

## 粉尘螨舌下特异性免疫治疗在局部 变应性鼻炎治疗中的临床应用\*

印志娴<sup>1</sup> 米悦<sup>1</sup> 翟翔<sup>1</sup> 张金玲<sup>1</sup> 刘钢<sup>1</sup>

**[摘要]** **目的:**探讨粉尘螨舌下特异性免疫治疗对局部变应性鼻炎(AR)的临床疗效。**方法:**选取仅有鼻腔局部变态反应症状、变应原皮肤点刺试验和血清变应原特异性 IgE 检测均为阴性、鼻分泌物变应原特异性 IgE 检测粉尘螨阳性、粉尘螨变应原鼻黏膜激发试验阳性的 60 例患者为观察组,给予粉尘螨舌下特异性免疫治疗。分别在治疗前、治疗 2 年后、治疗 3 年后进行症状评分及视觉模拟量表(VAS)评分,鼻分泌物嗜酸粒细胞检测、变应原特异性 IgE 检测,变应原鼻黏膜激发试验等免疫学检测,并将治疗前与治疗后的数据进行统计学分析。**结果:**观察组粉尘螨舌下特异性免疫治疗 2 年后的症状评分和 VAS 评分均有降低,与治疗前比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗 2 年后的鼻分泌物嗜酸粒细胞计数及百分率均有降低,与治疗前差异有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗 2 年后的鼻分泌物粉尘螨变应原特异性 IgE 水平下降,与治疗前差异有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗 2 年后的粉尘螨变应原鼻黏膜激发试验后的鼻腔最小横截面积和双侧鼻气道阻力的平均值均下降,与治疗前比较均差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗 3 年后的症状评分和 VAS 评分均低于治疗 2 年后的数据,但 2 组数据之间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论:**具有典型 AR 病史和症状,但变应原皮肤点刺试验和血清变应原特异性 IgE 检测却为阴性的患者,鼻腔黏膜局部存在变应原特异性超敏反应,但该种反应并不伴有全身的致敏。结合鼻分泌物变应原特异性 IgE 检测阳性或变应原鼻黏膜激发试验阳性,可确诊为局部 AR。局部 AR 对于粉尘螨舌下特异性免疫治疗有效,免疫治疗 3 年的疗效优于 2 年。

**[关键词]** 鼻炎,变应性;变应原;鼻黏膜激发试验;舌下特异性免疫治疗

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2019.01.016

**[中图分类号]** R765.21 **[文献标志码]** A

### Sublingual immunotherapy of *Dermatophagoides farinae* drops in nasal cavity local allergy

YIN Zhixian MI Yue ZHAI Xiang ZHANG Jinling LIU Gang

(Department of Otorhinolaryngology, Huanhu Hospital, Tianjin, 300350, China)

Corresponding author: LIU Gang, E-mail:liugang60@aliyun.com

**Abstract Objective:** To investigate treatment effect of Sublingual immunotherapy of *Dermatophagoides farinae* drops in nasal cavity local allergy. **Method:** Selecting 60 patients as observation group, who had only nasal local allergy symptoms, allergen skin prick test and serum allergen specific IgE test were negative, but nasal secretions allergen specific IgE test and nasal mucous membrane excitation test were positive. Sublingual immunotherapy of *Dermatophagoides farinae* drops for three years were given to them. To detect symptom scores and VAS scores, eosinophilia counts in nasal secretion, nasal secretions allergen specific IgE test, nasal mucous membrane excitation test before treatment, after two years treatment, and three years treatment. The data of pre-therapy and post-therapy was taken for statistical analysis. **Result:** There was difference ( $P < 0.05$ ) in the symptom scores and VAS scores of patients in observation group before treatment and after two years treatment. There was difference ( $P < 0.05$ ) in the eosinophilia counts in nasal secretion of patients before treatment and after two years treatment. There was difference ( $P < 0.05$ ) in the nasal secretions allergen specific IgE test of patients before treatment and after two years treatment. There was difference ( $P < 0.05$ ) in the nasal mucous membrane excitation test of patients before treatment and after two years treatment. There was no difference ( $P > 0.05$ ) Symptom scores and VAS scores in the patients after two years treatment and after three years treatment. **Conclusion:** For patients with the typical medical history and symptoms of AR, but with allergen SPT and serum allergen SIgE test negative, there was local specific hypersensitivity in nasal mucosa, but there was not accompanied by systemic sensitization. Combined with nasal secretions allergen SIgE test or allergen nasal mucosa proocation tests positive, local allergic rhinitis can be diagnosed. Sublingual immunotherapy of *Dermatophagoides farinae* drops in nasal cavity local allergy was effective.

