

变应性鼻炎致病因素及治疗的研究进展

宋庆均^{1,2}, 杨秀海^{1,2}, 彭维晖², 倪茂美², 梁秋林²

(1. 遵义医学院, 贵州 遵义 563003; 2. 贵州省人民医院 耳鼻咽喉头颈外科, 贵州 贵阳 550002)

关键词: 变应性鼻炎; 致病因素; 遗传; 环境; 治疗

中图分类号: R765.21 文献标识码: C [中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2017, 23(1): 83-88]

变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)是机体接触过敏原后主要由 IgE 介导的鼻腔黏膜非感染性慢性疾病,同时也是耳鼻咽喉头颈外科最常见的疾病之一。临床上表现为阵发性打喷嚏、流清涕、鼻痒及鼻塞等,依据变应原分为常年性 AR 和季节性 AR。按病程长短和对患者生活的影响情况又分成了 4 个亚型:轻度间歇性 AR、轻度持续性 AR、中重度间歇性 AR 和中重度持续性 AR^[1]。AR 患者据全球保守估计约 5 亿^[2]以上,占全世界人口 10% ~ 20%^[3],在我国 11 个大中心城市其患病率达 8.7% ~ 24.1%^[4],尽管 AR 没有对生命造成严重威胁,但却严重影响患者的生存质量,给个人乃至社会带来严重的社会经济负担,已经发展为全球性的健康问题。AR 是遗传^[5]和环境^[6]等多方面致病的疾病,其发病机制及致病因素多种多样。本文从 AR 的致病因素、发病机制、治疗与预防的角度做如下综述。

1 致病因素

1.1 遗传因素

早期有关 8 ~ 18 岁双胞胎基因与哮喘、特应性反应及气道高反应性的研究认为,遗传因素在变应性鼻炎发病机制中有着重要的作用^[7]。Maksimovic 等^[8]在变应性鼻炎风险因素的病例-对照研究中观察到,具有家族性过敏史的患者其过敏症状更加明显。国内有研究发现母代患有哮喘的个体其子代 AR 患病率高于单纯 AR 组^[9]。个体基因多态性是疾病易感性、对环境及药物不同反应的基础。人类基因常见的多态性包括:DNA 的拷贝数多态性、插入或缺失多态性、DNA 串联重复序列多态性及单核

苷酸多态性(single-nucleotide polymorphisms, SNPs),其中以 SNPs 研究最为广泛。与 AR 相关的 SNPs 可大致分为:白介素及其受体、转录因子、嗜酸性粒细胞过氧化物酶、T 细胞免疫球蛋白黏液(T cell immunoglobulin mucin, TIM)、金属蛋白酶 33(ADAM33)及 IgE 的高亲和力受体等^[10]。

伴随全基因组关联研究(genome-wide association studies, GWAS)的发展,有关疾病和非疾病受试者的大量常见变异研究已经彻底改变了我们对过敏性疾病的遗传学的理解。Andiappan 等^[11]在 4461 个华裔个体的队列中,首先采用 GWAS 来识别基因变异,这些变异影响变应性鼻炎和变态反应的倾向。在染色体 19p13.2 上的线粒体核糖体蛋白 L4(mitochondrial ribosomal protein L4, MRPL4)与在染色体 10q24.1 上的磷脂酰肌醇 3-激酶 B 细胞适配器(B-cell adaptor for phosphatidylinositol3-kinase, BCAP)中,作者证实了两个新颖候选基因的单核苷酸多态性在发现和验证阶段始终与变应性鼻炎和特应反应性有关。在汉族人群中,研究调查了变应性鼻炎新位点的关联,并且证明:TNF- α 基因与 MRPL4 基因中的单核苷酸多态性与变应性鼻炎具有显著的关系^[12]。有关约 220 万的 SNPs 来自四个欧洲大型变应性鼻炎成人队列研究中(总计 3933 位自述季节性变应性鼻炎的患者相对于 8965 位对照组的个体,2315 位过敏的个体相对于 10032 位对照组个体),进行基于 GWASs 的大规模变应性鼻炎荟萃分析,发现人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)变异 rs7775228、11 号染色体开放阅读框 30(chromosome 11 open reading frame 30, C11orf30)/富亮氨酸重复包含 32(leucine-rich repeat containing 32, LRRC32)、rs2155219 变异的 3 个基因达到全基因组表型的意义。其中,染色体 11q13 的变异与变应性鼻炎的关系最紧密^[13]。为了区分来自 GWASs 的相关

