

全球过敏反应图解



GLOBAL ATLAS OF ALLERGY



Published by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology

www.eaaci.org



全球过敏反应图解

编辑

Cezmi A. Akdis

Ioana Agache

编委会

Pascal Demoly

Peter Hellings

Antonella Muraro

Nikolaos G. Papadopoulos

Ronald van Ree

欧洲过敏反应与临床免疫学会发布

2014

EAACI EXECUTIVE COMMITTEE

BOARD OF OFFICERS

Nikos Papadopoulos, President
Antonella Muraro, Secretary General
Peter Hellings, Treasurer
Ioana Agache, Vice-President Communication and Membership
Pascal Demoly, Vice-President Education and Specialty
Ronald Van Ree, Vice-President Congresses
Cezmi A. Akdis, Past President

SECTION CHAIRPERSONS

Leif Bjermer, Asthma
Carsten Bindslev-Jensen, Dermatology
Cemal Cingi, ENT
Carsten Schmidt-Weber, Immunology
Susanne Lau, Pediatrics
Alexandra Santos, Junior Members and Affiliates

INTEREST GROUP REPRESENTATIVES

Moises Calderon
Karin Hoffmann-Sommergruber

MEMBERS AT LARGE

Lars K. Poulsen
Tomas Chivato
Thomas Werfel
Beatrice M. Bilo
Graham Roberts
Musa Khaitov

CHAIR EAACI PATIENT ORGANIZATION COMMITTEE

Frans Timmermans

ADJUNCT MEMBERS

Fulvio Braido, CME Committee Chairperson
Jan de Monchy, Specialty Committee Chairperson
Jacques Gayraud, Ethics Committee Secretary
Peter Schmid-Grendelmeier, Exam Committee Chairperson
Marek Jutel, SPC Co-ordinator
Angel Mazon, Web Editor
Olympia Tsilochristou, Web Editor
Michael Walker, Executive Director

CONTRIBUTORS

Azza Abdel-Gadir, PhD

Division of Immunology, Boston Children's Hospital. Department of Pediatrics, Harvard Medical School.

Ioana Agache, MD

Dept. of Allergy and Clinical Immunology, Transylvania University of Brasov, Faculty of Medicine

Cezmi A. Akdis, MD

Swiss Institute of Allergy and Asthma Research (SIAF), University of Zurich, Davos, Switzerland

Christine Kühne – Center for Allergy Research and Education (CK-CARE), Davos, Switzerland

Medical Faculty, University of Zurich

Mübeccel Akdis, MD, PhD

Swiss Institute of Allergy and Asthma Research (SIAF), University of Zurich, Davos, Switzerland

Walter J. Ammann, PhD

Global Risk Forum (GRF) Davos, Switzerland

Abena S. Amoah, MD

Department of Parasitology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands

Department of Parasitology, Noguchi Memorial Institute for Medical Research, Accra, Ghana

Evangelos Andreakos, PhD

Biomedical Research Foundation, Academy of Athens, Greece

Isabella Annesi-Maesano, MD

French Institute of Health and Medical Research, Epidemiology of Allergic and Respiratory Diseases (EPAR), France

Claus Bachert, MD

Upper Airways Research Laboratory, University of Ghent, Ghent, Belgium;

Division of ENT Diseases, CLINTEC, Karolinska Institutet Stockholm, Sweden

Barbara Ballmer-Weber, MD

Department of Dermatology, University Hospital Zürich, Switzerland University Hospital

Zürich, Switzerland

Mark Ballow, MD

Division of Allergy and Immunology, University of South Florida

Morsani School of Medicine, All Children's Hospital, St Petersburg USA

Nuray Bayar Muluk, MD

Dept Otorhinolaryngology,-Kırıkkale University, Turkey

Thomas Bieber, MD, PhD, MDRA

Department of Dermatology and Allergy, University Medical Center, Friedrich-Wilhelms University of Bonn, Germany

M. Beatrice Bilò, MD

Allergy Unit - Department of Internal Medicine – University Hospital Ospedali Riuniti di Ancona - Italy

Carsten Bindslev-Jensen, MD

Odense Research Center for Anaphylaxis, Odense Denmark

Odense University Hospital, Odense Denmark

Leif Bjerner, MD

Lund University, Department of Respiratory Medicine and Allergy, Sweden

Barbara Bohle, PhD

Department of Pathophysiology and Allergy Research and Christian Doppler Laboratory for Immunomodulation, Division of Cellular Allergology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

Matteo Bonini, MD

Department of Public Health and Infectious Diseases “Sapienza” University of Rome, Italy

Sergio Bonini, MD

Department of Internal Medicine, Second University of Naples, Italy

Jean Bousquet, MD

University of Montpellier, France

WHO Global Alliance Against Chronic Respiratory Diseases (GARD)

Director of the WHO Collaborating Centre for Asthma and Rhinitis in

Montpellier, France

Onur Boyman, MD

Department of Clinical Immunology, University Hospital Zurich, Zurich, Switzerland.

Gert Jan Braunstahl, MD

St. Franciscus Gasthuis Rotterdam, The Netherlands

Heimo Breiteneder, PhD

Department of Pathophysiology and Allergy Research, Medical University of Vienna, Austria

Knut Brockow, MD

Department of Dermatology and Allergology Biederstein, Technische Universität München, Germany.

A. Wesley Burks, MD

Department of Pediatrics, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, USA

Robert K. Bush, MD

University of Wisconsin-Madison, U.S.A

Jeroen Buters, PhD

Center for Allergy & Environment (ZAUM), Technische Universität München and Helmholtzzentrum München, Germany

EAACI Interest Group Aerobiology and Air Pollution

Moisés A. Calderón, MD

Section of Allergy and Clinical Immunology, Imperial College London, NHLI, Royal Brompton Hospital, London, UK.

Victòria Cardona, MD, PhD

Allergy Section, Department of Internal Medicine. Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain

Kai-Håkon Carlsen, MD

(Paediatric respiratory medicine and allergology), University of Oslo, Institute for Clinical Medicine and Oslo University Hospital, Department of Paediatrics, Oslo, Norway

Jean-Christoph Caubet, MD

Department of Child and Adolescent,

- University Hospitals of Geneva and Medical School of the University of Geneva, Geneva, Switzerland
- Yih-Chih Chan, PhD**
King's College London, London, United Kingdom
- Talal Chatila, MD, PhD**
Division of Immunology, Boston Children's Hospital/ Department of Pediatrics, Harvard Medical School.
- R. Sharon Chinthrajah, MD**
Division of Immunology and Allergy, Department of Pediatrics, Stanford University, Stanford, USA
- Tomás Chivato Pérez, MD**
University CEU San Pablo, Madrid, Spain
- Cemal Cingi, MD**
Dept Otorhinolaryngology, Eskisehir Osmangazi University, Turkey
- Linda Cox, MD**
Allergy and Asthma Center, Fort Lauderdale, Florida, USA
- Reto Cramerli, PhD**
Swiss Institute of Allergy and Asthma Research (SIAF), University of Zürich, Davos, Switzerland
- Adnan Custovic, MD, PhD, FRCP**
University of Manchester, UK
- Janet Davies, PhD**
Lung and Allergy Research Centre, School of Medicine, The University of Queensland, Translational Research Institute, Woolloongabba, Queensland, Australia
- Jan G. R. de Monchy, MD**
University of Groningen, University Medical Center Groningen, The Netherlands
- Pascal Demoly, MD**
University Hospital of Montpellier, France
- Günnur Deniz, PhD**
Istanbul University, Experimental Asthma Research Institute, Istanbul, Turkey
- Anthony E.J. Dubois, MD**
Dept. of Pediatric Allergy, University of Groningen, The Netherlands
- Stephen R. Durham, MD**
Allergy and Clinical Immunology, National Heart and Lung Institute, Imperial College London, United Kingdom.
- EAACI Patient Organisation Committee,
- Philippe Eigenmann, MD**
University Hospitals of Geneva, Geneva, Switzerland
- Veit Erpenbeck, MD, PhD**
Novartis Institutes for Biomedical Research, Basel, Switzerland
- Claude Favrot, Dr .Vet.**
Dermatology Service, Clinic for Small Animal Internal Medicine, Vetsuisse Faculty, University of Zurich, Zurich, Switzerland
- Fatima Ferreira, PhD**
Department of Molecular Biology, Christian Doppler Laboratory for Allergy Diagnosis and Therapy, Salzburg, Austria
- Michael B. Foggs, MD**
President American College of Allergy, Asthma & Immunology
Dept of Allergy and Immunology, Advocate Health Care, Chicago, United States
- Remo Frei, PhD**
Swiss Institute of Allergy and Asthma Research (SIAF), University of Zurich, Davos, Switzerland
- Christine Kühne-Center for Allergy Research and Education, Davos
- Anthony J. Frew, MD**
Department of Respiratory Medicine, Royal Sussex County Hospital, Brighton, UK
- Gabriele Gadermaier, PhD**
Department of Molecular Biology, Christian Doppler Laboratory for Allergy Diagnosis and Therapy, University of Salzburg, Austria
- Stephen J. Galli, MD**
Stanford Center for Genomics and Personalized Medicine
Professor Stanford University, USA, Chair, Department of Pathology
- James Gardner, RN Dip**
Department of Child Health, Royal Free Hospital, London, UK
- Jacques Gayraud, MD**
Polyclinique de l'Ormeau, Tarbes, France
- Julia Katharina Genser, MD**
Allergy Unit, Dept of Dermatology, University Hospital of Zürich, Switzerland
- Philippe Gevaert, MD, PhD**
Dept Otorhinolaryngology, Ghent University Hospital
- Stefanie Gilles, PhD**
Institute for environmental medicine, UNIKA-T, Technische Universität Munich, Germany
Christine Kühne Center for Allergy Research and Education (CK-Care), Davos, Switzerland
- Hannah Gould, PhD**
Division of Cell and Molecular Biophysics and Division of Allergy, Asthma and Lung Biology, Allergy and Asthma Group in the Division of Cell and Molecular Biophysics King's College London, London, United Kingdom
- Clive E. Grattan, MD**
Norfolk and Norwich University Hospital, UK
- Hans Grönlund, PhD**
Karolinska Institutet, Therapeutic Immune Design Unit, Department of Clinical Neuroscience, Center for Molecular Medicine
Karolinska University Hospital
- Tari Haahtela, MD**
Skin and Allergy Hospital, Helsinki University Hospital, Finland
- Viktor Hafner, PharmD**
Landesgeschäftsstelle Wien, Österreichische Apothekerkammer, Austria
- Susanne Halken, MD, DMSci**
Hans Christian Andersen Children's Hospital, Odense University Hospital, Denmark
- Firdaus Hamid, MD**
Department of Parasitology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands
Department of Microbiology, Faculty of Medicine, Hasanuddin University, Makassar, Indonesia
- Catherine M. Hawrylowicz, PhD**
MRC and Asthma UK Centre for Allergic Mechanisms in Asthma, Division of Asthma, Allergy and Lung Biology, Guy's Hospital, King's College London, London, United Kingdom
- Enrico Heffler, MD, PhD**
Department of Medical Sciences, Allergy and Clinical Immunology, University of Torino, Italy

Peter W. Hellings, MD

Department of Otorhinolaryngology,
Head and Neck Surgery, University
Hospitals Leuven, Belgium

Department of Otorhinolaryngology,
Academic Medical Center,
Amsterdam, The Netherlands

Christoph Heusser, PhD

Novartis Institutes for Biomedical
Research, Basel, Switzerland

Hans Jürgen Hoffmann, PhD

Department of Respiratory Medicine
and Allergology, Aarhus University
Hospital

Department of Clinical Medicine,
Aarhus University, Denmark

Karin Hoffmann-Sommergruber,**PhD**

Dept. of Pathophysiology and Allergy
Research, Medical University of
Vienna, Vienna, Austria

Stephen T. Holgate, MD, DSc,**FMedSci**

Clinical and Experimental Sciences,
Faculty of Medicine, University of
Southampton, UK.

Patrick G. Holt, MD, PhD,**FRCPath, DSc, FRCPI, MD(hon)****FAA**

Division of Cell Biology, Telethon
Institute for Child Health
Research, The University
of Western Australia and
Queensland Children's Medical
Research Institute, The University
of Queensland, Australia

Friedrich Horak, MD

Research Consult GmbH, Dpt.
Vienna Challenge Chamber (VCC),
Vienna, Austria

Arne Høst, MD

Head of Hans Christian Andersen
Children's Hospital, Odense
University Hospital Denmark

Natalia I. Ilyna, MD

NRC Institute of Immunology FMBA
Russia

Kenji Izuhara, MD, PhD

Saga Medical School, Saga, Japan

Jan Lötval, MD

Krefting Research Center, University
of Gothenburg, Göteborg, Sweden

S.G.O. Johansson, MD, PhD

Department of Medicine, Allergy
and Clinical Immunology Unit,
Karolinska Institute, Stockholm,

Sweden

Marek Jutel, MD

Department of Clinical Immunology,
Wroclaw Medical University

ALL-MED Medical Research Institute,
Wroclaw, Poland

Ömer Kalayci, MD

Pediatric Allergy and Asthma Unit,
Hacettepe University School of
Medicine, Ankara, Turkey

Hajime Karasuyama, MD, PhD

Department of Immune Regulation,
Graduate School of Medical and
Dental Sciences, Tokyo Medical
and Dental University (TMDU),
Tokyo, Japan

Constance H. Katelaris, MB, BS**PhD FRACP**

Immunology & Allergy, University
of Western Sydney and
Campbelltown Hospital, Sydney,
Australia.

Musa R. Khaitov, MD

NRC Institute of Immunology FMBA
Russia

Rakhim M. Khaitov, MD

NRC Institute of Immunology FMBA
Russia

Jörg Kleine-Tebbe, MD

Allergy & Asthma Center Westend,
Outpatient Clinic Hanf, Ackermann
& Kleine-Tebbe, Berlin, Germany

Edward F. Knol, PhD

Dept. Immunology and Dermatology/
Allergology; University Medical
Center Utrecht, Utrecht, The
Netherlands

Marek L. Kowalski, MD

Medical University of Lodz, Poland

Thomas M. Kündig, MD

Department of Dermatology,
University Hospital Zurich, Zurich,
Switzerland

Gideon Lack, MD

MRC Asthma UK Centre in Allergic
Mechanisms of Asthma, King's
College London, Guy's and St
Thomas' NHS Foundation Trust,
Children's Allergies Department,
St Thomas' Hospital, London, UK

Bart N. Lambrecht, MD, PhD

VIB Inflammation Research Center,
Gent University, Belgium

Mark Larché, PhD

Division of Allergy & Clinical
Immunology, Department of

Medicine, McMaster University,
Hamilton, ON, Canada

Désirée Larenas Linnemann, MD

Hospital Médica Sur, Mexico city,
Mexico

Susanne Lau, MD

Charité Medical University Berlin,
Germany

Roger Lauener, MD

Children's Hospital of Eastern
Switzerland, St. Gallen,
Switzerland

Christine Kühne-Center for Allergy
Research and Education, Davos

Dennis K. Ledford, MD

Morsani College of Medicine,
University of South Florida and

James A. Haley V.A. Hospital, Tampa,
Florida, USA

Robert F. Lemanske Jr., MD

University of Wisconsin, Madison,
Wisconsin

Donald Y. M. Leung, MD, PhD

Department of Pediatrics, National
Jewish Health, Denver, USA

James T. Li, MD, PhD

Mayo Clinic, Rochester, Minnesota,
USA

Maximin Liebl, PharmD

Pharmaceutical Group of the
European Union, Bolzano, Bozen,
Italy

Richard F. Lockey, MD

Joy McCann Culverhouse Airway
Disease Research Center, Division
of Allergy and Immunology,
Department of Internal Medicine,
University of South Florida
Morsani College of Medicine;

James A. Haley Veterans' Hospital,
Tampa, FL, USA

Karin C. Lødrup Carlsen, MD

Head of Research, University of Oslo,
Institute for Clinical Medicine
and Oslo University Hospital,
Department of Paediatrics, Oslo,
Norway

Lyudmila V. Luss, MD

NRC Institute of Immunology FMBA
Russia

Adriano Mari, MD

Associated Centers for Molecular
Allergology, Rome, Italy

Gianni Marone, MD, PhD

Department of Translational Medical
Sciences and Center for Basic and

Clinical Immunology Research (CISI), University of Naples Federico II, School of Medicine, Naples, Italy

Paolo Maria Matricardi, MD

Dept. of Paediatric Pneumology and Immunology, Charité Medical University, Berlin, Germany

Marcus Maurer, MD

Department of Dermatology and Allergy, Charité – Universitätsmedizin Berlin

Angel Mazon, MD

Children’s Hospital La Fe, Valencia, Spain

Shanthi Mendis, MD, PhD

WHO
Department of Management of Noncommunicable Diseases, World Health Organisation, Geneva, Switzerland

Dean D. Metcalfe, MD

National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, United States

Antonella Muraro, MD, PhD

Food Allergy Referral Centre Veneto Region Department of Women and Child Health , Padua General University Hospital
Dept of Pediatric Allergology, University of Padua, Italy

Erika von Mutius, MD , M.Sc,

Dr. Hc.

Dr. von Hauner Children’s Hospital, Ludwig-Maximilians-University Munich, Germany

Kari C Nadeau, MD, PhD

Division of Immunology and Allergy, Department of Pediatrics, Stanford University, Stanford, USA

Jennifer A. Namazy, MD

Scripps Clinic, San Diego, California, USA

Andrew Nickels, MD

Dept. of Allergy and Immunology Fellow, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota

Verena Niederberger, MD

Department of Otorhinolaryngology, Medical University of Vienna, Austria

Anna Nowak-Węgrzyn, MD

Associate Professor Pediatrics,

Allergy and Immunology, Jaffe Food Allergy Institute, Department of Pediatrics, Division of Allergy and Immunology, Kravis Children’s Hospital, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA

Liam O’Mahony, PhD

Swiss Institute of Allergy and Asthma Research (SIAF), University of Zurich, Davos, Switzerland
Christine Kühne-Center for Allergy Research and Education, Davos

Markus Ollert, MD

Technische Universität München (TUM), Munich, Germany

Nikolaos G. Papadopoulos, MD

Dept of Allergy & Pediatric Allergy, University of Manchester, UK,
University of Athens, Greece,
EAACI President

Ruby Pawankar, MD, PhD

Past President, World Allergy Organization
Dept. of Pediatrics, Nippon Medical School, Tokyo, Japan.

Oliver Pfaar, MD

Center for Rhinology and Allergology Wiesbaden, Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, University Hospital, Mannheim, Mannheim, Germany

Werner J. Pichler, MD

Clinic for Rheumatology and Clinical Immunology/Allergology, University Hospital of Bern, Bern, Switzerland

Thomas A.E. Platts-Mills, MD,

PhD, FRS

Asthma and Allergic Disease Center, University of Virginia, Charlottesville, USA

Lars K. Poulsen, PhD

National University Hospital, Allergy Clinic, Copenhagen, Denmark

Susan L. Prescott, MD

School of Paediatrics and Child Health (SPACH), University of Western Australia, Australia

Santiago Quirce, MD, PhD

Department of Allergy, Hospital La Paz Institute for Health Research (IdiPAZ), Madrid, Spain.

Harald Renz, MD

Philipps- University of Marburg, Institute of Laboratory Medicine

Johannes Ring, MD, Dr. Med, Dr. Phil

Department Dermatology and Allergology Biederstein, Technische Universität München
Christine Kühne-Center for Allergy Research and Education (CK-CARE) Davos

Graham Roberts, MD

David Hide Asthma and Allergy Research Centre, St Mary’s Hospital, Newport, Isle of Wight
NIHR Southampton Respiratory Biomedical Research Unit, University Hospital Southampton NHS Foundation Trust

Faculty of Medicine, Human Development and Health and Clinical Experimental Sciences Academic Units, University of Southampton, Southampton, UK

Caroline Roduit, MD

Zurich University Children’s Hospital, Zurich, Switzerland
Children’s Hospital of Eastern Switzerland, St. Gallen, Switzerland

Lanny J. Rosenwasser, MD

President, World Allergy Organization
Allergy-Immunology Division, Children’s Mercy Hospital, Kansas City

University of Missouri-Kansas City School of Medicine

Frederick J. Rubner, MD

University of Wisconsin, Madison, Wisconsin

Franziska Rüeff, MD

Department of Dermatology and Allergology, Ludwig-Maximilian University, Munich, Germany

Dermot Ryan, MD

GP Woodbrook Medical Centre, Loughborough Honorary Clinical Research Fellow Allergy and Respiratory Research Group, Centre for Population Health Sciences, University of Edinburgh, Medical School

Hirohisa Saito, MD, PhD

National Research Institute for Child Health & Development, Tokyo, Japan

Boleslaw Samolinski, MD

Department of Prevention of

Environmental Hazards and Allergology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

Marek Sanak, MD

Department of Medicine, Jagiellonian University Medical College, Kraków, Poland

Alexandra Santos, MD

King's College, Paediatric Allergy, London, UK

Georg Schäppi, Dr.sc Nat ETH

aha! Swiss Allergy Centre

Christine Kühne – Center for Allergy Research and Education (CK-CARE), Davos, Switzerland

Michael Schatz, MD, MS

Department of Allergy, Kaiser Permanente Medical Center, San Diego, California, USA

Peter Schmid-Grendelmeier, MD

Head of the Allergy Unit, University Hospital Zurich, Dept of Dermatology, Zürich, Switzerland

Carsten B. Schmidt-Weber, PhD

Center for Allergy & Environment (ZAUM), Technische Universität München and Helmholtzzentrum München

Gabriela Senti, MD

Clinical Trials Center, University Hospital Zurich, Zurich, Switzerland

Saira Z Sheikh, MD

Division of Rheumatology, Allergy & Immunology, Department of Medicine and Thurston Arthritis Research Center, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, USA

Scott H. Sicherer, MD

The Elliot and Roslyn Jaffe Food Allergy Institute, Kravis Children's Hospital, Division of Allergy and Immunology, Department of Pediatrics, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA

Hans-Uwe Simon, MD, PhD

Institute of Pharmacology, University of Bern, Switzerland

F. Estelle R. Simons, MD, FRCPC,

FAAP, FACAAAI, FCAHS

Department of Pediatrics & Child Health, Department of Immunology, Faculty of Medicine

University of Manitoba, Canada

Isabel Skypala, PhD

Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust, Sydney Street, London, UK

Helen Smith, MD

Brighton & Sussex Medical School, UK

Hermelijn H. Smits, PhD

Department of Parasitology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands

François Spertini, MD

Division of Immunology and Allergy, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Switzerland

Otto Spranger, MD

Österreichische Lungengunion, Wien, Austria

Cristiana Stellato, MD

Department of Medicine and Surgery, University of Salerno, Italy, Division of Allergy and Clinical Immunology, Johns Hopkins University, Baltimore,

Alex Straumann, MD

Chairman Swiss EoE Research Network

Department of Gastroenterology, University Hospital Basel, Basel, Switzerland

Stanley J. Szeffler, MD

Pediatric Asthma Research Program, Section of Pediatric Pulmonary Medicine, Breathing Institute, Department of Pediatrics, Children's Hospital Colorado;

University of Colorado Denver School of Medicine, Aurora, Colorado

Morvarid Tavassoli, MD

Division of Immunology and Allergy, Department of Pediatrics, Stanford University, Stanford, USA

Michael N. Teng, PhD

Joy McCann Culverhouse Airway Disease Research Center, Division of Allergy and Immunology, Department of Internal Medicine, University of South Florida Morsani College of Medicine

Ingrid Terreehorst, MD

Department of ENT & Pediatrics, Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands

Wayne R. Thomas, PhD

Centre for Child Health Research, University of Western Australia, Perth, Australia

Telethon Institute for Child Health Research, Western Australia

Claudia Traidl-Hoffmann, MD

Institute of environmental medicine UNIKA-T, Technische Universität, Munich, Germany

Christine Kühne Center for Allergy Research and Education (CK-Care), Davos, Switzerland

Massimo Triggiani, MD

Division of Allergy and Clinical Immunology, University of Salerno, Italy

Rudolf Valenta, MD

Department of Pathophysiology and Allergy Research, Medical University of Vienna, Austria

Willem van de Veen, PhD

Swiss Institute of Allergy and Asthma Research (SIAF), University of Zurich, Davos, Switzerland

Ronald van Ree, PhD

Professor, Department of Experimental Immunology, Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands, Department of Otorhinolaryngology, Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands

Roy Gert van Wijk, MD

Dept of Internal Medicine, Erasmus Medical Center Rotterdam, Netherlands

Gilda Varricchi, MD

Department of Translational Medical Sciences and Center for Basic and Clinical Immunology Research (CISI), University of Naples Federico II, School of Medicine, Naples, Italy

J. Christian Virchow, MD

Universitätsmedizin Rostock, Germany

Department of Pneumology/Intensive Care Medicine, Clinic 1, Center of Internal Medicine

Berber Vlieg-Boerstra, PhD RD

Department of Pediatric Respiratory Medicine and Allergy, Emma Children's Hospital, Academic Medical Center, University of

Amsterdam, The Netherlands

Kimberly Vu, MD

Division of Immunology and Allergy,
Department of Pediatrics,
Stanford University, Stanford,
USA

Ulrich Wahn, MD

Department of Pediatric Pneumology
and Immunology, Charité, Berlin,
Germany

Michael Wallner, MD

University of Salzburg, Department
of Molecular Biology, Christian
Doppler Laboratory for Allergy
Diagnosis and Therapy, Salzburg,
Austria

Canonica G. Walter, MD

Dept of Allergy & Respiratory
Diseases Clinic, University of
Genova, Genova- Italy

Richard Weber, MD

Department of Medicine, National
Jewish Medical & Research
Center, Denver, US

Stephan Weidinger, MD

Department of Dermatology and
Allergy, University Hospital
Schleswig-Holstein, Kiel, Germany

Thomas Werfel, MD

Division of Immunodermatology and
Allergy Research, Department of
Dermatology, Hannover Medical
School, Hannover, Germany

Marsha Wills-Karp, PhD

Department of Environmental
Health Sciences, Johns Hopkins
Bloomberg School of Public
Health, Baltimore, USA

Margitta Worm, MD

Charité-Universitätsmedizin, Klinik

für Dermatologie, Venerologie
und Allergologie, Berlin, Germany

Maria Yazdanbakhsh, PhD

Department of Parasitology, Leiden
University Medical Center, Leiden,
The Netherlands

M Osman Yusuf, MD

The Allergy & Asthma Institute,
Pakistan.

The International Primary Care
Respiratory Group

Quaid e Azam University, Islamabad,
Pakistan.

Torsten Zuberbier, MD

Dept. of Dermatology and Allergy,
Charité, Berlin

Global Allergy and Asthma European
Network (GA2LEN)

CONTENTS

章节A

过敏反应-机制

- | | | | |
|----|---|-----|--|
| 2 | 什么是过敏反应
Johannes Ring | 60 | T 细胞
Carsten B. Schmidt-Weber |
| 4 | IgE 的发现
S.G.O. Johansson | 62 | B 细胞
Azza Abdel-Gadir, Talal Chatila |
| 6 | 过敏原-结构与功能
Ronald van Ree | 64 | 过敏反应中免疫球蛋白E和其他抗体
Hannah Gould, Yih-Chih Chan |
| 9 | 过敏原的致敏机制
Heimo Breiteneder | 67 | 过敏性疾病中超抗原的作用
Donald Y. M. Leung |
| 11 | 过敏原与交叉反应
Barbara Bohle | 69 | 过敏性疾病中的细胞因子
Lars K. Poulsen |
| 13 | 屋尘螨过敏原
Wayne R. Thomas | 71 | 细胞迁移与趋化因子
Cristiana Stellato, Gilda Varricchi, Gianni Marone |
| 15 | 宠物过敏原
Hans Grönlund | 76 | 补体介导的过敏反应调控
Marsha Wills-Karp |
| 18 | 树花粉过敏原
Fatima Ferreira, Gabriele Gadermaier, Michael Wallner | 79 | 过敏和炎症中的脂质介质
Marek Sanak |
| 22 | 草花粉过敏原
Jörg Kleine-Tebbe, Janet Davies | 81 | 脂类介质在过敏性炎症治疗中的作用
Evangelos Andreacos |
| 27 | 杂草花粉过敏原
Richard W. Weber | 84 | 过敏反应与上皮屏障
Stephen T. Holgate |
| 29 | 食物过敏原
Barbara Ballmer-Weber | 88 | 上皮细胞蛋白酶与过敏性疾病
Ömer Kalayci |
| 32 | 毒液过敏原
Franziska Ruëff | 90 | 过敏反应中的免疫调节机制
Willem van de Veen, Mübeccel Akdis |
| 34 | 新出现的过敏原
Karin Hoffmann-Sommergruber | 92 | 过敏性炎症的神经免疫调节
Harald Renz |
| 36 | 草花粉过敏原与地理因素
Jeroen Buters | 95 | 联合气道与免疫调节
Claus Bachert |
| 39 | 过敏反应的发病机制
Cezmi A. Akdis | 98 | 过敏反应的遗传性
Stephan Weidinger |
| 43 | 过敏反应的固有免疫应答
Michael N. Teng, Richard F. Lockey | 101 | 过敏性疾病的表观遗传
R. Sharon Chinthrajah, Kimberly Vu, Morvarid Tavassoli, Kari C Nadeau, |
| 45 | 树突状细胞
Bart N. Lambrecht | 104 | 过敏性疾病的内在分型
Ioana Agache, Cezmi A. Akdis |
| 48 | 自然杀伤细胞与天然杀伤性T细胞
Günnur Deniz | 108 | 过敏性疾病的动物模型
Remo Frei, Liam O'Mahony |
| 50 | 固有淋巴细胞
Hirohisa Saito | | |
| 53 | 肥大细胞
Stephen J. Galli | | |
| 56 | 嗜碱性粒细胞
Hajime Karasuyama | | |
| 58 | 嗜酸性粒细胞
Hans-Uwe Simon | | |

章节 B

流行病学与危险因素

- 112 过敏性疾病的流行病学
Paolo Maria Matricardi
- 115 过敏性疾病的自然进程
Susanne Lau
- 119 出生队列研究
Adnan Custovic
- 121 过敏性疾病的环境危险因素：室外/室内环境污染和气候变化
Stefanie Gilles, Claudia Traidl-Hoffmann
- 124 环境中气传过敏原暴露量的测定
Isabella Annesi-Maesano
- 127 过敏性疾病的环境危险因素：食物
Scott H. Sicherer
- 130 哮喘的环境危险因素：家居环境
Thomas A.E. Platts-Mills
- 133 过敏性疾病的环境危险因素：工作环境
Roy Gert van Wijk
- 135 儿童哮喘的危险因素：病毒感染与过敏性致敏
Frederick J. Rubner, Robert F. Lemanske Jr.
- 138 过敏性疾病的环境危险因素：寄生虫感染
Abena S. Amoah, Firdaus Hamid, Hermelijn H. Smits, Maria Yazdanbakhsh
- 141 围产期免疫系统发展及其在过敏性疾病中的作用
Patrick G. Holt
- 143 过敏性疾病的围产期危险与保护因素
Arne Høst
- 146 菌群的作用
Erika von Mutius

章节 C

过敏性疾病诊断

- 150 体内过敏反应诊断-皮肤试验
Julia Katharina Genser, Peter Schmid-Grendelmeier
- 153 体内过敏反应诊断-鼻部和支气管激发试验
Gert Jan Braunstahl
- 156 体内过敏反应诊断-食物激发试验
Philippe Eigenmann
- 158 非甾体抗炎药过敏反应体内诊断
Marek L. Kowalski
- 161 体内过敏反应诊断-药物激发试验
Knut Brockow
- 163 过敏原激发室
Friedrich Horak
- 166 体外过敏反应诊断-过敏原特异性IgE
Reto Cramer
- 168 体外过敏反应诊断-分子和组分解析诊断
Markus Ollert, Adriano Mari
- 171 体外过敏反应诊断-细胞过敏反应测试
Hans Jürgen Hoffmann
- 173 过敏性疾病诊断与治疗的生物标记物
Kenji Izuhara

章节 D

主要过敏性疾病

- 178 过敏性鼻炎
Peter W. Hellings
- 180 慢性鼻-鼻窦炎及鼻息肉
Cemal Cingi, Philippe Gevaert, Nuray Bayar Muluk
- 184 眼部过敏性疾病
Constance H. Katelaris
- 186 儿童哮喘
Stanley J. Szefler
- 188 成人哮喘
Leif Björner
- 191 全身性过敏反应
F. Estelle R. Simons
- 197 药物过敏
Pascal Demoly
- 199 食物过敏
Susanne Halken, Antonella Muraro
- 203 特应性皮炎
Thomas Bieber
- 206 荨麻疹
Carsten Bindslev-Jensen

- | | |
|---|--------------------------------|
| 209 荨麻疹EAACI - GA ² LEN - EDF - WAO 指南
Torsten Zuberbier, Marcus Maurer | 217 乳胶过敏
Clive E. Grattan |
| 212 血管性水肿
Massimo Triggiani | 219 昆虫叮咬过敏
M. Beatrice Bilò |
| 215 过敏性接触性皮炎
Thomas Werfel | 221 职业性过敏
Santiago Quirce |

章节 E 其他过敏性疾病

- | | |
|---|--|
| 226 嗜酸性粒细胞性食管炎
Alex Straumann | 236 过敏性支气管肺曲霉病
J. Christian Virchow |
| 228 食物蛋白诱导的小肠结肠炎综合征
Anna Nowak-Węgrzyn | 239 超敏性肺炎
Ioana Agache |
| 232 食品和药物添加剂反应
Margitta Worm | 242 肥大细胞增多症
Dean D. Metcalfe |
| 234 传染性疾病疫苗的不良反应
Jean-Christoph Caubet, Ingrid Terreehorst | 245 过敏性血管炎
Marcus Maurer, Torsten Zuberbier |

章节 F 特别注意事项

- | | |
|--|---|
| 248 原发性免疫缺陷病
Mark Ballou | 259 青少年过敏性疾病
Graham Roberts |
| 251 老年过敏性疾病
Robert K. Bush | 261 疾病管理方案的依从性
Andrew Nickels, James T. Li |
| 253 妊娠期过敏性疾病
Jennifer A. Namazy, Michael Schatz | 264 过敏性疾病与生活质量
Anthony E.J. Dubois |
| 256 过敏性疾病与运动
Matteo Bonini, Sergio Bonini | 266 动物过敏性疾病
Claude Favrot |

章节 G 过敏性疾病管理

- | | |
|---|---|
| 270 概述：阻断、治疗、免疫耐受
Anthony J. Frew | 285 过敏性疾病的抗IgE治疗
Christoph Heusser, Veit Erpenbeck |
| 273 过敏性疾病管理中阻断过敏原的措施-关注环境
Ulrich Wahn | 287 用于过敏性疾病治疗的生物制剂
Onur Boyman, François Spertini |
| 276 过敏性疾病管理中阻断过敏原的措施-关注饮食
Alexandra F. Santos, Gideon Lack | 290 生物仿制药与过敏性疾病治疗
G. Walter Canonica |
| 278 围产期危险因素与过敏性疾病预防策略
Susan L. Prescott | 292 靶向嗜酸性粒细胞和肥大细胞的新型治疗策略
Edward F. Knol |
| 281 过敏性疾病的药物治疗
Dennis K. Ledford | 295 免疫耐受诱导：原理与方法
Catherine M. Hawrylowicz |
| | 297 过敏原免疫治疗-概述
Linda Cox |
| | 300 过敏原免疫治疗的作用机制
Marek Jutel |

- | | |
|---|---|
| 303 皮下注射特异性免疫治疗
Désirée Larenas Linnemann | 323 追求健康的生活方式
Caroline Roduit, Roger Lauener |
| 306 舌下含服特异性免疫治疗
Moisés A. Calderón | 326 过敏性疾病患者管理过程中的心理支持
Helen Smith |
| 309 食物口服过敏原特异性免疫治疗
Saira Z Sheikh, A. Wesley Burks | 329 过敏性疾病的药物遗传学和药物基因组学
Lanny J. Rosenwasser |
| 311 重组过敏原特异性免疫治疗
Rudolf Valenta, Verena Niederberger | 331 过敏性疾病的药物经济学
Linda Cox |
| 313 过敏性疾病的肽免疫治疗
Mark Larché | |
| 316 过敏原免疫治疗的新型给药途径
Thomas M. Kündig, Gabriela Senti | |
| 319 过敏原免疫治疗的临床疗效评估
Stephen R. Durham, Oliver Pfaar | |

章节 H

建立过敏性疾病管理的综合性全球策略

- | | |
|--|---|
| 336 过敏反应对非传染性疾病负担的作用
Shanthi Mendis | 371 过敏反应学/临床免疫学EAACI-UEMS考试
Werner J. Pichler, Peter Schmid-Grendelmeier |
| 338 过敏性疾病与国家政策
Nikolaos G. Papadopoulos | |
| 340 有助于过敏性疾病诊断与治疗的政策和策略
Michael B. Foggs | 374 发展中国家的过敏性疾病管理
Musa R. Khaitov, Lyudmila V. Luss, Natalia I. Ilyna, |
| 342 减少过敏性疾病危险因素的政策和措施
Ruby Pawankar | Rakhim M. Khaitov |
| 344 基层医疗保健在过敏性疾病管理中的作用
Dermot Ryan, M. Osman Yusuf | |
| 346 综合医疗保健在过敏性疾病管理中的作用
Berber Vlieg-Boerstra, James Gardner, Isabel Skypala | 377 “健康一体化”概念与过敏性疾病
Walter J. Ammann |
| 348 患者组织在过敏性疾病管理中的作用
EAACI Patient Organisation Committee | |
| 352 药剂师在过敏性疾病管理中的作用
Maximin Liebl, Viktor Hafner, Otto Sprange | 379 过敏性疾病与积极健康的老年生活
Jean Bousquet, Boleslaw Samolinski |
| 354 学校在过敏性疾病管理中的作用
Angel Mazon | |
| 357 综合性过敏反应管理计划——秉承以患者为中心的态度
Georg Schäppi | 381 网络在过敏性疾病中的应用
Enrico Heffler |
| 359 开展社会动员 管理过敏性疾病
Tomás Chivato Pérez | |
| 362 过敏性疾病预防和控制的最佳选择
Tari Hahtela | 383 iCAALL: 哮喘、过敏反应与免疫学的国际合作
Jan Lötval, Denis Ledford, Cezmi A. Akdis |
| 365 应对过敏性疾病预防和控制的执行不力
Victòria Cardona | |
| 367 为过敏性疾病预防和控制提供资源
Kai-Håkon Carlsen, Karin C. Lødrup Carlsen | 385 对抗过敏性疾病的愿景和蓝图
Cezmi A. Akdis |
| 369 加强过敏反应与临床免疫学专业建设
Jan G. R. de Monchy, Jaques Gayraud | |

PREFACE

过敏性疾病正在影响全球超过十亿人的生活。根据过去60年的流行趋势分析，预计到2050年累计患病人数将达到40亿。因受过敏性疾病影响的人数众多，因患者护理、生产力丧失以及误工所带来的直接或间接成本对宏观经济造成巨大影响。令人遗憾的是，临床上之所以仍存在许多未能解决的问题正是由于人们缺乏对过敏性疾病机制、疾病预防、患者护理以及社会因素等方面的科学知识。

为了解决这个巨大的全球健康问题，EAACI决定编制“全球过敏反应图解”作为去年发布的“全球哮喘图解”的续篇。这个图解的发布，旨在收集证据，呼吁人们关注过敏性疾病所带来的负担，警醒政府将它作为国家卫生战略的一个主要关注点，揭示优先过敏性疾病研究的必要性，阐述环境因素，探讨过敏反应防治的最佳途径，为克服困难提供指导，警示政府确保全球管理策略的实施。

这本EAACI全球过敏反应图解包含183位作者撰写的139章节，274幅插图以及100个图表。它是一部涉及过敏性疾病全方面内容的参考手册，内容包括从过敏原、流行病学、危险因素、分子细胞机制以及过敏反应以及并发症相关领域目前存在的主要问题及过敏性疾病的防治问题。此外，这个图解也是一个教育工具，将为医学生、卫生工作者、专职医疗人员、医疗产业、政策制定者、患者组织，以及从事过敏反应以及共同过敏性疾病的诊疗专家提供参考。在此，我们要感谢所有作者为此做出的贡献。

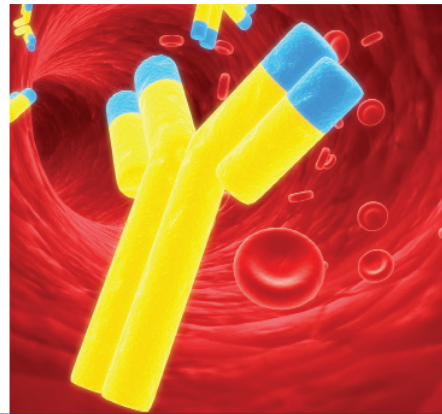
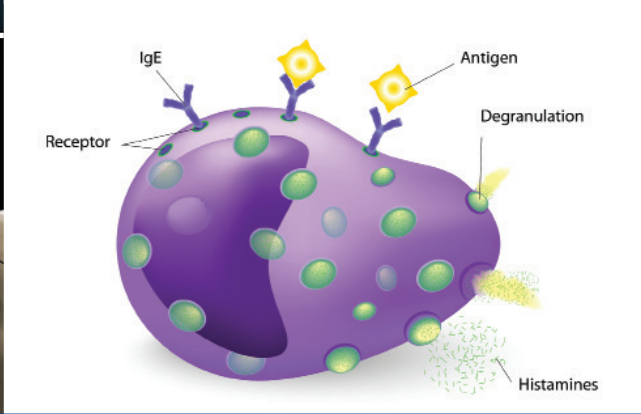
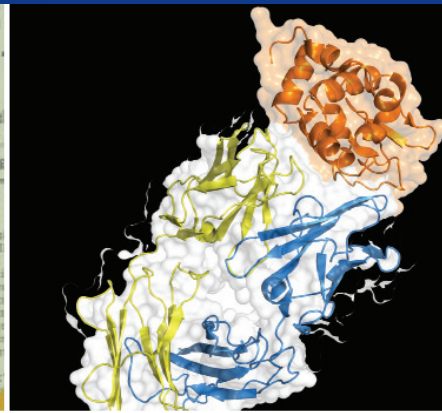
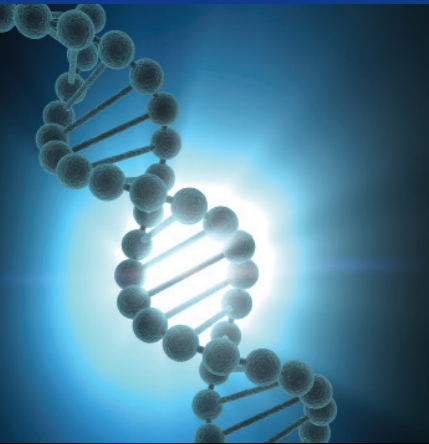
Cezmi A. Akdis

Ioana Agache

编辑

毒

Section A



过敏反应 - 机制

- * 什么是过敏反应
- * IgE的发现
- * 过敏原-结构与功能; 过敏原的致敏机制; 过敏原与交叉反应; 屋尘螨过敏原; 宠物过敏原; 树花粉过敏原; 草花粉过敏原; 杂草花粉过敏原; 食物过敏原; 毒液过敏原; 新出现的过敏原; 草花粉过敏原与地理因素
- * 过敏反应的发病机制
- * 过敏反应中的固有免疫应答
- * 树突状细胞
- * 自然杀伤细胞与自然杀伤性T细胞
- * 固有淋巴细胞
- * 肥大细胞
- * 嗜碱性粒细胞
- * 嗜酸性粒细胞
- * T细胞
- * B细胞
- * 过敏性疾病中免疫球蛋白E和其他抗体
- * 过敏性疾病中超抗原的作用
- * 过敏性疾病中的细胞因子
- * 细胞迁移与趋化因子
- * 补体介导的过敏反应调控
- * 过敏和炎症中的脂质介质
- * 脂类介质在过敏性炎症治疗中的作用
- * 过敏与上皮屏障
- * 上皮细胞蛋白酶与过敏性疾病
- * 过敏反应中的免疫调节机制
- * 过敏性炎症的神经免疫调节
- * 联合气道与免疫调节
- * 过敏反应的遗传性
- * 过敏性疾病的表观遗传
- * 过敏性疾病的内在分型
- * 过敏性疾病的动物模型

1

什么是过敏反应

Johannes Ring
 Technical University Munich
 Munich, Germany

1906年7月24日在Münchener Medizinische Wochenschrift, “过敏反应”这个术语最早以“特异的器官变异反应”的称谓产生。现在我们把过敏反应定义为免疫系统的超敏反应, 可通过不同病理机制诱导不同过敏反应性疾病, 因此需要不同的诊断、治疗和预防手段(表1)。目前对于过敏反应存在很多错误观念(表2)。

要点

- 在1906年7月24日, “过敏反应”这个术语最早以“器官的特异性变异反应”的称谓产生。
- 现在我们把过敏反应定义为由免疫系统介导的过敏原特异性的超敏反应。
- 身体的每个器官都可能发生过敏反应, 最为常见的是皮肤和黏膜。
- 过敏反应学是研究过敏性疾病及其不同诊断方法和发病机制的一门科学。



Figure 1 The word “allergy” first appeared on July 24, 1906 in the Münchener Medizinische Wochenschrift in an essay written by Clemens von Pirquet, a pediatrician from Vienna. (Reproduced with permission from Ring J: *Allergy in Practice*. Springer Berlin, Heidelberg, New York, 2005.)

过敏反应学是研究过敏性疾病及其不同诊断方法和发病机制的一门科学。研究者需要具备治疗过敏性疾病的临床经验、从生理和病理学角度对免疫系统的基本认知, 还要广泛了解可诱发或调节过敏反应的环境因素。

过敏反应本身并不是疾病, 而是诱导发病的一种病理机制。在临床实践中过敏反应有各种不同的临床表现, 如全身性过敏反应、荨麻疹、血管神经性水肿、过敏性鼻结膜炎、过敏性哮喘、血清病、过敏性血管炎、超敏性肺炎、特应性皮炎、湿疹、接触性皮炎、肉芽肿以及很多种食物或药物导致的超敏反应。机体的每个器官都可能产生过敏反应, 但皮肤和黏膜作为将机体与环境隔离的屏障是最为常见的过敏反应受累器官。

表 1

过敏中经常使用术语的定义	
敏感性	对刺激物正常的应答
超敏反应	对刺激物不正常的、过激的应答
致敏	反复接触后增加的敏感性
过敏反应	免疫介导超敏反应而导致的疾病
全身性过敏反应	严重的、危及生命的全身性的过敏反应

表 2

过敏最常见的错误观念
• 自然反应
• 是一种症状或体征（如鼻炎）
• 对有毒/刺激物不相容（如烟草烟味）
• 心理上的厌恶
• 不能治愈

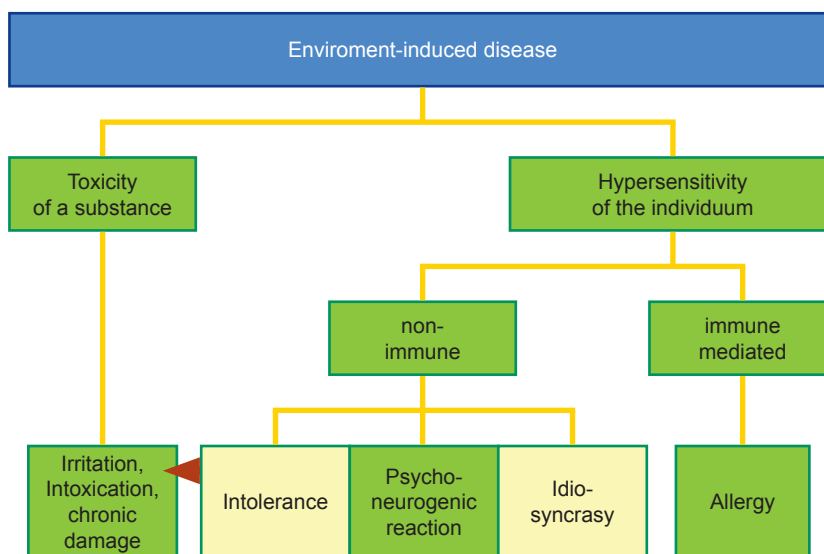


Figure 2 Classification of environmentally related health these disorders. (Reproduced with permission from Ring J: Allergy in Practice. Springer Berlin, Heidelberg, New York, 2005.)

尽管个体的过敏反应有强大的遗传背景，也极少有一出生就发生过敏反应的情况，过敏反应通常起始于出生后的三个月内。某些情况下的过敏反应并不会终生存在，可能会随个体年龄增长自发地消失。我们应该对这些过敏反应自发消失的患者进行细致的研究。很多过敏性疾病属于慢性疾病，但可以找到对应的治疗方法。另外，患者自身或正面或负面的心理因素也是过敏性疾病的

影响因素。

重要文献

1. Bergmann KC, Ring J. History of Allergy. Basel:Karger, 2014 – in press.
2. Johansson SGO, Bieber C, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the nomenclature committee of the World Allergy Organization. *J Allergy Clin Immunol* 2004; **113**: 832-836.

3. Ring J. Allergy in Practice. Berlin: Springer, 2005.
4. Adkinson NF, Bochner BS, Burks AW, Busse WW, Holgate ST, Lemanske LF, O’Hehir RE. Middleton’s Allergy Principles and Practice. 8th edition. Philadelphia: Elsevier 2014.
5. Ring J, Akdis C, Behrendt H, Lauener RP, Schäppi G, Akdis M et al. Davos declaration: allergy as a global problem. *Allergy* 2012;**67**:141-143.

2

IgE的发现

S.G.O. Johansson
Karolinska Institute
Stockholm, Sweden

过敏性鼻炎和哮喘早在19世纪就被发现，但其发病机制并不为人知。1919年，Ramirez发现输血导致过敏性哮喘患者的症状转移到受血者，同时受血者被动致敏。1921年，Prausnitz和Küstner演示了一种被动的皮肤致敏方法，即从那时发起的PK试验。

关于血浆中可诱发PK试验阳性反应的抗体和因子长达45年的研究并不成功，并提出了一些很混乱的假设，如认为这种反应抗体是一种IgA蛋白等。20世纪60年代，K. and T. Ishizaka在发表的几篇文章中描述了一种抗血清，可阻止PK试验引发的皮肤反应，这表明它可以与某种抗体发生反应。他们把这种抗血清称作抗- γ E血清。IgE在血清中的浓度非常低，因此当时没有成功分离到 γ E抗体也不为怪。

1965年，乌普萨拉（瑞典）的S.G.O. Johansson在骨髓瘤患者血清中检测到一种不能归类于4种已知免疫球蛋白的M-组分。这种具有独特免疫学与物理化学特征的免疫球蛋白，被临时以患者名字的首字母命名为IgND，同时这项与H. Bennich合作的研究被存档并发表。研究发现微量的IgND可以剂量依赖性的激活PK试验的阳性反应，并在其Fc片段中分离到了活性基团。微量的IgND检测也催生了灵敏度很高的放

要点

- 1921年Rausnitz和Küstner演示了一种被动的皮肤致敏方法，首次提出了PK试验。
- 20世纪60年代，K. and T. Ishizaka在发表的几篇文章中描述了一种抗血清，可阻止PK试验引发的皮肤反应，这表明它可以与某种抗体发生反应。
- 1965年，乌普萨拉（瑞典）的S.G.O. Johansson在骨髓瘤患者血清中检测到一种不能归类于4种已知免疫球蛋白的M-组分。
- IgE的发现以及对IgE介导的炎症、过敏性哮喘与鼻结膜炎、食物过敏和湿疹的认知，对于过敏性疾病的诊疗具有重要意义。

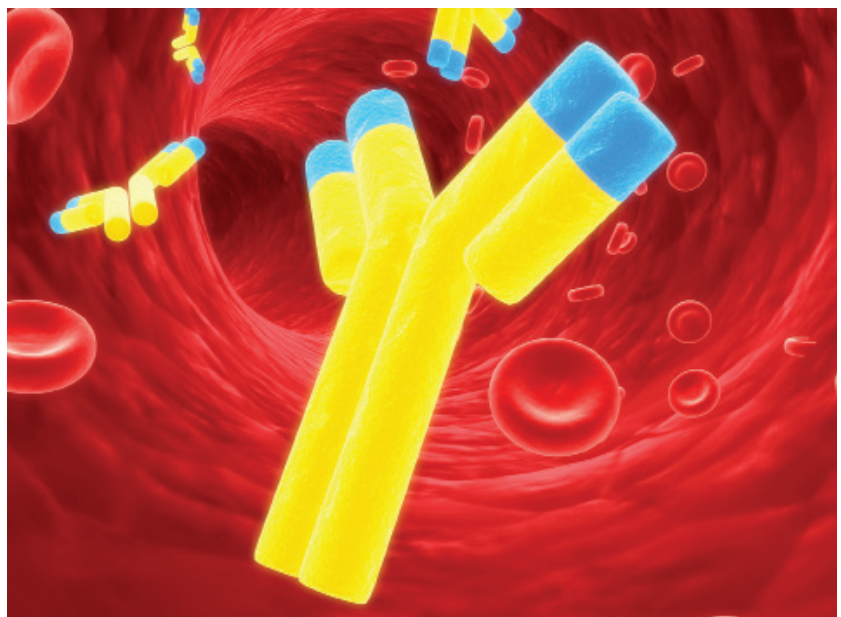




Figure 1 From left L. Wide, H. Bennich and S.G.O. Johansson presenting RAST in 1974.

射性免疫分析。健康个体的血清中，IgND以大约几个纳克每毫升的浓度存在，在特应性个体中则上升至 10-100 倍。

1967 年，K. and T. Ishizaka 拿到纯化的IgND，继而发现IgND可与他们所命名的 γ E 抗体发生反应。1968 年 2 月在已经进行了数月IgND研究的瑞士洛桑，WHO 国际参考中心邀请这两个团队对各自关于IgND和 γ E 的研究进行回顾分析，继而发表了关于发现第五种免疫球蛋白IgE的官方报告。

IgE的发现对于过敏性疾病的诊疗意义重大，使临床医生能够正确区分IgE介导的过敏性疾病和其他超敏反应，把发病机制作为疾病控制的依据。试验作为简单可靠的诊断方法，可用于很多种过敏原的检测。目前应用于临床诊断和特异性免疫治疗的过敏原制剂仍存在很多不足，但是其产品的特性描述和标准化方面已经有所改进。抗IgE的单克隆抗体针剂可消除IgE的影响，对于严重过敏性

哮喘、严重食物过敏、慢性荨麻疹的治疗有重要意义。

重要文献

1. Ramirez MA. Horse asthma following blood transfusion. *JAMA* 1919;**73**:984.
2. Prausnitz C, Küstner H. "Studien über die Ueberempfindlichkeit", *Zentralbl Bakteriol* 1921;**86**:160-169.
3. Ishizaka K, Ishizaka T. Identification of γ E-antibodies as a carrier of reaginic activity. *J Immunol* 1967;**99**:1187.
4. Johansson SGO, Bennich H. Immunological studies of an atypical (myeloma) immunoglobulin. *Immu-*

nology 1967;**13**:381-394.

5. Stanworth DR, Humphrey JH, Bennich H, Johansson SGO. Specific inhibition of the Praunitz-Küstner reaction by an atypical human myeloma protein. *Lancet* 1967;**2**:330-332.
6. Bennich H, Ishizaka K, Johansson SGO, Rowe DS, Stanworth DR, Terry WD. Immunoglobulin E, a new class of human immunoglobulins. *Bull World Health Organ* 1968;**38**:151-152.

3a

过敏原-结构与功能

Ronald van Ree
Academic Medical Center
Amsterdam, The Netherlands

I型过敏反应的患者并不会对所有存在于环境或食物中的外源蛋白都产生特异性IgE抗体，而只是其中一部分。实际上，大部分过敏原隶属于为数不多的几个蛋白家族。

我们是否可以鉴别出使某种蛋白转变为过敏原的共同结构或功能特点呢？回答这个问题之前，对过敏原有一个清晰的界定非常重要。把某个分子指定为过敏原的先决条件是可以与特异性IgE结合。但并非所有符合此条件的蛋白都可以作为主要致敏者诱导免疫系统产生IgE抗体（图1）。如水果、坚果和蔬菜中的过敏原与桦木花粉过敏原Bet-V1具有交叉反应性，因此他们的过敏原性是基于与主要致敏者即“亲本”分子Bet-V1结构和功能的相似性。

更有趣的问题是，过敏原成为主要致敏者的决定因素是什么。这个问题的答案很复杂，因为某种蛋白潜在的内源性前致敏特性与个体的暴露或暴露的环境是分不开的，包括暴露的时间和剂量，以及存在某些可能具有前致敏或抗过敏特性的辅助因子（图2）。结合以上的结论，有没有一定的结构与功能特征决定蛋白的过敏原性的呢？糖基化经常被认为是过敏原的一个生物标记，但这一说法没有可信的证据。蛋白的某些特性如特定类型的糖基化或结合的脂肪酸，似乎可以决定这

要点

- 一种可诱导免疫系统产生IgE抗体的蛋白，可称作主要致敏者。
- 某种蛋白的前致敏特性与个体的暴露或暴露的环境是分不开的。
- 对于促成致敏性的一些结构和功能特性已得到确证。
- 对于致敏性的判定没有单一的通用标准。

种蛋白作为过敏原与固有免疫系统产生相互作用。很多已知的过敏原确实是脂结合蛋白（如Bet-V1及其同系物，屋尘螨组分2，宠物的载体蛋白lipocalins，植物的脂转移蛋白），还有一些属于糖蛋白（如花生的Arah 1和草花粉的Phl p 1）。他们的脂类配体和共轭聚糖可与抗原递呈细胞上的识别受体，如Toll-样受体或C-型凝集素相结合，使免疫应答向Th2细胞偏移并产生特异性IgE（图3）。另外，蛋白酶活性如半胱氨酸蛋白酶Der p 1可启动Th2细胞介导的炎症反应。值得注意的是，所有天然免疫应答向Th2细胞偏移的特性都可能使其他与过敏原同时暴露但不具有前致敏属性的蛋白转变为过敏原。

综上所述，某些促成致敏性的蛋白结构与功能特性已经得到确证，但可以肯定的是这些特性没

有一个共同标准。

重要文献

1. Chapman MD, Pomés A, Breiteneder H, Ferreira F. Nomenclature and structural biology of allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2007;**119**:414-420.
2. Vieths S, Scheurer S, Ballmer-Weber B. Current understanding of cross-reactivity of food allergens and pollen. *Ann N Y Acad Sci* 2002;**964**:47-68.
3. Thomas WR. Innate affairs of allergens. *Clin Exp Allergy* 2013;**43**:152-163.
4. Chapman MD, Wünschmann S, Pomés A. Proteases as Th2 adjuvants. *Curr Allergy Asthma Rep* 2007;**7**:363-367.

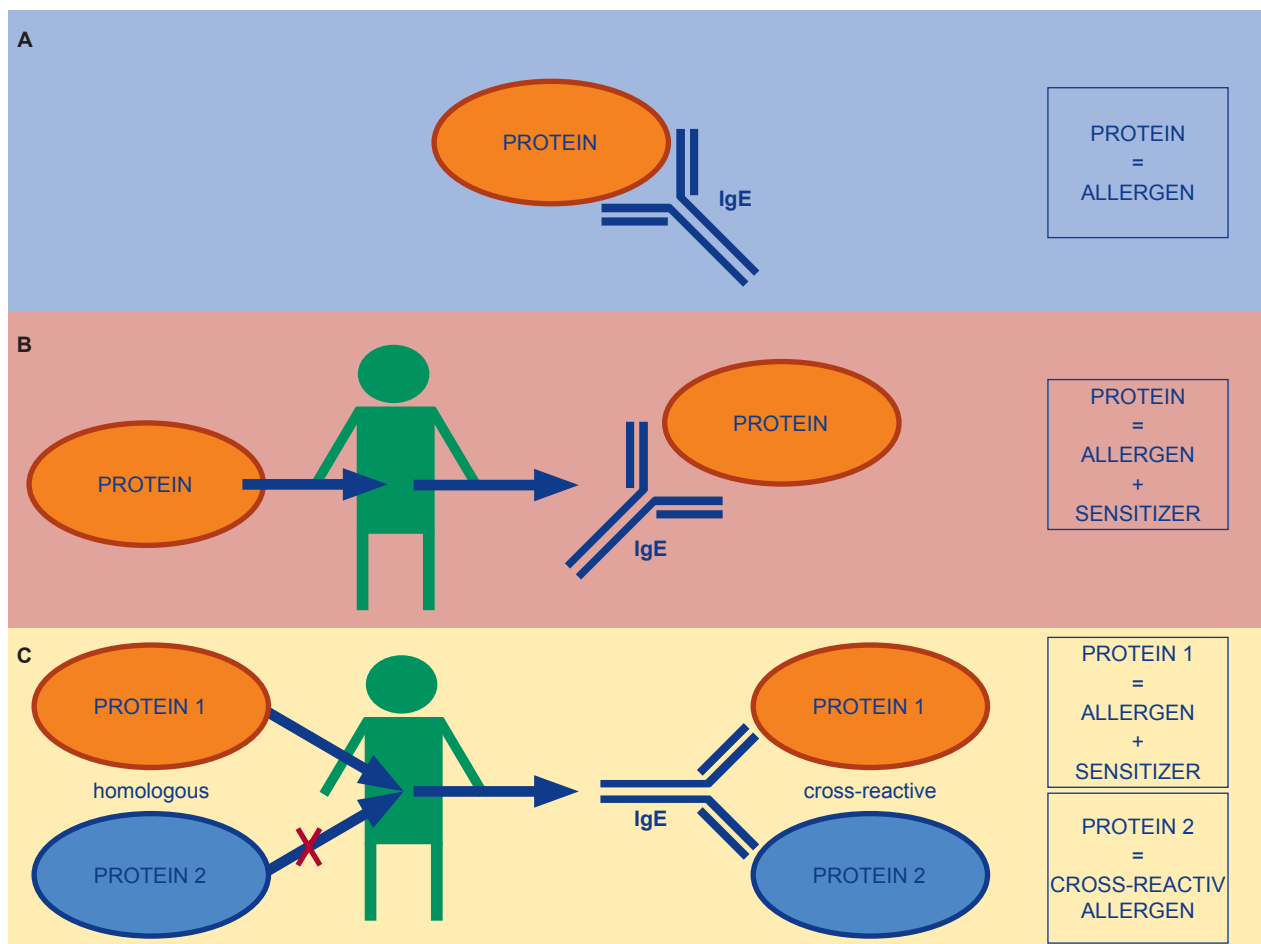


Figure 1 Panel A illustrates the minimum requirements for a molecule to be designated as an allergen: it binds IgE antibodies. Panel B and C depict the two identities an allergen can have: it can itself act as primary sensitizer (orange in panel B and C), or it cannot and binds IgE only based on cross-reactivity with the primary sensitizer (blue in panel C).

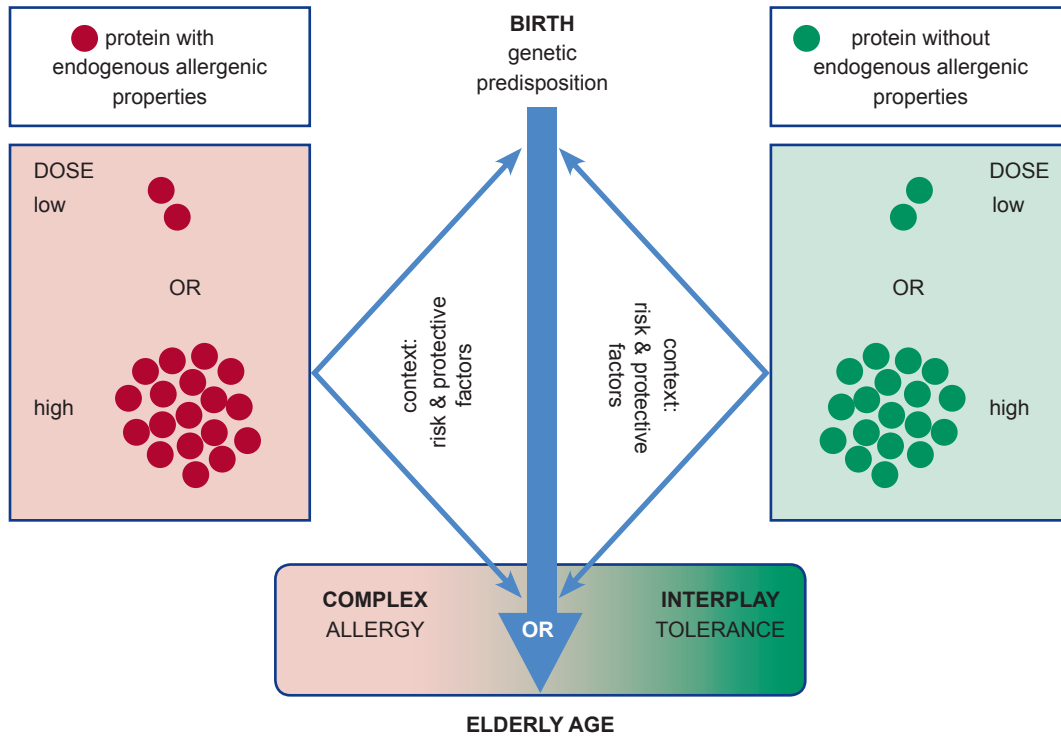


Figure 2 Sensitization is a complex interplay of the individual exposed (inherited risk of becoming allergic), the timing of exposure (earlier in life the immune system is more susceptible to sensitization but also to induction of tolerance), the dose (high early life exposure may skew towards tolerance), the context of exposure (environmental exposures such as pollution, microbes, parasites, diet, lifestyle) and endogenous properties of the protein.

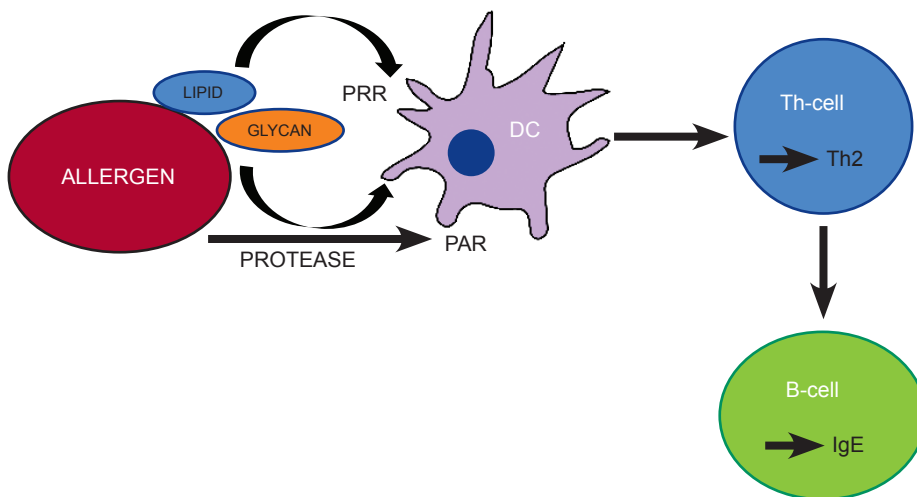


Figure 3 Allergens can interact via various mechanisms with dendritic cells skewing them towards a DC2 phenotype, which in turn skews adaptive immunity towards Th2 and IgE production.

3b

过敏原的致敏机制

Heimo Breiteneder
Medical University of Vienna
Vienna, Austria

过敏原可与天然免疫系统的各个部分相互作用，而天然免疫在构成获得性免疫应答方面发挥着最基本的作用（图 1）。天然免疫系统包含了几种可表达模式识别受体的细胞类型。模式识别受体可识别过敏原自身的病原或损害相关的分子模式（PAMPs, DAMPs）。

膜相关的、胞浆内的以及可溶性的模式识别受体

Toll样受体是一个序列保守的模式识别受体家族。过敏原蛋白Der p 2（屋尘螨）、Fel d 1（猫毛）以及Can f 6（狗毛）结合于脂多糖（LPS）并与 Toll 样受体 4（TLR4）相互作用，将脂多糖的应答转向 Th2 细胞诱导的免疫应答。对于黑麦草和墙草花粉过敏原，其细菌感染也是激活 TLR2、TLR4 和 TLR9 相关的信号转导通路的诱因。C 型凝集素受体具有糖基识别结构域，可与糖基化的过敏原结合并激活对 T 细胞分化起决定性作用的信号通路。Ara h 1（坚果）、Der p 1（屋尘螨）和Can f 1（狗毛）与 C 型凝集素受体DC-SIGN 相互作用，而Ara h 1、Der p 1 与 Der p 2、Fel d 1、Can f 1 和Bla g 2（蟑螂）则与甘露糖受体相互作用。蛋白酶激活受体的信号转导由胞外蛋白酶激活。户尘螨过敏原蛋白（Der p 1, Der p 3, Der p 9）和霉菌过敏原蛋白（Penc 13）可激活

要点

- 在针对潜在过敏原的免疫应答起始方面，天然免疫系统发挥着最基本的作用。
- 致敏这一多分子参与的过程，其影响因素包括蛋白本身的分子生物学特性以及免疫系统中不同信号通路的交互作用。
- 蛋白通过与上皮细胞或树突状细胞表面的 Toll 样受体（TLR）、C 型凝集素受体、NOD 样受体、蛋白酶激活受体以及表面活性蛋白相互作用而表现其过敏性。
- 脂肪酸（直接作用于过敏原，在过敏原的源头出现或者来源于微生物污染）通过与天然免疫系统相互作用调节易感个体的免疫应答。

病菌相关模式识别受体 2 PAR-2 并诱导胸腺基质淋巴细胞生成素（TSLP）的表达。

NOD 样受体（NLRs）可识别胞浆中的病原相关及损害相关的分子模式（PAMPs, DAMPs）。炎症小体是参与产生前炎因子 IL-1 β 与 IL-18 的多蛋白复合物，而某些 NOD样受体是炎症小体的核心组分。炎症小体可被 Der p 1、Api m 4（蜜蜂）或豚草花粉提取物激活。

发现于肺泡中的表面活性型蛋白（SP），通过自身的糖识别结构域与吸入性的糖基化过敏原结合。例如Der p 1 and Der f 1 与表面活性型蛋白 A结合后促使其降

解，从而导致肥大细胞脱颗粒的增加，同时嗜碱性粒细胞被过敏原激活。

天然免疫系统的细胞

作为皮肤的一道物理屏障，上皮细胞表面的紧密连接蛋白被蛋白酶如 Der p 1 和 Act d 1（猕猴桃）降解。在接触过敏原后，上皮细胞产生胸腺基质淋巴细胞生成素（TSLP）、IL-25 和IL-33，这些细胞因子可促使树突状细胞诱导激活Th2细胞的免疫应答。树突状细胞将天然免疫和获得性免疫相衔接，并诱导 T 辅助细胞的极化。将 Bet v 1（桦木花粉）或 Pru p 3（桃）过敏的患者所捐献的树突状细胞与 T 细胞共孵，T 辅

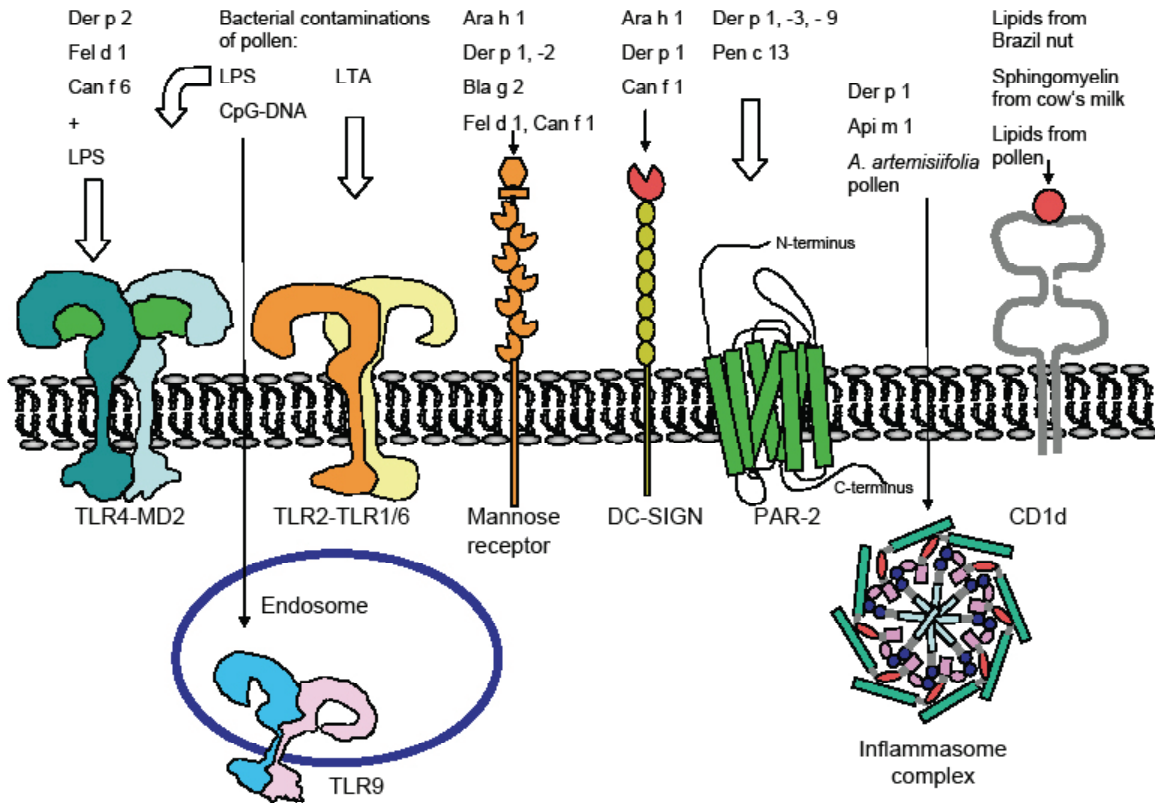


Figure 1 Simplified model of innate immune mechanisms activated by allergens. Examples are given for interactions of allergens with Toll-like receptors (TLRs) via binding by the allergen or co-delivery of bacterial compounds (LPS: lipopolysaccharide. LTA: lipoteichoic acid); with C-type lectin receptors via carbohydrate moieties present on allergens; with protease-activated receptor (PAR) 2 via the allergens' proteolytic activity; and with inflammasome complexes. In addition, the presentation of lipids from the allergen source by CD1d to invariant natural killer T cells, which enhances sensitization or in some cases even drives it, is shown.

助细胞的分化都表现为向 Th2 细胞的活化偏移。不变的自然杀伤 T 细胞 (iNKTs) 可识别 CD1d 递呈的脂肪酸。当被递呈的脂肪酸来源于巴西坚果或牛奶中的鞘磷脂时, 这些细胞分泌 IL-4、IL-5 和 IL-13。潜在的致敏蛋白及其结合的特定脂肪酸的递呈共同决定了致敏这一过程的最终结果。

重要文献

1. Thomas WR. Innate affairs of allergens. *Clin Exp Allergy* 2013;**43**:152-163.
2. Dai X, Sayama K, Tohyama M, Shirakata Y, Hanakawa Y, Tokumaru S et al. Mite allergen is a danger signal for the skin via activation of inflammasome in keratinocytes. *J Allergy Clin Immunol* 2011;**127**:806-814.
3. Dombrowski Y, Peric M, Koglin S, Kaymakanov N, Schmezer V, Reinholz M et al. Honey bee (*Apis mellifera*) venom induces AIM2 inflammasome activation in human keratinocytes. *Allergy* 2012;**67**:1400-1407.
4. Varga A, Budai MM, Milesz S, Bácsi A, Tózsér J, Benkő S. Ragweed pollen extract intensifies lipopolysaccharide-induced priming of NLRP3 inflammasome in human macrophages. *Immunology* 2013;**138**:392-401.
5. Hammad H, Lambrecht BN. Dendritic cells and airway epithelial cells at the interface between innate and adaptive immune responses. *Allergy* 2011;**66**:579-587.
6. Brennan PJ, Brigl M, Brenner MB. Invariant natural killer T cells: an innate activation scheme linked to diverse effector functions. *Nat Rev Immunol* 2013;**13**:101-17.

3c

过敏原与交叉反应

Barbara Bohle

Medical University of Vienna

Vienna, Austria

过敏原分属于为数不多的蛋白家族，分类依据是其固有生物学特性如相似的氨基酸序列或三维折叠结构等。同一蛋白家族的成员可能具有相同的T细胞抗原表位且诱导产生相同的IgE，因此某种过敏原可因交叉反应性诱发过敏反应。前文提到了已进行充分研究的桦木花粉相关的食物过敏。这种特殊形式的过敏影响到70%以上的桦木花粉过敏患者，同时在成人食物过敏中也最为常见。

Bet v 1是一种主要的桦木花粉过敏原，属于发病机理与其相关的蛋白家族 10，其同源分子存在于多种食物中如苹果的Mal d 1，櫻桃的Pruav 1，大豆的Gly m 4 以及花生的Ara h 8。尽管这些蛋白源于与桦树不相关的植物种类，他们的一级与三级结构与 Bet v 1都具有高度的同源性。

Bet v 1的结构包含IgE识别表位（抗原表位），3D 结构破坏会导致其与IgE结合的能力急剧下降。Bet v 1 的同源蛋白与 Bet v 1折叠方式相似，因此其曲面可形成可被 Bet v 1 特异性的IgE识别的构象表位(图1A)。并非 Bet v 1 与食物过敏原蛋白的所有抗原表位都相同，但 Bet v 1 相关的食物过敏原具有足够多的抗原表位与结合在肥大细胞或嗜碱性粒细胞表面的IgE结合。一般情况下，这种交叉反应会诱导由IgE介导的速发性口腔反应即口腔过敏综合征的

要点

- 同一蛋白家族的成员可能具有相同的 T 细胞抗原表位且诱导产生相同的IgE，因此某种过敏原可因交叉反应性而诱发过敏反应。
- 某些吸入性过敏原与食物过敏原具有相同的IgE识别表位，可即时诱发由IgE介导的口腔反应，即口腔过敏综合征。
- 桦木花粉过敏导致特应性湿疹的患者，对于其症状加重的病理机制解释，T 细胞水平的交叉反应性是其中之一。
- 过敏原的交叉反应性诱导产生可交叉反应的 T 细胞及阻断性抗体 IgG4，因此被认为是一种可能的过敏性疾病的治疗方法。

产生。以肠胃消化降解或热加工的方式破坏蛋白的三维结构可以降低其交叉反应性，因此含有 Bet v 1 同源蛋白的食物在做熟后通常是可以被桦木花粉过敏患者所耐受的。

T细胞水平的交叉反应性依赖于氨基酸序列的同源性。被抗原递呈细胞摄取后，过敏原蛋白被水解为短肽继而由组织相容性复合物 II递呈给T细胞(图1B)。具有同源氨基酸序列的蛋白被抗原递呈细胞摄取后的处理过程相似，因此产生相似的多肽。可交叉反应的T细胞被激活后产生大量的细胞因子。临床上，Bet v 1 相关的食物过敏原在激活T细胞后可能会导致桦木花粉过敏的特应性湿疹患者的症状加重。

桦木花粉相关的食物过敏免疫机制的分析显著提高了我们对于免疫学的交叉反应性能够诱导过敏反应这一认知。目前桦木花粉相关的食物过敏已经成为一种疾病模型，用以阐述免疫学交叉反应性是否可以通过诱导交叉反应性的调节性T细胞及阻断性抗体 IgG4的产生来治疗过敏性疾病。

重要文献

1. Radauer C, Bublin M, Wagner S, Mari A, Breiteneder H. Allergens are distributed into few protein families and possess a restricted number of biochemical functions. *J Allergy Clin Immunol* 2008;**121**:847-852.

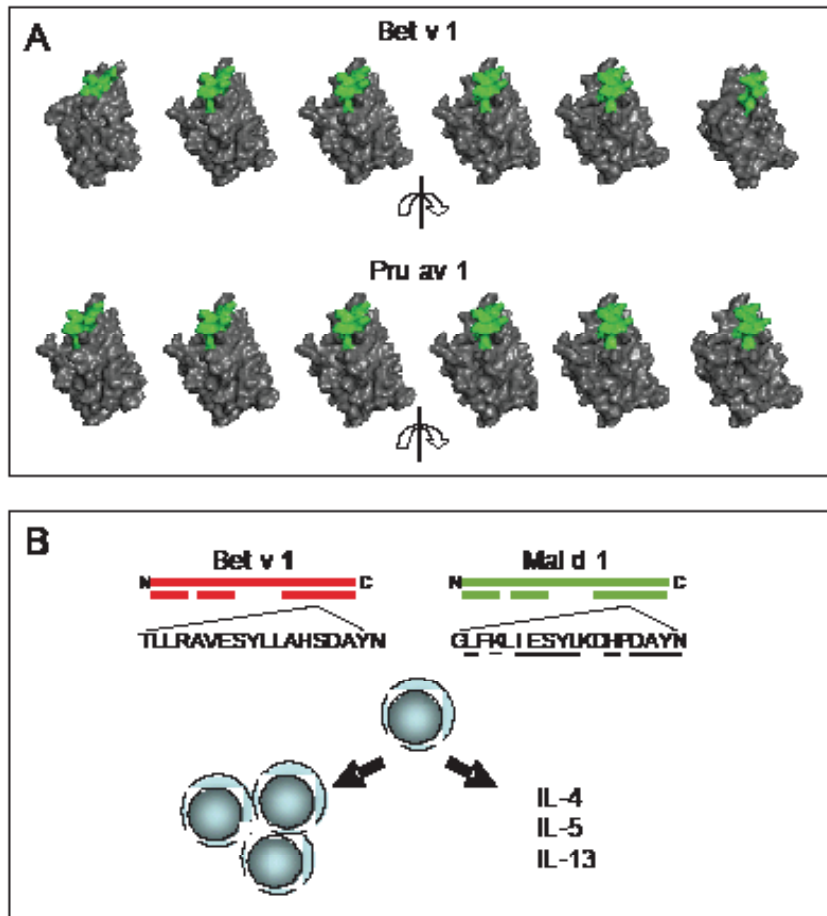


Figure 1 A. Homologous conformational epitopes cause IgE cross-reactivity. A putative IgE epitope defined on Bet v 1 and Pru av 1, the Bet v 1-homolog in cherry is shown in green. Protein models (pdb 1BV1 and 1E09, respectively) are displayed using Polyview3D. B. Homologous linear epitopes cause T cell cross-reactivity. Proteins with similar amino acid sequences (indicated as red and green lines) are processed in a similar manner by antigen-presenting cells leading to the generation of linear peptides. The highly cross-reactive C-terminal immunodominant T cell epitope of Bet v 1 and the homolog peptide of Mal d 1 are shown. Identical amino acid residues are highlighted in bold, similar residues are underlined. T cell activation by either epitope induces proliferation and cytokine production.

- Bohle B, Zwolfer B, Heratizadeh A, Jahn-Schmid B, Antonia YD, Alter M et al. Cooking birch pollen-related food: divergent consequences for IgE- and T cell-mediated reactivity in vitro and in vivo. *J Allergy Clin Immunol* 2006;**118**:242-249.
- Dall'Antonia F, Gieras A, Devanaboyina SC, Valenta R, Keller W. Prediction of IgE-binding epitopes by means of allergen surface comparison and correlation to cross-reactivity. *J Allergy Clin Immunol* 2011;**128**:872-879.
- Jahn-Schmid B, Radakovics A, Luttkopf D, Scheurer S, Vieths S, Ebner C et al. Bet v 1142-156 is the dominant T-cell epitope of the major birch pollen allergen and important for cross-reactivity with Bet v 1-related food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2005;**116**:213-219.

3d

屋尘螨过敏原

Wayne R. Thomas
University of Western Australia
Perth, Australia

屋尘螨是分布最为广泛的室内过敏原，与哮喘的发生高度相关。世界范围内只有少数几个地区因气候干旱、寒冷或高海拔没有屋尘螨分布。

IgE结合试验发现多种螨虫蛋白可引发抗体生成，但是大多数蛋白只产生很低或者难以检测到的滴度（表1）。以屋尘螨为例，只有三种过敏原蛋白Der p 1、Der p 2及Der p 23以很高的滴度与IgE结合。在30%-50%的螨过敏患者中，Der p 4、Der p 5、Der p 7与Der p 21分别诱导IgE生成，然后共同的，有时则是单独地产生对于疾病诱发很关键的过敏原滴度量级。组分1和组分2过敏原在灰尘中很容易检测到，而获得专利的屋尘螨提取物是在最佳过敏原蛋白生成条件下培样的螨虫中得到的。对于环境中其他过敏原蛋白的分布所知甚少，而且在获取专利的提取物中也经常检测不到其存在。

原肌球蛋白组分10的氨基酸序列进化上非常保守，具有与其他很多种类的过敏原产生交叉反应的可能性。在世界上大部分地区，他们只在10%的螨过敏患者中诱导IgE产生。但是一些来自津巴布韦和日本但未经证实的报告中存在可能的例外，这些报告指出表现高低度的结合，这暗示地区差异的重要性。在区域性影响的另一个例子中，澳大利亚北部的原

要点

- 很多屋尘螨蛋白可引发IgE的合成，但大部分滴度很低。
- 组分1、组分2以及新发现的组分23过敏原蛋白是主要的屋尘螨过敏原蛋白。
- 组分4、组分5、组分7以及组分21过敏原蛋白是第二重要即中等滴度的屋尘螨过敏原蛋白。
- 在一些热带及亚热带区域，热带螨特异性蛋白Blot 5 and Blot 21是重要的过敏原。
- 不同于组分1蛋白，螨的蛋白酶仅诱导低水平的致敏，并且极少的其他来源的过敏原蛋白是半胱氨酸蛋白酶。

住民不产生抗Der p 1、Der p 2及Der p 10的IgE，然而对于淀粉酶Der p 4却有很高的滴度。因此在温带城市进行的研究表明可致敏过敏原具有地区差异性。

粉尘螨和户尘螨是诱导过敏反应的主要物种。最常见的屋尘螨（图1）是澳大利西亚和英国仅有的螨类。除了粉尘螨丰富的中部区域及朝鲜、螨分布非常少的意大利北部和美国东部的高纬度地区，螨类共存随处可见。来源于这些螨类的过敏原之间的交叉反应很广泛，因此皮肤试验不能确定过敏原的物种特异性。过敏原的生化功能尤其是Der p 1的半胱氨酸蛋白酶活性、Der p 2的脂多糖结合活性以及Der p 23的几丁质结合活性可能会促进自

身的致敏性，但是这个假定仍然缺乏证据。在一些热带及亚热带区域，热带螨被发现和屋尘螨共存，其特异性蛋白Blot 5 and Blot 21是最重要的过敏原，Blot 2是次要过敏原。



Figure 1 Stereomicroscopic view of *Dermatophagoides pteronyssinus* on fabric cover. Scale: mites are 0.3 mm long. Attribution: Gilles San Martin from Namur, Belgium (By Gilles San Martin from Namur, Belgium (House dust mites Uploaded by Jacopo Werther) [CC-BY-SA-2.0], via Wikimedia Commons.)

表 1

已知的重要屋尘螨过敏原

种类	过敏原	生化	范畴
屋尘螨	Der p 1	半胱氨酸蛋白酶	主要
	Der p 2	ML脂质结合物	主要
	Der p 23	围食膜因子	主要
	Der p 4	淀粉酶	中等
	Der p 5	未知	中等
	Der p 7	LPS/BPI 家族	中等
	Der p 21	Der p 5 相关	中等
粉尘螨	Der f 1	半胱氨酸蛋白酶	主要
	Der f 2	ML 脂质结合物	主要
	Other	未调查	未调查
热带螨	Blo t 5	未知	主要
	Blo t 21	Blo t 5 相关	主要
	Blo t 7	LPS/BPI 家族	中等

此表列出了可检测到与IgE结合且滴定度很高的过敏原蛋白。

LPS/BPI: 脂多糖结合/细菌渗透性增加蛋白

重要文献

1. Thomas WR. House dust allergy and immunotherapy. *Hum Vaccin Immunother* 2012;**8**:1469-1478.
2. Thomas WR, Hales BJ, Smith WA. House dust mite allergens in asthma and allergy. *Trends Mol Med* 2010;**16**:321-328.
3. Weghofer M, Grote M, Resch Y, Casset A, Kneidinger M, Kopec J et al. Identification of Der p 23, a peritrophin-like protein, as a new major *Dermatophagoides pteronyssinus* allergen associated with the peritrophic matrix of mite fecal pellets. *J Immunol* 2013;**190**:3059-3067.
4. Thomas WR. Geography of house dust mite allergens. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2010;**28**:211-224.
5. Casset A, Mari A, Purohit A, Resch Y, Weghofer M, Ferrara R, et al. Varying allergen composition and content affects the in vivo allergenic activity of commercial *Dermatophagoides pteronyssinus* extracts. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;**159**:253-262.
6. Thomas WR. Innate affairs of allergens. *Clin Exp Allergy* 2013;**43**: 152-163.

3e

宠物过敏原

Hans Grönlund
Karolinska Institute
Stockholm, Sweden

为了满足社交、娱乐或职业需要，豢养哺乳类的宠物很常见。仅美国的猫狗主人数目已分别达到93.6百万和77.5百万。宠物是诱发过敏反应最常见的诱因之一：散点性的数据表明在经济富裕地区10%-15%的人群对宠物过敏。宠物皮毛、唾液或尿液可形成气传性颗粒，因此其致敏的发生依赖于空气传播途径。这些气传性颗粒被吸入并由黏膜免疫细胞摄取后产生针对很多已知成分



Figure 1 Traditionally allergens from pets are extracted from the hair. There is a growing awareness that other sources, such as saliva (Can f 2) or urine (Can f 5) may contribute critically to the IgE profile of in dog allergic patients.

要点

- 日常生活中的宠物过敏原暴露是无处不在的。
- 经济富裕地区10-15%的人群产生宠物过敏原特异性的IgE。
- 对宠物过敏是哮喘的最主要诱因之一，对多种宠物过敏则是引发严重难治性哮喘的危险因素。
- 猫过敏的过敏原特异性免疫治疗是有效的，而狗和马的过敏原提取物需要改进。

是导致儿童哮喘的最重要因素。

在表1中列出了8种猫过敏原（家猫）、6种狗过敏原（家犬）、4种马过敏原（家马）以及另外一些已被鉴定但并不常见的过敏原。猫、狗和马的提取物中主要过敏原是Fel d 1、Can f 1和Equ c 1，过敏患者的血清IgE反应度分别达到95%、50%和75%。但是他们的比例存在地区差异。猫过敏产生的IgE主要是Fel d 1，狗和马过敏中的IgE种类则比较复杂。Fel d 1是一种分泌性球蛋白，同时也是含有10%-20%糖基的糖蛋白，因此认为它可被甘露糖受体摄取（识别糖基信息）从而提高其致敏性。另一种Fel d 1表现其致敏性的机制是通过Toll样受体2和4的信号转导。

对多种宠物过敏很常见，并且是诱发严重哮喘的危险因素。载脂蛋白家族是交叉反应性最强的一

组过敏原，比如猫的Fel d 4、狗的Can f 6，马的Equ c 1和鼠的Rat n 1。血清白蛋白是第二大交叉反应性的过敏原群组，可诱发一种导致患者严重反应的罕见疾病即猪肉-猫综合征。存在于扁虱、蠕虫和人类除外的哺乳动物中的抗半乳糖- α 1,3-半乳糖碳水化合物部分的IgE，已被确证在某些生物药物治疗后会引发严重反应，并进一步与红肉相关的食物过敏产生联系。

宠物过敏诊断的准确度和免疫治疗的成功很大部分取决于过敏原的特性及使患者致敏的过敏原种类。对猫过敏并产生IgE的患者进行免疫治疗是有效的，但是狗或马过敏的特异性免疫治疗疗效没有得到很好的确证。

表 1

宠物过敏原列表

动物	过敏原	蛋白家族	来源	分子大小 (kDa)	致敏率 (%)
猫	Fel d 1	分泌球蛋白	唾液	30-38	80-95
	Fel d 2	白蛋白	皮肤, 血清, 尿	68	20-35
	Fel d 3	半胱氨酸蛋白酶抑制剂	皮肤	11	10
	Fel d 4	脂质运载蛋白	唾液	20	63
	Fel d 5	IgA	唾液, 血清	28, 64	38
	Fel d 6	IgM	唾液, 血清	28, 94	
	Fel d 7	脂质运载蛋白	唾液	18	38
	Fel d 8	Latherin	唾液	24	19
狗	Can f 1	脂质运载蛋白	唾液, 皮肤	22-25	45-55
	Can f 2	脂质运载蛋白	唾液, 皮肤	22-27	20-30
	Can f 3	白蛋白	血清、唾液、皮肤	69	15-35
	Can f 4	脂质运载蛋白	唾液, 皮肤	18	15-30
	Can f 5	激肽释放酶	尿	28	70
	Can f 6	脂质运载蛋白	皮肤	27, 29	38
马	Equ c 1	脂质运载蛋白	唾液, 皮肤	22	76
	Equ c 2s	脂质运载蛋白	皮肤 ^r	16	50
	Equ c 3	白蛋白	皮肤, 肉, 血清	65	18
	Equ c 4	Latherin	唾液, 皮肤	17-19	
	Equ c 5	Latherin	皮肤	17	
天竺鼠	Cav p 1s	脂质运载蛋白	皮肤, 尿	20	70-87
	Cav p 2	脂质运载蛋白	皮肤, 泪	17-19	55-65
	Cav p 3	脂质运载蛋白	唾液	18-19	54
兔子	Ory c 1s	脂质运载蛋白	皮肤, 唾液	17-18	
	Ory c 2s	脂质运载蛋白	皮肤, 唾液	21	
	Ory c 3	分泌球蛋白	皮肤, 唾液	18-19	77
鼠	Rat n 1	脂质运载蛋白	尿	17-21	66

重要文献

1. Portnoy J, Kennedy K, Sublett J, Phipatanakul W, Matsui E, Barnes C et al. Environmental assessment and exposure control: a practice parameter--furry animals. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;**108**:223.e1-15.
2. Brunekreef B1, Von Mutius E, Wong G, Odhiambo J, García-Marcos L, Foliaki S; ISAAC Phase Three Study Group. Exposure to cats and dogs, and symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema. *Epidemiology* 2012;**23**:742-750.
3. Nilsson OB, van Hage M, Grönlund H. Mammalian-derived respiratory allergens - Implications for diagnosis and therapy of individuals allergic to furry animals. *Methods* 2014;**66**:86-95.
4. Zuberbier T, Bachert C, Bousquet PJ, Passalacqua G, Walter Canonica G, Merk H et al. GA² LEN/EAACI pocket guide for allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. *Allergy* 2010;**65**:1525-1530.

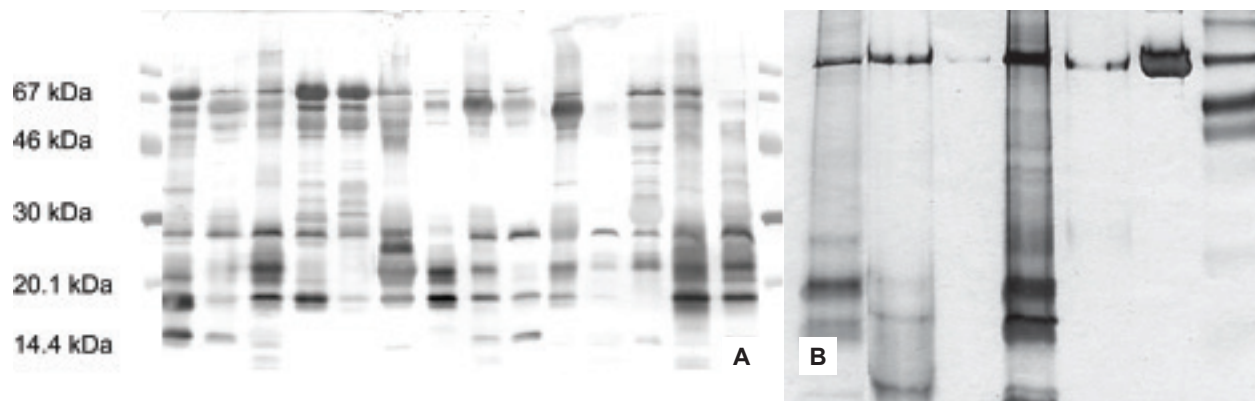


Figure 2 A) Saliva (n=14) from different dogs and breeds show variable allergen expression by IgE immunoblot using a pool of dog allergic patients. Molecular marker, left lane (Reproduced with permission from Polovic N, Wadén K, Binnmyr J, et al. *Dog saliva - an important source of dog allergens. Allergy, 2013;68:585-92, with permission from Willey Blackwell.*)
 B) Variability in protein content of dog dander extracts commercially available for skin prick test. Left hand lane in-house extract control, right hand side molecular markers (Reproduced with permission from Curin M, Reininger R, Swoboda I, et al. *Skin prick test extracts for dog allergy diagnosis show considerable variations regarding the content of major and minor dog allergens. Int Arch Allergy Immunol 2011;154:258-263; with permission from Karger Publishers.*)

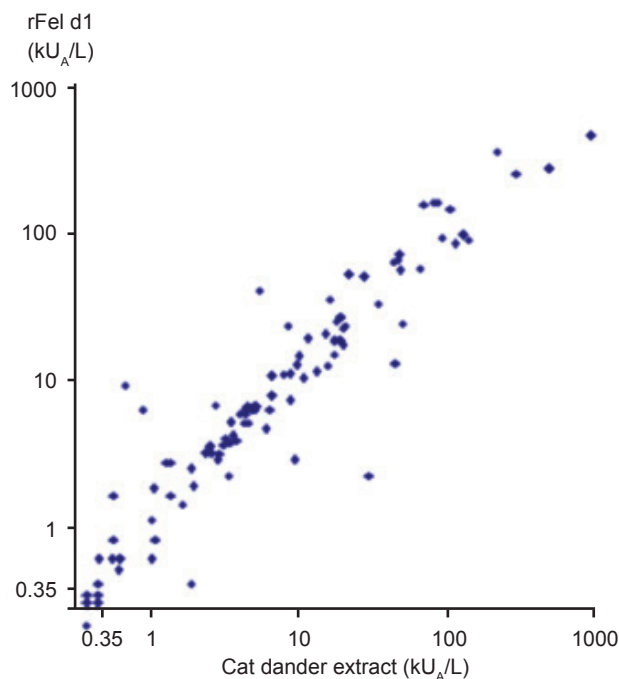


Figure 3 As opposed to dog and horse dander, one allergen, Fel d 1 (y-axis), is dominating in cat dander extracts (x-axis) as illustrated by IgE correlation analysis of 100 cat sensitized subjects using ImmunoCAP system (Reproduced with permission from Grönlund H, Adéyoin J, Reininger R et al. *Higher immunoglobulin E antibody levels to recombinant Fel d 1 in cat-allergic children with asthma compared with rhinoconjunctivitis. Clin Exp Allergy. 2008 ;38:1275-81, with permission from Willey Blackwell.*)

3f

树花粉过敏原

Fatima Ferreira

Gabriele Gadermaier

Michael Wallner

University of Salzburg
Salzburg, Austria

地理分布和临床相关性

世界上很多地区的山毛榉目、木犀科、柏科植物都是临床相关性最好的树花粉过敏原。根据系统发生学把诱发过敏反应的树种进行分类，这一方法可以为他们的地理分布和典型的花期提供理论指导（图1）。山毛榉目植物在北半球的温带地区广泛分布，其花期主要是春季。木犀科植物在地中海以及其他温带地区都有分布，不同地域的花期有所差异，从一月份到七月份不等。柏科植物在欧洲、亚洲和北美普遍存在，授粉期也因地域而异，一般在一月到四月份。图2是14个欧洲国家的代表性树花粉过敏原的致敏率。

山毛榉目树花粉过敏原

山毛榉目树花粉引起的过敏反应主要由属于植物发病机理相关蛋白家族 10的Betv1样过敏原诱发。在某些植物如蔷薇科、伞科和豆科植物中存在Betv1的同源蛋白，因此除了在山毛榉树种间产生交叉反应性，Bet v 1致敏还经常会间接导致多种水果和蔬菜所诱发的过敏反应（图3）。在山毛榉目树花粉过敏的患者中，属于钙离子结合蛋白和抑制蛋白家族的所有过敏原促成了广泛的食物和花粉交叉反应模式。

木犀科树花粉过敏原

Ole e 1样糖蛋白是木犀科植物如

要点

- 临床相关性最好的树花粉过敏原存在于遍布全球的山毛榉目、木犀科、柏科植物中。
- Bet v 1样蛋白、Ole e 1样蛋白及果胶酸脂裂解酶/聚半乳糖醛酸酶分别是山毛榉目、木犀科、柏科植物的主要代表性过敏原。
- Bet v 1样过敏原可诱发山毛榉目植物与多种水果蔬菜之间交叉反应，在临床上称为口腔过敏综合征。
- Ole e 1样蛋白及果胶酸脂裂解酶/聚半乳糖醛酸酶是木犀科与柏科植物间发生广泛的IgE交叉反应的诱因。

橄榄树、白腊木、水蜡树等的主要过敏原（表1）。高浓度的橄榄花粉暴露可提高次要过敏原（脂运输蛋白，1,3-β-葡聚糖酶）的致敏比率，且与更严重的过敏症状包括与哮喘相关疾病。

柏科树花粉过敏原

柏科植物如丝柏、山香柏木、日本柳杉等的主要花粉过敏原属于果胶酸脂裂解酶/聚半乳糖醛酸酶家族。自然提纯的柏科植物过敏原可表现广泛的IgE交叉反应，部分原因是其分子中包含交叉反应性的糖基抗原决定簇。另外，花期与冬季流感季可能发生重叠，这使得柏科树花粉所诱发过敏反应的临床诊断更为复杂。

总结

山毛榉目、木犀科、柏科植物中的主要过敏原分属于不同的蛋白家族，因此对于树花粉过敏需要开发理想的分子诊断及治疗工具。

重要文献

1. Mothes N, Valenta R. Biology of tree pollen allergens. *Curr Allergy Asthma Rep* 2004;4:384-390.
2. Radauer C, Breiteneder H. Pollen allergens are restricted to few protein families and show



Figure 1 Word maps showing the distribution of trees causing respiratory allergic reactions. Representative members of the Fagales family (*Betula* and *Quercus*), the Oleaceae family (*Olea* and *Fraxinus*), and the Cupressaceae family (*Cryptomeria* and *Juniperus*) are depicted in the maps as density of registered data (increasing density from yellow to orange) within the Global Biodiversity Information Facility (www.gbif.org), a free and open access data infrastructure funded by governments.

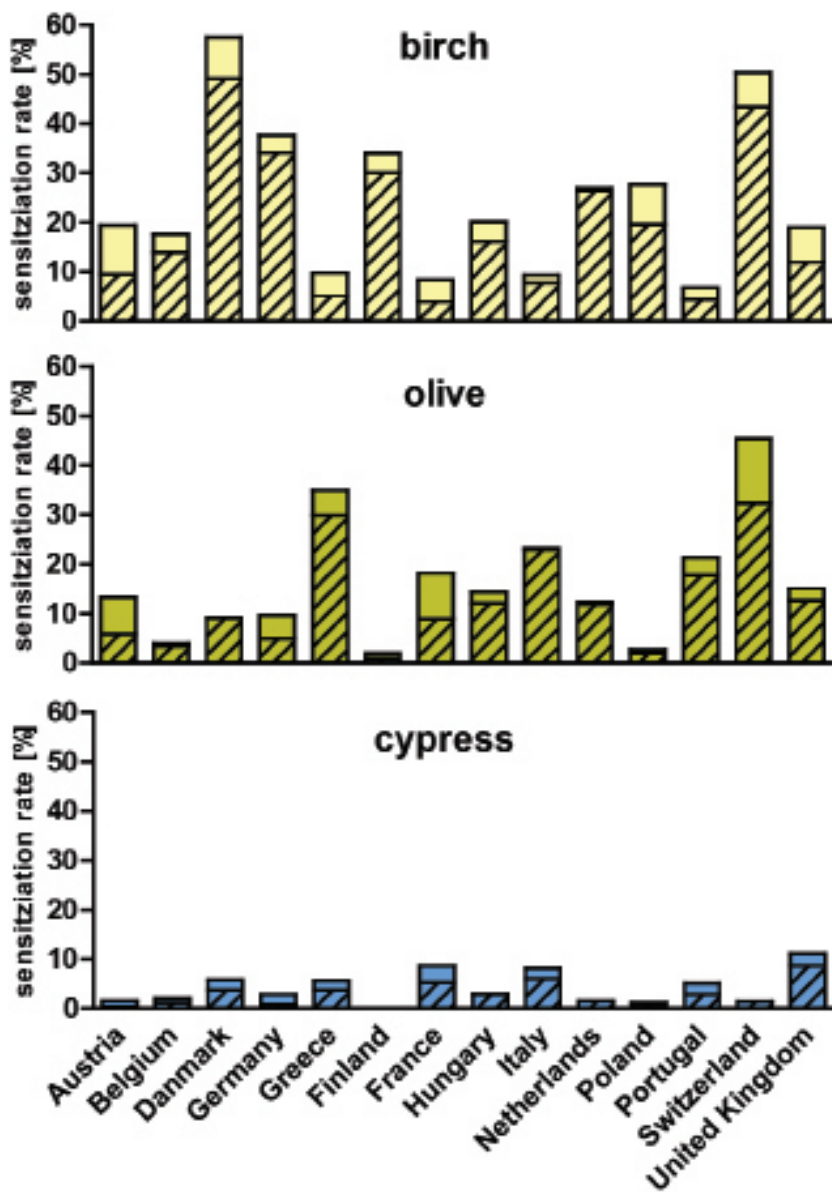


Figure 2 Sensitization (colored) and clinically relevant sensitization rates (striped) to tree pollen allergens from the GA2LEN skin test study II. Patients (n=3034) referred to allergy clinics in 14 European countries were diagnosed using skin prick test extracts of birch, olive and cypress. In Northern and central European countries, a high prevalence to birch pollen was observed while reactivity to cypress was generally low. Sensitization to olive was most abundant in Switzerland and Greece suggesting an involvement of cross-reactive ash-tree pollen. The majority of sensitized patients (66%-75%) displayed clinical symptoms to the allergen elicitor. (Reproduced with permission from Burbach GJ, Heinzerling LM, Edenharter G, et al. GA(2)LEN skin test study II: clinical relevance of inhalant allergen sensitizations in Europe. *Allergy* 2009;64:1507-1515, with permission from Willey Blackwell.)

distinct patterns of species distribution. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:141-147.

- Villalba M, Rodriguez R, Batanero E. The spectrum of olive pollen allergens. From structures to diagnosis and treatment. *Methods* 2013;66:44-54.
- Charpin D, Calleja M, Lahoz C, Pichot C, Waisel Y. Allergy to cypress pollen. *Allergy* 2005;60:293-301.

	Tree pollen allergens			Cross-reactive allergens			
	Fagales pollen allergens	Oleaceae pollen allergens	Cupressaceae pollen allergens	Pollen	Fruits	Vegetables Other	
MAJOR ALLERGENS							
Bet v 1-related proteins	Alder (Aln g 1) Birch (Bet v 1) Hornbeam (Car b 1) Chestnut (Cas s 1) Hazel (Cor a 1) Beech (Fag s 1) Hophornbeam (Ost c 1) Oak (Que a 1)				Gold kiwi (Act c 8) Kiwi (Act d 8) Kiwi (Act d 11) Peanut (Ara h 8) Strawberry (Fra a 1) Apple (Mal d 1) Apricot (Pru ar 1) Sweet cherry (Pru av 1) Peach (Pru p 1) Pear (Pyr c 1) Red raspberry (Rub i 1)	Celery (Api g 1) Hazelnut (Cor a 1) Carrot (Dau c 1) Soy (Gly m 4) Mung bean (Vig r 1) Tomato (Sola l 4)	Bet v 1-associated oral allergy syndrome
Ole e 1-related proteins		Ash (Fra e 1) Privet (Lig v 1) Lilac (Syr v 1)		Sweet beet (Beta v 1) Pigweed (Che a 1) Privet (Lig v 1) Rye grass (Lol p 11) Timothy grass (Phl p 11) English plantain (Pla l 1) Russian thistle (Sal k 5)			
Pectate lyases			Japanese cypress (Cha o 1) Japanese cedar (Cry j 1) Cypress (Cup a 1) Common cypress (Cup s 1) Mountain cedar (Jun a 1) Eastern red cedar (Jun v 1)	Ragweed (Amb a 1) Mugwort (Art v 6)			
Poly-galacturonases			Japanese cypress (Cha o 2) Japanese cedar (Cry j 2) Mountain cedar (Jun a 2) English plane tree (Pla a 2) English plane tree (Pla a 2)				
MINOR ALLERGENS							
Profilins	Birch (Bet v 2)	Olive (Ole e 2)		Ragweed (Amb a 8) Redroot pigweed (Ama r 2) Mugwort (Art v 4) Sweet beet (Beta v 2) Turnip (Bra r 5) Pigweed (Che a 2) Bermuda grass (Cyn d 12) Sunflower (Hel a 2) Annual mercury (Mer a 1) Wall pellitory (Par j 3) Timothy grass (Phl p 12) Date palm (Pho d 2) Russian thistle (Sal k 4) Maize (Zea m 12)	Kiwi (Act d 9) Pineapple (Ana c 1) Peanut (Ara h 5) Sweet orange (Cit s 2) Melon (Cuc m 2) Strawberry (Fra a 4) Litchi (Lit c 1) Apple (Mal d 4) Banana (Mus a 1) Sweet cherry (Pru av 4) Peach (Pru p 4) Pear (Pyr c 4)	Celery (Api g 4) Hazelnut (Cor a 2) Bell pepper (Cro s 2) Carrot (Dau c 4) Tomato (Sola l 1) Rice (Ory s 12) Almond (Pru du 4) Yellow mustard (Sin a 4) Wheat (Tri a 12)	
Polcalcins	Alder (Aln g 4) Birch (Bet v 3) Birch (Bet v 4)	Olive (Ole e 3) Olive (Ole e 8) Lilac (Syr v 3)	Prickly juniper (Jun o 4)	Ragweed (Amb a 9) Ragweed (Amb a 10) Mugwort (Art v 5) Pigweed (Che a 3) Bermuda grass (Cyn d 7) Wall pellitory (Par j 4) Timothy grass (Phl p 7)			
Other minor allergens	Birch (Bet v 6) Hazel (Cor a 6) Birch (Bet v 7)	Olive (Ole e 4) Olive (Ole e 5) Olive (Ole e 6) Olive (Ole e 7) Olive (Ole e 9) Olive (Ole e 10) Olive (Ole e 11)	Common cypress (Cup s 3) Mountain cedar (Jun a 3) Eastern red cedar (Jun v 3) Prickly juniper (Jun a 4)				

Figure 3 Major and minor allergens identified in pollen from Fagales, Oleaceae, and Cupressaceae trees. Cross-reactive allergens identified in other allergen sources are shown in the left panel. IgE cross-reactivity between Bet v 1-like proteins found in pollen, fruits, and vegetables can cause a clinical condition referred to as Oral Allergy Syndrome.

3g

草花粉过敏原

Jörg Kleine-Tebbe

Allergy & Asthma Center Westend
Berlin, Germany

Janet Davies

The University of Queensland
Brisbane, Australia

植物学的关系

草本植物在大部分国家地区普遍存在，草本家族（禾本科）包含广泛分布的 600 个以上的属以及 11000 个以上已识别的种。95% 以上的过敏相关的草本种类属于早熟禾亚科、虎尾草亚科与黍亚科这三个亚家族（图 1、图 2）。

全球分布

基于气候和地理因素，草花粉是春夏主要的气传性过敏原。草本植物在各大洲生长，构成地球上 25%-35% 的植被。早熟禾亚科植物是温带地区的主要草本，虎尾草亚科则覆盖了北美、非洲和澳洲大陆，黍亚科主要分布在亚洲、澳大利亚、非洲以及南美的热带及亚热带地区（图 3）。

草花粉过敏原

根据草花粉的蛋白结构与功能对其进行分组（表 1）。他们的命名则是按照一种官方命名法（www.allergen.org），比如 Phl p 1 指梯牧草花粉组分 1。10 个组中的过敏原组分由主要过敏原（致敏比率超过 50%）和次要过敏原（致敏比率小于 50%）组成。早熟禾亚科花粉的主要过敏原是组分 1 和组分 5，因为其含量丰富且效价较高（图 4）。组分 5 只存在于早熟禾亚科亚家族中的一支，而组分 1 则存在于所有的早熟禾亚科植物亚家族中。在 10% - 15% 的草花粉致敏患者中，所有的抑制蛋白（组分 12）和

要点

- 在世界范围内季节性的吸入性过敏主要由来源于多种草本植物的花粉所导致
- 草花粉组分 1 和组分 5 过敏原表现很高的交叉反应性并且是潜在的主要过敏原，组分 5 只在温带气候的草本植物（禾亚科）中出现
- 基于地域和气候的差异，全球的草花粉致敏率占总人口的 1%-30% 不等
- 强有力的数据支持利用草花粉提取物进行特异性免疫治疗

polcalcin（组分 7）在草花粉、树花粉和杂草花粉中产生广泛的交叉反应。现有的同源性过敏原群组这一概念是基于相似的生化组成、同族关系以及多数情况下可表现其相近分类关系的免疫学交叉反应，欧洲药物管理局也采用了这种方法。

基于致敏的临床过敏反应

用草花粉过敏原提取物进行皮肤试验或血清特异性 IgE 检测，可明确是否对草花粉过敏同时反映某地区的植被分布以及花粉暴露情况。基于人口的致敏比率的数据主要来自于欧洲和美国，不同国家之间或者每个国家不同地区的数据都相差很大（图 5）。草花粉过敏是一个全球性的问题（图 5c）。至少一半的草花粉致敏者会伴随过敏性鼻炎和/或支气管哮喘的症状，尤其是在气候较温和地区的温暖季节。

诊断和治疗

用草花粉过敏原制剂进行皮肤点刺试验结果呈阳性或者血清特异性 IgE 水平升高则表明草花粉过敏，但只在患者产生相关疾病症状时才具有临床相关性。对于主要过敏原组分（如 Phl p 1 和 Phl p 5）的特异性 IgE 检测有助于温带草花粉过敏（尤其是交叉反应性的花粉过敏原致敏）的特异性分析。通过皮下注射或舌下含服（滴剂、片剂）进行至少三年疗程的特异性免疫治疗的案例大部分很成功。免疫治疗是在有或没有佐剂的情况下，用某种单一草花粉过敏原制剂或混合制剂（主要是禾本亚科）进行。

致谢: We kindly acknowledge Andreas Nandy (Allergopharma, Reinbek, Germany), Jonas Lidholm and Kerstin Wall (ThermoFisher, Uppsala, Sweden) for additional



Figure 1 Pictures of different grass species and their pollen : a - Timothy grass (*Phleum pratense*), subfamily Pooideae; b-Bermuda grass (*Cynodon dactylon*), subfamily Chloridoideae; c - Bahia grass (*Paspalum notatum*), subfamily Panicoideae.

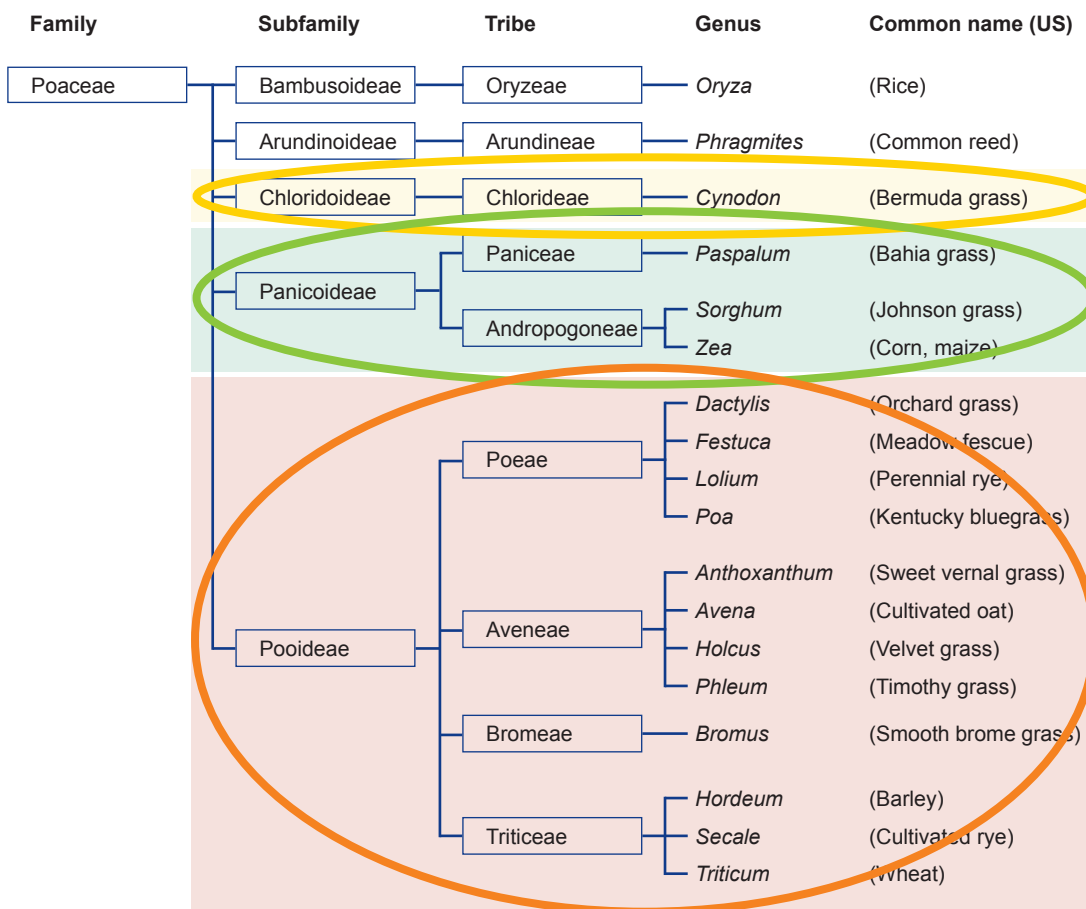


Figure 2 Taxonomy of grasses (important subfamilies within colored boxes). Overlapping circles (colored lines) indicate partial cross-reactivity between neighboring subfamilies (modified from (2), (4) and (10)).

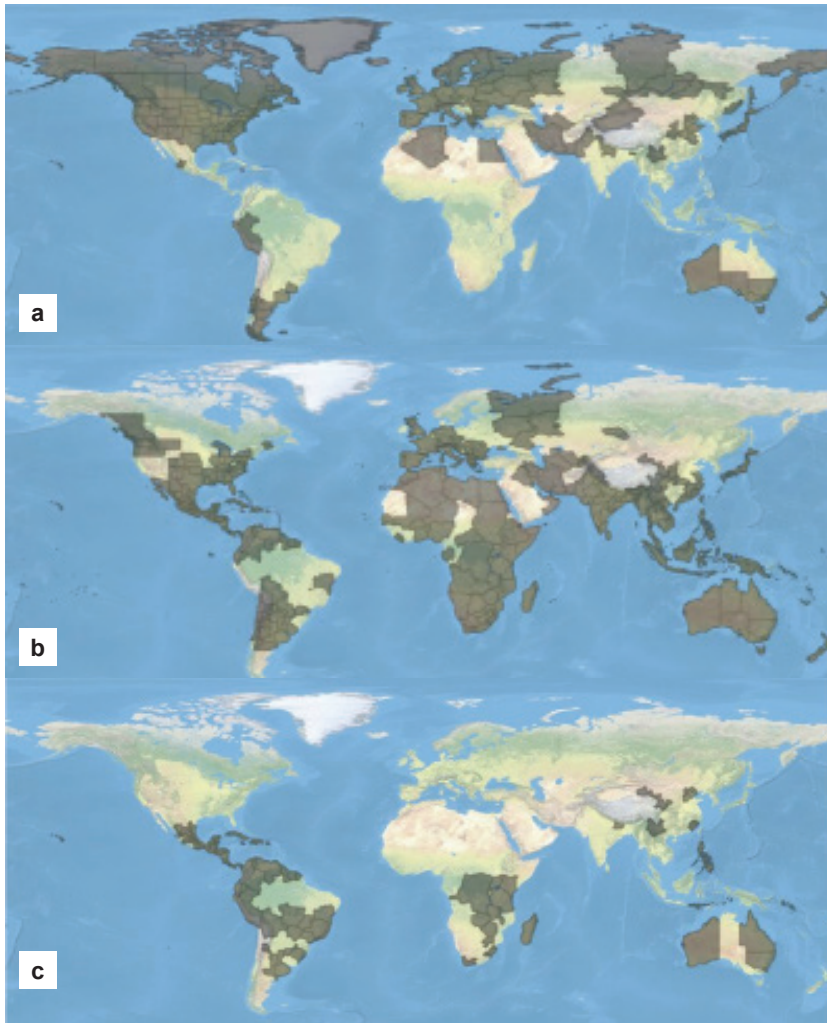


Figure 3 Global distribution of selected grass species (10): a- Timothy grass (*Phleum pratense*), subfamily Pooideae; b-Bermuda grass (*Cynodon dactylon*), subfamily Chloridoideae; c-Bahia grass (*Paspalum notatum*), subfamily Panicoideae.

information and helpful suggestions.

重要文献

1. Esch RE. Grass pollen allergens. In: Lockey RF, Ledford DK, editors. *Allergens and Allergen Immunotherapy*. 4th Edition ed: Informa Healthcare, New York; 2008. p. 107-126.
2. Andersson K, Lidholm J. Characteristics and immunobiology of grass pollen allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 2003;**130**:87-107.
3. Hrabina M, Peltre G, van Ree R, Moingeon P. Grass pollen allergens. *Clin Exp Allergy Rev* 2008;**8**:7-11.
4. Gangl K, Niederberger V, Valenta R. Multiple grass mixes as opposed to single grasses for allergen immunotherapy in allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2013;**43**:1202-1216.
5. Lorenz AR, Lüttkopf D, May S, Scheurer S, Vieths S. The principle of homologous groups in regulatory affairs of allergen products--a proposal. *Int Arch Allergy Immunol* 2009;**148**:1-17.
6. European Medicines Agency (EMA). Guideline on allergen products: production and quality issues. (EMEA/CHMP/BWP/304831/2007) 2009.
7. Newson RB, van Ree R, Forsberg B, Janson C, Lotvall J, Dahlen SE et al. Geographical variation in the prevalence of sensitization to common aeroallergens in adults: the GA2LEN survey. *Allergy* 2014;**69**:643-651.
8. Salo PM, Arbes SJ Jr, Jaramillo R, Calatroni A, Weir CH, Sever ML, et al. Prevalence of allergic sensitization in the United States: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2014 (in press).
9. Davies JM. Grass pollen allergens globally; the contribution of subtropical grasses to burden of allergic respiratory diseases. *Clin Exp Allergy* 2014;**44**:790-801.
10. Simon BK, Clayton WD, Harman KT, Vorontsova M, Brake I, Healy D and Alfonso Y. 2011. Grass-World, <http://grassworld.myspecies.info/> (Accessed April 25, 2014).

表 1

草花粉过敏原组分					
过敏原组分	生化功能	分子大小 [kDa]	猫尾草中成员	特征	IgE 反应活性
1	β-苹果菌素	27 - 35	Phl p 1	糖蛋白, 牧草花粉最主要的过敏原, 每种牧草都能产生	>90% 85%-99%
2	未知	11	Phl p 2	与3组高度同源, C端与1组的过敏原同源	35%-50% 40%-60%
3	未知	11 - 14	Phl p 3	与2组高度同源, C端与1组的过敏原同源	35%-70% 57%-67%
4	氧化还原酶	50 - 60	Phl p 4	糖蛋白, 桥小槩碱酶家族成员, 植物病原体应答系统	50%-75% 45%-88%
5	未知	27 - 35	Phl p 5	在禾亚科草地物种中发现, 与细胞质淀粉微颗粒相联系	65%-85% 50%-88%
6	未知	12 - 13	Phl p 6	与5组的序列同源, 存在于黄花茅、猫尾草、草地早熟禾	60%-70% 45%-70%
7	Ca ²⁺ 结合蛋白	8 - 12	Phl p 7	Panallergen, 牧草花粉的二聚物, 具有广泛的花粉相关的交叉反应	5%-35% 2%-12%
11	Ole e1相关蛋白	16 - 20	Phl p 11	糖蛋白, 与橄榄树花粉(Ole e 1)和藜季(Che a 1)花粉的结构类似	18%-56%
12	抑制蛋白	13 - 14	Phl p 12	Panallergen, 高度保守, 广泛的花粉和植物食物相关的交叉反应	10%-40% 9%-32%
13	聚半乳糖醛酸酶	45 - 60	Phl p 13	糖蛋白, 易受蛋白酶降解	30%-40% 36%-56%

Modified from (1). Due to their taxonomic and biochemical relationship, many grasses contain similar allergens grouped according to shared amino acid sequences. Specific allergens from timothy grass (*Phleum pratense*, see middle column) are given as examples of the listed grass allergen groups.

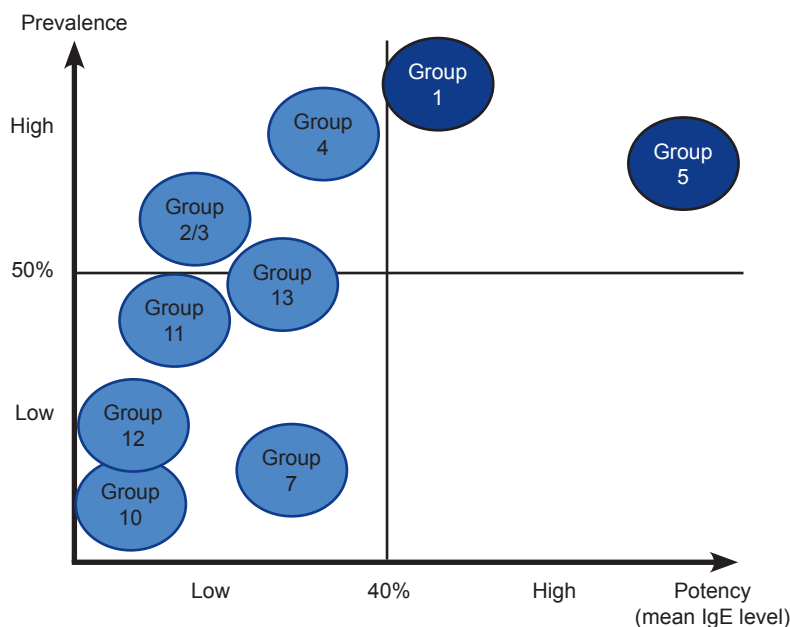


Figure 4 Involvement of grass pollen allergens in patient sensitization (3).

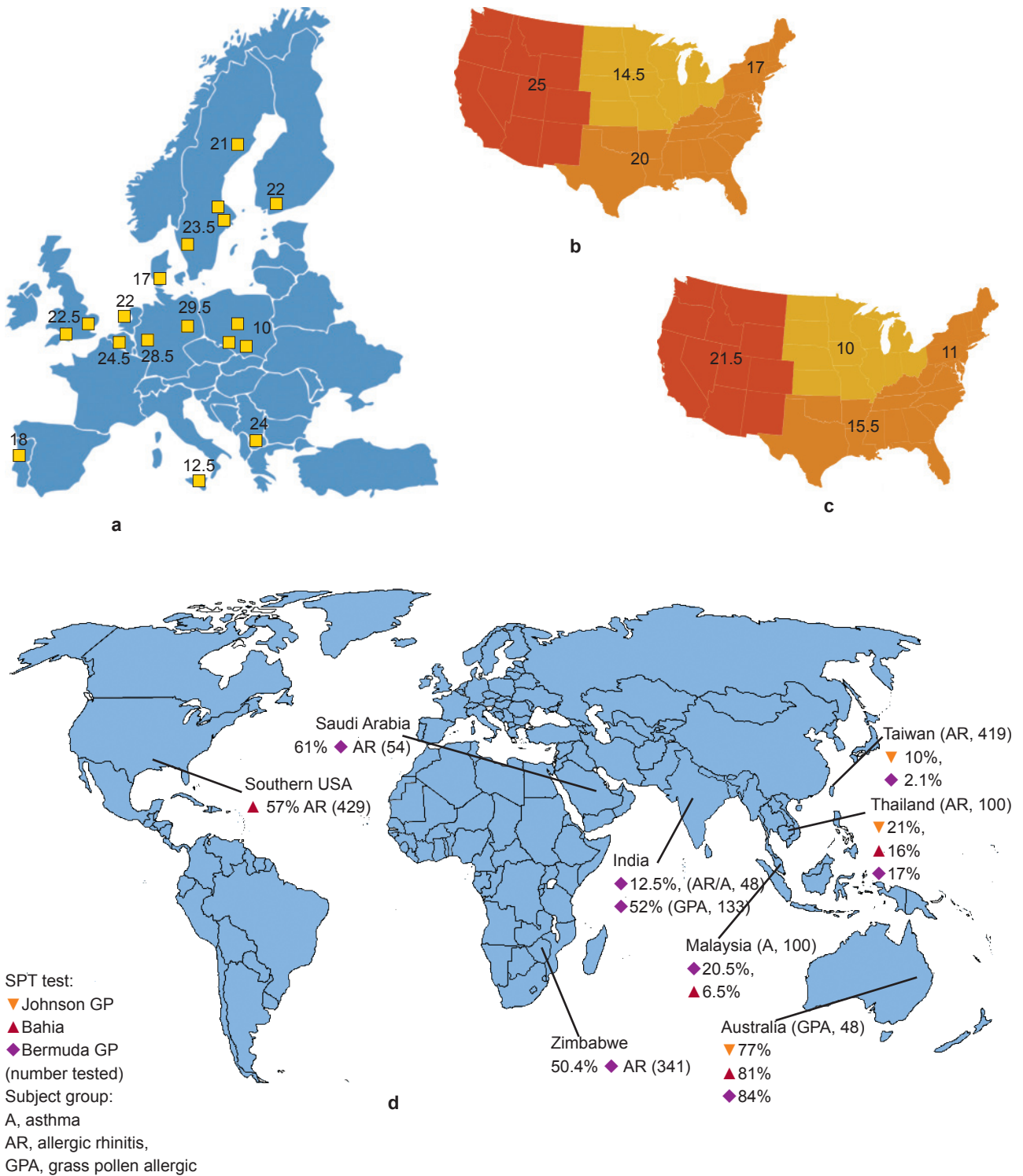


Figure 5 Sensitization rates to grass pollen (*Pooideae*) in Europe (a: modified from (7)), to Ryegrass (b) and Bermuda grass (c) in the US (b and c: modified from (8)) and to Johnson, Bahia and Bermuda grass pollen elsewhere (d: limited information, modified from (9)).

3h

杂草花粉过敏原

Richard W. Weber

National Jewish Medical & Research Center

Denver, USA

杂草可以定义为一类不被需要的植物，同样的其种类也很多。尽管很多杂草属于草本植物，有些则或多或少地具有木质茎，比如蒿属植物（山艾、冷蒿等）。一些杂草是呈俯卧抱地状的，而其他像巨大豚草或三裂叶豚草则可能超过三米高。草本植物可能是一年生或多年生的。在众多植物家族中的杂草可能是过敏性鼻炎和哮喘的诱发因素，但有几个家族的杂草花粉是主要的气传过敏原来源。

苋科植物包括苋（苋属）、滨藜（滨藜属）、风滚草（猪毛菜、地肤、雾冰藜）以及其他藜科植物（藜属）。后面的三组植物早先是归为藜科植物。但是最新的系统分类学把这三组重新定义为苋科植物的一个子家族。北美大平原主要的风滚草种类是俄国蓟（猪毛菜）和紫卫矛（地肤）：两者都是外源引种的植物。其他种类的猪毛菜和雾冰藜在整个中东都很常见。滨藜一般生长在干旱地区。红根苋（反枝苋）则是一种遍布全球温带地区的杂草。滨藜属杂草中的过敏原交叉反应非常强，苋属植物也是同样的。其他藜科杂草也存在交叉反应性但种类更加多变。

菊科是开花植物（被子植物们）中最大的一个家族，其中几种有名的杂草是花粉症的元凶。豚草属包含了所有的豚草种类，包括

要点

- 诱发过敏性鼻炎的主要杂草家族是苋科、菊科和荨麻科植物
- 杂草家族间的交叉反应很常见
- 大部分温带地区的杂草花粉季是在八月和九月份，但是气候改变可延长授粉期

几种从已被剔除的佛伦赛属中重新分类到豚草属的植物。四种主要的豚草种类是巨大豚草 (*A. trifida*)、短豚草 (*A. artemisiifolia*)、西部豚草 (*A. psilostachya*) 和伪豚草 (*A. acanthicarpa*)。这几类豚草都是北美洲的本地植物，但多数已被引种到欧洲并迅速蔓延到巴尔干半岛、乌克兰，目前已进入波兰境内。大部分温带地区的花粉季在八月和九月份。主要豚草种类中的交叉过敏原致敏性非常强。菊科植物的其他成员在蒿属植物以及鼠尾草中都有分布。在美国境内发现了大约12种这类蒿属杂草。在美国东部和欧洲分布最普遍的是艾蒿 (*A. frigida*)。山艾 (*A. frigida*) 是西伯利亚常见的植被。蒿属植物之间的交叉反应性也很强。

荨麻科植物包括两个重要成员：墙草（墙草属）和荨麻（荨麻属）（图 3）。墙草花粉是地中海流域主要的季节性的气传过敏原，气候改变可使其花粉季延长

到大约十个月。

重要文献

1. Judd WS, Campbell CS, Kellogg EA, Stevens PF. *Plant Systematics: A Phylogenetic Approach*. Sunderland, MA, Sinauer Associates, 1999:240-7.
2. Weber RW. Cross-reactivity of plant and animal allergens. *Clin Rev Allergy Immunol* 2001;**21**:153-202.
3. Smith M, Cecchi L, Skjøth CA, Karrer G, Šikoparija B. Common ragweed: a threat to environmental health in Europe. *Environ Int* 2013;**61**:115-126.
4. Leiferman KM, Gleich GJ, Jones RT. The cross-reactivity of IgE antibodies with pollen allergens. II. Analyses of various species of ragweed and other fall weed pollens. *J Allergy Clin Immunol* 1976;**58**:140-148.
5. Katial RK, Lin FL, Stafford WW, Ledoux RA, Westley CR, Weber RW. Mugwort and sage (*Artemisia*) pollen cross-reactivity: ELISA inhibition and immunoblot evalu-



Figure 1 a - Giant sagebrush (*Artemisia*); b - short ragweed; c- pellitory (*Parietaria*).

ation. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;**79**:340-346.

6. Ariano R, Canonica GW, Passalacqua G. Possible role of climate changes in variations in pollen seasons and allergic sensitizations during 27 years. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;**104**:215-222.

3i

食物过敏原

Barbara Ballmer-Weber
University Hospital Zürich
Zürich, Switzerland

速发型的食物超敏反应有两种不同的致敏方式。一种是胃肠部位对食物过敏原（I类过敏原）再次反应，另一种则主要是同源的花粉过敏原通过呼吸途径首次致敏而后交叉反应性的食物过敏原再次反应的结果（II类过敏原，图 2）。I类过敏原一般耐高温，不易降解和消化。II类过敏原则大多不稳定、易降解。过敏原的这些物理化学特征可影响到过敏个体的临床表现。相比一般只在口腔引发症状、易降解的II类过敏原，I类过敏原引发严重过敏反应的可能性更高。基于这些原因，近年来对最常见的食物过敏原进行分子水平的鉴定、定性以及对不同地区的过敏原致敏模式的差异都做出了很多研究(<http://www.allergen.org/>; <http://www.allergome.org/>; <http://www.meduniwien.ac.at/allergens/allfam/>)。

超过 65% 的植物性食物过敏原属于四个蛋白家族/亚家族：醇溶谷蛋白、cupin、Bet v 1及抑制蛋白（表 1）。动物性食物过敏原主要属于三个蛋白家族：原肌球蛋白、小清蛋白和酪蛋白。

在学龄期、青春期以及成人期，交叉反应性的食物过敏占主导地位。根据新的流行病学调查数据，单一食物过敏原诱导的过敏主要取决于吸入性过敏原的暴露和首次致敏。最近的一项研究纳入了来自欧洲的 8 个中心机构的成

要点

- 不同地区的食物过敏原尤其是植物性食物过敏原致敏的情况存在差异
- 65%的植物性食物过敏原属于四个蛋白家族/亚家族：醇溶谷蛋白、cupin、Bet v 1及抑制蛋白家族
- 在欧洲，食物致敏产生IgE的患病率与桦木花粉相关过敏原 Bet v 1和 Bet v 2 发生致敏的患病率显著相关
- 相比中部、西方国家及东欧，地中海国家食物过敏患者中抑制蛋白和非特异性脂运输载体蛋白的致敏率更高

人患者，研究表明食物过敏的患病率为 6.6% (冰岛) 到 23.6% (瑞士)，这与桦木花粉相关过敏原 Betv1 和 Betv2 (抑制蛋白) 发生致敏的患病率显著相关，然而与花粉无关的植物过敏原致敏的患病率分布则更为均衡。这些结果确证了欧洲食物过敏原致敏模式相关研究中的发现。相比地中海国家（如西班牙和希腊），苹果、胡萝卜或者榛子中的 Betv1 同源蛋白（分别是 Mald1、Dauc1、Coral）的致敏比率在桦木花粉暴露更多的国家（如荷兰、澳大利亚、意大利北部、瑞士以及）显著更高（图 2，欧洲四大地域的猕猴桃过敏原的致敏模式）。但是在西班牙和希腊，抑制蛋白和非特异性脂运输蛋白的致敏率更高。在日本发现了水果过敏，也是一个食

物过敏与桦木家族尤其是赤杨木过敏原相关的例子。食物中的脂运输蛋白致敏在地中海国家很普遍，而且产生全身性过敏反应的几率很高。在中国多发的桃子脂运输蛋白及 Prup3 致敏导致全身性过敏反应的几率也很高。

研究表明来自于三个不同地区的花生过敏儿童患者的致敏模式存在差异。西班牙、瑞典和美国患者的主要致敏蛋白分别是非特异性脂运输蛋白 (Arah9)、Bet v 1 同源蛋白 (Arah8) 和储藏蛋白 (Arah1、Arah2 和 Arah3)。

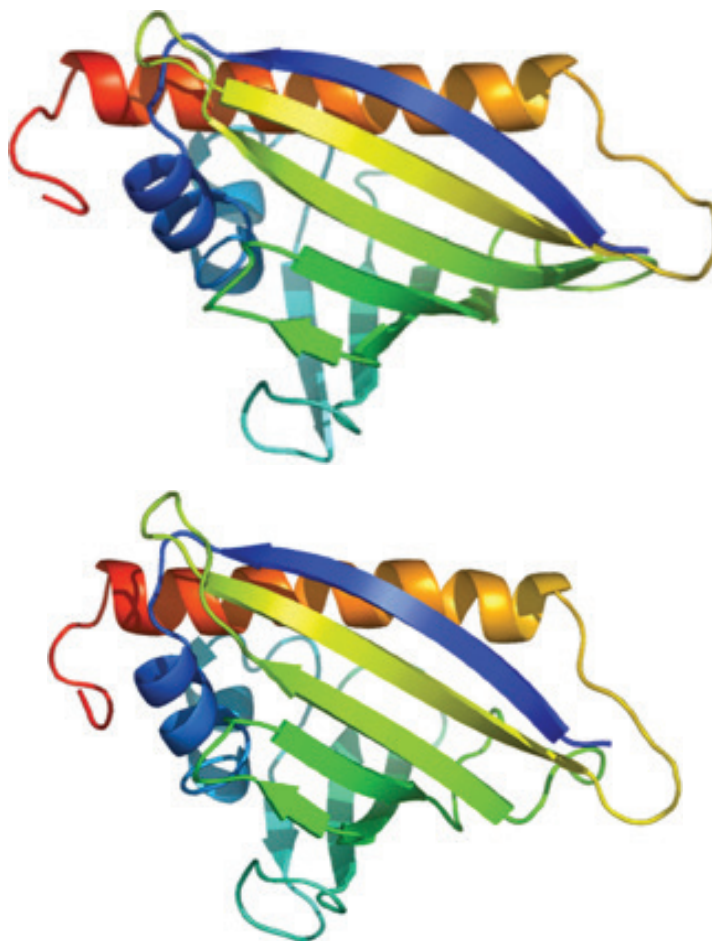


Figure 1 Homology between the major birch pollen allergen Bet v 1 and homologous food protein. High structural homology between the major birch pollen allergen Bet v 1 (top) and homologous food protein (here as an example the cherry allergen Pru av 1, bottom) explains the phenomenon of cross-sensitization between birch pollen and plant foods and the high prevalence of sensitization to foods in birch pollen exposed regions of Europe.

表 1

最重要的植物食物过敏原的蛋白家族

蛋白家族	醇溶蛋白		Cupin		抑制蛋白	Bet v 1	Thaumatococcus 样蛋白
生化结构	2S 白蛋白	nsLTP	7S 豌豆球蛋白	11S 豆球蛋白			
功能	储藏蛋白	植物防御	储藏蛋白	储藏蛋白	肌动结合蛋白	病原体拮抗物 PR-10	病原体拮抗物 PR-5
食物举例	花生、大豆、植物坚果、芝麻、芥菜	蔷薇科水果、坚果、种子、蔬菜	花生、大豆、豌豆、小扁豆、坚果、芝麻	花生、大豆、坚果	所有植物性食物	蔷薇科水果、坚果、豆类、蔬菜	樱桃、苹果、桃子、西红柿、橘子、葡萄、猕猴桃、柿子椒

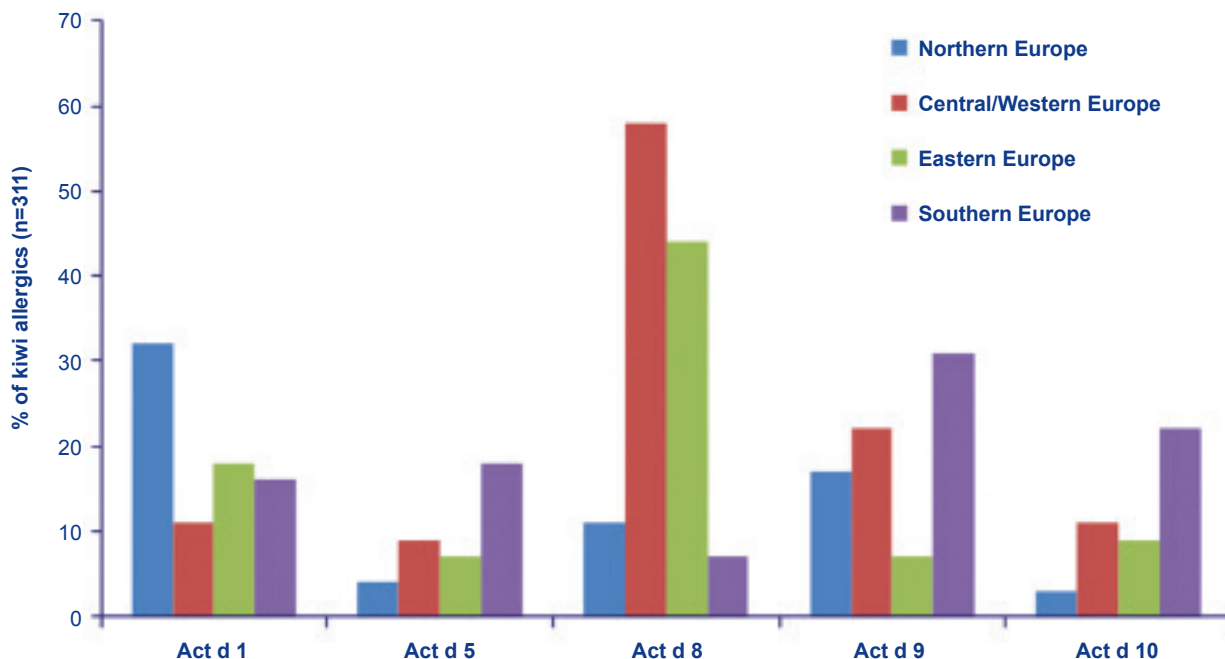


Figure 2 Sensitization pattern to kiwi allergens Act d 1 (Actinidin), Act d 5 (Kiwelling), Act d 8 (Bet v 1 homologous protein), Act d 9 (Profilin) and Act d 10 (non-specific LTP) in four European regions (Northern: Iceland; Central/Western: France, northern Italy, Switzerland, The Netherlands, United Kingdom; Eastern: Bulgaria, Poland, Czech Republic, Lithuania, Southern: Spain, Greece). Patients from Iceland were mainly sensitized to Act d 1 (32%), those from western/central and eastern Europe to Act d 8 (58% and 44%, respectively), and those from southern Europe to Act d 9 (profilin, 31%) and Act d 10 (non-specific LTP, 22%) (modified from 3).

重要文献

- Breiteneder H, Mills EN. Molecular properties of food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2005;**115**:14-23.
- Burney PG, Potts J, Kummeling I, Mills EN, Clausen M, Dubakiene R, et al. The prevalence and distribution of food sensitization in European adults. *Allergy* 2014;**69**:365-371.
- Le TM, Bublin M, Breiteneder H, Fernández-Rivas M, Asero R, Ballmer-Weber BK, et al. Kiwifruit allergy across Europe: clinical manifestation and IgE recognition patterns to kiwifruit allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2013;**131**:164-171.
- Ballmer-Weber BK, Skamstrup Hansen K, Sastre J, Andersson K, Bättscher I, Ostling J et al. Component-resolved in vitro diagnosis of carrot allergy in three different regions of Europe. *Allergy* 2012;**67**:758-766.
- Vereda A, van Hage M, Ahlstedt S, Ibañez MD, Cuesta-Herranz J, van Odiijk J et al. Peanut allergy: Clinical and immunologic differences among patients from 3 different geographic regions. *J Allergy Clin Immunol* 2011;**127**:603-607.

3j

毒液过敏原

Franziska Ruëff
Ludwig-Maximilian University
Munich, Germany

昆虫

群居性的Aculeatae是叮咬导致过敏反应的主要激发者。群居性昆虫已建立起由不育雌性组成的工作组进行分工劳动的制度。这些雌性昆虫具有毒刺并可通过刺破皮肤将毒液注入。Aculeatae、胡蜂科（黄蜂）、蜜蜂科（蜜蜂）以及蚁科（蚂蚁）都是群居性昆虫（图1和图2）。胡蜂科有两个亚家族：胡蜂亚科和马蜂亚科。胡蜂亚科又分为三个属：黄胡蜂属、长黄胡蜂属和胡蜂属。

昆虫毒液

昆虫毒液含有可诱发IgE介导的过敏反应的毒性蛋白及多肽混合物。目前蜜蜂毒液中的12种以及黄斑胡蜂毒液中的5种过敏原分子序列已知（表1）。其中一些过敏原分子的亚型已被发现。

多数过敏原的定性依据是在大部分对其过敏的患者血液中存在相应的特异性IgE。在激发过敏反应方面主要过敏原比次要过敏原发挥更重要的作用。次要过敏原也可能诱导sIgE的生成，但只在小部分毒液致敏患者当中发生。

磷酸酯酶A2、透明质酸酶和酸性磷酸酯酶是主要的毒液过敏原。黄胡蜂毒液的主要过敏原是磷酸酯酶A1、透明质酸酶和抗原5。黄胡蜂和蜜蜂的一些过敏原具有某种程度的序列一致性并表现出相应的交叉反应性。但是昆虫的

要点

- 蜜蜂毒液中的12种以及黄斑胡蜂毒液中的5种过敏原分子序列已知
- 分子过敏原的应用提高了毒液特异性IgE检测的准确性
- 昆虫毒液中的过敏原分子在临床中的角色需进一步研究
- 常规体外诊断应使用毒液中的过敏原组分

类学关系越近，其毒液过敏原分子的生物化学结构的重叠程度越高。因此相比黄胡蜂，蜜蜂与大黄蜂的毒液过敏原具有更高的交叉反应性。马蜂亚科和长黄胡蜂属的昆虫毒液过敏原与黄胡蜂毒液的关系更为密切。

毒液致敏的体外诊断

在明确患者是否由毒液致敏对于昆虫毒液所致过敏性疾病的诊断非常必要，同时也是选择适当的毒液进行免疫治疗的先决条件。为了鉴定血液中的毒液特异性IgE，自20世纪70年代就开始使用昆虫毒液。80年代后期产生了纯化的过敏原。现在用以常规诊断的毒液重组过敏原成分包含Apim1（蜜蜂）、Vesv1和Vesv5（黄胡蜂）。不久的将来会开发更多可识别毒液特异性IgE的过敏原分子混合物。

某些食物过敏原的致敏模式（由



Figure 1 a - Apidae (bee);
b - Vespidae (vespids).

表 1

蜜蜂和胡蜂毒液过敏原蛋白序列			
过敏原	名称 / 功能	分子大小 (kDa)	干重百分比
蜜蜂毒液过敏原			
Api m 1	磷脂酶A2*	16	12
Api m 2	透明质酸酶*	39	2
Api m 3	酸性磷酸酶	43	1-2
Api m 4	蜂毒素*	3	50
Api m 5	二肽基肽 IV	100	<1
Api m 6		8	1-2
Api m 7	CUB丝氨酸蛋白酶	39	?
Api m 8	羧酸酯酶	70	?
Api m 9	丝氨酸羧基肽酶	60	?
Api m 10	Icarapin变体2, 富含糖类	50-	<1
Api m 11	主要的蜂王浆蛋白	50 (去糖基形式)	?
Api m 12	卵黄蛋白原	200	?
胡蜂毒液过敏原			
Ves v 1	磷脂酶 A1*	34	6-14
Ves v 2	透明质酸酶*	28	1-3
Ves v 3	二肽基肽IV	100	?
Ves v 5	抗原5*	23	5-10
Ves v 6	卵黄蛋白原	200	?

(IUIS Allergen Nomenclature Sub-Committee. www.allergen.org). Major allergens are indicated by an asterix (*)

某种过敏原致敏) 与或轻或重的过敏症状相关, 因此可以用来评估发生过敏反应的风险, 而毒液导致的过敏反应产生某种毒液特异性IgE的临床相关性并不明确。单一毒液过敏原sIgE的检测对于提高体外诊断的灵敏度和特异性非常重要。利用重组过敏原进行诊断则可以提高毒液中过敏原sIgE检测结果的准确性。

对于昆虫毒液过敏的诊断还有一个问题, 尽管某些患者由单一过敏原致敏, 其过敏原检测的结果却可能呈双阳性。双阳性的原因可能是真正的双重过敏原致敏, 或者蜜蜂和黄胡蜂毒液过敏原混

合物产生交叉反应性, 再或者在很多动植物中广泛存在具有交叉反应性的糖基抗原决定簇。但是这些糖基抗原决定簇并不是过敏原, 因此不含有糖基抗原决定簇的过敏原混合物可提高体外检测的特异性。

重要文献

1. Eberlein B, Krischan L, Darsow U, Ollert M, Ring J. Double positivity to bee and wasp venom: improved diagnostic procedure by recombinant allergen-based IgE testing and

basophil activation test including data about cross-reactive carbohydrate determinants. *J Allergy Clin Immunol* 2012;**130**:155-161.

2. Vos B, Köhler J, Müller S, Stretz E, Ruëff F, Jakob T. Spiking venom with rVes v 5 improves sensitivity of IgE detection in patients with allergy to *Vespula* venom. *J Allergy Clin Immunol* 2013;**131**:1225-1227.

3. Seismann H, Blank S, Braren I, Greunke K, Cifuentes L, Grunwald T, et al. Dissecting cross-reactivity in hymenoptera venom allergy by circumvention of alpha-1,3-core fucosylation. *Mol Immunol* 2010;**47**:799-808.

3k

新出现的过敏原

Karin Hoffmann-Sommergruber

Medical University of Vienna

Vienna, Austria

近年来我们对于过敏原的鉴别及定性做了大量研究。具有交叉反应性的过敏原范畴的测定和过敏原列表的建立使得过敏原的体外诊断方法已经被革新。最吸引人的是鉴别标记过敏原：倾向于导致严重过敏症状的过敏原与一般只引发轻微过敏症状的过敏原。

只有一小部分的蛋白表现过敏原性，占到所有已知蛋白家族的 2%。根据过敏原相关的资料分析，动物性食物过敏原中主要的蛋白家族是原肌球蛋白、小清蛋白和酪蛋白。醇溶谷蛋白、cupins和抑制蛋白 10 则是最重要的植物性食物过敏原蛋白家族（表 1）。

动物性食物过敏原

原肌球蛋白是高度保守的真核蛋白，其典型的卷曲螺旋结构可调节肌肉的收缩功能。在脊椎动物门中已鉴别出具有过敏原性的原肌球蛋白，在甲壳纲动物和软体动物中以及在尘螨和蟑螂的吸入性过敏原中都具有很高的交叉反应性。

小清蛋白有一个与钙离子相结合的EF-hand（含5个亮氨酸拉链结构域）结构域，因此可参与钙离子相关的信号转导或钙离子运输。这类过敏原是从鱼和两栖动物中发现的，而不是高等脊椎动物。

酪蛋白存在于哺乳动物的乳汁中的主要异质性蛋白，其具有无规

要点

- 只有一小部分的已知蛋白表现过敏原性
- 过敏原列表有助于提高过敏原的体外诊断水平
- 尽管某些过敏原只诱导轻微症状，其他过敏原则经常与严重的过敏症状相关（标记过敏原）。
- 基于环境中的过敏原暴露和饮食习惯的差异，不同患者群体中的IgE识别模式也不同

则螺旋结构。他们也可与钙离子相结合，在哺乳动物中的交叉反应性很强。

目前认为在过敏性疾病中，糖类致敏的临床意义不大。但最近在肉类致敏中发现了针对 α -半乳糖抗原表位的过敏反应。单克隆抗体的使用确实会诱发这些过敏事件。这表明如果发生新的或者意料之外的过敏反应类型可考虑是交替的过敏原暴露所致。

植物性食物过敏原

非特异性脂运输蛋白(LTP)和2S白蛋白属于醇溶谷蛋白超家族。两种蛋白都具有耐高温和酶解的刚性三维结构。非特异性脂运输蛋白参与植物的防御性反应，存在于各种水果、坚果和花粉中。2S白蛋白是种子的储藏蛋白，它与cupin超家族中的其他蛋白是种子和坚果中的重要过敏原，通常引发严重的过敏症状。同样参与植物防御性反应的抑制蛋白 10 存在于植物性食物和花粉中，通常引

发轻微的口腔过敏症状，但是在大豆致敏中可引发严重的过敏症状。

综上所述，已发现大量可辅助进行特异性体外诊断的过敏原分子。分析这些过敏原的物理化学结构尤其是三维结构有助于理解其蛋白稳定性、产生交叉反应的范畴以及热处理或酶解对其致敏性的影响。

重要文献

1. Radauer C, Bublin M, Wagner S, Mari A, Breiteneder H. Allergens are distributed into few protein families and possess a restricted number of biochemical functions. *J Allergy Clin Immunol* 2008;**121**:847-852.
2. Hoffmann-Sommergruber K, Mills ENC. Food allergen protein families and their structural characteristics and application in component-resolved diagnosis: new data from

表 1

简述3种最重要的植物和动物食物过敏原蛋白家族

蛋白超家族	蛋白家族	生物功能	分子量 (kDa)	过敏原来源	结构
动物性食物过敏原					
	原肌球蛋白	肌肉收缩	36-38	甲壳类、软体动物	 PDB: 1C1G
	小清蛋白	Ca ²⁺ 结合	12	鱼、两栖类	 PDB: 1B8R
	酪蛋白	Ca ²⁺ 结合	20-30	哺乳类牛奶	无
植物性食物过敏原					
醇溶谷蛋白超家族	2S白蛋白	种子物质储藏	15-17	花生、坚果、种子	 PDB: 1PNB
	ns-LTP	植物防御	7-9	植物性食物	 PDB: 2B5S
Cupin超家族	7/8S球蛋白	种子物质储藏	150-190	豆类、坚果、种子	 PDB: 3SMH
	11S球蛋白	种子物质储藏	60	豆类、坚果、种子	 PDB: 3FZ3
	PR10	植物防御	17	植物性食物	 PDB: 2BKO

(ns-LTP - 非特异性脂质转移蛋白; PR10 - 病程相关蛋白家族 10; 结构来源于 *pdb* 数据库)

the EuroPrevall project. *Anal Bioanal Chem* 2009;395:25-35.

- Ballmer-Weber B, Hoffmann-Sommergruber K. Molecular diagnosis of fruit and vegetable allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011;3:229-235.
- Alessandri S, Sancho A, Vieths S, Mills CE, Wal JM, Shewry PR, Rigby N, Hoffmann-Sommergruber K. High-throughput NMR assessment of the tertiary structure of food allergens. *PLoS One* 2012;7:e39785.

31

草花粉过敏原与地理因素

Jeroen Buters

Technical University Munich and Helmholtz Center
Munich, Germany

花粉过敏是最常见的I型过敏反应，其发病率比屋尘螨导致的过敏反应更高。近二十年来花粉过敏的发病率一直在上升且没有停止的趋势。

花粉这一天然产物因地理位置差异或气候变化表现很强的多变性，因此对当年的花粉团（花粉量）进行简单预测也不可能仅凭借长年累积的经验，而需要花粉监控网络的投入使用。

地理因素和花粉暴露

目前全球范围内的花粉监控网络数量还非常少（图1）。另外，美国使用旋转杆取样器进行花粉采样，而欧洲最常用的方法是“花粉陷阱”（Hirst-type pollen traps），因此很难对两个洲的花粉暴露进行定量比较。

但是，整个欧洲也出现类似的结果，其各个区域的花粉暴露差异很大。根据20年的一个平均值，几乎所有区域都以桦木花粉为主，且其花粉暴露是草花粉的两倍多。不同区域中的花粉量差距也达到10倍（图2）。

气候变化可影响花粉季的起始时间以及早开花种（春季开花）的花粉暴露强度。不同年份的花粉暴露具有很强的多变性，因此很难预测气候变化对花粉量的影响。只有几个地区报道过桦木花粉季的延长。某地区花粉暴露程度主要取决于短期内的天气，因

要点

- 不同地区的草花粉暴露存在差异
- 不同地区的等量橄榄花粉所释放的 Ole e 1 过敏原数量可相差12倍，桦木花粉释放的 Bet v 1则相差10倍，而草花粉释放的 Phl p 5 过敏原数量变异程度更高
- 花粉过敏原的释放效能不只受地理因素影响，不同年份的释放量也有差异
- 花粉过敏原释放效能取决于授粉前一周同时发生的两个竞争性成熟事件：花药发育和花粉成熟

此现场监测对于当地花粉暴露的测定非常必要。

地理因素和花粉的效能

花粉是天然产物，因此就像酒或草莓，他们的“质量”取决于当地的气候条件，而不同地区的气候差异很大。在不同年份、地点甚至不同日期，每个花粉所释放的过敏原数量也相当多变。一个欧盟的项目(www.hialine.eu) 用标准方法分析了橄榄、桦木和草花粉的过敏原释放效能。整个欧洲不同区域的橄榄花粉效能可相差12倍，桦木花粉的效能则相差10倍，而草花粉的效能变异程度更高。另外，橄榄和桦木花粉的效能大小取决于其释放的动因，过敏原释放效能是由当地的天气决定，并不是花粉检测的地点。在德国监测到3倍梯度变化的桦木

花粉效能，南方比北方的过敏原释放效能更高。同时，西班牙橄榄花粉的释放效能比葡萄牙多了5倍。

花粉的效能差异取决于授粉前一周同时发生的两个竞争性成熟事件：授粉前一周内花粉中从零起始表达高水平的过敏原蛋白（Bet v 1的成熟）；另外花药也同步发育成熟并在天气适宜时释放花粉。因此恶劣的天气可使花药开放延迟的同时过敏原蛋白成熟期延长，从而导致更高的过敏原释放效能。

结论

目前已调查的气传性过敏原有桦木、橄榄和草花粉过敏原，也包括猫、狗和马过敏原，研究发现同一物种的过敏原释放量相差至少10倍。我们希望其他物种的过

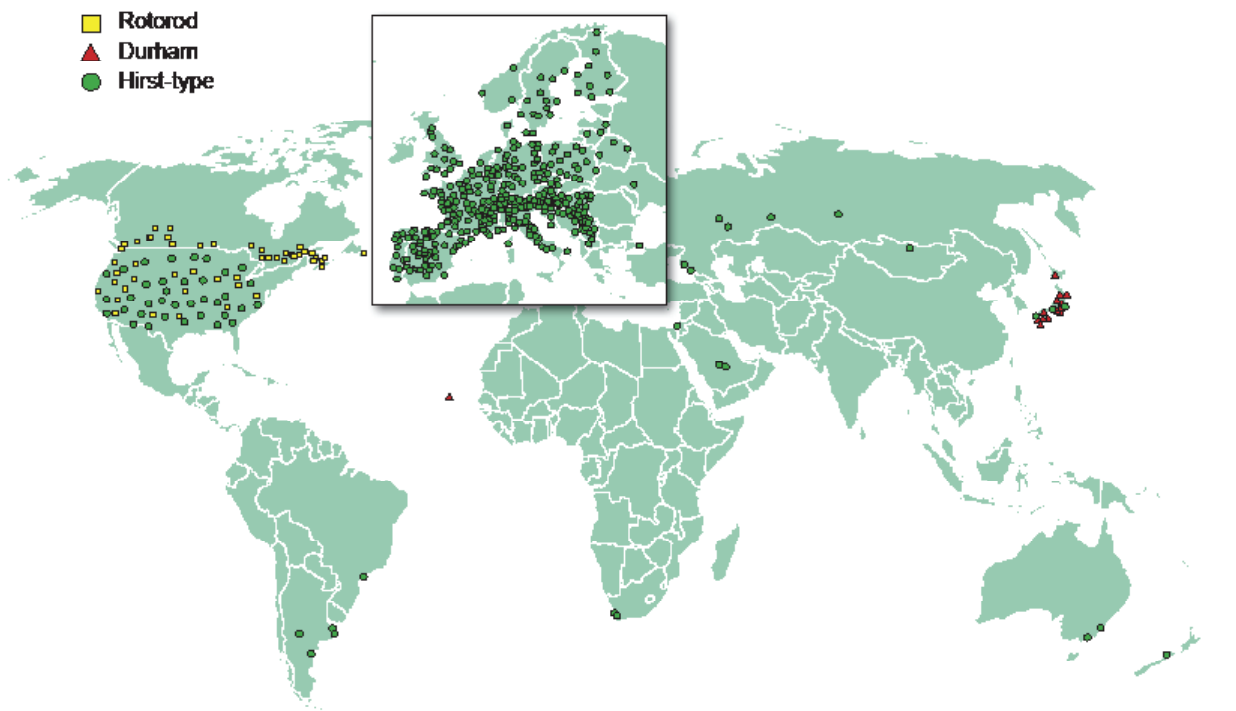


Figure 1 Pollen monitoring networks across the world. Current pollen monitoring sites running for more than 6 years. Three different types of pollen counters are in use worldwide: Rotorod, Durham and Hirst-type traps. This makes pollen counts difficult to compare. Data from Europe were provided by U. Berger, European Aerobiology Network (EAN), Medical University Vienna, from USA by Jerome Schultz (AAAAI), from Russia by E. Severova, from Japan by R. Kishikawa, from South Africa by D. Byrman, from Israel by A. Eshel, from Saudi Arabia by H. Syed, from Azores by Rui Brandao, from Canada by F. Coates and from Australia by Janet Davies. For some countries data was not available.

