

· 继续教育园地 ·

局部变应性鼻炎对哮喘的影响及其免疫治疗疗效

崔乐^{1,2,3} 王子熹^{1,2,3} 关凯^{1,2,3} 程雷^{4,5,6}

¹中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院变态反应科,北京 100730;²过敏性疾病精准诊疗研究北京市重点实验室,北京 100730;³国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心,北京 100730;⁴南京医科大学第一附属医院江苏省人民医院耳鼻咽喉科,南京 210029;⁵南京医科大学第一附属医院江苏省人民医院过敏诊疗中心,南京 210029;⁶南京医科大学国际变态反应研究中心,南京 210029

通信作者:关凯,Email:dr_guankai@126.com;程雷,Email:chenglei@jsph.org.cn

【摘要】 局部变应性鼻炎容易被误诊或漏诊,患者的鼻部症状可在数年内进展至中-重度,显著影响其生活质量,并可进一步发展为哮喘。当患者出现变应性鼻炎症状但过敏原特异性免疫球蛋白 E 检测结果为阴性时,应将局部变应性鼻炎作为鉴别诊断之一。目前局部变应性鼻炎的诊断依赖于鼻黏膜过敏原激发试验。参照变应性鼻炎的治疗策略,其治疗应包括避免接触过敏原、药物治疗和过敏原特异性免疫治疗,其中过敏原特异性免疫治疗可改善局部变应性鼻炎患者的生活质量,提高其对过敏原的耐受性。

基金项目:中国医学科学院医学与健康科技创新工程(2020-I2M-C&T-B-007)

The influence of local allergic rhinitis on asthma and the efficacy of allergen immunotherapy

Cui Le^{1,2,3}, Wang Zixi^{1,2,3}, Guan Kai^{1,2,3}, Cheng Lei^{4,5,6}

¹Department of Allergy, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China; ²Beijing Key Laboratory of Precision Medicine for Diagnosis and Treatment on Allergic Diseases, Beijing 100730, China; ³National Clinical Research Center for Dermatologic and Immunologic Diseases, Beijing 100730, China; ⁴Department of Otorhinolaryngology, the First Affiliated Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China; ⁵Clinical Allergy Center, the First Affiliated Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China; ⁶International Centre for Allergy Research, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

Corresponding author: Guan Kai, Email: dr_guankai@126.com; Cheng Lei, Email: chenglei@jsph.org.cn

Fund program: Medical and Health Science and Technology Innovation Project of Chinese Academy of Medical Sciences (2020-I2M-C&T-B-007)

过敏原皮肤点刺试验(SPT)或血清特异性免疫球蛋白 E(sIgE)检测阴性的鼻炎患者既往被诊断为非变应性鼻炎,但在随后的研究中发现,这些患者中有相当一部分接受鼻黏膜过敏原激发试验的结果为阳性,这一类鼻炎被称为局部变应性鼻炎(local allergic rhinitis, LAR)。变应性鼻炎(AR)和LAR有许多共同的临床特征,尤其是鼻黏膜过敏原激发试验阳性,以及发生哮喘的风险显著增加。本文将对LAR的定义、流行病学、发病机制等进行阐述,并总结LAR对哮喘的影响及其过敏原特异性免疫治疗(allergen

immunotherapy, AIT)疗效。

一、定义与诊断

(一)定义

慢性鼻炎是一种鼻黏膜慢性炎性疾病,既往常根据病史、SPT或血清sIgE检测结果将其分为AR和非变应性鼻炎两种类型^[1]。AR患者SPT或血清sIgE检测阳性,体内存在对环境过敏原致敏所产生的IgE,即存在特异性——机体暴露于过敏原后产生sIgE的倾向^[1-3];非变应性鼻炎包含一组异质性疾病,患者SPT或血清sIgE检测阴性,通常免疫介导

DOI: 10.3760/cma.j.cn115330-20210804-00520

收稿日期 2021-08-04 本文编辑 方祎

引用本文:崔乐,王子熹,关凯,等.局部变应性鼻炎对哮喘的影响及其免疫治疗疗效[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2022,57(4):535-540. DOI: 10.3760/cma.j.cn115330-20210804-00520.



