

# 《国际过敏与鼻科学共识声明：变应性鼻炎》

## International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis

Wise SK<sup>1</sup>, Lin SY<sup>2</sup>, Toskala E<sup>3</sup>, Orlandi RR<sup>4</sup>, Akdis CA<sup>5</sup>, Alt JA<sup>6</sup>, Azar A<sup>7</sup>, Baroody FM<sup>8</sup>, Bachert C<sup>9</sup>, Canonica GW<sup>10</sup>, Chacko T<sup>11</sup>, Cingi C<sup>12</sup>, Ciprandi G<sup>13</sup>, Corey J<sup>14</sup>, Cox LS<sup>15</sup>, Creticos PS<sup>16</sup>, Custovic A<sup>17</sup>, Damask C<sup>18</sup>, DeConde A<sup>19</sup>, DelGaudio JM<sup>20</sup>, Ebert CS<sup>21</sup>, Eloy JA<sup>22</sup>, Flanagan CE<sup>23</sup>, Fokkens WJ<sup>24</sup>, Franzese C<sup>25</sup>, Gosepath J<sup>26</sup>, Halderman A<sup>27</sup>, Hamilton RG<sup>28</sup>, Hoffman HJ<sup>29</sup>, Hohlfeld JM<sup>30</sup>, Houser SM<sup>31</sup>, Hwang PH<sup>32</sup>, Incorvaia C<sup>33</sup>, Jarvis D<sup>34</sup>, Khalid AN<sup>35</sup>, Kilpeläinen M<sup>36</sup>, Kingdom TT<sup>37</sup>, Krouse H<sup>38</sup>, Larenas-Linnemann D<sup>39</sup>, Laury AM<sup>40</sup>, Lee SE<sup>41</sup>, Levy JM<sup>42</sup>, Luong AU<sup>43</sup>, Marple BF<sup>44</sup>, McCoull ED<sup>45</sup>, McMains KC<sup>46</sup>, Melén E<sup>47</sup>, Mims JW<sup>48</sup>, Moscato G<sup>49</sup>, Mullol J<sup>50</sup>, Nelson HS<sup>51</sup>, Patadia M<sup>52</sup>, Pawankar R<sup>53</sup>, Pfaar O<sup>54</sup>, Platt MP<sup>55</sup>, Reisacher W<sup>56</sup>, Rondón C<sup>57</sup>, Rudmik L<sup>58</sup>, Ryan M<sup>59</sup>, Sastre J<sup>60</sup>, Schlosser RJ<sup>61</sup>, Settipane RA<sup>62</sup>, Sharma HP<sup>63</sup>, Sheikh A<sup>64</sup>, Smith TL<sup>65</sup>, Tantilipikorn P<sup>66</sup>, Tversky JR<sup>67</sup>, Veling MC<sup>68</sup>, Wang DY<sup>69</sup>, Westman M<sup>70</sup>, Wickman M<sup>71</sup>, Zacharek M<sup>72</sup>

**背景：**为了提高对变应性鼻炎（AR）的理解，并且适当地将这些知识转化为对AR患者的临床护理，有必要对现有的AR文献进行质量和有效性的关键检查。为了评估现有的AR文献，对AR感兴趣的国际多学科专家发表了关于国际过敏与鼻科学共识声明：变应性鼻炎（ICAR:AR）。

**方法：**使用之前描述的方法，我们详细阐述了与AR相关的特定主题。每个主题都配有固定格式的文献回顾、循证评价（EBR）或循证评价与建议（EBRR），相应的，在ICAR:AR文档中进行了描述。在对每个主题进行迭代评审之后，所有作者都对ICAR:AR文档进行了综合和评审，以达成一致意见。

**结果：**ICAR:AR文件涉及100多个与AR相关的独立主题，包括诊断、病理生理学、流行病学、疾病负担、AR发生的危险因素、过敏诊断方法、治疗以及与AR相关的其他疾病/共病。

**结论：**本文对AR文献进行了总结并指出了几个优势；可以确信治疗决定是有严格的研究作为支撑的。然而，AR文献中也存在大量的空白。应该把这些知识缺口视为改进的机会，因为我们所讲授的东西和我们所实践的医学

往往并未基于最好的质量证据。本文旨在强调AR文献的优点和缺点，为未来AR的研究和加深理解确定方向。

©2018年ARS-AAOA, LLC版权所有

### 关键词：

变应原提取物；过敏；变应原免疫治疗；变应性鼻炎；抗组胺药；哮喘；特应性皮炎；变应原回避；生物；蟑螂；结膜炎；共识；糖皮质激素；咳嗽；色甘酸；减充血剂；嗜酸性食管炎；环境；上皮免疫治疗；流行病学；循证医学；食物过敏；遗传学；屋尘螨；IgE；免疫球蛋白E；免疫治疗；吸入性过敏；白三烯；微生物；职业性鼻炎；奥马珠单抗；病理生理学；常年；宠物毛屑；花粉；益生菌；生活质量；鼻炎；鼻窦炎；风险因素；生理盐水；季节性；致敏；颌窦炎；睡眠；社会经济学；特异性IgE；皮下免疫治疗；舌下免疫治疗；系统综述；总IgE；经皮免疫治疗；有效调查

### 如何引用本文：

Wise SK, Lin SY, Toskala E, et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2018;8:108–352.

Correspondence to: Sarah K. Wise, MD, MSCR, Emory University, Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, 550 Peachtree Street, MOT 11th Floor, Atlanta, GA 30308; e-mail: skmille@emory.edu

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article.

The American Academy of Otolaryngic Allergy Foundation provided funding for administrative support in preparation of this document but exercised no control over its content.

Potential conflicts of interest: See the Appendix at the end of this article.

Received: 7 September 2017; Revised: 1 December 2017; Accepted: 1 December 2017

DOI: 10.1002/alr.22073

View this article online at [wileyonlinelibrary.com](http://wileyonlinelibrary.com).

## 目录

I.	简介	14	V.	变应性鼻炎的流行病学	50
II.	方法	15	V.A.	成人变应性鼻炎的患病率	50
II.A.	主题阐述	15	V.B.	儿童变应性鼻炎的发病率和患病率	51
II.B.	迭代评审	17	V.C.	变应性鼻炎的地域差异	52
II.C.	ICAR 声明发展	17	VI.	变应性鼻炎的危险因素	53
II.D.	方法和数据呈现的局限性	18	VI.A.	遗传学	53
III.	定义与鉴别诊断	18	VI.B.	吸入变应原 (在子宫和儿童早期暴露)	57
III.A.	变应性鼻炎的定义	18	VI.C.	食物变应原 (在子宫和儿童早期暴露)	64
III.B.	变应性鼻炎的分类	19	VI.D.	污染	66
季节性 vs 常年性变应性鼻炎	19	VI.E.	烟草烟雾	70	
间歇性 vs 持续性变应性鼻炎	19	VI.F.	社会经济因素	72	
变应性鼻炎的严重程度	20	VI.G.	变应性鼻炎的保护因素	74	
致敏 vs 临床过敏	20	VI.G.1.	母乳喂养	74	
III.C.	变应性鼻炎的鉴别诊断	20	VI.G.2.	童年时期接触宠物	75
III.C.1.	药物引发的鼻炎	21	VI.G.3.	卫生假说 (或称微生物多样性假说)	78
III.C.2.	药物性鼻炎 (RM)	22	VII.	疾病负担	82
III.C.3.	职业性鼻炎	23	VII.A.	个人负担	82
III.C.4.	化学性鼻炎	26	VII.A.1.	对生活质量的影 响	82
III.C.5.	烟雾引发的鼻炎	27	VII.A.2.	对睡眠的影响	86
III.C.6.	感染性鼻炎	28	VII.B.	社会负担	91
III.C.7.	妊娠期鼻炎和激素引发的鼻炎	28	VIII.	评估与诊断	92
III.C.8.	食物和酒精引发的鼻炎	29	VIII.A.	临床病史采集	93
III.C.9.	非变应性鼻炎伴嗜酸粒细胞增多综合征 (NARES)	30	VIII.B.	鼻内镜检查	95
III.C.10.	血管运动性鼻炎 (非变应性鼻病)	31	VIII.C.	影像学检查	96
III.C.11.	与年龄相关的鼻炎 (比如, 老年性鼻炎)	32	VIII.D.	使用有效的测量工具	97
III.C.12.	空鼻综合征和萎缩性鼻炎	34	VIII.E.	体内检测	1
III.C.13.	自身免疫性、肉芽肿性和血管炎性鼻炎	35	VIII.E.1.	皮肤点刺试验 (SPT)	1
III.C.14.	鼻窦炎	37	VIII.E.2.	皮内试验	4
IV.	变应性鼻炎的病理生理学及发病机制	38	VIII.E.3.	混合的皮肤检测技术	9
IV.A.	IgE 介导的变应性鼻炎	39	VIII.E.4.	对皮肤检测结果的影响因素及解释	11
IV.A.1.	系统机制及表现	39	VIII.F.	体外检测	16
IV.A.2.	IgE-IgE 受体级联	40	VIII.F.1.	血清总 IgE (tIgE)	16
IV.A.3.	局部 IgE 的产生和局部变应性鼻炎 (LAR)	40	VIII.F.2.	血清抗原特异性 IgE (sIgE)	21
IV.B.	变应性鼻炎中非 IgE 介导的炎症	41	VIII.F.3.	皮肤检测和体外检测的相关性	24
IV.C.	同一气道概念	42	VIII.F.4.	鼻部特异性 IgE	27
IV.D.	细胞炎症浸润	44	VIII.F.5.	嗜碱性粒细胞激活试验 (BAT)	32
IV.E.	细胞因子网络和可溶性介质	45	VIII.F.6.	组分解析诊断 (CRD)	35
IV.F.	组织学和上皮变化	47	VIII.G.	致敏和临床过敏	38
IV.G.	微生物组	48	VIII.H.	变应原激发试验	39
			VIII.H.1.	变应原激发室 (ACCs)	39
			VIII.H.2.	局部变应原激发试验	40
			VIII.I.	鼻细胞学和组织学	42
			IX.	管理	46
			IX.A.	变应原回避	46

IX.A.1.	尘螨 (HDM)	46	(OSA)	209
IX.A.2.	蟑螂	49	XI.	知识空白和研究机遇
IX.A.3.	宠物	52	XI.A.	流行病学及危险因素
IX.A.4.	其他 (花粉, 职业)	53	XI.B.	评估与诊断
IX.B.	药物治疗	55	XI.C.	管理
IX.B.1.	抗组胺	55	XI.D.	相关疾病
IX.B.2.	糖皮质激素类	69	XII.	结论
IX.B.3.	减充血剂	84	XIII.	参考文献
IX.B.4.	白三烯受体拮抗剂 (LTRAs)	88		
IX.B.5.	色甘酸	91		
IX.B.6.	鼻内抗胆碱药	91		
IX.B.7.	生物制剂 (奥马珠单抗)	98		
IX.B.8.	鼻用生理盐水	101		
IX.B.9.	益生菌	105		
IX.B.10.	联合疗法	109		
IX.B.11.	非传统治疗和替代治疗	121		
IX.C.	外科治疗	126		
IX.D.	变应原免疫治疗 (AIT)	130		
IX.D.1.	变应原提取单位、效价和标准化	130		
IX.D.2.	修饰的变应原提取物	132		
IX.D.3.	皮下免疫治疗 (SCIT)	140		
IX.D.4.	舌下免疫治疗 (SLIT)	148		
IX.D.5.	经皮 / 表皮免疫治疗	156		
IX.D.6.	淋巴免疫治疗 (ILIT)	159		
IX.D.7.	免疫疗法的替代形式	162		
IX.D.8.	奥马珠单抗和 SCIT 联合治疗	162		
X.	相关疾病	165		
X.A.	哮喘	165		
X.A.1.	哮喘定义	165		
X.A.2.	哮喘与变应性和非变应性鼻炎的关系	166		
X.A.3.	变应性鼻炎是哮喘的危险因素	167		
X.A.4.	变应性鼻炎的治疗及对哮喘的影响	168		
X.B.	鼻窦炎	180		
X.C.	结膜炎	185		
X.D.	特应性皮炎 (AD)	187		
X.E.	食物过敏与花粉 - 食物过敏综合征 (PFAS)	191		
X.F.	腺样体肥大	194		
X.G.	耳科疾病	197		
X.H.	咳嗽	202		
X.I.	喉部疾病	205		
X.J.	嗜酸性粒细胞性食管炎 (EoEs)	208		
X.K.	睡眠障碍与阻塞性睡眠呼吸暂停			

## I. 简介

变应性鼻炎 (AR) 的现有文献随着时间的推移越来越多。在 PubMed 数据库中搜索“变应性鼻炎”，可搜索到 1945-1979 年间发表的 4135 篇文章。在接下来的 20 年 (1980-2000 年) 发表了 7064 篇 AR 相关的文章。从 2000-2010 年，有 8143 篇关于 AR 的文章发表，从 2010 年到现在，发表的 AR 相关文章有 8212 篇。与很多的其他医学领域一样，仔细查阅现有文献可以发现，发表的 AR 文章的类型和质量存在很大差异，从病例报告到 meta 分析，从综述到随机对照试验 (RCTs)，从大型前瞻性研究到小型回顾性病例系列。在阅读文献或是学习他人引用文献的过程中，作为一名医学专业人员，了解研究证据的质量，对于为了将研究中的结论和建议恰当地转化到对 AR 患者的临床照护上至关重要。但面对如此大量的 AR 文献，了解其研究证据的质量是一项艰巨的工程。

这份国际过敏与鼻科学共识声明：变应性鼻炎 (ICAR:AR) 是为了总结变应性鼻炎相关的最优质的证据，目的是收集并批判性审查现有的变应性鼻炎相关的流行病学、危险因素、诊断、管理和共患病的文献。100 多位来自不同专业的国际作者利用结构化评审过程评估 AR 相关的证据。主题进展的启动和写作由主要作者或作者团队完成，随后对超过 100 个 AR 主题进行逐步的匿名迭代审查，本共识的完成过程达到了极高的标准。最后形成了对现有 AR 文献有力的综述性文件。直接以这些证据为基础，文中提出了对 AR 的诊断及治疗方法的建议，明确描述了每个建议级别的优势、危害和成本。

正如 Orlandi 等人<sup>[1]</sup>在 2016 年发表的《国际过敏与鼻科学共识声明：鼻窦炎 (ICAR:RS)》一样，这份 ICAR:AR 文件高度重视提出建议时的证据强度。因此，例如专家意见，评估的价值较低 (表 II.A-1)。然而，这也有局限性。与 ICAR:RS 一样，本文不是临床实践指南 (CPG) 或 meta 分析。本文对 AR 特定主题领域中的 meta 分析和系统性综述进行了总结。但是，没有对本文中包含的数据进行 meta 分析。因为现有的大部分 AR

表II.A-1. 证据的汇总分级<sup>[6]</sup>

分级	研究治疗
A	设计良好的RCTs
B	局限性较小的RCTs； 来自观察性研究的确凿一致性证据
C	观察性研究(病例对照和队列设计)
D	专家意见； 病例报告； 主要原则推理

RCT=随机对照试验。

文献由于其异质性和方法学差异不适合进行 meta 分析。ICAR:AR 也不是 CPG，因为 CPG 的经典步骤（即医学专业协会和患者倡议评审）没有在这里使用。

在本文件中，某些主题领域的证据非常充分，而其他主题的证据则相对较弱。我们在诊断和护理 AR 患者方面日常实践的许多外部证据都很薄弱。作为实践者、学者和科学家，我们必须检查这些证据，并努力在仍有欠缺的领域增加证据的力度。

以特定主题领域的证据为依据，此次 ICAR:AR 文件中提出了建议。然而，这份文件是最佳 AR 证据的汇编，不是 AR 患者的治疗手册。循证医学要求临床医生有最佳证据，但也要运用他/她的专业知识，并考虑病人的价值观和期望<sup>[2]</sup>。因此，在基于证据的情况下，医生仍必须单独接触每个病人，来确定最适合某个特定病人的诊断和治疗方式。考虑到许多潜在情况，比如 AR 的鉴别诊断，可用的不同诊断和治疗方式，以及可能伴随 AR 的各种合并症和疾病，以循证方法治疗 AR 患者需要仔细评估。

正如 Orlandi 等人<sup>[1]</sup>先前所指出的，对于 ICAR 文件中提供的建议，必须说明支撑它的证据强度。本文中的建议是基于证据的。文中并未定义护理或医疗需要达到的标准。本文中或任何类似文件中所写的建议，并未指示个别患者的具体护理要求。对于每一位患者都有很多因素影响他们的治疗决定。最后，希望这些建议会随时间和新证据的出现而改变。我们倡议新的研究，尤其是旨在填补知识空白的严谨研究。有了新证据，建议就必须重新修订，患者的预后将会更好。

## II. 方法

### II.A. 主题阐述

类似于 Orlandi 等人<sup>[1]</sup>的 2016 ICAR:RS 文件，此次 ICAR:AR 文件是最大程度地依照已发表的证据制定的。根据 2011 年 Rudmik 和 Smith<sup>[3]</sup>提出的循证回顾和建议 (EBRR) 方法，ICAR:AR 致力于分析每个 AR 主题的现

有文献，对证据进行分级，并适时地提出基于文献的建议。

本次 AR 共识的主要内容分为 103 个专题。每个专题都指定了一位公认的过敏、鼻病学或该主题的专家作为资深作者。作者是通过每个 ICAR:AR 专题的在线文献搜索而选出的。每个专题领域高质量出版物的作者被邀请为 ICAR:AR 编著者。其他受邀作者包括 EBRR 流程专家、AR 特定主题领域的教学/讲座专家，以及了解系统评审流程的专家。

有些文献，比如以阐述背景或者定义为主，会被认定为文献综述，是没有证据等级的。有些文献不适合作为临床推荐，会被认定为无建议的循证综述 (EBRs)。有些文献有提出基于证据的临床建议，被认定为循证综述与建议 (EBRRs)。

为了遵照系统综述和 meta 分析的优选报告项目 (PRISM) 标准化指南<sup>[4]</sup>完成专题文献的系统综述，每个专题的作者都接受了特定的指导。选定 Ovid MEDLINER (1947-2016 年 9 月)、EMBASE (1974-2016 年 9 月)、Cochrane Review 数据库。最先搜索以前发表的任何与特定主题相关的系统综述和指南。由于临床建议最好有高质量的证据支持，因此研究集中于寻找 RCTs 和 RCTs 的 meta 分析，以提供最高水平的证据 (LOE)。对指定研究的文献列表进行了检查，确保所有的相关研究均包括在内。如果作者认为在审查中应包括非英语研究，则会得到适当翻译这篇论文的指示，以便尽量减少在拟订建议时遗漏重要数据的风险<sup>[4]</sup>。

为了提高证据的透明性，EBR 和 EBRR 主题部分中包含的所有研究都以标准化的表格格式呈现，并对每个研究的质量进行评估，以获得基于 Oxford LOE (1a 级至 5 级) 的级别<sup>[5]</sup>。在完成对每个临床主题的系统回顾和研究质量评价后，根据美国儿科学会质量改进和管理儿科指导委员会 (AAP SCQIM) 的指南<sup>[6]</sup> (表 II.A-1)，对该主题进行证据综合评分。

在为每个 EBRR 主题 (A-D) 提供了证据的综合等级之后，使用 AAP SCQIM 指南提出了一些建议 (表 II.A-2)。需要注意的是，每一个基于证据的建议都考虑了证据的总等级以及利益、损害和成本的平衡。EBRR 开发过程的总结见图 II.A-1。

### II.B. 迭代评审

在确定了初始标题文本和相关的证据表、证据分级方式和推荐规范之后，每个部分由两位独立的审稿人进行了两个阶段的在线迭代评审 (图 II.A-2)。专题迭代评审的目的是评估已纳入文献的完整性，并确保每一个 EBRR 建议的恰当性。每个专题部分的初稿内容由第

表II.A-2. 美国儿科学会定义的推荐策略进展<sup>[6]</sup>

证据质量	收益大于风险	收益风险平衡	风险大于收益
A. 设计良好的RCTs	强烈推荐	可选	强烈不推荐
B. 局限性较小的RCTs; 来自观察性研究的确凿一致性证据			
C. 观察性研究(病例对照和队列设计)	推荐	不推荐	不推荐
D. 专家意见, 病例报告, 主要原则推理	可选		

RCT=随机对照试验。

一审稿人审阅, 所有修改均由第一作者和第一审稿人商定。修订的专题部分随后由另一位审稿人审查。专题的第一作者和指定的两位审稿人同意在每个部分的所有更改后, 才能进入 ICAR 最后声明阶段。

### II.C. ICAR声明发展

对每个主题的内容进行评审, 并在第一作者和两名迭代评审人员之间达成一致意见后, 主编 (S.K.W.) 将所有专题编成一个单独的 ICAR:AR 声明。然后对 ICAR:AR 初稿的每个大的部分 (比如, 评估和诊断, 药物治疗, 免疫治疗等) 进行额外的审查, 以保持一致性和便于理解, 每一部分由 6 至 8 名作者审查。最后, 将 ICAR:AR 草案分发给所有作者。在所有作者都同意其中的文献和最后建议的情况下, 产生最终的 ICAR:AR 手稿。最终的 ICAR:AR 文件由 20 名审查人员进行外部同行评审。(图 II.A-3)。

### II.D. 方法和数据呈现的局限性

需要注意的是, 由于每个主题的作者都是独立地对其指定的主题进行文献检索, 因此尽管有具体而详细的检索说明, 但是搜索结果可能会显示出一些内在的可变性。此外, 虽然本文件的目的是尽可能全面, 但可能并不是每一个主题都纳入了每一项已发表的研究。对于某些主题, 文献比较广泛, 只有高质量的研究或系统的综述才会被列出。如果某一主题的总证据在只有高水平研究的情况下达到了高证据等级, 则不提供较低水平研究 (或曾经进行的所有研究) 的详尽列表。

## III. 定义与鉴别诊断

### III.A. 变应性鼻炎的定义

AR 是一种免疫球蛋白 E(IgE) 介导的鼻部炎性疾病, 由致敏个体接触变应原引起<sup>[7]</sup>。AR 在 1929 年被定义为包括 3 个主要症状的过程: 喷嚏、鼻塞和黏液分泌物<sup>[8]</sup>。过敏患者接触变应原时会出现症状。AR 是一种广泛流行的疾病, 会导致严重的身体后遗症和反复或持续的发

病<sup>[7]</sup>。

AR 的发病率在 10%~40%, 受地理位置的影响<sup>[9]</sup>, 儿童的发病率最高<sup>[10]</sup>。然而, AR 在婴儿中几乎不存在, 通常最早要到第二年才会出现。当 AR 出现于儿童时, 很可能是继发于快速进化的免疫系统。AR 通常由辅助性 2 型 T 淋巴细胞 (Th2) 的过度活跃反应引起, 其引发全身性 IgE 介导的反应可以主导儿童的免疫系统直至其完全成熟。在此期间, 皮肤点刺试验 (SPT) 或体外抗原 - 特异性 IgE (sIgE) 试验可用于诊断和确诊 AR。

在特异性个体中, 暴露于室内和室外变应原可能促使抗原特异性 IgE 产生。再次接触变应原会引发速发相和迟发相反应, 导致 AR 的临床症状。速发相反应发生在再次接触变应原后几分钟内, 产生鼻痒、鼻腔黏膜充血和流涕<sup>[11]</sup>。迟发相反应发生在接触变应原后的 4-8 小时内, 导致鼻塞, 嗅觉减退, 黏液分泌增加, 以及鼻腔对相同或不同变应原的高反应性。另外, 即使在没有明显症状的情况下, IgE 在特异性患者的淋巴组织中增加, 这可导致持续的黏膜炎症<sup>[12]</sup>。

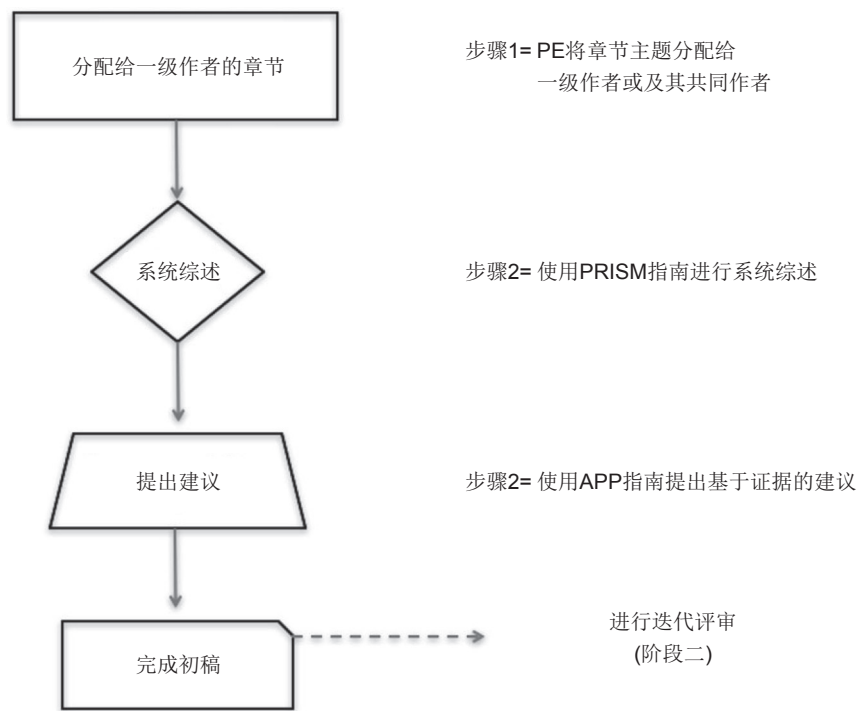
### III.B. 变应性鼻炎的分类

#### 季节性 vs 常年性变应性鼻炎

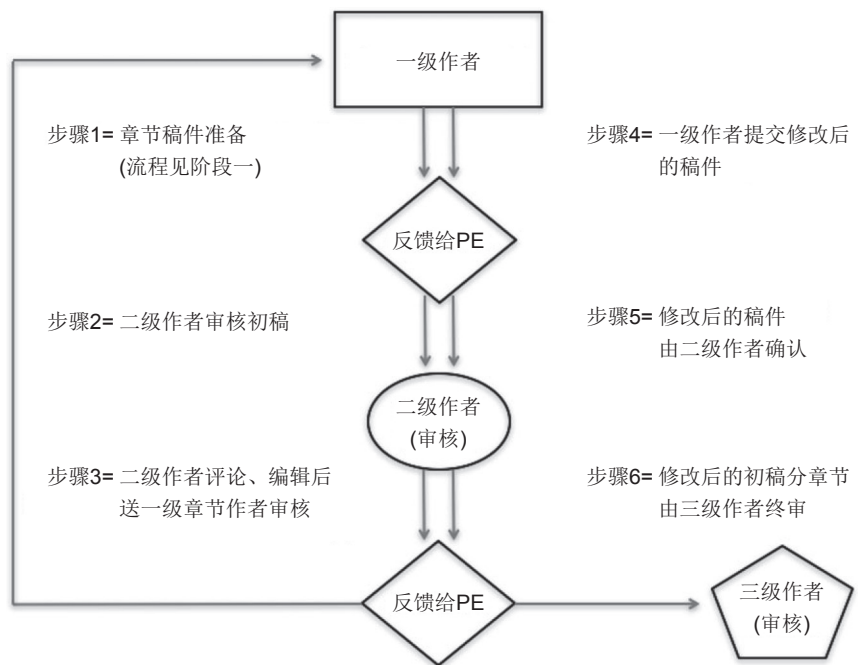
变应性鼻炎及其对哮喘的影响 (ARIA) 提案根据假定的原因和季节性与常年性的表现对 AR 进行了分类。传统上, 这包括季节性 AR (SAR; 花粉症) 和常年变应性鼻炎 (PAR)<sup>[7]</sup>。SAR 是由各种室外变应原混合物引发的, 尤其是花粉<sup>[7]</sup>。PAR 通常是由全年存在的室内变应原引发的, 如尘螨、霉菌、昆虫 (蟑螂) 和动物皮屑<sup>[7]</sup>。

#### 间歇性 vs 持续性变应性鼻炎

“季节性”和“常年性”AR 的分类经常会发生冲突, 因为常年性过敏可能不会在全年都发生。对屋尘螨 (HDM) 过敏的患者尤其如此, 他们可能表现出轻度或中度/重度间歇性变应性鼻炎 (IAR)<sup>[9,13-15]</sup>。此外, 由于低水平的花粉变应原<sup>[16-21]</sup>对鼻黏膜的预激作用, 以及



图II.A-1. 主题进展。AAP=美国儿科学会；EBRR=循证综述与建议；PE=主编；PRISMA=系统综述和Meta分析的优选报告项目。

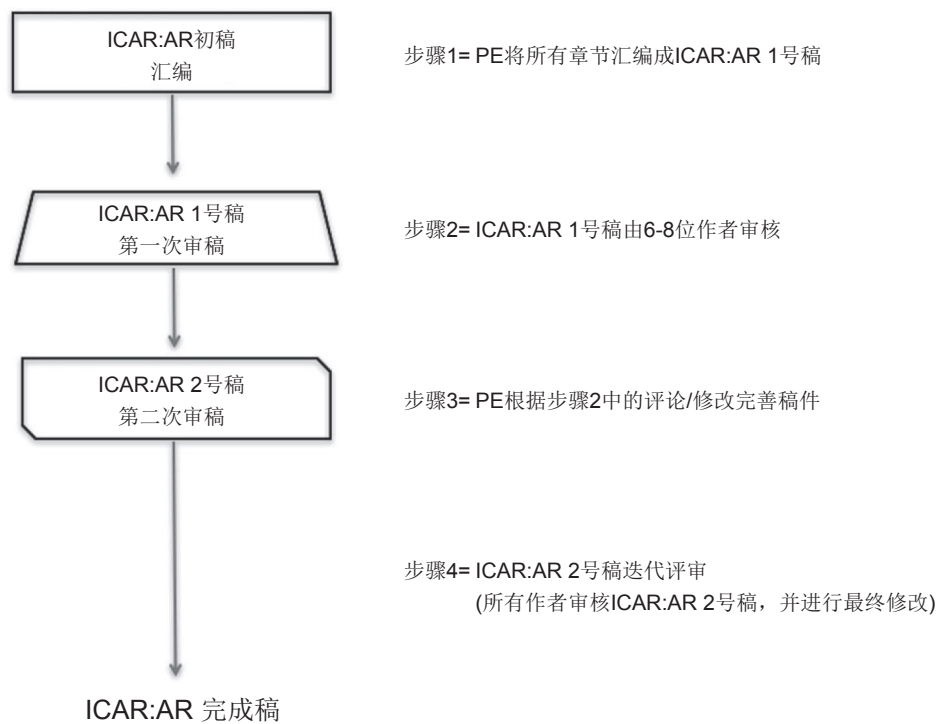


图II.A-2. 主题EBRR迭代评审。EBRR=循证综述与建议；PE=主编。

“无症状鼻炎”<sup>[14,22,23]</sup> 患者的轻微持续鼻炎，症状可能不会完全与变应原季节同时出现，因此会导致非特异性恶化。空气污染也可能导致变应原敏感性的改变，地点和空气质量的不同会导致不同程度的症状<sup>[24]</sup>。此外，对多种花粉过敏的患者可能在几个季节都有症状，而 PAR 的

患者可能会在短时间内出现频繁、反复发作的症状。

由于上述问题，ARIA 提出了一种基于症状表现的时长和复发频率的新分类方法<sup>[25]</sup>。IAR 的特征是每周症状少于 4 天或连续不足 4 周。持续性 AR (PER) 的特征是症状至少连续 4 周出现且每周超过 4 天；因此，PER



图II.A-3. ICAR:AR迭代评审陈述。ICAR:AR=国际过敏与鼻科学共识声明：变应性鼻炎；PE=主编。

患者大多数时间都有症状<sup>[26]</sup>。建议不要将以前的季节性和常年性AR（即SAR和PAR）与IAR和PER的新分类一起使用，因为它们不代表疾病状态的不同分类。因此，IAR和PER不是季节性和常年性的同义词<sup>[25,27-30]</sup>。在描述AR时，应该确定哪个分类方案最能传达他/她希望传达的信息：季节性/常年性或间歇性/持续性。

### 变应性鼻炎的严重程度

AR可导致生活质量（QOL），睡眠，运动耐力，生产力和社会功能的显著紊乱。鉴于这些疾病，ARIA指南同样提出了严重程度（轻度和中度 - 重度）的分层<sup>[13]</sup>。（有关该主题的其他信息，请参见VII“疾病负担”。）

### 致敏 vs 临床过敏

单一致敏是指仅对1种变应原致敏（标准化SPT或血清sIgE水平的阳性反应所示），如草花粉，树花粉，HDM，猫毛屑（尽管这些浓缩提取物中含有许多不同的多肽）<sup>[31]</sup>。单一过敏被定义为单一致敏变应原引起的临床过敏症状。多重致敏是对2种或2种以上变应原致敏。多重过敏是2种或2种以上变应原引起的临床症状。过敏测试的结果，皮肤测试或sIgE都必须与临床症状相结合，以确定可能导致症状的变应原<sup>[32]</sup>。变应原激发（如鼻激发试验，结膜激发试验，或变应原激发室（ACCs）

可以重复确认致敏变应原的临床意义，但这些试验可能难以执行，具有主观性，并受刺激性影响的限制<sup>[33]</sup>。必须在患者层面仔细解释变应原皮肤试验和sIgE滴度，并且其在人群层面评估流行病学研究的敏感性时也是有价值的<sup>[34]</sup>。随着组分解析诊断（CRD）的日益增加，医生将有一种更客观的手段来识别临床相关变应原，并区分真正的共同致敏和由交叉反应引起的多重致敏。（有关此主题的更多信息，请参见VIII.F.6评估和诊断 - 体外测试 - 组分解析诊断（CRD））。

### III.C. 变应性鼻炎的鉴别诊断

AR的症状可能类似于其他类型的鼻腔鼻窦疾病的症状，并且有时多种类型的鼻炎可能共存。正确确定鼻炎的病因，对患者进行合理的治疗，并有最佳的机会解决其症状是非常重要的。在接下来的章节中，将介绍AR的鉴别诊断，以及每种鼻炎与AR的区别。值得注意的是，这一部分是针对鼻炎的各种病因与AR所做的鉴别诊断。其他可与AR鉴别诊断的疾病，如鼻部结构性疾病（比如，鼻中隔偏曲），肿瘤和脑脊液渗漏这里不做讨论（表III.C）。

#### III.C.1. 药物引发的鼻炎

继发于全身药物治疗的鼻炎可分为局部炎性、神经

源性和特发性<sup>[35,36]</sup> (表 III.C.1)。局部炎性鼻炎是在使用药物直接引起鼻腔黏膜内炎症介质改变后出现的。神经源性鼻炎是在使用系统性调节神经刺激的药物后发生的,这种药物会导致鼻黏膜的下游发生变化。特发性药物引发的鼻炎用于机制不明确的药物导致的鼻炎症状。局部鼻减充血剂可引起药物引发的鼻炎,称为药物性鼻炎(RM)(有关此主题的更多信息,请参见 III.C.2 定义,分类和鉴别诊断-变应性鼻炎鉴别诊断-药物性鼻炎(RM))。

**局部炎症** 存在类花生酸合成障碍的患者全身摄入非甾体抗炎药(NSAIDs)会导致鼻炎和鼻腔黏膜充血,这也可能与慢性鼻窦炎(CRS)和哮喘有关<sup>[37]</sup>。简而言之,NSAIDs 抑制环氧合酶(COX)-1 和 COX-2,将花生四烯酸代谢向脂氧合酶途径转移,降低前列腺素和血栓素的产生,促进炎性白三烯(LT)的生成。鼻黏膜前列腺素 E2 的减少,以及 LTC<sub>4</sub>、LTD<sub>4</sub> 和 LTE<sub>4</sub> 的增加导致黏液产生和鼻黏膜水肿,这是鼻炎的特征<sup>[35,38]</sup>。

**神经源性和神经肌肉性** 神经源性非变应性鼻炎(NAR)是由药物诱导的自主神经系统调节引起的。抗高血压药和血管扩张剂是引起药物诱导的 NAR 的多种药物之一。其他非特异性药物,如精神药物和免疫抑制剂,作用机制未知,被归类为特发性药物,但也会引起神经调节作用。自主神经系统的调节导致鼻黏膜、血管和分泌腺的下游变化<sup>[39]</sup>。例如,α- 和 β- 肾上腺素拮抗剂和突触前 α- 激动剂,导致交感神经张力降低和无对抗的副交感神经刺激,导致鼻腔黏膜充血和流涕<sup>[40-42]</sup>。

磷酸二酯酶(PDE)-5 特异性抑制剂促进阴茎血管扩张和勃起。PDE-3 和非选择性 PDE 抑制剂导致血管扩张和肢体血流量增加,缓解外周动脉疾病的症状。一氧化氮(NO)/环核苷酸介导的血管扩张也发生在鼻黏膜中,导致鼻黏膜充血和水肿<sup>[43-46]</sup>。最后,血管紧张素转换酶抑制剂(ACE-Is)抑制肺部血管紧张素 I 向血管紧张素 II 的转换,导致交感神经活性降低。缓激肽也形成了。已在鼻黏膜中证实了缓激肽 B1 和 B2 受体的存在<sup>[47]</sup>;缓激肽应用于鼻黏膜中可增加喷嚏次数<sup>[44,48]</sup>,这表明了 ACE-Is 在 NAR 中的作用。

**违禁药物使用** 鼻腔为违禁药物的使用提供了独特通道,因为鼻黏膜血管丰富且易于接近。违禁药物使用者可以通过将粉末、液体或雾化形式的产品直接应用于鼻腔从而避免侵入性血管内或肌肉内给药。与口服摄入相比,一些药物经鼻腔给药提高了生物利用度,缩短了起效时间<sup>[49,50]</sup>。可卡因是最常使用的鼻腔违禁药物,其作用是通过调节多巴胺转运蛋白来抑制突触的再摄取,从而增加突触后刺激可用的多巴胺<sup>[51]</sup>。可卡因引发的鼻炎是血管收缩造成的,会出现鼻黏膜水肿和黏液分泌反弹,

表 III.C. 变应性鼻炎的鉴别诊断\*

鼻炎类型 <sup>a</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 药物引发的鼻炎</li> <li>• 药物性鼻炎</li> <li>• 职业性鼻炎</li> <li>• 化学性鼻炎</li> <li>• 烟雾引发的鼻炎</li> <li>• 感染性鼻炎</li> <li>• 妊娠期鼻炎和激素引起的鼻炎</li> <li>• 食物和酒精引发的鼻炎</li> <li>• 非变应性鼻炎伴嗜酸粒细胞增多综合征(NARES)</li> <li>• 血管运动性鼻炎(非变应性鼻炎)</li> <li>• 与年龄相关的鼻炎(比如,老年性鼻炎)</li> <li>• 空鼻综合征</li> <li>• 萎缩性鼻炎</li> <li>• 自身免疫性、肉芽肿性和血管炎性鼻炎</li> <li>• 鼻窦炎</li> </ul>

\*对于以上列出的每一种疾病,在文中的每个部分都讨论了与变应性鼻炎的异同。

<sup>a</sup>本表格专门列出鼻炎的各种病因。鼻腔结构性疾病(比如,鼻中隔偏曲)、肿瘤和脑脊液渗漏不在此列出。

类似于 RM 的症状<sup>[52-55]</sup>。在重复使用者中,血管收缩、麻醉作用造成的直接创伤和/或污染物引起的继发损伤可能会导致鼻中隔穿孔<sup>[56-59]</sup>。同样,处方麻醉剂<sup>[59]</sup>、抗抑郁药<sup>[47]</sup>、抗胆碱能药和精神兴奋剂也可以通过鼻内给药滥用<sup>[47,60]</sup>。已被证明鼻内氢可酮可以与可卡因类似的方式诱导鼻组织坏死和丧失<sup>[59]</sup>。像安非他酮这样的抗抑郁药可以得到类似可卡因的欣快感,并可能引发癫痫发作<sup>[47]</sup>。

总之,全身性药物和鼻内违禁药物会影响鼻黏膜。黏膜水肿、血管扩张和炎症介质增加是全身用药的结果。违禁药物使用常伴随血管收缩和直接黏膜损伤。尽管症状可能相似,药物引发的鼻炎的生理反应不同于 AR,它不是变应原引起的,也不依赖于 IgE 机制。

### III.C.2. 药物性鼻炎(RM)

RM 或反弹性鼻炎是长期使用局部鼻内减充血剂(IND)引起的一种疾病<sup>[26,61]</sup>(表 III.C.2)。虽然没有一致的诊断标准,但是 RM 通常与长期使用 IND、持续性鼻阻塞、鼻黏膜收缩不良这三者相关<sup>[61]</sup>,伴有鼻腔黏膜充血、流涕和进一步使用 IND 疗效下降<sup>[55,62,63]</sup>。体征包括黏膜水肿、红斑和充血。

导致 RM 的确切生理机制尚不清楚。持续使用 IND 可能会减少内源性去甲肾上腺素的产生并导致副交感神经系统的上调,一旦停用减充血剂就会导致反弹性充血<sup>[54,55]</sup>。这可能会进一步加剧慢性复发性鼻组织缺氧和



表III.C.1. 用药引发的或导致的药物性鼻炎<sup>[40,44,48]</sup>

药物引发的鼻炎类型	通用药物种类	特异性药物种类	举例
局部炎性			- NSAIDs (布洛芬, 吲哚美辛, 双氯芬酸, 舒林酸, 酮洛芬, 萘普生, 氟比洛芬, 非诺洛芬, 吡罗昔康, 甲氯灭酸, 依托度酸); - 阿司匹林; - 酮咯酸 (如经鼻泪管给药)
神经源性和神经肌肉性	$\alpha$ -和 $\beta$ -肾上腺素受体调节剂	$\alpha$ -拮抗剂	- $\alpha$ -1: 多沙唑嗪, 西洛多辛, 哌唑嗪, 坦索罗辛, 阿味唑嗪, 吲哚哌胺; - $\alpha$ -1, $\alpha$ -2: 酚妥拉明
		突触前 $\alpha$ -激动剂	可乐定, 甲基多巴, 胍法辛, 吡贝地尔
		$\beta$ -拮抗剂	- $\beta$ -1: 美托洛尔, 阿替洛尔, 比索洛尔; - $\beta$ -1, $\beta$ -2: 吲哚洛尔; - $\beta$ -1, $\beta$ -2, $\alpha$ -1: 卡维地洛, 拉贝洛尔
		突触前去甲肾上腺素贮存耗竭	胍乙啶
	磷酸二酯酶抑制剂	磷酸二酯酶-3特异性	西洛他唑
		磷酸二酯酶-5特异性	西地那非, 他达拉非, 伐地那非
		非选择性磷酸二酯酶	己酮可可碱
	血管紧张素转换酶抑制剂		雷米普利, 卡托普利, 赖诺普利, 贝那普利, 喹那普利, 依那普利
特发性		精神类药物	氯丙嗪, 硫利哒嗪, 阿米替林, 阿普唑仑, 利血平, 利培酮, 米安色林
		免疫调节剂	环孢素
		激素	雌激素, 口服避孕药
		降压药	阿米洛利, 氯噻嗪, 胍屈嗪, 氢氯噻嗪
		其他	加巴喷丁, 银杏

消极的神经反馈, 伴随着慢性  $\alpha$ -2 受体反应性降低<sup>[64]</sup>。黏膜变化包括纤毛损伤和脱落、上皮化生和增生、细胞间隙扩大、杯状细胞增生和水肿<sup>[65-67]</sup>。苯扎氯铵(BKC)是一种用于许多鼻减充血剂的抗菌防腐剂, 与RM的机制有关。有研究发现BKC对鼻上皮有毒, 可能会产生RM, 但数据尚无定论<sup>[68-71]</sup>。

对于致RM所需的IND用药时间和累积剂量尚不清楚。药物使用3至10天后出现反弹性充血<sup>[55,56]</sup>, 但要在30天后才可能出现<sup>[72,73]</sup>。其他研究表明, 在连续使用8周后, 没有反弹<sup>[72-75]</sup>。此外, 加倍剂量的鼻内咪唑啉不会增加反弹性水肿的程度<sup>[72]</sup>。虽然尚无定论, 但研究表明IND应在使用3天后停用, 以避免反弹性充血<sup>[62,76,77]</sup>。

RM的治疗包括停止使用IND。已经使用各种药物来改善鼻腔充血, 包括色甘酸钠滴鼻液、镇静剂、鼻盐水喷雾剂、口服抗组胺药、口服减充血剂和鼻内皮质类固醇(INCSs; 有时与短期全身皮质类固醇联合使用)<sup>[50,62,78-82]</sup>。只有使用INCS才能减轻停止局部IND后的反弹充血<sup>[67,81-83]</sup>。通常患者存在潜在的鼻炎和/或解剖学结构异常时, 会开始使用减充血剂。应该先处理这些根本问题, 患者才会主动减少继续使用IND。

重要的是, RM通常与反复暴露于IND有关, 当药物停止使用时, 症状会加重。相反, AR与过敏触发相关, 其中相似的症状在变应原暴露时增加, 并且依赖于IgE介导的炎症。

### III.C.3. 职业性鼻炎

职业性鼻炎是鼻黏膜的炎性疾病, 其特征是间歇性或持续性鼻腔黏膜充血、喷嚏、流涕、鼻痒和/或分泌物过多, 病因可归因于特定的工作环境, 而不是工作场所以外遇到的刺激<sup>[84]</sup>。职业性鼻炎被认为是“工作相关鼻炎”的一种形式, 其包括工作加剧的鼻炎, 这是由于工作场所暴露而恶化的既往或并发的鼻炎<sup>[84,85]</sup>(图III.C.3)。

职业性鼻炎可能是变应性的, 因为暴露于通过免疫机制起作用的致敏高分子量(HMW)或低分子量(LMW)化合物, 其特征在于暴露开始和症状发作之间存在潜伏期。或者, 职业性鼻炎可以是非变应性的, 由刺激性或非免疫性机制介导。单次或多次暴露于刺激性化合物后出现症状, 并且通常在没有潜伏期的情况下出现。单次暴露于非常高浓度的刺激物引起的非变应性职业性鼻炎也称为反应性上气道功能障碍综合征(RUDS)。腐蚀性

**表III.C.2.** 药物性鼻炎相关的鼻内减充血剂<sup>[26,61]</sup>

拟交感胺	苯肾上腺素, 伪麻黄碱, 麻黄碱, 安非他明, 苯丙胺, 咖啡因, 三甲氧苯乙胺
咪唑啉衍生物	羟甲唑啉, 丁苄唑啉, 萘甲唑啉, 可乐定

鼻炎是最严重的刺激性职业性鼻炎, 其特征是鼻黏膜永久性炎症, 有时伴有鼻中隔溃疡和穿孔<sup>[84,85]</sup>。

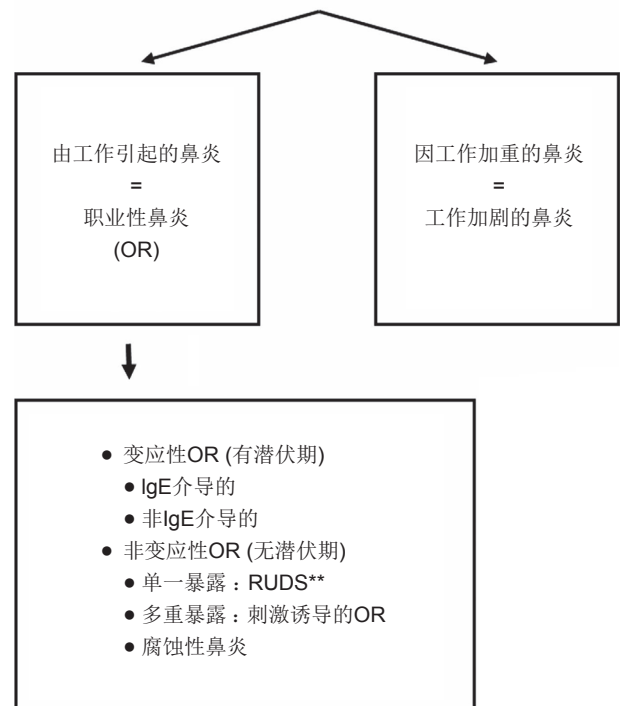
工作组的横断面研究结果显示, 职业性鼻炎的患病率范围很广(3%~87%)<sup>[86]</sup>, LMW 药物暴露的患病率较低, HMW 药物暴露的患病率较高。风险增加的职业例子见表 III.C.3<sup>[87-98]</sup>。由 HMW 致敏剂引起的职业性鼻炎往往比职业性哮喘高 3 倍<sup>[86]</sup>, 这种疾病通常与职业性哮喘相关(高达 92% 的病例)<sup>[99]</sup>。

职业性鼻炎和职业性哮喘有共同的病因和致病机制<sup>[100]</sup>, 可以在统一气道疾病模型的更广泛背景下考虑<sup>[85,93,101,102]</sup>。职业性鼻炎的严重程度也可能影响职业性哮喘的严重程度<sup>[103]</sup>。暴露于致敏物中的工人比例很高(20%~78%), 与工作相关的鼻部症状往往在支气管症状开始前 5~6 个月出现<sup>[84,86]</sup>。因此, 职业性鼻炎可被视为发生职业性哮喘的可能性的标志。

职业性鼻炎的临床表现是非特异性的。鼻部症状与非职业性鼻炎无异。对于成人的所有新发鼻炎, 尤其是从事高风险职业的受试者, 应寻找职业起源(表 III.C.3)。诊断评估首先包括全面的临床和职业史, 旨在调查症状类型和工作相关性, 并收集有关职业暴露的信息。典型的鼻部症状通常伴有结痂、散发性鼻出血、嗅觉障碍或结膜炎, 或者与咽部、喉部或支气管症状相关(应始终对其进行评估)。在职业暴露和症状发作之间存在潜伏期提示过敏机制。工人在工作场所直接接触的有害化合物(致敏物和刺激物)的文件通常由雇主张贴(即材料安全数据表)<sup>[84,85]</sup>。

通过前鼻镜检查 and 鼻内镜检查, 评估鼻腔通畅性<sup>[85,104]</sup>和鼻腔分泌物的炎症<sup>[105]</sup>, 通常作为临床评估的一部分进行。当标准化和有效的提取物可用时, 可通过 SPT 和 / 或体外 sIgE 检测对可疑 HMW 致敏剂的敏感性进行评估。与职业药物的阳性免疫学试验相关的提示性病史可被认为是变应性职业性鼻炎。最终确诊鼻炎可在实验室中用可疑试剂进行鼻激发试验(NPT), 客观论证鼻炎与工作环境之间的因果关系, 该试验被认为是诊断的金标准<sup>[84,85]</sup>。如果 NPT 为阴性, 建议进一步评估工作场所鼻部参数与工作相关的变化, 特别是在有高度提示性临床病史的情况下。在暴露于 HMW 致敏剂且有提示性病史和免疫测试阴性的受试者中, NPT 的炎症反应类型可能表明存在职业性局部变应性鼻炎(LAR)<sup>[106,107]</sup>。

### 工作相关鼻炎



**图III.C.3.** 工作相关鼻炎的分类<sup>[84]</sup>。改编自Moscatto et al. *Allergy*. 2008;63:969-980.

由于上呼吸道和下呼吸道之间的关系, 也可以进行肺活量测定, 非特异性气道反应性的测量以及通过呼出 NO 检测支气管炎<sup>[84,85]</sup>。

变应性职业性鼻炎的主要治疗方法是避免或减少变应原暴露<sup>[108]</sup>。药物治疗与非职业性鼻炎没有区别<sup>[101]</sup>。在 HMW 致敏剂引起的变应性职业性鼻炎中, 当可获得有效提取物时, 建议特异性免疫疗法<sup>[109]</sup>。在对暴露工人和年轻学徒的医疗监督期间预防和早期识别职业性鼻炎, 可为预防职业性哮喘的发生提供绝佳机会<sup>[110,111]</sup>。

### III.C.4. 化学性鼻炎

化学性鼻炎大部分属于职业性鼻炎, 但有些化学暴露不一定是职业性的(反之亦然)。某些化学物质可能会引起感觉刺激, 包括鼻塞、流涕、鼻部不适、鼻后滴漏、头痛, 甚至鼻出血<sup>[112]</sup>。暴露, 或者说暴露风险, 是病史上重要的诱因。许多化学品与特定职业密切相关, 但家用化学品和运动 / 休闲暴露(如游泳时氯引起的鼻炎<sup>[113]</sup>)也可能导致鼻炎。较大的化学颗粒通常是这种鼻炎的罪魁祸首, 因为较小的颗粒通常会通进入下呼吸道。水溶性物质如氨、甲醛或二氧化硫易溶于黏膜层中<sup>[114]</sup>。这些反应是由非 IgE 介导的反射反应, 其通常被称为神经源性炎症<sup>[115]</sup>。参与高水平单次暴露事件的这些人中的一部分可能会出现持续性症状。当仅出现鼻炎症状时, 称为 RUDS, 当存在

**表III.C.3. 高危职业性鼻炎举例及其致病物质**

职业	致病物质
高分子量试剂	
面包师, 食品行业	谷物 <sup>[87]</sup>
实验室工作人员	实验动物(大鼠、小鼠) <sup>[88]</sup>
医护人员	乳胶 <sup>[89]</sup>
农民	动物变应原, 植物变应原, 霉菌 <sup>[90]</sup>
海鲜工人	贝类、硬骨鱼 <sup>[91]</sup>
制药和洗涤剂行业	生物酶 <sup>[92]</sup>
低分子量试剂	
美发师	过硫酸盐 <sup>[93]</sup>
木工、家具制造	木屑 <sup>[94,95]</sup>
制药学、卫生保健人员	药物 <sup>[96]</sup>
化工厂	混合的刺激物 <sup>[96]</sup>
清洁工	混合的刺激物 <sup>[97,98]</sup>

哮喘样症状时, 称为反应性气道功能障碍综合征<sup>[116,117]</sup>。

虽然化学物质并不总被认为是致敏物, 但其中一些化合物会引发免疫疾病。已知会引起呼吸道敏感的化学物质包括二异氰酸酯、酸酐、一些铂盐、活性染料、戊二醛、大侧柏酸和氯胺<sup>[118-120]</sup>。关于对这些化学品敏感的确切机制仍存在很多争议。然而, 较小的化合物必须与较大的蛋白质分子结合才能诱导免疫反应。虽然可以看到针对引起呼吸道过敏的物质的特异性 IgE 产生, 但是也有证据表明与化学接触相关的症状没有伴随 IgE 的增加<sup>[121]</sup>。这些发现可能是由于无法合成合适的体外偶联物用于检测血清中与这些化学物质结合的 IgE<sup>[122,123]</sup>。

通常, 鉴别应包括 AR 和 NAR, 以及混合性鼻炎, 复发性急性鼻窦炎 (RARS) 和潜在的 CRS 的病因。化学性鼻炎的一些症状可能与 AR 类似, 伴有流涕、鼻塞、喷嚏和鼻痒。化学性鼻炎或 AR 的流涕亦可为倒流, 但不能单用这一项来诊断这两种病。化学性鼻炎可能与暂时性和持续性的嗅觉功能障碍有关。这些障碍包括嗅觉减退或嗅觉缺失, 以及嗅觉障碍或失认症 (无法识别气味)<sup>[112]</sup>。也可能伴有鼻部不适、流涕、鼻塞、头痛, 有时还出现鼻出血等症状<sup>[112]</sup>。

### III.C.5. 烟雾引发的鼻炎

环境烟草烟雾暴露与慢性鼻炎有关, 在某些情况下还与 AR 有关<sup>[124,125]</sup>。在一些研究中, 自我报告的症状往往是由于暴露在烟雾中引起的, 并且可能与血清可替宁水平相关<sup>[126-128]</sup>。AR 和烟雾性鼻炎常见的症状包括流涕和鼻塞, 但烟雾引起的鼻炎似乎不是由 IgE 介导的超敏反应引起的 (IgE 介导的超敏反应往往表现为鼻塞、鼻漏和暴露于特定变应原后打喷嚏)。由于 AR 症状是免疫

介导的, 因此在暴露前必须存在引发病状的致敏期。相比之下, 烟雾引发的鼻炎通常不需要致敏, 尽管有报道称烟雾中存在潜在的过敏性化合物<sup>[129]</sup>。有趣的是, 虽然主动吸烟者血清 IgE 可能升高, 但他们对变应原皮肤试验的反应性低于变应性非吸烟者<sup>[130]</sup>。

与 AR 相比, 烟雾引发的鼻炎可能是多因素的, 其他机制如神经源性或刺激性病因起着更为重要的作用<sup>[131,132]</sup>。神经源性鼻炎由神经肽介导, 如 P 物质、神经激肽 A 和降钙素基因相关肽。这些介质由鼻中的感觉神经纤维释放, 导致血管扩张、水肿和炎症<sup>[133]</sup>。对烟草暴露有反应的患者可通过主观 (充血、鼻漏、喷嚏) 和客观 (鼻阻力增加) 对烟草烟雾控制的激发作出的反应来确定。在一项前瞻性研究中, 如患者对烟草烟雾的反应导致鼻声反射检测的鼻阻力增加超过 35%, 则定义为有反应。鼻阻力增加不到 5% 的患者被定义为无反应<sup>[131]</sup>。此外, 烟草烟雾暴露引起的黏液纤毛清除率 (MCC) 的改变已经被证实。在短期和长期暴露于烟草烟雾的激发中已经证明了鼻塞反应。在报告烟雾性鼻炎史的个体中, 通过后鼻测量法测量发现短暂的烟雾暴露 (百万分之 45 [ppm] 15 分钟) 会导致鼻阻力增加。在有或没有烟雾引起的鼻炎史的个体中, 长时间暴露于中等水平的烟雾 (15 ppm 持续 2 小时) 也会导致持续 1 小时或更长时间的鼻塞反应<sup>[134]</sup>。尽管客观反应是短暂的, 患者也会在接触后数小时至数天内出现症状。可能存在明显的症状重叠, 但病史和过敏测试可以帮助进一步区分烟雾引起的鼻炎和 AR。(有关此主题的更多信息, 请参见 VI.E. 变应性鼻炎的风险因素 - 烟草烟雾)

### III.C.6. 感染性鼻炎

感染性鼻炎可分为急性和慢性, 有细菌和病毒两种病因。生理表现和症状的长期性在区分不同类型的鼻炎中起着重要作用, 包括感染性鼻炎、变应性鼻炎和与 CRS 相关的炎症。提示非感染性病因的症状包括鼻痒和喷嚏, 而黏膜炎症和流涕可能存在于感染性或非感染性鼻炎中<sup>[26]</sup>。单独用深色或脓性鼻涕不能确诊细菌性鼻炎 / 鼻窦炎。这提示感染性病因的其他发现包括相关的咽部炎症或颈部淋巴结病<sup>[135]</sup>。

病毒性鼻炎通常表现为急性形式, 占幼儿感染性鼻炎的 98%。幼儿病毒性鼻炎的发病率为 6 次每患者·年<sup>[136]</sup>。成人病毒性鼻炎的发病率为每年 2~3 次。与病毒性鼻炎相关的症状包括流涕、鼻塞和经常发热。鼻病毒、腺病毒、流感病毒和副流感病毒均可引发病毒性鼻炎<sup>[81]</sup>。绝大多数病毒性鼻炎为自限性, 通常 4~5 天缓解, 症状持续超过 2 周提示非感染性病因或转变为细菌感染。有

些情况下鼻炎持续超过 10 天是由于感染恶化（即可能叠加细菌性鼻窦炎），这些患者应该接受更积极地治疗<sup>[137]</sup>。大约 2% 的病毒性鼻炎发作继发于细菌感染，如肺炎链球菌、流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌，随后出现急性细菌感染<sup>[138]</sup>。

### III.C.7. 妊娠期鼻炎和激素引起的鼻炎

孕妇特有的一种鼻炎被称为妊娠期鼻炎。它发生在大约 22% 的妊娠患者中<sup>[139]</sup>，尽管可发生于任何时间，但通常在妊娠第二个月后开始，且在妊娠中期最严重<sup>[26,140]</sup>。妊娠期鼻炎被定义为妊娠期间鼻腔黏膜充血持续 6 周或更长时间，但不伴有其他呼吸道感染或过敏症状，分娩后 2 周内症状自行缓解<sup>[141]</sup>。

与 AR 一样，妊娠期鼻炎的症状包括流涕和鼻腔黏膜充血，但可能更重和时间更长。临床病史中常见慢性鼻炎的既往病史，在很大程度上掩盖了妊娠是病因或加重因素的事实<sup>[139]</sup>。此外，先前存在的 AR 在大约三分之一的孕妇中会加重<sup>[142]</sup>。

有几种病因可能与妊娠期鼻炎的鼻部症状有关。激素变化，如孕酮、雌激素、催乳素、血管活性肠肽和/或胎盘生长激素的增加与此相关<sup>[143,144]</sup>，但几乎没有证据支持这一理论<sup>[145]</sup>。妊娠期间发生的其他生理现象可能导致鼻腔黏膜充血或鼻塞加重，包括血管扩张、黄体酮诱导的平滑肌松弛以及循环血容量的大规模扩张，这可能导致鼻血管积聚增加<sup>[146]</sup>。

妊娠期鼻炎通常不需要治疗，标准过敏药物也无效。由于缺乏关于治疗效果和胎儿结局的高质量研究，其管理变得更加困难。对于寻求治疗的人，建议采取保守的非药物措施，包括抬高床头<sup>[147]</sup>、戴鼻扩张器<sup>[148]</sup>和锻炼<sup>[149,150]</sup>。已经证明使用高渗盐水冲洗是有效的，对胎儿没有明显的有害影响<sup>[151]</sup>。已有研究探讨包括 INCS 在内的几种药物治疗妊娠期鼻炎，但未发现明显的疗效<sup>[152]</sup>。最近，Kumar 等人进行了一项系统评价<sup>[153]</sup>在该患者群体中仅发现 1 项随机对照试验证明氟替卡松在症状控制方面与安慰剂相比没有任何额外的益处。尽管对妊娠期鼻炎的管理不在本文的讨论范围内，但使用各种其他药物（即局部和口服减充血剂）仍存在争议，应在产科医生的密切参与下，根据患者个体情况决定。

雌激素直接刺激鼻黏膜可引起黏膜腺体过度活跃，导致鼻腔分泌物/流涕增多<sup>[154]</sup>。因此，鼻部症状可能与妊娠以外的影响激素平衡的疾病有关，例如甲状腺功能减退和肢端肥大症<sup>[155]</sup>。鼻炎也可以由青春期、月经期和围绝经期的血液激素浓度变化引起<sup>[145]</sup>。虽然口服避孕药也提示会导致鼻部症状，但 Wolstenholme 等人的研究<sup>[156]</sup>

表明，在接受口服避孕药治疗的患者中未发现鼻部的生理反应。

总之，有许多代谢病症具有类似 AR 的症状。可以根据病史和临床表现进行准确的诊断，但对持续或严重的症状可能需要进行额外的检查。

### III.C.8. 食物和酒精引发的鼻炎

**食物引发的鼻炎** 某些食物摄入可通过非免疫反应导致鼻炎，因此不会被定性为过敏。例如，在患有味觉性鼻炎的受试者中，在摄入辣或麻辣食物后不久，出现单侧或双侧水样流涕，但不伴有鼻腔黏膜充血、鼻痒或面部疼痛。这被认为是由于鼻部肾上腺素能和胆碱能神经反应引起的反射反应<sup>[157]</sup>。

“食物引发的鼻炎”的发病率似乎低于 1%<sup>[157]</sup>。虽然鼻炎可能经常被视为全身性 IgE 介导的食物过敏反应的一部分，但它很少是唯一的症状。在一项针对 480 名儿童的双盲，安慰剂对照食物研究中，185 名儿童（39%）出现了眼部和上呼吸道症状，但只有 5% 的儿童仅有上呼吸道症状<sup>[158]</sup>。

花粉-食物变态反应综合征（PFAS）患者，也称为口腔变态反应综合征（OAS），在摄入某些新鲜水果和蔬菜后出现口咽瘙痒、刺痛和/或唇、舌、腭和咽喉轻度肿胀，较少出现 AR 症状。据估计，这种疾病的患病率在 5%~17%，影响多达一半的花粉过敏患者<sup>[159-161]</sup>。它发生在通过呼吸道对花粉气源性变应原敏感的个体中，然后在摄入植物来源的交叉反应，热不稳定的食物蛋白后易于发生 PFAS 的临床症状。由于抗原是热不稳定的，患者通常能够耐受烹饪后的水果和蔬菜<sup>[162]</sup>。（有关此主题的更多信息，请参见 X.E. 相关疾病 - 食物过敏和花粉-食物变态反应综合征（PFAS））

**酒精引发的鼻炎** 饮酒后也会出现鼻部症状<sup>[163,164]</sup>。然而，对酒精引发的鼻部症状的流行病学和表现知之甚少。此外，关于酒精引发的鼻部症状与其他疾病（如 AR、鼻息肉病、哮喘和其他慢性下呼吸道疾病）之间的关系的信息很少<sup>[165]</sup>。

气道症状主要由吸入接触气道黏膜的成分引起。然而几种形式的鼻炎和哮喘并非由该机制引发。其中一个例子就是酒精引发的哮喘。在这些患者中，酒精饮料，特别是红葡萄酒和白葡萄酒，已被证实会引发支气管症状<sup>[163,166,167]</sup>。

在女性中酒精引起的鼻部症状大约是男性的两倍<sup>[165]</sup>，但这种偏倚的基础尚不清楚<sup>[168-170]</sup>。鼻腔黏膜充血是主要症状，红酒是引起症状的最常见的酒精饮料。此外，葡萄酒，尤其是红葡萄酒，也是最广为人知的酒精引发支

气管症状的诱因<sup>[163]</sup>。最后，直接饮酒也与易发生 SPT 阳性<sup>[171]</sup>以及血清总 IgE (tIgE) 水平增加有关<sup>[172]</sup>。

### III.C.9. 非变应性鼻炎伴嗜酸性粒细胞增多综合征 (NARES)

目前已证实非变应性鼻炎伴嗜酸性粒细胞增多综合征 (NARES) 是一种症状与 PAR 一致，但无特异性，且在鼻细胞学上发现嗜酸性粒细胞增多的临床疾病<sup>[173]</sup>。NARES 的病理生理学尚不清楚，但其关键特征为嗜酸性粒细胞性自身延续性炎症，并伴有非特异性组胺释放。这是最常见的炎性 NAR 类型，并于 1981 年首次被 Jacobs 等人描述<sup>[174]</sup>。

NARES 患者报告的症状通常比较典型，且比 PAR 患者更明显，包括鼻腔黏膜充血、大量鼻涕、喷嚏、鼻痒和眼部瘙痒。与 AR 无关的一个突出特征是嗅觉缺失，这是在 NARES 患者中比较常见的<sup>[175]</sup>。NARES 可通过仔细询问病史、体检结果（苍白的、鼻甲肥大，如 PAR 患者中发现的），以及阴性皮肤或体外过敏测试来诊断。NARES 的细胞学检查显示存在显著的嗜酸性粒细胞增多，通常在鼻涂片上为 10%~20%<sup>[173]</sup>，诊断标准（由某些专家制定）为嗜酸性粒细胞超过 25%<sup>[176]</sup>。此外，这些患者的鼻腔活检通常显示肥大细胞数量增加，肥大细胞脱颗粒明显<sup>[177,178]</sup>。

研究支持慢性炎症在 NARES 发生中的作用。虽然对于确切的病理生理学仍然缺乏了解，但研究表明嗜酸性粒细胞经内皮迁移增加，被趋化因子和细胞因子吸引和激活<sup>[179,180]</sup>。具体而言，NARES 表现为鼻内分泌物类胰蛋白酶（也见于 PAR 患者）和嗜酸性阳离子蛋白 (ECP) 水平升高（仅 NARES 明显升高）<sup>[181]</sup>。此外，Th2 细胞因子 (IL-6 和 IL-17) 的增加似乎是 NARES 重塑过程中的一个因素<sup>[182]</sup>。参与嗜酸性粒细胞趋化和浸润过程的其他促炎趋化因子包括巨噬细胞/单核细胞趋化蛋白 (MCP) 和调节激活正常 T 细胞表达和分泌因子 (RANTES)。在 PAR 和 NARES 患者的鼻内分泌物中发现 RANTES 浓度升高<sup>[183]</sup>。最近 Peric 等人<sup>[184]</sup>证明 PAR 患者中 RANTES 浓度与鼻部症状和嗜酸性粒细胞计数之间存在相关性。但是，与 PAR 受试者相比，NARES 患者鼻内分泌物的 MCP-1 和 RANTES 水平显著升高，这再次与这些患者的鼻部症状评分和嗜酸性粒细胞密度相关。鼻神经功能障碍亦为 NARES 症状的促成因素<sup>[185]</sup>。

NARES 通常单独发生，但可能与阿司匹林加重性呼吸系统疾病 (AERD) 有关，其特征是哮喘、鼻息肉和 NSAID 不耐受<sup>[173]</sup>。NARES 也被认为是诱导或增加阻塞性睡眠呼吸暂停 (OSA) 的危险因素<sup>[186]</sup>。

NAR 的治疗应围绕其根本原因。鉴于在鼻细胞学和体检中证实的炎症变化，NARES 主要用 INCS 喷雾剂治疗<sup>[154]</sup>。该方法已知可降低中性粒细胞和嗜酸性粒细胞趋化性，减少肥大细胞和嗜碱性粒细胞介质的释放，并减轻黏膜水肿和局部炎症<sup>[187]</sup>。鼻内抗组胺药氮卓斯汀已被美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准用于治疗 AR 和 NAR。在临床试验中，氮卓斯汀证实可减轻鼻炎症状，包括鼻后滴漏、喷嚏、流涕和鼻塞<sup>[188]</sup>。然而，这些多中心安慰剂对照试验研究了氮卓斯汀治疗血管运动性鼻炎（非变应性鼻病）而非 NARES 的疗效。

### III.C.10. 血管运动性鼻炎(非变应性鼻病)

血管运动性鼻炎是 NAR 最常见的类型，占 71%<sup>[189-191]</sup>。是否存在 IgE 介导的免疫应答可区分血管运动性鼻炎与变应性鼻炎<sup>[101]</sup>。因此，推荐用术语“非变应性鼻病”来代替血管运动性鼻炎，因为人们认为炎症不是非变应性鼻病的发病机制中的关键部分。在欧洲，这种情况也被称为“特发性鼻炎”。

非变应性鼻病是一种排除性的诊断，需评估其他病因的鼻病，如 CRS、NARES、AERD、感染性鼻炎、解剖异常、RM、药物不良反应、脑脊液鼻漏和妊娠期鼻炎。Kalinner 等人<sup>[40]</sup>在共识中总结了非变应性鼻病的临床特征。非变应性鼻病是一种以鼻漏为主要症状的慢性疾病，也可能伴有鼻腔黏膜充血、无酸反流时鼻后滴漏、清喉咙、咳嗽、咽鼓管功能障碍、喷嚏、嗅觉减退和面部紧张/头痛等相关症状。这些症状可能是常年的、持续的或季节性的，通常是由特定的触发因素引起的，例如冷空气、气候变化（即温度、湿度、气压）、强烈气味、烟草烟雾、性激素水平变化、环境污染物、体育锻炼和酒精。虽然通常与非变应性鼻病有关，但缺乏明确的触发因素并不排除这种诊断。此外，变应性和非变应性鼻炎都可能发生对非特异性刺激的鼻过度反应<sup>[192]</sup>。

非变应性鼻病主要见于成人，男女比例为 2:1 至 3:1。体检时鼻黏膜通常正常，但可能出现红斑和明显鼻漏。虽然全身过敏测试（皮肤或体外测试）通常足以区分 AR 和非变应性鼻病，但在全身测试阴性的情况下可以考虑 LAR 的诊断。LAR 患者在变应原暴露时会出现典型的过敏症状，但缺乏全身性 IgE 致敏作用。必须进行局部激发才能最终排除这种诊断<sup>[193,194]</sup>。

虽然非变应性鼻病的确切病理生理学仍未完全描述，但神经感觉异常被认为起着至关重要的作用<sup>[40]</sup>。在先前对嗅觉刺激的中枢反应的研究中，非变应性鼻病患者在暴露于不同气味（香草和山核桃烟雾）后进行功能性磁共振成像，结果可见嗅皮质的血流量增加，从而提出了

非变应性鼻病神经系统反应改变的假设<sup>[195,196]</sup>。以鼻漏为主要症状的非变应性鼻病患者通常会对鼻内抗胆碱能药物如异丙托溴铵 (IPB) 的治疗有反应。

### III.C.11. 与年龄相关的鼻炎(比如,老年性鼻炎)

年龄相关的变化发生在每个器官系统中,包括呼吸系统。具体到鼻腔,衰老可见于神经、激素、黏膜、嗅觉和组织学改变,导致老年人鼻部的形态和功能变化<sup>[197,198]</sup>。这使得老年人群更容易出现诸如鼻腔溢液、鼻腔黏膜充血、鼻后滴漏、鼻干、鼻内结痂和嗅觉减退等症状<sup>[199,200]</sup>。DelGaudio 和 Panella<sup>[201]</sup>最近的一篇文章,回顾了有关老年人鼻部的鼻内发现的文献,他们称之为“presbynasalis”。

**与年龄有关的鼻漏** 老年人的鼻炎(即“流鼻涕”或“老年性鼻溢液”)是一种公认的疾病。Rodriguez 等人<sup>[202]</sup>使用问卷调查表明鼻漏随着年龄的增长而增加。结果显示,只有 33% 的年轻组受访者 ( $n=76$ , 平均年龄 19 岁) 会经常由前鼻孔流清涕,相比之下,年长组受访者 ( $n=82$ , 平均年龄 86 岁) 这一比例为 74%。

随着年龄的增长,鼻漏增加的生理原因尚不完全清楚。然而,已知随着年龄的增长, $\alpha$  和  $\beta$  受体变得不太敏感,并且自主神经功能下降,这导致交感神经和副交感神经的不平衡<sup>[202-204]</sup>。交感神经张力降低和副交感神经刺激可能导致鼻腔腺体活动增加,从而导致鼻分泌物增加<sup>[202,205]</sup>。这种机制类似于血管舒缩性鼻炎/非变应性鼻病,其中对某些刺激物的自主反应导致鼻黏膜血管扩张,黏液腺过度活跃,导致分泌和排出过多<sup>[206]</sup>。血管运动性鼻炎/非变应性鼻病是 NAR 最常见的类型<sup>[205]</sup>,并且 NAR 患者多数是老年人<sup>[144,189,200,207]</sup>,提示自主神经失调是老年人群中鼻漏增加的原因。

**与年龄有关的鼻塞和鼻黏膜充血** 导致老年人鼻塞和鼻黏膜充血增加的因素包括由于身体含水量降低而导致的黏液浓稠<sup>[208-210]</sup>,由于鼻软骨弹性和鼻尖支撑物丧失的结构变化而导致的鼻腔气流阻塞<sup>[198,200,210]</sup>,以及因 MCC 效能下降而导致的黏液滞留<sup>[200,209]</sup>。Ho 等人<sup>[211]</sup>在 90 名 11~90 岁的健康受试者中,MCC 效能随着年龄的增长而下降。40 岁以上的受试者纤毛搏动频率较低,微管紊乱增加,糖精检测 MCC 时间较长。黏液浓稠和 MCC 系统效能下降也可能导致鼻后滴漏,这是老年人群常见的鼻部主诉<sup>[200]</sup>。

导致老年人鼻塞和鼻黏膜充血的另一个因素是年龄相关的中枢神经系统改变,这影响了生理性鼻周期<sup>[208,212]</sup>。Mirza 等人<sup>[212]</sup>使用液晶热像仪以 15 分钟间隔测量了 4 个不同年龄组 ( $n=60$ ) 的 6 个鼻腔的相对气流,持续 6 小时。他们发现,显示典型鼻周期的受试者比例随着年

龄的增长而下降,在 70~85 岁组中比例最低。

**与年龄有关的鼻腔干燥和鼻窦结痂** 鼻腔干燥和鼻窦结痂在老年人群中更为常见。这可能是由于鼻黏膜发生年龄相关的改变<sup>[199]</sup>,例如黏膜血流减少和上皮萎缩增加<sup>[213]</sup>。Schrodter 等人<sup>[214]</sup>评估了 40 名 5~75 岁健康受试者的中鼻甲的鼻黏膜样本,发现 40 岁以上患者的萎缩性上皮和基底膜增厚与年龄相关。

老年人鼻腔干燥也可能是鼻内温度和湿度降低引起的<sup>[200]</sup>。Lindemann 等人<sup>[199]</sup>在 80 名健康患者中测量这些值,发现老年患者(61~84 岁)的这些值明显低于年轻患者(20~40 岁)。作者将这种差异归因于与年龄相关的鼻黏膜萎缩引起的鼻腔容积(INV)的增加,其中 INV 通过每个鼻腔的最小横截面积和体积来测量。Loftus 等人<sup>[215]</sup>通过对没有鼻腔病变的受试者的计算机断层扫描(CT)的 3D 体积分析,也证实了 INV 随着年龄的增长而增长。20~30 岁组 ( $n=22$ ) 的平均 INV 为 15.73 mL,40~50 岁组 ( $n=20$ ) 为 17.30 mL,70 岁以上组 ( $n=20$ ) 为 18.38 mL。

**老年人变应性鼻炎** 虽然老年人的年龄相关性鼻炎和 AR 在症状和推荐使用 INCS<sup>[210,216]</sup> 治疗方面存在重叠,但各自潜在的生理过程却截然不同。AR 是 IgE 介导的 I 型超敏反应<sup>[217,218]</sup>,而过敏和变应原在年龄相关性鼻炎的症状和生理变化中不起作用。然而,已经表明老龄化不会降低 AR 的患病率,并且老年人的 AR 可能存在诊断不足的情况,因此在诊断老年人群中出现新发的鼻部症状时也应考虑 AR 的诊断<sup>[210]</sup>。

### III.C.12. 空鼻综合征和萎缩性鼻炎

描述性术语“空鼻综合征”(ENS)最初是在 1994 年由 Kern 和 Stenkvist 创造的,用来描述部分或全部中、下鼻甲切除手术患者的冠状位 CT 图像中下鼻甲和中鼻甲区域的空腔<sup>[219]</sup>。目前,ENS 被定义为一种上气道疾病,其特征是鼻腔气流感觉受损并且经常牵涉到鼻手术造成的组织损失。ENS 分为至少 3 种亚型:ENS-下鼻甲,ENS-中鼻甲和 ENS-两者,它们都是根据组织损失部位分类的<sup>[219]</sup>。ENS-下鼻甲是最常见的类型<sup>[220]</sup>。第四种亚型是 ENS 型,其中患者具有足够的鼻甲组织,但在手术损伤鼻甲表面黏膜后患者出现 ENS 症状。

ENS 通常在鼻甲手术后发生。大多数鼻甲手术都会成功,ENS 发生在很小比例的鼻腔鼻窦手术之后<sup>[221,222]</sup>。ENS 最常发生在鼻甲全切后,也有时发生在黏膜下层烧灼或切除、激光治疗和冷冻手术后<sup>[223]</sup>。ENS 患者常主诉鼻咽干燥和结痂,尽管其典型症状是矛盾的鼻塞,严重到有窒息感<sup>[223]</sup>。最近的研究证实,产生充足的鼻腔气

流感觉的主要生理机制是通过鼻黏膜激活三叉神经温度感受器，特别是 TRPM8<sup>[224-228]</sup>。除了气流的改变和表面积的增加外，神经感觉系统的异常可能在 ENS 患者经历的异常感觉中起主要作用。鼻甲切除术切除鼻黏膜和气流感受温度感受器，这种手术还会导致神经损伤，如愈合不当，会导致无法恢复正常的生理状态<sup>[221]</sup>。手术后神经恢复的差异可能解释了为什么进行相同的鼻甲手术但只有一些患者出现 ENS。事实上某些外科医生已经发现有一些有单侧 ENS 症状的患者，他们的正常感知侧看起来也有下鼻甲组织缺失。通过病史、体格检查和棉花试验进行诊断，在鼻腔中放一块稍微湿润的棉花 10~30 分钟，如果缓解症状，则可以诊断<sup>[223]</sup>。应排除其他出现鼻咽干燥和结痂的情况（即萎缩性鼻炎，结节病等）。空鼻综合征 6 项问卷已证明能有效识别 ENS 患者<sup>[229]</sup>。内鼻黏膜黏膜下层扩张的手术通常可以减轻患者的痛苦<sup>[223]</sup>。据报道 ENS 患者普遍存在抑郁和焦虑<sup>[230]</sup>。

萎缩性鼻炎是一种慢性的退行性疾病，其特征是鼻腔和鼻窦黏膜的炎症和萎缩<sup>[231]</sup>。原发性萎缩性鼻炎病程较长。它可以自发发生，病因不明，但也与细菌感染有关，几乎全部与克雷伯氏菌有关。在一项对 45 名原发性萎缩性鼻炎患者的研究中发现，所有鼻腔培养的克雷伯氏菌均呈阳性<sup>[231]</sup>。黏膜损伤被认为是由长期微血管损伤或缺血损伤引起的<sup>[231-233]</sup>。继发性萎缩性鼻炎更为常见，通常在外伤、辐射、鼻或鼻窦手术或某些罕见的肉芽肿性疾病直接损伤后发生<sup>[231,234]</sup>。继发性萎缩性鼻炎也与细菌感染有关，但金葡菌、变形杆菌和大肠杆菌是较为常见的病原体，克雷伯氏菌很少被分离出来<sup>[231]</sup>。

萎缩性鼻炎表现为稠粘鼻腔痂皮、鼻塞、恶臭以及黏膜和鼻甲表面萎缩，严重者完全没有可识别的解剖标志，鼻中隔穿孔或鞍鼻畸形<sup>[231-233]</sup>。也可能出现嗅觉减退、鼻出血和面部疼痛或紧张。鼻内组织学检查显示两种类型的萎缩性鼻炎均为鳞状化生、腺体萎缩和弥漫性闭塞性动脉内膜炎<sup>[231]</sup>。诊断是通过临床检查、鼻腔活检和鼻腔培养确定相关细菌的。

萎缩性鼻炎和 ENS 患者都有鼻塞的症状。对于萎缩性鼻炎患者来说，鼻塞通常是由严重的鼻腔结痂造成，虽然随着病情的发展，黏膜和鼻甲组织缺失、鼻腔扩大与 ENS 患者非常相似。虽然诱因不同，但鼻塞的矛盾感觉在两种疾病状态下的病理生理学是相同的，尽管刺激事件的来源不同。

在文献中，ENS 曾多次被错误地描述为萎缩性鼻炎的一种形式或子集。ENS 由医源性切除鼻甲组织引起的，与细菌感染无关，而萎缩性鼻炎则为慢性，通常是特发性的炎症过程引起的，这种炎症过程与细菌感染有关，

并发展为鼻甲组织的再吸收。萎缩性鼻炎患者常有严重的结痂，而 ENS 患者仅表现出轻微的结痂或没有结痂。

为了区分 AR 与萎缩性鼻炎，应该注意 AR 是对良性质物质即变应原的免疫应答，其主要表现为鼻部炎症。AR 是 IgE 介导的<sup>[235]</sup>，表现为喷嚏、流涕、流泪以及鼻部和眼部瘙痒<sup>[1]</sup>。其在临床表现和病理生理学方面与 ENS 和萎缩性鼻炎有明显的区别。

### III.C.13. 自身免疫性、肉芽肿性和血管炎性鼻炎

包括血管炎、肉芽肿和自身免疫疾病等的全身性疾病也会导致上下呼吸道受累。通常受累的患者可能出现类似 AR 的非特异性鼻窦症状（鼻塞、鼻漏、面部疼痛和嗅觉丧失），但过敏测试呈现阴性或无临床相关性。如果发现结痂或反复鼻出血，临床医生应扩大鉴别诊断范围，考虑全身性疾病<sup>[236]</sup>。口服类固醇是本节讨论的整体治疗的主要手段，尽管最近针对特定生物标志物的单克隆抗体的引入代表了未来治疗的一个重要标志。

**肉芽肿性多血管炎** 以前称为韦格纳氏病，肉芽肿性多血管炎（GPA）是一种特发性疾病，其特征是上呼吸道和下呼吸道坏死性、肉芽肿性炎症（85%），肾小球肾炎（75%）和系统性血管炎<sup>[237-239]</sup>。也可见仅涉及头颈部的 GPA。GPA 主要影响中小动脉壁<sup>[240]</sup>。其男女发生比例相似，常在 40~60 岁被诊断<sup>[240]</sup>。在美国，估计每 5 年每百万人中有 13~30 人患病。鼻部症状包括鼻塞、流涕、反复鼻出血、结痂和鼻背疼痛<sup>[237,241]</sup>。鼻黏膜破裂可能导致嗅觉丧失，而组织坏死并继发感染也可能导致嗅觉丧失<sup>[236]</sup>。鼻内镜下鼻中隔和下鼻甲可见红斑、易碎的黏膜结痂和肉芽<sup>[240]</sup>。严重者可出现非血管性坏死，导致鼻中隔和 / 或其他鼻腔结构穿孔或骨质破坏<sup>[242]</sup>。诊断依据临床症状，体格检查，放射检查，实验室检查（阳性 c-ANCA [抗核细胞质抗体] 60%~90%）和受影响组织的活组织检查进行病理检查<sup>[237,238,240]</sup>。在 GPA 中分析鼻腔转录组揭示了与先天免疫、炎症细胞趋化性、细胞外基质成分和上皮屏障完整性相关的独特基因表达特征，这些特征最终可能会在临床上使用<sup>[243,244]</sup>。治疗包括泼尼松、环磷酰胺或甲氨蝶呤<sup>[237,238,245]</sup>。抗 CD20 单克隆抗体利妥昔单抗可能对难治性或复发的 c-ANCA 血管炎<sup>[246]</sup>治疗有效，但仍需进一步研究。

**嗜酸性肉芽肿多血管炎** 以前称为 Churg-Strauss 综合征，嗜酸性肉芽肿多血管炎（EGPA）是一种罕见的小血管炎，发病率为每 10 万人 1.3 例<sup>[247]</sup>，通常见于 30~50 岁的患者<sup>[236]</sup>。除慢性鼻窦炎伴鼻息肉（CRSwNP）外，EGPA 的最初表现也是鼻炎（75% 的患者）<sup>[248]</sup>，还有部分 / 全部嗅觉丧失<sup>[249]</sup>。对于哮喘患者，外周血嗜酸性粒

细胞计数增加 (>10%) 且有肺部临床表现都应考虑该诊断<sup>[238,248]</sup>。EGPA 通常与 p-ANCA 的存在相关<sup>[247]</sup>。大约 50% 的患者存在 CRSwNP<sup>[238]</sup>。常有脓性或血性鼻分泌物、鼻结痂或鼻中隔穿孔的鼻痛的症状，但不像 GPA 患者那么常见<sup>[238,250]</sup>。治疗通常包括大剂量的皮质类固醇和免疫抑制剂<sup>[248,251]</sup>。抗 IL-5 疗法 (美泊利单抗) 是一种在临床上有效且稳定的生物疗法，可减少皮质类固醇的用量<sup>[252]</sup>。

**结节病** 结节病是一种慢性多系统疾病，以双侧肺门腺病、肺部浸润、眼部和皮肤病变为特征<sup>[238,253]</sup>。年轻和中年成人更常见<sup>[254]</sup>，女性比男性更常见，非裔美国人更常见<sup>[255]</sup>，据报道，发病率为每 10 万人 50 例<sup>[236]</sup>。上呼吸道上皮的累及是罕见的<sup>[236]</sup> 并且鼻部症状是非特异性的：阻塞，鼻出血，鼻痛，溢泪和嗅觉缺失<sup>[237]</sup>。最一致的发现是鼻中隔和下鼻甲的红斑、水肿、质脆和黏膜肥大。黏膜活检可以发现黏膜下黄色结节代表黏膜内肉芽肿，同时鼻息肉，鼻赘和鼻中隔穿孔也常有报道<sup>[238,256]</sup>。侵袭性非干酪性肉芽肿可引起硬腭或软腭糜烂以及隔膜穿孔，导致鞍鼻畸形<sup>[257,258]</sup>。鼻窦结节病的诊断是基于息肉样改变或典型的黏膜下黄色结节的临床表现<sup>[238]</sup>。通常通过经支气管肺活检<sup>[254]</sup> 或鼻活检以及皮肤损伤、小唾液腺和淋巴结<sup>[238]</sup> 用于诊断。结节病的主要治疗方法是全身性类固醇、氯喹、免疫抑制剂和肺移植<sup>[237,238,256,257]</sup>。生物疗法的出现增加了治疗难治性器官威胁性结节病的治疗选择，单克隆抗 TNF (肿瘤坏死因子) 剂 (英夫利昔单抗) 是最有希望的<sup>[259]</sup>。

**系统性红斑狼疮** 系统性红斑狼疮 (SLE) 是一种可以影响任何身体系统的自身免疫性疾病。SLE 主要影响女性 (10:1)，发病率为每 10 万人 5.6 例<sup>[260]</sup>。鼻部和鼻前庭皮肤也可能发生皮疹<sup>[237]</sup>。诊断需要详细的病史、体格检查和实验室检查 (抗核抗体 [ANA] 或抗双链 DNA)，包括全血细胞计数、生化和尿液分析<sup>[236,261]</sup>。采用皮质类固醇、免疫调节剂 (普拉睾酮，维生素 D，羟氯喹) 或免疫抑制剂 (硫唑嘌呤，环磷酰胺或麦考酚酯) 控制症状<sup>[238,262]</sup>，而贝利单抗为近来可治疗 SLE 的生物制剂 (抗 BAFF [B 细胞激活因子] 单克隆抗体)<sup>[263]</sup>。

### III.C.14. 鼻窦炎

AR 的症状可能与其他形式的鼻炎症重叠，包括鼻窦炎。区分 AR 和鼻窦炎很重要，以确保正确的诊断和后续治疗。AR 可能与并发鼻窦炎有关，尽管 AR 是否增加鼻窦炎的风险尚有争议<sup>[1]</sup>。识别并发鼻窦炎对确保这两种情况的适当处理至关重要。值得注意的是，这些情况并不相互排斥，鼻 - 鼻窦炎和 AR 之间可能有关联。

有可能并发 AR 和鼻窦炎，当患者独立满足诊断标准时，且当患者症状或治疗反应不符合单一诊断时，应考虑这种可能性<sup>[1]</sup>。需要高度的临床怀疑，仔细考虑这些因素可能有助于指导临床医生做出正确的诊断。

鼻窦炎是一个广义的术语，包括急性鼻 - 鼻窦炎 (ARS)，RARS 和 CRS 的诊断，划分为 CRSwNP 或 CRS 不伴鼻息肉 (CRSsNP)。这些病症的特征是鼻塞，鼻充血，面部压力或疼痛，前鼻孔或后鼻孔流涕，以及不同持续时间的嗅觉丧失 / 嗅觉减退<sup>[1,138]</sup>。AR 有几个重叠的症状，即流涕和鼻塞，这可能与鼻窦炎的亚型相混淆<sup>[264,265]</sup>。相反，由于症状相似，鼻窦炎可能被误认为 AR<sup>[1]</sup>。了解鼻窦炎亚型的诊断标准，将有助于临床医生巩固正确的诊断，并确定并发症。

ARS 的定义是鼻窦症状的突然发作，伴有相关鼻窦炎症，持续时间少于 4 周<sup>[1,137,138,266,267]</sup>。症状包括鼻腔黏膜充血、鼻塞或鼻涕、面部压力或疼痛或嗅觉丧失 / 嗅觉减退。鼻腔分泌物通常是脓性的，可能为白色，单侧多一些，但也可能是双侧的<sup>[1,138]</sup>。面部压力和疼痛为中度到重度<sup>[137]</sup>。ARS 可能是病毒或细菌性的。一般来说，病毒性 ARS 的出现时间不超过 10 天。疾病持续时间长提示为细菌性 ARS<sup>[137,138]</sup>。在短时间 (即 5 天) 内逐渐恶化也提示细菌 ARS<sup>[137,138]</sup>。在欧洲鼻窦炎和鼻息肉意见书 (EPOS) 中发热和血清炎症标志物升高 (c- 反应蛋白或红细胞沉降率) 也被纳入诊断标准<sup>[138]</sup>。其他指南不包括发热，因其特异性和敏感性较低<sup>[137]</sup>。RARS 被定义为每年至少 4 次 ARS 发作，发作间期无任何异常<sup>[1,137,138,266,268]</sup>。

CRS 为鼻窦炎持续超过 12 周，至少存在以下两种症状：鼻塞、鼻腔黏膜充血、流黏脓涕 (向前或向后)、面部紧张或疼痛、嗅觉丧失 / 嗅觉减退<sup>[137,138,266,267]</sup>。CRS 主要分为两个表现型：CRSwNP 和 CRSsNP。

相比之下，AR 表现为鼻塞、鼻腔黏膜充血、流涕 (向前或向后) 和过敏症状<sup>[264,265]</sup>。这些症状的存在应该引起对 AR 的怀疑，作为一个主要或共病诊断。相反，AR 通常不会出现流脓涕或单侧流涕。中重度面部疼痛和 / 或发热不常见于单纯 AR，但可提示 ARS 发作或发生 CRS 急性恶化，根据症状的持续时间和慢性程度来区分<sup>[1,137,138]</sup>。症状持续时间也有助于区分鼻窦炎和 AR，因为 ARS 症状通常持续几天到几周 (但不超过 4 周)，CRS 症状持续超过 12 周。而且 AR 症状不仅持续时间不同，而且往往有季节性或与暴露相关的波动<sup>[1,137,138]</sup>。在绝大多数发病期间，AR 症状每天至少发作 1 小时；然而患者可有无症状间隔<sup>[264,265]</sup>。变应原的暴露也会随着时间的延长而加重 AR 症状<sup>[264]</sup>。早期反应在接触变应原后



立即发生, 表现为喷嚏、鼻痒、眼痒和流涕, 通常在 30 分钟内消失<sup>[264]</sup>。迟发反应发生在接触变应原后 6 小时, 其特征是鼻塞和鼻腔黏膜充血<sup>[264]</sup>。重叠的迟发反应可能减弱急性期的症状表现, 使得 AR 的诊断更加困难。

在试图确定患者是否患有 AR、ARS、RARS 或 CRS 时, 重要的是要从患者那里获得特定症状的病史, 包括症状的发作和持续时间。过敏性症状或变应原暴露相关症状的病史可能有助于 AR 的诊断, 因为这些症状与鼻窦炎无关, AR 可能是季节性的, 也可能不是季节性的, 这也可以由病史推断<sup>[264,265]</sup>。急性中重度症状和脓鼻的出现可能提示 ARS 或 RARS, 而非 AR<sup>[1,137,138]</sup>。症状持续时间延长(超过 12 周)高度疑似 CRS, 可行进一步检查<sup>[1,137,138]</sup>(有关此主题的更多信息, 请参见 X.B 相关疾病 - 鼻窦炎)。

#### IV. 变应性鼻炎的病理生理学及发病机制

细致了解 AR 的病理生理学和潜在机制对于我们观察临床表现、体格检查、过敏检测的目的和治疗反应是非常必要的。本节讨论与 AR 相关的细胞炎症、可溶性介质、局部过敏表现和全身反应。当然本文不会对 AR 的病理生理学进行全面回顾, 以下章节仅为理解 AR 的临床表现及其治疗提供了基础。

##### IV.A. IgE 介导的变应性鼻炎

###### IV.A.1. 全身机制及表现

AR 中导致 IgE 产生的免疫反应往往是一种全身性现象, AR 患者有全身性特异反应的证据<sup>[269,270]</sup>。系统特异性在 AR 中的表现之一是在传统的变应原皮肤检测中引起皮肤反应<sup>[271]</sup>。AR 中 IgE 反应系统性的证据还包括 AR 与许多其他变应性疾病, 比如变应性皮炎(AD)、食物过敏和变应性哮喘的时间关系, 这一现象称为“特异性进程”<sup>[272]</sup>。这种特异性疾病的发展模式已经众所周知, 并且得到了前瞻性研究的支持<sup>[273]</sup>。

IgE 介导 AR 的免疫过程与其他特异性疾病相似, 涉及到适应性免疫系统的激活。根据主要的 Th 淋巴细胞亚型, 适应性免疫反应可大致分为两大类<sup>[274]</sup>。Th1 亚型负责细胞内病原体的防御, 而 Th2 反应涉及到对寄生虫感染的防御以及 IgE 介导的过敏性嗜酸性粒细胞炎症<sup>[272]</sup>。因此, 吸入性变应原暴露是否会导致 AR 的发生, 在很大程度上取决于 Th1 和 Th2 效应细胞之间的平衡<sup>[274]</sup>。

敏化过程中的许多步骤都能引起 Th2 主导的免疫反应。这个过程始于鼻腔黏膜吸入变应原<sup>[275]</sup>。黏膜上皮细胞一度被单纯认为是变应原渗透的机械屏障, 上皮细胞

在过敏发生的过程中通过分泌大量的炎症因子(包括细胞因子、趋化因子、二十烷类和肽链内切酶)、上调细胞粘附分子和释放基质金属蛋白酶而发挥了复杂的作用<sup>[276]</sup>。它们还通过分泌胸腺基质淋巴细胞生成素(TSLP), 为促进 Th2 免疫反应提供重要的早期刺激<sup>[272,275,276]</sup>。TSLP 使树突状细胞成熟为促进 Th2 反应的亚型<sup>[277]</sup>, 分泌吸引 Th2 分化型 T 淋巴细胞的趋化因子, 促进 Th2 细胞的克隆扩增, 提高记忆 B 细胞的存活率<sup>[272]</sup>。TSLP 还能促进嗜酸性粒细胞的募集, 增强嗜碱性粒细胞和肥大细胞的活性<sup>[272]</sup>。

然后, 变应原被树突状细胞吞噬, 这些细胞迁移到淋巴器官, 在那里抗原被提呈给 MHC II 类分子上的天然辅助 T (Th0) 细胞<sup>[274]</sup>。Th2 分化还需要通过 T 细胞上的 CD28 与抗原呈递细胞(APCs)上的 CD80 和 CD86 的相互作用进行协同刺激<sup>[278]</sup>。此外, 还需要细胞因子 IL-4 的存在<sup>[279]</sup>。IL-4 与 STAT-6 在 Th0 细胞上结合, 激活主开关 GATA-3<sup>[272]</sup>。这刺激了 IL-4、IL-5 和 IL-13 的产生<sup>[274]</sup>, 是 Th2 反应的特征。这些细胞因子是由新分化的 Th2 细胞产生的, 能进一步促进 IgE 介导的嗜酸性炎症和过敏产生。

IgE 是由 B 细胞在 Th2 效应细胞及其分泌的细胞因子的影响下产生的<sup>[275]</sup>。B 细胞在 IL-4 或 IL-13 协助下分泌 IgE。IL-4 或 IL-13 能通过上调  $\epsilon$ - 生链系基因转录和克隆扩增, 以及 T 细胞表面 CD40 配体与 B 细胞表面 CD40 之间的相互作用, 从而促进 B 细胞的激活和 IgE 的产生<sup>[279]</sup>。然后, 变应原特异性 IgE (sIgE) 被浆细胞释放到循环中。随后 IgE 抗体结合肥大细胞和嗜碱性粒细胞表面的高亲和性受体 (Fc $\epsilon$ RI), 表现出敏感性<sup>[280]</sup>。进一步的变应原暴露导致其与肥大细胞与嗜碱性粒细胞的表面 IgE 交联, 导致脱颗粒, 释放组胺等炎症介质, 表现出 AR 的典型症状。

###### IV.A.2. IgE-IgE 受体级联

IgE 在急性过敏反应和慢性特异性疾病的病理生理学中起着决定性的中心作用<sup>[281]</sup>。AR 患者接触到特异性变应原时, 会产生变应原特异性 IgE, 随后 IgE 通过高亲和力受体 Fc $\epsilon$ RI 与效应细胞, 如肥大细胞、嗜碱性粒细胞结合。尽管血浆中的 IgE 存在的时间短暂, 但受体结合的 IgE 会在这些细胞上附着数周或数月。此外, 当 IgE 与效应细胞受体 Fc $\epsilon$ RI 结合, 同时连接了特异性变应原后, 将会诱导肥大细胞和嗜酸性粒细胞释放炎症介质, 导致变应性疾病的临床表现。

T 细胞和肥大细胞释放 IL-4、IL-13 等细胞因子, 促使 B 细胞向 IgE 分泌型浆细胞分化。多项体内、体外研

究证实 AR 患者鼻腔黏膜中产生局部 IgE<sup>[282-284]</sup>。局部产生的 IgE 通过上调肥大细胞中 FcεRI 的表达, 在持续性炎症中起关键作用<sup>[283-285]</sup>。FcεRI 的表达增强允许他们与更多的 IgE- 抗原复合物结合, 进而提高肥大细胞对变应原的敏感性。这导致免疫调节细胞因子和化学介质的产生增加, 形成一个重要的正反馈放大环路, 参与 IgE-IgE 受体级联, 从而使炎症持续<sup>[285,286]</sup>。有趣的是, AR 患者鼻腔黏膜肥大细胞中 IgE 受体和 IgE 分子的密度已被证明与血清 IgE 水平相关<sup>[285]</sup>。在非变应性鼻病中, 鼻分泌物中 IgE 水平的升高也得到证实, 这可能进一步强调 IgE 受体级联在驱动鼻炎疾病过程中的重要意义<sup>[287]</sup>。

#### IV.A.3. 局部IgE的产生和局部变应性鼻炎(LAR)

LAR 是一种以局部症状和 sIgE 介导的炎症为表现的局部炎症疾病, 无系统性高反应性表现<sup>[107,194,284,288]</sup>。重要的是要记住, 传统的过敏检测, 如 SPT 和放射变应性吸附试验 (RAST), 只表明致敏性 (特异性), 而非有症状的过敏。虽然皮肤变应原测试或体外试验阳性结果可能缺乏临床相关性, 但也有可能与之相反, 即皮肤变应原测试或体外试验阴性不排除局部 IgE 介导的过敏, 比如说 LAR<sup>[194,288-290]</sup>。LAR 可能影响 47% 以上的儿童和成人, 这些儿童和成人以前被划分为 NAR<sup>[290-295]</sup>, 并且多年来一直存在, 较低比率转化为临床 AR<sup>[296-298]</sup>。然而, LAR 可能会发展为哮喘<sup>[296,297]</sup>。LAR 的诊断是基于对 NPT 的阳性反应和 / 或在没有全身性特异反应的情况下鼻 sIgE 和 / 或嗜碱性粒细胞活化试验 (BAT) 的检测阳性。LAR 的病理生理机制复杂, 尚未完全了解。免疫研究显示, LAR 患者鼻腔黏膜中存在 Th2 炎症反应<sup>[177,299-301]</sup>, NPT 反应阳性<sup>[291,300-302]</sup>, 局部产生 sIgE<sup>[177,290,299-301,303-305]</sup> 和炎症介质<sup>[304,306,307]</sup>。

**鼻腔 Th2 炎症反应** 鼻腔分泌物流式细胞术研究证实, 暴露于空气中的变应原可诱导 LAR 患者鼻腔黏膜 Th2 炎症反应, 使嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、肥大细胞、CD3+、CD4+ T 细胞增多<sup>[300,301]</sup>。NPT 研究表明, LAR 患者存在特征性的即刻 / 速发相和迟发相过敏反应, 伴随着局部 sIgE 的产生, 肥大细胞、嗜酸性粒细胞的活化, 以及黏膜分泌胰蛋白酶和 ECP<sup>[306,307]</sup>。最近的一项研究表明, 83% 对油橄榄花粉敏感的 LAR 受试者对 nOle e1 (油橄榄最主要的变应原) 的 NPT 产生应答, 表明纯化的变应原也可以通过分泌 ECP 诱导过敏反应<sup>[308]</sup>。

**局部 sIgE 的产生** 呼吸道黏膜是变应性炎症过程中 IgE 产生的部位, 已验证 AR<sup>[309-312]</sup> 和 LAR 患者<sup>[299-301,303-307]</sup> 的鼻黏膜同时发生体细胞高频突变和类型转换<sup>[309,312-315]</sup>。细胞研究已经确认了鼻黏膜 B 细胞中 IgEε 重链的 ε- 生

殖细胞基因转录和信使 RNA (mRNA) 的表达<sup>[310]</sup>。局部 IgE 产生的速率<sup>[316]</sup> 足以使局部肥大细胞上的 IgE 受体饱和, 并有可能溢出到循环中<sup>[316,317]</sup>。在 LAR 中, 已经证实经天然变应原暴露<sup>[300,301]</sup>、NPT<sup>[300,301,303-305]</sup> 和非暴露期后<sup>[300,301]</sup>, 鼻腔分泌物中存在 sIgE。此外, LAR 的局部 sIgE 能通过高亲和力受体 FcεRI 激活嗜碱性粒细胞, 导致 AR 特征性炎性介质的释放<sup>[308,318]</sup>。

#### IV.B. 变应性鼻炎中非IgE介导的炎症

人们普遍认为 AR 主要是由 IgE 驱动的反应<sup>[319]</sup>。然而, 近年来我们对鼻部先天免疫应答在 AR 发病机制中的重要作用的认识有了长足的发展<sup>[320]</sup>。炎症性气道疾病的病理生理机制与影响宿主 - 环境相互作用的大生理网络有关。鼻腔上皮是第一个遇到吸入性空气变应原的结构。变应原固有的蛋白水解活性可能破坏鼻腔上皮屏障, 促进变应原渗透和慢性炎症<sup>[321]</sup>。最近的数据提供了额外的证据, 表明上皮屏障功能障碍有助于炎症性疾病 (如 AR) 的发展, 但尚不清楚主要 (遗传) 和次要 (炎症) 机制是在何种程度上驱动这种破坏的<sup>[322]</sup>。上皮细胞不仅对吸入的变应原起物理屏障的作用, 而且通过检测和响应环境因素积极促进气道炎症。鼻腔上皮细胞以 toll 样受体 (TLRs) 的形式表达模式识别受体, 这些受体在被变应原或病原体激活后, 产生不同的介质<sup>[323,324]</sup>。这些介质影响炎症细胞向局部组织的募集, 并创造影响免疫细胞功能的微环境, 从而传播局部炎症<sup>[325]</sup>。在变应性疾病中, 鼻腔上皮细胞似乎处于永久激活状态<sup>[326]</sup>, 这可能是无法关闭激活反应的结果<sup>[327]</sup>。

最近一项有趣的进展是发现固有淋巴细胞 (ILCs) 在 Th2 型疾病, 如 AR、CRSwNP 和哮喘的发病机制中起到潜在的关键作用<sup>[328-330]</sup>。ILCs 是一种效应细胞家族, 对抵抗病原体浸润和修复组织完整性具有重要作用。ILCs 不表达抗原特异性 T 细胞受体, 但能对“危险信号”迅速作出反应, 并产生一系列细胞因子, 指导随后的免疫反应。根据细胞的表型和功能相似性, 定义了 Th1 (ILC1)、Th2 (ILC2) 和 Th17 (ILC3) 三个主要亚群。在暴露于包括病毒和变应原在内的环境抗原后, 气道上皮细胞迅速释放细胞因子 IL-25、IL-33 和 TSLP, 这些细胞因子直接激活 ILC2s, 然后分泌典型的 2 型细胞因子 IL-5 和 IL-13<sup>[331]</sup>。变应原激发可导致 AR 受试者外周血 ILC2s 数量增加<sup>[332,333]</sup>; 然而, 鼻腔黏膜上是否有类似情况还有待证实。除了以调节 IgE 介导的炎症为目标的治疗方法外, 在 AR 的治疗中针对固有免疫系统的新疗法也正在开发<sup>[334,335]</sup>。

#### IV.C. 同一气道概念

上下气道在解剖学、组织学、免疫学等方面相互联系，气道一部分发生炎症可影响另一部分，形成一致的气道系统<sup>[336]</sup>。新的系统性治疗方案使理解上下呼吸道之间的关系变得更加重要<sup>[337]</sup>。

上下呼吸道黏膜相似，含有假复层上皮，内衬有纤毛柱状细胞。基底上皮细胞也存在，附着于基底膜（网状层），具有上皮干细胞功能。黏膜下层有血管、黏液腺、成纤维细胞和一些炎症细胞。黏膜成分的主要区别在于，与下呼吸道相比，上呼吸道缺乏平滑肌；与上呼吸道相比，下呼吸道缺乏广泛的上皮下毛细血管、动脉系统和静脉海绵窦。

鼻炎和哮喘的表型特征非常相似，主要表型为过敏和嗜酸性粒细胞增多型，上下呼吸道非变应性表型，以及与 CRS、特别是鼻息肉，迟发性哮喘的关系<sup>[319,338,339]</sup>。变应性鼻炎和哮喘也可能表现为与特异性状态无关的高反应性<sup>[192,340]</sup>。同样在内源性分型中，也可以指出上下呼吸道疾病 2 型与非 2 型免疫反应的相似之处。在变应性疾病中，最主要的内源性类型为 2 型（如 Th2 细胞、2 型 B 细胞、IL-4 产生的自然杀伤 [NK]/T 细胞、嗜碱性粒细胞、嗜酸性细胞、肥大细胞、ILC2、IL-4、IL-5、IL-13、IL-25、IL-31、IL-33）<sup>[319,341]</sup>。一般来说，具有 2 型特征的 AR 和哮喘与皮质类固醇治疗的良好反应有关。针对（亚组）2 型的新型靶向治疗，如抗 IgE 抗体、抗 IL-5（美泊利单抗）和抗 IL-4/IL-13（杜匹鲁单抗），目前仅用于治疗哮喘，但尚未批准用于上呼吸道的治疗<sup>[342]</sup>。上下呼吸道不仅在获得性免疫应答中存在相似性，在固有免疫如上皮屏障功能<sup>[334]</sup>和固有淋巴细胞<sup>[332]</sup>的作用中也存在相似性。研究显示，哮喘、AR 和 CRS 存在上皮屏障损伤，尤其是上下呼吸道黏膜上皮表面的紧密连接部位<sup>[343,344]</sup>。

几种机制可以解释鼻窦炎症对下呼吸道的影响；例如，呼吸模式的改变，肺吸入鼻腔内容物，鼻支气管反射，以及体循环中炎症介质的摄取<sup>[345]</sup>。鼻腔发挥着过滤和空气调节器的作用，来保护下呼吸道。过滤和空气调节功能的下降可能会增加下呼吸道变应原的暴露。经口呼吸与哮喘发病率独立相关，表明空气调节是最主要的影响因素。鼻腔过滤器的功效取决于吸入颗粒的大小。小分子，如霉菌和猫毛，更容易增加患哮喘的风险，而大分子，如树和草花粉，主要与上呼吸道症状有关。口腔呼吸在哮喘发生中的作用尚不清楚<sup>[346]</sup>。

虽然鼻后滴漏和咳嗽之间有关系，但没有直接的证据证明鼻腔分泌物过多和支气管反应亢进之间存在关系。此外，经放射性标记的变应原通过鼻腔后，沉积于消化道，而非呼吸道<sup>[347]</sup>。刺激咽部感受器更有可能引

起鼻后滴漏相关性咳嗽<sup>[348]</sup>。有趣的是，在鼻后滴漏的模型中，鼻炎患者或健康对照者都不会引起咳嗽<sup>[349]</sup>。

没有多少证据支持鼻-支气管反射对气道同一性的重要贡献。鼻腔变应原激发试验被血管收缩剂阻断，但利多卡因没这种效果。此外，变应原激发后气道反应通常较慢，比鼻支气管反射更迟<sup>[350]</sup>。

变应原激发研究为变应性气道疾病的鼻-支气管交互作用研究提供了一个很好的模型。在 AR 患者中，支气管或鼻腔的部分刺激可引起鼻腔和支气管黏膜的变应性炎症<sup>[347-349]</sup>。据推测，炎症介质（如 IL-5 和嗜酸性粒细胞活化趋化因子）从炎症部位进入体循环后，导致骨髓释放出嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞及其祖细胞<sup>[351]</sup>。全身过敏反应进一步表现为粘附分子的表达增加，如血管细胞粘附分子 1 和 E-选择素在鼻、支气管上皮细胞上的表达增加，从而促进炎症细胞向组织迁移<sup>[352]</sup>。

CD34+ 细胞能够使嗜酸性粒细胞分化，以及其他循环介质（IL-5、嗜酸性粒细胞活化趋化因子和半胱氨酸白三烯）增加，这与哮喘患者肺功能受损和黏膜炎症增强有关<sup>[353]</sup>，并且在 AR 中对局部皮质类固醇有反应<sup>[354]</sup>。抗 IL-5 和其他与嗜酸性粒细胞通路相关的白介素治疗已被证明对哮喘有效，对嗜酸性上呼吸道疾病也有一些有益的结果<sup>[342]</sup>。

总之，这些研究表明 AR 背后的机制可能在整个呼吸道的气道炎症中起重要作用，即使在没有临床哮喘的情况下。系统因素，如循环嗜酸性粒细胞的数量和特异性严重程度，预示着更广泛的气道疾病。

#### IV.D. 细胞炎症浸润

AR 的病理生理涉及多种细胞，由于疾病的性质，其机制和内表型各不相同，很难对每一种炎性细胞进行详细的描述。这表明需要对每种内表型的细胞浸润进行广泛的分型和特征描述<sup>[355]</sup>。此外，许多针对变应性疾病细胞类型的研究，包括最近发现的 2 型 ILCs 细胞、Th17 细胞、Th22 细胞等，大多局限于研究外周血细胞，而不是组织活检。有限的研究表明，不同的细胞参与炎症的不同阶段，如恶化、缓解和大量重塑。此外，不同的组织部位如鼻窦黏膜、息肉组织、下鼻甲等，显示有多种不同的浸润性免疫细胞和炎性细胞。

鼻腔上皮细胞位于人体与环境的交界处，是抵御外界病原体的第一道防线。上皮细胞通过产生各种共刺激分子、趋化因子、细胞因子和脂质介质，抵御非自身变应原，调节 AR 中的浸润细胞。这些细胞因子开始调控 AR 特有的 2 型免疫反应<sup>[356]</sup>。然而，当变应原具有其他的蛋白酶活性并 / 或伴有内毒素或无机颗粒等微生物成

分时, 上皮分泌反应可导致 2 型和 17 型免疫反应混合, 甚至 1 型免疫反应<sup>[357,358]</sup>。针对呼吸道病毒, 上皮细胞产生多种介质, 如 I 型干扰素、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF)、RANTES/C-C 趋化因子 5 (CCL-5)、干扰素- $\gamma$  诱导蛋白 10/C-X-C 趋化因子 10 (IP-10/CXCL10)<sup>[359]</sup>。这些介质进一步协调下游的固有和适应性抗病毒细胞免疫反应。

要激活变应原特异性 CD4 T 细胞, 需要足够的共刺激。树突状细胞是与 AR 直接相关的专业 APCs, 在 IgE 介导的特应性疾病中数量和浓度都有所增加<sup>[360]</sup>。它们与上皮细胞和 ILCs 密切接触, 控制 T 细胞和 B 细胞的活化和分化<sup>[356]</sup>。此外, 树突状细胞的消除已被证明可以抑制 AR 的发生<sup>[360]</sup>。

在变应性疾病的发展过程中, 固有机制和效应机制都发挥着重要作用<sup>[361]</sup>。在 AR 鼻腔黏膜中, 通常可以观察到 T 辅助细胞亚群失衡和典型 Th2 细胞因子的产生<sup>[362]</sup>, 以及 GATA-3 表达增加<sup>[363]</sup>。此外, PAR 患者黏膜中 CD4+ 记忆 T 细胞和  $\gamma/\delta$ -T 细胞增多<sup>[364]</sup>。效应 Th2 细胞产生的 IL-4、IL-5、IL-9、IL-13<sup>[356,365]</sup>、TSLP、IL-25、IL-31、IL-33 促进了 Th2 反应和炎症的发生和强度。这些细胞因子在 sIgE、嗜酸性粒细胞、黏液的产生, Th2 细胞和嗜酸性粒细胞的组织迁移, 紧密连接蛋白的调节和上皮屏障完整性等方面发挥作用<sup>[343,356,366,367]</sup>。T 调节 (Treg) 细胞亚群有明显的外表型, 还包括本征及诱导亚群 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup> Treg 细胞和 1 型 Treg 细胞<sup>[368-370]</sup>。Treg 细胞在变应原耐受和变应原免疫治疗中发挥重要作用<sup>[371-373]</sup>。其他细胞中 IL-10 和转化生长因子 (TGF)- $\beta$  的产生是由他们的免疫调节功能决定的。效应细胞和调节细胞类型的比例决定了变应原是否触发过敏反应。

缺乏重组抗原和骨髓 / 淋巴系标记的淋巴细胞群, 如 T 细胞、B 细胞和 NK 细胞, 被定义为 ILCs。1 型 ILC (ILC1) 主要产生干扰素 (IFN) - $\gamma$ , ILC2s 产生 IL-5 和 IL-13<sup>[374]</sup>, ILC3s 产生 IL-17 和 IL-22<sup>[361]</sup>。AR 中产生的 ILC2s 与黏膜上皮细胞和其他控制黏膜环境的细胞之间有密切的相互作用。通过产生细胞因子和诱导趋化因子, 2 型免疫反应促进过敏组织炎症的进一步发展<sup>[375]</sup>。

虽然人们认为分泌 IgE 的 B 细胞存在于 Waldeyer 环的淋巴滤泡中<sup>[376]</sup>, 然后抗体被转移到黏膜, 但是新的证据已表明 AR 患者的鼻腔组织中亦存在能够产生 IgE 的 B 细胞和浆细胞<sup>[377]</sup>。通过检测 CRSwNP 中对金葡菌应答的次级淋巴组织和 IgE 的形成, 进一步支持了变应原特异性抗体可以局部产生<sup>[378]</sup>。

在花粉季节过敏患者鼻腔上皮内的主要碱性蛋白阳性和 EG2+ (活化的) 嗜酸性粒细胞数量增加。同样,

肥大细胞位于上皮和黏膜下层; 但是在季节性变应原暴露期间, T 淋巴细胞或其亚群细胞计数、中性粒细胞或巨噬细胞计数均未见增加<sup>[379]</sup>。变应原刺激后 1 小时内鼻黏膜固有层中嗜碱性细胞数量增加<sup>[380]</sup>。在变应原接触和 IgE 分子交联后以及 IL-33 刺激下, 肥大细胞<sup>[381]</sup>和嗜碱性粒细胞在 I 型反应的早期和晚期均发生脱颗粒<sup>[382]</sup>。

在过敏反应的后期, 化学趋化物和粘附分子的上调促进了炎症细胞的内流<sup>[383]</sup>。这导致嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞和 T 细胞进一步浸润组织。最后, 在 AR 中驱动黏膜重塑以及上调基质金属蛋白酶和血管生成因子等的炎症细胞仍有待确定<sup>[384]</sup>。

#### IV.E. 细胞因子网络和可溶性介质

细胞因子是细胞信号通路中重要的免疫调节蛋白。固有和适应性免疫细胞以及结构细胞及其细胞因子的复杂相互作用在调节变应性气道炎症中起着至关重要的作用。AR 中的炎症过程由细胞因子网络调控。

IL-4、IL-5、IL-6、IL-13 等 2 型细胞因子在调节变应性炎症级联中起关键作用, 表现为嗜酸性粒细胞和肥大细胞增多, IgE 上调。2 型细胞因子除了在诱导 IgE 合成中发挥作用外, 还能上调上皮细胞和成纤维细胞中其他细胞因子和趋化因子的产生<sup>[283]</sup>, 进而导致包括嗜酸性粒细胞和肥大细胞在内的炎症细胞的大量涌入<sup>[385,386]</sup>。Scadding 等人<sup>[387]</sup>展示了伴鼻变应原激发的鼻炎的免疫学。敏感个体鼻部花粉刺激后 2-3 小时 IL-4、IL-5、IL-13 水平升高, 升高持续 5-6 小时<sup>[387]</sup>。类似的, 趋化因子如胸腺调节和活化调节趋化因子 (TARC, CCL17)、巨噬细胞衍生趋化因子 (MDC, CCL22), 嗜酸性粒细胞活化趋化因子, RANTES, MCP-1, 巨噬细胞炎性蛋白质 (MIP) -1 $\alpha$  水平升高<sup>[388-391]</sup>。这些 2 型细胞因子和相关趋化因子的增加与过敏临床反应密切相关。

虽然 2 型细胞因子最初被认为是 Th2 细胞因子, 但其他一些细胞已被确认为重要来源, 包括肥大细胞、上皮细胞、2 型 ILCs 和嗜酸性粒细胞。气道肥大细胞是 2 型细胞因子、促炎细胞因子、趋化因子和 IL-7 样细胞因子 TSLP 的重要来源<sup>[283,392-394]</sup>。肥大细胞释放的 IL-13 在肥大细胞诱导的 B 细胞局部 IgE 合成中起关键作用<sup>[386,395]</sup>, 进而上调肥大细胞 Fc $\epsilon$ RI 的表达<sup>[286]</sup>。此外, 一些肥大细胞产物严重影响上皮细胞。由肥大细胞产生的促炎细胞因子 TNF- $\alpha$ , 与 IL-4 和 IL-13 一起, 促进上皮细胞产生 TARC, TSLP, 以及嗜酸性粒细胞活化趋化因子<sup>[385]</sup>。而趋化因子, 如类胰蛋白酶及糜蛋白酶可以上调上皮细胞产生的 RANTES 和 GMCSF<sup>[385]</sup>。因此, 肥大细胞和上皮细胞在促进和调节变应性炎症级联中起着至关重要的

作用。

除了在前面的段落中列出的细胞因子和趋化因子，鼻腔上皮细胞是 IL-1, IL-6, IL-8 和 TNF- $\alpha$  的重要来源。通过这些信号，上皮细胞在嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞和 Th2 细胞的迁移和活化中起着至关重要的作用<sup>[396]</sup>。此外，上皮细胞释放细胞因子 IL-25、IL-33 和 TSLP，协调固有免疫和适应性 2 型免疫反应。组织损伤、病原体识别和变应原暴露也释放这些相同的细胞因子。他们可以直接或通过固有淋巴细胞调节 Th2 细胞功能，进而产生 IL-5、IL-9、IL-13、TSLP、IL-25、IL-33，AR 患者鼻黏膜中这些细胞因子水平增加，表明了其在 AR 的病理生理学中发挥作用<sup>[397-400]</sup>。事实上，鼻腔分泌物的 IL-33 水平已被证明与总的鼻部症状评分相关<sup>[400]</sup>。此外，TSLP 已被证明可以激活树突状细胞，促进 Th2 反应，并激活肥大细胞<sup>[401]</sup>。

嗜酸性粒细胞是在 AR 病理生理中发挥重要作用的另一种细胞类型，是炎症细胞因子巨噬细胞迁移抑制因子 (MIF)<sup>[402]</sup> 和神经生长因子 (NGF) 的主要来源<sup>[403]</sup>。嗜酸性粒细胞表达 5-脂氧合酶、LTC<sub>4</sub>S、CysLT<sub>1</sub> 和 CysLT<sub>2</sub> 受体，在花生四烯酸通路中发挥作用<sup>[404]</sup>。IL-5 具有调节嗜酸性粒细胞成熟、分化和存活的关键作用<sup>[405]</sup>。嗜酸性化学趋化物包括嗜酸性粒细胞活化趋化因子、MCP4、RANTES 和半胱氨酸白三烯等<sup>[406-408]</sup>。正如本节前面所讨论，肥大细胞和上皮细胞能直接产生或上调这些相同的化学趋化物。

最后，Th17 细胞是 CD4<sup>+</sup> T 细胞的一个独特亚群，可分泌 IL-17A、IL-17F、IL-22、TNF- $\alpha$  和 IL-21<sup>[409]</sup>。已证实其存在于 AR 患者的鼻腔黏膜中，因此也被认为在变应性炎症中起作用<sup>[409,410]</sup>。此外，经证实 SAR 患者在鼻腔变应原刺激 5 小时后 IL-17A 上调<sup>[411]</sup>。最后，尘螨过敏患者鼻腔黏膜中 IL-17A<sup>+</sup> 细胞和 IL-17A mRNA 数量增加，提示在 AR 中可能起作用<sup>[412]</sup>。

总之，AR 是一种 2 型炎症反应介导的疾病，以 IL-4、IL-5、IL-13 等重要的调节细胞因子为特征。AR 中发现了新的 2 型细胞因子，包括 IL-17 家族细胞因子。最后，2 型 ILCs 和上皮细胞来源的细胞因子如 TSLP、IL-25、IL-33 在变应性炎症级联的调控中发挥了关键作用。

#### IV.F. 组织学和上皮变化

正常鼻腔黏膜包括假复层纤毛柱状上皮细胞和基底膜上的杯状细胞。鼻腔黏膜下层含有基质成分，包括成纤维细胞、血管、浆液黏液腺、感觉神经和白细胞。鼻腔黏膜白细胞包括 CD4<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞、嗜碱性粒细胞、肥

大细胞和巨噬细胞。纤毛细胞和分泌细胞的共同作用是鼻纤毛清除，清除病原体 and 变应原，作为宿主防御机制。鼻腔上皮除了物理屏障外，还通过以下途径在固有和适应性免疫防御病原方面发挥重要作用<sup>[359,413,414]</sup>：(1) 表达识别病原相关分子模式的模式识别受体；(2) 分泌大量宿主防御分子，如抗菌酶、噬菌素、渗透性蛋白、胶原蛋白、结合蛋白等；(3) 抗原刺激下产生炎症细胞因子。

过敏介导鼻腔黏膜上皮的改变。经变应原激发后的 AR 患者鼻腔上皮较厚<sup>[415,416]</sup>，但与无变应原刺激的鼻部上皮厚度的研究相互矛盾<sup>[415-417]</sup>。虽然上皮重塑是 CRS (上皮增生、杯状细胞增生和鳞状上皮化生)<sup>[418-420]</sup> 和哮喘 (上皮脱皮、上皮纤维化和平滑肌肥大) 的主要特征，但 AR 中的上皮重塑不明显。总的来说，部分研究没有发现基底膜厚度、上皮纤维化、杯状细胞增生、或血管体积和表面密度明显增加<sup>[415,421,422]</sup>，但有证据表明血管通透性增加<sup>[423]</sup>。与上皮重塑不同，变应原引起的上皮炎症反应是 AR 的关键特征之一。变应原暴露后，过敏患者鼻腔上皮内炎症细胞浸润明显增加，细胞因子 (如 IL-4、IL-5、IL-13) 水平明显高于非过敏性患者<sup>[182]</sup>。这种炎症反应转化为黏膜水肿、自主神经刺激和黏膜分泌物增多，严重者表现出鼻塞、瘙痒、打喷嚏、流涕和嗅觉丧失等症状。

上皮屏障在过敏反应中具有特殊的功能。变应原穿过这一屏障可能导致变应原致敏和局部和 / 或全身炎症反应。在鼻黏膜中，这个屏障由黏液和上皮细胞组成，它们由顶端结合物 (紧密连接和粘附连接) 连接<sup>[367]</sup>。机械或感染性损伤上皮或有缺陷的上皮可导致屏障破裂和变应原渗透<sup>[367,424-426]</sup>。编码上皮屏障标志物 (如聚丝蛋白) 的基因的功能缺失突变和多态性与 AR 和湿疹有关<sup>[427,428]</sup>。一些变应原可引起连接功能障碍，导致变应原穿透上皮屏障<sup>[322,429]</sup>。蛋白水解性变应原通过蛋白水解直接破坏顶端连接复合体，导致屏障功能障碍<sup>[430]</sup>。APCs 检测到变应原，随后的 Th2 反应和细胞因子释放 (如 IL-4、IL-13 和 IFN- $\gamma$ )，通过各种机制进一步引发顶端连接复合体分解，使变应原渗透水平提高<sup>[367]</sup>。证据表明这种障碍可以用皮质类固醇逆转。丙酸氟替卡松可以增加紧密连接蛋白闭锁小带 1 和闭合蛋白的表达，并能形成更完整的鼻腔上皮屏障<sup>[322]</sup>。然而，糖皮质激素并没有导致鼻腔上皮细胞变薄<sup>[322,431]</sup>。

过敏现在被认为是一种全身和局部上皮疾病<sup>[337]</sup>。上皮已证实发生在过敏的发生和进展中发挥积极的作用，并非仅作为屏障<sup>[432]</sup>。桦树花粉在致敏鼻腔上皮细胞中迅速与 Bet v1 结合蛋白结合，并在与固有层肥大细胞结合前通过脂筏和窖蛋白依赖途径转运<sup>[433-435]</sup>。不同于健康个体，

过敏患者对变应原的上皮防御反应不强，导致变应原渗透增加<sup>[432]</sup>。

#### IV.G. 微生物组

人体微生物组是由定居在人体内并与人体相互作用的微生物组成的复杂群落。成人肠道约栖息着 100 万亿微生物，据认为，微生物组定居在 90% 的人体细胞<sup>[436,437]</sup>。个体的微生物群落各不相同，这可能是由于微生物群的生长、发育和组成受到环境、饮食和宿主相关因素之间复杂相互作用的影响<sup>[437]</sup>。

随着免培养的高通量细菌 DNA 测序技术的出现，可以在器官和个体之间详细描述微生物组的组成和多样性<sup>[438]</sup>。人类微生物组项目始于 2007 年，证实呼吸道、口腔、肠道、皮肤和泌尿生殖道的微生物群与过敏和哮喘等疾病发生之间关系的数据大量涌现<sup>[437]</sup>。

越来越多的关于动物和人类的文献表明，随着变应性疾病的发展，微生物组发生了变化<sup>[439,440]</sup>。从机理上讲，胃肠道菌群的破坏被认为会改变黏膜的免疫耐受<sup>[441]</sup>。几位作者发现肠道微生物多样性降低与学龄儿童变应性疾病的发生有关<sup>[442,443]</sup>。例如，儿童过敏症状的发生与总体微生物多样性降低，拟杆菌和青春双歧杆菌增加，嗜黏蛋白艾克曼氏菌、柔嫩梭菌和梭状芽孢杆菌属计数减少有关<sup>[444]</sup>。此外，Fujimura 等人<sup>[445]</sup>最近指出，双歧杆菌、艾克曼氏菌和梭状杆菌含量越低，2 岁时发生多重过敏的风险越大，4 岁时被医生诊断为哮喘的风险越大。作者得出结论，新生儿肠道微生物的失调可能导致 CD4+T 细胞功能障碍，并与儿童期变应性疾病相关<sup>[445,446]</sup>。

来自 Melli 等人最近的系统综述收集了评估微生物群与变应性疾病发生之间潜在联系的最全面的证据<sup>[444]</sup>。在这个系统综述中包含的研究比较了过敏患者与健康对照组肠道微生物群的差异。共有 21 项研究报告收集粪便进行结果评估，说明肠道微生物群与变应性疾病之间存在关联。但分析的研究中只有 4 项明确与 AR 或致敏有关。Penders 等人<sup>[447]</sup>发现在 1 月龄直到 2 岁时艰难梭状芽孢杆菌的存在与变应性致敏风险的增加有关（优势比 [OR] 1.54; 95% 置信区间 [CI], 1.09-2.31）。Adlerberth 等人<sup>[448]</sup>注意到 1 岁时革兰氏阴性细菌与革兰氏阳性细菌的比例增加与 1.5 岁时 IgE 水平大于 100 kU/L 有关。Bisgaard 等人<sup>[449]</sup>发现，较低的细菌多样性与较高的变应性致敏风险 ( $p=0.003$ ) 和 AR ( $p=0.007$ ) 有关。Johansson 等人<sup>[450]</sup>报道，过敏儿童的乳酸杆菌和双歧杆菌定植频率较低<sup>[15]</sup>。最终，Melli 等人<sup>[444]</sup>发现，由于研究方法、样本大小和培养技术的不同，大多数将微生物组与特应性疾病的发展联系起来的研究都是互不相同的，而且难以解释。

有观点认为，其他部位如鼻咽、肺和鼻腔的微生物群（病毒、真菌和 / 或细菌）的组成和 / 或失调，也可能在变应性疾病的发展中发挥作用。然而，这些研究还处于起步阶段，目前还不能得出什么结论<sup>[451]</sup>。对微生物组的作用及其如何影响变应性疾病的认识还没有完全阐明。

虽然一些数据表明变应性疾病与微生物群之间存在关联，但根据目前的证据，很难区分保护性微生物和增加变应性疾病风险的微生物<sup>[446]</sup>。未来的研究应该帮助人们理解人类微生物组，及其影响 AR 方式的丰富性和多样性。

### V. 变应性鼻炎的流行病学

#### V.A. 成人变应性鼻炎的患病率

各种以人口为基础的调查已被用来评估 AR 在成人中的患病率。患病率的评估很大程度上依赖于自我报告的“花粉症”或“鼻部过敏”，或“当你没有感冒或流感时”的鼻部症状。关于季节性（将季节性与常年性鼻炎区分开来）的问题有时会被问到，但很少有大规模的、基于人群的研究评估持续性（持续 4 天 / 周以上、连续 4 周以上）与间歇性症状。由于许多调查在疾病定义、地理和季节性方面存在差异，因此从调查中得出的流行率估计值差异很大。

最早的研究开展于 1959-1960 年，密歇根州特库姆塞，由医生评估并提示 20 岁以上人群花粉症的患病率约 11%（诊断为“过敏引起的上呼吸道症状，主要发生在春季、夏季和秋季”）<sup>[452]</sup>。大约 20 年后，在有地区代表性的美国人口中进行了全国健康与营养调查 (NHANES) 1976-1980。这项调查对 AR 的患病率给出了大致相似的估计，定义为“医生诊断出花粉症或频繁的鼻部和 / 或眼部症状，这些症状在过去 12 个月里因季节和花粉而异，不包括感冒或流感”<sup>[453]</sup>。根据 NHANES (2005-2006) 最近的一份报告，显示三分之二的患病人口超过 20 岁，且医生诊断的花粉症终身患病率为 11.3%，其中 6.6% 在过去 12 个月中出现过症状。然而，根据医生诊断 AR 计算的患病率比实际患病率可能低很多，因为许多患者是通过自己诊断和治疗。有关患者自报的急性呼吸道综合症的调查显示，三分之一的人报告“在没有感冒或流感时出现喷嚏和 / 或鼻腔症状”，约 24% 报告为季节性，另有 10% 报告这些症状全年（即常年）出现<sup>[454]</sup>。

20 世纪 90 年代初，欧洲共同体呼吸健康调查 (ECRHS) —— 一项针对 23 个国家（主要是西欧，但也包括澳大利亚和新西兰）20~44 岁成年人的多中心人群研究 —— 用自查问卷来评估“花粉症或鼻过敏”的

患病率。在参与研究的各个中心中，患病率在 10%~40% 之间<sup>[455]</sup>，12%~65% 的受试者报告说，他们曾出现流涕或鼻塞，或在接触变应原后开始喷嚏<sup>[456]</sup>。如果在疾病定义中包含 SPT 阳性，AR 患病率以可变的幅度下降（所有中心患病率的绝对下降幅度在 4% 到 16% 之间）。瑞士空气污染和成年人肺部疾病的研究（SAPALDIA）与 ECRHS 大约在同一时间开展，结果显示 18~60 岁成人“包括花粉症的鼻过敏”的自报患病率是 17.9%，当前有症状（“今年或者去年有花粉症”）的患病率为 14.2%<sup>[457]</sup>。如果要求 SPT 阳性，患病率估计更低（至少有 1 次 SPT 阳性的花粉症为 11.2%，对草、桦树或墙草中至少 1 种 SPT 阳性的花粉症为 9.1%）。最近，全球过敏和哮喘欧洲网络（GA2LEN）研究表明，在 12 个参与研究的欧洲国家中，18~75 岁的成年人“鼻腔过敏和花粉症”的患病率在 22%~41% 之间<sup>[458]</sup>。

基于人群的研究显示，近几十年来成人患急性呼吸道综合征的比例有所上升。例如，在英国伦弗罗·佩斯利，1996 年成人和儿童的花粉症患病率高于 1972 年时同龄的父母<sup>[459]</sup>。1981-1990 年，澳大利亚巴瑟尔顿的花粉症患病率增加了一倍<sup>[460]</sup>，1991-2010 年，意大利的花粉症患病率有所上升<sup>[461]</sup>，2005-2011 年，在中国接受调查的 11 个城市中，有 8 个城市的花粉症患病率有所上升<sup>[462]</sup>。在瑞典的乌普萨拉、乌默亚和哥德堡，“花粉症和鼻过敏”从 1990 年的 21% 上升到 2008 年的 31%<sup>[463]</sup>，尽管最近来自斯德哥尔摩的报告显示，近年来鼻过敏的增长可能趋于平稳<sup>[464]</sup>。

根据这些数据，美国 AR 的终身患病率可能在 11%（医生诊断）到 33%（自我报告）之间。在欧洲，成人 AR 患病率可能在 10%~41% 之间，取决于具体国家。

#### V.B. 儿童变应性鼻炎的发病率和患病率

关于儿童 AR 发病率的研究相对较少。有证据表明 AR 可能早在一岁即会发生。在辛辛那提儿童变应原和空气污染研究（CCAAPS）中，父母有呼吸道过敏史的 12 个月大的儿童中有 9% 符合 AR 标准<sup>[465]</sup>。在污染与哮喘风险：婴儿研究（巴黎）出生队列中，18 个月大的婴儿中有 9.1% 出现与吸入变应原后特异性及致敏性密切相关的 AR 样症状。其中 23.7% 患有鼻结膜炎<sup>[466]</sup>。在一项针对 29,662 名美国儿童的研究中，使用医疗记录访视参与者，医生诊断的 AR 在出生后第一年的发病率为 1%。1~5 岁的年发病率在 3.6%~4.5% 之间，2~3 岁的发病率最高<sup>[467]</sup>。这与 1314 名德国儿童出生队列中 3~7 岁报告的 SAR 发病率（每年 3%~4%）大体一致<sup>[468]</sup>。

在纵向研究中，AR 通常发生在儿童时期，并且随

着年龄的增长而增加<sup>[467-471]</sup>。大多数早期有 AR 症状的儿童，其症状可持续数年<sup>[469-471]</sup>。国际儿童哮喘和过敏研究（ISAAC）通过一项多中心全球调查，评估了 6~7 岁和 13~14 岁两个不同年龄组的变应性疾病患病率。两项横断面调查分别进行了大约 7 年（范围为 5~10 年）。总的来说，在这两项调查之中，鼻结膜炎患病率有所上升<sup>[10]</sup>。但是，在基线和观察到增加的患病率方面存在地域差异；因此，很难确定所观察到的差异是否代表随着时间推移患病率的真正增加。有鼻结膜炎症状的儿童比有鼻结膜炎症状的老年人的比例高。第二项调查（ISAAC 第三期 1999-2004）的数据显示，目前全球范围内 6~7 岁年龄组的鼻结膜炎患病率为 8.3%（国与国之间的患病率范围为 1.8%~24.2%），13~14 岁年龄组的患病率为 15.1%（范围为 4.5%~45.1%）<sup>[472]</sup>。最近根据 ISAAC 草案对所有研究（1,430,329 名 0~18 岁儿童）进行的 meta 分析显示，AR 的总患病率为 12.66%<sup>[473]</sup>。

据报道，在 6~7 岁年龄组中，鼻结膜炎在男孩中略多于女孩，而在 13~14 岁年龄组中则相反<sup>[474]</sup>。然而，调查中并非所有国家都有性别差异。其他研究显示 AR 在所有年龄段的男孩中更普遍。例如，在怀特岛（英国）1456 名儿童出生队列中，所有年龄组的男孩鼻炎患病率高于女孩（4 岁 4.7% vs 2.1%，10 岁 14.9% vs 11.7%，18 岁 31.0% vs 24.0%）<sup>[469]</sup>。

#### V.C. 变应性鼻炎的地域差异

AR 患病率存在明显的地域差异。造成这种差异的原因可能有很多，但并非所有原因均已弄清楚。比较不同地点间 AR 患病率的核心困难在于招募参与者参与研究的方法不同和评估疾病存在差异。例如，Bauchau 和 Durham<sup>[9]</sup> 在电话筛查呈阳性后通过血清学 IgE 测试诊断比利时患者，并报告比利时 AR 患病率为 28.5%（欧洲国家中最高）。相比之下，Bousquet 等人<sup>[456]</sup> 对比利时受试者的随机样本进行了皮肤测试，结果显示比利时的阳性率为 16.4%（是 15 个受测国家中最低的国家之一）。对利用标准化方法（即 ECRHS 和 ISAAC）比较国家 AR 患病率的差异，国际上已经做出了大量的努力。这些研究表明“花粉症或鼻腔过敏”（成年人），或者“在没有感冒或流感的情况下喷嚏、流涕或鼻塞并伴有眼睛发痒流泪”（儿童）在地理上存在显著差异。在“英语国家”（如英国、澳大利亚、新西兰）的人群中，这些反应的患病率更高；这些反应的患病率东欧低于西欧；在哮喘发病率较高、对季节性变应原敏感的国家，AR 的诊断更为常见<sup>[455,475]</sup>。由于这些研究仅根据每个国家内的一个或几个中心来评价国家的发病率，因此可能忽略了国

家内部的巨大差异。

在理解地理位置的影响时，区分季节性和常年性 AR 是 ECRHS 或 ISAAC 研究中没有考虑的一个重要因素。在比较有限的地理区域进行的小规模研究表明，在城市环境和较冷气候中，PAR 的敏感性有所提高<sup>[476-479]</sup>。对于这些观测到的差异人们提出了几种假设。Li 等人<sup>[477]</sup>认为，与农村居民相比，城市居民参与更多的室内活动，增加了接触 HDM 的机会，并可能导致对这些常年变应原的敏感性增加。此外，一些报告表明，接触城市污染物可能会增加儿童发生 AR 的风险<sup>[476]</sup>。纬度也可能与 PAR 有关。例如，在北欧和中国北方，持续性 AR 的患病率都比南方高<sup>[9,477]</sup>。

纬度也可能是 SAR 的重要决定因素，过敏性植物可能有在特定地理位置生长的倾向，该地区的气候条件决定不同种类的花粉浓度。北纬地区较冷的气候倾向于较短的生长期，许多过敏性物种在极端的北纬气候中不能茁壮成长。例如，在欧洲各地发现的草粉，不同气候地区的特异性敏感性差异很大<sup>[480]</sup>。此外，这种环境暴露的增加已经被证明会影响 AR 的发展和特异性鼻部疾病的患者症状<sup>[481,482]</sup>。

总的来说，增加对基于地理位置的 AR 患病率和季节变化的了解很重要，因为可以让患者通过避免变应原暴露和预防用药来更好地管理他们的症状<sup>[480,482]</sup>。目前，流行病学数据并没有完全说明 AR 的不同表型，需要进一步研究以扩大对该病的流行病学认识。

## VI. 变应性鼻炎的危险因素

### VI.A. 遗传学

AR 已知具有家族聚集性，一级亲属患病是最强的危险因素之一<sup>[483]</sup>。双胞胎研究发现与双卵双生子相比，单卵双生子同时患有 AR 的概率更高，这一结果支持了该遗传基础<sup>[484-485]</sup>。据估计 AR 的遗传概率可高达 70%~80%。与其它许多复杂的疾病一样，AR 的遗传效应无法用单一基因或多态性能解释。相反，很多基因及相关变异均各自发挥作用，但确认与疾病的发生、发展和严重程度相关。这一章节中，我们将回顾关于 AR 基因的现有文献，包括候选基因研究、近期大规模的全基因组关联研究（genome-wide association studies, GWASs）。此外，还将对基因-环境相互作用的效应与表观遗传学研究进行简要介绍。

#### 与AR相关的单核苷酸多态性

GWASs 在过去的十年中，GWASs 成功地识别了一些复杂疾病的重要变异，其中包括数十万种常见的基

因变异，即单核苷酸多态性（single-nucleotide polymorphisms, SNPs）。截至 2016 年 9 月，5 个关于 AR（或花粉症）的 GWASs 已经发表，总结见表 VI.A。其中 3 个 GWASs 研究证实，富含亮氨酸的重复蛋白质（LRRC32）中的 SNPs 与 AR<sup>[486-488]</sup>、哮喘<sup>[487,489]</sup>、湿疹<sup>[488,490]</sup>、以及其它变应性相关并发症<sup>[486,489,491]</sup>密切相关。在蛋白质水平上，LRRC32 能够调节 T 细胞增殖、细胞因子分泌和 TGF- $\beta$  的激活<sup>[492]</sup>。这些关联预示着 AR 和其它过敏相关疾病具有相同的遗传机制。学界有进一步的大规模关于猫、屋尘螨和花粉过敏（同 AR）的 GWAS 研究均显示有 16 个共享易感位点与疾病存在强关联（ $p < 5 \times 10^{-8}$ ）<sup>[487]</sup>。在关于变应性疾病的致敏 GWAS 研究中，致敏与自报的过敏之间高度重叠。Ferreira 等人的 GWAS 研究发现<sup>[489]</sup>，11 种变异与哮喘联合表型和花粉症相关，低于全基因组显著性水平（*HLA-DQB1* 最受关注）。TLRs 在免疫调节中发挥重要作用，而不同 TLRs 中的 SNPs 在 GWASs（TLR1, TLR6, TLR10）<sup>[486,487]</sup> 和候选基因研究（TLR8）中均与 AR 相关，下一段将对此进行讨论。除了在不同变应性疾病之间观察到共同的遗传效应外，还发现过敏易感位点和自身免疫性疾病之间有显著的重叠<sup>[495]</sup>。

**候选基因研究** 基于已有的关联基础，通过候选基因方法选择疾病相关基因，这些 GWAS 或生物学特征的相关报导揭示基因可能与疾病风险相关。利用这种方法对 AR 进行的研究已经发现了前面提到的几个复制良好的基因<sup>[496-498]</sup>。值得注意的是，参与不同功能基因的 SNPs，如抗原递呈（*HLA-DQA1*）、病原体识别（*TLR2*、*TLR7*、*TLR8*），白介素信号和促炎功能（*IL13*、*IL18*、*TSLP*）被认为是与 AR 相关的重要易感变点<sup>[496-502]</sup>。

最近报道了一种血液免疫细胞的脑源性神经营养因子（*BDNF*）的基因变异，这种分泌型的促炎蛋白涉及 AR 的发病机理。然而，多种已有文献报道的候选基因研究在其它研究和试验人群中并没有得到理想的一致性结果<sup>[427,504]</sup>。可能因为统计能力的不足，包括相关样本量小、表型定义不一致或缺乏真正的疾病相关性。此外，关于候选基因的罕见变异研究并不是特别成功<sup>[494]</sup>。对基于假说的分析和功能遗传的分析来说，候选基因研究显得尤其必要，比如针对特定环境暴露或混合种族背景的人群。

#### 基因-环境相互作用和表观遗传效应

表观遗传机制的定义是：在基因的 DNA 序列没有发生改变的情况下，基因功能由于机制（如甲基化）引起发生了可遗传的变化，导致了表型或基因表达的变化。



表VI.A. 变应性鼻炎或花粉症GWASs研究的主要发现

作者	试验设计	样本量	种族	AR重要 SNPs	p值	临近基因	报告与其它变应性疾病有关	蛋白功能	证据等级
Bunyavanich 等 <sup>[512]</sup> (2014)	meta分析(纳入7个队列)	AR组 (n=2712), 对照组 (n=2921)	EA, L, AA	rs17133587	4.5E-09 (L)	<i>AKR1E2</i>	无	NAD(P)H氧化还原	2a
				rs6583203	1.4E-08 (L)	<i>DLG1</i>	无	参与细胞代谢的支架蛋白	
				rs7780001	2.0E-08 (所有组)	<i>FERD3L</i>	无	转录因子	
Hinds等 <sup>[487]</sup> (2013)	私人公司数据 (23andme)	总计46,646	>97% EA	rs1438673	3.7E-19	<i>WDR36</i>	哮喘 <sup>[487, 513]</sup> ; 湿疹 <sup>[488]</sup> ; 特异性反应 <sup>[487]</sup>	细胞过程和T细胞活化	2a
				rs2101521	6.0E-17	<i>TLR1-TLR6; TLR10</i>	哮喘, 湿疹, 特异性反应 <sup>[487]</sup>	病原体的识别和先天免疫的激活	
				rs10189629	9.9E-15	<i>IL1RL2; IL1RL1</i>	哮喘 <sup>[487, 514]</sup> ; 湿疹 <sup>[487]</sup> ; 特异性反应 <sup>[487]</sup>	促炎作用, 辅助性T细胞功能	
Andiappan 等 <sup>[515]</sup> (2011)	嵌套病例对照	AR组 (n=1132), 对照组 (n=997)	中国	rs811930	7.3E-05	<i>MRPL4</i>	无	线粒体内的蛋白质合成	2a
				rs505101	1.3E-04	<i>BCAP (PIK3AP1)</i>	特异性反应 <sup>[515]</sup>	蛋白酪氨酸激酶	
Ramasamy 等 <sup>[488]</sup> (2011)	meta分析(纳入4个队列)	AR组 (n=3933), 对照组 (n=8965)	EA	rs2155219	3.8E-08	<i>LRRC32</i> 或 <i>C11orf30, SLC2A5A46</i>	伴随疾病: 哮喘-特异性反应 <sup>[489]</sup> ; 哮喘-湿疹 <sup>[491]</sup> ; 哮喘-花粉症 <sup>[486]</sup> ; 湿疹 <sup>[487, 490]</sup> ; 特异性反应 <sup>[487]</sup>	LRRC32: 调节性T细胞, 激活TGF-β; C11orf30: 病毒免疫和干扰素通路的调节	2a
				rs17513503	7.4E-07	<i>TMEM232</i>	无	跨膜蛋白	
				rs1044573	9.7E-07	<i>ENTPD6</i>	无	细胞外核苷酸的分解代谢	
Ferreira等 <sup>[486]</sup> (2010)	meta分析(纳入4个队列/数据集)	花粉症组 (n=16513), 对照组 (n=17256)	EA, L, AA	rs4833095	4E-12	<i>TLR1</i>	哮喘, 湿疹, 特异性反应 <sup>[487]</sup>	病原体的识别和先天免疫的激活	2a
				rs2155219	7E-10	<i>LRRC32</i> 或 <i>C11orf30</i>	伴随疾病: 哮喘-特异性反应 <sup>[489]</sup> ; 哮喘-湿疹 <sup>[491]</sup> ; 哮喘-花粉症 <sup>[486]</sup> ; 湿疹 <sup>[487, 490]</sup> ; 特异性反应 <sup>[487]</sup>	见上	
				rs10197862	2E-09	<i>IL1RL1</i>	哮喘 <sup>[487, 514]</sup> ; 湿疹 <sup>[487]</sup> ; 特异性反应 <sup>[487]</sup>	促炎作用, 辅助性T细胞功能	

注: AA=非裔美国人; AR=变应性鼻炎; EA=欧洲血统; GWAS=全基因组关联研究; L=拉丁裔; NADPH=烟酰胺腺嘌呤二核苷酸

最近的研究表明, 众所周知的变应性疾病危险因素, 如孕妇吸烟<sup>[505]</sup>、空气污染暴露<sup>[506]</sup>, 会显著影响儿童DNA的甲基化。然而, 目前还不清楚这些甲基化是否与AR

和哮喘的发生有因果关系, 或者是否这些“生物标记物”仅仅是暴露的标记物。一些研究已经将甲基化谱与AR<sup>[507-509]</sup>和IgE相关的结果<sup>[510, 511]</sup>联系起来, 但是目前

还没有大规模的研究证实。

总之, AR 的家族史仍是 AR 发生的危险因素, 与参与 T 细胞激活的基因 (例如 *LRRC32*) 和先天免疫的基因 (如 *TLRs*) 具有很强的关联性。最近的大规模研究明确证实 AR 和其它变应性疾病具有相同的遗传机制。然而, 有必要对候选基因的变异进行功能特征的描述, 以了解 AR 发病机理中的潜在机制。关于表观遗传学在 AR 中的作用的证据越来越多, 未来的研究应该重点研究表观遗传机制, 为环境暴露、基因变异和疾病发生之间的关联提供功能性说明。

- **总证据等级**: C (2a级: 5项GWASs。候选基因研究并未评估证据等级)。

### VI.B. 吸入变应原(宫内和儿童早期暴露)

AR 表现为对特定变应原不具有免疫和临床耐受性。伴随变应原暴露, 引发过敏炎症的 sIgE 大量产生。sIgE 是过敏的标志物, 它的产生决定了致敏的发生。敏感性是一个复杂的现象, 需要由变应原暴露诱发, 并受遗传和环境因素调控。如果受试者从未接触过某种变应原, 则该变应原不会致敏。另一方面, 与单纯的敏感不同, 过敏还涉及到变应原暴露后产生症状。没有敏感性, 就不会发生过敏, 反之亦然。子宫内以及儿童早期的吸入性变应原暴露 (包括尘螨、花粉、动物皮屑、真菌变应原) 将作为 AR 疾病发生的风险因素来评估。

#### 螨类

有 6 项关于螨虫早期暴露与 AR 发生相关性的研究 (表 VI.B-1)。大多数研究未能证明早期螨虫暴露与 AR 发生之间的关联<sup>[468,516-519]</sup>。Marinho 等人报道, 早期屋尘螨暴露不是 AR 的保护因素<sup>[520]</sup>, Kim 等人提出蜘蛛螨暴露是 AR 发生的危险因素<sup>[521]</sup>。有趣的是, 宠物可能是螨虫的相关来源, 这是因为螨虫常寄生在宠物的皮毛中。总体来说, 早期螨虫暴露与 AR 发生的研究结果相互矛盾, 还需要进一步的研究。

- **总证据等级**: C (2b级: 5项研究; 3b级: 1项研究; 表VI.B-1)。

#### 花粉

目前只有 2 项探讨早期花粉暴露对 AR 影响的研究 (表 VI.B-2)。Kihlstrom 等人报道花粉暴露与变应性鼻结膜炎并无相关性, 而 Erbas 人等证实婴儿期花粉暴露是花粉症的危险因素<sup>[519]</sup>。

- **总证据等级**: C (2b级: 1项研究; 3b级: 1项研究; 表VI.B-2)。

#### 动物毛屑

许多研究评估了早期接触动物皮屑和随后 AR 发生这两者之间的联系, 但结果有冲突 (表 VI.B-3)。根据结果可以把研究分为: 积极研究 (认为上述因素对 AR 的发生有保护作用<sup>[522-535]</sup>), 消极研究 (表明早期接触宠物是 AR 发生的危险因素<sup>[523,536-542]</sup>), 以及中立研究 (认为早期接触动物皮屑与 AR 发生无关<sup>[468,517,518,520,524,528,530,532,536,538,539,543-554]</sup>)。其它还应考虑的因素如下: 宠物年龄、性别、种类; 家庭宠物数目; 家庭特征; 宠物主人的特异性倾向以及其它。考虑到这些复杂的变量, 关于早期宠物暴露对变应性疾病发生的影响仍无确切答案。因此还不能确定关于家养宠物的指导方针。(见 VI.G.2 节。变应性鼻炎的危险因素 - 变应性鼻炎的保护因素 - 儿童宠物暴露)

- **总证据等级**: C (2b级: 15项研究; 3b级: 24项研究; 表VI.B-3)。

#### 真菌变应原

已有一些研究探讨早期真菌变应原暴露是否是 AR 的易感因素 (表 VI.B-4)。大多数研究都证明了早期真菌变应原暴露是 AR 发生的一个危险因素<sup>[527,538,551,553,555-560]</sup>。然而, 3 项研究证实早期真菌变应原暴露与 AR 发生无关<sup>[465,542,557]</sup>。家庭湿度水平与室内真菌变应原具有紧密联系, 且呈正相关, 可能是混淆真菌暴露与 AR 发生相关性证据的原因之一。环境湿度可能是一个内在的危险因素, 高水分与螨虫的数量增加也有关, 这是因为螨虫更适合在潮湿的环境中生长。水分可以用湿度计直接测量, 以及间接地通过观察墙上霉菌的斑点来判定。

- **总证据等级**: C (2b级: 3项研究; 3b级: 10项研究; 表VI.B-4)。

综上所述, 早期吸入变应原暴露与 AR 发生的临床相关性仍然存在争议。尽管有一些深度综述和越来越多的相关文献<sup>[561-563]</sup>, 关于早期吸入变应原暴露的风险 - 效益仍然不能得出明确和一致的结论。关于这一问题, 未来需要进一步的研究。

### VI.C. 食物变应原(宫内和儿童早期暴露)

一些研究证实儿童早期对食物变应原敏感与 AR 的发生有关<sup>[468,564,565]</sup>。Alduraywish 等人的一项 Meta 分析研究表明, 出生后 2 年内出现食物过敏与儿童时期 AR 风险升高有关 (OR=3.0; 95%CI, 2.1-4.2) (表 VI.C)<sup>[564]</sup>。儿童时期食物过敏和随后变应性鼻炎发生两者之间的关联已得到证实<sup>[468,565-568]</sup>。虽然高危人群之间存在统计学

表VI.B.1. 尘螨变应原暴露(宫内和儿童早期暴露)对变应性鼻炎发生影响的证据

研究者	年份	证据等级	研究设计	研究分组	暴露类型	结论
Schoos等 <sup>[518]</sup>	2016	2b	前瞻性出生队列研究	来自COPSAC研究的399名儿童(7~13岁)	1岁时接触粉尘样品(Der p 1)	与7岁时AR的发生无关(OR 0.9; 95%CI, 0.7-1.1)
					1岁时接触粉尘样品(Der p 1)	与7岁时AR的发生无关(OR 0.9; 95%CI, 0.7-1.1)
Illi等 <sup>[517]</sup>	2014	2b	前瞻性出生队列研究	来自PAULA研究的513名儿童(5岁)	螨变应原暴露3个月(以客厅地板和母亲或孩子床垫上的变应原水平衡量)	与AR发生无关(OR无报道)
Marinho等 <sup>[520]</sup>	2007	2b	全部人群的出生队列研究	来自MAAS研究的815名儿童(5岁)	0~5岁期间Der p暴露(以从儿童床、儿童卧室、父母床和客厅地板的变应原水平衡量)	鼻-结膜炎保护因素(OR 0.8; 95%CI, 0.7-0.98)。本研究在多元分析中未能达到显著性水平
Corver等 <sup>[516]</sup>	2006	2b	前瞻性出生队列研究	来自PIAMA研究的416名儿童(4岁)	Der p 1和Der f 1暴露(儿童床垫)	与4岁时AR的发生无关(OR 0.9; 95%CI, 0.6-1.3)
Kulig等 <sup>[468]</sup>	2000	2b	前瞻性出生队列研究	来自MAAS研究的587名儿童(7岁)	0-18月期间尘螨暴露(Der p 1和Der f 1)变应原水平以地板灰尘样本为准	与SAR发生无关(OR无报道)
Kim等 <sup>[521]</sup>	2002	3b	横断面研究	16624儿童(7~18岁)	蜘蛛螨接触史	是鼻炎的风险因素(OR 1.3; 95%CI, 1.2-1.5)

注: AR=变应性鼻炎; CI=置信区间; COPSAC=哥本哈根儿童哮喘前瞻性研究; MAAS=曼彻斯特哮喘和过敏研究; PAULA=围产期哮喘与环境长期过敏; PIAMA=哮喘和螨虫过敏的预防和发生率; SAR=季节性变应性鼻炎

表VI.B.2. 花粉变应原暴露(宫内和儿童早期暴露)对变应性鼻炎发生影响的证据

研究者	年份	证据等级	研究设计	研究分组	暴露类型	结论
Erbas等 <sup>[481]</sup>	2013	2b	前瞻性出生队列研究	620名MACS RCT患儿(6~7岁)(至少1名一级家庭成员, 有湿疹、哮喘、花粉症、严重食物过敏史)	婴儿期(3~6个月)花粉暴露	花粉症风险因素(OR 1.1; 95%CI, 1.01-1.3)
Kihlström等 <sup>[519]</sup>	2002	3b	横断面研究	特应性遗传儿童583例(4~5岁)	出生后0-3个月期间大剂量暴露于桦树花粉	与鼻-结膜炎并无关联(OR 1.0; 95%CI, 0.6-1.8)
					1岁期间大剂量暴露于桦树花粉	与鼻-结膜炎并无关联(OR 1.3; 95%CI, 0.8-2.2)

注: MACS=墨尔本特应性反应队列研究; RCT=随机对照试验

上的显著相关性,但在以人群为基础的研究中,结果并不相同<sup>[566, 568, 569]</sup>。这些发现促使接下来针对子宫内和幼年时期规避变应原的影响开展前瞻性研究。

在一项评估宫内食物变应原暴露对AR发生影响的随机对照试验中,162名风险较高的孕妇(有由动物和/或花粉引发的呼吸道过敏史)被随机分为两组,妊娠最后3个月的饮食有所不同。一组摄取极低量的鸡蛋和牛奶,另一组每日摄取一个鸡蛋和一升牛奶。对163名婴儿进行长达18个月的前瞻性随访,期间采用盲法评估婴儿特应性疾病的发病率(例如AR)。两组婴儿AR的发病率并无显著性差异<sup>[570]</sup>。在另一项随机对照试验中,妊娠期间的饮食限制(从第28周到分娩期间的无牛奶和无鸡蛋饮食)会使得孕妇的平均妊娠体重较低,结果具有统计学意义,但对后代过敏的发生并无改善<sup>[571]</sup>。两

项试验的综合结果表明,母体食物变应原回避可能与较高的早产风险有关,可能会影响平均出生体重,对儿童AR的发生也并无益处<sup>[570, 571]</sup>。

研究也评价了相较于食物摄入规避,早期的食物摄入对变应性疾病发生的影响。在一项纳入2073名儿童出生队列的前瞻性研究中,延迟固体食物的摄入(超过4或6个月)与儿童6岁时出现由食物或吸入性变应原引发的AR、哮喘或致敏的几率降低无关。事实上,在稍晚摄入固体食物的儿童中,食物致敏发生的概率更高<sup>[572]</sup>。一项前瞻随机对照试验纳入规避相关食物变应原的婴幼儿,评估这些婴幼儿随后出现变应性疾病的概率,包括AR的发生率。试验组要求母亲在妊娠后三个月和哺乳期避免摄入牛奶、鸡蛋和花生,并要求婴儿1岁前不摄入牛奶(1岁前补充酪蛋白水解物),2岁前不摄入鸡蛋,

