

# 儿童常见过敏性疾病

## 部位及靶器官：

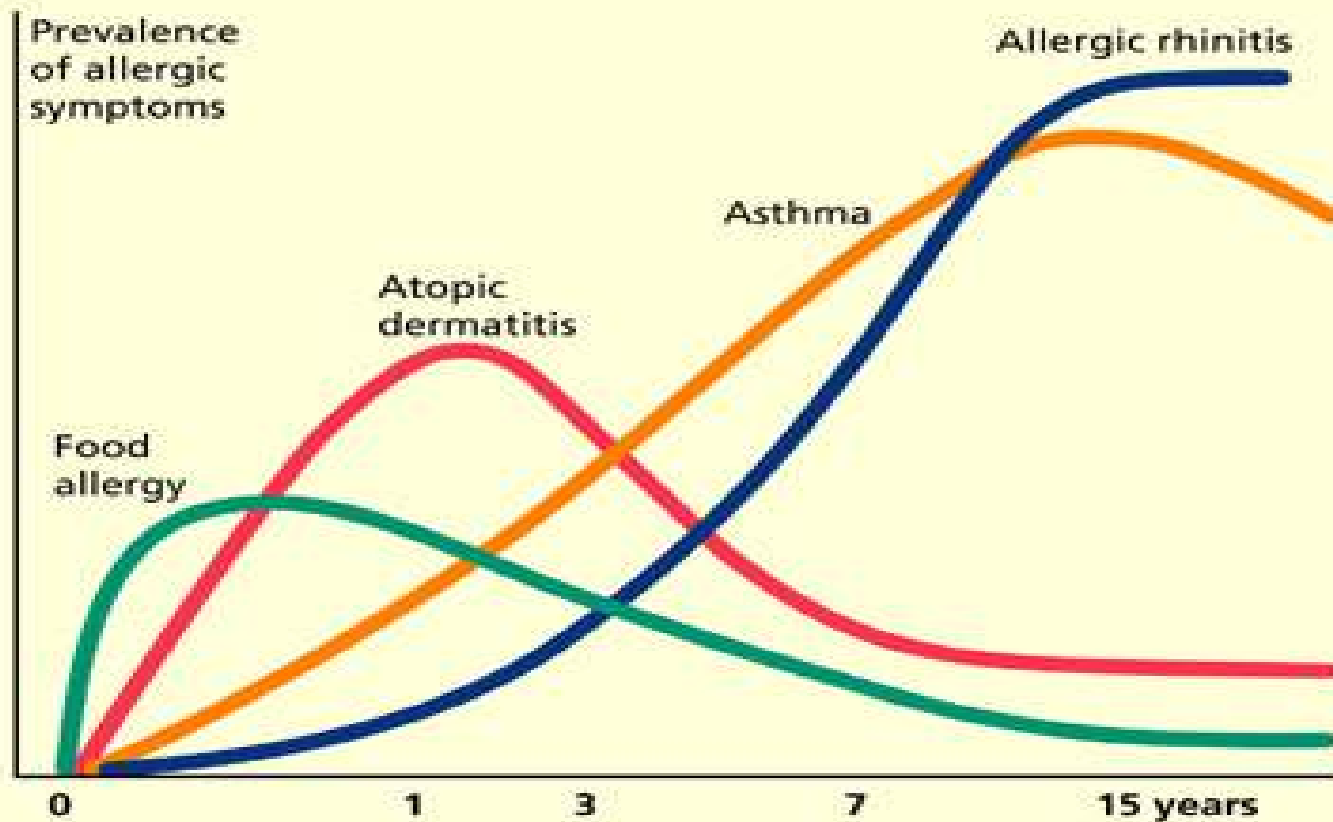
- 过敏性鼻炎、结膜炎
- 过敏性哮喘
- 皮肤：特应性皮炎、荨麻疹
- 胃肠道
- 心血管

