

• 变应性鼻炎 •

过敏原鼻激发试验研究进展及临床应用*

韩婕¹ 陆美萍^{1,2} 程雷^{1,2,3}

[摘要] 过敏原鼻激发试验(nasal provocation test, NPT)是指在标准、有控制的条件下将过敏原直接作用于鼻腔黏膜,以观察其是否可激发出变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)的主要症状,再现上呼吸道对受控条件下自然暴露的过敏原的反应,且是目前唯一可用的确认鼻腔对过敏原反应性的测试。它在研究 AR 的机制和评估新型抗过敏治疗反应方面具有非常重要的价值。NPT 在临床实践中的作用越来越大,尤其在局部 AR 的鉴别、职业性 AR 的诊断、明确过敏原组分、AR 治疗效果评价和进行过敏原免疫治疗的患者选择等方面作用更大、更广。本文综述了 NPT 在变应性和非变应性鼻炎等诊断中的应用,并对临床实践中使用 NPT 评估鼻腔反应的适应证、禁忌证、优点和局限性等进行介绍。

[关键词] 鼻激发试验;过敏原;变应性鼻炎;局部变应性鼻炎;非变应性鼻炎

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2023.06.003

[中图分类号] R765.21 **[文献标志码]** A

Research progress and clinical application of allergen nasal provocation test

HAN Jie¹ LU Meiping^{1,2} CHENG Lei^{1,2,3}

(¹Department of Otorhinolaryngology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, 210029, China; ²Clinical Allergy Center, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University; ³International Centre for Allergy Research, Nanjing Medical University)

Corresponding author: CHENG Lei, E-mail: chenglei@jsph.org.cn

Abstract The allergen nasal provocation testing(NPT), in which allergens are applied directly to the nasal mucosa under standard and controlled conditions to provoke the main symptoms of allergic rhinitis(AR), reproduces the response of the upper respiratory tract to natural exposure to allergens under controlled conditions and is the only test currently available to confirm nasal reactivity to allergens. It is invaluable in studying the mechanisms of AR and in assessing the response to novel anti-allergic treatments. The test may play an increasingly important role in clinical practice, especially in the identification of local AR, the diagnosis of occupational AR, the clarification of the composition of allergens, the assessment of the efficacy of AR treatment and the selection of candidates undergoing allergen immunotherapy. This article reviewed the application of NPT in the diagnosis of allergic and non-allergic rhinitis, and also introduces the indications, contraindications, advantages and limitations of NPT in evaluating nasal response.

Key words nasal provocation test; allergen; allergic rhinitis; local allergic rhinitis; non-allergic rhinitis

鼻腔与外界直接相通,鼻黏膜对环境中的各种刺激首当其冲,因而构成了呼吸道第一道屏障。鼻黏膜内含大量血管和腺体,并受到丰富的感觉神经和自主神经末梢支配,又是整个机体黏膜免疫系统——黏膜相关淋巴样组织的主要部位之一,这种特点使其成为精细、敏感和活跃的呼吸器官。刺激因子可有免疫性(过敏原,也称变应原)、非免疫性

(神经性、体液性、物理性)之分,前者由免疫学机制导致变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR),后者则由非免疫学机制引发非变应性鼻炎(non-allergic rhinitis, NAR)。鼻黏膜是过敏性炎症最常见的部位,使其成为研究过敏和炎症机制的理想场所。鼻激发试验(nasal provocation test, NPT)在 AR 等鼻部慢性炎症性疾病的症状、病理生理学和药理学研究具有重要作用^[1],尤其在 AR 治疗效果评价^[2]、局部变应性鼻炎(local allergic rhinitis, LAR)的鉴别、职业性 AR 的诊断^[3]、明确过敏原组分^[4]和进行过敏原免疫治疗(allergen immunotherapy, AIT)的患者选择等方面作用更大、更广^[5]。

*基金项目:江苏省科教能力提升工程(No.:JSDW202203)

¹南京医科大学第一附属医院 江苏省人民医院耳鼻咽喉科(南京,210029)

²南京医科大学第一附属医院 江苏省人民医院过敏诊疗中心

³南京医科大学国际变态反应研究中心

通信作者:程雷, E-mail: chenglei@jsph.org.cn

1 安全性

有研究通过测量呼气流量峰值(peak expiratory flow, PEF)支持 NPT 的安全性,所有受试者在测试期间和测试后 8 h 内 PEF 保持稳定。此外, NPT 阳性患者在测试期间鼻吸气流量峰值(peak nasal inspiratory flow, PNIF)虽有所下降,但呈现恢复趋势^[6-7]。Eguiluz-Gracia 等^[8]在 518 例儿童和 5 830 例成人中进行 NPT,仅 4 例有不良事件发生,可重复率、阳性预测值和阴性预测值分别为

97.32%、100% 和 92.91%,证实 NPT 是一种安全、高重复性的诊断性测试。所以, NPT 是安全的,诱发全身过敏反应或支气管痉挛的风险极低,临床上可积极推广应用。