敏原释放规律也同样如此。

重要文献

1. Langen U, Schmitz R, Steppuhn H. [Prevalence of allergic diseases in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013;**56**:698-706.
2. Haahtela T, Holgate S, Akdis C. The

biodiversity hypothesis and allergic disease: world allergy organization position statement. *WAO Journal* 2013;**6**:3.

3. Smith M, Jäger S, Berge U, Sikoparija B, Hallsdottir M, Sauline I et al. Geographic and temporal variations in pollen exposure across Europe. *Allergy*, In press 2014.
4. Buters JTM, Thibaudon M, Smith M, Kennedy R, Rantio-Lehtimäki A, Albertini R, et al. Release of Bet v 1 from birch pollen from 5 European countries. Results from the HIALINE study. *Atmos Environ* 2012;**55**:496-505.
5. Galan C, Antunes C, Brandao R, Torres C, Garcia-Mozo H, Caeiro E, et al. Airborne olive pollen counts are not representative of exposure to the major olive allergen Ole e 1. *Allergy* 2013;**68**:809-812.

6. Buters JTM, Kasche A, Weichenmeier I, Schober W, Klaus S, Traidl-Hoffmann C, et al. Year-to-Year Variation in Release of Bet v 1 Allergen from Birch Pollen: Evidence for Geographical Differences between West and South Germany. *Int Arch Allergy Immunol* 2008;**145**:122-130.
7. Buters JTM, Weichenmeier I, Ochs S, Pusch G, Kreyling W, Boere AJ, et al. The allergen Bet v 1 in fractions of ambient air deviates from birch pollen counts. *Allergy* 2010;**65**:850-858.



Figure 2 Pollen distribution and pollen potency across Europe. Size of the circles represents quantitative differences in the pollen index, colors represent different pollen species (families). Bar graphs represent the amount of allergen released per pollen (potency) for the indicated locations.

4

过敏反应的发病机制

Cezmi A. Akdis

Swiss Institute of Allergy and Asthma Research, University of Zürich
Davos, Switzerland

免疫系统的器官和组织之间形成一个交互的网络，其产生的每一个“决定”都依赖于组织细胞、传染性病原体、共生细菌以及几乎所有环境中的致病原所传递的信号。过敏性疾病的免疫学机制分为两个阶段：首先是致敏阶段，然后是效应阶段，记忆性T细胞、B细胞应答并生成IgE，产生与哮喘、特应性皮炎和过敏性鼻炎的组织炎症、损伤、重塑及慢性病变等相关的效应功能。不同的疾病内源型表现不同的主导的分子发病机制、生物标记，对生物制剂的疗效反应也不同。

在致敏阶段，在过敏性疾病的产生过程中，效应 Th2 细胞产生 IL-4, IL-5 和 IL-13。IL-4 和 IL-13 诱导B细胞中免疫球蛋白重链的类型转换和过敏原特异性IgE的生成（图1）。固有淋巴细胞（ILC2）也可以提供 Th2 细胞因子。过敏原特异性IgE与嗜碱性粒细胞或肥大细胞表面高亲和力的FcεRI结合使患者致敏。在效应阶段，再次接触过敏原导致嗜碱性粒细胞或肥大细胞表面的IgE-FcεRI复合物产生交联，细胞被激活后释放炎症介质并即时引发超敏反应。

上皮屏障功能受损 在哮喘患者的肺支气管上皮细胞、慢性鼻窦炎患者的鼻窦组织上皮细胞以及特应性皮炎患者的角质上皮中很常见。最近的研究表明在这些疾病中，组织完整性被破坏可使过敏

要点

- 记忆性 T 细胞、B 细胞的应答起始和IgE的产生代表过敏反应处于致敏阶段
- IL-4 和 IL-13 对于 B 细胞中IgE的类别转换以及过敏原特异性的IgE产生非常必要
- 过敏原特异性的 IgE 与嗜碱性粒细胞或肥大细胞表面的 FcεRI (IgE-FcεRI complexes) 产生交联后使细胞激活并释放炎症介质进而介导超敏反应
- 趋化因子形成的网络可调控靶器官中效应 T 细胞、B 细胞和嗜酸性粒细胞的渗透
- 在鼠模型以及人鼻部的息肉组织中发现II型天然淋巴细胞在嗜酸性粒细胞介导的炎症反应中发挥作用
- 已经有强有力的证据支持 B 细胞和 T 调节细胞相关的过敏原耐受机制
- 哮喘、慢性鼻窦炎和特应性皮炎患者的黏膜上皮细胞有损伤现象
- 不同的疾病内源型，其主导的分子发病机制、生物标记以及对生物制剂的疗效反应也不同

原、细菌毒素及其他致病颗粒通过皮肤、支气管和鼻窦上皮渗透入机体，进而激活免疫系统并导致这些部位的慢性炎症。上皮细胞被激活以及IL-25、IL-31、IL-33和胸腺基质淋巴生成素（TSLP）的释放有助于固有淋巴细胞和T细胞的2型反应（图2）。这些细胞因子可促使过敏原特异性的IgE生成、嗜酸性粒细胞增多以及内皮细胞间隙增大，从而招募炎症细胞到炎症部位、产生黏液并促使平滑肌处于收缩状态。

固有淋巴细胞（ILCs）的发现改

变了我们的对于T细胞是免疫过程中分泌细胞因子的主要效应细胞这一认识，同时使我们意识到完全被忽略的天然免疫细胞这一效应细胞因子来源。尤其是II型 ILCs在鼠模型中被发现具有类似于Th2细胞的功能，促进Th2型的炎症反应。在过敏性哮喘和特应性皮炎中，Th1细胞同样可通过促使上皮细胞的凋亡有效促进过敏性疾病效应阶段的免疫应答。

在近年来，诱导免疫耐受已成为过敏性疾病防治策略的首要目标。过敏原耐受可定义为建立起

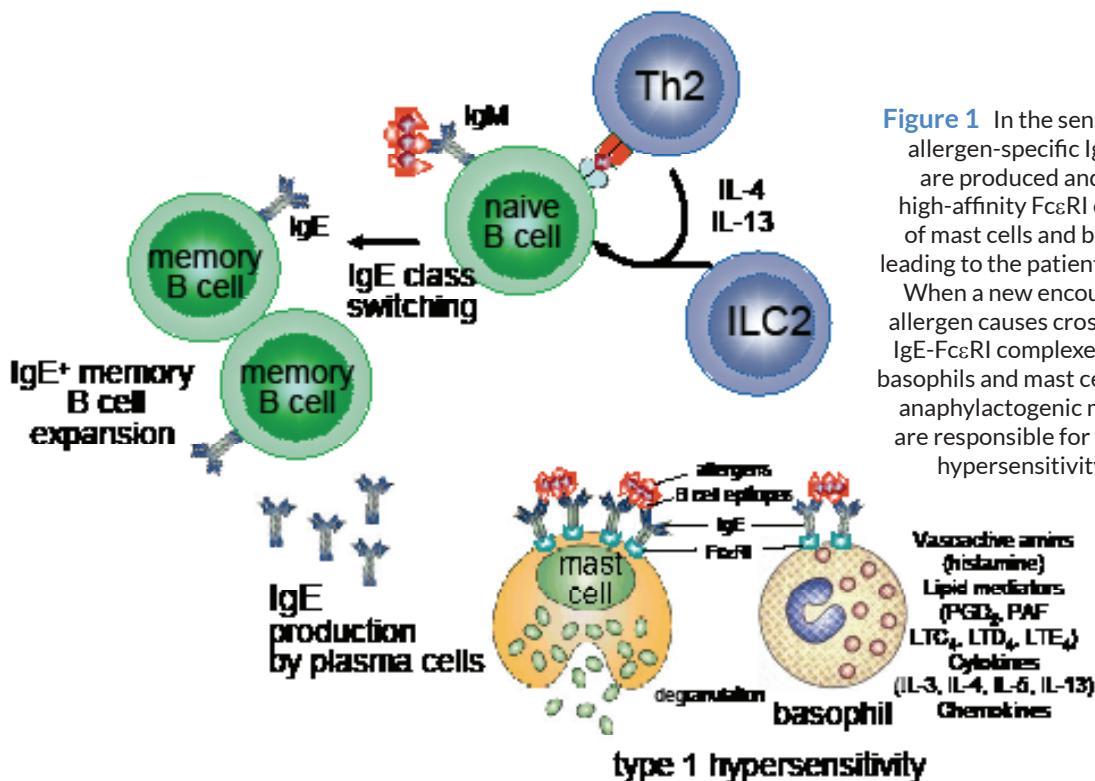
表 1

过敏性炎症中细胞和分子变化

- 在皮肤和受影响的黏膜组织的上皮屏障缺陷
- 上皮细胞的活化诱导前炎症因子与趋化因子的产生并促进Th2应答: TNF- α , IL-13, IL-25, IL-31, IL-33, TSLP
- 释放趋化因子并募集Th2细胞和嗜酸性粒细胞
- 在AD和哮喘中, 上皮细胞凋亡并脱落: IFN- γ , TNF- α , IL-32
- 二型固有淋巴细胞应答: IL5, IL13
- Th2应答: IL-4, IL-5, IL-13
- 嗜酸性粒细胞增多: IL-5, IL-25, IL-33
- 局部和全身性IgE产生: IL-4, IL-13
- 在肥大细胞和嗜碱性粒细胞表面IgE受体Fc ϵ RI的联合及其降解
- 在哮喘中, 平滑肌肌成纤维细胞活化, 支气管高敏性: IL-4, IL-9, IL-13, IL-25, IL-33
- 慢性炎症中血管再生: VEGF, IL-32
- 迁移炎症细胞的存活与再生, 并与其它组织细胞和炎症细胞相互作用: IL-2, IL-4
- 活化其它效应T细胞, 如Th9, Th17 and Th22细胞, 并促进黏液生成, 组织炎症和再生

对过敏原的长期临床耐受从而诱导机体应答的免疫学改变, 如过敏原特异性的记忆性T细胞、B细胞的应答, 肥大细胞和嗜碱性粒细胞的激活阈值被提高从而不再诱发过敏症状(图3)。T调节细胞、B调节细胞以及IgE阻断性的IgG4同种型抗体的产生在免疫耐受形成过程中发挥重要作用。高剂量过敏原暴露的养蜂人和猫主人(不产生过敏)、过敏原特异性免疫治疗后的患者或者随年龄增长其过敏性疾病逐渐消失的个体中都存在与免疫耐受相似的分

Figure 1 In the sensitization phase allergen-specific IgE antibodies are produced and bind to the high-affinity Fc ϵ RI on the surface of mast cells and basophils, thus leading to the patient's sensitization. When a new encounter with the allergen causes cross-linking of the IgE-Fc ϵ RI complexes on sensitized basophils and mast cells, they release anaphylactogenic mediators that are responsible for the immediate hypersensitivity reaction.



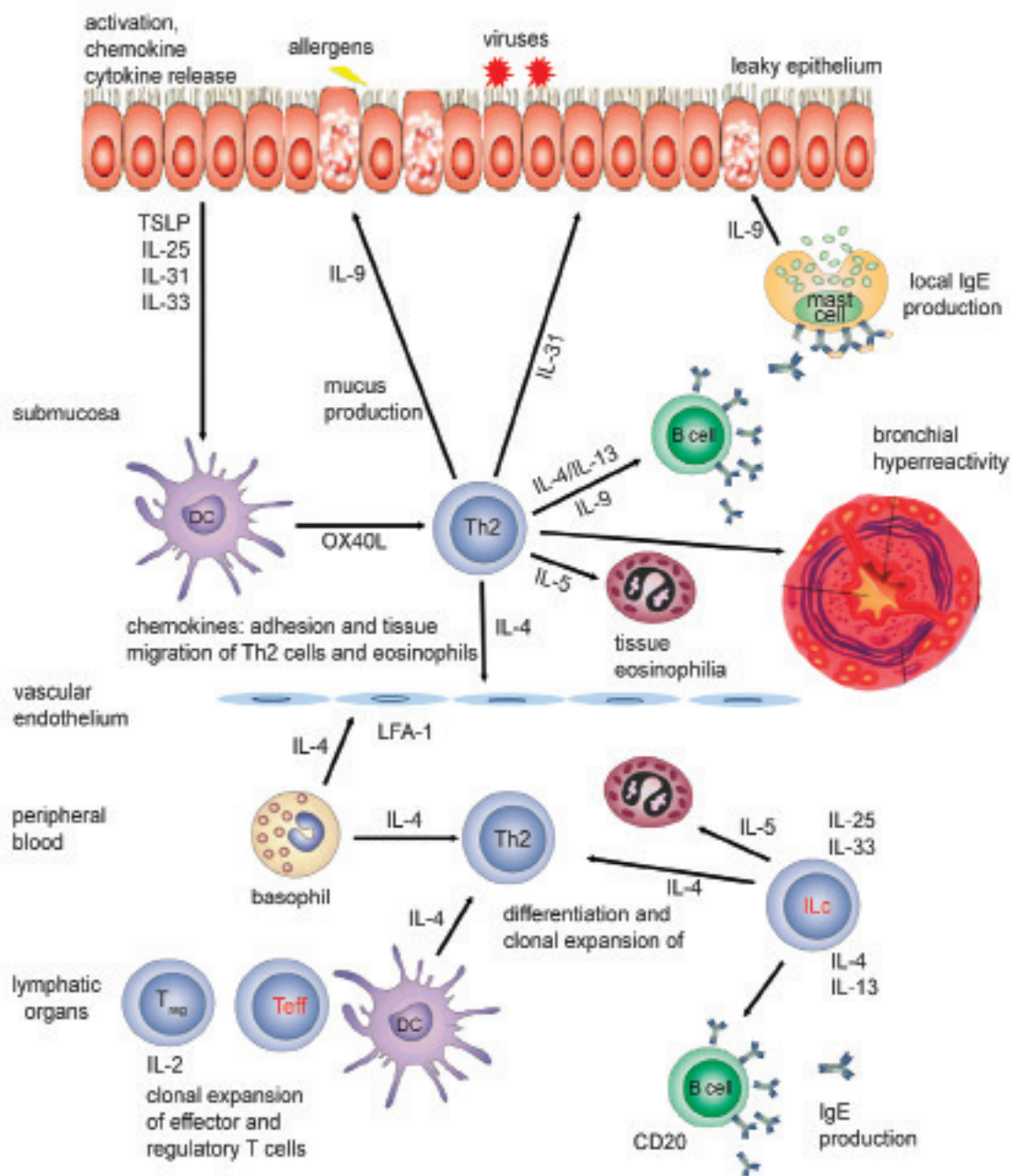
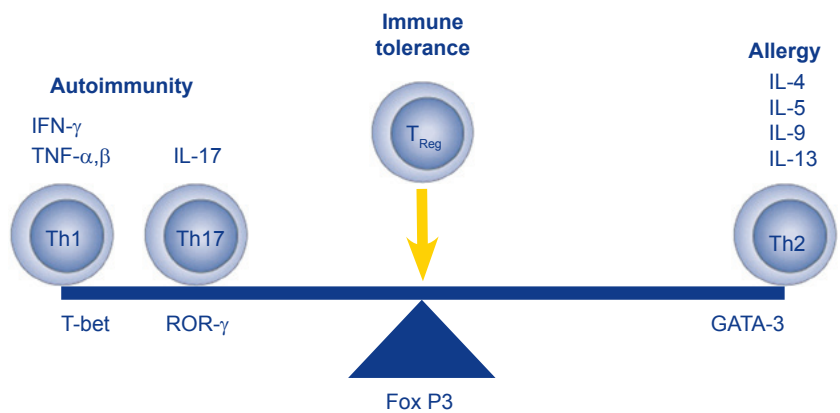


Figure 2 Pathogenic mechanisms in allergic inflammation. Epithelial leakiness and activation and their proinflammatory cytokines and chemokines (TNF- α , IL-13, TSLP, IL-31, IL-33) production induces inflammation and contributes to Th2 response. Highly activated epithelial cells undergo apoptosis and shedding takes place. Chemokines are essential players for the recruitment of inflammatory cells, which is followed by survival and reactivation of migrating inflammatory cells and their interaction with resident tissue cells and other inflammatory cells. Innate lymphoid cells (ILC2) play a role in T and B cell activation and recruitment and are early providers of Th2 and T cell recruitment cytokines. Th2 type of an immune environment is characterized by IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, IL-25, IL-33 production coming from Th2 cells and tissue cells. Eosinophilia is induced by IL-5, IL-25, IL-33. Local and systemic IgE production takes place in allergic patients with the involvement of IL-4, IL-13. Other effector T cell subsets, such as Th9, Th17 and Th22 cells also play partial roles in inflammation, mucus production and tissue healing. Smooth muscle, myofibroblasts activation and bronchial hyperreactivity is related to IL-4, IL-9, IL-13, IL-25, IL-33. Several chemokines, and arachidonic acid pathway molecules and other small molecules play roles in the inflammatory cell recruitment and further augmentation of the inflammatory cascades.



	Th1	Treg	Th2
转录因子	T-bet	FoxP3	GATA-3
主要功能	迟发型超敏反应, 巨噬细胞活化依赖的B细胞辅助/抑制	Th1与Th2细胞抑制 巨噬细胞抑制 树突状细胞抑制 外周耐受抑制	伴随IgE高表达的慢性嗜酸性炎症
有益角色	慢性胞内感染: 利曼病、麻风病、病毒感染	免疫治疗 移植 自身免疫 过敏/哮喘 怀孕	关节炎 自身免疫 寄生虫感染 怀孕

Figure 3 Concept development in T cell tolerance in allergy and autoimmunity. After the discovery of Th1 and Th2 cell subsets in 1986, it was thought that Th1 cells play a role in infections and autoimmunity and Th2 cells in allergic disease. Both subsets were considered to have reciprocal roles in counter regulating each other. After the introduction of Treg cells, it was demonstrated that although there is reciprocal regulation between individual Th cell subsets, Treg cells play a major role in the induction of immune tolerance in allergy, autoimmunity, organ transplantation, cancer, pregnancy, chronic infections.

重要文献

1. Akdis CA. Therapies for allergic inflammation: refining strategies to induce tolerance. *Nat Med* 2012;**18**:736-749.
2. Akdis M, Akdis, AC. Immune Tolerance. In: N Franklin Adkinson Jr BSB, Wesley Burks, William W Busse, Stephen T Holgate, Robert F Lemanske Jr, Robyn E O'Hehir, ed. *Middleton's Allergy*, 8th Edition, 2013.
3. Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: multiple suppressor factors at work in immune tolerance to allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2014;**133**:621-631.
4. Akdis M, Burgler S, Cramer R, Eiwegger T, Fujita H, Gomez E, et al. Interleukins, from 1 to 37, and interferon-gamma: receptors, functions, and roles in diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2011;**127**:701-721.
5. Holgate ST. Innate and adaptive immune responses in asthma. *Nat Med* 2012;**18**:673-683.
6. De Benedetto A, Rafaels NM, McGirt LY, Ivanov AI, Georas SN, Cheadle C, et al. Tight junction defects in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2011;**127**:773-786.
7. Soyka MB, Wawrzyniak P, Eiwegger T, Holzmann D, Treis A, Wanke K, et al. Defective epithelial barrier in chronic rhinosinusitis: The regulation of tight junctions by IFN-gamma and IL-4. *J Allergy Clin Immunol* 2012;**130**:1087-1096.
8. Rebane A, Zimmermann M, Aab A, Baurecht H, Koreck A, Karelson M et al. Mechanisms of IFN-gamma-induced apoptosis of human skin keratinocytes in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012;**129**:1297-1306.
9. Scanlon ST, McKenzie AN. Type 2 innate lymphoid cells: new players in asthma and allergy. *Curr Opin Immunol* 2012;**24**:707-712.

5

过敏反应的固有免疫应答

Michael N. Teng

Richard F. Lockey

University of South Florida
Tampa, USA

在尽管过敏性哮喘、过敏性鼻炎和特应性皮炎的炎症产生机制是Th2细胞活化过度所致，对于外源物质损害的天然（非特异性）免疫应答是慢性炎症起始的关键激发因素。呼吸道和皮肤上皮细胞感知到外源物质后启动天然免疫应答。上皮细胞通过模式识别受体（PRR）如可溶性受体（凝集素）或表面受体（Toll样受体）识别非特异性的抗原。可溶性的模式识别受体可识别细菌的糖基团并激活下游级联反应从而启动炎症反应的免疫应答。细胞的模式识别受体与病原相关分子模式（PAMPs）之间的相互作用更为常见。尽管Toll样受体与细菌或病毒的产物相结合最为普遍，过敏原同样可与Toll样受体结合（如屋尘螨蛋白Derp2）。过敏原与Toll样受体或其他模式识别受体结合后可诱导干扰素（IFN）、前炎症因子和趋化因子的产生。I型和III型干扰素的产生对于机体的抗病毒应答很重要。病毒感染后，哮喘患者的呼吸道上皮细胞干扰素表达水平下降，这表明干扰素可预防病毒性的哮喘急性加重。上皮细胞的模式识别受体活化后可进一步激活下游的NF- κ B通路，进而诱导一系列前炎症细胞因子和趋化因子（如TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-25、IL-33、TSLP）的产生。

识别过敏原的上皮细胞同样可产生IL-25、IL-33和TSLP（胸腺基质淋巴生成素）（图1）。这些细胞因

要点

- 支气管上皮细胞和皮肤角质细胞在哮喘和特应性皮炎中发挥重要作用
- II型固有淋巴细胞对于哮喘进程非常重要
- 树突状细胞的多种子细胞集合既可诱导炎症产生，又具有抗炎作用
- 上皮细胞、树突状细胞和固有淋巴细胞可分泌前炎细胞因子和趋化因子促使其他炎症细胞到达炎症部位，在过敏性疾病的炎症慢性持续阶段发挥关键作用
- 非特异性的天然免疫是通向适应性（过敏原特异性）免疫应答的桥梁

子在天然免疫和特异性免疫细胞中都具有下游激活效应。同样他们对固有淋巴细胞（ILC2, Neucytes）的作用对于哮喘发病机制很重要。ILC2起源于淋巴祖细胞，并与NK和ROR- γ t固有淋巴细胞相关（图2）。ILC2接受IL-25、IL-33和TSLP刺激后产生高水平的“Th2型”细胞因子（如IL-5、IL-9和IL-13）。这些细胞因子在激活T细胞和B细胞的同时可激活嗜酸性粒细胞（通过IL-5、IL-13）和肥大细胞（通过IL-9）（图1）。另外，IL-13分泌可诱导黏液产生、平滑肌收缩和肺泡巨噬细胞的选择性激活，进而导致IL-33的大量产生。ILC2也分泌双向调节素，尤其是II型固有淋巴细胞可能参与气道重塑。TSLP还可以促进肺部的不成熟树突状细胞向能够递呈抗原给

T细胞的成熟树突状细胞递转变。然后这些由过敏原激活的树突状细胞负责启动呼吸道过敏性疾病的获得性免疫应答。

综上所述，天然免疫在诱发哮喘方面发挥了重要作用。模式识别受体对外源物质的识别导致ILC2细胞以及树突状细胞的激活，继而由ILC2细胞产生Th2型细胞因子，而树突状细胞激活过敏原特异性的CD4+T细胞应答，这些对于哮喘的发生非常必要。

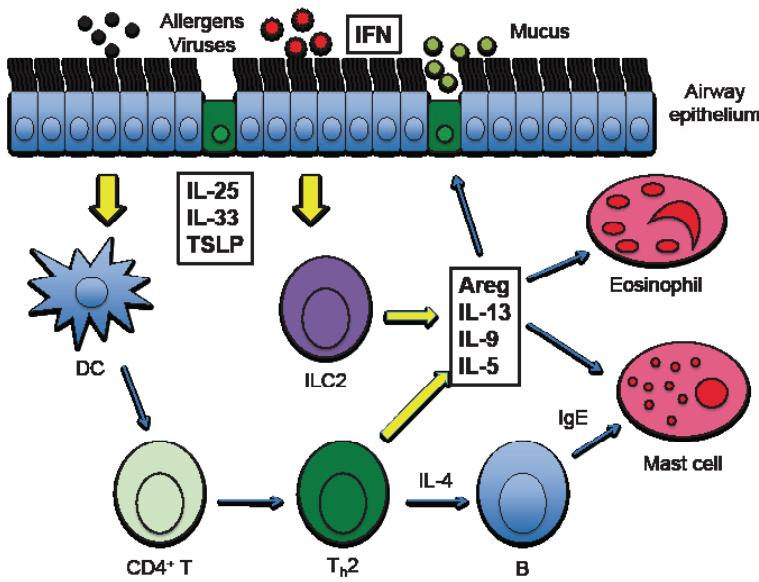


Figure 1 Innate immune response in asthma. Exposure to allergens or viruses induces innate immune responses in airway epithelial cells. Viral infection induces type I and type III interferon (IFN) responses. Epithelial cells also secrete IL-25, IL-33, and TSLP, which activate type 2 innate lymphoid cells (ILC2) and dendritic cells (DC). ILC2 cells produce “Th2-like” cytokines (e.g., IL-5, IL-9, and IL-13). These cytokines then activate eosinophils, mast cells, and goblet cells to cause disease. ILC2 also produce amphiregulin (Areg) to induce airway remodeling. Activated DC traffic to lymphoid organs to initiate T cell responses to the allergens/viruses to further disease pathogenesis. Adapted from ref. 3.

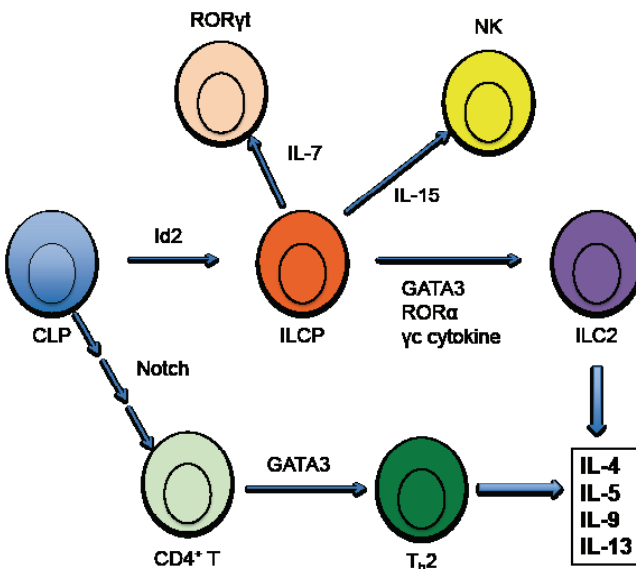


Figure 2 Differentiation of ILC2 cells. ILC precursors (ILCP) are derived from the common lymphoid progenitor (CLP) cells in an Id2-dependent process. ILCP are further differentiated into ROR γ t, NK, and ILC2 cells through the activities of transcription factors (GATA3, ROR α) and cytokines (IL-7, IL-15). CLP cells also differentiate into Th2 cells through thymic maturation. ILC2 and Th2 cells secrete an overlapping set of cytokines. Adapted from ref. 3.

重要文献

1. Deckers J, Branco Madeira F, Hammad H. Innate immune cells in asthma. *Trends Immunol* 2013;34:540-547.
2. Hirota JA, Knight DA. Human airway epithelial cell innate immunity: relevance to asthma. *Curr Op Immunol* 2012;24:740-746.
3. Licona-Limon P, Kim LK, Palm MW, Flavell RA. Th2, allergy and group 2 innate lymphoid cells. *Nat Immunol* 2013;14:536-542.
4. Minnicozzi M, Sawyer RT, Fenton MJ. Innate immunity in allergic disease. *Immunol Rev* 2011;242:106-127.
5. Vercelli D, Gozdz J, von Mutius E. Innate lymphoid cells in asthma: when innate immunity comes in a Th2 flavor. *Curr Op Allergy Clin Immunol* 2014;14:29-34.

6

树突状细胞

Bart N. Lambrecht
Gent University
Gent, Belgium

对于过敏原的获得性免疫应答包括两种：体液免疫（由 B 细胞产生 IgE）和细胞免疫（CD4+ 和 CD8+ T 细胞通过组织相容性复合物 I 类分子和相容性复合物 II 类分子识别过敏原产生应答）。在诱导获得性免疫应答之前，环境或食物中的过敏原必须穿过机体的自然屏障（皮肤、黏膜）并且与在淋巴结中循环的免疫细胞产生接触。树突状细胞是一种与黏膜表面的过敏原直接接触的一线免疫细胞。在肺、肠和皮肤部位，树突状细胞停留在上皮细胞基底膜外侧，可将触角穿过上皮屏障收集腔内的过敏原（图1）。

树突状细胞在摄取抗原后转移到黏膜下层将抗原递呈给未分化的 T 细胞，导致抗原特异性 T 细胞的分化、增殖（图2）。树突状细胞到

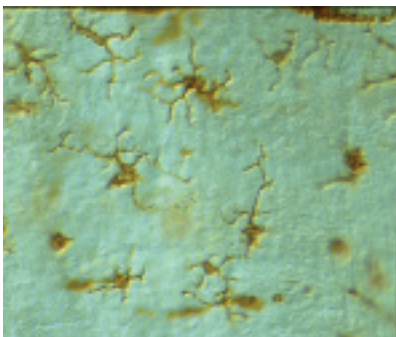


Figure 1 Dendritic cells across the epithelial barrier.

要点

- 树突状细胞是一种与黏膜表面的过敏原直接接触的一线免疫细胞，他们还可以将触角穿过上皮屏障收集腔内的过敏原
- 树突状细胞把在淋巴结发现的抗原类型报告给未分化的 T 细胞，从而诱导 CD4+ T 细胞分化和 CD8+ T 细胞激活，继而某些抗原信息被传递给 B 细胞
- 肺支气管与皮肤部位的树突状细胞可分泌趋化因子吸引其他炎症细胞到炎症部位，因此在过敏性疾病的炎症慢性持续期发挥重要作用
- 阐明树突状细胞诱导和维持 Th2 细胞免疫应答的机制将为过敏性疾病的靶向治疗提供新的选择性靶点

达黏膜下层后，将在外周淋巴中发现的抗原类型报告给 T 细胞，从而诱导 CD4+ T 细胞分化和 CD8+ T 细胞激活，继而某些抗原信息被传递给 B 细胞（图3）。

屋尘螨过敏原暴露的小鼠模型中，其肺部的树突状细胞足以诱导由 Th2 细胞主导的尘螨过敏免疫应答，同时也是起始此应答必不可少的。肺支气管与皮肤部位的树突状细胞可分泌趋化因子吸引其他炎症细胞到炎症部位，因此在过敏性疾病的炎症慢性持续期也发挥重要作用（图2）。另外，过敏原特异性的 IgE 和 IgG1 分别通过刺激 Fc ϵ RI 和 Fc γ RIII，将过敏原靶向至树突状细胞，进一步提高 Th2 细胞的免疫应答水平。在致

敏阶段和激发阶段（效应阶段），树突状细胞都与相邻的上皮细胞紧密联系。上皮细胞表面的模式识别受体如 Toll 样受体 4 和蛋白酶激活受体被过敏原激活后，即产生细胞因子和趋化因子招募树突状细胞并刺激树突状细胞诱导 Th2 细胞的免疫应答。上皮细胞与其他天然免疫细胞同样可产生内源性的预警信号如尿酸、ATP 和高迁移性的 Box1 蛋白组（HM-GB1），对于树突状细胞的信号转导具有同样的效应。

在特应性皮炎、过敏性鼻炎和哮喘患者的炎症组织中，伴随 IgE 水平上升，活化的树突状细胞数量升高。靶向树突状细胞在过敏反应中的功能会产生一个治疗途

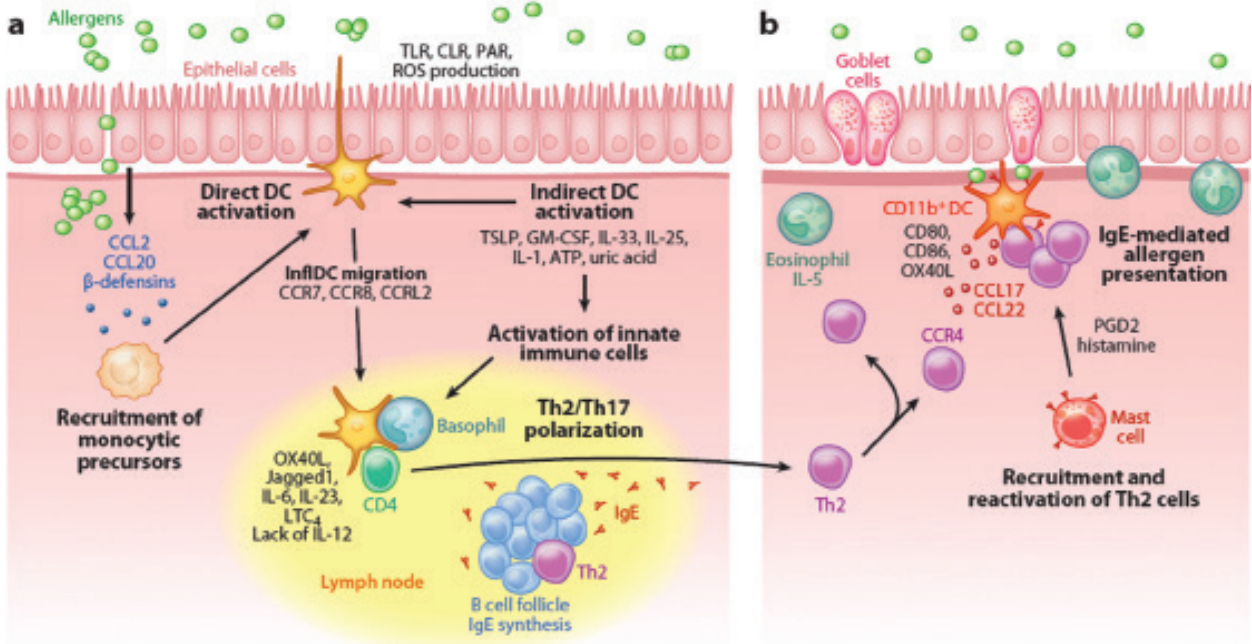


Figure 2 Role of dendritic cells in inflammation and T-cell polarisation.

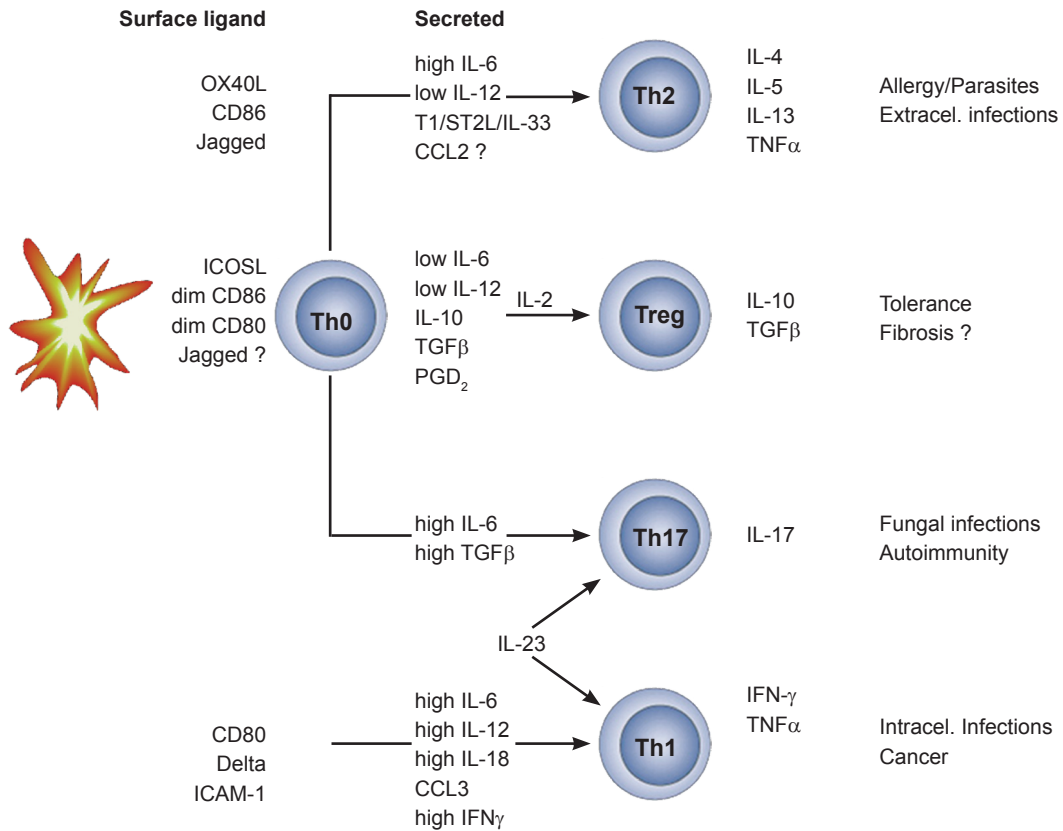


Figure 3 Factors that affect T-cell differentiation.

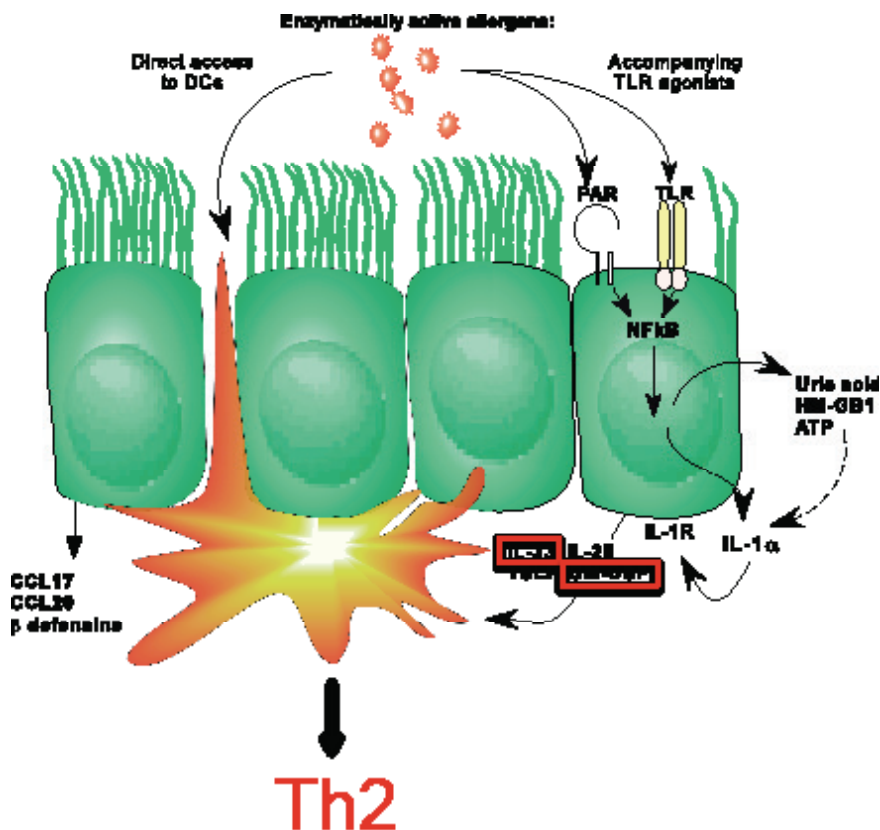


Figure 4 The interaction of dendritic cells and epithelial cells drives the inflammatory process.

径。但是，完全消除树突状细胞的功能同样会引起免疫缺陷，因此更重要的是选择性地阐明树突状细胞诱导和维持Th2细胞免疫应答的机制并找到过敏性疾病治疗的新靶点。

重要文献

1. Lambrecht BN, Hammad H. Lung dendritic cells in respiratory viral infection and asthma : from protection to immunopathology *Ann Rev Immunol* 2012;**30**:243-270.
2. Plantinga M, Guilliams M, Vanheerswynghels M, Deswarte K, Branco-Madeira F, Toussaint W et al. Conventional and monocyte-derived CD11b(+) dendritic cells initiate and maintain T helper 2 cell-mediated immunity to house dust mite allergen. *Immunity* 2013;**38**:322-335.
3. Lambrecht BN, Hammad H. The airway epithelium in asthma. *Nat Med* 2012;**18**:684-692.
4. Hammad H, Chieppa M, Perros F, Willart MA, Germain RN, Lambrecht BN. House dust mite allergen induces asthma via Toll-like receptor 4 triggering of airway structural cells. *Nat Med* 2009;**15**:410-416.
5. Kool M, Willart MA, van Nimwegen M, Bergen I, Pouliot P, Virchow JC et al. An unexpected role for uric acid as an inducer of T helper 2 cell immunity to inhaled antigens and inflammatory mediator of allergic asthma. *Immunity* 2011;**34**:527-540.

7

自然杀伤细胞与自然杀伤性 T 细胞

Günnur Deniz
Istanbul University
Istanbul, Turkey

除了病理机制的异质性，目前对哮喘的认识主要基于以Th2细胞样的免疫应答相关的分子细胞亚组以及嗜酸性粒细胞增多。此外，过敏性哮喘可能与天然T淋巴细胞依赖的免疫应答相关。前文中已提到，几种不同的天然淋巴细胞包括天然杀伤细胞、 $\gamma\delta$ T细胞以及CD1限制的NK1细胞与呼吸道免疫应答的调节相关。

NK细胞是天然淋巴细胞，也是对抗细菌病毒感染以及肿瘤的第一线防御。呼吸道是许多重要过敏原进入机体的主要途径，NK细胞对外源感染的快速反应表明他们在对抗急性肺部感染中发挥重要作用。对于NK细胞子细胞集的新认识与他们在过敏性疾病中可能发挥的作用，如促进过敏原特异性Th1与Th2细胞的产生以及IgE生成的诱导或抑制等相一致。类似于Th1与Th2细胞的子细胞集，存在于体内或体外的人NK细胞有不同的细胞因子分泌模式，例如有的NK细胞分泌IFN- γ ，而其他类型的NK细胞则不分泌（图1）。分泌IFN- γ 的NK子细胞集具有典型的Th1样细胞因子分泌模式，而不分泌IFN- γ 的NK子细胞集则产生IL-4、IL-5和IL-13。这些结果表明NK细胞的效应子细胞集在人体中循环并产生不同的细胞因子表达谱，因此可能具有不同的炎症特性。另外，有报道表明相比普通人，过敏性鼻炎患者体内的NK细胞比例更高且细

要点

- 自然杀伤 (NK) 细胞可分泌多种细胞因子或与细胞直接接触，从而表现其潜在的调节功能即调节天然和获得性免疫应答并维持免疫平衡
- NK细胞可产生类似于T辅助细胞的子细胞集，如NK1细胞、NK2细胞和NK调节细胞
- 理解过敏性疾病的发病机制对于催生相应的防治策略十分必要
- 对于NK细胞的子细胞集的新发现进一步支持他们在过敏性疾病中可能发挥的作用

胞毒性更强，分泌IL-4和IL-13的NK细胞平均比例显著更高，然而分泌IFN- γ 的NK细胞比例并不低。NK细胞在天然免疫和免疫应答起始方面发挥重要作用，其不同的细胞因子分泌模式对于改变细胞因子内环境以及诱导T细胞分化偏移可能会产生重要影响。

自然杀伤性T细胞(NK-T)是一种独特的CD1d限制性T细胞，它具有NK细胞的表面标记分子(marker)。NK-T可能在哮喘发病中发挥重要作用。过敏性哮喘患者的肺支气管灌洗液中的免疫细胞以不变NK细胞和非组织相容性复合物II类分子限制性的CD4+T细胞为主。尽管CD1d限制性的T细胞参与哮喘表型的调节，他们并不是哮喘反应的关键驱动因素而是仅发挥某种作用。

重要文献

1. Scanlon ST, McKenzie AN. Type 2 innate lymphoid cells: new players in asthma and allergy. *Curr Opin Immunol* 2012;24:707-712.
2. Pichavant M, Matangkasombut P, Dekruyff RH, Umetsu DT. Natural killer T cells regulate the development of asthma. *Expert Rev Clin Immunol* 2009;5:251-260.
3. Mesdaghi M, Vodjani M, Salehi E, Hadjati J, Sarrafnejad A, Bidad K et al. Natural killer cells in allergic rhinitis patients and nonatopic controls. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;153:234-238.
4. Deniz G, Erten G, Küçüksezer UC, Kocacik D, Karagiannidis C, Aktas E

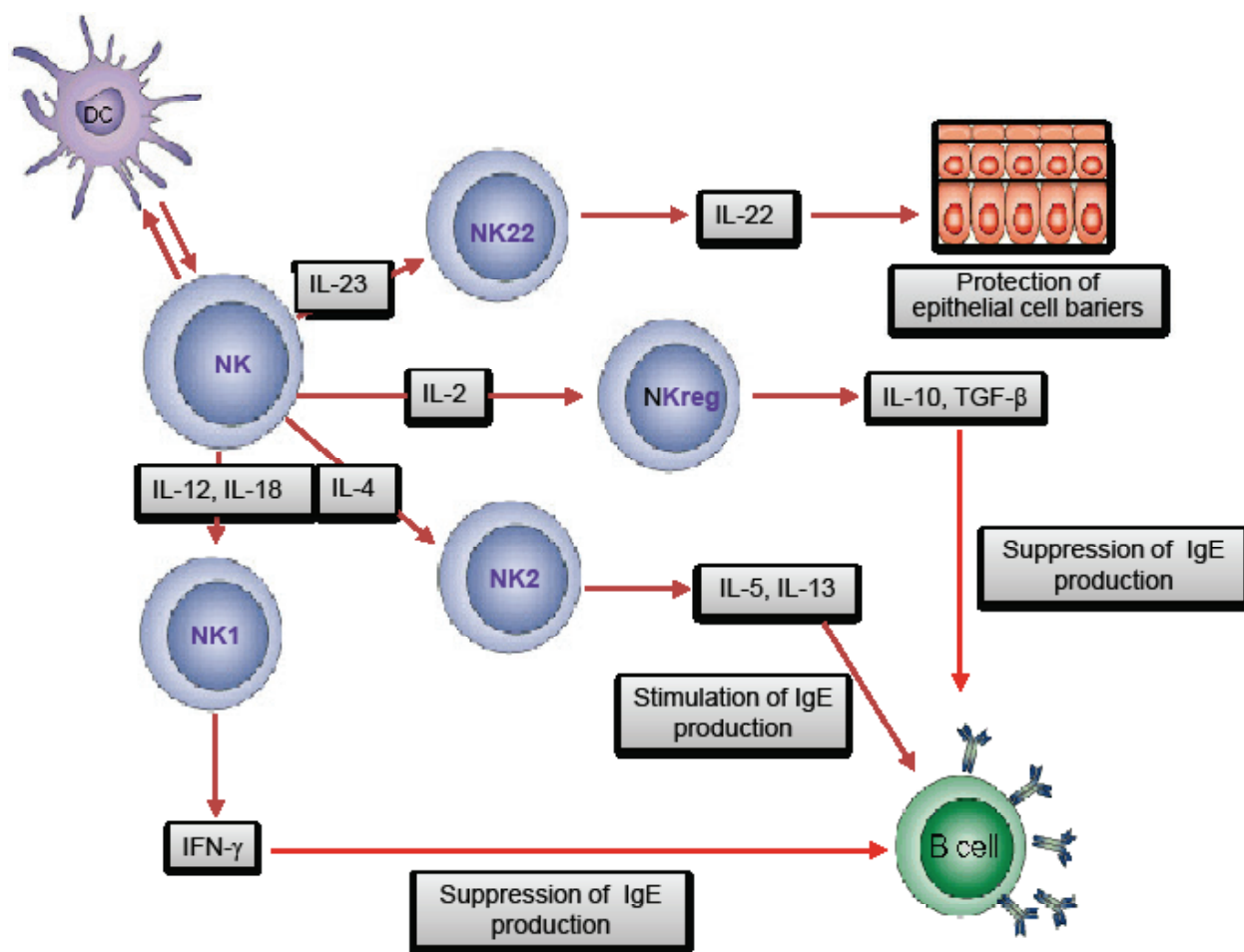


Figure 1 NK cells are divided into four different subsets according to their cytokine secretion. NK cells have been detected in close contact to dendritic cells. NK cells grown in IL-12 and IL-18 (NK1) produce IFN- γ and inhibit IgE production, whereas NK cells grown in IL-4 (NK2) produce IL-5 and IL-13 and stimulate IgE production. NK reg cells produce IL-10 and TGF- β and suppress IgE production. IL-22 secreting NK22 subset might have a role in the protection of epithelial cell barriers. (Reprinted from *J Allergy Clin Immunol*, 132/3, Deniz G, van de Veen W, Akdis M. Natural killer cells in patients with allergic diseases, 527-35, Copyright 2013, with permission from Elsevier.)

et al Regulatory NK cells suppress antigen-specific T cell responses. *J Immunol* 2008;**180**:850-857.

5. Deniz G, van de Veen W, Akdis M. Natural killer cells in patients with allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2013;**132**:527-35.
6. Deniz G, Akdis M, Aktas E, Blaser K, Akdis CA. Human NK1 and NK2 subsets determined by purification of IFN-gamma-secreting and IFN-gamma-nonsecreting NK cells. *Eur J Immunol* 2002;**32**:879-884.

8

固有淋巴细胞

Hirohisa Saito

National Research Institute for Child Health & Development
Tokyo, Japan

定义与发育学

固有淋巴细胞具有淋巴细胞的形态，但缺少依赖于激活基因重组的重排的抗原受体。他们也缺少骨髓干细胞和树突状细胞表面标记分子（分子家族）。按照这些定义，NK细胞和淋巴组织诱导细胞(LTi)也可归入固有淋巴细胞。NK细胞可介导抗病毒或抗肿瘤初始免疫应答，LTi细胞则对于淋巴结的形成非常必要。

固有淋巴细胞可分为三类。对固有淋巴细胞组1(ILC1s)的定义是因为其可释放Th1细胞因子INF- γ ，而不能产生Th2与Th17细胞相关的因子。这些细胞因子的产生是受IL-12与IL-18的影响。受到IL-25、IL-33和胸腺基质淋巴生成素的刺激时，固有淋巴细胞组2(ILC2s)可产生Th2细胞因子IL-5、IL-9和IL-13。当内环境中存在IL-1 β 和IL-23时，固有淋巴细胞组3(ILC3s)会释放Th17细胞因子IL-17与IL-22。一些ILC3s(NCR+ILC3s)表达自然杀伤性激发受体(NCR)NKp46。NCR+ILC3s细胞可分泌IL-22而不是IL-17，NCR-ILC3s细胞则分泌IL-17而不产生IL-22。然而，值得注意的是某些NCR-ILC3s细胞也可以产生IL-22。最新的研究表明固有淋巴细胞起源于在系统发生学上与NK细胞和淋巴组织诱导细胞(LTi)无关的淋巴样祖细胞。

要点

- 固有淋巴细胞具有淋巴细胞的形态，但缺少重新排列的抗原受体以及骨髓干细胞和树突状细胞标记分子
- 固有淋巴细胞起源于淋巴样祖细胞
- 受IL-12与IL-18的影响，固有淋巴细胞组1(ILC1s)释放INF- γ ，而不是Th2与Th17细胞因子
- 受到IL-25、IL-33和胸腺基质淋巴生成素的刺激时，固有淋巴细胞组2(ILC2s)通过释放Th2细胞因子IL-5、IL-9和IL-13在过敏性疾病和嗜酸性粒细胞介导的炎症反应中发挥作用
- 固有淋巴细胞组3(ILC3s)可能通过释放Th17细胞因子IL-17与IL-22在慢性过敏性疾病中发挥作用

固有淋巴细胞在过敏反应中的角色

固有淋巴细胞组2(ILC2s)包括在脂肪相关的淋巴结中发现的Lin-SCA1+天然辅助细胞、Lin-SCA1+II型天然辅助细胞(nuocytes)以及发现于注射IL-25和/或IL-33或感染巴西诺卡菌后的小鼠淋巴结中的Lin-SCA1-II型天然辅助细胞。ILC2s对于抗线虫感染非常重要。尽管Th2细胞是哮喘和过敏反应中II型细胞因子的主要来源，他们也可促进疾病的病理进程，尤其是促使某些发病部位发炎和受损的表皮释放IL-25、IL-33和TSLP。人与小鼠的ILC2s具有相似的特性。另外，人的ILC2s表面有CRTh2(化学引诱物受体-Th2细胞表达的同源分子)

表达。

损害相关分子模式(DAMPs)和(或)病菌相关分子模式(PAMPs)的刺激使特定内源型哮喘患者出现嗜中性细胞介导的炎症，而固有淋巴细胞组3(ILC3s)可通过分泌IL-17诱导巨噬细胞产生IL-1 β 进而在炎症中发挥作用。ILC3s、LTi细胞或Th17细胞都分泌IL-10家族细胞因子IL-22，其在肺支气管或皮肤部位的慢性过敏性炎症中表达增加。IL-22可抑制ILC2s激活的细胞因子、IL-25以及IL-33的产生。

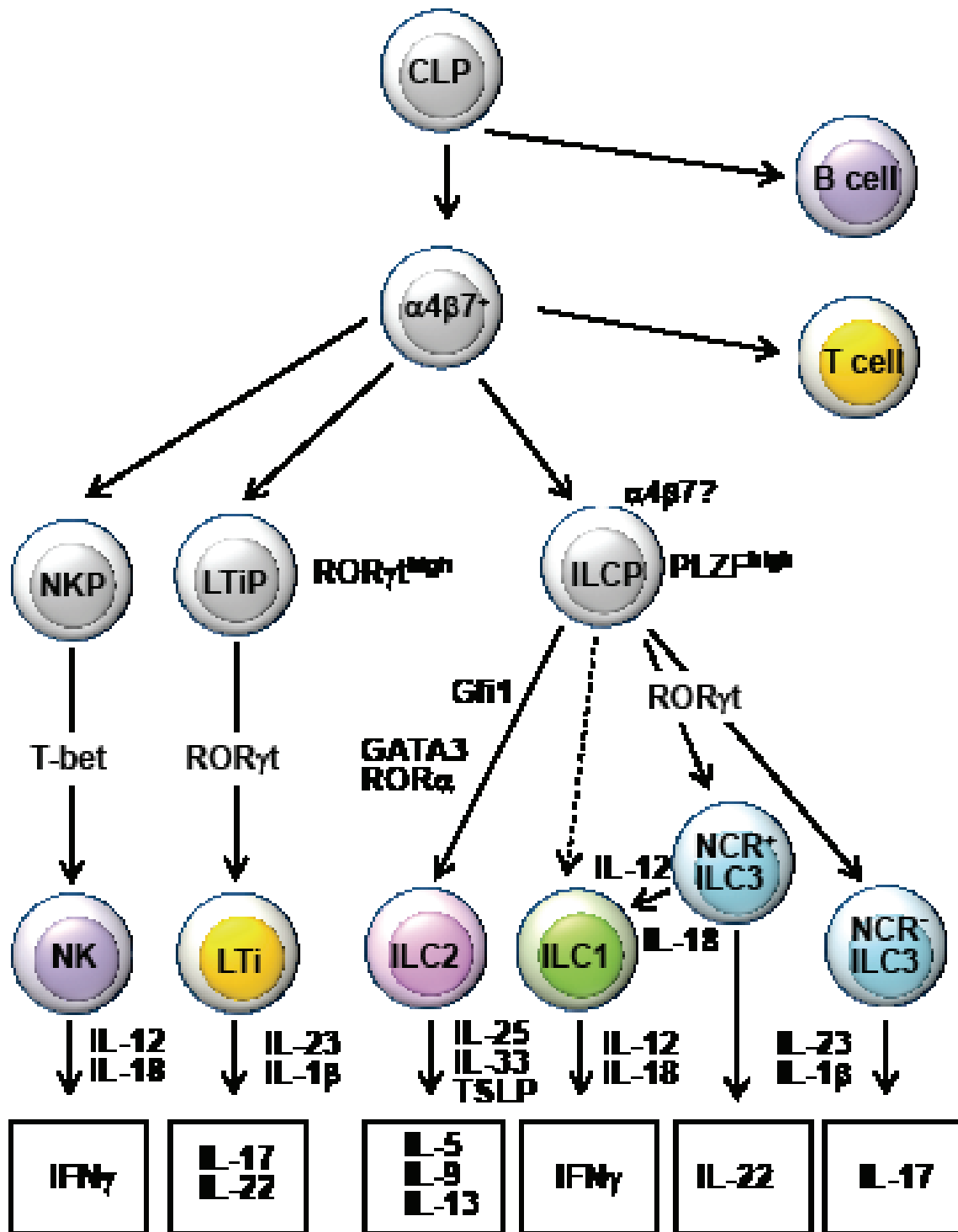


Figure 1 Ontogeny of innate lymphoid cells (ILCs). A committed ILC precursor (ILCP) having a high level of transcriptional factor PLZF (2) can give rise to ILC1s, ILC2s and ILC3s, but not to LTi cells and NK cells, which originate from a $\alpha 4\beta 7^+$ common progenitor shared with the three ILC lineages. Development of ILC2s depends on the transcription factors Gfi1, GATA3 and ROR α . ILC3s require the transcription factor ROR γ t for their development and function. Although NCR $^+$ ILC3s can give rise to ILC1s if stimulated with IL-12 and IL-18, the differentiation pathway of ILC1s is not fully understood yet.

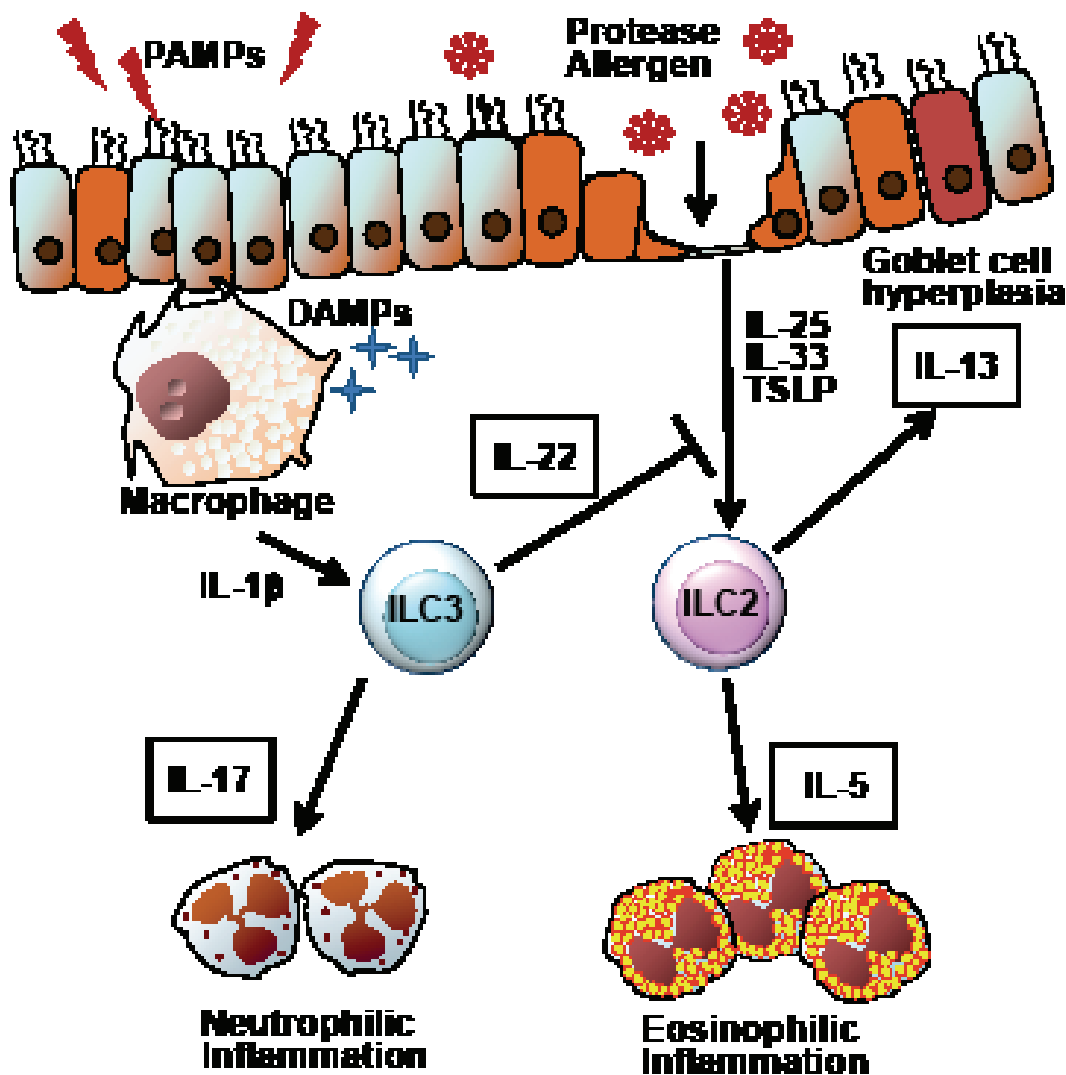


Figure 2 The role of ILCs in allergy. Epithelial tissues can release IL-25, IL-33 and TSLP in response to protease allergens such as house dust mites or papain, DAMPs, PAMPs and TH2 cytokines. In response to the epithelium-derived cytokines ILC2s can release IL-13, which induces inflammation and remodeling (such as goblet cell hyperplasia) in the tissue, and IL-5, which can induce eosinophilic inflammation. ILC3s release IL-17, which can induce neutrophilic inflammation, and IL-22, which inhibits the release of ILC2-activating cytokines.

重要文献

1. Spits H, Artis D, Colonna M, Dieffenbach A, Di Santo JP, Eberl G, et al. Innate lymphoid cells—a proposal for uniform nomenclature. *Nat Rev Immunol* 2013;13:145-149.
2. Constantinides MG, McDonald BD, Verhoef PA, Bendelac A. A committed precursor to innate lymphoid cells. *Nature* 2014 [Epub ahead of print Feb 9] doi: 10.1038/nature13047.
3. Walker JA, Barlow JL, McKenzie AN. Innate lymphoid cells—how did we miss them? *Nat Rev Immunol* 2013;13:75-87.
4. Kim HY, Lee HJ, Chang YJ, Pichavant M, Shore SA, Fitzgerald KA, et al. Interleukin-17-producing innate lymphoid cells and the NLRP3 inflammasome facilitate obesity-associated airway hyperreactivity. *Nat Med* 2014;20:54-61.

9

肥大细胞

Stephen J. Galli
Stanford University
Stanford, USA

什么是肥大细胞？

在肥大细胞遍布于人和其他脊椎动物的各种组织，一般贴近上皮表面（如皮肤、呼吸系统及胃肠道）或靠近血管、神经、平滑肌细胞以及成纤维细胞。其前体细胞产生于骨髓，经由血液循环，到达各组织后发育成熟并生成很多明显的细胞质颗粒（图 1 A和 C）。这些颗粒是对其他细胞产生很强效应的肥大细胞产物（即炎性介质）储存位点，包含了人体多数的组胺、所有的肝素以及多种蛋白酶（表1）。肥大细胞被激活后通过“脱颗粒”释放组胺、肝素和蛋白酶（图 1B 和 D），他们在激活后也可以分泌其他并非储存而是合成的分子介质，包括白三烯、前列腺素、细胞因子、趋化因子以及多肽生长因子（表 1）。过敏性疾病或寄生虫感染发病部位的组织中有肥大细胞数量增多现象。

肥大细胞如何被激活并释放炎性介质？

在肥大细胞表面有几十万种可与 IgE 抗体 Fc 片段相结合的高亲和性受体 (Fc ϵ RI) 表达。每个肥大细胞都可与任何一种源于花粉、食物、尘螨和药物的各种不同过敏原特异性 IgE 相结合。肥大细胞表面任何两个相邻的 IgE 分子由过敏原交联后都可被激活，导致与 IgE 结合的 Fc ϵ RIs 发生聚合，进一步的胞内信号转导最终使肥大细胞

要点

- 分布于各个组织中的肥大细胞本质上是由血液循环中未成熟的前体细胞演化而来
- 肥大细胞是组胺及其他炎性介质的主要来源，这些炎性介质可诱发全身性过敏反应及其他过敏性疾病
- 与肥大细胞表面 Fc ϵ RI (IgE 的 Fc 受体) 结合的 IgE 在识别过敏原后，肥大细胞可在几分钟内被迅速激活并释放炎症介质
- 肥大细胞也可由很多与 IgE 无关的物质激活而释放分子介质
- 肥大细胞在人体对抗动物毒液或寄生虫入侵方面十分有益

释放炎性介质（图 1B 和 D）。除了 IgE，肥大细胞的激活也可由微生物产物、某些神经短肽以及动物毒液中的成分介导（表 2）。

当患者体内存在可识别某种过敏原的 IgE 且再次遇到这种全身性分布的过敏原时，大量的肥大细胞被迅速激活，全身性的过敏反应在几分钟内就会发生。但这种全身性过敏反应在遗传性的缺乏肥大细胞的小鼠中并不会发生或者反应强度明显很弱（即使他们体内有另一种骨髓源的 IgE 结合细胞，即嗜碱性粒细胞），说明肥大细胞是促成这种急性、严重甚至是致命反应的主要因素。通过肥大细胞产物对炎症本身以及炎症部位结构细胞的作用（表 1），IgE 依赖的肥大细胞激活可促

成迟发型过敏反应（过敏原暴露几小时后才产生反应）以及慢性过敏性炎症的特征（如过敏性哮喘）。

肥大细胞有益健康吗，还是只会致病？

从进化的角度看肥大细胞并不是为引发疾病而产生。它的益处包括抵抗寄生虫及其他细菌感染，以及提高对某些动物毒液的先天或获得性免疫力。肥大细胞还可分泌抗炎或免疫抑制性的分子介质，进而对某种天然或获得性免疫应答相关的疾病发生表现出抑制作用。

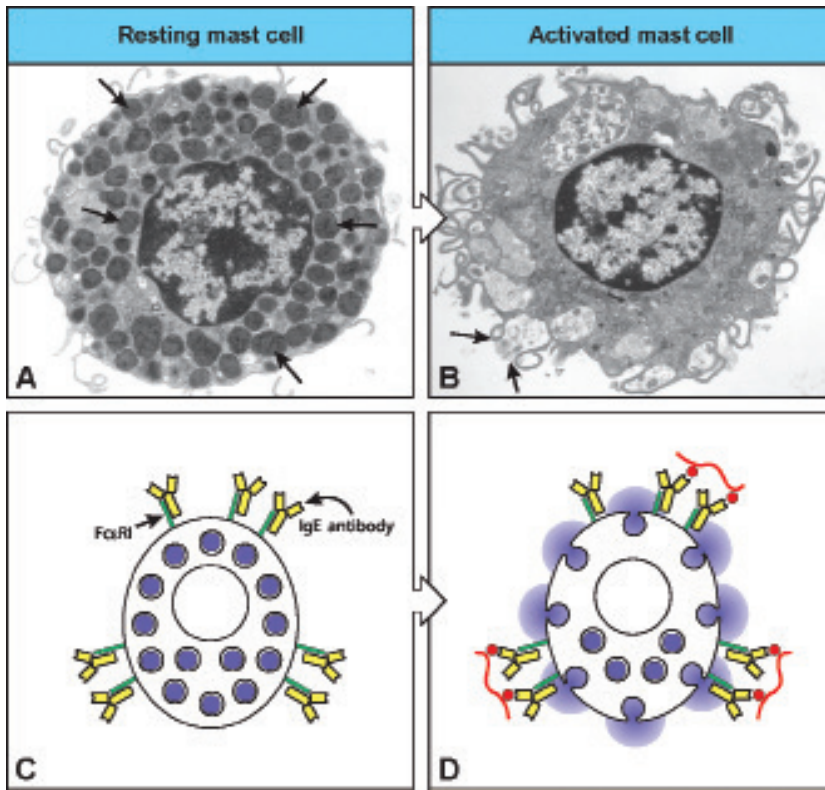


Figure 1 (A, C) A resting mast cell (shown in a transmission electron micrograph in A and as a cartoon in C) contains many cytoplasmic granules (indicated by arrows in A) and has allergen-specific IgE (yellow symbols in C) bound to FcεRI receptors (green symbols in C) on its surface (B, D). When allergen (red symbols in D) is recognized by adjacent IgE antibodies bound to the mast cell's FcεRI receptors, this aggregates the FcεRI on the cell's surface, activating the mast cell to release its granule contents at points where the granules fuse with the plasma membrane (indicated by arrows in a transmission electron micrograph in B and as a cartoon in D). Such activated mast cells also secrete newly synthesized products that are not stored in the granules. (Modified from Fig. 9.44 in Parham P. The Immune System. 3rd edition, Copyright 2009 from The Immune System by Parham. Reproduced by permission of Garland Science/Taylor & Francis LLC. The electron micrographs in A & B are courtesy of Ann M. Dvorak.)

表 1

肥大细胞产物

产物	生物效应*
储存预先形成的颗粒并活化分泌（数分钟内）	<ul style="list-style-type: none"> • 血管通透性和血管扩张增加 • 气道平滑肌收缩 • 引起瘙痒和疼痛 • 影响免疫应答和某些神经的功能
肝素	<ul style="list-style-type: none"> • 抗凝剂 • 储存其他颗粒产物所需
蛋白酶（如类胰蛋白酶、糜蛋白酶、羧肽酶A3）	<ul style="list-style-type: none"> • 降解某种蛋白和多肽，包括动物毒液的成分 • 调节组织重塑 • 转变血管扩张肽I到II（糜酶）
合成与活化分泌（开始几分钟为脂质介质，数小时后延伸为多肽产物）	<ul style="list-style-type: none"> • 调节白血球的迁移和功能 • 增加血管通透性 • 诱导收缩或扩张血管（介质依赖型） • 放松平滑肌（气道、肠胃道） • 增加黏液分泌
细胞因子、趋化因子、多肽生长因子	<ul style="list-style-type: none"> • 许多对其他细胞的影响（白血球和组织结构细胞）能够促进或抑制炎症和/或组织重塑

*此表只列出了肥大细胞产物多种生物效应中的一部分

†其中一些产物以颗粒形式存在，因此在肥大细胞激活后即刻释放到胞外

表 2

肥大细胞活化的机制		
活化机制	发生背景	评论
交联的 IgE 绑定到肥大细胞表面 Fc ε RI 上，并被 IgE 多价抗原识别	全身性过敏反应、过敏性鼻炎、特应性皮炎、过敏性哮喘、某些类型的荨麻疹	肥大细胞的活化取决于接触过敏原的位点，在全身性过敏反应中，抗原会系统性的分布到全身
微生物产物或受损/坏死细胞受体 (Toll 受体或其他模式识别受体) 的产物会引发肥大细胞表面或内部的反应	各种类型的病毒或细菌感染、细胞死亡或细胞受损引发的多种疾病	这些细胞产物接触到肥大细胞可以影响肥大细胞的应答和其他活化通路，如 IgE 和抗原
内源性多肽与肥大细胞表面多肽受体的反应	宿主防御维持健康的多种疾病进程与机制	内源性多肽能够活化某些类型的肥大细胞，包括某些神经肽、内皮素1、补体活化产物
肥大细胞表面识别外源性多肽而引发的反应	有毒的爬行动物的毒液螫入	有些毒素多肽的结构类似于内源性肽也可以激活肥大细胞，当活化肥大细胞降解时会释放蛋白酶，能够降解或降低某些毒液成分中的毒性

* In addition to mechanisms that activate mast cells, certain stimuli can diminish the extent of mast cell activation.

† Mast cells activated by IgE and specific antigen can release many or all of the products listed in Table 1. By contrast, other activation mechanisms can result in the relatively selective release of granule-stored products (e.g., in response to certain peptides) or cytokines, chemokines and growth factors (e.g., in response to certain microbial products).

models for analyzing mast cell functions in vivo. *Trends Immunol* 2012;**33**:613-625.

重要文献

- Galli SJ, Metcalfe DD, Arber DA, Dvorak AM. Basophils and mast cells and their disorders. In: Kauschansky K, Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Prchal JT, eds. *Williams Hematology*, 8th ed. New York: McGraw-Hill Medical, 2010;63:915-932.
- Galli SJ, Tsai M. IgE and mast cells in allergic disease. *Nat Med* 2012;**18**:693-704.
- Reber L, Marichal T, Galli SJ. New models for analyzing mast cell functions in vivo. *Trends Immunol* 2012;**33**:613-625.
- Marichal T, Starkl P, Reber LL, Kalenskikoff J, Oettgen HC, Tsai M, Metz M, Galli SJ. A beneficial role for Immunoglobulin E in host defense against honeybee venom. *Immunity* 2013;**39**:963-975.

10

嗜碱性粒细胞

Hajime Karasuyama

Tokyo Medical and Dental University

Tokyo, Japan

嗜碱性粒细胞是数量最少的粒细胞，只占外周血白细胞的不到1%。Paul Ehrlich在100年前就发现了嗜碱性粒细胞，但很长一段时期内他们功能的重要性仍不为人所知。嗜碱性粒细胞与分布于组织中的肥大细胞具有某些相似特征，包括胞浆中存在嗜碱性颗粒、细胞表面有IgE受体(Fc ϵ RI)表达以及受到各种刺激时同样释放化学介质(表1)。因此，他们经常被误认为是组织中肥大细胞的不重要且数目很少的“近亲”或前体细胞。确实，临床上一直把嗜碱性粒细胞作为难以检测的肥大细胞替代指标，用来对过敏原引发的患者速发型免疫应答进行体外定量。

嗜碱性粒细胞在外周血中循环，而且内环境处于稳态时极少在外周组织中出现，这与肥大细胞恰恰相反。血液循环中的嗜碱性粒细胞半衰期大约是2天，然而外周组织中的肥大细胞可存在数月之久。尽管这些差异表明嗜碱性粒细胞与肥大细胞可能在体内扮演截然不同的角色，但直到最近才发现相关的明确证据。嗜碱性粒细胞参与过敏反应并释放预先合成的组胺、新合成的白三烯C₄和Th₂细胞因子(IL-4与IL-13)。他们在过敏性鼻炎、慢性荨麻疹、特应性皮炎和哮喘等疾病相关的过敏反应中确实可以渗透到发病的组织。然而，在这些反应中嗜酸性粒细胞以压倒性的数量优势

要点

- 嗜碱性粒细胞因数量少且表型与肥大细胞相似，因此在免疫学研究中一直被忽视
- 长期以来学界认为嗜碱性粒细胞只是肥大细胞的一个功能极少且次要的“近亲”，嗜碱性粒细胞可分泌大量Th₂细胞因子(IL-4 and IL-13)这一发现颠覆了此观点
- 嗜碱性粒细胞一般随血液中循环被招募到过敏性鼻炎、慢性荨麻疹、特应性皮炎以及哮喘等多种过敏性疾病的病发部位
- 鼠模型这一分析工具的新进展使嗜碱性粒细胞在多种免疫应答包括过敏反应中的关键性或必要性角色得到了确证

掩盖了嗜碱性粒细胞渗透的重要性，因此仍然不能确定嗜碱性粒细胞在其中扮演重要角色还是肥大细胞的赘余。

嗜碱性粒细胞功能的体内分析工具包括嗜碱性粒细胞缺陷鼠模型的新进展，使其在多种免疫应

答中的关键性或必要性角色得到了确证，比如过敏性疾病(过敏性鼻炎、慢性皮肤过敏性炎症、全身性过敏反应及嗜酸性粒细胞介导的食管炎)、自身免疫性疾病(狼疮性肾炎)、抗寄生虫感染(扁虱或肠道蠕虫)以及天然

表 1

嗜碱性粒细胞与肥大细胞之间的不同

	嗜碱性粒细胞	肥大细胞
产生的地方	骨髓	骨髓
成熟的地方	骨髓	外周组织
局部解剖	外周血	外周组织
寿命	短(数天)	长(数周或数月)
增殖能力	-	+

Basophils in diseases

Allergy

- ❖ Allergic rhinitis
- ❖ Chronic cutaneous allergic inflammation
- ❖ Systemic anaphylaxis
- ❖ Eosinophilic esophagitis
- ❖ etc.

Autoimmunity

- ❖ Lupus nephritis

Basophils in protective immunity

Protection against Ectoparasites

- ❖ Tick infestation

Protection against Endoparasites

- ❖ Helminth infection

Basophils in regulation of immunity

Promotion of Th2 cell differentiation

- ❖ Basophils function as IL-4 producers and antigen-presenting cells

Enhancement of humoral memory response

- ❖ Basophil-derived factors stimulate memory B and T cells

Generation of M2-type macrophage

- ❖ Basophil-derived IL-4 acts on monocytes and macrophages

Figure 1 Previously unappreciated roles of basophils revealed by mouse studies.

免疫与获得性免疫的调节（产生Th2细胞和巨噬细胞、增强体液免疫）等（图1）。与在过敏性疾病患者中观察到的一样，在鼠模型中招募到发病部位的嗜碱性粒细胞比嗜酸性粒细胞少得多，这表明尽管嗜碱性粒细胞数量少，其在过敏性疾病的产生与恶化中同样发挥关键作用。因此嗜酸性粒细胞及其产物可作为过敏性疾病治疗的潜在靶点。

重要文献

1. Karasuyama H, Mukai K, Obata K, Tsujimura Y, Wada T. Nonredundant roles of basophils in immunity. *Annu Rev Immunol* 2011;**29**: 45-69.
2. Falcon, F.H., Knol, E.F., Gibbs, B.F. The role of basophils in the pathogenesis of allergic disease. *Clin Exp Allergy* 2011;**41**:939-947.
3. Schroeder JT. Basophils: emerging roles in the pathogenesis of allergic disease. *Immunol Rev* 2011;**242**:144-160.
4. Siracusa MC, Kim BS, Spergel JM, Artis D. Basophils and allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2013;**132**:789-801.
5. Voehringer D. Protective and pathological roles of mast cells and basophils. *Nat Rev Immunol* 2013;**13**:362-75.

11

嗜酸性粒细胞

Hans-Uwe Simon
University of Bern
Bern, Switzerland

嗜酸性粒细胞是终末分化的一种粒细胞性效应细胞，可产生与存储生物活性分子包括细胞毒性蛋白、脂质介质、趋化性多肽及细胞因子。他们是可调节天然免疫及获得性免疫的多功能细胞（图1）。在IL-3、IL-5与GM-CSF的刺激下，嗜酸性粒细胞在骨髓中产生，成熟后释放到外周血并主要分布在骨髓、脾脏、淋巴结与肝脏等造血器官及淋巴器官中。正常的嗜酸性粒细胞血液浓度为50~500 x 10⁹/L。在包括过敏疾病的多种炎症性反应中都会出现嗜酸性粒细胞增多。目前对于嗜酸性粒细胞相关的疾病分类有几种已发表的提案。过敏性疾病中的嗜酸性粒细胞增多是由分泌IL-5的T细胞介导的。

嗜酸性粒细胞临床观察的重点是其在过敏性疾病发病机制中的可能角色。很多情况下，血液嗜酸性粒细胞数量、嗜酸性粒细胞的组织渗透程度与疾病的严重程度具有相关性。因此在过敏性疾病治疗中减少嗜酸性粒细胞数量通常会显效。更重要的是，痰液中的嗜酸性粒细胞含量可预测哮喘患者抗嗜酸性粒细胞增多的治疗是否成功。例如，基于诱导痰嗜酸性粒细胞的个体化哮喘治疗对于减少哮喘发作是有效的。

对于嗜酸性粒细胞在过敏性疾病发病机制中的准确定位是目前很多研究的主题。有研究表明在哮

要点

- 嗜酸性粒细胞是多功能细胞
- 过敏性疾病中的嗜酸性粒细胞增多由分泌IL-5的T细胞介导
- 嗜酸性粒细胞可通过细胞毒性与纤维化作用导致器官的功能异常
- 特异性的抗嗜酸性粒细胞治疗对哮喘有效

喘中，嗜酸性粒细胞分泌的细胞毒性蛋白与活性氧类可破坏支气管上皮细胞，导致其屏障功能受损。另外，嗜酸性粒细胞可产生白三烯C₄、血小板激活因子等引起支气管收缩的脂质介质。更重要的是，他们释放的细胞因子能够放大Th₂细胞介导的免疫反应。嗜酸性粒细胞缺陷鼠模型中的T细胞招募和黏液生成减少以及气道高反应性降低就表明了嗜酸性粒细胞在实验性哮喘中的作用。

嗜酸性粒细胞在组织修复和重塑的过程中也发挥一定的作用。在过敏性哮喘和嗜酸性粒细胞介导的食管炎患者中，用IL-5抗体进行特异性的抗嗜酸性粒细胞治疗可减少组织的纤维化。在实验性哮喘模型中，嗜酸性粒细胞缺陷鼠的支气管周纤维化也明显减少。因此，嗜酸性粒细胞可通过细胞毒性与纤维化作用导致器官的功

能异常。

重要文献

1. Simon D, Simon HU. Eosinophilic disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2007;**119**:1291-1300.
2. Valent P, Klion AD, Horny HP, Roufosse F, Gotlib J, Weller PF et al. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 2012;**130**:607-612.
3. Radonjic-Hoesli S, Simon HU. Novel targeted therapies for eosinophil-associated diseases and allergy. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 2014;**55**:in press.
4. Rosenberg HF, Dyer KD, Foster PS. Eosinophils: changing perspectives in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2013;**13**:9-22.

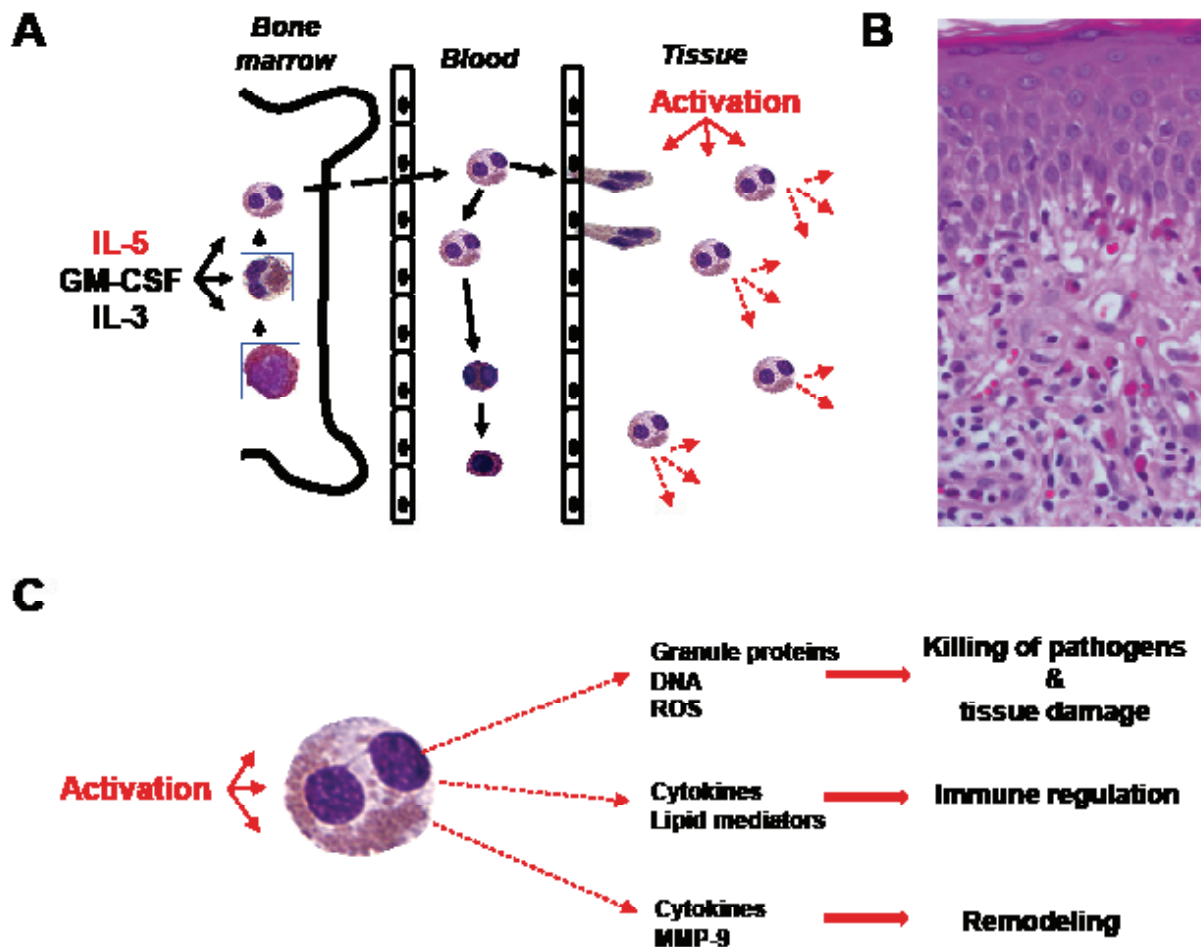


Figure 1 Tissue infiltration and role of eosinophils in diseases. (A) Eosinophils originate from multipotent and lineage-restricted hematopoietic progenitor cells. They mature in the bone marrow under the influence of eosinophilopoietic cytokines (IL-3, IL-5, and GM-CSF). Mature eosinophils are released in the peripheral blood and can infiltrate inflammatory tissues as it occurs in allergic diseases. At sites of inflammation, eosinophils are activated and their apoptosis is delayed (reviewed by Geering B, Stoeckle C, Conus S, Simon HU. Living and dying for inflammation: neutrophils, eosinophils, basophils. Trends Immunol 2013;34:398-409). Under non-inflammatory conditions, eosinophils undergo apoptosis without infiltration of organs outside the hematopoietic and lymphatic systems. (B) An example of eosinophil tissue infiltration: Eosinophil infiltration of the dermis in a patient with drug allergy. The tissue section was stained with hematoxylin and eosin (original magnification x63). (C) Eosinophils are multifunctional cells. Following activation of eosinophils, they release granule proteins and reactive oxygen species (ROS), which are able to kill pathogens, but also tissue cells possibly causing organ dysfunction. Eosinophils additionally release mitochondrial DNA, which forms together with granule proteins eosinophil extracellular traps (reviewed by Simon D, Simon HU, Yousefi S. Extracellular DNA traps in allergic, infectious, and autoimmune diseases. Allergy 2013;68:409-416). By releasing cytokines and lipid mediators, eosinophils are further involved in immune regulation and remodeling events.

12

T 细胞

Carsten B. Schmidt-Weber

Technical University Munich and Helmholtz Center
Munich, Germany

免疫记忆——对于抗细菌病毒感染有利，对过敏性及自身免疫性疾病有害

免疫记忆的产生被假定为进化中的一个关键事件，使得大的生物体将小的生物体淘汰并产生更长寿的生物。但是可记忆病原体这一能力对于生物体也会产生弊端。

过敏反应的一项重要特征是在每个季节都会反复出现。这类似于免疫系统对自身抗原及外界过敏原的抗原决定簇或其他无害结构的记忆。免疫耐受功能异常可导致自身免疫性或过敏性疾病中的错误免疫应答模式。

记忆和免疫耐受都是由可通过表面受体识别免疫原性结构的 T 细胞介导。T 细胞受体具有高度变异性，其变异性是通过编码免疫球蛋白的多种基因片段之间的随机重组而产生。另外，在重组过程中随机插入的核苷酸也进一步提高了 T 细胞受体的多样性。因此 T 细胞受体可广泛识别环境中大部分抗原决定簇。除了具有复杂结构的表面受体，T 细胞的激活和分化需整合来自组织、免疫系统和外部环境的多种信号。抗原递呈细胞（APC）参与到这个整合过程，它可以消化外界过敏原/抗原并通过同样具有高度变异性的表面分子将抗原递呈给 T 细胞。主要组织相容性复合物(MHC)可将抗原被 APC 消化后得到的肽段携

要点

- 过敏性疾病的规律性反复发作与免疫记忆相关
- 过敏症状与 T 细胞尤其是 Th2 细胞的激活有关
- 无症状患者的 T 细胞也会被过敏原激活并可能产生免疫抑制活性介导对过敏原的免疫耐受

带到细胞表面，并传递 T 细胞激活或失活所必须的其他信号。被成功激活的 T 细胞会进一步增殖分化，产生效应 T 细胞和记忆 T 细胞，在免疫应答结束后记忆性 T 细胞将继续存在。这些记忆细胞能够在下一次抗原入侵时快速分裂，再次重现记忆中的免疫应答模式。成功接种对抗某种病原的疫苗可诱导记忆细胞的产生。应用过敏原进行特异性的免疫治疗即脱敏这一过程可能也是由记忆细胞主导。

免疫系统的决策

免疫系统的决策过程是免疫学研究的主题，破解免疫耐受机制的“黑盒子”则是研究的主要意图之一。研究的目的是通过一些公共健康举措阻止免疫耐受功能受损(例如：污染控制、饮食建议)、提高特异性免疫治疗或相似接种策略的疗效并发展新的治疗方式阻止肠道、皮肤及气道的严重组织损伤。T 淋巴细胞分泌的细

胞因子如白介素可反映免疫系统的决策。白介素包括 IL-4、IL-5 和 IL-13 是典型的 Th2 型细胞因子。然而自身免疫或病原激活的 T 细胞通常表达 Th1 (或 Th17) 型细胞因子、IFN- γ 等干扰素分子或 IL-17 等。T 细胞分泌的 IL-4 对于 IgE 生成十分必要，在过敏性疾病诊断方面也是一项参考指标。白介素具有多种功能并可影响 T 细胞对其他免疫细胞与组织细胞的调节作用。对于 T 细胞介导的组织细胞信号转导过程的探索刚刚开始，已经发现 T 细胞可介导组织的病理发生过程如上皮损伤或胶原蛋白沉积 (图 1)。

终止免疫应答

这是免疫系统中非常真实的一面。调节性 T 细胞是其中一个关键性的发现，他们对 Th1、Th2 或 Th17 细胞可表现抑制活性。事实上，健康个体在体外能够表现出免疫激活，这表明存在很多机制调控免疫应答过程以保持其机

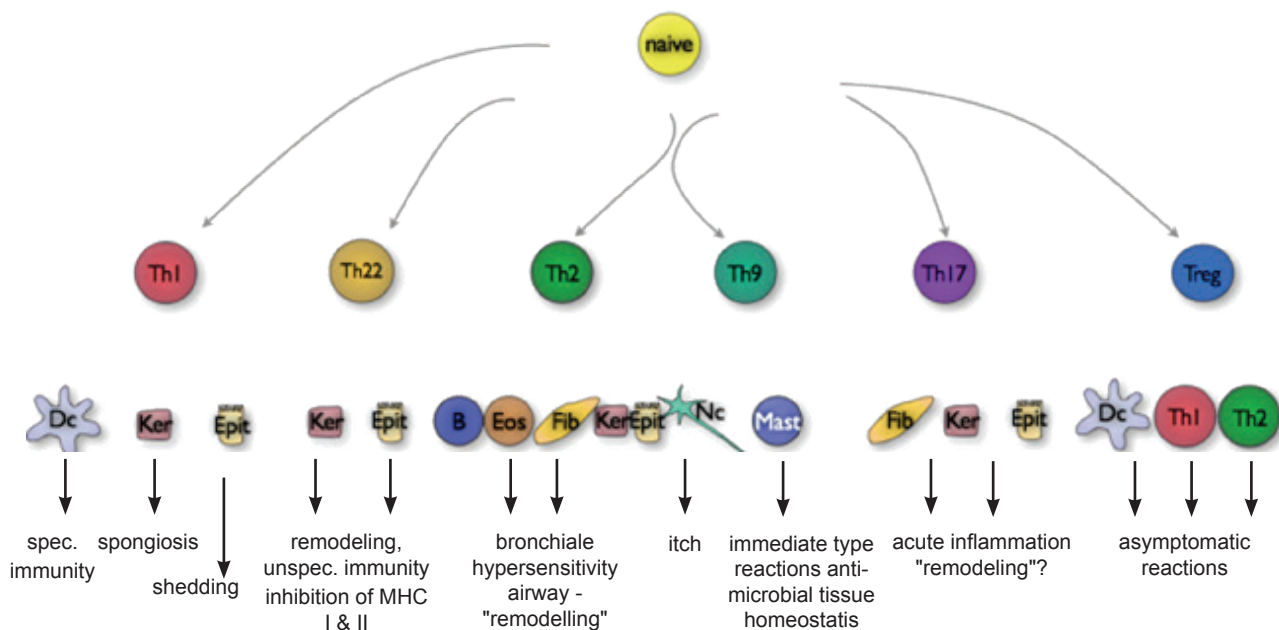


Figure 1 Different T cell phenotypes arise from naïve (resting, not antigen-experienced T cells) upon activation by antigen-presenting cells and by decision cytokines (not shown). The figure highlights a variety of responding cells both of the immune system as well as from non-immune (mesenteric) origin.

体无症状。新的免疫调节性 T 细胞表型被认为不仅可介导抗炎信号，在组织细胞中同样可介导抗炎。一般认为免疫治疗过程中产生调节性 T 细胞 (Treg)，未来的免疫学及新的制药策略研究目标都是进一步认识耐受的分子机制，基于此在抗病原免疫应答中重建免疫耐受并将病原的影响降到最低。

2013;132:446-54 e5.

3. Eyerich S, Onken AT, Weidinger S, Franke A, Nasorri F, Pennino D, et al. Mutual antagonism of T cells causing psoriasis and atopic eczema. *N Engl J Med* 2011;365:231-238.
4. Akdis M, Verhagen J, Taylor A, Karamloo F, Karagiannidis C, Cramer R, et al. Immune responses in healthy and allergic individuals are characterized by a fine balance between allergen-specific T regulatory 1 and T helper 2 cells. *J Exp Med* 2004;199:1567-1575.
5. Pennino D, Bhavsar PK, Effner R, Avitabile S, Venn P, Quaranta M, et al. IL-22 suppresses IFN-gamma-mediated lung inflammation in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:562-570.

重要文献

1. Schmidt-Weber CB, Akdis M, Akdis CA. TH17 cells in the big picture of immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:247-254.
2. Stott B, Lavender P, Lehmann S, Pennino D, Durham S, Schmidt-Weber CB. Human IL-31 is induced by IL-4 and promotes TH2-driven inflammation. *J Allergy Clin Immunol*

13

B 细胞

Azza Abdel-Gadir

Talal Chatila

Harvard Medical School
Boston, USA

B细胞在过敏性疾病中的作用非常关键，它通过分泌过敏原特异性的IgE抗体介导速发的超敏反应并推动过敏性鼻炎、哮喘、特应性皮炎及食物、药物过敏等各种过敏性疾病的病理生理学进程。B细胞的IgE抗体生成必须经历重链可变区域的基因重组即种类转换。CD4+Th2细胞分泌IL-4并表达CD40L促进B细胞的IgE转换及增殖分化。有研究表明，二次暴露抗原后IgE的产生有两种途径。

第一条途径是发生IgE转换的浆细胞通过序列转换（由C γ 1到C ϵ ）从IgG1+前体细胞分化为可产生高亲和性IgE抗体的浆细胞（亲和性成熟）。第二个途径是IgE+B细胞直接分化诱导浆细胞中的主要免疫应答即IgE抗体的应答重现。这两种途径分别对于致病性IgE抗体产生的作用大小还需进一步确定（图1）。

过敏原特异性的IgE水平和全身性过敏反应的易感性之间的关系具有高度可变性，这表明其他因素如IgG对于IgE介导的免疫应答可产生重要影响。对气传过敏原致敏的免疫治疗可刺激特异性IgG1或IgG4的产生，进而抑制IgE与肥大细胞或嗜碱性粒细胞表面的受体Fc ϵ RI结合，从而阻止这些细胞的脱颗粒反应。

最近，可对过度激活的免疫应答产生抑制的B调节细胞引发了大量关注。几个研究小组的研究发

要点

- B细胞通过分泌过敏原特异性的IgE抗体推动各种过敏性疾病的病理生理学进程
- CD4+Th2细胞分泌IL-4并表达CD40L促进B细胞的IgE转换及增殖分化
- 最近的研究发现B调节细胞可对过度激活的免疫应答产生抑制
- B细胞应答的信号通路如何向B调节细胞或IgE生成细胞偏移，对这一调节机制的充分阐释可为相应的治疗干预提供切入点

现B调节细胞减少可导致过敏性疾病的症状加重如产生接触性超敏反应与全身性过敏反应。B调节细胞是一类可分泌负调节因子如IL-10与TGF- β 的B细胞。目前已在血吸虫感染中发现了分泌IL-10的B调节细胞，将这些细胞植入小鼠体内可预防其产生全身性过敏反应。区别于对牛奶过敏的患者，对牛奶耐受的患者在受到牛奶中的抗原酪蛋白刺激时其B调节细胞开始增殖。Akdis及其同事最近发现，在经历过敏原特异性免疫治疗或高剂量毒液暴露的养蜂人中，其免疫抑制性的IL10+ B细胞数量增加。他们发现B细胞在某些特殊情况下转变为可产生IgG4的浆细胞（图2）。因此B细胞应答的信号通路如何向B调节细胞或IgE生成细胞偏移，对这一调节机制的充分阐释可为相应的治疗干

预提供切入点。

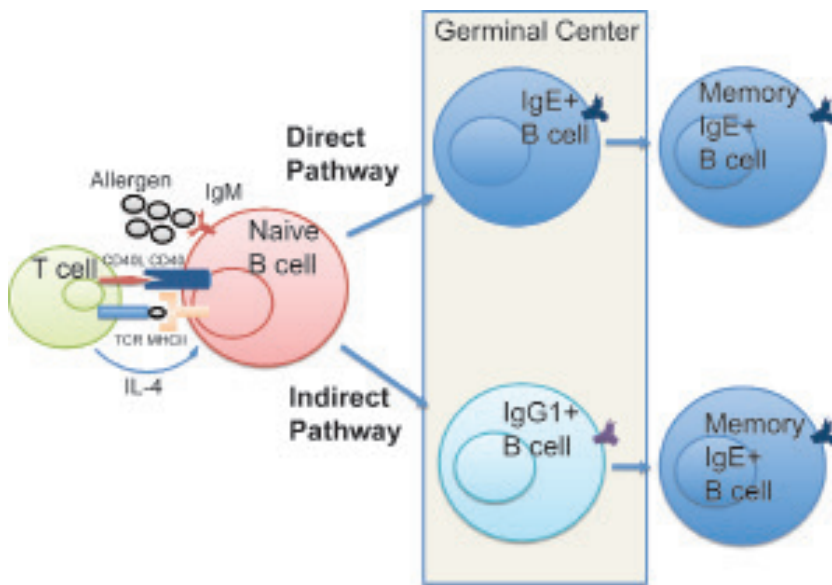


Figure 1 Pathways for the generation of memory B cells. The interaction of Th2 cells with allergen-specific B cells may lead to switching into either IgE+ or IgG1+ memory B cells. The former would differentiate directly to IgE+ plasma cells upon recall responses, while the latter would first undergo switching from C_γ1 to C_ε before further differentiating into plasma cells.

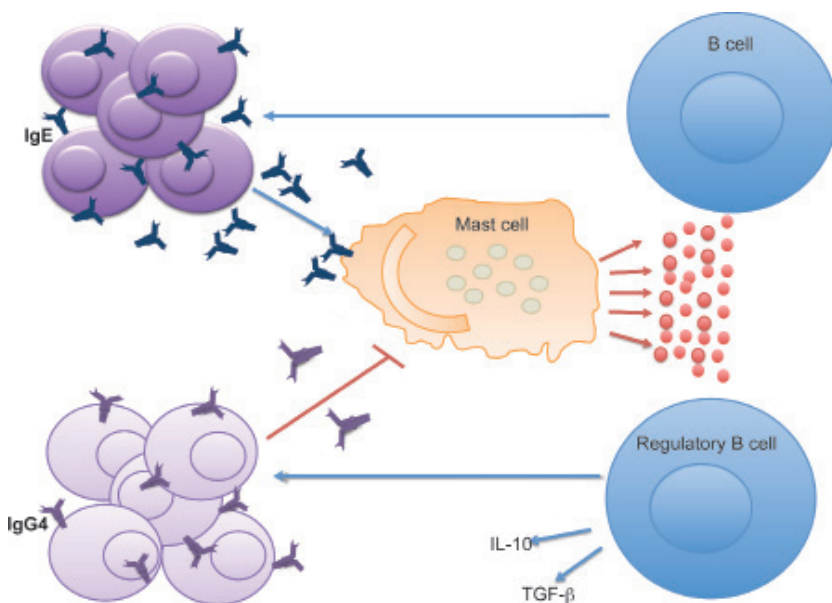


Figure 2 Opposing actions of IgE and IgG4 in allergic responses. Allergen-specific IgG4, generated during immunotherapy, blocks the interaction of allergens to IgE and abrogates IgE-dependent effector responses. Regulatory B cells may promote tolerance by differentiating into allergen-specific IgG4-producing plasma cells.

重要文献

1. Larché M, Akdis CA, Valenta R. Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2006;6:761-771.
2. Xiong H, Dolpady J, Wabl M, Curotto de Lafaille MA, Lafaille JJ. Sequential class switching is required for the generation of high affinity IgE antibodies. *J Exp Med* 2012;209:353-364.
3. Talay O, Yan D, Brightbill HD, Straney EE, Zhou M, Ladi E, et al. IgE+ memory B cells and plasma cells generated through a germinal-center pathway. *Nat Immunol* 2012;13: 396-404.
4. Lee JH, Noh J, Noh G, Choi WS, Cho S, Lee SS. Allergen-specific transforming growth factor- β -producing CD19(+)/CD5(+) regulatory B-cell (Br3) responses in human late eczematous allergic reactions to cow's milk. *J Interferon Cytokine Res* 2011;31: 441-449.
5. Amu S, Saunders SP, Kronenberg M, Mangan NE, Atzberger A, Fallon PG. Regulatory B cells prevent and reverse allergic airway inflammation via FoxP3-positive T regulatory cells in a murine model. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125: 1114-1124.
6. van de Veen W, Stanic B, Yaman G, Wawrzyniak M, Sollner S, Akdis DG, et al. IgG4 production is confined to human IL-10-producing regulatory B cells that suppress antigen-specific immune responses. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1204-1212.

14

过敏性疾病中免疫球蛋白E和其他抗体

Hannah Gould

Yih-Chih Chan

King's College London
London, United Kingdom

免疫球蛋白E (IgE) 是哺乳动物中五种抗体IgM、IgD、IgG、IgA、IgE之一(图1)。另外, IgG包括四种亚型(IgG1-4)、IgA包括两种亚型(IgA1、IgA2)构成了人体总共9种抗体亚型。

每个人都能通过不同的机制产生抗体识别几乎所有潜在的抗原。由骨髓中“VDJ”基因重组和结合核酸变异产生的最初的IgMs是高度多样化的,并在抗原刺激下逐步适应免疫反应中的B细胞。这导致淋巴组织中细胞增殖和生发中心形成。整个过程中,淋巴组织经过了两个步骤:体细胞高频突变(SHM)和类别转换重组(CSR)。体细胞高频突变在抗原结合位点引入了点突变,可能增加或减少抗原亲和力,导致高-亲和力和突变的选择机会增大。CSR替代重链的恒定区,这些恒定区由表达免疫球蛋白基因的VDJ序列在串联排列下游进行编码(图2)。这改变了抗体类别和免疫反应中接触不同效应细胞的方式。另外,生发中心反应也能发生在过敏性疾病的靶器官。

IgE抗体是过敏反应的核心(图3)。他们由IgE-表达型B细胞分化为IgE-分泌型浆细胞进而合成和分泌的。IgEs结合于肥大细胞和抗原递呈细胞诱导的高亲和力IgE受体

要点

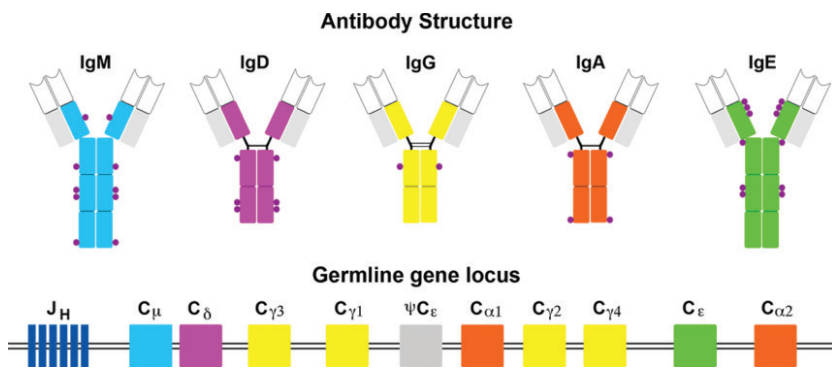
- IgE类抗体是过敏反应的核心
- IgE抗体由抗原-特异性B细胞合成和分泌。整个过程经过了重链转变为IgE和B细胞分化为IgE-分泌型浆细胞
- IgE结合肥大细胞上的FcεRI和抗原递呈细胞使细胞致敏、过敏原激活
- 过敏性疾病的速发症状由活化的肥大细胞释放的强效的生理介质引起,然而活化的抗原递呈细胞又可间接诱导新的过敏原-特异性B细胞产生更多IgE
- 过敏原免疫治疗产生过敏原-特异性IgG和IgA抗体,与IgE竞争性结合抗原

(FcεRI)可使细胞致敏、过敏原激活。过敏原-活化的肥大细胞释放强效生理分子,引起过敏性症状。活化的抗原递呈细胞刺激Th2细胞, Th2细胞又诱导更多抗原-特异性抗体正反馈产生。

相同或交叉反应特异性抗体而非其他抗体,能与抗原结合的IgE竞争以预防或抑制过敏反应。这可能发生在过敏原特异性免疫治疗中,以诱导修饰的Th2反应,导致IgG4和IgA2大量上调为主。这些抗体中部分抗体可能具有识别过敏原、与IgE竞争的作用。IgG4和IgA2过敏原特异性的免疫偏移可能有助于过敏原特异性免疫反应的成功。

重要文献

1. Gould HJ, Sutton BJ. IgE in allergy and asthma today. *Nat Rev Immunol* 2008; 8:205-17.
2. Gould HJ, Takhar P, Harries HE, Durham SR, Corrigan CJ. Germinal-center reactions in allergic inflammation. *Trends Immunol* 2006; 27:446-52.
3. Matsuoka T, Shamji MH, Durham SR. Allergen immunotherapy and tolerance. *Allergol Int* 2013; 62:403-13.



chain gene locus on human chromosome 14, downstream from the heavy-chain variable-region of the expressed heavy-chain gene.

Figure 1 All five antibody classes have the same “immunoglobulin” structure with two heavy- and two light-chains, each with variable-regions (white) containing the antigen-combining site and class-specific constant-regions shown in different colors. The distinctive ϵ constant region of the IgE heavy-chain is shown in green. Carbohydrates attached to the protein are depicted as small purple circles. The different constant-regions are encoded in a tandem array in the germ line immunoglobulin heavy-

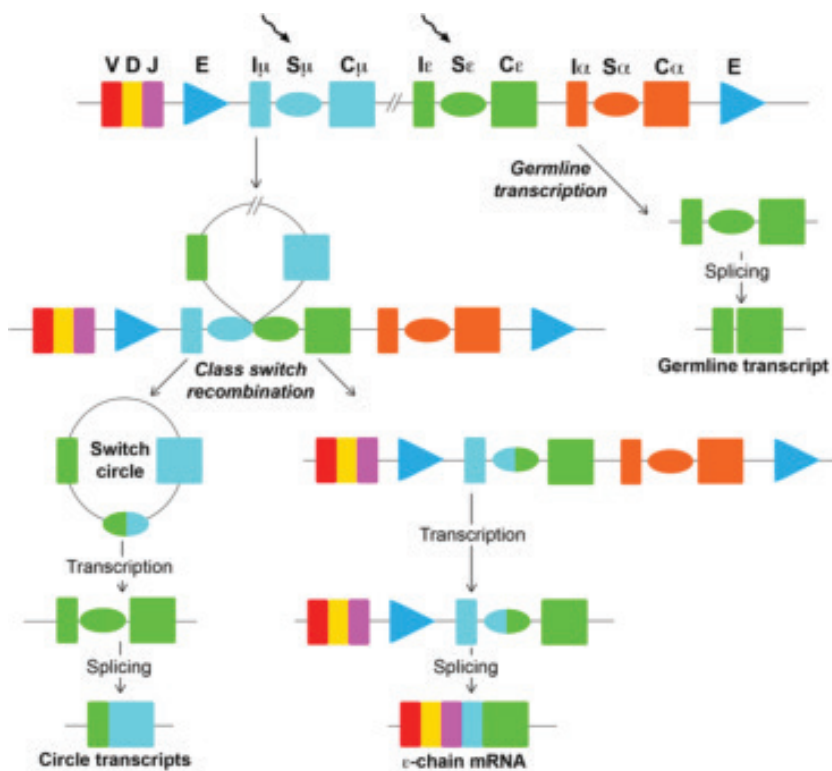


Figure 2 Class switch recombination is required to express IgE. The immunoglobulin heavy-chain locus contains the rearranged variable (VDJ) region linked to a transcriptional enhancer (E) and a series of three elements required for expression of the complete heavy-chain, an “intervening” exon (I), a switch region (S) and a constant region (C). During class switch recombination the VDJ, I and proximal part of S are recombined with the distal part of S within another germ line gene cassette (I, S, and C distinguished by Greek letters corresponding to the newly expressed antibody class). The intervening sequence is deleted and the ends join to form a circle. Prior to recombination, specific cytokines stimulate germ line gene transcription from the I exon promoters of the two genes that subsequently undergo recombination. The germ line gene transcript corresponding to the gene to be expressed helps to instigate the subsequent recombination. The I exon promoter in the switch circle, now attached to the previously expressed

gene, remains transiently active, producing a circle transcript whose sequences can be used to identify the genes that recombined. The new immunoglobulin gene in the shortened chromosome is expressed from the VDJ promoter, leading to the synthesis of the immunoglobulin heavy-chain mRNA and protein. The light-chain is unchanged after heavy-chain recombination.

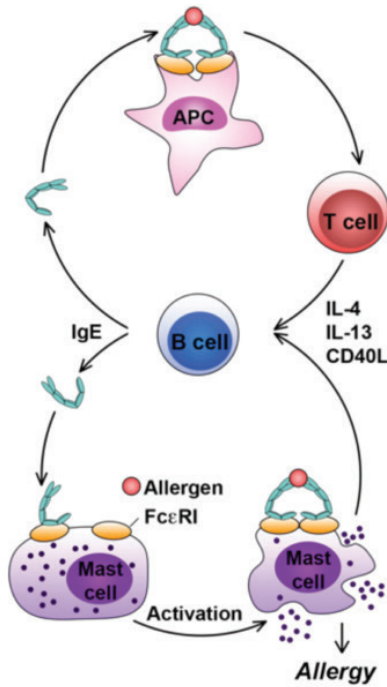


Figure 3 IgE binds very tightly to mast cells and antigen-presenting cells through its high-affinity receptor, FcεRI. Specific allergen crosslinking of the IgE-receptor complex on mast cells induces cell degranulation with the release of mediators leading to the allergic response and also the production of IL-4 and IL-13 and expression of CD40L by the antigen-presenting cells and mast cells. These cytokines lead to B cell proliferation and further switching to IgE in B cells expressing other isotypes in a positive feedback loop, resulting the generation of even more IgE.

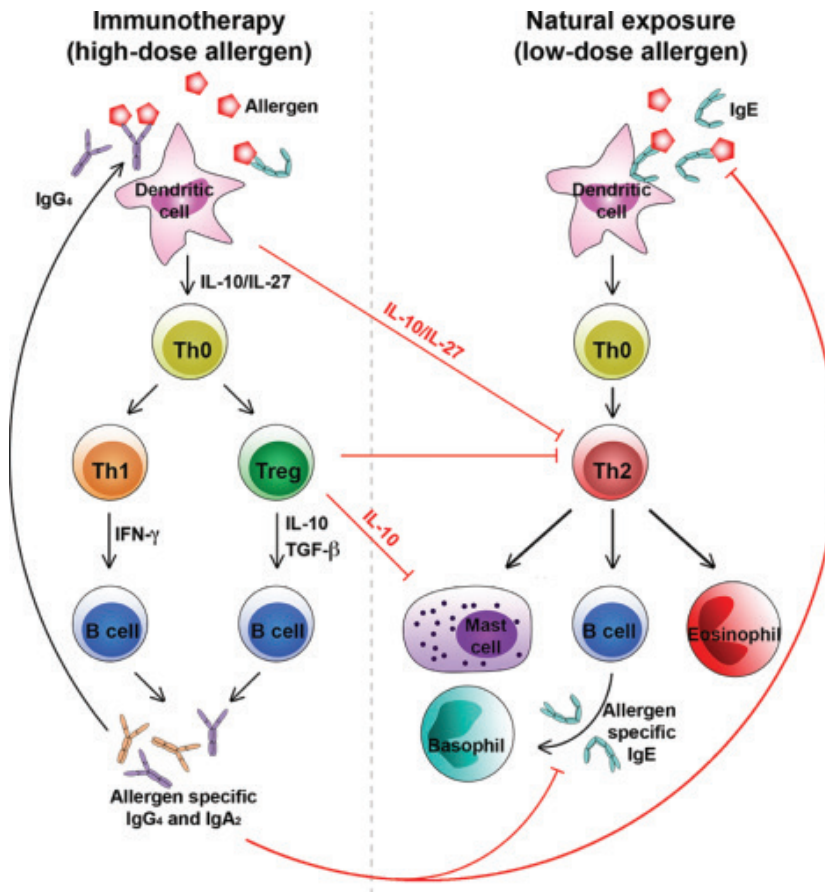


Figure 4 Natural exposure to allergens may induce allergen-specific IgE production in sensitive individuals by stimulation of antigen-presenting cells in a T helper 2 (Th2) immune response. This IgE sensitizes effector cells (mast cells, basophils and eosinophils) and the generation of allergen-specific IgE by B cells. Exposure to high-doses of allergens through immunotherapy induces IL-10/IL27 release from dendritic cells leading to suppression of the Th2 by deviation of T cell differentiation into the T helper 1 cell and T regulatory (Treg) cell pathways. The resultant cytokines, IFN-γ IL-12, IL-10 and TGF-β lead to the generation of allergen-specific IgG4 and IgA2 antibodies that compete with IgE for allergens.

15

过敏性疾病中超抗原的作用

Donald Y. M. Leung
National Jewish Health
Denver, USA

特应性皮炎 (AD) 是最常见的慢性皮肤疾病。它通常出现在儿童早期, 并且是食物过敏、哮喘和过敏性鼻炎发生的前奏。大部分特应性皮炎患者具有系统的、皮肤导向的Th2免疫反应, 可导致过敏原致敏和增加金黄色葡萄球菌皮肤感染几率。这些患者的皮肤角质细胞终末分化也有缺陷, 导致皮肤屏障蛋白, 如中间丝蛋白, 表达减少, 导致皮肤宿主防御细菌和病毒的抗菌肽表达减少。屏障功能降低是由于编码皮肤屏障蛋白, 如中间丝蛋白的基因突变和诱导Th2型细胞因子和IL-22的上皮分化蛋白水平降低导



Figure 1 Child with atopic dermatitis superinfected with superantigen secreting *Staphylococcus aureus*. (Reprinted from *J Allergy Clin Immunol*, 125/1, Boguniewicz M, Leung DY. Recent insights into atopic dermatitis and implications for management of infectious complications, 4-13, Copyright 2010, with permission from Elsevier.)

要点

- 金黄色葡萄球菌是特应性皮炎最主要的诱发因素, 同时可能加重鼻窦炎和哮喘严重程度
- 金黄色葡萄球菌通过分泌超抗原和 α 毒素等毒性因子加剧过敏性疾病的恶化
- 葡萄球菌的毒力因子改变宿主对过敏原和微生物的反应
- Th2皮肤免疫反应和中间丝蛋白不足可增加皮肤的特应性和金黄色葡萄球菌的易感倾向

致的。中间丝蛋白缺失与过敏原渗透入皮肤的量增多有关, 从而增加金黄色葡萄球菌繁殖量和感染几率 (图1)。金黄色葡萄球菌通过产生毒性因子, 如超抗原和 α 毒素, 诱导和维持特应性皮炎患者的皮肤炎症 (图2)。

超抗原强效多克隆T细胞活化剂, 同时可刺激抗原递呈细胞释放细胞因子 (图3)。证据支持特应性皮炎中超抗原作用的研究包括大部分特应性皮炎患者体内IgE抗体是由皮肤超抗原产生的和这些特异性IgE抗体的出现与皮肤疾病严重程度有关。包含抗-超抗原IgE的患者体内嗜碱粒细胞和皮肤肥大细胞可释放组胺, 但对非特异性的IgE未见这种反应。值得重视的是, 当超抗原、葡萄球菌肠毒素B (SEB) 作用于皮肤, 他们

能诱导湿疹样皮肤改变。SEB刺激后, 调节性T细胞失去免疫抑制活性, 从而提示超抗原增大特应性皮炎患者的T细胞活性和皮肤炎症这一新机制。超抗原也能选择性地诱导T细胞转变为激素耐药状态和分泌IL-31, IL-31是一种可引起高度瘙痒的细胞因子并能诱导动物模型发生湿疹。

特应性皮炎患者的治疗应该集中于皮肤屏障的修复, 从而降低皮肤炎症状态。金黄色葡萄球菌感染的特应性皮炎患者应接受抗生素治疗, 因为抗生素可能减少患者的皮肤疾病严重程度。同时, 这些观察均满足科赫 (Koch's) 法则和支持葡萄球菌超抗原在特应性皮炎中的重要作用。

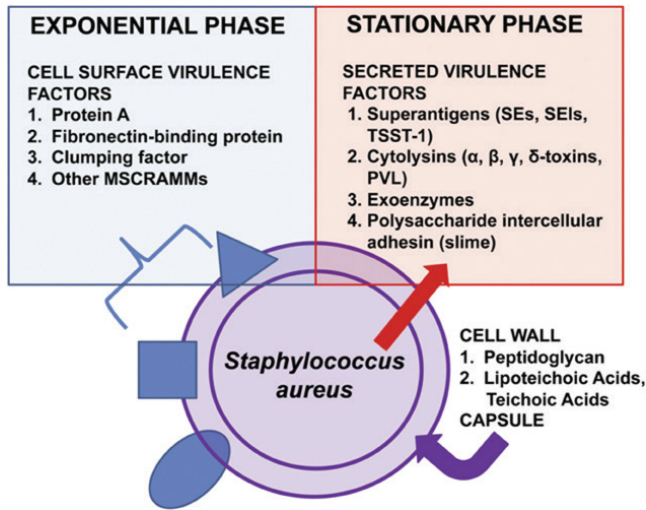


Figure 2 Virulence factor production by *S. aureus* (Reprinted from *J Allergy Clin Immunol*, 125/1, Schlievert PM, Strandberg KL, Lin YC, Peterson ML, Leung DYM. Secreted virulence factor comparison between methicillin-resistant and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*, and its relevance to atopic dermatitis, 39-49, Copyright 2010, with permission from Elsevier.)

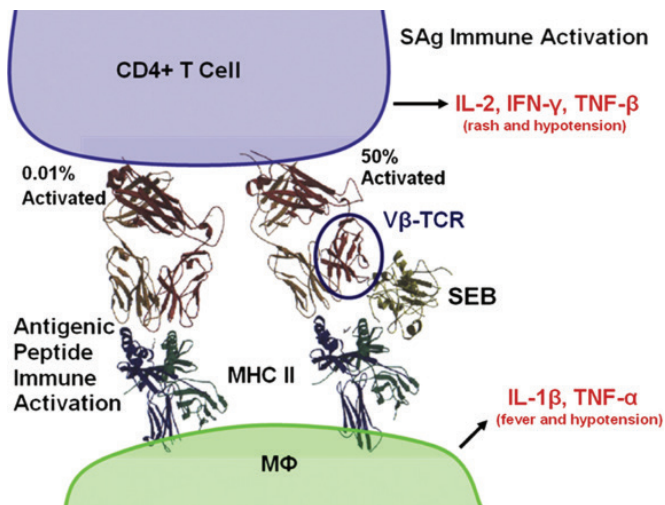


Figure 3 Model comparing activation of CD4+ T cells and macrophages by the superantigen, SEB, compared with antigenic peptide activation of the same cells. In comparison to peptide activation, SEB causes polyclonal T cell stimulation. (Reprinted from *J Allergy Clin Immunol*, 125/1, Schlievert PM, Strandberg KL, Lin YC, Peterson ML, Leung DYM. Secreted virulence factor comparison between methicillin-resistant and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*, and its relevance to atopic dermatitis, 39-49, Copyright 2010, with permission from Elsevier.)

日益增加的数据表明，在某些特定的环境下，金黄色葡萄球菌可能通过增大气道炎症、促进局部多克隆IgE形成和诱导激素耐受，从而促进鼻窦炎和哮喘加重。

重要文献

1. Boguniewicz M, Leung DY. Recent insights into atopic dermatitis and implications for management of infectious complications. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125: 4-13.
2. Ong PY, Ohtake T, Brandt C, Strickland I, Boguniewicz M, Ganz T, et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2002;347:1151-1160.
3. Irvine AD, McLean WHI, Leung DY. Filaggrin Mutations Associated with Skin and Allergic Diseases. *N Engl J Med* 2011;365:1315-1327.
4. Gittler JK, Shemer S, Suárez-Fariñas M, Fuentes-Duculan J, Gulewicz KJ, Wang CQF, et al. Progressive activation of TH2/TH22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130:1344-54.
5. Schlievert PM, Strandberg KL, Lin YC, Peterson ML, Leung DYM. Secreted virulence factor comparison between methicillin-resistant and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*, and its relevance to atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:39-49.
6. Boguniewicz M, Leung DY. The ABC's of managing patients with severe atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132: 511-512.

16

过敏性疾病中的细胞因子

Lars K. Poulsen
National University Hospital
Copenhagen, Denmark

细胞因子是可溶性蛋白或多肽，扮演免疫系统及体内其他细胞之间荷尔蒙-信使的角色。细胞因子规范细胞-细胞通讯，这些通讯可能发生在相邻的细胞之间（邻分泌）或在不同器官的细胞之间（旁分泌或内分泌）。细胞因子信号通过细胞表面的受体进行传导，因为不同的细胞可能表达同样的受体，一个细胞因子可能有多重功能（多效性），取决于靶细胞。一个靶细胞可能有多个相似细胞因子的受体，允许冗余。

目前描述的细胞因子超过100种，不易命名，因为没有统一的命名法。某些以其首次被发现的部位/功能命名，如胸腺基质淋巴细胞趋化因子（TSLP），其他的以首次发现的功能命名，如粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子（GM-CSF），某些细胞因子由不同的研究组命名，几个名字。已经试图统一命名，使用白介素（interleukin）一词，意味着白细胞之间的信使，同时跟着一个数字，但是越来越多且相似的分子被发现，代替白介素-1（interleukin/IL-1），现在已经发现IL-1 α 、IL-1 β 和IL-1RA（IL-1受体激动剂）。

各种细胞因子族群在特应性致敏（建立特应性免疫应答）与诱导（对过敏原暴露的反应）的不同阶段发挥作用。

致敏细胞因子由基底膜的上皮

细胞分泌，如IL-33、IL-25与TSLP，向过敏原提呈树突状细胞传递信号，使其捕获过敏原并携带至淋巴结。

T细胞指令性细胞因子驱动未分化的T助细胞（CD4⁺）发育成不同类型的细胞，这些细胞在不同的免疫应答中发挥作用：IL-12和 γ 干扰素有助于产生Th1，其帮助抵抗细菌与病毒；IL-14有助于产生Th2细胞，其抵抗多细胞寄生虫，如蠕虫，但不幸的是，Th2也促使特应性免疫应答。也存在其他Th细胞，如Th17（据信在抗细菌与真菌感染中发挥作用，不幸的是也涉及到自身免疫性疾病）、调节性T细胞（抑制炎症）。

过敏性疾病中Th细胞通过T细胞效应细胞因子发挥作用：Th2细胞释放IL-4和IL-13，（使B细胞产生致命性抗体IgE）、IL-5（刺激骨

髓产生嗜酸性粒细胞）和IL-9（和IL-13促进特应性炎症，如肺部哮喘）。

缓解细胞因子如IL-10与转化生长因子 β （TGF- β ）包括一组少数种类的细胞因子，其功能是抑制特应性炎症反应，恢复免疫系统的稳态平衡。

趋化因子是一组特殊的细胞因子，吸引白细胞迁移到炎症部位，当离开血流后，免疫系统利用这些细胞因子以牵引组织中的白细胞。

细胞因子在炎症发展、诱导和最终的缓解过程中的综合作用称为过敏反应的细胞因子网络。因为这些细胞因子中的几个在过敏反应中发挥重要作用，许多被所谓的生物治疗策略（拮抗细胞因子活性）用于治疗靶点。

要点

- 细胞因子是免疫系统和机体其他细胞的信使
- 各种细胞因子在过敏原致敏和诱导过敏反应性炎症中发挥作用
- 细胞因子分为致敏细胞因子、T细胞指令细胞因子、效应细胞因子、缓解细胞因子和趋化因子
- 细胞因子在炎症发展、诱导和最终的缓解过程中的综合作用称之为过敏反应细胞因子网络

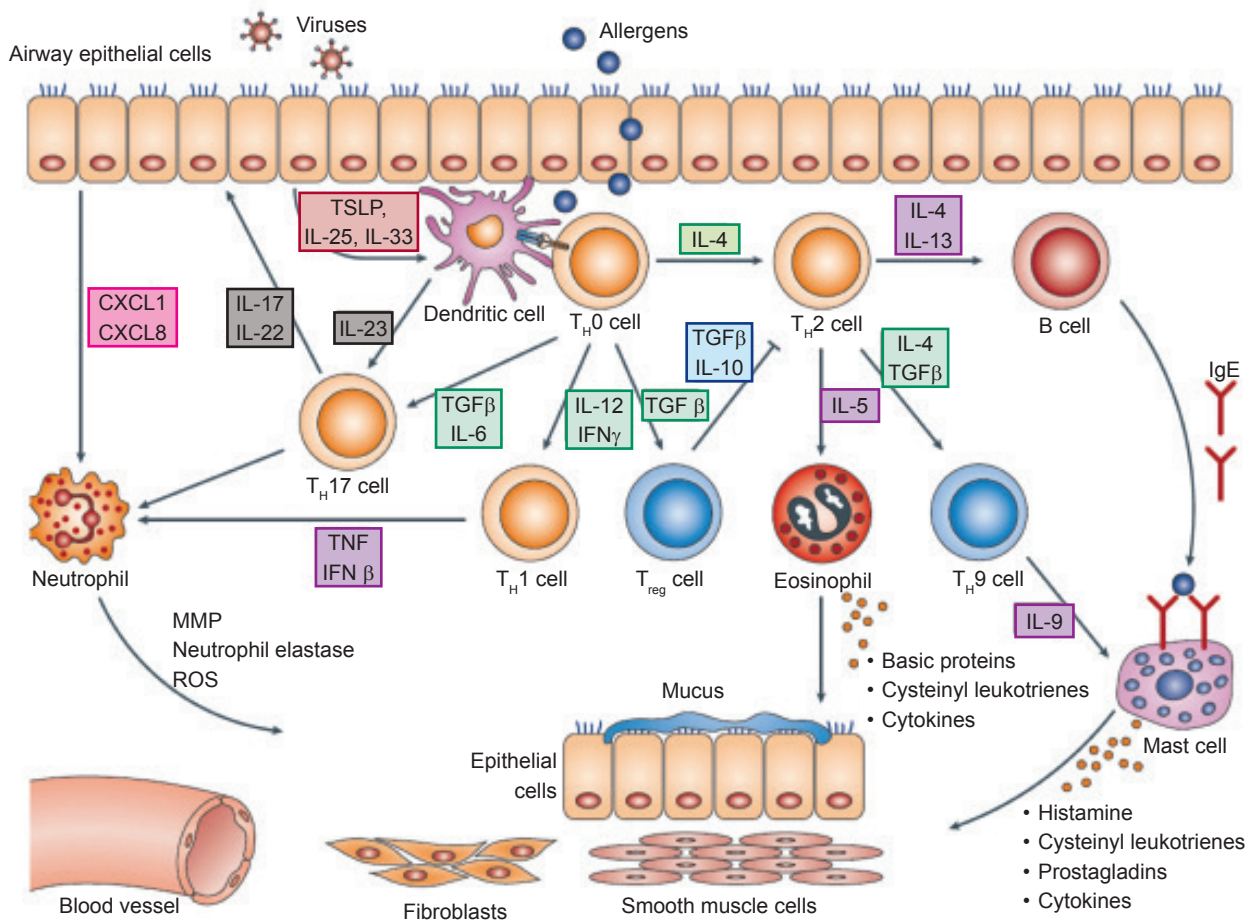


Figure 1 The complex interplay of cytokines in allergic inflammation: red - sensing cytokines; green - T-cell instructing cytokines; violet - T-cell effector cytokines; blue - Resolving cytokines; pink - Chemokines.

重要文献

1. Galli SJ, Tsai M, Piliponsky AM. The development of allergic inflammation. *Nature* 2008; **454**:445-454
2. Poulsen LK, Hummelshoj L. Triggers of IgE class switching and allergy development. *Ann Med* 2007; **39**:440-456.
3. Williams CM, Rahman S, Hubeau C, Ma HL. Cytokine pathways in allergic disease. *Toxicol Pathol* 2012; **40**:205-215.

17

细胞迁移与趋化因子

Cristiana Stellato
University of Salerno
Salerno, Italy

Gilda Varricchi

Gianni Marone

University of Naples Federico II, Italy

免疫系统依赖紧密调控的迁移过程以使免疫细胞在淋巴器官内有序分布、实现组织免疫监视与对环境攻击产生恰当的免疫应答（天然免疫和获得性免疫）。血液中的白细胞与组织寄居的免疫细胞从造血系统向血管和组织迁移，该过程受受体介导、经历多阶段，涉及多种运输分子，如粘附分子（选择素和整合素）及相应的配体和趋化因子，要么是脂类衍生物或属于趋化因子超家族。这些分子及其免疫细胞与结构细胞上的受体多样的表达与活化模式，与这些细胞、分子应答于环境信号的调控（如炎症或致癌环境），最终使细胞迁移高度特异性。

趋化因子由小分子多肽超家族组成，第一个被发现的是CXCL8，其特点是特异性趋化白细胞的潜能—因此其名来源于“趋化细胞因子（chemotactic cytokines）”。基于保守半胱氨酸位点的数目和空间结构，趋化因子分为CXC、CC、CX3C与C亚家族。这些细胞因子与7跨膜的G蛋白偶联受体相结合，每种受体特异性地与每一个亚家族结合，同一亚家族的成员享有同样的受体（表1）。这使得信号转导涉及多重途径，且具有多样性，是受体-细胞类型和环境高度特异性的，并产生丰富的功能。总的来说，在天然免疫和获得性免疫应答中，在稳态环境下控制免疫细胞迁移和调节

要点

- 免疫系统中细胞迁移是一个受紧密调控的、多步奏过程，涉及粘附分子、趋化因子及其受体，对稳态环境下的免疫监视与炎症部位的炎症细胞协调募集所必须的
- 趋化因子代表一个小蛋白分子超家族，其调节免疫细胞迁移和特异性白细胞类型的募集（和活化）到炎症部位
- 趋化因子分为4个亚家族——CC、CZC、CX3C和C，通过靶向类型特异性的7跨膜趋化因子受体激活细胞
- 趋化因子系统功能失调在慢性炎症性疾病、代谢疾病、癌症和衰老中具有关键角色
- 拮抗趋化因子受体作为治疗策略目前取得部分成功，但现在的研究更关注调控趋化因子网络的特异性下游调控途径

白细胞募集、表型和活化是趋化因子超家族明确且关键的功能。趋化因子在慢性炎症性疾病中的关键角色已经非常明确（图1）。这种情况下，CXC与CC亚家族相互交叉发挥作用，控制不同的细胞类型，CXC亚家族成员调控中性粒细胞、Th1和Th17细胞介导的疾病过程中的效应细胞功能；这些疾病如COPD、多发性硬化症，克罗恩（Crohn's）病和重度哮喘的特异表型；而CC亚家族调控Th2细胞依赖的、嗜酸性粒细胞富

集的炎症性疾病中白细胞的迁移和功能，这些疾病包括特应性哮喘、早期特应性皮炎、胃肠道嗜酸性粒细胞疾病（图2）。在CC细胞因子中，CCL2/单核细胞趋化因子蛋白-1（MCP-1）是单核细胞、嗜碱性粒细胞和树突状细胞必不可少、且有力的调节因子，并参与记忆T细胞的Th2极化。CX3C和C亚家分别以单一成员CX3CL1/fractalkine（是唯一一个细胞膜上的趋化因子）和淋巴细胞趋化因子（lymphotactin）为代表。

表 1

趋化因子家族与配对受体的命名

标准命名	染色体 Chromosome	人类配体	趋化因子受体	标准命名	染色体	人类配体	趋化因子受体
CXC-趋化因子				CCL3L3	17q21.1	LD78 β	CCR1, CCR5 (CD195)
CXCL1	4q21.1	GRO α /MGSAA α	CXCR2>CXCR1	CCL4	17q12	MIP-1 β	CCR5 (CD195)
CXCL2	4q21.1	GRO β /MIP-2 α	CXCR2	CCL4L1	17q12	LAG-1	CCR5 (CD195)
CXCL3	4q21.1	GRO β /MIP-2 β	CXCR2	CCL4L2	17q12	CCL4L	CCR5 (CD195)
CXCL4	4q21.1	血小板因子-4	CXCR3 (CD183)	CCL5	17q12	RANTES	CCR1, CCR3, CCR5 (CD195)
CXCL4L1	4q12-q21	PF4V1	CXCR3 (CD183)	CCL6*			
CXCL5	4q21.1	ENA-78	CXCR2	CCL7	17q11.2	MCP-3	CCR1, CCR2, CCR3
CXCL6	4q21.1	GCP-2	CXCR1, CXCR2	CCL8	17q11.2	MCP-2	CCR3, CCR5 (CD195)
CXCL7	4q21.1	NAP-2	CXCR2	CCL9*			
CXCL8	4q21.1	IL-8	CXCR1, CXCR2	CCL10*			
CXCL9	4q21.1	MIG	CXCR3 (CD183)	CCL11	17q11.2	嗜酸细胞活化趋化因子	CCR3
CXCL10	4q21.1	IP-10	CXCR3 (CD183)	CCL12*			
CXCL11	4q21.1	I-TAC	CXCR3 (CD183)	CCL13	17q11.2	MCP-4	CCR2, CCR3
CXCL12	10q11.21	SDF-1 α/β	CXCR4 (CD184)	CCL14	17q12	HCC-1	CCR1, CCR5 (CD195)
CXCL13	4q21.1	BCLC	CXCR5	CCL15	17q12	HCC-2	CCR1, CCR3
CXCL14	5q31.1	BRAK	CXCR4 (CD184)	CCL16	17q12	HCC-4	CCR1, CCR2
CXCL15*				CCL17	16q13	TARC	CCR4
CXCL16	17p13	SR-PSOX	CXCR6	CCL18	17q12	PARC	未知
CXCL17	19q13.2	DMC	未知	CCL19	9p13.3	ELC	CCR7 (CD197)
C-趋化因子				CCL20	2q36.3	MIP-3 α , LARC	CCR6
XCL1	1q24.2	淋巴细胞趋化因子/ α	XCR1	CCL21	9p13.3	SLC	CCR7 (CD197)
XCL2	1q24.2	淋巴细胞趋化因子/ β	XCR1	CCL22 16q13 MDC CCR4			
CX₃C-趋化因子				CCL23	17q12	MPIF-1	CCR1
CX ₃ CL1	16q13	分形趋化因子	CX ₃ CR1	CCL24	7q11.23	嗜酸细胞活化趋化因子-2	CCR3
CC-趋化因子				CCL25	19p13.3	TECK	CCR9
CCL1	17q11.2	I-309	CCR3	CCL26	7q11.23	嗜酸细胞活化趋化因子-3	CCR3
CCL2	17q11.2	MCP-1	CCR2	CCL27	9p13.3	CTACK	CCR10

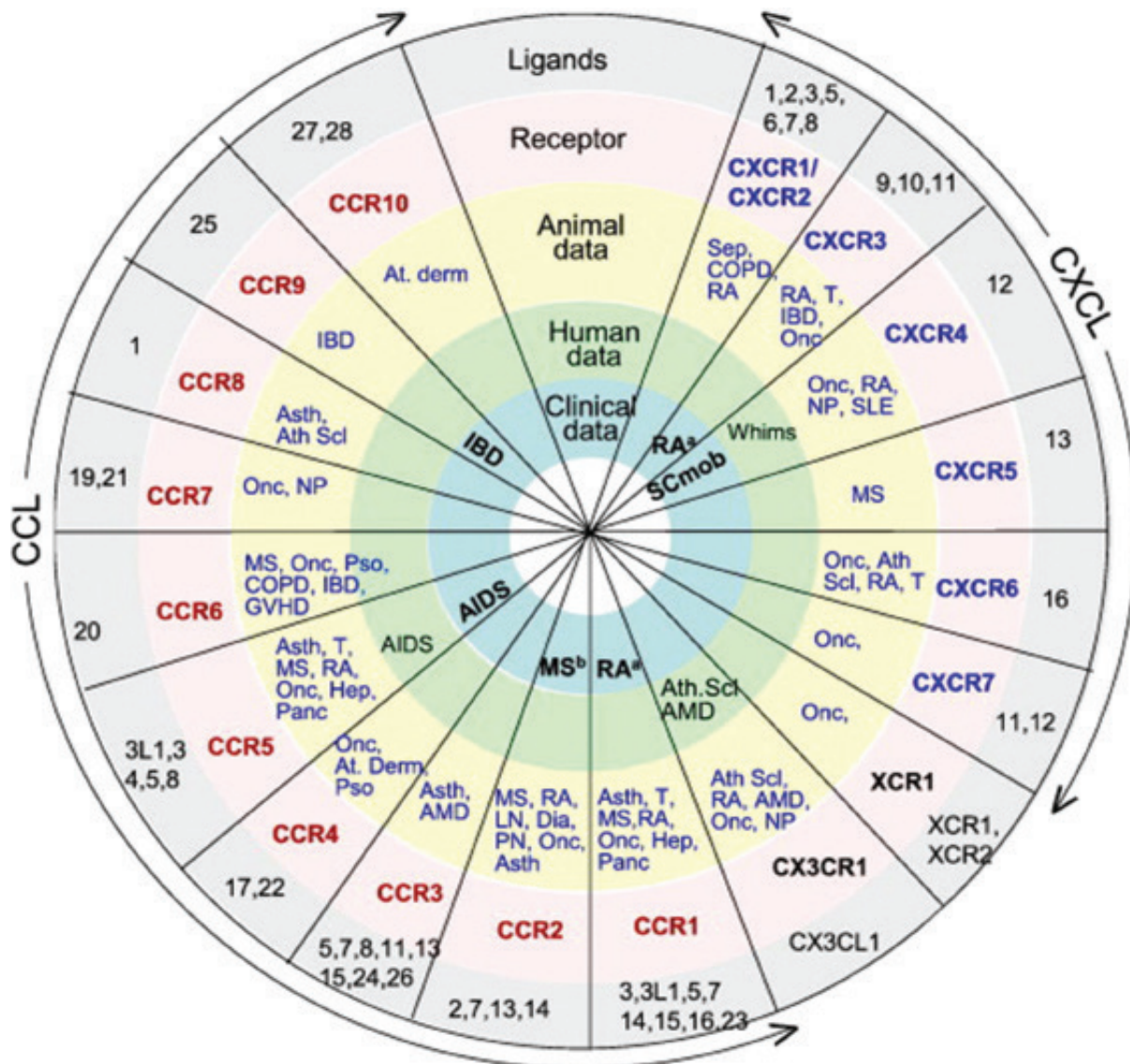


Figure 1 . The association of CC and CXC chemokines (CCL and CXCL indicated by outer arrows, member numbers listed in the outer gray circle) and their receptors (listed in pink circle below) to a selection of diseases, gained from animal models and from data obtained in human samples and in clinical trials. Abbreviations: Sep, Sepsis; RA, Rheumatoid arthritis; T, Transplant; IBD, Inflammatory Bowel Disease; Onc, Oncology; SLE, Systemic Lupus; MS, Multiple Sclerosis; Ath Scl, Atherosclerosis; COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease; AMD, Acute macular degeneration; NP, Neuropathic pain; Asth, Asthma; At. Derm, Atopic dermatitis; Hep, Hepatitis; Panc, Pancreatitis; Pso, Psoriasis; GVHD, Graft vs Host disease. (Reprinted with permission from Garin and Proudfoot, *Exp. Cell. Res.* 317: 602-612, 2011.)

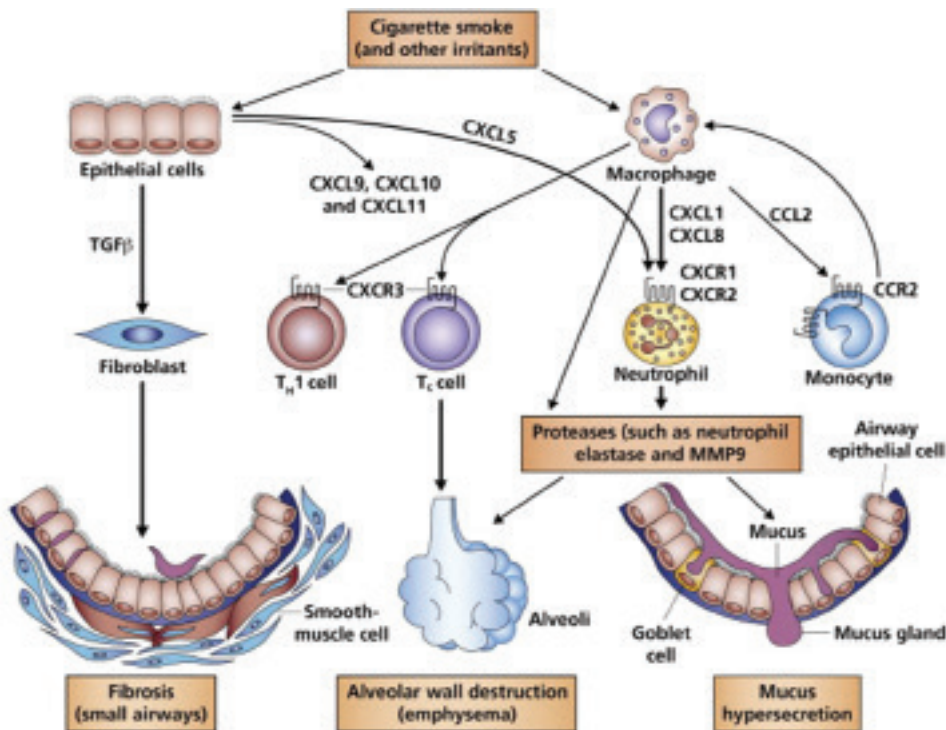
趋化因子调控功能10年来已经被扩展，已经发现几乎所有的细胞类型，包括结构细胞（如成纤维细胞、内皮细胞和上皮细胞）和肿瘤细胞，都表达趋化因子的功能性受体。通过调节细胞增殖、分化和凋亡，要么直接或间接地

调控血管生成和胞外基质重塑，趋化因子也在癌症相关的炎症、血管发生、肿瘤存活和侵袭中具有核心功能，并在创伤的逐步愈合的过程中发挥重要作用。

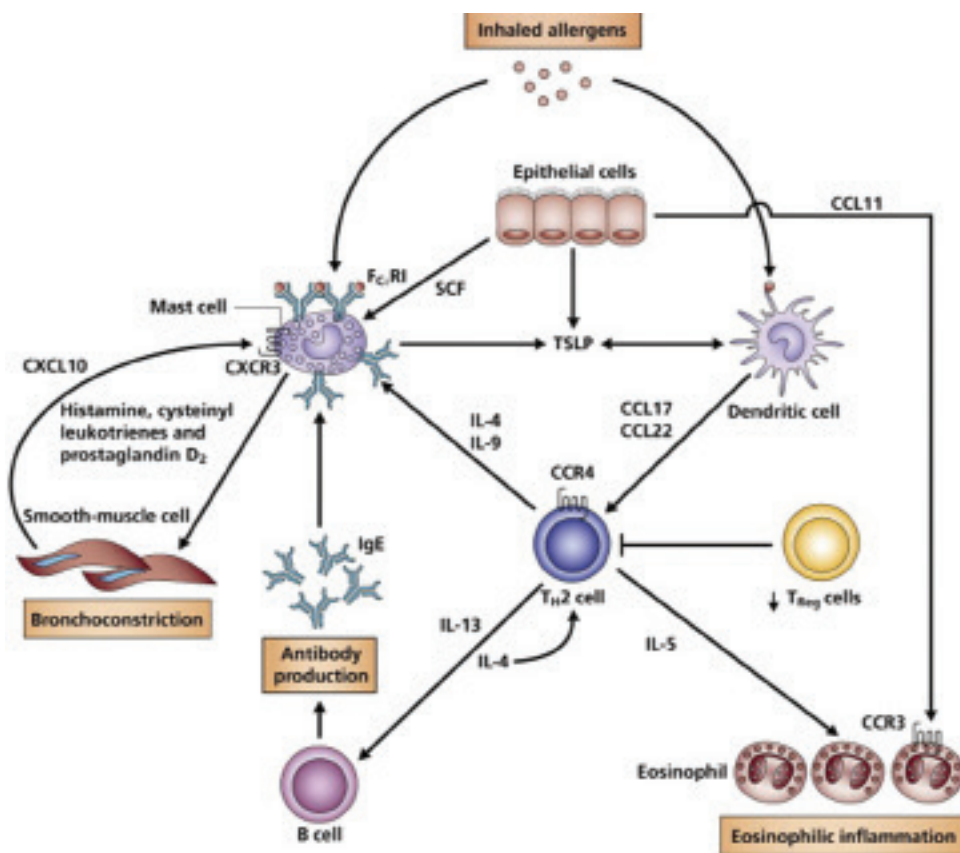
抑制白细胞募集使糖皮质激素抗炎作用的重要机制和新的治疗策

略（选择性的靶向特异的募集途径）的主要目标。趋化因子介导的功能面临重大挑战，部分是由于每个亚家族的的无功能成员，但主要是由于控制其表达的复杂性，表达过程涉及从转录到翻译后细胞外基质依赖的机制，

Asthma



COPD



在特定的疾病条件下，这些过程受多方面影响。到目前为止，拮抗单一趋化因子受体作为治疗策略只取得部分成功，且现在受挫于目前的研究方向转为关注调节趋化因子网络的、更特异的下游调控途径。

重要文献

1. Rot A, von Andrian UH. Chemokines in innate and adaptive host defense: basic chemokinese grammar for immune cells. *Annu Rev Immunol* 2004;**22**:891-928.
2. Luster AD, Alon R, von Andrian UH. Immune cell migration in inflammation: present and future therapeutic targets. *Nat Immunol* 2005;**6**:1182-1190.
3. Charo IF, Ransohoff RM. The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. *N Engl J Med* 2006;**354**:610-621.
4. Garin A, Proudfoot AE. Chemokines as targets for therapy. *Exp Cell Res* 2011;**317**:602-612.
5. Islam SA, Luster AD. T cell homing to epithelial barriers in allergic disease. *Nat Med* 2012;**18**:705-715.
6. Fan J, Heller NM, Gorospe M, Atasoy U, Stellato C. The role of post-transcriptional regulation in chemokine gene expression in inflammation and allergy. *Eur Respir J* 2005;**26**:933-947.
7. Bachelier F, Ben-Baruch A, Burkhart AM, Combadiere C, Farber JM, Graham GJ et al. International Union of Pharmacology. LXXXIX. Update on the extended family of chemokine receptors and introducing a new nomenclature for atypical chemokine receptors. *Pharmacol Rev* 2014;**66**:1-79.

Figure 2 Involvement of chemokines and chemokine receptors in the inflammatory response present in bronchial asthma and COPD. In asthma, dendritic- and epithelial-derived chemokines elicited by the inhaled allergens recruit and activate Th2 cells and eosinophils through CCR4 and CCR3, respectively, contributing to the generation of an IgE-mediated inflammatory response. In COPD, chemokines released from lung epithelial cells and macrophages following exposure to cigarette smoke and/or pollutants generate a neutrophilic/monocytic-enriched infiltrate driven by Th1/Th17 cells that contributes to the inflammatory response and determines lung structural damage. (Reprinted by permission from Macmillan Publishers Ltd: *Nat Rev Immunol*, Barnes PJ, *Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease*, 8,183-192, copyright 2008.)

18

补体介导的过敏反应调控

Marsha Wills-Karp

Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health

Baltimore, USA

广泛认为哮喘是机体对无害的环境过敏原产生Th2细胞极化异常的免疫应答。然而，目前这种异常免疫应答的机制尚未阐明。补体激活系统存在很早，经过长期演化，形成由可溶蛋白与细胞膜结合蛋白构成的高度复杂的网络，是免疫系统的一部分。补体系统已经进化，能识别外源微生物表达的“危害或模式相关的分子模式（danger or pattern-associated molecular patterns）”，通过固有的模式识别受体（PRRs）。PRRs的活化导致大量C3产生，并产生两个促炎过敏毒素，C3a和C5a，诱导炎症和膜攻击复合物形成，溶解外源细胞。过敏毒素C3a和C5a是有力的促炎介质，与特定细胞表面的受体结合，调控哮喘中许多事件，如白细胞活化，平滑肌收缩和黏液分泌。

使动物模型暴露于哮喘的环境促发因素在气道表面直接激活补体，这与C3-C3a在哮喘的作用保持一致。剔除C3基因能保护模型动物，使之免遭过敏原、污染物和RSV诱导的哮喘应答和Th2细胞因子产生，显示气道表面产生的C3a是诱导Th2介导炎症应答，由此驱动和/或恶化疾病的共同途径（图1、2、3）。C3a调节过敏反应的精确机制目前尚不可知，但目前的证据显示，C3a能增强抗原捕获并启动各种炎症细胞的募集和活化，这些炎症细胞与哮喘病

要点

- 补体激活系统在系统发生学上非常古老，其激活部位是哮喘患者肺部
- 促发哮喘的几个环境因素，包括过敏原、空气污染物、吸烟和病毒激活补体系统，并调节Th2介导的免疫应答
- C3与C3aR的基因多态性与儿童和成人哮喘的易感性相关
- 改变补体激活途径可能为哮喘治疗找到新的治疗策略

理发生相关（图4）。

对于人类，阶段性地使用过敏原激发导致哮喘患者支气管灌洗液中C3a水平显著增加，但健康的个体没有变化。哮喘患者与非哮喘个体不同的C3a水平显示补体成分产生、活化，或应答的基因调控可能改变，这导致哮喘的易感性。的确，在儿童和成年人中已经报道了C3基因的单核苷酸多态性（SNPs）和特异性哮喘之间的相关性。令人感兴趣的是，SNPs的频率较高，暗示在过去，多态性赋予进化优势，可能避免寄生虫感染。

尽管对补体途径在哮喘病理发生过程中的作用的理解才刚开始，我们可以假设：当暴露于不同的环境促发因素时特异补体成分活化的改变，或补体家族基因的遗

传变异，或这些因素共同作用，在形成过敏性疾病的易感性中扮演重要角色。未来对C3a调控特异性哮喘机制的研究可能为治疗哮喘提供新的治疗策略。

重要文献

1. Drouin SM, Corry DB, Kildsgaard J, Wetsel RA. Cutting edge: the absence of C3 demonstrates a role for complement in Th2 effector functions in a murine model of pulmonary allergy. *J Immunol* 2001; **167**:4141-4145.
2. Walters DM, Breyse PN, Schofield B, Wills-Karp M. Complement Factor 3 mediates particulate matter-induced airway hyperresponsiveness. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002; **27**:413-418.
3. Polack FP, Teng MN, Collins PL,

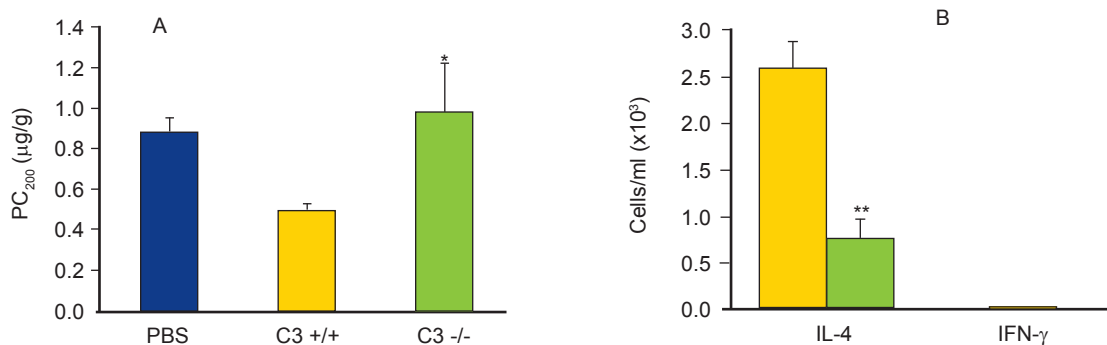


Figure 1 Allergen-induced asthma is C3 dependent. A) The effect of C3 deficiency on airway hyperresponsiveness (AHR) in anesthetized C3^{-/-} and C3^{+/+} mice. AHR was assessed 24 hrs after the last challenge and is expressed as the provocative concentration of ACh (in micrograms per gram) that increased baseline airway resistance 200% (PC₂₀₀). B) IL-4- and IFN-γ-producing cells in the lungs from C3^{-/-} (■) and C3^{+/+} littermates (□) were quantitated 24 h after the last Ag challenge. (Reproduced from Drouin SM, Corry DB, Kildsgaard J, Wetzel RA. 167:4141-4145, Copyright 2001 with permission from the American Association of Immunologists.).

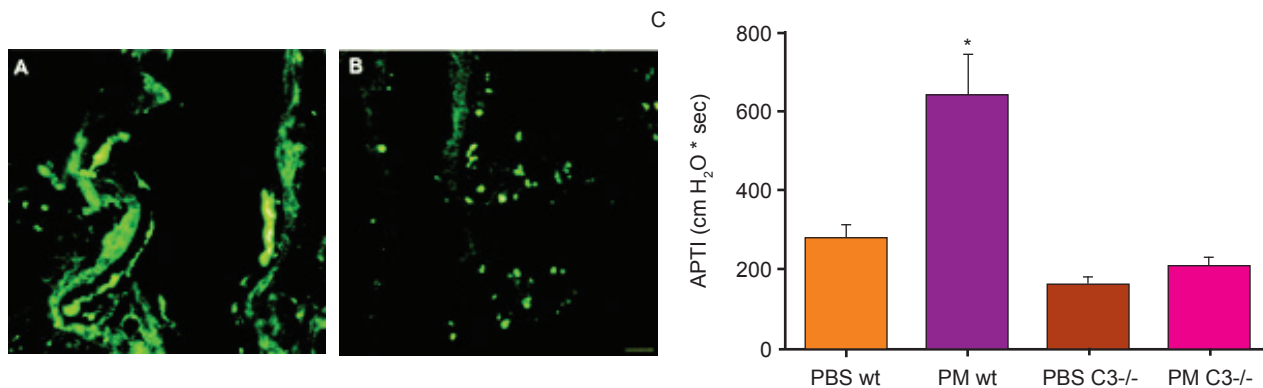


Figure 2 Air pollution exposure-induced airway hyperresponsiveness is C3-dependent. Lung sections from PM-exposed mice were stained with anti-C3 mAb (A) or (B) isotype control antibodies. Specific C3 staining is observed in the airway epithelial layer. C) Airway responsiveness (APTI) to acetylcholine stimulation is significantly reduced in C3-deficient mice after particulate matter (PM) exposure as compared to PM-exposed wildtype mice. (P < 0.05). (Reproduced from American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology, the official journal of the American Thoracic Society, Walters DM, Breyse PN, Schofield B, et al., 27, 413-418, Copyright 2002 with permission from American Thoracic Society).

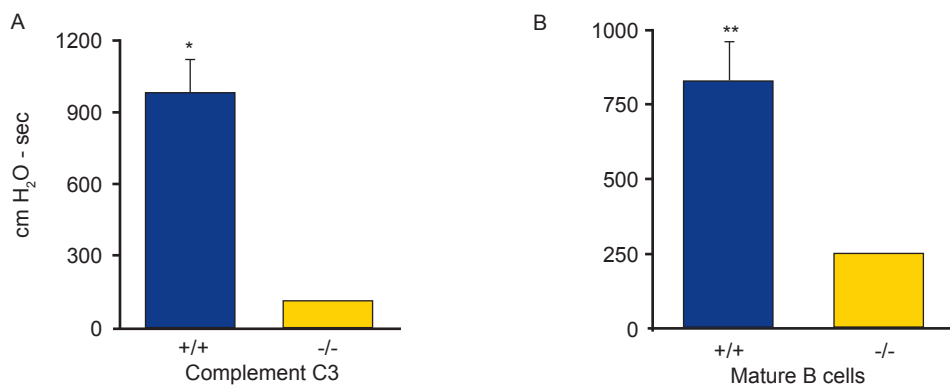


Figure 3 Respiratory syncytial virus-induced airway hyperresponsiveness is C3-dependent. Airway hyperresponsiveness in wildtype and C3- and B cell-deficient mice challenged with RSV 7 days after immunization with formalin-fixed RSV. (A) B6129F2 WT (C3^{+/+}) and C3 deficient (C3^{-/-}), and (B) C57BL/10 (B^{+/+}) and B10 μMT (B^{-/-}) mice. AHR to acetylcholine challenge is defined by the time-integrated rise in peak airway pressure. (Reproduced from Journal of Experimental Medicine, Polack FP, Teng MN, Collins PL, et al., 196, 859-65, Copyright 2002 with permission from The Rockefeller University Press).

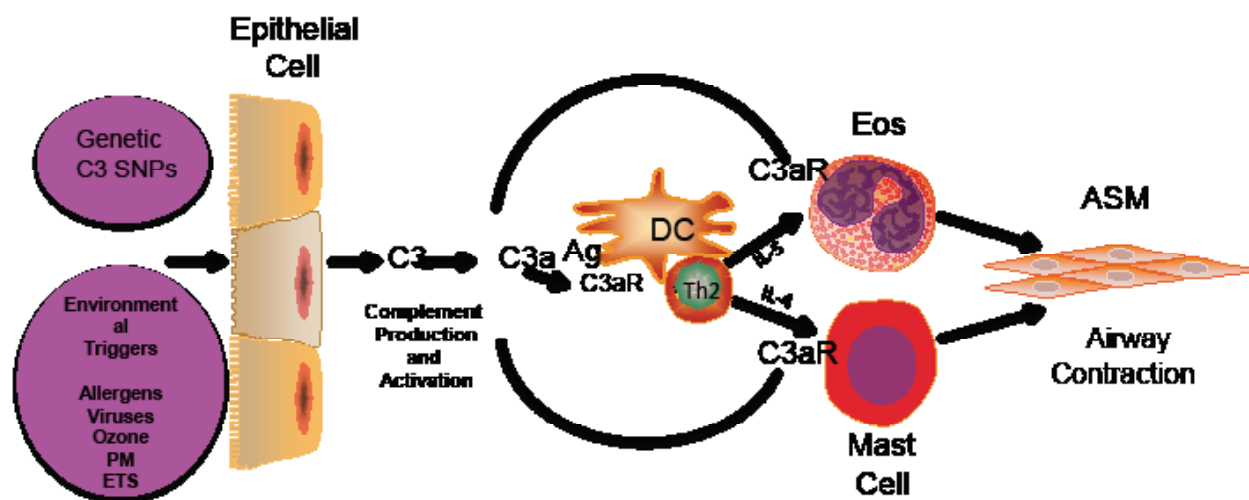


Figure 4 Complement activation pathways regulate Th2-mediated immune responses. Following airway exposure to a variety of environmental triggers of asthma in genetically susceptible individuals, C3 is produced and secreted by airway epithelial cells lining the airways. C3 is cleaved into its active form, C3a, presumably by proteases either contained in the allergens or produced by the epithelium. C3a then binds to its receptor, C3aR1 on antigen presenting cells, enhancing uptake of antigen by these cells. Antigen-loaded APCs then drive the differentiation of naïve T cells to Th2 cells. Th2 cytokines in turn recruit and activate the effector cells of the allergic response, eosinophils and mast cells. During the effector phase of the response, C3a can bind its receptor on these effector cells enhancing their recruitment and activation. Growth factors and bronchoactive substances from these cells lead to increased airway smooth muscle growth and contractile capacity.