表VI.B.3. 宠物皮屑暴露(子宫和幼儿暴露)对变应性鼻炎发生影响的证据\*

研究者	年份	证据等级	研究设计	研究分组	暴露类型	结论 <sup>a</sup>
早期接触动物皮屑是AR的保护因素(列出2b级研究, 参考3b级研究) <sup>[522, 523, 525-528, 533, 535, 1530]</sup>						
Lodge等 <sup>[534]</sup>	2012	2b	前瞻性出生队列研究	620名有过敏史的儿童(12岁)	出生时接触过猫/狗	花粉症的临界保护因素(OR 0.7; 95%CI, 0.5-1.02)。如果父亲未致敏则是儿童的保护因素(仅猫OR 0.3; 95%CI, 0.2-0.8); (猫狗OR 0.4; 95%CI, 0.2-0.8)
Alm等 <sup>[531]</sup>	2011	2b	前瞻性出生队列研究	4465名儿童(4.5岁); 246名目前患有AR	1岁期间接触过猫	AR的保护因素(未调整的OR 0.5; 95%CI, 0.4-0.8, 多元分析不显著)
Lampi等 <sup>[532]</sup>	2011	2b	前瞻性出生队列研究	5509名成人(31岁)	接触过农场动物(牛、猪、羊、家禽、水貂)	AR临界保护因素(OR 0.9; 95%CI, 0.7-1.03)
					7岁以下接触过猫/狗	AR临界保护因素(OR猫0.8; 95%CI, 0.7-0.96); (OR狗0.9; 95%CI, 0.8-1.01)
Perzanowski等 <sup>[529]</sup>	2008	2b	出生队列研究	257名儿童(5岁), 母亲为非裔美国人或来自多米尼加	养猫(至健康状况达标年龄)	5岁时发生AR的临界保护因素(OR 0.4; 95%CI, 0.2-0.9)
Nafstad等 <sup>[524]</sup>	2001	2b	出生队列研究	2531名儿童(4岁)	出生时接触过猫	AR临界保护因素(OR 0.5; 95%CI, 0.2-1.4)
					出生时接触过狗	草/花粉过敏AR的临界保护因素(OR 0.8; 95%CI, 0.4-1.6)
早期接触动物皮屑是AR的危险因素(所有研究均为3b级) <sup>[523, 530, 536-542]</sup>						
早期接触动物皮屑与AR无关(列出2b级研究, 参考3b级研究) <sup>[528, 530, 536, 538, 539, 543-546, 548, 551, 553, 554]</sup>						
Schoos等 <sup>[518]</sup>	2016	2b	前瞻性出生队列研究	COPSAC研究的399名儿童(7-13岁)	产前(晚期妊娠)和围产期(1年)猫暴露	与7岁时AR发生无关(产前OR 0.4; 95%CI, 0.06-3.6); (围产期OR 0.9; 95%CI, 0.2-3.9)
					产前(晚期妊娠)和围产期(1年)狗暴露	与AR无关
Illi等 <sup>[517]</sup>	2014	2b	前瞻性出生队列研究	PAULA研究的513名儿童(5岁)	3个月时接触猫的变应原(以客厅地板及母亲或儿童床垫的变应原水平衡量)	与AR无关
Kellberger等 <sup>[550]</sup>	2012	2b	前瞻性人群队列研究	2810名青少年(15-18岁)	婴幼儿0-1岁期间家中喂养宠物(猫、狗、仓鼠、豚鼠、兔子)	与AR无关
Lodrup-Carlson等 <sup>[552]</sup>	2012	2b	前瞻性出生队列研究	22,840名儿童(6-10岁)	婴幼儿0-2岁期间家中喂养宠物(猫、狗、鸟、啮齿动物)	与AR无关(仅猫OR 1.02; 95%CI, 0.8-1.3; 仅狗OR 0.8; 95%CI, 0.6-1.1; 猫和狗OR 0.8; 95%CI, 0.4-1.4; 仅鸟OR 1.3; 95%CI, 0.9-1.8; 仅啮齿动物OR 0.8; 95%CI, 0.5-1.5)
Lampi等 <sup>[532]</sup>	2011	2b	前瞻性出生队列研究	5509名成人(31岁)	孕妇在妊娠期间与家畜(牛、猪、羊、家禽、水貂)一起工作	与AR无关(OR 0.9; 95%CI, 0.7-1.2)
Sandini等 <sup>[549]</sup>	2011	2b	前瞻性出生队列研究, RCT	1223名儿童(5岁, 出生于过敏家庭)	0-2岁或0-5岁家中喂有狗/猫	与AR无关(OR 0.98; 95%CI, 0.5-1.8)
Chen等 <sup>[547]</sup>	2007	2b	前瞻性出生队列研究	LISA研究中的2166名儿童(4-6岁)花粉症: 66/1599	出生3个月内猫变应原暴露(以儿童或父母床垫的Fel d1水平衡量)	与医师诊断的花粉症无关(父母床垫OR 0.9; 95%CI, 0.5-1.5); (儿童床垫OR 0.7; 95%CI, 0.4-1.1)

表VI.B.3. 续

研究者	年份	证据等级	研究设计	研究分组	暴露类型	结论
Marinho等 <sup>[520]</sup>	2007	2b	人群出生队列研究	MAAS研究的815名儿童(5岁)	0~5岁期间接触猫狗情况(以儿童床、儿童卧室地板、父母床和休息室地板上的变应原含量测定)	与鼻-结膜炎无关(未调整的OR猫 1.02; 95%CI, 0.9-1.1); (未调整的OR狗 1.03; 95%CI, 0.9-1.2)
Nafstad等 <sup>[524]</sup>	2001	2b	出生队列研究	2531名儿童(4岁)	出生时家中养猫 出生时家中养狗	与AR无关(OR 0.5; 95%CI, 0.2-1.4) 与草/花粉过敏的AR无关(OR 0.8; 95%CI, 0.4-1.6)
Kulig等 <sup>[468]</sup>	2000	2b	前瞻性出生队列研究	MAAS研究的587名儿童(7岁)	出生后0~18个月猫(Fel d 1)接触(以从地毯尘埃样本所得的变应原水平衡量)	与SAR无关(或未报导)
					18个月时家种宠物饲养情况	与SAR无关(或未报导)

\*表格中列出2b级研究, 参考3b级研究

<sup>a</sup>除非特别指出, 所有的OR均已调整且与95%CI一起出现在括号内

AR=变应性鼻炎; CI=置信区间; COPSAC=哥本哈根儿童哮喘前瞻性研究; Fel d=猫主要变应原; LISA=生活方式-免疫系统-过敏; MAAS=曼彻斯特哮喘和过敏研究; PAULA=围产期哮喘与环境长期过敏; PIAMA=哮喘和螨虫过敏的预防 and 发生率; RCT=随机对照试验; SAR=季节性变应性鼻炎

3岁前不摄入花生和鱼。相较于遵循标准喂养的对照组, 实验组婴幼儿在2岁之前食物过敏和牛奶致敏率显著下降。然而, 到7岁时, 两组儿童对食物过敏发生率的差异不再存在, 同时AR、AD、哮喘和其它特异性疾病的发生率也无区别<sup>[573]</sup>。

基于已有的Meta分析、前瞻性随机试验和一项大型前瞻性出生队列研究, 目前并没有证实母亲的食物摄入是导致后代食物过敏及急性呼吸道感染的因素; 然而, 有部分证据表明儿童时期(儿童2岁后)的食物摄入是AR发生的风险因素。

• **总证据等级:** A (1b级: 3项研究; 2a级: 1项研究; 2b级: 1项研究; 表VI.C)。

## VI.D. 污染

在过去十年中, 越来越多的人开始关注污染和AR之间的关联。空气污染物中含有多种化合物; 然而大多数研究主要集中在以下几种: 颗粒物直径 $<10\ \mu\text{m}$ ( $\text{PM}_{10}$ )、颗粒物直径 $<2.5\ \mu\text{m}$ ( $\text{PM}_{2.5}$ )、二氧化氮( $\text{NO}_2$ )、二氧化硫( $\text{SO}_2$ )、一氧化碳(CO)和臭氧( $\text{O}_3$ )。这些微粒可能通过多种机制增强机体致敏性, 包括损伤鼻上皮细胞、改变免疫反应, 并增加某些抗原的致敏性<sup>[574,575]</sup>。例如, 污染可能会损伤鼻腔黏膜, 损害鼻腔功能, 从而为吸入变应原进入免疫系统细胞大开方便之门。另外, 空气中的微粒(包括柴油废气)也能携带变应原, 从而可能有助于变应原的传播, 或增加其暴露时间<sup>[574]</sup>。在屋尘螨致敏个体的鼻激发试验中, 与单纯屋尘螨激发相比, 屋

尘螨和柴油废气颗粒共同激发会增强肥大细胞脱颗粒效应, 增加鼻炎症状的严重程度<sup>[577]</sup>。

多项研究检验了空气污染物对儿童和成人患者AR发生的影响(表VI.D)。然而, 3项前瞻性队列研究(关于这一课题最高证据等级的研究)未发现两者间的显著相关性。Codispoti等人专门研究了儿童1岁时接触柴油废气微粒(DEP)和2、3、4岁时发生AR这两者之间的关系<sup>[578-580]</sup>。虽然他们发现DEP与2、3岁出现吸入性变应原致敏反应有微弱的正相关性, 且吸入性变应原致敏反应也与AR发生正相关, 但是不能明确DEP与AR发生之间显著的直接相关性。此外, Kim等人评估了儿童时期 $\text{NO}_2$ 、 $\text{SO}_2$ 、CO和 $\text{PM}_{10}$ 的暴露, 认为与两年后诊断出AR并无显著相关性。然而, 他们注意到, 在工业区,  $\text{O}_3$ 水平的增加与AR之间存在正相关性;  $\text{O}_3$ 也与新室外变应原的致敏显著相关, 这或许可以解释相应的AR患病率增加。最后, Gehring等人合并了4项前瞻性儿科出生队列研究, 包含长达14~16年的随访结果, 发现 $\text{NO}_2$ 、 $\text{PM}_{2.5}$ 或 $\text{PM}_{10}$ 水平与鼻结膜炎发生并无显著相关性<sup>[580]</sup>。

一些国际病例对照和横断面研究同样评估了污染与AR之间的关联, 结果不一。Anderson等人开展了最大的横断面研究, 包括来自51个国家的322,529名儿童, 来评估 $\text{PM}_{10}$ 水平对鼻结膜炎发生的影响<sup>[581]</sup>。没有国与国之间的鼻炎与污染程度的关联模型, 而在同一国家(24个国家有1个以上的研究中心),  $\text{PM}_{10}$ 水平与6~7岁儿童的鼻结膜炎症状之间存在弱正相关性, 这些儿童在13~14岁时确诊为花粉症。有趣的是, 他们证实高水平

表VI.B.4. 真菌变应原暴露(宫内和儿童早期暴露)对变应性鼻炎发生影响的证据

研究者	年份	证据等级	研究设计	研究分组	暴露类型	结论 <sup>a</sup>
早期接触真菌变应原是AR的危险因素之一						
Thacher等 <sup>[559]</sup>	2016	2b	出生队列研究	来自BAMSE研究的3798名青少年(16岁); 785名患有AR	2个月家中有可见霉菌	是AR的危险因素(OR 1.3; 95%CI, 1.04-1.6)
Stark等 <sup>[555]</sup>	2005	2b	出生队列研究	马萨诸塞州波士顿大都会市哮喘/过敏父母的405名儿童(5岁以下)	出生0~3个月内暴露于高浓度的灰尘曲霉菌	是0~5岁期间医师诊断出的AR的危险因素(HR 3.3; 95%CI, 1.5-7.1)
					出生0~3个月内暴露于高浓度的灰尘短梗霉属真菌	是0~5岁期间医师诊断出的AR的危险因素(HR 3.0; 95%CI, 1.3-6.9)
					出生0~3个月内暴露于高浓度的灰尘酵母菌	是0~5岁期间医师诊断出的AR的危险因素(HR 2.7; 95%CI, 1.3-5.7)
Deng等 <sup>[557]</sup>	2016	3b	横断面研究	正在上幼儿园的2598名儿童(3~6岁)	产前(整个妊娠期)或产后(出生到当前)接触过室内霉菌/潮湿	是患有类似鼻炎症状的危险因素(产前OR 1.5; 95%CI, 1.2-1.9; 产后OR 2.1; 95%CI, 1.6-2.8)
Lin等 <sup>[558]</sup>	2016	3b	横断面研究	4246名儿童(3~8岁)18天护理	0~2岁可见室内霉菌(每周/有时 vs 从不)	是新发鼻炎症状的危险因素(OR 1.3; 95%CI, 1.01-1.6); 暴露是鼻炎缓解的重要危险因素(OR 0.6; 95%CI, 0.3-0.9)
Lam等 <sup>[553]</sup>	2014	3b	横断面研究	508名学龄前儿童(4~6岁)	潮湿/发霉暴露<1年	是鼻-结膜炎的危险因素(OR 2.1; 95%CI, 1.2-3.8)
Kim等 <sup>[551]</sup>	2012	3b	横断面研究	4554名学龄儿童(平均年龄9.5岁, SD 1.73)	婴儿期室内霉菌暴露	是AR的危险因素(OR 1.8; 95%CI, 1.4-2.4)
Lombardi等 <sup>[538]</sup>	2010	3b	横断面研究	20,016名儿童(中位年龄为7岁)	0~1岁霉菌暴露	是鼻-结膜炎的危险因素(未调整OR 1.4; 95%CI, 1.2-1.6)
Ibargoyen-Roteta等 <sup>[527]</sup>	2007	3b	横断面研究	3360名学龄儿童(5~8岁)	0~1岁时家中墙壁上有霉菌	是鼻-结膜炎的危险因素(OR 2.5; 95%CI, 1.5-4.0)
Kuyucu等 <sup>[556]</sup>	2006	3b	横断面研究	2774名儿童(9~11岁)	1岁时潮湿/发霉暴露	是AR的危险因素(OR 1.7; 95%CI, 1.3-2.3)
Bornehag等 <sup>[560]</sup>	2005	3b	横断面研究	10,851名儿童(1~6岁)	1~6岁时, 孩子或父母卧室里有明显的霉菌或潮点	是鼻炎的危险因素(OR 2.7; 95%CI, 1.4-5.4)
早期接触真菌变应原与AR发生无关						
Biagini等 <sup>[465]</sup>	2006	2b	横断面研究	585名婴儿(父母至少一方SPT为阳性)	婴儿早期(平均7.5个月龄)高霉菌暴露(一室模量 $\geq 0.2$ m <sup>2</sup> 或同一表面的可见霉菌和漏水面积 $\geq 0.2$ m <sup>2</sup> )	与AR无关(OR 1.2; 95%CI, 0.6-2.5)
					婴儿早期(平均7.5个月龄)霉菌低暴露(一室霉量 $< 0.2$ m <sup>2</sup> 或同一表面可见霉菌和漏水面积 $< 0.2$ m <sup>2</sup> )	与AR无关(OR 3.2; 95%CI, 0.7-14.8)
Deng等 <sup>[557]</sup>	2016	3b	横断面研究	2598名在幼儿园上学的儿童(3~6岁)	产前(整个孕期)或产后(从出生到现在)暴露于室内霉菌或湿气中	与AR无关(产前OR 0.7; 95%CI, 0.4-1.1; 产后OR 1.0; 95%CI, 0.6-1.7)
Yang等 <sup>[542]</sup>	2014	3b	横断面研究	7389名学龄儿童(平均年龄13.9岁)	婴儿期霉菌暴露	与AR无关(OR 0.99; 95%CI, 0.8-1.3)

<sup>a</sup>除非特别指出, 所有的OR均已调整

AR=变应性鼻炎; BAMSE=谷仓/儿童过敏环境斯德哥尔摩流行病学研究; CI=置信区间; OR=比值比; SD=标准差; SIDRIA-2=意大利研究扰乱环境中的婴儿呼吸; SPT=皮肤点刺试验

表VI.C. 食物变应原暴露(宫内和儿童早期接触)影响变应性鼻炎发生的证据

研究者	年份	证据等级	研究设计	研究分组	临床终点	结论
Zeiger等 <sup>[573]</sup>	1995	1b	RCT	1. 在妊娠晚期和哺乳期, 母亲不喝牛奶, 不摄入鸡蛋和花生, 自身直到一岁才喝牛奶(一岁前补充酪蛋白水解液), 直到两岁才吃鸡蛋, 直到三岁才吃花生和鱼的婴儿 2. 标准食谱	7岁时出现食物过敏、特应性皮炎、变应性鼻炎、哮喘、任何特应性疾病、肺功能、食物或空气变应原致敏、血清IgE水平、7岁时鼻腔嗜酸性粒细胞或嗜碱性细胞	治疗组之间没有显著差异, 尽管4岁时有食物过敏的儿童在7岁时AR和哮喘的患病率更高
Lilja等 <sup>[570]</sup>	1989	1b	RCT	妊娠晚期孕妇(动物和/或花粉引发的呼吸道过敏)随机分为: 1. 非常少摄入鸡蛋和牛奶; 2. 每日摄取鸡蛋及牛奶	18个月龄患有特应性疾病	妊娠晚期的母体饮食与特应性疾病的患病率无关
Falth-Magnusson等 <sup>[571]</sup>	1987	1b	RCT	1. 从第28周到分娩严格控制无牛奶和无蛋饮食; 2. 正常饮食摄入牛奶和鸡蛋	皮肤点刺, 血清IgE检测, 特异性表型(非AR)	孕妇在妊娠晚期的饮食无法预防婴儿出现特应性疾病; 孕妇在妊娠后期减少饮食与婴儿低体重和早产有关。
Alduraywish等 <sup>[564]</sup>	2016	2a	Meta分析		哮喘、AR、湿疹或食物致敏	儿童出生最初2年出现食物过敏预示随后出现变应性疾病的高风险, 包括AR
Zutavern等 <sup>[572]</sup>	2008	2b	以人群为基础的前瞻性出生队列研究		哮喘、AR、湿疹或食物或吸入性变应原致敏	没有证据支持在4-6个月延迟摄入固体食物

注: AR=变应性鼻炎; IgE=免疫球蛋白E; RCT=随机对照试验

的PM<sub>10</sub>与过敏发生呈正相关<sup>[581]</sup>。一些儿科研究证实儿童时期各种污染物暴露的增加与诊断出AR之间具有正相关性。Liu等人<sup>[586]</sup>、Deng等人<sup>[557]</sup>等甚至发现母亲产前/妊娠期高浓度的NO<sub>2</sub>暴露与儿童较高的急性呼吸道感染患病率相关。然而, 几乎所有这些研究都是根据附近的交通密度或地理位置来估计本地的污染程度。在许多国家, 人们生活在污染程度更高的地区, 高负荷的交通也更有可能会影响AR发生(比如: 社会经济状况, 不同吸入性变应原的暴露)。并不是所有的研究都能完全调整这些潜在的混杂因素。此外, 还有一些研究仅限于亚洲的特定城市, 不具有普遍性。

总的来说, AR的发生与污染暴露的关系目前还不明确。为了更好地理解这一复杂关系, 需要开展更多纳入不同地理位置的儿童和成人的前瞻性研究。

• **总证据等级:** C (2b级: 3项研究; 3b级: 2项研究; 4级: 9项研究; 表VI.D)。

## VI.E. 烟草烟雾

AR常常与主动和被动(又称二手)烟草烟雾暴露相关。然而, 其中的病理生理学关系很复杂, 有时是矛

盾的。研究表明, 烟草烟雾暴露会促进特应性疾病的发生, 主要有以下几种机制: 鼻腔黏膜表面直接损伤、通过组蛋白乙酰化、microRNA的表达和DNA甲基化改变表观遗传机制<sup>[590,591]</sup>。另外, 也有证据表明尼古丁可能对变应性疾病有免疫抑制作用, 抑制嗜酸性粒细胞迁移和Th2细胞因子/趋化因子应答<sup>[592]</sup>。

最近, 两篇已发表的大型Meta分析试图更好地定义烟草和AR之间的关系(表VI.E)。Saulyte等人发现被动吸烟与AR发生之间具有显著的相关性<sup>[593]</sup>, 但主动吸烟或母亲孕期被动吸烟与AR的发生之间没有显著关系。然而, 他们确实发现了主动吸烟和非变应性/慢性鼻炎之间的显著相关性。Hur等人也系统地评价了二手烟和AR之间的相关性, 成人研究的Meta分析证实被动烟雾和AR两者之间存在关联。然而类似的儿科研究并没有得出同样的结果<sup>[594]</sup>。这就提出了一种可能性, 认为二手烟对鼻腔黏膜的特应性影响可能需要数年才能表现出来。事实上, Lin等人发现, 与不过敏的成年人相比, 成年人过敏在20年前二手烟暴露的情况更多<sup>[595]</sup>。

5项前瞻性队列研究检验了烟草对AR发生的影响, 都未能找出主动吸烟或被动吸烟与AR之间的关联<sup>[596-600]</sup>。

表VI.D. 污染暴露影响变应性鼻炎发生的证据

研究者	年份	证据等级	研究设计	研究分组	临床终点	结论
Codispoti等 <sup>[578]</sup>	2015	2b	前瞻性队列研究	1岁时DEP暴露 1. ≥66% 2. <66%	4岁时诊断出AR	高浓度DEP暴露与AR发生无关
Gehring等 <sup>[580]</sup>	2015	2b	汇总前瞻性队列研究	1. NO <sub>2</sub> , PM <sub>2.5</sub> , PM <sub>10</sub> 高浓度暴露 2. NO <sub>2</sub> , PM <sub>2.5</sub> , PM <sub>10</sub> 低浓度暴露	从4岁到14~16岁期间 鼻结膜炎的发病率和患病率	空气污染与鼻-结膜炎在不同年龄的发病率或患病率无关
Kim等 <sup>[579]</sup>	2011	2b	前瞻性队列研究	5种空气污染物浓度(NO <sub>2</sub> , O <sub>3</sub> , SO <sub>2</sub> , CO, PM <sub>10</sub> ) 1. 工业地带 2. 大都市	2岁之后发生AR	空气污染物与AR发生无关; 然而, 在工业地区, 较高的O <sub>3</sub> 水平与AR呈正相关
Chiang等 <sup>[587]</sup>	2016	3b	病例对照研究	过去11年SO <sub>2</sub> 暴露情况: 1. 高浓度暴露 2. 低浓度暴露	儿童诊断出AR	SO <sub>2</sub> 高度暴露与AR相关
Chung等 <sup>[588]</sup>	2016	3b	病例对照研究	5种空气污染物暴露情况(PM <sub>10</sub> , NO <sub>x</sub> , SO <sub>2</sub> , CO, O <sub>3</sub> ) 1. 高浓度暴露 2. 低浓度暴露	学龄期诊断出AR	CO和NO <sub>x</sub> 的预诊断水平与AR诊断显著相关
Deng等 <sup>[557]</sup>	2016	4	横断面研究	3种空气污染物暴露(PM <sub>10</sub> , NO <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> ) 1. 高浓度暴露 2. 低浓度暴露	幼儿园时期诊断出AR	产前高NO <sub>2</sub> 暴露与AR相关; 出生后接触高PM <sub>10</sub> 与AR相关
Kim等 <sup>[476]</sup>	2016	4	横断面研究	5种空气污染物暴露(PM <sub>10</sub> , NO <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> , CO, O <sub>3</sub> ) 1. 高浓度暴露 2. 低浓度暴露	6~7岁时诊断出AR	一氧化碳高暴露与医生诊断的AR终生患病率增加有关
Kim等 <sup>[589]</sup>	2016	4	横断面研究	5种空气污染物暴露(PM <sub>10</sub> , NO <sub>x</sub> , SO <sub>2</sub> , BC, O <sub>3</sub> ) 1. 高浓度暴露 2. 低浓度暴露	儿童过去12个月接受针对AR的治疗	BC、SO <sub>2</sub> 和NO <sub>3</sub> 高暴露与AR显著相关
Liu等 <sup>[586]</sup>	2016	4	横断面研究	3种空气污染物暴露(PM <sub>10</sub> , NO <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> ) 1. 高浓度暴露 2. 低浓度暴露	儿童诊断出AR	妊娠期、出生第一年、出生第二年和整个生命过程中高浓度NO <sub>2</sub> 暴露与AR的发生有关
Singh等 <sup>[584]</sup>	2016	4	横断面研究	家附近卡车经过频率 1. 几乎整天 2. 很少	6~7岁和13~14时诊断出AR	在两个年龄组中, 卡车频繁通行与AR的发生相关
Wang等 <sup>[585]</sup>	2016	4	横断面研究	6种空气污染物暴露(PM <sub>10</sub> , PM <sub>2.5</sub> , NO <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> , CO, O <sub>3</sub> ) 1. 高浓度暴露 2. 低浓度暴露	儿童诊断出AR	PM <sub>2.5</sub> 与AR风险增加相关
Jung等 <sup>[582]</sup>	2015	4	横断面研究	1. 住处离主干道距离少于75 m 2. 住处离主干道距离大于75 m	儿童终生AR、过去一年AR症状、AR的诊断和治疗	住处和主路的距离与AR症状、诊断、治疗呈正相关
Shirinde等 <sup>[583]</sup>	2015	4	横断面研究	1. 住处附近几乎整天有卡车经过 2. 住处附近较少有卡车经过	13~14岁儿童诊断出AR	AR诊断与卡车经过住宅的频率显著相关
Anderson等 <sup>[581]</sup>	2010	4	横断面研究	PM <sub>10</sub> 暴露: 1. 高浓度暴露 2. 低浓度暴露	6~7岁和13~14时诊断出鼻-结膜炎	仅PM <sub>10</sub> 水平与鼻-结膜炎的相关性显著增加; 在有超过一个测试中心的国家, 13~14岁的青少年会出现特异性反应

AR=变应性鼻炎; BC=炭黑; CO=一氧化碳; DEP=柴油机排气微粒; ; NO<sub>2</sub>=二氧化氮; NO<sub>x</sub>=氧化氮; O<sub>3</sub>=臭氧; PM<sub>10</sub>=颗粒物直径<10 μm; PM<sub>2.5</sub>=颗粒物直径<2.5 μm; SO<sub>2</sub>=二氧化硫



表VI.E. 主动和被动接触烟草烟雾影响变应性鼻炎发生的证据

研究者	年份	证据等级	研究设计	主动 vs 被动吸烟	研究分组	临床终点	结论
Saulyte等 <sup>[593]</sup>	2014	2a	系统综述：横断面病例对照研究	都有	1. 主动吸烟 2. 被动吸烟 3. 无吸烟	诊断出AR	主动吸烟、母婴被动吸烟与AR无相关性。其它被动吸烟类型与AR均有显著相关性
Codispoti等 <sup>[599]</sup>	2010	2b	前瞻性队列研究	被动	1. 烟草环境暴露 2. 无暴露	3岁时诊断出AR	环境烟草暴露对3岁前AR的发生没有影响
Keil等 <sup>[596]</sup>	2009	2b	前瞻性队列研究	被动	母亲吸烟vs无烟环境 1. 双亲过敏 2. 有一方过敏 3. 双亲均不过敏	10岁以后诊断出AR	无论父母是否过敏，母亲吸烟与AR的发生没有关联
Bendtsen等 <sup>[598]</sup>	2008	2b	前瞻性队列研究	主动	1. 目前吸烟 2. 目前不吸烟	自报有SAR或PAR	吸烟超过15支/天与SAR发生风险降低相关
Annesi-Maesano等 <sup>[600]</sup>	1997	2b	前瞻性队列研究	主动	1. 一直不吸烟 2. 曾经吸烟(>1个月) 3. 目前吸烟	慢性鼻炎、SAR或鼻高反应	吸烟与SAR无关。慢性鼻炎与当前吸烟显著相关
Wright等 <sup>[597]</sup>	1994	2b	前瞻性队列研究	被动	1. 母亲吸烟 2. 第一年不吸烟	6岁时由医师诊断出AR	母亲吸烟情况与医师诊断出AR并无相关性
Hur等 <sup>[594]</sup>	2014	3a	系统综述：主要病例对照研究	被动	1. 被动吸烟 2. 无被动吸烟	诊断出AR	大多数研究发现被动吸烟与AR并无相关性

AR=变应性鼻炎；PAR=常年性变应性鼻炎；SAR=季节性变应性鼻炎

Keil 等人的研究发现，虽然被动吸烟与 AR 无显著相关性，但与过敏反应显著相关，与有遗传倾向（父母中至少有一个或以上过敏）的儿童哮喘症状显著相关。此外，Wright 等人发现，尽管被动吸烟与 AR 之间没有显著的相关性，不过在严重吸烟环境家庭中出生的哮喘患者，63% 会在最初 6 个月后发展为鼻炎，相比之下，若母亲不吸烟，这一比例会下降到 43%<sup>[597]</sup>。最后，Bendtsen 等人发现，每天吸 15 支以上的香烟会减少患者发生 AR 的风险<sup>[598]</sup>。

这种负相关也在其它一些研究<sup>[124,601-603]</sup>中得到了证实。Eriksson 等人发现，吸烟与慢性鼻炎的高患病率相关，这一规律在男性和女性中类似，而吸烟又与男性 AR 患病率较低相关<sup>[124]</sup>。此外，他们还发现，正在吸烟和已戒烟人群对常见吸入性变应原的致敏率显著低于不吸烟人群。相比之下，烟草与非变应性/慢性鼻炎发生之间的正相关得到了反复证实。因此，在讨论烟草对鼻炎的影响时，区分变应性和非变应性/慢性至关重要。

最后，烟草似乎不会影响 AR 治疗的疗效。Katotomichelakis 等人评估了 163 例 AR 患者（包括吸烟者和非吸烟者）接受治疗舌下免疫治疗的疗效，发现无论吸烟状况如何，总症状评分和 QOL 问卷评分同样得到改善<sup>[605]</sup>。总而言之，尽管大多数评估 AR 和烟草的研究都属于病

例对照或横断面研究，多项前瞻性队列研究和 2 个系统综述发现，主动或被动吸烟与 AR 的发生并无关联。此外，一些研究表明，烟草对 AR 的发生可能具有预防作用。需要进一步研究来确定特定患者人群（如患有哮喘或父母有过敏史的人群）或随着时间推移（例如暴露 20 年以上）是否可能颠覆目前对这种关系的认知。

• **总证据等级**：C（2a级：1项研究；2b级：5项研究；3a级：1项研究；表VI.E）。

## VI.F. 社会经济因素

1829 年，John Bostock 记录了 29 例来自英国患有“*catarrhus aestivus*”（又称夏季感冒）的病例，其中包括他自己。他注意到该病出现于具有中高社会经济地位（socioeconomic status, SES）的病人中<sup>[606]</sup>。19 世纪 70 年代，Blackley 发现，农民和生活在贫困地区的人们没有患花粉症<sup>[606]</sup>。1958 年和 1970 年的英国队列研究以及一项瑞典关于 1952-1977 年出生的义务兵的调查报道了花粉症和高社会阶层之间的正相关性<sup>[607,608,609]</sup>。研究期间，在低社会经济地位的受试者中，这种联系似乎会减弱，AR 的 OR 估值从 0.79 变成 0.92。

2000 年，一篇已发表的来自与德国多中心过敏研究（German Multicentre Allergy Study, MAS）出生队列纳入

了出生于1990年的1314名儿童<sup>[610]</sup>。本研究发现,相较于低社会经济地位的父母,高社会经济地位的父母一生中患花粉热的概率更高。而高社会经济地位家庭中的孩子中并没有表现出更高的花粉热患病率。相反地,另有一项关于瑞典BAMSE(瑞典语儿童过敏、环境、斯德哥尔摩、流行病学的缩写)出生队列的研究,纳入了1994-1996年间出生的4089名儿童。研究发现,高社会经济地位导致AR的发生风险降低,同时还能降低哮喘和食物过敏的发生率<sup>[611]</sup>。在最近的一项研究中,对出生于1994-2006年间的9720名丹麦儿童进行调研,发现AR的发生与父母的低教育水平相关<sup>[612]</sup>。有趣的是,后续的德国MAS出生队列研究发现,SES与20岁之前AR的发生并无相关性<sup>[613]</sup>。因此,在西方国家1970年以前出生的儿童中,高社会经济地位是一种风险因素,但在同一地区1990年后出生的儿童来说,特别是在婴幼儿时期,低社会经济地位似乎是一种风险因素<sup>[614]</sup>(表VI.F)。

最近,来自韩国的两项研究再次证实了前人观察到的高社会经济地位和AR发生之间的关联。Ahn等人发现了社会经济地位和AR(但不是基于变应原检测的AR诊断)之间的正相关性高<sup>[478]</sup>。Lee等人还发现,在韩国,家庭富裕或高社会经济地位也是青少年AR的显著危险因素<sup>[615]</sup>。然而,来自南美和欧洲的研究显示出不同的结果。2016年,Penaranda等人发现在儿童/青少年群体中,高SES与AR相关,但在成年人中并没有发现这种关联<sup>[616]</sup>,而Wronka等人发现,来自高SES家庭中的成年女大学生(19~25岁)的AR发病率明显较高<sup>[617]</sup>。

总的来说,SES更能反映多种不同的风险因素,比如兄弟姐妹人数、病毒感染、烟草烟雾暴露、居住环境和地点、变应原暴露、饮食因素,营养包括母乳喂养和日常饮食。其中一些接触与Strachan于1980年代末提出的卫生假说<sup>[618]</sup>有关。然而,值得注意的是,与卫生假说相关的暴露为早期AR发生的重要预测因素<sup>[614]</sup>。

关于SES与AR的关联,目前已有的证据存在结果相互矛盾的情况。大多数研究都表明,高SES与AR的诊断相关,但不同研究的结果并不一致。这一差异可以用一些研究中的其它评价因素来解释,这些因素可能混淆了SES和AR之间确切的相关性。此外,考虑到儿童与成人的研究结果并不相同,可能不同年龄阶段AR和SES之间的关系并不完全一致。需要更多的研究来进一步明确AR和SES之间真正的关联。

• **总证据等级**: C(2b级:4项研究;4级:6项研究;表VI.F)。

## VI.G. 变应性鼻炎的保护因素

### VI.G.1. 母乳喂养

母乳喂养对母亲和儿童都具有益处,因此推荐所有婴儿接受母乳喂养<sup>[619]</sup>。一个潜在的益处就是对变应性疾病具有预防作用<sup>[620]</sup>。母乳是一种具有免疫特性的成分复杂的混合物,包含多种化合物,能够支持婴儿的生长,并促进婴儿免疫应答的发育<sup>[621,622]</sup>。常有研究探讨母乳喂养与预防变应性疾病之间的关联,且结果备受争议。

Mimouni Bloch等人对多项前瞻性研究进行了meta分析,评价出生后3个月内纯母乳喂养对AR发生的影响(表VI.G.1)<sup>[623]</sup>。6项前瞻性研究满足入选标准。在汇总分析中发现,在一般人群中,出生后3个月内的纯母乳喂养具有抵御AR发生的作用,数据接近显著地统计学意义(OR 0.74; 95%CI, 0.54-1.01)。有趣的是,这种保护作用在有变应性疾病家族史的儿童群体中并未观察到(OR 0.87; 95%CI, 0.48-1.58)。

最近,Lodge等人于2015年开展了一项系统性回顾和meta分析<sup>[624]</sup>。他们的分析包括5项队列研究<sup>[550,599,607,625,626]</sup>和11项横断面研究<sup>[627-637]</sup>,评估了母乳喂养与AR的相关性。各项研究的受试者人数各不相同,队列研究人数从361~13889不等,横断面研究人数从1402~206,453不等。对多项研究的评估发现母乳喂养对AR发生具有并不显著的预防作用(OR 0.92; 95%CI, 0.84-1.01)。根据不同年龄组AR发病率对结果进行分层分析。按年龄分层后,发现在5岁以下人群中,AR发生的风险降低与母乳喂养有关(OR 0.79; 95%CI, 0.63-0.98)。但在5岁以上人群中两者并无明显相关性(OR 1.05; 95%CI, 0.99-1.12)。这项meta分析的作者支持母乳喂养对于AR的预防作用,他们认为母乳喂养对5岁以下人群的保护作用可能与已知的母乳喂养对病毒呼吸道感染的预防作用混淆。考虑到区分儿童变应性鼻炎和病毒性鼻炎的困难,研究者们假设,病毒呼吸道感染的减少可能与鼻炎症状的减轻相关<sup>[624]</sup>。

• **总证据等级**: C(3a级:2项研究;表VI.G.1)

• **优点**: 母乳喂养可能有助于减少AR发生,尤其对于年少儿童。

• **危害**: 无。无研究显示母乳喂养6个月存在任何危害。

• **成本**: 很低。

• **利弊评估**: 可能获益而无风险。

• **价值判断**: 有证据表明母乳可减少AR发生,且无任何已知风险。鉴于母亲和儿童受益于此,提倡母乳喂养4个月或6个月。

• **政策层面**: 基于当前证据,选择母乳以针对性减少AR发生。由于多重获益,通常强烈推荐母乳喂养。

表VI.F. 变应性鼻炎与社会经济地位相关性的证据

研究者	年份	证据等级	研究设计	研究分组	临床终点	结论
Grabenhenrich等 <sup>[613]</sup>	2015	2b	前瞻性队列研究	父母SES： 1. 富有； 2. 普通； 3. 贫穷	20岁时诊断出AR	SES与AR并无关联
Almqvist等 <sup>[611]</sup>	2005	2b	前瞻性队列研究	父母SES： 1. 蓝领工作； 2. 低/中白领； 3. 一方为高级白领； 4. 双方为高级白领	4岁时诊断出AR	高SES的父母的子女患变应性鼻炎、哮喘和食物过敏的风险较低
Bergmann等 <sup>[610]</sup>	2000	2b	前瞻性队列研究	父母SES： 1. 高； 2. 中； 3. 低	父母和3~6岁的子女诊断出AR	父母高SES与父母高AR率相关；然而，3~6岁儿童的SES与AR无相关性
Lewis & Britton <sup>[608]</sup>	1998	2b	前瞻性队列研究	社会优势水平： 1. 最弱势群体 2. 弱势群体 3. 普通群体 4. 强势群体 5. 最强势群体	5、10、16岁时诊断出花粉症	社会优势与AR的诊断显著相关，“最有利的”人群AR患病率最高
Ahn等 <sup>[478]</sup>	2016	4	横断面调查	SES： 1. 收入高于平均水平 2. 收入低于平均水平	基于症状诊断出AR；基于变应原检测诊断出AR	高SES与症状性AR之间存在显著相关性；但与变应原检测诊断的AR并不相关
Lee等 <sup>[615]</sup>	2016	4	横断面调查	家庭财富规模： 1. 低； 2. 中； 3. 高	青少年时诊断出AR	家庭富裕程度越高，AR患病率越高
Penaranda等 <sup>[616]</sup>	2016	4	横断面调查	SES： 1. 低； 2. 中； 3. 高	儿童时期和成人期诊断出AR	中、高SES与儿童AR症状增加有关，但与成人无关
Wronka等 <sup>[617]</sup>	2016	4	横断面调查	SES： 1. 高； 2. 低	大学时期诊断出AR(19~25岁)	高SES的学生患有AR的比例高于低社会经济地位的学生
Hammer-Helmich等 <sup>[612]</sup>	2014	4	横断面调查	父母SES	11~15岁和3~6岁儿童诊断出AR	家庭收入与诊断出AR无关
Braback等 <sup>[609]</sup>	2005	4	横断面研究	高SES vs 低SES	应征入伍后诊断出AR	20世纪50年代，低SES与AR呈负相关，但20世纪70年代后显著降低

AR=变应性鼻炎；SES=社会经济地位

表VI.G.1. 母乳喂养影响儿童变应性鼻炎发生的证据\*

研究者	年份	证据等级	研究设计	研究分组	临床终点	结论
Lodge等 <sup>[624]</sup>	2015	3a	SR	母乳喂养与AR的关联	AR的发生	整体防护效果不显著。对5岁以下儿童有预防作用，但对5岁以上儿童则无
Mimouni Bloch等 <sup>[623]</sup>	2002	3a	SR	评估前3个月纯母乳喂养对AR发生影响的前瞻性研究	AR的发生	保护作用在一般人群中接近统计学意义，但在有特异性疾病家族史的儿童中没有

\*这些系统性回顾纳入了目前为止发表的所有研究

AR=变应性鼻炎；SR=系统性综述

• **干预**：由于多重获益，通常强烈推荐母乳喂养。如需针对性减少AR发生，可选择母乳喂养。

### VI.G.2. 童年时期接触宠物

对于宠物变应原敏感的个体，暴露会导致过敏症状加剧。然而，童年时期饲养宠物与AR发生的关联更具争议性，而且难以给出确切的答案（见VI.B部分）。

宠物变应原的暴露通常根据家庭中饲养宠物的情况来评估。然而，宠物的饲养者往往携带宠物变应原，导致与其接触的人也接触到相应变应原。因此，不存在完全不接触宠物变应原的人群，这一因素限制了对宠物变应原暴露与AR发生的关系的认识。

童年时期宠物变应原暴露可能是免疫系统成熟的重要因素之一。因此，研究中经常分析那些自我报告的围产期和新生儿宠物变应原暴露。关于测量家中灰尘里常见猫类 (*Felis catus*) 变应原 (Fel d1) 或主要犬类 (*Canis familiaris*) 变应原 (Can f1) 浓度的研究很少。更确切地说，大多数研究仅仅报告了猫和/或狗、毛皮动物、一些啮齿类动物和鸟类的暴露情况。系统性回顾96项过敏和哮喘的流行病学研究，其中只有10项研究指出需要避免接触宠物。此外，研究常常会涉及一些变量，如宠物过敏患者的家族过敏史，研究结果倾向于建议过敏体质的儿童要避免接触宠物。

涉及童年时期饲养宠物和随后发生过敏之间关联的研究，结果呈现显著的不一致。与宠物饲养相关的人口统计学特征，包括种族、城市和农村环境、家庭规模、高社会经济水平等可能有助于解释一些相互矛盾的结果。一项包括32项研究的meta分析报告了在横断面研究中，有毛皮宠物的受试者表现出较低的AR患病率，而接触猫的受试者哮喘的患病率更低<sup>[639]</sup>。一个包括62项研究的系统性综述发现试验的结果取决于研究设计<sup>[640]</sup>。大部分出生队列研究中，童年期接触狗能够预防机体对吸入性变应原的致敏<sup>[640-641]</sup>。相反地，多项横断面研究显示，接触猫狗与致敏以及晚年随后变应性疾病的发生之间呈现和上述不一致的关系<sup>[562,640]</sup>（表VI.G.2）。

纵向出生队列研究是评估规避宠物对AR发生影响的最好办法。一项包括在城市环境中开展的9项研究的系统综述评估了围产期宠物暴露<sup>[642]</sup>。其中，6项研究发现接触狗或猫/狗可预防变应性疾病的发生；有2项研究发现只有高度过敏家族的人员接触宠物会增加过敏发生的风险。此外，在620名有家族过敏史的儿童中，只有父亲不过敏的儿童接触猫或狗才具有保护作用<sup>[534]</sup>。

一项对11个欧洲出生队列的综合分析发现，出生后2年接触皮毛宠物会降低对吸入性变应原的敏感，但

在儿童时期AR的患病率并没有呈现下降的趋势。最近的一项调查城市和农村差异的研究显示，出生时或儿童时期接触过宠物的志愿者在成年期患AR的风险降低了20%。研究对象在出生时或儿童时期接触过宠物。然而，饲养宠物并不能解释这种保护作用，与城市居民相比，乡村居民住在农场，饲养牲畜<sup>[643]</sup>。

总的来说，宠物变应原无处不在。没有证据表明，童年时期对宠物的规避能预防日后AR的发生或对吸入性变应原的致敏。另外，早期宠物暴露可诱导机体免疫耐受，从而降低过敏疾病发生的风险。这种保护作用在在儿童时期接触狗的非过敏家庭中似乎表现得最为明显。

• **总证据等级**：C（2b级：6项研究；2b级：2项研究；表VI.G.2）。

### VI.G.3. 卫生假说(或称微生物多样性假说)

近30年前，在英国的同龄人中，兄弟姐妹的数量与花粉症的患病率呈反比<sup>[618]</sup>。Strachan提出了“卫生假说”这一术语，并推测在大家庭中频繁接触感染可能是保护因素<sup>[618]</sup>。卫生假说已经演变成一个更现代的学说“生物多样性假说”，它超越了感染和单一微生物保护的影响，微生物对黏膜的定植具有潜在的保护作用以及具有多种环境菌群的皮肤<sup>[644]</sup>。

**兄弟姐妹数量** 兄弟姐妹数量与变应性疾病之间的关系已经得到了广泛的研究。在一项包括53项meta研究的分析中，48项研究表明，受试者的兄弟姐妹数量越多，特异反应性越低，这一效应在AR治疗中比在致敏和哮喘治疗中更为明显<sup>[645]</sup>（表VI.G.3）。一项针对31个国家6~7岁儿童和52个国家13~14岁儿童的大规模问卷调查数据研究证实：在较富裕国家，哥哥姐姐人数与花粉症患病率之间呈现最为显著的负相关<sup>[646]</sup>。

**农业** 自1999-2000年期间第一篇论文的问世以来，人们对“农场效应”治疗过敏的兴趣日益浓厚。在涉及8项研究的meta分析中，在出生后第一年生活在农场的调查对象中，通过sIgE或SPT检测发现，儿童或成年期致敏风险降低了40%（OR 0.60; 95%CI, 0.52-0.70）<sup>[647]</sup>。在美国最近的一项病例对照研究中，母体妊娠时期和儿童早期的农场接触可防止变应原致敏，但无法防止成年期哮喘的出现<sup>[648]</sup>。当接触家畜和马厩时，农场的保护作用似乎更强<sup>[522,649-655]</sup>。早年接触的越频繁，则防护效果最好<sup>[650]</sup>。

**细菌内毒素** 细菌内毒素暴露已被认为是一种可能的保护因素。在农村和城市环境中，婴幼儿内毒素暴露与变应性致敏的发生呈反比，但研究结果并不一致<sup>[656,657]</sup>。

**益生菌** 一项对29项随机对照研究的meta分析显

表VI.G.2. 早期宠物接触影响儿童变应性鼻炎发生的证据

研究者	年份	证据等级	研究设计	研究分组	临床终点	结论
Dharmage等 <sup>[562]</sup>	2012	2a	SR	19项研究(2011-2012): 9项纵向研究, 8项横断面研究, 2项病例对照研究	AR与猫暴露的相关性	结果不一致, 如果在第一年暴露, AR或致敏降低, 或无作用。可能具有一定保护作用并维持至成年
Lodge等 <sup>[642]</sup>	2012	2a	SR	2001-2008: 9项纵向研究, 0~11岁6,498名受试者	诊断出花粉症与接触宠物或猫/狗的相关性, 城市环境中妊娠期间	狗暴露可以降低过敏风险低的家庭的致敏性或变应性疾病, 猫暴露则不行
Lodrup-Carl森等 <sup>[552]</sup>	2012	2a	入组第一年个人数据汇总分析	1989-1997: 11项欧洲出生队列研究, 6~10岁11,489名受试者	吸入性变应原致敏与0~2岁期间只养猫、只养狗、只养猫狗、只养鸟或只养啮齿类动物的相关性	狗和啮齿类动物接触可防止对吸入性变应原的致敏, 与AR无关
Smallwood & Ownby <sup>[641]</sup>	2012	2a	SR	26篇文章: 从妊娠20周到1年期间接触狗	过敏症状与狗暴露的相关性	结果不一致, 出生时接触狗可能对过敏症状有预防作用
Chen等 <sup>[640]</sup>	2010	2a	SR: 出生和非出生队列研究和横断面研究	62篇文章(2000-2009): 6~69岁的受试者: 1. 17个出生队列报道接触猫或粉尘Fel d 1 2. 13个报道养狗或粉尘Can f 1 3. 26个横断面研究报道接触猫或狗	关于AR与猫/狗暴露相关性的横断面研究	结果不一致, 接触狗可能预防AR的发生; 研究设计会影响相关性
Takkouche等 <sup>[639]</sup>	2008	2a	Meta分析	32项研究(1985-2006); 5项研究(n=6818)报道鼻炎	AR与皮毛宠物暴露的相关性	结果不一致, 接触皮毛宠物可能预防AR的发生
Christensen等 <sup>[643]</sup>	2016	2b	基于人群的横断面研究随访	RHINE队列(2010-2012): 13,376名1945-1973年期间出生于北欧的受试者	成年期AR出现与出生时、儿童期宠物接触、儿童期畜牧场接触的相关性	儿童时期接触宠物可以降低成年后AR发生的风险, 这与城市或农村的成长环境无关
Lodge等 <sup>[534]</sup>	2012	2b	前瞻性出生队列研究	MACS队列: 620名有变应性疾病家族史的婴儿	7岁后的花粉症与出生时接触猫和狗的相关性	在高危人群中, 父亲不过敏的儿童在出生时接触宠物可预防7岁时患花粉症

AR=变应性鼻炎; MACS=墨尔本特异性疾病队列研究; RHINE=北欧呼吸健康; SR=系统综述

示, 妊娠期或哺乳期母亲补充益生菌与婴儿12~36个月时出现致敏或变应性鼻炎之间没有显著相关性<sup>[658]</sup>。(见IX.B.9节管理-药物治疗-益生菌, 获取更多信息)

**微生物多样性** 生活方式、城市化、饮食和抗生素使用的改变已经改变了环境、人类皮肤和黏膜定植的微生物群。微生物群落的差异可以解释农村和城市地区、芬兰和俄罗斯 Karelia (俄罗斯地理上毗邻芬兰的一部分) 地区特异性疾病的差异<sup>[659-661]</sup>。养狗的家庭中有丰富的室内尘埃微生物群落, 其中包括大量厚壁菌门和拟杆菌门的菌属<sup>[662]</sup>。

在 GABRIEL 研究中, 采用 DNA 定量的方法对农村儿童 (实验组) 和对照组儿童的家庭床垫粉尘进行了分析。发现农村儿童家庭床垫中 *Mycobacterium sp.* (分

支杆菌属)、*Bifidobacteriaceae sp.* (双歧杆菌属)、*Clostridium sp.* (梭菌属) 的含量较高, 且与特异性疾病发生呈现负相关<sup>[661]</sup>。

在一些针对儿童的纵向研究中 (实验设计各有不同), 幼儿早期肠道微生物群的低多样性与较高的哮喘发生和致敏风险有关<sup>[442,445,449,663]</sup>。美国肠道项目发现, 由于拟杆菌增多和梭状芽胞杆菌类群减少, 导致成年期微生物群落的失调, 这与成年期季节性过敏和坚果过敏的发病率增加有关<sup>[664]</sup>。

皮肤表面定植的微生物群也可能与防止特异性皮炎有关。与健康个体相比, 特异性个体家中的环境生物多样性较低, 皮肤上变形杆菌的基因多样性也明显偏低<sup>[665]</sup>。在健康受试者中发现, 皮肤上的 *Acinetobacter* (变形杆菌)

表VI.G.3. 卫生学假说影响变应性鼻炎发生的证据

研究者	年份	证据等级	研究设计	研究分组	临床终点	结论
Campbell等 <sup>[647]</sup>	2015	2a	SR	29项研究(1999-2014): 26项横断面, 3项纵向; Meta分析: 8项研究	农场暴露与儿童或成人致敏之间的关系	在大多数研究中, 婴幼儿接触农场对儿童期和成年期变应性疾病的保护作用。成年期暴露与致敏作用不一致
Karmaus & Botezan <sup>[645]</sup>	2002	2a	Meta分析	53项研究(1986-2000)。花粉症: 17项研究 (n=253,304); 致敏: 16项研究 (n=46,758)	致敏性和AR与3个或更多兄弟姐妹的关系与无兄弟姐妹的关系	兄弟姐妹数量越多, 特异反应性越少。影响无法用卫生因素解释
Fujimura等 <sup>[645]</sup>	2016	2b	纵向出生队列研究	跟踪随访298名儿童至4岁	2岁时致敏和哮喘与1个月 (n=130)或6个月 (n=168) 新生儿粪便微生物群的关系	新生儿期双歧杆菌、乳酸菌、粪杆菌、肠道阿克曼菌和马拉色菌定植减少可能影响哮喘多敏化预测的风险。
House等 <sup>[648]</sup>	2016	2b	嵌套病例对照研究	农民及其配偶: 病例: 哮喘(n=1,198); 对照组: 无哮喘(n=2,031)	过敏、鼻炎、湿疹和哮喘与生活在农场的关系 (出生时接触农场环境、母亲在妊娠期间从事农场活动)	早期生活的农场接触与较少的特异反应有关, 与哮喘无关
Hua等 <sup>[664]</sup>	2016	2b	横断面研究	1879名成人受试者	季节性过敏与粪便微生物多样性的关系	减少粪便生物多样性和改变组成与更多的过敏有关, 与哮喘和湿疹无关
Arrieta等 <sup>[663]</sup>	2015	2b	纵向嵌套病例对照研究	跟踪随访319名儿童至5岁	1岁时致敏和喘息与3个月和1岁时粪便微生物群的关系	在生命的前三个月, 粪杆菌、乳酸菌、韦荣球菌和罗思氏菌的定植减少可能增加特异性哮喘的风险
Strachan等 <sup>[646]</sup>	2015	2b	横断面研究	31个国家6~7岁儿童 (n=210,200); 52个国家13~14岁儿童 (n=337,226)	花粉症与3个或更多兄弟姐妹的关系与无兄弟姐妹的关系	年龄较大和兄弟姐妹总数对自述AR的保护作用。富裕国家的影响明显更强
Valkonen等 <sup>[661]</sup>	2015	2b	横断面分层人口研究	GABRIEL研究: 224名儿童, 6~12岁	致敏与床垫细菌多样性的关系	暴露于更多样化的菌群与较少的致敏有关
Bisgaard等 <sup>[449]</sup>	2011	2b	纵向研究	253名哮喘高危儿童从出生到7岁	致敏和AR与粪便微生物多样性的关系	细菌多样性的减少与儿童致敏和AR风险的增加有关
Ege等 <sup>[659]</sup>	2011	2b	横断面研究	PARSIFAL: 489名乡村和郊区的儿童; GABRIELA研究: 444名农村儿童	床垫致敏与微生物的关系 (PARSIFAL)空气中的尘埃(GABRIELA)	农村儿童哮喘和特异反应性疾病较少。在农场家庭中, 室内微生物的接触更多, 且种类繁多。微生物多样性与哮喘有关, 但与共济失调无关
Tischer等 <sup>[657]</sup>	2011	2b	嵌套病例对照研究	678名德国6岁儿童 (n=346) 荷兰儿童 (n=332) 出生队列	鼻炎、哮喘与床垫粉尘、霉菌生物成分及内毒素的关系	不一致的结果: 德国和荷兰出生的婴儿中, 在家中接触微生物对过敏有不同的影响
von Hertzen 等 <sup>[660]</sup>	2007	2b	横断面研究	芬兰和俄罗斯Karelia的563名7~16岁儿童	致敏性与学校厨房饮用水中微生物含量的关系	俄罗斯的微生物计数高得多, 致敏性低得多。与特异性反应减少有关的微生物数量高
Cuello-Garcia 等 <sup>[658]</sup>	2015	3a	系统综述和Meta分析	在婴儿中开展的29项随机对照试验	AR与孕妇、哺乳期妇女、婴儿补充益生菌的关系	与过敏无关
Simpson & Martinez <sup>[656]</sup>	2010	3a	综述	(2000-2007): 6项农村研究; 10项城市研究	致敏与内毒素暴露的关系	超过50%的研究呈现于内毒素暴露的保护作用。内毒素可能是其它保护因素的标志
Abrahamsson 等 <sup>[442]</sup>	2014	3b	纵向嵌套病例对照研究	跟踪随访47名婴儿 (n=20, IgE相关的湿疹; n=27健康对照人群)至7岁	致敏、哮喘和急性排斥反应与婴儿期粪便多样性的关系	微生物多样性低与儿童哮喘相关, 与致敏或鼻炎无关。

注: AR=变应性鼻炎; GABRIELA=加布里埃尔高级调查; IgE=免疫球蛋白E; LOE=证据水平; PARSIFAL=预防过敏性危险因素与农业和人智生活方式有关的敏化; SR=系统回顾

种类与抗炎免疫反应有关<sup>[666]</sup>。

总之，卫生环境对于预防世界范围内的感染很重要。城市化首先出现在富裕国家，然后出现在发展中国家，从而导致环境中微生物多样性的减少。儿童皮肤、呼吸道和肠道微生物多样性大，对预防人群致敏和变应性疾病具有重要意义。未来需要更多的纵向研究来证明这种联系。

- **总证据等级**：B（2a级：2项研究；2b级：10项研究；3a级：2项研究；3b级：1项研究；表VI.G.3）。

- 纳入总证据等级中的研究是针对上述卫生假说各个方面的系统综述和meta分析。同样也纳入在系统综述和meta分析之后发表的最近研究。如果没有系统综述和meta分析，则列出个别研究。

## VII. 疾病负担

### VII.A. 个人负担

#### VII.A.1. 对生活质量的影晌

已有两个系统综述回顾了AR对QOL（quality of life）的影响。由于对身体和心理健康的影响，AR患者的整体和疾病特异性QOL显著下降。再有，这两项研究表明，治疗AR能够改善QOL<sup>[667,668]</sup>（表VII.A.1）。尽管几十年来AR对QOL的影响一直在文献中提及，但直到最近AR对QOL的影响才得到缜密研究。这在一定程度上得益于验证方法的大众化和疾病特异性QOL工具的发展及其在临床调查和试验中的使用。在AR文献中最常用的整体QOL工具是简表12和36（SF-12/36）<sup>[669,670]</sup>，用于衡量整体身心健康相关的QOL。最常用的AR疾病特异性QOL工具是鼻结膜炎生活质量调查问卷（RQLQ）和它衍生中的一种（简要-RQLQ，夜间RQLQ）<sup>[671]</sup>。然而，尽管这些工具是可用的，但在已发表的文献中，许多研究依然依赖于未经验证的方法来评估QOL，导致一些研究之间难以比较结果。

一些高质量的研究已经评估了AR对整体和疾病特异性QOL的影响（表VII.A.1）。大多数1b级证据包括评估局部鼻用糖皮质激素<sup>[671-673]</sup>、抗组胺药<sup>[672,674-677]</sup>或AIT<sup>[678,679]</sup>疗效的RCTs。这些研究的普遍共识是AR对整体和疾病特异性的QOL有显著的负面影响，上述任何一种治疗方法对AR的成功治疗都会导致症状和QOL的改善。一项单药治疗和多药治疗对比的RCT，莫米松联合左西替利嗪或孟鲁司特比单独使用莫米松更能改善患者的症状和QOL，但与孟鲁司特组无明显差异<sup>[672]</sup>。此外，针灸和药物治疗的RCT结果显示，两组QOL均得到改善，但针灸组的改善程度更显著<sup>[680]</sup>。

虽然剩下的证据质量较低，但除了RCTs和系统综

述得出的结论外，它还包括重要和有趣的发现。例如，鼻部以外的症状，尤其是眼部症状对QOL有显著的影响，在AR评估与管理中不应该被忽视<sup>[681-684]</sup>。此外，AR对患者的工作效率、实践/活动、情绪、社交和记忆功能都有显著影响<sup>[685-689]</sup>。

目前还没有高质量的研究明确尝试建立AR患者随时间变化的QOL，大多数研究随访时间较短或仅有一次随访。然而，关于AR中QOL自然变化的观察可以从1级研究的安慰剂组中提取出来。两项RCTs研究了左西替利嗪6个月以上的疗效<sup>[675,677]</sup>。这些RCTs显示在6个月期间，安慰剂组和治疗组在临床和统计上显著改善了整体和疾病特异性QOL；然而治疗组的改善更大。AIT的RCTs随访时间较长（12-18个月），结果相似，安慰剂组患者的QOL要么维持在基线水平，要么改善程度低于治疗组<sup>[678,679]</sup>。正如预期，在SAR患者中，QOL在高峰季节之外更好，在变应原暴露期间恶化<sup>[690,691]</sup>。

- **总证据等级**：B（1b级：11项研究；2a级：2项研究；2b级：16项研究；2c级：1项研究；3b级：3项研究；表VII.A.1）。

- **优点**：成功的AR管理可以改善整体和疾病特异性的QOL。

- **危害**：AR的管理策略与不同程度的危害有关，在第IX节.管理中进一步详细说明。

- **成本**：AR的管理策略与成本的可变级别相关联，在第IX节.管理中进一步详细说明。

- **利弊评估**：治疗AR患者以改善QOL的好处可能大于治疗的风险。

- **价值判断**：AR症状的成功控制可以显著改善整体和疾病特异性QOL。

- **政策层面**：推荐AR治疗以改善QOL。

- **干预**：AR患者可采取多种管理策略，提高整体和疾病特异性QOL。

#### VII.A.2. 对睡眠的影响

与整体和疾病特异性QOL一样，经过验证的工具也用于AR中与睡眠相关的QOL的评估，但它们并不总是用于AR文献报道的研究中。一些评估整体和疾病特异性QOL的研究显示AR对患者睡眠有负面影响<sup>[673,685,687]</sup>（表VII.A.1）。一些研究专门调查了成人和儿童AR与睡眠之间的关系（表VII.A.2-1和表VII.A.2-2）。综合数据得出的一般结论是，AR在整体和鼻炎特异性QOL方面，对睡眠质量有负面影响，AR的成功治疗减少了睡眠障碍。成人数据的整体质量高于儿童。对于成年人，有1b级证据支撑AR对睡眠有负面影响的结论<sup>[705-709]</sup>。通常通

表VII.A.1. 变应性鼻炎对综合和疾病特异性生活质量的影响

研究	年份	证据等级	研究设计	研究组别	临床终点	结论
Bousquet等 <sup>[674]</sup>	2013	1b	RCT	AR( <i>n</i> =716): 1. 地氯雷他定( <i>n</i> =360) 2. 安慰剂( <i>n</i> =356)	症状评分; 睡眠问卷; RQLQ; WPAIAS	地氯雷他定改善症状、QOL和功能障碍。
Tatar等 <sup>[672]</sup>	2013	1b	RCT	AR( <i>n</i> =56): 1. 莫米松( <i>n</i> =14); 2. 莫米松+左西替利嗪( <i>n</i> =21); 3. 莫米松+孟鲁司特( <i>n</i> =21)	简要-RQLQ	AR显著影响QOL。莫米松与左西替利嗪或孟鲁司特结合用药比单独莫米松对QOL的改善更好。
Yamada等 <sup>[673]</sup>	2012	1b	RCT, 双盲, 交叉	PAR( <i>n</i> =57): 莫米松	TSS, QOL评分, 睡眠质量, 鼻一氧化氮	鼻用莫米松能够改善鼻部症状, QOL, 和睡眠质量, 降低NO。
Hoiby等 <sup>[678]</sup>	2010	1b	RCT	AR( <i>n</i> =53): 1. SCIT( <i>n</i> =27); 2. 安慰剂( <i>n</i> =26)	症状和药物评分	与安慰剂相比, SCIT能降低症状和药物评分。
Holmberg等 <sup>[676]</sup>	2009	1b	RCT, 双盲, 交叉	AR( <i>n</i> =584): 1. 地氯雷他定( <i>n</i> =293); 2. 安慰剂( <i>n</i> =291)	RQLQ, 症状评分	与安慰剂相比, 地氯雷他定能显著改善RQLQ和症状评分。
Witt等 <sup>[692]</sup>	2009	1b	RCT	AR( <i>n</i> =981): 1. 针灸疗法( <i>n</i> =487); 2. 对照( <i>n</i> =494)	SF-36	3个月时针灸比对照QOL改善更多。
Brinkhaus等 <sup>[680]</sup>	2008	1b	RCT	AR( <i>n</i> =5237): 1. 随机针灸( <i>n</i> =487); 2. 传统药物治疗( <i>n</i> =494); 3. 未随机但接受针灸( <i>n</i> =4256)	RQLQ, SF-36	AR显著影响QOL。针灸组比传统药物治疗组改善更多。
Canonica等 <sup>[677]</sup>	2006	1b	RCT, 双盲	AR( <i>n</i> =551): 1. 左西替利嗪( <i>n</i> =278); 2. 安慰剂( <i>n</i> =273)	RQLQ, SF-36	AR显著影响QOL。与安慰剂相比, 左西替利嗪能改善QOL。
Colas等 <sup>[679]</sup>	2006	1b	RCT, 双盲	AR( <i>n</i> =60): 1. SCIT( <i>n</i> =41); 2. 对照( <i>n</i> =19)	RQLQ, 症状评分, 药物评分	AR显著影响QOL。SCIT改善RQLQ、症状评分和药物评分。
Bachert等 <sup>[675]</sup>	2004	1b	RCT, 双盲	PAR( <i>n</i> =551): 1. 左西替利嗪( <i>n</i> =278); 2. 安慰剂( <i>n</i> =273)	SF-36, RQLQ	左西替利嗪改善QOL, 降低疾病相关的费用。
Radcliffe等 <sup>[693]</sup>	2003	1b	RCT, 双盲	SAR( <i>n</i> =183): 1. 酶强化脱敏( <i>n</i> =90); 2. 安慰剂( <i>n</i> =93)	RQLQ, 无问题天数	与安慰剂相比, 酶强化脱敏没有改善QOL。
Gerth Van Wijk等 <sup>[694]</sup>	2000	1b	RCT	AR和鼻辣椒素( <i>n</i> =26)	VAS, RQL	辣椒素不能充分控制鼻炎症状。
Juniper等 <sup>[671]</sup>	1991	1b	RCT, 双盲	AR调查问卷的开发( <i>n</i> =85); 验证( <i>n</i> =60)	RQLQ	除了局部症状, 患者还会经历全身性、睡眠、情绪症状和实际/活动受限等方面的QOL受损。倍氯米松使用与RQLQ相关。
Linneberg等 <sup>[667]</sup>	2016	2a	SR	AR	QOL	AR患者遭受身体和心理健康两方面QOL的下降。
Hahn-Pedersen等 <sup>[668]</sup>	2014	2a	SR	AR	QOL	AR患者的整体和疾病特异性QOL显著降低, 对身体、实践和活动领域影响最大。SCIT改善QOL和症状。
Filanowicz等 <sup>[695]</sup>	2016	2b	队列观察	SCIT( <i>n</i> =200): 1. 变应性哮喘( <i>n</i> =101); 2. AR( <i>n</i> =99)	RQLQ	AR显著影响QOL。SCIT显著改善哮喘和AR患者的QOL。



表VIIA.1. 续

研究	年份	证据等级	研究设计	研究组别	临床终点	结论
Jaruvongvanich等 <sup>[684]</sup>	2016	2b	队列观察	AR(n=260)	SF-12, TSS	AR患者鼻部以外的症状与身心健康QOL相关。
Bousquet等 <sup>[681]</sup>	2013	2b	横断面观察	AR(n=990)	VAS, RQLQ, TSS	20%轻度间歇性, 17%轻度持续性, 15%中重度间歇, 48%中重度持续。AR的严重度和持续时间影响QOL。眼部症状对RQLQ的影响超过鼻塞症状。喷嚏/流涕不影响RQLQ。
Demoly等 <sup>[696]</sup>	2013	2b	队列观察	AR(n=990)	VAS, RQLQ, TSS	20%轻度间歇性, 17%轻度持续性, 15%中重度间歇, 48%中重度持续。VAS能高灵敏度地检测QOL的变化。
de la Hoz Caballer等 <sup>[697]</sup>	2012	2b	横断面观察	初级护理病人(n=616)	SF-36, 综合HRQOL, WPAI	AR对生产力的影响大于高血压和2型DM, 而不高于抑郁。
Meltzer等 <sup>[698]</sup>	2012	2b	横断面观察	鼻部过敏(n=522); 无鼻部过敏(n=400)	未经验证的电话访问卷	AR患者比非AR患者整体健康率低, 睡眠功能差和工作能力下降。
Ciprandi等 <sup>[699]</sup>	2010	2b	队列观察	SLIT治疗AR(n=167)	RQLQ	AR显著影响QOL。SLIT对改善QOL和症状有效。
Stull等 <sup>[682]</sup>	2009	2b	横断面观察	AR(n=404)	症状量表, 夜间RQLQ, WPAI, MOS-12 Sleep, PANAS-X	鼻塞与结果相关性更强, 但眼症状对QOL有显著性影响。
Cadario等 <sup>[683]</sup>	2008	2b	RCT	SLIT治疗AR(n=40)	未经验证的QOL表	AR显著影响QOL。SLIT改善QOL和症状。
Petersen等 <sup>[700]</sup>	2008	2b	横断面观察	AR(n=248); AR和哮喘(n=121)	RQLQ, 15D	AR患者在应变原暴露期间QOL恶化。15D比RQLQ对QOL的影响有更全面的观点。
Ciprandi等 <sup>[701]</sup>	2007	2b	队列观察	AR(n=123)	RQLQ	AR显著影响QOL。敏感性>2, 嗜酸性粒细胞计数和流涕与QOL有关。眼部症状与QOL相关性更强。
Di Rienzo等 <sup>[702]</sup>	2006	2b	RCT, 双盲	AR(n=34): 1. SLIT(n=19); 2. 安慰剂(n=15)	RQLQ	AR显著影响QOL。与安慰剂相比, SLIT改善QOL。
Laforest等 <sup>[703]</sup>	2005	2b	队列观察	1. SAR(n=83); 2. 哮喘(n=52)	简要-RQLQ, SF-12	SAR和哮喘显著影响QOL。SAR患者中女性、农村住宅和低教育水平与更低QOL相关。
Majani等 <sup>[691]</sup>	2001	2b	队列观察	SAR(n=33)	SF-36, SAT-P	花粉季期间AR显著影响QOL。
Leynaert等 <sup>[689]</sup>	2000	2b	横断面观察	1. AR和哮喘(n=76); 2. AR无哮喘(n=240); 3. AR与哮喘均无(n=349)	SF-36	AR和哮喘均能影响QOL。AR影响身心健康、社会活动和日常生活活动。共患哮喘比单独AR造成更多的身体限制。
Cingi等 <sup>[704]</sup>	2013	2c	结果研究	地氯雷他定和孟鲁司特治疗PAR(n=40)	声反射鼻腔测量, RQLQ	地氯雷他定+孟鲁司特改善鼻塞和QOL。
Bukstein等 <sup>[688]</sup>	2016	3b	队列观察	倍氯米松治疗PAR(n=527)	RCAT, 治疗满意度, WPAI, PSQI, 简要-RQLQ	倍氯米松改善QOL、学校相关的活动、满意度、生产力和睡眠质量。
Song等 <sup>[685]</sup>	2015	3b	横断面观察	中学生, 横向分层, 随机抽样(n=814)	问卷调查	AR占17.2%。AR影响QOL、睡眠、情绪和记忆。

表VII.A.1. 续

研究	年份	证据等级	研究设计	研究组别	临床终点	结论
Katellaris等 <sup>[687]</sup>	2013	3b	横断面观察	AR(n=303)	问卷调查	AR影响工作/学校表现、综合QOL和睡眠质量。

15D=通用15维健康量表衡量的健康相关生活质量；AR=变应性鼻炎；DM=糖尿病；HRQOL=健康相关的生活质量；MOS-12 Sleep=12项医学成果研究睡眠量表；PANAS-X=正性负性情绪量表-扩展版；PAR=常年性变应性鼻炎；PSQI=匹兹堡睡眠质量指数；QOL=生活质量；RCAT=鼻炎控制评估试验；RCT=随机对照试验；RQL=鼻炎生活质量；RQLQ=鼻-结膜炎生活质量调查问卷；SAR=季节性变应性鼻炎；SAT-P=满意度简况；SCIT=皮下免疫治疗；SF-12=简表12；SF-36=简表36；SLIT=舌下免疫治疗；SR=系统综述；TSS=总症状评分；VAS=视觉模拟评分法；WPAI=工作效率与活动调查问卷；WPAIAS=工作效率和活动过敏具体的问卷调查。

过有效的工具测试鼻用糖皮质激素和/或孟鲁司特疗效的这些数据，处理白天嗜睡、睡眠质量和症状的主观报告。结果表明，AR患者在鼻部糖皮质激素<sup>[705,706,709,710]</sup>或糖皮质激素联合孟鲁司特<sup>[709]</sup>治疗后，除了鼻腔症状和QOL改善外，在睡眠质量和白天嗜睡方面也有改善。此外，AR还会导致睡眠质量下降<sup>[711,712]</sup>和打鼾<sup>[713,714]</sup>。治疗AR也可以用于改善对于持续气道正压（CPAP）呼吸机治疗的依从性<sup>[715]</sup>。AR对成人多导睡眠图（PSG）参数的影响是复杂的。大多数研究（包含PSG分析）发现，AR与PSG参数不良（提示患者OSA症状更重）相关<sup>[712,714,716-719]</sup>；然而，2项3b级研究发现要么没有差异，要么变化不大<sup>[720,721]</sup>。

两项研究观察了睡眠症状的变化与鼻腔炎症的变化。鼻部细胞因子水平的变化似乎与PSG<sup>[719]</sup>的变化有关，AR患者出现症状或在变应原高峰季节会出现睡眠障碍，伴有PSG参数较差<sup>[720,721]</sup>。在儿童中，2级和3级研究表明AR与睡眠障碍有关，其表现为打鼾、睡眠呼吸障碍和OSA。此外，AR被认为是腺样体+扁桃腺切除术后OSA QOL下降的危险因素<sup>[722]</sup>。（更多信息请参见X.K. 相关条件 - 睡眠障碍和阻塞性睡眠呼吸暂停。）

• **总证据等级**：B（1b级：5项研究；2b级：10项研究；2c级：3项研究；3a级：1项研究；3b级：21项研究；4级：6项研究；表VII.A.2-1和VII.A.2-2）

• **优点**：成功的AR治疗可以减少睡眠障碍。

• **危害**：AR的管理策略与不同程度的危害有关，并在第IX节管理中进一步详细说明。

• **成本**：AR的管理策略与成本的可变级别相关联，并在第IX节管理中进一步详细说明。

• **利弊评估**：治疗AR患者睡眠障碍症状的好处可能大于治疗的风险。

• **价值判断**：AR症状的成功控制能改善睡眠。

• **政策层面**：建议治疗AR以减少睡眠障碍。

• **干预**：提供各种各样的管理策略来改善AR患者的

睡眠。

## VII.B. 社会负担

如章节VII.A.1所述，AR可能对QOL有显著的负面影响，如果不治疗，会造成相当大的后果。尽管它具有普遍性、长久性，以及给个人和社会带来的负担，但是多年来，AR还是一直被忽视<sup>[101,681,753]</sup>。AR的负担不仅是身体和社会功能的损害，还包括财政负担，如果考虑到它在哮喘和鼻窦炎等共患病条件下的作用，财政负担就更大<sup>[754-756]</sup>。在欧洲，2002年AR及其共患病的社会总成本估计为每个患者每月355.06欧元<sup>[755]</sup>。目前，欧洲过敏与临床免疫学学会（EAACI）正在认识到AR的负担，同时在欧盟（EU）议会层面上突出这种情况对AR患者QOL的显著影响<sup>[757,758]</sup>。

就疾病的整体经济负担而言，AR在美国慢性病中排名第五<sup>[759]</sup>。据估计，AR每年的直接成本从20亿美元到50亿美元不等，其中超过一半的AR直接成本来自处方药<sup>[760-762]</sup>。AR的直接成本包括医生门诊、实验室检查、药物治疗和AIT<sup>[763]</sup>。与对照组相比，AR患者的用药成本增加了近2倍，就诊次数增加了1.8倍<sup>[756,764,765]</sup>。隐性直接成本包括治疗患者中由于AR发病率增加带来的共患病。

最近，TOTALL（瑞典变应性鼻炎的总费用）研究用代表整个瑞典劳动年龄人口的样本估算AR的总费用。这项研究的数据表明，轻度AR患者对健康经济的影响较小，平均成本约为中度至重度患者的25%<sup>[667,766]</sup>。中到重度AR患者比轻度AR患者更频繁地看家庭医生（每年1.61 vs 1.19次）<sup>[753]</sup>。

AR的间接成本如在旷工和出勤方面很显著，而且实际上构成了AR的大部分成本负担<sup>[767,768]</sup>。52%的患者因AR导致工作效率下降和/或工作缺勤<sup>[753]</sup>。在一项针对47个雇主所在地的8000多名美国员工的调查中，55%的受访者称每年平均有52.5天出现AR症状。他们报告说，每年有3.6天由于AR缺勤，而且在出现症状时，每个工

表VII.A.2-1. 变应性鼻炎对成人睡眠的影响

研究	年份	证据等级	研究设计	研究组别	临床终点	结论
Shanqun 等 <sup>[709]</sup>	2009	1b	RCT	AR和OSA(n=89): 1. 孟鲁司特+布地奈德(n=44); 2. 安慰剂(n=45)	ESS, RQLQ, TSS, CSAQLI, 症状日记	孟鲁司特+布地奈德改善AR和OSA患者的QOL、睡眠质量和白天嗜睡。
Mansfield & Posey <sup>[708]</sup>	2007	1b	RCT	1. 氟替卡松(n=16); 2. 安慰剂(n=16)	TOVA, ESS, TSS	氟替卡松能够改善白天嗜睡、认知能力和鼻部症状。
Gurevich 等 <sup>[705]</sup>	2005	1b	RCT, 交叉	PAR(n=26), 鼻用布地奈德	ESS, 睡眠日记, 问卷调查	布地奈德减少PAR患者的鼻塞、白天嗜睡/疲劳, 改善睡眠质量。
Hughes等 <sup>[706]</sup>	2003	1b	RCT, 交叉	PAR(n=22), 鼻用布地奈德 vs 安慰剂	ESS, FOSQ, RQLQ, 症状日记	布地奈德改善PAR患者白天疲劳和睡眠质量。
Craig等 <sup>[707]</sup>	1998	1b	RCT, 交叉	AR(n=20), 氟尼缩松 vs 安慰剂	症状和睡眠日记	与对照组相比, 鼻喷激素改善症状和主观睡眠。
Parikh等 <sup>[715]</sup>	2014	2b	队列观察	OSA和鼻炎(n=43)	ESS, 症状评分, CPAP依从性	AR的控制(不同方案的类固醇喷雾剂、抗组胺药、白细胞三烯抑制剂、抗胆碱能类等)对OSA的控制至关重要。AR vs NAR没有区别。
Acar等 <sup>[716]</sup>	2013	2b	队列观察	OSA和AR(n=80)	ESS, PSG	鼻用糖皮质激素改善睡眠质量和AR症状。添加抗组胺剂没有效果。
Lavigne等 <sup>[717]</sup>	2013	2b	横断面观察	1. OSA和AR(n=34); 2. 无鼻炎OSA(n=21)	PSG, 鼻活组织检查	鼻用糖皮质激素减少AR患者鼻部炎症, 提高PSG参数。
Udaka等 <sup>[723]</sup>	2007	2b	横断面观察	日工(n=3442)	问卷调查, ESS, SF-36	鼻塞的严重程度(未经验证的问卷调查)与ESS差和QOL降低相关。
Mintz等 <sup>[724]</sup>	2004	2b	个体队列	AR(n=651)	夜间RQLQ, PSQI	曲安奈德治疗改善夜间鼻炎QOL和睡眠质量。
Camhi等 <sup>[713]</sup>	2000	2b	病例对照	来自TESOAD, 有睡眠问题/打鼾n=437	问卷调查	AR是打鼾的风险因素。
Janson等 <sup>[725]</sup>	1996	2b	横断面观察	n=2661 ECRHS的随机群体	SPT, 乙酰甲胆碱激发, 问卷调查	AR与入睡困难和白天嗜睡独立相关(OR 2.0)。
Colas等 <sup>[726]</sup>	2012	2c	基于人群	AR(n=2275)	TSS, RQLQ, PSQI	AR疾病的严重程度与睡眠障碍强烈相关。
Leger等 <sup>[727]</sup>	2006	2c	基于人群	AR(n=591)	SDQ, ESS, 症状评分	AR影响睡眠的所有参数, 疾病严重程度与睡眠障碍程度相关。
Young等 <sup>[714]</sup>	1997	2c	基于人群	调查对象(n=4297); 客观测试对象(n=911)	问卷调查, PSG	AR和鼻塞与打鼾、白天嗜睡和SDB有关。
Bozkurt等 <sup>[721]</sup>	2017	3b	病例对照	1. PAR和OSA症状(n=150) 2. 对照(n=95)	SPT, PSG	与对照组相比, PAR不影响PSG结果。
Gadi等 <sup>[728]</sup>	2017	3b	横断面观察	睡眠门诊患者(n=157)	病史, 实验室检查	62%OSA; OSA中53%AR。OSA和非OSA组的AR/特异性反应没有差异。
Park等 <sup>[729]</sup>	2012	3b	横断面观察	1. OSA和AR(n=37); 2. 无鼻炎OSA(n=75)	ESS, 压力评分, 疲劳评分, 应对因子, RQLQ	OSA中的AR增加应激和疲劳, 加重嗜睡和QOL。
Meng等 <sup>[720]</sup>	2011	3b	病例对照	1. PAR(n=98); 2. 对照(n=30)	PSG	PSG参数在PAR患者中变化不大。
Rimmer等 <sup>[711]</sup>	2009	3b	队列观察	1. PAR(n=10); 2. 对照(n=10)	活动检测仪	AR增加了睡眠间断, 降低了睡眠质量。
Canova等 <sup>[730]</sup>	2004	3b	病例对照	1. OSA(n=72); 2. COPD对照(n=44)	症状评分, 肺活量测定法, SPT	OSA更容易对常年变应原敏感(11% OSA vs 2.3% COPD)。
Stuck 等 <sup>[731]</sup>	2004	3b	队列观察	1. SAR(n=25); 2. 对照(n=25)	ESS, SF-36, PSG	与对照组相比, SAR增加白天嗜睡。
Krouse等 <sup>[719]</sup>	2002	3b	队列探索	1. AR(n=4); 2. 对照(n=4)	PSG, 血清和鼻部细胞因子	不同的细胞因子水平与PSG的变化有关。

表VII.A.2-1. 变应性鼻炎对成人睡眠的影响

研究	年份	证据等级	研究设计	研究组别	临床终点	结论
Lavie等 <sup>[712]</sup>	1981	3b	队列观察	1. AR(n=14); 2. 对照(n=7)	PSG	与对照相比, AR患者的微觉醒增加了10倍。
McNicholas等 <sup>[718]</sup>	1982	4	病例系列	AR(n=7)	鼻腔阻力, PSG	AR患者出现症状时OSA症状更严重, 鼻腔阻力大。

AR=变应性鼻炎; COPD=慢性阻塞性肺病; CPAP=气道持续正压; CSAQLI=卡尔加里睡眠呼吸暂停生活质量指数; ESS=爱泼沃斯嗜睡量表; FOSQ=睡眠功能性结局问卷; NAR=非变应性鼻炎; OR=优势比; OSA=阻塞性睡眠呼吸暂停; PAR=常年变应性鼻炎; PSG=多睡眠图; PSQI=匹兹堡睡眠质量指数; QOL=生活质量; RCT=随机对照试验; RQLQ=鼻-结膜炎生活质量调查问卷; SAR=季节性鼻炎; SDB=睡眠障碍性呼吸; ECRHS=欧洲社区呼吸健康调查; SDQ=睡眠障碍问卷; SF-36=简易格式36; SPT=皮肤点刺试验; TESOAD=图森气道阻塞性疾病流行病学研究; TOVA=注意力变量测试; TSS=总症状评分。

表VII.A.2-2. 变应性鼻炎对儿童睡眠的影响

研究	年份	证据等级	研究设计	研究组别	临床终点	结论
Kim等 <sup>[722]</sup>	2015	2b	个人队列	队列SDB接受T&A(n=70)	OSA-18, SPT, 问卷调查	AR可能是T&A后OSA QOL恶化的危险因素。
Koinis-Mitchell等 <sup>[732]</sup>	2015	2b	个人队列	队列非白人拉丁裔和非裔美国城市儿童(n=195)	临床评价与随访	AR和哮喘控制不良与睡眠问题频发和睡眠卫生不良有关。
Barone等 <sup>[733]</sup>	2009	2b	病例对照	1. 睡眠障碍诊所的儿童(n=149); 2. 对照(n=139)	PSG	AR与OSA (OR 2.24)相关。
Lin等 <sup>[734]</sup>	2013	3a	系统综述	N/A	AR和SDB之间的关联	大多数研究显示儿童AR和SDB之间存在相关性, 但所有研究都证据水平低。
Di Francesco等 <sup>[735]</sup>	2016	3b	横断面	SDB接受T&A(n=135)	PSG	AR影响SDB无OSA儿童的REM睡眠。AR不是AHI严重程度的加重因素。
Chimenz等 <sup>[736]</sup>	2015	3b	病例对照	1. AR和腺样体I-II级(n=32); 2. AR和腺样体III-IV级(n=27)	病史	AR可影响夜间遗尿的发生。
Poachanukoon等 <sup>[737]</sup>	2015	3b	病例对照	1. AR(n=65); 2. 对照(n=104)	问卷调查	AR患者睡眠障碍发生率较高。
Kwon等 <sup>[738]</sup>	2013	3b	基于人群	AR儿童(n=85,002)	国家调查数据	晚睡时间和短睡眠时间与AR的关系。
Li等 <sup>[739]</sup>	2010	3b	横断面	儿童(n=6,349)	问卷调查	习惯性打鼾与AR有关(OR 2.9; 95%CI, 2.0-4.2)。
Vichyanond等 <sup>[740]</sup>	2010	3b	病例对照	鼻炎儿童(n=302)	病史	上气道阻塞与NAR有关。
Sogut等 <sup>[741]</sup>	2009	3b	横断面	土耳其儿童(n=1,030)	问卷调查	AR与习惯性打鼾有关(OR 3.7; 95%CI, 1-13)。
Liukkonen等 <sup>[742]</sup>	2008	3b	基于人群	赫尔辛基儿童(n=2,100)	问卷调查	AR在打鼾者中更为常见。
Kalra等 <sup>[743]</sup>	2006	3b	横断面	CCAAPS儿童(n=681)	问卷调查	29% HS患者SPT阳性, 相关性显著。
Ng等 <sup>[744]</sup>	2005	3b	横断面	学校儿童(n=3,047)	问卷调查	AR与可看到的呼吸暂停有关。
Sogut等 <sup>[745]</sup>	2005	3b	横断面	土耳其儿童(n=1,198)	问卷调查	AR与习惯性打鼾有关(OR 4.23; 95%CI, 2.14-8.35)。
Chng等 <sup>[746]</sup>	2004	3b	横断面	学校儿童(n=11,114)	问卷调查	34%的人打鼾, AR与打鼾有关(OR 2.9; 95%CI, 2.06-4.08)。
Anuntaseree等 <sup>[747]</sup>	2001	3b	横断面	随机选择的儿童(n=1,142)	PSG, 问卷调查	习惯性打鼾患病率8.5%, OSAS 0.69%, AR儿童中OR 5.27。
Bhattacharjee等 <sup>[748]</sup>	2010	4	预后队列	预后队列接受AT治疗OSA的儿童(n=578)	PSG	接受AT治疗的39%的OSA患儿确诊AR。
Goldbart等 <sup>[749]</sup>	2005	4	病例系列	SDB(n=24)	PSG, 侧颈X射线	孟鲁司特治疗16周后腺样体体积和呼吸性睡眠障碍减少。
Kidon等 <sup>[750]</sup>	2004	4	病例系列	AR儿童接受SPT(n=202)	病史	17%的AR患者报告HS。
Mansfield等 <sup>[751]</sup>	2004	4	病例系列	AR儿童(n=14)	PSG, RQLQ	治疗AR降低AHI。

表VII.A.2-2. 续

研究	年份	证据等级	研究设计	研究组别	临床终点	结论
McColley等 <sup>[752]</sup>	1997	4	案例系列	HS儿童(n=39)	PSG	皮肤点刺试验阳性与OSA有关。

AHI=呼吸暂停低通气指数; AR=变应性鼻炎; AT=增殖腺扁桃体切除术; CCAAPS=辛辛那提过敏和空气污染研究; CI=置信区间; HS=习惯性打鼾; NAR=非变应性鼻炎; OR=优势比; OSA=阻塞性睡眠呼吸暂停; OSA-18=18项阻塞性睡眠呼吸暂停综合症生活质量调查; OSAS=阻塞性睡眠呼吸暂停综合症; PSG=多睡眠图; QOL=生活质量; REM=快速眼动; RQLQ=鼻-结膜炎生活质量调查问卷; SDB=睡眠障碍性呼吸; SPT=皮肤点刺试验; T&A=扁桃腺切除术和腺样体切除术。

作日有 2.3 小时效率低下。每个雇员每年的 AR 平均总生产力损失（缺勤和出勤）计算为 593 美元<sup>[769]</sup>。在 UK 的另一项研究中，中度到重度 AR 患者每年有 37.7 天的工作效率受到 AR 症状的影响；这几乎是同一研究中有轻微 AR 症状（21.0 天）患者报告的两倍<sup>[753]</sup>。

与 AR 相关的健康损害通常不会严重到导致旷工，但它们确实会干扰认知功能，导致疲劳、学习、注意力和决策能力受损<sup>[770]</sup>。在 Blanc 等<sup>[771]</sup>的研究中，超过三分之一的 AR 患者报告工作表现下降。

在美国，AR 每年导致 350 万个工作日和 200 万个在校天数的损失<sup>[772]</sup>。在美国任何一天的学校里，大约有 10000 名儿童因为 AR 而缺课<sup>[773]</sup>。这种缺课也可能影响父母的工作效率或导致他们缺勤。

在 Hellgren 等<sup>[774]</sup>的研究中，所有瑞典工人因旷工、出勤和护理人员缺勤在一年内造成的平均生产率损失为 5.1 天，其中旷工为 2.3 天，出勤为 2.0 天。如果只将家中 0~7 岁儿童的情况纳入分析，护理人员缺勤的平均天数为 3.6 天。在本研究中，护理人员缺勤的成本占每年平均总成本的 19%。与护理人员缺勤有关费用在 30~44 岁的妇女中最高。

AR 是儿科人群中最常见的慢性疾病。AR 会影响睡眠，导致白天嗜睡，损害认知和记忆，可能会显著影响学习过程，影响学习成绩。即使在上课时间，AR 患儿的学习效率也会下降。与 AR 相关的共患病，如鼻窦炎、咽鼓管功能障碍和传导性聋，进一步导致学习障碍<sup>[775,776]</sup>。

AR 给个人和社会带来了巨大的负担。它会降低患者的生产力和 QOL，并导致共患病。这对整个卫生系统具有重大影响<sup>[773]</sup>。

### VIII. 评估与诊断

在特定的患者中，病史采集和体格检查往往有利于 AR 的诊断。诊断是通过多种方式进行的客观试验确认的。本节回顾 AR 患者评估和诊断各个方面的现有证据。

#### VIII.A. 临床病史采集

临床病史是评估疑似 AR 患者的重要组成部分<sup>[7,26,218,761,777]</sup>。病史包括所经历的症状类型、症状出现的时间和持续时间、症状出现的频率、导致在家/工作/学校出现症状的诱因，以及可以缓解或加重症状的药物或其他措施<sup>[7,26,218,761,777,778]</sup>。此外，既往史应包括哮喘或阻塞性睡眠呼吸暂停等共患病情况、特异性疾病家族史、社会史（即宠物、工作暴露、家庭环境）和当前所用药物<sup>[7,26,218,761,777,778]</sup>。采集患者服用 AR 非处方用药后治疗效果的信息也很重要。

鼻塞、鼻痒、清涕和喷嚏是 AR 的典型症状<sup>[7,26,218,761,777,778]</sup>。患者可能会伴随眼部瘙痒、红疹和/或流泪、口腔或咽部瘙痒以及喘息或咳嗽（反应性气道疾病和/或哮喘）的相关症状<sup>[7,26,778]</sup>。其他相关症状可能包括嗅觉减退或丧失、打鼾或睡眠呼吸障碍、耳闷或瘙痒和咽痛<sup>[778,779]</sup>。一般情况下，疑似 AR 患者会出现多种症状，96% 的患者会出现 2 种或 2 种以上症状<sup>[778]</sup>。PAR 患者比 SAR 患者更容易出现充血症状（鼻窦压力、鼻塞/充血和打鼾）。持续性 AR 患者更容易出现喉咙痛、咳嗽、喷嚏、流涕和涕倒流<sup>[778]</sup>。流涕、喷嚏、鼻吸气、嗅觉减退/嗅觉丧失、鼻塞和鼻痒是 AR 症状中诊断效用最高的<sup>[779]</sup>。

一些指南建议，当患者出现与变应原因一致的病史，且有上一段所列的 1 个或多个症状时，可诊断为 AR，尽管缺乏高水平证据来支持这一建议<sup>[7,26,218,761,777,780]</sup>（表 VIII.A）。然而，缺乏更高水平的证据并不奇怪，因为临床病史和体格检查对任何医学诊断都是必不可少的，随机研究要求参与者接受没有临床病史的干预。仅用体格检查诊断 AR 已被证明预测价值较差<sup>[781]</sup>。单纯的 AR 病史的可靠性和预测价值超过单纯的体格检查<sup>[781]</sup>。在临床实践中，AR 的诊断往往仅凭病史<sup>[780]</sup>。

#### 体格检查

体格检查是评估疑似 AR 患者的一部分<sup>[7,26,218,761,777]</sup>。这包括头颈多器官系统的评估，如皮肤系统；外耳道、鼓膜、中耳；鼻腔；眼眶和眶周组织；口腔和咽部；间接喉镜检查喉部；颈部<sup>[26,218,761,777]</sup>。它可能包括肺部听诊，

表VIII.A. 病史和体格检查在变应性鼻炎诊断中作用的证据

研究	年份	LOE	研究设计	研究组别	临床终点	结论
Raza等 <sup>[781]</sup>	2011	3b	横断面	AR成人患者	病史, 体格检查, SPT	仅体格检查在AR诊断中产生不可靠和不一致的结果。
Costa等 <sup>[780]</sup>	2011	4	队列研究	AR成人患者	医生问诊和结构化问卷调查	许多患者仅凭病史诊断, 未作验证性检查。
Shatz <sup>[778]</sup>	2007	4	调查	1. 成人和大于12岁的儿童的AR患者 2. 组1中的医生	自我完成的病人问卷, 医患记录表	持续性AR患者报告的症状多于间歇性AR患者。
Ng等 <sup>[779]</sup>	2000	4	病例对照	AR成人患者	病史, 体格检查, SPT, sIgE	鼻涕、打喷嚏、用鼻吸气、嗅觉受损、鼻塞、鼻黏膜水肿、鼻痒在诊断应用中排名最高。为消除其他可能引起症状的原因而进行体格检查。
Seidman等 <sup>[761]</sup>	2015	5	指南方针		AR诊断和治疗的建议	临床诊断AR由病史及体格检查一致作出。
Wallace等 <sup>[26]</sup>	2008	5	指南方针		鼻炎诊断和治疗的建议	详细的过敏史仍然是最好的诊断工具。应检查所有可能受AR影响的器官和系统。典型的过敏检查结果支持诊断, 但不是特异的。
Small等 <sup>[777]</sup>	2007	5	指南方针		鼻炎诊断和治疗的建议	过敏性症状史是AR诊断的基础, 体检有助于AR的诊断。
Bousquet等 <sup>[7]</sup>	2001	5	指南方针		哮喘患者AR的诊断和治疗建议	症状类型和时间(通过病史获得)对正确诊断至关重要。对于有AR症状的哮喘患者, 建议进行肺检查。

AR=变应性鼻炎; LOE=证据级别; sIgE=抗原特异性免疫球蛋白E; SPT=皮肤点刺试验。

考虑到可能同时患有哮喘, 或主诉有明显诱因出现气喘和咳嗽<sup>[7]</sup>。

AR患者的体格检查完全正常并不罕见, 尤其是间歇性变应原暴露患者<sup>[779]</sup>。AR的体征一般包括张口呼吸、鼻痒或抽鼻、清嗓、眶周水肿或“过敏性黑眼圈”(下眼睑和眶周区域的变暗)<sup>[26,777]</sup>。对耳朵的检查可以发现鼓膜内陷或积液<sup>[26,218,777]</sup>。鼻部检查可发现下鼻甲肥大, 鼻黏膜充血/水肿, 鼻黏膜呈紫红色或蓝色, 流清涕<sup>[26,218,761,777]</sup>。眼睛检查可发现结膜充血和/或球结膜水肿<sup>[26,777]</sup>。

单纯体格检查对AR诊断的预测能力较差, 且与病史相比更具变异性。患者病史的平均敏感性、特异性、阳性预测值和阴性预测值均高于体格检查<sup>[781]</sup>。尽管缺乏高水平的证据, 大多数指南建议将体格检查作为AR诊断的一部分。没有体格检查, 则无法充分地评估或排除引起症状的其他潜在原因, 如CRS。患者病史与体格检查相结合可提高诊断准确性<sup>[781]</sup>。

• **总证据等级**: D (3b级: 1项研究; 4级: 3项研究; 5级: 4项指南方针; 表VIII.A)

• **优点**: 提高诊断的准确性, 避免不必要的转诊、检查或治疗。体格检查结果和替代诊断的评估/排除可能提高AR的诊断。

• **危害**: 患者可能因常规检查而感到不适, 不包括

内镜检查。潜在的误诊, 不适当的治疗。

• **成本**: 最低。

• **利弊评估**: 利大于弊, 单独进行体格检查可能造成误诊和治疗不当。

• **价值判断**: 根据病史(最好与体格检查相结合)作出AR的推定诊断是合理的, 不会延误治疗的开始。AIT的进展需要诊断试验的确认, 否则会对初始治疗应答不充分。

• **政策层面**: 推荐。

• **干预**: AR的诊断离不开病史。AR的诊断建议进行体格检查, 结合患者病史可提高诊断准确率, 排除其他原因。

### VIII.B. 鼻内镜检查

鼻内镜检查是评估疑似AR患者的一种选择。一些非控制性观察研究评估了内镜检查结果与鼻炎症状之间的关系, 结果不一致(表VIII.B)。Ameli等<sup>[782]</sup>对疑似AR患儿进行了评估, 报告鼻内镜发现下鼻甲或中鼻甲接触可预测AR, 而苍白鼻甲则不能。相反, Eren等<sup>[783]</sup>评估了一组成人鼻炎患者, 结论为鼻内镜检查结果不能提供AR的可靠诊断。经过敏试验证实的AR成人和儿童患者, 鼻内镜检查与特定鼻症状无明显相关性<sup>[784]</sup>。

中央区特异性疾病(CCAD)代表了最近描述的特

表VIII.B. 鼻内镜在变应性鼻炎诊断中作用的证据

研究	年份	LOE	研究设计	研究组别	临床终点	结论
Hamizan等 <sup>[786]</sup>	2016	3b	横断面	鼻炎和鼻塞成人患者	鼻内镜, 过敏试验	MT水肿是鼻内镜下推测吸入性过敏的有效特征。
White等 <sup>[785]</sup>	2014	3b	横断面	独立MT息肉样水肿的成人患者	鼻内镜, 过敏试验	独立的MT息肉样水肿与过敏试验阳性有关。
Eren等 <sup>[783]</sup>	2013	4	案例系列	鼻炎成人患者	鼻内镜, AR诊断	鼻内镜检查结果不能提供可靠的AR诊断。
Ameli等 <sup>[782]</sup>	2011	4	案例系列	怀疑的AR儿童患者	鼻内镜, AR诊断	下鼻甲或中鼻甲隔膜接触可预测AR, 而鼻甲苍白则不能。
Jareoncharsri等 <sup>[784]</sup>	1999	4	案例系列	PAR成人和儿童患者	鼻内镜, 鼻部症状	个别症状与内镜检查结果无显著相关性。

AR=变应性鼻炎; LOE=证据级别; MT=中鼻甲; PAR=常年性变应性鼻炎。

应性状态和涉及中/上鼻甲或鼻中隔上部炎症之间的联系<sup>[785-787]</sup>。在最近发表的平行案例系列(LOE=4)中, Brunner等<sup>[788]</sup>评估了CRSwNP患者与单纯中鼻甲息肉样改变的比较。显著发现中鼻甲息肉样变患者AR患病率更高(83% vs 34%,  $p < 0.001$ ), 进一步支持CCAD作为一种独特的特应性疾病。

虽然内镜检查结果与AR之间的关系显示不一致, 但鼻内镜检查可能有助于识别或排除其他可能的症状原因, 如鼻息肉病或CRS。

• **总证据等级**: D (3b级: 2项研究; 4级: 3项研究; 表VIII.B)。\*

• **优点**: 直接观察鼻甲肥大或单独的中鼻道水肿可提高诊断准确率。

• **危害**: 患者可能不适。

• **成本**: 设备和处理费用以及操作费用适中。

• **利弊评估**: 等同。

• **价值判断**: 无。

• **政策层面**: 选择。

• **干预**: 鼻内镜检查可以提高儿童和成人AR诊断的敏感性, 并可能有助于排除其他原因引起的鼻症状。

\* 根据最近发表的论文和ICAR方法, DelGaudio等<sup>[787]</sup>和Brunner等<sup>[788]</sup>被排除在证据的总等级之外。

### VIII.C. 影像学检查

尽管影像学检查被认为能鉴定/排除其他情况(如鼻窦炎), 但不推荐常规用于AR的诊断。最近的一些研究已经证实了中央区黏膜疾病与吸入性变应原敏感性之间的关系<sup>[787,788]</sup>。但是, 考虑到可能导致今后癌症的发生, 不必要暴露于电离辐射, 因此不建议常规使用<sup>[789,790]</sup>。

• **总证据等级**: 不适用。\*

• **优点**: 没有发现。

• **危害**: 不必要的辐射暴露会影响肿瘤的发生。

• **成本**: 设备和处理成本高。

• **利弊评估**: 弊大于利。

• **价值判断**: 不必要的电离辐射暴露的长期风险大于潜在的好处。

• **政策层面**: 不推荐。

• **干预**: 常规影像学检查不推荐用于疑似AR的评估, 但可以考虑鉴定/排除其他鼻腔疾病。

\* 由于近期发表且根据ICAR方法学, DelGaudio等<sup>[787]</sup>和Brunner等<sup>[788]</sup>被排除在证据的总等级之外。

### VIII.D. 使用有效的测量工具

经验证的临床结果调查和问卷可以作为准确的临床评估工具, 对疑似AR患者进行评估。临床医生通常使用SPT、sIgE血清学和其他实验室检查来确认或反驳诊断, 但这些检查仅在临床病史有效时才有用<sup>[791]</sup>。经过验证的临床评估工具提供了一种更结构化的方式来揭示重要的历史因素。此外, 在资源稀少的区域, 可能无法提供现成的SPT和实验室检查。多种变应原筛查、成分血清学和SPT自动化成像设备等先进技术可能成本高昂, 一些临床医生难以企及<sup>[792-795]</sup>。在这些环境中, 经过验证的调查为正式评估变应性疾病提供了一个快速和简单的即时工具。

患者报告的结果测量(PROMs)可以评估AR如何影响患者的不同方面<sup>[796]</sup>。这些包括症状严重程度调查, 如鼻部总症状评分(TNSS)和健康相关QOL问卷, 如RQLQ。其他调查包括药物使用情况(每日用药评分)、疾病预测(呼吸道过敏预测)和疾病控制(鼻炎控制测试)。尽管是与临床结果相关的各方面, 但每一项调查考察都略有不同。这些工具中的一些已经被广泛用于许多大型临床试验, 以确定药物和生物制剂治疗AR的有效性<sup>[797-802]</sup>。SPT和鼻激发可能用于交叉验证这些临床调查工具, 但最终, 患者如何报告自己的症状可能是疾

表VIII.D.1. 用于诊断AR或评估疾病严重程度和治疗的有效调查

调查	目标疾病	问题数量	症状问题	用药问题	评分范围	评论和适应证
TNSS: 鼻部总症状评分	AR	4	有	无	0-12	简单的日常症状评分以评估AR的严重程度和在临床试验使用对照
DMS: 每日用药评分	AR, AC, 哮喘	变化	无	有	0-36 <sup>a</sup>	根据药物评分的不同而变化
DCS: 每日联合评分	AR, AC, 哮喘	变化	有	有	0-48 <sup>a</sup>	临床试验联合症状和用药评分
TCRS: 鼻炎综合评分	AR	变化	有	有	0-24 <sup>a</sup>	联合症状和用药评分的总和
Mini-RQLQ: 简要-鼻-结膜炎生活质量问卷	鼻-结膜炎	14	有	无	0-84	RQLQ的简称常用于临床试验
RQLQ: 鼻-结膜炎生活质量问卷	鼻-结膜炎	28	有	无	0-168	在临床试验中经常使用的前一周症状的反思性评估
VAS: 视觉模拟评分	鼻炎	1或更多	有	无	0-10 cm	可以用来评估多种症状的工具
RCAT: 鼻炎控制评价试验	AR, NAR	6	有	无	6-30 <sup>b</sup>	鼻炎症状控制的自我评价
ARCT: 变应性鼻炎控制试验	AR	5	有	有	5-25 <sup>b</sup>	正在进行的AR症状控制的自我评估
CARAT10: 变应性鼻炎及哮喘控制试验	AR, NAR, 哮喘	10	有	有	0-30 <sup>b</sup>	用于临床试验中组别比较
ACS: 过敏控制分数	鼻炎, AC, 哮喘	10+meds	有	有	0-60	用于临床试验和日常临床实践的组合工具
RC-ACS: 鼻-结膜炎过敏控制评分	鼻炎, AC	7+meds	有	有	0-42	与ACS相似, 但无哮喘相关问题
RAP: 呼吸道过敏预测	AR, 哮喘	9+meds	有	有	0-9	用于确定需要转诊和附加检测
SFAR: 变应性鼻炎症状评分	AR	8	有	无	0-16	用于检测AR发病率的加权评分
RMS: 急救药物评分	鼻-结膜炎	Meds	无	有	0-3	只评估药物使用情况
RTSS: 鼻-结膜炎总症状评分	鼻-结膜炎	6	有	无	0-18	只评估症状
CS: 联合评分	鼻-结膜炎	6+meds	有	有	0-3	RTSS/6+RMS/2的联合评分
全面评估: 全面评估过敏严重程度	鼻部和非鼻部症状	1	有	无	1-7	鼻炎严重程度的单个问题

<sup>a</sup>根据症状相关问题的具体数量和所包含的具体药物评分, 最高评分可能有所不同。

<sup>b</sup>分数越高, 疾病控制越好。0分表示症状控制为零。

AC=变应性结膜炎; AR=变应性鼻炎; meds=药物; NAR=非变应性鼻炎。

病控制的最好预测因素。

经验证的 AR 临床调查通常包括关于鼻塞、鼻涕和/或喷嚏的问题, 可能是即时的, 也可能是几天或几周内的反映。TNSS 通常是一项即时的每日调查, 仅包含流涕、鼻痒、喷嚏和鼻塞 4 个问题。一些研究将 TNSS 作为一种反思性评分, 由 12 小时夜间和 12 小时日间的平均值 (rTNSS) 计算得出。TNSS 评分可以结合急救用药问题, 得到每日联合评分 (DCS) 和鼻炎综合评分 (TCRS)。这两种方法在许多治疗干预研究都得到了应用<sup>[803]</sup>。RQLQ 是一项更全面的调查, 要求患者回顾过去一周, 包括整体 QOL 问题。虽然这项测试可能会受到一些潜在记忆偏差的影响, 但它可以在现场进行, 避免了患者在家自我管理每日评分时可能出现的周期性偏差。变应性鼻炎和哮喘控制试验 (CARAT10) 评估了过去 4 周鼻-

结膜炎和哮喘的症状, 对季节性症状控制进行了更广泛的评估<sup>[804]</sup>。呼吸道过敏预测 (RAP) 测试是一项 9 个问题的调查, 包含了上呼吸道和下呼吸道以及药物使用问题。如果将结膜炎与鼻炎症状同时评估, 然后鼻炎总症状评分 (RTSS) 与急救药物评分 (RMS) 相结合, 得到联合评分 (CS)<sup>[805]</sup>。表 VIII.D-1 列出了一些经过验证的临床调查工具<sup>[696,804,806-813]</sup>。

选择哪一种经验证的调查取决于临床结果的哪个方面正在研究。例如, 如果目标是让初级保健医生确定是否需要转诊和进一步测试, 那么可以使用 RAP 测试, 因为它在这一背景下经过了详细审查<sup>[814]</sup>。简要-RQLQ 和 DCS 在临床试验中广泛用于评价药物和免疫疗法的有效性<sup>[797-801]</sup>, 并可能有助于为特定人群选择合适的药物。需要注意的是, 一些工具用较高的分数表示严重疾病,



表VIII.D.2. 验证的调查工具在变应性鼻炎的评估、诊断和随访中的作用的证据

研究	年份	LOE	研究设计	研究组别	临床终点	结论
Di Bona等 <sup>[815]</sup>	2015	1a	系统综述	ARC	草SLIT疗效的Meta分析	联合症状和用药评分显示草SLIT有效。
Calderon等 <sup>[801]</sup>	2014	1a	系统综述	AR	评分系统比较	在临床试验中应使用TNSS和联合药物评分。
Demoly等 <sup>[803]</sup>	2016	1b	DBRPCT	AR	HDM SLIT 片剂的疗效	TCRS证实了SLIT的疗效。
Zieglmayer等 <sup>[798]</sup>	2016	1b	RCT	AR	B细胞疫苗的疗效	TNSS评分在大型研究中用于确定疗效。
Klimek等 <sup>[805]</sup>	2015	1b	RCT	ARC	重组桦SCIT的有效性	联合评分和VAS结果表明, 重组与标准桦木SCIT间无显著差异。
Mosbech等 <sup>[799]</sup>	2015	1b	RCT	AR	HDM SLIT对AR的疗效	RQLQ在本次评估中得到了有效的应用。
Devillier等 <sup>[802]</sup>	2016	2b	队列	AR	用VAS、RTSS和RQLQ对AR进行评价	各种结果测量方法的比较验证了它们的实用性。
Galimberti等 <sup>[814]</sup>	2015	2b	队列	AR, AC, 哮喘	RAP测试评价	RAP检测是筛查变应性疾病的有效方法。
Devillier等 <sup>[813]</sup>	2014	2b	队列	ARC	RTSS最小临床重要差异	RTSS vs RQLQ显示1的最小临床重要差异。
Hafner等 <sup>[806]</sup>	2012	2b	队列	ARC	81例受试者的RC-ACS试验评价	RC-ACS是一种有效的无哮喘ARC诊断方法。

AC=变应性结膜炎; AR=变应性鼻炎; ARC=变应性鼻-结膜炎; DBRPCT=双盲安慰剂随机对照试验; HDM=尘螨; LOE=证据级别; RAP=呼吸道过敏预测; RC-ACS=鼻-结膜炎过敏控制评分; RCT=随机对照试验; RQLQ=鼻-结膜炎生活质量调查问卷; RTSS=鼻-结膜炎总症状评分; SCIT=皮下免疫治疗; SLIT=舌下免疫治疗; TCRS=鼻炎综合评分; TNSS=鼻部总症状评分; VAS=视觉模拟评分。

而其他工具用较高的分数表示症状更好地控制。例如, RCAT、ARCT 和 CARAT10 的高分表明过敏症状得到了很好的控制。

不幸的是, 并不是所有的研究都使用一致的术语和评分系统解释<sup>[801]</sup>。不一致的问卷使用会削弱某些治疗干预研究的结论。然而, 一项执行良好且经过验证的调查在研究设置中是必不可少的, 可以帮助临床医生筛选AR患者, 并进一步做出具体的诊断。

总之, 经过验证的临床调查工具可以作为辅助AR诊断和确定各种治疗方法成功与否的工具。这一结论是基于30多项研究的回顾得出的, 其中9项报告的范围从1a级到2b级(整体A级证据)(表VIII.D-2)。下面是使用经过验证的特定调查工具的示例方法。TNSS可用于日常症状监测, 以确定治疗的有效性和AR控制。TNSS应与每日用药评分相结合, 以说明药物对症状学的影响。结膜炎、鼻炎症状及用药情况的评估可采用联合评分(RTSS+RMS)或鼻-结膜炎过敏控制评分(RC-ACS)进行。RQLQ或简要-RQLQ可作为合并疾病对QOL影响的附加措施, 并可由临床医生亲自执行。为了快速评估或跟踪患者的治疗成功, 可以使用简单的视觉模拟量表(VAS)或全面评估。RAP测试可以作为初级保健医生确定是否需要咨询过敏专科医生进行进一步测试的快速而简单工具。许多经验证的选择对AR是可用的, 并根据病人和临床情况进行调整。

• **总证据等级**: A (1a级: 2项研究; 1b级: 4项研究; 2b级: 4项研究; 表VIII.D-2)。注: 本研究回顾了多项其他研究, 但由于这10项研究均为A级证据, 因此本研究

未提供使用经验证的调查工具进行的所有研究的详尽清单。

- **优点**: 经过验证的调查为筛选和跟踪症状、QOL和变应性疾病的控制提供了一个简单的即时选择。
- **危害**: 小到无。
- **成本**: 患者无经济负担。用于临床研究的验证试验的一些费用。
- **利弊评估**: 利大于弊。误诊的低风险导致不必要的额外测试。同样, 错误的阴性反应导致测试延迟和进一步治疗的风险也很低。
- **价值判断**: 一级证据使用经验证的调查作为筛选工具和主要或次要结果测量。
- **政策层面**: 强烈推荐。
- **干预**: 经验证的调查可用于筛查AR, 跟踪治疗结果, 并作为临床试验的主要结果衡量指标。针对不同的临床病理情况优化特定的测试, 应根据患者和临床环境进行调整。

## VIII.E. 体内检测

### VIII.E.1. 皮肤点刺试验(SPT)

SPT可结合病史、体格检查来确诊AR, 并区别于非变应性鼻炎。确认变应原IgE可以指导临床避免接触变应原、采用适当的药物治疗。皮肤试验是指导AIT的关键, 因此, 在符合条件的患者考虑应用AIT前进行皮肤试验。根据ARIA指南, 当患者在2-4周的中剂量INCS联合抗组胺药试验失败时, 应考虑进行AIT<sup>[101]</sup>。

当抗原置于过敏患者的皮肤时, 抗原与表皮肥大细

表VIII.E.1. 验证的调查工具在变应性鼻炎的评估、诊断和随访中的作用的证据

研究	年份	证据等级	研究设计	研究组别	临床终点	结论
Nevis等 <sup>[830]</sup>	2016	1a	系统综述和Meta分析	不适用	SPT的准确性	SPT敏感性和特异性的联合估计分别为85%和77%。SPT在区分受试者有无AR方面是准确的。
Gungor等 <sup>[833]</sup>	2004	3b	前瞻性病例对照	1. 鼻激发试验阳性； 2. 鼻激发试验阴性	SPT vs SET诊断AR的敏感性和特异性	作为多抗原筛选程序，SPT的敏感性(85.3% vs 79.4%)和特异性(78.6% vs 67.9%)高于SET。SPT的PPV(82.9% vs 75%)和NPV(81.5% vs 73%)均高于SET。这些差异均无统计学意义。
Krouse等 <sup>[831]</sup>	2004	3b	前瞻性病例对照	1. 链格孢属SPT阳性； 2. 链格孢皮内#2稀释阳性； 3. 链格孢阴性	最小截面积声反射鼻腔测量	各组鼻激发试验结果分析显示，使用链格孢属抗原SPT敏感性为42%，特异性为44%。
Krouse等 <sup>[832]</sup>	2004	3b	前瞻性病例对照	1. 猫尾草SPT阳性； 2. 猫尾草皮内#2稀释阳性； 3. 猫尾草阴性	最小截面积声反射鼻腔测量	组间鼻激发试验结果分析表明，多次测试联合应用猫尾草抗原的敏感性为87%，特异性为86%。
Zarei等 <sup>[834]</sup>	2004	3b	前瞻性病例对照	1. 鼻激发试验阳性； 2. 鼻激发试验阴性	根据鼻激发试验确定最能识别临床上对猫过敏的风团大小	根据猫变应原SPT，≥3 mm大小风团的敏感性为100%，特异性为74.1%。随风团面积增大而提高。
Pumhirun等 <sup>[835]</sup>	2000	3b	前瞻性病例对照	常年鼻炎患者	比较皮内试验SPT和特异性sIgE检测对户尘螨和粉尘螨的敏感性和特异性	户尘螨和粉尘螨SPT敏感性分别为90.4%和86.4%，特异性分别为99.5%和93.1%。相比之下，特异性IgE检测的敏感性分别为96.3%和88.9%，特异性分别为96.2%和88.9%。
Wood等 <sup>[793]</sup>	1999	3b	前瞻性病例对照	根据病史和猫暴露模型确定的猫过敏患者	比较SPT、皮内试验和RASTs对猫过敏诊断的预测价值	SPT和RAST值在猫过敏诊断中具有良好的诊断效率。皮内试验对诊断评价作用不大。SPT的敏感性和特异性分别为79%和91%。
Tschopp等 <sup>[822]</sup>	1998	3b	前瞻性病例对照	从8329名瑞士成年人中随机抽取样本	比较SPT、IgE、荧光酶免疫法诊断AR的敏感性、特异性、PPV和NPV	荧光酶免疫分析的灵敏度明显高于SPT和IgE。然而，SPT更特异，有更好的PPV。SPT是诊断AR最有效的检测方法。
Seidman等 <sup>[761]</sup>	2015	5	指南方针	不适用	不适用	临床医生应对临床诊断为AR，对经验性治疗没有反应或诊断不确定的患者进行特异性IgE(皮肤或血液)变应原检测并进行解释或参考。
Heinzerling等 <sup>[836]</sup>	2013	5	综述	不适用	不适用	SPT是一种对吸入性变应原特异性为70%-95%，敏感性为80%-90%的诊断AR的可靠方法。SPT还需要进一步标准化。
Bernstein等 <sup>[818]</sup>	2008	5	实践参数	不适用	不适用	SPT的敏感性为85%-87%，特异性为79%-86%。许多研究证实了SPT的敏感性和特异性。

AR=变应性鼻炎；IgE=免疫球蛋白E；NPV=阴性预测值；PPV=阳性预测值；RAST=放射变应性吸附法试验；SET=皮肤终点滴定法；SPT=皮肤点刺试验。

胞表面 IgE 抗体交联，导致脱颗粒和介质（包括组胺）的释放，在 15-20 分钟内导致风团的形成和红晕反应<sup>[816,817]</sup>。由于穿透深度有限，SPT 是安全的，很少有过敏反应报告，也没有死亡报告<sup>[818]</sup>。SPT 可以在任何年龄组中进行，

由于多种抗原检测速度快，且在测试期间不适程度有限，使得其在儿科人群中具有较高价值。

皮肤试验并不适用于所有患者。SPT 的绝对或相对禁忌证包括未控制或严重哮喘、严重或不稳定的心血管

疾病、同时使用 $\beta$ 受体阻滞剂治疗和妊娠。某些药物和皮肤状况可能会干扰皮肤试验。在 VIII.E.4 节将详细讨论这些问题。分别在 VIII.E.4.a. 药物和 VIII.E.4.b. 皮肤状况列出影响皮肤试验表现或解释的问题。

除了良好的安全性，SPT 报告的敏感性和特异性约为 80%<sup>[818-820]</sup>。据报道，它比血清检测更敏感，而且成本更低<sup>[818,821,822]</sup>。尽管研究的目的是比较 SPT、皮内试验和血清测试，但缺乏一种测试优于其他测试的确凿证据<sup>[761]</sup>。

用于检测的抗原的数量和选择在临床实践中有很大的不同。推荐使用一组代表适当地地理分布以及患者经常接触的变应原。阳性（组胺）和阴性（甘油或生理盐水）对照应始终包括在内。商业上可用的变应原提取物在质量和效力上存在差异<sup>[823,824]</sup>，因此应尽可能使用标准化的变应原<sup>[820]</sup>。

SPT 是用有多种形式的点刺针执行的。一般来说，点刺针的设计可以将皮肤穿透深度限制在 1 mm 以内。然而，施加在点刺针上的不同压力可以改变皮肤渗透的深度，最终会影响皮肤对抗原的反应<sup>[825]</sup>。点刺检测装置可以是单刺针装置，也可以是多刺针装置。多刺针装置的优点是能够在更稳定的压力下，一次快速地在皮肤上检测多种抗原<sup>[826,827]</sup>。不同装置的风团大小、敏感性和可重复性均不同<sup>[826-828]</sup>；因此，任何进行 SPT 的医疗服务提供者必须完全熟悉其测试设备。通常，点刺针被浸入含有抗原的液体中，然后置入于皮肤。

前臂掌侧面和背部是 SPT 最常见的检测部位。位置的选择取决于病人的年龄及体型。测试之间应该间隔 2 厘米或更远，否则会造成交叉污染<sup>[829]</sup>。15 到 20 分钟后，通过测量风团的最大直径来读取结果。风团大小为 3 mm 或大于阴性对照则被认为是阳性的。

有大量证据详细说明了 SPT 在临床实践中的应用（表 VIII.E.1）。多项前瞻性研究和系统综述已证明 SPT 是一种安全的过敏检测方法。它并不亚于血清或皮内试验，且更加便宜。SPT 确实存在系统性反应的风险，因此应始终保持谨慎。在测试过程中可能会出现一些不适；但通常少于皮内测试。回顾现有文献，SPT 是利大于弊的。因此，建议在需要支持 AR 诊断或疑似 AR 患者在经验治疗失败的情况下使用 SPT。

• **总证据等级**：B（1a 级：1 项研究；3b 级：7 项研究；表 VIII.E.1）。

• **优点**：支持诊断和指导药物治疗，同时尽可能避免不必要的/无效的治疗；指导避免接触变应原；指导 AIT。

• **危害**：试验的不良反应包括不适感、瘙痒、红斑、哮喘症状加重、过敏反应、试验结果不准确、试验结果

误读等。

• **成本**：低。

• **利弊评估**：利大于弊。

• **价值判断**：患者可以从识别他们特异性变应原的敏感性中获益。SPT 是一种检测多种变应原的快速和相对舒适的方法，准确性类似于其他可用的测试方法。

• **政策层面**：推荐。

• **干预**：SPT 推荐用于适当的患者评价变应原敏感性。经常使用相同的 SPT 设备使临床医生熟悉它，因此对检测结果的解读可能更加一致。使用标准化的变应原提取物可以进一步提高结果的一致性。

## VIII.E.2. 皮内试验

变应性蛋白的皮内试验常被用于 AR 的诊断。皮内试验也被用于评估对其他物质的敏感性，包括局部麻醉剂、神经肌肉阻滞剂、抗生素和造影剂<sup>[837-840]</sup>。虽然以前的协议描述了对可疑的食物或化学过敏使用皮内试验，但这种类型的诊断测试目前不推荐在常规实践中使用<sup>[841,842]</sup>。皮内检测可作为主要检测手段，也可作为 SPT 后的次要检测手段。皮内测试也被作为一种方法，来帮助确定特定 AIT 的起点，在启动新的注射剂量治疗前作为安全测试，主要是由耳鼻喉变态反应学家使用，虽然支持这个用途的证据水平很低<sup>[843,844]</sup>。

皮内试验可以单次注射进行。用短斜面针将稀释的致敏提取液注入真皮表层。大约使用 0.02 mL 足以产生一个清晰的直径为 4 毫米的风团<sup>[845]</sup>。在水压力量下，风团会膨胀至 5 mm，反应观察的时间为 10 分钟。皮内测试的阳性对照是组胺，阴性对照通常是等同于测试溶液中甘油浓度的酚盐和甘油溶液。如果结果风团的直径至少 7 mm，且比甘油对照组宽至少 2 mm，则视为阳性试验<sup>[846]</sup>。虽然这是一个重复性很高的试验，但它在技术上比 SPT 要求更高，难以在幼儿中进行，并且具有更高的发生不良反应的风险<sup>[847]</sup>。但皮内试验引发的严重不良事件很少，在 1945 年到 1987 年的 42 年里，只有 5 人死于没有事先进行皮肤点刺试验的皮内试验<sup>[848]</sup>。

皮内测试也可以使用同一变应原的多次稀释来更精确地量化对该变应原的敏感水平，并建议免疫治疗的起点<sup>[849]</sup>。可按 1:5 或 1:10 的比例制备一系列稀释的变应原提取液（通常以 1:20 wt/vol 溶液的形式提供）。皮内稀释试验（IDT，以前被称为皮肤终点滴定，或 SET）首先在皮内放置稀释后的变应原和适当的对照，然后逐步放置浓度更高的变应原。产生第一个阳性试验的稀释液（本节前面定义为风团至少为 7 mm，比甘油对照组宽至少 2 mm），称为“终点”，随浓度增高可见逐渐增大

表VIII.E.2. 皮内试验在变应性鼻炎诊断中的作用证据

研究	年份	证据等级	研究设计	研究组别	临床终点	结论
Nevis等 <sup>[830]</sup>	2016	1a	系统综述	接受皮肤试验的AR患者(n=430)	皮肤试验方法的敏感性和特异性	ID检测作为独立检测比用于确定SPT具有更高的敏感性和特异性。
Larrabee等 <sup>[859]</sup>	2015	2b	队列	SPT阴性后高度怀疑进行ID检查的AR患者(n=87)	ID测试结果	21%ID呈阳性, 更有可能是室内变应原。
Gungor等 <sup>[833]</sup>	2004	2b	队列	SAR和豚草敏感性患者(n=62)	鼻激发试验, 鼻压测量	ID检测的敏感性和特异性与SPT相当。
Krouse等 <sup>[832]</sup>	2004	2b	队列	SAR(n=37): 1. 阳性SPT; 2. 阴性SPT, 阳性ID检测; 3. 阴性SPT, 阴性ID检测	猫尾草鼻激发试验, 鼻压测量	SPT后的ID检测灵敏度由87%提高到93%。
Krouse等 <sup>[831]</sup>	2004	2b	队列	AR(n=44): 1. 阳性SPT; 2. 阴性SPT, 阳性ID检测; 3. 阴性SPT, 阴性ID检测	链格孢属鼻变应原激发评分, 视觉模拟量表, 鼻压测量	SPT后的ID检测灵敏度由42%提高到58%。
Wood等 <sup>[793]</sup>	1999	2b	队列	有猫暴露症状史的患者(n=120)	猫暴露激发, 症状评分, FEV1	除了SPT和RAST值外, ID评分几乎没有增加。
Nelson等 <sup>[856]</sup>	1996	2b	队列	(n=70): 1. 阴性SPT, 阳性ID检测; 2. SAR, 阳性SPT; 3. SAR, 阳性SPT, 阳性ID检测 4. 无鼻炎	猫尾草鼻激发试验	阳性ID, 阴性SPT不指示临床显著敏感性。
Escudero等 <sup>[860]</sup>	1993	2b	队列	鼻炎患者(n=66), 31例链格孢属过敏	SPT, ID, 激发试验和体外sIgE。临床病史和鼻/支气管激发被认为是金标准。	对于鼻炎患者, SPT、ID和结膜激发比血清sIgE敏感。所有检测方法均具有相似的特异性。
Niemeijer等 <sup>[846]</sup>	1993	2b	队列	过敏患者(n=41)	对所有受试者用不同浓度的猫尾草属和户尘螨同时进行SPT、ID检测和pRAST	ID试验组胺风团大小变化系数在患者内为6%, 患者间为12%。检测变应原的最佳浓度是10-100 BU/mL, 7.5 mm的ID风团是阳性结果的理想临界值(0.83 × 平均组胺风团面积大小)
Niemeijer等 <sup>[855]</sup>	1993	2b	队列	疑似过敏患者(n=497)	同时进行ID、pRAST和临床病史比较。标准化草花粉、树花粉、猫毛、尘螨试验。	阳性ID检测的理想临界值是风团直径是组胺对照大小的0.7倍。对比RAST, ID有83%的预测值, 对比临床病史, 有77%的预测值。
Reddy等 <sup>[857]</sup>	1978	2b	队列	常年鼻炎患者(n=34), 60种变应原SPT阴性, 但至少1种阳性ID检测	RAST、鼻激发和白细胞组胺释放与ID阳性、SPT阴性比较	仅ID阳性皮肤试验(SPT阴性)的患者RAST和白细胞组胺释放均未呈阳性。相反, SPT阳性与阳性RAST和白细胞组胺释放试验相关。当长期鼻炎患者的SPT呈阴性时, ID检测呈阳性不太能表明存在IgE介导的过敏。
Perera等 <sup>[853]</sup>	1975	2b	队列	接受过敏诊断测试的病人(n=54)	阳性临床病史与RAST和IDT结果比较	高度的皮肤反应性(高变应原浓度下的阳性ID测试)与较高的临床病史阳性率和阳性RAST结果相对应。
Peltier & Ryan <sup>[844]</sup>	2007	3b	队列	志愿者同时接受5种常见变应原的SPT和IDT(n=134)	IDT终点与SPT风团大小比较	IDT终点与所有检测抗原, 特别是百慕大草, 尘螨和豚草的SPT风团大小直接相关。

表VIII.E.2. 续

研究	年份	证据等级	研究设计	研究组别	临床终点	结论
Peltier & Ryan <sup>[850]</sup>	2006	3b	队列	志愿者同时用SPT和IDT检测霉菌变应原( $n=86$ )	IDT终点与SPT风团大小比较	在有过敏临床症状的受试者中, SPT风团大小与IDT终点之间存在直接的统计学显著相关性。与单独使用SPT相比, IDT测试识别超过10%的阳性结果。
Purohit等 <sup>[852]</sup>	2005	3b	队列	桦树花粉过敏患者( $n=18$ )	IDT终点、血清sIgE与嗜碱性粒细胞组胺释放激发阈值之间的相关性。	IDT终点与变应原暴露后嗜碱性粒细胞组胺释放直接相关。IDT终点与rBet v1血清sIgE水平无相关性。
Schwindt等 <sup>[858]</sup>	2005	3b	队列	过敏患者( $n=97$ )	以临床病史为金标准, 对点刺、ID和激发试验结果进行比较	如果多试验II装置的SPT为阴性, 17%的受试者ID检测为阳性, 与临床病史相符。无阳性ID检测的病例与阳性鼻激发试验相对应。当多重检测II结果为阴性时, 阳性的ID检测不太能识别临床上相关的气传性变应原敏感性。
Simons等 <sup>[851]</sup>	2004	4	回顾性队列	过敏门诊患者( $n=34$ )	患者用IDT和SPT测试气传性变应原敏感性。	与SPT相比, IDT阳性的患者数量显著增加。几种变应原的SPT风团大小和IDT终点相关。IDT可能比SPT更敏感。

AR=变应性鼻炎; BU=生物学单位; FEV1=第一秒用力呼气容积; ID=皮内; IDT=皮内稀释滴定; LOE=证据级别; pRAST=Phadebas放射性变应原吸附试验; RAST=放射变应原吸附试验; SAR=季节性变应性鼻炎; sIgE=抗原特异性免疫球蛋白E; SPT=皮肤点刺试验。

的风团。为了确定浓度“终点”, 下一个更高浓度的变应原提取液产生的风团必须至少比“终点”风团宽 2 mm。IDT 终点与 SPT 相关<sup>[844,850,851]</sup>。虽然 IDT 终点已被证明与其他过敏测试试验如嗜碱性粒细胞组胺释放有关, 但与另外一些测试如体外 sIgE 水平的明确相关性尚未建立<sup>[852,853]</sup>。目前, 在临床过敏的诊断或特异性免疫治疗的结果方面, 没有研究表明定量皮内试验比单次皮内试验具有明显的优势(表 VIII.E.2)。

作为 AR 的独立诊断试验, 估算皮内试验的敏感性在 60% (95%CI, 31%-83%) 到 79% (95%CI, 63%-90%) 之间; 而特异性在 68% (95%CI, 49%-82%) 到 69% (95%CI, 52%-86%) 之间<sup>[793,833]</sup>。这低于近期 meta 分析得出的 SPT 敏感性 (85%-88%) 和特异性 (77%) 的综合估算<sup>[830,854]</sup>。影响皮内试验预测值的因素包括使用的结果对比仪器和皮内试验使用的变应原浓度<sup>[855]</sup>。研究表明, 通过将致敏蛋白注射到角质化表皮下更深的组织层, 皮内检测有可能提高 SPT 的敏感性<sup>[847]</sup>。然而, 文献并没有支持皮内测试对这一目的明显好处。将皮内试验与 SPT 联合应用后, 对猫尾草鼻激发试验的阳性反应进行预测, 与单纯使用皮内试验相比, 仅将敏感性从 87% 提高到 93%<sup>[832]</sup>。在一项类似的研究中, Krouse 等<sup>[831]</sup>

发现皮内试验联合 SPT 对链格孢属鼻激发试验的阳性反应进行预测, 将敏感性从 42% 提高到 58%。这些研究表明, 敏感性的增加可能与变应原不同有关。

Nelson 等人<sup>[856]</sup>研究了 28 名有 SAR 病史的患者, 一组梯牧草和狗牙草 SPT 阴性, 但梯牧草的皮内试验呈阳性; 另一组梯牧草和狗牙草的 SPT 为阴性, 皮内试验也为阴性。在两组中, 有 11% 的患者对梯牧草的鼻激发试验结果阳性。同样地, 39 名有临床症状和鼻激发试验阳性但 SPT 阴性的猫过敏患者, 无论皮内测试呈阳性或阴性对于其上呼吸道症状发生没有差异 (24% vs 31%,  $p=0.35$ )<sup>[793]</sup>。Reddy 等<sup>[857]</sup>评价了 34 例常年鼻炎患者的过敏试验结果, 发现只有阳性皮内皮肤试验而 SPT 阴性的患者, RAST 和白细胞组胺释放均为阴性。相反, SPT 阳性与 RAST 和白细胞组胺释放试验阳性相关<sup>[857]</sup>。Schwindt 等<sup>[858]</sup>研究 97 例变应性鼻结膜炎患者, 如皮肤点刺结果阴性, 则进行皮内试验; 如果患者皮肤点刺阴性而皮内阳性, 则对 5 种不同的变应原进行鼻激发试验, 结果发现如果多试验 II 装置的 SPT 阴性时, 只有 17% 皮内试验阳性的患者是与临床病史相符的。这些皮内试验呈阳性的病例中没有一例与鼻激发阳性相对应<sup>[858]</sup>。综上所述, 这些研究表明, 皮内测试并不能提高 SPT 阴

性患者的过敏诊断率。

Nevis 等<sup>[830]</sup>对4项研究进行了系统的回顾,以确定皮内试验作为SPT阴性后的验证性试验的敏感性和特异性。敏感性从27% (95%CI, 10%-57%)到50% (样本量太小,无法计算CI),特异性从69% (95%CI, 51%-83%)到100% (95%CI, 83%-100%)。根据Larrabee和Reisacher<sup>[859]</sup>的回顾性研究,当临床医师高度怀疑过敏时,室内变应原(户尘螨、粉尘螨、猫毛、狗毛和蟑螂)SPT为阴性,皮内试验呈阳性的发生率为36.9%;室外变应原(豚草,红桦树,猫尾草,白栎木和红枫树)SPT为阴性,皮内试验呈阳性的发生率为12.7%;霉菌(曲霉菌、念珠菌、青霉菌、链格孢属和枝孢属)SPT为阴性,皮内试验呈阳性的发生率为9.2%。然而,本研究未发现皮内试验阳性与鼻激发试验阳性之间存在相关性。Escudero 等<sup>[860]</sup>发现在鼻炎患者中,SPT、皮内及结膜激发比血清sIgE更敏感。所有检测方法具有相同的特异性。

综上所述,尽管皮内试验与SPT相比在敏感性和特异性方面没有明显的优势,但目前的证据仍支持单独采用其来诊断空气变应原引起的AR。在敏感性、特异性或患者结果方面,没有研究直接将单次稀释的皮内试验与IDT进行比较。当SPT阴性后皮内试验再次验证该结果时,敏感性将有小幅的提高;然而,在这种情况下,皮内试验阳性有假阳性的可能。在检测除霉菌以外的其他室内变应原时,SPT阴性后的皮内测试更有可能阳性。目前尚不清楚变应原的类型是否对敏感性和特异性有影响,大多数研究只检测了1种变应原,但在霉菌检测时,皮内试验似乎是最不敏感和低特异性的。目前研究的其他局限性包括样本总体规模较小(最大的包括120名参与者)、研究设计差异较大以及缺乏随机对照试验。

• **总证据等级**: B (1a级:1项研究;2b级:11项研究;3b级:4项研究;4级:1项研究;表VIII.E.2)。

• **优点**:通常耐受性好,操作简单,作为独立诊断试验时具有良好的敏感性和特异性。

• **危害**:有小概率可能发生严重不良反应。

• **成本**:低。

• **利弊评估**:作为独立诊断测试使用时,利大于弊。作为一个定量诊断测试或作为一个试剂安全测试用于确认SPT的结果时利弊相同。

• **价值判断**:对于疑似AR患者,确定IgE介导的敏感性是很重要的。如果SPT为阴性,用皮内试验进行确认的临床效益有限。

• **政策层面**:使用皮内试验作为一个独立的诊断测试是对疑似AR患者的一个选择。使用皮内测试作为非标准化变应原SPT阴性后的验证性测试的选择。定量IDT的

证据很少,不推荐这种特异的试验技术。

• **干预**:皮内试验可用于确定疑似AR患者的特异性空气变应原。

### VIII.E.3. 混合的皮肤检测技术

混合过敏皮肤试验包括SPT和皮内测试的联合使用,以建立特定抗原的“终点”<sup>[844,847,850]</sup>。根据Krouse和Krouse<sup>[861]</sup>,混合的皮肤检测技术被描述为“改良的定量测试”(MQT)。MQT可提供一种通过SPT检测抗原而得到的算法,根据SPT结果,可选择是否应用皮内试验<sup>[844,847,850,861]</sup>。该算法用于确定抗原检测的终点。终点在评分量表上表示所用抗原的皮肤反应,被认为是应用AIT的安全起始剂量<sup>[861]</sup>。关于混合技术的文献很少,但是现有研究已证明根据MQT结果进行的AIT是成功的,而检测AIT前后免疫系统的指标变化是与其他皮肤试验技术相一致的<sup>[861]</sup>(表VIII.E.3)。

混合的皮肤检测技术(如MQT)的优点是,它们在比IDT更短的时间内提供特异的变应原敏感性的定性数据(即患者表现出敏感性)和定量数据(即终点;AIT的安全起始剂量)<sup>[844,847,850]</sup>。缺点包括皮内试验的额外风险和成本。与IDT和体外检测方法相比,MQT已被证明在人群中AR患病率为20%或更高时更具成本效益<sup>[862]</sup>。虽然混合皮肤测试技术可以考虑评价AR,尤其是在确定AIT的起始点时,但支持该技术的证据并不充分。

• **总证据等级**: D (3b级:1项研究;4级:4项研究;表VIII.E.3)。

• **优点**:能够在比IDT更短的时间内建立终点。

• **危害**:皮内试验的额外风险,包括全身或过敏反应;额外的时间和不适。

• **成本**:与皮内试验相似。

• **利弊评估**:利大于弊。

• **价值判断**:仅根据SPT结果即可启动AIT;然而,基于终点的混合皮肤检测技术可能会缩短AIT的治疗时间。

• **政策层面**:选择。

• **干预**:MQT是一种可以用于确定AIT起点的皮肤试验技术。

### VIII.E.4. 对皮肤检测结果的影响因素及解释

VIII.E.4.a. 药物 皮肤变应原检测试验中出现的风团和红晕反应取决于肥大细胞脱粒后释放组胺的生理作用。因此,任何抑制肥大细胞脱粒或作为组胺H1受体拮抗剂的药物都有可能抑制皮肤试验反应。H1抗组胺剂对变应原和组胺诱导的风团和红晕反应的抑制作用差

表VIII.E.3. 混合皮肤测试技术在变应性鼻炎诊断中的作用证据

研究	年份	证据等级	研究设计	研究组别	临床终点	结论
Lewis等 <sup>[862]</sup>	2008	3b	成本效益分析的系统综述		从付款人角度比较sIgE、皮内测试和MQT	当群体患病率为20%或更高时, MQT最具成本效益。
Fornadley <sup>[847]</sup>	2014	4	系统综述		皮肤测试技术的回顾	MQT是一种有效的皮肤测试形式。
Peltier & Ryan <sup>[844]</sup>	2007	4	案例系列	AR成人患者 (n=134)	1. 5种抗原的皮内试验; 2. 5种抗原的SPT和后续IDT遵循MQT协议	MQT是确定AIT初始剂量的一种传统IDT的安全替代方案。
Krouse & Krouse <sup>[861]</sup>	2006	4	案例系列	AR成人患者 (n=9)	1. MQT; 2. 3种抗原的IgE和IgG4水平; 3. SNOT-20, AOS, RSDI	根据MQT实施的AIT出现了免疫系统的变化和QOL的改善。
Peltier & Ryan <sup>[850]</sup>	2006	4	案例系列	AR成人患者 (n=86)	1. 6种霉菌抗原的皮内试验; 2. 6种霉菌抗原的MQT	根据MQT的检测结果来确定真菌变应原AIT起始剂量的一种安全方法。

AIT=变应原免疫治疗; AOS=过敏结果调查; AR=变应性鼻炎; IDT=皮内稀释滴定; IgG4=免疫球蛋白G4; MQT=改进的定量测试; QOL=生活质量; RSDI=鼻窦炎残疾指数; sIgE=抗原特异性免疫球蛋白E; SNOT-20=20项鼻腔检查结果; SPT=皮肤点刺试验。

异较大<sup>[863,864]</sup>, 这种抑制现象的持续时间取决于不同制剂在皮肤组织的浓度和半衰期<sup>[865,866]</sup>。事实上, 皮肤试验抑制现象可以用来评估抗组胺药物作用开始和作用持续时间<sup>[865]</sup>。药物如阿司咪唑(由于会导致QT间期延长已撤出市场)有可能在停药后数周内仍可能抑制皮肤试验<sup>[867]</sup>。然而, 大多数抗组胺药物只在停药后2-7天内会抑制皮肤试验反应<sup>[867,868]</sup>。局部给予抗组胺药物有抑制皮肤风团和红晕反应的可能。一项随机安慰剂对照研究显示, 14天的氮卓斯汀鼻腔喷雾剂治疗降低了组胺诱导的风团和红晕反应, 这种皮肤试验抑制现象在停药48小时后消失<sup>[869]</sup>(表VIII.E.4.a-1)。

随机、安慰剂对照试验表明, 雷尼替丁等H<sub>2</sub>受体拮抗剂可降低皮肤风团反应<sup>[870,871]</sup>, 1项研究显示H<sub>1</sub>和H<sub>2</sub>抗组胺药物对皮肤试验抑制现象有协同作用<sup>[872]</sup>。一些抗抑郁药有抑制皮肤过敏的可能, 特别是具有抗组胺作用的三环类抗抑郁药(如多虑平)<sup>[873]</sup>。然而, 新型抗抑郁药物, 如选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)则不会影响皮肤试验<sup>[874]</sup>。

重组人源化抗IgE单克隆抗体(mAb), 又称为奥马珠单抗, 其在皮肤试验反应中可干扰IgE介导的肥大细胞脱颗粒反应。一项随机对照试验表明, 在4个月的治疗后, 变应原诱导的皮肤风团有显著的减小<sup>[874]</sup>。奥马珠单抗似乎能抑制皮肤试验反应, 同时显著降低血清游离IgE, 过敏皮肤试验反应在停药8周内恢复正常<sup>[875]</sup>。

白三烯受体拮抗剂(LTRAs)则不会干扰过敏皮肤试验结果。Hill和Krouse<sup>[876]</sup>以及Simons等<sup>[866]</sup>发现使用孟鲁司特对过敏受试者的皮内皮肤试验结果无影响。Cuhadaroglu等<sup>[877]</sup>发现在使用扎鲁司特治疗前后, 过敏

受试者的SPT结果没有变化。总之, 最高水平的证据表明全身性类固醇治疗对SPT和皮内试验结果没有影响, 但一些不太严格的回顾性研究表明, 全身性类固醇治疗可能影响皮肤风团反应<sup>[880,881]</sup>。局部类固醇治疗也已被证明可以抑制治疗区域的皮肤风团和红晕反应, 从而产生假阴性的可能性<sup>[882-885]</sup>。没有研究确认鼻腔或吸入类固醇对皮肤测试结果的影响。

许多种类的药物对皮肤过敏试验的影响还没有得到充分的研究。苯二氮草类药物可能抑制皮肤试验反应<sup>[886,887]</sup>。钙调磷酸酶抑制剂他克莫司被证明可以抑制SPT风团<sup>[885]</sup>, 然而, 一项类似药物吡美莫司的研究并没有显示出对皮肤风团反应有任何影响<sup>[888]</sup>。中草药制剂的药理作用一般没有研究, 目前还不清楚哪些制剂可能干扰皮肤过敏试验反应。More等<sup>[889]</sup>在15名健康志愿者中进行了一项双盲、安慰剂对照、单剂量交叉研究, 研究组胺诱导的皮肤试验反应。23种草药补充剂均未抑制组胺诱导的风团反应。

有许多种类的药物对皮肤变应原检测试验的实际影响是未知的。为了减少药物引起的假阴性皮肤试验结果的风险, 所有过敏试验应在应用适当的阳性对照(通常是组胺)后进行, 以确保组胺引起的皮肤试验反应在测试时是完整的。见表VIII.E.4.a-1的全面综述, 证据的总等级见表VIII.E.4.a-2。

VIII.E.4.b. 皮肤状况 变应原皮肤试验的有效性取决于变应原进入皮肤后检测I型超敏反应的能力。皮肤存在异常(如皮炎)可能对组胺、甘油或变应原没有适当的反应。此外, SPT或皮内试验的物理创伤可能引起

## VIII.E.4.a-1. 药物对皮肤过敏试验反应性影响的证据

研究	年份	证据等级	研究设计	研究组别	临床终点	结论
Kupczyk等 <sup>[871]</sup>	2007	1b	DBPCT, 交叉	特异性受试者 (n=21)。在雷尼替丁、氯雷他定或安慰剂5天后进行组胺、可待因、变应原、阴性对照SPT	风团、红晕用mm测量。用10分制测量瘙痒	与安慰剂相比, 雷尼替丁降低组胺风团(41%)和红晕(16%); 变应原风团(23%)和红晕(22%)。氯雷他定降低组胺风团(51%)和红晕(33%); 变应原风团(40%)和红晕(44%)。雷尼替丁和氯雷他定都能降低瘙痒评分近30%。
Spergel等 <sup>[888]</sup>	2004	1b	RDBT, 受试者比较	特异性皮炎和AR或哮喘成年患者(n=12)。每只手臂上涂软膏或吡美莫司	局部1%匹美克莫司霜前后的变应原SPT风团和红晕	1%匹美克莫司软膏对过敏皮肤试验结果无显著影响。
Hill & Krouse <sup>[876]</sup>	2003	1b	DBPCT	特异性受试者(n=23)	氯雷他定、孟鲁司特或安慰剂治疗后的皮内风团反应	注射变应原后, 氯雷他定(而非孟鲁司特)可降低皮内风团直径。
More等 <sup>[889]</sup>	2003	1b	DBPCT	健康受试者(n=15)。安慰剂, 非索非那定和其他23种草药制剂单盲剂量准备。两次剂量之间至少72小时的冲洗时间。	基线1 mg/mL组胺风团和4小时后单剂量中药制剂风团	与安慰剂相比, 非索非那定显著降低了SPT风团大小。与安慰剂相比, 23种草药制剂中没有一种对风团大小有统计学意义的影响。
Noga等 <sup>[890]</sup>	2003	1b	DBPCT	安慰剂或奥马珠单抗治疗的中重度哮喘患者(n=35)	治疗前和治疗后16周对变应原进行SPTs检测	与安慰剂相比, 奥马珠单抗能显著降低SPT风团面积。
Pearlman等 <sup>[869]</sup>	2003	1b	RPCT	SAR患者(n=78)	单剂量或2周氮卓斯汀鼻腔喷雾剂对组胺诱导的风团有抑制作用	2周氮卓斯汀抑制了一些患者的风团和红晕。组胺皮肤试验反应在停药48小时后恢复到基线。
Simons & Simons <sup>[865]</sup>	1997	1b	DBPCT, 交叉	成年男性(n=20)	PO非索非那定和氯雷他定单次剂量给药后的SPT风团和红晕反应	非索非那定和氯雷他定均能抑制SPT风团和红晕反应24小时。
Miller & Nelson <sup>[870]</sup>	1989	1b	RDBT	健康受试者(n=23)	安慰剂或雷尼替丁150 mg×7出现组胺诱导或化合物40/80诱导的皮肤点刺风团和红晕	雷尼替丁降低组胺诱导的风团和红晕22%。化合物48/80诱导的风团和红晕无明显减少。
Pipkorn等 <sup>[891]</sup>	1989	1b	RDBPCT	AR患者(n=10)	2-4周每天两次氯倍他索乳膏涂抹于前臂皮肤试验点前后的变应原SPT风团和红晕	氯倍他索处理后的皮肤对变应原的风团和红晕反应明显降低。局部类固醇在4周时降低组胺诱导的风团。
Andersson & Pipkorn <sup>[883]</sup>	1987	1b	DBPCT	AR患者(n=17)	局部氯倍他索(BID应用1周)对组胺和变应原SPT反应的影响	局部氯倍他索能明显抑制变应原诱导的风团和红晕反应。
Slott & Zweiman <sup>[879]</sup>	1974	1b	DBPCT, 交叉	特异性患者(n=15)	每天24 mg甲基强的松龙7天后, 组胺、变应原和化合物48/80的皮内风团大小差异	甲基强的松龙7天对皮内风团面积无影响。
Cook等 <sup>[868]</sup>	1973	1b	双盲随机对照研究	AR患者(n=18例成人)	氯苯吡胺、曲吡那敏、异丙嗪、羟嗪、茶海拉明3天后皮内风团尺寸抑制	所有的抗组胺药物都能不同程度地抑制风团的大小。羟嗪与茶海拉明分别抑制反应4天和2天。
Isik等 <sup>[874]</sup>	2011	2b	队列	SSRIs治疗抑郁症患者(n=24)	在开始SSRI治疗前后, 组胺和变应原诱导的点刺试验风团的反应。	SSRIs氟西汀、舍曲林和依他普仑对皮肤点刺风团反应无显著影响。



## VIII.E.4.a-1. 续

研究	年份	证据等级	研究设计	研究组别	临床终点	结论
Corren等 <sup>[875]</sup>	2008	2b	队列	PAR患者(n=40)	在奥马珠单抗治疗前后进行尘螨变应原皮肤试验反应性(滴定点刺试验)。	奥马珠单抗(抗IgE)治疗可显著降低皮肤过敏试验的反应性。
Gradman & Wolthers <sup>[885]</sup>	2008	2b	随机交叉队列	特异性湿疹儿童患者(n=12)	局部莫米松或他克莫司治疗前后10种变应原的SPT。皮肤试验点大概治疗2周。	局部莫米松和他克莫司可显著降低SPT风团直径。局部莫米松也能降低组胺诱导的风团,而他克莫司不能。
Narasimha等 <sup>[882]</sup>	2005	2b	队列	26例受试者	局部使用氯倍他索对组胺诱导的风团反应的影响。	局部氯倍他索以剂量依赖和时间依赖的方式在局部应用类固醇部位抑制组胺皮肤点刺的风团反应。
Cuhadaroglu等 <sup>[877]</sup>	2001	2b	队列	1. 哮喘/AR患者(n=9); 2. 对照(n=8)	扎鲁司特20 mg BID至少使用5天前组胺和变应原地SPT。	扎鲁司特没有抑制组胺诱导或变应原诱导的风团和红晕反应。
Des Roches等 <sup>[878]</sup>	1996	2b	队列	1. 激素依赖性哮喘患者(n=33); 2. 哮喘和/或AR(n=66)	可待因和尘螨诱导的SPT反应是否与长期全身性类固醇暴露有关。	全身性类固醇治疗不会改变可待因或变应原的SPT反应。
Almind等 <sup>[867]</sup>	1988	2b	队列	健康人士(n=23)	右旋氯苯吡胺、赛庚啶、阿司咪唑、氯雷他定和特非那定治疗2天后对组胺SPT直径的影响。停药后SPT抑制持续时间。	所有的抗组胺药物都能抑制组胺SPT的风团反应。所有被测药物的抑制时间均超过72小时。
Rao等 <sup>[873]</sup>	1988	2b	队列	健康人士(n=33)	单剂量去郁敏或多虑平用药进行1周的组胺点刺试验。	去郁敏抑制风团反应2天;多虑平抑制风团反应4天。
Long等 <sup>[863]</sup>	1985	2b	队列	18名受试者;10人对草或豚草变应原呈阳性SPT	6种不同抗组胺剂对组胺、吗啡或相关气传性过敏原的SPT风团和红晕反应的影响。羟嗪、氯苯吡胺对其他抗组胺类皮肤试验反应的影响。	抗组胺药物抑制SPT风团反应的能力各不相同。羟嗪给药3周后抗组胺的皮肤试验抑制降低,提示出现抗组胺耐受。
Phillips等 <sup>[864]</sup>	1983	2b	队列	特异性受试者(n=10)	局部皮内抗组胺和色甘酸盐注射液对变应原和组胺诱导风团的抑制作用。	抗组胺药酮替芬、氯马斯汀和氯苯吡胺能显著抑制皮肤风团反应。色甘酸钠无明显效果。
Harvey & Schocket <sup>[872]</sup>	1980	2b	队列	健康受试者(n=10)	羟嗪,西咪替丁,或两者治疗前后皮内组胺滴定的风团。	羟嗪抑制组胺的皮肤风团反应。西咪替丁没有。然而,与单独使用这两种药物相比,两种药物叠加使用可以显著降低风团。
Geng等 <sup>[881]</sup>	2015	3b	病例对照	1. 尽管避免使用抗组胺药物,但组胺对照试验阴性的病例(n=52); 2. 对照(n=125)	包括用药在内的多个临床变量预测组胺对照试验阴性的OR值	ICU留置,全身性类固醇使用,H2阻滞剂,高龄与组胺对照试验阴性相关。
Shah等 <sup>[886]</sup>	2010	4	回顾性队列	患者暴露不同药物组胺SPT的反应	药物暴露和用药后时间与SPT风团面积和SPT阳性的关系	H1拮抗剂在停药后3天内影响风团反应;三环类抗抑郁药、苯二氮䓬类药物、米氮平、奎硫平有风团抑制作用;其他SSRIs和SNRIs以及H2拮抗剂与风团抑制无关。

## VIII.E.4.a-1. 续

研究	年份	证据等级	研究设计	研究组别	临床终点	结论
Duenas-Laita等 <sup>[887]</sup>	2009	4	队列	滥用阿普唑仑2 mg TID(n=42)	组胺(10 mg/mL) SPT	所有服用阿普唑仑的受试者组胺SPT均为阴性。
Olson等 <sup>[880]</sup>	1990	4	回顾性队列	1. 慢性全身性类固醇 治疗特异性患者 (n=25); 2. 无全身性类固醇使 用的特异性患者 (n=25)	可待因和组胺的皮内皮肤 试验反应性	慢性全身性类固醇使用可减少可待因 诱导的风团反应,但不能减少组胺 诱导的风团反应。

AR=变应性鼻炎; BID=一天两次; DBPCT=双盲安慰剂对照试验; ICU=重症监护室; IgE=免疫球蛋白E; OR=优势比; PAR=常年变应性鼻炎; PO=口服; RDBPCT=随机双盲安慰剂对照试验; RDBT=随机双盲试验; RPCT=随机安慰剂对照试验; SAR=季节性变应性鼻炎; SNRI=选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂; SPT=皮肤点刺试验; SSRI=选择性血清素再摄取抑制剂; TID=一天3次。

## VIII.E.4.a-2. 证据的总等级: 影响过敏皮肤测试的药物

H1抗组胺药	总证据等级: A(1b级: 2项研究, 2b级: 3项研究) ●应在测试前2-7天停止使用。
H2抗组胺药	总证据等级: B(1b级: 2项研究) ●雷尼替丁抑制皮肤风团反应, 可能导致假阴性。
局部抗组胺药(鼻、眼)	总证据等级: 无法从一项1b级研究中确定。 ●应在测试前2天停止使用。
Anti-IgE(奥马珠单抗)	总证据等级: A(1b级: 2项研究) ●导致阴性皮肤过敏试验结果。
白三烯受体拮抗剂	总证据等级: A(1b级: 2项研究, 2b级: 1项研究) ●测试期间可能可以继续
三环类抗抑郁药	总证据等级: 无法从一项2b级研究中确定。 ●具有抗组胺特性的药物可以抑制皮肤过敏试验反应
局部(皮肤)糖皮质激素	总证据等级: A(1b级: 2项研究, 2b级: 1项研究) ●皮肤测试不应在慢性局部类固醇治疗的位置进行。
全身糖皮质激素	总证据等级: C(无效果-1b级: 1项研究, 2b级: 1项研究; 抑制-3b级: 1项研究, 4级: 1项研究) ●全身性皮质类固醇治疗不会显著影响皮肤测试反应。
选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)	总证据等级: B(2b级: 1项研究, 4级: 1项研究) ●不抑制皮肤过敏试验反应。
苯二氮草类药物	总证据等级: C(4级: 1项研究, 5级: 1项病例报告) ●可能抑制皮肤过敏试验反应。
局部钙调神经磷酸酶抑制剂(如他克莫司, 吡美莫司)	总证据等级: D(1b级: 1项研究, 2b级: 1项研究-结果冲突) ●关于皮肤试验抑制的相互矛盾的结果。

局部炎症反应, 导致难以检测。此外, 肤色可能会影响结果读取, 尤其是肤色较深的人。

常识告诉我们, 变应原皮肤试验不应该在活动性皮炎的部位进行, 但目前缺乏针对这一现象的临床研究。皮肤划痕症患者可能对变应原皮肤试验反应过度, 需要密切关注阴性对照结果。在某些情况下, 患有皮肤病或皮肤划痕症的患者中进行体外特异性 IgE 检测可能是更好的选择, 但缺乏相关对照研究的结果。

由于这一部分已发表研究较少, 无法提供证据的总等级和基于证据的建议。

## VIII.F. 体外检测

## VIII.F.1. 血清总IgE(tIgE)

关于血清 tIgE 在变应性疾病的评估和诊断中的作用文献提供了相互矛盾的结果和不同的观点。有研究证明 tIgE 检测在 AR 的评估和诊断中具有相关作用, 表 VIII.F.1-1 列出了支持该结论的相关研究。而也有部分结果表明检测 tIgE 作用有限(表 VIII.F.1-2)。而当这些文献结合在一起时, 可以利用 tIgE 在为指导患者护理决策时提供一些信息。

通过检测 tIgE 可以得出的最重要的作用是它可识别

特异性或变应性疾病的患者人群。例如, Ando 和 Shima<sup>[892]</sup> 报告指出, 在患儿人群中, AR 患儿的 tIgE 高于 NAR 患儿。Marinho 等<sup>[893]</sup> 发现 tIgE 与鼻炎之间存在相关性。在一项回顾性研究中, Kalpaklioglu 和 Kavut<sup>[894]</sup> 发现 AR 中的 tIgE 的浓度高于 NAR。Jung 等<sup>[895]</sup> 进行了一项前瞻性研究, 结果显示 tIgE 具有预测 AR 发病的作用, 其临界值为 98.7 IU/mL。Salo 等<sup>[454]</sup> 进行了一项横断面研究, 研究显示在不同年龄段患者 tIgE 水平与其花粉症之间存在显著相关性。Demirjian 等<sup>[869]</sup> 证实, tIgE 超过 140 IU/mL 提示患者可能出现 AR 临床症状。Hatcher 等<sup>[897]</sup> 表明, 在吸入性特异性变应原 IgE 筛查阴性的情况下, tIgE 升高表明可能存在未检测到的吸入性特异性变应原或存在 AR 以外的慢性呼吸道炎症。Karli 等<sup>[898]</sup> 报道 tIgE 有助于确定 AR 的诊断, 但由于其检测成本高、测试的时间长, 因此不建议常规使用。Chung 等<sup>[899]</sup> 报道认为 tIgE (临界值 150 IU/mL) 是 AR 诊断的可靠生物标志物。Jacobs 等<sup>[900]</sup> 指出如果 tIgE 水平高于 100 IU/mL, 则其在诊断 AR 中具有重要作用。Li 等<sup>[901]</sup> 在一项回顾性研究中观察到 AR 的 tIgE 水平高于 NAR。在一项为期 2 年的随访研究中, Park 等<sup>[902]</sup> 发现在无症状且变应原检查阴性的受试者中, tIgE 大于 17.7 IU/mL 提示可能具有预测新发过敏的作用, 而在有过敏症状但 SPT 检查阴性的受试者中, tIgE 大于 17.4 IU/mL 具有预测新发过敏的作用。相比之下, 也有 4 项研究认为 tIgE 和 AR/ 过敏之间并不存在相关性。Satwani 等<sup>[903]</sup> 报道 tIgE 水平与 AR 诊断无关。Tu 等<sup>[904]</sup> 证明 tIgE 水平临界值不足以检测变应性疾病; tIgE 主要与特异性相关, 而非直接与症状相关。在上述研究的后续研究中, Park 等<sup>[902]</sup> 发现, 在无症状且初次变应原检查阴性的受试者中, tIgE 小于 17.7 IU/mL 与新出现变应性鼻部症状无关。最后, Tay 等<sup>[905]</sup> 对高 tIgE 水平 (>1000 IU/mL) 的患者进行了回顾性分析, 总结得出 IgE 水平升高对 AR 的临床诊断价值有限。

检测 tIgE 的另一个作用在于分析特异性变应原 sIgE 在 tIgE 中占比。EAACI 指南文件<sup>[909]</sup> 报道, sIgE/tIgE 可能有助于预测 AIT 有效性<sup>[906-908]</sup>。

总之, 在 AR 中 tIgE 浓度经常升高, 但其在临床作用一般。文献研究报道结果不尽相同, 未能在 AR 患者的管理中找到 tIgE 的一致作用或价值。

• **总证据级别**: C (2b级: 5项研究; 3b级: 10项研究; 表VIII.F.1-1和VIII.F.1-2)。

- **益处**: 可以在广泛的筛查中怀疑过敏。
- **弊端**: 低水平不能排除过敏。
- **成本**: 适度。

• **利弊评估**: 利略大于弊。另外, tIgE/sIgE 可能是有用的。

• **价值判断**: 证据不支持常规使用。

• **政策层面**: 可选。

• **干预**: 总IgE评估是评估特异性状态的一种选择。

#### VIII.F.2. 血清抗原特异性IgE(sIgE)

sIgE 测试于 1967 年开始商业化, 通过放射性抗 IgE 标记血清中的 IgE<sup>[910,911]</sup>。这种被称为 RAST 的放射性技术目前已被其他技术取代, 目前使用的用于检测 sIgE 的技术主要使用酶促驱动反应产生化学发光、比色或荧光反应, 通过自动分析仪量化或读取<sup>[910,912]</sup>。

