[15] NGUYEN T A, LEONARD S A, EICHENFIELD L F. An update on pediatric atopic dermatitis and food allergies [J]. J Pediatr, 2015, 167(3): 752-756.
[16] EBISAWA M, ITO K, FUJISAWA T, et al. Japanese guidelines for food allergy 2017 [J]. Allergol Int, 2017, 66(2): 248-264.
[17] ZUTAVERN A, BROCKOW I, SCHAAF B, et al. Timing of solid food introduction in relation to eczema, asthma, allergic rhinitis, and food and inhalant sensitization at the age of 6 years: results from the prospective birth cohort study LISA [J]. Pediatrics, 2008, 121(1): e44-e52.
[18] SNIJDERS B E, THIJS C, VAN REE R, et al. Age at first introduction of cow milk products and other food products in relation to infant atopic manifestations in the first 2 years of life: the KOALA Birth Cohort Study [J]. Pediatrics, 2008, 122(1): e115-e122.
[19] FLEISCHER D M, SPERGEL J M, ASSA'AD A H, et al. Primary prevention of allergic disease through nutritional interventions [J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2013, 1(1): 29-36.
[20] TSAKOK T, MARRS T, MOHSIN M, et al. Does atopic dermatitis cause food allergy? A systematic review [J]. J Allergy Clin Immunol, 2016, 137(4): 1071-1078.
[21] DE BOISSIEU D, MATARAZZO P, DUPONT C. Allergy to extensively hydrolyzed cow milk proteins in infants: identification and treatment with an amino acid-based formula [J]. J Pediatr, 1997, 131(5): 744-747.
[22] ISOLAURI E, SÜTAS Y, MÄKINEN-KILJUNEN S, et al. Efficacy and safety of hydrolyzed cow milk and amino acid-derived formulas in infants with cow milk allergy [J]. J Pediatr, 1995, 127(4): 550-557.
[23] 马琳, 申昆玲, 夏晓玲, 等. 肠内营养粉剂治疗食物蛋白过敏婴儿有效性及安全性多中心临床研究[J]. 中国实用儿科杂志, 2012, 27(10): 766-769.
[24] NIGGEMANN B, BINDER C, DUPONT C, et al. Prospective, controlled, multi-center study on the effect of an aminoacid-based formula in infants with cow's milk allergy/intolerance and atopic dermatitis [J]. Pediatr Allergy Immunol, 2001, 12(2): 78-82.
[25] KOLETZKO S, NIGGEMANN B, ARATO A, et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2012, 55(2): 221-229.
[26] MURARO A, WERFEL T, HOFFMANN SOMMERGRUBER K, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy [J]. Allergy, 2014, 69(8): 1008-1025.

(编辑:杨丹)
(收稿日期:2021-12-18)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2021.S1.011

· 临床(药事)管理与规范 ·

《儿童过敏性疾病诊断与治疗专家共识》解读

陈丽羽,胡燕(重庆医科大学附属儿童医院,国家儿童健康与疾病临床研究中心,儿童发育疾病研究教育部重点实验室,儿童营养与健康重庆市重点实验室,重庆 400014)

[摘要]过敏性疾病已成为儿童期常见慢性疾病之一。新的"过敏进程"观点认为,各种过敏性疾病是相互联系的症候群,需各专科医师协同管理。本文就2019年《儿童过敏性疾病诊断与治疗专家共识》中热点问题进行解读,以期为儿科全科医师及基层医生诊治过敏性疾病提供参考和帮助。

[关键词]过敏性疾病;过敏进程;儿童;解读
[中图分类号]R729 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2021)S1-0025-04

Interpretation of "Consensus on Diagnosis and Management of Allergic Diseases in Children"

Chen Liyu, Hu Yan (*Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing Key Laboratory of Child Health and Nutrition, Chongqing* 400014, *China*)

[**Abstract**]Allergic diseases have become one of the common chronic diseases in childhood. "Allergic march" model indicates that allergic diseases are interrelated syndromes that require coordinated management of specialist physicians. This paper will interpret some

作者简介:陈丽羽,女,硕士,医师,主要从事儿童保健研究,E-mail: hy420@126.com。
通讯作者:胡燕,E-mail: hy420@126.com。

hot issues of "Consensus on Diagnosis and Management of Allergic Diseases in Children (2019)", thus to provide reference and assistance for pediatric general practitioners when deal with allergic diseases.