的炎症不明显^[1-2]。约三分之一的慢性鼻炎患者可合并存在 AR 和/或非变应性鼻炎,即混合性鼻炎^[1-2]。

近期研究发现,一些明确的季节性或常年性鼻炎患者的 SPT 或血清 sIgE 检测阴性,但鼻黏膜过敏原激发试验阳性,这类鼻炎被定义为 LAR^[4-7]。LAR 的特点是患者具有 AR 症状,虽然 SPT 或血清 sIgE 检测阴性,但鼻黏膜过敏原激发试验阳性,部分患者鼻分泌物中可检测到 sIgE,且 AIT 对其有效^[8-10]。另有研究报道,部分常年性鼻炎患者 SPT 仅显示季节性过敏原(花粉)阳性,但患者对常年性过敏原(如尘螨、真菌)的鼻黏膜激发试验阳性,这类鼻炎被称为双重变应性鼻炎^[11]。双重变应性鼻炎的概念尚未得到广泛认可,旨在提示当 SPT 和/或血清 sIgE 检测所明确的致敏过敏原只能部分解释患者的鼻炎症状时,在指导患者进行过敏原回避和进行 AIT 时,需要考虑其同时存在 LAR 的可能性。

(二) LAR 的诊断流程

LAR 不符合既往关于 AR 和非变应性鼻炎的二分法,仅依据过敏原 SPT 或血清 sIgE 检测结果判断易导致 LAR 患者被误诊为非变应性鼻炎。过敏原鼻黏膜激发试验对于识别 LAR 至关重要(图 1)^[12-13]。

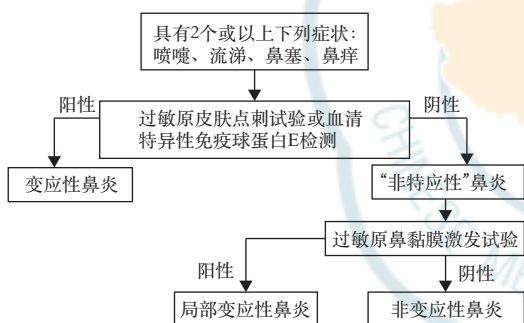


图 1 局部变应性鼻炎诊断流程

对于症状提示 AR 但缺乏特异性证据的患者,需将 LAR 作为其鉴别诊断之一(表 1)。在评估 LAR 患者时,应详细询问病史,并对合并症进行评估^[2, 11]。

表 1 变应性鼻炎、局部变应性鼻炎、非变应性鼻炎的鉴别

鉴别项目	变应性鼻炎	局部变应性鼻炎	非变应性鼻炎
年龄	相对年轻	相对年轻	相对年长
眼部症状	多见	多见	少见
支气管症状	多见	多见	少见
触发因素	过敏原	过敏原	刺激性气味或温度变化
特异性	+	-	-
鼻分泌物特异性免疫球蛋白 E	+	部分+	-
变态反应家族史	多见	多见	少见

二、过敏原鼻黏膜激发试验及常见的过敏原

部分健康人的某种吸入性过敏原 IgE 也可表现为阳性,此时需要详细询问病史,获得症状与过敏原接触之间的相关性^[14]。鼻黏膜过敏原激发试验是 LAR 诊断的金标准^[5-6],

且 99.97% 的受试者对其耐受良好^[15]。欧洲变态反应和临床免疫学会在 2018 年发布了鼻黏膜激发试验的指导性文件,指出应采用标准化的过敏原提取物,并对双侧鼻腔进行激发^[16]。鼻黏膜激发试验的结果判定基于主观(鼻部和眼部症状)和客观(鼻腔阻力)评价,如果患者在主观和/或客观评价方面出现一定程度的变化,则可以判定激发试验阳性(表 2)^[16]。

表 2 鼻黏膜激发试验阳性判断标准

评价方法	明确阳性	中度阳性
主观评价方法		
视觉模拟量表评分 ^[17]	≥55	≥23
Lebel 评分 ^[18]	增加≥5	增加≥3
Linder 评分 ^[19]	增加≥5	增加≥3
鼻部症状积分 ^[20]	增加≥5	增加≥3
客观评价方法		
鼻吸气峰流速 ^[21]	减少≥40%	减少≥20%
鼻声反射测量 ^[22]	降低≥40%	降低≥27%
主动前鼻测压 ^[23]	减少≥40%	减少≥20%
四相鼻阻力测量 ^[24]	增加≥40%	增加≥20%

既往有关 LAR 的研究表明,尘螨是最常见的导致 LAR 的过敏原,其他常见的过敏原包括花粉和真菌^[4, 7, 25-28]。动物皮屑等其他吸入性过敏原在 LAR 中的报道较少,这可能与研究的样本量较少有关。

