

医生必读

YISHENG BIDU

过敏性疾病前沿

GUOMINXING JIBING QIANYAN

主编 郑轶武

SPM 南方出版传媒

广东科技出版社 | 全国优秀出版社

医生必读

过敏性疾病前沿

主编 郑轶武

SPM 南方出版传媒

广东科技出版社 | 全国优秀出版社

· 广州 ·

图书在版编目 (CIP) 数据

医生必读：过敏性疾病前沿 / 郑轶武主编. —广州：广东科技出版社，
2019.3

ISBN 978-7-5359-7042-8

I. ①医… II. ①郑… III. ①变态反应病—诊疗 IV. ①R593.1

中国版本图书馆CIP数据核字 (2019) 第285673号

责任编辑：丁嘉凌

装帧设计：林少娟

责任校对：梁小帆 冯思婧

责任印制：彭海波

出版发行：广东科技出版社

(广州市环市东路水荫路11号 邮政编码：510075)

<http://www.gdstp.com.cn>

E-mail: gdkjyxb@gdstp.com.cn (营销)

E-mail: gdkjzbb@gdstp.com.cn (编务室)

经 销：广东新华发行集团股份有限公司

印 刷：广州市彩源印刷有限公司

(广州市黄埔区百合三路8号102栋 邮政编码：510700)

规 格：850mm × 1 168mm 1/32 印张11.25 字数225千

版 次：2019年3月第1版

2019年3月第1次印刷

定 价：68.00元

如发现因印装质量问题影响阅读，请与承印厂联系调换。

序 言 一

过敏是一种全身性疾病，表现为暴露在环境（过敏原）中的器官或组织出现炎症，例如在呼吸系统中引起哮喘、鼻炎、鼻结膜炎，在皮肤上引起皮炎或荨麻疹；在消化系统中引起呕吐、腹泻、腹痛等。过敏患者可能在一个器官出现症状，也可能同时多个器官受影响。症状范围从轻度鼻炎、皮炎、胃肠道不适到危及生命的过敏性休克均可囊括。

过敏性疾病将成为21世纪最常见的全球性疾病之一，保守估计影响到全球1/4的人口。其实100多年前，过敏性疾病并不常见，最近二三十年才迅速增加，显然遗传因素不能作为过敏性疾病暴发的全部原因，环境因素、膳食结构、肠道微生物、抗生素、污染等均为其影响因素。虽然有报道说西方某些国家过敏性疾病有停止增加的趋势，但并没有得到证实，预计西方国家20年后将有一半的人口罹患此类疾病。目前，我国过敏患者有2亿以上，其中哮喘患者3 000多万，过敏性鼻炎患者数以亿计，而且每次流行病学调查均显示发病率仍在逐年增加。然而，我们对过敏性疾病的认识还不充分，不同地区、不同医院对此类疾病的诊断、治疗、管理、预防等也不统一，甚至存在一些误区。

郑轶武博士长期致力于过敏原、过敏性疾病领域研究，撰写了《医生必读：过敏性疾病前沿》一书，该书从专业角度就过敏性疾病的发病、诊断、机制、治疗、预防及过敏原等方面进行了深入的探讨，特别侧重于近年来的新知识、新技术、新进展。希望本书的出版能对相关领域的医护人员的临床工作有所帮助，对科研工作有所启迪，同时也为医学生和患者了解过敏性疾病提供一些参考。

李靖教授

呼吸疾病国家重点实验室

广州呼吸疾病研究所变态反应科主任

序 言 二

作为一位过敏性疾病患者，两位罹患过敏性疾病孩子的爸爸，又同时作为一位从事过敏疾病相关领域研究及管理十余年的同行者，到今天，我还是迷失在过敏性疾病浩瀚的知识海洋中。

作为过敏性疾病患者，我不禁想问：到底时下有哪些更好的治疗手法？患有螨虫引起的过敏性疾病可以自我诊断吗？过敏和癌症有什么关系？是否所有特异性免疫治疗都可以预防鼻炎发展为哮喘？

作为孩子的爸爸，我又好奇：过敏进行曲真的存在吗？难道过敏是不可逆的？过敏性鼻炎对儿童的发展有怎样的影响？转基因食物和过敏有什么关系？未来儿童食物过敏的预防、演变和治疗会是怎样的？

作为行业的同行者，我又不时在思考：过敏性疾病特异性免疫治疗的新进展是什么？其机制及参数有什么？什么时候用肾上腺素处理不良反应是最佳时机？市场上过敏原疫苗质量有差异吗？重组过敏原真的有效吗？……