**Key words** rhinitis, allergic; allergen; nasal mucosa proocation test; sublingual immunotherapy

\* 基金项目:天津市卫生局科研基金项目(No:2012KY13)

<sup>1</sup>天津市环湖医院耳鼻咽喉科(天津,300350)

通信作者:刘钢,E-mail:liugang60@aliyun.com

根据患者有否特应性体质,这种特应性体质和患者的过敏病史是否一致,把鼻炎分成 2 大类:变应性鼻炎 (allergic rhinitis, AR) 及非变应性鼻炎 (non-allergic rhinitis, NAR)<sup>[1]</sup>。过敏体质主要依靠变应原皮肤点刺试验和血清变应原特异性 IgE 检测。在诊疗过程中,总能遇到这样的特殊患者,具有鼻部瘙痒、频发喷嚏、流清水鼻涕、鼻塞的既往病史和临床症状,然而变应原皮肤点刺试验结果为阴性、血清变应原特异性 IgE 检测结果也是阴性。如果按照 AR 的诊断标准来分类,患者只能被诊断为特异性鼻炎、血管运动性鼻炎以及非变应性嗜酸粒细胞增多性鼻炎,当做 NAR 进行药物治疗, NAR 的诊断并没有反映出患者的真实情况<sup>[2]</sup>。与 AR 患者相似,这类患者的症状也表现为持续性或间歇性发作,且其中相当多的患者鼻激发试验阳性,鼻分泌物变应原特异性 IgE 阳性,说明鼻黏膜局部存在着变态反应的可能,可以诊断成局部变应性鼻炎 (local allergic rhinitis, LAR)<sup>[3]</sup>。本研究应用粉尘螨滴剂标准化变应原对粉尘螨阳性的 LAR 患者进行舌下特异性免疫治疗,对于治疗前后的数据进行对比观察,从而为 LAR 舌下特异性免疫治疗的安全性和有效性进行总结。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选用 2011-03—2014-12 期间在我科就诊的 60 例 LAR 患者为观察对象。入组标准:患者年龄 10~60 岁,鼻内镜及鼻窦 CT 检查排除鼻中隔偏曲、鼻窦炎、鼻息肉、鼻腔鼻窦肿瘤等病变。患者具备典型的 AR 病史和临床症状 (鼻塞、打喷嚏、流鼻涕、鼻痒),变应原皮肤点刺试验阴性、血清变应原特异性 IgE 检测阴性。鼻腔分泌物变应原特异性 IgE 检测强度  $\geq 0.7$  kUA/L (2 级),鼻腔黏膜粉尘螨变应原激发试验阳性。通过血清嗜酸粒细胞检测除外非变应性嗜酸粒细胞增多性鼻炎。排除标准:患者存在其他免疫性疾病;鼻及鼻窦外伤史;鼻内镜检查可见鼻中隔偏曲、鼻腔畸形或鼻腔肿瘤性病变;鼻窦 CT 可见鼻窦感染及肿瘤性病变、上下呼吸道感染性疾病;妊娠期或哺乳期、心脑血管等慢性疾病、严重的肝肾疾病、精神异常等。

60 例患者中,男 35 例,女 25 例;年龄 14~51 岁,平均 39.46 岁。常年发作者 52 例,男 35 例,女 17 例;间断发作者 8 例,男 4 例,女 4 例。

