

## 局部变应性鼻炎概述\*

胡秋蓉<sup>1</sup> 李靖<sup>1△</sup>

[关键词] 局部变应性鼻炎; 免疫球蛋白 E; 变应原鼻激发试验; 发病机制; 免疫治疗

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2018.17.018

[中图分类号] R765.21 [文献标志码] A

### A brief introduction of local allergic rhinitis

**Summary** Local allergic rhinitis (local allergic rhinitis, LAR) is a newly proposed concept in recent years. It refers to patients with typical allergic rhinitis symptoms but skin prick test (SPT) and serum specificity IgE are negative, while nasal mucosa can produce local specific IgE and allergen provocation test (NAPT) are positive. The rate of clinical misdiagnose is high. The diagnosis mainly relies on typical nasal symptoms, positive NAPT and/or detection of local specific IgE. It needs to be distinguished from allergic rhinitis (AR) and non-allergic rhinitis (NAR). The main mechanism of its onset is the Th2-type allergic inflammatory response mediated by locally produced IgE. Eosinophils and mast cells are also involved in the inflammatory process. The current study considers LAR to be a separate disease from AR. Allergen immunotherapy (AIT) can be used to treat the disease.

**Key words** local allergic rhinitis; immunoglobulin E; allergen nasal provocation test; pathogenesis; immunotherapy

变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)是机体暴露于变应原后主要由 IgE 介导的鼻黏膜非感染性慢性炎症性疾病,其诊断包括典型症状如阵发性喷嚏、清水样涕、鼻痒、鼻塞和至少 1 种变应原检测试验如变应原皮肤点刺试验(skin prick test, SPT)和(或)血清特异性 IgE 阳性<sup>[1]</sup>。若患者症状和 AR 症状相似,但变应原检测试验均阴性,则诊断为非变应性鼻炎(non-allergic rhinitis, NAR)。近年来新提出了局部变应性鼻炎(local allergic rhinitis, LAR)的概念<sup>[2]</sup>,是指患者有典型 AR 症状,SPT 和血清特异性 IgE 均阴性,但鼻黏膜可产生局部特异性 IgE,变应原鼻激发试验(nasal allergen provocation test, NAPT)阳性<sup>[3]</sup>。临床上误诊为 NAR 的比例高达 47%<sup>[4-5]</sup>。本文就目前关于 LAR 的相关研究进行综述,以提高临床工作者对该病的认识。

#### 1 LAR 的定义及其流行病学调查

1975 年 Huggins 等<sup>[6]</sup>第 1 次发现 SPT 阴性的慢性鼻炎患者在 NAPT 后鼻腔局部能检测到 sIgE,之后有更多的研究有同样发现<sup>[7-9]</sup>。2003 年 Powe 等<sup>[10]</sup>首次提出了“entopy”这个概念,旨在将局部 sIgE 从全身性 sIgE 区分出来。2009 年 Ron-don 等<sup>[2]</sup>则首次提出了“local allergic rhinitis(局部变应性鼻炎)”的概念,指患者有典型变应性鼻炎症状,全身无过敏(SPT 和血清特异性 IgE 均阴性),

但存在局部过敏导致的慢性鼻炎(鼻黏膜可产生局部特异性 IgE, NAPT 阳性)。LAR 的概念一直沿用至今。目前已有的研究主要是根据 NAPT 的反应来判定是否存在 LAR 的,儿童 LAR 占 NAR 的 25%~66.7%<sup>[11-13]</sup>,成人 LAR 占 NAR 的 8.1%~69.6%<sup>[7,14-16]</sup>,造成该比例变化较大的原因可能是纳入 NAR 患者的异质性以及 NAPT 所使用致敏原不同引起的。引起 LAR 主要的致敏原为屋尘螨<sup>[15]</sup>,花粉及动物皮毛也是常见的该病致敏原<sup>[16]</sup>。