三、LAR 的流行病学

越来越多的流行病学和临床研究表明 LAR 并不罕见,并且容易被忽视^[29-30]。一项针对 648 例非变应性鼻炎患者进行的 meta 分析表明,10.2% 的患者可检测出鼻分泌物 sIgE,在病史提示可能存在变态反应的患者中,这一比例增加到 19.8%^[30]。另一项 meta 分析评价了 46 项研究,涉及 1 685 例 AR 和 1 380 例非变应性鼻炎患者,分别以主观和客观指标评价过敏原鼻黏膜激发试验的反应性,发现以主观指标作为非变应性鼻炎患者鼻黏膜激发试验的评价标准时,其阳性率高达 30.2%;以客观指标为标准时,其阳性率为 14.1%^[31]。

有研究表明 LAR 不是 AR 的早期阶段,而是一种独立的鼻炎类型。一项在西班牙开展的纵向研究对 194 例近 1 年半内出现鼻部症状的 14 岁以上的 LAR 患者和 130 例健康对照进行了为期 10 年的随访,发现 LAR 进展为 sIgE 阳性的 AR 的比例为 9.7%,与健康对照(7.8%)相似;在随访结束时,42% 的患者报告鼻炎严重程度较前明显增加,30% 的患者的生活质量受到显著影响^[32-33]。

然而,由于不同研究使用的鼻黏膜激发试验方案、入组标准、过敏原检测方法等不同,无法直接对结果进行比较,未来需要采用方案统一的多中心研究来评估 LAR 的发病率及其对患者生活质量的影响。

四、LAR 的病理生理学机制

LAR 被认为是一种由过敏原引起的鼻黏膜局部 2 型炎症,其具体的免疫机制尚不清楚。在鼻黏膜激发试验阳性

但没有全身致敏的患者中,20%~40%的鼻腔分泌物中可检测出过敏原 sIgE^[27, 34-36],但这种 sIgE 的来源尚不完全清楚。

在 AR 患者的血液中可检测到产生 IgE 的浆细胞和 IgE 阳性(IgE+)记忆细胞,但其含量极少,所产生的 IgE 仅占血清中 IgE 的 0.2% 左右^[37],因此大多数 IgE 产生细胞和 IgE+记忆细胞被认为存在于其他部位,如骨髓、脾脏和扁桃体中。IgE 的产生也可能发生在造血或免疫器官以外的外周组织中,例如当用相应过敏原进行鼻黏膜激发试验后,患者的鼻黏膜及上呼吸道淋巴组织(如腺样体和扁桃体)中可观察到 IgE+B 细胞和浆细胞数量增加,并检测到 IgE 类别转换的标志物,表明鼻腔中存在局部 IgE 的合成^[38-39]。

迄今为止,研究者已在不同外周部位的淋巴组织中观察到了 IgE 的产生^[40]。这些局部 IgE 从最初产生到持续表达的机制仍不清楚。有研究者推测,在过敏原暴露部位(如鼻黏膜、肠黏膜)的淋巴组织中含有可被激活的 IgE+记忆细胞,IgE 与过敏原结合形成的 IgE-过敏原复合物可以和 CD23+幼稚 B 淋巴细胞结合,经过胞吞和加工后的过敏原衍生肽段被呈递于主要组织相容性复合物 II 类分子(MHC II)上,可被特异性 T 细胞识别^[41]。此外,CD23+幼稚 B 淋巴细胞也可以将 IgE-过敏原复合物转移至树突状细胞,通过树突状细胞将过敏原衍生肽段呈递给 T 细胞。活化的特异性 T 细胞可释放 Th2 细胞因子(如 IL-4、IL-5 和 IL-13)^[41]。

进一步推测,在 LAR 患者中,鼻黏膜局部产生的 IgE 可以使鼻黏膜致敏,但通过淋巴循环进入血液的 IgE 较少,不足以被检测到。此外,游离 IgE 的半衰期仅为 2 d,当 IgE 与肥大细胞等效应细胞结合后,其半衰期可延长至 2 周左右。Gómez 等^[42]发现 40% 的 LAR(屋尘螨阳性)患者屋尘螨嗜碱粒细胞活化试验阳性,表明这些患者鼻黏膜产生的 IgE 已经能够达到血液,但游离状态下的 IgE 因半衰期短难以被检测到。然而,还需要进一步的研究来确定 LAR 患者中 IgE 的产生部位。