感谢郑轶武博士孜孜不倦地为过敏和过敏性疾病做了全方位的解读。每篇文章都是基于最新的科学文献，再结合他十余年的专业涉猎，用心地剖析问题，带给读者有趣、有用、有前瞻性的知识点。当中有有趣的过敏科学知识，如酒精过敏和不耐受、性别和哮喘的关系等；有用的过敏常识，例如过敏性皮炎和养狗的关系、不同食物的过敏等；更重要的是前瞻性的思考和探索，例如过敏性疾病特异性免疫治疗的新进展，人工血清的突破性研究等。

郑轶武博士撰写的《医生必读：过敏性疾病前沿》一书，岂止是医生的专用参考书呢？我更认为这是一本可读性高、启发性强、生动有趣，属于过敏性疾病患者及其家属及专业人士的必藏书。

许小虎博士

丹麦ALK大中华区总经理

目 录

1 过敏性疾病	1
1.1 过敏性疾病：21世纪最重要的流行病	1
1.2 过敏性鼻炎对儿童的影响	2
1.3 局部过敏性鼻炎	4
1.4 有多少儿童因过敏性疾病需住院治疗	5
1.5 从德国大样本调查看鼻炎发病及治疗现状	6
1.6 过敏进行曲是真的存在吗	7
1.7 过敏性皮炎的研究进展	9
1.8 食物过敏为什么越来越多	11
1.9 世界范围内儿童食物过敏的现状	13
2 过敏性疾病的诊断	15
2.1 被忽略的螨虫过敏诊断和治疗	15
2.2 儿童什么时候需要做过敏原检查	17
2.3 过敏原激发试验	23
2.4 过敏原眼结膜激发试验	27
2.5 食物唇激发试验	32
2.6 过敏原皮肤点刺试验	33
2.7 皮肤点刺试验和过敏原特异性IgE检测结果的一致性	35
2.8 过敏性接触性皮炎与斑贴试验	36
2.9 嗜碱性粒细胞活化试验	38
2.10 螨虫过敏风险自我诊断问卷	39
2.11 3种类型食物过敏中IgE检测的作用	42
2.12 组胺不耐受	44
3 过敏性疾病的治疗	46
3.1 鼻炎、哮喘和过敏原特异性免疫治疗	46
3.2 精准医学与过敏性哮喘的诊断和治疗	48
3.3 多重过敏患者适合特异性免疫治疗吗	51
3.4 老年患者应该接受过敏原特异性免疫治疗吗	53
3.5 过敏性皮炎的特异性免疫治疗	54

3.6	不是所有过敏原特异性免疫治疗都可以预防鼻炎发展为哮喘	56
3.7	过敏原特异性免疫治疗新进展	57
3.8	螨虫过敏原特异性免疫治疗的临床疗效该从哪些指标评价	60
3.9	螨虫过敏的哮喘患者该接受特异性免疫治疗吗	63
3.10	舌下过敏原特异性免疫治疗的依从性	64
3.11	过敏原特异性免疫治疗全身不良反应的发生率	66
3.12	过敏原特异性免疫治疗中安慰剂的作用	67
3.13	食物过敏和花生过敏原特异性免疫治疗的不良反应	69
3.14	特异性免疫治疗能像传统疫苗一样接种吗	71
3.15	尘螨过敏：固有免疫应答及新型治疗策略	74
3.16	荟萃分析在舌下免疫治疗疗效评估中的误用	76
3.17	什么时候该用肾上腺素	77
3.18	淋巴管内过敏原特异性免疫治疗	79
3.19	IgE的半衰期及抗IgE治疗	80
3.20	奥马珠单抗长期治疗后有持续性效果吗	81
3.21	基因治疗可能治愈严重过敏性疾病	82
3.22	对纳氏过敏反应清除术的质疑	83
4	过敏性疾病的机制及生物学参数	86
4.1	过敏原特异性免疫治疗机制和参数	86
4.2	皮下和舌下免疫治疗在机制上有什么异同	90
4.3	为什么有些儿童体内特异性IgE很高却没有过敏症状	92
4.4	过敏性疾病中调节性B细胞的作用	93
4.5	B细胞上CD23的数量增加了抗原的递呈和T细胞的活化	95
4.6	哮喘诊断中嗜碱性粒细胞的作用	96
4.7	滤泡辅助T细胞也是过敏的元凶	98
4.8	过敏原特异性免疫治疗临床疗效的生物学参数	99
4.9	螨虫过敏患者鼻内黏膜中效应细胞的季节性变化	103
4.10	趋化因子在哮喘中的作用	104
4.11	用临床生物学参数鉴定哮喘患者呼吸道黏膜2型炎症反应	107
4.12	过敏和癌症	108
4.13	人造血清的突破性研究	110
5	过敏性疾病预防及危险因素	112
5.1	过敏性疾病的一级预防	112
5.2	怀孕期间母亲补充鱼油可长期预防后代哮喘的发生	114