## 过敏原：

- 吸入性：
- 食物性：
- 药物性：
- 接触性：

# 过敏进程“ The Allergic March ”

## Typical evolution of allergic diseases



Adapted from Holgate S, Church MK, eds. Allergy. London: Gower Medical Publishing, 1993

# 病史及临床

- ⊕ 过敏原暴露史：食物？药物？花粉？
- ⊕ 发病的时间和场所：室内？室外？
- ⊕ 家族史：
- ⊕ 部位：鼻炎、结膜炎、哮喘、皮炎、胃肠道
- ⊕ 症状特点：发作性、反复性、间歇性
- ⊕ 特应性(atopy)：过敏体质,是指个体或/和家族，通常为儿童或青少年，在暴露于日常过敏原（通常为蛋白质）后，容易产生IgE抗体的倾向性，由此，特应性个体可以产生哮喘、鼻眼结膜炎或湿疹的典型症状

# 病史及临床--过敏性鼻炎、结膜炎

- ✚ 流涕、喷嚏、鼻痒、鼻塞四大症状
- ✚ 注意与其他鼻炎鉴别
- ✚ 经常合并眼睛痒、流眼泪、结膜充血等过敏性鼻炎表现，称过敏性鼻炎
- ✚ 往往由IgE介导的超敏反应
- ✚ 家族史明显

# 病史及临床--过敏性哮喘

- ⊕ 最常见的哮喘表型
- ⊕ 由免疫机制介导的哮喘称为过敏(变应)性哮喘 (Allergic asthma)，大多数病人由IgE抗体介导，可使用“IgE介导的哮喘”。大约80%的儿童哮喘和50%以上的成人哮喘为过敏性哮喘。非过敏(变应)性哮喘 (Nonallergic asthma)的发病机制尚未确定，尽管两类哮喘的炎症变化相似。旧术语“外在的”和“内在的”，“外源性的”和“内源性的”已经不再用来区分过敏性与非过敏性哮喘。
- ⊕ 反复发作性喘息、发作时双肺哮鸣音、呼气延长、支气管扩张剂有显效、除外其它喘息、胸闷和咳嗽者

## 临床及临床 食物过敏

- ⊕ 食物过敏是指由免疫反应引起的食物不良反应，根据机制不同可分
  - IgE介导：以速发型过敏多见
  - 非IgE介导：以迟发型多见
  - 混合型：则既有IgE又有非IgE的机制参与
- ⊕ **速发型**：通常发生在进食含有过敏原的食物之后数分钟至2小时内，症状一般较重，容易识别，在婴幼儿以荨麻疹、血管神经性水肿、胃肠道和呼吸道表现为主
- ⊕ **迟发型**：一般发生在进食后数小时或者数天后，症状隐蔽复杂，不容易识别，以特应性皮炎/湿疹和胃肠道为主



# 病史及临床—速发型食物过敏反应

- ⊕ **皮肤**：主要表现为荨麻疹和血管神经性水肿
- ⊕ **胃肠道**：腹部不适、腹痛、恶心、呕吐和腹泻，婴儿可有肠绞痛
- ⊕ **口腔(黏膜)过敏综合征(oralallergysyndrome, OAS)**：进食某种或急性严重全身过敏反应(Anaphylaxis)：是最严重的急性食物过敏反应，可以累及呼吸和循环等多个系统等症状
- ⊕ **呼吸道**：可以引起婴幼儿反复发作性喘息、咳嗽，表现为进食过敏食物后出现喉部有异常声音、气喘等
- ⊕ **急性严重全身过敏反应(Anaphylaxis)**：最严重的急性食物过敏反应，可以累及呼吸和循环等多个系统

# 病史及临床—迟发型食物过敏反应

## ⊕ 特应性皮炎/湿疹

— 常常由牛奶和鸡蛋过敏引起，初发于2-6月婴儿，既可由IgE介导又可由非IgE介导，临床表现往往为亚急性或慢性，资料显示，大约40%-80%病人可以检测到食物特异性IgE。