#### 2 LAR 的诊断与鉴别诊断

LAR 与 AR 有相似的临床特点<sup>[15]</sup>。临床上常规将 SPT 和血清特异性 IgE 均阴性的慢性鼻炎诊断为 NAR,而这导致了 LAR 的高误诊率或漏诊率<sup>[1,4]</sup>。在排除鼻部器质性疾病如慢性鼻-鼻窦炎或鼻息肉等后,需要依靠与接触过敏原相关的鼻部症状如鼻痒、喷嚏、流涕、鼻塞等结合存在局部过敏的检查结果来正确诊断 LAR<sup>[17]</sup>。检查方法包括局部特异性 IgE 的检测<sup>[2]</sup>及 NAPT<sup>[18-20]</sup>,也有研究探讨了嗜碱粒细胞活化试验在诊断 LAR 中的作用<sup>[21]</sup>。每种检查均有其优缺点(表 1)。需要与 LAR 相鉴别的主要为其他原因引起的 NAR<sup>[1]</sup>,包括 NAR 伴嗜酸粒细胞增多症、血管运动性鼻炎、药物性鼻炎、老年性鼻炎、阿司匹林不耐受性鼻炎等,鉴别的要点在于 LAR 有以鼻痒、喷嚏为主的鼻部症状,与接触过敏原相关<sup>[22]</sup>,NAPT 或鼻部特异性 IgE 阳性是两者的关键区别。

#### 3 LAR 的机制

目前关于 LAR 的发病机制还不是非常明确。已有的大多数研究结果认为 LAR 是 Th2 型过敏

\* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(No:81370129)

<sup>1</sup> 广州医科大学附属第一医院过敏与临床免疫科 广州呼吸健康研究院 呼吸疾病国家重点实验室

<sup>△</sup> 审校者

通信作者:李靖, E-mail:lijing@gird.cn

表 1 检查方法分类及其优缺点

	变应原鼻激发试验	鼻内局部特异性 IgE	嗜碱粒细胞活化试验
方法分类	单一过敏原 NAPT 及多变应原 NAPT	标本可为鼻灌洗液、鼻分泌物或 者鼻拭子	无
优点	特异性及敏感性高,能反应鼻炎 症状程度	无创、操作简单,特异性高	无创,特异性高,敏感性介于鼻 激发和局部特异性 IgE 检测之 间
缺点	耗时长,操作复杂,需要专人进 行检查	敏感性较低	目前关于该方法用于诊断 LAR 的研究较少

性炎症反应,由局部产生的 IgE 介导,嗜酸粒细胞及肥大细胞也参与到炎症过程中。

Rondon 等<sup>[4]</sup>检测了 55 例持续性 NAR 患者鼻灌洗液中的炎症细胞和炎症递质,结果显示持续 NAR 组患者鼻内嗜酸粒细胞、CD3+T 细胞、嗜酸粒细胞阳离子蛋白、白蛋白比正常对照组升高,与 AR 组无显著差异;另外 54% 的 NAR 患者屋尘螨鼻激发试验呈速发相反应,其中有 37% 的患者亦有迟发相反应,无单独迟发相反应的患者。尽管在这类患者中仅 22% 测出鼻内屋尘螨特异性 IgE,仍提示了 IgE 介导的炎症是鼻激发阳性的 NAR 发病机制之一。在季节性 NAR 中亦得到类似研究结果<sup>[5]</sup>。