五、LAR 对哮喘的影响

(一) LAR 合并哮喘的机制

AR 合并哮喘的机制包括^[43]:①鼻、支气管神经反射;②鼻、鼻窦炎症介质和细胞因子被全身吸收后在下气道发挥作用;③鼻后滴漏;④经口呼吸。LAR 合并哮喘可能与之存在相似性。例如,有研究发现 40% 的 LAR(屋尘螨阳性)患者屋尘螨嗜碱粒细胞活化试验阳性^[42],在黏膜水平合成的 IgE 可能通过淋巴管进入外周血,最终与外周循环中的嗜碱粒细胞结合或分布至外周组织。此外,即使在没有特异性的哮喘患者中,支气管黏膜也显示出局部 IgE 合成、ε 重链种系表达增加和 IgE 类别转换等。与 LAR 类似,无论患者是否存在特异性,IgE 都可能在哮喘的发生中发挥作用^[44-46]。

Campo 等^[47]对 LAR 合并哮喘的患者用屋尘螨过敏原进行支气管激发试验后监测气道反应,发现患者屋尘螨激发阳性,第一秒用力呼气容积(FEV1)降低 20% 以上,24 h 后用乙酰甲胆碱进行支气管激发,患者的 PC20(导致 FEV1 降

低 20% 的乙酰甲胆碱激发浓度)显著降低。在支气管激发试验阳性的患者中,其诱导痰中的嗜酸粒细胞、嗜酸粒细胞阳离子蛋白和单核细胞显著增加^[48]。这些研究结果提示可能同时存在下气道局部变态反应,但还需要更大样本量的研究进行验证,并进一步明确 LAR 患者发生下气道变态反应的潜在机制。

(二) LAR 和哮喘的相关性

LAR 患者常合并下气道症状,20%~47% 的 LAR 患者自报存在哮喘症状^[25, 27, 33, 36, 48]。Campo 等^[48]发现,50% 自报存在下气道症状的 LAR 患者经乙酰甲胆碱激发后证实存在气道高反应性,这一比例在 AR 和非变应性鼻炎患者中分别为 83.3% 和 57.9%;在非特异性支气管激发后的气道反应性方面,LAR 和非变应性鼻炎没有显著差异,但采用相应的特异性过敏原进行支气管激发后,分别有 28.8% 和 83.3% 的 LAR 和 AR 患者过敏原支气管激发试验阳性,而非变应性鼻炎或健康对照均未出现阳性反应。Rondón 等^[33]对 428 例经鼻黏膜激发试验诊断为 AR、LAR 和非变应性鼻炎的患者进行研究,发现中-重度 AR 和 LAR 与哮喘存在显著相关性;对经鼻黏膜激发试验诊断的 67 例季节性鼻炎患者(35 例 AR、32 例 LAR)和 80 例常年性鼻炎患者(30 例 AR、50 例 LAR)的研究统计表明,11% 的季节性 AR 患者和 31% 的季节性 LAR 患者合并哮喘,30% 的常年性 AR 患者和 32% 的常年性 LAR 患者合并哮喘。

对 LAR 患者的前瞻性研究表明,在疾病发生 10 年后,重度患者的比例从 19% 增至 42%,哮喘患者的比例由 18.8% 增至 30.7%,因哮喘需紧急就诊的患者比例从 11.4% 增至 23.3%,肺功能检查 FEV1% 从 94.1% 降至 89.1%^[32]。

六、LAR 的过敏原特异性免疫治疗

在治疗方面,参照 AR 的相关诊疗指南,LAR 患者同样需要健康教育和过敏原回避,并使用包括口服抗组胺药、口服抗白三烯药、鼻内糖皮质激素/抗组胺药在内的抗炎药物治疗^[49]。然而过敏原难以完全避免,药物治疗也无法阻止过敏性疾病的自然进程。AIT 是呼吸系统过敏性疾病的对因治疗方法,安全、有效,并且在中止治疗后可维持长期的临床疗效^[50-51]。此外,AIT 也是唯一可诱导机体对过敏原实现免疫耐受并改变 Th2 炎性反应的对因治疗方式,并有希望阻断变应性疾病的自然进程^[50]。

(一) 皮下免疫治疗

基于 LAR 和 AR 之间存在临床和免疫学机制的相似性,研究者对 LAR 患者进行了过敏原皮下免疫治疗(subcutaneous immunotherapy, SCIT),评价其对 LAR 的临床和免疫学效应。2011 年开展了第一项针对 LAR 的牧草花粉 SCIT 观察性研究,发现为期 6 个月的花粉季前 SCIT 可显著改善 LAR 的症状和药物评分,缩短无需用药治疗天数,降低鼻炎严重程度,治疗组中重度鼻炎病例减少 100%,中度鼻炎病例减少 57%。此外,SCIT 可增加患者对牧草花粉的耐受性,治疗组中 30% 的患者在治疗后鼻黏膜激发试验转为阴性^[52]。