## ⊕ 胃肠道表现

— 包括嗜酸细胞性胃肠炎、食物诱发的小肠结肠炎和直肠结肠炎、牛奶蛋白诱发的肠出血、食物诱发的吸收不良综合征等，呈慢性或间歇性过程

— 病儿表现为间歇性或长期喂养困难、拒食、腹泻、便血，营养不良、生长发育落后等。目前认为，部分胃食管反流、便秘也可能与食物过敏有关

# 急性严重全身过敏反应 ( Anaphylaxis )

- ⊕ Anaphylaxis: 急性严重全身过敏反应，国内译为过敏性休克。原义：指急性（可以数分钟内发生）、严重的、危及生命的全身过敏反应（累及2 个以上脏器，包括循环、呼吸、皮肤等多系统）
- ⊕ 主要是由IgE 介导的肥大细胞和嗜碱性粒细胞脱颗粒释放的活性介质和炎性细胞募集所致。非IgE介导的也称为类严重过敏反应 (Anaphylactoid Reaction)
- ⊕ 可能被严重低估，及时处理非常关键

1 青曼丽，尹佳 译. 儿童急性严重过敏反应的处理：欧洲变态反应及临床免疫学会指南。中华临床免疫和变态反应杂志,2009;3(1):68-76。

2.洪建国，急性全身过敏反应的诊断与治疗，实用儿科临床杂志，2008;23 (9) : 648 -650.

# Anaphylaxis的原因

- 主要由药物如抗生素，中成药？  
(输液反应：药物过敏反应)
- 食物过敏
- 免疫治疗（脱敏治疗）
- 输注全血或血制品

# Anaphylaxis表现

- ⊕ 数分钟内迅速出现症状，一般在5~30 min 内达到高峰，偶尔可持续数天
- ⊕ 常累及皮肤、呼吸、心血管，或胃肠道多个系统，出现皮疹（全身性荨麻疹）、气促、喘息、咳嗽、心动过速、低血压、腹痛、呕吐等，严重者出现过敏性休克、呼吸窘迫、喉头水肿引起窒息，甚者导致死亡
- ⊕ 部分患者的临床表现可以为双相性

# 非特异性实验室诊断

血、分泌物的嗜酸细胞

血、分泌物的总IgE

嗜酸细胞阳离子蛋白（ECP）

肺功能测定

影像学检查

# 血清总IgE

血IgE含量极低, 受年龄、性别和种族影响

总IgE升高:

变应性疾病(最常见)

寄生虫、霉菌感染

免疫缺陷病 ( 高IgE综合征、Wiskott-Aldrich综合征、选择性IgA缺乏症 )

肿瘤 ( 骨髓瘤、何杰金氏病 )

川崎病、肾病综合征、肝脏疾病等

# 特异性诊断：引起过敏性疾病的原因（变应原检查）？

- ⊕ 过敏性疾病诊断和治疗的核心
- ⊕ 是指导该类疾病进行特异性免疫治疗及预防的前提
- ⊕ 目前主要适用于I型变态反应疾病的病因诊断
- ⊕ 依据检测与细胞表面结合或游离的特异性IgE (SIgE) 确定，分为体内 (*in vivo*)特异性及体外 (*in vitro*)特异性诊断



# 体内特异性诊断

## ⊕ 皮肤试验（皮内试验、点刺试验）

—原理：I型变态反应，使微量无害的可疑变应原进入皮肤，如皮下肥大细胞表面结合有相应的抗体，该变应原则与之结合，引起肥大细胞脱颗粒，释放组织胺等化学介质，从而使局部血管扩张、通透性增加，出现风团和红晕反应。

—皮肤点刺试验简便易行，是目前应用较多的方法。可以使用标准化的过敏原点刺液，也可以使用新鲜的食物如奶汁、水果和蔬菜汁等。

## ⊕ 激发试验（结膜、鼻粘膜、支气管、食物激发试验）

# 皮肤点刺试验（SPT）-适应症

- 〔1〕 速发型外原性过敏病人
- 〔2〕 试验时病人应不在强烈的过敏发作期
- 〔3〕 近期内未使用过肾上腺皮质激素、抗组胺药
- 〔4〕 受试部位的皮肤不在非特异性强烈激惹状态下（皮肤划痕征阳性）
- 〔5〕 受试部位的皮肤应没有湿疹、荨麻疹或其他皮肤损伤  
没有明确年龄限制