[**Keywords**] allergic diseases; allergic march; children; interpretation

过敏性疾病发病率不断上升,已成为严重影响患者及其家庭生活质量的常见慢性疾病,受到了越来越多的关注。由于国内缺少过敏专科医生,患儿常分散就诊于消化科、耳鼻喉科、呼吸科及皮肤科,而各专科对不同过敏性疾病的诊治侧重有所不同,对过敏性疾病缺乏全面系统的综合性管理,临床上迫切需要一份过敏性疾病综合性诊治建议,以满足儿科全科医生对各种过敏性疾病认别、筛查、初步诊治及随访需求。2019 年中华医学会儿科学分会和《中华儿科杂志》编辑委员会组织多学科专家对 2009 年《婴幼儿过敏性疾病诊识专家共识》进行了修订,形成《儿童过敏性疾病诊断及治疗专家共识》(以下称《共识》)[1]。《共识》具有两个鲜明特点:(1)不同于食物过敏、特应性皮炎、过敏性鼻炎或哮喘诊疗指南或建议,《共识》采用多科专家协作模式,从过敏性疾病整体出发,全面阐述过敏性疾病相关概念、机制、诊疗方法及管理要点等;(2)《共识》通过统一各专业对过敏性疾病的认识,使儿科全科或基层医生(非过敏专科医生)尽可能采用最合理的筛查、诊治与处理措施管理患儿。《共识》发表 2 年以来,得到广泛认可。然而,临床上仍有部分关于过敏性疾病诊治方面的困惑,为此本文将就《共识》中热点问题进行解读,以促进过敏性疾病的规范化诊治及管理。

1 从"过敏进程"角度管理过敏性疾病

流行病学调查显示,生命早期特应性皮炎、食物过敏者后期易发生其他过敏性疾病,如过敏性鼻炎、哮喘,该现象被称为"过敏进程"。新的"过敏进程"观点认为,各种过敏性疾病是一个相互联系的征候群,过敏症状是不同年龄在不同器官系统的表现,实质上反映的是与过敏相关的异常免疫反应从皮肤、消化道炎症向气道炎症的发展历程[2-3]。大多数研究认为特应性皮炎是"过敏进程"的起源,共患食物过敏患儿往往发病年龄更早,而在儿童早期,食物过敏通常与特应性皮炎共存,故皮肤屏障功能障碍及食物过敏被认为是进入"过敏进程"的最大危险因素[4]。维持皮肤屏障功能、预防食物过敏发生有利于阻断"过敏进程"。然而,受基因和环境因素的共同影响,"过敏进程"并不能完全反映所有儿童过敏性疾病发生发展过程,部分儿童可表现出个体差异性与发病顺序的可变性[5]。因此,临床医生若只侧重诊治各自专科的某种过敏性疾病,缺少对过敏性疾病的整体或综合管理知识,常会导致治疗管理效果不佳。新版《共识》集中多学科力量,从"过敏进程"这一全新视角出发,对各专科收治的单一过敏性疾病的诊治原则进行全面疏理,为儿科全科医生和基层医生规范化预防、识别、筛查、诊治和管理过敏性疾病提供了依据。

2 皮肤点刺试验、特异性 IgE 及 IgG 的诊断价值

由于过敏性疾病的症状常无特异性,其诊断依赖临床表现、体检和实验室检查的结合。详细的诊断标准在各专科指南中均有描述,因此《共识》仅对各种过敏性疾病可能的机制及诊断方法进行概括性描述,并以表格形式呈现过敏性疾病检查项目选择建议。在临床工作中,基层医生常常会混淆皮肤点刺试验、血清特异性 IgE 及 IgG 在过敏性疾病诊断中的意义。

皮肤点刺试验及特异性 IgE 检测均为临床常用 IgE 介导速发型过敏反应的筛查方法,结果阳性仅反映机体的致敏状态,并不意味着一定会出现临床过敏症状,确诊临床过敏仍需激发试验证实。既往认为过敏原检测的阳性程度与疾病发生与否关系不大,然而一些研究显示体外测定 sIgE 水平与过敏性疾病的发生之间存在相关性。皮肤点刺试验风团越大或血清 sIgE 水平越高,儿童对相应过敏原发生过敏反应的可能性越大[6]。由于 sIgE 检测与皮肤点刺试验有相似的灵敏度及特异性,因而多数情况下,经一种检测后无需重复另一种方法进行验证[7]。

