

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202120207

· 综述 ·

# 局部变应性鼻炎的研究进展

葛欣宜,张迎宏,刘俊秀,马芙蓉

(北京大学第三医院耳鼻咽喉头颈外科,北京 100191)

**摘要:** 局部变应性鼻炎(LAR)是近年来新提出的一种变应性鼻炎(AR)表型,为非特异性患者中出现的鼻腔局部I型变态反应。患者有鼻痒、喷嚏、流涕、鼻塞等症状及鼻腔局部特异性IgE(sIgE)和(或)鼻腔变应原激发试验(NPT)阳性,可向AR转化合并哮喘、结膜炎。虽皮肤点刺实验(SPT)及血清sIgE无阳性结果,但该类患者对变应原免疫治疗有效。目前对于LAR这一概念的认识还较初步,本文对LAR的概况、诊断、病理、免疫机制、治疗及与其他特异性疾病的关系等方面的研究进展作一综述。

**关键词:** 局部变应性鼻炎;鼻炎,变应性;免疫球蛋白E;免疫疗法

**中图分类号:** R765.21

## Research progress on local allergic rhinitis

GE Xinyi, ZHANG Yinghong, LIU Junxiu, MA Furong

(Department of Otolaryngology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China)

**Abstract:** Local Allergic Rhinitis (LAR) is a newly proposed phenotype of allergic rhinitis in recent years, which is defined as the localized nasal type I allergic response in non-atopic patients. Patients have clinical symptoms of itching, sneezing, runny nose and nasal obstruction with nasal provocation test and/or local specific IgE positive. Part of LAR can develop into allergic rhinitis (AR) or complicate with conjunctivitis and/or asthma. Allergen immunotherapy is proved to be effective. Although the skin prick test and serum specific IgE were not positive, these patients responded to allergen immunotherapy. At present, the understanding of the concept of LAR is relatively preliminary. This paper reviewed the advances in the general situation, diagnosis, pathology, immune mechanism and treatment of LAR, and its relationship with other specific diseases in recent years.

**Keywords:** Local allergic rhinitis; Rhinitis, Allergic; Immunoglobulin E; Immunotherapy

局部变应性鼻炎(local allergic rhinitis, LAR)是非特异性患者中出现鼻腔局部I型变态反应并以鼻痒、喷嚏、清水样涕、鼻塞为主要临床症状的一类疾病。根据患者是否有特异性,可将慢性鼻炎分为变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)及非变应性鼻炎(non-allergic rhinitis, NAR)。AR指的是机体暴露于变应原后由IgE介导的鼻黏膜非感染性慢性炎症性疾病<sup>[1]</sup>,而NAR则包含了一组异质性疾病,如特发性鼻炎、非变应性嗜酸粒细胞增多性鼻炎等。血清特异性IgE(specific IgE, sIgE)检测与变应原皮肤点刺试验(skin prick test, SPT)为诊断AR的必要标

准。季节性或常年性鼻炎患者有典型的鼻塞、流涕、喷嚏、鼻痒症状同时SPT和血清sIgE检查呈阴性时,应诊断为NAR,但部分患者进一步做鼻激发实验(nasal provocation test, NPT)可发现阳性结果。因此有观点认为根据有无系统特异性的分类方法并不能准确反映患者实际状态,上述NPT与SPT、血清sIgE不符的鼻炎患者不应使用AR/NAR的二分法进行归类。中国AR相关指南中也对LAR这一概念进行了解读,LAR可能是AR的一种新形式;同时也有学者认为它是一种单独的疾病表型。其研究对鼻炎的诊断、治疗及管理有一定意义。

基金项目:科技创新2030—“新一代人工智能”重大项目(2018AAA0102101)。

第一作者简介:葛欣宜,女,在读博士研究生,住院医师。

通信作者:马芙蓉,Email: furongma@126.com

## 1 LAR 的概念和流行病学研究

Rondón 等<sup>[2]</sup>首先提出 LAR 的概念,他认为这是非特异性患者出现的局部变态反应,虽无系统性免疫应答,但可有与 AR 相似的鼻痒、喷嚏、清水样涕、鼻塞症状及鼻腔局部 IgE 升高。此类患者区别于 AR 与 NAR 的患者,变应原 SPT 和血清变应原 sIgE 检查结果阴性,鼻腔局部 sIgE 和/或鼻变应原 NPT 阳性。这一概念的提出提示过去部分 NAR 的诊断不准确,据统计既往 NAR 患者中约有 47% 存在鼻腔局部的变应性反应<sup>[2]</sup>。