作者简介:宋庆均,男,在读硕士研究生,住院医师。
通信作者:杨秀海,Email:1160193734@qq.com

性,有关多种族的 5633 位北美裔研究整合 GWASs、共表达网络、变应性鼻炎表达的 SNPs 的分析。在所有民族的荟萃分析,作者证实了染色体 7p21.1 上的一个基因(这个基因靠近 Fer3-like bHLH 转录因子 FERD3L)显示全基因组意义^[14]。许多研究发现金属蛋白酶 33(ADAM33) T1、T2、T3 及 Q1 的多态性可能涉及到 AR 的易感性^[15]。Huebner 等^[16]在美国一项 923 例 10 岁儿童的队列研究中发现,IL-13 基因多态性位点 rs1800925 与鼻炎有关。Daye 等^[17]研究认为 IL-18 的基因多态性和过敏性疾病间没有显著的联系。

1.2 环境因素

1.2.1 环境烟草烟雾暴露 烟草烟雾的暴露可分为主动吸烟和被动吸烟两种,环境烟草烟雾至少有 250 种毒性物质,可导致 Th1 细胞因子和 NK 细胞活性降低^[18]。Thacher 等^[19]以问卷调查的方式随访 4089 名青少年至 16 岁,发现环境烟草烟雾暴露可升高 AR 的整体患病风险及影响不同时期变应性疾病的发展。另有研究发现基质金属蛋白酶 9(matrix metalloproteinase 9 MMP 9)与组织重塑相关、被认为是导致变态反应病理生理的因素。一个关于 39 名 7~16 岁青少年的横断面研究发现吸二手烟儿童较非吸二手烟儿童鼻腔分泌物中基质金属蛋白酶 9 显著增高^[20]。最近一篇有关儿童、成人对烟草烟雾与变应性疾病的系统综述荟萃分析发现:在整个人群中,主动吸烟与特应性皮炎患病风险具有相关性(不包含变应性鼻炎),然而被动吸烟均可增加变应性鼻炎及特应性皮炎的患病风险;许多有关吸烟与变应性疾病研究的结果出现了不一致(如吸烟具有负面影响,吸烟具有保护作用、而有些研究却没有找到任何的相关性影响)^[21]。

1.2.2 悬浮微粒暴露 颗粒物(PM)是由灰尘、煤烟、烟尘及液滴(气溶胶)组成的非均相颗粒混合物,其数量、大小、形状、化学组成和来源各异。颗粒物主要来源于化石燃料的燃烧过程,按其大小分为 3 类:粗颗粒(直径 2.5~10 μm)、细颗粒(直径 < 2.5 μm)、超细颗粒(直径 < 0.1 μm)^[22]。在城市环境中悬浮微粒越来越普遍。相对于农村,变应性鼻炎、慢性鼻炎、鼻塞与生活在大城市具有相关性^[23]。有研究认为悬浮颗粒的存在与 AR 患者门诊量增加具有一定关系^[24-25]。

1.2.3 微生物变应原暴露 环境中某些微生物,如细菌、病毒、寄生虫、真菌的感染以及许多非感染性因素如细菌的成分脂多糖、肠道的正常菌群等均可

通过免疫调节机制来调节变应性疾病的发生及发展。“卫生假说”是指在儿童早期的感染越少,正常的免疫平衡体系发生紊乱,则日后发展为变应性疾病的机会越大,早期的微生物变应原环境暴露对于变应性疾病可以起到保护作用。特异性遗传患者在特定遗传学因素影响下,更容易产生 IgE 介导的变应性疾病^[26]。例如肠道微生物群的多样性^[27]、室内真菌暴露^[28]与变应性疾病具有相关性,但是具体的机制尚未明确。芬兰有关儿童的一个纵向研究证明:家庭中物体表面水渍和水分与医生诊断的各种各样变应原导致的 AR 的决定因素相一致,并提出室内潮湿和霉菌变应原在 AR 的发展中起着重要的作用^[29]。2013 年国外的一项系统评价和荟萃分析认为:霉菌和潮湿的暴露与所有包括 AR 在内的鼻炎的发病率有关,并提出防止室内潮湿和霉菌的干预措施能够减少鼻炎的风险^[30]。