随后 Rondon 等<sup>[2]</sup>的团队探讨了 LAR 患者在鼻激发前,鼻激发后 15 min、1 h、6 h 及 24 h 鼻内炎症指标的变化,包括特异性 IgE、类胰蛋白酶及嗜酸粒细胞阳离子蛋白,后两者用于反应肥大细胞及嗜酸粒细胞的激活情况。对草花粉过敏的 LAR 患者,草花粉鼻激发试验均阳性,特异性 IgE、类胰蛋白酶及嗜酸粒细胞阳离子蛋白分别有 30%、40% 及 43% 的患者升高,特异性 IgE 在鼻激发后 15 min 内未见升高,但在 1、6 和 24 h 均升高,而类胰蛋白酶及嗜酸粒细胞阳离子蛋白在每个观测时间点都升高。类胰蛋白酶最高峰是在鼻激发后 15 min,而特异性 IgE 和嗜酸粒细胞阳离子蛋白最高峰是在鼻激发后 24 h。正常对照组草花粉鼻激发试验阴性,所有观测指标在鼻激发后均未增加。屋尘螨过敏的 LAR 患者屋尘螨鼻激发试验后,上述指标特异性 IgE、类胰蛋白酶及嗜酸粒细胞阳离子蛋白分别有 25%、45% 及 65% 的患者升高,而升高趋势则与上述研究相似<sup>[23]</sup>。这些研究提示 LAR 暴露于致病变应原之后,鼻腔局部会产生特异性 IgE,肥大细胞和嗜酸粒细胞亦会被激活。

鼻内特异性 IgE 可通过鼻灌洗、鼻拭子、鼻雾化等<sup>[24]</sup>方法获得鼻腔分泌物,采用 RAST 或者 ELISA 方法进行检测。仅 12%~30%<sup>[2]</sup>的 LAR 患者能测出鼻内变应原特异性 IgE,原因可能是鼻

灌洗操作中的稀释作用使得其浓度太低,目前的检测技术无法检测出,但也可能是另一种机制导致的局部炎症,即非 IgE 依赖的机制。Powe 等<sup>[25]</sup>探讨了在 AR 与 NAR 中游离轻链是否与肥大细胞介导的鼻高反应性及嗜酸粒细胞激活相关。他们发现在 AR 及 NAR 伴嗜酸粒细胞增多症的患者鼻分泌物中游离轻链显著增高,在 NAR 伴嗜酸粒细胞增多征患者的血清中也显著升高。游离轻链阳性细胞在 AR 及 NAR 患者鼻腔黏膜也显著增多,而这些细胞就是肥大细胞和浆细胞。因此他们认为自由轻链在鼻高反应性中起到一定作用,而何种变应性激发了游离轻链介导的 NAR 则需要进一步的研究来验证。

Kim 等<sup>[22]</sup>在 LAR 患者的血清及鼻分泌物细胞因子含量的研究中发现 LAR 患者血清中 IL-10 含量较 AR 及正常对照组含量均高,因此认为该病患者全身过敏证据缺失可能是由 IL-10 的免疫调节作用引起的。但目前关于 LAR 涉及到细胞因子的研究较少,还需要更多的研究来加以验证。

#### 4 LAR 的疾病进程

关于 LAR 是 AR 自然病程中的早期阶段还是一种单独的疾病目前仍未可知。曾有研究给小鼠鼻内喷入豚草花粉使其致敏,在第 7 天时小鼠出现过敏相关的鼻部症状及嗜酸粒细胞浸润,鼻内产生 IgE,但血清中特异性 IgE 未能检测出,类似于人类的 LAR,直到再持续致敏 3 周后小鼠才出现全身过敏,研究提示给非过敏的个体鼻内变应原致敏可能会引起 LAR,而持续致敏后可能会引起典型的 AR<sup>[26]</sup>。Rondon 等<sup>[27-28]</sup>则对明确为新发 LAR 的患者进行了随访研究,每年评估患者的症状严重程度、并发症、肺功能、SPT、特异性 IgE,于初筛、随访 5 年及随访 10 年后进行 NAPT。结果显示 LAR 患者鼻部症状加重,随访 10 年后 9.7% 的患者出现了过敏,但正常对照组中也有 7.8% 的对象出现了过敏,两者间无显著差异,这项长达 10 年的随访研究提示该病是一种不同于 AR 的单独的疾病。