2 适应证与禁忌证

NPT 通常被认为是安全的检测方法,而在选择患者进行检查时,考虑适应证、禁忌证也十分重要,见表 1^[1,8-12]。

表 1 关于 NPT 适应证与禁忌证的建议

适应证	
过敏原的鉴定	
科学目的	①研究过敏反应的机制和各种制剂对过敏反应的影响; ②确定临床研究中重现鼻腔症状所需的过敏原最大剂量阈值。
临床诊断	①确定 AIT 的指征,确定直接导致患者症状的过敏原,因此确定疫苗的成分,监测脱敏和药物治疗的效果; ②AR、LAR 和职业 AR(可能伴有哮喘); ③食物过敏的诊断; ④支气管哮喘的替代诊断; ⑤阿司匹林加重性呼吸系统疾病(aspirin-exacerbated respiratory disease, AERD)的辅助诊断; ⑥对难以接受疾病后果的患者进行确诊,如不养宠物或换工作。
禁忌证	
绝对禁忌证	①怀孕或哺乳; ②患有不稳定和严重的全身性疾病患者,如不稳定缺血性心脏病、严重循环衰竭、恶性肿瘤和自身免疫性疾病(如韦格纳病,丘格-施特劳斯综合征)等活动期或加重期; ③正在接受全身抗肿瘤的免疫治疗; ④服用 β-肾上腺素抑制药物或血管紧张素转换酶抑制剂、使用肾上腺素抢救有禁忌证的患者; ⑤无法控制的哮喘或慢性阻塞性肺疾病(FEV1<70%); ⑥无应对过敏性休克所需的药物和设备。
相对禁忌证	①年龄<5 岁; ②没有标准化的过敏原提取物; ③鼻腔解剖异常、慢性疾病:鼻畸形、后鼻孔闭锁、鼻中隔穿孔、严重鼻中隔偏曲、伴或不伴鼻窦的慢性鼻窦炎、萎缩性鼻炎; ④身体其他部位的急性过敏反应、极高的致敏程度; ⑤多次暴露于化学刺激物或吸烟史。
阶段性禁忌证	①患者处于有症状期,如 Lebel 评分>3 分; ②在 NPT 前 1 周接种疫苗、使用过抗组胺药或血管收缩药等,1 个月内使用过鼻用糖皮质激素,3 个月内使用过全身糖皮质激素; ③呼吸道严重的细菌或病毒感染(4 周内); ④鼻腔、鼻窦手术后 2~3 个月内; ⑤在检查前 24~48 h 内饮酒或吸烟、吃辛辣食物和(或)喝咖啡。

3 操作过程

3.1 操作前准备

试验开始前,需排除鼻腔内已有疾病的患者,并记录基线鼻部症状评分,然后使用 PNIF 等评估鼻气道阻力和鼻气流通畅度^[13]。激发试验的时机应考虑到季节性触发和其他过敏原引起的过敏。试验应在每天的同一时间点进行,以控制昼夜变化。最好选择早上,避免日常刺激物的刺激作用,如烟草烟雾、污染等。测试环境温度和湿度应恒定在 20~22 ℃,湿度为 40%~60%。患者必须适应环境(室内 20~30 min),以避免对环境条件的非特

异性反应^[14]。

3.2 给药方式

NPT 是通过一种或几种浓度的过敏原试剂来引起鼻腔局部反应。最常用的是将单一纯化的过敏原提取液溶解在无刺激性的水溶液中。常用的给药方法包括:①滴入法:注射器、滴管或微量吸液管滴入鼻腔;②滤纸片法:可于前鼻镜或鼻内镜直视下直接放置于下鼻甲;③喷雾法:每次固定剂量给药,但有失败或不完全喷洒的风险。有研究推荐鼻腔喷雾剂作为首选方法,因为可以控制精确的剂量^[14]。

3.3 应用方法

试验开始前,首先在一侧鼻孔喷一次生理盐水溶液,以排除鼻腔非特异性高反应性。15 min后用不同浓度的过敏原提取物向一侧鼻孔喷雾。给药期间,患者保持坐姿并屏住呼吸以防止喉部吸气^[8]。

关于试剂浓度,有研究将46例患者分为AR组和NAR组,先用100 AU/mL的户尘螨过敏原试剂进行鼻内刺激,用视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)评估鼻腔症状的变化,并进行PNIF测量。如果患者出现明显变化,则在15 min后再次进行VAS和PNIF评估。对于无明显变化的患者,再给予1 000 AU/mL户尘螨试剂刺激,并在15 min和30 min后测量鼻部症状和PNIF的变化。在100 AU/mL刺激后15 min, AR组在所有鼻部症状、鼻部症状总评分(total nasal symptom score, TNSS)和PNIF的变化较NAR组更显著。在AR组中,即使在1 000 AU/mL刺激后,对100 AU/mL无反应的患者相对于NAR组表现出较低的显著差异。鼻腔喷雾100 AU/mL 15 min后VAS受试者工作特征曲线分析显示,所有鼻部症状的曲线下面积(area under the curve, AUC)值均 ≥ 0.84 ($P < 0.001$), TNSS变化的AUC值为0.929 ($P < 0.001$),因而研究者得出在进行NPT时的最佳浓度为100 AU/mL、检测时间为刺激后15 min^[11]。但该研究是在对户尘螨过敏原单一致敏的AR患者中进行,研究结果是否适用于对户尘螨以外过敏原致敏的患者还需进一步研究证实。

有研究使用物理触发因素进行NPT,包括干冷空气(cold dry air, CDA)和高渗溶液。娄鸿飞等^[15]在15例健康志愿者和17例特发性鼻炎患者中进行CDA激发,分别在刺激前后检查鼻症状评分、总鼻容积(total nasal volume, TNV)、总鼻阻力(total nasal resistance, TNR)和最小横截面积(minimal cross-sectional area, MCA)。在特发性鼻炎人群中,CDA刺激后可以看到鼻腔症状加重和鼻通气减少,为诊断提供一种可能的方法。同样,Huang等^[16]对13例健康志愿者和15例NAR患者进行CDA激发试验,在CDA刺激后,NAR组受试者的TNSS和鼻塞评分的变化明显大于健康志愿者,通过主观评分和客观测试,在中国人群中建立了第一个NAR预测模型。至目前,在这类激发试验研究中CDA的定义还未标准化,温度设置范围从 -39°C 、 -15°C 到 0°C 。在该研究中CDA约为 0°C ,相对湿度 $< 10\%$,流速26 L/min。

