中国研究型医院学会过敏医学专委会2024年学术会议

世界中医药学会联合会过敏性疾病专业委员会2024年学术会议

江苏省研究型医院学会过敏医学专业委员会2024年学术会议

第七届过敏医学学术会议

会议论文集

主办单位：中国研究型医院学会过敏医学专业委员会
世界中医药学会联合会过敏性疾病专业委员会

2024年6月

目 录

食物过敏专题 1

1. *Bifidobacterium breve* M-16V alleviates cow's milk allergy by enhancing intestinal barrier function and regulating T cell responses 1

2. High-fat diet regulates IgE-mediated cow's milk allergy by promoting Th1 and Th17 cell activation 3

3. 陈皮多酚对花生酱主要致敏原蛋白致敏性的影响 5

4. 牛奶蛋白过敏引起的小肠结肠炎综合征：6 例病例报道 6

5. 中国南方食物过敏患者特异性 IgE 和总 IgE 水平的分布模式：一项 2004-2023 年的横向真实世界数据研究 17

6. Perinatal depression increases the potential risk of maternal food allergy 19

7. IgE 与 IgG 在食物过敏中对肥大细胞和嗜碱性粒细胞的调节作用 21

8. OVA 通过 UPR 通路激发固有免疫及调节蛋白质稳态 22

9. 难辨梭状杆菌毒素 A 暴露是加重食物过敏的潜在风险因素 23

10. 抗大豆过敏乳酸菌微胶囊的制备及其性能评估 24

11. Single-cell transcriptomic analysis of CD4+ T cells in food allergy and oral tolerance 26

12. 榛子主要致敏原蛋白 Cor a 14 的分离纯化及鉴定 28

13. 日本沼虾原肌球蛋白原核表达及其致敏性评价 29

14. 草鱼 β 烯醇化酶的基因克隆、原核表达及其致敏性研究 30

15. Up regulation of Caspase 3/GSDMC is associated with epithelial alarmins secretion in mice with oral allergen exposure 31

16. 马尾藻多酚对虾原肌球蛋白诱发过敏反应的抗过敏机制研究 .. 33

17. The anti-allergic mechanisms study of *Sargassum carpophyllum* polyphenols on allergic reactions induced by shrimp tropomyosin 34

18. 黑灵芝多糖对 OVA 过敏小鼠的膳食干预作用及其潜在机制 ... 36

19. Dietary intervention effects of black *ganoderma lucidum* polysaccharides on OVA-allergic mice and its potential mechanisms 38
20. 多酚化合物对虾原肌球蛋白结构和致敏性的影响..... 40
21. Effects of polyphenols on the Structure and Allergenicity of Shrimp Tropomyosin 41
呼吸道过敏专题 43
22. Establishment and clinical application validation of a nomogram model for pediatric *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia with plastic bronchitis 43
23. 改良穴位注射治疗常年性变应性鼻炎 100 例疗效分析..... 45
24. 季节性变应性鼻炎的啮齿动物模型：最新研究进展..... 46
25. Combined proteomics and metabolomics analysis of induced sputum in pediatric overweight/obesity asthma 47
26. SLAMF7 调控肥胖哮喘小鼠肺组织巨噬细胞极化 49
27. Development and validation of a clinical prediction model to estimate the risk of critical ill children with influenza A..... 50
28. Immunological Mechanisms Linking PM2.5 Exposure to Asthma: The Interplay of T Cell Exhaustion and Th2 Airway Inflammation 51
29. 儿童反复呼吸道感染临床预测模型的建立及内部验证..... 54
30. 大连地区气传致敏花粉流行情况调查..... 55
31. Risk Prediction Model for Atelectasis Complication in Mycoplasma Pneumoniae Pneumonia Patients Following Standardized Treatment 56
32. Biomarkers and Therapeutic Targets for Epithelial-Mesenchymal Transition in Children with Mycoplasma pneumoniae Pneumonia and Atelectasis: Involvement of TGF-β Signaling and NET-DNA 59
33. 基于奥瑞姆自理医院-家庭延续护理用于变应性哮喘患儿对病情发作控制及肺功能的影响..... 61
34. 基于手机 APP 的家长报告结局在哮喘儿童自我管理中的应用 62
35. 燃煤颗粒物暴露加重小鼠过敏性哮喘的作用研究..... 63
36. Obesity affects asthma through neutrophils and NETosis..... 64