检测技术的主要原理为结合在固相或液相底物上的特异性变应原与患者血清中的变应原特异性 IgE 结合, 洗去未结合的 IgE 和过量的血清, 随后加入非人源性抗 IgE 抗体以结合已固定于底物上的 sIgE, 并洗去过量的抗 IgE 抗体, 通过自动分析仪读取放射性、化学发光、比色或荧光反应的强度, 反应强度与血清中 sIgE 的量成正比, 因此可得到 sIgE 结果。FDA 批准的所有测试均根据世界卫生组织 (WHO) tIgE 标准血清校准<sup>[913]</sup>。所用的分析系统不同, 结果报告不尽相同, 厂家可提供单位换算公式。

血清 sIgE 测试有以下优点。因为不存在过敏反应的风险, 血清 sIgE 测试的安全性是所有可用过敏测试中最好的。此外, 皮肤测试的使用受到一些基础条件的限制。对于皮肤测试禁忌或可能受药物或皮肤状况影响的患者, sIgE 测试提供了一种安全有效的选择, 可用于确定是否存在过敏, 寻找特异性变应原, 并能作为 IgE 介导的过敏反应的生物标志物。

皮肤测试和 sIgE 测试之间存在一些重要的相似点和不同点, 需要进行讨论。首先, 研究表明, 虽然患者可以进行体外和体内过敏测试, 但皮肤测试可能是首选, 因为它可以立即反馈并显示结果<sup>[914]</sup>。其次, 皮肤或 sIgE 测试都无法明确预测患者对气传变应原过敏的严重程度。另外, 皮肤和体外测试均可出现变应原之间的交叉反应和多重致敏混淆, 导致假阳性结果<sup>[915]</sup>。与皮肤测试相比, sIgE 测试使用的变应原更能得到质量控制, 并可设定人血清对照。皮肤测试结果取决于临床医生的操作和判断; 而在美国病理学家学院诊断过敏能力调查中, sIgE 测试的变异系数小于 15% (根据 1988 年的实验室改进法案, 所有临床免疫学实验室每年进行 3 次临床试验)。然而一些报告显示, 通过不同的检测设备检测相同血清的结果存在不一致性<sup>[916,917]</sup>。与皮肤测试一样, sIgE 结果也需要结合患者临床症状病史进行判断。

表VIII.F.1-1. 支持在变应性鼻炎或过敏症诊断中使用总IgE的证据

研究	年份	证据级别	研究设计	研究组别	临床终点	结论
Park等 <sup>[902]</sup>	2016	2b	前瞻性队列研究	313名学龄儿童, 2年随访研究	初步检查: 无变应原致敏, 血清tIgE>17.7 IU/mL	与过敏致敏的风险相关(敏感性: 46.3%; 特异性: 85.3%; OR: 4.8)。
					初步检查: 有过敏症状但SPT阴性, 血清tIgE>17.74 IU/mL	与新发生的过敏致敏相关(敏感性: 69.9%; 特异性: 100.0%)
Demirjian等 <sup>[896]</sup>	2012	2b	前瞻性队列研究	患者转介过敏科, 共计358184名患者, 平均年龄57岁	血清tIgE(IU/mL), 连续变量	tIgE>140 IU/mL提示鼻炎患者存在特异性病因
Jung等 <sup>[895]</sup>	2011	2b	前瞻性队列研究	具有AR症状患者, 平均年龄33岁	血清tIgE>98.7 IU/mL	tIgE截止值: 98.7 IU/mL是AR的强预测因子。(OR 6.93; 95%CI, 4.19-9.62; $p<0.001$ ); AUC: 0.79[范围, 0.74-0.83]; PPV: 71.3%; NPV: 73.7%
Marinho等 <sup>[893]</sup>	2007	2b	全人口出生队列	来自MAAS的478名儿童	血清tIgE(kU/L), 连续变量	与当前鼻炎的边界关联(未调整OR 1.2; 95%CI, 1.02-1.3), 在多变量分析中无显著性。与目前的鼻结膜炎有关(未调整OR 1.3; 95%CI, 1.1-1.5), 在多变量分析中无显著性。
Li等 <sup>[901]</sup>	2016	3b	回顾性病例研究	临床耳鼻喉科患者, 共610名成人, 其中349人患有AR, 平均年龄27.0岁	血清tIgE(IU/mL), 连续变量	AR患者血清tIgE(166.0[范围, 58.4-422.5] IU/mL)高于NAR患者(68.8[范围, 24.5-141.0])IU/mL, $p<0.001$
Chung等 <sup>[899]</sup>	2014	3b	回顾性病例研究	临床耳鼻喉科患者, 共计1073名儿童和成人患者, 其中753人患有鼻炎, 平均年龄36.9岁	血清tIgE水平>150 IU/mL	AR的体外诊断中血清tIgE水平(临界值: 150 IU/mL)具有良好的PPV(89.6%)和NPV(10%)(AUC: 0.88)
Jacobs等 <sup>[900]</sup>	2014	3b	横断面研究	随机选取547名儿童(6~14岁), 其中265名AR点刺阳性	Log血清tIgE(kU/L)	血清tIgE水平与哮喘伴AR患儿皮肤试验阳性增加的几率显著相关(OR 2.3; 95%CI, 1.5-3.5), 但与没有哮喘的AR患者无关(OR 1.6; 95%CI, 0.9-2.8)。如果血清tIgE $\geq$ 100 kU/L, 无论是在哮喘患者(AUC: 0.77[范围, 0.72-0.82], PPV: 85.1%, NPV: 68%)还是在非哮喘患者中(AUC: 0.84 [范围, 0.79-0.89], PPV: 77.8%, NPV: 90.9%), 均可以诊断AR。
Hatcher等 <sup>[897]</sup>	2013	3b	回顾性病例研究, 随后进行前瞻性研究	1. 30名变应原筛查阴性但血清tIgE>116 kU/L的患者; 2. 26名对照组患者变应原筛查阴性但血清IgE<2.95 kU/L的患者; 76.9%实验组和19.2%对照组患有慢性鼻窦炎; $p<0.0001$	血清tIgE(kU/mL), 连续变量	在吸入特异性IgE筛选阴性情况下若血清tIgE水平升高可能表明存在未鉴定的吸入变应原致敏或除AR之外的慢性呼吸炎症性疾病。研究组平均血清tIgE为363.3 kU/L, 而对照组为2.2 kU/L, $p<0.0001$
Karli等 <sup>[898]</sup>	2013	3b	回顾性病例研究	临床耳鼻喉科至少具有两年鼻痒、鼻塞、鼻出血、喷嚏的患者和/或疑似AR患者( $n=295$ ), 平均年龄33.9岁	血清tIgE(U/mL), 连续变量	tIgE<20 U/mL, 23.7%; tIgE 20-100 U/mL, 38.3%; tIgE>100 U/mL, 33.8%。tIgE是确认诊断的一个因素, 但由于成本和测试时间过长, 不推荐常规使用。

表VIII.F.1-1. 续

研究	年份	证据级别	研究设计	研究组别	临床终点	结论
Sali等 <sup>[454]</sup>	2011	3b	横断面研究	7398名NHANES患者(>6年), 2005-2006	血清tIgE(kU/L), 连续变量	与当前HF相关(OR 1.9; 95%CI, 1.4-2.4)。
				儿童(6~17岁)	血清tIgE>40.8 kU/L(中位数)	与当前HF相关(OR 2.1; 95%CI, 1.4-3.1)。
					血清tIgE(kU/L), 连续变量	与当前HF相关(OR 2.2; 95%CI, 1.1-4.4)。
				成人(>18岁)	血清tIgE(kU/L), 连续变量	与当前HF相关(OR 1.9; 95%CI, 1.4-2.6)。
				男性	血清tIgE(kU/L), 连续变量	与当前HF相关(OR 2.1; 95%CI, 1.6-2.8)。
				女性	血清tIgE(kU/L), 连续变量	与当前HF相关(OR 1.7; 95%CI, 1.2-2.3)。
Kalpakioglu等 <sup>[894]</sup>	2009	3b	回顾性病例研究		血清tIgE(IU/mL), 连续变量	AR(261)的血清tIgE高于NAR(126), $p<0.01$ 。
Ando & Shima <sup>[892]</sup>	2007	3b	横断面研究	学龄儿童( $n=98$ , 患有AR), 9~10岁	血清tIgE水平(IU/mL), 表示为几何平均值, 连续变量	AR(230.4; 95%CI, 157.6-337.0)的血清tIgE高于NAR(96.5; 95%CI, 76.9-121.1), $p<0.001$

sIgE 技术的一个应用是由 10 至 15 种变应原组成的多变应原筛选。sIgE 筛选可用于更加快捷高效地判断有过敏症状的患者是否存在 sIgE。多达 95% 变应原筛选(10 至 12 种变应原, 即霉菌、区域花粉、猫和螨)阳性的患者在更大的测试组测试同样呈阳性<sup>[912,918]</sup>。

因此, 多变应原筛选可有效识别过敏患者。相反, 也有证据显示如果检测结果为阴性, 则表明不存在过敏<sup>[910]</sup>。第二个应用是, sIgE 水平可能与 AR 症状的严重程度相关<sup>[919-923]</sup>。鉴于已经证明的关于症状较严重的患者对 AIT 的反应比症状较轻者更好的观点, sIgE 可能有助于选择是否应用 AIT 并可能预测效果<sup>[919,924]</sup>。第三, 在多重过敏患者中通过 SPT 可能很难确定最相关的变应原, sIgE 水平可以帮助区分最相关的变应原并指导 AIT<sup>[920]</sup>。

研究表明 sIgE 测试的灵敏度在 67% 和 96% 之间, 特异性在 80% 和 100% 之间<sup>[793,822,835,925,926]</sup>。此外, 已经证明 sIgE 在 AR 的诊断中与 NPT 和 SPT 都具有良好的相关性<sup>[793,822,835,857,911]</sup>。有充分的证据表明 sIgE 在许多方面等同于 SPT<sup>[218,818,925]</sup>。sIgE 检测必须基于彻底的病史和体征检查, 以确认过敏的存在, 并可在必要时指导治疗。需要注意的是, 虽然 sIgE 水平是变应原致敏的生物标志物, 但由于大量无症状患者存在出现 sIgE 的假阳性结果可能, 故不能通过单独进行该试验诊断过敏。基础文献研究, sIgE 测试是皮肤测试的可接受的替代方案, 可安全地用于不适合皮肤测试的患者(表 VIII.F.2)。

- **总证据等级**: B (3b级: 7项研究; 表VIII.F.2)。
- **益处**: 确认变应原, 支持AR诊断并指导适当的治疗, 同时可避免无效治疗; 指导规避措施; 指导AIT。
- **弊端**: 测试中的不良事件包括抽血不适、测试结果不准确、假阳性测试结果、误解的测试结果。

- **成本**: 测试成本适中。
- **利弊评估**: 利大于弊。
- **价值判断**: 患者可以从识别特定变应原中受益。此外, 在一些不能进行皮肤测试的患者中, sIgE测试是一种安全且有效的替代方案。

- **政策层面**: 建议。
- **干预**: 血清sIgE测试可用于AR的评估。使用标准化变应原和实验室检测可以提高准确性。

### VIII.F.3. 皮肤检测和体外检测的相关性

自 140 年前 Blackley 首次引入变应原皮肤测试以来, 已用于诊断变应性疾病<sup>[791,928]</sup>。1969 年 IgE 的发现使得体外血清学试验的开发得到了越来越多的应用<sup>[929]</sup>。然而, 皮肤试验和 sIgE 血清学预示着独特的生物学功能。因此, 这两项测试并不是完全可以互换的。

根据患者群体和使用的方法不同, 现代气传性变应原 SPT 的敏感性可比 sIgE 血清学高 25%<sup>[793,930-934]</sup>。在美国, SPT 的成本通常约为 sIgE 血清学的一半(每个变应原 6.82 美元 vs 12.50 美元)<sup>[935]</sup>。需要考虑的其他因素包括实验室技术性、合并疾病和患者年龄。体外测试避免了停止影响皮肤测试的药物的需要, 并且可用于检测具有皮肤病的受试者。SPT 测量可在 20 分钟内直接观察到, 比 sIgE 检测快捷方便。sIgE 血清学和 SPT 都被认为是非常安全的技术, 而 SPT 确实存在极小的过敏反应风险。

SPT 的敏感性和特异性取决于所测试的变应原、试剂的质量、所采用的具体方法、技术人员的专业知识和患者的人口统计学特征<sup>[928,937-942]</sup>。例如, SPT 风团的大小和灵敏度取决于具体的设备选择和用于测试的对照试剂选择。尽管如此, 最近的一项 meta 分析表明 SPT 仍然是一项准确的测试, 当结合详细的临床病史时有助于

表VIII.F.1-2. 证据表明在变应性鼻炎或过敏症诊断中使用总IgE的作用有限

研究	年份	证据级别	研究设计	研究组别	临床终点	结论
Park等 <sup>[902]</sup>	2016	2b	前瞻性队列	313名学龄儿童, 2年随访研究	初步检查: 无变应原致敏, 血清tIgE<17.7 IU/mL	与新发生的变应性鼻部症状无关
Tu等 <sup>[904]</sup>	2013	2b	人群为基础群组研究	来自PATCH研究的1321名儿童(5~18岁)	血清tIgE(kU/L)	用于诊断鼻炎的血清tIgE的AUC为0.70
					血清tIgE>77.7 kU/L	敏感性: 74.7%, 特异性: 56.6%, PPV: 41.9%, NPV: 84.2%
					血清tIgE>164.3 kU/L	敏感性: 57.0%, 特异性: 71.3%, PPV: 45.5%, NPV: 79.8%
					血清tIgE>100 kU/L	敏感性: 68.1%, 特异性: 62.5%, PPV: 43.2%, NPV: 82.4%
						无论使用何种临界值, 血清tIgE水平的诊断准确性不足以检测变应性疾病。血清tIgE更多地与特异性相关, 而不是直接与症状相关
Tay等 <sup>[905]</sup>	2016	3b	回顾性病例研究	352例血清tIgE>1000 IU/mL的特应性湿疹、过敏性支气管哮喘、霉菌病、蠕虫感染和罕见的原发性免疫缺陷患者(AR患者84人)	血清tIgE(U/mL)	AR中IgE水平的升高具有有限的诊断效用
Satwani等 <sup>[903]</sup>	2009	3b	横断面研究	来自儿科医学科的258名患者(6个月至12岁)(172名AR患者)	血清tIgE升高	tIgE与AR无关(未调整的OR 1.3; 95%CI, 0.8-2.2)

诊断 AR<sup>[830]</sup> (表 VIII.F.3-1)。

血清 sIgE 检测的性能和可靠性同样取决于几个因素, 包括试剂的选择、设备的现代化和患者的人口统计学<sup>[932]</sup>。阳性检测的临界值会影响敏感性和特异性<sup>[943]</sup>。在韩国人群中, 如果患者年龄小于 30 岁, 发现在对尘螨变应原检测中 SPT 敏感性优于 ImmunoCAP<sup>[792]</sup>。对于年龄大于 50 岁的人群, ImmunoCAP 检测则更敏感<sup>[792]</sup>。对于几种变应原来说, 皮内或表皮试验与 SPT 相比显示出高灵敏度但低特异性<sup>[793,856,931,932,944]</sup>。故应该选择皮内试验。但有证据表明, 对草花粉皮肤点刺试验阴性而皮内试验阳性可能与临床无关<sup>[793,856]</sup>。

近年来, 微阵列过敏测试系统如 ImmunoCAP ISAC (Thermo Fisher Scientific/Phadia AB, Uppsala, Sweden) 已被引入, 它可提供全面的体外变应原测试板<sup>[744]</sup>。微阵列测试的精确性和实用性有待更多研究, 以建立可靠地共识指南<sup>[794,945]</sup>。包括来自 51 种变应原的 112 种成分的单次 ImmunoCAP ISAC 测试的成本在美国约为 500 美元至 600 美元<sup>[794,945]</sup>。

各种研究已将 sIgE 血清学与变应原 SPT 进行了比较<sup>[793,943,946,947]</sup>。这两种技术都是敏感的并且具有良好的相关性, 然而结果的解读取决于用于定义过敏状态的参考金标准。环境室、鼻部激发和验证问卷通常被用于确

定判断变应原测试的准确性。表 VIII.F.3-2 总结了气传性变应原皮肤测试, 特异性 IgE 血清学和其他体外测试之间的几项比较研究。

理解变应原测试的选择和解释变应原结果不能仅仅基于敏感性和特异性, 还需要考虑疾病的生理机制。SPT 和皮内试验均检测皮肤中结合于肥大细胞表面的 sIgE。与此相反, 血清 sIgE 检测和微阵列方法测量得到的 sIgE 可能无法代表下游变应性炎症反应的循环 IgE。皮内测试和 SPT 对于风团和潮红反应的解读主要依赖于技术人员技能<sup>[856,928,937]</sup>。对于皮肤病学(或检测区域存在其他炎症性皮肤病)、毛发过多或深色皮肤等情况, SPT 的解读存在困难<sup>[942]</sup>。专门的成像系统已开发应用于在浅色和深色皮肤的个体中, 通过自动方式测量风团反应, 但仍需要更多研究验证。在这些自动化系统变得更加广泛之前, 体外测试提供了暂时和多中心重复性高等益处。

SPT 的平均总敏感度为 85%, 通常略高于血清 sIgE 检测<sup>[830]</sup>, 而不同变应原或不同特征的患者可能存在差异。由于具有准确性、便利性、成本和结果的及时性高等特点, SPT 通常被选为检测气传性变应原的一线方法。如果临床怀疑度非常高, 皮内测试可用作二线测试以排除反应性。在存在皮肤病学和 / 或患者无法停用影响皮肤

表VIII.F.2. 使用血清sIgE测试诊断变应性鼻炎的证据

研究	年份	证据级别	研究设计	研究组别	临床终点	结论
Chinoy等 <sup>[927]</sup>	2005	3b	前瞻性队列	AR和/或支气管哮喘患者(n=118)	比较皮肤试验反应性与血清sIgE抗体	对于4种室内变应原, 皮肤试验比RAST更敏感。皮肤试验和RAST评分显示弱到中度的一致性
Pumhirun等 <sup>[835]</sup>	2000	3b	前瞻性队列	常年性鼻炎患者	比较粉尘螨和户尘螨的SPT及sIgE测定的敏感性和特异性	粉尘螨和户尘螨的敏感性分别为96.3%和88.9%, 特异性分别为96.2%和88.9%。相比之下, SPT的灵敏度分别为90.4%和86.4%, 特异性分别为99.5%和93.1%。
Wood等 <sup>[793]</sup>	1999	3b	前瞻性队列	由病史和猫暴露模型确诊的猫过敏患者	比较SPT、IDT和RASTs在猫过敏诊断中的预测价值	SPT和RAST值在猫过敏的诊断中表现出优异的效率, IDT对诊断评估几乎没有增加, RAST的总体敏感性和特异性分别为69%和100%。
Tschopp等 <sup>[822]</sup>	1998	3b	前瞻性队列	随机挑选的8329名瑞士成年人样本	比较SPT、tIgE和荧光酶免疫分析在诊断AR中的敏感性特异性PPV和NPV	荧光酶免疫测定的灵敏度显著高于SPT和IgE, SPT的特异性和PPV更好, SPT是诊断AR的最有效的测试。
Ferguson & Murray <sup>[926]</sup>	1986	3b	前瞻性队列	168名临床怀疑对猫和/或狗过敏的儿童	比较具有猫和/或狗过敏史的儿童的皮肤试验和RAST的预测值	RAST灵敏度和特异性分别为71%~74%和88%~90%, SPT敏感性和特异性分别为68%~76%和83%~86%。
Ownby & Bailey <sup>[925]</sup>	1986	3b	前瞻性队列	4~19岁儿童	将豚草、草、屋尘和螨的皮肤试验反应与MAST和RAST的诊断水平进行比较	MAST的敏感性为59%、特异性为97%、效率为72%, 而RAST的分别为67%、97%和78%。MAST或RAST敏感性均不如皮肤试验。
Reddy等 <sup>[857]</sup>	1978	3b	前瞻性队列	1.有PR史但有SPT阴性的34例患者; 2. 19例PR患者且SPT阳性患者; 3.健康对照组	当表皮试验阴性时, 确定阳性皮内试验的临床相关性	SPT、RAST和NPT之间的一致性。1:1000浓度的阳性IDT与SPT、RAST和NP测试之间的一致性较差
Wide等 <sup>[911]</sup>	1967	3b	前瞻性队列	31名过敏患者	鼻腔最小CSA的AcE	激发试验和过敏体外试验之间有很好的的一致性
Seidman等 <sup>[761]</sup>	2015	5	指南	无	无	临床医生应对经验性治疗无效或诊断不确定的AR患者进行sIgE(皮肤或血液)过敏测试
Bernstein等 <sup>[818]</sup>	2008	5	回顾-实践参数	无	无	sIgE的灵敏度范围为50%~90%, 平均为70%~75%。sIgE可以与病史和体征一起用于诊断过敏, 并且在某些条件下可能是优选的

测试的药物的情况下, sIgE 测试可能是更好的选择。需要更多的研究来验证仅需较少血液量即可检测 sIgE 的新型微阵列技术(如 ImmunoCAP ISAC)的作用。

• **总证据等级: B** (1a级: 1项研究; 1b级: 7项研究; 1c级: 1项研究; 2a级: 1项研究; 2b级: 6项研究; 3a级: 2项研究; 5级: 1项研究; 表VIII.F.3-1)。

#### VIII.F.4. 鼻部特异性IgE

AR 的经典诊断方法是通过临床病史与客观检测相结合, 通常采用 SPT 或体外血清 sIgE 进行检测<sup>[301]</sup>。除

了全身性 sIgE 阳性外, AR 患者在鼻黏膜中也存在 sIgE, 有证据指出存在类别转换和局部产生抗体<sup>[309-312,377,950,951]</sup>。而一些患者尽管有符合 ARIA 诊断标准的临床病史, 但 SPT 或血清 sIgE 检测结果呈阴性<sup>[101,300]</sup>。这些患者通常被诊断为特发性鼻炎、血管运动性鼻炎或 NAR<sup>[300]</sup>。然而, 已经证明许多这些患者可能有局部过敏现象或 LAR, 即是一种以鼻组织中存在局部过敏反应为特征的鼻炎, LAR 患者的鼻腔局部产生 sIgE 并对 NPT 有阳性反应而血清 SPT 阴性或血清 sIgE 并未升高<sup>[107]</sup>。可能存在超过 45% 被分类为 NAR 的患者实际上是 LAR<sup>[296,302,952]</sup>, 高达

表VIII.F.3-1. 各种过敏检测技术的证据

研究	年份	证据级别	研究设计	研究组别	临床终点	结论
Nevis等 <sup>[830]</sup>	2016	1a	系统性综述	AR	SPT准确性	多种因素决定了SPT的准确性
De Vos等 <sup>[931]</sup>	2013	1b	验证队列	AR和哮喘	SPT与血清学的一致性	SPT和血清学不一致
Sharma等 <sup>[932]</sup>	2008	1b	验证队列	老鼠过敏	RAST、SPT和皮内试验对比	不同测试的灵敏度和特异性不同
Carr等 <sup>[939]</sup>	2005	1b	前瞻性对照试验	AR	评估8种皮肤试验设备	皮肤试验的共识指南。
Wood等 <sup>[793]</sup>	1999	1b	验证队列	猫过敏	RAST、SPT和皮内试验对比	不同测试的灵敏度和特异性不同
Nelson等 <sup>[937]</sup>	1998	1b	验证队列	全体	各种设备的风团和红晕	SPT的结果取决于所选择的装置、技术和对照试剂
Nelson等 <sup>[856]</sup>	1996	1b	验证队列	花粉AR	皮内试验与激发	如果SPT阴性，皮内试验阳性结果可能与临床不相关
Adinoff等 <sup>[948]</sup>	1990	1b	验证队列	AR	SPT结果	SPT对于各种空气变应原检查准确
Jung等 <sup>[792]</sup>	2010	1c	全部或无病例研究	HDM过敏	ImmunoCAP对比SPT	敏感性和特异性取决于患者的人口统计学
Gendo & Larson等 <sup>[930]</sup>	2014	2a	系统性综述	AR	过敏测试的实用性	病史和预测试概率决定过敏测试的实用性
Haxel等 <sup>[947]</sup>	2016	2b	回顾性队列	AR	鼻部激发、SPT和RAST的对比	应进行鼻部激发以确认HDM AIT的脱敏原
Tantilipikorn等 <sup>[949]</sup>	2015	2b	个体队列	AR	皮内试验与血清sIgE	对于HDM，皮内测试比sIgE具有更高的灵敏度和更低的特异性
Tversky等 <sup>[928]</sup>	2015	2b	个体队列	全体	各种设备的风团和红晕	SPT的结果取决于所选择的装置、技术和对照试剂
Choi等 <sup>[943]</sup>	2005	2b	回顾性队列	DHM过敏	RASR对比SPT	IgE临界值决定了敏感性和特异性。
McCann & Ownby等 <sup>[942]</sup>	2002	2b	个体队列	AR	SPT测量	SPT结果在各中心之间无法重现
Pastorello等 <sup>[946]</sup>	1995	2b	探索性病例对照	AR	ImmunoCAP对比SPT	特异性IgE准确度取决于临界值
Westwood等 <sup>[794]</sup>	2016	3a	SR	AR	微阵列结果	微阵列测试的效用和成本需要进一步验证
Mucci等 <sup>[791]</sup>	2011	3a	SR	AR	AR综述	AR诊断和治疗的回顾

表VIII.F.3-2. 变应原检测技术的比较研究

检测	变应原	敏感性	特异性	金标准
皮肤点刺试验	HDM	66.3-90.5%	47.6-95.2%	支气管激发 <sup>[943]</sup> ，问卷 <sup>[946]</sup> ，鼻激发 <sup>[943,947]</sup>
	花粉	61.6-76%	61-85.7%	问卷 <sup>856, 946</sup>
	猫	90%	90-92.7%	问卷 <sup>[948]</sup> ，猫房间 <sup>[793]</sup>
	老鼠	67%	94%	鼻激发 <sup>[932]</sup>
皮内试验	HDM	N/A	85%	鼻激发 <sup>[949]</sup>
	花粉	78.60%	75%	鼻激发 <sup>[856]</sup>
	猫	60%	39.5-46.2%	猫房间 <sup>[793]</sup>
	老鼠	100%	65%	鼻激发 <sup>[932]</sup>
sIgE(ImmunoCAP)	HDM	61.6-76.3%	47.6-72.8%	支气管激发 <sup>[943]</sup> ，问卷 <sup>[946]</sup> ，鼻激发 <sup>[943,947,949]</sup>
	花粉	69-75.5%	76.50%	问卷 <sup>[946]</sup>
	猫	48%	100%	猫房间 <sup>[793]</sup>
	老鼠	74-92.2%	91%	鼻激发 <sup>[932]</sup>

25%的LAR患者疑似AR而被转诊至的过敏诊所<sup>[291]</sup>。与传统的AR患者一样，LAR可分为常年性或季节性，并且在这两种人群中都有类似的鼻黏膜表现<sup>[300,301,953]</sup>，

甚至有人提出一些职业性鼻炎患者可能患有LAR<sup>[107]</sup>。

最近的研究表明LAR转化为全身性AR的转换率较低<sup>[296,302]</sup>。在一项194名LAR患者和130名健康对照者



的队列中进行的长期随访研究的前5年发现，新发病的LAR患者（诊断后不到18个月）转化成全身性AR的比率与对照组相似<sup>[296]</sup>。对19例具有长LAR临床病史（诊断时间超过7年）且多组变应原SPT阴性的患者进行了一项小型回顾性研究<sup>[302]</sup>，结果发现与来自该地区健康人群相比，两组患者发展成全身性AR的转化率相似<sup>[954]</sup>。来自10年随访研究的近期数据应有助于阐明LAR患者较长时间内转换为全身性AR的比率。事实上LAR可能在晚年出现，在老年鼻炎患者中，LAR的发病率据报道高达21%<sup>[304]</sup>。

对LAR的诊断需要通过NPT的阳性反应和鼻分泌物中sIgE的检测。目前已经有一些研究验证了尘螨、草、花粉和霉菌过敏的NPT反应及鼻分泌物sIgE检测<sup>[300,301,306,307,955]</sup>。在鼻黏膜中变应原特异性刺激后，鼻肥大细胞、嗜酸性粒细胞和sIgE的产生迅速增加<sup>[288,294,307]</sup>。关于如何更好地获取和检测鼻腔sIgE，目前已经报道了不同的方法包括：鼻腔灌洗，纤维素盘、黏膜活检和刷涂等（表VIII.F.4）。虽然没有金标准，但大多数这些技术似乎在识别LAR患者的鼻腔sIgE方面产生类似的结果。此外，鼻腔sIgE水平的规范性数据及其临床相关性尚未建立或达成一致，但关于这方面的研究工作已经开始<sup>[956]</sup>。

在评估系统检测结果阴性的鼻炎患者时，LAR与NAR的区别可以为管理提供重要信息。虽然两者通常都会对药物治疗产生反应，但如果能在LAR中识别引起过敏的变应原就可能能够实现避免接触变应原和免疫治疗<sup>[107]</sup>。对于无法避免接触变应原和药物治疗失败的AR患者，AIT是首选治疗方法，而被归类为NAR的患者通常不会考虑进行AIT。然而如前所述，大约50%的全身检测阴性的患者已被证实患有LAR。在这个LAR人群中，早期研究表明AIT可以减少症状和药物使用，并改善生活质量<sup>[288,957]</sup>。

• **总证据等级**：C（2b级：13项研究；3b级：3项研究；4级：8项研究；表VIII.F.4）。

• **益处**：识别并诊断LAR患者，指导避免变应原或进行AIT治疗。鼻sIgE的检测有利于诊断和AIT。

• **弊端**：鼻腔sIgE的检测是微创的，并且没有报道任何不良反应。

• **成本**：相关成本包括测试的直接成本，以及执行鼻腔sIgE诊断测试所花费的时间和精力的间接成本。

• **利弊分析**：识别鼻炎变应原，患者的益处可能超过任何相关风险。

• **价值判断**：对于有鼻炎症状而全身变应原检测结果阴性的患者，确定鼻腔sIgE可能有助于进行适当的治

疗。目前尚未确定鼻腔sIgE异常水平的标准，也未与临床结果相关联。

• **政策层面**：可选。

• **干预**：鼻腔sIgE水平检测是疑似或已知LAR患者的一种选择，可帮助诊断或指导变应原特异性治疗。

#### VIII.F.5. 嗜碱性粒细胞激活试验(BAT)

嗜碱性粒细胞激活试验（BAT）是一种离体外周血检测，当一线检测方法（SPT和血清sIgE）结果与患者临床病史不符或不存在时，BAT可用于诊断食物和药物过敏以及其他超敏综合征，同时还可用于监测AIT<sup>[966]</sup>。已有小规模试验用于评估BAT技术在识别特定变应原、诊断AR和监测治疗中的实用性和可靠性（表VIII.F.5）。

目前发现BAT方法在不同试验之间有所不同。大多数试验使用跨膜四蛋白CD63（溶酶体相关膜糖蛋白3 [LAMP 3]）作为激活标记<sup>[967-971]</sup>。CD203c（外核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶3）使用频率较低<sup>[968,972]</sup>，但在一项试验中发现与CD63相比，它具有作为AR检测的敏感和特定方法的潜力<sup>[968]</sup>。

AR的诊断是由皮肤或血清学检测指导的临床决策，很少需要进行离体嗜碱性粒细胞检测。然而BAT已被证明可与传统的变应原测试方法相媲美<sup>[967,970,973,974]</sup>。BAT可用于确定当对一线变应原检测具有假阴性结果且临床高度怀疑过敏的LAR患者<sup>[308,318]</sup>。

嗜碱性粒细胞反应性（在1种变应原浓度下测定的CD63+细胞%）不能反映变应原免疫疗法的效果。而嗜碱性粒细胞敏感性（EC50，或引起50%嗜碱性粒细胞反应的浓度；如果取其倒数并乘以100，则称为CD-sens）是评估AIT<sup>[969-971,975-977]</sup>和抗IgE<sup>[975]</sup>治疗效果的标志物。

总之，当AR的诊断存在疑问或导致临床症状的变应原未知时，BAT可能是一种有用的离体试验方法。嗜碱性粒细胞敏感性也可用于评估患者对AIT的反应。由于使用离体测试，BAT测试花费时间少于皮肤点刺试验，而且测试期间不会引起不良反应，标准化BAT的方法可能成为AR诊断中更有用的二线测试方法。大多数研究都只观察了少于100名患者的小样本，希望后续能对这些研究或更大规模的试验进行meta分析，以确定这些研究结果。

• **总证据等级**：B（1b级：2项研究；2b级：2项研究；3b级：8项研究；4级：3项研究；表VIII.F.5）。

• **益处**：离体试验，患者不适最小，比鼻激发和SPT花费更少的时间，在评估治疗效果时临床症状和嗜碱性粒细胞敏感性之间存在可靠的相关性，与激发试验

表VIII.F.4. 鼻腔sIgE测试的证据

研究	年份	证据级别	研究设计	研究组别	临床终点	结论
Kim等 <sup>[958]</sup>	2016	2b	横断面研究	采集技术：棉球	鼻腔sIgE	所有患者均检测到鼻腔sIgE, NPT组之间无差异, 没有进行NPT前后的比较
Lee等 <sup>[959]</sup>	2016	2b	横断面研究	采集技术：鼻腔灌洗。 1. NAR, 儿童(n=12); 2. AR, 儿童(n=15); 3. NAR, 成年人(n=9); 4. AR, 成年人(n=15)	鼻腔sIgE	AR患者鼻腔sIgE高于NAR, 成人和儿童无差异, 只有儿童鼻腔和血清IgE存在相关性
Bozek等 <sup>[304]</sup>	2015	2b	横断面研究	采集技术：鼻腔灌洗老年患者, (n=219)	鼻腔sIgE	LAR和AR常见于老年患者。LAR为21%, AR为40.2%, NAR为38.8%
Bozek等 <sup>[960]</sup>	2014	2b	横断面研究	采集技术：抽吸鼻腔分泌物 (n=46名参与者, 33名对变应原敏感)	鼻腔sIgE	93%有鼻腔sIgE, 致敏受试者水平较高, 鼻腔和血清sIgE之间存在相关性
Fuiano等 <sup>[955]</sup>	2011	2b	横断面研究	收集技术：纤维素膜。 1. 常年性AR, 儿童 (n=20); 2. 常年性NAR, 儿童 (n=36)	NPT, 鼻腔sIgE	链格孢菌属NPT阳性中69%检测到鼻腔sIgE
Lopez等 <sup>[306]</sup>	2010	2b	横断面研究	采集技术：鼻腔灌洗 1. LAR(n=40); 2. 对照组(n=50)	鼻腔tIgE, sIgE, 类胰蛋白酶, 嗜酸性粒细胞阳离子蛋白, 症状	LAR组：25%立即检测到屋尘螨鼻腔sIgE, 24小时检测到肥大细胞/嗜酸性粒细胞增加。对照组：NPT、鼻腔sIgE和其他标志物阴性
Powe等 <sup>[950]</sup>	2010	2b	横断面研究	采集技术：棉球、免疫组化 1. AR(n=90); 2. NARES(n=90); 3. 对照(n=90)	鼻腔Ig游离轻链	AR和NAR鼻黏膜中的游离轻链增加, 表明在超敏反应中的作用
Rondon等 <sup>[307]</sup>	2009	2b	横断面研究	采集技术：鼻腔灌洗 1. LAR(n=30); 2. 对照组(n=30)	鼻腔sIgE, sIgE, 类胰蛋白酶, 嗜酸性粒细胞阳离子蛋白	30%鼻腔sIgE, LAR局部产生sIgE、肥大细胞/嗜酸性粒细胞活化
Rondon等 <sup>[300]</sup>	2008	2b	横断面研究	采集技术：鼻腔灌洗 1. 季节性NAR(n=32); 2. 花粉过敏AR(n=35); 3. HDM过敏AR(n=30); 4. 对照组(n=50)	NPT, 鼻腔sIgE	35具有阳性NPT的NAR患者中检测到针对草花粉的鼻腔sIgE, 并且具有与AR相似的sIgE谱
Rondon等 <sup>[301]</sup>	2007	2b	横断面研究	采集技术：鼻腔灌洗 1. NAR(n=50); 2. HDM过敏AR(n=30); 3. 对照组(n=30)	NPT, 鼻腔sIgE	NPT阳性的NAR患者中检测到鼻腔HDM sIgE
Powe等 <sup>[284]</sup>	2003	2b	横断面研究	采集技术：黏膜活检 1. NAR(n=10); 2. AR(n=11); 3. 对照组(n=12)	鼻腔sIgE	在30%NAR中检测到草花粉鼻腔sIgE, 未检测到HDM鼻腔sIgE
Klein Jan等 <sup>[377]</sup>	2000	2b	横断面研究	采集技术：黏膜活检 1. SAR(n=12); 2. PAR(n=16); 3. 对照组(n=12)	鼻腔B和浆细胞与IgE	AR患者的鼻组织中产生sIgE, 健康对照组则没有
Klein Jan等 <sup>[951]</sup>	1997	2b	横断面研究	采集技术：黏膜活检 1. SAR(n=11); 2. PAR(n=10); 3. 对照组(n=10)	鼻腔草花粉和HDM sIgE	分别在SAR和PAR中发现草和HDM sIgE

表VIII.F.4. 续

研究	年份	证据级别	研究设计	研究组别	临床终点	结论
Takhar等 <sup>[312]</sup>	2005	3b	横断面不连续研究	采集技术: 黏膜活检 1. AR( <i>n</i> =12); 2. 对照组( <i>n</i> =4)	鼻腔mRNA和基因转录本	变应原刺激局部类别转变为鼻黏膜中的IgE
Durham等 <sup>[310]</sup>	1997	3b	横断面不连续研究	采集技术: 黏膜活检 1. AR( <i>n</i> =21); 2. 对照组( <i>n</i> =10)	NPT, 鼻腔IgE重链	AR患者的鼻黏膜出现局部IgE合成和细胞因子调节
Huggins & Brostoff <sup>[303]</sup>	1975	3b	横断面不连续研究	采集技术: 滤纸 1. NAR( <i>n</i> =14); 2. AR( <i>n</i> =6); 3. 对照组( <i>n</i> =5)	SPT, NPT, 血清和鼻腔HDM sIgE	NPT阳性AR和NAR患者鼻腔出现sIgE, 对照组未见
Ota等 <sup>[961]</sup>	2016	4	描述性研究	采集技术: 黏膜活检 AR( <i>n</i> =11)	鼻腔和血清sIgE	下鼻甲黏膜和血清中检测到sIgE
Zicari等 <sup>[292]</sup>	2016	4	描述性研究	采集技术: 鼻腔灌洗NAR, 儿童( <i>n</i> =20)	NPT, 鼻腔IgE	66%NPT阳性, 鼻腔sIgE占8%至42%
Becker等 <sup>[962]</sup>	2015	4	描述性研究	采集技术: 棉球 NARES( <i>n</i> =19)	鼻腔IgE	在任何患者中都没有检测到到鼻腔sIgE
Reisacher <sup>[963]</sup>	2013	4	描述性研究	采集技术: 黏膜刷 NAR( <i>n</i> =20)	鼻腔IgE	在100%的患者中检测到鼻腔sIgE, 从0%链格孢菌属到90%蟑螂不等, 与QOL无关
Reisacher <sup>[964]</sup>	2012	4	描述性研究	采集技术: 黏膜刷 AR( <i>n</i> =18)	鼻腔IgE、SPT	75%的受试者检测到鼻腔sIgE, 与黏膜刷和SPT之间存在关联
Coker等 <sup>[309]</sup>	2003	4	描述性研究	采集技术: 黏膜活检 AR( <i>n</i> =6)	鼻腔IgE重链	AR患者的鼻黏膜内发生体细胞超突变、克隆扩增和类别转换
Sensi等 <sup>[965]</sup>	1994	4	描述性研究	采集技术: 鼻腔灌洗, 患有哮喘和鼻炎的儿童( <i>n</i> =18)	避免变应原后测量 鼻腔和血清sIgE	鼻腔sIgE可能比血清sIgE更敏感
Platts-Mills <sup>[311]</sup>	1979	4		采集技术: 鼻腔灌洗 AR( <i>n</i> =50)	鼻腔IgG、IgA和IgE	AR患者的抗体反应在鼻黏膜中是局部的

相比没有发生过敏反应的风险。

- **弊端**: 无已知。
- **成本**: 需要经过嗜碱性粒细胞检测培训的实验室; 测试成本。
- **利弊分析**: 利益平衡超过弊端
- **价值判断**: 嗜碱性粒细胞敏感性可能是免疫疗法效果评价的标志物。用于诊断AR的BAT方法存在差异以及开展BAT检测对于实验室等级有一定需要。
- **政策层面**: 可选。
- **干预**: 当一线检测方法无法检出或无法评估AIT效果时, BAT是AR诊断的一种选择。许多小规模研究已经完成, 有进行meta分析的条件, 可以完成更大规模的试验。

#### VIII.F.6. 组分解析诊断(CRD)

分子诊断(MD)或组分解析诊断(CRD)可通过检测纯化的天然或重组变应原的sIgE来确定患者在个体蛋白质水平的变应原敏感性, 从而可以识别潜在的疾病

诱发分子。总体而言, MD可以提高诊断准确性(特异性), 区分交叉反应现象与共同致敏, 解析出可能引发疾病的多种较低风险变应原, 从而分析真正引起疾病的高风险变应原组分。与基于使用未加工的SPT和/或sIgE检测的诊断相比较MD可以改善AIT的适应症和脱敏原的选择<sup>[980-984]</sup>。实际上, 在某些情况下通过MD来调整治疗方案获得的成本效益已被证明<sup>[985]</sup>。在对草或橄榄花粉敏感的免疫治疗期间, 可以识别不良反应风险较高的患者<sup>[986,987]</sup>。然而, 所有体外试验结果应结合临床病史一起进行判断, 因为变应原致敏并不一定意味着临床症状。

纯化或重组变应原的IgE通常可以通过在单重平台中使用荧光酶免疫测定来检测, 也可使用具有112种变应原的多重平台(ISAC, 赛默飞世尔科技, 乌普萨拉, 瑞典)进行检测。单重和多重平台的检测结果不可互换。当比较单重和多重平台测定结果时, 对于变应原的测试结果一致性也不相同。特别是当sIgE水平较低时, 多重平台的灵敏度低于单重平台<sup>[983]</sup>。另外, 单重平台给出定量测定结果, 而多重平台是半定量测试。

表VIII.F.5. 在变应性鼻炎中使用嗜碱性粒细胞激活试验的证据

研究	年份	证据级别	研究设计	研究组别	临床终点	结论
Schmid等 <sup>[971]</sup>	2014	1b	开放随机对照试验	对草花粉SAR(n=24); 1. SCIT; 2. 开放对照	临床检测过敏, 嗜碱性粒细胞敏感性, 嗜碱性粒细胞反应性	SCIT患者嗜碱性粒细胞敏感性变化对应于敏症状的临床变化, 嗜碱性粒细胞反应性没有变化
Van Overtvelt等 <sup>[978]</sup>	2011	1b	随机对照试验	对草花粉SAR(n=89); 1. SLIT片剂; 2. 安慰剂	在治疗2个月和4个月时使用CD203c进行BAT	使用CD203c的BAT与患者响应无关
Zidarn等 <sup>[977]</sup>	2015	2b	队列	中度-重度对草花粉SAR; 1. SCIT(n=30); 2. 不治疗(n=20)	在完成3-5年SCIT后的1-2年第一个花粉季节后、第二个花粉季节后评估BAT, 使用CD63作为嗜碱性粒细胞反应的标志物	BAT随着SCIT显著下降, 且治疗3-5年后的1~2年内仍然持续下降, BAT是对AIT反应的客观测量指标、是长期变应原反应的稳定标志物
Zidarn等 <sup>[976]</sup>	2012	2b	队列	1.对Timothy草花粉皮肤试验和sIgE阳性(n=26); 2. NPT阳性(n=13); 3. NPT阴性(n=13); 4. 无敏感的健康对照组(n=10)	在花粉季节之前和之后检测CD-sens和CD63响应性	CD-sens在有症状的患者中高出10倍, NPT阳性者与NPT阴性者CD63反应性存在显著性差异。CD-sens是梯牧草花粉过敏的变应性鼻炎患者症状的良好预测因子
Lesniak等 <sup>[974]</sup>	2016	3b	病例对照研究	由临床症状、SPT或血清IgE诊断的过敏患者(n=30) 1. 桦树阳性、HDM阴性(n=15); 2. 桦树阴性、HDM阳性(n=15)	BAT, 嗜碱性粒细胞反应性	对嗜碱性粒细胞反应的敏感性为83%-100%; 特异性78%-89%; PPV 75%-87%; NPV 89%-100%。当NPT存在禁忌时, BAT可以取代NPT。少数患者需要在更大的研究中进行验证
Ando等 <sup>[979]</sup>	2015	3b	病例对照研究	1. SAR患者(n=18); 2. 对照组(n=11)	用日本柳杉花粉刺激嗜碱性粒细胞表达CD203c	CD203c表达具有昼夜变化, 在使用CD203c作为标记时应予以考虑。该变化同样存在于源自小鼠模型骨髓的嗜碱性粒细胞中
Campo等 <sup>[308]</sup>	2015	3b	病例对照研究	1. AR患者(n=12); 2. LAR患者(n=12); 3. 对照组(n=12); 检测橄榄树花粉	NPT, BAT, 鼻腔sIgE	所有AR和10/12 LAR患者均为NPT阳性, AR中血清sIgE阳性, LAR则为阴性。AR和8/12 LAR的BAT阳性。NPT仍然是金标准, 但如果无法完成, 应考虑BAT。
Gomez等 <sup>[318]</sup>	2013	3b	病例对照研究	1. LAR患者(n=16); 2. AR患者(n=14); 3. NAR患者(n=10); 4. 对照组(n=14); 检测屋尘螨	BAT, 鼻腔sIgE, NPT	AR: BAT敏感性85%, 特异性93%; LAR: BAT敏感性50%, 特异性93%; BAT能至少诊断出50%的屋尘螨LAR病例, 并且比检测鼻腔sIgE更敏感, 比NPT更省时
Ozdemir等 <sup>[972]</sup>	2011	3b	病例对照研究	1. 草花粉SAR(n=31); 2. 健康的非特异性对照(n=9)	以CD203c作为变态反应的标志物来从对照组中辨别花粉过敏个体, 临界值为14%, 在非花粉季期间进行	如果无法使用常规措施, BAT CD203c可用于检测草变应原
Nopp等 <sup>[969]</sup>	2009	3b	病例对照研究	1. 对梯牧草敏感的患者(n=14); 2. 对桦树敏感的患者(n=19); 用常规或冲击AIT治疗	CD-sens	CD-sens在治疗的早期阶段减少, 嗜碱性粒细胞反应性无变化。CD-sens是用于评估对AIT响应的良好客观指标

表VIII.F.5. 续

研究	年份	证据级别	研究设计	研究组别	临床终点	结论
Ocmant等 <sup>[968]</sup>	2007	3b	病例对照研究	1. 猫过敏患者(n=20); 2. 对照组(n=19)	使用规定的方案测试CD63和CD203c表达水平	猫过敏患者对CD63和CD203c的敏感性均为100%，对于诊断IgE介导的猫过敏患者CD203与CD63一样可靠
Sanz等 <sup>[967]</sup>	2001	3b	病例对照研究	1. 对HDM过敏的AR或哮喘患者(n=53); 2. 对草过敏的AR或哮喘患者(n=51); 3. 特异性, 非过敏性患者(n=24); 4. 健康对照组(n=38)	皮肤试验, BAT, 组胺释放试验, 白三烯产生	皮肤试验与BAT之间存在显著相关性(r=0.72, p<0.001); BAT和组胺释放试验之间存在显著的正相关性(r=0.80, p<0.001); 变应原特异性LTC4、LTD4、LTE4产生(r=0.7, p<0.001); 出现血清sIgE(r=0.71, p<0.001); BAT是诊断吸入性变应原过敏的高度可靠技术; 当使用15%活化嗜碱性粒细胞的临界点判断阳性结果时, BAT敏感性=93.3%, 特异性=98.4%
Lesniak等 <sup>[973]</sup>	2015	4	病例分析	12名对桦树或螨虫过敏的AR患者	采样后1、4和24小时测试血样的SPT、sIgE和NPT	测试之间的ROC特征不存在差异, BAT可以是确定过敏患者临床相关变应原的有用方法
Nopp等 <sup>[970]</sup>	2013	4	病例分析	草花粉SAR(n=26)	CD-sens, nPIF	阳性nPIF和阳性CD-sens为92%, 阳性鼻症状评分和阳性CD-sens评分为85%; 受试者测试两次: CD-sens 100%可重复, 鼻部症状评分为78%, nPIF为94%; CD-sens结果可重复并与其他变应原测试方法相关性很好; 具有作为治疗后随访和诊断的潜力
Nopp等 <sup>[975]</sup>	2006	4	病例分析	1. 临床病史、阳性SPT和sIgE确诊的梯牧草SAR(n=27); 2. 接受抗IgE治疗4年的患者(n=7)	CD-sens, SPT, NPT, IgE抗体浓度	CD-sens与SPT、NPT和IgE抗体浓度显著相关; CD-max(反应性)与任何致敏措施无关; CD-max在患者之间显著变化, 并且与治疗或其他过敏测试措施无关。使用CD-sens作为对治疗反应的定量测量或补充其他测试方法更可靠

特异性抗原。在检测螨虫变应原时, 特异性致敏的标志物包括有: 屋尘螨和粉尘螨的标记物 Der p1 和 Der p2<sup>[988]</sup>, 害鳞嗜螨 (*Lepidoglyphus destructor*) (贮藏螨, 与其他 HDM 具有有限的交叉反应) 的标记物 Lep d2<sup>[989]</sup>, 热带无爪螨 (*Blomia tropicalis*) (非尘螨科螨虫 non-Pyroglyphidae mite) 的标记物 Blo t5<sup>[990]</sup>。来自户尘螨的原肌球蛋白 Der p10, 已证明是对甲壳类动物临床过敏的良好标志物, 但不是螨虫过敏的标志物<sup>[991,992]</sup>。

Can f1、Can f2 和 Can f5 是狗的特异性变应原成分<sup>[993]</sup>。Can f5 是仅由雄性犬产生的前列腺激肽释放酶, 有趣的是, 在狗过敏患者人群中对 Can f5 单一过敏阳性率高达 25% 至 38%<sup>[994,995]</sup>, 在这种情况下, 患者暴露于雌性狗时可以耐受。Fel d1 是猫特异性变应原的主要成分<sup>[996]</sup>。猫变应原蛋白还与其他动物来源的变应原之间有一些交叉反应, 例如 Fel d2 可能与一些哺乳动物白蛋白 (比如狗 Can f3、马 Ecu c 3、猪 Sus s PSA 和牛 Bos d6)

发生交叉反应<sup>[997]</sup>, 而 Fel d4 的主要交叉反应变应原来自马 Equ c1、狗或牛<sup>[998]</sup>。因此猫过敏的 CRD 提供了关于交叉反应和诊断特异性的更多信息。马皮屑的主要变应原蛋白 Equ c1 与小鼠 Mus m1 和猫 Fel d 4 有交叉反应性<sup>[999]</sup>。Equ c3 是血清白蛋白, 它与上述一些哺乳动物血清白蛋白存在交叉反应性 (即 Fel d2)。总之, 对狗、猫和马过敏的患者的 CRD 不仅是过敏的预测标志物, 而且因为一些致敏模式与鼻炎和哮喘症状具有相关性, 还可以帮助临床医生预测临床症状及其严重程度<sup>[994,995]</sup>。

与蟑螂过敏相关的变应原蛋白是 Bla g1、Bla g2、Bla g4 和 Bla g5, 在某些群体中原肌球蛋白 (Bla g7 和 / 或 Per a7) 可能也很重要<sup>[1000]</sup>。在大约 80% 至 100% 的链格孢菌过敏患者中识别出 Alt a1 是主要的变应原蛋白<sup>[1001]</sup>。表 VIII.F.6 总结了几种花粉变应原的标志物。对草花粉和小橄榄过敏的患者如果对抑制蛋白敏感则会表现出更严重的呼吸道症状<sup>[987,1002]</sup>。Phl p1 和 / 或 Phl p5 的 IgE 抗体

表VIII.F.6. 花粉变应原

花粉	特异性组分	交叉反应成分
豚草	Amb a 1(果胶裂解酶)	
艾蒿	Art v 1(防御素); Art v 3(脂质转移蛋白)	Art v 3(脂质转移蛋白)
墙草属 强草	Par j 2(脂质转移蛋白)	Par j 2(脂质转移蛋白)
俄国蓟或猪毛菜属植物	Sal k 1(果胶酯酶)	
藜属植物	Che a 1(胰蛋白酶抑制剂)	
梯牧草	Phl p 1(扩展蛋白); Phl p 4(小檗碱桥酶); Phl p 5(核糖核酸酶); Phl p 6(仅限早熟禾亚科草)	Phl p 4(小檗碱); Phl p 7(polcalcin); Phl p 11(胰蛋白酶抑制剂); Phl p 12(抑制蛋白)
百慕大草	Cyn d 1(扩展蛋白)	Cyn d 1和Phl p 1
赤杨	Aln g 1(核糖核酸酶)	Aln g 1(PR 10)
桦木	Bet v 1(PR-10)	Bet v 1(PR10); Bet v 2(抑制蛋白); Bet v 4(polcalcin)
橄榄	Ole e 1(胰蛋白酶抑制剂); Ole e 7(脂质转移蛋白); Ole e 9(葡聚糖酶)	
日本雪松	Cry j 1(果胶酸裂解酶)	
柏树	Cup a 1(果胶酸裂解酶)	
梧桐树	Pla 1(转化酶抑制剂); Pla a 2(多聚半乳糖醛酸酶)	Pla a 3(脂质转移蛋白)

可以作为草花粉过敏的特异性标志物，Phl p4 作为对非早熟禾亚科草花粉过敏的标志物。Phl p6 则仅包含在早熟禾亚科草中。来自第 1、2、5 和 6 组的变应原仅在草中表达而不在其他植物中表达，因此通过它们检测到的是真正对草过敏<sup>[981]</sup>。

总之，AR 患者的 CRD 可以帮助更好地确定吸入性变应原，特别是对于多重过敏、症状和 / 或致敏模式不明确、或者对治疗没有反应的患者。与传统诊断测试相比，具有明确病史和临床症状的无法作为临床实践中的筛查方法。CRD 可以帮助临床医生更好地选择更有适应症的患者以及用于 AIT 的脱敏原<sup>[1003]</sup>，并在某些情况下预测不良反应的风险。变应原的致敏模式可以预测疾病的严重程度，并可能预测 AIT 的疗效。关于 CRD 的多种单独变应原和 CRD 的几种不同用途还有待继续研究，故本文中未进行广泛的证据分级。

## VIII.G. 致敏和临床过敏

### 致敏 vs 过敏

尽管 IgE 介导的致敏作用一直被证明是鼻炎的重要因素<sup>[520,1004]</sup>，但这种关联性并不是始终如一的<sup>[1005,1006]</sup>。在流行病学和临床实践中，患者通常根据 SPT 阳性（通

常为风团直径  $\geq 3$  mm）或特异性血清 IgE 阳性（通常为  $\geq 0.35$  kU/L[特异性 IgE 的结果可表示为任意单位，因此使用单位 kU]）来确诊为“过敏”<sup>[1007,1008]</sup>。然而在没有任何临床症状的情况下，这两种测试都可以是阳性的，并且阳性 SPT 和 IgE 都不能确认变应原暴露后会出现鼻炎的症状<sup>[1009,1010]</sup>。因此，必须明确区分“致敏”（通常指阳性过敏试验，不论任何症状）和临床变应性疾病如 AR，后者表示过敏以及相关临床症状的存在。

### 变应原检测阳性 vs sIgE 浓度或 SPT 风团大小

通过使用 sIgE 抗体水平或 SPT 风团的大小对特异性致敏进行量化，可以更加特异性地分析变应原试验与鼻炎的存在和严重性之间的相关性<sup>[893,1004]</sup>。这改变了以往我们解读过敏测试结果的方式，从以前使用的二分法（使用任意标准的基于“阳性”的结果将患者标记为过敏）演变成为使用 sIgE 效价和 SPT 风团大小来定量血液或皮肤试验<sup>[893,1010-1012]</sup>。

### 全变应原提取物 vs 单一变应原分子

来自不同变应原的全变应原提取物中同源蛋白质可能发生交叉反应（例如，各种植物中的抑制蛋白和

PR-10 蛋白质, 或存在于螨虫、各种昆虫和虾中的原肌球蛋白)。因此, 对全变应原提取物的阳性测试可以反映交叉反应组分的致敏情况<sup>[1013]</sup>。测量 CRD 中的单一变应原分子的敏感性可能比使用全变应原提取物的标准测试更有益<sup>[470,1014-1016]</sup>。目前的多重平台 CRD 允许在单次测定中使用少量血清测试超过 100 种变应原分子的组分特异性 IgE<sup>[1013-1015]</sup>。多种变应原蛋白的组分特异性 IgE 应答的模式在鼻结膜炎有合理的辨别能力<sup>[1017]</sup>, 并且对不同蛋白质家族的不同 IgE 应答模式与不同的临床症状相关。例如, 对植物来源的蛋白质的致敏强烈预测 AR, 而对动物脂钙蛋白的致敏则预示着哮喘<sup>[1018,1019]</sup>。

变应性疾病的风险随着变应原种类的增多而增加, 对多种 HDM 分子过敏则强烈预示鼻炎<sup>[1019,1020]</sup>。需要注意的是过敏的起始年龄是至关重要的, 并且 AR 的发展可以通过对单一变应原组分的特异性 IgE 分子性质来预测<sup>[1019]</sup>。

### 特异性致敏分类

目前越来越清楚的是“特异性过敏”不是单一表型, 而是几种不同特异性过敏易感性的总称, 其与鼻炎和哮喘的相关性各不相同<sup>[1021,1022]</sup>。不同的特异性亚型的特征在于对不同变应原的反应的独特模式和变应原特异性致敏的发作时间<sup>[1023]</sup>。将这些发现转化为临床实践需要开发能够区分不同过敏亚型的生物标志物, 并且可以在临床评估时进行判断。

### 除IgE之外

最近的数据表明, 在对草花粉敏感的个体中, 草变应原特异性 IgG/IgE 抗体的比例下降与患有 SAR 的风险增加相关<sup>[1024]</sup>, 这表明 IgG / IgE 比率可能有助于区分“生理性”致敏(即致敏而无症状)和“病理性”致敏(即过敏)<sup>[1024]</sup>。然而, 在常规临床实践中尚未推荐变应原特异性 IgG 的测量<sup>[1009,1010]</sup>。

## VIII.H. 变应原激发试验

### VIII.H.1. 变应原激发室(ACCs)

环境暴露室(EECs)是一种将受试者暴露于各种可控物质明确的大气中(如变应原、微粒和气态空气污染物、化学品或气候条件)以实施的过敏检测方法, 已经使用了数十年。高时间和空间稳定性的有效暴露条件在技术上要求很高, 全世界的 EEC 数量有限。EEC 可设计用来模拟环境污染物对人类健康影响的研究, 还可在激发室中使用变应原诱导过敏性疾病患者症状发作从而检测药物疗效。因此, 近年来建立了一些研究变应原暴露的激发室, 目前全球已有 15 个变应原激发室(ACCs)

设施<sup>[1025]</sup>。

ACC 研究有助于我们了解变应性疾病的病理生理学。例如, 暴露于环境暴露室会加剧特异性皮炎<sup>[1026]</sup>。此外, 花粉变应原蛋白碎片暴露对 AR 症状的影响也已被证实<sup>[1027]</sup>。另外, 有研究发现在暴露于 ACC 中的患有变应性鼻结膜炎的患者, 其上皮屏障的完整性对于诱导局部和全身炎症反应的发挥重要作用<sup>[1028]</sup>。

在临床试验中使用 ACC 进行新药的疗效测试, 监管机构对新药的接受程度依赖于 ACC 的技术和临床验证。许多 ACC 已经对症状诱导的特异性和剂量依赖性以及技术方面(例如变应原暴露的时间稳定性和空间均匀性)进行了深入验证<sup>[1029-1037]</sup>。此外, ACC 中结果测量的可重复性已得到系统研究, 并且发现可通过 TNSS 重复测量<sup>[1038]</sup>。在给定的技术和临床验证水平下, ACC 已广泛用于临床药物开发, 以研究 II 期试验期间新药的药理学性质, 例如剂量探索<sup>[1039-1041]</sup>、起效时间<sup>[1042-1046]</sup>和药效持续时间<sup>[1047-1049]</sup>。在这方面, 已经使用平行组或交叉设计进行了许多随机安慰剂对照的临床试验, 以测试具有即刻治疗活性的药物(例如抗组胺药<sup>[1050-1053]</sup>)或预防性治疗的药物(例如局部类固醇<sup>[1054-1056]</sup>、新型抗炎化合物<sup>[1057-1060]</sup>或益生菌<sup>[1061]</sup>)的疗效。与现场研究相比, ACC 的主要优点是具有更好的信噪比、ACC 中可根据最低症状进行调整、个体内比较具有可重复性。

随着变应原激发室中经过验证的可用变应原种类逐渐增多<sup>[1029,1030,1034,1035]</sup>, 在 ACC 中也可进行 AIT 剂量疗效探索的 RCT 研究<sup>[1062-1066]</sup>。目前监管机构接受在药物开发的 II 期临床研究中使 ACC<sup>[1067,1068]</sup>, 但由于临床证据仍然不够完善, 所以在关键的 III 期研究中未批准使用。现场研究中的自然暴露与 ACC 研究之间仍旧存在差异, 例如暴露时间不同, 存在连续暴露和间段暴露; 自然暴露空气中主要是天然混合物和暴露于 ACC 中主要是人工纯化变应原; 以及研究人群的选择不同。因此, 在 III 期临床中评估自然暴露期间的疗效强制要求在实地进行。最近 EAACI 与来自学术界、激发室人员和监管机构的专家共同协商认为 ACC 目前尚不符合临床验证要求的需求和先决条件, 故推荐进一步研究发展 ACC, 期待未来在关键性 III 期研究中的使用。

总之, 许多精心设计的 RCT 研究通过 ACC 技术进行新药的疗效测试验证, 详细分析剂量反应、起效时间和药效持续时间, 为临床药物开发 II 期 ACC 的使用提供了证据。

### VIII.H.2. 局部变应原激发试验

呼吸道激发试验通过疑似变应原刺激呼吸道过敏的

表VIII.H.2. 评估了鼻激发试验的敏感性和特异性的最新研究

研究	年份	证据级别	研究设计	研究组别	临床终点	结论
Krzych-Falta等 <sup>[1086]</sup>	2016	2b	开放对照研究	1. 过敏( $n=30$ ); 2. 对照( $n=30$ )	通过光学鼻测量法、TNSS检测NPT的敏感性和特异性	TNSS的敏感性为93.3%, 特异性为77.4%, 光学鼻测量法对AR的诊断具有100%的敏感性和特异性
de Blay 等 <sup>[1085]</sup>	2015	2b	开放对照研究	1. HDM过敏患者( $n=49$ ); 2. 对照( $n=39$ )	通过临床症状和鼻腔测压法检测快速NPT的敏感性和特异性, 同时也进行了安全性评估	快速NPT的敏感性为83.7%, 特异性为100%。没有不良反应
Jang & Kim <sup>[1084]</sup>	2015	2b	开放对照研究	HDM过敏: 1. 强阳性SPT( $n=99$ ); 2. 弱阳性SPT( $n=53$ ); 3. 阴性SPT( $n=110$ )	通过声学鼻测量法、TNSS检测NPT的敏感性和特异性	TNSS $\geq 6.5$ 的敏感性为90.6%, 特异性为77.4%, 声学鼻测量法对AR的诊断敏感性为73.4%, 特异性为58.1%
Agarwal等 <sup>[1083]</sup>	2013	2b	开放对照研究	1. 霉菌过敏( $n=11$ ); 2. 对照( $n=11$ )	NPT的光学鼻测量结果	过敏和对照受试者之间无显著差异

靶器官(即鼻子、支气管、眼睛), 旨在明确初始过敏检测(皮肤测试、体外 sIgE 检测)结果无法确诊的患者的实际临床反应。NPT 主要用于诊断 AR, 而结膜激发试验(CPT)可用于单独的鼻结膜炎或 AR 患者<sup>[1069,1070]</sup>。

鼻部激发。鼻部激发的目的是再现鼻腔暴露于变应原时上呼吸道的反应<sup>[1071,1072]</sup>。目前实现这一目标的唯一技术是 EEC (如上一节所述), 而在 NPT 过程中使用的变应原浓度通常超过自然暴露水平, 有时还会超过很多。NPT 的变应原可以通过各种装置给药, 包括注射器、滴鼻器、微量移液管、鼻腔喷雾剂或浸渍盘, 它们都没有限制或缺陷<sup>[1071]</sup>。NPT 的结果可以通过几种方法来评估, 包括症状评分(尤其是 TNSS)、鼻腔测压、声学鼻测量、光学鼻测量、峰值鼻吸气流、鼻腔灌洗液中的炎症标志物和鼻呼气 NO 浓度<sup>[1072]</sup>。

NPT 的禁忌症包括急性细菌性或病毒性鼻 - 鼻窦炎、AR 恶化、对变应原的严重过敏反应史、几种严重的疾病和妊娠<sup>[1073]</sup>。最近的研究评估了使用特异性变应原的不同技术的敏感性和特异性(表 VIII.H.2)。从对比中可以明显看出 NPT 目前尚无标准化技术。事实上在未来几年由于 CRD<sup>[1074]</sup> 和 BAT<sup>[1075]</sup> 等新兴工具的诊断能力, NPT 在 AR 诊断中的使用可能会减少, 这些工具能够识别初始分析中可疑结果的患者的致病变应原。

即使不考虑 NPT 的局限性, 它在职业性鼻炎和 LAR 诊断中的关键作用目前尚未得到认可。根据 EAACI, 职业性鼻炎“只能通过 NPT 与实验室中的疑似试剂客观地证明鼻炎与工作环境之间确实存在因果关系, 这是诊断的金标准”<sup>[84]</sup>。进行 NPT 的最佳时间是在早上, 可避免常见日常生活刺激的影响。在适应室温后需要先评估基线状态, 即症状和鼻功能的评估。必须进行对

照试验以确保鼻腔反应是特异性针对受试试剂<sup>[1076]</sup>。阳性对照试验表示是由刺激物或非特异性高反应性诱导的鼻炎。

LAR 的血清和皮肤中不存在 sIgE, 需要局部发现 IgE 或通过 NPT 阳性判断<sup>[1077]</sup>。尽管在 20 世纪 70 年代就引入了检测鼻子中 IgE 的技术<sup>[1078]</sup>, 但目前还没有在临床环境中测量局部存在 IgE 的能力。这使得 NPT 至关重要, 目前已经报道了对比观察结果, 在 22 名先前诊断为 LAR 的成年人进行 NPT 检测, 发现螨虫、花粉和交链孢菌阳性率为 100%<sup>[1079]</sup>。而在一项病例对照的前瞻性研究中 28 名诊断为 NAR 的儿童进行 NPT 检测螨虫和草花粉, 结果阳性率仅有 25%<sup>[293]</sup>。

结膜激发。虽然现在有几种不同的 NPT 技术, 但 CPT 通常通过将 20 至 30  $\mu$ L 的变应原溶液灌注到眼结膜的外下象限中来进行, 使用稀释剂在对侧眼中作为对照<sup>[1069]</sup>。对 CPT 的阳性反应很容易评估, 因为它会立即反应(从滴注起 5 到 20 分钟), 包括眼部瘙痒、撕裂、发红和可能的结膜水肿。1984 年一项对 20 名患有季节性鼻结膜炎的儿童进行了 3 次 CPT 测试, 报告了良好的重复性<sup>[1080]</sup>。2001 年, 螨过敏患者的诊断敏感性和特异性分别为 90% 和 100%<sup>[1081]</sup>。最近有一项系统性综述结果发表在 EAACI 的 CPT 日常实践指南中, 提示单独变应原诱发的证据等级为 B 级<sup>[1082]</sup>。结论强调过敏症患者应该更加熟悉 CPT, 因为它简单易行。然而症状评估量表需要进一步验证, 变应原提取物的标准化需要改进, 并且 CPT 应用于除了变应性结膜炎以外的其他疾病的适应症仍然不确定。

• **总证据等级: C (2b级: 4项研究)** 该证据等级在表 VIII.H.2 中列出。然而由于 NPT 技术和结果评估方法不



断变化, NPT的可靠证据等级难以确定。

### VIII.I. 鼻细胞学和组织学

鼻细胞学 (NC) 是一种简单的诊断程序, 通过识别和计数细胞类型及其形态来评估鼻黏膜的健康状况<sup>[1087]</sup>。NC 需要 3 个步骤, 第一是在前鼻镜下用适当的装置对鼻黏膜中的表面细胞进行取样, 最常用的收集装置是 Rhino-probe (Arlington Scientific, Springville, UT, USA)<sup>[1088]</sup>。第二步是通过姬姆萨染色方法染色, 可以鉴定鼻黏膜中存在的所有炎症细胞 (即中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、淋巴细胞和肥大细胞) 以及正常黏膜细胞 (纤毛和黏液), 甚至细菌或真菌。第三步是通过 1000 倍的光学显微镜进行检测。为了分析, 需要读取至少 50 个微观视野以确保检测样品中的所有细胞<sup>[1087]</sup>。NC 还可以检测鼻中的病毒、真菌和细菌 (包括生物膜), 从而可以诊断传染性鼻炎<sup>[1089]</sup>。NC 上的特定细胞学模式可以帮助区分各种形式的鼻炎, 包括 AR、NAR、特发性鼻炎和重叠形式。AR 通常通过临床病史结合 sIgE 抗体的体内和 / 或体外测试结果来诊断<sup>[1090]</sup>。NC 内主要细胞类型是嗜酸性粒细胞, 其次是肥大细胞和嗜碱性粒细胞<sup>[1091-1094]</sup>。在逻辑回归模型中, NC 中升高的鼻嗜酸性粒细胞计数具有 1.14 (95%CI, 1.10-1.18) 的 OR 以预测 AR<sup>[1092]</sup>。已经证明多发性过敏患者的 NC 表现出比单过敏症患者更强的炎症浸润<sup>[1093]</sup>。NC 还证实了螨引发的鼻炎患者鼻内炎症细胞的季节性变化, 可能反映了变应原暴露的变化<sup>[1095]</sup>。

持续性鼻炎患者的变应原检测结果阴性通常表明是 NAR<sup>[1096]</sup>。NAR 的第一个变种被称为 NARES, 是指患有常年性鼻炎、皮肤试验阴性和鼻腔分泌物嗜酸性粒细胞增多的患者<sup>[174]</sup>。近年来, 已经定义了其他变种, 包括具有肥大细胞的 NAR (NARMA)、具有嗜中性粒细胞 (NARNE)、以及具有嗜酸性粒细胞和肥大细胞 (NA-

RESMA)<sup>[1097]</sup>。特发性鼻炎的一些患者具有高水平嗜酸性粒细胞和肥大细胞<sup>[1098]</sup>。可能会出现重叠形式<sup>[1099]</sup>。

NC 是诊断 NAR 的一种方法, 并且可通过细胞学分类将 NAR 分成各个亚型<sup>[1100]</sup>。然而, 很少有研究调查 NC 能否诊断 AR 或 NAR (表 VIII.I.1)。

• 总证据等级: C (3b级: 3项研究; 4级: 1项研究; 表VIII.I-1)

通过鼻腔活组织检查评估的鼻组织学是数十年来研究 AR 患者组织和细胞的唯一技术。在 20 世纪 90 年代, 研究人员通过研究活组织检查确定了不同炎症细胞在 AR 中的作用<sup>[379]</sup>。原始技术首先将局部麻醉剂和局部血管收缩剂喷射到鼻腔中, 在麻醉生效后, 使用小型穿孔活检钳从中鼻甲中取出一块组织, 随后立即将组织置于缓冲的福尔马林中之后, 可以用各种试剂对样品进行染色以检测不同的组织成分和细胞<sup>[1101]</sup>。使用的试剂包括姬姆萨、苏木精 / 曙红、高碘酸 - 希夫、马尾三色、天青 A 和氯乙酸酯酶<sup>[299,415,1101]</sup>。染色后, 通过双头光学显微镜检查载玻片, 使用划分为 100 个正方形的网格标线来定量每平方毫米的细胞和组织。

NC 的出现使得通过无创性方法即有可能获得与组织学相似的信息, 而且没有相关的不适和潜在的出血风险。与组织学相比, NC 可以连续取样。此外, Lim 等人<sup>[415]</sup>发现与对照组相比, 分别获取常年性和季节性鼻炎患者的鼻腔组织学与细胞学标本进行比较, 结果表明鼻腔分泌物和鼻黏膜组织中的细胞组成不同。在变应原激发后, 通过细胞学检测到炎症细胞的流入上皮层, 而通过组织学评估则发现上皮层与激发前相比没有变化<sup>[415]</sup>。2005 年, Howarth 等人<sup>[1102]</sup>发现与 NC 或鼻腔灌洗等简单技术相比, 鼻腔活检需要在组织取样和活组织检查处理方面的专业知识, 因此仅适用于专科中心。该问题与之前报道的缺点都表明鼻部组织学是 AR 病理生理学研究中的

表VIII.I.1. 评估鼻细胞学的诊断性能研究

研究	年份	证据级别	研究设计	研究组别	临床终点	结论
Gelardi等 <sup>[1093]</sup>	2015	3b	病例对照	AR患者(n=83): 1. 单一过敏(n=35) 2. 多重过敏(n=48)	NC细胞计数比较	多重过敏时嗜酸性粒细胞(p=0.005)和肥大细胞(p=0.001)的数量较多
Di Lorenzo等 <sup>[1092]</sup>	2011	3b	队列	1. AR(n=1107); 2. NAR(n=404)	NC嗜酸性粒细胞计数	通过高嗜酸性粒细胞计数的差别比为 1.14(95%CI, 1.10-1.18)来识别AR患者
Gelardi等 <sup>[1094]</sup>	2011	3b	病例对照	AR患者(n=62): 1. 中度(n=30); 2. 中重度(n=32)	细胞计数联合ARIA疾病阶段	在中度-重度AR中, 嗜酸性粒细胞(p=0.01)、肥大细胞(p=0.001)、中性粒细胞(p=0.046)和淋巴细胞(p=0.001)的数量显著增加
Gelardi <sup>[1099]</sup>	2014	4	队列	AR和NAR重叠的患者(n=671)	根据细胞学检查鼻炎类型做鼻内镜时喷嚏	在患有NARES, NARMA和NARESMA的患者中, 喷嚏的比率显著较高(p<0.01)

表VIII.I.2. 通过活组织检查从鼻组织学研究变应性鼻炎病理生理学的研究

研究	年份	证据级别	研究设计	研究组别	临床终点	结论
Sivam等 <sup>[1103]</sup>	2010	1b	DBRPCT	SAR(n=17): 1. 莫米松(n=10); 2. 安慰剂(n=7)	嗅觉功能的测量和嗅觉区域的组织学分析	莫米松的使用与嗅觉嗜酸性粒细胞炎症减少和AR症状改善有关
Uller等 <sup>[1104]</sup>	2010	1b	DBRPCT	草或桦树SAR(n=21): 1. 布地奈德(n=10); 2. 安慰剂(n=11)	黏膜嗜酸性粒细胞增多, 凋亡嗜酸性粒细胞和CCL5和CCL11(嗜酸细胞活化趋化因子)的表达	抑制CCL5依赖性细胞向病变组织募集, 减少细胞增殖和一般细胞凋亡, 但不增加嗜酸性粒细胞凋亡, 参与早期类固醇诱导的AR消退
Yang等 <sup>[1105]</sup>	2010	1b	DBRPCT	尘螨或动物上皮细胞PAR(n=100): 1. 中草药辛夷散(n=62); 2. 安慰剂(n=38)	确定辛夷散治疗AR的有效性及其抗过敏活性的分子机制研究	与安慰剂组相比, 辛夷散发挥多种免疫调节作用, 包括抑制血清IgE水平和增加IL-10, sI-CAM-1和IL-8的产生
Asai等 <sup>[1106]</sup>	2008	1b	RPCT	豚草SAR(n=19): 1. AIT(n=12); 2. 安慰剂(n=7)	确定短期AIT对豚草过敏受试者鼻黏膜中CD4+CD25+调节性T细胞的作用	在豚草花粉季, AIT增加变应原刺激后鼻黏膜中CD4+CD25+调节性T细胞浸润
Rak等 <sup>[1107]</sup>	2005	1b	DBRPCT (双模拟)	桦树SAR(n=41): 1. AIT; 2. 布地奈德	在桦树花粉季测量CD1a+, IgE+和FcεRI+细胞的数量。	只用布地奈德不用AIT治疗后, 减少了CD1a+, IgE+和FcεRI+细胞的数量
Plwako等 <sup>[1108]</sup>	2002	1b	SBRPCT	草SAR(n=30): 1. 奥马珠单抗(n=19); 2. 安慰剂(n=11)	比较抗CD4、CD8、抗嗜酸性粒细胞过氧化物酶、抗人嗜中性粒细胞脂质运载蛋白和抗IgE和FcεRI的抗体	在安慰剂治疗的患者中, 嗜酸性粒细胞过氧化物酶阳性染色细胞的数量显著增加, 但在治疗组的患者中没有
Pullerits等 <sup>[1109]</sup>	2001	1b	RPCT	草花粉SAR(n=21): 1. 倍氯米松(n=16); 2. 安慰剂(n=5)	比较治疗组与安慰剂组患者在花粉季节期间IL-16表达	IL-16表达的局部上调有助于在季节性AR中观察到炎症
Wilson等 <sup>[1110]</sup>	2001	1b	RPCT	草花粉SAR(n=37): 1. AIT(n=20); 2. 安慰剂(n=17)	在花粉季节, AIT后的症状改善与嗜酸性粒细胞数量和鼻黏膜中IL-5的表达之间的关系	草花粉AIT后症状的改善可能是由于在花粉季节期间抑制IL-5依赖性组织嗜酸性粒细胞增多
Kujundzic等 <sup>[1111]</sup>	2013	3b	病例对照研究	AR(n=90): 1. 莫米松(n=30); 2. 对照(n=30); 3. 未经治疗(n=30)	通过组织化学染色与抗CD31和VEGF-C比较用莫米松治疗的非过敏性、未治疗的过敏性和过敏性患者的鼻黏膜的血管形成	未治疗的过敏性和用莫米松治疗的患者相比, 在非过敏性中观察到显著更低的CD31和VEGF-C表达值
Radulovic等 <sup>[1112]</sup>	2008	3b	病例对照研究	草花粉SAR(n=22): 1. AIT(n=13); 2. 对照(n=9)	AIT对花粉季内外Foxp3(+), CD4(+)和Foxp3(+)/CD25(+) T细胞数量的影响及鼻黏膜中IL-10的表达	AIT后鼻黏膜中局部Foxp3(+), CD25(+)细胞增加, 并且与季节性过敏炎症的抑制相关, 表明T-reg细胞在诱导变应原特异性耐受中起作用
Till等 <sup>[1113]</sup>	2001	3b	病例对照研究	草花粉SAR(n=46): 1. 氟替卡松(n=23); 2. 对照(n=23)	变应原暴露对鼻抗原呈递细胞和上皮CD1a+朗格汉斯细胞、CD68+巨噬细胞和CD20+B细胞的影响	在季节性变应原暴露期间将CD1a+朗格汉斯细胞募集到鼻黏膜可能有助于局部T细胞反应

需要的技术, 但对常规临床实践几乎不可行。表 VIII.I.2 列出了通过鼻组织学评估的关于 AR 病理生理学的可用研究。

• 总证据等级: B (1b级: 8项研究; 3b级: 3项研究; 表VIII.I-2)

- 改善了症状。
- 劣势: 药物间的相互作用 (P450酶抑制; 抑制胃分泌和吸收);
- 成本: 与H2拮抗剂相关成本增加。
- 优劣评估: 不清楚是否有益, 可能有害。

- **价值判断**：没有研究评估H2抗组胺药物在鼻腔局部皮质类固醇下的疗效。
- **策略水平**：不建议。当前没有充足数据证明H2抗组胺药物，作为现代治疗方案的一部分，在临床AR上的疗效。
- **干预措施**：在口服H1拮抗剂中加入口服H2拮抗剂也许能改善AR的症状控制；然而，支持这一说法的证据不足。

## IX. 管理

### IX.A. 避免接触变应原

避免接触变应原和环境控制（ECs）通常与药物治疗和变应原免疫治疗（AIT）一样，作为变应性鼻炎（AR）的治疗策略之一。患者相较于接受药物治疗，更愿意通过避免接触变应原及AIT的方法来治疗AR。因此，明确患者的致敏因素以及具体的ECs控制措施就显得至关重要。

#### IX.A.1. 尘螨(HDM)

已有研究将减少环境中HDM作为治疗AR的方法之一，研究也已经证实HDMs是AR最常见的一种变应原<sup>[1114]</sup>。EC作为一种治疗策略，既有物理隔离又有化学干预的作用<sup>[1114-1118]</sup>。各研究也已评估过各种物理措施（如加热、通气、降温、阻隔、空气过滤、真空处理、电离剂）对于AR的治疗价值，得出的结论各不相同。尽管有些研究已经证实EC可以降低环境中HDM抗原的浓度<sup>[1119-1124]</sup>，但其临床疗效尚未得到有力证实（表IX.A.1）。即使防螨寝具可以有效降低HDM抗原浓度，但Ghazala等<sup>[1120]</sup>以及Terreehorst等<sup>[1124]</sup>的研究都证实防螨寝具无法有效控制AR的临床症状。Antonicelli等<sup>[1125]</sup>针对高效空气过滤器的研究发现了相似结论。

化学干预主要通过通过在家庭清洁用品中加入杀螨剂来降低HDM浓度。Geller Bernstein等<sup>[1119]</sup>评估了在HDM过敏患者卧室使用杀螨剂喷雾的效果，发现与对照组相比，实验组AR患者的平均症状评分有所提高。同样，Kniest等<sup>[1121]</sup>也报道了相似的结论。在所有评估的干预措施中，没有发现严重的不良反应。同时，并没有任何研究将支出成本作为疗效评判指标。一份Cochrane<sup>[2010]</sup>回顾性研究总结了各项环境措施对于降低HDM的效果，包括不具渗透性的寝具，高效空气过滤器，杀螨剂，或联合措施<sup>[1126]</sup>。系统回顾发现杀螨剂无论单独使用还是与其他方法一起联合应用，在降低HDM水平和改善AR症状的效果上都是最有效的。

- **总证据等级**：B（1a级：1项研究；1b级：3项研究；

2a级：1项研究；2b级：7项研究；表IX.A.1）

- **优势**：能降低环境中HDM抗原浓度水平，并且能有改善AR患者症状评分和QOL。
- **劣势**：无
- **成本**：中低等水平，但是研究并未评估成本效益。
- **优劣评估**：优大于劣。
- **应用价值**：使用杀螨剂以及/或者卧室除螨在降低HDM浓度上很有前景，但还需要进行高质量研究来评估其临床疗效。
- **推荐等级**：推荐。
- **临床应用**：同时使用杀螨剂和EC措施（例如个性化空气过滤技术）是治疗AR的有效方法。

#### IX.A.2. 蟑螂

虽然蟑螂变应原的浓度在气候温暖以及农村地区较高，但在人口稠密的城市中心地区，居民楼中人员混杂，蟑螂变应原浓度通常也非常高<sup>[1129-1131]</sup>。干预措施则是指消除蟑螂以减少蟑螂变应原。在Le Cann等<sup>[1132]</sup>的一份系统综述中，他们确定了三种关键的家庭环境干预措施：（1）卫生教育，包括房屋的清扫，以及蟑螂聚集地的密封和缝隙的密封（即厨房）；（2）物理方法，包括使用杀虫剂或诱捕；（3）联合治疗。将基于卫生教育的干预措施和物理方法结合起来（表IX.A.2）。

大多数研究包含一种或多种干预措施，旨在减少蟑螂数量，降低变应原（Bla g 1以及Bla g 2）水平<sup>[1133-1140]</sup>，但是，一些研究则聚焦于消除多种变应原（例如：HDM，蟑螂，啮齿动物，猫，狗）<sup>[1141-1142]</sup>。而消灭感染以及降低变应原的最有效的方法是专业的害虫防治<sup>[1135]</sup>。Sever等人<sup>[1133]</sup>发现，相比于在地板、裂缝和缝隙中使用杀虫剂超过12月的家庭，使用灭蟑饵剂能更有效地减少蟑螂总数，同时还能降低蟑螂变应原水平。

当考虑到成本时，使用饵剂（加上人工和监督费用）要比在地板及裂缝中使用商用杀虫剂的成本便宜得多<sup>[1133]</sup>。由于综合家庭管理方法（包括专业清洗，教育以及害虫防治）在经济上具有不可持续性，关于家庭管理的研究则主要集中在评估单项干预措施的效果，例如单独的消灭措施，以及评估可能的成本效益<sup>[1135,1143]</sup>。此外，各家庭对于干预措施的遵循度普遍较低，随着时间的积累，蟑螂浓度会逐渐升高<sup>[1138]</sup>。

尽管已有大量随机对照试验（RCTs）评估了具体环境控制措施在减少蟑螂数量和降低蟑螂变应原水平中的效果，但很少有研究评估呼吸系统健康状况。虽然在许多家庭的干预措施研究中，蟑螂数量以及Bla g 1和Bla g 2变应原水平均下降，但在干预措施治疗之

表IX.A.1. 室内尘螨防治和环境控制在变应性鼻炎治疗中的有效性证据

研究	年份	证据级别	研究设计	分组	临床终点指标	结论
Sheikh等 <sup>[1126]</sup>	2010	1a	SR	RCTs验证环境控制对HDM的有效性	症状评分	杀螨剂作为单一手段或结合其他措施, 对于减少HDM和改善症状是有效的
Ghazala等 <sup>[1120]</sup>	2004	1b	随机交叉研究	1. 使用防螨床上用品的过敏成人患者 2. 不使用防螨床上用品的过敏成人患者	过敏原含量(derp1, derf1, 螨虫组2), 主观疗效反馈	防螨床上用品可显著降低过敏原浓度, 与主观症状评分无差异。
Terreehorst等 <sup>[1124]</sup>	2003	1b	双盲RCT	1. 使用防螨床上用品的过敏儿童患者 2. 不使用防HDM的床上用品的过敏儿童患者	鼻炎特异性视觉模拟量表, 每日症状评分, 鼻变应原激发实验, Der p1和Der f1浓度	防螨床上用品显著地减少了变应原的浓度, 症状或鼻激发测试无差异
Nurmatov等 <sup>[1114]</sup>	2012	2a	SR of RCTs	1. 使用防螨床上用品(n=4); 2. 杀螨剂(n=2); 3. HEPA过滤(n=2); 4. 杀螨剂和防螨床上用品组合(n=1)	HDM浓度, 症状评分, 用药评分, 特异性QOL	环境控制显著降低了HDM的浓度。杀螨剂是最有效的单一方法, 联合疗法比单一的干预对于缓解症状更有效
Stillerman等 <sup>[1127]</sup>	2010	2b	RDBPCT交叉	1. PAF过敏成人患者 2. 无PAF过敏成人患者	主观鼻部症状, QOL用夜间RQLQ评分	PAF与改善的鼻症状和QOL评分相关
Brehler & Kneist <sup>[1128]</sup>	2006	2b	RDBPCT, 平行组	1. 使用防螨床上用品的过敏儿童患者 2. 不使用防螨床上用品的过敏儿童患者	过敏症状评分, 抗过敏药的使用	防螨床上用品与显著减少症状评分相关, 但并未减少抗过敏药物的使用
Moon & Choi <sup>[1122]</sup>	1999	2b	开放的RCT	1. 多模式环境控制过敏成人和儿童患者 2. 仅口头建议避免变应原的成人和儿童患者	HDM浓度变化, 每日鼻炎症状评分	多模式环境控制与降低平均尘螨浓度和鼻腔症状评分有关
Geller-Bernstein等 <sup>[1119]</sup>	1995	2b	双盲RCT	1. 过敏儿童患者卧室喷洒杀螨剂; 2. 过敏儿童患者未喷洒杀螨剂	每日鼻炎和哮喘症状评分, 药物使用, 每周两次PEF	杀螨剂与降低平均症状评分相关
Kniest等 <sup>[1121]</sup>	1992	2b	双盲的配对对照试验	1. 过敏的成人和儿童患者, 加强家庭清洁外加杀螨剂 2. 过敏的成人和儿童患者, 仅加强家庭清洁	日常症状和用药评分, 医师评估, tIgE, sIgE, 血清和鼻腔嗜酸性粒细胞, 鸟嘌呤暴露	除螨特异性IgE外, 杀螨剂与改善所有指标相关
Antonicelli等 <sup>[1125]</sup>	1991	2b	随机交叉研究	1. 过敏的成人和儿童患者, HEPA过滤组 2. 过敏的成人和儿童患者, 未HEPA过滤组	HDM浓度, 鼻炎和哮喘症状评分	HEPA过滤对鼻炎症状评分没有显著影响
Reisman等 <sup>[1123]</sup>	1990	2b	双盲交叉RCT	1. 过敏的成人患者, HEPA过滤组 2. 过敏的成人患者, 安慰剂过滤组	卧室空气中微粒数、症状和药物评分、患者对治疗的主观评价	HEPA过滤与改善颗粒计数和症状/药物评分有关

HDM=屋尘螨; HEPA=高效微粒空气; IgE=免疫球蛋白E; LOE=证据水平; PAF=个人空气过滤; PEF=峰值呼气流; QOL=生活质量; RCT=随机对照试验; RDBPCT=随机双盲安慰剂对照试验; RQLQ=鼻结膜炎生活质量问卷; sIgE=抗原特异性免疫球蛋白E; SR=系统综述; tIgE=总免疫球蛋白E

表IX.A.2. 避免接触蟑螂和环境控制对过敏性鼻炎管理的有效性证据

研究	年份	证据级别	研究设计	分组	临床终点指标	结论
Le Cann 等 <sup>[1132]</sup>	2016	1a	RCTs的SR	家庭小组干预分为三类： 1. 卫生宣教； 2. 物理方法； 3. 两者的结合。干预措施包括多种变应原控制措施。	过敏及呼吸道症状(如咳嗽、日间症状、气喘、夜间症状)；肺功能；药物使用；呼吸系统症状的紧急护理	整体研究支持家庭干预可有效减少呼吸道症状和紧急护理。
Sever等 <sup>[1133]</sup>	2007	1b	随机双对照试验；随访12个月	1. 杀虫剂和CR监测； 2. 随机指定商业公司进行害虫防治； 3. 对照组	没有直接的临床终点指标。CR捕集器计数和CR变应原水平(blag1和blag2)	治疗组和对照组的CR计数均显著减少。杀虫剂在减少CR感染方面比喷雾剂更有效。消除CR数量可减少患者与CR变应原的接触。
Eggleston 等 <sup>[1141]</sup>	2005	1b	RCT	1. 家庭教育，灭蟑和灭鼠，更换床垫和枕套，HEPA过滤器； 2. 对照组	主要结果：CR变应原blag1水平；次要结果：哮喘症状	6个月后，变应原减少了51%；治疗组并未进行为期1年的连续干预；干预措施对发病率影响不大。
McConnell 等 <sup>[1134]</sup>	2005	1b	RCT	1. 教育干预(密封裂缝和缝隙；用漂白剂清洗；杀虫剂)； 2. 对照组	无直接临床终点指标；CR计数及CR变应原水平	实验组CR计数下降60%。在具有较重的CR感染的家庭中，变应原水平的减少最大，但仍高于与严重症状相关的中值水平。
Arbes等 <sup>[1135]</sup>	2004	1b	具有交叉对照组的RCT	1. 干预：教育；杀虫剂诱饵放置；专业的清洁； 2. 控制：0-6个月不干预；在第6和9个月放置杀虫剂	无直接临床终点指标，CR变应原Bla g1和Bla g2水平	专业清洁及杀虫剂可在6个月内减低CR变应原的含量；除此之外，仅使用诱饵剂时，在第12个月时CR变应原维持在较低的水平。
Morgan 等 <sup>[1142]</sup>	2004	1b	随机分组的RCT	1. 教育干预(多种变应原环境处理)；对CR致敏的儿童提供专业的防虫教育 2. 对照组	哮喘症状，医疗服务的使用	实验组：卧室CR变应原水平的降低与哮喘相关发病率降低有显著相关性。
McConnell 等 <sup>[1136]</sup>	2003	1b	RCT	1. 专业清洗及杀虫剂； 2. 专业清洁及不含杀虫剂的诱饵； 3. 禁止清洗或诱捕	无直接临床终点指标、CR计数及CR变应原blag2水平	杀虫剂降低了CR数量和变应原浓度。初始CR计数较高的家庭blag2 CR变应原浓度水平降低显著。专业清洁对拥有更高CR水平的家庭更实用。
Wood等 <sup>[1137]</sup>	2001	1b	RCT	1. 次氯酸钠专业清洗及杀虫剂； 2. 对照组，没有清洗，扑杀	无直接临床终点指标、CR计数及CR变应原blag1水平	专业的处理可以减少80%到90%的CR数量和中位变应原水平。清洗液没有减少CR数量。指标的减少对于临床疗效的影响尚不明确。
Gergen 等 <sup>[1138]</sup>	1999	1b	RCT：多中心研究的第二阶段	1. 家长教育干预：哮喘诱因、环境控制；虫害防治；房屋清洁； 2. 对照组	无直接临床终点指标、CR计数及CR变应原blag1水平	在6个月时CR变应原水平降低，但在12个月时又恢复或超过基线水平。不符合预期。
Williams 等 <sup>[1140]</sup>	1999	2b	单盲、非随机、分层、安慰剂对照研究	1. 带有杀虫剂的诱饵； 2. 安慰剂诱饵	无直接临床终点指标、CR计数及CR变应原blag1、blag2水平	与安慰剂组相比，6个月后，实验组家庭的CR数量显著减少。CR变应原blag1和blag2浓度降低程度最小。治疗组与安慰剂组间无显著性差异。
Eggleston 等 <sup>[1139]</sup>	1999	3b	前瞻性对照	进行专业清洁，然后进行虫害防治	无直接临床终点指标、CR计数及CR变应原blag1水平	应用专业杀虫剂消灭了大多数家庭的CR。第8个月时CR变应原水平下降到原水平的78%至93%；但变应原浓度仍然高于哮喘发病的阈值。

CR=蟑螂；HEPA=高效微粒空气；LOE=证据水平；RCT=随机对照试验；SR=系统综述。

后，蟑螂变应原水平仍然高于致敏个体能耐受的中等水平<sup>[1134,1137-1140]</sup>。尽管使用诱捕的方法可以大大减少独户家庭中的蟑螂数量，但在多户居住的建筑中，蟑螂的再次侵扰以及高变应原水平的问题仍然存在<sup>[1140]</sup>。因此很难大幅度地减少家庭中的蟑螂变应原水平，除非长时间持续大幅减少蟑螂数量<sup>[1133]</sup>。大多数研究不包含临床终点指标；而那些确实评估过临床效果的研究通常聚焦于哮喘症状、住院或急诊以及药物使用<sup>[1141,1142]</sup>。目前，尚无研究包含对AR相关症状或其治疗方法的评估。

- **总证据等级**：B（1a级：1项研究；1b级：8项研究；2b级：1项研究；3b级：1项研究；表IX.A.2）。

- **优势**：能减少蟑螂数量，但敏感原水平（Blag g1和Blag g2）通常高于临床疗效可接受的水平。无任何研究包含AR相关的联合终点。

- **劣势**：尚无报道。

- **成本**：中等水平。多种治疗方法同时需要多种干预措施。

- **优劣评估**：鉴于缺乏明确的临床疗效，视为优劣平衡。

- **应用价值**：控制蟑螂数量对于控制变应原水平十分重要，尤其是人口密集的多户住宅。

- **推荐等级**：建议使用。

- **临床应用**：物理措施（例如饵剂以及清扫房屋）结合卫生教育的联合措施可作为与蟑螂相关的AR治疗的管理措施。

### IX.A.3. 宠物

避免与宠物接触以及EC都是AR的治疗方式。避免接触宠物是一种常用策略，但尚无研究对避免接触宠物进行高质量的结果评估<sup>[1118,1144,1145]</sup>。Sanchez等<sup>[1146]</sup>评估了变应患者对于医生建议的依从性（n=288），发现在养宠物的病患中，只有4%的人听从了避免接触宠物的建议。（表IX.A.3）。因此，评估EC在降低变应原接触中的作用，结果好坏参半。Bjornsdottir等<sup>[1147]</sup>以40名猫过敏（Fel d 1）患者为对象，评估了多模式EC的效果，发现患者的鼻腔通气和临床症状均显著改善。然而，尽管环境中的变应原减少了，单独EC的方式并未改善症状。Wood等<sup>[1148]</sup>以35名猫过敏（Fel d 1）患者为对象，用RCT研究评估了高效空气过滤器的效果，在为期3个月的试验后发现患者鼻部症状评分、睡眠障碍、抢救用药和肺功能测定指标均未观察到明显改变。在几份低质量研究中，研究者们评估了宠物清洗后抗原减少持续时间，发现猫和狗的清洗频率必须至少每周两次，才能保持环境中抗原的显著减少<sup>[1149,1150]</sup>。此外，避免接触宠物

也只能在几个月后降低变应原水平<sup>[1151]</sup>，并且“低过敏性”宠物家庭Can f1的水平通常与非宠物过敏家庭相似<sup>[1152]</sup>。

另一项研究已经证明避免接触宠物有益于过敏患者哮喘的二级预防<sup>[1153]</sup>。同样，目前哮喘治疗指南也建议过敏患者家中不应养宠物<sup>[1154]</sup>。

- **总证据等级**：B（1b级：1项研究；2b级：2项研究；表IX.A.3。）

- **优势**：能降低环境中抗原刺激，同时可改善鼻部症状并有助于哮喘的二级预防。

- **劣势**：放弃宠物给病患带来情感痛苦。此干预方法可能无效，同时避免接触宠物增加经济和时间成本。

- **成本**：中低等水平。

- **优劣评估**：不确定。

- **应用价值**：尽管有几份研究已经证实EC和环境抗原减少有关，但只有单一，多模式RCT表明Fel d 1过敏患者的鼻部症状的临床改善。还必须考虑过敏患者哮喘二级预防和治疗。

- **推荐等级**：建议使用。

- **临床应用**：避免接触宠物以及EC策略，尤其是Fel d 1过敏患者中的多模式EC，是治疗宠物相关AR的方法之一。

### IX.A.4. 其他(花粉, 职业)

对于花粉过敏患者而言，防护措施旨在最低程度地减少患者每个花粉季节与变应原的接触<sup>[101]</sup>。然而，授粉是一种周期性发生的全球性自然现象，这使得患者几乎无法彻底避免接触变应原。有些实际可行的方法，可以通过EC措施减少患者与变应原接触。然而，评价这些治疗策略临床效果的实验却很少。大多数的推荐措施都是基于专家共识和临床经验<sup>[1155]</sup>。

一种可能的EC策略是在授粉率高的时期避免接触（即在当地花粉浓度较低的区域度假）<sup>[1156]</sup>。患者可通过互联网资源获得更多关于当前各自地区花粉数量的信息（即，欧洲空气变应原网络[EAN]数据库[<https://ean.polleninfo.eu/Ean/>]；德国花粉信息服务基金会[<http://www.pollenstiftung.de/>]；美国过敏哮喘与免疫学学会[AAAAI][<http://www.aaaai.org/global/nab-pollen-counts>]）。这些信息可用于多个方面，例如，避免在花粉量高峰期或服用预防药物时期进行大量的户外运动<sup>[1157,1158]</sup>。尽管有专家意见支持这些策略，但并没有证据支持他们的临床疗效。

除此之外，患者可以在花粉数量较少的时候，打开家中的窗户，而在授粉高峰期关闭窗户并使用空调。还可以在车中使用特殊的粉尘和花粉过滤器，以减少车中的花粉浓度。此外，还可以指导教育花粉过敏患者在花

表IX.A.3. 避免接触宠物和环境控制的有效性证据

研究	年份	证据级别	研究设计	分组	临床终点指标	结论
Wood等 <sup>[1148]</sup>	1998	1b	RCT	猫毛致敏的成人患者： 1. HEPA过滤器； 2. 安慰剂	猫毛变应原水平(空气和粉尘)， 症状评分，药物评分，肺活量 测定	高效空气过滤器与空气中的粉尘减少有关，而与粉尘沉降无关，猫毛的变应原水平对疾病没有影响。
Sánchez等 <sup>[1146]</sup>	2015	2b	队列研究	诊断为过敏的患者	对家庭动物的致敏性，严格避免接触和EC	由于高致敏性、间接接触和依从性差的患者，回避建议可能不切实际。
Björnsdóttir等 <sup>[1147]</sup>	2003	2ba	RCT	猫毛致敏的患者： 1. EC； 2. 不进行EC管理	环境(粉尘)Fel d1水平，鼻吸气流 量，鼻部症状	多模态EC与降低的变应原浓度以及对鼻吸气流量和患者症状的显著改善有关。

\*随访<80%预防1b。EC=环境控制；HEPA=高效微粒空气；RCT=随机对照试验。

粉季节进入卧室前脱下衣服并洗头，因为花粉粒会黏在头发和衣服上。同样，这些策略有专家意见支持，但并没有证据支持他们的临床疗效<sup>[1159,1160]</sup>。

另外一种EC策略是使用物理方法减少黏膜暴露于空气中的变应原。在一份前瞻性研究中，70名由草花粉引起的季节性变应鼻炎(SAR)患者随机分配至第一实验组(接受标准医疗护理后并带上封边眼镜)和第二实验组/对照组(仅接受标准医疗护理)，经历3个连续的草花粉季节后<sup>[1161]</sup>。有趣的是，与对照组相比，第一实验组中患者的鼻眼症状，以及鼻炎相关生活质量问卷均明显改善。另外一种方法是使用鼻腔过滤器，能够通过一种薄膜去除空气中的微粒<sup>[1162]</sup>。一项前瞻性、单中心、随机、双盲、安慰剂对照交叉研究在变应原激发实验中进行，将24名草花粉引起的SAR患者随机分为接受鼻腔过滤器的实验组，以及不接受鼻腔过滤器的对照组<sup>[1162]</sup>。通过在ACC中反复接受变应原激发，结果显示使用鼻腔过滤器的患者的一些鼻部症状明显改善。然而，该实验中的主要指标鼻部症状总评分(TNSS)的改善并不显著，因此，从这项研究中很难得出有意义的结论<sup>[1162]</sup>。样本量小是该实验中另一个显著的局限性。然而，由同一研究团队进行的一项包含65名患者的临床单中心双盲交叉试验则发现，与安慰剂组相比，在当季使用鼻腔过滤器的患者的日常TNSS和最大TNSS均显著减少(表IX.A.4)。

总体来说，对于职业过敏患者来说，避免接触职业性吸入变应原是可行的<sup>[112]</sup>。文献中已经描述了几种员工减少职业性变应原暴露的防范措施，例如“致敏物管理”和“防护宣教”<sup>[1164]</sup>。前者包含使用无危险或不那么危险的替代品代替危险药品，隔离危险化学品，或有效通风，以减少员工接触变应原。后者包括员工的教育和个人防护装备。一项包含20名确认为职业过敏患者的前瞻性对

照试验已经证实，停止员工在工作场所接触致敏原大大改善了患者的鼻部症状评分以及生活质量<sup>[1165]</sup>。

- **总证据等级**：B (1b级：3项研究；2b级：1项研究；表IX.A.4)。
- **优势**：减少变应原接触可能会改善症状，减少过敏药物的使用，同时提高生活质量。
- **劣势**：该干预措施可能无效，增加经济和时间成本。
- **成本**：较低，但依靠EC策略(即，对于职业过敏，通风措施和其他“致敏物管理”措施可能会增加成本)。
- **优劣评估**：不确定。
- **应用价值**：表明EC措施具有临床效果的研究数量有限。一般的EC建议主要基于专家意见，而非实际的研究证据。
- **推荐等级**：建议使用。
- **临床应用**：使用EC措施来避免接触花粉和职业变应原是治疗AR的一种方式；然而，其临床效果并未得到明确证实。还需要进行更多大样本量的RCTs，来前瞻性地评估其临床疗效。

## IX.B. 药物治疗

无论是患者自行选择还是医护人员开具处方，药物都是控制过敏症状的主要方式。临床中有许多种药物可供选择，给药方式包括口服或全身使用，鼻部局部用药，以及替代疗法。因此，了解这些药物的疗效和正确使用的方法是十分有必要的。

### IX.B.1. 抗组胺

IX.B.1.a. 口服H1抗组胺药。组胺是与AR症状相关的主要炎性因子。口服H1抗组胺能够通过组胺H1受体结合来阻断组胺的作用，从而抑制组胺的促炎

表IX.A.4. 避免接触花粉和职业变应原和环境控制的有效性证据

研究	年份	证据级别	研究设计	分组	临床终点指标	结论
Comert等 <sup>[1161]</sup>	2016	1b	RCT	草花粉SAR(n=70): 1. 全方位+标准的医疗护理; 2. 标准的医疗护理	鼻和结膜症状评分, 急救用药, RQLQ	全方位+标准的医疗保健组的眼/鼻症状和RQLQ得到显著改善。
Kenney等 <sup>[1163]</sup>	2015	1b	随机双盲, 安慰剂对照	草花粉SAR成人患者(n=65): 1. 鼻腔膜过滤器; 2. 安慰剂过滤器	季节暴露: TNSS, 个体症状	每日总TNSS和最大TNSS均有统计学意义。与安慰剂相比, 个体症状(喷嚏、流泪、鼻漏)显著改善。
Kenney等 <sup>[1162]</sup>	2014	1b	随机双盲, 安慰剂对照	草花粉SAR成人患者(n=24): 1. 鼻腔膜过滤器; 2. 安慰剂过滤器	ACC暴露后: 鼻腔症状评分、结膜症状评分、喉咙刺激、鼻腔容积、口腔FeNO	主要终点指标TNSS变化不显著。一些次要指标变化明显。在没有自然变应原暴露的情况下, 本试验的结论是有待商榷的。
Castano等 <sup>[1165]</sup>	2013	2b	队列研究, 前瞻性, 开放性试验	职业性过敏患者(n=20)	鼻腔症状、疾病特异性生活质量评分、鼻腔通畅性、鼻腔炎症、嗅觉功能	在职业性过敏患者中, EC可改善患者生活质量, 改善鼻炎相关症状, 改善整体健康状况

ACC=变应原激发; FeNO=呼出一氧化氮的含量; LOE=证据水平; QOL=生活质量; RCT=随机对照试验; RQLQ=鼻结膜炎生活质量问卷; SAR=季节性变应性鼻炎。

作用。抗组胺药通常通过不同代来划分, 例如第一代或第二代药物。第一代药物(即苯海拉明, 氯苯吡胺, 溴苯那敏)具有亲脂性, 并且很容易透过血脑屏障。这就会导致一些副作用, 例如镇静、嗜睡、疲劳、注意力不集中、记忆力减退以及抗毒蕈碱作用。第一代抗组胺药也是CYP2D6肝酶的抑制剂, 因此, 可能会改变其他依赖CYP2D6代谢的药物的生成代谢, 如三环类抗抑郁药、一些抗精神病药、 $\beta$ 受体抑制剂、抗心律失常药、曲马多等。正是由于这些显著的副作用, 第一代抗组胺在之前出版的指南和其他文章中并未作为治疗AR的推荐药物<sup>[218,1166,1167]</sup>。而新一代的抗组胺(如氯雷他定、地氯雷他定、非索非那定、西替利嗪、左西替利嗪)已经能够最大程度地降低早期药物的副作用。他们对H1受体具有高度的选择性, 不具有亲脂性, 同时对血脑屏障的渗透能力有限。

新一代抗组胺药, 除了西替利嗪、左西替利嗪、比拉司汀、非索非那定外, 均由肝细胞色素P450 CYP3A4系统代谢。医疗从业者应该认识到, 同时使用其他抑制CYP3A4的药物(例如: 大环内酯类, 抗真菌药, 比拉斯汀以及钙通道阻滞剂), 会导致药物浓度积累, 增加其副作用和毒性风险。此外, 阿司咪唑和特非那定由于被报道具有心脏副作用(尖端扭转、心律不齐、QT间隔延长), 而最终退出市场<sup>[1168,1169]</sup>。RCTs建立了新一代H1抗组胺药的长期安全性和有效性, 包括西替利嗪、地氯雷他定, 非索非那定, 左西替利嗪以及氯雷他定(表IX.B.1.a-1)。

由于自20世纪40年代早期, 口服抗组胺药就已经投入使用, 已有大量RCTs证明了口服抗组胺药是治疗AR的合适药物<sup>[218]</sup>。因此, 本部分就不再一一列举相关研究了, 而是重点总结已发表研究的最高等级证据。目前, 已经发表的各种AR相关指南中, 主要由美国耳鼻喉头颈外科学会(AAO-HNS)<sup>[761]</sup>以及ARIA发表<sup>[1167]</sup>。AAO-HNS总结道, 基于RCTs的研究结果和利大于弊的选用原则, 强烈建议AR患者使用新一代口服H1抗组胺药<sup>[218]</sup>。ARIA也给出了相似结论, 同样“强烈建议”AR患者使用口服H1抗组胺药<sup>[1167]</sup>。此外, ARIA和EAACI也发表了一系列的指南共识, 概述了通常用于AR治疗的药物应满足的药理学标准<sup>[1170]</sup>。而ARIA/EAACI制定药物治疗标准的主要目的是通过研究来评估新一代口服H1抗组胺药物的疗效、安全性和药理学作用。基于这些标准, 研究者们通过比较风险效益比, 证明新一代口服H1抗组胺药物优于第一代口服抗组胺药物<sup>[1170]</sup>。此外, 基于当前数据进行的meta分析进一步加强了这一论证。通过这些分析, 可以从大量研究中得出准确、可靠的疗效评估<sup>[1171]</sup>(表IX.B.1.a-1)。

通常在临床应用中是基于其剂量、发病、药物相互作用以及潜在成本(表IX.B.1.a-2)来选择特异性口服H1抗组胺药物的。而涵盖多种口服H1抗组胺药物的系统评价会标明具体某种药物的优势, 而这也许对于医生决定具体开具哪种药物有很大的影响。由于大多数新一代抗组胺药物为非处方药, 因此其直接成本相似。相反, 处方类药物(左西替利嗪和地氯雷他定)的成本就要贵



表IX.B.1.a-1. 口服H1抗组胺药物在变应性鼻炎治疗中的作用

研究	年份	证据级别	研究设计	分组	临床终点指标	结论
Mullol等 <sup>[1175]</sup>	2015	1a	SR	卢帕他定	过敏症状, ARIA标准, AE	卢帕他定推荐用于成人和儿童间歇性/持续性AR和SAR/PAR。
Ridolo等 <sup>[1174]</sup>	2015	1a	SR	比拉斯汀; 西替利嗪; 地氯雷他定	主观和客观测量, TNSS, RQLQ	在药物治疗中, 比拉斯汀和其他第二代口服抗组胺药有相似的疗效。TNSS和RQLQ均有改善, 安全性良好。
Scadding <sup>[1176]</sup>	2015	1a	共识声明: ARIA, EAACI, 皇家儿科学院和 儿童健康中心	口服抗组胺药	—	第二代, 非镇静, 抗组胺药推荐用于轻度到中度AR患者, 严重AR患者考虑联合用药。不建议使用有镇静作用的抗组胺药。
Compalati & Canonica <sup>[1171]</sup>	2013	1a	SR	卢帕他定	过敏症状, AE	卢帕他定治疗AR具有良好的风险效益比。
Mosges等 <sup>[1177]</sup>	2013	1a	SR和meta分析	地氯雷他定; 依巴斯汀; 盐酸非索非那定; 左西替利嗪	TSS和TNSS	第二代左西替利嗪能显著改善症状评分, 尤其是在严重AR患者中。
Compalati等 <sup>[1178]</sup>	2011	1a	SR和meta分析	盐酸非索非那定	TSS, 个人症状(喷嚏, 鼻涕, 鼻痒, 鼻塞), AE	非索非那定有较好的疗效, 改善了疗效指标。与安慰剂比较无显著性AE。
Ferrer <sup>[1179]</sup>	2011	1a	SR	左西替利嗪; 地氯雷他定; 盐酸非索非那定	TSS; PNIF; 减充血试验; QOL; 鼻痒; ESS; 水疱和耀斑, AE	成人和儿童口服新一代抗组胺药物耐受性良好。QOL和鼻塞有所改善。利大于弊。镇静的风险很低。未见QT延长。
Mosges等 <sup>[1180]</sup>	2011	1a	SR和meta分析	左西替利嗪; 氯雷他定	TSS, DNS, DES, 持续性SAR/PAR患者	TSS、5个症状, 日间鼻部症状和QOL都得到改善
Brozek等 <sup>[1167]</sup>	2010	1a	共识声明的SR	口服抗组胺药	通过证据分级并给出建议	强烈建议使用第二代口服抗组胺药, 无镇静副作用, 也不与CYP450酶相互作用。
Bachert <sup>[1182]</sup>	2009	1a	SR	地氯雷他定; 盐酸非索非那定; 左西替利嗪; 西替利嗪; 氯雷他定; 特非那定	TSS, PNIF, TSSC(伴有鼻塞), 鼻塞和鼻堵	与安慰剂相比, 口服抗组胺药在改善主观和客观评分方面都有较好的效果, 还可有效缓解与AR相关的鼻塞。
Katiyar & Prakash <sup>[1181]</sup>	2009	1a	SR	卢帕他定; 依巴斯汀; 西替利嗪; 氯雷他定; 地氯雷他定	ARIA评价标准: 间歇/持续, SAR/PAR。TSS, DTSSm, DSSm, QT变化	用于间歇性/持续性、SAR/PAR, 卢帕他定是一种非镇静、有效、安全的口服H1抗组胺药,
Bachert & van Cauwenberge <sup>[1183]</sup>	2007	1a	SR	地氯雷他定	TSS, TNSS, TNNSS, PNIF, 用于间歇性/持续性SAR/PAR	地氯雷他定耐受性好, 对间歇性和持续性AR有效, 可减少充血、TSS、TNSS和TNNSS评分, 改善生活质量。
Canonica等 <sup>[1184]</sup>	2007	1a	SR和meta分析	地氯雷他定	TSS, TNSS, 鼻气流	减少TSS, TNSS, 改善鼻腔气流。
Patou等 <sup>[1185]</sup>	2006	1a	SR和meta分析	左西替利嗪	鼻塞	改善人为原因和天然变应原暴露下的鼻塞。
Schenkel <sup>[1186]</sup>	2006	1a	SR	地氯雷他定	晨起症状, TSS, TNSS, TNNSS	地氯雷他定能改善SAR/PAR患者的TSS和生活质量。24小时内能有效控制晨间症状。
Hore等 <sup>[1187]</sup>	2005	1a	RDBCT的SR	H1抗组胺药vs安慰剂	鼻塞	口服H1抗组胺药相比安慰剂, 改善鼻塞22%。
Passalacqua & Canonica <sup>[1188]</sup>	2005	1a	SR	左西替利嗪; 地氯雷他定	鼻部症状, wheal-flare反应, QOL, TSS	均可改善SAR/PAR的QOL和TSS。左西替利嗪起效更快。
Bousquet等 <sup>[1170]</sup>	2004	1a	共识声明的SR	地氯雷他定	ARIA/EAACI标准疗效, 安全性、药理学	推荐地氯雷他定用于治疗AR患者。

表IX.B.1.a-1. 续

研究	年份	证据级别	研究设计	分组	临床终点指标	结论
Greisner <sup>[1189]</sup>	2004	1a	SR	西替利嗪；地氯雷他定；盐酸非索非那定；氯雷他定	起效时间	各药物起效时间不一致。
Limon & Kockler <sup>[1190]</sup>	2003	1a	SR	地氯雷他定	TSS, TNSS, TNNSS, 鼻塞, 鼻气流, SAR/PAR的TASS	地氯雷他定对SAR/PAR患者安全有效。可改善TSS、TNSS、TNNSS、TASS、鼻塞。在PAR组中排除了鼻充血。
Bojkowski等 <sup>[1191]</sup>	1989	1a	SR	阿伐他汀(纳入40篇临床研究的SR)	鼻腔结膜炎性症状、鼻塞、不良事件、嗜睡、SAR/PAR中枢神经系统抑郁症状	新一代口服H1抗组胺药阿伐他汀对SAR/PAR患者疗效显著。可改善鼻塞。特非那定会起轻微的嗜睡。无明显中枢神经系统抑制作用。

AE=不良反应；AR=变应性鼻炎；ARIA=变应性鼻炎及其对哮喘的影响；CNS=中枢神经系统；DES=日间眼部症状；DNS=日间鼻部症状；DSSm=平均每日症状评分；DTSSm=平均每日症状总分；EAACI=欧洲过敏症与临床免疫学研究院；ESS=Epworth睡眠量表；H1=组胺H1受体；PAR=常年变应性鼻炎；QOL=生活质量；QT=在心室间两极分化和心室再极化结束之间的心电图图形；RDBCT=随机双盲对照试验；RQLQ=鼻结膜炎生活质量问卷；SAR=季节性变应性鼻炎；SR=系统综述；TASS=哮喘症状总分；TNNSS=非鼻部症状总得分；TNSS=鼻部症状总评分；TSS=总症状评分；PNIF=鼻吸气流峰值；TSSC=总症状严重性复杂程度。

表IX.B.1.a-2. 常用第二代抗组胺药一览表

抗组胺药	起效时间(小时)	持续时间(小时)	药物的相互作用	清除(小时)	剂量	
					成人	儿童
西替利嗪	0.7	>24	无	6.5-10	5-10 mg QD	2-5 years; 2.5 mg 或 5 mg QD; 6-12 years: 5-10 mg QD
地氯雷他定	2-2.6	>24	无	27	5 mg QD	2-5 years: 1.25 mg QD; 6-11 years: 2.5 mg QD
比拉斯汀	2	24	无	14.5	20 mg QD	6-11 years: 10 mg QD
盐酸非索非那定	1-3	>24	无	11-15	60 mg BID或 180 mg QD	2-11 years: 30 mg BID
左西替利嗪	0.7	>24	无	7	5 mg QD	2-5 years: 1.25 mg QD; 6-11 years: 2.5 mg QD; 12 years: 2.5-5 mg QD
氯雷他定	2	>24	无	7.8	10 mg QD或 5 mg BID	2-5 years; 5 mg QD; 6 years; 10 mg QD

BID=每天两次；QD=每天一次。

得多。由于新一代口服抗组胺药的副作用相似，其间接成本也基本相同。

- **总证据等级**：A（1a级：21项研究；表IX.B.1.a-1）。大多数是针对口服H1抗组胺药物的高质量研究，表格中只总结了证据水平为1a的研究。

- **优势**：能够减少鼻痒、喷嚏、流涕和鼻塞。
- **成本**：直接成本低（平均每日2美元）。新一代药物的成本比第一代药物低。<sup>[1172, 1173]</sup>
- **优劣评估**：使用口服H1抗组胺药物的优大于劣。
- **应用价值**：由于第一代口服H1抗组胺药物的中枢神经系统方面的副作用，我们不建议将其作为治疗AR的药物。
- **推荐等级**：强烈建议使用新一代口服抗组胺药治

疗AR患者。

- **临床应用**：治疗早期时应考虑使用新一代口服H1抗组胺药治疗AR患者。

IX.B.1.b. 口服H2抗组胺药。H2受体作为组胺相关鼻部症状调节因子，其治疗AR患者的作用存在争议。一些小型研究已经探索了H2受体拮抗的作用，结果却大相径庭（表IX.B.1.b）。此外，目前尚无数据对比H2受体拮抗与其他常用首选药物（例如鼻腔局部皮质类激素）疗效的差异。最后，与H2受体抗组胺作用相关的临床影响尚未明确。尽管存在这些争议，一些研究却支持在治疗顽固性鼻塞时，可在口服H1抗组胺药物的同时加入H2抗组胺药。两类药物之间的相互作用，可以

降低胃酸、抑制 P450<sup>[1192]</sup>。然而，由于这些药物成本低，也许会出现临床更加广泛的应用，进而证明其疗效。

除一项研究外，其余 RCTs 研究在调查 H2 抗组胺药物疗效前均对于受试者进行了激发试验。Wood-Baker 等人<sup>[1193]</sup>对比了口服西替利嗪剂和口服雷尼替丁剂的临床疗效。鼻阻力的客观评价指标表明雷尼替丁的改善效果更好，而西替利嗪的鼻腔分泌物客观指标要优于雷尼替丁。Taylor-Clark 等人<sup>[1194]</sup>发现，西替利嗪和雷尼替丁在改善鼻阻力上效果相似，但使用联合疗法后，效果明显提升。使用甲氰咪胍加西替利嗪的联合疗法也明显改善了鼻腔通气<sup>[1195]</sup>。两份研究中在加入 H2 抗组胺剂后，均未观察到鼻腔通气改善<sup>[1196,1197]</sup>。这些客观发现的临床意义尚不清楚，而用了 PROMs 的研究也并未显示鼻塞症状的主观改善。

共有 4 份研究调查了 H2 受体拮抗剂对症状的影响。然而，这些研究并未使用标准疗效评价方式。研究人员要求受试者报告他们的鼻充血、鼻塞、鼻痒、流涕、喷嚏、眼部症状和哮喘等症状的严重程度。其中，3 份研究关注鼻变应原激发后的症状，但无论是单独使用还是与 H1 抗组胺药物联合使用以减轻过敏症状<sup>[1195-1198]</sup>，均未发现

H2 抗组胺药物的疗效。一份包含 23 名受试者的研究<sup>[1198]</sup>评估了西咪替丁与氯苯那敏联合使用的临床疗效。实验对象为秋季 AR 患者，通过随机分组，受试者接受 2 周的氯苯吡胺联合安慰剂，或氯苯吡胺加甲氰咪胍的治疗。其症状评分每天记录两次，同时使用辅助疗法（具体来说，就是口服糖皮质激素）。在花粉量达到顶峰的 8 周中的任意 1 周里，同时接受 H1 和 H2 抗组胺药物的患者中药物使用量明显下降（28 天的皮质类固醇 vs 44 天的皮质类固醇， $p<0.02$ ），同时症状评分也有所下降。该研究中需要注意的一点是，研究中使用了第一代抗组胺剂，而该药物已不再是 AR 一线治疗的推荐药物。

现有的关于使用 H2 抗组胺药物治疗 AR 患者的研究无论在观察角度还是质量上都有限。关于 H2 组胺受体能改善患者鼻气道阻塞的客观事实，发现其确实调节了鼻组织对组胺的反应<sup>[1193-1195]</sup>。然而，这一机制的临床价值尚不清楚，尤其是在现代治疗方式下<sup>[1195-1198]</sup>。由于 H2 抗组胺药物的副作用比较容易控制，以及成本较低，它的确为顽固性 AR 症状提供了额外的治疗选项。

- **总证据等级：B（1b级：6项研究；表IX.B.1.b）。**
- **优势：**能减少患者鼻阻力，并在一份与H1拮抗剂

**表IX.B.1.b. 口服H2抗组胺药物在变应性鼻炎治疗中的作用证据**

研究	年份	证据级别	研究设计	分组	临床终点指标	结论
Taylor-Clark 等 <sup>[1194]</sup>	2005	1b	RCT	1.西替利嗪PO； 2. 罗尼替丁PO； 3.西替利嗪+雷尼替丁PO； 4. 安慰剂。	鼻气道阻力	单独使用西替利嗪和雷尼替丁可以改善鼻阻力。西替利嗪与雷尼替丁联合应用单独服用其中一种药物能更好的改善鼻阻力。
Juliusson & Bende <sup>[1196]</sup>	1996	1b	RCT	1. 特芬纳定PO； 2. 西咪替丁PO； 3. PO特非那定+西咪替丁； 4. 安慰剂	激光多普勒流量计，过敏症状	西咪替丁在症状和血流测量方面无差异。西咪替丁与特非那定无加性作用。
Wang等 <sup>[1195]</sup>	1996	1b	RCT	1. 西替利嗪PO； 2. 西替利嗪+西咪替丁PO。	症状(发痒、喷嚏、鼻漏、充血)、喷嚏次数、鼻道阻力	西替利嗪与西咪替丁的联合应用更能有效的改善鼻阻力。
Wood-Baker等 <sup>[1193]</sup>	1996	1b	RCT	1. 西替利嗪PO； 2. 雷尼替丁PO。	鼻腔灌洗液蛋白浓度，鼻阻力	雷尼替丁比西替利嗪改善鼻阻力效果更好。西替利嗪比雷尼替丁对总蛋白和白蛋白的影响更大。
Carpenter 等 <sup>[1198]</sup>	1983	1b	RCT	过敏季节用药： 1. 氯苯那敏PO； 2. 氯苯那敏+西咪替丁PO。	症状(流涕、喷嚏、鼻塞、鼻痒、眼部不适)	西咪替丁加氯苯那敏组患者症状减轻更显著，用药得分更低。
Brooks等 <sup>[1197]</sup>	1982	1b	RCT	1. 西咪替丁PO； 2. 安慰剂。	主观症状(鼻塞、鼻痒、流涕、喷嚏)、鼻阻力、鼻腔分泌物重量	主观评分没有组间差异。鼻腔分泌物增多，喷嚏次数增多，鼻阻力组间无差异。

H2=组胺H2受体；PO=口服；RCT=随机对照试验。

联用的研究中，改善了临床症状。

- **劣势**：药物间的相互作用（P450酶抑制；抑制胃分泌和吸收）；
- **成本**：与H2拮抗剂相关成本增加。
- **优劣评估**：目前不能明确是否有明确的优劣。
- **应用价值**：没有研究评估H2抗组胺药物在鼻腔局部皮质类固醇作用下的疗效。
- **推荐等级**：不建议。当前没有充足数据证明H2抗组胺药物可作为现代治疗方案的一部分，改善AR的临床症状。
- **临床应用**：在口服H1拮抗剂中加入口服H2拮抗剂也许能提高AR的症状改善；然而，支持这一说法的证据并不足。

**IX.B.1.c. 鼻内抗组胺药。**关于鼻内抗组胺喷雾治疗AR的相关研究已经十分充足。目前在北美洲有两种药物可用作局部鼻内喷雾，即盐酸氮卓斯汀以及盐酸奥洛他定。一份系统综述中，回顾了氮卓斯汀和奥洛他定用于治疗AR的疗效。44份研究，报道了鼻内抗组胺药单一疗法与安慰剂或阳性对照的RCTs结果（表IX.B.1.c）。其中，11份研究包含了针对不同剂量鼻内抗组胺药的研究<sup>[1204,1205,1207,1211,1212,1216,1218,1219,1231,1235,1237]</sup>，以及29份使用无效安慰剂的研究<sup>[1201,1202,1204,1205,1207-1209,1211-1214,1216,1218-1222,1224,1225,1227-1231,1233,1235,1237-1239]</sup>。总的来说，有38份研究涉及了氮卓斯汀<sup>[1046,1199-1201,1203,1205,1207-1213,1215,1217,1220-1241]</sup>，10份研究涉及了奥洛他定的单一疗法<sup>[1202,1204,1206,1208,1210,1211,1214,1216,1218,1219]</sup>。

疗效评估指标主要是基于患者症状评分或生活质量评价。最常用的疗效评定指标是TNSS（23份研究），该指标记录了鼻涕、喷嚏、鼻痒和鼻塞症状的严重程度。其他疗效指标包括RQLQ（7份研究），眼部症状总评分（TOSS，5份研究），医护人员治疗满意度问卷（2份研究），小儿鼻炎生活质量调查表（1份研究），36项症状评价（1份研究），Epworth嗜睡评估量表（ESS，1份研究），鼻炎严重程度评分（1份研究），以及主观症状综合评分（1份研究）。许多研究，尤其是2002年前发表的研究中使用了各种未经验证的症状评分系统，每份研究的评估项目有5到13项（19份研究）。客观评价包括鼻腔灌洗（3份研究），对乙酰甲胆碱激发的反应（2份研究），鼻流量（2份研究），以及鼻腔测压（1份研究）。

研究时长从2天到8周不等，通常为14天治疗时间。每项研究的研究对象数量为20到1188人。在29份研究中<sup>[1201,1202,1204,1205,1207-1209,1211-1214,1216,1218-1222,1224,1225,1227-1231,1233,1235,1237-1239]</sup>，将鼻内抗组胺药与安慰剂做对比，且

所有研究的主要结果均表明鼻内抗组胺药的疗效强于安慰剂。在24份研究中<sup>[1046,1199,1203,1206,1213-1215,1217,1220,1221,1224,1226,1227,1229,1231-1236,1238-1241]</sup>比较了不同的鼻内抗组胺药活性以及在治疗中的作用。鼻内抗组胺喷雾剂通常拥有较短的起效时间，在给药15分钟内就会见效，但并非在所有研究中都如此。在3份研究中，研究者们将氮卓斯汀和奥洛他定进行了直接对比，并未发现两者在症状缓解上存在差异<sup>[1208,1210,1211]</sup>。在另外2份研究中，研究者针对氮卓斯汀与鼻内左卡尼巴司汀的疗效进行了比较，结果显示氮卓斯汀与左卡尼巴司汀相比疗效相似或更好<sup>[1200,1223]</sup>。

在12份研究中，研究者将鼻内抗组胺药与鼻内糖皮质激素（INCS）进行了比较，其中2份研究的结果显示抗组胺药疗效更好<sup>[1213,1214]</sup>，3份研究显示糖皮质激素疗效更好<sup>[1224,1227,1229]</sup>，7份研究显示两者疗效相当<sup>[1199,1203,1206,1233,1238,1239,1241]</sup>。在疗效相当的7份研究中，有2份研究显示抗组胺药更有利于缓解眼部症状<sup>[1203,1239]</sup>。显示倾向于使用糖皮质激素的3份研究均在2000年前施行，且使用未经检验的症状评分系统作为主要评价指标。在8份研究中，研究者对鼻内抗组胺药与口服抗组胺药的单一疗法进行了比较。结果显示，在3份研究中<sup>[1215,1217,1232]</sup>，鼻内抗组胺药效果更佳；在5份研究中<sup>[1221,1234-1236,1240]</sup>，两者效果相同。只有一份研究使用了口服扑尔敏作为治疗方式中的阳性对照，并未与氮卓斯汀比较疗效<sup>[1231]</sup>。在1份研究中，对比了氮卓斯汀鼻喷雾剂和口服氯雷他定加鼻内倍氯米松鼻喷雾剂，发现氮卓斯汀单一疗法与联合治疗拥有相同疗效<sup>[1226]</sup>。另外，还有两份研究对比了鼻内氮卓斯汀加口服抗组胺药与鼻内氮卓斯汀单一疗法，表明联合治疗并未显示更好的疗效<sup>[1220,1221]</sup>。

所有试验中包含的研究对象的最低年龄一般为12岁。有3份研究中，包含了6~12岁的研究对象，3项研究结果均表明鼻内抗组胺药在改善症状及生活质量上优于安慰剂<sup>[1202,1204,1228]</sup>。

所有研究均未发现严重副作用。鼻内抗组胺药的耐受性一般较强，而最常见的问题则是气味难闻。一份研究比较了市面上可买到的氮卓斯汀与一种新配方氮卓斯汀制剂，发现在气味方面并未无明显差异<sup>[1205]</sup>。一份研究直接对比了奥洛他定和氮卓斯汀，发现奥洛他定的感官特性更好<sup>[1210]</sup>。其他的副作用还包括嗜睡、头痛、鼻出血和鼻部不适，并且在所有研究中的比率均少于10%。

• **总证据等级**：A（1b级：43项研究；2b级：1项研究；表IX.B.1.c）由于大量研究均拥有较高的证据等级，故排除证据等级较低的研究

表IX.B.1.c. 局部鼻用抗组胺药作为单一治疗方式在变应性鼻炎治疗中的作用证据

研究	年份	证据级别	研究设计	分组	临床终点指标	结论
Carr等 <sup>[1199]</sup>	2012	1b	DBRCT	1. 氮卓斯汀0.28 mg BID ; 2. 丙酸氟替卡松0.1 mg BID喷雾	rTNSS, rTOSS, RQLQ	氟替卡松治疗流涕优于氮卓斯汀; 症状与生活质量改善无明显差异。
Han等 <sup>[1200]</sup>	2011	1b	DBRCT	1. 0.1%氮卓斯汀(未描述具体剂量); 2. 0.05%盐酸左旋巴司汀喷雾剂(未描述具体剂量)。	rTNSS	症状改善类似。
Howland等 <sup>[1201]</sup>	2011	1b	DBRCT	1. 氮卓斯汀0.82 mg BID ; 2. 安慰剂。	rTNSS, rTOSS, RQLQ	氮卓斯汀对鼻、眼症状和生活质量改善优于安慰剂。
Meltzer等 <sup>[1202]</sup>	2011	1b	DBRCT	1. 奥洛他定1.33 mg BID ; 2. 安慰剂。	rTNSS, rTOSS, PRQLQ, CGTSQ-AR	奥洛他定在减轻儿童症状、改善生活质量和满足护理人员方面优于安慰剂。
Berger等 <sup>[1204]</sup>	2009	1b	DBRCT	1. 奥洛他定1.33 mg BID ; 2. 奥洛他定2.66 mg BID ; 3. 安慰剂。	TNSS, TOSS, PRQLQ, CGTSQ, SGA	奥洛他定在减轻儿童症状、改善生活质量和满足护理人员方面优于安慰剂。
Bernstein等 <sup>[1205]</sup>	2009	1b	DBRCT	1. 氮卓斯汀0.28 mg BID ; 2. 重新配制的奥洛他定0.28 mg BID ; 3. 氮卓斯汀0.56 mg BID ; 4. 重新配制的氮卓斯汀0.56 mg BID ; 5. 安慰剂2喷。	TNSS	两种氮卓斯汀喷雾剂都优于安慰剂; 剂量-反应效应; 不同配方的苦味没有差别。
Kaliner <sup>[1206]</sup>	2009	1b	DBRCT	1. 奥洛他定2.66 mg BID ; 2. 氟替卡松0.2 mg/天喷雾。	rTNSS, rTOSS	两种疗法都能改善症状; 奥洛他定更快。
Shah等 <sup>[1207]</sup>	2009	1b	DBRCT	1. 盐酸氮卓斯汀0.82 mg BID ; 2. 氮卓斯汀0.56 mg BID ; 3. 安慰剂。	TNSS	两个氮卓斯汀剂量优于安慰剂; 剂量越大, 效果越好。
Shah等 <sup>[1208]</sup>	2009	1b	DBRCT	1. 奥洛他定2.66 mg BID ; 2. 氮卓斯汀0.56 mg BID ; 3. 安慰剂。	TNSS	两种疗法都优于安慰剂; 治疗之间无差异; 奥洛他定苦味更小。
van Bavel等 <sup>[1209]</sup>	2009	1b	DBRCT	1. 盐酸氮卓斯汀0.82 mg/天 ; 2. 安慰剂。	TNSS	氮卓斯汀优于安慰剂。
Meltzer等 <sup>[1210]</sup>	2008	1b	DBRCT	1. 奥洛他定2.66 mg BID ; 2. 氮卓斯汀0.56 mg BID。	气味	奥洛他定气味更好, 更方便使用
Pipkorn等 <sup>[1211]</sup>	2008	1b	DBRCT	1. 奥洛他定0.1%, (未描述具体剂量); 2. 奥洛他定0.2% (未描述具体剂量); 3. 氮卓斯汀0.1% (未描述具体剂量); 4. 安慰剂。	4项症状评分, 鼻腔灌洗	对于减少症状方面, 两个奥洛他定治疗组优于安慰剂; 高浓度奥洛他定可抑制肥大细胞脱颗粒。
Lumry等 <sup>[1212]</sup>	2007	1b	DBRCT	1. 氮卓斯汀0.28 mg daily ; 2. 氮卓斯汀0.28 mg BID ; 3. 安慰剂。	TNSS	两种剂量的氮卓斯汀均优于安慰剂。
Patel等 <sup>[1213]</sup>	2007	1b	DBRCT	1. 氮卓斯汀0.56 mg/天 ; 2. 糠酸莫米松0.2 mg QD喷雾 ; 3. 安慰剂	TNSS	氮卓斯汀优于糠酸莫米松和安慰剂。
Patel等 <sup>[1214]</sup>	2007	1b	DBRCT	1. 奥洛他定2.66 mg daily ; 2. 糠酸莫米松0.2 mg QD喷雾 ; 3. 安慰剂。	TNSS, 患者满意度	奥洛他定在减轻症状方面优于安慰剂和糠酸莫米松; 奥洛他定起效最快。
Berger等 <sup>[1215]</sup>	2006	1b	DBRCT	1. 氮卓斯汀0.56 mg BID ; 2. 西替利嗪10mg QD 片剂。	TNSS, RQLQ	氮卓斯汀对喷嚏和鼻塞更有效; 氮卓斯汀对QOL改善更显著。
Hampel等 <sup>[1216]</sup>	2006	1b	DBRCT	1. 奥洛他定2.66 mg BID ; 2. 奥洛他定1.77 mg BID ; 3. 安慰剂。	总症状评分, RQLQ	在多项QOL评价指标上, 奥洛他定(两个剂量)优于安慰剂。

表IX.B.1.c. 续

研究	年份	证据级别	研究设计	分组	临床终点指标	结论
Horak等 <sup>[1046]</sup>	2006	1b	DBRCT	1. 氮卓斯汀0.4 mg daily ; 2. 地氯雷他定5-mg/天片剂 ; 3. 安慰剂 喷雾。	TNSS	氮卓斯汀优于地氯雷他定和安慰剂。
Corren等 <sup>[1217]</sup>	2005	1b	DBRCT	1. 氮卓斯汀0.56 mg BID ; 2. 西替利嗪10-mg/天片剂。	TNSS, RQLQ	对于症状和QOL, 氮卓斯汀疗效优于西替利嗪。
Meltzer等 <sup>[1218]</sup>	2005	1b	DBRCT	1. 奥洛他定 2.66 mg BID ; 2. 奥洛他定 1.77 mg BID ; 3. 安慰剂。	TNSS, RQLQ	对于症状和QOL, 奥洛他定 (两个剂量) 疗效优于安慰剂。
Ratner等 <sup>[1219]</sup>	2005	1b	DBRCT	1. 奥洛他定 2.66 mg BID ; 2. 奥洛他定 1.77 mg BID ; 3. 安慰剂。	TNSS	奥洛他定(两种剂量)优于安慰剂。
LaForce等 <sup>[1220]</sup>	2004	1b	DBRCT	1. 氮卓斯汀0.56 mg BID ; 2. 氮卓斯汀0.56 mg BID+盐酸非索非那定60-mg BID片剂 ; 3. 安慰剂喷雾 + 安慰剂片剂。	TNSS	氮卓斯汀优于安慰剂; 联合治疗并未优于单一药治疗。
Berger & White <sup>[1221]</sup>	2003	1b	DBRCT	1. 氮卓斯汀0.56 mg BID ; 2. 氮卓斯汀0.56 mg BID+氯雷他定10-mg片剂 ; 3. 地氯雷他定5-mg片剂+安慰剂喷雾 ; 4. 安慰剂喷雾+安慰剂片剂。	TNSS	所有治疗组疗效均优于安慰剂组; 氮卓斯汀与地氯雷他定效果相似; 联合治疗并未优于单一药物治疗。
Saengpanich 等 <sup>[1222]</sup>	2002	1b	DBRCT	1. 氮卓斯汀0.28 mg BID ; 2. 安慰剂。	TNSS, 鼻腔灌洗, 甲胆碱激发	氮卓斯汀疗效优于安慰剂; 对鼻腔嗜酸性粒细胞或细胞因子无影响; 氮卓斯汀抑制乙酰甲胆碱反应。
Falser等 <sup>[1223]</sup>	2001	1b	DBRCT	1. 氮卓斯汀0.56 mg BID ; 2. 左旋巴斯汀0.2 mg 喷雾 BID。	10项症状评分, 整体评价	氮卓斯汀优于左旋巴斯汀
Berlin等 <sup>[1224]</sup>	2000	1b	DBRCT	1. 氮卓斯汀0.56 mg BID ; 2. 氟尼缩松0.116 mg 喷雾 BID ; 3. 安慰剂。	9项症状评分	氟尼缩松优于氮卓斯汀; 两种药物治疗均优于安慰剂
Golden等 <sup>[1225]</sup>	2000	1b	DBRCT	1. 氮卓斯汀0.56 mg BID ; 2. 安慰剂。	RSS, ESS	氮卓斯汀在改善流涕和睡眠质量方面优于安慰剂。
Berger等 <sup>[1226]</sup>	1999	1b	DBRCT	1. 氮卓斯汀 0.56 mg BID ; 2. 氯雷他定10-mg QD片剂+二丙酸倍氯米松0.168 mg 喷雾 BID。	5项症状评分, 整体评价	氮卓斯汀与氯雷他定+倍氯米松喷雾的联合治疗具有相似的疗效。
Stern等 <sup>[1227]</sup>	1998	1b	DBRCT	1. 氮卓斯汀 0.28 mg BID ; 2. 布地奈德0.256 mg QD 喷雾 ; 3. 安慰剂。	3项症状评分	布地奈德优于氮卓斯汀; 这两种疗法都优于安慰剂。
Herman等 <sup>[1228]</sup>	1997	1b	DBRCT	1. 氮卓斯汀 0.28 mg BID ; 2. 安慰剂。	TNSS	儿童患者使用氮卓斯汀优于安慰剂。
Newson-Smith 等 <sup>[1229]</sup>	1997	1b	DBRCT	1. 氮卓斯汀 0.56 mg BID ; 2. 倍氯米松0.2 mg 喷雾 BID ; 3. 安慰剂。	6项症状评分	倍氯米松在长期控制症状疗效上优于氮卓斯汀; 两种疗法都优于安慰剂; 氮卓斯汀起效更快。
Weiler & Meltzer <sup>[1230]</sup>	1997	1b	DBRCT	1. 氮卓斯汀0.56 mg喷雾BID+氮卓斯汀0.5-mg BID片剂 ; 2. 安慰剂喷雾+氮卓斯汀0.5-mg BID片剂。	13项症状评分	单独使用氮卓斯汀喷雾与使用安慰剂加口服氮卓斯汀相比疗效不明显
LaForce等 <sup>[1231]</sup>	1996	1b	DBRCT	1. 氮卓斯汀0.56 mg daily ; 2. 氮卓斯汀0.56 mg BID ; 3. 扑尔敏12-mg BID片剂 ; 4. 安慰剂。	8项症状评分	不同剂量的氮卓斯汀疗效均优于安慰剂; 与扑尔敏比对没有明显差异。

表IX.B.1.c. 续

研究	年份	证据级别	研究设计	分组	临床终点指标	结论
Charpin等 <sup>[1232]</sup>	1995	1b	DBRCT	1. 氮卓斯汀0.28 mg BID; 2. 西替利嗪10-mg/天片剂。	8项症状评分	氮卓斯汀对鼻塞和流涕更有效; 其他症状没有区别。
Pelucchi等 <sup>[1233]</sup>	1995	1b	DBRCT	1. 氮卓斯汀0.28 mg BID; 2. 二丙酸倍氯米松0.1 mg喷雾BID; 3. 安慰剂。	8项症状评分, 鼻腔灌洗, 乙酰胆碱能激发反应	氮卓斯汀优于安慰剂, 与倍氯米松相比症状改善更显著; 两种治疗都不能降低支气管高反应性; 氮卓斯汀对于嗜酸性粒细胞没有影响。
Gastpar等 <sup>[1234]</sup>	1994	1b	DBRCT	1. 氮卓斯汀0.28 mg QD; 2. 特非那定60-mg QD 片剂。	13项症状评分	相似的症状改善。
Meltzer等 <sup>[1235]</sup>	1994	1b	DBRCT	1. 氮卓斯汀0.28 mg QD; 2. 氮卓斯汀0.28 mg BID; 3. 扑尔敏12-mg BID片剂; 4. 安慰剂。	11项症状评分	氮卓斯汀与扑尔敏, 两种药物的两个不同剂量的疗效均优于安慰剂。
Passali & Piragine <sup>[1236]</sup>	1994	1b	DBRCT	1. 氮卓斯汀0.28 mg BID; 2. 西替利嗪 10-mg QD 片剂。	13项症状评分	氮卓斯汀和西替利嗪效果相似。
Ratner等 <sup>[1237]</sup>	1994	1b	DBRCT	1. 氮卓斯汀0.28 mg/天; 2. 氮卓斯汀0.28 mg BID; 3. 安慰剂。	8项症状评分	氮卓斯汀BID剂量组优于安慰剂。
Davies等 <sup>[1238]</sup>	1993	1b	DBRCT	1. 氮卓斯汀0.28 mg BID; 2. 二丙酸倍氯米松 0.1 mg喷雾BID; 3. 安慰剂	TNSS, 鼻测压法	氮卓斯汀在改善症状方面优于倍氯米松和安慰剂; 两种治疗方法对气道阻力均无影响。
Dorow等 <sup>[1239]</sup>	1993	1b	DBRCT	1. 氮卓斯汀0.28 mg BID; 2. 布地奈德0.10 mg喷雾BID; 3. 安慰剂。	13项症状评分	氮卓斯汀与布地奈德相比, 鼻症状和优越的眼部症状的缓解; 这两种疗法都优于安慰剂。
Gambardella <sup>[1240]</sup>	1993	1b	DBRCT	1. 氮卓斯汀0.28 mg BID; 2. 氯雷他定10-mg QD 片剂	12项症状评分, 整体评分	氮卓斯汀和氯雷他定疗效相当。
Gastpar等 <sup>[1241]</sup>	1993	1b	DBRCT	1. 氮卓斯汀0.28 mg BID; 2. 布地奈德0.10 mg喷雾BID。	10项症状评分, 鼻腔流速	氮卓斯汀和布地奈德在缓解症状上的疗效相当; 两组治疗对于鼻腔流速均有改善。
Kalpakioglu & Kavut <sup>[1203]</sup>	2010	2b	单盲RCT	1. 氮卓斯汀0.56 mg BID; 2. 曲安奈德0.22 mg/天喷雾。	TNSS, nPIFR, ESS, SF-36, mini-RQLQ	在改善鼻部症状, nPIFR, ESS 和 QOL两组的作用相当, 氮卓斯汀能更好的改善眼部症状

AR=变应性鼻炎; BID=一天两次; CGTSQ=护理人员治疗满意度问卷; CGTSQ-AR=变应性鼻炎护理人员治疗满意度问卷; DBRCT=双盲随机对照试验; ESS=Epworth睡眠量表; nPIFR=鼻峰吸气流速; PRQLQ=小儿鼻结膜炎生活质量问卷的质量; QD=每天一次; QOL=生活质量; RCT=随机对照试验; RQLQ=鼻结膜炎生活质量问卷; RSS=鼻炎严重程度评分; rTNSS=反射性鼻部症状总分; rTOSS=反射性眼部症状总分; SF-36=36-项生活质量两条; SGA=主观全局评价; TNSS=鼻部症状总分; TOSS=眼部症状总评分。

• **优势**: 鼻内抗组胺药物起效较快, 在治疗鼻塞上比口服抗组胺药疗效更好, 在治疗眼部症状上比INCS更优。且相较于安慰剂, 鼻内抗组胺药物在RCTs中不断改善症状, 提高生活质量。

• **劣势**: 对患者关心不足, 尤其是气味方面。鼻内抗组胺药物在治疗鼻塞上, 药效不如INCS。

• **成本**: 中低等水平, 且只能凭处方购买。

• **优劣评估**: 利大于弊。在单一疗法中, 鼻内抗组胺药物疗效优于安慰剂。大多数研究显示, 鼻内抗组胺药物在治疗喷嚏、鼻痒、流涕和眼部症状上优于INCS。其副作用较小, 且不常见。

• **推荐等级**: 建议使用。

• **临床应用**: 鼻内抗组胺药物也许可以作为一线或二线疗法用于AR患者治疗。

## IX.B.2. 糖皮质激素类

IX.B.2.a. 口服糖皮质激素。口服糖皮质激素在治疗AR时的抗炎效果是众所周知的。并通过试验已经证明其在鼻激发模型和临床季节性疾病的疗效。与安慰剂相比, 变应原激发试验前2天开始口服强的松, 能够减少喷嚏、降低激发后期阶段鼻腔灌洗中的组胺和血管渗透性介质的含量<sup>[884]</sup> (表 IX.B.2.a)。此外, 积极治疗能

表IX.B.2.a. 口服糖皮质激素在变应性鼻炎中的作用证据

研究	年份	证据级别	研究设计	研究方法	临床终点	结论
Brooks等 <sup>[1247]</sup>	1993	1b	安慰剂对照平行分组研究	SAR季节期间(n=31): MP6、12、24 mg QD×5天。	症状评分	所有剂量都比安慰剂更能显著改善症状, 最高剂量疗效最好
Bascom等 <sup>[1243]</sup>	1989	1b	安慰剂对照交叉鼻激发研究	SAR季节外(n=13): 强的松60 mg/天, 连续口服2天。	鼻腔灌洗液嗜酸性粒细胞数量及MBP、EDN水平	强的松降低了变应原激发后嗜酸性粒细胞数量及其中间产物水平。
Bascom等 <sup>[1242]</sup>	1988	1b	安慰剂对照交叉鼻激发研究	SAR季节外(n=10): 强的松60 mg/天, 连续口服2天。	鼻腔灌洗液中中性粒细胞、嗜酸性粒细胞和单核细胞的数量	强的松减少了变应原刺激后嗜酸性粒细胞在鼻腔分泌物中的量。
Pipkorn等 <sup>[884]</sup>	1987	1b	安慰剂对照交叉鼻激发研究	SAR季节外(n=13): 强的松60 mg/天, 连续口服2天。	喷嚏, 组胺, 甲基酯酶, 激肽酶, PGD <sub>2</sub> , LTC <sub>4</sub> /D <sub>4</sub> , 和鼻腔灌洗液白蛋白水平	强的松抑制鼻部变应原刺激的晚期反应。
Kwaselow等 <sup>[1248]</sup>	1985	1b	多中心, 随机双盲安慰剂对照研究	SAR季节期间(n=99): 1. 口服氟尼缩松μg出价500×4周; 2. 鼻内氟尼缩松每鼻孔用量50 μg, 疗程4周。	症状评分	只有鼻内用药能有效减轻鼻炎症状。
Kwaselow等 <sup>[1249]</sup>	2013	2b	开放平行随机实验	SAR季节期间(n=72): 1. 氯雷他定10 mg/天; 2. 氯雷他定与鼻内MF(200 μg QD); 3. 氯雷他定与口服倍他米松0.25 mg BID。	症状评分	与单独使用氯雷他定相比, 使用糖皮质激素的其它两组患者的症状改善更好, 但没有显著性差异。
Schwartz <sup>[1246]</sup>	1954	4	病例分析	SAR季节期间(n=10): 氢化可的松40-80 mg/天。	症状缓解	7例患者症状缓解
Schiller & Lowell <sup>[1245]</sup>	1953	4	病例分析	SAR季节期间(n=51): 可的松100 mg/天×4天。	症状缓解	42例患者症状缓解
Schwartz等 <sup>[1244]</sup>	1952	4	病例分析	SAR季节期间(n=25): 可的松100 mg/天×15天。	症状缓解	21例患者症状缓解

BID=2次/天; EDN=嗜酸性粒细胞源性神经毒素; LTC<sub>4</sub>/D<sub>4</sub>=白三烯C<sub>4</sub>/D<sub>4</sub>; MBP=主要基本蛋白; MF=糠酸莫米松; MP=甲强龙; PGD<sub>2</sub>=前列腺素D<sub>2</sub>; PO=口服; QD=1次/天; SAR=季节性变应性鼻炎; TAME=N-对甲苯磺酰基-L-精氨酸甲酯盐酸盐

够降低连续鼻激发试验中的反应次数<sup>[884]</sup>。与安慰剂比较, 在激发试验后期阶段, 强的松能够显著降低鼻腔分泌物中嗜酸性粒细胞和嗜酸性粒细胞水平(主要碱性蛋白和嗜酸粒细胞衍生神经毒素)<sup>[1241,1243]</sup>。非安慰剂对照研究表明, 口服糖皮质激素对SAR有效。Schwartz等<sup>[1244]</sup>研究表明, 在豚草季节, 给25例患者4次/天, 25 mg可的松15天治疗中, 21例患者症状显著缓解。同样有研究显示, 在花粉季节, 51例患者在接受可的松100 mg/天, 为期4天的治疗过程中, 42例患者鼻炎症状缓解。但其中20例患者在停药7天后复发<sup>[1245]</sup>。口服氢化可的松40-80 mg/天, 能够降低花粉过敏的症状<sup>[1246]</sup>。Brooks等<sup>[1247]</sup>的一项安慰剂对照研究中, 受试者在豚草季节接受每天口服6、12、24 mg甲强龙和安慰剂, 疗程共持续5天。同安慰剂比, 6 mg和12 mg剂量能显著改善一

些症状(如鼻塞, 鼻后滴漏和眼部症状)。24 mg剂量能显著改善所有症状(鼻塞、流涕、喷嚏、鼻痒、鼻后滴漏和眼部症状)。

由于公认的口服糖皮质激素的全身不良反应<sup>[101]</sup>, 其应用已经被鼻内制剂所替代。在一项双盲安慰剂对照试验中, 鼻内氟替卡松对豚草SAR的疗效与其口服剂量是生物等效的(口服剂量有相似的疗效)<sup>[1248]</sup>。当口服剂量不能改善鼻部症状时, 鼻内制剂则显示有效。这就表明INCS主要是通过局部活性来达到疗效而不是通过生物利用度。Karakaki等<sup>[1249]</sup>在日本雪松花粉季进行了一项开放、随机平行对照的鼻内和全身激素的头对头比较研究。患者分别接受每天单独口服氯雷他定10mg、氯雷他定加鼻内糠酸莫米松(200 μg/天), 或氯雷他定加口服倍他米松0.25 mg(2次/天), 疗程为期一周。与



单使用氯雷他定组相比，两种形式的激素加氯雷他定组能够更显著的改善喷嚏、流涕和鼻塞症状。而鼻内和口服激素组之间无显著差异。口服糖皮质激素在控制变应性眼部症状时比 INCS 更有效。

以上数据提示口服糖皮质激素治疗 AR 有效，但由于长期口服糖皮质激素存在明显的全身不良反应，故不推荐将其作为治疗 AR 的常规药物。

- **总证据等级**：B(1b级：5项研究；2b级：1项研究；4级：3项研究；表IX.B.2.a)。

- **益处**：口服糖皮质激素可以减轻AR症状。
- **危害**：糖皮质激素已知的不良反应。包括对下丘脑垂体轴、生长和肌肉骨骼系统、胃肠道系统、血压、血糖控制、心理/情绪状态等的影响。

- **成本**：低。
- **利弊评估**：与使用INCS相比，使用口服糖皮质激素的风险大于益处。

- **应用价值**：在使用INCS有效控制症状的情况下，口服糖皮质激素治疗AR的不良反应风险似乎大于潜在的益处。

- **推荐等级**：不建议使用口服糖皮质激素治疗AR。
- **临床应用**：虽然不推荐在治疗AR中常规使用口服糖皮质激素，但某些临床情况下，与患者讲述了风险和益处后，可以考虑使用短期的系统性糖皮质激素。这可能包括有明显鼻塞的患者，因为鼻塞导致这类患者鼻内给药(INCS或抗组胺药物)的渗透作用下降。在这些病例中，短时间的全身性口服糖皮质激素可改善鼻黏膜充血，促进局部药物的吸收和疗效。

#### IX.B.2.b. 注射糖皮质激素。

肌内或鼻甲内注射糖皮质激素可用于治疗 AR。首先回顾肌肉内注射的证据。总的来说，一些早期研究<sup>[1250-1254]</sup>证明了肌内糖皮质激素注射能有效改善过敏症状的临床疗效。然而，安全结果显示该治疗方法存在发生系统性糖皮质激素副反应的风险。最近的证据<sup>[1255]</sup>证实，该治疗方式可能导致内源性皮质醇抑制的风险增加，同时伴有其他与皮质激素相关的不良反应，如骨质疏松症和高血糖症（表 IX.B.2.b）。

Kronholm 等<sup>[1250]</sup>在花粉季开始时，进行了一项为期5周的临床实验。实验对比单独注射二丙酸倍他米松/磷酸倍他米松或醋酸甲强龙对于治疗 AR 疗效的差异，研究结果各组患者的鼻部和眼部症状均得到显著改善，而联合使用倍他米松效果更显著。Ohlander 等<sup>[1251]</sup>比较了过敏季开始时注射3种长效糖皮质激素治疗 AR 的差异。结果显示，所有的治疗方法在过敏季期间都能显著降低

鼻部和眼部症状，组间没有差异。然而，所有的制剂都抑制了内源性皮质醇水平，在某些情况下，注射14天后，每3次注射中会有2次导致血糖水平升高。

与其他药物相比，注射糖皮质激素有相似的临床疗效。具体来说，在过敏季前注射糖皮质激素，与每日口服泼尼松龙<sup>[1252]</sup>和每日鼻内使用二丙酸倍氯米松喷雾剂的临床疗效相似<sup>[1253]</sup>。3周时进行促肾上腺皮质激素(ACTH)检查，口服糖皮质激素组肾上腺功能受到明显抑制，注射组或鼻内组无明显抑制作用<sup>[1252]</sup>。与连续给药相比，单次注射糖皮质激素后，预计短时间内会出现肾上腺功能抑制。上述现象可能与此相关。

在评价注射糖皮质激素治疗的时机时，Borum 等<sup>[1254]</sup>在过敏季开始或花粉数量达到高峰时比较了单次注射甲强龙的效果。与安慰剂相比，肌内注射甲强龙对鼻塞有效，对流涕和喷嚏的效果不明显。作者认为，在其他更安全的药物治疗失败后，可以考虑使用注射糖皮质激素治疗 AR。即使在过敏季后期使用，注射糖皮质激素也可以作为一种有效的替代治疗方式。

注射糖皮质激素可能有显著的副作用，包括肾上腺抑制和生长迟缓<sup>[1256]</sup>。在丹麦国家登记处的一项大型回顾性研究中显示，在过敏季接受至少1次糖皮质激素注射的过敏患者与接受免疫疗法的过敏患者相比，患骨质疏松症和糖尿病的相对风险和发病率明显增加<sup>[1255]</sup>。

早期的一些研究详细的描述了注射可的松、醋酸氢化可的松<sup>[1257]</sup>或强的松<sup>[1258]</sup>的大部分患者的 AR 症状均有明显改善<sup>[1259]</sup>。类似的、非对照的研究显示鼻甲内注射糖皮质激素使 AR 的症状有所改善<sup>[1260,1261]</sup>。Yang 等<sup>[1262]</sup>近期的一项随机、安慰剂对照的单盲研究显示，当三组 PAR 患者分别接受鼻甲内注射肉毒杆菌毒素、曲安奈德或等渗盐水后，肉毒杆菌毒素和曲安奈德组患者的鼻部症状改善均优于安慰剂，且肉毒杆菌毒素疗效持续时间最长。

报告显示眼眶并发症的发生与鼻甲内注射糖皮质激素有关而与肌肉注射无关。Mabry 根据大量的临床经验，总结了一系列数据。得出鼻甲内注射糖皮质激素导致视力丧失的发生率为0.006%<sup>[1263]</sup>。其他并发症包括暂时性视力丧失和复视<sup>[1264]</sup>、视物模糊、暂时性失明<sup>[1265]</sup>、暂时的视物扭曲、视力下降和内直肌麻痹<sup>[1265]</sup>。Martin 等<sup>[1266]</sup>报道，在注射醋酸曲安奈德后，眼痛迅速发作，视力模糊，视力下降。其发生的主要原因是脉络膜及视网膜动脉栓塞，且以上症状在24小时内完全消失。栓塞机制可能与下鼻甲前端动脉逆流至眼动脉有关，接着激素颗粒顺流，停留于脉络膜和视网膜血管末梢动脉。颗粒较大的糖皮质激素（如甲强龙）比颗粒较小的糖皮质激素（如

表IX.B.2.b. 注射糖皮质激素在变应性鼻炎中的作用证据

研究	年份	证据级别	研究设计	研究方法	临床终点	结论
Yang等 <sup>[1262]</sup>	2008	1b	随机安慰剂对照单盲实验	PAR患者接受鼻内注射( $n=39$ ): 1. 肉毒杆菌毒素(每个鼻甲25个单位); 2. 曲安奈德(20 mg, 每个鼻甲1 mL); 3. 等渗盐水(每个鼻甲1 mL)。	注射1、4、8、12、16和20周时评价流涕、鼻塞、喷嚏和瘙痒症状	肉毒杆菌注射后鼻腔症状控制时间最长。糖皮质激素比安慰剂效果好,但作用时间短于肉毒杆菌。
Laursen等 <sup>[1253]</sup>	1988	1b	双盲双模拟安慰剂对照研究	SAR季节内( $n=30$ ): 1. 鼻内二丙酸倍氯米松4周(每天400 μg); 2. 季节开始IM注射2 mL倍他米松二丙酸酯/倍他米松磷酸二钠。	鼻结膜炎症状评分	IM注射比安慰剂或鼻内制剂更有效。
Borum等 <sup>[1254]</sup>	1987	1b	连续两个花粉季节双盲安慰剂对照平行研究	SAR连续2个过敏季节内( $n=24$ ): 1. 在季节开始或花粉计数高峰时IM注射80 mg甲基强的松龙; 2. 安慰剂。	每天喷嚏和擤鼻涕的次数。记录一天结束时喷嚏、流涕、鼻塞、眼痒症状评分	与安慰剂治疗相比,IM注射治疗鼻腔充血有明显改善,但对流涕和喷嚏的治疗效果不明显,与给药时间无关。
Laursen等 <sup>[1253]</sup>	1987	2b	随机双盲比较	SAR季节内( $n=37$ ): 1. 口服强的松7.5 mgQD, 疗程3周; 2. 单次IM注射2 mL丙酸倍他米松/磷酸倍他米松。	鼻峰值流量和症状评分。3周行ACTH检查。	IM和口服类固醇可显著降低季节鼻/眼症状。仅口服类固醇显著抑制肾上腺功能。
Ohlander等 <sup>[1251]</sup>	1980	2b	前瞻性随机平行分组	SAR在季节内( $n=60$ )。接受1次3种长效IM注射: 1. 丙酸倍他米松(5 mg); 2. 磷酸倍他米松(3 mg)/醋酸倍他米松(3 mg); 3. 醋酸甲泼尼松龙(40 mg)。	在注射后第1、2和4周的流涕、充血和眼部症状评分。38名受试者的皮质醇和血糖水平。	所有的治疗方法都能显著减少过敏季节期间的鼻、眼症状;各组间无差异。所有的制剂都能抑制内源性皮质醇;三分之二受试者血糖水平上升。
Kronholm <sup>[1250]</sup>	1979	2b	前瞻性平行随机开放标签	过敏季节期间SAR患者。季节开始时IM注射( $n=42$ ): 1. 2 mL二丙酸倍他米松/磷酸倍他米松(5、2 mg/mL); 2. 醋酸甲泼尼松龙2 ml (40 mg/mL)	5周,每周的鼻、眼症状	这两种制剂都能显著减轻鼻部和眼部症状;倍他米松联合用药更有效。
Aasbjerg等 <sup>[1255]</sup>	2013	4	1995年至2011年丹麦国家注册机构回顾性研究	4-7月间对草或桦树花粉过敏患者,进行类固醇IM注射或免疫治疗( $n=47,382$ )	骨质疏松症、糖尿病、肌腱断裂及呼吸道感染的发生率及相关风险	与免疫治疗患者相比,至少接受1个剂量糖皮质激素注射的患者骨质疏松症和糖尿病的相对风险和发病率更高。