3.4 诊断标准

目前国际上尚未对NPT的结果判断达成一致标准,但原则是主观症状加重、客观鼻腔阻力加大都可以单独和(或)联合作为判断NPT阳性的参考指标。有些研究提出,如果符合以下条件之一,则

NPT结果被认为是阳性^[17-18]:①鼻气道阻力至少较基线值增加20%, TNSS从基线值改变至少3分;②PNIF较基线值降低至少20%, TNSS较基线值降低至少3分;③无论TNSS变化如何,鼻气道阻力至少较基线值增加40%。中国变应性鼻炎诊断和治疗指南(2022年,修订版)^[19]中推荐存在下述之一情况者为NPT阳性:①在鼻压力150 Pa下,无论有无症状出现,激发后双侧TNR比基础值增加60%以上;②在鼻压力150 Pa下,激发后TNR增加30%以上且症状评分为3分;③无论TNR如何,症状评分为4分。完成试验后,应观察至少2 h。症状评分具体标准见表2。

表2 NPT症状评分标准

症状	评分标准
打喷嚏	0分:0~2个 1分:3~5个 2分:>5个
鼻分泌物	0分:无 1分:少量(≤ 1 mL) 2分:多量(> 1 mL)
鼻外症状	0分:无 1分:痒、眼痒、耳痒 2分:结膜炎、球结膜水肿、荨麻疹、咳嗽、呼吸困难

2018年欧洲变态反应和临床免疫学会(EAACI)的NPT立场文件^[20]中推荐使用已有的主观和客观评估方法,如果其中1项为强阳性,或2项同时表现为中等强度阳性,即可判断为NPT阳性,见表3。但该表中VAS评分阳性判定标准与变应原鼻腔激发试验中国专家共识(2022,北京)^[21]中认为的激发后比激发前症状VAS评分增加30%判定为NPT阳性的传统认识并不相同,还有待进一步研究探讨。

表3 2018年EAACI关于NPT阳性标准的建议

评估方法	强阳性(+++)	中等强度阳性(++)
主观评估		
VAS评分	≥ 5.5 分	≥ 2.3 分
Lebel评分	增加 ≥ 5.0 分	增加 ≥ 3.0 分
Linder评分	增加 ≥ 5.0 分	增加 ≥ 3.0 分
TNSS	增加 ≥ 5.0 分	增加 ≥ 3.0 分
客观评估		
PNIF	下降 $\geq 40\%$	下降 $\geq 20\%$
鼻声反射	距前鼻孔2 cm的横截面积下降 $\geq 40\%$	容积总和下降 $\geq 27\%$
主动经前鼻测压法	在150 Pa下鼻流量减少 $\geq 40\%$	在150 Pa下鼻流量减少 $\geq 20\%$
四相鼻阻力测试	对数曲线有效阻力增加 $\geq 40\%$	对数曲线有效阻力增加 $\geq 20\%$

3.5 不良反应处理

NPT 结束后密切监测患者 30 min,若有气道不良反应出现,应立即进行流量-容积曲线测定,每 30 min 进行 1 次,直到其消退^[8]。鼻部症状严重的患者应给予鼻腔冲洗、口服抗组胺药及口服减充血药。其中,下气道并发症可能与过敏原渗透到喉或支气管有关,可能是由于将过敏原给药至鼻腔黏膜表面的操作技术问题^[22]。

4 过敏原环境暴露室

单一高剂量的 NPT 明显不同于日常生活中低水平、慢性的颗粒物暴露。针对气传致敏花粉过敏原的新药需要在自然过敏季节进行实地研究,这类研究易受到混杂的环境因素和患者主观避免接触过敏原的限制。因此为了克服实地研究的局限性,将过敏患者暴露于过敏原环境暴露室(allergen exposure chamber, AEC)被开发出来,它是模拟一种自然环境暴露,提供了比传统现场研究更可控的环境,以及标准化抗过敏疗法的评估^[23]。AEC 提供可控的温度、湿度和与自然暴露水平相当的颗粒过敏原暴露,该测试有高度可重复性,并与自然季节暴露引起的症状显示出良好的相关性。而且它不仅刺激单个靶器官,而是刺激整个患者,从而模拟现实生活中的过敏原暴露,特别是结膜和上、下气道同时暴露于过敏原刺激^[24]。

然而,进行这些测试的设备既昂贵又庞大,据 2017 年 EAACI 统计,全球仅有 15 个 AEC 可用,并且每个中心都有其独特的研究方案,由于 AEC 之间存在技术差异,可能有必要定义参数来标准化 AEC,以便研究可以外推^[25]。

Hossenbaccus 等^[26] 综合比较 NPT 和 AEC 2 种过敏原暴露方式,在 NPT 中,已知数量的过敏原直接应用于鼻腔,而在 AEC 中,受试者被送到温度、压力、湿度控制的房间内吸入雾化的过敏原。NPT 在临床更容易进行,需要较少的设备,但不可能完全反映日常生活中的过敏原暴露情况。AEC 代表了一种更自然的接触方法,但需要一个专门的房间或设施来进行激发,就像在日常生活中一样,吸入过敏原的确切数量不容易计算。为比较两者引起的临床和免疫学结果的差异,Larson 等^[27] 将 24 例对猫毛过敏的 AR 患者随机分为 2 组,一组接受 NPT,然后接受 2 d 的 AEC 激发;另一组接受 2 d 的 AEC 激发,然后接受 NPT。结果显示两者在主观临床症状或客观测量的因过敏原暴露引起的鼻塞症状方面互不相关,因此这 2 种方法不能互换使用,但 2 种激发方式从根本上均引发相同的局部和全身 2 型炎症反应。