37. A simple, rapid and efficient model for predicting refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia: A 4-year retrospective cohort study.....66
38. Neutrophils are involved in the development and outcomes of plastic bronchitis associated with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia 68
39. PPAR-γ 在糖皮质激素抗炎治疗哮喘中的作用机制研究 69
40. 呼出气一氧化氮在管理慢性咳嗽患者中的价值.....71
41. 树突状细胞 Trim71 抑制 Th2 细胞分化减轻哮喘气道炎症 72
42. miR-30a-5p 靶向下调 CTH/H_2S 通路参与支气管哮喘发病机制的研究 73
43. Clinical Characteristics of Mycoplasma Pneumoniae Pneumonia with Pulmonary Embolism in Children and Validation of PE Prediction Criteria 75
皮肤过敏专题 78
44. 环境与过敏性皮肤病相关性研究进展.....78
45. 乌帕替尼治疗度普利尤单抗抵抗的老年重度特应性皮炎患者 1 例 88
46. 营养在过敏性皮肤病中的研究进展.....92
47. 特应性皮炎的基因组学研究进展.....101
48. 阿布昔替尼片治疗顽固性皮肤淀粉样变 1 例.....103
49. 抗 PD-1/PD-L1 免疫治疗诱发的 SJS/TEN 分析及文献回顾 104
50. 转录组学在特应性皮炎及共病中的研究进展.....112
51. 转运 RNA 衍生小 RNA 在皮肤光老化中的作用机制研究.....123
52. 防晒剂在特发性光敏性皮肤病中的临床研究进展.....124
53. 特应性皮炎患者临床特征、危险因素及预后分析研究.....126
过敏性疾病的风险因素 133
54. Associations between abnormal sleep behavior and indoor environmental risk factors among children with a chronic cough in Wuxi, China 133
55. $PM_{2.5}$ 诱发/加重过敏性疾病的机制及其防治研究进展.....135

56. 儿童过敏性疾病与 COVID-19 感染的关联性研究.....154
组学技术、肠道菌群 156
57. 蛋白质组学在变态反应性疾病中的应用进展.....156
58. 肠道菌群在过敏性疾病中的研究进展.....166
59. 奥马珠单抗治疗过敏性哮喘和慢性荨麻疹症状控制与发作减少效果比较的 meta 分析.....176
中医药专题 177
60. 靶向过敏性哮喘中的胞葬作用缺陷与中医药治疗进展.....177
61. 对中医药治疗隐疹、药毒疹、浸淫疮三种过敏性皮肤病的常用药组方规律探究.....187
62. The Therapeutic Potential of Guominkang Formula in Food Allergy: Insights from Network Pharmacology and In Vivo Experiments.....202
63. 探索过敏性疾病与胃肠道疾病的遗传关联：一项双向孟德尔随机化研究 206
64. 重度难治性哮喘的研究状况.....219
65. 玉屏风散在过敏性疾病辨治中的运用.....226
66. 基于 UPLC-MS/MS 和网络药理学探讨桑梅止咳颗粒治疗过敏性哮喘的分子机制.....231
67. 基于孟德尔随机化探讨微量营养素循环水平与过敏性哮喘的因果关联 243
68. 老年人哮喘患者中医体质类型与控制水平的相关性研究及临证思路浅析 252
69. Efficacy and safety of acupuncture for allergic rhinitis: a study protocol of randomized controlled trial 264
70. 基于 NHANES 数据库探讨过敏症状与抑郁风险的关系 265
71. 过敏性疾病中医文献检索策略.....274
72. 从日本治疗过敏性鼻炎思考中医学魅力.....285
73. 田耿医师治疗过敏性紫癜经验总结.....293
74. 基于中医体质学基本原理探讨肠道微生态与过敏体质的相关性 300

