

• 论著——临床研究 •

圆柏花粉点刺液诊断圆柏花粉过敏的临床价值*

关凯¹ 周俊雄¹ 王瑞琦¹ 尹佳¹ 王良录¹ 支玉香¹ 孙劲旅¹
李宏¹ 文利平¹ 顾建青¹ 汤蕊¹ 王子熹¹ 李丽莎¹ 徐涛²

【摘要】 目的:通过皮肤点刺试验(SPT)评价使用北京协和医院圆柏花粉变应原点刺液(简称协和圆柏花粉点刺液)进行临床诊断的有效性和安全性。**方法:**北京协和医院变态反应科就诊的过敏性疾病患者,知情同意后接受协和圆柏花粉点刺液 SPT 15 min 后测量平均风团直径(MWD),以圆柏花粉 sIgE 为标准分析受试者工作特征曲线(ROC),分析在不同诊断界值下协和圆柏花粉点刺液用于诊断圆柏花粉过敏的准确性并评价安全性。**结果:**入组 1 029 例全部进入安全数据集,全分析集(FAS)共 1 007 例,符合方案集(PPS)共 765 例,剔除率 25.66%。FAS 的 ROC 曲线下面积为 0.814(95%CI:0.788~0.839),PPS 的 ROC 曲线下面积为 0.829(95%CI:0.801~0.857)。根据 PPS 的 ROC 曲线得到:3.25 mm 为最佳诊断界值,4.75 mm 为 95%特异度的诊断界值。分别以圆柏花粉 SPT 结果 MWD 3.00、3.25 及 4.75 mm 为诊断界值,协和圆柏花粉点刺液用于诊断圆柏花粉过敏的敏感度依次降低,分别为 0.740 0(95%CI:0.701 6~0.778 4)、0.700 0(95%CI:0.659 8~0.740 2)、0.532 0(95%CI:0.488 3~0.575 7);特异度依次升高,分别为 0.769 8(95%CI:0.719 1~0.820 5)、0.826 4(95%CI:0.780 8~0.872 0)、0.950 9(95%CI:0.924 9~0.976 9)。6 例受试者出现 7 次不良事件,发生率 0.583%(6/1 029),表现均为轻度,无严重不良事件发生。**结论:**协和圆柏花粉点刺液具有较好的临床诊断价值且安全性好,如将不同的诊断界值结合病史分析可进一步提高准确性。

【关键词】 鼻炎,变应性;圆柏;花粉;皮肤点刺试验;特异性免疫球蛋白 E

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2018.03.001

【中图分类号】 R765.21 **【文献标志码】** A

The clinical value of China Savin pollen extract used for skin prick test

GUAN Kai¹ ZHOU Junxiong¹ WANG Ruiqi¹ YIN Jia¹ WANG Lianglu¹
ZHI Yuxiang¹ SUN Jintv¹ LI Hong¹ WEN Liping¹ GU Jianqing¹
TANG Rui¹ WANG Zixi¹ LI Lisha¹ XU Tao²

(¹Department of Allergy, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College; Beijing Key Laboratory of Precision Medicine for Diagnosis and Treatment of Allergic Diseases; Clinical Immunology Center, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing, 100730, China; ²Department of Epidemiology and Biostatistics, Institute of Basic Medical Sciences, Chinese Academy of Medical Sciences & School of Basic Medicine, Peking Union Medical College)