5 NPT 结果的评估

NPT 结果的测量主要基于主观(鼻眼症状)和客观(鼻腔通畅)参数,此外,还可以对鼻腔分泌物进行收集和测量,以及分析血清、鼻腔灌洗液、鼻刷

或活检组织中的炎症细胞、细胞因子和介质等。

5.1 主观症状评分

鼻腔症状通常分为 4 类:鼻塞、流涕、喷嚏和鼻痒,一些评分系统为眼部症状添加了单独的类别。典型的 Lebel 症状评分主要依据鼻塞(呼吸不畅 1 分、单侧鼻塞 2 分、双侧鼻塞 3 分);流涕(前鼻漏 1 分、后鼻漏 1 分);喷嚏(0~2 次 0 分、3~4 次 1 分、≥5 次 3 分);瘙痒(鼻痒 1 分、耳或上颚痒 1 分);眼部症状(1 分)。最低和最高分数是 0 和 11 分^[13]。

鼻腔症状的严重程度也可采用 VAS 进行评估。患者在 0~10 cm 标尺上划线标出各种症状相应的分值,按 0~10 分进行评价,0~3.0 分为轻度,3.1~7.0 分为中度,7.1~10.0 分为重度。VAS 评分法简便易行,可对 AR 严重度进行量化评价。除此之外,还可采用 TNSS、Linder 评分以及 Riechelmann 评分等。

Joo 等^[10] 对 13 例 AR 患者和 22 例 NAR 患者的双侧鼻腔喷注户尘螨过敏原前后,采用 VAS 测量鼻部和眼部症状,发现刺激后 15 min,AR 组症状明显较 NAR 组严重($P < 0.001$),30 min 后 AR 组鼻塞、流涕症状显著加重($P < 0.001$),2 组间喷嚏($P = 0.012$)和瘙痒($P = 0.039$)差异也有统计学意义;15 min、30 min 后 2 组间眼部症状、PNIF、TNV、MCA 差异均有统计学意义($P < 0.05$);鼻塞、流涕和 TNV 的 AUC 高于喷嚏、瘙痒和 MCA。所以,鼻塞和流涕的 VAS 评分和 TNV 变化较其他参数具有较高的诊断准确性。

5.2 鼻腔阻力参数

NPT 可以通过不同的方式进行监测,但建议采用客观措施,以提高测试的客观性、可信度。有几种方法可用于评估鼻腔阻力:PNIF、鼻腔测压法、鼻声反射法和四相鼻阻力测量法等。

PNIF 是一种评估鼻腔通畅程度的客观测量方法。其操作简单,价格低廉,数值主要取决于肺活量和鼻腔通畅度,可直接测量最大吸气时的鼻气流,但个体之间的对比很困难,只能激发前后自身比较^[28]。如果患者在症状评分或鼻通畅方面有非常显著的变化,则认为 NPT 是阳性。如果两个参数同时发生适度的变化,NPT 也可以被认为是积极的。

在监测 NPT 的几个客观参数中,鼻阻力仍然是最重要的标准化参数。鼻阻力可以通过鼻腔测压法计算,是一种可以同时测量鼻腔压力和气流变化的技术^[29]。分为主动、被动、前鼻、后鼻测压法,其中主动前鼻测压法较为简便,受试者更易接受。鼻腔测压法能真实反映鼻阻力。除评估鼻阻塞外,其重要性还在于可对疑似 AR 儿童进行 NPT 监测^[30]。

鼻声反射法是一种基于声波在鼻腔内的发射

和反射,通过探测声波的反射信号,测量鼻腔体积和鼻腔横截面积来评估鼻腔几何形状的较新技术^[31]。分别测量每个鼻腔的MCA,并计算2个鼻腔的平均MCA。与其他技术不同,鼻声反射不依赖于患者的合作,被认为适合于儿童的研究。

传统的测量方法计算出的是双相鼻阻力,即吸气相和呼气相。四相鼻阻力测量法将整个呼吸周期分解为4个阶段:加速吸气阶段、减速吸气阶段、加速呼气阶段和减速呼气阶段,较双相法更好地反映鼻腔气流特点^[32]。

通常倾向于认为客观测量比主观症状更可靠,但Joo等^[10]的研究发现PNIF的AUC低于主观症状的AUC,与传统观点相反。这是因为客观测试的可重复性较差。所以,在评价NPT结果时首选主观症状评分,既简单又实用;次选鼻阻力、鼻声反射法监测。

5.3 生物标志物

除了主观和客观评价方法,还可对鼻腔分泌物进行收集和测量,或对血清、鼻腔灌洗液、鼻刷或活检中的炎症细胞、细胞因子和炎症介质进行分析^[33]。

Rudman等^[34]对25例儿童进行蟑螂提取物NPT,这些儿童均患有控制良好、持续的哮喘和蟑螂过敏症,结果显示NPT应答者血清中有较高的蟑螂特异性IgE、较低的蟑螂特异性IgG/IgE比值,并且产生蟑螂特异性IL-5的T淋巴细胞增多。NPT耐受性良好。然而并非所有AR患者均有特异性IgE或类胰蛋白酶的增加^[13],可能与标本采集技术有关。Larson等^[27]发现NPT和AEC都增加了鼻腔分泌物和血清中的IL-5和IL-13水平,总体上导致了一些2型炎症细胞因子基因的表达增加,而1型炎症和调节性T细胞相关细胞因子的表达有小的变化或减少,观察到两者在细胞因子水平上有显著的相关性,并发现了与黏膜生物学和转录调控相关的基因模块的鼻腔细胞表达改变。