2016年发表了首个LAR尘螨SCIT研究,该研究是一项对36例常年性持续性中-重度LAR患者进行的为期2年的屋尘螨SCIT随机对照试验(RCT)^[8]。治疗6个月时,治疗组的症状和药物评分、无需药物治疗天数以及鼻黏膜激发试验可耐受的过敏原浓度开始改善,并随着治疗的继续呈现出剂量效应关系。研究结束时,67%的患者可以耐受比SCIT开始前高10倍以上的屋尘螨激发浓度,其中一半患者的鼻黏膜激发试验阴性。此外,从研究开始,治疗组患者的血清屋尘螨特异性IgG4(sIgG4)水平逐渐升高,在研究结束时与第一年相比有显著差异。

随后研究者又开展了两项花粉SCIT的RCT研究,分别对28例桦树花粉和56例梯牧草花粉引起的LAR患者进行了为期2年的SCIT^[9-10]。结果表明,桦树花粉和梯牧草花粉SCIT对于鼻炎生活质量问卷的总分和7个单独方面的评分均有显著改善作用,首次证明了SCIT对LAR患者的短期和长期生活质量均有积极影响。SCIT6个月后,患者可耐受的梯牧草花粉鼻黏膜激发试验浓度是基线耐受浓度的50倍以上,56%的患者在治疗结束时鼻黏膜激发试验转为阴性。接受桦树花粉SCIT的患者从第一个花粉季节开始,鼻分泌物sIgE的季节性增加程度即较安慰剂组减弱。在这两项研究中,从治疗第3个月开始,SCIT即诱导了sIgG4产生,其水平在研究过程中呈剂量依赖性增加,在治疗6个月时有显著性升高。

(二)舌下免疫治疗

印志娟等^[53]对60例粉尘螨过敏原鼻黏膜激发试验阳性的非变应性鼻炎患者进行了为期3年的自身前后对照研究。结果表明,患者接受粉尘螨舌下特异性免疫治疗2年后,其症状评分、鼻分泌物嗜酸粒细胞计数及sIgE水平均较治疗前均有显著改善;治疗3年后有进一步改善,但较第2年无显著差异。患者在治疗2年后接受粉尘螨过敏原鼻黏膜激发试验,鼻腔最小横截面积和双侧鼻气道阻力的平均值均较治疗前显著下降。

以上研究结果证明,与AR类似,AIT同样对LAR有效,可以使患者对过敏原的耐受性增加,并提高其生活质量。与2型炎症有关的标志物如嗜酸粒细胞计数、sIgE等经过AIT后水平降低,AIT获得的保护性标志物如sIgG4逐渐形成。