Prince GA, Exner M, Regele H, et al. A role for immune complexes in enhanced respiratory syncytial virus disease. *J Exp Med* 2002;196:859-865.

4. Wills-Karp M. Complement activation pathways: a bridge between innate and adaptive immune responses in asthma. *Proc Am Thorac Soc* 2007;4:247-251.
5. Barnes KC, Grant AV, Baltadzhieva D, Zhang S, Berg T, et al., Variants in the gene encoding C3 are associated with asthma and related phenotypes among African Caribbean families. *Genes Immun* 2006;7:27-35.
6. Hasegawa K, Tamari M, Shao C, Shimizu M, Takahashi N, et al. Variations in the C3, C3a receptor and C5 genes affect susceptibility to bronchial asthma. *Hum Genet* 2004; 115:295-301.

19

过敏和炎症中的脂质介质

Marek Sanak

Jagiellonian University Medical College

Krakow, Poland

自从发现这支气管收缩和水肿可以通过半胱氨酰白三烯介导，脂类介质在过敏反应中的作用备受关注。脂类介质的生物学效应是由受体的亲和力和细胞内信号转导决定，受体有不同的特异性和细胞分布。炎症脂类介质由于他们复杂的代谢、化学相似性以及迅速失活，导致研究难度大。他们在气道中的水平可通过支气管或鼻腔灌洗测定，诱导痰或呼出气冷凝液，而全身性的合成可通过尿液进行检测。

呼吸道收缩的调控以及由大量介质参与的细胞因子分泌和炎症的调控（图1和2）。呼吸道上皮细胞产生前列腺素E₂（PGE₂），分泌到顶端表面。最近已经证明，过多的PGE₂能削弱通过肺泡巨噬细胞对固体颗粒的吞噬清除。研究报告在儿童哮喘患者中，肺泡巨噬细胞中碳粒子颗粒数量不断下降，全身性PGE₂代谢产物不断上升。呼吸道上皮细胞分泌15-羟基-二十碳五烯酸（15-HETE）到基底面。通过Th₂细胞因子（IL-4，IL-13）的刺激，哮喘呼吸道上皮发生黏膜细胞转化，扩增生产15-HETE。15-HETE可以代谢成eoxins，半胱氨酰白三烯的异构体。在儿童患者中，eoxins（exc₄，exd₄和exe₄）的浓度随半胱氨酰白三烯增加而增加。此外，exd₄和exe₄水平与支气管高反应性相关。

要点

- 脂类介质调控呼吸道的生理状态和炎症
- 半胱氨酰白三烯和前列腺素D₂是最好的研究超敏反应和过敏性疾病的炎症介质
- 其他的脂类介质，像促炎症eoxins和抗炎性脂氧素同样参与到过敏反应中
- 一类磷脂和神经酰胺介质参与过敏免疫反应

哮喘的表型之一是半胱氨酰白三烯的过高表达。这些哮喘是非甾体抗炎药和慢性鼻窦炎引起的。阿司匹林加重呼吸系统疾病（AERD）病患者产生过量的前列腺素D₂。但目前在其他表型的嗜酸性粒细胞哮喘中同样也发现这一结果。在阿司匹林激发试验，支气管收缩由不断增加合成的局部或系统性半胱氨酰白三烯介导，这也是这一类型疾病的独特特征。

肺功能的完整性由PGE₂维持，抑制炎症处于生理浓度。PGE₂在高剂量可以促进组织损伤。

其它脂类介质仅通过细胞活化释放。他们作为高生物活性的自身分泌物质，具有中性粒细胞（12-HETE，白三烯B₄）、嗜酸性粒细胞或淋巴样细胞的趋化性。某些脂类介质可以提供炎症终止信号（脂氧素，resolvins，

保护素）及他们的生物合成也需要细胞间的相互作用。生物活性的oxylipins由不饱和脂肪酸生成，通过氧自由基的非酶促反应产生。一个单独类型的脂类介质是磷脂和神经酰胺。神经酰胺是细胞膜中的成分，介导细胞凋亡。脂类介质在过敏性疾病中连接炎症与细胞免疫应答。

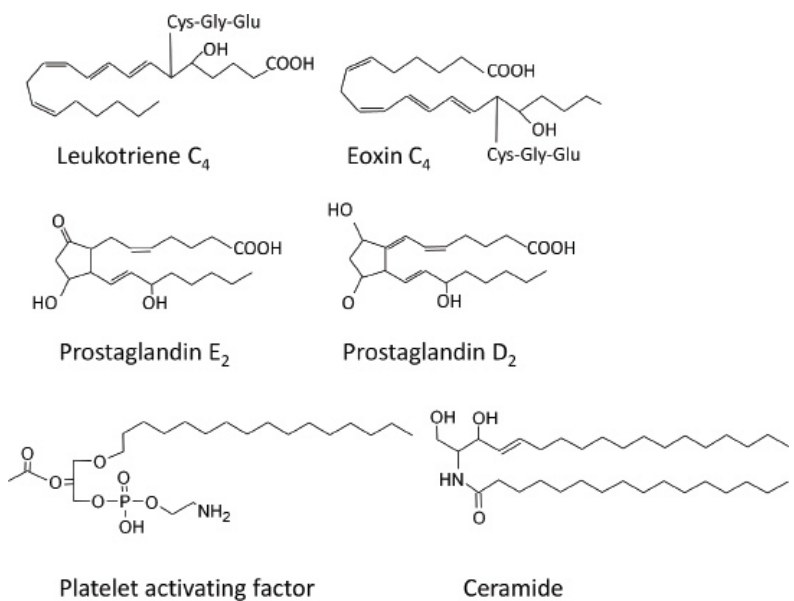


Figure 1 Main classes of inflammatory lipid mediators in the airways are cysteinyl leukotrienes, eoxins and prostaglandins. Platelet activating factor and ceramides are also released during allergic reaction.

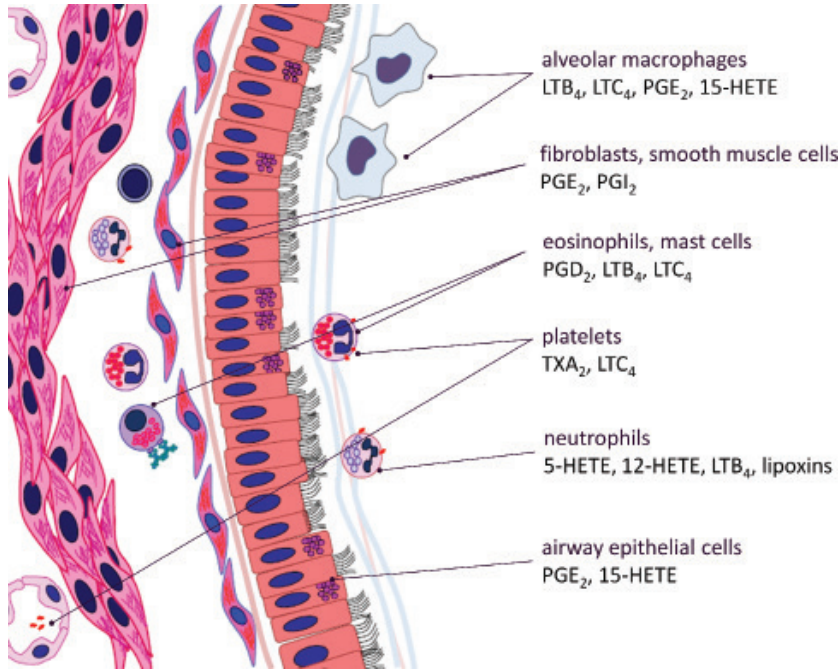


Figure 2 Lipid mediators are produced in airways by structural and inflammatory cells. In general, tissue infiltrating inflammatory cells produce pro-inflammatory mediators, while structural ones produce anti-inflammatory mediators. Excessive production of lipid mediators by respiratory epithelial cells and alveolar macrophages also promotes inflammation.

重要文献

1. Brugha RE, Mushtaq M, Round T, Gadhvi DH, Dundas I, Gaillard E, et al. Carbon in airway macrophages from children with asthma. *Thorax* 2014 in press.
2. Jakiela B, Gielicz A, Plutecka H, Hubalewska M, Mastalerz L, Bochenek G, et al. Eicosanoid biosynthesis during mucociliary and mucous metaplastic differentiation of bronchial epithelial cells. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2013;**106**:116-23.
3. Sachs-Olsen C, Sanak M, Lang AM, Gielicz A, Movinckel P, Lødrup Carlsen KC, et al. Eoxins: a new inflammatory pathway in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;**126**:859-867.
4. Sanak M, Gielicz A, Bochenek G, Kaszuba M, Niżankowska-Mogilnicka E, Szczeklik A. Targeted eicosanoid lipidomics of exhaled breath condensate provide a distinct pattern in the aspirin-intolerant asthma phenotype. *J Allergy Clin Immunol* 2011;**127**:1141-1147.
5. Haworth O, Levy BD. Endogenous lipid mediators in the resolution of airway inflammation. *Eur Respir J* 2007;**30**:980-950.
6. Vadas P, Gold M, Perelman B, Liss GM, Lack G, Blyth T, et al. Platelet-activating factor, PAF acetylhydrolase, and severe anaphylaxis. *N Engl J Med* 2008;**358**:28-35.

20

脂类介质在过敏性炎症治疗中的作用

Evangelos Andreakos

Academy of Athens

Athens, Greece

持久性不可控制性炎症是鼻炎和哮喘等过敏性疾病发病机制的基础，决定症状的强度和疾病的慢性化。然而，控制炎症消退的机制最近才开始阐明。

炎症消退是一个活跃的、高度紧密协调的过程，与炎症的开始和发展具有相似的复杂性。它在炎症反应的早期出现，涉及到抗炎/调控网络的诱导，旨在终止促炎症信号，并诱导生物合成通路，触发专门的促消退脂类介质 (specialized proresolving lipid mediators, SPMs) 的合成，这对恢复机体动态平衡至关重要。促炎，抗炎和促消退反应之间相对平衡，受环境暴露和生活方式因素的影响，并最终决定炎症反应是否会持续或者终止。

生物活性脂类对炎症消退非常重要，主要有 ω 3和 ω 6多不饱和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acids, PUFA) 衍生而成。花生四烯酸的初期氧化生成前列腺素和白三烯，这一过程发生在炎症反应的初期。紧接着在被称为脂质介质类开关 (lipid mediator class switching) 的过程中合成脂氧素，这种脂类具有抗炎症和促消退的特性。随着炎症反应的进行，更多的SPM，如保护素、溶解素和抑制素从 ω 3PUFAs中衍生 (图1)。这些脂类介质以立体定向的方式，通过G蛋白偶联受体来逆转血管舒张，并抑制白细胞

要点

- 不可控性炎症 (non-resolving inflammation) 是过敏性疾病发病机制的基础
- 炎症消退是一种积极的、精密协调的复杂过程
- 炎症消退涉及抗炎、免疫调节、细胞死亡和脂质介质相关的机制。
- 专门的 ω 3衍生促消退脂类介质 (SPMs)，比如保护素 (protectins)、溶解素 (resolvins) 和抑制素 (maresins) 都是关键的炎症消退介质
- 过敏性疾病与SPM的合成缺陷相关联
- 合成SPMs或触发其合成的复合物是种很有希望的过敏性疾病疗法

浸润，使炎症细胞失活，促进凋亡细胞和组织碎片清除以及修复受损组织，共同作用恢复机体稳态。

值得注意的是， ω 3衍生的SPM也具备抗菌功能。PD1是由抗病毒TLRs诱导产生，并具有强效抗病毒活性，而一些溶解素和保护素加强机体抗菌防御。这对脂类介质在由感染触发的过敏性疾病加重中的作用具有重要意义。SPMs的合成主要依赖于脂氧合酶-5和脂氧合酶-12, 15，这些酶可以完成PUFAs的氧化作用。底物可用性、时序表达以及这些关键酶激活最终确定哪种SPM被合成，合成的时间和地点。

越来越多的证据认为SPM对过敏性炎症的消退是必不可少的。脂氧素A4 (LXA4) 被发现存在于过敏性鼻炎或慢性鼻窦炎患者鼻分泌物，以及哮喘患者支气管肺泡灌洗和呼出气冷凝液中，低水平的LXA4与这些疾病的严重程度相关联。LXA4也已经显示可以通过人类先天淋巴细胞抑制IL-13的合成并在啮齿类动物中发现可以消退炎症反应。同样的，在哮喘患者呼出气冷凝液中检测到保护素D1 (PD1)，且低浓度PD1在哮喘急性加重中被观察到。PD1和溶解素D1和E1已经进一步用于小鼠模型实验中促进过敏性气道炎症的消退。根据目前的数据，SPM可以影响过敏性应答的多个进程，如图

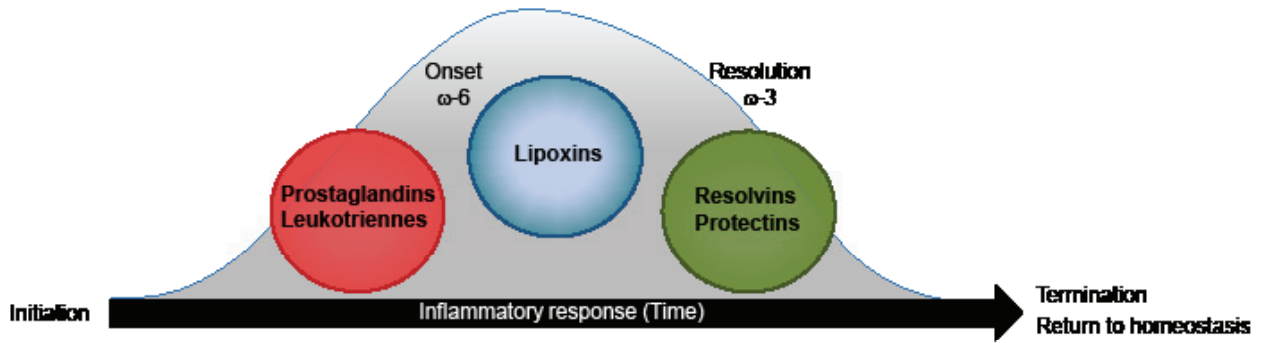


Figure 1 Generation of eicosanoids and specialized proresolving lipid mediators as inflammation progresses. As the inflammatory response proceeds, the production of additional proresolving lipids derived from $\omega 3$ PUFAs such as protectins, resolvins and maresins ensues. These act in an orchestrated manner to terminate inflammation and ensure the transition to homeostasis.

SECTION A - Allergy - mechanisms

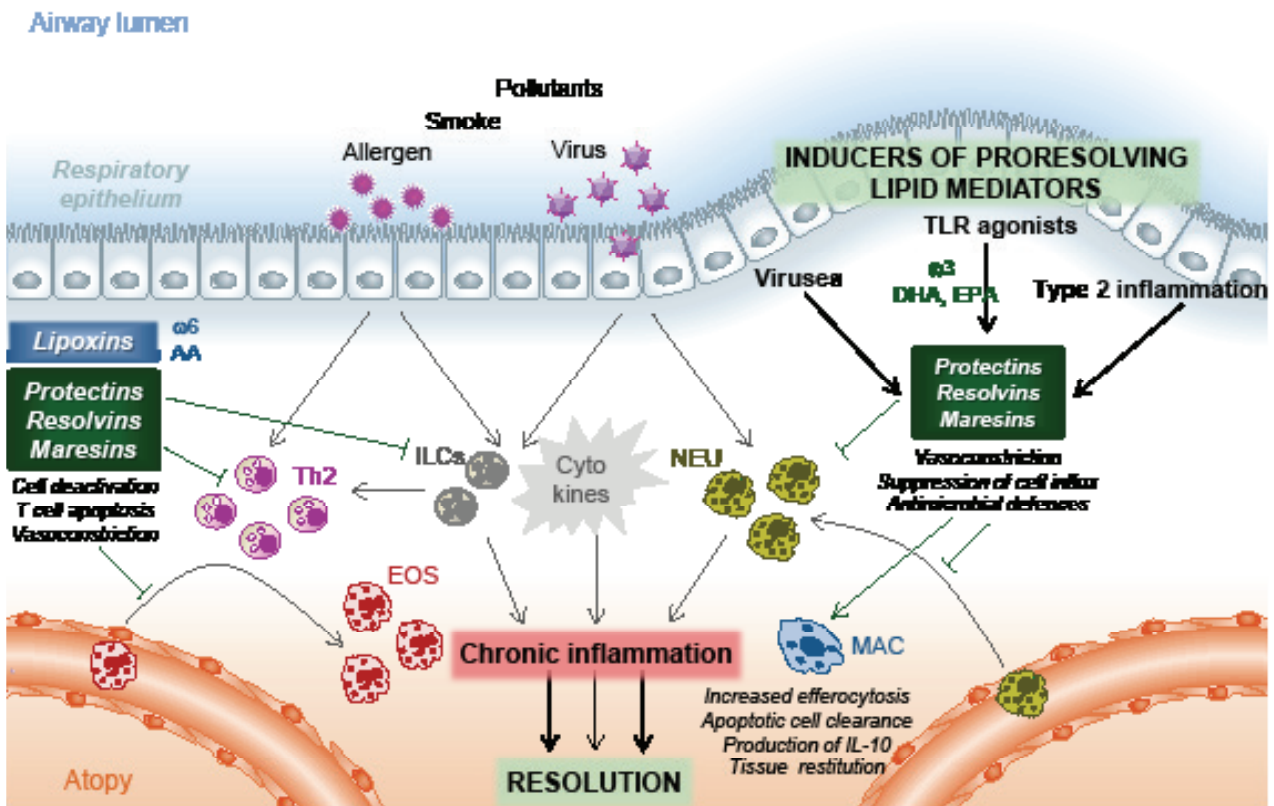


Figure 2 Proresolving activities of $\omega 3/\omega 6$ polyunsaturated fatty acid (PUFA)-derived bioactive lipids in respiratory allergies. Specialized proresolving lipid mediators (SPMs) are generated in response to viral infection, Toll-like receptor (TLR) stimulation or type 2 inflammation. SPMs act in concert to reverse vasodilation, prevent leukocytic cell infiltration, de-activate inflammatory cells including Th2 cells and innate lymphoid cells (ILCs), upregulate macrophage efferocytic function and antimicrobial defences, promote clearance of apoptotic cells and debris, and repair damaged tissue, eventually restoring homeostasis. AA, arachidonic acid; DHA, docosahexaenoic acid; EPA, eicosapentaenoic acid; EOS, eosinophil; MAC, macrophage; NEU, neutrophil. (Adapted from Andreaskos E. Asthma exacerbations: a molecular dichotomy between antiviral and pro-inflammatory responses revealed.;EMBO Mol Med. 2012;4(12):1231-3. Reprinted with permission under the Creative Common Attribution License or equivalent.)

2. 总之，虽然处在初期，炎症消退领域期望SPM或触发他们合成的底物可以应用于过敏性疾病的治疗。

重要文献

1. Barnig C, Cernadas M, Dutile S, Liu X, Perrella MA, Kazani S et al. Lipoxin A4 regulates natural killer cell and type 2 innate lymphoid cell activation in asthma. *Sci Transl Med* 2013;5:174ra26.
2. Hamid Q, Tulic M. Immunobiology of asthma. *Annu Rev Physiol* 2009;71:489-507.
3. Levy BD, Serhan CN. Resolution of acute inflammation in the lung. *Annu Rev Physiol* 2014;76:467-492.
4. Koltsida O, Karamnov S, Pырillou K, Vickery T, Chairakaki AD, Tamvakopoulos C et al. Toll-like receptor 7 stimulates production of specialized pro-resolving lipid mediators and promotes resolution of airway inflammation. *EMBO Mol Med* 2013;5:762-775.
5. Morita M, Kuba K, Ichikawa A, Nakayama M, Katahira J, Iwamoto R, et al. The lipid mediator protectin D1 inhibits influenza virus replication and improves severe influenza. *Cell* 2013;153:112-125.
6. Serhan CN, Chiang N, Van Dyke TE. Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. *Nat Rev Immunol* 2008;8:349-361.

21

过敏与上皮屏障

Stephen T. Holgate
University of Southampton
Southampton, UK

哮喘的发病部位主要是气道，其特点是在气道高反应性状态下叠加的弥散性气道狭窄，通常支气管扩张药物能缓解。气道炎症是哮喘的另一个特征，在可变的范围内能够被糖皮质激素缓解，通常伴有过敏。

过敏导致哮喘中的IgE，肥大细胞，嗜酸性粒细胞的炎症反应，在很大程度上由T细胞亚型Th2细胞引起，Th2细胞能释放过敏级联反应的细胞因子和趋化因子。

然而，仍然没有获得靶向过敏级联反应的单个成分的简单治疗方法，并藉此确定其选择性的应答分子细胞亚群，因此也不能提供可“一刀切”的广谱治疗方法。这些并不能令人鼓舞的发现提出这样的疑问，当前的哮喘Th2模型是否能够充分解释该疾病的大量表型。

上皮间质营养单位的活化

除炎症外，哮喘的病理学表明结构性改变占主导地位，结构性改变主要包括上皮损伤，黏膜增生，血管生成，平滑肌扩增和其中血管生成。在2000年，我们建议结构改变是气道重塑慢性损伤的结果，在慢性损伤过程中上皮损伤同时伴随有生长因子和介质的异常，这些生长因子和介质不仅驱使重塑并且还维持慢性炎症。我们将这种反应统称为上皮间质营养单元激

要点

- 慢性哮喘的上皮产生慢性损伤并伴随屏障功能削弱，这表现为对病毒、污染物质和过敏原损伤的易感性增强以及对持续性炎症和气道重塑的修复功能异常
- 上皮生长因子和转录因子的再次激活表达表明上皮间质营养激活单元的持续激活
- 新的防治方法重点应该是增加气道弹性而不是一味抑制炎症
- 已有研究表明在哮喘、特应性皮炎和慢性鼻窦炎中存在上皮紧密连接组装不充分的现象

活 (epithelial mesenchymal trophic unit, EMTU)，其许多信号机制与胎儿肺部发育中肺形态的发生相似。

哮喘上皮损伤易感性增强

正如大量被GWAS发现的新基因更倾向于在上皮表达揭示的一样，慢性哮喘的气道更易于损伤。也有基因表达和基因相关的有力证据表明哮喘气道的抗氧化通路存在缺陷，导致其暴露于病毒和污染物的组织损伤加重。即使在正常情况下，哮喘患者上皮也显示出凋亡级联反应标记物的表达增强，这会导致弹性的损失。

无论成人还是儿童，哮喘气道更易于受到普通常见无害的呼吸道

病毒如鼻病毒，腺病毒和冠状病毒的损伤。当受到大量或少量鼻病毒感染后，哮喘上皮细胞不能够大量清除病毒导致其复制，脱落和细胞凋亡增加，同时促炎症介质释放。这种机制解释了病毒性哮喘的发作，糖皮质激素相对较弱的疗效和混合中性/嗜酸性粒细胞炎症谱。主要缺陷表现在双链病毒RNA与微粒体结合之后的抗病毒保护因子IFN β 和 γ 诱导产生的第一步。至少这个缺陷的产生是由于TGF β 表达上调进而诱导SMAD3磷酸化以及SOCS1与3引起的核抑制信号增强。因为外源的IFN β 可以恢复体外试验中哮喘上皮细胞的抗病毒缺陷，因此吸入IFN β 可能是治疗重度恶化哮喘的

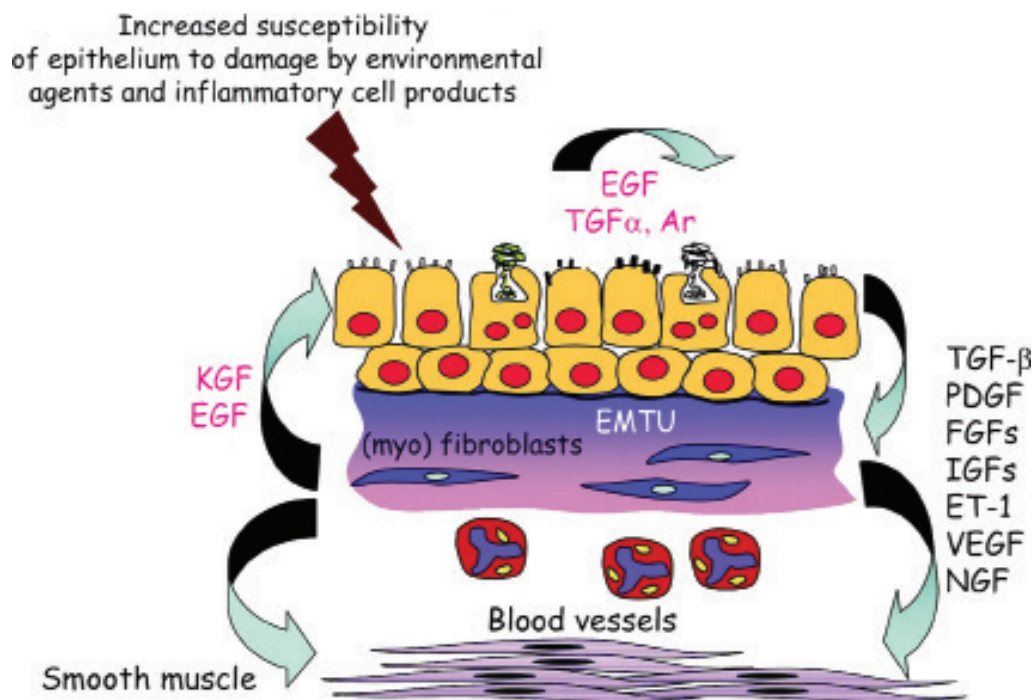


Figure 1 Schematic representation of the activated epithelial mesenchymal trophic unit (EMTU) in active asthma. Increased susceptibility of the epithelium to environmental injury such as biologically active allergens, respiratory viruses and pollutants together with a delayed repair response leads to the secretion of a range of growth factors, cytokines and chemokines that both drive airway wall remodelling and sustain chronic airway inflammation. (From Holgate S.T. Arshad SH, Roberts GC, Howarth PH et al. A new look at the pathogenesis of asthma. Clin Sci. 2009; Reprinted with permission under the Creative Common Attribution License or equivalent.)

新方法。确实，在重度哮喘中，当一开始出现普通感冒症状时，处方IFN β 1 α ，每天使用，连续使用14天，这几乎阻止了病毒感染后的恶化同时维持了抗病毒防御标记物在呼吸道的分泌。

哮喘上皮显示受损愈合

在异常的上皮修复形式下，通过增强气道重塑，上皮细胞也导致了哮喘的持续性。在哮喘上皮细胞中上皮生长因子（EGF）家族受体的过度表达和磷酸化增加了疾病严重度的比例，同时由于细胞循环抑制剂（P21 waf 在上皮细胞核中抑制细胞循环）的作用导致其不伴随有合适的增殖反应。其结果就是上皮细胞修复被延迟，随后环境侵入和纤维化增强，肌原性和血管生长因子（TGF β PDGFs, IGFs, FGFs and VEGFs）的产生增加和结构重塑的驱动增强。哮喘儿童的上皮细胞也显示了相似的特点，当成长为单层并

且有生理损伤时，其显示出慢而不完善的恢复。这表明不论是什么年龄，异常是哮喘上皮细胞的本质。

哮喘中上皮紧密连接组装不足

越来越多的证据表明哮喘中上皮屏障功能在连结紧密度水平是长期紊乱的。哮喘患者中的上皮细胞屏障功能缺陷持续存在于分化的上皮细胞培养中，同时有重复的通路表明存在内在的异常，这些异常与黏膜增生，纤毛产生减少和先天免疫反应降低有关。渗透性增加也被T细胞与上皮细胞的相互作用以及生物活性物质过敏原（蛋白酶），病毒感染，污染物暴露增加，所有这些扰乱了紧密连接功能。

哮喘是否是一种上皮细胞对吸入环境感知的疾病

“前哮喘”状态的上皮可能起源于由基因决定的上皮细胞对吸

入环境的高度敏感。这种敏感度的改变是通过转录因子表达的改变来实现，涉及到胎儿肺形态发育，例如SPDEF增加，FOXA2继发和NKX2-1（TTF-1）降低。现在，通路分析表明除了对上皮黏膜产生的节点调节外，相同的转录因子也参与了先天免疫缺陷（包括IFN对致命感染的反应）和炎症通路（导致Th2型过敏反应）（图3）。

综上所述，不同哮喘亚型起源于气道上皮细胞对环境的“读取”以及在独立的通路中产生不同疾病表型和干预措施的不同反应。

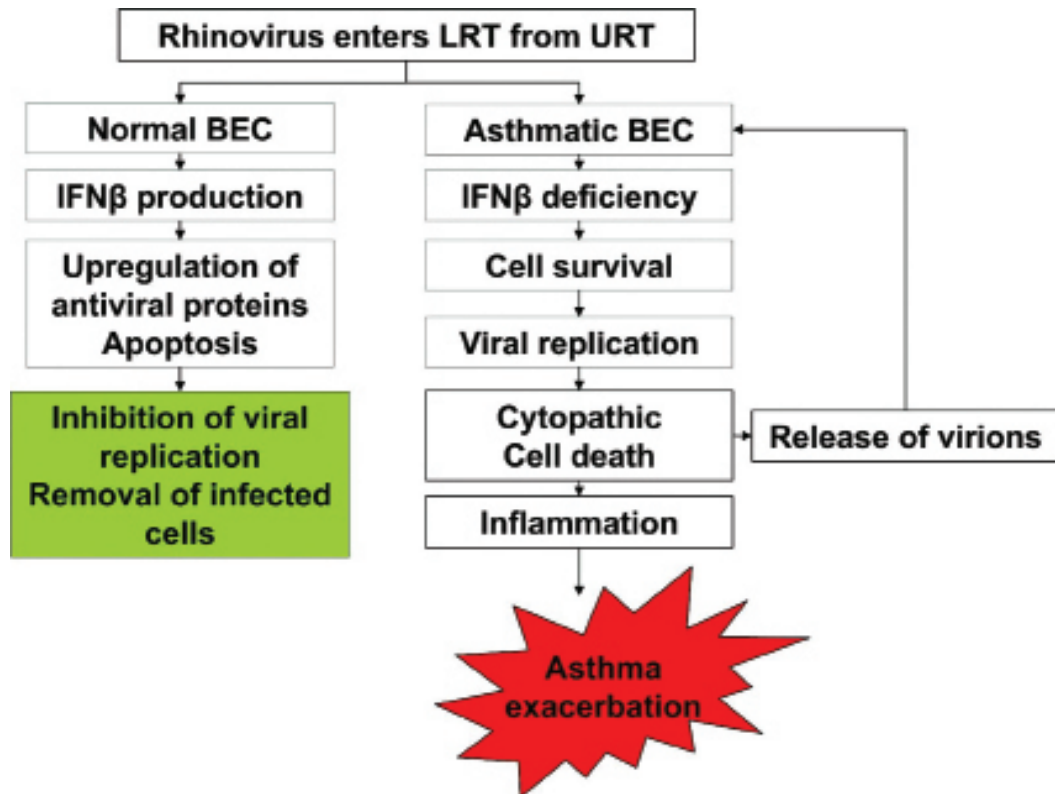


Figure 2 In chronic asthma, there is a defect in innate immunity at the level of defective production of interferons when toll-like receptors such as TLR3, TLR5 and TLR7 become activated by viral nucleic acids as the first step in triggering an anti-viral response. This results in virus survival, replication and eventual cytotoxic destruction of epithelial cells with release of inflammatory mediators that contribute to exacerbations. The defect appears to be in Step 1 of the anti-viral cascade

involving defective interferon regulatory factor (IRF) 3 signalling to the interferon genes with low production of IFN induction, reduced signalling via the common IFN receptor and, therefore, reduced IRF7 amplification of the antiviral cascade in Step 2. The IRF7 pathway itself remains intact. For this reason a small amount of exogenous IFN β acting via the common IFN receptor can restore a full anti-viral response as shown in the left bottom panel. It is upon this principle that inhaled IFN β is being developed for the prevention/treatment of severe asthma exacerbations. (From Holgate S.T. Arshad SH, Roberts GC, Howarth PH et al. A new look at the pathogenesis of asthma. *Clin Sci*. 2009; Reprinted with permission under the Creative Commons Attribution License or equivalent).

重要文献

- Holgate S.T. Stratified approaches to the treatment of asthma. *Br J Clin Pharmacol* 2013;**76**: 277-291.
- Holgate ST, Davies DE, Lackie PM, Wilson SJ, Puddicombe SM, Lordan JL. Epithelial-mesenchymal interactions in the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;**105** (2 Pt 1): 193-204.
- Wark PA, Johnston SL, Bucchieri F, Powell R, Puddicombe S, Laza-Stanca V, et al. Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus. *J Expt Med* 2005;**201**: 937-947.
- Holgate ST. Innate and adaptive immune responses in asthma. *Nat Med* 2012;**18**: 73-83.
- Xiao C, Puddicombe SM, Field S, Haywood J, Broughton-Head V, Puxeddu I, et al. Defective epithelial barrier function in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2011;**128**: 549-556.
- Maeda Y, Chen G, Xu Y, Haitchi HM, Du L, Keiser AR, et al. Airway epithelial transcription factor NK2 homeobox 1 inhibits mucous cell metaplasia and Th2 inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;**184**:421-429.

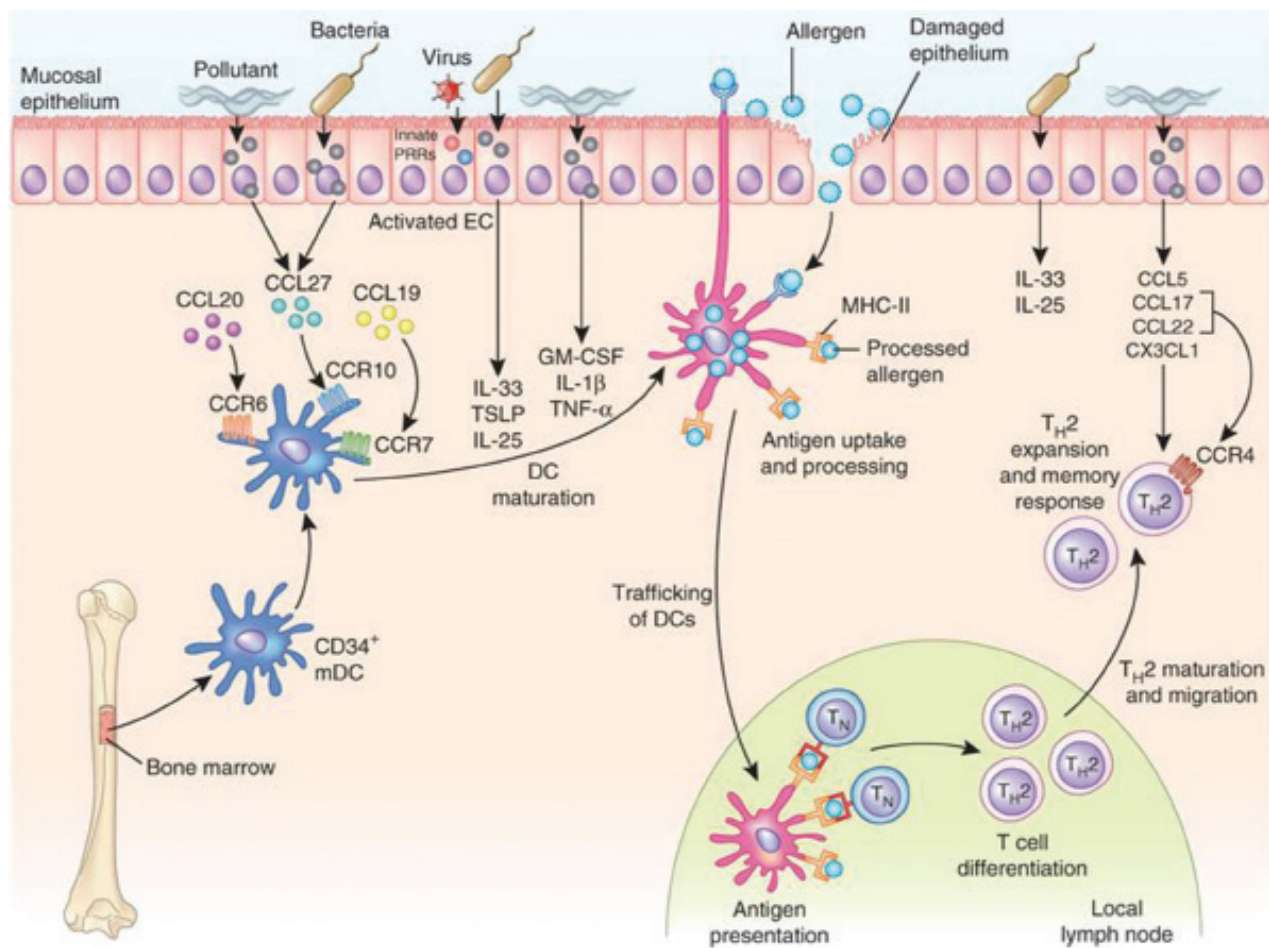


Figure 3 Schematic representation of the role of epithelial transcription factors involved in morphogenesis of the foetal lung such as SPDEF, FoxA2 and TTF1 interacting with key transcription factors of the allergic cascade such as STAT6 in driving mucous metaplasia and orchestrating both chronic Th2-type inflammation and tissue remodelling. In asthma, the 'set' point for responding to environmental insults is altered to reduce airway resilience and augment the chronic wound scenario depicted in figure 1 and on the right side of the above figure. (Reproduced with permission from Holgate S.T. *The sentinel role of the airway epithelium in asthma pathogenesis. Immunol Rev* 2011; 242: 205-219, with permission from Wiley Blackwell.).

22

上皮细胞蛋白酶与过敏性疾病

Ömer Kalayci

Hacettepe University School of Medicine
Ankara, Turkey

蛋白酶是一组具有多样化生理和病理学作用的分子。人体内含有大量的蛋白酶抑制剂，这些蛋白酶抑制剂相互作用从而控制蛋白酶活性。然而，这些蛋白酶抑制剂是炎症的主动参与者。

蛋白酶自然存在于所有生物中。依据其催化活性位点不同，他们被称为丝氨酸蛋白酶，半胱氨酸蛋白酶，天冬氨酸蛋白酶和金属蛋白酶。内源性的蛋白酶有炎症细胞产生，最重要的炎症细胞包括肥大细胞（胃促胰酶，类胰蛋白酶），中性粒细胞（组织蛋白酶，弹性蛋白酶）和上皮细胞（凝血酶）。几乎所有的过敏原（如尘螨、花粉、真菌、蟑螂，许多细菌（金黄色葡萄球菌）和病毒）都有显著的蛋白酶活性。

生理学上，蛋白酶功能是消化酶，从前体物中产生活性肽并且驱使天然免疫系统对抗太大而不能被吞噬的多细胞生物例如寄生虫。他们也参与病理学过程例如过敏性疾病。

蛋白酶的活性通过蛋白酶受体1-4（PAR）介导。他们是G蛋白偶联受体，存在于几乎所有类型细胞。PAR介导的蛋白酶激活能引起以下结果：增加上皮细胞、内皮细胞、炎症细胞、角质细胞和成纤维化细胞炎症前体的释放；增强IgE的表达；血管生成；增加细胞迁移，浸润和炎症细胞脱颗粒；增强气道平滑肌的细胞增殖

要点

- 蛋白酶是重要的消化酶，另外可从前体蛋白中产生活性多肽。但是，蛋白酶与蛋白酶抑制剂都对炎症产生重要影响
- 蛋白酶分为内源性和外源性两种。几乎所有吸入性过敏原如花粉、尘螨及真菌都具有蛋白酶活性
- 蛋白酶通过与哮喘或其他过敏性疾病高度相关的蛋白酶激活受体发挥其活性
- 除了在经典的免疫学分子机制中的角色，蛋白酶还可打破细胞间的紧密连接，渗入组织并直接激活细胞

和收缩；杯状细胞的增殖和活化以及黏液产生增加。

还有一些蛋白酶活性是PAR非依赖的，基本上有外源蛋白酶功能。他们增加上前炎症因子产物，通过气道上皮细胞和活化的嗜酸性粒细胞，并且增加黏液生成。

蛋白酶与过敏性疾病的高度相关性是其对上皮细胞紧密连接子和粘附分子的作用。他们能够干扰阻塞和封闭分子同时激活MMP9蛋白酶（激活其它蛋白酶），从而穿透在黏膜上皮细胞屏障间和表皮细胞间的连接。这就使过敏性分子能穿透进入组织，在组织中行使蛋白酶的功能同时具有免疫刺激活性。最近出现的观点提出了令人感兴趣的可能，即过

敏原的蛋白酶活性不仅对组织炎症的维持起到了重要作用，同时对过敏性疾病起始发作也十分重要。另外，这种最初的穿透后继发生了不涉及经典的IgE和其它细胞免疫机制的多样化细胞类型的刺激。

重要文献

1. Jacquet A. Interactions of airway epithelium with protease allergens in the allergic response. *Clin Exp Allergy* 2011;41:305-311.
2. Birben E, Sackesen C, Turgutoglu N, Kalayci O. The role of SPINK5 in asthma related physiological events in the airway epithelium. *Respir Med* 2012;106:349-55.
3. Takai T, Shigaku I. Barrier Dysfunction Caused by Environmen-

表 1

炎症中的蛋白酶			
来源	蛋白酶	作用形式	作用
外源性	花粉	PAR依赖型	破坏紧密连接
	真菌	PAR非依赖性	破坏屏障功能
	螨虫		Th-2佐剂
	蟑螂		前炎症细胞因子的分泌
	膜翅目		促进IgE的合成
	细菌		活化
	病毒		上皮细胞 角化细胞 炎症细胞 气道平滑肌
内源性	凝血酶	大多数是PAR依赖型	活化
	胞浆素		内皮细胞
	类胰蛋白酶		上皮细胞
	糜酶		角质细胞
	激肽释放酶		纤维母细胞
	胰蛋白酶		气道平滑肌
	弹性蛋白酶		所有炎症细胞
	组织蛋白酶G		腺的分泌

tal Proteases in the Pathogenesis of Allergic Diseases. *Allergol Int* 2011;60:25-35.

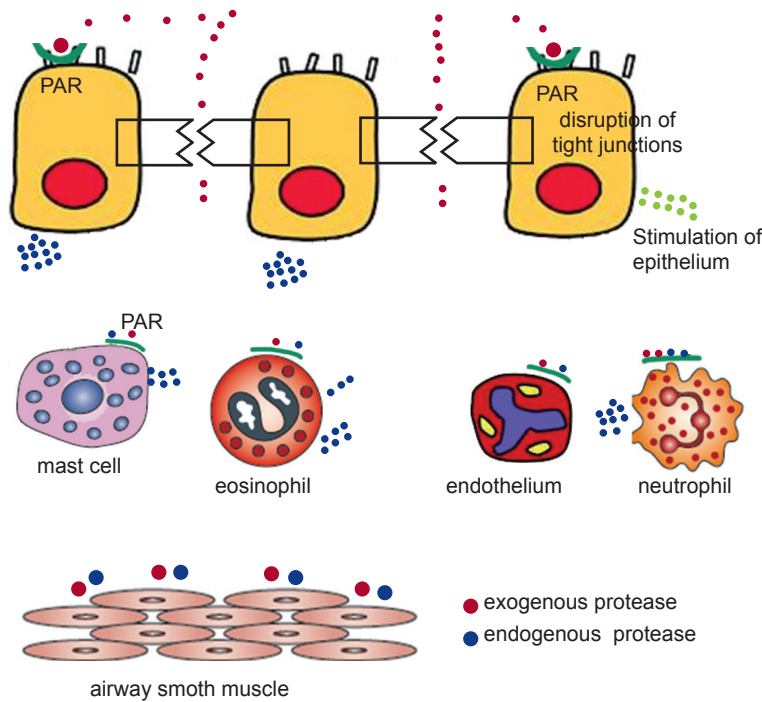


Figure 1 The action of proteases mediated through Protease Activated Receptors (PAR).

23

过敏反应中的免疫调节机制

Willem van de Veen

Mübeccel Akdis

Swiss Institute of Allergy and Asthma Research, University of Zürich
Davos, Switzerland

过敏原特异性Th2主导的反应和随后的IgE诱导产生是过敏的特征。许多因子影响过敏性疾病的病理生理学，包括遗传易感性，过敏原暴露的途径/时间/剂量，过敏原的结构特征和微生物暴露。

在过去的几十年，对人体过敏原耐受的免疫调节机制进行了大量研究。这些机制研究在接受过敏原特异性免疫治疗（AIT）的过敏患者中和暴露于高剂量过敏原的健康人群中（如：养蜂人和饲养宠物猫）都进行过。人体体内模型表明该种机制导致了外周过敏原耐受包括早期肥大细胞和嗜碱性粒细胞的脱敏，调节性T细胞（Treg）和调节性B细胞（Breg）的产生，过敏原特异性抗体产生的调节和过敏组织中肥大细胞、嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞迁移和活化的干扰。

Treg和Breg在诱导和维持过敏原耐受中起到重要作用。这些细胞产生免疫调节因子如IL-10、TGF- β 。TGF- β 是多效性的细胞因子，具有多种功能，其能够抑制B细胞和T细胞的扩增和分化，同时控制气道炎症和气道重塑。IL-10是一种重要抗炎因子，其能通过直接抑制T细胞的集落刺激通路和通过抑制DC细胞的抗原递呈能力来间接抑制效应T细胞的活化。IL-10也能够抑制肥大细胞和嗜酸性粒细胞的激活，因此能够干预过敏反应的早期和后

要点

- 在接受免疫治疗的患者以及养蜂人、猫主人等高剂量过敏原暴露的群体中进行了过敏原免疫耐受的研究
- 产生过敏原免疫耐受的第一步是嗜碱性粒细胞和肥大细胞的“脱敏”
- 多种抑制性因子如CD25、CTLA-4、PD1、RUNX、HR2、IL-10以及TGF-beta的表达对于过敏原特异性T调节细胞的诱导产生必不可少
- 高剂量过敏原暴露及脱敏治疗会诱导产生可分泌IL-10的B调节细胞，只有这类B调节细胞能够分泌过敏原特异性的IgG4
- 在产生免疫耐受的过程中，发病部位的嗜酸性粒细胞、肥大细胞及嗜碱性粒细胞也同步迁移和激活

期反应。Treg和Breg都能够诱导IgG4产生和抑制IgE的产生。诱导IL-10产生的B调节1（Br1）细胞偏向于促进抗炎症的IgG4抗体产生。由于在接受AIT治疗的蜂毒过敏患者中发现产生IL-10的B细胞为蜂毒抗原磷脂酶A特异性增加，因此这些细胞在诱导过敏原耐受中可能起到重要作用。

在AIT第一次治疗后，过敏原诱导的肥大细胞和嗜碱性粒细胞的易感性降低。这可能是过敏原诱导的这些细胞脱颗粒的亚临床水平结果，从而导致活化阈值增加，这一现象在体外测量中得到证实。还有，第一次蜂毒免疫治

疗6小时后观察到组胺受体2（HR2）快速上调。HR2的诱导作用能抑制Fc ϵ RI介导的嗜碱性粒细胞脱颗粒。肥大细胞和嗜碱性粒细胞释放组胺，可以在AIT期间被激活并且能调节T细胞反应。HR2负调控Th1和Th2型反应。因此，HR2在抑制Th2反应和诱导过敏原耐受中是一个重要的介质。过敏原耐受的分子通路仍然需要大量的研究。

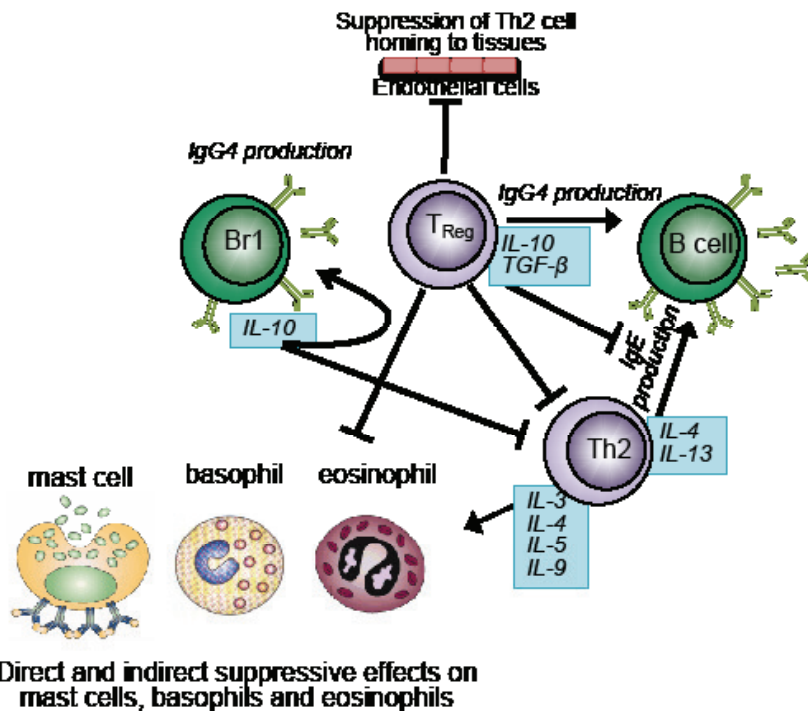


Figure 1 Role of Treg and Breg cells in the suppression of allergic inflammation. Treg cells and their cytokines mainly IL-10 and TGF-β suppress Th2 type immune responses and control allergic diseases in many ways. Black arrows show the regulatory and suppressive effects of Treg cells on: B cells by inducing IgG4 and IgA and suppressing IgE; on Th2 cell by suppressing proliferation and homing to tissues; on mast cells, basophils and eosinophils via direct and indirect suppressive effects; and on epithelial cell activation and proinflammatory properties by direct and indirect suppression. In addition, Br1 cells, which produce IL-10 suppress effector T cells and contribute to IgG4 synthesis.

重要文献

1. Meiler F, Zumkehr J, Klunker S, Rückert B, Akdis C.A, Akdis M. In vivo switch to IL-10-secreting T regulatory cells in high dose allergen exposure. *J Exp Med* 2008;**205**:2887-2898.
2. O'Mahony L, Akdis M, Akdis CA. Regulation of the immune response and inflammation by histamine and histamine receptors. *J Allergy Clin Immunol* 2011;**12**:1153-1162.
3. Novak N, Mete N, Bussmann C, Maintz L, Bieber T, Akdis M et al. Early suppression of basophil activation during allergen-specific immunotherapy by histamine receptor 2. *J Allergy Clin Immunol* 2012;**130**:1153-1158.
4. van de Veen W, Stanic B, Yaman G, Wawrzyniak M, Söllner S, Akdis DG et al. IgG4 production is confined to human IL-10-producing regulatory B cells that suppress antigen-specific immune responses. *J Allergy Clin Immunol* 2013;**131**:1204-1212.
5. Akdis CA, Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;**127**:18-27.
6. Radulovic S, Jacobson MR, Durham SR, Nouri-Aria KT. Grass pollen immunotherapy induces Foxp3-expressing CD4+ CD25+ cells in the nasal mucosa. *J Allergy Clin Immunol* 2008;**121**:1467-1472.
7. Akdis M, Akdis CA. Therapeutic manipulation of immune tolerance in allergic disease. *Nat Rev Drug Discov* 2009;**8**:645-660.

24

过敏性炎症的神经免疫调节

Harald RenzPhilipps-University of Marburg
Marburg, Germany

哮喘病理生理学的复杂性和异质性表明个体之间和个体本身的多样性。除了天然和获得性免疫功能的严重调节失常，神经系统平衡失常反应也对疾病有潜在影响。

气道高反应性是哮喘的重要标志。气道平滑肌的收缩性受到几种类型的神经元控制，主要包括交感（肾上腺素能），副交感神经元（胆碱能），非肾上腺素能和非胆碱能神经元。这些神经元是呼吸道和肺部复杂的神经分布的一部分。

神经元通过轴突反射控制肺功能。这在感知神经元中已被阐述清楚。在气道中，感知神经元获得刺激信号并传递给中枢神经系统（CNS）。能够使神经元兴奋的刺激包括非特异性污染物如香烟颗粒物、臭氧、No₂以及微生物和过敏原介导的信号。病毒感染和复制导致的细胞损伤是轴突反射的重要诱发物。神经元细胞向肺周边反馈有效的信号。在细胞内，神经多肽产生并被储存。神经元刺激物的电信号输入不仅与神经多肽产生有关，也与其反馈调节至刺激和活化位点有关。这些局部释放的肽段（包括速激肽和神经激肽）在急性促炎症事件（血管舒张，炎症细胞募集，肥大细胞和嗜酸性粒细胞和其它炎症细胞的激活）中发挥重要作用。因此，神经元轴突反射是神经元

要点

- 神经性应答失衡可能促进过敏性疾病及其他炎症性疾病的病理形成
- 轴突反射参与到鼻炎或哮喘的急性炎症应答。由于神经元的高度可塑性，轴突反射在哮喘患者中尤为激进
- 哮喘患者中神经营养因子水平明显上调，其在嗜酸性粒细胞和Th2主导的炎症持续、肥大细胞激活以及促进B细胞的IgE产生方面发挥重要作用
- 目前亟须找到可评估哮喘患者神经性失衡的生物标记物，同时也需要新的治疗方法以重建神经应答平衡

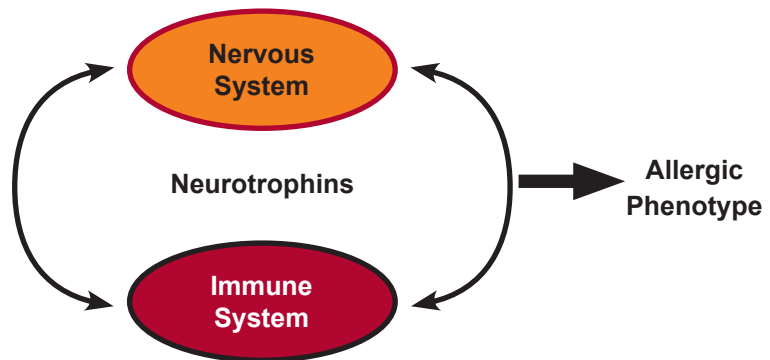


Figure 1 Neurotrophins contribute to bi-directional communication between nervous and immune system.

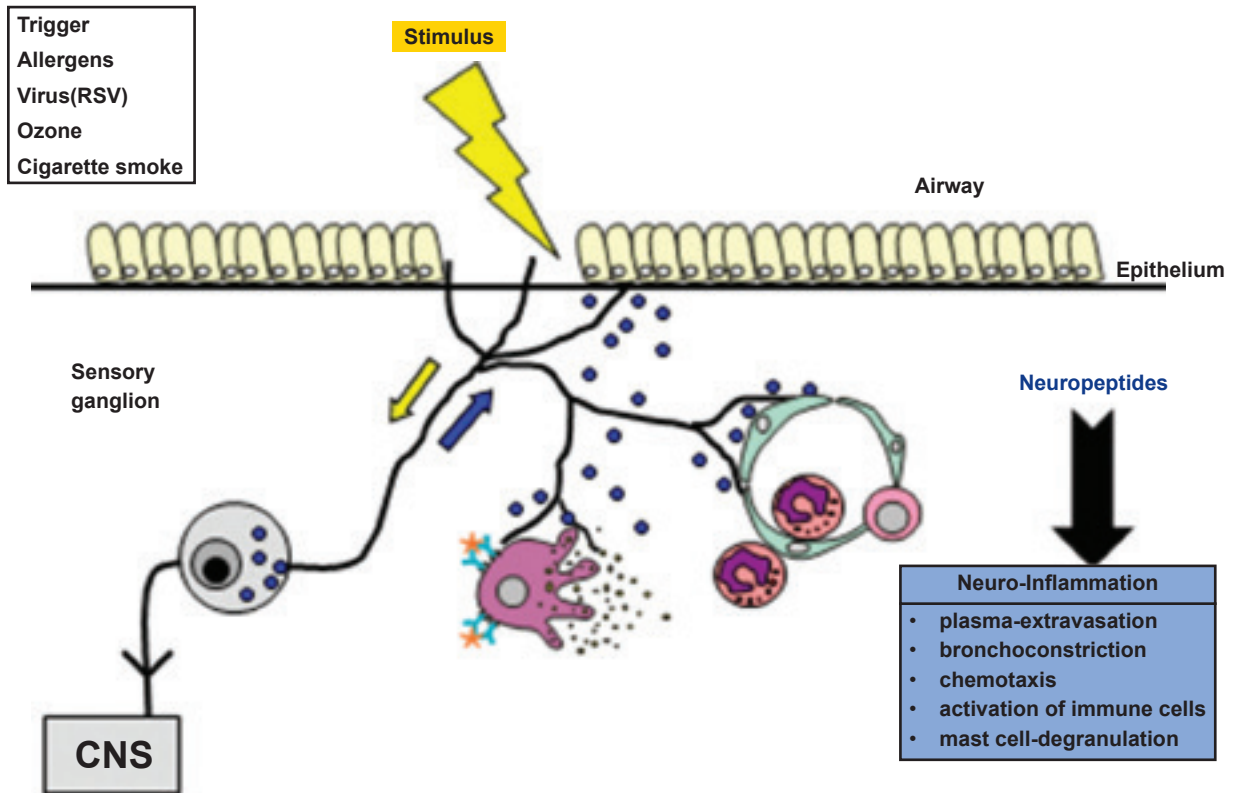


Figure 2 Neurogenic inflammation – The axon reflex.

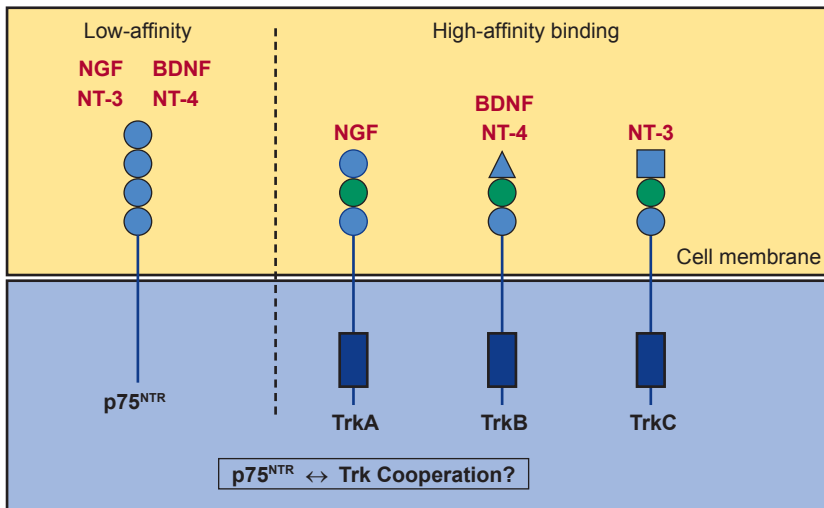


Figure 3 Neurotrophins and receptors.

如何主动参与鼻炎和哮喘中炎症反应急性发作的重要例证。

在许多慢性疾病中观察到神经元高度的可塑性，导致哮喘患者的轴突反射可以被恶化。外周神经网络的发育，激活状态，神经元分化和多样化亚型由一组被称为神经营养因子的介质控制。神经营养因子属于介质家族，该家族能够控制神经元的功能并且对包括免疫细胞在内的许多细胞的重要效应器机制也有影响。神经营养因子家族的原型是神经生长因子（NGF）。脑干起源的神经营养因子和这个家族的其它成员已被广泛研究。神经营养因子的信号通过两类不同受体传导，总神经营养因子受体p57和高亲和营养因子受体TRKA, B和C。这些受体也在天然或获得免疫系统的细胞上多样化表达和扩张。

啊在哮喘患者中发现神经营养因

表 1

在支气管哮喘中的NGF及其受体家族

- ❖ 增强Th-2炎症(NGF, p75)
- ❖ 抗凋亡信号(嗜酸性粒细胞或肺浆细胞中的NGF, BDNF, p75)
- ❖ 急性支气管收缩
- ❖ 气道高反应性的神经控制(BDNF)
- ❖ 上皮伤口愈合

ophils during allergic airway in-

子水平(痰液、肺泡灌洗液、组织和血液)增高,这是更好理解哮喘中神经营养因子组分的重要一步。人体和小鼠模型的机制研究也揭示NGF和BDNF在维持嗜酸性粒细胞和TH2-介导的炎症作用,肥大细胞激活和IgE增强表达扮演的角色是十分重要的。因此,神经营养因子被认为是整体上维持已经存在的炎症反应的主要成员。

迫切需要更好的诊断工具来评估神经营养因子在哮喘患者中的失调。在这种疾病中神经营养因子内稳态的重建需要新的生物标记物和新的治疗方法。

重要文献

1. Nockher WA1, Renz H. Neurotrophins in allergic diseases: from neuronal growth factors to intercellular signaling molecules. *J Allergy Clin Immunol* 2006;**117**:583-589.
2. Nockher WA1, Renz H. Neurotrophins and asthma: novel insight into neuroimmune interaction. *J Allergy Clin Immunol* 2006;**117**:67-71.
3. Braun A, Appel E, Baruch R, Herz U, Botchkarev V, Paus R, et al. Role of nerve growth factor in a mouse model of allergic airway inflammation and asthma. *Eur J Immunol* 1998;**28**:3240-3251.
4. Braun A, Lommatzsch M, Mannsfeldt A, Neuhaus-Steinmetz U, Fischer A, Schnoy N, et al. Cellular sources of enhanced brain-derived neurotrophic factor production in a mouse model of allergic inflammation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999;**21**:537-546.
5. Kerzel S, Páth G, Nockher WA, Quarcoo D, Raap U, Groneberg DA, et al. Pan-neurotrophin receptor p75 contributes to neuronal hyperreactivity and airway inflammation in a murine model of experimental asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003;**28**:170-178.
6. Nassenstein C, Braun A, Erpenbeck VJ, Lommatzsch M, Schmidt S, Krug N, et al. The neurotrophins nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor, neurotrophin-3, and neurotrophin-4 are survival and activation factors for eosinophils in patients with allergic bronchial asthma. *J Exp Med* 2003;**198**:455-467.
7. Abram M, Wegmann M, Fokuhl V, Sonar S, Luger EO, Kerzel S, et al. Nerve growth factor and neurotrophin-3 mediate survival of pulmonary plasma cells during the allergic airway inflammation. *J Immunol* 2009;**182**:4705-4712.
8. Sonar SS, Schwinge D, Kilic A, Yildirim AO, Conrad ML, Seidler K, et al. Nerve growth factor enhances Clara cell proliferation after lung injury. *Eur Respir J* 2010;**36**:105-115.
9. Hahn C1, Islamian AP, Renz H, Nockher WA. Airway epithelial cells produce neurotrophins and promote the survival of eosinophils during allergic airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2006;**117**:787-794.

25

联合气道与免疫调节

Claus Bachert
University of Ghent
Ghent, Belgium

上下气道的一体性已被广泛认同，所以称为“联合气道”。哮喘的发作通常在人生早期，在16岁之前显现。一般，这些早期的哮喘发病以鼻炎为前兆症状。大约80%的哮喘幼龄儿童有过敏原致敏并且该年龄的特应性会增加疾病的发病率。另外，在该年龄群中，特应性在哮喘发作的起始中有重要作用，尤其是病毒感染期间。同样，在人生后期，鼻炎是哮喘发作的强有力的预测因素，并且特应性显著性增加迟发哮喘的加重风险。

近期欧洲关于慢性鼻窦炎流行病学的广泛研究发现鼻窦和鼻部症状的减少，不仅肯定众所周知的过敏性鼻炎和早发哮喘的相关性，而且发现慢性鼻窦炎是迟发哮喘危险因素。因此，年轻哮喘患者经常抱怨过敏性鼻炎症状，而年老哮喘患者经常患有鼻窦疾病，症状表现如鼻塞、嗅觉丧失、脸部疼痛和头疼。依据症状、鼻内窥镜（显现出双侧鼻息肉）和CT扫描，慢性鼻窦炎可分为不伴鼻息肉（CRS_sNP）和伴有鼻息肉（CRS_wNP）。例如嗅觉丧失是CRS_wNP的典型症状，而头疼和面部疼痛则是CRS_sNP的典型症状。在白种人中，这些表型说明CRS_wNP是哮喘明显增加的危险因素。

气道过敏性疾病典型特征是黏膜中有IgE合成，并存在于树突状

要点

- 上下呼吸道通常会同时发病
- 很大一部分的年幼哮喘儿童对吸入性过敏原过敏
- 慢性鼻窦炎患者罹患迟发型哮喘的风险较大
- 某些患者属于非特应性体质，然而可表达葡萄球菌肠毒素特异性的IgE
- 除吸入性过敏原外，葡萄球菌肠毒素特异性的IgE也与哮喘相关

细胞和肥大细胞中。这些细胞接触到过敏原后释放特异性介质和细胞因子。当Th2处于优势时，嗜酸性粒细胞类型的炎症表现出来，涉及到白介素如IL-4和IL-5。相似的机制也在CRS_wNP患者中发现，尽管这些患者是非特应性的，但迟发哮喘伴鼻窦疾病概率也较高。在有鼻息肉的人群中，尤其是IL-5阳性表型，并十分明显表现出嗜酸性粒细胞炎症，这些患者是哮喘的高危人群（高达70%）。在这些患者中，血清总IgE升高，患者的特应性状态具独立性。大量患者的上气道中检测到金黄色葡萄球菌超抗原IgE，并且在血清检测中发现哮喘严重程度增加有关。SE-IgE抗体与哮喘的严重程度，口服糖皮质激素使用、过去1年中住院以及肺功能参数有明显相关。

近期对超过55000位患者的流行

病学调查发现普通欧洲人群中，与吸入性过敏原特异性IgE一样，SE-IgE抗体也是增加哮喘的危险因素。因此，局部IgE应该被看作气道疾病的重要介质。

哮喘的诊断应该包括鼻部和鼻窦症状的调查问卷，血清嗜酸性粒细胞，总IgE和吸入性过敏原特异性IgE以及在非特应性人群中的SEs。在这些患者中，上气道疾病的治疗可能进一步支持下气道疾病的管理，因此应该是个体治疗策略中的一部分。

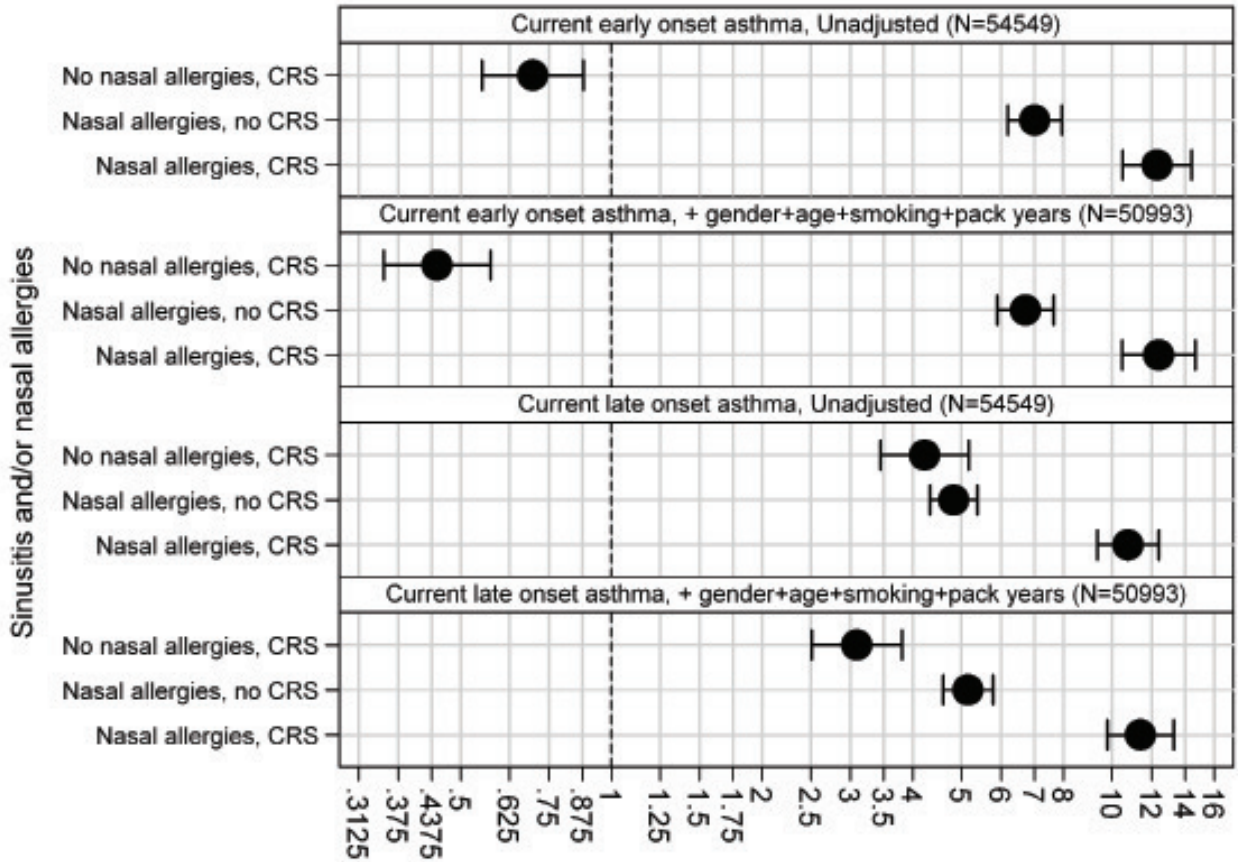


Figure 1 The association (relative risk ratio with 95% confidence interval) of early- and late-onset asthma with nasal allergies (early-onset) and chronic rhinosinusitis (late-onset). (Reproduced with permission from Jarvis D, Newson R, Lotvall J, et al. *Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: The GA2LEN survey in Europe. Allergy* 2012;67:91-98, with permission from Willey Blackwell)

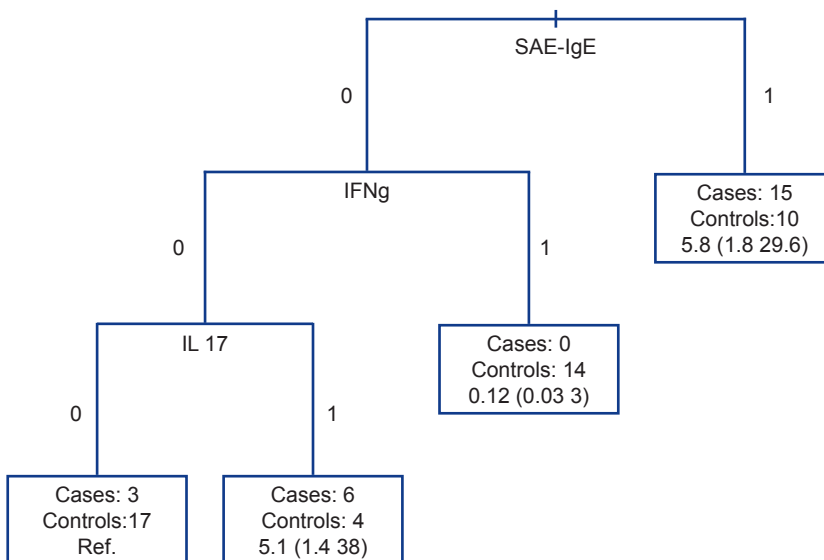


Figure 2 Classification tree for comorbid asthma in patients with nasal polyps: SE-IgE positivity (categorical classifying determinant) is associated with a significantly increased risk to suffer from comorbid asthma. (Reprinted from *J Allergy Clin Immunol*, 126/5, Bachert C, Zhang N, Holtappels G, Presence of IL-5 protein and IgE-antibodies to staphylococcal enterotoxins in nasal polyps is associated with co-morbid asthma, 962-968, Copyright 2010, with permission from Elsevier.)

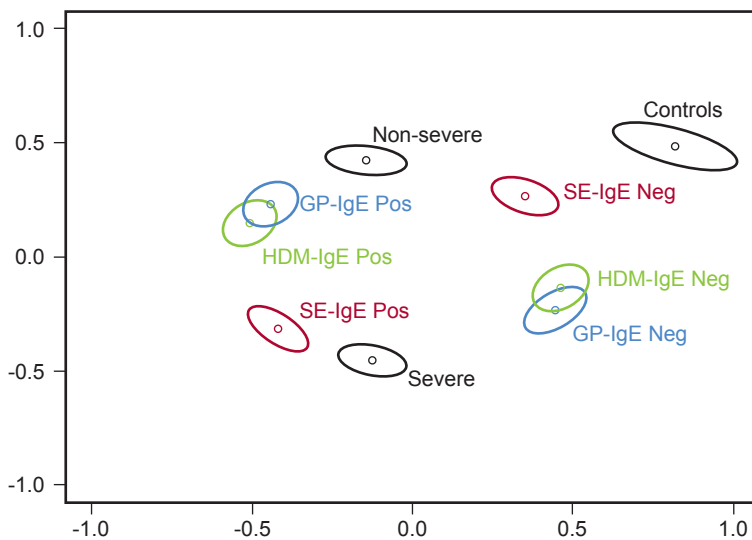


Figure 3 Multiple correspondence analyses factor map with 95% confidence ellipses situating relationships between parameters and disease severity. SE IgE is situated near severe asthma, whereas GP and HDM IgEs are situated near non-severe asthma. (Reprinted from *J Allergy Clin Immunol*, 130/2, Bachert C, van Steen K, Zhang N, Specific IgE against *Staphylococcus aureus* enterotoxins: an independent risk factor for asthma, 376-381, Copyright 2012, with permission from Elsevier.)

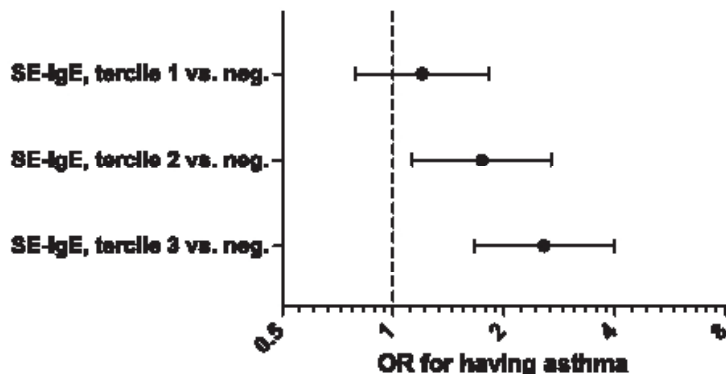


Figure 4 Odds ratios for asthma presence for each of the tertiles of serum SE-IgE in a pan-European study involving app. 3000 patients. The concentration of SE-IgE is significantly associated with an increased risk of suffering from asthma (Reproduced with permission from Tomassen P, Jarvis D, Newson R, et al. *Staphylococcus aureus* enterotoxin specific IgE and its association with asthma in the general population: a GA²LEN. Study. *Allergy* 2013;68:1289-97, with permission from Wiley Blackwell.)

重要文献

1. Shaaban R, Zureik M, Soussan D, Neukirch C, Heinrich J, Sunyer J, et al. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study. *Lancet* 2008;372:1049-1057.
2. Jarvis D, Newson R, Lotval J, Hastan D, Tomassen P, Bousquet PJ, Bousquet J, et al. Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: The GA²LEN survey in Europe. *Allergy* 2012;67:91-98.
3. Bachert C, Zhang N, Holtappels G, De Lobel L, van Cauwenberge P, Shixi L, et al. Presence of IL-5 protein and IgE-antibodies to staphylococcal enterotoxins in nasal polyps is associated with co-morbid asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:962-968.
4. Bachert C, van Steen K, Zhang N, Holtappels G, Cattaert T, Maus B, et al. Specific IgE against *Staphylococcus aureus* enterotoxins: an independent risk factor for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:376-381.
5. Tomassen P, Jarvis D, Newson R, Van Ree R, Forsberg R, Howarth P, et al. *Staphylococcus aureus* enterotoxin specific IgE and its association with asthma in the general population: a GA²LEN. Study. *Allergy* 2013;68:1289-97
6. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl* 2012;23:1-298.

26

过敏反应的遗传性

Stephan Weidinger

University Hospital Schleswig-Holstein
Kiel, Germany

在全球，过敏性疾病影响的人群越来越多并成为全球健康主要问题。流行病学和遗传学研究已经为遗传决定过敏性疾病提供了强有力的证据，并且遗传可能性高达80%。过敏性疾病是典型的复杂多基因影响疾病，可能受到多种疾病相关的基因影响。至于其它复杂特质，这些基因的确定受到以下因素的阻碍：大量表型与基因座异质性、不完全的外显率以及未知非基因因素的相互作用、目前还不明确的疾病直接相互联系和疾病互相作用后的特点（比如：IgE）。直到最近，通过高密度关联基因绘图技术，这才有可能揭示人类复杂疾病的多基因病因学。高密度关联基因绘图在确定疾病的基因上是一个突破，已取得了丰富的前所未有的研究成果和惊人高度的可重复性。对于过敏性疾病，这些研究结果提示上皮细胞事件，例如结构蛋白和先天免疫功能的遗传改变是发病的主要动因。除少数的单基因座位对某些表型有巨大影响外，例如特应性皮炎患者的丝聚合蛋白空白缺失突变，当单独考虑这些座位时，绝大部分基因座位的作用较为温和。并且尽管在这一领域取得了令人印象深刻的进步，但全部遗传可能性中仅有一小部分可用已知的危险突变来解释。遗传危险因素与传统实体之间的重叠而非提供直接鉴别，表明免疫机制和炎症存在共享的潜在媒

要点

- 流行病学调查及遗传学研究为过敏性疾病存在遗传决定性因素提供了可靠依据，且研究表明其遗传的可能性达到80%
- 过敏性疾病是一种复杂的多基因遗传病，受多种疾病相关的基因调控
- 利用高密度关联基因绘图技术进行的研究表明上皮功能障碍和天然免疫功能是发病的主要动因
- 探索易感基因与环境中触发因素的交互作用以及阐明那些可能被低估其遗传可能性的遗传因子是未来几年的主要任务

介作用的分子机制，并且阐明以表型和分子基础为依据的更准确过敏性疾病分类的需求，这些都变得更加清晰。值得注意的是观察到的过敏性疾病发病率增高并不是主要由遗传引起，而是由于环境巨大改变和现代健康危害导致的基因易损性而采取的行动。后面几年的主要任务将是确定随时间推移的易感基因和环境诱发物之间的分子相互作用，阐述被低估的作为潜在遗传来源的表观遗传因素。

重要文献

1. Ellinghaus D, Baurecht H, Esparza-Gordillo J, Rodriguez E, Matanovic A, Marenholz I, H et al. High-density genotyping study identifies four new susceptibility

loci for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2013;**45**:808-812.

2. Esparza-Gordillo J, Weidinger S, Folster-Holst R, Bauerfeind A, Ruschendorf F, Patone G et al. A common variant on chromosome 11q13 is associated with atopic dermatitis. *Nat Genet* 2009;**41**:596-601.
3. Irvine AD, McLean WH, Leung DY. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med* 2011;**365**:1315-1327.
4. Moffatt MF, Gut IG, Demenais F, Strachan DP, Bouzigon E, Heath S, et al. A large-scale, consortium-based genomewide association study of asthma. *N Engl J Med* 2010;**363**:1211-1221.
5. Paternoster L, Standl M, Chen

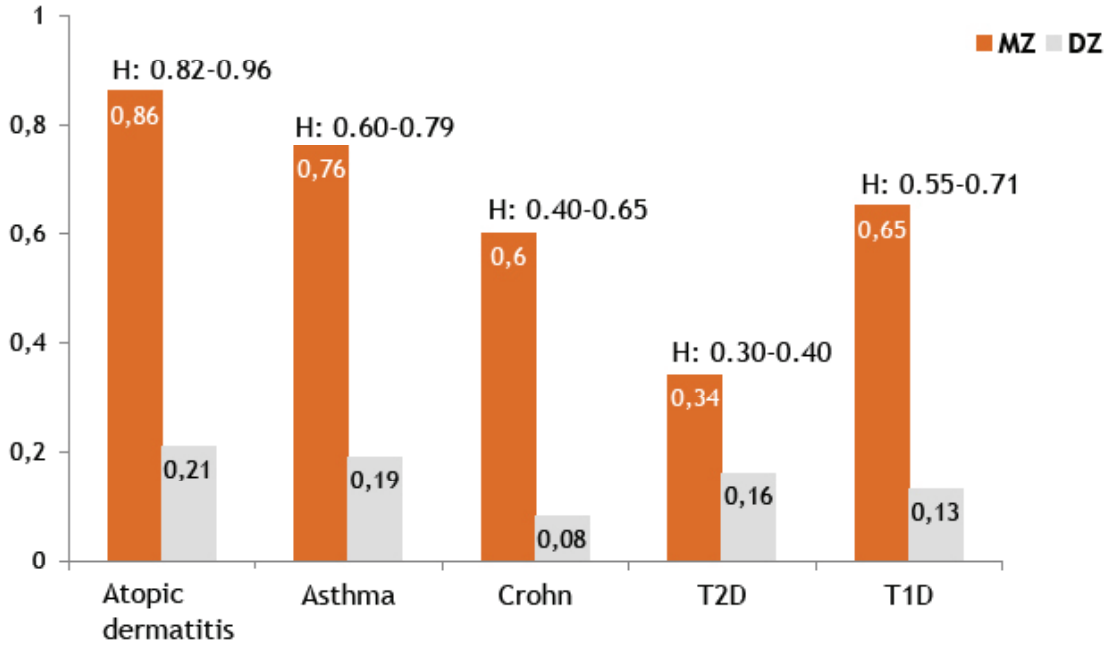


Figure 1 A genetic predisposition to the development of asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis (AD) has been confirmed by numerous epidemiological studies with the strongest evidence delivered by twin studies, which show a distinctly higher concordance rate among monozygotic twins as compared to dizygotic twin pairs (for AD: 0.72-0.77 vs 0.15-0.23), and segregation analyses, which suggest that genetic factors account for more than 80% of the variance in the susceptibility to AD.

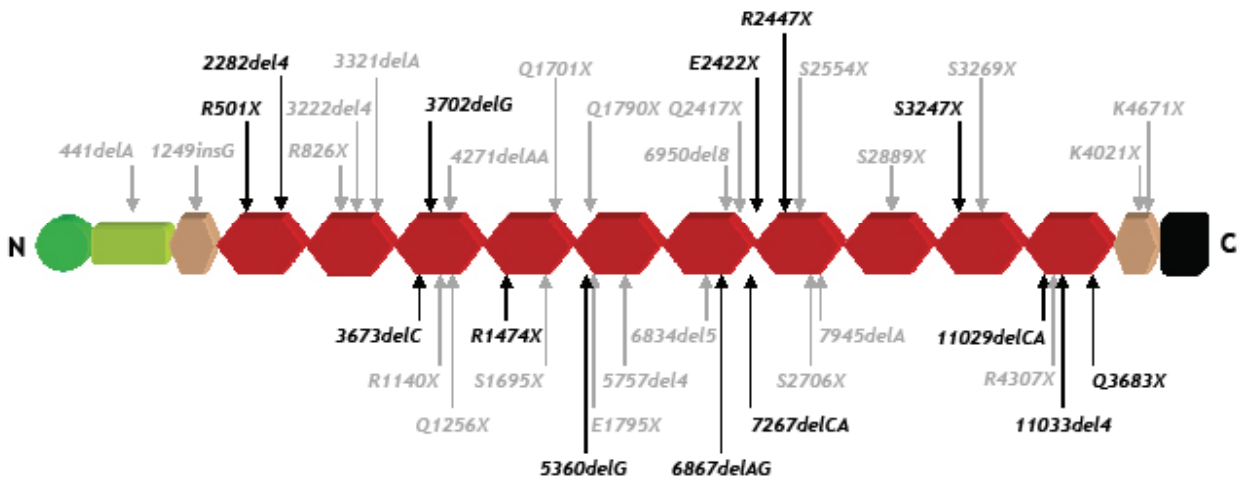


Figure 2 The strong association of low-frequency FLG null mutations with atopic dermatitis is one of the most robust genotype-phenotype linkages observed in complex human genetic disorders, and illustrates the importance of epithelial barrier defects in the development of allergic disease.

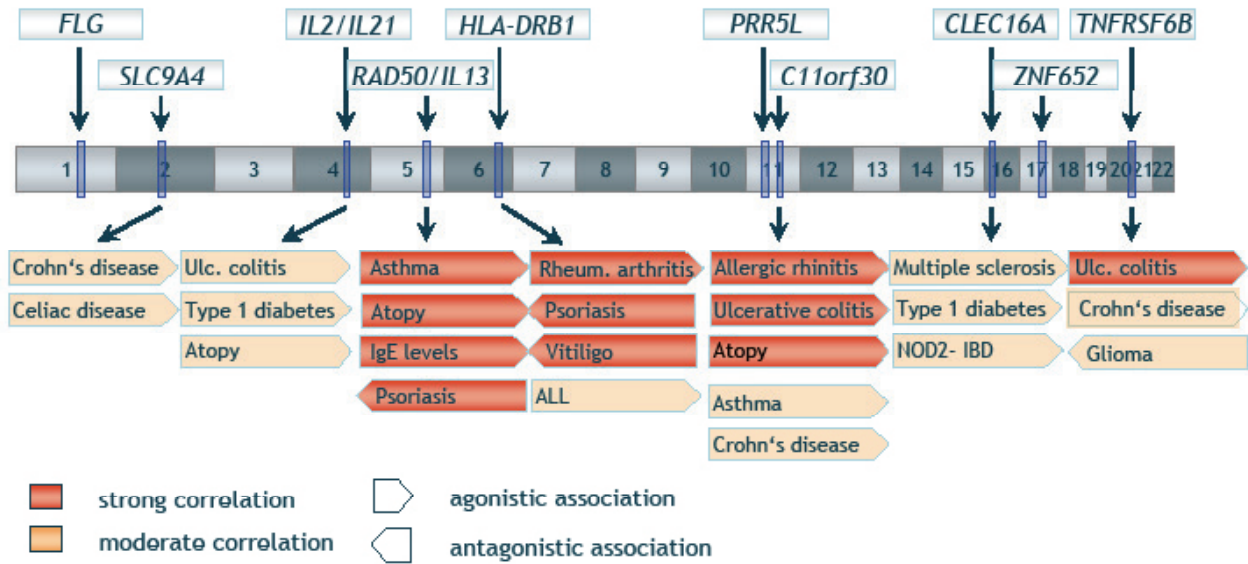


Figure 3 The majority of established risk loci for atopic dermatitis are also implicated in the development of other immune mediated-diseases with both agonistic and antagonistic effects.

SECTION A - Allergy - mechanisms

CM, Ramasamy A, Bonnelykke K, Duijts L et al. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies three new risk loci for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2012;44:187-192.

6. Weidinger S, Baurecht H, Naumann A, Novak N. Genome-wide association studies on IgE regulation: are genetics of IgE also genetics of atopic disease? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10:408-417.

27

过敏性疾病的表观遗传

**R. Sharon
Chinthrajah**

**Kimberly
Vu**

**Morvarid
Tavassoli**

**Kari C.
Nadeau**

Stanford University
Stanford, USA

表观遗传学研究的是基因活性上的遗传改变而不是DNA序列改变导致的遗传改变。这包括支持DNA结构的组蛋白修饰。组蛋白的修饰（乙酰基团的添加和去除）决定DNA包装和细胞获取以及解读相关序列的能力。DNA的胞嘧啶碱基能够被甲基基团直接修饰，而这限制了DNA转录成mRNA。最终，基因表达被通过microRNA在转录后水平调控，这会进一步修饰组蛋白和mRNA的翻译，从而改变基因的表达。

许多环境因素通过这些机制来调控基因表达，并且确定特定的暴露物和其作用通路的研究一直在进行。表观遗传改变的主要特点是通过每个细胞分裂传递给子细胞，因此对细胞功能有长期持续的影响。

在确定过敏的表型上，表观遗传学的重要性通过双胞胎研究被阐述，该研究发现双胞胎中一个有哮喘而另一个则没有。患有哮喘的双胞胎存在的DNA甲基化形式与健康的双胞胎不一样。最明显的是，他们甲基化增高而FOXP3基因表达降低，FOXP3对调节性T细胞的抗炎作用很重要。另外，通过甲基化IFN- γ 基因降低非过敏性效应T细胞的功能。

此外，有研究表明一些表观遗传标记能够跨代从父母遗传给孩子，并具有多代的累积效应。结合过敏性疾病的流行病学，累积

要点

- 表观遗传修饰可导致遗传物质表达谱的改变，其通常有三种形式：DNA甲基化、组蛋白修饰或microRNA介导的遗传改变
- 类似于遗传学，表观遗传学的标志物会随细胞分裂而传代，这也可以部分解释过敏性疾病发病率的增长
- 免疫细胞中的致病基因可因多种因素（如环境暴露、饮食及某些微生物群）产生表观遗传修饰
- 对于过敏状态不同的双胞胎基因组中关键的免疫相关基因，其表观遗传标记物也存在差异

效应尤其相关，过敏性疾病发病率在后代中可能被扩大。在人口学水平，过敏可能以波浪形式发生。第一波的特点是工业化国家（美国、英国、澳大利亚）的过敏性鼻炎和哮喘。第二波是现在的食物过敏。有趣的是，发展中国家仅发现了第一波。这意味着像污染、饮食和生活方式等因素可能驱使在世界不同部分的表观遗传改变，从而使人群向一种过敏表型偏移。

表观遗传学是哮喘和过敏研究中令人兴奋和不断扩大的领域，它能够对复杂症状的理解提供新的视角，并且可能提供有用的诊断标记物和多样化过敏亚型的特点。

重要文献

1. Kohli A, Garcia MA, Miller RL, Maher C, Humblet O, Hammond SK, et al. Secondhand smoke in combination with ambient air pollution exposure is associated with increased CpG methylation and decreased expression of IFN- γ in T effector cells and Foxp3 in T regulatory cells in children. *Clin Epigenetics* 2012;4:17.
2. Amarasekera M, Prescott SL, Palmer DJ. Nutrition in early life, immune-programming and allergies: the role of epigenetics. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2013;31:175-182.
3. Martino D, Prescott S. Epigenetics and prenatal influences on asthma and allergic airways disease. *Chest* 2011;139:640-647.
4. Begin P, Nadeau KC. Epigenetic

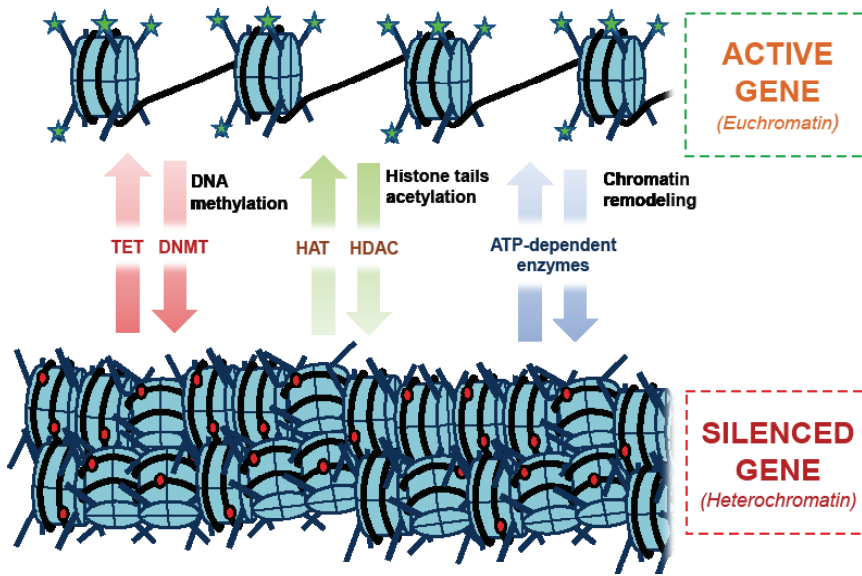


Figure 1 Different epigenetic mechanisms determine a gene's active vs silenced state. DNA methylation involves adding a methyl group DNA base cytosine (red circle). This prevents gene access to transcription factors and promotes other epigenetic changes. Histones, which are

large molecules that act as a scaffold for DNA strands, can be modified on their tails. Modification such as histone acetylation (green stars) can favour histone molecules to spread apart, allowing for an open DNA structure called euchromatin. Other histone modifications have been shown to favour a very condensed state (heterochromatin) in which DNA transcription is impossible. Chromatin remodelling is an active process that requires the intervention of various ATP-dependent enzymes. (HAT = Histone acetyltransferase; TET = Ten-eleven translocation dioxygenase; DNMT = DNA methyltransferase; HDAC = Histone deacetylase).

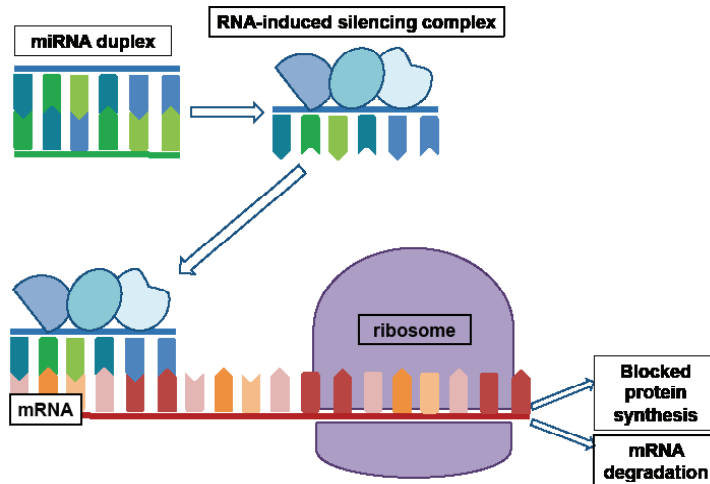


Figure 2 MicroRNA (miRNA) is transcribed from eukaryotic DNA with RNA polymerase to form a double-stranded structure. Further processing of the miRNA results in a structure with other proteins essential to miRNA's function, shown here as the three blue geometric shapes. This complex is called an RNA-induced silencing complex, or RISC. The RISC will bind to complementary mRNA sequences and has 2 modes of action: one, it can occlude and prevent translation of the mRNA into functional proteins; two, it can recruit other proteins to degrade the bound mRNA.

regulation of asthma and allergic disease. Allergy, Asthma & Clinical Immunology 2014

Environmental Exposures Constituting Prenatal Epigenetic Changes to Immunity

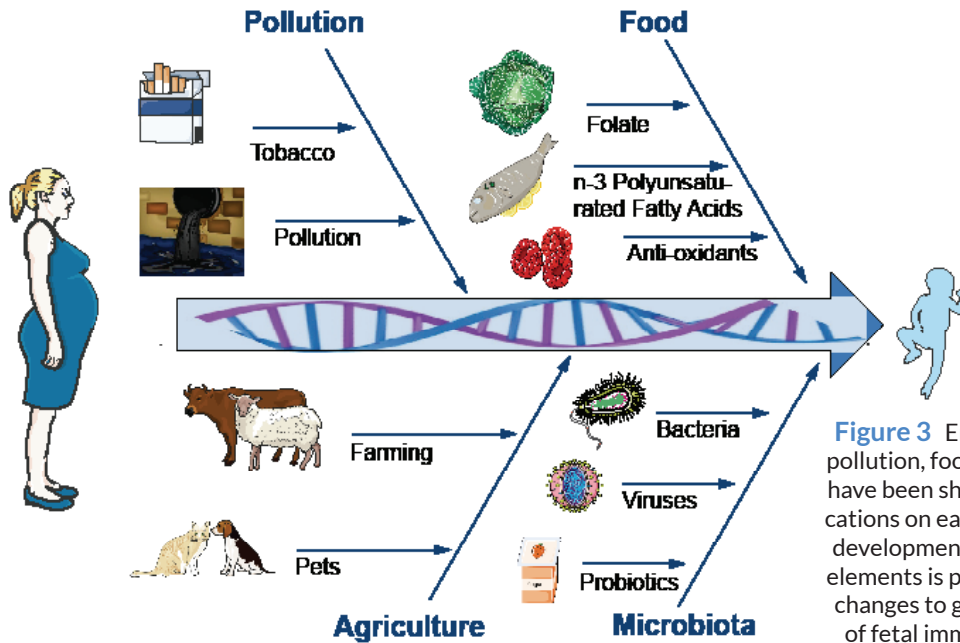


Figure 3 Environmental factors such as pollution, food, agriculture and microbiota have been shown to have significant implications on early immune programming and development. Prenatal exposure to these elements is postulated to cause epigenetic changes to genes and signaling pathways of fetal immunity that may have lasting effects during the child's life.

Trans-generational Amplification Hypothesis

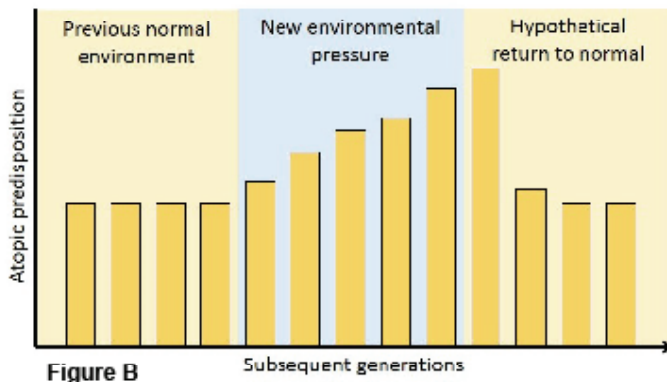
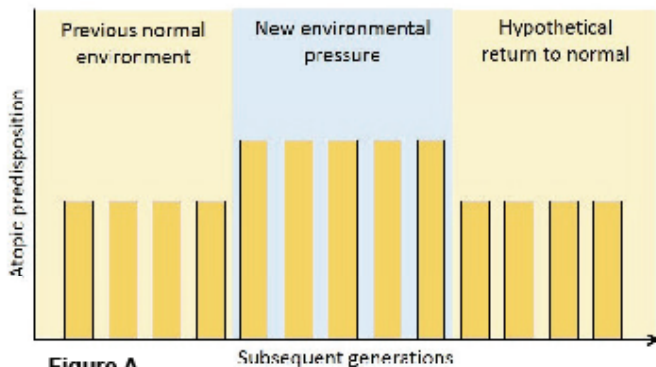


Figure 4 Figure A depicts a trans-generational model of atopic disease predisposition that is solely based on environmental stressors. This model predicts that environmental pressure directly correlates with an increase in baseline genetic risk for disease only for generations that lived during the changed environment. Figure B illustrates an epigenetic transgenerational inheritance model wherein a change in environment not only increases baseline risk for disease but also induces epigenetic changes in subsequent generations as shown in animal models. This could lead to an amplification of the atopic disease that lasts up to two generations after return to normal environment.

28

过敏性疾病的内在分型

Ioana AgacheTransylvania University
Brasov, Romania**Cezmi A. Akdis**Swiss Institute of Allergy and Asthma Research,
University of Zürich
Davos, Switzerland

毫无疑问过敏性疾病的异质性与临床上的显著症状（包括治疗结果的反应）相关。然而，目前的指南忽略了疾病的异质性和引起疾病的途径，导致了批量的临床试验失败和在流行病学和遗传调查中相互矛盾的结果。

最初，通过临床和形态学特征以及治疗后独特的反应来描述疾病表型，这是为了处理疾病的复杂性。表型是临床相关的可观察的特点，用术语表示就是疾病表现，诱发物和治疗反应，但不一定与疾病发病机理相关。对于绝大部分过敏性疾病的异质性和疾病相关的代谢、炎症、免疫和重组途径的机制已被描述并定义为内源型。

在临床背景下，进行内源分型有一些益处。另外，老鼠模型与人类内源型的比对是理解过敏性疾病病理生理学机制的更相关方法。

对于过敏性疾病，出现了昂贵的新的生物治疗。它仅对特定的患者群体十分有效。在过敏性疾病中的定向干预结果可能在不同个体中不同，并且在同一个体中的相关结果数据也可能不同（离散效果）。因此，靶向治疗应该既要考虑生物标记物导向和也要考虑治疗结果导向。

理想的生物标记物应该是途径特异性的，可重复的，易于测量并

要点

- 过敏性疾病的异质性关系到临床治疗的重要指标如对治疗的反应，并推动表型和内源型概念的新进展
- 内源型的利用存在某些好处，例如对遗传学及表观遗传学研究或临床研究中的对象进行分级治疗及特征描述，进而推动新药开发
- 哮喘、鼻炎和慢性鼻窦炎的几种内源型的确立是基于炎症发生机制、驱动因素、遗传因素、组织相关因素以及对治疗的反应
- 把生物标记物转化为通路特异性的诊断试验检测指标是很必要的，并可藉此整合纵向治疗与机制治疗进而引领未来临床试验的设计方向
- 分级治疗应以内源型、生物标志物及疗效为依据

且费用合理。生物标记物的研究正在朝多维方法偏移并不断增加。多维方法研究多样化标记物复合体的临床价值。生物标记物转化为途径特异性的诊断试验是必须的，并应该指导未来大型临床试验设计即合并纵向节点和机制定制节点。由于必须反映机制干预和人群整体以及特定个体相关性，所以结果检测的选择存在困难。

尽管内源型导向的治疗策略在哮喘中越来越成功，但仅有少量的参与者是其它过敏性疾病。另外

离散的效果和药物在靶向位点的疗效的相关问题仍未解决。

哮喘的高Th2和低Th2内源型已被非常认可，并被用于特异性治疗。依据主要可行的分子机制，几种高Th2和低Th2内源型的亚型也已被描述（表 1）。

将相同的模型应用于过敏性和非过敏性鼻炎中，能够证明其在促进个体化方法上的成功，尤其是对该种疾病的严重形式。众所周知的哮喘和鼻炎的联系应该被整合并在内源型提供的框架内进

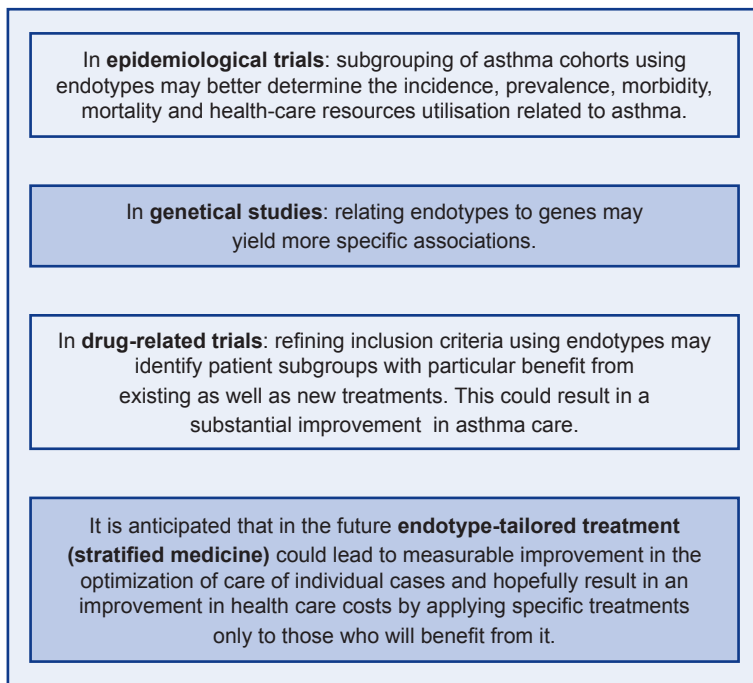


Figure 1 Potential advantages of endotyping. (Reproduced with permission from Agache I, Akdis C, Jutel M, Virchow JC, Untangling asthma phenotypes and endotypes. *Allergy*. 2012;67:835-46, with permission from Willey Blackwell.)

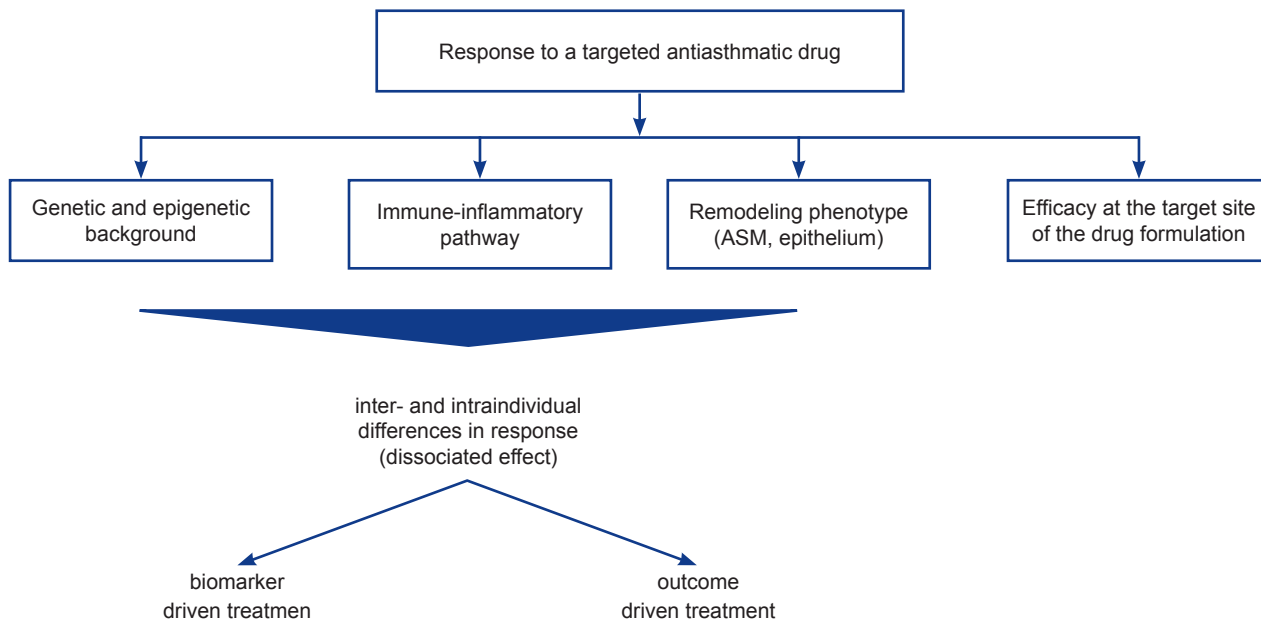


Figure 2 Response to targeted treatment in asthma. (Reproduced from Agache IO. From phenotypes to endotypes to asthma treatment. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2013 Jun;13:249-56.)

表 1

哮喘的高Th2和低Th2内源型		
内源型	生物标记物	
高Th2	IgE产生（特异性和非特异性）	总血清IgE，在DC的IgE，唾液总或特异性IgE
	IL-4/IL-13产生	血清骨膜蛋白，唾液IL-13，IL-4 rc α SNPs
	IL-5/嗜酸细胞趋化活化因子产生	唾液/血嗜酸性粒细胞，FeNO，嗜酸性粒细胞趋化因子2
	PGD2产生	?
	阿司匹林不耐受	唾液/尿白三烯和前列腺素
	肥大细胞/IL-9产生	?
	嗜酸性肥胖哮喘	唾液IL-5，黏膜下层的嗜酸性粒细胞
	哮喘肉芽肿瘤（Th1产生）	嗜酸性粒细胞炎症 抗皮质类固醇 ?自身免疫标记
	天然免疫应答产生	TSLP IL-33/ST-2
低Th2	嗜中性细胞（Th17/IL-8/嘌呤炎症产生）	唾液嗜中性白细胞增多 低IgE 低嗜酸性粒细胞 高度可逆性
	粒细胞缺乏(EMTU即上皮间质营养单元驱动)	没有炎症（唾液/支气管活组织检查重塑）
	小气道疾病	流量、阻力、通风异质性，肺泡炎症
	微生物	非嗜酸性粒细胞恶化哮喘 PCR证明感染
	先天IR驱动	BAL/唾液TNF-α
	非嗜酸性肥胖哮喘	L-Arg/ADMA

名词缩写:

ADMA = asymmetric dimethyl arginine; BAL = broncho-alveolar lavage; EMTU = epithelium-mesenchyme trophic unit; FeNO = fractional exhaled nitric oxide; L-Arg = L-arginine; PCR = polymerase chain reaction; SNPs = single-nucleotide polymorphisms

行。

鼻炎的内源型可通过炎症背景的相关性和在治疗反应方面来确定。以下是推荐用于鼻炎的内源型：嗜酸性或Th2（IL-4/13）炎症；类固醇反应，抗IgE反应，抗IL-5反应，抗IL-4/13反应。对于非过敏性鼻炎的内源型（嗜酸性或中性粒细胞炎症，类固醇反应或拮抗）确定应该考虑诱发原因，如超抗原，局部IgE抗体产生，自身抗体。在同一个队列中，PRACTALL文件描述了几种慢性鼻窦炎的内源型，其特征是治疗反应的不同，包括局部鼻内糖皮质激素，生物制剂例如抗IL-5抗体和抗IgE抗体。也依据涉及到潜在机制的不同生物标记物对慢性鼻窦炎的内源型进行了描述。

特应性皮炎是慢性炎症性皮肤病，其涉及复杂的遗传和免疫机制。根据炎症背景，几种内源型也被提出来。这些炎症背景包括高Th2/IL-22/骨膜蛋白、高Th17/Th1、丝聚蛋白相关、MATT、维生素D通路基因突变。对于Th2型的特应性皮炎，血清中骨膜蛋白与疾病的严重程度相关。炎症免疫失调通路或屏障缺陷的靶向是未来的希望。一些新的靶点例如toll样受体，Th2原始淋巴细胞和紧密连接蛋白已经出现。在不久的将来，具有希望的新治疗制剂有二氢鞘氨醇（sphinganine），大麻类物质（cannabinoids），高度靶向的单克隆抗体。

食物过敏的表型可用于预测重度反应。儿童牛奶过敏的不同表型能够通过酪蛋白和牛奶特异性的IgE水平、牛奶特异性嗜碱性粒细胞反应和牛奶特异性皮肤点刺风团测量来区分。另一项研究中发现IL25仅在对花生有临床反应的儿童中显著升高，这表明IL-25在花生过敏的病理学中的角色，并且可以作为重度特应性表型的标记物。

药物过敏的表型被描述为非类固醇类抗炎药物的高敏感性（NSAIDs）：阿司匹林加重呼吸

系统疾病，阿司匹林恶化的皮肤类疾病，多样的NSAIDS诱导的荨麻疹/休克，单一的NSAID-IgE反应和单一NSAID的T细胞反应，这些表型涉及的致病通路和激发试验后释放的介质存在差异。

重要文献

1. Lotvall J, Akdis CA, Bacharier LB, Bjermer L, Casale TB, Custovic A et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2011;**127**:355-360.
2. Agache IO. From phenotypes to endotypes to asthma treatment. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013;**13**:249-256.
3. Agache I, Akdis C, Jutel M, Virchow JC. Untangling asthma phenotypes and endotypes. *Allergy* 2012;**67**:835-846.
4. Akdis CA, Bachert C, Cingi C, Dykewicz MS, Hellings PW, Naclerio RM et al. Endotypes and phenotypes of chronic rhinosinusitis: a PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2013;**131**:1479-1490.
5. Wollenberg A, Seba A, Antal AS. Immunological and molecular targets of atopic dermatitis treatment. *Br J Dermatol* 2014 Apr 11. doi: 10.1111/bjd.12975. [Epub ahead of print]
6. Mu Z, Zhao Y, Liu X, Chang C, Zhang J. Molecular Biology of Atopic Dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2014. [Epub ahead of print]
7. Ford LS, Bloom KA, Nowak-Węgrzyn AH, Shreffler WG, Masilamani M, Sampson HA. Basophil reactivity, wheal size, and immunoglobulin levels distinguish degrees of cow's milk tolerance. *J Allergy Clin Immunol* 2013;**131**:180-186.
8. Aalberse JA, van Thuijl AO, Meijer Y, de Jager W, van der Palen-Merkus T, Sprickelman AB et al. Plasma IL-25 is elevated in a subgroup of patients with clinical reactivity to peanut. *Clin Transl Allergy* 2013;**3**:40.
9. Ayuso P, Blanca-López N, Doña I, Torres MJ, Guéant-Rodríguez RM, Canto G et al. Advanced phenotyping in hypersensitivity drug reactions to NSAIDs. *Clin Exp Allergy* 2013;**43**:1097-1109.

29

过敏性疾病的动物模型

Remo Frei

Liam O'Mahony

Swiss Institute of Allergy and Asthma Research, University of Zürich
Davos, Switzerland

几乎所有类型的过敏性疾病的动物模型都已经被开发出来，有哮喘、过敏性鼻炎、食物过敏、休克、特应性皮炎和过敏性结膜炎。这些模型对于检测疾病的机制，多样化基因和细胞通路的活性，确定环境因素（微生物）的作用，预测临床试验前新药物的安全性，确定致病途径和建议新的治疗选择十分重要。正确的动物模型应该尽可能反应疾病的生理病理学，新治疗方式的开发必须需要新的模型。

实验用小鼠通常不会自发过敏，因此制定了一系列的致敏和激发方案。致敏和激发的数量决定了这些模型的慢性和急性症状。过敏性疾病的特质和炎症反应直接受到小鼠的遗传背景、过敏原、致敏类型、激发方案和可以刺激天然免疫系统的过敏原伴随物（如LPS）的混合影响。特定方案需要佐剂与过敏原的混合，如氢氧化铝Al(OH)₃是呼吸道过敏模型中优先考虑的佐剂。致敏，激发和小鼠过敏模型的参数分析见图1。

尽管小鼠过敏模型为疾病机制提供了十分重要的观点，但也需要考虑其存在的一些限制。除了人体和小鼠在遗传和生理学上的差异性，由于疾病的复杂性也导致了一些限制性。换句话说就是小鼠不会发生哮喘。可以复制疾病的重要特征，但单一模型无法精确的模拟疾病的特征。在考虑选

要点

- 目前已有针对各种过敏性疾病的多种动物模型
- 动物模型主要用于探索过敏产生的新的细胞分子免疫学机制
- 不存在能够再现过敏反应方方面面的单一动物模型

择正确的模型来解决特异性试验问题时，这是十分重要的。例如，慢性暴露模型需要检测气道内过敏反应相关的结构改变。

尽管这些模型存在限制性，但一些在动物模型中的研究为解释疾病状态相关的病理生理学情况提供了线索。例如，Th2类型细胞因子和调节性T细胞在过敏性疾病的发病机制中扮演的角色已在动物模型中被充分认识。

人体临床研究仍然是确定新治疗方法临床疗效的金标准。小鼠模型仍将继续提供重要线索，在新治疗方法的检验方面，模型的改进也可加深我们对发病机制的理解。

重要文献

1. Fuchs B, Braun A. Improved mouse models of allergy and allergic asthma--chances beyond ovalbumin. *Curr Drug Targets* 2008;**9**:495-502.
2. Nials AT, Uddin S. Mouse models of allergic asthma: acute and chronic allergen challenge. *Dis Model Mech* 2008;**1**:213-220.
3. Lyons A, O'Mahony D, O'Brien F, MacSharry J, Sheil B, Ceddia M et al. Bacterial strain-specific induction of Foxp3+ T regulatory cells is protective in murine allergy models. *Clin Exp Allergy* 2010;**40**:811-819.

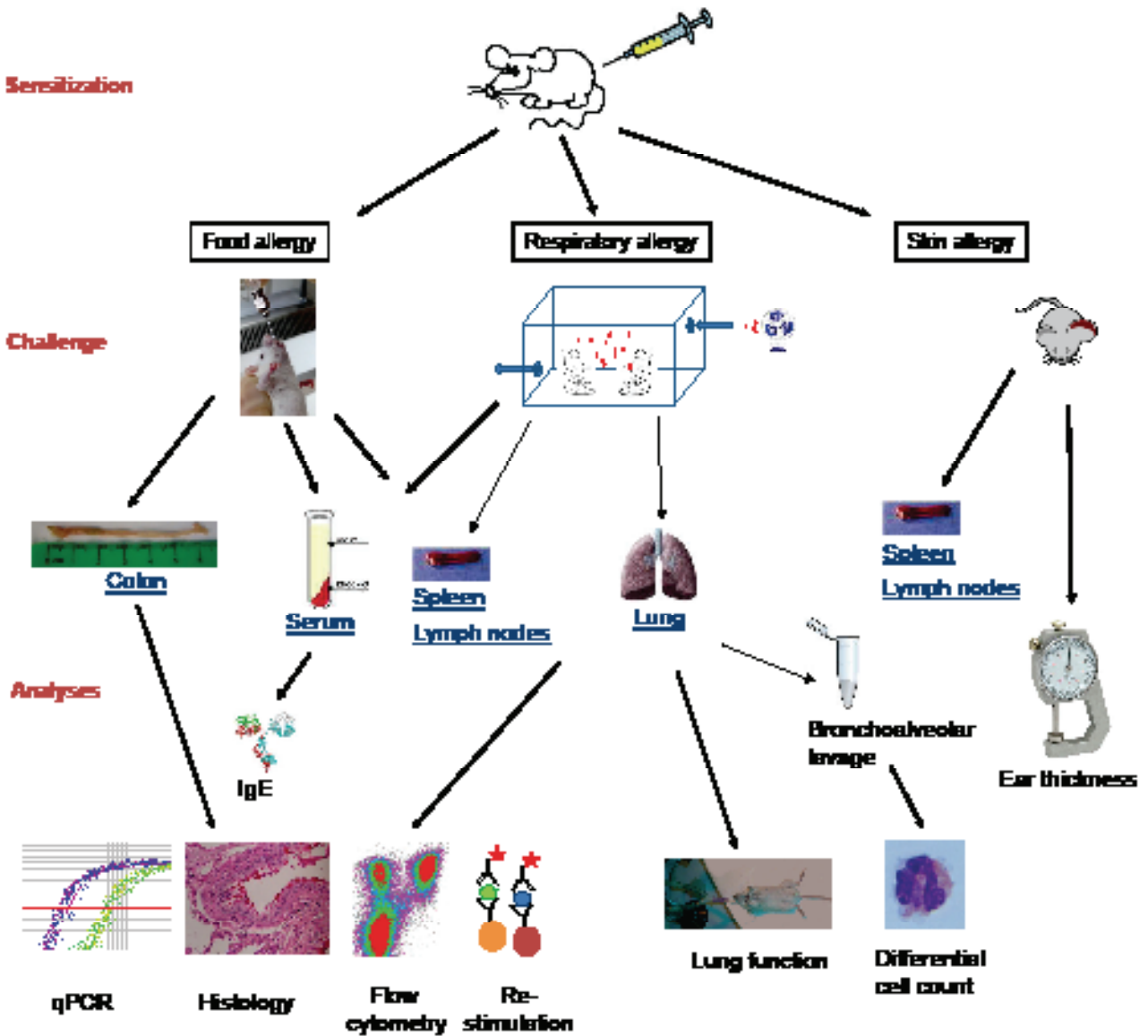


Figure 1 Overview of the experimental steps commonly used in allergy models. Allergy mouse models typically comprise a sensitization, a challenge, and an analyses phase. After sensitization, allergic responses are provoked, depending on the model, by oral application (food allergy), by inhalation (respiratory allergy), or by skin contact (skin allergy) with the allergen. The severity and mechanisms of the allergic response are determined using a variety of technologies, focused on the relevant model organs or using functional assessments such as lung function testing or ear thickness measurements.

Section B



流行病学与危险因素

- * 过敏性疾病的流行病学
- * 过敏性疾病的自然进程
- * 出生队列研究
- * 过敏性疾病的环境危险因素：室外/室内污染和气候变化
- * 环境中气传过敏原暴露量的测定
- * 过敏性疾病的环境危险因素：食物
- * 哮喘的环境危险因素：家居环境
- * 过敏性疾病的环境危险因素：工作环境
- * 儿童哮喘的危险因素：病毒感染与过敏性致敏
- * 过敏性疾病的环境危险因素：寄生虫感染
- * 围产期免疫系统发展及其在过敏性疾病中的作用
- * 过敏性疾病的围产期危险和保护因素
- * 菌群的作用

1

过敏性疾病的流行病学

Paolo Maria Matricardi
Charité Medical University
Berlin, Germany

过敏性鼻炎、哮喘和特应性湿疹日益增多，被称为“过敏性疾病流行”。在过去，这一现象一直处在流行病学的转化阶段。呼吸道过敏性疾病（过敏性鼻炎和哮喘）首先出现在高收入阶层，随后波及了中等收入阶层，最后影响到低收入阶层。呼吸道过敏性疾病和特应性湿疹正以同样的扩散模式在中等收入国家流行起来，尤其在城市地区这一现象尤其显著（图1）。

最近，西方国家的食物过敏日益增多（图2）。过敏性疾病流行的“第二波”将对准备尚不充分的卫生系统产生沉重负担。儿童和青少年因食物过敏而致死的案例日益增多。

九十年代末，专家提出微生物多样性下降是过敏性疾病流行的主要原因。目前，一些研究支持这类卫生假说（也称为生物多样性假说）：1）呼吸道过敏性疾病与食源性感染的数量呈负相关；2）在出生后第一周，肠道微生物多样性程度低与18个月时的特应性湿疹相关（图3）；3）农村儿童哮喘的发生率与环境细菌和真菌的暴露范围呈负相关。

最近，两项研究表明减少婴儿食物多样性与儿童期特应性致敏和过敏性疾病有关（图4）。早期充分的“抗原暴露”（常由感染或营养品提供）对“训练”免疫系统是必要的，并能预防儿童过

要点

- 正处在流行病学转化阶段的国家，过敏性疾病首先出现在高收入阶层，随后波及了中等收入阶层，最后影响到低收入阶层。
- 食物过敏作为过敏性疾病流行的“第二波”正不断涌现。
- 流行病学研究建议早期“高抗原暴露”可适当“训练”免疫系统，并阻止儿童过敏性疾病的发生。
- 减少“抗原暴露”一方面可减少对免疫系统的刺激，另一方面可使基因易感个体的致敏免疫反应失调。
- 促使过敏易感的生活方式的发现将有助于逆转过敏性疾病流行趋势的预防策略。

性疾病的发生。

目前的认知对鉴别过敏性疾病的保护因素和鼓励一级、二级预防策略以转变流行趋势打下了良好的基础。过敏性疾病的预防基于妊娠妇女和婴儿益生菌的管理，但仍存在争议。调查中的其他策略包括口腔或鼻内细菌提取物的安全管理和早期食物引入。

重要文献

1. Matricardi PM. 99th Dahlem conference on infection, inflammation and chronic inflammatory disorders: controversial aspects of the 'hygiene hypothesis'. *Clin Exp Immunol* 2010;**160**:98-105.
2. Prescott S, Allen KJ. Food allergy: riding the second wave of the allergy epidemic. *Ped Allergy Immunol* 2011;**22**:155-160.
3. Rook GA, Stanford JL. Give us this day our daily germs. *Immunol Today* 1998;**19**:113-116.
4. Haahtela T, Holgate S, Pawankar R, Akdis C, Benjaponpitak S, Caraballo L et al. The biodiversity hypothesis and allergic disease. WAO position paper. *WAO Journal* 2013;**6**:3.
5. Wang M, Karlsson C, Olsson C, Adlerberth I, Wold AE, Strachan DP, et al. Reduced diversity in the early fecal microbiota of infants with at-

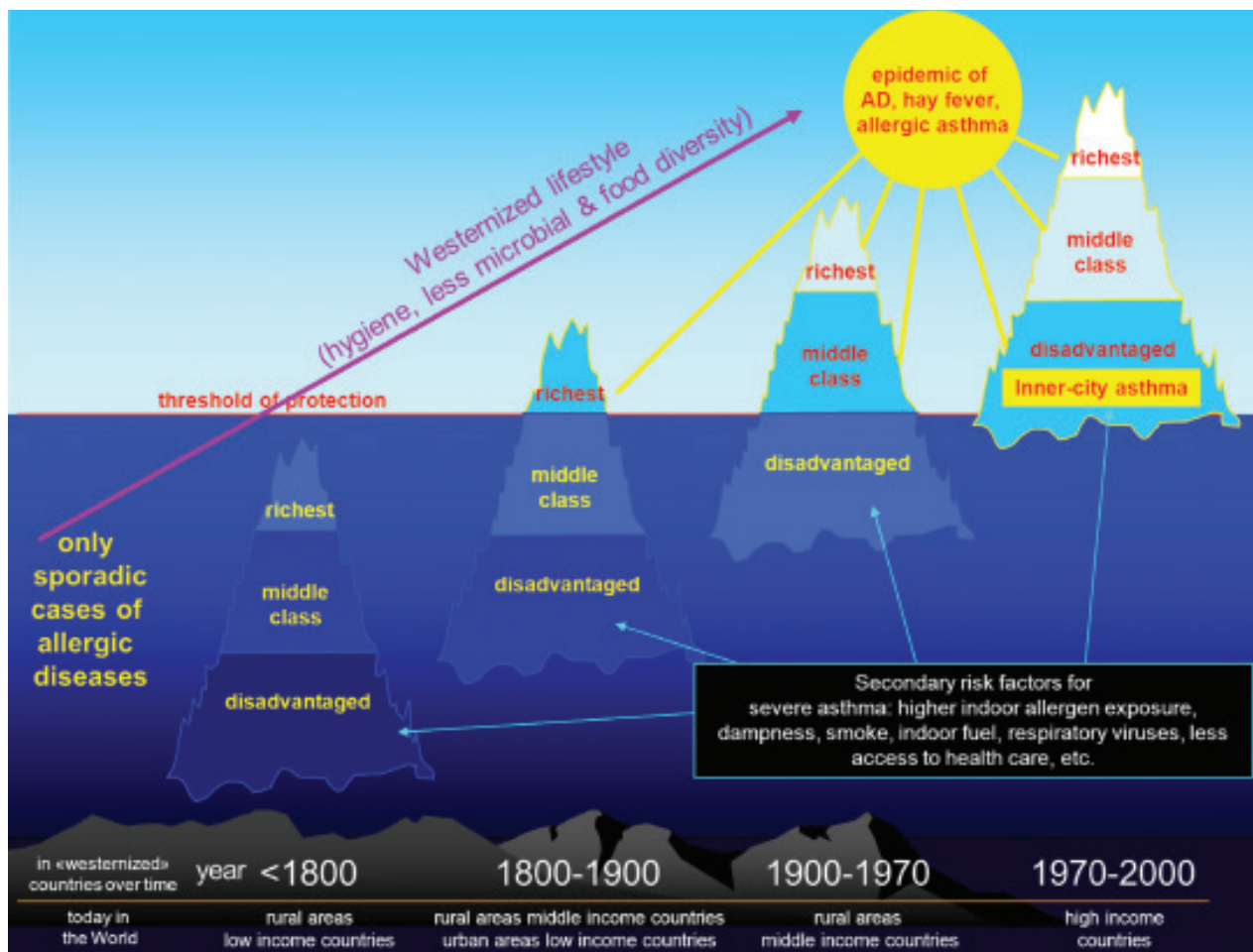


Figure 1 The spread of hay fever and allergic asthma according to socio-economic status and westernization level. (Reproduced with permission from *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, Vol. 89(S1). Matricardi PM, Bouygue GR, Tripodi S. Inner-city asthma and the hygiene hypothesis, 69–74. Copyright Elsevier 2002.)

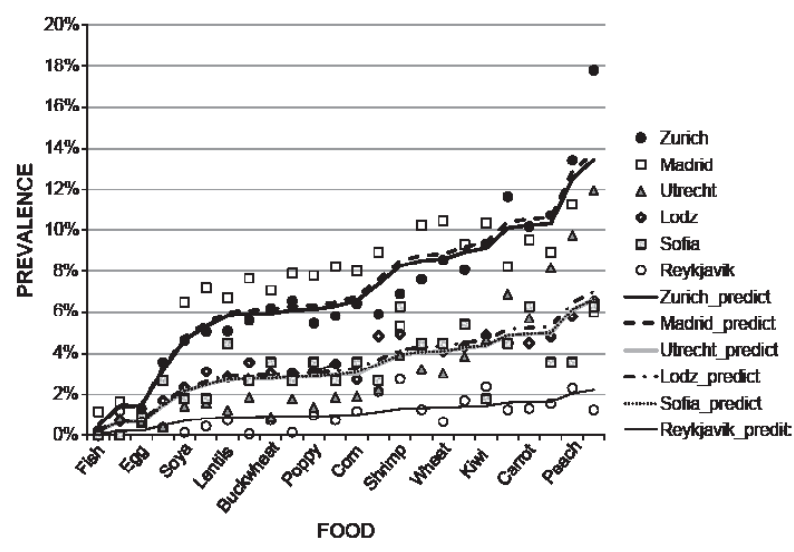


Figure 2 Observed and predicted values for the prevalence of food IgE sensitization in 20- to 54-year-olds in European cities. (reprinted from *Allergy*, Vol. 69. Burney PGJ et al. The prevalence of food sensitization among European adults. pp. 365–71. Copyright 2014 (Reproduced with permission from Burney PGJ, Potts J, Kummeling I, et al. *The prevalence of food sensitization among European adults. Allergy*, 2014 69: 365–71, with permission from Wiley Blackwell.)

opic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:129-134.

- Nwaru BI, Takkinen HM, Kaila M, Erkkola M, Ahonen S, Pekkanen J, et al. Food diversity in infancy and the risk of childhood asthma and allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133:1084-1091.

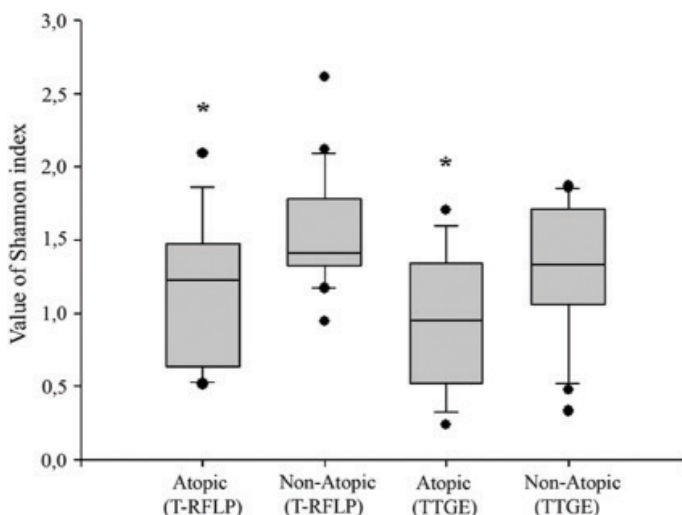


Figure 3 Shannon-Wiener index after T-RFLP of 16S rDNA with AluI for cutting and TTGE, respectively, generated from the fecal microbiota of 1-week-old infants that at 18 months had atopic eczema or stayed healthy. For each group, median and 10th, 25th, 75th, and 90th percentiles are shown. *For T-RFLP, $P < .01$ and for TTGE, $P < .05$ (Reprinted from *J Allergy Clin Immunol*, 121/1, Wang M, Karlsson C, Olsson C, et al. Reduced diversity in the early fecal microbiota of infants with atopic eczema, 129-134, Copyright 2008, with permission from Elsevier.)

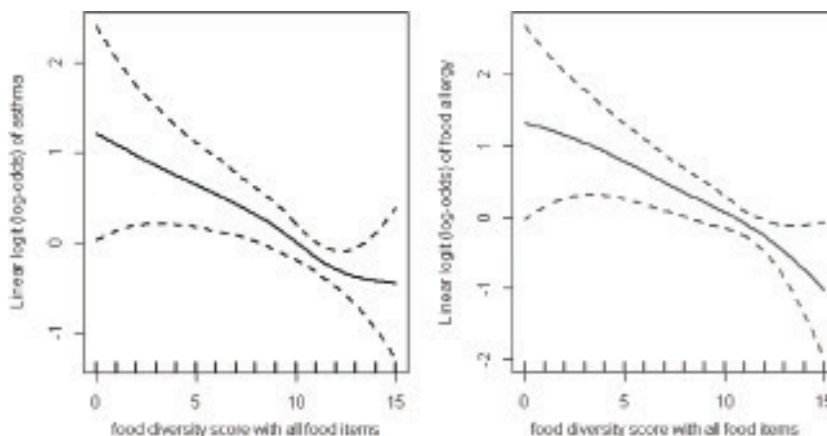


Figure 4 Association of increasing diversity of food introduced within the first year of life with (A) asthma and (B) food allergy among 856 children who participated in a birth cohort study, Protection Against Allergy Study in Rural Environments/EFRAIM. The figure shows the diversity score with all different food items for the entire study population. The solid lines represents the predicted value of (A) asthma or (B) food allergy, as a function of the score, and dashed lines represent the corresponding CI. The y-axis is the linear logit of (A) asthma or (B) food allergy, and the values are centered on 0 (50/50 odds) and extended to both positive and negative values. All models are adjusted for farmer, center, duration of breast-feeding, parents with allergy, maternal education, sex, and siblings. (Reprinted from *J Allergy Clin Immunol*, 133/4, Roduit C, Frei R, Depner M et al. Increased food diversity in the first year of life is inversely associated with allergic diseases, 1056-1064, Copyright 2014, with permission from Elsevier.)

2

过敏性疾病的自然进程

Susanne Lau

Charité Medical University
Berlin, Germany

过敏性疾病在儿童、青少年和成人中很常见。流行病学研究，如德国多中心过敏性疾病研究（MAS）揭示与年龄相关的特应性和过敏性疾病的典型表现。在特应性进程中，婴儿湿疹和食物过敏早于呼吸道过敏性疾病（鼻炎和哮喘）的发病。

然而，有些患者于学龄后期发病，仅有呼吸道过敏性疾病（如枯草热），但婴儿期和学龄前期并无其他特应性疾病的体征。同样地，婴儿期湿疹的儿童并无食物或吸入性过敏原致敏。另外，疾病的缓解和复发可能出现在任何年龄。

对花粉过敏原致敏的分子学研究表明，在临床前阶段，对特定过敏原来源的（草或桦木）分子致敏（血清中IgE抗体）早于症状的发生。随着IgE识别的分子数目增加，临床过敏性疾病发生率增加。

特应性湿疹

儿童2岁内，特应性湿疹、食物过敏（牛奶、鸡蛋、小麦、大豆等）的发病率居高，然而，女性在青春期将面临特应性湿疹的第二次新发高峰。三分之二在婴儿期患湿疹的儿童症状将在三岁的时候消失。然而，相比1岁即出现特应性湿疹的儿童，5岁以后发病的儿童的症状将持续更长时间。

要点

- 特应性湿疹（皮炎）通常是特应性疾病的首要表现。并不是所有婴儿期湿疹的儿童均会对食物过敏原致敏，并按经典的自然进程发展
- 食物过敏早于吸入性过敏。3岁左右持续致敏是学龄期哮喘的危险因素
- 婴儿3岁以内的早期湿疹，早期致敏和特应性家族史预示青春期过敏性气道疾病和持续性哮喘
- 尽管早期发病更易于发展为持续性的过敏性疾病，但大部分婴儿期湿疹的儿童到学龄期症状都会消失
- 直到20岁，过敏性哮喘的缓解期并不是经常出现

哮喘

德国MAS队列研究表明，6岁患儿的哮喘发病率为4%，其中男性发病率更高；20岁患儿发病率为9%。过敏性哮喘的发病率在学龄前和学龄早期儿童居高（图1）。女性在青春期将面临第二次哮喘新发高峰。特应性家族史是哮喘发展的主要因素（图2）。德国MAS队列研究中，29%的接受了完整随访的儿童在3岁内均有哮喘发作（早期喘息者）；9%的患儿在3-6岁开始喘息（晚期喘息者）；9%的患儿在6岁后才出现喘息（超晚期喘息者）。早期持续性喘息者（3岁前发病或6岁后发病）在特应性

疾病中发病率最高。在这组人群中，早期特应性湿疹发病，父母遗传性和早期致敏（<3岁，尤其对常年性过敏原过敏），是11-13岁患儿持续性哮喘/喘息的主要的危险因素。

过敏原IGE致敏

免疫系统识别的最初过敏原（IgE介导）是食物过敏原。最易致敏的食物过敏原是鸡蛋、牛奶和花生。尽管儿童在3岁内已对吸入性过敏原致敏，如猫毛、屋尘螨和花粉，但大部分儿童的临床相关性在学龄晚期才观察到。

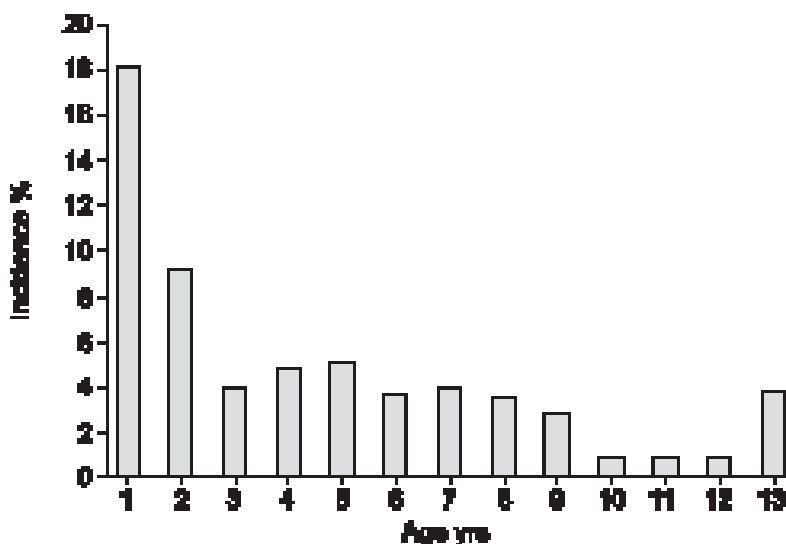


Figure 1 Incidence of asthma in the German MAS cohort. (From Matricardi PM, Illi S, Grüber C, et al. Wheezing in childhood: incidence, longitudinal patterns and factors predicting persistence. *Eur Resp J* 2008; 32:585-92; Reprinted with permission under the Creative Common Attribution License or equivalent.)

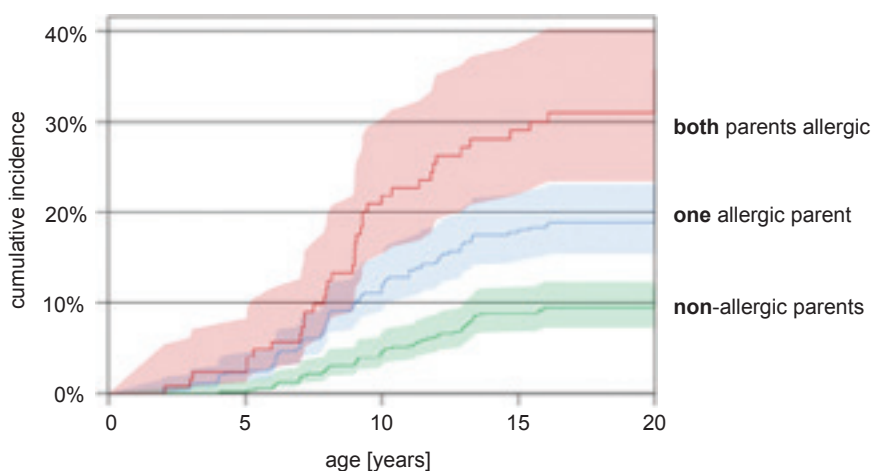


Figure 2 Family history for asthma and cumulative incidence of allergic diseases in offsprings. (Reprinted from *J Allergy Clin Immunol*, 133/4, Grabenhenrich LB, Gough H, Reich A, et al. Early-life determinants of asthma from birth to age 20 years: A German birth cohort study, 979-988, Copyright 2014, with permission from Elsevier.)

一般情况下，特异性是学龄期哮喘发生的危险因素（图3）。

室内过敏原致敏（屋尘螨和宠物）与过敏性哮喘相关。

相比于无致敏或早期室内低暴露的过敏原致敏，常年过敏原（屋尘螨，猫毛）致敏的学龄期儿童具有损害肺功能的危险。

3岁前对任何过敏原致敏和对吸入性过敏原致敏的儿童在学龄期具有较大的哮喘发病危险（图4）

过敏性鼻炎

从学龄前期、学龄期一直到青春期，过敏性鼻炎（AR）发病率持续上升。

研究表明，5岁内过敏性鼻炎很可能引起患者随后的喘息发作，调整后的相对危险值为3.79 ($p < 0.001$)。这种联系不是由致敏类型，致敏严重程度或2岁内特异性皮炎决定的。41.5%的患者（95%CI: 20.0-61.3）发生喘息

之前有过敏性鼻炎病史。2岁内过敏性鼻炎、5岁内非过敏性鼻炎均与儿童喘息发作无显著相关。

学龄前儿童过敏性鼻炎发生的首要表现是后续喘息发作的危险因素。对学龄前鼻炎儿童进行早期评估可鉴别出具有发展为喘息的高风险儿童，并使这些儿童从中获益。

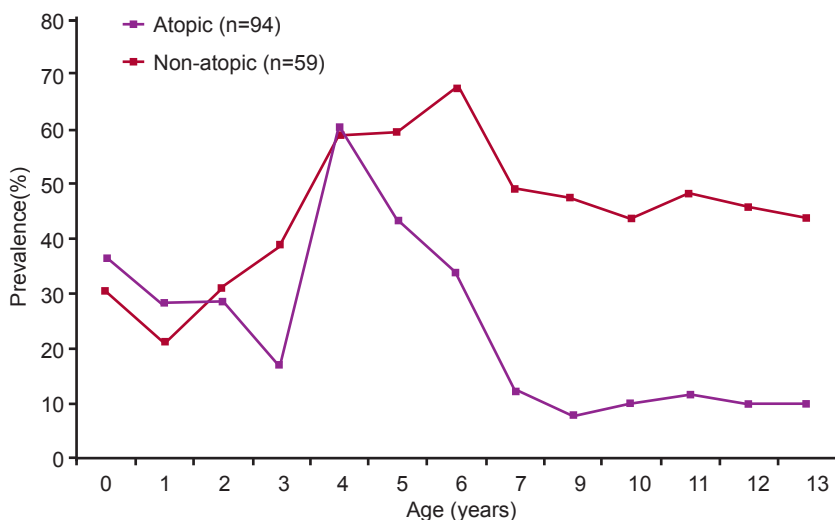


Figure 3 Prevalence of current wheeze from birth to age 13 years in children with any wheezing episode at schoolage (5-7 years) stratified for atopy at school age. (Reprinted from *The Lancet*, 368, Illi S, von Mutius E, Lau S, et al, *Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study*, 763-770, Copyright 2006, with permission from Elsevier.)

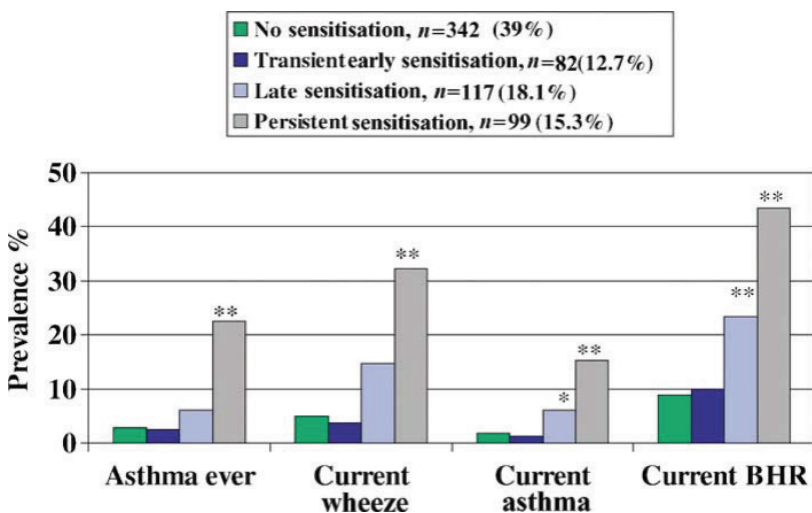


Figure 4 Prevalence of asthma and asthmatic symptoms at 7 years of age, stratified for sensitization patterns and bronchial hyper-responsiveness (BHR). * p < 0.05; ** p < 0.001. (Reprinted from *J Allergy Clin Immunol*, 108/5, Illi S, von Mutius E, Lau S, et al. *The pattern of atopic sensitization is associated with the development of asthma in childhood*, 709-714, Copyright 2001, with permission from Elsevier.)

过敏性鼻炎：气传过敏原致敏

德国MAS队列研究表明，12个月室内外过敏原致敏的患病率在评估的每个时间点均有上升，其中13岁患儿中男性占60%、女性占三分之一（患儿有一个或二个过敏性疾病的父母）。相比具有过敏性

疾病父母的儿童，非过敏性疾病父母的儿童致敏率较低。在无过敏性疾病父母的患儿中，13岁患儿中男性气传过敏原致敏率约为女性的2倍。

35名13岁儿童中91%的患儿伴严重持续性过敏性鼻炎，这些患儿至

少对一种气传过敏原致敏，然而56名患儿中中度持续性哮喘仅占了70% (p=0.015)。10岁患儿总的致敏率下降 (p=0.033)，但严重持续性和中度持续性鼻炎之间的差异不明显。相比10岁患儿的24%的致敏率，13岁无症状儿童中18% (32/175) 对至少一种常见气传过敏原致敏。

重要文献

1. Bergmann RL, Bergmann KE, Lau-Schadendorf S, Luck W, Danemann A, Bauer CP et al. Atopic diseases in infancy. The German multicenter atopy study (MAS-90). *Pediatr Allergy Immunol* 1994;5:19-25.
2. Grabenhenrich LB, Gough H, Reich A, Eckers N, Zepp F, Nitsche O et al. Early-life determinants of asthma from birth to age 20 years: A German birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2014;33:979-988.
3. Hatzler L, Penetta V, Lau S, Wagner P, Bergmann RL, Illi S et al. Molecular spreading and predictive value of preclinical IgE response to Phleum pratense in children with hay fever. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130:894-901.
4. Illi S, von Mutius E, Lau S, Nickel R, Grüber C, Niggemann B et al. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:925-931.
5. Illi S, von Mutius E, Lau S, Niggemann B, Gruber C, Wahn U. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. *Lancet* 2006; 368:763-770.
6. Matricardi P, Illi S, Grueber C, Keil T, Niggemann B, Nickel R et al. Wheezing in childhood: incidence, longitudinal patterns and factors predicting persistence. *Eur Respir J* 2008;32:585-592.
7. Rochat MK, Illi S, Ege MJ, Lau S, Keil T, Wahn U, et al. Multicentre Allergy study (MAS) group. Allergic

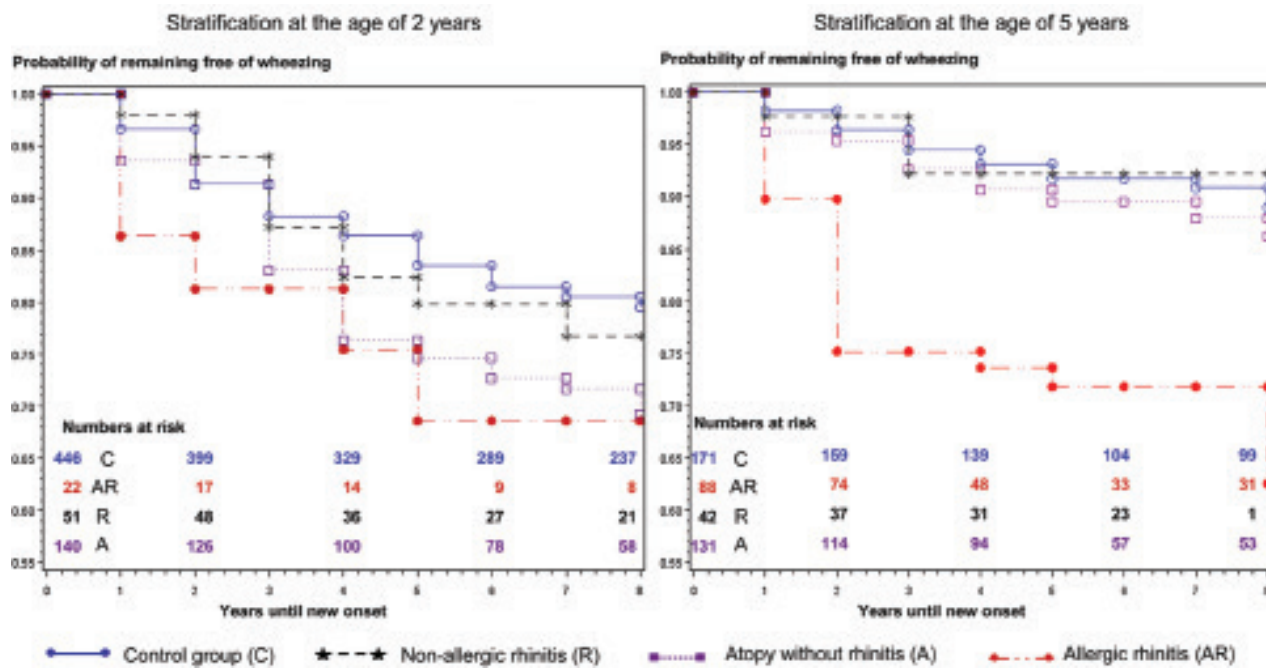


Figure 5 Probability of wheezing onset stratified by the 4 rhinitis phenotypes (allergic rhinitis, non-allergic rhinitis, atopy without rhinitis and control group) .at the ages of 2 and 5 years. (Reprinted from *J Allergy Clin Immunol*, 126/6, Rochat MK, Illi S, Ege MJ, et al. Allergic rhinitis as a predictor for wheezing onset in school-aged children, 1170-1175, Copyright 2010, with permission from Elsevier.)

rhinitis as a predictor for wheezing

onset in school-aged children. *J Al-*

lergy Clin Immunol 2010;**126**:1170-

1175.

8. Sears MR, Greene JM, Willan AR et

al. A longitudinal population-based,

cohort study of childhood asthma

followed to adulthood. *N Engl J Med*

2003;**349**:1414-1422.

3

出生队列研究

Adnan Custovic
University of Manchester
Manchester, UK

对比其他大多数复杂疾病（如糖尿病或高血压），过敏性疾病通常发病较早。因此，研究过敏性疾病的最佳方法是招募新生儿并按年龄随访（出生队列研究）。出生队列研究克服了患者回忆时不准确（或不完整）的问题，因为这些问题往往在发生较长时间以后才收集的。这些研究允许长期评估症状、敏感状态、医生诊断、药物用法和客观指标测定（如肺功能）。

过敏性疾病是可遗传的。尽管我们作了很多努力，但仍未成功鉴别什么基因是重要的。环境中许多因素（如节食、疫苗接种、抗生素、宠物和香烟）可促进过敏性疾病的发展，但是我们不知道如何改善环境降低风险。出生队列中，环境暴露使得基因-环境相互作用的研究得以测量。出生队列研究在过敏性疾病发展中对基因-环境相互作用具有指导意义，并有助于解释基因关联研究在不同环境中的差异。

多个联盟整合了大量出生队列研究以便于数据共享。例如，UK研究小组的早期哮喘研究整合了所有机制学习和流行病学方向的专家研究过敏性疾病的出生队列研究网络。同样地，EU-MeDALL1和EuroPreval/iFAM项目整合了来自不同地区的参与不同的出生队列的数千儿童的信息，这将有利于过敏性疾病的机制的重要信息的

要点

- 过敏性疾病通常开始于生命早期，因此出生队列研究对阐述疾病机制和自然进程和疾病预防管理的证据策略至关重要
- 出生队列研究在过敏性疾病发展和儿童过敏性疾病风险识别中阐释基因-环境相互作用存在具有指导意义
- 多个联盟 (STELAR, MeDALL, EuroPreval/iFAM, EAGLE) 整合了大量出生队列研究以促进数据共享

继承。早期遗传和疾病进程流行病学 (EAGLE) 联盟的出生队列研究开展广泛合作以调查儿童过敏性疾病和哮喘相关表型的遗传基础。

最近我们在这一领域取得了大量的进展。出生队列研究提供过敏性疾病高风险的儿童的鉴别的最佳机会。这是预防过敏性疾病发展和分层的管理的证据策略中首要的和最重要的步骤 (图1)。现存的出生队列研究包括儿童到成人多个年龄段，这些资源非常宝贵，并且其中的每次付出均应得到长期的资助。

重要文献

1. Holguin F. The atopic march: IgE is not the only road. *Lancet Respir Med* 2014;2:88-90.
2. McBride D, Keil T, Grabenhenrich L, Dubakiene R, Drasutiene G, Flocchi A et al. The EuroPreval birth cohort study on food allergy: baseline characteristics of 12,000 newborns and their families from nine European countries. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23:230-239.

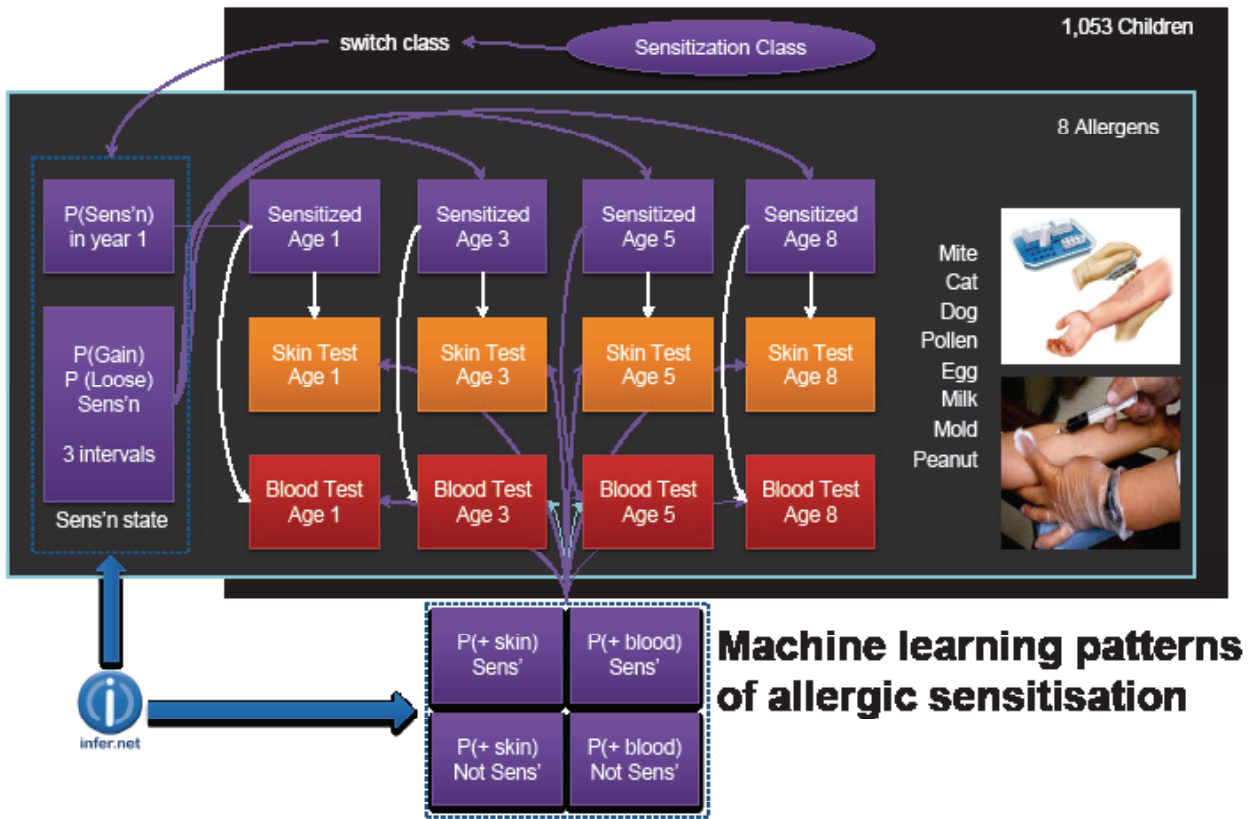


Figure 1 Longitudinal data collected over a number of years in birth cohort studies are a foundation for utilisation of the power of novel state-of-the-art data analysis techniques to build complex models to describe different types of allergic diseases. In doing so, we will understand the basic biological mechanisms that underlie the different allergies, and identify novel targets for future drug therapies.

4a

过敏性疾病的环境危险因素：室外/室内环境污染和气候变化

Stefanie Gilles

Claudia Traidl-Hoffmann

Technical University of Munich
Munich, Germany

过敏性疾病是一个全球严重的社会经济负担。由于公共意识、教育和培训和高效预防策略的紧急需求方面都是不足的。过敏性疾病日益上升的发病趋势与生活方式的改变有关，如卫生策略的改善、超小家庭规模和感染的控制，这些一起导致了“虚弱”的免疫系统。另一方面，生活方式改变包括潜在的室内-室外环境有害污染物暴露。这些暴露让我们的免疫系统持续处在一个预警状态。这如何相符？

室内危险因素

西方文明史中，大多数人花大量时间在进行室内活动。室内尘螨、霉菌、化学物质和吸入性的微粒大量暴露，这些物质引起或者加重过敏性疾病。室内污染物最好评估的是易挥发的有机化合物（VOCs）和环境烟草烟雾（ETS），室内这些物质构成了VOCs、一氧化碳和固体微粒的混合物。在LINA（生活方式和环境因素及其对新生儿过敏性疾病的影响）出生队列研究亚组分析中，胎儿期和出生早期暴露于环境烟草烟雾中与脐带血中嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞前体数量呈正相关，提示易感儿童中过敏性疾病的起始效应。在鼠过敏性哮喘模型中，长期暴露于释放VOCs的聚氯乙烯地板增加急性和慢性过敏性肺部感染。

要点

- 过敏性疾病是最常见的环境疾病和发病最早的慢性非传染性疾病
- 生活方式和文明相关的危险因素存在于室内和室外
- 过敏性疾病相关的室内空气污染包括环境中烟草产生的烟雾和易挥发的有机化合物
- 人为的环境因素包括间接通过产生花粉的植物效应传播的花粉致敏性
- 气候改变相关的因素促使室外的过敏原增加
- 大量证据表明，过敏性疾病的人为环境危险因素在改善公共卫生的预防策略上起重要作用

室外危险因素

交通和城市化进程的高度发展是西方文明的标志。最近一项前瞻性的荟萃分析表明，多中心实验未发现交通相关的空气污染和儿童过敏性致敏具有任何明确的相关性（图1和2）。其他研究表明，柴油机尾气颗粒（DEP）、NO₂、臭氧和颗粒性物质（PM）的暴露与哮喘、过敏性鼻炎或其他气传性过敏原致敏相关。这些冲突的结果表明暴露和混杂因素，如遗传倾向、生活方式和营养是如何相互作用使机体由健康转变为疾病（图3）。除室外污染物对人的直接作用，产生花粉的植物本身也受到人为污染物的影响（

图1和2）。最近研究表明，周围环境臭氧作为一个主要的因素影响过敏原成分和桦树花粉佐剂脂质组分。这解释了人为环境因素是如何通过过敏原载体间接影响过敏性疾病患者的健康。

气候改变相关的危险因素

在全球变暖与CO₂升高和延长的蔬菜周期相关。这二者又引起花粉季节延长，从而增加过敏性花粉的负荷量。日益恶化的致敏性植物的扩散，如东南和中东部的豚草已经导致暴露人群的重新致敏。另外，豚草花粉的暴露可能诱导艾草过敏的患者出现症状，引起这一现象是由于物种之间高

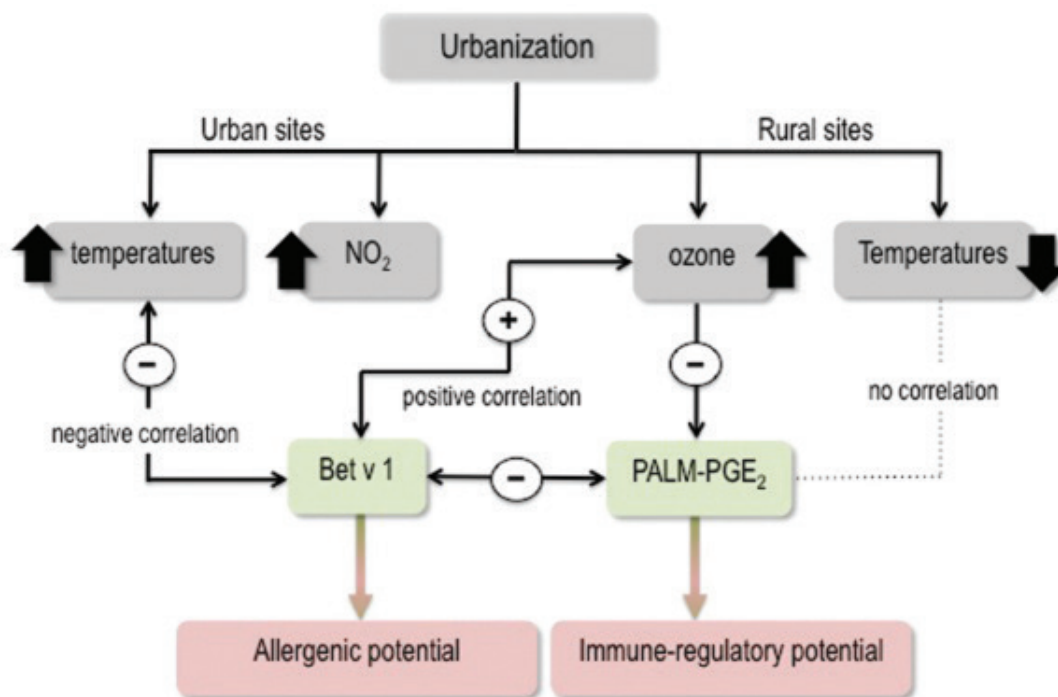


Figure 1 Modification induced by anthropogenic pollutants to pollen allergens.