6 临床应用

6.1 AR

目前AR主要结合病史、体征、皮肤点刺试验(skin prick test, SPT)、血清特异性IgE、鼻腔检查等综合进行诊断。准确的诊断和精准的治疗需要使用适当的测试来确认过敏原致敏性和暴露于假定过敏原的详细信息。临床上,AR的过敏原诊断主要基于SPT和(或)特异性IgE测定的阳性结果。然而,这2项试验的结果可能并不总是与所有AR直接相关^[24]。

NPT是目前唯一可用的确认鼻腔对过敏原反应性的测试^[8]。当在评估患者病史、皮肤和(或)血清学过敏试验结果存在困难或差异时,NPT被认为是在AR中检测真正过敏原的金标准,可作为AR的特定诊断方法以及确认试验^[21]。

并且,唯一可能改变AR自然进程的治疗方式是AIT^[6],过敏原鉴定是AR患者进行AIT的第一步,根据EAACI最近的指南文件,NPT被认为是启动AIT的关键诊断工具之一^[20]。对于SPT无法确定的AR患者,可推荐NPT进一步明确诊断^[6-7]。Traiyan等^[17]将NPT作为标准,比较SPT与血清过筛试验(Phadiatop)在检测儿童吸入性过敏原导致AR中的应用情况,而在此前的研究中从未将NPT作为诊断AR的标准。

值得指出的是,不应将NPT作为AR诊断的初步筛查工具,因为NPT操作耗时、成本高且技术难度较大,还需要特殊的设备、测量和熟练的操作人员。

NPT还可用于评估AR治疗的疗效和作用机制,如抗组胺药、糖皮质激素和AIT^[35]。Huang等^[36]对未接受AIT的AR和(或)哮喘患者,或在户尘螨AIT后16、52、104、156周的患者进行了户尘螨NPT,发现非AIT组在NPT前后鼻部症状VAS评分明显高于AIT组,非AIT患者在NPT后6h的痰液、鼻腔灌洗液中的嗜酸性粒细胞计数、呼出气一氧化氮(fractional exhaled nitric oxide, FeNO)均显著升高($P < 0.05$)。AIT受试者在NPT前后的痰液和鼻腔灌洗液嗜酸性粒细胞计数均无变化。与非AIT患者比较,156周AIT患者在NPT前后痰液和鼻腔灌洗液中的嗜酸性粒细胞计数水平均显著降低。证实了AIT可以减轻鼻腔过敏原暴露时的上气道和下气道炎症,并可能在干扰鼻腔和支气管炎症相互作用中发挥有益作用。在一项螨类过敏原与甘露聚糖偶联用于皮下和舌下AIT的首次人体2期试验中,主要疗效结果就是评估在基线和研究结束时用户尘螨过敏原进行NPT的改善情况^[37]。

随着时间的推移,更多的AIT疗法和新配方的开发,NPT将呈现出更多、更大的作用^[26]。NPT可作为AIT新疗法的初步概念验证、剂量寻找试验和II期临床试验的主要、次要和探索性终点。但需要对不同NPT方案进行国际标准化,以便更好地比较NPT的不同结果^[35]。

6.2 LAR

NPT可用于AR表型和内在型的鉴定,并可引导AR的分类和个性化医疗^[38]。近年来,它被用来重新定义一群先前被诊断为非AR的LAR患者。LAR的免疫学特征是由鼻腔产生特异性IgE和鼻腔内嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、肥大细胞和CD3⁺/CD4⁺T细胞聚集引起局部Th2炎症反应。LAR临床症状被认为起源于鼻黏膜的局部过敏反应。LAR临床症状可迅速加重,并与支气管症状和结膜炎相关联^[39],这意味着早期诊断和启动特异性治疗对控制该病和预防其合并症至关重要。所以对于任何年龄有AR症状但无全身特异

性反应证据的患者, LAR 应被考虑作为鉴别诊断(图 1)。

LAR 的诊断对临床医生来说是一个挑战, 在缺乏 SPT 和(或)特异性 IgE 的阳性结果情况下, 可通过 NPT 阳性反应做出诊断^[40]。所以, NPT 有助于在无全身 AR 证据的 LAR 患者中进行临床识别和诊断。因此可将 LAR 定义为 SPT 和特异性 IgE 阴性, 但 NPT 阳性的慢性鼻炎^[8]。除此之外, LAR 的其他诊断试验还包括测量鼻分泌物中特异性 IgE、类胰蛋白酶和嗜酸性粒细胞阳离子蛋白的含量, 以及嗜碱性粒细胞活化试验^[41-43]。目前, LAR 的治疗主要依靠第二代抗组胺药和鼻用糖皮质激素, 但近几年 AIT 也受到越来越多的关注^[44]。

