

- with and without sinus inflammation[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2020, 8(5): 1574-1581.
- [16] HOU J, LOU H F, WANG Y, et al. Nasal ventilation is an important factor in evaluating the diagnostic value of nasal nitric oxide in allergic rhinitis[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2018, 8(6): 686-694.
- [17] JUTEL M, AGACHE I, BONINI S, et al. International consensus on allergy immunotherapy[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 136(3): 556-568.
- [18] ZUBERBIER T, BACHERT C, BOUSQUET P J, et al. GA²LEN/EAACI pocket guide for allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and asthma[J]. *Allergy*, 2010, 65(12): 1525-1530.
- [19] VADLAMUDI A, SHAKER M. New developments in allergen immunotherapy[J]. *Curr Opin Pediatr*, 2015, 27(5): 649-655.
- [20] HYLANDER T, LARSSON O, PETERSSON-WESTIN U, et al. Intralymphatic immunotherapy of pollen-induced rhinoconjunctivitis: a double-blind placebo-controlled trial[J]. *Respir Res*, 2016(17): 10.
- [21] SENTI G, VON MOOS S, TAY F, et al. Determinants of efficacy and safety in epicutaneous allergen immunotherapy: summary of three clinical trials[J]. *Allergy*, 2015, 70(6): 707-710.
- [22] OKUBO K, KURONO Y, ICHIMURA K, et al. Japanese Guideline for Allergic Rhinitis 2017[J]. *Allergol Int*, 2017, 66(2): 205-219.
- [23] YU C, WANG K, CUI X, et al. Clinical efficacy and safety of omalizumab in the treatment of allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2020, 34(2): 196-208.
- [24] CASALE T B, CONDEMI J, LAFORCE C, et al. Effect of omalizumab on symptoms of seasonal allergic rhinitis: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2001, 286(23): 2956-2967.
- [25] ADELROTH E, RAK S, HAAHTELA T, et al. Recombinant humanized mAb-E25, an anti-IgE mAb, in birch pollen-induced seasonal allergic rhinitis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2000, 106(2): 253-259.
- [26] OKUBO K, OGINO S, NAGAKURA T, et al. Omalizumab is effective and safe in the treatment of Japanese cedar pollen-induced seasonal allergic rhinitis[J]. *Allergol Int*, 2006, 55(4): 379-386.
- [27] TSABOUFI S, TSERETOPOULOU X, PRIFIIS K, et al. Omalizumab for the treatment of inadequately controlled allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2014(2): 332-340.
- [28] STOKES J R, CASALE T B. The use of anti-IgE therapy beyond allergic asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2015, 3(2): 162-166.
- [29] CHU S Y, HORTON H M, PONG E, et al. Reduction of total IgE by targeted coengagement of IgE B-cell receptor and Fc γ RIIB with Fc-engineered antibody[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 129(4): 1102-1115.
- [30] GOMEZ G. Current strategies to inhibit high affinity Fc ϵ RI-mediated signaling for the treatment of allergic disease [J]. *Front Immunol*, 2019(10): 175.
- [31] KIM Y Y, JE I G, KIM M J, et al. 2-Hydroxy-3-methoxybenzoic acid attenuates mast cell-mediated allergic reaction in mice via modulation of the Fc8RI signaling pathway[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2017, 38(1): 90-99.
- [32] EGGEL A, BAUMANN M J, AMSTUTZ P, et al. DARPins as bispecific receptor antagonists analyzed for immunoglobulin E receptor blockage[J]. *J Mol Biol*, 2009, 393(3): 598-607.
- [33] WANG Z, TAN F. The blockade of PD-1/PD-L1 pathway promotes the apoptosis of CD19 CD25 Bregs and suppresses the secretion of IL-10 in patients with allergic rhinitis[J]. *Scand J Immunol*, 2019(47): e12836.
- [34] ZHU X W, CONG J A, YANG B, et al. Association analysis of high-mobility group box-1 protein 1 (HMGB1)/toll-like receptor (TLR)4 with nasal interleukins in allergic rhinitis patients[J]. *Cytokine*, 2019(126): 154880.
- [35] 袁峰. 五味石膏汤加减联合针刺蝶腭神经节及地氯雷他定治疗过敏性鼻炎的效果观察[J]. *实用临床医药杂志*, 2019, 23(19): 69-72.