1.2.4 动物变应原暴露 AR 患病率的升高与许多大量接触室内变应原、住房和生活方式的改变有关。尽管普遍关于变应原接触自然史导致致敏及变应性疾病,但是也有许多研究发现早期接触毛茸茸的家庭宠物,比如猫和狗,可能会减少致敏的风险及变应性疾病,这些变应原早期接触对变应性疾病具有保护效应^[6]。11 个来自欧洲出生的前瞻性队列荟萃分析认为:猫变应原致敏的影响是保护因素还是不利因素是不清楚的^[31]。有许多的决定因素影响宠物变应原,一些因素与变应原本身相关,比如生物活性和时机、可变性和接触强度。关于强度,高水平的接触宠物变应原(不像其他变应原)可能会产生耐受性。社区宠物的盛行也很重要,特别是如果家里没有宠物接触和社区盛行率较低,则致敏可能会发生,再者,伴随其他变应原暴露也可能影响致敏度^[32]。但是这些关系的复杂性目前是不太清楚的。此外在一个市中心的出生队列中,发现早期小鼠致敏与 3 岁喘息、鼻炎、湿疹风险增加有联系。并且提出老鼠变应原不仅是哮喘的风险因素,而且也是包括变应性鼻炎、湿疹在内的变应性疾病的风险因素^[33]。

1.2.5 职业暴露 一份完成于 20 世纪 90 年代的研究,显示职业 AR 的高风险出现在以下行业中:毛皮商、面包师、牲畜饲养者,食品加工工人、兽医、农民、电子产品装配工和船建造者^[34]。最近的关于挪威面包师职业性鼻炎发病率的研究估计了该病发病率为 23%~25%^[35]。较早的一篇实验动物管理员的研究报告其总的职业性鼻炎患病率为 10%~

42%^[36],但这种变化基于什么标准来确诊疾病,因为缺乏统一的诊断标准,职业性鼻炎患者总患病率仍然是不太清楚的。2009年欧洲变态反应与临床学院推出一个职业性鼻炎的定义:接触特定的工作环境后(而不是工作环境之外的刺激),鼻部出现间歇性或持续性的鼻塞、流涕、打喷嚏、和/或鼻痒。根据职业性鼻炎基础疾病发病机制将其分为变应型和非变应型。变应型职业性鼻炎以具有一个潜伏期为特点,而非变应型职业性鼻炎是在一个高水平暴露之后出现的^[37]。变应型职业性鼻炎是免疫介导的对某种特定物质的超敏反应。其具有明确的潜伏期(几个月到几年),这种物质的敏化发生在期间。在敏化剂反复的作用下,以IgE介导的免疫反应紧接着就发生了。在敏化剂的作用下,TH2细胞免疫反应进一步发生。变应型职业性鼻炎患者鼻腔灌洗液中可见大量的嗜酸性粒细胞^[38]。根据致病物大小可分为高分子量物质(超过10KDA)、低分子量物质(低于10KDA)两类。高分子量多是有机物的,这些物质源于植被(天然橡胶胶乳、面粉的蛋白质、谷粉),微生物(霉菌、细菌酶)或动物(动物皮屑、鱼蛋白)。低分子量物质主要包括二异氰酸盐、酸酐类、五金和某些药物^[39]。研究发现面粉(披萨店工人)、牛奶蛋白(面包师、奶制品工人)、水解小麦蛋白(理发师)均与职业性鼻炎相关^[40-42]。

