊治一个支气管哮喘患者时,应该仔细询问患者有无过敏性鼻炎、过敏性结膜炎、过敏性咽炎和湿疹等症状,这样不仅可以避免诊断不全导致的治疗不全的问题,也可以为哮喘的诊断和定性提供重要的依据。

我们认为可以把过敏性鼻炎、过敏性鼻炎-支气管炎、过敏性鼻炎哮喘和过敏性鼻炎-哮喘综合征这几种疾病看作同一个疾病的不同阶段,统称为(全)气道过敏性炎症综合征,并应将其分为三个阶段:①过敏性鼻炎不伴气道高反应性或咳嗽、哮喘,即单纯过敏性鼻炎或过敏性鼻炎结膜炎阶段;②过敏性鼻炎伴有气道高反应,有刺激性咳嗽但没有发展为哮喘,或称为过敏性鼻炎-支气管炎,包括单纯过敏性支气管炎;③过敏性鼻炎伴有哮喘阶段(包括单纯过敏性哮喘),称为过敏性鼻炎-哮喘综合征。三个阶段的区别可能只是反映一种疾病的不同严重程度或不同发病阶段而已。从鼻腔吸入的变应原(又称过敏原)蔓延至支气管是过敏性鼻炎发展到过敏性支气管炎或过敏性鼻炎-哮喘综合征的关键。

第一节 过敏性鼻炎-哮喘综合征的定义

同时发生的临床或亚临床的上呼吸道和下呼吸道的 I 型变态反应称为过敏性鼻炎-哮喘综合征。

顾名思义,作为一个综合征,过敏性鼻炎-哮喘综合征最主要的特征就是兼具过敏性鼻炎和哮喘,部分患者还可能出现其他过敏性疾病如过敏性结膜炎、过敏性咽炎和湿疹。其病理学特征是包括上、下呼吸道的全气道以肥大细胞反应、嗜酸性粒细胞和 T 细胞浸润为主,伴有巨噬细胞、上皮细胞等参与调节的气道变应性炎症。这种炎症可导致鼻黏膜和支气管的反应性增高,临床上表现为反复发作的打喷嚏、流清鼻涕、鼻塞、突然喘息或阵发性咳嗽。这些症状可自行缓解或经治疗缓解。

第二节 过敏性鼻炎-哮喘综合征概念的提出和依据

早在 20 世纪 60 年代就有学者观察到了过敏性鼻炎和过敏性哮喘之间的联系,多年的

流行病学调查证实,罹患鼻炎(特别是过敏性鼻炎)可以大大增加发生哮喘的危险性。我们在临床工作中可以经常捕捉到关于过敏性鼻炎和哮喘密切相关的信息。循证医学的研究资料也证实了过敏性鼻炎和哮喘的上、下呼吸道的过敏性炎症是非常相似的,在发病诱因、病理学改变、遗传学和免疫学机制、病理生理、发病机制、治疗有效性和预防有效性等方面有许多相同的地方。

一、流行病学依据

大量的流行病学资料证实了过敏性鼻炎和哮喘的密切关系。无论从两者的发病率、两者合并发生的概率以及同步增高的患病率,都提示了过敏性鼻炎是哮喘发生的主要危险因素,有学者甚至提出了过敏性鼻炎是哮喘的早期阶段的概念。过敏性鼻炎患者中的哮喘发病率明显高于正常人群,在正常人群中哮喘病发病率占2%~5%,而在过敏性鼻炎患者中发生哮喘病的比例可高达20%~40%,明显高于一般人群,甚至有报道认为有60%的过敏性鼻炎患者可能发展成哮喘或伴有下呼吸道症状。大多数调查发现过敏性鼻炎患者中哮喘发生率是正常人群的5~7倍。在儿童过敏性鼻炎发展为哮喘的比例明显高于成人。据调查,儿童哮喘患者中有高达60%~78%合并过敏性鼻炎,而一般人群中过敏性鼻炎的患病率却仅为5%~15%。对广州地区的调查发现,13~14岁青少年中过敏性鼻炎的患病率达到22.7%,而哮喘儿童中罹患过敏性鼻炎的比例却高达90.5%。流行病学资料表明,大多数患者通常先有过敏性鼻炎,数年后出现哮喘,少数患者鼻炎和哮喘基本同时出现,或先有哮喘,而后出现鼻炎,后者多见于儿童。此外,我们的调查证实,约2/3无哮喘的过敏性鼻炎患者伴有气道高反应性,这类患者较无气道高反应性患者更易发展为哮喘。哮喘和过敏性鼻炎常有相类似的现病史、相同的发病季节和相同的激发因素。我们的临床观察发现,许多患者在哮喘发生前往往已罹患过敏性鼻炎多年,过敏性鼻炎越严重,其发生哮喘的概率就越大。从全球流行病学调查的结果来看,过敏性鼻炎和哮喘的患病率均有逐年增高的趋势。