### 1.2 方法

60 例患者在粉尘螨舌下特异性免疫治疗前均经下列方法确诊为 LAR。

**1.2.1 症状评分及视觉模拟量表 (visual analogue scale, VAS) 评分** 应用 AR 诊断和治疗指南标准 (2009 年,武夷山) 对入组患者进行症状评分。应用 VAS 评分标尺让患者对自己的主观

感觉进行评分,0 分是没有症状,10 分是不能忍受的症状。

**1.2.2 鼻分泌物及鼻激发试验检查** 鼻分泌物的嗜酸粒细胞检查:嘱患者停药 7 d,包括抗组胺药及糖皮质激素类药物 (局部、全身应用),于患者症状发作期用一次性滴管收集清稀鼻分泌物,将鼻分泌物涂片进行伊红美蓝染色 (瑞士染色) 用于嗜酸粒细胞检测,记录嗜酸粒细胞的百分率。嗜酸粒细胞比例  $< 25\%$  为“+”, $\geq 25\%$  为“++”。

鼻分泌物特异性 IgE:嘱患者停药 7 d,包括抗组胺药及糖皮质激素类药物 (局部、全身应用的),在发作期经一次性塑料滴管吸取清稀鼻分泌物,放置在无菌试管中。应用 Unicap 设备及配套试剂盒进行鼻分泌物的变应原特异性 IgE 检测,变应原种类包括粉尘螨、屋尘螨、葎草、豚草、蒿属等 14 种变应原,记录患者鼻分泌物特异性 IgE 的浓度和分级、阳性例数及比例。鼻分泌物相关变应原 IgE  $\geq 0.7$  kUA/L (2 级以上) 为变应原阳性。

变应原鼻黏膜激发试验:指南<sup>[4]</sup>明确指出,激发试验应该选择在症状缓解期,激发试验前 7 d 患者需要停用影响试验结果的药物,包括抗组胺及糖皮质激素类药物 (局部、全身)。激发试剂为标准化变应原 (畅点),从变应原点刺浓度的 1/1 000 作为起始激发浓度,10 倍递增,直至出现激发反应。用 0.9% 的氯化钠注射液作为对照液。将 100  $\mu$ l 变应原激发液采用微量加样器滴在下鼻甲前端,双侧鼻腔黏膜同时进行激发,此时患者屏住呼吸,10 s 后恢复正常呼吸。评估从变应原激发 5 min 之后开始,记录变应原激发试验前的症状评分、VAS 评分和激发后的症状评分、VAS 评分;应用英国 GM 公司的鼻阻力计和鼻声反射仪记录激发试验前、后双侧鼻气道阻力、鼻腔最小的横截面积、鼻腔的容积。主客观评价相结合,如果症状评分的提高在 5 分以上;鼻腔最小横截面积的减少超过 25%;前鼻测压 150 Pa 下,鼻阻力的增加超过 100%;可视为鼻激发试验阳性。激发试验后患者安静休息,观察 2 h 以上,如在 3~12 h 患者再次出现以鼻塞为主的症状,鼻阻力及鼻声反射检查数据有明显改变,可考虑为迟发性反应。

粉尘螨滴剂舌下特异性免疫治疗的方法:舌下含服粉尘螨滴剂 (批准文号:国药准字 S20060012,浙江我武生物科技有限公司),14 岁以上及成人使用 1~5 号,前 3 周为剂量递增期:第 1 周使用 1 号粉尘螨滴剂 (规格 2 ml,蛋白浓度为 1  $\mu$ g/ml),第 2 周使用 2 号粉尘螨滴剂 (规格 2 ml,蛋白浓度为 10  $\mu$ g/ml),第 3 周使用 3 号粉尘螨滴剂 (规格 2 ml,蛋白浓度为 100  $\mu$ g/ml),1、2、3 号的剂量均为 1 次/d,连用 7 d,每周 7 d 的剂量分别为 1、2、3、4、6、8、10 滴,每滴 0.047 ml;从第 4 周开始为剂量

维持期,第 4 周使用 4 号粉尘螨滴剂(规格 2 ml,蛋白浓度为 333  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ),1 次/d,3 滴/次,每滴 0.047 ml,连用 2 周;第 6 周使用 5 号粉尘螨滴剂(规格 2 ml,蛋白浓度为 1 000  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ),1 次/d,2 滴/次,每滴 0.047 ml,维持该剂量使用,直至疗程满 2 年或 3 年。14 岁以下儿童只使用 1~4 号,1~3 号使用方法和剂量同前,第 3 周使用 4 号,1 次/d,3 滴/次,每滴 0.047 ml,维持该剂量,直至疗程满 2 年或 3 年。患者在使用粉尘螨滴剂期间,尽量不使用其他治疗鼻炎的援助药物,如有使用需进行记录。如有不良反应,可将使用剂量微调,并记录不良反应的类型及持续时间。