ACTH=肾上腺肾上腺皮质激素; IM=肌内; PAR=常年性变应性鼻炎; PO=口服; SAR=季节性变应性鼻炎

曲安奈德龙)危险性更高。

• 证据等级: B (1b级: 3项研究; 2b级: 3项研究; 4级: 7项研究; 表IX.B.2.b)。

• 益处: 在临床研究中,注射糖皮质激素可以改善AR症状。

• 危害: 已知注射糖皮质激素会影响下丘脑-垂体轴、出现生长抑制、导致骨质疏松、高血糖等副作用。糖皮

质激素还有一项容易忽视的潜在的严重风险,就是眼部副作用,严重的会出现视力下降或丧失。

• 成本: 低。

• 利弊评估: 在AR的常规管理中,严重不良反应的风险大于已证明的临床效益。

• 应用价值: 注射糖皮质激素对AR的治疗是有效的。但是,考虑到存在明显的全身不良反应的风险,严重的

眼部副作用的风险，以及有效的替代方案（即局部INCS治疗）的可用性，注射皮质激素不推荐用于AR的常规治疗。

- **推荐程度**：不建议使用。
- **临床应用**：无。

#### IX.B.2.c. 鼻内糖皮质激素（INCSs）。

INCSs是治疗AR十分有效的药物。其强力的抗炎特性直接影响AR患者鼻腔炎症的病理生理机制。在鼻变应原激发模型和季节性疾病中，INCSs显著减少炎症介质和细胞因子的释放，抑制鼻黏膜和分泌物中嗜碱粒细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞和单核细胞的募集<sup>[187,389,1267,1268]</sup>。INCSs能显著降低由抗原和组胺诱导的鼻腔黏膜<sup>[187]</sup>高反应性。

在成人和儿童中进行的多项安慰剂对照临床试验已经证明了INCS在减轻鼻炎症状（包括喷嚏、鼻痒、流涕和鼻塞）方面有显著疗效<sup>[1271,1272]</sup>。随着鼻部症状的减轻，INCS显著改善了这些患者的生活质量<sup>[1272-1274]</sup>和睡眠质量<sup>[673,706,707,1275,1276]</sup>。在研究人群中，现有药物的疗效之间没有显著差异<sup>[1273]</sup>；因此，感官属性可能是影响患者选择和坚持治疗的一个重要因素<sup>[1277]</sup>。这些感官属性包括味觉、鼻漏、喉漏和气味。最近在美国获批的2种含有氢氟烃（HFA）气溶胶的鼻腔非水制剂解决了其中的一些问题。这些药物包括丙酸倍氯米松和环索奈德，他们被批准治疗成人和12岁以上儿童的SAR和PAR<sup>[688,1278-1281]</sup>。INCS的作用开始于第一次给药后3到5小时至60小时<sup>[1282-1287]</sup>。已经证实每日持续使用INCS的治疗方案优于其他治疗方式<sup>[1286,1287]</sup>，但也有研究证明了在必要时使用丙酸氟替卡松比安慰剂有效（表IX.B.2.c-1）。

随着鼻腔症状的改善，INCSs对包括眼痒、流泪、充血和浮肿在内的变应性眼部症状也有治疗作用<sup>[1290-1292]</sup>。这是鼻-眼反射减弱的继发性症状，鼻-眼反射减弱导致眼部出现这些症状<sup>[1293]</sup>。大多数INCSs可改善眼部症状，但有证据表明，不同的INCS制剂的疗效并不相同<sup>[1294]</sup>。一些研究表明，INCSs改善了AR伴哮喘患者的哮喘控制水平<sup>[1295,1296]</sup>（表IX.B.2.c-2）。

在比较研究中，INCSs在控制鼻部症状（包括鼻塞）方面优于H1抗组胺药，在缓解眼部症状方面无显著差异<sup>[1297-1299]</sup>。除此之外，INCSs比LTRAs更有效<sup>[1299,1300]</sup>（表IX.B.2.c-3）。

INCSs最常见的副作用是局部刺激，包括干燥、灼烧、刺痛、带血的分泌物和鼻出血。不同制剂的鼻出血发生率在短期治疗期间（2-12周）从4%-8%不等，安

慰剂和积极治疗之间没有差异<sup>[1301-1302]</sup>。在超过一年的研究中，鼻出血高达20%<sup>[1303,1304]</sup>。鼻中隔穿孔是INCS的罕见并发症<sup>[51]</sup>。一篇系统综述收集了已发表的关于使用INCS治疗AR或CRS患者进行活检的文章，最终纳入了34项研究。其中21项研究包括AR、混合性鼻炎和NAR患者，13项研究包含伴有/不伴有息肉的CRS患者<sup>[1305]</sup>。这些研究都将鼻黏膜萎缩作为一项结局评价指标，却没有一项研究报导INCS会导致鼻黏膜萎缩。一篇meta分析文章显示，使用INCS并未增加鼻黏膜萎缩的发生率，实验组与对照组在鼻黏膜基底膜特征上无差异。本综述还发现，在使用INCS的患者中，鳞状上皮化生或鳞状上皮化生的发生率显著减少，提示其具有良好的疗效。在成人和儿童的研究中评估了INCS对下丘脑垂体轴的影响，评价指标包括清晨糖皮质激素水平、促肾上腺皮质激素、24小时血清皮质醇和24小时尿游离皮质醇。结果并没有显示出副作用<sup>[1304,1306-1317]</sup>。尽管有报道称INCS的使用与后囊膜下白内障的发生有关<sup>[1318]</sup>，但系统回顾对照试验，并未显示INCS与眼压、青光眼、晶状体混浊或白内障形成有临床相关性<sup>[1319]</sup>。通过短期（2-4周）和长期（12个月）的膝关节测量学的对照研究，观察了INCS对儿童生长的影响。一项针对8个随机对照研究的meta分析显示，与使用安慰剂的儿童相比，采用knemometry作为测量工具时，使用INCS儿童的平均生长发育显著减缓（ $n=4$ ），而采用stadiometry测量时，生长差异并不显著（ $n=4$ ）<sup>[1320]</sup>。这些数据表明，INCS可能对儿童的短期生长有不良影响，但stadiometry的异质性使其对长期生长抑制的影响并不清楚（表IX.B.2.c-4）。

INCSs是治疗AR的一线药物，因其在控制鼻塞等症状方面具有较好的疗效。已知SAR的受试者应在花粉季节前几天开始用INCS进行预防治疗，并在两周内评估患者的反应。除了根据病人的反应调整治疗方案外，鼻腔检查还可以评估因药物或药瓶本身的机械损伤导致的局部刺激。将喷雾剂对准远离鼻中隔的方向也可以有效减少该区域的刺激。接受INCS治疗的儿童应使用最低有效剂量，以避免影响生长发育。

• **证据等级**：A（1a级：15项研究；1b级：33项研究；2a级：3项研究；2b级：1项研究；5级：1项研究；表IX.B.2.c-1，IX.B.2.c-2，IX.B.2.c-3，IX.B.2.c-4）。

• **优点**：INCSs能有效减轻鼻部和眼部AR症状，与口服抗组胺药和LTRAs相比具有较好的疗效。

• **危害**：在长期给药的研究中，已经发现INCS具有局部不良副作用，如鼻出血，其发生频率比安慰剂高。下丘脑-垂体轴未见明显副作用。对儿童的短期生长可能

表IX.B.2.c-1. 鼻内糖皮质激素治疗变应性鼻炎临床疗效证据

研究	年份	证据级别	研究设计	研究方法	临床终点	结论
Rachelefsky & Farrar <sup>[1274]</sup>	2013	1a	SR	SAR( $n=2290$ ), PAR( $n=800$ ) 16项对照临床试验;持续 2周。受试者为2~18岁的 儿童。	评估损害和/或合并 症风险的措施。	鼻内糖皮质激素可改善哮喘和阻塞 性睡眠呼吸综合征的风险。
Rodrigo & Neffen <sup>[1272]</sup>	2011	1a	meta分析SR	16项试验( $n=5248$ ) SAR: 7项; PAR: 9项成人 及 $\geq 12$ 岁青少年: 13项; 儿童: 3项。FFNS与安慰 剂对比。	主要指标: rTOSS, iTOSS, rTNSS和 iTNSS。次要指标: QOL和不良反应	在SAR和PAR患者中, FFNS显著 改善rTOSS、iTOSS、rTNSS和 iTNSS评分, 与安慰剂组相比, 有较好的安全性。
Penagos <sup>[1271]</sup>	2008	1a	RDBPCT的meta 分析	16项研究( $n=2998$ ) MFNS与安慰剂对比。	TNSS, 个体鼻部症 状, TNNSS,	MFNS与TNSS和TNNSS显著降低有 关。并对鼻塞/充血、流涕、喷嚏、 鼻痒有显著疗效。
Yamada等 <sup>[673]</sup>	2012	1b	随机安慰剂对照 双盲交叉研究	PAR( $n=57$ ) 对比MFNS与安慰剂, 疗程 14天。	鼻症状评分, QOL, 睡眠质量, ESS。	MFNS显著改善鼻腔症状、QOL和 睡眠质量。高睡眠障碍MFNS组 ESS明显降低。
Meltzer等 <sup>[1276]</sup>	2010	1b	双盲平行分组安 慰剂对照研究	成人PAR, 中度鼻炎, 睡眠 障碍( $n=30$ )。 MFNS 200 $\mu\text{g}$ 与安慰剂对 比, 疗程4周。	主要指标: AHI。 次要指标: TNSS、 夜间症状评分、日 间nPIF、夜间血流 受限指数、RQLQ、 ESS、WPAI-AS	AHI在组间无统计学差异。MFNS显 著改善早、晚TNSS、鼻塞/阻塞/ 充血、每日nPIF、ESS、QOL评 分及5个WPAI-AS区域中的2个。
Kaiser等 <sup>[1284]</sup>	2007	1b	双盲平行分组随 机安慰剂对照 研究	SAR成人及青少年( $n=299$ )。 FFNS 110 $\mu\text{g}$ 与安慰剂对比。	鼻、眼症状4分法。 rTNSS, iTNSS, rTOSS, iTOSS	FFNS显著改善了每日rTNSS、早前 剂量iTNSS、每日rTOSS, 患者对 治疗的总体反应。给药8小时后药 物开始起效。
Craig等 <sup>[1275]</sup>	2003	1b	双盲安慰剂对照 研究	PAR( $n=32$ ) 氟替卡松NS与安慰剂对比。	问卷、生活质量量表、 每日记录、ESS、 多导睡眠描记法。	与安慰剂比较, 氟替卡松改善了主 观睡眠质量。治疗组与安慰剂组 的AHI无明显差异。
Dykewicz等 <sup>[1289]</sup>	2003	1b	RDBPCT	花粉过敏的SAR患者, 成人 及 $\geq 12$ 岁青少年( $n=241$ )。 FPNS 200 $\mu\text{g}$ PRN与安慰剂, 疗程4周。	TNSS与基线相比的 平均变化。	接受FPNS PRN治疗的患者TNSS较 基线明显降低。积极治疗也能显 著改善个体症状。
Hughes等 <sup>[1706]</sup>	2003	1b	双盲安慰剂对照 交叉研究	PAR( $n=22$ ) 布地奈德128 $\mu\text{g}/\text{天}$ 或安慰剂 治疗8周。	ESS, 睡眠问卷的功 能结果, RQLQ。 每天记录鼻部症 状、睡眠问题和日 间疲劳。	与安慰剂相比, 布地奈德能显著改 善日间疲劳、嗜睡和睡眠质量。
Fokkens等 <sup>[1283]</sup>	2002	1b	平行分组, 多中 心RDBPCT	PAR( $n=202$ , 年龄6~16岁)。 BANs 128 $\mu\text{g}/\text{天}$ vs 安慰剂。	每日nPIF、鼻症状评 分、治疗效果综合 评价。QOL( $n=76$ )	在nPIF、整体鼻症状评分和个体鼻 症状评分以及治疗效果的总体评 价方面, BANS明显比安慰剂更 有效。合并鼻部症状的患者在12 小时内开始起效, 48小时开始改 善nPIF。
Day等 <sup>[1282]</sup>	2000	1b	平行分组, RDB- PCT	豚草过敏的SAR患者( $n=$ 217), 至少1年症状。 室内激发。 BANs 64 $\mu\text{g}$ 与BANs 256 $\mu\text{g}$ 与安慰剂。	综合鼻部症状评分、 单独鼻部症状、治 疗效果综合评价、 nPIF。	7-12小时: 在减少鼻部和鼻塞症状 方面, BANS比安慰剂效果更好。 nPIF: BANS 256 $\mu\text{g}$ 起效最快(3小 时)。治疗开始5小时时, 与安慰 剂相比, 那些接受BANS治疗的 患者的疗效更好。所有治疗耐受 性良好, 无特殊不良事件发生。

表IX.B.2.c-1. 续

研究	年份	证据级别	研究设计	研究方法	临床终点	结论
Jen等 <sup>[1288]</sup>	2000	1b	平行分组, RDB-PCT	豚草过敏的SAR成人患者 (n=52)。研究为期4周, FPNS PRN与安慰剂对照。	症状评分、QOL、鼻腔灌洗液嗜酸性粒细胞计数、嗜酸性阳离子蛋白。	与安慰剂相比, FPNS鼻腔症状评分较低。FPNS显著改善了生活质量。FPNS组中嗜酸性粒细胞计数明显降低。
Craig等 <sup>[707]</sup>	1998	1b	双盲安慰剂对照	PAR(n=20) 局部INCS与安慰剂	鼻部日间症状评分, 睡眠症状, 白天嗜睡情况。	接受INCS治疗的受试者鼻塞和主观睡眠都明显改善, 而安慰剂组没有观察到明显改善。
Day & Carrillo <sup>[1285]</sup>	1998	1b	平行分组, 多中心RDBPCT	成人, PAR(n=273)。BANS和FNPS鼻腔喷雾剂。基线: 8-14天。6周: 积极治疗。	平均综合鼻症状评分(鼻塞、流涕、喷嚏)。	与FPNS相比, BANS能显著降低鼻部症状。与安慰剂相比, 两种治疗方法都能显著降低鼻部症状。起效时间在统计学上有显著差异: BANS36小时, FPNS 60小时。不良反应均轻微且短暂。
Juniper等 <sup>[1286]</sup>	1990	1b	随机双盲平行分组	成人, SAR, 豚草敏感性(n=60)。1. 200 μg丙酸倍氯米松NS, 每天两次, 花粉季开始1周前持续到花粉季结束1周之后(常规); 2. 100 μg喷雾; PRN, 400 μg/天	每日记录喷嚏、鼻塞和流涕评分, QOL问卷和药物使用减量情况(特非那定)。	与PRN组相比, 常规治疗组的鼻腔症状、生活质量和药物减量更为显著。
Herman <sup>[1273]</sup>	2007	2a	回顾分析随机、对照、比较试验	SAR与PAR, 综述14项研究, BANS, MFNS, FPNS, 或TANS。	不同的研究有不同的终点	所有4种INCSs每日给药一次, 成人AR中均有效且耐受性良好; 4种药物的疗效和不良事件相似。根据气味属性, 与MFNS和FPNS相比, 患者更愿意使用BANS和TANS。
Juniper等 <sup>[1287]</sup>	1993	2b	随机非盲平行分组比较	成人, SAR, 豚草敏感性(n=60)。比较丙酸倍氯米松NS (400 μg/天)与PRN使用。	日常症状与药物评分、QOL、患者对症状控制的满意度。	27%的PRN患者报告控制不满意, QOL下降, 用药增加。PRN组患者的症状和QOL评分与正常组相似, 控制效果满意。

AHI=呼吸暂停通气指数; BANS=布地奈德鼻喷剂; ESS=Epworth睡眠量表; FFNS=丙酸氟替卡松鼻喷剂; INCS=鼻内糖皮质激素; iTNSS=瞬时鼻部症状总评分; iTOSS=瞬时眼部症状总评分; MFNS=糠酸莫米松; nPIF=鼻吸气流速; NS=鼻腔喷雾剂; OSA=阻塞性睡眠呼吸暂停; PAR=常年变应性鼻炎; PRN=根据需要; QOL=生活质量; RDBPCT=随机双盲安慰剂对照试验; RQLQ=鼻结膜炎生活质量; rTNSS=反射性鼻部症状总评分; rTOSS=反射性眼部症状总评分; SAR=季节性变应性鼻炎; SR=系统综述; TANS=曲安奈德鼻喷剂; TNSS=鼻部症状总评分; TOSS=眼部症状总评分; WPAL-AS=工作效率和活动损伤-过敏特异性问卷。

有一些负面影响, 但这些影响是否会转化为长期生长抑制尚不清楚。

- **成本**: 低。
- **利弊评估**: 使用INCS治疗SAR和PAR的利大于弊。
- **应用价值**: 无。
- **推荐程度**: 强烈建议使用INCS来治疗AR。
- **临床应用**: 经证实的INCSs的有效性, 以及其相对于其他药物的优越性, 使其成为治疗AR的一线治疗手段。

### IX.B.3. 减充血剂

#### IX.B.3.a. 口服减充血剂。

口服减充血剂, 例如伪麻黄碱, 作用于肾上腺素能受体并导致血管收缩, 可以缓解AR患者的鼻充血。口服长效的减充血剂可使鼻腔减充血持续长达24小时。口服减充血剂可单独使用, 或与口服抗组胺药联合使用。(参见章节IX.B.10.a. 管理-药物治疗-联合治疗-口服抗组胺药和口服减充血剂, 获取有关该主题的更多信息。)

由于必须严格管理并限制销售可制造甲基苯丙胺

表IX.B.2.c-2. 鼻内糖皮质激素对并发症的疗效：眼部症状和哮喘

研究	年份	证据级别	研究设计	研究方法	临床终点	结论
Lohia等 <sup>[1296]</sup>	2013	1a	SR和meta分析	哮喘伴鼻炎18项研究(n=2162) INCS对哮喘预后的影响。	哮喘结果：肺功能，支气管反应性，哮喘症状评分，哮喘特异性生活质量，急救用药。	与安慰剂相比，使用INCS可显著改善FEV1、支气管激发、哮喘症状评分和应急药物使用。INCS改善了早晚PEF。在使用经口吸入皮质类固醇同时使用INCS喷雾剂并没有带来额外的改善。
Bielory等 <sup>[1291]</sup>	2011	1a	安慰剂对照的RCT meta分析	10项研究(n=3132)。SAR：6项研究；PAR：4项研究；MFNS 200 µg/天	4分法，持续12小时的严重的眼部症状(瘙痒/灼烧、发红、流泪)	在SAR和PAR研究中，3种眼部症状的整体疗效改善均显著。
DeWester等 <sup>[1290]</sup>	2003	1a	多中心回顾分析的RDBPCT	7项研究。SAR患者使用PFNS 200 µg/天。评估鼻部和眼部症状。	在7天和14天的治疗中，临床评定的TOSS(瘙痒、流泪、充血和浮肿)基线的平均变化。	FPNS组在第7天和第14天的所有4个单独症状评分与安慰剂组相比，有显著性差异。
Taramarcz & Gibson <sup>[1295]</sup>	2003	1a	RCT的meta分析	哮喘伴AR 14项研究(n=477)。INCS与安慰剂或常规哮喘治疗。	哮喘结果：症状评分、FEV1、PEF和乙酰胆碱气道反应性。	INCS对哮喘疗效无统计学意义。
Ratner等 <sup>[1292]</sup>	2015	1b	随机双盲平行多中心研究	SAR(n=614) FPNS 200 µg/天与安慰剂相比，疗程14天。	患者rTOSS基线的平均变化量。	与安慰剂相比，FPNS显著有效缓解眼部症状。
Baroody等 <sup>[1293]</sup>	2009	1b	双盲安慰剂对照交叉实验	过敏季的SAR患者(n=20) FFNS 110 µg/天与安慰剂对比，疗程1周。鼻激发试验	变应原激发引起的鼻、眼症状。	FFNS能显著减轻鼻激发试验后的眼部症状。

AR=变应性鼻炎；FEV1=1秒用力呼气量；FFNS=氟替卡松鼻喷剂；FPNS=丙酸氟替卡松鼻喷剂；INCS=鼻内糖皮质激素；MFNS=糠酸莫米松鼻喷剂；PAR=常年性变应性鼻炎；PEF=呼气峰值流速；QOL=生活质量；RCT=随机对照试验；RDBPCT=随机双盲安慰剂对照试验；rTOSS=反射性眼部症状总评分；SAR=季节性变应性鼻炎；SR=系统综述；TOSS=眼部症状熊评分

的物质，自2006年以来，美国的伪麻黄碱仅供应药店。在 Mucha 等<sup>[1321]</sup>的一项研究中，伪麻黄碱对豚草过敏的AR患者的所有症状均有显著改善（表 IX.B.3.a）。苯肾上腺素（苯福林）已作为非处方（OTC）药物上市，作为鼻腔减充血的伪麻黄碱的替代品。然而，Horak 等<sup>[1322]</sup>的随机对照试验发现，虽然伪麻黄碱在减轻鼻塞方面明显比安慰剂和苯肾上腺素更有效，但苯肾上腺素和安慰剂之间没有显著差异。此外，Meltzer 等<sup>[1323]</sup>对539例SAR患者进行了随机、开放的剂量试验时发现，苯肾上腺素在减轻鼻充血症状方面并不优于安慰剂。

这类药物已知的副作用包括失眠，神经紧张，焦虑，震颤，心悸和血压升高（BP）。Salerno 等<sup>[1322,1325]</sup>两项系统综述研究明确了口服减充血剂对血压的影响。第一项研究显示，与安慰剂相比，苯丙醇胺显著升高收缩压（SBP）5.5 mmHg（95%CI, 3.1-8.0）和舒张压（DBP）4.1 mmHg（95%CI, 2.2-6.0），对心脏无影响<sup>[1324]</sup>。第二项研究发现，伪麻黄碱也导致SBP小幅显著增加0.99 mmHg（95%CI, 0.08-1.9）；心率增加（HR）2.83次/分钟（95%CI,

2.0-3.6），而对DBP无影响<sup>[1325]</sup>。此外，更高的剂量和速效伪麻黄碱制剂与血压升高有关<sup>[1325]</sup>。此外，在Kernan 等人<sup>[1326]</sup>的一项研究中发现，苯丙醇胺在女性中的使用是出血性中风的一个独立危险因素。苯丙醇胺已不再在市场上销售。考虑到这些心血管副作用，对于已经有高血压及其后遗症（例如冠状动脉疾病，脑血管疾病，甲状腺功能亢进，心律失常）的患者，应谨慎使用口服减充血剂。在该人群中使用口服减充血剂时，应密切监测血压的变化。

口服减充血剂对6岁以上的儿童有效。但应注意更小年纪的患儿（小于2岁）的应用，因为口服减充血剂对这个年龄段的患儿更容易产生毒性，且该年龄组的安全剂量尚未明确<sup>[1327]</sup>。婴幼儿口服减充血剂可能刺激中枢神经系统（CNS），导致例如精神病，共济失调和幻觉的产生<sup>[1328,1329]</sup>。6岁以下的患者，应谨慎评估风险和益处。

• **总证据级别**：B（1a级：2级研究；1b级：3项研究；3b级：2项研究；4级：2项研究；表IX.B.3.a）。

• **益处**：伪麻黄碱可减少鼻塞。苯肾上腺素没有益

表IX.B.2.c-3. 鼻内糖皮质激素治疗变应性鼻炎临床疗效证据

研究	年份	证据级别	研究设计	研究方法	临床终点	结论
Benninger等 <sup>[1299]</sup>	2010	1a	至少持续两周 RCT研究的 SR 药物用量遵循美国批准的 INCS 剂量	SAR: 38项研究(成人 11980例, 儿童946例); PAR: 12项研究(3800名成人, 366名儿童)。	TNSS基线的中位数百分比变化	在SAR中, INCS对鼻腔症状的改善最显著。但INCS对PAR疗效数据确不尽相同; 口服抗组胺药对病人同样有效。
Wilson等 <sup>[1300]</sup>	2004	1a	LTRA疗效的SR、meta分析	SAR: 11项研究。8项研究评估LTRAs(单独或联合其他治疗)与安慰剂或其他治疗( $n=3924$ ); 3项研究评估LTRAs联合抗组胺药物( $n=80$ )治疗SAR。	综合日常鼻炎症状评分和鼻炎特异性生活质量。	LTRAs比安慰剂稍好, 与抗组胺药有一样疗效, 但在改善SAR患者症状和生活质量方面不如INCS有效。
Yanez & Rodrigo <sup>[1298]</sup>	2002	1a	RCT研究的系统评价	AR: 9项研究( $n=648$ )。INCS与局部抗组胺药物的比较。	鼻部症状, 喷嚏, 流涕, 鼻痒, 鼻塞。	与局部抗组胺药相比, INCS能更好地缓解鼻腔症状。两种治疗方法对眼部症状无明显差异。
Weiner等 <sup>[1297]</sup>	1998	1a	RCT研究的meta分析	AR: 9项研究( $n=2267$ )。INCS与局部抗组胺药物	鼻塞、流涕、喷嚏、鼻痒、鼻后滴漏、鼻部不适、鼻部总症状评分、鼻阻力、眼部症状及整体评分。	与口服抗组胺药相比, INCS能更好地缓解鼻塞、鼻腔分泌物、喷嚏、鼻痒、鼻后滴漏和鼻部症状。两种治疗方法对鼻部不适、鼻阻力或眼部症状无明显差异。

AR=变应性鼻炎; INCS=鼻用糖皮质激素; LOE=证据等级; LTRA=白三烯受体拮抗剂; PAR=常年性变应性鼻炎; QOL=生活质量; RCT=随机对照试验; SAR=季节性变应性鼻炎; SR=系统综述; TNSS=鼻部症状总评分

表IX.B.2.c-4. 评估鼻内糖皮质激素不良反应的研究

研究	年份	证据级别	研究设计	研究方法	临床终点	结论
Ahmadi等 <sup>[1319]</sup>	2015	1a	SR	19项INCS研究报告了原始眼部症状评分(包括10项RCT, 1例病例对照, 8例个案报道)	IOP, 晶状体混浊, 青光眼或白内障发病率。	与对照组比较, 10个RCT中没有显示IOP变化; 6项RCT也均未报道有白内障或晶状体混浊
Mener等 <sup>[1320]</sup>	2015	1a	meta分析和SR	8项RCT( $n=755$ )调查3~12岁AR儿童使用INCS的疗效	生长变化。Knemometry测量法( $n=342$ 名参与者, 持续2~4周)。Stadiometry测量法( $n=413$ , 持续12个月)。	Knemometry研究: 使用INCS的儿童平均增长率较低。 Stadiometry研究: INCS与安慰剂相比没有显著的生长差异。 局限性: 难以预测长期或远期生长。
Verkerk等 <sup>[1305]</sup>	2015	1a	SR	包括34项研究(11项随机对照试验, 5项队列研究, 20例病例研究)。使用INCS设置或不设置对照组。	鼻黏膜的组织病理学。17项研究报道了鼻黏膜萎缩。	鼻黏膜萎缩的概念定义不明确。没有组织学证据表明使用INCS对人鼻黏膜有害。
Hampel等 <sup>[1317]</sup>	2015	1b	RDBPCT	PAR, 儿童6~11岁。每日BDP 800 $\mu\text{g}$ ( $n=67$ )与安慰剂( $n=32$ )相比, 持续6周。	12小时血清皮质醇的变化	两组中血清皮质醇值保持稳定。在基线和第6周时, 安慰剂组和BDP组的浓度-时间曲线相似。
Meltzer等 <sup>[1302]</sup>	2009	1b	3例RDBPCT的分析, 以6~11岁年龄组为研究对象	SAR: 为期2周的美国研究。PAR: 为期12周的全球研究。 HPA轴的安全性: 美国为期6周的研究。FF 55 $\mu\text{g}$ 与FF 110 $\mu\text{g}$ 与安慰剂对比( $n=948$ )。	不同指标包括: 不良事件监测, 鼻腔检查, 眼科检查, 24小时尿皮质醇值和血清皮质醇浓度。	治疗组和安慰剂组均有4%的鼻出血发生率。组间IOP没有差异, 也未发现后囊下白内障的出现。组间的HPA评估未见显著差异。

表IX.B.2.c-4. 续

研究	年份	证据级别	研究设计	研究方法	临床终点	结论
Ratner等 <sup>[1304]</sup>	2009	1b	多中心随机对照试验	PAR, 6~11岁儿童( $n=255$ )。每天MFNS 100 $\mu\text{g}$ 与BDP 168 $\mu\text{g}$ , 研究周期12个月	症状控制和安全性	两组均有适当的症状控制。不良反应轻微。MFNS组鼻出血发生率为12.7%, BDP组鼻出血发生率为9.4%。
Tripathy等 <sup>[1316]</sup>	2009	1b	双盲随机平行分组研究	PAR, 2~11岁儿童( $n=112$ )。每天FF 110 $\mu\text{g}$ 与安慰剂对比, 研究周期6周	24小时血清和尿皮质醇。血浆FF浓度。	FF组24小时血清皮质醇与安慰剂相似。24小时内尿皮质醇排泄基线水平和治疗结束时相似。
Weinstein等 <sup>[1315]</sup>	2009	1b	RDBPCT, 多中心平行分组	PAR, 2~5岁儿童( $n=474$ )。每天TAA 100 $\mu\text{g}$ 与安慰剂对比, 研究为期4周	不良事件, 清晨血清皮质醇水平, 使用stadiometry测量生长。	组间的不良事件发生率相当。在输注促皮质醇激素后, 血清皮质醇水平与基线无显著差异。年龄-身高的百分位数保持稳定。
Maspero等 <sup>[1301]</sup>	2008	1b	双盲安慰剂对照研究	PAR, 2~11岁儿童( $n=558$ )。每天, FF 110 $\mu\text{g}$ 与FF 55 $\mu\text{g}$ 与安慰剂对比, 研究为期12周	鼻症状评分为疗效指标, 鼻腔和眼科检查, 以及HPA安全性评估。	所有组鼻出血比例为6%。治疗组中没有显著的眼部或HPA相关副作用。较低剂量的FF能减少鼻部症状。
Patel等 <sup>[1314]</sup>	2008	1b	RDBPCT, 平行分组	PAR, 12~65岁( $n=112$ ), FF 110 $\mu\text{g}/\text{天}$ , 研究为期6周与强的松10 $\text{mg}/\text{天}$ , 研究为期7天与安慰剂对比。	24小时血清皮质醇和24小时尿游离皮质醇的变化, 24小时尿游离皮质醇总量, 6- $\beta$ 羟基皮质醇排泄和血浆FF浓度。	血清皮质醇平均值与基线的比值: FF不低于安慰剂, 泼尼松比例显著降低。FF和安慰剂组的24小时尿皮质醇排泄相似。治疗6周后, 血浆中检测不到FF水平。
Chervinsky等 <sup>[1313]</sup>	2007	1b	RDBPCT	PAR $\geq$ 12岁患者( $n=663$ ), 每天, 环索奈德200 $\mu\text{g}$ 与安慰剂相比, 研究至少持续52周。	不良事件, 检查结果, 24小时尿游离皮质醇, 清晨血浆皮质醇, 眼压, 晶状体混浊。	环索奈德组和安慰剂组之间未观察到临床相关差异。
Kim等 <sup>[1312]</sup>	2007	1b	独立3期, 双盲, 平行组, 安慰剂对照试验	PAR, 2~5岁儿童。鼻内环索奈德200 $\mu\text{g}$ , 1次/天, 评估安全性, 依从性, 疗效 第一阶段研究; 6周。第二阶段研究; 12周	研究开始和结束时测定皮质醇水平。在6周的治疗结束后测定全身的环索奈德及其活性代谢物	同安慰剂组比较, 实验组血浆或尿液皮质醇水平变化没有差异。血清浓度低于下限值, 表明全身环索奈德浓度低。
Rosenblut等 <sup>[1303]</sup>	2007	1b	RDBPCT, 平行分组	PAR( $n=806$ )。每天, FF 110 $\mu\text{g}$ 与安慰剂相比, 研究为期12个月。	不良事件、24小时尿皮质醇水平、鼻和眼部检查、心电图及临床实验室检测。	除了鼻出血(实验组20%, 安慰剂组8%)外, 不良事件发生率与安慰剂相似。眼部检查结果或尿皮质醇水平的无差异。
Galant等 <sup>[1311]</sup>	2003	1b	RDBPCT	2~3岁AR儿童( $n=65$ )。每天, FP 200 $\mu\text{g}$ 与安慰剂相比, 研究为期6周。	治疗6周后, 12小时尿游离糖皮质激素浓度与基线时的差异。	FP组与安慰剂组的12小时尿游离皮质醇较基线时的变化值是相似的。

AR=变应性鼻炎; BDP=丙酸倍氯米松; FF=糠酸氟替卡松; FP=丙酸氟替卡松; HPA=下丘脑垂体轴; INCS=鼻内糖皮质激素; IOP=眼压; MFNS=糠酸莫米松鼻喷雾剂; PAR=常年性变应性鼻炎; RCT=随机对照试验; RDBPCT=随机双盲安慰剂对照试验; SAR=季节性变应性鼻炎; SR=系统综述; TAA=曲安奈德。

处。

- **危害**: 不良反应包括失眠, 食欲不振, 烦躁, 心悸和血压升高。幼儿有毒性风险。
- **成本**: 低。
- **利弊评估**: 伪麻黄碱的益处和危害平衡。危害可能超过苯肾上腺素的益处。

- **应用价值**: 患者在使用前应考虑其他合并症和年龄。
- **推荐程度**: 推荐使用伪麻黄碱。其优于去氧肾上腺素。
- **临床应用**: 伪麻黄碱作为口服充血剂可有效减轻AR患者的鼻塞症状; 可用于短期缓解症状。使用前应



表IX.B.3.a. 口服减充血剂在变应性鼻炎治疗的作用证据

研究	年份	证据级别	研究设计	研究方法	临床终点	结论
Salerno等 <sup>[1324]</sup>	2005	1a	SR	1. 苯丙醇胺； 2. 安慰剂	SBP, DBP, HR	苯丙醇胺导致SBP增加。
Salerno等 <sup>[1325]</sup>	2005	1a	SR	1. 伪麻黄碱； 2. 安慰剂	SBP, DBP, HR	伪麻黄碱引起SBP和HR升高。
Meltzer等 <sup>[1323]</sup>	2015	1b	RCT	1. 去氧肾上腺素10 mg (n=109)； 2. 去氧肾上腺素20 mg (n=108)； 3. 去氧肾上腺素30 mg (n=107)； 4. 去氧肾上腺素40 mg (n=112)； 5. 安慰剂(n=103)	每日反跳性鼻塞评分	苯肾上腺素在缓解鼻塞方面并不比安慰剂有效。
Horak等 <sup>[1322]</sup>	2009	1b	RCT	1. 伪麻黄碱； 2. 苯肾上腺素； 3. 安慰剂	鼻塞的主观评价	伪麻黄碱改善鼻塞。苯肾上腺素并未改善鼻塞。
Mucha等 <sup>[1321]</sup>	2006	1b	RCT	1. 伪麻黄碱； 2. 孟鲁司特	鼻部症状, nPIF, QOL	与基线比较, 伪麻黄碱和孟鲁司特组的AR所有症状, nPIF和QOL均显著改善。
Vernacchio等 <sup>[1327]</sup>	2008	3b	非连续队列		伪麻黄碱用于儿童人群	2岁以下的儿童使用伪麻黄碱的毒性风险最高。这个年龄组缺乏安全剂量建议。
Kernan等 <sup>[1326]</sup>	2000	3b	病例对照	1. 蛛网膜下腔或脑出血史； 2. 对照	苯丙醇胺的使用与出血性中风的风险之间的关联。	苯丙醇胺是女性出血性脑卒中的独立危险因素。
Roberge等 <sup>[1328]</sup>	1999	4	病例报道			2岁患儿在用伪麻黄碱/右美沙芬咳嗽抑制剂过量治疗后出现精神病和共济失调。
Sauder等 <sup>[1329]</sup>	1998	4	病例报道			3岁患者因不适当的高剂量伪麻黄碱而出现幻觉。

AR=变应性鼻炎；DBP=舒张压；HR=心率；nPIF=鼻腔吸气流流量；QOL=生活质量；RCT=随机对照试验；SBP=收缩压；SR=系统评价。

表IX.B.3.b. 局部鼻内减充血剂在变应性鼻炎治疗的作用证据

研究	年份	证据级别	研究设计	研究方法	临床终点	结论
Barnes等 <sup>[1330]</sup>	2005	1b	RCT	(n=36)： 1. 鼻用赛洛唑啉； 2. 鼻用糠酸莫米松	nPIF, 1秒内经鼻用力吸气流, 鼻塞评分	与糠酸莫米松相比, 赛洛唑啉是一种更强的鼻减充血剂。
Watanabe等 <sup>[1331]</sup>	2003	1b	RCT	(n=30)： 1. 羟甲唑啉TID； 2. 安慰剂	主观鼻塞症状, nPIF, 气道阻力, 气道容积	4周治疗后, 羟甲唑啉组无明显鼻塞, 无不良反应
Morris等 <sup>[72]</sup>	1997	1b	RCT	(n=50)： 1. 每日连续羟甲唑啉； 2. 间断羟甲唑啉； 3. 安慰剂	鼻气道阻力, 鼻腔通畅程度的主观感受, 临床检查	3天后, 羟甲唑啉连续治疗组和间断治疗组均再次出现了鼻塞症状。
Yoo等 <sup>[83]</sup>	1997	2b	队列研究	(n=10)： 每日羟甲唑啉	主观病史, 专科查体, 前鼻测压法	羟甲唑啉治疗4周和8周仍可改善鼻腔症状

nPIF=鼻腔吸气流流量；RCT=随机对照试验；TID=3次/天；QD=1次/天。

考虑患者的年龄, 合并症, 和可能产生的副作用。

### IX.B.3.b. 鼻内减充血剂。

局部减充血剂, 例如赛洛唑啉和羟甲唑啉, 是直接

作用于鼻黏膜组织的 $\alpha$ -肾上腺素能激动剂, 可以调节血管收缩和缓解黏膜肿胀。在一项为期18天的研究中, Barnes等<sup>[1330]</sup>发现鼻用赛洛唑啉有着比鼻用糖皮质激素

更强的减充血作用（表 IX.B.3.b）。局部减充血剂可缓解鼻塞的症状，但对 AR 的其他症状如喷嚏、流涕、鼻痒等没有改善。

药物性鼻炎（RM）被认为是长期使用局部减充血剂所致的以鼻塞为主要症状的疾病，因此不建议长期使用减充血剂。为了进一步明确减充血剂诱导出药物性鼻炎的使用时间，研究者们有着不同的结果。一些研究表明，长达 8 周的药物使用不会产生反弹的鼻塞症状<sup>[83,1331]</sup>，而也有研究认为，使用 3 天内减充血剂就可诱导 RM 的发病<sup>[72]</sup>。

局部减充血剂的副作用包括鼻部的烧灼感、刺痛感、干燥、鼻出血和黏膜溃疡。尽管减充血剂可以改善鼻塞症状，但是仍然推荐短期使用减充血剂（≤3 天）以避免引起顽固性的鼻塞和对鼻腔纤毛的潜在危害。（更多关于 RM 的信息见 III.C.2. 变应性鼻炎的定义、分类和鉴别诊断）

- **总证据等级**：B（1b级：3项研究；2b级：1项研究；见表 IX.B.3.b）。
- **疗效**：局部减充血剂可缓解鼻塞。
- **不良反应**：包括鼻腔烧灼感，刺痛，干燥和黏膜溃疡。长期使用时可出现反跳性鼻塞。
- **费用**：低。
- **利弊评估**：如果使用超过 3 天，弊可能大于利。
- **应用价值**：局部减充血剂可以帮助短期缓解鼻塞。
- **推荐等级**：可选择。
- **临床应用**：局部减充血剂可以为 AR 患者提供有效的短期鼻腔减压，但由于有患 RM 的风险建议不要长期使用。

#### IX.B.4. 白三烯受体拮抗剂(LTRAs)

白三烯受体拮抗剂（LTRA）被研究用于 AR 的治疗。FDA 批准孟鲁司特用于治疗患有 SAR 的成人和 2 岁以上的儿童，以及患有 PAR 的成人和 6 个月以上的儿童。几项关于 RCT 研究的综述和 meta 分析结果显示，与安慰剂相比，LTRA 单药治疗的患者症状减轻，生活质量得到改善<sup>[1300,1332-1335]</sup>。但是由于其他一线药物治疗效果优于 LTRA，故而在 AAO-HNS 的 AR 临床实践指南中不推荐 LTRA 单药治疗。

系统综述中纳入了 28 项研究，其中 19 项 LTRA 单药治疗 AR 的研究证据等级为 1 级（表 IX.B.4）。多个系统综述<sup>[1300,1332-1335]</sup>和 RCT 研究<sup>[1336-1344]</sup>已证实 LTRA 单药治疗在改善患者症状和生活质量方面优于安慰剂，这在 SAR<sup>[1340-1344]</sup>、PAR<sup>[1339]</sup>、和人工变应原暴露的患者中结果是一致的<sup>[1336-1338]</sup>。此外，在 Philip 等人<sup>[1241]</sup>的双盲

RCT 研究表明，孟鲁司特可以同时改善 SAR 伴哮喘患者在 AR 和哮喘方面的生活质量。

尽管研究证实单药 LTRA 治疗 AR 优于安慰剂，但许多研究表明 INCS 疗效优于 LTRA<sup>[1300,1333-1335,1345,1346]</sup>。系统综述和 meta 分析结果显示，INCS 在减轻患者症状和改善生活质量方面比 LTRA 更有效<sup>[1300,1333-1335]</sup>。Pullerits 等<sup>[1346]</sup>的双盲 RCT 发现，鼻用倍氯米松比扎鲁司特和安慰剂可以更明显的减少鼻黏膜组织中活化的嗜酸性粒细胞的数量。关于 LTRA 与口服抗组胺药的疗效比较的存在分歧，2 篇系统综述表明口服抗组胺药在症状减轻和改善生活质量方面效果更佳<sup>[1300,1333]</sup>，而另一项研究则表明两者具有相同的治疗效果<sup>[1334]</sup>。另外，Mucha<sup>[1321]</sup>的双盲 RCT 研究发现，孟鲁司特和伪麻黄碱在缓解症状和生活质量方面有着相同的效果，孟鲁司特和伪麻黄碱治疗组之间的鼻吸气峰值流速没有差异。

除了与其他药物相比疗效较低，AAO-HNS 关于 AR 的临床实践指南中指出，单药 LTRA 治疗成本高，建议在不伴有哮喘的 AR 患者中避免单药 LTRA 治疗<sup>[761]</sup>。Goodman 等人<sup>[1347]</sup>研究了孟鲁司特的成本效益并将其与几种二代口服抗组胺药进行比较，与左西替利嗪、地氯雷他定以及非索非那定相比，虽然孟鲁司特的疗效相同，但是增加了治疗成本。孟鲁司特每年产生的医疗费用约为 631 美元。

对于极少数对 INCS 和口服抗组胺药物有禁忌症的患者，LTRA 的单药治疗可以作为替代治疗，但这限制了药物的最佳选择方案。在 AR 合并哮喘的患者中，LTRA 有助于控制这两种呼吸道疾病的症状。不推荐 LTRA 单药作为 AR 合并哮喘患者的一线治疗，尽管这可能是对 INCS 禁忌患者的替代选择。

- **总证据等级**：A（1a级：6项研究；1b级：17项研究；2a级：2项研究；2b级：3项研究；4级：3项研究；见表 IX.B.4）。

- **疗效**：与安慰剂相比，能持续缓解症状，改善生活质量。这在 RCT 研究和 RCT 系统综述中得到了证实。

- **不良反应**：与 INCS 相比，RCTs 在减少症状和改善生活质量以及对 RCTs 的系统评价方面始终不如 INCS。与口服抗组胺药物相比，其在减少症状和改善生活质量方面具有相当的疗效。

- **费用**：孟鲁司特每年发生的药品和医疗费用估计为 631 美元。

- **利弊评估**：利大于弊。与安慰剂相比，LTRAs 单一治疗是有效的。然而，与其他较便宜的单药治疗相比，其疗效相对较差或相当。

- **应用价值**：在缓解哮喘和 AR 症状方面，LTRAs 优

表IX.B.4. 白三烯受体拮抗剂作为单药治疗变应性鼻炎的证据(仅限1a和1b级研究)

研究	年份	证据级别	研究设计	研究分组	临床评估	结论
Devillier等 <sup>[1332]</sup>	2014	1a	具有同质性 RCT的SR	1. LTRA ; 2. SLIT ; 3. 安慰剂	症状	SLIT比LTRA具有更优疗效。与安慰剂比, LTRA疗效更好。
Goodman等 <sup>[1347]</sup>	2008	1a	具有同质性的 RCT的SR	1. 孟鲁司特 ; 2. 左西替利嗪 ; 3. 地氯雷他定 ; 4. 非索非那定	症状, 花费	孟鲁司特增加的成本疗效比高于左西替利嗪和地氯雷他定。
Grainger & Drake-Lee <sup>[1333]</sup>	2006	1a	具有同质性的 RCT的SR	1. 孟鲁司特 ; 2. 口服抗组胺药 ; 3. INCS ; 4. 安慰剂	症状, QOL	与安慰剂相比, 孟鲁司特能够改善症状和QOL, 但是疗效弱于口服抗组胺药和INCS。
Rodrigo & Yanez <sup>[1334]</sup>	2006	1a	具有同质性的 RCT的SR	1. LTRA ; 2. 口服抗组胺药 ; 3. INCS ; 4. 安慰剂	症状, QOL	与安慰剂相比, LTRA可以改善症状和生活质量, 与口服抗组胺药有同样疗效, 但是弱于INCS。
Wilson等 <sup>[1300]</sup>	2004	1a	具有同质性的 RCT的SR	1. 孟鲁司特 ; 2. 口服抗组胺药 ; 3. INCS ; 4. 安慰剂	症状, QOL	与安慰剂相比, 孟鲁司特改善了QOL, 但疗效弱于抗组胺药和INCS。
Gonyeau & Partisan <sup>[1335]</sup>	2003	1a	具有同质性的 RCT的SR	1. 孟鲁司特 ; 2. INCS ; 3. 安慰剂	症状	孟鲁司特改善症状方面比安慰剂更有效, 但弱于INCS。
Endo等 <sup>[1336]</sup>	2012	1b	RCT	1. 普鲁司特 ; 2. 安慰剂	症状	在人工引入变应原后, 与安慰剂比较, 普鲁司特可预防和减轻症状。
Wakabayashi 等 <sup>[1337]</sup>	2012	1b	RCT	1. 普鲁司特 ; 2. 安慰剂	症状	在人工变应原暴露的儿童中, 与安慰剂相比, 孟鲁司特可以缓解症状。
Day等 <sup>[1338]</sup>	2008	1b	RCT	1. 孟鲁司特 ; 2. 左西替利嗪 ; 3. 安慰剂	症状	孟鲁司特和左西替利嗪均可改善人工变应原暴露后的症状。左西替利嗪比孟鲁司特更有效。
Jiang <sup>[1348]</sup>	2006	1b	RCT	1. 扎鲁司特 ; 2. 氯雷他定 ; 3. 氯雷他定+伪麻黄碱	症状, 鼻声反射, 鼻阻力	所有治疗组症状均显著缓解。扎鲁司特在减少鼻塞方面表现优异。鼻声反射和鼻阻力在3个治疗组之间没有差异。
Mucha等 <sup>[1321]</sup>	2006	1b	RCT	1. 孟鲁司特 ; 2. 伪麻黄碱	症状, QOL, 鼻腔吸气流	孟鲁司特和伪麻黄碱对症状、生活质量和鼻腔吸气流量的改善效果相当(除了伪麻黄碱对鼻塞更有效外)。
Patel等 <sup>[1339]</sup>	2005	1b	RCT	1. 孟鲁司特 ; 2. 安慰剂	症状, QOL	孟鲁司特对常年性变应性鼻炎患者的症状和生活质量改善方面比安慰剂更有效
Chervinsky等 <sup>[1340]</sup>	2004	1b	RCT	1. 孟鲁司特 ; 2. 安慰剂	症状, 花粉计数	孟鲁司特在减轻症状方面比安慰剂更有效。疗效与花粉暴露量有关。
Philip等 <sup>[1341]</sup>	2004	1b	RCT	1. 孟鲁司特 ; 2. 安慰剂	症状, 鼻炎QOL和哮喘QOL	与安慰剂比较, 孟鲁司特可改善并发季节性变应性鼻炎和哮喘患者的症状, 鼻炎QOL和哮喘QOL。
Ratner等 <sup>[1345]</sup>	2003	1b	RCT	1. 孟鲁司特 ; 2. 氟替卡松	症状, QOL	氟替卡松在减轻症状和改善QOL方面比孟鲁司特更有效。
van Adelsburg 等 <sup>[1342]</sup>	2003	1b	RCT	1. 孟鲁司特 ; 2. 氯雷他定 ; 3. 安慰剂	症状, QOL	孟鲁司特在减轻症状和改善生活质量方面比安慰剂更有效。孟鲁司特没有直接与氯雷他定相比。
van Adelsburg 等 <sup>[1343]</sup>	2003	1b	RCT	1. 孟鲁司特 ; 2. 氯雷他定 ; 3. 安慰剂	症状, QOL	孟鲁司特在减轻症状和改善生活质量方面比安慰剂更有效。孟鲁司特没有直接与氯雷他定相比。

表IX.B.4. 续

研究	年份	证据级别	研究设计	研究分组	临床评估	结论
Philip等 <sup>[1344]</sup>	2002	1b	RCT	1. 孟鲁司特; 2. 氯雷他定; 3. 安慰剂	症状, QIL, 外周嗜酸性粒细胞计数	孟鲁司特在减轻症状和改善生活质量方面比安慰剂更有效, 但是没有直接与氯雷他定相比较。
Pullerits等 <sup>[1346]</sup>	1999	1b	RCT	1. 扎鲁司特; 2. 倍氯米松; 3. 安慰剂	症状, 组织嗜酸性粒细胞增多	扎鲁司特在改善症状和减少组织嗜酸性粒细胞浸润方面与安慰剂没有差异, 鼻用倍氯米松优于两者。

INCS=鼻内糖皮质激素; LTRA=白三烯受体拮抗剂; QOL=生活质量; RCT=随机对照试验; SLIT=舌下免疫治疗; SR=系统综述。

于安慰剂治疗, 与口服抗组胺药疗效相同。然而, 在缓解AR症状方面, LTRA不如INCS, 与口服抗组胺药物相比疗效相当或较差。因此, 缺乏证据推荐单药LTRA作为AR伴或不伴哮喘患者的一线或二线治疗。

- **推荐等级**: 不建议用于AR的一线治疗。
- **临床应用**: LTRA在AR治疗中不能作为单药治疗, 可作为二线治疗 (如INCSs禁忌时)。

### IX.B.5. 色甘酸

色甘酸二钠 (DSCG), [即: 色甘酸钠, 5,5-[(2-羟基-1,3-亚丙基)二氧]双(4-氧代-4-氢-1-苯并吡喃-2-羧酸)二钠盐], 最早是由古埃及人从一种叫阿密茵的植物中提取出来作为解痉剂使用的。DSCG是一种肥大细胞稳定剂, 可以控制组胺的释放。它限制了具有调节细胞体积功能的氯离子通道, 防止细胞外钙离子流入肥大细胞胞质, 从而防止肥大细胞脱颗粒<sup>[1349,1350]</sup>。DSCG可以限制鼻腔对变应原的反应, 预防症状发作的最佳选择。

DSCG是在50多年前被发现的, 此后, 一系列色甘酸型试剂 (二价铬) 被陆续开发出来。铬酮类化合物具有抑制哮喘早期和晚期发作的效果<sup>[1351]</sup>, 最初的研究关注于肥大细胞对组胺和细胞因子的释放。最近的研究表明, 其抗过敏机制与肥大细胞的活化无关, 而是通过抑制巨噬细胞、嗜酸性粒细胞、单核细胞和血小板的功能来实现的<sup>[1352-1354]</sup>。

DSCG可通过吸入剂型用于治疗轻-中度哮喘, 作为鼻喷雾剂用于治疗SAR, 或作为滴眼液用于治疗变应性或春季结膜炎。DSCG也可以口服, 控制某些食物的过敏反应, 适用于2岁以上患者, 由于其半衰期短, 每日需要使用3-6次<sup>[1355]</sup>。尽管频繁给药可能影响依从性, 但DSCG具有良好的安全性, 其副作用轻微, 包括鼻腔刺激或烧灼感、喷嚏、鼻出血和味觉差<sup>[1355]</sup>。

许多与安慰剂直接比较的研究表明, DSCG对SAR的疗效更佳 (表IX.B.5)。关于DSCG对PAR的疗效一

直存在争议<sup>[1356-1360]</sup>。在最近的RCT研究中, Lejeune等人<sup>[1356]</sup>研究了DSCG对单一变应原致敏的PAR患者的作用, 结果发现, 与安慰剂相比, DSCG能显著降低鼻塞、鼻分泌物和喷嚏的症状评分。与INCS相比, DSCG的疗效较差<sup>[1357,1361-1369]</sup>。

到目前为止, DSCG和鼻腔抗组胺药之间还没有直接比较。综上所述, DSCG作为AR的主要治疗手段其作用有限, 与INCS相比, 它的疗效较差, 另外, 频繁给药会有潜在依从性问题。

- **总证据等级**: A (1b级: 13项研究; 2b级: 9项研究; 表IX.B.5)。
- **疗效**: DSCG能有效减少喷嚏、流涕和鼻塞。
- **不良反应**: 罕见的局部不良反应包括鼻咽炎、喷嚏、流涕和头痛。
- **费用**: 低。
- **利弊评估**: 利大于弊。
- **应用价值**: 对于存在变应原暴露风险时, 可短期预防性用药。
- **推荐等级**: 可选择。
- **临床应用**: DSCG可考用于AR的治疗, 特别是对已知不能耐受INCS的患者。

### IX.B.6. 鼻内抗胆碱药物

异丙托溴铵鼻喷雾剂 (IPB) 可以抑制浆液黏液腺的分泌, 主要用于改善流涕症状, 对儿童和成人的常年性鼻炎和感冒也有疗效<sup>[1378,1379]</sup>。IPB起效快、半衰期短, 一天最多可给药6次, 只有不到10%的药物被局部组织吸收, 一天中吸收剂量的范围在84-336 μg之间<sup>[1380]</sup>。其局部副作用包括鼻腔干燥, 刺激感, 鼻出血及灼烧感。在正常治疗剂量下还没有观察到全身副作用出现, 只有当血药浓度高于1.8 μg/mL时才可能会产生全身性的抗胆碱能作用<sup>[1380]</sup>。尽管如此, 仍应当避免过量使用以防止血清中异丙托溴铵浓度过高。

研究发现IPB可以改善儿童和成人常年性变应性鼻

表IX.B.5. 色甘酸钠治疗变应性鼻炎的证据

研究	年份	证据级别	研究设计	研究分组	临床评估	结论
Lejeune等 <sup>[1356]</sup>	2015	1b	DBRCT	PAR, 成年人: 1. DSCG QID (n=14); 2. 安慰剂(n=7)	症状评分, 鼻腔 细胞学检查, 变应原	DSCG疗效优于安慰剂。
Meltzer <sup>[1370]</sup>	2002	1b	DBRCT	SAR, 12岁以上: 1. DSCG 4%, 1次/4-6小时(n=580); 2. 安慰剂(n=570)	鼻部症状	DSCG疗效优于安慰剂。
Schuller等 <sup>[1371]</sup>	1990	1b	DBRCT	SAR, 12~65岁: 1. 奈多罗米1%(n=80); 2. DSCG 4%, 1喷, QID(n=7); 3. 安慰剂(n=77)	鼻部症状	奈多罗米疗效与DSCG相当。两者均优于安慰剂。
Chandra等 <sup>[1372]</sup>	1982	1b	DBRCT, 交叉研究	SAR, 9~41岁(n=47): 1. DSCG 4%, 1喷/3-4小时; 2. 安慰剂	鼻部症状, 药物 使用情况	DSCG疗效优于安慰剂。
Brown等 <sup>[1367]</sup>	1981	1b	RCT	SAR: 1. DSCG 2.6 mg, 每天6次(n=29); 2. 氟尼缩松25 μg BID (n=38)	鼻部症状	氟替卡松疗效优于DSCG
Craig等 <sup>[1373]</sup>	1977	1b	DBRCT	SAR(n=39): 1. DSCG 5.2 mg, 每天6次(n=22); 2. 安慰剂(n=17)	鼻部症状, 药物 使用情况	DSCG与安慰剂比较没有差异
Handelman等 <sup>[1374]</sup>	1977	1b	DBRCT	SAR, 6~51岁: 1. DSCG 62.4 mg, 每天6次(n=45); 2. 安慰剂(n=45)	鼻部症状, 药物 使用情况	DSCG优于安慰剂。
McDowell & Spitz <sup>[1358]</sup>	1977	1b	DBRCT, 交叉研究	PAR, 17~71岁(n=13): 1. DSCG 2.5 mg 每天6次; 2. 安慰剂	鼻部症状, 细胞 学检查	大多数患者无显著差异。
Nizami & Baboo <sup>[1375]</sup>	1977	1b	DBRCT, 交叉研究	SAR, 7~59岁(n=92): 1. DSCG 10 mg QID; 2. 安慰剂	鼻部症状	DSCG优于安慰剂。
Posey & Nelson <sup>[1376]</sup>	1977	1b		SAR, 12~54岁: 1. DSCG 4%, 每天6次(n=17); 2. 安慰剂(n=17)	症状评分, 药物 使用情况	除了DSCG的季节性使用外没有差异。
Warland & Kapstad <sup>[1359]</sup>	1977	1b	DBRCT, 交叉研究	PAR, 15~57岁(n=17): 1. DSCG 10 mg QID; 2. 安慰剂	鼻部症状	DSCG和安慰剂之间没有差异。
Cohan等 <sup>[1360]</sup>	1976	1b	DBRCT, 交叉研究	PAR, 16~37岁: 1. DSCG 4%, 每天6次; 2. 安慰剂	症状评分, 药物 使用情况	DSCG优于安慰剂。
Knight等 <sup>[1377]</sup>	1976	1b	DBRCT	SAR: 1. DSCG 10 mg QID (n=35); 2. 安慰剂(n=41)	鼻部症状	DSCG优于安慰剂。
Lange等 <sup>[1361]</sup>	2005	2b	RCT, 无安慰剂对照	SAR, 18~65岁: 1. MF 200 μg QD (n=41); 2. 左卡巴斯汀200 μg BID (n=40); 3. DSCG 5.6 mg QID (n=42)	症状评分, nPIF	MF疗效最好
Fisher等 <sup>[1362]</sup>	1994	2b	RCT, 盲法, 无安慰剂对照	SAR, 6~15岁: 1. DSCG 31.2 mg, 每天6次(n=26); 2. 布地奈德BID, 400微克/天(n=30)	鼻部症状	布地奈德优于DSCG。
Bousquet等 <sup>[1363]</sup>	1993	2b	DBRCT, 无安慰剂对照	SAR: 1. FP 200 μg QD (n=110); 2. DSCG 5.2 mg QID (n=108)	鼻/眼部症状, 药物 使用情况	除了流涕症状外, FP对症状的改善更明显。药物使用方面没有差异。

表IX.B.5. 续

研究	年份	证据级别	研究设计	研究分组	临床评估	结论
Welsh等 <sup>[1364]</sup>	1987	2b	RCT, 盲法	1. BDP 2喷BID, 336 μg/天; 2. 氟尼缩松2喷BID, 200 μg/天; 3. DSCG 1喷QID, 41.6 mg/天; 4. 安慰剂	症状评分, 药物使用情况	所有药物疗效均优于安慰剂, 其中DSCG疗效相对最弱。
Bjerrum & Illum <sup>[1365]</sup>	1985	2b	DBRCT, 无安慰剂对照	SAR, 15~55岁: 1. 布地奈德200 μg BID (n=22); 2. DSCG 5.2 mg, 每日5次(n=21)	鼻部症状	布地奈德优于DSCG。
Morrow-Brown等 <sup>[1366]</sup>	1984	2b	RCT, 无安慰剂对照	SAR, 11~71岁: 1. BDP 2喷BID, 400 μg/天(n=47); 2. DSCG 2.6 mg, 每日6次(n=39)	症状评分, 药物使用情况	BDP优于DSCG。应急药物使用没有区别
Tandon & Strahan <sup>[1357]</sup>	1980	2b	DBRCT, 交叉, 无安慰剂对照	PAR, 13~45岁(n=14): 1. BDP 50 μg QID; 2. DSCG 10 mg QID	鼻部症状	BDP优于DSCG。
Wilson & Walker <sup>[1368]</sup>	1976	2b	RCT, 无安慰剂对照	SAR, 成年人: 1. DSCG 10 mg QID (n=10); 2. BV100 μg BID (n=10)	鼻部症状	BV优于DSCG
Frankland & Walker <sup>[1369]</sup>	1975	2b	DBRCT, 无安慰剂对照	SAR, 成年人: 1. DSCG 80 μg, 每天6次(n=14); 2. BV100 μg BID (n=18)	鼻部症状, nPIF	BV优于DSCG。2种药物对nPIF的作用相同。

BDP=丙酸倍氯米松; BID=2次/天; BV=戊酸倍他米松; DBRCT=双盲随机对照试验; DSCG=色甘酸钠; FP=丙酸氟替卡松; MF=糠酸莫米松; nPIF=鼻腔吸气流速; PAR=常年性变应性鼻炎; QD=1次/天; QID=4次/天; RCT=随机对照试验; SAR=季节性变应性鼻炎。

炎(PAR)的流涕症状。与INCS联合用药明显优于二者的单药治疗, 这表明IPB对于改善患者的持续性流涕症状是有效的<sup>[1381]</sup>。

• **总证据等级**: B (1b级: 9项研究; 2b级: 5项研究; 表IX.B.6)。

• **疗效**: 局部抗胆碱能药物减少流涕。

• **不良反应**: 局部不良反应包括鼻咽部不适、灼烧感、头痛、咽炎、鼻出血、鼻腔干燥、鼻塞、口干。应注意避免用药过量导致全身不良反应。

• **费用**: 低到中等。

• **利弊评估**: 对伴有流涕症状的PAP患者而言, 利大于弊。

• **应用价值**: 除了流涕以外, 无法改善其他症状。目前与INCS联合使用的证据有限, 但是推荐用于持续性流涕的患者。

• **推荐等级**: 可选择。

• **临床应用**: 对于INCS治疗后仍有流涕症状的PAR患者, IPB可以作为辅助药物治疗。

### IX.B.7. 生物制剂(奥马珠单抗)

生物制剂, 特别是奥马珠单抗, 已经有研究报道其在AR治疗中的作用, 无论是单独使用还是联合变应原特异性免疫治疗一起使用。奥马珠单抗是一种抗人IgE

的抗体, 目前还没有任何生物制剂被FDA批准用于AR的治疗。一个系统性的综述和RCT的meta分析结果显示, 奥马珠单抗可以缓解患者症状, 减少其他药物的使用, 以及提高患者生活质量<sup>[1391]</sup>。但是, 奥马珠单抗的花费较高, 在美国年花费约超18000美元。

系统综述筛选出了5项证据等级1级的研究来评价奥马珠在AR中的治疗效果(表IX.B.7), 4个RCT<sup>[1392-1395]</sup>研究证明单一奥马珠单抗疗法在改善患者症状和生活质量方面优于安慰剂。第一项RCT研究评估了不同的给药方法和剂量对于豚草诱导的AR并没有表现出明显疗效, 但是同时也没有不良反应事件发生<sup>[1396]</sup>。第二项研究纳入了桦树花粉诱导的SAR患者, 根据IgE的基线水平, 整个季节给予2-3次300mg的奥马珠(最初命名为rhumAbE25)或者安慰剂。RhemAB-E25治疗能显著降低鼻部症状评分、抗组胺药的每日用量、服用其他SAR药物的频率以及生活质量评分的所有方面<sup>[1392]</sup>。第三项研究是在豚草多发季之前分别应用奥马珠单抗50mg, 150mg或300mg, 对照组皮下注射安慰剂, 在花粉季节根据患者血清IgE的基线水平, 每3到4周重复给药一次<sup>[1393]</sup>。在最高剂量(300mg)的奥马珠单抗治疗下, 显著降低了鼻部症状的评分和鼻炎特异性生活质量评分, 同时也发现IgE的降低与鼻炎症状和抗组胺药使用量之间的关系, 不良反应事件出现的频率在使用奥马珠

表IX.B.6. 异丙托溴铵治疗变应性鼻炎的证据

作者	年份	证据等级	研究设计	研究分组	临床评估	结论
Dockhorn等 <sup>[1381]</sup>	1999	1b	DBRCT	PAR, 8~75岁: 1. IPB 0.03%, 2喷(42 μg)TID+BDP 82 μg BID (n=109); 2. IPB 0.03%, 2喷(42 μg)TID (n=222); 3. BDP 82 μg BID (n=222); 4. 安慰剂(n=55)	流涕	IPB联合BDP治疗流涕优于单药方案。
Finn等 <sup>[1382]</sup>	1998	1b	DBRCT, 交叉	PAR, 18~75岁(n=205): 1. IPB 0.03% (42 μg) TID+特非那定 60 mg/次BID; 2. 安慰剂+特非那定	鼻部症状	IPB+特非那定联合治疗在改善流涕和喷嚏症状方面更显著, 在缓解鼻塞方面联合用药无显著优势。
Kaiser等 <sup>[1379]</sup>	1998	1b	DBRCT	PAR, 成人: 1. IPB 0.03% (42 μg) TID; 2. IPB 0.06% (84 μg) TID; 3. 安慰剂	鼻部症状	与安慰剂相比, 高、低剂量的IPB均能显著减少鼻腔分泌物。
Meltzer等 <sup>[1383]</sup>	1997	1b	DBRCT	PAR和常年性NAR, 6~18岁: 1. IPB 0.03%, 2喷(42 μg) BID (n=102); 2. 安慰剂(n=102)	鼻部症状, 药物使用情况, QOL	对于常年性NAR, IPB可以改善症状。对于PAR, 有一定的疗效, 但不显著。
Gorski等 <sup>[1384]</sup>	1993	1b	DBRCT	PAR, 22~33岁: 1. IPB 80 μg QID; 2. 安慰剂	喷嚏, 鼻腔灌洗中白蛋白及总蛋白	IPB治疗后白蛋白、总蛋白、嗜酸性粒细胞计数减少, 同时增强了局部对组胺的敏感性导致喷嚏次数增加。
Meltzer等 <sup>[1385]</sup>	1992	1b	DBRCT	PAR, 18~70岁: 1. IPB 21 μg (n=48); IPB 42 μg (n=54); 1喷TID 2. 安慰剂(n=53)	鼻部症状, 鼻腔细胞学	IPB可以有效地改善流涕, 对其他症状没有明显改善。
Sanwikarja等 <sup>[1386]</sup>	1986	1b	DBRCT, 交叉研究	SAR或PAR, 非变应常年性鼻炎 (n=10), 18~49岁: 1. IPB 80 μg QID; 2. 安慰剂	鼻部症状	IPB对控制喷嚏和过多分泌物有效, 但对鼻气道阻力无改善
Schultz Larsen等 <sup>[1387]</sup>	1983	1b	RCT, 交叉	PAR, 23~84岁(n=20): 1. IPB 80 μg QID; 3. 安慰剂	鼻部症状	IPB可以有效的控制流涕。
Borum等 <sup>[1388]</sup>	1979	1b	RCT, 交叉	PAR, 18~82岁(n=20): 1. IPB 1喷20 μg QID; 4. 安慰剂	鼻部症状	IPB治疗流涕疗效显著, 对其他症状无明显效果。
Kim等 <sup>[1378]</sup>	2005	2b	前瞻性	感冒, SAR或PAR, 2~5岁(n=230); 过敏组: IPB 0.06% 1喷(42 μg) TID, 使用14天(n=187)	鼻部症状	IPB可以有效的控制流涕。
Milgrom等 <sup>[1389]</sup>	1999	2b	RCT, 盲法, 无安慰剂	PAR, 非变应常年性鼻炎, 6~18岁: 1. IPB 0.03%鼻喷(42 μg), 2喷BID (n=75); 2. BDP (n=71)	鼻部症状, QOL	IPB和BDP在控制流涕和改善生活质量方面疗效相当。BDP可以更有效地控制喷嚏症状。
Kaiser等 <sup>[1390]</sup>	1995	2b	前瞻性	PAR, 18~75岁(n=219): 前6个月: IPB 0.06% TID (84 μg); 2. 6个月-1年: 最低剂量IPB控制流涕	鼻部症状, 药物使用情况, QOL	IPB能有效控制流涕、鼻塞、涕倒流、喷嚏等症状, 减少药物使用和改善生活质量。

BPD=二丙酸倍氯米松; DBRCT=随机双盲对照试验; IPB=异丙托溴铵; NAR=非变应性鼻炎; PAR=常年变应性鼻炎; QID=每日4次; QOL=生活质量; RCT=随机对照试验; SAR=季节变应性鼻炎; TID=每日3次; BID=每日2次。

表IX.B.7. 单独奥马珠单抗治疗变应性鼻炎的证据(1a级和1b级研究, 仅限于临床终点)

作者	年份	证据等级	研究设计	研究分组	临床评估	结论
Tsabouri等 <sup>[1391]</sup>	2014	1a	同质性RCTs 的SR	1. 奥马珠单抗; 2. 安慰剂	症状评分, 其他药物使用 情况, QOL	奥马珠单抗优于安慰剂。患者对奥马珠单抗 耐受性良好。
Okubo等 <sup>[1395]</sup>	2006	1b	RCT	1. 奥马珠单抗; 2. 安慰剂	症状评分, 其他药物使用 情况	奥马珠单抗对杉木花粉过敏的AR患者安全有 效。
Chervinskyet 等 <sup>[1394]</sup>	2003	1b	RCT	1. 奥马珠单抗; 2. 安慰剂	症状评分, 其他药物使用 情况药物, QOL	奥马珠单抗对PAR患者安全有效。
Casale等 <sup>[1393]</sup>	2001	1b	RCT	1. 奥马珠单抗; 2. 安慰剂	症状评分, 其他药物使用 情况, QOL	奥马珠单抗的剂量试验, 与安慰剂相比, 300 mg的剂量对改善症状和生活质量有效。
Adelroth等 <sup>[1392]</sup>	2000	1b	RCT	1. 奥马珠单抗; 2. 安慰剂	症状评分, 其他药物使用 情况, QOL	在改善症状和生活质量方面, 奥马珠单抗明 显优于安慰剂, 耐受性良好。
Casale等 <sup>[1396]</sup>	1997	1b	RCT	1. 奥马珠单抗; 2. 安慰剂	症状评分, 其他药物使用 情况, QOL	首次用药剂量研究, 安全性得到证实。

AR=变应性鼻炎; PAR=常年变应性鼻炎; QOL=生活质量; RCT=随机对照试验; SR=系统性综述

单抗和安慰剂之间没有显著差异。

奥马珠单抗用于治疗 PAR 也有相关研究, 每 4 周进行皮下注射, 治疗 16 周后能显著降低鼻部症状评分的每日均值、缓解其他药物使用次数和改善生活质量<sup>[1394]</sup>, 患者对于奥马珠单抗的治疗有着良好的耐受性。同样, 通过皮下注射奥马珠单抗来治疗日本柳杉花粉诱导的 SAR 也是安全有效的<sup>[1395]</sup>。在一个开放性研究中, 奥马珠单抗治疗能显著降低血清游离 IgE 的水平和减少鼻部变应原激发后的反应, 但是不会影响到鼻腔灌洗液中 IgE 分泌型 B 细胞的数量及其 IgE 的转录本  $\epsilon$  的表达, 这说明 6 个月的治疗无法调节鼻腔局部 IgE 的合成<sup>[1397]</sup>。生物制剂还可以抑制季节性过敏患者鼻腔分泌物中的类胰蛋白酶活性和 ECP 水平<sup>[1398]</sup>, 在治疗日本杉木花粉诱导的 SAR 患者时, 相比甲磺司特(一种选择性 TH2 细胞因子抑制剂), 奥马珠单抗表现出更好的疗效<sup>[1399]</sup>。

在 4 项试验中, 将奥马珠单抗与 AIT 的联合使用来研究联合治疗相比单一 AIT 治疗是否有更好的疗效和更少的副作用。在对桦树或者草花粉过敏的 SAR 儿童和青少年中, 相比单一 ALT 治疗, 联合治疗可以更好的改善症状<sup>[1400]</sup>。单一的抗 IgE 治疗可以显著减少其他治疗药物的使用和症状持续的天数, 与单一抗 IgE 治疗相比, AIT 和抗 IgE 的联合使用表现出更好的疗效<sup>[1401]</sup>。因此, 联合治疗对 AR, 特别是多重过敏的患者是有治疗效果的。与单独使用 AIT 相比, 接受奥马珠单抗和拉什豚草 AIT 联合治疗的患者在花粉季节期间的症状严重程度评分方面表现出显著改善<sup>[1402]</sup>。尽管奥马珠单抗的使用会有自身过敏反应的风险, 但是它可以抑制由 AIT 引起的过敏反应。联合治疗和单独使用 AIT 相比, 也显著降低了 HDM 过敏受试者的症状, 让哮喘得以控制和生活质

量得到改善<sup>[1403]</sup>, 这些疗效仅出现在联合治疗期间<sup>[1404]</sup>。

关于评估其他生物制剂(抗 IL5, 抗 IL4 或 IL-4R)作为 AR 单一疗法的研究还未见发表。在抑制变应原诱导的皮肤迟发反应中, 抗 IL4 与 AIT 联合治疗并没有比单独 SCIT 有更好的疗效<sup>[1405]</sup>。

尽管有证据一致表明奥马珠单抗单一治疗比安慰剂在减轻 AR 症状和改善生活质量有更好疗效, 但是和药物疗法相比它的优势较弱。奥马珠单抗的优势在于联合 AIT 使用, 与单独使用 AIT 相比, 可以降低与 AIT 相关的过敏反应, 但是它的高治疗费用限制了它的广泛使用。联合治疗可以用于一些特定的多重过敏和严重敏感患者。

• **总证据等级**: A (1a级: 1项研究; 1b级: 5项; 表 IX.B.7)。

• **疗效**: 在 RCT 和 RCT 的系统性综述中, 与安慰剂相比, 症状和缓解药物持续减少, 生活质量改善。

• **不良反应**: 注射部位局部反应, 可能发生过敏反应。

• **费用**: 高。在美国每年产生的费用估计超过 \$18 000。

• **利弊评估**: 由于奥马珠单抗并非单独用于 AR 治疗, 因此无法单独选择。综述研究仅限于对 AR 评价, 未对哮喘进行评估。

• **应用价值**: 单药治疗优于安慰剂, 相比药物治疗疗效差。可联合 AIT 用于严重敏感和多重过敏患者。

• **推荐等级**: 不适用于单药治疗 AR。

• **临床应用**: 在 AR 的治疗中, 不应将奥马珠单抗单独使用, 可考虑与 AIT 联合治疗严重变应性鼻炎患者。由于奥马珠单抗目前尚未获得 FDA 批准用于 AR 治疗, 因此, 在美国这种治疗方法目前可能无法在临床实践中应用。



表IX.B.8-1. 鼻腔生理盐水治疗成年变应性鼻炎患者的证据

研究	年份	证据等级	研究设计	研究分组	临床终点	结论
Hermelingmeier等 <sup>[1416]</sup>	2012	1a	SR及Meta分析	SAR和PAR, 成人和儿童	鼻部症状评分, 药物使用, QOL	鼻部症状和用药随鼻用生理盐水的使用而减少。成年人比儿童受益更大。
Chusaku等 <sup>[1409]</sup>	2013	1b	DBRCT, 交叉	AR: 1. 非缓冲等渗盐水 2. 弱碱性缓冲液 (pH 7.2-7.4) 3. 碱性缓冲液 (pH 8.2-8.4)	鼻部症状评分	仅给予弱碱性缓冲液后鼻部症状与基线相比得到改善。
Garavello等 <sup>[151]</sup>	2010	1b	RCT, 非盲	SAR, 妊娠妇女 1. 高渗盐水冲洗, TID 2. 未冲洗	鼻部症状评分, 口服抗组胺药物使用情况	花粉季节给予高渗盐水冲洗可以改善鼻部症状, 减少口服抗组胺药物的使用。
Ura等 <sup>[1408]</sup>	2008	1b	RCT, 非盲	PAR 1. 高渗盐水冲洗, BID 2. 等渗盐水冲洗, BID	纤毛清除时间	等渗盐水改善纤毛清除时间。
Cordray等 <sup>[1406]</sup>	2008	1b	SBRCT	SAR: 1. 死海盐喷雾; 2. 曲安奈德喷雾; 3. 安慰剂鼻用盐喷雾	RQLQ	死海盐组显著改善, 但不如曲安奈德组显著; 安慰剂组无改变。
Rogkakou等 <sup>[1407]</sup>	2005	1b	RCT, 非盲	PAR: 1. 高渗盐喷雾 QID+西替利嗪 2. 仅西替利嗪	鼻部症状; QOL (鼻哮喘问卷)	加用高渗盐水可显著改善症状和QOL。

AR=变应性鼻炎; BID=每日2次; DBRCT=随机双盲对照试验; PAR=常年变应性鼻炎; QID=每日4次; QOL=生活质量; RCT=随机对照试验; RQLQ=鼻黏膜炎生活质量; SAR=季节变应性鼻炎; SBRCT=单盲随机对照试验; SR=系统性综述; TID=每日3次

### IX.B.8. 鼻用生理盐水

鼻用生理盐水常用于AR的治疗, 然而“鼻用生理盐水”一词包含多种治疗方案。包括高渗生理盐水、等渗/标准生理盐水, 海水、缓冲或非缓冲溶液剂, 每次使用量在300 μL-500 mL不等。盥洗方案也有所不同。

本综述仅纳入了证据等级一级的英文发表的研究。检索发现5项成人RCT<sup>[151, 1406-1409]</sup> (表IX.B.8-1)、6项儿童RCT<sup>[1410-1415]</sup> (表IX.B.8-2), 1项包含所有年龄段的系统性综述<sup>[1416]</sup> (表IX.B.8-1、表IX.B.8-2), 其评估了鼻用生理盐水治疗AR的疗效。

在所有的5项成人研究中发现不同类型的鼻用生理盐水均可改善临床症状。这些研究对SAR与PAR的评估以及盐水类型和用量方面存在一定差异。Garavello等<sup>[151]</sup>和Rogkakou等<sup>[1407]</sup>的研究发现, 与不使用生理盐水相比, 高渗盐水能显著改善鼻腔症状和生活质量。Ural等<sup>[1408]</sup>进一步对比了高渗盐水和等渗盐水, 发现等渗溶液提高了黏膜纤毛的清除能力。他们假设在PAR中, 等渗盐水能增强黏液的流变特性, 从而提高黏膜纤毛的清除能力。

Chusaku等<sup>[1409]</sup>也发现, 中等碱性的等渗盐水缓冲液对降低鼻部症状评分效果最好, 最受患者青睐。Cordray等<sup>[1406]</sup>发现, 与等渗盐水相比, 死海盐水对RQLQ有显著改善, Cordray等<sup>[1406]</sup>认为死海盐水中的镁可能具有抗炎特性, 从而改善AR结果。

在儿童群体中, 所有评估PAR或SAR的研究均发现鼻用生理盐水可以改善鼻腔症状和生活质量。Garavello等<sup>[1410, 1411]</sup>的两项研究均显示, 与未盥洗组相比, 加入高渗盐水每日冲洗3次后患儿症状有显著改善。Marchisio等<sup>[1413]</sup>、Satdhabudha和Poachanukoon<sup>[1414]</sup>进一步发现高渗盐水冲洗在降低儿童鼻腔症状评分方面优于等渗盐水。Li等<sup>[1412]</sup>和Chen等<sup>[1415]</sup>发现, 与分别单独使用两种治疗方法相比, 生理盐水联合类固醇药物疗效更好, 故而鼻喷生理盐水可以作为鼻喷类固醇治疗方案的补充。

Hermelingmeier等<sup>[1416]</sup>的系统综述纳入了10项研究, 其中7项是评估成人和儿童患者的RCT研究, 这些研究中有几项也包括在上述内容中<sup>[151, 1406-1408, 1410-1412]</sup>, 这篇综

表IX.B.8-2. 鼻腔生理盐水治疗儿童变应性鼻炎的证据

作者	年份	证据等级	研究设计	研究分组	临床评估	结论
Hermelingmeier等 <sup>[1416]</sup>	2012	1a	SR及Meta分析	SAR和PAR,成人和儿童	鼻部症状评分,药物使用, QOL	鼻部症状和用药随鼻用生理盐水的使用而减少。成年人比儿童受益更大。
Chen等 <sup>[1415]</sup>	2014	1b	RCT, 非盲	PAR: 1. 每天使用类固醇喷雾; 2. BID海水喷雾; 3. 类固醇+海水喷雾	鼻部症状评分, 鼻部体征	所有治疗组均有改善。类固醇联合海水喷雾疗效更好。
Marchisio等 <sup>[1413]</sup>	2012	1b	SBRCT	SAR: 1. BID高渗生理盐水盥洗; 2. BID标准生理盐水盥洗; 3. 未盥洗	鼻部症状评分, 鼻甲及腺样体肥大情况, 口服抗组胺药的使用	高渗盐水对改善症状评分、改善腺样体和鼻甲肥大、缩短抗组胺药使用时间有效。
Satdhabudha等 <sup>[1114]</sup>	2012	1b	DBRCT	AR: 1. BID缓冲高渗生理盐水盥洗; 2. BID标准生理盐水盥洗;	TNSS, QOL (Rcq-36), 口服抗组胺药的使用	缓冲高渗盐水组症状改善更明显。4周后, 两组患者的生活质量和抗组胺药物的使用无显著差异。
Li等 <sup>[1412]</sup>	2009	1b	RCT, 非盲	PAR: 1. 每天使用类固醇喷雾; 2. BID等渗生理盐水盥洗; 3. 二者联合	鼻部症状	所有治疗组均有改善。类固醇喷雾联合生理盐水盥洗的疗效优于二者单一治疗。
Garavello等 <sup>[1411]</sup>	2005	1b	RCT, 非盲	SAR: 1. TID高渗生理盐水盥洗; 2. 未盥洗;	鼻部症状评分, 口服抗组胺药的使用	花粉季高渗盐水盥洗5周后鼻部症状明显改善, 口服抗组胺药物使用减少。
Garavello等 <sup>[1410]</sup>	2003	1b	RCT, 非盲	SAR: 1. TID高渗生理盐水盥洗; 2. 未盥洗;	鼻部症状评分, 口服抗组胺药的使用	花粉季高渗盐水盥洗可改善鼻部症状, 口服抗组胺药物使用减少。

AR=变应性鼻炎; BID=每日2次; DBRCT=随机双盲对照试验; PAR=常年变应性鼻炎; QOL=生活质量; Rcq-36=鼻结膜炎生活质量问卷; RCT=随机对照试验; SAR=季节变应性鼻炎; SBRCT=单盲随机对照试验; SR=系统性综述; TID=每日3次; TNSS=鼻部总症状评分。

述总结发现, 使用鼻用生理盐水后鼻腔症状均得到改善, 鼻腔症状改善了3.1%-70.5%、药物使用减少了24.2%-100%以及生活质量改善了29.8%-37.5%。综述中提到等渗盐水比高渗盐水更加有效。意外的是, 他们发现生理盐水喷雾的方式比盥洗更能改善症状。最后他们总结到, 鼻用生理盐水在治疗SAR和PAR方面与其他常用的AR药物治疗(如鼻腔抗组胺药物、口服抗组胺药物等)一样有效。

总的来说, 有大量证据支持使用鼻用生理盐水作为SAR和PAR的辅助治疗。在成人中, 等渗盐水缓冲液喷雾可能效果最好。然而, 在儿童中, 高渗溶液可能更有效。一些研究表明, 等渗溶液比高渗溶液对鼻腔刺激更小, 低渗盐水还没有被研究作为AR的治疗方法。温和和碱性(pH 7.2到7.4)盐水可以提高患者耐受性<sup>[1409]</sup>。尽管已证明鼻用生理盐水单独使用可改善症状和生活质量, 但它通常作为鼻用类固醇、抗组胺喷雾剂或口服抗组胺剂等其他治疗方法的补充治疗方案。在成人和儿童中, 鼻用生理盐水与其它标准化的AR治疗方案联合使用时效果更好。此外, 鼻用生理盐水的成本相对较低,

而且具有良好的安全性。虽然副作用很少, 但仍可能会有局部刺激感、耳痛、流鼻血、头痛、鼻烧灼感、流涕和瓶子污染的情况出现<sup>[1417]</sup>。

- **总证据等级**: A (1a级: 1项研究; 1b级: 11项; 表IX.B.8-1和IX.B.8-2)。本综述未考虑较低水平的研究。
- **疗效**: 降低鼻部症状评分, 改善生活质量, 改善黏膜纤毛清除率; 耐受性好, 安全性高。
- **不良反应**: 鼻腔刺激、头痛、耳痛。
- **费用**: 最低。
- **利弊评估**: 利大于弊。
- **应用价值**: 鼻用生理盐水应作为其他标准化的AR治疗方案的辅助治疗, 其中等渗溶液对成人收益更大, 而高渗溶液对儿童收益更大。
- **推荐等级**: 强烈推荐。
- **临床应用**: 强烈推荐将鼻用生理盐水纳入AR治疗策略。

### IX.B.9. 益生菌

微生物组与变应性疾病的关系复杂, 目前仍不完全

清楚。(见 IV.G 部分, 变应性鼻炎的病理生理学特点和机制 - 微生物组相关内容)。前期观察性研究表明, 接触微生物会影响肠道和呼吸道微生物群的形成以及 Th2 和 Th1 的免疫表型, 这在婴儿期尤为明显。鉴于肠道菌群与过敏反应的关系, 通过益生菌治疗来干预肠道菌群理论上可以改善变应性疾病的临床表型。益生菌曾被认为可以通过肠道相关淋巴组织发挥对变应性疾病的免疫调节作用, 益生菌可以刺激树突状细胞经 IL-12 和 IFN- $\gamma$  介导 Th1 细胞免疫应答、经 IL-10 和 TGF- $\beta$  上调 Treg 细胞功能、以及通过对 IL-4、sIgE、IgG1 和 IgA 的负调控来抑制 Th2 免疫应答<sup>[1418]</sup>。

目前对于益生菌治疗变应性疾病的最佳时机仍不清楚。一项对 17 个双盲 RCT 研究的分析显示, 孕妇和婴儿早期使用益生菌与湿疹的低发病率相关, 但与儿童早期的哮喘或鼻窦炎无关<sup>[1419]</sup>。多项双盲 RCT 和随机交叉研究评估了益生菌对儿童和成人 AR 的影响(表 IX.B.9)。Zajac 等<sup>[420]</sup> 和 Guvenc 等<sup>[1421]</sup> 分别在 2015 年和 2016 年对这些研究进行了 Meta 分析, 发现益生菌对 AR 均有正面治疗作用, 由益生菌引起的不良事件极少且轻微, 包括腹泻、腹痛和肠胃胀气。

Guvenc 等<sup>[1421]</sup> 对 22 项双盲 RCT 研究中的 2242 例年龄在 2~65 岁之间的 SAR 或 PAR 患者进行了系统综述和 meta 分析, 患者接受为期 4 周至 12 个月的每日益生菌或安慰剂治疗; 主要评价指标包括鼻/眼部症状评分和生活质量评分。次要评价指标包括具体的鼻部症状评分和免疫学检查结果。17 项试验显示益生菌治疗有效, TNSS (标准差 [SMD]-1.23,  $p<0.001$ )、TOSS (SMD -1.84,  $p<0.001$ )、总 QOL (SMD-1.84,  $p<0.001$ )、鼻部 QOL (SMD-2.30,  $p=0.006$ )、以及眼部 QOL (SMD -3.11,  $p=0.005$ ) 均有所改善。对疾病亚组进一步分析显示, SAR 和 PAR 的临床指标有所改善。益生菌治疗组的 Th1/Th2 的比值增加 (SMD-0.78,  $p=0.045$ ), tIgE、sIgE、嗜酸性粒细胞计数组间未见差异。

Zajac 等<sup>[1420]</sup> 发表了一篇关于 21 项双盲 RCT 和 2 项随机交叉研究的系统综述和 Meta 分析, 这些研究纳入了 1919 名 SAR 或 PAR 成人和儿童患者, 他们分别接受 3 周至 12 个月的益生菌治疗和安慰剂治疗。Guvenc 等<sup>[1421]</sup> 和 Zajac 等<sup>[1420]</sup> 分析的 26 项 1b 级研究纳入表 IX.B.9。Zajac 等<sup>[1420]</sup> 将评估结果限定为生活质量或症状评分和免疫学指标; 17 项研究证实益生菌在 AR 中的临床疗效。Meta 分析显示益生菌组 RQLQ 总评分 (SMD-2.23,  $p=0.02$ ) 和 RQLQ 鼻部症状评分 (SMD-1.21,  $p<0.00001$ ) 有所改善。RTSS、tIgE、sIgE 组间未见差异。

来源于 Meta 分析和双盲 RCT 的主要数据表明益生

菌在成人和儿童 SAR 和 PAR 的治疗中均有作用, 但由于研究中患者的年龄、诊断、干预措施以及结果的异质性, 所下结论受到一定限制。牛奶、酸奶、奶粉或胶囊中益生菌的含量各不相同, 所包含的菌株也有所不同。19 项研究使用了乳酸菌<sup>[1422-1440]</sup>; 6 项研究使用双歧杆菌<sup>[1061, 1433, 1437, 1441-1443]</sup>; 一项研究分别使用了嗜盐四联球菌<sup>[1444]</sup>、大肠杆菌<sup>[1445]</sup> 和克劳氏芽孢杆菌<sup>[1446]</sup>。

• **总证据等级**: A (1a 级: 2 项研究; 1b 级: 26 项; 表 IX.B.9)。

• **疗效**: 在大多数研究中改善了鼻/眼部症状或生活质量。可能改善了免疫学指标 (Th1:Th2 比值)。

• **不良反应**: 低。

• **利弊评估**: 利弊均等。

• **应用价值**: 虽然益生菌治疗副作用少, 但是不同的研究所纳入的菌种和干预剂量不同, 且不同研究之间存在异质性, 故而难以衡量其疗效。

• **推荐等级**: 可选择。

• **临床应用**: 考虑对有症状的 SAR 和 PAR 患者以益生菌辅助治疗。

## IX.B.10. 联合疗法

### IX.B.10.a. 口服抗组胺药联合口服减充血药。

口服抗组胺药的作用机制是与组胺 H1 受体可逆地竞争性结合, 阻断组胺与其受体的结合。伪麻黄碱、肾上腺素等口服减充血剂是  $\alpha$ - 肾上腺素能激动剂, 与前、后毛细血管上的受体结合, 引起鼻腔黏膜血管收缩<sup>[1447]</sup>。有 RCT 研究报道前、后毛细血管上的受体可协同改善 AR 的症状<sup>[1448, 1449]</sup>。

对于 AR 患者, 口服抗组胺药联合口服减充血药比安慰剂能更有效地控制喷嚏、鼻痒和鼻塞<sup>[1044, 1050, 1052, 1167, 1450-1456]</sup> (表 IX.B.10.a)。Kaiser 等<sup>[1450]</sup> 研究发现, 每天一次或两次氯雷他定联合伪麻黄碱在降低鼻部和非鼻部症状评分方面始终优于安慰剂。对比抗组胺 + 减充血药物治疗组和安慰剂组, 联合治疗组并发失眠和口干症状的风险显著增加。此外, Nathan 等<sup>[1451]</sup> 在 2006 年报道, 与安慰剂相比, 西替利嗪联合伪麻黄碱可显著降低 AR 症状评分、哮喘症状评分和哮喘 QOL 评分。然而, 他们发现接受西替利嗪 - 伪麻黄碱或安慰剂治疗的患者的肺功能没有变化, 且两组患者的停药率和不良事件发生率相似。

有研究表明口服抗组胺药联合口服减充血药在控制 AR 症状方面比 INCS 治疗方案和单独使用口服抗组胺药或口服减充血药更有效<sup>[1050, 1455, 1457-1460]</sup>。Zieglmayer 等<sup>[1449]</sup> 在 2005 年基于鼻阻力检测和鼻腔影像学检查发现, 西

表IX.B.9. 益生菌治疗变应性鼻炎的证据

作者	年份	证据等级	研究设计	研究分组	临床评估	结论
Guvenc等 <sup>[1421]</sup>	2016	1a	SR及Meta分析	SAR和PAR, 成人和儿童; 每日益生菌vs安慰剂; 22项DBRCTs (n=2242)	症状评分, QOL, 免疫学指标	17项研究表明益生菌治疗有效。TNSS、TOSS、总QOL、鼻部QOL以及眼部QOL改善。
Zajac等 <sup>[1420]</sup>	2015	1a	SR及Meta分析	SAR和PAR, 成人和儿童; 每日益生菌vs安慰剂; 21项DBRCTs和2项交叉研究(n=1919)	经过验证的QOL或症状评分, 免疫学指标	17项研究表明益生菌治疗有效。RQLQ整体评分和鼻部症状评分改善。
Costa等 <sup>[1425]</sup>	2014	1b	DBRCT	花粉过敏的SAR, 成人(n=425); 副干酪乳杆菌-33×5周	RQLQ, RTSS	益生菌改善RQLQ。
Lin等 <sup>[1434]</sup>	2014	1b	DBRCT	HDM诱导PAR, 儿童(n=60); 副干酪乳杆菌×8周	RTSS, PRQLQ	益生菌治疗后第12周, PRQLQ、喷嚏、眼痒/肿胀有改善。
Dolle等 <sup>[1445]</sup>	2013	1b	DBRCT	花粉过敏的SAR, 成人(n=34); 大肠杆菌Nissle 1917×6月	症状-药物评分	治疗无效。
Lin等 <sup>[1426]</sup>	2013	1b	DBRCT	HDM过敏的PAR, 儿童(n=199); 唾液乳杆菌×12周	具体的症状评分, 症状-药物评分, tIgE	益生菌改善鼻部、眼部、药物评分。
Singh等 <sup>[1441]</sup>	2013	1b	DBRCT	草花粉诱导SAR, 成人(n=20); 乳酸双歧杆菌NCC2818×8周	TNSS	益生菌改善TNSS。
Lue等 <sup>[1422]</sup>	2012	1b	随机交叉研究	PAR, 儿童(n=63); 约氏乳杆菌EM1	RTSS, PRQLQ	益生菌改善RTSS。
Jan等 <sup>[1438]</sup>	2011	1b	DBRCT	HDM过敏的PAR, 儿童(n=240); 加氏乳杆菌×12周	症状评分、症状-药物评分、tIgE、血嗜酸性粒细胞计数	治疗无效。
Chen等 <sup>[1432]</sup>	2010	1b	DBRCT	SAR和PAR, 儿童(n=105); 加氏乳杆菌A5×8周	主观症状, tIgE	益生菌减轻鼻部症状。
Nagata等 <sup>[1431]</sup>	2010	1b	DBRCT	JCP过敏的SAR, 成人(n=55); 植物乳杆菌#14×6周	症状-药物评分, tIgE, sIgE	益生菌改善症状-药物评分和眼痒。
Gotoh等 <sup>[1439]</sup>	2009	1b	DBRCT	SAR, 成人(n=107); 加氏乳杆菌×8周	症状-药物评分, RQLQ, tIgE, sIgE, 血嗜酸性粒细胞计数, Th1:Th2比值	益生菌改善症状-药物评分。
Kawase等 <sup>[1427]</sup>	2009	1b	DBRCT	JCP过敏的SAR, 成人(n=40); 乳酸菌GG和加氏乳杆菌TMC0356×10周	症状平均得分, 症状-药物治疗平均得分, tIgE, sIgE	益生菌改善鼻塞和药物评分。
Nishimura等 <sup>[1444]</sup>	2009	1b	DBRCT	HDM过敏的PAR, 成人(n=45); 嗜盐四联球菌Th221×8周	疾病严重程度, TNSS, tIgE, sIgE	高剂量的益生菌治疗可改善TNSS。
Ouweland等 <sup>[1433]</sup>	2009	1b	DBRCT	桦树过敏的SAR, 儿童(n=47); 嗜酸乳杆菌NCFM和乳酸双歧杆菌B1-04×4个月	主观症状	治疗无效
Yonekura等 <sup>[1435]</sup>	2009	1b	DBRCT	JCP过敏的SAR, 成人(n=116); 副干酪乳杆菌KW3110×3周	RQLQ, sIgE	益生菌在低花粉暴露浓度下可以改善生活质量。
Ivory等 <sup>[1440]</sup>	2008	1b	DBRCT	花粉过敏的SAR, 成人(n=20); 干酪乳杆菌×5个月	tIgE, sIgE, sIgG, 细胞因子	益生菌减少了Th2细胞因子(IL-5、IL-6), sIgE, IFN- $\gamma$ 的表达, 升高了sIgG的表达。
Giovannini等 <sup>[1428]</sup>	2007	1b	DBRCT	SAR和PAR, 儿童(n=187); 干酪乳杆菌×12个月	无哮喘/鼻炎时间, 鼻炎发作次数, tIgE	益生菌减少了每年鼻炎发作。

表IX.B.9. 续

作者	年份	证据等级	研究设计	研究分组	临床评估	结论
Tamura等 <sup>[1429]</sup>	2007	1b	DBRCT	JCP过敏的SAR, 成人(n=120); 干酪乳杆菌Shirota×8周	症状-药物评分	治疗无效。
Xiao等 <sup>[1061]</sup>	2007	1b	随机交叉	JCP过敏的SAR, 成人(n=24); 长双歧杆菌BB536×4周	主观症状	益生菌能减轻咽喉和眼部症状。
Xiao等 <sup>[1442]</sup>	2006	1b	DBRCT	JCP过敏的SAR, 成人(n=40); 长双歧杆菌BB536×14周	主观症状	益生菌减轻眼部症状。
Xiao等 <sup>[1443]</sup>	2006	1b	DBRCT	JCP过敏的SAR, 成人(n=44); 长双歧杆菌BB536×13周	主观症状	益生菌改善流涕、鼻塞、综合评分。
Ciprandi等 <sup>[1446]</sup>	2005	1b	DBRCT	SAR, 儿童(n=20); 克劳氏芽 孢杆菌×3周	RTSS, 药物使用	益生菌减少了其他药物的使用。
Ishida等 <sup>[1436]</sup>	2005	1b	DBRCT	HDM过敏的PAR, 成人(n=49); 嗜酸乳杆菌L-92×8周	症状-药物评分, tIgE, sIgE	益生菌改善了鼻部症状-药物治疗评 分。
Peng & Hsu <sup>[1424]</sup>	2005	1b	DBRCT	HDM过敏的PAR, 儿童(n=90); 副干酪乳杆菌×30天	改良的PRQLQ	益生菌改善了PRQLQ(频率、烦恼程 度)。
Wang等 <sup>[1423]</sup>	2004	1b	DBRCT	HDM过敏的PAR, 儿童(n=90); 副干酪乳杆菌-33×30天	改良的PRQLQ	益生菌改善了PRQLQ(频率、烦恼程 度)。
Aldinucci等 <sup>[1437]</sup>	2002	1b	DBRCT	SAR和PAR, 成人(n=20); 嗜酸 乳杆菌和双歧杆菌×4个月	主观症状	益生菌减轻鼻部症状。
Helin等 <sup>[1430]</sup>	2002	1b	DBRCT	桦树过敏的SAR, 成人和儿童 (n=36); 鼠李糖乳杆菌×5.5 个月	RTSS; 鼻部, 眼部, 肺部症状	治疗无效。

DBRCT=随机双盲对照试验; HDM=屋尘螨; IFN=干扰素; IL=白介素; JCP=日本杉木花粉; PAR=常年变应性鼻炎; PRQLQ=儿童鼻结膜炎生活质量问卷; QOL=生活质量; RQLQ=鼻结膜炎生活质量问卷; RTSS=鼻炎总症状评分; SAR=季节变应性鼻炎; sIgE=特异性抗原免疫球蛋白E; sIgG=特异性抗原免疫球蛋白G; SR=系统性综述; tIgE=总抗原免疫球蛋白E; TNSS=总鼻部症状评分; TOSS=总眼部症状评分。

替利嗪联合缓释伪麻黄碱在改善 HDM 暴露后的鼻塞症状方面明显优于布地奈德鼻喷治疗。第二代口服抗组胺药和伪麻黄碱联合使用比单独使用两种药物更能显著降低 SAR 患者的症状评分<sup>[1050, 1455, 1457-1462]</sup>。另外, 不同类型和剂量的二代抗组胺药物对疗效的影响没有显著差异<sup>[1463, 1464]</sup>。

口服减充血剂通过对鼻腔黏膜内毛细血管收缩发挥其缓解鼻塞的效果; 但这一机制也可导致高血压、尿滞留等全身不良反应的发生, 一些先天发育缺陷如幽门狭窄和心内膜垫缺陷也与孕妇口服减充血剂有关<sup>[1465]</sup>。此外, 4岁以下的儿童不建议使用减充血剂, 因为4岁以下的儿童在使用减充血剂时发生药物不良事件的风险较高<sup>[1466]</sup>。由于口服减充血剂在提取甲基苯丙胺方面的潜在用途, 其 OTC 销售受到限制。因此, 在使用这些药物时必须谨慎, 尤其是4岁以下儿童、孕妇、伴有心血管疾病、高血压患者和良性前列腺肥大的患者。口服抗组胺药耐受性好, 风险效益比良好。然而, 仍应谨慎使用, 因为抗组胺药物对心脏有副作用, 可以改变其他药物的代谢, 而且可能与老年人不良事件和药物之间相互作用的发生率较高有关<sup>[216]</sup>。

由于发生不良事件的风险和与其他药物相互作用的倾向, 2010年ARIA指南不推荐将口服减充血剂和口服抗组胺药联合疗法作为AR的常规治疗方案<sup>[1167]</sup>。2010年ARIA建议那些单独使用抗组胺药物症状未缓解或者可接受不良反应发生的患者添加口服减充血剂治疗, 在症状明显加重期间, 可以添加口服减充血剂以改善症状。

总而言之, 尽管已有证据表明口服抗组胺剂和口服减充血剂联合治疗AR症状有效, 但在使用时仍应谨慎, 尤其是对于那些患有心血管或泌尿系统疾病的患者。

- **总证据等级**: A (1b级: 21项研究; 表IX.B.10.a)

- **疗效**: 口服抗组胺药和口服减充血剂联合使用, 可以改善鼻塞症状。

- **不良反应**: 口服减充血剂可引起明显的不良反应, 尤其是高血压、心血管疾病或良性前列腺肥大患者。此外, 这些药物不应用于4岁以下儿童或孕妇。处方前应权衡利弊。

- **费用**: 低。

- **利-弊评估**: 常规使用可能弊大于利。

- **应用价值**: 口服抗组胺药和口服减充血剂联合治疗有助于缓解急性加重的AR, 尤其是接触变应原后引发

表IX.B.10.a. 口服抗组胺药联合口服减充血剂治疗变应性鼻炎的证据

作者	年份	证据等级	研究设计	研究分组	临床评估	结论
Badorek等 <sup>[1050]</sup>	2009	1b	RCT	(n=49): 1. 西替利嗪-伪麻黄碱; 2. 西替利嗪; 3. 伪麻黄碱 4. 安慰剂	症状, 鼻气流, 鼻分泌物	西替利嗪-伪麻黄碱在改善定量的花粉暴露诱导的鼻塞、流涕和鼻分泌物方面比其他药物更有效。
Grubbe等 <sup>[1462]</sup>	2009	1b	RCT	(n=598): 1. 地氯雷他定-伪麻黄碱; 2. 地氯雷他定; 3. 伪麻黄碱	TSS(无鼻塞), 鼻塞评分	联合治疗在改善症状方面(包括鼻塞)明显比单药治疗更有效。
Chen等 <sup>[1464]</sup>	2007	1b	RCT	(n=48): 1. 氯雷他定-伪麻黄碱1天1次; 2. 氯雷他定-伪麻黄碱1天2次;	TSS	两组均有显著改善, 组间差异无统计学意义。
Chiang等 <sup>[1463]</sup>	2006	1b	RCT	(n=51): 1. 西替利嗪-伪麻黄碱; 2. 氯雷他定-伪麻黄碱;	鼻部症状评分	两组患者症状均有明显改善, 组间差异无统计学意义。
Nathan等 <sup>[1451]</sup>	2006	1b	RCT	(n=274): 1. 西替利嗪-伪麻黄碱; 2. 安慰剂	总体症状及哮喘、PFTs、哮喘生活质量评分	联合治疗可显著降低SAR症状、哮喘症状评分和哮喘QOL评分。
Chervinsky等 <sup>[1461]</sup>	2005	1b	RCT	(n=650): 1. 地氯雷他定-伪麻黄碱; 2. 地氯雷他定; 3. 伪麻黄碱	TSS(无鼻塞), TSS(含鼻塞)	与单药相比, 地氯雷他定-麻黄碱能显著降低鼻塞症状评分。
Pleskow等 <sup>[1460]</sup>	2005	1b	RCT	(n=1047): 1. 地氯雷他定-伪麻黄碱; 2. 地氯雷他定; 3. 伪麻黄碱	TSS, 晨间TSS, 鼻塞评分	联合治疗比单独使用两种药物更能有效地减少TSS和鼻塞评分。
Zieglmayer等 <sup>[1449]</sup>	2005	1b	RCT	(n=36): 1. 西替利嗪+缓释伪麻黄碱; 2. 布地奈德鼻喷剂	鼻阻力, 鼻腔影像学检查, 鼻塞	口服西替利嗪+伪麻黄碱治疗鼻塞效果优于布地奈德喷鼻。
Moinuddin等 <sup>[1467]</sup>	2004	1b	RCT	(n=72): 1. 非索非那定-伪麻黄碱; 2. 氯雷他定+孟鲁司特	RQLQ, 鼻部症状, nPIF	非索非那定-伪麻黄碱方案与氯雷他定联合孟鲁司特方案在改善RQLQ、鼻部症状和nPIF方面均有效, 但睡眠情况除外(氯雷他定+孟鲁司特疗效更好)。
Berkowitz等 <sup>[1044]</sup>	2002	1b	RCT	(n=298): 1. 非索非那定-伪麻黄碱; 2. 安慰剂	单次暴露后主要症状, 总症状, 个别症状	非索非那定-伪麻黄碱可有效改善单次变应原暴露后的所有症状; 起效时间: 45分钟。
Stubner等 <sup>[1468]</sup>	2001	1b	RCT	(n=36): 1. 西替利嗪-伪麻黄碱; 2. 赛洛唑啉鼻喷剂	通过影像和鼻气流评估鼻腔通畅情况、鼻腔分泌物和鼻眼症状	两组间鼻腔充血情况相似。西替利嗪-伪麻黄碱对所有主观症状均有较好的改善作用。
McFadden等 <sup>[1452]</sup>	2000	1b	RCT	(n=20): 1. 氯雷他定-伪麻黄碱; 2. 安慰剂	声反射鼻腔测试, 鼻内镜下鼻甲成像, QOL	治疗组鼻黏膜水肿、鼻分泌物及鼻/眼部症状较安慰剂组明显改善。
Sussman等 <sup>[1457]</sup>	1999	1b	RCT	(n=651): 1. 非索非那定-伪麻黄碱; 2. 非索非那定; 3. 伪麻黄碱	总体症状, 鼻塞	联合疗法在改善总体症状评分和鼻塞方面更加有效, 对日常活动和工作效率有更好的帮助。
Horak等 <sup>[1052]</sup>	1998	1b	RCT	(n=24): 1. 西替利嗪-伪麻黄碱; 2. 安慰剂	鼻塞, 鼻通畅情况/鼻气流	西替利嗪-伪麻黄碱在改善鼻塞和气流方面明显优于安慰剂。

表IX.B.10.a. 续

作者	年份	证据等级	研究设计	研究分组	临床评估	结论
Kaiser等 <sup>[1450]</sup>	1998	1b	RCT	(n=469): 1. 氯雷他定-伪麻黄碱1天1次; 2. 氯雷他定-伪麻黄碱1天2次; 3. 安慰剂	鼻部和非鼻部症状总分	氯雷他定-伪麻黄碱(两种剂量)在降低症状评分方面优于安慰剂。
Serra等 <sup>[1453]</sup>	1998	1b	RCT	(n=40): 1. 氯雷他定-伪麻黄碱; 2. 安慰剂	鼻腔症状或体征, TSS均值	联合用药在改善体征和TSS方面明显优于安慰剂; 安慰剂和联合用药都能改善鼻部症状。
Corren等 <sup>[1454]</sup>	1997	1b	RCT	(n=193): 1. 氯雷他定-伪麻黄碱; 2. 安慰剂	鼻、胸部症状, 沙丁胺醇的使用, 呼气峰值流量	与安慰剂相比, 联合用药显著降低症状评分, 改善峰值流速和FEV1。
Grosclaude等 <sup>[1459]</sup>	1997	1b	RCT	(n=687): 1. 西替利嗪-伪麻黄碱; 2. 西替利嗪; 3. 伪麻黄碱	5项每日所记录的症状:鼻塞、喷嚏、流涕、鼻痒和眼痒	与单独用药相比, 联合用药在控制所有症状和维持更长疗效方面更显著。
Bertrand等 <sup>[1458]</sup>	1996	1b	RCT	(n=210): 1. 西替利嗪-伪麻黄碱; 2. 西替利嗪; 3. 伪麻黄碱	每日症状评分	与单药治疗相比, 西替利嗪-伪麻黄碱在改善症状和症状改善后的持续时间方面更好。
Bronsky等 <sup>[1455]</sup>	1995	1b	RCT	(n=874): 1. 氯雷他定-伪麻黄碱; 2. 氯雷他定; 3. 伪麻黄碱; 4. 安慰剂	综合症状评分: 鼻部和非鼻部总分	联合用药优于单独用药或安慰剂。
Grossman等 <sup>[1456]</sup>	1989	1b	RCT	(n=264): 1. 氯雷他定-伪麻黄碱; 2. 安慰剂	4个鼻部症状和4个非鼻部症状	治疗组鼻部、非鼻部症状评分明显低于安慰剂组。

FEV1=第一秒用力呼气容积; HDM=屋尘螨; nPIF=鼻峰吸气流量; PFT=肺功能测试; QOL=生活质量; RCT=随机对照试验; RQLQ=鼻结膜炎生活质量问卷; SAR=季节性过敏性鼻炎; TSS=总症状评分。

的鼻部症状。考虑到长期使用可能产生严重不良影响, 应谨慎使用。

- **推荐等级**: 可选择, 特别是急性鼻塞加重。
- **临床应用**: 口服抗组胺药与口服减充血剂联合治疗可有效缓解AR患者鼻塞症状; 然而, 鉴于口服减充血剂的不良反应, 建议不要长期使用。

#### IX.B.10.b. 口服抗组胺药联合鼻用糖皮质激素。

临床上经常使用口服抗组胺药和INCS联合治疗AR。如前所述, 口服抗组胺药作为组胺H1受体的可逆竞争性拮抗剂可以阻断循环中的组胺与其受体结合。新的二代药物, 如非索非那定和西替利嗪, 镇静作用低, 不良反应较少, 对喷嚏、流涕和鼻痒有较好的控制作用, 但对鼻塞的改善不明显<sup>[1448]</sup>。此外, INCSs, 如氟替卡松或倍氯米松, 已多次证实是AR的有效治疗选择, 同时具有良好的安全性和较低的全身吸收率<sup>[1448]</sup>。

有RCT研究观察了口服抗组胺药联合INCS治疗的

效果, 未发现其具有更好疗效(表IX.B.10.b)。2000年Wilson等<sup>[1469]</sup>证明口服西替利嗪和鼻用莫米松治疗4周后能有效改善鼻吸气峰值流量、鼻部症状和总的日常症状。然而, 与西替利嗪和安慰剂或西替利嗪和孟鲁司特相比, 联合用药并没有更好疗效。在一项双盲交叉研究中, Barnes等<sup>[1470]</sup>比较了氟替卡松+左西替利嗪与氟替卡松+安慰剂的组合, 发现在大多数患者中疗效无显著差异。此外, Ratner等<sup>[1471]</sup>发现氟替卡松单药治疗与氟替卡松+氯雷他定相比, 在几乎所有临床医生和患者的症状评估中疗效相当。Di Lorenzo等<sup>[1472]</sup>在SAR患者中发现了类似的结果, 他们观察到联合疗法似乎没有在日常鼻部症状评分或鼻腔灌洗液中炎性标志物方面提供实质性的改善。

与此相反, Pinar等<sup>[1473]</sup>在2008年进行的一项研究中, 将莫米松喷剂单药治疗与莫米松+地氯雷他定的联合治疗进行了比较, 发现联合治疗组在治疗第2周结束时鼻部改善更明显, 研究期间的QOL评分也更好。Feng

表IX.B.10.b. 口服抗组胺药联合鼻内糖皮质激素治疗变应性鼻炎的证据

作者	年份	证据等级	研究设计	研究分组	临床评估	结论
Pinar等 <sup>[1473]</sup>	2008	1b	RCT	(n=95): 1. 糠酸莫米松INCS; 2. 糠酸莫米松INCS+地氯雷他定; 3. 糠酸莫米松INCS+孟鲁司特; 4. 安慰剂	TNSS, 鼻结膜炎评分, nPIF	联合治疗在改善第2周鼻部症状评分和QOL评分方面均优于单纯INCS治疗。
Barnes等 <sup>[1470]</sup>	2006	1b	DBRCT, 交叉	(n=27): 1. 氟替卡松+口服西替利嗪; 2. 氟替卡松+口服安慰剂	TNSS, mini-RQLQ, nPIF, 鼻一氧化氮	联合治疗与INCS单药在改善鼻部症状方面疗效相当。
Di Lorenzo等 <sup>[1472]</sup>	2004	1b	DBRCT, 双药物	SAR, (n=100): 1. 氟替卡松INCS+西替利嗪; 2. 氟替卡松INCS; 3. 西替利嗪+孟鲁司特; 4. 安慰剂	DNSS, 鼻腔灌洗液中嗜酸性粒细胞计数及ECP水平	在改善SAR鼻部症状方面, 难以评定联合治疗与单药治疗的优劣。
Wilson等 <sup>[1469]</sup>	2000	1b	SBRCT	SAR, (n=38): 1. 莫米松INCS+西替利嗪; 2. 西替利嗪; 3. 西替利嗪+孟鲁司特;	nPIF, 症状日记卡	口服西替利嗪与莫米松联合治疗SAR的疗效没有明显优于单独服用西替利嗪。
Ratner <sup>[1471]</sup>	1998	1b	DBRCT, 双药物	SAR, (n=600): 1. 氟替卡松INCS+氯雷他定; 2. 氯雷他定; 3. 氟替卡松INCS	症状	联合治疗虽然明显优于单独口服抗组胺药, 但并没有明显优于INCS单药治疗。

DBRCT=随机双盲对照试验; DNSS=日间鼻部症状评分; ECP=嗜酸性阳离子蛋白; INCS=鼻内糖皮质激素; mini-RQLQ=微型-鼻结膜炎生活质量问卷; nPIF=鼻峰吸气流速; QOL=生活质量; RCT=随机对照试验; SAR=季节变应性鼻炎; SBRCT=随机单盲对照试验; TNSS=鼻部总症状评分

等<sup>[1474]</sup>在最近的一篇系统综述和Meta分析总结了口服抗组胺药与INCS联合的疗法和单独治疗相比的疗效, 结论是联合治疗可以显著的改善AR症状评分, 但与单药INCS治疗相比, 联合治疗方案并没有更好的疗效<sup>[1474]</sup>。这些数据存在一定的局限性, 包括没有使用特定的口服抗组胺药或INCS; 研究评估了SAR患者, 缺少PAR患者。另外, 这一Meta分析的结论得到了2010年ARIA指南的认可, 与之前相比, 该指南中也不推荐在有效的INCS治疗方案中额外添加口服抗组胺药<sup>[1167]</sup>。还应注意的是, 口服抗组胺药物和INCS联合疗法的不良反应包括嗜睡、口干(口服抗组胺药物)、鼻出血和鼻腔刺激感(INCS药物)。

- **总证据等级**: B (1b级: 5项研究; 表IX.B.10.b)。
- **疗效**: 与单独口服抗组胺药相比, 联合口服抗组胺药和INCS可改善鼻塞。
- **不良反应**: 尽管随着新一代药物的使用而显著降低, 但仍要考虑抗组胺药物带来的镇静效果。局部INCS的副作用包括鼻腔干燥、鼻出血和鼻灼热, 长期使用可能抑制儿童患者的生长发育。
- **费用**: 低。
- **利弊评估**: 添加口服抗组胺药利大于弊(治疗鼻

部以外的症状除外)。

- **应用价值**: 口服抗组胺药与INCS联合治疗可有效缓解鼻塞症状。
- **推荐等级**: 可选择
- **临床应用**: INCS联合口服抗组胺药物在改善鼻塞方面并没有优于INCS单药治疗, 还可能发生由口服抗组胺药物引起的全身不良反应。

#### IX.B.10.c. 口服抗组胺药联合LTRA。

目前已有1项系统综述<sup>[1300]</sup>和多项RCT<sup>[1467,1472,1475-1483]</sup>对LTRA联合口服抗组胺药治疗AR的效果进行了分析(表IX.B.10.c), 与安慰剂相比, 联合治疗在多项RCT研究中发现可以普遍改善疾病症状和QOL<sup>[1472,1475,1479,1482,1483]</sup>, 联合治疗与单药LTRA或口服抗组胺药治疗的疗效比较仍不清楚。Wilson等<sup>[1300]</sup>在系统综述中指出, 联合疗法较单药治疗更好地改善了患者症状, 但在标准化的QOL评估方面没有差异。Cingi等<sup>[1477]</sup>的RCT结果显示, 与单独使用非索非那定或与安慰剂+非索非那定相比, 孟鲁司特和非索非那定联合疗法在减轻症状和鼻阻力(根据鼻阻力检测结果)方面具有优势。然而, 其他几项RCT研究并没有发现联合疗法和口服抗



组胺剂单药治疗在缓解症状方面的差异<sup>[1475,1479,1482]</sup>。

有一部分研究对比了 LTRA+ 口服抗组胺药物联合治疗与 INCS 单药治疗的疗效差异发现, 尽管一些研究没有发现统计学上的显著差异<sup>[1300,1484]</sup>, 但是联合治疗常常不如 INCS 单药治疗更有效<sup>[1472,1479,1481]</sup>。Wilson 等<sup>[1300]</sup>的系统综述中也没有发现两药的联合与 INCS 在缓解症状方面的差异。相比之下, 有 3 个 RCT 研究表明, 与联合疗法相比, INCS 能更明显的改善鼻部症状<sup>[1472,1479,1481]</sup>和减少鼻黏膜嗜酸性粒细胞的浸润<sup>[1472,1481]</sup>。

关于联合疗法是否比单独口服抗组胺药治疗更有效仍存在争议, 但是众多研究表明 INCS 单药比 LTRA 和口服抗组胺药的联合治疗在改善鼻部症状方面更有效。因此, 对于口服抗组胺药不能完全控制症状且无法耐受或存在 INCS 禁忌使用的患者, 联合治疗可以作为选择, 尤其适用于并发哮喘的患者。孟鲁司特在同时减轻 AR 症状和改善哮喘控制方面可能均有效<sup>[1341]</sup>。

药物间的相互作用和安全性是联合治疗时需要考虑的重要因素。孟鲁司特和氯雷他定联合使用的不良反应事件发生率与安慰剂+孟鲁司特或氯雷他定单药治疗时相当<sup>[1485]</sup>, 其中最常见不良反应是头痛(4.5%)、疲劳(1.2%)和咽痛(1.2%)。监测期间患者的生命体征、心电图、体格检查无明显变化<sup>[1485]</sup>。LTRA 联合口服抗组胺药物治疗具有最小限度的不良事件发生率, 这与任何一种单药治疗的不良事件发生率相似。

• **总证据等级**: A (1a级: 1项研究; 1b级: 11项研究; 2b级: 1项研究; 表IX.B.10.c)。

• **疗效**: LTRA+口服抗组胺药的联合治疗方案与各自的单药治疗方案相比, 在缓解症状和改善QOL方面是否更有效仍存在争议, 两药联合在缓解症状方面不如单独使用INCS更有效。

• **不良反应**: 联合治疗没有严重的不良反应事件发生。

• **费用**: 根据美国联邦医疗保险和医疗补助服务中心(CMS)提供的全国每周平均药物采购成本(NADAC)数据显示, 以单次使用剂量计算, 现常用的孟鲁司特比常用的氯雷他定或西替利嗪更贵。

• **利弊评估**: 利弊平衡。

• **应用价值**: 在改善AR症状方面, LTRA联合口服抗组胺药相比单独使用两种药物可能而言不具有更好的临床疗效。联合治疗的不良事件报道很少, LTRA的添加使用可能在AR伴有哮喘的患者中发挥更好疗效。

• **推荐程度**: 可选择。

• **临床应用**: LTRA联合口服抗组胺药物是治疗AR的一种选择, 尤其是对于合并哮喘或者不耐受INCS治

疗的患者和口服抗组胺药物单药治疗症状控制不佳的患者。

#### IX.B.10.d. 鼻用糖皮质激素联合鼻用抗组胺。

关于鼻用抗组胺药联合鼻用糖皮质激素喷雾剂治疗急性呼吸道感染已有广泛研究。目前在北美有一种鼻用制剂, 同时含有盐酸氮卓斯汀和丙酸氟替卡松(AzeFlu; 迈兰公司, 卡农斯堡, PA)。文献中将该制剂称为MP-AzeFlu或MP29-02, 在美国以Dymista为商品名出售。一项系统综述对 INCS 和鼻用抗组胺药物联合治疗 AR 的临床试验进行了分析, 其中 10 项 RCT (9 项双盲, 1 项非盲) 研究对比了联合治疗与安慰剂对照和阳性对照的疗效<sup>[1486-1495]</sup>。在有效搜索时间内检索到的另外两项观察性研究报告了 AzeFlu 作为单一治疗手段的疗效<sup>[1496,1497]</sup> (表 IX.B.10.d)。

治疗有效性的评价主要是基于患者的主观症状评分或 QOL 改善情况, 最常见的是 TNSS (9 项研究), 记录了流涕、喷嚏、鼻痒和鼻塞的严重程度。其他结果评估包括 TOSS (4 项研究)、VAS (3 项研究)、RQLQ (2 项研究)、儿童 RQLQ (1 项研究) 和 TDI (阈值/辨别/识别) 评分 (1 项研究)。

大多数研究所纳入对象的最小年龄为 12 岁或以上。在这些研究中, 除 1 项研究为期 3 个月和 1 项研究为期 52 周, 大多数研究的症状评估持续时间为 14 天<sup>[1488]</sup>, 每项研究的受试者人数从 47 人到 3398 人不等。6 项研究对联合用药方案与安慰剂进行了比较, 发现 AzeFlu 治疗后主要症状改善情况均优于安慰剂<sup>[1486,1487,1489-1492]</sup>。另有 6 项研究比较了 AzeFlu 与丙酸氟替卡松单药治疗的疗效, 均表明联合治疗更有效<sup>[1488-1490,1492,1494,1495]</sup>。类似地, 有 4 项研究将鼻用 AzeFlu 与盐酸氮卓斯汀单药治疗进行比较, 发现联合治疗效果更好<sup>[1489,1490,1492,1494]</sup>。有一项研究直接将 AzeFlu 与鼻用奥洛他定+氟替卡松的联合治疗方案进行了比较, 发现两组患者症状的缓解无显著差异<sup>[1493]</sup>。还有一项研究发现, 溶解型的氮卓斯汀与布地奈德的组合方案疗效优于悬浮型的氮卓斯汀与布地奈德的组合方案和安慰剂<sup>[1491]</sup>。

两项研究对 6~12 岁的儿童进行了分析, 结果与成年人一样, 在改善儿童症状和 QOL 方面, AzeFlu 优于安慰剂<sup>[1486,1495]</sup>。几项观察药物起效时间的研究发现, 与单独使用 INCS 相比, AzeFlu 起效更快。

所有研究中都没有严重的不良反应报道。鼻用抗组胺和糖皮质激素联合疗法一般耐受性较好, 患者最常见的不良反应是诉其味道差, 其它不良反应包括嗜睡、头痛、鼻出血和鼻腔不适感, 这些不良反应在每项研究中发生的比

表IX.B.10.c. 白三烯受体拮抗剂联合口服抗组胺药治疗变应性鼻炎的证据

作者	年份	证据等级	研究设计	研究分组	临床评估	结论
Wilson等 <sup>[1300]</sup>	2004	1a	同质性RCT的SR	1. LTRA+口服抗组胺药； 2. LTRA； 3. 口服抗组胺药； 4. INCS	症状, QOL	与单药治疗相比, 联合治疗更好地改善了症状, QOL无差异。联合治疗与INCS疗效无差异。
Ciebiada等 <sup>[1475]</sup>	2013	1b	RCT	1. 孟鲁司特； 2. 口服抗组胺药； 3. 孟鲁司特+口服抗组胺药； 4. 安慰剂	症状, ICAM-1水平, 嗜酸性粒细胞增多情况	在减轻症状、降低ICAM-1水平和嗜酸性粒细胞计数方面, 治疗组疗效优于安慰剂。治疗组间没有统计学差异。
Yamamoto等 <sup>[1476]</sup>	2012	1b	RCT	1. 孟鲁司特+氯雷他定； 2. 孟鲁司特+安慰剂	症状	联合治疗改善了症状评分, 尤其是喷嚏和流涕。
Cingi等 <sup>[1477]</sup>	2010	1b	RCT	1. 非索非那定+孟鲁司特； 2. 非索非那定+安慰剂； 3. 非索非那定	症状, 鼻阻力检测	与单独使用非索非那定或与安慰剂相比, 联合治疗改善了症状, 降低了鼻阻力。
Li等 <sup>[1478]</sup>	2009	1b	RCT	1. 非索非那定+孟鲁司特； 2. 非索非那定	症状, 声反射鼻腔测试, 细胞因子测定	联合治疗组症状改善更明显、鼻腔容积增加。细胞因子水平无差异。
Lu等 <sup>[1479]</sup>	2009	1b	RCT	1. 孟鲁司特+氯雷他定； 2. 倍氯米松INCS； 3. 孟鲁司特； 4. 氯雷他定； 5. 安慰剂	症状, QOL	联合治疗比单独使用安慰剂或孟鲁司特疗效更好。与单独使用氯雷他定相比, 差异无统计学意义。联合治疗疗效不如倍氯米松单药治疗。
Watanasomsiri等 <sup>[1480]</sup>	2008	1b	RCT	1. 孟鲁司特+氯雷他定； 2. 氯雷他定+安慰剂	症状, 鼻甲肥大情况	联合治疗与抗组胺药单药治疗相比, 在改善症状方面上无差异, 联合治疗组的鼻甲肿胀程度明显减轻。
DiLorenzo等 <sup>[1472]</sup>	2004	1b	RCT	1. 孟鲁司特+西替利嗪； 2. 氟替卡松INCS； 3. 氟替卡松INCS+西替利嗪； 4. 氟替卡松INCS+孟鲁司特； 5. 安慰剂	症状, 外周血嗜酸性粒细胞计数, 鼻腔局部嗜酸性粒细胞计数	与安慰剂相比, 孟鲁司特+西替利嗪改善了症状和减少了鼻腔嗜酸性粒细胞计数, 总体上不如氟替卡松单药治疗或联合治疗有效。
Moinuddin等 <sup>[1467]</sup>	2004	1b	RCT	1. 孟鲁司特+氯雷他定； 2. 非索非那定+伪麻黄碱	症状, QOL, nPIF	治疗组在症状、QOL和nPIF方面无显著差异。孟鲁司特+氯雷他定可改善睡眠相关症状。
Saengpanich等 <sup>[1481]</sup>	2003	1b	RCT	1. 孟鲁司特+氯雷他定； 2. 氟替卡松INCS	症状, 鼻腔局部嗜酸性粒细胞计数和ECP水平	两组总症状评分无差异, 氟替卡松治疗组鼻部症状明显改善, 且嗜酸性粒细胞计数和ECP水平下降。
Nayak等 <sup>[1482]</sup>	2002	1b	RCT	1. 孟鲁司特+氯雷他定； 2. 孟鲁司特； 3. 氯雷他定； 4. 安慰剂	症状、QOL、外周血嗜酸性粒细胞	与安慰剂相比, 联合治疗组减轻了症状, 改善了QOL。与单药治疗相比, 疗效无统计学意义。分别与安慰剂和氯雷他定单药治疗相比, 联合治疗可减少外周血嗜酸性粒细胞数。
Meltzer等 <sup>[1483]</sup>	2000	1b	RCT	1. 孟鲁司特+氯雷他定； 2. 孟鲁司特； 3. 氯雷他定； 4. 安慰剂	症状, QOL	与安慰剂相比, 联合治疗改善了症状和QOL。联合疗法没有直接与单药治疗比较。

ECP=嗜酸性阳离子蛋白；ICAM=细胞间粘附分子；INCS=鼻用糖皮质激素；LTRA=白三烯受体拮抗剂；nPIF=鼻吸气峰值流量；QOL=生活质量；RCT=随机对照试验；SR=系统性综述。

表IX.B.10.d. 鼻内糖皮质激素联合鼻内抗组胺药治疗变应性鼻炎的证据

作者	年份	证据等级	研究设计	研究分组	临床评估	结论
Berger等 <sup>[1486]</sup>	2016	1b	DBRCT	1. AzeFlu ; 2. 安慰剂	rTNSS, rTOSS, PRQLQ	在儿童症状和QOL改善方面, AzeFlu 优于安慰剂; 当儿童自我评价时, 症状得到改善。
Meltzer等 <sup>[1487]</sup>	2013	1b	DBRCT	1. AzeFlu ; 2. 安慰剂	rTNSS, rTOSS	AzeFlu优于安慰剂。
Price等 <sup>[1488]</sup>	2013	1b	DBRCT	1. AzeFlu ; 2. 丙酸氟替卡松	rTNSS, 无症状天数	在缓解症状方面, AzeFlu优于氟替卡松; 起效更快。
Carr等 <sup>[1489]</sup>	2012	1b	DBRCT	1. AzeFlu ; 2. 氮卓斯汀 ; 3. 丙酸氟替卡松 ; 4. 安慰剂	rTNSS, rTOSS, RQLQ	在改善症状和QOL方面, AzeFlu优于氮卓斯汀和丙酸氟替卡松的单药治疗方案; 起效更快。
Meltzer等 <sup>[1490]</sup>	2012	1b	DBRCT	1. AzeFlu ; 2. 氮卓斯汀 ; 3. 丙酸氟替卡松 ; 4. 安慰剂	rTNSS, rTOSS, RQLQ	在症状和QOL改善方面, AzeFlu优于氮卓斯汀和丙酸氟替卡松的单药治疗方案。
Salapatek等 <sup>[1491]</sup>	2011	1b	DBRCT	1. 可溶性氮卓斯汀+布地奈德 (CDX-313); 2. 氮卓斯汀+布奈德悬浮液 ; 3. 安慰剂	TNSS	两种疗法都优于安慰剂; CDX-313在症状和起效速度方面优于悬浮液喷雾。
Hampel等 <sup>[1492]</sup>	2010	1b	DBRCT	1. AzeFlu ; 2. 氮卓斯汀 ; 3. 丙酸氟替卡松 ; 4. 安慰剂	TNSS	AzeFlu优于氮卓斯汀和丙酸氟替卡松的单药治疗方案; 所有治疗均优于安慰剂。
LaForce等 <sup>[1493]</sup>	2010	1b	DBRCT	1. AzeFlu ; 2. 奥洛他定+丙酸氟替卡松	TNSS	没有组间差异。
Ratner等 <sup>[1494]</sup>	2008	1b	DBRCT	1. AzeFlu ; 2. 氮卓斯汀 ; 3. 丙酸氟替卡松	TNSS	AzeFlu优于氮卓斯汀和丙酸氟替卡松的单药治疗方案
Berger等 <sup>[1495]</sup>	2016	2b	RCT, 非盲	1. AzeFlu ; 2. 丙酸氟替卡松	总症状评分	AzeFlu治疗儿童患者起效快, 优于氟替卡松
Klimek等 <sup>[1496]</sup>	2016	2c	前瞻性观察研究	AzeFlu	VAS	76%的患者14天后症状得到控制; 较基线有显著改善。
Klimek等 <sup>[1497]</sup>	2015	2c	前瞻性观察研究	AzeFlu	VAS	所有年龄组症状均快速缓解。

AzeFlu=盐酸氮卓斯汀和丙酸氟替卡松联合喷雾剂; DBRCT=随机双盲对照试验; PRQLQ=儿童鼻结膜炎生活质量问卷; QOL=生活质量; RCT=随机对照试验; RQLQ=鼻结膜炎生活质量问卷; rTNSS=反射性鼻部总症状评分; rTOSS=反射性眼部总症状评分; TNSS=鼻部总症状评分; VAS=视觉模拟量表。

例均不到5%。有一项研究将丙酸氟替卡松+氮卓斯汀与丙酸氟替卡松+奥洛他定进行了对比, 发现氮卓斯汀组不良反应事件(16/68)多于奥洛他定组(7/67)<sup>[1493]</sup>。

• **总证据等级**: A (1b级: 9项研究; 2b级: 1项研究; 2c级: 2项研究; 表IX.B.10.d)。

• **疗效**: 起效迅速, 比单独使用INCS或鼻内抗组胺药更有效地缓解多种症状。

• **不良反应**: 患者不能耐受, 尤其是味道。

• **费用**: 经济负担适中。平均批发价格202美元/瓶(一

瓶23 g, 依说明书可用1个月)。

• **利-弊评估**: 利大于弊。鼻用抗组胺药和INCS联合治疗比安慰剂更有效。不良反应风险较低。

• **应用价值**: 尽管有一级证据表明联合喷雾治疗(INCS+鼻腔抗组胺药)比单药和安慰剂更有效, 但由于经济成本增加和对处方的需要, 限制了其作为AR一线治疗的选择。

• **推荐等级**: 当单药治疗不能控制症状时, 强烈推荐其用于AR治疗。

• **临床应用**：当单药INCS或抗组胺药治疗无法控制疾病时，INCS联合鼻内抗组胺可作为治疗AR的二线疗法。

### IX.B.11. 非传统治疗和替代治疗

IX.B.11.a. 针灸：在辅助疗法中，针灸作为一种最古老的疗法，可追溯到公元前6世纪到公元前5世纪<sup>[1498]</sup>。传统中医认为身体的生命能量（气）在皮肤下的经络网络中流动<sup>[1499]</sup>。健康状态下，气的流动不会中断，疾病状态预示着气的紊乱。针灸的目的是用针刺刺激穴位以恢复气的平衡，穴位是沿着经络分布的特定解剖位点，被认为相当于能量通过身体流动。

有几项盲法 RCT 研究评估针灸治疗 AR 的效果，认为针灸安全性良好，只有轻微的不良反<sup>[1500,1501]</sup>。一些研究发现针灸能影响 AR 患者的过敏和炎症反应相关分子，如 IgE 和 IL-10<sup>[1501,1502]</sup>，这说明针灸可能有免疫调节作用，但是其临床意义有待进一步观察。

目前有两项关于针灸的 Meta 分析（表 IX.B.11.a）。第一个发表在 2008 年，纳入了 7 项随机对照试验，发现这些研究之间存在明显差异，并且大多数研究质量较低<sup>[1500]</sup>。针灸对 AR 症状的改善和其他 AR 治疗相关药物的使用无明显影响<sup>[1500]</sup>。最近一项关于 13 个研究的 Meta 分析发现，针灸组患者鼻部症状明显减轻、RQLQ 评分升高以及其他药物的使用减少<sup>[1501]</sup>。这项 Meta 分析中包括了 2008 年 7 项研究中的 6 项和 7 项新研究。同样需要注意的是不同研究之间的高度异质性和研究质量的差异，其中最需要注意的是，Meta 分析并没有考虑到试验期间 AR 药物使用所带来的干扰，这在大多数针灸试验中是十分常见的。AR 药物不受控制地使用可能会对研究结果产生重大影响，当解释这些结果的时候应该引起重视。

• **总证据等级**：B（1a级：2项研究；2b级：13项研究；表IX.B.11.a）。表中只列出了1a级证据的研究。

• **疗效**：尚不明确，一项meta分析显示针灸对AR症状的缓解或其他治疗药物的使用需求没有改善，另有一项meta分析显示针灸对症状的改善、QOL和其他缓解症状的药物的使用需求有改善。

• **不良反应**：针灸与皮肤刺激感、瘙痒、红斑、皮下出血、感染、头痛等轻微不良事件有关。需要综合治疗和可能正在进行的药物治疗来维持症状的缓解。

• **费用**：即针灸+其他药物治疗的综合成本。

• **利弊评估**：利弊平衡。

• **应用价值**：作者认为证据不明确，可能适合一些患者作为辅助治疗手段。

• **推荐等级**：可选择。

• **临床应用**：对于希望避免药物治疗的患者，可以建议针灸作为辅助治疗。

IX.B.11.b. 蜂蜜：长期以来人们一直认为蜂蜜可有效治疗 AR，但是却少有证据支持。假设当地生产的蜂蜜中含有环境中的抗原物质，定期摄入后会引起机体对抗原的耐受，机制上类似于 SLIT（舌下免疫治疗）。需要特别注意的是，重量大的或者昆虫传播的花粉并不符合 Thomen 假说，因为这些花粉并不是通过空气传播的，因此不会诱导过敏反应发生<sup>[818]</sup>。动物实验证明蜂蜜可以抑制针对不同变应原的 IgE 抗体反应和抑制 IgE 介导的肥大细胞的激活<sup>[1503-1505]</sup>，到目前为止还没有在人体上进行试验。但是在人体上的研究已经证明了蜂蜜具有多种抗炎作用，这表明蜂蜜用于治疗 AR 具有潜在的疗效<sup>[1506,1507]</sup>。

有 2 项随机双盲安慰剂对照试验和 1 项 RCT 研究评估了蜂蜜治疗 AR 的疗效（表 IX.B.11.b）。这些研究所在地理位置、蜂蜜处理时间、蜂蜜的干预剂量以及特异性过敏的季节上有所不同。一项双盲试验和 1 项 RCT 研究显示，与对照组相比，治疗组总症状评分显著降低<sup>[1508,1509]</sup>。另外一项 RCT 研究发现，蜂蜜治疗组严重症状的持续天数和抗组胺药的使用减少<sup>[1509]</sup>。Rajan 等<sup>[1510]</sup> 做的一个随机双盲安慰剂对照的研究与上述研究结果不同，他们发现与对照组相比，蜂蜜摄入没有缓解 AR 症状。需要注意的是，大剂量（50-80 克 / 日）的蜂蜜才可能有疗效<sup>[1511]</sup>，只有 Asha'ari 等<sup>[1508]</sup> 的研究给予了患者该剂量的蜂蜜。

• **总证据等级**：B（1b级：2项研究；2b级：1项研究；表IX.B.11.b）。

• **疗效**：目前仍不清楚。因为不同的研究得出了不同的结论。蜂蜜可能可以改善症状，减少对抗组胺药的需求。

• **不良反应**：一些患者因为无法忍受甜味而停止治疗。一些患者可能会对蜂蜜摄入产生过敏反应，在极少数情况下，还会出现全身性过敏反应。基于对血糖的控制，糖尿病前期和糖尿病患者可能需要避免使用蜂蜜。

• **费用**：即蜂蜜的花费；低。

• **利弊评估**：利弊平衡。

• **应用价值**：相关研究的差异较大，缺少结论。

• **推荐等级**：无确凿证据，无建议。

• **临床应用**：无。

X.B.11.c. 中草药疗法：跟针灸和蜂蜜一样，在全世界中草药已用于治疗各种身体疾病数千年了，其中包

表IX.B.11.a. 针灸治疗变应性鼻炎的证据

作者	年份	证据等级	研究设计	研究分组	临床评估	结论
Feng等 <sup>[1501]</sup>	2015	1a	SR和Meta分析	1. 针灸； 2. 伪针灸	鼻部症状评分、RQLQ评分、 缓解药物的使用情况	针灸后，鼻部症状明显减轻，RQLQ评分改善，缓解药物使用减少
Roberts等 <sup>[1500]</sup>	2008	1a	SR和Meta分析	1. 针灸； 2. 伪针灸	AR症状评分，缓解药物的使用	对AR症状评分或缓解药物的使用需求没有改善。

AR=变应性鼻炎；RQLQ=鼻结膜炎生活质量问卷；SR=系统性综述；

表IX.B.11.b. 蜂蜜治疗变应性鼻炎的证据

作者	年份	证据等级	研究设计	研究分组	临床评估	结论
Asha'ari等 <sup>[1508]</sup>	2013	1b	RDBPCT	1. 蜂蜜； 2. 安慰剂	AR症状评分	蜂蜜可以改善AR的整体症状和个别症状。
Rajan等 <sup>[1510]</sup>	2002	1b	RDBPCT	1. 当地采集，未经巴氏 菌，未过滤的蜂蜜； 2. 全国收集，巴氏灭菌， 过滤蜂蜜； 3. 安慰剂	每日AR症状，缓解药物 的使用	AR症状及缓解药物的使用需求在不同治 疗组间无明显差异。
Saarinен等 <sup>[1509]</sup>	2011	2b	RCT	1. 桦树花粉的蜂蜜； 2. 普通蜂蜜； 3. 无蜂蜜	每日AR症状，无症状天 数，缓解药物的使用情 况	桦树花粉蜂蜜显著降低了症状总分，减少 了缓解药物的使用。蜂蜜组症状缓解时 间更久。

AR=变应性鼻炎；RCT=随机对照试验；RDBPCT=随机双盲安慰剂对照试验。

括 AR。辅助/替代医学的这个领域在过去是主流医学的替代品，由于部分患者不愿意接受传统药物治疗的患者或者对各种抗过敏药物不耐受的患者，故而有大量研究在观察中草药和中草药方剂治疗 AR 的功效。然而，大多数的研究规模小且质量较差，那些更加严谨研究文献见表 IX.B.11.c 中。

鉴于任何一种草药都缺乏强有力的、重复的大型双盲随机安慰剂对照研究，没有证据支持任何一种草药或复合物的日常使用；在提出任何此类建议之前，应回顾这一领域是否已有更进一步的研究更新。

- **总证据等级**：不确定。
- **疗效**：尚不清楚，但是一些草药可能能够缓解症状。
- **不良反应**：一些中草药有轻微的不良反应。目前仍缺乏草药的安全性标准和质量标准。
- **费用**：因草药方剂的不同花费而异。
- **利弊评估**：未知。
- **应用价值**：作者认为缺乏足够的证据推荐在AR治疗中使用草药方剂。
- **推荐等级**：无。
- **临床应用**：无。

### IX.C. 外科治疗

AR 是一种内科疾病，但有时难以医疗管理。手术

治疗 AR 的主要目的是减轻鼻塞和 / 或鼻漏（有意义的结构是鼻中隔和鼻甲）<sup>[1551]</sup>。Vidian 神经切除术历来是一种旨在克服慢性和难治性鼻炎的外科技术。对于过敏性患者，目前尚无鼻中隔成形术或 vidian 神经切除术的系统评价。1 篇 Cochrane 回顾性研究对鼻甲消融术治疗难治性变应性鼻炎进行了探索，但未能确定任何符合条件的研究（选择标准：严格选取下鼻甲手术与持续药物治疗法治疗 AR 的随机对照试验，或在最大药物治疗后，一种下鼻甲手术技术与另一种技术的比较）<sup>[1552]</sup>。因此，医生在决定对 AR 患者进行手术时，必须依赖在科学上不那么严谨的数据。

鼻中隔成形术治疗 AR 鼻塞的作用（机制？）尚不清楚。鼻中隔不是变应性疾病的主要贡献者，因为鼻中隔没有像鼻甲组织一样发生动态变化的过程，因此，缺乏单独研究鼻中隔成形术改善 AR 鼻通畅性的文献。鼻中隔膨胀体可对改变鼻气流和湿化起作用，但尚无文献表明其在 AR 中存在某种作用<sup>[1553]</sup>。Karatzanis 等人<sup>[1554]</sup>发现在接受鼻中隔成形术的患者中，无 AR 患者的主观改善高于有 AR 患者。因此，需要谨慎对待 AR 患者鼻中隔偏曲的治疗。另一方面，Kim 等人<sup>[1555]</sup>发现接受鼻中隔成形术和鼻甲成形术的 AR 患者比仅接受鼻甲成形术的患者鼻塞症状缓解更明显（表 IX.C）。

与鼻中隔相比，下鼻甲是过敏反应的主要靶点，其特征是容量血管扩张导致充血，进而导致鼻塞和鼻黏膜

表IX.B.11.c. 使用草药治疗变应性鼻炎的证据

草药	作用机理	证据	不良反应
黄芪	未知	RDBPCT研究比较, 8 mg /天6周后, 流涕、TSS、QOL均有明显改善 <sup>[1512]</sup> 。	咽炎、鼻窦炎
Aller-7	可能为抗氧化和抗炎作用 <sup>[1513-1515]</sup> 。	2项RDBPCT显示: 在Aller-7的作用下症状有所缓解。然而, 也有研究得出了与之不同的结论 <sup>[1516]</sup> 。	口干, 胃不舒服
Benifuuki绿茶	抑制I型和IV型过敏反应 <sup>[1517, 1518]</sup> 。	RDBPCT显示, 每天饮用700 mL Benifuuki绿茶能明显减轻AR症状, 改善QOL, 减少外周血嗜酸性粒细胞 <sup>[1519]</sup> 。	未见报道
鼻炎胶囊	未知	RDBPCT发现, 服用别敏胶囊12周后能显著改善喷嚏症状 <sup>[1520]</sup> 。	未见报道
蜂斗菜 ( <i>Petasites hybridus</i> )	抑制白三烯和组胺的合成和肥大细胞脱颗粒 <sup>[1521]</sup> 。	3项RDBPCT显示蜂斗菜能有效缓解症状和最大限度地控制单磷酸腺苷激发后诱导的nPIF的降低程度。蜂斗菜与抗组胺药物相似, 可以改善QOL, 缓解症状 <sup>[1516]</sup> 。1项RDBPCT显示其对nPIF、症状或QOL无明显疗效 <sup>[1516]</sup> 。	肝毒性, 头痛, 胃痛
辣椒素	通过脱敏和减弱负责感觉传输的C-纤维的功能 <sup>[1522, 1523]</sup> 。	没有证据显示鼻用辣椒素对AR有治疗作用 <sup>[1524, 1694]</sup> 。	黏膜刺激、烧灼感
肉桂皮, 鬼针草, 金虎尾(Clear Guard)	抑制前列腺素D2的产生 <sup>[1525]</sup> 。	RDBPCT显示与10 mg氯雷他定相比, 450mg CG TID治疗后症状减轻。CG可防止鼻变应原刺激后前列腺素D2释放增加 <sup>[1525]</sup> 。	未见报道
葡萄籽萃取物	含有儿茶素单体, 可抑制变应原诱导的组胺释放 <sup>[1526]</sup> 。	RDBPCT显示100 mg葡萄籽提取物对鼻部症状、其他缓解药物的使用或QOL无明显改善 <sup>[1527]</sup> 。	未见报道
紫荆(黑籽)	抑制大鼠巨噬细胞组胺释放 <sup>[1528]</sup> 。胸腺酮可抑制呼吸道Th2细胞因子和嗜酸性粒细胞浸润 <sup>[1529]</sup> 。	2项RDBPCT为胶囊制剂, 1项RDBPCT为滴鼻剂, 均发现可改善AR症状 <sup>[1530-1532]</sup> 。1项RDBPCT未发现治疗组与安慰剂有显著差异 <sup>[1530]</sup> 。	口服可引起肠胃不适。局部滴鼻可引起鼻腔干涩。
紫苏	多酚类植物化学物质如迷迭香酸可以抑制炎症过程和过敏反应 <sup>[1533-1536]</sup> 。	RDBPCT显示, 50 mg或200 mg富含迷迭香酸的紫苏并没有显著改善症状 <sup>[1537]</sup> 。	未见报道
RCM-101	抑制组胺释放和前列腺素E2的产生 <sup>[1538, 1539]</sup> 。	RDBPCT显示4片RCM-101 TID治疗8周后症状评分和RQLQ均有明显改善 <sup>[1540]</sup> 。	轻微胃肠副作用
螺旋藻	降低IL-4水平 <sup>[1541]</sup> , 抑制肥大细胞释放组胺 <sup>[1542]</sup> 。	RDBPCT显示, 每天服用2000 mg螺旋藻能显著改善喷嚏、流涕、鼻塞和鼻痒 <sup>[1543]</sup> 。	未见报道
Ten-Cha ( <i>Rubussuavissimus</i> )	抑制肥大细胞环氧合酶活性和组胺释放 <sup>[1544]</sup> 。	RDBPCT显示Ten-Cha提取物每日400 mg, 在症状评分、RQLQ、抗组胺药物使用方面均无明显改善 <sup>[1545]</sup> 。	未见报道
TJ-19 <sup>a</sup>	在大鼠模型中抑制组胺信号通路和IL-4、IL-5表达 <sup>[1546]</sup> 。	RDBPCT显示3 g TJ-19 TID治疗可明显改善喷嚏、鼻塞、流涕症状 <sup>[1547]</sup> 。	未见报道
Tinofend ( <i>Tinosporcordifolia</i> )	可能是通过抗炎作用 <sup>[1548]</sup> 。	RDBPCT显示, 8周内服用300 mg Tinofend后, 鼻部的多种AR症状明显改善, 嗜酸性粒细胞、中性粒细胞和杯状细胞计数显著减少 <sup>[1548]</sup> 。	白细胞增多
<i>Urtica dioica</i> (刺荨麻)	体外: 对组胺H1受体拮抗, 抑制肥大细胞胰蛋白酶的释放, 防止肥大细胞脱颗粒, 抑制前列腺素的形成 <sup>[1549]</sup> 。	1项RDBPCT显示在1小时后症状较安慰剂改善 <sup>[1550]</sup> 。1项系统综述表明各组间无明显差异 <sup>[1516]</sup> 。	未见报道
Tinofend (心叶青牛胆)	可能具有抗炎作用 <sup>[1548]</sup>	RDBPCT显示300 mg Tinofend × 8周显著改善多种AR症状, 嗜酸性粒细胞、中性粒细胞和杯状细胞计数显著降低 <sup>[1548]</sup> 。	白细胞增多
荨麻疹(刺痛荨麻疹)	体外: 对组胺-1受体的拮抗剂/负激动剂, 抑制肥大细胞胰蛋白酶, 防止肥大细胞脱颗粒, 抑制前列腺素形成 <sup>[1549]</sup>	1项RDBPCT研究表明在1小时, 症状改善优于安慰剂 <sup>[1550]</sup> 。1篇系统综述表明组间无显著性差异 <sup>[1516]</sup> 。	未报告

在美国不可用, 因为它含有麻黄素。

AR=变应性鼻炎; BID=每日2次; CG=清除防护; IL=白介素; NPIF=鼻峰吸气流量; QOL=生活质量; RDBPCT=随机双盲安慰剂对照试验; RQLQ=鼻结膜炎生活质量问卷; TID=每日3次; TSS=总症状评分

充血。虽然手术不能消除 AR 的炎症来源，但鼻腔的通畅可减少水肿黏膜的影响。从手术角度来看，下鼻甲消融术是治疗难治性 AR 鼻塞的最有效治疗方法。下鼻甲由 3 个主要成分组成：黏膜、黏膜下层（包含容量血管）和骨中心。手术通常针对黏膜下层或骨，或涉及去除所有 3 个成分的全部 / 部分鼻甲切除术。

黏膜下组织可通过直接移除（例如，黏膜下骨切除或黏膜下显微电动吸切器切除术）或施加能量损伤组织并随后重塑（例如，烧灼、射频、激光、Coblation™）来减少。这些技术有大量文献支持。Mori 等人<sup>[1556]</sup>报道了接受黏膜下骨切除术患者 5 年随访期间的结果，并观察到症状和鼻变应原反应显著改善。此外，术后患者的生活质量得到了提高，并维持了较长时间。黏膜下显微电动吸切器切除针对于骨性鼻甲周围的海绵状组织。优点包括实时抽吸和精确取出组织。与黏膜下骨切除相比，数据表明由于组织创伤较少，黏液纤毛传送时间得到改善<sup>[1557]</sup>。

激光鼻甲消融术试图减少黏膜下层的瘢痕，尽管在整个过程中，被覆的浅表黏膜层被破坏。Caffier 等人<sup>[1558]</sup>报告了 40 例 AR 患者二极管激光鼻甲成形术的效果，鼻测压和鼻塞、鼻漏、喷嚏和鼻痒的显著改善具有统计学意义。鼻塞改善持续 2 年<sup>[1558]</sup>。

在针对鼻塞的射频消融（RFA）中，将探针直接插入下鼻甲中以输送低频能量，引起组织的离子搅拌<sup>[1559]</sup>。热效应仅限于黏膜下层，保留表面上皮和纤毛功能<sup>[1560]</sup>。RFA 后，首先发生凝固性坏死，愈合过程后期发生瘢痕挛缩和组织缩回。随着时间的推移，部分纤维化瘢痕会发生吸收，黏膜下瘢痕会附着在骨膜上，这会减小鼻甲体积，使其不易发生水肿和充血<sup>[1560,1561]</sup>。在此类型的第一项长期研究中，Lin 等人<sup>[1562]</sup>发表了一份关于 101 例患者的报告，这些患者在接受 RFA 鼻甲成形术治疗 AR 后接受了长达 5 年的随访。6 个月和 5 年有效率分别为 77.3% 和 60.5%，鼻塞、鼻漏、喷嚏、鼻痒和眼痒均有统计学意义的改善<sup>[1562]</sup>。Coblation™ 技术依赖于通过分子活化进行电切割。这种技术可以相似地以黏膜下层为靶向。Simeon 等人<sup>[1563]</sup>研究了 Coblation™ 在 9 例平均年龄为 12.7 岁的 AR 患者中的疗效。在 6 个月随访时，观察到鼻阻力、鼻痒、喷嚏、嗅觉减退和流涕有良好的改善<sup>[1563]</sup>。RFA 和 Coblation™ 手术耐受性良好，不良反应极小，可在手术室或门诊环境中安全进行。

骨质骨折外移术的目的是将下鼻甲的骨质横向移向下鼻道，从而创造更多的呼吸空间。Aksoy 等人<sup>[1564]</sup>在 40 名患者中发现骨折外移后下鼻甲和鼻腔外侧壁之间的距离显著性缩短，具有统计学意义。这种影响在术后 6 个月时持续存在，表明偏侧优势持续存在<sup>[1564]</sup>。根治性

鼻甲切除术可解决阻塞，但以干燥和可能出现鼻空综合征为代价<sup>[1565]</sup>。

翼管神经切除术是一种古老的技术，旨在破坏鼻腔的副交感神经冲动。Tan 等人<sup>[1566]</sup>发现，在接受鼻中隔成形术 / 部分鼻甲切除术或医学管理基础上接受翼管神经切除术的前瞻性组中，生活质量指标显著改善。这种技术被认为对非过敏性患者更有效，旨在治疗重度鼻炎<sup>[1567]</sup>。后鼻神经切断也可用于治疗顽固性鼻漏；该技术旨在避免神经切除术所导致的干眼症并发症<sup>[1568]</sup>。

最近的文献已经发现，孤立的中鼻甲息肉样水肿或明显的息肉与吸入性过敏有显著的相关性，尤其是在严重的病例中<sup>[785,786]</sup>。在中鼻甲息肉样改变足以引起鼻塞的情况下，保守的中鼻甲成形术可减少鼻塞症状。

总之，对于过敏性和非过敏性患者，可考虑鼻中隔、下鼻甲和 / 或中鼻甲成形术，以及可能的翼管神经切除术 / 后鼻神经切除术。这些技术在 AR 患者中的结果各不相同。

- **总证据等级**：C（1a级：1项研究；1b级：1项研究；2b级：1项研究；3b级：4项研究；4级：5项研究；表IX.C）。

- **获益**：改善术后症状和鼻气道。
- **危害**：可能造成鼻中隔穿孔、空鼻症、鼻干、黏膜损伤、鼻出血。
- **成本**：办公室相关与手术室相关的手术成本。
- **获益-危害评估**：获益大于危害。
- **价值判断**：经过适当筛选的患者可以通过谨慎的手术干预改善鼻气道。
- **策略级别**：推荐。
- **干预**：对于药物治疗失败和有能解释鼻塞症状的解剖学特征的AR患者，可考虑使用下鼻甲消融术或不伴鼻中隔成形术。

#### IX.D. 变应原免疫治疗(AIT)

除了避免接触变应原和多种药物治疗外，AIT 也常用于治疗 AR。AIT 是规律给予有效剂量变应原提取物，以实现持续的免疫学改变。AIT 的疗效通常通过过敏症状控制情况和药物的减少使用来评估。以下章节概述了变应原提取物单位和标准化、变应原提取物佐剂和修饰、皮下和舌下免疫治疗（SCIT、SLIT）以及非传统类型的免疫治疗。

##### IX.D.1. 变应原提取单位、效价和标准化

历史上最早的过敏试验是将花粉颗粒直接放置在结膜上的<sup>[1569,1570]</sup>，但随着皮肤试验和 SCIT 成为诊断和免

表IX.C. 手术治疗变应性鼻炎的证据

研究	年份	证据等级	研究设计	研究组	临床终点	结论
Jose & Coatesworth <sup>[2]</sup>	2010	1a	随机对照试验(RCT)的系统综述	难治性变应性鼻炎(AR)的鼻甲消融	无符合RCT要求的研究	无法得出结论。
Chen等 <sup>[1557]</sup>	2008	1b	随机对照试验	接受IT治疗的AR患者： 黏膜下显微电动吸切器切除术；骨切除术	VAS、前鼻测压法、糖精清除时间	在1、2和3年时，两个治疗组的所有参数均显著改善。
Passali等 <sup>[1236]</sup>	1999	2b	随机对照试验	接受IT治疗的AR患者： 电灼术；冷冻疗法；激光消融； 无侧位移位的黏膜下切除术； 伴侧位移位黏膜下切除术； 鼻甲切除术	鼻腔测压、鼻声反射、纤毛黏液转运时间、分泌型IgA水平、症状评分	伴下鼻甲(IT)侧向移位黏膜下切除术导致鼻腔气流和鼻呼吸功能极大的增加，以及长期并发症的风险最低。
Tan等 <sup>[1566]</sup>	2012	3b	观察队列	AR患者接受：翼管神经切除术； 鼻甲切除术和/或鼻中隔成形术； 药物治疗	生活质量(QOL)结果	所有受试者均有所改善，但翼管神经切除术组的改善超过了接受鼻甲切除术和/或鼻中隔成形术的组。
Kim等 <sup>[1555]</sup>	2011	3b	病例对照	AR患者接受： 鼻中隔成形术与IT成形术； 单独进行IT成形术	平均急救药物评分，鼻哮喘问卷	两组均有显著改善，但鼻中隔成形术组的鼻塞较少。
Karatzanis等 <sup>[1554]</sup>	2009	3b	病例对照	有或无AR患者行鼻中隔成形术	鼻部评分，前鼻测压	非AR受试者的改善幅度大于AR受试者。
Mori等 <sup>[1556]</sup>	2002	3b	观察队列	接受IT黏膜下鼻甲切除术的AR患者	标准症状评分、鼻测压、鼻部激发	1年和3年时观察到显著改善。
Caffier等 <sup>[1558]</sup>	2011	4	病例系列	接受黏膜激光消融术的AR患者，95%为IT	鼻测压和视觉模拟评分(VAS)	长达2年的客观和主观改善。
Aksoy等 <sup>[1564]</sup>	2010	4	病例系列	接受IT骨折外移术的AR患者	术前、术后1个月和6个月时的副鼻窦CT	所有部分的角度和距离均出现统计学显著性降低。
Lin等 <sup>[1562]</sup>	2010	4	病例系列	接受IT射频鼻甲成形术的AR患者	每种VAS的症状	在鼻塞、流涕、喷嚏和鼻痒方面观察到统计学上的显著性降低。
Simeon等 <sup>[1563]</sup>	2010	4	病例系列	接受低温IT消融术的AR儿童	鼻测压、VAS、PRQLQ	根据儿童鼻结膜炎生活质量问卷(PRQLQ)，所有均改善。
Li等 <sup>[1561]</sup>	1998	4	病例系列	接受IT射频消融术的AR患者	问卷和VAS	22例患者中有21例在8周时症状改善。

AR=变应性鼻炎；CT=计算机断层扫描；IgA=免疫球蛋白A；IT=下鼻甲；NOSE=鼻阻塞症状评分；PRQLQ=儿童鼻结膜炎生活质量问卷；QOL=生活质量；RCT=随机对照试验；SR=系统评价；VAS=视觉模拟评分

疫治疗的可选方法，过敏试验则转变为注射变应原提取物。吸入变应原颗粒由变应原/非变应原蛋白及大分子的复杂异质性混合物组成。变应原提取物的获取是从植物、霉菌或动物等特定种属中收集原料，然后使用溶液从中提取蛋白质<sup>[1571]</sup>。

变应原提取物有多种不同来源。原料存在生物变异性，蛋白质在抗原性和组分也可能存在差异；此外，变应原蛋白的相对量可能存在差异<sup>[1572,1573]</sup>。原料中的杂质，例如生长在花粉颗粒上的霉菌或猫毛皮上的细菌，即使非活性，也可能具有免疫原性。在原材料的采集和加工过程中也可发生变化<sup>[1573]</sup>。不同生产商的技术（包括过滤、提取、

灭菌和保存）进行变应原提取也存在变异性<sup>[1571,1572,1574,1575]</sup>。只有极小部分提取的蛋白质是致敏的<sup>[1571]</sup>。鉴于变应原提取物的蛋白质组成是未知的，生产和标记安全有效的变应原提取物是一项富有挑战性的工作。

**单位和效价。**变应原提取物的单位可间接指示提取物变应原含量。大多数变应原提取物的单位并不包含其生物成分或效价信息。变应原提取物的单位可分为非标准化、标准化或专有单位。标准化和非标准化提取物之间的差异将在下文中讨论。

变应原的效价可有不同的含义。有时指来源物质蛋白质的致敏性或生物活性。例如，草花粉的致敏性高于



树花粉。典型的草花粉过敏者对草花粉的临床反应高于同等程度的树花粉过敏者对树花粉的反应。然而，变应原提取物效价的测定也可以仅指单位测定的药物含量或浓度。

**非标准化变应原提取物。**美国现有的大多数变应原提取物均为非标准化。变应原提取物由美国 FDA 生物制品评价和研究中心 (CBER) 监管<sup>[1576]</sup>。要求列出其生物来源、效价单位和失效日期。

- 重量/体积 (wt/vol)。重量/体积是指原料干重 (克) 与萃取溶剂 (毫升) 的比值。通常为 1/20 wt/vol, 这意味着每 1 g 原料 (例如花粉) 中有 20 mL 萃取溶剂。这不能提供变应原蛋白含量及其生物活性的直接信息, 但是可以间接提供信息<sup>[1571]</sup>。

- 蛋白氮单位 (PNUs)。这是目前美国地区使用的第二种最常见的非标准化单位。PNU 是指通过磷钨酸测定可沉淀蛋白氮, 与总蛋白相关。虽然大多数蛋白是非致敏性的, 但总蛋白是另一种定量测定变应原提取物含量的方法<sup>[1571]</sup>。

在欧洲, 许多生产商使用经过验证的专有单位和内部质量控制<sup>[1572]</sup>。这种基于欧洲生产商的质量控制称为“内部参考制备”。然而, 欧洲医疗机构一直在开发一个基于蛋白质同源性而非来源物种的标准化框架<sup>[1577]</sup>。欧盟也在与 WHO 开发其他变应原标准, 从 Bet v 1 和 Phl p 5 a 开始<sup>[1577]</sup>。

**标准化变应原提取物。**在美国, 当与 CBER 提供的标准品相比时, 生产商对标准化变应原提取物进行检测, 使其处于参考范围内 (70-140%)。政府的标准参考了高度过敏个体的反应性, 设立了生物活性的标准。

CBER 通过对已知的“高度过敏”个体进行检测, 产生标准提取物。他们使用连续的皮内 3 次滴定, 并通过需要多少稀释液才能产生一定大小的潮红反应来测定其效价。通过测量最大直径和与其相交 90 度的径线长度来确定其大小。绘制各稀释液的正交和, 绘制最佳拟合线。对应潮红的正交和为 50 mm (ID50 EAL) 的浓度确定了在过敏单位 (AU) 或生物过敏单位 (BAU) 中列出的单位。AU 用于尘螨变应原。14 份三倍稀释液的平均 ID50 EAL 定义为 100,000 BAU/mL 和 12 份三倍稀释液 10,000 BAU/mL<sup>[1577]</sup>。

FDA 变应原标准与生产商生产的变应原提取物进行了比较。对于主要变应原反应性与总体变应原反应性 (猫和豚草) 相关的提取物, 该提取过程是不同的, 主要变应原的提取物具有更强的相关性。主要变应原定义为使 50% 以上过敏个体发生反应的特异性蛋白表位。如果存在与人群临床反应性强相关的主要变应原, 生产商可以

通过凝胶电泳 (具有主要变应原蛋白单克隆 IgG 抗体的凝胶) 将其提取物与标准提取物进行比较。如果没有与人群反应性密切相关的单一变应原, 则采用已知过敏受试者的混合血清 IgE 通过竞争酶联免疫吸附试验 (ELISA) 比较生产的提取物和标准品。生产商的提取物必须在 FDA 参考值的 70% 至 140% 范围内<sup>[1576]</sup>。主要变应原的量有时以  $\mu\text{g/mL}$ 、Fel d 1 单位 (猫) 或抗原 E 单位 (豚草) 列出。美国的标准化吸入性变应原包括猫、户尘螨、粉尘螨、短芦苇和多草种属。

欧洲的一些变应原提取物采用北欧法, 即 10,000 个生物标准化单位 /mL 等价于 10 mg/mL 组胺引起的皮肤反应<sup>[1577]</sup>。

总之, 国际上尚未就变应原单位或变应原提取物标准化达成共识。虽然标准化和统一效价增加了生产成本, 但普遍认为, 在制造商之间加强标准化和一致性将是有益的。制造商之间变应原提取物的差异可能会阻碍医疗服务提供者在供应商之间进行变更, 从而降低价格对竞争的影响。多种变应原提取单位和变异性影响美国、欧盟和其他国家之间对已发表的研究解释和应用。WHO 已将变应原标准化确定为一个问题, 欧盟资助了一个名为 CREATE 的项目“变应原产品认证参比物质的研究和定量方法验证”<sup>[1578]</sup>。但截至 2017 年, 全球仍在使用多种变应原单位。

#### IX.D.2. 修饰的变应原提取物

AIT 的目的是抑制潜在的炎症介质并诱导对相关变应原产生临床免疫耐受。因此如果不能完全耐受, 也可减轻 AR 临床症状。传统的 AIT 利用天然的未经修饰的提取物也是成功的, 但有一些局限性。免疫治疗可导致不良反应, 这些不良反应很少会危及生命。除风险外, 变应原提取物具有显著的生产成本, 且批次间的可用性和一致性有限。在药物生产的天然提取物中, 个体变应原分子的变应原量、效力和免疫原性存在差异, 在生产工艺中无法控制这些差异<sup>[1579]</sup>。

AIT 的新进展集中在通过上调调节性 T 细胞和调节性 B 细胞、恢复 Th2 和 Th1 细胞亚型之间的平衡以及建立 T 细胞免疫耐受来改变不良的过敏性素质。与市售天然提取物<sup>[1580-1582]</sup>相比, 重组衍生变应原、合成肽、变应原和佐剂提供更安全、更一致、易于获得和有效的变应原 (表 IX.D.2-1)。

实验室生产变应原对提取物和表位结构进行修饰, 是为了增强免疫原性, 同时降低不良反应的风险。临床研究报告了使用重组分子、合成肽和通过佐剂分子或蛋白质变性进行修饰的变应原的 AIT 结果。

**重组变应原。**通过使用重组 DNA 技术克隆天然变应原蛋白，以生产重组衍生变应原。将变应原蛋白逆转录以产生互补 DNA 分子，然后将其转移至能够产生结合 DNA 的细菌中。该技术可控地生产具有一致结构的高产产物。已有针对桦树花粉和 Timothy 草花粉的重组变应原的免疫治疗试验研究（表 IX.D.2-2）。重组桦木 AIT 与天然桦木提取物具有同样的临床结果，且症状较安慰剂有所改善。与安慰剂相比<sup>[1583-1585]</sup>，重组 Timothy 草花粉的 AIT 症状改善，且具有良好的安全性<sup>[805,1586]</sup>。最近，一种多肽载体融合草花粉疫苗已被报道有良好的结果：基于 B 细胞表位疫苗治疗草花粉过敏<sup>[798]</sup>。

- **桦树的总证据等级：**B（1b级：3项研究；2b级：1项研究）。

- **猫尾草的总证据等级：**B（1b级：3项研究）。

- 这些针对桦树和猫尾草的重组变应原的研究证明了其安全性和有效性。

**肽结构。**用于免疫治疗的合成肽由 T 细胞表位的线性氨基酸片段构成。这些片段缺乏激活 IgE 受体的二级和三级结构，但可通过靶向变应原特异性 T 细胞诱导免疫耐受。合成肽的前提条件是缺乏 IgE 活化（缺乏 IgE 活化将会消除 IgE 介导的不良反应风险，同时保留导致脱敏的免疫原性）。已有关于猫、桦树和芦苇变应原合成肽的 AIT 试验报告（表 IX.D.2-2）。总体而言，研究显示合成肽与一些肽分子的混合物导致晚期不良反应增加。最近结束的猫多肽大型多中心试验（<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01620762>；III 期 Cat-PAD 研究）以失败告终；然而，截至本报告研究，HDM 肽研究正在进行<sup>[1587,1588]</sup>。正在研究的新肽结构包括重叠肽，将其自然发生的变应原的全部序列重现为覆盖所有 T 细胞表位和覆盖广泛表位的天然肽片段<sup>[1589]</sup>。

- **猫的总证据等级：**B（1b级：5项研究）。

- **桦树的总证据等级：**不确定，仅基于1项1b级研究。

- **芦苇的总证据等级：**B（1b级：1项研究；2b级：1项研究）。

**修饰变应原和聚合变应原。**修饰变应原是一种进行化学修饰的变应原，目的是通过加速给药和减少副作用以改善免疫治疗方案。使用福尔马林使变应原部分变性修饰变应原，这次初步尝试导致变应原性降低；然而，同时观察到修饰变应原的免疫原性降低，如 IgG 抗体的产生<sup>[1590]</sup>。使用戊二醛连接的草和芦苇变应原聚合物研究证明了修饰变应原的有效性和耐受性。然而，标准化的标准和生产因素对美国法规批准产生了负面影响。已有使用芦苇、草和 HDM 变应原的修饰变应原临床试验，观察到这些修饰变应原具有良好的早期疗效。此外，最

近的研究集中在脱色变应原结构上，这些脱色变应原目前在欧洲<sup>[1593,1594]</sup>应用（表 IX.D.2-2）。

- **芦苇的总证据等级：**B（1b级：1项研究；2b级：1项研究）。

- **草的证据等级汇总：**B（1b级：7项研究）。

- **HDM的总证据等级：**不确定，仅基于1项2b级研究。修饰变应原或聚合变应原产品在欧洲已获得批准，但还未获FDA批准。

**佐剂。**可以在天然变应原中添加分子（佐剂）以改善脱敏方案。明矾是第一种在 AIT 中获得许可的佐剂。早期的研究表明其具有增强免疫应答的作用。然而，由于明矾可诱导初始 IgE 免疫应答，阻碍了其在治疗方面的应用<sup>[1595]</sup>。已有关于芦苇、草和 HDM 变应原的临床试验报告（表 IX.D.2-2）。

Creticos 报告了一个概念验证研究：使用细菌 DNA（源于牛分枝杆菌的 CpG 寡核苷酸）通过相应的配体（TLR 配体），在一类特定的调节树突状细胞上调对变应原的免疫激发反应<sup>[1596]</sup>。在一项为期 2 年的双盲安慰剂对照研究中给予 TLR-9 激动剂，该研究针对在初始芦苇季节前对芦苇过敏受试者接种 6 次注射方案。与安慰剂相比，两个芦苇季节观察到的效应量类似，表明疫苗在超过 2 个芦苇季节获得了有意义的长期疗效（临床和免疫耐受）<sup>[1596]</sup>。随后的大型多中心试验不能满足监管批准要求，该产品在开发中未能取得进展<sup>[1597]</sup>。然而，免疫佐剂方法正在发展中。

一种 TLR-4 佐剂目前也在临床开发中，由一磷酸脂质 A 组成，来源于革兰阴性细菌（沙门氏菌，一种 TLR4 诱导佐剂）的脱毒脂多糖（明尼苏达沙门氏菌），结合花粉变应原，吸收到微晶酪氨酸上。该化合物可降低 IgE 介导的致敏性，但可保留免疫原性。一项大型草过敏研究显示，与安慰剂相比，症状和药物评分显著改善，亚组分析显示，症状更重的患者获益更大<sup>[1598]</sup>。一项简化的芦苇试验显示，与安慰剂相比，治疗组在主要终点中显示有临床疗效<sup>[1066]</sup>。

这些佐剂修饰提取物的研究显示了改善免疫治疗的可能性；然而，仍存在一些不足。每种改良提取物均需要可靠的临床结果数据，以证明与常规变应原提取物相比，其疗效和安全性均有短期和长期改善。

- **芦苇的总证据等级：**B（1b级：3项研究）。

- **草的证据等级汇总：**B（1b级：2项研究）。

- **HDM的总证据等级：**不确定，仅基于1项2 b级研究。

总之，目前正在进行多种免疫治疗药物的临床开发，目的是提高安全性和实现免疫耐受，维持长期疗效。新一代疫苗包括重组变应原、肽构建物、变应原 / 聚合变

应原和佐剂，必须接受严格的临床评价，以证明符合监管指南的安全性和有意义的临床结果。一些研究的制剂，与安慰剂相比似乎有所改善，且结果与天然变应原相当。TTLR-9 激动剂试验显示停药后 2 年的疗效。然而，一些肽分子显示迟发反应增加，基于不同制剂的多种临床结果。修饰变应原、佐剂和肽类药物在多年临床试验中也显示了疗效。基于每种制剂的研究数量少并且缺乏远期疗效数据。由于缺乏 2 年以上的检查研究结果，因此相关证据不足以提出建议。

### IX.D.3. 皮下免疫治疗(SCIT)

AIT 是一种针对 IgE 介导过敏反应的治疗方法<sup>[101,1613,1614]</sup>。SCIT 可减轻暴露于致敏源的过敏症状，包括了剂量累加期和剂量维持期，疗程为 3-5 年。100 多年前，就已经开始使用天然变应原的提取物进行 SCIT<sup>[1615]</sup>。SCIT 已被证明可有效治疗 AR、变应性哮喘、膜翅目毒液过敏和 AD。虽然 meta 分析得出结论认为 AIT 有效，但这种疗效（和安全性）应仅限于在临床试验中被检测的产品。普适地假设“AIT 有效”是不正确的，因为这可能导致未经适当研究的产品的临床使用<sup>[1614,1616]</sup>。然而，按照目前的临床实践，SCIT 的缺点不仅在于治疗期较长和需要多次就诊，而且存在全身反应的风险。现在有人试图通过修改天然变应原或使用重组技术生产对 sIgE 反应性较低的提取物来克服这些缺点，允许更高的剂量和更高的安全性以及更短的疗程<sup>[1615]</sup>。（见第 IX.D.2 节。管理 - 变应原免疫疗法（AIT） - 修饰变应原提取物的附加信息。）

最近，有两家美国医疗机构对 AR 中使用 AIT 的医学文献进行系统综述（表 IX.D.3-1）。国家卫生研究所对 AIT 治疗 SAR<sup>[1617]</sup> 的 2007 年 Cochrane 综述进行更新，美国医疗保健研究与质量局对用于治疗 AR 和支气管哮喘的 SCIT 和 SLIT 使用进行系统综述<sup>[1618]</sup>。这些系统综述首次发现，与安慰剂相比，SCIT 在改善 AR 症状和治疗 AR 的药物使用以及改善鼻炎 QOL 方面存在显著差异，*p* 值均 <0.00001<sup>[1617]</sup>。第二个系统综述发现高质量证据表明，与安慰剂相比，SCIT 可明显改善了鼻炎、鼻结膜炎症状和 QOL，在减少治疗 AR 的药物使用方面具有中等质量的证据<sup>[1618]</sup>。使用 EBRR 方法进行的第三项系统综述发现，SAR 和 PAR 的 SCIT 具有综合证据 A 级，并且对于药物治疗无反应的 SAR 或 PAR 患者（其症状严重影响 QOL），推荐使用 SCIT<sup>[1619]</sup>。

对系统综述 EMBASE、MEDLINE 和 Cochrane Library 数据库和随机对照临床试验进行检索，获得了近期 AR<sup>[761]</sup> 耳鼻喉科临床实践指南和过敏免疫治疗国际共

表 IX.D.2-1. 修饰变应原免疫治疗\*

注射免疫治疗方法
重组变应原(SQ)
肽结构(ID)
化学修饰(SQ)
明矾盐(SQ)
变应原/聚合变应原
辅助结构(SQ; IM)
DNA疫苗
TLR-9(CpG寡核苷酸)(SQ)
与变应原相关；合并
基于纳米颗粒的VLPs
TLR-4(MPL)(SQ)

\*经许可修改和使用；来源：Creticos PS. Allergen immunotherapy: vaccine modification. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2016;36:103-124.