75. Exploring the correlation between allergic constitution and cancer development based on NHANES 1999-2018 308
76. 过敏性哮喘与中医体质研究进展..... 311
77. Efficacy and safety of Guominkang, an herbal formula, for allergic rhinitis: a study protocol of randomized controlled trial 318
78. 荨麻疹的治疗研究进展..... 320
79. 口腔过敏综合征和花粉症的中医药考察..... 326
80. 中医体质学视角下的肿瘤与过敏反应相关性探微* 331
81. 风邪致病的中医理论基础与荨麻疹的中医治疗..... 341

食物过敏专题

1.*Bifidobacterium breve* M-16V alleviates cow's milk allergy by enhancing intestinal barrier function and regulating T cell responses

Huming Shao[a,b,d], Fangfang Min [a,b,d], Tianliang Bai [a,b,d], Min Lin[e], Zhongxia Li[f], Can Di[f], Hongbing Chen [a,c,d], Xin Li [a,b,d, *]

a. State Key Laboratory of Food Science and Resources, Nanchang University, Nanchang 330047, P.R. China

b. School of Food Science and Technology, Nanchang University, Nanchang 330047, P.R. China

c. Sino-German Joint Research Institute, Nanchang University, Nanchang 330047, P.R. China

d. Jiangxi Province Key Laboratory of Food Allergy, Nanchang University, Nanchang, 330047, P.R. China

e. Department of Dermatology, Jiangxi Provincial Children's Hospital, Nanchang 330047, P.R. China

f. BYHEALTH Institute of Nutrition & Health, Guangzhou 510663, P.R. China

Correspondence: Xin Li, State Key Laboratory of Food Science and Resources, Nanchang University, Nanchang 330047, People's Republic of China. Email: zhizilixin@ncu.edu.cn

Background: Cow's milk allergy (CMA) is the most common food allergy, affecting 2 to 3% children, and its prevalence continues to rise. Accumulated evidence indicated that probiotics can reshape the gut microbial environment and thereby alleviating CMA. *Bifidobacterium breve* (*B. breve*) M-16V has been shown to promote the maturation of the infant intestinal immune system and to inhibit the inflammatory response. However, the effect and mechanism of *B. breve* M-16V in regulating CMA remains to be elucidated.

Objective: We aimed to evaluate the effect of *B. breve* M-16V in alleviating CMA, and further reveal the molecular mechanism.

Methods: The mice were randomly divided into 3 groups: control group, BLG group and M-16V group. Mice in BLG and M-16V groups were sensitized with 50 μg of BLG plus 2 mg of Alum by intraperitoneal injection on day 0, 7,14 and 21. Control mice were sham-sensitized with 2 mg Alum dissolved in 0.2 mL PBS. On day 28, mice were challenged with 20 mg of BLG via intragastric gavage. The anaphylactic symptoms were observed within 60 min after the challenge. Serum and tissue were collected 18 h after challenge. In addition, mice in the M-16V group were oral gavaged with *B. breve* M-16V (1×10^9 CFU/0.2 mL per mouse) daily from day 0 to 28, and mice in the control group and BLG group were given equal volume of PBS. Allergic related biomarkers like BLG specific IgE, mMCP-1, and type 2 cytokines were examined by ELISA. Intestinal barrier function was estimated by histopathological staining and tight junction proteins expression. Then, the differentiation of T cells in mouse mesenteric lymph node (MLN) was detected through flow cytometry.

Results: Mice in the BLG group performed obvious allergic symptoms after challenge, along with an elevation of BLG-specific IgE and IgG1 in serum compared to the control. However, treatment with *B. breve* M-16V could alleviate allergic symptoms and reduce the levels of BLG-specific IgE and IgG1. The concentrations of serum mouse mast cell protease-1 (mMCP-1) and the Th2 cytokines (IL-4 and IL-13) in the culture supernatants of BLG-restimulated splenocyte were significantly lower in the M-16V group than in the BLG group. In contrast, the production of IFN-γ were increased after *B. breve* M-16V administration. Compared to control mice, the Th1 cells were significantly decreased in BLG-sensitized mice, and accompanied by an imbalanced proportion of Th2 /Th1 cells. In addition, we also found a significantly reduced frequency of Tregs in BLG-sensitized mice. Notably, *B. breve* M-16V intervention significantly increased the frequency of Th1 and Treg cells, restoring them close to the normal level, while significantly decreasing the frequency of Th2 cells and the proportion of the Th2/Th1. Furthermore, *B. breve* M-16V significantly

alleviated the pathological change in the sensitized mice. The *B. breve* M-16V significantly increased the expression of *Occludin* and *Claudin-1* genes in the jejunum, and the expression of *Occludin* and *Claudin-1* also tended to be elevated in the colon.