收稿日期: 2022-09-20
(本文编辑: 高天虹)

儿童过敏性哮喘

王雪艳, 王梦娟, 刘长山* (天津医科大学第二医院 儿科, 天津医科大学儿童呼吸及哮喘研究中心, 天津 300211)

关键词: 儿童; 过敏性哮喘; 过敏性鼻炎; 特应性皮炎

中图分类号: R729 文献标识码: A 文章编号: 2095-8552 (2022) 12-1402-04

doi:10.3969/j.issn.2095-8552.2022.12.005

哮喘是一种以慢性气道炎症和气道高反应性为特征的异质性疾病, 以反复发作的喘息、咳嗽、气促、胸闷为主要临床表现, 常在夜间和/或凌晨发作或加剧。呼吸道症状的具体表现形式和严重程度具有随时间而变化的特点, 并常伴有可逆性呼气气流受限和阻塞性通气功能障碍^[1]。我国 20 岁及以上人群哮喘现患率已达 4.2%, 远超以往预估值。据此推

测, 我国儿童哮喘的患病情况有可能高于目前的预期水平^[2]。由于哮喘是异质性疾病, 表型众多, 而过敏性哮喘是哮喘主要的表型之一, 影响了 70%~90% 的儿童和约 50% 的成人哮喘患者, 因此儿童过敏性哮喘更为常见。儿童过敏性哮喘常合并过敏性鼻炎、特应性皮炎和食物过敏等 2 型炎症性疾病。2 型炎症的病理生理涉及 2 型固有淋巴细胞 (type 2

*通信作者, E-mail: chshliu@163.com

innate lymphoid cells, ILC2) 由污染物、病毒或真菌感染触发的固有免疫系统和涉及 2 型辅助 T 淋巴细胞 (type 2 T-helper, Th2) 由过敏原触发的适应性免疫系统所共同驱动的。ILC2 和 Th2 二者产生 2 型细胞因子白细胞介素 (interleukin, IL) -4、IL-5 和 IL-13, 在炎症级联中, 这三种 IL 都有多种作用。IL-4 和 IL-13 引起 B 细胞类别转换和 IgE 的产生、释放促炎介质、屏障破坏和组织重塑。此外, IL-13 还可引起杯状细胞增生和黏液产生。IL-4、IL-5 和 IL-13 都参与将嗜酸性粒细胞 (eosinophils, EOS) 募集到组织, 产生具有慢性炎症性气道疾病的临床症状^[3]。近年来, 随着对哮喘表型、病理机制、生理机制认识的不断深入, 包括儿童过敏性哮喘在内的针对 2 型炎症性疾病的生物靶向治疗已在哮喘的临床治疗中应用。

1 儿童哮喘的诊断

基于典型的呼吸道症状如喘息、气促、胸闷或咳嗽及可逆性气流受限, 并排除可引起相关症状的其他疾病, 对未接受控制治疗的患儿进行哮喘初步诊断。作为常见疾病, 儿童哮喘的诊断在大多数情况下并不困难, 但我国 2010 年第 3 次流行病学调查显示, 仍有 1/3 哮喘患儿未得到及时和准确诊断^[4]。年长儿的哮喘诊断一般不困难, 但在 6 岁以下即全球哮喘防治倡议 (Global Initiative for Asthma, GINA) 所指的 5 岁及 5 岁以下儿童中, 反复发作的喘息通常由呼吸道病毒感染引起, 而判断喘息是由病毒感染引起的还是存在儿童哮喘比较困难。