Corresponding author: YIN Jia, E-mail: doctoryinjia@163.com

Abstract Objective: The aim of this study is to evaluate the effectiveness and safety of China Savin pollen extract which was used for skin prick test (SPT) in the diagnosis of China Savin pollen allergy. **Method:** Patients with diagnosis of allergic diseases were collected from Allergy Department of Peking Union Medical College Hospital. All patients were given SPT with China Savin pollen extract, and the mean wheal diameter (MWD) was measured after 15 minutes. Receiver operating characteristic curve (ROC) analysis was performed based on the results of serum specific immunoglobulin E (sIgE). The effectiveness of SPT in the diagnosis of China Savin pollen allergy was evaluated under different diagnostic cutoff values. Adverse events were also recorded to evaluate the safety. **Result:** A total of 1 029 patients were enrolled in this study without drop out case. There were 1 007 patients in full analysis set (FAS) and 765 patients in per protocol analysis set (PPS). The elimination rate was 25.66%. The area under the ROC curve of FAS is 0.814 (95%CI: 0.788—0.839); which of PPS is 0.829 (95%CI: 0.801—0.857). Based on the ROC curve of PPS, the optimal and the 95% specificity diagnostic cutoff values of MWD

* 基金项目:国家重大新药创制科技重大专项(No:2014ZX09102041-008);北京市科技计划首都健康项目培育类(No: Z131100006813047);中国医学科学院公益性科研院所基本科研业务专项(No:2015SQ00136)

¹ 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院变态(过敏)反应科 过敏性疾病精准诊疗研究北京市重点实验室 中国医学科学院临床免疫研究中心(北京,100730)

² 中国医学科学院基础医学研究所 北京协和医学院基础学院统计学教研室

通信作者:尹佳, E-mail: doctoryinjia@163.com

were 3.25 mm and 4.75 mm respectively. Based on different diagnostic cutoff value (3.00, 3.25 and 4.75 mm), the sensitivities of SPT with China Savin pollen extract were 0.7400 (95%CI: 0.7016–0.7784), 0.700 (95%CI: 0.6598–0.7402) and 0.532 (95%CI: 0.4883–0.5757) respectively, whereas the specificity was gradually increased in sequence, which was 0.7698 (95%CI: 0.7191–0.8205), 0.8264 (95%CI: 0.7808–0.8720) and 0.9509 (95%CI: 0.9249–0.9769) respectively. There were 7 adverse events observed among 6 patients (rate: 0.583%, 6/1029). The manifestation was mild. There was no severe adverse event. **Conclusion:** SPT with China Savin pollen extract is an effective and safe tool for the diagnosis of China Savin pollen allergy. The effectiveness of diagnosis could be improved based on integration of medical history and different diagnostic threshold values of SPT.

Key words rhinitis; allergy; China Savin; pollen; skin prick test; specific immunoglobulin E

圆柏 (China Savin), 属于圆柏属 (Sabina Mill.) 柏科 (Cupressaceae), 为常绿乔木, 最高可长至 20 米, 树冠尖塔形或圆锥形, 主要分布于中国东北南部及华北等地, 也常见于朝鲜半岛、日本。1986 年中国首次气传致敏花粉调查报告显示: 圆柏花粉存在于所有的 30 个监测地区^[1]。

2013 年第 3 次中国城市儿童哮喘流行病学调查结果显示: 我国 0~14 岁城市儿童哮喘患病率较 2000 年增长了 52.8%, 因接触花粉诱发者占 8.2%, 为第二大诱因^[2]。近年来, 随着各地采用圆柏进行荒山造林、园林绿化, 空气中圆柏花粉含量也随之增高。在春季授粉季节, 北京地区大气中漂浮的圆柏花粉浓度可达 294 g/(m³·d)^[3]。相较于 20 世纪 80 年代, 圆柏花粉总含量在 30 年内增长逾 4 倍, 仅次于蒿属 (Artemisia)、葎草属 (Humulus)、悬铃木属 (Platanus)、藜科 (Chenopodiaceae)^[4]。北京协和医院对 20 万项次过敏原特异性 IgE (specific IgE, sIgE) 检测结果进行分析^[5], 显示圆柏花粉 sIgE 的阳性检出率高达 46.3% (1 876/4 053 项次), 进一步证实圆柏花粉在中国北方是最主要的春季致敏花粉之一。