# 皮肤试验--禁忌症

- 〔1〕、明显损害全身状态的疾病；
- 〔2〕、试验部位皮肤病变；
- 〔3〕、有肾上腺素禁忌症者。

# 皮肤点刺试验可能出现假阴性

- (1)、皮肤反应性过低（可以通过组胺阳性对照试验鉴别）；
  - (2)、较重的过敏反应发生后,由于体内IgE耗竭,皮试反应可暂时转为阴性（这类患者,至少在反应发生后半个月或1个月进行）；
  - (3)、用药影响：最常见，吸入糖皮质激素无影响，全身糖皮质激素要求停药3--4周，抗组胺药西替利嗪、氯雷他定、扑尔敏、非那根、酮替芬等停药3-5天，阿司咪唑（息斯敏）停药4周。注意常用感冒冲剂或某些止咳药物等含有扑尔敏或非那根成分；
  - (4)、未观察迟发相反应。
- 皮肤点刺试验可能出现假阳性结果：皮肤划痕征阳性。

# 体外特异性诊断

⊕ 检测血清中游离的特异性IgE (SIgE)

--放免 (RAST)

--酶免法 (ELISA)

--荧光免疫法 (UniCap)

--胶体金

--芯片

# 体外诊断（SIgE）

适用于所有病人的检测，特别是下列不适合进行体内试验的情况：

- 〔 1〕 估计体内试验可能引起严重反应
- 〔 2〕 广泛皮肤病变，不能进行皮肤试验
- 〔 3〕 病情较重，不能停用抗变态反应药物
- 〔 4〕 因为种种原因，患者不能亲自接受试验
- 〔 5〕 老年患者皮肤反应性下降；儿童无法耐受皮试
- 〔 6〕 既往有过敏性休克或严重过敏反应历史
- 〔 7〕 某些有毒或刺激性强的变应原
- 〔 8〕 皮肤划痕征阳性

# 体外诊断 ( SIgE ) -- 如何选择 ?

⊕ 全套：无需要选择，十几到二十种单价SIgE

⊕ 选择性：

— 单价SIgE

— 筛查：多价或混合性SIgE：

Phadiatop Infant筛查（包括食物和吸入）

食物fx5（鸡蛋白、牛奶、鱼、小麦、花生、大豆）

吸入hx2（屋尘、户尘螨、粉尘螨、蟑螂）

ex1（猫、马、奶牛、狗毛皮屑）

mx2（点青霉、分枝孢霉、烟曲霉、白色念珠菌、交链孢霉、  
蠕孢霉

# 体内和体外试验的比较


皮肤点刺试验经济、敏感性强、当时可得到结论；血SIgE检测不受药物影响、安全、准确客观；两种方法互为补充。



# 过敏原分类

吸入过敏原	食物过敏原
最常见（吸入 1 类）： 尘螨，蒿属花粉，律草花粉	最重要（食物 1 类）： 牛奶、鸡蛋等
常见（吸入 2 类）： 2A 类：猫、狗皮屑、链格孢霉等 2B 类：桦树花粉、法国梧桐树花粉	重要（食物 2 类）： 海鲜，特别是贝壳类和坚果（核桃、杏仁、开心果、腰果、花生等）
少见（吸入 3 类）： 牧草花粉等	次要（食物 3 类）： 如荞麦、西瓜
罕见的（吸入 4 类）： 松树花粉、蓖麻籽尘等	极少出现的（食物 4 类）： 如大米、白菜等