5.3	需要补充维生素D来预防过敏性疾病吗	115
5.4	孕期和哺乳期母亲的饮食真能影响孩子罹患过敏性疾病吗	116
5.5	哮喘发病的危险因素：一项长达20年的跟踪研究	119
5.6	鼻炎发病的危险因素：一项长达20年的跟踪研究	120
5.7	秋季与哮喘	121
5.8	性别和哮喘	123
5.9	性和过敏	124
5.10	儿童食物过敏的预防、演变和治疗	127
5.11	为了预防食物过敏需要修订婴儿喂养指南吗	129
5.12	空气污染与呼吸道疾病	130
5.13	生命早期环境因素与儿童过敏和哮喘的关系	132
5.14	过敏性疾病中微生物的作用	136
5.15	呼吸道过敏性疾病中病毒和细菌的作用	141
5.16	生命早期感染哪种病毒或细菌更容易诱发哮喘	144
5.17	肠道微生物的重要性	145
5.18	过敏性疾病的多代队列研究	147
5.19	维生素D、微生物群落与过敏	149
5.20	过敏性皮炎与养狗有关系吗	150
5.21	儿童早期抗生素的使用和哮喘发病的关系	151
6	过敏原	153
6.1	过敏性疾病的“罪魁祸首”——螨虫	153
6.2	蟑螂和哮喘	155
6.3	儿童花生过敏	157
6.4	食物过敏——鱼	159
6.5	食物过敏——虾	160
6.6	花粉和植物性食物的过敏原交叉反应	161
6.7	市场上过敏原疫苗的质量差异	163
6.8	市场上舌下螨虫过敏原滴剂的质量差异	165
6.9	不同人群对螨虫过敏原反应相同吗	166
6.10	重组过敏原和过敏原多肽	167
6.11	一种新型修饰抗原或可改善特异性免疫治疗	169
6.12	多糖和过敏	170
6.13	转基因食物和过敏	171

1 过敏性疾病

1.1 过敏性疾病：21世纪最重要的流行病

首先说个真实的故事，主人公，32岁，女性，过去一直住在市中心的公寓里，3年前搬到近郊的一栋别墅，开始有鼻炎症状，经常打喷嚏、鼻塞、鼻痒，并且眼睛红、痒、流泪，为此医生建议她服用抗组胺类药物缓解症状。去年春天她和朋友在室外散步，出现咳嗽、呼吸困难，并有胸内喘鸣，被送去急诊，诊断为过敏性哮喘，住院两天。

这并不是个例，过敏性哮喘可能出现在生命中任何时候，过去我们常认为儿童时期才容易发病，其实任何人都可能在任何时候患上哮喘，即使是面对我们以前耐受的过敏原。过敏原是能引起过敏症状的蛋白质，比如花粉、螨虫、霉菌、宠物（猫、狗）的皮毛等，很多食物也可能是过敏原，比如婴幼儿时期最常食用的牛奶、鸡蛋，成人饮食中较常见的海鲜和坚果。可能你一直吃某种食物，比如虾，均无任何问题，但突然有一天发展为对其过敏，以后你再食用、接触，甚至闻到都可能出现过敏症状。

过敏是一种全身性疾病，可对全身产生影响。表现为暴露在环境（过敏原）中的器官或组织出现炎症，比如在呼吸系统中引起哮喘、鼻炎、结膜炎，在皮肤上引起皮炎或荨麻疹，在消化系统中引起呕吐、腹泻、腹痛等。过敏患者可能一个器官有症状，也可能同时多个器官受影响。