过敏性疾病的诊断包括病史采集、过敏原特异性诊断、关联性评估 3 个部分。过敏原特异性诊断中最常用的体内诊断方法包括皮内试验 (intradermal test)、皮肤点刺试验 (skin prick test, SPT)、斑贴试验 (patch test), 其中 SPT 被欧洲变态反应学会 (EAACI) 推荐为临床诊断过敏性疾病的首选方法^[6]。但是在中国既缺乏可用于临床的 SPT 制剂, 也缺乏规范的操作方法, 更缺乏大样本的相关临床研究。本研究将过敏原 sIgE 结果作为标准, 评估使用圆柏花粉变应原点刺液 (由北京协和医院变应原制剂室生产, 简称协和圆柏花粉点刺液) 进行临床诊断的有效性和安全性。

1 对象与方法

1.1 对象

2015-08—2016-10 期间于北京协和医院变态反应科门诊就诊的过敏性疾病患者, 病种包括变应性结膜炎、变应性鼻炎、哮喘、荨麻疹和皮炎等。入选研究对象均签署知情同意书, 北京协和医院伦理

委员会批准 (No: JS-858)。

入选标准: 男女性别不限; 年龄 4~70 岁; 完成圆柏花粉的皮内试验和 (或) sIgE 检测。

排除标准: 皮肤划痕征阳性; 待检测部位受外伤、瘢痕、感染或炎症影响; 全身抗组胺药停用时间不足 5 个药物半衰期; 正在使用全身糖皮质激素; 正在使用全身或局部 β 受体阻滞剂; 正处于妊娠期或哺乳期; 正处于疾病急性期; 患有银屑病; 患有其他严重疾病; 距参加其他临床试验未满 3 个月; 研究者认为不宜入组。

剔除标准: 入选标准不符; 符合排除标准; 缺少圆柏花粉 sIgE 相关数据; 缺少 SPT 阳性对照或阴性对照相关数据; SPT 阳性对照结果呈阴性 [平均风团直径 (mean wheal diameter, MWD) < 3 mm] 或阴性对照结果呈阳性 (MWD $\geq$ 3 mm)。

1.2 方法

本研究为单中心、平行分组研究。研究对象均同时接受 6 项 SPT 检测 (阴性对照、阳性对照、包括圆柏在内的 4 种春季花粉变应原点刺液) 后留观 1 h。所有点刺液均由北京协和医院变应原制剂室提供并低温储存 (2~8℃), 本研究所用协和圆柏花粉点刺液的批号为 201508D003; 以缓冲盐水甘油溶液作为阴性对照; 以磷酸组胺缓冲盐水甘油溶液 (5 mg/ml) 作为阳性对照。研究所用点刺针由淮安蓝星塑料器械开发有限公司生产。

SPT 操作方法参照欧洲标准^[7], 在前臂屈侧点刺后 15 min 观察结果。测量皮肤点刺部位出现的风团用 MWD 表示: 先测量风团最长径 (D), 在 D 的中点做垂线标记为风团短轴 (d), $MWD = (D + d) / 2$ 。观察并记录 3 个时刻的所有不良事件: 15 min 后、1 h 后和 6 h 后。

研究对象在 SPT 后抽血并使用 ImmunoCAP[®] 系统 (Phadia AB) 检测圆柏花粉 sIgE。

1.3 统计学处理

使用圆柏花粉 sIgE 结果作为诊断圆柏花粉过敏的相对金标准: 阳性组 sIgE $\geq$ 0.35 kUA/L, 阴性组 sIgE < 0.35 kUA/L。

绘制工作特征曲线 (receiver operating charac-

teristic curve,ROC)并对其曲线下面积(area under curve,AUC)进行计算,得到最佳和 95%特异度诊断界值后对不同诊断界值的敏感度、特异度、阳性预测值和阴性预测值进行评价。总结所有不良事件的临床表现、程度及转归,并判断是否为不良反应。

2 结果

2.1 一般情况

共有 1 029 例研究对象入组且无脱落,因缺少圆柏花粉 sIgE 结果有 22 例研究对象从全分析集(full analysis set,FAS)中剔除,FAS 最终 1 007 例。另外,有 72 例因与入选标准不符、104 例因阴性对照结果呈阳性、86 例阳性对照结果呈阴性、1 例因缺少阴阳性对照结果而被剔除,总剔除率为 25.66%,符合方案集(per protocol set,PPS)最终 765 例。所有研究对象进入安全数据集(save set,SS)。