大量研究显示,过敏性鼻炎是哮喘的一个重要危险因素。一项研究结果显示,90%的哮喘患者至少有一种鼻炎症状,约85%的哮喘患者至少有6种鼻炎症状中的4种。另一项研究调查了345例哮喘患者,其中81%的患者在哮喘发病前或哮喘发作过程中有上呼吸道症状。欧洲的一项研究显示,在1412例常年性过敏性鼻炎患者中,16.2%的患者有哮喘,而5198例对照组中仅1%患哮喘。研究还发现伴有哮喘的过敏性鼻炎比单纯过敏性鼻炎往往病情更为严重,哮喘症状可随着上呼吸道疾病的加重而加剧。更有研究表明,如对每一患者均做详尽的诊断性研究,则100%的哮喘患者存在鼻炎。因此,甚至有专家将过敏性鼻炎和哮喘两者称为“慢性变应性全气道疾病综合征”(chronic allergic total airway disease syndrome)。并将其分为三个阶段:①过敏性鼻炎不伴气道高反应性或哮喘;②鼻炎伴有气道高反应,但没有发展为哮喘;③鼻炎伴有哮喘。但三个阶段的区别可能只是反映疾病的不同严重程度而已。

二、解剖学和生理学依据

从鼻腔到细支气管的整个呼吸通道是一个整体,这是提出过敏性鼻炎-哮喘综合征这个诊断名称的解剖学和生理学依据。从鼻腔吸入的变应原蔓延至支气管是过敏性鼻炎发展到

过敏性鼻炎-哮喘综合征的关键。呼吸道起于鼻腔,终止于肺泡,解剖结构、生理和免疫功能上呈连续性和相似性,上呼吸道黏膜和下呼吸道黏膜有着连续性,包括黏膜上皮连续、管腔相通,这种解剖学上的连续性使得鼻和支气管及肺的关系非常密切。上、下呼吸道在功能上是相互关联的,刺激鼻黏膜(如鼻黏膜激发试验)可引起支气管反应性的改变。由于解剖学因素,过敏性鼻炎患者的鼻内炎性分泌物可以经鼻后孔、鼻咽部和口咽部流入或吸入气管和支气管内,称为鼻后滴漏综合征(postnasal drip syndrome)。仰卧位睡眠时鼻内炎性分泌物流入气道可能是过敏性鼻炎发展为哮喘的重要原因。呼吸方式的改变也是过敏性鼻炎和哮喘关系密切的因素之一,鼻黏膜肿胀、鼻甲肥大和分泌物的潴留可导致鼻塞,使患者被迫从以鼻呼吸为主转变为以口呼吸为主,这样变应原可以避开鼻黏膜屏障而直接进入下呼吸道引发哮喘。

由于采集支气管黏膜标本较为困难,而采集鼻黏膜标本较为容易,许多医生借鉴对鼻黏膜的研究来探讨下呼吸道变应性炎症的机制。Marchand 等对合并过敏性鼻炎的哮喘患者病理学研究发现,鼻黏膜和支气管黏膜的病理改变有许多相似之处,均有大量的嗜酸性粒细胞浸润、淋巴细胞增多、杯状细胞增生、上皮下微循环丰富和血浆的大量渗出,两者的病理变化是相似的。现代医学已经证实,过敏性鼻炎的病理改变主要以上呼吸道变应性炎症为主,当这些炎症向下呼吸道逐渐蔓延时就可以相继发生变应性咽炎、变应性支气管炎和哮喘。

三、发病机制方面的依据

过敏性鼻炎和哮喘的发生均与 I 型变态反应有关,病理学分别是以上、下呼吸道的嗜酸性粒细胞增高为特征的非特异性炎症。近年来根据过敏性鼻炎和哮喘气道炎症的发病机制,更多的作者倾向认为这种非特异性炎症的性质属于变态反应,因而进一步提出了变应性气道炎症(allergic airway inflammation, AAI)的概念,该概念已经得到了越来越多学者的认可。

特应症(atopy)是过敏性鼻炎和哮喘发病的共同因素,体现特应症的主要指标——体内的总 IgE 和特异性 IgE 水平增高——也是过敏性鼻炎和哮喘的共同特征。某些个体或家族倾向于对低剂量变应原产生过度的 IgE 抗体应答,并产生典型的过敏症状,如哮喘、鼻结膜炎、湿疹/皮炎。先天遗传的特应性和后天形成的变态反应是发生过敏性鼻炎和哮喘病的共同基础。近年来国外有人提出了特应性综合征(atopic syndrome)的新概念,包括哮喘、过敏性鼻炎和湿疹。