过敏患者越来越多，保守估计影响到全球1/4的人口，将是21世纪最严重的流行病之一，西方国家甚至预计20年后将有一半的人口罹患过敏性疾病。其实100多年前，过敏性疾病并不常见，最近二三十年才迅速增加，虽然有报道说在西方某些国家过敏性疾病有停止增加的趋势，但并没有得到证实。目前已知发病最严重的是大洋洲、北美洲、拉丁美洲，其次是欧洲、亚太地区、非洲，印度次大陆发病率最低。

有些人是过敏性体质（或者说有遗传倾向性），通常可能在生命早期就罹患过敏性疾病，表现为对不同过敏原接二连三地过敏。但有许多患者并没有家庭过敏史（遗传因素低）也可能罹患过敏性疾病，通常是在成年后，而且引起

过敏的过敏原种类也不多，如上文故事中的主人公。过敏性疾病迅速增加的原因并不很清楚，显然遗传因素不能完全解释，环境等其他因素也非常重要，比如过敏原的暴露、污染等对过敏原的影响（会不会更容易致敏？）、饮食营养的影响、生活方式的改变、人体微生物菌落的改变、卫生条件的改善等。这些因素的相互影响，以及这些因素对人体基因的影响也至关重要。

过敏性疾病的诊断通常是基于患者症状，结合皮肤点刺试验和抽血检查过敏原特异性IgE的水平。其治疗相对复杂，通常包括：①避免接触过敏原，比如尽量不食用引起过敏的食物，但是对吸入性过敏原，比如花粉、螨虫等，做到完全避免几乎不可能。②对症药物治疗，比如服用抗组胺类药物，但这是对症治疗，不能改变病因，一旦停药，症状还会出现。而且对很多症状严重的患者，药物也不能完全控制。③过敏原特异性免疫治疗，就是患者对哪种过敏原过敏，就用该过敏原从低浓度到高浓度让患者逐步耐受，耐受后再接触到这一过敏原就不会再有过敏症状，这是一种对因治疗，可以根本上治疗过敏性疾病。但由于这是一个耐受的过程，疗程通常需要3年或更长。

参考文献

- [1] ANGEL MAZON. Impact of allergy on health [OL]. <http://www.eaaci.org/patients/eaaci-for-patients/eaaci-articles.html>

1.2 过敏性鼻炎对儿童的影响

过敏性鼻炎是最常见的过敏性疾病，发病率为10%~30%，根据地区和种族的不同可能存在差异，儿童的患病率更高。过敏性鼻炎分为季节性（seasonal）和常年性（perennial），美国的成人患者中，40%为常年性鼻炎，20%为季节性鼻炎，还有40%是常年性伴随季节性爆发。有50%左右的患者鼻炎症状一年中超过4个月，20%的患者症状超过9个月。鼻炎不仅带来各种不适，还严重影响患者生活质量，特别是在对儿童的睡眠、成长、情绪、学习和认知能力上。

美国一项包括35 000多人针对4~17岁儿童鼻炎患者的电话问卷调查显示只有43%的鼻炎患儿认为自己的健康水平为优秀；而正常儿童中有59%的自认为优秀。儿童鼻炎患者的父母认为自己的孩子活泼的只有1/3，而正常孩子的父母认为孩子活泼的超50%；患有鼻炎的孩子和正常孩子相比，其精力、安静状态、开心指数等均有显著差异。

就孩子在学校表现而言,鼻炎患儿和正常儿童也有显著差异,虽然从出勤率方面比较,鼻炎患儿和正常儿童差不多,但40%的鼻炎患儿带病上学,而正常儿童只有11%。超过28%的鼻炎患儿因为鼻炎症状无法参加学校的正常活动。鼻炎患儿的家长认为在症状加重的时候孩子在学校和家庭里的表现比正常情况降低30%。鼻炎还严重影响孩子的日常活动,比如患儿中因为鼻炎症状而活动受限的人数比正常儿童多了1倍;活动中表现出困难的人数也增加1倍,活动时间减少一半。

因为身体原因而无法正常参加学校活动的鼻炎患儿(17%)比正常儿童(5%)多3倍多,在家庭中的情况也类似。因为鼻炎症状,鼻炎患儿和正常儿童相比在组织运动、锻炼、户外活动及和朋友出去玩耍等方面的分配时间均大大减少。

鼻炎患儿的睡眠情况也普遍比正常儿童差,40%的患儿父母认为自己的孩子因为鼻炎症状睡眠受影响,正常儿童只有7%;有32%的鼻炎患儿入睡困难,正常儿童只有12%;26%的鼻炎患儿易从睡梦中醒来,正常儿童只有8%;多达29%的鼻炎患儿缺少优质睡眠。