FAS:男 509 例(50.55%),女 498 例(49.45%);年龄 5.68~65.28 岁,平均(32.14±13.69)岁。PPS:男 392 例(51.24%),女 373 例(48.76%);年龄 5.68~65.28 岁,平均(32.55±13.62)岁。PPS:阳性对照 MWD 为(4.74±1.38)mm(3.00~25.50 mm)。

2.2 有效性评价

评估以圆柏花粉 sIgE 结果作为标准的使用 SPT 诊断圆柏花粉过敏 ROC 曲线 AUC:FAS 为 0.814,95%CI 为 0.788~0.839;PPS 为 0.829,95%CI 为 0.801~0.857(图 1)。根据 FAS 的 ROC 曲线确定 3.75 mm 为最佳诊断界值,

5.25 mm 为满足 95%特异度的诊断界值。根据 PPS 的 ROC 曲线确定 3.25 mm 为最佳诊断界值,4.75 mm 为满足 95%特异度的诊断界值。使用 PPS 的曲线所确定各个 MWD 为诊断界值,SPT 诊断圆柏花粉过敏的准确性见表 1~2。

2.3 安全性分析

共有 6 例研究对象出现 7 例次不良事件,发生率为 0.58%(6/1 029),经分析均被认定与 SPT 相关。主要症状累及眼部瘙痒 1 例(0.097%)、鼻部(喷嚏、流涕、瘙痒、鼻塞)3 例(0.292%)和检测局部皮肤(大风团)2 例(0.194%),程度均为轻微且转归良好,无严重不良事件发生。

表 1 以 SPT 不同界值诊断圆柏花粉过敏的病例分布(PPS)

MWD/mm	sIgE	SPT		
		阳性	阴性	合计
3.00	阳性	370	130	500
	阴性	61	204	265
3.25	阳性	350	150	500
	阴性	46	219	265
4.75	阳性	266	234	500
	阴性	13	252	265

3 讨论

过敏性疾病的特异性诊断流程包括:病史采集、过敏原致敏评估的检测、确认病史与检测结果相关性并诊断过敏。过敏原致敏评估的检测方法包括体内试验和体外试验两大类,皮肤试验(皮内试验和 SPT)与激发试验均为体内试验,体外试验