## 5 LAR 的免疫治疗

糖皮质激素及抗组胺药可有效控制 LAR 的症状。AIT 通过针对引起过敏的变应原进行减敏,提高机体对该变应原的耐受程度,是 AR 的主要治疗方法之一<sup>[1,29-30]</sup>。全身的变应原特异性免疫治疗是否也适用 LAR 呢?为此,Rondon 等<sup>[31]</sup>首先进行了一项预实验,予以草花粉过敏的 LAR 患者在花粉季节到来前进行了 6 个月的皮下特异性免疫治疗。相比安慰剂对照组,接受皮下特异性免疫治疗的患者对草花粉耐受程度显著升高,症状评分及药物评分的显著降低,提示皮下特异性免疫治疗可用于该病患者;为进一步排除安慰剂作用,该团队随后对屋尘螨过敏 LAR 患者的皮下特异性免疫治疗效果进行了随机双盲安慰剂对照研究<sup>[32]</sup>。在接受 2 年的皮下特异性免疫治疗后,治疗组患者每日症状评分、药物评分及症状药物联合评分显著下降,安慰剂组所有临床评分都显著增加,但治疗组中有 50% 的患者屋尘螨鼻激发试验阴性。整个皮下特异性免疫治疗过程中,患者没有出现明显不良反应。研究进一步证明了皮下特异性免疫治疗的安全性及临床有效性,提示 LAR 患者也可以采用变应原特异性免疫治疗。

综上所述,临床上遇到 SPT 和血清特异性 IgE 均阴性的慢性鼻-鼻窦炎患者应考虑是否存在 LAR 的情况,检测鼻腔局部特异性 IgE 和 NAFT 有助于该病的诊断。目前认为 LAR 一种不同于 AR 的单独的疾病,需要进一步研究该病发病机制,AIT 可用于该病的治疗,但仍需更多的研究来明确。

### 参考文献

- [1] BOUSQUET J, KHALTAEV N, CRUZ A A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen)[J]. *Allergy*, 2008, 63: 8-160.
- [2] 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]. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 124, 1005-1011.
- [3] RONDON C, FERNANDEZ J, CANTO G, et al. Local allergic rhinitis: concept, clinical manifestations, and diagnostic approach[J]. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2010, 20: 364-371.
- [4] RONDON C, ROMERO J J, LOPEZ S, et al. Local IgE production and positive nasal provocation test in patients with persistent nonallergic rhinitis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, 119: 899-905.
- [5] RONDON C, DONA I, LOPEZ S, et al. Seasonal idiopathic rhinitis with local inflammatory response and specific IgE in absence of systemic response[J]. *Allergy*, 2008, 63: 1352-1358.
- [6] HUGGINS K G, BROSTOFF J. Local production of specific IgE antibodies in allergic rhinitis patients with negative skin tests[J]. *Lancet*, 1975, 2: 148-150.
- [7] SMALL P, BARRETT D, FRENKIEL S, et al. Local specific IgE production in nasal polyps associated with negative skin tests and serum RAST[J]. *Ann Allergy*, 1985, 55: 736-739.
- [8] KLEINJAN A, VINKE J G, SEVERIJNEN L W, et al. Local production and detection of (specific) IgE in nasal B-cells and plasma cells of allergic rhinitis patients[J]. *Eur Respir J*, 2014, 15: 491-497.
- [9] 印志娴,米悦,翟翔,等.鼻腔局部变态反应的临床和免疫学特征[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2017, 31 (15): 1146-1151.
- [10] POWE D G, JAGGER C, KLEINJAN A, et al. Entopy: localized mucosal allergic disease in the absence of systemic responses for atopy[J]. *Clin Exp Allergy*, 2003, 33: 1374-1379.
- [11] DUMAN H, BOSTANCI I, OZMEN S, et al. The relevance of nasal provocation testing in children with nonallergic rhinitis[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2016, 170: 115-121.
- [12] KRAJEWSKA-WOJTYS A, JARZAB J, GAWLIK R, et al. Local allergic rhinitis to pollens is underdiagnosed in young patients[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2003, 30: 198-201.
- [13] ZICARI A M, OCCASI F, DI FRAIA M, et al. Local allergic rhinitis in children: Novel diagnostic features and potential biomarkers[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2007, 30: 329-334.
- [14] DEMIRTURK M, GELINCIK A, ULUSAN M, et al. The importance of mold sensitivity in nonallergic rhinitis patients[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2010, 6: 716-721.
- [15] RONDON C, CAMPO P, GALINDO L, et al. Prevalence and clinical relevance of local allergic rhinitis[J]. *Allergy*, 2007, 67: 1282-1288.
- [16] BLANCA-LOPEZ N, CAMPO P, SALAS M, et al. Seasonal local allergic rhinitis in areas with high concentrations of grass pollen[J]. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2006, 26: 83-91.
- [17] GOMEZ F, RONDON C, SALAS M, et al. Local allergic rhinitis: mechanisms, diagnosis and relevance for occupational rhinitis[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2014, 15: 111-116.
- [18] KIM K S, JANG T Y, KIM Y H. Usefulness of allergen house dust mite extract for nasal provocation testing[J]. *Clin Exp Otorhinolaryngol*, 2017, 10: 254-258.
- [19] JANG T Y, KIM Y H. Nasal provocation test is use-