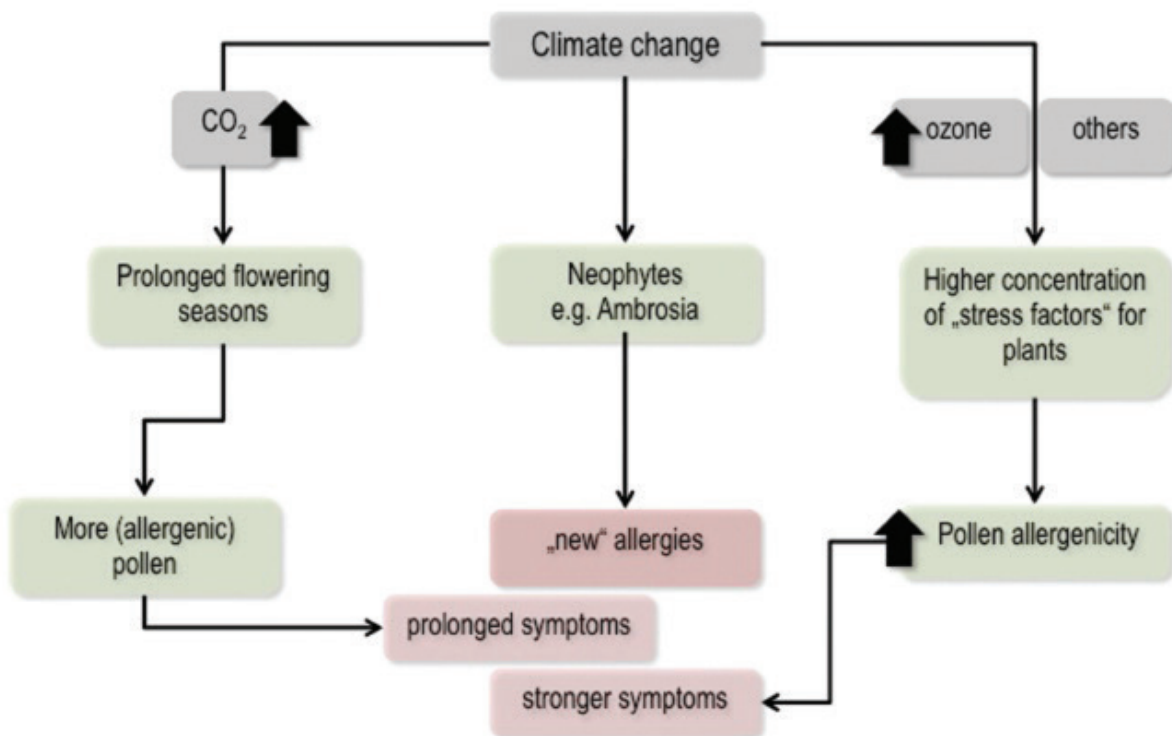


Figure 2 Climate change impact on the ecosystem of pollen-producing plants.

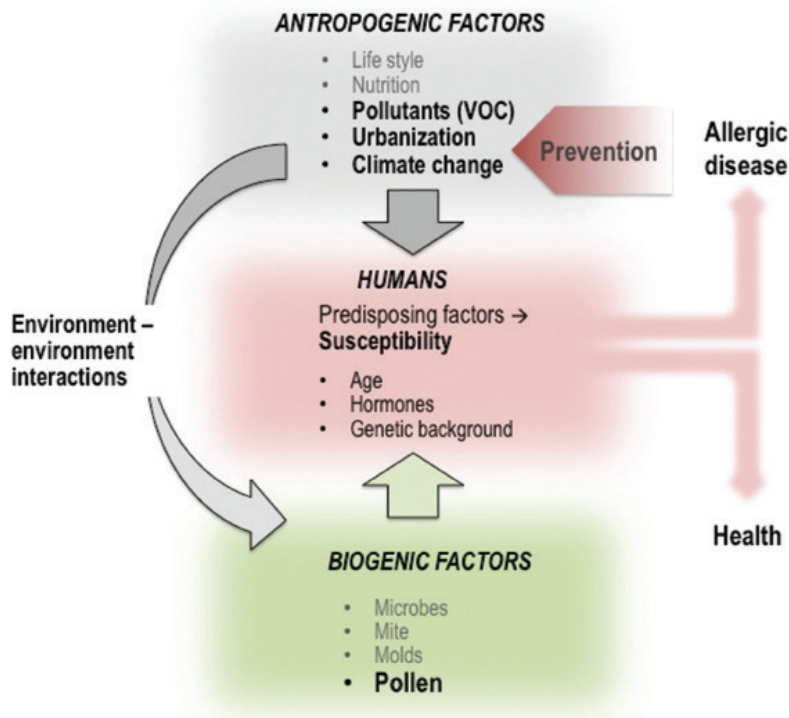


Figure 3 The complex interplay between host and environmental factors leading to allergic diseases: anthropogenic factors can act direct increasing susceptibility in genetic predisposed individuals or indirect by modifying/potentiating other biogenic factors.

度的交叉反应。

重要文献

1. Ring J, Akdis C, Behrendt H, Lauener RP, Schaeppli G, Akdis M, and participants of the Global Allergy Forum, Davos 2011. Davos Declaration: Allergy as a global problem. *Allergy* 2012;**67**:141-143.
2. Weisse K, Lehmann I, Heroux D, Kohajda T, Herberth G, Roeder S et al. The LINA cohort: indoor chemical exposure, circulating eosinophil/basophil (Eo/B) progenitors and early life skin manifestations. *Clin Exp Allergy* 2012;**42**:1337-1346.
3. Boenisch U, Boehme A, Kohajda T, Moegel I, Schuetze N, von Bergen M et al. Volatile organic compounds enhance allergic airway inflammation in an experimental mouse model. *PLoS One* 2012;**7**: e39817.
4. Gruziova O, Gehring U, Aalberse R, Agius R, Beelen R et al. Meta-analysis of air pollution exposure association with allergic sensitization in European birth cohorts. *J Allergy Clin Immunol* 2014;**133**:767-776. e7.
5. Morgenstern V, Zutavern A, Cyrys J, Brockow I, Koletzko S, Kramer U et al. Atopic diseases, allergic sensitization, and exposure to traffic-related air pollution in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;**177**: 1331-1337.
6. Fuertes E, Standl M, Cyrys J, Berdel D, von Berg A, Bauer CP et al. A longitudinal analysis of associations between traffic-related air pollution with asthma, allergies and sensitization in the GINIplus and LISAPLUS birth cohorts. *Peer J* 2013;**1**:e193.
7. Beck I, Jochner S, Gilles S, McIntyre M, Buters JTM, Schmidt-Weber C, et al. High environmental ozone levels lead to enhanced allergenicity of birch pollen. *PLoS One* 2013;**8**: e80147.
8. Ziello C, Sparks TH, Estrella N, Belmonte J, Bergmann KC, Bucher E, et al. Changes to airborne pollen counts across Europe. *PLoS One* 2012;**7**: e34076.

4b

环境中气传过敏原暴露量的测定

Isabella Annesi-MaesanoFrench Institute of Health and Medical Research
and UPMC Sorbonne University
Paris, France

呼吸道过敏性疾病发展的关键因素是呼吸道器官和吸入包含过敏原的空气之间的接触。气传过敏原有各种各样的来源(表1)。通过减少暴露可能减少呼吸道过敏性疾病的风险或症状诱发。控制测定方法必须基于过敏原暴露的监控,这些监控是根据良好定义的和经过验证的方法执行的。

对于报告过敏原的来源(尘螨数量、宠物),测定气传过敏原的暴露量是必不可少的。这是由于过敏原水平在无来源或低水平来源时仍保持在较高水平。

最优程序的选择依靠过敏原监控的环境和对象(图1):暴露-反应关系和干涉研究的流行病学表明,诊断和随访患者、鉴别疾病簇和新致敏案件是常规监控或卫生监控程序中的一部分。

室内气传性过敏原水平可能通过落尘或空气样本来评估。落尘样本可从床、毛毯或者沙发中收集,收集方法是用带有收集设备的真空清洁器以每2分钟收集一平码床/毛毯/沙发中的尘螨。过敏原采用ELISA检测来定量。最近,一个擦拭取样的方法已经被用于收集地板上的尘螨过敏原,这些过敏原通过实时定量PCR来测量。然而,收集落尘的方法可能不适用于吸入过敏原的精确测定。目前已经发展出了通过一个完整的悬浮颗粒取样器来测定气传过敏原。随后空气样本的提取物通过

要点

- 精确评估过敏原的浓度是确定暴露阈值(包括致敏性、症状、过敏性疾病的急性发作)必须的
- 通过减少暴露可能减少呼吸道过敏性疾病的风险或症状诱发
- 控制测定方法必须基于过敏原暴露的监控,这些监控是根据良好定义的和经过验证的方法执行的

改良ELISA生成的放大的比色信号来分析。

最常见的室外过敏原是花粉和霉菌。通常评估花粉和霉菌的计数,而不是他们的衍生过敏原。

花粉计数仅仅是测量空气中花粉数量的方法。它通常以特定时间特定区域空气中花粉的浓度表达。提取方法是收集超过24小时每立方米的花粉作物。霉菌计数与花粉计数类似,也是测定特定时间特定区域霉菌孢子的数量。在花粉和霉菌出现的季节监测二者的每日计数是控制哮喘和过敏性疾病最积极主动的步骤。花粉和霉菌计数通过特殊的放置在屋顶的样本收集器收集(图2)。该设备具有一个粘性的表面,可用于收集空气中的花粉和霉菌孢子。特殊的花粉和霉菌可通过电子显微镜识别。

最近的数据显示花粉和霉菌计

数不代表过敏原的暴露量。从空气中收集花粉和霉菌过敏原可采用串联冲击取样器收集微粒物质(PM) $>10\mu\text{m}$, $10\mu\text{m}>\text{PM}>2.5\mu\text{m}$,

和 $2.5\mu\text{m}>\text{PM}>0.12\mu\text{m}$ 。过敏原测定由特定的ELISA决定。

过敏原浓度的精确评估需要确定暴露阈值,包括致敏、症状和过敏性疾病的急性发作。

重要文献

1. Raulf-Heimsoth M, Buters J, Chapman M, Cecchi L, de Blay F, Doekes G, et al. Monitoring of occupational and environmental aeroallergens-EAACI Position Paper. *Allergy* (in press)
2. Polzius R, Wuske T, Mahn J. Wipe test for the detection of indoor allergens. *Allergy* 2002;**57**:143-145.

表 1

常见的吸入性过敏原和可能引发的反应

过敏原	在哪里、什么时候?
花粉 <i>Lpl p 1, Phl p5, Cyn d1, Amb a 1, Bet v...</i> 	户外 春/夏/秋
霉菌 <i>Alt 1, Cla 1...</i> 	室内（常年）室外（季节性） 室内，任何潮湿、阴暗的地方都会有霉菌 室外，霉菌来源于腐败的植被 霉菌容易在空气中漂浮
屋尘螨 (HDM) 屋尘螨 (欧洲 <i>HDM</i>), 粉尘螨(美国 <i>HDM</i>), 热带螨 <i>Derp 1, Derf 1, Blo...</i> 	室内：在床垫、床上用品、软垫、地毯和窗帘上能发现螨虫 螨虫以皮肤碎屑为食，在温暖潮湿的环境中含量比较多
宠物 猫 (Feld1), 狗 (Can1) 	室内：大多数过敏原是动物脂腺的分泌蛋白和唾沫蛋白，动物自己舔舐时能黏住皮肤。尿液也是过敏原的来源。当携带过敏原的物质干燥时，过敏原就会漂浮到空气中。 室内/职业 这些动物的过敏原，最主要来自于尿液
仓鼠、松鼠、兔子   	室内/职业 这些动物的过敏原，最主要来自于尿液
害虫 老鼠、小鼠 (<i>Mus m1, Rat 1</i>)  	这些动物的过敏原，最主要来自于尿液
蟑螂 德国小蠊 (德国蟑螂) (<i>Blag 1</i>) 	蟑螂皮屑或排泄的微小蛋白颗粒

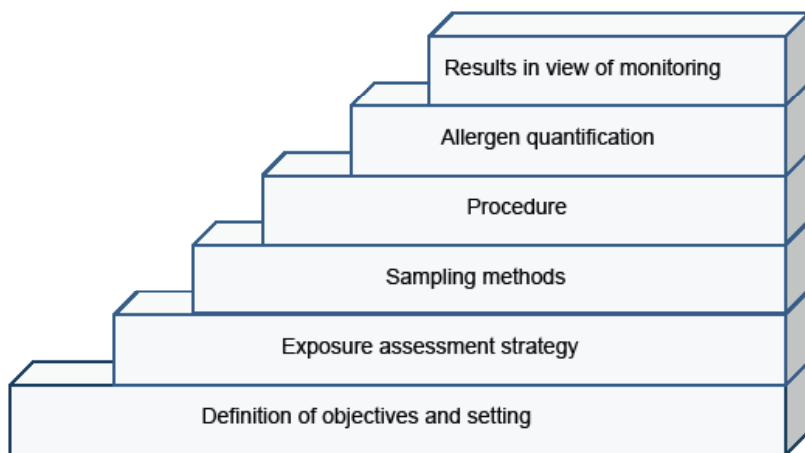


Figure 1 Stepwise selection process of methods and tools of allergen assessment (modified from ref. 1)



Figure 2 Pollen and mold assessment: A: pollen trap; B and E: ELISA measurement; C and D: microscopic evaluation of pollens and molds.

3. Krop EJ, Jacobs JH, Sander I, Raulf-Heimsoth M, Heederik DJ. Allergens and β -Glucans in Dutch Homes and Schools: Character-

izing Airborne Levels. *PLoS One* 2014;9: e88871.

4. Buters JT, Weichenmeier I, Ochs S, Pusch G, Kreyling W, Boere AJ et al. The allergen Bet v 1 in fractions of ambient air deviates from birch pollen counts. *Allergy* 2010;65:850-858.

4c

过敏性疾病的环境危险因素： 食物

Scott H. Sicherer

Icahn School of Medicine at Mount Sinai
New York, USA

食物过敏的流行日益增加。环境因素而非遗传倾向是疾病显著上升的主要原因。其中首要的原因是免疫失调，主要由卫生假说引起。其他用于解释特异性增加、食物过敏旁观者效应的理论，包括维生素D缺乏（由于大量使用防晒霜和户外活动较少）、有益的 ω -3-多重不饱和脂肪酸和抗氧化剂摄取减少，肥胖等，这些情况下易出现炎症。然而，环境对食物过敏原的影响与食物蛋白暴露是相关的。

早期研究建议，相比接受母乳或低敏配方奶的婴儿，暴露于全奶蛋白的婴儿具有对牛奶过敏的高风险。同时其他研究中，不同专家小组和专家组织建议高危婴儿应避免过敏原接触。另外，一些指南建议孕期和哺乳期应避免过敏原接触。我们的目标是对假定不成熟和过敏性疾病易感系统进行食物过敏原的暴露预防。

然而，越来越多的研究建议避免接触食物过敏原可能是食物过敏发生的危险因素，而不是预防因素。为什么会出现这种情况？一个原因可能是早期暴露使口腔耐受。例如，一项研究比较了英国犹太儿童和以色列儿童花生过敏的比例，结果表明英国过敏儿童比例比以色列高10倍，因为英国儿童早期花生摄取相对较低（图1）。摄取时间点可能仅是食物过敏的部分原因。非摄取途径的

要点

- 可能影响食物过敏性疾病和特应性的环境危险因素包括卫生假说、维生素D缺乏、健康的膳食脂肪和抗氧化物摄入不足、肥胖
- 婴儿早期摄入食物过敏原加剧过敏性疾病风险的这一说法已经被推翻
- 由于回避了敏感皮肤暴露期的口腔耐受，婴儿早期避免食物过敏原是过敏性疾病的危险因素
- 食物过敏是遗传、免疫和环境相互作用的结果，因此，制定有效预防策略将面临挑战

暴露可能是强有力的致敏手段：例如，尽管大部分人摄取天然水果，但他们仍出现花粉-食物相关综合征，该综合征是由花粉中的食物同源蛋白吸入引起，并避开口腔耐受。同样的，推荐禁食期间的局部炎症皮肤暴露，如特应性皮炎，可能是避开口腔耐受的一个致敏途径（图2）。其他证据包括：观察发现家庭花生摄入量增加儿童环境暴露率，是花生过敏的危险因素，尤其对早期未摄取过花生的婴儿。尽管有一些反例存在，但仍有必要大体取消孕期、哺乳期和断奶期儿童避免食物过敏原的建议和进行更多的研究（图3）。最后，食物过敏的环境和遗传因素是相当复杂的，制定预防策略将面临巨大挑战（图4）。

重要文献

1. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2014;**133**:291-307.
2. Lack G. Update on risk factors for food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;**129**:1187-1197.
3. Fox AT, Sasieni P, Du Toit G, Syed H, Lack G. Household peanut consumption as a risk factor for the development of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;**123**:417-423.
4. Fleischer DM, Spergel JM, Assa'ad AH, Pongracic JA. Primary prevention of allergic disease through nutritional interventions. *J Allergy Clin Immunol* 2012;**129**:1187-1197.

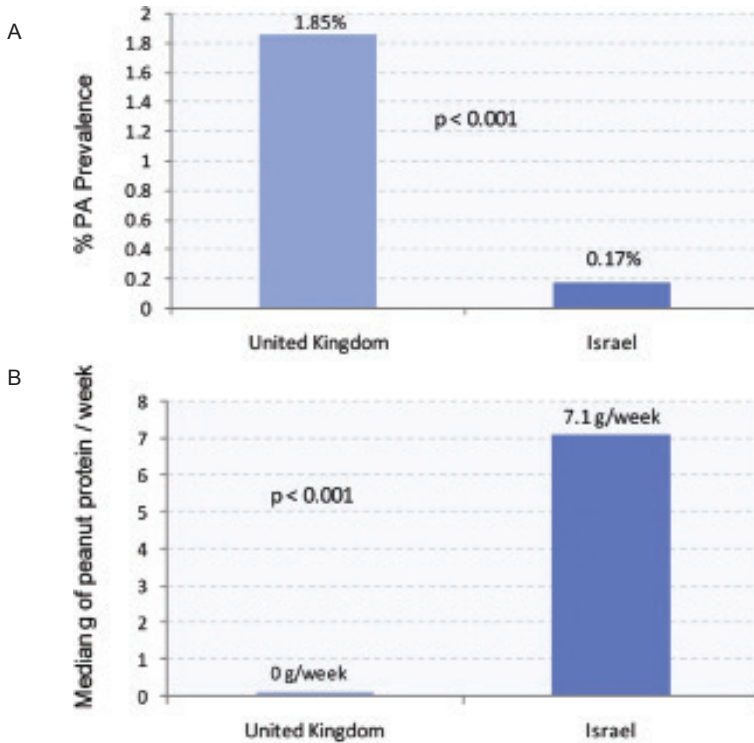


Figure 1 Earlier consumption of peanut was associated with a lower rate of peanut allergy. A - Prevalence of peanut allergy in children 4-18 years; B - Peanut protein consumption 8-14 month; United Kingdom n=5171; Israel n= 5615. (Data from Du Toit G, Katz Y, Sasieni P, Mesher D, Maleki SJ, Fisher HR et al. Early consumption of peanuts in infancy is associated with a low prevalence of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122(5):984-91. Reprinted from *J Allergy Clin Immunol*, 129/5, Lack G. Update on risk factors for food allergy, 1187-1197, Copyright 2012, with permission from Elsevier.)

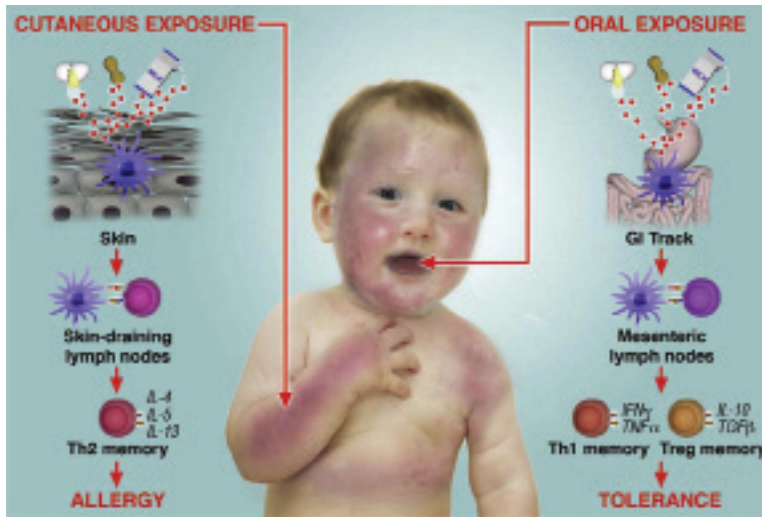


Figure 2 Cutaneous exposure to a food allergen, especially to inflamed skin, may be a sensitizing route. With a concomitant lack of oral exposure to induce tolerance, the effect could be promoting food allergy. (Reprinted from *J Allergy Clin Immunol*, 129/5, Lack G. Update on risk factors for food allergy, 1187-1197, Copyright 2012, with permission from Elsevier.)

Immunol Pract 2013;1:29-36.

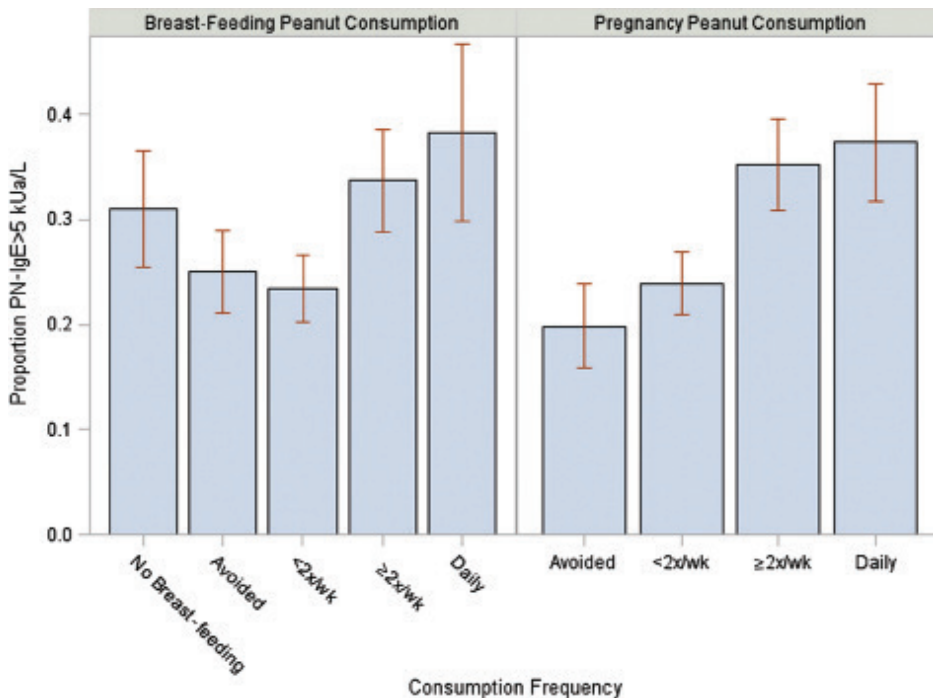


Figure 3 Although some studies suggest maternal ingestion of allergens during pregnancy or lactation does not increase the risk of sensitization/food allergy, there remains some controversy and more studies are needed. Here, a study of high risk infants suggests higher maternal ingestion of peanut during pregnancy is related to higher peanut IgE antibody levels in early infancy (P trend < 0.001). (Reprinted from *J Allergy Clin Immunol*, 126/6, Sicherer SH, Wood RA, Stablein D, et al. Maternal consumption of peanut during pregnancy is associated with peanut sensitization in atopic infants, 1191-1197, Copyright 2010, with permission from Elsevier.)

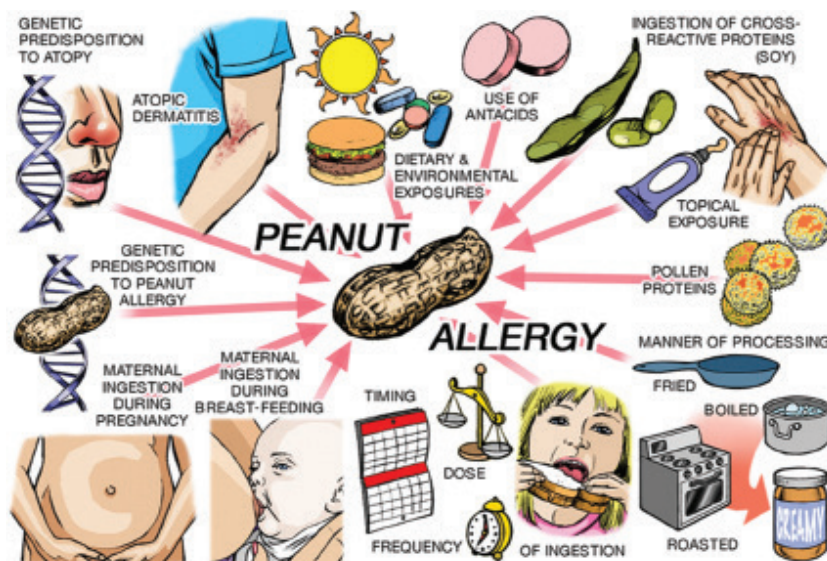


Figure 4 A complex interplay of genetic, immunologic and environmental influences likely conspires to result in food allergy, here with peanut as an example. (Reprinted from *J Allergy Clin Immunol*, 120/3, Sicherer SH, Sampson HA. Peanut allergy: emerging concepts and approaches for an apparent epidemic, 491-503, Copyright 2007, with permission from Elsevier.)

4d

哮喘的环境危险因素：家居环境

Thomas A.E. Platts-Mills
University of Virginia
Charlottesville, USA

室内生活的兴起以及哮喘的增多从1950年到2000年，随着电子娱乐急剧上升，儿童哮喘发病率呈平行上升。生活方式的改变导致了室内时间消耗增加和室内环境的不断“改善”。这些改变不仅允许过敏原在适宜的地毯、沙发、床等积累，而且允许过敏原在潮湿的环境中大量繁殖。同时，几乎所有研究表明室内过敏原致敏与5岁以上儿童和青少年哮喘具有显著相关性（表1）。

致敏原因之一：家居和社区环境暴露

儿童95%的时间在家里、学校或者其他封闭空间度过。通常认为家居环境是主要的致敏场所；然而，两个发现质疑了这一观点。

1. 曼彻斯特和悉尼开展了避免尘螨暴露的试验，试验未能成功预防同种过敏原致敏。这一结果的可能原因是尘螨过敏原暴露可在其他房间出现。英国大部分城市和澳大利亚沿海大部分社区的房屋都有大量螨虫繁殖。而瑞典北部或芝加哥因为气候干燥不适合螨虫生长，仅少数儿童对螨虫致敏。
2. 许多而非全部研究表明，儿童猫毛暴露几率越高，对猫毛致敏的几率越小（图1）。对于猫毛过敏，目前已经明确的是Fel d 1 高危颗粒在无猫存在的学校和家庭出现。因此，儿童暴

要点

- 20世纪后半期，常年室内过敏原逐渐得到更多重视，变成全球哮喘相关的主要过敏原
- 尽管个人居所是重要的过敏原暴露场所，但是目前已明确在其他家庭和学校的室内过敏原暴露也能发挥重要的致敏作用
- 比较不同社区哮喘儿童的致敏情况可以明确特定过敏原的社区流行可能与儿童家居环境中特定过敏原水平同等重要
- 尽管尘螨在潮湿环境中普遍存在，但他们可能在超干环境中难以生存，如瑞典的Norbotten地区和芝加哥

露于无猫存在的环境即足够引起致敏。

哮喘与致敏的关系

尽管室内过敏原致敏与哮喘显著相关，但这种关系非常复杂的。在非哮喘儿童，皮肤点刺试验阳性的致敏是常见的，在无过敏性哮喘儿童的非洲或厄瓜多尔的农村也常见。然而，西化或后卫生社会的儿童和成人哮喘突出的功能之一有尘螨、蟑螂和猫毛的IgE抗体效价，链格孢属效价可能很高，如 ≥ 30 IU/ml。尘螨或猫毛的IgE抗体效价和哮喘严重性之间具有显著相关性（如2）。另外，哥斯达黎加一项研究表明，尘螨IgE


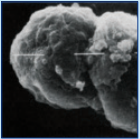
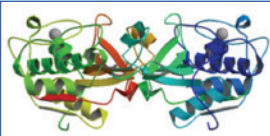


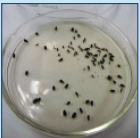
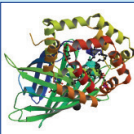

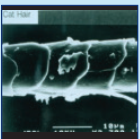
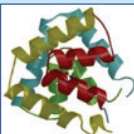
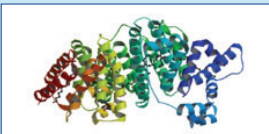



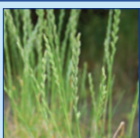
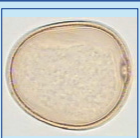
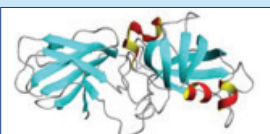
抗体效价与社区获得性鼻病毒感染对儿童喘息的影响间存在显著相关（图2）。

结论

在由于吸入器的使用或急性哮喘发作去急诊或住院的出现，ISAAC逐渐将哮喘称为“喘息”（ISAAC）。致敏评估表明哮喘和常年室内过敏原具有显著相关性。在非洲、厄瓜多尔、尼泊尔等地农村，皮肤点刺试验阳性的致敏可能出现，但喘息与蛔虫或其他寄生虫感染更相关。最近哥斯达黎加、新西兰、加纳、厄瓜多尔和瑞典的Norbotten等地研究表明，哮喘模型与一种或多种常年

表 1

与哮喘相关的过敏原

来源	颗粒	过敏原	分子量 (kDa)	结构
 尘螨		Der p 1	25	 
		Der p 2	16	
		Der p 10	33	
		Der p 11	102	
 蟑螂	 粪便	Blag 1	47	
		Blag 2	39	
		Blag 4	21	
		Blag 5	23	
 猫		Fel d 1	10	 
		Fel d 2	69	
		Fel d 4	10	
		Cat IgA	200 [†]	
 链格孢属		Alt a 1	17	
		Alt a 2	22	
		Alt a 3	14	
 牧草		Lol p 1	17*	

The allergens related to asthma are predominantly in the molecular weight range 15 KD to 50 KD, and most of the major allergens are present as a significant proportion (>10%) of the extracts used for skin testing or in vitro assays (www.allergen.org) However, the sources of cat, mite, cockroach or mold allergens generally do not become airborne, and the allergens themselves are too large to be volatile because the saturated vapor pressure of molecules >10,000 MW approaches zero. Thus all relevant exposure is in the form of particles. The aerodynamic properties of the particles determine how long they remain airborne and their volume decides how much allergen they can carry (5).

[†]Glycosylated with alpha-gal; *Glycosylated with MUXF3

过敏原的IgE抗体效价升高相关。因此，我们建了一个模型，即通过增加在过热的和不通风的室内的时间，诱导对社区主要过敏原（尘螨、蟑螂或动物皮屑）的致敏。儿童哮喘发病率的增加可能由于室内过敏原暴露增加和久坐的生活习惯二者共同作用引起。

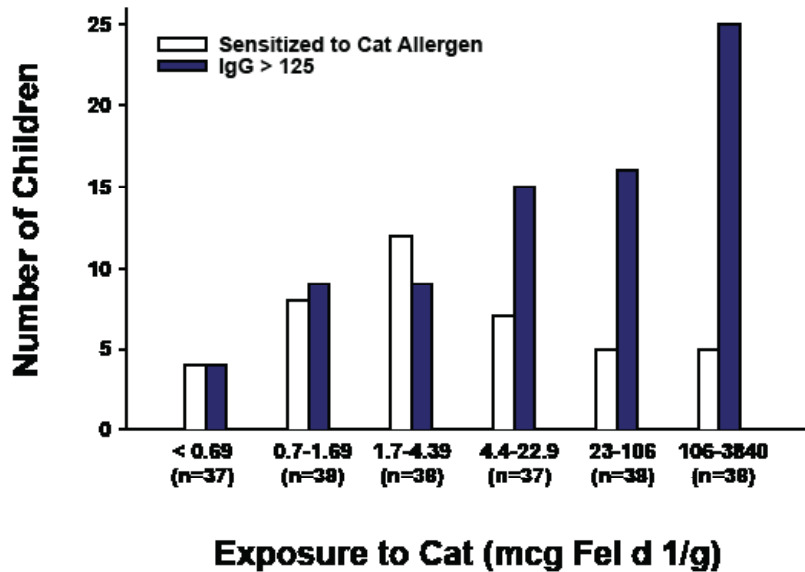


Figure 1 Prevalence of sensitization to cat allergens and of IgG antibodies to Fel d 1 for six groups of middle school children (age 11 years) with a wide range of concentrations of Fel d 1 in the dust from their homes. In the highest exposure groups, the prevalence of IgG to Fel d 1 was higher while the prevalence of sensitization was significantly lower. (Reprinted from *The Lancet*, 357, Platts-Mills T, Vaughan J, Squillace S, et al. Sensitisation, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study, 752-756, Copyright 2001, with permission from Elsevier.)

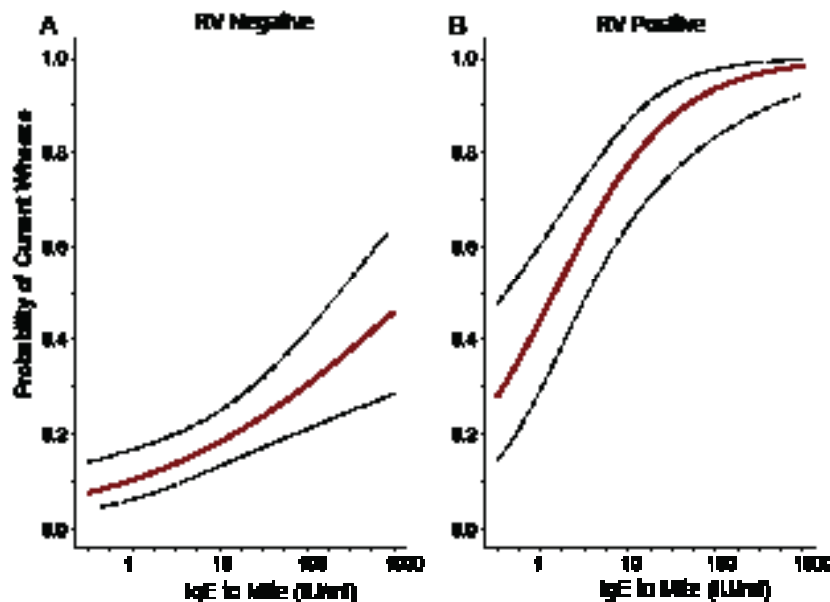


Figure 2 Probability of current wheeze based on increasing titers of IgE antibodies to D. pteronyssinus in children with negative tests for rhinovirus by using real time PCR (A) compared to children with positive test results for rhinovirus (B). (Reprinted from *J Allergy Clin Immunol*, 129/6, Soto-Quiros M, Avila L, Platts-Mills TA, et al, High titers of IgE antibody to dust mite allergen and risk for wheezing among asthmatic children infected with rhinovirus., 1499-1505, Copyright 2012, with permission from Elsevier.)

重要文献

1. Sears, M.R., Greene JM, Willan AR, Wiecek EM, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO, Herbison GP, Silva PA, Poulton R et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003;349: 1414-1422.
2. Erwin, E.A., Wickens K, Custis NJ, Siebers R, Woodfolk J, Barry D, Crane J, Platts-Mills TA et al. Cat and dust mite sensitivity and tolerance in relation to wheezing among children raised with high exposure to both allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:74-79.
3. Platts-Mills, T., Vaughan J, Squillace S, Woodfolk J, Sporik R. Sensitisation, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study. *Lancet* 2001;357:752-756.
4. Perzanowski, M.S., Ronmark E, Platts-Mills TA, Lundack B. Effect of cat and dog ownership on sensitization and development of asthma among preteenage children. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:696-702.
5. Platts-Mills TA, Woodfolk JA. Allergens and their role in the allergic immune response. *Immunol Rev* 2011;242:51-68.

4e

过敏性疾病的环境危险因素： 工作环境

Roy Gert van Wijk
Erasmus Medical Center
Rotterdam, Netherlands

环境工作场所的环境危险因素可能导致严重过敏和非过敏疾病。职业性鼻炎或哮喘，职业性慢性咳嗽的发生可能依赖工作环境中危险因子的暴露。致敏剂（主要为高分子量过敏原）可能诱导IgE介导的职业性过敏性鼻炎和哮喘。低频、单一或多重刺激物暴露将导致非过敏性职业性鼻炎或哮喘。除了工作环境导致的职业性疾病发生，工作场所的环境刺激物也可能导致既往鼻炎、哮喘或咳嗽的加重。图1列出了不同工作相关紊乱的过敏原和刺激物。工作相关的慢性咳嗽是一种独立的紊乱。表1揭示了工作相关慢性咳嗽的职业类别和致敏原。不同种类的刺激物间存在重叠。致敏剂可能也有刺激物的属性。刺激物不仅可能引起新发职业病，而且可能导致既往疾病的加重。暴露水平是职业性紊乱发生的关键因素。暴露水平越高，疾病发病危险越高。目前，暴露模式（持续时间、连续或间歇、峰暴露量）的影响尚不清楚。

除外暴露，宿主条件可能决定了职业性鼻炎和哮喘的危险因素。特应性是IgE介导的工作环境中HMW过敏原致敏发生的危险因素，同时也能促进职业性鼻炎或哮喘发生。然而，特应性不能用于鉴别和排除易感人群。吸烟与一些工作相关的过敏性疾病（如对辣椒、铂盐过敏）有关。吸烟可能在职业性过敏性疾病发展中的影

要点

- 致敏剂（高和/或低分子量过敏原）和刺激物可能导致工作相关的呼吸道疾病。不同种类的诱发剂间存在重叠，如致敏剂可能也有刺激物的属性。刺激物不仅可能引起新发职业病，而且可能导致既往疾病的加重
- 暴露物水平是职业性鼻炎和哮喘发生的关键因素
- 特应性是IgE介导的HMW（高分子量）过敏原致敏发生的危险因素。然而，特应性不能用于鉴别和排除易感人群
- 吸烟对于职业性过敏性疾病中的影响依赖于特定过敏原

响取决于特定过敏原。最后，遗传因素可能与增加的职业性哮喘的易感性相关。

重要文献

1. Baur X, Bakehe P, Vellguth H. Bronchial asthma and COPD due to irritants in the workplace - an evidence-based approach. *J Occup Med Toxicol* 2012;7:19.
2. Gautrin D, Malo JL. Risk factors, predictors, and markers for work-related asthma and rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2010;10:365-372.
3. Lemiere C, Begin D, Camus M, Forget A, Boulet LP, Gerin M. Occupational risk factors associated with work-exacerbated asthma in Quebec. *Occup Environ Med* 2012;69:901-907.
4. Malo JL, Chan-Yeung M. Agents

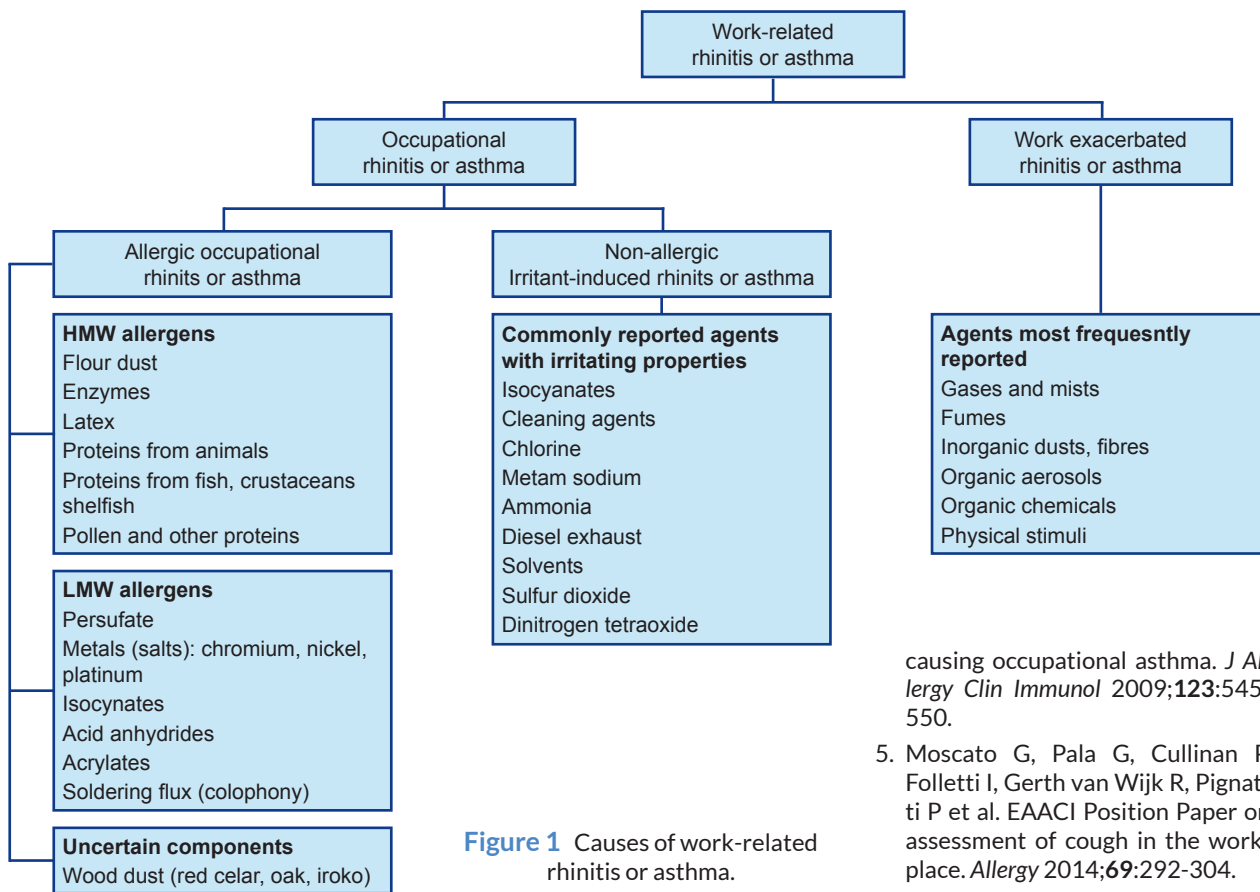


Figure 1 Causes of work-related rhinitis or asthma.

causing occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:545-550.

5. Moscato G, Pala G, Cullinan P, Folletti I, Gerth van Wijk R, Pignatti P et al. EAACI Position Paper on assessment of cough in the workplace. *Allergy* 2014;69:292-304.
6. Moscato G, Vandenplas O, Van Wijk RG, Malo JL, Perfetti L, Quirce S, et al. EAACI position paper on occupational rhinitis. *Respir Res* 2009;10:16.
7. Tarlo SM. Irritant-induced asthma in the workplace. *Curr Allergy Asthma Rep* 2014;14:406.

表 1

职业相关慢性咳嗽的病原	
职业	病原
矿工	甲基丙烯酸甲酯
水泥或玻璃瓶生产	脂肪族聚胺类
建筑工人	粮食和面粉
农业工人	调味料
食品工业	房屋倒塌的灰尘
蘑菇工厂	蒸汽、气体、粉尘、烟雾
木材工业	牲畜和猪的分娩农场
牙科技术员	清洁用品
消防人员	二手烟
面包店	
技师和维修工作	
调味品厂	
温室	
洗衣店	

Reproduced with permission from Moscato G, Pala G, Cullinan P, et al. EAACI Position Paper on assessment of cough in the workplace. *Allergy* 2014; 69: 292-304, with permission from Wiley Blackwell.

4f

儿童哮喘的危险因素：病毒感染和过敏性致敏

Frederick J. Rubner

Robert F. Lemanske Jr.

University of Wisconsin - Madison
Madison, USA

哮喘是最常见的儿童慢性疾病。鉴于其显著的健康和社会经济负担，全球的调查者企图明确早期哮喘的环境和遗传因素。多项试验表明，一个重要的环境因素是呼吸道感染。遗传学观点认为，特应性和17q21基因座（与特应性无关）的遗传变异是哮喘发展的危险因素。值得注意的是，二者在至少部分学龄前病毒性喘息（人鼻病毒感染）患者中是相互依存的。

儿童早期呼吸道病毒感染和哮喘

尽管已经明确儿童早期的呼吸道合胞病毒（RSV）感染是哮喘发生的风险因素，但是最近的分子诊断检测进展使调查者能够确定HRV（人鼻病毒）喘息和哮喘的关系。Jackson等通过一个高风险出生队列评估，发现出生后3年内感染HRV与6岁时发生哮喘显著相关（图1）。

目前，这些疾病进展的机制正在紧张评估中。Wark等发现哮喘患者的细胞中I型和III型干扰素较低，这两种重要的细胞因子是宿主对病毒的天然免疫反应中产生的。最近，Caliskan等研究发现，哮喘患者高度可重复遗传位点的等位基因变异与儿童哮喘风险具有显著相关性，这些儿童曾在早期感染过HRV（而不是RSV），并出现喘息。由于包含这个位点的基因具有钙膜通量和展开蛋白反应，因此，在肺部发育的关键时

要点

- 学龄前病毒性喘息（人鼻病毒感染）是儿童哮喘发生的危险因素，影响巨大
- 2-3岁气传过敏原致敏增加儿童哮喘发生的风险，这类儿童有病毒诱导的喘息
- 鼻病毒感染导致的喘息可能导致哮喘发生，这主要依赖于两种途径：依赖和不依赖过敏性致敏

间点，它可能进一步影响宿主对病毒感染的免疫反应。最近研究表明，HRV-C感染与更多临床疾病具有显著相关性，这些疾病可能对特应性儿童产生更严重的影响。

病毒感染和气传过敏原致敏

目前，特应性与哮喘发展进程之间的关系已经明确。研究表明，2-3岁气传过敏原致敏是哮喘发展进程的危险因素。早期多重致敏的发生不仅增加儿童哮喘风险，而且增加临床严重性和入院比例。

学龄前期病毒性喘息和过敏原致敏的发生均能增加哮喘风险。2个高危出生队列研究的数据表明，二者的出现进一步影响哮喘发展。在其中1个高危出生队列中，学龄前无鼻病毒喘息病史的气传过敏原致敏增加6岁儿童患哮喘的

风险（OR=3.4）（图2）。如果儿童在3岁前出现鼻病毒喘息和气传过敏原致敏，那么到6岁时发生哮喘的风险明显增加（OR=80）。

Jackson等纵向评估哮喘进程中首先发生的变化：过敏性致敏倾向先于病毒诱导的喘息，或相反。使用四阶统计模式的一项研究发现，过敏性致敏可能先于病毒诱导的喘息。另外，HRV喘息可能是导致后续哮喘发展的一种感染。过敏性致敏可能增加下气道感染和出现症状的几率，这些症状是由IgE受体数量决定的，与病毒宿主防御降低和产I型、III型干扰素的树突状细胞产量降低有关（图3）。

独立于特应性的HRV喘息的影响

儿童哮喘风险的全基因组关联研究表明，染色体17q21上存在一个高易感位点。17q21区域上的遗传

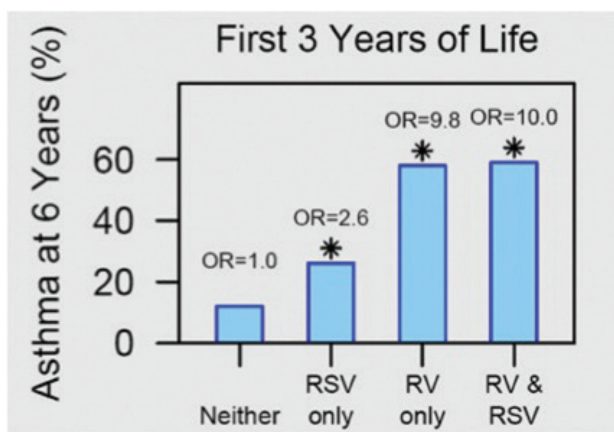


Figure 1 In a high risk birth cohort infection with HRV in the first three years of life was the virus most significantly associated with the development of asthma at age 6 years.

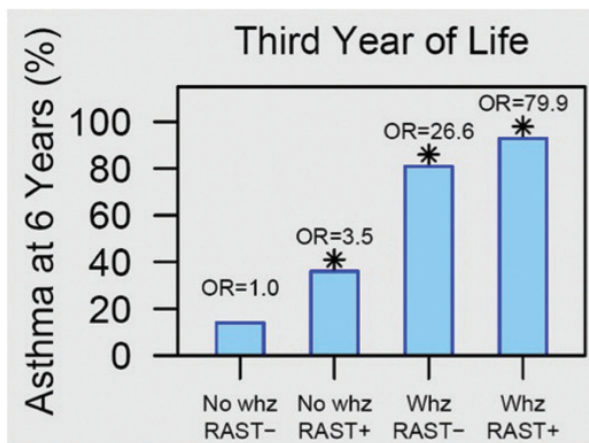


Figure 2 Aeroallergen sensitization without documented preschool RV wheezing increases asthma risk by age six years. If both RV wheezing and aeroallergen sensitization are present at age three, the risk of developing asthma by age 6 years is substantially increased.

变异与儿童哮喘风险而不是特异性的增加有关。Caiskan等的研究证明，这种关联性实际仅存在于出生后3年内出现HRV喘息的儿童患者中。值得重视的是，由于基因型导致的风险增加是完全独立于过敏性致敏（特异性）的。

结论

至少有两种不同的机制可能增加儿童发生哮喘的倾向（图4），两种机制都依赖于早期的HRV喘息。第一条通路命名为17q21，依赖于哮喘易感位点和完全独立于过敏性致敏的出现。第二条通路命名为FcεRI，依赖于过敏性致敏的发生。对这些通路的机制评估有望持续提供疾病治疗和预防策略上的新观点。

重要文献

1. Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Roberg KA, Anderson EL, Pappas TE et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;**178**: 667-672.
2. Sly PD, Boner AL, Bjorksten B, Bush A, Custovic A, Eigenmann PA et al. Early identification of atopy in the prediction of persistent asthma in children. *Lancet* 2008;**372**:1100-1106.

3. Caliskan M, Bochkov YA, Kreiner-Moller E, Bonnelykke K, Stein MM, Du G et al. Rhinovirus wheezing illness and genetic risk of childhood onset asthma. *N Engl J Med* 2013;**368**:1398-1407.
4. Jackson DJ, Sykes A, Mallia P, Johnston SL. Asthma exacerbations: Origin, effect, and prevention. *J Allergy Clin Immunol* 2011;**128**:1165-1174.
5. Jackson DJ, Evans MD, Gangnon RE, Tisler CJ, Pappas TE, Lee WM et al. Evidence for a causal relationship between allergic sensitization and rhinovirus wheezing in early life. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;**185**:281-285.
6. Durrani SR, Montville DJ, Pratt AS, Sahu S, Devries MK, Rajamanickam V et al. Innate immune responses to rhinovirus are reduced by the high-affinity IgE receptor in allergic asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 2012;**130**:489-495.
7. Wark PA, Johnston SL, Bucchieri F, Powell R, Puddicombe S, Laza-Stanca V et al. Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus. *J Exp Med* 2005;**201**:937-947.
8. Cox DW, Bizzintino J, Ferrari G, Khoo SK, Zhang G, Whelan S et al. Human rhinovirus species C infection in young children with

- acute wheeze is associated with increased acute respiratory hospital admissions. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;**188**:1358-1364.
9. Kusel MM, de Klerk NH, Kebadze T, Vohma V, Holt PG, Johnston SL et al. Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;**119**:1105-1110.
 10. Simpson A, Tan VY, Winn J, Svensen M, Bishop CM, Heckerman DE et al. Beyond atopy: multiple patterns of sensitization in relation to asthma in a birth cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;**181**:1200-1206.

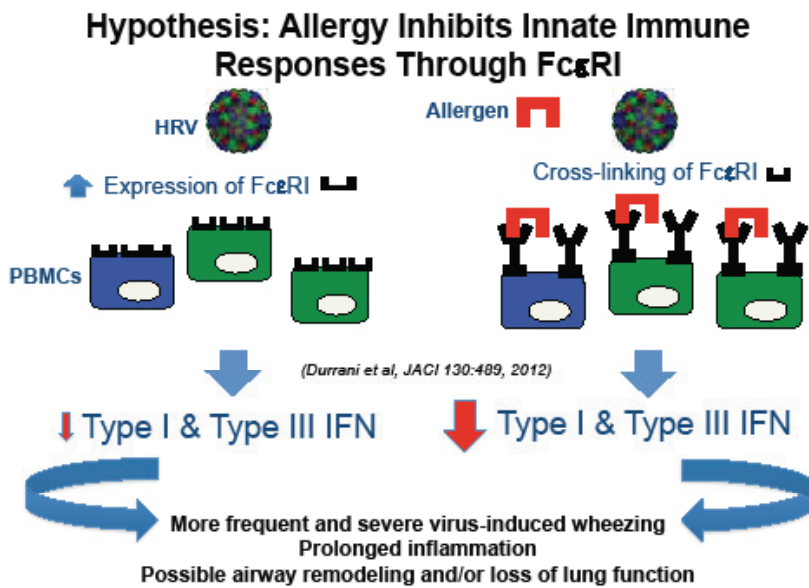


Figure 3 The process of allergic sensitization may influence innate immune responses to human rhinovirus (HRV) infection. Incubation of peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) with HRV without cross linking of the high affinity receptor for IgE antibody (FcεRI) (left panel) results in decreased production of type I and type III interferons (IFN). Following cross-linking of this receptor (right panel) this decrease is further reduced.

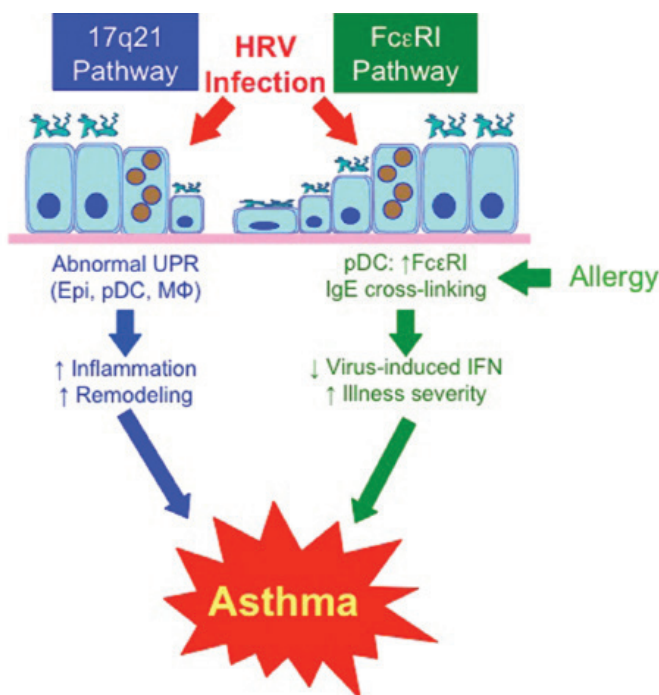


Figure 4 Two distinct mechanistic pathways dependent on antecedent HRV wheezing illnesses predispose children to asthma. The first pathway, termed 17q21, appears to be dependent on an asthma susceptibility locus and totally independent of the presence of allergic sensitization. The second pathway, termed FcεRI, is dependent on the development of allergic sensitization.

4g

过敏性疾病的环境危险因素： 寄生虫感染

**Abena
S. Amoah**

**Firdaus
Hamid**

**Hermelijn
H. Smits**

**Maria
Yazdanbakhsh**

*Leiden University Medical Center
Leiden, The Netherlands*

全球有超过10亿人感染寄生性的蠕虫。这些人大多数来自于热带地区，感染与当地贫穷和农村生活环境密切相关。蠕虫和过敏原均是Th2反应的强效诱发因素，Th2反应可导致IgE、嗜酸粒细胞、肥大细胞水平增高和Th2细胞因子的分泌，如IL(白介素)-4、IL-5、IL-9和IL-13。

尽管蠕虫和过敏性疾病的免疫学机制类似，但这两种卫生问题在地理分布上极少重叠。另外，在发展中国家的城市高社会经济阶层人群中，改善的卫生和极少的感染与过敏性疾病增多密切相关。实际上，大量研究表明这些国家的农村和低社会经济阶层人群中，蠕虫感染与过敏性疾病间无相关性（图1）。

通常，慢性蠕虫感染能诱导宿主的免疫调节网络，这些宿主体内的调节T、B细胞能激活巨噬细胞和修饰树突状细胞（图2）。这促成了机体的抗炎环境，该环境可阻止下游与过敏性疾病有关的Th2反应的效应阶段。然而，由于早期感染和/或慢性感染对下调过敏性疾病更有效，因此蠕虫感染的时间点和感染持续时间是非常关键的。另外，蠕虫的种类也对过敏性紊乱的调节具有重要决定作用。

要点

- 在发展中国家，农村和城市间、城市高和低社会经济阶层（SES）间过敏性疾病的流行都存在很大差异
- 蠕虫感染在农村地区和城市居民低社会经济阶层间普遍存在，并促进Th2反应
- 总IgE和过敏原特异性IgE的高水平存在于蠕虫感染个体，但这些不会转变为皮肤反应或临床症状
- 蠕虫和蠕虫诱导的IgE交叉反应性调节网络可预防Th2反应转变为过敏性紊乱疾病
- 过敏原特异性IgE对蠕虫流行区域的过敏性疾病诊断价值有限

其他可用于解释蠕虫感染和过敏性疾病之间负性相关的机制可能包括蠕虫诱导的IgE交叉反应。目前，蠕虫感染与过敏原特异性IgE水平增高显著相关，但不会转变为皮肤反应或临床症状（图3）。另外，蠕虫诱导的IgE可能是低亲和力的，不能导致肥大细胞脱颗粒。

实际上，在发展中国家城市高社会经济阶层的人群中，过敏原特异性IgE和过敏性疾病的症状间具有显著相关性。然而，在农村和城市低社会经济阶层的人群中，

蠕虫诱导的IgE交叉反应和调节网络可能预防过敏原特异性IgE转变为皮肤反应或过敏性症状（图4）。因此，过敏原特异性IgE对蠕虫流行区域的过敏性疾病诊断价值有限。

将来的研究将着眼于全球，为我们理解环境危险因素和潜在机制打下基础，开发新的治疗方法以防止过敏性疾病全球盛行。



Figure 1 Allergy field research in a helminth-endemic area on Flores Island, Indonesia. The study showed an inverse association between current helminth infection and skin prick test positivity to house dust mite in a semi-urban population. (From Hamid F, Wiria AE, Wammes LJ, Kaisar MM, Djuardi Y, Versteeg SA, Wahyuni S, van Ree R, Sartono E, Supali T, Yazdanbakhsh M. Risk Factors Associated with the Development of Atopic Sensitization in Indonesia. *PLoS One*. 2013 19;8(6) :e67064).

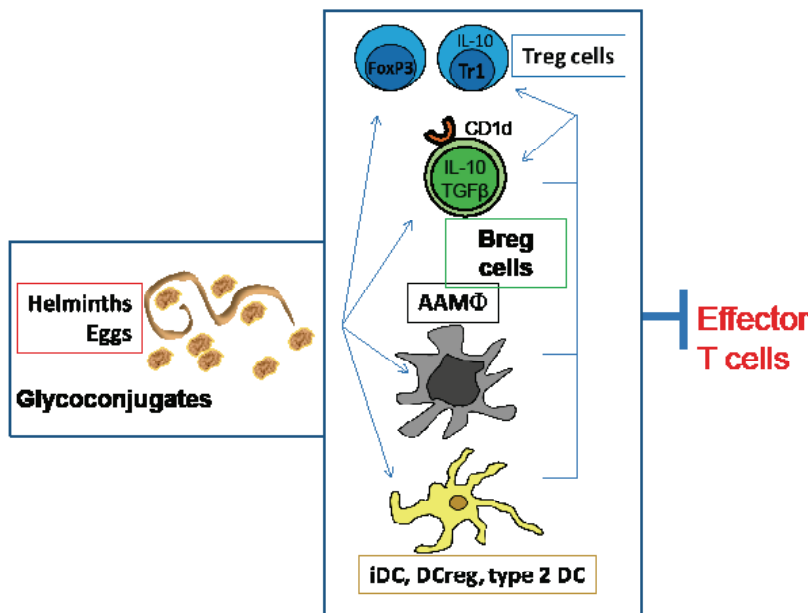


Figure 2 Helminths and their products induce an immune regulatory network in the host characterized by regulatory T (Tregs), regulatory B cells (Bregs), alternatively activated macrophages (AAMΦ) and modified dendritic cells (immature dendritic cells [iDC] and regulatory dendritic cells [DCreg]).

重要文献

1. Cooper PJ, Vaca M, Rodriguez A, Chico ME, Santos DN, Rodrigues LC, et al. Hygiene, atopy and wheeze-eczema-rhinitis symptoms in schoolchildren from urban and rural Ecuador. *Thorax* 2014;**69**:232-239.
2. Smits HH, Everts B, Hartgers FC, Yazdanbakhsh M. Chronic helminth infections protect against allergic diseases by active regulatory processes. *Curr Allergy Asthma Rep* 2010;**10**:3-12.
3. Amoah AS, Obeng BB, Larbi IA, Versteeg SA, Aryeetey Y, Akkerdaas JH et al. Peanut-specific IgE antibodies in asymptomatic Ghanaian children possibly caused by carbohydrate determinant cross-reactivity. *J Allergy Clin Immunol* 2013;**132**:639-647.
4. Mpairwe H, Webb EL, Muhangi L, Ndibazza J, Akishule D, Nampijja M et al. Anthelmintic treatment during pregnancy is associated with increased risk of infantile eczema: randomised-controlled trial results. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;**22**:305-312.

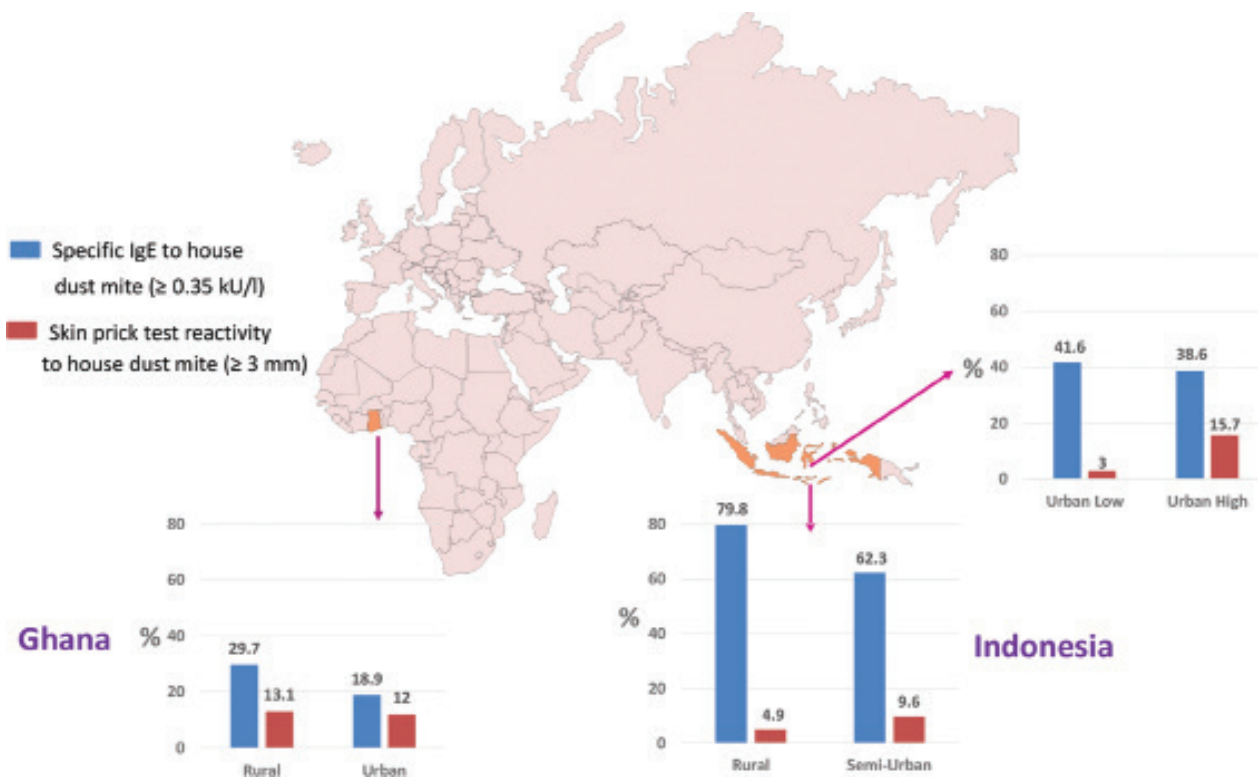


Figure 3 Differences in the prevalence of mite sensitization when measured as IgE or as SPT among 5-16 year olds from three populations living in Ghana (urban and more rural areas of the Greater Accra region which is undergoing rapid urbanization) and on two Islands in Indonesia (semi-urban and rural parts of Flores Island as well as among high SES and low SES subjects living in an urban centre of Sulawesi Island). The data presented are from Hamid F, Wiria AE, Wammes LJ, Kaisar MM, Djuardi Y, Versteeg SA, Wahyuni S, van Ree R, Sartono E, Supali T, Yazdanbakhsh M. Risk Factors Associated with the Development of Atopic Sensitization in Indonesia. PLoS One. 2013 19;8(6) :e67064 as well as unpublished data from field studies in Ghana and Sulawesi, Indonesia.

Developing countries

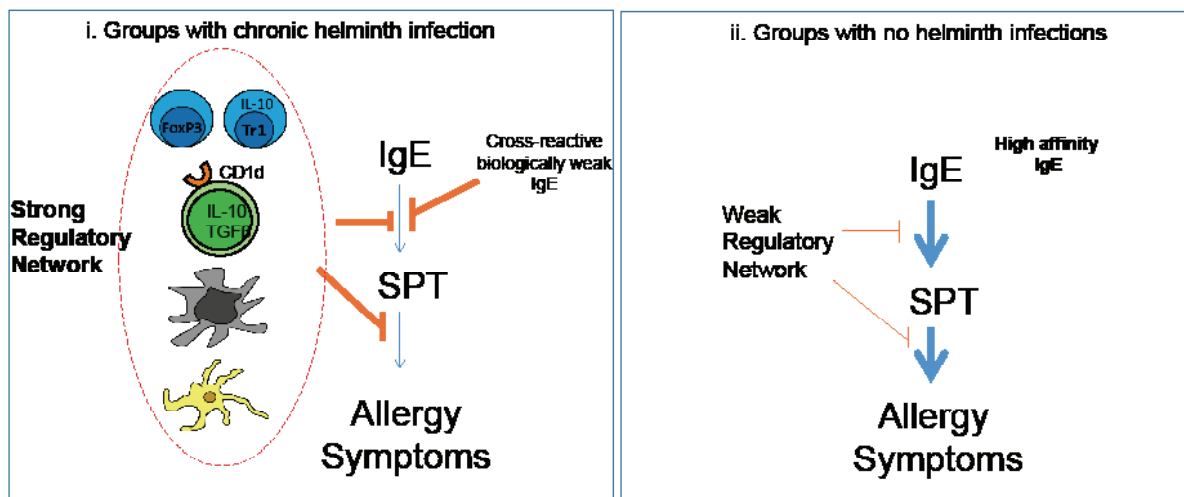


Figure 4 (i) In developing countries, the regulatory network induced by helminths and helminth-induced IgE cross-reactivity prevent the translation of Th2 responses into allergic disorders among groups with chronic helminth infections. (ii) In the same countries, among groups with no helminth infections, specific IgE translates into skin prick test positivity and allergy symptoms from field studies in Ghana and Sulawesi, Indonesia).

5

围产期免疫系统发展及其在过敏性疾病中的作用

Patrick G. Holt

Telethon Kids Institute, The University of Western Australia and Queensland Children's Medical Research Institute, The University of Queensland Queensland, Australia

免疫系统的发展是特异性的危险因素这一观点，首先受到动物性过敏原重新暴露的试验性研究的挑战。这些暴露因素可引起一个初始“默认”反应，包括Th2反应降低和特异性IgE增多，反应最终由特异性调节性T细胞（诱导长期的免疫耐受和预防再次暴露的致敏）终止。这些研究主要集中在婴儿特异性的病因学上，婴儿期初始免疫系统首先接触过敏原。大量观察证明这种方法的有效性：

- (i) 出生队列研究表明，在特异性和非特异性儿童中，随着免疫系统T记忆细胞的逐步改变，气传过敏原-特异性IgE初始诱导早于“耐受”和“致敏”免疫表型的稳定
- (ii) 出生后Th细胞功能成熟力（以Th1/Th2细胞因子反应达到“平衡”的能力判断）的比例在过敏性发生具有高风险的儿童中更低
- (iii) 后续的研究加大了对细胞类型范围的研究，这些细胞类型表明，在天然和获得性免疫系统，包括单核细胞、树突状细胞和调节性T细胞中，特异性风险-关联研究不足。

随着20世纪80年代后期卫生假说的出现，肠道微生物作为出生后机体免疫力发展的“驱动因素”逐渐引起较多关注。最新研究认

要点

- 相比过敏原耐受，长期致敏的进程始于生命早期，在免疫系统功能不成熟的背景出现
- 出生后免疫系统功能缓慢成熟可增加致敏风险
- 特异性倾向的儿童先天和后天免疫系统中的多种细胞类型呈现缓慢成熟趋势
- 微生物信号，尤其是肠道共生菌可促使出生后免疫系统成熟
- 出生后免疫系统的发展进程部分在子宫内实现，通过母体环境中的信号驱动，包括微生物暴露

为，出生后机体对呼吸道微生物的免疫力的发展与特异性哮喘风险间具有关联。

由于这些功能缺陷在脐带血中的表现已经较明显，出生后免疫成熟至少部分于出生前已经预设了。源于欧洲“农场谷仓”研究的观察证明，TLR依赖性微生物信号在母体子宫蜕膜中固有免疫细胞中的潜在机制包括：可能导致胎盘的免疫环境稳定，有助于保护局部血管的完整性，这些血管为胎儿提供营养，因此，可优化子宫内的生长和发展（图2）。

重要文献

1. Holt PG, Clough JB, Holt BJ, Baron-Hay MJ, Rose AH, Robinson BWS et al. Genetic risk for atopy is associated with delayed postnatal maturation of T-cell competence. *Clin Exp Allergy* 1992;22:1093-1099.
2. Holt PG, Strickland DH, Bosco A, Jahnsen FL. Pathogenic mechanisms of allergic inflammation: atopic asthma as a paradigm. In: *Advances in Immunology*. Eds: FW Alt. 2009;51-113.
3. Holt PG, Rowe J, Kusel M, Parsons F, Hollams E, Bosco A, et al. Towards improved prediction of risk for atopy and asthma amongst preschoolers: a prospective cohort study. *J Allergy Clin Immunol*

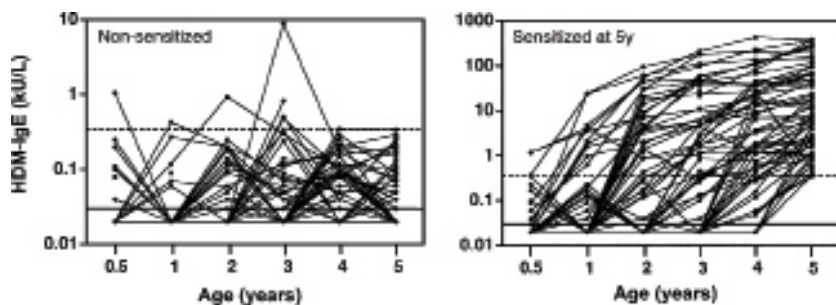


Figure 1 Postnatal development of sensitization versus tolerance to house dust mite (HDM). Fluctuations in HDM-specific IgE titers in individual children who were not (left) or were (right) sensitized at age 5 years. The dotted line indicates the 0.35 kU/L sensitization threshold. Note “cycling” of IgE production, particularly in non atopics, reflecting underlying competitive interactions between regulatory and helper T-cell populations. (© Holt et al 2010 originally published in *J Allergy Clin Immunol* 125(3), 645-651. Reprinted under Rightslink Lic No 3346780104940.)

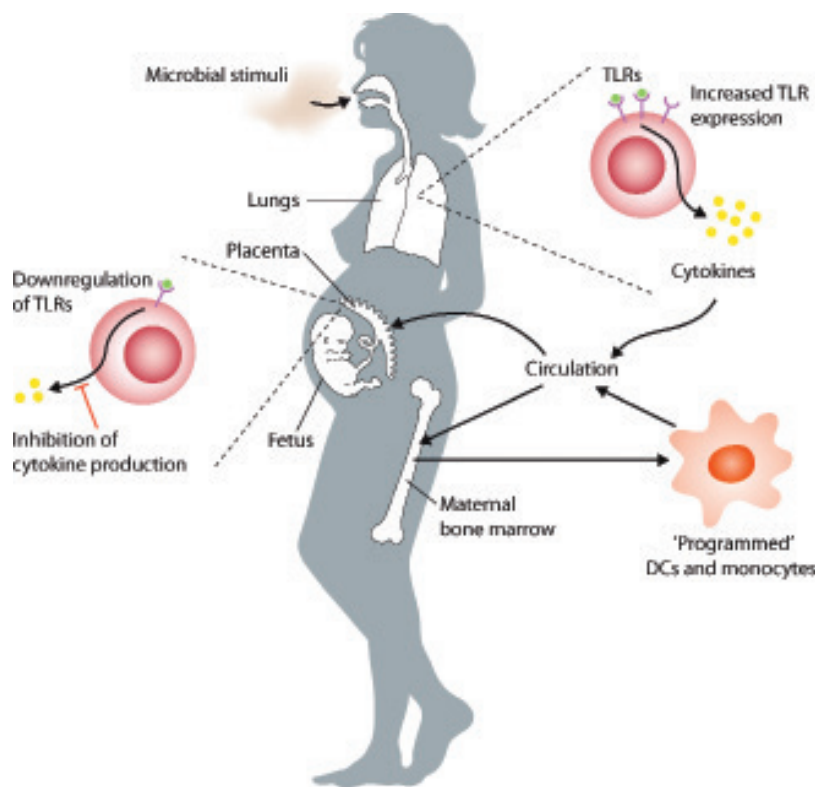


Figure 2 Proposed mechanisms by which maternal exposure to bacteria protects against allergies in offspring. A multi-step process may be involved: (i) initial mild-to-moderate inflammation in the lungs induced by aerosol exposure to microbe-containing dust; (ii) resultant cytokine signals translocate from lung to placenta via the bloodstream, where they attenuate local TLR expression and modulate resident myeloid cell functions; (iii) circulating cytokines enter the maternal bone marrow, where they “program” myeloid precursors that subsequently traffic to the decidua to replenish resident myeloid populations and influence the local inflammatory milieu. (Reproduced with permission from Patrick G. Holt, et al. *Soothing signals: transplacental transmission of resistance to asthma and allergy. J Exp Med.* 2009;206(13):2861-2864.)

2010;125:645-651.

4. Schaub B, Liu J, Hoppler S, Schleich I, Huehn J, Olek S, et al. Maternal farm exposure modulates neonatal immune mechanisms through regulatory T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:774-782.

5. Holt PG, Strickland DH. Soothing signals: transplacental transmission of resistance to asthma and allergy. *J Exp Med* 2009;206:2861-2864.

6. Holt PG, Strickland DH, Hales BJ, Sly PD. Defective “immune surveillance” of respiratory mucosal surfaces: a primary causal factor in asthma onset and progression. *Chest* 2014;145:370-378.

6

过敏性疾病的围产期危险与保护因素

Arne Høst

*Hans Christian Andersen Children's Hospital
Odense, Denmark*

过敏性疾病的发展和表型表达取决于遗传、环境因素（如过敏原暴露）及危险和/或保护性因素的相互作用（表1）。过去数十年，过敏性疾病的流行在全世界相继报道。可能的保护和危险因素从前瞻性的出生队列研究得到证实（表2、3）。具有过敏性疾病家族史（哮喘、过敏性鼻炎、特应性湿疹或食物过敏）的一级亲属与过敏性疾病的高风险显著相关。

鉴于过敏性鼻炎发病率增高不能仅归因于遗传因素，大多数涉及过敏性疾病发展的研究聚焦于环境因素的影响，如早期喂养（母乳喂养vs. 配方牛奶）、饮食/营养、过敏原暴露、吸烟、污染、农村vs.城市环境和传染病。许多假说提出，环境因素和过敏性疾病的发展相关。这些关联性仅适用于遗传假说。

大部分关于过敏性疾病流行原因的假说建议，尚无明确一致的结果（表4）。卫生假说的定义得到广泛调查，并影响人们对早期过敏事件的理解。根据这种假说，早期暴露于常见细菌诱发物，如内毒素、LPS（脂多糖）或蠕虫，可能有过敏性疾病预防效应。卫生假说可能部分解释过敏性疾病发生率高的原因。然而，多重环

要点

- 过敏性疾病的发展和表型表达取决于遗传因素、环境因素（食物或吸入过敏原暴露）和危险/保护因素的相互作用
- 卫生假说的定义得到广泛调查，并影响人们对早期过敏事件的理解
- 部分易感/有倾向性的个体可能从减少过敏原暴露中获益
- 食物或吸入过敏原暴露不能完全避免。避免/减少暴露的观察和介入性研究尚未得出明确结果
- 婴儿期食物、室内气传过敏原等多方面的过敏原避免接触表明，哮喘发病率持续降低

境因素可能扮演重要角色和相互作用（表3）。

大量文献表明过敏原暴露和IgE致敏间具有显著关联性，致敏和过敏性疾病的发展，如过敏性哮喘和鼻结膜炎，也具有显著相关性。食物过敏首先出现，随后对室内过敏原（如屋尘螨、宠物）致敏，最后对室外过敏原（如花粉、霉菌）致敏。然而，致敏可能是一种伴随耐受发展而出现的暂时的正常的现象。

过敏原避免接触的概念

数十年以来，预防致敏和临床过敏性疾病发展的一级预防措施主要为对暴露过敏原（如食物、室内过敏原）的避免。近十年，一级预防的新概念涌现。早期认为母乳喂养和牛奶蛋白避免能预防牛奶蛋白过敏的发生。然而，如果母亲摄入牛奶，母乳中便含有牛奶蛋白。其他食物蛋白也能出现在母乳中。因此，通过母乳喂养不能避免外源的蛋白。母乳喂养期间，食物避免的概念是错误的。婴儿暴露于少量外源蛋白（减少暴露），可能导致机体产生耐受而不是引起机体产生临床过

表 1

过敏性疾病的发展

通过复杂的相互作用，过敏性疾病的发展与表型：

- 遗传因素
- 环境因素
 - 食物过敏
 - 吸入性过敏
- 危险/保护因素
 - 烟草烟雾
 - 微生物、内毒素、LPS
 - 感染
 - 饮食（营养/食物）
 - 其他

年龄、剂量和暴露时间产生重要的协同效应

表 4

过敏性疾病增加的假说

- 饮食因素的变化
- 过敏原的变化
- 卫生假说
- 污染物/刺激物
- 肥胖
- 生活方式因素

过敏性疾病。另外，母乳包含许多免疫调节因子，这些因子可能影响过敏性疾病的发展（表5）。

表 2

过敏和持续性过敏性疾病的预测因子

过敏和过敏性疾病的预测因子

- 特异性遗传
- 血液相关IgE的提高
- 早期对食物或吸入性过敏原过敏
- 持续性致敏

成人/青少年呼吸道持续性过敏的预测因子

- 持续过敏
- 高度敏感和多重过敏
- 持续性哮喘的早期发病
- 严重疾病
- 肺功能降低
- 存在另一种特异性的过敏性疾病

其他暴露途径包括吸入（屋尘螨蛋白）或经皮肤进入。同样，吸入过敏原暴露不能完全避免。有关避免/减少室内过敏原暴露（屋尘螨、猫毛）的观察和介入研究尚未表明确切的结果。然而，婴儿期食物、室内气传过敏原等多方面的过敏原避免表明，哮喘发病率持续降低。值得强调的是，环境过敏原过敏的发生是一个复杂的基因-环境相互作用的过程，部分易感/有倾向性的个体可能从减少过敏原暴露中获益。进一步针对遗传、环境因素共同影响的研究已获批准。目前，对过敏性疾病一级预防的建议见表6、7。

表 3

可能的环境因素影响过敏性疾病发展

危险因素	保护因素
过敏原暴露	纯母乳喂养4-6个月
烟草烟雾?	早期接触内毒素、LPS、寄生虫?
缺乏母乳喂养?	传染病?
早期接触固体食物?	饮食/营养? 抗氧化剂、脂肪、益生菌、维生素
分娩方式（剖腹产）	
传染病?	
早期的抗生素治疗	

表 5

母乳中可影响过敏发展的因子		
因子	诱导物	保护
过敏原 (如食物中的蛋白)	致敏过敏原	耐受过敏原
细胞因子	IL-4	TGF-beta
	IL-5	sCD 14
	IL-13	
免疫球蛋白		s-IgA
PUFA	花生四烯酸	N3-PUFA
	N-6 PUFA	其他

表 6

基于证据的一级预防食物过敏的建议
所有的婴儿:
<ul style="list-style-type: none"> 在孕期或哺乳期的妇女没有特殊的饮食 单纯母乳喂养4-6个月
对婴儿过敏性体质的进一步建议:
<ul style="list-style-type: none"> 额外的建议是在前4个月给予低敏的配方
不管是否过敏性体质，在4个月后按正常标准断奶，并用辅助食品来补充营养

表 7

基于证据的预防吸入性过敏原的建议
<ul style="list-style-type: none"> 避免接触烟草烟雾 如果家人对宠物过敏的话，要避免宠物呆在家里
常识:
<ul style="list-style-type: none"> 限制特性性的儿童暴露于螨虫和宠物的环境中

- Halken S. Prevention of allergic disease in childhood: clinical and epidemiological aspects of primary and secondary allergy prevention. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;**15**:4-5, 9-32.
- Lau S, Illi S, Platts-Mills TA, Riposo D, Nickel R, Grüber C et al. Longitudinal study on the relationship between cat allergen and endotoxin exposure, sensitization, cat-specific IgG and development of asthma in childhood - report of the German Multicentre Allergy Study (MAS 90). *Allergy* 2005;**60**:766-773.
- Scott M, Roberts G, Kurukulaarachy RJ, Matthews S, Nove A, Arshad SH. Multifaceted allergen avoidance during infancy reduces asthma during childhood with the effect persisting until age 18 years. *Thorax* 2012;**67**:1046-1051.
- Karvonen AM, Hyvärinen A, Gehring U, Korppi M, Doekes G, Riedler J et al. Exposure to microbial agents in house dust and wheezing, atopic dermatitis and atopic sensitization in early childhood: a birth cohort study in rural areas. *Clin Exp Allergy* 2012;**42**:1246-1256.
- Illi S, Weber J, Zutavern A, Genuneit J, Schierl R, Strunz-Lehner C, et al Perinatal influences on the development of asthma in atopy in childhood. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;**112**:132-139.
- de Silva D, Geromi M, Halken S, Host A, Panesar SS, Muraro A, et al on behalf of the EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Primary prevention of food allergy in children and adults: systematic review. *Allergy* 2014;**69**:581-589.

重要文献

7

菌群的作用

Erika von Mutius

Dr. von Hauner Children's Hospital
Munich, Germany

所有植物、动物和人类与微生物有机体间关联密切。微生物学家曾经隔离和培养微生物以鉴别引起疾病的病原体。基于测序方法的DNA时代的到来允许通过微生物DNA扩增来鉴别大量以前没有人工培养出的微生物。人体微生物项目表明，人体包含数万亿的微生物，其数量超过人体细胞10倍（图1）。他们的基因编码产物对人体生存必不可少。在胃肠道，微生物分解食物中的大部分蛋白质、脂质和碳水化合物以便人体吸收其营养。另外，微生物产生有益复合物，如维生素。

微生物也在很大程度上影响宿主免疫反应。无菌条件培养的小鼠在天然和获得性免疫上存在很大缺陷，这一研究建议微生物可训练儿童的免疫系统。

另外，小鼠的实验性研究建议，微生物在过敏性疾病的发展中扮演重要角色。无菌小鼠较传统喂养的小鼠极易发生过敏性哮喘。无菌的新生小鼠而非成年小鼠的免疫系统重构（进入传统微生物区）仍可避免动物过敏性疾病的发生。这种保护效应可能通过微生物复合物引起的免疫反应激活来介导。另外，微生物分泌的代谢产物，如短链脂肪酸，可能介导这些有利的效应。微生物的改变将会在节食和抗生素摄入后出现。但是，环境中微生物暴露也

要点

- 体内和体表的微生物数量超出人体细胞的10倍
- 微生物是健康免疫反应必不可少的
- 肠道微生物在避免过敏性气道疾病的小鼠模型的发病中扮演重要角色
- 丰富多样的微生物环境暴露，如传统农场，可避免过敏性疾病的发生

会影响微生物群和过敏性疾病的发生风险。

在微生物大量暴露的环境中长大的儿童，如传统农场（图2），相比城市环境中长大的儿童具有更低的哮喘、枯草热和过敏性致敏发生率。微生物暴露的多样性是哮喘-保护性农场效应的原因（图3）。在城市地区，环境微生物（如室内狗毛）高暴露率也与较低的过敏性疾病流行率相关。最近的小鼠研究表明，肠道微生物在介导这种保护性环境暴露中具有重要作用。部分出生队列研究建议，肠道菌群的成分可能是婴幼儿特异性湿疹发病的预测因子，但是这些观察结果不一致，需要进一步证实。

重要文献

1. <http://genome.cshlp.org/content/19/12/2317.full.html>
2. Herbst T, Sichelstiel A, Schär C, Yadava K, Bürki K, Cahenzli J et al. Dysregulation of allergic airway inflammation in the absence of microbial colonization. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;**184**:198-205.
3. von Mutius E, Vercelli D. Farm living: effects on childhood asthma and allergy. *Nat Rev Immunol* 2010;**10**:861-868.
4. Ege MJ, Mayer M, Normand AC, Genuneit J, Cookson WO, Braun-Fahrlander C et al; GABRIELA Transregio 22 Study Group. Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. *N Engl J Med* 2011;**364**:701-709.

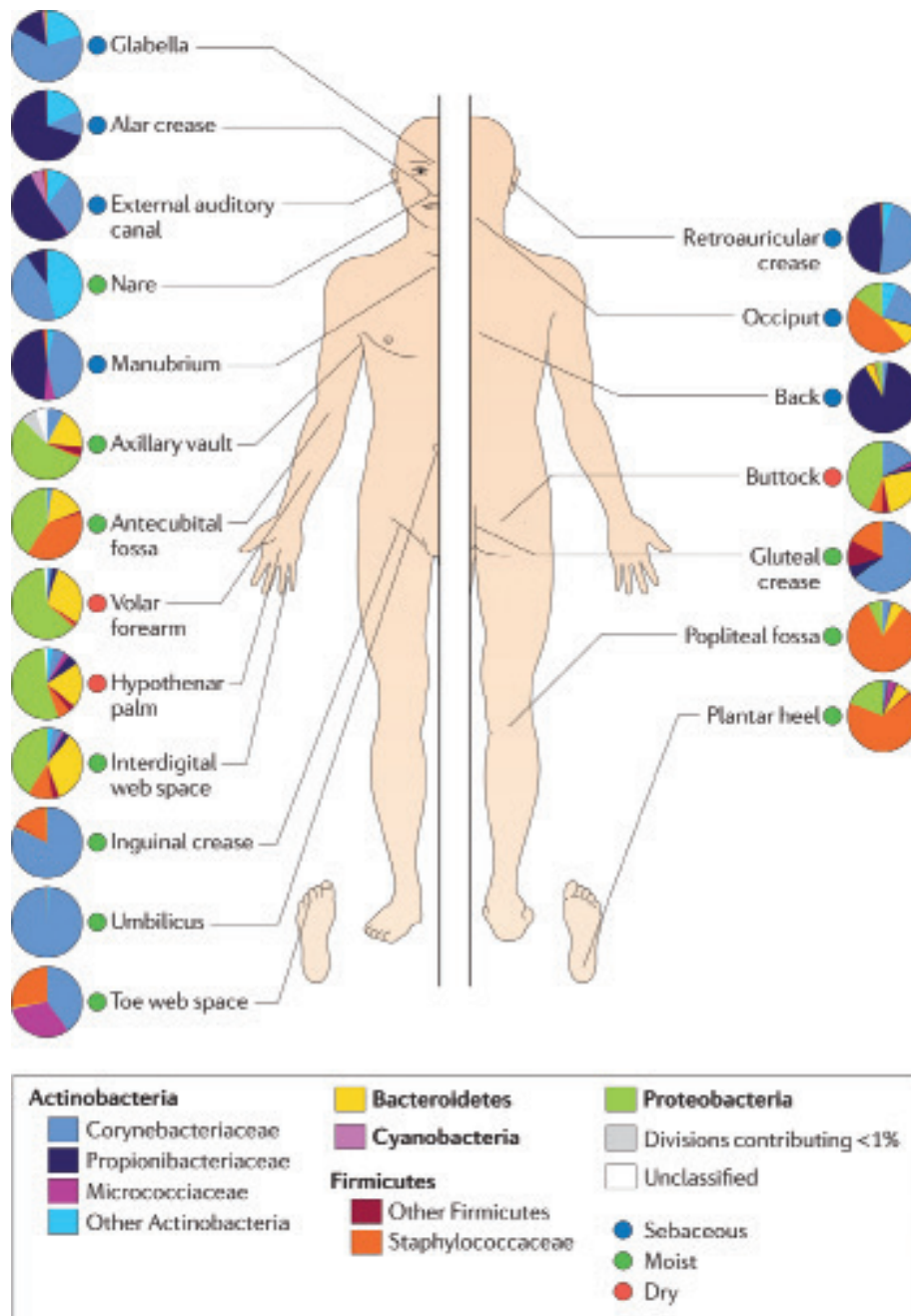


Figure 1 The diversity of the skin microbiome at different anatomical areas. (Reprinted by permission from Macmillan Publishers Ltd: Nat Rev Microbiol, Grice EA1, Segre JA, The skin microbiome, 9,244-253, copyright 2011.)



Figure 2 Protection from childhood asthma and allergies has been shown for young children growing up on traditional farms rich in microbial exposures in the environment.

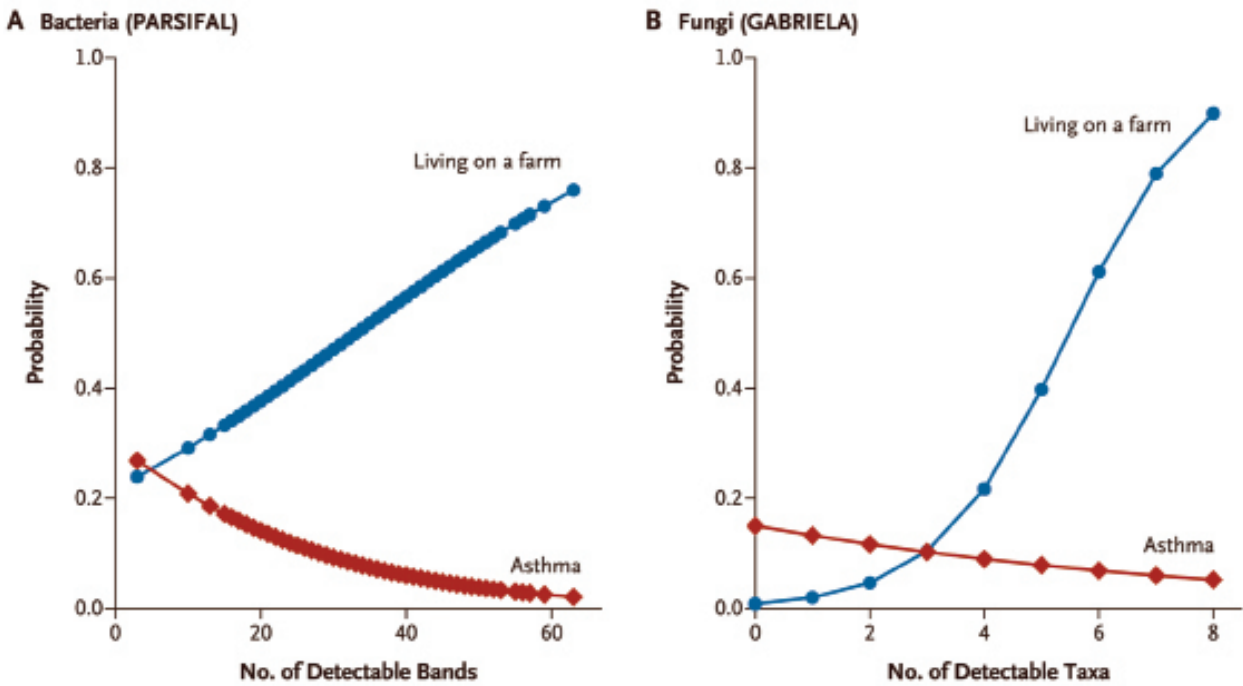


Figure 3 The diversity of bacterial and fungal exposure in the environment protects from childhood asthma. (From *New Engl J Med*, Ege MJ, Mayer M, Normand AC, et al. *Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma*, 364, 701-9, Copyright © 2011 Massachusetts Medical Society. Reprinted with permission from Massachusetts Medical Society.)

Section C



过敏性疾病诊断

- * 体内过敏反应诊断-皮肤试验
- * 体内过敏反应诊断-鼻部和支气管激发试验
- * 体内过敏反应诊断-食物激发试验
- * 非甾体抗炎药过敏反应体内诊断
- * 体内过敏反应诊断-药物激发试验
- * 过敏原激发室

- * 体外过敏反应诊断-过敏原特异性IgE
- * 体外过敏反应诊断-分子和组分解析诊断
- * 体外过敏反应诊断-细胞过敏反应测试
- * 过敏性疾病诊断和治疗的生物标记物

1

体内过敏反应诊断 - 皮肤试验

Julia Katharina Genser

Peter Schmid-Grendelmeier

University Hospital of Zürich
Zürich, Switzerland

皮肤试验是许多过敏性疾病诊断的重要方式（表1）。皮肤试验被广泛应用于吸入性过敏原的诊断，此外食物、毒液、职业和药物过敏也可以采用皮肤试验进行诊断。

皮肤试验的类型和要求

皮肤点刺试验（SPTs）和皮内试验仍然是IgE介导的I型过敏性疾病诊断的基本方法，尤其是SPT被广泛应用（Fig1）。由于SPT操作简便、费用低以及出结果快速等优点，是临床诊断的理想方式。相比皮肤点刺试验，皮内试验要求严格，但可滴加不同浓度梯度的过敏原，可以精确地对过敏等级进行评价。

表皮或斑贴试验被用于接触性皮炎或迟发型药物超敏反应等疑似IV型过敏性疾病患者的诊断。由于表皮或斑贴试验可能诱导疤痕效应，因此其仅限于服用特定药物的情况或限于主要职业过敏原的检测。特异性斑贴试验（APT）可以帮助找出特异性皮炎或嗜酸性粒细胞性食管炎发作的原因，但目前其临床应用价值仍存在争议。皮肤试验操作需要经过专项训练，尤其是对于非标准过敏原材料的皮内和表皮皮肤试验。

皮肤试验前，一些禁忌如使用某些药物、怀孕或其他妨碍过敏检测的条件都需要被评估。且患者的皮肤条件可以允许在皮肤上进

要点

- 皮肤试验是过敏性疾病诊断的基础。
- 皮肤试验操作需要接受专项训练。
- 皮肤点刺试验是检测吸入性过敏和食物过敏的最佳方式。
- 皮内试验是毒液过敏和药物过敏诊断的重要方式。

行试验。此外，皮肤试验前患者应避免服用抗组胺等药物，以免造成假阴性结果。同时，对于一些情况，如皮肤划痕症和压力性荨麻疹等需要考虑在内，避免产生假阳性结果。对于SPT和皮内试验，需要使用组胺溶液作为阳性对照和生理盐水作为阴性对照。

吸入性过敏原的皮肤试验

SPT是检测花粉、屋尘螨、宠物以及较小范围的霉菌等吸入性过敏原过敏反应的经典诊断工具。由于其具有操作简便、费用低以及出结果快速等优点，是临床诊断的理想方式。对于许多地理和气候区域都有系列标准化SPT溶液的推荐。

皮肤点刺实验也可应用于热带区域以及资源有限但过敏反应较流行的国家。然而由于当地的过敏原不一定被确定或可得到，使得皮肤点刺试验不能用于该项过敏原检测。例如在热带地区，将一些过敏原如热带无爪螨包含在

皮肤点刺检测项目中是非常重要的。

食物过敏皮肤试验

对于食物过敏，主要应用SPT进行检测，可以通过商业性食物过敏原提取物进行，也可以使用新鲜的食物进行点刺试验（图1b）。通过新鲜食物进行试验，可快速检测患者仅服用食物或只有当地可获得的食物的致敏作用。由于皮肤试验不能确定食物过敏的临床相关性，因此需要采用其他方法如食物过敏原口腔激发试验、饮食排除和体外组分解析检测等方法来进行指示。

膜翅目毒液过敏原皮肤试验

皮肤试验是检测膜翅目毒液过敏原非常可靠和有用的诊断工具。SPT检测毒液过敏原敏感性较低，而皮下试验通过递增的浓度梯度，可以检测过敏阈值，具有较高的敏感性和特异性。皮下试验初始浓度为0.00001 μg/ml，以

TABLE 1
嗜碱性粒细胞与肥大细胞间的差异

	皮肤点刺试验	皮内试验	斑贴试验	特异性斑贴试验
吸入性过敏	+++ 标准	很少需要，几乎没有可用的过敏原	n.a.	某些形式的特应性皮炎 ¹
食物过敏	++ 采用商业上有效的抽提物或新鲜食物	n.a.	n.a.	嗜酸性食管炎？某些形式的特应性皮炎 ²
毒液过敏	+ (低敏感度)	+++ (滴定法)	n.a.	n.a.
药物过敏	+ 到 ++	+++ (适用于所有可溶性药物，滴定法)	(++) 适用于迟发型药物过敏 ³	n.a.
接触性过敏	(+) (适用于接触蛋白过敏的例子)	n.a.	+++	

¹ 特异性皮炎随着吸入性过敏原的存在而加重
² 特异性皮炎随着食入性过敏原的存在而加重
³ 皮肤症状的延迟表现（湿疹、丘疹疹）发生

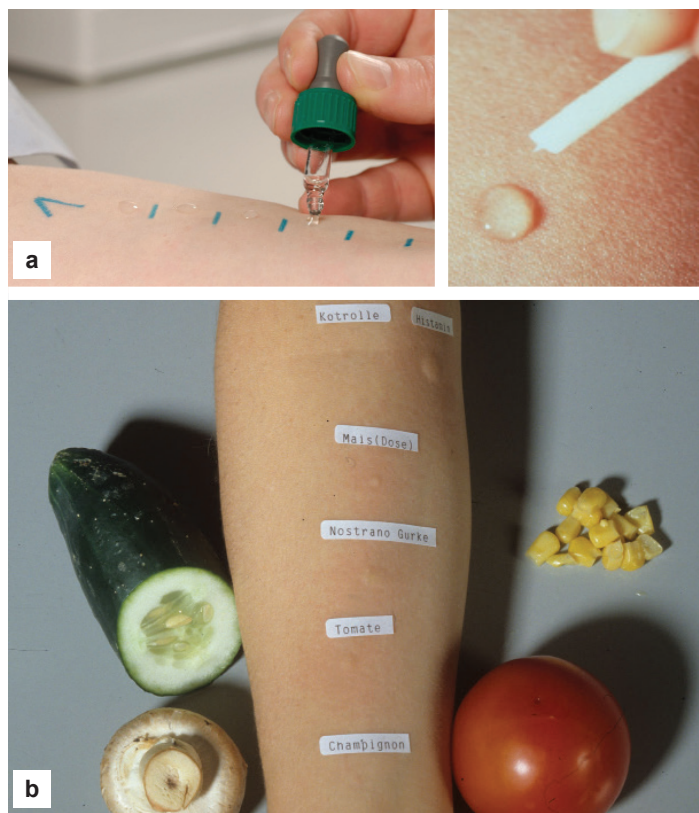


Figure 1 Skin prick test with a) inhalant allergens and b) fresh food.



Figure 2 Intradermal testing with venom (Honey bee) in different concentrations (titration).

10倍浓度的量递增，最终浓度为 $1.0 \mu\text{g/ml}$ 。同时进行两种膜翅目毒液过敏原的检测是安全的，且可以实现床边快速诊断。

药物过敏皮肤试验

皮肤试验是一种非常有用且精细的工具用来检测药物过敏。尤其是对可溶性药物的皮内试验，但理想的浓度需要评估。ENDA/EAACI药物过敏组织（ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group）意见书提出了旨在达到95%以上皮肤试验特异性的药物浓度。目前该浓度可推荐于 β 内酰胺抗生素、围手术期药物、肝素、铂复合盐、造影剂等药物。对于许多其他药物，仍没有足够的证据来定义一个合适的药物浓度。

重要文献

1. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, Papadopoulos NG, Bousquet PJ, Burney PG et al. Global Allergy and Asthma European Network; Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy* 2012;**67**:18-24.
2. de Monchy JG, Demoly P, Akdis CA, Cardona V, Papadopoulos NG, Schmid-Grendelmeier P et al. Allergology in Europe, the blueprint. *Allergy* 2013;**68**:1211-1218.
3. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2014;**133**:291-307.
4. Ballmer-Weber B.K. Value of Allergy Tests for the Diagnosis of Food Allergy. *Dig Dis* 2014;**32**:84-88.
5. Strohmeier B, Aberer W, Bokanovic D, Komericki P, Sturm GJ. Simultaneous intradermal testing with hymenoptera venoms is safe and more efficient than sequential testing. *Allergy* 2013;**68**: 542-544.
6. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs -- an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* 2013;**68**:702-712.

2a

体内过敏反应诊断—鼻部和支气管激发试验

Gert Jan Braunstahl
St. Franciscus Gasthuis
Rotterdam, the Netherlands

引言

流行病学研究显示，吸入性过敏原是引起过敏性鼻炎和过敏性哮喘的最重要因素。过敏原吸入激发试验模仿自然条件，有助于了解过敏性气道炎症的机制和气道高反应性(AHR)。此外激发试验在哮喘的诊断中发挥着重要作用，此外对AR的诊断也具有一定程度上的帮助。支气管激发试验(BPT)运用各种物理和吸入性化学刺激物刺激气道，导致气道收缩，通过这种方法可以测量AHR。气道的收缩通过逐渐提高激发原剂量后FEV1的改变进行观测。

鼻部激发试验(NPT)应用于具有典型AR临床病史但过敏原检测阴性结果时的诊断。对于鉴别过敏性鼻炎和非过敏性鼻炎很重要。阳性的测试结果定义为具有典型的AR症状加上客观的参数，如上呼吸道通畅性下降(通过鼻音反射或前鼻测压测量)或者鼻分泌炎症性介质。患者会产生即时或双重反应。

方法

有多种不同方法可以应用于NPT以及鼻部反应测试。对于可能对测试结果造成干扰的药物或相关情况，应在试验之前停止使用或排除。如果可以，应遵循被验证过的标准化方案。

吸入性过敏原激发在早间开始，以便于对迟发型哮喘反应进行测

要点

- 鼻和支气管激发试验在过敏性鼻炎和哮喘的诊断中具有辅助作用
- 这些试验需要在临床环境下由专门的人员操作
- 强烈建议激发试验应遵循经验证的规范化方案
- 对于有经验的人，激发试验的安全风险很低

量。理想情况下，患者需要观察一段较长的时间。强烈建议在临床上进行BPT检查。在AHR诊断的日常临床实践中，最佳激发物为组胺、乙酰甲胆碱和甘露醇。这些激发物能引起支气管短暂的痉挛反应，并在使用支气管舒张药物和吸入糖皮质激素后快速复原。诊断职业性哮喘和鼻炎可能需要特殊的吸入试验。

限制

吸入性过敏原激发试验由专业人士使用专用装置进行可以保证安全。一些经验证过的客观参数可用于BPT的气道反应性测量，但不能用于NPT。应用过敏原进行激发试验可能产生非特异性反应。目前只有少数几种标准化过敏原提取物上市。此外，过敏原激发试验会导致短暂的症状和药物使用增加。

安全性与副作用

NPT和BPT都是很安全的操作。对于BPT，出现全身反应的概率很少，但可能会引发哮喘的恶化。相比使用组胺或乙酰甲胆碱直接进行激发，过敏原诱发支气管收缩的幅度可能会更难控制，而且由于促炎性介质的释放，诱导的支气管痉挛一般持续时间更长。因此在吸入过敏原激发试验进行时，需要医生在场，且准备好急救药物以及急救装置。

重要文献

1. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:S147-334.
2. O'Byrne PM, Gauvreau GM, Brannan JD. Provoked models of asthma: what have we learnt? *Clin Exp Allergy* 2009;39:181-192.
3. Diamant Z, Gauvreau GM, Cockcroft DW, Boulet LP, Sterk PJ, de Jongh FH, et al. Inhaled allergen bronchoprovocation tests. *J Allergy*

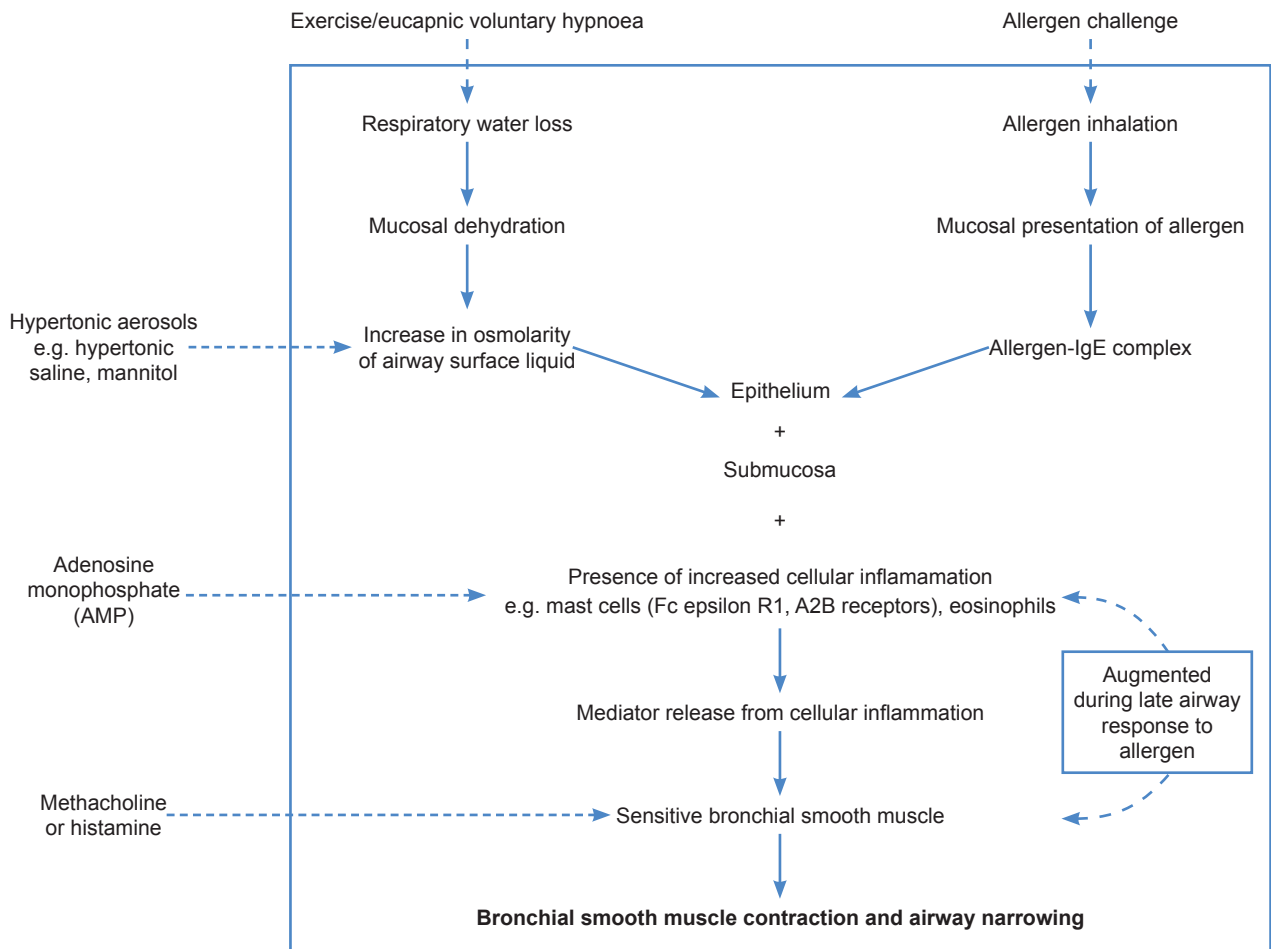


Figure 1 Mechanism of action in bronchial provocation tests. (Reproduced with permission from O’Byrne PM, Gauvreau GM, Brannan JD. Provoked models of asthma: what have we learnt? Clin Exp Allergy 2009;39:181-92, with permission from Willey Blackwell.)

表 1 NPT或BPT的适应证
• 确认职业过敏性鼻炎或哮喘的诊断
• 病史与常规诊断程序结果有差异
• 确认患者的诊断，这些患者很难接受疾病的结果，如避免宠物或换工作
• 研究病理生理学的机制和药物的药理学功效

表 2 NPT或BPT的禁忌证
• 鼻息肉晚期 (NPT)
• 近期的鼻部手术 (NPT)
• 过去2周存在呼吸道感染
• 哮喘不稳定期 (BPT)
• FEV1预计值 < 70% (BPT)
• 妊娠期
• 近期接种疫苗 (<1周)
• 使用全身性的β受体阻滞剂

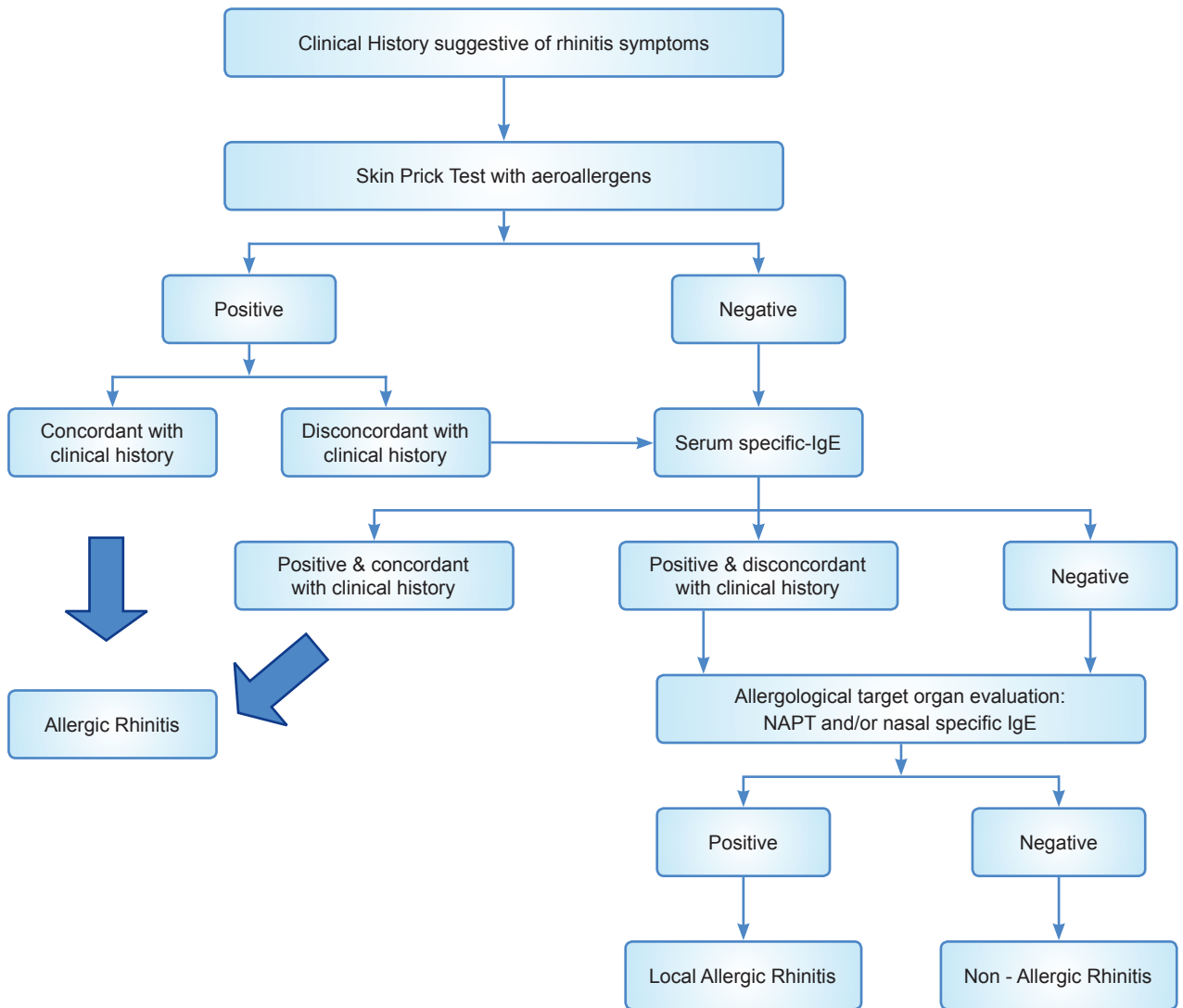


Figure 2 Diagnostic approach to the patient with allergic rhinitis. (Reprinted from *J Allergy Clin Immunol*, 129/6, Rondon C, Campo P, Togias A, et al. Local allergic rhinitis: concept, pathophysiology, and management, 1460-1467, Copyright 2012, with permission from Elsevier.)

Clin Immunol 2013;**132**:1045-1055

e6.

4. Rondon C, Campo P, Togias A, Fokkens WJ, Durham SR, Powe DG, et al. Local allergic rhinitis: concept, pathophysiology, and management. *J Allergy Clin Immunol* 2012;**129**:1460-1467.

2b

体内过敏反应诊断试验- 食物激发试验

Philippe Eigenmann
University Hospitals of Geneva
Geneva, Switzerland

为什么需要进行食物激发?

食物过敏的诊断可以是显而易见的, 如对于儿童食用坚果10分钟后产生的荨麻疹反应。对于这种由IgE介导的过敏反应, 皮肤点刺试验和血清特异性IgE检测试验通常为阳性, 且与症状具有相关性。食物激发试验可用于那些具有模糊症状, 可能与食物过敏相关患者的诊断。这些患者有很大比例有阳性IgE检测结果, 但与症状并没有相关性, 仅是过敏性倾向(假阳性试验仅提示致敏作用)。在这种背景下, 食物激发试验将是食物过敏诊断的金标准(图1)。

如何进行食物激发?

食物激发试验的几个变量也需要进行考虑。最重要的一点, 食物激发必须设计一种安全的方式。食物激发场所需要准备应急药物, 当进行高风险的激发试验时, 重要的是可以快速使用重症监护设施。在所有情况下, 食物激发必须在受过训练的护士监护下进行, 可以快速识别不良反应的早期迹象。此外, 监督医生也必须受过训练, 以便具有足够的经验来解读各种可能出现在食物激发期间出现的临床迹象。

激发食物以剂量递增的方式提供给患者, 初始剂量和剂量间的时间间隔由患者的初始病史和激发目的决定。旨在确定反应阈值水平的食物激发试验应从一个非常

要点

- 食物激发是检测食物过敏的金标准, 因为个体特异性的存在可能会产生假阳性, 干扰 IgE 的检测
- 患者的安全性是设计食物激发试验的关键
- 食物激发试验的结果解读具有挑战性, 主要取决于专业人员的经验
- 食物激发是食物过敏随访的重要程序

低的剂量开始。

食物可以以开放的形式给予, 同时采用双盲安慰剂对症的方式。在这一过程中, 激发分为两部分, 食物隐藏在赋形剂中以达到患者和检查者双盲的效果(图2)

。

食物激发试验的限制

一个设计良好的食物激发试验将提供明确的食物过敏信息。尽管如此, 仍有一些事项需要注意。食物激发仅对制备的食物类型有效。例如, 患者可能对生鸡蛋而不是煮熟的鸡蛋有过敏反应, 对煮熟的鸡蛋呈阴性激发结果的患者可能事后对生鸡蛋或者未完全煮熟鸡蛋发生过敏反应。类似的, 对某具体鱼类的阴性的激发结果并不能说明患者可以吃所有的鱼类。

一个设计良好的食物激发试验是

对食物过敏的准确诊断工具。此外, 它也是对食物过敏患者进行随访的非常有用的工具。阳性的食物激发为患者提供有价值的信息, 告诉患者反应可能是如何发生的, 以及如何对待它, 从而提高患者生活质量。

重要文献

1. Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, Blanco C, Ebner C, Hourihane J et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods – position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2004;59:690-697.
2. Perry TT, Matsui EC, Conover-Walker MK, Wood RA. Risk of oral food challenges. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1164-1168.
3. Sampson HA, Gerth van Wijk R, Bindslev-Jensen C, Sicherer S,

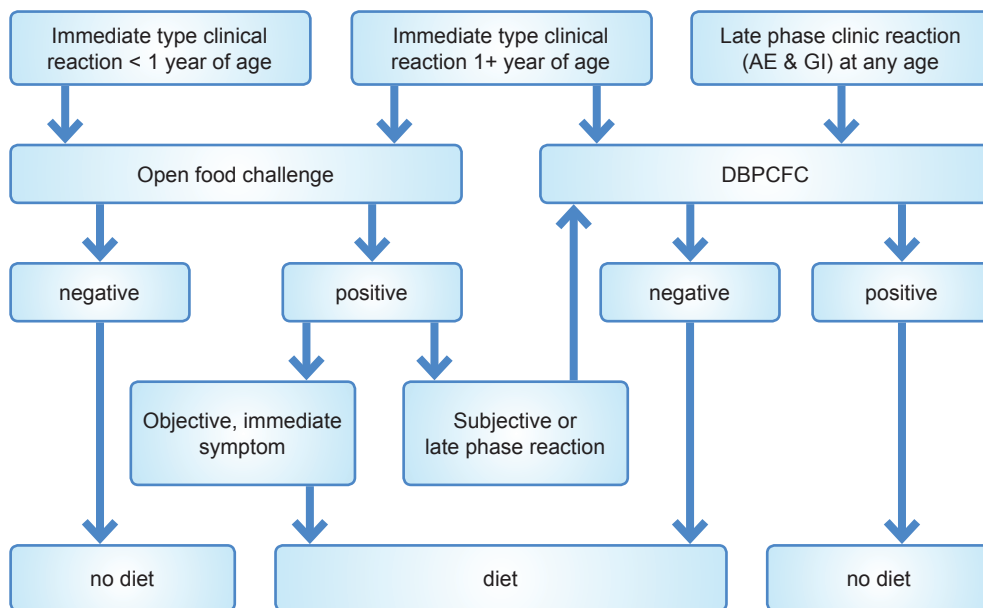


Figure 1 Decision tree for food allergy including either an open food challenge, or a double-blind, placebo-controlled food challenge (DBPCFC). (Reproduced with permission from Niggemann B and Beyer K. *Diagnosis of food allergy in children: toward a standardization of food challenge* J Pediatr Gastroenterol Nutr 2007, 45, 399-404.)



Figure 2 Pastry containing a peanut butter or placebo cream prepared for a double-blind, placebo-controlled food challenge to peanuts.

Teuber SS, Burks AW et al. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology–European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol* 2012;**130**:1260-1274.

4. Eigenmann PA, Caubet JC, Zamo-

ra SA. Continuing food-avoidance diets after negative food challenges. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;**17**:601-605.

5. Niggemann B, Beyer K. Pitfalls in double-blind, placebo-controlled oral food challenges. *Allergy* 2007;**62**:729-732.

2c

非甾体抗炎药过敏反应体内诊断

Marek L. Kowalski
Medical University of Lodz
Lodz, Poland

ASA的口服激发试验（OPT）是诊断NSAIDs交叉反应类型过敏的金标准，包括NSAID加重型呼吸系统病（NERD），NSAID加重型皮肤疾病（NECD）以及NSAID诱导的血管神经性水肿/荨麻疹。对于单一NSAID诱导型过敏反应患者，ASA极少引发过敏反应。因此可以执行对疑似NSAID的OPT试验。对于NERD患者，用可溶性ASA（赖氨酸-ASA）进行支气管或鼻部激发试验替代OPT，用来证实或排除NSAIDs过敏反应

口服激发试验

ASA口服激发被推荐用于疑似呼吸道或皮肤NSAID过敏患者。试验应遵循适当的安全措施，禁忌应考虑。对NERD患者，在为期两天的操作方案中，第一天每隔1.5-2小时服用安慰剂胶囊，每30分钟测量FEV1，以建立基线值。第二天，患者最初服用10-30mg阿司匹林，每隔1.5小时剂量双倍递增，直到阳性反应出现。阳性反应被定义为FEV1下降至少20%和/或其他非支气管症状（鼻或眼部充血、鼻溢、皮肤红斑、胃肠症状）。如果没有上述症状出现，摄入312mg最终剂量的阿司匹林具有良好的耐受性，则定义为阴性。另一个类似的方案，延长了ASA剂量的间隔时间，用于诊断皮肤型NSAID过敏反应（表3）。

其他NSAID的测试

要点

- 阿司匹林（ASA）激发试验用来确认ASA过敏史或确认/排除交叉反应
- 口服激发试验（OPT）是检测ASA的金标准。但对于那些对非甾体抗炎药的（NSAIDs）产生呼吸系统类型过敏反应的患者，可以采用赖氨酸-ASA进行吸入和鼻部激发试验替代
- OPT可用于其他“罪魁祸首”NSAIDs超敏感性测试，或者评估对替代NSAIDs的耐受性

OPT可用于其他“罪魁祸首”NSAIDs的过敏性检测，或者评估具交叉反应性和免疫介导过敏反应患者替代性NSAIDs的耐受性。即便没有把NSAIDs用于治疗的直接指征，但患者对镇痛，解热或抗炎治疗的潜在需要是可以预料的到。替代NSAIDs试验通常先以一半的治疗剂量口服给药，随后需进行2小时的监测。

吸入激发试验

对NERD患者，用赖氨酸(L)-ASA（乙酰水杨酸的可溶形式）进行吸入或鼻内激发试验，可用于替代ASA-OPT（图1）。支气管激发试验开始时先吸入稀释的剂量，随后按剂量表每隔30min增加L-ASA给药剂量，诊断程序可以允许在门诊完成，检测时间不到5小时。如果在吸入后10、20或30分钟后FEV1下降值 $\geq 20\%$ ，则被认为是阳性试验结果。若观察为阳性反

应，ASA PD20值通过剂量反应曲线计算。吸入激发可引起其他支气管症状，并且还可能有延迟反应。口服或吸入性试验都具有相似的敏感性或特异性，但是相比口服激发，吸入试验操作更快且更安全（其反应通常容易通过雾化吸入 β_2 激动剂拮抗）。

L-ASA鼻激发试验特别推荐于肺功能较差且不适合支气管激发哮喘患者。鼻激发试验开始时滴加生理盐水，随后滴加L-ASA溶液，浓度每隔30min递增。所有参数（主观和客观）每10分钟记录一次。酮咯酸鼻喷雾溶液也可以备选使用。通过临床症状结合鼻气流通畅测试指标（鼻声反射，鼻腔测压法或鼻吸气流速峰值）对激发试验进行评估。

如果出现临床症状和/或一个客观性显著鼻塞记录（相比基线值，总鼻气流下降25%或吸气时鼻气

表 1

NSAIDs过敏患者口服阿司匹林的禁忌证与适应证

适应证

- 不清楚患者以往对阿司匹林/NSAIDs的反应
- 如果阿司匹林不是最主要的致敏NSAID，确认/排除交叉过敏
- 开始脱敏治疗前

禁忌证

- 有严重的阿司匹林或其他NSAIDs引起的过敏史
- 疾病（哮喘或荨麻疹）没有得到有效的控制
- FEV1的基线值低（预测值低于70%）
- 严重的迟发型反应
- 潜在并发症的恶化

表 2

NSAIDs加重呼吸道疾病的患者口服阿司匹林激发试验方案

8:00	安慰剂	10 mg ^a
9:30	安慰剂	27 mg
11:00	安慰剂	44 mg
12:30	安慰剂	117 mg
14:00		312 mg

^a对NSAIDs具有严重反应史的患者选择

表 3

NSAIDs加重皮肤疾病的患者口服阿司匹林激发试验方案

时间	第一天	第二天
8:00	安慰剂	71 mg
10:00	安慰剂	117 mg
12:00	安慰剂	312 mg
14:00	安慰剂	500 mg

流下降40%)，该反应被认为是阳性。

由经验丰富的人操作，鼻内阿司匹林激发的敏感性可能达到80%以上，特异性接近95%，接近支气管激发试验的性能。

鼻激发方法在鼻塞明显、鼻气流混乱或鼻腔反应无特异性患者并不推荐。

重要文献

1. Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, Blanca M, Blanca-Lopez N, Bo-

chenek G et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy* 2013;**68**:1219-1232.

2. Nizankowska-Mogilnicka E, Bo-

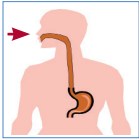
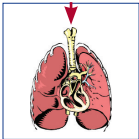
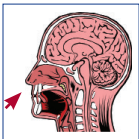
		Advantages	Limitations
Oral challenge		Gold standard (reliable)	Risk of severe reaction
		Useful in patients with extra bronchial symptoms	Time-consuming
Bronchial challenge		Short duration (< 4 h)	Only in patients with bronchial/nasal symptoms
		Reaction easily reversible	Requires special equipment (dosimeter)
Nasal challenge		Safe in patients with severe/unstable asthma	Only in patients with bronchial/nasal symptoms
			Not possible in patients with nasal obstruction

Figure 1 Advantages and limitations of oral, bronchial and intranasal route of aspirin challenge in patients with NSAIDs- exacerbated respiratory disease.

chenek G, Mastalerz L, Swierczyńska M, Picado C, Scadding G et al. EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. *Allergy* 2007;**62**:1111-1118.

- Melillo G, Balzano G, Bianco S, Dahlen B, Godard P, Kowalski ML, et al. Oral and inhalation provocation tests for the diagnosis of aspirin-induced asthma. *Allergy* 2001;**56**:899-911.
- Lee RU, White AA, Ding D, Dursun AB, Woessner KM, Simon RA, et al. Use of intranasal ketorolac and modified oral aspirin challenge for desensitization of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;**105**:130-135.

2d

体内过敏反应诊断 - 药物激发
试验**Knut Brockow**Technical University of Munich
Munich, Germany**背景**

药物过敏反应（DH）特别难以确诊，因为病史可能不可靠，且对于许多药物和反应无法通过皮肤试验或体外测试来证明其敏感性。实施药物激发试验（OPT）：
a）排除非提示性病史相关性DH（如摄入青霉素后产生的非特异性症状）；
b）证实的过敏反应中的交叉反应需要排除（在乙酰水杨酸过敏中的其他止痛药）；
c）具提示性病史的DH诊断为阴性结果，应建立辅助性过敏反应性试验（表1）。当其他过敏试验不能提供相关结论时，OPT被认为是DH诊断的金标准。

步骤

药物激发试验（DPT）是用于诊断目的药物控制性给药，在个体风险-收益评估后进行，需要密切的医疗监督以及急救药品备用。对于DPT要求包括：患者住院治疗的可能性；应急治疗的经验；考虑测试药物的药理作用；排除禁忌证；患者的知情同意以及服用抗过敏的药物前的充分洗脱期。由于最初剂量低、剂量分次以及及时治疗，DPT通常较温和，但这仍是一个高风险的过程，因为它引起的症状与原有症状相似（图1，表2）。

相比皮下（例如局部麻醉剂、肝素、胰岛素）、局部甚至静脉激发（如肝素）等其他激发方式，口服激发试验仍是大多数的DPT的

要点

- 许多药物的过敏反应、致敏性不能被证明。
- 药物激发试验是一种用于诊断目的药物控制性给药。
- 药物激发试验是确认或排除药物过敏的金标准。
- 具体操作方法可适用于多种药物
- 药物激发试验通常是建立诊断的唯一可靠的方法，应考虑风险效益分析

首选途径。依据原有反应和可能机制，需要确定剂量升级时间间隔与激发持续时间。

DPT的一般准则已经发表，特定步骤可适用于某些药物，如 β -内酰胺药，非类固醇抗炎药或造影介质。

解读

在对大多数患者，DH可以用DPT排除。在一些患者中，反应的再现证实了诊断结果。DPT的假阳性或假阴性结果都有可能产生。在医学上，DPT结果不能保证100%患者对药物的耐受性，但有助于决定，终身避免是否有必要的。评估DPT的有效性的研究表明，如果在DPT检测中没有反应，则在现实生活中大多数患者（>95%）对该药物耐受并断定该测试有利于患者。



Figure 1 Mild generalized acute urticaria after oral drug provocation test with 500 mg acetylsalicylic acid (as in Aspirin®) in a patient with reported drug hypersensitivity to another potentially cross-reacting pain medication.

表 1

药物激发试验的适应证

- 排除潜在的药物过敏史
- 排除因交叉反应导致的对某些药物过敏
- 建立一个有效的诊断方式来确诊是否有药物过敏史，从而取代不确定或无效的过敏反应测试
- 确认过敏史和其他过敏反应学测试（参考标准）

Modified from Aberer W, Bircher A, Romano A, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003;58:854-863.

表 2

对241例药物过敏的患者进行药物激发试验时引发的临床反应

表现	数量(比率)
荨麻疹	160 (66.4%)
丘疹	22 (9.1%)
支气管痉挛	9 (7.9%)
咽喉水肿	10 (4.1%)
速发型过敏反应（无休克）	17 (7%)
过敏性休克	13 (5.4%)

重要文献

1. Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003;58:854-863.
2. Messaad D, Sahla H, Benahmed S, Godard P, Bousquet J, Demoly P. Drug provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction. *Ann Intern Med* 2004;140:1001-1006.
3. Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology: Drug allergy: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:259-273.

2e

过敏原激发室

Friedrich Horak
Research Consult GmbH
Vienna, Austria

对比其他几种激发试验，过敏原激发试验室（ACC）试验不是集中在单一的器官，而是作用于I型过敏反应的多个靶器官，如眼睛、上下呼吸道、甚至皮肤。相比其他过敏测试，ACC通常不用于个人诊断，而应用于过敏治疗、职业性过敏反应研究以及基础研究。

目前，全球有十二个ACC分布在欧洲，美国，加拿大和日本（图1）。虽然个体差异被提到，但系统之间存在广泛的整合。所有的ACCs都可用于花粉（如草/桦树花粉、豚草或日本雪松花粉等）的激发试验验证，一些应用于屋尘螨甚至是猫致敏原验证（图2）。

所有ACC的主要共同特征是空气中存在一个预设的、稳定的过敏原浓度，该浓度高到足以引起致敏受试者的症状。此外，过敏原浓度的气候条件，如温度，湿度和CO₂浓度保持稳定超过几个小时。所有的参数都需持续地控制，确保ACC模型的高重复性。在激发期间患者需要具有良好依从性，一小时数次记录他们的主观症状。由于可能使对症状评分的解释更加复杂化，试验中通常不使用急救药物。通常根据四点量表（4-point scale）评分（0到3）评估鼻，眼和/或支气管症状。

激发的时间至少持续2小时，因为那时所有患者的症状通常可以达到平稳状态，在过敏原的剂量保持稳定的情况下，症状将不会发

要点

- 过敏原激发室（ACC）进行激发试验影响I型过敏反应的多个靶器官
- ACC中稳定的和可重复的过敏原剂量是持续的主观症状评分的基础
- 激发试验时一年中的任何时间都可以产生相对有意义的结果
- ACC可以获得客观参数支持主观症状评分
- ACC可以监控特异性免疫治疗和药物治疗
- ACC能够降低药物开发成本

生改变。这种平稳状态的反应一般监控2-6小时（图3）。

相比田地或公园等现场研究，这种方法在激发期间还能够监测和报告客观评价指标。这些客观参数提供检查主观评分适当性和准确性的机会（表1）。此外，在激发期间的几个时间点还可以采取血液样本。

ACC模型经FDA和EMA批准的，可用于II期临床试验，并进一步支持III期临床试验。EMA建议的ACC试验用于免疫治疗产品的剂量探索试验。但ACC试验的潜在应用领域还可以更加广泛（表2）。

ACC可用于监测特异性免疫治疗，并大幅降低药物开发成本，而不仅仅用于概念证明研究。ACC所需要的时间和每次试验个体数都显著少于现场研究，这也是ACC应用的主要争议。除了所提的一些优

势外，ACC也具有一些缺点（表3）。全球ACC的标准化以及“单位之间”的可重复性仍然是急需满足的目标。

重要文献

1. Day JH, Horak F, Briscoe MP, Canonica GW, Fineman SM et al. The role of allergen challenge chambers in the evaluation of anti-allergic medication: an international consensus paper. *Clin Exp Allergy Reviews* 2006;6:31-59.
2. Ellis AK, North ML, Walker T, Steacy LM. Environmental exposure unit: a sensitive, specific, and re-

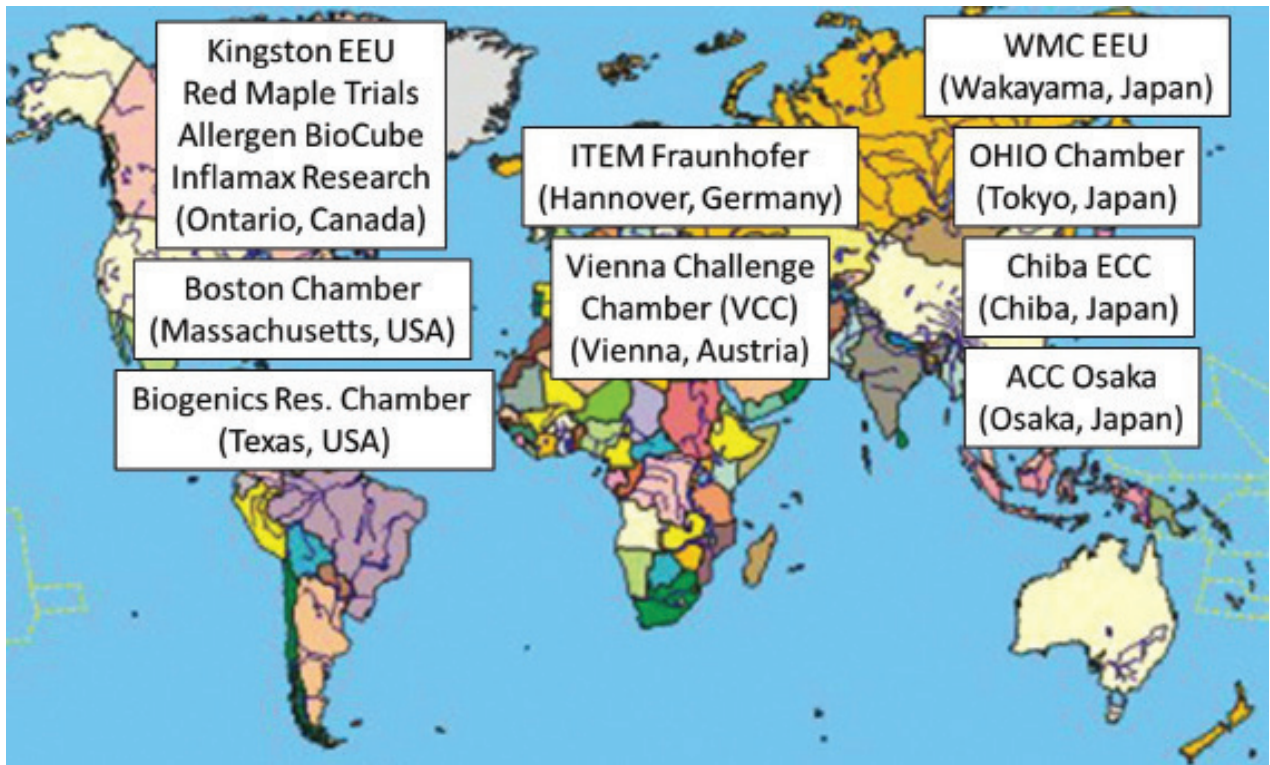


Figure 1 Distribution of Allergen Challenge Chambers in the World.



Figure 2 The Vienna Challenge Chamber (VCC)

- producible methodology for allergen challenge. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;**111**:323-328.
- Hohlfeld JM1, Holland-Letz T, Larbig M, Lavae-Mokhtari M, Wierenga E, Kapsenberg M et al. Diagnostic value of outcome measures following allergen exposure in an environmental challenge chamber compared with natural conditions. *Clin Exp Allergy* 2010;**40**:998-1006.
 - Devillier P, Le Gall M, Horak F. The allergen challenge chamber: a valuable tool for optimizing the clinical development of pollen immunotherapy. *Allergy* 2011;**66**:163-169.
 - Yuki A, Terada T, Ichihara T, Fujii K, Hyo S, Kawata R, et al. Evaluating the effects of testing period on pollinosis symptoms using an allergen challenge chamber. *Allergol Int* 2011;**60**:533-539.

表 1

ACC的客观评估
鼻腔测压
呼吸量测定
呼气峰流速 (PEF)
鼻腔分泌物重量
鼻腔刮片
鼻腔灌洗
鼻吸气流峰值 (NPIF)
裂隙灯观察
结膜成像
数字内窥镜检查
鼻声反射
血样 (药物水平、介质等)

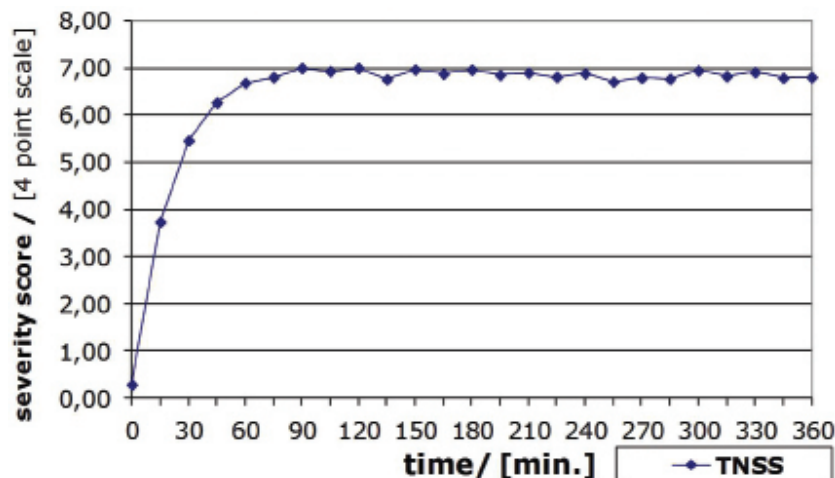


Figure 3 Total Nasal Symptom Score (TNSS) of > 500 subjects with placebo treatment.

表 2
ACC中已认可的临床试验
概念证明
剂量发现
起效
反应程度及持续时间
额外治疗
药效动力学
药代动力学
竞争试验

表 3	在药物开发中使用ACC的优缺点（影响过敏性疾病发展的可能的环境因素）	
优点	缺点和未满足的需求	
可以定量控制过敏原暴露	幽闭恐惧症的潜在影响或在其他受试者身上的主观症状评分的影响	
保存季节性过敏原12个月，并在过季之后采用吸入性使用该过敏原	暴露时间短（不足几个小时）	
禁止使用急救药物	一个潜在的挑战	
从参与者中收集生物样本	非当季的情况下，缺乏季节性引发	
剂量范围的调查并付诸实施	在世界范围内，可以应用的ACC比较少	
在总成本和伦理方面，使用少量受试者要优于天然暴露的试验	在世界范围内，不同的ACC缺乏标准化	

6. Bernstein JA. Correlation between a pollen challenge chamber and a natural allergen exposure study design for eliciting ocular and nasal symptoms: early evidence supporting a paradigm shift in drug investigation? *J Allergy Clin Immunol* 2012; **130**:128-129.

3a

体外过敏反应诊断-过敏原特异性IgE

Reto Cramer

Swiss Institute of Allergy and Asthma Research, University of Zürich
Davos, Switzerland

具有高度特异性的和敏感性的过敏性疾病体外诊断试验的快速发展得益于40多年前“反应抗体”免疫球蛋白E (IgE) 的发现。血清IgE体外检测试验的原型(放射过敏原吸附试验, RAST) 最开始报道于1967年, 加入患者血清后, 通过纸质光盘作为固相共价

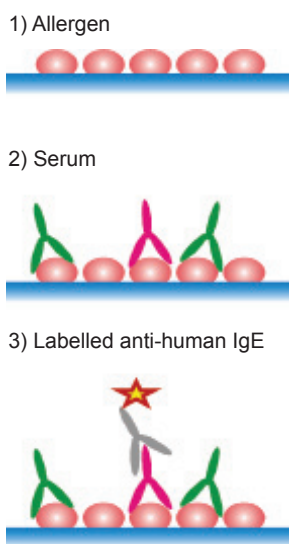


Figure 1 Typical immunoassay for the detection of allergen-specific IgE in three steps: 1) the allergen is adsorbed and immobilized to a solid phase, 2) patient's serum is added followed by incubation during 30-60 min and several washing steps and 3) allergen-bound IgE is detected by an enzymatically labelled anti-human IgE monoclonal antibody (★).

要点

- 血清过敏原特异性IgE升高显示患者的特应性状况, 并为最终的临床显著性过敏性疾病作出指示。
- 血清过敏原特异性IgE检测允许快速筛选患者致敏谱, 且没有不良反应的风险。
- 对纯天然或重组过敏原进行多重特异性IgE检测, 可以允许进行组分解析诊断, 这对于为患者量身定制免疫治疗干预是很有帮助的。
- 对于过敏诊断, 过敏原特异性血清IgE水平的升高需要依据临床病史进行干预。在一些的情况下, 需要进行体内激发试验以明确诊断。

固定过敏原。经过不同的洗涤程序, 以除去未结合血清蛋白和抗体。结合的IgE用¹²⁵I-标记的多克隆抗人IgE抗体检测。现代过敏原特异性IgE的检测方法发生了显著改进, 包括对WHO标准502/72校准, 允许定量测定以及使用完全自动化设备(图2)。CAP系统是迄今为止最常用的过敏原特异性的IgE检测系统(Thermo Fisher Scientific, Uppsala), 被视为体外诊断过敏性疾病“金标准”。最近, 基于过敏原芯片的新的诊断试验相继出现, 并用于研究和临床实践。多种体外过敏原诊断工具可以使得以具有成本效益的方式对患者特应性状态进行组

分解析诊断。

尽管相关技术改进, 有几个过敏原体外诊断相关问题仍未解决。血清中过敏原特异性IgE是一个致敏标志和IgE介导的过敏反应发展的前提, 但不足以引发病状产生。事实上, 20%以上具有过敏原特异性血清IgE的个体是无症状的。我们应该明白, 只要它不结合到效应细胞上的高亲和受体, 血清过敏原特异性IgE在生物学上是不相关的。因此, 血清中特异性IgE的存在与否并不足以排除或证实过敏反应。在本领域的当前状态, 对于仅仅基于血清过敏原特异性IgE水平而做出的诊断结

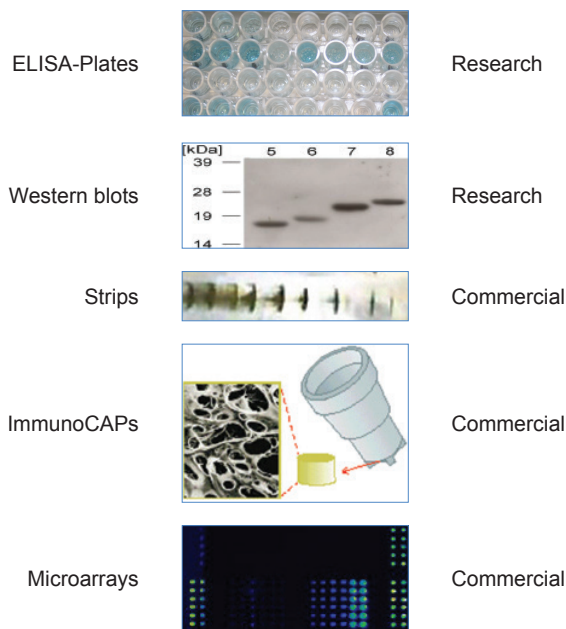


Figure 2 Most commonly used techniques for the detection of allergen-specific IgE used in research and clinics. All techniques are based on the immunoassay principle described in Figure 1.

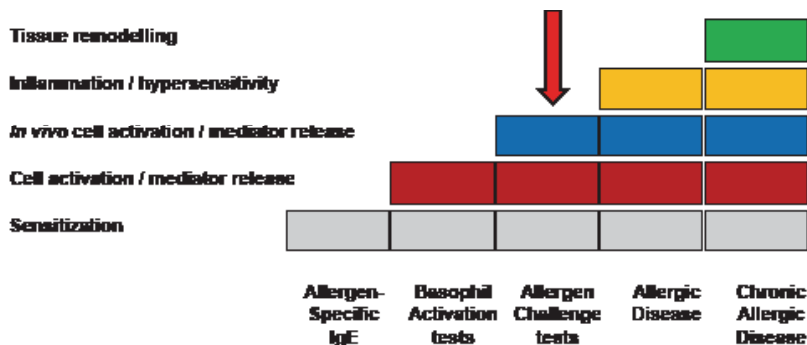


Figure 3 Steps involved in the development of allergic diseases. A switch to the production of allergen-specific IgE detectable in serum leads to the sensitization of a patient, reflecting its atopic status. However, not all sensitized individuals suffer from allergic symptoms highlighting the limitation of in vitro allergy diagnoses. Allergen challenge tests are needed to confirm the clinical relevance of an allergy suspected from the clinical history and from the presence of allergen-specific IgE in serum. (Reproduced with permission from Bousquet J, Anto JM, Bachert C, et al. Factors responsible for differences between asymptomatic subjects and patients presenting and IgE sensitization to allergens: a GA2LEN project. *Allergy* 2006;61:671-680, with permission from Willey Blackwell.)

果，应保持有益的怀疑态度，通过激发试验证实临床病史以明确诊断后，才考虑免疫治疗干预措施。

重要文献

1. Ishizaka K, Ishizaka T. Identification of gamma-E antibodies as a carrier of reaginic activity. *J Immunol* 1967;99:1187-1198.
2. Wide L, Bennich H, Johansson SG. Diagnosis of allergy by an in-vitro test for allergen antibodies. *Lancet* 1967;2:1105-1107.
3. Shreffler WG. Microarrayed recombinant allergens for diagnostic testing. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:843-849.
4. Bousquet J, Anto J, Bachert C, Bousquet PJ, Colombo P, Cramer R et al. Factors responsible for differences between asymptomatic subjects and patients presenting and IgE sensitization to allergens: a GA2LEN project. *Allergy* 2006;61:671-680.
5. Cramer R. The crux with a reliable in vitro and in vivo diagnosis of allergy. *Allergy* 2013;68:393-394.

3b

体外过敏反应诊断—分子和组分解析诊断

Markus OllertTechnical University of Munich
Munich, Germany**Adriano Mari**Associated Centers for Molecular
Allergology, Rome, Italy

过敏性疾病体外（实验室）诊断发展历史始于20世纪70年代初，出现于1967年发现IgE后不久。第一代测定法，从最初RAST开始，允许研究人员和过敏反应学家改善IgE介导的疾病的诊断。第一代的IgE检测方法主要是基于过敏原提取物—自然来源的过敏和非过敏性组分混合物（如花粉提取物）。

90年代初，体外过敏原诊断在广泛应用方面跨出了一大步，当时在世界范围内的实验室出现了更可靠的第二代测定法，并可以与一种新的检测试剂联用。事实上，在90年代越来越多的过敏原分子被鉴定和表征，更重要的是，逐步转化为日常诊断（图1A）。大部分已知过敏原分子通过使用重组DNA技术已经可以获得，并可以大规模地克隆和生产重组过敏原。在过去的几十年，过敏原分子越来越多地应用于科学研究和临床研究中，科学出版物不断累（图1B）。这方面的知识，在几个免费的网资源库中可以显示出全球过敏性疾病规模。在这一领域，最近的关键发展在显微技术在IgE介导的疾病体外诊断中的应用。在过去十年中，过敏反应学家们使用一个新的工具，可以在单次运行时从一个巨大的过敏原集合中同时诊断数百过敏的分子（图2）。这种多重芯片检测现已在全球应用，使用同一组过敏原对过敏性疾病患者检

要点

- 过敏原分子技术的出现，创造了IgE介导过敏性疾病诊断的模式转变。
- 特异性IgE反应的组分解析分析提供了更个性化，层次化的过敏性疾病诊断。
- 特异性IgE反应的组分解析诊断（Component-resolved diagnosis, CRD），提高了实验室检测的灵敏度、特异性和临床可操作性。
- CRD有可能可以更好地选择患者进行免疫治疗，预测严重过敏反应的风险，并监测患者的免疫治疗疗效。

测，不需要分年龄、性别、过敏原种类以及接触途径。在过去的10年里，来自世界各地的许多国家多个独立研究报道了在单重测试系统中利用分子组分进行过敏反应体外诊断的价值。这种进步主要在一些严重的过敏性疾病中更明显，如由于昆虫叮咬或食物摄取导致的过敏，因为这些过敏性疾病会导致致命的结果。分子技术的出现，在检测灵敏度、特异性以及临床严重程度和风险预测方面，可以弥补那些完全基于自然环境中过敏原提取物的经典诊断方法所存在的缺点和不足。如今，存在几个突出的例子。在这些例子中，通过测试过敏原分子组分来测定sIgE被推荐为临床决策中最新型的流程（表2）。

从全球范围来看，过去的20年在体外分子过敏原检测领域取得了

巨大的进步，反映全球区域差异性的过敏原分子的临床和研究需要。但并非所有的过敏原都是全球普遍存在的，其中一些区域性的过敏原，也能引起严重的过敏性疾病。我们已经进入了这种新的过敏诊断的时代，要求对过敏的来源和分子做一个全球性的定义。这种丰富的数据分析现在可以利用先进的信息和通信技术实现，并最终实现对过敏性疾病患者的更好照顾。

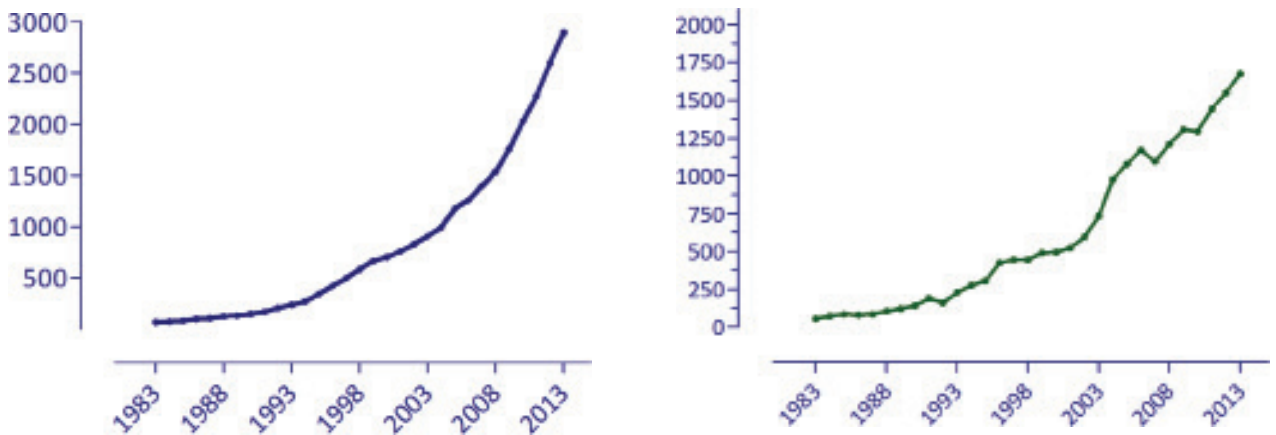


Figure 1 A - Cumulative number of identified allergenic molecules during the last three decades. (source: www.allergome.org); B - Number of scientific papers on identification, characterization and clinical use of allergenic molecules per year published in the last three decades.



Figure 2 The new microtechnology-based tool used to detect specific IgE. Allergenic molecules, represented by proteins available as purified natural compounds or recombinants, are immobilized as microspots (200 μm in diameter) on a solid phase area of 7 × 10 mm and are grouped by sources and tissues and also on the basis of their biochemical structure and their IgE epitope sharing. It is thus possible to visualize the IgE cross-reactivity, now better-defined as IgE co-recognition, as a cluster of fluorescent spots. The extension of cluster IgE recognition can help clinical decision on whether an allergenic source must be avoided or not.

重要文献

1. Mari A. When does a protein become an allergen? Searching for a dynamic definition based on most advanced technology tools. *Clin Exp Allergy* 2008;**38**:1089-1094.
2. Scala E, Alessandri C, Bernardi ML, Ferrara R, Palazzo P, Pomponi D et al. Cross-sectional survey on immunoglobulin E reactivity in 23 077 subjects using an allergenic molecule-based microarray detection system. *Clin Exp Allergy* 2010;**40**:911-921.
3. Koid AE, Chapman MD, Hamilton RG, Van Ree R, Versteeg SA, Dreskin SC et al. Ara h 6 complements Ara h 2 as an important marker for IgE reactivity to peanut. *J Agric Food Chem* 2013 Dec 11. [Epub ahead of print].
4. Grunwald T, Bockisch B, Spillner E, Ring J, Bredehorst R, Ollert MW. Molecular cloning and expression in insect cells of honey bee venom allergen acid phosphatase (Api m 3). *J Allergy Clin Immunol* 2007;**117**:848-854.

表 1

免费提供的过敏原数据库

数据库	URL	目的/功能
WHO/IUIS 过敏原命名小组委员会	http://www.allergen.org/	负责维护和发展对过敏原蛋白一个独特的, 明确的和系统的命名法
ALLERGOME	http://www.allergome.org/	网站旨在为临床医生和研究者提供过敏原信息
过敏原在线	http://www.allergenonline.org/	为同行提供了过敏原列表和序列检索的数据库
AllFam	http://www.meduniwien.ac.at/allergens/allfam/	对过敏原分类到不同蛋白家族的数据库

名词缩写与解释:

WHO, World Health Organization; IUIS, International Union of Immunological Societies.

表 2

认识分子构成或过敏原的各种过敏条件有助于临床决策

过敏性疾病	分子组成/过敏原	诊断问题的解决	主要研究的国家
昆虫毒液引发的全身性过敏疾病	Api m 1, Ves v 1, Ves v 5, Pol d 5	在双重敏感的患者中能较好的区分蜜蜂和胡蜂的毒液	GER, SUI, AUT, SLO, USA, ITA, POL, ESP
昆虫毒液引发的全身性过敏疾病	Ves v 5	通过强化胡蜂毒液的rVes v 5, 从而提高sIgE的敏感性	GER, SUI, AUT
食物/小麦依赖, 运动诱发的严重过敏反应 (F/WDEIA)	Tri a 19	标记食物/小麦依赖, 运动诱发的严重过敏反应 (F/WDEIA) 中过敏原	JAP, FIN, DAN, GER, SUI
花生过敏	Ara h 2, Ara h 6	预测标志过敏性原, 摄入花生产生严重的反应	USA, GBR, GER, AUS
红肉过敏	α -Gal	标志过敏性原, 对红肉和内脏产生延迟型过敏反应	USA, SWE, GER, AUT
花粉过敏; 昆虫毒液引发的全身性过敏疾病	CCD	基于IgE的交叉反应, 不需要在临床上相关	ITA, NED, GER, AUT
昆虫毒液引发的全身性过敏疾病	Api m 10, Api m 3	预测患者用蜂蜜毒液免疫治疗时, 治疗失败的风险	GER, SUI

名词缩写与解释:

Tri a 19, wheat allergen ω -5 gliadin; α -Gal, mammalian carbohydrate determinant (galactose- α -1,3-galactose); CCD, carbohydrate cross-reactive determinants (β -1,2-xylose and α -1,3-fucose); Api m 1, 3, 10, honey bee venom allergens Phospholipase A2, Acid Phosphatase, Icarapin; Ves v 1, 5, vespilid venom allergens Phospholipase A1, Antigen 5; Pol d 5, Polistes venom allergen Antigen 5; Ara h 2, 6, major peanut allergens storage protein allergens.

3c

体外过敏反应诊断-细胞过敏反应测试

Hans Jürgen Hoffmann
Aarhus University Hospital
Aarhus, Denmark

细胞水平过敏检测本质上是在试管中诱导过敏反应。像其他体外试验一样，它具有可以对过敏反应定量，而不给患者产生任何风险的优点。

最常见的细胞水平检测应用是嗜碱细胞活化试验（BAT）（图1）。当患者病史和特异性IgE或皮肤试验不一致时或当没有可靠的特异性IgE或皮肤试验结果，以及如果患者历史表明皮肤测试可能会引发全身反应时，可以应用BAT进行检测。通过一系列稀释的过敏原测定嗜碱性粒细胞的敏感性可用于测量曲折点或最大过敏原浓度半值，从而衡量过敏反应。相比激发试验，这种方法对过敏性疾病的检测更具可重复性。嗜碱性粒细胞的灵敏度可用于鉴定食物过敏原、过敏原交叉反应或过敏原制剂中的主要致敏物质以及监测过敏原免疫治疗和抗IgE疗法的进展（图2）。

当组胺释放或过敏原暴露而引起的细胞表面颗粒蛋白上调时都可进行嗜碱性粒细胞活化测量。嗜碱性粒细胞（CD193或CD203c阳性细胞）表面最见标志抗原是种四跨膜蛋白CD63。在嗜碱性粒细胞和肥大细胞在组织中，组胺与CD63存在于同一囊泡中。

为了获得最佳性能，嗜碱性粒细胞活化的引进，包括流式细胞仪的设置应该在能提供该服务的现有单位背景下进行。目前该领域的

要点

- 细胞水平过敏试验拓展了过敏反应学家诊断和监测过敏性疾病的工具。
- 嗜碱性粒细胞活化试验（BAT）可以用来证明过敏原I型过敏反应，因为血液中一部分嗜碱性粒细胞会被可溶性过敏原激活。
- 梯度稀释过敏原进行嗜碱性粒细胞激活试验从而检测嗜碱细胞对过敏原的敏感性，这一方法为过敏检测方式拓宽了选择。相比激发试验，其对过敏原的敏感性检测具有更好的重复性。这种方法足以确诊过敏个体并且可监测过敏性疾病的自然进程或治疗后的变化。
- 在T细胞介导的IV型药物过敏中，通过斑点试验或流式细胞仪对“罪魁祸首”药物的鉴定只适用于极少数实验室。

一种强烈趋势是通过流式细胞仪对嗜碱性粒细胞活化测定进行标准化，包括EAACI-EuroBAT会议和EAACI工作组都在推动这一主题。推进和采用标准化将加强这种最新工具对过敏性疾病的诊断质量。

药物诱发的IV型反应可能是严重的，确定患者中的诱发过敏原很重要。这可以通过淋巴细胞转化试验进行，但也越来越多地通过酶联免疫斑点和流式细胞仪技术检测。这种分析只有专门的单位进行，用来处理这些严重困扰患者的难题。

重要文献

1. Knol EF, Mul FP, Jansen H, Calafat J, Roos D. Monitoring human basophil activation via CD63 monoclonal antibody 435. *J Allergy Clin Immunol* 1991;**88**:328-338.
2. Hausmann OV, Gentinetta T, Bridts CH, Ebo DG. The basophil activation test in immediate-type drug allergy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009;**29**:555-566.
3. Glaumann S, Nopp A, Johansson SGO, Borres MP, Nilsson C. Oral peanut challenge identifies an allergy but the peanut allergen threshold sensitivity is not reproducible. *PLoS One* 2013;**8**:e53465.
4. Hoffmann HJ, Frandsen PM, Christensen LH, Schiøtz PO, Dahl R.

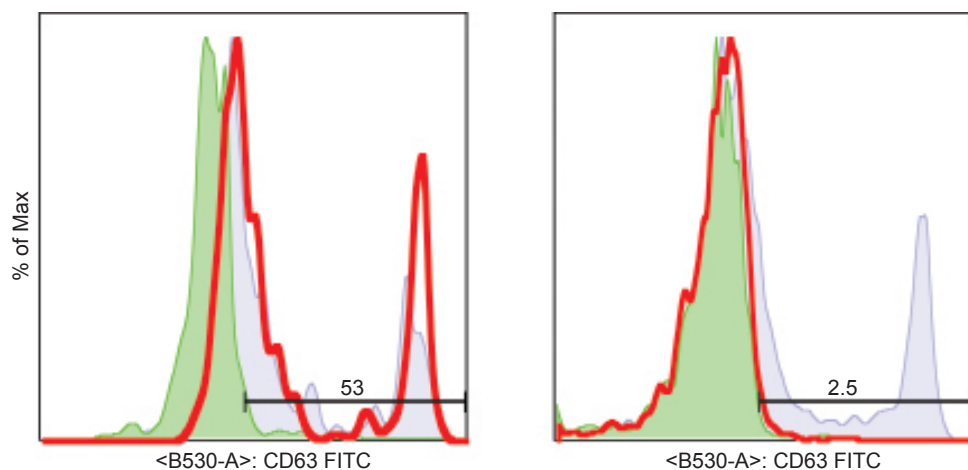


Figure 1 Basophil activation in clinical diagnosis of allergy to celery. Patient (left) with negative (green) and positive (blue) controls, and allergen response in red is reactive. A tolerant control person is shown on the right (unpublished).