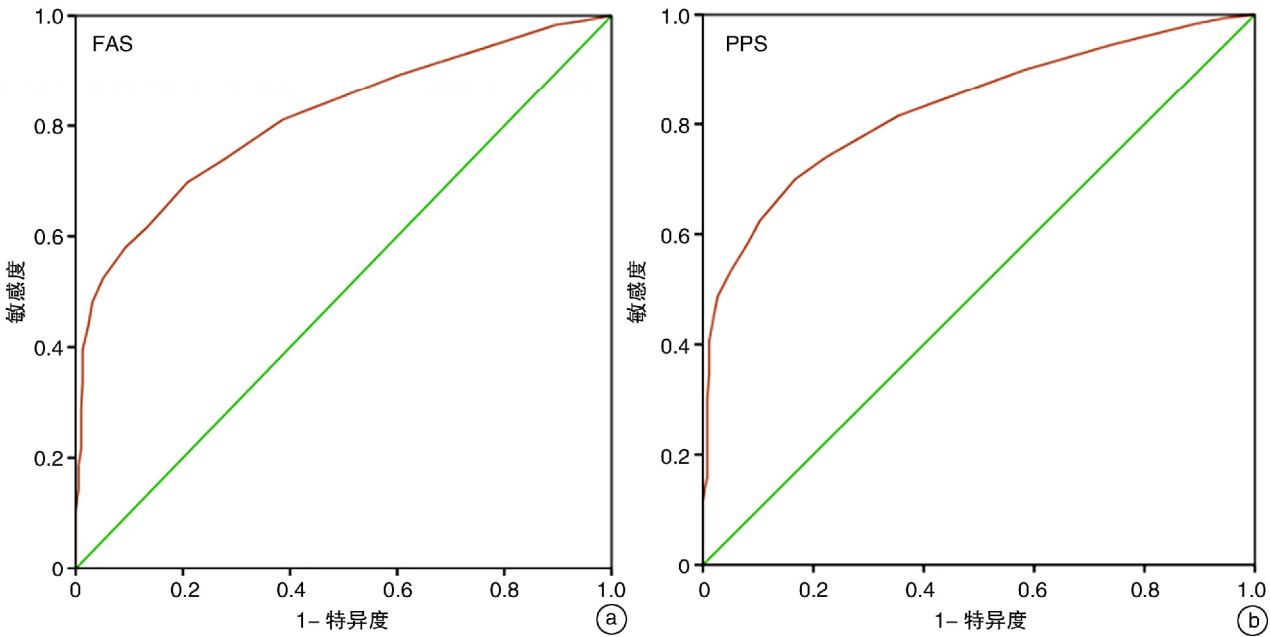


图 1 使用协和圆柏花粉点刺液诊断圆柏花粉过敏的受试者 ROC

表 2 以 SPT 不同界值诊断圆柏花粉过敏的准确性 (PPS)

MWD/mm	指标	敏感度	特异度	符合率	阳性预测值	阴性预测值
3.00	估计值	0.7400	0.7698	0.7503	0.8585	0.6108
	标准误	0.0196	0.0259	0.0156	0.0168	0.0267
	95%可信区间下限	0.7016	0.7191	0.7197	0.8256	0.5585
	95%可信区间上限	0.7784	0.8205	0.7810	0.8914	0.6631
3.25	估计值	0.7000	0.8264	0.7438	0.8838	0.5935
	标准误	0.0205	0.0233	0.0158	0.0161	0.0256
	95%可信区间下限	0.6598	0.7808	0.7129	0.8523	0.5434
	95%可信区间上限	0.7402	0.8720	0.7747	0.9154	0.6436
4.75	估计值	0.5320	0.9509	0.6771	0.9534	0.5185
	标准误	0.0223	0.0133	0.0169	0.0126	0.0227
	95%可信区间下限	0.4883	0.9249	0.6440	0.9287	0.4741
	95%可信区间上限	0.5757	0.9769	0.7103	0.9781	0.5629

特指血清 sIgE 检测。激发试验虽然是过敏性疾病诊断的金标准,但因其缺乏标准化临床操作规程,有诱发严重过敏反应的风险,目前仅在科研领域应用。与 SPT 相比,皮内试验在有创性、假阳性率以及诱发严重过敏反应风险上均逊于前者,而且对操作技巧要求较高,在国际上已不再作为常规检测方法使用。20 世纪 90 年代 EAACI 已将 SPT 推荐为过敏性疾病的首选诊断方法,但在国内可用于临床的 SPT 试剂种类匮乏,其应用并不普及。

1980 年,首个得到美国 FDA 认证的过敏原体外检测系统问世,但受其方法学所限,该纤维素纸圆盘定性检测远不能满足临床需求。十年之后,由瑞典 Pharmacia 公司研发使用荧光酶联免疫法进行过敏原 sIgE 检测的 ImmunoCAP[®] 系统问世,其方法学先进、结果使用全定量标识、重复性与临床相关性均佳,逐渐成为国际上应用最为广泛的过敏原 sIgE 检测方法,被誉为过敏原体外诊断的“金标准”^[8]。北京协和医院于 1992 年将 ImmunoCAP[®] 系统引入国内,多年来的临床经验表明该检测系统可靠能用于过敏性疾病的特异性诊断^[9]。国外很多研究对 ImmunoCAP[®] 血清 sIgE 检测和 SPT 进行了比较,结果显示两者具有很好的一致性^[10-13]。