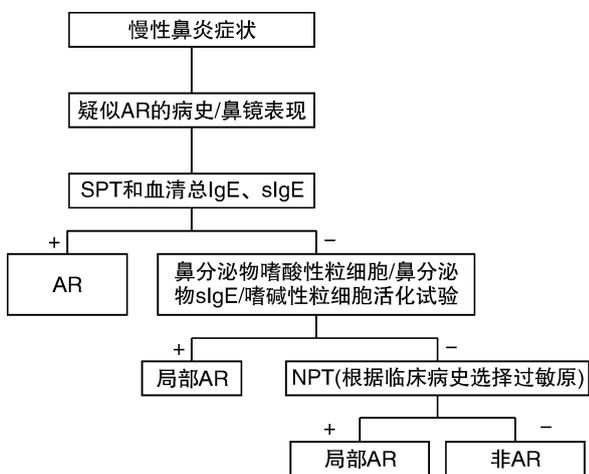


图 1 慢性鼻炎的鉴别诊断步骤

6.3 职业性 AR

有证据表明, 大多数患有职业性哮喘的患者同时也患有职业性 AR, 而后者似乎比前者更常见。职业性 AR 通常在职业性过敏性哮喘发生之前, 特别是当涉及到高分子量蛋白制剂时。及时诊断职业性 AR, 并确定过敏原是很重要的, 这样能够采取措施避免接触过敏原, 并防止致敏患者的持续症状^[3]。职业性 AR 可由对特定物质的免疫致敏引起, 或在工作环境中暴露于高水平的刺激物, 称为刺激物诱发性/非变应性职业性鼻炎(irritant-induced/nonallergic occupational rhinitis)^[45], 本文重点讨论前者。

临床上可以通过 SPT 和(或)特异性 IgE 来评估 IgE 介导的职业制剂敏化。但在体内和体外免疫学试验的主要限制是未针对大多数职业制剂标准化的 SPT 和血清特异性 IgE, 特别是低分子量制剂^[46]。NPT 具有评估皮肤或血清试验中 IgE 致敏的临床相关性的潜力, 或在考虑 AIT 时识别最相关的过敏原, 是一种可用于临床的实用工具。Jungewelter 等^[3]通过 NPT 诊断 2 例由生猪肉过

敏原引起的职业性 AR 患者, 及时采取预防过敏原暴露的措施, 使这 2 例患者的症状得到改善。而在该作者另一病例报告中利用 0.02 g 荞麦粉涂于鼻黏膜上进行 NPT, 确诊了职业性荞麦 AR 患者^[47]。并且还报道了第 1 例因接触膳食补充剂——车前草引起的 IgE 介导的职业性过敏病例, 并用 NPT 确诊了该患者对车前草存在职业性过敏^[48]。

NPT 已成为评价职业性 AR 的国际标准^[49]。在职业性过敏的患者中, 需要对致敏物有高度的确定性, NPT 则在此方面发挥了重要作用。标准化的 NPT 有可能成为职业性 AR 诊断和治疗的更常用的临床手段。

6.4 下呼吸道疾病

NPT 也被用于研究过敏原暴露对鼻腔以外的影响, 包括鼻眼和鼻支气管反应。支气管过敏原激发是哮喘患者过敏诊断的公认工具, 但其使用受到严重哮喘反应的潜在风险的限制。Fischl 等^[50]指出 NPT 可能是一种替代的安全方法, 因其不需要复杂的设备, 且安全性相对较高。

根据给药途径的不同, AERD 激发试验可以分为 4 种类型: 口服、支气管(吸入)、鼻腔和静脉注射。只有前 3 种在日常临床实践中使用, 静脉激发试验仅在日本使用。阿司匹林对照口服激发试验被认为是诊断非甾体抗炎药过敏的金标准。然而, 这种方式非常耗时, 且潜在的全身反应可能非常严重, 特别是在 AERD 患者中。而 NPT 不太可能导致全身反应, 且造成严重支气管痉挛的风险更小。

阳性反应的确定是很重要的, 需告知有阳性反应的患者未来需要避免阿司匹林和非甾体抗炎药。理想情况下, 应优先考虑鼻腔和支气管刺激, 然而, 这两者的阴性预测值较低, 在获得阴性结果后还是应该进行口服激发, 因为这具有较高的阴性预测值^[1]。并且在进行 NPT 前, 应避免接受抗白三烯药物治疗, 因其可显著降低鼻腔对赖氨酸-乙酰水杨酸盐刺激的反应^[51]。

6.5 食物过敏

近年来, NPT 在食物过敏鉴别诊断中的作用越来越受到重视, 有研究者提出可将其作为口服食物激发试验的特定替代诊断^[12]。并且 NPT 使用的小剂量过敏原是口服激发试验剂量的 1%, 造成全身反应的风险极低。Krzych-Falta 等^[52]对 1 例牛奶过敏的 18 岁患者进行了双盲口服食物激发试验, 记录其局部鼻黏膜反应, 观察到随着口腔食物刺激, 鼻黏膜反应性增加, 提示在 NPT 中使用食物过敏原的潜力, 用以诊断食物过敏。但这种诊断技术的广泛应用需要标准化的方法和鼻腔给药的食物过敏原提取物。

7 总结与展望

综上所述, NPT 在鉴别不同类型鼻炎的诊断方法中扮演着重要的角色。因为它有助于监测人

体对过敏原暴露的反应,并可指导鼻炎的治疗,并有可能预防和监测下呼吸道疾病的发生发展。NPT也被广泛用于进行发病机制研究,并揭示了AR病理生理学的许多方面,包括过敏原暴露时肥大细胞介质的急性释放、鼻腔迟发相反应、炎症细胞的局部浸润、2型炎症和其他细胞因子及趋化因子的产生,以及鼻腔高反应性的发展^[27]。

但是,NPT仍然无法完美模拟现实生活中过敏原暴露的情况。使用AEC可能会更好地实现这一点,然而其价格十分昂贵,且仅限于少数研究中心。目前仍需更多的数据来比较NPT结果与过敏原自然暴露产生的症状,以及治疗对两者的影响,这样NPT作为AR等过敏性疾病疗效评估的证据将更为充分。