**接触物过敏原：多引起迟发型变态反应，而非IgE介导的速发型变态反应**

# 食物过敏的过敏原特异性诊断

- ⊕ 食物过敏的过敏原特异性诊断比较复杂
- ⊕ 皮肤点刺试验和血SIgE 检测
  - SIgE检测结果在2级（包含2级）以上才有意义，SIgE的浓度级别越高，其对过敏食物的诊断价值越大
- ⊕ 食物回避和激发试验
- ⊕ 诊断性治疗
  - 对高度可疑牛奶过敏的婴儿，直接更换氨基酸配方奶粉（AAF）或深度水解配方奶粉（eHF）1-2周，观察婴儿症状和体征改善情况

# 检测结果的分析与解释

- ✚ SIgE检测具有高度的抗原特异性，如呈现阳性反应，表示对该物质过敏，因此只有SIgE增高才有诊断价值，SIgE的多少与过敏的严重程度有关
- ✚ 要确定过敏性疾病是由某一种特定过敏原所致，从严格意义上讲，只有正确的激发试验才可作为金标准，但事实上很难做到
- ✚ 临床上的金标准应根据临床资料，体内和体外试验结合，缺一不可
- ✚ 因此，针对每项变应原检测结果，需要对其与临床相关性进行认真的分析与解释。