EAACI 立场性文件指出:与临床病史结合,可使用 SPT 和(或)sIgE 检测结果对常见花粉、宠物过敏原进行特异性诊断^[6]。本研究采用圆柏花粉 sIgE 检测作为相对金标准,对使用 SPT 诊断圆柏花粉过敏的有效性和安全性进行了评价。临床实践中会影响 SPT 准确性的因素较多:受试部位的皮肤状况、有无合并用药、所选用的点刺针规格、操作者手法,因此需要同时进行阴性和阳性对照来确

保 SPT 的准确性。通常使用过敏原制剂提取缓冲液进行阴性对照 SPT,阴性对照结果呈阳性往往见于研究对象皮肤划痕征结果阳性、操作者过于用力。组胺溶液常用于阳性对照 SPT,有研究为了进一步提高可重复性而推荐使用 10 mg/ml 盐酸组胺替代较低的 1 mg/ml 浓度^[14]。本研究使用 5 mg/ml 磷酸组胺进行阳性对照 SPT,并发现其在研究对象中引起风团的 MWD 为(4.7±1.4)mm,最小值不小于 3.0 mm。合并使用口服抗组胺药、抗抑郁药、奥马珠单抗、糖皮质激素全身大剂量应用或在试验部位局部外用等^[7]是阳性对照出现假阴性的常见原因,此外也可由操作者用力不足所致。本研究共剔除包括阴性对照结果假阳性、阳性对照结果假阴性在内的 264 例以保证试验准确性,剔除率 25.66%。除了门诊患者用药史记忆偏差的可能性,点刺针也可能是影响因素之一。使用单头 Lancet 钢针进行 SPT 不易出现假阴性或假阳性,受试者痛感较轻且接受度佳^[15-16]。由于国内具有医疗器械注册证的点刺针仅有一种,本研究并无更多的点刺针选择,该点刺针肩部较窄却又过于锋利,如果力度过轻可能造成假阴性、过重又容易出现假阳性。这些因素造成符合剔除标准的病例较多,但与 FAS 相比,经剔除后 PPS 结果与前者基本一致。

进行 SPT 检测 15 min 后,沿点刺部位的风团和红晕外缘使用记号笔进行描绘并使用透明胶带将描绘的印迹转印至透明胶带,然后将透明胶带揭起并贴在研究记录纸上,最后测量印迹内缘的直径进行分析。在判读 SPT 结果时,通常依据风团而非红晕的大小^[7]。具体表示方法包括:扫描面积、MWD 或最长径。扫描面积因为量取方法过于复杂而不适用于临床普遍应用^[17];当风团面积大于

17 mm²时,可以替代使用最长径,后者的测量更加简单易行^[18]。本研究使用的 MWD 是判读 SPT 结果的最常用方法,依据欧洲标准 MWD $\geq$ 3 mm(风团面积 $\geq$ 7 mm²)判读为阳性^[6]。过敏原引起的皮肤反应与组胺引起的皮肤反应无关,因此过敏原 SPT 结果判读无需参考阳性对照的风团大小^[19]。本研究使用 ROC 曲线分析显示:PPS 的 ROC 曲线 AUC 为 0.829(95%CI 为 0.801~0.857),很接近于 1.0,说明使用协和圆柏花粉点刺液诊断圆柏花粉过敏的效果较好。

用以评估准确性的敏感度和特异度受选定的诊断界值影响:如果选择高敏感度的诊断界值,会使特异度随之降低导致误诊率增加;如果选择高特异度的诊断界值,会使敏感度随之降低而致漏诊率增高。如果用选择漏诊率和误诊率同时折中的诊断界值,虽然能保证最高准确率但临床实用价值不一定高^[20]。本研究同时评价了多个诊断界值:欧洲标准所推荐的 3 mm,最佳诊断界值 3.25 mm,满足 95%特异度的诊断界值 4.75 mm。使用协和圆柏花粉点刺液进行诊断的敏感度随以上诊断界值依次降低:0.740 0(95%CI:0.701 6~0.778 4)、0.700 0(95%CI:0.659 8~0.740 2)、0.532 0(95%CI:0.488 3~0.575 7);特异度依次升高,分别为 0.769 8(95%CI:0.719 1~0.820 5)、0.826 4(95%CI:0.780 8~0.872 0)、0.950 9(95%CI:0.924 9~0.976 9)。