从流行病学统计结果可见 LAR 与 AR 有相似的鼻部症状、结膜炎及下气道症状;症状中到重度者较多;有随时间加重的趋势。而 LAR 与 NAR 的差异在于其发病年龄更低;女性及非吸烟人群患病率更高;通常有特异性家族史<sup>[3]</sup>。最早 2012 年 Rondón 等<sup>[4]</sup>在一项 428 例成人鼻炎患者的研究中显示,LAR 患病率为 25.7%,AR 与 LAR 中最常见的致敏原都是屋尘螨。之后多项研究报道了在波兰、韩国、中国及泰国等地的鼻炎患者中,LAR 占慢性鼻炎患者的 14.3%~24.2%<sup>[5-8]</sup>,LAR 常见变应原与 AR 相同。一项聚类分析将慢性鼻炎患者分为了 6 个内型,其中一个集群正符合 LAR 的诊断<sup>[9]</sup>。

以上数据是在已知的鼻炎患者人群中获得,而 LAR 在不同人群中的患病率、LAR 与 AR 的流行病学差异仍需要进一步大样本量的流行病学调查。

## 2 LAR 的诊断

同 AR 相类似,LAR 的诊断主要包括病史、症状及检查。在排除鼻部器质性疾病后,需要依靠接触变应原后相关鼻部症状结合局部变应原检查来正确诊断 LAR。

需要与 LAR 相鉴别的主要为其他原因引起的 NAR,包括:血管运动性鼻炎、药物性鼻炎等,NPT 或鼻部 sIgE 检测是两者的关键区别。

LAR 患者在自然暴露于空气变应原或鼻变应原 NPT 时,可出现鼻部症状、局部 sIgE 产生和鼻黏膜 Th2 型反应为主的炎症,因此诊断标准是鼻 NPT 和鼻部 sIgE。鼻部 IgE 检测是通过自然暴露或变应原鼻腔刺激后检测鼻腔黏膜或鼻腔分泌物中的 sIgE 水平的一种体外检测手段。1975 年 Huggins 等<sup>[10]</sup>对 SPT 阴性但屋尘螨 NPT 阳性的患者进行血清及

鼻腔局部 sIgE 检测,发现这类患者血清 sIgE 水平没有明显增高,但鼻腔分泌物 sIgE 水平却有显著增高。之后便开始逐渐应用鼻腔灌洗液、鼻黏膜活检来检测鼻腔局部 sIgE 水平并辅助 LAR 的诊断。但鼻腔 sIgE 的检测并不能避免 IgE 检测的已知局限性,Gelardi 等<sup>[11]</sup>研究结果显示 AR 患者、NAR 患者与健康受试者的鼻腔 sIgE 分别为 86.7%、33.3% 和 50%,无症状受试者的 sIgE 升高表明 sIgE 仅能表明致敏状态但不一定临床过敏。因此诊断往往需要 NPT 和 sIgE 双重阳性结果。鼻 NPT 是 LAR 诊断的黄金标准,通过给予鼻腔局部变应原刺激后评估患者主观症状及鼻声反射、前鼻测压、鼻吸气峰流速等客观检查后得出。NPT 是一种体内检测手段,虽较鼻 sIgE 检测更准确,但其操作及评价过程较为繁复。采用混合变应原行 NPT 与单一变应原检查的结果一致,使用混合变应原可提升诊断的方便快捷程度,但若想明确变应原并进行免疫治疗,仍需进行单一变应原检查。

对于 IgE 的检测,成分分辨诊断方法(component resolved diagnosis, CRD)可通过免疫分析-生物芯片技术对变应原某一成分进行检测,提升 LAR 诊断的敏感性<sup>[12]</sup>;一些局部 sIgE 检测手段的改进也提升了操作简便性,如应用 ImmunoCAP 系统的鼻内固体检测试剂<sup>[13]</sup>。除了 IgE 检测与鼻变应原 NPT,Gomez 等研究发现外周血嗜碱性粒细胞激活实验(BAT)也有助于 LAR 的诊断。外周嗜碱性粒细胞是变态反应的关键效应细胞,BAT 能够诊断出至少 50% 的屋尘螨过敏 LAR 患者<sup>[14]</sup>,较鼻腔 sIgE 检测更加灵敏,较 NPT 耗时更少,但 BAT 中引起刺激的变应原浓度范围仍待确定。另有研究结果提示鼻嗜酸性粒细胞诊断 LAR 的敏感性为 80%<sup>[15]</sup>。鼻细胞学检查因其敏感性好和操作简单,可能成为诊断 LAR 的良好筛选工具,但其特异性不高导致该方法还无法单独用于 LAR 诊断。