过敏原检测对于过敏性疾病的预防和治疗至关重要。目前,中国可用的技术不足,还存在许多诊断空白,NPT在一定程度上填补了这部分空缺。本文总结了NPT在变应性和非变应性鼻炎等疾病诊断中的应用,还对临床实践中使用NPT评估鼻腔反应的适应证、禁忌证、优点和局限性等进行了介绍,旨在提高过敏性疾病的诊断水平,指导过敏性疾病的防治,以造福患者。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Izquierdo-Domínguez A, Bobolea I, Doña I, et al. Statement of the Spanish Society of Allergology and Clinical Immunology on Provocation Tests With Aspirin/Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs[J]. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2020, 30(1):1-13.
- [2] Skaarup SH, Schmid JM, Skjold T, et al. Intralymphatic immunotherapy improves grass pollen allergic rhinoconjunctivitis: A 3-year randomized placebo-controlled trial[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 147(3):1011-1019.
- [3] Jungewelter S, Airaksinen L, Pesonen M. Occupational rhinitis, asthma, and contact urticaria from IgE-mediated allergy to pork[J]. *Am J Ind Med*, 2019, 62(1):80-84.
- [4] Sánchez A, Cardona R, Munera M, et al. Nasal Provocation Test with Cat and Dog Extracts: Results according to Molecular Components[J]. *Pulm Med*, 2020, 2020:6365314.
- [5] Pepper AN, Ledford DK. Nasal and ocular challenges[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(5):1570-1577.
- [6] Al-Ahmad M, Jusufovic E, Arifhodzic N, et al. Validity of Skin Prick Test to Bermuda Grass in a desert environment[J]. *Acta Biomed*, 2021, 92(4):e2021218.
- [7] Al-Ahmad M, Jusufovic E, Arifhodzic N, et al. Sensitization to Cat: When Is Nasal Challenge Needed? [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2019, 179(2):108-113.
- [8] Eguiluz-Gracia I, Testera-Montes A, González M, et al. Safety and reproducibility of nasal allergen challenge[J]. *Allergy*, 2019, 74(6):1125-1134.
- [9] Englhard AS, Holzer M, Eder K, et al. How reliable is anamnestic data in predicting the clinical relevance of house dust mite sensitization? [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2022, 279(2):801-810.
- [10] Joo SH, Hyun KJ, Kim YH. Korean Modification of the Nasal Provocation Test With House Dust Mite Antigen Following the EAACI Guidelines [J]. *Clin Exp Otorhinolaryngol*, 2021, 14(4):382-389.
- [11] Kim YH. Appropriate Antigen Concentrations and Timing of a Nasal Provocation Test[J]. *Yonsei Med J*, 2021, 62(8):750-757.
- [12] Krzych-Fałta E. The conjunctival allergen provocation test and the nasal allergen provocation test as specific alternatives to the oral food challenge [J]. *Postepy Dermatol Alergol*, 2022, 39(2):245-250.
- [13] Tantilipikorn P, Siriboonkoom P, Sookrung N, et al. Prevalence of local allergic rhinitis to *Dermatophagoides pteronyssinus* in chronic rhinitis with negative skin prick test [J]. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 2021, 39(2):111-116.
- [14] 肖浩, 孟娟, 张虹婷, 等. 鼻腔黏膜激发试验的临床应用及研究进展[J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2019, 26(2):112-116.
- [15] 娄鸿飞, 黄嫣然, 张罗, 等. 干冷空气鼻激发试验诊断特发性鼻炎的研究[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2020, 34(8):673-677.
- [16] Huang Y, Lou H, Wang C, et al. Cold dry air provocation is a reliable diagnostic tool in nonallergic rhinitis [J]. *Rhinology*, 2019, 57(3):225-230.
- [17] Traiyan S, Manuyakorn W, Kanchongkittiphon W, et al. Skin Prick Test Versus Phadiatop as a Tool for Diagnosis of Allergic Rhinitis in Children [J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2021, 35(1):98-106.
- [18] Thamrongsak C, Chirdkiatgumchai V, Jotikasthira W, et al. Improvement of inattentive and hyperactive symptoms after real-life rhinitis treatment in school-aged children [J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2022, 157:111138.
- [19] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组. 中国变应性鼻炎诊断和治疗指南(2022年, 修订版)[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2022, 57(2):106-129.
- [20] Augé J, Vent J, Agache I, et al. EAACI Position paper on the standardization of nasal allergen challenges [J]. *Allergy*, 2018, 73(8):1597-1608.
- [21] 王洪田, 于睿莉, 安云芳, 等. 变应原鼻腔激发试验中国专家共识(2022, 北京)[J]. *中国眼耳鼻喉科杂志*, 2023, 23(1):1-10.
- [22] Krzych-Fałta E, Piekarska B, Sybilski A, et al. The Safety of Nasal Allergen Challenge Test Assessed in Lower Airways [J]. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 2015, 14(6):581-588.
- [23] Yang WH, Kelly S, Haya L, et al. Cat allergen exposure in a naturalistic exposure chamber: A prospective observational study in cat-allergic subjects [J]. *Clin Exp Allergy*, 2022, 52(2):265-275.
- [24] Ansotegui IJ, Melioli G, Canonica GW, et al. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper [J]. *World*