Conclusion: Treatment with *B. breve* M-16V demonstrates a superior capacity to alleviate BLG-induced CMA. The mechanism of *B. breve* M-16V to alleviate CMA may involve the promotion of Th1 and Treg cell differentiation and enhancement of intestinal barrier function.

Keywords: Cow's milk allergy, *Bifidobacterium breve* M-16V, T cell response, intestinal barrier

2. High-fat diet regulates IgE-mediated cow's milk allergy by promoting Th1 and Th17 cell activation

Fan Yang[1,2,4], Xin Li[1,2,4], Hongbing Chen[1,3,4]

1. School of Food Science and Technology, Nanchang university, Nanchang, Jiangxi, China

2. State Key Laboratory of Food Science and Resources, Nanchang University, Nanchang, Jiangxi, China

3. Sino-German Joint Research Institute, Nanchang University, Nanchang, Jiangxi, China

4. Jiangxi Province Key Laboratory of Food Allergy, Nanchang University, Nanchang, Jiangxi, China

Background: In parallel to the increase in the overweight and obesity, there has been a dramatic rise in the prevalence of food allergies around the world, but the relationship between high-fat diet and cow's milk allergy remined to be test.

Object: We aimed to systematic evaluation of whether the high-fat diet induced obesity interferes with the allergic response induced by β-lactoglobulin (BLG).

Method: Mice were fed a high-fat diet for 14 weeks before BLG sensitization by intraperitoneal injection, followed by intragastric allergen challenge to induce experimental food allergy. Food-induced allergic responses were quantified by using allergy score, serum IgE levels, serum mouse mast cell protease 1 concentrations. Cytokines production and T cell differentiation were determined by using flow cytometry analysis combined with enzyme-linked immunosorbent assay. Changes in intestinal barrier was assessed by hematoxylin-eosin staining and real time quantitative PCR analysis.

Result: In condition of BLG-induced food allergy, high-fat diet induced obesity does not alter the Th2 type immune response in allergic mice. Surprisedly, high-fat diet feed specifically enhanced the level of IL-17A in spleen and MLN after BLG restimulation. Moreover, $CD4^+$ $ROR\gamma t^+$ T (Th17) cells in the spleen of allergic mice fed with HFD were significant increased. Furthermore, compared to non-allergic group, the frequency of $CD4^+$ $CD25^+$ $Foxp3^+$ T (Treg) cells were significantly decreased in allergic mice. In contrast to allergic mice fed with COD and non-allergic fed with HFD, the Th17/Treg cell ratio significantly increased in allergic mice fed with HFD. However, high-fat diet induced obesity decreased the frequency of Th17 cells in the intestine. In addition, high-fat diet induced-obesity slightly disrupted the integrity of intestinal barrier and dramatically reduced *IL-33* expression.

Conclusion: Our data show that mice fed a HFD induced-obesity exhibit an obviously an enhanced systemic Th1 and Th17 immune response, but suppressed intestinal Th17 cells differentiation, which, in turn, led to the restoration of Th2/Th1 balance in spleen and Th17/Treg balance in intestine. High-fat diet and it's induced-obesity might not be the risk factor of BLG-induced food allergy.

Keywords: Food allergy, high-fat diet, immune response, intestinal barrier

3.陈皮多酚对花生酱主要致敏原蛋白致敏性的影响

周文龙[1,2]，耿勤[1,2]，吴志华[1,2,3]

1. 南昌大学食品科学与资源挖掘全国重点实验室，江西 南昌 330047;

2. 南昌大学食品学院，江西 南昌 330031;

3. 南昌大学中德联合研究院，江西 南昌 330031

背景：花生营养丰富，在食品中应用广泛，提供人体所需的蛋白质和脂肪。花生也属于八大食物致敏原之一，可引起严重的过敏反应。陈皮含有丰富的多酚，具有抗过敏，抗炎和抗氧化等生理功能。多酚能够与致敏原分子结合，改变其构象，影响其与 IgE 的识别，多酚还能抑制炎症因子的释放，缓解致敏反应的激发过程。