CpG=磷酸化鸟嘌呤胞嘧啶；ID=皮内注射；IM=肌肉注射；MPL=单磷脂A；SQ=皮下；TLR=Toll样受体；VLP=病毒样颗粒。

识<sup>[1577,1620]</sup>以及先前讨论的系统综述以后发表的5项双盲、安慰剂对照的 SCIT 治疗 AR 研究（表 IX.D.3-1）。所有 5 项试验均采用醛修饰天然花粉提取物（变应原）进行<sup>[1593,1594,1605,1621,1622]</sup>。这些试验均证实 SCIT 治疗 AR 的疗效。

**患者选择。**AR 患者有 3 种治疗选择：避免接触变应原、药物治疗和免疫治疗。支持避免接触变应原的证据在第 IX.A 节中进行了综述。管理 - 变应原避免。药物治疗讨论见 IX.B 节。管理 - 药物治疗。考虑 AIT 主要有两个原因<sup>[101,1623]</sup>。一个原因是，药物治疗加 AIT 可更显著地减轻症状（即使短期 AIT 治疗）。第二个原因是药物治疗不能改变潜在的免疫过程。患者选择 AIT 主要是为了维持疗效，防止 AR 进展为支气管哮喘，或预防新发变应原产生<sup>[1624-1626]</sup>。

**AIT 的禁忌症。**2015 年 EAACI 指南文件指出了 SCIT 治疗 AR 的禁忌症<sup>[1627]</sup>。绝对禁忌症为控制不佳或未控制的哮喘、活跃期的自身免疫性疾病和恶性肿瘤。相对禁忌症为部分控制哮喘、处于缓解的自身免疫性疾病、心血管疾病和使用 β- 肾上腺素阻滞剂。然而在第三版更新的免疫治疗实践参数中未发现有实质性证据表明免疫治疗对自身免疫性疾病患者有害<sup>[1623]</sup>，还将妊娠列为 SCIT 的禁忌症。但是，在剂量维持期孕妇是可以继续治疗的。

**提取物。**在美国，大多数花粉、头皮屑、昆虫和真菌提取物可溶于含酚的缓冲盐水或 50% 甘油中。FDA 已标准化的提取液中仅含 50% 甘油。存在一系列氧化铝沉淀提取物，仅由花粉提取物组成。另一方面，在欧洲，通常使用明矾沉淀的提取物，并且越来越多地使用由天

表IX.D.2-2. 重组、肽、修饰变应原/聚合和佐剂变应原免疫疗法使用的证据

研究	年份	证据级别	研究设计	研究组	临床终点	结论
重组变应原						
Zieglmaier等 <sup>[798]</sup>	2016	1b	RDBPCT	1. 3剂含草表位的重组肽疫苗； 2. 对照	总鼻症状评分、眼部症状、皮肤试验	2个较高剂量组在主要终点得到改善，但较低剂量组未发生改善。
Nony等 <sup>[1584]</sup>	2015	1b	RDBPCT	1. 12.5μg cGMP级rBet v 1 SLIT； 2. 25 μg cGMP级rBet v 1 SLIT； 3. 50 μg cGMP级rBet v 1 SLIT； 4. 安慰剂	症状评分、药物评分	与安慰剂相比，rBet v 1的SLIT导致症状评分和药物评分显著降低。
Meyer等 <sup>[1063]</sup>	2013	1b	RDBPCT	1. rBet v 1-FV多种剂量； 2. 安慰剂	症状评分、IgG1和IgG4的变化	所有给药方案均比安慰剂更有效。
Klimek等 <sup>[1585]</sup>	2012	1b	RDBPCT	重组猫尾草抗原(Phl p 1、Phl p 2、Phl p 5 a、Phl p 5b、Phl p 6)； 1. 研究组：20 μg、40 μg、80 μg、120 μg蛋白； 2. 安慰剂	主要：全身过敏反应； 继发性：症状改善，结膜激发试验	即使在高蛋白水平，重组变应原也是安全和有效的。
Pauli等 <sup>[1583]</sup>	2008	1b	RDBPCT	1. 重组桦木花粉变应原； 2. 获批的桦树花粉提取物； 3. 天然纯化的桦树花粉变应原； 4. 安慰剂	症状、免疫标志物	重组变应原在超过2个季节内是安全和有效的。
Jutel等 <sup>[1586]</sup>	2005	1b	RDBPCT	1. 重组猫尾草抗原(Phl p 1、Phl p 2、Phl p 5 a、Phl p 5b、Phl p 6)； 2. 安慰剂	症状、用药、RQLQ、免疫标志物、结膜激发试验	重组变应原在超过2个牧草季节内是安全和有效的。
Klimek等 <sup>[805]</sup>	2015	2b	开放RCT	1. 重组桦树提取物(rBet v 1-FV)； 2. 天然桦树提取物	症状评分、IgG水平	两者在超过2个季节内是安全和有效的。
肽类						
Stini等 <sup>[1589]</sup>	2016	1b	RDBPCT	1. BET v1衍生的连续重叠肽50 μg； 2. BET v1衍生的连续重叠肽100 μg； 3. 安慰剂	综合鼻结膜炎症状和药物评分，QOL	与安慰剂组相比，两个治疗组的症状、药物和QOL评分均有所改善。
Couroux等 <sup>[1599]</sup>	2015	1b	RDBPCT	1. CAT-PAD 8剂量3 nmol； 2. Cat-PAD 4剂量6 nmol； 3. 对照	治疗开始后2年鼻结膜炎症状评分，激发后症状评分	在6 nmol剂量组中观察到症状评分显著减少，但在其他组中未观察到。
Patel等 <sup>[1065]</sup>	2013	1b	DBPCT	1. FEL d 1衍生肽8×3 nmol，间隔2周； 2. Fel d 1衍生肽4×6 nmol，间隔4周； 3. 8×安慰剂	第20周和第52周的总鼻结膜炎评分	间隔4周，最佳治疗方案为4×6 nmol，1年的持续治疗效果。
Purohit等 <sup>[1600]</sup>	2008	1b	DBPCT	1. 季前性Bet v 1引物； 2. 季前性Bet v 1片段； 3. 安慰剂	主要性：症状药物评分； 继发性：皮肤和鼻部敏感， 免疫球蛋白类，不良反应	两组的症状和药物评分无显著差异。
Oldfield等 <sup>[1601]</sup>	2002	1b	随机对照试验	1. FEL d 1肽90 μg； 2. 安慰剂	晚期呼吸反应的发生	在治疗晚期呼吸反应增加。继续治疗可能会产生耐受性。
Maguire等 <sup>[1602]</sup>	1999	1b	随机对照试验	1. 75μg/剂SC ALLERVAX猫肽； 2. 750 μg/剂SC ALLERVAX猫肽； 3. 安慰剂	肺功能改善，不良事件	肺功能改善。晚期不良反应发生率增加。

表IX.D.2-2. 续

研究	年份	证据级别	研究设计	研究组	临床终点	结论
Norman等 <sup>[1603]</sup>	1996	1b	RDBPCT	1. 7.5μg ALLERVAX CAT肽； 2. 75 μg ALLERVAX CAT肽； 3. 750 μg ALLERVAX CAT肽； 4. 安慰剂	暴露于活猫期间的鼻、肺和症状评分	在最高剂量下观察到剂量反应，导致猫暴露后肺和鼻症状极显著的降低。
Litwin等 <sup>[1604]</sup>	1991	2b	安慰剂对照试验	1. 季前草； 2. 季前草肽片段； 3. 组胺安慰剂对照	症状-药物评分	与其他组相比，接受肽片段准备的受试者评分有所改善。
修饰变应原/聚合变应原						
Klimek等 <sup>[1605]</sup>	2014	1b	DBPCT	1. 草/黑麦聚合抗原集群免疫疗法	综合症状和药物评分、急救药物使用、总鼻结膜炎症状评分	与安慰剂相比，症状和药物使用有所改善。
Pfaar等 <sup>[1594]</sup>	2013	1b	DBPCT	1. 混合脱色聚合桦木和草花粉提取物； 2. 安慰剂	综合症状和药物评分	与安慰剂相比，第2年时中位综合评分显著降低。
Pfaar等 <sup>[1593]</sup>	2012	1b	DBRCT	1. 季前性脱色聚合草花粉SCIT； 2. 安慰剂	综合症状和药物评分	相较于安慰剂，第2年高峰期的综合评分显著改善。
Corrigan等 <sup>[1606]</sup>	2005	1b	DBPCT	1. 季前草花粉变应原(低剂量)； 2. 季前草花粉变应原(高剂量)； 3. 安慰剂	综合症状和药物评分	与安慰剂相比，季节性草花粉变应原导致症状和药物评分显著改善。
Bousquet等 <sup>[1607]</sup>	1990	1b	RDBPCT	1. 低剂量草花粉变应原； 2. 大剂量草花粉变应原； 3. 安慰剂	花粉季节的症状和药物评分	与安慰剂组相比，两个治疗组的症状和药物评分均显著降低。
Bousquet等 <sup>[1608]</sup>	1989	1b	RDBPCT	1. 普通草花粉变应原； 2. 高分子量草花粉变应原； 3. 标准化草花粉提取物； 4. 安慰剂	临床症状: 鼻炎、结膜炎、哮喘	高分子量和花粉提取物是最有效的，其次是未分级的变应原。优于安慰剂。
Grammer等 <sup>[1592]</sup>	1983	1b	RDBPCT	1. 季前性聚合全草； 2. 安慰剂	阻断抗体，每日症状评分	治疗组阻断抗体显著升高和症状评分降低。
Grammer等 <sup>[1591]</sup>	1982	1b	DBPCT	1. 季前性聚合芦苇； 2. 安慰剂 3. 无治疗	IgE和阻断抗体，每日症状评分	治疗组的阻断抗体显著升高和症状评分降低。
Pfaar等 <sup>[1609]</sup>	2016	2b	随机对照试验	1. 螨变应原SCIT 6667 AUeq/mL； 2. 螨变应原SCIT 20000 AUeq/mL； 3. 螨变应原SCIT 50,000 AUeq/mL； 4. 螨变应原SCIT 100,000 AUeq/mL； 5. 安慰剂	滴定测量法鼻刺激试验的临床反应	与安慰剂相比，超过20,000 AUeq/mL的所有剂量均显示疗效改善。
Norman等 <sup>[1590]</sup>	1981	2b	开放试验	1. 变应原(甲醛处理)； 2. 变应原	每日症状和药物评分	修饰变应原较变应原显著改善。
佐剂						
Patel等 <sup>[1066]</sup>	2014	1b	RDBPCT	每周四次注射吸附于L-酪氨酸单磷酸脂质的短芦苇花粉变应原； 安慰剂	腔室暴露后的鼻结膜炎症状	治疗组症状评分显著改善。
Dubuske等 <sup>[1598]</sup>	2011	1b	随机对照试验	1. 季前草修饰变应原酪氨酸吸附单磷酸脂A； 2. 安慰剂	症状和药物评分	伴有严重症状和长期症状的受试者接受治疗后显著改善。

表IX.D.2-2. 续

研究	年份	证据级别	研究设计	研究组	临床终点	结论
Creticos等 <sup>[1596]</sup>	2006	1b	RDBPCT	1. 芦苇Amb a1-硫代磷酸寡脱氧核糖核苷酸偶联物(TTLR-9激动剂); 2. 安慰剂	症状、免疫变化、不良反应	有效, 获益持续超过2个季节。
Tulic等 <sup>[1610]</sup>	2004	1b	随机对照试验	1. AMB 1-寡脱氧核糖核苷酸偶联物; 2. 安慰剂	主要指标: 症状和药物评分; 次要指标: 组织炎症标志物。	1个季节后主要终点无差异, 治疗组的胸部症状在第2个季节后更好。
Drachenberg等 <sup>[1611]</sup>	2001	1b	RDBPCT	1. 季前性酪氨酸吸附戊二醛改性草花粉提取物, 含3-脱酰单磷酸脂质; 2. 安慰剂	症状评分、药物评分、皮肤反应性、IgG和IgE抗体	治疗组的鼻、眼和综合症状及药物评分显著改善。
Senti等 <sup>[1612]</sup>	2009	2b	开放试验	每周注射10次粉尘螨A型CpG寡脱氧核糖核苷酸病毒样颗粒	症状、结膜刺激、皮肤点刺试验、IgG和IgE水平	显著降低症状、改善结膜耐受性、增加IgG和降低皮肤反应性。

DBPCT=双盲安慰剂对照试验; Ig=免疫球蛋白; QOL=生活质量; RCT=随机对照试验; RDBPCT=随机双盲安慰剂对照试验; RQLQ=鼻结膜炎生活质量问卷; SCIT=皮下免疫治疗; SLIT=舌下免疫治疗; TLR=Toll样受体。

然变应原组成的类变应原提取物, 这些变应原通过与醛的混合物部分变性<sup>[1593,1594,1605,1621,1622,1628]</sup>。(见第 IX.D.1 节。管理 - 免疫疗法 - 变应原提取物单位、效价、标准化和 IX.D.2. 管理 - 免疫疗法 - 修饰变应原提取物, 以获取有关本主题的其他信息。)

剂量。已多次证明, SCIT 的获益结果取决于足够的维持剂量<sup>[1609,1629-163]</sup>。有效维持剂量降低 90% 至 95% 会导致疗效部分丧失或完全丧失<sup>[1632]</sup>。许多双盲、安慰剂对照研究的结果用于表 IX.D.3-2 中的给药建议, 表格改编自免疫治疗实践参数第 3 更新版<sup>[1632]</sup>。

**单一过敏与多重过敏。**在大多数 AR 大型研究中, 80% 至 85% 的受试者对 1 种以上无关变应原过敏。其中一些研究分析表明, 多重过敏的受试者对 (舌下) AIT 的应答与单一过敏的受试者相同<sup>[1633]</sup>。虽然没有免疫学依据证明在皮下 AIT 中有所不同, 但此问题十分重要, 应在未来的研究中解决<sup>[28,1634]</sup>。

**单一变应原 VS 多种变应原 AIT。**美国过敏科医生常对多重过敏的患者进行包含多种变应原的免疫治疗。最近对 6 个中心进行免疫治疗的 670 名患者进行了调查, 平均有 18 种变应原提取物<sup>[29,1635]</sup>。另一方面, 欧洲指南建议使用临床上确定的最严重的一种变应原进行治疗<sup>[1636]</sup>, 或如果超过 1 种变应原, 则两次给药之间应至少间隔 30 分钟, 并且在不同部位给药<sup>[32]</sup>。在 4 项双盲、安慰剂对照研究中, 美国过敏学家使用多种变应原混合物 SCIT 的治疗方法获得了科学支持, 并在 2 项 AR 患者的研究<sup>[1629,1637]</sup>, 1 项哮喘儿童研究<sup>[1630]</sup>, 1 项鼻炎合

并哮喘的研究中获得支持<sup>[1638]</sup>, 所有研究均显示患者接受多种非相关变应原提取物混合物治疗能够得到显著改善。然而, 最近的一篇综述提出, 多重过敏患者的多重变应原免疫治疗, 无论是通过舌下还是皮下给药, 都需要通过更多来自设计严谨规范的双盲安慰剂对照临床试验的支持性证据, 以验证其在临床实践中的有效性<sup>[1634]</sup>。

**混合。**如果多种变应原混合物用于 SCIT, 除了确保混合物中的每种提取物在维持期的浓度达到有效剂量以外, 还需要考虑以下两点内容: (1) 避免将具有强蛋白水解活性的提取物与其敏感的提取物混合; (2) 注意变应原交叉反应性; (3) 使用适合于变应原的防腐剂<sup>[1632]</sup>。

所有真菌和一些昆虫体提取物 (但不是美国 HDM 浸提液) 均具有强烈的蛋白水解活性, 许多花粉、螨和动物; 皮屑变应原均对其敏感<sup>[1639]</sup>。真菌和蟑螂提取物不应混合, 但可混合真菌提取物<sup>[1640]</sup>。

植物花粉含有一些变应原, 像与植物无关的变应原 (泛变应原), 但通常主要变应原是独特的。当试验组中有适当的变应原可用时, 分子诊断或 CRD 可用于区分泛变应原与多种相关的主要变应原引起的交叉反应性。(见第 VIII.F.6 节。评价和诊断 - 体外检测 - 关于本主题的其他信息的组分诊断 (CRD)。当患者对植物学上相关的植物主要变应原过敏时, 可采用 2 种方法<sup>[1641]</sup>。一种方法仅包括相关群体的具体最重要成员 (如芦苇或北方牧草); 另一种方法是使用相关变应原提取物的混合物, 但将其视为 1 种变应原<sup>[1641]</sup>。

**稀释剂。**含 50% 甘油的稀释剂在维持提取效力方

面极佳,在美国通常用于具有高蛋白酶活性的提取物<sup>[1639,1642]</sup>。使用甘油含量较高的提取物的缺点是注射时会引起疼痛<sup>[1633]</sup>。含0.3%人血清白蛋白的酚-盐水提取液耐受性良好,且在无高蛋白酶活性的情况下,是一种良好的稀释剂,在美国常规的用于SCIT的初始稀释<sup>[1643]</sup>。

**治疗方案。**出于安全性原因,SCIT以最终剂量的稀释开始,通常每周注射一次,在数周或甚至数月内增加剂量和浓度。一旦达到维持剂量,注射之间的时间间隔可以增加。美国地区使用水性提取物,注射间隔通常不超过4周<sup>[1623]</sup>,而欧洲使用半长效变应原提取物,注射间隔可达到4至6周<sup>[1614]</sup>。

**SCIT 给药地点。**在美国,临床SCIT的严重全身反应率为0.1%<sup>[1644]</sup>。因此,免疫治疗实践参数第3更新版表明,仅应在确保快速识别和治疗过敏性反应的医疗机构中进行注射,并且患者在注射后应保持观察至少30分钟<sup>[1623]</sup>。这与欧洲的观点一致<sup>[32]</sup>。在美国有一家促进SCIT家庭管理实践的公司<sup>[1645]</sup>。他们的方案要求每周数次给予相对较低剂量的SCIT,从而产生在实践参数中推荐的累积剂量。然而,有证据表明,决定疗效的是个体剂量的大小,而不是累积给药量<sup>[1646]</sup>,和尚未有盲法的研究支持这种低剂量方法的疗效。

**加速 SCIT 给药。**为了缩短递增的时间,有时采用群集给药。每次就诊均在非连续日期进行2次或3次注射,注射之间等待30分钟。如果就诊为每周两次,则维持剂量可在4周内完成<sup>[1647]</sup>,或甚至在较短的时间内完成,具体取决于给予的产品和遵循的时间表<sup>[1648]</sup>。一项大型、多医师实践的全身性反应发生率的回顾性分析<sup>[1649]</sup>和一项双盲随机试验<sup>[1650]</sup>显示,与常规治疗方案相比,群集方案患者的全身性反应发生率没有增加。另一项(开放)试验支持这些结果<sup>[1651]</sup>。

冲击方案每日多次连续给药,通常在1至3天内达到维持剂量。即使提前使用对症药物,与常规给药相比,全身反应的发生率也会增加<sup>[1652]</sup>。

**作用机制。**一般而言,对SCIT的免疫反应包括2个连续步骤。第一种是调节性T细胞的产品,其分泌IL-10和TGF- $\beta$ 的,导致IgE抗体转变为IgG4抗体<sup>[1653,1654]</sup>。在持续AIT治疗下,Treg应答下调和从Th2型免疫应答逐渐转为Th1占主导地位<sup>[1577,1653]</sup>。(见第IV节。变应性鼻炎的病理生理学和机制,以获得有关此主题的更多信息。)

**疾病修饰。**与药物治疗相比,SCIT的优势在于它改变了非过敏性个体的潜在免疫反应<sup>[1654]</sup>。SCIT导致的这种潜在免疫应答改变的结果在临床上可见于新致敏反应的减少、AR进展为哮喘以及经过适当治疗疗程后的持续获益。

对于仅对所给予变应原过敏的儿童、青少年和年轻人而言,不仅在AIT期间减少新发致敏源,而且在完成治疗后的数年,也会减少<sup>[625,1626]</sup>。在AIT开始时多重过敏的患者中,尚未证明类似的保护作用。

SCIT也可预防AR进展为哮喘。在一项开放试验中,共有205名对草、桦树或两者均敏感且在一个观察年内无哮喘证据的儿童接受了3年的猫尾草和/或桦树SCIT或标准药物治疗,并在完成SCIT后再观察7年<sup>[1624]</sup>。在SCIT结束时发生哮喘的风险显著降低,并持续了7年的随访。在2006年,德国国家健康保险数据库被用于随访接受或未接受AIT治疗的AR患者(无哮喘)。在5年随访期间,接受AIT治疗的患者(90%接受SCIT治疗)发生哮喘的可能性显著降低。

**治疗持续时间和治疗效果的持续性。**关于持续获益,在使用猫尾草提取物进行3或4年SCIT的AR患者中进行了一项双盲、随机研究<sup>[1656]</sup>。受试者被随机分配至继续维持SCIT或接受安慰剂治疗3年。接受和未接受猫尾草提取物注射的患者在超过3个草花粉季节的时间里症状/药物评分无差异。在另一项试验中,108例草过敏的患者中止草SCIT治疗,这些患者在3年或4年草SCIT治疗后,仍对治疗反应良好<sup>[1657]</sup>。对随访患者4个草花粉季研究复发情况。到第三个草花粉季节,约30%的患者复发,之后很少复发。

在上段讨论的2项研究中<sup>[1656,1657]</sup>,3或4年的SCIT草提取物诱导的缓解在大多数受试者中至少持续3年。只有少数几项研究关注较长或较短的治疗周期。一项比较3年或5年疗程HDM-SCIT的研究发现,3年疗程下症状有显著改善,而5年疗程鼻炎的临床改善更好<sup>[1658]</sup>。

**安全性。**AAAAI的免疫治疗委员会的成员从1985年至2001进行定期调查,并从2008年通过在线网站进行了回顾性分析,获得了关于SCIT致死性反应发生的信息<sup>[1659,1660]</sup>。早期回顾性调查表明,每2至250万次注射会发生一次致死性反应<sup>[1659,1660]</sup>。通过在线调查,在2890万次注射中获得了2例致死性反应的信息,认为这种改善是对哮喘患者进行更仔细监测后的结果<sup>[1644]</sup>。全身性的反应率保持稳定,1.9%的患者发生全身性反应,大部分比较轻微,但有0.08%发生3级反应,0.02%发生4级反应<sup>[1644]</sup>。局部反应的发生和规模不能预测下一次注射全身性反应的发生<sup>[1661,1662]</sup>。

**成本效益。**SCIT疗程持续3至5年,停药后症状缓解可维持数年。另一方面,由于药物治疗并不会对疾病本身进行调节,需要不定期的持续。由于这种差异,SCIT的初始较高成本可能被停止后的持续获益抵消。这一因素纳入了一项决策分析,该分析表明,如果在41

表IX.D.3-1. 近期系统综述和选择的变应性鼻炎SCIT的RDBPCT

研究	年份	证据等级	研究设计	研究组	临床终点	结论
Lin等 <sup>[1618]</sup>	2013	1a	系统综述	成人和儿童鼻结膜炎和/或哮喘	疗效、有效性、安全性。症状、用药、QOL。	鼻炎或鼻结膜炎： 1.症状(n=1734)：SCIT证据强度高。 2.药物使用(n=564)：SCIT中度证据强度。 3.QOL(n=532)：SCIT的证据强度较高。
Meadows等 <sup>[1617]</sup>	2013	1a	系统综述	SAR, 成人和儿童。	临床有效性、成本有效性。症状、用药、QOL。	1.症状(n=659活性成分, 525例安慰剂)：SMD-0.65, $p<0.00001$ , 支持SCIT。 2.药物使用(n=621活性成分, 483例安慰剂)：SMD-0.55, $p<0.00001$ , 支持SCIT。 3.QOL (n=955)：SMD -0.53, $p<0.00001$ , 与安慰剂相比, RQLQ降低0.74个单位。
Purkey等 <sup>[1619]</sup>	2013	1a	系统综述	SAR和PAR、成人和儿童、1b级证据、单提取物AIT	症状、用药、QOL	SAR和PAR的SCIT具有综合证据A等级。建议对药物治疗无效的SAR或PAR患者进行SCIT, 其症状显著影响QOL。
Bozek等 <sup>[1622]</sup>	2016	1b	RDBPCT	SAR(n=55), 年龄65~75岁; 维持剂量26.3 $\mu$ g Phl p 5	综合症状药物评分	第三年综合症状-药物评分相对于基线降低了41%( $p=0.004$ )和相对于安慰剂降低了37%。
Klimek等 <sup>[1605]</sup>	2014	1b	RDBPCT	SAR(n=102), 年龄18~75岁; 维持剂量24 $\mu$ g Gp 1+Gp 5	症状、用药	症状缓解: 34%( $p=0.004$ )。减少用药: 40%( $p=0.004$ )。
Pfaar等 <sup>[1594]</sup>	2013	1b	RDBPCT	SAR(n=269), 年龄12~70岁。维持剂量Bet v 1.6.75 $\mu$ g和Phl p 515.75 $\mu$ g	症状-药物评分	草和桦树花粉季节症状-药物评分降低: 第1年21%(NS), 第2年19.4%( $p=0.0385$ )。
Pfaar等 <sup>[1593]</sup>	2012	1b	RDBPCT	SAR(n=179), 年龄11~69岁。维持剂量31.5 $\mu$ g Phl p 5	症状-药物评分	症状-药物评分降低: 第1年16%( $p<0.01$ ), 第2年37%( $p<0.01$ )。
Rajakulasingham <sup>[1621]</sup>	2012	1b	RDBPCT	SAR(n=37), 年龄22~54岁。维持剂量25.2 $\mu$ g组5	较基线年症状改善	较基线年症状改善2/10: 活性成分65%, 安慰剂35%( $p=0.024$ )。

NS=不显著; PAR=常年性变应性鼻炎; QOL=生活质量; RDBPCT=随机双盲安慰剂对照试验; RQLQ=鼻结膜炎生活质量调查问卷; SAR=季节性变应性鼻炎; SCIT=皮下免疫治疗; SMD=标准平均差异。

岁之前观察到 SAR 患者每年需要使用 6 个月的鼻喷激素, 则如果让其接受 SCIT, 则长期成本将降低<sup>[1662,1663]</sup>。如果患者需常年使用鼻喷激素, 且年龄小于 60 岁, 则最具成本效益的方法是 SCIT。另一项成本 - 效果分析发现, 从社会角度来看, 考虑成本 - 效用损失时, SCIT 治疗 SAR 可能比药物治疗更有效且成本更低<sup>[1664]</sup>。一项回顾性研究比较了美国接受药物治疗的成人和新诊断为 AR 且接受或未接受 AIT 治疗的儿童。18 个月随访显示, 在接受 AIT 治疗的患者中, 分别节省了 30% 和 42% 的医疗费用<sup>[1665]</sup>。

• **AR治疗中SCIT的总证据等级**: A (1 a级: 3项近期研究; 1b级: 5项近期研究; 表IX.D.3-1)。值得注意的是, 由于支持SCIT作为AR治疗的大量文献, 表IX.D.3-1中仅包含了近期系统综述和选择的双盲、安慰剂对照RCT, 这些 RCT使其达到了A的总证据等级。

• **获益**: 症状改善和对快速缓解对症药物需求的减少。从AR发展为支气管哮喘的可能性降低。完成SCIT 3

至5年疗程后的持续获益。

• **危害**: 多次前往医疗机构接受注射的不便。可能发生全身反应, 包括过敏反应。

• **成本**: 用于治疗变应原提取物的制备成本。去医疗机构就诊接受注射的费用。

• **获益-危害评估**: 对于症状治疗无法获得充分缓解且每年症状持续时间超过几周的患者, 获益大于危害。

• **价值判断**: 患者如果能够通过药物获得充分症状缓解, 须决定短期成本增加和SCIT不便是否能通过长期持续的临床获益和药物治疗减少而得到补偿。药物经济学研究表明, 从长期来看, SCIT的成本效益高于对症治疗。

• **政策水平**: 强烈建议在症状治疗无法获得充分缓解的患者中使用SCIT。

• **干预**: 应建议每年重要时间内无法通过过症状药物充分缓解的AR患者, 以及从其继发性疾病改善效应(预防支气管哮喘和新的致敏作用)中获益的患者进行



表IX.D.3-2. SCIT推荐剂量

变应原提取物	标签效价/浓度	大致有效剂量范围	美国地区剂量范围
尘螨： 粉尘螨(Der f)和屋尘螨(Der p)	3000, 5000, 10000, 30000 AU/mL	500-2000 AU	10,000 AU/mL; 20-160 µg/mL Der p 1, Der f 1; 2-180 µg/mL Der p 2, Der f 2
猫毛	5000, 10,000 BAU/mL	1000-4000 BAU	10,000 BAU/mL; 20-50 µg/mL Fel d 1
草, 标准	100,000 BAU/mL	1000-4000 BAU	100,000 BAU/mL; 425-1100 Phl p 5
狗牙草	10,000 BAU/mL	300-1500 BAU	10,000 BAU/mL; 141-422 Cyn d 1 µg/mL
短豚草	1:10 wt/vol, 1:20 wt/vol 100,000 AU/mL	6-12 µg Amb a 1 or 1000-4000 AU	1:10 wt/vol; 300 µg/mL Amb a 1
丙酮沉淀狗变应原提取物	1:100 wt/vol	15 µg Can f 1	80-400 µg/mL Can f 1
非标准化狗变应原提取物	1:10wt/vol to 1:20 wt/vol	15 µg Can f 1	0.5-10 µg/mL Can f 1
非标准化花粉提取物	1:10 to 1:40 wt/vol or 10,000 to 40,000 PNU/mL	0.5 of 1:100 or 1:200 wt/vol	未提供
非标准化真菌、蟑螂提取物	1:10 to 1:40 wt/vol or 10,000 to 40,000 PNU/mL	最大耐受剂量	未提供

改编自Cox L等. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:S1-S55.<sup>[1623]</sup>

AU=变应原单位；BAU=当量变应原单位；PNU=蛋白氮单位；SCIT=皮下免疫治疗；wt/vol=容重

SCIT，尤其是儿童和青少年。

#### IX.D.4. 舌下免疫治疗(SLIT)

SLIT 是 SCIT 的一种替代应用疗法，一个多世纪前由 Noon 等人首次研究<sup>[1570, 1666]</sup>。直至 1986 年，第一项 SLIT 双盲安慰剂对照试验在英国伦敦由 Scadd 和 Brostoff 开展<sup>[1667]</sup>。此后，仅进行了几项小型试验，直至新世纪开始，几项“大型试验”最终证明了 SLIT 的临床疗效和安全性。此后，许多高质量的 SLIT 试验已被报告。因此，SLIT 的实际证据似乎至少与 SCIT 一样充分。关于 AR/ 鼻结膜炎的 SLIT 文献很广泛，在过去十年中发表了几项高质量的 meta 分析和系统性综述；以下主要分析这些综述的结果，并与 2016 年大型随机试验的结果进行补充（表 IX.D.4-1）。

**成人疗效。**大多数系统评价和 meta 分析显示，相较于安慰剂，SLIT 为低至中等（SMD=0.30-0.50），具有较长治疗时间的良好疗效<sup>[1668]</sup>（大于 12 个月的治疗 SMD=0.70）。必须考虑到：SLIT 组和安慰剂组的所有患者，均可开放接受快速对症药物治疗，并且 SLIT 在快速对症药物治疗后症状改善的基础上取得了疗效。

**儿童疗效。**5 年前，荷兰学者分析了儿童 SLIT 的系统性综述，并得出方法学质量应提高的结论。尤其对纳入试验的异质性和偏倚风险提出了质疑<sup>[1669]</sup>。Roder 等人<sup>[1670]</sup>也在 2008 年确定：没有足够的证据支持 SLIT 在儿童中的有效性。这些不足在最近的研究中得到了改善。

强有力的证据表明<sup>[1671]</sup>：儿童草花粉 SLIT 片剂可减轻 AR 症状。液剂 SLIT 的证据为中度<sup>[1672]</sup>。HDM-SLIT 的证据为中等至低质量。

**SLIT 相较于药物治疗的疗效。**对于 PAR，HDM 片剂 SLIT 比任何单一药物治疗（包括抗组胺药、抗白三烯和鼻喷激素）更有效<sup>[1673]</sup>。对于 SAR，草和芦苇片 SLIT 几乎与鼻喷激素同样有效，且比其他药物更有效<sup>[1673]</sup>。根据之前 meta 分析，SLIT 草花粉片剂的这些数据已被确认。本文通过对 5- 草花粉片剂 SLIT 的单独分析表明其优于所有药物治疗<sup>[1332]</sup>。

**SLIT 与 SCIT 疗效对比。**一些研究者尝试比较 SLIT 与 SCIT 的疗效。大多数 meta 分析基于间接比较，因为比较两种治疗方法的直接对比的随机试验很少；基于此，证据表明 SCIT 比 SLIT 更有效。同样在儿童中，SCIT 似乎比 SLIT 更有效，但其证据质量较低<sup>[1672]</sup>。

**安全性。**已有关于 SLIT 罕见全身性和严重不良事件的报道，但一般而言，meta 分析发现 SLIT 比 SCIT 更安全。在完整的系统评价数据集中，SLIT 组有 7 例使用肾上腺素的报告，1 例为使用草花粉 SLIT 片剂的嗜酸性食管炎。在美国以外的试验中没有给予肾上腺素的报道。Calderon 等的 2012 年综述<sup>[1674]</sup>报告 SLIT 的过敏反应发生率估计为 1/1 亿剂量，或 1/526000 治疗年。草花粉 SLIT 片剂同样适用于有和无轻度哮喘的 AR 患者<sup>[1675]</sup>。开始 SLIT 在花粉季内使用似乎是安全的。虽然有 2 起严重的治疗相关不良事件发生于花粉季中 SLIT，但无一

例需要给予肾上腺素<sup>[1676]</sup>。在美国，FDA 要求向患者开具肾上腺素自动注射器，并在医生办公室给予患者 SLIT 片剂的第一剂。妊娠期持续 AIT 不会增加分娩期间不良结果的发生率，也不会改变后代发生特应性疾病的风险。由于缺乏病例，无法得出关于孕妇开始 SLIT 安全性的结论<sup>[1677]</sup>。

**预防作用。**截止至本文检索日期内，尚无专门针对 SLIT 预防作用的系统综述。Marogna 等在一项开放随机对照试验中研究了 SLIT 对哮喘发生的预防作用<sup>[1678]</sup>。涉及 216 名儿童接受 SLIT 治疗 3 年。轻度持续性哮喘在接受 SLIT 治疗的患者中比仅接受药物治疗的患者少见。在一项涉及 812 名草花粉引发儿童鼻结膜炎的双盲随机对照试验中，经过 3 年的 SQ 标准化草花粉片剂治疗后，治疗组儿童在 2 年随访时出现哮喘的风险低于安慰剂组 (OR 0.71;  $p < 0.05$ )<sup>[1679]</sup>。虽然这些发现令人感兴趣，但目前 SLIT 研究中，预防哮喘的总体证据强度较低，尽管哮喘症状和药物减少的证据等级较高。

在呼吸过敏的自然史中，常发生发展为新的变应原致敏。常讨论 AIT 对新发致敏源的预防作用。然而，目前用于预防新发致敏源的 SLIT 数据也有限。以上引用 Marogna 等<sup>[1678]</sup>的研究确实注意到，新发致敏源发生率较低，对应于 3.1% 的 SLIT 治疗患者和 34.8% 的对照组，在对照组中产生新的致敏的 OR 为 16.85。Marogna 等人的另一项研究<sup>[1680]</sup>前瞻性地评价了 SLIT 治疗 3 年、4 年或 5 年的长期疗效 (78 例 SLIT 患者与 12 例对照组)。在 15 年随访中，所有对照受试者均产生了新发的致敏源，而接受 SLIT 治疗的患者中仅有不到 25% (分别为 21% 的患者接受 3 年治疗，12% 的患者接受 4 年治疗，11% 的患者接受 5 年治疗)。

**成本效益。**5-草花粉 SLIT 片剂与猫尾草 SLIT 片剂的疗效和成本节省比较的 meta 分析，存在几个缺陷，因为一些试验已在几篇出版物中报告，因此整体进行分析。更重要的是，猫尾草 SLIT 片剂和 5-草 SLIT 片剂试验之间的结果变量和花粉季节的精确定义各不相同，因此不应进行直接的结果比较，如先前的详细综述<sup>[1681,1682]</sup>。5-草 SLIT 片剂 (1003 美元，加拿大元) 在治疗的第一年与全年 (+2471 美元)、季节性 SCIT (+948 美元) 和猫尾草 SLIT 片剂 (+1168 美元) 相比可节省成本，在治疗的第二年和第三年仍如此。SCIT 成本较高的原因是由于 SCIT 给药需要到诊所来，导致损失工作时间和运输花费的间接成本升高。猫尾草 SLIT 片剂的成本较高的原因是全年给药与 5-草地 SLIT 片剂的季节前 / 合季节 6 个月的总给药的不同。

一项英国成本 meta 分析显示，与标准药物治疗相比，

SCIT 和 SLIT 可能具有 6 年的成本效益 (考虑到每个质量调整生命年的阈值为 20,000-30,000 英镑 [QALY])。研究者未能确定 SCIT 和 SLIT 在成本-效用上的明显差异<sup>[1617]</sup>。

源自双盲安慰剂对照试验的其他数据。本文列出了最近一些最重要的试验，这些试验数据增加了已提交的系统综述：

- 在一项高质量的双盲安慰剂对照试验中，高剂量树花粉水溶性 SLIT 可有效降低儿童的症状-药物评分<sup>[1683]</sup>。

- 芦苇 SLIT 的双盲、安慰剂对照试验表明：芦苇 SLIT 滴剂<sup>[1684,1685]</sup>和片剂给药时降低了综合症状-药物评分，尤其是在高剂量下<sup>[1686,1687]</sup>。

- 在一项中-高质量的小型、双盲、安慰剂对照试验中，链格孢菌素 SLIT 治疗 AR (和哮喘) 被证明能显著降低 AR 症状-药物联合评分<sup>[1688]</sup>。

- 至于 HDM-SLIT 片剂，在 3 项双盲、安慰剂对照试验中显示了降低 AR 症状-药物评分的剂量-疗效<sup>[1064,1689]</sup>。一项试验显示，仅中重度疾病患者的症状评分降低了 29%，且差异显著<sup>[799]</sup>。

- 治疗 12 个月和终止治疗 1 年后，双草花粉 HDM SLIT 疗效的中等证据<sup>[1690]</sup>。

- 多变应原 SLIT 已在一项单中心、双盲、安慰剂对照试验中进行了检测，试验中使用了单一猫尾草治疗、猫尾草加 9 种其他花粉变应原或安慰剂。仅单一猫尾草治疗组在鼻部激发试验、滴定 SPT、sIgE (降低) 和 IgG4 (升高) 方面显示出统计学上的显著性改善。由于花粉季节非常低，任何组之间的症状-药物评分均无差异<sup>[1691]</sup>。需要关于多种变应原 SLIT 的额外研究。

- 证据和建议的总等级。表 IX.D.4-2 显示了证据等级，以及这是如何产生关于 SLIT 决策制定的建议。

- **总证据等级：**a (1a 级：10 项研究；1b 级：3 项研究；2a 级：11 项研究；3a 级：1 项研究；表 IX.D.4-1)。

- **获益：**SLIT 改善了患者症状评分，即使是在快速对症药物的基础上添加治疗。SLIT 减少药物使用。SLIT 的作用在为期 3 年的大剂量治疗后，可持续至少 2 年。获益通常高于单纯药物治疗；然而，SLIT 可能略低于 SCIT。虽然最近一项高质量的对直接对比研究未显示 SCIT 与 SLIT 之间的疗效存在统计学上的显著性差异，但此处未提供该证据，因为发表日期超出了本稿的审查期<sup>[797]</sup>。

- **危害：**极轻微的危害，非常常见但轻度的局部不良事件。非常罕见的全身性不良事件。SLIT 似乎比 SCIT 更安全。

- **成本：**与药物治疗相比，经过几年的给药后，SLIT 具有成本-效益，达到中等水平。与 SCIT 相比，SLIT 的成本数据变化的。

表IX.D.4-1. SLIT在变应性鼻炎治疗中的应用证据—过去10年的系统评价和meta分析

研究	年份	证据级别	研究设计	研究组	临床终点	结论
DI Bona等 <sup>[1815]</sup>	2015	1a	meta分析 RCT	对于SAR, SLIT草花粉片剂相较于安慰剂	症状和药物评分	与安慰剂相比, 症状和药物评分小幅度改善: (SMD-0.28; 95%CI, -0.37至-0.19; $p<0.001$ )和(SMD -0.24; 95%CI, -0.31至-0.17; $p<0.001$ )。 不良事件: 7/2259例SLIT患者接受肾上腺素治疗。
Letherman等 <sup>[1692]</sup>	2015	1a	SLIT剂量的 RCT系统综述	SLIT治疗AR与安慰剂对比	有效剂量与非有效SLIT剂量的比较	研究之间的剂量范围较宽。对于某些抗原, 有效和无效剂量范围通常重叠。 其他变应原: 数据不足。
Devillier等 <sup>[1332]</sup>	2014	1a	meta分析 RCT	花粉SLIT相较于药物治疗相较于安慰剂治疗SAR	相对临床影响	临床影响: 5草花粉片剂>INCS>草花粉片剂>孟鲁司特>抗组胺药
Makatsori等 <sup>[1693]</sup>	2014	1a	RCT系统综述	SLIT相较于安慰剂	SLIT和安慰剂组的脱落率	SLIT组和安慰剂组之间无倾斜脱落率的趋势。确认试验结果无偏倚, SLIT似乎安全。
Lin等 <sup>[1694]</sup>	2013	1a	RCT系统综述	液态SLIT相较于安慰剂治疗SAR(和哮喘)	症状和药物评分	中度证据显示, 液态SLIT可减少AR/ARC的症状和药物使用。
Meadows等 <sup>[1617]</sup>	2013	1a	RDBPCT的meta分析, 成本分析	对于SAR, SCIT和SLIT相较于安慰剂治疗	几个疗效变量、成本	SCIT和SLIT组的症状缓解率高于安慰剂组。
DI Bona等 <sup>[1696]</sup>	2011	1a	meta分析 RDBPCT	草花粉SLIT相较于安慰剂治疗SAR(和哮喘)	症状和药物评分	狭缝相较于安慰剂: 症状缓解(SMD -0.32)和药物使用(SMD -0.33)。不使用肾上腺素。
Radulovic等 <sup>[1695]</sup>	2011	1a	meta分析 RDBPCT	AR的狭缝相较于安慰剂	症状和药物评分	SLIT相较于安慰剂: 症状减轻(SMD -0.49)和药物使用(SMD -0.32)减少。不使用肾上腺素。
Durham等 <sup>[1673]</sup>	2016	1b	RCTs的汇总分析	SAR: 草或芦苇SLIT片剂相较于药物治疗。 PAR: HDM SLIT片剂相较于药物治疗。	鼻部症状评分	SAR: SLIT数值大于孟鲁司特和抗组胺药; 几乎等于糠酸莫米松INCS。 PAS: SLIT效应数值大于所有药物治疗。
Maloney等 <sup>[1675]</sup>	2015	1b	RCTs的汇总分析	草药SLIT片剂相较于安慰剂。有轻度哮喘(24%)和无轻度哮喘(76%)AR患者的草SLIT	与AE发生率相关的 治疗	6/120例SLIT和2/60例安慰剂治疗导致的重度哮喘相关不良事件。两组之间无差异。包括成人和儿童。
Creticos等 <sup>[1676]</sup>	2016	2a	系统综述	接受SLIT治疗的患者, 季节内开始vs季节外vs安慰剂	治疗相关的严重AE、全身性AE停药	11项SLIT试验(总计n=2668名受试者)。无肾上腺素给药。0%至4%的全身性AE在季内vs 0%季外开始。季节SLIT开始, 2例治疗相关的严重AE。
Oykhman等 <sup>[1677]</sup>	2015	3a	队列研究的系统性综述	接受或未接受SLIT或SCIT的孕妇及其后代。422例妊娠继续接受AIT治疗, 31例开始接受AIT治疗。	妊娠结果, 后代过敏	早产、蛋白尿、高血压、先天性畸形、围产期死亡无差异。10/453例SCIT全身反应无胎儿并发症。后代发生特异性疾病的风险没有改变。
SLIT或SCIT: 仅儿童						
Larenas-Linnemann等 <sup>[1671]</sup>	2013	2a	RCT系统综述	接受SLIT与安慰剂/开放对照治疗的AR和/或哮喘儿童	症状和药物评分	强有力的证据表明, 儿童的草花粉SLIT可减轻AR症状。 HDM SLIT的中-低级证据。
Roder等 <sup>[1670]</sup>	2008	2a	RCT系统综述	0~18岁AR儿童: 任何形式的AIT相较于安慰剂	症状和药物评分	任何形式的AIT对AR儿童均有积极效应的证据不足。

表IX.D.4-1. 续

研究	年份	证据级别	研究设计	研究组	临床终点	结论
SLIT与SCIT						
Chelladurai等 <sup>[1697]</sup>	2013	1a	RCT系统综述	在AR中, SCIT相较于SLIT(和vs安慰剂)	症状和药物评分	在AR症状和药物减少方面, 低级别证据支持SCIT优于SLIT。鼻部和眼部症状缓解的中级别证据。
DI Bona等 <sup>[1698]</sup>	2012	1a	基于比较的meta分析	草花粉SCIT; 安慰剂相较于草花粉SLIT; SAR的安慰剂	症状和药物评分的SMD	在症状和药物评分降低方面, SCIT比SLIT(滴剂)和SLIT(片剂)更有效。
Nelson等 <sup>[1699]</sup>	2015	1b	RCT的网络meta分析	草花粉SLIT片剂相较于安慰剂。 草花粉SLIT滴剂相较于安慰剂。 草花粉SCIT相较于安慰剂。	症状和药物评分	与安慰剂相比, SCIT、SLIT片剂和滴剂的症状和药物评分均降低, SLIT滴剂的症状评分除外。
Aasbjerg等 <sup>[1700]</sup>	2015	2a	RCT、产品信息登记的系统性综述	AR患者, 相较于安慰剂, 接受梯牧草SCIT、SLIT滴剂或SLIT片剂。(包括314名儿童)	安全性数据	许多产品没有结构化的安全性数据集合。一般安全性评估: SLIT比SCIT更安全。
Dranitsaris和Ellis <sup>[1701]</sup>	2014	2a	RCT和间接比较的综述	对于SAR, 相较于安慰剂, 猫尾草草药片、5-草药片、草花粉SCIT	加拿大背景的疗效、安全性、成本	症状: 所有IT治疗均优于安慰剂。5-草片剂的成本高于猫尾草片剂和SCIT的成本。
Calderon等 <sup>[1702]</sup>	2013	2a	RCT系统综述	对HDM过敏的患者(伴有AR和哮喘), 使用HDM SCIT vs SLIT vs 安慰剂	症状评分、IT计划、剂量	与安慰剂相比, 发现SCIT症状评分改善的频率更高。数据等级较低, 因为基本治疗参数差异很大。
Dretzke等 <sup>[1703]</sup>	2013	2a	RCT系统综述和间接比较	在AR中, SCIT和液态SLIT相较于安慰剂, SCIT相较于SLIT	症状和药物评分	在AR症状和药物评分降低方面, SCIT具有优于SLIT的趋势。无结论性结果。
SLIT与SCIT: 仅儿童						
Kim等 <sup>[1672]</sup>	2013	2a	RCT的系统性综述和间接比较	SAR儿童(哮喘): 对于SAR(和哮喘), 液态SLIT vs SCIT vs 安慰剂	症状和药物评分	在儿童中, 中级证据表明SLIT可改善AR症状和药物使用, 低级证据表明SCIT在这两方面均优于SLIT。
Hoek等 <sup>[1704]</sup>	2008	2a	RCT系统综述	哮喘/ARC儿童中, SLIT相较于安慰剂	症状和药物评分	由于研究质量差, 证据不足。

<sup>a</sup>此处仅提及具有统计学意义的结果。

<sup>b</sup>临床影响评分=长-季鼻部或总症状评分:  $100 \times (\text{评分安慰剂} - \text{评分活动}) / \text{评分安慰剂}$ 。

AE=不良事件; AIT=变应原免疫治疗; AR=变应性鼻炎; ARC=变应性鼻结膜炎; CI=置信区间; HDM=屋尘螨; INCS=鼻内皮质类固醇; PAR=常年性变应性鼻炎; RCT=随机对照试验; RDBPCT=随机双盲安慰剂对照试验; SAR=季节性变应性鼻炎; SCIT=皮下免疫治疗; SLIT=舌下免疫治疗; SMD标准化平均差异。

- **获益-危害评估**: 相对于安慰剂, SLIT治疗获益较小, 但明显。SLIT受益超过快速对症药物的改善。停药后具有至少2年的持续效应。SLIT的危害极小, SCIT风险更高。

- **价值判断**: SLIT改善了患者症状, 不良事件风险较低。

- **政策级别**:

- **SLIT的使用**: 草花粉片剂、芦苇片剂、HDM片剂、树花粉水溶液-强烈推荐。

- 链格孢SLIT -推荐。

- 上皮细胞SLIT-可选。

- 双SLIT治疗双重过敏患者-建议。

- **干预**: 我们建议SAR和/或PAR患者(成人和儿童)如果希望减少症状和药物使用, 应使用大剂量片剂或水

表IX.D.4-2. 特定SLIT问题的综合证据等级

问题	综合证据等级	影响方向	影响程度	建议, 考虑: 危害和成本
SLIT可有效减少成人AR症状	A	是	低影响	强烈推荐
	LOE: Lin 1a; Radulovic 1a; Di bona 1a(2项研究); Nelson 1b; Calderon 2a.			
SLIT可有效减少儿童AR症状	B	是	低影响	建议
	LOE: Kim 2a; Larenas-Linnemann 2a. 证据不足: Rder 2a.			
SLIT对成人AR的治疗是安全的	A	是	—	安全性特性非常好
	许多系统性综述(1a和2a)包括安全性评价。Makatsori 1a: 与安慰剂相比, SLIT具有同样的脱落率。			
SLIT对儿童AR的治疗是安全的	B	是	—	安全性特性非常好
	系统性综述(Kim, Larenas-Linnemann, Roder: 全部2a)包括安全性评价。Makatsori 1a: 与安慰剂相比, SLIT具有同样的脱落率。			
SCIT比SLIT更有效	A	是	证据不足	建议
	LOE: Chelladurai 1a; Dretzke 2a; Calderon 2a; Kim 2a. 草花粉片剂/滴剂相较于SCIT: Di Bona 2012a; SCIT=仅草花粉片剂, 滴剂比Nelson 1b的疗效略低。			
SLIT比SCIT更安全	A	是	证据不足	建议
	LOE: Aasbjerg 2a			
SLIT的总成本低于SCIT	A	是	中等证据	建议
	LOE: Meadow 1a(英国设置); Dranitsaris 2a(加拿大设置)			
在妊娠期间继续SLIT是安全的	B	无额外风险。	中等证据	建议
	LOE: Oykman 3a			
在季节内开始SLIT是安全的	B	略微增加风险。	中等证据	可选
	LOE: Creticos 2a			
片剂SLIT比药物治疗更有效。SAR例外: INCS与片剂SLIT一样有效。	A	是	中度: 抗组胺药, 孟鲁司特。弱: INCS	建议
	LOE: Devillier 1a(花粉片剂SLIT); Durham 1b(草花粉或芦苇片剂SLIT)。			
在第一年中, SLIT具有成本效益	B	否	中等证据	选项(考虑其长期获益)
	LOE: Meadows 1a; Dranitsaris 2a			
经过数年治疗后, SLIT具有成本-效益	B	是	弱中度	建议
	LOE: Meadows 1a; Dranitsaris 2a			
超过3年的应用, SLIT具有长期疗效	B	是	中等证据	建议
	LOE: Durham 2012[1705] 2b, Didier 2015[1706] 2b			
草花粉SLIT对SAR具有疗效	A	是	低影响	强烈推荐
	LOE: DI Bona(2项研究)1a; Nelson 1b; Durham 1b.			
树花粉的SLIT对SAR具有疗效	A	是	中度效应	强烈推荐
	Leo: Valovirta 2006[1683] 1b			
芦苇花粉SLIT对SAR有效	A	是	中度效应	强烈推荐
	LOE: Durham 2016, Nolte 2013, Creticos 2013, 1b(芦苇片剂); Creticos 2014(芦苇滴剂); Skona 2010(芦苇滴剂)1b			
HDM SLIT对AR有效	A	是	低影响	强烈推荐
	LOE: Nolte 2015, Bergmann 2014, Mosbech 2015所有1b; Calderon 2a			
上皮SLIT对AR有效	—	无数据	无数据	可选择
	系统综述/meta分析中无单独的数据; 近期无试验			
真菌SLIT对AR有效	B	是	证据不足	可选择
	系统综述/meta分析中没有单独的数据。Cortellini 2010[1688] 1b			

<sup>a</sup>对这些变量进行meta分析: 根据Cohen分类: 低影响SMD 0.2-0.5, 中度0.5-0.8, 高在0.8以上。仅系统综述的患者: 证据强度。

<sup>b</sup>考虑到增加的长期治疗后的效应以及对哮喘和新致敏作用的可能预防效应。AR=变应性鼻炎; INCS=鼻内皮质类固醇; LOE=证据水平; SAR=季节性变应性鼻炎; SCIT=皮下免疫治疗; SLIT=舌下免疫治疗。

溶性SLIT。在妊娠患者中可以安全地继续SLIT。

#### IX.D.5. 经皮/表皮免疫治疗

经皮或表皮免疫疗法是一种非侵袭性的 AITs，它与变应原在皮肤上的应用一致。表皮中含有丰富的 APC，而血管化程度较低，可降低全身反应的风险<sup>[1707,1708]</sup>。为了改善抗原通过角质层递送至表皮和真皮的免疫细胞，使用了不同的技术：皮肤的划痕或抓痕、胶带剥脱、微针阵列和通过贴剂的作用进行汗液蓄积<sup>[1709]</sup>。最近在小鼠模型中使用含有编码 DNA 变应原的纳米颗粒进行了表皮免疫疗法的研究<sup>[1710]</sup>。经皮肤给变应原的用药记录可追溯至 1926 年，其中 29 例干草热患者接受了皮内花粉提取物给药；仅 3 次给药后均获益，无显著副作用<sup>[1711]</sup>。首例 RCT 发生在 2009 年。迄今为止，已发表了 4 项使用该方法的临床试验（表 IX.D.5）。

在一项单中心、安慰剂对照、双盲试验中，37 例 SPT 阳性和草花粉鼻激发试验阳性的成人随机接受变应原（ $n=21$ ）或安慰剂贴剂（ $n=16$ ）治疗。在 2006 年花粉季节前 1 个月开始治疗。对皮肤使用 6 次贴片；贴片每周一次，持续 12 周，48 小时后取出。在 2006 年花粉季节之前、开始时和花粉季之后对患者进行评估，并在 2007 年花粉季之前（ $n=26$ ）和花粉季之后（ $n=30$ ）进行随访。主要结果为草提取物鼻激发试验；次要结果包括鼻炎问卷、药物使用和不良事件。在接受草免疫治疗的患者中，第一年（ $p<0.001$ ）和第二年（ $p=0.003$ ）鼻部激发试验评分显著降低。在安慰剂治疗的患者中，第 1 年后评分下降（ $p=0.03$ ），但第 2 年的效应下降（ $p=0.53$ ）。然而，与安慰剂组相比，治疗组鼻激发试验评分的改善并未显著更佳。2006 年花粉季后（ $p=0.02$ ）和 2007 年花粉季后（ $p=0.005$ ），治疗组患者的主观症状评分有所改善。给药部位湿疹在治疗组中显著较高，且未发生严重不良事件。

第二项单中心、双盲 RCT 试验：15 例接受草经皮免疫治疗的儿童和 15 例接受安慰剂治疗的儿童。1713 从 2008 年 2 月至 4 月每周放置一次粘合剂贴片，24 小时后取出。两组治疗前后的点刺试验无显著差异。两组症状均有增加，但治疗组的流涕、鼻塞、呼吸困难和眼泪减少。治疗组抗组胺药物使用显著减少（ $p=0.019$ ）。无全身或局部反应。

同样作者发表的第三项单中心、双盲、安慰剂对照试验纳入了 132 例草花粉过敏性鼻炎成人患者<sup>[1714]</sup>。患者接受安慰剂、低剂量、中等剂量和高剂量草提取物治疗（ $n=33$ /组）。从 2008 年花粉季开始前 1 个月开始，每周一次持续 6 周，贴敷贴剂，8 小时后随后取出。SPT

和结膜激发试验在基线时以及 2008 年和 2009 年花粉季后完成。132 例患者中有 93 例被纳入疗效分析。主要终点为使用 VAS 的主观鼻结膜炎症状。首次贴剂贴敷后的 5 个月，所有治疗组和安慰剂组均有所改善。一年后，只有大剂量治疗组比对照组改善（ $p=0.017$ ）；与安慰剂组相比，症状减轻超过 30%（2008 年花粉季节）和 24%（2009 年花粉季节）。快速对症药物使用、SPT 或 CPT 无差异。局部反应在较高剂量组更为常见，并且在后续应用中有所改善。在贴剂贴敷后 45 分钟内，11 例患者（8.3%）发生导致治疗中止的全身反应；反应较轻（1 至 2 级），不需要使用肾上腺素治疗。

同一作者发表的第四项单中心、双盲、安慰剂对照试验纳入了 98 例草过敏性鼻炎成人患者；48 例接受草贴剂治疗，50 例接受安慰剂治疗<sup>[1715]</sup>。治疗包括每周 6 次贴剂，持续 8 小时。2009 年治疗后，治疗组中等鼻炎症状改善 48%，安慰剂组改善 10%（ $p=0.003$ ）；一年后，中等鼻炎症状改善 40%，安慰剂组为 18%（ $p=0.43$ ）。综合症状和药物评分无变化。治疗组第一年后 CPT 评分改善，但安慰剂组未改善。第一年，治疗组变应原特异性 IgG4 升高，而安慰剂组变应原特异性 IgE4 降低；与第二年基线相比，两项指标无差异。8 例发生全身性反应，导致被研究排除。作者得出结论：该治疗策略可能在治疗 IgE 介导的过敏中具有潜在作用，但需要进一步研究以找到平衡疗效和安全性的最佳方案。

- **总证据等级**：B（1b 级：4 项研究；表 IX.D.5）。
- **获益**：在 AR 或结膜炎患者中，经皮免疫治疗对症状、药物使用和变应原激发试验的改善是有限和可变的。
- **危害**：经皮免疫治疗导致全身和局部反应。接受草经皮免疫治疗的患者中，全身性反应发生率高达 14.6%。
- **成本**：未知。
- **获益-危害评估**：关于治疗获益的数据有限且不一致，而存在相关不良反应发生率。2009 年至 2015 年，在 4 项关于该主题的研究中，有 3 项是由相同的研究者发表。
- **价值判断**：经皮免疫治疗可作为 SCIT 和 SLIT 的潜在替代方案，但仍需进一步研究。
- **政策级别**：不推荐。
- **干预**：虽然经皮免疫治疗可能在 AR 治疗中具有潜在的临床应用前景，但在目前的研究中显示出不同和有限的有效性以及显著的不良反应发生率。鉴于上述情况以及替代治疗的可用性，目前不推荐使用经皮免疫治疗。

#### IX.D.6. 淋巴免疫治疗(ILIT)

ILIT 是一种新型的变应原免疫治疗方式<sup>[1716]</sup>，这种

表IX.D.5. 使用经皮/表皮免疫治疗治疗变应性鼻炎的证据

研究	年份	证据等级	研究设计	研究组	临床终点	结论
Senti等 <sup>[1715]</sup>	2015	1b	RDBPCT	成人： 草贴剂(n=48)； 安慰剂贴剂(n=50)	主观症状，结膜 激发试验	第1年，治疗组症状评分改善，但第2年与对照组无显著差异。治疗组结膜激发改善。7例治疗患者(14.6%)和1例对照患者发生全身反应。
Senti等 <sup>[1714]</sup>	2012	1b	RDBPCT	成人： 1. 安慰剂贴剂(n=33)； 2. 小剂量草贴剂(n=33)； 3. 中等剂量草贴剂(n=33)； 4. 大剂量草贴剂(n=33)	主观症状、用药、 SPT、结膜激 发试验	仅在最高剂量组中症状改善。药物使用、SPT或结膜激发试验无差异。局部反应常见。8.3%的患者发生全身反应。
Agostinis等 <sup>[1713]</sup>	2009	1b	RDBPCT	儿童： 1. 草贴剂(n=15)； 2. 安慰剂贴剂(n=15)	SPT终点、主观 症状、抗组胺 药物使用	SPT终点无差异。治疗组鼻结膜炎症状和抗组胺药使用较少。
Senti等 <sup>[1712]</sup>	2009	1b	RDBPCT	成人： 1. 草贴剂(n=21)； 2. 安慰剂贴剂(n=17)	鼻刺激试验，主 观症状评分	鼻部激发试验无显著差异。主观症状评分改善。治疗组出现更多的局部反应(湿疹)。

RDBPCT=随机双盲安慰剂对照试验；SPT=皮肤点刺试验。

方式的主要优点是显著缩短了免疫治疗疗程（包括治疗时间和就诊次数），同时降低了变应原的有效剂量。这种低剂量的变应原也降低了副作用的发生风险。

临床试验表明，只要注射3剂变应原，间隔1个月，就可以减轻AR症状<sup>[1716-1720]</sup>（表IX.D.6）。这与皮下注射形成鲜明对照，5年期间皮下注射可能需要多达70剂的注射量。ILIT是在超声引导下将变应原直接注入腹股沟淋巴结。

迄今已发表5项临床试验将ILIT与安慰剂进行了比较。在2008年，Senti等人<sup>[1716]</sup>将ILIT与SCIT（而不是安慰剂）进行了比较。所有的试验都使用氢氧化铝吸附抗原作为疫苗。大多数试验使用商业上可用的草花粉或桦树花粉变应原提取物作为抗原<sup>[1716,1718-1721]</sup>。有一项试验使用了重组猫皮屑变应原，将其融合到易位序列和人类不变链的一部分，生成模块化抗原转运体(MAT)疫苗<sup>[1717]</sup>。一般给药方案为每隔4周注射3针1000个标准质量单位(SQ-U)的氢氧化铝吸附变应原。不同于传统方案的改变主要包括在1次试验中使用更短的剂量间隔<sup>[1721]</sup>，以及在使用重组猫皮屑变应原的试验中没有将变应原数量转换为SQ-U<sup>[1717]</sup>。

到目前为止发表的6项试验中，有5项已经证明了临床疗效和安全性<sup>[1716-1720]</sup>。总共127例患者接受积极治疗，45例患者接受安慰剂。Witten等人<sup>[1721]</sup>的研究显示ILIT后免疫发生改变，但症状无改善。值得注意的是，本试验的剂量间隔小于临床疗效试验，变应原的给药间隔为2周，而不是4周。

迄今为止，两项试验之间最大的差异在于临床终点

的选择和临床结果的测量，如表IX.D.6所示。所有的试验都使用了主观测量来定义临床终点，最常见的形式是症状问卷。鉴于治疗时间缩短、变应原剂量减少、相对于SCIT经济负担小、不良反应风险低，ILIT是一种很有前途的AR新疗法。

在将ILIT纳入临床实践之前，还需要ILIT vs SCIT的药物经济学证据以及更大的随机对照试验，同时还需要进一步研究治疗方案对疗效的影响。

- **总证据等级**：B（1b级：5项研究；2b级：1项研究；4级：1项研究；表IX.D.6）
- **获益**：治疗周期缩短，注射次数减少，注射变应原剂量减少，不良事件的风险降低。
- **危害**：有发生过敏反应的危险。
- **成本**：ILIT与SCIT相比花费会相对减少(减少时间、减少患者和医疗保健提供者的财务负担)。操作需要培训。
- **利-害评估**：相对于SCIT，ILIT的利大于弊。
- **价值判断**：在AR治疗中，ILIT似乎是有效的。初步数据显示，相比于SCIT，ILIT带来的患者和医疗系统的治疗负担较轻。
- **决策层面**：备选，有待进一步研究。
- **干预**：虽然这项研究很有前途，但是在将ILIT作为常规临床实践之前还需要进一步的研究。

#### IX.D.7. 免疫疗法的替代形式

口服、鼻腔和吸入（气管内）AIT是AR治疗的备选方案，具有重要的历史意义<sup>[1623]</sup>。虽然已经评估了其他替代形式的AIT尽力避免与SCIT相关的局部不适和

表IX.D.6. 变应性鼻炎的淋巴免疫治疗证据

研究	年份	证据等级	研究设计	研究分组	临床终点	结论
Hylander等 <sup>[1719]</sup>	2016	1b	RCT, 单盲	桦树花粉诱导AR或草花粉诱导AR(n=36): 1. 氢氧化铝吸附桦树花粉或草花粉疫苗; 2. 安慰剂	季节过敏症状VAS评分, 注射安全性, 鼻刺激试验后鼻症状评分, IgE和IgG4水平, 炎症细胞, 抢救用药	ILIT有效安全; 季节性过敏症状明显减轻。
Patterson等 <sup>[1720]</sup>	2016	1b	RCT, 单盲	草花粉诱导AR青少年患者(n=15): 1. 氢氧化钠铝吸附草花粉提取物; 2. 安慰剂	患者记录注射后过敏、哮喘症状及用药情况, 局部及全身症状评分	ILIT有效、安全, 不良反应低。
Hylander等 <sup>[1718]</sup>	2013	1b	前导性研究 RCT, 单盲	桦树花粉/草花粉诱导AR(前导性研究n=6; RCT n=15): 1. 3次腹股沟淋巴结注射1000 SQ-U桦树花粉或草花粉; 2. 安慰剂	VAS、SPT、经验证的鼻炎QOL问卷记录季节变应性症状	ILIT安全有效。
Witten等 <sup>[1721]</sup>	2013	1b	RCT, 单盲	草花粉诱导AR(n=45): 1. 6次注射1000 SQ-U的草花粉提取物, 最少间隔14天; 2. 注射3次1000 SQ-U, 3次安慰剂; 3. 6次安慰剂注射	综合症状与用药评分、全球季节评估、RQLQ	ILIT引起免疫改变, 但症状没有改善。
Senti等 <sup>[1717]</sup>	2012	1b	RCT, 单盲	猫毛诱导AR(n=20): 1. MAT-Fel d 1; 2. 安慰剂(明矾含生理盐水)	免疫参数、全身不良反应、鼻腔刺激试验、SPT、经验证的鼻炎QOL问卷	ILIT与重组猫毛变应原matl-fel d1(重组猫皮屑变应原与模块化抗原转运体融合)注射3次后安全, 诱导变应原耐受。
Senti等 <sup>[1716]</sup>	2008	2b	开放性试验	草花粉诱导AR(n=165): 1. 3次0.1 ml注射液, 分别于第0天、第4周、第8周注入淋巴结, 1000 SQ-U氢氧化铝吸附草花粉提取物; 2. 54次3年以上皮下注射(累积剂量4,031,540 SQ-U)	VAS、不良事件、安全注射、抢救用药、SPT、草特异性IgE水平评估季节过敏症状	ILIT增强了免疫治疗的安全性和有效性, 使治疗时间从3年缩短到8周。
Schmid等 <sup>[1722]</sup>	2016	4	前导性开放性研究, 无对照组	草花粉过敏诱导的AR(n=7): 1. 变应原注射3次, 每次1000SQ-U, 剂量间隔23-36天	综合症状和药物得分, RQLQ、草特异性IgE+和IgE-浆母细胞	ILIT可诱导变应原特异性浆母细胞, 证实了在随后的冬季对皮肤和鼻腔黏膜大细胞的刺激作用

AR=变应性鼻炎; Ig=免疫球蛋白; ILIT=淋巴免疫治疗; MAT=调节变应原传递; QOL=生活质量; RCT=随机对照试验; RQLQ=鼻结膜炎生活质量问卷; SPT=皮肤点刺试验; SQ-U=标准化的质量单位; VAS=视觉模拟量表。

资源利用, 但采用 SLIT 已经在很大程度上取代了这些方法<sup>[1623]</sup>。

非注射的替代免疫疗法包括通过口服/胃肠道、鼻腔或吸入性暴露局部吸收变应原提取物。本文分别回顾了SLIT、淋巴和上皮途径的给药方式。双盲、安慰剂对

照研究评估了口服/胃肠道免疫疗法对桦树<sup>[1723]</sup>、猫<sup>[1724]</sup>和豚草<sup>[1725]</sup>的敏感性, 没有鼻部症状显著降低、激发试验的改善及药物利用率的降低。此外, 口服/胃肠道变应原给药要求提取浓度接近SCIT的200倍, 并与胃肠道不良反应有关<sup>[1623,1724]</sup>。然而, 口服/胃肠道免疫疗法治



疗食物过敏的疗效已得到证实，该方法仍在研究中<sup>[1726]</sup>。

口腔黏膜免疫治疗（Oral mucosal immunotreatment, 简称 OMIT）是一种与 SLIT 和口服 / 胃肠道疗法明显不同的 AIT 替代疗法。OMIT 采用以甘油为基础的牙膏载体将抗原引入口腔前庭和颊黏膜的高密度抗原处理口腔朗格罕细胞<sup>[1727]</sup>。与 SLIT 相比，理论上的优点包括可以低抗原浓度诱导免疫耐受，减少局部副作用并且拥有较高的依从性<sup>[1728]</sup>。最近完成的一项关于 OMIT vs SLIT 的初步研究发现，在治疗的前 6 个月，疾病特异性的 QOL 测量有了显著改善同时特异性 IgG4 显著上升<sup>[1729]</sup>。没有不良事件的报告，并且两种治疗手段的结果没有显著差异<sup>[1729]</sup>。还需要进一步的研究来确定 OMIT 在 AR 治疗中的作用。

局部鼻腔免疫治疗是治疗花粉和 HDM 敏感的有效方法<sup>[1730]</sup>。然而，局部不良反应的高发生率限制了患者的依从性，先前的一项研究发现 43.9% 接受治疗的儿童在接受治疗的第一年就放弃了这种治疗方法<sup>[1731]</sup>。吸入 / 支气管免疫治疗 AR 的高质量研究尚未完成，目前研究仅限于变应性哮喘的治疗<sup>[1732]</sup>。鉴于这些发现，口服 / 胃肠道、鼻腔和吸入免疫疗法在当前 AR 治疗中的应用有限，包括依从性差和疗效有限，而 OMIT 代表了 SCIT 和 SLIT 的一种新兴替代方案。

#### IX.D.8. 奥马珠单抗和SCIT联合治疗

考虑到生物奥马珠单抗和 AIT 的联合治疗，每种干预针对过敏性级联的机制不同。AIT 通过改变 Th1/Th2 平衡和诱导 T 细胞失能，使机体对特定抗原的反应脱敏<sup>[1623]</sup>。奥马珠单抗不加选择地以过敏性炎症的体液效应物为靶向，使人源化单克隆抗体阻断游离的 IgE<sup>[1623]</sup>。虽然这两种方法作为治疗选择都各自被证明有效，但仍需要改进的策略，尤其是对具有多重敏感性的患者<sup>[1733]</sup>。

联合治疗有两个好处：减少 AIT 相关全身过敏反应的发生率和改善 AR 症状的控制<sup>[1400-1402,1734-1736]</sup>。过敏反应是 AIT 长期关注的问题，在冲击疗法下，系统性反应的发生率高达 65%<sup>[1737,1738]</sup>。因此，奥马珠单抗预处理已被评价为一种提高 AIT 耐受性的策略，其结果是积极的。两项多中心、随机、安慰剂对照的研究评估了奥马珠单抗预处理后 AIT 诱导的全身过敏反应的发生率<sup>[1402,1736]</sup>（表 IX.D.8, 表 VIII.E.4.a-1 和表 VIII.E.4.a-2）。Massanari 等人<sup>[1736]</sup>评估了 248 名中度持续性哮喘患者分别在 AIT 前接受奥马珠单抗预处理或安慰剂治疗，加速 AIT 建立的计划。奥马珠单抗组中系统性和呼吸相关反应发生率显著降低，与未使用该生物制剂进行预防治疗的组相比，其达到维持治疗的可能性有所提高。Casale<sup>[1402]</sup>等人评估

了 123 例豚草诱导的 AR 成人患者，他们在 AIT 冲击治疗 1 天前接受奥马珠单抗治疗，发现奥马珠单抗预处理可使全身过敏反应风险降低 5 倍（OR, 0.17）。进一步的结果包括联合治疗（继续使用奥马珠单抗 +AIT）与单独使用 AIT 的患者相比，日常症状评分有显著改善。对 AIT 治疗食物<sup>[1739]</sup>或昆虫毒液<sup>[1740,1741]</sup>过敏的额外研究也表明，使用奥马珠单抗预处理可提高安全性。

通过对单个 RCT 的多次迭代分析，进一步评价了联合治疗 AR 的疗效<sup>[1400,1401,1735]</sup>。Kuehr<sup>[1400]</sup>等人评估了 221 名 6~17 岁对桦树和草花粉敏感的中重度 AR 青少年。采用随机对照设计，在连续的桦树和草花粉季节进行 AIT+/- 联合奥马珠单抗的有效性评估。显著性结果包括联合治疗优于单纯 AIT 治疗，整个花粉季节症状负荷减少 48%（平均每日症状严重程度评分加平均每日抢救用药），抢救药物评分降低 80%。另外两项研究报告了这项试验产生的独特结果<sup>[1401,1735]</sup>。Rolinck-Werninghaus<sup>[1401]</sup>等人完成了一个研究的亚组分析，患者在相应的花粉季节接受特定的 AIT+/- 联合奥马珠单抗治疗。结果包括：与任何一个单独治疗相比联合治疗的患者症状得分显著下降，抢救用药显著减少。Kopp<sup>[1735]</sup>等人评估了亚组的 92 名儿童，发现经过联合治疗后的患者，接受体外抗原刺激后收集的血细胞中白三烯（LTC4、LTD4、和 LTE4）释放量有所减少。Klunker<sup>[1734]</sup>等人进行了一项与此无关的研究。为联合治疗的疗效提供了进一步的证据，体外实验显示联合治疗停药后 42 周内仍可抑制变应原特异性 IgE 的结合（与单纯使用奥马珠单抗 30 周相比）。虽然之前的一项研究估计了奥马珠单抗（1,253 欧元 / 人 / 月）和 AIT 治疗（425 欧元 / 人 / 年）的成本，但对联合治疗患者的经济效益结果的评估尚未完成<sup>[1401]</sup>。最后，奥马珠单抗与 0.09% 至 0.2% 的过敏性反应有关，目前建议在给药后 30 分钟对患者进行监测<sup>[1742,1743]</sup>。

• 总证据等级：B（1b级：4项研究；附加2个母研究的额外迭代分析；表IX.D.8）

• 获益：提高了集群和冲击AIT疗法的安全性，在经过精确选择的人群中，症状和抢救药物得分均有所下降。

• 危害：经济成本和过敏反应风险。

• 成本：中度到高

• 利害评估：利大于弊。

• 价值判断：联合治疗提高了AIT治疗的安全性，降低了集群治疗和冲击治疗后的全身反应。必须考虑相关的治疗费用和全身反应的可能性，在具有更大风险的AIT方案之前，应更多地考虑奥马珠单抗预处理。虽然有2个高质量的RCT已经证明联合治疗的临床症状控制优于

表IX.D.8. 奥马珠单抗联合皮下免疫治疗变应性鼻炎的证据

研究	年份	证据等级	研究设计	研究分组	临床终点	结论
Massanar等 <sup>[1736]</sup>	2010	1b	RCT	中度持续性变应性哮喘患者： 1. 奥马珠单抗预处理+集群AIT； 2. 安慰剂+集群AIT	全身过敏反应发生率	奥马珠单抗预处理可能降低全身过敏反应发生率，提高到达AIT维持剂量的可能性。
Klunker等 <sup>[1734,a]</sup>	2007	1b	RCT	豚草诱导AR成年患者： 1. AIT-豚草+奥马珠单抗； 2. AIT-豚草； 3. 奥马珠单抗； 4. 安慰剂	IgE-FAB检测豚草过敏、变应原特异性IgG4	联合治疗可增强停药42周后sIgE结合的抑制作用。
Casale等 <sup>[1402,a]</sup>	2006	1b	RCT	豚草诱导AR成年患者： 1. 奥马珠单抗预处理+RIT； 2. 奥马珠单抗预处理+安慰剂[IT]； 3. 安慰剂[奥马珠单抗]+RIT； 4. 两种干预的安慰剂	每日症状严重程度，不良事件发生率	奥马珠单抗预处理可使RIT相关过敏反应的风险降低5倍。联合治疗与单纯AIT治疗相比，可显著降低症状严重程度。
Rolinck-Werninghaus等 <sup>[1401,b]</sup>	2004	1b	RCT	Kuehr等人 <sup>[1400]</sup> 研究的亚组分析	每日症状严重程度，急救药物的使用	联合治疗可降低症状严重程度和急救药物评分。
Kopp等 <sup>[1735,b]</sup>	2002	1b	RCT	Kuehr等人 <sup>[1400]</sup> 研究的亚组分析	抗原刺激后体外白三烯的释放	联合治疗与抗原刺激后白三烯释放减少有关。
Kuehr等 <sup>[1400,b]</sup>	2002	1b	RCT	患有SAR的儿童和青少年： 1. 桦树AIT+奥马珠单抗； 2. 桦树AIT+安慰剂； 3. 草AIT+奥马珠单抗； 4. 草AIT+安慰剂	每日症状严重程度，急救药物的使用	联合治疗在临床上优于任何一种单药治疗，症状严重程度和急救药物评分均有所降低。

<sup>a</sup>免疫耐受组。

<sup>b</sup>奥马珠单抗鼻炎研究组。

AIT=变应原免疫治疗；AR=变应性鼻炎；Ig=免疫球蛋白；IgE-FAB=IgE促进的变应原结合；IT=免疫治疗；RCT=随机对照试验；RIT=快速免疫疗法；SAR=季节性变应性鼻炎；sIgE=抗原特异性IgE。

单独使用AIT或奥马珠单抗，但并非所有患者都需要这种方法。相反，必须考虑个性化的患者管理方法，评估导致持续症状的其他原因，如对不明变应原敏感性。目前的证据并不支持对所有不能单独从AIT中获益的患者使用联合治疗。

- **决策层面**：基于当前证据备选。然而，需要注意的是，奥马珠单抗目前尚未经FDA批准用于AR的治疗。

- **干预**：在诱导集群或冲击AIT方案之前，可以将奥马珠单抗作为一种预用药。对于AIT之后仍然存在持续性症状的这一类患者，联合治疗是一个选择。必须考虑病人管理的个性化方法。此外，由于奥马珠单抗目前还未获得FDA批准用于AR治疗，因此在美国，这种治疗方法目前可能无法在常规临床实践中实施。

## X. 相关疾病

一些疾病与AR有关，而且不同患病率取决于特定的合并症。相反，根据推测，某些情况通常与过敏或AR有关，但是现有的文献并不能确定两者之间的密切联系。本节探讨了与AR有潜在关联的各种疾病，特别

是探究支持或反驳相关性的证据。

### X.A. 哮喘

#### X.A.1. 哮喘定义

哮喘是一种异质性和复杂性疾病，可能更适合描述为由部分表型重叠的综合征。结合临床症状、检查结果和功能上的参数，哮喘的定义在过去几十年里不断发展。分析当前国际或各国家的哮喘指南时<sup>[1744-1747]</sup>，所有的呼吸道症状包括：咳嗽、气短、喘息、胸闷，以及需要通过支气管扩张剂可逆性试验或支气管高反应性试验（例如乙酰甲胆碱测试或其他测试，如吸入组胺、甘露醇、运动或血碳酸正常的换气过度）记录的可变的呼出气流受限。所有的指南都包括以下说明：症状和气流限制典型地随时间和强度而变化，并且可能会自行缓解或用药后缓解。所有指南文件中都有关于慢性气道炎症的讨论。其特征在于具有几种重要的细胞成分，包括肥大细胞，嗜酸性粒细胞，T细胞、巨噬细胞和中性粒细胞，这些指南都不要求用侵入性或非侵入性方法证实炎症。GINA指南明确表示哮喘通常与支气管高反应性有

关, 但强调气道高反应性和炎症的表现不是必须或不足以作出诊断<sup>[1744]</sup>。哮喘也可根据严重程度(即轻度、中度、重度)和持续性(即间歇性 vs 持续性)进行分类;然而, 这些类别的具体定义取决于具体的指南。由于哮喘被定义为一种异质性疾病, 或者更确切地说, 是一种综合征, 因此似乎存在显著的和可变的病因, 这些病因可能表现为类似的表型。因此, 在过去十年中, 哮喘的定义试图纳入临床和/或病理生理特征可识别的群, 以更准确地描述现有的内在型<sup>[1748,1749]</sup>。

#### X.A.2. 哮喘与变应性和非变应性鼻炎的关系

大多数哮喘患者(包括变应性和非变应性)同时患有鼻炎, 10% - 40%的AR患者同时患有哮喘<sup>[101,1167]</sup>。哮喘和过敏可能有相似的潜在发病机制和免疫机制。IgE介导的炎症可累及上下气道, 表明气道的相关区域具有整体性。这种相似的模式产生了统一气道模型的概念, 该模型认为整个呼吸系统是由鼻子、鼻窦、喉部、气管和远端肺组成的一个功能单元<sup>[1750]</sup>。

一些, 但不是所有的研究表明哮喘在中重度持续性鼻炎患者中比在轻度鼻炎患者中更常见<sup>[25,1751-1753]</sup>。其他大型研究发现, 儿童和成人疾病的严重程度和/或控制情况之间存在关联<sup>[1754-1758]</sup>。患有哮喘合并AR的成人和儿童比单独患有哮喘的成人经历更多与哮喘有关的住院治疗 and 医生就诊, 并且需要支付更高的哮喘药物费用<sup>[1759-1764]</sup>(表X.A.2)。关于鼻炎和哮喘患病率的变化, 一些研究表明哮喘和鼻炎患病率同时增加<sup>[1765,1766]</sup>, 而其他的则没有<sup>[1767-1775]</sup>。在患病率最高的地区, 哮喘或鼻炎患者的比例可能正在趋于平稳。

鼻炎与哮喘密切相关, 因此哮喘患者应同时评估其AR, 同样的, AR患者也要评估其患哮喘的可能性。

- **总证据等级: C (3b级: 7项研究; 表X.A.2)**

#### X.A.3. 变应性鼻炎是哮喘的危险因素

AR和NAR是哮喘发生的危险因素。这已在几项大型流行病学研究中得到证实(表X.A.3)。儿童呼吸系统的研究表明, 在婴儿期被医生诊断为AR的患儿11岁时患哮喘的风险增加一倍<sup>[597]</sup>。根据一项对大学生长达23年的随访调查, 在儿童和成人中, AR是哮喘的一个危险因素<sup>[1776]</sup>。这些研究得到了其他研究的证实<sup>[458,1764,1777-1786]</sup>。其中一些研究表明, 无论在特异性和非特异性受试者中, 鼻炎都是成人哮喘的一个重要危险因素<sup>[1779,1780,1783]</sup>。因此, 鼻炎是成人<sup>[1779,1780,1783]</sup>和儿童<sup>[597]</sup>哮喘发生的独立于过敏的危险因素。成人鼻炎患者哮喘的发生往往与过敏无关, 而儿童哮喘的发生往往与过敏有关<sup>[597,1758]</sup>, 因为几乎所

有儿童哮喘都是过敏性的。

哮喘和AR也有共同的危险因素, 其中对变应原的敏感可能是最重要的。大多数吸入变应原与鼻腔<sup>[1787]</sup>和支气管症状有关, 但在流行病学研究中, 已观察到差异(如花粉过敏)。AR和哮喘患者的某些基因多态性不同。哮喘的其他危险因素, 如性别、肥胖、婴儿期病毒感染、接触烟草烟雾(被动吸烟或主动吸烟)、饮食或压力, 并不是AR的常见危险因素。室外或室内空气污染作为AR或NAR的危险因素仍存在争议<sup>[101]</sup>。总之, AR和NAR是哮喘发生的危险因素。

- **总证据等级: C (2a级: 2项研究; 3b级: 11项研究; 表X.A.3)**

#### X.A.4. 变应性鼻炎的治疗及对哮喘的影响

AAOHNS 2015年AR临床实践指南强调就AR与哮喘的共患, 特别建议临床医生评估和记录包括哮喘在内的相关合并疾病<sup>[761]</sup>。该指南还审查和考虑合并哮喘对AR治疗决策的影响, 虽然这些举措可能不适用于AR并发哮喘。然而, 有大量证据表明AR的治疗, 包括INCS<sup>[1296,1788-1790]</sup>、口服抗组胺药<sup>[1791,1792]</sup>、LTRAs<sup>[7,1793,1794]</sup>和AIT<sup>[1672,1788,1795,1796]</sup>可能对这两种情况都有益。通过改变AR和哮喘的过敏性炎症进程得到的有前景的结果可在AIT治疗中观察到<sup>[1678,1797,1798]</sup>。基于对AR与哮喘之间拥有类似的炎症过程, 分别影响上气道和下气道的关系更深入的了解, 理解AR治疗与哮喘治疗重叠的重要性越来越明显。本节回顾的研究仅限于前瞻性随机试验, 以尽量弱化回顾性研究的固有偏见和弱点<sup>[1794]</sup>。

**避免接触变应原:** 在过敏性疾病治疗中通常提倡避免接触变应原, 特别是AR和变应性哮喘<sup>[7]</sup>。尽管主观上接受了这一点, 而且在生物学上也有合理性, 但是对于AR合并哮喘的患者来说, 关于避免接触变应原和环境控制带来的益处方面的证据依然很有限。一项Cochrane分析回顾了采用化学或物理方法减少哮喘患者接受HDM变应原的随机试验研究, 发现这些方法没有使患者获益<sup>[1799]</sup>。单一的变应原避免或消除计划, 如去除或清洗宠物、床垫覆盖物, 去除地毯和使用高效空气过滤器, 在减少哮喘和/或AR症状方面显示出有限的循证临床效益<sup>[101,1799,1800]</sup>。然而, 减少变应原接触在理论上是有好处的, 还缺乏关于减少变应原负荷的多模式方法的数据, 以及尽量减少尝试这些不同技术的负面影响。因此, 避免接触变应原可以被认为是哮喘合并AR的多因素治疗方法的一部分<sup>[1801,1802]</sup>(参考IX.A章节: 管理-避免接触变应原获取有关本主题的更多信息)。

**药物治疗: 口服H1抗组胺药。**我们鉴定了6项

表X.A.2. 哮喘、变应性鼻炎和非变应性鼻炎之间关系的证据

研究	年份	证据等级	研究设计	研究分组	临床终点	结论
Ohta等 <sup>[1754]</sup>	2011	3b	病例系列	哮喘患者(n=26680)	鼻炎和哮喘的诊断	鼻炎是哮喘的常见共患病,影响哮喘的控制。
Valero等 <sup>[1756]</sup>	2009	3b	病例系列	AR患者(n=3225)	鼻炎的并发症	哮喘的发生受皮肤致敏性和AR严重程度的影响。
Ponte等 <sup>[1755]</sup>	2008	3b	病例系列	重度哮喘患者(n=557)	哮喘严重程度	中度/重度鼻炎是哮喘严重程度的重要预测因素。
Bousquet等 <sup>[25]</sup>	2005	3b	病例对照	患者向耳鼻喉科和过敏专家咨询AR (n=591) vs对照组 (n=502)	存在哮喘	哮喘患病率随鼻炎的持续时间和严重程度而增加。
Leynaert等 <sup>[1753]</sup>	2004	3b	队列研究	国际青年代表性样本横断面研究(n=3000)	鼻炎和哮喘的诊断	哮喘和鼻炎之间的联系并不能完全用特异反应来解释。
Linneberg等 <sup>[1752]</sup>	2002	3b	队列研究	随访2次, 间隔8年(n=734)	花粉敏感患者的鼻炎和哮喘	AR和变应性哮喘是同一种疾病的表现。
Bresciani等 <sup>[1757]</sup>	2001	3b	病例系列	重度激素依赖性哮喘患者 (n=35)	鼻腔鼻窦疾病	轻度到中度或重度激素依赖性哮喘患者的鼻窦炎发生率相似。

AR=变应性鼻炎; ENT=耳鼻喉。

表X.A.3. 变应性鼻炎作为哮喘危险因素的证据

研究	年份	证据等级	研究设计	研究分组	临床终点	结论
Guerra等 <sup>[1779]</sup>	2006	2a	巢式病例-对照研究	纵向队列	哮喘发作	无论在特异性或非特异性受试者中, 鼻炎都是成人哮喘的一个重要危险因素。
Wright等 <sup>[597]</sup>	1994	2a	队列研究	出生队列	6岁时出现呼吸道症状	儿童哮喘(OR, 4.06; 95%CI, 2.06-7.99)。
Ibáñez等 <sup>[1764]</sup>	2013	3b	横断面研究	AR患儿	伴发疾病	49.5%的AR患者存在哮喘。
Jarvis等 <sup>[458]</sup>	2012	3b	横断面研究	母体	自报哮喘	哮喘与慢性鼻窦炎有关。
Rochat等 <sup>[1785]</sup>	2010	3b	队列研究	出生队列	喘息发作	AR是随后喘息发作的一个预测因素。
Shaaban等 <sup>[1783]</sup>	2008	3b	队列研究	以人群为基础的 研究	哮喘的频率	鼻炎, 即使在没有特异反应的情况下, 也是成人哮喘的一个强有力的预测因子。
Burgess等 <sup>[1786]</sup>	2007	3b	队列研究	一般人群	在青春期前、青春期或成年生活中发生的哮喘事件	儿童AR增加了新发哮喘的可能性。
Shaaban等 <sup>[1784]</sup>	2007	3b	队列研究	一般人群	非哮喘受试者支气管高反应性变化	AR与支气管高反应性发作增加有关。
Bodtger等 <sup>[1777]</sup>	2006	3b	队列研究	以人群为基础的 研究	鼻炎发作	无症状致敏, 而非NAR, 是AR后期发展的重要危险因素。
Porsbjerg等 <sup>[1781]</sup>	2006	3b	队列研究	随机人口 样本	哮喘患病率	儿童期支气管高反应性和伴随的特异性表现增加了成年期哮喘发生的风险。
Toren等 <sup>[1780]</sup>	2002	3b	病例对照	一般人群	成年发作哮喘	非传染性鼻炎和吸烟, 尤其是在非变应性患者中, 与成人哮喘发病风险增加有关。
Plaschke等 <sup>[1778]</sup>	2000	3b	队列研究	随机样本	AR和哮喘的发作或缓解的危险因素	AR、宠物过敏和吸烟是哮喘发作的危险因素。
Settipane等 <sup>[1776]</sup>	2000	3b	队列研究	学生随访	哮喘的发展	变应性哮喘取决于:IgE升高、嗜酸性粒细胞增多、气道高反应性、变应原暴露以及免疫反应Th2通路的优势。

AR=变应性鼻炎; CI=置信区间; IgE=免疫球蛋白E; NAR=非变应性鼻炎; OR=优势比。

RCTs, 这些RCTs专门评估口服H1抗组胺药对AR合并哮喘的疗效(表X.A.4-1)。有许多口服H1抗组胺药物, 但西替利嗪和氯雷他定是两种最被广泛研究的用于AR

和哮喘的2代抗组胺药物。抗组胺药物在变应性哮喘治疗中的作用具有生物学上的合理性, 因为变应原激发后组胺水平升高与急性哮喘发作时支气管收缩反应有关。

西替利嗪还具有支气管扩张作用，不管是作为单一疗法还是联合沙丁胺醇治疗均有显著疗效<sup>[1803]</sup>。尽管哮喘症状有所改善，但肺功能和呼气流量峰值的客观测量并没有显示出显著改善<sup>[1804-1806]</sup>。此外，越来越多的证据表明，抗组胺剂可能对特异性哮喘患者的哮喘发展具有预防作用，正如一项特异性儿童早期治疗试验结果所显示的那样<sup>[1807]</sup>。简单地说，就是特异性婴儿接受了18个月的西替利嗪治疗，并随访哮喘的发展。虽然对整个组的分析发现，西替利嗪治疗的患者与安慰剂治疗的患者之间没有显著差异，但亚组分析显示，使用西替利嗪治疗的草花粉和HDM变应患者患哮喘的风险降低了约50%。作者假设与组胺调节相关的关键基因的变异可以解释这些差异<sup>[1807,1808]</sup>（参考IX.B.1.a章节：管理-药物治疗-抗组胺药-口服H1抗组胺药获取有关此主题的其他信息）。

**药物治疗：口服糖皮质激素。**口服糖皮质激素是哮喘治疗方法的有效组成部分，特别是在支气管扩张剂和吸入皮质类固醇控制不足的情况下<sup>[1809]</sup>。它们对鼻炎症状也有效<sup>[1247]</sup>。然而，口服糖皮质激素有明显的副作用，尤其是随着使用时间的增加<sup>[7]</sup>。由于这些药物相关的副作用，它们不推荐用于AR的常规治疗，只有在对相关风险和获益进行深入讨论后，才推荐用于特定的病例（参考IX.B.2.a章节：管理-药物治疗-糖皮质激素-口服糖皮质激素获取有关此主题的更多信息）。

**药物治疗：鼻用糖皮质激素。**20世纪80年代，有关报道显示局部INCSs可以改善AR合并哮喘患者的症状<sup>[1364,1810]</sup>。其后，经鼻给药的皮质类固醇很少到达肺部（约2%），提示其对下气道的效果可能与其鼻内疗效相关<sup>[1788,1811]</sup>。我们已经鉴定了2个meta分析和12篇RCTs，以验证INCS对哮喘潜在的“统一气道”的影响（表X.A.4-2）。2003年一项Cochrane综述评价了INCS对合并鼻炎的哮喘患者的疗效，发现使用INCS并没有显著改善哮喘的预后<sup>[1295]</sup>。研究设计的异质性可能限制了meta分析的结果，并可解释其结果与高质量RCT之间的差异。此外，一项2013年的系统评价和meta分析评估了INCS治疗哮喘伴AR的疗效，结果显示与安慰剂相比，使用INCS后哮喘预后有明显改善，但是INCS作为吸入皮质激素的补充治疗则没有进一步改善<sup>[1296]</sup>。有趣的是，伴有AR和哮喘的患者接受了关于如何正确使用INCS的培训和AR与哮喘关系的教育之后，与单纯使用INCS未接受额外教育的患者相比，哮喘症状显著缓解，沙丁胺醇用量显著减少<sup>[1812]</sup>。这证明了患者指导对治疗评估和未来试验设计的重要性（参考IX.B.2.a章节：管理-药物治疗-皮质类固醇-鼻内皮质类固醇（INCSs）获取关于此主题的更多信息）。

**药物治疗：白三烯受体拮抗剂。**LTRAs（孟鲁司特和扎鲁司特）对哮喘和AR均有疗效，同时具有“统一气道”炎症治疗的疗效<sup>[1813]</sup>（表X.A.4-3）。2008年，ARIA组审查了孟鲁司特治疗哮喘和AR患者有效性的证据，发现它可以改善鼻和支气管症状以及降低 $\beta$ -受体激动剂的使用<sup>[101]</sup>。事实上，LTRAs是2008年《初级保健医师AR管理指南》中唯一明确描述的一类药物，在完整的ARIA报告中，其对哮喘和AR有效<sup>[101,1814]</sup>。2010年ARIA更新后进一步推荐LTRAs用于AR和哮喘的治疗，但是不推荐LTRAs优先于各疾病其他一线治疗使用。（例如，用鼻和吸入类固醇治疗哮喘和AR比用LTRA治疗哮喘和AR更好）2015年的一项最新综述也发现了LTRAs对伴有AR和哮喘患者有疗效<sup>[1802]</sup>。尽管有这些证据，但是额外获益有限而且成本增加，所以（基于中等质量的证据）对于哮喘合并AR的患者还是优先推荐吸入糖皮质激素而不是LTRAs<sup>[1167]</sup>。在总结RCTs的基础上，基于证据的建议是LTRAs不能用于AR的单一治疗，但可作为哮喘合并AR治疗的一部分（参考IX.B.4章节：管理-药物治疗-白三烯受体拮抗剂（LTRAs）获取关于此主题的更多信息）（表X.A.4-3）。

建议用于AR合并哮喘的药物治疗。

- **总证据等级：**A（1a级：2项研究；1b级：23项研究）抗组胺药（1b级：6项研究；表X.A.4-1）。INCS（1a级：2项研究；1b级：12项研究；表X.A.4-2）LTRAs（1b级：5项研究；表X.A.4-3）

- **获益：**药物治疗可改善合并AR的哮喘患者的哮喘主观和客观严重程度。对患者进行药物使用方面的教育和培训可以提高INCS的依从性和获益，而且很可能所有的药物治疗都是病人自己进行的。

- **危害：**全身性类固醇以外的药物治疗-仅有轻微的副作用，如嗜睡。回顾的研究中未报告严重不良事件。全身皮质类固醇有显著性副作用。

- **成本：**一般药物治疗费用低。

- **利-害评估：**哮喘治疗方面药物治疗优于安慰剂，虽然与标准的哮喘药物治疗相比没有明显的获益。常规使用系统性糖皮质激素的风险通常大于益处，虽然短期疗程治疗急性适应症（如哮喘加重）的益处大于危害。

- **价值判断：**AR药物治疗对哮喘症状和哮喘合并AR患者的肺功能客观指标也有一定的疗效，不过，哮喘方面的受益应该看作是一个积极的副作用，而不是一个用药指示，因为与标准的哮喘治疗相比，它的疗效很有限。

- **决策层面：**全身类固醇以外药物的使用：推荐用于AR的最佳控制，可能对共存哮喘有潜在的额外的

表X.A.4-1. 口服H1抗组胺药治疗哮喘合并变应性鼻炎的证据

研究	年份	证据等级	研究设计	研究分组	临床终点	结论
Pasquali等 <sup>[1827]</sup>	2006	1b	DBRCT	持续性AR与哮喘(n=50): 1. 左西替利嗪5 mg; 2. 安慰剂	每日鼻炎哮喘症状, 鼻哮喘问卷及SF-36评估QOL	左西替利嗪可减轻鼻炎和哮喘症状, 降低鼻哮喘患者的生活质量评分, SF-36没有区别。
Baena-Cagnani等 <sup>[1828]</sup>	2003	1b	DBRCT	SAR和哮喘(n=924): 1. 地氯雷他定5 mg; 2. 孟鲁司特10 mg; 3. 安慰剂	TASS, FEV1, $\beta$ 受体激动剂药物的使用	地氯雷他定与安慰剂: 降低TASS平均评分, 改善FEV1, 减少 $\beta$ -受体激动剂药物使用。地氯雷他定与孟鲁司特:没有区别。
Berger等 <sup>[1829]</sup>	2002	1b	DBRCT	AR和哮喘(n=326): 1. 地氯雷他定5 mg; 2. 安慰剂	TSS,哮喘症状评分, $\beta$ 受体激动剂药物的使用	地氯雷他定减少鼻炎症状, 哮喘TSS和 $\beta$ -受体激动及药物使用。
Aubier等 <sup>[1804]</sup>	2001	1b	DBRCT, 交叉研究	SAR和哮喘(n=12): 1. 西替利嗪; 2. 安慰剂	BHR(以美沙胆碱PD <sub>20</sub> 计), NBI(用呼气流计峰值测量和计算(口峰流-鼻峰流)除以口最大流量)	BHR: 西替利嗪增加; NBI: 与安慰剂相比, 西替利嗪在6小时内降低。
Aaronson等 <sup>[1830]</sup>	1996	1b	DBRCT	AR和常年性哮喘(n=28): 1. 西替利嗪20 mg/日; 2. 安慰剂	日常鼻炎和哮喘症状, 用药, PEFr, PC <sub>20</sub> , PFTs, 哮喘管理	西替利嗪能减轻哮喘和鼻炎症状使用沙丁胺醇无差异。PFTs、PC <sub>20</sub> 和患者PEFRs无差异, 哮喘管理无差异 <sup>a</sup> 。
Grant等 <sup>[1831]</sup>	1995	1b	DBRCT	AR和哮喘(n=186): 1. 西替利嗪10 mg; 2. 安慰剂	鼻炎哮喘症状, 肺活量测定肺功能	西替利嗪改善哮喘症状, 客观指标无差异。

<sup>a</sup>注意, 样本量小, 没有功效分析或样本量计算, 这限制了对阴性结果的解释。

AR=变应性鼻炎; BHR=支气管高反应性; DBRCT=双盲随机对照试验; FEV1=第一秒用力呼气容积; NBI=鼻阻塞指数; PC<sub>20</sub>和PD<sub>20</sub>=引起FEV1下降20%的美沙胆碱“浓度”或“剂量”(也称为PD<sub>20</sub>FEV<sub>1</sub>); PEFr=最大呼气流速; PFT=肺功能检查; QOL=生活质量; SAR=季节性变应性鼻炎; SF-36=简易健康调查; TASS=哮喘总症状严重程度评分; TSS=总症状评分。

好处, 但不推荐将哮喘治疗作为主要目的。全身皮质类固醇的使用: 由于不利的风险-收益状况, 不推荐在AR合并哮喘患者中做常规用药使用, 虽然某些情况可能需要短期使用(哮喘急性发作)。

**生物制剂: 奥马珠单抗。**奥马珠单抗是一种能与游离IgE结合的抗IgE mAb, 可防止其与高亲和力IgE受体相互结合, 从而导致炎症细胞受体下调<sup>[1815]</sup>。奥马珠单抗已经分别单独证明了其治疗哮喘和AR的有效性<sup>[1393,1815-1818]</sup>。尽管有许多研究评估了奥马珠单抗在AR或哮喘中的作用<sup>[1815,1819]</sup>, 但仅有1例双盲RCT明确评价奥马珠单抗在中度至重度哮喘合并持续性AR患者中的疗效<sup>[1820]</sup>。此外, 另一项研究认为奥马珠单抗是SCIT的辅助措施<sup>[1403]</sup>, 两项研究都显示症状有所减轻, 生活质量有所改善(表X.A.4-4)。2010年ARIA的更新有条件地建议使用mAb对抗IgE, 例如奥马珠单抗用于治疗合并AR的哮喘患者, 这些患者有明显的IgE依赖性过敏成分同时采用其他最大化治疗均失败<sup>[1167]</sup>。其他的生物制剂, 包括抗-IL5, 抗-IL4和IL-4受体mAbs, 在哮喘和其他特异性疾病的治疗方面有积极的发现, 目前正处

于不同的发展/研发阶段。还需要进一步评价它们在AR合并哮喘治疗中的作用(参考IX.B.7章节: 管理-药物治疗-生物制剂获取关于此主题的更多信息)。

AR合并哮喘的生物制剂治疗建议。

- **总证据等级: B (1b级: 2项研究; 表X.A.4-4)** A级证据有1b RCT和1a分别单独评估了哮喘和AR, 但是仅有1例双盲RCT明确评估了哮喘合并AR患者中奥马珠单抗与安慰剂的疗效。

- **获益:** 减少哮喘急性加重, 减少症状评分, 改善哮喘合并AR患者疾病特异性的生存质量。

- **危害:** 有证据表明使用52周是安全的<sup>[1821]</sup>。潜在的长期危害未知。有报道如注射部位轻微反应等小事件发生。有速发型过敏反应的可能性。

- **成本:** 哮喘和AR的治疗费用明显高于常规治疗。

- **利-害评估:** 在治疗更严重/持续性AR和哮喘方面, 其益处似乎大于潜在危害。

- **价值判断:** 奥马珠单抗治疗最大化常规干预未控制的AR合并哮喘患者会有额外的收益。然而, 考虑到与奥马珠单抗相关的成本显著增加, 所以对于那些严重的、经过常规治疗但症状仍然存在的哮喘患者, 这种疗法的

表X.A.4-2. 鼻内糖皮质激素治疗哮喘合并变应性鼻炎的证据

研究	年份	证据等级	研究设计	研究分组	临床终点	结论
Lohia等 <sup>[1296]</sup>	2013	1a	SR与meta分析	18项RCTs( $n=2162$ ): 1. INCS喷雾vs安慰剂; 2. INCS喷雾加口服吸入CS vs单独口服吸入CS; 3. 鼻吸入CS vs安慰剂	哮喘症状, 抢救用药的使用, FEV <sub>1</sub> , PEF, PC <sub>20</sub> , QOL	INCS改善了FEV <sub>1</sub> 、PC <sub>20</sub> 、哮喘症状评分和抢救用药, INCS加口服吸入CS与单独口服吸入CS无哮喘结果改变, 鼻腔吸入CS改善PEF。
Taramarcaz & Gibson <sup>[1295]</sup>	2003	1a	meta分析	14项RCTs, 3例干预试验: 1. INCS vs 安慰剂 2. INCS vs 传统哮喘治疗 3. INCS+传统治疗 vs 传统治疗	哮喘症状和 $\beta$ -受体激动剂使用、哮喘恶化事件、QOL、FEV <sub>1</sub> 、PEF、PC <sub>20</sub> 、PD <sub>20</sub> 、炎症标志物	与安慰剂相比, 无明显症状改善。FEV <sub>1</sub> 、PEF、PC <sub>20</sub> 、PD <sub>20</sub> 无差异。
Jindal等 <sup>[1832]</sup>	2016	1b	RCT, 单盲	AR和哮喘( $n=120$ ): 1. 每天两次FP INCS 200 $\mu$ g; 2. 孟鲁司特每晚10 mg	鼻炎和哮喘症状评分, PEF	与孟鲁司特相比, FP INCS可降低哮喘症状严重程度评分, 增加PEF。
Kersten等 <sup>[1789]</sup>	2012	1b	DBRCT	AR和轻度至中度运动加重哮喘( $n=32$ ): 1. 糠酸氟替卡松INCS; 2. 安慰剂	运动变化导致FEV <sub>1</sub> 下降, FEV <sub>1</sub> 曲线AUC变化, ACQ评分, PAQLQ评分, FeNO	运动诱导的FEV <sub>1</sub> 的降低随着FP的降低而降低, FEV <sub>1</sub> 、ACQ、PAQLQ、FeNO无差异。
Baiardini等 <sup>[1833]</sup>	2010	1b	DBRCT	中重度持续性AR和间歇性哮喘( $n=47$ ): 1. MF INCS 每天200 $\mu$ g; 2. 安慰剂	GS生活质量评分, 症状评分, 鼻哮喘评分RAI, LA, UA <sup>a</sup> , 哮喘抢救用药	MF INCS降低GS评分, LA评分随MF INCS降低, MFNS与安慰剂在抢救药物上没有区别。
Nair等 <sup>[1834]</sup>	2010	1b	DBRCT, 双假设, 3向交叉试验	持续性AR和哮喘( $n=25$ ): 1. 吸入100 $\mu$ g FP, 吸入安慰剂, 安慰剂喷鼻剂; 2. 吸入100 $\mu$ g FP, 吸入安慰剂, FP INCS; 3. 吸入500 $\mu$ g FP, 吸入安慰剂, 安慰剂喷鼻剂	甲胆碱PC <sub>20</sub> , FeNO, nPIF, FEV <sub>1</sub> , 哮喘和鼻炎QOL	各组PC <sub>20</sub> 均有改善, 与单纯吸入FP相比, INCS和吸入类固醇对PC <sub>20</sub> 无明显改善, 哮喘患者的生活质量没有变化, FeNO和nPIF仅用INCS时有所降低。
Agondi等 <sup>[1835]</sup>	2008	1b	DBRCT	AR和哮喘( $n=33$ ): 1. Bdp INCS每天400 $\mu$ g; 2. 安慰剂喷鼻	鼻炎哮喘症状评分, 抢救用药, BHR(组胺激发)	Bdp INCS与安慰剂相比:哮喘症状减轻, 抢救用药减少, BHR减少。
Pedroletti等 <sup>[1836]</sup>	2008	1b	DBRCT	常年性鼻炎和变应性哮喘( $n=40$ ): 1. MF INCS; 2. 安慰剂	FeNO, 鼻灌洗液ECP, PEF, FEV <sub>1</sub>	MF INCS与安慰剂组相比FeNO无明显差异, 鼻ECP减少, PEF和FEV <sub>1</sub> 没有区别。
Dahl等 <sup>[1837]</sup>	2006	1b	DBRCT, 双假设	花粉诱导AR和哮喘( $n=262$ ): 1. FP INCS 200 $\mu$ g每日+吸入FP 250 $\mu$ g BID; 2. FP INCS+吸入安慰剂; 3. 鼻内安慰剂+吸入FP; 4. 鼻腔和吸入安慰剂	哮喘和AR症状, PFTs, 乙酰甲胆碱BHR, PEF	与其他组相比, FP INCS+吸入FP组PEF升高, 吸入FP与未吸入FP相比, PEF升高, 吸入FP后FEV <sub>1</sub> 升高, BHR随FP INCS增加, 吸入FP无增加。
Nathan <sup>[1838]</sup>	2005	1b	RCT, 开放式	SAR和持续性哮喘( $n=863$ ): 1. FP INCS 200 $\mu$ g; 2. 孟鲁司特10 mg; 3. 安慰剂所有患者均吸入FP-沙美特罗	每日PEF, 每日哮喘及AR症状, 抢救使用沙丁胺醇	FP INCS改善了鼻症状, 在吸入的FP-沙美特罗中加入FP INCS并没有改善哮喘的预后。

表X.A.4-2. 续

研究	年份	证据等级	研究设计	研究分组	临床终点	结论
Stelmach等 <sup>[1839]</sup>	2005	1b	DBRCT	PAR和轻中度持续性哮喘(n=59): 1. Bdp INCS 400 μg+吸入安慰剂; 2. 安慰剂喷鼻剂和吸入Bdp 1000 μg; 3. Bdp INCS400 μg和每日吸入1000 μg	哮喘与AR症状评分、PEF、FEV1、BHR(PC <sub>20</sub> )、哮喘相关发病率代表指标(缺勤、急诊就诊等)	所有组AR和哮喘症状均有降低, PEF和BHR没有变化, 吸入Bdp患者FEV1升高, 哮喘发病率普遍降低。
Thio等 <sup>[1840]</sup>	2000	1b	DBRCT	两个草花粉季节治疗(季节1: n=21; 季节2: n=67): 1. FP INCS 200 μg每日; 2. 安慰剂喷鼻剂; 3. Bdp INCS 400 μg	哮喘评分, 抢救用沙丁胺醇, 美沙胆碱PD <sub>20</sub> , FEV1	各组哮喘评分和抢救沙丁胺醇无差异, PD <sub>20</sub> 没有显著差异, FEV1在第二季随着FP和BDP的增加而增加。
Watson等 <sup>[1811]</sup>	1993	1b	DBRCT, 交叉试验	AR和控制哮喘(n=21): 1. Bdp INCS 100 μg每天两次,然后安慰剂; 2. 安慰剂喷鼻剂, 然后Bdp INCS 100 μg每天两次	哮喘和鼻炎症状, PC <sub>20</sub> , Bdp沉积 <sup>b</sup>	使用Bdp后所有哮喘症状均无差异, 使用Bdp改进了PC <sub>20</sub> , 晚间哮喘症状随Bdp减轻。
Corren等 <sup>[1788]</sup>	1992	1b	DBRCT	轻度SAR和哮喘(n=18): 1. 安慰剂鼻喷雾剂(Bdp制剂载体); 2. Bdp INCS	鼻和胸部症状, NBI, BHR(PC <sub>20</sub> )	在花粉季节, 使用安慰剂而不是Bdp, PC <sub>20</sub> 降低。安慰剂组早上NBI降低, Bdp组改善。症状没有区别。

<sup>a</sup>鼻哮喘GS包括RAI, LA和UA三个类别的得分。

<sup>b</sup>1993年Watson等研究发现, 放射性标记Bdp<2%沉积于肺, 20%-50%沉积于鼻腔, 48%-78%吞噬。

ACQ=哮喘控制调查问卷; AR=变应性鼻炎; AUC=曲线下面积; Bdq=二丙酸倍氯米松; BHR=支气管高反应性; CS=糖皮质激素; DBRCT=双盲随机对照试验; ECP=碱基蛋白质; FeNO=呼出的一氧化氮的分数; FEV1=第1秒用力呼气量; FP=丙酸; GS=全球总结; INCS=吸入糖皮质激素; LA=下呼吸道; MF=糠酸莫米松; NBI=鼻阻塞指数; PAQLQ=小儿哮喘生活质量问卷; PAR=常年变应性鼻炎; PC<sub>20</sub>和PD<sub>20</sub>=引起FEV1(也称为PD<sub>20</sub>FEV1) 20%下降的美沙胆碱“浓度”或“剂量”; PEF=呼气峰流速; PFT=肺功能测试; nPIF=鼻吸气流峰值; QOL=生活质量; RAI=呼吸道过敏的影响; RCT=随机对照试验; SAR=季节性变应性鼻炎; SR=系统评价; UA=上呼吸道

价值可能是最大的。

• **决策层面**: 建议以下患者使用奥马珠单抗: 伴有明显的IgE介导的变应性哮喘合并AR且常规治疗失败的患者。在评价这种疗法的价值时, 应考虑其显著增加的额外费用。

**变应原免疫治疗**: SCIT和SLIT均已被证明可改善对哮喘等AR合并疾病的控制<sup>[1618,1788,1822]</sup>(表X.A.4-5)。AIT还能阻断哮喘的发展<sup>[1678,1797,1798]</sup>。SLIT治疗AR的疗效已被几项系统评价证实<sup>[1694,1695,1823]</sup>。SCIT和SLIT都被证明对AR有效, 虽然关于究竟哪一种形式更好的争论仍在继续<sup>[1697,1703]</sup>。AIT也被认为有助于阻止过敏疾病的发展, 包括预防新的过敏产生和哮喘的发展<sup>[1624,1626,1678,1797,1798,1824-1826]</sup>。与药物治疗不同的是, 即使停止治疗, AIT也似乎具有持久的效果。这些有希望的结果促使2010年ARIA更新声明推荐SCIT和SLIT治疗合并AR的哮喘患者<sup>[1167]</sup>。最近的系统评价表明, SCIT

和SLIT可同药物治疗一样减少哮喘和鼻炎症状<sup>[1694,1822]</sup>。这些以证据为基础的综述也显示了强有力的证据, 证明了SCIT和SLIT在单独治疗哮喘的研究中的实用性, 这些研究并没有特别针对合并哮喘和AR的情况<sup>[1694,1822]</sup>。AIT(SCIT和SLIT)治疗合并AR的哮喘患者的证据见表X.A.4-5。(参考IX.D章节:管理-变应原免疫治疗(AIT)获取更多关于此主题的信息)。

变应原免疫治疗哮喘合并变应性鼻炎的建议。

- **总证据等级**: A(1a级: 2项研究; 1b级: 4项研究; 2b级: 1项研究; 表X.A.4-5)
- **获益**: AIT(SCIT和SLIT)已被证明有益于AR合并哮喘, 可以症状减轻, 减少抢救用药使用, 降低支气管高反应性, 以及减少AR患者发展成为哮喘。
- **危害**: 局部部位反应是常见的, 任何形式AIT都有可能发生过敏性事件。
- **成本**: 与AR和哮喘的标准治疗相比, 费用有所增加, 但是预防疾病进展的潜力可以降低长期费用。



表X.A.4-3. 白三烯受体拮抗剂治疗哮喘合并变应性鼻炎的证据

研究	年份	证据等级	研究设计	研究分组	临床终点	结论
Katial等 <sup>[1841]</sup>	2010	1b	RCT	SAR和哮喘(n=1385): 1. FP-沙美特罗吸入100/50 µg每天两次; 2. FP-沙美特罗吸入100/50 µg每天两次+FPINCS 200 µg/日; 3. 每天两次FP-沙美特罗吸入100/50 µg+孟鲁司特10 mg/日; 4. 孟鲁司特10 mg/日	PEF, 抢救用沙丁胺醇, 哮喘和鼻炎症状	孟鲁司特加FP-沙美特罗对哮喘没有额外的改善, 与孟鲁司特相比, FP-沙美特罗与所有结果测量的改善相关。
Price等 <sup>[1842]</sup>	2006	1b	DBRCT, 紧凑试验数据分析	吸入皮质类激素仍有哮喘症状, 与AR共存的亚组(n=889): 1. 孟鲁司特+布地奈德; 2. 双剂量布地奈德	晨间PEF较基线有改善	孟鲁司特+布地奈德与双剂量布地奈德相比, 晨间PEF的最小平方平均差异较基线有较大增加 <sup>a</sup> 。
Nathan等 <sup>[1838]</sup>	2005	1b	RCT, 开放式	SAR和持续性哮喘(n=863): 1. FP INCS 200 µg; 2. 孟鲁司特10 mg; 3. 安慰剂 所有患者均吸入FP-沙美特罗	每日PEF, 每日哮喘及AR症状, 抢救用沙丁胺醇	FP INCS改善了鼻症状, 在吸入的FP-沙美特罗中加入FP INCS并没有改善哮喘的预后。
Philip等 <sup>[1341]</sup>	2004	1b	DBRCT	SAR和哮喘(n=83): 1. 孟鲁司特10 mg/日; 2. 安慰剂	哮喘全球评估, 鼻炎症状, RQLQ, β-受体激动剂药物使用	孟鲁司特改善了患者和医生对哮喘的全球评价, 减少了孟鲁司特和β-受体激动剂的使用。
Baena-Cagnani等 <sup>[1828]</sup>	2003	1b	DBRCT	SAR和哮喘(n=924): 1. 地氯雷他定5 mg; 2. 孟鲁司特10 mg; 3. 安慰剂	TASS, FEV1, β-受体激动剂药物的使用	孟鲁司特与安慰剂相比: 平均TASS降低, FEV1改善, 减少平均β-受体激动剂药物使用。地氯雷他定与孟鲁司特相比: 没有区别。

<sup>a</sup>在Price等研究中最小平方平均差异计算为[(孟鲁司特+布地奈德)-双剂量布地奈德]

AR=变应性鼻炎; COMPACT=孟鲁司特作为皮质类固醇治疗的合作药物的临床结果; DBRCT=双盲随机对照试验; FEV1=第1秒用力呼气量; FP=丙酸; INCS=吸入糖皮质激素; PEF=呼气峰流速; RCT=随机对照试验; RQLQ=鼻结膜炎生活质量问卷; SAR=季节性变应性鼻炎; TASS=哮喘症状严重程度总分

表X.A.4-4. 奥马珠单抗治疗哮喘合并变应性鼻炎的证据

研究	年份	证据等级	研究设计	研究分组	临床终点	结论
Kopp等 <sup>[1403]</sup>	2009	1b	DBRCT	AR和季节性哮喘。所有患者接受SCIT(n=140): 1. SCIT+奥马珠单抗; 2. SCIT+安慰剂	AR和哮喘症状, 抢救用药, PEF, 患者和提供者GETE, 哮喘症状按ACQ评分, 疾病特异性QOL按AQLQ评分和RQLQ评分, PFTs评分	奥马珠单抗+SCIT: 减轻症状严重程度, ACQ和AQLQ评估的QOL改善, 抢救用药无差异, FEV1和平均PEF无差异
Vignola等 <sup>[1820]</sup>	2004	1b	DBRCT	中重度持续性AR和变应性哮喘(n=405): 1. 奥马珠单抗; 2. 安慰剂	哮喘加重, AQLQ和RQLQ的疾病特异性QOL, 抢救用药, 症状评分, 患者和研究人员GETE, 吸入皮质类固醇使用, FEV1, FVC, 晨间PEF	奥马珠单抗:减轻哮喘加重; 提高AQLQ和RQLQ; 减少哮喘症状; FEV1、FVC、PEF升高, β-受体激动剂使用没有区别

ACQ=哮喘控制问卷; AQLQ=哮喘生活质量问卷; AR=变应性鼻炎; DBRCT=双盲随机对照试验; FEV1=第1秒用力呼气量; FVC=用力肺活量; GETE=全球治疗效果评估; PEF=呼气峰流速; PFT=肺功能测试; QOL=生活质量; RQLQ=鼻结膜炎生活质量问卷; SCIT=皮下注射免疫治疗

• **利害评估**: 有强有力的证据支持同时患有AR和哮喘患者使用AIT, 以及AIT有预防过敏性疾病从AR发展为变应性哮喘方面的潜在用途。尽管存在过敏反应的潜在风险, 但其危害通常还是仅限于局部的轻微反应。鉴于过敏反应很少见, 其益处大于潜在危害。

• **价值判断**: AIT有其独特的价值, 因为这种疗法在潜在病理学上治疗AR和哮喘, 有阻断过敏性疾病病程的潜力。这种疗法的独特好处是有价值的, 尽管它们的真正价值还存在一些不确定。

• **决策层面**: 经适当的药物治疗试验后, 推荐使用AIT

表X.A.4-5. 变应原免疫治疗治疗哮喘合并变应性鼻炎的证据

研究	年份	证据等级	研究设计	研究分组	临床终点	结论
Erekosima等 <sup>[1822]</sup>	2014	1a	系统评价	61项RCTs的系统性综述 (26项关于哮喘和鼻炎) 1. SCIT vs 安慰剂; 2. SCIT vs 药物治疗	1. 哮喘和鼻炎/结膜炎症状; 2. 哮喘和鼻炎/结膜炎用药; 3. SCIT安全性	1. SCIT后症状减轻 <sup>a</sup> ; 2. SCIT后减少药物使用 <sup>a</sup> ; 3. 大部分不良反应轻微
Lin等 <sup>[1694]</sup>	2013	1a	系统评价	63项RCTs的系统性综述 (SCIT和SLIT): 1. SLIT vs 安慰剂; 2. SLIT vs 药物治疗	1. 哮喘和鼻炎/结膜炎症状; 2. 联合用药加症状	1. SLIT后症状减轻 <sup>b</sup> ; 2. SLIT后药物和症状评分减少 <sup>b</sup>
Marogna等 <sup>[1678]</sup>	2008	1b	RCT	鼻炎伴/不伴间歇性哮喘 (n=216): 1. 药物治疗; 2. 药物治疗+SLIT	持续性哮喘的发展(不在基线), 症状和用药评分, 日常用药, 新致敏	与对照组相比, SLIT组哮喘发生率较低, 乙酰甲胆碱阳性患者治疗3年后减少, SLIT组症状和药物评分降低
Novembre等 <sup>[1798]</sup>	2004	1b	RCT	鼻结膜炎, 无哮喘(n=97): 1. SLIT, 维持3年; 2. 标准症状治疗, 无SLIT	症状, 抢救用药, 哮喘发展	SLIT减少了抢救药物的使用, 对照组3年后哮喘的相对危险度高于SLIT组
Moller等 <sup>[1797]</sup>	2002	1b	RCT	鼻结膜炎伴/不伴哮喘 (n=191): 1. SCIT; 2. 对照组(无注射)	哮喘的发展(如果在试验开始时没有), PC <sub>20</sub> 评估BHR, 症状VAS评分	哮喘发病率在对照组更高, 花粉季节1年后, BHR随SCIT改善
Grembiale等 <sup>[1795]</sup>	2000	1b	DBRCT	HDM-AR和乙酰甲胆碱 BHR (n=44): 1. SCIT; 2. 安慰剂	PD <sub>20</sub> 评估BHR, 血清IgE水平, 抢救药物使用, 症状的额外检查, 哮喘的发展	SCIT后BHR增加, 没有HDM IgE差异, 安慰剂组增加药物使用, 哮喘发病率无差异
Inal等 <sup>[1825]</sup>	2007	2b	开放, 非随机, 前瞻性, 平行研究	HDM-AR和/或轻度哮喘 (n=147): 1. SCIT; 2. 仅药物治疗	哮喘及鼻炎用药, HDM皮肤试验阳性, 哮喘发生	SCIT减少哮喘药物使用, 改善特异性评分, 哮喘发生率几乎一半与SCIT有关

<sup>a</sup>证据强度中至高, 分别适用于哮喘和鼻炎研究;

<sup>b</sup>两种比较的证据强度都是适中的;

<sup>c</sup>SLIT以舌下标准变应原滴注的方式进行, 先进行累积阶段, 然后继续进行维持阶段AR=变应性鼻炎; BHR=支气管高反应性; DBRCT=双盲随机对照试验; HDM=屋尘螨; IgE=免疫球蛋白E; PC<sub>20</sub>和PD<sub>20</sub>=引起FEV<sub>1</sub>(也称为PD<sub>20</sub>FEV<sub>1</sub>) 20%下降的美沙胆碱“浓度”或“剂量”; RCT=随机对照试验; SCIT=皮下注射免疫治疗; SLIT=舌下免疫治疗; SR=系统评价; VAS=视觉模拟量表

(SCIT和SLIT)治疗哮喘合并AR患者。也要考虑仅在AR患者中使用预防AR向哮喘发展和另有说明AIT的患者。

## X.B. 鼻窦炎

在一些临床环境中, AR可能与鼻窦炎存在相关性。一般认为AR是鼻窦炎的一种疾病调节因素<sup>[1]</sup>。鼻窦炎可广泛分为ARS、RARS、CRSwNP或CRSsNP。这些形式的鼻窦炎与AR之间的联系将在下面单独讨论。值得注意的是, 许多研究使用SPT或体外测试来诊断变应性疾病。虽然阳性检测确实是致敏证据, 但是这并不一定与变应性鼻部疾病有关<sup>[1843]</sup>。由于缺乏专门讨论AR和鼻窦炎的文献(与过敏和鼻窦炎相比), 本文将对AR和鼻窦炎进行讨论。

AR一般被认为是鼻窦炎发展的一个潜在危险因素。

过敏患者暴露于变应原与上颌窦嗜酸性粒细胞增多有关<sup>[1844,1845]</sup>。此外, 大部分豚草过敏患者(60%)在过敏高峰期出现鼻窦CT扫描异常混浊<sup>[1846]</sup>。尽管过敏季节过后症状得到缓解, 但上述鼻窦CT表现仍然存在<sup>[1846]</sup>。这些研究并不总是明确ARS、RARS或CRS是否是AR相关的鼻窦炎的形式。

## 变应性鼻炎和急性鼻窦炎

除了这些更普遍的研究, 还有证据支持AR患ARS风险增加的概念。有AR病史的儿童和成人患者的ARS发生率明显较高<sup>[1847,1848]</sup>。与没有AR的儿童相比, 有AR的儿童更容易出现ARS的眼眶并发症, 尤其是在传粉季节<sup>[1849]</sup>。小鼠模型也显示, 持续的鼻过敏与ARS发作恶化有关<sup>[1850,1851]</sup>。现有数据支持AR和ARS之间的

关联。然而，AR 被认为是一种疾病或风险调节因素，而不是致病因素。目前还没有研究检测治疗 AR 对发生 ARS 风险的影响。例如，目前还不清楚治疗 AR 是否会降低 ARS 的发病率。未来的研究可能有助于阐明 AR 与 ARS 之间的相互作用（表 X.B.1）。

• **总证据等级**：C（2a级：两项研究；2b级：1项研究；3a级：1项研究；3b级：1项研究；表X.B.1）

### 变应性鼻炎和复发性急性鼻窦炎

AR 和 RARS 之间的潜在联系是 AR 和 ARS 之间联系的延伸。鼻窦炎症的增加与 AR 相关，被认为是增加黏膜水肿、鼻窦口阻塞和鼻窦分泌物滞留的原因<sup>[1]</sup>。这种环境可能支持继发性细菌过度生长进而导致 ARS 或 RARS<sup>[1]</sup>。两项研究专门研究了 RARS 和 AR 之间的联系，重点集中在潜在的先天免疫改变。这两项研究的结果相互矛盾。一项研究表明，RARS 和 AR 患者鼻窦分泌物的抗菌特性较单纯 AR 患者和对照患者有所下降<sup>[1852]</sup>。第二项研究发现 toll 样受体 9 表达上调，表明对细菌感染的抗性增强，而非易感性增强<sup>[1853]</sup>。AR 与 RARS 之间的关联还需要进一步的研究（表 X.B.2）。

• **总证据等级**：D（2b级：2项研究；相互矛盾的证据；表X.B.2）

### 变应性鼻炎和慢性鼻窦炎不伴鼻息肉

CRS 是一种以持续炎症为特征的鼻腔疾病。炎症的原因因人而异。由于 AR 是鼻窦炎症的病因之一，许多人怀疑其可能与 CRS 的发病机制有关。然而，还没有对照试验研究 AR 在 CRSsNP 发病中的作用。此外，没有研究表明变应性疾病的治疗或控制会改变 CRSsNP 的进展，反之亦然<sup>[1]</sup>。鉴于 CRSsNP 病理生理学的多样性，确定过敏与 CRSsNP 之间的关系具有挑战性。Wilson 等人<sup>[1854]</sup>对过敏和 CRS 进行了系统的回顾，排除了没有区分 CRSsNP 和 CRSwNP 的研究。他们的综述发现 4 项研究支持过敏和 CRSsNP 之间的联系，5 项研究不支持<sup>[1854]</sup>。由于两者之间的关系尚不明确，基于鉴别和治疗共患变应性病的理论效益，CRSsNP 患者可将过敏检测列为一种选择<sup>[1,1854]</sup>（表 X.B.3）。

• **总证据等级**：D（1b级：1项研究；3a级：1项研究；3b级：8项研究；相互矛盾的证据；表X.B.3）改编自 Wilson 等<sup>[1854]</sup>。

### 变应性鼻炎和慢性鼻窦炎伴鼻息肉

CRSwNP 的发病机制与 Th2 介导的炎症密切相关<sup>[1]</sup>。此外，CRSwNP 鼻息肉组织中嗜酸性粒细胞、肥大细胞

和嗜碱性粒细胞水平高。AR 具有相似的炎症通路，提示 CRSwNP 与 AR 可能存在病理生理上的相似性。Wilson<sup>[1854]</sup>等人研究了变应性疾病与 CRSwNP 之间的关系。同样，证据是相互矛盾的。10 项研究支持这种联系，而 7 项没有。一项研究得出了模棱两可的结论<sup>[1854]</sup>。自这篇综述以来，Li 等人<sup>[1855]</sup>研究了变应性反应与 CRSwNP 之间的关系，并得出变应性反应状态与疾病严重程度之间没有相关性的结论。他们注意到，变应性反应阳性患者比变应性反应阴性患者更年轻<sup>[1855]</sup>。尽管变应性疾病与 CRSwNP 的病理生理特征有一定的重叠，但仍存在一定的矛盾证据，AR 和 CRSwNP 之间没有明显的相关性。基于鉴别和治疗变态反应性共患疾病的理论效益，过敏试验再次成为 CRSwNP 患者的一种选择<sup>[1855]</sup>（表 X.B.4）。

• **总证据等级**：D（2b级：1项研究；3a级：1项研究；3b级：15项研究；4级：4项研究；相互矛盾的证据；表X.B.4）改编自威尔逊等<sup>[1854]</sup>。

综上所述，AR 具有中等水平的证据支持其与 ARS 的相关性（C 级）。对于 RARS、CRSsNP 和 CRSwNP，优势的证据并不支持相关性，尽管证据之间存在高度冲突。现有的文献也很有限，因为它通常假设过敏试验呈阳性的患者患有鼻变应性疾病，可能无法区分全身过敏和鼻过敏。需要进一步研究以确定 AR 与鼻窦炎的关系，以及治疗 1 个过程对另 1 个过程的影响还有待进一步研究。然而，对于鼻窦炎患者来说，诊断和治疗并发变应性疾病是一种选择，然而，对于鼻窦炎患者来说，诊断和治疗共患变应性疾病是一种选择，患者需要自己平衡下面两者之间的关系：1、成本；2、低风险治疗变应性鼻窦炎的低证据，以及减少变应性鼻窦炎炎症的理论效益<sup>[1]</sup>。

## X.C. 结膜炎

虽然与变应性结膜炎（AC）相关的疾病负担（受损的生活质量）已得到很好的证实，但是除了最严重的情况外，这种情况往往没有得到充分认识，因此治疗不足<sup>[1882]</sup>。它与 AR 的频繁关联导致了与 AR 相关的大量负担。虽然这种联系在临床上得到了充分的认识，但是由于方法上的差异和文献中对这种联系进行研究的不足，其程度仍未明确。进一步加剧这一问题的是 AR 和 AC 的表型多样性，而且很少有研究能够充分表征其研究群体的表型。此外，许多流行病学研究仅以问卷调查结果为依据，而不是以过敏致敏的客观临床证据为依据。

关于 AR-AC 关系的最大的数据来源来自 ISAAC 研究，这是一项 1991 年成立的全球性研究，旨在利用包括问卷调查和 SPT 在内的标准方法，调查每个国家哮喘、鼻炎和特应性皮炎的流行病学和病因。ISAAC 报告了 38

**表X.B.1.** 变应性鼻炎与急性鼻窦炎之间关系的证据

研究	年份	LOE	研究设计	研究分组	临床终点	结论
Rantala等 <sup>[1856]</sup>	2013	2a	横断面研究	特应性和非特应性成人, 年龄21~63岁(n=1008)	上下呼吸道感染	特应性疾病患者发生URTI(包括RS)的风险更高
Chen等 <sup>[1848]</sup>	2001	2a	问卷	台湾儿童(n=8723)	鼻窦炎	报告过敏的儿童更有可能患有RS
Holzmann等 <sup>[1849]</sup>	2001	2b	回顾性综述	ARS眼眶并发症的儿童(n=102)	AR患病率	眼眶并发症在过敏季节更为常见
Frerichs等 <sup>[1857]</sup>	2014	3a	系统综述	变应性和非变应性患者	RS延长疗程(>4周)	AR患者RS延长无明显增加
Savolainen <sup>[1847]</sup>	1989	3b	病例对照	急性上颌窦炎伴或不伴过敏(n=224)	ARS	AR患病率25%, 非AR患者16.5%

AR=变应性鼻炎; ARS=急性鼻窦炎; LOE=证据等级; RS=鼻窦炎; SR=系统综述; URTI=上呼吸道感染

**表X.B.2.** 变应性鼻炎与复发性急性鼻窦炎之间关系的证据

研究	年份	LOE	研究设计	研究分组	临床终点	结论
Melvin等 <sup>[1853]</sup>	2010	2b	前瞻性队列研究	(n=21): 1. 特应性患者合并RS; 2. 仅是特应性患者	TLR9在鼻窦上皮的表达	变应性RS患者TLR9表达增加
Kalfa等 <sup>[1852]</sup>	2004	2b	横断面研究	(n=47): 1. 特应性患者合并RS; 2. 仅是特应性患者; 3. 非特异性对照	鼻腔分泌物EDN和溶菌酶水平	变应性RS患者EDN水平升高, 溶菌酶水平降低

EDN=嗜酸粒细胞衍生神经毒素; LOE=证据等级; RS=鼻窦炎; TLR9=toll样受体9

**表X.B.3.** 变应性鼻炎和慢性鼻窦炎不伴鼻窦息肉的证据

研究	年份	LOE	研究设计	研究分组	临床终点	结论
Baroody <sup>[1844]</sup>	2008	1b	RCT	CRSsNP伴/不伴豚草过敏(n=18)	豚草季节的反应性由症状和鼻窦炎症决定	过敏患者在豚草季节的反应性和鼻窦炎症增加
Wilson <sup>[1854]</sup>	2014	3a	系统综述	CRSsNP伴/不伴过敏	CRSsNP与过敏的关系	相互矛盾的证据, 没有明确的联系
Tan等 <sup>[1858]</sup>	2011	3b	前瞻性病例对照	CRSsNP伴/不伴过敏(n=63)	变应性鼻炎与CRSsNP的比率	特异反应率无显著差异(鼻炎72%, CRSsNP 79%)
Pearlman等 <sup>[1859]</sup>	2009	3b	前瞻性病例系列	CRSsNP伴/不伴过敏(n=115)	CT评分	CT评分无差异
Gelincik等 <sup>[1860]</sup>	2008	3b	前瞻性病例系列	CRSsNP伴/不伴过敏(n=66)	变应性和非变应性鼻炎患者CRSsNP的患病率	CRSsNP在变应性鼻炎(43%)和非变应性鼻炎(50%)患者中同样普遍
Kirtsreesakul & Ruttanapho <sup>[1861]</sup>	2008	3b	前瞻性病例系列	CRSsNP伴/不伴过敏(n=198)	鼻窦X光检查, 鼻内镜检查	过敏患者鼻窦X线异常的发生率较高
Robinson <sup>[1862]</sup>	2006	3b	前瞻性病例系列	CRSsNP伴/不伴过敏(n=193)	Lund-Mackay CT评分及症状评分	过敏与CT表现或症状评分无关
Alho等 <sup>[1863]</sup>	2004	3b	前瞻性病例系列	CRSsNP伴/不伴过敏(n=48)	病毒性URTI的CT表现, 金葡菌致敏的发生率	变应性患者CT评分较高, 金葡菌致敏率较高
Van Zele <sup>[1864]</sup>	2004	3b	前瞻性病例对照	CRSsNP伴/不伴过敏(n=31)	金葡菌定植率	定植率没有区别
Berrettini <sup>[1865]</sup>	1999	3b	前瞻性病例对照	CRSsNP伴/不伴过敏(n=77)	CT扫描结果, 鼻内镜, 鼻拭子, 鼻测压法	变应性(68%)患者鼻窦炎的CT表现优于非变应性(33%)患者

CRSsNP=慢性鼻窦炎无鼻息肉; CT=计算机断层扫描; LOE=证据等级; RCT=随机对照试验; SR=系统性综述; URTI=上呼吸道感染。

个国家 91 个中心的 257,800 名 6~7 岁儿童和 56 个国家 155 个中心的 463,801 名 13~14 岁儿童的 AC 症状的患病率。虽然 ISAAC 检查并不能有效诊断 AC, ISAAC 的研究支持了 AR 与眼睛发痒流泪之间的频繁关联, 报告称

大约 33% 到 50% 的 AR 患儿有眼部症状<sup>[1883]</sup> (表 X.C)。

疾病关联的最佳证据来自对 AR 患者进行的研究, 这些研究评估了 AC 作为一种共患病的患病率<sup>[1884-1890]</sup>。证据显示, AR 与 35%-74% 的 AC 患病率有相关性, 而

表X.B.4. 变应性鼻炎和慢性鼻窦炎伴鼻窦炎的证据

研究	年份	LOE	研究设计	研究分组	临床终点	结论
Houser & Keen等 <sup>[1866]</sup>	2008	2b	回顾性病例系列	CRSwNP伴/不伴过敏 (n=373)	鼻息肉	AR与鼻息肉病的发展有关
Wilson <sup>[1854]</sup>	2014	3a	系统综述	CRSwNP伴/不伴过敏	CRSwNP与过敏的关系	相互矛盾的证据, 没有明确联系
Al-Qudah <sup>[1867]</sup>	2016	3b	前瞻性队列研究	CRSwNP与CRSSNP的比较(n=155)	食物过敏的比率	过敏患者与非过敏患者无明显差异
Li等 <sup>[1855]</sup>	2016	3b	前瞻性队列研究	CRSwNP伴/不伴过敏 (n=210)	鼻内镜, CT评分, 血清炎症标志物	过敏和非过敏患者无差异
Gorgulu等 <sup>[1868]</sup>	2012	3b	前瞻性病例对照	CRSwNP与对照组的比较(n=60)	变应原致敏率	过敏患者与非过敏患者无明显差异
Lill等 <sup>[1869]</sup>	2011	3b	前瞻性病例对照	CRSwNP与对照组的比较(n=50)	食物过敏的比率	CRSwNP牛奶致敏率较高
Tan等 <sup>[1858]</sup>	2011	3b	前瞻性病例对照	CRSwNP伴/不伴过敏 (n=62)	变应原致敏的比率和数量	致敏率没有差异
Munoz del Castillo <sup>[1870]</sup>	2009	3b	前瞻性病例对照	CRSwNP与对照组的比较(n=190)	与对照组相比的过敏率	CRSwNP的过敏发生率高于对照组
Collins <sup>[1871]</sup>	2006	3b	前瞻性病例对照	CRSwNP与对照组的比较(n=40)	食物过敏的比率	CRSwNP的食物敏感性较高
Van Zele <sup>[1864]</sup>	2004	3b	前瞻性病例对照	CRSwNP与CRSSNP及对照组的比较(n=55)	金葡菌定植率	CRSwNP的定植率较高
Kirtsreesakul <sup>[1872]</sup>	2002	3b	前瞻性队列研究	CRSwNP伴/不伴过敏 (n=68)	布地奈德鼻腔喷雾剂反应(喷嚏、口鼻峰值流量、对治疗的总体反应)	改善非过敏患者的反应
Asero & Bottazzi <sup>[1874]</sup>	2001	3b	前瞻性病例对照	CRSwNP与非息肉对照组比较(n=68)	念珠菌率和室内粉尘敏感性	CRSwNP敏感性较高
Voegels等 <sup>[1873]</sup>	2001	3b	前瞻性病例对照	CRSwNP伴/不伴过敏 (n=39)	变应性或非变应性患者的哮喘发生率	变应性患者哮喘发病率较高
Asero & Bottazzi <sup>[1875]</sup>	2000	3b	前瞻性病例对照	CRSwNP与过敏性对照相比(n=20)	念珠菌敏感性	CRSwNP敏感性较高
Pang等 <sup>[1876]</sup>	2000	3b	前瞻性病例对照	CRSwNP与对照组的比较(n=80)	食物过敏的比率	CRSwNP的食物敏感性较高
Pumhirun等 <sup>[1877]</sup>	1999	3b	前瞻性病例对照	CRSwNP与对照组的比较(n=40)	室内粉尘和蟑螂过敏的发生率	CRSwNP的过敏发生率高于对照组
Keith等 <sup>[1878]</sup>	1994	3b	前瞻性病例对照	CRSwNP伴/不伴过敏 (n=64)	症状评分, 血清炎症标志物水平	除豚草过敏患者外无差异。豚草阳性患者的症状评分和血清炎症标志物均升高
Pearlman等 <sup>[1859]</sup>	2009	4	前瞻性病例系列	CRSwNP伴/不伴过敏 (n=40)	变应性或非变应性患者CRSwNP患病率	变应性患者与非变应性患者无明显差异
Bonfils & Malinvaud <sup>[1879]</sup>	2008	4	前瞻性病例系列	CRSwNP伴/不伴过敏 (n=63)	术后疗程和复发	变应性患者与非变应性患者无明显差异
Erbek <sup>[1880]</sup>	2007	4	回顾性病例系列	CRSwNP伴/不伴过敏 (n=83)	息肉大小, 症状评分, 复发	变应性患者与非变应性患者无明显差异
Bonfil <sup>[1881]</sup>	2006	4	前瞻性病例系列	CRSwNP伴/不伴过敏 (n=180)	内镜检查, CT的评分	变应性患者与非变应性患者无明显差异

AR=变应性鼻炎; CRSSNP=慢性鼻窦炎不伴鼻息肉; CRSwNP=慢性鼻窦炎伴鼻息肉; CT=计算机断层扫描; LOE=证据等级。

在AC患者中, AR的患病率可能高达97%。

综上所述, 有大量证据支持AC是AR的常见共患病, 尤其是在儿童中。这种疾病关联不仅常见, 而且眼部过

敏症状也对AR相关的生活质量损害有显著影响。因此, 变应性鼻结膜炎的眼部症状是导致患者寻求过敏治疗最常见的症状之一<sup>[1891]</sup>。在评估AR患者时, 还应评估眼

部症状并考虑针对性的治疗以缓解 AC。

• **总证据等级**: C (2b级: 2项研究; 3a级: 2项研究; 3b级: 3项研究; 表X.C)

#### X.D. 特异性皮炎(AD)

AD 是一种慢性和 / 或复发性皮肤病, 其特征是瘙痒、抓挠和湿疹病变<sup>[1892]</sup>。它的疾病负担、对生活质量的<sup>[1893]</sup>影响和并发症是相当大的<sup>[1893]</sup>。AD 通常表现为婴儿和儿童过敏反应的首次表现, 随后发展成 AR 和 / 或哮喘, 被称为“过敏进行曲”<sup>[1894]</sup>。

虽然 AR 和 AD 之间的关联早已在临床上得到认可, 但由于研究方法学上的差异和研究局限性, 这种关联的程度仍然难以明确<sup>[537,556,636,1895-1912]</sup> (表 X.D)。进一步加剧这一问题的是 AR 和 AD 的表型多样性, 而且很少有研究能够充分表征其研究群体的表型。此外, 许多流行病学研究局限于单纯以问卷调查结果为依据, 而不是以 SPT 或体外试验等过敏致敏的客观证据为依据。

关于 AR-AD 相关性的最大数据来源来自 ISAAC 研究, 使用包括问卷调查、SPT 和屈部皮炎检查在内的标准方法调查哮喘、鼻炎和 AD 的流行病学和病因<sup>[1895]</sup>。ISAAC 报告了来自 37 个国家 90 个中心的 256,410 名 6~7 岁儿童以及来自 56 个国家 153 个中心的 458,623 名 13~14 岁儿童的 AD 症状患病率。这些研究表明, AD 是世界范围内的一个主要公共卫生问题, 影响着大约 5% 到 20% 的 6~7 岁和 13~14 岁的儿童<sup>[1896]</sup>。虽然纵向研究显示 AD 随着年龄的增长而改善或消退<sup>[1897]</sup>, AD 的严重程度增加与 AR 发病风险增加相关, 在 AD 患者中 AR 的患病率从 15% 到 61% 之间<sup>[1898-1900]</sup>。

疾病相关性的最佳证据来自于比较有无 AD 人群中 AR 发病率和 / 或患病率的研究。在这方面, 现有的有限证据表明, 与正常人群相比, AD 患者的 AR 增加了 2 倍<sup>[1901]</sup>。在本研究中, 在现在或过去患有 AD 的儿童中, 60.8% 的儿童报告 AR, 而没有 AD 的儿童报告 AR 的比例为 31%。

• **总证据等级**: C (2b级: 4项研究; 3b级: 15项研究; 4级: 1项研究; 表X.D)

#### X.E. 食物过敏与花粉-食物过敏综合征(PFAS)

大约 5% 到 8% 的花粉过敏患者会出现食物过敏和花粉食物过敏综合征 (PFAS)<sup>[1916]</sup>。花粉过敏患者在食用特定的水果、蔬菜、坚果或香料后, 可能出现与过敏有关的症状。花粉食物过敏的流行程度因花粉种类而异。高达 70% 的桦树过敏患者会表现出与食物有关的敏感性<sup>[1917]</sup>。PFAS 是一种 IgE 介导的反应性, 发生在口腔黏