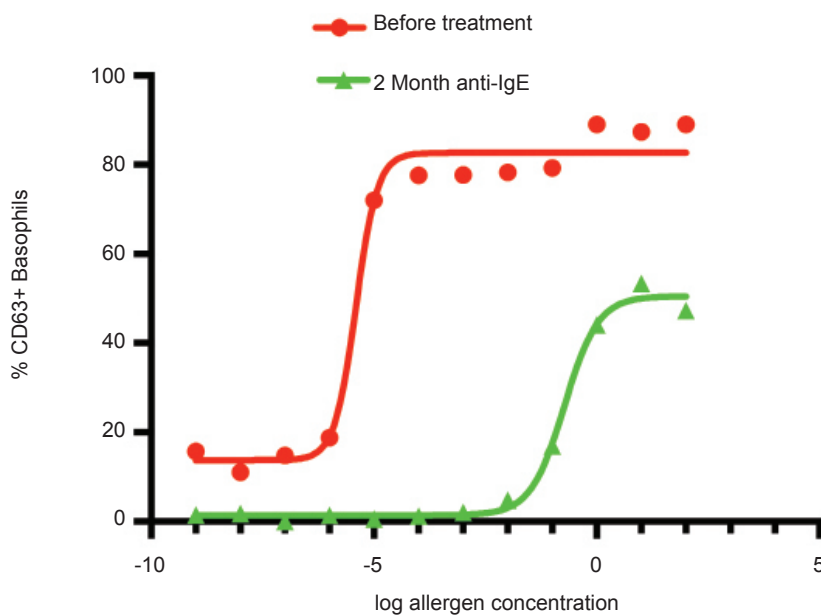


Figure 2 Anti-IgE treatment monitored with basophil sensitivity to allergen. Before treatment the patient was extremely sensitive (red) and after two months of treatment both sensitivity and reactivity had decreased (green). Rubak and Hoffmann, unpublished.

Cultured Human Mast Cells Are Heterogeneous for Expression of the High-Affinity IgE Receptor Fc ϵ RI. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;157:246–250.

- Porebski G, Gschwend-Zawodniak A, Pichler WJ. In vitro diagnosis of T cell-mediated drug allergy. *Clin Exp Allergy* 2011;41:461–470.

4

过敏性疾病诊断与治疗的生物标志物

Kenji Izuhara
Saga Medical School
Saga, Japan

生物标志物可用于诊断疾病，评估疾病的严重程度，或研究潜在的炎症类型，从而预测治疗的疗效。例如，测量特异性IgE或尿白三烯E4对特异性状态或阿司匹林敏感型哮喘的诊断来说是非常重要的。发现新的生物标志物，或找到与现有生物标志物的合适组合，是过敏反应研究的目标，旨在提高诊断和治疗。

“护理诊断”可以预测治疗的疗效。由于对过敏性疾病，尤其是哮喘的分子靶向药物的开发，“护理诊断”被广泛认可。这些分子药物主要是生物制剂，价格昂贵，通常只对特殊类型的患者才有疗效。现在认为哮喘不是一种单一的疾病，而是“综合征”。因此关键在于根据发病机制将哮喘归类为多种内源型，并用合适的生物标志物评估哪种内源型使用哪种分子靶向药物是有效的。

虽然吸入性糖皮质激素（ICS）对大多数哮喘患者都具有疗效，但5-10%患者仍存在耐药性和低反应性。任何可以指示这种对ICS耐药性的生物标志物都将是有益的。此外，生物标志物对类固醇减量后哮喘复发的预测也同样是有价值的。嗜酸性细胞气道炎症是类固醇反应性的相关因素之一。部分呼出一氧化氮（FeNO）被认为是嗜酸性气道炎症的替代生物标志物以及类固醇反应的生物标志物（图1）。虽然仍有争议，但积

要点

- 新的生物标志物，以及合适的生物标志物的组合对过敏反应诊断和治疗的提高至关重要。
- 将过敏性疾病分类为几种内源型，用适当的生物标志物来评价这些内源型分子靶标，这将有助于提高药效。
- 部分呼出的一氧化氮被认为是哮喘患者嗜酸性气道炎症和类固醇反应的替代生物标志物。
- 骨膜素已成为哮喘II型炎症反应和组织重塑的替代性生物标志物。

累的证据表明，FeNO对使用ICS后的控制水平评估，ICS减量后的复发预测以及对肺功能的评估都是很有用的。

骨膜素是IL-4和/或IL-13的下游分子，已成为支气管哮喘中II型炎症和组织重塑的替代标志物。血清骨膜素已被证明可以预测抗IL-13抗体（lebrikizumab）和抗IgE抗体（omalizumab）的功效，因此为过敏性疾病的护理诊断提供了原型生物标志物。此外，高浓度的血清骨膜素与对ICS的低反应性相关联，特别是在迟发型嗜酸性哮喘（图3）。除了骨膜素，痰嗜酸性粒细胞可用于评估抗IL-5抗体（mepolizumab）的功效。

遗传生物标志物，如皮肤屏障功能障碍中聚丝蛋白基因或对类固

醇治疗反应性中的糖皮质激素诱导的转录1基因，代表了另一种过敏性疾病探索途径。

重要文献

1. Vijverberg SJ, Koenderman L, Koster ES, van der Ent CK, Raaijmakers JA, Maitland-van der Zee AH. Biomarkers of therapy responsiveness in asthma: pitfalls and promises. *Clin Exp Allergy* 2011; 41:615-629.
2. Szeftler SJ, Wenzel S, Brown R, Erzurum SC, Fahy JV, Hamilton RG, et al. Asthma outcomes: biomarkers. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129:S9-23.
3. Lötvall J, Akdis CA, Bacharier LB,

FeNO	<25 ppb	25-50 ppb	50< ppb
Symptoms (+)	Consider alternative diagnosis	Uncontrolled	Uncontrolled
Symptoms (-)	Well controlled Consider taper or withdrawal	Well controlled	Risk of relapse upon ICS reduction

Figure 1 A treatment guideline for adult asthma patients based on existing symptoms and FeNO levels (Modified from Ref. 4)

Serum periostin	High	Low
Anti-IL-13 antibody (lebrikizumab)	Responsive	No responsive
Anti-IgE antibody (omalizumab)	Responsive	No responsive

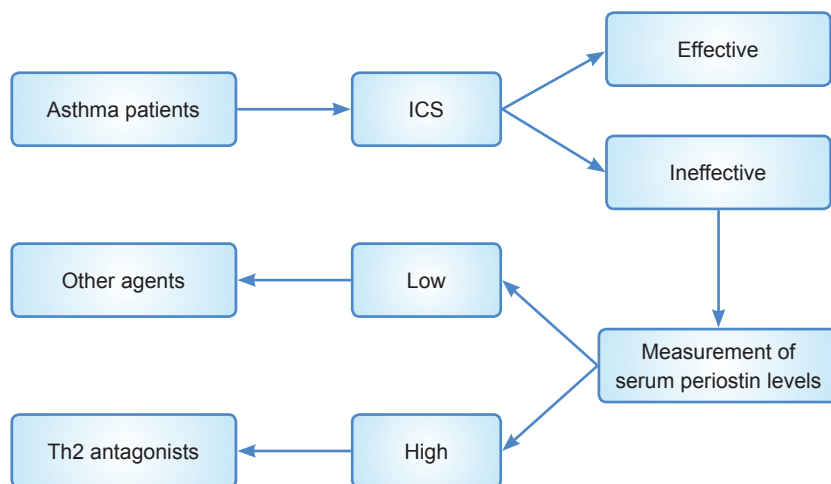


Figure 2 Serum periostin as a biomarker to select Th2 antagonists for asthma patients Upper panel: Responsiveness in asthma patients to Th2 antagonists depending on serum periostin is depicted. Patients showing high serum periostin are responsive to anti-IL-13 antibody (lebrikizumab) and anti-IgE antibody (omalizumab), whereas those showing low serum periostin are unresponsive to these agents. (Summarized from Corren J, Lemanske RF, Hanaia NA, Korenblat PE, Parsey MV, Arron JR, Harris JM. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med* 2011;365:12, 1088-1098, Hanaia NA, Wenzel S, Rosen K, Hsieh HJ, Mosesova S, Choy D F. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:804-811) Lower panel: An algorithm of treatment of asthma patients is shown. The first choice for asthma patients is ICS. If the patients are resistant to ICS, measurement of serum periostin is recommended. If serum periostin is high, Th2 antagonists are recommended; if low, other agents are recommended.

Bjermer L, Casale TB, Custovic A et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:355-360.

4. Barnes PJ, Dweik RA, Gelb AF, Gibson PG, George SC, Grasemann H et al. Exhaled nitric oxide in pulmo-

nary diseases: a comprehensive review. *Chest* 2010;138:682-692.

5. Izuhara K, Arima K, Ohta S, Suzuki S, Inamitsu M, Yamamoto K. Periostin in allergic inflammation. *Allergol Int* 2014 Mar 25. [Epub ahead of print]

6. Corren J, Lemanske RF, Hanaia

NA, Korenblat PE, Parsey MV, Arron JR et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med* 2011;365:1088-1098.

7. Hanaia NA, Wenzel S, Rosen K, Hsieh HJ, Mosesova S, Choy D F. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA

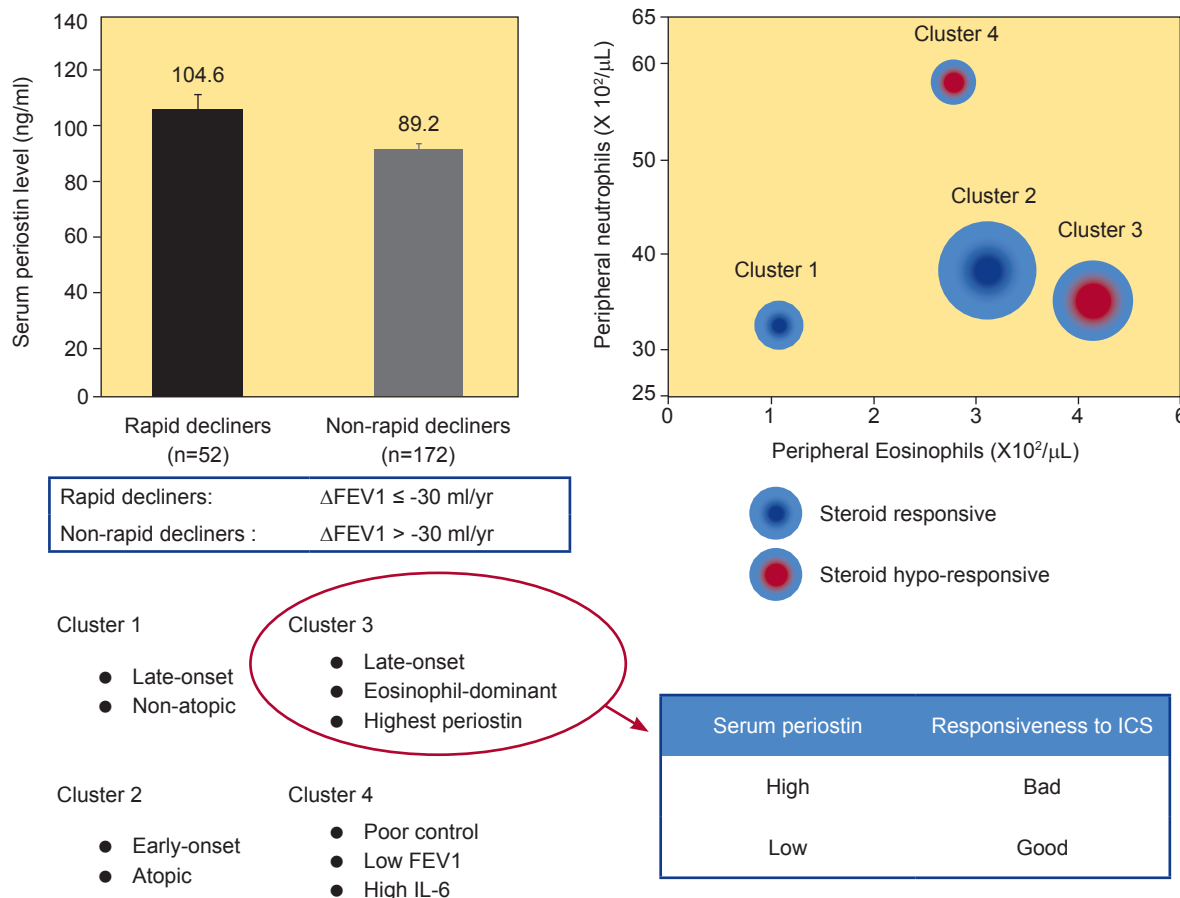


Figure 3 Serum periostin as a biomarker to predict responsiveness to ICS in asthma patients. Upper left panel: Serum periostin levels in rapid and non-rapid FEV1 decliners are depicted (8). Upper right panel: Clustering of asthma patients based on peripheral neutrophils and eosinophils is depicted. Lower left panel: Characteristics of each subtype are shown. Lower right panel: Correlation between serum periostin and responsiveness to ICS in cluster 3 is depicted. (Reprinted from *J Allergy Clin Immunol*, 133/5, Nagasaki T, Matsumoto H, Kanemitsu Y et al. Integrating longitudinal information on pulmonary function and inflammation using asthma phenotypes, 1474-1477, Copyright 2014, with permission from Elsevier.)

study. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;**187**:804-811.

8. Kanemitsu Y, Matsumoto H, Izuhara K, Tohda Y, Kita H, Horiguchi T, et al. Increased periostin associates with greater airflow limitation in patients receiving inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 2013;**132**:305-312.

9. Nagasaki T, Matsumoto H, Kanemitsu Y, Izuhara K, Tohda Y, Kita H et al. Integrating longitudinal on pulmonary function and inflammation using asthma phenotypes. *J Allergy Clin Immunol* 2014;**133**:1474-1477.e2.

10. Agache I, Akdis C, Jutel M, Vir-

chow JC. Untangling asthma phenotypes and endotypes. *Allergy* 2012;**67**:835-846.

11. Akdis CA, Bachert C, Cingi C, Dykewicz MS, Hellings PW, Nacclerio RM et al. Endotypes and phenotypes of chronic rhinosinusitis: A PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2013;**131**:1479-1490.

Section D



主要过敏性疾病

- * 过敏性鼻炎
- * 慢性鼻-鼻窦炎及鼻息肉
- * 眼部过敏性疾病
- * 儿童哮喘
- * 成人哮喘
- * 全身性过敏反应
- * 药物过敏
- * 食物过敏
- * 特应性皮炎
- * 荨麻疹
- * 荨麻疹EAACI - GA²LEN - EDF - WAO 指南
- * 血管性水肿
- * 过敏性接触性皮炎
- * 乳胶过敏
- * 昆虫叮咬过敏
- * 职业性过敏

1

过敏性鼻炎

Peter W. Hellings
University Hospitals Leuven
Leuven, Belgium

过敏性鼻炎（AR）是影响人类健康的大问题，全球约有10-20%的人受其影响，是目前最为流行的慢性非传染性疾病。由AR造成的直接与间接的经济损失不容忽视。

AR的诊断基于患者至少两项鼻部症状病史，及对应的前鼻镜检查 and 皮肤点刺或血液检测特异性IgE阳性。在AR患者中，CD4+T细胞通过分泌的细胞因子如IL-4、IL-5、IL-10和IL-13（图1）在启动和调控过敏的免疫反应中起到重要作用。IL-4在调控过敏原的致敏过程中是一个重要的细胞因子，它能诱导B细胞产生IgE。过敏原与肥大细胞表面特异性的IgE结合的反应导致一个快速过敏反应，进而产生一些早期炎症介质如组胺，他们引起鼻部的早期过敏症状，如喷嚏、流涕、鼻痒。组胺和肿瘤坏死因子 α （TNF- α ），还有新生成的脂类介质如白三烯C4和前列腺素D2，导致炎症细胞如嗜酸性粒细胞、CD4+细胞和嗜碱性粒细胞的募集，他们引起后期的过敏反应，鼻塞是主要症状。过敏原特异性IgE和嗜酸性的鼻部炎症是AR的特征，也用于区别其他鼻炎如传染性鼻炎、激素性鼻炎、药物性鼻炎、老年人鼻炎和非过敏性的职业性鼻炎。目前，调节T-淋巴细胞初认为在免疫应答上起重要作用。天然形成的CD4+CD25+调节性T细胞和/或产生IL-10的Tr-1细胞抑制Th2细胞

要点

- 过敏性鼻炎是由IgE介导的鼻黏膜炎症反应
- 过敏原特异性 IgE 和嗜酸性粒细胞炎症反应是过敏性鼻炎的主要特征
- 过敏反应能延伸到鼻腔以外, 结膜炎与哮喘通常与过敏性鼻炎有关
- 治疗过敏性鼻炎的目的在于抑制过敏的免疫反应或诱导免疫耐受

在健康人群中对过敏原的应答，但在过敏性体质人群中这种抑制会被减弱。Th2介导的过敏反应体质患者能进行成功的免疫治疗与诱导Tr-1细胞相关，这种细胞可以产生IL-10和TGF- β 。其他形式的药物治疗的目的是抑制过敏性的级联炎症反应。大多数的AR通过指南进行治疗都能够得到很好的控制。控制欠佳可以考虑几种情况（见图2）。

过敏免疫反应有鼻部的也有全身性的反应。几十年来，我们已经认识到全身性的过敏反应患者体内的IgE、IL-5和嗜酸性粒细胞会有所增加。另外鼻部症状患者吸入气传性过敏原也可能引起过敏性结膜症状，如眼痒、流泪、结膜充血、球结膜水肿和眶周水肿。AR也可能引起邻近部位病变，如副鼻窦腔、中耳、鼻咽和

喉。临床研究结果显示，吸入性过敏原过敏的诊断疏忽可能导致不理想的治疗效果，如鼻窦炎、咽鼓管功能障碍和中耳炎问题，咽喉不适和发音困难。由于AR与过敏性哮喘（AA）同为呼吸道过敏的一部分，目前发现两者在流行病学上存在联系，诊断时需给上、下呼吸道作为一个整体进行考虑，能得出AR和AA最佳的治疗方案。鼻支气管相互作用的免疫学机制包含全身血液循环和鼻支气管神经网络。

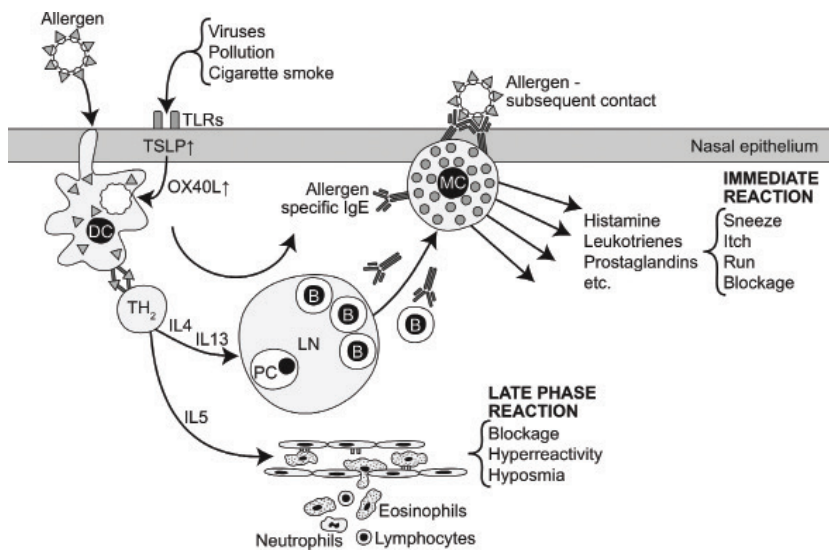


Figure 1 Mechanisms of immediate and late phase reaction in allergic rhinitis. (Reprinted from *The Lancet*, 378, Greiner AN, Hellings PW, Rotiroti G, Scadding GK, Allergic rhinitis, 752-756, Copyright 2011, with permission from Elsevier.)

DISEASE-RELATED FACTORS ('SCUAD')

Exogenous/endogenous/genetic factors
Global airway disease

DIAGNOSIS-RELATED FACTORS

Incorrect diagnosis
Concomitant local/systemic disease



PATIENT-RELATED FACTORS

Inadequate intake of medication
Poor adherence

TREATMENT-RELATED FACTORS

Inadequate treatment
Lack of symptom-oriented treatment

Figure 2 Considerations to be made in case of uncontrolled AR. (Reproduced with permission from Hellings PW, Fokkens WJ, Akdis C et al. Uncontrolled allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: where do we stand today? *Allergy* 2013;68:1-7, with permission from Willey Blackwell.)

重要文献

1. Bousquet J, Schünemann HJ, Samolinski B, Demoly P, Baena-Cagnani CE, Bachert C et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): achievements in 10 years and future needs. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1049-1062.
2. Greiner AN, Hellings PW, Rotiroti G, Scadding GK. Allergic rhinitis. *Lancet* 2011;378:2112-2122.
3. Meltzer EO, Bukstein DA. The economic impact of allergic rhinitis and current guidelines for treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;106:S12-16.
4. Hellings PW, Fokkens WJ, Akdis C, Bachert C, Cingi C, Dietz de Loos D et al. Uncontrolled allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: where do we stand today? *Allergy* 2013;68:1-7.
5. Burks AW1, Calderon MA, Casale T, Cox L, Demoly P, Jutel M et al. Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1288-1296.

2

慢性鼻-鼻窦炎与鼻息肉

Cemal CingiEskisehir Osmangazi
University, Eskisehir, Turkey**Philippe Gevaert**Ghent University Hospital
Ghent, Belgium**Nuray Bayar Muluk**Kırıkkale University
Kırıkkale, Turkey

慢性鼻-鼻窦炎与鼻息肉

慢性鼻-鼻窦炎(CRS)是最常见的慢性病之一,严重影响患者的生活质量。CRS分为两种:CRS合并鼻息肉(CRSwNP)和CRS不合并NP(CRSsNP)。CRS的定义是鼻部和副鼻窦的炎症反应持续 ≥ 12 周,且症状没有完全消失。在CRSwNP中,鼻息肉伴随CRS的炎症反应。息肉可分为嗜酸性的和非嗜酸性的(NE)。非嗜酸性的鼻肉表现为腺状肥大和致密的胶原沉积。

最近的数据表明,在欧洲和美国CRS影响约5%-15%的人群。医生确诊的CRS的患病率是2%-4%。

NP在男性、老年人(5%,60岁及以上)和哮喘患者中更多见。在美国,NP患病率为4.2%,哮喘患者患病率更高(6.7%)。CRS的患病率在吸烟人群中更高。

CRS合并或不合并NP的机制涉及到Th2-型和Th1/Th17型的炎症反应,B细胞活化和产生高水平的IgE,超抗原和生物膜的形成(表2和图1),几种疾病分型被提出(图2)。

CRSwNP的成本

CRSwNP严重影响患者生活质量。相关的疾病导致的间接成本,如误工、伤残索赔和缺勤。间接成本占鼻窦炎总成本的40%。由于鼻窦炎导致的误工是1250万天,活动受限是5870万天。

要点

- 在欧洲和美国大约5-15%的人群受慢性鼻窦炎(CRS)的影响,在吸烟人群中这个比例有所增加
- 在美国,鼻息肉的发病率为4.2%,在哮喘患者人群中发病率更高(6.7%)
- 在欧洲,由于鼻窦炎导致的误工是1250万天,影响活动是5870万天
- 在美国CRS的医疗花费每年约86亿美元

在美国CRS的医疗花费每年约86亿美元。治疗一个CRS患者的总成本是每年2609美元。在欧洲的大学附属医院治疗一个严重的慢性鼻窦炎患者的成本是1861美元/年。内镜鼻窦手术(ESS)十分昂贵,但术后2年内的治疗成本有所下降。ESS手术和45天缓解期成本为7726美元。

CRSwNP推荐治疗方案如图3所示。

重要文献

1. Chaaban MR, Walsh EM, Woodworth BA. Epidemiology and differential diagnosis of nasal polyps. *Am J Rhinol Allergy* 2013;27:473-478.
2. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl* 2012;1-298.
3. Cohen M, Kofonow J, Nayak JV, Palmer JN, Chiu AG, Leid JG et al. Biofilms in chronic rhinosinusitis: a review. *Am J Rhinol Allergy* 2009;23:255-260.
4. Akdis CA, Bachert C, Cingi C, Dykewicz MS, Hellings PW, Naclerio RM et al. Endotypes and phenotypes of chronic rhinosinusitis: a PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1479-1490.
5. Bhattacharyya N. Incremental health care utilization and expenditures for chronic rhinosinusitis in the United States. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2011;120:423-427.

表 1

与CRSwNP相关的疾病	
纤毛受损	囊性肺纤维化的患者中大约有40%会出现NPs
过敏	NPs的患病率在10%-64%之间波动
哮喘	据报道, 26%的患者伴有CRSwNP
阿司匹林过敏	36%-96%的患者伴有CRSwNP
生物膜与金黄色葡萄球菌	与严重的NPs相关

表 2

慢性鼻-鼻窦炎涉及到的机制	
与西方CRSwNP最紧密联系的可能是嗜酸性粒细胞水平和Th2细胞因子的偏移	
亚洲人嗜酸性粒细胞性息肉比例少于西方人, 只显示出Th1/17细胞因子的偏移	
CRSwNP会表现出水肿, TGF- β 水平和T调节性细胞活性低.	
T淋巴细胞、活性T淋巴细胞、CD4+/CD8+T细胞和嗜酸性粒细胞增加	
升高的组织B细胞、浆细胞和抗体(局部高水平IgE)与CRSwNP紧密相联系	
有50%的CRSwNP患者显示出组织中B和T细胞的应答, 这与接触局部葡萄球菌抗原相一致	
生物膜或/和胞内细菌能增加对标准治疗的耐药性	
14%的CRSwNP与真菌过敏性鼻窦炎相联系	
在CRSwNP患者中免疫调节分子—维生素D3的水平比较低, 这为替代疗法提供了一个潜在的角色	

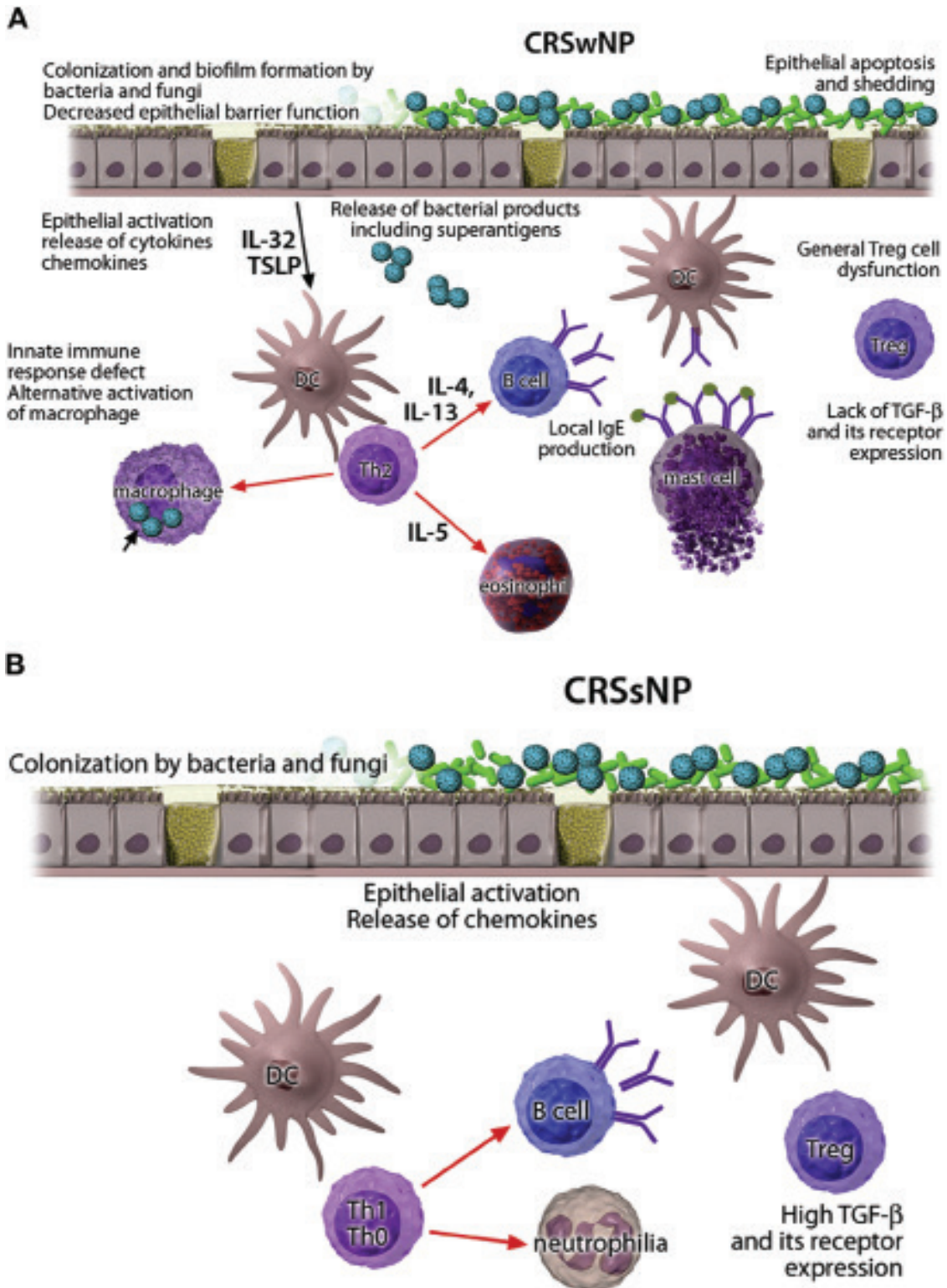


Figure 1 Mechanisms behind chronic rhinosinusitis. (Reprinted from *J Allergy Clin Immunol*, 131/6, Akdis CA, Bachert C, Cingi C, et al. Endotypes and phenotypes of chronic rhinosinusitis: a PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology, 1479-1490, Copyright 2013, with permission from Elsevier.)

Figure 2 Proposed disease phenotypes and endotypes in CRS. (Reprinted from *J Allergy Clin Immunol*, 131/6, Nagasaki T, Akdis CA, Bachert C, Cingi C et al. Endotypes and phenotypes of chronic rhinosinusitis, 1479-1490, Copyright 2013, with permission from Elsevier.)

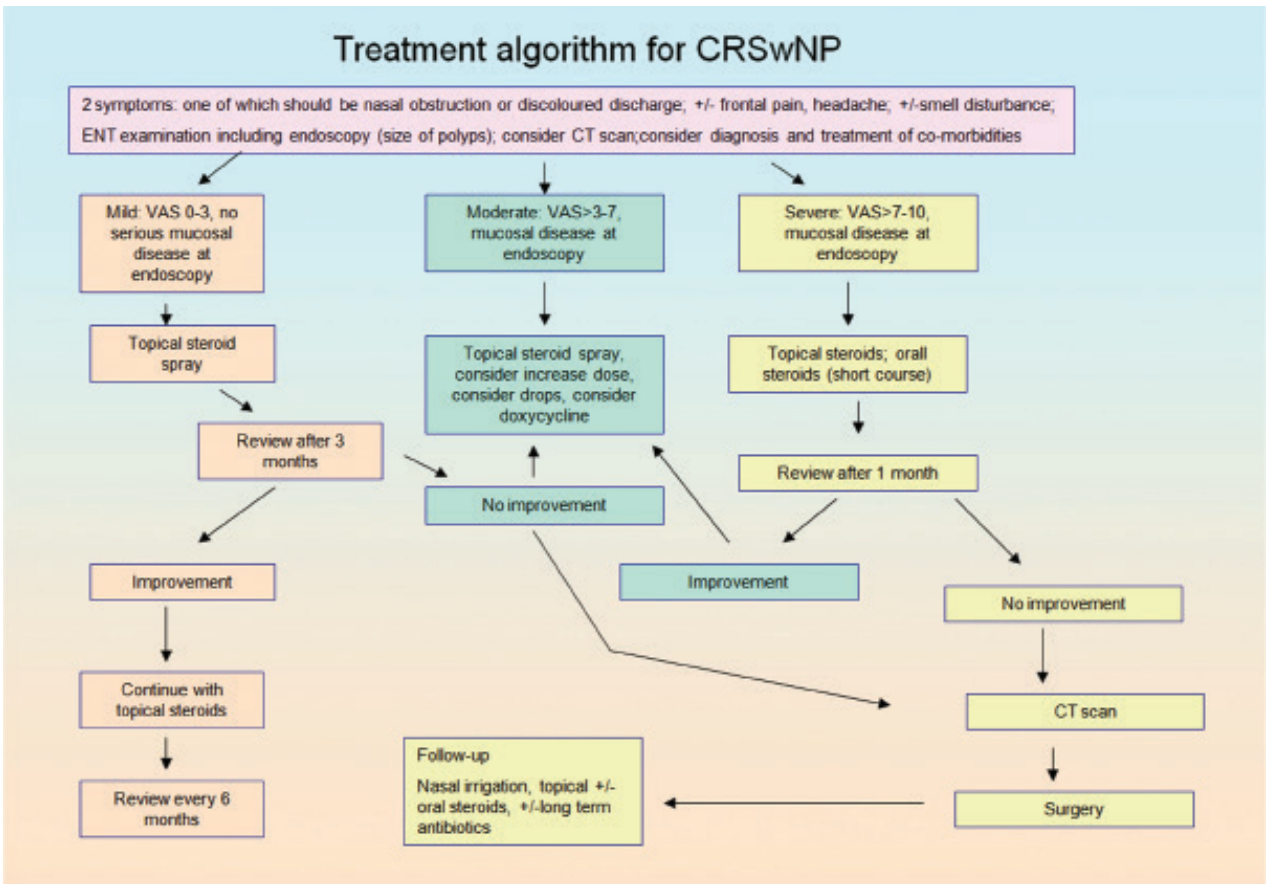
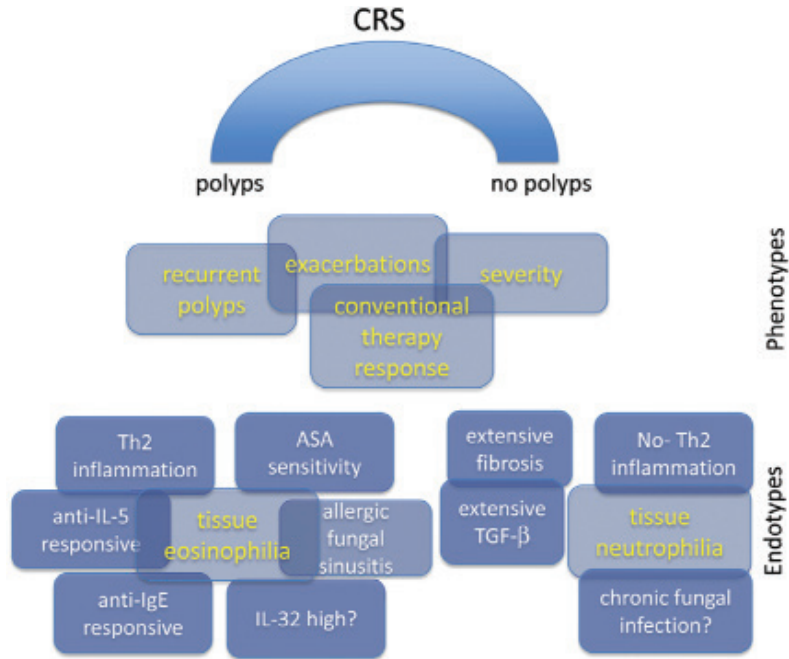


Figure 3 Treatment evidence and recommendations for CRSwNP. (Adapted from Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl*. 2011; 1-298.)

3

眼部过敏性疾病

Constance H. Katelaris

University of Western Sydney and Campbelltown Hospital
Sydney, Australia

过敏性结膜炎 (AC) 是指结膜炎及表现形式多样的一组功能紊乱。它是最常见的眼部过敏性疾病, 影响大约25%的人群, 全科医生、过敏反应专科医生和眼科医生都需要参与其治疗。AC的临床症状包括眼痒、流泪、泛红、水肿以及眼睑水肿(图1)。眼痒被认为是一个标志, 但也可在干眼症患者中出现。与PAC患者相比, 这些症状在SAC患者中更为明显。

季节性和常年性AC (SAC and PAC) 是最常见的形式, 常伴随鼻过敏。他们大多是由常见气源性过敏原导致的I型过敏反应。季节性AC占全部眼部过敏病例的80%, 通常比PAC更引人关注。季节性过敏性鼻炎代表性的诱导物为树、草和杂草的花粉。PAC与SAC类似, 但是全年会受到如屋尘螨、动物皮屑和霉菌等气源性过敏原的影响。通常, SAC和PAC可以根据暴露的过敏原有自限性。

与其他形式的眼部过敏相比, 春季角膜结膜炎 (VKC) 和特应性角结膜炎 (AKC) 可能产生视觉障碍, 他们有一个复杂的免疫病理生理学机制。VKC并不常见, 通常发生在儿童和青少年中, 男性患者比女性患者为2:1。其严重程度随季节变化, 但这种情况并不是由气源性过敏原的暴露直接引起, 炎热、干燥的气候条件下可能产生更严重的后果。它通常潜伏期为2-10年, 然后最终迅速发展。奇

要点

- 过敏性结膜炎 (AC) 是最常见的过敏性疾病影响大约25%的人口; 它最常伴随过敏性鼻炎发生; 季节性和常年性AC虽然没有生命危险, 但是严重影响患者的生活质量。
- 眼睛干涩通常和AC共存, 都需要优化治疗方案
- AC使用鼻用糖皮质激素以及特定的眼局部治疗效果明显。
- 复杂的疾病, 如过敏性角结膜炎和春季角结膜炎是目前的威胁, 可能需要使用局部糖皮质激素和眼科医生共同管理
- AC在局部糖皮质激素治疗无效的情况下; 有效、耐受良好的局部肥大细胞稳定剂可以大大改善眼部过敏; 新的免疫抑制剂可能对目前AC面临的新挑战很有益

痒、畏光和黏性分泌物是常见的临床症状, 体格检查显示上睑肿胀, 眼睑外翻时上眼睑充满“鹅卵石样”乳头。其他症状包括特兰塔斯氏点(由嗜酸性粒细胞和细胞碎片组成, 可看到有周围的异色边缘), 重症患者可能出现角膜的参与引起溃疡。AKC是慢性、双侧、严重的结膜炎, 与特应性皮炎有关。大约25%的成人皮肤特应性皮炎患者可发展为AKC, 在伴随前眼部炎症和眼睑湿疹前出现皮肤先兆。临床症状可能减轻; 结膜瘢痕, 眼睑边缘变形; 慢性结膜炎症和泪膜损伤可能导致溃疡、瘢痕和失明。所有AKC患者, 约5%左

右的患者有患白内障和其他并发症的危险, 如圆锥形角膜、视网膜脱落和似疱疹的眼部感染。巨乳头性结膜炎如今不常见, 它是由于长期接触异物, 如长时间配戴隐形眼镜而引起的一种过敏性结膜炎, 但随着日抛眼镜出现, 这种情况越来越少, 它也可能产生在义眼和眼部手术缝合线。干眼综合征由于眼泪的减少破坏泪膜的稳定性。通常与AC共存, 所以容易与过敏相混淆, 口服抗组胺能使其更为严重。这些患者在去除过敏原和缓解症状方面定期使用润滑剂是一个很有用的辅助治疗方法。

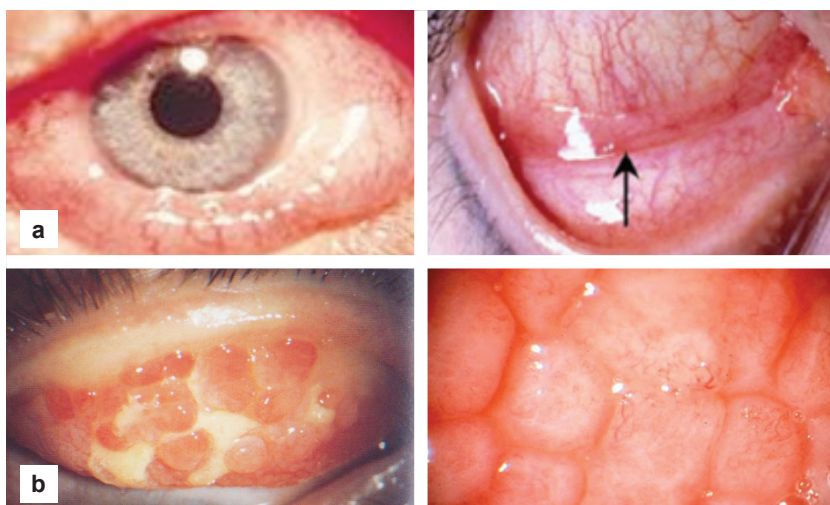


Figure 1 a - tearing, redness, chemosis and lid oedema in allergic conjunctivitis; b - cobblestoning of the superior palpebral conjunctiva in atopic and vernal keratoconjunctivitis.

所有形式的AC的治疗策略是首先识别过敏原，并加以去除或最小化，然后尝试使用非药物治疗如眼睛冲洗，滴润滑液和药物治疗。治疗过敏性鼻炎的鼻部可以显著缓解眼部症状，对一些特定眼部过敏的治疗也有效。一般来说，局部抗组胺药比口服更有效，但如果经常服用能加重干眼症状。一些肥大细胞稳定剂可有效缓解那些频繁发生和十分痛苦的过敏症状；这些必须在预期出现过敏季节开始前1-2周使用才能达到最好的效果，他们通常与局部抗组胺药联合使用。药物的多重作用（肥大细胞稳定和抗组胺）已经成为治疗患者顽固症状的主流疗法。

局部用糖皮质激素在VKC和AKC的治疗中起重要作用，但他们必须在眼科医生的指导下使用。局部用环孢霉素（Restasis）在治疗那些由T细胞驱动的慢性炎症如VKC和AKC方面可能是有效的。

眼部过敏通常由全科医生来诊治，但每个患者都没有一个有效的标准疗法，或有的比较复杂，有的可能会影响视力，有的需要使用局部皮质激素进行特殊治疗。

重要文献

1. Bremond-Gignac D. The clinical spectrum of ocular allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2002;**2**:321-324.
2. Katelaris CH. Ocular allergy: implications for the clinical immunologist. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;**90**:23-27.
3. Granet D. Allergic rhinoconjunctivitis and differential diagnosis of the red eye. *Allergy Asthma Proc* 2008;**29**:565-574.
4. Pucci N, Novembre E, Cianferoni A, Lombardi E, Bernardini R, Caputo R et al. Efficacy and safety of cyclosporine eyedrops in vernal keratoconjunctivitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;**89**:298-303.
5. Jun J, Bielory L, Raizman MB. Vernal conjunctivitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008;**28**:59-82.

4

儿童哮喘

Stanley J. Szeffler
University of Colorado
Aurora, USA

什么是哮喘？

目前更新的全球哮喘防治倡议中，哮喘被描述为一种异质性疾病，通常表现为气道炎症，它是通过呼吸道出现的症状，如喘息、气促、胸闷和咳嗽，与肺内广泛存在但变异较大的气流阻塞有关。它是一种慢性呼吸道疾病，能影响到1%-18%的人群，不同国家间差异很大(图1)。症状随时间变化，引发的因素有锻炼、接触过敏原、天气或病毒性呼吸道感染等。症状和气流受限可能自行缓解或通过药物，有时可能会持续数周或数月。哮喘患者有时出现急性发作可能危及生命，给患者带来巨大的负担。

虽然没有确诊性检查，但哮喘作为呼吸道疾病可能出现在儿童早期。随着这些疾病发生频率的增加以及出现疾病之前会有呼吸困难等症状和过敏的发展，这些都使诊断变的相对简单。通过短效支气管扩张剂治疗症状能被迅速缓解。症状的增加往往预示着长期控制治疗的开始，尤其是吸入糖皮质激素。

在过去的20年里，关注的重点放在认识儿童哮喘带来的负担，并进一步认识哮喘和进行早期干预。但标准化的治疗效果结果评价不明，尤其是儿童。全球哮喘防治会议总结了哮喘治疗现状。

要点

- 在过去的20年里，关注的重点放在认识儿童哮喘带来的负担，并进一步认识哮喘和进行早期干预。
- 标准化的治疗效果结果评价不明，尤其是儿童
- 孩子太小限制了获得药物的疗效和安全性方面信息，随着孩子年龄的增长，治疗方案反映的是在年龄较大的儿童和成年人中使用情况。
- 当前儿童哮喘的研究是针对如何来防止哮喘急性加重和改变哮喘的自然进程

我们将何去何从？

临床医生对现有用来诊断和监测哮喘的工具不满意。随着时间的推移当前的治疗段已经开始强调长期控制症状(图2)。幼小患儿限制了获得药物的疗效和安全性方面信息，随着患儿年龄的增长，治疗方案反映的是在年龄较大的儿童和成年人中使用情况。

当前儿童哮喘的研究是针对如何来防止哮喘急性加重和改变哮喘的自然进程。正在努力了解哮喘急性发作的诱因和疾病的进程。认识哮喘发展前景是光明的，然后更有效地早期干预，可以进一步减少哮喘的发病率和死亡率。

重要文献

1. Global Initiative for Asthma, Global Strategy for Asthma Management and Prevention, www.ginaasthma.org, updated May 2014.
2. Lai CKW, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S; International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase Three Study Group. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2009;**64**:476-483.
3. Szeffler SJ, Chmiel JF, Fitzpatrick AM, Giacoia G, Green TP, Jackson DJ et al. Asthma across the ages: Knowledge gaps in child-

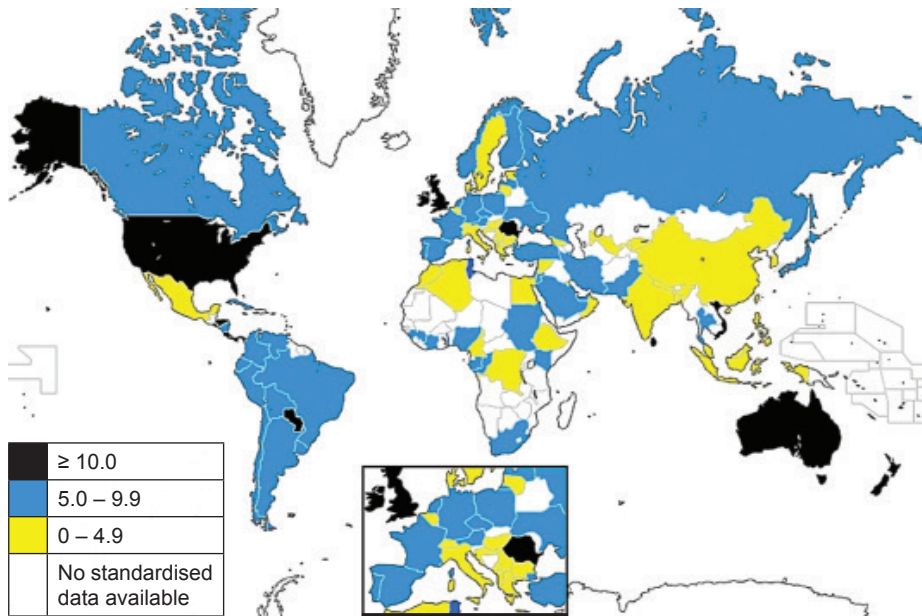


Figure 1 Data are "provided" by Dr. Richard Beasley and based on ISAAC Phase III (Lai CKW et al. *Thorax* 2009; 64: 476-83). Where no data are available from ISAAC Phase III, prevalence figures have been taken from the Global Burden of Asthma Report (Masoli M et al. *Allergy* 2004; 59: 469-78). The prevalence of current asthma in the 13-14 year age group is estimated at 50% of the prevalence of self-reporting wheezing in the previous 12 months. (From the *Global Strategy for Asthma Management and Prevention (Online Appendix)*, revised 2014, © Global Initiative for Asthma (GINA) all rights reserved. Available from <http://www.ginasthma.org>.)

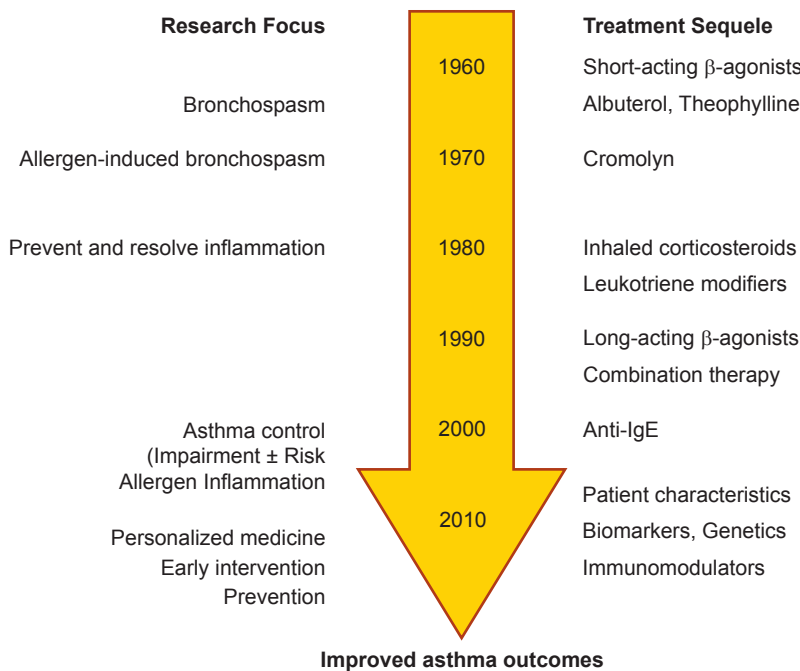


Figure 2 Advances in asthma treatment based on an effort to improve asthma outcomes.

hood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:3-13.

- Busse, WW, Morgan WJ, Taggart V, Togias A. Asthma Outcomes Workshop: Overview. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:S1-8.

5

成人哮喘

Leif Bjermer
Lund University
Lund, Sweden

引言

哮喘是一个全球性问题，影响全世界约3亿人，它影响的大多为正在工作的人们，因而造成巨大的社会经济负担。在过去的50年围绕哮喘的一些共同观点发生了巨大变化，从最初被视为主支气管功能障碍，到现在疾病的炎症部分和最近的系统性炎症反应部分日益得到认可。哮喘的新观点首先是系统性炎症性疾病，由此产生新的管理和治疗策略与过敏反应与临床免疫学密切相关。

从缓解支气管痉挛到控制气道炎症

在过去的十年，在认识成人哮喘机制上经历了几次思维变革。在20世纪六七十年代关注重点在平滑肌和全身系统，吸入支气管扩张剂作为哮喘在急性发作维持治疗，从70年代末，认识上发生转变，从支气管扩张到主要吸入糖皮质激素的抗炎治疗。哮喘被认为是中心气道嗜酸性障碍，认为适当的吸入激素（ICS）抗炎治疗，可以实现哮喘控制，甚至在某些情况下可能治愈。但很快发现，ICS治疗只能部分控制，一旦ICS治疗停止就快速复发。尽管糖皮质激素治疗的哮喘炎症广泛，还有其他激素难治性长期诱导导致组织变化，即气道重塑，导致持续的气道高反应和加速肺功能下降。慢性哮喘炎症和组织重塑，构成了未来哮喘管理的一个主要挑战。

要点

- 哮喘涉及到整个呼吸道，从上呼吸道到周边小气道。
- 激素难治性气道炎症和重塑在成人哮喘中普遍存在。
- 通过标准吸入激素治疗造成的哮喘控制效果不佳，是由于小气道炎症或共患病不易控制
- 未来哮喘的治疗目标应该是解决疾病的系统器官，不仅仅是控制，而应该改变疾病的进程

哮喘中小气道的重要性

这是一个不可否认的事实，大部分接受ICS的患者并不可完全实现临床控制，即使依从性不好得到纠正。一个可能的解释是ICS不能涵盖所有的哮喘炎症（不同的炎症表现形式）。同时还表明这样的患者正在增加，他们的外围小气道具有激素类抗性。这些小气道通常被称为“无声区”，提供了不到10%的气道阻力但提供超过90%的总容积，这也许可以解释为什么肺功能测量中PEF或FEV不能充分表明哮喘的一些结果，如症状、急性发作及生活质量。在临床实践中，小气道并没有那么沉默。疾病的重要特征如夜间或运动激发，哮喘发作的风险都与不受控制的小气道炎症有关。

从肺部疾病到系统性炎症性疾病

传统观点认为哮喘以器官为中心，是一个纯粹的肺部疾病。然而在现实生活中，大多数哮喘患者都会受到一个或多个共患病困扰。超过80%的哮喘患者伴随有鼻炎或鼻窦炎，疾病越严重这种关联性越强。因此，更为严重的不受控制的疾病，伴随的鼻炎和鼻窦炎几乎一直存在。可惜这种显而易见的事实，被开发哮喘药物制药公司忽略了，包括最常见的哮喘表型，即哮喘-鼻炎患者的哮喘临床试验。

不仅是上呼吸道对哮喘控制有很大影响，众所周知，食物过敏原致敏哮喘的风险也有所增加。最近的数据也表明皮肤屏障功能障碍、皮炎和呼吸道的炎症反应



Figure 1 The new view of asthma as a systemic inflammatory disorder with a close link between the upper and the lower airways. The majority of patients with asthma have concomitant rhinosinusitis. Many patients with rhinitis/rhinosinusitis have airway hyperresponsiveness, while development of clinical asthma is associated with an extended involvement of the peripheral “small airways”. The respiratory system is also under the influence by co-morbid conditions related to the gastrointestinal tract (food sensitization, bowel inflammation), the Skin (eczema, barrier dysfunction) as well as the nervous system (neuroimmunologic network, cognitive dysfunction).

之间紧密相关。因此，不仅肺部，而且过敏性致敏中降低皮肤屏障可能是气传性过敏原一个重要入口。

第三个重要环节与系统性炎症和哮喘是神经免疫网络(图1)。焦虑和抑郁在哮喘和过敏症患者中更普遍。此外，神经内分泌反应生物应力能影响体细胞功能包括气道，可能会在不久的将来，它会是一个非常重要的研究领域。

重要文献

1. Bjermer L. Time for a paradigm shift in asthma treatment: from relieving bronchospasm to controlling systemic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2007;**120**:1269-1275.
2. Bjermer L. The role of small airway disease in asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2014;**20**:23-30.
3. Kline JN, Rose RM. Central nervous system influences in asthma. *Adv Exp Med Biol* 2014;**795**:309-319.
4. Leung DY. New insights into atopic dermatitis: role of skin barrier and immune dysregulation. *Allergol Int* 2013;**62**:151-161.
5. Manuyakorn W, Howarth PH, Holgate ST. Airway remodelling in asthma and novel therapy. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2013;**31**:3-10.
6. Waalkens HJ, Van Essen-Zandvliet EE, Hughes MD, Gerritsen J, Duiverman EJ, Knol K et al. Cessation of long-term treatment with inhaled corticosteroid (budesonide) in children with asthma results in deterioration. The Dutch CNSLD Study Group. *Am Rev Respir Dis* 1993;**148**:1252-1257.
7. Pawankar R, Bunnag C, Chen Y, Fukuda T, Kim YY, Le LT et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma update (ARIA 2008)-western and Asian-Pacific perspective. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2009;**27**:237-243.



Global Atlas of Asthma

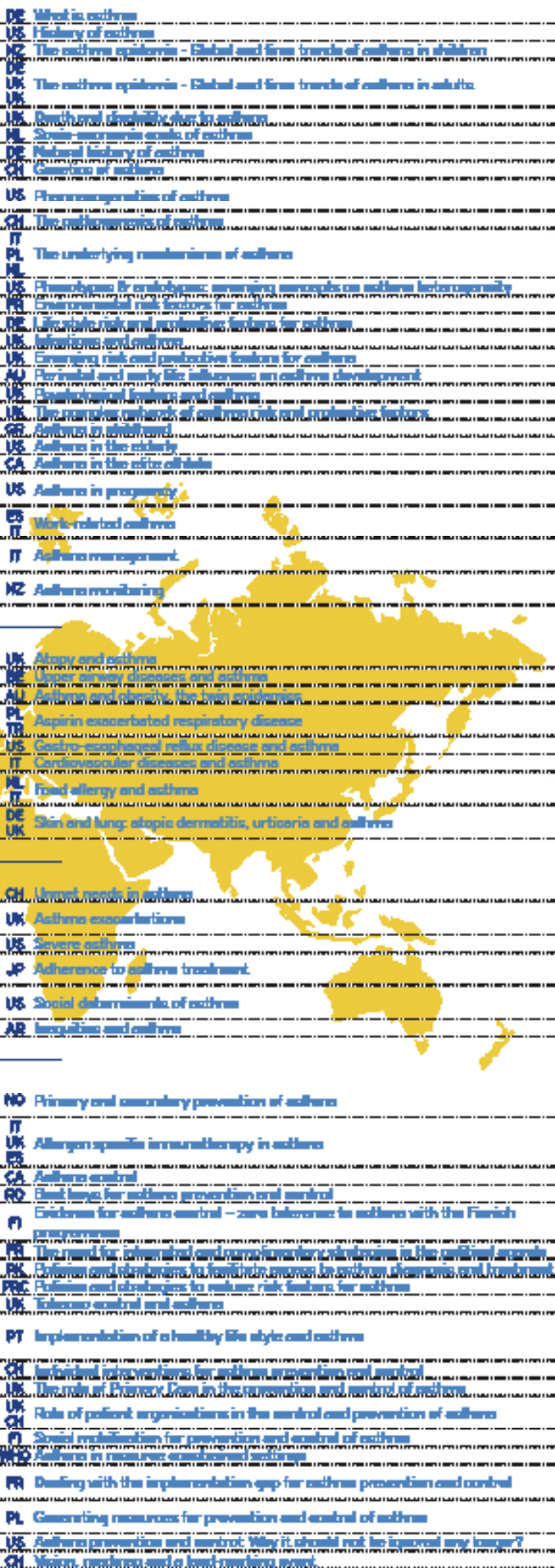
Asthma from epidemiology, risk factors and mechanisms to phenotypes and management

Diseases associated with asthma

Major current problems in asthma

Prevention and control of asthma

J. Christian Virchow	DE	What is asthma
Jeffrey M. Drazen	US	History of asthma
M. Innes Asher	NZ	The asthma epidemic – Global and time trends of asthma in children
Jon Genuneit	DE	
Deborah Jarvis	UK	The asthma epidemic – Global and time trends of asthma in adults
Carsten Flohr	UK	
Peter Ramsey	US	Environmental and genetic influences on asthma
Roy Gerth van Wijk	NL	Short-term and long-term trends of asthma
Ulrich Wahn	DE	National history of asthma
Roger Leuener	CH	Genetics of asthma
Scott T. Weiss	US	Phenotypic variation of asthma
Kelán Jankovics	CH	The multifactorial nature of asthma
Mühsessel Akdis	IT	
Massimo Triggiani	PL	The underlying mechanisms of asthma
Manek Jutel	NL	
Edward F. Knol	US	Phenotypic & endotypic mechanisms associated with asthma heterogeneity
Sally Wenzel	FR	Environmental risk factors for asthma
Isabella Annesi-Maesano	DE	Life style related risk factors for asthma
Erika von Mutius	UK	Environmental risk factors for asthma
Lizama Schwaner	US	Emerging risk and protective factors for asthma
Graham Roberts	AU	Prenatal and early life influences on asthma development
Patrick G. Holt	US	Environmental risk factors for asthma
Julien Arnault	UK	The multifactorial nature of asthma and its underlying mechanisms
Adnan Custovic	US	Asthma in the elderly
Nikolaos G. Papadopoulos	CA	Asthma in the older adults
Dennis K. Ledford	US	Asthma in pregnancy
Louis-Philippe Boulet	ES	Work-related asthma
Jennifer A. Namazy	IT	Asthma management
Michael Schatz	NZ	Asthma monitoring
Santiago Quirce	UK	Atopy and asthma
Engela Heffler	US	Upper airway disease and asthma
Brunilda Merku	AL	Asthma and rhinitis: has been epidemic
Alberto Papi	PL	Aspirin exacerbated respiratory disease
James Fingleton	FR	Aspirin exacerbated respiratory disease
Richard Bearley	US	Gastro-oesophageal reflux disease and asthma
Anthony J. Frew	IT	
Peter W. Hellings	NL	Food allergy and asthma
Patric G. Gibson	IT	Skin and lung: atopic dermatitis, urticaria and asthma
Manek L. Kowalski	UK	
Sham Bhatnagar	CH	Unmet needs in asthma
Richard F. Lockey	UK	Asthma exacerbations
Merio Ceccole	US	Severe asthma
Ronald van Ree	JP	Adherence to asthma treatment
Antonella Muraro	US	Social determinants of asthma
Thomas Werfel	AR	Integrative and asthma
Clive Grettler	NO	Primary and secondary prevention of asthma
Cezmi A. Akdis	IT	
David J. Jackson	UK	Allergen specific immunotherapy in asthma
Sebastian L. Johnston	ES	
Thomas B. Casale	CA	Asthma control
Ken Goto	RO	Best ways for asthma prevention and control
Hiroyuki Nagase	FI	Evidence for asthma control – zero tolerance to asthma with the Finnish population
Ruchi S. Gupta	FR	The need for interventional and respiratory subgroups in the clinical research
Christopher M. Warren	FR	Chronic obstructive pulmonary disease and asthma: a common disease with different phenotypes and treatments
Hugo E. Neflen	FR	Phenotypic and etiologic subgroups to reduce risk factors for asthma
Kai-Håkon Carlsen	UK	Integrative and asthma
Karin C. Ledrup Carlsen	PT	Implementation of a healthy life style and asthma
M. Beatrice Bilo	CH	Individual interventions for asthma prevention and control
Moisés Calderón	US	Impact of therapy on the immunology and control of asthma
Victoria Cardona	UK	
Paul M. O'Byrne	UK	Role of patient organizations in the control and prevention of asthma
Ioana Ageche	FI	Shared risk factors for prevention and control of asthma
Taru Haehlele	WHO	Asthma in resource constrained settings
Jana Rovinsky	FR	Dealing with the implementation gap for asthma prevention and control
Osman M. Yusuf	PL	Generating resources for prevention and control of asthma
Gary W.K. Wong	US	Asthma prevention and control: Why it should not be treated any longer?
Neil C. Thomson	CH	Diagnosing and treating asthma
Lutz Deigo	CH	Diagnosing and treating asthma
Renate Barros	CH	Diagnosing and treating asthma
André Moreira	CH	Diagnosing and treating asthma
Phillipa Eganovan	CH	Diagnosing and treating asthma
Bernard Egan	CH	Diagnosing and treating asthma
Breda Flood	CH	Diagnosing and treating asthma
Georg Schöpp	CH	Diagnosing and treating asthma
Erika Velovirta	CH	Diagnosing and treating asthma
Shanthi Mendis	CH	Diagnosing and treating asthma
Pascal Demoly	CH	Diagnosing and treating asthma
Boleslaw Samolinski	CH	Diagnosing and treating asthma
Agnieszka Czupryniak	CH	Diagnosing and treating asthma
William W. Busse	CH	Diagnosing and treating asthma
Cezmi A. Akdis	CH	Diagnosing and treating asthma



6

全身性过敏反应

F. Estelle R. Simons
University of Manitoba
Manitoba, Canada

全身性过敏反应是一种严重的过敏或高反应性反应，可引起死亡。发作快(几分钟到几小时)，通常涉及多个身体系统。所有诱发物引发全身过敏反应终生患病率至少有1%。全球范围影响过敏反应患者因素和辅助因素是相似的(图1)。不同的过敏诱因的重要性受年龄和地理影响。过敏反应通常是由食品，带刺的昆虫毒液、药物或乳胶引发的一个IgE-介导免疫学反应。它也可以引起其他免疫反应或直接刺激肥大细胞。对于自发性速发型过敏反应，应该考虑新的诱因或肥大细胞激活障碍(图2)。

速发型过敏反应的临床诊断标准已得到确认，在医疗环境中 and 流行病学研究中灵敏度高、特异性好、准确率高。皮肤和黏膜的症状和体征，80%-90%的发作会出现如瘙痒、脸红、荨麻疹、血管性水肿等。呼吸道、胃肠道和心血管症状也很常见，然而不一定休克，即使在严重或致命的过敏反应中(图3)。

最初的治疗包括制定方案，患者评估，然后同时迅速求救，大腿肌肉注射肾上腺素(肾上腺素)和给患者固定仰卧位或在一个舒适的位置。接下来补充氧气、静脉注射和心肺复苏。同时监控心率和功能、血压和血氧饱和度。可以使用H1-抗组胺药、H2-抗组胺药、糖皮质激素和 β_2 肾上腺素受体激

要点

- 速发型过敏反应的临床诊断标准已得到验证。它通常由IgE介导，但也能通过IgE免疫机制或直接刺激肥大细胞免疫机制
- 过敏反应易发人群包括婴儿、青少年、孕妇、老人、患有哮喘心血管疾病、肥大细胞活化障碍，同时服用某些药物。其他因素包括锻炼、传染病、和精神压力
- 最初的治疗包括写协议，患者评估，然后同时迅速进行抢救，大腿肌肉注射肾上腺素(肾上腺素)和给患者固定仰卧位或在一个舒适的位置。接下来补充氧气、静脉注射和心肺复苏
- 出院后应该预防患者复发，确认和防止复发的速发型过敏反应诱因(s)，避免过敏原和免疫调节

动剂(不能在服用肾上腺素治疗前作为单独药治疗)进行治疗(图4)。过敏反应患者对肾上腺素没反应的，可通过补充氧气、静脉注射补充体液，需要重症监护治疗。

过敏发作治疗后，患者应该在家里准备自助治疗，可通过携带一个或多个肾上腺素自动注射器，过敏反应发生时及时注射肾上腺素，也可通过开发和个性化紧急行动计划，然后进行医疗鉴定(图5)。

对于预防复发，速发型过敏反应

接受治疗的患者，应由过敏反应学专家通过皮肤测试测量出特异性IgE水平和其他调查评估出诱因。皮肤点刺试验应该在过敏反应发生至少3-4周后进行，如果患者有严重的过敏反应史，他们应该在发作数周或数月后再进行检测，同时避免接触相关的诱因。如果有条件，特异性免疫疗法或药物脱敏的过敏原免疫调节方案应该被关注。伴随疾病如哮喘、心血管疾病也应该优化治疗方案(图5)。

速发型过敏反应的研究不再因它是一种罕见疾病而受到影响，

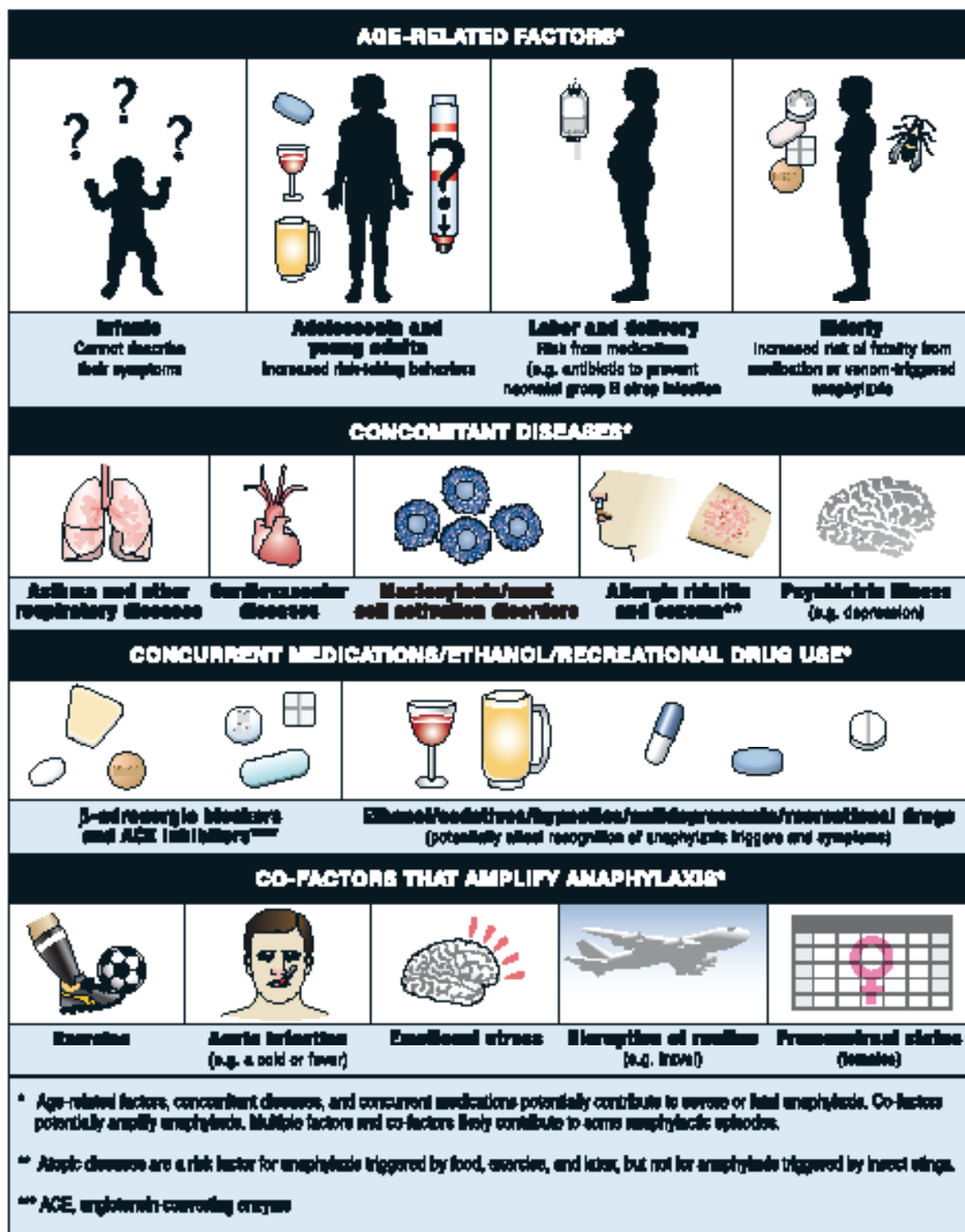


Figure 1 Age-related factors, concomitant diseases, concurrent medications, and amplifying co-factors in anaphylaxis. Multiple factors and cofactors likely contribute to some anaphylactic episodes. (Reprinted from *J Allergy Clin Immunol*, 127/3, Simons FER, Arduoso LRF, Bilo MB, et al. *World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: summary*, 587-593.e1-e22, Copyright 2011, with permission from Elsevier.)

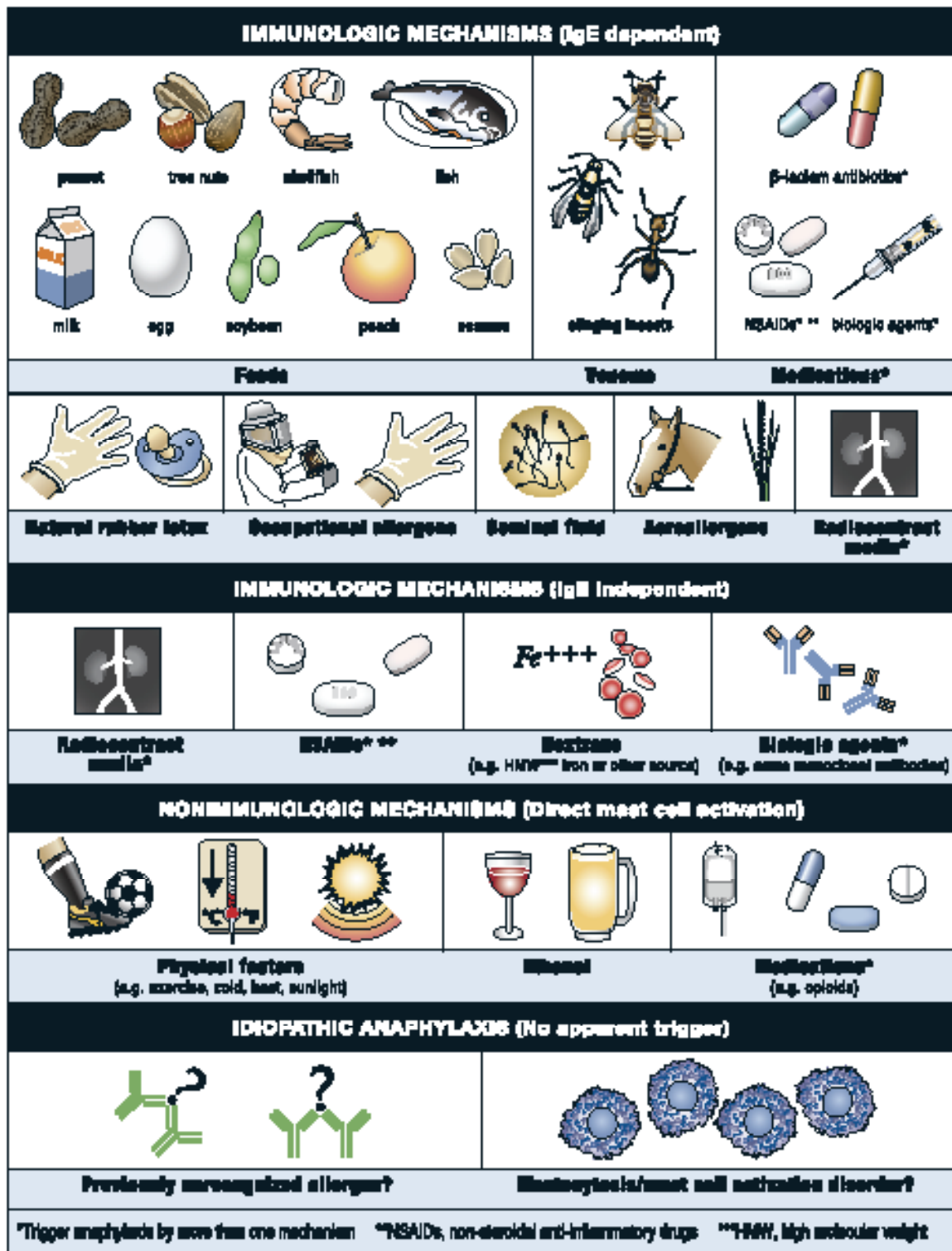


Figure 2 Anaphylaxis mechanisms and triggers. Anaphylaxis is commonly triggered by an allergen through an IgE-dependent mechanism; however, it can also be triggered through other immunologic mechanisms or direct mast cell stimulation. (Reprinted from *J Allergy Clin Immunol*, 127/3, Simons FER, Arduso LRF, Bilo MB, et al. *World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: summary*, 587-593. e1-e22, Copyright 2011, with permission from Elsevier.)

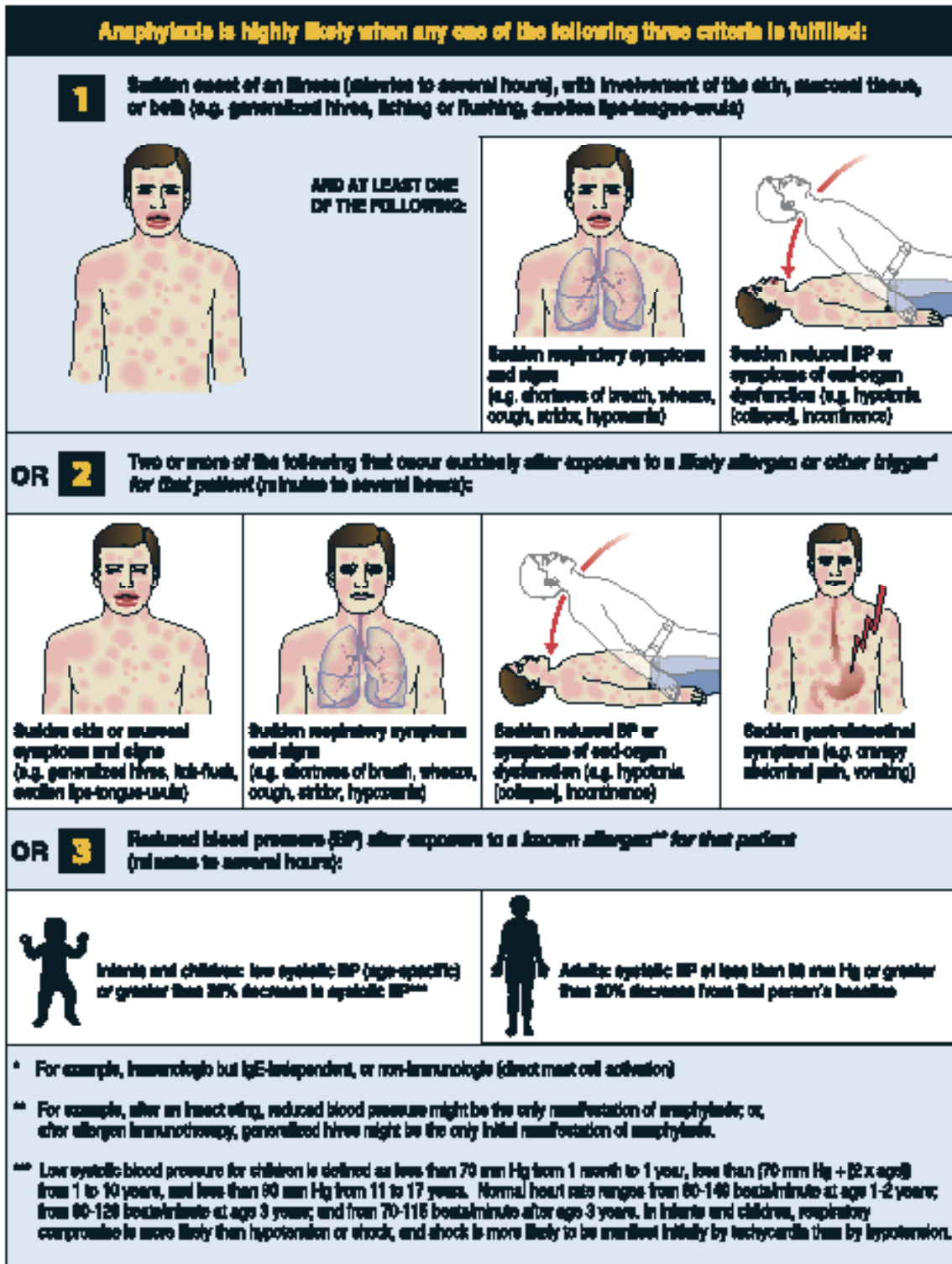


Figure 3 Clinical criteria for the diagnosis of anaphylaxis. These criteria were developed as an instrument to aid in recognition of anaphylaxis in patients with a sudden onset of characteristic symptoms and signs. They have been validated for use in clinical and epidemiologic studies. (Reprinted from *J Allergy Clin Immunol*, 127/3, Simons FER, Arduzzo LRF, Biló MB, et al. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: summary, 587-593. e1-e22, Copyright 2011, with permission from Elsevier.)





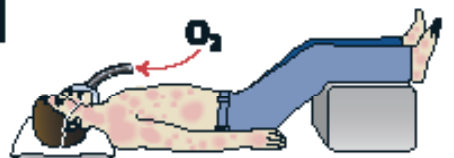
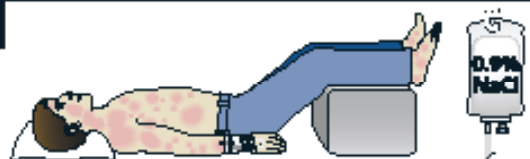

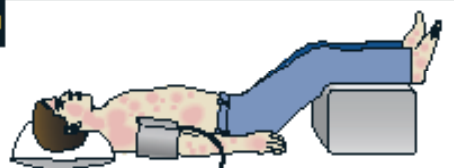
<p>1</p>	<p>Have a written emergency protocol for recognition and treatment of anaphylaxis and rehearse it regularly.</p>
<p>2</p>	<p>Remove exposure to the trigger if possible, eg. discontinue an intravenous diagnostic or therapeutic agent that seems to be triggering symptoms.</p>
<p>3</p> 	<p>Assess the patient's circulation, airway, breathing, mental status, skin, and body weight (mass).</p>
<p>4</p> 	<p>Promptly and simultaneously, perform steps 4, 5 and 6.</p> <p>Call for help: resuscitation team (hospital) or emergency medical services (community) if available.</p>
<p>5</p> 	<p>Inject epinephrine (adrenaline) intramuscularly in the mid-antecubital aspect of the thigh, 0.01 mg/kg of a 1:1,000 (1 mg/mL) solution, maximum of 0.6 mg (adult) or 0.3 mg (child); record the time of the dose and repeat it in 5-15 minutes, if needed. Most patients respond to 1 or 2 doses.</p>
<p>6</p> 	<p>Place patient on the back or in a position of comfort if there is respiratory distress and/or vomiting; elevate the lower extremities; lethality can occur within seconds if patient stands or sits suddenly.</p>
<p>7</p> 	<p>When indicated, give high-flow supplemental oxygen (8-10 L/min) by face mask.</p>
<p>8</p> 	<p>Establish intravenous access using needles or catheters with wide-bore cannulas (14 - 16 gauge). When indicated, give 1-3 litres of 0.9% (isotonic) saline rapidly (e.g. 5-10 mL/kg in the first 5-10 minutes to an adult; 10 mL/kg to a child).</p>
<p>9</p> 	<p>When indicated at any time, initiate cardiopulmonary resuscitation with continuous chest compressions and rescue breathing.</p>
<p>10</p> 	<p>In addition,</p> <p>At frequent, regular intervals, monitor patient's blood pressure, cardiac rate and function, respiratory status, and oxygenation (monitor continuously, if possible).</p>

Figure 4 Initial management of anaphylaxis. Preparedness is critically important. Treatment should be initiated as soon as anaphylaxis is recognized, as death can occur within minutes. Before initiating rescue breaths, cardiopulmonary resuscitation should begin with chest compressions (rate 100-120/minute and depth of 5-6 cm in adults; rate of ≥ 100 compressions/minute and depth of 5 cm in children [4 cm in infants]). (Reprinted from *J Allergy Clin Immunol*, 127/3, Simons FER, Arduzzo LRF, Bilo MB, et al. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: summary, 587-593. e1-e22, Copyright 2011, with permission from Elsevier Reprinted from *J Allergy Clin Immunol*, 117/2, Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report - Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network Symposium, 391-397 Copyright 2006, with permission from Elsevier.)

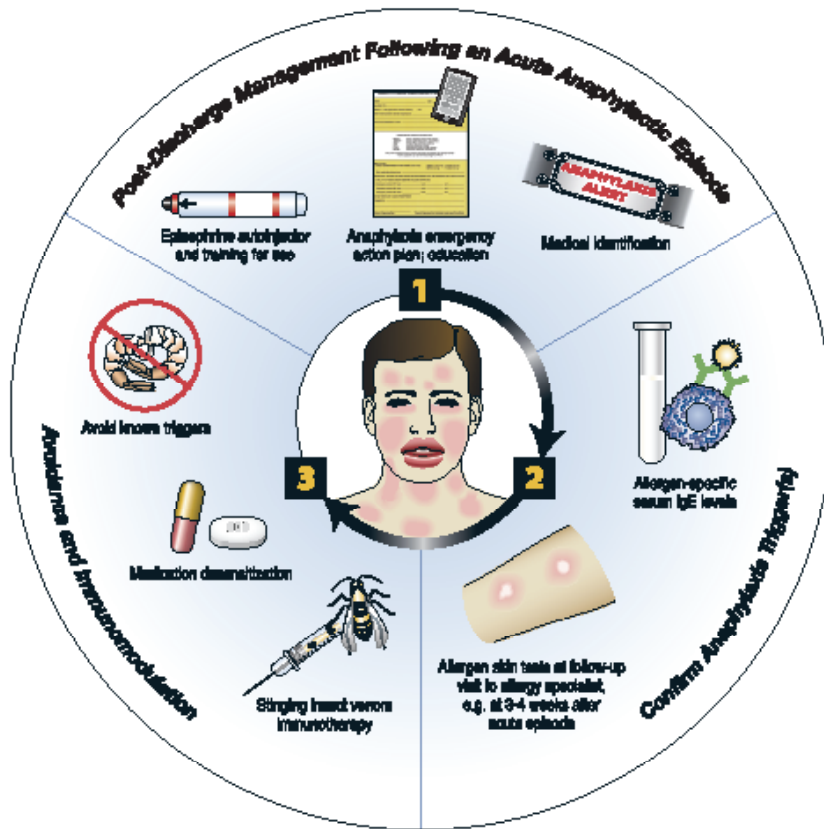


Figure 5 Post-discharge management. Panel 1: post-discharge management after treatment of anaphylaxis in a healthcare setting. Panel 2: anaphylaxis triggers suggested by the history are confirmed by skin tests and measurement of allergen-specific IgE levels. Panel 3: long-term management involves avoidance of confirmed trigger(s) and relevant immune modulation. (Reprinted from *J Allergy Clin Immunol*, 127/3, Simons FER, Arduzzo LRF, Bilo MB, et al. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: summary, 587-593.e1-e22, Copyright 2011, with permission from Elsevier.). Figures 1-5 prepared by J. Schaffer.

它没有一个可以被普遍接受的标准、缺少临床诊断验证的标准。速发型过敏反应的研究目的是了解流行病学、患者危险因素、机制和诱因,和最优的诊断、管理和治疗方案。

重要文献

1. Panesar SS, Javad S, de Silva D,

Nwaru BI, Hickstein L, Muraro A et al. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. *Allergy* 2013;**68**:1353-1361.
 2. Simons FER, Arduzzo LRF, Bilo MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J et al. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: summary. *J Allergy Clin Immunol* 2011;**127**:587-593.e1-e22.
 3. Simons FER, Arduzzo LRF, Bilo MB, Cardona V, Ebisawa M, El-Gamal YM et al. ICON: Anaphylaxis (International Consensus on Anaphylaxis). *World Allergy Org J* 2014;**7**:9 (DOI: 10.1186/1939-4551-7-9).
 4. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock

SA, Branum A et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report – Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/ Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006;**117**:391-397.

5. Worm M, Edenharter G, Rueff F, Scherer K, Pfohler C, Mahler V et al. Symptom profile and risk factors of anaphylaxis in Central Europe. *Allergy* 2012;**67**:691-698.

6. Dhimi S, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, Worm M, Bilo MB et al.; on behalf of the EAACI Food, Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Management of anaphylaxis: a systematic review. *Allergy* 2014;**69**:168-175.

7

药物过敏

Pascal Demoly

University Hospital of Montpellier
Montpellier, France

临床上药品不良反应中的过敏性症状也叫做药品过敏性反应（DHR）。其中药品不良反应中有15%是由过敏引起的，并且全球药品过敏反应的发生率为7%。药物过敏反应系统通过直接或间接的介导药物特异性抗体或者T细胞，达到对药物过敏反应的免疫作用。这些反应大部分是不可预知的。它不仅可以使患者入院、延长患者的住院时间、被迫改变疾病治疗方式，更有可能威胁患者的生命。所以受到医生和患者的高度重视。荨麻疹和斑丘疹是最常见的两种临床表现，但还有许多其他临床表现，根据用药后的反应时间分为两种类型：

1) **即时反应**，发生于用药后1小时内，主要临床表现为荨麻疹、血管性水肿、鼻炎、结膜炎，支气管痉挛，以及胃、肠反应症状包括恶心、呕吐、腹泻，以及心血管性虚脱（过敏性休克）等。

2) **延迟反应**，发生于用药后一个小时后至几天内，如迟发性荨麻疹、斑丘疹，药物性皮炎，脉管炎，水泡型疾病（如中毒性表皮坏死溶解症（TEN），史蒂文斯-约翰逊综合征（SJS），全身性嗜酸性粒细胞增多症（DRESS），急性脓疱症（AGEP）和全身对称性药物相关的擦烂弯曲疹。内脏器官可单独发病也可伴发皮肤症状，如肝炎、肾功能衰竭、肺炎、贫血、中性粒细胞减少、血小板减少症等。

要点

- 临床上药品不良反应中的过敏性症状也叫做药品过敏性反应。其中药品不良反应中有15%是由过敏引起的，并且全球药品过敏反应的发生率为7%
- 药物过敏反应被认为是免疫介导的疾病，通过直接或间接的介导药物特异性抗体或者T细胞，达到对药物过敏反应的免疫作用
- 药物过敏性反应分为即时发作和延迟发作，前者由特异性IgE细胞介导，后者由特异性T细胞介导
- 临床上对于药物过敏性反应的诊断不当（报道较少引起）和诊断失误（过敏一词过度应用）是非常常见的
- 药物过敏性反应的诊断需要分步进行，首先要尽可能详细的了解患者的患病史，再通过体内或体外的药物试验进行确诊

药物过敏性即时反应型多由特异性IgE细胞介导，迟发型由特异性T细胞介导。

在临床上对于药物过敏性反应的诊断不当（报道较少引起）和诊断失误（过敏一词过度应用）是非常常见的。其需要分步进行，首先要尽可能详细的了解患者的患病史，再通过体内或体外的药物激发试验进行确诊。

许多治疗指南和共识文件中明确指出各种药物的安全级别，包括可能导致过敏性反应的药物，可以作为参考性文件用于临床诊断。近期，对于药物过敏性

反应，ICON参考各种指南方案汇集成一个被广泛认可的共识性文件。对于某种特定的药物过敏诊断，该文件可提供参考或给出相应的备选方案（当某种药物被认为是产生过敏的原因时）。一个全面的诊断结果应该体现出患者药物过敏反应所属级别，并能够提供给患者详尽可靠的信息和日后的注意事项。为了更好地了解DHRs，更好地诊断禁忌口服激发试验的严重皮肤过敏患者及生物领域诊断，我们需要做的还有很多。

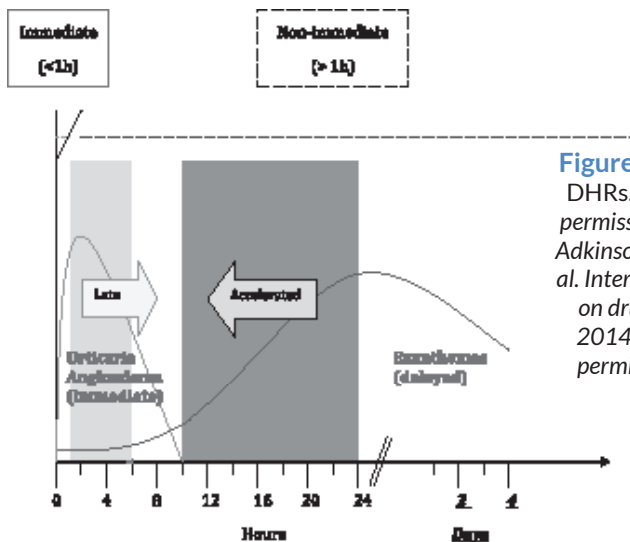


Figure 1 Chronology of DHRs. (Reproduced with permission from Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy* 2014;69:420-37, with permission from Willey Blackwell.)

重要文献

1. Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:309-316.
2. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:832-836.
3. Demoly P, Adkinson F, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy* 2014;69:420-437.

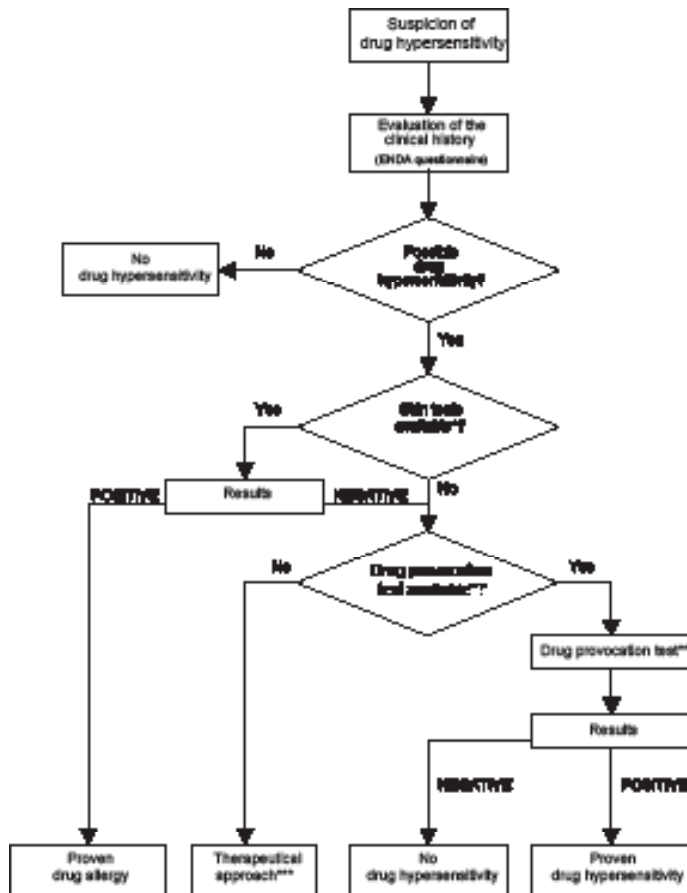


Figure 2 Flow chart when assessing DHRs. *Currently available biological tests to diagnose drug allergy lack sensitivity.**In the absence of contraindications. ***If no alternative is available (e.g., NMBA, chemotherapeutic drugs), readministration of the drug is allowed under close surveillance, considering premedication and/or desensitization. (Reproduced with permission from Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy* 2014;69:420-37, with permission from Willey Blackwell.)

8

食物过敏

Susanne HalkenOdense University Hospital
Odense, Denmark**Antonella Muraro**Padua General University Hospital
Padua, Italy

生活中食物过敏发病率的非常高，不仅影响我们的生活质量，而且可能带来经济损失，严重时可能危及生命。因此，提高防护意识并了解适当的诊断治疗方法对我们的健康生活非常重要。食物不良反应根据发生机制不同产生的反应也不尽相同，包括中毒、酶反应以及过敏性反应。食物过敏所涉及的过敏性反应免疫机制如图1，包括由IgE或非IgE介导两种。

食物过敏的临床表现包括多种症状（表1），其主要因摄入食物引起的，包括小剂量的摄取甚至是吸入或皮肤接触。

尽管日常生活中食物过敏案例被频繁报道，但是其中不乏非食物引起的过敏。在近期的一个系统调查中显示，自我判断为食物过敏的人数要比实际被确诊为食物过敏的人数高6倍。儿童食物过敏的发生率明显高于成年人。初发性食物过敏患病率随时间无明显变化，而继发于食物过敏原与吸入过敏原交叉反应的过敏的发病率呈增加趋势。

正确的诊断后，才能进行充分安全的治疗，详细的饮食记录是诊断食物过敏并找出致敏食物（表2）的根本。皮肤点刺反应呈阳性以及食物过敏原特异性IgE阳性仅仅只能判断致敏作用，根据食物激发试验或排除饮食法才能准确判断食物过敏原（图2）。近

要点

- 生活中食物过敏发病率非常高，不仅影响我们的生活质量，而且可能带来经济损失
- 危及生命的过敏反应使食物过敏复杂化
- 自我判断为食物过敏的人数要比实际被确诊为食物过敏的人数高6倍
- 过敏原特异性IgE存在提示有敏化作用的发生，但临床过敏反应只有通过经口食物刺激才可证实
- 治疗包括避免接触过敏食物，保证充足营养，关于避免过敏原及紧急情况处理的教育

期研究发现，由食物过敏原介导后，IgE的体外检测结果值得参考，但是其结果的价值与临床相关性还需要更进一步的研究。因为致敏食物可能自我分解，大多食物过敏反应呈自限性，预后良好，所以，尤其是对于儿童，定期进行再次激发试验可以监测其对致敏食物的耐受性。食物过敏反应的预防研究报告中指出，在婴儿期，简单的食谱会降低发生食物过敏的风险（图2，表3）。

目前为止，最保守的治疗方法就是找到过敏食物并避免误食。告知患者及其家人、保健医生，应当如何避免误食及如何判断、处理过敏反应是非常必要的。

另外，尤其对于未成年人，应确保排除致敏食物后，饮食营养均衡。舌下含服免疫疗法等新的治疗方法正处于研究阶段，有望在不久的将来成为行之有效的脱敏疗法。

重要文献

1. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Cardona V et al. The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014;**69**:62-75
2. de Silva D, Geromi M, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K et al. Acute and long-term management of food

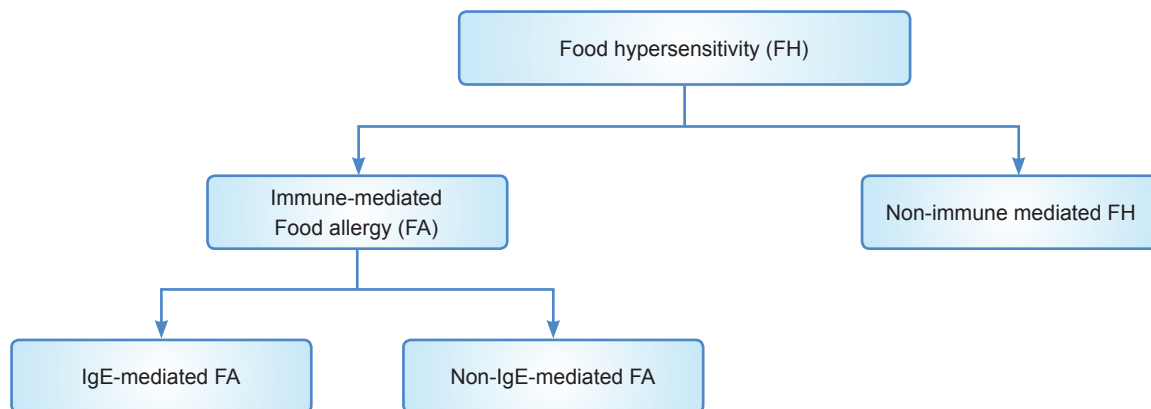


Figure 1 Food allergy - classification.

表 1

食物蛋白过敏的临床特征

反应	机制
皮肤反应	荨麻疹，急性或慢性（少见） 血管性水肿 接触皮疹 特应性皮炎
胃肠道反应	口舌过敏综合征 恶心/呕吐 腹痛 腹泻、便秘
	过敏性嗜酸性粒细胞性胃炎、肠炎、结肠炎 蛋白丢失性肠炎
呼吸道反应	鼻结膜炎 哮喘 喉水肿
其他反应	全身性过敏反应
	食物依赖性诱导的全身性过敏反应

表 2

以下症状怀疑是否食物过敏

食物过敏的提示症状:

- 持续性症状
- 症状与摄入的食物相关
- 两种或多种不同的症状

尤其是有过敏倾向的儿童

表 3

食物过敏初级预防的建议

- 对所有婴儿的建议: 在孕期或哺乳期的妇女没有特殊的饮食; 4-6个月的完全母乳喂养
- 对有过敏倾向的婴儿的额外建议: 建议前4个月的补充食物采用低过敏原的食物

对所有孩子(不管是否有遗传倾向)4个月后采用统一的标准断奶, 并使用有营养补充食物

Reproduced with permission from Muraro A, Halken S, Arshad SH, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy* 2014;69:590-601, with permission from Willey Blackwell.

allergy: systematic review. *Allergy* 2014;69:159-167.

3. Muraro A, Halken S, Arshad S, Beyer K, Dubois AE, Du Toit G et al. EAACI Food Allergy and Pre-

vention Guidelines: Primary prevention of food allergy. *Allergy* 2014;69:590-601.

4. Wang J, Sampson HA. Treatments for food allergy: how close are we? *Immunol Res* 2012;54:83-94.

5. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al: A revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:832-836.

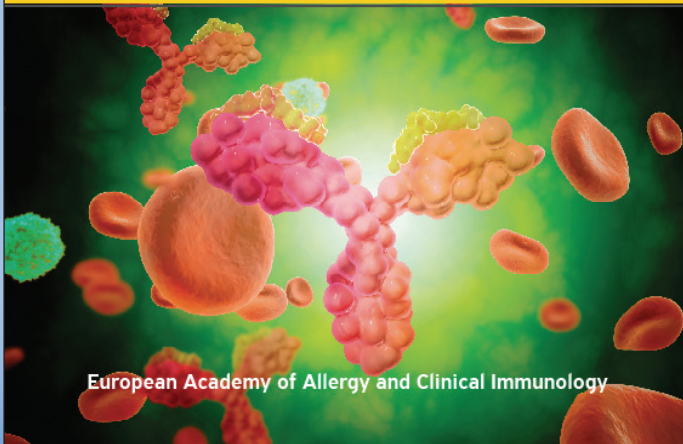


Figure 2 Reaction to a diagnostic oral challenge with hen's egg.



Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines

Translating knowledge into clinical practice



European Academy of Allergy and Clinical Immunology

The EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines are devoted to improve the overall caring of the patients suffering from food allergy and anaphylaxis. The aim has been to provide scientific update on the latest evidence on the field establishing a platform where all the stakeholders could share their knowledge and ultimately create links and networks around the patients and their families. This book represents the work of over 100 individuals, health care professionals and scientists along with the involvement of both patient groups and regulators.

LIST OF KEY-PAPERS ALREADY PUBLISHED IN ALLERGY

- Salvilla SA et al. Disease-specific health-related quality of life instruments for IgE-mediated food allergy. *Allergy* 2014 May 16. doi: 10.1111/all.12427. [Epub ahead of print]
- Nwaru BI et al. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014 May 10. doi: 10.1111/all.12423. [Epub ahead of print]
- Muraro A et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Food allergy health-related quality of life measures. *Allergy* 2014 May 2. doi: 10.1111/all.12405. [Epub ahead of print]
- Muraro A et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy* 2014 May;69(5):590-601.
- de Silva D et al. Primary prevention of food allergy in children and adults: systematic review. *Allergy* 2014 May;69(5):581-589.
- Soares-Weiser K et al. The diagnosis of food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014 Jan;69(1):76-86.
- Dhami S et al. Management of anaphylaxis: a systematic review. *Allergy* 2014 Feb;69(2):168-175.
- de Silva D et al. Acute and long-term management of food allergy: systematic review. *Allergy* 2014 Feb;69(2):159-167.
- Nwaru BI, et al. The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis; *Allergy*. 2014 Jan;69(1):62-75.
- Panesar SS et al. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. *Allergy* 2013 Nov;68(11):1353-1361.

9

特应性皮炎

Thomas Bieber

Friedrich-Wilhelms University of Bonn

Bonn, Germany

特应性皮炎(AD)是最常见的慢性炎症性皮肤病,代表过敏进行曲的初始阶段(图1)。在工业化国家中过去三十年AD呈现了2-3倍的增长。AD影响多达20%的儿童和2%-10%的成年人,严重影响患者及其父母的生活质量,患病率增加可能与西式的生活方式有关。AD同时也带来了巨大的经济负担。在德国,AD患者的平均花费估计约4400欧元(直接成本1450欧元,未报销费用1130欧元,间接成本1850欧元)。

由于其复杂的病理生理学,AD的自然进程是易变的,受很多(epi)基因以及环境因素包括最近发现的微生物的影响(图2)。大约30%在出生的最初几周或几个月(早发型)患该病的孩子,将来患过敏性鼻炎或哮喘,称为过敏进行曲。另一半受影响的儿童在青春期前有一个缓解的过程(图3)。社交活动、心理调节、工作成果、两性关系和生活质量等受疾病进程影响。因此,治疗的目标应该是对疾病的长期控制,即减少皮损及细菌和病毒引起的并发症。完善疾病治疗策略,这样在个体可能经历过敏进行曲的风险时可以有好的预防和管理措施。在AD的不同治疗阶段可以确定验证相应的预测性生物标记。这一点非常有利于上述的治疗措施。

要点

- 特应性皮炎(AD)全球患病率正在逐年增加
- AD是最常见的慢性炎症性皮肤病,表现为复杂的临床症状
- AD影响生活质量和造成巨大的社会经济负担,严重影响社会公共健康
- AD通常为过敏进行曲第一步,因此为疾病治疗策略提供可能的机遇

flares and treatment in children

重要文献

1. Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006;**368**:733-743.
2. Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2008;**358**:1483-1494.
3. Garmhausen D, Hagemann T, Bieber T, Dimitriou I, Fimmers R, Diepgen T et al. Characterization of different courses of atopic dermatitis in adolescent and adult patients. *Allergy* 2013;**68**:498-506.
4. Kong HH, Oh J, Deming C, Conlan S, Grice EA, Beatson MA et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease

with atopic dermatitis. *Genome Res*2012;**22**:850-859.

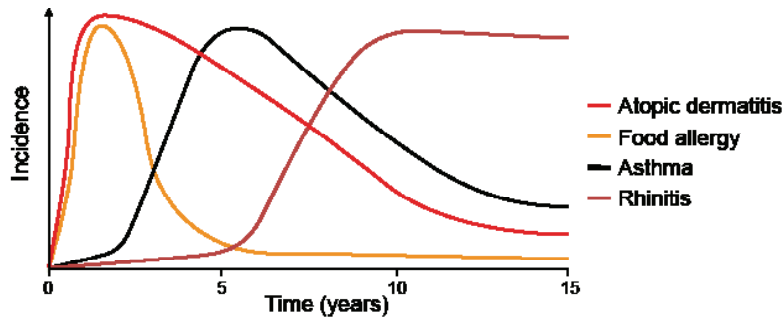


Figure 1 Atopic dermatitis is considered as the first manifestation of the atopic march. Individuals at high risk to develop allergic rhinitis and asthma could be identified at an early stage and subjected to tailored prevention and disease-modifying strategies. (Reproduced from *Br Med J*, Barnetson RS, Rogers M. *Childhood atopic eczema*, 324, 1376-9, Copyright 2002 with permission from BMJ Publishing Group Ltd.)

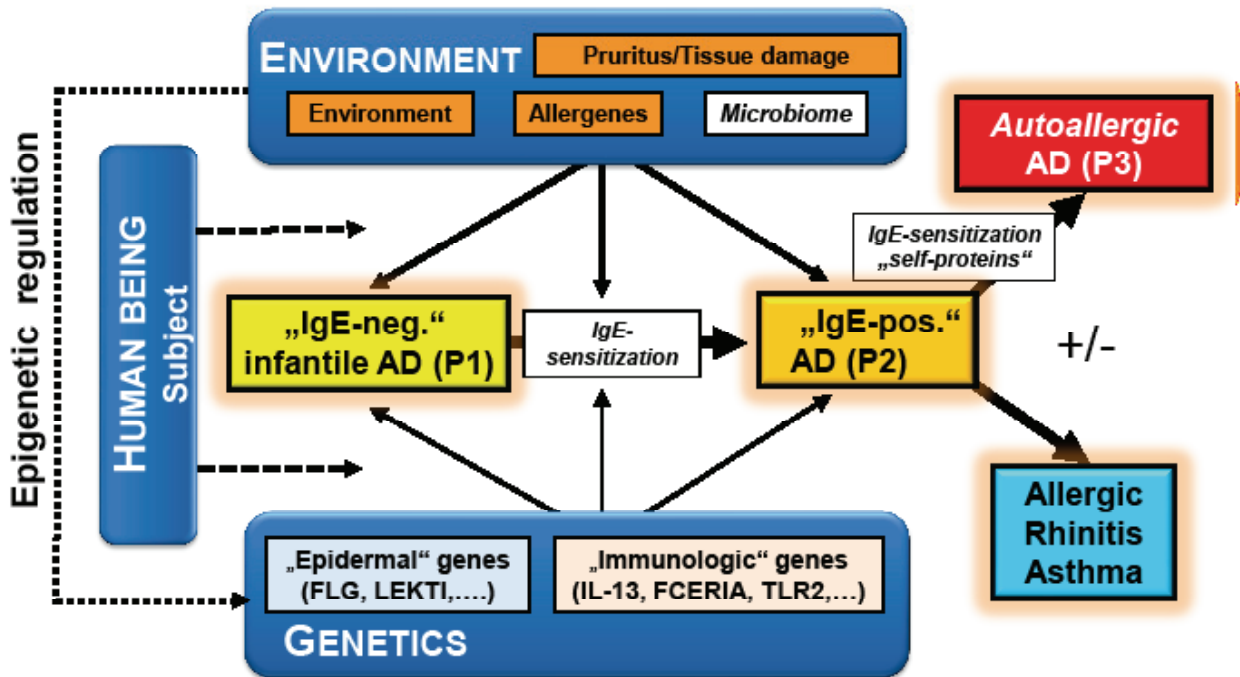


Figure 2 Atopic dermatitis is a paradigmatic chronic inflammatory skin disease where gene-gene and gene-environment interactions are involved. More recently, the role of epigenetic regulation and of the microbiome have been highlighted with the aim to focus of new prevention strategies. This figure depicts the archetypical natural history of an AD with an early onset, followed by the classic atopic march, leading to allergic rhinitis and asthma. (Adapted from Bieber T. *Atopic dermatitis*. *N Engl J Med* 2008;358:1483-1494.)

Course type of AD	Infantile phase 0-2 years	childhood phase 2-8 years	Juvenile phase 8-14 years	adolescent phase 14-20 years	adult phase >20 years	Number of patients (%)	Percentage of patients
Subgroup I: Start of AD between birth and 2nd year of life							
1						0	0%
2						2	0.33%
3						2	0.33%
4						1	0.16%
5						108	21.14%
6						1	0.16%
7						0	0%
8						4	0.80%
9						0	0%
10						7	1.16%
11						6	1.32%
12						0	0%
13						0	0%
14						10	2.47%
15						6	0.80%
16						12	2.44%
Subgroup II: Start of AD between 2nd and 8th year of life							
17						1	0.16%
18						0	0%
19						0	0%
20						64	12.84%
21						0	0%
22						7	1.16%
23						6	0.80%
24						3	0.48%
Subgroup III: Start of AD between birth and 8th and the 14th year of life							
25						0	0%
26						0	0%
27						66	0.80%
28						0	1.48%
Subgroup IV: Start of AD between 14th and the 20th year of life							
29						2	0.33%
30						77	12.84%
Subgroup V: Start of AD after the 20th year of life							
31						12	11.48%

Figure 3 Heterogeneity of the natural history of AD. Prevention and therapeutic strategies must be adapted to the individual situations. Reliable predictive biomarkers represent an unmet need in the stratification of AD patient-tailored intervention. (Reproduced with permission from Garmhausen D, Hagemann T, Bieber T, et al. Characterization of different courses of atopic dermatitis in adolescent and adult patients. Allergy 2013;68:498-506, with permission from Willey Blackwell.)

10

荨麻疹

Carsten Bindslev-Jensen
Odense University Hospital
Odense, Denmark

荨麻疹是由各种各样的潜在原因引起的一组常见的异质性的组织紊乱。它的特点是皮肤表面出现短暂的风团，1-24小时后消退和/或血管性水肿72小时后消退。参与的关键细胞是肥大细胞，可以通过各种各样的刺激被激活。激活位于皮肤表面的肥大细胞引起荨麻疹，而位于真皮的肥大细胞参与血管性水肿。通常这两种症状在同一患者中同时出现。组胺在诱发荨麻疹和大多数情况的血管性水肿中发挥着重要的角色，而某些类型的血管性水肿由血管舒缓激肽负责(遗传性血管性水肿和血管紧张素转换酶(ACE)诱导的血管性水肿)。

据估计，多达25%的成年人一生中至少经历一次急性荨麻疹发作，只有约3%的患者发展为慢性自发性荨麻疹(患病率0.6%)。在儿童中荨麻疹似乎不常见(3-5%)，而慢性荨麻疹是更为普遍。疾病的自然进程知之甚少，但持续时间通常低于5-10年。患者的生活质量往往受到严重影响。

国际标准将其划分急性和慢性荨麻疹(6周的病程作为一个时间点)及自发形式(除了针对自身抗体IgE的受体没有已知的潜在原因)和诱导形式(表1和图3)。

典型案例的诊断是很容易的，但全面了解病史为正确的分类和避免大量调查潜在疾病是至关重要的。通常，通过自体血清检测自

要点

- 荨麻疹是一种常见的疾病，严重影响患者生活质量
- 应该分为急性和慢性荨麻疹，自发或诱导，强调可能的诱发因素
- 参与的关键细胞是肥大细胞，它可以由各种各样的刺激激活，其中主要的中介是组胺
- 在绝大多数患者，儿童或成人，荨麻疹可以得到有效地治疗，没有明显副作用
- 目前最主要的治疗手段是使用在推荐剂量的4倍剂量的非镇静类抗组胺药

身免疫性荨麻疹或通过体外测试配合一起检查慢性感染就足够了，但是荨麻疹是可能发展成更严重的疾病，所以不能被忽视。

。疾病的严重程度评估根据表2中给出的评分系统进行评估。由于疾病严重程度通常在白天波动，建议用24小时得分(表2)。

在诱导类型中，没有可选择的治疗方法(但并不总是)。药物治疗在大多数情况下限制在推荐剂量的4倍剂量的非镇静作用的抗组胺药(图1)。治疗严重患者应该每天使用，而对于病情较轻者根据实际需要治疗。

奥马珠单抗最初注册作为治疗哮喘的药物，最近被批准用于荨麻疹治疗，已证明在治疗顽固性荨麻疹方面很有前途。

重要文献

1. Church MK, Weller K, Stock P, Maurer M. Chronic spontaneous urticaria in children: Itching for insight. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:1-8.
2. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Giménez-Arnau AM et al. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2009;64:1417-1426.
3. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Giménez-Arnau AM et al. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy* 2009;64:1427-1443.
4. Krause K, Grattan CE, Bindslev-Jensen C, Gattorno M, Kallinich T, de Koning HD et al. How not to miss autoinflammatory

表 1

荨麻疹分类			
类型	亚型	定义	评论
自发性荨麻疹	急性自发性荨麻疹	自发的风团时间 < 6周	与并发症（如慢性感染或甲状腺病）相联系，但是已确定的因果关系很少
	慢性自发性荨麻疹	自发的风团时间 > 6周	
诱发性荨麻疹	严重，但是有可能是周期性的甚至每天都会发生的	单一的风团症状在24小时内就会消失。荨麻疹行血管炎是长期症状的一个特点	风团的诱导来自于内部或外部的刺激 见表 3

表 2

严重程度评分		
评分	风团	水泡
0	没有	没有
1	轻度（24小时内风团数小于20个）	轻度（症状不造成困扰）
2	中度（24小时内风团数达到20-50个）	中度（有困扰但不影响日出生活或睡眠）
3	重度（24小时内风团数大于50个，或风团汇合成大的区域）	强烈（持续严重，非常麻烦，严重干扰了日常生活或睡眠）

Sum of score 0-6; Reproduced with permission from Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria, *Allergy* 2009;64:1417-26, with permission from Willey Blackwell.

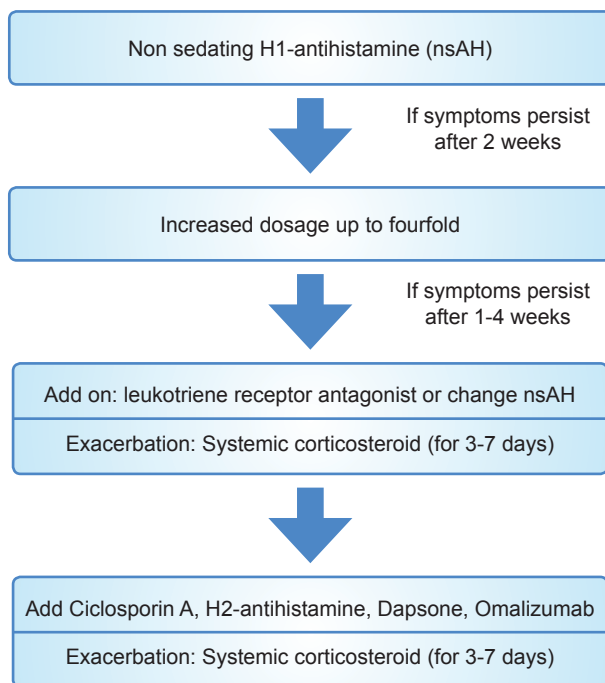


Figure 1 Treatment algorithm for chronic urticaria. (Reproduced with permission from Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria, *Allergy* 2009;64:1427-43, with permission from Willey Blackwell.)

表 3

诱导性荨麻疹（严重的）

	刺激物	评论
物理性荨麻疹	冷 热 震动 紫外线 压力	典型的风团能够立即出现（除了压力荨麻疹外），症状在刺激后的数小时内就会出现
过敏性荨麻疹	食物（花生、坚果、牛奶、鸡蛋）；药物（青霉素、阿司匹林）；昆虫毒液（黄蜂、蜜蜂） 皮肤接触过敏原 食物或运动	常能引发其他过敏症状如哮喘、鼻炎、肠胃症状或全身性过敏疾病 包括过敏原的皮肤测试，能被致荨麻疹的物质诱发出 食物依赖、运动诱发的全身性过敏症状：摄入的食物（小麦）与运动共同诱发
感染	急性感染（大多数是病毒）	最常见的是儿童急性感染，成人比较少见
其他类型	水；体温的上升；运动（没有食物摄入）	水源性荨麻疹；类胆碱荨麻疹（针形水泡）；运动诱发荨麻疹（或全身性过敏疾病）

diseases masquerading as urticaria.

Allergy 2012;**67**:1465-1474.

- Maurer M, Rosen K, Hsieh HJ, Saini S, Grattan C, Gimenez-Arnau A et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2013;**368**:924-935.

11

荨麻疹EAACI-GA2LEN-EDF-WAO指南

Torsten Zuberbier

Marcus Maurer

Charité Medical University
Berlin, Germany

在EAACI/GA2LEN/EDF/WAO荨麻疹方面的指南2009年被推出。2012年在柏林举行的新闻发布会上达成共识，联合倡议的欧洲过敏反应与临床免疫学会(EAACI)皮肤病学部分，全球过敏和哮喘的欧洲网络(GA2LEN)，欧洲皮肤病学论坛(EDF)和世界过敏反应组织(WAO)使用“推荐等级评估、开发和评价”(GRADE)方法进行了系统的文献回顾分析。2013年修订的EAACI/GA2LEN/EDF/WAO指南正是上述分析讨论的结果。

推荐的力度和证据的质量等级是由两个评估员独立建议评估。他们考虑负面/风险，不良反应(严重程度分级)和成本，以及好处，减少荨麻疹症状和提高生活质量(QoL)。GRADE系统认可低质量证据支持的较为强烈有力的建议，这些低质量证据通常来自较低级的RCTs和观察性研究。另一方面，弱的建议可能是基于高质量证据，如果其他因素很重要，例如治疗方案的价格。

疾病各方面都可以使用GRADE方法批判性的评估:定义、临床方面、诊断检查、评估疾病活动和影响及治疗。理想情况下，慢性荨麻疹(CU，图1)的诊断可以揭示能被治疗的原因，但现实情况往往不可能。特别是慢性荨麻疹的诱导形式主要是自发性的。强烈建议对长期和/或严重疾病进行基

要点

- 2013修订和更新的EAACI/GA2LEN/EDF/WAO指南是基于GRADE方法
- 对生活质量的影响应该被关注。荨麻疹可以对其产生严重的影响:在中度到重度的情况下,可减少达25%-30%的睡眠效率
- 非镇静作用H1-抗组胺治疗为首选药物
- 治疗的目标是完全没有症状
- 强调了荨麻疹研究的方向

于病史的扩大性诊断检测，寻找那些慢性自发荨麻疹患者潜在原因，建议尽可能安全的控制荨麻疹症状。非镇静作用H1-抗组胺治疗为首选药物(可提供连续数年使用的安全数据)。连续使用优于按需使用,抗组胺药能预防新的风团的产生和血管性水肿的进一步恶化,但是并不能帮助减少解决现有问题的时间。

建议不要使用第一代抗组胺药，因为他们会出现明显不良反应。例如,可能会引起快速眼动(睡眠中眼球的快速转动, REM)和影响学习。目前一个平行对照试验研究显示，非镇静作用的抗组胺药功效不包括改善睡眠质量。

二线的荨麻疹治疗药物是无镇静作用第二代抗组胺药。这些已在试验研究中得到证实，研究是使用四倍于推荐剂量的比拉斯汀、

西替利嗪、地氯雷他定、非索非那定、左西替利嗪、卢帕他定。

推荐的三线治疗是使用奥马珠单抗、环孢菌素A或孟鲁司特钠作为四倍剂量的抗组胺剂治疗的辅助治疗。这些选择，奥马珠单抗是唯一批准可用于自发性慢性荨麻疹治疗的药物，而环孢菌素A和孟鲁司特钠一样未被临床试验认可，但都推荐等级很高。许多其他疗法都没法很好地证实有效。

患者相关的结果对荨麻疹的管理很重要，已有数据表明，荨麻疹对客观功能和主观感受产生不利影响。在一项研究中，自发慢性荨麻疹患者(CSU)与所报告的冠状动脉疾病患者健康状况得分相差无几。不同的荨麻疹有很大的不同。特别是为CSU开发的生活质量问卷(CU-Q2oL)是验证包括身体、情感、社会、和实际情况。

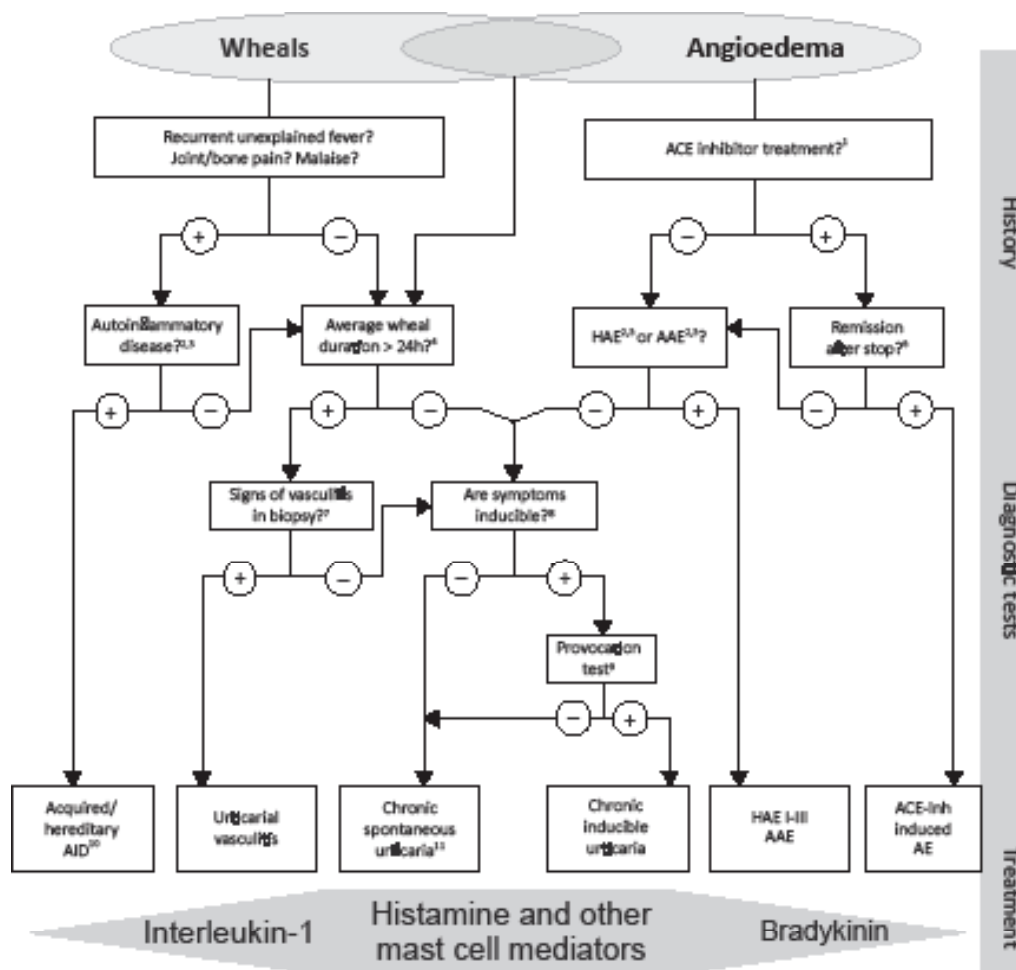


Figure 1 Diagnostic algorithm for patients presenting with wheals, angioedema, or both. AAE: Acquired angioedema due to C1-inhibitor deficiency; ACE-Inh: angiotensin converting enzyme inhibitor; AE: angioedema; AH: Antihistamine; AID: Auto-inflammatory disease; HAE: Hereditary angioedema; IL-1: Interleukin-1. ¹ Other (new) drugs may also induce bradykinin-mediated angioedema. ² Patients should be asked for a detailed family history and age of disease onset. ³ Test for elevated inflammation markers (C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate), test for paraproteinemia in adults, look for signs of neutrophil-rich infiltrates in skin biopsy; perform gene mutation analysis of hereditary periodic fever syndromes (e.g. Cryopyrin-associated periodic syndrome), if strongly suspected. ⁴ Patients should be asked: “How long do your wheals last?”. ⁵ Test for Complement C4, C1-INH levels and function; in addition test for C1q and C1-INH antibodies, if AAE is suspected; do gene mutation analysis, if former tests are unremarkable but patient’s history suggests hereditary angioedema. ⁶ Wait for up to 6 months for remission; additional diagnostics to test for C1-inhibitor deficiency should only be performed, if the family history suggests hereditary angioedema. ⁷ Does the biopsy of lesional skin show damage of the small vessels in the papillary and reticular dermis and/or fibrinoid deposits in perivascular and interstitial locations suggestive of UV (urticarial vasculitis)? ⁸ Patients should be asked: “Can you make your wheals come?”. ⁹ In patients with a history suggestive of inducible urticaria standardized provocation testing according to international consensus recommendations should be performed. ¹⁰ Acquired AIDs (autoinflammatory syndromes) include Schnitzler’s syndrome as well as systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (sJIA) and adult-onset Still’s disease (AOSD); hereditary AIDs include Cryopyrin associated periodic syndromes (CAPS) such as familial cold auto-inflammatory syndromes (FCAS), Muckle-Wells syndrome (MWS) and neonatal onset multisystem inflammatory disease (NOMID), more rarely hyper-IgD syndrome (HIDS) and tumor necrosis factor receptor alpha-associated periodic syndrome (TRAPS). ¹¹ In some rare cases recurrent angioedema is neither mast cell mediator-mediated nor bradykinin-mediated, and the underlying pathomechanisms remain unknown. These rare cases are referred to as “idiopathic angioedema” by some authors. (Reproduced with permission from Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis and management of Urticaria, The 2013 revision and update. 2014 Apr 30. doi: 10.1111/all.12313. [Epub ahead of print], with permission from Wiley Blackwell.)

表 1

荨麻疹进一步研究的领域
• 成人与儿童的全球流行病学
• 对社会经济的影响
• 鉴定肥大细胞/嗜碱性粒细胞的活性因子
• 识别新的组织学标记
• 鉴定荨麻疹活性/肥大细胞的血清学生物标记物
• 新的仪器能鉴别疾病严重度与相关影响的最小的差异
• 阐明凝结核/凝固因子在CSU中的作用
• 研发体外诊断血清中抗IgE 或抗表面受体 Fc ϵ RI的试剂盒
• 阐明精神病/身心疾病与荨麻疹的联系及影响
• 在荨麻疹/血管性水肿中抗组胺药的药理机制
• 双盲安慰剂对照试验对比不同的第二代高浓度抗组胺药对CSU和不同荨麻疹的疗效
• 对持续性荨麻疹/严重荨麻疹的患者要求其定期有规律的使用抗组胺药
• 多中心研究抗凝血剂（口服和肝素衍生物）在CSU中可能的影响
• 多中心对照试验研究H2抗组胺药、孟鲁斯特、砒、甲氨蝶呤、硫唑嘌呤可能的影响

(Reproduced with permission from Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis and management of Urticaria, The 2013 revision and update. 2014 Apr 30. doi: 10.1111/all.12313. [Epub ahead of print], with permission from Willey Blackwell.)

另一个调查问卷(AE-QoL)中还包
括血管性水肿患者。强烈推荐进
行这个问卷调查。

专家和参与者确定了荨麻疹需要
进一步的研究几个方面（表1）。

重要文献

1. Magerl M, Borzova E, Gimenez-Arnau A, Grattan CE, Lawlor F, Mathelier-Fusade P et al. The definition and diagnostic testing of physical and cholinergic urticarias--EAACI/GA²LEN/EDF/UNEV consensus panel recommendations. *Allergy* 2009;64:1715-1721.
2. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis and management of Urticaria. The 2013 revision and update. *Allergy* 2014 Apr 30. doi: 10.1111/all.12313. [Epub ahead of print]

12

血管性水肿

Massimo Triggiani
University of Salerno
Salerno, Italy

血管性水肿是指由于释放血管活性的介质引起的血管通透性迅速增加(图1)导致的局部皮下、黏膜下组织自限性肿胀。它经常与荨麻疹同时发生(荨麻疹-血管性水肿综合征),风团和血管性水肿同时出现。荨麻疹、血管性水肿有相同病理生理学机制,包括真皮表面小血管的急性血管扩张和血浆和大分子物质溢出导致血管通透性增加(荨麻疹)或真皮以下的皮下组织中出现血管性水肿。

血管性水肿已成为一个非常频繁的临床突发事件,作为过敏性疾病它是在哮喘之后排名第二的导致住院的原因。血管性水肿的当前分类:先天遗传和后天形成。遗传性血管性水肿(HAE)是由于缺乏一种血浆蛋白C1酯酶抑制物(C1INH),它能控制激活激

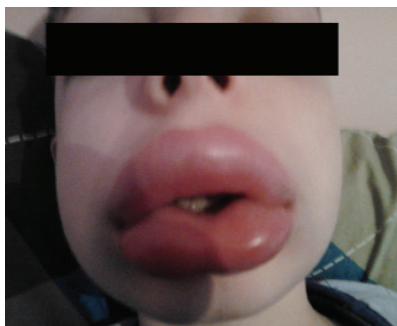


Figure 1 A typical angioedema of the lips in a child with hereditary angioedema.

要点

- 血管性水肿可以分为先天遗传和后天获得,它具有反复发作的特点,多在脸和脖子上表现为皮肤或黏膜肿胀的急性发作
- 血管性水肿是最常见的临床过敏反应之一,通常与药物有关,可由食物或膜翅目昆虫毒液引起
- 血管活性的介质包括组胺、缓激肽、白三烯、前列腺素和血小板活化因子(PAF),他们参与了血管性水肿的发病机理
- 大多数血管性水肿对皮肤的影响是有限的,但某些情况下可能发生严重的腹部症状或危及生命的喉部血管性水肿
- 不同形式的血管性水肿对应不同的治疗方法,因此血管性水肿需要准确的诊断和及时治疗

肽系统补充途径和凝结核(图2)。C1INH不足导致无法控制产生血管舒缓激肽,它是导致HAE发作的一种强有力的血管活性介质。HAE罕见形式是C1INH与XII因子的激活突变有关,触发血管舒缓激肽的级联反应。后天形成的血管性水肿主要与那些包括药物、食物或膜翅目昆虫叮咬引起的过敏反应有关。这些形式的过敏血管性水肿是由于激活的肥大细胞释放的血管活性介质如组胺、前列腺素、白三烯和血小板活化因子(PAF)。另外两种变异型血管性水肿是由缓激肽介导,

包括那些由C1INH不足(通常与血液系统肿瘤有关)和血管紧张素转换酶抑制剂引起的血管性水肿。ACE是使激肽酶失活和阻断血管紧张素转换酶抑制剂的关键酶,是一种常用的降压药,可能引发有遗传倾向的患者产生急性血管性水肿。然而,许多患者产生血管性水肿的原因仍不明确,他们被定义为“自发性”血管性水肿。自发性血管性水肿能否使用抗组胺药取决于抗组胺药是否能够阻止发作。

不管是天生遗传性或后天获得,血管性水肿临床上表现为复发性

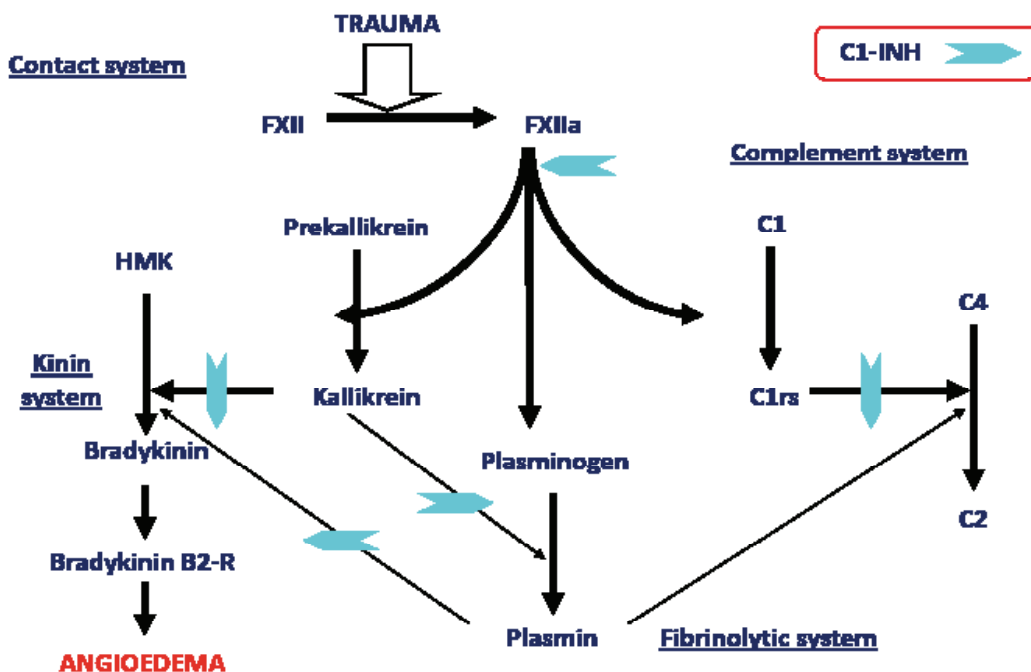


Figure 2 Mechanisms of angioedema due to C1 inhibitor (C1-INH) deficiency. Arrows indicate the biochemical steps controlled by C1-INH in the complement cascade, the kinin pathway and the fibrinolytic system. The generation of activated Factor XII (Factor XIIa), induced by local trauma, results in the conversion of prekallikrein into the active enzymatic form of kallikrein. This enzyme acts on high molecular weight kininogen (HMK) and generates bradykinin, a small peptide that induces angioedema by interacting with specific B2 receptors (bradykinin B2-R) expressed on endothelial cells and smooth muscle cells of small vessels.

脸部肿胀（主要是眼睑和嘴唇）、颈部、上或下肢和阴部。黏膜血管性水肿最常见的是嘴（舌头和悬雍垂）、胃肠道（似严重腹痛的急性腹部综合征）或上呼吸道。喉部血管性水肿是最严重的位置，如果不及时治疗可能会导致死亡。

虽然过敏性血管性水肿和由于缺少C1INH引起的血管性水肿有着相似的临床症状,但治疗是不同的。过敏血管性水肿发作时通常使用抗组胺药、糖皮质激素和肾上腺素（部分全身性过敏反应），而那些由于C1INH不足的需要进行C1抑制剂治疗（替代疗法），艾卡拉肽（抑制剂）或艾替班特舒缓激肽B2受体拮抗剂（表1）。主要临床线索和诊断检测可以用来区分两种主要形式的血管性水肿。快速识别和精确诊断血

管性水肿的类型，然后使用最适的治疗手段，可防止血管性水肿带来的生命威胁。

重要文献

1. Zuraw BL, Christiansen SC. Pathophysiology of hereditary angioedema. *Am J Rhinol Allergy* 2011;25:373-378.
2. Lang DM, Aberer W, Bernstein JA, Chng HH, Grumach AS, Hide M et al. International consensus on hereditary and acquired angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;109:395-402.
3. Cicardi M, Bork K, Caballero T, Craig T, Li HH, Longhurst H et al.;

HAWK (Hereditary Angioedema International Working Group). Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1-inhibitor deficiency: consensus report of an international working group. *Allergy* 2012;67:147-157.

4. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K et al. Classification, diagnosis and approach to treatment of angioedema: consensus report from the hereditary angioedema international working group. *Allergy* 2014;69:602-616.

表 1

过敏性血管性水肿与缺乏C1-INH血管性水肿的临床特征与诊断、治疗

	过敏（如全身性过敏）	C1抑制子缺乏（如HAE）
荨麻疹	+	-
进程	快速 (min)	慢 (小时)
持续时间	12 - 24 h	48 - 72 h
喉水肿	+/-	+
支气管痉挛	频繁	没有
腹痛	罕见	频繁
低血压	+	-
诊断试验	类胰蛋白酶	C1抑制子（功能性）C4
治疗	肾上腺素 抗组胺 类固醇	C1抑制子 艾替班特 艾卡拉肽

13

过敏性接触性皮炎

Thomas Werfel
Hannover Medical School
Hannover, Germany

过敏性接触性皮炎(ACD)是一个典型的T细胞介导的迟发型皮肤过敏反应。过敏性接触性皮炎的大多数过敏原是所谓的低分子量的半抗原和在皮肤上需要媒介的蛋白质。ACD与特异性无关,然而,特异性皮炎患者比非特异性个体表现更为敏感,这可能与皮肤屏障的缺陷有关。

CD3+、CD4+T辅助细胞是主要的皮肤浸润细胞,皮肤浸润细胞CD8+T的作用还不清楚,但是这些细胞可以作为一个抑制反应的抑制细胞族群。抗原去除和T细胞介质消失后能自行消除。大量的细胞(如调节和诱导T细胞)和细胞因子(如IL-10、前列腺素E)参与了这些炎症反应。

ACD的临床特点主要取决于过敏原的类型。通常,皮炎发生在过敏原接触部位,但传播性皮炎也是可能的(图1a,图1b)。气传性物质引起接触性皮炎可能很难确定过敏原,但时常发生(如植物或墙壁涂料中挥发性防腐剂)。如果吞食或吸入接触性过敏原,很少会导致血源性的过敏性接触性皮炎。

在世界范围内,硫酸镍是ACD的主要原因。女性比男性更为常见,而且随着年龄的增加发病率会有所增加。病史和斑贴试验(图2)主要用于过敏性接触性皮炎的诊断。了解患者的病史主要考虑职业、家庭和娱乐时暴露的可能过敏原,一旦疑似ACD就用斑

要点

- 过敏性接触性皮炎(ACD)是一个典型T细胞介导的迟发型皮肤过敏反应。CD3+ CD4+T 辅助细胞是主要的皮肤浸润细胞
- ACD的临床特点取决于主要过敏原的类型。通常,皮炎发生在过敏原接触部位,但传播性皮炎也是可能的
- 病史和斑贴试验(图2)主要用于过敏性接触性皮炎的诊断
- ACD的治疗,包括去除或减少接触过敏原和使用局部类固醇或局部皮肤使用钙调磷酸酶抑制剂
- 70%的患者对广泛传播的过敏原致敏,会有一些程度的慢性皮炎

贴试验。欧洲接触性皮炎相关组织推荐的欧洲患者应该进行测试的过敏原最小值(http://www.escd.org/aims/standard_series/)。根据当地出现的接触性过敏原,可以联系过敏与个体的过敏原的关系,监控预计发病率。

所有类型的疑似ACD的治疗,包括去除或减少接触过敏原和使用局部类固醇或-特别是在敏感地区(脸、擦烂的位置)-局部皮肤使用钙调磷酸酶抑制剂,使皮肤恢复到正常状态。避免过敏原可能是简单但也可能几乎做不到。不幸的是,70%的患者对广泛传播的过敏原致敏,多年后仍有一定程度的皮炎症状。

医生用斑贴试验必须能够和患

者充分交流了解可能包含的过敏原。识别诱发过敏的职业接触过敏原,可以帮助患者避免以后工作中接触。建议给患者提供确定过敏原的“过敏告知书”。

重要文献

1. Mortz CG, Andersen KE. New aspects in allergic contact dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;**8**:428-432.
2. Schnuch A, Geier J, Lessmann H, Arnold R, Uter W. Surveillance of contact allergies: methods and results of the Information Network



Figure 1 a - Nickel allergy induced by a nickel containing jeans button;
b - Chronic hyperkeratotic allergic contact dermatitis to chromium. Irritant contact dermatitis is an important differential diagnosis.



Figure 2 Patch testing and a positive patch test reaction.

of Departments of Dermatology (IVDK). *Allergy* 2012;**67**:847-857.

3. Spiewak R. Contact dermatitis in atopic individuals. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;**12**:491-497.
4. Thyssen JP, McFadden JP, Kimber I. The multiple factors affecting the association between atopic dermatitis and contact sensitization. *Allergy* 2014;**69**:28-36.

14

乳胶过敏

Clive E. Grattan

Norfolk and Norwich University Hospital
Norwich, UK

在20世纪80年代乳胶过敏成为一个主要公共卫生问题，在过敏性疾病的发病率上升的背景下，其中乳胶手套在医疗保健中应用于防止包括肝炎和人类免疫缺陷等病毒的传播。这种以I型IgE介导的为速发型乳胶过敏反应表现形式从局部接触部位的皮肤或黏膜轻微瘙痒、红斑、局部的荨麻疹，可以到全身性过敏反应（图1）。这种不同形式的反应被称为接触型荨麻疹综合征。

对乳胶有过敏反应风险的人群包括卫生保健工作者、牙医、脊柱裂长期插管患者，特应性体质或手部皮炎多为橡胶工业中工人。戴着粉手套能增加过敏反应带来的风险，在大多数医疗机构被禁止，转而使用无粉和无橡胶的包括乙烯树脂和腈的替代品手套。加上采用严格的企业措施去识别和避免乳胶暴露在危险环境中（表1）和减少在个人使用产品中可滤取的乳胶蛋白，降低乳胶过敏保持在一个可控的范围，防止大范围流行。因为敏化作用可能是终生的，很多年内它仍然可能是一个潜在的问题。

用于制造橡胶制品的化学品，如橡胶促进剂引起过敏性接触性皮炎（IV型过敏反应），在某些职业，包括牙科、美发、力学和制造业中需要长时间配戴手套，所带来的刺激性接触性皮炎的风险仍然是一个问题。

要点

- 对天然橡胶乳胶蛋白过敏会导致一系列的症状：局部红疹、荨麻疹和过敏反应
- 容易对乳胶过敏的人群包括过敏体质者、医务工作者、橡胶工业的工人和脊柱裂患者
- 过敏反应取决于橡胶乳胶蛋白引起的IgE致敏化程度
- 从1980年开始流行的乳胶过敏已通过措施控制，包括鉴别和避免接触含乳胶成分的物体，避免在一些工作场合使用有粉乳胶手套



Figure 1 Contact urticaria due to a household rubber glove.

表 1

手术治疗乳胶过敏的风险最小化措施

- 手术前评估患者的风险（病史、特异性IgE测试和皮肤点刺）
- 明确鉴别患者在治疗时的风险
- 麻醉师手术前仔细的评估
- 列出手术操作步骤及列表
- 避免所有的乳胶产品如，手套、导尿管、麻醉设备、天然的橡胶乳胶、药瓶、耳咽管的橡胶塞子
- 准备好复苏设备

天然胶乳是从橡胶树、巴西紫橡胶树,他们来自亚马逊地区,但主要是种植在马来西亚和泰国。乳胶形成叫做乳汁器的特殊细胞的细胞质,它的功能是密封损坏的部位,它包含水、橡胶(顺式-1,4-聚异戊二烯)、蛋白质、树脂类、糖类、白蜡木和苷类。

成人乳胶过敏患者中,橡胶蛋白原(Hevb6.01),橡胶蛋白(Hevb 6.02),橡胶延伸因子(Hev b 1)和Hevb5是重要的过敏原。儿童脊柱裂或其他手术操作患者中,Hevb1和橡胶延伸因子同系物(Hevb3)是重要的。另一方面,Hevb8有高的交叉反应性,如许多种类的树(包括白桦树)、草、蔬菜和一些水果(乳胶-水果综合征)。对41例过敏患者一系列研究中发现,Hevb8是最常见的,虽然患者中乳胶特异性IgE升高,但其中只有一个出现症状,说明临床上乳胶过敏取决于对橡胶中不同的乳胶蛋白敏感程度。

重要文献

1. von Krogh G, Maibach HI. The contact urticaria syndrome - an updated review. *J Am Acad Dermatol* 1981;5:328-342.
2. Schuler S, Ferrari G, Schmid-Grendelmeier P, Harr T. Microarray-based component-resolved diagnosis of latex allergy: isolated IgE-mediated sensitization to latex profilin Hev b8 may act as cofounder. *Clin Translational Allergy* 2013;3:11.
3. Larese Filon F, Bochdanovits L, Capuzzo C, Cerchi R, Rui F. Ten years incidence of natural rubber latex sensitization and symptoms in a prospective cohort of health care workers using non-powdered latex gloves 2000-2009. *Int Arch Occup Environ Health* 2013 May 23. [Epub ahead of print]
4. Merget R, van Kampen V, Sucker K, Heinze E, Taeger D, Goldscheid N et al. The German experience 10 years after the latex allergy epidemic: need for further preventive measures in healthcare employees with latex allergy. *Int Arch Occup Environ Health*. 2010;83:895-903.
5. Khan S, Holding S, Doré P, Sewell C.

Pitfalls in the diagnosis of latex al-

lergy. *Allergol Int* 2010;59:305-308.

15

昆虫叮咬过敏

M. Beatrice Bilò

University Hospital Ospedali Riuniti di Ancona
Ancona, Italy

由膜翅目昆虫叮咬发生过敏的发病率非常高，严重影响健康生活质量（HRQL），这是因为叮咬能够引起大面积局部反应（LLRs），甚至最严重的全身系统过敏反应（SR），如致命的过敏性休克。这些攻击型的膜翅目属于有毒的亚目，由蜜蜂科（蜜蜂，熊蜂）和胡蜂科（胡蜂亚科和马蜂亚科）组成（图1）。在美国，蜇人的膜翅目还包括火蚁（水蚁属），而在澳大利亚，包括杰克跳蚁。世界范围的流行病学研究报告，SR的比例在0.3%~8.9%之间。其中全身性过敏比例在0.3%~42.8%，儿科的SR比例好像要低一点。

至今，没有现存参数让临床医生能够预测，哪些人将来会发生反应，是否会发生LLR或全身性过敏反应。像环境、遗传和个人因素等相关因素都可能解释SR的发生和严重性（表1）。皮肤试验（通常是皮内试验）在诊断毒液过敏中扮演重要角色。症状分辨诊断能够很好的提高诊断的准确性，并能够使医生帮患者选择最优的免疫治疗，尤其是双阳性的患者。然而，一些相关的毒液过敏原无法以重组形式在市场上使用。一些额外的检查（像嗜碱性粒细胞活性检测）被局限在实验室，而且还要专业的技术人员。有全身过敏反应史的患者在检测时强烈建议配备含有自行注射肾上腺素针的急救包。参与的过敏

要点

- 膜翅目昆虫叮咬可能会导致不同程度的全身反应包括严重的致命的过敏休克
- 已经确定过敏的而没有治疗的患者的严重过敏叮咬反应还会受到一些新因素的影响
- 确认组分诊断能够很好的提高诊断的准确性，并能够允许医生帮患者选择最优的免疫治疗
- 皮下毒液注射免疫治疗是唯一有效治疗膜翅目毒液过敏的患者方法。并能够提高患者生活质量
- 普通人和医生需要更清楚意识到这个疾病，和毒液免疫治疗的有效性

专科医生要进行评估并考虑使用毒液免疫治疗（VIT）。

皮下注射VIT是一种高效的治疗方式，降低后续的SR风险，防止症状发生，并改善HRQL。当一致认为VIT能够控制严重SR时，对有全身皮肤反应的成人，尤其是儿童是否是合适的候选人出现了不同意见。因为通常要认为真皮的预后反应要良好。更好的认识VIT副作用的风险因素能够减少不良反应的发生（表2）。

许多新的基于重组技术VIT技术，都在试验评估，同样的，替代性VIT实施方法，因为大多数还没有用于人类也还需要评估。

重要文献

1. Ruëff F, Przybilla B, Bilò MB, Müller U, Scheipl F, Aberer W et al. Predictors of severe systemic anaphylactic reactions in patients with Hymenoptera venom allergy: importance of baseline serum tryptase—a study of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2009;**124**:1047-1054.
2. Bilò BM, Ruëff F, Mosbech H, Bonifazi F, Oude Elberink JN; the EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. Diagnosis of hymenoptera venom allergy. *Allergy* 2005;**60**:1339-1349.
3. Boyle RJ, Elremeli M, Hockenhull J, Cherry MG, Bulsara MK, Daniels M,

Vespula germanica



Apis mellifera



Polistes dominulus



Vespa crabro



Figure 1 Pictures of Hymenoptera.

表 1

膜翅目刺咬严重性的影响因素

- 严重叮咬反应的病史（呼吸道或心血管症状）
- 昆虫种类（蜜蜂、欧洲大黄蜂）
- 年龄大
- 肥大细胞疾病，血清类胰蛋白酶浓度的提高
- 已有的疾病（心血管和呼吸道疾病）
- β 阻滞剂、血管紧张剂转化酶抑制剂的使用

表 2

VIT期间副作用的风险因素

- 蜜蜂毒液
- 形成期
- 快速递增阶段
- 肥大细胞增多症，血清类胰蛋白酶浓度的提高（形成期）
- 心血管疾病
- β 阻滞剂*、ACE抑制剂*的使用

* 没有通过研究实验证明

Oude Elberink JN. Venom immunotherapy for preventing allergic reactions to insect stings. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Oct 17;10: CD008838.

4. Bonifazi F, Jutel M, Bilo BM, Birnbaum J, Muller U. EAACI Interest

Group on Insect Venom Hypersensitivity: Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice. *Allergy* 2005;60:1459-1470.

5. Golden DB, Moffitt J, Nickolas RA, Freeman T, Graft DF, Reisman, RE

et al. Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI); American College of Allergy, Asthma & Immunology (ACAAI); Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Stinging insect hypersensitivity: a practice parameter update 2011. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:852-854.

6. Ruëff F, Przybilla B, Biló MB, Müller U, Scheipl F, Aberer W et al. European Academy of Allergy and Clinical Immunology Interest Group. Predictors of side effects during the buildup phase of venom immunotherapy for Hymenoptera venom allergy: the importance of baseline serum tryptase. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:105-111.

16

职业性过敏

Santiago Quirce

Hospital La Paz Institute for Health Research (IdiPAZ)

Madrid, Spain

职业性过敏反应指的是工作环境中接触的物质引起的机体患病，疾病的过敏因素是决定性的发病因素。工作环境中致敏物质导致的过敏性疾病有鼻炎、结膜炎、哮喘、嗜酸性支气管炎、过敏性肺炎、接触性皮炎、免疫接触性荨麻疹和职业过敏反应。虽然这些疾病不是由于职业接触直接引起，但是在工作环境中会加重，称为work-exacerbated。

工作场地暴露有复杂的特异性混合物和非特异性的成份（图1）。过敏症状出现前有致敏过程，并可能遵循“过敏进行曲”模式（图2）。

职业鼻炎是鼻部的炎症疾病，特点是由特制的工作环境引起间歇或持续的鼻部症状，和/或不同程度鼻塞，和/或分泌增多，是由特定原因造就的特定工作环境引起，而不是工作环境外的刺激物。

职业哮喘（OA）包括由特殊物质（工作中的吸入性蛋白或化学物质）引起的原发性哮喘或继发性哮喘，称为过敏性OA或过敏物诱导OA。接触工作中的吸入性刺激物引起的成为吸入诱导性OA（图3）。已经确认大约有372不同因素导致过敏OA。这些因素可分类为大分子（HMW）化合物和小分子化合物（LMW）。HMW是一些通过IgE介导的刺激性蛋白。绝大部分LMW是一些通过非IgE介导

要点

- 职业性过敏反应是一种多基因的、环境和行为影响之间的相互反应的结果
- 职业性过敏反应的诊断是一项复杂的工作。首要目标是要弄清楚工作中接触的过敏原、过敏反应和症状之间的因果关系
- 对于职业性过敏反应的患者来说，准确的诊断对治疗具有极大的重要性。因为治疗本质上是基于如何避免过敏原
- 临床病史是调查职业性过敏反应疾病的重要元素。免疫学检测应该用来鉴定特异性职业过敏原的致敏作用
- 环境控制对预防疾病来说非常重要。通过所有的努力来保证工作环境没有与过敏原接触的风险

过敏的化合物，极少数还是通过IgE介导。

过敏性肺炎（HP）是一种过敏肺部疾病。由各种各样伴或不伴系统损害的吸入性有机物或LMW化合物引起的过敏性炎症疾病。HP是弥漫性的，显著的单核细胞肺实质炎症。尤其是末端细支气管，小间隙和肺泡炎症等。有很多物质能够引起HP，大部分还存在于工作环境中。OA和HP的发病机制见图4。

职业过敏接触性皮炎是最常见的职业过敏性疾病中的一种。及时

尽早的确诊对于改善结果非常重要。了解工作经历和斑贴试验是诊断的基本要素。

职业过敏性疾病恰当的治疗是尽早的远离致病物质，还要提供常规的免疫治疗。

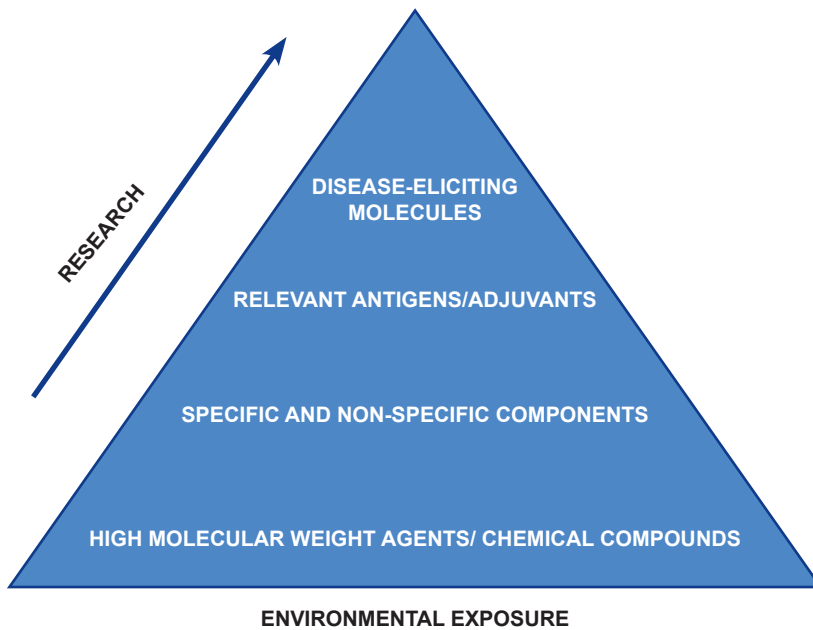


Figure 1 Source of exposure (complex organic dusts or chemicals) contains specific and non-specific components, relevant antigens or haptens and possible adjuvants (cofactors), as well as the true disease-eliciting molecules.

重要文献

1. Moscato G, Vandenplas O, Gerth Van Wijk R, Malo JL, Quirce S, Walusiak J et al. Occupational rhinitis. *Allergy* 2008;**63**:969-980.
2. Tarlo SM, Balmes J, Balkissoon R, Beach J, Beckett W, Bernstein D et al. Diagnosis and management of work-related asthma: American College of Chest Physicians Consensus Statement. *Chest* 2008;**134**: 1S-41S.
3. Baur X. A compendium of causative agents of occupational asthma. *J Occup Med Toxicol* 2013;**8**:15.
4. Holness DL. Occupational skin allergies: testing and treatment (the case of occupational allergic contact dermatitis). *Curr Allergy Asthma Rep.* 2014;**14**:410.

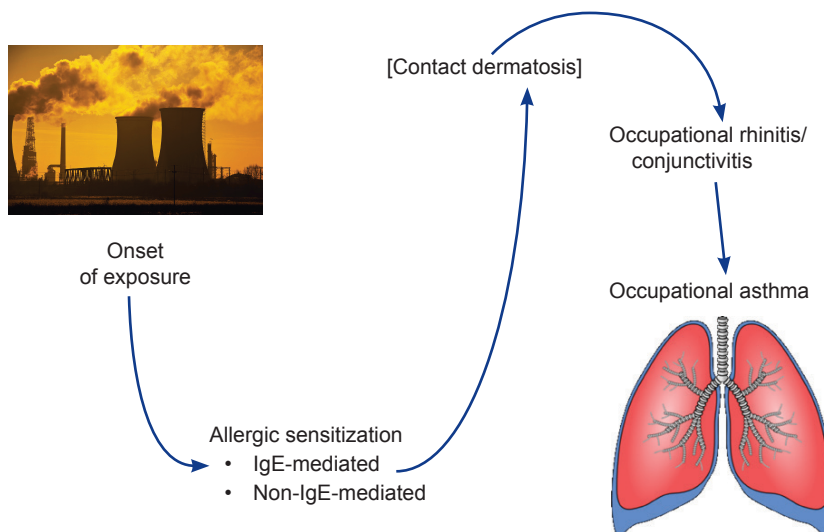


Figure 2 The theoretical model of the natural history of allergic occupational asthma considers that exposed workers first develop immunological reactivity and subsequent to this, symptoms related to a specific organ (skin, naso-conjunctival, respiratory). Cutaneous manifestations may be present or not. This sequence can be termed the 'occupational allergic march'.

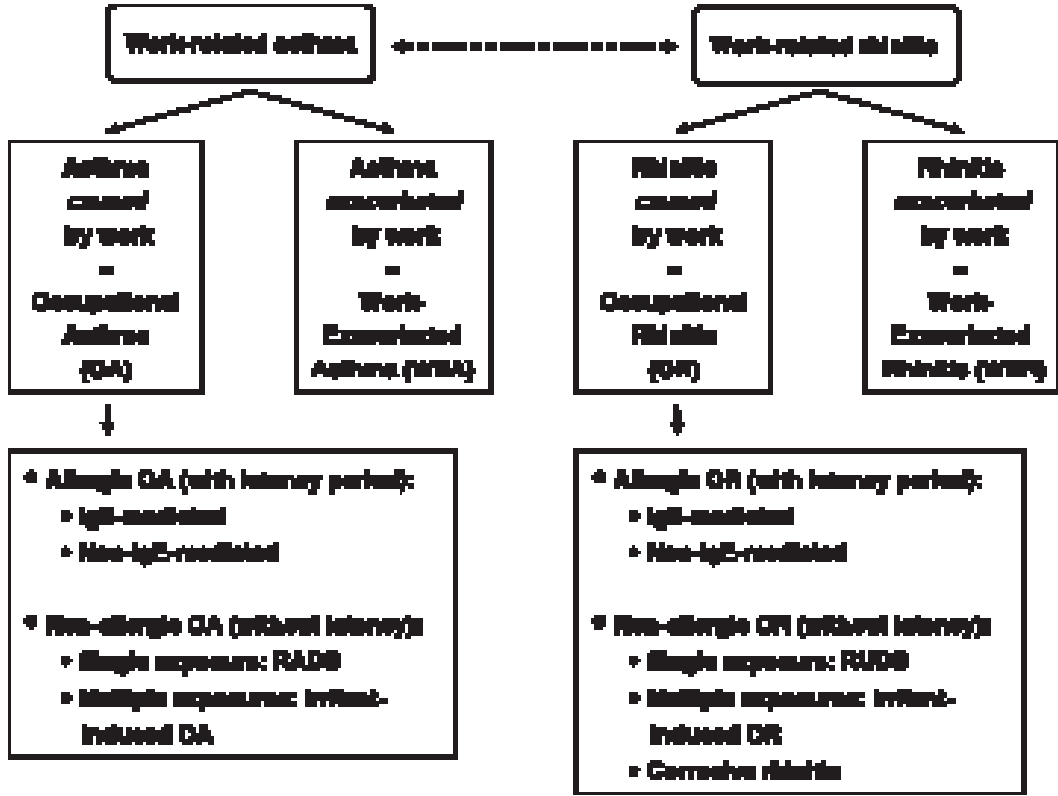


Figure 3 Classification of work-related asthma and work-related rhinitis. (Reproduced with permission from Moscato G, Vandeplass O, Gerth Van Wijk R, et al. Occupational rhinitis. Allergy 2008;63:969-980, with permission from Willey Blackwell.)

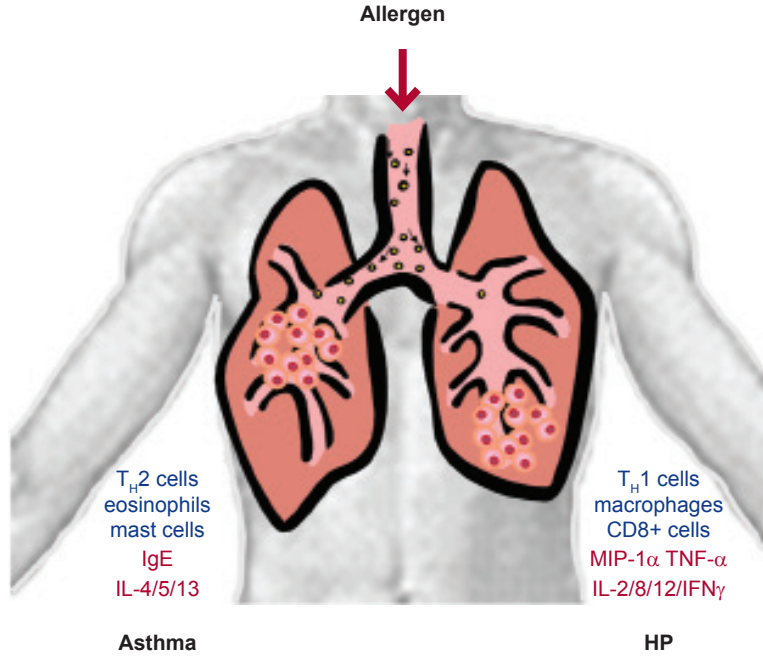
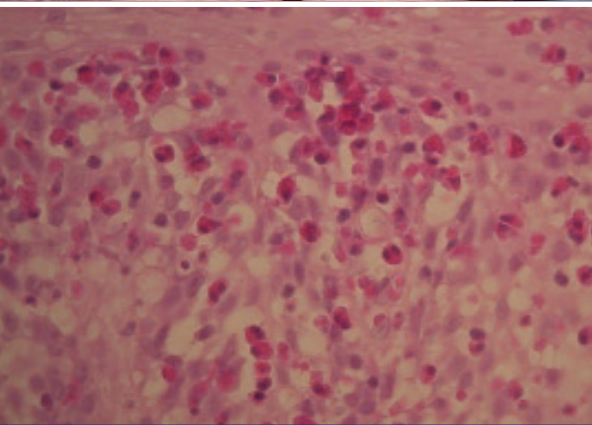


Figure 4 Inhaled allergens can give rise to either asthma or hypersensitivity pneumonitis (HP). Asthma is considered to be a Th2 disease, whereas the pathogenesis of HP is much more complex, with significant participation of delayed hypersensitivity, Th1 cytokines and CD8+ cells.