七、总结

越来越多的证据表明,在没有特异性证据的情况下,过敏原依然可能在鼻黏膜局部诱发炎症反应,形成LAR。LAR患者的症状会进行性加重,影响其生活质量,并可发展为哮喘。尽早通过过敏原鼻黏膜激发试验诊断LAR并识别致病过敏原、开展AIT,对于改善LAR患者的生活质量、获得对过敏原的长期耐受有积极意义。未来在局部变态反应在LAR合并哮喘中的作用以及AIT对于LAR患者的长期疗效方面,期待有更多高质量的研究。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Papadopoulos NG, Bernstein JA, Demoly P, et al. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: A PRACTALL report[J]. *Allergy*, 2015, 70(5): 474-494. DOI: 10.1111/all.12573.
- [2] Settignano RA. Demographics and epidemiology of allergic and nonallergic rhinitis[J]. *Allergy Asthma Proc*, 2001, 22(4): 185-189.
- [3] Borish L. Allergic rhinitis: Systemic inflammation and implications for management[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2003, 112(6): 1021-1031. DOI: 10.1016/j.jaci.2003.09.015.
- [4] Carney AS, Powe DG, Huskisson RS, et al. Atypical nasal challenges in patients with idiopathic rhinitis: more evidence for the existence of allergy in the absence of atopy? [J]. *Clin Exp Allergy*, 2002, 32(10): 1436-1440. DOI: 10.1046/j.1365-2745.2002.01465.x.
- [5] Rondón C, Canto G, Blanca M. Local allergic rhinitis: a new entity, characterization and further studies[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2010, 10(1): 1-7. DOI: 10.1097/ACI.0b013e328334f5fb.
- [6] Rondón C, Campo P, Togias A, et al. Local allergic rhinitis: concept, pathophysiology, and management[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 129(6): 1460-1467. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.02.032.
- [7] Huggins K G, Brostoff J. Local production of specific IgE antibodies in allergic-rhinitis patients with negative skin tests[J]. *Lancet*, 1975, 2(7926): 148-150. DOI: 10.1016/s0140-6736(75)90056-2.
- [8] Rondón 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. DOI: 10.1111/all.12889.
- [9] Rondón C, Blanca-López N, Campo P, et al. Specific immunotherapy in local allergic rhinitis: A randomized, double-blind placebo-controlled trial with Phleum pratense subcutaneous allergen immunotherapy[J]. *Allergy*, 2018, 73(4): 905-915. DOI: 10.1111/all.13350.
- [10] Bożek A, Kołodziejczyk K, Jarzab J. Efficacy and safety of birch pollen immunotherapy for local allergic rhinitis[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2018, 120(1): 53-58. DOI: 10.1016/j.anai.2017.10.009.
- [11] Campo P, Eguiluz-Gracia I, Bogas G, et al. Local allergic rhinitis: Implications for management[J]. *Clin Exp Allergy*, 2019, 49(1): 6-16. DOI: 10.1111/cea.13192.
- [12] Eguiluz-Gracia I, Pérez-Sánchez N, Bogas G, et al. How to diagnose and treat local allergic rhinitis: A challenge for clinicians[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(7): 1062. DOI: 10.3390/jcm8071062.
- [13] Vardouniotis A, Doulaptsi M, Aoi N, et al. Local allergic rhinitis revisited[J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2020, 20(7): 22. DOI: 10.1007/s11882-020-00925-5.
- [14] Roberts G, Ollert M, Aalberse R, et al. A new framework for the interpretation of IgE sensitization tests[J]. *Allergy*, 2016, 71(11): 1540-1551. DOI: 10.1111/all.12939.
- [15] Eguiluz-Gracia I, Testera-Montes A, González M, et al. Safety and reproducibility of nasal allergen challenge[J]. *Allergy*, 2019, 74(6): 1125-1134. DOI: 10.1111/all.13728.
- [16] Augé J, Vent J, Agache I, et al. EAACI Position paper on the standardization of nasal allergen challenges[J]. *Allergy*,