膜, 导致瘙痒、刺痛、血管性水肿, 很少出现全身症状。“口腔过敏综合征”(OAS) 一词也被频繁使用, 指仅发生在口腔黏膜水平的花粉食物过敏。因此, OAS 是更广泛的 PFAS 的具体表现。OAS 的出现是由于 IgE 特异性引起的, 因为花粉特异性 IgE 与多种水果、蔬菜和坚果中发现的高度同源性蛋白发生交叉反应。在西方群体中, 这种交叉反应最常见的例子是桦树花粉和苹果。表 X.E-1 列出了常见的花粉变应原和植物源食物, 这些食物可能具有交叉反应性。这些花粉 - 食物的关系已经被临床观察到, 通过同源氨基酸、交叉反应性碳水化合物决定簇和脂质转移蛋白的鉴定, 也在分子水平上得到了证实。桦树 - 苹果综合征是由于桦树主要变应原 Bet v 1 和苹果变应原 Mal d 1 具有高度同源性<sup>[1918]</sup>。

PFAS 的诊断通常是通过详细的病史和体检确定的。病史应以了解患者潜在的花粉过敏和具有高度同源蛋白的食物为指导。临床医生应了解过敏反应的详细历史, 包括任何全身症状和过敏史。由花粉食物过敏引起的全身反应的估计率为 10%, 过敏反应是 1.7% 到 10%<sup>[1742,1919,1920]</sup>。全身性症状是指没有直接接触摄入食物的器官系统出现过敏反应的表现, 包括: 荨麻疹, 鼻塞, 喷嚏, 脸红, 喘息, 咳嗽, 腹泻和低血压。确定 PFAS 诊断的金标准是双盲食品激发。然而, 由于食物的外观、质地和味道所固有的偏见, 这很难实现<sup>[1921]</sup>。口服食物激发、SPT 和食物特异性 IgE 水平也被用于诊断。诊断方法应以患者的病史和严重程度为指导。

治疗 PFAS 的标准建议是消除有问题的食品。应建议患者注意系统性和过敏性反应的风险。有全身性或过敏性反应史的患者应配备肾上腺素自动注射器。用于 PFAS 的蛋白质通常是不稳定的, 可能会因热而变性。变性蛋白通常不会与花粉 IgE 发生交叉反应。因此, 与花粉有关的食物加热后可以食用。在一项研究中, 研究人员用煮熟的苹果、胡萝卜或芹菜对变应性皮炎和桦树花粉过敏患者进行了食物激发, 这些患者在食用生食后出现了 OAS 和皮肤病症状。经烹煮的食物不会引起口腔过敏症状<sup>[1922]</sup>。然而, 一些患者确实表现出晚期湿疹的皮肤反应, 这可能是 T 细胞介导的 (表 X.E.2)。

也有一项 RCT 入组了 30 名患者, 评价使用抗组胺剂来减轻 PFAS 症状的效果, 结果表明, 在进食有问题的食物时, 与服用安慰剂相比, 服用抗组胺剂可显著减轻过敏症状<sup>[1923]</sup>。本研究使用抗组胺药阿斯替咪唑, 由于致使 QT 心电图间隔时间延长, 现已退出市场。

有几项研究评估了花粉过敏的靶向免疫治疗在减轻 PFAS 症状方面的效果。结果好坏参半。一些小型队列研究和 RCT 显示, 当患者接受花粉特异性免疫疗法治疗

表X.C. 变应性鼻炎和变应性结膜炎之间关系的证据

研究	年份	LOE	研究设计	研究分组	临床终点	结论
Kim <sup>[1884]</sup>	2016	2b	横断面研究	人口: 14356名学生, 2010-2014年健康筛查, “韩国儿童哮喘和过敏国际研究”将AR定义为症状+SPT阳性	SPT阳性, AR患病率, 共患病患病率	与变应性鼻炎相关的常见共患病:花粉过敏(37.0%)、AC(34.5%)
Han等 <sup>[1889]</sup>	2015	2b	队列研究	共1020名儿童, 338名AR患儿。“儿童变应性鼻炎队列研究(AR-CO-kids)”	SPT, 问卷调查, 内镜检查, AR风险因素评估	AC病史被确定为AR危险因素(OR, 14.25; 95%CI, 4.99-40.74)
Alexandropoulos等 <sup>[1885]</sup>	2012	3a	病例系列	成人非随机患者转诊至临床免疫学门诊, 2001-2007 (n=1851), AR根据ARIA定义	SPT、问卷、sIgE, AR风险因素的评估	AR患病率为38.4%, AC被确定为AR的危险因素(OR, 6.16; 95%CI, 4.71-8.06)
Navarro <sup>[1890]</sup>	2009	3a	横断面研究	经转诊选择进行过敏评估的患者 4991例	AR患者的特点	AR患病率为55%, 65%的患者患有AC
Almaliotis等 <sup>[1888]</sup>	2010	3b	回顾性病例系列	448例由眼科医师通过临床转诊和AC诊断选择的受试者	SPT, 问卷调查, 眼过敏共患病的评估	70%的AC患者同时患有AR, AR患者和哮喘患者眼部过敏症状十分常见
Gradman & Wolthers <sup>[1886]</sup>	2006	3b	回顾性研究	458名(5~15岁)从二级儿科门诊诊断为AC、哮喘、AR或湿疹的儿童	患有鼻炎, 哮喘和湿疹的儿童AC的患病率	儿童鼻炎AC患病率: 42%, AC患儿AR患病率: 97%
Kosrirukvongs <sup>[1887]</sup>	2001	3b	病例系列	445名患者(平均年龄24.5±16.3岁)具有瘙痒、异物感、流泪和红眼病史, 没有对照组	SPT, 各种类型AC的临床特点及危险因素评估	73.8%的常年AC患者伴有AR, 最常见的变应原为HDM

AC=变应性结膜炎; AR=变应性鼻炎; ARIA=变应性鼻炎及其对哮喘的影响; CI=置信区间; LOE=证据等级; OR=优势比; sIgE=抗原特异性IgE; HDM=屋尘螨; SPT=皮肤点刺试验。

时, 对刺激性食物耐受性增强<sup>[1916,1924-1926]</sup>。然而, 在桦树特异性免疫治疗治疗的过敏患者中, 1例RCT显示与安慰剂相比, 桦树免疫治疗对苹果的耐受性没有任何改善<sup>[1921]</sup>。一项评估桦树免疫治疗后苹果耐受持久性的研究表明, 一些患者在免疫治疗后30个月苹果耐受增加。然而, 免疫治疗组与对照组比较差异无统计学意义<sup>[1927]</sup>。目前不推荐仅用于治疗PFAS的免疫疗法。接受花粉过敏治疗免疫疗法的患者应就提高食物耐受性的潜在但未经证实的益处给予建议。

• **总证据等级**: B (2b级: 8项研究; 4级: 1项研究; 表X.E.2)

### X.F. 腺样体肥大

在儿童中, 腺样体肥大(AH)和AR可能会出现类似的症状, 包括鼻塞和鼻漏。本节会探讨AR和AH之间的潜在关系。腺样体肥大最常见于婴儿期; 它会持续到5~6岁以及消失在青春期<sup>[1930,1931]</sup>。AH的症状影响到了比例还不太明确的儿童, 并可能导致一系列症状, 包括鼻塞、鼻腔引流、睡眠障碍、鼻窦炎发作增加、下呼吸道感染增加、哮喘加重和咽鼓管功能障碍<sup>[1930,1932]</sup>。

评估AH与过敏性致敏之间关系的病例主要分为两类: (1) 评估AH患者中过敏性疾病患儿的队列; 或(2)

过敏性致敏儿童中AH情况。这些可能代表不同的人群。

三项评估过敏性儿童的研究发现AH的比例比对照组更高。在2015年, 1322例治疗过敏的儿童(平均年龄5.9±3.3岁)与100例年龄相仿的无过敏性疾病的儿童比较AH的情况。结果表明过敏儿童组AH的比例(12.4%)比对照组(3%)更高( $p<0.0001$ )。AH和AR以及香烟烟草暴露有统计学相关性( $p=0.004$ )<sup>[1933]</sup>。同样, Dogru等人<sup>[1934]</sup>发现在566例儿童AR中AH的患病率为21.2%(无对照组)。此外, 结果显示同时患有AH和AR的儿童比单独患有AR的儿童具有更高比例的持续性鼻炎( $p<0.05$ )、中/重度鼻炎( $p=0.005$ )和鼻塞( $p=0.001$ )。单纯的AR组哮喘患病率较高( $p=0.037$ )和“鼻痒”( $p=0.017$ )。在另一项研究中, Modrynski和Zawisza等人<sup>[1935]</sup>对季节性过敏的儿童腺样体的大小进行了评估, 结果表明在树-花粉季, 桦树花粉-过敏症儿童比对照组显示出腺样体显著肥大。这个研究组在花粉季之后增大的腺样体得到缓解, 在花粉季使用局部鼻用激素和抗组胺药物的桦树过敏儿童并没有观察到腺样体季节性的增大。这个研究的样本量小(4组中n=67)并且没有表明是否是盲性试验(表X.F)。

对霉菌致敏与暴露以及AH的情况进行了详细的检查。Astan Sahin等人<sup>[1936]</sup>对242例生活在较少潮湿环

表X.D. 变应性鼻炎和特应性皮炎之间关系的证据

研究	年份	LOE	研究设计	研究分组	临床终点	结论
Mortz等 <sup>[1901]</sup>	2015	2b	前瞻性队列研究	欧登塞青少年队列研究 (TOACS), 横断面研究 (n=1501 8年级); 15年保留队列(n=899)	问卷调查, 访谈, 临床检查, 血清IgE, 贴片试验, SPT, 持续性AD, 共患病	AD终身患病率为34.1%, AD患者AR患病率为60.8%, 非AD患者AR患病率为31%, 患有AD的受试者患AR的可能性是正常人的两倍
Sybilski等 <sup>[1902]</sup>	2015	2b	横断面研究	问卷(n=22,703波兰受试者); 医疗评价(n=4783例)	问卷(回复率64.4%), SPT共15种气传变应原, AD和共病的诊断	3.91%的受试者发现AD, AD的共患病26.17%为AR, AD与鼻炎亚型的相关性: 常年性为9.5%, 季节性为9.3%, 多价性为9.6%, 单价敏感性为9.0%
Lowe等 <sup>[1907]</sup>	2007	2b	前瞻性出生队列研究	620名有特异反应性疾病家族史的婴儿; 71.5%有足够的数据进行分析	SPT, 面试, 异位AD患儿与非异位AD患儿的AR发展风险	患有特应性湿疹的儿童患AR的风险要大得多(OR, 2.91; 95%CI, 1.48-5.71), 患有湿疹的儿童在出生后2年内, SPT可以提供AR风险的信息
Kusel等 <sup>[1909]</sup>	2005	2b	前瞻性出生队列研究	(n=263); 在整个5年中, 263中有75.3%的人随访	6个月, 2年, 5年时进行SPT, 湿疹危险因素与特应性状态的关系评价	持续性湿疹与AR显著相关(OR, 2.8; 95%CI, 1.5-5.3), AR与AD显著相关(OR, 3.5; 95%CI, 1.7-7.1), AR与非特应性皮炎无关
Schneider等 <sup>[1900]</sup>	2016	3b	队列研究	1091例3~18个月大的婴儿, 随访3年	AD患者共患病的发展	18.5%的患者发生AR, 平均发病年龄为2.4±1.3, 在基线AD严重程度较高的婴儿中, 共患病发生的频率更高
Bozek & Jarzab <sup>[1903]</sup>	2013	3b	横断面研究	7124例波兰参与者, 平均年龄66~67岁, 70%的完成率	问卷, 检查, SPT, tIgE, sIgE, 波兰老年人群变应性疾病的流行病学	1.6%有AD/湿疹(95%CI, 1.1-2.0), 12.6%有SAR(95%CI, 10.8-14.6), 17.1%有PAR(95%CI, 15.9-19.7)
Batlles-Garrido <sup>[537]</sup>	2010	3b	横断面研究	1143名参与者, 10岁及11岁学童, 49.8%的反应率, ISAAC研究的一部分	同源同调问卷, SPT, 评估鼻炎的患病率、严重程度和与鼻炎相关的因素	上一年“鼻炎”的患病率: 8.9%, 伴特应性湿疹: 3.5%, 鼻炎与特应性湿疹有显著相关性(OR, 1.98; 95%CI, 1.36-2.88)
Batlles-Garrido等 <sup>[1905]</sup>	2010	3b	横断面研究	1143名参与者, 10岁及11岁学童, 49.8%的反应率, ISAACII研究的一部分	同调问卷、SPT、体格检查, 对特应性湿疹的患病率、严重程度和相关因素的评估	特应性湿疹患病率: 11.4%, 严重鼻炎的危险因素(OR, 7.7; 95%CI, 1.79-33)
Peroni等 <sup>[1906]</sup>	2008	3b	横断面研究	1402名3~5岁学龄前儿童, 反应率92%, ISAAC研究的一部分	SPT, 评估AD的患病率、共患病和危险因素	32.2%的AD患儿出现鼻炎症状。对鸡蛋、猫、草花粉、螨虫过敏致敏, 鼻炎症状的存在和过敏家族病史是AD的危险因素
Karaman等 <sup>[1908]</sup>	2006	3b	横断面研究	土耳其伊兹密尔市三、四、五年级的1217名儿童, 反应率57.6%, ISAACII研究的一部分	问卷, 体检, SPT, 哮喘、鼻炎和湿疹的患病率和病因	医生诊断的AR患病率: 17%, 医生诊断湿疹的患病率: 4.9%, 特应性致敏患病率: 8.8%, HDM致敏最常见。
Kuyucu <sup>[556]</sup>	2006	3b	横断面研究	2774名9~11岁的土耳其学童, 反应率: 89.2%, ISAACII问卷	问卷, SPT(子集), 屈部皮炎	曾患鼻炎36.3%, 现患鼻炎30.6%, 曾患花粉症8.3%, SPT阳性: 目前患有鼻炎的儿童中占20.4%, 屈部皮炎与现患鼻炎有显著相关性
Yemaneberhan等 <sup>[1911]</sup>	2004	3b	横断面研究	12876名参与者, 95%符合条件的人参加了调查	问卷调查, SPT(子集), AD症状的流行, 与鼻炎症状有关	AD症状的终生累积患病率: 1.2%, AD症状与鼻炎症状密切相关(OR, 61.94; 95%CI, 42.66-89.95)
Peroni <sup>[636]</sup>	2003	3b	横断面研究	1402名3~5岁的学龄前儿童, 反应率: 92%, ISAAC问卷	问卷, SPT, 鼻炎患儿与非鼻炎患儿疾病相关性比较	过去12个月鼻炎患病率: 16.8%, 鼻炎儿童AD发生率显著增加(22.9% vs 13.9%, p<0.001)



表X.D. 续

研究	年份	LOE	研究设计	研究分组	临床终点	结论
Rhodes等 <sup>[1912]</sup>	2002	3b	纵向队列研究	来自过敏反应家族的100名婴儿随访22年, 63%的患者最终随访成功	检查, SPT, tIgE, 支气管对吸入组胺的高反应性, AR和哮喘的发展	AD的患病率在1岁时达到20%的高峰, 在研究结束时下降到5%, AR患病率随着时间的推移从3%缓慢上升到15%
Min等 <sup>[1912]</sup>	2001	3b	横断面研究	从韩国耳鼻喉科门诊随机抽取71,120名受试者	问卷、检查、SPT、血清过敏试验	韩国三级转诊医院的PAR患病率为3.93%, 20.9%的受试者伴有特应性皮炎
Gustafsson等 <sup>[1899]</sup>	2000	3b	纵向队列研究	94名AD患儿随访8年	tIgE, sIgE, SPT, AR与哮喘发展的评估	92名儿童中84名AD得到改善, 45%发展为AR, AD的严重程度是AR继发发展的危险因素之一, 与特应性的进程相一致
Ozdemir等 <sup>[1913]</sup>	2000	3b	横断面研究	土耳其埃斯基谢希尔的1603名大学生, 94.5%反应率	问卷、体检、SPT(子集), 确定哮喘、AR、AD的患病率	湿疹发生率: 女性5.4%, 男性6.3%, 鼻炎症状: 女性11.1%, 男性8.9%
Garcia-Gonzalez等 <sup>[1914]</sup>	1998	3b	横断面研究	来自西班牙马拉加的365名学生	采访, SPT, tIgE, sIgE, 特应性疾病患病率的评估	19.9%患有鼻结膜炎, 0.8%为AD
Leung & Ho <sup>[1915]</sup>	1994	3b	横断面研究	2208名中学生, 反应率超过87%	问卷调查, SPT(子集), 哮喘和变应性疾病患病率的评估	花粉症的患病率: 香港15.7%; 亚庇11.2%; 圣布2.1%, 湿疹的患病率: 香港20.1%; 亚庇7.6%; 圣布7.2%
Kidon等 <sup>[1910]</sup>	2005	4	前瞻性病例系列	175例新诊断的AR患者, 主要是中国人, 平均年龄7.9岁	问卷, SPT, 致敏的相对风险及相关危险因素	AD患病率: 48%。HDM的SPT阳性率为85%, AR患儿及伴随AD患儿对螨有较高的致敏作用

AD=特应性皮炎; AR=变应性鼻炎; HDM=屋尘螨; IgE=免疫球蛋白E; ISAAC=儿童哮喘和过敏的国际研究; LOE=证据等级; OR=优势比; CI=置信区间; PAR=常年变应性鼻炎; SAR=季节性变应性鼻炎; sIgE=抗原特异性免疫球蛋白E; SPT=皮肤点刺试验; tIgE=总免疫球蛋白E。

表X.E.1. 花粉-食物过敏交叉反应<sup>[1928]</sup>

花粉	食物
桦树	苹果, 梨, 甜樱桃, 桃子, 李子, 杏子, 杏仁, 芹菜, 胡萝卜, 土豆, 猕猴桃, 榛子, 芒果
柳杉	西红柿
艾蒿	芹菜, 胡萝卜, 芒果, 香料
草花粉	甜瓜, 西瓜, 西红柿, 土豆, 猕猴桃, 橙子, 花生
豚草	甜瓜, 西瓜, 哈密瓜, 西葫芦, 黄瓜, 香蕉
悬铃木	榛子, 苹果, 莴苣, 玉米, 花生, 鹰嘴豆

境中的儿童与 142 例生活在较潮湿的土耳其地中海沿岸的儿童进行了比较。沿海地区螨致敏的儿童患有 AH 的比例会增加 ( $p=0.01$ )。生活在较潮湿的沿海地区的患者显示出霉菌和花粉致敏性的增加, 但并没有发现与腺样体肥大有显著的相关性。与此相反的是, Huang 和 Giannoni 等人<sup>[1937]</sup> 比较了 315 例 AH 伴 AR 的儿童与年龄相仿的单纯 AR。AH 组患者中霉菌皮肤阳性率更高 ( $p=0.013<0.0001$ )。Dogru 等人<sup>[1934]</sup> 也同样报道了与单纯 AR 相比, AH 伴 AR 患儿对链格孢菌的致敏性增加 ( $p=0.032$ ), 尽管没有描述关于多变量的统计校正。

在一些招募的鼻塞儿童研究中, AH 的患病程度有时显示出与过敏的患病率没有关系或者相反的关系。

Cassano 等人<sup>[1931]</sup> 报道特异性吸入性 IgE 致敏的患病率随着 AH 的增加而降低: AH 一级 (37% 致敏), AH 二级 (35% 致敏) 和 AH 三级 (19% 致敏)。Karaca 等人<sup>[1938]</sup> 对 82 名患有上呼吸道阻塞的儿童进行了 SPT 检查, 并且对致敏率与放射学腺样体大小和临床评估的扁桃腺体大小进行了比较。他们得出结论, 致敏率和腺样体大小之间无统计学上的显著相关性 ( $p=0.195$ ), 而与扁桃腺体大小呈负相关 ( $p=0.045$ )。这些方法对如何与显示“阴性”SPT 百分比的表格进行相关性研究是模糊不清的, 文章不一致地说明“所有病例中 14 种变应原中至少有 1 种呈阳性”<sup>[1938]</sup>。Ameli 等人<sup>[1939]</sup> 用鼻内镜和 SPT 对 205 名儿童 (平均年龄 6.7 岁) 进行了评估, 发现 SPT 阴性与

表X.E.2. 花粉过敏在花粉-食物过敏综合征中作用证据

研究	年份	证据级别	研究设计	研究组别	临床终点	结论
Inuo等 <sup>[1916]</sup>	2015	2b	队列	患有AR对JCP和番茄致敏的儿童(n=23), 6~17岁	通过番茄和JCP提取物激活嗜碱性粒细胞, 番茄和JCP抗原特异性的IgE和IgG4水平	基于JCP的SCIT后, 番茄特异性嗜碱性粒细胞活化减少, 表明在治疗JCP AR患者中PFAS症状有效。
Bohle等 <sup>[1922]</sup>	2006	2b	病例对照	桦树花粉过敏和OAS患者	口服激发和嗜碱性粒细胞激活试验	T细胞交叉反应性与IgE交叉反应性无关。烹调与花粉有关的食物可以在没有过敏后果的情况下食用的观点应重新考虑。
Bolhaar等 <sup>[1925]</sup>	2004	2b	随机对照试验	PFAS患者(桦木-苹果, n=25)随机分配到: 1. AIT; 2. 药物干预	双盲, 安慰剂控制的食物, 激发和SPT	桦树花粉AIT可减少对含有同源变应原(苹果)的食物的过敏。
Skamstrup Hansen等 <sup>[1921]</sup>	2004	2b	随机对照试验	桦木反应性患者(n=74)随机分配到: 1. SLIT; 2. SCIT; 3. 安慰剂	治疗前后用苹果口服激发	与安慰剂相比, AIT没有伴随苹果反应性严重程度显著降低。
Asero <sup>[1927]</sup>	2003	2b	病例对照	1. 完成注射AIT后桦树花粉过敏患者具有苹果耐受性(n=30); 2. 没有苹果过敏的桦树花粉过敏患者(n=57)	30个月因症状或SPT引起的苹果过敏的患病率	大多数患者倾向于再次致敏。试验组与对照组30个月时PFAS患病率无显著差异。在一些患者中, 花粉AIT可以对PFAS产生持久的影响。
Asero <sup>[1924]</sup>	1998	2b	病例对照	PFAS患者(桦木-苹果, n=75)分配到: 1. AIT; 2. 没有干预	AIT 12, 24和36个月的口服苹果激发和SPT	具有桦树花粉提取物的AIT在大多数情况下在治疗1年后有效地降低了苹果敏感性和皮肤反应性。
Bircher等 <sup>[1929]</sup>	1994	2b	病例对照	血清样本来自: 1. 花粉过敏患者(n=274); 2. 猫过敏的患者(没有花粉过敏, n=36); 3. 没有过敏的患者(n=55)	存在6种花粉相关食物的IgE	花粉过敏患者中食物特异性IgE的患病率很高, 但非花粉过敏患者则不然。
Bindslev-Jensen等 <sup>[1923]</sup>	1991	2b	随机对照试验	PFAS患者(桦木-榛子, n=30)随机分配到: 1. 抗组胺药; 2. 安慰剂	治疗2周前后榛子激发症状评分(0-5评分)	与安慰剂相比, 用抗组胺药(阿司咪唑)治疗显著降低(但没有消除)摄入榛子后局部症状的严重程度。
Mauro等 <sup>[1926]</sup>	2011	4	队列	桦树过敏患者(n=30)随机分配到: 1. SLIT; 2. SCIT	治疗前后用苹果口服激发	桦树-苹果PFAS患者可能需要不同剂量的桦树提取物来诱导苹果耐受。

AIT=变应原免疫疗法; AR=变应性鼻炎; Ig=免疫球蛋白; JCP=日本柳杉花粉; LOE=证据等级; OAS=口腔过敏综合征; PFAS=花粉-食物过敏综合征; RCT=随机对照试验; SCIT=皮下免疫治疗; SLIT=舌下免疫疗法; SPT=皮肤点刺试验。

腺样体体积相关 ( $p<0.0001$ )。除了前面提到的研究之外, Sadeghi-Shabes 等人<sup>[1940]</sup>将 117 名 1~14 岁腺样体肥大儿童与 100 名年龄相近的对照组儿童就变应原 SPT、总 IgE 和吸烟父母进行对比。结果显示 70.3% 的腺样体肥大组儿童的 SPT 阳性, 而对照组仅为 10% ( $p=0.04$ ); 当然, 它们也包括食物 SPTs (过敏亚组阳性率最高) 和胶乳。

在一项很难通过招募进行分类的研究中, 155 名来自儿童过敏科和耳鼻咽喉科的儿童 (平均年龄 8.7 岁) 进行鼻内镜和 SPT 评估。排除儿童药物过敏, AH 与变应原阳性率呈负相关 ( $r=-0.208$ ,  $p=0.009$ )<sup>[1941]</sup>。

在文献中关于腺样体组织中过敏免疫学的证据是有限的。Ni 等人<sup>[1942]</sup>发现 AR 患者的腺样体组织中 Th17/

Treg 比值高于对照组。Masieri 等人<sup>[1943]</sup>报道了非过敏性鼻炎腺样体组织中 Th1 基因的表达, 抗组胺治疗 AR 儿童的腺样体组织中 Th1 和 Th2 基因的表达, SLIT 儿童腺样体组织中 Th1 和 Th2 基因的表达下调。两项研究样本量都很小。

治疗性的研究证据也有限。一项回顾性的非对照研究 ( $n=47$ ) 报道了在腺样体切除术后, AR (86%) 和 NAR (76%) 鼻炎症状改善的百分比相似<sup>[1944]</sup>。系统综述中已经证实鼻内糖皮质激素 (INCS) 在 AH 治疗中具有减少鼻阻塞的作用<sup>[1932,1945]</sup>, 与过敏无关, 但是否与其减小腺样体大小有关还不太清楚, 盲性研究也不常见<sup>[1946]</sup>。

总之, 在被评估为 AH 的过敏性儿童中, 与非过敏性对照相比, AH 的患病率有增加的趋势。然而, 当选

择上气道阻塞儿童, 然后评估其吸入性变应原敏感性时, 却没有发现持续增加的过敏致敏率。一种针对这种矛盾现象的可能解释是 AH 的症状爆发比儿童 AR 年龄更小, 过敏人群的平均年龄更高。Pagella 等人<sup>[1947]</sup>在文献中证实了这一点, 他们回顾性地分析了耳鼻喉科儿童鼻部症状的记录 ( $n=795$ )。他们发现 8~14 岁儿童过敏症和 AH 之间有联系 ( $p=0.0043$ ), 但 1~7 岁儿童没有关联 ( $p=0.34$ )。

• 证据等级: C (4级: 11项研究; 表X.F)。

## X.G. 耳科疾病

### 咽鼓管功能障碍(表 X.G.1)

耳部症状是 AR 患者常见的症状。耳朵充盈和压力、耳痛、爆裂声或吞咽时的其他声音, 以及短暂的听力损

表X.F. 变应性鼻炎与腺样体肥大的相关性研究证据

研究	年份	证据级别	研究设计	研究组别	临床终点	结论
Dogru等 <sup>[1934]</sup>	2017	4	回顾性的, 横断面, 非随机化	1. AR 2. AR+AH	症状、变应原致敏、过敏合并症	AR合并AH组患者症状比单纯AR组患者更重。
Atan Sahin等 <sup>[1936]</sup>	2016	4	病例对照	潮湿地区儿童VS较少潮湿地区儿童	AH, SPT, IgE, 维生素D	高潮湿地区组患者AH的发病率更高, IgE水平更高并且尘螨SPT与AH之间存在相关性
Eren等 <sup>[1941]</sup>	2015	4	连续队列	155例从儿童变态反应科转诊到耳鼻喉科的儿童	鼻内镜、SPT	SPT阳性与AH之间负性相关 ( $r=-0.208, p=0.009$ )。
Evicimk等 <sup>[1933]</sup>	2015	4	回顾性的, 横断面, 非随机化	1. AR; 2. 非AR	AH, 烟草暴露, 性别, 年龄, 过敏家族史, 哮喘, SPT	在AR组, AH的发病率更高。烟草暴露与AH相关。
Pagella等 <sup>[1947]</sup>	2015	4	回顾性病例	耳鼻喉科门诊鼻部症状 (1~7岁, $n=582$ ; 8~14岁, $n=213$ )	过敏试验( $n=169$ ), 内镜下腺样体大小, 临床症状	在所有人中: 在1~7岁年龄组, AH与AR之间没有关系 ( $p=0.34$ ); 在8~14岁年龄组, AH与AR之间相关 ( $p=0.0043$ )。
Ameli等 <sup>[1939]</sup>	2013	4	连续队列	205例持续性上气道阻塞儿童	鼻内镜、SPT	腺样体体积以及与过敏不相关的% ( $p<0.001$ )
Karaca等 <sup>[1938]</sup>	2012	4	病例系列	儿童上气道阻塞( $n=82$ )	AH放射, 临床扁桃体肥大, 过敏敏感性	负性相关: SPT和扁桃体肥大; 无相关: SPT和AH
Sadeghi Shabestar等 <sup>[1940]</sup>	2011	4	队列	1. 腺扁桃体肥大( $n=117$ ); 2. 无腺扁桃体肥大( $n=100$ )	食物, 吸入性和橡胶SPT	腺样体肥大且阳性SPT比例为70.3%。无腺样体肥大且阳性SPT比例为10%。 ( $p=0.04$ )
Modrzynski & Zawisza等 <sup>[1935]</sup>	2007	4	前瞻非盲性, 对照	1. 树致敏( $n=28$ ); 2. 蒿致敏( $n=14$ ); 3. 非致敏( $n=15$ ); 4. 树致敏“治疗”( $n=10$ )	声学鼻测量, 内镜腺样体检查	花粉季, 桦树花粉过敏儿童腺样体增大, 花粉季后减小; 过敏药物预防治疗
Cassano等 <sup>[1931]</sup>	2003	4	队列(非指定招募)	鼻腔阻塞儿童( $n=98$ , 年龄3~14岁)	鼻内镜检查, “点刺试验和RAST诊断变应性鼻炎22例”(20.9%)	“过敏%”随着腺样体增大而降低, 未计算统计学差异。
Huang & Giannoni <sup>[1937]</sup>	2001	4	病例对照	1. AR; 2. AR+AH	SPT, 中耳炎, 鼻窦炎, 下呼吸道感染, 二手烟, 睡眠呼吸障碍	在AR+AH组(某些年龄组)霉菌SPT阳性率更高, 下呼吸道感染

AH=腺样体肥大; AR=变应性鼻炎; IgE=免疫球蛋白E; SPT=皮肤点刺试验

失都可以是咽鼓管功能障碍的表现。咽鼓管向鼻咽开放，与上呼吸道直接连续。鼻黏膜的炎症可能涉及咽鼓管圆枕或咽鼓管黏膜，导致咽鼓管阻塞，进而导致中耳气体吸收而负压。鼻阻塞期间频繁嗅或吞咽可能会向中耳空间传递负压。咽鼓管症状和 AR 常常在临床上被发现是相关联的，这已经被高级别证据所证实。这表明，在 AR 患者中，用组胺或相关气传性变应原进行鼻部激发会导致短暂的咽鼓管阻塞<sup>[1948-1950]</sup>。这些研究采用 Blue-stone 和 Cantekin 开发的咽鼓管功能的 9 步充气放气吞咽试验<sup>[1951]</sup>。变应原激发后的负性中耳压力的发展与鼻气道阻力的增加相一致<sup>[1952]</sup>。与对照群体相比<sup>[1953]</sup>，AR 似乎增加了咽鼓管功能障碍的发生率，自然花粉暴露与负中耳压力<sup>[1954]</sup>和咽鼓管开放缺陷<sup>[1955]</sup>有关。这一证据支持了 AR 在某些咽鼓管功能障碍中的直接因果关系。(表 X.G.1)

• **证据等级**：C 级（1b 级：3 项研究；2b 级：1 项研究；3b 级：1 项研究；4 级：2 项研究；表 X.G.1）

### 中耳炎

过敏在中耳炎致病因素中的作用还没有被清楚地证实。过去，过敏被认为是中耳炎的一个重要病因。然而，随着临床定义变得更加严格和证据期望的发展，AR 与中耳炎之间的明确病因联系尚待证实。已有研究针对这两种疾病之间的关系，包括 I 型 IgE 介导的中耳区炎症的证据，两种疾病之间的流行病学关联性以及过敏治疗对中耳炎疗效的影响。中耳黏膜可能与鼻黏膜相似的表现，是局部 IgE 介导的炎症反应的部位<sup>[1956-1958]</sup>。然而，对过敏患者直接进行鼻腔变应原的激发试验似乎不会导致中耳炎<sup>[1948-1950]</sup>。AR 或者过敏和分泌性中耳炎 (OME) 之间的流行病学关联性研究结果普遍不一致。一些研究发现，OME 患者与对照组相比，在变态反应敏感性或临床变态反应上没有显著性差异<sup>[1959,1960]</sup>，而其它研究则显示 OME 患者中 IgE 致敏率或临床过敏的患病率显著增加<sup>[1961-1964]</sup>，或认为 AR 是 OME 发生发展的独立危险因素<sup>[1965]</sup>。最后，一些研究表明 OME 与过敏性疾病几乎普遍相关。文献中的这些不一致性可能与专业实践中高度选择的患者群体、变态反应试验方法的差异性、以及确定合适对照组患者时必须面对的问题有关。因此，过敏和 OME 的关系尚不清楚 (表 X.G.2)。

一般来说，随机安慰剂对照试验表明 INCS 不能改善 OME 临床症状<sup>[1971-1973]</sup>。同样，Cochrane 系统评价发现抗组胺药和 / 或减充血剂在治疗 OME 中没有益处。因此，对于 OME 来说，传统的药物治疗似乎不是一个有效的选择，最近的中耳炎临床实践指南建议不要使用这

些药物<sup>[1974]</sup>。需要进一步调查以了解过敏对 OME 发病率或自然病史的影响，并确定 AIT 是否对其有临床益处。

• **证据等级**：C 级（2b 级：2 项研究；3b 级：3 项研究；4 级：11 项研究；表 X.G.2）。

### 内耳病

梅尼埃尔病的特征是反复发作的耳鸣、听力丧失、耳胀和眩晕。梅尼埃尔病的基本病理生理缺陷似乎是内耳内淋巴调节失调（内淋巴积液）<sup>[1975]</sup>。免疫介导的内淋巴囊液体处理紊乱被认为是导致该疾病的 1 个原因<sup>[1976]</sup>。内耳的“过敏”是梅尼埃尔病的病因的观点早于我们对 I 型 IgE 介导的超敏反应的现代理解，并且仍然被认为是作为该病的可能致病或促发因素。实际上，AR 已经被假定为内耳功能障碍的原因<sup>[1977]</sup>，并且根据绘制的间接证据，变应症和内耳疾病如梅尼埃尔病之间的联系是合理的。Derebery 和他的同事发表了一些研究表明吸入性和食物过敏在梅尼埃尔病的病人中更为常见<sup>[1978]</sup>，并且结果表明包括 AIT 在内的过敏治疗可以改善梅尼埃尔病的症状<sup>[1979,1980]</sup>。然而，这些研究通常提供的证据级别较低，除了 1 项小型研究也发现梅尼埃尔患者的 IgE 介导的超敏反应发生率更高之外<sup>[1981]</sup>，这些发现并没有被其它研究重复。检测血清总 IgE 水平的病例对照研究显示相互矛盾的结果<sup>[1981,1982]</sup>。一些小的研究已经显示客观参数的变化，例如在梅尼埃尔患者在应对气传性变应原或食物激发时耳蜗电图加总电位 / 动作电位 (SP/AP) 比值变化<sup>[1983,1984]</sup>。总的来说，支持 I 型 IgE 介导的超敏反应与梅尼埃尔病之间联系的证据属于低级别，在研究设计中存在重大缺陷 (表 X.G-3)。

• **证据等级**：C 级（3b 级：4 项研究；4 级：4 项研究；表 X.G-3）

### X.H. 咳嗽

咳嗽是一种应激反射，用来清除任何外来颗粒或呼吸通道的刺激物。有证据表明，迷走神经传入神经调节不自主的咳嗽；然而，整个内脏反射也受皮层控制<sup>[1985]</sup>。咳嗽常被认为是 AR 的共患病。鼻支气管反射是解释鼻黏膜刺激如变应原是导致直接支气管痉挛的机制之一<sup>[1986]</sup>。下行分泌物（鼻后滴漏）从上气道到下气道的作用是第二个理论。虽然许多医生将鼻后滴漏与咳嗽联系在一起，但很少有证据支持这一点。当功能正常时，声带保护下呼吸道免受上呼吸道分泌物和异物的影响。第三，由于弥漫性炎症和嗜酸性粒细胞激活引起的直接机制可能是导致常见的上气道和下气道表现的原因。美国胸科医师学会关于咳嗽的循证临床实践指南建议在讨论由于各种

表X.G.1. 变应性鼻炎在咽鼓管功能障碍中的作用证据

研究	年份	证据级别	研究设计	研究组别	临床终点	结论
Skoner等 <sup>[1950]</sup>	1987	1b	双盲交叉激发(组胺)	1. AR(n=5); 2. 对照组(n=5)	ET功能的通气-放气吞咽测试	所有的AR患者在激发之后有ET阻塞
Skoner等 <sup>[1949]</sup>	1986	1b	干预队列(HDM鼻部激发)	具有正常ET功能的HDM过敏AR受试者	ET功能的吞咽测试	55%的耳部症状在激发之后发展为ET阻塞
Friedman等 <sup>[1948]</sup>	1983	1b	双盲交叉, 鼻部激发(花粉吹入)	8名成年AR受试者患有豚草或蒂莫西草过敏	8名成年AR受试者患有豚草或蒂莫西草过敏ET功能的吞咽测试	变应原鼻内激发诱导短暂性ET阻塞
Osuri等 <sup>[1955]</sup>	1989	2b	队列	AR患儿, 豚草过敏(n=15)	9步ET功能测试	60%阻塞的儿童在豚草花粉期发展为ET
Lazo-Saenz等 <sup>[1953]</sup>	2005	3b	病例对照	1. AR(n=80); 2. 对照组(n=50)	鼓室测量法	15%的AR儿童有B型或C型鼓室图
Knight等 <sup>[1954]</sup>	1992	4	队列	季节性变应性鼻炎	中耳压对鼓室测量的影响; 花粉季节的ETD症状	24%的受试者有ETD症状或者鼓室图证据, 花粉季节增加到48%。
O'Connor <sup>[1952]</sup>	1984	4	队列	AR儿童(n=37)	花粉激发之后的中耳压和鼻部气道阻力	69%的儿童在激发之后产生负性中耳压。

AR=变应性鼻炎; ET=咽鼓管; ETD=咽鼓管障碍; HDM=屋尘螨; SAR=季节性变应性鼻炎

可能的原因引起的来自上呼吸道的咳嗽时, 称之为上气道咳嗽综合征, 而不是鼻后滴漏综合征<sup>[1985]</sup>。

AR和哮喘可能共存, 并可能产生同一连续的呼吸道疾病<sup>[1167]</sup>。与AR患者的咳嗽相关的原因可能是与其在花粉高峰期的潜在哮喘或季节性哮喘有关。亚太呼吸系统疾病负担研究, 一项1000人的横断面观察研究显示, 咳嗽是哮喘患者和/或COPD患者就诊的主要原因。然而, AR患者更容易出现典型的水样涕、喷嚏、流涕。但是这项研究发现, 33.5%的患者被诊断为呼吸道共患疾病, 最常见的是哮喘和AR<sup>[1987,1988]</sup>。(表X.H)

虽然AR患者通常伴随有诸如咳嗽等胸部的症状, 如哮喘、季节性哮喘和/或非特异性支气管高反应性, 但许多研究显示上呼吸道的广泛炎症会延伸至下呼吸道。细胞和炎性细胞因子之间存在复杂的相互作用, 因此应将上呼吸道和下呼吸道视为一个单一的独特功能单元<sup>[1986]</sup>。主要的致病机制是上呼吸道的炎症, 并延伸到下呼吸道, 并通过细胞和炎性细胞因子之间的复杂相互作用诱导全身性失调<sup>[1986]</sup>。

许多AR和咳嗽患者在给予支气管扩张剂后没有诊断性的气流受限或者可逆性的一秒用力呼气容积(FEV1), 以此来诊断哮喘<sup>[1167]</sup>。Kryyfeta<sup>[1989]</sup>等人对30例AR患者进行了鼻激发试验。鼻外症状很显著, 包括咳嗽和呼吸困难, 尤其是对常年性AR患者。在2000年, Chakir<sup>[1990]</sup>等人对当前无哮喘并且无哮喘病史的鼻炎患者的支气管活体组织进行了组织化学检查。结果表明, 天然花粉暴露后, 支气管黏膜中淋巴细胞数量、嗜酸性粒细胞募集和IL-5表达增加<sup>[1990]</sup>。这项2000年的

研究追踪了AR患者支气管肌成纤维细胞沉积I型和III型胶原和纤维连接蛋白的情况<sup>[1991]</sup>。这提示AR患者下呼吸道结构重塑活跃, 与哮喘患者相似, 但严重程度较低。此外, Buday<sup>[1992]</sup>等人证明, 与未致敏豚鼠相比, 对HDM致敏豚鼠的咳嗽反应显著增强; 然而, 气道阻力并没有改变。这项研究与人类有关, 因为豚鼠迷走神经的神经生理学被认为最接近人类。这些研究显示, 与哮喘无关的AR确实可以导致支气管炎, 可能导致下呼吸道重塑, 并最终导致引起咳嗽症状。

一项大规模的横截面多国观察研究旨在确定与亚太地区呼吸系统疾病相关的咳嗽症状。超过5250例患者参与了入组, 研究发现47%的AR患者经常报告咳嗽症状; 然而, 只有11%的患者将咳嗽作为寻医主要原因<sup>[1993]</sup>。哮喘和咳嗽患者分别为61%和33%。在对2713名AR患者的前瞻性研究中, He<sup>[1994]</sup>等人发现包括咳嗽在内合并症的发病率在轻度间歇性、轻度持续性、中度-重度间歇性到中度至重度持续性AR患者中逐渐增加。

目前将AR和咳嗽联系在一起的证据级别较低, 或者更常见的是将咳嗽作为AR的共患病<sup>[1990-1992]</sup>。AR的严重程度可能影响其上气道咳嗽综合征的表现<sup>[1994]</sup>。AR往往是哮喘共患病, 其与咳嗽的相关性也增加。同一气道功能的确切途径和机制将逐步展现。

• **证据等级:** C级(2b级: 2项研究; 3b级: 2项研究; 4级: 4项研究; 5级: 1项研究; 表X.H)

## X.I. 喉部疾病

AR被认为是喉部疾病的原因之一。然而, 对其确

表X.G.2. 变应性鼻炎在中耳炎中的作用证据

研究	年份	证据级别	研究设计	研究组别	临床终点	结论
Yeo等 <sup>[1960]</sup>	2007	2b	对照组队列	1. OME( $n=123$ 儿童); 2. 对照( $n=141$ 儿童)	病史, SPT	OME组中AR有28%, 对照组有24%
Caffarelli等 <sup>[1959]</sup>	1998	2b	对照组队列	1. AR和OME( $n=172$ , 4~14岁); 2. 对照( $n=200$ )	所有患者的SPT和鼓室图	OME组和对照组致敏率一样
Chantzi等 <sup>[1961]</sup>	2006	3b	病例对照	1. OME( $n=88$ 儿童); 2. 对照( $n=80$ 儿童)	过敏病史和检查	IgE致敏是OME的独立危险因素
Corey等 <sup>[1964]</sup>	1994	3b	病例对照	1. OME( $n=89$ 儿童); 2. 对照( $n=59$ 儿童)	RAST	阳性RAST: OME组61%, 对照组41%
Borge等 <sup>[1963]</sup>	1983	3b	病例对照	1. 浆液性OM( $n=89$ ); 2. 对照( $n=67$ )	过敏病史和检查	41%浆液性OM患者有常年性鼻炎, 而对照组有11%
Kreiner-Moller等 <sup>[1965]</sup>	2012	4	病例系列	6岁儿童( $n=262$ )	评估OME和过敏	39%的队列有OME。AR和OME的优势比是3.36
Hurst等 <sup>[1966]</sup>	2008	4	队列	1. OME儿童采用AIT治疗( $n=89$ ); 2. OME患者没有采用AIT治疗( $n=21$ )	2年至8年随访中解决积液或引流	OME患者100%显示阳性过敏测试; 85%的AIT治疗患者治愈
Alles等 <sup>[1969]</sup>	2001	4	队列	3~8岁OME儿童	评估AR, 哮喘, 湿疹	57%的阳性SPT, 几乎所有的鼻炎患者
Hurst等 <sup>[1967]</sup>	1996	4	队列	1. OME( $n=73$ ); 2. 对照( $n=16$ )	过敏试验, 积液, ECP	97%的COME患者过敏
Hurst等 <sup>[1968]</sup>	1990	4	队列	20名OME患者, 均过敏: 17名采用AIT治疗, 3名不治疗对照	AIT或者食物节食	所有患者采用AIT治疗或者节食后缓解
Tomonaga等 <sup>[1962]</sup>	1988	4	队列	259名OME儿童; 605名鼻部过敏; 104名对照	过敏试验; 鼓室测量法	50%的OME病例有鼻部过敏, 对照组17%
Bernstein等 <sup>[1956]</sup>	1985	4	队列	100名OME患者: 35名过敏, 65名不过敏	中耳积液和血清中总的和特异性IgE	23%的OME过敏患者有局部IgE的证据
Bernstein等 <sup>[1957]</sup>	1983	4	队列	77名儿童, 复发性OME和鼓膜切开管病史	过敏评估, 血清, 鼻部, 中耳积液总IgE	在过敏儿童的中耳积液中有高水平的IgE
Bernstein等 <sup>[1958]</sup>	1981	4	队列	41名OME患者: 20名过敏, 21名不过敏	中耳积液和血清中总的和特异性IgE	15%的过敏OME病例有局部IgE证据
McMahan等 <sup>[1970]</sup>	1981	4	病例	119名COME患者	RAST测试	93%的COME对吸入性变应原阳性反应

AIT=变应原免疫治疗; AR=变应性鼻炎; COME=慢性分泌性中耳炎; IgE=免疫球蛋白E; MEE=中耳积液; OM=中耳炎; OME=渗出性中耳炎; OR=优势比; RAST=放射变应原吸附试验; SPT=皮肤点刺试验。

切作用的进一步理解是有限的。虽然以前的研究提供了两者之间关系的证据, 但是由于缺乏安全有效的喉部研究模型, 因此证实AR和喉功能障碍之间建立因果关系是困难的<sup>[1995]</sup>。喉部炎症的发现很大程度上归因于咽喉反流(LPR), 但各种病因都可能导致喉功能障碍。

声音功能障碍可能对患者产生显著的心理社会影响, 包括AR患者。一些研究报告AR患者的语音障碍指数(VHI)分值高于对照组患者<sup>[1996-1999]</sup>。发声障碍特别困扰专业的语音用户。自认为存在嗓音问题的歌手比没有此问题的歌手有超过15%的可能性伴有AR<sup>[2000]</sup>。AR的可能性随着声部症状数量的增加而增加<sup>[2000]</sup>。当将AR和

非变应性AR患者与对照组相比, Turley<sup>[2001]</sup>等人发现发声障碍更多见于哮喘患者。一项先前的研究在正在控制哮喘的AR患者中有相似的总体发现<sup>[2002]</sup>。有研究已经报道了AR对嗓音相关QOL的不良影响, Turley<sup>[2001]</sup>等人证明了与鼻炎相关QOL问卷评分较差的患者在嗓音相关的QOL也较差并且表现更严重的慢性喉部症状<sup>[1996,1998]</sup>。变应原致敏程度越大, 嗓音症状的严重程度越大<sup>[1999]</sup>。总之, 声部功能障碍患者的AR发病率高于预期, 反之亦然<sup>[1999,2001,2002]</sup>。(表X.I)

由于目前诊断方法的局限性, 总体上具有特异性差和可靠性差的特点, 变应性喉炎可能难以与其它喉炎性

表X.G.3. 变应性鼻炎在内耳疾病中的作用证据

研究	年份	证据级别	研究设计	研究组别	临床终点	结论
Singh等 <sup>[1977]</sup>	2011	3b	病例对照	1. AR(n=30); 2. 对照(n=20)	听力测定, OAE, ABR	AR受试者有内耳功能障碍的证据
Keles等 <sup>[1981]</sup>	2004	3b	病例对照	1. 梅尼埃病(n=46); 2. 对照(n=46)	外周血淋巴细胞群, 细胞因子, 变应原特异性和总IgE水平	梅尼埃病更有可能显示阳性变应原测试。41%的梅尼埃病患者总IgE升高。
Derebery & Berliner <sup>[1978]</sup>	2000	3b	病例对照	1. 梅尼埃病(n=734); 2. 对照(n=172)	过敏症状, 病史问卷	梅尼埃病的患者更有可能患AR和食物过敏
Hsu等 <sup>[1982]</sup>	1990	3b	病例对照	1. 梅尼埃病(n=42); 2. 对照(n=18)	血清总IgE	组间的血清总IgE没有差异
Derebery等 <sup>[1979]</sup>	2000	4	队列	1. 梅尼埃病采用AIT治疗以及节食(n=113); 2. 对照(n=24)	治疗后的自我症状报告	过敏治疗减少耳鸣和眩晕
Gibbs等 <sup>[1983]</sup>	1999	4	病例系列	7名梅尼埃病伴吸入性过敏患者	变应原激发之后的ECoG变化	在激发之后, 57%的患者其SP/AP的比例超过15%
Derebery & Valenzuela <sup>[1980]</sup>	1992	4	队列	93名疑似过敏的梅尼埃病患者	皮内测试, 体外变应原测试, 血清IgE, 食物激发测试, AIT反应	82%的有正常血清IgE;AIT改善62%的眩晕患者
Viscomi & Bojrab <sup>[1984]</sup>	1992	4	队列	5名梅尼埃病合并AR患者	变应原皮内食物激发试验, 超过15%的患者SP/AP比例发生改变; 梅尼埃病症状激发	6/27皮内食物激发引发听觉症状, SP/AP比值>15%变化

ABR=听觉脑干反应; AIT=变应原免疫治疗; AR=变应性鼻炎; ECoG=耳蜗电图; IgE=免疫球蛋白E; OAE=耳声发射

疾病区分, 包括反流性咽喉炎(LPR)。在一项主诉嗓音不适的患者研究中, Randhawa<sup>[2003]</sup>等人指出三分之二的患者被诊断为过敏, 而只有三分之一的患者被诊断为LPR。然而, 有46%的普通人群会显示阳性过敏测试反应<sup>[2004]</sup>。AR和LPR的喉部表现难以区分, 包括喉水肿、黏液过多、声带红斑和杓状红斑<sup>[1995,2005]</sup>。Eren<sup>[2005]</sup>等人的一项研究也证明了过敏阳性和LPR阳性患者在喉部外观上没有显著差异; 然而, 厚的喉黏液已被证明是过敏的预测因子。Belafsky<sup>[2006]</sup>等人 and Mouadeb<sup>[2007]</sup>等人验证了尘螨对豚鼠黏膜的影响, 与暴露于盐水的对照相比, 嗜酸性粒细胞增多, 这为除反流以外的其他病因提供了一些支持。相反, Krouse<sup>[1998]</sup>等人未能证明过敏与对照组患者在声学和语音空气动力学测试或视频频闪评估方面的差异。

尽管有证据表明了变应性喉炎在喉部功能障碍中的作用, 但能直接表明二者之间直接因果关系的研究不多。三项相似的研究评估了直接喉部暴露雾化变应原*D. pteronyssinus*的过敏患者的症状、喉部外观和功能<sup>[2008-2010]</sup>。起初, Reidy<sup>[2009]</sup>等人无法找到任何评估测试可以来区分变应原激发和安慰剂激发之间的显著性差异, 包括嗓音障碍指数(VHI)、鼻窦症状问卷、喉镜检查结果和声学和言语空气动力学测试。在随后的研究中, Dworkin<sup>[2010]</sup>等人增加了抗原悬液中变应原的浓度, 并注意到除了咳

嗽和喉咙清除外, 喉内黏液也有所增加。由于抗原浓度较高, 导致肺部不良反应, 该研究过早终止, 并且低气道反应性可能导致可视化的喉内黏液<sup>[2010]</sup>。Roth<sup>[2008]</sup>等人随后使用类似的方法进行了一项研究, 但是通过利用鼻夹来分离喉部, 并且基于乙酰甲胆碱激发试验消除有气道反应性的患者。他们证明变应原刺激和发音功能受损之间存在明显的因果关系<sup>[2008]</sup>。

有越来越多的证据表明AR和喉功能障碍之间的关系。虽然厚厚的喉内黏膜应该有引起过敏的可能, 但并未有一致报道过敏喉炎特有的喉部发现。虽然AR在喉炎病理生理学中的确切作用尚未完全阐明, 但在声带疾病患者的鉴别诊断中应考虑AR, 因为它可能对喉疾病的治疗产生影响。

• 证据等级: C级(2b级: 8项研究; 3a级: 1项研究; 3b级: 4项研究; 4级: 5项研究; 表X.I)。

### X.J. 嗜酸性粒细胞性食管炎(EoE)

嗜酸性粒细胞性食管炎是食道嗜酸粒细胞浸润的一种过敏性炎症状态。症状包括吞咽困难、胃灼热和呕吐。一些研究已经报道了嗜酸性食管炎患者中临床医生诊断的AR发病率以及气传性变应原的致敏率(表X.J)。在儿童和成人的EoE患者中, 发现50%~75%的患者有

表X.H. 变应性鼻炎与咳嗽之间关系的证据

研究	年份	证据级别	研究设计	研究组别	临床终点	结论
He等 <sup>[1994]</sup>	2016	2b	队列, 前瞻非随机	AR患者(n=2713)	sIgE, 问卷	户尘螨是最常见的变应原。咳嗽的发生率会随着AR症状严重程度的加重而增加。
Passali等 <sup>[1986]</sup>	2011	2b	个人队列	来自9个耳鼻喉和肺功能中心的159名患者	标准化的鼻-支气管综合征诊断方法	鼻-支气管综合征随着过敏性疾病发病率增长而增长(37.9% VS 20.9%)。咳嗽是一种常见的症状(96%)。
Krzych-Falta等 <sup>[2015]</sup>	2015	3b	病例对照	1. AR(n=30); 2. 对照(n=30)	鼻变应原激发安全性评估	在过敏反应的早期, 尤其在常年性AR患者身上观察到鼻外症状(咳嗽, 呼吸困难)。
Chakir等 <sup>[1991]</sup>	1996	3b	病例对照	1. 伴SAR的非哮喘患者(n=8); 2. 变应性哮喘患者(n=6); 3. 对照(n=5)	免疫组化分析支气管活检标本中胶原、层粘连蛋白和纤连蛋白分布	与对照组相比, 鼻炎患者中的I型和III型胶原蛋白的含量增加, 表明AR患者的下呼吸道进行气道重塑。
Cho等 <sup>[1993]</sup>	2016	4	病例系列	18岁及以上的哮喘, AR, COPD或者鼻结膜炎患者(n=5250)	患者和医生调查	哮喘症状报道: COPD(73%), 其次是哮喘(61%), 鼻窦炎(59%), AR(47%)。咳嗽是寻求医疗的主要原因: COPD(43%), 哮喘(33%), 鼻窦炎(13%), AR(11%)。
Ghoshal等 <sup>[1988]</sup>	2016	4	病例系列	18岁及以上的哮喘, AR, COPD或者鼻结膜炎患者(n=1000)	关于症状、医疗资源利用、工作效率、活动障碍的调查。成本分析	哮喘是AR, COPD以及鼻结膜炎之后主要的诊断结果。33.5%的患者诊断为合并4种呼吸道疾病
Lin等 <sup>[1987]</sup>	2016	4	病例系列	18岁及以上的哮喘, AR, COPD或者鼻结膜炎患者(n=1001)	关于症状、医疗资源利用、工作生产力、活动障碍的调查。	AR是最频繁的诊断结果(31.2%)。咳嗽是哮喘和COPD患者寻求医疗帮助的主要原因。鼻部症状是AR和鼻结膜炎的主要原因。
Chakir等 <sup>[1990]</sup>	2000	4	病例系列	SAR成人患者, 非哮喘(n=12)	支气管活检标本的免疫组化和细胞因子表达	自然花粉暴露与非哮喘SAR患者的支气管黏膜淋巴细胞数量、嗜酸性粒细胞募集和IL-5表达增加有关。
Buday等 <sup>[1992]</sup>	2016	5	实验室研究	30只豚鼠分配到HDM致敏组, OVA致敏组和对照组	鼻腔给药15 μl 0.5% HDM引起的AR症状和柠檬酸激发引起的咳嗽。气道阻力测量。	与对照组相比, HDM和OVA致敏组的鼻反应性和咳嗽反应均显著增强。气道阻力数据未显示显著差异。

AR=变应性鼻炎; COPD=慢性阻塞性肺疾病; HDM=屋尘螨; IL=白介素; OVA=卵清蛋白; PAR=常年性变应性鼻炎; SAR=季节性变应性鼻炎; sIgE=变应原特异性球蛋白E

AR<sup>[2013-2020]</sup>。虽然这些研究中有许多是病例报道, 但一致的研究结果强烈表明大多数 EoE 患者有合并 AR。

环境过敏和 EoE 发病机制之间的联系的证据还不太清楚。一些病例观察发现在儿童和成人中, 春季和夏季是 EoE 诊断的季节性高峰<sup>[2021-2023]</sup>。其中一项研究发现 EoE 诊断与草本花粉计数相关<sup>[2021]</sup>。另一项研究显示, 在冬季, 活检组织中食管嗜酸细胞症的增高的程度最低<sup>[2023]</sup>。有 1 例儿童 EoE 病例, 其症状呈现季节性变化, 花粉季节其活检显示中度至重度食管嗜酸性粒细胞增多症, 冬季无炎症或轻度炎症, 饮食无变化<sup>[2024]</sup>。另一病例报告描述了一个患有 EoE 和尘螨致敏的儿科患者在进

行大剂量尘螨免疫治疗之后食管嗜酸性粒细胞增多的消退<sup>[2025]</sup>。因此, 表明气传性变应原与 EoE 发病机制之间有潜在的联系的研究非常有限, 仍需要更多的研究。

• 总证据等级: C (3a级: 1项研究; 4级: 12项研究; 表X.J)

### X.K. 睡眠障碍与阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)

据报道, 鼻塞占 AR 患者的 90%<sup>[2026]</sup>。夜间鼻塞可显著影响睡眠质量。由于 AR 造成的鼻塞已经成为睡眠中断的原因<sup>[707,714,2026]</sup>。一项基于人群的调查针对 AR 儿童的研究发现, AR 导致的睡眠障碍是影响健康相关生



活质量的重要因素之一<sup>[2027]</sup>。AR 导致的睡眠质量下降对工作表现和产出能力有负面影响<sup>[2028]</sup>。另一项研究发现,与对照组相比,AR 患者更容易出现失眠、打鼾和睡眠呼吸暂停<sup>[727]</sup>。AR 症状的严重程度也显著影响睡眠的持续时间,白天嗜睡的频率,和睡眠潜伏期。AR 对睡眠的影响是多因素的。上气道阻力,生化和激素的影响,以及药物干预都在改变睡眠中发挥作用。大量 AR 患者人群的调查显示 AR 疾病严重程度与睡眠障碍之间有很强的相关性<sup>[679]</sup>。研究表明,AR 症状的严重程度增加导致睡眠质量下降。

当建立 AR 的诊断时,应通过详细的病史来评估过敏症状对睡眠的影响。有几种不同的工具,用于评估 AR 对睡眠的影响。包括:Epworth 嗜睡量表 (ESS)、斯坦福睡眠评分、詹金斯问卷、匹兹堡睡眠质量指数、宾夕法尼亚大学睡眠功能结果、医学结果研究睡眠量表、睡眠障碍问卷、儿科睡眠问卷、儿科日间嗜睡量表。这些指标在建立基线症状和监测治疗反应方面可能是有用的。

已有一些研究调查了 AR 与睡眠障碍性呼吸 (SDB) 之间的关系 (表 X.K)。SDB 指的是包括原发性打鼾、上气道阻力综合征和阻塞性睡眠呼吸暂停等疾病谱。在一项基于人群的分析中,Young<sup>[714]</sup> 等人发现,中度至重度 SDB 患者是因过敏而鼻塞的频率高出 1.8 倍。在一组小病例的季节性变应性鼻炎患者中反复进行多睡眠图 (PSG),有症状的 AR 患者平均每小时睡眠发生 1.7 次阻塞性呼吸暂停,当患者症状缓解时下降到每小时 0.7 次<sup>[718]</sup>。2011 年一项病例对照研究评估持续性 AR 患者和健康对照组多睡眠图差异,发现两组之间呼吸暂停低通气指数 (AHI) 没有统计学显著差异<sup>[720]</sup>,睡眠效率、觉醒指数和打鼾时间有中等程度差异。

治疗 AR 的标准方法应该有助于减少或缓解对睡眠产生不利影响的症状。治疗鼻塞的药物通常能有效改善睡眠质量。鼻内糖皮质激素 (INCS) 已被证明可以有效改善鼻塞,白天嗜睡以及睡眠质量<sup>[2029]</sup>。促炎细胞因子对睡眠有负面影响,INCS 被认为可以减少促炎因子的释放来改善睡眠质量。目前已经有 5 项 RCT 试验来评估 INCS 对鼻塞和睡眠的疗效<sup>[673,706,707,1275,1276]</sup>。所有 5 项研究的结果表明睡眠质量和睡眠相关 QOL 指标有所改善。Weiner<sup>[1297]</sup> 等人的 meta 分析发现,INCS 在治疗鼻阻塞方面比口服抗组胺药更有效,尽管在治疗鼻腔阻力方面没有显著差异。

在 AR 治疗中使用的药物干预也可能对睡眠产生影响。第一代 H1 拮抗剂由于具有穿透血脑屏障的能力而导致镇静,并且作为中枢神经系统的镇静剂,导致困倦<sup>[2031]</sup>。虽然这对睡眠有一定的改善,但这对于白天症

状管理来说是不希望的结果。第二代 H1 拮抗剂具有较少的穿透血脑屏障的倾向,因此不易导致镇静。据报道,非索非那定和氯雷他定是最不易引起镇静口服抗组胺药的治疗方案<sup>[2032,2033]</sup>。当口服 H1 抗组胺药时,患者应被告知引起镇静的可能性。有 1 项随机对照试验研究了伪麻黄碱 (早上服用) 对睡眠质量、白天嗜睡和疲劳的影响。该研究发现,与安慰剂相比,对所有方案没有显著的负面或正面影响<sup>[2030]</sup>。对鼻塞症状的有益作用具有统计学意义。

AR 对睡眠的影响应通过病史、睡眠和生活方式调查表以及仔细的体格检查来评估。用于 AR 症状管理的标准治疗方案应该有效地改善对睡眠产生不利影响的症状。INCS 是减轻鼻塞最有效的药物治疗方法。口服抗组胺药的患者应该注意其镇静的可能性。

• **总证据等级: B** (1b级: 5项研究; 2b级: 1项研究; 2c级: 5项研究; 3b级: 7项研究; 4级: 2项研究; 表X.K)

## XI. 知识空白和研究机遇

目前与 AR 相关的一些文献在某些领域是相当深入的,但在其它领域仍特别缺乏 (表 XI)。我们持续看到每年越来越多的与 AR 相关的引用,但国际过敏与鼻科学共识声明:已经确定了 AR 在一些重要领域知识的空白。下面的部分强调了未来对 AR 在特定方面的研究需要。

### XI.A. 流行病学及危险因素

之前的一些研究已经开展用于确定 AR 在全球各地的发病率。虽然这些研究的数据常常被引用,但其受限于调查方法 (有时通过变应原敏感试验来补充)。今天我们的世界比以前能够更好地利用科技。我们应该利用这些功能来更好地了解 AR 的流行病学。研究机会包括:

• 提高对 AR 发病率和流行性的认识及其在全球的表型 (即 SAR, PAR, IAR, PER)

• 通过地理区域、患者年龄和性别来提高对 AR 变异的理解

• 评估气候变化及其对变应原暴露方式和程度的影响

• 我们对 AR 发展的危险因素也应该有所了解。虽然某些领域 (例如,儿童早期接触宠物作为危险因素 vs 保护因素) 已经发表了许多文章,但数据是非常矛盾的。在其它领域,如早期接触花粉和螨虫,数据更为有限。遗传研究提供了一些潜在的 AR 风险的显著证据,但功能数据需要延伸。研究机会包括:

○ 通过功能鉴定了解候选基因改变在 AR 的病理生理学中的作用。

○ 表观遗传机制的研究提供了基因-环境相互作用和

表X.I. 变应性鼻炎与喉疾病之间关系的证据

研究	年份	证据级别	研究设计	研究组别	临床终点	结论
Roth等 <sup>[2008]</sup>	2013	2b	RCT	对宣传有响应的患者	变应原对喉部的影响	变应原暴露与声部功能损伤之间的关系与哮喘或者鼻腔暴露无关
Dworkin等 <sup>[2009]</sup>	2009	2b	RCT	成人HDM过敏测试阳性: 1. 户尘螨激发; 2. 安慰剂激发	变应原对喉部的影响	发生于下呼吸道刺激的喉部异常
Krouse等 <sup>[1998]</sup>	2008	2b	前瞻性队列	1. 屋尘螨过敏, (+)皮肤测试; 2. 无屋尘螨过敏	变应原对喉部的影响	HDM过敏患者VHI显著变化; 无症状LPR/GERD患者的研究结果
Millqvist等 <sup>[1996]</sup>	2006	2b	病例对照	1. 草花粉过敏; 2. 对照	语音功能障碍的发病率	变应性疾病患者与对照组之间在VHI显著性差异。
Reidy等 <sup>[2009]</sup>	2003	2b	RCT	1. 户尘螨激发; 2. 安慰剂激发	变应原对喉部的影响	在任何措施下暴露的抗原和安慰剂之间没有显著性差异。
Roth & Ferguson <sup>[1995]</sup>	2010	3a	系统综述	过敏与喉部疾病之间的关系	不适用	有必要进一步研究介导喉过敏反应机制
Brook等 <sup>[2011]</sup>	2015	3b	回顾性, 病例对照	1. 过敏患者; 2. 非过敏患者	AR患者的内镜表现	鼻咽部的发现, 而不是喉部, 预示着阳性过敏状态
Koc等 <sup>[1997]</sup>	2014	3b	病例对照	1. AR患者; 2. 对照	AR患者的喉部发现	AR患者更容易发声困难以及平均VHI发病率更高
Turley等 <sup>[2001]</sup>	2011	3b	病例对照	1. 鼻炎患者的症状(+)并且过敏测试(-); 2. 患者没有鼻炎症状	发音困难的患病率	AR或NAR患者与对照组相比更容易引起发声困难; 鼻炎症状加重的患者更易引起嗓音相关的QOL加重和慢性喉炎症状加重。
Hamdan等 <sup>[2000]</sup>	2006	3b	回顾性病例对照	1. 没有嗓音症状的歌手; 2. 有嗓音症状的歌手	症状发病率	AR在歌手中发生率高; 隐性过敏可能影响专业嗓音
Brook等 <sup>[2004]</sup>	2016	4	回顾性病例	患者进行体外过敏测试	症状发病率	喉部症状体外过敏试验的检出率与其他常见过敏试验适应症是相当的。
Eren等 <sup>[2006]</sup>	2014	4	病例系列	用SPT试验检测变态反应门诊转诊的患者	AR与LAR患者的喉部表现	厚的喉黏液是过敏的预兆。过敏性致敏与LPR的存在无相关性。阳性过敏反应与LPR阳性者喉外观无显著差异。
Randhawa等 <sup>[2003]</sup>	2010	4	病例系列	原发性嗓音障碍患者	AR和LPR的发病率	与LPR相比, 3倍的患者有过敏, 无统计学差异。
Randhawa等 <sup>[1999]</sup>	2010	4	横断面	鼻科诊所的患者, 没有先前的语音相关症状	变态反应与嗓音功能障碍联系	根据VHI评分的增加, 变应原致敏程度与嗓音症状的严重程度有关。
Simberg等 <sup>[2002]</sup>	2007	4	横断面	1. 过敏患者在AIT项目里; 2. 非过敏对照	症状发病率	有过敏史的个体比非过敏对照者有更严重的嗓音症状。AIT > 2年的患者症状较少。
Jackson-Menaldi等 <sup>[2012]</sup>	1997	4	前瞻性队列	在语音中心有语音问题的受试者	AR、LPR与喉部的相关性	不能确定过敏与声部症状之间的因果关系
Belafsky等 <sup>[2006]</sup>	2015	5	实验室研究	豚鼠暴露于: 1. 生理盐水(变应原控制)+过滤空气(污染控制); 2. HDM+过滤空气; 3. 盐水+燃烧颗粒物; 4. HDM+燃烧颗粒物	声门、声门下和气管上皮和黏膜下层的平均嗜酸性细胞谱	烟尘和HDM导致声门、声门下、气管上皮和黏膜下层嗜酸性粒细胞增多。
Mouadeb等 <sup>[2007]</sup>	2009	5	实验室研究	豚鼠暴露于鼻内HDM9周	组织病理学表现	暴露于HDM的动物上声门上嗜酸性粒细胞是暴露于生理盐水的两倍

AIT=变应原免疫治疗; AR=变应性鼻炎; GERD=胃食管反流; HDM=屋尘螨; LPR=咽喉反流; NAR=非变应性鼻炎; QOL=生活质量; RCT=随机对照试验; SPT=皮肤点刺试验; VHI=嗓音障碍指数

表X.J. 变应性鼻炎与嗜酸性粒细胞性食管炎之间关系的证据

研究	年份	证据级别	研究设计	研究组别	临床终点	结论
嗜酸性粒细胞性食管炎患者中AR流行病学的证据						
Furuta等 <sup>[2015]</sup>	2007	3a	系统综述	嗜酸性食管炎的成人和儿童患者	人口和临床特征	50%-80%有AR并且对气传性变应原致敏
Spergel等 <sup>[2013]</sup>	2009	4	病例系列	EoE儿童患者(n=562)	人口和临床特征	68%是过敏并且43%有AR
Roy-Ghanta等 <sup>[2014]</sup>	2008	4	病例系列	EoE成人患者(n=23)	人口和临床特征	78%有AR; 86%对气传性变应原致敏
Assa等 <sup>[2016]</sup>	2007	4	病例系列	EoE儿童患者(n=89)	人口和临床特征	79%对环境变应原致敏
Plaza-Martin等 <sup>[2017]</sup>	2007	4	病例系列	西班牙EoE儿童患者(n=14)	人口和临床特征	93%有AR并对气传性变应原致敏
Sugnanam等 <sup>[2018]</sup>	2007	4	病例系列	澳大利亚EoE儿童患者(n=45)	人口和临床特征	93%有AR。
Remedios等 <sup>[2019]</sup>	2006	4	病例系列	澳大利亚EoE儿童患者(n=26)	人口和临床特征	77%是过敏并且54%有AR。
Guajardo等 <sup>[2020]</sup>	2002	4	病例系列	在世界范围内的登记的成人和儿童EoE(n=39)	人口和临床特征	64%有AR。
气传性变应原在EoE病理机制中作用的证据						
Ramirez & Jacobs <sup>[2025]</sup>	2013	4	病例系列	用尘螨免疫疗法治疗EoE和尘螨过敏的儿科患者	食管活检中的嗜酸性粒细胞	尘螨免疫治疗后观察到食管嗜酸性粒细胞减少
Moawad等 <sup>[2021]</sup>	2010	4	病例系列	EoE成人患者(n=127)	EoE诊断季节及其与花粉计数的相关性	春天诊断的比例最高(33%)并且冬天的比例最低(16%); 这与草花粉的计数显著相关
Almansa等 <sup>[2022]</sup>	2009	4	病例系列	EoE成人患者(n=41)	EoE诊断季节	春天和夏天的诊断比例为68%; 而秋季和冬季的比例为32%。
Wang等 <sup>[2023]</sup>	2007	4	病例系列	EoE儿童患者(n=234)	EoE诊断季节和季节性活检结果	在冬季和春季、夏季和秋季诊断EoE的患者明显减少; 冬季食管嗜酸性粒细胞减少症
Fogg等 <sup>[2024]</sup>	2003	4	病例系列	EoE儿童患者	季节性活检结果	花粉季节食管嗜酸性细胞增多

AR=变应性鼻炎; EoE=嗜酸性粒细胞性食管炎

AR疾病发展的功能性解释。

○ 提高对环境暴露作为AR疾病发展的风险/保护因素的认识, 特别是在不同的地理位置。

○ 进一步研究污染物和烟草烟雾在AR发展和变应性鼻炎症状严重程度中的作用。

○ 进一步阐明AR的环境风险因素和保护因素, 特别是暴露于宠物、HDM和母乳喂养。

○ 评估危险因素减少及其对AR发病率的影响的纵向研究

## XI.B. 评估与诊断

对疑似AR患者的评估通常依赖于完整的病史并常常通过体格检查来强化。通过进一步的皮肤或体外试验方法来支持诊断。这些技术相当可靠, 只要客观测试与患者的临床症状相关。因为在致敏和临床过敏之间存在明显的差异, 因此不能被单独用于确定治疗方案。随着新的检测方法的出现, 我们将有机会将更加坚实的证据支持带到广泛临床实践中。研究机会包括:

• 为纳入主流临床实践提供标准化, 需要在较大人群中改进新的测试技术(即鼻腔sIgE, BAT)

- 需要IDT和单稀释皮内试验的比较研究。
- 进一步研究在点刺试验阴性后的单皮内试验作用。
- 制定LAR的标准化测试和测试说明, 以及进一步界定测试的临床应用。
- 进一步阐明CRD在患者管理中的临床应用。
- 需要针对抗原标准化的变应原单位的国际共识。

## XI.C. 管理

对AR患者的管理有一些选择。常常讨论变应原规避和环境控制, 但是高级别的证据非常缺乏, 尤其是它与AR症状控制相关的。许多药物治疗有非常高的证据等级, 这有助于我们在控制患者症状时选择最佳的药物。一般来说, SCIT与SLIT也有很高的证据等级, 但是与AIT管理相关的一些问题仍需要更多的证据支持。研究机会包括:

- 提高环境控制策略对AR症状控制和急救药物使用影响的理解, 特别是对蟑螂、宠物和花粉变应原。
- 提高对多重变应性鼻炎患者以及合理AIT方案在这类人群应用的认识。
- 提高对淋巴免疫治疗的理解和特征化, 以便其可

表X.K. 变应性鼻炎与睡眠障碍相关性的证据

研究	年份	证据等级	研究设计	研究组别	临床终点	结论
Yamada等 <sup>[673]</sup>	2012	1b	RCT	PAR, 成人(n=57)	ESS和RQLQ	门冬氨酸对鼻症状、生活质量、睡眠质量和上呼吸道症状有显著改善作用。
Meltzer等 <sup>[1276]</sup>	2010	1b	RCT	PAR, 成人(n=30)	PSG, ESS, RQLQ-S和WPAI-AS	门冬氨酸改善鼻症状和嗜睡
Craig等 <sup>[1275]</sup>	2003	1b	RCT	AR, 成人(n=32)	PSG, ESS, RQLQ和每日睡眠问卷	局部应用氟替卡松改善NC和睡眠
Hughes等 <sup>[706]</sup>	2003	1b	RCT	PAR, 成人(n=22)	ESS, SSS, FOSQ, RQLQ	鼻用激素布地奈德改善白天疲劳、嗜睡和睡眠质量。
Craig等 <sup>[707]</sup>	1998	1b	RCT	PAR, 成人(n=20)	每日睡眠问卷	鼻用激素氟尼缩松治疗充血和睡眠的改善
Sherkat等 <sup>[2030]</sup>	2011	2b	RCT	AR, 成人(n=14)	ESS, PSQI, FOSQ, RQLQ, NRQLQ, 宾夕法尼亚生活质量, 日常睡眠中的直接睡眠问题	伪麻黄碱对睡眠质量无显著影响
Colas等 <sup>[726]</sup>	2012	2c	基于人群	AR, 成人(n=2275)	PSQ-RQLQ, 基于Epworth量表的直接睡眠问题	中-重度AR和NC与重症睡眠质量相关
Meltzer等 <sup>[2027]</sup>	2009	2c	基于人群	AR, 儿童(n=1004)	通过电话随访直接的睡眠问题	AR扰乱了睡眠的模式和质量
Bousquet等 <sup>[2028]</sup>	2006	2c	基于人群	AR, 成人(n=3052)	Jenkins问卷, RQLQ, WPAI-AS	AR的严重程度比发作周期(间歇性或持续性)对QOL和睡眠影响更大。
Leger等 <sup>[727]</sup>	2006	2c	基于人群	AR, 成人(n=591)	ESS,睡眠紊乱问卷, 变应性鼻炎评分	AR的各个方面均受到损害, 重症AR比轻度AR受损更大。
Young等 <sup>[714]</sup>	1997	2c	基于人群	成人(n=4927)	PSG, 直接的睡眠问题	由于过敏, 中重度SDB患者的发病率是过敏性鼻炎患者的1.8倍
Ishman等 <sup>[2034]</sup>	2012	3b	病例对照	AR, 儿童(n=21)	PSQ, PDSS, 阻塞性睡眠暂停-18	儿童AR有更高的SDB和失眠评分
Meng等 <sup>[720]</sup>	2011	3b	病例对照	PAR,成人(n=98)	PSG	大多数PSG参数的差异性包括睡眠效率、觉醒指数和打鼾时间; 差异在统计学上有显著性(尽管临床上适度)。
Benninger & Benninge <sup>[2036]</sup>	2009	3b	病例对照	AR, 成人(n=701)	RSDI和RSDI产生的睡眠问题	AR对性功能、睡眠和疲劳感有显著负面的影响。
Meltzer等 <sup>[2037]</sup>	2009	3b	病例对照	AR, 成人(n=7024)	MOS-睡眠和迷你-RQLQ	AR对QOL和睡眠参数产生不利影响
Yukse等 <sup>[2035]</sup>	2009	3b	病例对照	SAR, 儿童(n=14)	PSQI和活动记录仪	AR组睡眠功能障碍评分、睡眠潜伏期和碎片指数显著高于对照组
Shedden <sup>[2026]</sup>	2005	3b	病例对照	AR, 成人和儿童(n=2355)	直接的睡眠问题	超过80%的NC在晚上受到影响, 主要是使他们醒来或难以入睡
Stuck等 <sup>[731]</sup>	2004	3b	对照试验	SAR, 成人(n=50)	ESS, SF-36, PSG	SAR增加白天嗜睡, 恶化QOL
Stull等 <sup>[682]</sup>	2009	4	病例系列	AR, 成人(n=404)	MOS-睡眠, NRQLQ, WPAI-AS, PANAS-X	那些有更严重的NC或眼部症状的人在睡眠方面得分较低。
McNicholas等 <sup>[718]</sup>	1982	4	病例系列	SAR, 成人(n=7)	PSG	在SAR患者中, 在症状性鼻阻塞期间, 阻塞性睡眠呼吸暂停更为常见。

AR=变应性鼻炎; ESS=Epworth睡眠量表; FOSQ=睡眠的功能结果; INCS=鼻内皮质激素; mini-RQLQ=迷你鼻结膜炎生活质量问卷; MOS-睡眠=医学结果研究中的睡眠量表; NC=鼻塞; NRQLQ=夜间鼻结膜炎生活质量问卷; PANAS-X=正面和负面影响时间表扩展表; PAR=常年性变应性鼻炎; PDSS=小儿白天睡眠量表; PSG=多导睡眠图; PSQ=儿童睡眠问卷; PSQI=匹兹堡睡眠质量指数; QOL=生活质量; RCT=随机对照试验; RQLQ=鼻结膜炎生活质量问卷; RQLQ-S=标准化鼻结膜炎生活质量问卷; RSDI=鼻窦炎残疾指数; SAR=季节性变应性鼻炎; SDB=睡眠呼吸紊乱; SF-36=医学结果研究36项短期健康调查; SSS=斯坦福睡眠评分; WPAI-AS=工作效率和活动减退问卷-过敏-特异性。

能的常规临床应用。

- 进一步研究SLIT与SCIT的疗效/有效性。
- 进一步研究具有多种变应原的AIT。
- 提高对最佳AR控制和多模式疗法(包括药物治疗和AIT的组合)使用的成本效益管理的理解。
- 多种AR治疗策略有效性的进一步比较研究。

#### XI.D. 相关疾病

当前支持AR与许多其它疾病间关联的证据还是比较弱的或者冲突的。显然需要更好地定义AR以及本文中确定的几种共病之间的关系(特别是鼻窦炎、分泌

表XI. 证据等级和推荐水平

主题	列出研究的数目	证据合计等级	推荐水平	备注
<b>AR危险因素</b>				
遗传	5(GWAS)	C	—	一些基因与AR和其他特应性疾病的发展有关。
宫内或早期暴露(螨类)	6	C	—	数据不确定
宫内或早期暴露(花粉)	2	C	—	数据不确定
宫内或早期暴露(动物皮肤)	39	C	—	数据不确定
宫内或早期暴露(真菌变应原)	13	C	—	数据不确定
限制饮食(孕期和儿童期)	5	A	—	胎儿在宫内期, 母亲节食不影响AR的发生。儿童期食物过敏是AR的危险因素。
污染	14	C	—	数据不确定
烟草吸烟	9	A	—	大多数研究发现主动或被动吸烟暴露与AR之间没有关联。应进一步评估特定患者群体和时间变化(即暴露时间)。
社会经济地位	10	C	—	大多数研究表明高SES和AR之间存在关联, 但这并不是所有研究都一致的结论。
<b>AR发展的潜在保护因素</b>				
母乳喂养	2(SRs)	C	选择	以预防AR为特定目的而选择母乳喂养。一般来说, 母乳喂养因其多方面的有益效果而被强烈推荐。
宠物暴露	6	C	—	没有证据表明儿童早期宠物规避可以预防AR的发生。早期宠物暴露, 特别是在非过敏家庭, 儿童早期狗的暴露, 可能是保护性的。
微生物多样性(“卫生假说”)	15	B	—	皮肤、气道和肠道的微生物多样性对于预防人群致敏和变应性疾病是重要的。
<b>疾病负担</b>				
QOL	33	B	推荐	AR对一般的和与疾病相关的生活质量有显著影响。建议AR的治疗以改善生活质量。
对睡眠作用	46	B	推荐	AR对睡眠有显著的消极作用。建议AR治疗以减少睡眠障碍。
<b>评估和诊断</b>				
临床检查(病史与体格检查)	4	D	推荐	尽管缺乏提出临床检查在AR诊断中作用的研究, 病史是必不可少的, 并推荐体格检查。之前多个指导文件支持这一建议。
鼻内镜检查	5	D	选择	证据不支持常规使用鼻内镜诊断AR。然而, 它可能有助于排除其他引起症状的原因。
放射影像学	0	N/A	不建议	放射成像不推荐用于AR的诊断。
使用有效的测量仪器	10	A	强烈推荐	经验证的调查仪器可用于筛选AR, 跟踪治疗结果, 并作为临床试验的结果测量。
皮肤点刺试验	8	B	推荐	SPT被推荐用于评估准确选择患者的变应原敏感性。医生可以判定皮肤或体外sIgE试验对个体患者最佳。
皮肤皮内测试	17	B	选择	皮内试验可用于确定对怀疑患有AR的个体的特异性气传性变应原的致敏作用。
混合皮肤测试技术	5	D	选择	MQT是一种皮肤测试技术, 可用于确定AIT的安全起始剂量。
血清总IgE(tIgE)	15	C	选择	血清总IgE是评估致敏状态的一种选择。
血清变应原特异性IgE(sIgE)	7	B	推荐	血清sIgE被推荐用于评估准确选择患者的变应原敏感性。医生可以判定皮肤或体外sIgE测试对个体患者最佳。
皮肤和体外试验之间的关系	19	B	—	关于各种不同过敏试验方法一致性的研究。
鼻部sIgE	24	C	选择	鼻部sIgE是疑似或已知LAR患者辅助诊断或指导治疗的一种选择。
嗜碱性粒细胞激活试验	12	B	选择	当第一线测试出现不一致时, BAT可以用于诊断, 并且用于监测对AIT的反应。
鼻部激发试验	4	C	—	NPT已被用于职业性鼻炎和LAR的诊断。
鼻腔细胞学	4	C	—	鼻腔细胞学是一种调查工具, 而不是诊断。

表XI. 续

主题	列出研究的数目	证据合计等级	推荐水平	备注
鼻腔组织学	11	B	—	鼻腔组织学用于研究AR的病理生理学,但在临床实践中不常用于AR的诊断。
管理-规避措施和环境控制				
屋尘螨	12	B	选择	同时使用杀螨剂和EC措施是治疗AR的一种选择。
蟑螂	11	B	选择	物理措施(诱饵陷阱,房屋清洁)和教育相结合是与蟑螂暴露相关的AR管理的一个选择。
宠物	3	B	选择	宠物回避和EC策略是与宠物有关的AR的一种选择
花粉和职业变应原	3	B	选择	花粉和职业性变应原避免使用EC策略是治疗AR的一种选择。
管理-药物治疗				
口服H1抗组胺药物	21	A	强烈推荐	新一代口服H1抗组胺药物被强烈推荐用于AR的治疗。
口服H2抗组胺药物	6	B	不推荐	现有数据不足以解决AR治疗中的益处问题。
鼻内抗组胺药	44	A	推荐	鼻内抗组胺药多用于一线或二线治疗AR。
口服糖皮质激素	9	B	不推荐	由于口服糖皮质激素的风险,以及其它药物治疗的可及性,这种疗法不推荐用于常规的AR管理。
注射糖皮质激素	13	B	不推荐	由于使用注射类皮质激素的风险,以及其它药物治疗的可及性,不建议在AR的常规治疗中使用全身或鼻甲内注射类皮质激素。
鼻内糖皮质激素	53	A	强烈推荐	INCS应该被当作AR治疗的一线药物。
口服减充血剂	9	B	选择	伪麻黄碱可以作为短期治疗AR症状的选择
			不推荐	不推荐使用去氧肾上腺素,因为尚未证明它是优于安慰剂的。
局部减充血剂	4	B	选择	推荐在短期鼻塞中使用局部IND。长期使用会有RM的风险。
白三烯受体拮抗剂	31	A	不推荐	LTRAs不应该作为AR治疗的单一疗法。
色甘酸(DSCG)	22	A	选择	DSCG应该在AR的治疗中被考虑,尤其是那些INCS不耐受的患者。
鼻内抗胆碱能(IPB)	14	B	选择	IPB鼻腔喷雾剂可作为控制性鼻漏的PAR患者的辅助治疗
奥马珠单抗	6	A	无推荐	FDA未批准Omalizumab单独治疗AR。
鼻部盐水	12	A	强烈推荐	强烈推荐鼻腔盐水作为AR治疗策略的一部分。
益生菌	28	A	选择	益生菌可以被考虑用于AR的治疗。
联合:口服抗组胺药和口服减充血剂	21	A	选择	选择,尤其是以鼻塞为主要症状的急性加重期
联合:口服抗组胺药和INCS	5	B	选择	两种药物单独配伍
联合:口服抗组胺药和LTRA	13	A	选择	联合用药是AR治疗的一种选择,尤其对INCS不耐受且口服抗组胺单一疗法控制不佳的伴哮喘患者。
联合:INCS和鼻内抗组胺药物	12	A	强烈推荐	强烈推荐单药治疗不能控制AR症状时需进行联合治疗
针灸	15	B	选择	对于那些希望避免用药的患者,针灸被建议作为一种可能的辅助治疗。
蜂蜜	3	B	不推荐	研究是不确定的和异质的。
草药治疗	—	—	不推荐	许多不同的草药研究,很少有研究为每一个具体的治疗。结果是不确定的。
外科治疗	12	C	选择	可考虑在鼻塞药物治疗失败的AR患者中进行鼻甲复位术
管理-变应原免疫治疗				
皮下注射免疫治疗	8	A	强烈推荐	强烈推荐SCIT用于无法从药物治疗中获得足够缓解的患者以及那些准备从疾病修饰作用中受益的患者。
舌下含服免疫治疗	25	A	强烈推荐 <sup>a</sup>	强烈建议在无法从药物治疗中获得充分缓解的患者进行SLIT
经皮/表皮免疫疗法	4	B	不推荐	有限的研究显示疗效差异较大,并伴有不良反应。经皮/表皮免疫疗法不推荐用于AR的治疗。
免疫荧光免疫治疗	7	B	选择	在进行进一步研究之前,ILIT可能是临床人群AR治疗的可行选择。

表XI. 续

主题	列出研究的数目	证据合计等级	推荐水平	备注
相关疾病				
哮喘相关的鼻炎	7	C	—	哮喘和AR和NAR是相关的
哮喘-鼻炎作为一个危险因素	13	C	—	AR和NAR是哮喘发展的危险因素
AR治疗的哮喘益处	—	—	—	见X.A.4部分特别推荐意见
急性鼻窦炎	5	C	—	AR被认为是ARS的疾病修饰因素
复发性急性鼻-鼻窦炎	2	D	—	数据不确定
无鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎	10	D	—	相关性的数据存在冲突
慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉	21	D	—	相关性的数据存在冲突
结膜炎	7	C	—	AC常常与AR相伴发生
特应性皮炎	20	C	—	AR与AD之间存在相关性的证据
食物过敏和PFAS	12	B	—	花粉过敏和PFAS之间存在相关性的证据
腺样体肥大	11	C	—	数据不确定
耳科疾病-咽鼓管功能障碍	7	C	—	在一些ETD的案例中, AR存在相关的作用。
耳科疾病-中耳炎	16	C	—	AR和OTE之间的关系不确定
耳科疾病- Meniere病	8	C	—	协会的证据等级较低, 研究设计存在实质性缺陷。
咳嗽	9	C	—	AR和咳嗽之间的证据水平较低。
喉部疾病	18	C	—	AR与喉部疾病之间的相关性有一定的证据。
嗜酸性粒细胞性食管炎	13	C	—	有限的观察数据表明气传性变应原与EoE发病机制之间可能存在关联。

AC=变应性结膜炎; AD=特应性皮炎; AIT=变应原免疫治疗; AR=变应性鼻炎; ARS=急性鼻窦炎; BAT=嗜碱性粒细胞活化试验; DSCG=色甘酸钠; EC=环境对照; EoE=嗜酸性粒细胞性食管炎; ETD=咽鼓管功能障碍; FDA=食品和药品管理局; GWAS=全基因组关联研究; ILIT=淋巴内免疫治疗; INCS=鼻内糖皮质激素; IND=鼻内减充血剂; IPB=异丙托品溴化物; LAR=局部变应性鼻炎; LTRA=白三烯受体拮抗剂; MQT=改良定量检测; NAR=非变应性鼻炎; NPT=鼻刺激测试; OSA=阻塞性睡眠呼吸暂停; OTE=渗出性中耳炎; PAR=常年性变应性鼻炎; PFAS=花粉-食物过敏综合征; QOL=生命质量; RM=药物性鼻炎; SCIT=皮下免疫治疗; SES=社会经济状况; sIgE=抗原特异性免疫球蛋白E; SLIT=舌下免疫治疗; SPT=皮肤点刺试验; SR=系统评价; tIgE=总免疫球蛋白E

性中耳炎、咳嗽, 喉疾病和嗜酸型粒细胞性食管炎), 并进一步描述 AR 治疗对其它疾病潜在改善的作用。

## XII. 结论

综上所述, 国际过敏与鼻科学共识声明: 变应性鼻炎的作者们已经从各个方面收集整理 AR 最好的外部证据, 并且会在适当时候给出证据等级和建议。从当前的证据来看, 已经确定了知识空白和研究机会。我们真诚的希望国际过敏与鼻科学共识声明: 变应性鼻炎能够成为了解当前 AR 证据的参考资料以及未来进一步研究的跳板。

## XIII. 参考文献

- Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH, et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2016;6(Suppl 1):S22-S209.
- Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ.* 1996;312:71-72.
- Rudmik L, Smith TL. Development of an evidencebased review with recommendations using an online iterative process. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2011;1:431-437.
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med.* 2009;6:e1000100.
- Oxford Centre for Evidence-based Medicine (CEBM). Levels of Evidence. <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>. Accessed December 19, 2017.
- American Academy of Pediatrics Steering Committee on Quality Improvement, Management. Classifying recommendations for clinical practice guidelines. *Pediatrics.* 2004;114:874-877.
- Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N; Aria Workshop Group; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108:S147-S334.
- Hansel F. Clinical and histopathologic studies of the nose and sinuses in allergy. *J Allergy.* 1929;1:43-70.
- Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur Respir J.* 2004;24:758-764.
- Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, 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.
- Vinke JG, KleinJan A, Severijnen LW, Hoeve LJ, Fokkens WJ. Differences in nasal cellular infiltrates between allergic children and age-matched controls. *Eur Respir J.* 1999;13:797-803.
- Papatziamos G, van der Ploeg I, Hemlin C, Patwardhan A, Scheynius A. Increased occurrence of IgE+ and FcεRI+ cells in adenoids from atopic children. *Allergy.* 1999;54:916-925.
- Bauchau V, Durham SR. Epidemiological characterization of the intermittent

- and persistent types of allergic rhinitis. *Allergy*. 2005;60:350–353.
14. Ciprandi G, Buscaglia S, Pesce G, et al. Minimal persistent inflammation is present at mucosal level in patients with asymptomatic rhinitis and mite allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;96:971–979.
  15. Platts-Mills TA, Hayden ML, Chapman MD, Wilkins SR. Seasonal variation in dust mite and grass-pollen allergens in dust from the houses of patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1987;79:781–791.
  16. Connell JT. Quantitative intranasal pollen challenges. 3. The priming effect in allergic rhinitis. *J Allergy*. 1969;43:33–44.
  17. Wachs M, Proud D, Lichtenstein LM, KageySobotka A, Norman PS, Naclerio RM. Observations on the pathogenesis of nasal priming. *J Allergy Clin Immunol*. 1989;84:492–501.
  18. Juliusson S, Bende M. Priming effect of a birch pollen season studied with laser Doppler flowmetry in patients with allergic rhinitis. *Clin Allergy*. 1988;18:615–618.
  19. Naito K, Ishihara M, Senoh Y, Takeda N, Yokoyama N, Iwata S. Seasonal variations of nasal resistance in allergic rhinitis and environmental pollen counts. II: Efficacy of preseasonal therapy. *Auris Nasus Larynx*. 1993;20:31–38.
  20. Koh YY, Lim HS, Min KU, Min YG. Airways of allergic rhinitis are ‘primed’ to repeated allergen inhalation challenge. *Clin Exp Allergy*. 1994;24:337–346.
  21. Assing K, Bodtger U, Poulsen LK, Malling HJ. Grass pollen symptoms interfere with the recollection of birch pollen symptoms—a prospective study of suspected, asymptomatic skin sensitization. *Allergy*. 2007;62:373–377.
  22. Knani J, Campbell A, Enander I, Peterson CG, Michel FB, Bousquet J. Indirect evidence of nasal inflammation assessed by titration of inflammatory mediators and enumeration of cells in nasal secretions of patients with chronic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1992;90:880–889.
  23. Ricca V, Landi M, Ferrero P, et al. Minimal persistent inflammation is also present in patients with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105:54–57.
  24. Riediker M, Monn C, Koller T, Stahel WA, Wutrich B. Air pollutants enhance rhinoconjunctivitis symptoms in pollen-allergic individuals. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001;87:311–318.
  25. Bousquet J, Annesi-Maesano I, Carat F, et al. Characteristics of intermittent and persistent allergic rhinitis: DREAMS study group. *Clin Exp Allergy*. 2005;35:728–732.
  26. Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI, et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:S1–S84.
  27. VanHoeckel H, Vastesaeger N, Dewulf L, Sys L, van Cauwenberge P. Classification and management of allergic rhinitis patients in general practice during pollen season. *Allergy*. 2006;61:705–711.
  28. Demoly P, Allaert FA, Lecasble M, Bousquet J, Pragma. Validation of the classification of ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma). *Allergy*. 2003;58:672–675.
  29. Bachert C, van Cauwenberge P, Olbrecht J, van Schoor J. Prevalence, classification and perception of allergic and non allergic rhinitis in Belgium. *Allergy*. 2006;61:693–698.
  30. Todo-Bom A, Loureiro C, Almeida MM, et al. Epidemiology of rhinitis in Portugal: evaluation of the intermittent and the persistent types. *Allergy*. 2007;62:1038–1043.
  31. Demoly P, Passalacqua G, Pfaar O, Sastre J, Wahn U. Management of the polyallergic patient with allergy immunotherapy: a practice-based approach. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2016;12:2.
  32. Zuberbier T, Bachert C, Bousquet PJ, et al. GA(2) LEN/EAACI pocket guide for allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. *Allergy*. 2010;65:1525–1530.
  33. 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: an EAACI Position Paper. *Allergy*. 2014;69:854–867.
  34. Haahtela T, Burbach GJ, Bachert C, et al. Clinical relevance is associated with allergen-specific wheal size in skin prick testing. *Clin Exp Allergy*. 2014;44:407–416.
  35. Varghese M, Glaum MC, Lockett RF. Drug-induced rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2010;40:381–384.
  36. Settipane RA, Kaliner MA. Chapter 14: Nonallergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2013;27 Suppl 1:S48–51.
  37. Walgama ES, Hwang PH. Aspirin-exacerbated respiratory disease. *Otolaryngol Clin North Am*. 2017;50:83–94.
  38. Sousa AR, Parikh A, Scadding G, Corrigan CJ, Lee TH. Leukotriene-receptor expression on nasal mucosal inflammatory cells in aspirin-sensitive rhinosinusitis. *N Engl J Med*. 2002;347:1493–1499.
  39. Barnes PJ. Neurogenic inflammation in the airways. *Respir Physiol*. 2001;125:145–154.
  40. Kaliner MA, Baraniuk JN, Benninger M, et al. Consensus definition of non-allergic rhinopathy, previously referred to as vasomotor rhinitis, nonallergic rhinitis, and/or idiopathic rhinitis. *World Allergy Organ J*. 2009;2:119–120.
  41. Settipane RA, Charnock DR. Epidemiology of rhinitis: allergic and nonallergic. *Clin Allergy Immunol*. 2007;19:23–34.
  42. Mah GT, Tejani AM, Musini VM. Methyl dopa for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009:CD003893.
  43. Kiroglu AF, Bayrakli H, Yuca K, Cankaya H, Kiris M. Nasal obstruction as a common side effect of sildenafil citrate. *Tohoku J Exp Med*. 2006;208:251–254.
  44. Motamed M, Sandhu D, Murty GE. Sildenafil and nasal obstruction. *J Otolaryngol*. 2003;32:259–261.
  45. Cingi C, Ozdoganoglu T, Songu M. Nasal obstruction as a drug side effect. *Ther Adv Respir Dis*. 2011;5:175–182.
  46. Togias A. Unique mechanistic features of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105:S599–604.
  47. Riccio MM, Proud D. Evidence that enhanced nasal reactivity to bradykinin in patients with symptomatic allergy is mediated by neural reflexes. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;97:1252–1263.
  48. Shirasaki H, Kanaizumi E, Himi T. Immunohistochemical localization of the bradykinin B1 and B2 receptors in human nasal mucosa. *Mediators Inflamm*. 2009;2009:102406.
  49. Trimarchi M, Miluzio A, Nicolai P, Morassi ML, Bussi M, Marchisio PC. Massive apoptosis erodes nasal mucosa of cocaine abusers. *Am J Rhinol*. 2006;20:160–164.
  50. Tan TH, Stevenson B, Yip D. Docetaxel-induced nasal septal perforation. *Intern Med J*. 2006;36:471–472.
  51. Lanier B, Kai G, Marple B, Wall GM. Pathophysiology and progression of nasal septal perforation. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007;99:473–479; quiz 480–471, 521.
  52. Wang SH, Wang HW, Wang JY. Effects of cocaine on human nasal mucosa. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1993;250:245–248.
  53. Snyder RD, Snyder LB. Intranasal cocaine abuse in an allergist's office. *Ann Allergy*. 1985;54:489–492.
  54. Hall LJ, Jackson RT. Effects of alpha and beta adrenergic agonists on nasal blood flow. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1968;77:1120–1130.
  55. Walker JS. Rhinitis medicamentosa. *J Allergy*. 1952;23:183–186.
  56. Kim D, Steinhart B. Seizures induced by recreational abuse of bupropion tablets via nasal insufflation. *CJEM*. 2010;12:158–161.
  57. Sataloff RT, Gullane PJ, Goldstein DP. *Sataloff's Comprehensive Textbook of Otolaryngology, Head and Neck Surgery*. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishing; 2016.
  58. Daws LC, Callaghan PD, Moron JA, et al. Cocaine increases dopamine uptake and cell surface expression of dopamine transporters. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002;290:1545–1550.
  59. Middleton LS, Nuzzo PA, Lofwall MR, Moody DE, Walsh SL. The pharmacodynamic and pharmacokinetic profile of intranasal crushed buprenorphine and buprenorphine/naloxone tablets in opioid abusers. *Addiction*. 2011;106:1460–1473.
  60. Zhang H, Prisinzano TE, Donovan MD. Permeation and metabolism of cocaine in the nasal mucosa. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2012;37:255–262.
  61. Ramey JT, Bailen E, Lockett RF. Rhinitis medicamentosa. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2006;16:148–155.
  62. Graf PM. Rhinitis medicamentosa. *Clin Allergy Immunol*. 2007;19:295–304.
  63. Min YG, Kim HS, Suh SH, Jeon SY, Son YI, Yoon S. Paranasal sinusitis after long-term use of topical nasal decongestants. *Acta Otolaryngol*. 1996;116:465–471.
  64. Graf P, Juto JE. Sustained use of xylometazoline nasal spray shortens the decongestive response and induces rebound swelling. *Rhinology*. 1995;33:14–17.
  65. Bralow L. *Vicks Sinex PDR*. Montvale, NJ: Thomson; 2004.
  66. Fleece L, Mizes JS, Jolly PA, Baldwin RL. Rhinitis medicamentosa. Conceptualization, incidence, and treatment. *Ala J Med Sci*. 1984;21:205–208.
  67. Knipping S, Holzhausen HJ, Goetze G, Riederer A, Bloching MB. Rhinitis medicamentosa: electron microscopic changes of human nasal mucosa. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;136:57–61.



68. Marple B, Roland P, Benninger M. Safety review of benzalkonium chloride used as a preservative in intranasal solutions: an overview of conflicting data and opinions. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;130:131–141.
69. Graf P. Adverse effects of benzalkonium chloride on the nasal mucosa: allergic rhinitis and rhinitis medicamentosa. *Clin Ther.* 1999;21:1749–1755.
70. Graf P. Rhinitis medicamentosa: a review of causes and treatment. *Treat Respir Med.* 2005;4:21–29.
71. Graf P. Benzalkonium chloride as a preservative in nasal solutions: re-examining the data. *Respir Med.* 2001;95:728–733.
72. Morris S, Eccles R, Martez SJ, Riker DK, Witek TJ. An evaluation of nasal response following different treatment regimes of oxymetazoline with reference to rebound congestion. *Am J Rhinol.* 1997;11:109–115.
73. Chodirker WB. Rhinitis medicamentosa. *Can Med Assoc J.* 1981;124:370, 372.
74. May M, West JW. The “stuffy” nose. *Otolaryngol Clin North Am.* 1973;6:655–674.
75. Graf P, Hallen H, Juto JE. The pathophysiology and treatment of rhinitis medicamentosa. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1995;20:224–229.
76. Elwany S, Abdel-Salaam S. Treatment of rhinitis medicamentosa with fluticasone propionate— an experimental study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2001;258:116–119.
77. Tas A, Yagiz R, Yalcin O, et al. Use of mometasone furoate aqueous nasal spray in the treatment of rhinitis medicamentosa: an experimental study. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;132:608–612.
78. Stephens AL Jr, Boggs PB. Intranasal dexamethasone: an adjunct in the treatment of chemical rhinitis. *Ann Allergy.* 1968;26:612–613.
79. Elwany SS, Stephanos WM. Rhinitis medicamentosa. An experimental histopathological and histochemical study. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 1983;45:187–194.
80. Settupane RA. Other causes of rhinitis: mixed rhinitis, rhinitis medicamentosa, hormonal rhinitis, rhinitis of the elderly, and gustatory rhinitis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2011;31:457–467.
81. Dykewicz MS, Fineman S, Skoner DP, et al. Diagnosis and management of rhinitis: complete guidelines of the Joint Task Force on Practice Parameters in Allergy, Asthma and Immunology. American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1998;81:478–518.
82. Akerlund A, Bende M. Sustained use of xylometazoline nose drops aggravates vasomotor rhinitis. *Am J Rhinol.* 1991;5:157–160.
83. Yoo JK, Seikaly H, Calhoun KH. Extended use of topical nasal decongestants. *Laryngoscope.* 1997;107:40–43.
84. Moscato G, Vandenplas O, Gerth Van Wijk R, et al. Occupational rhinitis. *Allergy.* 2008;63:969–980.
85. Moscato G, Dykewicz MS, Desrosiers M, Castano R. Occupational rhinitis. In: Malo JL, Chan-Yeung M, Bernstein D, eds. *Asthma in the Workplace.* New York: Taylor & Francis; 2013:344–356.
86. Siracusa A, Desrosiers M, Marabini A. Epidemiology of occupational rhinitis: prevalence, aetiology and determinants. *Clin Exp Allergy.* 2000;30:1519–1534.
87. Brant A. Baker’s asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2007;7:152–155.
88. Folletti I, Forcina A, Marabini A, Bussetti A, Siracusa A. Have the prevalence and incidence of occupational asthma and rhinitis because of laboratory animals declined in the last 25 years? *Allergy.* 2008;63:834–841.
89. Mazurek JM, Weissman DN. Occupational respiratory allergic diseases in healthcare workers. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016;16:77.
90. Szeszenia-Dabrowska N, Swiatkowska B, Wilczynska U. Occupational diseases among farmers in Poland. *Med Pr.* 2016;67:163–171.
91. Lopata AL, Jeebhay MF. Airborne seafood allergens as a cause of occupational allergy and asthma. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2013;13:288–297.
92. Cullinan P, Harris JM, Newman Taylor AJ, et al. An outbreak of asthma in a modern detergent factory. *Lancet.* 2000;356:1899–1900.
93. Moscato G, Pala G, Perfetti L, Frascaroli M, Pignatti P. Clinical and inflammatory features of occupational asthma caused by persulphate salts in comparison with asthma associated with occupational rhinitis. *Allergy.* 2010;65:784–790.
94. Pala G, Pignatti P, Perfetti L, et al. Occupational rhinitis and asthma due to cabreuva wood dust. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;104:268–269.
95. Siracusa A, Folletti I, Moscato G. NonIgE-mediated and irritant-induced work-related rhinitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2013;13:159–166.
96. Schyllert C, Ronmark E, Andersson M, et al. Occupational exposure to chemicals drives the increased risk of asthma and rhinitis observed for exposure to vapours, gas, dust and fumes: a cross-sectional population-based study. *Occup Environ Med.* 2016;73:663–669.
97. Siracusa A, De Blay F, Folletti I, et al. Asthma and exposure to cleaning products—a European Academy of Allergy and Clinical Immunology task force consensus statement. *Allergy.* 2013;68:1532–1545.
98. Folletti I, Zock JP, Moscato G, Siracusa A. Asthma and rhinitis in cleaning workers: a systematic review of epidemiological studies. *J Asthma.* 2014;51:18–28.
99. Malo JL, Lemiere C, Desjardins A, Cartier A. Prevalence and intensity of rhinoconjunctivitis in subjects with occupational asthma. *Eur Respir J.* 1997;10:1513–1515.
100. Castano R, Malo JL. Occupational rhinitis and asthma: where do we stand, where do we go? *Curr Allergy Asthma Rep.* 2010;10:135–142.
101. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy.* 2008;63(Suppl 86):8–160.
102. Akpinar-Elci M, Pasquale DK, Abrokwah M, Nguyen M, Elci OC. United airway disease among crop farmers. *J Agromedicine.* 2016;21:217–223.
103. Moscato G, Pala G, Folletti I, Siracusa A, Quirce S. Occupational rhinitis affects occupational asthma severity. *J Occup Health.* 2016;58:310–313.
104. Ottaviano G, Fokkens WJ. Measurements of nasal airflow and patency: a critical review with emphasis on the use of peak nasal inspiratory flow in daily practice. *Allergy.* 2016;71:162–174.
105. Pignatti P, Pala G, Pisati M, Perfetti L, Banchieri G, Moscato G. Nasal blown secretion evaluation in specific occupational nasal challenges. *Int Arch Occup Environ Health.* 2010;83:217–223.
106. Gomez F, Rondon C, Salas M, Campo P. Local allergic rhinitis: mechanisms, diagnosis and relevance for occupational rhinitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2015;15:111–116.
107. Rondon C, Campo P, Togias A, et al. Local allergic rhinitis: concept, pathophysiology, and management. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129:1460–1467.
108. Grammer LC, 3rd. Occupational rhinitis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2016;36:333–341.
109. Moscato G, Pala G, Sastre J. Specific immunotherapy and biological treatments for occupational allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2014;14:576–581.
110. Moscato G, Pala G, Boillat MA, et al. EAACI position paper: prevention of work-related respiratory allergies among pre-apprentices or apprentices and young workers. *Allergy.* 2011;66:1164–1173.
111. Foss-Skiftesvik MH, Winther L, Johnsen CR, et al. High occurrence of rhinitis symptoms in hairdressing apprentices. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2017;7:43–49.
112. Shusterman D. Occupational irritant and allergic rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2014;14:425.
113. Ottaviano G, Staffieri A, Sritoni P, et al. Nasal dysfunction induced by chlorinate water in competitive swimmers. *Rhinology.* 2012;50:294–298.
114. Centers for Disease Control. 1986 Surgeon General’s report: the health consequences of involuntary smoking. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1986;35:769–770.
115. Tai CF, Baraniuk JN. Upper airway neurogenic mechanisms. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2002;2:11–19.
116. Meggs WJ. RADS and RUDS—the toxic induction of asthma and rhinitis. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1994;32:487–501.
117. Brooks SM, Weiss MA, Bernstein IL. Reactive airways dysfunction syndrome (RADS). Persistent asthma syndrome after high level irritant exposures. *Chest.* 1985;88:376–384.
118. Graham C, Rosenkranz HS, Karol MH. Structure-activity model of chemicals that cause human respiratory sensitization. *Regul Toxicol Pharmacol.* 1997;26:296–306.
119. Kimber I, Dearman RJ. *Toxicology of Chemical Respiratory Hypersensitivity.* London: Taylor & Francis; 1997.
120. Baur X. A compendium of causative agents of occupational asthma. *J Occup Med Toxicol.* 2013;8:15.
121. Cartier A, Grammer L, Malo JL, et al. Specific serum antibodies against isocyanates: association with occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1989;84:507–514.
122. Kimber I, Dearman RJ. Chemical respiratory allergy: role of IgE antibody and relevance of route of exposure. *Toxicology.* 2002;181-182:311–315.
123. Wisniewski AV. Developments in laboratory diagnostics for isocyanate asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2007;7:138–145.
124. Eriksson J, Ekerljung L, Sundblad BM, et al. Cigarette smoking is associated with high prevalence of chronic rhinitis and low prevalence of allergic rhinitis

- in men. *Allergy*. 2013;68:347–354.
125. Reh DD, Higgins TS, Smith TL. Impact of tobacco smoke on chronic rhinosinusitis: a review of the literature. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2012;2:362–369.
  126. Abramson MJ, Schindler C, Schikowski T, et al. Rhinitis in Swiss adults is associated with asthma and early life factors, but not second hand tobacco smoke or obesity. *Allergol Int*. 2016;65:192–198.
  127. Pallasaho P, Kainu A, Juusela M, Meren M, Sovijarvi A. High prevalence of rhinitis symptoms without allergic sensitization in Estonia and Finland. *Eur Clin Respir J*. 2015;2.
  128. Shargorodsky J, Garcia-Esquinas E, Galan I, NavasAcien A, Lin SY. Allergic sensitization, rhinitis and tobacco smoke exposure in US adults. *PLoS One*. 2015;10:e0131957.
  129. Gleich GJ, Welsh PW, Yunginger JW, Hyatt RE, Catlett JB. Allergy to tobacco: an occupational hazard. *N Engl J Med*. 1980;302:617–619.
  130. Burrows B, Halonen M, Lebowitz MD, Knudson RJ, Barbee RA. The relationship of serum immunoglobulin E, allergy skin tests, and smoking to respiratory disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 1982;70:199–204.
  131. Bascom R, Kesavanathan J, Fitzgerald KH, Cheng KH, Swift DL. Side stream tobacco smoke exposure acutely alters human nasal mucociliary clearance. *Environ Health Perspect*. 1995;103:1026–1030.
  132. Lundblad L, Lundberg JM. Capsaicin sensitive sensory neurons mediate the response to nasal irritation induced by the vapour phase of cigarette smoke. *Toxicology*. 1984;33:1–7.
  133. Meggs WJ. Neurogenic inflammation and sensitivity to environmental chemicals. *Environ Health Perspect*. 1993;101:234–238.
  134. Bascom R, Kulle T, Kagey-Sobotka A, Proud D. Upper respiratory tract environmental tobacco smoke sensitivity. *Am Rev Respir Dis*. 1991;143:1304–1311.
  135. Quillen DM, Feller DB. Diagnosing rhinitis: allergic vs. nonallergic. *Am Fam Physician*. 2006;73:1583–1590.
  136. Desrosiers M, Evans GA, Keith PK, et al. Canadian clinical practice guidelines for acute and chronic rhinosinusitis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2011;7:2.
  137. Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS, et al. Clinical practice guideline (update): adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;152:S1–S39.
  138. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl*. 2012;(23):3 p preceding table of contents, 1–298.
  139. Ellegard E, Hellgren M, Toren K, Karlsson G. The incidence of pregnancy rhinitis. *Gynecol Obstet Invest*. 2000;49:98–101.
  140. Lieberman P, Pattanaik D. Nonallergic rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014;14:439.
  141. Ellegard EK. The etiology and management of pregnancy rhinitis. *Am J Respir Med*. 2003;2:469–475.
  142. Schatz M, Zeiger RS. Diagnosis and management of rhinitis during pregnancy. *Allergy Proc*. 1988;9:545–554.
  143. Sobol SE, Frenkiel S, Nachtigal D, Wiener D, Teblum C. Clinical manifestations of sinonasal pathology during pregnancy. *J Otolaryngol*. 2001;30:24–28.
  144. Georgitis JW. Prevalence and differential diagnosis of chronic rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2001;1:202–206.
  145. Ellegard EK, Karlsson NG, Ellegard LH. Rhinitis in the menstrual cycle, pregnancy, and some endocrine disorders. *Clin Allergy Immunol*. 2007;19:305–321.
  146. Topozada H, Michaels L, Topozada M, ElGhazzawi I, Talaat M, Elwany S. The human respiratory nasal mucosa in pregnancy. An electron microscopic and histochemical study. *J Laryngol Otol*. 1982;96:613–626.
  147. Stroud RH, Wright ST, Calhoun KH. Nocturnal nasal congestion and nasal resistance. *Laryngoscope*. 1999;109:1450–1453.
  148. Turnbull GL, Rundell OH, Rayburn WF, Jones RK, Pearman CS. Managing pregnancy-related nocturnal nasal congestion. The external nasal dilator. *J Reprod Med*. 1996;41:897–902.
  149. Eccles R. Nasal airflow in health and disease. *Acta Otolaryngol*. 2000;120:580–595.
  150. Schatz M, Zeiger RS, Falkoff R. Asthma and allergic diseases during pregnancy. In: Adkinson NF, Bochner BS, Burks AW, et al., eds. *Middleton's Allergy: Principles and Practice*. St. Louis: Mosby; 2014:951.
  151. Garavello W, Somigliana E, Acaia B, Gaini L, Pignataro L, Gaini RM. Nasal lavage in pregnant women with seasonal allergic rhinitis: a randomized study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2010;151:137–141.
  152. Ellegard EK, Hellgren M, Karlsson NG. Fluticasone propionate aqueous nasal spray in pregnancy rhinitis. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 2001;26:394–400.
  153. Kumar R, Hayhurst KL, Robson AK. Ear, nose, and throat manifestations during pregnancy. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;145:188–198.
  154. Settignano RA, Lieberman P. Update on nonallergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001;86:494–507; quiz 507–498.
  155. Fokkens WJ. Thoughts on the pathophysiology of nonallergic rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2002;2:203–209.
  156. Wolstenholme CR, Philpott CM, Oloto EJ, Murty GE. Does the use of the combined oral contraceptive pill cause changes in the nasal physiology in young women? *Am J Rhinol*. 2006;20:238–240.
  157. Raphael G, Raphael MH, Kaliner M. Gustatory rhinitis: a syndrome of food-induced rhinorrhea. *J Allergy Clin Immunol*. 1989;83:110–115.
  158. Bock SA, Atkins FM. Patterns of food hypersensitivity during sixteen years of double-blind, placebo-controlled food challenges. *J Pediatr*. 1990;117:561–567.
  159. Kleine-Tebbe J, Herold DA. [Cross-reactive allergen clusters in pollen-associated food allergy]. *Hautarzt*. 2003;54:130–137. German.
  160. Osterballe M, Mortz CG, Hansen TK, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. The prevalence of food hypersensitivity in young adults. *Pediatr Allergy Immunol*. 2009;20:686–692.
  161. Eriksson NE, Wihl JA, Arrendal H. Birch pollen related food hypersensitivity: influence of total and specific IgE levels. A multicenter study. *Allergy*. 1983;38:353–357.
  162. Sampson HA, Aceves S, Bock SA, et al. Food allergy: a practice parameter update—2014. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134:1016–1025.e43.
  163. Vally H, de Klerk N, Thompson PJ. Alcoholic drinks: important triggers for asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105:462–467.
  164. Andersson M, Persson CG, Svensson C, Cervin-Hoberg C, Greiff L. Effects of loratadine on red wine-induced symptoms and signs of rhinitis. *Acta Otolaryngol*. 2003;123:1087–1093.
  165. Nihlen U, Greiff LJ, Nyberg P, Persson CG, Andersson M. Alcohol-induced upper airway symptoms: prevalence and co-morbidity. *Respir Med*. 2005;99:762–769.
  166. Gershwin ME, Ough C, Bock A, Fletcher MP, Nagy SM, Tuft DS. Grand rounds: adverse reactions to wine. *J Allergy Clin Immunol*. 1985;75:411–420.
  167. Dahl R, Henriksen JM, Harving H. Red wine asthma: a controlled challenge study. *J Allergy Clin Immunol*. 1986;78:1126–1129.
  168. Emery NL, Vollmer WM, Buist AS, Osborne ML. Self-reported food reactions and their associations with asthma. *West J Nurs Res*. 1996;18:643–654.
  169. Ryden O, Andersson B, Andersson M. Disease perception and social behaviour in persistent rhinitis: a comparison between patients with allergic and nonallergic rhinitis. *Allergy*. 2004;59:461–464.
  170. Bergman H, Kallmen H. Alcohol use among Swedes and a psychometric evaluation of the alcohol use disorders identification test. *Alcohol Alcohol*. 2002;37:245–251.
  171. Linneberg A, Petersen J, Nielsen NH, et al. The relationship of alcohol consumption to total immunoglobulin E and the development of immunoglobulin E sensitization: the Copenhagen Allergy Study. *Clin Exp Allergy*. 2003;33:192–198.
  172. Gonzalez-Quintela A, Gude F, Boquete O, et al. Association of alcohol consumption with total serum immunoglobulin E levels and allergic sensitization in an adult population-based survey. *Clin Exp Allergy*. 2003;33:199–205.
  173. Ellis AK, Keith PK. Nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2006;6:215–220.
  174. Jacobs RL, Freedman PM, Boswell RN. Nonallergic rhinitis with eosinophilia (NARES syndrome). Clinical and immunologic presentation. *J Allergy Clin Immunol*. 1981;67:253–262.
  175. Simola M, Malmberg H. Sense of smell in allergic and nonallergic rhinitis. *Allergy*. 1998;53:190–194.
  176. Moneret-Vautrin DA, Jankowski R, Bene MC, et al. NARES: a model of inflammation caused by activated eosinophils? *Rhinology*. 1992;30:161–168.
  177. Powe DG, Huskisson RS, Carney AS, Jenkins D, Jones NS. Evidence for an inflammatory pathophysiology in idiopathic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2001;31:864–872.
  178. Berger G, Goldberg A, Ophir D. The inferior turbinate mast cell population of patients with perennial allergic and nonallergic rhinitis. *Am J Rhinol*. 1997;11:63–66.
  179. De Corso E, Baroni S, Lucidi D, et al. Nasal lavage levels of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and chronic nasal hyper eosinophilia. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2015;5:557–562.
  180. De Corso E, Baroni S, Battista M, et al. Nasal fluid release of eotaxin-3 and eotaxin-2 in persistent sinonasal eosinophilic inflammation. *Int Forum Allergy*

- Rhinol.* 2014;4:617–624.
181. Kramer MF, Burow G, Pfrogner E, Rasp G. In vitro diagnosis of chronic nasal inflammation. *Clin Exp Allergy.* 2004;34:1086–1092.
  182. Groger M, Klemens C, Wendt S, et al. Mediators and cytokines in persistent allergic rhinitis and nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012;159:171–178.
  183. Marcella R, Croce A, Moretti A, Barbacane RC, Di Giochino M, Conti P. Transcription and translation of the chemokines RANTES and MCP-1 in nasal polyps and mucosa in allergic and non-allergic rhinopathies. *Immunol Lett.* 2003;90:71–75.
  184. Peric A, Sotirovic J, Spadijer-Mirkovic C, Matkovic-Jozin S, Peric AV, Vojvodic D. Nonselective chemokine levels in nasal secretions of patients with perennial nonallergic and allergic rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2016;6:392–397.
  185. Numao T, Agrawal DK. Neuropeptides modulate human eosinophil chemotaxis. *J Immunol.* 1992;149:3309–3315.
  186. Kramer MF, de la Chaux R, Fintelmann R, Rasp G. NARES: a risk factor for obstructive sleep apnea? *Am J Otolaryngol.* 2004;25:173–177.
  187. Pipkorn U, Proud D, Lichtenstein LM, KageySobotka A, Norman PS, Naclerio RM. Inhibition of mediator release in allergic rhinitis by pretreatment with topical glucocorticosteroids. *N Engl J Med.* 1987;316:1506–1510.
  188. Banov CH, Lieberman P, Vasomotor Rhinitis Study Group. Efficacy of azelastine nasal spray in the treatment of vasomotor (perennial nonallergic) rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2001;86:28–35.
  189. Settupane RA. Epidemiology of vasomotor rhinitis. *World Allergy Organ J.* 2009;2:115–118.
  190. Mullarkey MF, Hill JS, Webb DR. Allergic and non allergic rhinitis: their characterization with attention to the meaning of nasal eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol.* 1980;65:122–126.
  191. Enberg RN. Perennial nonallergic rhinitis: a retrospective review. *Ann Allergy.* 1989;63:513–516.
  192. Segboer CL, Holland CT, Reinartz SM, et al. Nasal hyper-reactivity is a common feature in both allergic and nonallergic rhinitis. *Allergy.* 2013;68:1427–1434.
  193. James LK, Durham SR. Rhinitis with negative skin tests and absent serum allergen-specific IgE: more evidence for local IgE? *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:1012–1013.
  194. Campo P, Rondon C, Gould HJ, Barrionuevo E, Gevaert P, Blanca M. Local IgE in non-allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 2015;45:872–881.
  195. Eifan AO, Durham SR. Pathogenesis of rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 2016;46:1139–1151.
  196. Bernstein JA, Hastings L, Boespflug EL, Allendorfer JB, Lamy M, Eliassen JC. Alteration of brain activation patterns in nonallergic rhinitis patients using functional magnetic resonance imaging before and after treatment with intranasal azelastine. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011;106:527–532.
  197. Sahin-Yilmaz AA, Corey JP. Rhinitis in the elderly. *Clin Allergy Immunol.* 2007;19:209–219.
  198. Edelstein DR. Aging of the normal nose in adults. *Laryngoscope.* 1996;106:1–25.
  199. Lindemann J, Sannwald D, Wiesmiller K. Age-related changes in intranasal air conditioning in the elderly. *Laryngoscope.* 2008;118:1472–1475.
  200. Pinto JM, Jeswani S. Rhinitis in the geriatric population. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010;6:10.
  201. DelGaudio JM, Panella NJ. Presbynasalis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2016;6:1083–1087.
  202. Rodriguez K, Rubinstein E, Ferguson BJ. Clear anterior rhinorrhea in the population. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2015;5:1063–1067.
  203. Parashar R, Amir M, Pakhare A, Rathi P, Chaudhary L. Age-related changes in autonomic functions. *J Clin Diagn Res.* 2016;10:CC11–CC15.
  204. Hotta H, Uchida S. Aging of the autonomic nervous system and possible improvements in autonomic activity using somatic afferent stimulation. *Geriatr Gerontol Int.* 2010;10(Suppl 1):S127–S136.
  205. Lal D, Corey JP. Vasomotor rhinitis update. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;12:243–247.
  206. Kimmelman CP, Ali GH. Vasomotor rhinitis. *Otolaryngol Clin North Am.* 1986;19:65–71.
  207. Baptist AP, Nyenhuis S. Rhinitis in the elderly. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2016;36:343–357.
  208. Janzen VD. Rhinological disorders in the elderly. *J Otolaryngol.* 1986;15:228–230.
  209. Ciftci Z, Catli T, Hanci D, Cingi C, Erdogan G. Rhinorrhoea in the elderly. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2015;272:2587–2592.
  210. Bozek A. Pharmacological management of allergic rhinitis in the elderly. *Drug Aging.* 2017;34:21–28.
  211. Ho JC, Chan KN, Hu WH, et al. The effect of aging on nasal mucociliary clearance, beat frequency, and ultrastructure of respiratory cilia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:983–988.
  212. Mirza N, Kroger H, Doty RL. Influence of age on the ‘nasal cycle’. *Laryngoscope.* 1997;107:62–66.
  213. Slavin RG. Treating rhinitis in the older population: special considerations. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2009;5:9.
  214. Schroder S, Biermann E, Halata Z. Histological evaluation of age-related changes in human respiratory mucosa of the middle turbinate. *Anat Embryol (Berl).* 2003;207:19–27.
  215. Loftus PA, Wise SK, Nieto D, Panella N, Aiken A, DelGaudio JM. Intranasal volume increases with age: computed tomography volumetric analysis in adults. *Laryngoscope.* 2016;126:2212–2215.
  216. Slavin RG. Special considerations in treatment of allergic rhinitis in the elderly: role of intranasal corticosteroids. *Allergy Asthma Proc.* 2010;31:179–184.
  217. Wheatley LM, Toggias A. Clinical practice. Allergic rhinitis. *N Engl J Med.* 2015;372:456–463.
  218. Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, et al. Clinical practice guideline: allergic rhinitis executive summary. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;152:197–206.
  219. Scheithauer MO. Surgery of the turbinates and “empty nose” syndrome. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2010;9:Doc03.
  220. Coste A, Dessi P, Serrano E. Empty nose syndrome. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2012;129:93–97.
  221. Sozansky J, Houser SM. Pathophysiology of empty nose syndrome. *Laryngoscope.* 2015;125:70–74.
  222. Kuan EC, Suh JD, Wang MB. Empty nose syndrome. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015;15:493.
  223. Houser SM. Surgical treatment for empty nose syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;133:858–863.
  224. Zhao K, Blacker K, Luo Y, Bryant B, Jiang J. Perceiving nasal patency through mucosal cooling rather than air temperature or nasal resistance. *PLoS One.* 2011;6:e24618.
  225. Zhao K, Jiang J, Blacker K, et al. Regional peak mucosal cooling predicts the perception of nasal patency. *Laryngoscope.* 2014;124:589–595.
  226. Willatt DJ, Jones AS. The role of the temperature of the nasal lining in the sensation of nasal patency. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1996;21:519–523.
  227. Kimbell JS, Frank DO, Laud P, Garcia GJ, Rhee JS. Changes in nasal airflow and heat transfer correlate with symptom improvement after surgery for nasal obstruction. *J Biomech.* 2013;46:2634–2643.
  228. Lindemann J, Tsakiropoulou E, Scheithauer MO, Konstantinidis I, Wiesmiller KM. Impact of menthol inhalation on nasal mucosal temperature and nasal patency. *Am J Rhinol.* 2008;22:402–405.
  229. Velasquez N, Thamboo A, Habib AR, Huang Z, Nayak JV. The Empty Nose Syndrome 6 Item Questionnaire (ENS6Q): a validated 6-item questionnaire as a diagnostic aid for empty nose syndrome patients. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2017;7:64–71.
  230. Lee TJ, Fu CH, Wu CL, et al. Evaluation of depression and anxiety in empty nose syndrome after surgical treatment. *Laryngoscope.* 2016;126:1284–1289.
  231. Moore EJ, Kern EB. Atrophic rhinitis: a review of 242 cases. *Am J Rhinol.* 2001;15:355–361.
  232. Goodman WS, De Souza FM. Atrophic rhinitis. *Otolaryngol Clin North Am.* 1973;6:773–782.
  233. Cottle MH. Nasal atrophy, atrophic rhinitis, ozena: medical and surgical treatment: repair of septal perforations. *J Int Coll Surg.* 1958;29:472–484.
  234. Hildenbrand T, Weber RK, Brehmer D. Rhinitis sicca, dry nose and atrophic rhinitis: a review of the literature. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2011;268:17–26.
  235. Barnes PJ. Pathophysiology of allergic inflammation. *Immunol Rev.* 2011;242:31–50.
  236. Alobid I, Mullol J, Cid MC. Rhinitis of granulomatous and vasculitic diseases. *Clin Allergy Immunol.* 2007;19:221–239.
  237. Sardana K, Goel K. Nasal septal ulceration. *Clin Dermatol.* 2014;32:817–826.
  238. Alobid I, Guilemany JM, Mullol J. Nasal manifestations of systemic illnesses. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2004;4:208–216.
  239. Watts RA, Lane S, Scott DG. What is known about the epidemiology of the vasculitides? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2005;19:191–207.

240. Gubbels SP, Barkhuizen A, Hwang PH. Head and neck manifestations of Wegener's granulomatosis. *Otolaryngol Clin North Am.* 2003;36:685–705.
241. Metaxaris G, Prokopakis EP, Karatzanis AD, et al. Otolaryngologic manifestations of small vessel vasculitis. *Auris Nasus Larynx.* 2002;29:353–356.
242. Diamantopoulos, II, Jones NS. The investigation of nasal septal perforations and ulcers. *J Laryngol Otol.* 2001;115:541–544.
243. Grayson PC, Steiling K, Platt M, et al. Defining the nasal transcriptome in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Arthritis Rheumatol.* 2015;67:2233–2239.
244. Izquierdo-Dominguez A, Cordero Castillo A, Alobid I, Mullol J. Churg-Strauss syndrome or eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Sinusitis.* 2015;1:24–43.
245. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med.* 2003;349:36–44.
246. Smith RM, Jones RB, Guerry MJ, et al. Rituximab for remission maintenance in relapsing antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2012;64:3760–3769.
247. Chaigne B, Dion J, Guillevin L, Mouthon L, Terrier B. [Pathophysiology of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss)]. *Rev Med Interne.* 2016;37:337–342. French.
248. Groh M, Pagnoux C, Baldini C, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA) Consensus Task Force recommendations for evaluation and management. *Eur J Intern Med.* 2015;26:545–553.
249. Keogh KA, Specks U. Churg-Strauss syndrome: clinical presentation, antineutrophil cytoplasmic antibodies, and leukotriene receptor antagonists. *Am J Med.* 2003;115:284–290.
250. Noth I, Strek ME, Leff AR. Churg-Strauss syndrome. *Lancet.* 2003;361:587–594.
251. Gross WL. Churg-Strauss syndrome: update on recent developments. *Curr Opin Rheumatol.* 2002;14:11–14.
252. Kim S, Marigowda G, Oren E, Israel E, Wechsler ME. Mepolizumab as a steroid-sparing treatment option in patients with Churg-Strauss syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125:1336–1343.
253. Long CM, Smith TL, Loehrl TA, Komorowski RA, Toohill RJ. Sinonasal disease in patients with sarcoidosis. *Am J Rhinol.* 2001;15:211–215.
254. Valeyre D, Prasse A, Nunes H, Uzunhan Y, Brillet PY, Muller-Quernheim J. Sarcoidosis. *Lancet.* 2014;383:1155–1167.
255. Rybicki BA, Major M, Popovich J Jr, Malariuk MJ, Iannuzzi MC. Racial differences in sarcoidosis incidence: a 5-year study in a health maintenance organization. *Am J Epidemiol.* 1997;145:234–241.
256. Judson MA. The clinical features of sarcoidosis: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2015;49:63–78.
257. Lawson W, Jiang N, Cheng J. Sinonasal sarcoidosis: a new system of classification acting as a guide to diagnosis and treatment. *Am J Rhinol Allergy.* 2014;28:317–322.
258. Rottoli P, Bargagli E, Chidichimo C, et al. Sarcoidosis with upper respiratory tract involvement. *Respir Med.* 2006;100:253–257.
259. Chapelon-Abric C, Saadoun D, Biard L, et al. Longterm outcome of infliximab in severe chronic and refractory systemic sarcoidosis: a report of 16 cases. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33:509–515.
260. Lisnevskaja L, Murphy G, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus. *Lancet.* 2014;384:1878–1888.
261. Thong B, Olsen NJ. Systemic lupus erythematosus diagnosis and management. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56:i3–i13.
262. Durcan L, Petri M. Immunomodulators in SLE: clinical evidence and immunologic actions. *J Autoimmun.* 2016;74:73–84.
263. Garcia A, De Sanctis JB. A review of clinical trials of belimumab in the management of systemic lupus erythematosus. *Curr Pharm Des.* 2016;22:6306–6312.
264. Min YG. The pathophysiology, diagnosis and treatment of allergic rhinitis. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2010;2:65–76.
265. Kakli HA, Riley TD. Allergic rhinitis. *Prim Care.* 2016;43:465–475.
266. Benninger MS, Ferguson BJ, Hadley JA, et al. Adult chronic rhinosinusitis: definitions, diagnosis, epidemiology, and pathophysiology. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;129:S1–S32.
267. Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, et al. Rhinosinusitis: establishing definitions for clinical research and patient care. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114:155–212.
268. Shapiro DJ, Gonzales R, Cabana MD, Hersh AL. National trends in visit rates and antibiotic prescribing for children with acute sinusitis. *Pediatrics.* 2011;127:28–34.
269. Togias A. Systemic effects of local allergic disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:S8–S14.
270. Pinart M, Benet M, Annesi-Maesano I, et al. Comorbidity of eczema, rhinitis, and asthma in IgE-sensitized and non-IgE-sensitized children in MeDALL: a population-based cohort study. *Lancet Respir Med.* 2014;2:131–140.
271. Togias AG. Systemic immunologic and inflammatory aspects of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106:S247–S250.
272. Osguthorpe JD. Pathophysiology of and potential new therapies for allergic rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2013;3:384–392.
273. Kulig M, Bergmann R, Klettke U, Wahn V, Tacke U, Wahn U. Natural course of sensitization to food and inhalant allergens during the first 6 years of life. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103:1173–1179.
274. Chaplin DD. Overview of the immune response. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125:S3–S23.
275. Sin B, Togias A. Pathophysiology of allergic and nonallergic rhinitis. *Proc Am Thorac Soc.* 2011;8:106–114.
276. Pawankar R, Mori S, Ozu C, Kimura S. Overview on the pathomechanisms of allergic rhinitis. *Asia Pac Allergy.* 2011;1:157–167.
277. Liu YJ. Thymic stromal lymphopoietin: master switch for allergic inflammation. *J Exp Med.* 2006;203:269–273.
278. Nurieva RI, Liu X, Dong C. Yin-Yang of costimulation: crucial controls of immune tolerance and function. *Immunol Rev.* 2009;229:88–100.
279. Geha RS. Regulation of IgE synthesis in humans. *J Allergy Clin Immunol.* 1992;90:143–150.
280. Henry AJ, Cook JP, McDonnell JM, et al. Participation of the N-terminal region of Cepsilon3 in the binding of human IgE to its high-affinity receptor FcepsilonRI. *Biochemistry.* 1997;36:15568–15578.
281. Posa D, Hofmaier S, Arasi S, Matricardi PM. Natural evolution of IgE responses to mite allergens and relationship to progression of allergic disease: a review. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017;17:28.
282. Cameron L, Hamid Q, Wright E, et al. Local synthesis of epsilon germline gene transcripts, IL-4, and IL-13 in allergic nasal mucosa after ex vivo allergen exposure. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106:46–52.
283. Pawankar R, Yamagishi S, Yagi T. Revisiting the roles of mast cells in allergic rhinitis and its relation to local IgE synthesis. *Am J Rhinol.* 2000;14:309–317.
284. Powe DG, Jagger C, Kleinjan A, Carney AS, Jenkins D, Jones NS. 'Entropy': localized mucosal allergic disease in the absence of systemic responses for atopy. *Clin Exp Allergy.* 2003;33:1374–1379.
285. Pawankar R, Ra C. IgE-Fc epsilonRI-mast cell axis in the allergic cycle. *Clin Exp Allergy.* 1998;28(Suppl 3):6–14.
286. Pawankar R, Okuda M, Yssel H, Okumura K, Ra C. Nasal mast cells in perennial allergic rhinitis exhibit increased expression of the Fc epsilonRI, CD40L, IL-4, and IL-13, and can induce IgE synthesis in B cells. *J Clin Invest.* 1997;99:1492–1499.
287. Powe DG, Jones NS. Local mucosal immunoglobulin E production: does allergy exist in non-allergic rhinitis? *Clin Exp Allergy.* 2006;36:1367–1372.
288. Rondon C, Bogas G, Barrionuevo E, Blanca M, Torres MJ, Campo P. Nonallergic rhinitis and lower airway disease. *Allergy.* 2017;72:24–34.
289. Scadding G, Hellings P, Alobid I, et al. Diagnostic tools in rhinology EAACI position paper. *Clin Transl Allergy.* 2011;1:2.
290. Fuiano N, Fusilli S, Passalacqua G, Incorvaia C. Allergen-specific immunoglobulin E in the skin and nasal mucosa of symptomatic and asymptomatic children sensitized to aeroallergens. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2010;20:425–430.
291. Rondon C, Campo P, Galindo L, et al. Prevalence and clinical relevance of local allergic rhinitis. *Allergy.* 2012;67:1282–1288.
292. Zicari AM, Occasi F, Di Fraia M, et al. Local allergic rhinitis in children: novel diagnostic features and potential biomarkers. *Am J Rhinol Allergy.* 2016;30:329–334.
293. Duman H, Bostanci I, Ozmen S, Dogru M. The relevance of nasal provocation testing in children with nonallergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2016;170:115–121.
294. Blanca-Lopez N, Campo P, Salas M, et al. Seasonal local allergic rhinitis in areas with high concentrations of grass pollen. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2016;26:83–91.
295. Buntarickpornpan P, Veskitkul J, Pacharn P, et al. The proportion of local allergic rhinitis to dermatophagoides pteronyssinus in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;27:574–579.

296. Rondon C, Campo P, Zambonino MA, et al. Follow-up study in local allergic rhinitis shows a consistent entity not evolving to systemic allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:1026–1031.
297. Sennekamp J, Joest I, Filipiak-Pitroff B, von Berg A, Berdel D. Local allergic nasal reactions convert to classic systemic allergic reactions: a long-term follow-up. *Int Arch Allergy Immunol*. 2015;166:154–160.
298. Rondon C, Campo P, Blanca-Lopez N, Torres MJ, Blanca M. More research is needed for local allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2015;167:99–100.
299. Powe DG, Huskisson RS, Carney AS, et al. Mucosal T-cell phenotypes in persistent atopic and nonatopic rhinitis show an association with mast cells. *Allergy*. 2004;59:204–212.
300. Rondon C, Dona I, Lopez S, et al. Seasonal idiopathic rhinitis with local inflammatory response and specific IgE in absence of systemic response. *Allergy*. 2008;63:1352–1358.
301. Rondon C, Romero JJ, Lopez S, et al. Local IgE production and positive nasal provocation test in patients with persistent nonallergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:899–905.
302. Wedback A, Enbom H, Eriksson NE, Moverare R, Malcus I. Seasonal non-allergic rhinitis (SNAR)—a new disease entity? A clinical and immunological comparison between SNAR, seasonal allergic rhinitis and persistent non-allergic rhinitis. *Rhinology*. 2005;43:86–92.
303. Huggins KG, Brostoff J. Local production of specific IgE antibodies in allergic-rhinitis patients with negative skin tests. *Lancet*. 1975;2:148–150.
304. Bozek A, Ignasiak B, Kasperska-Zajac A, Scierski W, Grzanka A, Jarzab J. Local allergic rhinitis in elderly patients. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;114:199–202.
305. Klimek L, Bardenhewer C, Spielhaupter M, Harai C, Becker K, Pfaar O. [Local allergic rhinitis to *Alternaria alternata*: evidence for local IgE production exclusively in the nasal mucosa]. *HNO*. 2015;63:364–372. German.
306. Lopez S, Rondon C, Torres MJ, et al. Immediate and dual response to nasal challenge with dermatophagoides pteronyssinus in local allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2010;40:1007–1014.
307. Rondon C, Fernandez J, Lopez S, et al. Nasal inflammatory mediators and specific IgE production after nasal challenge with grass pollen in local allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:1005–1011.e1.
308. Campo P, Villalba M, Barrionuevo E, et al. Immunologic responses to the major allergen of olea europaea in local and systemic allergic rhinitis subjects. *Clin Exp Allergy*. 2015;45:1703–1712.
309. Coker HA, Durham SR, Gould HJ. Local somatic hypermutation and class switch recombination in the nasal mucosa of allergic rhinitis patients. *J Immunol*. 2003;171:5602–5610.
310. Durham SR, Gould HJ, Thienes CP, et al. Expression of epsilon germ-line gene transcripts and mRNA for the epsilon heavy chain of IgE in nasal B cells and the effects of topical corticosteroid. *Eur J Immunol*. 1997;27:2899–2906.
311. Platts-Mills TA. Local production of IgG, IgA and IgE antibodies in grass pollen hay fever. *J Immunol*. 1979;122:2218–2225.
312. Takhar P, Smurthwaite L, Coker HA, et al. Allergen drives class switching to IgE in the nasal mucosa in allergic rhinitis. *J Immunol*. 2005;174:5024–5032.
313. Ying S, Humbert M, Meng Q, et al. Local expression of epsilon germline gene transcripts and RNA for the epsilon heavy chain of IgE in the bronchial mucosa in atopic and nonatopic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107:686–692.
314. Erazo A, Kutchukhidze N, Leung M, et al. Unique maturation program of the IgE response in vivo. *Immunity*. 2007;26:191–203.
315. Cameron L, Gounni AS, Frenkiel S, Lavigne F, Vercelli D, Hamid Q. S epsilon S mu and S epsilon S gamma switch circles in human nasal mucosa following ex vivo allergen challenge: evidence for direct as well as sequential class switch recombination. *J Immunol*. 2003;171:3816–3822.
316. Smurthwaite L, Walker SN, Wilson DR, et al. Persistent IgE synthesis in the nasal mucosa of hay fever patients. *Eur J Immunol*. 2001;31:3422–3431.
317. Dullaers M, De Bruyne R, Ramadan F, Gould HJ, Gevaert P, Lambrecht BN. The who, where, and when of IgE in allergic airway disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129:635–645.
318. Gomez E, Campo P, Rondon C, et al. Role of the basophil activation test in the diagnosis of local allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132:975–976.e5.
319. Papadopoulos NG, Bernstein JA, Demoly P, et al. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report. *Allergy*. 2015;70:474–494.
320. Toppila-Salmi S, van Drunen CM, Fokkens WJ, et al. Molecular mechanisms of nasal epithelium in rhinitis and rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015;15:495.
321. Bashir ME, Ward JM, Cummings M, et al. Dual function of novel pollen coat (surface) proteins: IgE-binding capacity and proteolytic activity disrupting the airway epithelial barrier. *PLoS One*. 2013;8:e53337.
322. Steelant B, Farre R, Wawrzyniak P, et al. Impaired barrier function in patients with house dust mite-induced allergic rhinitis is accompanied by decreased occludin and zonula occludens-1 expression. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137:1043–1053. e5.
323. van Tongeren J, Golebski K, Van Egmond D, de Groot EJ, Fokkens WJ, van Drunen CM. Synergy between TLR-2 and TLR-3 signaling in primary human nasal epithelial cells. *Immunobiology*. 2015;220:445–451.
324. Radman M, Golshiri A, Shamsizadeh A, et al. Toll-like receptor 4 plays significant roles during allergic rhinitis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015;43:416–420.
325. van Tongeren J, Roschmann KI, Reinartz SM, et al. Expression profiling and functional analysis of Toll like receptors in primary healthy human nasal epithelial cells shows no correlation and a refractory LPS response. *Clin Transl Allergy*. 2015;5:42.
326. Vroling AB, Jonker MJ, Luiten S, Breit TM, Fokkens WJ, van Drunen CM. Primary nasal epithelium exposed to house dust mite extract shows activated expression in allergic individuals. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2008;38:293–299.
327. Golebski K, van Egmond D, de Groot EJ, Roschmann KI, Fokkens WJ, van Drunen CM. EGR-1 and DUSP-1 are important negative regulators of pro-allergic responses in airway epithelium. *Mol Immunol*. 2015;65:43–50.
328. Mjosberg JM, Trifari S, Crellin NK, et al. Human IL-25- and IL-33-responsive type 2 innate lymphoid cells are defined by expression of CCR2 and CD161. *Nat Immunol*. 2011;12:1055–1062.
329. Matsushita K, Kato Y, Akasaki S, Yoshimoto T. Proallergic cytokines and group 2 innate lymphoid cells in allergic nasal diseases. *Allergol Int*. 2015;64:235–240.
330. Bartemes KR, Kephart GM, Fox SJ, Kita H. Enhanced innate type 2 immune response in peripheral blood from patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134:671–678.e4.
331. Karta MR, Broide DH, Doherty TA. Insights into group 2 innate lymphoid cells in human airway disease. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016;16:8.
332. Doherty TA, Scott D, Walford HH, et al. Allergen challenge in allergic rhinitis rapidly induces increased peripheral blood type 2 innate lymphoid cells that express CD84. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:1203–1205.
333. Lao-Araya M, Steveling E, Scadding GW, Durham SR, Shamji MH. Seasonal increases in peripheral innate lymphoid type 2 cells are inhibited by subcutaneous grass pollen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134:1193–1195.e4.
334. Steelant B, Seys SF, Boeckxstaens G, Akdis CA, Ceuppens JL, Hellings PW. Restoring airway epithelial barrier dysfunction: a new therapeutic challenge in allergic airway disease. *Rhinology*. 2016;54:195–205.
335. Melvin TA, Ramanathan M Jr. Role of innate immunity in the pathogenesis of allergic rhinitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;20:194–198.
336. Genuneit J, Seibold AM, Apfelbacher CJ, et al. Overview of systematic reviews in allergy epidemiology. *Allergy*. 2017;72:849–856.
337. Ng CL, Wang DY. Latest developments in allergic rhinitis in Allergy for clinicians and researchers. *Allergy*. 2015;70:1521–1530.
338. Hirsch AG, Yan XS, Sundaresan AS, et al. Five year risk of incident disease following a diagnosis of chronic rhinosinusitis. *Allergy*. 2015;70:1613–1621.
339. 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. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:1479–1490.
340. Shim E, Lee E, Yang SI, et al. The association of lung function, bronchial hyperresponsiveness, and exhaled nitric oxide differs between atopic and nonatopic asthma in children. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2015;7:339–345.
341. Agache I, Sugita K, Morita H, Akdis M, Akdis CA. The complex type 2 endotype in allergy and asthma: from laboratory to bedside. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015;15:29.
342. Tan HT, Sugita K, Akdis CA. Novel biologicals for the treatment of allergic diseases and asthma. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016;16:70.
343. Soyka MB, Wawrzyniak P, Eiwegger T, 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.e10.
344. Wawrzyniak P, Wawrzyniak M, Wanke K, et al. Regulation of bronchial epithelial barrier integrity by type 2 cytokines and histone deacetylases in asthma.

- matic patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139:93–103.
345. Braunstahl GJ, Fokkens W. Nasal involvement in allergic asthma. *Allergy.* 2003;58:1235–1243.
  346. Izuhara Y, Matsumoto H, Nagasaki T, et al. Mouth breathing, another risk factor for asthma: the Nagahama Study. *Allergy.* 2016;71:1031–1036.
  347. Bagnasco M, Mariani G, Passalacqua G, et al. Absorption and distribution kinetics of the major *Parietaria judaica* allergen (Par j 1) administered by noninjectable routes in healthy human beings. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;100:122–129.
  348. Braunstahl GJ. United airways concept: what does it teach us about systemic inflammation in airways disease? *Proc Am Thorac Soc.* 2009;6:652–654.
  349. Rimmer J, Hellgren J, Harvey RJ. Simulated postnasal mucus fails to reproduce the symptoms of postnasal drip in rhinitics but only in healthy subjects. *Rhinology.* 2015;53:129–134.
  350. Braunstahl GJ, Kleinjan A, Overbeek SE, Prins JB, Hoogsteden HC, Fokkens WJ. Segmental bronchial provocation induces nasal inflammation in allergic rhinitis patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:2051–2057.
  351. Braunstahl GJ, Overbeek SE, Fokkens WJ, et al. Segmental bronchoprovocation in allergic rhinitis patients affects mast cell and basophil numbers in nasal and bronchial mucosa. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:858–865.
  352. Braunstahl GJ, Overbeek SE, Kleinjan A, Prins JB, Hoogsteden HC, Fokkens WJ. Nasal allergen provocation induces adhesion molecule expression and tissue eosinophilia in upper and lower airways. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107:469–476.
  353. Allakhverdi Z, Comeau MR, Smith DE, et al. CD34+ hemopoietic progenitor cells are potent effectors of allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:472–478.
  354. Sergejeva S, Malmhall C, Lotvall J, Pullerits T. Increased number of CD34+ cells in nasal mucosa of allergic rhinitis patients: inhibition by a local corticosteroid. *Clin Exp Allergy.* 2005;35:34–38.
  355. Muraro A, Lemanske RF Jr, Hellings PW, et al. Precision medicine in patients with allergic diseases: airway diseases and atopic dermatitis— PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137:1347–1358.
  356. Akdis M, Aab A, Altunbulakli C, et al. Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor beta, and TNF-alpha: receptors, functions, and roles in diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138:984–1010.
  357. Schuijs MJ, Willart MA, Vergote K, et al. Farm dust and endotoxin protect against allergy through A20 induction in lung epithelial cells. *Science.* 2015;349:1106–1110.
  358. Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of asthma. *Nat Immunol.* 2015;16:45–56.
  359. Vareille M, Kieninger E, Edwards MR, Regamey N. The airway epithelium: soldier in the fight against respiratory viruses. *Clin Microbiol Rev.* 2011;24:210–229.
  360. KleinJan A, Willart M, van Rijst LS, et al. An essential role for dendritic cells in human and experimental allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118:1117–1125.
  361. Annunziato F, Romagnani C, Romagnani S. The 3 major types of innate and adaptive cell-mediated effector immunity. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135:626–635.
  362. Durham SR, Ying S, Varney VA, et al. Cytokine messenger RNA expression for IL-3, IL-4, IL-5, and granulocyte/macrophage-colony-stimulating factor in the nasal mucosa after local allergen provocation: relationship to tissue eosinophilia. *J Immunol.* 1992;148:2390–2394.
  363. Sogut A, Yilmaz O, Kirmaz C, et al. Regulatory T, T-helper 1, and T-helper 2 cell differentiation in nasal mucosa of allergic rhinitis with olive pollen sensitivity. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012;157:349–353.
  364. Pawankar RU, Okuda M, Okubo K, Ra C. Lymphocyte subsets of the nasal mucosa in perennial allergic rhinitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152:2049–2058.
  365. Akdis M. Healthy immune response to allergens: T regulatory cells and more. *Curr Opin Immunol.* 2006;18:738–744.
  366. Kubo T, Wawrzyniak P, Morita H, et al. CpG DNA enhances the tight junction integrity of the bronchial epithelial cell barrier. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136:1413–1416.e8.
  367. Georas SN, Rezaee F. Epithelial barrier function: at the front line of asthma immunology and allergic airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134:509–520.
  368. Akdis M, Akdis CA. Therapeutic manipulation of immune tolerance in allergic disease. *Nat Rev Drug Discov.* 2009;8:645–660.
  369. Raedler D, Ballenberger N, Klucker E, et al. Identification of novel immune phenotypes for allergic and nonallergic childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135:81–91.
  370. Akdis M, Verhagen J, Taylor A, 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.
  371. Suarez-Fueyo A, Ramos T, Galan A, et al. Grass tablet sublingual immunotherapy downregulates the TH2 cytokine response followed by regulatory T-cell generation. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:130–138.e2.
  372. Fox EM, Torrero MN, Evans H, Mitre E. Immunologic characterization of 3 murine regimens of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135:1341–1351.e7.
  373. Akdis CA, Akdis M. Advances in allergen immunotherapy: aiming for complete tolerance to allergens. *Sci Transl Med.* 2015;7:280ps286.
  374. Doherty TA, Baum R, Newbury RO, et al. Group 2 innate lymphocytes (ILC2) are enriched in active eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136:792–794.e3.
  375. Morita H, Arae K, Unno H, et al. An interleukin33-mast cell-interleukin-2 axis suppresses papain-induced allergic inflammation by promoting regulatory T cell numbers. *Immunity.* 2015;43:175–186.
  376. Ganzer U, Bachert C. Localization of IgE synthesis in immediate-type allergy of the upper respiratory tract. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 1988;50:257–264.
  377. KleinJan A, Vinke JG, Severijnen LW, Fokkens WJ. Local production and detection of (specific) IgE in nasal B-cells and plasma cells of allergic rhinitis patients. *Eur Respir J.* 2000;15:491–497.
  378. Gevaert P, Holtappels G, Johansson SG, Cuvelier C, Cauwenberge P, Bachert C. Organization of secondary lymphoid tissue and local IgE formation to *Staphylococcus aureus* enterotoxins in nasal polyp tissue. *Allergy.* 2005;60:71–79.
  379. Bentley AM, Jacobson MR, Cumberworth V, et al. Immunohistology of the nasal mucosa in seasonal allergic rhinitis: increases in activated eosinophils and epithelial mast cells. *J Allergy Clin Immunol.* 1992;89:877–883.
  380. KleinJan A, McEuen AR, Dijkstra MD, Buckley MG, Walls AF, Fokkens WJ. Basophil and eosinophil accumulation and mast cell degranulation in the nasal mucosa of patients with hay fever after local allergen provocation. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106:677–686.
  381. Gomez E, Corrado OJ, Baldwin DL, Swanston AR, Davies RJ. Direct in vivo evidence for mast cell degranulation during allergen-induced reactions in man. *J Allergy Clin Immunol.* 1986;78:637–645.
  382. Haenuki Y, Matsushita K, Futatsugi-Yumikura S, et al. A critical role of IL-33 in experimental allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130:184–194.e11.
  383. Semik-Orzech A, Barczyk A, Wiaderkiewicz R, Pierzchala W. Eotaxin, but not IL-8, is increased in upper and lower airways of allergic rhinitis subjects after nasal allergen challenge. *Allergy Asthma Proc.* 2011;32:230–238.
  384. Kim TH, Lee JY, Lee HM, et al. Remodelling of nasal mucosa in mild and severe persistent allergic rhinitis with special reference to the distribution of collagen, proteoglycans, and lymphatic vessels. *Clin Exp Allergy.* 2010;40:1742–1754.
  385. Pawankar R. Mast cells in allergic airway disease and chronic rhinosinusitis. *Chem Immunol Allergy.* 2005;87:111–129.
  386. Powe DG, Hiskisson RS, Carney AS, Jenkins D, Jones NS. Idiopathic and allergic rhinitis show a similar inflammatory response. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 2000;25:570–576.
  387. Scadding GW, Calderon MA, Bellido V, et al. Optimisation of grass pollen nasal allergen challenge for assessment of clinical and immunological outcomes. *J Immunol Methods.* 2012;384:25–32.
  388. Erin EM, Zacharasiewicz AS, Nicholson GC, et al. Topical corticosteroid inhibits interleukin-4, -5 and -13 in nasal secretions following allergen challenge. *Clin Exp Allergy.* 2005;35:1608–1614.
  389. Erin EM, Leaker BR, Zacharasiewicz AS, et al. Single dose topical corticosteroid inhibits IL-5 and IL13 in nasal lavage following grass pollen challenge. *Allergy.* 2005;60:1524–1529.
  390. Sim TC, Reece LM, Hilsmeier KA, Grant JA, Alam R. Secretion of chemokines and other cytokines in allergen-induced nasal responses: inhibition by topical steroid treatment. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152:927–933.
  391. Terada N, Hamano N, Kim WJ, et al. The kinetics of allergen-induced eotaxin level in nasal lavage fluid: its key role in eosinophil recruitment in nasal mucosa. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:575–579.