Section E



其他过敏性疾病

- * 嗜酸性粒细胞性食管炎
- * 食物蛋白诱导的小肠结肠炎综合征
- * 食品和药品添加剂反应
- * 传染性疾病疫苗的不良反应
- * 过敏性支气管肺曲菌病
- * 超敏性肺炎
- * 肥大细胞增多症
- * 过敏性血管炎

1

嗜酸性粒细胞性食管炎

Alex Straumann
University Hospital Basel
Basel, Switzerland

历史

食管是单纯的管状器官，负责将食物从口腔运输到胃部。最初，人们并没有将显著的吸收和免疫功能归属到食道。20世纪90年代中期，两个案例系列描述了患者遭受吞咽困难的痛苦，同时伴随显著的食管嗜酸性粒细胞浸润。从此，人们正式在医学文献中认识嗜酸性粒细胞性食管炎（EoE）。

分子及临床特点

EoE表现为Th2型的炎症疾病，有IL-5，IL-13和嗜酸细胞活化趋化因子等主要介质，嗜酸性粒细胞、T细胞和嗜碱性粒细胞参与其中。食管重塑是EoE的标志，会导致食道功能紊乱、食团嵌塞。家族事件强调了EoE的遗传影响。这种炎症依赖的遗传信号同时伴有嗜酸细胞活化趋化因子3个基因的异常。

尽管EoE临床表现有很强的年龄依赖，但其可在任何年龄段发生。然而，儿童表现了很宽的症状范围，包括胸部疼痛，进食问题和发育不良等。成人的症状范围则相当窄，典型症状为固体食物吞咽困难到食物嵌塞。

EoE人群有显著的过敏倾向。70%以上的患者伴有过敏性鼻炎，哮喘，湿疹和/或有过敏史。值得注意的是，儿童EoE主要是食物过敏引起的疾病，然而，观察到成人

要点

- 固体食物吞咽困难是一个危险信号，需要胃内镜检查
- 嗜碱性粒细胞性食管炎（EoE）是一种临床病理疾病，诊断要基于症状，以及嗜酸性粒细胞为主的食道黏膜炎症
- 活动期EoE患者必须通过治疗防止食物嵌塞和食道重塑
- 药物（局部类固醇类），饮食和食道扩张术是目前有效的治疗方法

主要是由气传性过敏原致敏的。

内镜表现和组织学特征

内镜可看到一些典型表现，例如，急性炎症阶段的缺失血管结构的水肿，纵向皱纹和白色分泌物（Figure 1），纤维化阶段可见环状皱缩，致食管坚硬狭窄（Figure 2）

EoE组织学主要特点是典型的显著的嗜酸性粒细胞浸润（Figure 3），采用质子泵抑制剂进行治疗无效。

治疗

EoE治疗方法包括3D疗法：药物（Drugs），主要是局部糖皮质激素和生物制剂；饮食（Diet）和扩张（Dilation）。由于对大约70%吞咽困难患者有着显著效果，

局部糖皮质激素被当作一线药物。而生物制剂和免疫抑制剂仅用于难治性疾病。

在饮食疗法中，避免任何蛋白的基础饮食是最有效的方法。但这通常需要鼻饲管进食。扩张能够有效减轻症状，但无法改变潜在的炎症。因此扩张主要作为药物和饮食难治的食道狭窄患者的二线方法。

重要文献

1. Attwood SE, Smyrk TC, Demeester TR, Jones JB. Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinicopathologic syndrome. *Dig Dis Sci* 1993;**38**:109-116.
2. Furuta GT, Liacouras C, Collins MH, Gupta SK, Justinich C, Putnam PE et al. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis

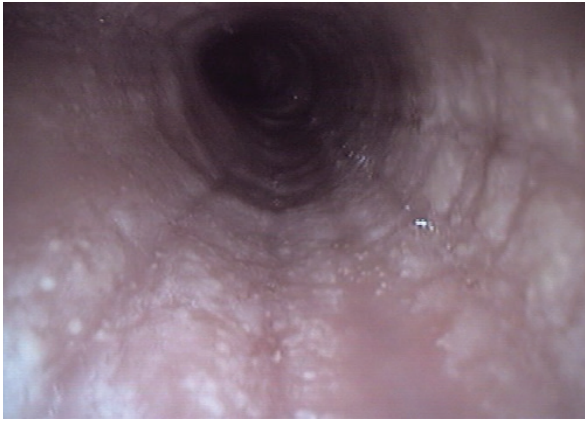


Figure 1 Endoscopic picture from a patient with active EoE, showing a typical combination of several inflammatory signs, in particular white exudates, longitudinal furrows and edema.



Figure 2 Endoscopic picture from a patient with longstanding EoE, showing a minimal inflamed mucosa but distinct fibrotic rings.

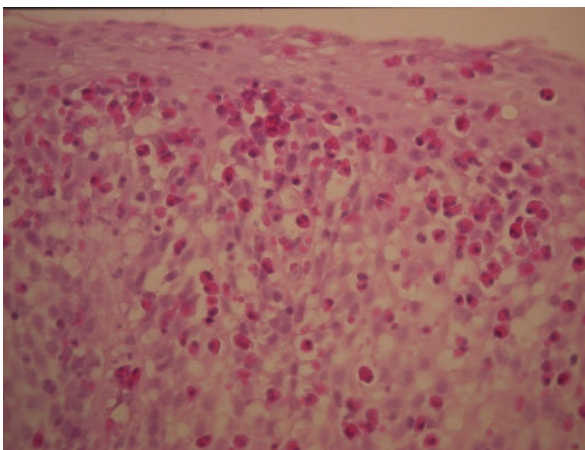


Figure 3 Esophageal mucosa from a patient with active EoE showing a marked infiltration of the epithelium with eosinophils. (HE staining, original magnification 400x.)

and treatment. *Gastroenterology* 2007;**133**:1342-1363.

3. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, Atkins D, Attwood SE, Bonis PA et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2011;**128**:3-20.
4. Henderson CJ, Abonia JP, King EC, Putnam PE, Collins MH, Franciosi JP et al. Comparative dietary therapy effectiveness in remission of pediatric eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012;**129**:1570-1578.
5. Blanchard C, Wang N, Stringer KF, Mishra A, Fulkerson PC, Abonia JP et al. Eotaxin-3 and a uniquely conserved gene-expression profile in eosinophilic esophagitis. *J Clin Invest* 2006;**116**:536-547.
6. Straumann A, Spichtin HP, Grize L, Bucher KA, Beglinger C, Simon HU. Natural history of primary eosinophilic esophagitis: a follow-up of 30 adult patients for up to 11.5 years. *Gastroenterology* 2003;**125**:1660-1669.

2

食物蛋白诱导的小肠结肠炎综合征

Anna Nowak-Węgrzyn

Icahn School of Medicine at Mount Sinai

New York, USA

食物蛋白诱导的小肠结肠炎综合征 (FPIES) 是婴幼儿时期典型的一种非IgE介导的食物过敏。FPIES的特点是反复呕吐, 症状在摄取食物后2个小时左右出现, 通常发展成昏睡, 腹泻以及其他有别于IgE介导的全身性过敏反应 (例如缺少荨麻疹或呼吸困难症状等)。严重的患者 (大约15%) 可表现为体温过低、高铁血红蛋白症、酸血症和/或低血压/休克等。辅助检查发现嗜中性白细胞增多, 可能还伴有血小板增多等。婴幼儿中通常表现为脓毒血症。

FPIES的临床表现取决于接触的食物, 呈现多变, 并且可能是急性的而不是慢性的 (表1)。避免接触食物一段时间之后出现的急性症状是区别FPIES和其他胃肠道食物过敏症状的特点。例如肠道下垂、嗜酸性粒细胞肠胃炎或腹泻病等。

大多数儿童 (>60%) 的FPIES是由单一食物引起的。FPIES中最常见的单一食物过敏原是牛奶 (CM), 大豆和大米。固体食物包括谷类蛋白, 像大米、燕麦、鸡蛋、鱼、蔬菜以及家禽类等。这些都在儿童FPIES中被报道过。而像贝壳类和软体动物类则在成人中较多。

目前, 还不清楚FPIES的患病率。以色列报道目前唯一的基于人口出生组研究显示, 13, 019名婴

要点

- 食物蛋白诱导的小肠结肠炎综合征 (FPIES) 是典型的一种非IgE介导的食物过敏
- FPIES诊断经常性被耽误, 这是由于缺乏过敏的皮肤症状, 呼吸系统症状以及生物指标
- 口服食物激发试验是分辨FPIES的必要检查
- FPIES通常出现在3-5岁年龄段; 一部分患者可能会发成为IgE过敏, 这个过程有能更持久

儿中CM-FPIES占0.34%。一岁的患儿中就诊断出0.5%的IgE介导的CM过敏。

FPIES的病理生理学仍然没有被定义。摄取的食物过敏原可能会引起局部炎症, 并导致肠道通透性和液体转换。过敏原特异性T细胞, 以及可以影响肠道渗透性障碍的TGF- β 与IFN- γ 之间的不平衡, 可能起着重要作用。系统性食物特异性IgE抗体在FPIES中一般不存在。

在FPIES的诊断依靠多种症状和口服食物激发试验 (OFC) (表1和2)。在婴幼儿诊断中, 有典型症状, 反复发作, 尤其是伴有低血压, 且当食物被清除后儿童良好, 则OFC通常没有必要用于首诊检测。OFC用来评估FPIES种类。治疗FPIES则依赖于食物的消除、急性发作的处理和定期OFC (图1

)。

不同国家报道的FPIES种类差别很大。以色列出生组研究显示90%CM-FPIES在3岁出现, 而美国源自过敏人群显示60%在3岁前出现。Sicherer等观察到, 伴有可查明食物特异性IgE的儿童病程更持久, 并存在发展为IgE介导的速发型症状的风险。因此, 初次和后续的SPT和/或血清食物特异性IgE水平在判断时间性和口服食物激发类型是要谨慎。

进一步的研究需要集中于病理生理学和FPIES的自然病史, 以及独特的初始诊断工具及耐受性变化的监测。

重要文献

1. Järvinen KM, Nowak-Węgrzyn A. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES): Current Man-

表1		
急性和慢性FPIES的特点		
	急性FPIES（间歇性食物摄入）	慢性FPIES*（有规律的食物摄入，如CM或大豆婴儿配方）
临床特征	经常：呕吐：通常在2小时内发生（30分钟—4个小时），反复发作（可达10-20次），可以很严重且进展迅速；常伴发：苍白，昏睡；其他可发生症状：脱水，腹泻（通常在12小时内发生），出血性腹泻，腹胀，低血压，体温过低	间歇性呕吐，腹泻，嗜睡，体重减轻，发育不良，体重增加<10g/天，出血性腹泻，腹胀，身体脱水
	症状通常在6-12内得到缓解	症状数天内缓解
实验室特征	白细胞数目增多与左移，血小板增多，变性血红蛋白血症，酸中毒	白细胞数目增多与左移，嗜酸性粒细胞增多症，贫血，血红蛋白减少，总蛋白降低，酸中毒，变性血红蛋白血症
	粪便：出血，粘稠，白细胞、嗜酸性粒细胞、糖类含量增多	粪便：潜隐血，多形核中性粒细胞，嗜酸性粒细胞，夏-莱二氏晶体降低
	腹部的X射线能观察到体内气体	直肠和乙状结肠可见气液平、拇指印征象及非特异性狭窄，十二指肠的环状壁增厚，空肠腔额外的液体增多
	内镜检查：直肠黏膜易碎，形成溃疡与出血	内镜检查：直肠黏膜易碎，形成溃疡与出血
诱发食物	任何食物；最常见 牛奶、大豆**和大米	牛奶和大豆
发病年龄	任何时候；大多数发生于1岁之后，而鱼和甲壳类FPIES在任何时候都有可能	在1岁之内
诊断	根据典型的临床表现诊断，对于反复发作伴低血压且饮食中去除该食物后症状消除的患儿一般不需要口服食物激发(OFC)。可疑食物的皮肤点刺和血清学特异性IgE检测一般阴性。	在临床表现的基础上，进行一段时间规律进食可疑食物，并通过OFC确认。可以过敏原皮肤点刺和血清学特异性IgE检测阴性。
鉴别诊断	败血症；胃肠道感染，全身性过敏反应，肠阻塞，肠套叠，坏死性小肠结肠炎（NEC）	嗜酸性粒细胞胃肠下垂，食物蛋白诱导肠下垂，直肠结肠炎过敏，腹部疾病，先天性代谢缺陷，先天性高铁血红蛋白症，心血管或神经紊乱，胃食管反流
处置对策	严格的食物把控，可以在咨询营养的前提下进行；母乳喂养可耐受，提倡母乳喂养；补液；严重情况可以使用单一剂量甲强龙；严重呕吐可以使用昂丹司琼；酸中毒时应用碳酸氢盐；亚甲蓝用于变性血红蛋白血症；可以在最后一次发作后的几个月内再次进食；某种方法中，OFC反应延迟了12 - 18个月***	严格的食物把控，可以在咨询营养的前提下进行；母乳喂养可耐受，提倡母乳喂养；补液；酸中毒时应用碳酸氢盐；亚甲蓝用于变性血红蛋白血症；可临时应用静脉应用使肠道休息
年龄分布	可变的，不同地区有不同；解决CM-FPIES的年龄在3岁，特定患者30%一直到到未筛选患者可达100%	
*慢性FPIES发病率较低，大概是由于广泛的应用了低过敏原的婴儿配方奶粉		
**在美国，引发过敏反应的主要过敏原是CM和大豆，一个单中心回顾性研究显示，其波动范围在30-50%。然而，在美国之外的其他地方，儿童遭受CM和大豆引发的FPIES疾病的比率较低。		
***这是一个经验主义方法，需要更多的对照研究来建立有证据依赖的治疗FPIES的方法。		

表2

口服食物激发试验	
基本要求	医生的监管, 对有严重FPIES反应史的患者进行安全的外周静脉注射或对那些预期困难的注射, 如婴儿; 即刻有效的体液复苏
基础的实验室检测	外周嗜中性粒细胞计数 (完整血细胞计数及鉴别)
激发管理	食物量按0.06 - 0.6 g/kg体重的标准来计算, 平均分成三等份, 首次喂食剂量一般总蛋白剂量不超过3g或总食物量不超过10g (100ml液体)*。 食物分成三等份, 在三组患者进食30分钟后给予观察, 三组分别为食物特异性IgE呈阴性、修改诱发、对食物特异性IgE呈阳性的患者增加剂量
治疗的反应	体液复苏: 用生理盐水溶解药物成20 ml/kg IV 类固醇: 甲基强的松龙1 mg/kg IV, 最大为60-80mg 在控制急性FPIES反应时, 静脉内昂丹司琼能够被评估 在针对FPIES时, 肾上腺素和抗组胺药是无效的
激发后实验室检测	外周嗜中性粒细胞计数 (完整血细胞计数的差别); 在过敏原激发后, 患者能否在6个小时内耐受过敏反应; 利用粪便样本, 测试潜隐血和粪便涂片的白血球
激发后的观察	大约6小时后症状的缓解程度或进食4小时后没有症状
激发阳性标准**	1. 呕吐 (0.5-4小时时发作, 通常是2小时) 2. 腹泻 (2-10小时时发作, 平均是5小时) 3. 嗜中性粒细胞计数升高 (>3500cells/mL, 6小时达到最高峰) 4. 粪便白细胞 5. 粪便嗜酸性粒细胞

*如果在2-3个小时内没有反应, 应当根据年龄适当的给予进食然后持续观察几小时

**如果3-5的标准被满足, 则认为激发是有意义的; 如果2-5的标准被满足则是模棱两可的

- agement Strategies and Review of the Literature. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1:317-322.
- Mehr S, Kakakios A, Frith K, Kemp AS. Food protein-induced enterocolitis syndrome: 16-year experience. *Pediatrics* 2009;123:e459-464.
 - Ruffner MRK, Barni S, Cianferoni A, Brown Whitehorn T, Spergel

- JM. . Food Protein-induced Enterocolitis Syndrome: Insights from Review of a Large Referral Population. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1:343-349.
- Katz Y, Goldberg MR, Rajuan N, Cohen A, Leshno M. The prevalence and natural course of food protein-induced enterocolitis syndrome to cow's milk: a large-scale, prospective population-based

study. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127:647-653.

- Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Summary of the NIAID-Sponsored Expert Panel Report. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126:1105-1118.

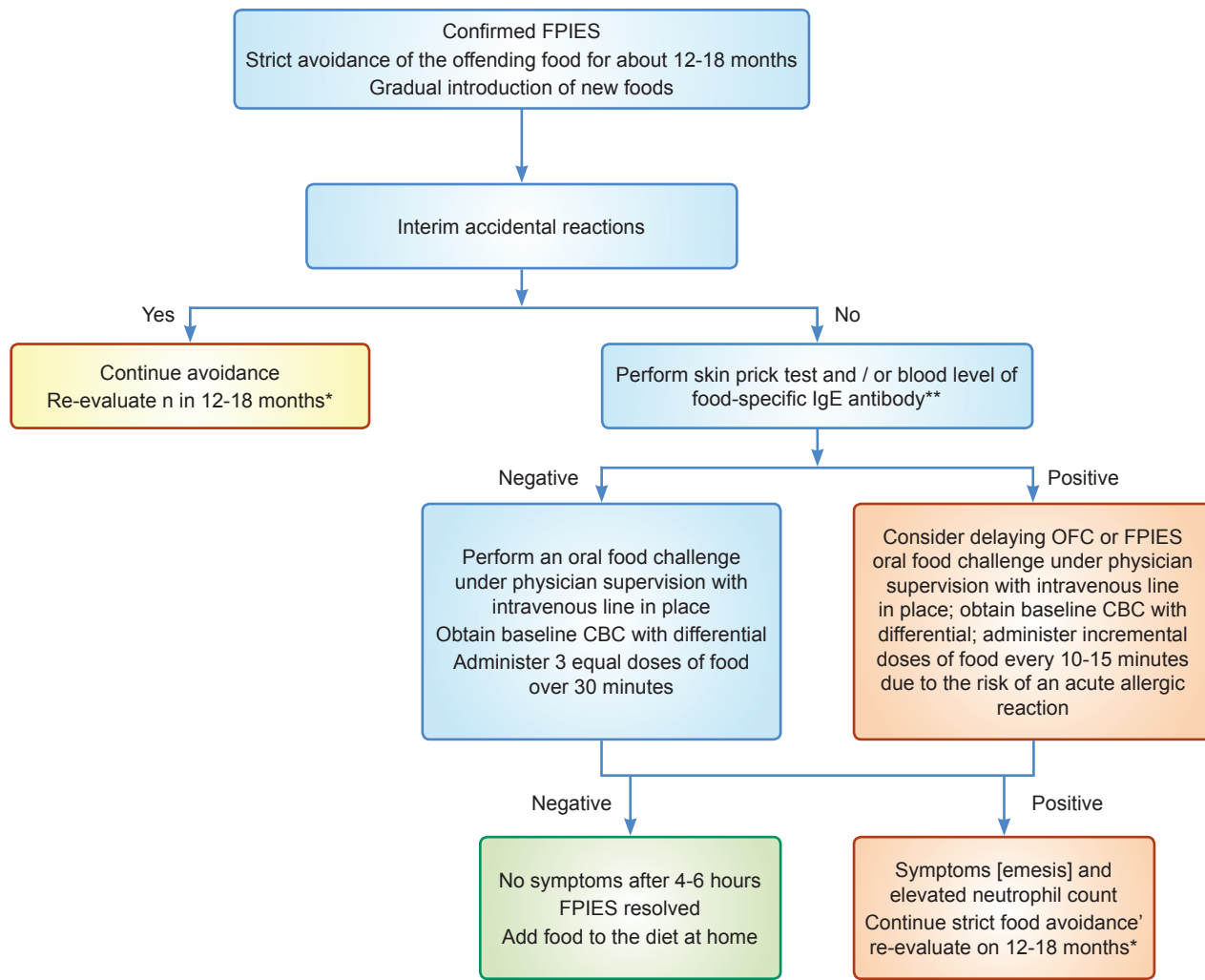


Figure 1 Empiric approach to FPIES management. (*The timing of the follow up food challenges is arbitrary; food challenge may be performed earlier or deferred for a longer time, depending on individual circumstances. ** A subset of patients may develop IgE-sensitization and progress to immediate symptoms, requiring modification of the oral food challenge procedure)

6. Sicherer SH, Eigenmann PA, Sampson HA. Clinical features of food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Pediatr* 1998;**133**:214-219.

3

食品和药物添加剂反应

Margitta Worm
Charité Medical University
Berlin, Germany

食品药品不耐受可表现为对食物和药物的任何反应。从反复出现的食物中毒（与IgE诱导的反应一致）到单一的腹泻头痛等。

已被报道的诱发物不仅包括自然生成的和人工食品药品添加剂（例如着色剂、调味剂和防腐剂），且还有其他的配料，像乳糖、人工增甜剂。已报到的食物不耐受患者比例从7%上升到20%。这个比例要比双盲安慰剂对照食物激发试验（DBPCFC）得出的患病率高出6-10倍。大约只有总人口1-2%的人可能没有食物过敏。由于添加剂的药物不耐受很少有在文献中报道，但是有非对照的前瞻性研究其流行病学。

免疫反应通常是由非IgE诱导的肥大细胞脱颗粒引起的（图1）。非免疫反应则可能由于以下情况：

1、药理效应：富含血管活性胺（例如组胺）的食物通过直接作用或者引起体内组胺释放来诱导临床症状。

2、酶缺乏：过度食用果汁（果糖）或无糖食物（山梨醇）可能会导致腹泻，而这些腹泻往往被误诊为食物不耐受。

食品药品添加剂被用来改变或改善相关食物的味道和质地。研究最多的酒石黄是一种食品着色剂，已有报道其能引起荨麻疹、湿疹、血管炎、哮喘甚至全身过敏反应。亚硫酸盐也被用来保存

要点

- 自报的食物耐受不良比率比双盲安慰剂对照食物激发试验的结果要高出6-10倍
- 非IgE依赖型的食物药物过敏反应发生率占总人口的1-2%
- 食品药品添加剂（例如色素，防腐剂）能够引起速发型过敏反应
- 临床表现包括荨麻疹、哮喘和湿疹
- 食品添加剂摄入量过高与高敏性之间可能的关联存在较大的争议

食物和药品。它也能引起儿童支气管狭窄和成人哮喘。苯甲酸是一种饮料和腌制食物的防腐剂。并在一些非甾体抗炎药等液态剂型药物中也有发现。苯甲酸盐能够引起荨麻疹、特应性皮炎或鼻炎。人工合成得到谷氨酸钠被用于很多食物的增味剂。人们把其引起的一系列症状称为“中餐馆综合征”。包括脸红、头疼和心悸。含水杨酸盐类目前存在一定争议，而且还取决于它们的乙酰化程度。乙酰化水杨酸盐类不仅能够引起哮喘，而且还有其它过敏反应症状。

食物添加剂和着色剂引起非食物过敏的证据摘要（表1）。

食品添加剂高摄入量与过敏之间的关系存在相当大的争议。2007年南安普顿研究表明这种关系很

小。同安慰剂比较，添加剂引起的过敏水平统计学意义增大。但这种影响并不包括整个年龄组。整体效果并不具有统计学意义。总之，目前还没有足够一致的数据来证明食品着色剂在过敏中的作用。

非IgE介导的食物添加剂过敏患者标准诊断流程，是使用标准浓度的添加剂DBPC激发试验，用大于4周的时间来排除与过敏有关的食物。这样的激发试验同样适用于药物添加剂过敏反应的检测。如果没有阳性的DBPC激发试验，排除饮食应该停止。

重要文献

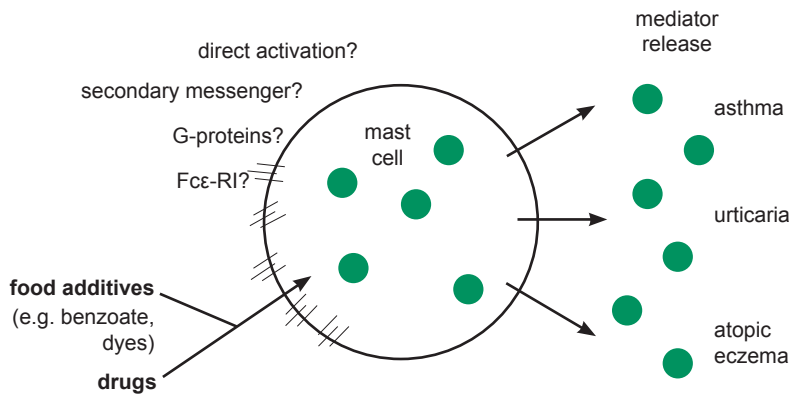


Figure 1 Possible mechanisms of additive triggered mast cell activation.

表1

食品和药品添加剂引发非IgE过敏反应的例子	
着色剂	着色剂可能引发慢性荨麻疹和特应性皮炎的症状，柠檬黄可能引发个别哮喘患者的支气管痉挛
防腐剂	苯甲酸酯&乙酰化水杨酸酯（阿司匹林）可能引发慢性荨麻疹和特应性皮炎；亚硫酸盐能引发哮喘，可能是通过释放二氧化硫导致的
人工增甜剂	通过大多数不重复的DBPC诱导试验表明，阿斯巴甜引起荨麻疹的病例并不多
香料/增味剂	通过不重复的DBPC激发试验表明，味精能诱发“中国餐馆综合征”
抗氧化物	通过不重复的DBPC激发试验表明，BHA/BHT引发荨麻疹的病例并不多

1. Fuglsang G, Madsen C, Saval P, Osterballe O. Prevalence of intolerance to food additives among Danish school children. *Pediatr Allergy Immunol* 1993;**4**:123-129.
2. Fuglsang G, Madsen G, Halken S, Jorgensen S, Ostergaard PA, Osterballe O. Adverse reactions to food additives in children with atopic symptoms. *Allergy* 1994;**49**:31-37.
3. Jansen JJ, Kardinaal AF, Huijbers G, Vlieg-Boerstra BJ, Martens BP, Ockhuizen T. Prevalence of food allergy and intolerance in the adult

- Dutch population. *J Allergy Clin Immunol* 1994;**93**:446-456.
4. Young E, Stoneham MD, Petrukevitch A, Barton J, Rona R. A population study of food intolerance. *Lancet* 1994;**343**:1127-1130.
5. Worm M, Ehlers I, Sterry W, Zuberbier T. Clinical relevance of food additives in adult patients with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2000;**30**:407-414.
6. Bush R, Taylor S, Holden K, Nordlee J, Busse W. Prevalence of sensitivity to sulfiting agents in asthmatic pa-

tients. *Am J Med* 1986;**81**:816-820.

7. Worm M, Vieth W, Ehlers I, Sterry W, Zuberbier T. Increased leukotriene production by food additives in patients with atopic dermatitis and proven food intolerance. *Clin Exp Allergy* 2001;**31**:265-273.
8. McCann D, Barrett A, Cooper A, Crumpler D, Dalen L, Grimshaw K et al. Food additives and hyperactive behaviour in 3-year-old and 8/9-year-old children in the community: a randomised, double-blinded, placebo-controlled trial. *Lancet* 2007;**370**:1560-1567.
9. Turner PJ, Kemp AS. Intolerance to food additives - does it exist? *J Paediatr Child Health* 2012;**48**:E10-14.

4

传染性疾病疫苗的不良反应

Jean-Christoph Caubet
University Hospitals of Geneva
Geneva, Switzerland

Ingrid Terreehorst
Academic Medical Center
Amsterdam, The Netherlands

临床上注射疫苗后的不良反应很常见，这也是临床主要的问题之一。正确处理这类反应非常重要，因为这与大众接种疫苗比率下降直接相关。

疫苗的局部反应

局部反应是疫苗接种后最常见的不良反应。患者还将这类反应错误的认为是过敏反应。然而，局部反应与更高比率的全身反应并不相关，通常也不需要进行过敏诊断。

对于发生大范围局部反应（怀疑Arthus反应的）的患者进行疫苗特异性抗体血清检测，决定是否给予额外剂量很有帮助。对于发生皮疹或持续肿块的患者，采用皮肤斑贴试验能够诊断疫苗添加剂或辅助剂的迟发型过敏。然而，斑贴试验阳性结果不应该被认为是加强注射的禁忌证。

疫苗的全身反应

最常见的全身反应包括丘疹或迟发荨麻疹等皮疹。但这些反应并不是进一步疫苗接种的禁忌证，因为研究者们认为这些反应是由于免疫系统非特异性引起。

真正的疫苗引起的IgE型过敏反应非常少。但是其鉴别非常重要，因为有着潜在的生命危险。建议采用系统性的方法来处理潜在的疫苗过敏患者（图1）。

•对一种疫苗成份有过敏史的患

要点

- 常有疫苗接种后不良反应的报道，正确诊断和处理潜在不良反应是避免疫苗接种率下降的必要手段
- 局部反应与全身反应几率升高之间并无相关性，通常也不需要进行过敏诊断
- 最常见的全身反应包括丘疹或迟发荨麻疹等，这些反应并不是进一步疫苗接种的禁忌证
- 建议采用系统性方法来处理潜在疫苗过敏反应的患者

者（如鸡蛋、明胶、酵母、防腐剂、抗生素和乳胶），在接种疫苗之前，需要进行完整的过敏诊断（例如皮肤试验，特异性IgE检测和/或激发试验）确认过敏。如果遇到这种情况情况，直接用疫苗本身来做皮肤试验。如果结果是阳性，那疫苗仍然能够通过合适的方式进行接种。关于接种流感疫苗患者出现严重鸡蛋过敏的，可以在接种时采取一些防范措施。不再建议流感疫苗接种前再进行皮肤试验了。

•对疫苗有全身过敏反应史的患者，过敏诊断时除了要检测疫苗本身外，还要检测疫苗中的其他成分。假如一种成分检测出来是阳性，可以考虑接种不含该成分疫苗（如果有的话）。如果患者

疫苗检测阳性，就要评估疫苗的风险效益了；医生应该决定后期疫苗剂量是否有必要。测定疫苗抗体是否达到保护机体的水平，有助于决定是否进行加强注射。

重要文献

1. Caubet JC, Rudzeviciene O, Gomes E, Terreehorst I, Brockow K, Eigenmann PA. Managing a child with possible allergy to vaccine. *Pediatr Allergy Immunol* 2013. Oct 16. doi: 10.1111/pai.12132. [Epub ahead

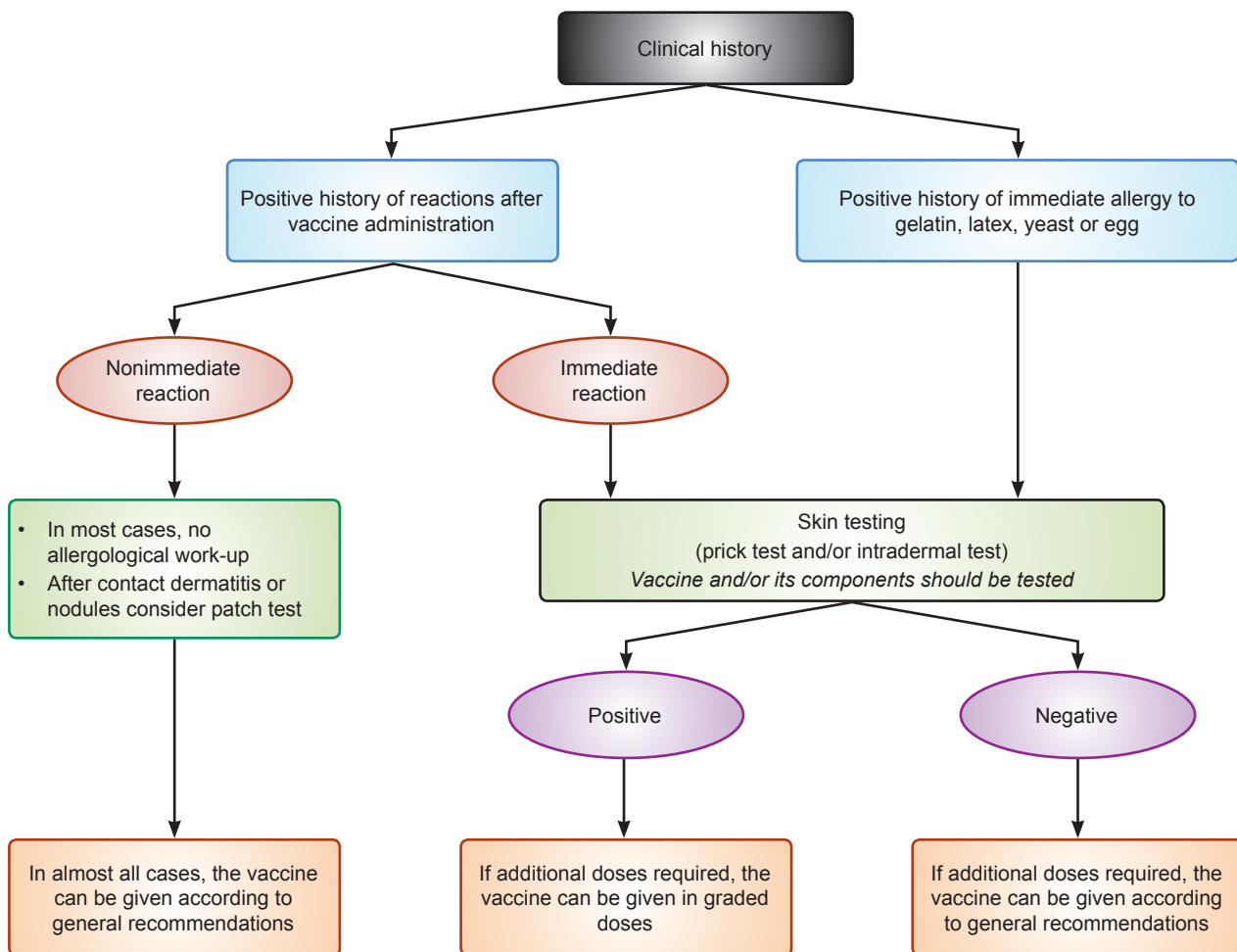


Figure 1 Management of patients with suspected hypersensitivity to a vaccine and of patients with known allergy to a vaccine component. (Reproduced with permission from Caubet JC, Rudzeviciene O, Gomes E, et al. *Managing a child with a possible allergy to vaccine*, *Pediatric Allergy Immunology* 2013;Oct 16. doi: 10.1111/pai.12132. [Epub ahead of print] with permission from Willey Blackwell.)

of print]

2. Kelso JM. Allergic reactions after immunization. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;**110**:397-401.
3. Kelso JM, Greenhawt MJ, Li JT, Nicklas RA, Bernstein DI, Blessing-Moore J et al. Adverse reactions to vaccines practice parameter 2012 update. *J Allergy Clin Immunol* 2012;**130**:25-43.
4. Wood RA, Berger M, Dreskin SC, Setse R, Engler RJ, Dekker CL et al. An algorithm for treatment of patients with hypersensitivity reactions after vaccines. *Pediatrics* 2008;**122**:e771-777.

5

过敏性支气管肺曲霉病

J. Christian Virchow
 Universitätsmedizin Rostock
 Rostock, Germany

过敏性支气管肺真菌病是一种罕见的肺部过敏反应，最常见的是烟曲霉（过敏性支气管肺曲霉病-ABPA）。很多其他真菌也能够充当过敏原。因此叫做过敏性支气管肺真菌病。

ABPA发生以过敏性哮喘或囊胞性纤维症为背景。其发病比较零散，但也有家族集群发病的报道。ABPA的发病机制涉及复杂的局部及全身的真菌菌丝过敏反应。这些真菌在支气管腔生长，能够引起局部的炎症，导致组织破坏，进而引起中心支气管扩张。除了嗜酸性粒细胞、中性粒细胞等增多引起显著炎症，体液中含有IgE-、IgG-和IgA产物。最终显示ABPA的复杂的免疫发病机制涉及了I型和III型的免疫反应。常伴发过敏性鼻炎。

ABPA的症状包括喘鸣、咳嗽、乏力、发烧、胸痛及包含菌丝的大量脓痰。影像学特征显示中心支气管扩张，移动性的肺浸润影。且对抗生素治疗无效，但是对全身糖皮质激素有效。大部分患者气道阻塞严重，通常还伴有肺容积减少（由于浸润物引起肺破坏），支气管扩张。除了糖皮质激素抗炎还需要大剂量的支气管扩张剂。

ABPA的诊断（表1）很困难。第一次发病和诊断之间有相当大的时间滞后，通常持续好多年。重组的曲霉菌抗原，例如rASP f4和

要点

- 过敏性支气管肺真菌病是罕见的肺型，包含了I型和III型过敏反应，最常见的是烟曲霉，但是很多其他真菌也能够作为抗原
- ABPA发生以过敏性哮喘或囊性纤维化症为背景
- 症状包括喘鸣、咳嗽、乏力、发烧、胸痛和大量的包含菌丝的脓痰
- ABPA影像学特征包括中心支气管扩张、移动性肺浸润影。气流阻塞显著，通常合并肺活量减小
- ABPA诊断困难，需要相关各种方法综合诊断。制定成人和儿童的诊断指南
- 治疗的目的是预防恶化，避免进一步加重和最终的致命肺组织损伤，糖皮质激素和抗真菌药是主要的治疗药物。避免过敏原接触是防止疾病恶化的关键

rASP f6，会在ABPA中特异性升高。ABPA中的IgE水平能够作为疾病恶化的一种标记物。ABPA可分为不同阶段（表2）。

ABPA的治疗需要相当多的临床经验和专业的环境。治疗的目的是通过减少支气管内的炎症来预防疾病的加重，避免恶化和肺部组织的致命损害。糖皮质激素类和抗真菌类药物虽然存在相当大的潜在副作用，但他们还是治疗的重要药物。偶尔有一些关于奥马珠单抗治愈ABPA的报道。IV期的

许多患者需要全身糖皮质激素的持续治疗。

家庭和工作环境中避免接触过敏原是预防疾病加重的至关重要的措施。在达沃斯和瑞士等高海拔地区治疗改善症状和减少炎症，很大的可能是由于的这些特殊地区的抗原分布少。

ABPA的预后高度依赖早期的诊断和恰当的治疗。因此，结合肺病学经验，综合临床、免疫学和影像学检查在鉴别ABPA这种疾病很

表1

诊断ABPA的诊断标准

主要标准	<ul style="list-style-type: none"> • 哮喘或囊性纤维化 • 中央型支气管扩张 (HRCT) • 对真菌过敏原皮肤点刺呈阳性, 最常见的是烟曲霉 • IgE水平提高 (>400kU/L) • 抗曲霉属真菌特异性抗体IgE和IgG的浓度升高
次要标准	<ul style="list-style-type: none"> • 射线浸润 • 抗烟曲霉 (或其他真菌) 的共沉淀抗体 • 外周血嗜酸性粒细胞数为1000/ml • 粘稠的, 棕色的唾液 • 唾液烟曲霉培养呈阳性 • 烟曲霉的皮肤点刺试验反应延迟

表2

ABPA的阶段

标准	阶段					
	血清反应阳性 ABPA	阶段 I (急性)	阶段 II (缓解)	阶段 III (恶化)	阶段 IV (哮喘)	阶段 V (纤维化)
哮喘	+	+	+	+	+	+
辐射浸润/辐射改变	+/-	(+)	+/-	+	+/-	+
对烟曲霉的皮肤反应	++	+	+	+	+	+
IgE水平提高	++	+++	+/-	+++	+/-	+/-
抗烟曲霉的共沉淀抗体	+	+	+/-	+	+/-	+/-
外周血嗜酸性粒细胞	+/-	+	-	+	+/-	-
中央/邻近支气管扩张	-	+	+	+	+	+
烟曲霉特异性抗体IgE和IgG提高	+	+	+/-	+	+/-	+/-

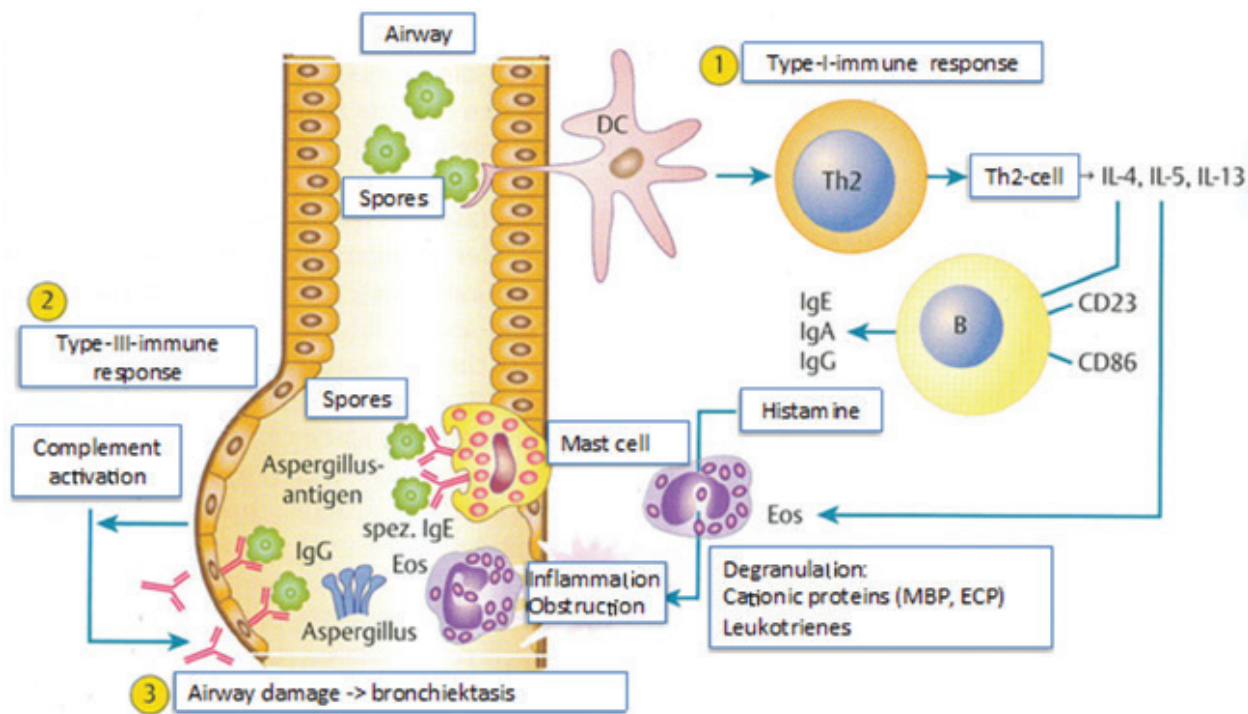


Figure 1 Immunopathogenesis of ABPA. (Modified from Virchow J.C. *Allergische bronchopulmonae Aspergillose*. In: Heppt W, Bachert C, eds. *Praktische Allergologie*, Thieme, Stuttgart 2nd ed, 2011; pages 57-64.)

有必要。疾病恶化的早期诊断，并针对性的治疗以避免其发展为致命肺损伤。

Microbiol 2014;**40**:30-48.

- Agarwal R, Chakrabarti A, Shah A, Gupta D, Meis JF, Guleria R, et al. ABPA complicating asthma ISH-AM working group. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. *Clin Exp Allergy* 2013;**43**:850-873.
- Moss RB. Treatment options in severe fungal asthma and allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Eur Respir J* 2013 Dec 5. [Epub ahead of print]

重要文献

- Virchow JC. Allergische bronchopulmonae Aspergillose. In: Heppt W, Bachert C, eds. *Praktische Allergologie*, Thieme, Stuttgart 2nd ed, 2011; pages 57-64.
- Chowdhary A, Agarwal K, Kathuria S, Gaur SN, Randhawa HS, Meis JF. Allergic bronchopulmonary mycosis due to fungi other than *Aspergillus*: a global overview. *Crit Rev*

6

超敏性肺炎

Ioana Agache
Transylvania University
Brasov, Romania

超敏性肺炎（HP）是一种由III型和IV型反应共同引起的间质性肺病，伴肉芽肿性炎症。最新的研究发现，HP是在Th1/Th17细胞环境中，由细胞毒性的迟发过敏性淋巴细胞引起。TLRs2型和9型有助于Th17的应答和中性粒细胞的增生。额外的介质和受体参与到肉芽肿的形成。支配免疫反应的Treg细胞（Tregs）数量减少对HP中的免疫耐受功能下降至关重要。慢性HP的发生机制仍不明确。有报道称2组的先天淋巴细胞可促进慢性HP中Th2细胞分化的偏移。

尽管人们暴露在能够引起HP的抗原中，但仅有5-15%的人会发展成为该疾病。HP疾病表型表达依赖于环境因素，例如病毒、基因和免疫辅助因子。这些因素也可促进疾病严重程度的变化和对治疗的反应。

职业环境和家庭环境中的吸入性有机过敏原（哺乳类和鸟类的蛋白，真菌，细菌）、小分子量的化合物或结核分枝杆菌复合有机物都能够诱发产生HP。非吸入性变异HP通常可表现为药物诱导的肺病。最新报道的药物诱导HP，是由于用于治疗肿瘤和结缔组织疾病或移植接受者使用的免疫调节剂所导致的。研究者们不断的发现气传性过敏原的例子，例如长号演奏家，Chaciner肺，HP相关的富含儿茶酸的绿茶提取物，

要点

- 超敏性肺炎（HP）是一种由III型和IV型反应共同引起的间质性肺病，伴肉芽肿性炎症，是在Th1/Th17细胞环境中由T淋巴细胞引起，伴随有调节T细胞抑制功能缺陷。也有慢性HP中有Th2表型迁移的报道。
- 表型表达和严重性依赖于环境和/或宿主基因和免疫辅助因子
- 空气有机颗粒新来源和药物诱导的HP，使得过敏原范围也越来越宽
- HP诊断要求详细的病史，测量环境暴露，肺功能检查，影像学，血清特异性抗体检测，支气管肺泡灌洗，抗原诱导的淋巴细胞增殖，有关环境或实验室控制的吸入剂激发试验和肺活检
- 完全避免过敏原是最好的治疗方法，虽然某些情况下很难实现。全身性甾体药物对于亚急性和慢性HP有一定价值，但是无法影响长期的结果。改变免疫反应是未来的希望

家庭超音速喷泉，香菇孢子，蚊香烟，中密度的纤维板或现金处理。

目前还没有单一的诊断流程或生物指标来确诊HP。诊断需要详细的病史，包括社会，环境和职业身份，环境的检测，肺功能检测，影像学，血清特异性抗体检测，支气管肺泡灌洗液检查，抗原诱导的淋巴细胞增生，有关

环境或实验室控制的吸入剂激发试验和肺活检。检测性的处理能够帮助鉴别可能发展成为HP的患者。接触过敏原后症状的加重或对激素敏感的现象能够提高对HP的识别。

为了检测HP活性，可以检测再暴露过敏原后的肺泡NO，和肺损伤或肺再生的一些生物指标和血清（KL-6和表面活性蛋白D）。

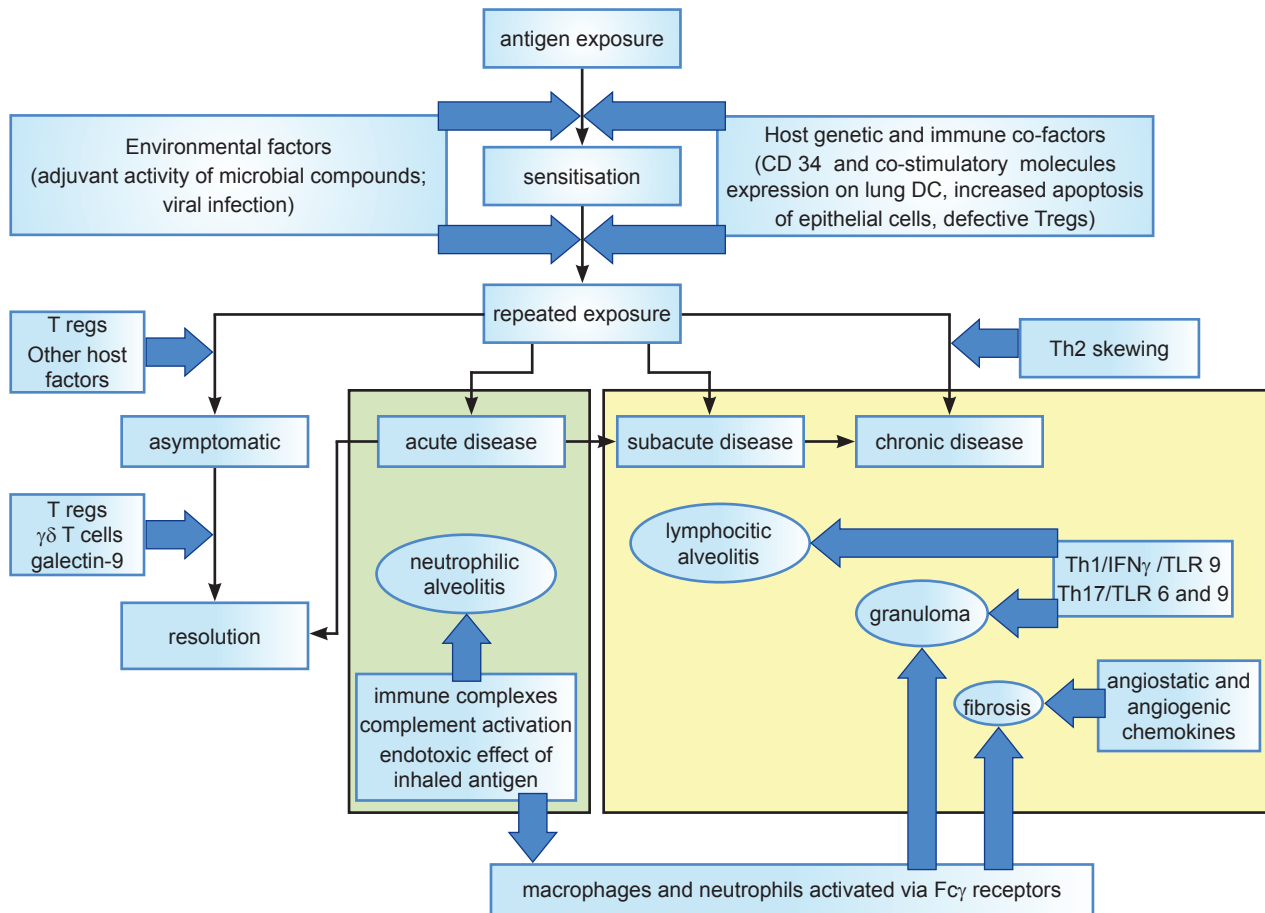


Figure 1 Pathogenic mechanisms in hypersensitivity pneumonitis. (From Agache I, Rogozea L. Management of hypersensitivity pneumonitis. *Clin Transl Allergy*. 2013;3:5; Reprinted with permission under the Creative Common Attribution License or equivalent.)

完全避免过敏原是治疗HP的基本。大多数病例都能改善或痊愈。但一些病例发展为慢性形态，这是由于持续接触不能被检测到的过敏原，也有可能和遗传和免疫因素有关。推荐使用全身的糖皮质激素来治疗亚急性和慢性的HP。但这些药物不能影响长期结果。可能有必要使用免疫抑制剂来改善慢性HP（图2）。

免疫反应调节是未来治疗的希望。一个HP实验模型中，CTLA-41g促进肺损伤范围显著减小，BALF炎症细胞数量显著降低。并减小了CD4/CD8 T细胞的比率，肺 $\gamma\delta$ T, NKT细胞和Treg细胞显著升高。其他免疫调节的潜在目标是T-bet, 树突状细胞和辅

助因子，Treg细胞和活化的细胞毒性T细胞（图2）。

一项基于性别，年龄和肺生理学的临床预测模型（GAP模型）预测了慢性HP的死亡率。慢性HP的肺高压非常多，并显著影响存活率。有报道称，慢性HP中的肺癌患病率（10.6%）与特发性肺纤维化类似。

重要文献

1. Agache IO, Rogozea L. Management of hypersensitivity pneumonitis. *Clin Transl Allergy* 2013;3:5.
2. Barrera L, Mendoza F, Zuniga J, Estrada A, Zamora AC, Melendro EI et al. Functional diversity of T cell subpopulations in subacute and chronic hypersensitivity pneumonitis.

Am J Respir Crit Care Med 2008;177:44-55.

3. Mitaka K, Miyazaki Y, Yasui M, Furuie M, Miyake S, Inase N et al. Th2-biased immune responses are important in a murine model of chronic hypersensitivity pneumonitis. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;154:264-274.
4. Gold MJ, Antignano F, Halim TY, Hirota JA, Blanchet MR, Zaph C et al. Group 2 innate lymphoid cells facilitate sensitization to local, but not systemic, TH2-inducing allergen exposures. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1142-1148.
5. Girard M, Israël-Assayag E, Cormier Y. Impaired function of regulatory T-cells in hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J* 2011;37:632-639.

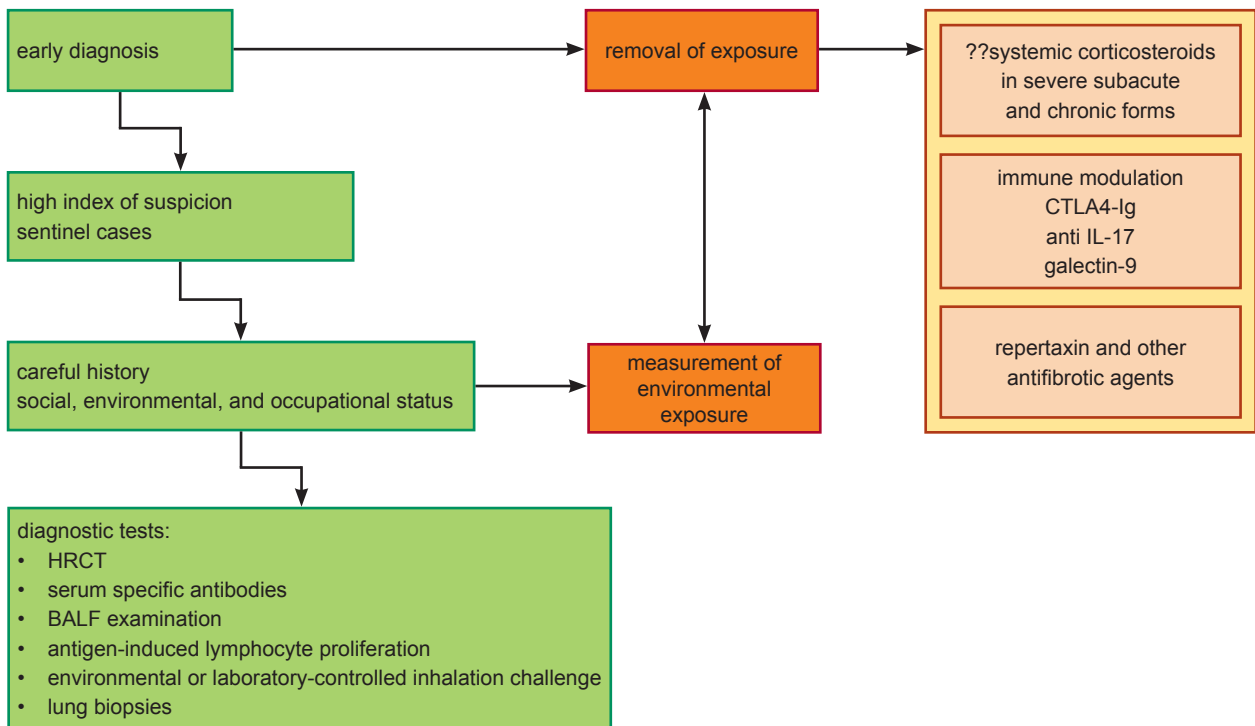


Figure 2 Management of hypersensitivity pneumonitis. (From Agache I, Rogozza L. Management of hypersensitivity pneumonitis. *Clin Transl Allergy*. 2013;3:5; Reprinted with permission under the Creative Common Attribution License or equivalent.)

6. Lacasse Y, Selman M, Costabel U, Dalphin JC, Ando M, Morell F et al. Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;**168**:952-958.
7. Jiménez-Alvarez L, Arreola JL, Ramírez-Martínez G, Ortiz-Quintero B, Gaxiola M, Reynoso-Robles R et al. The effect of CTLA-4Ig, a CD28/B7 antagonist, on the lung inflammation and T cell subset profile during murine hypersensitivity pneumonitis. *Exp Mol Pathol* 2011;**91**:718-722.
8. Ryerson CJ, Vittinghoff E, Ley B, Lee JS, Mooney JJ, Jones KD et al. Predicting Survival Across Chronic Interstitial Lung Disease: The ILD-GAP Model. *Chest* 2014;**145**:723-728.

7

肥大细胞增多症

Dean D. Metcalfe

National Institute of Allergy and Infectious Diseases

Bethesda, USA

肥大细胞增多症是一种造血系统非遗传性紊乱的疾病。在组织中有病理性的肥大细胞沉积。在一些病例中，肥大细胞增多症表现为活化的肥大细胞介质释放。这与患者的脸红或全身过敏反应相关。其影响着各个年龄组。流行病学尚未知。最新的研究逐渐重视KIT中激活的基因突变。

诊断与分类

系统性肥大细胞增多症（SM）的诊断基于骨髓活检和涂片、流式细胞术、KIT的突变分析和血清胰蛋白酶（表1）。表2中列出了肥大细胞增多症分类。

最常见的肥大细胞增多症是惰性全身性肥大细胞增多症（ISM），其趋向于一个良性病程。相反，包含SM-AHNMD, ASM, MCL在内的侵袭性系统性肥大细胞增多症能够导致残疾甚至死亡。

临床症状

三分之二的病症发生在儿童时期，30岁后期到40岁早期是第二个发病高峰。男女发病率大致相同。儿童时期诊断出肥大细胞疾病的通常决定了成年时期疾病的持续。虽然还有一些家族遗传的皮肤肥大细胞增多症，但是大多数患者报告无家族病史，IgE诱导的过敏反应没有增强。

临床症状涉及到多个系统器官，包括皮肤（图1）、胃肠道、淋

要点

- 肥大细胞增多症是一种肥大细胞克隆增生紊乱疾病，因此其诊断需要遵循严格的诊断标准
- 活化的肥大细胞介质释放可能发生，包括红脸，甚至全身过敏反应
- 儿童皮肤过敏反应可随时间缓解。成人皮肤疾病通常持续存在并且伴全身性疾病。
- 肥大细胞增多症的治疗大部分采取对症治疗。疾病的侵袭形式需要采用酪氨酸激酶抑制剂等减少细胞的药物来治疗，并与血液病医生协同合作
- 对肥大细胞增多症患者的治疗必须要告知疾病的后果和细心的随访

巴、肝脏、脾脏、骨髓。可能会发生脸红和危及生命的发作性低血压。有时也与酒精的摄取、昆虫叮咬、感染、某些药物和造影剂相关。侵袭性患者中，常有疲劳和骨骼疼痛等症状，同时还会体重减轻、发热、盗汗。慢性症状包括头疼、注意力不集中、烦躁和抑郁。经常腹痛，并伴有腹泻，恶心呕吐。长期SM患者通常还会有轻微的肝肿大，肝酶还会轻微升高。侵袭性的肥大细胞增多症还与肝纤维化，肝硬化，腹水和门静脉高压症有关联。全身疾病患者还观察到有脾肿大。骨骼的病理改变可以从骨质疏松到骨硬化。

贫血、血小板减少和嗜中性粒细

胞减少等血细胞减少通常出现在侵袭性SM之中。也观察到嗜中性粒细胞增多、单核细胞增多和嗜酸性粒细胞增多。也可能发生中枢和外围淋巴结肿大。

治疗

成人ISM能够保持相对稳定或进展缓慢。ISM的转化成侵袭性形式很少见。像SM-AHNMD这种侵袭型经常恶化，可能需要介入治疗来减少肥大细胞的负担和治疗相关的血液疾病。

肥大细胞增多症的治疗最开始是通过抗介质治疗来控制症状。大多数患者都可以使用一些药物控制。如果没有控制住可考虑使用糖皮质激素。有皮肤疾病的，通

表1

皮肤和系统性肥大细胞增多症的WHO诊断标准	
皮肤性肥大细胞增多症 (CM)	典型的临床调查结果有着色性荨麻疹 (UP) /斑丘疹的皮肤肥大细胞增多症 (MPCM), 弥漫性皮肤肥大细胞增多症 (DCM) 或者孤独肥大细胞瘤, 肥大细胞浸润的多发病灶或皮肤活检弥散
系统性肥大细胞增多症 (SM)	SM的诊断只要符合一个主要和一个次要标准, 或者同时满足三个次要标准
主要标准	在骨髓截面和/或其他真皮外器官发现多病灶和密集的肥大细胞浸润 (总数达到15甚至更多), 这已经被类胰蛋白酶免疫组化或其他特异性染色所证明
次要标准	<ul style="list-style-type: none"> 在骨髓截面或其他真皮器官活检时, 发现被超过25%的梭形或其他不规则形态的肥大细胞所浸润, 或者在骨髓液内的所有肥大细胞中有超过25%的是不成熟或不规则的肥大细胞 发现在骨髓、血液或其他真皮器官的活化位点816位的KIT密码子发生突变 骨髓、血液或其他真皮器官的肥大细胞表达CD117的同时伴随表达着CD2和/或CD25 在缺乏相关性的克隆骨髓的血清中的总类胰蛋白酶浓度持续性的大于20 ng/ml

表2

WHO系统性肥大细胞增多症变体	
皮肤性肥大细胞增多症 (CM)	着色性荨麻疹 (UP) =斑丘疹CM (MPCM) 弥散性CM (DCM) 皮肤肥大细胞瘤
无痛的系统性肥大细胞增多症 (ISM)	深灰色系统性肥大细胞增多症 孤立的骨髓肥大细胞增多症
与非肥大细胞血液克隆相关的系统性肥大细胞增多症 (SM-AHNMD)	SM-AML SM-MDS SM-MPD SM-CMML SM-NHL
侵略性系统性肥大细胞增多症 (ASM)	
肥大细胞白血病 (MCL)	Aleukaemic MCL
肥大细胞瘤	
真皮外肥大细胞瘤	

缩写: SM, 系统性肥大细胞增多症; AML, 急性髓性白血病; MDS, 骨髓增生异常综合征; MPD, 骨髓及外骨髓增殖综合征; CMML, 慢性粒单核细胞白血病; NHL, 非霍奇金淋巴瘤



Figure 1 Typical lesions of urticaria pigmentosa (UP) appear on the chest and arms of an adult patient with ISM.

过良好的皮肤护理使皮肤保湿。伴有介质释放（过敏性休克）的自发性低血压肥大细胞增多症的患者治疗与不伴肥大细胞增多症全身过敏反应患者的治疗相同。细胞减灭术疗法，如靶向的KIT赖氨酸激酶抑制剂，可用于ASM，MCL和SM-AHNMD。将罕见疾病形式的患者转诊到专业的治疗中心可能是有必要的。

Chowdhury BA, Tannenbaum S, Suzuki Y et al. Identification of a point mutation in the catalytic domain of the protooncogene c-kit in peripheral blood mononuclear cells of patients who have mastocytosis with an associated hematological disorder. *Proc Natl Acad Sci* 1995; **92**:10560-10564.

重要文献

1. Horny HP, Metcalfe DD, Bennett JM et al, eds. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. London: IARC; 2008:54-63.
2. Brockow K, Jofer C, Behrendt H, Ring J. Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy* 2008;**63**:226-232.
3. Nagata H, Worobec AS, Oh CK, Lim KH, Tefferi A, Lasho TL, Finke C, Patnaik M, Butterfield JH, et al. Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. *Blood* 2009; **113**:5727-5736.
4. Metcalfe DD. Mast cells and mastocytosis. *Blood* 2008;**112**:946-956.

8

过敏性血管炎

Marcus Maurer

Torsten Zuberbier

Charité Medical University
Berlin, Germany

引言，命名和分类

过敏性血管炎（HV）是过敏专科医生常见的一种血管炎。血管炎定义为是血管损伤伴血管壁炎症性白细胞浸润。根据受影响的血管大小将血管炎分为小型、中型和大型血管血管炎。HV是一种小型血管血管炎。

临床表现，诊断和治疗

HV是一种典型的由药物（最常见的抗生素如青霉素类、头孢类、磺胺类、利尿剂、非甾体抗炎药、别嘌呤类、生物制剂类）或感染、病毒（如乙肝或丙肝病毒，细小病毒19）或细菌（像链球菌）引起的疾病。

HV的体征和症状（明显的紫癜，

表1

美国风湿病学院过敏性血管炎的诊断标准

1. 年龄 > 16岁
2. 在有症状的情况下可能会使用一些对人有害的药物
3. 明显的紫癜（图1）
4. 斑状丘疹
5. 病变皮肤的活检显示中性粒细胞分布在小动脉或小静脉

要点

- 过敏性血管炎通常发生于成人，在感染后或使用药物后发展为明显的紫癜和斑状丘疹
- 皮肤损害的切片显示白细胞破裂性血管炎和缺少IgA的血管周围的免疫复合物
- 停用诱发的药物或解决潜在的感染可以解决皮肤体征和症状

斑丘疹，图1）通常在使用药物或感染后7~10天出现。当然这个时间随着反复的抗原接触会可能缩短。清除抗原通常就可以治愈急性HV，但是完全清除抗原是不太可能的。尤其是慢性乙肝和丙肝病毒感染，通常是更长期的过程。

HV的诊断要基于典型的临床症状、用药史、感染病史和皮肤活检（白细胞破裂性血管炎和缺少IgA的血管周围的免疫复合物）。还需要检测患者的血清复合物水平，炎症标记物（ESP/CRP），冷球蛋白。美国风湿病学会给HV定义了标准（表1）。然而，这些标准无法确切的将HV从IgA型血管炎（以前称为Henoch-Schönlein紫癜）中区分开来。IgA型血管炎和HV都是免疫复合物调节的。但是IgA型血管炎牵连到了内脏器官，而几乎所有的HV病例只限于

皮肤。

治疗HV的方法，就是终止那些诱发的药物或避免接触抗原。通常在几天内或几周内HV的体征和症状就会消失。但是一些特发性病例仍然会有相关体征和症状，并发展为慢性疾病。对严重或顽固的病例使用抗组胺药物、秋水仙碱或氨苯砒可能会有帮助。对疾病加重的患者，在排除潜在的感染后，应该使用免疫抑制剂（如糖皮质激素类）。

重要文献

1. Calabrese LH, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, Edworthy SM, Fauci AS et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria



Figure 1 Palpable purpura and maculopapular rash in hypersensitivity vasculitis.

for the classification of hypersensitivity vasculitis. *Arthritis Rheum* 1990;**33**:1108.

2. Sunderkötter C. Hautmanifestationen der verschiedenen Vasculitiden. *Z Rheumatol* 2013;**72**:436-444.

3. Carlson JA. The histological assessment of cutaneous vasculitis. *Histopathology* 2010;**56**:3-23.

4. Chen KR, Carlson JA. Clinical ap-

proach to cutaneous vasculitis. *Am*

J Clin Dermatol 2008;**9**:71-92.

Section F



特别注意事项

- * 原发性免疫缺陷病
- * 老年过敏性疾病
- * 妊娠期过敏性疾病
- * 过敏性疾病与运动

- * 青少年过敏性疾病
- * 疾病管理方案的依从性
- * 过敏性疾病与生活质量
- * 动物过敏性疾病

1

原发性免疫缺陷病

Mark Ballow

University of South Florida

St Petersburg, USA

原发性免疫缺陷(primary immune deficiencies, PID)是一种具有遗传性的免疫系统功能紊乱,它能增加个体对重度、难治性感染、自身免疫病和某些恶性肿瘤的易感性。现已确定了超过200个基因,其异常导致了多种PID。在美国大约250,000人被诊断患有PID,但根据国家卫生研究所(National Institutes of Health, NIH)的估计有250,000人口诊断不足。为明确欧洲PID的发病率,建立和完善统一的PID诊断和治疗指南,欧洲免疫缺陷协会(European Society for Immunodeficiencies ESID)为PID患者的临床研究建立了基于网络的数据库(表1)。

大约55%的PID有体液免疫异常或B细胞异常,25%为T细胞或T细胞与B细胞混合免疫缺陷,25%为细胞吞噬系统紊乱,25%为免疫失调综合征,<10%为补体不足(图1)。

最严重类型的PID是在出生时存在免疫系统缺失,比如T细胞和B细胞缺失(严重综合免疫缺陷病(severe combined immunodeficiency, SCID))。患有SCID的婴儿通常在生后第一年死亡。通过骨髓造血干细胞移植进行干预是有效的。近期数据表明如果在生后3月内进行干细胞移植,那么这些婴儿的预后会更好。在美国为了达到这一目的,

要点

- 原发性免疫缺陷病大约的发病率不确定
- 严重综合免疫缺陷病(不被诊断和治疗通常致命的免疫缺陷病)的新生儿筛查能够使这些婴儿被早期诊断和治疗
- 在治愈许多原发性免疫缺陷病中,造血干细胞移植是一种主要方法
- 抗体替换治疗能够改善抗体缺陷疾病患者的症状。
- 需要更多的研究来减少和确定原发性免疫缺陷病患者的伴发症状,从而改善症状和延长生命

已在15个州开始使用T细胞受体删除环量化技术进行新生儿筛查。这项筛查使SCID婴儿能够被早期诊断和治疗,已经将发病率由1:100,00(早期流行病学调查)降至1:50,000(近期的预估)以下。治疗SCID患者的另一种方法是基因治疗。

27%的PID患者在6岁前被诊断,而51%的诊断则是在30岁之后。后者主要为B细胞免疫缺陷患者,其中最常见的是常见变异型免疫缺陷病。这些成人患者诊断的延误通常为9-12年,由于出现了慢性肺部疾病和其他伴发症状而被发现。同样,为了开展免疫球蛋白替换治疗,CVID患者的早期确诊也是十分重要的。在一些出版物中对CVID患者的最适控制剂量进

行了探讨,临床免疫学家一致认为免疫球蛋白替换治疗的最佳剂量应是能够将感染降至最低并改善患者症状的剂量。免疫球蛋白替换治疗的两种推荐途径分别是静脉注射和皮下注射。皮下途径已经在欧洲使用了几十年,相对于具有较少全身不良反应的IV途径具有更大优势,能够改善稳定状态下血清IgG水平,可于家庭自我给药并使患者具有更好的生活质量。

重要文献

1. Buckley RH. The long quest for neonatal screening for severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:597-604.
2. Gennery AR, Slatter MA, Grandin L, Taupin P, Cant AJ, Veys P et al.

表1

最常见免疫缺陷病（PID）的流行率（数据来源于欧洲免疫缺陷协会（ESID））			
国家	仍存活的PID患者	人口（数百万居民）	每十万居民的PID患者
法国	2399	64.47	3.72
爱尔兰	76	4.24	1.79
土耳其	1083	70.59	1.53
英国	878	60.59	1.45
爱沙尼亚	15	1.34	1.12
意大利	655	59.13	1.11
比利时	98	10.53	0.93
波兰	352	38.12	0.92
捷克共和国	88	10.31	0.85
希腊	89	11.17	0.80
德国	552	82.24	0.67
塞尔维亚	47	7.27	0.65
瑞士	38	7.59	0.50
斯洛伐克	22	5.43	0.41
瑞典	32	9.18	0.35
斯洛文尼亚	6	2.02	0.30
葡萄牙	27	10.95	0.25

总人口数据来源于维基百科

* 表格只列举了患病率 > 0.2 的国家. *Reproduced from Gathmann B, Grimbacher B, Beauté J, et al; The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies results 2006-2008. Clin Exp Immunol. 2009;157(suppl 1):3-11 with permission from John Willey and Sons, Inc.*

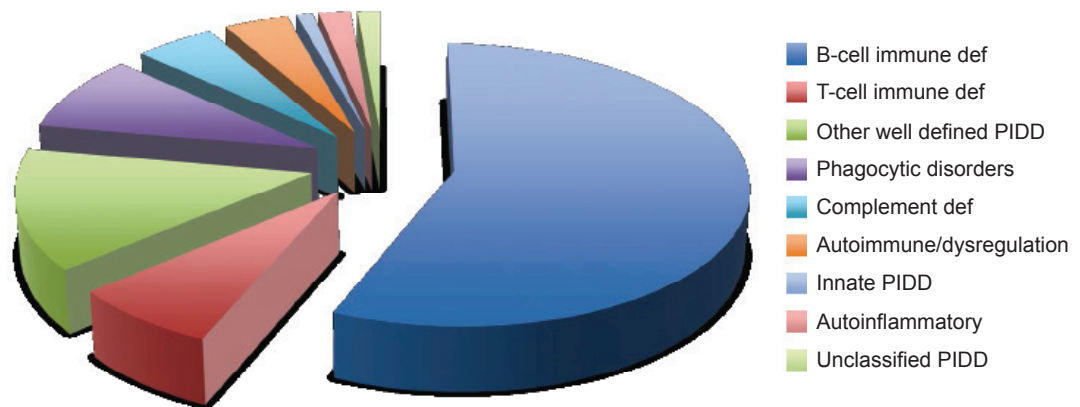


Figure 1 Distribution of Primary Immune Deficiency Diseases in the ESID registry database. (Reproduced from Gathmann B, Grimbacher B, Beauté J, et al; *The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies results 2006-2008. Clin Exp Immunol. 2009;157(suppl 1):3-11 with permission from John Willey and Sons, Inc. Updated 2013 - 119 centers and 18,720 total patients. <http://esid.org/Working-Parties/Registry/ESID-Database-Statistics> accessed Jan 19, 2014.*)

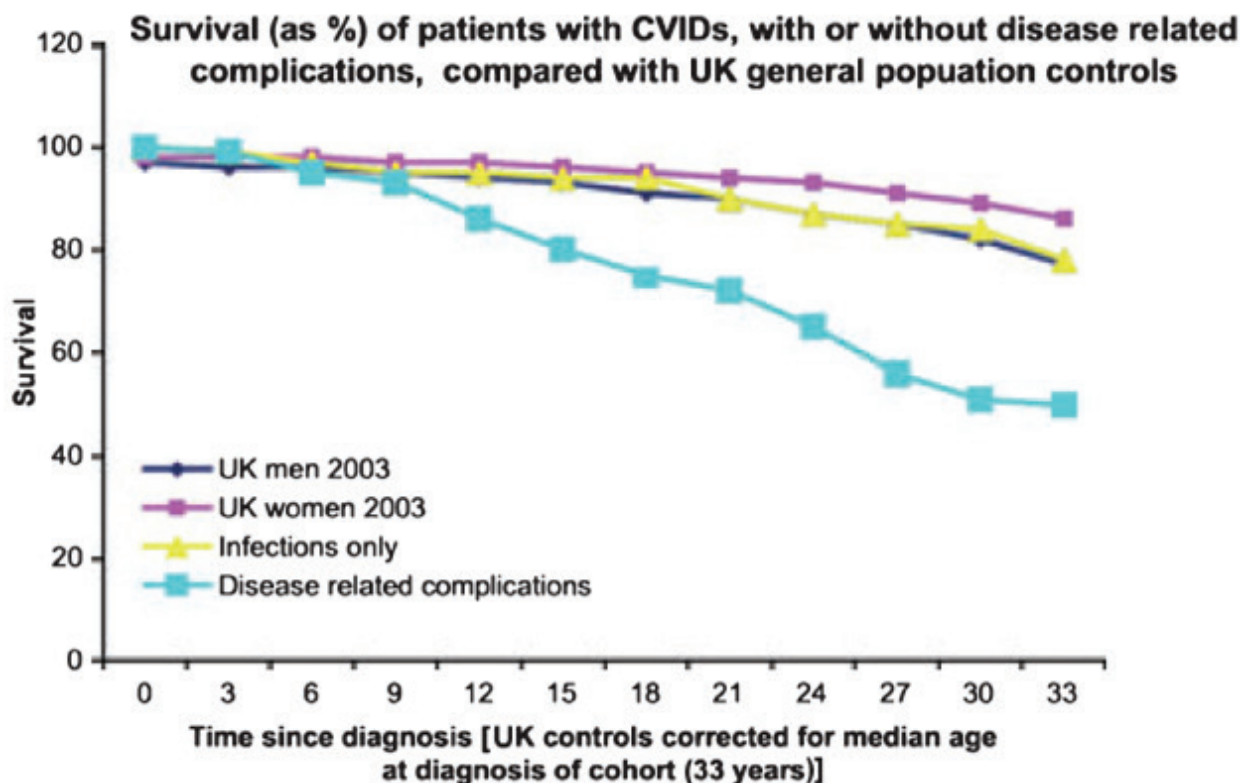


Figure 2 Survival of patients with CVIDs, by years since diagnosis and by clinical phenotype. Yellow line represents those patients without complications; Turquoise line represents those patients with at least one disease related complication. Kaplan–Meier plot of survival. (Republished with permission of Blood, from Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes, Chapel H, Lucas M, Lee M, et al, 112,2,2008; permission conveyed through Copyright Clearance Center, Inc.)

Transplantation of hematopoietic stem cells and long-term survival for primary immunodeficiencies in Europe: entering a new century, do we do better? *J Allergy Clin Immunol* 2010;**126**:602–610.

- Buckley RH. Transplantation of hematopoietic stem cells in human severe combined immunodeficiency: longterm outcomes. *Immunol Res* 2011;**49**:25–43.
- Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, Cunningham-Rundles C et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol* 2011;**2**:54.
- Chapel H, Cunningham-Rundles C. Update in understanding common variable immunodeficiency disorders (CVIDs) and the management of patients with these conditions. *Br J Haematol* 2009;**145**:709–727.
- Orange JS, Belohradsky BH, Berger M, Hagan J, Jolles S, Wasserman RL et al. Evaluation of correlation between dose and clinical outcomes in subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. *Clin Exp Immunol* 2012;**169**:172–181.

2

老年过敏性疾病

Robert K. Bush

University of Wisconsin - Madison

Madison, USA

流行病学

由于年龄界限问题（例如： ≥ 55 ， ≥ 65 ， ≥ 75 ），老年人中的呼吸道过敏性疾病（过敏性鼻炎、哮喘）的发病率难于确定。尽管如此，在美国， ≥ 55 岁成人的特异性IgE体外检测表明约65%的人至少对一种过敏原过敏。然而瑞士的一项研究发现，在60岁以上人群中（不含60岁），有26%的男性和18%的女性被致敏。韩国的老年人皮肤点刺试验也发现了类似的低致敏率（17%–18%）。慢性鼻炎在韩国老年人中也比较常见（25%），但与过敏并没有显著地统计学相关性。瑞士研究发现在60岁以上人群中（不含60岁），男女自报过敏性鼻炎的发病率分别为13%和15%。在德国，过敏性鼻炎的终生（18–79岁）发病率约为15%，与瑞士的发病率相似。

老年人中哮喘更受关注，但由于易与慢性阻塞性肺病（COPD）混淆和重叠（ACOS），并且与充血性心力衰竭存在相似的混杂症状，使其很难被确定。在美国，报道的新诊断哮喘的比例在65–74岁，75–84岁， >85 岁人群中分别为103/100,000、81/100,000、58/100,000。老年人哮喘的主要发病因素并不是过敏原致敏。

在不同人群中，老年人哮喘发病率呈多样化，但在过去几十年中均表现为上升趋势。在中国， >50 岁人群中，哮喘的自报患病

要点

- 哮喘和过敏性鼻炎在老年人中不常见
- 老年人哮喘通常起始于异质并且通常伴有肺功能缺失
- 伴发症状能够影响治疗。吸烟对治疗结果不利。
- 为了改善治疗方法，需要进行额外的病理生理学和表型研究

率仅有2%，然而在香港， ≥ 70 岁人群，临床医师诊断的哮喘发病率（4%–5%）高于大陆。在瑞士， >60 岁人群，医生诊断的哮喘在男性和女性中发病率分别为6.6%和7.6%。目前，在美国， ≥ 65 岁人群，哮喘发病率在6.3%，与瑞士接近。哮喘的死亡率随年龄增长而增加（图1）。

预后

在美国，8%–15%的老年人每年都住院。老年人通常少有呼吸困难的表述，住院患者使用呼吸峰流速测量的通常少于年轻患者并且缺少自我管理知识。非白种人且缺少教育的50–60岁女性存在住院风险。幸运的是，当考虑年龄后，哮喘与全因死亡率不相关。然而，哮喘合并COPD（ACOS）的患者存活率更低。

未来研究

老年人哮喘的诊断存在挑战，如其病理生理学机制的明确，同时进一步明确表型特征诊断将会使患者得到更好的治疗。避免和终止吸烟能够很明显的减轻老年人哮喘的负担。

重要文献

1. Busse PJ, Cohn RD, Salo PM, Zeldin DC. Characterization of allergic sensitization among asthmatic adults older than 55 years: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005–2006. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;**110**:247–252.
2. Wüthrich B, Schmid-Grendelmeier P, Schindler C, Imboden M, Birchler A, Zemp E et al. Prevalence of atopy and respiratory allergic diseases in the elderly SAPALDIA population. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;**162**:143–148.
3. Reed CE. Asthma in the elderly: diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol* 2010;**126**:681–687.

表1 老年人群中哮喘的流行率		
流行率	人口	年龄 (年)
2%	中国, 自报	>50
3.9%	中国, 具有临床症状	>50
4-5%	香港, 医师诊断	≥70
6.6%男性, 7.6%女性	瑞士, 医师诊断	>60
6.3%	美国, 全球健康和营养检查调查研究	≥65

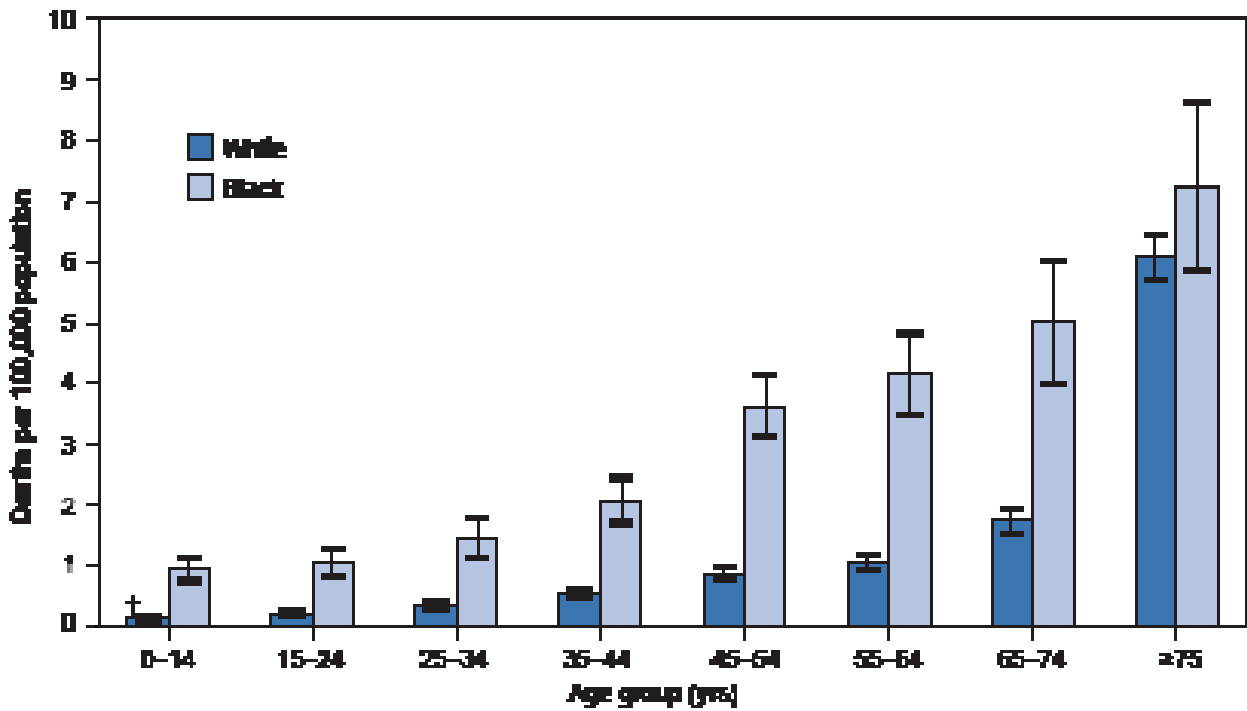


Figure 1 Asthma Death Rates by Race and Age, United States 2007-2009. (From Centers for Disease Control and Prevention, Morbidity and Mortality Weekly Report, 2012;61:315.)

- Hannia NA, King MJ, Braman SS, Saltoun C, Wise RA, Enright P et al. Asthma in the elderly workshop participants. Asthma in the elderly: current understanding and future research needs – a report of a National Institute on Aging (NIA) workshop. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:54-24.

3

妊娠期过敏性疾病

Jennifer A. Namazy
Scripps Clinic
San Diego, USA

Michael Schatz
Kaiser Permanente Medical Center
San Diego, USA

哮喘

一项跨度达几十年并且包含大样本孕妇例数（超过1,000,000例低体重出生儿和250,000早产儿）的文献的综合分析表明哮喘可使一系列不良产妇和胎儿结果的风险显著增加(表1)。在怀孕期间，控制不佳的哮喘或重症哮喘与产妇和胎儿风险的增加有相关性。

一旦哮喘被确诊，考虑使用控制用药还是缓解用药的决定就能够被做出。在怀孕期间，吸入糖皮质激素是主要的控制药物，但为达到更好的控制可适当加入长效 β 激动剂。在怀孕期间，治疗依从性可以随哮喘控制的改变而相应的改变。由于担心药物对胎儿安全性，母亲的依从性通常会降低。

表1

哮喘妇女产出不佳胎儿的情况在递增
出生体重低
婴儿早产
小于胎龄
先天畸形
死胎
出生时阿普伽新生儿评分低

要点

- 怀孕哮喘患者有更高的不良围产期结局的风险
- 与主要症状是鼻塞的鼻炎孕妇不同，过敏性鼻炎患者常报道的主要症状有喷嚏、鼻痒、流涕，伴随有眼部的瘙痒和刺激
- 如果荨麻疹影响了生活质量，孕妇荨麻疹的治疗可能是必须的
- 特异性皮炎在孕妇中是最常见的皮肤疾病
- 在孕妇中，休克是罕见事件，但可能与严重的孕产妇和新生儿并发症相关

过敏性鼻炎

尽管在怀孕期间过敏性鼻炎（AR）可能发作或者被认为第一次发作，但其通常是先前存在的。过敏性鼻炎患者常被报道的主要症状有喷嚏、鼻痒、流涕，一些会伴随有眼部的瘙痒和刺激感。常见的诱发物包括尘螨，动物皮屑，真菌和花粉。主要的治疗包括避免接触诱发物，口服抗组胺药，鼻用糖皮质激素。多样化鼻内糖皮质激素制剂在安全性和疗效上不存在显著的差异性。孕妇需要抗组胺药物治疗过敏性鼻炎时，一般使用第二代抗组胺药如氯雷他定（10mg/天），西替利嗪（10mg/天），因为这药物有肯定的动物和人体研究的数据，与一代抗组胺药物相比，二代抗

镇静作用更低，抗胆碱能副作用更少（表3）。

特应性皮炎

在孕妇中，特应性皮炎或湿疹是最常见的皮肤疾病之一。尽管涉及躯干部分少见，但绝大部分特异性皮炎孕妇表现为四肢弯曲部分的皮损。在怀孕期间，特异性皮炎在严重程度可能会改变，但与围产期并发症（先天畸形）的增加并无相关性。与过敏性鼻炎治疗相似，特异性皮炎的治疗需要避免诱发物和正确使用药物治疗，如应用抗组胺药治疗皮肤瘙痒，局部用糖皮质激素（表4）。

表2

怀孕期间治疗哮喘常用药物的安全性

药物	FDA	围产期结果
吸入支气管扩张药		
短效支气管扩张药	沙丁胺醇(C)	有可靠的人体实验数据，一些可能与胎儿畸形相关，但也有可能是偶然间发现或被混淆的
长效支气管扩张药	福美特罗(C) 沙美特罗(C)	少量的人体实验数据现实结果还是可靠的
茶碱		没有导致先天畸形的增加，但是药物的毒副作用值得关注
全身性类固醇		与口舌龟裂、出生婴儿体重低、早产、子痫前期、胎儿宫内发育迟缓相关。有一些副作用可能被混淆了
吸入性糖皮质激素	布地奈德-B 倍氯米松-C 氟替卡松-C 莫米松-C 氟羟氢化泼可靠尼松-C	大量数据是使人放心的。高剂量会患病增加胎儿畸形的风险，但也有可能是其他因素的干扰。大多数数据是针对布地奈德的
白三烯受体拮抗剂	孟鲁斯特-B 扎鲁斯特-B	大量的数据显示是安全的
5-脂氧合酶抑制剂	Zileuton -C	动物研究显示并不安全，暂无人类的的数据
抗IgE抗体	奥玛珠单抗-B	增加了低体重儿和早产的风险，也有可能是其他因素的干扰

Adapted from Schatz M, Zeiger RS, Falkoff R, Chambers C, Macy E, Mellon MH. Asthma and allergic diseases during pregnancy. In: Middleton's Allergy: Principles and Practice, 8th ed, Adkinson, NF, Bochner BS, Burks AW et al (Eds), Mosby, St. Louis, MO 2014, pp. 951-69

荨麻疹/血管性水肿

虽然没有妊娠相关特异性荨麻疹，但与其他原因引起的荨麻疹对非孕妇的影响一样，慢性特发性荨麻疹可能在怀孕期间出现。胎儿不良事件与荨麻疹没有相关性。与非孕妇患者一样，其治疗首选是口服抗组胺药，尤其是上文提到的氯雷他定和西替利嗪。尽管没有专门针对孕妇的研究，白三烯受体拮抗剂如孟鲁司特（FDA B类）也可考虑用于顽固性荨麻疹治疗，如果妊娠前使用，可以继续使用。

全身过敏反应

全身过敏反应在怀孕期间是罕见的事件，估计大约每100,000分娩孕妇中会有2.7例出现上述情况。抗生素是常见的诱因。如果孕妇有氧化损伤可能会引起胎儿血氧不足。肾上腺素仍然是妊娠期患者的治疗首选。妊娠过敏样综合征（Anaphylactoid Syndrome of

Pregnancy, ASP）是在母亲分娩和/或婴儿出生过程中罕见的并发症。在全球范围内，该并发症的产妇致死率为10-16%，胎儿致死率高达30%。虽然绝大多数婴儿能够幸存，但绝大部分幸存者会存在某种形式的神经缺陷。病理生理学认为与羊水或胎儿细胞进入母体循环有关。肥大细胞脱颗粒可能是这一疾病的重要环节。症状主要包括血管闭塞和弥散性血管内凝血。治疗依赖于控制出血和维持血管稳定性。

重要文献

1. Namazy J, Murphy V, Powell H, Gibson P, Chambers C, Schatz M. Effects of asthma severity, exacerbations and oral corticosteroids on perinatal outcomes. *Eur Respir J* 2013;41:1082-1090.
2. Kallen B. Use of antihistamine drugs in early pregnancy and delivery outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002;11:146-152.
3. Babalola O, Strober BE. Treatment of atopic dermatitis in pregnancy. *Dermatol Ther* 2013;26:293-301.
4. Weatherhead S, Robson SC, Reynolds NJ. Eczema in pregnancy. *BMJ* 2007;335:152-154.
5. Berenguer A, Couto A, Brites V, Fernandes R. Anaphylaxis in pregnancy: a rare cause of neonatal mortality. *BMJ Case Rep* 2013;1-6.
6. Healy B, Leclair S. Surviving anaphylactoid syndrome of pregnancy: a case study. *Clin Lab Sci* 2013;26:72-75.

表3

怀孕期间治疗鼻炎常用药物的安全性		
药物种类	药品/FDA	围产期副作用
口服抗组胺药	氮卓斯汀-C	没有人体研究数据。在动物试验的研究中发现大剂量使用存在致畸性、骨骼异常和死胎的风险
	西替利嗪-B	先天畸形没有增加
	扑尔敏	先天畸形没有增加
	右氯苯那敏-B	先天畸形没有增加
	非索非那定-C	动物研究显示，这种特非那定的活性代谢产物为剂量依赖性，可导致动物体重的增加
	苯海拉明	没有增加先天畸形与戒断综合征的风险
	羟嗪	没有增加先天畸形与戒断综合征的风险
	氯雷他定-B	没有增加先天畸形、出生体重低或者早产的风险
减充血剂	羟甲唑啉啊	没有增加先天畸形，大剂量使用可能会导致子宫胎盘机能不足
	苯肾上腺素	与腿部畸形，眼睛或耳朵畸形相关
	苯丙胺醇	一项研究显示总体和个别的先天畸形增加，对照研究也显示与腹裂和房间隔缺损相联系
	伪麻黄碱	一些对照研究显示与腹裂、半面短小症、小肠畸形相关
鼻内抗组胺药	氮卓斯汀	没有对照研究
	盐酸奥洛他定	没有对照数据，动物研究显示安全
鼻内类固醇激素	布地奈德-B 氟替卡松-C 氟羟氢化泼尼松-C 莫米松-C	大量数据显示吸入性糖皮质激素是安全的。高剂量会增加新生儿畸形的风险，但也有可能是受到了其他因素的干扰。大多数数据来自于对布地奈德的研究

Adapted from Schatz M, Zeiger RS, Falkoff R, Chambers C, Macy E, Mellon MH. Asthma and allergic diseases during pregnancy. In: Middleton's Allergy: Principles and Practice, 8th. Adkinson, NF, Yunginger, JW, Busse, WW et al (Eds), Mosby, St. Louis, MO (in press)

表4

孕期特应性皮炎的治疗选择	
安全	润肤剂，使用少量至中等量的局部糖皮质激素，口服抗组胺药，紫外B照射
相对安全（警告）	口服糖皮质激素，环孢霉素，咪唑硫嘌呤，局部磷酸酶抑制剂
避免	甲氨蝶呤，霉酚酸酯，补骨脂素加紫外A (PUVA)

4

过敏性疾病与运动

Matteo Bonini"Sapienza" University of Rome
Rome, Italy**Sergio Bonini**Second University of Naples
Naples, Italy

尽管向普通人群和过敏患者推荐体育锻炼，但其也可诱发气道阻塞（患者伴有或者不伴有哮喘），鼻结膜炎症状，皮肤反应甚至严重的全身过敏反应的诱因之一。在竞赛和非竞赛运动员中，特应性可能是这些症状的一个危险因素。

运动诱发的支气管狭窄

运动诱发支气管狭窄（exercise-induced bronchoconstriction, EIB）是哮喘控制不佳的信号。然而，EIB也可能发生在没有哮喘临床表现的患者身上，尤其是有特应性体质或者鼻炎合并呼吸道感染的儿童和运动员。EIB的诱因主要分为体育锻炼时间和强度以及环境条件三个方面。

在EIB代表特殊的病理生理学途径。换气过度，尤其是冷空气和干燥空气会导致气道失水和渗透性增加，从而引起表皮损伤和炎症因子释放。其他机制也被提出过。运动后自报的症状不足以诊断EIB，需要通过记录标准化气管激发试验前后的肺功能来进行诊断。运动激发或者它的替代性间接试验（Eucapnic高通气激发，高渗盐水和甘露醇）被推荐。组胺和乙酰甲胆碱的直接支气管激发试验对于EIB尤其是没有潜在哮喘的患者的诊断并不可靠。通过 β_2 激动剂吸入，EIB通常能够被有效逆转。根据GINA指南，哮喘

要点

- 对于维持身体健康和预防慢性炎症疾病包括过敏性疾病，适当运动被强烈推荐
- 然而，运动可能诱发支气管、鼻、眼、皮肤甚至全身过敏症状，尤其是在有过敏性疾病的个体中
- 因此，在竞赛和非竞赛运动员中，过敏的相关检查应该成为常规医学检查的一部分
- 运动相关症状的早期诊断和充分控制，不仅能够使过敏患者安全的参与运动甚至竞赛，还可以使体育锻炼成为他们治疗策略中的一部分
- 为确保运动员的最佳表现同时不违背目前的反兴奋剂规定，精英运动员过敏性疾病的诊断和治疗需要特殊考虑

的EIB的最好预防策略是达到完全的控制。对于没有症状的哮喘的EIB患者的预防包括药物和非药物措施。

鼻炎和结膜炎

过敏性鼻炎在运动员中很常见。运动的类型（游泳者、冬训者、跑步者、拳击手手部）影响其发病机制和症状。在室内外运动时暴露于特定的过敏原可能诱发或加重鼻部和眼部症状，从而影响表现。鼻炎和结膜炎也可能发生在非过敏性鼻炎患者中。在游泳运动员中发现了伴有中性粒细胞增多的非过敏性鼻炎，可能和氯暴露有关，而冬季运动员的血管运动性鼻炎可

能与冷空气暴露有关。诊断和治疗与在普通人群中ARIA指南的建议相同。尤其需要注意的是抗组胺药（尤其是第一代）的对反应时间和警惕性上的影响。

过敏性皮肤病

荨麻疹和血管性水肿的发生可能不仅与体育运动相关，也可能和特殊运动涉及的其他因素（运动时设备压力、水、冷空气和阳光的暴露等等）有关。运动器械和背心（通常是橡胶制作）可能会引起接触过敏体质的个体的接触性皮炎和湿疹发生。



Allergic rhinitis in 16/40 (40.0%)
 NARES in 2/40 (5.0%)
 Infective rhinitis 2/40 (5.0%)

“Swimmer’s nose” in 20/40 (50.0%)

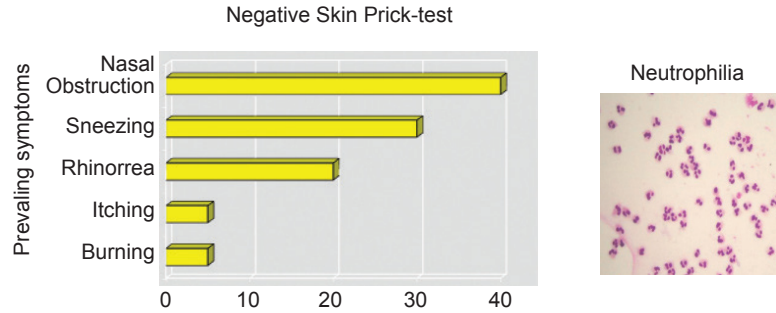


Figure 1 The swimmer nose: incidence, symptoms and inflammatory phenotype.

JL, Canonica GW et al. What we

should learn from the London

运动诱发的全身过敏反应

运动诱发全身过敏反应 (EIA_n) 很罕见, 但是往往不可预测且严重, 全身过敏反应综合征通常在运动过程中发生。EIA_n通常与食物过敏相关并且可能只在运动和致敏食物消化 (FDEIA_n) 过程中发生。因此, 需要对EIA_n患者进行食物过敏原检测 (包括分子检测), 并且致敏食物需要从饮食中剔除 (在运动前3小时内, 避免食入任何食物)。

优秀运动员过敏性疾病

一些研究表明优秀运动员中过敏和特应性疾病的发病率高于普通人群 (图2)。可能的机制是长期艰苦的锻炼和环境暴露 (过敏原, 污染物和冷空气) 对免疫系统和靶器官造成影响, 干扰了Th2细胞的转化, 这也能够解释高感染发生率, 尤其是在上呼吸道。为确保最佳表现同时符合目前的反兴奋剂规定, 优秀运动员过敏性疾病的诊断和治疗需要特殊考虑。(表 1)。

重要文献

1. Schwartz LB, Delgado L, Craig T, Bonini S, Carlsen KH, Casale TB

et al. Exercise-induced hypersensitivity syndromes in recreational and competitive athletes: a PRAC-TALL consensus report (what the general practitioner should know about sports and allergy). *Allergy* 2008;**63**:953-961.

2. Weiler JM, Anderson SD, Randolph C, Bonini S, Craig TJ, Pearlman DS et al. Pathogenesis, prevalence, diagnosis and management of exercise-induced bronchoconstriction: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;**105**:S1-S47.

3. Bonini M, Braido F, Baiardini I, Del Giacco S, Gramiccioni C, Manara M et al. AQUA: Allergy Questionnaire for Athletes. Development and validation. *Med Sci Sports Exerc* 2009;**41**:1034-1041.

4. Bonini M, Marcomini L, Gramiccioni C, Tranquilli C, Melioli G, Canonica GW et al. Microarray evaluation of specific IgE to allergen components in elite athletes. *Allergy* 2012;**67**:1557-1564.

5. Bonini S, Bonini M, Bousquet J, Brusasco V, Canonica GW, Carlsen KH et al. Rhinitis and Asthma in athletes: an ARIA document in collaboration with GA2LEN. *Allergy* 2006;**61**:681-692.

6. Bonini M, Bachert C, Baena-Cagnani CE, Bedbrook A, Brozek

Olympics. *Curr Opin Allergy Clin Im-*

munol 2013;**13**:1-3.



Sensitizations

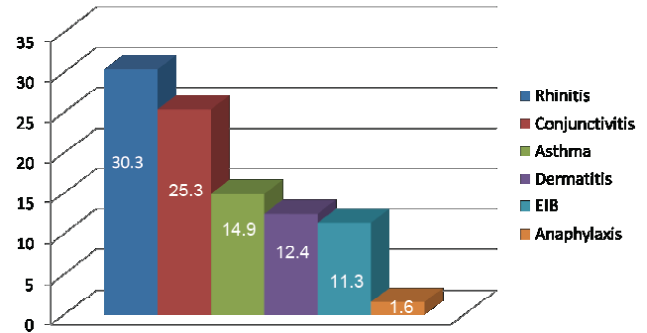
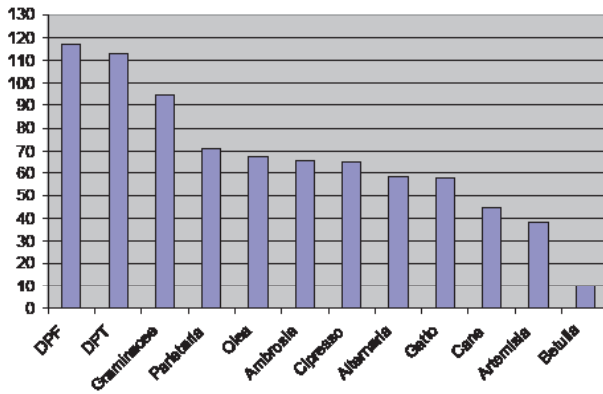
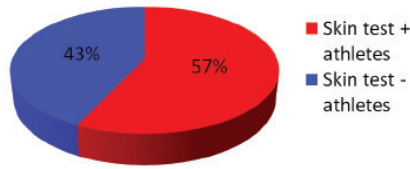


Figure 2 Prevalence of sensitization and allergic diseases in 378 Italian Olympic athletes (Bonini M. et al, 2014 submitted).

表1

WADA 规定的抗过敏药物

治疗	WADA 规则	注释
抗组胺	允许	第二代产品应该趋向于避免副作用
白三烯调节剂	允许	
吸入性类固醇	允许	
免疫疗法	允许	在体检之后不能进行SCIT治疗
β2激动剂	吸入沙丁胺醇 (最大1600 mcg/24h)	在尿液中发现沙丁胺醇 > 1000 ng / mL或福莫特罗 > 40 ng / mL将被认为不是治疗使用的物质, 而是不利的分析结果
	福莫特罗 (最大54 mcg/24h) 和沙美特罗	
	比赛时或非比赛时, 其他都被禁止	
全身性类固醇	在比赛时被禁止	
麻黄碱, 甲基麻黄碱	在比赛时被禁止	尿液中的浓度超过10µg/ml代表着不良发现

SECTION F - Special considerations

5

青少年过敏性疾病

Graham Roberts
University of Southampton
Southampton, UK

过敏对青少年的影响

许多青少年遭受着过敏的影响。大约1/3的青少年有鼻结膜炎的症状，约1/7有哮喘，约1/50有食物过敏。这个群体中过敏性疾病的发病率和死亡率比预期的更高，并且在记录的数据中食物过敏死亡和哮喘死亡占绝对多数。因此，过敏门诊应给予青少年以特殊关注。

青少年患者

即使没有慢性疾病，对于任何人来说，青少年时期都是充满挑战的。伴随着青春期，他们要适应生理变化，需要开始承担他们自己和他人的责任，获得独立，发展家庭以外的关系并且重新确定家庭规则（图1）。

所有这些都也许可以解释为什么青少年与他们的医疗服务提供者往



青少年过敏性疾病

要点

- 许多青少年受过过敏性疾病的影响，过敏对他们日常生活有重要影响
- 青春期发育时间表可能对临床医师，父母和患者充满挑战
- 应该鼓励青少年患者往主动患者方向发展，主动的患者有能力主导过敏

往相处较差。例如，尽管在过敏科随诊期间，青少年患者经常无法避免接触食物过敏原和忘记携带肾上腺素自动注射器。相似的情况在哮喘患者中也有发生。从青少年角度看，诊所可能是与其父母一条战线的，并不与他们直接相关，甚至存在泄露其隐私的争议。

如何改善青少年患者的管理

在青少年期，孩子必须长成独立的个体并且承担保持自身健康的责任，把父母的角色转化为自己。父母认为这是一个挑战，青少年可能被限制承担自身健康责任的义务。因此，青少年患者的管理必须推进这一转变。

有许多普通的方法可以帮助青少年患者参与进来：

- 在诊所内，通过使用合适的语言如富有同情心，尊重和不带评判性的语言，来确保青少年

患者成为主动参与者。

- 以青少年患者为中心而不是疾病为中心的沟通方式，能帮助青少年认识到定期诊所复诊的重要性。
- 慢慢从父母处转化。由青少年自己参与最初的咨询可能帮助促进他们承担起治疗的责任。

对于过敏性疾病患者，一些其他方法可能是有用的。例如，对于哮喘，应该关注哪些活动不能够让他们做并在处方中给出适合他们的解决方案。例如，对于食物过敏，应围绕对过敏反应的认知和控制进行教育，可以通过使用情景扮演的方法模拟肾上腺素注射。

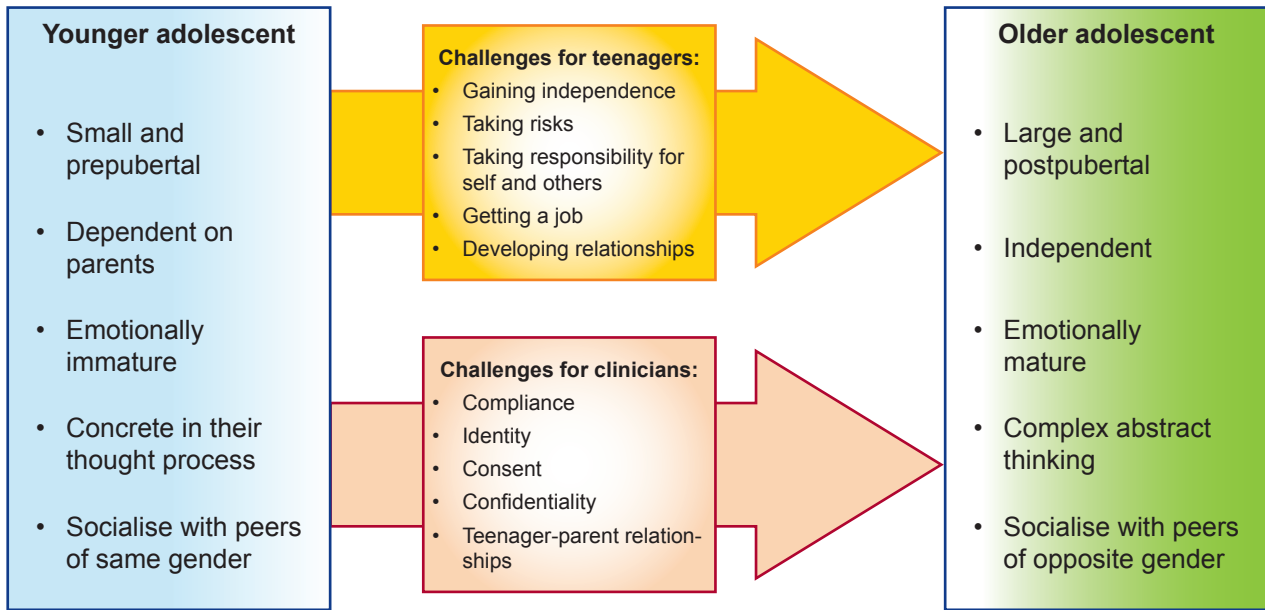


Figure 1 Adolescent development: challenges for patients and clinicians.

重要文献

1. Anderson HR, Gupta R, Strachan DP, Limb ES. 50 years of asthma: UK trends from 1955 to 2004. *Thorax* 2007;**62**:85–90.
2. Edgecombe K, Latter S, Peters S, Roberts G. Health experiences of teenagers with uncontrolled severe asthma: interaction with health care professionals and concordance with therapy. *Arch Dis Child* 2010;**95**:985–991.
3. Kurukulaaratchy R, Karmaus W, Raza A, Matthews S, Roberts G, Arshad SH. The Influence of Gender and Atopy on the Natural History of Rhinitis in the First 18 years of Life. *Clin Exp Allergy* 2011;**41**: 851–859.
4. Kurukulaaratchy RJ, Raza A, Scott M, Williams P, Ewart S, Matthews S et al. Characterisation of asthma that develops during adolescence; findings from the Isle of Wight Birth Cohort. *Respir Med* 2012;**106**: 329–337.
5. Monks H, Gowland MH, MacKenzie H, Erlewyn-Lajeunesse M, King R, Lucas JS et al. How do teenagers manage their food allergies? *Clin Exp Allergy* 2010;**40**:1533–1540.
6. Pereira B, Venter C, Grundy J, Clayton CB, Arshad SH, Dean T. Prevalence of sensitization to food allergens, reported adverse reaction to foods, food avoidance, and food hypersensitivity among teenagers. *J Allergy Clin Immunol* 2005;**116**:884–892.

6

疾病管理方案的依从性

Andrew Nickels

James T. Li

Mayo Clinic
Rochester, USA

在过敏性疾病中，依从性差导致的全球负担十分沉重。制定一个合理的管理方案不仅取决于药物治疗的合理性，同时还取决于患者对推荐治疗方案依从的能力和欲望。在某种程度上，依从性是患者的行为与他们医疗服务提供者的管理指南的相似度。这种认同的限制性更加强调了提供者与患者共同制定方案的重要性。相对于术语遵从，依从性从概念上强调患者被限制在遵从建议的角色，没有考虑患者的偏好和目标。在过敏性疾病中，对依从性的研究已非常充分，这主要是由于可追踪结局的记录不断增加，例如恶化率，全身使用糖皮质激素，急诊就诊和住院。

患者对其“认同”的管理计划的依从性难以获知，有些时候只能在不良结局发生时才发现。依从性障碍有很多原因，包括疾病的长期性，复杂的药物治疗方案，高额治疗费和疗效的不确定性。评估依从性水平是十分重要的，可以通过直接与患者面谈，药品填充率，用药监测（药品计量，吸入计量计数器等）或者通过生化分析来完成。呼出气体NO₂正成为监测哮喘患者吸入糖皮质激素依从性的潜在的有效分析方法。

提高患者依从性对于管理过敏性疾病是十分重要的。对过敏专科医生来说，行为记录（WAPs）可能是一种有用的方法，它可以增

要点

- 在某种程度上，依从性是患者的行为与他们同意的保健服务提供者的管理指南相似。
- 依从性的障碍有很多，包括疾病和患者特殊事项，以及提供者实践形式，健康系统约束，还有更大的社会背景。
- 提高依从性的策略包括记录行动计划，治疗方案简化，新的技术如社交媒体或即时通讯（SMS）。
- 提供者和患者之间共享的决定作出对于有效治疗计划和依从性的改善的构成十分重要。

强患者对管理方案的理解。在急性发作护理中，WAP已证明能显著提高患者对吸入糖皮质激素和医学随访的依从性，改善了哮喘的控制。WAPs可用于多种过敏性疾病，如休克和过敏性鼻炎。简化控制方案也可以提高患者依从性。

应用范围广且易于获得的干预措施，例如社交媒体和文案宣传，可能是提高患者依从水平的有用工具，并且相关证据也正在发现。

所有潜在的旨在提高患者依从性的干预措施，改善卫生服务人员与患者关系并能够从患者的角度出发的疾病管理方案都能在一定程度上提高治疗的效果。

重要文献

1. Apter AJ, Bender B, Rand C. "Adherence". Middleton's Allergy: Principles and Practice, 8ed. Ed. Adkinson et al. 2013;1471-1479.
2. McNicholl DM, Stevenson M, McGarvey LP, Heaney LG. The utility of fractional exhaled nitric oxide suppression in the identification of nonadherence in difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:1102-1108.
3. Ducharme FM, Zemek RL, Chalut D, McGillivray D, Noya FJ, Resendes S et al. Written action plan in pediatric emergency room improves asthma prescribing, adherence, and control. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:195-203.
4. Nickels A, Dimov V. Innovations in

Levels of influence of adherence

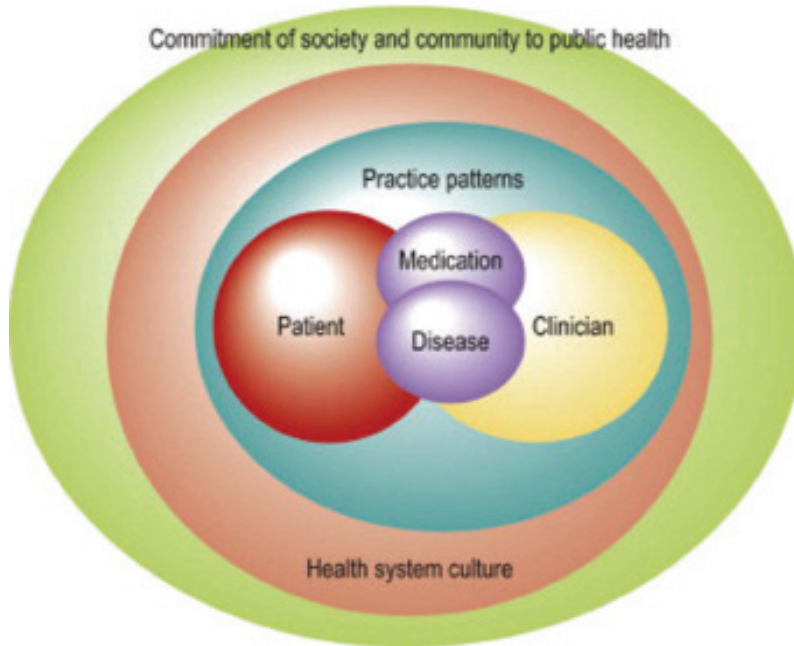


Figure 1 Barriers to adherence are numerous and are influenced by a multitude of levels. Societal concerns and the health system culture set the stage for the patient-provider interaction. On an individual level, a clinician's practice pattern and the patient's individual preferences and goals affect the milieu in which the treatment plan is made. The particulars of the disease and the available medications make up the specific variable of this complex equation. (Reproduced from Middleton's *Allergy: Principles and Practice*, 8ed, Apter A, Bender B, Rand C, Ed. Adkinson et al, Adherence, 1473, copyright 2013 with permission from Elsevier.)



Figure 3 This patient found herself overwhelmed by a complex treatment plan for her allergic diseases. Simplification of treatment regimens, as well as, understanding patient's treatment preferences and goals lead to improved adherence.

technology: social media and mobile technology in the care of adolescents with asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2012;**12**:607-612.

5. Wilson SR, Strub P, Buist AS, Knowles SB, Lavori PW, Lapidus J et al. Shared treatment decision making improves adherence and outcomes in poorly controlled asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;**181**:566-577.

Asthma Action Plan

DATE: ___/___/___ PATIENT NAME _____
 WEIGHT: _____ EMERGENCY CONTACT _____ PHONE _____
 HEIGHT: _____ PRIMARY CARE PROVIDER/CLINIC NAME _____ PHONE _____
 DOB: ___/___/___ WHAT TRIGGERS MY ASTHMA _____

Baseline Severity

Best Peak Flow

Always use a **holding chamber / spacer** with/without a mask with your inhaler. (circle choices)

GREEN ZONE	DOING WELL	GO!										
<p>You have ALL of these:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Breathing is good ■ No cough or wheeze ■ Can work/exercise easily ■ Sleeping all night <p>Peak Flow is between: _____ and _____ 80-100% of personal best</p>	<p>Step 1: Take these controller medicines every day:</p> <table border="0"> <tr> <td style="text-align: center;">MEDICINE</td> <td style="text-align: center;">HOW MUCH</td> <td style="text-align: center;">WHEN</td> </tr> <tr> <td>_____</td> <td>_____</td> <td>_____</td> </tr> </table> <p>Step 2: If exercise triggers your asthma, take the following medicine 15 minutes before exercise or sports.</p> <table border="0"> <tr> <td style="text-align: center;">MEDICINE</td> <td style="text-align: center;">HOW MUCH</td> </tr> <tr> <td>_____</td> <td>_____</td> </tr> </table>	MEDICINE	HOW MUCH	WHEN	_____	_____	_____	MEDICINE	HOW MUCH	_____	_____	
MEDICINE	HOW MUCH	WHEN										
_____	_____	_____										
MEDICINE	HOW MUCH											
_____	_____											

YELLOW ZONE	GETTING WORSE	CAUTION
<p>You have ANY of these:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Difficulty breathing ■ Coughing ■ Wheezing ■ Tightness in chest ■ Difficult to work/exercise ■ Wakes at night coughing <p>Peak Flow is between: _____ and _____ 50-75% of personal best</p>	<p>Step 1: Keep taking GREEN ZONE medicines and ADD quick-relief medicine: _____ puffs or 1 nebulizer treatment of _____ Repeat after 20 minutes if needed (for a maximum of 2 treatments).</p> <p>Step 2: Within 1 hour, if your symptoms aren't better or you don't return to the GREEN ZONE, take your oral steroid medicine: _____ and call your health care provider today.</p> <p>Step 3: If you are in the YELLOW ZONE more than 6 hours, or your symptoms are getting worse, follow RED ZONE instructions.</p>	

RED ZONE	EMERGENCY	GET HELP NOW!				
<p>You have ANY of these:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ It's very hard to breathe ■ Nostrils open wide ■ Medicine is not helping ■ Trouble walking or talking ■ Lips or fingernails are grey or bluish <p>Peak Flow is between: _____ and _____ Below 50% of personal best</p>	<p>Step 1: Take your quick-relief medicine NOW:</p> <table border="0"> <tr> <td style="text-align: center;">MEDICINE</td> <td style="text-align: center;">HOW MUCH</td> </tr> <tr> <td>_____</td> <td>_____</td> </tr> </table> <p>or 1 nebulizer treatment of _____ AND</p> <p>Step 2: Call your health care provider NOW AND Go to the emergency room OR CALL 911 immediately.</p>	MEDICINE	HOW MUCH	_____	_____	
MEDICINE	HOW MUCH					
_____	_____					

DATE: ___/___/___ MD/ND/PA SIGNATURE _____
 FOLLOW-UP APPOINTMENT IN _____ AT _____ PHONE _____

Figure 2 Written Action Plans, such as this Asthma Action Plan, may be a useful tool for the practicing allergist to enhance patient understanding of the management plan. Written Action Plans are available for a variety of allergic disease including anaphylaxis, food allergy, asthma, and eczema. Reproduced from the Minnesota (USA) Department of Health with permission. Accessed January 27, 2014. URL: <http://www.health.state.mn.us/divs/hpcd/cdee/asthma/ActionPlan.html>

7

过敏性疾病和生活质量

Anthony E.J. Dubois
University of Groningen
Groningen, The Netherlands

过敏性疾病造成的死亡是罕见的，即使是最极端严重的过敏-休克，其致死率也比较低。过敏性疾病很少导致传统形式的疾病，因此社会对过敏性疾病的认识和关注也有限。然而，过去几十年的研究表明过敏性疾病显著影响着患者的生活质量，这也消除了许多认为过敏是“小病”的疾病观念。尽管如此，对疾病发展的错误认知和对生活质量的错误评估可能会给出主观的错误印象，认为这些疾病的结果是温和的。事实上，正确使用合理的评估方法给出的结果不是这样。

与健康相关的生活质量：对患者来说什么是重要的？

与健康相关的生活质量（HRQL）是整体生活质量的一部分，它受健康和疾病的影响。HRQL调查问卷的合理性验证是至关重要的，需要确保排除非疾病相关QoL，仅有HRQL被测量。许多测量表也肯定了最小临床重要差异性，这代表HRQL评分的最小的改变或差异，对于患者来说是有临床意义的。因此，HRQL测量表可精确测量疾病对患者来说重要的影响方面。另外，他们能显示改变（例如是治疗带来的）是否与患者主观相关。

要点

- 对于过敏性疾病的研究中的发现，对健康相关的生活质量的影响（health-related quality of life, HRQL）是最重要的后果之一
- 使用专门研发的测量仪器，HRQL可被准确测量
- 在临床研究中，没能恰当充分地利用HRQL
- 在临床实践中使用HRQL需要更多的研究

过敏性疾病患者的健康相关生活质量测量

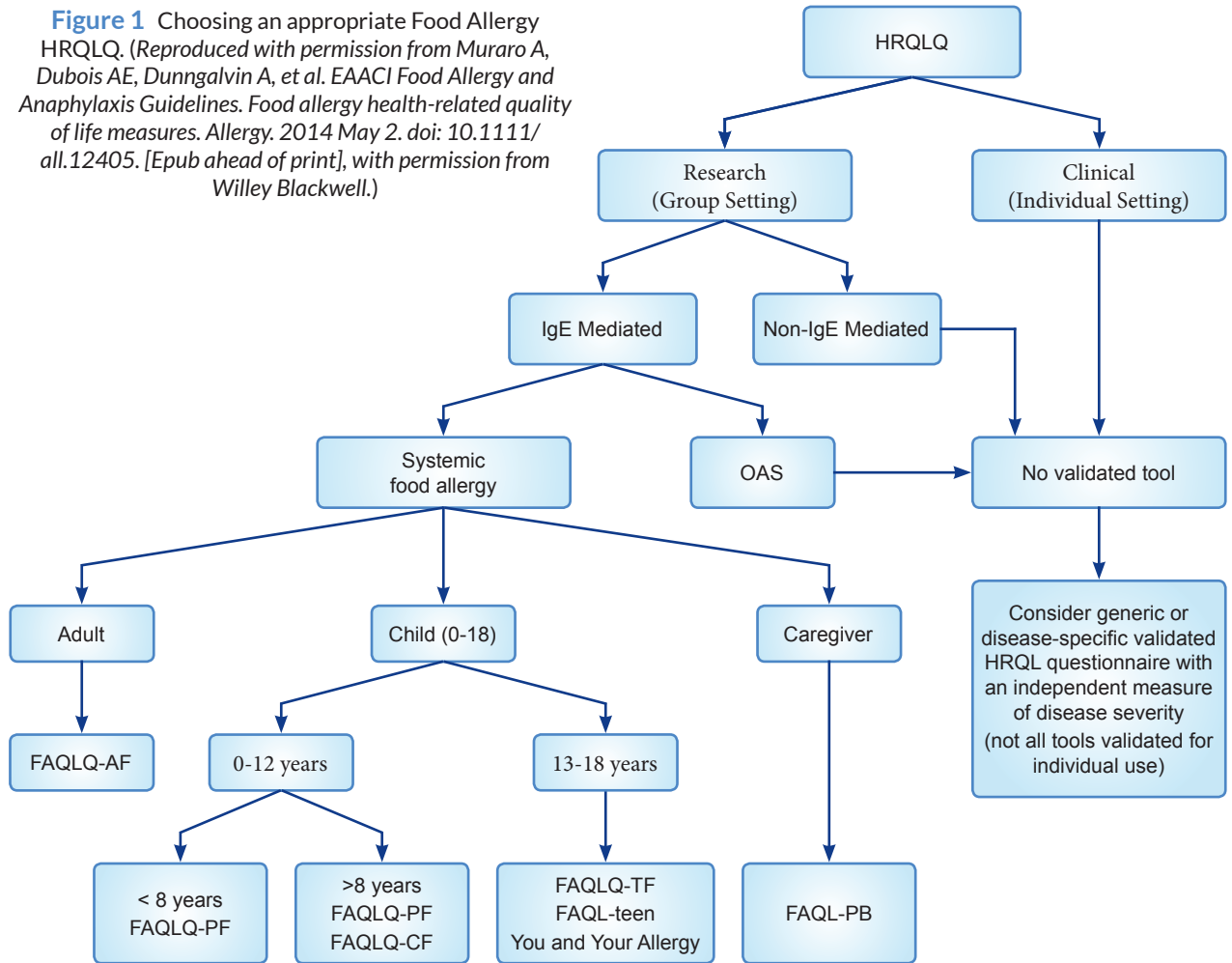
过去的25年，HRQL测量表被制作出来用于评估鼻炎，哮喘和特应性皮炎，过敏性疾病作为慢性疾病的，其对HRQL的影响，在疾病控制情况的评估上是至关重要的。最近，用于测量患者全身过敏反应（来自黄胡蜂毒和食物）风险的HRQL仪器被开发出来，通过HRQL的测量，预测未来全身过敏症状发生的情况从而避免此种行为，而非持续性症状发作。选择正确的工具来测量HRQL是必要的。

虽然这些测量方法能够很好

的匹配研究目的，但在研究中HRQL通常是次要而非主要结果。具有讽刺意味的是，症状药物评分常常被用来作为主要结果。由于通常难于知道该评分的哪些改变对患者来说是足够重要的，所以这种评分难于应用。HRQL测量在临床实践中应用的限制在于缺



Figure 1 Choosing an appropriate Food Allergy HRQLQ. (Reproduced with permission from Muraro A, Dubois AE, Dunngalvin A, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Food allergy health-related quality of life measures. *Allergy*. 2014 May 2. doi: 10.1111/all.12405. [Epub ahead of print], with permission from Wiley Blackwell.)



乏研究来准确评估其信息对疾病控制的贡献。

重要文献

1. Dietz de Loos DA, Segboer CL, Gervorgyan A, Fokkens WJ. Disease-specific quality-of-life questionnaires in rhinitis and rhinosinusitis: Review and evaluation. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013;**13**:162-170.
2. Wilson SL, Rand CS, Cubana MD, Foggs MB, Halterman JS, Olson L et al. Asthma outcomes: Quality of life. *J Allergy Clin Immunol* 2012;**129**:S88-123.
3. Rehal B, Armstrong A. Health outcome measures in atopic dermatitis: A systematic review of trends in disease severity and quality-of-life instruments 1985-2010. *PLoS ONE* 2011;**6**:e17520.
4. Oude Elberink JN, Dubois AE. Quality of life in insect venom allergic patients. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;**3**:287-293.
5. van der Velde JL, Dubois AE, Flokstra-de Blok BM. Food allergy and quality of life: what have we learned? *Curr Allergy Asthma Rep* 2013;**13**:651-661.

8

动物过敏性疾病

Claude Favrot
University of Zürich
Zürich, Switzerland

过敏性疾病对宠物和大型动物，尤其是狗，猫和马是一种大的负担。尽管数据稀少，但其它物种可能也受过敏的影响。常见过敏原有昆虫（跳蚤、苍蝇），环境（尘螨、花粉、霉菌、皮屑）和食物中过敏原。尽管马和猫也存在过敏性哮喘的临床症状，但从临床的观点来看，目前皮肤和消化道是最常受累的。

在动物中，昆虫过敏是第一个被很好描述的过敏性疾病，通常被认为是I或IV型超敏反应。在狗和猫中，通常会有跳蚤并且跳蚤过敏性皮炎被认为是猫和狗中皮肤疾病的第一诱因，同时另一种昆虫苍蝇被认为是导致马有类似疾病的原因。受影响动物的强烈瘙痒部位通常在背部。相比之下，蜜蜂和黄蜂过敏在家畜中通常少见并且常伴有荨麻疹，血管性水肿和/或休克。

环境过敏常发生于动物的皮肤。特应性皮炎在狗和饲养动物中是最常见的疾病。在法国斗牛犬，沙皮犬，西部高地白梗犬中，超过50%的个体受到影响。受累的动物常表现为痒，红斑，通常位于头，脚和背部。犬特应性皮炎被认为与人类疾病相似，绝大部分在人类中的发现也适用于狗。事实上，在疾病的急性发作期，犬类特应性皮炎由Th2介导，而慢性期更多的则是Th1。尽管相似的症状在花粉和食物过敏中被观察

要点

- 超敏性疾病，尤其是过敏反应，在动物中非常普遍并且影响所有共同的物种
- 尽管在猫和马的过敏性疾病中，哮喘被认为是对口的，但事实上主要的目标器官是皮肤和肠道
- 异位性皮炎，在狗和猫中最常见，将近影响到50%的其它品种
- 动物过敏性疾病的主要依赖于回避过敏原，使用免疫调节药物以及过敏原特异性免疫治疗

到，但最常见的过敏原是尘螨。特应性皮炎在猫，马和其它家畜中没有很好的描述，但该疾病在所有动物中都有所发现。

螨虫和花粉作为过敏原可引起猫和马的哮喘。马肺气肿是一种自发的类似哮喘症状的疾病，在北半球和其它温暖气候地带，马肺气肿累及大约10-20%的成年马。与哮喘相似，肺气肿是一种慢性的气道疾病，它以可逆的气流受限，气道高反应性和炎症为特征。当疾病恶化时，马可在休息，咳嗽和体力不支时表现为费力呼吸。通过吸入马厩尤其是喂养的干草中的尘土颗粒物，临床症状被诱发或恶化。患有肺气肿的马，其中性粒细胞和巨嗜细胞在气道中大量聚集，通过释放炎症介质导致了发病。猫对各样过敏原（包括螨虫和花粉）过敏所引起的哮喘动物试验模型已被做

出。人类的哮喘和马的肺气肿具有相似性，目前正在用马的肺气肿来评估气道重组和可塑性，而由于伦理的原因，这不能在人体上试验。与哮喘相关的研究方向包括中性粒细胞在气道炎症中的作用，他们对糖皮质激素的反应，肺部炎症的全身反应，维持运动能力和早期干预。

在动物中，过敏性疾病的治疗主要依赖避免接触过敏原（昆虫：杀虫剂，避免对肺气肿使用有机粉尘），使用过敏原特异性免疫调节（AIT）药物比如糖皮质激素或环孢素和脱敏治疗。AIT主要用于猫和狗的特应性皮炎治疗并且有效率为60-70%。对于肺气肿，当需要快速缓解气道阻塞或环境因素控制不佳时，可使用全身或局部吸入支气管扩张剂和糖皮质激素。

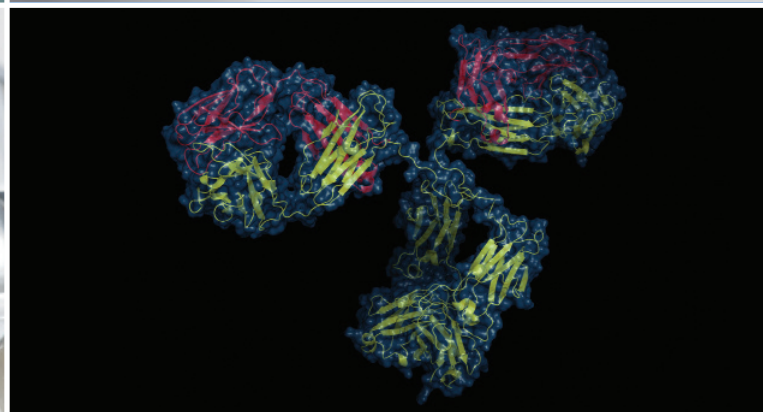


Figure 1 Atopic dermatitis in a dog.

重要文献

1. Scott DW. Chapter 8. Skin immune system and allergic skin diseases. *Small Animal Dermatology*. D. W. Scott. Philadelphia, Saunders Co. (2013).
2. Marsella R, Sousa CA, Gonzales AJ, Fadok VA. Current understanding of the pathophysiologic mechanisms of canine atopic dermatitis. *J Am Vet Med Assoc* 2012; **241**:194-207.
3. Griffin CE, Hillier A. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XXIV): allergen-specific immunotherapy. *Vet Immunol Immunopathol* 2001; **81**: 363-384.
4. Leclere M, Lavoie-Lamoureux A, Lavoie JP. Heaves, an asthma-like disease of horses. *Respirology*. 2011; **16**:1027-1046.

Section G



过敏性疾病管理

- * 概述：阻断、治疗、免疫耐受
- * 过敏性疾病管理中阻断过敏原的措施——关注环境
- * 过敏性疾病管理中阻断过敏原的措施——关注饮食
- * 围产期危险因素与过敏性疾病预防策略
- * 过敏性疾病的药物治疗
- * 过敏性疾病的抗IgE治疗
- * 用于过敏性疾病治疗的生物制剂
- * 生物仿制药与过敏性疾病治疗
- * 靶向嗜酸性粒细胞和肥大细胞的新型治疗策略
- * 免疫耐受诱导：原理与方法
- * 过敏原免疫治疗——概述
- * 过敏原免疫治疗的作用机制
- * 皮下注射特异性免疫治疗
- * 舌下含服特异性免疫治疗
- * 食物口服过敏原特异性免疫治疗
- * 重组过敏原特异性免疫治疗
- * 过敏性疾病的肽类免疫治疗
- * 过敏原免疫治疗的新型给药途径
- * 过敏原免疫治疗的临床疗效评估
- * 追求健康的生活方式
- * 过敏性疾病患者管理过程中的心理支持
- * 过敏性疾病的药物遗传学与药物基因组学
- * 过敏性疾病的药物经济学

1

概述：阻断、治疗、免疫耐受

Anthony J. Frew

Royal Sussex County Hospital
Brighton, UK

过敏反应是多种疾病的诱发因素，过敏原检测是为了确定那些导致患者发病的诱发因素（如果真有）。一旦鉴别出致敏诱发因素，治疗策略主要取决于三个方面：（a）如何有效避免诱发因素；（b）是否存在多重诱发因素；（c）如何有效地诱导耐受（图1）。

能否有效阻断过敏原依赖于气传性过敏原的来源。花粉与霉菌可能无处不在，因此很难避免。相反，职业性过敏原可能仅出现在生产制造过程或者空气供给系统。自家的动物皮屑可能避免，除非患者在工作中不得不造访其他人的住所，那么这就是问题所在。使用防螨用品可阻隔屋尘螨过敏原，但其效果往往差强人意。某种程度上反映了多重诱发因素共存的可能，但也可能是由于诱导常年性过敏性哮喘与鼻炎的机制与导致该疾病持续存在的机制不同。居住在高海拔地带比在低海拔能更有效的租个尘螨，但这是极端方式。

过敏性疾病的药物治疗多集中于阻断关键的炎症介质（如抗组胺药物与抗白三烯药物）像糖皮质激素类的广泛抗炎药物，能够阻断那些增强和维持气道炎症的关键细胞因子的活化。自救注射肾上腺素能挽救严重过敏反应患者的生命。更特异的靶向治疗包括抗IgE的单克隆抗体和抗各种致敏

要点

- 过敏性疾病治疗策略取决于三个主要方面：（a）如何有效避免诱发因素；（b）诱发因素是否多重参与；（c）如何有效地诱导耐受
- 过敏性疾病药物治疗主要集中于阻断关键的炎症介质，和更广泛的抗炎药物，这类药物阻断那些增强和维持气道炎症的关键细胞因子活化
- 更特异的靶向治疗对特定选择的患者是有用的
- 过敏原特异性免疫治疗通过驱动免疫应答偏离致敏模式诱导耐受

细胞因子（如抗-IL-5）的单克隆抗体治疗。这些治疗措施尽管昂贵，但在特定患者的疾病控制是有效的。

耐受意味着当个体暴露于与临床症状相关的过敏原中时要么不产生过敏反应，要么过敏反应减轻。特异性免疫治疗通过驱动免疫应答偏离致敏模式从而诱导免疫耐受。昆虫毒素过敏的免疫治疗的治疗效果好，但后者中也有某些患者的疗效是非常突出的。最新的诱导花生过敏耐受研究显示，我们有望发展诱导食物耐受作为控制食物过敏的方法。

主要参考文献

1. Woodcock A, Lowe LA, Murray CS, Simpson BM, Pipis SD, Kissen P et al. Early life environmental control: effect on symptoms, sensitization, and lung function at age 3 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;**170**:433-439.
2. Rijssenbeek-Nouwens LH, Fieten KB, Bron AO, Hashimoto S, Bel EH, Weersink EJ. High-altitude treatment in atopic and nonatopic patients with severe asthma. *Eur Respir J* 2012;**40**:1374-1380.
3. Anagnostou K, Islam S, King Y, Foley L, Pasea L, Bond S et al. Assessing the efficacy of oral immunotherapy for the desensitisation of peanut allergy in children (STOP II): a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 2014;**383**:1297-1304.

表1

婴儿期过敏原阻断研究			
	CCAPPS	PREVASC	SPACE
国家	加拿大	荷兰	欧洲
研究人群	高风险	高风险	高风险
设计	对加拿大两个中心的哮喘高危婴儿进行一项多方面干预的一级预防的前瞻性随机对照试验来确定有效性	对遗传易感儿童进行了多方面的干预研究，以减少吸入性过敏原、食入性过敏原和吸烟的环境风险	前瞻性随机对照的多重干预试验
干预	避免接触过敏原 每周烫洗床单 杀螨剂清洗 避免接触宠物 戒烟 第一年鼓励母乳喂养 延迟婴儿的混合（牛奶、花生、海鲜）喂养直到6个月后 避免进入日间托儿所直到1岁后	在室外喂养宠物 避免接触过敏原 纯母乳喂养6个月 戒烟 避免食用固体食物和牛奶直到6个月	尽可能的以母乳喂养 延迟食用固体食物直到6个月 避免食用牛奶、鸡蛋和鱼类直到12个月 避免食用花生/植物坚果直到3年 避免接触过敏原 移除婴儿房间内的地毯 每周热水浸洗家居用品 婴儿房间每天至少通风一次，或每周用真空吸尘器清洁 避免接触宠物和吸烟
数量	545	476	696
评估的最后年龄	7岁	6岁	2岁
临床结果	通过使用校正值25% vs. 12.9% (p=0.002)，发现实验组疑似哮喘（持续12个月有喘息和支气管高气道反应）的儿童比例降低（39） 支气管气道高反应性在两组之间没有统计学意义	在6岁儿童中哮喘的比例，两组之间没有显著差异 肺功能测试也没有明显差异	两组在哮喘/喘息性支气管炎发病率上没有显著不同（18.1%试验组 vs. 17.8% 对照组），（54） 实验组儿童对螨虫过敏原的敏感性低（1.86% vs. 5%），但是差异并不显著
额外的信息	在之前的12个月中，实验组组因喘息于急诊就诊的更多 发现屋尘螨过敏原的含量在每组家庭中有明显的不同，但是两组间SPT结果无明显差异	在荷兰的屋尘螨含量低，所以很难体现出差异 在两组之间，母乳喂养的周数不存在差异	尘螨通常是在儿童期诱导产生哮喘，并对日后产生影响，但是在随访的24个月内过敏症状并没有显示任何的改善，没有更进一步的随访数据

CCAPPS=加拿大儿童哮喘一级预防研究

PREVASC=一级预防儿童哮喘的研究

SPACE=欧洲研究和预防孩子过敏

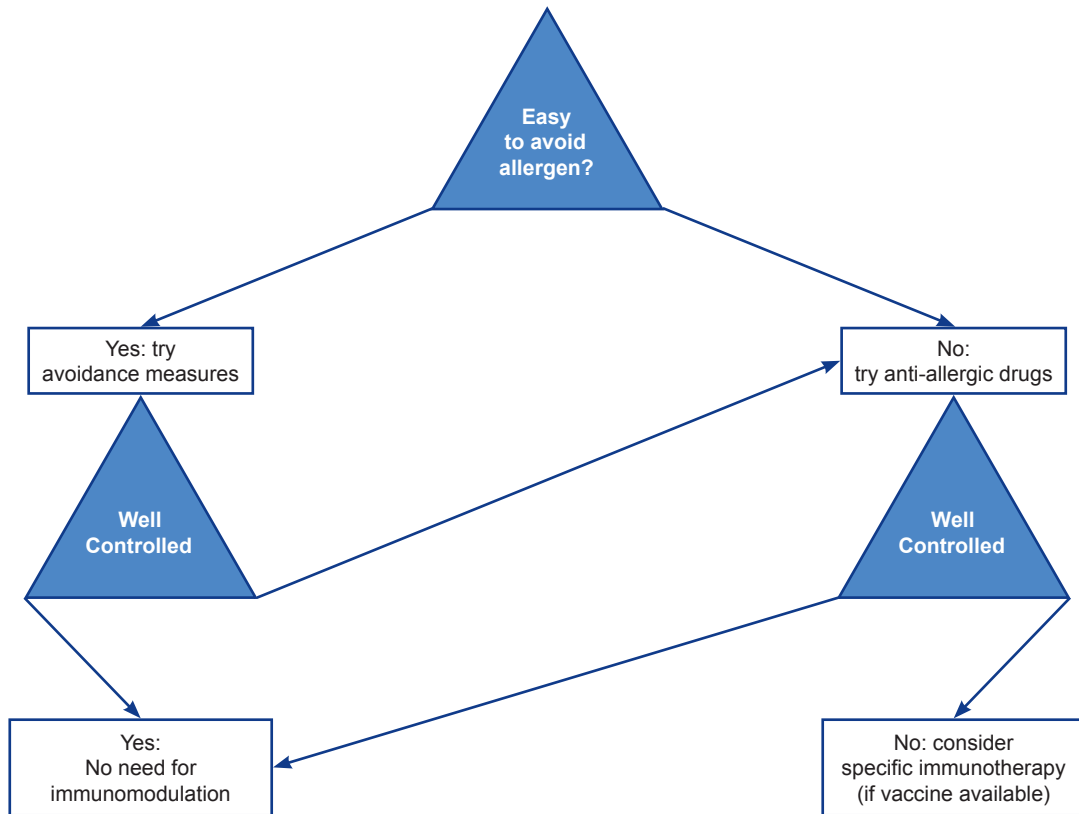


Figure 1 Step-wise management of allergic diseases.

4. Walker SM, Durham SR, Till SJ, Roberts G, Corrigan CJ, Leech SC et al. Immunotherapy for allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2011;**41**:1177-1200.
5. Chan-Yeung M, Ferguson A, Watson W, Dimich-Ward H, Rousseau R, Lilley M et al. The Canadian Childhood Asthma Primary Prevention Study: outcomes at 7 years of age. *J Allergy Clin Immunol* 2005;**116**:49-55.
6. Schönberger HJ, Dompeling E, Knottnerus JA, Maas T, Muris JW, van Weel C et al. The PREVASC study: the clinical effect of a multifaceted educational intervention to prevent childhood asthma. *Eur Respir J* 2005;**25**:660-670.
7. Halmerbauer G, Gartner C, Schier M, Arshad H, Dean T, Koller DY et al. Study on the prevention of allergy in Children in Europe (SPACE): allergic sensitization in children at 1 year of age in a controlled trial of allergen avoidance from birth. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;**13** Suppl 15:47-54.

2a

过敏性疾病管理中阻断过敏原的措施-关注环境

Ulrich Wahn

Charité Medical University
Berlin, Germany

环境过敏原致敏可发生在任何生命时段，然而前20年，室外过敏原（花粉和霉菌）和室内过敏原（尘螨、蟑螂、宠物与霉菌）特异性抗体IgE的发现率最高。

相应临床症状体征通常在致敏数月或数年后才出现。研究显示，在疾病发生发展的过程中遗传易感性具有决定性作用，并与环境中过敏原的量有关。在宠物或尘螨过敏原富集的室内环境中长大的儿童，会在出生后数年致敏，并在学龄期出现肺功能损伤和慢性持续性过敏性哮喘的风险显著增加。因此阻断过敏原，或减少过敏原暴露至最低水平一直是过敏性疾病患者管理的关键组成部分。

室外过敏原

考虑到花粉是过敏相关性最强的气传性过敏原，能被风携带到很远的距离，显然，要完全阻断室外过敏原在大多数情况下并不现实。教科书常推荐留在室内，关闭门窗或一旦接触致敏的花粉后立即洗发，但这些推荐都是经验性的，没有真正的科学证据。另一个务实的方法是在主要的花粉季节前往气传性过敏原暴露水平较低的旅游胜地旅行（海边、高纬度旅游胜地）。

室内过敏原

全球性主要室内过敏原为不同类型的尘螨（HDM）。现代住所保温性

要点

- 当暴露于室内外过敏原环境中时，上下气道及皮肤的几种过敏性症状可能会加重。
- 针对性阻断和在次暴露于过敏原表明了环境过敏原与过敏性疾病症状之间的因果关系
- 在实验室或过敏原暴露室能人为诱发（过敏原）暴露相关的过敏性疾病症状
- 大部分情况下完全避免接触室外过敏原是不现实的。治疗选择应首先考虑阻断室内过敏原，然而，该方法效果不确定，且完全阻断不容易实现

好，较高的室内温度、尤其是高室内湿度，适合尘螨生长繁殖。屋里铺满地毯也导致高水平尘螨过敏原的原因。人在夜间的过敏原暴露水平非常高，因尘螨在床垫里的密度最高（图1）。经常使用真空吸尘器和杀螨剂不足以阻断过敏原，特殊床垫（外被专门被套，能交换湿度，但不能被过敏原穿透（图2）被证明是人体与床底尘螨的有效屏障（图3）。这种被套不仅能减少单一过敏原过敏的哮喘患儿暴露于过敏原，也能降低支气管高反应性。近期许多连接过敏原滤器的层流系统在夜间对尘螨过敏性疾病患者是有用的，尤其是对重度未控制的哮喘患者（图1）。

消除霉菌及其产生的过敏原与室内湿度明显相关，目前消除霉菌

相关过敏原的方法并并无科学研究佐证。

阻断宠物过敏原必须避免在室内饲养宠物。尽管在托儿所和学校可能与猫接触，但大部分儿童大部分时间呆在家里，受影响家庭的理想选择是在室内不饲养宠物。事实上，我们必须认知到在停止饲养动物数月后室内环境仍然有相当高水平的猫和其它动物的过敏原。

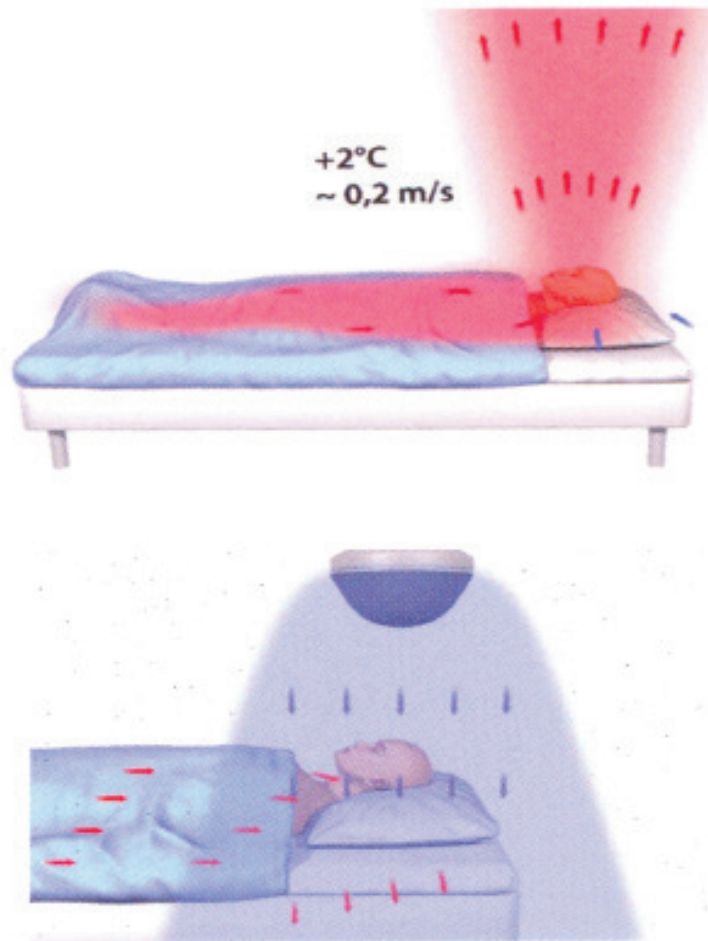


Figure 1 Allergen exposure at night time and the intervention of the laminar airflow.



Figure 2 Bed encasing for HDM avoidance.

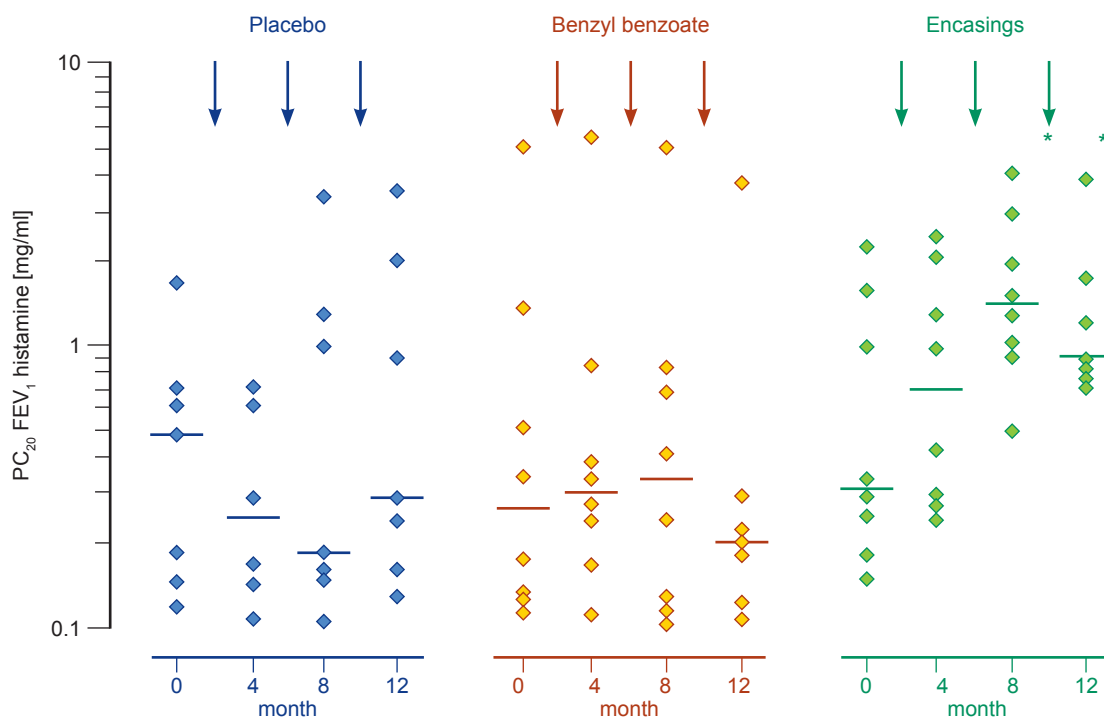


Figure 3 Influence of bed encasing and acaricides (in comparison to placebo) on bronchial hyperresponsiveness of exclusively mite allergic asthmatic adolescents.

重要文献

1. Ehnert B, Lau-Schadendorf S, Weber A, Buettner P, Schou C, Wahn U. Reducing domestic exposure to dust mite allergens reduces bronchial hyperreactivity in sensitive children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992;**90**:135-138.

2. Lau S1 Illi S, Sommerfeld C, Niggemann B, Bergmann R, von Mutius E et al. Early exposure to house-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. *Lancet* 2000;**356**:1392-1397.

3. Boyle RJ, Pedroletti C, Wickman M, Bjermer L, Valovirta E, Dahl R et al. Nocturnal temperature controlled laminar airflow for treating atopic asthma: a randomised controlled trial. *Thorax* 2012;**67**:215-221.

4. Devillier P1 Le Gall M, Horak F. The allergen challenge chamber, a valuable tool for optimizing the clinical development of pollen immunotherapy. *Allergy* 2011;**66**:163-169.

5. Platts-Mills TA. Allergen avoidance. *J Allergy Clin Immunol* 2004;**113**:388-391.

表1

减少室内过敏原的方法

- 避免带绒毛的宠物 (猫, 狗, 猪, 鼠等)
- 降低室内湿度
- 改善通风
- 将床垫和羽绒被/枕头适当包裹
- 大多数杀螨剂 (苯甲酸苄酯) 是无效的!
- 避免铺满地毯
- 考虑层流气流系统

2b

过敏性疾病管理中阻断过敏原的措施—关注饮食

Alexandra F. Santos

Gideon Lack

King's College London
London, UK

过去数年中，食物过敏与其他过敏性疾病越来越流行。目前尚未有确凿的证据能够解释该现象。在过敏性疾病的自然病程中，婴儿湿疹与食物过敏常是第一步，随后是呼吸道过敏症状，包括哮喘和过敏性鼻炎。多年以来，推荐在妊娠期、哺乳期和婴儿期间推荐阻断食物过敏原以预防食物过敏与（可能）其他过敏性疾病的发生，科学家认为过敏原致敏发生在胃肠道，如果没有胃肠道暴露则不会出现之后的过敏反应。然而，发布的健康指南认为阻断过敏原并不能预防食物过敏（图1）。这可能是需要建立过敏原口服耐受和/或致敏不是通过胃肠道而是通过其他途径发生的。

导致口服耐受的免疫应答发生在肠道，并且需要食物过敏原。其他有益因素，如多样性的肠道微生物群落、唾液与母乳中的免疫调节因子对建立耐受可能也是必要的。有一些观察性研究支持初始食物致敏是通过皮肤接触建立的。例如，早发的重度湿疹与食物过敏相关。局部暴露于花生油及花生环境的高暴露与花生过敏相关。

目前除了母乳喂养至少4-6个月（出生后）之外，没有其他明确的推荐，如果母乳不足，或不能实现母乳喂养，高风险的婴儿应使用低致敏性配方奶粉。目前的研

要点

- 在妊娠、哺乳与婴儿期间阻断食物过敏原不能预防获得过敏性疾病。
- 消费食物过敏原必须建立口服耐受的免疫应答
- 目前只推荐母乳喂养至少4-6个月以预防过敏性疾病，如果母乳不足或不能母乳喂养，高风险婴儿应使用低致敏性配方奶粉
- 目前有证据支持食物致敏可通过皮肤接触途径产生的假说
- 诱导食物耐受或改善皮肤屏障功能可能预防食物过敏与其他过敏性疾病

究显示在出生后第一年增加食物多样性可能对哮喘、食物过敏症与食物致敏具有保护效应。婴儿早期食用花生与花生过敏患病率降低相关。科学家们正在通过随机对照研究，来探索早期引入过敏食物对食物过敏及其他过敏性疾病患病率的影响。

如果特定的社会和区域消费一种食物，这就会导致人们暴露于该食物环境中以及口腔的食物过敏原暴露（图2）。实际上如果致敏通过皮肤途径发生，口腔耐受通过口服途径建立，那么预防食物过敏的新方法可能包括：在高风险和低风险婴儿中，通过早期的介入食物或改善皮肤屏障，来诱导食物耐受。

重要文献

1. Lack G, Fox D, Northstone K, Golding J. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. *N Engl J Med* 2003; **348**:977-985.
2. Fox AT, Sasieni P, du Toit G, Syed H, Lack G. Household peanut consumption as a risk factor for the development of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2009; **123**:417-423.
3. Brough HA, Santos AF, Makinson K, Penagos M, Stephens AC, Douiri A et al. Peanut protein in household dust is related to household peanut consumption and is biolog-

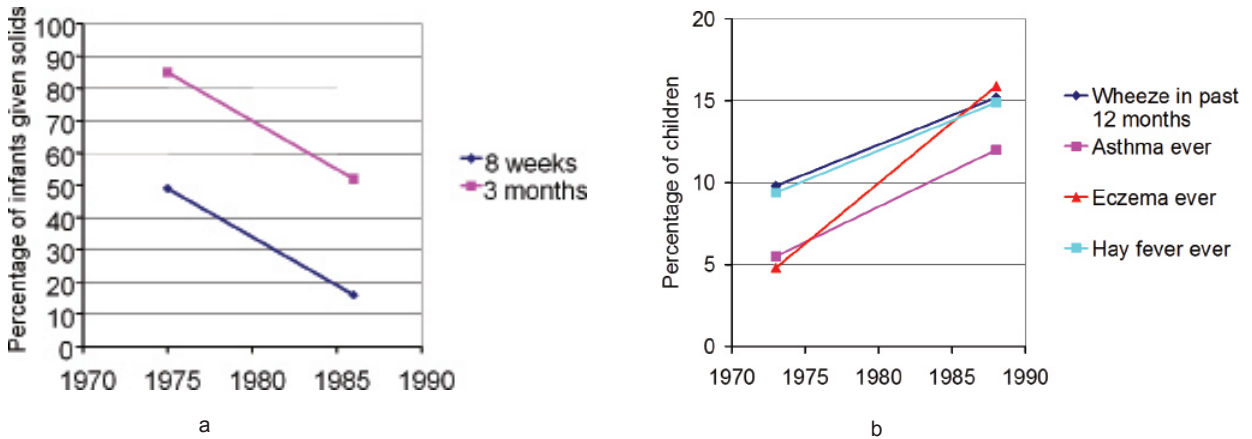


Figure 1 a - Change in commencing solids between 1975 and 1986; b - Change in the prevalence of allergic conditions in children in South Wales between 1973 and 1988.

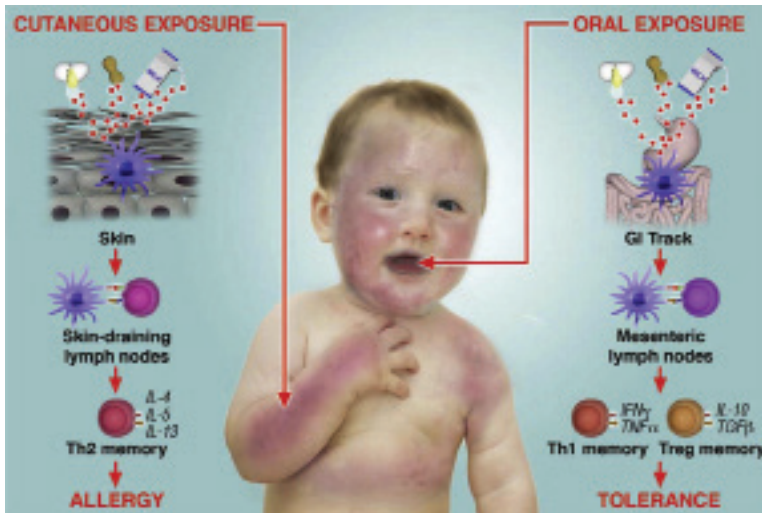


Figure 2 Dual-allergen exposure hypothesis for the pathogenesis of food allergy. Allergic sensitisation results from cutaneous exposure and tolerance occurs as a result of oral exposure to food. (Reprinted from *J Allergy Clin Immunol*, 121/6, Lack G. Epidemiologic risks for food allergy, 1331-1336, Copyright 2008, with permission from Elsevier.)

ically active. *J Allergy Clin Immunol* 2013;**132**:630-638.

- Roduit C, Frei R, Depner M, Schaub B, Loss G, Genuneit J et al. Increased food diversity in the first year of life is inversely associated with allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2014;**133**:1056-1064.
- Du Toit G, Katz Y, Sasieni P, Mesher D, Maleki SJ, Fisher HR et al. Early consumption of peanuts in infancy is associated with a low prevalence of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;**122**:984-991.
- Chan SM, Turcanu V, Stephens AC, Fox AT, Grieve AP, Lack G. Cutane-

ous lymphocyte antigen and alpha-4beta7 T-lymphocyte responses are associated with peanut allergy and tolerance in children. *Allergy* 2012;**67**:336-342.

2c

围产期危险因素与过敏性疾病
预防策略

Susan L. Prescott

University of Western Australia
Perth, Australia

现代环境的改变对人类健康造成许多不良影响，增加了许多非感染性炎症性疾病（NCDs）的患病风险。许多这些“现代生活”中的慢性病（包括哮喘、过敏性疾病、心脏病、糖尿病与肥胖）与现代生活中的环境风险相关。过敏性疾病是最早出现的NCD，常在婴儿出生后的数月内出现，一个明显的指征是免疫系统出现对环境的异常敏感。从这点上，我们可以把过敏性疾病比作“矿物燃料中的金丝雀”——一种有效的早期环境指标对人类健康的影

要点

- 吸烟是一个可避免因素，在每个年龄段必须强烈反对，尤其是在妊娠与儿童期间
- 基于很多原因，推荐不少于6个月的母乳喂养，尽管其预防过敏性疾病证据的强度不高
- 没有证据支持阻断过敏食物或延迟补充固体食物能减少过敏性疾病的风险
- 更重要的是，目前的研究正在探索补充益生菌与益生元以恢复微生物多样性、其他免疫调节饮食营养如多不饱和脂肪酸、抗氧化剂、叶酸与维生素D以预防过敏性疾病的作用，这些措施可能减少许多其他的非传染性炎症性疾病的风险

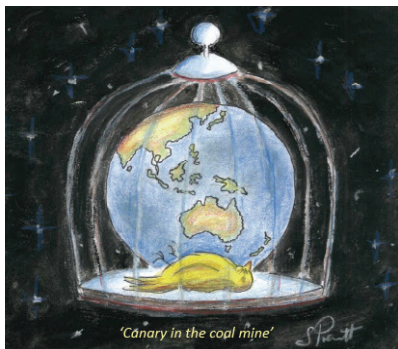


Figure 1 A ‘canary in the coal mine’: Beginning in infancy allergy is the earliest onset NCD, and a sensitive early measure of the effects of the modern environment on immune health. (Reproduced with permission from Prescott SL. *Disease Prevention in the Age of Convergence - the Need for a Wider, Long Ranging and Collaborative Vision. Allergol Int* 2014; 63:11-20.)