- 2018, 73(8): 1597-1608. DOI: 10.1111/all.13416.
- [17] Bousquet PJ, Combescure C, Neukirch F, et al. Visual analog scales can assess the severity of rhinitis graded according to ARIA guidelines[J]. *Allergy*, 2007, 62(4): 367-372. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2006.01276.x.
- [18] Linder A. Symptom scores as measures of the severity of rhinitis[J]. *Clin Allergy*, 1988, 18(1): 29-37. DOI: 10.1111/j.1365-2222.1988.tb02840.x.
- [19] Lebel B, Bousquet J, Morel A, et al. Correlation between symptoms and the threshold for release of mediators in nasal secretions during nasal challenge with grass-pollen grains[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1988, 82(5 Pt 1): 869-877. DOI: 10.1016/0091-6749(88)90092-9.
- [20] Scadding G, Hellings P, Alobid I, et al. Diagnostic tools in Rhinology EAACI position paper[J]. *Clin Transl Allergy*, 2011, 1(1): 2. DOI: 10.1186/2045-7022-1-2.
- [21] Nathan RA, Eccles R, Howarth PH, et al. Objective monitoring of nasal patency and nasal physiology in rhinitis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2005, 115(3 Suppl 1): S442-S459.
- [22] Gotlib T, Samoliński B, Grzanka A. Bilateral nasal allergen provocation monitored with acoustic rhinometry. Assessment of both nasal passages and the side reacting with greater congestion: relation to the nasal cycle[J]. *Clin Exp Allergy*, 2005, 35(3): 313-318. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2005.02175.x.
- [23] Carney AS, Bateman ND, Jones NS. Reliable and reproducible anterior active rhinomanometry for the assessment of unilateral nasal resistance[J]. *Clin Otolaryngol Allied Sci*, 2000, 25(6): 499-503. DOI: 10.1046/j.1365-2273.2000.00384.x.
- [24] Vogt K, Jalowayski AA, Althaus W, et al. 4-Phase-Rhinomanometry (4PR)--basics and practice 2010[J]. *Rhinol Suppl*, 2010, 21: 1-50.
- [25] Rondón C, Campo P, Galindo L, et al. Prevalence and clinical relevance of local allergic rhinitis[J]. *Allergy*, 2012, 67(10): 1282-1288. DOI: 10.1111/all.12002.
- [26] Wedbäck A, Enbom H, Eriksson NE, et al. Seasonal non-allergic rhinitis (SNAR)--a new disease entity? A clinical and immunological comparison between SNAR, seasonal allergic rhinitis and persistent non-allergic rhinitis[J]. *Rhinology*, 2005, 43(2): 86-92.
- [27] Rondón C, Romero JJ, López S, et al. Local IgE production and positive nasal provocation test in patients with persistent nonallergic rhinitis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, 119(4): 899-905. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.01.006.
- [28] Rondón C, Fernández J, López S, et al. Nasal inflammatory mediators and specific IgE production after nasal challenge with grass pollen in local allergic rhinitis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 124(5): 1005-1011.e1. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.07.018.
- [29] Lee KS, Yu J, Shim D, et al. Local immune responses in children and adults with allergic and nonallergic rhinitis [J]. *PLoS One*, 2016, 11(6): e0156979. DOI: 10.1371/journal.pone.0156979.
- [30] Bozek A, Ignasiak B, Kasperska-Zajac A, et al. Local allergic rhinitis in elderly patients[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2015, 114(3): 199-202. DOI: 10.1016/j.ana.2014.12.013.
- [31] Hamizan AW, Rimmer J, Alvarado R, et al. Positive allergen reaction in allergic and nonallergic rhinitis: a systematic review[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2017, 7(9): 868-877. DOI: 10.1002/alr.21988.
- [32] Rondon C, Campo P, Eguiluz-Gracia I, et al. Local allergic rhinitis is an independent rhinitis phenotype: The results of a 10-year follow-up study[J]. *Allergy*, 2018, 73(2): 470-478. DOI: 10.1111/all.13272.
- [33] Rondón C, Campo P, Zambonino MA, et al. Follow-up study in local allergic rhinitis shows a consistent entity not evolving to systemic allergic rhinitis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 133(4): 1026-1031. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.10.034.
- [34] Campo P, Rondón C, Gould HJ, et al. Local IgE in non-allergic rhinitis[J]. *Clin Exp Allergy*, 2015, 45(5): 872-881. DOI: 10.1111/cea.12476.
- [35] López S, Rondón C, Torres MJ, et al. Immediate and dual response to nasal challenge with Dermatophagoides pteronyssinus in local allergic rhinitis[J]. *Clin Exp Allergy*, 2010, 40(7): 1007-1014. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2010.03492.x.
- [36] Rondón C, Doña I, López S, et al. Seasonal idiopathic rhinitis with local inflammatory response and specific IgE in absence of systemic response[J]. *Allergy*, 2008, 63(10): 1352-1358. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2008.01695.x.
- [37] He JS, Narayanan S, Subramaniam S, et al. Biology of IgE production: IgE cell differentiation and the memory of IgE responses[J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2015, 388: 1-19. DOI: 10.1007/978-3-319-13725-4_1.
- [38] Xiong H, Dolpady J, Wabl M, et al. Sequential class switching is required for the generation of high affinity IgE antibodies[J]. *J Exp Med*, 2012, 209(2): 353-364. DOI: 10.1084/jem.20111941.
- [39] Coker HA, Durham SR, Gould HJ. Local somatic hypermutation and class switch recombination in the nasal mucosa of allergic rhinitis patients[J]. *J Immunol*, 2003, 171(10): 5602-5610. DOI: 10.4049/jimmunol.171.10.5602.
- [40] Fuiano N, Fusilli S, Passalacqua G, et al. Allergen-specific immunoglobulin E in the skin and nasal mucosa of symptomatic and asymptomatic children sensitized to aeroallergens[J]. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2010, 20(5): 425-430.
- [41] Wilcock LK, Francis JN, Durham SR. IgE-facilitated antigen presentation: Role in allergy and the influence of allergen immunotherapy[J]. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2006, 26(2): 333-347, viii-ix. DOI: 10.1016/j.iac.2006.02.004.
- [42] Gómez E, Campo P, Rondón C, et al. Role of the basophil activation test in the diagnosis of local allergic rhinitis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 132(4): 975-976.e1-5. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.07.016.
- [43] Meltzer EO. The relationships of rhinitis and asthma[J]. *Allergy Asthma Proc*, 2005, 26(5): 336-340.
- [44] Takhar P, Corrigan CJ, Smurthwaite L, et al. Class switch recombination to IgE in the bronchial mucosa of atopic and nonatopic patients with asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, 119(1): 213-218. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.09.045.
- [45] Humbert M, Grant JA, Taborda-Barata L, et al. High-affinity IgE receptor (FcεpsilonRI)-bearing cells in bronchial biopsies from atopic and nonatopic asthma[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996, 153(6 Pt 1): 1931-1937.