值得重视的是,《共识》中强调"特异性 IgG 检测既不能作为诊断过敏性疾病的标准,也不能作为进行食物回避与药物治疗的依据"。尽管如此,部分基层医生仍不能正确认识 IgG 检测在过敏性疾病中的应用。食物特异性 IgG 是进食后由肠黏膜的浆细胞合成分泌,是机体对食物的正常免疫应答。因此,无论是健康人或患儿,都可对食物抗原产生并保持较高 IgG 抗体滴度[8]。研究显示,婴儿自出生时就可对食物抗原产生 IgG 应答,5 ~ 6 岁时针对食物抗原的 IgG 达高峰,8 岁以后开始下降,这是一种生理状态,是人体正常免疫反应,并不代表食物过敏或不耐受[9]。那么,IgG4 水平是否对过敏性疾病的诊断有帮助呢? 研究发现,IgG4 可与 IgE 竞争变应原表位,从而减少 IgE 与过敏原的结合,抑制肥大细胞脱颗粒,减轻其介导的过敏效应,故高水平的 IgG4 可能与食物自然耐受的发生有关,大多数食物过敏患儿逐渐耐受的过程中会显示出 IgG4 水平升高,IgE 水平下降[10]。有学者认为,IgG4 水平更多提示过敏耐受和保护作用,可作为疾病监测手段,但此种观点有待更多研究证实[11]。诱导机体从炎症性 IgE 到抗炎症性 IgG4 的转变是发展未来过敏性疾病免疫治疗的关键策略。与《共识》一致,美国过敏、哮喘和免疫学会(AAAAI)和欧洲过敏和临床免疫学会(EAACI)相关指南中均指出没有明确证据表明特异性 IgG 或 IgG4 检测在食物不良反应的

诊断或预测方面有作用[12]。

3 适时引入多样化固体食物预防过敏

特应性皮炎及食物过敏是儿童最早时期发生的过敏性疾病,定植在皮肤、肠道、呼吸道的微生物群的改变可能在过敏性疾病中发挥作用,因此过敏性疾病的预防同时强调母乳喂养、适时引入固体食物和皮肤护理。《共识》中尤其强调"4~6 月龄后常规引入固体食物,食物多样化,保持日常摄入以维持其耐受性"。

近年来,过敏性疾病的预防已从被动回避过敏原逐渐向主动诱导口服耐受发展。研究发现,4~6 个月是婴儿建立口服免疫耐受的关键时期,与皮肤和呼吸道暴露不同,抗原在胃肠道的暴露更容易诱导口服耐受,这可能与胃肠道黏膜免疫系统有利于耐受形成、消化酶在抗原提呈细胞递呈食物抗原之前改变抗原表位有关[13]。2019 年的 1 篇系统综述[14]结论指出,在 6 月龄左右引入固体食物可以降低对某些食物过敏的风险。那么,食物多样性在预防过敏性疾病发生中有什么作用呢?婴儿期的食物多样性可以通过母乳喂养及合理引入辅食而达到。尽管母乳预防过敏性疾病效果存在争议,但资料显示母乳喂养儿食物过敏发生率低于配方奶喂养儿[15],这可能与婴儿通过母亲乳汁间接实现"食物多样化"诱导出口服耐受有关。而在开始添加辅食后,婴儿食物更加多样化。近年来的研究开始关注膳食多样性与过敏性疾病间的关系,比如婴儿期摄入 15 种不同食物或 6~12 月龄内摄入 6 大类食物可降低 4.5~6.0 岁时食物过敏发生风险[16]。基于目前研究,欧洲变态反应与临床免疫学会在 2020 年立场性文件中建议通过增加婴幼儿期食物多样性降低后期过敏风险[17]。然而,食物多样性降低过敏性疾病风险的机制尚不清楚,推测可能与 1 岁内多样化的膳食因素可调节肠道菌群的结构和功能有关[18]。此外,部分肠道微生物产生的短链脂肪酸亦可参与免疫调节过程,进一步改善肠道炎症和抑制过敏反应,从而早期诱导和维持口服耐受性,减少后期过敏性疾病发生。