1.1 6 岁以下儿童哮喘的诊断 根据呼吸道病毒感染期间及两次感染间期喘息症状出现与否, 可以较好地选择是否给予患儿哮喘长期控制治疗。如果患儿上呼吸道感染期间的症状 (咳嗽, 喘息, 呼吸音粗) > 10d, 每年发作次数 > 3 次, 或重度发作和/或夜间加重, 两次发作间期、玩耍或大笑时有症状, 伴有过敏症、特应性皮炎、食物过敏或哮喘家族史, 则非常可能为儿童哮喘。对于婴幼儿, 无论哮喘表现是否典型, 均可以通过诊断性治疗协助诊断, 可使用短效 β_2 受体激动剂 (short-acting β_2 -agonist, SABA) 和吸入性糖皮质激素 (inhaled corticosteroids, ICS) 治疗 4~8 周。在治疗过程中临床症状改善, 但在停止治疗后加重, 则支持哮喘诊断^[1]。为了评估 6 岁以下喘息儿童有无发展为持续性哮喘的风险, 许多风险预测模型被用于临床实践, 包括改良的哮喘预测指数 (modified asthma predictive index, mAPI)。儿童哮喘可能的主要临床特征包

括: 喘息发作频度; 运动相关的喘息和咳嗽; 夜间或固定时间的非特异性咳嗽; 相关症状持续至 3 岁; 抗哮喘治疗有效, 停药后反复。家族过敏史、个人过敏性疾病史和早期变应原致敏是儿童哮喘发生的危险因素^[2]。值得注意的是, GINA2022 将 6 岁以下儿童哮喘阶梯治疗阶梯 1, 即不经常出现病毒感染性喘息、喘息间期无或很少症状的患儿, 首次提出可以在病毒感染发病时应用间歇性短程 ICS 治疗, 即对病毒感染诱发的喘息也要短程干预^[5]。

1.2 儿童过敏性哮喘的诊断 过敏性哮喘又称变应性哮喘或特应性哮喘, 既往亦称为外源性哮喘, 是指由过敏原致敏引起和/或触发的一类哮喘, 是哮喘的主要类型或表型, 尤其在学龄儿童。在明确诊断哮喘的基础上, 具备以下情况中的一项或多项, 支持过敏性哮喘的诊断: ①典型的过敏病史或哮喘发作是因暴露于过敏原而触发; ②伴有过敏性鼻炎、食物过敏、湿疹或特应性皮炎等; ③存在过敏原致敏的实验室依据: 过敏原皮肤点刺试验 (skin prick test, SPT) 阳性、血清过敏原特异性 IgE (specific IgE, sIgE) 水平升高或总 IgE (total IgE, TIgE) 水平升高; ④外周血 EOS 计数增高; ⑤呼出气一氧化氮 (fractional exhaled nitric oxide, FeNO) 水平升高; ⑥诱导痰细胞学检查显示 EOS 比例增加。其中过敏原检测为最直接的实验室证据^[6-7]。

1.3 已经接受控制治疗患儿的哮喘诊断 ①存在易变的呼吸道症状和易变的气流受限, 则可确认哮喘诊断。②存在易变的呼吸道症状但无易变的气流受限, 考虑将支气管扩张药物停用后, 每日 2 次 ICS-长效 β_2 受体激动剂 (long-acting β_2 -agonist, LABA) 24h, 每日 1 次 ICS-LABA 36h 或在症状出现期间重复肺功能检测, 观察一秒用力呼气容积 (forced expiratory volume in one second, FEV₁) 变化, 如 FEV₁ 正常, 考虑其他诊断; 如果 FEV₁ 占预计值百分比 > 70%, 考虑控制药物减量, 并在 2~4 周后重新评估支气管激发试验或对支气管扩张剂反应性, 如无反应, 则需要进一步明确诊断。③几乎没有呼吸道症状、肺功能正常和无易变的气流受限, 则考虑在停用支气管扩张药物后或在症状出现期间再次重复支气管扩张试验, 如果正常, 考虑其他诊断, 也可以考虑降级治疗; 如果出现症状且肺功能下降, 确认为哮喘; 如果症状或肺功能在最低控制药物剂量下无变化, 考虑停用控制药物, 并密切监测患者至少 12 个月。④持续的呼吸困难和气流受限, 则考虑升级哮喘控制药物治疗 3 个月, 然后重新