# 儿童过敏疾病诊断

完整的过敏原特异性诊断应包括：

1. 病史及临床
2. 皮肤试验
3. 体外诊断

只有三者一致时才能做出准确的特异性诊断，不能单凭一两项即做出过敏原的诊断

# 过敏性疾病治疗干预点

Allergen avoidance

Allergen

APC

Allergen-specific immunotherapy

Th2

Lymphocyte

Anti-cytokine therapies

IL-4  
IL-13

B cell

IL-5

Anti-IgE therapies

IgE

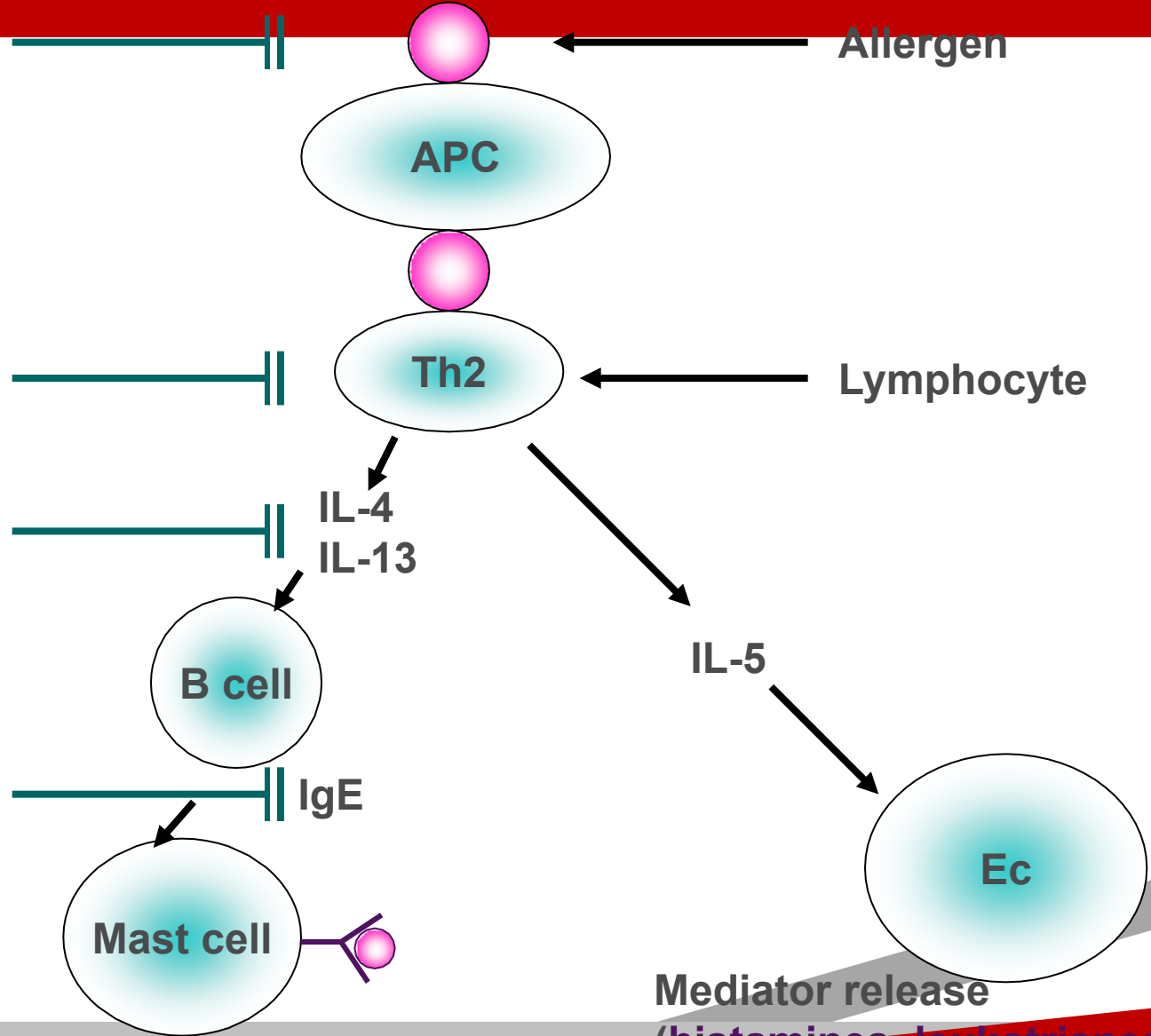
Mast cell

Ec

Pharmacotherapy

Mediator release

(histamines, leukotrienes, IL-3, IL-4, IL-5)



# 过敏性疾病的治疗原则

- ⊕ 避免与过敏原接触
- ⊕ 教育与管理
- ⊕ 药物治疗
- ⊕ 脱敏治疗（免疫治疗）

# 抗过敏药物

- 针对化学介质的药物： 抗组胺药物/白三烯拮抗剂
- 肥大细胞膜稳定剂： 酮替芬/色甘酸钠
- 控制或拮抗过敏反应靶组织或靶器官的病理反应：
  - 平滑肌痉挛：  $\beta$  2受体激动剂、茶碱类、抗胆碱类；
  - 组织水肿： 钙剂、路丁、高渗葡萄糖、麻黄素等；
- 肾上腺素
- 多种复合机制： 肾上腺皮质激素（全身/局部吸入）
- 针对IgE的药物： 抗IgE抗体
- 中药

# 组胺和抗组胺药物

- ⊕ 组胺是介导过敏反应的重要介质之一，以预成方式主要存在于肥大细胞和嗜碱细胞的颗粒中。
- ⊕ 引起细胞脱颗粒释放组胺的原因：
  - 过敏原与特异性IgE结合
  - 过敏毒素（C3a，C5a）的作用
  - 多种物理和化学因素直接刺激

Histamine and histamine intolerance



# 组胺和抗组胺药物

- 通过不同的受体介导：
  - H1：与过敏反应相关
  - H2：与胃酸分泌相关
- 组胺的作用：小血管扩张，血管通透性增加，平滑肌收缩，外分泌活动亢进, 刺激感觉神经
- 抗组胺药的作用机制：与组胺竞争H1受体，对H2受体则无作用，故严格地说应称为H1受体拮抗剂

# 组胺和抗组胺药物

- ✦ 抗组胺药只适用于以组胺为主要炎症介质的速发型变态反应性疾病
- ✦ 新一代抗组胺药的特异性强，只作用于组胺受体，对其他受体的作用较弱
- ✦ 传统抗组胺药特异性差，除组胺外对其它受体也有作用，故在其它领域也有应用（麻醉、抗晕动、抗焦虑、抗抑郁）
- ✦ 抗组胺药物的非H1受体效应：抑制介质释放等