因为活动及睡眠的影响,鼻炎患儿的发育水平还可能比正常儿童差,身高、智力等均受影响。就学业成绩而言,鼻炎患儿和正常儿童相比表现也有差异,英国一项研究显示在15~17岁的青少年中,鼻炎患者比无症状的正常人更容易留级,并且为显著性差异。

过敏性鼻炎不管是在身体还是智力上对儿童、青少年的健康成长均有不利影响,严重影响患儿生活质量并影响到孩子以后的潜能;而且过敏性鼻炎是发展为哮喘的最危险因素,一项跟踪23年的队列研究显示鼻炎患儿发展为哮喘的比例是正常儿童的3倍。最新的研究显示患儿年龄越小鼻炎治疗相对越容易,收益也更好,鼻炎患儿应尽早接受正规的治疗。

参考文献

- [1] MELTZER E O, BLAISS M S, DEREBERY M J, et al. Burden of allergic rhinitis: results from the pediatric allergies in America survey [J]. The Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2009, 124 (3 Suppl): S43-70.
- [2] WALKER S, KHAN-WASTI S, FLETCHER M, et al. Seasonal allergic rhinitis in associated with a detrimental effect on examination performance in United Kingdom teenagers: case-control study [J]. The Journal of Allergy Clinical and Immunology, 2007, 120 (2): 381-387.
- [3] SETTIPANE R J, HAGY G W, SETTIPANE G A. Long-term risk factors for developing

asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students [J]. Allergy Proceedings, 1994, 15 (1): 21-25.

1.3 局部过敏性鼻炎

局部过敏性鼻炎 (local allergic rhinitis, LAR) 是指患者具有典型的过敏性鼻炎症状但是常规过敏原检查 (即皮肤点刺试验和血清体外特异性IgE) 为阴性, 却可以在鼻黏膜中检测到特异性IgE的鼻部疾病。虽然早在1975年就有研究发现这一现象, 并且20世纪80年代从鼻黏膜中检测特异性IgE的方法学就已经建立, 但是直到近些年才真正提出LAR的概念。LAR的发病率一直不清楚, 2012年有研究报道鼻炎患者中, LAR的发病率为25.7%, 过敏性鼻炎 (allergic rhinitis, AR) 的发病率为63.1%, 非过敏性鼻炎 (nonallergic rhinitis, NAR) 为11.2%, 此研究还证实螨虫是LAR和AR发病最主要的过敏原。相似的研究发现在老人鼻炎患者中 (平均年龄66岁) LAR的发病率为21%。这些都是鼻炎患者中LAR的发病情况, 普通人群中LAR的发病率还未见报道, 但如果普通人群AR的发病率为30%, 那LAR的发病率大约为总人群的7%。

AR的发病机制已经相对清楚, 简单地说就是鼻黏膜的炎症反应, 包括IgE介导的即发型肥大细胞脱颗粒和迟发型的嗜酸性粒细胞增加, 及T细胞响应表达Th2细胞因子, 比如IL-4、IL-5、IL-13等, 最近的研究证实胸腺基质淋巴细胞生成素 (thymic stromal lymphopoietin)、IL-25、IL-33等也都起到重要作用。LAR的发病机制研究相对较少, 有研究对螨虫引起的LAR患者进行鼻激发试验 (nasal provocation test, NPT), 60%的患者立即出现鼻部症状, 并且类胰蛋白酶 (tryptase) 和嗜酸性粒细胞阳离子蛋白 (eosinophil cationic protein, ECP) 显著升高, 这两种物质分别是肥大细胞和嗜酸性粒细胞活化的参数。AR和LAR患者NPT后ECP浓度比正常对照组人群显著升高, AR和LAR患者在嗜碱性粒细胞活化试验 (basophil activation test, BAT) 中阳性率也显著比正常对照组高, 但两组间又不同, 这说明LAR和AR的发病机制相似, 但不完全相同。

过敏原特异性免疫治疗 (allergen specific immunotherapy, AIT) 对LAR患者一样有效, 也间接说明LAR和AR发病机制类似。有双盲、安慰剂对照研究对LAR患者采用螨虫皮下免疫治疗, 结果发现症状评分、用药评分及无症状天数指标都在1年后显著下降, 50%的LAR患者经AIT后NPT阴性, 血清中特异性IgG4升高。