### 1.3 统计学处理

应用统计分析软件 SPSS 22.0 进行数据的统计学分析,以  $\bar{x}\pm s$  表示获得的资料,采用方差分析 F 检验。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 症状评分及 VAS 评分

治疗前症状评分为(9.48 $\pm$ 1.54)分,治疗 2 年后症状评分(4.36 $\pm$ 1.29)分,治疗 3 年后症状评分(3.83 $\pm$ 1.18)分,治疗前与治疗 2 年后的症状评分差异有统计学意义( $F=6.263, P<0.05$ );治疗 3 年后的症状评分比治疗 2 年后有所下降,但差异无统计学意义( $F=0.678, P>0.05$ )。治疗前 VAS 评分为(7.83 $\pm$ 1.01)分,治疗 2 年后 VAS 评分为(3.65 $\pm$ 1.02)分,治疗 3 年后 VAS 评分为(2.85 $\pm$ 1.13)分。治疗前与治疗 2 年后的 VAS 评分差异有统计学意义( $F=6.897, P<0.05$ );治疗 3 年后的 VAS 评分比治疗 2 年后有所下降,但差异无统计学意义( $F=0.965, P>0.05$ )。

### 2.2 客观检查结果

**2.2.1 鼻分泌物嗜酸粒细胞百分率** 患者治疗前与治疗 2 年后的鼻分泌物嗜酸粒细胞百分率差异有统计学意义( $F=7.238, P<0.05$ );治疗 3 年后和治疗 2 年后的鼻分泌物嗜酸粒细胞百分率差异无统计学意义( $F=0.859, P>0.05$ )。

**2.2.2 鼻分泌物特异性 IgE 检测结果** 患者治疗前与治疗 2 年后的鼻分泌物粉尘螨特异性 IgE 水平差异有统计学意义( $F=7.327, P<0.05$ );治疗 3 年后鼻分泌物粉尘螨特异性 IgE 水平有所下降,但是治疗 3 年后和治疗 2 年后的鼻分泌物粉尘螨特异性 IgE 水平差异无统计学意义( $F=0.899, P>0.05$ )。见表 1。

**2.2.3 鼻腔黏膜变应原激发试验** 60 例患者在粉尘螨舌下特异性免疫治疗前和治疗 2 年后分别进行粉尘螨鼻腔黏膜激发试验,在变应原激发试验前先以 0.9% 的氯化钠溶液作为对照液进行激发。①治疗前的患者粉尘螨鼻腔黏膜激发试验均为阳性

反应,激发后双侧鼻阻力增加超过 100% 的有 54 例,占该组患者的 90%(54/60),鼻声反射检测双侧鼻腔最小横截面积的减少  $>25\%$  的患者 48 例,占该组患者的 80%(48/60)。激发后,左鼻阻力显著增高( $F=8.362, P=0.001<0.05$ ),右鼻阻力显著增高( $F=14.352, P<0.05$ )。对照液激发前、后,双侧鼻阻力差异无统计学意义,左侧( $F=0.821, P>0.05$ ),右侧( $F=0.826, P>0.05$ ),除外了假阳性的可能。激发试验后,左侧鼻腔最小横截面积明显减小( $F=8.746, P<0.05$ ),右侧鼻腔最小横截面积也明显减小( $F=12.532, P<0.05$ )。对照液激发前、后,双侧鼻腔最小横截面积均差异无统计学意义,左侧( $F=0.96, P>0.05$ ),右侧( $F=0.785, P>0.05$ ),除外了假阳性的可能。激发试验后,双侧鼻腔容积的变化差异无统计学意义,左侧( $F=0.887, P>0.05$ ),右侧( $F=0.847, P>0.05$ )。见表 2。②治疗 2 年后仅有 12 例患者粉尘螨鼻激发试验阳性,激发后双侧鼻阻力增加超过 100% 的患者 12 例,占 20%(12/60),双侧鼻腔最小横截面积减少超过 25% 的患者有 6 例,占该组患者的 10%(6/60)。60 例患者平均数据显示:激发后双侧鼻阻力变化差异无统计学意义,左侧( $F=0.872, P>0.05$ ),右侧( $F=0.738, P>0.05$ )。激发后双侧鼻腔最小横截面积变化差异无统计学意义,左侧( $F=0.92, P>0.05$ ),右侧( $F=0.985, P>0.05$ )。激发后双侧鼻腔容积的变化差异无统计学意义,左侧( $F=0.719, P>0.05$ ),右侧( $F=0.891, P>0.05$ )。见表 3。③在同等激发条件下,给予激发试验之后,治疗 2 年后患者的双侧鼻阻力明显低于治疗前,左侧( $F=13.672, P<0.05$ ),右侧( $F=11.387, P<0.05$ );治疗 2 年后患者的双侧鼻腔最小横截面积明显大于治疗前,左侧( $F=7.932, P<0.05$ ),右侧( $F=6.925, P<0.05$ );双侧鼻腔容积的变化差异无统计学意义,左侧( $F=0.719, P>0.05$ ),右侧( $F=0.891, P>0.05$ )。见表 2、表 3。