从上面的数据可以看到,如果我们选用的诊断界值越小,在获得高敏感度的同时将损失部分特异度,导致误诊率更高;反之亦然,使用更大的 MWD 作为诊断界值会得到低敏感度、高特异度和高漏诊率的结果。理论上,3.25 mm 是兼顾敏感度和特异度的最佳诊断界值;但在临床实践中多使用简单易行的 SPT 进行过敏原初筛,故要求较高的敏感度以减少漏诊,也就是筛查圆柏花粉过敏时使用 3 mm 作为诊断界值更为适宜。如果使用 4.75 mm 作为诊断界值,诊断圆柏花粉过敏的阳性预测值可以达到 0.953 4(95%CI:0.928 7~0.978 1),即当圆柏花粉 SPT 的 MWD $\geq$ 4.75 mm,超过 95%研究对象的圆柏花粉 sIgE 结果阳性,误诊率 $<$ 5%。由此可见:如果具有相关临床病史,使用协和圆柏花粉点刺液 SPT 得到 MWD $\geq$ 4.75 mm 的结果即可直接诊断圆柏花粉过敏,而 3 mm $\leq$ MWD $<$ 4.75 mm 则需进一步检测 sIgE 以确保正确诊断;无典型临床病史且 MWD $<$ 3 mm 可排除圆柏花粉过敏。

Kanceljak-Macan 等^[21]也有类似发现:使用尘螨变应原 SPT 诊断不同螨类存在不同的最佳诊断界值。

SPT 有可能出现涉及局部或全身皮肤、消化系统、呼吸系统、心血管系统的不良反应。本研究中共 6 例研究对象发生 7 例次与 SPT 有关的不良事件,发生率 0.583%(6/1 029),主要表现为轻度的眼痒、喷嚏、流涕、鼻痒、鼻塞及点刺局部反应,无严重不良事件发生,所有病例未经治疗即自行缓解,证实该诊断试剂安全性好。Liccardi 等^[22]报道自 1985—2005 年共有 7 例患者在接受皮肤试验后死亡,但所用皮肤试验方法都不是 SPT。另据欧洲数据估算,SPT 致严重过敏反应的风险约为 0.005%~0.008%^[23]。虽然 SPT 致严重不良反应的风险低,但仍需要在配备急救设备的医疗场所由专业医护人员操作并密切观察 30 min。

综上所述,临床使用协和圆柏花粉点刺液对疑似圆柏花粉过敏的患者进行 SPT 检测,既具有较好的诊断价值,又具有很好的安全性;如果进一步结合患者有无临床病史,依据不同 MWD 即可得到特异性诊断结果,从而简化诊断流程、减少医疗支出。

参考文献

- [1] 叶世泰,张金谈,顾瑞金,等.中国气传致敏花粉调查[M].北京:北京出版社,1991:44-147,191.
- [2] 全国儿童哮喘协作组,中国疾病预防控制中心环境与健康相关产品安全所.第三次中国城市儿童哮喘流行病学调查[J].中华儿科杂志,2013,51(10):729-735.
- [3] 姚丽娜,张宏誉.北京气传柏树花粉浓度监测分析[J].中国公共卫生,2009,25(6):749-751.
- [4] 李挚,何海娟,孙国强,等.北京市区与过敏相关的气传花粉[J].基础医学与临床,2015,35(6):734-738.
- [5] 王瑞琦,张宏誉.20 万项次过敏原特异性 IgE 检测结果[J].中华临床免疫和变态反应杂志,2012,6(1):18-23.
- [6] [No authors listed] Position paper: Allergen standardization and skin tests. The European Academy of Allergology and Clinical Immunology[J]. Allergy, 1993, 48: 48-82.
- [7] HEINZERLING L, MARI A, BERGMANN K C, et al. The skin prick test-European standards[J]. Clin Transl Allergy, 2013, 3: 3-3.
- [8] PAGANELLI R, ANSOTEGUI I J, SASTRE J, et al. Specific IgE antibodies in the diagnosis of atopic disease. Clinical evaluation of a new in vitro test system, UniCAP, in six European allergy clinics[J]. Al-