392. Wilson AM, Duong M, Crawford L, Denburg J. An evaluation of peripheral blood eosinophil/basophil progenitors following nasal allergen challenge in patients with allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2005;35:39–44.
393. Bradding P, Holgate ST. The mast cell as a source of cytokines in asthma. *Ann N Y Acad Sci*. 1996;796:272–281.
394. Pawankar RU, Okuda M, Hasegawa S, et al. Interleukin-13 expression in the nasal mucosa of perennial allergic rhinitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:2059–2067.
395. Smurthwaite L, Durham SR. Local IgE synthesis in allergic rhinitis and asthma. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2002;2:231–238.
396. Pawankar R. Epithelial cells as immunoregulators in allergic airway diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2002;2:1–5.
397. Licona-Limon P, Kim LK, Palm NW, Flavell RA. TH2, allergy and group 2 innate lymphoid cells. *Nat Immunol*. 2013;14:536–542.
398. Ying S, O'Connor B, Ratoff J, et al. Expression and cellular provenance of thymic stromal lymphopoietin and chemokines in patients with severe asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Immunol*. 2008;181:2790–2798.
399. Kimura S, Pawankar R, Mori S, et al. Increased expression and role of thymic stromal lymphopoietin in nasal polyposis. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2011;3:186–193.
400. Asaka D, Yoshikawa M, Nakayama T, Yoshimura T, Moriyama H, Otori N. Elevated levels of interleukin-33 in the nasal secretions of patients with allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012;158(Suppl 1):47–50.
401. Okayama Y, Okumura S, Sagara H, et al. EpsilonRI-mediated thymic stromal lymphopoietin production by interleukin-4-primed human mast cells. *Eur Respir J*. 2009;34:425–435.
402. Nakamaru Y, Oridate N, Nishihira J, Takagi D, Furuta Y, Fukuda S. Macrophage migration inhibitory factor in allergic rhinitis: its identification in eosinophils at the site of inflammation. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2004;113:205–209.
403. Kobayashi H, Gleich GJ, Butterfield JH, Kita H. Human eosinophils produce neurotrophins and secrete nerve growth factor on immunologic stimuli. *Blood*. 2002;99:2214–2220.
404. Figueroa DJ, Borish L, Baramki D, Philip G, Austin CP, Evans JF. Expression of cysteinyl leukotriene synthetic and signalling proteins in inflammatory cells in active seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2003;33:1380–1388.
405. Sanderson CJ. Interleukin-5, eosinophils, and disease. *Blood*. 1992;79:3101–3109.
406. Pawankar R. Inflammatory mechanisms in allergic rhinitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2007;7:1–4.
407. Nonaka M, Pawankar R, Fukumoto A, Ogihara N, Sakanushi A, Yagi T. Induction of eotaxin production by interleukin-4, interleukin-13 and lipopolysaccharide by nasal fibroblasts. *Clin Exp Allergy*. 2004;34:804–811.
408. Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med*. 2009;360:985–993.
409. Miossec P, Korn T, Kuchroo VK. Interleukin17 and type 17 helper T cells. *N Engl J Med*. 2009;361:888–898.
410. Han D, Wang C, Lou W, Gu Y, Wang Y, Zhang L. Il-10-secreting type 1 T regulatory cells, but not CD4(+)CD25(+)Foxp3(+) T cells, are decreased in peripheral blood of patients with persistent allergic rhinitis. *Clin Immunol*. 2010;136:292–301.
411. Baumann R, Rabaszowski M, Stenin I, et al. Comparison of the nasal release of IL-4, IL-10, IL-17, CCL13/MCP-4, and CCL26/eotaxin-3 in allergic rhinitis during season and after allergen challenge. *Am J Rhinol Allergy*. 2013;27:266–272.
412. Liu Y, Yu HJ, Wang N, et al. Clara cell 10-kDa protein inhibits T(H)17 responses through modulating dendritic cells in the setting of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:387–394.e12.
413. Wang DY, Li Y, Yan Y, Li C, Shi L. Upper airway stem cells: understanding the nose and role for future cell therapy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015;15:490.
414. Akira S. Pathogen recognition by innate immunity and its signaling. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2009;85:143–156.
415. Lim MC, Taylor RM, Naclerio RM. The histology of allergic rhinitis and its comparison to cellular changes in nasal lavage. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151:136–144.
416. Amin K, Rinne J, Haahtela T, et al. Inflammatory cell and epithelial characteristics of perennial allergic and nonallergic rhinitis with a symptom history of 1 to 3 years' duration. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107:249–257.
417. Calderon MA, Lozewicz S, Prior A, Jordan S, Trigg CJ, Davies RJ. Lymphocyte infiltration and thickness of the nasal mucous membrane in perennial and seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1994;93:635–643.
418. Gao T, Ng CL, Li C, et al. Smoking is an independent association of squamous metaplasia in Chinese nasal polyps. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016;6:66–74.
419. Zhao L, Li YY, Li CW, et al. Increase of poorly proliferated p63+/Ki67+ basal cells forming multiple layers in the aberrant remodeled epithelium in nasal polyps. *Allergy*. 2017;72:975–984.
420. Li YY, Li CW, Chao SS, et al. Impairment of cilia architecture and ciliogenesis in hyperplastic nasal epithelium from nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134:1282–1292.
421. Eifan AO, Orban NT, Jacobson MR, Durham SR. Severe persistent allergic rhinitis. Inflammation but no histologic features of structural upper airway remodeling. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192:1431–1439.
422. Bousquet J, Jacot W, Vignola AM, Bachert C, Van Cauwenberge P. Allergic rhinitis: a disease remodeling the upper airways? *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:43–49.
423. Svensson C, Andersson M, Greiff L, Alkner U, Persson CG. Exudative hyperresponsiveness of the airway microcirculation in seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 1995;25:942–950.
424. Sajjan U, Wang Q, Zhao Y, Gruenert DC, Hershenson MB. Rhinovirus disrupts the barrier function of polarized airway epithelial cells. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:1271–1281.
425. Comstock AT, Ganesan S, Chatteraj A, et al. Rhinovirus-induced barrier dysfunction in polarized airway epithelial cells is mediated by NADPH oxidase 1. *J Virol*. 2011;85:6795–6808.
426. Coyne CB, Shen L, Turner JR, Bergelson JM. Coxsackievirus entry across epithelial tight junctions requires occludin and the small GTPases Rab34 and Rab5. *Cell Host Microbe*. 2007;2:181–192.
427. Vercelli D. Discovering susceptibility genes for asthma and allergy. *Nat Rev Immunol*. 2008;8:169–182.
428. Portelli MA, Hodge E, Sayers I. Genetic risk factors for the development of allergic disease identified by genome-wide association. *Clin Exp Allergy*. 2015;45:21–31.
429. Post S, Nawijn MC, Hackett TL, et al. The composition of house dust mite is critical for mucosal barrier dysfunction and allergic sensitisation. *Thorax*. 2012;67:488–495.
430. Georas SN, Rezaee F, Lerner L, Beck L. Dangerous allergens: why some allergens are bad actors. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2010;10:92–98.
431. Minshall E, Ghaffar O, Cameron L, et al. Assessment by nasal biopsy of long-term use of mometasone furoate aqueous nasal spray (Nasonex) in the treatment of perennial rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998;118:648–654.
432. Toppila-Salmi S, Renkonen J, Joensuu S, Mattila P, Renkonen R. Allergen interactions with epithelium. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011;11:29–32.
433. Renkonen J, Mattila P, Lehti S, et al. Birch pollen allergen Bet v 1 binds to and is transported through conjunctival epithelium in allergic patients. *Allergy*. 2009;64:868–875.
434. Mattila P, Renkonen J, Toppila-Salmi S, et al. Timeseries nasal epithelial transcriptomics during natural pollen exposure in healthy subjects and allergic patients. *Allergy*. 2010;65:175–183.
435. Mattila K, Renkonen R. Modelling of Bet v 1 binding to lipids. *Scand J Immunol*. 2009;70:116–124.
436. Ley RE, Peterson DA, Gordon JI. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell*. 2006;124:837–848.
437. Riiser A. The human microbiome, asthma, and allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2015;11:35.
438. Bendiks M, Kopp MV. The relationship between advances in understanding the microbiome and the maturing hygiene hypothesis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013;13:487–494.
439. Prince BT, Mandel MJ, Nadeau K, Singh AM. Gut microbiome and the development of food allergy and allergic disease. *Pediatr Clin North Am*. 2015;62:1479–1492.
440. Karimi K, Inman MD, Bienenstock J, Forsythe P. *Lactobacillus reuteri*-induced regulatory T cells protect against an allergic airway response in mice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179:186–193.
441. Noverr MC, Huffnagle GB. The 'microflora hypothesis' of allergic diseases. *Clin Exp Allergy*. 2005;35:1511–1520.
442. Abrahamsson TR, Jakobsson HE, Andersson AF, Bjorksten B, Engstrand L, Jenmalm MC. Low gut microbiota diversity in early infancy precedes asthma at school age. *Clin Exp Allergy*. 2014;44:842–850.
443. Sjogren YM, Jenmalm MC, Bottcher MF, Bjorksten B, Sverremark-Ekstrom E. Altered early infant gut microbiota in children developing allergy up to 5 years

- of age. *Clin Exp Allergy*. 2009;39:518–526.
444. Melli LC, do Carmo-Rodrigues MS, Araujo-Filho HB, Sole D, de Moraes MB. Intestinal microbiota and allergic diseases: a systematic review. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2016;44:177–188.
  445. Fujimura KE, Sitarik AR, Havstad S, et al. Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation. *Nat Med*. 2016;22:1187–1191.
  446. IpciK, AltintoprakN, MulukNB, SenturkM, Cingi C. The possible mechanisms of the human microbiome in allergic diseases. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017;274:617–626.
  447. Penders J, Thijs C, van den Brandt PA, et al. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA birth cohort study. *Gut*. 2007;56:661–667.
  448. Adlerberth I, Strachan DP, Matricardi PM, et al. Gut microbiota and development of atopic eczema in 3 European birth cohorts. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:343–350.
  449. Bisgaard H, Li N, Bonnelykke K, et al. Reduced diversity of the intestinal microbiota during infancy is associated with increased risk of allergic disease at school age. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:646–652.e5.
  450. Johansson MA, Sjogren YM, Persson JO, Nilsson C, Sverremark-Ekstrom E. Early colonization with a group of Lactobacilli decreases the risk for allergy at five years of age despite allergic heredity. *PLoS One*. 2011;6:e23031.
  451. Lan F, Zhang N, Gevaert E, Zhang L, Bachert C. Viruses and bacteria in Th2-biased allergic airway disease. *Allergy*. 2016;71:1381–1392.
  452. Broder I, Barlow PP, Horton RJ. The epidemiology of asthma and hay fever in a total community, Tecumseh, Michigan. I. Description of study and general findings. *J Allergy*. 1962;33:513–523.
  453. Turkeltaub PC, Gergen PJ. Prevalence of upper and lower respiratory conditions in the US population by social and environmental factors: data from the second National Health and Nutrition Examination Survey, 1976 to 1980 (NHANES II). *Ann Allergy*. 1991;67:147–154.
  454. Salo PM, Calatroni A, Gergen PJ, et al. Allergy-related outcomes in relation to serum IgE: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005–2006. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:1226–1235.e7.
  455. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J*. 1996;9:687–695.
  456. Bousquet PJ, Leynaert B, Neukirch F, et al. Geographical distribution of atopic rhinitis in the European Community Respiratory Health Survey I. *Allergy*. 2008;63:1301–1309.
  457. Wuthrich B, Schindler C, Leuenberger P, Ackermann-Lieblich U. Prevalence of atopy and pollinosis in the adult population of Switzerland (SAPALDIA study). Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults. *Int Arch Allergy Immunol*. 1995;106:149–156.
  458. 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.
  459. Upton MN, McConnachie A, McSharry C, et al. Intergenerational 20 year trends in the prevalence of asthma and hay fever in adults: the Midspan family study surveys of parents and offspring. *BMJ*. 2000;321:88–92.
  460. Peat JK, Haby M, Spijker J, Berry G, Woolcock AJ. Prevalence of asthma in adults in Busselton, Western Australia. *BMJ*. 1992;305:1326–1329.
  461. de Marco R, Cappa V, Accordini S, et al. Trends in the prevalence of asthma and allergic rhinitis in Italy between 1991 and 2010. *Eur Respir J*. 2012;39:883–892.
  462. Wang XD, Zheng M, Lou HF, et al. An increased prevalence of self-reported allergic rhinitis in major Chinese cities from 2005 to 2011. *Allergy*. 2016;71:1170–1180.
  463. Bjerg A, Ekerljung L, Middelveld R, et al. Increased prevalence of symptoms of rhinitis but not of asthma between 1990 and 2008 in Swedish adults: comparisons of the ECRHS and GA(2)LEN surveys. *PLoS One*. 2011;6:e16082.
  464. Eriksson J, Ekerljung L, Ronmark E, et al. Update of prevalence of self-reported allergic rhinitis and chronic nasal symptoms among adults in Sweden. *Clin Respir J*. 2012;6:159–168.
  465. Biagini JM, LeMasters GK, Ryan PH, et al. Environmental risk factors of rhinitis in early infancy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2006;17:278–284.
  466. Herr M, Just J, Nikasinovic L, et al. Risk factors and characteristics of respiratory and allergic phenotypes in early childhood. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:389–396.e4.
  467. Hill DA, Grundmeier RW, Ram G, Spergel JM. The epidemiologic characteristics of healthcare provider-diagnosed eczema, asthma, allergic rhinitis, and food allergy in children: a retrospective cohort study. *BMC Pediatr*. 2016;16:133.
  468. Kulig M, Klettke U, Wahn V, Forster J, Bauer CP, Wahn U. Development of seasonal allergic rhinitis during the first 7 years of life. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106:832–839.
  469. Kurukulaaratchy RJ, 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.
  470. Westman M, Lupinek C, Bousquet J, et al. Early childhood IgE reactivity to pathogenesis-related class 10 proteins predicts allergic rhinitis in adolescence. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:1199–1206.e11.
  471. Westman M, Stjarne P, Asarnej A, et al. Natural course and comorbidities of allergic and nonallergic rhinitis in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129:403–408.
  472. Bjorksten B, Clayton T, Ellwood P, Stewart A, Strachan D, ISAAC phase III study group. Worldwide time trends for symptoms of rhinitis and conjunctivitis: Phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008;19:110–124.
  473. Pols DH, Wartna JB, van Alphen EI, et al. Interrelationships between atopic disorders in children: a meta-analysis based on ISAAC questionnaires. *PLoS One*. 2015;10:e0131869.
  474. Mallol J, Crane J, von Mutius E, et al. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase three: a global synthesis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2013;41:73–85.
  475. Weinmayr G, Forastiere F, Weiland SK, et al. International variation in prevalence of rhinitis and its relationship with sensitisation to perennial and seasonal allergens. *Eur Respir J*. 2008;32:1250–1261.
  476. Kim J, Han Y, Seo SC, et al. Association of carbon monoxide levels with allergic diseases in children. *Allergy Asthma Proc*. 2016;37:e1–e7.
  477. Li CW, Chen DD, Zhong JT, et al. Epidemiological characterization and risk factors of allergic rhinitis in the general population in Guangzhou City in china. *PLoS One*. 2014;9:e114950.
  478. Ahn JC, Kim JW, Lee CH, Rhee CS. Prevalence and risk factors of chronic rhinosinusitis, allergic rhinitis, and nasal septal deviation: results of the Korean National Health and Nutrition Survey 2008–2012. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;142:162–167.
  479. Song WJ, Sohn KH, Kang MG, et al. Urbanrural differences in the prevalence of allergen sensitization and self-reported rhinitis in the elderly population. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;114:455–461.
  480. Toth I, Peternel R, Gajnik D, Vojnikovic B. Microregional hypersensitivity variations to inhalant allergens in the city of Zagreb and Zagreb County. *Coll Antropol*. 2011;35(Suppl 2):31–37.
  481. Erbas B, Lowe AJ, Lodge CJ, et al. Persistent pollen exposure during infancy is associated with increased risk of subsequent childhood asthma and hayfever. *Clin Exp Allergy*. 2013;43:337–343.
  482. Beggs PJ, Katelaris CH, Medek D, et al. Differences in grass pollen allergen exposure across Australia. *Aust N Z J Public Health*. 2015;39:51–55.
  483. Westman M, Kull I, Lind T, et al. The link between parental allergy and offspring allergic and nonallergic rhinitis. *Allergy*. 2013;68:1571–1578.
  484. Thomsen SF, Ulrik CS, Kyvik KO, et al. Genetic and environmental contributions to hay fever among young adult twins. *Respir Med*. 2006;100:2177–2182.
  485. Rasanen M, Laitinen T, Kaprio J, Koskenvuo M, Laitinen LA. Hay fever—a Finnish nationwide study of adolescent twins and their parents. *Allergy*. 1998;53:885–890.
  486. Ferreira MA, Matheson MC, Tang CS, et al. Genome-wide association analysis identifies 11 risk variants associated with the asthma with hay fever phenotype. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:1564–1571.
  487. Hinds DA, McMahon G, Kiefer AK, et al. A genome-wide association meta-analysis of self-reported allergy identifies shared and allergy-specific susceptibility loci. *Nat Genet*. 2013;45:907–911.
  488. Ramasamy A, Curjuric I, Coin LJ, et al. A genomewide meta-analysis of genetic variants associated with allergic rhinitis and grass sensitization and their interaction with birth order. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:996–1005.
  489. Ferreira MA, Matheson MC, Duffy DL, et al. Identification of IL6R and chromosome 11q13.5 as risk loci for asthma. *Lancet*. 2011;378:1006–1014.
  490. Weidinger S, Willis-Owen SA, Kamatani Y, et al. A genome-wide association study of atopic dermatitis identifies loci with overlapping effects on asthma and psoriasis. *Hum Mol Genet*. 2013;22:4841–4856.



491. Marenholz I, Esparza-Gordillo J, Ruschendorf F, et al. Meta-analysis identifies seven susceptibility loci involved in the atopic march. *Nat Commun*. 2015;6:8804.
492. Stockis J, Colau D, Coulie PG, Lucas S. Membrane protein GARP is a receptor for latent TGF-beta on the surface of activated human Treg. *Eur J Immunol*. 2009;39:3315–3322.
493. BonnelykkeK, MathesonMC, PersTH, et al. Meta analysis of genome-wide association studies identifies ten loci influencing allergic sensitization. *Nat Genet*. 2013;45:902–906.
494. Henmyr V, Lind-Hallden C, Carlberg D, et al. Characterization of genetic variation in TLR8 in relation to allergic rhinitis. *Allergy*. 2016;71:333–341.
495. Bonnelykke K, Sparks R, Waage J, Milner JD. Genetics of allergy and allergic sensitization: common variants, rare mutations. *Curr Opin Immunol*. 2015;36:115–126.
496. DavilaL, MulloJ, FerrerM, et al. Genetic aspects of allergic rhinitis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19(Suppl 1):25–31.
497. Andiappan AK, Nilsson D, Hallden C, et al. Investigating highly replicated asthma genes as candidate genes for allergic rhinitis. *BMC Med Genet*. 2013;14:51.
498. Nilsson D, Andiappan AK, Hallden C, et al. Tolllike receptor gene polymorphisms are associated with allergic rhinitis: a case control study. *BMC Med Genet*. 2012;13:66.
499. KangI, OhYK, LeeSH, JungHM, ChaeSC, LeeJH. Identification of polymorphisms in the Toll-like receptor gene and the association with allergic rhinitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2010;267:385–389.
500. Kormann MS, FerstlR, Depner M, et al. RareTLR2 mutations reduce TLR2 receptor function and can increase atopy risk. *Allergy*. 2009;64:636–642.
501. Moller-Larsen S, Nyegaard M, Haagerup A, Vestbo J, Kruse TA, Borglum AD. Association analysis identifies TLR7 and TLR8 as novel risk genes in asthma and related disorders. *Thorax*. 2008;63:1064–1069.
502. Sun Q, Liu Y, Zhang S, et al. Thymic stromal lymphopoietin polymorphisms and allergic rhinitis risk: a systematic review and meta-analysis with 6351 cases and 11472 controls. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8:15752–15758.
503. Jin P, Andiappan AK, Quek JM, et al. A functional brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene variant increases the risk of moderate-to-severe allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:1486–1493.e8.
504. Nilsson D, Andiappan AK, Hallden C, et al. Poor reproducibility of allergic rhinitis SNP associations. *PLoS One*. 2013;8:e53975.
505. Joubert BR, Felix JF, Yousefi P, et al. DNA methylation in newborns and maternal smoking in pregnancy: genome-wide consortium meta-analysis. *Am J Hum Genet*. 2016;98:680–696.
506. Gruzieva O, Xu CJ, Breton CV, et al. Epigenomewide meta-analysis of methylation in children related to prenatal NO<sub>2</sub> air pollution exposure. *Environ Health Perspect*. 2017;125:104–110.
507. Li JY, Zhang Y, Lin XP, et al. Association between DNA hypomethylation at IL13 gene and allergic rhinitis in house dust, mite-sensitized subjects. *Clin Exp Allergy*. 2016;46:298–307.
508. Nestor CE, Barrenas F, Wang H, et al. DNA methylation changes separate allergic patients from healthy controls and may reflect altered CD4+ T-cell population structure. *PLoS Genet*. 2014;10:e1004059.
509. Sarnowski C, Laprise C, Malerba G, et al. DNA methylation within melatonin receptor 1A (MTNR1A) mediates paternally transmitted genetic variant effect on asthma plus rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138:748–753.
510. Liang L, Willis-Owen SA, Laprise C, et al. An epigenome-wide association study of total serum immunoglobulin E concentration. *Nature*. 2015;520:670–674.
511. Everson TM, Lyons G, Zhang H, et al. DNA methylation loci associated with atopy and high serum IgE: a genome-wide application of recursive Random Forest feature selection. *Genome Med*. 2015;7:89.
512. Bunyavanich S, Schadt EE, Himes BE, et al. Integrated genome-wide association, coexpression network, and expression single nucleotide polymorphism analysis identifies novel pathway in allergic rhinitis. *BMC Med Genomics*. 2014;7:48.
513. Hirota T, Takahashi A, Kubo M, et al. Genomewide association study identifies three new susceptibility loci for adult asthma in the Japanese population. *Nat Genet*. 2011;43:893–896.
514. Moffatt MF, Gut IG, Demenais F, et al. A largescale, consortium-based genomewide association study of asthma. *N Engl J Med*. 2010;363:1211–1221.
515. AndiappanAK, WangdeY, AnantharamanR, et al. Genome-wide association study for atopy and allergic rhinitis in a Singapore Chinese population. *PLoS One*. 2011;6:e19719.
516. Corver K, Kerkhof M, Brussee JE, et al. House dust mite allergen reduction and allergy at 4 yr: follow up of the PIAMA-study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2006;17:329–336.
517. Illi S, Weber J, Zutavern A, et al. Perinatal influences on the development of asthma and atopy in childhood. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;112:132–139.e1.
518. Schoos AM, Chawes BL, Jelding-Dannemand E, Elfman LB, Bisgaard H. Early indoor aeroallergen exposure is not associated with development of sensitization or allergic rhinitis in high-risk children. *Allergy*. 2016;71:684–691.
519. Kihlstrom A, Lilja G, Pershagen G, Hedlin G. Exposure to birch pollen in infancy and development of atopic disease in childhood. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110:78–84.
520. Marinho S, Simpson A, Lowe L, Kissen P, Murray C, Custovic A. Rhinoconjunctivitis in 5-year-old children: a population-based birth cohort study. *Allergy*. 2007;62:385–393.
521. Kim YK, Chang YS, Lee MH, et al. Role of environmental exposure to spider mites in the sensitization and the clinical manifestation of asthma and rhinitis in children and adolescents living in rural and urban areas. *Clin Exp Allergy*. 2002;32:1305–1309.
522. Riedler J, Eder W, Oberfeld G, Schreuer M. Austrian children living on a farm have less hay fever, asthma and allergic sensitization. *Clin Exp Allergy*. 2000;30:194–200.
523. Leynaert B, Neukirch C, Jarvis D, et al. Does living on a farm during childhood protect against asthma, allergic rhinitis, and atopy in adulthood? *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:1829–1834.
524. Nafstad P, Magnus P, Gaarder PI, Jaakkola JJ. Exposure to pets and atopy-related diseases in the first 4 years of life. *Allergy*. 2001;56:307–312.
525. Fasce L, Tosca MA, Silvestri M, Olcese R, Pistorio A, Rossi GA. “Early” cat ownership and the risk of sensitization and allergic rhinitis in Ligurian children with respiratory symptoms. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005;94:561–565.
526. Dimich-Ward H, Chow Y, Chung J, Trask C. Contact with livestock—a protective effect against allergies and asthma? *Clin Exp Allergy*. 2006;36:1122–1129.
527. Ibarгойen-Roteta N, Aguinaga-Ontoso I, Fernandez-Benitez M, et al. Role of the home environment in rhinoconjunctivitis and eczema in schoolchildren in Pamplona, Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2007;17:137–144.
528. Majkowska-Wojciechowska B, Pelka J, Korzon L, et al. Prevalence of allergy, patterns of allergic sensitization and allergy risk factors in rural and urban children. *Allergy*. 2007;62:1044–1050.
529. Perzanowski MS, Chew GL, Divjan A, et al. Cat ownership is a risk factor for the development of anti-cat IgE but not current wheeze at age 5 years in an inner-city cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121:1047–1052.
530. Vargas C, Bustos P, Diaz PV, Amigo H, Rona RJ. Childhood environment and atopic conditions, with emphasis on asthma in a Chilean agricultural area. *J Asthma*. 2008;45:73–78.
531. Alm B, Goksor E, Thengilsdottir H, et al. Early protective and risk factors for allergic rhinitis at age 4(1/2) yr. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22:398–404.
532. Lampi J, Canoy D, Jarvis D, et al. Farming environment and prevalence of atopy at age 31: prospective birth cohort study in Finland. *Clin Exp Allergy*. 2011;41:987–993.
533. Matheson MC, Dharmage SC, Abramson MJ, et al. Early-life risk factors and incidence of rhinitis: results from the European Community Respiratory Health Study—an international population-based cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:816–823.e5.
534. Lodge CJ, Lowe AJ, Gurrin LC, et al. Pets at birth do not increase allergic disease in at-risk children. *Clin Exp Allergy*. 2012;42:1377–1385.
535. Perkin MR, Bader T, Rudnicka AR, Strachan DP, Owen CG. Inter-relationship between rhinitis and conjunctivitis in allergic rhinoconjunctivitis and associated risk factors in rural UK children. *PLoS One*. 2015;10:e0143651.
536. Tamay Z, Akcay A, Ones U, Guler N, Kilic G, Zencir M. Prevalence and risk factors for allergic rhinitis in primary school children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2007;71:463–471.
537. Batlles-Garrido J, Torres-Borrego J, Rubi-Ruiz T, et al. Prevalence and factors linked to allergic rhinitis in 10 and 11-year-old children in Almeria. Isaac Phase II, Spain. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2010;38:135–141.
538. Lombardi E, Simoni M, La Grutta S, et al. Effects of pet exposure in the first year of life on respiratory and allergic symptoms in 7-yr-old children. The SIDRIA-2 study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21:268–276.
539. Kurosaka F, Terada T, Tanaka A, et al. Risk factors for wheezing, eczema and

- rhinoconjunctivitis in the previous 12 months among six-year-old children in Himeji City, Japan: food allergy, older siblings, day-care attendance and parental allergy history. *Allergol Int.* 2011;60:317–330.
540. Brunekreef B, Von Mutius E, Wong G, et al. Exposure to cats and dogs, and symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema. *Epidemiology.* 2012;23:742–750.
541. Tamay Z, Akcay A, Ergin A, Guler N. Prevalence of allergic rhinitis and risk factors in 6- to 7-year-old children in Istanbul, Turkey. *Turk J Pediatr.* 2014;56:31–40.
542. Yang SI, Lee E, Jung YH, et al. Effect of antibiotic use and mold exposure in infancy on allergic rhinitis in susceptible adolescents. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;113:160–165 e161.
543. Hesselmar B, Aberg N, Aberg B, Eriksson B, Bjorksten B. Does early exposure to cat or dog protect against later allergy development? *Clin Exp Allergy.* 1999;29:611–617.
544. Anyo G, Brunekreef B, de Meer G, Aarts F, Janssen NA, van Vliet P. Early, current and past pet ownership: associations with sensitization, bronchial responsiveness and allergic symptoms in school children. *Clin Exp Allergy.* 2002;32:361–366.
545. Henriksen AH, Holmen TL, Bjermer L. Sensitization and exposure to pet allergens in asthmatics versus non-asthmatics with allergic rhinitis. *Respir Med.* 2001;95:122–129.
546. Waser M, von Mutius E, Riedler J, et al. Exposure to pets, and the association with hay fever, asthma, and atopic sensitization in rural children. *Allergy.* 2005;60:177–184.
547. Chen CM, Rzehak P, Zutavern A, et al. Longitudinal study on cat allergen exposure and the development of allergy in young children. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119:1148–1155.
548. Sultesz M, Katona G, Hirschberg A, Galffy G. Prevalence and risk factors for allergic rhinitis in primary schoolchildren in Budapest. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2010;74:503–509.
549. Sandini U, Kukkonen AK, Poussa T, Sandini L, Savilahti E, Kuitunen M. Protective and risk factors for allergic diseases in high-risk children at the ages of two and five years. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011;156:339–348.
550. Kellberger J, Dressel H, Vogelberg C, et al. Prediction of the incidence and persistence of allergic rhinitis in adolescence: a prospective cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129:397–402.e3.
551. Kim WK, Kwon JW, Seo JH, et al. Interaction between IL13 genotype and environmental factors in the risk for allergic rhinitis in Korean children. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130:421–426.e5.
552. Lodrup Carlsen KC, Roll S, Carlsen KH, et al. 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.
553. Lam A, Wong GW, Poon CM, Lee SS. A GIS-based assessment of environmental influences on allergy development in children. *Asia Pac J Public Health.* 2014;26:575–587.
554. Torfi Y, Bitarafan N, Rajabi M. Impact of socioeconomic and environmental factors on atopic eczema and allergic rhinitis: a cross sectional study. *EXCLI J.* 2015;14:1040–1048.
555. Stark PC, Celedon JC, Chew GL, et al. Fungal levels in the home and allergic rhinitis by 5 years of age. *Environ Health Perspect.* 2005;113:1405–1409.
556. Kuyucu S, Saraclar Y, Tuncer A, et al. Epidemiologic characteristics of rhinitis in Turkish children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase 2. *Pediatr Allergy Immunol.* 2006;17:269–277.
557. Deng Q, Lu C, Ou C, Chen L, Yuan H. Preconceptional, prenatal and postnatal exposure to outdoor and indoor environmental factors on allergic diseases/symptoms in preschool children. *Chemosphere.* 2016;152:459–467.
558. Lin Z, Norback D, Wang T, et al. The first 2 year home environment in relation to the new onset and remission of asthmatic and allergic symptoms in 4246 preschool children. *Sci Total Environ.* 2016;553:204–210.
559. Thacher JD, Gruzjeva O, Pershagen G, et al. Mold and dampness exposure and allergic outcomes from birth to adolescence: data from the BAMSE cohort. *Allergy.* 2017;72:967–974.
560. Bornehag CG, Sundell J, Hagerhed-Engman L, et al. ‘Dampness’ at home and its association with airway, nose, and skin symptoms among 10,851 preschool children in Sweden: a cross-sectional study. *Indoor Air.* 2005;15(Suppl 10):48–55.
561. Hardjojo A, Shek LP, van Bever HP, Lee BW. Rhinitis in children less than 6 years of age: current knowledge and challenges. *Asia Pac Allergy.* 2011;1:115–122.
562. Dharmage SC, Lodge CL, Matheson MC, Campbell B, Lowe AJ. Exposure to cats: update on risks for sensitization and allergic diseases. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2012;12:413–423.
563. Ji Y, Liu Y, Yang N. Pediatric rhinitis risk factors. *Exp Ther Med.* 2016;12:2383–2386.
564. Alduraywish SA, Lodge CJ, Campbell B, et al. The march from early life food sensitization to allergic disease: a systematic review and meta-analyses of birth cohort studies. *Allergy.* 2016;71:77–89.
565. Brockow I, Zutavern A, Hoffmann U, et al. Early allergic sensitizations and their relevance to atopic diseases in children aged 6 years: results of the GINI study. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2009;19:180–187.
566. Kulig M, Bergmann R, Tacke U, Wahn U, Guggenmoos-Holzmann I. Long-lasting sensitization to food during the first two years precedes allergic airway disease. The MAS Study Group, Germany. *Pediatr Allergy Immunol.* 1998;9:61–67.
567. Garden FL, Simpson JM, Marks GB; CAPS Investigators. Atopy phenotypes in the Childhood Asthma Prevention Study (CAPS) cohort and the relationship with allergic disease: clinical mechanisms in allergic disease. *Clin Exp Allergy.* 2013;43:633–641.
568. Chiu CY, Huang YL, Tsai MH, et al. Sensitization to food and inhalant allergens in relation to atopic diseases in early childhood: a birth cohort study. *PLoS One.* 2014;9:e102809.
569. Kjaer HF, Eller E, Andersen KE, Host A, Bindslev-Jensen C. The association between early sensitization patterns and subsequent allergic disease. The DARC birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2009;20:726–734.
570. Lilja G, Dannaeus A, Foucard T, Graff-Lonnevig V, Johansson SG, Oman H. Effects of maternal diet during late pregnancy and lactation on the development of atopic diseases in infants up to 18 months of age—in vivo results. *Clin Exp Allergy.* 1989;19:473–479.
571. Falth-Magnusson K, Kjellman NI. Development of atopic disease in babies whose mothers were receiving exclusion diet during pregnancy—a randomized study. *J Allergy Clin Immunol.* 1987;80:868–875.
572. Zutavern A, Brockow I, Schaaf B, et al. Timing of solid food introduction in relation to eczema, asthma, allergic rhinitis, and food and inhalant sensitization at the age of 6 years: results from the prospective birth cohort study LISA. *Pediatrics.* 2008;121:e44–e52.
573. Zeiger RS, Heller S. The development and prediction of atopy in high-risk children: follow-up at age seven years in a prospective randomized study of combined maternal and infant food allergen avoidance. *J Allergy Clin Immunol.* 1995;95:1179–1190.
574. Dunlop J, Matsui E, Sharma HP. Allergic rhinitis: environmental determinants. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2016;36:367–377.
575. Diaz-Sanchez D. Pollution and the immune response: atopic diseases—are we too dirty or too clean? *Immunology.* 2000;101:11–18.
576. D’Amato G, Liccardi G, D’Amato M, Cazzola M. The role of outdoor air pollution and climatic changes on the rising trends in respiratory allergy. *Respir Med.* 2001;95:606–611.
577. Diaz-Sanchez D, Penichet-Garcia M, Saxon A. Diesel exhaust particles directly induce activated mast cell degranulation and increase histamine levels and symptom severity. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106:1140–1146.
578. Codispoti CD, LeMasters GK, Levin L, et al. Traffic pollution is associated with early childhood aeroallergen sensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015;114:126–133.
579. Kim BJ, Kwon JW, Seo JH, et al. Association of ozone exposure with asthma, allergic rhinitis, and allergic sensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011;107:214–219.e1.
580. Gehring U, Wijga AH, Hoek G, et al. Exposure to air pollution and development of asthma and rhinoconjunctivitis throughout childhood and adolescence: a population-based birth cohort study. *Lancet Respir Med.* 2015;3:933–942.
581. Anderson HR, Ruggles R, Pandey KD, et al. Ambient particulate pollution and the world-wide prevalence of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in children: phase one of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Occup Environ Med.* 2010;67:293–300.
582. Jung DY, Leem JH, Kim HC, et al. Effect of traffic-related air pollution on allergic disease: results of the children’s health and environmental research. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2015;7:359–366.
583. Shirinde J, Wichmann J, Voyi K. Allergic rhinitis, rhinoconjunctivitis and hay-fever symptoms among children are associated with frequency of truck traffic near residences: a cross sectional study. *Environ Health.* 2015;14:84.
584. Singh S, Sharma BB, Salvi S, et al. Allergic rhinitis, rhinoconjunctivitis,

- and eczema: prevalence and associated factors in children. *Clin Respir J*. (in press). Epub 2016 Sep 24. <https://doi.org/10.1111/crj.12561>.
585. Wang IJ, Tung TH, Tang CS, Zhao ZH. Allergens, air pollutants, and childhood allergic diseases. *Int J Hyg Environ Health*. 2016;219:66–71.
  586. Liu W, Huang C, Hu Y, et al. Associations of gestational and early life exposures to ambient air pollution with childhood respiratory diseases in Shanghai, China: a retrospective cohort study. *Environ Int*. 2016;92-93:284–293.
  587. Chiang TY, Yuan TH, Shie RH, Chen CF, Chan CC. Increased incidence of allergic rhinitis, bronchitis and asthma, in children living near a petrochemical complex with SO<sub>2</sub> pollution. *Environ Int*. 2016;96:1–7.
  588. Chung HY, Hsieh CJ, Tseng CC, Yiin LM. Association between the first occurrence of allergic rhinitis in preschool children and air pollution in Taiwan. *Int J Environ Res Public Health*. 2016;13(3). <https://doi.org/10.3390/ijerph13030268>.
  589. Kim HH, Lee CS, Yu SD, et al. Near-road exposure and impact of air pollution on allergic diseases in elementary school children: a cross-sectional study. *Yonsei Med J*. 2016;57:698–713.
  590. Yang HJ. Impact of perinatal environmental tobacco smoke on the development of childhood allergic diseases. *Korean J Pediatr*. 2016;59:319–327.
  591. Gangl K, Reininger R, Bernhard D, et al. Cigarette smoke facilitates allergen penetration across respiratory epithelium. *Allergy*. 2009;64:398–405.
  592. Mishra NC, Rir-Sima-Ah J, Langley RJ, et al. Nicotine primarily suppresses lung Th2 but not goblet cell and muscle cell responses to allergens. *J Immunol*. 2008;180:7655–7663.
  593. Saulyte J, Regueira C, Montes-Martinez A, Khudyakov P, Takkouche B. Active or passive exposure to tobacco smoking and allergic rhinitis, allergic dermatitis, and food allergy in adults and children: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2014;11:e1001611.
  594. Hur K, Liang J, Lin SY. The role of secondhand smoke in allergic rhinitis: a systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014;4:110–116.
  595. Lin SY, Reh DD, Clipp S, Irani L, Navas-Acien A. Allergic rhinitis and secondhand tobacco smoke: a population-based study. *Am J Rhinol Allergy*. 2011;25:e66–e71.
  596. Keil T, Lau S, Roll S, et al. Maternal smoking increases risk of allergic sensitization and wheezing only in children with allergic predisposition: longitudinal analysis from birth to 10 years. *Allergy*. 2009;64:445–451.
  597. Wright AL, Holberg CJ, Martinez FD, Halonen M, Morgan W, Taussig LM. Epidemiology of physician-diagnosed allergic rhinitis in childhood. *Pediatrics*. 1994;94:895–901.
  598. Bendtsen P, Gronbaek M, Kjaer SK, Munk C, Linneberg A, Tolstrup JS. Alcohol consumption and the risk of self-reported perennial and seasonal allergic rhinitis in young adult women in a population-based cohort study. *Clin Exp Allergy*. 2008;38:1179–1185.
  599. Codispoti CD, Levin L, LeMasters GK, et al. Breastfeeding, aeroallergen sensitization, and environmental exposures during infancy are determinants of childhood allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:1054–1060.e1.
  600. Annesi-Maesano I, Oryszczyn MP, Neukirch F, Kauffmann F. Relationship of upper airway disease to tobacco smoking and allergic markers: a cohort study of men followed up for 5 years. *Int Arch Allergy Immunol*. 1997;114:193–201.
  601. Hersoug LG, Husemoen LL, Thomsen SF, Sigsgaard T, Thuesen BH, Linneberg A. Association of indoor air pollution with rhinitis symptoms, atopy and nitric oxide levels in exhaled air. *Int Arch Allergy Immunol*. 2010;153:403–412.
  602. Linneberg A, Nielsen NH, Madsen F, Frolund L, Dirksen A, Jorgensen T. Factors related to allergic sensitization to aeroallergens in a cross-sectional study in adults: The Copenhagen Allergy Study. *Clin Exp Allergy*. 2001;31:1409–1417.
  603. Eriksson J, Ekerljung L, Pullerits T, et al. Prevalence of chronic nasal symptoms in West Sweden: risk factors and relation to self-reported allergic rhinitis and lower respiratory symptoms. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;154:155–163.
  604. Shargorodsky J, Garcia-Esquinas E, Navas-Acien A, Lin SY. Allergic sensitization, rhinitis, and tobacco smoke exposure in U.S. children and adolescents. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2015;5:471–476.
  605. Katotomichelakis M, Tripsianis G, Daniilidi A, et al. Smoking effects on quality of life of allergic rhinitis patients after sublingual immunotherapy. *Rhinology*. 2015;53:325–331.
  606. Waite KJ. Blackley and the development of hay fever as a disease of civilization in the nineteenth century. *Med Hist*. 1995;39:186–196.
  607. Butland BK, Strachan DP, Lewis S, Bynner J, Butler N, Britton J. Investigation into the increase in hay fever and eczema at age 16 observed between the 1958 and 1970 British birth cohorts. *BMJ*. 1997;315:717–721.
  608. Lewis SA, Britton JR. Consistent effects of high socioeconomic status and low birth order, and the modifying effect of maternal smoking on the risk of allergic disease during childhood. *Respir Med*. 1998;92:1237–1244.
  609. Braback L, Hjern A, Rasmussen F. Social class in asthma and allergic rhinitis: a national cohort study over three decades. *Eur Respir J*. 2005;26:1064–1068.
  610. Bergmann RL, Edenharter G, Bergmann KE, Lau S, Wahn U. Socioeconomic status is a risk factor for allergy in parents but not in their children. *Clin Exp Allergy*. 2000;30:1740–1745.
  611. Almqvist C, Pershagen G, Wickman M. Low socioeconomic status as a risk factor for asthma, rhinitis and sensitization at 4 years in a birth cohort. *Clin Exp Allergy*. 2005;35:612–618.
  612. Hammer-Helmich L, Linneberg A, Thomsen SF, Glumer C. Association between parental socioeconomic position and prevalence of asthma, atopic eczema and hay fever in children. *Scand J Public Health*. 2014;42:120–127.
  613. Grabenhenrich LB, Keil T, Reich A, et al. Prediction and prevention of allergic rhinitis: a birth cohort study of 20 years. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:932–940.e12.
  614. Matheson MC, Walters EH, Simpson JA, et al. Relevance of the hygiene hypothesis to early vs. late onset allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2009;39:370–378.
  615. Lee KS, Rha YH, Oh IH, Choi YS, Choi SH. Socioeconomic and sociodemographic factors related to allergic diseases in Korean adolescents based on the Seventh Korea Youth Risk Behavior Webbased Survey: a cross-sectional study. *BMC Pediatr*. 2016;16:19.
  616. Penaranda A, Garcia E, Barragan AM, et al. Factors associated with allergic rhinitis in Colombian subpopulations aged 1 to 17 and 18 to 59. *Rhinology*. 2016;54:56–67.
  617. Wronka I, Klis K, Jarzebak K. Association of allergic rhinitis in female university students with socioeconomic factors and markers of estrogens levels. *Adv Exp Med Biol*. 2016;884:53–59.
  618. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ*. 1989;299:1259–1260.
  619. Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics*. 2012;129:e827–e841.
  620. Szajewska H. Early nutritional strategies for preventing allergic disease. *Isr Med Assoc J*. 2012;14:58–62.
  621. Hoppu U, Kalliomaki M, Laiho K, Isolauri E. Breast milk—immunomodulatory signals against allergic diseases. *Allergy*. 2001;56(Suppl 67):23–26.
  622. Friedman NJ, Zeiger RS. The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:1238–1248.
  623. Mimouni Bloch A, Mimouni D, Mimouni M, Gdalevich M. Does breastfeeding protect against allergic rhinitis during childhood? A meta-analysis of prospective studies. *Acta Paediatr*. 2002;91:275–279.
  624. Lodge CJ, Tan DJ, Lau MX, et al. Breastfeeding and asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr*. 2015;104:38–53.
  625. Kramer MS, Matush L, Bogdanovich N, Dahhou M, Platt RW, Mazer B. The low prevalence of allergic disease in Eastern Europe: are risk factors consistent with the hygiene hypothesis? *Clin Exp Allergy*. 2009;39:708–716.
  626. Strachan DP. Epidemiology of hay fever: towards a community diagnosis. *Clin Exp Allergy*. 1995;25:296–303.
  627. Bjorksten B, Ait-Khaled N, Innes Asher M, Clayton TO, Robertson C; ISAAC Phase Three Study Group. Global analysis of breast feeding and risk of symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in 6–7 year old children: ISAAC phase three. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2011;39:318–325.
  628. Kurt E, Metintas S, Basyigit I, et al. Prevalence and risk factors of allergies in Turkey: results of a multicentric cross-sectional study in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007;18:566–574.
  629. Lee SY, Kwon JW, Seo JH, et al. Prevalence of atopy and allergic diseases in Korean children: associations with a farming environment and rural lifestyle. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012;158:168–174.
  630. Miyake Y, Arakawa M, Tanaka K, Sasaki S, Ohya Y. Cross-sectional study of allergic disorders associated with breastfeeding in Japan: the Ryukyus Child Health Study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007;18:433–440.
  631. Miyake Y, Yura A, Iki M. Breastfeeding and the prevalence of symptoms of allergic disorders in Japanese adolescents. *Clin Exp Allergy*. 2003;33:312–316.
  632. Selcuk ZT, Caglar T, Enunlu T, Topal T. The prevalence of allergic diseases in primary school children in Edirne, Turkey. *Clin Exp Allergy*. 1997;27:262–269.

633. Song N, Shamssain M, Zhang J, et al. Prevalence, severity and risk factors of asthma, rhinitis and eczema in a large group of Chinese schoolchildren. *J Asthma*. 2014;51:232–242.
634. Sun Y, Sundell J. Life style and home environment are associated with racial disparities of asthma and allergy in Northeast Texas children. *Sci Total Environ*. 2011;409:4229–4234.
635. Ehlayel MS, Bener A. Duration of breast-feeding and the risk of childhood allergic diseases in a developing country. *Allergy Asthma Proc*. 2008;29:386–391.
636. Peroni DG, Piacentini GL, Alfonsi L, et al. Rhinitis in pre-school children: prevalence, association with allergic diseases and risk factors. *Clin Exp Allergy*. 2003;33:1349–1354.
637. Siriakorn S, Suchaitanawanit S, Trakultivakorn M. Allergic rhinitis and immunoglobulin deficiency in preschool children with frequent upper respiratory illness. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2011;29:73–77.
638. Apfelbacher C, Frew E, Xiang A, Apfel A, Smith H. Assessment of pet exposure by self-report in epidemiological studies of allergy and asthma: a systematic review. *J Asthma*. 2016;53:363–373.
639. Takkouche B, Gonzalez-Barcala FJ, Etminan M, Fitzgerald M. Exposure to furry pets and the risk of asthma and allergic rhinitis: a meta-analysis. *Allergy*. 2008;63:857–864.
640. Chen CM, Tischer C, Schnappinger M, Heinrich J. The role of cats and dogs in asthma and allergy— a systematic review. *Int J Hyg Environ Health*. 2010;213:1–31.
641. Smallwood J, Ownby D. Exposure to dog allergens and subsequent allergic sensitization: an updated review. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2012;12:424–428.
642. Lodge CJ, Allen KJ, Lowe AJ, et al. Perinatal cat and dog exposure and the risk of asthma and allergy in the urban environment: a systematic review of longitudinal studies. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:176484.
643. Christensen SH, Timm S, Janson C, et al. A clear urban-rural gradient of allergic rhinitis in a population-based study in Northern Europe. *Eur Clin Respir J*. 2016;3:33463.
644. von Hertzen L, Hanski I, Haahtela T. Natural immunity. Biodiversity loss and inflammatory diseases are two global megatrends that might be related. *EMBO Rep*. 2011;12:1089–1093.
645. Karmaus W, Botezan C. Does a higher number of siblings protect against the development of allergy and asthma? A review. *J Epidemiol Community Health*. 2002;56:209–217.
646. Strachan DP, Ait-Khaled N, Foliaki S, et al. Siblings, asthma, rhinoconjunctivitis and eczema: a worldwide perspective from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Clin Exp Allergy*. 2015;45:126–136.
647. Campbell BE, Lodge CJ, Lowe AJ, Burgess JA, Matheson MC, Dharmage SC. Exposure to ‘farming’ and objective markers of allergy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy*. 2015;45:744–757.
648. House JS, Wyss AB, Hoppin JA, et al. Early-life farm exposures and adult asthma and atopy in the Agricultural Lung Health Study. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140:249–256.e14.
649. Von Ehrenstein OS, Von Mutius E, Illi S, Baumann L, Bohm O, von Kries R. Reduced risk of hay fever and asthma among children of farmers. *Clin Exp Allergy*. 2000;30:187–193.
650. Riedler J, Braun-Fahrlander C, Eder W, et al. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. *Lancet*. 2001;358:1129–1133.
651. Barnes M, Cullinan P, Athanasaki P, et al. Crete: does farming explain urban and rural differences in atopy? *Clin Exp Allergy*. 2001;31:1822–1828.
652. Downs SH, Marks GB, Mitakakis TZ, Leuppi JD, Car NG, Peat JK. Having lived on a farm and protection against allergic diseases in Australia. *Clin Exp Allergy*. 2001;31:570–575.
653. Wickens K, Lane JM, Fitzharris P, et al. Farm residence and exposures and the risk of allergic diseases in New Zealand children. *Allergy*. 2002;57:1171–1179.
654. Remes ST, Pekkanen J, Soininen L, Kajosaari M, Husman T, Koivikko A. Does heredity modify the association between farming and allergy in children? *Acta Paediatr*. 2002;91:1163–1169.
655. Remes ST, Iivanainen K, Koskela H, Pekkanen J. Which factors explain the lower prevalence of atopy amongst farmers’ children? *Clin Exp Allergy*. 2003;33:427–434.
656. Simpson A, Martinez FD. The role of lipopolysaccharide in the development of atopy in humans. *Clin Exp Allergy*. 2010;40:209–223.
657. Tischer C, Gehring U, Chen CM, et al. Respiratory health in children, and indoor exposure to (1,3)beta-D-glucan, EPS mould components and endotoxin. *Eur Respir J*. 2011;37:1050–1059.
658. Cuello-Garcia CA, Brozek JL, Fiocchi A, et al. Probiotics for the prevention of allergy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:952–961.
659. Ege MJ, Mayer M, Normand AC, et al. Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. *N Engl J Med*. 2011;364:701–709.
660. von Hertzen L, Laatikainen T, Pitkanen T, et al. Microbial content of drinking water in Finnish and Russian Karelia - implications for atopy prevalence. *Allergy*. 2007;62:288–292.
661. Valkonen M, Wouters IM, Taubel M, et al. Bacterial exposures and associations with atopy and asthma in children. *PLoS One*. 2015;10:e0131594.
662. Fujimura KE, Johnson CC, Ownby DR, et al. Man’s best friend? The effect of pet ownership on house dust microbial communities. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:410–412.e3.
663. Arrieta MC, Stiemsma LT, Dimitriou PA, et al. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. *Sci Transl Med*. 2015;7:307ra152.
664. Hua X, Goedert JJ, Pu A, Yu G, Shi J. Allergy associations with the adult fecal microbiota: analysis of the American Gut Project. *EBioMedicine*. 2016;3:172–179.
665. Hanski I, von Hertzen L, Fyhrquist N, et al. Environmental biodiversity, human microbiota, and allergy are interrelated. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109:8334–8339.
666. Fyhrquist N, Ruokolainen L, Suomalainen A, et al. *Acinetobacter* species in the skin microbiota protect against allergic sensitization and inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134:1301–1309.e11.
667. Linneberg A, Dam Petersen K, Hahn-Pedersen J, Hammerby E, Serup-Hansen N, Boxall N. Burden of allergic respiratory disease: a systematic review. *Clin Mol Allergy*. 2016;14:12.
668. Hahn-Pedersen J, Boxall N, Maier W, Linneberg A, Serup-Hansen N. Systematic literature review assessing data on the burden of allergic rhinitis from a cost and quality of life perspective. *Value Health*. 2014;17:A602.
669. Ware J Jr, Kosinski M, Keller SD. A 12-Item ShortForm Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care*. 1996;34:220–233.
670. McHorney CA, Ware JE Jr, Lu JF, Sherbourne CD. The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF36): III. Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability across diverse patient groups. *Med Care*. 1994;32:40–66.
671. Juniper EF, Guyatt GH. Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in rhinoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy*. 1991;21:77–83.
672. Tatar EC, Surenoğlu UA, Ozdek A, Saylam G, Korkmaz H. The effect of combined medical treatment on quality of life in persistent allergic rhinitis. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;65:333–337.
673. Yamada T, Yamamoto H, Kubo S, et al. Efficacy of mometasone furoate nasal spray for nasal symptoms, quality of life, rhinitis-disturbed sleep, and nasal nitric oxide in patients with perennial allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 2012;33:e9–e16.
674. Bousquet J, Zuberbier T, Canonica GW, Fokkens WJ, Gopalan G, Shekar T. Randomized controlled trial of desloratadine for persistent allergic rhinitis: correlations between symptom improvement and quality of life. *Allergy Asthma Proc*. 2013;34:274–282.
675. Bachert C, Bousquet J, Canonica GW, et al. Levocetirizine improves quality of life and reduces costs in long-term management of persistent allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:838–844.
676. Holmberg K, Tonnel AB, Dreyfus I, et al. Desloratadine relieves nasal congestion and improves quality-of-life in persistent allergic rhinitis. *Allergy*. 2009;64:1663–1670.
677. Walter Canonica G, Bousquet J, Van Hamme G, et al.; XPERT Study Group. Levocetirizine improves health-related quality of life and health status in persistent allergic rhinitis. *Respir Med*. 2006;100:1706–1715.
678. Hoiby AS, Strand V, Robinson DS, Sager A, Rak S. Efficacy, safety, and immunological effects of a 2-year immunotherapy with Depigoid birch pollen extract: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Exp Allergy*. 2010;40:1062–1070.
679. Colas C, Monzon S, Venturini M, Lezaun A. Double-blind, placebo-controlled study with a modified therapeutic vaccine of Salsola kali (Russian thistle) administered through use of a cluster schedule. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:810–816.
680. Brinkhaus B, Witt CM, Jena S, Liecker B, Wegscheider K, Willich SN. Acu-

- puncture in patients with allergic rhinitis: a pragmatic randomized trial. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;101:535–543.
681. Bousquet PJ, Demoly P, Devillier P, Mesbah K, Bousquet J. Impact of allergic rhinitis symptoms on quality of life in primary care. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013;160:393–400.
  682. Stull DE, Schaefer M, Crespi S, Sandor DW. Relative strength of relationships of nasal congestion and ocular symptoms with sleep, mood and productivity. *Curr Med Res Opin.* 2009;25:1785–1792.
  683. Cadario G, Ciprandi G, Di Cara G, et al. Comparison between continuous or intermittent schedules of sublingual immunotherapy for house dust mites: effects on compliance, patients satisfaction, quality of life and safety. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2008;21:471–473.
  684. Jaruvongvanich V, Mongkolpathumrat P, Chantaphakul H, Klaewsongkram J. Extranasal symptoms of allergic rhinitis are difficult to treat and affect quality of life. *Allergol Int.* 2016;65:199–203.
  685. Song Y, Wang M, Xie J, et al. Prevalence of allergic rhinitis among elementary and middle school students in Changsha city and its impact on quality of life. *J Laryngol Otol.* 2015;129:1108–1114.
  686. Meltzer EO, Blaiss MS, Naclerio RM, et al. Burden of allergic rhinitis: allergies in America, Latin America, and Asia-Pacific adult surveys. *Allergy Asthma Proc.* 2012;33(Suppl 1):S113–S141.
  687. Katelaris CH, Sacks R, Theron PN. Allergic rhinoconjunctivitis in the Australian population: burden of disease and attitudes to intranasal corticosteroid treatment. *Am J Rhinol Allergy.* 2013;27:506–509.
  688. Bukstein D, Parikh R, Eid S, Ferro T, Morello JP. Beclomethasone Dipropionate Nasal Aerosol in Patients with Perennial Allergic Rhinitis (BAL-ANCE) study: 6-month results. *Allergy Asthma Proc.* 2016;37:121–130.
  689. Leynaert B, Neukirch C, Liard R, Bousquet J, Neukirch F. Quality of life in allergic rhinitis and asthma. A population-based study of young adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:1391–1396.
  690. Juniper EF, Rohrbach T, Meltzer EO. A questionnaire to measure quality of life in adults with nocturnal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111:484–490.
  691. Majani G, Baiardini I, Giardini A, et al. Health related quality of life assessment in young adults with seasonal allergic rhinitis. *Allergy.* 2001;56:313–317.
  692. Witt CM, Reinhold T, Jena S, Brinkhaus B, Willich SN. Cost-effectiveness of acupuncture in women and men with allergic rhinitis: a randomized controlled study in usual care. *Am J Epidemiol.* 2009;169:562–571.
  693. Radcliffe MJ, Lewith GT, Turner RG, Prescott P, Church MK, Holgate ST. Enzyme potentiated desensitisation in treatment of seasonal allergic rhinitis: double-blind randomised controlled study. *BMJ.* 2003;327:251–254.
  694. Gerth Van Wijk R, Terreehorst IT, Mulder PG, Garrelds IM, Blom HM, Popering S. Intranasal capsaicin is lacking therapeutic effect in perennial allergic rhinitis to house dust mite. A placebo-controlled study. *Clin Exp Allergy.* 2000;30:1792–1798.
  695. Filanowicz M, Szykiewicz E, Cegla B, Bartuzi Z. Analysis of the quality of life of patients with asthma and allergic rhinitis after immunotherapy. *Postepy Dermatol Alergol.* 2016;33:134–141.
  696. Demoly P, Bousquet PJ, Mesbah K, Bousquet J, Devillier P. Visual analogue scale in patients treated for allergic rhinitis: an observational prospective study in primary care: asthma and rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 2013;43:881–888.
  697. de la Hoz Caballer B, Rodriguez M, Fraj J, Cerecedo I, Antolin-Amerigo D, Colas C. Allergic rhinitis and its impact on work productivity in primary care practice and a comparison with other common diseases: the Cross-sectional study to evaluate work productivity in allergic rhinitis compared with other common diseases (CAPRI) study. *Am J Rhinol Allergy.* 2012;26:390–394.
  698. Meltzer EO, Gross GN, Katial R, Storms WW. Allergic rhinitis substantially impacts patient quality of life: findings from the Nasal Allergy Survey Assessing Limitations. *J Fam Pract.* 2012;61:S5–10.
  699. Ciprandi G, Cadario G, Valle C, et al. Sublingual immunotherapy in polysensitized patients: effect on quality of life. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2010;20:274–279.
  700. Petersen KD, Kronborg C, Gyrd-Hansen D, Dahl R, Larsen JN, Lowenstein H. Quality of life in rhinoconjunctivitis assessed with generic and disease-specific questionnaires. *Allergy.* 2008;63:284–291.
  701. Ciprandi G, Klersy C, Cirillo I, Marsiglia GL. Quality of life in allergic rhinitis: relationship with clinical, immunological, and functional aspects. *Clin Exp Allergy.* 2007;37:1528–1535.
  702. Di Rienzo V, Pucci S, D'Alo A, et al. Effects of high dose sublingual immunotherapy on quality of life in patients with cypress-induced rhinitis: a placebo controlled study. *Clin Exp Allergy Rev.* 2006;6:67–70.
  703. Laforest L, Bousquet J, Neukirch F, et al. Influence of sociodemographic factors on quality of life during pollen season in seasonal allergic rhinitis patients. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005;95:26–32.
  704. Cingi C, Oghan F, Eskiizmir G, Yaz A, Ural A, Erdogmus N. Desloratadine-montelukast combination improves quality of life and decreases nasal obstruction in patients with perennial allergic rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2013;3:801–806.
  705. Gurevich F, Glass C, Davies M, et al. The effect of intranasal steroid budesonide on the congestion related sleep disturbance and daytime somnolence in patients with perennial allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2005;26:268–274.
  706. Hughes K, Glass C, Ripchinski M, et al. Efficacy of the topical nasal steroid budesonide on improving sleep and daytime somnolence in patients with perennial allergic rhinitis. *Allergy.* 2003;58:380–385.
  707. Craig TJ, Teets S, Lehman EB, Chinchilli VM, Zwillich C. Nasal congestion secondary to allergic rhinitis as a cause of sleep disturbance and day-time fatigue and the response to topical nasal corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;101:633–637.
  708. Mansfield LE, Posey CR. Daytime sleepiness and cognitive performance improve in seasonal allergic rhinitis treated with intranasal fluticasone propionate. *Allergy Asthma Proc.* 2007;28:226–229.
  709. Shanqun L, Shenyuan L, Zhou J, Bai C. The role of montelukast and intranasal budesonide on OSAHS and allergic rhinitis. *Allergy.* 2009;64:591.
  710. Thompson A, Sardana N, Craig TJ. Sleep impairment and daytime sleepiness in patients with allergic rhinitis: the role of congestion and inflammation. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013;111:446–451.
  711. Rimmer J, Downie S, Bartlett DJ, Gralton J, Salome C. Sleep disturbance in persistent allergic rhinitis measured using actigraphy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009;103:190–194.
  712. Lavie P, Gertner R, Zomer J, Podoshin L. Breathing disorders in sleep associated with 'microarousals' in patients with allergic rhinitis. *Acta Otolaryngol.* 1981;92:529–533.
  713. Camhi SL, Morgan WJ, Pernisco N, Quan SF. Factors affecting sleep disturbances in children and adolescents. *Sleep Med.* 2000;1:117–123.
  714. Young T, Finn L, Kim H. Nasal obstruction as a risk factor for sleep-disordered breathing. The University of Wisconsin Sleep and Respiratory Research Group. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;99:S757–S762.
  715. Parikh NG, Junaid I, Sheinkopf L, Randhawa I, Santiago SM, Klaustermeyer WB. Clinical control in the dual diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome and rhinitis: a prospective analysis. *Am J Rhinol Allergy.* 2014;28:e52–e55.
  716. Acar M, Cingi C, Sakallioğlu O, San T, Fatih Yimencioğlu M, Bal C. The effects of mometasone furoate and desloratadine in obstructive sleep apnea syndrome patients with allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy.* 2013;27:e113–e116.
  717. Lavigne F, Petrof BJ, Johnson JR, et al. Effect of topical corticosteroids on allergic airway inflammation and disease severity in obstructive sleep apnoea. *Clin Exp Allergy.* 2013;43:1124–1133.
  718. McNicholas WT, Tarlo S, Cole P, et al. Obstructive apneas during sleep in patients with seasonal allergic rhinitis. *Am Rev Respir Dis.* 1982;126:625–628.
  719. Krouse HJ, Davis JE, Krouse JH. Immune mediators in allergic rhinitis and sleep. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;126:607–613.
  720. Meng J, Xuan J, Qiao X, et al. Assessment of sleep impairment in persistent allergic rhinitis patients using polysomnography. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011;155:57–62.
  721. Bozkurt B, Serife Ugur K, Karamanli H, Kucuker F, Ozol D. Polysomnographic findings in persistent allergic rhinitis. *Sleep Breath.* 2017;21:255–261.
  722. Kim DK, Han DH. Impact of allergic rhinitis on quality of life after adenotonsillectomy for pediatric sleep-disordered breathing. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2015;5:741–746.
  723. Udaka T, Suzuki H, Fujimura T, et al. Chronic nasal obstruction causes daytime sleepiness and decreased quality of life even in the absence of snoring. *Am J Rhinol.* 2007;21:564–569.
  724. Mintz M, Garcia J, Diener P, Liao Y, Dupclay L, Georges G. Triamcinolone acetonide aqueous nasal spray improves nocturnal rhinitis-related quality of life in patients treated in a primary care setting: the Quality of Sleep in Allergic Rhinitis study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004;92:255–261.
  725. Janson C, De Backer W, Gislason T, et al. Increased prevalence of sleep disturbances and daytime sleepiness in subjects with bronchial asthma: a population

- study of young adults in three European countries. *Eur Respir J*. 1996;9:2132–2138.
726. Colas C, Galera H, Anibarro B, et al. Disease severity impairs sleep quality in allergic rhinitis (The SOMNIAAR study). *Clin Exp Allergy*. 2012;42:1080–1087.
727. Leger D, Annesi-Maesano I, Carat F, et al. Allergic rhinitis and its consequences on quality of sleep: an unexplored area. *Arch Intern Med*. 2006;166:1744–1748.
728. Gadi G, Wali S, Koshak E, et al. The prevalence of allergic rhinitis and atopic markers in obstructive sleep apnea. *J Epidemiol Glob Health*. 2017;7:37–44.
729. Park CE, Shin SY, Lee KH, Cho JS, Kim SW. The effect of allergic rhinitis on the degree of stress, fatigue and quality of life in OSA patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2012;269:2061–2064.
730. Canova CR, Downs SH, Knoblauch A, Andersson M, Tamm M, Leuppi JD. Increased prevalence of perennial allergic rhinitis in patients with obstructive sleep apnea. *Respiration*. 2004;71:138–143.
731. Stuck BA, Czajkowski J, Hagner AE, et al. Changes in daytime sleepiness, quality of life, and objective sleep patterns in seasonal allergic rhinitis: a controlled clinical trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:663–668.
732. Koinis-Mitchell D, Kopel SJ, Boergers J, et al. Asthma, allergic rhinitis, and sleep problems in urban children. *J Clin Sleep Med*. 2015;11:101–110.
733. Barone JG, Hanson C, DaJusta DG, Gioia K, England SJ, Schneider D. Nocturnal enuresis and overweight are associated with obstructive sleep apnea. *Pediatrics*. 2009;124:e53–e59.
734. Lin SY, Melvin TA, Boss EF, Ishman SL. The association between allergic rhinitis and sleep-disordered breathing in children: a systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3:504–509.
735. Di Francesco RC, Alvarez J. Allergic rhinitis affects the duration of rapid eye movement sleep in children with sleep-disordered breathing without sleep apnea. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016;6:465–471.
736. Chimenz R, Manti S, Fede C, et al. Primary nocturnal enuresis in children with allergic rhinitis and severe adenotonsillar hypertrophy: a single center pilot study. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2015;29:73–79.
737. Poachanukoon O, Kitcharoensakkul M. Snoring and sleep problems in children with and without allergic rhinitis: a case control study. *J Med Assoc Thai*. 2015;98 Suppl 2:S138–S144.
738. Kwon JA, Lee M, Yoo KB, Park EC. Does the duration and time of sleep increase the risk of allergic rhinitis? Results of the 6-year nationwide Korea youth risk behavior web-based survey. *PLoS One*. 2013;8:e72507.
739. Li AM, Au CT, So HK, Lau J, Ng PC, Wing YK. Prevalence and risk factors of habitual snoring in primary school children. *Chest*. 2010;138:519–527.
740. Vichyanond P, Suratannon C, Lertbunnaphong P, Jirapongsananuruk O, Visitsunthorn N. Clinical characteristics of children with non-allergic rhinitis vs with allergic rhinitis. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2010;28:270–274.
741. Sogut A, Yilmaz O, Dinc G, Yuksel H. Prevalence of habitual snoring and symptoms of sleep-disordered breathing in adolescents. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2009;73:1769–1773.
742. Liukkonen K, Virkkula P, Aronen ET, Kirjavainen T, Pitkaranta A. All snoring is not adenoids in young children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2008;72:879–884.
743. Kalra M, Lemasters G, Bernstein D, et al. Atopy as a risk factor for habitual snoring at age 1 year. *Chest*. 2006;129:942–946.
744. Ng DK, Kwok KL, Cheung JM, et al. Prevalence of sleep problems in Hong Kong primary school children: a community-based telephone survey. *Chest*. 2005;128:1315–1323.
745. Sogut A, Altin R, Uzun L, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea syndrome and associated symptoms in 3–11-year-old Turkish children. *Pediatr Pulmonol*. 2005;39:251–256.
746. Chng SY, Goh DY, Wang XS, Tan TN, Ong NB. Snoring and atopic disease: a strong association. *Pediatr Pulmonol*. 2004;38:210–216.
747. Anuntaseree W, Rookkapan K, Kuasirikul S, Thongsuksai P. Snoring and obstructive sleep apnea in Thai school-age children: prevalence and predisposing factors. *Pediatr Pulmonol*. 2001;32:222–227.
748. Bhattacharjee R, Kheirandish-Gozal L, Spruyt K, et al. Adenotonsillectomy outcomes in treatment of obstructive sleep apnea in children: a multicenter retrospective study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:676–683.
749. Goldbart AD, Goldman JL, Veling MC, Gozal D. Leukotriene modifier therapy for mild sleep-disordered breathing in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:364–370.
750. Kidon MI, See Y, Goh A, Chay OM, Balakrishnan A. Aeroallergen sensitization in pediatric allergic rhinitis in Singapore: is air-conditioning a factor in the tropics? *Pediatr Allergy Immunol*. 2004;15:340–343.
751. Mansfield LE, Diaz G, Posey CR, Flores-Neder J. Sleep disordered breathing and daytime quality of life in children with allergic rhinitis during treatment with intranasal budesonide. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004;92:240–244.
752. McColley SA, Carroll JL, Curtis S, Loughlin GM, Sampson HA. High prevalence of allergic sensitization in children with habitual snoring and obstructive sleep apnea. *Chest*. 1997;111:170–173.
753. Price D, Scadding G, Ryan D, et al. The hidden burden of adult allergic rhinitis: UK health care resource utilisation survey. *Clin Transl Allergy*. 2015;5:39.
754. Reed SD, Lee TA, McCrory DC. The economic burden of allergic rhinitis: a critical evaluation of the literature. *Pharmacoeconomics*. 2004;22:345–361.
755. Bousquet J, Demarteau N, Mullol J, et al. Costs associated with persistent allergic rhinitis are reduced by levocetirizine. *Allergy*. 2005;60:788–794.
756. Nathan RA. The burden of allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 2007;28:3–9.
757. European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI). Allergy Awareness Campaign. <http://www.eaaci.org/outreach/eaaci-campaigns/2877-allergy-awareness-campaign.html>. Accessed December 19, 2017.
758. Antonescu E, Childers N, Elisabeta Gardini E, et al. European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI). EAACI Campaigns. The MEP Written declaration campaign. <http://www.eaaci.org/outreach/eaaci-campaigns/2670-ad.html>. Accessed December 19, 2017.
759. Goetzel RZ, Long SR, Ozminkowski RJ, Hawkins K, Wang S, Lynch W. Health, absence, disability, and presenteeism cost estimates of certain physical and mental health conditions affecting U.S. employers. *J Occup Environ Med*. 2004;46:398–412.
760. Meltzer EO, Bukstein DA. The economic impact of allergic rhinitis and current guidelines for treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;106:S12–S16.
761. Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, et al. Clinical practice guideline: allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;152:S1–S43.
762. Blaiss MS. Allergic rhinitis: direct and indirect costs. *Allergy Asthma Proc*. 2010;31:375–380.
763. Blaiss MS. Important aspects in management of allergic rhinitis: compliance, cost, and quality of life. *Allergy Asthma Proc*. 2003;24:231–238.
764. Santos R, Cifaldi M, Gregory C, Seitz P. Economic outcomes of a targeted intervention program: the costs of treating allergic rhinitis patients. *Am J Manag Care*. 1999;5:S225–S234.
765. Bhattacharyya N. Incremental healthcare utilization and expenditures for allergic rhinitis in the United States. *Laryngoscope*. 2011;121:1830–1833.
766. Cardell LO, Olsson P, Andersson M, et al. TOTALL: high cost of allergic rhinitis—a national Swedish population-based questionnaire study. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2016;26:15082.
767. Crystal-Peters J, Crown WH, Goetzel RZ, Schutt DC. The cost of productivity losses associated with allergic rhinitis. *Am J Manag Care*. 2000;6:373–378.
768. Walker S, Khan-Wasti S, Fletcher M, Cullinan P, Harris J, Sheikh A. Seasonal allergic rhinitis is associated with a detrimental effect on examination performance in United Kingdom teenagers: case-control study. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:381–387.
769. Lamb CE, Ratner PH, Johnson CE, 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.
770. Fineman SM. The burden of allergic rhinitis: beyond dollars and cents. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002;88:2–7.
771. Blanc PD, Trupin L, Eisner M, et al. The work impact of asthma and rhinitis: findings from a population-based survey. *J Clin Epidemiol*. 2001;54:610–618.
772. Kay GG. The effects of antihistamines on cognition and performance. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105:S622–S627.
773. Schoenwetter WF, Dupclay L Jr, Appajosyula S, Botteman MF, Pashos CL. Economic impact and quality-of-life burden of allergic rhinitis. *Curr Med Res Opin*. 2004;20:305–317.
774. Hellgren J, Cervin A, Nordling S, Bergman A, Cardell LO. Allergic rhinitis and the common cold—high cost to society. *Allergy*. 2010;65:776–783.
775. Jauregui I, Mullol J, Davila I, et al. Allergic rhinitis and school performance. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19(Suppl 1):32–39.
776. Mir E, Panjabi C, Shah A. Impact of allergic rhinitis in school going children. *Asia Pac Allergy*. 2012;2:93–100.
777. Small P, Frenkiel S, Becker A. The Canadian Rhinitis Working Group. Rhi-

- nitis: a practical and comprehensive approach to assessment and therapy. *J Otolaryngol*. 2007;36(Suppl 1):S5–S27. <http://www.allergyfoundation.ca/user-files/Rhinitisguidelines%202007.pdf>. Accessed December 19, 2017.
778. Schatz M. A survey of the burden of allergic rhinitis in the USA. *Allergy*. 2007;62(Suppl 85):9–16.
  779. Ng ML, Warlow RS, Chrisanthan N, Ellis C, Walls R. Preliminary criteria for the definition of allergic rhinitis: a systematic evaluation of clinical parameters in a disease cohort (I). *Clin Exp Allergy*. 2000;30:1314–1331.
  780. Costa DJ, Amouyal M, Lambert P, et al. How representative are clinical study patients with allergic rhinitis in primary care? *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:920–926.e1.
  781. Raza SN, Yousuf K, Small P, Frenkiel S. Diagnosing allergic rhinitis: effectiveness of the physical examination in comparison to conventional skin testing. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;40:407–412.
  782. Ameli F, Brocchetti F, Tosca MA, Signori A, Ciprandi G. Nasal endoscopy in children with suspected allergic rhinitis. *Laryngoscope*. 2011;121:2055–2059.
  783. Eren E, Aktas A, Arslanoglu S, et al. Diagnosis of allergic rhinitis: inter-rater reliability and predictive value of nasal endoscopic examination: a prospective observational study. *Clin Otolaryngol*. 2013;38:481–486.
  784. Jareonchar Sri P, Thitadilok V, Bunnag C, Ungkanont K, Voraprayoon S, Tansuriyawong P. Nasal endoscopic findings in patients with perennial allergic rhinitis. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 1999;17:261–267.
  785. White LJ, Rotella MR, DelGaudio JM. Polypoid changes of the middle turbinate as an indicator of atopic disease. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014;4:376–380.
  786. Hamizan AW, Christensen JM, Ebenzer J, et al. Middle turbinate edema as a diagnostic marker of inhalant allergy. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2017;7:37–42.
  787. DelGaudio JM, Loftus PA, Hamizan AW, Harvey RJ, Wise SK. Central compartment atopic disease. *Am J Rhinol Allergy*. 2017;31:228–234.
  788. Brunner JP, Jawad BA, McCool ED. Polypoid change of the middle turbinate and paranasal sinus polyposis are distinct entities. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;157:519–523.
  789. American College of Radiology (ACR). ACR Position Statement on Recent Studies Regarding CT Scans and Increased Cancer Risk. December 15, 2009. <https://www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-Position-Statements/CT-Scans-and-Increased-Cancer-Risk>. Accessed December 19, 2017.
  790. Pearce MS, Salotti JA, Little MP, et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2012;380:499–505.
  791. Mucci T, Govindaraj S, Tversky J. Allergic rhinitis. *Mt Sinai J Med*. 2011;78:634–644.
  792. Jung YG, Cho HJ, Park GY, et al. Comparison of the skin-prick test and Phadia ImmunoCAP as tools to diagnose house-dust mite allergy. *Am J Rhinol Allergy*. 2010;24:226–229.
  793. Wood RA, Phipatanakul W, Hamilton RG, Eggleston PA. A comparison of skin prick tests, intradermal skin tests, and RASTs in the diagnosis of cat allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103:773–779.
  794. Westwood M, Ramaekers B, Lang S, et al. ImmunoCAP(R) ISAC and Microtest for multiplex allergen testing in people with difficult to manage allergic disease: a systematic review and cost analysis. *Health Technol Assess*. 2016;20:1–178.
  795. Tversky J, MacGlashan DWJ. Short Wave Infrared (SWIR) camera as a novel approach to allergy skin testing. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139:AB156.
  796. Deshpande PR, Rajan S, Sudeepthi BL, Abdul Nazir CP. Patient-reported outcomes: a new era in clinical research. *Perspect Clin Res*. 2011;2:137–144.
  797. Scadding GW, Calderon MA, Shamji MH, et al. Effect of 2 years of treatment with sublingual grass pollen immunotherapy on nasal response to allergen challenge at 3 years among patients with moderate to severe seasonal allergic rhinitis: the GRASS randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;317:615–625.
  798. Ziegelmayer P, Focke-Tejkl M, Schmutz R, et al. Mechanisms, safety and efficacy of a B cell epitopebased vaccine for immunotherapy of grass pollen allergy. *EBioMedicine*. 2016;11:43–57.
  799. Mosbech H, Canonica GW, Backer V, et al. SQ house dust mite sublingually administered immunotherapy tablet (ALK) improves allergic rhinitis in patients with house dust mite allergic asthma and rhinitis symptoms. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;114:134–140.
  800. Casale TB. Anti-immunoglobulin E (omalizumab) therapy in seasonal allergic rhinitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:S18–S21.
  801. Calderon MA, Bernstein DI, Blaiss M, Andersen JS, Nolte H. A comparative analysis of symptom and medication scoring methods used in clinical trials of sublingual immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2014;44:1228–1239.
  802. Devillier P, Bousquet PJ, Grassin-Delyle S, et al. Comparison of outcome measures in allergic rhinitis in children, adolescents and adults. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27:375–381.
  803. Demoly P, Emminger W, Rehm D, Backer V, Tommerup L, Kleine-Tebbe J. Effective treatment of house dust mite-induced allergic rhinitis with 2 doses of the SQ HDM SLIT-tablet: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137:444–451.e8.
  804. Fonseca JA, Nogueira-Silva L, Morais-Almeida M, et al. Validation of a questionnaire (CARAT10) to assess rhinitis and asthma in patients with asthma. *Allergy*. 2010;65:1042–1048.
  805. Klimek L, Bachert C, Lukat KF, Pfaar O, Meyer H, Narkus A. Allergy immunotherapy with a hypoallergenic recombinant birch pollen allergen rBet v 1-FV in a randomized controlled trial. *Clin Transl Allergy*. 2015;5:28.
  806. Hafner D, Reich K, Matricardi PM, Meyer H, Kettner J, Narkus A. Prospective validation of ‘AllergyControl-SCORE™’: a novel symptom-medication score for clinical trials. *Allergy*. 2011;66:629–636.
  807. Demoly P, Jankowski R, Chassany O, Bessah Y, Allaert FA. Validation of a self-questionnaire for assessing the control of allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2011;41:860–868.
  808. Demoly P, Calderon MA, Casale T, et al. Assessment of disease control in allergic rhinitis. *Clin Transl Allergy*. 2013;3:7.
  809. Meltzer EO, Schatz M, Nathan R, Garris C, Stanford RH, Kosinski M. Reliability, validity, and responsiveness of the Rhinitis Control Assessment Test in patients with rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:379–386.
  810. Spector SL, Nicklas RA, Chapman JA, et al. Symptom severity assessment of allergic rhinitis: part 1. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;91:105–114.
  811. Annesi-Maesano I, Didier A, Klossek M, Chanal I, Moreau D, Bousquet J. The score for allergic rhinitis (SFAR): a simple and valid assessment method in population studies. *Allergy*. 2002;57:107–114.
  812. Bousquet PJ, Combescure C, Neukirch F, et al. Visual analog scales can assess the severity of rhinitis graded according to ARIA guidelines. *Allergy*. 2007;62:367–372.
  813. Devillier P, Chassany O, Vicaut E, et al. The minimally important difference in the Rhinoconjunctivitis Total Symptom Score in grass-pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy*. 2014;69:1689–1695.
  814. Galimberti M, Passalacqua G, Incorvaia C, et al. Catching allergy by a simple questionnaire. *World Allergy Organ J*. 2015;8:16.
  815. Di Bona D, Plaia A, Leto-Barone MS, La Piana S, Di Lorenzo G. Efficacy of grass pollen allergen sublingual immunotherapy tablets for seasonal allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review and metaanalysis. *JAMA Intern Med*. 2015;175:1301–1309.
  816. Anon JB. Introduction to in vivo allergy testing. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1993;109:593–600.
  817. Kim BJ, MunSK. Objective measurements using the skin prick test in allergic rhinitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;136:1104–1106.
  818. Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, et al. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;100:S1–S148.
  819. Oppenheimer J, Nelson HS. Skin testing: a survey of allergists. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;96:19–23.
  820. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy*. 2012;67:18–24.
  821. Chafen JJ, Newberry SJ, Riedl MA, et al. Diagnosing and managing common food allergies: a systematic review. *JAMA*. 2010;303:1848–1856.
  822. Tschopp JM, Sistek D, Schindler C, et al. Current allergic asthma and rhinitis: diagnostic efficiency of three commonly used atopic markers (IgE, skin prick tests, and Phadiatop). Results from 8329 randomized adults from the SAPA-LDIA Study. Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults. *Allergy*. 1998;53:608–613.
  823. Sander I, Fleischer C, Meurer U, Bruning T, Raulf-Heimsoth M. Allergen content of grass pollen preparations for skin prick testing and sublingual immunotherapy. *Allergy*. 2009;64:1486–1492.
  824. Curin M, Reininger R, Swoboda I, Focke M, Valenta R, Spitzauer S. 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.
  825. Brown HM, Su S, Thantrey N. Prick testing for allergens standardized by using a precision needle. *Clin Allergy*. 1981;11:95–98.
  826. Ates A, Kinikli G, Turgay M, Aydogan N, Duman M. The results of skin prick

- testing in patients with allergic rhinitis: a comparison between a multiple lancet device and a single lancet. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2004;22:109–114.
827. Phagoo SB, Wilson NM, Silverman M. Skin prick testing using allergen-coated lancets: a comparison between a multiple lancet device and a single lancet applied with varying pressures. *Clin Exp Allergy.* 1991;21:589–593.
828. Rhodius R, Wickens K, Cheng S, Crane J. A comparison of two skin test methodologies and allergens from two different manufacturers. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;88:374–379.
829. Piette V, Bourret E, Bousquet J, Demoly P. Prick tests to aeroallergens: is it possible simply to wipe the device between tests? *Allergy.* 2002;57:940–942.
830. Nevis IF, Binkley K, Kabali C. Diagnostic accuracy of skin-prick testing for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2016;12:20.
831. Krouse JH, Shah AG, Kerswill K. Skin testing in predicting response to nasal provocation with *alternaria*. *Laryngoscope.* 2004;114:1389–1393.
832. Krouse JH, Sadrazodi K, Kerswill K. Sensitivity and specificity of prick and intradermal testing in predicting response to nasal provocation with timothy grass antigen. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;131:215–219.
833. Gungor A, Houser SM, Aquino BF, et al. A comparison of skin endpoint titration and skin-prick testing in the diagnosis of allergic rhinitis. *Ear Nose Throat J.* 2004;83:54–60.
834. Zarei M, Remer CF, Kaplan MS, et al. Optimal skin prick wheal size for diagnosis of cat allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004;92:604–610.
835. Pumphirun P, Jane-Trakoonroj S, Wasuwat P. Comparison of in vitro assay for specific IgE and skin prick test with intradermal test in patients with allergic rhinitis. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2000;18:157–160.
836. Heinzerling L, Mari A, Bergmann KC, et al. The skin prick test—European standards. *Clin Transl Allergy.* 2013;3:3.
837. Kvisselgaard AD, Kroigaard M, Mosbech HF, Garvey LH. No cases of perioperative allergy to local anaesthetics in the Danish Anaesthesia Allergy Centre. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2017;61:149–155.
838. Mertes PM, Moneret-Vautrin DA, Leynadier F, Laxenaire MC. Skin reactions to intradermal neuromuscular blocking agent injections: a randomized multicenter trial in healthy volunteers. *Anesthesiology.* 2007;107:245–252.
839. Mota I, Gaspar A, Chambel M, Piedade S, Morais Almeida M. Hypersensitivity to beta-lactam antibiotics: a three-year study. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2016;48:212–219.
840. Berti A, Della-Torre E, Yacoub M, et al. Patients with breakthrough reactions to iodinated contrast media have low incidence of positive skin tests. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2016;48:137–144.
841. Trevino RJ, Gordon BR, Veling MC. Food allergy and hypersensitivity. In: Krouse HJ, Chadwick SJ, Gordon BR, Derebery MJ, eds. *Allergy and Immunology: An Otolaryngic Approach*. Lippincott Williams & Wilkins; 2002:50–77.
842. Fox RA, Sabo BM, Williams TP, Joffres MR. Intradermal testing for food and chemical sensitivities: a double-blind controlled study. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103:907–911.
843. De Asis LB, Reischer WR. Allergen immunotherapy. In: Rosenstreich DL, ed. *Manual of Allergy and Clinical Immunology for Otolaryngologists*. San Diego, CA: Plural Publishing; 2015:383–406.
844. Peltier J, Ryan MW. Comparison of intradermal dilutional testing, skin prick testing, and modified quantitative testing for common allergens. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;137:246–249.
845. Trevino RJ, Veling MC. The importance of quantifying skin reactivity in treating allergic rhinitis with immunotherapy. *Ear Nose Throat J.* 2000;79:362–364, 366.
846. Niemeijer NR, Goedewaagen B, Kauffman HF, de Monchy JG. Optimization of skin testing. I. Choosing allergen concentrations and cutoff values by factorial design. *Allergy.* 1993;48:491–497.
847. Fornadley JA. Skin testing for inhalant allergy. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2014;4(Suppl 2):S41–S45.
848. Lockey RF, Benedict LM, Turkeltaub PC, Bukantz SC. Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST). *J Allergy Clin Immunol.* 1987;79:660–677.
849. King HC. Skin endpoint titration. Still the standard? *Otolaryngol Clin North Am.* 1992;25:13–25.
850. Peltier J, Ryan MW. Comparison of intradermal dilutional testing with the Multi-Test II applicator in testing for mold allergy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;134:240–244.
851. Simons JP, Rubinstein EN, Kogut VJ, Melfi PJ, Ferguson BJ. Comparison of Multi-Test II skin prick testing to intradermal dilutional testing. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;130:536–544.
852. Purohit A, Laffer S, Metz-Favre C, et al. Poor association between allergen-specific serum immunoglobulin E levels, skin sensitivity and basophil degranulation: a study with recombinant birch pollen allergen Bet v 1 and an immunoglobulin E detection system measuring immunoglobulin E capable of binding to Fc epsilon RI. *Clin Exp Allergy.* 2005;35:186–192.
853. Perera MG, Bernstein IL, Michael JG, Johansson SG. Predictability of the radioallergen sorbent test (RAST) in ragweed pollenosis. *Am Rev Respir Dis.* 1975;111:605–610.
854. Ontario HQ. Skin testing for allergic rhinitis: a health technology assessment. *Ontario Health Technology Assessment Series.* 2016;16:1–45.
855. Niemeijer NR, Fluks AF, de Monchy JG. Optimization of skin testing. II. Evaluation of concentration and cutoff values, as compared with RAST and clinical history, in a multicenter study. *Allergy.* 1993;48:498–503.
856. Nelson HS, Oppenheimer J, Buchmeier A, Kordash TR, Freshwater LL. An assessment of the role of intradermal skin testing in the diagnosis of clinically relevant allergy to Timothy grass. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;97:1193–1201.
857. Reddy PM, Nagaya H, Pascual HC, et al. Reappraisal of intracutaneous tests in the diagnosis of reaginic allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 1978;61:36–41.
858. Schwindt CD, Hutcheson PS, Leu SY, Dykewicz MS. Role of intradermal skin tests in the evaluation of clinically relevant respiratory allergy assessed using patient history and nasal challenges. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005;94:627–633.
859. Larrabee YC, Reisacher W. Intradermal testing after negative skin prick testing for patients with high suspicion of allergy. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2015;5:547–550.
860. Escudero AI, Sanchez-Guerrero IM, Mora AM, et al. Cost-effectiveness of various methods of diagnosing hypersensitivity to *Alternaria*. *Allergol Immunopathol (Madr).* 1993;21:153–157.
861. Krouse JH, Krouse HJ. Modulation of immune mediators with MQT-based immunotherapy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;134:746–750.
862. Lewis AF, Franzese C, Stringer SP. Diagnostic evaluation of inhalant allergies: a cost-effectiveness analysis. *Am J Rhinol.* 2008;22:246–252.
863. Long WF, Taylor RJ, Wagner CJ, Leavengood DC, Nelson HS. Skin test suppression by antihistamines and the development of subsensitivity. *J Allergy Clin Immunol.* 1985;76:113–117.
864. Phillips MJ, Meyrick Thomas RH, Moodley I, Davies RJ. A comparison of the in vivo effects of ketotifen, clemastine, chlorpheniramine and sodium cromoglycate on histamine and allergen induced wheals in human skin. *Br J Clin Pharmacol.* 1983;15:277–286.
865. Simons FE, Simons KJ. Peripheral H1-blockade effect of fexofenadine. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1997;79:530–532.
866. Simons FE, Johnston L, Gu X, Simons KJ. Suppression of the early and late cutaneous allergic responses using fexofenadine and montelukast. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2001;86:44–50.
867. Almind M, Dirksen A, Nielsen NH, Svendsen UG. Duration of the inhibitory activity on histamine induced skin wheals of sedative and non-sedative antihistamines. *Allergy.* 1988;43:593–596.
868. Cook TJ, MacQueen DM, Wittig HJ, Thornby JJ, Lantos RL, Virtue CM. Degree and duration of skin test suppression and side effects with antihistamines. A double blind controlled study with five antihistamines. *J Allergy Clin Immunol.* 1973;51:71–77.
869. Pearlman DS, Grossman J, Meltzer EO. Histamine skin test reactivity following single and multiple doses of azelastine nasal spray in patients with seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;91:258–262.
870. Miller J, Nelson HS. Suppression of immediate skin tests by ranitidine. *J Allergy Clin Immunol.* 1989;84:895–899.
871. Kupczyk M, Kuprys I, Bochenska-Marciniak M, Gorski P, Kuna P. Ranitidine (150 mg daily) inhibits wheal, flare, and itching reactions in skin-prick tests. *Allergy Asthma Proc.* 2007;28:711–715.
872. Harvey RP, Schocket AL. The effect of H1 and H2 blockade on cutaneous histamine response in man. *J Allergy Clin Immunol.* 1980;65:136–139.
873. Rao KS, Menon PK, Hilman BC, Sebastian CS, Bairnsfather L. Duration of the suppressive effect of tricyclic antidepressants on histamine-induced wheal-and-flare reactions in human skin. *J Allergy Clin Immunol.* 1988;82:752–757.
874. Isik SR, Celikel S, Karakaya G, Ulug B, Kalyoncu AF. The effects of antidepressants on the results of skin prick tests used in the diagnosis of allergic diseases. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011;154:63–68.



875. Corren J, Shapiro G, Reimann J, et al. Allergen skin tests and free IgE levels during reduction and cessation of omalizumab therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:506–511.
876. Hill SL 3rd, Krouse JH. The effects of montelukast on intradermal wheal and flare. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;129:199–203.
877. Cuhadaroglu C, Erelel M, Kiyan E, Ece T, Erkan F. Role of Zafirlukast on skin prick test. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2001;29:66–68.
878. Des Roches A, Paradis L, Bougeard YH, Godard P, Bousquet J, Chanez P. Long-term oral corticosteroid therapy does not alter the results of immediate-type allergy skin prick tests. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;98:522–527.
879. Slott RI, Zweiman B. A controlled study of the effect of corticosteroids on immediate skin test reactivity. *J Allergy Clin Immunol.* 1974;54:229–234.
880. Olson R, Karpink MH, Shelanski S, Atkins PC, Zweiman B. Skin reactivity to codeine and histamine during prolonged corticosteroid therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 1990;86:153–159.
881. Geng B, Thakor A, Clayton E, Finkas L, Riedl MA. Factors associated with negative histamine control for penicillin allergy skin testing in the inpatient setting. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015;115:33–38.
882. Narasimha SK, Srinivas CR, Mathew AC. Effect of topical corticosteroid application frequency on histamine-induced wheals. *Int J Dermatol.* 2005;44:425–427.
883. Andersson M, Pipkorn U. Inhibition of the dermal immediate allergic reaction through prolonged treatment with topical glucocorticosteroids. *J Allergy Clin Immunol.* 1987;79:345–349.
884. Pipkorn U, Proud D, Lichtenstein LM, et al. Effect of short-term systemic glucocorticoid treatment on human nasal mediator release after antigen challenge. *J Clin Invest.* 1987;80:957–961.
885. Gradman J, Wolthers OD. Suppressing effects of topical mometasone furoate and tacrolimus on skin prick testing in children. *Pediatr Dermatol.* 2008;25:269–270.
886. Shah KM, Rank MA, Dave SA, Oslie CL, Butterfield JH. Predicting which medication classes interfere with allergy skin testing. *Allergy Asthma Proc.* 2010;31:477–482.
887. Duenas-Laita A, Ruiz-Munoz P, Armentia A, Pinacho F, Martin-Armentia B. Successful treatment of chronic drug-resistant urticaria with alprazolam. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:504–505.
888. Spergel JM, Nurse N, Taylor P, Parneix-Spake A. Effect of topical pimecrolimus on epicutaneous skin testing. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114:695–697.
889. More DR, Napoli DC, Hagan LL. Herbal supplements and skin testing: the lack of effect of commonly used herbal supplements on histamine skin prick testing. *Allergy.* 2003;58:492–494.
890. Noga O, Hanf G, Kunkel G. Immunological and clinical changes in allergic asthmatics following treatment with omalizumab. *Int Arch Allergy Immunol.* 2003;131:46–52.
891. Pipkorn U, Hammarlund A, Enerback L. Prolonged treatment with topical glucocorticoids results in an inhibition of the allergen-induced wheal-and-flare response and a reduction in skin mast cell numbers and histamine content. *Clin Exp Allergy.* 1989;19:19–25.
892. Ando M, Shima M. Serum interleukins 12 and 18 and immunoglobulin E concentrations and allergic symptoms in Japanese schoolchildren. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2007;17:14–19.
893. Marinho S, Simpson A, Soderstrom L, Woodcock A, Ahlstedt S, Custovic A. Quantification of atopy and the probability of rhinitis in preschool children: a population-based birth cohort study. *Allergy.* 2007;62:1379–1386.
894. Kalpaklioglu AF, Kavut AB. Allergic and nonallergic rhinitis: can we find the differences/similarities between the two pictures? *J Asthma.* 2009;46:481–485.
895. Jung YG, Kim KH, Kim HY, Dhong HJ, Chung SK. Predictive capabilities of serum eosinophil cationic protein, percentage of eosinophils and total immunoglobulin E in allergic rhinitis without bronchial asthma. *J Int Med Res.* 2011;39:2209–2216.
896. Demirjian M, Rumblyr JS, Gowda VC, Klaustermeyer WB. Serum IgE and eosinophil count in allergic rhinitis—analysis using a modified Bayes' theorem. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2012;40:281–287.
897. Hatcher JL, Cohen SD, Mims JW. Total serum immunoglobulin E as a marker for missed antigens on invitro allergenscreening. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2013;3:782–787.
898. Karli R, Balbaloglu E, Uzun L, Cinar F, Ugur MB. Correlation of symptoms with total IgE and specific IgE levels in patients presenting with allergic rhinitis. *Ther Adv Respir Dis.* 2013;7:75–79.
899. Chung D, Park KT, Yarlagadda B, Davis EM, Platt M. The significance of serum total immunoglobulin E for in vitro diagnosis of allergic rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2014;4:56–60.
900. Jacobs TS, Forno E, Brehm JM, et al. Underdiagnosis of allergic rhinitis in underserved children. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134:737–739.e6.
901. Li Y, Wu R, Tian Y, Bao T, Tian Z. The correlation of serum eosinophil cationic protein level with eosinophil count, and total IgE level in Korean adult allergic rhinitis patients. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2016;34:33–37.
902. Park SC, Kim JH, Lee KH, Hong SC, Lee HS, Kang JW. Association of serum eosinophilia and total immunoglobulin E concentration with the risk of allergic symptoms and allergic sensitization, respectively: A 2-year follow-up study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2016;86:167–171.
903. Satwani H, Rehman A, Ashraf S, Hassan A. Is serum total IgE levels a good predictor of allergies in children? *J Pak Med Assoc.* 2009;59:698–702.
904. Tu YL, Chang SW, Tsai HJ, et al. Total serum IgE in a population-based study of Asian children in Taiwan: reference value and significance in the diagnosis of allergy. *PLoS One.* 2013;8:e80996.
905. Tay TR, Bosco J, Aumann H, O'Hehir R, Hew Elevated total serum immunoglobulin E (1000 IU/mL): implications? *Intern Med J.* 2016;46:846–849.
906. Huss-Marp J, Darsow U, Brockow K, et al. Can immunoglobulin E-measurement replace challenge tests in allergic rhinoconjunctivitis to grass pollen? *Clin Exp Allergy.* 2011;41:1116–1124.
907. Karakoc GB, Yilmaz M, Altintas DU, Kendirli SG. Can serum-specific IgE/total IgE ratio predict clinical response to allergen-specific immunotherapy in children monosensitized to house dust mite? *J Allergy (Cairo).* 2012;2012:694094.
908. DiLorenzo G, Mansueto P, Pacor ML, et al. Evaluation of serum s-IgE/total IgE ratio in predicting clinical response to allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:1103–1110.e4.
909. Shamji MH, Kappen JH, Akdis M, et al. Biomarkers for monitoring clinical efficacy of allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma: an EAACI Position Paper. *Allergy.* 2017;72:1156–1173.
910. Hamilton RG. Clinical laboratory assessment of immediate-type hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125:S284–S296.
911. Wide L, Bennich H, Johansson SG. Diagnosis of allergy by an in-vitro test for allergen antibodies. *Lancet.* 1967;2:1105–1107.
912. Cox L. Overview of serological-specific IgE antibody testing in children. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2011;11:447–453.
913. Osguthorpe JD. In vitro allergy testing. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2014;4(Suppl 2):S46–S50.
914. Brown CE, Jones CJ, Stuttaford L, Robertson A, Rashid RS, Smith HE. A qualitative study of the allergy testing experiences, views and preferences of adult patients. *Clin Transl Allergy.* 2016;6:34.
915. Mari A, Iacovacci P, Afferni C, et al. Specific IgE to cross-reactive carbohydrate determinants strongly affect the in vitro diagnosis of allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103:1005–1011.
916. Wood RA, Segall N, Ahlstedt S, Williams PB. Accuracy of IgE antibody laboratory results. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007;99:34–41.
917. Wang J, Godbold JH, Sampson HA. Correlation of serum allergy (IgE) tests performed by different assay systems. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:1219–1224.
918. Emanuel IA. In vitro testing for allergy diagnosis. *Otolaryngol Clin North Am.* 2003;36:879–893.
919. Corsico AG, De Amici M, Ronzoni V, et al. Allergen-specific immunoglobulin E and allergic rhinitis severity. *Allergy Rhinol (Providence).* 2017;8:1–4.
920. Ciprandi G, De Amici M, Giunta V, Marsiglia GL. Comparison of serum specific IgE and skin prick test in polysensitized patients. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2010;23:1293–1295.
921. Chen ST, Sun HL, Lu KH, Lue KH, Chou MC. Correlation of immunoglobulin E, eosinophil cationic protein, and eosinophil count with the severity of childhood perennial allergic rhinitis. *J Microbiol Immunol Infect.* 2006;39:212–218.
922. Ciprandi G, Comite P, Ferrero F, Fontana V, Bruzzone M, Mussap M. Serum allergen-specific IgE, allergic rhinitis severity, and age. *Rhinology.* 2016;54:231–238.
923. Ciprandi G, Comite P, Ferrero F, et al. Birch allergy and oral allergy syndrome: the practical relevance of serum immunoglobulin E to Bet v 1. *Allergy Asthma Proc.* 2016;37:43–49.
924. 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.

925. Ownby DR, Bailey J. Comparison of MAST with radioallergosorbent and skin tests for diagnosis of allergy in children. *Am J Dis Child*. 1986;140:45–48.
926. Ferguson AC, Murray AB. Predictive value of skin prick tests and radioallergosorbent tests for clinical allergy to dogs and cats. *CMAJ*. 1986;134:1365–1368.
927. Chinoy B, Yee E, Bahna SL. Skin testing versus radioallergosorbent testing for indoor allergens. *Clin Mol Allergy*. 2005;3:4.
928. Tversky JR, Chelladurai Y, McGready J, Hamilton RG. Performance and pain tolerability of current diagnostic allergy skin prick test devices. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3:888–893.
929. Ishizaka T, Ishizaka K, Johansson SG, Bennich H. Histamine release from human leukocytes by antigamma E antibodies. *J Immunol*. 1969;102:884–892.
930. Gendo K, Larson EB. Evidence-based diagnostic strategies for evaluating suspected allergic rhinitis. *Ann Intern Med*. 2004;140:278–289.
931. de Vos G, Nazari R, Ferastraoar D, et al. Discordance between aeroallergen specific serum IgE and skin testing in children younger than 4 years. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;110:438–443.
932. Sharma HP, Wood RA, Bravo AR, Matsui EC. A comparison of skin prick tests, intradermal skin tests, and specific IgE in the diagnosis of mouse allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121:933–939.
933. Bernstein DI, Biagini RE, Karnani R, et al. In vivo sensitization to purified *Hevea brasiliensis* proteins in health care workers sensitized to natural rubber latex. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:610–616.
934. Koskela H, Taivainen A, Tukiainen H, Chan HK. Inhalation challenge with bovine dander allergens: who needs it? *Chest*. 2003;124:383–391.
935. Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS). Clinical Laboratory Fee Schedule. <https://www.cms.gov/Medicare/Medicare-Fee-for-Service-Payment/ClinicalLabFeeSchedule/>. Accessed December 19, 2017.
936. Liccardi G, D'Amato G, Canonica GW, Salzillo A, Piccolo A, Passalacqua G. Systemic reactions from skin testing: literature review. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2006;16:75–78.
937. Nelson HS, Lahr J, Buchmeier A, McCormick D. Evaluation of devices for skin prick testing. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;101:153–156.
938. Andersen HH, Lundgaard AC, Petersen AS, et al. The lancet weight determines wheal diameter in response to skin prick testing with histamine. *PLoS One*. 2016;11:e0156211.
939. Carr WW, Martin B, Howard RS, et al. Comparison of test devices for skin prick testing. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:341–346.
940. Seibert SM, King TS, Kline D, Mende C, Craig T. Reliability of skin test results when read at different time points. *Allergy Asthma Proc*. 2011;32:203–205.
941. van der Veen MJ, Mulder M, Witteman AM, et al. False-positive skin prick test responses to commercially available dog dander extracts caused by contamination with house dust mite (*Dermatophagoides pteronyssinus*) allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;98:1028–1034.
942. McCann WA, Ownby DR. The reproducibility of the allergy skin test scoring and interpretation by board-certified/board-eligible allergists. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002;89:368–371.
943. Choi IS, Koh YI, Koh JS, Lee MG. Sensitivity of the skin prick test and specificity of the serum-specific IgE test for airway responsiveness to house dust mites in asthma. *J Asthma*. 2005;42:197–202.
944. de Vos G. Skin testing versus serum-specific IgE testing: which is better for diagnosing aeroallergen sensitization and predicting clinical allergy? *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014;14:430.
945. Hermansson LL, Korhonen K, Silvan M, Rantanen S, Isoaho R, Savolainen J. Prospective study on cost effectiveness of nurse interview introducing retesting with in vitro diagnostics (IVD) to parents of children with suspected food allergy in Finland. *Value Health*. 2014;17:A588.
946. Pastorello EA, Incorvaia C, Ortolani C, et al. Studies on the relationship between the level of specific IgE antibodies and the clinical expression of allergy: I. Definition of levels distinguishing patients with symptomatic from patients with asymptomatic allergy to common aeroallergens. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;96:580–587.
947. Haxel BR, Huppertz T, Boessert P, Bast F, Fruth K. Correlation of skin test results and specific immunoglobulin E blood levels with nasal provocation testing for house-dust mite allergies. *Am J Rhinol Allergy*. 2016;30:60–64.
948. Adinoff AD, Rosloniec DM, McCall LL, Nelson HS. Immediate skin test reactivity to Food and Drug Administration-approved standardized extracts. *J Allergy Clin Immunol*. 1990;86:766–774.
949. Tantilipikom P, Danpornprasert P, Ngaoteprutaram P, Assanasen P, Bunnag C, Thinkhamrop B. The correlation between intradermal testing and serum specific IgE to house dust mite in negative skin prick test allergic rhinitis adult patients. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2015;33:308–311.
950. Powe DG, Groot Kormelink T, Sisson M, et al. Evidence for the involvement of free light chain immunoglobulins in allergic and nonallergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:139–145.e3.
951. KleinJan A, Godthelp T, van Toornemenbergen AW, Fokkens WJ. Allergen binding to specific IgE in the nasal mucosa of allergic patients. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99:515–521.
952. Carney AS, Powe DG, Huskisson RS, Jones NS. Atypical nasal challenges in patients with idiopathic rhinitis: more evidence for the existence of allergy in the absence of atopy? *Clin Exp Allergy*. 2002;32:1436–1440.
953. Reisacher WR, Bremberg MG. Prevalence of antigen-specific immunoglobulin E on mucosal brush biopsy of the inferior turbinates in patients with nonallergic rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014;4:292–297.
954. Nicolai T, Bellach B, Mutius EV, Thefeld W, Hoffmeister H. Increased prevalence of sensitization against aeroallergens in adults in West compared with East Germany. *Clin Exp Allergy*. 1997;27:886–892.
955. Fuiano N, Fusilli S, Incorvaia C. A role for measurement of nasal IgE antibodies in diagnosis of *Alternaria*-induced rhinitis in children. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2012;40:71–74.
956. Reisacher WR. Total and allergen-specific immunoglobulin E in the serum and nasal mucosa of a nonallergic population. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016;6:618–623.
957. Rondon C, Blanca-Lopez N, Aranda A, et al. Local allergic rhinitis: allergen tolerance and immunologic changes after preseasonal immunotherapy with grass pollen. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:1069–1071.
958. Kim JH, Yoon MG, Seo DH, et al. Detection of allergen specific antibodies from nasal secretion of allergic rhinitis patients. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2016;8:329–337.
959. LeeKS, YuJ, ShimD, et al. Local immuneresponses in children and adults with allergic and nonallergic rhinitis. *PLoS One*. 2016;11:e0156979.
960. Sakaida H, Masuda S, Takeuchi K. Measurement of Japanese cedar pollen-specific IgE in nasal secretions. *Allergol Int*. 2014;63:467–473.
961. Ota Y, Ikemiyagi Y, Sato T, et al. Measuring local immunoglobulin E in the inferior turbinate nasal mucosa in patients with allergic rhinitis. *Allergol Int*. 2016;65:396–399.
962. Becker S, Rasp J, Eder K, Berghaus A, Kramer MF, Groger M. Non-allergic rhinitis with eosinophilia syndrome is not associated with local production of specific IgE in nasal mucosa. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016;273:1469–1475.
963. Reisacher WR. Detecting local immunoglobulin E from mucosal brush biopsy of the inferior turbinates using microarray analysis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3:399–403.
964. Reisacher WR. Mucosal brush biopsy testing of the inferior turbinate to detect local, antigen-specific immunoglobulin E. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2012;2:69–74.
965. Sensi LG, Piacentini GL, Nobile E, et al. Changes in nasal specific IgE to mites after periods of allergen exposure-avoidance: a comparison with serum levels. *Clin Exp Allergy*. 1994;24:377–382.
966. Hoffmann HJ, Knol EF, Ferrer M, et al. Pros and cons of clinical basophil testing (BAT). *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016;16:56.
967. Sanz ML, Sanchez G, Gamboa PM, et al. Allergen-induced basophil activation: CD63 cell expression detected by flow cytometry in patients allergic to *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Lolium perenne*. *Clin Exp Allergy*. 2001;31:1007–1013.
968. Ocmant A, Peignois Y, Mulier S, Hanssens L, Michils A, Schandene L. Flow cytometry for basophil activation markers: the measurement of CD203c up-regulation is as reliable as CD63 expression in the diagnosis of cat allergy. *J Immunol Methods*. 2007;320:40–48.
969. Nopp A, Cardell LO, Johansson SG, Oman H. CD-sens: a biological measure of immunological changes stimulated by ASIT. *Allergy*. 2009;64:811–814.
970. Nopp A, Cardell LO, Johansson SG. CD-sens can be a reliable and easy-to-use complement in the diagnosis of allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013;161:87–90.
971. Schmid JM, Wurtzen PA, Dahl R, Hoffmann HJ. Early improvement in basophil sensitivity predicts symptom relief with grass pollen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134:741–744.e5.
972. Ozdemir SK, Guloglu D, Sin BA, Elhan AH, Ikinciogullari A, Misirligil Z. Reliability of basophil activation test using CD203c expression in diagnosis of

- pollen allergy. *Am J Rhinol Allergy*. 2011;25:e225–e231.
973. Lesniak M, Dya W, Porebski G, Czarnobilska E. [Basophil activation test—a practical approach to diagnosis of common respiratory allergy]. *Przegl Lek*. 2015;72:725–730. Polish.
  974. Lesniak M, Dya W, Rusinek B, Mazur M, Czarnobilska E. Comparison of the basophil activation test versus the nasal provocation test in establishing eligibility for specific immunotherapy. *Pol Arch Med Wewn*. 2016;126:521–529.
  975. Nopp A, Johansson SG, Ankerst J, et al. Basophil allergen threshold sensitivity: a useful approach to anti-IgE treatment efficacy evaluation. *Allergy*. 2006;61:298–302.
  976. Zidarn M, Kosnik M, Silar M, Grahek A, Korosec P. Rhinitis symptoms caused by grass pollen are associated with elevated basophile allergen sensitivity and a larger grass-specific immunoglobulin E fraction. *Clin Exp Allergy*. 2012;42:49–57.
  977. Zidarn M, Kosnik M, Silar M, Bajrovic N, Korosec P. Sustained effect of grass pollen subcutaneous immunotherapy on suppression of allergen-specific basophil response; a real-life, nonrandomized controlled study. *Allergy*. 2015;70:547–555.
  978. Van Overtvelt L, Baron-Bodo V, Horiot S, et al. Changes in basophil activation during grass-pollen sublingual immunotherapy do not correlate with clinical efficacy. *Allergy*. 2011;66:1530–1537.
  979. Ando N, Nakamura Y, Ishimaru K, et al. Allergen-specific basophil reactivity exhibits daily variations in seasonal allergic rhinitis. *Allergy*. 2015;70:319–322.
  980. Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27(Suppl 23):1–250.
  981. Sastre J. Molecular diagnosis in allergy. *Clin Exp Allergy*. 2010;40:1442–1460.
  982. Sastre-Ibanez M, Sastre J. Molecular allergy diagnosis for the clinical characterization of asthma. *Expert Rev Mol Diagn*. 2015;15:789–799.
  983. Canonica GW, Ansotegui IJ, Pawankar R, et al. A WAO-ARIA-GA<sup>2</sup>LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *World Allergy Organ J*. 2013;6:17.
  984. Sastre J, Sastre-Ibanez M. Molecular diagnosis and immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2016;16:565–570.
  985. Sastre J. Molecular diagnosis and immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2013;13:646–650.
  986. Scala E, Abeni D, Pomponi D, et al. Ole e 1, Ole e 7, and Ole e 9: identifying distinct clinical subsets of olive tree-allergic patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137:629–631.e3.
  987. Sastre J, Rodriguez F, Campo P, Laffond E, Marin A, Alonso MD. Adverse reactions to immunotherapy are associated with different patterns of sensitization to grass allergens. *Allergy*. 2015;70:598–600.
  988. Bronnert M, Mancini J, Birnbaum J, et al. Component-resolved diagnosis with commercially available *D. pteronyssinus* Der p 1, Der p 2 and Der p 10: relevant markers for house dust mite allergy. *Clin Exp Allergy*. 2012;42:1406–1415.
  989. Barber D, Arias J, Boquete M, et al. Analysis of mite allergic patients in a diverse territory by improved diagnostic tools. *Clin Exp Allergy*. 2012;42:1129–1138.
  990. Carvalho Kdos A, de Melo-Neto OP, Magalhaes FB, et al. *Blomia tropicalis* Blo t 5 and Blo t 21 recombinant allergens might confer higher specificity to serodiagnostic assays than whole mite extract. *BMC Immunol*. 2013;14:11.
  991. Ayuso R, Reese G, Leong-Kee S, Plante M, Lehrer SB. Molecular basis of arthropod cross-reactivity: IgE-binding cross-reactive epitopes of shrimp, house dust mite and cockroach tropomyosins. *Int Arch Allergy Immunol*. 2002;129:38–48.
  992. Gamez C, Sanchez-Garcia S, Ibanez MD, et al. Tropomyosin IgE-positive results are a good predictor of shrimp allergy. *Allergy*. 2011;66:1375–1383.
  993. Saarelainen S, Taivainen A, Rytkonen-Nissinen M, et al. Assessment of recombinant dog allergens Can f 1 and Can f 2 for the diagnosis of dog allergy. *Clin Exp Allergy*. 2004;34:1576–1582.
  994. Mattsson L, Lundgren T, Everberg H, Larsson H, Lidholm J. Prostatic kallikrein: a new major dog allergen. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123:362–368.
  995. Uriarte SA, Sastre J. Clinical relevance of molecular diagnosis in pet allergy. *Allergy*. 2016;71:1066–1068.
  996. Eder K, Becker S, San Nicolo M, Berghaus A, Groger M. Usefulness of component resolved analysis of cat allergy in routine clinical practice. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2016;12:58.
  997. Cabanas R, Lopez-Serrano MC, Carreira J, et al. Importance of albumin in cross-reactivity among cat, dog and horse allergens. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2000;10:71–77.
  998. Smith W, Butler AJ, Hazell LA, et al. Fel d 4, a cat lipocalin allergen. *Clin Exp Allergy*. 2004;34:1732–1738.
  999. Saarelainen S, Rytkonen-Nissinen M, Rouvinen J, et al. Animal-derived lipocalin allergens exhibit immunoglobulin E cross-reactivity. *Clin Exp Allergy*. 2008;38:374–381.
  1000. Arruda LK, Vailes LD, Ferriani VP, Santos AB, Pomes A, Chapman MD. Cockroach allergens and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107:419–428.
  1001. Postigo I, Gutierrez-Rodriguez A, Fernandez J, Guisantes JA, Sunen E, Martinez J. Diagnostic value of Alta1, fungal enolase and manganese-dependent superoxide dismutase in the component-resolved diagnosis of allergy to Pleosporaceae. *Clin Exp Allergy*. 2011;41:443–451.
  1002. Barber D, Moreno C, Ledesma A, et al. Degree of olive pollen exposure and sensitization patterns. Clinical implications. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2007;17(Suppl 1):11–16.
  1003. Letran A, Espinazo M, Moreno F. Measurement of IgE to pollen allergen components is helpful in selecting patients for immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;111:295–297.
  1004. Deliu M, Belgrave D, Simpson A, Murray CS, Kerry G, Custovic A. Impact of rhinitis on asthma severity in school-age children. *Allergy*. 2014;69:1515–1521.
  1005. Carroll WD, Lenney W, Child F, et al. Asthma severity and atopy: how clear is the relationship? *Arch Dis Child*. 2006;91:405–409.
  1006. Simpson BM, Custovic A, Simpson A, et al. NAC Manchester Asthma and Allergy Study (NACMAAS): risk factors for asthma and allergic disorders in adults. *Clin Exp Allergy*. 2001;31:391–399.
  1007. Dreborg S, Frew A. Position paper: allergen standardization and skin tests. *Allergy*. 1993;48:49–82.
  1008. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, 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.
  1009. Del Giacco SR, Bakirtas A, Bel E, et al. Allergy in severe asthma. *Allergy*. 2017;72:207–220.
  1010. Roberts G, Ollert M, Aalberse R, et al. A new framework for the interpretation of IgE sensitization tests. *Allergy*. 2016;71:1540–1551.
  1011. Roberts G, Xatzipsalti M, Borrego LM, et al. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2013;68:1102–1116.
  1012. Custovic A, Johnston SL, Pavord I, et al. EAACI position statement on asthma exacerbations and severe asthma. *Allergy*. 2013;68:1520–1531.
  1013. Treudler R, Simon JC. Overview of component-resolved diagnostics. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013;13:110–117.
  1014. Patelis A, Borres MP, Kober A, Berthold M. Multiplex component-based allergen microarray in recent clinical studies. *Clin Exp Allergy*. 2016;46:1022–1032.
  1015. Valenta R, Lidholm J, Niederberger V, Hayek B, Kraft D, Gronlund H. The recombinant allergen-based concept of component-resolved diagnostics and immunotherapy (CRD and CRIT). *Clin Exp Allergy*. 1999;29:896–904.
  1016. Asarjov A, Hamsten C, Waden K, et al. Sensitization to cat and dog allergen molecules in childhood and prediction of symptoms of cat and dog allergy in adolescence: a BAMSE/MeDALL study. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137:813–821.e7.
  1017. Prospero MC, Belgrave D, Buchan I, Simpson A, Custovic A. Challenges in interpreting allergen microarrays in relation to clinical symptoms: a machine learning approach. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25:71–79.
  1018. Simpson A, Lazic N, Belgrave DC, et al. Patterns of IgE responses to multiple allergen components and clinical symptoms at age 11 years. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:1224–1231.
  1019. Custovic A, Sonntag HJ, Buchan IE, Belgrave D, Simpson A, Prospero MC. Evolution pathways of IgE responses to grass and mite allergens throughout childhood. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:1645–1652.e8.
  1020. Posa D, Perna S, Resch Y, et al. Evolution and predictive value of IgE responses toward a comprehensive panel of house dust mite allergens during the first 2 decades of life. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139:541–549.e8.
  1021. Custovic A, Lazic N, Simpson A. Pediatric asthma and development of atopy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2013;13:173–180.
  1022. Lazic N, Roberts G, Custovic A, et al. Multiple atopy phenotypes and their associations with asthma: similar findings from two birth cohorts. *Allergy*. 2013;68:764–770.

1023. Simpson A, Tan VY, Winn J, 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.
1024. Holt PG, Strickland D, Bosco A, et al. Distinguishing benign from pathologic TH2 immunity in atopic children. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137:379–387.
1025. Rosner-Friese K, Kaul S, Vieths S, Pfaar O. Environmental exposure chambers in allergen immunotherapy trials: current status and clinical validation needs. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:636–643.
1026. Werfel T, Heratizadeh A, Niebuhr M, et al. Exacerbation of atopic dermatitis on grass pollen exposure in an environmental challenge chamber. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:96–103.e9.
1027. Badorrek P, Dick M, Emmert L, et al. Pollen starch granules in bronchial inflammation. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012;109:208–214.e6.
1028. Ahuja SK, Manoharan MS, Harper NL, et al. Preservation of epithelial cell barrier function and muted inflammation in resistance to allergic rhinoconjunctivitis from house dust mite challenge. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139:844–854.
1029. Ellis AK, Steacy LM, Hobsbawn B, Conway CE, Walker TJ. Clinical validation of controlled grass pollen challenge in the Environmental Exposure Unit (EEU). *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2015;11:5.
1030. Ellis AK, Soliman M, Steacy LM, Adams DE, Hobsbawn B, Walker TJ. Clinical validation of controlled exposure to birch pollen in the Environmental Exposure Unit (EEU). *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2016;12:53.
1031. Enomoto T, Ide T, Ogino S. Construction of an environmental exposure unit and investigation of the effects of cetirizine hydrochloride on symptoms of cedar pollinosis in Japan. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2007;17:173–181.
1032. Hashiguchi K, Tang H, Fujita T, et al. Validation study of the OHIO Chamber in patients with Japanese cedar pollinosis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2009;149:141–149.
1033. Jacobs RL, Ramirez DA, Andrews CP. Validation of the biogenics research chamber for *Juniperus ashei* (mountain cedar) pollen. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;107:133–138.
1034. Krug N, Hohlfeld JM, Larbig M, et al. Validation of an environmental exposure unit for controlled human inhalation studies with grass pollen in patients with seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2003;33:1667–1674.
1035. Lueer K, Biller H, Casper A, et al. Safety, efficacy and repeatability of a novel house dust mite allergen challenge technique in the Fraunhofer allergen challenge chamber. *Allergy*. 2016;71:1693–1700.
1036. Ronborg SM, Mosbech H, Poulsen LK. Exposure chamber for allergen challenge. A placebo-controlled, double-blind trial in house-dust-mite asthma. *Allergy*. 1997;52:821–828.
1037. Zuberbier T, Abelson MB, Akdis CA, et al. Validation of the Global Allergy and Asthma European Network (GA<sup>2</sup>LEN) chamber for trials in allergy: innovation of a mobile allergen exposure chamber. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139:1158–1166.
1038. Hohlfeld JM, Holland-Letz T, Larbig 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.
1039. Krug N, Gupta A, Badorrek P, et al. Efficacy of the oral chemoattractant receptor homologous molecule on TH2 cells antagonist BI 671800 in patients with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:414–419.
1040. Horak F, Jager S, Nirnberger G, et al. Pharmacodynamic dose finding of dimetindene in a sustained release formulation. *Arzneimittelforschung*. 1993;43:1193–1195.
1041. Horak FF, Jager S, Nirnberger G, et al. Dose-related control of allergic rhinitis symptoms by a H1-receptor antagonist. Finding the proper doses [correction of dosis] of dimethindene maleate in patients with allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol*. 1994;103:298–302.
1042. Day JH, Briscoe MP, Ratz JD, Ellis AK, Yao R, Danzig M. Onset of action of loratadine/montelukast in seasonal allergic rhinitis subjects exposed to ragweed pollen in the Environmental Exposure Unit. *Allergy Asthma Proc*. 2009;30:270–276.
1043. Horak F, Zieglmayer P, Zieglmayer R, Lemell P. Onset of action of loratadine/montelukast in seasonal allergic rhinitis patients exposed to grass pollen. *Arzneimittelforschung*. 2010;60:249–255.
1044. Berkowitz RB, Woodworth GG, Lutz C, et al. Onset of action, efficacy, and safety of fexofenadine 60 mg/pseudoephedrine 120 mg versus placebo in the Atlanta allergen exposure unit. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002;89:38–45.
1045. Day JH, Briscoe MP, Rafeiro E, Ratz JD. Comparative clinical efficacy, onset and duration of action of levocetirizine and desloratadine for symptoms of seasonal allergic rhinitis in subjects evaluated in the Environmental Exposure Unit (EEU). *Int J Clin Pract*. 2004;58:109–118.
1046. Horak F, Zieglmayer UP, Zieglmayer R, et al. Azelastine nasal spray and desloratadine tablets in pollen-induced seasonal allergic rhinitis: a pharmacodynamic study of onset of action and efficacy. *Curr Med Res Opin*. 2006;22:151–157.
1047. Day JH, Briscoe MP, Rafeiro E, Hewlett DJR, Chapman D, Kramer B. Randomized double-blind comparison of cetirizine and fexofenadine after pollen challenge in the Environmental Exposure Unit: duration of effect in subjects with seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 2004;25:59–68.
1048. Murdoch RD, Bareille P, Ignar D, et al. Once-daily dosing of levocabastine has comparable efficacy to twice-daily dosing in the treatment of allergic rhinitis assessed in an allergen challenge chamber. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2015;53:811–818.
1049. Horak F, Zieglmayer PU, Zieglmayer R, Kavina A, Lemell P. Levocetirizine has a longer duration of action on improving total nasal symptoms score than fexofenadine after single administration. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;60:24–31.
1050. Badorrek P, Dick M, Schauerte A, et al. A combination of cetirizine and pseudoephedrine has therapeutic benefits when compared to single drug treatment in allergic rhinitis. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2009;47:71–77.
1051. Barchuk WT, Salapatek AM, Ge T, D'Angelo P, Liu X. A proof-of-concept study of the effect of a novel H3-receptor antagonist in allergen-induced nasal congestion. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132:838–846.e6.
1052. Horak F, Toth J, Marks B, et al. Efficacy and safety relative to placebo of an oral formulation of cetirizine and sustained-release pseudoephedrine in the management of nasal congestion. *Allergy*. 1998;53:849–856.
1053. Yonekura S, Okamoto Y, Yamamoto H, et al. Randomized double-blind study of prophylactic treatment with an antihistamine for seasonal allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013;162:71–78.
1054. Krug N, Hohlfeld JM, Geldmacher H, et al. Effect of loteprednol etabonate nasal spray suspension on seasonal allergic rhinitis assessed by allergen challenge in an environmental exposure unit. *Allergy*. 2005;60:354–359.
1055. Salapatek AM, Patel P, Gopalan G, Varghese ST. Mometasone furoate nasal spray provides early, continuing relief of nasal congestion and improves nasal patency in allergic patients. *Am J Rhinol Allergy*. 2010;24:433–438.
1056. Zieglmayer P, Zieglmayer R, Bareille P, Rousell V, Salmon E, Horak F. Fluticasone furoate versus placebo in symptoms of grass-pollen allergic rhinitis induced by exposure in the Vienna Challenge Chamber. *Curr Med Res Opin*. 2008;24:1833–1840.
1057. Bareille P, Murdoch RD, Denyer J, et al. The effects of a TRPV1 antagonist, SB-705498, in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2013;51:576–584.
1058. Corren J, Wood RA, Patel D, et al. Effects of omalizumab on changes in pulmonary function induced by controlled cat release challenge. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:398–405.
1059. Horak F. VTX-1463, a novel TLR8 agonist for the treatment of allergic rhinitis. *Expert Opin Investig Drugs*. 2011;20:981–986.
1060. Horak F, Zieglmayer P, Zieglmayer R, et al. The CRTH2 antagonist OC000459 reduces nasal and ocular symptoms in allergic subjects exposed to grass pollen, a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Allergy*. 2012;67:1572–1579.
1061. Xiao JZ, Kondo S, Yanagisawa N, et al. Clinical efficacy of probiotic *Bifidobacterium longum* for the treatment of symptoms of Japanese cedar pollen allergy in subjects evaluated in an environmental exposure unit. *Allergol Int*. 2007;56:67–75.
1062. Horak F, Zieglmayer P, Zieglmayer R, et al. Early onset of action of a 5-grass-pollen 300-IR sublingual immunotherapy tablet evaluated in an allergen challenge chamber. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:471–477.e1.
1063. Meyer W, Narkus A, Salapatek AM, Hafner D. Double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of new recombinant hypoallergenic Bet v 1 in an environmental exposure chamber. *Allergy*. 2013;68:724–731.
1064. Nolte H, Maloney J, Nelson HS, et al. Onset and dose-related efficacy of house dust mite sublingual immunotherapy tablets in an environmental exposure chamber. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:1494–1501.e6.
1065. 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. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:103–109.e7.
1066. Patel P, Holdich T, Fischer von Weikersthal Drachenberg KJ, Huber B. Efficacy of a short course of specific immunotherapy in patients with allergic rhinoconjunctivitis to ragweed pollen. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:121–129.e2.

1067. Committee for Medicinal Products for Human Use(CHMP). Guideline on the clinical development of products for specific immunotherapy for the treatment of allergic diseases. Pre-authorisation evaluation of medicines for human use. November 20, 2008. Doc. Ref. CHMP/EWP/18504/2006. European Medicines Agency; 2008:S1–S13. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003605.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003605.pdf). Accessed December 19, 2017.
1068. U.S. Department of Health and Human Services.U.S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry. Allergic rhinitis: clinical development programs for drug products. Draft: February 2016. Clinical/Medical Revision 1. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM071293.pdf>. Accessed December 19, 2017.
1069. Agache I, Bilo M, Braunstahl GJ, et al. In vivo diagnosis of allergic diseases— allergen provocation tests. *Allergy*. 2015;70:355–365.
1070. Riechelmann H, Epple B, Gropper G. Comparison of conjunctival and nasal provocation test in allergic rhinitis to house dust mite. *Int Arch Allergy Immunol*. 2003;130:51–59.
1071. Dordal MT, Lluch-Bernal M, Sanchez MC, et al. SEAIC Rhinoconjunctivitis Committee. Allergenspecific nasal provocation testing: review by the rhinoconjunctivitis committee of the Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21:1–12.
1072. Malm L, Gerth van Wijk R, Bachert C. Guidelines for nasal provocations with aspects on nasal patency, airflow, and airflow resistance. International Committee on Objective Assessment of the Nasal Airways, International Rhinologic Society. *Rhinology*. 2000;38:1–6.
1073. Gosepath J, Amedee RG, Mann WJ. Nasal provocation testing as an international standard for evaluation of allergic and nonallergic rhinitis. *Laryngoscope*. 2005;115:512–516.
1074. Casset A, Khayath N, de Blay F. How in vitro assays contribute to allergy diagnosis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016;16:82.
1075. Hoffmann HJ, Santos AF, Mayorga C, et al. The clinical utility of basophil activation testing in diagnosis and monitoring of allergic disease. *Allergy*. 2015;70:1393–1405.
1076. Airaksinen L, Tuomi T, Vanhanen M, Voutilainen R, Toskala E. Use of nasal provocation test in the diagnostics of occupational rhinitis. *Rhinology*. 2007;45:40–46.
1077. Campo P, Salas M, Blanca-Lopez N, Rondon C. Local allergic rhinitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2016;36:321–332.
1078. Incorvaia C, Fuiano N, Canonica GW. Seeking allergy when it hides: which are the best fitting tests? *World Allergy Organ J*. 2013;6:11.
1079. Rondon C, Campo P, Herrera R, et al. Nasal allergen provocation test with multiple aeroallergens detects polysensitization in local allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:1192–1197.
1080. Moller C, Bjorksten B, Nilsson G, Dreborg S. The precision of the conjunctival provocation test. *Allergy*. 1984;39:37–41.
1081. Bertel F, Mortemousque B, Sicard H, Andre C. [Conjunctival provocation test with Dermatophagoides pteronyssinus in the diagnosis of allergic conjunctivitis from house mites]. *J Fr Ophtalmol*. 2001;24:581–589. French.
1082. Fauquert JL, Jedrzejczak-Czechowicz M, Rondon C, et al. Conjunctival allergen provocation test: guidelines for daily practice. *Allergy*. 2017;72:43–54.
1083. Agarwal G, Hernandez D, Citardi MJ, Fakhri S, Luong A. End-organ testing for allergic rhinitis with fungi is poorly correlated with fungal sensitivity. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;148:391–395.
1084. Jang TY, Kim YH. Nasal provocation test is useful for discriminating allergic, nonallergic, and local allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2015;29:e100–e104.
1085. de Blay F, Doyen V, Lutz C, et al. A new, faster, and safe nasal provocation test method for diagnosing mite allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;115:385–390.e1.
1086. Krzych-Falta E, Furmanczyk K, Samolinski B. Specificity and sensitivity assessment of selected nasal provocation testing techniques. *Postepy Dermatol Alergol*. 2016;33:464–468.
1087. Gelardi M, Iannuzzi L, Quaranta N, Landi M, Passalacqua G. NASAL cytology: practical aspects and clinical relevance. *Clin Exp Allergy*. 2016;46:785–792.
1088. Waecker NJ Jr, Shope TR, Weber PA, Buck ML, Domingo RC, Hooper DG. The Rhino-Probe nasal curette for detecting respiratory syncytial virus in children. *Pediatr Infect Dis J*. 1993;12:326–329.
1089. Gelardi M, Passalacqua G, Fiorella ML, Quaranta N. Assessment of biofilm by nasalcytology in different forms of rhinitis and its functional correlations. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2013;45:25–29.
1090. Bousquet J, Schunemann HJ, Samolinski B, 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.
1091. Canakcioglu S, Tahamiler R, Saritzali G, et al. Evaluation of nasal cytology in subjects with chronic rhinitis: a 7-year study. *Am J Otolaryngol*. 2009;30:312–317.
1092. Di Lorenzo G, Pacor ML, Amodio E, et al. Differences and similarities between allergic and nonallergic rhinitis in a large sample of adult patients with rhinitis symptoms. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;155:263–270.
1093. Gelardi M, Ciprandi G, Incorvaia C, et al. Allergic rhinitis phenotypes based on mono-allergy or poly-allergy. *Inflamm Res*. 2015;64:373–375.
1094. Gelardi M, Incorvaia C, Passalacqua G, Quaranta N, Frati F. The classification of allergic rhinitis and its cytological correlate. *Allergy*. 2011;66:1624–1625.
1095. Gelardi M, Peroni DG, Incorvaia C, et al. Seasonal changes in nasal cytology in mite-allergic patients. *J Inflamm Res*. 2014;7:39–44.
1096. Shah R, McGrath KG. Chapter 6: Nonallergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 2012;33(Suppl 1):S19–S21.
1097. Gelardi M, Luigi Marseglia G, Licari A, et al. Nasalcytology in children: recent advances. *Ital J Pediatr*. 2012;38:51.
1098. Comoglu S, Keles N, Deger K. Inflammatory cell patterns in the nasal mucosa of patients with idiopathic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2012;26:e55–e62.
1099. Gelardi M. “Overlapped” rhinitis: a real trap for rhinoallergologists. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2014;46:234–236.
1100. Gelardi M, Quaranta N, Passalacqua G. Whensneezing indicates the cell type. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3:393–398.
1101. Spector SL, English G, Jones L. Clinical and nasal biopsy response to treatment of perennial rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1980;66:129–137.
1102. Howarth PH, Persson CG, Meltzer EO, Jacobson MR, Durham SR, Silkoff PE. Objective monitoring of nasal airway inflammation in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:S414–S441.
1103. Sivam A, Jeswani S, Reder L, et al. Olfactory cleft inflammation is present in seasonal allergic rhinitis and is reduced with intranasal steroids. *Am J Rhinol Allergy*. 2010;24:286–290.
1104. Uller L, Emanuelsson CA, Andersson M, Erjefelt JS, Greiff L, Persson CG. Early phase resolution of mucosal eosinophilic inflammation in allergic rhinitis. *Respir Res*. 2010;11:54.
1105. Yang SH, Yu CL, Chen YL, Chiao SL, Chen ML. Traditional Chinese medicine, Xin-yi-san, reduces nasal symptoms of patients with perennial allergic rhinitis by its diverse immunomodulatory effects. *Int Immunopharmacol*. 2010;10:951–958.
1106. Asai K, Foley SC, Sumi Y, et al. A mite immunostimulatory oligodeoxynucleotide conjugate immunotherapy increases CD4+CD25+ T cells in the nasal mucosa of subjects with allergic rhinitis. *Allergol Int*. 2008;57:377–381.
1107. Rak S, Heinrich C, Scheynius A. Comparison of nasal immunohistology in patients with seasonal rhinoconjunctivitis treated with topical steroids or specific allergen immunotherapy. *Allergy*. 2005;60:643–649.
1108. Plewako H, Arvidsson M, Petruson K, et al. The effect of omalizumab on nasal allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110:68–71.
1109. Pullerits T, Linden A, Malmhall C, Lotvall J. Effect of seasonal allergen exposure on mucosal IL16 and CD4+ cells in patients with allergic rhinitis. *Allergy*. 2001;56:871–877.
1110. Wilson DR, Nouri-Aria KT, Walker SM, et al. Grass pollen immunotherapy: symptomatic improvement correlates with reductions in eosinophils and IL-5 mRNA expression in the nasal mucosa during the pollen season. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107:971–976.
1111. Kujundzic M, Babarovic E, Petkovic M, Pavlovic Ruzic I, Coklo M, Zamolo G. Mometasone furoate and nasal vascularisation in allergic patients. *Coll Antropol*. 2013;37:127–130.
1112. 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.e1.
1113. Till SJ, Jacobson MR, O’Brien F, et al. Recruitment of CD1a+ Langerhans cells to the nasal mucosa in seasonal allergic rhinitis and effects of topical corticosteroid therapy. *Allergy*. 2001;56:126–131.
1114. Nurmatov U, van Schayck CP, Hurwitz B, Sheikh A. House dust mite avoidance measures for perennial allergic rhinitis: an updated Cochrane systematic review. *Allergy*. 2012;67:158–165.
1115. Lund V, Aaronsen D, Bousquet J, Dahl R, Davies RJ, Durham S. International

- al consensus report on the diagnosis and management of rhinitis. *Allergy*. 1994;49:S1–S34.
1116. Mackay IS, Durham SR. ABC of allergies. Perennialrhinitis. *BMJ*. 1998;316:917–920.
1117. Woodcock A, Custovic A. ABC of allergies. Avoiding exposure to indoor allergens. *BMJ*. 1998;316:1075–1078.
1118. Krouse HJ. Environmental controls and avoidance measures. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014;4(Suppl 2):S32–S34.
1119. Geller-Bernstein C, Pibourdin JM, Dormelas A, Fondarai J. Efficacy of the acaricide: acar dust for the prevention of asthma and rhinitis due to dust mite allergy, in children. *Allerg Immunol (Paris)*. 1995;27:147–154.
1120. Ghazala L, Schmid F, Helbling A, Pichler WJ, Pichler CE. Efficacy of house dust mite and allergen impermeable encasings in patients with house dust mite allergy. *Allergologie*. 2004;27:26–34.
1121. Knies FM, Wolfs BJ, Vos H, et al. Mechanisms and patient compliance of dust-mite avoidance regimens in dwellings of mite-allergic rhinitic patients. *Clin Exp Allergy*. 1992;22:681–689.
1122. Moon JS, Choi SO. Environmental controls in reducing house dust mites and nasal symptoms in patients with allergic rhinitis. *Yonsei Med J*. 1999;40:238–243.
1123. Reisman RE, Mauriello PM, Davis GB, Georgitis JW, DeMasi JM. A double-blind study of the effectiveness of a high-efficiency particulate air (HEPA) filter in the treatment of patients with perennial allergic rhinitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1990;85:1050–1057.
1124. Terreehorst I, Hak E, Oosting AJ, et al. Evaluation of impermeable covers for bedding in patients with allergic rhinitis. *N Engl J Med*. 2003;349:237–246.
1125. Antonicelli L, Bilo MB, Pucci S, Schou C, Bonifazi F. Efficacy of an air-cleaning device equipped with a high efficiency particulate air filter in house dust mite respiratory allergy. *Allergy*. 1991;46:594–600.
1126. Sheikh A, Hurwitz B, Nurmatov U, van Schayck CP. House dust mite avoidance measures for perennial allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(7):CD001563.
1127. Stillerman A, Nachtsheim C, Li W, Albrecht M, Waldman J. Efficacy of a novel air filtration pillow for avoidance of perennial allergens in symptomatic adults. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;104:440–449.
1128. Brehler R, Knies FM. Encasing study in mite allergic patients: one-year, double-blind, placebo and environmental-controlled investigation. *Allergy and Clinical Immunology International Journal of the World Allergy Organization*. 2006;18:15–19.
1129. Rosenstreich DL, Eggleston P, Kattan M, et al. The role of cockroach allergy and exposure to cockroach allergen in causing morbidity among inner-city children with asthma. *N Engl J Med*. 1997;336:1356–1363.
1130. Chew GL. Assessment of environmental cockroach allergen exposure. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2012;12:456–464.
1131. Coleman AT, Rettiganti M, Bai S, Brown RH, Perry TT. Mouse and cockroach exposure in rural Arkansas Delta region homes. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;112:256–260.
1132. Le Cann P, Paulus H, Glorennec P, Le Bot B, Frain S, Gangneux JP. Home environmental interventions for the prevention or control of allergic and respiratory diseases: what really works. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5:66–79.
1133. Sever ML, Arbes SJ Jr, Gore JC, et al. Cockroach allergen reduction by cockroach control alone in low-income urban homes: a randomized control trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:849–855.
1134. McConnell R, Milam J, Richardson J, et al. Educational intervention to control cockroach allergen exposure in the homes of hispanic children in Los Angeles: results of the La Casa study. *Clin Exp Allergy*. 2005;35:426–433.
1135. Arbes SJ Jr, Sever M, Mehta J, et al. Abatement of cockroach allergens (Bla g 1 and Bla g 2) in low-income, urban housing: month 12 continuation results. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:109–114.
1136. McConnell R, Jones C, Milam J, et al. Cockroach counts and house dust allergen concentrations after professional cockroach control and cleaning. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;91:546–552.
1137. Wood RA, Eggleston PA, Rand C, Nixon WJ, Kanchanakraks S. Cockroach allergen abatement with extermination and sodium hypochlorite cleaning in inner-city homes. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001;87:60–64.
1138. Gergen PJ, Mortimer KM, Eggleston PA, et al. Results of the National Cooperative Inner-City Asthma Study (NCICAS) environmental intervention to reduce cockroach allergen exposure in inner-city homes. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103:501–506.
1139. Eggleston PA, Wood RA, Rand C, Nixon WJ, Chen PH, Lukk P. Removal of cockroach allergen from inner-city homes. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104:842–846.
1140. Williams LW, Reinfried P, Brenner RJ. Cockroach extermination does not rapidly reduce allergen in settled dust. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104:702–703.
1141. Eggleston PA, Butz A, Rand C, et al. Home environmental intervention in inner-city asthma: a randomized controlled clinical trial. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005;95:518–524.
1142. Morgan WJ, Crain EF, Gruchalla RS, et al. Results of a home-based environmental intervention among urban children with asthma. *N Engl J Med*. 2004;351:1068–1080.
1143. Sever ML, Salo PM, Haynes AK, Zeldin DC. Inner-city environments and mitigation of cockroach allergen. *Am J Prev Med*. 2011;41:S55–S56.
1144. Custovic A, Wijk RG. The effectiveness of measures to change the indoor environment in the treatment of allergic rhinitis and asthma: ARIA update (in collaboration with GA(2)LEN). *Allergy*. 2005;60:1112–1115.
1145. Portnoy J, Kennedy K, Sublett J, et al. Environmental assessment and exposure control: a practice parameter—furry animals. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012;108:223.e1–223.e15.
1146. Sanchez J, D'Áez S, Cardona R. Pet avoidance in allergy cases: Is it possible to implement it? *Biomedica*. 2015;35:357–362.
1147. Bjornsdottir US, Jakobinudottir S, Runarsdottir V, Juliusson S. The effect of reducing levels of cat allergen (Fel d 1) on clinical symptoms in patients with cat allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;91:189–194.
1148. Wood RA, Johnson EF, Van Natta ML, Chen PH, Eggleston PA. A placebo-controlled trial of a HEPA air cleaner in the treatment of cat allergy. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158:115–120.
1149. Avner DB, Perzanowski MS, Platts-Mills TA, Woodfolk JA. Evaluation of different techniques for washing cats: quantitation of allergen removed from the cat and the effect on airborne Fel d 1. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;100:307–312.
1150. Hodson T, Custovic A, Simpson A, Chapman M, Woodcock A, Green R. Washing the dog reduces dog allergen levels, but the dog needs to be washed twice a week. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103:581–585.
1151. Wood RA, Chapman MD, Adkinson NF Jr, Eggleston PA. The effect of cat removal on allergen content in household-dust samples. *J Allergy Clin Immunol*. 1989;83:730–734.
1152. Vredegoor DW, Willemsse T, Chapman MD, Heederik DJ, Krop EJ. Can f 1 levels in hair and homes of different dog breeds: lack of evidence to describe any dog breed as hypoallergenic. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:904–909 e907.
1153. Arshad SH. Environmental control for secondary prevention of asthma. *Clin Exp Allergy*. 2010;40:2–4.
1154. National Asthma Education Prevention Program. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma Summary Report 2007. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:S94–S138.
1155. Kalyoncu A. A new approach to an old problem: controversial issues in seasonal rhinoconjunctivitis. *J Allergy Ther*. 2014;5:164–166.
1156. D'Amato G, Cecchi L, Bonini S, et al. Allergenic pollen and pollen allergy in Europe. *Allergy*. 2007;62:976–990.
1157. Bastl K, Berger M, Bergmann KC, Kmenta M, Berger U. The medical and scientific responsibility of pollen information services. *Wien Klin Wochenschr*. 2017;129:70–74.
1158. Kiotseridis H, Cilio CM, Bjermer L, Tunsater A, Jacobsson H, Dahl A. Grass pollen allergy in children and adolescents—symptoms, health-related quality of life and the value of pollen prognosis. *Clin Transl Allergy*. 2013;3:19.
1159. Ferguson BJ. Environmental controls of allergies. *Otolaryngol Clin North Am*. 2008;41:411–417, viii–ix.
1160. Reisacher WR. Allergy treatment: environmental control strategies. *Otolaryngol Clin North Am*. 2011;44:711–725, x.
1161. Comert S, Karakaya G, Kalyoncu AF. Wraparound eyeglasses improve symptoms and quality of life in patients with seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016;6:722–730.
1162. Kenney P, Hilberg O, Pedersen H, Nielsen OB, Sigsgaard T. Nasal filters for the treatment of allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover clinical trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:1477–1480. e13.
1163. Kenney P, Hilberg O, Laursen AC, Peel RG, Sigsgaard T. Preventive effect of nasal filters on allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover park study. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:1566–1572. e5.

1164. Ellenbecker MJ. Engineering controls as an intervention to reduce worker exposure. *Am J Ind Med.* 1996;29:303–307.
1165. Castano R, Trudeau C, Castellanos L, Malo JL. Prospective outcome assessment of occupational rhinitis after removal from exposure. *J Occup Environ Med.* 2013;55:579–585.
1166. Casale TB, Blaiss MS, Gelfand E, et al. First do no harm: managing antihistamine impairment in patients with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111:S835–S842.
1167. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:466–476.
1168. Woosley RL, Chen Y, Freiman JP, Gillis RA. Mechanism of the cardiotoxic actions of terfenadine. *JAMA.* 1993;269:1532–1536.
1169. Yap YG, Camm AJ. Drug induced QT prolongation and torsades de pointes. *Heart.* 2003;89:1363–1372.
1170. Bousquet J, Bindslev-Jensen C, Canonica GW, et al. The ARIA/EAACI criteria for antihistamines: an assessment of the efficacy, safety and pharmacology of desloratadine. *Allergy.* 2004;59(Suppl 77):4–16.
1171. Compalati E, Canonica GW. Efficacy and safety of rupatadine for allergic rhino-conjunctivitis: a systematic review of randomized, double-blind, placebo-controlled studies with meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2013;29:1539–1551.
1172. Blaiss MS. Cost-effectiveness of H1-antihistamines. *Clin Allergy Immunol.* 2002;17:319–336.
1173. Consumer Reports Best Buy Drugs & Trade. Using the antihistamines to treat allergies, hay fever, & hives. Comparing effectiveness, safety, and price. Yonkers, NY: Consumer Reports of United States, Inc.; 2013. [https://www.consumerreports.org/content/dam/cro/news\\_articles/health/PDFs/Antihistamines\\_Full\\_Report.pdf](https://www.consumerreports.org/content/dam/cro/news_articles/health/PDFs/Antihistamines_Full_Report.pdf). Accessed December 19, 2017.
1174. Ridolo E, Montagni M, Bonzano L, Incorvaia C, Canonica GW. Bilastine: new insight into antihistamine treatment. *Clin Mol Allergy.* 2015;13:1.
1175. Mullol J, Bousquet J, Bachert C, et al. Update on rupatadine in the management of allergic disorders. *Allergy.* 2015;70(Suppl 100):1–24.
1176. Scadding GK. Optimal management of allergic rhinitis. *Arch Dis Child.* 2015;100:576–582.
1177. Mosges R, König V, Koberlein J. The effectiveness of modern antihistamines for treatment of allergic rhinitis—an IPD meta-analysis of 140,853 patients. *Allergol Int.* 2013;62:215–222.
1178. Compalati E, Baena-Cagnani R, Penagos M, et al. Systematic review on the efficacy of fexofenadine in seasonal allergic rhinitis: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011;156:1–15.
1179. Ferrer M. Pharmacokinetic evaluation of levocetirizine. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2011;7:1035–1047.
1180. Mosges R, König V, Koberlein J. The effectiveness of levocetirizine in comparison with loratadine in treatment of allergic rhinitis—a meta-analysis. *Allergol Int.* 2011;60:541–546.
1181. Katiyar S, Prakash S. Pharmacological profile, efficacy and safety of rupatadine in allergic rhinitis. *Prim Care Respir J.* 2009;18:57–68.
1182. Bachert C. A review of the efficacy of desloratadine, fexofenadine, and levocetirizine in the treatment of nasal congestion in patients with allergic rhinitis. *Clin Ther.* 2009;31:921–944.
1183. Bachert C, van Cauwenberge P. Desloratadine treatment for intermittent and persistent allergic rhinitis: a review. *Clin Ther.* 2007;29:1795–1802.
1184. Canonica GW, Tarantini F, Compalati E, Penagos M. Efficacy of desloratadine in the treatment of allergic rhinitis: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. *Allergy.* 2007;62:359–366.
1185. Patou J, De Smedt H, van Cauwenberge P, Bachert C. Pathophysiology of nasal obstruction and meta-analysis of early and late effects of levocetirizine. *Clin Exp Allergy.* 2006;36:972–981.
1186. Schenkel EJ. Effect of desloratadine on the control of morning symptoms in patients with seasonal and perennial allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2006;27:465–472.
1187. Hore I, Georgalas C, Scadding G. Oral antihistamines for the symptom of nasal obstruction in persistent allergic rhinitis—a systematic review of randomized controlled trials. *Clin Exp Allergy.* 2005;35:207–212.
1188. Passalacqua G, Canonica GW. A review of the evidence from comparative studies of levocetirizine and desloratadine for the symptoms of allergic rhinitis. *Clin Ther.* 2005;27:979–992.
1189. Greisner WA 3rd. Onset of action for the relief of allergic rhinitis symptoms with second-generation antihistamines. *Allergy Asthma Proc.* 2004;25:81–83.
1190. Limon L, Kockler DR. Desloratadine: a non-sedating antihistamine. *Ann Pharmacother.* 2003;37:237–246; quiz 313–236.
1191. Bojkowski CJ, Gibbs TG, Hellstern KH, Major EW, Mullinger B. Acrivastine in allergic rhinitis: are view of clinical experience. *J Int Med Res.* 1989;17(Suppl 2):54B–68B.
1192. Penston J, Wormsley KG. Adverse reactions and interactions with H2-receptor antagonists. *Med Toxicol.* 1986;1:192–216.
1193. Wood-Baker R, Lau L, Howarth PH. Histamine and the nasal vasculature: the influence of H1 and H2-histamine receptor antagonism. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1996;21:348–352.
1194. Taylor-Clark T, Sodha R, Warner B, Foreman J. Histamine receptors that influence blockage of the normal human nasal airway. *Br J Pharmacol.* 2005;144:867–874.
1195. Wang D, Clement P, Smitz J. Effect of H1 and H2 antagonists on nasal symptoms and mediator release in atopic patients after nasal allergen challenge during the pollen season. *Acta Otolaryngol.* 1996;116:91–96.
1196. Juliusson S, Bende M. Effect of systemically administered H1- and H2-receptor antagonists on nasal blood flow as measured with laser Doppler flowmetry in a provoked allergic reaction. *Rhinology.* 1996;34:24–27.
1197. Brooks CD, Butler D, Metzler C. Effect of H2 blockade in the challenged allergic nose. *J Allergy Clin Immunol.* 1982;70:373–376.
1198. Carpenter GB, Bunker-Soler AL, Nelson HS. Evaluation of combined H1- and H2-receptor blocking agents in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1983;71:412–417.
1199. Carr WW, Ratner P, Munzel U, et al. Comparison of intranasal azelastine to intranasal fluticasone propionate for symptom control in moderate to severe seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2012;33:450–458.
1200. Han D, Chen L, Cheng L, et al. A multicenter randomized double-blind 2-week comparison study of azelastine nasal spray 0.1% versus levocabastine nasal spray 0.05% in patients with moderate to severe allergic rhinitis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2011;73:260–265.
1201. Howland WC, Amar NJ, Wheeler W, Sacks H. Efficacy and safety of azelastine 0.15% nasal spray administered once daily in patients with allergy to Texas mountain cedar pollen. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2011;1:275–279.
1202. Meltzer EO, Blaiss M, Fairchild CJ. Comprehensive report of olopatadine 0.6% nasal spray as treatment for children with seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2011;32:213–220.
1203. Kalpaklioglu AF, Kavut AB. Comparison of azelastine versus triamcinolone nasal spray in allergic and nonallergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy.* 2010;24:29–33.
1204. Berger WE, Ratner PH, Casale TB, Meltzer EO, Wall GM. Safety and efficacy of olopatadine hydrochloride nasal spray 0.6% in pediatric subjects with allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2009;30:612–623.
1205. Bernstein JA, Prenner B, Ferguson BJ, Portnoy J, Wheeler WJ, Sacks HJ. Double-blind, placebo-controlled trial of reformulated azelastine nasal spray in patients with seasonal allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy.* 2009;23:512–517.
1206. Kaliner MA, Storms W, Tilles S, et al. Comparison of olopatadine 0.6% nasal spray versus fluticasone propionate 50 microg in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2009;30:255–262.
1207. Shah S, Berger W, Lumry W, La Force C, Wheeler W, Sacks H. Efficacy and safety of azelastine 0.15% nasal spray and azelastine 0.10% nasal spray in patients with seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2009;30:628–633.
1208. Shah SR, Nayak A, Ratner P, Roland P, Michael Wall G. Effects of olopatadine hydrochloride nasal spray 0.6% in the treatment of seasonal allergic rhinitis: a phase III, multicenter, randomized, double-blind, active- and placebo-controlled study in adolescents and adults. *Clin Ther.* 2009;31:99–107.
1209. van Bavel J, Howland WC, Amar NJ, Wheeler W, Sacks H. Efficacy and safety of azelastine 0.15% nasal spray administered once daily in subjects with seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2009;30:512–518.
1210. Meltzer EO, Garadi R, Laforce C, et al. Comparative study of sensory attributes of two antihistamine nasal sprays: olopatadine 0.6% and azelastine 0.1%. *Allergy Asthma Proc.* 2008;29:659–668.
1211. Pipkorn P, Costantini C, Reynolds C, et al. The effects of the nasal antihistamines olopatadine and azelastine in nasal allergen provocation. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;101:82–89.
1212. Lumry W, Prenner B, Corren J, Wheeler W. Efficacy and safety of azelastine nasal spray at a dose of 1 spray per nostril twice daily. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007;99:267–272.
1213. Patel P, D'Andrea C, Sacks HJ. Onset of action of azelastine nasal spray com-

- pared with mometasone nasal spray and placebo in subjects with seasonal allergic rhinitis evaluated in an environmental exposure chamber. *Am J Rhinol*. 2007;21:499–503.
1214. Patel D, Garadi R, Brubaker M, et al. Onset and duration of action of nasal sprays in seasonal allergic rhinitis patients: olopatadine hydrochloride versus mometasone furoate monohydrate. *Allergy Asthma Proc*. 2007;28:592–599.
  1215. Berger W, Hampel F Jr, Bernstein J, Shah S, Sacks H, Meltzer EO. Impact of azelastine nasal spray on symptoms and quality of life compared with cetirizine oral tablets in patients with seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;97:375–381.
  1216. Hampel FC Jr, Ratner PH, Amar NJ, et al. Improved quality of life among seasonal allergic rhinitis patients treated with olopatadine HCl nasal spray 0.4% and olopatadine HCl nasal spray 0.6% compared with vehicle placebo. *Allergy Asthma Proc*. 2006;27:202–207.
  1217. Corren J, Storms W, Bernstein J, et al. Effectiveness of azelastine nasal spray compared with oral cetirizine in patients with seasonal allergic rhinitis. *Clin Ther*. 2005;27:543–553.
  1218. Meltzer EO, Hampel FC, Ratner PH, et al. Safety and efficacy of olopatadine hydrochloride nasal spray for the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005;95:600–606.
  1219. Ratner PH, Hampel FC, Amar NJ, et al. Safety and efficacy of olopatadine hydrochloride nasal spray for the treatment of seasonal allergic rhinitis to mountain cedar. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005;95:474–479.
  1220. LaForce CF, Corren J, Wheeler WJ, Berger WE, Rhinitis Study Group. Efficacy of azelastine nasal spray in seasonal allergic rhinitis patients who remain symptomatic after treatment with fexofenadine. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004;93:154–159.
  1221. Berger WE, White MV, Rhinitis Study Group. Efficacy of azelastine nasal spray in patients with an unsatisfactory response to loratadine. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;91:205–211.
  1222. Saengpanich S, Assanasen P, deTineo M, Haney L, Naclerio RM, Baroody FM. Effects of intranasal azelastine on the response to nasal allergen challenge. *Laryngoscope*. 2002;112:47–52.
  1223. Falser N, Wober W, Rahlfs VW, Baehre M. Comparative efficacy and safety of azelastine and levocabastine nasal sprays in patients with seasonal allergic rhinitis. *Arzneimittelforschung*. 2001;51:387–393.
  1224. Berlin JM, Golden SJ, Teets S, Lehman EB, Lucas T, Craig TJ. Efficacy of a steroid nasal spray compared with an antihistamine nasal spray in the treatment of perennial allergic rhinitis. *J Am Osteopath Assoc*. 2000;100:S8–S13.
  1225. Golden S, Teets SJ, Lehman EB, et al. Effect of topical nasal azelastine on the symptoms of rhinitis, sleep, and daytime somnolence in perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2000;85:53–57.
  1226. Berger WE, Fineman SM, Lieberman P, Miles RM. Double-blind trials of azelastine nasal spray monotherapy versus combination therapy with loratadine tablets and beclomethasone nasal spray in patients with seasonal allergic rhinitis. Rhinitis Study Groups. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1999;82:535–541.
  1227. Stern MA, Wade AG, Ridout SM, Cambell LM. Nasal budesonide offers superior symptom relief in perennial allergic rhinitis in comparison to nasal azelastine. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1998;81:354–358.
  1228. Herman D, Garay R, Le Gal M. A randomized double-blind placebo controlled study of azelastine nasal spray in children with perennial rhinitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1997;39:1–8.
  1229. Newson-Smith G, Powell M, Baehre M, Garnham SP, MacMahon MT. A placebo controlled study comparing the efficacy of intranasal azelastine and beclomethasone in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1997;254:236–241.
  1230. Weiler JM, Meltzer EO. Azelastine nasal spray as adjunctive therapy to azelastine tablets in the management of seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1997;79:327–332.
  1231. LaForce C, Dockhorn RJ, Prenner BM, et al. Safety and efficacy of azelastine nasal spray (Astelin NS) for seasonal allergic rhinitis: a 4-week comparative multicenter trial. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1996;76:181–188.
  1232. Charpin D, Godard P, Garay RP, Baehre M, Herman D, Michel FB. A multicenter clinical study of the efficacy and tolerability of azelastine nasal spray in the treatment of seasonal allergic rhinitis: a comparison with oral cetirizine. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1995;252:455–458.
  1233. Pelucchi A, Chiapparino A, Mastropasqua B, Marazzini L, Hernandez A, Foresi A. Effect of intranasal azelastine and beclomethasone dipropionate on nasal symptoms, nasal cytology, and bronchial responsiveness to methacholine in allergic rhinitis in response to grass pollens. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;95:515–523.
  1234. Gastpar H, Nolte D, Aurich R, et al. Comparative efficacy of azelastine nasal spray and terfenadine in seasonal and perennial rhinitis. *Allergy*. 1994;49:152–158.
  1235. Meltzer EO, Weiler JM, Dockhorn RJ, Widlitz MD, Freitag JJ. Azelastine nasal spray in the management of seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy*. 1994;72:354–359.
  1236. Passali D, Piragine F. A comparison of azelastine nasal spray and cetirizine tablets in the treatment of allergic rhinitis. *J Int Med Res*. 1994;22:17–23.
  1237. Ratner PH, Findlay SR, Hampel F Jr, van Bavel J, Widlitz MD, Freitag JJ. A double-blind, controlled trial to assess the safety and efficacy of azelastine nasal spray in seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1994;94:818–825.
  1238. Davies RJ, Lund VJ, Harten-Ash VJ. The effect of intranasal azelastine and beclomethasone on the symptoms and signs of nasal allergy in patients with perennial allergic rhinitis. *Rhinology*. 1993;31:159–164.
  1239. Dorow P, Aurich R, Petzold U. Efficacy and tolerability of azelastine nasal spray in patients with allergic rhinitis compared to placebo and budesonide. *Arzneimittelforschung*. 1993;43:909–912.
  1240. Gambardella R. A comparison of the efficacy of azelastine nasal spray and loratadine tablets in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Int Med Res*. 1993;21:268–275.
  1241. Gastpar H, Aurich R, Petzold U, et al. Intranasal treatment of perennial allergic rhinitis. Comparison of azelastine nasal spray and budesonide nasal aerosol. *Arzneimittelforschung*. 1993;43:475–479.
  1242. Bascom R, Pipkorn U, Lichtenstein LM, Naclerio RM. The influx of inflammatory cells into nasal washings during the late response to antigen challenge. Effect of systemic steroid pretreatment. *Am Rev Respir Dis*. 1988;138:406–412.
  1243. Bascom R, Pipkorn U, Proud D, et al. Major basic protein and eosinophil-derived neurotoxin concentrations in nasal-lavage fluid after antigen challenge: effect of systemic corticosteroids and relationship to eosinophil influx. *J Allergy Clin Immunol*. 1989;84:338–346.
  1244. Schwartz E, Levin L, Leibowitz H, et al. Oral cortisone therapy in ragweed hay fever. *J Allergy*. 1952;23:32–38.
  1245. Schiller IW, Lowell FC. Oral cortisone in the treatment of hay fever. *J Allergy*. 1953;24:297–301.
  1246. Schwartz E. Oral hydrocortisone therapy in bronchial asthma and hay fever. *J Allergy*. 1954;25:112–119.
  1247. Brooks CD, Karl KJ, Francom SF. Oral methylprednisolone acetate (Medrol Tablets) for seasonal rhinitis: examination of dose and symptom response. *J Clin Pharmacol*. 1993;33:816–822.
  1248. Kwaselew A, McLean J, Busse W, et al. A comparison of intranasal and oral flunisolide in the therapy of allergic rhinitis. Evidence for a topical effect. *Allergy*. 1985;40:363–367.
  1249. Karaki M, Akiyama K, Mori N. Efficacy of intranasal steroid spray (mometasone furoate) on treatment of patients with seasonal allergic rhinitis: comparison with oral corticosteroids. *Auris Nasus Larynx*. 2013;40:277–281.
  1250. Kronholm A. Injectable depot corticosteroid therapy in hay fever. *J Int Med Res*. 1979;7:314–317.
  1251. Ohlander BO, Hansson RE, Karlsson KE. A comparison of three injectable corticosteroids for the treatment of patients with seasonal hay fever. *J Int Med Res*. 1980;8:63–69.
  1252. Laursen LC, Faurschou P, Pals H, Svendsen UG, Weeke B. Intramuscular betamethasone dipropionate vs. oral prednisolone in hay fever patients. *Allergy*. 1987;42:168–172.
  1253. Laursen LC, Faurschou P, Munch EP. Intramuscular betamethasone dipropionate vs. topical beclomethasone dipropionate and placebo in hay fever. *Allergy*. 1988;43:420–424.
  1254. Borum P, Gronborg H, Mygind N. Seasonal allergic rhinitis and depot injection of a corticosteroid. Evaluation of the efficacy of medication early and late in the season based on detailed symptom recording. *Allergy*. 1987;42:26–32.
  1255. Aasbjerg K, Torp-Pedersen C, Vaag A, Backer V. Treating allergic rhinitis with depot-steroid injections increase risk of osteoporosis and diabetes. *Respir Med*. 2013;107:1852–1858.
  1256. Mygind N, Laursen LC, Dahl M. Systemic corticosteroid treatment for seasonal allergic rhinitis: a common but poorly documented therapy. *Allergy*. 2000;55:11–15.
  1257. Wall JW, Shure N. Intra nasal cortisone; preliminary study. *AMA Arch Otolaryngol*. 1952;56:172–176.