过敏性鼻炎和哮喘的免疫学发病机制是非常相似的,当患者接触特异性变应原如草或树木花粉时可引起间歇性症状,即间歇性/季节性过敏性鼻炎和(或)哮喘。而常年存在的变应原,如屋尘螨、霉菌和动物皮毛则更易引起哮喘和(或)鼻炎的持续症状。在某种程度上,变应原的致敏性与其颗粒大小有关,因为花粉通常直径约 $5\mu\text{m}$ 大小,非常容易被上呼吸道的屏障所过滤,所以花粉过敏以上呼吸道症状为主,当患者出现鼻塞而改用口腔呼吸时,由于避开了上呼吸道的滤过功能,因此就可导致下呼吸道的症状。由于屋尘螨、霉菌孢子和宠物变应原较小(直径约 $1\mu\text{m}$),因此容易进入下呼吸道而诱发哮喘。

目前已知基因组 5 号染色体长臂 3 区、6 号染色体上的 MHC 区、11 号染色体长臂 1 区 3

带以及 12q、13q 上的候选基因均为过敏性鼻炎和哮喘病相关基因。

四、免疫学和病理学方面的依据

过敏性鼻炎和哮喘有相似的发病机制,过敏性鼻炎的上呼吸道和哮喘的下呼吸道也有着相同的免疫功能缺陷,因此从病理生理学上讲过敏性鼻炎也很容易发生哮喘。已经证实过敏性鼻炎和哮喘的上、下呼吸道变应性炎症的演变过程是相似的,炎症的“扳机”是 IgE,其后有着相似种类的炎性细胞如嗜酸性粒细胞、Th2 细胞、肥大细胞、嗜碱性粒细胞的浸润和活化,参与过敏性鼻炎和哮喘发病调节的细胞因子也是相似的,如白细胞介素-4(IL-4)、IL-5、IL-13、活化正常 T 细胞表达和分泌的调节物(RANTES)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)和多种炎性介质等。

对吸入变应原后出现的全身免疫学反应,过敏性鼻炎和哮喘也是一致的:①变应原可促进两种疾病的患者体内 T 淋巴细胞向 Th2 细胞系转化,T 细胞在启动和调节气道变应性炎症反应中起主导作用,T 细胞通过合成和释放细胞因子导致炎症细胞聚集到气道并活化,从而发挥其效应功能;②两种疾病体内细胞因子种类和数量发生相似的改变,如 IL-4、IL-5、IL-13 产生增多和 γ -干扰素合成减少;③两种疾病体内总 IgE 水平和特异性 IgE 水平均增高。和其他过敏性疾病一样,体内总 IgE 水平和特异性 IgE 水平增高是过敏性鼻炎-哮喘综合征的主要特征和重要诊断指标,IgE 水平的高低和特应症的严重程度通常呈正相关;④两种疾病的发病机制最终都是使外周血嗜酸性粒细胞增加和活化、肥大细胞活化和释放炎性介质。

目前有关过敏性鼻炎-哮喘综合征的研究焦点除集中在全身免疫紊乱方面外,对局部发病机制也给予了相当多的关注,例如呼吸道局部 IgE 的合成机制和选择性 T 细胞的分化机制。这些局部机制决定着吸入变应原后的炎症反应是在上呼吸道还是在下呼吸道表现。研究发现上皮细胞的脱落 in 支气管内比在鼻腔更加明显。大多数哮喘患者在电镜下证实有气道重塑,但是鼻炎患者通常没有这么明显的变化而保持鼻黏膜的完整性。为什么鼻炎患者可以保持黏膜完整而哮喘患者则不能,其原因仍然不是很清楚,推测可能与鼻黏膜上皮细胞可以合成和释放具有关键作用的抗炎物质的能力有关,这些抗炎物质可抑制嗜酸性粒细胞引起的炎症损伤。

五、临床方面的依据

(一) 诊断方面

给患者进行鼻黏膜激发试验经常可以诱发哮喘发作或呼气峰流速(PEF)的改变。给伴有哮喘的过敏性鼻炎患者用组胺或变应原做鼻黏膜激发试验时,可以导致患者的气道反应性增高。近年研究表明,无论人为鼻塞还是鼻炎诱发的鼻塞均可导致支气管内阻力增加和肺顺应性下降,甚至血氧分压(PO_2)水平降低。当去除人为的阻塞因素或经药物治疗使鼻塞缓解后,上述肺功能和血气指标的改变可以恢复正常。临床观察证实,大多数患者先患过敏性鼻炎,后患哮喘,也有少数患者先患哮喘而后再患过敏性鼻炎,或两病同时发生。有许多过敏性鼻炎-哮喘综合征患者在哮喘急性发作前可伴有鼻痒、打喷嚏、流清涕等过敏性鼻炎的症状。许多有经验的过敏性鼻炎-哮喘综合征患者在出现这些症状时及时服用抗组胺药或吸入色甘酸钠气雾剂,经常可避免哮喘发作。Van 等对一组过敏性鼻炎合并哮喘的青