- Allergy Organ J, 2020, 13(2):100080.
- [25] Pfaar O, Calderon MA, Andrews CP, et al. Allergen exposure chambers: harmonizing current concepts and projecting the needs for the future—an EAACI Position Paper[J]. *Allergy*, 2017, 72(7):1035-1042.
- [26] Hossenbaccus L, Ellis AK. The use of nasal allergen vs allergen exposure chambers to evaluate allergen immunotherapy[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2021, 17(5):461-470.
- [27] Larson D, Patel P, Salapatek AM, et al. Nasal allergen challenge and environmental exposure chamber challenge: A randomized trial comparing clinical and biological responses to cat allergen[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 145(6):1585-1597.
- [28] Fuller JC, Bernstein CH, Levesque PA, et al. Peak Nasal Inspiratory Flow as an Objective Measure of Nasal Obstruction and Functional Septorhinoplasty Outcomes[J]. *JAMA Facial Plast Surg*, 2018, 20(2):175-176.
- [29] Wandalsen GF, Mendes AI, Matsumoto F, et al. Acoustic Rhinometry in Nasal Provocation Tests in Children and Adolescents[J]. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2016, 26(3):156-160.
- [30] Welkoborsky HJ, Rose-Diekmann C, Vor der Holte AP, et al. Clinical parameters influencing the results of anterior rhinomanometry in children[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2022, 279(8):3963-3972.
- [31] Wojas O, Szczęsnowicz-Dąbrowska P, Krzych-Fałta E, et al. Changes in the cross-sections of the nasal cavity assessed by acoustic rhinometry in the study population as a guideline for attempts to standardize nasal provocation tests [J]. *Postepy Dermatol Alergol*, 2022, 39(2):347-352.
- [32] Vogt K, Wernecke KD, Behrbohm H, et al. Four-phase rhinomanometry: a multicentric retrospective analysis of 36,563 clinical measurements[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2016, 273(5):1185-1198.
- [33] Agache I, Bilò M, Braunstahl GJ, et al. In vivo diagnosis of allergic diseases—allergen provocation tests[J]. *Allergy*, 2015, 70(4):355-365.
- [34] Rudman Spergel AK, Sever ML, Johnson J, et al. Development of nasal allergen challenge with cockroach in children with asthma[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2021, 32(5):971-979.
- [35] Tenn MW, Rawls M, Ellis AK. Nasal challenges in allergen immunotherapy trials[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2018, 18(6):489-494.
- [36] Huang R, Qin R, Hu Q, et al. Effect of Dermatophagoides pteronyssinus Immunotherapy on Upper and Lower Airway Eosinophilic Inflammatory Response to Nasal Allergen Challenge[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2020, 12(5):844-858.
- [37] Nieto A, Mazón Á, Nieto M, et al. First-in-human phase 2 trial with mite allergoids coupled to mannan in subcutaneous and sublingual immunotherapy[J]. *Allergy*, 2022, 77(10):3096-3107.
- [38] Prieto A, Rondón C, Eguiluz-Gracia I, et al. Systematic evaluation of allergic phenotypes of rhinitis in children and adolescents[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2021, 32(5):953-962.
- [39] Campo P, Eguiluz-Gracia I, Plaza-Serón MC, et al. Bronchial asthma triggered by house dust mites in patients with local allergic rhinitis[J]. *Allergy*, 2019, 74(8):1502-1510.
- [40] Beken B, Eguiluz-Gracia I, Yazıcıoğlu M, et al. Local allergic rhinitis: a pediatric perspective[J]. *Turk J Pediatr*, 2020, 62(5):701-710.
- [41] Bozek A, Winterstein J, Galuszka B, et al. Different Development Forms of Local Allergic Rhinitis towards Birch [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020:3408561.
- [42] Bozek A, Scierski W, Ignasiak B, et al. The prevalence and characteristics of local allergic rhinitis in Poland [J]. *Rhinology*, 2019, 57(3):213-218.
- [43] Meng Y, Wang Y, Lou H, et al. Specific immunoglobulin E in nasal secretions for the diagnosis of local allergic rhinitis[J]. *Rhinology*, 2019, 57(4):313-320.
- [44] Tsilochristou O, Kyriakakou M, Manolaraki I, et al. Detection of local allergic rhinitis in children with chronic, difficult-to-treat, non-allergic rhinitis using multiple nasal provocation tests [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2019, 30(3):296-304.
- [45] Ronsmans S, Steelant B, Backaert W, et al. Diagnostic approach to occupational rhinitis: the role of nasal provocation tests[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2020, 20(2):122-130.
- [46] Vandenplas O, Hox V, Bernstein D. Occupational Rhinitis[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2020, 8(10):3311-3321.
- [47] Jungewelter S, Airaksinen L, Pesonen M. Occupational buckwheat allergy as a cause of allergic rhinitis, asthma, contact urticaria and anaphylaxis—An emerging problem in food-handling occupations? [J]. *Am J Ind Med*, 2020, 63(11):1047-1053.
- [48] Jungewelter S, Suomela S, Airaksinen L. Occupational IgE-mediated psyllium allergy in contemporary gluten-free and vegan baking: A case of allergic rhinitis [J]. *Am J Ind Med*, 2021, 64(5):431-434.
- [49] Kotz S, Pechtold L, Jörres RA, et al. Occupational rhinitis[J]. *Allergol Select*, 2021, 5:51-56.
- [50] Fischl A, Eckrich J, Passlack V, et al. Comparison of bronchial and nasal allergen provocation in children and adolescents with bronchial asthma and house dust mite sensitization[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2020, 31(2):143-149.
- [51] Ramírez-Jiménez F, Vázquez-Corona A, Sánchez-de la Vega Reynoso P, et al. Effect of LTRA in L-ASA Challenge for Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease Diagnosis [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021, 9(4):1554-1561.
- [52] Krzych-Fałta E, Wojas O, Samel-Kowalik P, et al. Nasal mucosal reactivity assessment via a double-blind placebo-controlled food challenge with cow's milk allergens[J]. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2022, 18(1):59.