所有患者均完成了 3 年的粉尘螨滴剂舌下特异性免疫治疗,在 3 年的治疗过程中均未出现不良反应,未使用其他治疗鼻炎的援助药物。

## 3 讨论

AR 的诊断在指南中已有明确标准,诊断并不困难。对于具备典型的鼻部瘙痒、频发喷嚏、流清水鼻涕、鼻塞病史和症状,但变应原 SPT 和血清特异性 IgE 检测均为阴性的患者,只能归为 NAR 的范畴。变应原皮肤点刺试验和外周血清变应原特异性 IgE 检测反映的是机体全身的致敏,并没有反映出局部靶器官的致敏。依此做出 NAR 的诊断不能排除有可能是诊断不明确的 AR。对这类特殊类

表 1 鼻分泌物粉尘螨特异性 IgE 检测结果

$\bar{x} \pm s$

	治疗前	治疗 2 年后	治疗 3 年后
浓度/(U·ml <sup>-1</sup> )	19.86±24.72	6.38±14.12	4.70±6.13
分级/级	3.10±1.18	1.51±1.06	1.25±0.89

表 2 治疗前粉尘螨鼻腔黏膜激发试验结果

$\bar{x} \pm s$

	鼻阻力/[kPa·(L·min) <sup>-1</sup> ]		鼻腔最小横截面积/cm <sup>2</sup>		鼻腔容积/cm <sup>3</sup>	
	左侧	右侧	左侧	右侧	左侧	右侧
激发试验前	0.722±0.456	0.648±0.347	0.582±0.191	0.674±0.132	6.825±3.355	7.231±3.222
变应原激发	2.196±4.437	2.912±6.713	0.392±0.173	0.392±0.173	6.465±2.376	6.702±2.495
对照液激发	0.687±0.434	0.686±0.474	0.612±0.141	0.681±0.142	6.772±3.254	7.199±3.205

表 3 治疗 2 年后粉尘螨鼻腔黏膜激发试验结果

$\bar{x} \pm s$

	鼻阻力/[kPa·(L·min) <sup>-1</sup> ]		鼻腔最小横截面积/cm <sup>2</sup>		鼻腔容积/cm <sup>3</sup>	
	左侧	右侧	左侧	右侧	左侧	右侧
激发试验前	0.725±0.446	0.657±0.334	0.573±0.201	0.665±0.143	6.810±3.145	7.141±3.432
变应原激发	0.669±0.412	0.676±0.445	0.624±0.135	0.675±0.136	6.756±3.174	7.239±3.165
对照液激发	0.679±0.424	0.678±0.445	0.609±0.152	0.674±0.156	6.745±3.265	7.239±3.345

型患者的研究结果显示,血清 IgE 虽不高,但鼻分泌物 IgE 水平却显著升高;区别于典型 AR 患者的变应原检测结果<sup>[5]</sup>。进一步研究发现,此类患者中有相当一部分出现变应原鼻黏膜激发试验阳性和(或)在患者的鼻分泌物中检测出变应原特异性 IgE,由此证实患者鼻黏膜可能存在局部的变态反应。在此基础上,Rondón 等<sup>[3]</sup>提出了 LAR 的概念,也就是在非特应性体质患者鼻黏膜局部出现的过敏反应。即使 LAR 并没有出现全身的过敏反应,还是应该归为 AR 之中。