少年进行了调查,有 59% 的患者首先出现鼻炎症状或在同一年内同时罹患过敏性鼻炎和哮喘。

国外研究证实,给过敏性鼻炎的患者吸入乙酰甲胆碱或组胺后测定气道反应性,约有 50% 以上的患者显示气道反应性增高,其增高指数多位于正常人和哮喘病患者之间。我们的研究证实,68% 以上过敏性鼻炎患者伴有气道高反应性。多数研究者认为,气道反应性增高的过敏性鼻炎患者,如果不进行正确治疗,大多数可发展成哮喘,或成为隐匿性哮喘。通过给过敏性鼻炎患者吸入变应原进行特异性支气管激发试验,也证实了过敏性鼻炎患者的气道阻力在吸入变应原后可以增加,提示过敏性鼻炎的患者在吸入变应原后可以诱发气道阻塞。虽然过敏性鼻炎患者吸入变应原引起的气道阻塞增加通常低于哮喘病患者,但却大大高于正常人。这种对变应原的特异性气道高反应性和对乙酰甲胆碱、组胺的非特异性气道高反应性,为过敏性鼻炎发展成哮喘提供了重要基础。

(二) 治疗方面

大量研究证实,无论是过敏性鼻炎还是哮喘,吸入糖皮质激素均是最有效的治疗药物,而抗组胺药物和抗白三烯药物则均可同时改善过敏性鼻炎和哮喘的症状,使用相同的预防变应原的方法和脱敏治疗可以同时改善过敏性鼻炎和哮喘患者的病情。积极治疗过敏性鼻炎可以预防哮喘的发生,笔者通过对合并过敏性鼻炎的哮喘患者进行了经鼻腔吸入糖皮质激素的临床疗效观察并与单纯口服进行了比较,结果证实对于合并过敏性鼻炎的哮喘患者经鼻腔吸入糖皮质激素,可以在控制过敏性鼻炎症状的同时,有效地控制胸部症状、改善肺功能和降低气道高反应性,取得了理想的临床疗效。提示经鼻吸入抗炎药物可以同时控制哮喘患者上、下呼吸道炎症,应视为最佳的给药途径;也提示了经鼻吸入糖皮质激素具有预防和治疗哮喘的作用。重组单克隆抗 IgE 抗体 RhuMAB-E25 能够与循环中的 IgE 结合,减少游离的 IgE,抑制 IgE 介导的肥大细胞和嗜碱性粒细胞引起的变态反应,有望在过敏性鼻炎-哮喘综合征的治疗中发挥治疗作用。

几项研究已经证实,当过敏性鼻炎的炎症局限于上呼吸道时就应采取有效的治疗措施,防止其炎症向下呼吸道蔓延以预防哮喘。这些治疗措施的研究包括特异性免疫治疗、鼻腔吸入色甘酸钠、鼻腔吸入糖皮质激素、口服各种抗过敏药物和免疫调节剂等。如果措施得当、治疗积极,绝大多数过敏性鼻炎患者可以避免发展成哮喘。尤其对于患有过敏性鼻炎的儿童,在其免疫系统尚未发育完善之前,及时治疗并配合预防措施,完全可以在青春期之前控制病情进一步发展,避免发生哮喘。对于已证实伴有气道反应性增高的过敏性鼻炎患者,预防性治疗需长期化、系统化。

虽然过敏性鼻炎和哮喘有许多相似之处,然而上呼吸道和下呼吸道还是有差异的。在上呼吸道,鼻腔的阻塞是由鼻黏膜的血管充血、鼻黏膜肿胀或鼻息肉导致的;而在下呼吸道,支气管通气功能障碍则主要由支气管的环状平滑肌收缩和气道黏膜炎症水肿共同引起。在气流吸入的物理机制方面,上呼吸道的物理过滤功能、共鸣作用、加热和湿润功能,可使大于 $5 \sim 6 \mu\text{m}$ 的吸入颗粒阻挡在鼻腔,并使吸入支气管的空气保持湿润且接近 37°C 。上呼吸道物理功能的失调可导致下呼吸道稳态变化。在哮喘病患者因用口过度换气,吸入高流量的冷空气,可降低第 1 秒用力呼气容积 (FEV_1) 并增加气道通气阻力。