本文在花生酱加工中添加陈皮，探索多酚降低花生酱致敏性的加工方法。

目的：探索添加陈皮降低花生产品致敏性的可行性。

方法：在花生酱加工中，加入 8%质量分数的陈皮粉进行二次研磨制备复合花生酱，模拟胃肠道环境对复合花生酱进行体外消化，通过 Tricine-SDS-PAGE 评价其消化稳定性，采用间接竞争 ELISA 测定消化产物的特异性 IgE 结合能力。利用 Autodock 模拟陈皮多酚与花生致敏原的相互作用，解析其 IgE 结合能力变化的可能机制。

结果： Tricine-SDS-PAGE 结果显示随着消化时间的增长，泳道上方的沉淀物越来越少，说明越来越多的花生蛋白被酶解。间接竞争 ELISA 结果显示，未加入陈皮多酚的花生酱蛋白 IC_{50} 值为 41.8ug/ml，加入陈皮多酚的花生酱蛋白 IC_{50} 值为 59.6ug/ml。Autodock 模拟结果显示陈皮多酚能与致敏原蛋白通过氢键相互作用，影响其 IgE 结合能力。

结论：添加陈皮多酚可以降低花生酱的 IgE 结合能力，这为食物脱敏加工的提供了新思路。

关键词：陈皮粉；多酚；花生酱；致敏性

4.牛奶蛋白过敏引起的小肠结肠炎综合征：6 例病例报道

任媛 杨敏

广东省人民医院 儿科

【摘要】食物蛋白诱导的小肠结肠炎综合征(Food protein-induced enterocolitis syndrome，FPIES)可发生在新生儿和引入牛奶蛋白的婴儿中。介绍了6 例从新生儿起开始出现胃肠道症状，如呕吐、腹泻、便血、脱水、酸中毒等表现，部分患者诊断为新生儿坏死性小肠结肠炎（Neonatal necrotic enterocolits, NEC)并接受治疗，在怀疑食物蛋白诱导的小肠结肠炎综合征(FPIES)后，使用特殊配方喂养，症状明显得到缓解。

关键词：过敏；牛奶；食物蛋白诱导的小肠结肠炎综合征

Abstract: Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES) can occur in newborns and infants who are introduced to cow's milk protein. This article describes 6 cases of infants who presented with gastrointestinal symptoms such as vomiting, diarrhea, hematochezia, dehydration, and metabolic acidosis from birth, with some patients being diagnosed with neonatal necrotic enterocolitis (NEC) and receiving treatment. After suspecting FPIES, the infants were fed with special formula, and their symptoms were significantly relieved.

Keywords: Allergy; Milk; Food protein-induced enterocolitis syndrome.

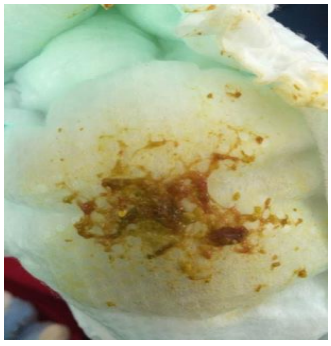
牛奶蛋白过敏(Cow’s milk protein allergy，CMPA)是生命第一年最常见的食物过敏，可大致分为 IgE 介导的和非 IgE 介导的过程。IgE 介导的 CMPA 反应的体征和症状通常包括荨麻疹和血管性水肿、呼吸道和胃肠道症状，甚至严重的过敏反应，这些反应起病迅速，通常在摄入后数小时内开始。非 IgE 介导的过程表现出孤立的急性或慢性胃肠道症状，如呕吐、腹泻和便血。在非 IgE 介导的 cmpa

相关胃肠道疾病中，食物蛋白诱导的小肠结肠炎综合征(Food protein-induced enterocolitis syndrome，FPIES)发病率最低，但病情最严重[1]。由于缺乏特定的确诊手段及检测方法，FPIES 经常被误诊或未被诊断。