LAR诊断相对复杂,除了显著的鼻炎症状外,还需要检测鼻黏膜中的特异性IgE,但是有研究发现AR患者、NAR患者及正常人鼻黏膜中均可检测到特异性IgE,阳性率分别是86.7%、33.3%和50%,此研究指出鼻黏膜中的IgE更像是非特异性的。NPT是诊断AR的金标准,但是单独的NPT不能确诊LAR,因为NPT阳性标准的判断通常基于症状评分,其特异性和准确度都不错但灵敏性稍差,还不如皮肤点刺试验;而采用光学鼻腔检测法(optical rhinometry)灵敏度要好很多,目前NPT还没有标准的阳性评价方法。有研究发现54%的患者在屋尘螨NPT中呈阳性,却只有22%的患者鼻黏膜可检出特异性IgE。NPT和过敏原特异性IgE双阳性对LAR的诊断更有效。近几年发展的过敏原组分诊断(component resolved diagnosis, CRD)测定单一过敏原特异性IgE,而不是过敏原提取物IgE,CRD对LAR的诊断灵敏度和特异性都更好。此外,嗜碱性粒细胞活化试验(basophil activation test, BAT)也可以作为LAR诊断的工具之一,但是试验中激发所用过敏原浓度需要根据每种过敏原确定。

除了鼻黏膜,特异性IgE还可能在眼结膜或支气管中产生。

参考文献

- [1] CRISTOFORO I, NICOLA F, IRENE M, et al. Local allergic rhinitis: evolution of concepts [J]. Clinical Translational Allergy, 2017, 7: 38.
- [2] KOWALSKI M L, ANSOTEGUI I, ABERER W, et al. Risk and safety requirements for diagnostic and therapeutic procedures in allergology: World Allergy Organization Statement [J]. World Allergy Organization Journal, 2016, 9: 33.
- [3] RONDON C, CAMPO P, SALAS M, et al. Efficacy and safety of D, pteronyssinus immunotherapy in local allergic rhinitis: a double-blind placebo-controlled clinical trial [J]. Allergy, 2016, 71 (7): 1057-1061.

1.4 有多少儿童因过敏性疾病需住院治疗

过敏是种慢性病,但食物、药物引起的过敏性疾病症状可能会很严重,有些需要住院治疗,如果抢救不及时甚至会危及生命,曾有研究报道因过敏性疾病而住院的概率,但通常样本量很小,而且数据往往局限在一个医院内。最近Kivisto等考察了芬兰和瑞典1999—2011年所有医院0~19岁患者因过敏住院的情况,数据来源于国家医疗网络系统,涵盖所有系统内注册过的住院患者。

考察结果发现芬兰1999年每10万儿童中有7.8人因过敏接受住院治疗，到2011年增加到每10万儿童中有15.3人；瑞典更多，从1999年的13.7人上升到2011年的31.8人。考虑到数据只来源于医院系统注册的患者，很多急诊患者并不在统计范围内，真实的数据可能更高。住院治疗儿童中大多数在1999—2011年住院治疗1次，也有儿童（芬兰17%，瑞典11%）住院2~3次，甚至多次（芬兰2%，瑞典1%）。

在芬兰因过敏性休克住院的儿童数量增加了2.1倍，从1999年的每10万人中有2.7人上升到2011年的每10万人中有8.3人；瑞典的结果也类似，上升了2.6倍，从1999年每10万人中有4.3人上升到2011年每10万人中有15.3人。医生给患者开个人注射的肾上腺素笔在芬兰12年间增加了3倍，但瑞典此资料不全。肾上腺素笔的使用也可有效降低患者去医院接受治疗的次数，但作者认为虽然肾上腺素笔的使用增加了4倍，但由于费用问题，大多数的患者并没有配置。

目前我国此方面的资料还是空白，我国地区气候差异大、过敏原种类复杂、过敏性疾病的发病率不尽相同，因此过敏住院的情况应该也更为复杂。

参 考 文 献

- [1] KIVISTO J E, PROTUDJER J L, KARJALAINEN J, et al. Hospitalizations due to allergic reactions in Finnish and Swedish children during 1999—2011 [J]. Allergy, 2016, 71 (5): 677—683.