新的诊断方法需进一步验证敏感性及特异性以应用于临床,并需更准确地反映血清及鼻腔局部变态反应强度差异。

## 3 LAR 的病理及免疫机制

AR 的病理机制是变应原激发的 I 型超敏反应,包括速发相的 IgE 介导的肥大细胞反应和迟发相嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞和 Th2 相关细胞因子促进的 T 细胞的募集。LAR 的发病机制尚不明确,推

测鼻黏膜中的抗原呈递细胞接触变应原后,促进 T 淋巴细胞的活化,鼻腔黏膜 B 淋巴细胞产生的 sIgE 与鼻腔局部黏膜中肥大细胞表面的 IgE 受体结合,从而使机体处于致敏状态<sup>[16]</sup>。LAR 在鼻腔局部的发病过程符合 I 型变态反应的特点,流式细胞分析验证了 LAR 和 AR 中的白细胞淋巴细胞表型相似,暴露于变应原时,肥大细胞、嗜碱性粒细胞、嗜酸性粒细胞、CD3<sup>+</sup> 和 CD4<sup>+</sup> T 细胞增加。另有研究发现鼻 NPT 后 LAR 患者鼻腔灌洗液中肥大细胞类胰蛋白酶、嗜酸性粒细胞阳离子蛋白(ECP)等炎症标记物均有显著增加,不同标记物的增长模式不同,分别与速发应答及迟发应答相关联<sup>[17]</sup>,表明 LAR 也存在与 AR 相似的双相免疫应答。同次级淋巴组织相同,鼻黏膜局部的 B 细胞和浆细胞可以产生 sIgE,抗原激发后免疫球蛋白会出现 IgE 的抗体类别转换重组及抗体亲和力成熟<sup>[18]</sup>。因此在黏膜水平合成的 IgE 可能通过淋巴管进入血流,并最终结合循环系统中的嗜碱性粒细胞或分布到周围组织使肥大细胞致敏。Powe 等<sup>[19]</sup> 研究结果显示非特异性患者鼻黏膜局部也存在免疫球蛋白的游离轻链,该游离轻链还能够激活肥大细胞,提示鼻黏膜局部存在非 IgE 介导的、抗原特异性的变态反应。Ota 等<sup>[20]</sup> 研究发现下鼻甲黏膜组织中尘螨 sIgE 水平与其血清 sIgE 水平无显著相关性,而鼻腔局部松树花粉 sIgE 水平影响了其血清水平,提示不同变应原在鼻腔局部及血液中 IgE 产生的不同。Kim 等<sup>[21]</sup> 研究发现 LAR 的患者鼻腔 IL-13、IL-5、IL-10、TGF- $\beta$  含量高于 AR 患者,认为局部免疫反应显著可能与系统性反应缺失有关。丁爽等<sup>[22]</sup> 研究认为患者血清中抗 IgE 抗体、Fc $\epsilon$ RI $\alpha$  和抗 Fc $\epsilon$ RI $\alpha$  抗体的存在可能解释了 AR 患者血清 IgE 不高而过敏症状明显的问题。但 LAR 患者未出现循环相关变应原证据的原因需进一步研究。

固有免疫也在鼻变应性疾病中发挥着重要作用,上皮细胞及 II 型固有淋巴细胞可产生炎症因子联结固有免疫与适应性免疫,参与变态反应;神经反射及神经肽调节肥大细胞脱颗粒参与了 AR 的免疫性和非免疫性途径。因此除了 IgE 介导的免疫反应,上皮细胞及神经反应在 LAR 中发挥的作用也有待进一步探究。