DOI: 10.1164/ajrcm.153.6.8665058.

[46] Eckl-Dorna J, Villazala-Merino S, Campion NJ, et al. Tracing IgE-producing cells in allergic patients[J]. Cells, 2019, 8(9): 994. DOI: 10.3390/cells8090994.

[47] Campo P, Antunez C, Rondon C, et al. Positive bronchial challenges to D. pteronyssinus in asthmatic subjects in absence of systemic atopy[J]. J Allergy & Clin Immunol, 2011, 127(2): B6.

[48] Campo P, Eguiluz-Gracia I, Plaza-Serón MC, et al. Bronchial asthma triggered by house dust mites in patients with local allergic rhinitis[J]. Allergy, 2019, 74(8): 1502-1510. DOI: 10.1111/all.13775.

[49] Cheng L, Chen J, Fu Q, et al. Chinese society of allergy guidelines for diagnosis and treatment of allergic rhinitis [J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2018, 10(4): 300-353. DOI: 10.4168/air.2018.10.4.300.

[50] James LK, Shamji MH, Walker SM, et al. Long-term tolerance after allergen immunotherapy is accompanied by selective persistence of blocking antibodies[J]. J Allergy Clin Immunol, 2011, 127(2): 509-516. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.12.1080.

[51] Li H, Chen S, Cheng L, et al. Chinese guideline on sublingual immunotherapy for allergic rhinitis and asthma[J]. J Thorac Dis, 2019, 11(12): 4936-4950. DOI: 10.21037/jtd.2019.12.37.

[52] Rondón C, Blanca-López N, Aranda A, et al. Local allergic rhinitis: allergen tolerance and immunologic changes after preseasonal immunotherapy with grass pollen[J]. J Allergy Clin Immunol, 2011, 127(4): 1069-1071. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.12.013.

[53] 印志娴, 米悦, 翟翔, 等. 粉尘螨舌下特异性免疫治疗在局部变应性鼻炎治疗中的临床应用[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2019, 33(1): 75-79. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1781.2019.01.016.

附:继续教育题目(单选或多选题)

1. 混合性鼻炎是指患者同时存在以下哪些类型的鼻炎?()

A. 变应性鼻炎

- B. 非变应性鼻炎
- C. 局部变应性鼻炎
- D. 职业性鼻炎

2. 双重变应性鼻炎是指患者同时存在以下哪些类型的鼻炎?()

- A. 变应性鼻炎
- B. 非变应性鼻炎
- C. 局部变应性鼻炎
- D. 职业性鼻炎

3~5 题共题干:患者男性,23 岁,间断喷嚏、流清涕 5 年,病初无明显季节性,近两年春季加重伴眼痒,皮肤点刺试验显示梧桐花粉阳性,其他过敏原点刺试验阴性。

3. 该患者诊断考虑()

- A. 变应性鼻炎
- B. 非变应性鼻炎
- C. 局部变应性鼻炎
- D. 尚不能明确诊断

4. 以下哪一项检查可作为明确诊断的金标准?()

- A. 鼻黏膜激发试验
- B. 食物过敏原皮肤点刺试验
- C. 鼻黏膜 sIgE 检测
- D. 血清 sIgE 检测

5. 如患者尘螨鼻黏膜激发试验阳性,则诊断考虑()

- A. 变应性鼻炎
- B. 非变应性鼻炎
- C. 局部变应性鼻炎
- D. 双重变应性鼻炎

继续教育园地参考答案参见本期第 484 页

【编后】 经全国继续医学教育委员会批准,本刊开设继教专栏,每年从第 1 期至第 12 期共刊发 10 篇继教文章,文后附 5 道选择题,读者阅读后可扫描标签二维码答题,每篇可免费获得 II 类继教学分 0.5 分,全年最多可获 5 分。

·读者·作者·编者·

关注本刊微信公众号

本刊自 2014 年起设立两个微信公众号,分别为:中华耳鼻咽喉头颈外科杂志(服务号)、耳鼻喉在线(订阅号)。扫描下方二维码关注本刊微信公众号,及时了解本刊各种相关信息。