2015 版 AR 指南中明确指出 AR 的治疗原则包括:环境控制、药物治疗、变应原特异性免疫治疗和健康教育。药物和免疫治疗是主要方法,特别指出免疫治疗是 AR 的一线治疗方法,建议在临床一线进行推荐使用,这种治疗方法对 AR 具有近期和远期疗效,且有可能改变疾病的自然进程,预防 AR 发展成哮喘,减少产生新的致敏源。虽然不能彻底治愈,但通过个体化、规范化的综合预防治疗,患者的过敏状态可得到很好的控制,明显提高了生活质量。由于变应原检测种类有限,临床上变应原皮肤点刺试验和血清变应原特异性 IgE 检测均为阴性的患者,虽然具有典型的 AR 病史和症状,也多数被归属为 NAR,接受一般的药物治疗,与免疫治疗无缘。本研究筛选出的 60 例患者均符合 LAR 的诊断,如果 LAR 的确是由针对呼吸道的变应原局部变态反应引起的,免疫治疗就应该有效。Rondón 等<sup>[6]</sup>在变态反应和临床免疫学杂志报道了对花粉过敏的 LAR 患者皮下免疫治疗的效果,发现免疫治疗组在发作季节前给予 6 个月的免疫治疗后,其第 2 年春季的症状评分较不使用免疫治疗的对照

组明显下降,援救药物的使用明显减少,同时对鼻腔黏膜变应原激发试验的耐受性明显增强,激发阈值提高;这是目前第一篇针对 LAR 的免疫治疗的报道。既然 LAR 患者进行变应原皮下特异性免疫治疗有效,那么作为免疫治疗另一种方式的舌下特异性免疫治疗也应该有效,笔者目前尚未发现相关报道。

本研究应用粉尘螨滴剂标准化变应原疫苗对 60 例 LAR 患者进行了为期 3 年的舌下特异性免疫治疗。患者在免疫治疗 2 年后的症状评分、VAS 评分均较免疫治疗前有明显降低( $P < 0.05$ )。免疫治疗 2 年后鼻分泌物嗜酸粒细胞百分率、鼻分泌物粉尘螨特异性 IgE 水平较治疗前明显降低( $P < 0.05$ )。免疫治疗 2 年后鼻腔黏膜变应原激发试验的阳性率明显低于治疗前,粉尘螨鼻腔黏膜激发试验后的鼻阻力、鼻腔最小横截面积、鼻腔容积的平均值与激发前无明显差异,双侧鼻阻力明显低于治疗前,双侧鼻腔最小横截面积明显大于治疗前( $P < 0.05$ ),提示鼻腔黏膜变应原激发试验的耐受性明显增强,激发阈值提高,与既往文献报道 LAR 接受变应原皮下特异性免疫治疗后的结果相符。本研究证明了该治疗方法的有效性,值得在临床中推广应用。对比进行 2 年和 3 年的粉尘螨舌下特异性免疫治疗,发现治疗 3 年后的症状评分、VAS 评分、鼻分泌物嗜酸粒细胞百分率、鼻分泌物粉尘螨特异性 IgE 水平均低于治疗 2 年后的患者,但 2 组数据比较均差异无统计学意义,提示患者免疫治疗 3 年的疗效优于治疗 2 年,但差异并不显著。2015 版指南推荐的变应原特异性免疫治疗的疗程为 3 年,在临床中可根据患者免疫治疗的效果酌情掌