#### 4 LAR 的治疗

LAR 与 AR 临床及免疫特点上的相似,理论上

LAR 患者可受益于同样的治疗策略,包括避免接触变应原、口服抗组胺药物、鼻内激素治疗及脱敏治疗(allergen immunotherapy, AIT)。既往由于无法从 SPT 和血清 sIgE 检测获得阳性结果,虽具有类 AR 病史和症状,多数 NAR 包括 LAR 患者只能接受药物治疗,无法从免疫治疗获益。免疫治疗是目前针对 AR 病因并有可能改变 AR 疾病自然进程的治疗,AIT 能够提高患者免疫耐受性,并缓解临床症状、减少药物使用。Rondón 等的研究结果显示,皮下免疫治疗对改善 LAR 患者症状,并提升患者血清变应原 sIgG4、减少血清 sIgE 来改善鼻变应原耐受性,有 50% 的患者在接受免疫治疗后 NPT 阴性<sup>[23]</sup>。印志娟等<sup>[24]</sup> 研究显示,舌下免疫治疗对尘螨过敏的 LAR 患者有效。Bozek 等<sup>[25]</sup> 研究也表明对于 LAR 患者,免疫治疗具有较好的临床疗效和安全性。

除了传统的皮下和舌下途径外,其他途径的免疫治疗疗效也有待在 LAR 个体中进行专门验证。有报道在变应性哮喘的小鼠模型中鼻内 AIT 具有一定疗效<sup>[26]</sup>。由于 LAR 定义为鼻腔黏膜的局部免疫反应,因此进一步研究有可能开发针对 LAR 的鼻内局部治疗,并期待 LAR 患者可从中获得与 AR 不同的受益。

#### 5 LAR 与其他特异性疾病的关系

对于 NAR、LAR、AR 三者的相互关系及转归还处在研究阶段。NAR 与 AR 的疾病进程及转归不同,尤其在儿童中 LAR 及 AR 较 NAR 更不易缓解及控制。LAR 的特殊分类也产生了一系列临床相关疑问,如它是否会发展为 AR 或系统性特应性反应。有动物实验结果显示:予小鼠鼻内变应原刺激后,小鼠可逐步出现鼻部症状、局部嗜酸性粒细胞浸润和 IgE,一段时间持续致敏后才出现血清 IgE 变化<sup>[27-28]</sup>,提示了从局部到系统的一个连续性变化。2015 年,一项回顾性研究对 19 例 LAR 患者进行重新 SPT 评估,结果显示,在超过 7 年的进化过程中,LAR 向 AR 的长期转化率为 21%。但这与当地健康受试者发展为 AR 的概率相近<sup>[29]</sup>。另一项研究的结果也显示,LAR 是一种分化良好的疾病,5 年后其向 AR 的转化率与健康对照组相似,分别为 6.25% 及 5.2%<sup>[30]</sup>。2020 年 Eguiluz-Gracia 等<sup>[31]</sup> 的一项研究表明,AR 与 LAR 状态可共存于同一患者。该研究调查了 48 例仅对季节变应原 SPT 阳性但常年有症状的患者,分别用季节性变应原和常年性变应原

进行连续鼻变应原 NPT,所有患者季节性变应原 NPT 阳性,但其中 85.4% 的患者常年性变应原 NPT 也为阳性且鼻腔灌洗液嗜酸性粒细胞阳离子蛋白增多,可能提示局部及全身对不同变应原反应不同。

有研究通过问卷调查、肺功能和 NPT 等对 149 例 LAR 患者和 130 例对照组受试者进行了定期评估。随着时间的推移,LAR 患者鼻炎持续时间和严重程度增加,对变应原的耐受程度降低,生活质量下降,并与结膜炎和哮喘产生关联<sup>[30]</sup>。LAR 患者常见支气管合并症,20%~47% LAR 患者提示有哮喘典型症状。此外,对这些患者的长期随访研究表明,在疾病发展 10 年后,下气道症状有所增加,由于喘息和呼吸困难而需要就医的患者比例显著增加<sup>[32]</sup>。上下气道解剖结构与生理功能有相似之处,无论是否处于特异性状态 IgE 都可在哮喘中发挥相关作用<sup>[33]</sup>。非变应性哮喘患者也可出现出 IgE 的局部合成, $\epsilon$  重链表达增加,支气管黏膜 IgE 高亲和力受体(Fc $\epsilon$ RI)表达上调。一项研究报道了在非变应性哮喘患者中,屋尘螨变应原激发后可在患者痰中检出功能性屋尘螨 sIgE<sup>[34]</sup>。这些观察结果提示,下气道存在与 LAR 相似的局部反应。LAR 患者暴露于变应原或 NAPT 期间也可出现眼部症状,如眼痒、流泪和红眼。结膜上皮拥有大量的免疫细胞,包括肥大细胞以及 T、B 淋巴细胞,在变应性结膜炎中,组织驻留 B 细胞会产生 sIgE,使结膜肥大细胞敏感<sup>[35]</sup>,因此有学者提出了局部变应性结膜炎的概念<sup>[36]</sup>。