在本文中，共有六例患者在新生儿期出现 FPIES。所有 6 例患者均出现了胃肠道症状，并且在避免过敏原后症状得到缓解。 ，

病例一：患儿女，41 天，主诉：反复呕吐 40 天，黏液血便 2 周，血水便 1 天。

病史特点：生后第 2 天呕吐咖啡渣样物住院治疗 1 周。出院 12 天喷射性呕吐，可疑”NEC，肠梗阻”再次住院 1 周，呕吐好转出院。出院后日排 6-7 次稀水样便，2 周前出现黏液血丝便，本院外科及新生儿科就诊，B 超及腹部平片排除梗阻，大便 RBC 3+/HPF，WBC 2-4 个/HPF，OB(+)，未行特殊治疗，症状不缓解，出现阵发性哭闹，间歇性呕吐，1 天前排 5 次鲜红色血水样便。体格检查未见明显异常体征。辅助检查：血 WBC11.8*109/L；HB 133g/L，Eos 1.0*109/L；PLT 612*109/L 大便常规：RBC+, OB(+)，乳糖不耐受(+)；大便培养、生化检测未见异常；腹部 B 超：未见明显异常；心脏彩超：卵圆孔未闭。治疗与转归：替代配方喂养，第 2 天血便缓解，黄绿色软便，2-4 次/天，阵发性哭闹缓解，睡眠改善，进食好，无呕吐。小便正常。1 周后妈妈尝试添加母乳，再次出现黏液



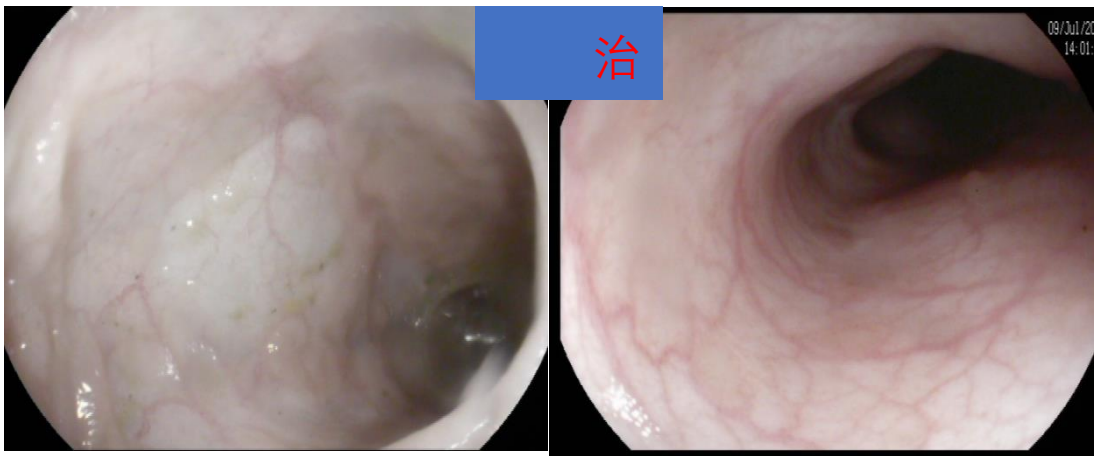


便。

病例二：患儿男，2 个月。主诉：反复发热、大便性状改变 1 月余

病史特点：生后人工喂养，出生体重 3.2kg。生后 16 天“发热 1 天”外院治疗，日排稀水样便 10 余次，水肿，刻板动作。外院诊断“新生儿肺炎，脓毒血症，NEC，腹泻病，新生儿黄疸，重度营养不良”，查大便病原学、腹部 B 超、脑电图、头颅 MR，2 次脑脊液、有机酸、氨基酸分析均未见异常。予万古、美平、阿奇霉素抗感染及对症治疗，无乳糖配方喂养，住院 48 天出院，出院后再度发热 5 天，排血水便入院。体格检查：体重 3.4 Kg， 精神疲倦，反应差，皮肤苍白，皮下脂肪缺乏。心肺无异常，腹胀，肝肋下 3cm，脾肋下未触及。辅助检查：WBC 17.5×10^9/，杆状 30%，HB 76g/L，PLT 1224×109/L，CRP 131.79mg/L；血气分析：PH7.220，乳酸 2.30mmol/L，BE -13.40mmol/L，钾 2.95mmol/L，ALT