# 组胺和抗组胺药物

- ⊕ 根据其对中枢神经系统的作用，分类：
- ⊕ 第1代抗组胺药：  
氯苯那敏（扑尔敏）、苯海拉明、异丙嗪、赛庚啶、酮替芬等
- ⊕ 第2代抗组胺药：非镇静类抗组胺药  
氯雷他定、西替利嗪、咪唑斯汀、特非那丁、阿斯咪唑等。
- ⊕ 改良第2代抗组胺药/第3代抗组胺药？

# 组胺和抗组胺药物—第1代

- ⊕ 多为亲脂性的小分子化合物
- ⊕ 易透过血脑屏障作用于中枢H<sub>1</sub>-受体而产生明显的镇静作用
- ⊕ 2~3小时起效
- ⊕ 还具有抗胆碱能、镇吐及镇静等作用
- ⊕ 用于感冒复方药物，如扑尔敏
- ⊕ 代表性药物有氯苯那敏（扑尔敏）、苯海拉明、异丙嗪（非那根）、赛庚啶、酮替芬等
- ⊕ WHO警告非那根不能应用于2岁以下儿童

# 组胺和抗组胺药物—第2代

- ⊕ 非镇静类抗组胺药
- ⊕ 由于其不易透过血脑屏障，嗜睡副作用较第1代明显减弱或消失
- ⊕ 起效快：1小时以内起效
- ⊕ 代表性药物  
氯雷他定、西替利嗪、咪唑斯汀、特非那丁、阿斯咪唑等。

# 组胺和抗组胺药物—第3代？

- ⊕ 此类药物多为第2代抗组胺药的活性代谢产物
- ⊕ 主要体现为中枢镇静作用进一步减弱，服药量减少，与第2代疗效近似
- ⊕ 一般认为该类药物具有明确的抗炎效能，无中枢镇静及心脏毒性作用，其代谢不依赖细胞色素P450酶。
- ⊕ 代表性药物：地氯雷他定、左西替利嗪、非索那定等