综上所述,局部过敏的理解对鼻炎患者的临床诊疗具有重要意义。一方面我们不断改进检测手段,更准确地对患者分类和诊断;另一方面,我们期望对 AR 疾病的发生发展过程有更完整、清晰的认识。关于疾病的进程和演变推测有 3 种模式:①LAR 是经典 AR 发展的第一阶段;则 IgE 由局部的鼻相关淋巴组织产生、之后溢出至循环,最终系统性地产生长寿浆细胞及血清变应原 sIgE 抗体再作用于局部效应细胞;②LAR 是一种独特且稳定的表型,患者一直无全身性特异性表现,IgE 只产生并作用于局部,或由于某些自身免疫因素,IgE 在血清中无高表达;③完全的 AR,无 LAR 阶段。LAR 的发展及与 AR 的关联也影响了变应原免疫治疗:LAR 早期诊断并进行干预可能影响其向系统性特异性反应发展;局部及全身针对不同变应原的变态反应的差异可能影响 AIT 的疗效。LAR 不但与 AR、哮喘、结膜炎关系密切,慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉、真菌性

鼻窦炎患者也存在局部变应性反应,理解上述疾病的关系更有助于理解变态反应相关疾病的病理免疫机制及个体、表型差异在疾病中的影响。

总之,阴性的 SPT 和血清 sIgE 不能排除机体对环境变应原的鼻部反应,早期诊断、合理治疗及长期管理对鼻炎的控制至关重要。LAR 的认识仍在起步阶段,其发病机制、诊断、治疗、临床转归方面都有许多问题值得进一步研究。

#### 参考文献:

- [1] Cheng L, Chen J, Fu Q, et al. Chinese society of allergy guidelines for diagnosis and treatment of allergic rhinitis[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2018, 10(4):300-353.
- [2] Rondón C, Fernandez J, Canto G, et al. Local allergic rhinitis: concept, clinical manifestations, and diagnostic approach[J]. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2010, 20(5):364-371.
- [3] Campo P, Salas M, Blanca-López N, et al. Local allergic rhinitis[J]. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2016, 36(2):321-332.
- [4] Rondón C, Campo P, Galindo L, et al. Prevalence and clinical relevance of local allergic rhinitis[J]. *Allergy*, 2012, 67(10):1281-1288.
- [5] Shin YS, Jung CG, Park HS. Prevalence and clinical characteristics of local allergic rhinitis to house dust mites[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2018, 18(1):10-15.
- [6] 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*, 2019.
- [7] 梁美君,陈冬,林志斌,等.中国华南地区局部变应性鼻炎患者的临床特征[J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2016, 37(4):585-590.
- [8] 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.
- [9] Meng Y, Lou H, Wang Y, et al. Endotypes of chronic rhinitis: a cluster analysis study[J]. *Allergy*, 2019, 74(4):720-730.
- [10] Huggins KG, Brostoff J. Local production of specific IgE antibodies in allergic-rhinitis patients with negative skin tests[J]. *Lancet*, 1975, 2(7926):148-150.
- [11] Gelardi M, Guglielmi AV, Iannuzzi L, et al. Local allergic rhinitis: entopy or spontaneous response[J]. *World Allergy Organ J*, 2016, 9(1):39.
- [12] Chaker AM, Zissler UM, Wagenmann M, et al. Biomarkers in allergic airway disease: simply complex[J]. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 2017, 79(1-2):72-77.
- [13] Campo P, Del Carmen Plaza-Seron M, Eguiluz-Gracia I, et al. Direct intranasal application of the solid phase of ImmunoCAP<sup>®</sup> increases nasal specific immunoglobulin E detection in local allergic rhinitis patients[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2018, 8(1):15-