评估症状和肺功能,如无反应,则需要进一步明确诊断^[5]。

1.4 哮喘的鉴别诊断 学龄儿童注意与上气道咳嗽综合征、异物吸入、支气管扩张、原发性纤毛运动障碍、先天性心脏疾病、支气管肺发育不良、囊性纤维化等相鉴别;6岁以下儿童应注意与反复上呼吸道感染、胃食管反流、异物吸入、迁延性细菌性细支气管炎、气管软化、结核、先天性心脏病、囊性纤维化、原发性纤毛运动障碍、血管畸形、支气管肺发育不良、免疫缺陷等相鉴别^[2,5]。

2 哮喘诊断和评估的相关检查及生物标志物

哮喘诊断和评估常用的检查及生物标志物包括:①肺通气功能检测:是诊断哮喘的重要手段,也是评估哮喘病情严重程度和控制水平的重要依据。对疑似哮喘儿童,可考虑进行支气管舒张试验或激发试验。②FeNO:是一种非侵入性的气道炎症标志物,即使在学龄前儿童也可以进行评估。FeNO > 35ppb 是儿童 EOS 炎症和可能对糖皮质激素反应的指标,但在非哮喘的情况下也会升高,故必须谨慎考虑升高的 FeNO 水平。③过敏原检测:特异性状态需要结合相关病史,通过皮肤点刺试验或检测血清 sIgE 的水平评估。④外周血 EOS 计数:能较好反映气道 EOS 炎症状态、预测长期肺功能下降的趋势及哮喘发作的风险,并且已被用作对 ICS 和抗 EOS 单克隆抗体反应的标志物。⑤胸部 X 线片及支气管镜检查:在没有相关临床指征的情况下,不建议进行常规胸部影像学及支气管镜检查。怀疑哮喘以外其他疾病时,依据临床线索所提示的疾病选择进行。⑥血清骨膜蛋白:在气道上皮细胞和肺成纤维细胞中,IL-4 和 IL-13 诱导骨膜蛋白的产生,并在动物和人类研究中作为 Th2 炎症的替代标志物^[1,5]。

3 儿童哮喘的评估

哮喘诊治过程中要进行多维度的评估,包括哮喘控制水平评估、未来发作风险、持续性气流受限风险及药物不良反应风险等评估。儿童哮喘控制水平的评估是哮喘管理的关键点,婴幼儿或部分年长儿往往难以完成或不能获得肺通气功能等检测,因此用简便易行的量化问卷评估,如 12 岁以上儿童的哮喘控制测试 (asthma control test, ACT)、4 ~ 12 岁的儿童哮喘控制测试 (childhood asthma control test, C-ACT) 和 5 岁以下喘息儿童的呼吸和哮喘控制测试 (test for respiratory and asthma control in kids, TRACK) 等。

儿童过敏性哮喘除了评估哮喘外,还要评估是

否伴有过敏性鼻炎、食物过敏、湿疹或特应性皮炎等过敏性疾病、典型的过敏病史、哮喘发作是因暴露于过敏原而触发等,过敏性哮喘的过敏原或病因的查找对其治疗和管理都至关重要。要结合或病史、年龄、定量和定性等检测方法及 SPT 的药物影响等综合判断评估过敏原检测报告。对 EOS 或 FeNO 未升高者,应在停止口服糖皮质激素 (oral corticosteroids, OCS) 1 ~ 2 周后,或使用尽可能低剂量的 OCS 后,重复 3 次检测外周血 EOS 水平^[5]。FeNO 水平升高,需结合病史、仪器设备、哮喘控制药物 ICS 或全身性糖皮质激素应用等综合评估。