1258. Sidi E, Tardif R. [Treatment of allergic rhinitis accompanied by eczema with hydrocortisone acetate injected into nasal mucous membrane]. *Sem Hop*. 1955;31:1922–1923. French.
1259. Simmons MW. Intranasal injection of corticosteroids. *Calif Med*. 1960;92:155–158.
1260. Baker DC Jr, Strauss RB. Intranasal injections of long acting corticosteroids. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1962;71:525–531.
1261. Mabry RL. Intratubular steroid injection: indications, results, and complications. *South Med J*. 1978;71:789–791, 794.
1262. Yang TY, Jung YG, Kim YH, Jang TY. A comparison of the effects of botulinum toxin A and steroid injection on nasal allergy. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;139:367–371.
1263. Mabry RL. Intranasal corticosteroid injection: indications, technique, and complications. *Otolaryngol Head Neck Surg* (1979). 1979;87:207–211.
1264. Rowe RJ, Dusler TW, Kinkella AM. Visual changes and triamcinolone. *JAMA*. 1967;201:333.
1265. Byers B. Blindness secondary to steroid injections into the nasal turbinates. *Arch Ophthalmol*. 1979;97:79–80.
1266. Martin PA, Church CA, Petti GH Jr, Hedayi R. Visual loss after intratubular steroid injection. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;128:280–281.
1267. Bascom R, Wachs M, Naclerio RM, Pipkorn U, Galli SJ, Lichtenstein LM. Basophil influx occurs after nasal antigen challenge: effects of topical corticosteroid pretreatment. *J Allergy Clin Immunol*. 1988;81:580–589.
1268. Meltzer EO, Jalowayski AA, Orgel HA, Harris AG. Subjective and objective assessments in patients with seasonal allergic rhinitis: effects of therapy with mometasone furoate nasal spray. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;102:39–49.
1269. Baroody FM, Cruz AA, Lichtenstein LM, Kagey-Sobotka A, Proud D, Naclerio RM. Intranasal beclomethasone inhibits antigen-induced nasal hyperresponsiveness to histamine. *J Allergy Clin Immunol*. 1992;90:373–376.
1270. Meyer P, Andersson M, Persson CG, Greiff L. Steroid-sensitive indices of airway inflammation in children with seasonal allergic rhinitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2003;14:60–65.
1271. Penagos M, Compalati E, Tarantini F, Baena-Cagnani CE, Passalacqua G, Canonica GW. Efficacy of mometasone furoate nasal spray in the treatment of allergic rhinitis. Meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trials. *Allergy*. 2008;63:1280–1291.
1272. Rodrigo GJ, Neffen H. Efficacy of fluticasone furoate nasal spray vs. placebo for the treatment of ocular and nasal symptoms of allergic rhinitis: a systematic review. *Clin Exp Allergy*. 2011;41:160–170.
1273. Herman H. Once-daily administration of intranasal corticosteroids for allergic rhinitis: a comparative review of efficacy, safety, patient preference, and cost. *Am J Rhinol*. 2007;21:70–79.
1274. Rachelefsky G, Farrar JR. A control model to evaluate pharmacotherapy for allergic rhinitis in children. *JAMA Pediatr*. 2013;167:380–386.
1275. Craig TJ, Mende C, Hughes K, Kakumanu S, Lehman EB, Chinchilli V. The effect of topical nasal fluticasone on objective sleep testing and the symptoms of rhinitis, sleep, and daytime somnolence in perennial allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 2003;24:53–58.
1276. Meltzer EO, Munafo DA, Chung W, Gopalan G, Varghese ST. Intranasal mometasone furoate therapy for allergic rhinitis symptoms and rhinitis-disturbed sleep. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105:65–74.
1277. Meltzer EO. Formulation considerations of intranasal corticosteroids for the treatment of allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007;98:12–21.
1278. van Bavel JH, Ratner PH, Amar NJ, et al. Efficacy and safety of once-daily treatment with beclomethasone dipropionate nasal aerosol in subjects with seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 2012;33:386–396.
1279. Meltzer EO, Jacobs RL, LaForce CF, Kelley CL, Dunbar SA, Tantry SK. Safety and efficacy of once-daily treatment with beclomethasone dipropionate nasal aerosol in subjects with perennial allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 2012;33:249–257.
1280. Ratner PH, Andrews C, Martin B, et al. A study of the efficacy and safety of ciclesonide hydrofluoroalkane nasal aerosol in patients with seasonal allergic rhinitis from mountain cedar pollen. *Allergy Asthma Proc*. 2012;33:27–35.
1281. LaForce C, van Bavel J, Meltzer EO, Wingertzahn MA. Efficacy and safety of ciclesonide hydrofluoroalkane nasal aerosol once daily for the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009;103:166–173.
1282. Day JH, Briscoe MP, Rafeiro E, Ellis AK, Pettersson E, Akerlund A. Onset of action of intranasal budesonide (Rhinocort aqua) in seasonal allergic rhinitis studied in a controlled exposure model. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105:489–494.
1283. Fokkens WJ, Cserhati E, dos Santos JM, et al. Budesonide aqueous nasal spray is an effective treatment in children with perennial allergic rhinitis, with an onset of action within 12 hours. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002;89:279–284.
1284. Kaiser HB, Naclerio RM, Given J, Toler TN, Ellsworth A, Philpot EE. Fluticasone furoate nasal spray: a single treatment option for the symptoms of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:1430–1437.
1285. Day J, Carrillo T. Comparison of the efficacy of budesonide and fluticasone propionate aqueous nasal spray for once daily treatment of perennial allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;102:902–908.
1286. Juniper EF, Guyatt GH, O'Byrne PM, Viveiros M. Aqueous beclomethasone dipropionate nasal spray: regular versus “as required” use in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1990;86:380–386.
1287. Juniper EF, Guyatt GH, Archer B, Ferrie PJ. Aqueous beclomethasone dipropionate in the treatment of ragweed pollen-induced rhinitis: further exploration of “as needed” use. *J Allergy Clin Immunol*. 1993;92:66–72.
1288. Jen A, Baroody F, de Tineo M, Haney L, Blair C, Naclerio R. As-needed decafluorofluticasone propionate nasal spray reduces symptoms of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105:732–738.
1289. Dykewicz MS, Kaiser HB, Nathan RA, et al. Fluticasone propionate aqueous nasal spray improves nasal symptoms of seasonal allergic rhinitis when used as needed (prn). *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;91:44–48.
1290. DeWester J, Philpot EE, Westlund RE, Cook CK, Rickard KA. The efficacy of intranasal fluticasone propionate in the relief of ocular symptoms associated with seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 2003;24:331–337.
1291. Bielory L, Chun Y, Bielory BP, Canonica GW. Impact of mometasone furoate nasal spray on individual ocular symptoms of allergic rhinitis: a meta-analysis. *Allergy*. 2011;66:686–693.
1292. Ratner P, Van Bavel J, Mohar D, et al. Efficacy of daily intranasal fluticasone propionate on ocular symptoms associated with seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;114:141–147.
1293. Baroody FM, Shenaq D, DeTineo M, Wang J, Naclerio RM. Fluticasone furoate nasal spray reduces the nasal-ocular reflex: a mechanism for the efficacy of topical steroids in controlling allergic eye symptoms. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123:1342–1348.
1294. Keith PK, Scadding GK. Are intranasal corticosteroids all equally consistent in managing ocular symptoms of seasonal allergic rhinitis? *Curr Med Res Opin*. 2009;25:2021–2041.
1295. Taramarcaz P, Gibson PG. Intranasal corticosteroids for asthma control in people with coexisting asthma and rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(4):CD003570.
1296. Lohia S, Schlosser RJ, Soler ZM. Impact of intranasal corticosteroids on asthma outcomes in allergic rhinitis: a meta-analysis. *Allergy*. 2013;68:569–579.
1297. Weiner JM, Abramson MJ, Puy RM. Intranasal corticosteroids versus oral H1 receptor antagonists in allergic rhinitis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ*. 1998;317:1624–1629.
1298. Yanez A, Rodrigo GJ. Intranasal corticosteroids versus topical H1 receptor antagonists for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002;89:479–484.
1299. Benninger M, Farrar JR, Blais M, et al. Evaluating approved medications to treat allergic rhinitis in the United States: an evidence-based review of efficacy for nasal symptoms by class. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;104:13–29.
1300. 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.
1301. Maspero JF, Rosenblut A, Finn A Jr, Lim J, Wu W, Philpot E. Safety and efficacy of fluticasone furoate in pediatric patients with perennial allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;138:30–37.
1302. Meltzer EO, Tripathy I, Maspero JF, Wu W, Philpot E. Safety and tolerability of fluticasone furoate nasal spray once daily in paediatric patients aged 6–11 years with allergic rhinitis: subanalysis of three randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre studies. *Clin Drug Investig*. 2009;29:79–86.
1303. Rosenblut A, Bardin PG, Muller B, et al. Long-term safety of fluticasone furoate nasal spray in adults and adolescents with perennial allergic rhinitis. *Allergy*. 2007;62:1071–1077.
1304. Ratner PH, Meltzer EO, Teper A. Mometasone furoate nasal spray is safe and effective for 1-year treatment of children with perennial allergic rhinitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2009;73:651–657.
1305. Verkerk MM, Bhatia D, Rimmer J, Earls P, Sacks R, Harvey RJ. Intranasal steroids and the myth of mucosal atrophy: a systematic review of original histological assessments. *Am J Rhinol Allergy*. 2015;29:3–18.

1306. van As A, Bronsky EA, Dockhorn RJ, et al. Once daily fluticasone propionate is as effective for perennial allergic rhinitis as twice daily beclomethasone dipropionate. *J Allergy Clin Immunol.* 1993;91:1146–1154.
1307. Brannan MD, Herron JM, Reidenberg P, Afrime MB. Lack of hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression with once-daily or twice-daily beclomethasone dipropionate aqueous nasal spray administered to patients with allergic rhinitis. *Clin Ther.* 1995;17:637–647.
1308. Vargas R, Dockhorn RJ, Findlay SR, Korenblat PE, Field EA, Kral KM. Effect of fluticasone propionate aqueous nasal spray versus oral prednisone on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;102:191–197.
1309. Howland WC 3rd, Dockhorn R, Gillman S, et al. A comparison of effects of triamcinolone acetonide aqueous nasal spray, oral prednisone, and placebo on adrenocortical function in male patients with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;98:32–38.
1310. Nayak AS, Ellis MH, Gross GN, et al. The effect of triamcinolone acetonide aqueous nasal spray on adrenocortical function in children with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;101:157–162.
1311. Galant SP, Melamed IR, Nayak AS, et al. Lack of effect of fluticasone propionate aqueous nasal spray on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in 2 and 3-year-old patients. *Pediatrics.* 2003;112:96–100.
1312. Kim K, Weiswasser M, Nave R, et al. Safety of once-daily ciclesonide nasal spray in children 2 to 5 years of age with perennial allergic rhinitis. *Pediatr Allergy Asthma Immunol.* 2007;20:229–242.
1313. Chervinsky P, Kunjibettu S, Miller DL, et al. Long-term safety and efficacy of intranasal ciclesonide in adult and adolescent patients with perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007;99:69–76.
1314. Patel D, Ratner P, Clements D, Wu W, Faris M, Philpot E. Lack of effect on adult and adolescent hypothalamic-pituitary-adrenal axis function with use of fluticasone furoate nasal spray. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100:490–496.
1315. Weinstein S, Qaundah P, Georges G, Nayak A. Efficacy and safety of triamcinolone acetonide aqueous nasal spray in children aged 2 to 5 years with perennial allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with an open-label extension. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009;102:339–347.
1316. Tripathy I, Levy A, Ratner P, Clements D, Wu W, Philpot E. HPA axis safety of fluticasone furoate nasal spray once daily in children with perennial allergic rhinitis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2009;20:287–294.
1317. Hampel FC Jr, Nayak NA, Segall N, Small CJ, Li J, Tantry SK. No hypothalamic-pituitary-adrenal function effect with beclomethasone dipropionate nasal aerosol, based on 24-hour serum cortisol in pediatric allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015;115:137–142.
1318. Liu A, Manche EE. Bilateral posterior subcapsular cataracts associated with long-term intranasal steroid use. *J Cataract Refract Surg.* 2011;37:1555–1558.
1319. Ahmadi N, Snidvongs K, Kalish L, et al. Intranasal corticosteroids do not affect intraocular pressure or lens opacity: a systematic review of controlled trials. *Rhinology.* 2015;53:290–302.
1320. Mener DJ, Shargorodsky J, Varadhan R, Lin SY. Topical intranasal corticosteroids and growth velocity in children: a meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2015;5:95–103.
1321. Mucha SM, deTineo M, Naclerio RM, Baroody FM. Comparison of montelukast and pseudoephedrine in the treatment of allergic rhinitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;132:164–172.
1322. Horak F, Zieglmayer P, Zieglmayer R, et al. A placebo-controlled study of the nasal decongestant effect of phenylephrine and pseudoephedrine in the Vienna Challenge Chamber. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009;102:116–120.
1323. Meltzer EO, Ratner PH, McGraw T. Oral phenylephrine HCl for nasal congestion in seasonal allergic rhinitis: a randomized, open-label, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3:702–708.
1324. Salerno SM, Jackson JL, Berbano EP. The impact of oral phenylpropanolamine on blood pressure: a meta-analysis and review of the literature. *J Hum Hypertens.* 2005;19:643–652.
1325. Salerno SM, Jackson JL, Berbano EP. Effect of oral pseudoephedrine on blood pressure and heart rate: a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2005;165:1686–1694.
1326. Kernan WN, Viscoli CM, Brass LM, et al. Phenylpropanolamine and the risk of hemorrhagic stroke. *N Engl J Med.* 2000;343:1826–1832.
1327. Vernacchio L, Kelly JP, Kaufman DW, Mitchell AA. Pseudoephedrine use among US children, 1999–2006: results from the Slone survey. *Pediatrics.* 2008;122:1299–1304.
1328. Roberge RJ, Hirani KH, Rowland PL 3rd, Berkeley R, Krenzelok EP. Dextromethorphan- and pseudoephedrine-induced agitated psychosis and ataxia: case report. *J Emerg Med.* 1999;17:285–288.
1329. Sauder KL, Brady WJ Jr, Hennes H. Visual hallucinations in a toddler: accidental ingestion of a sympathomimetic over-the-counter nasal decongestant. *Am J Emerg Med.* 1997;15:521–526.
1330. Barnes ML, Bialosterski BT, Gray RD, Fardon TC, Lipworth BJ. Decongestant effects of nasal xylometazoline and mometasone furoate in persistent allergic rhinitis. *Rhinology.* 2005;43:291–295.
1331. Watanabe H, Foo TH, Djaazeri B, Duncombe P, Mackay IS, Durham SR. Oxymetazoline nasal spray three times daily for four weeks in normal subjects is not associated with rebound congestion or tachyphylaxis. *Rhinology.* 2003;41:167–174.
1332. Devillier P, Dreyfus JF, Demoly P, Calderon MA. A meta-analysis of sublingual allergen immunotherapy and pharmacotherapy in pollen-induced seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *BMC Med.* 2014;12:71.
1333. Grainger J, Drake-Lee A. Montelukast in allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Otolaryngol.* 2006;31:360–367.
1334. Rodrigo GJ, Yanez A. The role of antileukotriene therapy in seasonal allergic rhinitis: a systematic review of randomized trials. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;96:779–786.
1335. Gonyeau MJ, Partisan AM. A clinical review of montelukast in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Formulary.* 2003;38:368–378.
1336. Endo S, Gotoh M, Okubo K, Hashiguchi K, Suzuki H, Masuyama K. Trial of pranlukast inhibitory effect for cedar exposure using an OHIO chamber. *J Drug Assess.* 2012;1:48–54.
1337. Wakabayashi K, Hashiguchi K, Kanzaki S, et al. Pranlukast dry syrup inhibits symptoms of Japanese cedar pollinosis in children using OHIO Chamber. *Allergy Asthma Proc.* 2012;33:102–109.
1338. Day JH, Briscoe MP, Ratz JD. Efficacy of levocetirizine compared with montelukast in subjects with ragweed-induced seasonal allergic rhinitis in the Environmental Exposure Unit. *Allergy Asthma Proc.* 2008;29:304–312.
1339. Patel P, Philip G, Yang W, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of montelukast for treating perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005;95:551–557.
1340. Chervinsky P, Philip G, Malice MP, et al. Montelukast for treating fall allergic rhinitis: effect of pollen exposure in 3 studies. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004;92:367–373.
1341. Philip G, Nayak AS, Berger WE, et al. The effect of montelukast on rhinitis symptoms in patients with asthma and seasonal allergic rhinitis. *Curr Med Res Opin.* 2004;20:1549–1558.
1342. van Adelsberg J, Philip G, Pedinoff AJ, et al. Montelukast improves symptoms of seasonal allergic rhinitis over a 4-week treatment period. *Allergy.* 2003;58:1268–1276.
1343. van Adelsberg J, Philip G, LaForce CF, et al. Randomized controlled trial evaluating the clinical benefit of montelukast for treating spring seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;90:214–222.
1344. Philip G, Malmstrom K, Hampel FC, et al. Montelukast for treating seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial performed in the spring. *Clin Exp Allergy.* 2002;32:1020–1028.
1345. Ratner PH, Howland WC 3rd, Arastu R, et al. Fluticasone propionate aqueous nasal spray provided significantly greater improvement in daytime and nighttime nasal symptoms of seasonal allergic rhinitis compared with montelukast. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;90:536–542.
1346. Pullerits T, Praks L, Skoogh BE, Ani R, Lotvall J. Randomized placebo-controlled study comparing a leukotriene receptor antagonist and a nasal glucocorticoid in seasonal allergic rhinitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:1814–1818.
1347. Goodman MJ, Jhaveri M, Saverio K, Meyer K, Nightengale B. Cost-effectiveness of second-generation antihistamines and montelukast in relieving allergic rhinitis nasal symptoms. *Am Health Drug Benefits.* 2008;1:26–34.
1348. Jiang RS. Efficacy of a leukotriene receptor antagonist in the treatment of perennial allergic rhinitis. *J Otolaryngol.* 2006;35:117–121.
1349. Altounyan RE. Review of clinical activity and mode of action of sodium cromoglycate. *Clin Allergy.* 1980;10 Suppl:481–489.
1350. Kay AB, Walsh GM, Moqbel R, et al. Disodium cromoglycate inhibits activation of human inflammatory cells in vitro. *J Allergy Clin Immunol.* 1987;80:1–8.

1351. Edwards AM. Chromones. *Chem Immunol Allergy*. 2014;100:317–322.
1352. Kuriyama K, Hiyama Y, Nagatahira R, Okuda T, Saito K, Ito K. An antiallergic activity of disodium cromoglycate unrelated to mast cell activation. *Agents Actions*. 1986;18:473–478.
1353. Murphy S, Kelly HW. Cromolyn sodium: a review of mechanisms and clinical use in asthma. *Drug Intell Clin Pharm*. 1987;21:22–35.
1354. Holgate ST. Reflections on the mechanism(s) of action of sodium cromoglycate (Intal) and the role of mast cells in asthma. *Respir Med*. 1989;83(Suppl A):25–31.
1355. NasalCrom. Cromolyn nasal. Drug monograph. Dosing. Epocrates, Inc.; 2017. <http://online.epocrates.com/drugs/otcs/211701/NasalCrom/Dosing>. Accessed December 19, 2017.
1356. Lejeune M, Lefebvre PP, Delvenne P, El-Shazly AE. Nasal sodium cromoglycate (Lomusol) modulates the early phase reaction of mild to moderate persistent allergic rhinitis in patients mono-sensitized to house dust mite: a preliminary study. *Int Immunopharmacol*. 2015;26:272–276.
1357. Tandon MK, Strahan EG. Double-blind crossover trial comparing beclomethasone dipropionate and sodium cromoglycate in perennial allergic rhinitis. *Clin Allergy*. 1980;10:459–462.
1358. McDowell MK, Spitz E. Treatment of chronic perennial allergic rhinitis: a double-blind trial of cromolyn sodium. *Ann Allergy*. 1977;39:169–174.
1359. Warland A, Kapstad B. The effect of disodium cromoglycate in perennial allergic rhinitis. A controlled clinical study. *Acta Allergol*. 1977;32:195–199.
1360. Cohan RH, Bloom FL, Rhoades RB, Wittig HJ, Haugh LD. Treatment of perennial allergic rhinitis with cromolyn sodium. Double-blind study on 34 adult patients. *J Allergy Clin Immunol*. 1976;58:121–128.
1361. Lange B, Lukat KF, Rettig K, Holtappels G, Bachert C. Efficacy, cost-effectiveness, and tolerability of mometasone furoate, levocabastine, and disodium cromoglycate nasal sprays in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005;95:272–282.
1362. Fisher WG. Comparison of budesonide and disodium cromoglycate for the treatment of seasonal allergic rhinitis in children. *Ann Allergy*. 1994;73:515–520.
1363. Bousquet J, Chanal I, Alquier MC, et al. Prevention of pollen rhinitis symptoms: comparison of fluticasone propionate aqueous nasal spray and disodium cromoglycate aqueous nasal spray. A multicenter, double-blind, double-dummy, parallel-group study. *Allergy*. 1993;48:327–333.
1364. Welsh PW, Stricker WE, Chu CP, et al. Efficacy of beclomethasone nasal solution, flunisolide, and cromolyn in relieving symptoms of ragweed allergy. *Mayo Clin Proc*. 1987;62:125–134.
1365. Bjerrum P, Illum P. Treatment of seasonal allergic rhinitis with budesonide and disodium cromoglycate. A double-blind clinical comparison between budesonide and disodium cromoglycate. *Allergy*. 1985;40:65–69.
1366. Morrow-Brown H, Jackson FA, Pover GM. A comparison of beclomethasone dipropionate aqueous nasal spray and sodium cromoglycate nasal spray in the management of seasonal allergic rhinitis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 1984;12:355–361.
1367. Brown HM, Engler C, English JR. A comparative trial of flunisolide and sodium cromoglycate nasal sprays in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Clin Allergy*. 1981;11:169–173.
1368. Wilson JA, Walker SR. A clinical study of the prophylactic use of betamethasone valerate and sodium cromoglycate in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Laryngol Otol*. 1976;90:201–206.
1369. Frankland AW, Walker SR. A comparison of intranasal betamethasone valerate and sodium cromoglycate in seasonal allergic rhinitis. *Clin Allergy*. 1975;5:295–300.
1370. Meltzer EO; NasalCrom Study Group. Efficacy and patient satisfaction with cromolyn sodium nasal solution in the treatment of seasonal allergic rhinitis: a placebo-controlled study. *Clin Ther*. 2002;24:942–952.
1371. Schuller DE, Selcow JE, Joos TH, et al. A multicenter trial of nedocromil sodium, 1% nasal solution, compared with cromolyn sodium and placebo in ragweed seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1990;86:554–561.
1372. Chandra RK, Heresi G, Woodford G. Double-blind controlled crossover trial of 4% intranasal sodium cromoglycate solution in patients with seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy*. 1982;49:131–134.
1373. Craig S, Rubinstein E, Reisman RE, Arbesman CE. Treatment of ragweed hay fever with intranasally administered disodium cromoglycate. *Clin Allergy*. 1977;7:569–576.
1374. Handelman NI, Friday GA, Schwartz HJ, et al. Cromolyn sodium nasal solution in the prophylactic treatment of pollen-induced seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1977;59:237–242.
1375. Nizami RM, Baboo MT. Efficacy double-blind, crossover study of sodium cromoglycate in patients with seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy*. 1977;38:42–45.
1376. Posey WC, Nelson HS. Controlled trials with four per cent cromolyn spray in seasonal allergic rhinitis. *Clin Allergy*. 1977;7:485–496.
1377. Knight A, Underdown BJ, Demanuele F, Hargreave FE. Disodium cromoglycate in ragweed-allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1976;58:278–283.
1378. Kim KT, Kerwin E, Landwehr L, et al. Use of 0.06% ipratropium bromide nasal spray in children aged 2 to 5 years with rhinorrhea due to a common cold or allergies. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005;94:73–79.
1379. Kaiser HB, Findlay SR, Georgitis JW, et al. The anticholinergic agent, ipratropium bromide, is useful in the treatment of rhinorrhea associated with perennial allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 1998;19:23–29.
1380. Ensing K, de Zeeuw RA, Nossent GD, Koeter GH, Cornelissen PJ. Pharmacokinetics of ipratropium bromide after single dose inhalation and oral and intravenous administration. *Eur J Clin Pharmacol*. 1989;36:189–194.
1381. Dockhorn R, Aaronson D, Bronsky E, et al. Ipratropium bromide nasal spray 0.03% and beclomethasone nasal spray alone and in combination for the treatment of rhinorrhea in perennial rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1999;82:349–359.
1382. Finn AF Jr, Aaronson D, Korenblat P, et al. Ipratropium bromide nasal spray 0.03% provides additional relief from rhinorrhea when combined with terfenadine in perennial rhinitis patients: a randomized, double-blind, active-controlled trial. *Am J Rhinol*. 1998;12:441–449.
1383. Meltzer EO, Orgel HA, Biondi R, et al. Ipratropium nasal spray in children with perennial rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1997;78:485–491.
1384. Gorski P, Pazdrak K, Ruta U. Effect of ipratropium on nasal reactivity to histamine and eosinophil influx in perennial allergic rhinitis. *Eur J Clin Pharmacol*. 1993;44:545–547.
1385. Meltzer EO, Orgel HA, Bronsky EA, et al. Ipratropium bromide aqueous nasal spray for patients with perennial allergic rhinitis: a study of its effect on their symptoms, quality of life, and nasal cytology. *J Allergy Clin Immunol*. 1992;90:242–249.
1386. Sanwkarja S, Schmitz PI, Dieges PH. The effect of locally applied ipratropium aerosol on the nasal methacholine challenge in patients with allergic and non-allergic rhinitis. *Ann Allergy*. 1986;56:162–166.
1387. Schultz Larsen F, Mygind N, Larsen FS. Ipratropium treatment for rhinorrhoea in patients with perennial rhinitis. An open follow-up study of efficacy and safety. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1983;8:267–272.
1388. Borum P, Mygind N, Schultz Larsen F. Intranasal ipratropium: a new treatment for perennial rhinitis. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1979;4:407–411.
1389. Milgrom H, Biondi R, Georgitis JW, et al. Comparison of ipratropium bromide 0.03% with beclomethasone dipropionate in the treatment of perennial rhinitis in children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1999;83:105–111.
1390. Kaiser HB, Findlay SR, Georgitis JW, et al. Long-term treatment of perennial allergic rhinitis with ipratropium bromide nasal spray 0.06%. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;95:1128–1132.
1391. Tsabouri S, Tseretopoulou X, Priftis K, Ntzani EE. Omalizumab for the treatment of inadequately controlled allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2:332–340.e1.
1392. Adelroth E, Rak S, Hahtela T, et al. Recombinant humanized mAb-E25, an anti-IgE mAb, in birch pollen-induced seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106:253–259.
1393. Casale TB, Condemi J, LaForce C, et al. Effect of omalizumab on symptoms of seasonal allergic rhinitis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;286:2956–2967.
1394. Chervinsky P, Casale T, Townley R, et al. Omalizumab, an anti-IgE antibody, in the treatment of adults and adolescents with perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;91:160–167.
1395. Okubo K, Ogino S, Nagakura T, Ishikawa T. Omalizumab is effective and safe in the treatment of Japanese cedar pollen-induced seasonal allergic rhinitis. *Allergol Int*. 2006;55:379–386.
1396. Casale TB, Bernstein IL, Busse WW, et al. Use of an anti-IgE humanized monoclonal antibody in ragweed-induced allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;100:110–121.
1397. Corren J, Diaz-Sanchez D, Saxon A, et al. Effects of omalizumab, a humanized monoclonal anti-IgE antibody, on nasal reactivity to allergen and local IgE synthesis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004;93:243–248.

1398. Bez C, Schubert R, Kopp M, et al. Effect of antiimmunoglobulin E on nasal inflammation in patients with seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy*. 2004;34:1079–1085.
1399. Nagakura T, Ogino S, Okubo K, Sato N, Takahashi M, Ishikawa T. Omalizumab is more effective than suplatast tosilate in the treatment of Japanese cedar pollen-induced seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2008;38:329–337.
1400. Kuehr J, Brauburger J, Zielen S, et al. Efficacy of combination treatment with anti-IgE plus specific immunotherapy in polysensitized children and adolescents with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109:274–280.
1401. Rolinck-Werninghaus C, Hamelmann E, Keil T, et al. The co-seasonal application of anti-IgE after preseasonal specific immunotherapy decreases ocular and nasal symptom scores and rescue medication use in grass pollen allergic children. *Allergy*. 2004;59:973–979.
1402. Casale TB, Busse WW, Kline JN, et al. Omalizumab pretreatment decreases acute reactions after rush immunotherapy for ragweed-induced seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:134–140.
1403. Kopp MV, Hamelmann E, Zielen S, et al. Combination of omalizumab and specific immunotherapy is superior to immunotherapy in patients with seasonal allergic rhinoconjunctivitis and comorbid seasonal allergic asthma. *Clin Exp Allergy*. 2009;39:271–279.
1404. Kopp MV, Hamelmann E, Bendiks M, et al. Transient impact of omalizumab in pollen allergic patients undergoing specific immunotherapy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24:427–433.
1405. Chaker AM, Shamji MH, Dumitru FA, et al. Short-term subcutaneous grass pollen immunotherapy under the umbrella of anti-IL-4: A randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137:452–461.e9.
1406. Cordray S, Harjo JB, Miner L. Comparison of intranasal hypertonic dead sea saline spray and intranasal aqueous triamcinolone spray in seasonal allergic rhinitis. *Ear Nose Throat J*. 2005;84:426–430.
1407. Rogkakou A, Guerra L, Massacane P, et al. Effect on symptoms and quality of life of hypertonic saline nasal spray added to antihistamine in persistent allergic rhinitis—a randomized controlled study. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2005;37:353–356.
1408. Ural A, Oktamer TK, Kizil Y, Ileri F, Uslu S. Impact of isotonic and hypertonic saline solutions on mucociliary activity in various nasal pathologies: clinical study. *J Laryngol Otol*. 2009;123:517–521.
1409. Chusakul S, Warathanasin S, Suksangpanya N, et al. Comparison of buffered and nonbuffered nasal saline irrigations in treating allergic rhinitis. *Laryngoscope*. 2013;123:53–56.
1410. Garavello W, Romagnoli M, Sordo L, Gaini RM, Di Bernardino C, Angrisano A. Hypersaline nasal irrigation in children with symptomatic seasonal allergic rhinitis: a randomized study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2003;14:140–143.
1411. Garavello W, Di Bernardino F, Romagnoli M, Sambataro G, Gaini RM. Nasal rinsing with hypertonic solution: an adjunctive treatment for pediatric seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2005;137:310–314.
1412. Li H, Sha Q, Zuo K, et al. Nasal saline irrigation facilitates control of allergic rhinitis by topical steroid in children. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2009;71:50–55.
1413. Marchisio P, Varricchio A, Baggi E, et al. Hypertonic saline is more effective than normal saline in seasonal allergic rhinitis in children. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2012;25:721–730.
1414. Satdhabudha A, Poachanukoon O. Efficacy of buffered hypertonic saline nasal irrigation in children with symptomatic allergic rhinitis: a randomized double-blind study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2012;76:583–588.
1415. Chen JR, Jin L, Li XY. The effectiveness of nasal saline irrigation (seawater) in treatment of allergic rhinitis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2014;78:1115–1118.
1416. Hermelingmeier KE, Weber RK, Hellmich M, Heubach CP, Mosges R. Nasal irrigation as an adjunctive treatment in allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy*. 2012;26:e119–e125.
1417. Psaltis AJ, Foreman A, Wormald PJ, Schlosser RJ. Contamination of sinus irrigation devices: a review of the evidence and clinical relevance. *Am J Rhinol Allergy*. 2012;26:201–203.
1418. Ozdemir O. Various effects of different probiotic strains in allergic disorders: an update from laboratory and clinical data. *Clin Exp Immunol*. 2010;160:295–304.
1419. Zuccotti G, Meneghin F, Aceti A, et al. Probiotics for prevention of atopic diseases in infants: systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2015;70:1356–1371.
1420. Zajac AE, Adams AS, Turner JH. A systematic review and meta-analysis of probiotics for the treatment of allergic rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2015;5:524–532.
1421. Guvenc IA, Muluk NB, Mutlu FS, et al. Do probiotics have a role in the treatment of allergic rhinitis?: A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy*. 2016.
1422. Lue KH, Sun HL, Lu KH, et al. A trial of adding *Lactobacillus johnsonii* EM1 to levocetirizine for treatment of perennial allergic rhinitis in children aged 7–12 years. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2012;76:994–1001.
1423. Wang MF, Lin HC, Wang YY, Hsu CH. Treatment of perennial allergic rhinitis with lactic acid bacteria. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004;15:152–158.
1424. Peng GC, Hsu CH. The efficacy and safety of heat-killed *Lactobacillus paracasei* for treatment of perennial allergic rhinitis induced by house-dust mite. *Pediatr Allergy Immunol*. 2005;16:433–438.
1425. Costa DJ, Marteau P, Amouyal M, et al. Efficacy and safety of the probiotic *Lactobacillus paracasei* LP-33 in allergic rhinitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial (GA2LEN Study). *Eur J Clin Nutr*. 2014;68:602–607.
1426. Lin TY, Chen CJ, Chen LK, Wen SH, Jan RH. Effect of probiotics on allergic rhinitis in Df, Dp or dust-sensitive children: a randomized double blind controlled trial. *Indian Pediatr*. 2013;50:209–213.
1427. Kawase M, He F, Kubota A, et al. Effect of fermented milk prepared with two probiotic strains on Japanese cedar pollinosis in a double-blind placebo-controlled clinical study. *Int J Food Microbiol*. 2009;128:429–434.
1428. Giovannini M, Agostoni C, Riva E, et al. A randomized prospective double blind controlled trial on effects of long-term consumption of fermented milk containing *Lactobacillus casei* in pre-school children with allergic asthma and/or rhinitis. *Pediatr Res*. 2007;62:215–220.
1429. Tamura M, Shikina T, Morihana T, et al. Effects of probiotics on allergic rhinitis induced by Japanese cedar pollen: randomized double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Int Arch Allergy Immunol*. 2007;143:75–82.
1430. Helin T, Haahtela S, Haahtela T. No effect of oral treatment with an intestinal bacterial strain, *Lactobacillus rhamnosus* (ATCC 53103), on birch-pollen allergy: a placebo-controlled double-blind study. *Allergy*. 2002;57:243–246.
1431. Nagata Y, Yoshida M, Kitazawa H, Araki E, Gomyo T. Improvements in seasonal allergic disease with *Lactobacillus plantarum* No. 14. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2010;74:1869–1877.
1432. Chen YS, Jan RL, Lin YL, Chen HH, Wang JY. Randomized placebo-controlled trial of *Lactobacillus* on asthmatic children with allergic rhinitis. *Pediatr Pulmonol*. 2010;45:1111–1120.
1433. Ouwehand AC, Nermes M, Collado MC, Rautonen N, Salminen S, Isolauri E. Specific probiotics alleviate allergic rhinitis during the birch pollen season. *World J Gastroenterol*. 2009;15:3261–3268.
1434. Lin WY, Fu LS, Lin HK, Shen CY, Chen YJ. Evaluation of the effect of *Lactobacillus paracasei* (HF.A00232) in children (6–13 years old) with perennial allergic rhinitis: a 12-week, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Pediatr Neonatol*. 2014;55:181–188.
1435. Yonekura S, Okamoto Y, Okawa T, et al. Effects of daily intake of *Lactobacillus paracasei* strain KW3110 on Japanese cedar pollinosis. *Allergy Asthma Proc*. 2009;30:397–405.
1436. Ishida Y, Nakamura F, Kanzato H, et al. Clinical effects of *Lactobacillus acidophilus* strain L-92 on perennial allergic rhinitis: a double-blind, placebo-controlled study. *J Dairy Sci*. 2005;88:527–533.
1437. Aldinucci C, Bellussi L, Monciatti G, et al. Effect of dietary yoghurt on immunological and clinical parameters of rhinopathic patients. *Eur J Clin Nutr*. 2002;56:1155–1161.
1438. Jan RH, Chen CJ, Chen LK, Wen SH, Lin TY. Is the effect of probiotics on allergic rhinitis confined to *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*, or dust-sensitive children? A randomized prospective double-blind controlled trial. *Ci Ji Yi Xue Za Zhi*. 2011;23:51–54. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1016319011000474>. Accessed December 19, 2017.
1439. Gotoh M, Sashihara T, Ikegami S, et al. Efficacy of oral administration of a heat-killed *Lactobacillus gasseri* OLL2809 on patients of Japanese cedar pollinosis with high Japanese-cedar pollen-specific IgE. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2009;73:1971–1977.
1440. Ivory K, Chambers SJ, Pin C, Prieto E, Arques JL, Nicoletti C. Oral delivery of *Lactobacillus casei* Shirota modifies allergen-induced immuneresponses in allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2008;38:1282–1289.
1441. Singh A, Hacini-Rachinel F, Gosoni ML, et al. Immune-modulatory effect of probiotic *Bifidobacterium lactis* NCC2818 in individuals suffering from seasonal allergic rhinitis to grass pollen: an exploratory, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Eur J Clin Nutr*. 2013;67:161–167.

1442. Xiao JZ, Kondo S, Yanagisawa N, et al. Effect of probiotic *Bifidobacterium longum* BB536 [corrected] in relieving clinical symptoms and modulating plasma cytokine levels of Japanese cedar pollinosis during the pollen season. A randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Investig Allergol Clin Immunol*. 2006;16:86–93.
1443. Xiao JZ, Kondo S, Yanagisawa N, et al. Probiotics in the treatment of Japanese cedar pollinosis: a double-blind placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy*. 2006;36:1425–1435.
1444. Nishimura I, Igarashi T, Enomoto T, Dake Y, Okuno Y, Obata A. Clinical efficacy of halophilic lactic acid bacterium *Tetragenococcus halophilus* Th221 from soy sauce moromi for perennial allergic rhinitis. *Allergol Int*. 2009;58:179–185.
1445. Dolle S, Berg J, Rasche C, Worm M. Tolerability and clinical outcome of seasonal treatment with *Escherichia coli* strain Nissle 1917 in grass pollen-allergic subjects. *Int Arch Allergy Immunol*. 2014;163:29–35.
1446. Ciprandi G, Vizzaccaro A, Cirillo I, Tosca MA. *Bacillus clausii* effects in children with allergic rhinitis. *Allergy*. 2005;60:702–703.
1447. Johnson DA, Hricik JG. The pharmacology of alpha-adrenergic decongestants. *Pharmacotherapy*. 1993;13:110S–115S; discussion 143S–146S.
1448. Nielsen LP, Mygind N, Dahl R. Intranasal corticosteroids for allergic rhinitis: superior relief? *Drugs*. 2001;61:1563–1579.
1449. Ziegelmayer UP, Horak F, Toth J, Marks B, Berger UE, Burtin B. Efficacy and safety of an oral formulation of cetirizine and prolonged-release pseudoephedrine versus budesonide nasal spray in the management of nasal congestion in allergic rhinitis. *Treat Respir Med*. 2005;4:283–287.
1450. Kaiser HB, Banov CH, Berkowitz RR, et al. Comparative efficacy and safety of once-daily versus twice-daily loratadine-pseudoephedrine combinations versus placebo in seasonal allergic rhinitis. *Am J Ther*. 1998;5:245–251.
1451. Nathan RA, Finn AF Jr, LaForce C, et al. Comparison of cetirizine-pseudoephedrine and placebo in patients with seasonal allergic rhinitis and concomitant mild-to-moderate asthma: randomized, double-blind study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;97:389–396.
1452. McFadden EA, Gungor A, Ng B, Mamikoglu B, Moinuddin R, Corey J. Loratadine/pseudoephedrine for nasal symptoms in seasonal allergic rhinitis: a double-blind, placebo-controlled study. *Ear Nose Throat J*. 2000;79:254, 257–258, 260 passim.
1453. Serra HA, Alves O, Rizzo LF, Devoto FM, Ascierio H. Loratadine-pseudoephedrine in children with allergic rhinitis, a controlled double-blind trial. *Br J Clin Pharmacol*. 1998;45:147–150.
1454. Corren J, Harris AG, Aaronson D, et al. Efficacy and safety of loratadine plus pseudoephedrine in patients with seasonal allergic rhinitis and mild asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;100:781–788.
1455. Bronsky E, Boggs P, Findlay S, et al. Comparative efficacy and safety of a once-daily loratadine-pseudoephedrine combination versus its components alone and placebo in the management of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;96:139–147.
1456. Grossman J, Bronsky EA, Lanier BQ, et al. Loratadine-pseudoephedrine combination versus placebo in patients with seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy*. 1989;63:317–321.
1457. Sussman GL, Mason J, Compton D, Stewart J, Ricard N. The efficacy and safety of fexofenadine HCl and pseudoephedrine, alone and in combination, in seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104:100–106.
1458. Bertrand B, Jamart J, Marchal JL, Arendt C. Cetirizine and pseudoephedrine retard alone and in combination in the treatment of perennial allergic rhinitis: a double-blind multicentre study. *Rhinology*. 1996;34:91–96.
1459. Grosclaude M, Mees K, Pinelli ME, Lucas M, VandeVenne H. Cetirizine and pseudoephedrine retard, given alone or in combination, in patients with seasonal allergic rhinitis. *Rhinology*. 1997;35:67–73.
1460. Pleskow W, Grubbe R, Weiss S, Lutsky B. Efficacy and safety of an extended-release formulation of desloratadine and pseudoephedrine vs the individual components in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005;94:348–354.
1461. Chervinsky P, Nayak A, Rooklin A, Danzig M. Efficacy and safety of desloratadine/pseudoephedrine tablet, 2.5/120 mg two times a day, versus individual components in the treatment of patients with seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 2005;26:391–396.
1462. Grubbe RE, Lumry WR, Anolik R. Efficacy and safety of desloratadine/pseudoephedrine combination vs its components in seasonal allergic rhinitis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19:117–124.
1463. Chiang YC, Shyr SD, Chen TL, et al. A randomized controlled trial of cetirizine plus pseudoephedrine versus loratadine plus pseudoephedrine for perennial allergic rhinitis. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2006;24:97–103.
1464. Chen YA, Chang KP, Lin YS, Hao SP. A randomized, double-blind, parallel-group study to compare the efficacy and safety of a once-daily loratadine-pseudoephedrine combination with that of a twice-daily loratadine-pseudoephedrine combination in the treatment of allergic rhinitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2007;264:1019–1025.
1465. Yau WP, Mitchell AA, Lin KJ, Werler MM, Hernandez-Diaz S. Use of decongestants during pregnancy and the risk of birth defects. *Am J Epidemiol*. 2013;178:198–208.
1466. Hampton LM, Nguyen DB, Edwards JR, Budnitz DS. Cough and cold medication adverse events after market withdrawal and labeling revision. *Pediatrics*. 2013;132:1047–1054.
1467. Moinuddin R, deTineo M, Maleckar B, Naclerio RM, Baroody FM. Comparison of the combinations of fexofenadine-pseudoephedrine and loratadine-montelukast in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004;92:73–79.
1468. Stubner UP, Toth J, Marks B, Berger UE, Burtin B, Horak F. Efficacy and safety of an oral formulation of cetirizine and prolonged-release pseudoephedrine versus xylometazoline nasal spray in nasal congestion. *Arzneimittelforschung*. 2001;51:904–910.
1469. Wilson A, Dempsey OJ, Sims EJ, Coutie WJ, Paterson MC, Lipworth BJ. Evaluation of treatment response in patients with seasonal allergic rhinitis using domiciliary nasal peak inspiratory flow. *Clin Exp Allergy*. 2000;30:833–838.
1470. Barnes ML, Ward JH, Fardon TC, Lipworth BJ. Effects of levocetirizine as add-on therapy to fluticasone in seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2006;36:676–684.
1471. Ratner PH, van Bavel JH, Martin BG, et al. A comparison of the efficacy of fluticasone propionate aqueous nasal spray and loratadine, alone and in combination, for the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Fam Pract*. 1998;47:118–125.
1472. Di Lorenzo G, Pacor ML, Pellitteri ME, et al. Randomized placebo-controlled trial comparing fluticasone aqueous nasal spray in mono-therapy, fluticasone plus cetirizine, fluticasone plus montelukast and cetirizine plus montelukast for seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2004;34:259–267.
1473. Pinar E, Eryigit O, Oncel S, Calli C, Yilmaz O, Yuksel H. Efficacy of nasal corticosteroids alone or combined with antihistamines or montelukast in treatment of allergic rhinitis. *Auris Nasus Larynx*. 2008;35:61–66.
1474. Feng S, Fan Y, Liang Z, Ma R, Cao W. Concomitant corticosteroid nasal spray plus antihistamine (oral or local spray) for the symptomatic management of allergic rhinitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016;273:3477–3486.
1475. Ciebiada M, Barylski M, Gorska Ciebiada M. Nasal eosinophilia and serum soluble intercellular adhesion molecule-1 in patients with allergic rhinitis treated with montelukast alone or in combination with desloratadine or levocetirizine. *Am J Rhinol Allergy*. 2013;27:e58–e62.
1476. Yamamoto H, Yamada T, Sakashita M, et al. Efficacy of prophylactic treatment with montelukast and montelukast plus add-on loratadine for seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 2012;33:e17–e22.
1477. Cingi C, Gunhan K, Gage-White L, Unlu H. Efficacy of leukotriene antagonists as concomitant therapy in allergic rhinitis. *Laryngoscope*. 2010;120:1718–1723.
1478. Li AM, Abdullah VJ, Tsen CS, et al. Leukotriene receptor antagonist in the treatment of childhood allergic rhinitis—a randomized placebo-controlled study. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44:1085–1092.
1479. Lu S, Malice MP, Dass SB, Reiss TF. Clinical studies of combination montelukast and loratadine in patients with seasonal allergic rhinitis. *J Asthma*. 2009;46:878–883.
1480. Watanasomsiri A, Poachanukoon O, Vichyanond P. Efficacy of montelukast and loratadine as treatment for allergic rhinitis in children. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2008;26:89–95.
1481. Saengpanich S, deTineo M, Naclerio RM, Baroody FM. Fluticasone nasal spray and the combination of loratadine and montelukast in seasonal allergic rhinitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;129:557–562.
1482. Nayak AS, Philip G, Lu S, Malice MP, Reiss TF; Montelukast Fall Rhinitis Investigator Group. Efficacy and tolerability of montelukast alone or in combination with loratadine in seasonal allergic rhinitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial performed in the fall. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002;88:592–600.
1483. Meltzer EO, Malmstrom K, Lu S, et al. Concomitant montelukast and lorata-

- dine as treatment for seasonal allergic rhinitis: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105:917–922.
1484. Wilson AM, Orr LC, Sims EJ, Lipworth BJ. Effects of monotherapy with intra-nasal corticosteroid or combined oral histamine and leukotriene receptor antagonists in seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 2001;31:61–68.
1485. Prenner BM, Lu S, Danzig MR. Safety of fixed-dose loratadine/montelukast in subjects with allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2010;31:493–498.
1486. Berger W, Meltzer EO, Amar N, et al. Efficacy of MP-AzeFlu in children with seasonal allergic rhinitis: Importance of paediatric symptom assessment. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;27:126–133.
1487. Meltzer E, Ratner P, Bachert C, et al. Clinically relevant effect of a new intranasal therapy (MP29-02) in allergic rhinitis assessed by responder analysis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013;161:369–377.
1488. Price D, Shah S, Bhatia S, et al. A new therapy (MP29-02) is effective for the long-term treatment of chronic rhinitis. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2013;23:495–503.
1489. Carr W, Bernstein J, Lieberman P, et al. A novel intranasal therapy of azelastine with fluticasone for the treatment of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129:1282–1289.e10.
1490. Meltzer EO, LaForce C, Ratner P, Price D, Ginsberg D, Carr W. MP29-02 (a novel intranasal formulation of azelastine hydrochloride and fluticasone propionate) in the treatment of seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of efficacy and safety. *Allergy Asthma Proc.* 2012;33:324–332.
1491. Salapatek AM, Lee J, Patel D, et al. Solubilized nasal steroid (CDX-947) when combined in the same solution nasal spray with an antihistamine (CDX-313) provides improved, fast-acting symptom relief in patients with allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2011;32:221–229.
1492. Hampel FC, Ratner PH, Van Bavel J, et al. Double-blind, placebo-controlled study of azelastine and fluticasone in a single nasal spray delivery device. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;105:168–173.
1493. LaForce CF, Carr W, Tilles SA, et al. Evaluation of olopatadine hydrochloride nasal spray, 0.6%, used in combination with an intranasal corticosteroid in seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2010;31:132–140.
1494. Ratner PH, Hampel F, Van Bavel J, et al. Combination therapy with azelastine hydrochloride nasal spray and fluticasone propionate nasal spray in the treatment of patients with seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100:74–81.
1495. Berger W, Bousquet J, Fox AT, et al. MP-AzeFlu is more effective than fluticasone propionate for the treatment of allergic rhinitis in children. *Allergy.* 2016;71:1219–1222.
1496. Klimek L, Bachert C, Stjorne P, et al. MP-AzeFlu provides rapid and effective allergic rhinitis control in real life: a pan-European study. *Allergy Asthma Proc.* 2016;37:376–386.
1497. Klimek L, Bachert C, Mosges R, et al. Effectiveness of MP29-02 for the treatment of allergic rhinitis in real-life: results from a noninterventional study. *Allergy Asthma Proc.* 2015;36:40–47.
1498. Ma KW. Acupuncture: its place in the history of Chinese medicine. *Acupunct Med.* 2002;18:88–99.
1499. Zijlstra FJ, van den Berg-de Lange I, Huygen FJ, Klein J. Anti-inflammatory actions of acupuncture. *Mediators Inflamm.* 2003;12:59–69.
1500. Roberts J, Huissoon A, Dretzke J, Wang D, Hyde C. A systematic review of the clinical effectiveness of acupuncture for allergic rhinitis. *BMC Complement Altern Med.* 2008;8:13.
1501. Feng S, Han M, Fan Y, et al. Acupuncture for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy.* 2015;29:57–62.
1502. Petti FB, Liguori A, Ippoliti F. Study on cytokines IL-2, IL-6, IL-10 in patients of chronic allergic rhinitis treated with acupuncture. *J Tradit Chin Med.* 2002;22:104–111.
1503. Duddukuri GR, Kumar PS, Kumar VB, Athota RR. Immunosuppressive effect of honey on the induction of allergen-specific humoral antibody response in mice. *Int Arch Allergy Immunol.* 1997;114:385–388.
1504. Ishikawa Y, Tokura T, Nakano N, et al. Inhibitory effect of honeybee-collected pollen on mast cell degranulation in vivo and in vitro. *J Med Food.* 2008;11:14–20.
1505. Ishikawa Y, Tokura T, Ushio H, et al. Lipid-soluble components of honeybee-collected pollen exert anti-allergic effect by inhibiting IgE-mediated mast cell activation in vivo. *Phytother Res.* 2009;23:1581–1586.
1506. Subrahmanyam M. A prospective randomised clinical and histological study of superficial burn wound healing with honey and silver sulfadiazine. *Burns.* 1998;24:157–161.
1507. Al-Waili NS, Boni NS. Natural honey lowers plasma prostaglandin concentrations in normal individuals. *J Med Food.* 2003;6:129–133.
1508. Asha'ari ZA, Ahmad MZ, Jihan WS, Che CM, Leman I. Ingestion of honey improves the symptoms of allergic rhinitis: evidence from a randomized placebo-controlled trial in the East coast of Peninsular Malaysia. *Ann Saudi Med.* 2013;33:469–475.
1509. Saarinen K, Jantunen J, Haahtela T. Birch pollen honey for birch pollen allergy—a randomized controlled pilot study. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011;155:160–166.
1510. Rajan TV, Tennen H, Lindquist RL, Cohen L, Clive J. Effect of ingestion of honey on symptoms of rhinoconjunctivitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;88:198–203.
1511. Bogdanov S, Jurendic T, Sieber R, Gallmann P. Honey for nutrition and health: a review. *J Am Coll Nutr.* 2008;27:677–689.
1512. Matkovic Z, Zivkovic V, Korica M, Plavec D, Pecanic S, Tudoric N. Efficacy and safety of *Astragalus membranaceus* in the treatment of patients with seasonal allergic rhinitis. *Phytother Res.* 2010;24:175–181.
1513. D'Souza P, Amit A, Saxena VS, Bagchi D, Bagchi M, Stohs SJ. Antioxidant properties of Aller-7, a novel polyherbal formulation for allergic rhinitis. *Drugs Exp Clin Res.* 2004;30:99–109.
1514. Pratibha N, Saxena VS, Amit A, D'Souza P, Bagchi M, Bagchi D. Anti-inflammatory activities of Aller7, a novel polyherbal formulation for allergic rhinitis. *Int J Tissue React.* 2004;26:43–51.
1515. Amit A, Saxena VS, Pratibha N, et al. Mast cell stabilization, lipoxygenase inhibition, hyaluronidase inhibition, antihistaminic and antispasmodic activities of Aller-7, a novel botanical formulation for allergic rhinitis. *Drugs Exp Clin Res.* 2003;29:107–115.
1516. Guo R, Pittler MH, Ernst E. Herbal medicines for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007;99:483–495.
1517. Suzuki M, Yoshino K, Maeda-Yamamoto M, Miyase T, Sano M. Inhibitory effects of tea catechins and O-methylated derivatives of (-)-epigallocatechin-3-O-gallate on mouse type IV allergy. *J Agric Food Chem.* 2000;48:5649–5653.
1518. Maeda-Yamamoto M, Inagaki N, Kitaura J, et al. O-methylated catechins from tea leaves inhibit multiple protein kinases in mast cells. *J Immunol.* 2004;172:4486–4492.
1519. Masuda S, Maeda-Yamamoto M, Usui S, Fujisawa T. 'Benifuuki' green tea containing o-methylated catechin reduces symptoms of Japanese cedar pollinosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Allergol Int.* 2014;63:211–217.
1520. Hu G, Walls RS, Bass D, et al. The Chinese herbal formulation bininne in management of perennial allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, 12-week clinical trial. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;88:478–487.
1521. Shimoda H, Tanaka J, Yamada E, Morikawa T, Kasajima N, Yoshikawa M. Anti type I allergic property of Japanese butterbur extract and its mast cell degranulation inhibitory ingredients. *J Agric Food Chem.* 2006;54:2915–2920.
1522. Russell LC, Burchiel KJ. Neurophysiological effects of capsaicin. *Brain Res.* 1984;320:165–176.
1523. Philip G, Baroody FM, Proud D, Naclerio RM, Togias AG. The human nasal response to capsaicin. *J Allergy Clin Immunol.* 1994;94:1035–1045.
1524. Cheng J, Yang XN, Liu X, Zhang SP. Capsaicin for allergic rhinitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(2):CD004460.
1525. Corren J, Lemay M, Lin Y, Rozga L, Randolph RK. Clinical and biochemical effects of a combination botanical product (ClearGuard) for allergy: a pilot randomized double-blind placebo-controlled trial. *Nutr J.* 2008;7:20.
1526. Ohmori Y, Ito M, Kishi M, Mizutani H, Katada T, Konishi H. Antiallergic constituents from oolong tea stem. *Biol Pharm Bull.* 1995;18:683–686.
1527. Bernstein DI, Bernstein CK, Deng C, et al. Evaluation of the clinical efficacy and safety of grape seed extract in the treatment of fall seasonal allergic rhinitis: a pilot study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;88:272–278.
1528. Chakravarty N. Inhibition of histamine release from mast cells by nigelone. *Ann Allergy.* 1993;70:237–242.
1529. El Gazzar M, El Mezayen R, Marecki JC, Nicolls MR, Canastar A, Dreskin SC. Anti-inflammatory effect of thymoquinone in a mouse model of allergic lung inflammation. *Int Immunopharmacol.* 2006;6:1135–1142.
1530. Kalus U, Pruss A, Bystron J, et al. Effect of *Nigella sativa* (black seed) on subjective feeling in patients with allergic diseases. *Phytother Res.* 2003;17:1209–1214.

1531. Nikakhlagh S, Rahim F, Aryani FH, Syahpoush A, Brougerdny MG, Saki N. Herbal treatment of allergic rhinitis: the use of *Nigella sativa*. *Am J Otolaryngol*. 2011;32:402–407.
1532. Alsamarai AM, Abdulsatar M, Ahmed Alobaidi AH. Evaluation of topical black seed oil in the treatment of allergic rhinitis. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*. 2014;13:75–82.
1533. Rotondo S, Rajtar G, Manarini S, et al. Effect of trans-resveratrol, a natural polyphenolic compound, on human polymorphonuclear leukocyte function. *Br J Pharmacol*. 1998;123:1691–1699.
1534. Varilek GW, Yang F, Lee EY, et al. Green tea polyphenol extract attenuates inflammation in interleukin-2-deficient mice, a model of autoimmunity. *J Nutr*. 2001;131:2034–2039.
1535. Yang F, de Villiers WJ, McClain CJ, Varilek GW. Green tea polyphenols block endotoxin-induced tumor necrosis factor-production and lethality in a murine model. *J Nutr*. 1998;128:2334–2340.
1536. Makino T, Furuta Y, Wakushima H, Fujii H, Saito K, Kano Y. Anti-allergic effect of *Perilla frutescens* and its active constituents. *Phytother Res*. 2003;17:240–243.
1537. Takano H, Osakabe N, Sanbongi C, et al. Extract of *Perilla frutescens* enriched for rosmarinic acid, a polyphenolic phytochemical, inhibits seasonal allergic rhinoconjunctivitis in humans. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2004;229:247–254.
1538. Lenon GB, Xue CC, Story DF, Thien FC, McPhee S, Li CG. Inhibition of release of inflammatory mediators in primary and cultured cells by a Chinese herbal medicine formula for allergic rhinitis. *Chin Med*. 2007;2:2.
1539. Lenon GB, Li CG, Xue CC, Thien FC, Story DF. Inhibition of release of vasoactive and inflammatory mediators in airway and vascular tissues and macrophages by a Chinese herbal medicine formula for allergic rhinitis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2007;4:209–217.
1540. Xue CC, Thien FC, Zhang JJ, Da Costa C, Li CG. Treatment for seasonal allergic rhinitis by Chinese herbal medicine: a randomized placebo controlled trial. *Altern Ther Health Med*. 2003;9:80–87.
1541. Mao TK, Van de Water J, Gershwin ME. Effects of a Spirulina-based dietary supplement on cytokine production from allergic rhinitis patients. *J Med Food*. 2005;8:27–30.
1542. Karkos PD, Leong SC, Karkos CD, Sivaji N, Assimakopoulos DA. Spirulina in clinical practice: evidence-based human applications. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2011;2011:531053.
1543. Cingi C, Conk-Dalay M, Cakli H, Bal C. The effects of spirulina on allergic rhinitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2008;265:1219–1223.
1544. Ishikura Y, Sumwa Y, Okada T. Anti-allergic effects of *Rubus suavissimus* extract. *Japanese J Inflamm*. 1995;15:167–173.
1545. Yonekura S, Okamoto Y, Yamasaki K, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of ten-cha (*Rubus suavissimus*) on house dust mite allergic rhinitis. *Auris Nasus Larynx*. 2011;38:600–607.
1546. Das AK, Mizuguchi H, Kodama M, et al. Shoseiryu-to suppresses histamine signaling at the transcriptional level in TDI-sensitized nasal allergy model rats. *Allergol Int*. 2009;58:81–88.
1547. Baba S. Double-blind clinical trial of Sho-seiryuto (TJ-19) for perennial nasal allergy. *Pract Otol*. 1995;88:389–405.
1548. Badar VA, Thawani VR, Wakode PT, et al. Efficacy of *Tinospora cordifolia* in allergic rhinitis. *J Ethnopharmacol*. 2005;96:445–449.
1549. Roscheck B, Fink RC, McMichael A. Nettle extract (*Urtica dioica*) affects key receptor and enzymes associated with allergic rhinitis. *Phytother Res*. 2009;23:920–926.
1550. Mittman P. Randomized, double-blind study of freeze-dried *Urtica dioica* in the treatment of allergic rhinitis. *Planta Med*. 1990;56:44–47.
1551. Passali D, Lauriello M, Anselmi M, Bellussi L. Treatment of hypertrophy of the inferior turbinate: long-term results in 382 patients randomly assigned to therapy. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1999;108:569–575.
1552. Jose J, Coatesworth AP. Inferior turbinate surgery for nasal obstruction in allergic rhinitis after failed medical treatment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(12):CD005235.
1553. Costa DJ, Sanford T, Janney C, Cooper M, Sindwani R. Radiographic and anatomic characterization of the nasal septal swell body. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;136:1107–1110.
1554. Karatzanis AD, Fragiadakis G, Moshandrea J, Zenk J, Iro H, Velegrakis GA. Septoplasty outcome in patients with and without allergic rhinitis. *Rhinology*. 2009;47:444–449.
1555. Kim YH, Kim BJ, Bang KH, Hwang Y, Jang TY. Septoplasty improves life quality related to allergy in patients with septal deviation and allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;145:910–914.
1556. Mori S, Fujieda S, Yamada T, Kimura Y, Takahashi N, Saito H. Long-term effect of submucosal turbinectomy in patients with perennial allergic rhinitis. *Laryngoscope*. 2002;112:865–869.
1557. Chen YL, Tan CT, Huang HM. Long-term efficacy of microdebrider-assisted inferior turbinoplasty with lateralization for hypertrophic inferior turbinates in patients with perennial allergic rhinitis. *Laryngoscope*. 2008;118:1270–1274.
1558. Caffier PP, Scherer H, Neumann K, Luck S, Enzmann H, Haisch A. Diode laser treatment in therapy-resistant allergic rhinitis: impact on nasal obstruction and associated symptoms. *Lasers Med Sci*. 2011;26:57–67.
1559. Chang CW, Ries WR. Surgical treatment of the inferior turbinate: new techniques. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;12:53–57.
1560. Hytonen ML, Back LJ, Malmivaara AV, Roine RP. Radiofrequency thermal ablation for patients with nasal symptoms: a systematic review of effectiveness and complications. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2009;266:1257–1266.
1561. Li KK, Powell NB, Riley RW, Troell RJ, Guilleminault C. Radiofrequency volumetric tissue reduction for treatment of turbinate hypertrophy: a pilot study. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998;119:569–573.
1562. Lin HC, Lin PW, Friedman M, et al. Long-term results of radiofrequency turbinoplasty for allergic rhinitis refractory to medical therapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;136:892–895.
1563. Simeon R, Soufflet B, Souchal Delacour I. Coblation turbinate reduction in childhood allergic rhinitis. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2010;127:77–82.
1564. Aksoy F, Yildirim YS, Veyseller B, Ozturan O, Demirhan H. Midterm outcomes of outfracture of the inferior turbinate. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;143:579–584.
1565. Chhabra N, Houser SM. The diagnosis and management of empty nose syndrome. *Otolaryngol Clin North Am*. 2009;42:311–330, ix.
1566. Tan G, Ma Y, Li H, Li W, Wang J. Long-term results of bilateral endoscopic vidian neurectomy in the management of moderate to severe persistent allergic rhinitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;138:492–497.
1567. Marshak T, Yun WK, Hazout C, Sacks R, Harvey RJ. A systematic review of the evidence base for vidian neurectomy in managing rhinitis. *J Laryngol Otol*. 2016;130(Suppl 4):S7–S28.
1568. Kobayashi T, Hyodo M, Nakamura K, Komobuchi H, Honda N. Resection of peripheral branches of the posterior nasal nerve compared to conventional posterior neurectomy in severe allergic rhinitis. *Auris Nasus Larynx*. 2012;39:593–596.
1569. Osguthorpe JD. The evolution of understanding inhaled allergy. *Otolaryngol Clin North Am*. 2011;44:519–535, vii.
1570. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet*. 1911;1:1572–1573.
1571. Mason WW, Ward WA. Standardized extracts. *Otolaryngol Clin North Am*. 1992;25:101–117.
1572. Zimmer J, Vieths S, Kaul S. Standardization and regulation of allergen products in the European Union. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016;16:21.
1573. Carnes J, Iraola V, Gallego M, Leonor JR. Control process for manufacturing and standardization of allergenic molecules. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015;15:37.
1574. Park KH, Son M, Choi SY, et al. In vitro evaluation of allergen potencies of commercial house dust mite sublingual immunotherapy reagents. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2015;7:124–129.
1575. Thomsen GF, Schlunssen V, Skadhauge LR, et al. Are allergen batch differences and the use of double skin prick test important? *BMC Pulm Med*. 2015;15:33.
1576. Slater JE. Standardized allergen extracts in the United States. *Clin Allergy Immunol*. 2004;18:421–432.
1577. Jutel M, Agache I, Bonini S, et al. International Consensus on Allergen Immunotherapy II: mechanisms, standardization, and pharmacoeconomics. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137:358–368.
1578. Fernandez-Caldas E, Zakzuk J, Lockey RF. Allergen Standardization. Posted September 2009. Milwaukee, WI: World Allergy Organization; 2009. [http://www.worldallergy.org/professional/allergic\\_diseases\\_center/allergen\\_standardization/](http://www.worldallergy.org/professional/allergic_diseases_center/allergen_standardization/). Accessed December 19, 2017.
1579. Focke M, Marth K, Flicker S, Valenta R. Heterogeneity of commercial Timothy grass pollen extracts. *Clin Exp Allergy*. 2008;38:1400–1408.
1580. Creticos PS. Allergen immunotherapy: vaccine modification. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2016;36:103–124.
1581. Valenta R, Campana R, Focke-Tejkl M, Niederberger V. Vaccine development for allergen-specific immunotherapy based on recombinant allergens and syn-

- thetic allergen peptides: lessons from the past and novel mechanisms of action for the future. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137:351–357.
1582. Worm M, Patel D, Creticos PS. Cat peptideantigen desensitisation for treating cat allergic rhinoconjunctivitis. *Expert Opin Investig Drugs*. 2013;22:1347–1357.
1583. Pauli G, Larsen TH, Rak S, et al. Efficacy of recombinant birch pollen vaccine for the treatment of birch-allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:951–960.
1584. Nony E, Bouley J, Le Mignon M, et al. Development and evaluation of a sublingual tablet based on recombinant Bet v 1 in birch pollen-allergic patients. *Allergy*. 2015;70:795–804.
1585. Klimek L, Schendzielorz P, Pinol R, Pfaar O. Specific subcutaneous immunotherapy with recombinant grass pollen allergens: first randomized dose-ranging safety study. *Clin Exp Allergy*. 2012;42:936–945.
1586. Jutel M, Jaeger L, Suck R, Meyer H, Fiebigh, Cromwell O. Allergen-specific immunotherapy with recombinant grass pollen allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:608–613.
1587. Circassia Pharmaceuticals. Circassia Announces Top-Line Results from Cat Allergy Phase III Study. Press release. Oxford, UK: Circassia Pharmaceuticals; June 20, 2016. <http://www.circassia.com/media/press-releases/circassia-announces-top-line-results-from-cat-allergy-phase-iii-study/>. Accessed December 19, 2017.
1588. Circassia Pharmaceuticals. Circassia Announces Top-Line Results from House Dust Mite Allergy Field Study. Press release. Oxford, UK: Circassia Pharmaceuticals; April 18, 2017. <http://www.circassia.com/media/press-releases/circassia-announces-top-line-results-from-housedust-mite-allergy-field-study/>. Accessed December 19, 2017.
1589. Spertini F, DellaCorte G, Kettner A, et al. Efficacy of 2 months of allergen-specific immunotherapy with Bet v 1-derived contiguous overlapping peptides in patients with allergic rhinoconjunctivitis: results of a phase IIb study. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138:162–168.
1590. Norman PS, Lichtenstein LM, Marsh DG. Studies on allergoids from naturally occurring allergens. IV. Efficacy and safety of long-term allergoid treatment of ragweed hay fever. *J Allergy Clin Immunol*. 1981;68:460–470.
1591. Grammer LC, Zeiss CR, Suszko IM, Shaughnessy MA, Patterson R. A double-blind, placebo-controlled trial of polymerized whole ragweed for immunotherapy of ragweed allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 1982;69:494–499.
1592. Grammer LC, Shaughnessy MA, Suszko IM, Shaughnessy JJ, Patterson R. A double-blind histamine placebo-controlled trial of polymerized whole grass for immunotherapy of grass allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 1983;72:448–453.
1593. Pfaar O, Urry Z, Robinson DS, et al. A randomized placebo-controlled trial of rush preseasonal depigmented polymerized grass pollen immunotherapy. *Allergy*. 2012;67:272–279.
1594. Pfaar O, Biedermann T, Klimek L, Sager A, Robinson DS. Depigmented-polymerized mixed grass/birch pollen extract immunotherapy is effective in polysensitized patients. *Allergy*. 2013;68:1306–1313.
1595. Francis JN, Durham SR. Adjuvants for allergen immunotherapy: experimental results and clinical perspectives. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2004;4:543–548.
1596. Creticos PS, Schroeder JT, Hamilton RG, et al. Immunotherapy with a ragweed-toll-like receptor 9 agonist vaccine for allergic rhinitis. *N Engl J Med*. 2006;355:1445–1455.
1597. Busse W, Gross G, Korenblat P, Nayak N, Tarpay M, Levitt D. Phase 2/3 study of the novel vaccine Amb a 1 immunostimulatory oligodeoxyribonucleotide conjugate AIC in ragweed allergic adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:S88–S89.
1598. DuBuske LM, Frew AJ, Horak F, et al. Ultrashort specific immunotherapy successfully treats seasonal allergic rhinoconjunctivitis to grass pollen. *Allergy Asthma Proc*. 2011;32:239–247.
1599. Couroux P, Patel D, Armstrong K, Larche M, Hafner RP. Fel d 1-derived synthetic peptide immuno-regulatory epitopes show a long-term treatment effect in cat allergic subjects. *Clin Exp Allergy*. 2015;45:974–981.
1600. Purohit A, Niederberger V, Kronqvist M, et al. Clinical effects of immunotherapy with genetically modified recombinant birch pollen Bet v 1 derivatives. *Clin Exp Allergy*. 2008;38:1514–1525.
1601. Oldfield WL, Larche M, Kay AB. Effect of T-cell peptides derived from Fel d 1 on allergic reactions and cytokine production in patients sensitive to cats: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360:47–53.
1602. Maguire P, Nicodemus C, Robinson D, Aaronson D, Umetsu DT. The safety and efficacy of ALLERVAX CAT in cat allergic patients. *Clin Immunol*. 1999;93:222–231.
1603. Norman PS, Ohman JL Jr, Long AA, et al. Treatment of cat allergy with T-cell reactive peptides. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:1623–1628.
1604. Litwin A, Pesce AJ, Fischer T, Michael M, Michael JG. Regulation of the human immune response to ragweed pollen by immunotherapy. A controlled trial comparing the effect of immunosuppressive peptic fragments of short ragweed with standard treatment. *Clin Exp Allergy*. 1991;21:457–465.
1605. Klimek L, Uhlig J, Mosges R, Rettig K, Pfaar O. A high polymerized grass pollen extract is efficacious and safe in a randomized double-blind, placebo-controlled study using a novel up-dosing cluster protocol. *Allergy*. 2014;69:1629–1638.
1606. Corrigan CJ, Kettner J, Doemer C, Cromwell O, Narkus A, Study Group. Efficacy and safety of preseasonal-specific immunotherapy with an aluminium-adsorbed six-grass pollen allergoid. *Allergy*. 2005;60:801–807.
1607. Bousquet J, Hejjaoui A, Soussana M, Michel FB. Double-blind, placebo-controlled immunotherapy with mixed grass-pollen allergoids. IV. Comparison of the safety and efficacy of two dosages of a high-molecular-weight allergoid. *J Allergy Clin Immunol*. 1990;85:490–497.
1608. Bousquet J, Maasch HJ, Hejjaoui A, et al. Double-blind, placebo-controlled immunotherapy with mixed grass-pollen allergoids. III. Efficacy and safety of unfractionated and high-molecular-weight preparations in rhinoconjunctivitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1989;84:546–556.
1609. Pfaar O, Nell MJ, Boot JD, et al. A randomized, 5-arm dose finding study with a mite allergoid SCIT in allergic rhinoconjunctivitis patients. *Allergy*. 2016;71:967–976.
1610. Tulic MK, Fiset PO, Christodoulou P, et al. Amb a 1-immunostimulatory oligodeoxynucleotide conjugate immunotherapy decreases the nasal inflammatory response. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:235–241.
1611. Drachenberg KJ, Wheeler AW, Stuebner P, Horak F. A well-tolerated grass pollen-specific allergy vaccine containing a novel adjuvant, monophosphoryl lipid A, reduces allergic symptoms after only four preseasonal injections. *Allergy*. 2001;56:498–505.
1612. Senti G, Johansen P, Haug S, et al. Use of A-type CpG oligodeoxynucleotides as an adjuvant in allergen-specific immunotherapy in humans: a phase I/IIa clinical trial. *Clin Exp Allergy*. 2009;39:562–570.
1613. 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.
1614. Pfaar O, Bachert C, Bufe A, et al. Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases: S2k Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Society for Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the Austrian Society for Allergy and Immunology (OGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Dermatology (DDG), the German Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGHNOKHC), the German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), the Society for Pediatric Pneumology (GPP), the German Respiratory Society (DGP), the German Association of ENT Surgeons (BV-HNO), the Professional Federation of Paediatricians and Youth Doctors (BVKJ), the Federal Association of Pulmonologists (BDP) and the German Dermatologists Association (BVDD). *Allergo J Int*. 2014;23:282–319.
1615. Passalacqua G, Canonica GW. Allergen immunotherapy: history and future developments. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2016;36:1–12.
1616. Bachert C, Larche M, Bonini S, et al. Allergen immunotherapy on the way to product-based evaluation—a WAO statement. *World Allergy Organ J*. 2015;8:29.
1617. Meadows A, Kaambwa B, Novielli N, et al. A systematic review and economic evaluation of subcutaneous and sublingual allergen immunotherapy in adults and children with seasonal allergic rhinitis. *Health Technol Assess*. 2013;17:vi, xi-xiv, 1–322.
1618. Lin SY, Erekosima N, Suarez-Cuervo C, et al. *Allergen-Specific Immunotherapy for the Treatment of Allergic Rhinoconjunctivitis and/or Asthma: Comparative Effectiveness Review*. Comparative Effectiveness Reviews, No. 111. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2013. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK133239/>. Accessed December 19, 2017.
1619. Purkey MT, Smith TL, Ferguson BJ, et al. Subcutaneous immunotherapy for allergic rhinitis: an evidence based review of the recent literature with recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3:519–531.
1620. Jutel M, Agache I, Bonini S, et al. International consensus on allergy immuno-



- therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136:556–568.
1621. Rajakulasingam K. Early improvement of patients' condition during allergen-specific subcutaneous immunotherapy with a high-dose hypoallergenic 6grass pollen preparation. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2012;44:128–134.
1622. Bozek A, Kolodziejczyk K, Krajewska-Wojtys A, Jarzab J. Pre-seasonal, subcutaneous immunotherapy: a double-blinded, placebo-controlled study in elderly patients with an allergy to grass. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;116:156–161.
1623. Cox L, Nelson H, Lockey R, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:S1–S55.
1624. 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;62:943–948.
1625. Pajno GB, Barberio G, De Luca F, Morabito L, Parmiani S. Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. *Clin Exp Allergy.* 2001;31:1392–1397.
1626. Purello-D'Ambrosio F, Gangemi S, Merendino RA, et al. Prevention of new sensitizations in monosensitized subjects submitted to specific immunotherapy or not. A retrospective study. *Clin Exp Allergy.* 2001;31:1295–1302.
1627. Pitsios C, Demoly P, Bilo MB, et al. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy.* 2015;70:897–909.
1628. Cox L, Jacobsen L. Comparison of allergen immunotherapy practice patterns in the United States and Europe. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009;103:451–459; quiz 459–461, 495.
1629. Franklin W, Lowell FC. Comparison of two dosages of ragweed extract in the treatment of pollenosis. *JAMA.* 1967;201:915–917.
1630. Johnstone DE, Dutton A. The value of hyposensitization therapy for bronchial asthma in children—a 14-year study. *Pediatrics.* 1968;42:793–802.
1631. Frew AJ, Powell RJ, Corrigan CJ, Durham SR; UK Immunotherapy Study Group. Efficacy and safety of specific immunotherapy with SQ allergen extract in treatment-resistant seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:319–325.
1632. Nelson HS. Subcutaneous injection immunotherapy for optimal effectiveness. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2011;31:211–226, viii.
1633. Nelson H, Blaiss M, Nolte H, Wurtz SO, 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.
1634. Calderon MA, Cox L, Casale TB, Moingeon P, Demoly P. Multiple-allergen and single-allergen immunotherapy strategies in polysensitized patients: looking at the published evidence. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129:929–934.
1635. Blume SW, Yeomans K, Allen-Ramey F, et al. Administration and burden of subcutaneous immunotherapy for allergic rhinitis in U.S. and Canadian clinical practice. *J Manag Care Spec Pharm.* 2015;21:982–990.
1636. van Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G, et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy.* 2000;55:116–134.
1637. Lowell FC, Franklin W. A double-blind study of the effectiveness and specificity of injection therapy in ragweed hay fever. *N Engl J Med.* 1965;273:675–679.
1638. Reid MJ, Moss RB, Hsu YP, Kwasnicki JM, Commerford TM, Nelson BL. Seasonal asthma in northern California: allergic causes and efficacy of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 1986;78:590–600.
1639. Esch RE. Allergen immunotherapy: what can and cannot be mixed? *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:659–660.
1640. Grier TJ, LeFevre DM, Duncan EA, Esch RE, Coyne TC. Allergen stabilities and compatibilities in mixtures of high-protease fungal and insect extracts. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012;108:439–447.
1641. Weber RW. Patterns of pollen cross-allergenicity. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112:229–239; quiz 240.
1642. Van Metre TE Jr, Rosenberg GL, Vaswani SK, Ziegler SR, Adkinson NF. Pain and dermal reaction caused by injected glycerin in immunotherapy solutions. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;97:1033–1039.
1643. Plunkett G. Update: stability of allergen extracts to establish expiration dating. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;24:261–269.
1644. Epstein TG, Liss GM, Murphy-Berendts K, Bernstein DI. Risk factors for fatal and nonfatal reactions to subcutaneous immunotherapy: national surveillance study on allergen immunotherapy (2008–2013). *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;116:354–359.e2.
1645. Schaffer FM, Garner LM, Ebeling M, Adelglass JM, Hulsey TC, Naples AR. The efficacy assessment of a self-administered immunotherapy protocol. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2016;6:148–155.
1646. Nanda A, O'Connor M, Anand M, et al. Dose dependence and time course of the immunologic response to administration of standardized cat allergen extract. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114:1339–1344.
1647. Lent AM, Harbeck R, Strand M, et al. Immunologic response to administration of standardized dog allergen extract at differing doses. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118:1249–1256.
1648. Feng S, Xu Y, Ma R, Sun Y, Luo X, Li H. Cluster subcutaneous allergen specific immunotherapy for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9:e86529.
1649. Winslow AW, Turbyville JC, Sublett JW, Sublett JL, Pollard SJ. Comparison of systemic reactions in rush, cluster, and standard-build aeroallergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;117:542–545.
1650. Tabar AI, Echechipia S, Garcia BE, et al. Double-blind comparative study of cluster and conventional immunotherapy schedules with *Dermatophagoides pteronyssinus*. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116:109–118.
1651. Pfaar O, Klimek L, Fischer I, et al. Safety of two cluster schedules for subcutaneous immunotherapy in allergic rhinitis or asthma patients sensitized to inhalant allergens. *Int Arch Allergy Immunol.* 2009;150:102–108.
1652. Calabria CW, Cox L. Accelerated immunotherapy schedules and premedication. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2011;31:251–263, ix.
1653. Matsuoka T, Shamji MH, Durham SR. Allergen immunotherapy and tolerance. *Allergol Int.* 2013;62:403–413.
1654. Jutel M, Akdis M, Budak F, et al. IL-10 and TGFβ cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy. *Eur J Immunol.* 2003;33:1205–1214.
1655. Schmitt J, Schwarz K, Stadler E, Wustenberg EG. Allergy immunotherapy for allergic rhinitis effectively prevents asthma: results from a large retrospective cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136:1511–1516.
1656. Durham SR, Walker SM, Varga EM, et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med.* 1999;341:468–475.
1657. Ebner C, Kraft D, Ebner H. Booster immunotherapy (BIT). *Allergy.* 1994;49:38–42.
1658. Arroabaren E, Tabar AI, Echechipia S, Cambra K, Garcia BE, Alvarez-Puebla MJ. Optimal duration of allergen immunotherapy in children with dust mite respiratory allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;26:34–41.
1659. Reid MJ, Lockey RF, Turkeltaub PC, Platts-Mills TA. Survey of fatalities from skin testing and immunotherapy 1985–1989. *J Allergy Clin Immunol.* 1993;92:6–15.
1660. Bernstein DI, Wanner M, Borish L, Liss GM, American Academy of Allergy Asthma and Immunology Immunotherapy Committee, Immunology. Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990–2001. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:1129–1136.
1661. Tankersley MS, Butler KK, Butler WK, Goetz DW. Local reactions during allergen immunotherapy do not require dose adjustment. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106:840–843.
1662. Kelso JM. The rate of systemic reactions to immunotherapy injections is the same whether or not the dose is reduced after a local reaction. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004;92:225–227.
1663. Kennedy JL, Robinson D, Christophel J, Borish L, Payne S. Decision-making analysis for allergen immunotherapy versus nasal steroids in the treatment of nasal steroid-responsive allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy.* 2014;28:59–64.
1664. Keiding H, Jorgensen KP. A cost-effectiveness analysis of immunotherapy with SQ allergen extract for patients with seasonal allergic rhinoconjunctivitis in selected European countries. *Curr Med Res Opin.* 2007;23:1113–1120.
1665. 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.
1666. Larenas Linnemann DE. One hundred years of immunotherapy: review of the first landmark studies. *Allergy Asthma Proc.* 2012;33:122–128.
1667. Scadding GK, Brostoff J. Low dose sublingual therapy in patients with allergic rhinitis due to house dust mite. *Clin Allergy.* 1986;16:483–491.
1668. Radulovic S, Calderon MA, Wilson D, Durham S. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(12):CD002893.
1669. de Bot CM, Moed H, Berger MY, Roder E, van Wijk RG, van der Wouden JC. Sublingual immunotherapy in children with allergic rhinitis: quality of systematic reviews. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011;22:548–558.
1670. Roder E, Berger MY, de Groot H, van Wijk RG. Immunotherapy in children and adolescents with allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008;19:197–207.

1671. Larenas-Linnemann D, Blaiss M, Van Bever HP, Compalati E, Baena-Cagnani CE. Pediatric sublingual immunotherapy efficacy: evidence analysis, 2009–2012. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013;110:402–415 e409.
1672. Kim JM, Lin SY, Suarez-Cuervo C, et al. Allergen-specific immunotherapy for pediatric asthma and rhinoconjunctivitis: a systematic review. *Pediatrics.* 2013;131:1155–1167.
1673. Durham SR, Creticos PS, Nelson HS, et al. Treatment effect of sublingual immunotherapy tablets and pharmacotherapies for seasonal and perennial allergic rhinitis: pooled analyses. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138:1081–1088.e4.
1674. Calderon 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.
1675. Maloney J, Durham S, Skoner D, et al. Safety of sublingual immunotherapy Timothy grass tablet in subjects with allergic rhinitis with or without conjunctivitis and history of asthma. *Allergy.* 2015;70:302–309.
1676. Creticos PS, Bernstein DI, Casale TB, Lockey RF, Maloney J, Nolte H. Coseasonal initiation of allergen immunotherapy: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4:1194–1204.e4.
1677. Oykman P, Kim HL, Ellis AK. Allergen immunotherapy in pregnancy. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2015;11:31.
1678. Marogna M, Tomassetti D, Bernasconi A, et al. Preventive effects of sublingual immunotherapy in childhood: an open randomized controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;101:206–211.
1679. Valovirta E, Berstad AK, de Blic J, et al. Design and recruitment for the GAP trial, investigating the preventive effect on asthma development of an SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet in children with grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis. *Clin Ther.* 2011;33:1537–1546.
1680. Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Canonica GW, Passalacqua G. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: a 15-year prospective study. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:969–975.
1681. Larenas-Linnemann D. How does the efficacy and safety of Oralair<sup>®</sup> compare to other products on the market? *Ther Clin Risk Manag.* 2016;12:831–850.
1682. Larenas-Linnemann D. Direct comparison of efficacy of sublingual immunotherapy tablets for rhinoconjunctivitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;116:274–286.
1683. Valovirta E, Jacobsen L, Ljorring C, Koivikko A, Savolainen J. Clinical efficacy and safety of sublingual immunotherapy with tree pollen extract in children. *Allergy.* 2006;61:1177–1183.
1684. Skoner D, Gentile D, Bush R, Fasano MB, McLaughlin A, Esch RE. Sublingual immunotherapy in patients with allergic rhinoconjunctivitis caused by ragweed pollen. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125:660–666.e4.
1685. Creticos PS, Esch RE, Couroux P, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of standardized ragweed sublingual-liquid immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:751–758.
1686. Creticos PS, Maloney J, Bernstein DI, et al. Randomized controlled trial of a ragweed allergy immunotherapy tablet in North American and European adults. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131:1342–1349.e6.
1687. Nolte H, Amar N, Bernstein DI, et al. Safety and tolerability of a short ragweed sublingual immunotherapy tablet. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;113:93–100.e3.
1688. Cortellini G, Spadolini I, Patella V, et al. Sublingual immunotherapy for *Alternaria*-induced allergic rhinitis: a randomized placebo-controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;105:382–386.
1689. Bergmann KC, Demoly P, Worm M, et al. Efficacy and safety of sublingual tablets of house dust mite allergen extracts in adults with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:1608–1614.e6.
1690. Swamy RS, Reshamwala N, Hunter T, et al. Epigenetic modifications and improved regulatory T cell function in subjects undergoing dual sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130:215–224.e7.
1691. Amar SM, Harbeck RJ, Sills M, Silveira LJ, O'Brien H, Nelson HS. Response to sublingual immunotherapy with grass pollen extract: monotherapy versus combination in a multi-allergen extract. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:150–156.e5.
1692. Leatherman BD, Khalid A, Lee S, et al. Dosing of sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: evidence-based review with recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2015;5:773–783.
1693. Makatsori M, Scadding GW, Lombardo C, et al. Dropouts in sublingual allergen immunotherapy trials—a systematic review. *Allergy.* 2014;69:571–580.
1694. Lin SY, Erekosima N, Kim JM, et al. Sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review. *JAMA.* 2013;309:1278–1288.
1695. Radulovic S, Wilson D, Calderon M, Durham S. Systematic reviews of sublingual immunotherapy (SLIT). *Allergy.* 2011;66:740–752.
1696. Di Bona D, Plaia A, Scafi V, Leto-Barone MS, Di Lorenzo G. Efficacy of sublingual immunotherapy with grass allergens for seasonal allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:558–566.
1697. Chelladurai Y, Suarez-Cuervo C, Erekosima N, et al. Effectiveness of subcutaneous versus sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013;1:361–369.
1698. Di Bona D, Plaia A, Leto-Barone MS, La Piana S, Di Lorenzo G. Efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapy with grass allergens for seasonal allergic rhinitis: a meta-analysis-based comparison. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130:1097–1107.e2.
1699. Nelson H, Cartier S, Allen-Ramey F, Lawton S, Calderon MA. Network meta-analysis shows commercialized subcutaneous and sublingual grass products have comparable efficacy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3:256–266.e3.
1700. Aasbjerg K, Dalhoff KP, Backer V. Adverse events during immunotherapy against grass pollen-induced allergic rhinitis—differences between subcutaneous and sublingual treatment. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2015;117:73–84.
1701. Dranitsaris G, Ellis AK. Sublingual or subcutaneous immunotherapy for seasonal allergic rhinitis: an indirect analysis of efficacy, safety and cost. *J Eval Clin Pract.* 2014;20:225–238.
1702. Calderon MA, Casale TB, Nelson HS, Demoly P. An evidence-based analysis of house dust mite allergen immunotherapy: a call for more rigorous clinical studies. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132:1322–1336.
1703. Dretzke J, Meadows A, Novielli N, Huissoon A, Fry-Smith A, Meads C. Subcutaneous and sublingual immunotherapy for seasonal allergic rhinitis: a systematic review and indirect comparison. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131:1361–1366.
1704. Hoeks SB, de Groot H, Hoekstra MO. [Sublingual immunotherapy in children with asthma or rhinoconjunctivitis: not enough evidence because of poor quality of the studies; a systematic review of literature]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2008;152:261–268. Dutch.
1705. Durham SR, Emminger W, Kapp A, 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.e5.
1706. Didier A, Malling HJ, Worm M, Horak F, Sussman GL. Prolonged efficacy of the 300IR 5-grass pollen tablet up to 2 years after treatment cessation, as measured by a recommended daily combined score. *Clin Transl Allergy.* 2015;5:12.
1707. Larsson O, Hellkvist L, Peterson-Westin U, Cardelli LO. Novel strategies for the treatment of grass pollen-induced allergic rhinitis. *Expert Opin Biol Ther.* 2016;16:1143–1150.
1708. Senti G, Kundig TM. Novel delivery routes for allergy immunotherapy: intralymphatic, epicutaneous, and intradermal. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2016;36:25–37.
1709. Cox L, Compalati E, Kundig T, Larche M. New directions in immunotherapy. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2013;13:178–195.
1710. Garaczi E, Szabo K, Francziszti L, et al. DermAllnanomedicine for allergen-specific immunotherapy. *Nanomedicine.* 2013;9:1245–1254.
1711. Phillips EW. Relief of hay-fever by intradermal injections of pollen extract. *JAMA.* 1926;86:182–184. <https://doi.org/10.1001/jama.1926.02670290022008>.
1712. Senti G, Graf N, Haug S, et al. Epicutaneous allergen administration as a novel method of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:997–1002.
1713. Agostinis F, Forti S, Di Bernardino F. Grass transcutaneous immunotherapy in children with seasonal rhinoconjunctivitis. *Allergy.* 2010;65:410–411.
1714. 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. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129:128–135.
1715. Senti G, von Moos S, Tay F, Graf N, Johansen P, Kundig TM. Determinants of efficacy and safety in epicutaneous allergen immunotherapy: summary of three clinical trials. *Allergy.* 2015;70:707–710.
1716. Senti G, Prinz Vavricka BM, Erdmann I, et al. Intralymphatic allergen administration renders specific immunotherapy faster and safer: a randomized con-

- trolled trial. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:17908–17912.
1717. Senti G, Cramer R, Kuster D, et al. Intralymphatic immunotherapy for cat allergy induces tolerance after only 3 injections. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129:1290–1296.
1718. Hylander T, Latif L, Petersson-Westin U, Cardelli 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.
1719. Hylander T, Larsson O, Petersson-Westin U, et al. Intralymphatic immunotherapy of pollen-induced rhinoconjunctivitis: a double-blind placebo-controlled trial. *Respir Res*. 2016;17:10.
1720. Patterson AM, Bonny AE, Shiels WE, 2nd, Erwin EA. Three-injection intralymphatic immunotherapy in adolescents and young adults with grass pollen rhinoconjunctivitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;116:168–170.
1721. Witten M, Malling HJ, Blom L, Poulsen BC, Poulsen LK. Is intralymphatic immunotherapy ready for clinical use in patients with grass pollen allergy? *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132:1248–1252.e5.
1722. Schmid JM, Nezam H, Madsen HH, Schmitz A, Hoffmann HJ. Intralymphatic immunotherapy induces allergen specific plasmablasts and increases tolerance to skin prick testing in a pilot study. *Clin Transl Allergy*. 2016;6:19.
1723. Taudorf E, Laursen LC, Lanner A, et al. Oral immunotherapy in birch pollen hay fever. *J Allergy Clin Immunol*. 1987;80:153–161.
1724. Oppenheimer J, Areson JG, Nelson HS. Safety and efficacy of oral immunotherapy with standardized cat extract. *J Allergy Clin Immunol*. 1994;93:61–67.
1725. Van Deusen MA, Angelini BL, Cordoro KM, Seiler BA, Wood L, Skoner DP. Efficacy and safety of oral immunotherapy with short ragweed extract. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1997;78:573–580.
1726. Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Brewe F, Wahn U, Niggemann B, Beyer K. Specific oral tolerance induction in food allergy in children: efficacy and clinical patterns of reaction. *Allergy*. 2007;62:1261–1269.
1727. Allam JP, Stojanovski G, Friedrichs N, et al. Distribution of Langerhans cells and mast cells within the human oral mucosa: new application sites of allergens in sublingual immunotherapy? *Allergy*. 2008;63:720–727.
1728. Canonica GW, Cox L, Pawankar R, et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *World Allergy Organ J*. 2014;7:6.
1729. Reisacher WR, Suurna MV, Rochlin K, Bremberg MG, Tropper G. Oral mucosal immunotherapy for allergic rhinitis: a pilot study. *Allergy Rhinol (Providence)*. 2016;7:21–28.
1730. Passalacqua G, Albano M, Ruffoni S, et al. Nasal immunotherapy to *Parietaria*: evidence of reduction of local allergic inflammation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:461–466.
1731. Pajno GB, Vita D, Caminiti L, et al. Children's compliance with allergen immunotherapy according to administration routes. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:1380–1381.
1732. Tari MG, Mancino M, Monti G. Immunotherapy by inhalation of allergen in powder in house dust allergic asthma—a double-blind study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 1992;2:59–67.
1733. Hamelmann E, Rolinck-Werninghaus C, Wahn U. Is there a role for anti-IgE in combination with specific allergen immunotherapy? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2003;3:501–510.
1734. Klunker S, Saggat LR, Seyfert-Margolis V, et al. Combination treatment with omalizumab and rush immunotherapy for ragweed-induced allergic rhinitis: inhibition of IgE-facilitated allergen binding. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:688–695.
1735. Kopp MV, Brauburger J, Riedinger F, et al. The effect of anti-IgE treatment on in vitro leukotriene release in children with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110:728–735.
1736. Massanari M, Nelson H, Casale T, et al. Effect of pretreatment with omalizumab on the tolerability of specific immunotherapy in allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:383–389.
1737. Portnoy J, King K, Kanarek H, Horner S. Incidence of systemic reactions during rush immunotherapy. *Ann Allergy*. 1992;68:493–498.
1738. Lockey RF, Nicoara-Kasti GL, Theodoropoulos DS, Bukantz SC. Systemic reactions and fatalities associated with allergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001;87:47–55.
1739. Begin P, Dominguez T, Wilson SP, et al. Phase I results of safety and tolerability in a rush oral immunotherapy protocol to multiple foods using omalizumab. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2014;10:7.
1740. Schulze J, Rose M, Zielen S. Beekeepers anaphylaxis: successful immunotherapy covered by omalizumab. *Allergy*. 2007;62:963–964.
1741. Galera C, Soohun N, Zankar N, Caimmi S, Gallen C, Demoly P. Severe anaphylaxis to bee venom immunotherapy: efficacy of pretreatment and concurrent treatment with omalizumab. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19:225–229.
1742. Cox L, Platts-Mills TA, Finegold I, et al. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force Report on omalizumab-associated anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:1373–1377.
1743. Limb SL, Starke PR, Lee CE, Chowdhury BA. Delayed onset and protracted progression of anaphylaxis after omalizumab administration in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:1378–1381.
1744. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Global Initiative for Asthma; 2017. <http://ginasthma.org/2017-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>. Accessed December 19, 2017.
1745. National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report 3 (EPR3). Guidelines for the diagnosis and management of asthma. <https://www.nlm.nih.gov/files/docs/guidelines/asthsumm.pdf>. Accessed December 19, 2017.
1746. British guideline on the management of asthma. *Edinburgh, UK: Scottish Intercollegiate Guidelines Network*. London, UK: British Thoracic Society. 2016. <https://www.brit-thoracic.org.uk/document-library/clinical-information/asthma/btsign-asthma-guideline-2016>. December 19, 2017.
1747. Plaza Moral V, Alonso Mostaza S, Alvarez Rodriguez C, et al. Spanish guideline on the management of asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2016;26(Suppl 1):1–92.
1748. Wenzel SE. Complex phenotypes in asthma: current definitions. *Pulm Pharmacol Ther*. 2013;26:710–715.
1749. Lotvall J, Akdis CA, Bacharier LB, et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:355–360.
1750. Krouse JH, Brown RW, Fineman SM, et al. Asthma and the unified airway. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;136:S75–S106.
1751. Antonicelli L, Micucci C, Voltolini S, et al. Allergic rhinitis and asthma comorbidity: ARIA classification of rhinitis does not correlate with the prevalence of asthma. *Clin Exp Allergy*. 2007;37:954–960.
1752. Linneberg A, Henrik Nielsen N, Frolund L, Madsen F, Dirksen A, Jørgensen T; Copenhagen Allergy Study. The link between allergic rhinitis and allergic asthma: a prospective population-based study. *The Copenhagen Allergy Study*. *Allergy*. 2002;57:1048–1052.
1753. Leynaert B, Neukirch C, Kony S, et al. Association between asthma and rhinitis according to atopic sensitization in a population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:86–93.
1754. Ohta K, Bousquet PJ, Aizawa H, et al. Prevalence and impact of rhinitis in asthma. SACRA, a cross-sectional nation-wide study in Japan. *Allergy*. 2011;66:1287–1295.
1755. Ponte EV, Franco R, Nascimento HF, et al. Lack of control of severe asthma is associated with coexistence of moderate-to-severe rhinitis. *Allergy*. 2008;63:564–569.
1756. Valero A, Pereira C, Loureiro C, et al. Inter relationship between skin sensitization, rhinitis, and asthma in patients with allergic rhinitis: a study of Spain and Portugal. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19:167–172.
1757. Bresciani M, Paradis L, Des Roches A, et al. Rhinosinusitis in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107:73–80.
1758. ten Brinke A, Grootendorst DC, Schmidt JT, et al. Chronic sinusitis in severe asthma is related to sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109:621–626.
1759. Bousquet J, Gaugris S, Kocevar VS, et al. Increased risk of asthma attacks and emergency visits among asthma patients with allergic rhinitis: a subgroup analysis of the investigation of montelukast as a partner agent for complementary therapy [corrected]. *Clin Exp Allergy*. 2005;35:723–727.
1760. Price D, Zhang Q, Kocevar VS, Yin DD, Thomas M. Effect of a concomitant diagnosis of allergic rhinitis on asthma-related health care use by adults. *Clin Exp Allergy*. 2005;35:282–287.
1761. Sazonov Kocevar V, Thomas J 3rd, Jonsson L, et al. Association between allergic rhinitis and hospital resource use among asthmatic children in Norway. *Allergy*. 2005;60:338–342.
1762. Thomas M, Kocevar VS, Zhang Q, Yin DD, Price D. Asthma-related health

- care resource use among asthmatic children with and without concomitant allergic rhinitis. *Pediatrics*. 2005;115:129–134.
1763. Gaugris S, Sazonov-Kocevar V, Thomas M. Burden of concomitant allergic rhinitis in adults with asthma. *J Asthma*. 2006;43:1–7.
1764. Ibanez MD, Valero AL, Montoro J, et al. Analysis of comorbidities and therapeutic approach for allergic rhinitis in a pediatric population in Spain. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24:678–684.
1765. Latvala J, von Hertzen L, Lindholm H, Haahtela T. Trends in prevalence of asthma and allergy in Finnish young men: nationwide study, 1966–2003. *BMJ*. 2005;330:1186–1187.
1766. Braback L, Hjern A, Rasmussen F. Trends in asthma, allergic rhinitis and eczema among Swedish conscripts from farming and non-farming environments. A nationwide study over three decades. *Clin Exp Allergy*. 2004;34:38–43.
1767. Lee SL, Wong W, Lau YL. Increasing prevalence of allergic rhinitis but not asthma among children in Hong Kong from 1995 to 2001 (Phase 3 International Study of Asthma and Allergies in Childhood). *Pediatr Allergy Immunol*. 2004;15:72–78.
1768. Selnes A, Nystad W, Bolle R, Lund E. Diverging prevalence trends of atopic disorders in Norwegian children. Results from three cross-sectional studies. *Allergy*. 2005;60:894–899.
1769. Anderson HR, Ruggles R, Strachan DP, et al. Trends in prevalence of symptoms of asthma, hay fever, and eczema in 12–14 year olds in the British Isles, 1995–2002: questionnaire survey. *BMJ*. 2004;328:1052–1053.
1770. Huurre TM, Aro HM, Jaakkola JJ. Incidence and prevalence of asthma and allergic rhinitis: a cohort study of Finnish adolescents. *J Asthma*. 2004;41:311–317.
1771. Robertson CF, Roberts MF, Kappers JH. Asthma prevalence in Melbourne schoolchildren: have we reached the peak? *Med J Aust*. 2004;180:273–276.
1772. Teeratakulpisarn J, Wiangnon S, Kosalaraksa P, Heng S. Surveying the prevalence of asthma, allergic rhinitis and eczema in school-children in Khon Kaen, Northeastern Thailand using the ISAAC questionnaire: phase III. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2004;22:175–181.
1773. Vellinga A, Droste JH, Vermeire PA, et al. Changes in respiratory and allergic symptoms in schoolchildren from 1996 to 2002, results from the ISAAC surveys in Antwerp (Belgium). *Acta Clin Belg*. 2005;60:219–225.
1774. Galassi C, De Sario M, Biggeri A, et al. Changes in prevalence of asthma and allergies among children and adolescents in Italy: 1994–2002. *Pediatrics*. 2006;117:34–42.
1775. Braun-Fahrlander C, Gassner M, Grize L, et al. No further increase in asthma, hay fever and atopic sensitization in adolescents living in Switzerland. *Eur Respir J*. 2004;23:407–413.
1776. Settiple RJ, Settiple GA. IgE and the allergy asthma connection in the 23-year follow-up of Brown University students. *Allergy Asthma Proc*. 2000;21:221–225.
1777. Bodtger U, Poulsen LK, Linneberg A. Rhinitis symptoms and IgE sensitization as risk factors for development of later allergic rhinitis in adults. *Allergy*. 2006;61:712–716.
1778. Plaschke PP, Janson C, Norrman E, Bjornsson E, Ellbjar S, Jarvholm B. Onset and remission of allergic rhinitis and asthma and the relationship with atopic sensitization and smoking. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:920–924.
1779. Guerra S, Sherrill DL, Martinez FD, Barbee RA. Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109:419–425.
1780. Toren K, Olin AC, Hellgren J, Hermansson BA. Rhinitis increase the risk for adult-onset asthma—a Swedish population-based case-control study (MAP-study). *Respir Med*. 2002;96:635–641.
1781. Porsbjerg C, von Linstow ML, Ulrik CS, Nepper-Christensen S, Backer V. Risk factors for onset of asthma: a 12-year prospective follow-up study. *Chest*. 2006;129:309–316.
1782. Leynaert B, Neukirch F, Demoly P, Bousquet J. Epidemiologic evidence for asthma and rhinitis comorbidity. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106:S201–S205.
1783. Shaaban R, Zureik M, Soussan D, et al. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study. *Lancet*. 2008;372:1049–1057.
1784. Shaaban R, Zureik M, Soussan D, et al. Allergic rhinitis and onset of bronchial hyperresponsiveness: a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:659–666.
1785. Rochat MK, Illi S, Ege MJ, et al. Allergic rhinitis as a predictor for wheezing onset in school-aged children. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:1170–1175. e2.
1786. Burgess JA, Walters EH, Byrnes GB, et al. Childhood allergic rhinitis predicts asthma incidence and persistence to middle age: a longitudinal study. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:863–869.
1787. Sibbald B, Rink E. Epidemiology of seasonal and perennial rhinitis: clinical presentation and medical history. *Thorax*. 1991;46:895–901.
1788. Corren J, Adinolf AD, Buchmeier AD, Irvin CG. Nasal beclomethasone prevents the seasonal increase in bronchial responsiveness in patients with allergic rhinitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1992;90:250–256.
1789. Kersten ET, van Leeuwen JC, Brand PL, et al. Effect of an intranasal corticosteroid on exercise induced bronchoconstriction in asthmatic children. *Pediatr Pulmonol*. 2012;47:27–35.
1790. Reed CE, Marcoux JP, Welsh PW. Effects of topical nasal treatment on asthma symptoms. *J Allergy Clin Immunol*. 1988;81:1042–1047.
1791. Chyrek-Borowska S, Siergiejko Z, Michalska I. The effects of a new generation of H1 antihistamines (cetirizine and loratadine) on histamine release and the bronchial response to histamine in atopic patients. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 1995;5:103–107.
1792. Wasserfallen JB, Leuenberger P, Pecoud A. Effect of cetirizine, a new H1 antihistamine, on the early and late allergic reactions in a bronchial provocation test with allergen. *J Allergy Clin Immunol*. 1993;91:1189–1197.
1793. Nishimura M, Koga T, Kamimura T, et al. Comparison of leukotriene receptor antagonists and antihistamines as an add-on therapy in patients with asthma complicated by allergic rhinitis. *Kurume Med J*. 2011;58:9–14.
1794. Suissa S, Ernst P. Bias in observational study of the effectiveness of nasal corticosteroids in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:714–719.
1795. Grembale RD, Camporota L, Naty S, Tranfa CM, Djukanovic R, Marsico SA. Effects of specific immunotherapy in allergic rhinitis individuals with bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:2048–2052.
1796. Rak S, Lowhagen O, Venge P. The effect of immunotherapy on bronchial hyperresponsiveness and eosinophil cationic protein in pollen-allergic patients. *J Allergy Clin Immunol*. 1988;82:470–480.
1797. Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109:251–256.
1798. Novembre E, Galli E, Landi F, et al. Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:851–857.
1799. Gotzsche PC, Johansen HK. House dust mite control measures for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(2):CD001187.
1800. Terreehorst I, Duivenvoorden HJ, Tempels-Pavlicic Z, et al. The effect of encasings on quality of life in adult house dust mite allergic patients with rhinitis, asthma and/or atopic dermatitis. *Allergy*. 2005;60:888–893.
1801. National Asthma Education Prevention Program. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma Summary Report 2007. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:S94–S138.
1802. Egan M, Bunyavanich S. Allergic rhinitis: the “Ghost Diagnosis” in patients with asthma. *Asthma Res Pract*. 2015;1:8.
1803. Simons FE. Is antihistamine (H1-receptor antagonist) therapy useful in clinical asthma? *Clin Exp Allergy*. 1999;29(Suppl 3):98–104.
1804. Aubier M, Neukirch C, Peiffer C, Melac M. Effect of cetirizine on bronchial hyperresponsiveness in patients with seasonal allergic rhinitis and asthma. *Allergy*. 2001;56:35–42.
1805. Bousquet J, Emonot A, Germouty J, et al. Double-blind multicenter study of cetirizine in grass-pollen induced asthma. *Ann Allergy*. 1990;65:504–508.
1806. Van Ganse E, Kaufman L, Derde MP, Yernault JC, Delaunois L, Vincken W. Effects of antihistamines in adult asthma: a meta-analysis of clinical trials. *Eur Respir J*. 1997;10:2216–2224.
1807. Allergic factors associated with the development of asthma and the influence of cetirizine in a double-blind, randomized, placebo-controlled trial: first results of ETAC. Early Treatment of the Atopic Child. *Pediatr Allergy Immunol*. 1998;9:116–124.
1808. Anvari S, Vyhldal CA, Dai H, Jones BL. Genetic variation along the histamine pathway in children with allergic versus nonallergic asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2015;53:802–809.
1809. Bhargava S, Prakash A, Rehan HS, Gupta LK. Effect of systemic corticosteroids on serum apoptotic markers and quality of life in patients with asthma. *Allergy Asthma Proc*. 2015;36:275–282.
1810. Henriksen JM, Wenzel A. Effect of an intranasally administered corticosteroid (budesonide) on nasal obstruction, mouth breathing, and asthma. *Am Rev Respir Dis*. 1984;130:1014–1018.
1811. Watson WT, Becker AB, Simons FE. Treatment of allergic rhinitis with in-

- anasal corticosteroids in patients with mild asthma: effect on lower airway responsiveness. *J Allergy Clin Immunol*. 1993;91:97–101.
1812. Gani F, Pozzi E, Crivellaro MA, et al. The role of patient training in the management of seasonal rhinitis and asthma: clinical implications. *Allergy*. 2001;56:65–68.
1813. Meltzer EO. Role for cysteinyl leukotriene receptor antagonist therapy in asthma and their potential role in allergic rhinitis based on the concept of “one linked airway disease”. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2000;84:176–185; quiz 185–177.
1814. Bousquet J, Reid J, van Weel C, et al. Allergic rhinitis management pocket reference 2008. *Allergy*. 2008;63:990–996.
1815. Nowak D. Management of asthma with antiimmunoglobulin E: a review of clinical trials of omalizumab. *Respir Med*. 2006;100:1907–1917.
1816. Bousquet J, Cabrera P, Berkman N, et al. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. *Allergy*. 2005;60:302–308.
1817. D’Amato G, Salzillo A, Piccolo A, D’Amato M, Liccardi G. A review of anti-IgE monoclonal antibody (omalizumab) as add on therapy for severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Ther Clin Risk Manag*. 2007;3:613–619.
1818. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(1):CD003559.
1819. Humbert M, Boulet LP, Niven RM, Panahloo Z, Blogg M, Ayre G. Omalizumab therapy: patients who achieve greatest benefit for their asthma experience greatest benefit for rhinitis. *Allergy*. 2009;64:81–84.
1820. Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy*. 2004;59:709–717.
1821. Lai T, Wang S, Xu Z, et al. Long-term efficacy and safety of omalizumab in patients with persistent uncontrolled allergic asthma: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2015;5:8191.
1822. Erekosima N, Suarez-Cuervo C, Ramanathan M, et al. Effectiveness of subcutaneous immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review. *Laryngoscope*. 2014;124:616–627.
1823. Wilson DR, Lima MT, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2005;60:4–12.
1824. Eng PA, Borer-Reinhold M, Heijnen IA, Gnehm HP. Twelve-year follow-up after discontinuation of preseasonal grass pollen immunotherapy in childhood. *Allergy*. 2006;61:198–201.
1825. Inal A, Altintas DU, Yilmaz M, Karakoc GB, Kendirli SG, Sertdemir Y. Prevention of new sensitizations by specific immunotherapy in children with rhinitis and/or asthma monosensitized to house dust mite. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2007;17:85–91.
1826. Niggemann B, Jacobsen L, Dreborg S, et al. Five-year follow-up on the PAT study: specific immunotherapy and long-term prevention of asthma in children. *Allergy*. 2006;61:855–859.
1827. Pasquali M, Baiardini I, Rogkakou A, et al. Levocetirizine in persistent allergic rhinitis and asthma: effects on symptoms, quality of life and inflammatory parameters. *Clin Exp Allergy*. 2006;36:1161–1167.
1828. Baena-Cagnani CE, Berger WE, DuBuske LM, et al. Comparative effects of desloratadine versus montelukast on asthma symptoms and use of beta 2-agonists in patients with seasonal allergic rhinitis and asthma. *Int Arch Allergy Immunol*. 2003;130:307–313.
1829. Berger WE, Schenkel EJ, Mansfield LE; Desloratadine Study Group. Safety and efficacy of desloratadine 5 mg in asthma patients with seasonal allergic rhinitis and nasal congestion. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002;89:485–491.
1830. Aaronson DW. Evaluation of cetirizine in patients with allergic rhinitis and perennial asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1996;76:440–446.
1831. Grant JA, Nicodemus CF, Findlay SR, et al. Cetirizine in patients with seasonal rhinitis and concomitant asthma: prospective, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;95:923–932.
1832. Jindal A, Suriyan S, Sagadevan S, et al. Comparison of oral montelukast and intranasal fluticasone in patients with asthma and allergic rhinitis. *J Clin Diagn Res*. 2016;10:OC06–OC10.
1833. Baiardini I, Villa E, Rogkakou A, et al. Effect of mometasone furoate on the quality of life: a randomized placebo-controlled trial in persistent allergic rhinitis and intermittent asthma using the Rhinasthma questionnaire. *Clin Exp Allergy*. 2011;41:417–423.
1834. Nair A, Vaidyanathan S, Clearie K, Williamson P, Meldrum K, Lipworth BJ. Steroid sparing effects of intranasal corticosteroids in asthma and allergic rhinitis. *Allergy*. 2010;65:359–367.
1835. Agondi RC, Machado ML, Kalil J, Giavina-Bianchi P. Intranasal corticosteroid administration reduces nonspecific bronchial hyperresponsiveness and improves asthma symptoms. *J Asthma*. 2008;45:754–757.
1836. Pedroletti C, Lundahl J, Alving K, Hedlin G. Effect of nasal steroid treatment on airway inflammation determined by exhaled nitric oxide in allergic schoolchildren with perennial rhinitis and asthma. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008;19:219–226.
1837. Dahl R, Nielsen LP, Kips J, et al. Intranasal and inhaled fluticasone propionate for pollen-induced rhinitis and asthma. *Allergy*. 2005;60:875–881.
1838. Nathan RA, Yancey SW, Waitkus-Edwards K, et al. Fluticasone propionate nasal spray is superior to montelukast for allergic rhinitis while neither affects overall asthma control. *Chest*. 2005;128:1910–1920.
1839. Stelmach R, do Patrocínio TNM, Ribeiro M, Cukier A. Effect of treating allergic rhinitis with corticosteroids in patients with mild-to-moderate persistent asthma. *Chest*. 2005;128:3140–3147.
1840. Thio BJ, Slingerland GL, Fredriks AM, et al. Influence of intranasal steroids during the grass pollen season on bronchial responsiveness in children and young adults with asthma and hay fever. *Thorax*. 2000;55:826–832.
1841. Katial RK, Oppenheimer JJ, Ostrom NK, et al. Adding montelukast to fluticasone propionate/salmeterol for control of asthma and seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 2010;31:68–75.
1842. Price DB, Swern A, Tozzi CA, Philip G, Polos P. Effect of montelukast on lung function in asthma patients with allergic rhinitis: analysis from the COM-PACT trial. *Allergy*. 2006;61:737–742.
1843. Arbes SJ Jr, Gergen PJ, Elliott L, Zeldin DC. Prevalences of positive skin test responses to 10 common allergens in the US population: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:377–383.
1844. Baroody FM, Mucha SM, Detineo M, Naclerio RM. Nasal challenge with allergen leads to maxillary sinus inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121:1126–1132 e1127.
1845. Baroody FM, Mucha SM, deTineo M, Naclerio RM. Evidence of maxillary sinus inflammation in seasonal allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;146:880–886.
1846. Naclerio RM, deTineo ML, Baroody FM. Ragweed allergic rhinitis and the paranasal sinuses. A computed tomographic study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997;123:193–196.
1847. Savolainen S. Allergy in patients with acute maxillary sinusitis. *Allergy*. 1989;44:116–122.
1848. Chen CF, Wu KG, Hsu MC, Tang RB. Prevalence and relationship between allergic diseases and infectious diseases. *J Microbiol Immunol Infect*. 2001;34:57–62.
1849. Holzmann D, Willi U, Nadal D. Allergic rhinitis as a risk factor for orbital complication of acute rhinosinusitis in children. *Am J Rhinol*. 2001;15:387–390.
1850. Yu X, Sperling A, Blair C, Thompson K, Naclerio R. Antigen stimulation of TH2 cells augments acute bacterial sinusitis in mice. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:328–334.
1851. Naclerio R, Blair C, Yu X, Won YS, Gabr U, Baroody FM. Allergic rhinitis augments the response to a bacterial sinus infection in mice: a review of an animal model. *Am J Rhinol*. 2006;20:524–533.
1852. Kalfa VC, Spector SL, Ganz T, Cole AM. Lysozyme levels in the nasal secretions of patients with perennial allergic rhinitis and recurrent sinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004;93:288–292.
1853. Melvin TA, Lane AP, Nguyen MT, Lin SY. Allergic rhinitis patients with recurrent acute sinusitis have increased sinonasal epithelial cell TLR9 expression. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;142:659–664.
1854. Wilson KF, McMains KC, Orlandi RR. The association between allergy and chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps: an evidence-based review with recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014;4:93–103.
1855. Li QC, Cheng KJ, Wang F, Zhou SH. Role of atopy in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: does an atopic condition affect the severity and recurrence of disease? *J Laryngol Otol*. 2016;130:640–644.
1856. Rantala A, Jaakkola JJ, Jaakkola MS. Respiratory infections in adults with atopic disease and IgE antibodies to common aeroallergens. *PLoS One*. 2013;8:e68582.
1857. Frerichs KA, Nigten G, Romeijn K, Kaper NM, Grolman W, van der Heijden GJ. Inconclusive evidence for allergic rhinitis to predict a prolonged or chronic course of acute rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;150:22–27.
1858. Tan BK, Zirkle W, Chandra RK, et al. Atopic profile of patients failing medical ther-

- apy for chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2011;1:88–94.
1859. Pearlman AN, Chandra RK, Chang D, et al. Relationships between severity of chronic rhinosinusitis and nasal polyposis, asthma, and atopy. *Am J Rhinol Allergy.* 2009;23:145–148.
1860. Gelincik A, Buyukozturk S, Aslan I, et al. Allergic nonallergic rhinitis: which is more predisposing to chronic rhinosinusitis? *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;101:18–22.
1861. Kirtsreesakul V, Ruttanaphol S. The relationship between allergy and rhinosinusitis. *Rhinology.* 2008;46:204–208.
1862. Robinson S, Douglas R, Wormald PJ. The relationship between atopy and chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol.* 2006;20:625–628.
1863. Alho OP, Karttunen R, Karttunen TJ. Nasal mucosa in natural colds: effects of allergic rhinitis and susceptibility to recurrent sinusitis. *Clin Exp Immunol.* 2004;137:366–372.
1864. Van Zele T, Gevaert P, Watelet JB, et al. *Staphylococcus aureus* colonization and IgE antibody formation to enterotoxins is increased in nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114:981–983.
1865. Berrettini S, Carabelli A, Sellari-Franceschini S, et al. Perennial allergic rhinitis and chronic sinusitis: correlation with rhinologic risk factors. *Allergy.* 1999;54:242–248.
1866. Houser SM, Keen KJ. The role of allergy and smoking in chronic rhinosinusitis and polyposis. *Laryngoscope.* 2008;118:1521–1527.
1867. Al-Qudah M. Food sensitization in medically resistant chronic rhinosinusitis with or without nasal polyposis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2016;169:40–44.
1868. Gorgulu O, Ozdemir S, Canbolat EP, Sayar C, Olgun MK, Akbas Y. Analysis of the roles of smoking and allergy in nasal polyposis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2012;121:615–619.
1869. Lill C, Loader B, Seemann R, et al. Milk allergy is frequent in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis. *Am J Rhinol Allergy.* 2011;25:e221–e224.
1870. Munoz del Castillo F, Jurado-Ramos A, Fernandez Conde BL, et al. Allergic profile of nasal polyposis. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2009;19:110–116.
1871. Collins MM, Loughran S, Davidson P, Wilson JA. Nasal polyposis: prevalence of positive food and inhalant skin tests. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;135:680–683.
1872. Kirtsreesakul V. Role of allergy in the therapeutic response of nasal polyps. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2002;20:141–146.
1873. Voegels RL, Santoro P, Butugan O, Formigoni LG. Nasal polyposis and allergy: is there a correlation? *Am J Rhinol.* 2001;15:9–14.
1874. Asero R, Bottazzi G. Nasal polyposis: a study of its association with airborne allergen hypersensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2001;86:283–285.
1875. Asero R, Bottazzi G. Hypersensitivity to molds in patients with nasal polyposis: a clinical study. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105:186–188.
1876. Pang Y T, Eskici O, Wilson J A. Nasal polyposis: role of subclinical delayed food hypersensitivity. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;122:298–301.
1877. Pumphirun P, Limitlaohapanth C, Wasuwat P. Role of allergy in nasal polyps of Thai patients. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 1999;17:13–15.
1878. Keith PK, Conway M, Evans S, et al. Nasal polyps: effects of seasonal allergen exposure. *J Allergy Clin Immunol.* 1994;93:567–574.
1879. Bonfils P, Malinvaud D. Influence of allergy in patients with nasal polyposis after endoscopic sinus surgery. *Acta Otolaryngol.* 2008;128:186–192.
1880. Erbek SS, Erbek S, Topal O, Cakmak O. The role of allergy in the severity of nasal polyposis. *Am J Rhinol.* 2007;21:686–690.
1881. Bonfils P, Avan P, Malinvaud D. Influence of allergy on the symptoms and treatment of nasal polyposis. *Acta Otolaryngol.* 2006;126:839–844.
1882. Berger WE, Granet DB, Kabat AG. Diagnosis and management of allergic conjunctivitis in pediatric patients. *Allergy Asthma Proc.* 2017;38:16–27.
1883. Strachan D, Sibbald B, Weiland S, et al. Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Allergy Immunol.* 1997;8:161–176.
1884. Kim DH, Park YS, Jang HJ, Kim JH, Lim DH. Prevalence and allergen of allergic rhinitis in Korean children. *Am J Rhinol Allergy.* 2016;30:72–78.
1885. Alexandropoulos T, Haidich AB, Pilalas D, Dardavessis T, Daniilidis M, Arvanitidou M. Characteristics of patients with allergic rhinitis in an outpatient clinic: a retrospective study. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2013;41:194–200.
1886. Gradman J, Wolthers OD. Allergic conjunctivitis in children with asthma, rhinitis and eczema in a secondary outpatient clinic. *Pediatr Allergy Immunol.* 2006;17:524–526.
1887. Kosrirukvongs P, Visitsunthorn N, Vichayanond P, Bunnag C. Allergic conjunctivitis. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2001;19:237–244.
1888. Almaliotis D, Michailopoulos P, Gioulekas D, et al. Allergic conjunctivitis and the most common allergens in Northern Greece. *World Allergy Organ J.* 2013;6:12.
1889. Han DH, Ahn JC, Mun SJ, Park SK, Oh SY, Rhee CS. Novel risk factors for allergic rhinitis in Korean elementary school children: ARCO-kids phase II in a community. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2015;7:234–240.
1890. Navarro A, Colas C, Anton E, et al. Epidemiology of allergic rhinitis in allergy consultations in Spain: Alergologica-2005. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2009;19(Suppl 2):7–13.
1891. Bielory L, Skoner DP, Blaiss MS, et al. Ocular and nasal allergy symptom burden in America: the Allergies, Immunotherapy, and Rhinoconjunctivitis (AIRS) surveys. *Allergy Asthma Proc.* 2014;35:211–218.
1892. Schneider L, Tilles S, Lio P, et al. Atopic dermatitis: a practice parameter update 2012. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131:295–299 e291–e227.
1893. Drucker AM. Atopic dermatitis: burden of illness, quality of life, and associated complications. *Allergy Asthma Proc.* 2017;38:3–8.
1894. Spergel JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112:S118–S127.
1895. The ISAAC story. The International Study of Allergies and Asthma in Childhood. ISAAC Steering Committee; 2017. <http://isaac.auckland.ac.nz/story/index.html>. Accessed December 19, 2017.
1896. Williams H, Robertson C, Stewart A, et al. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103:125–138.
1897. Kim JP, Chao LX, Simpson EL, Silverberg JI. Persistence of atopic dermatitis (AD): a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75:681–687.e11.
1898. Rhodes HL, Thomas P, Sporik R, Holgate ST, Cogswell JJ. A birth cohort study of subjects at risk of atopy: twenty-two-year follow-up of wheeze and atopic status. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:176–180.
1899. Gustafsson D, Sjoberg O, Foucard T. Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis—a prospective follow-up to 7 years of age. *Allergy.* 2000;55:240–245.
1900. Schneider L, Hanifin J, Boguniewicz M, et al. Study of the atopic march: development of atopic comorbidities. *Pediatr Dermatol.* 2016;33:388–398.
1901. Mortz CG, Andersen KE, Dellgren C, Barington T, Bindeslev-Jensen C. Atopic dermatitis from adolescence to adulthood in the TOACS cohort: prevalence, persistence and comorbidities. *Allergy.* 2015;70:836–845.
1902. Sybilski AJ, Raciborski F, Lipiec A, et al. Epidemiology of atopic dermatitis in Poland according to the Epidemiology of Allergic Disorders in Poland (ECAP) study. *J Dermatol.* 2015;42:140–147.
1903. Bozek A, Jarzab J. Epidemiology of IgE-dependent allergic diseases in elderly patients in Poland. *Am J Rhinol Allergy.* 2013;27:e140–e145.
1904. Hon KL, Wang SS, Leung TF. The atopic march: from skin to the airways. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2012;11:73–77.
1905. Batlles Garrido J, Torres-Borrego J, Bonillo Perales A, et al. Prevalence and factors linked to atopic eczema in 10- and 11-year-old school children. Isaac 2 in Almeria, Spain. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2010;38:174–180.
1906. Peroni DG, Piacentini GL, Bodini A, Rigotti E, Pigozzi R, Boner AL. Prevalence and risk factors for atopic dermatitis in preschool children. *Br J Dermatol.* 2008;158:539–543.
1907. Lowe AJ, Hosking CS, Bennett CM, et al. Skin prick test can identify eczematous infants at risk of asthma and allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 2007;37:1624–1631.
1908. Karaman O, Turgut CS, Uzuner N, et al. The determination of asthma, rhinitis, eczema, and atopy prevalence in 9- to 11-year-old children in the city of Izmir. *Allergy Asthma Proc.* 2006;27:319–324.
1909. Kusel MM, Holt PG, de Klerk N, Sly PD. Support for 2 variants of eczema. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116:1067–1072.
1910. Kidon MI, Chiang WC, Liew WK, et al. Sensitization to dust mites in children with allergic rhinitis in Singapore: does it matter if you scratch while you sneeze? *Clin Exp Allergy.* 2005;35:434–440.
1911. Yemaneberhan H, Flohr C, Lewis SA, et al. Prevalence and associated factors of atopic dermatitis symptoms in rural and urban Ethiopia. *Clin Exp Allergy.* 2004;34:779–785.
1912. Min YG, Choi BY, Kwon SK, et al. Multicenter study on the prevalence of perennial allergic rhinitis and allergy-associated disorders. *J Korean Med Sci.*

- 2001;16:697–701.
1913. Ozdemir N, Ucgun I, Metintas S, Kolsuz M, Metintas M. The prevalence of asthma and allergy among university freshmen in Eskisehir, Turkey. *Respir Med*. 2000;94:536–541.
1914. Garcia-Gonzalez JJ, Vega-Chicote JM, Rico P, et al. Prevalence of atopy in students from Malaga, Spain. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1998;80:237–244.
1915. Leung R, Ho P. Asthma, allergy, and atopy in three South-East Asian populations. *Thorax*. 1994;49:1205–1210.
1916. Inuo C, Kondo Y, Tanaka K, et al. Japanese cedar pollen-based subcutaneous immunotherapy decreases tomato fruit-specific basophil activation. *Int Arch Allergy Immunol*. 2015;167:137–145.
1917. Kondo Y, Urisu A. Oral allergy syndrome. *Allergol Int*. 2009;58:485–491.
1918. Ebner C, Birkner T, Valenta R, et al. Common epitopes of birch pollen and apples—studies by western and northern blot. *J Allergy Clin Immunol*. 1991;88:588–594.
1919. Ortolani C, Pastorello EA, Farioli L, et al. IgE-mediated allergy from vegetable allergens. *Ann Allergy*. 1993;71:470–476.
1920. Lieberman P, Nicklas RA, Randolph C, et al. Anaphylaxis—a practice parameter update 2015. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;115:341–384.
1921. Skamstrup Hansen K, Vestergaard H, Stahl Skov P, et al. Double-blind, placebo-controlled food challenge with apple. *Allergy*. 2001;56:109–117.
1922. Bohle B, Zwolfer B, Heratizadeh A, 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.
1923. Bindslev-Jensen C, Vibits A, Stahl Skov P, Weeke B. Oral allergy syndrome: the effect of astemizole. *Allergy*. 1991;46:610–613.
1924. Asero R. Effects of birch pollen-specific immunotherapy on apple allergy in birch pollen hypersensitive patients. *Clin Exp Allergy*. 1998;28:1368–1373.
1925. Bolhaar ST, Tiemessen MM, Zuidmeer L, et al. Efficacy of birch-pollen immunotherapy on crossreactive food allergy confirmed by skin tests and double-blind food challenges. *Clin Exp Allergy*. 2004;34:761–769.
1926. Mauro M, Russello M, Incorvaia C, et al. Birch-apple syndrome treated with birch pollen immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;156:416–422.
1927. Asero R. How long does the effect of birch pollen injection SIT on apple allergy last? *Allergy*. 2003;58:435–438.
1928. Krouse JH. *Allergy and Immunology: An Otolaryngic Approach*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
1929. Bircher AJ, Van Melle G, Haller E, Curty B, Frei PC. IgE to food allergens are highly prevalent in patients allergic to pollens, with and without symptoms of food allergy. *Clin Exp Allergy*. 1994;24:367–374.
1930. Marseglia GL, Poddighe D, Caimmi D, et al. Role of adenoids and adenoiditis in children with allergy and otitis media. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2009;9:460–464.
1931. Cassano P, Gelardi M, Cassano M, Fiorella ML, Fiorella R. Adenoid tissue-rhinopharyngeal obstruction grading based on fiberoptic findings: a novel approach to therapeutic management. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2003;67:1303–1309.
1932. Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Cesar JA, Chadha NK. Intranasal corticosteroids for nasal airway obstruction in children with moderate to severe adenoidal hypertrophy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;CD006286.
1933. Evcimik MF, Dogru M, Cirik AA, Nepesov MI. Adenoid hypertrophy in children with allergic disease and influential factors. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015;79:694–697.
1934. Dogru M, Evcimik MF, Calim OF. Does adenoid hypertrophy affect disease severity in children with allergic rhinitis? *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017;274:209–213.
1935. Modrzynski M, Zawisza E. The influence of birch pollination on the adenoid size in children with intermittent allergic rhinitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2007;71:1017–1023.
1936. Atan Sahin O, Kececioglu N, Serdar M, Ozpinar A. The association of residential mold exposure and adenotonsillar hypertrophy in children living in damp environments. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016;88:233–238.
1937. Huang SW, Giannoni C. The risk of adenoid hypertrophy in children with allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001;87:350–355.
1938. Karaca CT, Toros SZ, Noseri H, et al. Role of allergy in children with adenotonsillar hypertrophy. *J Craniofac Surg*. 2012;23:e611–e613.
1939. Ameli F, Brocchetti F, Tosca MA, Signori A, Ciprandi G. Adenoidal hypertrophy and allergic rhinitis: is there an inverse relationship? *Am J Rhinol Allergy*. 2013;27:e5–e10.
1940. Sadeghi-Shabestari M, Jabbari Moghaddam Y, Ghaharri H. Is there any correlation between allergy and adenotonsillar tissue hypertrophy? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2011;75:589–591.
1941. Eren E, Arslanoglu S, Erdem SB, et al. Chicken or the egg: the dilemma of allergic rhinitis versus adenoid hypertrophy. *Rhinology*. 2015;53:154–159.
1942. Ni K, Zhao L, Wu J, Chen W, Hongya Yang, Li X. Th17/Treg balance in children with obstructive sleep apnea syndrome and the relationship with allergic rhinitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015;79:1448–1454.
1943. Masieri S, Trabattoni D, Incorvaia C, et al. A role for Waldeyer's ring in immunological response to allergens. *Curr Med Res Opin*. 2014;30:203–205.
1944. Warman M, Granot E, Halperin D. Improvement in allergic and nonallergic rhinitis: a secondary benefit of adenoidectomy in children. *Ear Nose Throat J*. 2015;94:220, 222, 224–227. <https://www.entjournal.com/article/improvement-allergic-and-nonallergic-rhinitis-secondary-benefit-adenoidectomy-children>. Accessed December 19, 2017.
1945. Scadding G. Non-surgical treatment of adenoidal hypertrophy: the role of treating IgE-mediated inflammation. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21:1095–1106.
1946. Chohan A, Lal A, Chohan K, Chakravarti A, Gomber S. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on the role of mometasone in adenoid hypertrophy in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015;79:1599–1608.
1947. Pagella F, De Amici M, Pusateri A, et al. Adenoids and clinical symptoms: Epidemiology of a cohort of 795 pediatric patients. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015;79:2137–2141.
1948. Friedman RA, Doyle WJ, Casselbrant ML, Bluestone C, Fireman P. Immunologic-mediated eustachian tube obstruction: a double-blind crossover study. *J Allergy Clin Immunol*. 1983;71:442–447.
1949. Skoner DP, Doyle WJ, Chamovitz AH, Fireman P. Eustachian tube obstruction after intranasal challenge with house dust mite. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1986;112:840–842.
1950. Skoner DP, Doyle WJ, Fireman P. Eustachian tube obstruction (ETO) after histamine nasal provocation—a double-blind dose-response study. *J Allergy Clin Immunol*. 1987;79:27–31.
1951. Bluestone CD, Cantekin EI. Current clinical methods, indications and interpretation of eustachian tube function tests. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1981;90:552–562.
1952. O'Connor RD, Ort H, Leong AB, Cook DA, Street D, Hamburger RN. Tympanometric changes following nasal antigen challenge in children with allergic rhinitis. *Ann Allergy*. 1984;53:468–471.
1953. Lazo-Saenz JG, Galvan-Aguilera AA, Martinez-Ordaz VA, Velasco-Rodriguez VM, Nieves-Enterria A, Rincon-Castaneda C. Eustachian tube dysfunction in allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;132:626–629.
1954. Knight LC, Eccles R, Morris S. Seasonal allergic rhinitis and its effects on eustachian tube function and middle ear pressure. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1992;17:308–312.
1955. Osur SL, Volovitz B, Dickson S, Enck DC, Bernstein JM. Eustachian tube dysfunction in children with ragweed hay fever during natural pollen exposure. *Allergy Proc*. 1989;10:133–139.
1956. Bernstein JM, Lee J, Conboy K, Ellis E, Li P. Further observations on the role of IgE-mediated hypersensitivity in recurrent otitis media with effusion. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1985;93:611–615.
1957. Bernstein JM, Lee J, Conboy K, Ellis E, Li P. The role of IgE-mediated hypersensitivity in recurrent otitis media with effusion. *Am J Otol*. 1983;5:66–69.
1958. Bernstein JM, Ellis E, Li P. The role of IgE-mediated hypersensitivity in otitis media with effusion. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1981;89:874–878.
1959. Caffarelli C, Savini E, Giordano S, Gianlupi G, Cavagni G. Atopy in children with otitis media with effusion. *Clin Exp Allergy*. 1998;28:591–596.
1960. Yeo SG, Park DC, Eun YG, Cha CI. The role of allergic rhinitis in the development of otitis media with effusion: effect on eustachian tube function. *Am J Otolaryngol*. 2007;28:148–152.
1961. Chantzi FM, Kafetzis DA, Bairamis T, et al. IgE sensitization, respiratory allergy symptoms, and heritability independently increase the risk of otitis media with effusion. *Allergy*. 2006;61:332–336.
1962. Tomonaga K, Kurono Y, Mogi G. The role of nasal allergy in otitis media with effusion. *Acta Otolaryngol*. 1998;458:s41–s47.
1963. Borge P. Atopy and secretory otitis media. Immunological studies and responses to topical corticosteroid therapy. *J Laryngol Otol*. 1983;97:117–129.
1964. Corey JP, Adham RE, Abbass AH, Seligman I. The role of IgE-mediated hypersensitivity in otitis media with effusion. *Am J Otolaryngol*. 1994;15:138–144.
1965. Kreiner-Moller E, Chawes BL, Caye-Thomasen P, Bonnelykke K, Bisgaard H.

- Allergic rhinitis is associated with otitis media with effusion: a birth cohort study. *Clin Exp Allergy*. 2012;42:1615–1620.
1966. Hurst DS. Efficacy of allergy immunotherapy as a treatment for patients with chronic otitis media with effusion. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2008;72:1215–1223.
1967. Hurst DS. Association of otitis media with effusion and allergy as demonstrated by intradermal skin testing and eosinophil cationic protein levels in both middle ear effusions and mucosal biopsies. *Laryngoscope*. 1996;106:1128–1137.
1968. Hurst DS. Allergy management of refractory serous otitis media. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1990;102:664–669.
1969. Alles R, Parikh A, Hawk L, Darby Y, Romero JN, Scadding G. The prevalence of atopic disorders in children with chronic otitis media with effusion. *Pediatr Allergy Immunol*. 2001;12:102–106.
1970. McMahan JT, Calenoff E, Croft DJ, Barenholtz L, Weber LD. Chronic otitis media with effusion and allergy: modified RAST analysis of 119 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1981;89:427–431.
1971. Lildholdt T, Korholm B. Beclomethasone nasal spray in the treatment of middle-ear effusion - a double-blind study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1982;4:133–137.
1972. Shapiro GG, Bierman CW, Furukawa CT, et al. Treatment of persistent eustachian tube dysfunction in children with aerosolized nasal dexamethasone phosphate versus placebo. *Ann Allergy*. 1982;49:81–85.
1973. Williams I, Bengt S, Barton S, et al. Topical intranasal corticosteroids in 4–11 year old children with persistent bilateral otitis media with effusion in primary care: double blind randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 2009;339:b4984.
1974. Rosenfeld RM, Shin JJ, Schwartz SR, et al. Clinical practice guideline: otitis media with effusion (update). *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;154:S1–S41.
1975. Sajjadi H, Paparella MM. Meniere's disease. *Lancet*. 2008;372:406–414.
1976. Derebery MJ. Allergic and immunologic aspects of Meniere's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1996;114:360–365.
1977. Singh S, Nagarkar AN, Bansal S, Vir D, Gupta AK. Audiological manifestations of allergic rhinitis. *J Laryngol Otol*. 2011;125:906–910.
1978. Derebery MJ, Berliner KI. Prevalence of allergy in Meniere's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;123:69–75.
1979. Derebery MJ. Allergic management of Meniere's disease: an outcome study. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;122:174–182.
1980. Derebery MJ, Valenzuela S. Meniere's syndrome and allergy. *Otolaryngol Clin North Am*. 1992;25:213–224.
1981. Keles E, Godekmerdan A, Kalidag T, et al. Meniere's disease and allergy: allergens and cytokines. *J Laryngol Otol*. 2004;118:688–693.
1982. Hsu L, Zhu XN, Zhao YS. Immunoglobulin E and circulating immune complexes in endolymphatic hydrops. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1990;99:535–538.
1983. Gibbs SR, Mabry RL, Roland PS, Shoup AG, Mabry CS. Electrocochleographic changes after intranasal allergen challenge: a possible diagnostic tool in patients with Meniere's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999;121:283–284.
1984. Viscomi GJ, Bojrab DI. Use of electrocochleography to monitor antigenic challenge in Meniere's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1992;107:733–737.
1985. Irwin RS, Baumann MH, Bolser DC, et al. Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006;129:1S–23S.
1986. Passali D, Benedetto de F, Benedetto de M, et al. Rhino-Bronchial Syndrome. The SIO-AIMAR (Italian Society of Otorhinolaryngology, Head Neck Surgery-Interdisciplinary Scientific Association for the Study of the Respiratory Diseases) survey. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2011;31:27–34.
1987. Lin HC, Cho SH, Ghoshal AG, et al. Respiratory diseases and the impact of cough in Taiwan: results from the APBORD observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e3854.
1988. Ghoshal AG, Ravindran GD, Gangwal P, et al. The burden of segregated respiratory diseases in India and the quality of care in these patients: results from the Asia-Pacific Burden of Respiratory Diseases study. *Lung India*. 2016;33:611–619.
1989. Krzych-Falta E, Piekarska B, Sybilski A, Wojas O, Samolinski B. The safety of nasal allergen challenge test assessed in lower airways. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2015;14:581–588.
1990. Chakir J, Laviolette M, Turcotte H, Boutet M, Boulet LP. Cytokine expression in the lower airways of nonasthmatic subjects with allergic rhinitis: influence of natural allergen exposure. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106:904–910.
1991. Chakir J, Laviolette M, Boutet M, Laliberte R, Dube J, Boulet LP. Lower airways remodeling in nonasthmatic subjects with allergic rhinitis. *Lab Invest*. 1996;75:735–744.
1992. Buday T, Gavliakova S, Mokry J, Medvedova I, Kavalcikova-Bogdanova N, Plevkova J. The guinea pig sensitized by house dust mite: a model of experimental cough studies. *Adv Exp Med Biol*. 2016;905:87–95.
1993. Cho SH, Lin HC, Ghoshal AG, et al. Respiratory disease in the Asia-Pacific region: cough as a key symptom. *Allergy Asthma Proc*. 2016;37:131–140.
1994. He S, Li YJ, Chen J. Clinical features of allergic rhinitis in children of Shanghai, China. *Genet Mol Res*. 2016;15.
1995. Roth DF, Ferguson BJ. Vocal allergy: recent advances in understanding the role of allergy in dysphonia. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;18:176–181.
1996. Millqvist E, Bende M, Brynnel M, Johansson I, Kappel S, Ohlsson AC. Voice change in seasonal allergic rhinitis. *J Voice*. 2008;22:512–515.
1997. Koc EA, Koc B, Erbek S. Comparison of acoustic and stroboscopic findings and voice handicap index between allergic rhinitis patients and controls. *Balkan Med J*. 2014;31:340–344.
1998. Krouse JH, Dworkin JP, Carron MA, Stachler RJ. Baseline laryngeal effects among individuals with dust mite allergy. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;139:149–151.
1999. Randhawa PS, Nouraei S, Mansuri S, Rubin JS. Allergic laryngitis as a cause of dysphonia: a preliminary report. *Logoped Phoniatr Vocol*. 2010;35:169–174.
2000. Hamdan AL, Sibai A, Youssef M, Deeb R, Zaitoun F. The use of a screening questionnaire to determine the incidence of allergic rhinitis in singers with dysphonia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;132:547–549.
2001. Turley R, Cohen SM, Becker A, Ebert CS Jr. Role of rhinitis in laryngitis: another dimension of the unified airway. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2011;120:505–510.
2002. Simberg S, Sala E, Tuomainen J, Ronnema AM. Vocal symptoms and allergy— a pilot study. *J Voice*. 2009;23:136–139.
2003. Randhawa PS, Mansuri S, Rubin JS. Is dysphonia due to allergic laryngitis being misdiagnosed as laryngopharyngeal reflux? *Logoped Phoniatr Vocol*. 2010;35:1–5.
2004. Brook CD, Platt MP, Reese S, Noordzij JP. Utility of allergy testing in patients with chronic laryngopharyngeal symptoms: is it allergic laryngitis? *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;154:41–45.
2005. Eren E, Arslanoglu S, Aktas A, et al. Factors confusing the diagnosis of laryngopharyngeal reflux: the role of allergic rhinitis and inter-rater variability of laryngeal findings. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014;271:743–747.
2006. Belafsky PC, Peake J, Smiley-Jewell SM, Verma SP, Dworkin-Valenti J, Pinkerton KE. Soot and house dust mite allergen cause eosinophilic laryngitis in an animal model. *Laryngoscope*. 2016;126:108–112.
2007. Mouadeb DA, Belafsky PC, Birchall M, Hood C, Konia T, Pinkerton KE. The effects of allergens and tobacco smoke on the laryngeal mucosa of guinea pigs. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;140:493–497.
2008. Roth DF, Abbott KV, Carroll TL, Ferguson BJ. Evidence for primary laryngeal inhalant allergy: a randomized, double-blinded crossover study. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3:10–18.
2009. Reidy PM, Dworkin JP, Krouse JH. Laryngeal effects of antigen stimulation challenge with perennial allergen *Dermatophagoides pteronyssinus*. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;128:455–462.
2010. Dworkin JP, Reidy PM, Stachler RJ, Krouse JH. Effects of sequential *Dermatophagoides pteronyssinus* antigen stimulation on anatomy and physiology of the larynx. *Ear Nose Throat J*. 2009;88:793–799.
2011. Brook C, Noordzij JP, Russell K, Alphas A, Platt M. Predictive findings of allergic disease in fiberoptic nasolaryngoscopy. *Laryngoscope*. 2015;125:286–290.
2012. Jackson-Menaldi CA, Dzul AI, Holland RW. Allergies and vocal fold edema: a preliminary report. *J Voice*. 1999;13:113–122.
2013. Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL, et al. 14 years of eosinophilic esophagitis: clinical features and prognosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;48:30–36.
2014. Roy-Ghanta S, Larosa DF, Katzka DA. Atopic characteristics of adult patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:531–535.
2015. Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, et al. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology*. 2007;133:1342–1363.



2016. Assa'ad AH, Putnam PE, Collins MH, et al. Pediatric patients with eosinophilic esophagitis: an 8-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119:731–738.
2017. Plaza-Martin AM, Jimenez-Feijoo R, Andaluz C, et al. Polysensitization to aeroallergens and food in eosinophilic esophagitis in a pediatric population. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2007;35:35–37.
2018. Sugnanam KK, Collins JT, Smith PK, et al. Dichotomy of food and inhalant allergen sensitization in eosinophilic esophagitis. *Allergy.* 2007;62:1257–1260.
2019. Remedios M, Campbell C, Jones DM, Kerlin P. Eosinophilic esophagitis in adults: clinical, endoscopic, histologic findings, and response to treatment with fluticasone propionate. *Gastrointest Endosc.* 2006;63:3–12.
2020. Guajardo JR, Plotnick LM, Fende JM, Collins MH, Putnam PE, Rothenberg ME. Eosinophil-associated gastrointestinal disorders: a world-wide-web based registry. *J Pediatr.* 2002;141:576–581.
2021. Moawad FJ, Veerappan GR, Lake JM, et al. Correlation between eosinophilic oesophagitis and aeroallergens. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31:509–515.
2022. Almansa C, Krishna M, Buchner AM, et al. Seasonal distribution in newly diagnosed cases of eosinophilic esophagitis in adults. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:828–833.
2023. Wang FY, Gupta SK, Fitzgerald JF. Is there a seasonal variation in the incidence or intensity of allergic eosinophilic esophagitis in newly diagnosed children? *J Clin Gastroenterol.* 2007;41:451–453.
2024. Fogg MI, Ruchelli E, Spergel JM. Pollen and eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112:796–797.
2025. Ramirez RM, Jacobs RL. Eosinophilic esophagitis treated with immunotherapy to dust mites. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132:503–504.
2026. Shedden A. Impact of nasal congestion on quality of life and work productivity in allergic rhinitis: findings from a large online survey. *Treat Respir Med.* 2005;4:439–446.
2027. Meltzer EO, Blaiss MS, Derebery MJ, et al. Burden of allergic rhinitis: results from the Pediatric Allergies in America survey. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:S43–S70.
2028. Bousquet J, Neukirch F, Bousquet PJ, et al. Severity and impairment of allergic rhinitis in patients consulting in primary care. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:158–162.
2029. Craig TJ, Hanks CD, Fisher LH. How do topical nasal corticosteroids improve sleep and daytime somnolence in allergic rhinitis? *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116:1264–1266.
2030. Sherkat AA, Sardana N, Safaee S, Lehman EB, Craig TJ. The role of pseudoephedrine on daytime somnolence in patients suffering from perennial allergic rhinitis (PAR). *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011;106:97–102.
2031. Ferguson BJ. Influences of allergic rhinitis on sleep. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;130:617–629.
2032. Mann RD, Pearce GL, Dunn N, Shakir S. Sedation with “non-sedating” antihistamines: four prescription-event monitoring studies in general practice. *BMJ.* 2000;320:1184–1186.
2033. Hindmarch I, Shamsi Z. Antihistamines: models to assess sedative properties, assessment of sedation, safety and other side-effects. *Clin Exp Allergy.* 1999;29(Suppl 3):133–142.
2034. Ishman SL, Smith DF, Benke JR, Nguyen MT, Lin SY. The prevalence of sleepiness and the risk of sleep-disordered breathing in children with positive allergy test. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2012;2:139–143.
2035. Yuksel H, Sogut A, Yilmaz H, Yilmaz O, Dinc G. Sleep actigraphy evidence of improved sleep after treatment of allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009;103:290–294.
2036. Benninger MS, Benninger RM. The impact of allergic rhinitis on sexual activity, sleep, and fatigue. *Allergy Asthma Proc.* 2009;30:358–365.
2037. Meltzer EO, Nathan R, Derebery J, et al. Sleep, quality of life, and productivity impact of nasal symptoms in the United States: findings from the Burden of Rhinitis in America survey. *Allergy Asthma Proc.* 2009;30:244–254.

## 作者单位

<sup>1</sup>Otolaryngology, Emory University, USA; <sup>2</sup>Otolaryngology, Johns Hopkins University, USA; <sup>3</sup>Otolaryngology, Temple University, USA; <sup>4</sup>Otolaryngology, University of Utah, USA; <sup>5</sup>Allergy/Asthma, Swiss Institute of Allergy and Asthma Research, Switzerland; <sup>6</sup>Otolaryngology, University of Utah, USA; <sup>7</sup>Allergy/Immunology, Johns Hopkins University, USA; <sup>8</sup>Otolaryngology, University of Chicago, USA; <sup>9</sup>Otolaryngology, University of Ghent, Belgium; <sup>10</sup>Respiratory Diseases, Humanitas University, Italy; <sup>11</sup>Allergy/Immunology, Private Practice, USA; <sup>12</sup>Otolaryngology, Eskisehir Osmangazi University, Turkey; <sup>13</sup>Allergy/Immunology, Ospedale Policlinico San Martino, Italy; <sup>14</sup>Otolaryngology, University of Chicago, USA; <sup>15</sup>Allergy/Immunology, Private Practice, USA; <sup>16</sup>Allergy/Immunology, Johns Hopkins University, USA; <sup>17</sup>Pediatric Allergy, Imperial College London, UK; <sup>18</sup>Otolaryngology, Private Practice, USA; <sup>19</sup>Otolaryngology, University of California San Diego, USA; <sup>20</sup>Otolaryngology, Emory University, USA; <sup>21</sup>Otolaryngology, University of North Carolina, USA; <sup>22</sup>Otolaryngology, Rutgers New Jersey Medical School, USA; <sup>23</sup>Otolaryngology, Emory University, USA; <sup>24</sup>Otolaryngology, University of Amsterdam, Netherlands; <sup>25</sup>Otolaryngology, University of Missouri, USA; <sup>26</sup>Otorhinolaryngology, Helios Kliniken Wiesbaden, Germany; <sup>27</sup>Otolaryngology, University of Texas Southwestern, USA; <sup>28</sup>Allergy/Immunology, Johns Hopkins University, USA; <sup>29</sup>Respiratory Diseases, University of Aarhus, Denmark; <sup>30</sup>Respiratory Medicine, Hannover Medical School, Airway Research Fraunhofer Institute for Toxicology and Experimental Medicine, German Center for Lung Research, Germany; <sup>31</sup>Otolaryngology, Case Western Reserve University, USA; <sup>32</sup>Otolaryngology, Stanford University, USA; <sup>33</sup>Allergy/Immunology, ASST Pini/CTO Milan, Italy; <sup>34</sup>Public Health, Imperial College London, UK; <sup>35</sup>Otolaryngology, Harvard Medical School, USA; <sup>36</sup>Pulmonary/Allergy, Turku University Hospital, Finland; <sup>37</sup>Otolaryngology, University of Colorado, USA; <sup>38</sup>Nursing, University of Texas Rio Grande Valley, USA; <sup>39</sup>Pediatric Allergy, Hospital Medica Sur, Mexico; <sup>40</sup>Otolaryngology, San Antonio Military Medical Center, USA; <sup>41</sup>Otolaryngology, University of Pittsburgh, USA; <sup>42</sup>Otolaryngology, Emory University, USA; <sup>43</sup>Otolaryngology, McGovern Medical School at the University of Texas Health Science Center Houston, USA; <sup>44</sup>Otolaryngology, University of Texas Southwestern, USA; <sup>45</sup>Otolaryngology, Ochsner Clinic Foundation, USA; <sup>46</sup>Otolaryngology, Uniformed Services University of Health Sciences, USA; <sup>47</sup>Pediatric Allergy, Karolinska Institutet, Sweden; <sup>48</sup>Otolaryngology, Wake Forest University, USA; <sup>49</sup>Allergy/Immunology, University of Pavia, Italy; <sup>50</sup>Otolaryngology, Universitat de Barcelona, Hospital Clinic, IDIBAPS, Spain; <sup>51</sup>Allergy/Immunology, National Jewish Health, USA; <sup>52</sup>Otolaryngology, Loyola University, USA; <sup>53</sup>Pediatrics, Nippon Medical School, Japan; <sup>54</sup>Rhinology/Allergy, Medical Faculty Mannheim, Heidelberg University, Center for Rhinology and Allergology, Wiesbaden, Germany; <sup>55</sup>Otolaryngology, Boston University, USA; <sup>56</sup>Otolaryngology, Weill Cornell Medical College, USA; <sup>57</sup>Allergy, Regional University Hospital of Málaga, Spain; <sup>58</sup>Otolaryngology, University of Calgary, Canada; <sup>59</sup>Otolaryngology, University of Texas Southwestern, USA; <sup>60</sup>Allergology, Hospital Universitario Fundación Jimenez Diaz, Spain; <sup>61</sup>Otolaryngology, Medical University of South Carolina, USA; <sup>62</sup>Allergy/Immunology, Alpert Medical School of Brown University, USA; <sup>63</sup>Allergy/Immunology, Children's National Health System, George Washington University School of Medicine, USA; <sup>64</sup>Allergy/Asthma, University of Edinburgh, UK; <sup>65</sup>Otolaryngology, Oregon Health and Science University, USA; <sup>66</sup>Rhinology/Allergy, Mahidol University, Thailand; <sup>67</sup>Allergy/Immunology, Johns Hopkins University, USA; <sup>68</sup>Otolaryngology, University of Texas Southwestern, USA; <sup>69</sup>Otolaryngology, National University of Singapore, Singapore; <sup>70</sup>Otolaryngology, Karolinska Institutet, Sweden; <sup>71</sup>Environmental Medicine, Karolinska Institutet, Sweden; <sup>72</sup>Otolaryngology, University of Michigan, USA

## 约稿作者

Anand Andiappan, PhD<sup>1</sup>, Philipp Badorrek, MD<sup>2</sup>, Christopher D. Brook, MD<sup>3</sup>, Paloma Campo, MD, PhD<sup>4</sup>, Mohamad R. Chaaban, MD, MSCR, MBA<sup>5</sup>, Anna Charles-Jones, MD<sup>6</sup>, Esther Cheng, MD<sup>7</sup>, Nipun Chhabra, MD<sup>8</sup>, Daniel Cox, MD<sup>9</sup>, Pedram Daraei, MD<sup>10</sup>, Aaron M. Drucker, MD, ScM<sup>11</sup>, Kai Fruth, MD, PhD<sup>12</sup>, Canting Guo, MD<sup>13</sup>, Matthias Kopp, MD, PhD<sup>14</sup>, Patricia A. Loftus, MD<sup>15</sup>, Mauricio López-Chacón, MD<sup>16</sup>, Michael J. Marino, MD<sup>17</sup>, Jose Mattos, MD<sup>18</sup>, Nuray Bayar Muluk, MD<sup>19</sup>, Chew Lip Ng, MD<sup>20</sup>, Bright I. Nwaru, PhD<sup>21</sup>, Gianni Pala, MD<sup>22</sup>, Jono Paulin, MBChB<sup>23</sup>, Michael Pfisterer, MD<sup>24</sup>, Andrew J. Rosko, MD<sup>25</sup>, Chloe Lan Russo, MD<sup>26</sup>, Theodore Asher Schuman, MD<sup>27</sup>, Christine Segboer, MD<sup>28</sup>, Michela Silvestri, PhD<sup>29</sup>, Kristine A. Smith, MD<sup>30</sup>, Michael B. Soyka, MD<sup>31</sup>, Jeanie Sozansky Lujan, MD<sup>32</sup>, Andrew J. Thomas, MD<sup>33</sup>, Arja Viinanen, MD, PhD<sup>34</sup>, Thomas J. Willson, MD<sup>35</sup>

## 约稿作者单位

<sup>1</sup>Immunology, Agency for Science, Technology and Research, Singapore; <sup>2</sup>Respiratory Medicine, Fraunhofer Institute for Toxicology and Experimental Medicine, Germany; <sup>3</sup>Otolaryngology, Boston University, USA; <sup>4</sup>Allergy, Regional University Hospital of Málaga, Spain; <sup>5</sup>Otolaryngology, University of Texas Medical Branch, USA; <sup>6</sup>Medicine, University of Otago, New Zealand; <sup>7</sup>Otolaryngology, Loyola University, USA; <sup>8</sup>Otolaryngology, Case Western Reserve University, USA; <sup>9</sup>Otolaryngology, University of Utah, USA; <sup>10</sup>Otolaryngology, Emory University, USA; <sup>11</sup>Dermatology, Alpert Medical School of Brown University, Women's College Research Institute, USA, Canada; <sup>12</sup>Otorhinolaryngology, Helios Kliniken Wiesbaden, Germany; <sup>13</sup>Medicine, Alpert Medical School of Brown University, USA; <sup>14</sup>Pediatric Allergy/Pulmonology, University of Lubeck, Germany; <sup>15</sup>Otolaryngology, University of California San Francisco, USA; <sup>16</sup>Otolaryngology, Universitat de Barcelona; Hospital Clinic, IDIBAPS, Spain; <sup>17</sup>Otolaryngology, McGovern Medical School at the University of Texas Health Science Center Houston, USA; <sup>18</sup>Otolaryngology, Medical University of South Carolina, USA; <sup>19</sup>Otolaryngology, Kirikkale University, Turkey; <sup>20</sup>Otolaryngology, Ng Teng Fong General Hospital, Singapore; <sup>21</sup>Allergy/Asthma, University of Edinburgh, UK; <sup>22</sup>Allergy/Immunology, University of Pavia, Italy; <sup>23</sup>Medicine, University of Otago, New Zealand; <sup>24</sup>Otolaryngology, Rutgers New Jersey Medical School, USA; <sup>25</sup>Otolaryngology, University of Michigan, USA; <sup>26</sup>Allergy/Immunology, Emory University, USA; <sup>27</sup>Otolaryngology, University of North Carolina, USA; <sup>28</sup>Otolaryngology, University of Amsterdam, Netherlands; <sup>29</sup>Pediatric Pneumology/Allergy, Istituto Giannina Gaslini, Italy; <sup>30</sup>Otolaryngology, University of Calgary, Canada; <sup>31</sup>Otorhinolaryngology, University Hospital Zurich, Switzerland; <sup>32</sup>Otolaryngology, Case Western Reserve University, USA; <sup>33</sup>Otolaryngology, University of Utah, USA; <sup>34</sup>Pulmonary/Allergy, Turku University Hospital, Finland; <sup>35</sup>Otolaryngology, Brook Army Medical Center, USA

## 缩写列表

AAAAI	美国过敏性哮喘和免疫学学会	CCAD	中央区特应性疾病
AAO-HNS	美国耳鼻咽喉头颈外科学会	cGMP	环鸟苷酸
AC	变应性结膜炎	CI	置信区间
ACC	变应原激发室	CNS	中枢神经系统
ACE-I	血管紧张素转换酶抑制剂	CO	一氧化碳
ACTH	肾上腺皮质激素	COX	环氧酶
AD	特应性皮炎	CPAP	持续气道正压通气
AERD	阿司匹林加重性呼吸系统疾病	CPG	临床实践指南
AH	腺样体肥大	CPT	结膜激发试验
AHI	呼吸暂停低通气指数	CRD	组分解析诊断
AIT	变应原免疫治疗	CRS	慢性鼻窦炎
ANA	抗核抗体	CRSsNP	无鼻息肉的慢性鼻窦炎
ANCA	抗核胞浆抗体	CRSwNP	慢性鼻窦炎合并鼻息肉
APC	抗原提呈细胞	CS	联合评分
AR	变应性鼻炎	CSF	脑脊髓液
ARIA	变应性鼻炎及其对哮喘的影响	CT	计算机断层扫描
ARS	急性鼻窦炎	DBP	舒张压
BAFF	B 细胞激活因子	DCS	每日联合评分
BAT	嗜碱性粒细胞激活试验	DEP	柴油机尾气颗粒物
BDNF	脑源性神经营养因子	DSCG	色甘酸二钠
BKC	苯扎氯铵	EAACI	欧洲过敏和临床免疫学学会
CARAT10	变应性鼻炎和哮喘的控制问卷	EAN	欧洲气源性致敏原网络
CCAAPS	辛辛那提儿童变应原与空气污染研究	EBR	无建议的循证综述
		EBRR	循证综述与建议

EC	环境控制	LPR	反流性咽喉炎
ECP	嗜酸性粒细胞阳离子蛋白	LRRC32	富含亮氨酸重复蛋白 32
ECRHS	欧洲共同体呼吸健康调查	LT	白三烯
EEC	环境暴露室	LTRA	白三烯受体拮抗剂
EGPA	嗜酸性肉芽肿血管炎	mAb	单克隆抗体
ENS	空鼻综合征	MAS	多中心过敏研究
EoE	嗜酸性食管炎	MCC	黏膜纤毛清除率
EPOS	欧洲鼻窦炎和鼻息肉立场文件	MCP	巨噬细胞 / 单核细胞趋化蛋白
ESS	Epworth 嗜睡量表	MD	分子诊断
EU	欧洲联盟	MDC	巨噬细胞来源的趋化因子
FDA	美国食品药品监督管理局	MIF	巨噬细胞移动游走抑制因子
FEV1	一秒用力呼气量	MIP	巨噬细胞炎症蛋白
FoxP3	叉头框蛋白 P3	MQT	改进的定量测试
GA <sup>2</sup> LEN	全球过敏和哮喘欧洲网络	NAR	非变应性鼻炎
GM-CSF	粒细胞 - 巨噬细胞集落刺激因子	NARES	非变应性鼻炎伴嗜酸粒细胞增多综合征
GPA	肉芽肿性血管炎		
GWAS	全基因组关联分析	NARESMA	非变应性鼻炎伴嗜酸粒细胞和肥大细胞增多
HD-42	睡眠障碍问卷		
HDM	屋尘螨	NARMA	非变应性鼻炎伴肥大细胞增多
HEPA	高效空气微粒 ; HEPA filters, 高效滤网	NARNE	非变应性鼻炎伴中性粒细胞增多
HFA	氢氟烷烃	NC	鼻腔细胞学
HMW	高分子量	NGF	神经生长因子
HR	心率	NHANES	美国健康与营养调查
IAR	间歇性变应性鼻炎	NO	一氧化氮
ICAR	国际过敏与鼻科学共识声明	NO <sub>2</sub>	二氧化氮
ICAR:AR	国际过敏与鼻科学共识声明 : 变应性鼻炎	NPT	鼻激发试验
ICAR:AS	国际过敏与鼻科学共识声明 : 鼻窦炎	NSAID	非甾体类抗炎药
IDT	皮内稀释试验	O <sub>3</sub>	臭氧
IFN	干扰素	OAS	口腔变态反应综合征
IgE	免疫球蛋白 E	OME	分泌性中耳炎
IL	白介素	OMIT	口腔黏膜免疫治疗
ILC	先天淋巴细胞	OR	优势比
ILIT	淋巴免疫治疗	OSA	阻塞性睡眠呼吸暂停
INCS	鼻内糖皮质激素	OTC	非处方
IND	鼻内减充血剂	PAR	常年变应性鼻炎
INV	鼻腔容积	PARIS	污染与哮喘风险 : 一项婴儿研究
IPB	异丙托溴铵	PDE	磷酸二酯酶
ISAAC	儿童哮喘和变态反应的国际研究	PER	持续性变应性鼻炎
JSQ	Jenkins 问卷	PFAS	花粉食物过敏综合征
LAR	局部变应性鼻炎	PM <sub>10</sub>	颗粒物 < 10 μm
LMW	低分子量	PM <sub>2.5</sub>	颗粒物 < 2.5 μm
LOE	证据级别	PNU	蛋白氮单位
		ppm	百万分之几
		PRISMA	系统综述和 Meta 分析的优选报告项目

PROM	患者报告结局的测量	SMD	标准化均数差
PSG	多睡眠图	SNP	单核苷酸多态性
QOL	生活质量	SO <sub>2</sub>	二氧化硫
RANTES	活化、正常 T 细胞表达和分泌调节	SPT	皮肤点刺试验
RAP	呼吸道过敏预测试验	SQ-U	标准化质量单位
RARS	复发性急性鼻窦炎	SSRI	选择性 5 羟色胺再吸收抑制剂
RAST	放射变应原吸附试验	SSS	Stanford 嗜睡评分
RC-ACS	鼻结膜炎过敏控制评分	TARC	胸腺和活化调节趋化因子
RCT	随机对照试验	TCRS	鼻炎综合评分
RFA	射频消融	TDI	阈值、辨别、识别
RM	药物性鼻炎	TGF- $\beta$	转化生长因子 $\beta$
RMS	急救药物评分	Th	T 辅助细胞
RQLQ	鼻结膜炎生活质量问卷	Th0	先天 T 辅助性细胞
rTNSS	反射性鼻总症状评分	tIgE	总 IgE
RTSS	鼻炎总症状评分	TLR	toll 样受体
RUDS	反应性上气道功能障碍综合征	TNF	肿瘤坏死因子
SAPALDIA	瑞士成人空气污染和肺部疾病研究	TNSS	鼻部总症状评分
SAR	季节性变应性鼻炎	TOSS	眼部总症状评分
SBP	收缩期血压	TOTALL	瑞典变应性鼻炎总成本
SCIT	皮下免疫治疗	Treg	调节性 T 细胞
SDB	睡眠障碍性呼吸	TSLP	胸腺基质淋巴生成素
SES	社会经济地位	VAS	视觉模拟评分
sIgE	抗原特异性免疫球蛋白 E	VHI	嗓音障碍指数
SLE	系统性红斑狼疮	WHO	世界卫生组织
SLIT	舌下免疫治疗		