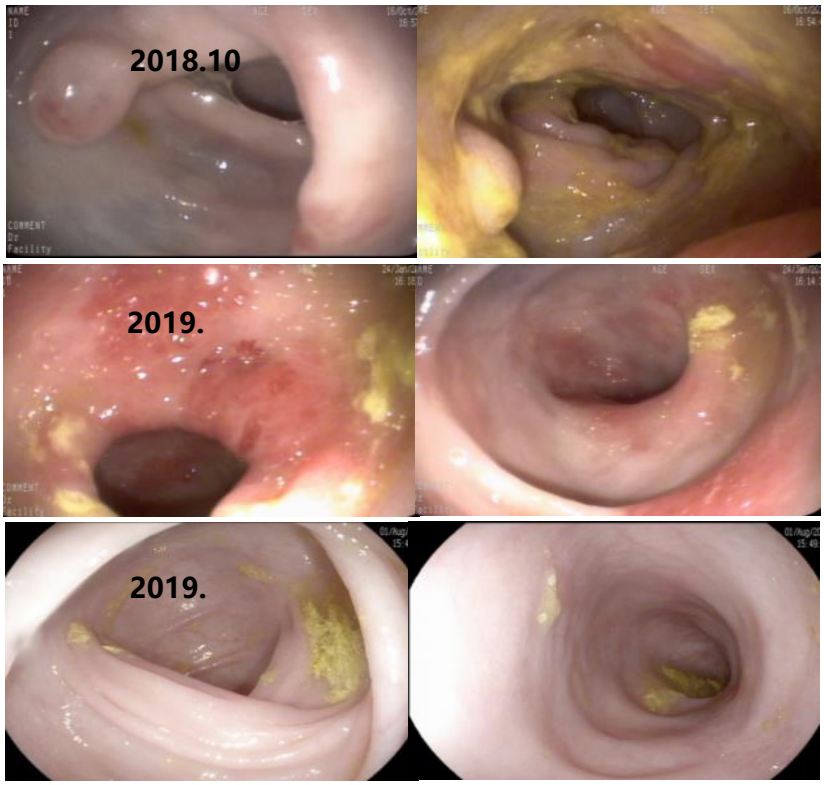


490 U/L，AST 169 U/L，r-GT 255U/L。粪便、血液、咽拭子细菌+真菌培养：阴性；呼吸道病毒、肠道病毒、嗜肝病毒 DNA：阴性；T-spot、结核抗体阴性；食物 sIgE 组检测阴性；血氨基酸分析及尿 GSMS 分析、肾上腺皮质功能、甲功：未见明显异常；体液免疫及淋巴细胞绝对值：未见明显异常。全外显子基因检测未见异常发现。无痛胃肠镜检查（2018.12.27）：胃镜：上消化道未见明显异常。结肠镜: 回盲部、升结肠、横结肠、降结肠、乙状结肠、直肠黏膜充血，节段性