1.3 营养状况因素

哮喘患者约75%伴有变应性鼻炎,国外研究发现维生素D的缺乏与哮喘密切相关,因此推断变应性鼻炎与维生素D的缺乏具有一定相关性。维生素D通过先天免疫^[43](主要集中在单核巨噬细胞、上皮细胞以及树突状细胞上的调节)和获得性免疫^[44](主要通过T细胞)影响变应性鼻炎,维生素D对免疫系统的调节是一种长远的作用。变应性疾病的病因是多方面的,虽然有很强的遗传因素的影响,但是我们的饮食和生活方式也起着重要的作用。大多数的研究发现维生素D的缺乏与变应性鼻炎的患病率呈正相关^[45-46],而少数研究发现维生素D增高与变应性鼻炎具有相关性^[47]。有报道孕妇妊娠期维生素D的摄入量与哮喘的患病率具有相关性,但与变应性鼻炎的患病率没有联系^[48]。

大量研究认为变应性鼻炎与多种微量元素具有相关性^[49]。国外用低中高浓度的硒喂养老鼠研究发现硒可以促进特异性CD⁺T细胞免疫应答。并且观察到在离体CD⁺T细胞中,T细胞感受器信号肽表达与老鼠食入的硒量呈正相关^[50]。母乳喂养可

能改变一个孩子的肠道微生物和免疫的发展。通过母体抗体转移,影响儿童营养摄入(包含维生素D),母乳喂养还可能改变一个孩子的呼吸道感染风险^[51]。

1.4 其他

气候因素能够间接导致AR症状严重程度增加,但是不一定增加AR的患病率。有研究发现美国不同地区各异的AR患病率与各种气候因素有关,包括湿度、干旱、炎热、降水^[52]。温度变化与较长持续的花粉季节有联系(如豚草),可增加花粉变应原的浓度^[53]。温度变化可提高臭氧水平,臭氧能增加桦树花粉的变应原性^[54]。

分娩方式可能会改变患变应性疾病的风险,但机制尚不清楚,人类微生物组研究提出缺乏产道中有益微生物的暴露可能会影响孩子肠道微生物的定殖及随后的免疫发展^[55]。另外研究认为肥胖能够增加儿童变应性鼻炎的患病率^[56]。

2 AR的发病机制

在发病机制中目前占主导地位的是Th1/Th2(Helper T cells Th)辅助性T细胞失衡学说^[57]:抗原呈递细胞(单核细胞/巨噬细胞、树突细胞等)识别、摄取抗原,并与主要组织相容性复合物(major histocompatibility complex, MHC) II结合成短肽链。呈递细胞将变应原递给CD4⁺T细胞。但是,有研究认为Th1/Th2细胞失衡学说并不能完全解释变应性鼻炎,认为调节性T细胞(regulatory T cells, Treg)与Th17细胞可进一步补充了变应性鼻炎发病机制,调节性T细胞通过不同途径抑制抗原特异性^[58]。也有研究认为P物质是重要的神经内分泌-免疫系统相互联系和作用的介导物质和共同的信使物质,参与变应性鼻炎变态反应晚期过程^[59]。

3 治疗及预防策略

变应性鼻炎的治疗包括环境的控制、药物治疗、免疫治疗、外科治疗及健康教育。①环境控制。针对室内高浓度变应原(尘螨及动物皮屑)^[60],采取多方面措施避免接触;针对气传花粉变应原,避开气传高峰期,减少自然暴露(口罩、眼镜、鼻腔过滤器等);②药物治疗。糖皮质激素:具有显著的抗炎、抗过敏、抗水肿作用。鼻用糖皮质激素(国内主要是糠酸莫米松喷鼻剂等)对于鼻部及鼻外症状都有