- 19.
- [14] Duarte Ferreira R, Ornelas C, Silva S, et al. Contribution of in vivo and in vitro testing for the diagnosis of local allergic rhinitis [J]. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2019, 29(1):46-48.
- [15] Phothijindakul N, Chusakul S, Aumjaturapat S, et al. Nasal cytology as a diagnostic tool for local allergic rhinitis [J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2019, 33(5):540-544.
- [16] Gómez F, Rondón C, Salas M, et al. Local allergic rhinitis: Mechanisms, diagnosis and relevance for occupational rhinitis [J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2015, 15(2):111-116.
- [17] López S, Rondón C, Torres MJ, et al. Immediate and dual response to nasal challenge with *Dermatophagoides pteronyssinus* [J]. *Clin Exp Allergy*, 2010, 40(7):1007-1014.
- [18] KleinJan A, Godthelp T, van Toornenbergen AW, et al. Allergen binding to specific IgE in the nasal mucosa of allergic patients [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1997, 99(4):515-521.
- [19] Powe DG, Groot Kormelink T, Sisson M, et al. Evidence for the involvement of free light chain immunoglobulins in allergic and nonallergic rhinitis [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 125(1):139-145.
- [20] Ota Y, Ikemiyagi Y, Sato T, et al. Measuring local immunoglobulin E in the inferior turbinate nasal mucosa in patients with allergic rhinitis [J]. *Allergol Int*, 2016, 65(4):396-399.
- [21] Kim YH, Park CS, Jang TY. Immunologic Properties and Clinical Features of Local Allergic Rhinitis [J]. *J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2012, 41(1):51-57.
- [22] 丁爽, 王洪江, 尹悦, 等. 肥大细胞活化分子及其抗体在变应性鼻炎及鼻窦的表达及机制探讨 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2019, 33(10):975-978, 982.
- [23] Rondón C, Campo P, Blanca-López N, et al. Subcutaneous allergen immunotherapy with *dermatophagoides pteronyssinus* in patient with local allergic rhinitis [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 135(2):AB171.
- [24] 印志娟, 米悦, 翟翔, 等. 粉尘螨舌下特异性免疫治疗在局部变应性鼻炎治疗中的临床应用 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2019, 33(1):75-79.
- [25] Bozek A, Kołodziejczyk K, Jarząb J. Efficacy and safety of birch pollen immunotherapy for local allergic rhinitis [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2018, 120(1):53-58.
- [26] Corthésy B, Bioley G. Therapeutic intranasal instillation of allergen-loaded microbubbles suppresses experimental allergic asthma in mice [J]. *Biomaterials*, 2017, 142:41-51.
- [27] Kato Y, Akasaki S, Muto-Haenuki Y, et al. Nasal sensitization with ragweed pollen induces local-allergic-rhinitis-like symptoms in mice [J]. *PLoS One*, 2014, 9(8):e103540
- [28] 陈柏文, 瞿申红, 李敏, 等. 局部变应性鼻炎小鼠模型的建立与研究 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2016, 51(7):533-537.
- [29] Sennekamp J, Joest I, Filipiak-Pittroff B, et al. Local allergic nasal reactions convert to classic systemic allergic reactions: a long-term follow-up [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2015, 166(2):154-160.
- [30] Rondón C, Campo P, Zambonino MA, et al. Follow-up study in local allergic rhinitis shows a consistent entity not evolving to systemic allergic rhinitis [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 133(4):1026-1031.
- [31] Eguiluz-Gracia I, Fernandez-Santamaria R, Testera-Montes A, et al. Coexistence of nasal reactivity to allergens with and without IgE sensitization in patients with allergic rhinitis [J]. *Allergy*, 2020, 75(7):1689-1698.
- [32] Rondón C, Campo P, Eguiluz-Gracia I, et al. Local allergic rhinitis is an independent rhinitis phenotype: The results of a 10-year follow-up study [J]. *Allergy*, 2018, 73(2):470-478.
- [33] Rondón C, Bogas G, Barrionuevo E, et al. Nonallergic rhinitis and lower airway disease [J]. *Allergy*, 2017, 72(1):24-34.
- [34] Mouthuy J, Detry B, Sohy C, et al. Presence in sputum of functional dust mite-specific IgE antibodies in intrinsic asthma [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 184(2):206-214.
- [35] Leonardi A. Allergy and allergic mediators in tears [J]. *Exp Eye Res*, 2013, 117(12):106-117.
- [36] Yamana Y, Fukuda K, Ko R, et al. Local allergic conjunctivitis: a phenotype of allergic conjunctivitis [J]. *Int Ophthalmol*, 2019, 39(11):2539-2544.

(收稿日期:2020-03-01)

**本文引用格式:**葛欣宜, 张迎宏, 刘俊秀, 等. 局部变应性鼻炎的研究进展 [J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2021, 27(1):114-118. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.2021020207

**Cite this article as:** GE Xinyi, ZHANG Yinghong, LIU Junxiu, et al. Research progress on local allergic rhinitis [J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2021, 27(1):114-118. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.2021020207