握。本研究所有患者 3 年的免疫治疗过程中均未出现不良反应,证实了该治疗方法的安全性。

在临床中,我们对 NAR 和 LAR 的诊断都要慎重。变态反应的发生可经历从健康人到 NAR,再到 entopy 或 LAR 或 atopy,最后发展为 AR<sup>[7-8]</sup>。NAR 和 LAR 都可能只是 AR 发展中的一个阶段。因此鼻分泌物特异性 IgE 检测和鼻腔黏膜变应原激发试验,应该作为皮肤、血清过敏原检测阴性患者的辅助检查手段。已经进行过变应原皮肤点刺试验和血清特异性 IgE 检测未出现阳性反应的患者,也应该每隔半年重新进行检测,部分患者有在数年之后发展成 AR 的可能。有研究也证实了部分 LAR 患者可以在数年后转化为 AR 患者<sup>[9]</sup>。对 LAR 的认识近几年才逐步清晰,故其是否存在非 IgE 介导的机制,还值得进一步研究。如果 LAR 的确是由于变应原引起的鼻腔黏膜局部的变态反应,应该对免疫治疗有效,目前此方面的研究成果较少,还需要大样本、随机、双盲、安慰剂对照研究的高级证据等级数据。LAR 可能是一个具有独立特征的疾病实体,也可能是 AR 发展过程中的一个阶段,LAR 是否会转化成 AR 也值得进一步探讨。变应原舌下特异性免疫治疗作为一种安全、便捷、有效且长效的对因治疗方法,值得在 LAR 患者的临床治疗中推广应用。

#### 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, 86:8-160.
- [2] 刘争,李华斌,崔永华. 局部变应性鼻炎[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2011, 46(11):962-964.
- [3] RONDÓN 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] BOUSQUET P J, BURBACH G, HEINZERLING L M, et al. GA2LEN skin test study III: minimum battery of test inhalent allergens needed in epidemiological studies in patients[J]. *Allergy*, 2009, 64:1656-1662.
- [5] 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.
- [6] RONDÓN C, BLANCA-LÓPEZ N, ATANDA A, et al. Local allergic rhinitis: allergen tolerance and immunologic changes after perseasonal immunotherapy with grass pollen[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 127:1069-1071.
- [7] RONDON C, DONA I, TORRES M J, et al. Evolution of patients with nonallergic rhinitis supports conversion to allergic rhinitis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 123:1098-1102.
- [8] VESKITKUL J, VICHYANOND P, VISITSUNTHOM N, et al. The development of allergic rhinitis in children previously diagnosed as nonallergic rhinitis[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2013, 27:43-47.
- [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.
- (收稿日期:2018-11-20)
- (上接第 74 页)
- [14] LIU W, ZENG Q, ZHOU L, et al. Association of leptin with disease severity and inflammation indicators in Chinese obese children with allergic rhinitis [J]. *Pediatric Allergy Immunol*, 2018, 29:186-193.
- [15] ARSHI S, GHALEHBAGHI B, KAMRAVA S K, et al. Vitamin D serum levels in allergic rhinitis: any difference from normal population [J]? *Asia Pacific Allergy*, 2012, 2: 45-48.
- [16] BENER A, EHLAYEL M S, BENER H Z, et al. The impact of Vitamin D deficiency on asthma, allergic rhinitis and wheezing in children: an emerging public health problem[J]. *J Family Community Med*, 2014, 21:154-161.
- [17] DOGRU M, SULEYMAN A. Serum 25-hydroxyvitamin D3 levels in children with allergic or nonallergic rhinitis[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2016, 80:39-42.
- [18] WU H Y, CHEN J X, TIAN H Q, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D inversely associated with blood eosinophils in patients with persistent allergic rhinitis [J]. *Asia Pacific Allergy*, 2017, 7:213-220.
- [19] MAI X M, CHEN Y, CAMARGO C A J R, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and self-reported allergic rhinitis in Norwegian adults: The HUNT Study[J]. *Allergy*, 2014, 69:488-493.
- [20] KAVITHA T K, GUPTA N, KABRA S K, et al. Association of serum Vitamin D levels with level of control of childhood Asthma[J]. *Indian Pediatrics*, 2017, 54:29-32.
- [21] CHINELLATO I, PIAZZA M, SANDRI M, et al. Correlation between vitamin D serum levels and passive smoking exposure in children with asthma[J]. *Allergy Asthma Proceedings*, 2018, 39:8-14.
- [22] VASILIOU J E, LUI S, WALKER S A, et al. Vitamin D deficiency induces Th2 skewing and eosinophilia in neonatal allergic airways disease[J]. *Allergy*, 2014, 69:1380-1389.
- (收稿日期:2018-11-23)