明显的疗效,且能控制哮喘和改善肺功能,对于儿童总体生长发育无显著影响^[61]。口服糖皮质激素作为二线用药,可以一定程度上改善症状,其主要不良反应为鼻腔干燥、鼻出血、鼻刺激、咽炎及咳嗽;抗组胺药:口服第二代抗组胺药作为一线药物,能明显改善鼻部症状,但是对于鼻塞的效果有限^[62]。鼻用抗组胺药优于口服第二代抗组胺药的效果;抗白三烯药:口服白三烯受体拮抗剂作为一线治疗药物,其对鼻塞的症状优于第二代口服抗组胺药,且安全性、耐受性良好;肥大细胞稳定剂:为AR的二线用药,在花粉季节可以作为预防性用药;减充血剂:为AR的二线用药,常见不良反应为鼻腔干燥、烧灼感、针刺感;抗胆碱药:AR的二线用药;中药:某些中药成分具有抗过敏及免疫调节作用;鼻腔冲洗:是一种安全、简便、价廉的治疗方式,可用生理盐水和2%的高渗盐水进行鼻腔冲洗,清除鼻内变应原、刺激物及炎性物质;③免疫治疗:变应原特异性治疗作为临床一线治疗方案,可改变疾病的自然病程和阻止部分AR发展为哮喘、并且能减少新的变应原致敏。主要包括皮下免疫治疗及舌下免疫治疗。皮下免疫治疗适于5岁以上尘螨致敏(合并其他变应原1~2种)的中-重的持续性AR患者,而舌下免疫治疗对于年龄没有具体的限定。舌下免疫治疗操作相对简便,安全性及耐受性良好,通过医生指导可在家中自行使用^[63];④外科治疗:作为AR的辅助治疗方法,可通过下鼻甲成形术和副交感神经切断术等术式分别达到改善鼻腔通气和降低鼻腔黏膜高反应性的目的,也可通过切断翼管神经^[64]来治疗AR;⑤健康教育:通过首诊教育、强化教育(随诊教育)、家庭及看护人员的教育提高患者预防和治疗疾病的意识,增强疾病治疗的依从性及自信心,优化治疗效果^[1]。

4 总结

变应性鼻炎给患者带来了心理、经济、家庭负担,已发展为全球性健康问题。许多患者因症状严重而不能正常的工作、学习,严重降低了生活质量。虽然近年来许多的研究已经证明变应性鼻炎是一种复杂的、多层面的疾病,受遗传和环境等因素影响,但目前就遗传方面的研究还处于起步阶段,很多的问题尚不明瞭,并且就这些研究结果而言,还有不一致甚至出现分歧之处,就环境因素的研究而言,许多研究同样也有不一致和分歧的地方。大量变应性

鼻炎病因的探索研究虽然对其发病机制有了进一步的了解,但是许多确切的机制尚未清楚,仍需要大量的研究来阐明。在未来相当长的一段时间内,有关鼻腔黏膜慢性炎症中AR仍是临床工作者的严峻挑战。以AR为代表的鼻腔黏膜炎症研究亟待加强,从而对变应性鼻炎进行更加精确的诊断、治疗和预防,为变应性鼻炎的防治提供更有效果的途径。

参考文献:

- [1] 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(2015年,天津)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2016,51(1):6-24.
- [2] Gowda G, Lakshmi S, Parasuramalu BG, et al. A study on allergen sensitivity in patients with allergic rhinitis in Bangalore, India[J]. Laryngol Otol, 2014, 128(10):892-896.
- [3] Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines:2010 revision[J]. J Allergy Clin Immunol, 2010, 126(3):466-476.
- [4] 韩德民, 张罗, 黄丹, 等. 我国11个城市变应性鼻炎自报患病率调查[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2007, 42(5):378-384.
- [5] Li J, Zhang Y, Zhang L. Discovering susceptibility genes for allergic rhinitis and allergy using a genome-wide association study strategy[J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2015, 15(1):33-40.
- [6] Dunlop J, Matsui E, Sharma HP. Allergic Rhinitis: Environmental Determinants[J]. Immunol Allergy Clin North Am, 2016, 36(2):367-377.
- [7] Clarke JR, Jenkins MA, Hopper JL, et al. Evidence for genetic associations between asthma, atopy, and bronchial hyperresponsiveness-A study of 8-to 18-yr-old twins[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2000, 162(6):2188-2193.
- [8] Maksimovic N, Tomic-Spiric V, Jankovic S, et al. Risk factors of allergic rhinitis: a case-control study[J]. Health Med, 2010, 4(1):63-70.
- [9] 吴昆旻, 李泽卿, 薛飞, 等. 变应性鼻炎母代与子代变应性疾病发病的相关性研究[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2010, 16(4):261-265.
- [10] 魏欣, 张媛, 张罗. 变应性鼻炎基因多态性研究进展[J]. 国际耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2014, 38(2):63-66.
- [11] Anand AK, Wang De Y, Anantharaman R, et al. Genome-wide association study for atopy and allergic rhinitis in a Singapore Chinese population[J]. PLoS One, 2011, 6(5):1-9.
- [12] Wei X, Zhang Y, Fu Z, et al. The association between polymorphisms in the MRPL4 and TNF-alpha genes and susceptibility to allergic rhinitis[J]. PLoS One, 2013, 8(3):1-8.
- [13] Ramasamy A, Curjuric I, Coin LJ, et al. A genome-wide meta-analysis of genetic variants associated with allergic rhinitis and grass sensitization and their interaction with birth order[J]. J Allergy