# 抗组胺药物的联合使用

- ⊕ 一种效果不好，可以换用另外一类
- ⊕ 必要时，可以两种合用：肝代谢（氯雷他定），+肾排泄（西替利嗪），
- ⊕ 第一代可以和第二代合用

# 组胺和抗组胺药物

## ⊕ 抗组胺药常见的副作用

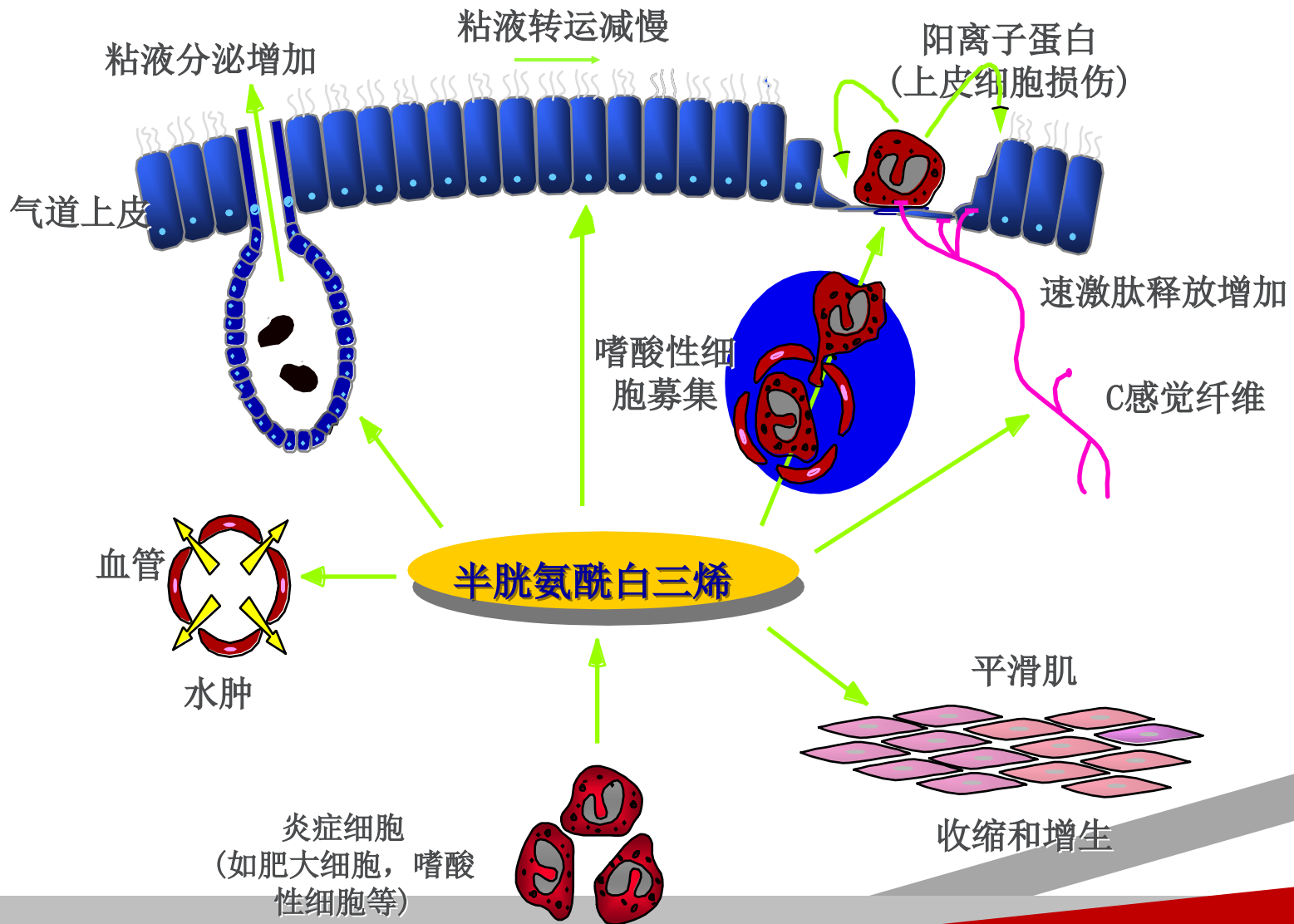
- 1、中枢抑制作用
- 2、抗胆碱作用
- 3、心脏副作用
- 4、体重增加



# 白三烯和白三烯受体拮抗剂

- ⊕ 半胱胺酰白三烯是强有力的炎症介质，
  - 产生于肥大细胞、嗜碱性细胞、嗜酸性细胞、单核巨噬细胞等
  - 作用：平滑肌收缩，增加粘液分泌，小血管扩张，血管通透性增加，促进嗜酸粒细胞等炎症细胞向气管粘膜游走
  - 白三烯受体拮抗剂（顺尔宁）

# 白三烯在气道炎症中的作用



# 肥大细胞膜稳定剂

- ⊕ 色甘酸钠：稳定肥大细胞膜作用，阻止介质释放。口服，吸入
- ⊕ 酮替芬：除抗组胺以外，兼有稳定肥大细胞膜作用。

⊕ 过敏反应的关键效应细胞：

肥大细胞、嗜酸性细胞、嗜碱性细胞

⊕ 两类介质：

预合成并储存：组胺、5-羟色胺、类胰蛋白酶

细胞激活后直接形成：前列腺素和白三烯

⊕ 毒性蛋白：嗜酸性细胞阳离子蛋白（ECP）或主要碱性蛋白（MBP）

过敏反应不能简单归因于某个介质，而是几种介质重叠作用和/或其他因素作用的结果，--为什么针对某一种介质的治疗可能没有令人满意的效果

# 抗组胺 or 抗白三烯 or 其他？

- ⊕ 进行抗组胺 or 抗白三烯药物的疗效比较，没有多大意义；
- ⊕ 经验表明，75%病人过敏症状主要由组胺介导；10%主要由白三烯介导；15%主要由组胺和白三烯共同作用。
- ⊕ 临床实践中，往往先使用抗组胺药，如果疗效不佳，加用抗白三烯药物。如果疗效满意，尝试撤去抗组胺药
- ⊕ 个体化？

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/017110064145006146>