- ergy, 1998, 53: 763—768.
- [9] 王瑞琦, 张宏誉. CAP 系统检测过敏原特异性 IgE 抗体的方法学评价[J]. 临床检验杂志, 2007, 25(2): 109—110.
- [10] CROBACH M J, HERMANS J, KAPTEIN A A, et al. The diagnosis of allergic rhinitis: how to combine the medical history with the results of radioallergosorbent tests and skin prick tests [J]. Scand J Prim Health Care, 1998, 16: 30—36.
- [11] DROSTE J H, KERHOF M, DE MONCHY J G, et al. Association of skin test reactivity, specific IgE, total IgE, and eosinophils with nasal symptoms in a community-based population study. The Dutch ECRHS Group[J]. J Allergy Clin Immunol, 1996, 97: 922—932.
- [12] CHAUVEAU A, DALPHIN M L, MAUNY F, et al. Skin prick tests and specific IgE in 10-year-old children: Agreement and association with allergic diseases [J]. Allergy, 2017, 72: 1365—1373.
- [13] VISITSUNTHORN N, SRIPRAMONG C, BUNNAG C, et al. Comparison between specific IgE levels and skin prick test results of local and imported American cockroach, dog, cat, dust mites and mold allergen extracts[J]. Asian Pac J Allergy Immunol, 2017, 35: 60—65.
- [14] MALLING H J. Skin prick testing and the use of histamine references[J]. Allergy, 1984, 39: 596—601.
- [15] CARR W W, MARTIN B, HOWARD R S, et al. Comparison of test devices for skin prick testing[J]. J Allergy Clin Immunol, 2005, 116: 341—346.
- [16] WERTHER R L, CHOO S, LEE K J, et al. Variability in skin prick test results performed by multiple operators depends on the device used[J]. World Allergy Organ J, 2012, 5: 200—204.
- [17] VAN DER VALK J P, GERTH VAN WIJK R, HOORN E, et al. Measurement and interpretation of skin prick test results[J]. Clin Transl Allergy, 2016, 6: 8—8.
- [18] KONSTANTINOU G N, BOUSQUET P J, ZUBERBIER T, et al. The longest wheal diameter is the optimal measurement for the evaluation of skin prick tests [J]. Int Arch Allergy Immunol, 2010, 151: 343—345.
- [19] BERNSTEIN I L, STORMS W W. Practice parameters for allergy diagnostic testing. Joint task force on practice parameters for diagnosis and treatment of asthma. The American Academy of Allergy, Asthma and Immunology and the American College of Allergy, Asthma and Immunology[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 1995, 75: 543—625.
- [20] 李强. 如何正确开展临床诊断性研究——诊断性研究的评价方法及评价指标[J]. 中国全科医学, 2006, 9(2): 342—343.
- [21] KANCELJAK-MACAN B, MACAN J, PLAVEC D, et al. The 3 mm skin prick test (SPT) threshold criterion is not reliable for *Tyrophagus putrescentiae*: the re-evaluation of SPT criterion to dust mites[J]. Allergy, 2002, 57: 1187—1190.
- [22] LICCARDI G, D'AMATO G, CANONICA G W, et al. Systemic reactions from skin testing: literature review[J]. J Investig Allergol Clin Immunol, 2006, 16: 75—78.
- [23] SLEEATURAY P, NASSER S, EWAN P. The incidence and features of systemic reactions to skin prick tests[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2015, 115: 229—233.

(收稿日期: 2017-12-27)