- ful for discriminating allergic, nonallergic, and local allergic rhinitis[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2016, 29 : e100-104.
- [20] RONDON C, CAMPO P, HERRERA R ,et al. Nasal allergen provocation test with multiple aeroallergens detects polysensitization in local allergic rhinitis [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 128 : 1192 - 1197.
- [21] GOMEZ E, CAMPO P, RONDON C, et al. Role of the basophil activation test in the diagnosis of local allergic rhinitis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 132: 975-976.
- [22] KIM Y H, PARK C S, JANG T Y. Immunologic properties and clinical features of local allergic rhinitis [J]. *J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2008, 41 : 51 - 57.
- [23] LOPEZ S, RONDON C, TORRES M J ,et al. Immediate and dual response to nasal challenge with *Dermatophagoides pteronyssinus* in local allergic rhinitis[J]. *Clin Exp Allergy*, 2015, 40:1007-1014.
- [24] AHN J Y, HONG S J, CHOI B S. Clinical evaluation of techniques for measuring nasal-specific immunoglobulin e in pediatric patients[J]. *J Korean Med Sci*, 2009, 32 : 2005-2008.
- [25] POWE D G, GROOT KORMELINK T, SISSON M , et al. Evidence for the involvement of free light chain immunoglobulins in allergic and nonallergic rhinitis [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 125:139-145.
- [26] KATO Y, AKASAKI S, MUTO-HAENUKI Y, et al. Nasal sensitization with ragweed pollen induces local-allergic-rhinitis-like symptoms in mice [J]. *PLoS One*, 2016, 9: e103540.
- [27] RONDON C, CAMPO P, ZAMBONINO M A, et al. Follow-up study in local allergic rhinitis shows a consistent entity not evolving to systemic allergic rhinitis [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 133:1026-1031.
- [28] RONDON C, CAMPO P, EGUILUZ-GRACIA I ,et al. Local allergic rhinitis is an independent rhinitis phenotype: The results of a 10-year follow-up study [J]. *Allergy*, 2014, 73:470-478.
- [29] 段传新, 田滢, 张飞, 等. 舌下含服免疫治疗与皮下注射免疫治疗对儿童变应性鼻炎的疗效分析[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2016, 30 (17): 1354-1358.
- [30] 邱前辉. 变应性鼻炎免疫治疗的现状和未来[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2017, 31 (1): 9-12.
- [31] RONDON C, BLANCA-LOPEZ N, ARANDA A ,et al. Local allergic rhinitis: allergen tolerance and immunologic changes after preseasonal immunotherapy with grass pollen[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 127: 1069-1071.
- [32] RONDON C, CAMPO P, SALAS M, et al. Efficacy and safety of *D. pteronyssinus* immunotherapy in local allergic rhinitis: a double-blind placebo-controlled clinical trial[J]. *Allergy*, 2016, 71:1057-1061.

(收稿日期: 2018-03-03)