1.5 从德国大样本调查看鼻炎发病及治疗现状

鼻炎是最常见的过敏性疾病之一，关于鼻炎发病率、并发症及治疗的大规模调查不多。2016年德国发表了一项研究，该研究历经7年（2005—2011年），涵盖1 811 094人，平均年龄45.3岁，女性占54.1%。研究之初（2005—2006年）1 811 094名被研究人群中111 390（6.2%）人被诊断为鼻炎，在2010年和2011年中又有60 145（3.3%）人被新检查出患有鼻炎。不同年龄段中，13~18岁人群发病率最高，其中男性14.3%，女性13.6%；儿童和青少年中男性鼻炎发病率高，但成人中女性患者更多。

研究期间新诊断出的鼻炎患者中，儿童和青少年明显多于成人。5岁以下儿童中11.4%为男孩，8.7%为女孩；其他年龄段，女性患者多于男性。研究的7年之间共有171 539（9.5%）名患者因鼻炎接受治疗至少2次以上。

鼻炎患者通常伴有其他过敏性疾病，此研究中30.6%的患者伴有哮喘，19.7%的患者伴有过敏性皮炎。鼻炎患者和普通人群相比，患哮喘和过敏性皮炎的概率是后者的8倍和4倍。和普通人群相比，鼻炎患者患有精神类疾病，比如抑郁症、焦虑症、注意缺陷多动障碍（ADHD）等也显著偏高。研究期间有近10%的患者到多个科室求医，但却有20%的儿童和36%的成人患者只是在普通科室医治，而没有寻求专科医生帮助。

在鼻炎的治疗方面，有将近3万名患者至少接受过一次过敏原特异性免疫治疗（allergen specific immunotherapy, AIT），80%为皮下免疫治疗（SCIT）。接受AIT的患者中，45%是常年性鼻炎，38.8%为季节性鼻炎，16.2%同时具有常年性和季节性症状。但只有3.33%的患者接受AIT超过3年或以上。文中指出AIT的疗效已经被大量临床试验证实，但在德国还没有被患者广泛接受。除了治疗本身周期长，没被广泛接受的主要原因可能是治疗费用报销率过低；另外AIT的疗效和优势还不被广大医生和患者所知晓，特别其预防疗效，即预防鼻炎发展为哮喘还没有被公众认知。研究者呼吁加强医生和患者教育，增加医生和患者对AIT的了解，提高患者接受AIT的依从性。

总之，鼻炎在德国发病率很高，鼻炎患者更容易罹患哮喘和其他精神类疾病。虽然AIT的疗效和优势已经被大量临床研究证实，也为各指南所推荐，但医生和患者对其认知还很不够，接受AIT治疗的患者依从性很低。

参考文献

- [1] SCHMITT J, STADLER E, KUSTER D, et al. Medical care and treatment of allergic rhinitis: a population-based cohort study base on routine healthcare utilization data [J]. Allergy, 2016, 71 (6): 850-858.

1.6 过敏进行曲是真的存在吗

过去二三十年里，过敏进行曲（allergic march or atopic march）用来描述儿童过敏性疾病的自然发病进程，即从食物过敏引起的胃肠道不适、皮炎，随着年龄的增长发展为吸入性过敏原引起的哮喘和鼻炎。纵向研究（longitudinal studies）显示1/3的过敏性皮炎发展为哮喘，2/3的过敏性皮炎患者可能罹患过敏性鼻炎。一篇包含4个队列研究的综述指出生命早期的皮炎，特别是IgE相关的皮炎，是以后发展为哮喘的显著危险因素（比值比>2）。不管是美国还是欧洲的临床指南中不仅明确指出过敏进行曲的存在，而且均认为

儿童患有过敏性皮炎或有家庭过敏病史是发展为哮喘的严重危险因素，很多研究也基于此来设计试验，预防哮喘的发生。但是尽管研究很多，却没有直接证据显示干涉过敏性皮炎患儿可以改变疾病进程、预防哮喘的发生。2014年发表在*Allergy*杂志上的综述文章指出虽然皮炎与哮喘或鼻炎有发病时间上的联系，但没有明确的证据证明过敏进行曲的存在。过敏进行曲或许只是在人口水平（population level）上成立，具体到单一个体（individual level）可能并不正确。