- Clin Immunol, 2011, 128(5):996-1005.
- [14] Bunyavanich S, Schadt EE, Himes BE, et al. Integrated genome-wide association, coexpression network, and expression single nucleotide polymorphism analysis identifies novel pathway in allergic rhinitis[J]. BMC Med Genomics, 2014, 7(2):1-14.
 - [15] Xu Y, Zhang JX. ADAM33 polymorphisms and susceptibility to allergic rhinitis: a meta-analysis[J]. Eur Arch Oto rhinolaryngol, 2015, 272(3):597-605.
 - [16] Huebner M, Kim DY, Ewart S, et al. Patterns of GATA3 and IL 13 gene polymorphisms associated with childhood rhinitis and atopy in a birth cohort[J]. J Allergy Clin Immunol, 2008, 121(2):408-414.
 - [17] Cheng D, Hao Y, Zhou W, et al. The Relationship between Interleukin-18 Polymorphisms and Allergic Disease: A Meta-Analysis[J]. Biomed Res Int, 2014, 2014:290687.
 - [18] Suh-Young L, Yoon-Seok C, Sang-Heon C. Allergic diseases and air pollution[J]. Asia Pac Allergy, 2013, 3(3):145-154.
 - [19] Thacher JD, Gruzdeva O, Pershagen G, et al. Pre-and Postnatal Exposure to Parental Smoking and Allergic Disease Through Adolescence[J]. Pediatrics, 2014, 134(3):428-434.
 - [20] De S, Leong SC, Fenton JE, et al. The effect of passive smoking on the levels of matrix metalloproteinase 9 in nasal secretions of children[J]. Am J Rhinol Allergy, 2011, 25(4):226-230.
 - [21] Saulyte J, Regueira C, Montes-Martinez A, et al. Active or passive exposure to tobacco smoking and allergic rhinitis, allergic dermatitis, and food allergy in adults and children: a systematic review and meta-analysis[J]. PLoS Med, 2014, 11(3):e1001611.
 - [22] 滕博, 贺鹏, 黄连弟, 等. 空气污染对变应性鼻炎的影响[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2015, 50(8):683-685.
 - [23] Eriksson J, Ekerljung L, Pullerits T, et al. Prevalence of chronic nasal symptoms in West Sweden: risk factors and relation to self-reported allergic rhinitis and lower respiratory symptoms[J]. Int Arch Allergy Immunol, 2011, 154(22):155-163.
 - [24] Hajat S, Anderson HR, Atkinson RW, et al. Effects of air pollution on general practitioner consultations for upper respiratory diseases in London[J]. Occup Environ Med, 2002, 59(5):294-299.
 - [25] Zhang F, Krafft T, Ye B, et al. The lag effects and seasonal differences of air pollutants on allergic rhinitis in Beijing[J]. Sci Total Environ, 2013, 442(1):172-176.
 - [26] 庞文会, 时光刚, 韩杰, 等. 微生物感染对呼吸道变应性疾病的调节作用[J]. Chin J Otorhinolaryngol Head Neck Surg, 2012, 47(11):961-965.
 - [27] Storrø O, Avershina E, Rudi K, et al. Diversity of intestinal microbiota in infancy and the risk of allergic disease in childhood[J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2013, 13(3):257-262.
 - [28] Osborne NJ, Thornton CR, Sharpe RA. Indoor Fungal Exposure and Allergic Respiratory Disease[J]. Curr Allergy Asthma Rep, 2015, 15(12):1-9.
 - [29] Jaakkola JJ, Hwang BF, Jaakkola MS. Home dampness and molds as determinants of allergic rhinitis in childhood: a 6-year, population-based cohort study[J]. Am J Epidemiol, 2010, 172(4):451-459.