4 儿童哮喘的共患病

哮喘共患病会潜在干扰哮喘管理,导致哮喘控制不佳或急性发作,积极管理哮喘的共患病非常重要。常见的哮喘共患病包括肥胖、胃食管反流病、焦虑和抑郁、食物过敏、鼻炎、鼻窦炎、鼻息肉和睡眠呼吸暂停综合征等。临床上要将因共患病控制不佳而难以治疗的哮喘及依从性差、吸入技术掌握不佳的难治性哮喘与重症哮喘区分开来。儿童过敏性哮喘常见的过敏性共患病包括过敏性鼻炎、特应性皮炎和食物过敏等,可选用靶向 2 型炎症的生物制剂对几种共患病同时进行治疗。

5 儿童哮喘的治疗

5.1 药物治疗

5.1.1 控制药物 哮喘控制药物包括 ICS 或 ICS-LABA,如丙酸氟替卡松、沙美特罗/氟替卡松、布地奈德/福莫特罗等;白三烯受体拮抗剂 (leukotriene receptor antagonist, LTRA),如孟鲁司特;长效抗胆碱类药物 (long-acting muscarinic antagonist, LAMA)、茶碱类、全身性糖皮质激素及生物制剂。

ICS 可用于各年龄,尤其是婴幼儿 (ICS 气雾剂加储雾罐) 的哮喘治疗,5 岁以上儿童多采用 ICS-LABA 联合治疗。LTRA 可作为各年龄段儿童哮喘控制治疗的附加治疗。LAMA 及 OCS 用于中或高剂量 ICS-LABA 不能控制的哮喘附加治疗,6 岁及以上儿童 LAMA 可使用噻托溴铵雾化吸入,LAMA 不推荐单独用于哮喘控制治疗^[1]。茶碱有适度的抗感染作用,目前仅推荐用于附加治疗^[2]。

针对 2 型炎症因子和炎症通路的生物制剂靶向治疗是儿童重症过敏性哮喘最有效的治疗方法。2 型炎症的特征包括:血 EOS $\geq 150/\mu\text{l}$ 和 / 或 FeNO ≥ 20 ppb 和 / 或痰 EOS $\geq 2\%$ 和 / 或哮喘是由有临床意义的过敏原引起^[5]。抗 IgE 的奥马珠单抗适用于 6 岁及以上,经 ICS-LABA 治疗后,仍不能有效控制症状

的中重度持续性过敏性鼻炎^[7],GINA2022 建议包括抗 IgE、抗 IL-4 受体 (IL-4R)、抗 IL-5/IL-5R 及抗胸腺基质淋巴细胞生成素的单抗治疗重症哮喘,同时适用于慢性自发性荨麻疹、特应性皮炎、慢性鼻窦炎鼻息肉等疾病的治疗。

5.1.2 缓解药物 包括 SABA、ICS-福莫特罗、OCS、口服 β_2 受体激动剂、抗胆碱能药物等。SABA 已不作为年长儿及成人哮喘急性发作的首选缓解治疗药物,单独频繁使用 SABA 增加哮喘相关死亡和急性发作的风险,目前强调与 ICS 联合使用。ICS-福莫特罗是目前指南推荐的 6 岁以上所有严重程度哮喘的首选缓解药物^[5]。短效抗胆碱能药物异丙托溴铵可作为儿童哮喘急性发作时的联合治疗^[1]。

5.1.3 治疗调整 治疗方案按 GINA 指南^[5]和我国的相关指南^[2]执行。近年 GINA 对控制治疗的升级策略进行了微调:①阶段升级治疗(至少持续 2~3 个月),大多数情况下治疗数天后即可感知控制治疗的临床效应,但是要达到完全效应需要 2~3 个月;②短期升级治疗(1~2 周),在病毒感染或季节性变应原暴露期间,需要短期增加维持 ICS 剂量 1~2 周;③基于症状的逐日调整,对于使用 ICS-福莫特罗进行控制和缓解治疗的 12 岁以上患儿,在每日维持治疗的基础上,按需及时调整附加剂量。如果哮喘症状良好控制且通气功能稳定持续 3 个月以上,通常可以考虑降级治疗。要避免呼吸道感染、旅游(环境变化)、开学及季节变化等时机减量^[2]。