4 过敏性疾病与新冠疫苗接种

过敏患儿是否能进行免疫接种、可接种哪些疫苗、何时接种、接种后注意事项等都是临床上家长关心的问题,实际上,过敏性疾病并非疫苗接种的禁忌证。《共识》指出:过敏性疾病患儿只要既往不对疫苗或其成分过敏,均可按计划常规进行疫苗接种;接种时期选择在过敏缓解期或者恢复期,且应在有抢救条件的单位进行接种;若曾对某种疫苗发生全身过敏反应,应不再接种该疫苗。

目前新型冠状病毒感染疫情肆虐,世界卫生组织检测数据显示,<5 岁年龄组新冠感染病例已从 2020 年 1 月的 1.0% 上升至 2021 年 7 月的 2.0%[19]。小年龄儿童为呼吸道病毒感染高发人群,难以依靠临床表现快速将新型冠状病毒感染与其他呼吸道病毒感染区别开来,故早期预防儿童新型冠状病毒感染是疫情防控的重要环节。然而,患有过敏性疾病患儿能否接种新冠疫苗也是当下需要思考的问题。新冠疫苗的安全性及有效性已在广泛接种的成人中得到验证,为进一步扩大预防人群,我国目前正在对 3~17 岁儿童按年龄批次进行接种。与成人及年长儿不同,婴幼儿免疫系统处于不断的发展与完善过程中,目前关于新冠疫苗在婴幼儿人群中临床应用仍处于探索阶段[19]。对因各种原因如过敏性疾病急性期未能按时接种的儿童,建议处于疾病稳定期后尽快完成接种[20];对新冠疫苗相关成分有过敏者或既往发生对疫苗严重过敏反应者为接种禁忌证。与接种其他疫苗相同,儿童接种新冠疫苗后,应在现场至少观察 30 分钟,观察有无过敏反应及其他特殊不适,接种疫苗后可按照日常进行活动与饮食[19]。

总之,根据"过敏进程"观点,宜将特应性皮炎、食物过敏、过敏性鼻炎和哮喘作为整体进行规范化管理,新版《共识》为此提供了可能。随着疾病谱的变化,临床医生不仅应重视儿童期单一过敏性疾病的诊治,还应具备初步处理其他共患的过敏性疾病的能力。

参考文献:

[1] 儿童过敏性疾病诊断及治疗专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2019, 57(3): 164-171.

[2] GABRYSZEWSKI S J, HILL D A. One march, many paths: insights into allergic march trajectories [J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2021, 127(3): 293-300.

[3] YANG L, FU J, ZHOU Y. Research progress in atopic march [J]. Front Immunol, 2020, 11: 1907. doi: 10.3389/fimmu.2020.01907.

[4] KIJIMA A, MUROTA H, TAKAHASHI A, et al. Prevalence and impact of past history of food allergy in atopic dermatitis [J]. Allergol Int, 2013, 62(1): 105-112.

[5] HILL D A, CAMARGO C J, PALLER A S, et al. A march by any other name [J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2018, 121(1): 137-138.

[6] 王洪田, 马琳, 王成硕, 等. 过敏原皮肤点刺试验的专家共识[J]. 北京医学, 2020, 42(10): 966-985.

[7] 张长皓, 刘婷婷, 向莉, 等. 世界过敏组织关于 IgE 介导过敏反应的诊断及过敏反应其他相关检测方法立场文件解读(二)——体外检测[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2021, 36(6): 443-446.

[8] GOCKI J, BARTUZI Z. Role of immunoglobulin G antibodies in diagnosis of food allergy [J]. Postepy Dermatol Alergol, 2016, 33(4): 253-256.

[9] TOMICIĆ S, NORRMAN G, FÄLTH-MAGNUSSON K, et al. High levels of IgG4 antibodies to foods during infancy are associated with tolerance to corresponding foods later in life [J]. Pediatr Allergy Immunol, 2009, 20(1): 35-41.