以往的流行病学研究通常采用横断面数据（cross-sectional data），在生命中有限的几个时间点考察早期皮炎和以后发展为哮喘或鼻炎的关系，而没有考虑到单一个体疾病发展的时间过程。最近*PLoS*上有文章采用机器学习技术（machine learning techniques，人工智能的核心）在两个大样本的队列研究中考察儿童时期皮炎、哮喘和鼻炎的发展过程，该研究基于两个以普通英国人群为基础的队列研究（population-based birth cohort study），包含9 801名儿童，分别考察儿童在1岁、3岁、5岁、8岁、11岁时的过敏疾病的情况。根据单一患者在11年中的皮炎、哮喘和鼻炎症状及变化，数据被分为8个组，其中只有不到7%的儿童过敏症状符合过敏进行曲，表现为早期的皮炎，发展为哮喘，然后是鼻炎；94%最初患有过敏性皮炎的儿童不符合过敏进行曲，皮炎、哮喘、鼻炎症状没有因果关系，这些过敏性疾病发病普遍、共存又各自独立。

该研究如果根据横断面的时间点来分析数据，结果和传统过敏进行曲非常类似。这说明传统的分析方法反应的是人口水平上过敏性疾病的发病趋势，而不是单一个体在生命过程中疾病的自然变化，新的数据分析方法（机器学习技术）提供了寻找数据本身内在结构的可能，更好地反映了单一患者的发病情况。

皮炎通常伴有皮肤屏障功能异常，加速过敏原、病毒、细菌的渗透。也有研究显示中间丝相关蛋白基因（filaggrin gene, FLG）变异和过敏性及非过敏性皮炎相关，生命早期因FLG变异引发的皮炎是以后发展为哮喘、鼻炎的危险因素，这或许是过敏进行曲的新证据。因此，过敏进行曲究竟是否存在，仍需要更多的研究和证据，但对一个罹患皮炎的儿童而言，其症状很可能并不一定随年龄增长缓解或减轻。

参 考 文 献

- [1] DEL GIACCO S R, BAKIRTAS A, BEL E, et al. Allergy in severe asthma [J]. *Allergy*, 2017, 72 (2) : 207-220.
- [2] DHARMAGE S C, LOWE A J, MATHESON M C, et al. Atopic dermatitis and the atopic march revisited [J]. *Allergy*, 2014, 69 (1) : 17-27.

- [3] BELGRAVE D C M, GRANELL R, SIMPSON A, et al. Developmental profiles of eczema, wheeze and rhinitis: two population-based birth cohort studies [J]. PLoS Medicine, 2014, 11 (10) : e1001748.

1.7 过敏性皮炎的研究进展

过敏性皮炎 (atopic dermatitis, AD; 或者 atopic eczema) 是一种皮肤炎症疾病, 主要症状是皮肤瘙痒、红、肿、皮肤皴裂或脱皮, 受影响的皮肤有清液流出。症状通常在幼儿时期已经出现, 常出现在膝和肘, 成人常见于手和足。抓挠加重症状甚至导致皮肤感染, 而且很多AD患者可能发展为鼻炎和哮喘。本节主要介绍AD这两年的研究新进展。

1.7.1 和AD相关的细胞因子

AD最早被认定为Th2型免疫皮肤疾病, 但最近的基因表达分析发现其亦和Th1、Th17、Th22型免疫应答有关, 有着不同的AD表现型 (phenotypes)。儿童AD和成人AD细胞因子组成 (cytokine profiles) 和中间丝相关蛋白表达 (filaggrin expression) 有很大不同, 和成人AD一样, 儿童AD虽然也活化了和Th2、Th22相关的细胞因子, 但是更多的是产生和Th17、Th9相关的细胞因子和抗生素 (antimicrobials), 此外儿童AD中间丝蛋白表达和健康儿童一样, 但成人AD这一指标却明显下降。上皮屏障功能障碍严重影响AD患者的免疫特性, 鱼鳞病 (ichthyosis) 是一种少见的遗传疾病, 也表现为上皮屏障功能障碍, 临床上症状和AD相似, 但是基因表达分析发现鱼鳞病表现为IL-17相关细胞因子占主导, 和牛皮癣 (psoriasis) 类似, 却和AD不同; 和Th2相关的参数, 比如IL-13、IL-5、IL-31和CCL17等在鱼鳞病患者体内的表达都比较低。因此, 临床上表现型类似并不一定在免疫学上细胞因子表达也类似, 这也可能说明单一的屏障功能障碍并不一定引起AD患者的Th2细胞因子表达。

1.7.2 AD治疗新进展

最近出现了很多治疗AD的新的靶向药物。Dupilumab是一种对抗IL-4受体的单克隆抗体, 可以同时抑制IL-4和IL-13。三期临床试验中发现其用于中到重度AD患者可显著减少瘙痒、焦虑、精神萎靡, 并提高患者生活质量。2017年3