响。环境驱动的改变发生在妊娠期间，伴有免疫功能的新的差异在新生儿出生时就能检测到，这样的婴儿终将获得过敏性疾病（图2）。

妊娠期间母亲饮食中的微生物暴露和毒物暴露增加了易感性与过敏性疾病及其他许多NCDs密切相关，有时会出现在在多年以后。同样的风险因素也影响儿童早期的生长发育，影响其肠道菌群的建立、免疫系统的发育和代谢平衡的建立并增加了获得过敏性疾病与其他NCDs的倾向（图3）。

因此，疾病预防的关键必须在生命的早期，在疾病开始之前，在

过敏性免疫应答形成之前。过去数十年干预方法从阻断过敏原的策略转向采用免疫调节。这是由于单纯过敏原的暴露并不足以引起过敏性疾病的流行，同时也鲜有研究表明在妊娠期、哺乳期和婴儿期阻断食物中的过敏原对过敏性疾病的预防有重要作用。过敏食物介入以预防过敏性疾病的最优时间点仍然是研究的目标。基于目前的研究结果，许多专家推荐在4-6岁时补充固体食物，包括潜在致敏的食物。鼓励母乳喂养，同时还有一些建议母乳喂养期间首次的食物介入能够预防过敏性疾病的发展。尽管这些尚未被证实。

MODULATION OF GENE EXPRESSION BY THE PRE- AND POST-NATAL ENVIRONMENT:

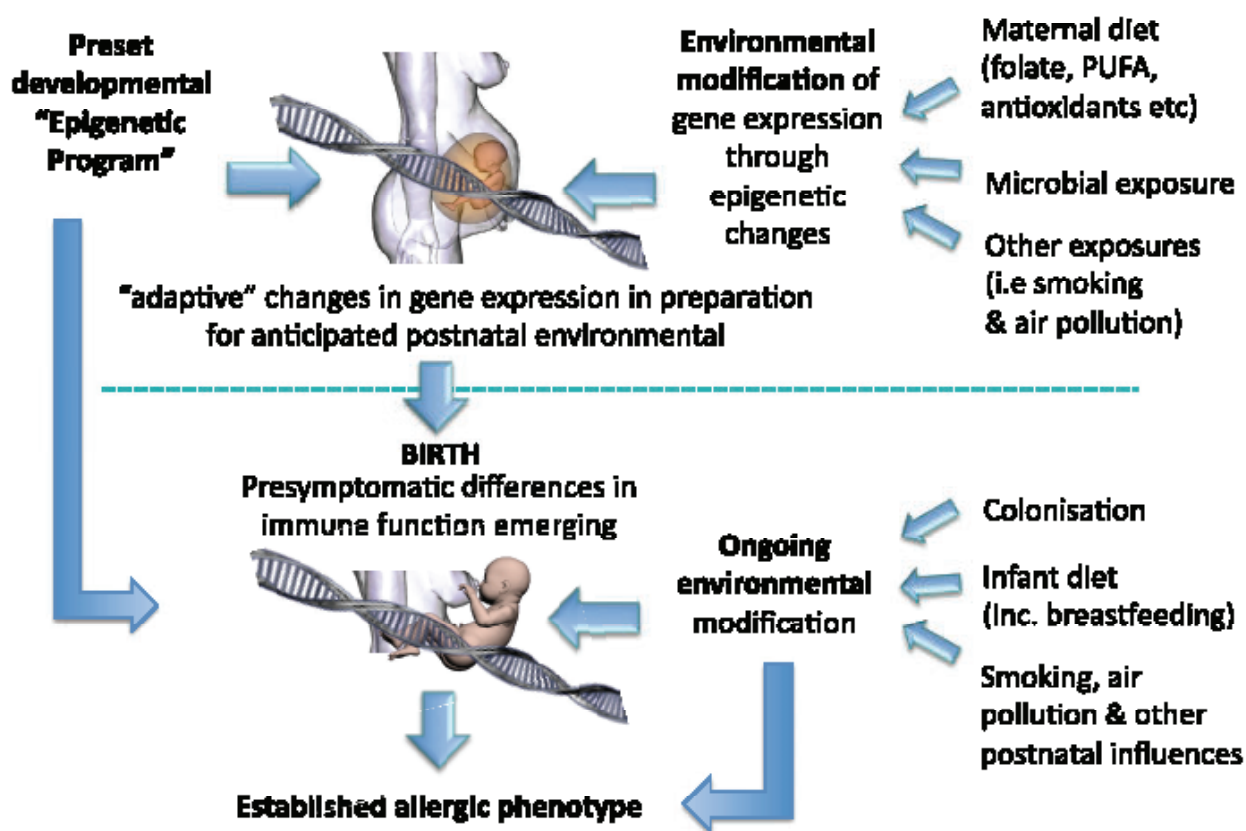


Figure 2 Maternal environmental exposures in pregnancy may influence many aspects of development through changes in fetal gene expression. Coupled with ongoing environmental exposures in the first months of life, this will influence the risk of early and late onset NCDs. (Reproduced with permission from Martino D, Prescott SL. *Silent mysteries: epigenetic paradigms could hold the key to conquering the epidemic of allergy and immune disease. Allergy* 2010; 65:7-15, with permission from Willey Blackwell.)

在生命早期（图4），一些更有希望且符合逻辑的预防疾病的方案（图3），是针对那些推动过敏疾病和其他炎症疾病风险增加的环境因素。目前有很多实验正在研究免疫调节因子如益生元（水溶性纤维膳食）与益生菌的作用，这些免疫调节因子能恢复更有利的肠道微群，有利于代谢与免疫功能的成熟。多不饱和脂肪酸与其他营养物质，如抗氧化剂与维生素D，也可对抗过敏性疾病与炎症倾向的增加。这些策略可能不仅对过敏性疾病，而且对所有NCDs均有益处。在抗击现代NCDs大流行过程中，常见的风险因素将意味着常见的解决方案，强调

跨部门，多学科联合的方法的必要性。

重要文献

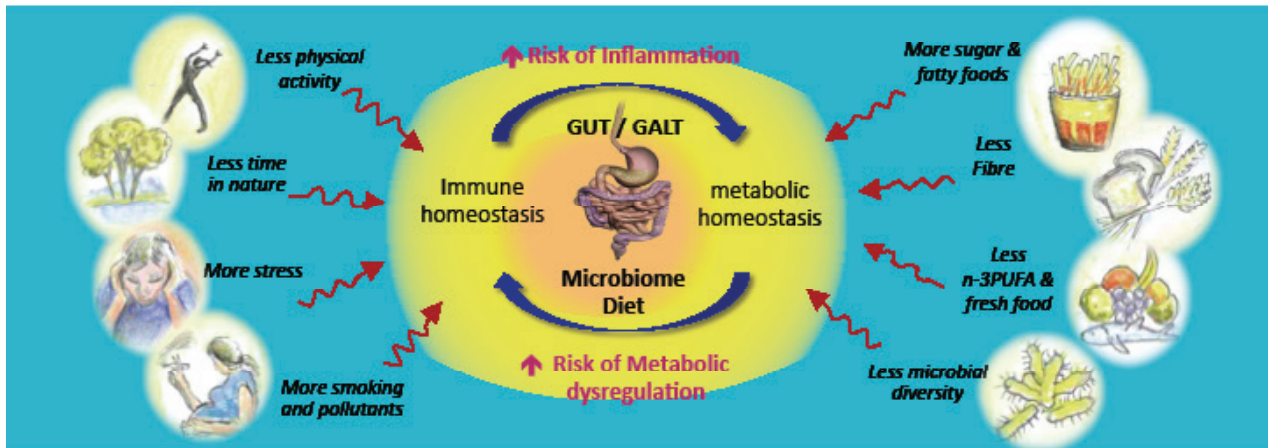
1. Prescott SL. Early-life environmental determinants of allergic diseases and the wider pandemic of inflammatory noncommunicable diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:23-30.
2. Metcalfe J, Prescott SL, Palmer DJ. Randomized controlled trials investigating the role of allergen exposure in food allergy: where are we now? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013;13:296-305.
3. Infant Feeding Advice. Australasian Society of Allergy and Im-

munology http://www.allergy.org.au/images/stories/pospapers/as-cia_infantfeedingadvice_oct08.pdf, 2008.

4. Prescott S, Nowak-Wegrzyn A. Strategies to prevent or reduce allergic disease. *Ann Nutr Metab* 2011;59:28-42.
5. Prescott SL. Disease Prevention in the Age of Convergence - the Need for a Wider, Long Ranging and Collaborative Vision. *Allergol Int* 2014;63:11-20.
6. Martino D, Prescott SL. Silent mysteries: epigenetic paradigms could hold the key to conquering the epidemic of allergy and immune disease. *Allergy* 2010;65:7-15.

Many lifestyle risk factors for NCDs promote inflammation

Many have *direct* effects on immune function



Targets for prevention strategies: multisystem benefits

Figure 3 Many of the modern environmental risk factors implicated in the rise in allergy and other NCDs have effects on both metabolic and immune development. These are all the logical targets for preventing disease. (Reproduced with permission from Prescott SL. *Disease Prevention in the Age of Convergence - the Need for a Wider, Long Ranging and Collaborative Vision*. *Allergol Int* 2014; 63:11-20.)



Figure 4 Early environmental exposures have lasting effects on many aspects of growth and development, and the most effective strategies for preventing disease must begin in early life. (Reproduced with permission from Prescott SL. *Disease Prevention in the Age of Convergence - the Need for a Wider, Long Ranging and Collaborative Vision*. *Allergol Int* 2014; 63:11-20.)

3

过敏性疾病的药物治疗

Dennis K. Ledford
University of South Florida
Tampa, USA

过敏性疾病累及超过世界总人口的30%，严重程度不同与过敏原的水平 and 敏感程度有关。许多药物用于对症治疗。通常治疗方案的调整应根据其主要症状（或多种症状）及其严重程度。特异性炎症介导因子抑制剂，如抗组胺药物，通常能快速缓解症状，但对慢性症状（如鼻塞）疗效不佳。过敏性疾病的可变性、多样性治疗方法，导致了几种阶梯治疗方案（表1、图1和2）。尽管缺乏疗效数据，通常采用组合治疗。与过敏原免疫治疗相反，药物治疗不能改变过敏性疾病的长期结果，尽管存在一些特例。

抗组胺药物

口服：对主要的组胺受体，第二代抗组胺药物比第一代抗组胺药物的选择性更高，非索非那定在中枢神经系统浓度非常低。第二代抗组胺药物更低的副作用使其更受到医生选择的青睐，而不是其更强的疗效。与第一代相比，第二代抗组胺药物的抗胆碱能效应及对腺体分泌的影响更小。

局部给药：抗组胺药物的鼻喷剂与滴眼液可能比口服剂型对鼻部与眼部症状更有效。其优势包括快速缓解症状，对鼻塞及炎症有一定作用。鼻喷抗组胺药物也能改善过敏性结膜炎的症状，但是不及滴眼液有效。口服抗组胺治疗对非过敏性鼻炎无效，但抗组胺药物的鼻喷剂可改善其症状，主

要点

- 很多药物用于过敏性疾病的对症治疗，常采取阶梯治疗策略
- 与免疫治疗不同，药物治疗通常不具长期疗效
- 治疗应基于主要症状与严重程度
- 不同区域与国家药物治疗的最优使用不同。这种差别可能反映了对临床评估主体的依赖、疾病表型的不同、不同人群对治疗方法的偏好
- 为了个体化治疗，多种治疗选择值得期待

要是由于对鼻塞症状的缓解。由于药物吸收，目前的鼻内抗组胺药物也具有轻微的镇静作用。鼻内抗组胺药物的疗效不如鼻内用糖皮质激素药物，尽管一些研究显示两者疗效相当。

糖皮质激素

局部给药：鼻内用糖皮质激素是单独应用于间歇性与持续性过敏性鼻炎的治疗时效果最好的药物。由于起效时间长，间歇性使用该类药物治疗间歇性鼻炎的作用不及持续使用。鼻内糖皮质激素优于联合使用口服抗组胺药物与白三烯拮抗剂。鼻内激素按需使用疗效不错，但规范化持续使用疗效更佳。鼻内激素局部副作用较小，包括鼻腔干燥、刺激与鼻出

血。鼻中隔穿孔罕有报道，但这类不良反应基本不可能发生。鼻内糖皮质激素能被人体吸收已在细致的儿童生长研究中被证实。由于剂量低，对机体的影响较小，但对生长发育、青光眼、白内障甚至骨质疏松的影响很少，尽管偶有发生。局部使用的糖皮质激素滴眼液也疗效显著，但其副作用被广泛关注，其能够增加眼部病毒感染（尤其是疱疹性角膜炎）、增加眼内压并增加获得白内障的可能性。吸入型糖皮质激素是哮喘控制的基石，被推荐作为哮喘的一线治疗措施（图2）。对于鼻炎，间歇性使用吸入型糖皮质激素的效果仍缺乏证据。局部副作用包括口腔念珠菌病与咽喉炎。与鼻内激素相似，吸入

表1

联合治疗*	
组合	治疗注意事项
口服抗组胺+减充血剂	对比单独使用抗组胺药，能更有效的缓解鼻塞
口服抗组胺+白三烯拮抗剂	比起单独使用更有效，但比起鼻内激素效果要稍差
口服+局部抗组胺	没有证据显示组合之后的优势，局部抗组胺能有效缓解鼻塞
口服抗组胺+局部糖皮质激素	没有证据显示俩联合之后的优势，可能会有效缓解鼻痒
鼻内激素*+抗胆碱能药	比起单独使用，能更有效的缓解流鼻涕
鼻内抗组胺+糖皮质激素	结合比单独使用更有效，两者独立用药的数据仍不充分
鼻内激素**+口服白三烯拮抗剂	数据不充分

* (Adapted from Wallace DV, Dykewicz MS et al, *J Allergy Clin Immunol* 2008);

**INCS: 鼻用激素

激素也能被系统吸收，具有抑制生长、骨质疏松、皮肤脆弱性增加和肾上腺抑制等副作用。推荐皮肤外用局部糖皮质激素作为特应性湿疹或特应性接触性皮炎的二线治疗措施。应使用最少的药物控制症状。无论何时使用局部糖皮质激素（甚至使用低效能剂型），都存在皮肤萎缩的可能。日用糖皮质激素2-3天后，出现皮肤萎缩与其他，诸如毛细血管扩张和出现皮纹等不良反应，当用药封闭、使用高效能剂型或在皮肤薄弱处使用时最容易出现副作用。外用糖皮质激素的风险依赖于特定的效能强度、使用时间、治疗部位与皮肤疾病本身。

系统用药: 口服或静脉注射糖皮质激素对所有过敏性疾病均有显著疗效。在系统给药缓解严重未控制的症状之后，优选局部激素治疗。系统给药有严重的潜在副作用，包括睡眠障碍、情绪恶化、食欲增加、葡萄糖不耐受、无菌性骨坏死，骨质疏松，躯干中部脂肪堆积，肌肉力量减弱。由于其严重的不良反应，应限制系统糖皮质激素于短期使用。

色酮

可局部使用色甘酸钠治疗过敏性鼻炎、哮喘和过敏性结膜炎，

且对食物过敏与胃肠道肥大细胞增多症有一定疗效。这类药物因为能抑制肥大细胞与嗜碱性粒细胞的钙离子流，故通常能预防疾病，而不是缓解症状。故这类药物在症状期或接触已知和可疑过敏原之前使用最佳。色酮类药物安全性极佳，未见显著副作用。一天内多次增加药物剂量，会减少色酮介质，通常不具性价比，且效果一般。

白三烯抑制剂

口服白三烯抑制剂可改善过敏性鼻炎和哮喘的症状。白三烯抑制剂与抗组胺药物组合使用与单独用药的治疗效果相比优势并不明显。白三烯抑制剂对鼻痒与喷嚏的疗效不及抗组胺药物，但似乎对鼻塞与咳嗽疗效更佳。改善哮喘症状（常与过敏性鼻炎相关）是口服孟鲁司特治疗鼻炎的一个优势。

局部使用的抗胆碱能药物

鼻内吸入异丙托溴铵能缓解流涕症状，但是对其他症状没有影响。联合使用鼻内吸入抗胆碱能药物与口服抗组胺药物比使用单独用药治疗疗效更佳。最近的研究评估了吸入长效抗胆碱能药物（噻托溴铵）作为中-重度哮喘控制治疗的补充治疗效果，与长效

$\beta 2$ 受体激动剂（LABAs）相当。未见明显的全身不良反应，但存在吸入抗胆碱能药物治疗增加心脑血管疾病的担忧。尽管这种担忧在一项吸入抗胆碱能药物治疗慢性阻塞性肺病的大型研究中未被证实，但回顾性研究数据表明这种担忧存在的合理性。

局部使用 $\beta 2$ 受体激动剂

吸入短效 $\beta 2$ 受体激动剂用于哮喘的症状缓解，但当单纯吸入糖皮质激素不能有效控制哮喘时，推荐LABAs作为控制治疗的补充。由于LABAs的使用增加了所有与其有关的死亡率以及哮喘相关的严重副作用的发生风险，因此禁止单独使用LABAs作为哮喘控制药物。

代替疗法与最优治疗策略

大量药物被尝试应用于局部或全身来治疗过敏性疾病，结果各异。许多药物特异性炎症介质或途径为靶向。药学途径抑制剂使用的一个例子是局部钙离子抑制剂特应性皮炎治疗中的应用。钙离子抑制剂并不能阻断特异的介导因子，而是抑制T细胞活化所必须的细胞内信号。各种指南概括了药物治疗的最优使用策略。在不同的国家和地区，治疗方案存在差异，对支持特定治疗方案数据的评估解释不一。其中的差异可能反映临床评估对主体的依赖，世界上不同地区的疾病表型与导致疾病的特定过敏原不同，不同人口对治疗策略的偏好也不同。为了实现个体化治疗，更多治疗方案值得期待。

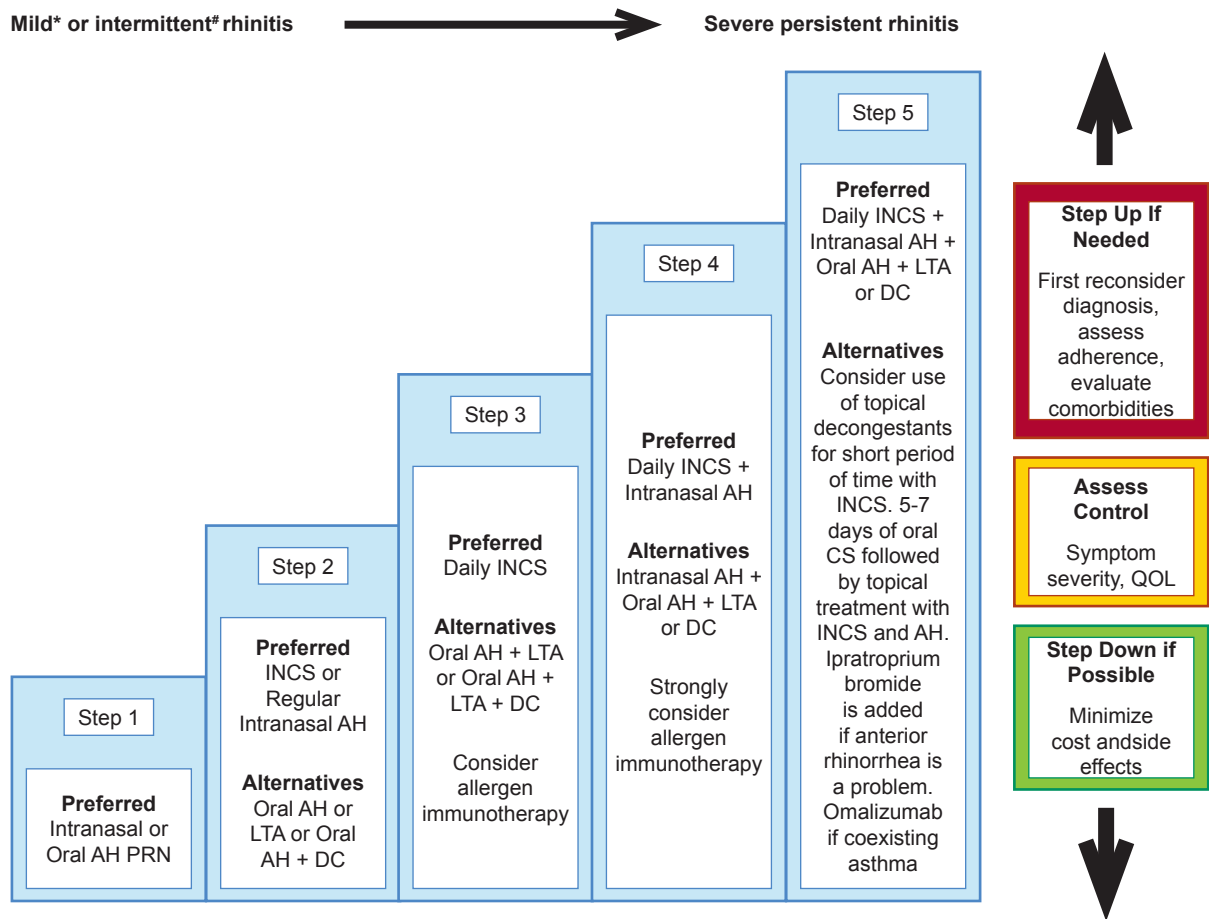
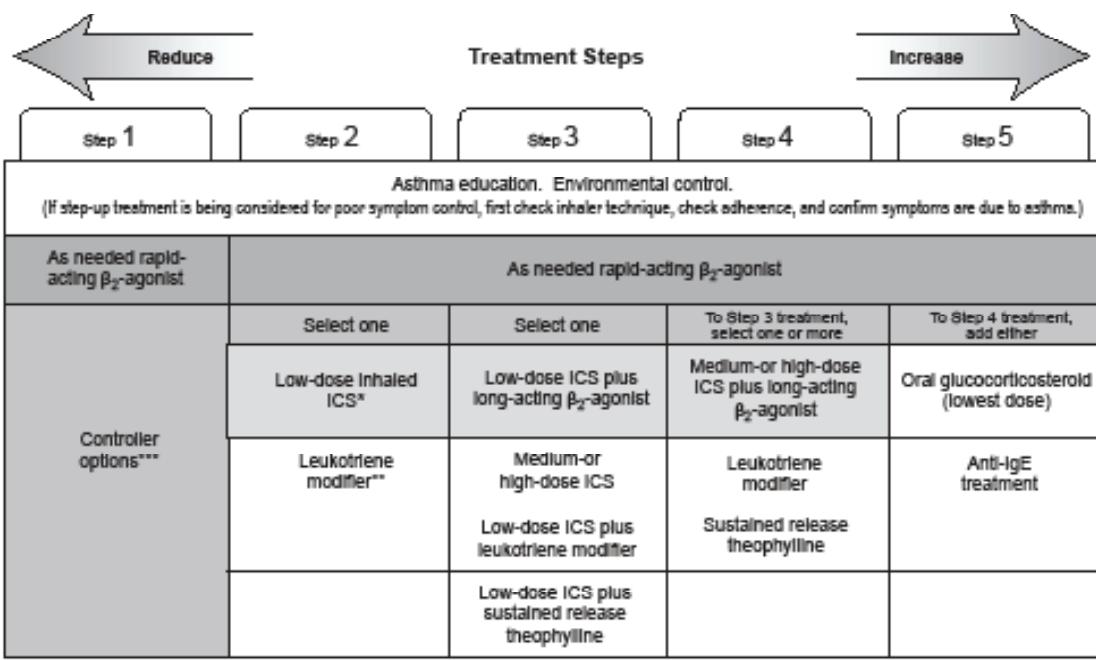


Figure 1 Treatment Steps in Allergic Rhinitis (adapted from Meltzer Allergy Asthma Proceedings 2013); # Intermittent is defined by ARIA as symptoms for 4 days or less a week or less than 4 consecutive weeks; * Mild indicates the absence of sleep disturbance, impairment of daily activities, impairment of school or work productivity. Symptoms are noted but not troublesome. AH: Antihistamines, PRN: As needed, LTA: Leukotriene antagonists, INCS: Intranasal topical corticosteroid, DC: Decongestant, CS: Corticosteroid, QOL: Quality of life.

重要文献

- Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DL, Blessing-Moore J, Cox L, Khan DA et al. Joint Task Force on Practice Parameters. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2008;**122**:S1-S84.
- Meltzer EO. Pharmacotherapeutic strategies for allergic rhinitis: Matching treatment to symptoms, disease progression, and associated conditions. *Allergy Asthma Proc* 2013;**34**:301-311.
- Ciprandi G, Frati F, Marcucci F, Sensi L, Milanese M, Tosca MA. Long-term cetirizine treatment may reduce new sensitizations in allergic children: a pilot study. *Eur Annals Allergy Clin Immunol* 2003;**35**:208-211.
- Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN and Allergen). *Allergy* 2008;**63**:S8-S160.
- Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2012. Available from: <http://www.ginasthma.org/>.
- Wilson AM, O'Byrne PM, Parameswaran K. Leukotriene receptor antagonists for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2004;**116**:338-344.
- Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med* 2012;**367**:1198-1207.



* ICS = inhaled corticosteroids
 ** Receptor antagonist or synthesis inhibitors
 *** Recommended treatment (shaded boxes) based on group mean data. Individual patient needs, preferences, and circumstances (including costs) should be considered.

Figure 2 Treatment steps on asthma. Asthma medications are divided in relievers and controllers. The reliever medications must be prescribed in each step. The main controller medications are inhaled corticosteroids; long acting bronchodilators (β_2 agonists) can be added when asthma is not adequately controlled with corticosteroids. When patients are not controlled with optimal doses of inhaled corticosteroids in combination with long acting β_2 agonists, other adjunctive secondary controller medications might be considered. (Reproduced from the *Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2012* with permission of Global Initiative for Asthma (GINA)).

4

过敏性疾病抗IGE治疗

Christoph Heusser

Veit Erpenbeck

Novartis Institutes for Biomedical Research
Basel, Switzerland

免疫球蛋白E (IgE) 在过敏性疾病过敏性哮喘及IgE介导的过敏反应中扮演着重要角色, 特异性的抗IgE抗体 (能结合并中和血液循环中的IgE) 能够预防IgE介导的过敏反应。由于存在特异性表位, 特定的抗IgE抗体能阻断肥大细胞、嗜碱性粒细胞和树突状细胞表面的高亲和力IgE受体 (Fc ϵ RI) 以及B细胞和某些抗原提呈细胞表面的低亲和力IgE受体 (Fc ϵ RII/CD23) 与IgE结合。这种治疗通过抗IgE抗体 (如奥玛珠单抗) 与IgE上2个IgE受体识别的区域直接结合, 从而有效地阻断IgE结合到这些受体上, 但不结合IgE的受体, 故没有致敏性 (图1)。

奥玛珠单抗是人源IgG1单克隆抗IgE抗体, 于2003年被美国FDA批准用于治疗成年人和青少年中-重度持续性过敏性哮喘, 这些患者的症状使用吸入糖皮质激素不足以控制。欧盟批准奥玛珠单抗用于治疗重度持续性过敏性哮喘患者。奥玛珠单抗治疗开始后, 哮喘患者的血清游离IgE水平快速下降, 因为结合奥玛珠单抗的IgE不能与IgE受体结合, 奥玛珠单抗能预防IgE介导的肥大细胞与嗜碱性粒细胞炎症因子释放, 但不诱导脱颗粒。进而, 涉及T细胞和嗜酸性粒细胞及这些细胞的炎症因子的过敏性炎症反应被抑制, 从而达到对气道重塑的治疗效果 (如减少气道壁增厚)。奥玛珠单抗也能诱导肥大细胞与

要点

- 抗IgE的特异性抗体能结合并中和血液循环中的IgE抗体, 能预防IgE介导的过敏反应
- 抗IgE抗体能阻断IgE与肥大细胞、嗜碱性粒细胞、B细胞与某些抗原提呈细胞表面的高亲和力与低亲和力IgE受体结合
- 治疗用抗IgE抗体并不识别Fc受体 (R) 结合的IgE, 因此不能诱发过敏反应
- 奥玛珠单抗被注册作为中-重度过敏性哮喘的治疗药物, 显著减少哮喘急性发作与糖皮质激素使用从而改善生活质量
- 最近批准奥玛珠单抗治疗慢性特发性荨麻疹/慢性自发性荨麻疹, 这些患者经过H1抗组胺药物治疗之后仍然伴有症状
- 奥玛珠单抗诱导肥大细胞、嗜碱性粒细胞表面的Fc ϵ RI下调, 抑制IgE介导的Fc ϵ RI抗原提呈细胞的过敏原提呈, 长期治疗之后减少IgE产生
- 其他抗IgE抗体的使用可能包括治疗特应性皮炎、食物过敏、过敏性鼻炎和作为过敏原免疫治疗的辅助药物

嗜碱性粒细胞表面Fc ϵ RI的下调 (由游离的IgE控制), 抑制IgE介导的Fc ϵ RI抗原提呈细胞的过敏原提呈, 长期治疗之后IgE产生减少 (通过与IgE阳性的B细胞结合)。

为了保证奥玛珠单抗充分中和IgE良好耐受, 每2或4周根据体重和血清IgE水平经皮下注射给药一次。

几个大规模临床试验观察了奥玛珠单抗治疗中-重度哮喘和重度过敏性哮喘的效果, 用药患者中超过60%急性发作较少、糖皮质激素使用减少, 生活治疗提高 (表1)。另外, 奥玛珠单抗最近被批准用于治疗经过H1抗组胺药物治疗后仍然伴有症状的慢性特发性荨麻疹/慢性自发性荨麻疹, 这些患者不仅显效迅速, 而且有效率

表1

临床上采用抗IgE（奥玛珠单抗）治疗严重过敏性哮喘患者的典型临床研究

	奥玛珠单抗 N=209	安慰剂 N=210
重度哮喘发作		
28周的发作比率	0.24	0.48
下降%，比率P值	50.1%, p = 0.002	
紧急访问		
28周的发作比率	0.24	0.43
下降%，比率P值	43.9%, p = 0.038	
医生整体评估治疗效果		
好的反馈%	60.5%	42.8%
P值	<0.001	
哮喘生活质量		
患者改善 ≥ 0.5 的%	60.8%	47.8%
P值	0.008	
肺功能（FEV1）		
治疗28周后的改善	190 ml	96 ml
P值	0.043	

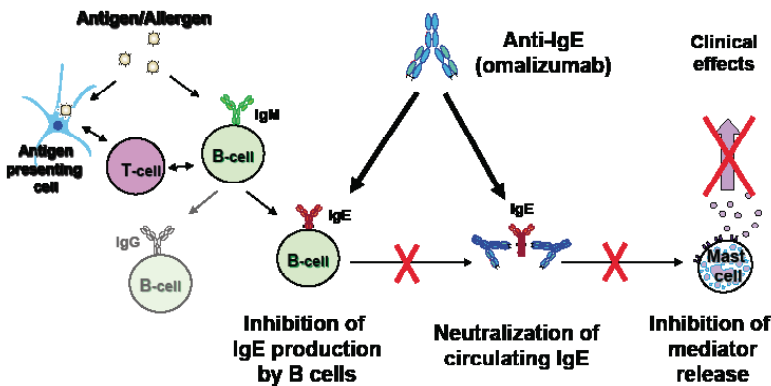


Figure 1 Mechanism of action of anti-IgE therapy.

高。奥玛珠单抗在多种过敏性疾病中的治疗效果被进一步评估，能从该疗法获益的疾病有特应性皮炎、季节性与常年性过敏性鼻炎、食物过敏等。另外，奥玛珠单抗可作为以上疾病过敏原免疫治疗的补充治疗。

具有更好的药效学和免疫调节性的新的抗IgE单抗正在研发中。

重要文献

1. Heusser C, Jardieu P. Therapeutic potential of anti-IgE antibodies. *Curr Opin Immunol* 1997;9:805-813.
2. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention (updated December 2012)
3. Humbert M, Busse W, Hanania NA, Lowe PJ, Canvin J, Erpenbeck VJ et al. Omalizumab in Asthma: An Update on Recent Developments. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014, in press.
4. Chang TW. The pharmacological basis for anti-IgE therapy. *Nature Biotechnol* 2000;18:157-162.
5. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hebert J, Bousquet J et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005;60:309-316.
6. Babu KS, Polosa R, Morjaria JB. Anti-IgE – emerging opportunities for Omalizumab. *Expert Opin Biol Ther* 2013;13:765-777.

5

用于治疗过敏性疾病治疗的生物制剂

Onur Boyman
University Hospital Zürich
Zürich, Switzerland

François Spertini
University Hospital of Lausanne
Lausanne, Switzerland

近年来，科学家通过对免疫系统的研究获得了单克隆B细胞以生产抗体，开辟了单克隆抗体新纪元（图1，图2）。生物制剂（生物制品或生物大分子）已经使风湿性与免疫性疾病的治疗发生了革命，目前正在评估其对过敏性疾病的治疗作用。更深入地了解过敏性疾病的内表型与外表型有助于对分子应答机制的靶向治疗（图3）。与过敏性疾病的传统治疗不同，生物分子治疗指向单一的分子。因此，抗过敏生物分子治疗适用于对过敏反应中特异性分子的抑制，并能够保留抗病毒与细菌的免疫能力。生物分子的设计与使用要求对过敏性疾病的机制有深刻的了解。

过敏性疾病被认为是机体对一种或多种无害的环境过敏原（如花粉、食物、屋尘螨、昆虫或动物碎屑）产生的异常免疫应答。接触过敏原，从而导致免疫细胞（如Th2细胞）活化，进而产生细胞因子，包括白介素-4、白介素-5、白介素-9与白介素-13（图3）。伴随B淋巴细胞的激活，在Th2细胞产生的细胞因子的影响下产生免疫球蛋白E（IgE）。并且Th2细胞产生的细胞因子也能激活其他免疫细胞（包括嗜碱性粒细胞）增强过敏反应。生物分子作用靶向有IL-4、IL-5、IL-13和IgE。部分靶向IL-4的生物分子治疗对过敏性哮喘某些亚组的患者

要点

- 生物制剂（生物制品或生物大分子）靶向特定的疾病诱导分子
- 临床试验正在评估几种生物制剂对过敏性疾病的疗效，包括抑制白介素-4、白介素-5、白介素-9、白介素-13与免疫球蛋白E的生物制品
- 许多生物制品处于临床试验阶段，包括过敏性哮喘、过敏性鼻炎、食物过敏、荨麻疹、特异性皮炎与嗜酸性粒细胞增多症疾病的患者
- 期待生物制品能取代或减少目前处方的过敏性炎症非特异性药物的使用量
- 能增加对疾病内型了解的研究、鉴别新的生物标记物与发现新的生物制品正同时进行

具有一定疗效，同时常规治疗中并未发现副作用。目前以IL-4和IL-13为靶向的生物分子正在研究中，仍需要更大样本量和更长观察期的临床研究。同样的，靶向IL-5的生物分子对某些亚组的哮喘患者（嗜酸性粒细胞增高）也具有疗效。同时我们还发现了靶向IL-13的生物分子治疗对某些亚型哮喘患者的作用，其中高血清骨膜素的哮喘患者对该药物应答最强。

而且靶向IL-4的生物分子治疗过敏性湿疹的研究正在进行；同时也正在评估阻断IL-5的生物分子对嗜酸性粒细胞增多的过敏性疾

病（如嗜酸性粒细胞食管炎与过敏性鼻炎）的治疗。抑制IL-1的生物分子也可能适合治疗某些亚型的荨麻疹。

尽管大多数生物分子在过敏性疾病中的应用尚处于早期，但生物分子已经改变了许多风湿性与免疫性疾病的治疗策略。我们期待过敏性疾病的治疗将从非特异性药物治疗转向生物分子治疗。

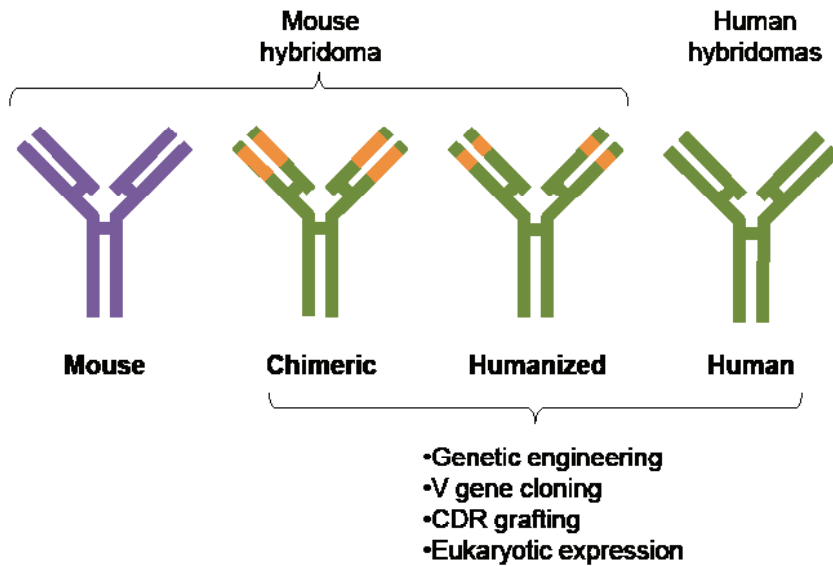


Figure 1 Several technologies are applied to produce monoclonal antibodies. (Reprinted from *J Allergy Clin Immunol*, 130/Ballow M, Akdis CA, Casale TB, Wardlaw AJ, Wenzel SE, Ballas Z, et al. *Immune response modifiers in the treatment of asthma: A PRACTALL document of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology*, 311-24. Copyright 2012, with permission from Elsevier.)

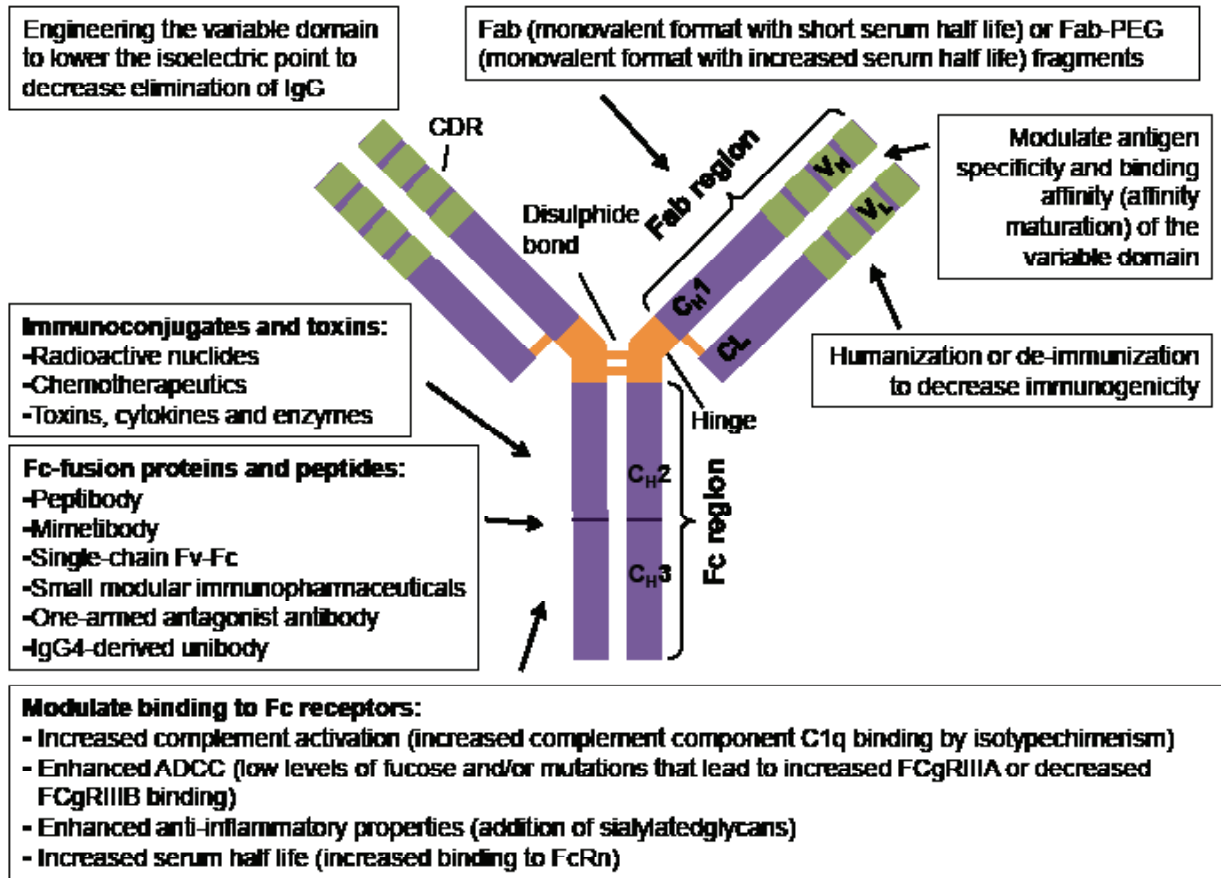


Figure 2 Modifications of the Ig molecule in order to enhance its pharmacological and clinical potency. (Reprinted from *J Allergy Clin Immunol*, 130/Ballow M, Akdis CA, Casale TB, Wardlaw AJ, Wenzel SE, Ballas Z, et al. *Immune response modifiers in the treatment of asthma: A PRACTALL document of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology*, 311-24. Copyright 2012, with permission from Elsevier.)

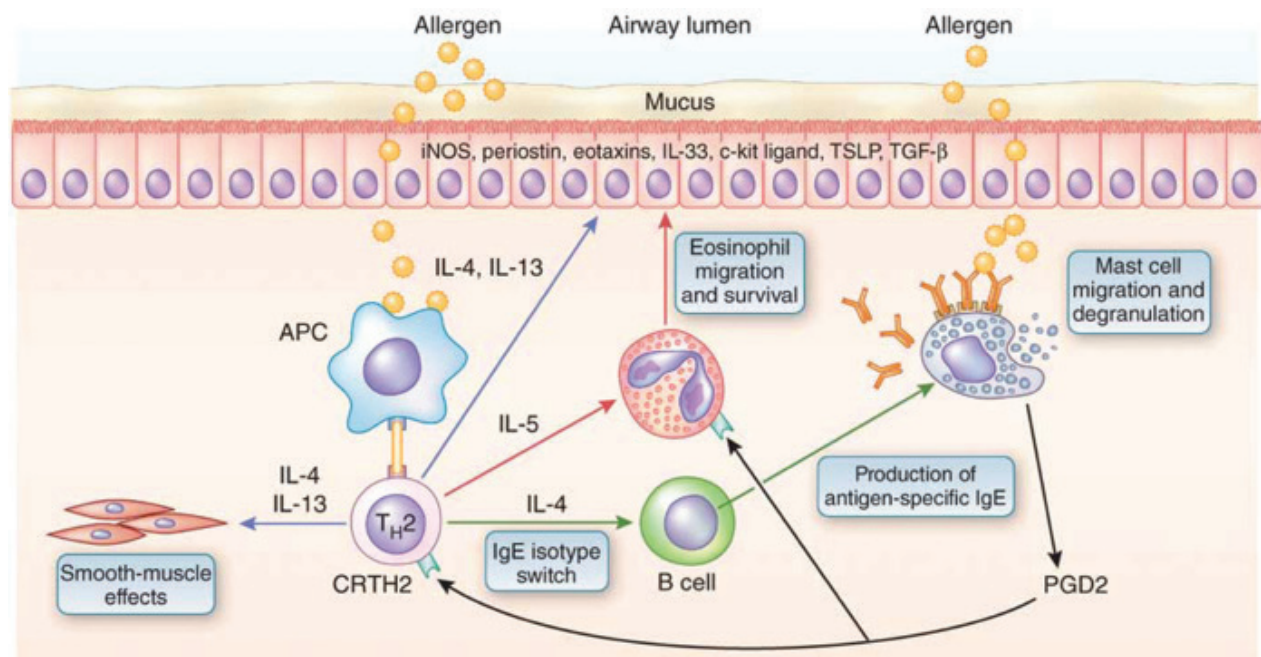


Figure 3 T_{H2} immune processes in the airways of asthmatic patients. The pathway begins with the development of T_{H2} cells and their production of the cytokines IL-4, IL-5 and IL-13. These cytokines stimulate allergic and eosinophilic inflammation as well as epithelial and smooth-muscle changes that contribute to asthma pathobiology. APC, antigen-presenting cell; CRTH2, chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on T_{H2} cells; iNOS, induced nitric oxide synthase; PGD2, prostaglandin D2; TSLP, thymic stromal lymphoprotein. (Reprinted by permission from Macmillan Publishers Ltd: *Nat Med*, Wenzel SE, *Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches*, 18,716-25, copyright 2012.)

collaboration with EFA. *Clin Transl Allergy* 2012;2:21.

4. Ballow M, Akdis CA, Casale TB, Wardlaw AJ, Wenzel SE, Ballas Z et al. Immune response modifiers in the treatment of asthma: A PRACTALL document of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:311-324.

重要文献

1. Akdis CA. Therapies for allergic inflammation: refining strategies to induce tolerance. *Nat Med* 2012;18:736-749.
2. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med* 2012;18:716-25.
3. Papadopoulos NG, Agache I, Bavbek S, Bilo BM, Braido F, Cardona V et al. Research needs in allergy: an EAACI position paper, in

6

生物仿制药与过敏性疾病治疗

G. Walter Canonica
University of Genova
Genova, Italy

全球范围内，许多具有很好效果的生物治疗分子在未来数年内将应用于临床，势必将改变过敏反应/临床免疫学与哮喘治疗的格局。用于多种靶向治疗的非专利药品市场正在增长，惠及大部分患者（哮喘患者中有三分之二）。尽管改变吸入装置可能带来麻烦（图1）但开发非专利药物可减少哮喘治疗的成本。

另一方面，少部分的患者需要个体化治疗（在许多情况下表述为基于表型的个体化治疗）。缺乏预测应答水平的生物标记物（假如存在的话）来评估这种最新治疗方法的效价比。最后，选择这类生物（主要是单克隆抗体）治疗的患者往往治疗成本很高。因此，对于这种“古老的”了不起的发现（治疗用生物分子），需要进一步减少其治疗的费用/成本，尤其是在慢性病的治疗中（像许多免疫性疾病）。在这方面，生物类似物提供了一个新的契机。

生物类似物的定义
类似的生物医学产品（EMA）

后续蛋白质产品（FDA）

保留完整生物活性的物质
（Health Canada）

后续生物大分子（日本）

在欧盟，与相关医学产品具有相似性的一个“COPY”被称之为类

要点

- 许多了不起的用于治疗过敏性疾病与哮喘的生物分子在未来数年内将被用于临床
- 需要调整低收入市场的药物成本
- 未来十年，过敏性疾病与哮喘的治疗将发生极大改变，大部分患者将使用药物治疗（非专利药与专利药物），而少部分将需要生物治疗（专利药或生物类似物）
- 生物类似物以简化途径获得批准，依赖于安全性与疗效数据的限制。进入市场的成本不足原来的十分之一，进入市场时间缩短50%
- 生物类似物为削减生物治疗成本提供绝佳机会

似物，其被欧盟的监管机构定义为“相似的生物医学产品”或“生物类似物”。欧洲药监局于2006年审核通过了首个生物类似物产品。欧洲药监局发布了全球首个“生物类似物指南”，因此欧洲委员会与欧洲药监局在生物类似物概念方面处于世界领先地位。

生物类似物的研发与生产

不同于非专利药，生物类似物是相似的，但又与他们相对应的产品不同，因为他们的化学特征与制造过程直接相关，而这一过程不能被精确复制的。因此生物类似物进入市场需要获得授权，与其对应产品和非专利药不同。尽

管如此，这些产品的审批程序往往可基于安全性与疗效数据进行简化（图2）。生物类似物进入市场的成本不及生物制品的十分之一。另外，生物类似物进入市场的时间也相对缩短一半。对于贫困人口巨大也没有保障的发展中的经济体系来说，为其提供安全且具有性价比的药物非常重要。使用生物类似物为我们患者的治疗提供了更多成本相对较低的选择，使以往昂贵的治疗得以普及。

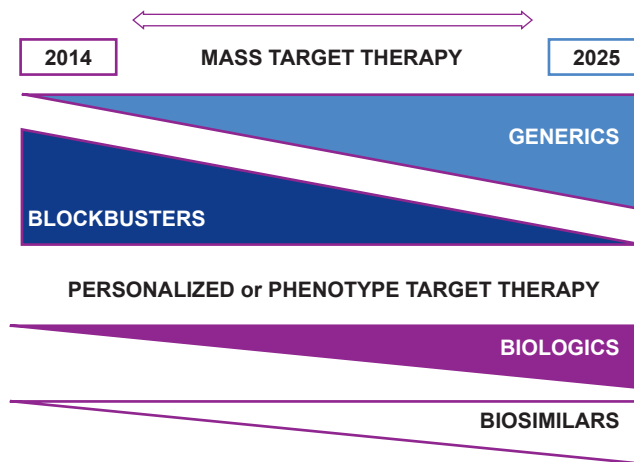


Figure 1 The future scenario of allergy and asthma treatment will dramatically change in the next decade. A great part of patients will use pharma treatments(generics or branded drugs) whereas a minority will need biologic treatments (branded or biosimilars).

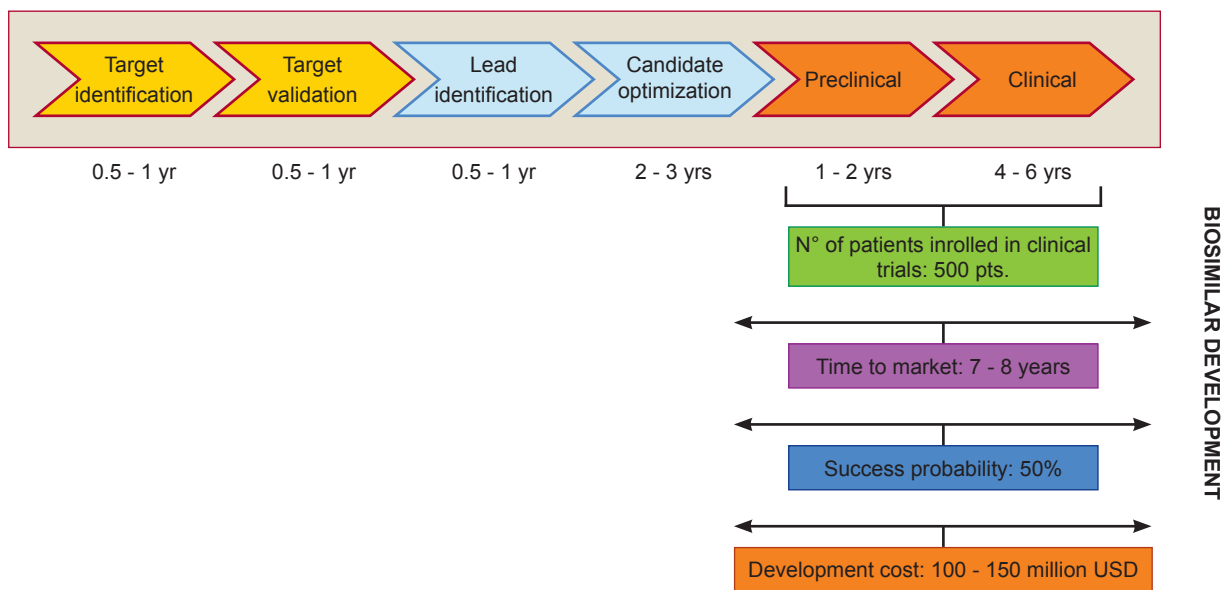


Figure 2 The development of a biosimilars is much less expensive (1 log less) then the reference biologic product. This allows to commercialize the biosimilars with reduced costs.

重要文献

1. Braido F, Holgate SR, Canonica GW. From Blockbuster to Biosimilars: an opportunity for patients, medical specialists and health care providers. *Pulm Pharmacol Ther* 2012;**25**:483-486.
2. Lessons from Lipitor and the broken blockbuster model. *Lancet* 2011;**378**:1976.
3. Hamburg MA, Collins FS. The path

to personalized medicine. *N Engl J*

Med 2010;**363**:301-304.

7

靶向嗜碱性粒细胞与肥大细胞的新型治疗策略

Edward F. Knol

University Medical Center Utrecht

Utrecht, The Netherlands

过敏性疾病中嗜酸性粒细胞与肥大细胞担任重要角色，这促使抑制这些细胞活化的治疗方法被广泛研究（图1, 2）。下列四种不同的方法受到关注（图3）：

- 抑制IgE与其高亲和力受体Fc ϵ RI结合
- 激活异质性受体
- 细胞活化的特异性抑制剂
- 免疫治疗抑制嗜碱性粒细胞与肥大细胞的功能

抑制高亲和力受体Fc ϵ RI与其配体结合

已研究出多种方法抑制过敏原-与IgE、IgE与肥大细胞和嗜碱性粒细胞表面的Fc ϵ RI受体相结合，以抑制过敏反应过程中这些细胞的活化。目前已有小的寡聚核苷酸适配体、噬菌体展示肽、抗IgE抗体、抗Fc ϵ RI抗体与特异性锚蛋白重复序列（DARPin）。

这些产品中，目前仅有人源抗IgE抗体奥玛珠单抗可应用于临床治疗。奥玛珠单抗的疗效有限，因为其只能抑制游离IgE，不能清除嗜碱性粒细胞与肥大细胞膜上的IgE。众所周知，皮肤内的过敏原致敏肥大细胞可持续存在2个月，而致敏的嗜碱性粒细胞在数周内消失，这可能因为其半衰期较短。

DARPin是一个令人兴奋的新进

要点

- 嗜碱性粒细胞与肥大细胞是治疗过敏性疾病的重要靶点
- 通过干预IgE与高亲和力的Fc受体结合，过敏原诱导的嗜碱性粒细胞与肥大细胞活化可能被抑制
- 由于直接与间接影响，免疫治疗中嗜碱性粒细胞与肥大细胞的活性被抑制
- 激活途径的特异性抑制剂与激活抑制性受体能抑制嗜碱性粒细胞与肥大细胞的刺激性分泌功能

展，能有效地促使嗜碱性粒细胞与肥大细胞Fc ϵ RI受体-IgE复合物在数小时内解离，最大可能地消除这些细胞对过敏原刺激的敏感性。

激活抑制性受体

免疫学中描述了很多免疫抑制性受体，包括嗜碱性粒细胞与肥大细胞上的抑制性受体。这些受体具有下调Fc ϵ RI诱导肥大细胞与嗜碱性粒细胞活化的潜能。这些受体大部分通过所谓的“免疫受体络氨酸抑制基序（ITIM）”传导信号，选择性地封闭Fc ϵ RI受体诱导的免疫受体络氨酸激活基序（ITAM）的功能。其中一个ITIM偶联受体就是Fc γ RIIB（CD32b），该受体已经被选作融合蛋白的治疗靶点。研

究显示，使Fc γ RIIB与Fc γ RI共聚集的融合蛋白可能是预防和治疗过敏性疾病的有效备选药物。然而，由于未知的原因，一项过敏原-CD32b结合物的临床试验已经被终止。其他在嗜碱性粒细胞与肥大细胞上发现的抑制性受体包括CD200R、CD300a、白细胞免疫球蛋白样受体（LIR）家族、CD84、SIRP-a、Siglecs、MAFA（不存在人嗜碱性粒细胞上）、Allergin-1与LAIR-1/CD305。这些抑制性受体家族具有潜在的新型治疗价值，但因为对嗜碱性粒细胞与肥大细胞不具有特异性，故首选需要结合特异性的肥大细胞/嗜碱性粒细胞靶向途径。

细胞活化特异性抑制剂的疗效

目前已经有几个能抑制肥大

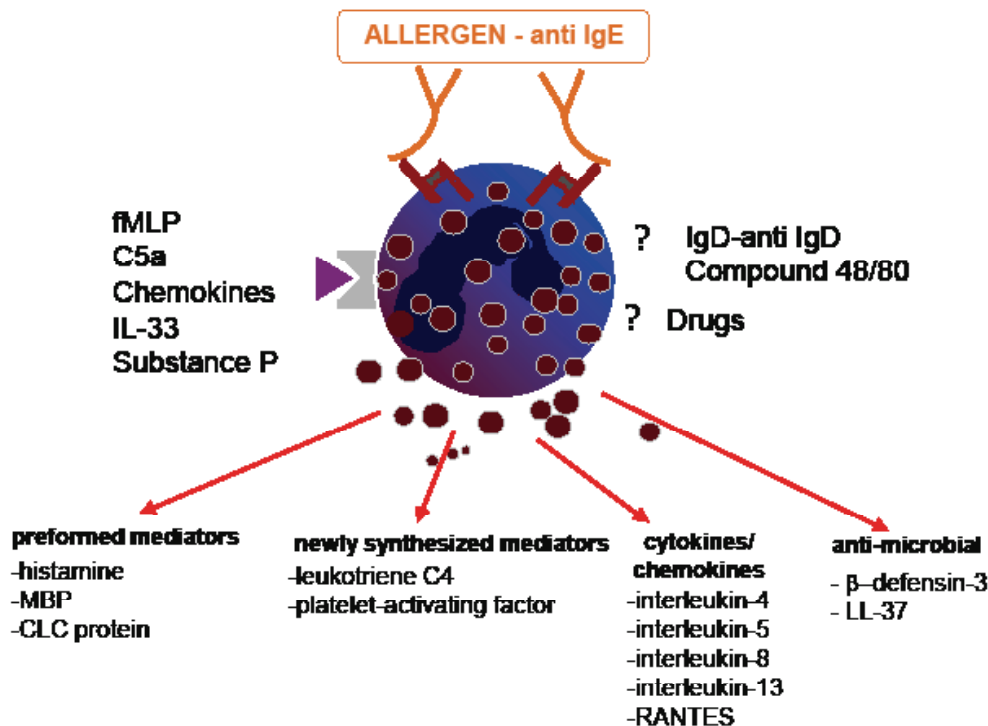


Figure 1 Basophils and mast cells activation by different type of stimuli. The most prominent activation is via allergen interactions with IgE causing crosslinking of FcεRI. Also other ligands can stimulate the cells via binding to specific receptors. For other triggers activators receptors are not completely clear. Activation of basophils and mast cells results in release of several types of mediators and cytokines/chemokines that are important in allergic diseases.

细胞与嗜碱性粒细胞活化的化合物在临床上使用，这类药物大多是通过抑制磷酸二酯酶，如茶碱和3-异丁基-1-甲基黄嘌呤（3-isobutyl-1-methyl-xanthine），氰胍佐旦（siguazodan）和咯利普兰（rolipram）来发挥作用。

尽管许多非甾体类抗炎药物（NSAID）潜在地增加嗜碱性粒细胞与肥大细胞的活化，但尼美舒利（nimesulide）是一种非化学相关的NSAID，能抑制这两种类型的细胞活化。糖皮质激素以其抗炎活性而为人所知，同时也能抑制嗜碱性粒细胞，但是不能抑制肥大细胞。钙离子抑制剂，如环孢菌素A与FK-506能抑制嗜碱性粒细胞与肥大细胞活化，并能抑制嗜碱性粒细胞合成IL-4与IL-13。

目前，能阻断过敏原通过FcεR激活的信号转导途径的特异性信号转导级联蛋白抑制剂广受

关注。已经对抑制PI3-激酶、蛋白激酶C和络氨酸蛋白激酶如Lyn、Syk、Zap-70的抑制剂的抑制潜能进行了体外研究。也已研究发现对这些信号途径具有非常大的潜力和特异性的抑制剂，但因为这些信号分子对嗜碱性粒细胞与肥大细胞不具有特异性，临床应用仍面临挑战。

过敏原免疫治疗抑制嗜碱性粒细胞与肥大细胞功能

过敏性疾病唯一的对因治疗是过敏原免疫治疗（AIT）。关于免疫治疗的免疫学机制有几种假设：Th细胞偏移与诱导调节性T细胞、释放IL-10、合成过敏原特异性的IgG4。尽管一些研究显示，IL-10能抑制肥大细胞，但这可能不是最主要的机制；IgGs对过敏原与嗜碱性粒细胞和肥大细胞上IgE结合的物理阻断更具有说服力。另外，结合过敏原的IgG可能仍然能接触到肥大细胞上的

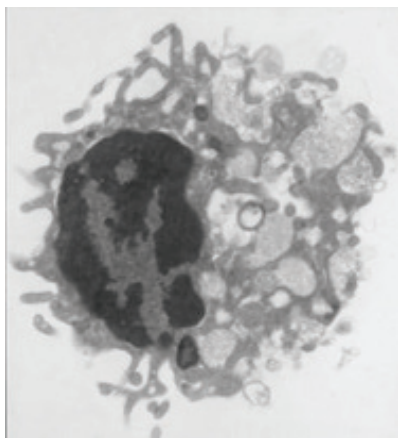


Figure 2 Degranulated human basophil. Electron microscopic photograph of an activated human basophil. Magnification 19,600 times.

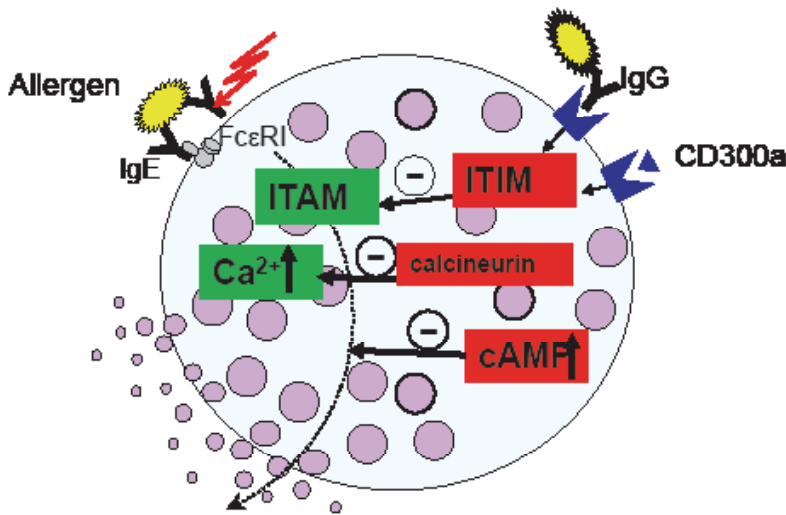


Figure 3 Allergen-induced activation of basophils and mast cells can be inhibited via different ways. The signal triggered by crosslinking of IgE by the allergen can be inhibited by reducing IgE bound to the FcεRI, but also by blocking its downstream signalling by specific inhibitors. The inhibitors are depicted in red, whereas the positive signals are in green. Allergen-specific IgG induced after AIT can bind to the FcγRIIb blocking receptor. Calcineurin inhibitors, such as cyclosporine, block the calcium signalling, whereas increased cAMP, after inhibiting phosphodiesterases reduces activation.

IgE，但同时通过与FcγRIIb间的相互作用，肥大细胞的活性可能消失。

免疫治疗过程中对嗜碱性粒细胞的分析显示其胞浆中释放了抑制因子。在口服花生过敏原免疫治疗之后嗜碱性粒细胞对FcεRI信号的应答能力消失，这些细胞似乎不具有反应性。

免疫治疗进一步的研究将重点发展过敏原制剂，新制剂不激活嗜碱性粒细胞与肥大细胞，但保留完整的T细胞激活功能。

重要文献

1. Eggel A, Baravalle G, Hobi G, Kim B, Buschor P, Forrer P et al. Accelerated dissociation of IgE-FcεRI complexes by disruptive inhibitors actively desensitizes allergic effector cells. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1709-1719.
2. Zhu D, Kepley CL, Zhang K, Tera-da T, Yamada T, Saxon A. A chimeric human-cat fusion protein blocks cat-induced allergy. *Nat Med* 2005;11:446-449.
3. Marone G, Genovese A, Granata F, Forte V, Detoraki A, de Paulis A et al. Pharmacological modulation of human mast cells and basophils. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1682-1689.
4. Thyagarajan A, Jones SM, Calatronic A, Pons L, Kulis M, Woo CS et al. Evidence of pathway-specific basophil anergy induced by peanut oral immunotherapy in peanut-allergic children. *Clin Exp Allergy* 2012;42:1197-1205.

8

免疫耐受诱导：原理与方法

Catherine M. Hawrylowicz

King's College London
London, United Kingdom

所谓免疫耐受，即使免疫系统对诱导免疫应答的物质、细胞或组织（抗原）失去反应性的状态。它能阻止人体内导致自身免疫性疾病的自身抗原不当的免疫应答，阻止对无害的环境过敏原的反应。对过敏原（如杂草花粉、猫皮屑与尘螨）不耐受能导致过敏性疾病。

胸腺和骨髓中得免疫细胞（T细胞和B细胞）通过发育，获得区别自我与非我的能力。能识别自身抗原的淋巴细胞要么被清除，要么保持无害状态（如B细胞受体编辑）。

外周耐受 T和B淋巴细胞在成熟之后获得，并进入外周免疫系统，导致对环境抗原反应性的丧失。一个重要的机制是在存在抑制信号或伴随炎症的共刺激信号的情况下T淋巴细胞在遭遇抗原后的低反应诱导。该机制在外周免疫系统诱导产生相应的调节性T细胞，该细胞通过细胞接触依赖或非依赖机制（图1）抑制有害的免疫应答。调节性T细胞是抑制触发过敏性疾病免疫途径和细胞（包括Th2介导的炎症、过敏原特异性IgE、肥大细胞与嗜酸性粒细胞）的关键（图2）。

过敏性疾病中Treg细胞亚群的首个重要作用是，表达转录因子Foxp3，X染色体上罕见的基因突变导致Foxp3+调节性T细胞缺失的年轻男童遭受着多系统的自身

要点

- 免疫耐受指对自身抗原与无害的环境抗原（如过敏原）没有免疫反应性的状态
- 存在两种主要的免疫耐受，即中枢耐受与外周耐受，分别避免机体在淋巴细胞发育过程中对自身抗原的免疫和对环境抗原的免疫
- 调节性T细胞在外周免疫耐受中扮演重要角色，抑制驱动过敏性反应的途径（包括过敏原特异性的Th2和IgE应答）和介导过敏反应的细胞，如肥大细胞与嗜酸性粒细胞
- 免疫治疗等方法可增强调节性T细胞功能，从而恢复免疫耐受
- 调节性T细胞与其他免疫调节性细胞亚群在过敏原免疫耐受中可能扮演重要角色

免疫疾病，并表现出严重特异性的症状，包括湿疹、食物过敏、嗜酸性粒细胞炎症，这证实该亚群在预防过敏性疾病中的重要作用。

Treg细胞群的第二个重要作用是，表达炎症抑制细胞因子IL-10。在实验室里用过敏原刺激，没有过敏性疾病个体的血液细胞比过敏性疾病患者的血液细胞产生更多的IL-10。严重过敏性疾病和哮喘的患者IL-10合成减少。

因为外周耐受是暴露于环境抗原的结果，故能被操控，用于治疗。最好的例子就是过敏原免疫治疗，即对患者使用剂量递增

的过敏原以诱导过敏原特异性的长期免疫耐受。免疫治疗能Treg细胞数量，特别是那些能够合成IL-10的Treg细胞数量。大量的研究还在进行，包括为了改善安全性与疗效而寻找的与免疫治疗同时使用的佐剂。

重要文献

1. Chatila TA, Blaeser F, Ho N, Lederman HM, Voulgaropoulos C, Helms C et al. JM2, encoding a fork head-related protein, is mutated in X-linked autoimmunity-allergic dysregulation syndrome. *J Clin Invest*

Mechanisms of inhibition by regulatory T cells

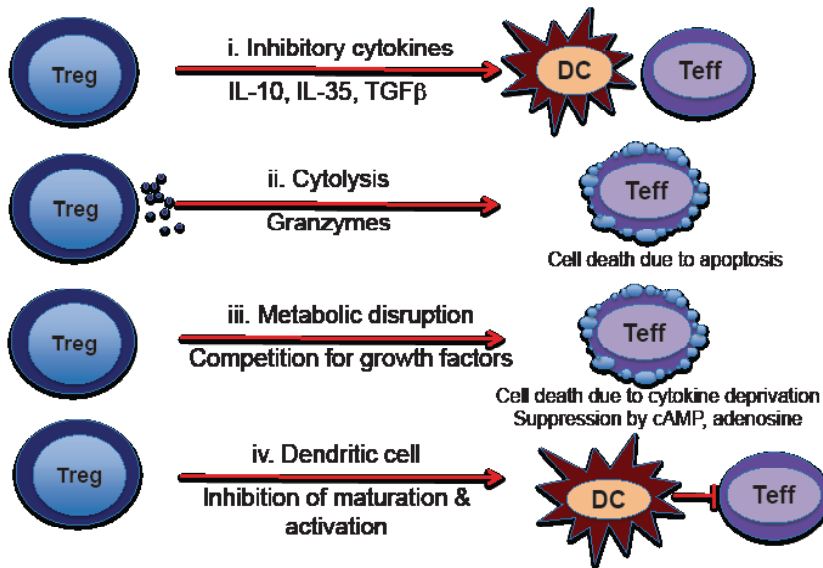


Figure 1 Regulatory T cells (Treg) inhibit immune responses by (i) release of inhibitory cytokines that suppress dendritic cell (DC) and effector T cell (Teff) functions, (ii) the synthesis of granzymes that cause apoptotic cell death, (iii) metabolic disruption by competition for essential growth factors such as IL-2, through constitutive expression of the high affinity IL-2 receptor (CD25), resulting in cell death; cyclic AMP (cAMP)-mediated inhibition, and CD39/CD73-generated, adenosine-mediated immunosuppression; (iv) interaction with DC to promote a tolerogenic phenotype, inhibit pro-inflammatory cytokine release, enhance IL-10 and inhibit Teff activation.

2000;106:75-81.

- Akdis M, Verhagen J, Taylor A, Kar-amloo F, Karagiannidis C, Cramer R et al. Immune responses in healthy and allergic individuals are characterized by a fine balance between allergen-specific T regulatory 1 and T helper 2 cells. *J Exp Med* 2004;199:1567-1575.
- Lloyd CM, Hawrylowicz C. Regulatory T cells in asthma. *Immunity* 2009;31:438-449.
- Akdis CA. Therapies for allergic inflammation: refining strategies to induce tolerance. *Nat Med* 2012;18:736-749.
- Vignali DA, Collison MW, Workman CJ. How regulatory T cells work. *Nat Rev Immunol* 2008;8:523-532.

Mechanisms of peripheral tolerance in allergy: Regulatory T cell actions

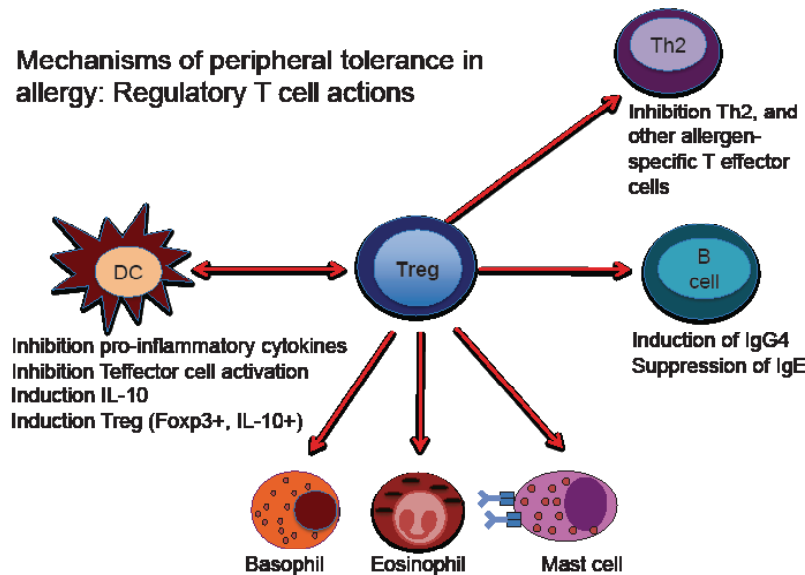


Figure 2 Treg act at multiple levels of the allergic cascade to prevent and control disease: induction of tolerogenic DC, which prevent allergen-specific Teff activation, and promote Foxp3+ and IL-10+ Treg; inhibition of Teff migration to tissues and suppression of Teff activation, including Th2 cytokine secretion; decreased IgE and enhanced IgG4 production by B lymphocytes; suppression of mast cell, basophil and eosinophil activation and degranulation. Treg are induced by AIT to mediate many of these actions, however other therapies may also promote immune tolerance.

9a

过敏原免疫治疗—概述

Linda Cox

Allergy and Asthma Center

Fort Lauderdale, USA

过敏原免疫治疗在治疗过敏性疾病的症状与发病机制两方面较为特别主要通过诱导过敏原特异性耐受。大量随机对照临床试验证实哮喘与过敏性鼻炎患者经免疫治疗之后，症状、药物使用与生活质量显著改善。与药物治疗不同，免疫治疗在结束治疗之后疗效仍然持续，可预防新的致敏和发展成为哮喘。不管是长期治疗还是治疗期间，在与单纯的药物治疗比较时，AIT能显著节约成本。

全球范围内，临床上使用两种最主要的免疫治疗给药方式，皮下注射（SCIT）和舌下含服（SLIT）。两种给药方式疗效相当，许多双盲安慰剂组临床试验证实，与安慰剂对照相比，免疫治疗改善症状-用药评分超过30%（表1）。症状越明显的患者群，改善幅度越大。

皮下注射免疫治疗的副作用包括局部不良反应（通常表现为注射部位硬化和红斑）和全身不良反应（SR）。全身不良反应占注射次数约0.1%，通常比较轻微（1或2级），但可能有潜在的威胁生命的风险，甚至致死。

因为可能发生严重的全身不良反应，故推荐在医护人员监视下进行SCIT，注射后需观察适当的时间。SLIT的安全性比SCIT更佳，允许在家使用。SLIT的局部不良反应，如口腔黏膜瘙痒，较为常

要点

- 过敏原免疫治疗可诱导过敏原特异性免疫耐受
- 与药物治疗不同，免疫治疗在停药后疗效持续，能预防新的致敏并预防哮喘
- 免疫治疗显著改善患者症状、药物使用与生活质量，且比单纯药物治疗更具成本效益优势
- 临床上有两种最主要的给药途径，皮下注射（SCIT）与舌下含服（SLIT），两种疗效相当，但SLIT安全性更好。
- 两种给药途径的依从性均较差，且与长期药物治疗的依从性相当

见，影响高达75%的患者。局部不良反应常发生在治疗开始时，几天或数周之内缓解，无须任何药物干预（如调整剂量，或预先服用药物）。

选择哪一种给药方式由多种因素决定，包括但不局限于可用的过敏原提取物、医生/患者所在区域、患者偏好以及对特定策略的依从性。在递增期，SCIT通常要求每周复诊。进入维持期，每月注射一次。许多SLIT治疗不要求递增，没有证据表明需要有递增期。SLIT维持期通常每天服药一次。两种方式均要求治疗几年（通常3-5年。）

两种治疗途径的依从性均不高，

与长期药物治疗的依从性相当。进一步加强临床监视、电话提醒与患者宣教等干预方式可能增加依从性。改进免疫治疗的努力已经获得了不错的进展，如修饰的过敏原、T细胞肽、佐剂与代替途径（淋巴结内途径与表皮途径），可能使免疫治疗时间更短、更安全、更高效，且更方便（表1）。

重要文献

1. Calderon MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhi-

表1

不同过敏原特异性免疫治疗间的对比

给药途径	给药方式	疗效	安全性	其他
提取物未修饰的SCIT	每周剂量递增, 维持期每月注射一次, 持续3-5年	20-30%的CMS要超过安慰剂组*	每次注射有0.1%的全身性反应	早产儿停药比率**: 6-84%
SLIT	没有剂量递增及方案, 每天使用维持3-5年	20-30%的CMS要超过安慰剂组*	口腔反应比较普遍, 每个剂量0.056%的全身性反应	早产儿停药比率: 21-93%
淋巴管内给药	每隔一个月注射3针	每次鼻激发结果比安慰剂组更好	没有全身性反应, 局部反应较普遍	在开放性研究中, 疗效可与3年SCIT对比
	每隔14天注射3-6针	每个DBPC显示疗效与安慰剂相似(5)	由于副反应, 1/38都会被回收	
表皮内给药	每6周贴片8小时	VAS得分比安慰剂组改善30%	局部的湿疹比较普遍, 11%由于全身性反应而被中止	
T细胞肽(猫)	每过4个月注射4针	鼻部激发的TRSS比对照组改善66%	安全性与安慰剂组一样	从开始治疗后, 疗效维持2年
修饰SCIT (MATA MPL®) 豚草与牧草	每隔7天注射4针	豚草ECC:TSS比安慰剂组改善44%	大多数局部副反应发生在注射位点, 5/95有严重局部反应	
		牧草花粉季节: CMS比安慰剂组改善13.6%	局部反应普遍, 1/514有全身性不良反应	疗效更显著: 更严重的症; 17%, > 35, 年疾病持续时间; 31%

缩略语: CMS: 症状-药物评分; VAS: 视觉模拟量表; SR: 全身性反应; TRSS: 总鼻部症状评分; TSS: 总症状评分(鼻部加非鼻部症状)

*疗效报道范围在20-30%, 这与安慰剂相比, 患者的症状有得到显著的改善

早产儿停药的定义在多组研究中都不同, 通常是指未经医生的允许而停药或者治疗时间<2-3年

¥ MATA MPL是指吸附在酪氨酸和单磷酸脂质A上的花粉过敏原

nitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(1):CD001936.

2. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(4):CD001186.

3. Durham SR, Emminger W, Kapp A, de Monchy JG, Rak S, Scadding GK et al. SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: con-

firmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:717-25 e5.

4. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the

PAT study. *Allergy* 2007;62:943-8.

5. Hankin CS, Cox L, Bronstone A, Wang Z. Allergy immunotherapy: reduced health care costs in adults and children with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1084-1091.

6. Ariano R, Berto P, Tracci D, Incorvaia C, Frati F. Pharmacoeconomics of allergen immunotherapy

- compared with symptomatic drug treatment in patients with allergic rhinitis and asthma. *Allergy Asthma Proc* 2006;**27**:159-163.
7. Howarth P, Malling HJ, Molimard M, Devillier P. Analysis of allergen immunotherapy studies shows increased clinical efficacy in highly symptomatic patients. *Allergy* 2012;**67**:321-327.
 8. Epstein TG, Liss GM, Murphy-Berendts K, Bernstein DI. AAAAI/ACAAI Surveillance Study of Subcutaneous Immunotherapy, Years 2008-2012: An Update on Fatal and Nonfatal Systemic Allergic Reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;**2**:161-167.
 9. Cox LS, Linnemann DL, Nolte H, Weldon D, Finegold I, Nelson HS. Sublingual immunotherapy: a comprehensive review. *J Allergy Clin Immunol* 2006;**117**:1021-1035.
 10. Cox LS, Hankin C, Lockey R. Allergy immunotherapy adherence and delivery route: location does not matter. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;**2**:156-160.
 11. Bender BG, Oppenheimer J. The Special Challenge of Nonadherence With Sublingual Immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;**2**:152-155.
 12. Burks AW, Calderon MA, Casale T, Cox L, Demoly P, Jutel M, Nelson H, Akdis CA. Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol* 2013;**131**:1288-1296.

9b

过敏原免疫治疗的作用机制

Marek Jutel

Wroclaw Medical University

Wroclaw, Poland

过敏原免疫治疗通过多重机制诱导快速脱敏和长期的过敏原特异性耐受，并抑制受影响组织的过敏性炎症。

过敏原免疫耐受

免疫治疗能诱导过敏原的长期免疫耐受，其机制包括改变过敏原特异性记忆T细胞特性与B细胞应答、合成诱导非炎症模式的特异性抗体、降低效应细胞（包括肥大细胞、嗜碱性粒细胞与嗜酸性粒细胞）的活性、抑制组织迁移能力与脱颗粒（图1）。

效应细胞脱敏

有效的免疫治疗能改变效应细胞炎症介质的释放，使其低于引起系统过敏反应的“正常”阈值。过敏原特异性Th2细胞与调节性T细胞之间的平衡转换是免疫治疗过程中获得过敏原耐受和过敏性疾病康复的关键（图1）。在健康人与特异性患者中存在三种重要的过敏原特异性T细胞亚群，Th1、Th2与Tr1，他们以不同的比例存在。对MHCII四聚体的研究显示，平衡从主要产生IL-4的T细胞向产生IL-10的抗原特异性FOXP3+CD4+T细胞偏移。T细胞抑制可在次级淋巴器官与受累组织中发生。

过敏原特异性IGE与IGG4的应答

过敏原特异性B细胞对过敏原并没有显示耐受或不应答，而是从IgE

要点

- 免疫治疗能诱导长期的临床与免疫耐受
- 免疫治疗的机制包括改变过敏原特异性T和B细胞的应答特性、改变特异性抗体合成，产生非炎症表型的抗体、抑制效应细胞（包括肥大细胞、嗜酸性粒细胞与嗜碱性粒细胞）的活化、抑制组织迁移与脱颗粒
- 平衡从过敏原特异性Th2细胞向调节性T细胞转换是获得过敏原耐受的关键
- 需要新的生物标记物以助筛选免疫治疗的最适用患者

分泌细胞向IgG4分泌细胞偏移。抗体经IL-10调节向非炎症表型（IgG4）转换。IgG4也是阻断性抗体，能防止效应细胞活化和脱颗粒。然而，抗体转换并不能解释免疫治疗的效果，可能是由于骨髓中的产生IgE的浆细胞生命周期很长。

抑制特异性炎症

免疫治疗以调节性T细胞依赖的机制，有效地调节IgE介导的肥大细胞与嗜碱性粒细胞的活化和组胺释放。IL-10也能直接下调嗜酸性粒细胞的功能与活性，或抑制IL-5产生以及肥大细胞释放促炎细胞因子。免疫治疗可导致黏膜组织中嗜酸性粒细胞数量及其炎症介质减少。

前景

新的早期和晚期诊断生物标记物可以帮助筛选最适的免疫治疗患者并优化治疗。基于新的疫苗与免疫治疗与生物治疗的联合使用，为免疫学与生物工程领域的发展提供了更多改进方法。更好地了解免疫治疗的机制也有利于对儿童患者采取有效的预防策略并及早干预（表1）。

重要文献

1. Jutel M, Van de Veen W, Agache I, Azkur KA, Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and novel ways for vaccine development. *Allergol Int* 2013;**62**:425-433.

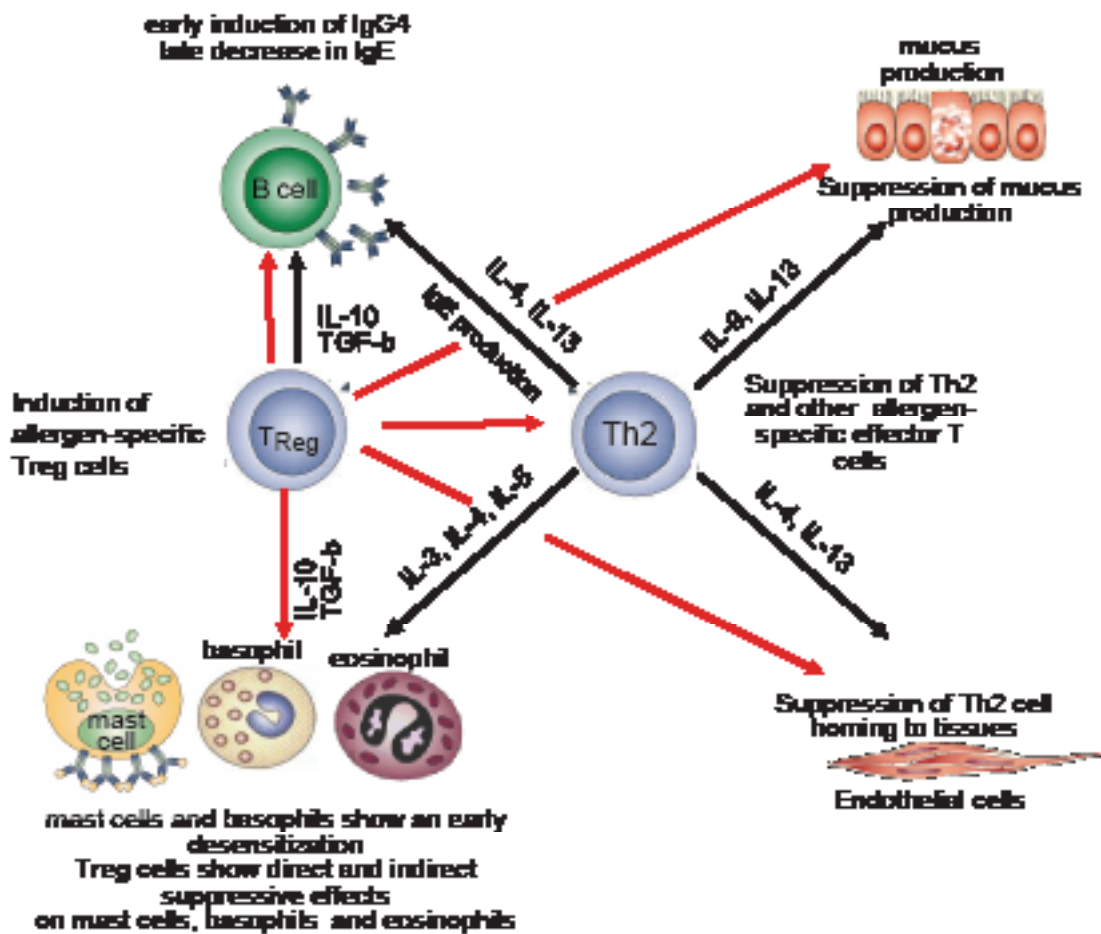


Figure 1 Mechanisms of long-term immune tolerance obtained by allergen-specific immunotherapy. After the first administration of the AIT vaccine, there is an early decrease in mast cell and basophil degranulation and a decreased tendency for systemic anaphylaxis due to early desensitization. Then, allergen-specific Treg cells are generated and there is suppression of allergen-specific Th2 cells and other effector cells. Due to immune tolerance in Th2 cells, they can no longer contribute to IgE production, endothelial cell activation and Th2 cell homing to tissues, mucus production by the epithelium, and tissue migration, priming and survival of mast cells, eosinophils and basophils. IL-10 and TGF-β directly and indirectly regulate B cells and effector cells. Other T cell subsets such as Th1, Th9, Th17 and Th22 are suppressed by Treg cells. Within the spectrum of changes in the immune system after SIT, there is a relatively early increase in the amount of IgG4 and a late decrease in IgE. A substantial decrease in the allergen-specific IgE/IgG4 ratio occurs after several months. A decrease in tissue mast cells and eosinophils and release of their mediators and decrease in late phase response is observed in the affected tissues.

- Akdis CA. Therapies for allergic inflammation: refining strategies to induce tolerance. *Nat Med* 2012;18:736-749.
- Jutel M, Akdis M, Budak F, Aebischer-Casaulta C, Wrzyszc M, Blaser K et al. IL-10 and TGF-beta cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy. *Eur J Immunol* 2003; 33:1205-1214.
- Wambre E, DeLong JH, James EA, LaFond RE, Robinson D, Kwok WW. Differentiation stage determines pathological and protective allergen-specific CD4+ T-cell outcomes during specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:544-551.
- Jutel M, Jaeger L, Suck R, Meyer H, Fiebig H, Cromwell O. Allergen-specific immunotherapy with recombinant grass pollen

表 1

未知的过敏原特异性免疫治疗的机制

- 体内Treg细胞产生的分子机制
- 可更好地诱导Treg细胞的特异性佐剂
- 通过AIT诱导体内产生的Treg细胞的半衰期
- Treg细胞潜在的有害性，如对肿瘤抗原和慢性传染病原体的免疫耐受
- 免疫耐受中组织细胞的作用
- 过敏性疾病自我康复、缓解和发作的分子机制
- SLIT和皮内AIT的局部副作用
- 早期的可确定AIT的开始、停止和成功的分子标记物或预测因子
- 高剂量与低剂量AIT间机制的不同
- 长期维持过敏原耐受的机制

allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2005;**116**:608-613.

Immunol 2011;**127**:509-516.

6. van de Veen W, Stanic B, Yaman G, Wawrzyniak M, Söllner S, Akdis DG et al. IgG4 production is confined to human IL-10-producing regulatory B cells that suppress antigen-specific immune responses. *J Allergy Clin Immunol* 2013;**131**:1204-1212.

7. James LK, Shamji MH, Walker SM, Wilson DR, Wachholz PA, Francis JN et al. Long-term tolerance after allergen immunotherapy is accompanied by selective persistence of blocking antibodies. *J Allergy Clin*



皮下注射特异性免疫治疗

Désirée Larenas Linnemann

Hospital Médica Sur
Mexico City, Mexico

皮下过敏原免疫治疗的过敏原提取物以一种被控制、反复给药的方式，最终获得耐受状态而不再对过敏原产生反应。在递增期，每1-2周注射一次，逐渐增加过敏原剂量（图1）。达到计划的维持剂量之后，注射频率维持在2-6周每次，剂量不再增加。维持期高剂量的过敏原是有效SCIT的关键（高剂量SCIT）。SCIT是过敏原特异性的，只导致SCIT中被施用的过敏原耐受。必须正确诊断患者症状相关过敏原。同时施用过多种类的过敏原可能降低疗效。必须对外方医生就过敏反应与SCIT方面进行充分培训，以正确解释皮肤点刺试验或血清学试验的结果并选择适合的SCIT过敏原。

SCIT对几种过敏性疾病是有效的（图2）。高质量的科学研究证据（Cochrane meta分析）显示，SCIT可改善过敏性鼻炎、过敏性哮喘、过敏性结膜炎、特应性皮炎与蜂毒严重过敏的症状，并减少对症药物使用。SCIT在橡胶过敏中的应用正在研究。由于存在严重副反应的风险，SCIT不用于治疗食物过敏、荨麻疹或相关过敏症。如使用正确的剂量，杂草、树木与野草花粉和屋尘螨、动物皮屑、与蜂毒提取物的SCIT是有效的。然而，SCIT仅对有限种类的霉菌（如，链格孢菌与枝孢菌）有效。

要点

- 皮下过敏原免疫治疗（SCIT）减轻过敏性疾病的症状并减少对药物使用，其缓解症状的效果与药物治疗相当
- SCIT的适应证包括过敏性鼻炎-结膜炎、过敏性哮喘与特应性皮炎
- 高剂量过敏原SCIT治疗已经证明SCIT的疗效
- 经几个月的SCIT后，过敏性呼吸道疾病的治疗成本比单纯药物治疗还低

当SCIT被专业的医生以正确的方法使用时是安全的。局部与全身副作用可能发生（图3）。出于安全考虑，处于不稳定期与急性发作期的患者应停止注射（图3）。严重过敏性疾病（如重度或未控制的哮喘）的患者不能接受SCIT治疗，接受全身 β -阻滞剂的患者也不适合SCIT治疗。

高剂量SCIT可减轻过敏性疾病的症状并减少药物使用，疗效较佳者其症状的缓解程度与药物治疗相当。SCIT是目前唯一能改善疾病的治疗方法，其疗效在治疗停止后仍然持续（图4）。过敏性鼻炎的患儿经3年高剂量的SCIT治疗可减少获过敏性哮喘的风险，效果甚至持续到停止免疫治疗7年之后（图5）。

尽管免疫治疗价格昂贵，但几个

月的SCIT后，呼吸道过敏性疾病的总管理成本比单纯药物治疗还低。

重要文献

1. Calderon MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(1):CD001936.
2. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;8:CD001186.
3. Hankin CS, Cox L, Bronstone A, Wang Z. Allergy immunotherapy: reduced health care costs in

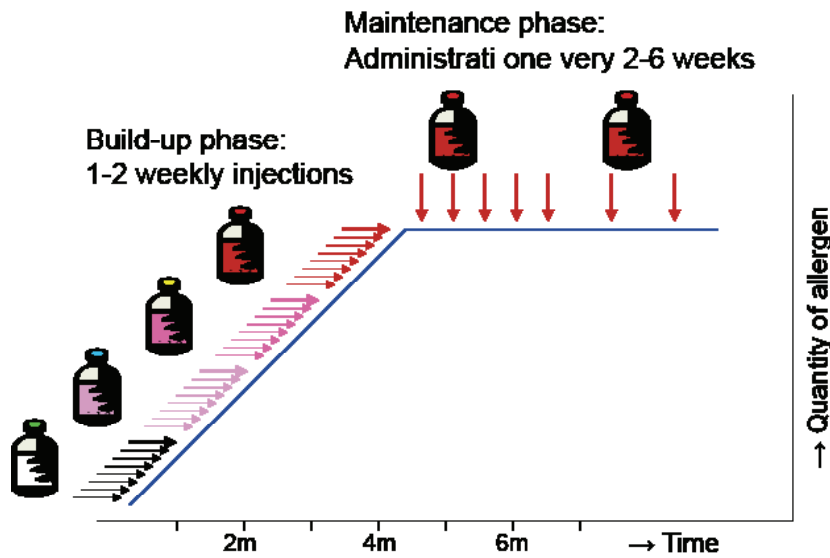


Figure 1 General dosing schedule for SCIT. On average the build-up phase lasts 3-6 months, during which the allergy shots are given 1-2 times/week; in the the maintenance phase injections are given every 2-6 weeks for at least 3 years.



Figure 3 SCIT adverse reactions. SCIT can result in local adverse reactions with wheal and flare and pruritus at the injection site. Sometimes, mild systemic reactions can be documented and very rare severe systemic reactions occur. Consequently, SCIT should be applied under surveillance in an allergist office.

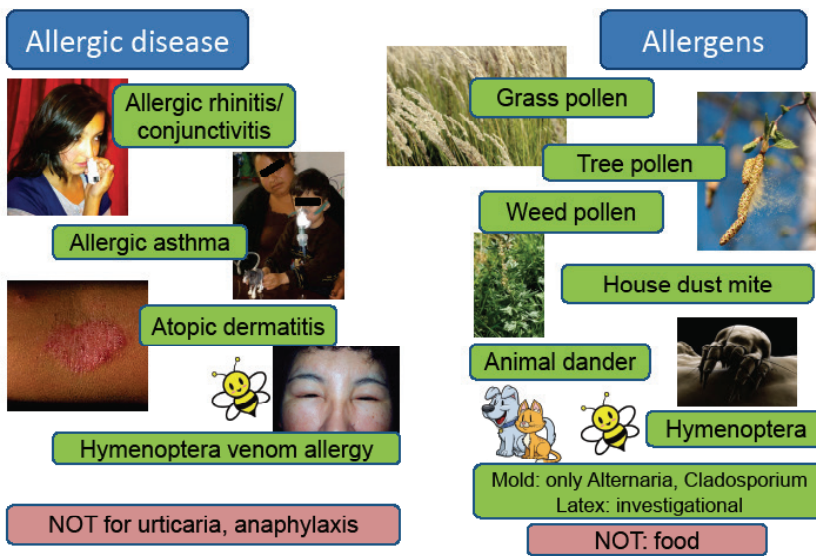


Figure 2 Indications for SCIT (diseases and allergens where SCIT proved efficacious).

munotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/ European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol* 2013;**131**:1288-1296.

adults and children with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;**131**:1084-1091.

4. Durham SR, Walker SM, Varga EM, Jacobson MR, O'Brien F, Noble W et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999;**341**:468-475.

5. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg

S, Ferdousi HA, Halcken S, Host A et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy* 2007;**62**:943-948.

6. Burks AW, Calderon MA, Casale T, Cox L, Demoly P, Jutel M, Nelson H, Akdis CA. Update on allergy im-

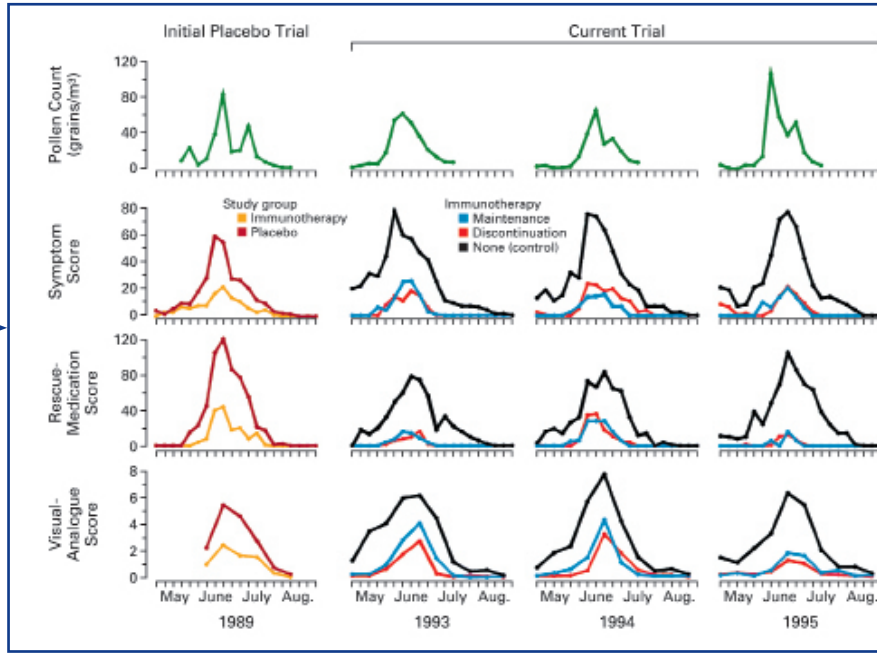


Figure 4 Benefits of SCIT.

The prolonged efficacy after discontinuation was demonstrated with a 3 years course of grass-pollen SCIT: patients randomized to continue verum or placebo did just as well over the following three pollen seasons. (From *New Engl J Med*, Durham SR, Walker SM, Varga EM, et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy, 341,468-75. Copyright © 1999 Massachusetts Medical Society. Reprinted with permission from Massachusetts Medical Society.)

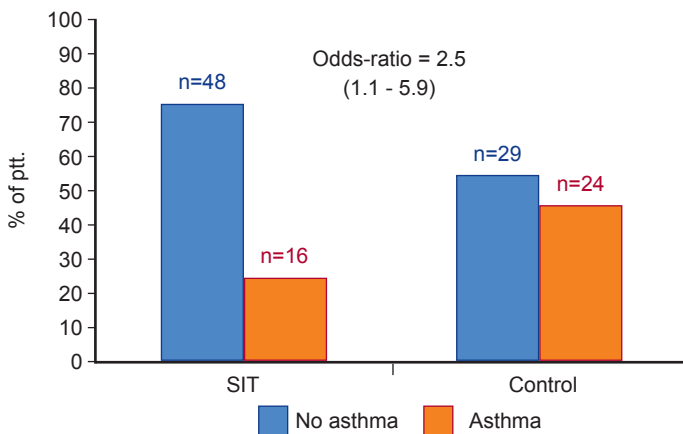
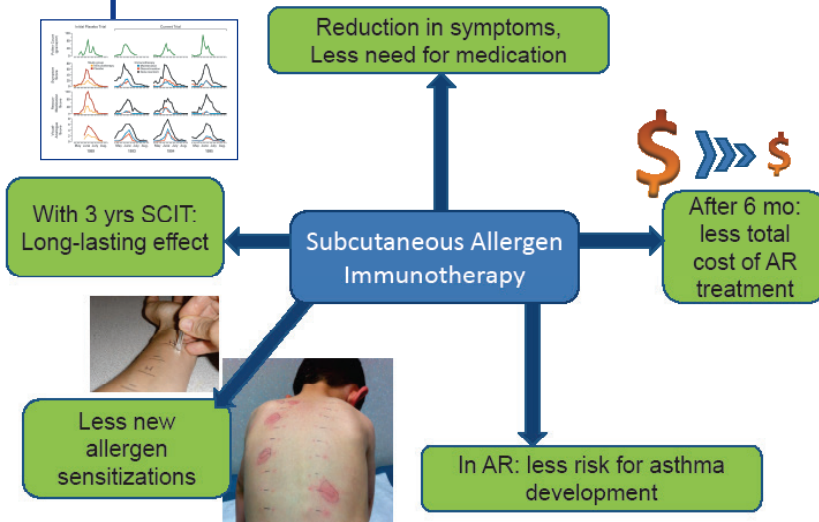


Figure 5 SCIT reduces the risk of developing asthma in children with allergic rhinitis. A three year SCIT course in children with allergic rhinitis showed a reduced risk for developing asthma 7 years after SCIT was stopped. (Reproduced with permission from Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy*. 2007;62:943-8, with permission from Willey Blackwell.)

9d

舌下含服特异性免疫治疗

Moisés A. Calderón
Imperial College London
London, UK

在80年代，舌下过敏原免疫治疗（SLIT）被建议作为皮下注射免疫治疗的一个替代给药途径，其主要的目的是为更多的特应性疾病患者提供一种服用方便，安全性高的治疗干预方法。随后，呼吸道特应性疾病的气传性过敏原SLIT的临床疗效与安全性被全面评估。如今，在世界范围内，新的标准化产品已经商品化，可用于临床。SLIT常以滴剂或快速溶解的片剂被施用。

疗效. 多种meta分析随机、双盲、安慰剂对照试验的数据时，已经证实了SLIT对过敏性鼻炎、过敏性哮喘、过敏性结膜炎、屋尘螨过敏与杂草花粉过敏症的临床疗效（以症状评分与缓解药物需求减少评估）（表1）。这些研究在临床与方法上存在明显的异质性（表1）。最近，设计良好的研究纳入了大规模的成年与儿童患者，这些患者患有杂草花粉导致的中-重度过敏性鼻炎-结膜炎，伴有、或不伴有哮喘，其症状用对症药物不能有效控制。相关研究已经证实SLIT在缓解鼻部和眼部症状、减少缓解药物使用方面的效果，同时也观察到SLIT改善了患者的生活质量。杂草花粉的单一过敏原制剂SLIT对单一致敏与多重致敏患者疗效相当。为了获得有统计学意义的临床效果，推荐使用15-25微克剂量的主要过敏原蛋白。

要点

- 舌下过敏原免疫治疗被建议作为皮下免疫治疗的代替途径。
- 成人与儿童的大型随机临床试验已经证实了SLIT的临床疗效和更高的安全性
- 为了获得统计学上的临床效果，推荐使用15-25微克主要的过敏原蛋白
- 中-重度杂草花粉导致的过敏性鼻炎-结膜炎患者的随机临床试验已经证明了SLIT的远期疗效。

安全性. SLIT的安全性非常好，儿童与成人对滴剂与片剂的耐受性均较好。SLIT常见的副作用发生在口腔黏膜，65-85% 的患者抱怨瘙痒、唇/舌水肿或耳痒。这些症状轻微，在服用SLIT制剂之后的10-15分钟或数小时后出现，持续不超过14天。有可能出现全身不良反应，尤其是在递增期。全身不良反应可能是轻度荨麻疹、血管性水肿和哮喘。在报道的超过20亿次服药中，仅有11例过敏案例。没有致死性案例被报道。

应在医生在场的情况下首次服用SLIT（观察30-60分钟），以确保其安全性。应组织随访以确保依从性。SLIT滴剂或片剂应在家坚持使用3年，全年、或在花粉季节前和花粉季节期间服用。

长期疗效. 一项纳入杂草花粉导致的中-重度过敏性鼻炎-结膜炎患者的随机临床试验证实了SQ-标准的杂草SLIT-含片治疗3年之后、其后续2年的疾病改善作用。结果表明，与安慰剂组相比，SLIT-舌下含片组对过敏性鼻炎-结膜炎症状与用药评分、综合评分、生活质量、重度症状天数、免疫学重点指标和安全性参数均有改善。

重要文献

表 1

SLIT研究间的对比							
疾病	作者	研究人群	研究 (n)	分组		效应量	异质性
				试验组 (n)	安慰剂 (n)	SMD (95% CI)	I ²
症状评分							
鼻炎	Wilson D 2003	成人与儿童	21	484	475	-0.42 (-0.69, -0.15)	73%
鼻炎	Penagos M 2006	儿童	10	245	239	-0.56 (-1.01, -0.10)	81%
鼻炎	Radulovic S 2011	成人与儿童	49	2333	2256	-0.49 (-0.64, -0.34)	81%
哮喘	Calamita Z 2006	成人与儿童	9	150	153	-0.38 (-0.79, 0.03)	64%
哮喘	Penagos M 2008	儿童	9	232	209	-1.14 (-2.10, -0.18)	94%
结膜炎	Calderon MA 2011	成人与儿童	36	1725	1674	-0.41 (-0.53, -0.28)	59%
屋尘螨	Compalati E 2009	成人与儿童	8	194	188	-0.95 (-1.77, -0.14)	92%
牧草过敏原	Di Bona D 2010	成人与儿童	19	1518	1453	-0.32 (-0.44, -0.21)	56%
药物评分							
鼻炎	Wilson D 2003	成人与儿童	17	405	398	-0.43 (-0.63, -0.23)	44%
鼻炎	Penagos M 2006	儿童	7	141	138	-0.76 (-1.46, -0.06)	86%
鼻炎	Radulovic S 2011	成人与儿童	38	1737	1642	-0.32 (-0.43, -0.21)	50%
哮喘	Calamita Z 2006	成人与儿童	6	132	122	-0.91 (-1.94, 0.12)	92%
哮喘	Penagos M 2008	儿童	7	192	174	-1.63 (-2.83, -0.44)	95%
结膜炎	Calderon MA 2011	成人与儿童	13	560	478	-0.10 (-0.22, 0.03)	34%
屋尘螨	Compalati E 2009	成人与儿童	4	89	86	-1.88 (-3.65, -0.12)	95%
牧草过敏原	Di Bona D 2010	成人与儿童	17	1428	1358	-0.33 (-0.50, -0.16)	78%

效应量 (SMD) : 小 <-0.20; 中值 = -0.50; 高 >-0.80

异质性 (I²) = 0% — 40%: 可能并不重要; 30% -60%: 可能代表适度的异质性; 50%- 90%: 代表大量的异质性; 75% - 100%: 相当大的异质性

1. Burks AW, Calderon MA, Casale T, Cox L, Demoly P, Jutel M et al. Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol* 2013;**131**:1288-1296.
2. Durham SR, Emminger W, Kapp A, de Monchy JG, Rak S, Scadding GK et al. SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 2012;**129**:717-725.
3. Didier A, Worm M, Horak F, Sussman G, de Beaumont O, Le Gall M et al Sustained 3-year efficacy of pre- and coseasonal 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in patients with grass pollen-induced rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2011;**128**:559-566.
4. Nelson HS, Nolte H, Creticos P, Maloney J, Wu J, Bernstein DI. Efficacy and safety of timothy grass allergy immunotherapy tablet treatment in North American adults. *J Allergy Clin Immunol* 2011;**127**:72-80.
5. Blaiss M, Maloney J, Nolte H, Gawchik S, Yao R, Skoner DP. Efficacy and safety of timothy grass allergy immunotherapy tablets in North American children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 2011;**127**:64-71.
6. Wahn U, Tabar A, Kuna P, Halken S, Montagut A, de Beaumont O et al; SLIT Study Group. Efficacy and safety of 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in pediatric allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009;**123**:160-166.
7. Nelson H, Blaiss M, Nolte H, Würtz SØ, Andersen JS, Durham SR. Efficacy and safety of the SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet in mono- and polysensitized subjects. *Allergy* 2013;**68**:252-255.
8. Calderón MA, Simons FE, Malling HJ, Lockey RF, Moingeon P, Demoly P. Sublingual allergen immunotherapy: mode of action and its relationship with the safety profile. *Allergy* 2012;**67**:302-311.



食物的口服过敏原特异性免疫治疗

Saira Z. Sheikh

University of North Carolina at Chapel Hill
Chapel Hill, USA

A. Wesley Burks

University of North Carolina at Chapel Hill
Chapel Hill, USA

食物的口服过敏原免疫治疗（OIT）在儿童食物过敏的研究中广受关注。同时食物过敏治疗包括严格的饮食剔除和备用肾上腺素。尽管谨慎地避免食物过敏原，但无意的接触过敏原很常见，可能导致潜在的、威胁生命的反应。开发可改善疾病的食物过敏治疗方案与治愈食物过敏的需求远未得到满足。

20世纪早期，“柳叶刀”发表了一篇口服过敏原免疫治疗成功治疗鸡蛋过敏的论文。近年来，使用这种策略治疗食物过敏的研究已经取得长足进展。

实施OIT涉及什么？

在OIT期间，食物过敏原（以粉末形式）被混合在食物载体中食用（如布丁，冰激凌等），以逐渐递增的剂量被个体摄入，起始治疗时的剂量极低（图1），这与SLIT不同，SLIT的过敏原提取物小药滴被置于舌下，然后吞咽或吐出。

尽管精确的方案可能不同，许多OIT研究都包含了起始剂量递增期，在严密监视下进行（如研究中心），然后进入建立与维持期，一般在家完成治疗。患者必须严密监控，在规定的的时间间隔进行评估（图2）。

在目前尚不确定食物OIT最佳的持续时间，标准的气传性过敏原与昆虫毒素免疫治疗需要持续3-5

要点

- 目前对食物过敏尚未有被批准的治疗方法，其管理包括严格的饮食剔除与备用肾上腺素
- 食物的口服免疫治疗（OIT）是一个处于试验研究阶段的治疗方法
- OIT初期的数据令人鼓舞，显示OIT对提高食物过敏中食物量的阈值是有效的
- 食物OIT尚不能用于临床实践，缺乏安全性与疗效的长期观测数据
- OIT用于临床实践尚需进一步大规模的、设计良好的、多中心、随机、双盲、安慰剂对照临床试验研究

年，因此，估计食物OIT要求维持相同的治疗时间或许是合理的。

OIT的不良反应常见，可从轻度的过敏症状到严重的反应（需要使用肾上腺素治疗）（表1）。目前OIT正处于临床研究阶段，不能用于临床实践。初起的数据令人鼓舞，显示OIT对治疗花生、牛奶与鸡蛋过敏是有效的，临床症状的改善与有利的免疫学指标的改变相关（表2）。但仍存在许多问题有待解答，如OIT中的耐受与脱敏机制（表3），且缺乏安全性与疗效的长期观测数据。在OIT用于临床实践之前，需要开展大规模的、设计良好的随机、双盲、安慰剂对照临床试验研究。



Figure 1 A maintenance dose of peanut OIT (consisting of peanut flour). This is mixed in a food vehicle (such as pudding, ice-cream etc.) before ingestion by the individual.

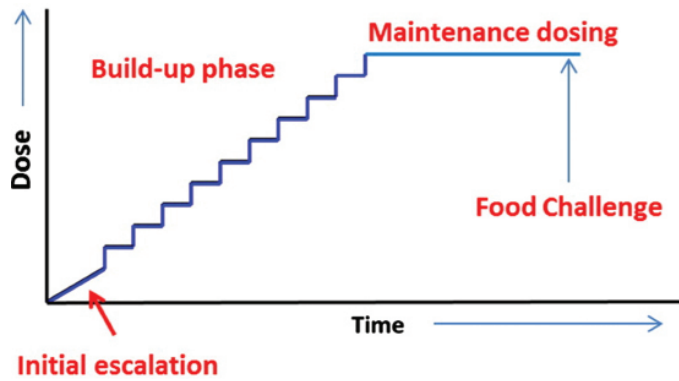


Figure 2 Oral Immunotherapy for Food Allergy. (Reproduced with permission from Kulis M, Burks AW. Oral immunotherapy for food allergy: Clinical and preclinical studies. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2013;65:774-781.)

表 1
食物过敏OIT治疗增加个体过敏反应的风险因子
• 严重发烧或病毒性疾病
• 月经
• 长期运动/运动之后
• 哮喘未完全控制
• 空腹承受OIT的剂量

表 2
针对食物过敏OIT治疗的免疫学改变
↓ 食物过敏原特异性IgE抗体
↑ 食物特异性IgG4抗体（可能是保护作用）
↓ 食物过敏原皮肤点刺风团减小，肥大细胞的活化
↓ 嗜碱性粒细胞活性测试
↓ 过敏相关的细胞因子（Th2细胞因子）

表 3	
食物过敏OIT治疗的耐受与脱敏之间概念的不同	
脱敏	耐受
<ul style="list-style-type: none"> 脱敏需要每天、不间断的消耗食物过敏原，维持保护作用或保持脱敏状态的OIT治疗 一旦OIT或消耗的食物过敏原的剂量被打断或中止，这种保护作用将会丧失 在研究过程中，脱敏在口服食物过敏原时需要现场观察，而OIT则不需要 	<ul style="list-style-type: none"> 耐受意味着摄取的食物过敏原不会引发过敏症状，尽管需要长期避免过敏原和OIT的中止 一旦OIT或消耗的食物过敏原的剂量被打断或中止，这种保护作用仍会持续存在 最佳测试耐受的方式还不知道。在研究性学习中，通过停止OIT剂量四周或更长时间并通过口服食物过敏原激发来进行测试

OIT for foods is not ready for clinical practice and remains an investigational approach at this time. Preliminary data is encouraging and has shown that OIT can be effective for peanut, milk and egg allergy and clinical improvements have been associated with favorable immunologic changes (Table 2). Many questions remain unanswered, such as tolerance versus desensitization mechanisms involved in OIT (Table 3), and long term data is lacking regarding safety and efficacy. Large, well designed, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials are needed before OIT is ready for use in clinical practice.

重要文献

1. Sheikh SZ, Burks AW. Recent advances in the diagnosis and therapy of peanut allergy. *Expert Rev Clin Immunol* 2013;9:551-560.
2. Wang J, Sampson HA. Oral and sublingual immunotherapy for food allergy. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2013;31:198-209.
3. Varshney P, Jones SM, Scurlock AM, Perry TT, Kemper A, Steele P et al. A randomized controlled study of peanut oral immunotherapy: clinical desensitization and modulation

of the allergic response. *J Allergy*

Clin Immunol 2011;127:654-660.



重组过敏原特异性免疫治疗

Rudolf Valenta

Verena Niederberger

Medical University of Vienna
Vienna, Austria

过敏性疾病是一个重要的健康问题，累及超过25%的人口。当过敏性疾病的患者吸入、摄入、皮肤接触或全身使用过敏原时，产生IgE抗体，促发严重的炎症反应。过敏原特异性免疫治疗（AIT）是唯一的过敏原特异性的、能改善过敏性疾病的治疗方式，具有长期疗效。致病过敏原以疫苗形势用于治疗。野草花粉提取物AIT于1911年首次施用，当时使用的是过敏原粗提物。然而，这种过敏原粗提物的作用是研发安全有效的过敏原制剂以方便使用的瓶颈，因为过敏原提取物成分多变，生产者不能有效控制，且使用天然过敏原可能导致严重的副反应。同时，仅有极少患者能从AIT获益，依从性不佳。大部分患者仅使用对症抗炎药物。

过敏原的分子特征：重组过敏原
使用分子克隆技术能分离编码过敏原的基因，以表征许多临床相关过敏原的结构，并无限量地以重组过敏原分子形式生产，并保持质量稳定（图1）。而且，已经开发了几项基于重组过敏原基因工程的技术以降低过敏原疫苗的致敏活性，从而增加AIT的安全性。另外，基因工程产生的重组过敏原衍生物的免疫源性增加，只需少量使用既能诱导保护性免疫。

要点

- 过敏原特异性免疫治疗是对过敏性疾病的、具有过敏原特异性的、且能修饰疾病的唯一治疗方法
- 几乎所有临床相关的过敏原分子都可以通过重组形式获得，用于诊断与免疫治疗
- 几个临床研究已经证实了重组过敏原疫苗免疫治疗的疗效
- 重组过敏原使过敏原疫苗更安全、方便和高效成为可能

第一个基于重组过敏原的免疫治疗临床试验使用的是桦树花粉主要过敏原Bet v1基因修饰后的重组过敏原衍生物，之后几个使用重组过敏原开展的临床应用取得了成功。

已经开发了基于重组过敏原微阵列的配套诊断工具，其能检测患者对过敏原普的反应情况，并筛选出最佳的过敏原疫苗用于治疗。而且，还可以通过采集患者血样，用这种微阵列评估免疫治疗的效果。

基于重组过敏原的过敏反应疫苗的优势

重组过敏原疫苗具有多种优势，将使AIT发生革命。首先，它的过敏原成分明确，在生产中能保持质量稳定，具有明确的分子与免疫学特征。能根据患者的致敏情况选择疫苗成分。通过重组过敏原诊断检测（配套诊断），我

们希望找到最适合过敏性疾病个体的治疗方案，使其越来越个体化、层次化。更重要的是，这种疫苗的致敏性能极大降低，发生副作用的风险最小化。这就避免了递增、不断地注射或每日服药所带来的不便。相反，重组过敏原疫苗一开始就可能使用最佳剂量治疗患者，只需少数几次注射。

已经成功开发了重组过敏原疫苗并成功地评估了其对几种呼吸道过敏性疾病（最近，对严重食物过敏）的作用(<http://www.allergome.org:8080/fast/index.jsp>)。

科研项目与实验从预防过敏原致敏的角度出发，搜索重组过敏原疫苗的应用价值。

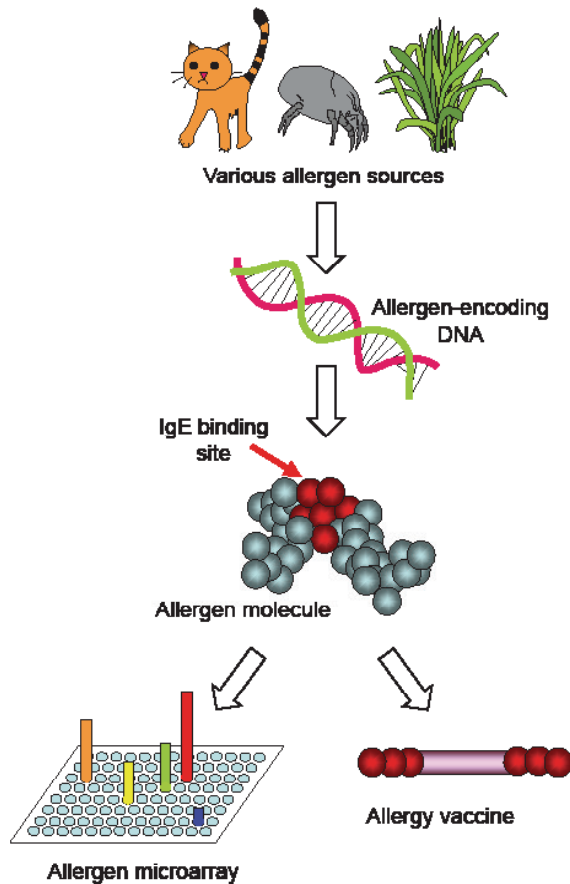


Figure 1 From allergen genes to allergy vaccines. Based on the genes coding for allergens, recombinant allergen molecules and hypoallergenic derivatives can be made for allergen-specific immunotherapy.

8. Valenta R, Campana R, Marth K,

van Hage M. Allergen-specific im-

muno-therapy: from therapeutic

vaccines to prophylactic approach-

重要文献

1. Durham SR, Walker SM, Varga EM, Jacobson MR, O'Brien F, Noble W et al. Long-term clinical efficacy of grass pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999;**341**:468-475.
2. Noon L, Cantab BC. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911;1572-1573.
3. Casset A, Mari A, Purohit A, Resch Y, Weghofer M, Ferrara R et al. Varying allergen composition and content affects the in vivo allergenic activity of commercial Dermatophagoides pteronyssinus extracts. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;**159**:253-262.
4. Valenta R, Ferreira F, Focke-Tejkl M, Linhart B, Niederberger V, Swoboda I et al. From allergen genes to allergy vaccines. *Annu Rev Immunol* 2010;**28**:211-241.
5. Niederberger V, Horak F, Vrtala S, Spitzauer S, Krauth MT, Valent P et al. Vaccination with genetically engineered allergens prevents progression of allergic disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;**101**:14677-14682.
6. Valenta R, Niespodziana K, Focke-Tejkl M, Marth K, Huber H, Neubauer A et al. Recombinant allergens: what does the future hold? *J Allergy Clin Immunol* 2011;**127**:860-864.
7. Lupinek C, Wollmann E, Baar A, Banerjee S, Breiteneder H, Broecker BM et al. Advances in allergen-microarray technology for diagnosis and monitoring of allergy: The MeDALL allergen-chip. *Methods* 2013;**66**:106-119.
8. Valenta R, Campana R, Marth K, van Hage M. Allergen-specific immunotherapy: from therapeutic vaccines to prophylactic approaches. *J Intern Med* 2012;**272**:144-157.



过敏性疾病的肽免疫治疗

Mark Larché
McMaster University
Hamilton, Canada

免疫治疗是临床上有效的治疗方法。与药物治疗不同的是，免疫治疗能修饰过敏性疾病。免疫治疗的临床疗效在治疗结束之后仍然持续，能预防过敏性鼻炎向哮喘发展，并减少新的致敏的风险。然而，免疫治疗的副作用产生要是局部反应，也有可能是全身的反应) 较为频繁，这与免疫治疗使用的过敏原正是使患者致敏的过敏原这一事实相关。皮下与舌下免疫治疗的依从性均很低。

AIT中使用的完整过敏原的致敏性是由B细胞表位决定的，该表位能与效应细胞（如肥大细胞与嗜碱性粒细胞）上的过敏原特异性IgE结合。

免疫治疗的机制目前尚不清楚，目前了解到的有调节T细胞（如诱导调节性T细胞）与B细胞应答（如诱导过敏原特异性IgG）。尚不知晓这些效应中的哪一种，或者其他未知的机制是免疫治疗的主要机制。

基于“过敏原特异性的T细胞调控与完整过敏原的B细胞表位是免疫治疗副作用的主要原因”的假说，已经发展出了肽免疫治疗，使用的是含有几种主要过敏原（如猫、屋尘螨、野草）T细胞表位的线性短肽序列。在肽免疫治疗的双盲、安慰剂对照临床试验中，患者在治疗前和治疗3个月后（每4或8周内注射一次），分

要点

- 药物治疗仅针对临床症状，且需要持续服用来维持效果，不能影响疾病的进程
- 完整过敏原的免疫治疗（皮下和舌下）具有临床疗效，且在治疗期后仍能维持效果
- 虽然免疫治疗有效，但由于其副作用多，治疗疗程长而依从性较差
- 肽免疫治疗减少了IgE介导的不良事件，提高了安全性。短期使用4次皮下注射后，其对临床症状的控制效果可维持至少2年

别暴露过敏原可控的环境或实验室中。用总的过敏性鼻-结膜炎症状评分以基线值到各个不同时间点（开治疗之后）的差异来评估临床疗效。已证实猫（图1和2）、屋尘螨与野草花粉过敏性疾病肽免疫治疗的临床疗效。症状较重的患者疗效更佳，在所有试验对象中副作用与安慰剂组相似。

因此肽免疫治疗可能解决过敏原免疫治疗传统方式（皮下或舌下，使用完整过敏原）依从性差、高不良反应发生率和治疗期长等问题。短期治疗之后，维持数月甚至数年的临床疗效表明，以一种可被患者和临床医生接受的安全、长期的疾病控制的目标得以实现。

重要文献

1. Kiel MA, Roder E, Gerth van WR,

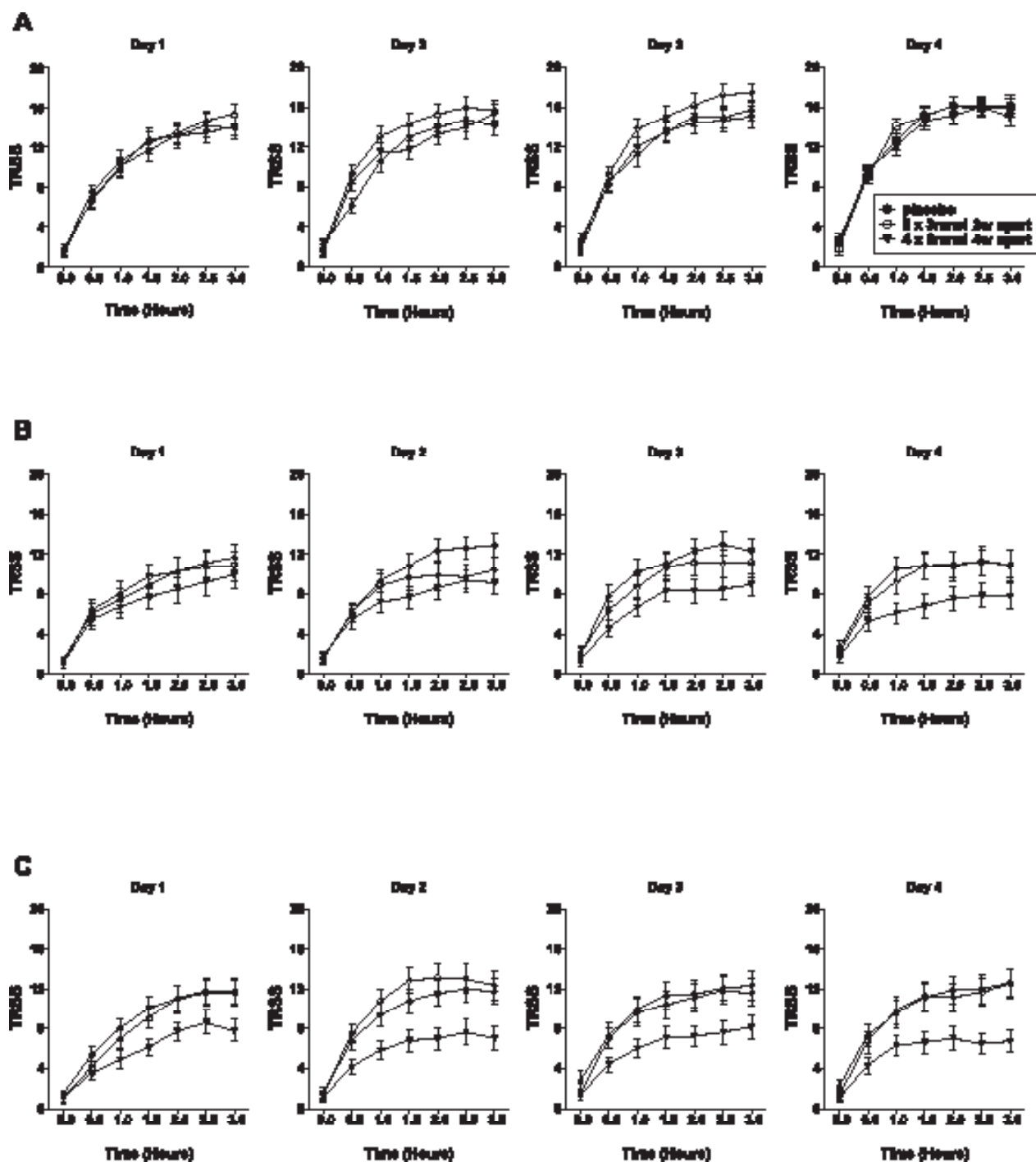


Figure 1 TRSSs (means \pm SEMs) at each 30-minute time point (3 hours per day) in the chamber over 4 consecutive days: score at baseline (A), score at 18 to 22 weeks after the start of treatment (B), and score at challenge 50 to 54 weeks after the start of treatment (C). (Reprinted from *J Allergy Clin Immunol*, 131/1, Patel D, Couroux P, Hickey P, et al. *Fel d 1*-derived peptide antigen desensitization shows a persistent treatment effect 1 year after the start of dosing: a randomized, placebo-controlled study, 103-109, Copyright 2013, with permission from Elsevier.)

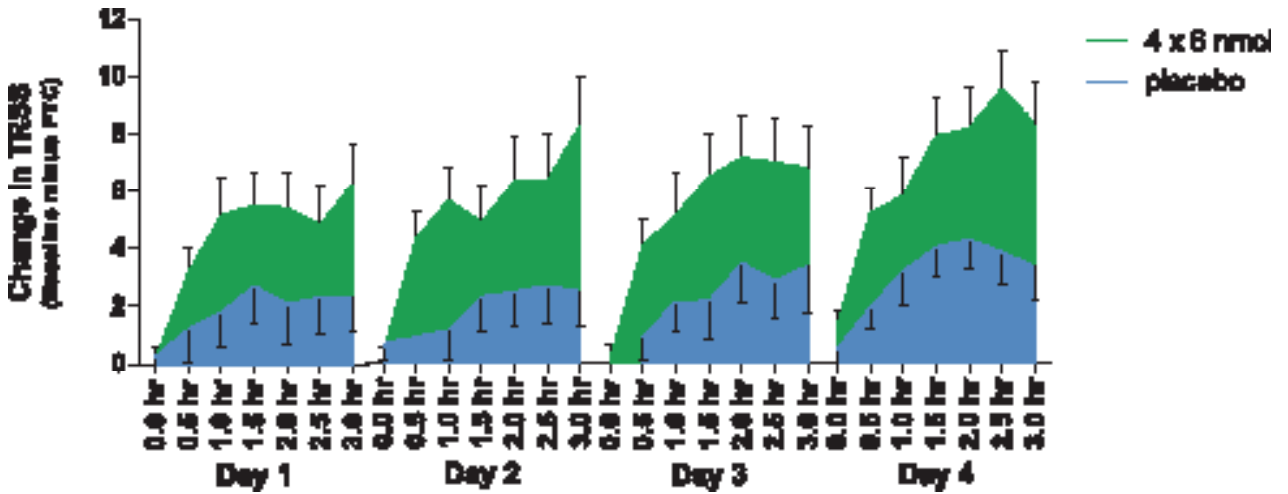


Figure 2 Difference in TRSSs (means \pm SEMs) at each 30-minute time point (3 hours per day) in the chamber over 4 consecutive days: score at baseline challenge minus score at PTC 50 to 54 weeks after start of treatment. (Reprinted from *J Allergy Clin Immunol*, 131/1, Patel D, Couroux P, Hickey P, et al. Fel d 1-derived peptide antigen desensitization shows a persistent treatment effect 1 year after the start of dosing: a randomized, placebo-controlled study, 103-109, Copyright 2013, with permission from Elsevier.)

AI MJ, Hop WC, Rutten-van Molken MP. Real-life compliance and persistence among users of subcutaneous and sublingual allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2013;**132**:353-360.

2. Worm M, Lee HH, Kleine-Tebbe J, Hafner RP, Laidler P, Healey D et al. Development and preliminary clinical evaluation of a peptide immunotherapy vaccine for cat allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;**127**:89-97.
3. Patel D, Couroux P, Hickey P, Salapatek AM, Laidler P, Larche M et al. Fel d 1-derived peptide antigen desensitization shows a persistent treatment effect 1 year after the start of dosing: a randomized, placebo-controlled study. *J Allergy Clin*

Immunol 2013;**131**:103-109.

4. Hafner RP, Couroux P, Armstrong K, Patel D, Larché M. Persistent treatment effect achieved at one year after four doses of Der p derived synthetic peptide immuno-regulatory epitopes in an Exposure Chamber model of House Dust Mite allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2014, in press.
5. Ellis AK, Armstrong K, Larche M, Hafner RP. Treatment with synthetic peptide immuno-regulatory epitopes derived from grass allergens leads to a substantial reduction in grass allergy symptoms in an Environmental Exposure Chamber model. *J Allergy Clin Immunol* 2014, in press.



过敏原免疫治疗的新型给药途径

Thomas M. Kündig

Gabriela Senti

University Hospital Zürich
Zürich, Switzerland

过敏原免疫治疗是唯一具有长期疗效的治疗方式，能阻止疾病进展。然而，由于目前的治疗方法需要持续很长的时间，且可能发生副作用，仅极少部分的患者选择使用免疫治疗，且依从性极低。

传统的皮下免疫治疗是在皮下注射过敏原制剂（图1）。大部分注射的药物滞留在注射部位，并通过肥大细胞脱颗粒诱导局部反应。过敏原渗漏进入血管，或不小心把过敏原注射进入血管可能引发全身过敏反应。注射的过敏原仅有小部分（小于1%）进入淋巴结，此处的树突状细胞诱导免疫治疗疗效所必须的T细胞与B细胞应答。

一种可能增加免疫治疗疗效并降低副作用的方法是直接向淋巴结内注射过敏原，淋巴结内提呈抗原的树突状细胞，应答性T细胞与B细胞的密度最高，这既是淋巴结内免疫治疗（ILIT）。其他途径，如表皮下免疫治疗，基于表皮含有高密度的抗原提呈郎格罕细胞，且没有肥大细胞，没有血管的特点，能减少局部和全身副作用。

ILIT：直接通过注射，向树突状细胞、T细胞、B细胞投递更多过敏原，同时局部不良反应可能减少，因为淋巴结内仅含有少量的肥大细胞。

实际上，在第一个随机对照临床

要点

- 目前的过敏原免疫治疗需要给药很多次，且可能导致过敏性副作用
- 淋巴结内免疫治疗是安全的，且极大地增强了疗效
- 表皮免疫治疗使用方便，使用六次之后可改善症状
- 淋巴结与表皮免疫治疗在给药剂量、使用次数与频率、佐剂等方面仍需要进一步的临床研究

试验中，向腹股沟皮下淋巴结注射仅3次低剂量的野草花粉过敏原提取物既证明了其可行，并且无痛。ILIT更安全，且与三年的SCIT疗效相当。该研究结果已经被其他研究团队在一个随机双盲安慰剂对照试验中再现。在另一个双盲、安慰剂对照临床试验中，向淋巴结内注射三次低剂量的重组猫皮屑过敏原（MAT-Fel d 1）被证明是安全的，且诱导强烈的调节性T细胞应答，同时出现IgG4应答与鼻部对猫皮屑耐受（图2）。

EPIT：已经开展了三个双盲安慰剂对照临床试验，试验中野草花粉提取物被制成贴片贴在上臂皮肤上（图3）。贴片应用的区域以黏贴可剥离胶制备。三个试验均发现症状缓解比安慰剂组更明显，过敏原的给药剂量与临床应答水平相关。使用六次，每次八小时（如过夜）诱导70%的症状改善，安慰剂组为25%。如果使用黏

贴可剥离胶粘连皮肤，贴片是安全的。报道的最常见的副作用是黏贴部位的瘙痒和轻度荨麻疹。

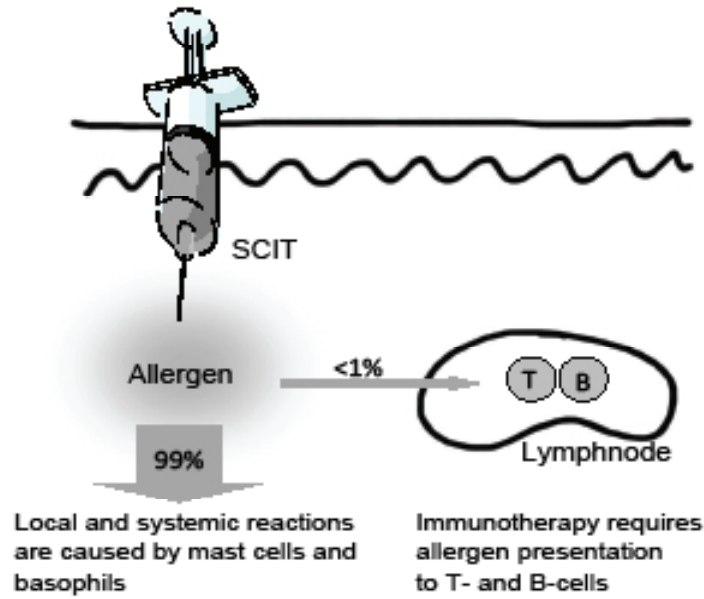


Figure 1 Conventional SCIT.

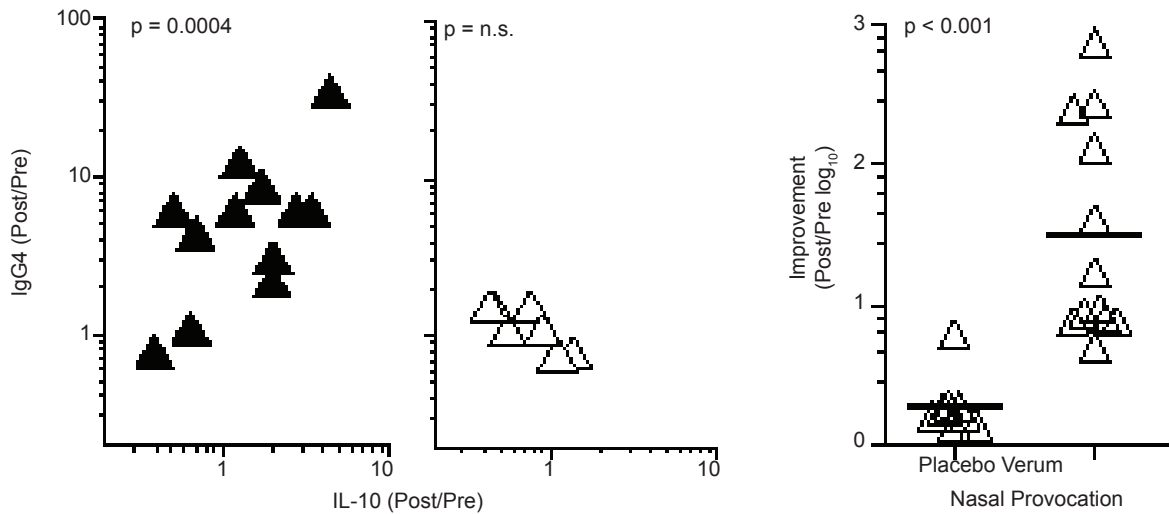


Figure 2 Intralymphatic administration of a modified recombinant cat dander allergen (MAT-Fel d 1) induced a robust regulatory T cell responses correlating with IgG4 responses (left), as well as nasal tolerance to cat dander (right). (Reprinted from *J Allergy Clin Immunol*, 129/5, Senti G, Cramer R, Kuster D, et al. Intralymphatic immunotherapy for cat allergy induces tolerance after only 3 injections, 1290-1296, Copyright 2012, with permission from Elsevier.)

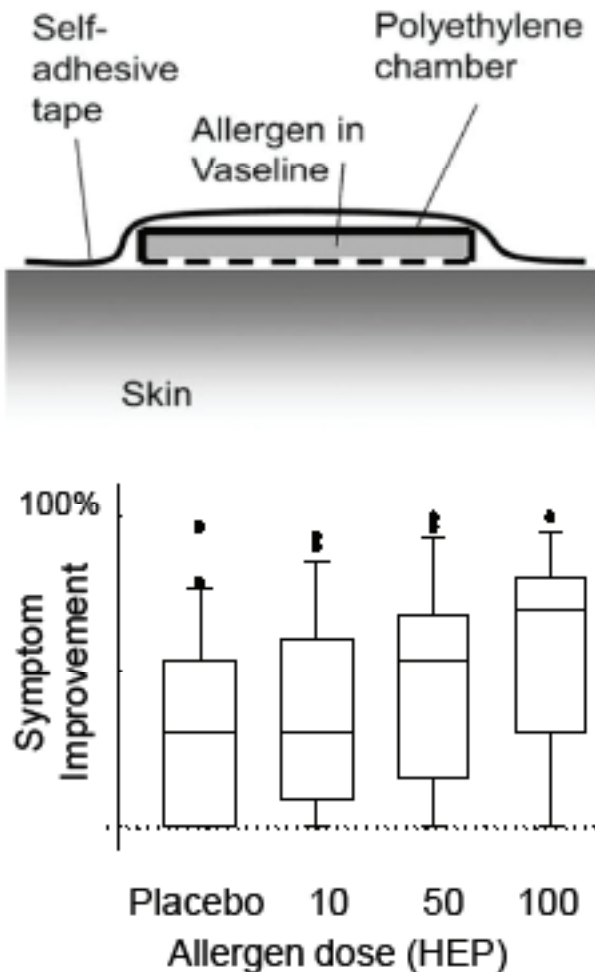
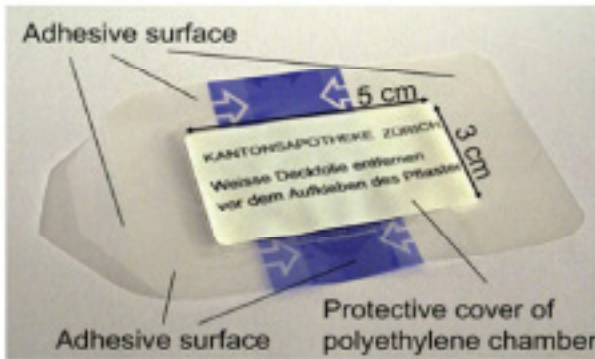


Figure 3 Epicutaneous administration via adhesive allergen strips (upper panel). The total administered allergen dose was correlated with the clinical response (lower panel). (Reprinted from *J Allergy Clin Immunol*, 129/1, Senti G, von Moos S, Tay F, et al. Epicutaneous allergen-specific immunotherapy ameliorates grass pollen-induced rhinoconjunctivitis: A double-blind, placebo-controlled dose escalation study, 128-35, Copyright 2012, with permission from Elsevier.)

重要文献

1. Senti G, Prinz Vavricka BM, Erdmann I, Diaz MI, Markus R, McCormack SJ et al. Intralymphatic allergen administration renders specific immunotherapy faster and safer: a randomized controlled trial. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; **105**:17908-17912.
2. Hylander T, Latif L, Petersson-Westin U, Cardell LO. Intralymphatic allergen-specific immunotherapy: an effective and safe alternative treatment route for pollen-induced allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013; **131**:412-420.
3. Senti G, Cramer R, Kuster D, Johansen P, Martinez-Gomez JM, Graf N et al. Intralymphatic immunotherapy for cat allergy induces tolerance after only 3 injections. *J Allergy Clin Immunol* 2012; **129**:1290-1296.
4. Senti G, Graf N, Haug S, Ruedi N, von Moos S, Sonderegger T et al. Epicutaneous allergen administration as a novel method of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009; **124**:997-1002.
5. Senti G, von Moos S, Tay F, Graf N, Sonderegger T, Johansen P et al. Epicutaneous allergen-specific immunotherapy ameliorates grass pollen-induced rhinoconjunctivitis: A double-blind, placebo-controlled dose escalation study. *J Allergy Clin Immunol* 2012; **129**:128-135.



过敏原免疫治疗的临床疗效评估

Stephen R. Durham
Imperial College London
London, UK

Oliver Pfaar
University Hospital Mannheim
Mannheim, Germany

过敏原免疫治疗用于治疗IgE介导的中-重度过敏性鼻炎-结膜炎患者，这些患者可伴有或不伴有轻度哮喘，使用对症药物治疗的无效和/或出现不可接受的药物相关副作用。最新有效的治疗疫苗其耐受性与安全性尚可。

几份指南发布了免疫治疗的标准操作方法和临床试验的报道方式，包括免疫治疗相关的全身不良反应报道、记录舌下免疫治疗局部副作用的指南，因此提供过敏原疫苗相关的副作用的国际统一标准成为可能。

报道免疫治疗疗效的临床与替代终点 (clinical and surrogate endpoints) 指标尚未标准化，一个欧洲过敏反应与临床免疫学会 (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) 所辖工作组以此作为目标。记录过敏原自然暴露情况下的症状表现是金标准，以缓解药物剂量作为次要关键指标。最新的WAO意见书认为，这两个临床指标相关性强，可组合使用。重点推荐使用联合鼻-结膜炎症状与用药评分 (CSMS) 作为临床使用的首要指标。症状评分记录包括6个症状 (鼻炎4个症状：鼻痒、喷嚏、流涕和鼻塞；结膜炎两个症状：眼痒/眼红和眼肿)，每个症状0-3分。该方法最大总评分范围为0-18分/6，即最终评分0-3分。该标准针对尘螨诱导的持续性症状有一个附

要点

- EAACI工作组最近发布了过敏原免疫治疗临床试验中统一的记录疗效的方法。使用简单的“联合症状与药物评分 (CSMS)”作为主要的终点指标
- 环境暴露室是2b期临床试验的潜在选项
- 激发试验是概念证实研究与剂量探索研究的重要检验方法
- 最近发布的统一报道不良事件的指南是一项最新进展
- 评估免疫治疗的临床疗效时，仅依靠单一的主要指标并不可取，应综合考虑其他证据

加说明，可选总鼻部症状评分 (4个症状，总分0-12分/4，最终评分也是0-3分)，因为该标准考虑到了尘螨诱导的疾病中眼部症状较少或较轻微。根据每日按需摄入的药物进行评分，范围为0-3分，口服和/或使用局部抗组胺药物计1分、鼻内激素计2分 (不管是否使用抗组胺)、口服泼尼松龙记分最高，为3分，(不管是否使用鼻内激素和/或抗组胺药物)。使用该方法，CSMS评分范围0-6分。该评分与欧洲药监局与WAO的指南一致，具有简便的优势。但是在临床试验中，CSMS评分方法需要使用其他可选方法进行相互检测和比较。

过敏原激发实验可作为理论研究和过敏原剂量探索的后期阶段

(2b期-3期临床实验) 的检验手段。

使用日间季节性症状与药物评分必须依赖于花粉浓度，低浓度下其检测治疗效果差异的能力会显著下降。这种情况下 (低花粉浓度)，过敏原环境暴露室被认为是2b临床实验与3期临床实验剂量范围摸索的潜在选择，该方法有一个附加说明，在用于多中心研究前，要求在各个研究中心内部和各中心之间统一标准。

最后，依靠单独主要指标并不可取，在评估免疫治疗的临床疗效是应综合使用临床终点与替代终点指标。

重要文献

表 1

WAO对SCIT全身性反应的分级

1级	2级	3级	4级	5级
目前一种器官的症状* 皮肤瘙痒、荨麻疹、脸 红、热的感觉 或 血管性水肿（不是喉部与 舌部） 或 上呼吸道 鼻炎（如打喷嚏、流鼻 涕、鼻痒或鼻塞） 或 嗓子发痒 或 上呼吸道咳嗽（不是肺 部、喉部或气管） 或 结膜红斑、瘙痒、疼痛 或 恶心、有金属味、头痛	目前超过一种器官的 症状 或 下呼吸道 哮喘：咳嗽、气短、气 促（如肺功能PEF 或 FEV1不足40%，支气管扩 张药有效） 或 胃肠道 腹部绞痛，呕吐，腹泻 或其他 子宫痉挛	下呼吸道 哮喘（如肺功能PEF 或 FEV1 下降40%，支气管扩 张药无效） 或 上呼吸道 喉部、舌部水肿可能伴有 喘音	下或上呼吸道 呼吸道功能缺失，可能伴 随意识丧失 或 心血管 低血压，可能伴有意识 丧失	死亡

患者可能感觉情况恶化，尤其在2、3、4级。

Note: Children with anaphylaxis seldom convey a sense of impending doom and their behavior changes may be a sign of anaphylaxis; eg, becoming very quiet or irritable and cranky. Scoring includes a suffix that denotes if and when epinephrine is or is not administered in relationship to onset of symptom(s)/sign(s) of the SR: a, :: 5 minutes; b, >5 minutes- to :: 10 minutes; c, >10 to :: 20 minutes; d, >20 minutes; z, epinephrine not administered.

*The final grade of the reaction will not be determined until the event is over, regardless of the medication administered. The final report should include the first symptom(s)/sign(s) and the time of onset after the subcutaneous allergen immunotherapy injection*** and a suffix reflecting if and when epinephrine was or was not administered, eg, Grade 2a; rhinitis:10 minutes.*

Each grade is based on organ system involved and severity. Organ systems are defined as cutaneous, conjunctival, upper respiratory, lower respiratory, gastrointestinal, cardiovascular, and other. A reaction from a single organ system such as cutaneous, conjunctival, or upper respiratory, but not asthma, gastrointestinal, or cardiovascular is classified as a grade 1. Symptom(s)/sign(s) from more than one organ system or asthma, gastrointestinal, or cardiovascular are classified as grades 2 or 3. Respiratory failure or hypotension with or without loss of consciousness define grade 4 and death grade 5. The grade is determined by the physician's clinical judgment.†This constellation of symptoms may rapidly progress to a more severe reaction. *Symptoms occurring within the first minutes after the injection may be a sign of severe anaphylaxis. Mild symptoms may progress rapidly to severe anaphylaxis and death. †If signs or symptoms are not included in the table or the differentiation between a SR and vasovagal (vasodepressor) reaction, which may occur with any medical intervention, is difficult, please include comment, as appropriate.*

(Reprinted from J Allergy Clin Immunol, 125/3, Cox L, Larenas-Linnemann D, Lockey RF, et al. Speaking the same language: The World Allergy Organization Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reaction Grading System, 569-574, Copyright 2010, with permission from Elsevier.)

表 2

SLIT局部不良反应的系统性分级

症状/体征	1级:轻度	2级:中度	3级:重度	未知的严重
口、舌、唇瘙痒/肿胀; 咽喉刺激、恶心、腹部疼痛、呕吐、腹泻、胃疼或舌肿	<p>^d 没有干扰和</p> <p>^d 没有症状, 不需治疗且</p> <p>^d 无因局部副作用而中止SLIT</p>	<p>^d 有干扰或</p> <p>^d 症状需要治疗且</p> <p>^d 无因局部副作用而中止SLIT</p>	<p>^d 二级且</p> <p>^d 由于局部副作用, 中止SLIT</p>	<p>治疗中止, 但是没有患者/医生主动描述症状的严重程度</p>

每个局部副作用可能发生在早期(<30分钟)或延迟发生

Reprinted from *J Allergy Clin Immunol*, 132/1, Passalacqua G, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, et al. Grading local side effects of sublingual immunotherapy for respiratory allergy: Speaking the same language, 93-98 Copyright 2013, with permission from Elsevier

- Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol* 1998;**102**:558-562.
- Canonica GW, Bousquet J, Casale T, Lockey RF, Baena-Cagnani CE, Pawankar R et al. Sub-lingual immunotherapy: World Allergy Organisation Position Paper 2009. *Allergy* 2009;**64** Suppl191:1-59.
- Canonica GW, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, Bousquet PJ, Lockey RF, Malling HJ et al. Recommendations for standardization of clinical trials with Allergen Specific Immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organization (WAO) taskforce. *Allergy* 2007;**62**:317-324.
- Committee for medicinal products for human use (CHMP). Guideline on the clinical development of products for specific immunotherapy for the treatment of allergic diseases. CHMP/EWP/18504/2006. London, 20 November 2008.
- Cox L, Larenas-Linnemann D, Lockey RF, Passalacqua G. Speaking the same language: The World Allergy Organization Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reaction Grading System. *J Allergy Clin Immunol* 2010;**125**:569-574.
- Passalacqua G, Baena-Cagnani C, Bousquet J, Canonica GW, Casale TB, Cox L et al. Grading local side effects of sublingual immunotherapy for respiratory allergy: Grading local side effects of sublingual immunotherapy for respiratory allergy: Speaking the same language. *J Allergy Clin Immunol* 2013; **132**:93-98.
- Pfaar O, Demoly P, Gerth van Wijk R, Bonini S, Bousquet J, Canonica GW et al. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy*. 2014 Apr 25. doi: 10.1111/all.12383. [Epub ahead of print]
- Durham SR, Nelson HS, Nolte HS, Bernstein DI, Creticos P, Li Z, Andersen JS. Magnitude of efficacy measurements in grass allergy immunotherapy trials is highly dependent on pollen exposure. *Allergy* 2014; March 10th. doi:10.1111/all.12373. [Epub ahead of [print]

表 3

药物和症状评分之和 (CSMS)		
a) 症状评分		
鼻部症状	(评分 0-3)	0=没有症状 1=轻微症状 (症状明显, 但是非常轻微, 能忍受) 2=中度症状 (症状造成困扰但能忍受) 3=重度症状 (症状很难忍受, 影响日常活动和睡眠)
	鼻痒	0 - 3
	打喷嚏	0 - 3
	流鼻涕	0 - 3
	鼻塞	0 - 3
结膜症状	眼痒/眼红	0 - 3
	流眼泪	0 - 3
总日间症状评分 (dSS) *		0 - 3 (最大分值是3分, 18分/6个症状)
b) 药物评分		
	口服/和局部 (眼睛或鼻子) H1 抗组胺药	1
	鼻内激素 (INS) 伴/不伴H1A	2
	全身性激素伴/不伴INS, 伴/不伴H1A	3
总日间药物评分 (dMS)		0-3(最大3分)
c) Combined symptom and medication score		
CSMS	dSS (0-3) + dMS (0-3)	0-6

*Max score 18/6 (i.e. 4 nasal symptoms, max score 12 and 2 conjunctival symptoms, max score 6) is optimal for studies of seasonal pollinosis. This could possibly be modified for studies of perennial allergies (e.g. in mite-allergic patients), for example max score 12/4 (i.e. 4 nasal symptoms with omission of eye symptoms). By assigning 0-3 for all individual symptoms and dividing by total number of symptoms, the symptom range 0-3 and maximum symptom score 3 would remain the same.

Reproduced with permission from Pfaar O, Demoly P, Gerth van Wijk R, et al. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: Allergy. 2014 Apr 25. doi: 10.1111/all.12383. [Epub ahead of print], with permission from Wiley Blackwell.

10

追求健康的生活方式

Caroline RoduitUniversity Children's Hospital Zürich
Zürich, Switzerland**Roger Lauener**Children's Hospital of Eastern Switzerland
St. Gallen, Switzerland

主流媒体与科学出版物均在讨论生活方式（图1）在许多疾病中的作用，过敏性疾病也不例外。尽管许多相关性被报道，但“生活方式”一词一定程度上含混不清，使得在该名词之下探讨不同暴露方式的作用较为困难，调整潜在共同作用因素常备受关注。这里，我们着重介绍一些在生活方式（如营养、体育锻炼/肥胖和心理-社会因素）方面的研究所取得的进展，并探索其可能的潜在作用。其他生活方式这里没有涉及，但可能也很重要。

广泛认为生活方式可能影响炎症。饮食、体育锻炼、行为模式的改变可能影响炎症的“稳态水平”。与遗传倾向性一起，可能影响不同的系统，包括免疫应答从而出现过敏的倾向性。关键的时间窗口可能出现在生命早期，尽管不能排除对过敏性疾病与哮喘的后继影响。

营养、体育锻炼、肥胖

食物对生命是必不可少的，这是普遍共识，但饥饿不在是主要问题。普罗大众认为，有时包括科学证据也证明，食物决定健康和疾病。对于过敏性疾病，食物成分能促发特异性反应。另外，营养在过敏性疾病发展中的重要作用近来被广受关注。长期以来，通过在婴幼儿时期推迟引入固体

要点

- 生活方式与过敏性疾病的发展相关
- 很难准确定义可能与过敏性疾病病因相关的“生活方式”与存在的共同作用因素，阻碍了相关研究
- 被认为在过敏性疾病的发展与表现中具有重要作用的生活方式因素有营养、身体锻炼/肥胖、心理因素（如压力）和吸烟
- 生活方式可能在围产期已经发挥作用
- 生活方式可能改变，可作为在群体水平重要的预防性干预措施
- 进一步的研究，尤其是干预性试验，应给予高度的重视

食物避免潜在的食物致敏的方法被广泛采纳。然而近来的研究结果质疑这种方法，研究显示，出生后的第一年内，食物多样性或食用特别的食物，如鱼，能使过敏性疾病的发生率降低。相应地，新的指南不再建议父母避免其没有过敏性疾病指症的宝宝避免任何特殊的食物，如仅为疾病预防。

肥胖一方面与营养，另一方面，与体育锻炼密切相关。肥胖与哮喘关系尤为密切。新的研究显示，肥胖可能在产前即发挥作用。例如，待产妈妈在妊娠期间的肥胖指数与其产儿患哮喘风险的增加相关，但不能排除与产儿

本身的体重过重共同发挥作用。事实上，父母限制他们的哮喘患儿的体重以避免症状可能导致恶性循环，进一步恶化哮喘症状。哮喘家长通过饮食干预与常规体育锻炼对减肥的管理，是安全的，并可改善哮喘的临床表现，和生活质量。哮喘护理人员应学习有助于肥胖患者减肥的方法。极端肥胖的哮喘患者可考虑药物或外科干预减肥。

吸烟

许多患者和患者家长为改善过敏性疾病不遗余力，尽管他们所采用的方法完全缺乏证据支持。与此行动主义截然不同的是，有些



Figure 1 Lifestyle factors influence allergy risk.

时候，明显改变其生活方式的事情常被忽略，即吸烟。即使吸烟不是最重要的潜在的风险因此。但对于哮喘和过敏性疾病来说，没有得到足够的重视。

心理因素

心理因素对过敏性疾病的临床表现的重要性无可争议。值得一提的是，德国常把特应性皮炎称之为“神经性皮炎”，强调这个疾病中的神经/心理学因素。的确，压力与焦虑影响诸如皮肤点刺试验的结果。新的数据显示，感知邻居的安全性与哮喘之间，或胎儿暴露对孕妇的压力，产儿患哮喘与特应性疾病的风险之间的联系在儿童期是十分有趣的，考虑到研究方法困难，这类研究必须对相关的共作用因素进行调整。研究显示干预方法对心理压力的重要性，不得不承认的是，相对于群体，对个体实施干预较为容易。

围产期生活方式可能发挥作用

除了妊娠期间母亲吸烟、肥胖或压力，其他围产期期间的暴露也可能与过敏性疾病相关。这种论点的例子之一是，母亲与动物接触降低了胎儿出生后的几年内特

应性皮炎的患病风险。

总结

许多研究显示了生活方式的重要性。下一步应致力于更准确地定义保护性和危害性暴露因素，并研究其潜在的作用机制。需要特定的干预性研究来认识改变生活方式对促进健康、改善特异性疾病与哮喘的潜力。同时也需要靶向多种生活方式因素的综合性干预措施。

重要文献

1. Roduit C, Frei R, Depner M, Schaub B, Loss G, Genuneit J et al; PASTURE study group. Increased food diversity in the first year of life is inversely associated with allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2014;**133**:1056-1064.
2. Dantas FM, Correia MA Jr, Silva AR, Peixoto DM, Sarinho ES, Rizzo JA. Mothers impose physical activity restrictions on their asthmatic children and adolescents: an analytical cross-sectional study. *BMC Public Health* 2014;**14**:287.
3. Ekström S, Magnusson J, Kull I, Lind T, Almqvist C, Melén E, Bergström A. Maternal BMI in early

pregnancy and offspring asthma, rhinitis and eczema up to 16 years of age. *Clin Exp Allergy* 2014; doi: 10.1111/cea.12340 [Epub ahead of print].

4. Dias-Júnior SA, Reis M, de Carvalho-Pinto RM, Stelmach R, Halpern A, Cukier A. Effects of weight loss on asthma control in obese patients with severe asthma. *Eur Respir J* 2014;**43**:1368-1377.
5. Jensen ME, Gibson PG, Collins CE, Hilton JM, Wood LG. Diet-induced weight loss in obese children with asthma: a randomized controlled trial. *Clin Exp Allergy* 2013;**43**:775-784.
6. Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, Pine-Abata H, Chen Y, Cook DG et al. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 2012;**129**:735-744.
7. Camacho-Rivera M, Kawachi I, Bennett GG, Subramanian SV. Perceptions of neighborhood safety and asthma among children and adolescents in Los Angeles: a multilevel analysis. *PLoS One* 2014;**9**:e87524
8. Patterson AM, Yildiz VO, Klatt MD, Malarkey WB. Perceived

stress predicts allergy flares. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;**112**:317-321.

9. de Marco R, Pesce G, Girardi P, Marchetti P, Rava M, Ricci P et al. Foetal exposure to maternal stressful events increases the risk of having asthma and atopic diseases in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;**23**:724-729.
10. Roduit C, Wohlgensinger J, Frei R, Bitter S, Bieli C, Loeliger S et al; PASTURE Study Group. Prenatal animal contact and gene expression of innate immunity receptors at birth are associated with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2011;**127**:179-185.

11

过敏性疾病管理中的心理支持

Helen Smith*Brighton & Sussex Medical School
Brighton, UK*

过敏性疾病对患者及其家人构成心理与社会影响，这种担忧与证据正在增加。对过敏性疾病，心理可能是激发因素。压力被认为是哮喘与湿疹的一个促发因素，相反，外伤后压力介导的紊乱可能伴随致死性哮喘与过敏发作。表现不佳和缺乏注意力可能是由过敏性疾病本身、其并发症或过敏性疾病的治疗导致的。儿童在校表现欠佳可能对其学习成绩与社交活动造成严重影响。对食物过敏的患儿可能受欺凌、取笑或厌烦，因为需要随时避免某些食物并携带药物。这与随时携带缓解药物的哮喘患者类似。

过敏性疾病不止影响患者个人，还影响患者父母、照顾他们的人、朋友和玩伴。例如，湿疹瘙痒影响家长及患儿的睡眠，或成年鼻炎患者的鼾声与喷嚏干扰其同伴休息。一个家庭避免某种食物影响深远，可能改变每个人的饮食习惯、影响家庭团结、抑制家庭活力并使就餐充满压力。

因此医生应时刻对过敏性疾病造成的心理影响保持警惕并关注患者及家属的管理。过敏性疾病的患者不仅需要对其身体的疾病、适合的药物和建议进行完全评估，也应考虑对该疾病提供心理-社会方面的支持（图1）。

临床上有一系列的干预措施用于减少患者的恐惧、担忧与压力，并提高其应对机制。这些措施包

要点

- 过敏性疾病可为患者及其家属带来显著的心理负担
- 诊治过敏性疾病患者时，使用生物-心理干预措施以可保获得更广的治疗效果，而不仅是改善身体症状
- 心理干预可能有助于过敏性疾病患者及家属管理，但目前缺乏证据
- 医生必须警惕心理共患病的可能性，这意味着要注意患者情绪状态的改变，并愿意与患者亲属、学校或工作场所的人一起开展工作，确保为患者营造安全且具有支持性的环境

括教育干预与各种心理干预，如行为疗法、认知疗法、放松疗法与专家咨询（表1）。教育与心理干预可组合成一种措施，需要健康护理专业人员、教师与支持组组成多学科团队。许多教育项目基于“社会学习理论”，通过提高知识、技能与自信，力图提高其效果。一项简单的心理技术如放松，能缓解使湿疹患者瘙痒感加剧的焦虑与压力。在儿科，这种干预措施用于患儿家长，而不是特应性疾病患儿。例如，认知行为疗法可能帮助食物过敏的患者建立新的缓解压力和抑郁的方法。如果成功，这种疗法将改善患儿和家属的生活质量。

虽然个别的患者反馈了心理干预

的益处，一些医生的研究案例也支持这种方法，但我们仍缺乏确凿的证据支持到底哪一种干预措施能为患者的心理压力、生活质量与症状带来更好的改善。在制定管理计划时，应采用生物心理方法（尽管缺乏证据）以确保过敏性疾病得到更大程度的解决。

重要文献

1. Cummings A, Knibb RC, King R,

表 1

心理和教育干预概述	
心理干预	
行为干预	治疗师采用行为疗法来干预或照顾患者的行为 行为疗法治疗湿疹患者的行为时，通常是打破患者无意识、反复抓的行为习惯，并渴望养成破坏性小的行为习惯
放松的技术	可以减少压力和焦虑。有很多这样的方式（如唤起还原技术） 两种广泛的使用方法： 渐进松弛：教人们先紧张不同的肌肉组织，然后放松。他们就能识别紧张，然后有意识的释放紧张；视觉记忆技术（意向导引）：使个人有意识的使用与放松和平静相联系的图片，来诱导自身的这种感觉 其他的放松方式有：催眠疗法、自我暗示和反馈
心理疗法	主要通过“谈心疗法”改善患者理解问题的能力，然后改变他们的思维、行为和处理事情的风格 家庭疗法关注于家庭而不是个人，促进家庭成员间的交流来应对过敏，并一起发展和改善应对方法
教育干预	
<ul style="list-style-type: none"> • 如果他们想成功的话，需要加增解决问题的技能和信心, 以及他们的相关知识 • 可以使用多种教学方法(小册子、角色扮演、解决问题、计算机辅助教学等) • 可以传达给个人、家庭或团队 • 可以结合心理干预，加强影响 	

- Lucas J. The psychological impact of food allergy on children and adolescents: a review. *Allergy* 2010; **65**:933-945.
2. Ersser SJ, Cowdell S, Latter S, Gardiner E, Flohr C, Thompson AR et al. Psychological and educational interventions for atopic eczema in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;**1**:CD004054. doi: 10.1002/14651858.
3. Evans P, Hucklebridge F, Clow A. Mind, Immunity and Health-The Science of Psychoneuroimmunology. Free Association Books, London 2000
4. Miller G, Cohen S. Psychological Interventions and the Immune System: a meta- analytical review and critique. *Health Psychology* 2001;**20**:47-63.