[10] VICKERY B P, LIN J, KULIS M, et al. Peanut oral immunotherapy modifies IgE and IgG4 responses to major peanut allergens [J]. Journal of allergy and clinical immunology, 2013, 131(1): 128-134.
[11] 杨智勇, 阿祥仁. 食物特异性 IgG 抗体检测的研究进展[J]. 中华检验医学杂志, 2020(4): 400-401.
[12] CARR S, CHAN E, LAVINE E, et al. CSACI Position statement on the testing of food-specific IgG [J]. Allergy Asthma Clin Immunol, 2012, 8(1): 12.
[13] HAMAD A, BURKS W. Oral tolerance and allergy [J]. Semin Immunol, 2017, 30(7): 28-35.
[14] BURGESS J A, DHARMAGE S C, ALLEN K, et al. Age at introduction to complementary solid food and food allergy and sensitization: a systematic review and meta-analysis [J]. Clin Exp Allergy, 2019, 49(6): 754-769.
[15] 胡燕. 婴幼儿科学喂养与肠道健康[J]. 中国儿童保健杂志, 2021, 29(10): 1041-1043.
[16] RODUIT C, FREI R, DEPNER M, et al. Increased food diversity in the first year of life is inversely associated with allergic diseases [J]. J Allergy Clin Immunol, 2014, 133(4): 1056-1064.
[17] VENTER C, GREENHAWT M, MEYER R W, et al. EAACI position paper on diet diversity in pregnancy, infancy and childhood: novel concepts and implications for studies in allergy and asthma [J]. Allergy, 2020, 75(3): 497-523.
[18] D'AURIA E, PERONI D G, SARTORIO M, et al. The role of diet diversity and diet indices on allergy outcomes [J]. Front Pediatr, 2020, 8: 545. doi: 10.3389/fped.2020.00545.
[19] 郑跃杰, 王晓川, 冯录召, 等. 儿童新型冠状病毒疫苗接种专家共识[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2021, 36(18): 1361-1367.
[20] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新冠病毒疫苗接种技术指南(第一版)[J]. 中华临床感染病杂志, 2021, 14(2): 89-90.

(编辑:刘雄志)
(收稿日期:2021-12-12)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2021.S1.012

· 综述 ·

原发性免疫缺陷病病理机制和精准防治

周丽娜,安云飞,张志勇,吴俊峰,杜鸿强,舒洲,杨曦,戴荣欣,赵晓东(重庆医科大学附属儿童医院,国家儿童健康与疾病临床医学研究中心,儿童发育疾病研究教育部重点实验室,儿童感染免疫重庆市重点实验室,重庆 400014)

[中图分类号]R725.9　　[文献标识码]A　　[文章编号]1672-108X(2021)S1-0028-04

Precise Prevention and Treatment and Pathological Mechanism of Primary Immunodeficiency Disease

Zhou Lina, An Yunfei, Zhang Zhiyong, Wu Junfeng, Du Hongqiang, Shu Zhou, Yang Xi, Dai Rongxin, Zhao Xiaodong (*Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, International Science and Technology Cooperation Development and Disorders, Key Laboratory of Child Infection and Immunity, Chongqing* 400014, *China*)

原发性免疫缺陷病(primary immunodeficiency disease, PID)是一组严重威胁儿童生命健康的罕见病,主要由单基因突变引发免疫细胞和(或)免疫分子功能缺陷导致。目前,已发现 10 类共 430 种 PID,临床表现为反复/严重感染、免疫功能失衡和恶性肿瘤,活产婴儿平均发病率为 1/5 000 ~ 1/1 000[1-3],以此估算我国有存活 PID 患者 200 000 ~ 600 000 例。多数患者诊断/治疗前即夭折,并作为耐药、高致病病原的容留宿主,为公共安全带来威胁[2]。近年来,国家多项政策和科技规划在罕见病精准诊治方面给予支持,使其成为国家在卫生健康领域的重点。

我国儿童免疫学科始建于 20 世纪 80 年代,PID 防治水平总体较低,导致大量患者死于感染,生存质量低下。近 20 年来,重庆医科大学赵晓东课题组围绕 PID 精准诊治技术、发病机制和干预靶点开展了系列研究,本文就已取得的研究成果作一综述。

1　构建 PID 精准诊断体系,大幅提高诊断率,阐释中国 PID 疾病特征

PID 具有高度异质性。不同免疫缺陷由免疫系统不同组分异常导致,症状各异;同样疾病不同患者、不同突变方式,免疫表型和临床表现也有差异[2],使 PID 诊断

作者简介:周丽娜(1988.11-),女,硕士,助理研究员,主要从事免疫相关技术体系开发和建立研究,E-mail: rachelzhou88@qq.com。
通讯作者:赵晓东(1970.05-),男,博士,教授,主任医师,主要从事免疫缺陷病关键防治技术研究,E-mail: zhaoxd530@aliyun.com。