 - [30] Jaakkola MS, Quansah R, Hugg TT, et al. Association of indoor dampness and molds with rhinitis risk: A systematic review and meta-analysis[J]. J Allergy Clin Immunol, 2013, 132(5):1099-1110.
 - [31] Dharmage SC, Lodge CL, Matheson MC, et al. Exposure to cats: update on risks for sensitization and allergic diseases[J]. Curr Allergy Asthma Rep, 2012, 12(5):413-423.
 - [32] Konradsen JR, Fujisawa T, van Hage M, et al. Allergy to furry animals: new insights, diagnostic approaches, and challenges[J]. J Allergy Clin Immunol, 2015, 135(3):616-625.
 - [33] Donohue KM, Al-alem U, Perzanowski MS, et al. Anti-cockroach and anti-mouse IgE are associated with early wheeze and atopy in an inner-city birth cohort[J]. J Allergy Clin Immunol, 2008, 122(5):914-920.
 - [34] Hytonen M, Kanerva L, Malmberg H, et al. The risk of occupational rhinitis[J]. Int Arch Occup Environ Health, 1997, 69(6):487-490.
 - [35] Storaas T, Steinsvag SK, Florvaag E, et al. Occupational rhinitis: diagnostic criteria, relation to lower airway symptoms and IgE sensitization in bakery workers[J]. Acta Otolaryngol, 2005, 125(11):1211-1217.
 - [36] Folletti I, Forcina A, Marabini A, et al. Have the prevalence and incidence of occupational asthma and rhinitis because of laboratory animals declined in the last 25 years[J]. Allergy, 2008, 63(7):834-841.
 - [37] Moscato G, Vandenplas O, Van Wijk RG, et al. EAACI position paper on occupational rhinitis[J]. Respir Res, 2009, 10(1):1-20.
 - [38] Castano R, Maghni K, Castellanos L, et al. Proinflammatory mediators in nasal lavage of subjects with occupational rhinitis[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2010, 143(2):301-303.
 - [39] Stevens WW, Grammer LC 3rd. Occupational rhinitis: an Update[J]. Curr Allergy Asthma Rep, 2015, 15(1):487.
 - [40] Antolin-Amerigo D, Rodriguez-Rodriguez M, Barbarroja Escudero J, et al. Occupational rhinitis caused by rice flour in a pizzeria worker[J]. Allergol Immunopathol (Madr), 2013, 41(2):130-133.
 - [41] Toskala E, Piipari R, Aalto-Korte K, et al. Occupational asthma and rhinitis caused by milk proteins[J]. J Occup Environ Med, 2004, 46(11):1100-1102.
 - [42] Airaksinen L, Pallasaho P, Voutilainen R, et al. Occupational rhinitis, asthma, and contact urticaria caused by hydrolyzed wheat protein in hairdressers[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2013, 111(6):577-579.
 - [43] Sadeghi K, Wessner B, Laggner U, et al. Vitamin D3 downregulates monocyte TLR expression and triggers hyporesponsiveness to pathogen-associated molecular patterns[J]. Eur J Immunol, 2006, 36(2):361-370.
 - [44] Khoo AL, Joosten I, Michels M, et al. 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits proliferation but not the suppressive function of regulatory T cells in the absence of antigen-presenting cells[J]. Immunology, 2011, 134(4):459-468.