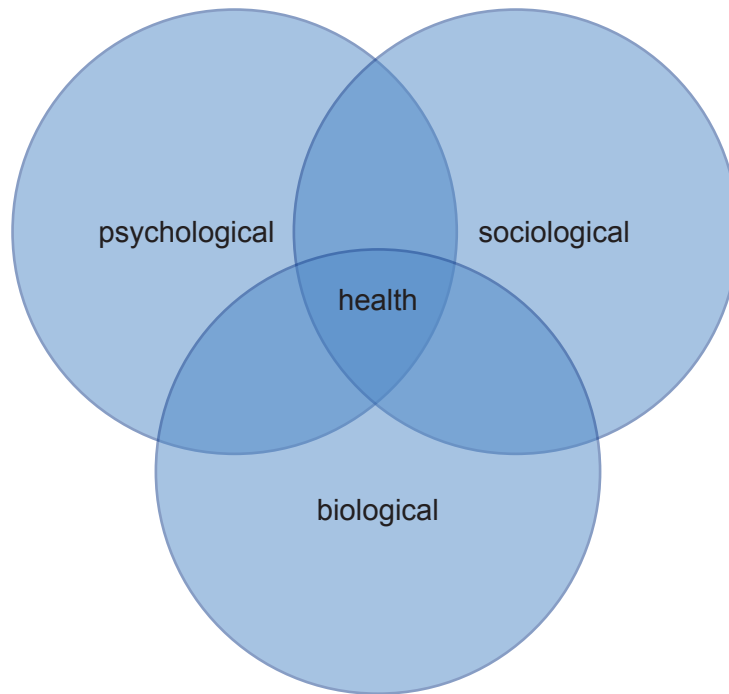


Figure 1 Bio-psycho-social model of health and illness. Psychosocial factors, including beliefs, relationships and mood, impact on patients' quality of life and ability to cope with their illness. Incorporating a holistic view in the consultation can ensure patient's wellbeing is addressed in its entirety.

12

过敏性疾病的药物遗传学与药物基因组学

Lanny J. Rosenwasser
University of Missouri-Kansas City
Kansas City, USA

过敏性疾病的药物遗传学与药物基因组学涉及到基因型和/或基因突变与治疗应答之间的关系(图1)。药物遗传学特性的相关研究多在哮喘中进行,某些情况下也分析其他过敏性疾病(包括鼻窦炎、食物过敏与特应性皮炎)对治疗的应答。

许多哮喘药物基因组学的研究已经发现了哮喘对三类药物(吸入与全身用激素、白三烯调节剂与 β 受体激动剂)应答的可变性(表2)。基因突变影响FEV1在哮喘治疗中的改变事实,支持药物基因组学方法的价值(用于鉴别应答的患者和不应答的患者)。从这点来讲,对哮喘治疗富有意义的大范围筛查方法的应用,是有希望的,也是未来发展的一部分。过敏性疾病药物基因组学与药物遗传学领域目前的发展尚不能做大规模的预测,但为未来的研究提供了一个模型。

毫无疑问,糖皮质激素途径的药物遗传学已经识别出了决定哮喘人群疾病严重程度与对糖皮质激素治疗反应能力的基因突变。哮喘儿童管理项目(CAMP)中的遗传学研究识别出了CRHR1基因的单核苷酸多态性(SNPs)与FEV1对吸入激素治疗的应答能力的相关性。同样的, TBX2I基因的突变决定了亚洲人群对吸入激素应答能力的不同。进一步的研究发现了许多基因突变,包括ORDML3

要点

- 目前过敏性疾病药物遗传学与基因组学的发展水平尚不能做大规模的预测,但是为未来的研究提供了一个模型
- 药物遗传学特性的研究多在哮喘治疗中进行,但也用于分析其他过敏性疾病(包括鼻窦炎、食物过敏与特应性皮炎)对治疗的应答能力
- 对哮喘药物遗传学的研究发现了对三类药物(吸入与全身用激素、白三烯调节剂与 β 受体激动剂)治疗应答能力的可变性
- 在Th2应答途径中发现了大量遗传突变,与慢性鼻窦炎和特应性皮炎的严重程度及其对治疗的应答能力相关

与细胞色素酶基因(CYP3A4, 3A5, 3A7),这些基因突变与吸入激素的应答能力相关。另外,在CAMP研究中发现,低亲和力IgE的Fc受体、CD23或Fc ϵ R2的基因突变与对吸入激素不同的应答能力相关。

β 2 A受体途径的药物遗传学研究广受关注,因为对支气管扩张剂的应答能力与哮喘急性发(甚至死亡)的风险相关。大量的研究发现了 β 2 A受体基因16区的腺嘌呤与鸟嘌呤碱基的改变决定了对长效 β 2受体激动剂的支气管扩张效益。相反,哮喘严重程度与死亡率和这些基因突变中的任何一个都不具有相关性。

白三烯受体基因与哮喘对治疗的应答相关。另外,5-脂质加氧酶的基因突变预示着对5-脂质加氧酶抑制剂Zileuton的应答能力。

治疗哮喘的各种途径中得所有应答反应显然受基因突变影响,这些突变控制药物治疗。药物基因组学研究发现多种基因途径,这些基因可能于应答治疗中被激活。几项研究正在进行,但数据尚未发布。

Th2应答中的许多基因突变体与慢性鼻窦炎和特应性皮炎的严重程度和对治疗的应答能力相关。已经发现Th2基因(与一系列基因,包括filaggrin,该基因的蛋白是表

表 1

遗传药理学/遗传基因组学的定义

- 遗传药理学：基因变异对治疗过敏和哮喘的影响
- 药物基因组学：基因表达对治疗过敏和哮喘的影响

表 2

遗传药理学治疗过敏/哮喘的途径举例

治疗途径	基因变异
β -肾上腺素	β -肾上腺素受体
吸入糖皮质激素	炎症和新陈代谢
白三烯途径	5-脂肪氧合酶和LT受体
抗组胺	组胺受体变异体
	组胺途径

屏障的重要成分) 突变是特应性皮炎的潜在致病因子。另外, 已经发现了能影响过敏性疾病的一系列组胺途径和受体系统的基因突变。

药物遗传学方法展望

毫无疑问, 基于基因突变选择能对治疗作出有效应答的患者将最终被临床接受。鉴于癌症治疗的肿瘤遗传学途径分析的成功案例, 可以想象, 在未来5-10年, 我们将接受药物遗传学与药物基因组学作为哮喘与过敏性疾病总体评估的一部分。

重要文献

1. Ortega VE, Wechsler ME. Asthma pharmacogenetics: responding to the call for a personalized approach. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013;**12**:399-409.
2. Ortega VE, Meyers DA. Pharmacogenetics: Implications of race and ethnicity on defining genetic

profiles for personalized medicine. *J Allergy Clin Immunol* 2014;**133**:16-25.

3. March ME, Sleiman PM, Hakonarson H. Genetic polymorphisms and associated susceptibility to asthma. *Int J Gen Med* 2013;**6**:253-265.
4. Jones BL, Kearns GL. Histamine: new thoughts about a familiar mediator. *Clin Pharmacol Ther* 2011;**89**:189-197.
5. Arnold D, Jones BL. Personalized medicine: a pediatric perspective. *Curr Allergy Asthma Rep* 2009;**9**:426-432.
6. Vyhldal CA, Riffel AK, Dai H, Rosenwasser LJ, Jones BL. Detecting gene expression in buccal mucosa in subjects with asthma versus subjects without asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;**24**:138-143.
7. Jones BL, Graham BK, Riffel AK, Dai H, Rosenwasser LJ, Vyhldal CA. Genetic variation in the TNFA promoter region and TNFA gene expression in subjects with asthma. *J Asthma* 2013;**50**:541-547.

13

过敏性疾病的药物经济学

Linda Cox

Allergy and Asthma Center
Fort Lauderdale, USA

在西方国家，呼吸道过敏性疾病几乎是最常见且花费最多的慢性疾病。全球范围内，过敏性鼻炎是最常见的过敏性疾病，影响约5亿人口，其中估计欧洲有1.13亿，美国有3000-6000万。在2002年-2003年全球健康调查中，确诊的哮喘的流行率达4.3%，但是在接受调查的70个国家中，流行率的变化高达21倍。两个疾病存在多种症状与并发症，需要大量的治疗费用，如认知功能障碍、日间疲劳、鼻窦炎与睡眠障碍。

美国的慢性病花费中，过敏性鼻炎排第五，2005年花费超过110亿美元。在欧洲，过敏性鼻炎的直接花费尚不可知，九十年代末估计在10-15亿欧元之间。

过敏性鼻炎的间接成本巨大。一项美国雇员的调查中，过敏性鼻炎导致生产率降低，每位雇员的年度总成本折合美元约600美元（2002年），这比任何其他已经被评估的疾病（包括糖尿病与冠心病）的间接损失明显要高。在欧洲，因过敏性鼻炎未治疗而产生的出勤主义（指的是员工在生病、压力太大或者有其他事情而无法专心工作时还必须照常上班的情况）导致的间接损失估计约为1000亿欧元（2011年）。

尽管药物治疗能有效控制症状，但并不能根治。需要持续治疗且药效在停药之后很快消失。与之相反，过敏原免疫治疗由于能诱

要点

- 过敏性疾病是西化国家最常见，且花费最多的慢性疾病，直接和间接成本增加了实质性的疾病负担
- 在美国，过敏性鼻炎的花费排第五，估计2005年的直接花费超过110亿美元，在欧洲，过敏性鼻炎的直接花费尚不可知，但估计九十年代末期在10-15亿欧元之间
- 免疫治疗能修饰疾病，预防鼻炎发展为哮喘，预防新的致敏与疾病恶化
- 综合的结果把临床疗效转化成显著的经济效益，许多研究已经证实免疫治疗的经济效益，这些研究从不同的视角如社会、医疗系统或第三方支护层面，比较了皮下免疫治疗和/或舌下免疫治疗和标准药物治疗

导过敏原特异性耐受，停药之后疗效能持续很长时间。此外，过敏原免疫治疗不仅能减少对症状性治疗药物的用量，还能预防过敏性鼻炎发展为哮喘，防止出现新的致敏和疾病的恶化。

综合的治疗结果把免疫治疗的临床疗效转化成显著的经济效益。大量的研究已经证实免疫治疗的经济效益，这些研究从不同的视角，如社会、医疗系统、第三方支付人或综合这些层面（表1），比较了皮下免疫治疗/舌下免疫治疗与标准的药物治疗。这些对比

性研究的设计方法各异，包括实际索赔的回顾性实际索赔综述、采用理论经济学模型（如成本-结果分析）的分析。评估指标从实际总的保健成本到理论的质量调整生命年（QALY）或成功预防哮喘的病例数。在一些研究中，成本-效益分析基于停止治疗后疗效持续数年或能预防哮喘的假设。

免疫治疗的研究中成本-效益或盈亏平衡点存在一定的可变性。一项为期6年的潜在性研究，比较3年皮下免疫治疗与标准药物治疗成本节约，在治疗的第三年变得

表 1A

SCIT和标准药物治疗（SDT）的研究对比				
研究	对比	类型	观点	结果
Schadlich 2000	花粉或螨虫SCIT3年加必要的SDT; SDT	CEA	社会、医疗保健系统、3年支付	在超过10年上SCIT < SDT, 在7年内两者基本持平 直接成本: SCIT >SDT
Petersen 2005	牧草或螨虫SCIT3-5年加必要的SDT; SDT	CEA	社会	间接成本（如果算上病假等评估）: SCIT < SDT
Ariano 2006	墙草SCIT3年加必要的SDT; SDT	CCA	医疗保健系统, 社会	SCIT < SDT; SCIT停药3年内, 成本下降了80%
Keiding 2007	牧草SCIT3年加必要的SDT; SDT	CEA CUA	医疗保健系统, 社会	每个QALY, SCIT高成本效益, 健康卫生系统每个QALY花费€10,000-25,000
Omnes 2007	螨虫或花粉SCIT3-4年加必要的SDT; SDT	CEA	社会	避免哮喘的每个增量成本的成本效益 (ICER)
Bruggenjurgen 2008	SCIT3年加必要的SDT; SDT	CUA	3年支付	收支平衡=10年, 15年后每个患者SCIT治疗年度成本节约€140
Hankin 2008	SCIT治疗之前与之后各6个月	CCA	医疗保健系统	每个患者6个月节省\$401
Hankin 2010	18个月SCIT加必要的SDT, 18个月SDT	CCA	医疗保健系统	对比SDT, 18个月的SCIT花费要节省至少33%
Hankin 2013	18个月SCIT加必要的SDT, 18个月SDT	CCA	医疗保健系统	SCIT 18-month to对比SDT, 18个月的SCIT花费, 儿童要节省42%, 成人要节省30%

显著。在第四年，免疫治疗节约80%的治疗成本，并维持到后继的3年。在一些研究中，停止治疗持续观察成本效应的时点，反映了AIT的益处持续的时间远比它的花费要重要的多。然而，从医疗机构或保险支付数据收集到的治疗成本数据上看，总体上证实免疫治疗过程中能显著节约治疗成本。

一项为期12年的回顾性保险支付研究（现实数据）纳入750万人，发现新诊断的过敏性鼻炎成人患者治疗18个月节约总成本的30%，儿童中节约42%，数据是以接受免疫治疗的患者与没有接受免疫治疗的患者作对比得到的。该研究证实了一项类似涉及的儿科研究，该研究发现成本节约在免疫治疗开始3个月后渐进增加。这些现实生活的回顾性研究强烈地支持了免疫治疗的成本效益。

重要文献

1. Ozdoganoglu T, Songu M. The burden of allergic rhinitis and asthma. *Ther Adv Respir Dis* 2012;6:11-23.
2. EFA Book on Respiratory Allergies. In: Valovirta E, editor. Brussels, Belgium: European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients Associations; 2011.
3. Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Cox L, Khan DA et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:S1-84.
4. To T, Stanojevic S, Moores G, Ger-

shon AS, Bateman ED, Cruz AA et al. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. *BMC public health* 2012;12:204.

5. Soni A. Allergic rhinitis: Trends in use and expenditures, 2000 to 2005. Statistical Brief #204. Bethesda, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2008.
6. Lamb CE, Ratner PH, Johnson CE, Ambegaonkar AJ, Joshi AV, Day D et al. Economic impact of workplace productivity losses due to allergic rhinitis compared with select medical conditions in the United States from an employer perspective. *Curr Med Res Opin* 2006;22:1203-1210.
7. Calderon MA, Demoly P, Gerth van Wijk R, Bousquet J, Sheikh A, Frew A et al. EAACI: A European Declaration on Immunotherapy. Designing the future of allergen specific immunotherapy. *Clin Transl Allergy* 2012;2:20.

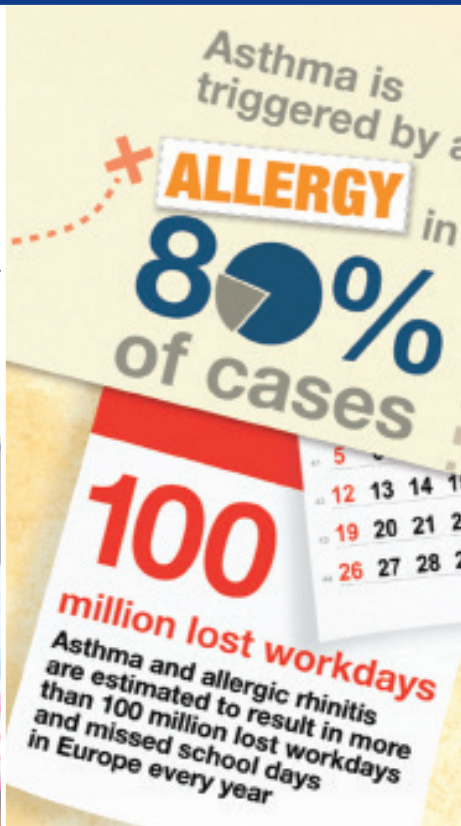
表 1B

SLIT和标准药物治疗（SDT）的研究对比				
研究	对比	类型	观点	结果
Berto 2005	SLIT之前1年的SDT, 3年SLIT	CEA	医疗保健系统, 社会	SLIT为医疗体系和社会节省成本: SLIT之前: 每年医疗体系和患者分别花费€506 和 €2672 SLIT期间: 医疗体系和患者分别花费€224 和 €629
Berto 2006	花粉SLIT3年加必要的SDT; SDT	CCA	医疗保健系统, 社会	SLIT对比SDT: 从付款人与社会的角度看, 节省了6年的成本 更多的避免了哮喘, 也改善了患者症状
Bachert, 2007	牧草SLIT3年加必要的SDT; SDT	CUA	社会	每次QALY时, SLIT的成本较低, 对比SDT, 平均每个季度0.0287的QALYs
Beriot-Mathiot, 2007	连续性或季节性使用牧草SLIT3年;SDT	CUA	社会	每季度SLIT的成本效益比是划算的。在治疗结束后, 维持疗效≥2年的SLIT是划算的
Canonica 2007	牧草SLIT3年加必要的SDT; SDT	CUA	社会	SLIT成本效益花费的每QALY, 对比SDT, 平均每个季度0.0167的QALYs
Berto 2008	牧草SLIT1年, SDT1年	CCA	3年支付	平均年度花费SLIT要大于SDT, €311.4 and €179.8
Nasser 2008	牧草SLIT3年加必要的SDT; SDT	CUA	社会	平均年度花费SLIT要大于SDT, €311.4 and €179.8
Ariano 2009	SLIT3年加必要的SDT; SDT	CCA	医疗保健系统	在第1、2、3年内, SLIT加SDT的医疗成本花费对比SDT是巨大的, 但到第4、5年得到了大大的缩减
Ruggeri 2013	SLIT3年加必要的SDT; SDT	CEA	3年支付, 社会	每ICER的SLIT成本效益: 中等水平AAdss患者获益0.127QALYs, 高水平AAdss患者获益0.143QALYs

CCA: 成本-结果分析; CEA: 成本-效益分析; CUA: 成本-效用分析; ICER: 增量成本效益比; QALY: 质量调整生命年; SCIT: 皮下特异性免疫治疗; SLIT: 舌下特异性免疫治疗; SDT: 标准药物治疗; HDM: 屋尘螨; AAdSS: 调整后的平均得分

8. Hankin CS, Cox L, Bronstone A, Wang Z. Allergy immunotherapy: Reduced health care costs in adults and children with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;**131**: 1084-1091.
9. Hankin CS, Cox L, Lang D, Bronstone A, Fass P, Leatherman B et al. Allergen immunotherapy and health care cost benefits for children with allergic rhinitis: a large-scale, retrospective, matched cohort study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;**104**:79-85.

Section H



建立过敏性疾病管理的综合性全球策略

- * 过敏反应对非传染性疾病负担的作用
- * 过敏性疾病与国家政策
- * 有助于诊治过敏性疾病诊断与治疗的政策和战略
- * 减少过敏性疾病危险因素的政策和措施
- * 基层医疗保健在过敏性疾病管理中的作用
- * 综合医疗保健在过敏性疾病管理中的作用
- * 患者组织在过敏性疾病管理中的作用
- * 药剂师在过敏性疾病管理中的作用
- * 学校在过敏性疾病管理中的作用
- * 综合性过敏反应管理计划-秉承以患者为中心的态度
- * 开展社会动员 管理过敏性疾病
- * 过敏性疾病预防和控制的最好选择
- * 应对过敏性疾病预防和控制的执行不力
- * 为过敏性疾病的预防和控制提供资源
- * 加强过敏反应与临床免疫学专业建设
- * 过敏反应/临床免疫学EAACI- UEMS考试
- * 发展中国家的过敏性疾病管理
- * “健康一体化”的概念与过敏性疾病
- * 过敏反应和健康积极的老年生活
- * 网络在过敏性疾病中的应用
- * iCAALL: 哮喘、过敏反应和免疫学的国际合作
- * 对抗过敏性疾病的愿景和蓝图

1

过敏反应对非传染性疾病负担的作用

Shanthi Mendis
World Health Organisation
Geneva, Switzerland

哮喘、鼻-结膜炎和湿疹

哮喘、鼻-结膜炎和湿疹是三种常见的由过敏引起的非传染性疾病，它们可以导致活动和功能的受限、生活质量的降低，特别是当人同时合并这些疾病时。这些疾病的患病率在国家之间及同一国家内部各不相同。在全球范围内，据报道目前13-14岁儿童哮喘、鼻-结膜炎和湿疹的患病率分别为14.1%、14.6%和7.3%。目前6-7岁儿童哮喘、鼻-结膜炎和湿疹的患病率分别为11.7%、8.5%和7.9%。

反映社会经济地位和这些条件下的患病率之间关系的数据显示了不同的结果。遗传和环境因素起着重要的致病作用。患有哮喘、鼻-结膜炎和湿疹的患者，还可能有更大的发展成其他过敏的趋势，如食物和药物过敏。需要更多的研究来阐明这些过敏性疾病的病因。

药物、食物和昆虫叮咬过敏

药物、食物和昆虫叮咬过敏可能引起急性荨麻疹、血管性水肿、呼吸困难以及其他的皮肤过敏症状，胃肠道、呼吸道或心血管系统症状。过敏反应，虽然不常见，但几分钟内可能致命。速发型药物反应，止痛剂、抗生素、造影剂和肌肉松弛剂最常见。能引起过敏的食物，包括贝类，花生和鸡蛋。

要点

- 哮喘、鼻炎和湿疹是三种常见的由过敏引起的非传染性疾病
- 如果基层医疗有运转良好的卫生体系，有可用的基本药物，那么大多数的过敏性疾病在这里能够得到诊断和治疗
- WHO的全球行动计划---2013-2020预防和控制非传染性疾病---提供了许多政策方案来消除在主要非传染性疾病诊断和治疗（包括哮喘）方面的差异
- 减少包括哮喘在内的慢性呼吸系统疾病的过早死亡，有助于实现到2025年减少25%的由主要非传染性疾病过早死亡的全球目标

预防和治疗

如果得到紧急处理，包括注射肾上腺素，过敏反应可以有效地治疗。预防方法包括增强食物和药物过敏的认识，记录所有患者的药物过敏病史和严格实施食品标记法。如果基层医疗有运转良好的卫生系统，有可用的基本药物，那么大多数的哮喘、鼻炎、湿疹、药物和食物过敏患者在这里能够得到诊断和治疗。

在资源短缺的情况下，因哮喘而死亡和住院通常是卫生体系薄弱的结果。WHO的全球行动计划（2013-2020预防和控制非传染性疾病）提供了许多政策方案来消除在主要非传染性疾病诊断和治疗（包括哮喘）方面的差异。

减少包括哮喘在内的慢性呼吸系统疾病的过早死亡，有助于到2025年实现全球目标---减少25%的由主要非传染性疾病造成的过早死亡的全球性目标。



重要文献

1. Mallol J, Crane J, von Mutius E, Odhiambo J, Keil U, Stewart A; ISAAC Phase Three Study Group. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: a global synthesis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2013;41:73-85.
2. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable disease 2013-2020 (WHA 66.10). Geneva: World Health Organization; 2013. http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA66/A66_R10-en.pdf.

2

过敏性疾病与国家政策

Nikolaos G. Papadopoulos
University of Manchester
Manchester, UK

过敏反应是一个现代概念。尽管偶有病例报道，直到一个世纪前过敏性疾病仍是罕见的。此后，生活方式发生了巨大变化，过敏性疾病已成为一个主要的流行病：在一些国家，一半以上的人口对过敏原过敏，而30%以上的患者有一种/更多的过敏性疾病。

患病率的快速增长已经驱使过敏反应成为了独立的领域和医学专业，并为研究提供了丰富的材料，发现了其免疫学基础和过敏性体质，并将过敏反应与临床免疫学结合到一起。对过敏反应的研究仍然有巨大的需求，如症状的控制、理解和预防。

过敏反应的研究和实践始于20世纪初的欧洲，源于更加频繁或明显的过敏症状这一成熟学科。有趣的是，在不同的国家不同类型的学校里，其过敏反应的研究和医疗服务的发展“传统”也有着不同的优先级别和政府导向。在欧洲这种多样性依然存在，一些国家将过敏反应学作为一个完整的医学专业，而另一些国家将其当做附属专业；在某些国家没得到正式的认可，而与免疫学的融合也同样多样化。一些国家（芬兰作为开创性实例）设立了过敏反应和哮喘方面的国家级研究项目，并取得了切实的成果。

在欧洲政治议程中，欧洲过敏反应与临床免疫学会（EAACI）的各项活动已经优先考虑过敏性疾

要点

- 过敏性疾病发病率的迅速增长带动了过敏反应学这一医学专业，并提供了丰富的研究材料
- 在欧洲政治议程中，EAACI的各项活动已经优先考虑过敏性疾病
- 发展成为欧盟旗舰项目的“全球过敏和哮喘欧洲网”（GA2LEN）汇集了数量惊人的欧盟体系，产生了数以百计的科学刊物及至少两个“副产品”项目，MEDALL 和 PreDicta
- 继2011年波兰作为欧盟轮值主席国的建议，欧盟委员会正式承认慢性呼吸系统疾病（包括过敏）作为重大疾病优先考虑
- 关于过敏性疾病的负担的书面声明得到巨大关注并且欧洲议会的178名成员签署了该声明

病。这已经在多个场合实现了，虽然还没有达成一致。“全球过敏和哮喘欧洲网（GA2LEN）的欧盟科研架构计划（FP）6的内部支持就是一个显著成就，紧接着在布鲁塞尔，EAACI的举行和游说。“全球过敏和哮喘欧洲网”（GA2LEN）发展成为了欧盟旗舰项目，并实现了可持续发展，汇集了数量惊人的欧盟体系，产生了数以百计的科学刊物以及至少两个“副产品”项目，MEDALL 和 PreDicta，纳入了FP7构架（图1）。

另一个里程碑是：波兰作为欧

盟轮值主席国，在2011年提案之后，欧盟委员会正式承认慢性呼吸系统疾病（包括过敏）作为重大疾病优先考虑（图2）。

考虑到欧盟和国际政治论坛共同出席和参与的需求，最近EAACI已经恢复一个布鲁塞尔办公室。欧洲议会（MEPs）成员作为重要合作伙伴，强有力地支持了关于过敏性疾病负担的声明，并获得巨大关注，并且有178名MEPs成员签署了该声明。

展望未来，过敏性疾病的优先考虑将通过一些组织间的合作获得



Network of Excellence

Figure 1 GA²LEN is both a result and a driver of the European research agenda in relation to allergies.



Figure 2 Prof. Nikolaos Papadopoulos addressing the Polish EU Presidency. The EU Council Conclusion suggested continuous investment in chronic respiratory diseases including allergies.

成功，这些组织在健康和科研领域正追求着相类似的目标。很显然，过敏和其他慢性非传染性疾病一样有着最主要的危险因素。一个需要考虑所有慢性疾病和生活方式改变的全球方针（熟悉处理过敏的方法）对于提高居民整体健康的必要性。

重要文献

1. Calderon M, Demoly P, Gerth van Wijk R, Bousquet J, Sheikh A, Frew A et al EAACI: A European Declaration on Immunotherapy. Designing the future of allergen specific immunotherapy. *Clin Transl Allergy* 2012;2:20.
2. Papadopoulos N, Agache I, Bavbek S, Bilo BM, Braido F, Cardona V et al. Research needs in allergy: an EAACI position paper, in collabo-



Figure 3 The EAACI Campaign supporting the Written Declaration on the burden of allergic diseases led to considerable appreciation among MEPs.

- ration with EFA. *Clin Transl Allergy* 2012;2:21.
3. Haahtela T, von Hertzen L, Mäkelä M, Hannuksela M; Allergy Programme Working Group. Finnish Allergy Programme 2008-2018--time to act and change the course. *Allergy* 2008;63:634-645.
 4. Council of the European Union. Conclusion 16709/11.
 5. European Parliament. Written Declaration 0022/2013 "Written declaration on recognising the burden of allergic disease.

3

有助于诊治过敏性疾病诊断与治疗的政策和战略

Michael B. Foggs
Advocate Health Care
Chicago, USA

世界正处在过敏和哮喘的流行之中。这导致了一个未满足的需求：增加那些拥有过敏反应专业知识的人员为需要其服务的人群提供过敏服务的可及性。过敏性疾病的迟诊和误诊往往会导致其发病率、死亡率和资源使用的增加，所有的这些可能会对患有这些疾病的患者和承担这些疾病大部分治疗费用的机构产生不好的后果。其中一个基本问题：医疗保健提供者和机构正在考虑何种策略可以实现及时地对过敏性疾病进行诊断和治疗，这将有助于减少过敏性疾病的发病率和死亡率，减少资源使用，提高过敏性疾病患者的生活质量。

医疗保健服务可及性和覆盖面的不一致

富人几乎不会面临是否会获得高质量医疗服务方面的挑战。哮喘和过敏的护理根据个人的社会经济地位、其生活的国家，和经过培训的人员（可提供这些护理服务）的可用性不同而不同。世界不同地区的医疗保健财务报道并不一致，这表明当涉及到医疗服务的政策和战略时，同一个财政支出额度并不适合所有。因此，没有统一的政策和战略普遍适用于世界上所有地区的所有人群。然而，一些基本原则作为改善医疗保健的策略是普遍适用的，有助于过敏性疾病治疗的早期诊断和早期检查及环境干预。

要点

- 一个未满足的需求：通过那些拥有过敏反应专业知识的来提供过敏服务，为需要其服务的人群增加过敏服务的可及性
- 没有统一的政策和战略可以增加这些服务的可及性，这在任何情况下都适用
- 医疗保险和常规护理来源共存，比仅单独的拥有医疗保险或常规护理来源，更好地满足这种未满足的需求
- 以患者为中心的带有过敏反应服务的医疗院可以协同护理，及时转诊到过敏反应专科医生，并利用相关联的健康选项能够改善和扩大过敏反应与免疫学的护理

医疗保险不等同于常规护理来源
一些学者已经指出两种医疗保险（公共或私人）的重要性，以及常规护理的来源作为医疗保健的重要方面，在某种程度上，依赖于个人的社会经济地位。两者有各自明显的优势。因此，任何提高过敏反应与免疫学的医疗服务保健以便于早期诊断和早期干预的方法，都应促进医疗保险的覆盖和常规、稳定的医疗服务来源。数据表明，与兼具医疗保险和常规护理来源的患者相比，受保者中存在更高医疗服务需求和有获得专业医疗服务问题的人员所占比例更高。反过来，非常值得注意的是，没有医疗保险而拥有常规护理来源的患者无法得到及时的紧急护理、处方以及必

要的健康咨询的可能性更高。获得专业护理要更多的利用常规护理来源（以及常规护理来源的特点）。

在世界的许多地方，如果没有常规护理来源，而有公共或私人保险的并不一定能保证获得所需的过敏反应与免疫学服务，这一点已经非常清楚。

实际获得的护理显然比可获得的医疗保健更重要。因此，任何以改善过敏反应与免疫学的保健服务的政策和战略，必须确保这些服务的提供和对非过敏反应专家关于何时需要提供过敏反应相关医疗服务的教育。需要想清楚的是，医疗服务的覆盖有助于常规医疗服务的获得，也正是常规医

表1

过敏和免疫相关医疗服务的改善方法

1. 对患者之家的复杂病例，过敏专科医生应友好的为其提供过敏和免疫学服务
2. 使用“协调员”的身份招募过敏患者，并安排和协调好对其的过敏关怀工作
3. 培训基层的过敏专科医生是非常有必要的，并鼓励他们去共同管理复杂的过敏性疾病患者

表2

相关的健康促进途径来扩大过敏和免疫学护理

1. 利用电视健康技术让过敏专科医生给任何地方的患者提供过敏和免疫学服务，包括基层医生为办公室、监狱和偏远地区提供服务
2. 通过远程电视会议预约，可以为哮喘患者提供筛查和管理
3. 通过智能手机和平板电脑的APP，可以给患者提供哮喘和过敏的监控与自报
4. 当患者已经确诊为哮喘和过敏后，使用网络交流或网站来为患者提供自动警报和反馈

疗服务为那些需要的人们提供了过敏反应与免疫相关的治疗服务。

如何改善和扩大

尽管经过医疗研究人员不懈的努力，但他们至今尚未普遍地影响决策者去实施理想的策略，这些策略将有利于过敏性疾病和免疫

性疾病的早期诊断和早期干预。表1列出了一些有效的方法，以改善过敏反应与免疫相关医疗服务水平。表2详细列明了一些与健康相关联的选项，这些选项可扩大过敏反应与免疫的医疗服务范围。

以患者为中心的医疗院和责任医疗机构

在美国，已经产生了一个巨大的趋势：以患者为中心的医疗院（PCMH），由能提供过敏反应服务的主要医疗机构进行管理，为患者提供过敏反应与免疫相关服务。许多PCMH在大型医疗机构（称之为责任医疗机构（ACOs））的管理下运行。ACOs是医疗保健输送系统，以团队的方式来实现协同护理，并以较低的成本为大量人群提供高品质的医疗服务。

重要文献

1. Starfield Barbara. Access, primary care, and the medical home. *Medical Care* 2008;**46**:1015-1016.
2. Tillotson CJ, Wallace LS, Lesko SE, Angier H. The effect of health insurance and a usual source of care on a child's receipt of health care. *J Pediatr Health Care* 2012;**26**:e25-35.
3. Cook NL, Hicks LS, O'Malley J, Keegan T, Guadagnoli E, Landon BE. Access to specialty care and medical services in community health centers. *Health Aff (Millwood)* 2007;**26**:1459-1468.
4. Shulkin DJ. The role of allergists in accountable care organizations. *Ann Allergy, Asthma & Immunol* 2013;**111**:437-438.
5. Foggs MB, Fineman SM. Shifting Paradigms: "the times they are a-changin'." *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;**111**:431-432.
6. Ein D, Foggs MB. Accountable Care Organizations and the Allergist: Challenges and Opportunities. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;**2**: 34-39.

4

减少过敏性疾病危险因素的政策和措施

Ruby Pawankar
Nippon Medical School
Tokyo, Japan

一个全球性的健康问题

世界范围内，无论是在发达国家还是发展中国家，过敏性疾病的发病率都在增加，并与其他慢性非传染性疾病（NCDs）共同构成了一个重大的全球性公共卫生问题。上述过敏性疾病包括危及生命的过敏反应、食物过敏、某些形式的哮喘、鼻炎、结膜炎、血管性水肿、荨麻疹、湿疹、嗜酸性细胞疾病（包括嗜酸性粒细胞食管炎），以及药物和昆虫过敏。这一增长问题在儿童中尤为严重，在过去的二十年里，他们正承担着这种上涨趋势带来的最大负担。此外，过敏性疾病（包括哮喘）的复杂性和严重程度持续增加，尤其是在儿童和青少年当中。

社会变得更加富裕使得生活方式、饮食习惯发生了改变并拥有了更好的卫生条件，这被视为过敏性疾病发病率急剧上升的原因。额外的因素，如体育锻炼、营养、污染物（包括室外和室内空气污染）、气候变化减少了生物多样性、基因-环境交互作用、表观遗传和微生物都影响着带有慢性炎症反应的免疫系统，这是核心的潜在普遍因素(图1)。

政策和策略

减轻这些疾病负担的挑战需要一个综合多方面和多学科的方法，涉及多个利益相关者，包括专家、科学家、政府、决策者、患

要点

- 减少风险因素尤其是环境污染物, 改善营养状况, 锻炼身体, 提高耐受性
- 增强能力建设, 改善卫生保健服务, 提高治疗的可及性和可负担性
- 在政府、政策制定者和社会公众的水平上提高过敏性疾病的优先级
- 制定并加强国家政策和方针, 以促进治疗和减少过敏性疾病负担
- 支持性的研究重点关注提高耐受性、早期干预和过敏性疾病的防治

者、公众、卫生保健专业人员以及卫生保健行业。

一些简单的干预措施，如体育锻炼、健康饮食和接触自然界和农村，是解决这个全球性健康问题的可用方式。一些早期干预措施包括环境控制措施、基于证据的营养干预措施（可能有益生菌、益生菌或维生素等），和提高免疫耐受的过敏原免疫治疗是预防过敏的关键(图2)。同时，我们从新的研究中发现了过敏性疾病和哮喘的复杂性，这突出了对多层次和个性化治疗方法的需求，如使用新型的生物制剂和生物类似药。

此外，全球的流行病学研究，提高能力建设，增加全球对过敏性疾病的研究，尤其是对预防策略

和早期干预的研究，学术机构和交叉学科之间的协同合作，和全面、明确的全国性实施计划是必要的。国家性的实施计划应以减少风险因素（尤其是室外和室内的环境污染），发展增加耐受和改善营养及健康的策略为目标。这些实施计划应该基于科学证据和广泛的临床经验。世界过敏反应组织(WAO)已经通过WAO白皮书的颁布在朝这个方向努力，WAO白皮书针对过敏反应问题提供了一个全面的观点，包括其国家成员协会对本国过敏反应/免疫学现状的报告，并为其行动提供建议。

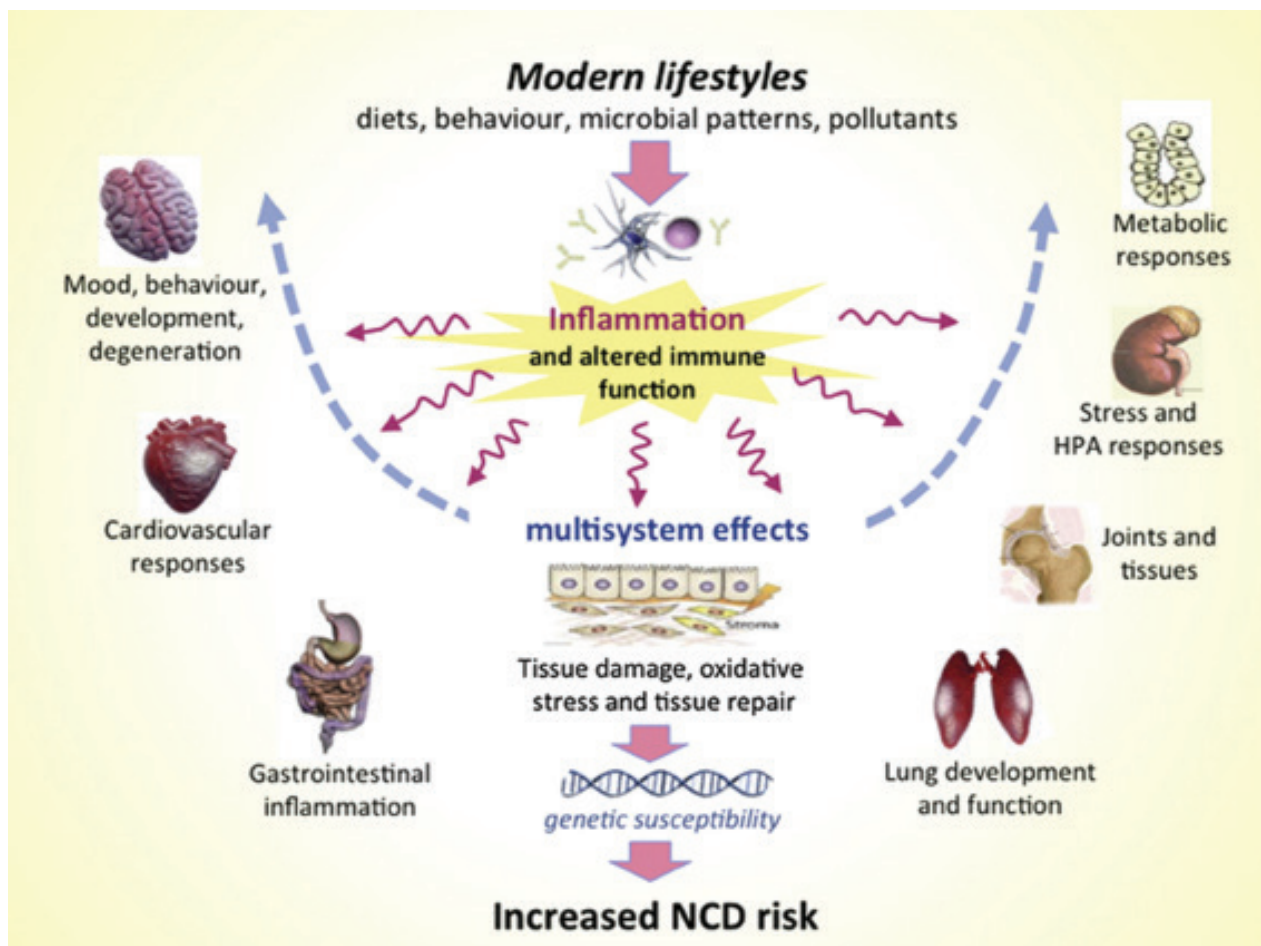


Figure 1 Common risk factors for allergic diseases and noncommunicable diseases. (Reprinted from *J Allergy Clin Immunol*, 131/1, Prescott SL. Early-life environmental determinants of allergic diseases and the wider pandemic of inflammatory noncommunicable diseases, 23-30, Copyright 2013, with permission from Elsevier.)

重要文献

1. Haahtela T, Holgate S, Pawankar R, Akdis CA, Benjaponpitak S, Carballo L et al; WAO Special Committee on Climate Change and Biodiversity. The biodiversity hypothesis and allergic disease: world allergy position statement. *World Allergy Organ J* 2013;6:3.
2. Prescott SL. Early-life environmental determinants of allergic diseases and the wider pandemic of inflammatory noncommunicable diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:23-30.
3. Holgate ST. Stratified approaches to the treatment of asthma. *Br J Clin Pharmacol* 2013;76:277-291.
4. Papadopoulos NG, Agache I, Bavbek S, Bilo BM, Braido F, Cardona V et al. Research needs in allergy: an EAACI position paper, in collaboration with EFA. *Clin Transl Allergy* 2012;2:21.
5. Lötvall J, Pawankar R, Wallace DV, Akdis CA, Rosenwasser LJ, Weber RW et al American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI); American College of Allergy, Asthma & Immunology (ACAAI); European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI); World Allergy Organization (WAO). We call for iCAALL: International Collaboration in Asthma, Allergy and Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:904-905.
6. Akdis CA. Therapies for allergic inflammation: refining strategies to induce tolerance. *Nat Med* 2012;18:736-749.
7. Pawankar R, Canonica GW, Holgate S, Lockey R, Blaiss M. WAO White Book on Allergy, Update 2013. World Allergy Organization, Milwaukee, 2013.

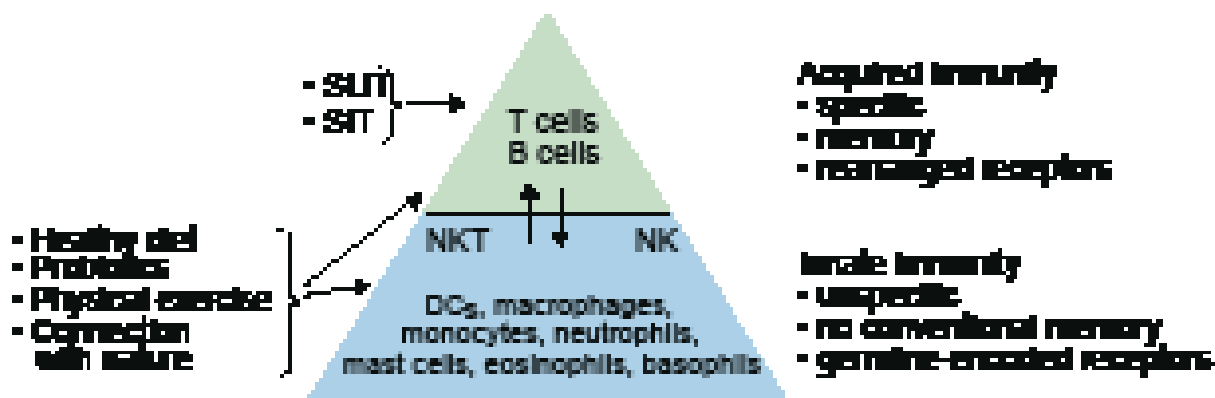


Figure 2 Induction of tolerance as a key strategy towards prevention. (From Haahtela T, Holgate S, Pawankar R, et al; WAO Special Committee on Climate Change and Biodiversity. The biodiversity hypothesis and allergic disease: world allergy position statement. *World Allergy Organ J.* 2013;6:3; Reprinted with permission under the Creative Common Attribution License or equivalent)

5

基层医疗保健在过敏性疾病管理中的作用

Dermot Ryan

University of Edinburgh
Edinburgh, UK

M. Osman Yusuf

The Allergy & Asthma Institute
Islamabad, Pakistan

全球人口已超过七十亿并在迅速增加，他们的需求依赖于刚刚超过870万的医师来满足，每10000人口的医师数在0.5-64内变化。保守估计过敏症（无论哪种形式）的全球发病率在20%左右：持续的研究表明发病率在不断升高，发病率停滞不前的证据几乎没有。可以满足这种需求的过敏反应专科医生的数量还不清楚，但在1:17,000（捷克共和国）和1:50万（巴基斯坦）之间波动，法国、土耳其和英国的这一数字在1:1万左右。在低收入和中等收入的国家缺乏训练有素的过敏反应专科医生，初级保健医生（PCP）/全科医生（GP）在诊断和管理过敏性疾病中的重要性大大提高（图1）。

认为自己患有过敏性疾病的患者第一选择通常是全科医生或家庭医生（图2）。

有助于诊断和治疗的症状可能是清晰明了的，但有时也可能是更加模糊而不易区分的。此外，许多综合征同时具有过敏（IgE介导）和非过敏的机制。阐明综合征的病理生理学有益于更适当的管理，因此对于过敏的管理，关键的第一步是确定主诉者（们）是否患有过敏或非过敏性疾病。

在初级护理中，许多患者表现为定义不清的症状，然而他们确信自己的症状是由过敏引起的；医生的任务是确定这些症状是否有

要点

- 患者就医的第一选择通常是初级保健机构或全科医生（GP）
- 全科医生应该明确出现的症状在本质上是过敏还是非过敏
- 初级保健机构具有管理过敏性疾病的潜力
- 严重的患者应该转诊给专科医生
- 有必要进一步研究如何提供最优护理

任何的医学依据或患者是否患有医学上无法解释的症状/躯体症。过敏性疾病的实际患病率明显低于患者认为他们自己可能患过敏的数据。关于食物过敏，大约30%的患者认为他们自己患有食物过敏，得到证实的仅有3%左右。

因此，关于管理过敏至关重要的第一步是确定主诉者是否患有过敏性疾病。全科医生所面临的挑战：各党派利用患者的担忧恐惧和焦虑，发布伪造的调查来确诊并用同样虚假的补救措施来纠正已被发现的问题，这使得全科医生更加困惑。

目前最大的挑战是为患者提供服务，以便他们的需求可以以最合适最迅速的方式得到满足。为了解决这一问题，需要对PCPs/GPs进行适当的训练以使其具备这些

技能，包括识别和控制简单的过敏问题，确定哪些患者可通过初级保健得到安全、有效的控制，同时要确定哪些患者需要专家的评估，如哪些需要激发试验、过敏原免疫治疗或全身过敏反应控制或食物过敏的管理。

为初级保健提供诊断和管理过敏和哮喘最优研究方案和优先级的需求已经被国际基层医疗呼吸小组(IPCRG)在全球特尔斐运动中详述并被欧洲过敏反应与临床免疫学协会(EAACI)通过创建一个PC兴趣小组而再次强调。

重要文献

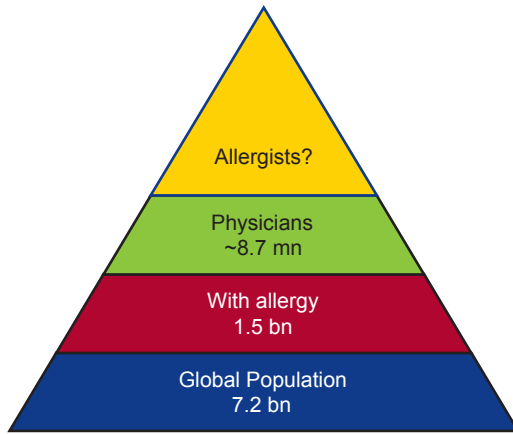


Figure 1 A schematic of the global population, the numbers of allergy sufferers and the medically qualified staff to meet these needs.

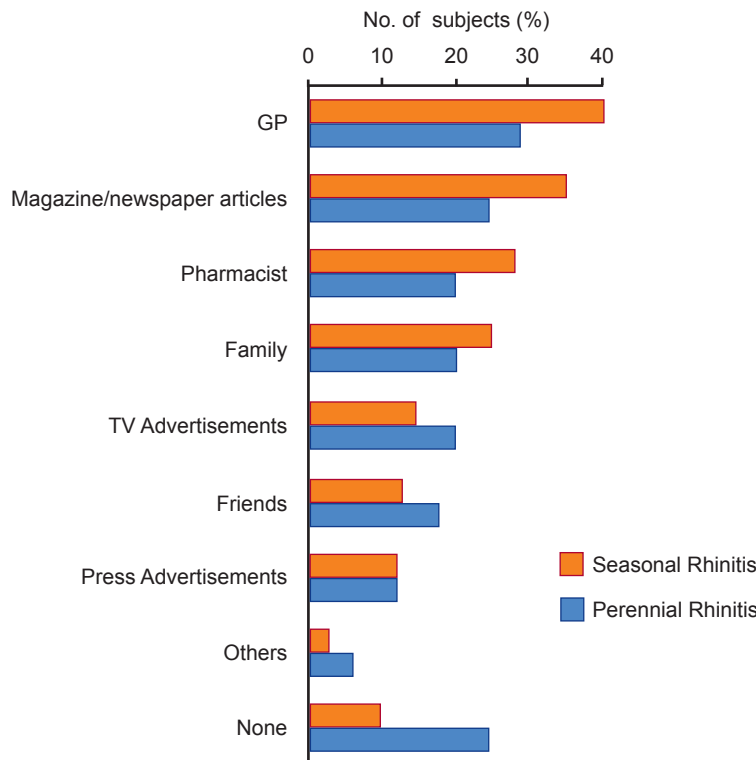


Figure 2 Sources of Information for patients for diagnosis and management of allergic rhinitis. (Reproduced with permission from Scadding G, Richards D, Price M. Patient and physician perspectives on the impact and management of perennial and seasonal allergic rhinitis. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 25:551-557, 2000.)

1. World Health Organization 2010, World Health Statistics 2010, ISBN 978 92 4 156398 7, World Health Organization, Geneva 27, Switzerland, viewed 16th September, 2010, <http://www.who.int/whosis/whostat/2010/en/index.html>.
2. A Report by the World Allergy Organization Specialty and Training Council *Allergy Clin Immunol Int. J*

World Allergy Org 2006;**18**:4-10.

3. Yusuf OM. Management of co-morbid allergic rhinitis and asthma in a low and middle income health-care setting. *Prim Care Respir J* 2012;**21**:228-230.

4. Pinnock H, Ostrem A, Rodriguez MR, Ryan D, Stallberg B, Thomas M et al. Prioritising the respiratory research needs of primary care: the International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) e-Delphi exercise. *Prim Care Respir J* 2012;**21**:19-27.

5. Agache I, Ryan D, Rodriguez MR, Yusuf O, Angier E, Jutel M. Allergy management in primary care across European countries -- actual status. *Allergy* 2013;**68**:836-843.

6

综合医疗保健在过敏性疾病管理中的作用

Berber Vlieg-Boerstra
University of Amsterdam
Amsterdam, The Netherlands

James Gardner
Royal Free Hospital
London, UK

Isabel Skypala
Royal Brompton & Harefield
NHS Foundation Trust,
London, UK

EAACI一贯支持综合医疗的参与，2010年，“EAACI综合医疗兴趣小组”成立。

营养师

在欧洲，营养学业内的过敏反应专科医生的发展在许多国家正处于起步阶段。显然存在对经过更实用和科学地训练的过敏反应专业营养师的巨大需求。

治疗食物过敏的基础是饮食回避。因此，营养师膳食管理始于诊断起始阶段，以确保一个适当的饮食回避。在一些国家，培训营养师对于过敏相关饮食史的关注，目的是将症状和食物引起的症状联系起来，并确定营养状况与不足（图1）。在其他一些国家，营养师仅涉及饮食回避的膳食管理。

饮食回避，由于大量的排除，可能对生活质量造成严重影响，并可能导致营养不足甚至影响生长发育（图2和3）。营养师的营养咨询是确保最佳的症状缓解，防止意外接触，防止不必要的回避，维持儿童正常的生长和发育，拥有健康和均衡饮食的一个重要的先决条件。在膳食管理计划中，也应该尽可能解决诸如标签的阅读、高风险食品、外出就餐、学餐、托儿所、生日聚会、度假、商业和假日旅行以及其他社会环境等问题，以便降低饮食回避的负担。

要点

- 营养学行业内的过敏反应专科医生的发展在许多国家正处于起步阶段，而在欧洲越来越认可过敏和哮喘护士在患者护理中的核心作用
- 治疗食物过敏的基础是适当的饮食回避，仅避免吃已经明确的过敏食品，同时保持营养均衡和避免不必要的限制
- 在过去的几十年中，过敏反应和哮喘的护士已经具备了过敏反应诊断技能，如皮肤点刺试验、肺功能检查和食物激发。最近，他们参与到了临床试验中
- 综合医疗保健人员在过敏反应中充当连接患者、医生和其他卫生保健专业人员之间的中心点，以确保患者完全理解他们的诊断和治疗，维持各方之间的沟通

护士

过敏反应护士的作用是极其重要的。在慢性病管理中护士是宝贵的资产，并且经过适当的培训和能力评估，护士可以提供高水准的护理。哮喘和其他慢性病的研究显示：在临床护理专家的支持下，患者可获得积极的治疗效果，并使患者的病情管理得到改善。在过去的几十年中，过敏反应和哮喘护士已经具备了过敏反应诊断技能，如皮肤点刺试验、肺功能检查和食物激发实验。近来护士的职业技能已经进一步提高，并正在实现规范化的护理和实践。护理专家在过敏反应中充

当连接患者、医生和其他卫生保健专业人员之间的中心点，以确保患者完全理解他们的诊断和治疗，维持各方之间的沟通。世界各地的许多护士都积极地参与到过敏性疾病治疗的实施中。他们也越来越多地参与到过敏反应和哮喘的研究之中。

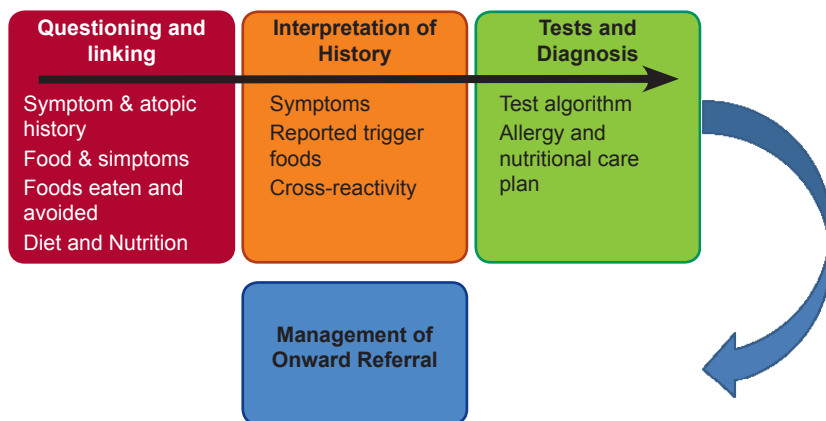


Figure 1 Allergy focused diet history tool for children and adults, currently under development by an Allied Health Task Force of the EAACI (red - wait and gather information; Amber - get ready to go by linking that information together to formulate a potential diagnosis; Green - the way ahead is clear to undertake further relevant tests).

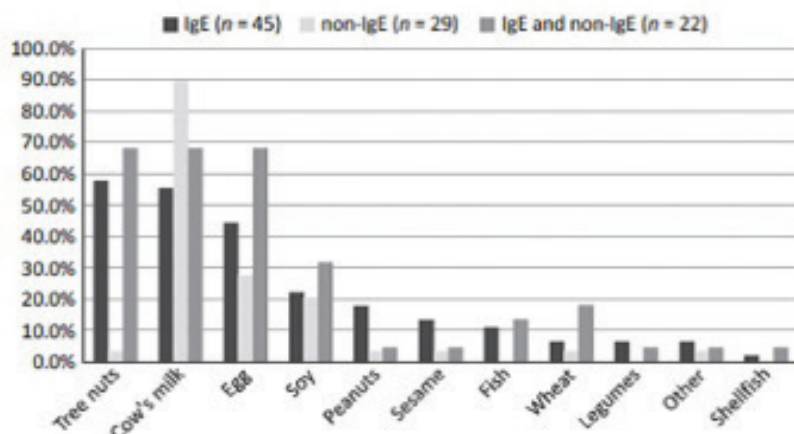


Figure 2 Summary of the most common food allergens excluded by the diet stratified by immunoglobulin (Ig)E, non-IgE and mixed IgE and non-IgE-mediated food allergies.

重要文献

1. Flokstra-de Blok BM, van der Velde JL, Vlieg-Boerstra BJ, Oude Elberink JN, DunnGalvin A, Hourihane JO et al. Health-related quality of life of food allergic patients measured with generic and disease-specific questionnaires. *Allergy* 2010;**65**:1031-1038.
2. Meyer R, De Koker C, Dziubak R, Venter C, Dominguez-Ortega G, Cutts R et al. Malnutrition in children with food allergies in the UK. *J Hum Nutr Diet* 2014;**27**:227-235.
3. Venter C, Laitinen K, Vlieg-Boerstra B. Nutritional aspects in diagnosis and management of food hypersensitivity-the dietitians role. *J Allergy (Cairo)* 2012;**2012**:269376.
4. Wooler, E. The role of the nurse in paediatric asthma management. *Paediatr Respir Rev* 2001;**2**:76-81.

SECTION H - Towards a comprehensive global strategy for the management of allergic diseases

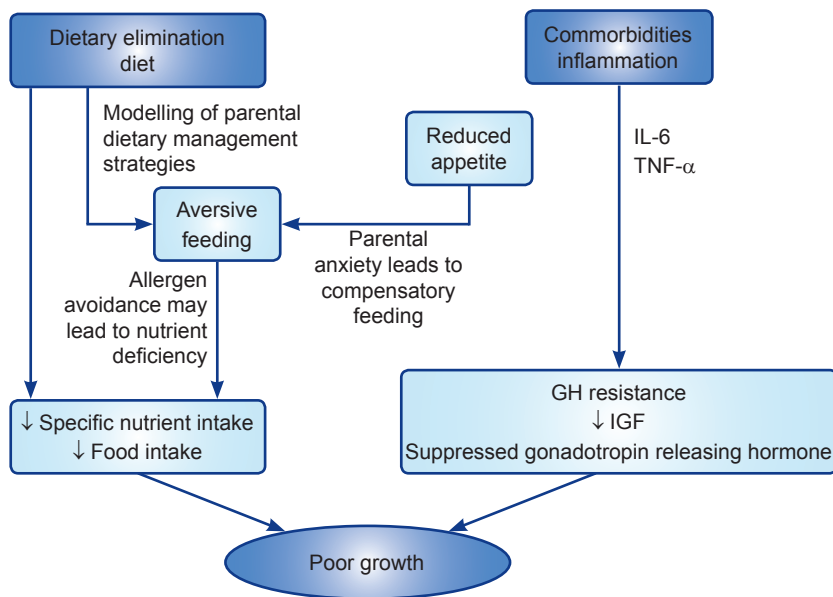


Figure 3 Proposed model for the development of malnutrition in the allergic child. IGF, insulin-like growth factor, IL, interleukin; TNF, tumor necrosis factor.

7

患者组织在过敏性疾病管理中的作用

EAACI Patient Organisation Committee

患者组织传统上为患者提供同伴支持、信息和教育以及护工来应对他们的疾病。患者组织旨在通过患者的参与和授权来促进疾病预防并改善受健康状况影响的人及家庭的生活质量。

患者组织在过敏反应中的历史性角色，就像在其他疾病一样，用于患者的经验分享，并且现在这仍然是一个至关重要的功能。今天，这种交流还通过伙伴关系向过敏反应卫生保健专业人员进行扩大，如过敏反应专科医生、二级和初级保健人员、支持性服务人员如营养师和各级决策者。通过这种伙伴关系，组织教育性会议来帮助患者了解自己的病情，并授权给他们，以便他们完全可以作为一个合作伙伴参与到他们想去积极参与的社会活动当中(图1和图2)。

全球化和信息技术对患者组织来说是一个巨大的机遇和挑战。越来越多的患者开始在线互动，尽管许多患者组织仍然通过纸质提供全面的明确的信息，但这正被通过网站、视频、应用程序和社交媒体进行补充。在这里，患者和护理人员可以获取信息并发布他们的近期的和远期的希望，同时分享他们的恐惧。为了抓住这个交流机会，患者组织革新了宣传方式(图3)，因此患者组织的政治影响随着他们争取行动和变革的努力而得到提升，患者代表纳

要点

- 患者组织传统上为患者提供同伴支持、信息和教育以及护工来应对他们的疾病
- 患者组织革新了宣传方式，因此患者组织的政治影响随着他们争取行动和变革的努力而不断提升，患者代表被纳入到了官方咨询健康、保健和政策研究的体系当中
- 患者的“专业经验”的概念已进一步发展，旨在利用他或她的独特的专业知识---疾病的第一手经验为研究和医疗提供帮助
- EAACI患者组织委员会为信息交流和确定指导方针提供了一个良好的有组织的和可持续的平台，使患者和医生之间可进行相互的有益的交流

入到了官方倡导健康、保健和政策研究的体系当中。

在国家性和国际性的研究的资助中，患者组织也发挥着越来越重要的作用。公众和患者参与的欧洲项目已经成为资金决策的关键需求。

EAACI已经成立了一个“患者组织委员会”，以确保过敏患者参与他们的活动。使患者参与临床实验的需要得到肯定。此外，它建立了一个良好的有组织的和可持续的平台，使患者和医生之间能进行有益的交流。

患者的“专业经验”的概念已经

进一步发展，旨在利用他或她的独特的专业知识---疾病的第一手经验，为科学研究和医疗服务提供帮助。患者组织完善了程序和方法，以确保他们的成员为参与到研究和临床试验等领域做好了充分的准备，同时确保患者可参与到任何需要他们的领域。过敏反应是一个重大的公共健康问题，我们都需要共同努力。

Allergy as a chronic disease:

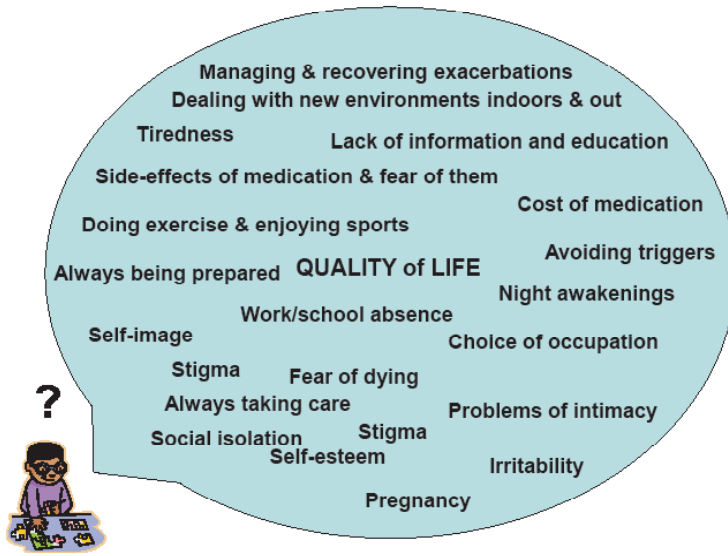


Figure 1 Explaining to patients the concept of allergy as a chronic disease.



Figure 2 Adrenaline auto-injector training.



Figure 3 Patient representatives advocate for better allergy care at the EU Parliament.

重要文献

1. de Wit MP, Berlo SE, Aanerud GJ, Aletaha D, Bijlsma JW, Croucher L et al. European League Against Rheumatism recommendations for the inclusion of patient representatives in scientific projects. *Ann Rheum Dis* 2011;**70**:722-726.
2. Nahuis R, Boon WP. The impact of patient advocacy: the case of innovative breast cancer drug reimbursement. *Sociol Health Illn* 2011;**33**:1-15.
3. Crevel RW, Baumert JL, Luccioli S, Baka A, Hattersley S, Hourihane JO et al. Translating reference doses into allergen management practice: Challenges for stakeholders. *Food Chem Toxicol* 2014;**67C**:277-287.
4. Papadopoulos NG, Agache I, Bavbek S, Bilo BM, Braidó F, Cardona V et al. Research needs in allergy. *Clin Transl Allergy* 2012;**2**:21.

EAACI PATIENT ORGANISATIONS COMMITTEE



aha! Center for Allergy Switzerland



Allergy India



Allergy New Zealand Inc



Anaphylaxis Australia Inc



Anaphylaxis Canada



Anaphylaxis Ireland



Anoksi NGO



Asociacion espanola de alérgicos a alimentos y latex



Association Francaise pour la Prévention des Allergie (AFPRAL)



Association québécoise des allergies alimentaires



Astma-Allergi Danmark



Deutscher Allergie und Asthmabund eV



European Federation of Allergy & Airway Diseases Patients Association



Food Allergy Italia



Food Allergy Research & Education



Fundacion Creciendo con Alergias Alimenarias



Prevention des Allergies A.S.B.L.



S.O.S Alergia



Swedish Asthma and Allergy Association



The Allergy Society of South Africa



The Anaphylaxis Campaign UK



The European Anaphylaxis Taskforce CV



The Hong Kong Allergy Association



Yahel Food Allergy Network Israel

8

药剂师在过敏性疾病管理中的作用

Maximin Liebl

Pharmaceutical Group
of the European Union
Bolzano, Italy

Viktor Hafner

Austrian Chamber
of Pharmacists
Vienna, Austria

Otto Spranger

Austrian Lung Union
Vienna, Austria

呼吸道过敏的症状是令人痛苦的，并对患者的生活质量产生负面影响。然而，许多有呼吸道过敏的患者没能认识到他们的状况，不去咨询医生。在欧洲的一项超过9000例样本的研究中，Bauchau等人发现：受试者过敏性鼻炎（临床上可以确定的）的患病率介于17%（意大利）和29%（比利时）之间，整体患病率为23%。然而，令人惊讶的是，45%的患过敏性鼻炎的受试者以前并接受医生的诊断。

许多患者倾向于使用未经证实的方法来缓解他们的症状，通常没有恰当的诊断。考虑到缓解过敏症状的非处方药的有效性，药剂师往往是第一个看到个体过敏性疾病风险的医疗专业人员。因此，他们在确定患者过敏的风险中处于一个很好的位置。

由于这个原因，社区药剂师可以作为初级医疗团队中的重要组成部分，并能在早期鉴别病情和指导患者正确诊断中发挥重要作用。许多药剂学基础研究表明：药剂师能够对以前尚未确诊的慢性病患者进行识别、提供忠告和参考意见，包括2型糖尿病、心脏疾病、慢性阻塞性肺病和未控制的哮喘。

最近，药剂师在呼吸道过敏早期识别中的作用已经在了一项实验研究中得到评估，该研究由欧洲过敏反应联合会及气道疾病患

要点

- 过敏性疾病频繁地出现在诊断中，许多患者倾向于使用未经证实的方法来缓解他们的症状
- 药剂师往往是第一个看到个体过敏性疾病风险的医疗专业人员
- 许多药剂学基础研究表明：药剂师能够对以前尚未确诊的慢性病患者进行识别、提供忠告及参考意见，包括2型糖尿病、心脏疾病、慢性阻塞性肺病和未控制哮喘
- 药剂师可以成功地对存在过敏性疾病风险的人们进行筛选，并且能促进高风险的患者咨询医生以便接受早期正确的诊断和治疗

者协会（EFA）、欧盟联合制药集团、奥地利药剂师协会和奥地利的“Lungenunion”共同实施。2013年4~6月间（奥地利的过敏高发季），维也纳的315个药店的药剂师被邀请评估客户的过敏风险，这些客户是具有呼吸道过敏症状或要购买治疗过敏症状的非处方药顾客，该评估使用经过验证的过敏筛选试验ASF问卷。共完成问卷2297份。其中76%存在中度的过敏风险（图1），尽管只有总数的35%曾对过敏原进行过检测。其中的1486名参与者从未进行过过敏原测试，68%为高危过敏人群（图2），57%的由于他们的症状而“明显感觉到身体不适”（图3）。药剂师建议49%的客户为他们的过敏风险去咨询医生。

筛查和病例检测是预防策略的一

部分，这些策略试图去识别和限制与慢性病相关的并发症。筛查过敏可以改善患者的生活质量，通过促进早期诊断和适当的治疗以及防止由于严重的过敏反应或严重哮喘发作而导致的急性加重或危及生命的事件。基于上述实验研究的结果，药剂师可以成功地对存在过敏性疾病风险的人们进行筛选。此外，他们还可以在促进高风险患者咨询医生以便接受早期正确的诊断和治疗，以及整体提高患者生活质量中发挥作用。

重要文献

1. Valovirta E, Ed. EFA Book on Respiratory Allergies 2011.
2. Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur Respir J* 2004; 24:758-764.
3. ARIA Guidelines for Pharmacists
4. Fathima M, Naik-Panvelkar P, Saini B, Armour CL. The role of community pharmacists in screening and subsequent management of chronic respiratory diseases: a systematic review. *Pharmacy Practice* 2013; 11:228-245.
5. Fisher PE, Grabbe Y, Nolting H-D. Development and validation of a screening questionnaire for allergy airway diseases (ASF Screening Questionnaire). *Allergologie* 2006; 10:S393-402.

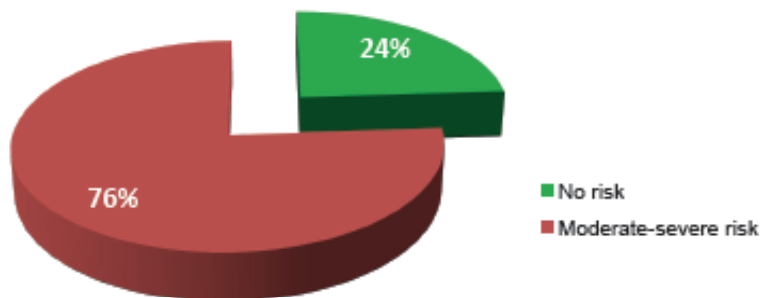


Figure 1 Participants at a moderate-high risk of allergy (n. 2297).

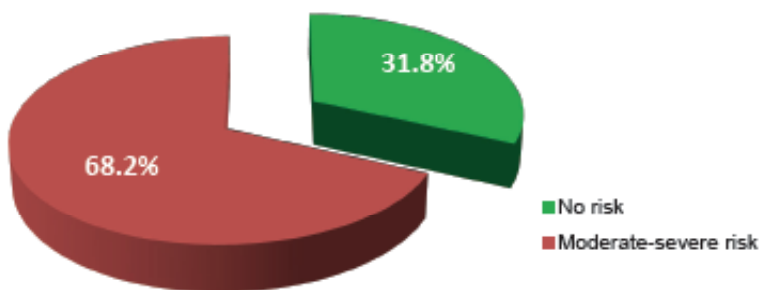


Figure 2 Risk of allergy in participants who never had allergy test (n.1486).

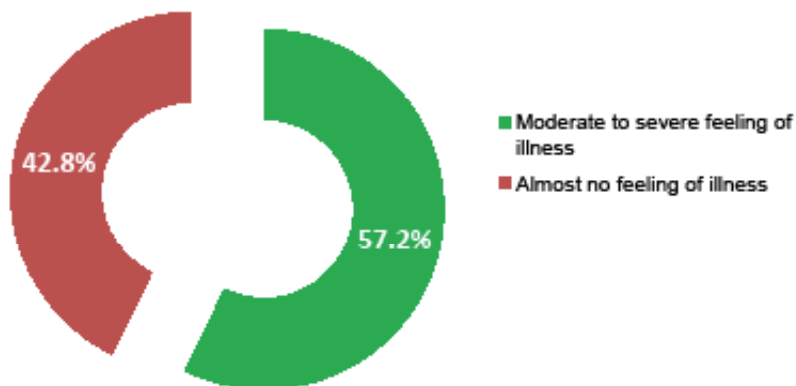


Figure 3 Feeling of illness in participants who never had an allergy test (n. 1486).

9

学校在过敏性疾病管理中的作用

Angel Mazon
Children's Hospital La Fe
Valencia, Spain

过敏反应是一种系统性疾病，可引发多种疾病，如哮喘、鼻-结膜炎、皮炎、荨麻疹、血管性水肿、消化道症状或全身过敏反应。在发达国家，小学生过敏性疾病的患病率约为25%，发展中国家的患病率也在上升（图1）。过敏的儿童在学校不仅要面临同其他非过敏同龄人一样的挑战，而且还要面临额外的由于避免症状诱发或治疗这些症状而导致的问题。

哮喘或特应性皮炎的发作，以及与他们或鼻炎有关的睡眠障碍导致了缺勤率的升高。药物（如抗组胺药）的镇静效果导致的夜晚睡眠恢复的缺乏会导致假出勤---孩子上学，但不能专注和理解学习目标，而导致学校表现更糟糕的状态。过敏的儿童可能会因过敏的迹象显得“与众不同”，需要避免引发过敏或症状，从而成为同龄人戏弄、欺侮和隔离的目标，并且老师有时也会因为害怕过敏的发生而从某些活动中排除过敏儿童。

对于患有严重过敏的儿童最令人担心的问题是“威胁生命的反应”，如对于那些严重食物过敏或重度哮喘的患儿。来自过敏反应登记簿的儿童食物过敏数据显示了发生在学校里的严重反应，包括死亡。同样，有一些死亡或威胁生命的哮喘症状在学校或在学校活动中发生的报道。

要点

- 过敏影响了大约25%的学生，幸运地是大部分仅有轻微的症状
- 即使不严重的情况也会影响学校表现和生活质量
- 严重、潜在的致命反应可能发生在学校，特别是食物过敏的孩子
- 所有学校人员识别和及时治疗严重反应的教育是必要的
- 更安全的学校环境将在适当的法律保护下通过网络协作来实现，包括医生、护士、学校人员和患者协会



Figure 1 One out of every four schoolchildren has an allergy. Which one is the allergic child in the photograph? A goal for the schools is to obtain a safe and friendly environment fully embracing the allergic child.

THIS CHILD HAS THE FOLLOWING ALLERGIES:

Name: _____

DOB: _____

Photo

Emergency contact details:

1) _____

2) _____

Child's Weight: _____ Kg

Mild-moderate allergic reaction:

- Swollen lips, face or eyes
- Itchy / tingling mouth
- Hives or itchy skin rash
- Abdominal pain or vomiting
- Sudden change in behaviour

ACTION:

- Stay with the child, call for help if necessary
- Give antihistamine:
- Contact parent/carer (if vomited, can repeat dose)

Watch for signs of ANAPHYLAXIS
(life-threatening allergic reaction):

AIRWAY: Persistent cough, hoarse voice, difficulty swallowing, swollen tongue

BREATHING: Difficult or noisy breathing, wheeze or persistent cough

CONSCIOUSNESS: Persistent dizziness / pale or floppy suddenly sleepy, collapse, unconscious

If ANY ONE of these signs are present:

1. Lie child flat. If breathing is difficult, allow to sit
2. Give EpiPen® or EpiPen® Junior
3. Dial 999 for an ambulance* and say ANAPHYLAXIS ("ANA-FIL-AX-IS")

If in doubt, give EpiPen®

After giving EpiPen:

1. Stay with child, contact parent/carer
2. Commence CPR if there are no signs of life
3. If no improvement after 5 minutes, give a further EpiPen® or alternative adrenaline autoinjector device, if available

*You can dial 999 from any phone, even if there is no credit left on a mobile. Medical observation in hospital is recommended after anaphylaxis.

How to give EpiPen®



1

Form fist around EpiPen® and PULL OFF BLUE SAFETY CAP



2

SWING AND PUSH ORANGE TIP against outer thigh (with or without clothing) until a click is heard



3

HOLD FIRMLY in place for 10 seconds



4

REMOVE EpiPen®. Massage injection site for 10 seconds

Keep your EpiPen device(s) at room temperature, do not refrigerate.
For more information and to register for a free reminder alert service, go to www.epipen.co.uk
Produced in conjunction with:



Additional instructions:
If wheezy, give 10 puffs salbutamol (blue inhaler) via spacer and dial 999

This is a medical document that can only be completed by the patient's treating health professional and cannot be altered without their permission.
This plan has been prepared by: _____
Hospital/Clinic: _____
Date: _____

Figure 2 Example of a written personal plan with identification of the child, description of potential symptoms, and steps on how to proceed if these appear. (Accessed at www.bsaci.org/about/download-paediatric-allergy-action-plans?EID=26293538&CID=4928446.)

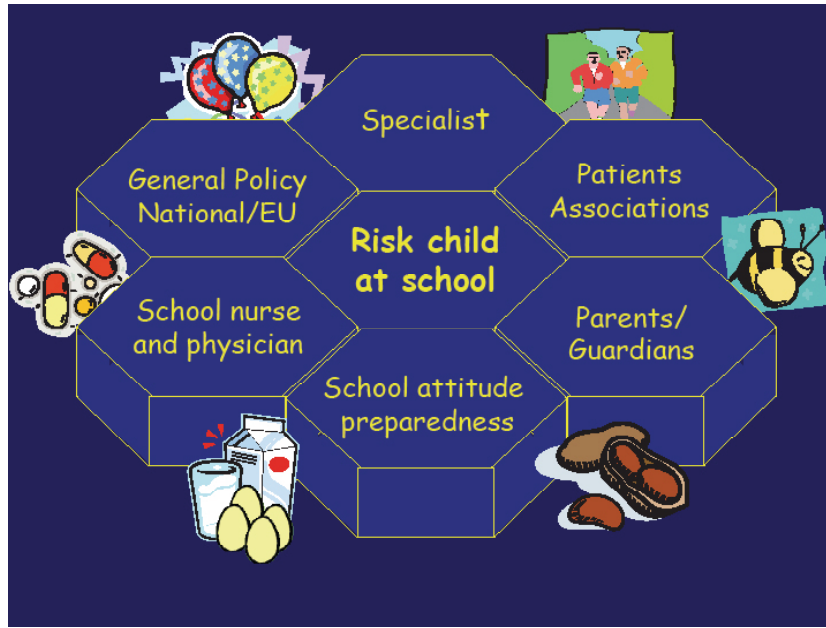


Figure 3 A safe school environment for allergic children requires the joint action of all stakeholders, with specific roles that include raising awareness, education, prevention, treatment and legislation.

由此，产生了一个在学校获得更安全的环境的建议。倡导每个患有严重过敏的孩子提供一份书面的个人计划---说明在过敏反应实践中采取怎么样的行动（图2）。一个重要的组成部分是对所有在校人员（教师、在食堂或操场的工作人员）的教育---关于预防、识别和及时治疗严重过敏反应。预防措施也必须在学校郊游、运动和休闲活动中实施。

为了实现这一目标，所有利害关系者之间的协作是必要的：医疗保健专业人员包括学校的医生和护士、学校工作人员、父母和家庭以及患者协会，他们都有同等重要的作用（图3）。有一个未满足的立法修改需求：明确过敏儿童的权利，明确当过敏发生时学校的工作人员的职责和保护作用，根据医学专家提供的指令。

1. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CKW, Strachan DP et al; and the ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006;**368**:733-743.
2. Bock SA, Munoz-Forlang A, Sampson HA. Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2006;**119**:1016-1018.
3. Murphy KR, Hopp RJ, Kittelson EB, Hansen G, Windle ML, Walburn JN. Life-threatening asthma and anaphylaxis in schools: a treatment model for school-based programs. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;**96**:398-405.
4. Muraro A, Clark A, Beyer K, Borrego LM, Borres M, Lødrup Carlsen K et al. The management of the allergic child at school: EAACI/GA2LEN Task Force on the allergic child at school. *Allergy* 2010;**65**:681-689.

重要文献

10

综合性过敏反应管理计划——秉承以患者为中心的态度

Georg Schäppi

*Christine Kühne-Center for Allergy Research and Education
Davos, Switzerland*

过敏反应患者组织

患者组织大多是非营利组织---在过敏反应领域从患者的角度表现卓越。他们在公众中寻求存在感，以达到为人们带来更多的对过敏性疾病的认识和预防知识，更好的医疗服务和更好的生活相关疾病管理质量的目的。患者组织是过敏患者和护理人员的接触点，也包括其他感兴趣的团体如媒体、公司、培训中心、政治、政府、协会。他们为广大民众提供的服务范围从个人建议、培训课程、自助小组到预防项目和活动。通过广泛的国内和国际网络以及在相关领域的权威专家和专业机构的密切合作，这些服务往往可以实现。

目标

患者组织希望过敏患者和他们的家属可以获得相关的、最新的、可靠的且在复杂性、深度和广度上符合自身实际的信息。患者必须具有他们所需要的技能、生活环境和支 持，以便尽可能无症状生活，拥有高的生活质量。社会上的利害相关者应当为所有人类的健康的生活条件和生活质量承担其相应的责任。

服务

为了实现这些目标，患者组织为患者、护理人员和其他组织提供非常成熟的服务：

- 高质量的文件、出版物和信息

要点

- 大多数患者组织致力于过敏患者自我授权和对自己负责的设想
- 过敏患者和他们的家属应该能及时地获得相关的、最新的可靠的知识---在复杂性、深度和形式方面符合他们需要的知识
- 患者必须具有他们所需要的技能、生活环境和支 持，以便尽可能无症状的生活，并拥有高的生活质量
- 个性化的干预措施是预防和治疗过敏反应成功的关键
- 结合了自我监控工具、个性化网站的大众媒体（在线和印刷）和个人咨询（一对一或一对几）的完美组合可以支持以患者为中心的干预措施来应对过敏反应这一流行病

- 专家建议
- 跨学科培训课程
- 当前主题：预防和信息宣传活动

患者组织改善过敏患者、家属和潜在患者的健康和 生活质量，并通过广泛的参与者来提升预防措施。他们提供高质量、大范围服务：一级预防的着重点是生活条件和生活方式（图1），二级预防是提高技能（图1 b）。在现代质量发展的条件下，他们为最好的专业实践而奋斗。

以患者为中心的态度

从全球来看，过敏性疾病患者的数量稳步增加。已知的过敏性疾病和过敏原的多样性也在增加。与此同时，越来越多的证据表明，个性化的干预措施是预防和治疗过敏反应成功的关键。同时，为患者组织的活动筹集资金变得越来越难。如今，这些事实使得过敏反应患者组织面临严重的挑战。结合了自我监控工具和个性化网站的大众媒体（在线和印刷）以及个人咨询（一对一或一对几）的完美组合可以支持以患者为中心的干预措施来应对过



Figure 1 a - Implementing a healthy lifestyle as part of primary prevention; b - Developing the necessary skills to cope with the allergic disease; c - Expert individual advising on a one-to-one basis.

敏反应这一流行病。

重要文献

1. Mohammad Y, Fink-Wagner AH, Nonikov D. Assets and needs of respiratory patient organizations: differences between developed and developing countries. *J Thorac Dis* 2013;5:914-918.
2. Worth A, Regent L, Levy M, Ledford C, East M, Sheikh A. Living with severe allergy: an Anaphylaxis Campaign national survey of young people. *Clin Transl Allergy* 2013;3:2.
3. Noerreslet M, Jemec GB, Traulsen JM. Involuntary autonomy: patients' perceptions of physicians, conventional medicines and risks in the management of atopic dermatitis. *Soc Sci Med* 2009;69:1409-1415.
4. Rich M, Taylor SA, Chalfen R. Illness as a social construct: understanding what asthma means to the patient to better treat the disease. *Jt Comm J Qual Improv* 2000;26:244-253.
5. Licskai C, Sands TW, Ferrone M. Development and pilot testing of a mobile health solution for asthma self-management: asthma action plan smartphone application pilot study. *Can Respir J* 2013;20:301-306.

11

开展社会动员 管理过敏性疾病

Tomás Chivato Pérez
 University CEU San Pablo
 Madrid, Spain

过敏性疾病是上世纪一个真正的非传染性的流行病。每年这些疾病的发病率不断升高，影响从婴儿到老年人的所有年龄段的数以百万计的人口。过敏性疾病是慢性疾病，在身体、情感和社交上影响着过敏患者的生活质量（表1）。有时也表现为急性病（哮喘或过敏反应），这可能导致死亡。

这些疾病花费了巨大的医疗费用通过不同的方式，直接的和间接的，有形的或无形的。为了预防、诊断和适当治疗过敏性疾病，在所有国家和国际卫生工作者包括医生、综合医疗保健、药剂师、政治和卫生局以及患者协会之间保持积极的合作是至关重要的。

相当一部分过敏患者诊断不足、治疗不够，或对治疗不满意。解决这些不足可以帮助我们改善过敏反应的护理，最终改善患者的生活质量。

人们对于主要的过敏性疾病知识仍普遍缺乏。毫无疑问，还有诸多方面可以改进（表2）。

在世界各地的托儿所、学院和大学，数十亿的儿童和青年正在接受教育。许多学生都患有过敏性疾病。在应对过敏反应的态度和疾病的预防（如食物过敏）、治疗（如运动引起的哮喘发作）行为方面，应该对教师和医护人员

要点

- 需要所有国家和国际卫生工作者包括医生、综合医疗保健、药剂师、政治和卫生局以及患者协会之间的积极合作，来解决过敏反应这一流行病
- 应该对教师和医护人员在应对过敏反应的态度和过敏反应预防和治疗行为方面进行培训，并积极积极地参与减少烟草烟雾的暴露
- 所有医护人员的本科和研究生培训应提高他们对过敏性疾病的认知
- 由学术界组织教育、意识和的动员活动将提高过敏性疾病的早期诊断和有效管理的标准

进行培训。在健康教育中，烟草制品的消费仍然是一个重要且尚未解决的问题。

所有卫生保健专业人员的培训应提高他们在过敏性疾病方面的知识。很少有医药或护理学校将过敏反应学作为本科生的研究课题。目前，已经越来越多的教师正在考虑在大学中将过敏反应学作为一个相关的研究课题。同样，确保各国在研究专业培训中对过敏反应这一独立学科的认可是非常重要的。为了能对过敏性疾病进行早期诊断和正确的长期检测，应该对GPs和儿科医生进行培训。

虽然传统大众媒体（电视、广播、新闻）和互联网越来越关注过敏性疾病，但确保足够的信息提供给所有的患者、家属和护理人员仍然是所有利害相关者的责任。

学术界正在倡导教育、疾病认知和动员活动。这些倡议活动的一个例子是由EAACI组织的对免疫疗法、食物过敏和过敏反应的认知的活动。

作为过敏性疾病的一个重要问题，提高对过敏反应的认知非常重要。例如，全球呼吸道疾病联盟（GARD）组织活动就非常重要，因为他们通过世界卫生组织

表1

由于过敏而限制患者日常生活的比例 (n=6236)

	没有时间	少许时间	偶尔	大多数时间	所有时间	不知道/没法回答
患者患有 ^b						
集中力差	53%	21%	17%	6%	2%	0%
疲倦	36%	22%	23%	12%	6%	0%
整晚无法入眠	47%	20%	20%	9%	4%	0%
	一点也不 受限制	一点 受限制	有点 受限制	很多 受限制	非常多 受限制	没有 相关的
限制 ^c						
沉重负荷	51%	19%	13%	6%	3%	8%
运动	29%	24%	18%	9%	4%	15%
园艺	32%	15%	13%	9%	7%	24%
家务	54%	20%	11%	5%	2%	8%
上楼梯	42%	21%	14%	8%	4%	11%
在户外或乡下的时间	36%	21%	17%	12%	9%	5%
走访朋友或亲戚		62%	19%	11%	4%	2% 2%
和孩子玩	56%	15%	7%	3%	1%	18%
	完全不同意	不同意	同意	完全同意	不相关	不知道/没法回答
同意以下 ^d						
生病	38%	39%	17%	3%	3%	0%
因外部环境导致沮丧或愤怒	29%	28%	31%	9%	3%	0%
偶尔对症状（流鼻涕、眼泪）感到尴尬	31%	30%	27%	8%	4%	0%
因疾病而自我感觉无吸引力	29%	28%	30%	9%	4%	0%
疾病发作时感到烦恼	36%	40%	13%	3%	8%	0%
环境对性生活产生负面影响	41%	36%	11%	2%	10%	0%
环境影响运动	23%	31%	29%	7%	10%	0%
环境使其很难处于自然状态	36%	38%	18%	3%	5%	0%
不介意在外人面前服药	7%	12%	39%	25%	17%	0%

^a患者完成第二份自报问卷。 ^b问题：回想你上次的过敏症状，多久你会出现以下症状？ ^c问题：请列出因上次过敏症状让你感觉限制了活动的列表。 ^d问题：请对下面的问题注明你是否同意？ Reproduced with permission from Chivato T, Valovirta E, Dahl R, et al. Allergy, living and learning: diagnosis and treatment of allergic respiratory diseases in Europe. J Investig Allergol Clin Immunol. 2012;22:168-79.

表 2

改善过敏性疾病管理的关键步骤

- 加强本科生和研究生（包括相关专业，如初级护理、儿科、呼吸科、耳鼻喉科、皮肤科）对过敏反应和临床免疫学的培训
- 通过科学领域的主导者组织教育、意识和动员活动
- 加入强有力的国际组织，如iCAAL和GARD. 各国家的卫生部参与到WHO的主观部门内

和国家卫生部的不同主管部门提高了对疾病的认知。

只有通过共同的努力，才能使过敏及过敏性疾病更好地被了解，这将使过敏患者将得到他们所需要的最好的照顾。

重要文献

1. <http://www.eaaci.org/eaacimedia/campaigns.html>
2. <http://www.who.int/respiratory/gard>
3. Chivato T, Valovirta E, Dahl R, de Monchy J, Bloch Thomsen A, Palkonen S et al. Allergy, living and learning: diagnosis and treatment of allergic respiratory diseases in Europe. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012;22:168-179.
4. Potter P, Warner J, Pawankar R, Kaliner M, Del Giacco S, Rosenwasser L; on behalf of the WAO

Specialty and Training Council. Recommendations for Competency in Allergy Training for Undergraduates Qualifying as Medical Practitioners: A Position Paper of the World Allergy Organization. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010; 20:179-184.

5. Papadopoulos NG, Agache I, Bacbek S, Bilo BM, Braido F, Cardona V et al. Research needs in allergy: an EAACI position paper, in collaboration with EFA. *Clin Transl Allergy* 2012;2:21.

12

过敏反应预防和控制的最佳选择

Tari Haahtela
Helsinki University Hospital
Helsinki, Finland

预防过敏反应的控制策略和建议通常受到相对匮乏的科学证据的限制。新的数据表明：大多数儿童并没有从长期避免饮食或采取额外的预防措施来避免环境过敏原中受益。在临床实践中，避免吸入性过敏原（如花粉、动物皮屑或螨虫）不是不可能，但是非常困难。例如，在家里可以减少螨虫这一过敏原，但不能根除，而且控制螨虫过敏的规避方法一直令人失望。

对于儿童，最好的健康服务是给每一个孩子类似的建议，均衡的饮食、体育锻炼和密切接触自然环境，不论他/她是否过敏。这并不意味着环境在很多方面不应该改善。应该实施反吸烟运动和立法戒烟，因为儿童暴露于烟草烟雾环境中仍是一大问题。应该对室内环境空气污染进行相应的处理。同样，在过敏反应专科医生的治疗中，应该一直避免潜在的导致症状严重的药物。

然而，越来越明显的是现代城市化的人口已经丧失了平衡免疫耐受的因素。人口增长、城市化加剧、自然（绿色）区的破坏、森林的砍伐以及营养和家庭用水的变化导致了生物多样性减少。这可能减少了环境和人类微生物群之间的交互作用，随之而来的是免疫功能障碍、耐受性降低和临床疾病的产生（图1）。面临的挑战---重新获得平衡，加强免疫耐

要点

- 对于儿童，最好的健康服务是给每一个孩子类似的建议，均衡的饮食、体育锻炼和密切接触自然环境，不论他/她是否过敏
- 应该实施反吸烟活动和戒烟立法，因为暴露于烟草烟雾环境仍是一大难题。应该对室内环境空气污染进行相应的处理
- 现代城市化的人口已经丧失了平衡免疫耐受的因素。面临挑战---重新获得平衡，加强免疫耐受。应该鼓励人们采取明智的行为，舍弃不必要的饮食，并摄入那些可以促进健康和免疫平衡的食物
- 过敏反应应该在社会层面加以解决：需要提供给所有的卫生保健提供者、护理人员、幼儿园和学校的全体人员以简单的如何照料患有轻微过敏症状的患者的说明

受。模式的转变正在发生，且影响了疾病的预防和患者实践的指导和教育。人的吃、喝、接触或呼吸调节着他们的皮肤、肠道和呼吸道微生物群，并且使免疫系统保持警觉。耐受是一个主动的过程，并通过环境来提高和检测它的上限。

过敏患者的数量如此之高以至于并不是所有的人都可以得到专业的医疗护理。为大量的患有轻度症状（几乎不被诊断为一种疾病）的患者提供专业治疗既不

符合社会的利益，也不符合患者的利益。在过敏反应的预防和治疗实践中，过度治疗非常普遍。需要提供给在基础医疗、卫生保健中心、健康婴儿诊所和学校中的全科医生和护士简单的如何照料患有轻微过敏症状的患者的说明。应该鼓励人们采取明智的行为，舍弃不必要的饮食，并摄入那些可以促进健康和免疫平衡的食物。

芬兰的建议，连同国家过敏反应2008-2018的规划，已经作为一个

Biodiversity hypothesis

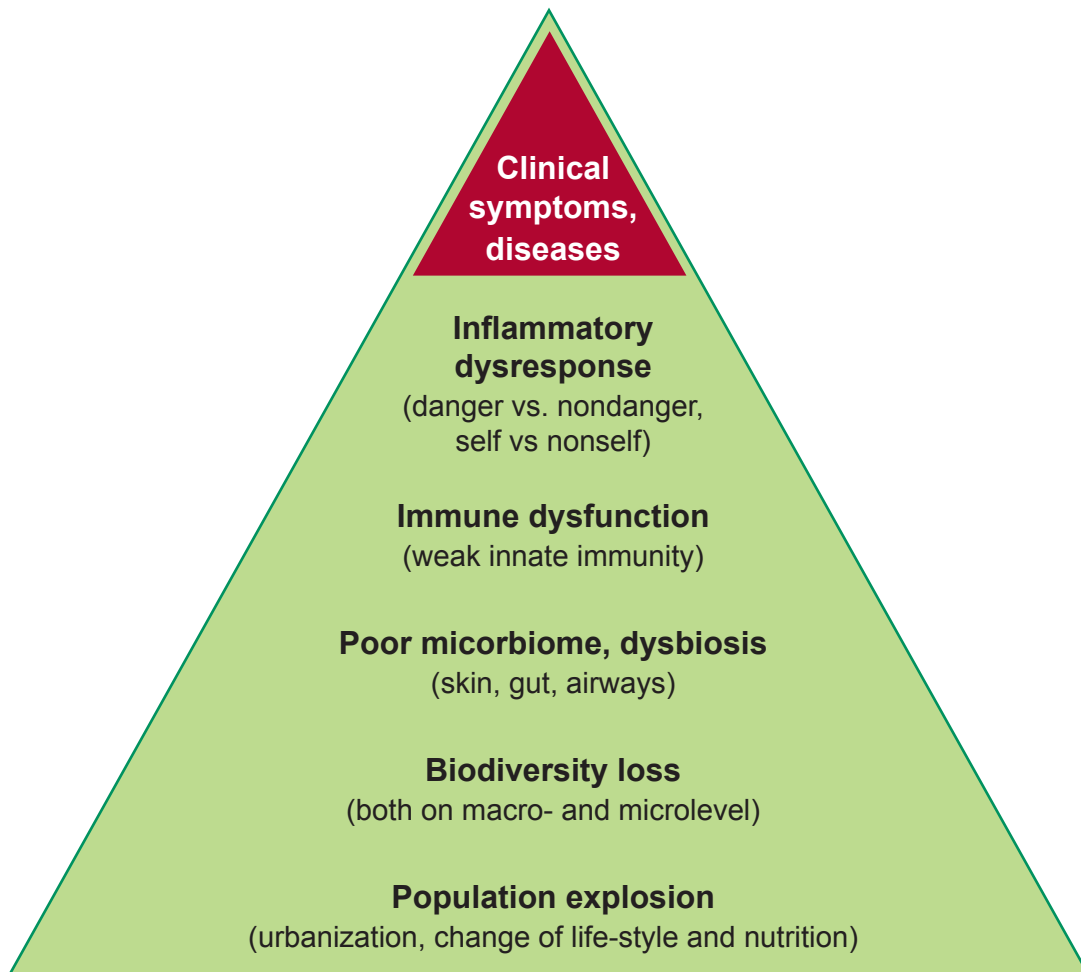


Figure 1 Population explosion has caused major changes in the interaction of humans with environment. Biodiversity loss both at macro- and micro-level is a major threat to humankind.

例子列在表1中。这些讯息已经得到了医疗保健专业人士和过敏患者的一致好评。新模式的第一次实践是鼓舞人心的。

KEY REFERENCES

1. Johansson SGO, Haahtela T (Eds.). Prevention of allergy and allergic asthma. World Allergy Organization Project Report and Guidelines. *Clinical Immunology and Allergy* 2004; 84:1-211.
2. Lødrup Carlsen KC, Roll S, Carlsen KH, Mowinckel P, Wijga AH, Brunekreef B et al; GALEN WP 1.5 'Birth Cohorts' working group. Does pet ownership in infancy lead to asthma or allergy at school age? Pooled analysis of individual participant data from 11 European birth cohorts. *PLoS One* 2012;7:e43214.
3. Wahn U. Considering 25 years of research on allergy prevention--have we let ourselves down? *Pediatr Allergy Immunol* 2013; 24:308-10.
4. Pelkonen AS, Kuitunen M, Dunder T, Reijonen T, Valovirta E, Mäkelä MJ; Finnish Allergy Programme. Allergy in children: practical recommendations of the Finnish Allergy Programme 2008-2018 for prevention, diagnosis, and treatment. *Pediatr Allergy Immunol* 2012; 23:103-116.
5. Haahtela T, Holgate ST, Pawankar R, Akdis CA, Benjaponpitak S, Cara-

表1

实用的改善建议

一级预防

- 提倡母乳喂养，固体食物从4-6月后开始
- 不要有意去避免不必要的环境因素（如，食物、宠物）
- 通过提高与自然环境的联系，从而加强免疫
- 通过定期的体育运动来增强免疫力
- 通过健康的饮食来增强免疫力（如传统的地中海或波罗的海类型）
- 对真正需要的患者才使用抗生素，大多数的微生物建立健康的免疫功能
- 发酵食品的益生菌或其他方法可能加强免疫功能
- 不要抽烟（如，抽烟的家长增加了孩子患哮喘的风险）

二、三级预防

- 有规律的体育活动具有抗炎能力
- 健康的饮食具有抗炎能力（如传统的地中海或波罗的海的饮食改善了哮喘的控制）
- 发酵食品的益生菌或其他方法可能具有抗炎能力
- 过敏原特异性免疫治疗
 - 过敏原是（食物）
 - 舌下片剂或滴剂（花粉、螨虫）
 - 皮下注射（如昆虫叮咬）
- 通过抗炎药物控制早期的呼吸道/皮肤炎症
- 找到长期控制的治疗方式
- 不要抽烟（如，对吸烟者来说，哮喘和过敏药物并不能完全起效）

ballo L et al. WAO Special Committee on Climate Change and Biodiversity. The biodiversity hypothesis and allergic disease: world allergy organization position statement. *World Allergy Organ J* 2013;6:3.

6. Haahtela T, von Hertzen L, Mäkelä M, Hannuksela M; Allergy Programme Working Group. Finnish Allergy Programme 2008-2018--time to act and change the course. *Allergy* 2008;63:634-645.

13

应对过敏反应预防和控制执行不力

Victòria Cardona
 Vall d'Hebron University Hospital
 Barcelona, Spain

过敏性疾病是现代社会的流行病，因此，抑制其患病率的增加是十分迫切的需求。和其他非传染性慢性病一样，在预防和控制方面的策略正在制定，其重点是推广健康的生活方式和早期的诊断与治疗。然而，这些策略的执行仍然是一个挑战。

预防和控制方案的执行障碍对于许多疾病来说似乎是相似的（图1）。因此，为改善传播和之后的应用，这些策略应符合以下特征：

- 识别风险因素和可能的干预措施
- 确定目标人群
- 简单明了的目标
- 现实的目标
- 设计积极的信息沟通
- 衡量指标的变化
- 所有利害相关者的参与（患者，社会，医疗体系，医疗专业人士）
- 可控的成本
- 加强成果交流
- 使用认可度高的沟通渠道（电视，互联网，智能手机，社交媒体）

这些策略的案例：有两个项目方案已被制定、实施并取得了显

要点

- 任何疾病的预防或控制计划的执行都一直是一个巨大的挑战
- 制定简单明了的目标是成功的关键
- 所有利害相关者的参与是一个很好的策略
- 使用创新和成功的沟通工具来使信息到达目标人群将有助于目标的实现

著成效。在过敏反应领域，芬兰2008-2018过敏反应项目，在Tari Haatela博士的领导下，正在通过相对简单的方式实现过敏负担的降低。这一10年的实施计划的目的是在个体和社会两个层面减少过敏的负担（图2）。这是通过增加免疫耐受和心理承受力以及改变维持健康的态度而不是通过治疗常见的和轻微的过敏症状来实现的。需要特别关注严重的过敏，例如，哮喘发作可以在自我管理指导下改善疾病控制，来主动预防。

第二个案例是心血管疾病领域方面的。研究已经证明：终生性习惯行为很难改变，因此健康行为的获得应该尽可能在生命早期开始。在著名的心脏病专家和研究员---Valentin Fuster博士的领导下，一系列的措施正在实施。有一个可以针对目标人群的创新工具的实例，是使用了一个基于学校的方案，这一方案旨在通过

由“芝麻街”材料和教育背景所支持的多层次干预措施来促进健康。

重要文献

1. Global Alliance against chronic respiratory diseases. <http://www.who.int/gard/publications/en/>
2. Haahtela T, von Hertzen L, Mäkelä M, Hannuksela M; Allergy Programme Working Group. Finnish Allergy Programme 2008-2018--time to act and change the course. *Allergy* 2008;**63**:634-645.
3. Haahtela T, Valovirta E, Kauppi P, Tommila E, Saarinen K, von Hertzen L, Mäkelä MJ; Finnish Allergy Programme Group. The Finnish Allergy Programme 2008-2018 - scientific rationale and practical implementation. *Asia Pac Allergy* 2012;**2**:275-279.
4. Peñalvo JL, Céspedes J, Fuster V. Sesame street: changing car-

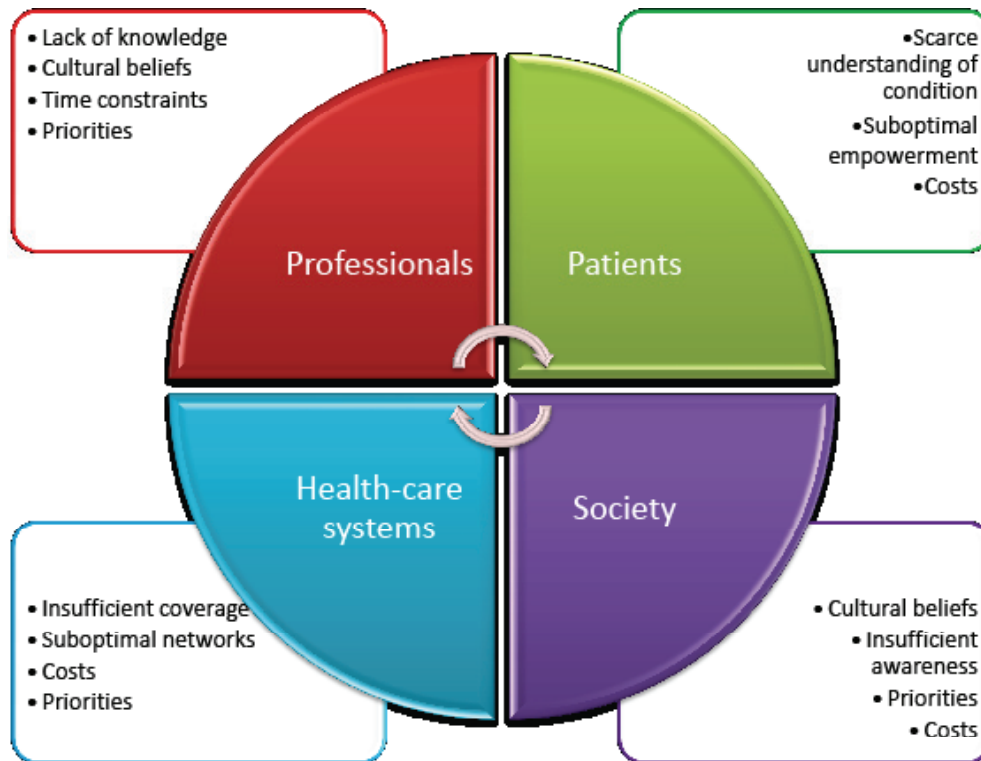


Figure 1 Potential barriers for the implementation of disease prevention and control programmes.

- ▶ **Endorse health, not allergy**
- ▶ **Strengthen tolerance**
- ▶ **Adopt a new attitude to allergy.**
Avoid allergens only, if mandatory
- ▶ **Recognize and treat severe allergies early.**
Prevent attacks/exacerbations
- ▶ **Improve air quality. Stop smoking**

Allergy Health!

cardiovascular risks for a lifetime.

Semin Thorac Cardiovasc Surg 2012;

24:238-240.

Figure 2 The key messages of the Finnish Allergy Programme 2008-2018. (Reproduced with permission from Haahtela T, Valovirta E, Kauppi P, et al; Finnish Allergy Programme Group. *The Finnish Allergy Programme 2008-2018 - scientific rationale and practical implementation. Asia Pac Allergy.* 2012;2:275-279.)

14

为过敏反应的预防和控制提供资源

Kai-Håkon Carlsen

Karin C. Lødrup Carlsen

University of Oslo and Oslo University Hospital
Oslo, Norway

近几十年来全世界范围内过敏反应和过敏性疾病的增加可能是我们为改善生活条件、高等教育水平和现代化生活方式而付出的代价。人类从污浊的环境中脱离可以阐明人类是如何抵御环境的转变---从对有害微生物保护转变为对无害蛋白质的不耐受。我们的免疫系统必须学会适应新的环境，包括与不同微生物接触的减少和与有害物质和其他对环境有害的产品接触的增加、久坐不动的生活方式、以及饮食习惯的改变，或者我们必须采取措施来改变我们的现代生活方式。在哮喘和特应性湿疹中发现的上皮屏障功能降低会增加不良环境因素渗透到不平衡的免疫系统的可能性。

初级预防的目标是预防致敏反应和过敏性疾病，二级预防为了进一步的防止过敏性疾病的发展。三级预防以过敏性疾病患者获得最佳的疾病控制和减少疾病恶化的风险为目标。

最几十年已经表明：过敏性疾病的发生开始于生命的早期、甚至在受孕期或妊娠期，并持续一生，例如，烟草烟雾暴露与疾病之间的直接相关性，接触烟草产品会导致基因的表达---甲基化和组蛋白修饰。营养因素在疾病发展中的作用还不清楚，如维生素D和对羟基喹啉-硝基甲苯。

流行病学证据表明：在婴儿期延

要点

- 对于过敏性疾病的一、二和三级预防已经倡导了一些举措
- 针对预防过敏的研究，更多的资金投入是必要的
- 政治决策者对于各级过敏预防的支持是必要的
- 系统的健康社区计划将在各个层面针对过敏性疾病的二级和三级预防，从而改善医疗服务

迟食物的摄入会促进过敏的发生，而不是产生耐受。因此，在婴儿早期摄入蛋白质食物可以提供天然的初级预防的方法，这一方针的文献证明是必要的。建议在妊娠期或婴儿期利用微生物产品进行一级或二级过敏预防，但其效果并未得到证实。

通过诱导免疫耐受而实施的三级预防是有据可查的---采用过敏原免疫疗法治疗花粉和昆虫毒液过敏。口服食物过敏原诱导免疫耐受似乎是有前途的。

避免孕妇在怀孕期间吸烟可以降低哮喘的发病率，它通过几种机制，包括DNA甲基化表观遗传效应。具体包括减少青少年和育龄期妇女的吸烟，包括使用无烟烟草（鼻烟和电子烟）。

重要文献

1. von Hertzen LC, Laatikainen T, Makela MJ, Jousilahti P, Kosunen TU, Petays T et al. Infectious Burden as a Determinant of Atopy - A Comparison between Adults in Finnish and Russian Karelia. *Int Arch Allergy Immunol* 2006;**140**:89-95.
2. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989;**299**:1259-1260.
3. Breton CV, Byun HM, Wenten M, Pan F, Yang A, Gilliland FD. Prenatal tobacco smoke exposure affects global and gene-specific DNA methylation. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;**180**:462-467.
4. Flohr C, Mann J. New approaches to the prevention of childhood atopic dermatitis. *Allergy* 2014;**69**:56-61.

表1

通过如下研究可以增加初级和二级的预防知识

1. 过敏发展的机制
2. 过敏恢复之后的诱导耐受和免疫调节
3. 皮肤和呼吸道屏障缺陷
4. 人类不同器官系统的微生物群
5. 早期介入的食物过敏原
6. 过敏性湿疹与吸入性过敏之间的联系

表2

过敏的预防策略

- 避免或减少早期暴露于污染物中（包括烟制品和颗粒状空气污染物）
- 加强对过敏发展与进程的研究
- 通过早期暴露于自然过敏原、免疫治疗和多样性的微生物群中来诱导耐受
- 早期进行正确的诊断与治疗，使疾病得到控制，从而获得健康的生活

表3

预防和控制过敏所需的资源

- 创建系统的卫生社区，来全面改善二、三级预防过敏性疾病的卫生保健系统
- 决策者对所有预防等级的支持：降低环境暴露，资助研究，保护自然环境和鼓励个人改善生活方式，避免抽烟

15

加强过敏反应与临床免疫学专业建设

Jan G. R. de Monchy
University of Groningen
Groningen, The Netherlands

Jaques Gayraud
Polyclinique de l'Ormeau
Tarbes, France

在13个国家（*在荷兰将专科医生培训为内科方面的子专家）过敏反应学或过敏反应与临床免疫学被公认为一个完整的学科。8个其他欧洲国家将其当作一个附属专业。一些国家也承认儿童过敏反应学是一个完整的学科或子学科（图1）。

过敏性疾病的范围正在扩大且疾病诱因的数量在增加。通常情况下，过敏原在不同的器官同时或相继引发症状。最近，一些新进展正在挑战这个学科中医务人员的作用。首先，关于免疫过程的知识在稳步增长，这在过敏性疾病研究中发挥了重要作用。不再将过敏性疾病视为仅由IgE介导疾病，而是细胞和内外免疫系统的体液中的细胞因子之间复杂的和可变的交互作用的结果。对疾病认识的提高使诊断和治疗方法产生了变化（例如，新形式的免疫治疗，组分分解诊断），预计这一趋势将会持续。其次，在过敏性疾病的管理中，环境暴露的作用（过敏原和刺激物）和初级、二级预防的影响（避免过敏原的益处和风险、婴儿喂养、益生菌/益生元的应用、烟草烟雾的危险、表观遗传学的作用）也越来越受到重视。第三，许多流行病学调查表明：在欧洲和其他发达或发展中国家，过敏患者的数量已经在急剧增加，三分之一的人存在过敏。此外，在欧洲很大比例的呼吸道过敏患者是未经诊

要点

- 14个欧洲国家将过敏反应专业当作一个完整的学科，另外的8个国家将其作为附属专科，还有一些国家不认可这一学科
- 鉴于过敏性疾病的发病率在流行病中的比例正在升高，是时候该提高其护理标准，并采用现代的治疗方案
- 提倡将过敏反应作为一个完整的学科专业，统一进行培训并建立一个统一的框架来管理过敏性疾病
- 建议成立综合性的跨学科过敏反应中心来协调患者的最佳护理和卫生保健专业人员的培训

断、治疗或对治疗不满意的。

鉴于上述所有的挑战，应提高过敏反应与临床免疫学的护理标准，并采用现代的治疗方案。EAACI与欧洲联盟医疗协会（UEMS）过敏反应组&董事会共同倡导一个正式得到承认并结构化的完整的过敏反应学专业。

为了成立过敏反应这一学科，EAACI-UEMS几年前就开始审核过敏反应学。

在欧洲，进一步的目标是培养过敏反应专科医生。为了实现这一目标，UEMS过敏反应组&董事会创建了国际培训中心。此外，已经设定了培训标准—过敏反应学基础课程和课程表。

不仅是过敏反应专科医生，普通

医生和其他医疗人员也能够护理过敏的患者。为了实现任务和职责不同的护理人员的合理分配，最近在期刊《Allergy》发表了“过敏反应学蓝图”。在这个出版物中建议通过综合性的过敏反应中心（图2）来协调患者护理、过敏反应与临床免疫学研究和培训活动。过敏反应中心旨在提高各个方面的效率和服务质量。

重要文献

1. Antó JM, Pinart M, Akdis M, Auf-ray C, Bachert C, Basagaña X et al. Understanding the complexity of IgE related phenotypes from childhood to young adulthood: a Mechanism of the Development of Allergy (MeDALL) seminar. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:943-954.
2. Law M, Morris JK, Wald N, Luczyn-

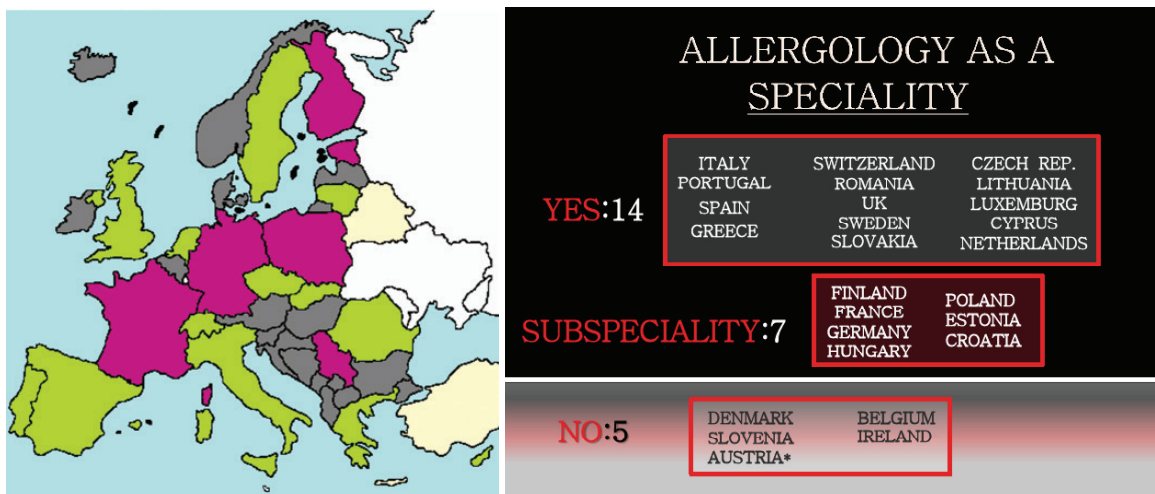


Figure 1 Left: Map of Europe showing countries with a full speciality (green) and a sub-speciality (red) of Allergology. Right: Table detailing individual countries.

THE ALLERGY CENTRE:

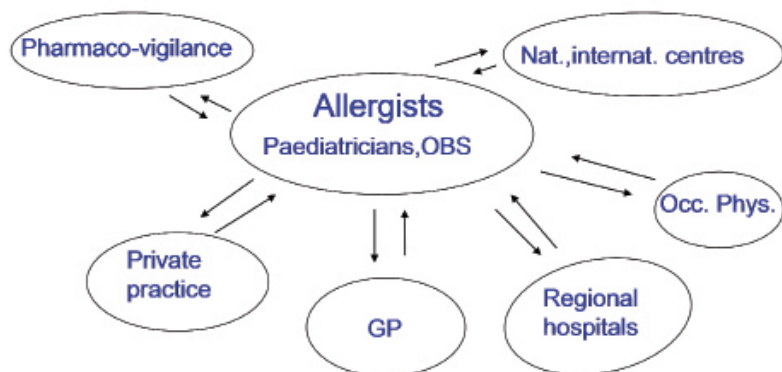


Figure 2 The network within and around the Allergy Centre. A close collaboration between allergists working in the centre and in private practice, other medical specialists and general practitioners is advocated. Moreover the centre allows easy access to pharmaco-vigilance and international centres and is ideally situated for training and research. (GP = General practitioners, OBS = Organ Based Specialists eg. dermatologists, Occ. Phys. = Occupational Physicians)

ska C, Burney P. Changes in atopy over a quarter of a century, based on cross sectional data at three time periods. *BMJ* 2005;**330**:1187-1188.

3. Chivato T, Valovirta E, Dahl R, de Monchy J, Bloch Thomsen A, Palkonen S et al. Allergy, living and learning: Diagnosis and treatment of allergic respiratory diseases in Europe. *Investig Allergol Clin Immunol* 2012;**22**:168-179.

4. Malling H-J, Gayraud J, Papageorgiou-Saxoni P, Hornung B, Rosado-Pinto J, Del Giacco SG. Objectives of training and specialty training core curriculum in Allergology and clinical immunology. *Allergy* 2004;**59**:579-588.

5. de Monchy JG, Demoly P, Akdis CA, Cardona V, Papadopoulos NG, Schmid-Grendelmeier P et al. Allergology in Europe, the Blueprint. *Allergy* 2013;**68**:1211-1218.

16

过敏反应学/临床免疫学EAACI-UEMS考试

Werner J. PichlerUniversity Hospital of Bern
Bern, Switzerland**Peter Schmid-Grendelmeier**University Hospital of Zürich
Zürich, Switzerland

历史背景

关于过敏反应与临床免疫学EAACI考试的想法可以追溯到执委会在2006-2007年的一些讨论。新的执行委员会(ExCom)委员Werner Pichler(来自伯尔尼,瑞士)和Gabriele Strassbourg(来自斯特拉斯堡,法国)提出了欧洲统一考试的想法,并且一些年轻的执委会成员特别支持这个“梦想”。另一方面,EAACI考试的想法也遭遇了一些怀疑,因为在不同的国家过敏反应的处理完全不同,成为过敏反应专科医生/临床免疫学家的要求差异很大,由发布欧洲国家考试规定而引起的恐惧可能会被忽略掉。在EAACI ExCom内部讨论后,关于UEMS的讨论在2007年6月的哥德堡取得了积极的成果,Jan de Monchy和Sergio del Giacco推动了 this 想法,两个团体组织决定实施EAACI-UEMS考试。EAACI和UEMS的过敏反应和临床免疫学组已经发表了一些常规指导方针和一系列的与过敏反应与临床免疫学相关的培训主题—可以在国家和国际两个层面实施。

这一考试是一项基于多项选择题的知识测验。主要涵盖过敏反应(70%)和免疫学(30%),后来还加入了基础免疫学方面的内容。对于一个成功的考试,起决定性的一步是招聘一个专业机构(医学教育研究所,IML,伯尔尼)

要点

- EAACI/UEMS考试是提高、加强和检查过敏反应与临床免疫学知识的一种工具,自2008年以来每年都有
- 这一考试大约有120个问题,这些问题每年都会从题库中更新,这个题库是由EAACI特别小组成员和主要的欧洲中心拟定的,并由专业机构进行了评估(医学教育研究所,伯尔尼)
- 如果考试通过,所有参考人会获得一份详细的考试总结和宝贵的EAACI/UEMS证书。这一考试目前还未取代或替代现有的由国家机构定期举行的国家考试

,该机构专门从事考试题的创造和制定,已经参与了欧洲其他考试。Werner J Pichler和Gabriele Pauli协调的第一步是创建和收集考题(这是最大的任务),并使这些考题的格式适合用来考试。

EAACI和UEMS协调了他们的工作,在2007年发布了他们打算组织一个EAACI考试的意向。考试的目的非常明确(表1),并强调:通过这个EAACI-UEMS考试是没有国家实践执照的,这解决了国家认证委员会提出的一部分担忧。

第一次EAACI/ UEMS考试在2008年的巴塞罗那举行,创建和收集了近500个考题,并从中精心挑选了100个(图1)。这一次考试组织良好,参与者来自20多个州,甚至包括了欧洲以外的国家。考试

是公平的,41名参与者中的39人通过了考试。

2009年之后,Schmid-Grendelmeier当选为此考试的负责人。因为他非常熟悉IML,在2008年他自己作为候选人并获得了连任。此外,考试的价值已获得了一些国家的认可,并将当地的口试与EAACI-UEMS考试知识相结合。

现在与未来

自2010年以来,每年有30-50人参加考试。该考试进一步的目的—在欧洲统一过敏反应教学和标准,也已快实现。参考人也有来自海外的,如中东,还有更远的亚洲、非洲或拉丁美洲,因为它提供了一个很好的机会来提高和检验关于过敏反应与临床免疫

表1

EAACI-UEMS知识考试的目的

- 促进欧洲过敏反应学/临床免疫学的标准
- 提高欧洲过敏培训的协调性
- 提供欧洲医生自身过敏知识与标准过敏反应学知识的对比
- 将来可以在国家组织的考试中给予辅助（如欧洲的基础笔试，在全国基础上的口试）



Figure 1 1st EAACI-UEMS Knowledge Exam was organized in 2008 in Barcelona.

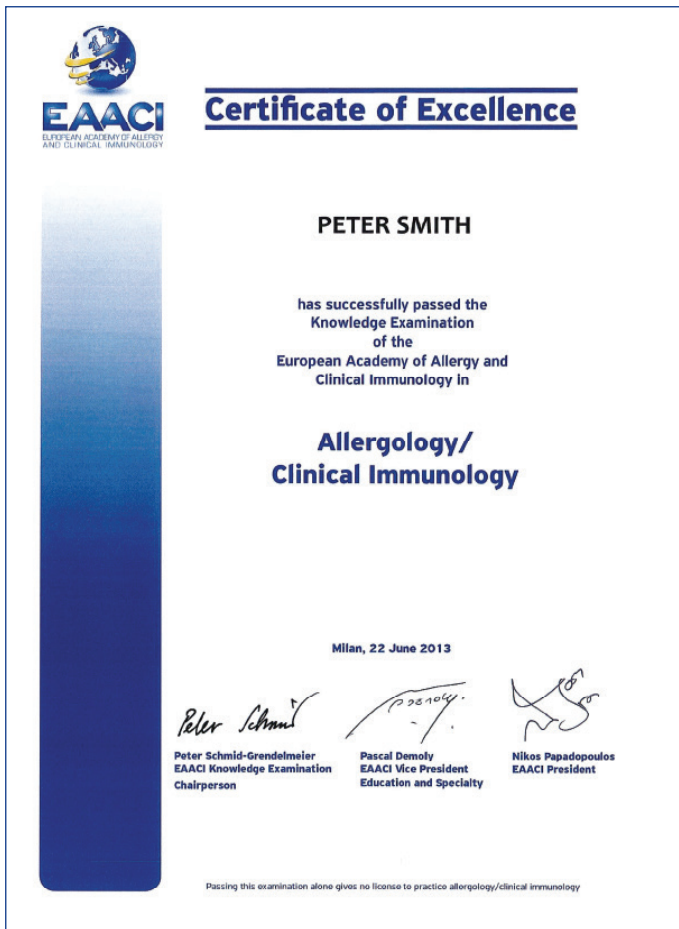


Figure 1 The EAACI-UEMS Certificate of Excellence.

学方面的个人知识。

超过200名考生，包括许多各国红会成员，已经成功地通过了考试。这个结构良好和经过验证的考试，其认可度越来越高，并且越来越多的国家将在过敏反应与临床免疫学领域拥有精湛知识作为优秀的标志。

每年考试所用的考题都从一个问题库中更新，许多新问题由EAACI特别小组成员和主要的欧洲中心来准备。这些问题由EAACI考试/知识考试委员会和IML进行仔细地评估，并不断适应现代考试的标准和技术。带有相关文献的蓝图在EAACI网站是可用的。180分钟考试包含大约120多个选择题，目前所有的考试使用的都是英语。允许使用字典，并翻译成其他

语言。通过在考试TF方面的促进和合作，UEMS强烈地支持这一考试。EAACI和UEMS正在提供资金支持，以便为低收入地区的参考人降低考试费用。

如果考试通过，所有参考人会获得一份详细的考试总结和宝贵的EACCI / UEMS证书。(图2)。过敏反应学/临床免疫学知识测试目前还未取代或替代现有的国家机构定期举行的国家级考试。对EACCI成员是一个很好的有机会——使用这些知识测试是自我评估的非常有用的工具。

现在EACCI和UEMS为他们成功的考试而感到自豪。甚至某些怀疑者也已经相信这一考试的价值。最终证明这是欧洲在过敏反应培训方面的一个很大进步。

17

发展中国家的过敏性疾病管理

Musa R.
KhaitovLyudmila V.
LussNatalia I.
IlynaRakhim M.
KhaitovNRC Institute of Immunology FMBA
Moscow, Russia

拥有世界上近85%人口的100多个国家被认为是发展中国家（DCs）。在发展中国家过敏性疾病管理的主要困难来自于医疗水平的不足、多样化的居住和缺乏针对医疗服务提供者和患者的教育项目。在患病率上观察到显著差异（表1）。

过敏性疾病的患病率及其严重程度很大程度上取决于环境和社会因素。因为广泛的寄生虫传播感染，很难证明非洲的高水平IgE和特异反应性之间的关系，来自ISAAC关于患病率的研究报道：包括16个非洲国家的22个中心，哮喘发病率在4-22%之间、鼻炎在7-27%之间，湿疹在5-23%之间。对于一些高收入的非洲城市中，当前哮喘的发病率堪比欧洲国家，这反映了过去十年的增长情况。一般来说，全球过敏性疾病的传播与城市化和生活水平呈正相关。ISAAC研究中一个最有趣的发现是：处在不同环境下具有相似遗传背景的人群的哮喘患病率存在显著的差异。香港（中国最发达、西方化的城市）的哮喘患病率，与位于其西北200公里的广州相比，是它的两倍多。根据ISAAC研究，发展中国家的过敏性疾病的管理主要依赖于可用的基本药物和他们的财务负担能力。例如，扑尔敏和倍氯米松是WHO基本药物清单中的一部分，而过敏原特异性免疫治疗是有使用限制的。

要点

- 在发展中国家过敏性疾病管理的主要困难是医疗水平不足、多样化的居住条件和缺乏针对性医疗服务提供者以及患者的教育问题
- 患病率在国家之间或同一国家不同地区间存在显著的差异，其主要取决于环境和社会因素
- 过敏性疾病的管理主要基于可用的基本药物和他们的财务负担能力

在俄罗斯联邦和其他独联体（CIS）国家，有专门的过敏反应网络中心为过敏患者提供足够的护理。过敏反应与临床免疫学是一个独立专业。对俄罗斯联邦过敏性疾病的患病率进行评估，采用标准的国际和欧洲方法：ISAAC或ECRHS问卷，在当地采用了问卷调查、皮肤测试、IgE测定等。俄罗斯联邦的过敏性疾病发病率和过敏原的数据见图1和图2。过敏性疾病的发病率受该地区的气候和地理特征影响（图1和2）。国际的（ARIA，GINA）和当地的指南被应用于过敏性疾病的管理，并使得所有人群可获得专业护理。

重要文献

1. Bousquet J, Ndiaye M, Ait-Khaled N, Annesi-Maesano I, Vignola AM. Management of chronic respiratory

and allergic diseases in developing countries. Focus on sub-Saharan Africa. *Allergy* 2003;8:265-283.

2. Ait-Khaled N, Odhiambo J, Pearce N, Adjoh KS, Maesano IA, Benhabyles B et al. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis and eczema in 13- to 14-year-old children in Africa: the international study of asthma and allergies in childhood phase III. *Allergy* 2007;62:247-258.
3. Wong GW, Leung TF, Fok TF. ISAAC and risk factors for asthma in the Asia-Pacific. *Paediatr Respir Rev* 2004;5:S163-S169.
4. Khaitov R, Bogova A, Ilyna N. Epidemiology of allergic diseases in Russia. *International review of allergology and clinical immunology* 1999;1:5-12.

表 1

在一些发展中国家，过敏性疾病的患病率

国家	哮喘	过敏性鼻炎	湿疹	食物过敏	作者
越南，河内（问卷）	5.6%				Hoàng Thị Lâm, Bo Lundbäck et al., 2011
伊朗（问卷）	3.9% (CI; 3.2 - 4.7%)				Mohammadbeigi A, Hassanzadeh J, Mousavizadeh A., 2011
中国（问卷）6-12岁儿童	3.3%	9.8%	5.5%		Li F, Zhou Y, Li S, Jiang F et al., 2011
土耳其（问卷）	成人	29.6%			Cingi C, Ozkiraz S. et al 2010
	儿童 11.5±3.3 岁	11.5%	22.1%	10.7%	
南非	城市儿童	3.6%	17%		P.C. Potter, 2009
	农村 6-7 岁儿童	0	0,8 - 14.9%		
	13-14 岁儿童		1.4 - 39.7%		
卢旺达（问卷）基加利成人	8.9%				Musafiri S, Brusselle G et al., 2011
加纳共和国				11%	Obeng BB, Yazdanbakhsh M, 2011
津巴布韦	农村儿童	0.1%			Keeley et al 1991
	城市儿童	3.2%			
巴西	10-14岁儿童	11%	33.2%		Toledo MF, Rozov T, Leone C, 2011
	圣保罗青少年	6.8%	36.6 - 37.6%	16.2%	



Figure 1 The incidence of allergic diseases in Russian Federation.

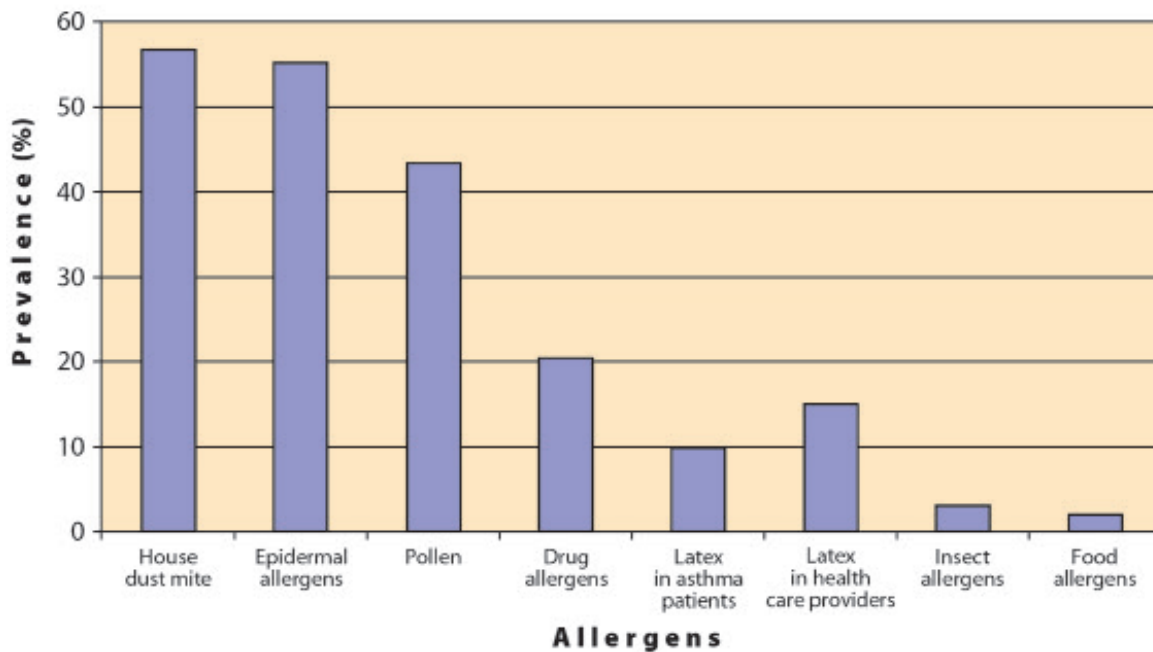


Figure 2 The most common allergens in Russian Federation.

18

“健康一体化”概念与过敏性疾病

Walter J. Ammann
Global Risk Forum
Davos, Switzerland

在过敏性疾病背景下健康一体化的定义

很多新出现的疾病与人类越来越多地接触动物和食品生产工业化以及环境污染相关。城市化、全球化、气候变化、滥砍滥伐及其他对土地的不合理利用、陆地与海洋食品生产企业的产生和运营、土地及水源的化学污染等因素对动物和人类的健康造成了新的威胁。这些影响人类健康的复杂的交互作用需要综合的应对策略。目前很有希望改观此现状的方法，就是“健康一体化”。健康一体化构建起人类健康、动物（家畜、宠物、野生动物）健康、自然生态、气候、农业、水源、环境卫生与人类发展之间复杂关系的框架（图 1）。

健康一体化的最新进展

鉴于“健康一体化”这一方法很多年来都被局限于人用医药与兽用医药之间的跨领域合作，这对于人畜共患疾病的控制及相关医疗服务条款的设定具有实质性的附加价值。健康一体化已演化为一种具有广泛性和整体性的范式，其囊括了生态维度并关系到社会公平、公正、管理、谋生与福利的经济学和社会学维度。健康一体化已逐步脱离概念化状态，并成为科学、社会、政治和基层实践等各领域中的全球化运动。这种跨领域、跨行业的深度运作为各种专业群体和社会组织

要点

- 健康一体化构建起人类、动物和环境健康之间的复杂关系的框架。
- 健康一体化是一种应对过敏性疾病的独特方法。
- 健康一体化也涵盖了食品安全与保障、农业、水源、环境卫生与保健等因素。
- 健康一体化的落脚点社会公平，它也是人类可持续发展的钥匙。

提供了可依附且极具吸引力的框架（图 1）。

健康一体化这一范式对于逆转人类-动物-环境与经济发展的糟糕现状以及催生一种可持续性的生存方式大有裨益（图 2）。世界上超过一半的人口分布在城市地区，农村迁徙还在持续，健康一体化可能是成功应对城市化进程驱动因素及其后果的重要方法。

减少新兴的病原、有毒物质排放、气候改变以及环境改变带来的不良影响，需要大量的公共健康资源及多领域协作。通过包括兽用医药、人用医药、环境、野生动物、家畜、农业、水源、环境卫生与保健以及食品安全与公共健康等各领域的合作，健康一体化才能实质性地降低已有的及新出现的威胁性因素对人类健康的影响。

重要文献

1. Kahn LH, Kaplan B, Steele JH. Con-

fronting zoonoses through closer collaboration between medicine and veterinary medicine (as 'one medicine'). *Veterinaria Italiana* 2007;43:5-19.

2. The FAO-OIE-WHO Collaboration. A Tripartite Concept Note. April 2010. http://web.oie.int/download/FINAL_CONCEPT_NOTE_Hanoi.pdf. Accessed February 24, 2014.
3. Mackenzie SJ, Jeggo M, Richt J, Daszak P. (Eds.) One Health: The Human-Animal-Environment Interfaces in Emerging Infectious Diseases - Food Safety and Security, and National Plans for Implementation of One Health Activities. Springer Berlin 2013, 235p.
4. Colbert M, Stiffler M, Ammann WJ (Eds.). GRF One Health Summit Davos 2012 - One Health - One Planet - One Future: Risks and Opportunities, Extracts from the Proceedings, OECD- GRF Davos, 2012, 120 p.



Figure 1 The One Health paradigm at the human-animal-environment and development interface - a global movement at the coalescence of science, society, policy and practice, which is deeply interdisciplinary and cross-sectorial, and relates to an integrative health risk approach as an essential tool for an effective and efficient handling of health risks. (Ammann WJ, Colbert M, Rechkemmer A. One Health: Summary and Outlook, in Colbert M, Stiffler M, Ammann WJ (Eds.). GRF One Health Summit 2012 – One Health – One Planet – One Future: Risks and Opportunities, Extracts from the Proceedings, OECD- GRF Davos, p. 115 – 120).



Figure 2 The logo of the annual GRF Davos One Health Summits expressing the global One Health movement, fostering a more sustainable way of life on our planet (<http://onehealth.grforum.org/home/>).

19

过敏性疾病与积极健康的老年生活

Jean Bousquet
University of Montpellier
Montpellier, France

Boleslaw Samolinski
Medical University of Warsaw
Warsaw, Poland

健康而有活力地变老（AHA）这一宽泛的概念是指对人们健康生活的优化过程，包括提升对健康生活的期待、增加健康生活的时间跨度以及提高所有年龄人群的生活质量。AHA鼓励人们在整个生命过程中挖掘身体的、社会的（经济、文化、精神、公民权利与义务）以及心理方面的潜能。2012年世界卫生组织的“为生命增加健康”这一报告从生命动态过程的角度解析了变老，并指出人在出生后即开始变老。

AHA对于几乎所有人都是一个重要的社会性挑战。大部分疾病是具有某些共同危险因素和社会经济学影响的非传染性疾病及其并发症。这些疾病与人的变老有错综复杂的联系，同时也是生命脆弱的注脚。生命早期的某些事件对健康和非传染性疾病的发生有很大影响，因此AHA这一概念也应及早普及。

过敏性疾病和哮喘是儿童中最常见的非传染性疾病，二十年来发病率一直在上升。他们已成为产生社会负担与旷工旷学的主要动因。哮喘儿童成年后有发生慢阻肺的风险。为缩小整个欧洲社会的健康差距，波兰总统在2011年将欧盟公共卫生政策向儿童慢性呼吸道疾病的预防、早期诊断和治疗方面作出倾斜。第3131次欧盟论坛邀请了各成员国对于可激发呼吸道过敏的最重要危险因

要点

- “健康活力中变老”（AHA）这一概念是指对健康生活的优化过程，包括提升对健康生活的期待、增加健康生活的时间跨度以及提高所有年龄人群的生活质量。
- 大部分疾病是具有某些共同危险因素和社会经济学影响的非传染性疾病及其并发症。
- 过敏性疾病和哮喘是儿童中最常见的非传染性疾病，二十年来发病率一直在上升，而且已成为医疗和社会经济负担的主要来源。
- 生命早期的某些事件对健康和非传染性疾病的发生有很大影响。因此“健康活力中变老”这一概念应及早普及。

素进行讨论，并一致认为香烟、室内空气质量差及室外空气污染是三个最大的危险因素。对于儿童、家长及教师的健康教育被认为与专业医疗人员的培训同等重要。

过敏性疾病和哮喘发生在生命早期且通常终生存在。他们对患者的身体、社会（经济、文化、精神、公民权利与义务）以及精神健康等方面均产生不良影响。儿童慢性呼吸道过敏性疾病的早期诊断、预防和管理有利于疾病控制，使患者拥有正常的生活并健康地老去。

KEY REFERENCES

1. Bousquet J, Anto JM, Sterk PJ, Adcock IM, Chung KF, Roca J et al.

Systems medicine and integrated care to combat chronic noncommunicable diseases. *Genome Med* 2011;3:43.

2. Barker DJ. The fetal and infant origins of adult disease. *BMJ* 1990;301:1111.
3. Samolinski B, Fronczak A, Kuna P, Akdis CA, Anto JM, Bialoszewski AZ et al. Prevention and control of childhood asthma and allergy in the EU from the public health point of view: Polish Presidency of the European Union. *Allergy* 2012;67:726-731.
4. Bousquet J, Tanasescu CC, Camuzat T, Anto JM, Blasi F, Neou A et al. Impact of early diagnosis and control of chronic respiratory diseases on active and healthy ageing. A de-



Figure 1 The concept of Good Health as promoted by the World Health Organisation. (Reproduced, with the permission of the publisher, from *Good health adds life to years, Global brief for World Health Day 2012*, Editors: WHO, Publication date: April 2012, WHO reference number: WHO/DCO/WHD/2012.2, accessed at October 07, 2014).

bate at the European Union Parliament. *Allergy* 2013;**68**:555-561.

20

网络在过敏性疾病中的应用

Enrico Heffler
University of Torino
Torino, Italy

网络已逐渐变成了卫生信息的重要来源，适用于慢性疾病患者，如过敏性疾病患者和他们的看护者，包括卫生护理专业人员。在众多关于过敏性疾病的网站中，我们能从低证据等级和信息可疑的网站中识别高质量的网站。因此，患者和医生只能依靠数量较少但值得信任的网站获取信息，这些网站取得了世界上最著名的科学组织的认可。

患者值得信任的网站

包含过敏性疾病的可靠信息并且集趣味和全面性于一身的网站来源于最著名的三个科学社会团体：EAACI(图1左上角“患者专栏”)，ACAAI(图1右上角“过敏反应科医师”)和AAAAI(图1左下角“疾病和治疗”主页的小节)(表1)。

“EAACI患者专栏”为患者提供了大量全面的信息，包括过敏性疾病的简介、正确的诊断和治疗方案，以及如何以证据为基础地解读针对过敏性疾病的补充和替代性的医学方法，并为患者提供有用的易获得的工具(如过敏性疾病患者旅行中或妊娠中的注意事项，欧洲和全球患者协会一览表和花粉散布量世界地图)。“EAACI患者专栏”和“过敏反应科医师”提供了有趣的交互式工具以供患者获得过敏性疾病症状或相关器官的信息，从而解释他们的症状(“EAACI患者专

要点

- 网络已成为卫生信息的重要来源，并同时适用于患者和医生
- 网络上关于过敏性疾病的信息有时带有误导性、无证据基础、可能具有潜在危险性
- 因此，患者和医生提到的网络认证机构是基础的认证机构，如国际科学社会创立的和/或认可的那些机构
- 除了教育材料，网络能提供患者多种平台，供他们与其他患者或医生分享他们的经历
- 医生们既可以通过网络也可以通过科学社团和/或期刊网站来改善他们的职业生涯

栏”中“认为你有过敏性疾病”和“过敏性的和免疫性的疾病&病因”，AAAAI网站“虚拟的过敏反应专科医生”)。WAO和ACAAI网站上也有类似的工具，但后者局限于鼻部患者的诉求(“我的鼻部期刊”)。另一个患者能找到的关于过敏性疾病、食物过敏方面较全面的信息的网站是FARE(食物过敏研究&教育)。

一个值得重视的患者需求是与医生和其他患者分享他们的疑虑/观点；一个“专家咨询”正在大部分网站(上面提到的)上出现，同时患者间的讨论板块也在其他网站，如“欧洲过敏”、“过敏性疾病聊天室”或“健康宣传板”上出现。即使这些网站反映了患者需求，但值得重视的是，他们

不能被确保是科学/正确的信息的来源。这导致了科学社会团体，如EAACI和AAAAI，将可靠的过敏相关信息发布于他们自己的社交网站以获得更多的读者。

值得医生信任的网站

这些领域的专家(专科医生)和实习生(住院医师)或者全科医生可能需要在网络上获得专业的和科学的信息(表2)。

随着科学的日新月异，医生可能依靠公共的、全面的可识别数据库，如“pubmed”“EMBASE”或“Scopus”，或过敏原数据库如“Allergome”，“SDAP”，“Protall”，“AllFam”或“AllerfenOnline”，或各种



Figure 1 Screenshots of homepages of principal patients-targeted websites endorsed by the most prestigious international scientific societies in allergy and clinical immunology.

BOX 1 – List of suggested internet resources for PATIENTS:

INTERNATIONAL SCIENTIFIC SOCIETIES FOR PATIENTS:

- "Patients Area" - EAACI (www.eaaci.org)
- "Allergist" - ACAAI (www.aaaai.org/allergist)
- "AAAAI - Conditions and treatments" (www.aaaai.org/conditions-and-treatments.aspx)
- "WAO - Patient resources" (www.worldallergy.org/patient-resources)
- "FARE - Food Allergy Research & Education": (www.foodallergy.org)

DISCUSSION BOARDS ON ALLERGY:

- "AllergyUK forum" (forum.allergyuk.org)
- "AllergyChat" (www.allergychat.org/allergy_forum)
- "Health Boards - Allergy" (www.healthboards.com/boards/allergies)

过敏性疾病教材来查询科学文。

BOX 2 – Main internet resources for DOCTORS:

PRINCIPAL SCIENTIFIC ARTICLES DATABASES:

- "PubMed" (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/)
- "EMBASE" (www.elsevier.com/online-tools/embase)
- "Scopus" (www.scopus.com)

ALLERGEN DATABASES:

- "Allergome" (www.allergome.org)
- "SDAP - Structural Database of Allergenic Proteins" (fermitmb.edu)
- "Protall" (www.ifrac.uk/protall/database.html)
- "AllFam" (www.mediawizn.ac.at/allergens/allfam)
- "AllergenOnline" (www.allergenonline.org)

CAREER/JOB OPPORTUNITIES FOR ALLERGISTS:

- "EAACI - Job center" (www.eaaci.org/resources/job-center.html)
- "AAAAI - Career Connections Center" (careers.aaaai.org/home)
- "ACAAI - Job source" (jobs.aaaai.org)
- "NEJM Career Center" (www.nejmcareercenter.org)
- "The Lancet Careers" (jobs.thelancet.com)
- "JAMA Career Center" (jama.careers.adicium.com)

另外，网络也给了医生改善自己职业的机会：机构网站在相关领域（如 EAACI 和 AAAAI 网站的特定板块，或一些著名的科学期刊 NEJM、The Lancet、JACI、Allergy 或 JAMA）发布了职位/工作机会。

重要文献

1. D'Auria JP. All about asthma: top resources for children, adolescents, and their families. *J Pediatr Health Care* 2013;27:e39-42.
2. Stewart M, Letourneau N, Masuda JR, Anderson S, Cicutto L, McGhan S et al. Support needs and preferences of young adolescents with asthma and allergies: "just no one really seems to understand". *J Pediatr Nurs* 2012;27:479-490.

21

iCAALL: 哮喘、过敏反应与免疫学的国际合作

*Jan Lötval**Denis Ledford*
iCAALL Chairs*Cezmi A. Akdis*

全球，过敏性疾病和哮喘的发病率持续增加。2050年，世界人口可能达到90-100亿，其中20-40亿人将罹患过敏性疾病，包括哮喘、过敏性鼻炎和特应性皮炎。这些疾病常常与大量共患病共存。这些常见的过敏性疾病造成的负担、后天获得的和先天的免疫缺陷与药物过敏将对整个社区人群和世界经济造成负面影响。

为了解决这些问题和他们产生的全球性需求，美国过敏反应、哮喘与免疫学会（AAAAI），美国过敏反应、哮喘与免疫协会（ACAAI），欧洲过敏反应与临床免疫学会和世界过敏反应组织（WAO）已经达成合作，命名为国际哮喘、过敏反应与免疫协作组（ICAALL）。

ICAALL的主要任务是将过敏性疾病、哮喘和免疫疾病的知识进行协调和沟通以达成国际共识。它将发展成为专家、全科医生和其他卫生护理专业人员的沟通和教育工具，最终为公众、患者和政策制定者提供信息。这一合作将导致对过敏性疾病、鼻炎、哮喘和其他免疫性疾病的更多关注，导致更多有效的护理和科学研究、促进患者护理资源有效分配，使患者和更多人获益。

正在进行的第一个项目是将国际共识声明发展为内科医师和其他卫生护理专业人员的有用资源。ICONs也将为教育政策制定者

要点

- 预计到2050年，全球将有超过40亿人罹患哮喘、过敏性鼻炎和特应性皮炎
- 这些常见的过敏性疾病造成的负担、后天获得的和先天的免疫缺陷与药物过敏将对整个社区人群和世界经济造成负面影响
- 美国过敏反应、哮喘与免疫学会（AAAAI），美国过敏反应、哮喘与免疫协会（ACAAI），欧洲过敏反应与临床免疫学会和世界过敏反应组织（WAO）已经达成合作，命名为国际哮喘、过敏反应与免疫协作组（ICAALL）
- ICAALL的宗旨是将过敏性疾病、哮喘和免疫疾病的认知进行协调沟通以达成国际共识
- 将国际共识声明（ICONs）发展成为内科医师和其他卫生护理专家的参考工具和政策制定者、公共卫生的教育工具。ICONs汇集了国际专家公认的科学证据，它适用于全球各个国家，同时允许基于地域诊断和治疗干预的实用性的修改

服务，明确资源分配的重要性，以确保最佳的患者护理并维持科研。ICONs汇集了国际专家公认的最好科学证据，适用于全球各个国家，同时允许基于地域性诊断和治疗干预的实用性的修改。



Figure 1 Four International Societies joined forces into a global alliance against the heavy burden of allergic and immunologic disease.



Figure 2 ICAALL Steering Committee 2011-2013 during the EAACI Annual Meeting in Geneva June 2012. EAACI: Jan Lötvald, Cezmi A. Akdis, Nikolaos G. Papadopoulos, AAAAI: Dennis K. Ledford (iCAALL Chair), Thomas B. Casale, Wesley Burks, WAO: Richard F. Lockey, Ruby Pawankar, Lanny J. Rosenwasser: ACAAI: Dana V. Wallace, Stanley Fineman, Richard Weber.

重要文献

1. Lotvall J, Pawankar R, Wallace DV, Akdis CA, Rosenwasser LJ, Weber RW et al. We call for iCAALL: International Collaboration in Asthma, Allergy and Immunology. *Allergy* 2012;**67**:449-450.
2. Burks AW, Tang M, Sicherer S, Muraro A, Eigenmann PA, Ebisawa M et al. ICON: food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;**129**:906-920.
3. Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH, Custovic A, Gern J, Lemanske R, et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy* 2012;**67**:976-997.
4. Valent P, Klion AD, Rosenwasser LJ, Arock M, Bochner BS, Butterfield JH et al. ICON: Eosinophil Disorders. *World Allergy Organ J* 2012;**5**:174-181.
5. Lang DM, Aberer W, Bernstein JA, Chng HH, Grumach AS, Hide M et al. International consensus on hereditary and acquired angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;**109**:395-402.
6. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy* 2014;**69**:420-437.
7. Routes J, Abinun M, Al-Herz W, Bustamante J, Condino-Neto A, De La Morena MT et al. ICON: The Early Diagnosis of Congenital Immunodeficiencies. *J Clin Immunol* 2014;**34**:398-424.

22

对抗过敏性疾病的愿景和蓝图

Cezmi A. Akdis

Swiss Institute of Allergy and Asthma Research, University of Zurich
Davos, Switzerland

过去60年流行病日益增多，如今，过敏性疾病正影响全球超过10亿人的生命，预计到2050年可能影响超过40亿人群。过敏性疾病的流行和社会经济影响对城市化和全球化区域影响尤其突出，这与环境和生活方式改变相关。除了个体需忍受疾病带来的痛苦，过敏性疾病还可对卫生保健系统和家庭造成沉重的社会经济负担。另外，患者的护理和诊断、治疗的途径在许多发展中国家和国家是不足的。为了在全球的、区域的、国家的水平上填充这一缺口，需要获得有效的政策和方针支持（表1）。

处理过敏性疾病中未解决的问题已在“H章节”进行了描述，主要分为3个方向：

A) 加快相应的研究与进展，以确保在预防手段、生物标记物、药物治疗、抗病毒疫苗和新药发展方面获得远期结果。拨款有很多障碍需要解决，尤其对于支持人类免疫和过敏性疾病研究的拨款（表2）。

B) 改善全球患者的护理水平需要全球性的方针来明确预防和治疗疾病的障碍，推动患者注册和第二版指南的启动，改善低收入国家的诊断和基本药物的获取途径，实施全面的环境控制，提供无需任何咨询的直接和常规的心理帮助，实施患者、初级护理医师和保健辅助人员的全面教育。

要点

- 过敏性疾病发病率持续上升，影响超过10亿患者，到2050年可能影响超过40亿人群
- 卫生保健系统已存在的大量尚未解决的问题和大量社会经济负担可能大幅增加
- 有效的政策和策略需要达到全球、区域和国家的水平
- 处理未解决的问题应集中在4个主要方向：集中研究与发展，改善全球患者护理水平，增加公众意识，政治议题中提升过敏性疾病的领域
- “全球抵制过敏性疾病策略”应发展为：所有利益相关者参与、使用多学科的、科学的方法、“健康一体化”的概念应得到整合、第二版指南应启动、世界过敏反应中心、整合的监控网络应确立、过去的成功方法应继续执行并适用于当地的情况

C) 为提高公众的认识，宣传过敏性疾病和哮喘在慢性疾病和卫生保健负担中的重要地位是至关重要的。聚焦于过敏性疾病和哮喘的患者组织应立即在各国成立。大量国际联盟、学会、网络公司和学院正着手这方面的组织建设。当地政府、美国、WHO、EU等

应在其中起重要作用。

管理过敏性疾病的全球策略（表3）

A) 所有利益相关者包括专家、初级护理医师、护士、营养师、心理学家、药师、患者组织、

表 1

努力提高哮喘和过敏的社会团体的意识

- 全球过敏反应和哮喘欧洲协作组 (GA2LEN) 在EAACI的努力之下于2004年成立, 并作为EUPF6的优秀协作组, GA2LEN一直都是一个非营利性组织
- 在欧盟研究的资助下, 到2007年过敏被列入了联合国农粮组织。在EAACI和GA2LEN的努力下, 在2007年, 欧盟接受了过敏作为一个重要的健康问题
- 过敏不被包括在2020年的计划之内。欧洲议会组织尝试一天多次会议并让患者的相关组织参与, 在最近几年, 尤其是去年布鲁塞尔的EAACI领导层和成员得到了明显的加强
- ICAALL: 国过敏反应、哮喘与免疫学会 (AAAAI), 美国过敏反应、哮喘与免疫协会 (ACAAI), 欧洲过敏反应与临床免疫学会和世界过敏反应组织 (WAO) 已经达成合作, 命名为国际哮喘、过敏反应与免疫协作组 (ICAALL)。当时制定了12个国际公认的计划, 目前为止已经有7个发表
- 芬兰过敏和哮喘的项目结果表明, 各个国家可以通过相对比较容易的方法大大缩减其对过敏和哮喘的负担 (H12章节)。这种方法正在缓慢的被当地所适应, 并被一些国家的卫生-保健系统所实施

教育工作者、产业和政策制定者。“H”章节已经详细介绍了所有利益相关者的作用。

B) 过敏反应学专业应得到加强成为一个特色专业, 并在全球达成一致。

C) 现代全球指南应加大对过敏性疾病、哮喘和共患病的发展和管理。新版的指南应充分考虑不同的文化差异, 提供结构化、多学科领域、环境导向和患者个体化的解决方案。

D) 已确立的策略和关联性是建立在大量经验之上的。我们应避免再次改变方向, 而应充分利用现存的资源。例如, 在与过敏性疾病战斗的过程中, 最有价值的经验之一是芬兰过敏性疾病和哮喘项目的成功确立。如今, 首要的事情是向全世界宣传芬兰的经验, 收集反馈信息, 进一步改进过敏治疗方案。

E) 过敏性疾病的全球管理方案应与“健康一体化”的概念整合,

“健康一体化”概念认为人类、动物、环境卫生与食物、水源安全性之间存在系统的相互联系。在气候变化、资源枯竭、土地退化、食品不安全和发展受限的时代下, 亟待建立一个综合的方法以确保可持续健康的发展。这一概念充分适用于所有慢性炎症性疾病, 因为疾病基因和环境改变导致的表观遗传学调控具有强大的科学基础。人类健康、动物健康、植物健康、干净的空气、水和地球环境、食物安全和保障都是“健康一体化”概念的组成部分。

F) 全面整合的世界过敏性疾病和哮喘网络应建立在各国哮喘中心和已成立的网络公司、联盟、学会、学院基础之上, 旨在进行全球过敏性疾病的监控、策略制定和教育。过敏性疾病及其相关内容应在欧盟、美国、世界卫生

组织和国内政治议题中具有优先性。

G) 多学科的、科学的方法是至关重要的。2013年6月16日至19日, 瑞士达沃斯举办了第二届全球过敏性疾病论坛, 来自世界各地的、不同过敏性疾病领域的和相关学科的40位科学家和临床医生参会并赞助了此次会议。代表主要学院和学会的参与者组成工作组讨论了现实且紧迫的问题。大会重点讨论了环境因素、过敏性炎症机制及其保护机制、过敏性疾病预防、过敏性疾病诊断和治疗、教育等内容。

同时, 政治机构及其科学家, 欧洲过敏反应与临床免疫学会的代表, 欧洲呼吸学会、国际初级保健呼吸组, 波兰过敏学会, 世界卫生组织全球慢性呼吸系统疾病联盟、欧洲过敏和呼吸道疾病患者联盟共同收到波兰卫生部长的邀请, 于2011年9月20日至21日召

表 2

研究资助和授予的体制障碍

- 对过敏性疾病的流行性缺乏相关的意识、理解性和优先的设置也比较低
- 对治疗方法和预防的研究没有得到有效的支持
- 少量的资助已经给予了假说-基础研究, 尽管真正需要的是大规模的, 非假说基础类, 在深入的研究中, 目前可能需要关注的是下一代DNA和RNA测序, 接触和表观遗传分析和生物学标志物
- 人类研究中, 动物模型受到的资金赞助要远远多于对人类本身的投入
- 在过去几年, 由于美国和欧洲的经济环境, 许多应给予人体研究的拨款的预算不得不降低

表 3

全球过敏战斗策略表

- 接受过敏和哮喘作为一项全球公共健康卫生问题
- 在制度议程上提升过敏的优先级
- 加强研究和开发来减少风险因素
- 感激初级保健人员的作用, 联合卫生人员和药剂师作为患者和医生之间的核心连接, 并启动全球教育项目
- 加强开展公共教育与意识教育项目
- 提高和宣传“芬兰项目”
- 增加研究基金
- 优先考虑在治疗与预防上的研究
- 为预防和控制提供资源
- 加强“过敏反应学”的专业化
- 增强意识, 实现“全球健康一体化”的概念
- 通过ICAALL协会协调并有效的利用教育和意识宣传活动

开和讨论了儿童如何预防和控制慢性呼吸道疾病。这些大会讨论的结果已在2011年12月2日召开的27个欧盟成员国国际会议上得到采用。

重要文献

1. EAACI Global Atlas of Asthma, 2013. Editors: Cezmi A. Akdis, Ioana Agache. Printed by EAACI, online available at <http://www.eaaci.org/resources/global-atlas-of-asthma.html>
2. Global Allergy Forum and Davos Declaration 2013. Ring J. et al. Allergy: Barriers to cure and possible actions in research and education. *Allergy* 2014, in press.
3. Samolinski B, Fronczak A, Kuna P, Akdis CA, Anto JM, Bialoszewski AZ et al. Prevention and control of childhood asthma and allergy in the EU from the public health point of view: Polish Presidency of the European Union. *Allergy* 2012;**67**: 726-731.
4. Council of the European Union. Council conclusions of 2 December 2011 on prevention, early diagnosis and treatment of chronic respiratory diseases in children. Official Journal C 361 , 10/12/2011 P. 0011 - 0013. <http://eur-lexeuropa.eu/LexUriServ>. 2011.
5. Haahtela T, von Hertzen L, Makela M, Hannuksela M. Finnish Allergy Programme 2008-2018-time to act and change the course. *Allergy* 2008;**63**:634-645.
6. One Health: Global Risk Forum, Davos, Switzerland. http://www.grforum.org/pages_new.php/one-health/1013/1/938/
7. Hanski I, von Hertzen L, Fyhrquist N, Koskinen K, Torppa K, Laatikainen T et al. Environmental biodiversity, human microbiota, and allergy are interrelated. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;**109**:8334-8339.
8. Papadopoulos NG, Agache I, Bavbek S, Bilo BM, Braido F, Cardona V et al. Research needs in allergy: an EAACI position paper, in collaboration with EFA. *Clin Transl Allergy* 2012;**2**:21.