5.2 变应原免疫治疗 (allergen immunotherapy, AIT) AIT 是过敏性疾病的对因治疗方法,尤其是针对过敏性鼻炎、过敏性鼻炎等,能够改变疾病自然进程,降低新的变应原致敏,预防过敏性鼻炎向哮喘发展。皮下免疫治疗通常用于 5 岁以上儿童,治疗方法可分为常规免疫治疗和加速免疫治疗(集群及冲击治疗)。舌下免疫治疗适用于 3 岁以上人群,总疗程均为 3~5 年^[8]。只要临床诊断明确,AIT 应尽早开始,尤其在儿童,不需要以药物治疗无效为前提^[9]。皮下免疫治疗的严重不良反应并不常见,但可有危及生命的全身性严重过敏反应。舌下免疫治疗不良反应主要限于口腔和胃肠道症状。伴随生物制剂的应用,AIT 联合奥马珠单抗治疗,拓展了 AIT 的适应证,提升了安全性,使某些重症哮喘也可行皮下免疫治疗^[10]。

5.3 非药物治疗 非药物治疗方法可以协助改善症

状控制和/或降低未来风险,包括停止烟草暴露;适当的体育运动;避免可能导致哮喘加重的药物;饮食健康;避免室内/室外变应原暴露;控制体重;肺功能锻炼;避免室内/室外空气污染;情绪/心理干预;避免户外不利天气的暴露;避免过敏食物(或相关食物化学成分)的暴露等^[5]。

6 儿童哮喘管理

哮喘管理的长期目标是实现良好的症状控制,并将未来的风险降到最低。管理内容包括对哮喘患者进行吸入技术及其他内容培训并与他们建立合作伙伴关系、确定并减少哮喘相关危险因素的暴露、评估依从性并对可能影响因素进行干预、指导哮喘自我管理(包括自我症状和/或峰流速监测)、实行中国儿童哮喘行动计划、安排患者定期随访等^[1,5]。

参考文献:

- [1] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016年版)[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(3): 167-181.
- [2] 中华儿科杂志编辑委员会,中华医学会儿科学分会呼吸学组,中国医师协会儿科医师分会儿童呼吸专业委员会. 儿童支气管哮喘规范化诊治建议(2020年版)[J]. 中华儿科杂志, 2020, 58(9): 708-717.
- [3] MASPERO J, ADIR Y, AL-AHMAD M, et al. Type 2 inflammation in asthma and other airway diseases[J]. ERJ Open Res, 2022(8): 005762021.
- [4] 沙莉,刘传合,邵明军,等. 中国城市儿童哮喘诊治状况十年对比[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(3): 182-186.
- [5] Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention(2022 update)[2022-05-25]. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/05/GINA-Main-Report-2022-FINAL22-05-03-WMS.pdf>.
- [6] 中华医学会变态反应分会呼吸过敏学组(筹),中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 中国过敏性鼻炎诊治指南(第一版, 2019年)[J]. 中华内科杂志, 2019, 58(9): 636-655.
- [7] 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心,中华医学会儿科学分会呼吸学组哮喘协作组,中国医药教育协会儿科专业委员会,等. 奥马珠单抗在儿童过敏性鼻炎临床应用专家共识[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2021, 36(12): 881-890.
- [8] MAREK J, IOANA A, SERGIO B, et al. International consensus on allergy immunotherapy[J]. J Allergy Clin Immunol, 2015, 136(3): 556-568.
- [9] 向莉,赵京,鲍一笑,等. 儿童气道过敏性疾病特异性免疫治疗专家共识[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018(33): 1215-1223.
- [10] 王雪艳,刘长山,王肖玲,等. 抗IgE治疗与皮下特异性免疫治疗在儿童过敏性鼻炎中的联合应用[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2021, 36(12): 941-945.

收稿日期: 2022-09-20

(本文编辑: 高天虹)