- [45] Arshi S, Ghalehbaghi B, Aminlou M, et al. Vitamin D serum levels in allergic rhinitis; any difference from normal population[J]. Asia Pac Allergy, 2012, 2(1): 45–48.
- [46] Jung JW, Kim JY, Cho SH, et al. Allergic rhinitis and serum 25-hydroxyvitamin D level in Korean adults[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2013, 111(5): 352–357.
- [47] Wjst M, Hypponen E. Vitamin D serum levels and allergic rhinitis[J]. Allergy, 2007, 62(9): 1085–1086.
- [48] Maslova E, Hansen S, Jensen CB, et al. Vitamin D intake in mid-pregnancy and child allergic disease—a prospective study in 44,825 Danish mother-child pairs[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2013, 13(1): 1–14.
- [49] 马瑞霞, 申月玲, 侯丽. 微量元素与变应性鼻炎免疫机制初探[J]. 宁夏医学杂志, 2013, 35(3): 275–278.
- [50] Hoffmann FW, Hashimoto AC, Shafer LA. Dietary selenium modulates activation and differentiation of CD4⁺ T cells in mice through a mechanism involving cellular free thiols[J]. Journal of Nutrition, 2010, 140(6): 1155–1161.
- [51] Matheson MC, Allen KJ, Tang ML. Understanding the evidence for and against the role of breastfeeding in allergy prevention[J]. Clin Exp Allergy, 2012, 42(6): 827–851.
- [52] Silverberg JI, Braunstein M, Lee-Wong M. Association between climate factors, pollen counts, and childhood hay fever prevalence in the United States[J]. J Allergy Clin Immunol, 2015, 135(2): 463–469.
- [53] Moussu L, Saint-Pierre P, Panayotopoulos V, et al. Determinants of allergic rhinitis in young children with asthma[J]. PLoS One, 2014, 9(5): 1–6.
- [54] Beck I, Jochner S, Gilles S, et al. High environmental ozone levels lead to enhanced allergenicity of birch pollen[J]. PLoS One, 2013, 8(11): 1–7.
- [55] Ganesa Wegienka, Edward Zoratti, Christine Cole Johnson. The Role of the Early-Life Environment in the Development of Allergic Disease[J]. Immunol Allergy Clin North Am, 2015, 35(1): 1–17.
- [56] Yang Lei, Huang Yang, Long Zhen. Obesity is a risk factor for allergic rhinitis in children of Wuhan (China)[J]. Asia Pac Allergy, 2016, 6(2): 101–104.
- [57] Nakanishi K. Basophils are potent antigen-presenting cells that selectively induce Th2 cells[J]. Eur J Immunol, 2010, 40(7): 1836–1842.
- [58] Shi YH, Shi GC, Wan HY, et al. Coexistence of Th1/Th2 and Th17/Treg imbalances in patients with allergic asthma[J]. Chin Med J (Engl), 2011, 124(13): 1951–1956.
- [59] Gawlik R, DuBuske L. Mediator release of neuropeptides after nasal provocation in perennial allergic rhinitis patients[J]. Rhinology, 2010, 48(2): 206–210.
- [60] Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, et al. Clinical practice guideline: Allergic rhinitis[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2015, 152 (1 Suppl): S1–43.
- [61] Murphy K, Uryniak T, Simpson B, et al. Growth velocity in children with perennial allergic rhinitis treated with budesonide aqueous nasal spray[J]. Annals of Allergy, Asthma and Immunology, 2006, 96(5): 723–730.
- [62] Wheatley LM, Togias A. Clinical practice[J]. Allergic rhinitis[J]. N Engl J Med, 2015, 372(5): 456–463.
- [63] 聂明荣, 陈彦球, 周丽枫, 等. 舌下含服粉尘螨滴剂治疗儿童变应性鼻炎的临床疗效与安全评估[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2014, 20(4): 341–344.
- [64] 谢祚仲, 吴学文, 李茜, 等. 鼻内镜下双侧翼管神经切断术对变应性鼻炎合并支气管哮喘的临床疗效观察[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2013, 19(3): 228–231.

(收稿日期: 2016–07–07)