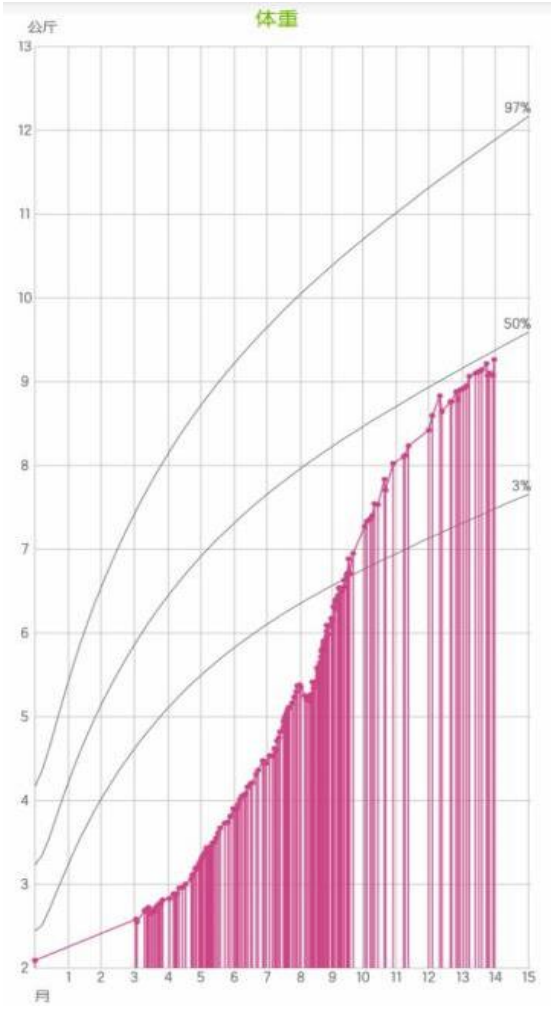
分布大小不等的火山口样溃疡及大小不等的不规则黏膜缺损，溃疡周边黏膜充血水肿，表面白色分泌物附着，病灶间黏膜正常，未见假性息肉样增生。镜下诊断：结肠溃疡（VEO-IBD？）黏膜病理：送检结肠各点黏膜呈轻-中度慢性炎，未见隐窝脓肿。治疗与转归：给于对症抗感染，AAF 配方奶喂养，蒙脱石散保护肠道黏膜，输血，输注白蛋白，口服还原性谷胱甘肽、双嘧达莫治疗。入院第 10 天热退，刻板样动作消失，黏液血便缓解；出院时稠糊状便 1-3 次/天，无黏液脓血，体重 3.4kg。出院后 1 周鼻胃管脱出，改经口喂养，120ml/3h。2 周后复诊：经口 120-150ml/3h，体重 4.4kg，复查血常规及生化各项指标基本正常。4 周复诊：经口 150ml/3h，体重 5.3kg。9 月龄：体重 8kg，胃肠镜检查：胃十二指肠未见明显异常。与 2018.12.27 比较：所见回盲部、升结肠、横结肠、降结肠、乙状结肠、直肠黏膜无明显充血水肿及糜烂，原有火山口样溃疡及黏膜缺损消失，少量散在滤泡增生。黏膜病理：送检各点黏膜呈轻度慢性炎。19 月龄：AAF 配方喂养，已添加鸡蛋鱼虾等饮食，语言运动发育良好。建议尝试转深度水解配方。

病例三：患儿，女，4 个月,主诉：肠切除术后 3 月余，反复大便带血 1 月

病例特点：G1P1，胎龄 33+3 周，因 “产前超声胎儿腹腔大量积液”剖宫产，出生体重 2090 克。出生后腹腔穿刺引流，引流出大量黄绿色液，行急诊剖腹探查，见腹腔内肠管广泛粘连,证实为胎粪性腹膜炎，见回肠末端肠管扭转坏死，



结肠细小，行肠粘连松解+回肠倒 T 造口术。生后 35 天行回肠穿孔修补术+回肠双腔造口术，术后造口近端小肠长度 50cm，术后 6 天开始经胃管持续喂养（母乳或蔼儿舒），逐渐增加奶量，奶量维持在 7ml/h 难以增加，查大便提示乳糖不耐受，停用母乳，单纯霭儿舒持续喂养，大便性状逐渐好转。生后 2 月行回肠造口闭合术，术后给予肠内营养顺利，尝试经口吃奶，但大便次数多大便稀烂，体重不增，持续经胃管泵奶，3 月龄出院时体重 2.58kg，出院后予蔼儿舒持续鼻饲奶喂养，偶尔口饲，出院 1 周后患儿出现大便有带鲜血，混杂于大便中，症状反复不能缓解。体格检查：体重 2.7kg，重度营养不良貌，皮下脂肪菲薄，心肺无异常，肝脾不大，余无特殊。辅助检查：丙氨酸氨基转移酶 101U/L，白蛋白 39.4g/L，大便培养：产气荚膜梭菌生长。胃镜+结肠镜：炎症性肠病？（VEO-IBD？）。治疗及转归：甲硝唑抗感染，鼻胃管持续喂养氨基酸配方奶、护肝等对症以及给于类克治疗，出院后继续氨基酸配方奶喂养，及定期类克治疗。14 个月随访时体重已达到正常水平。



病例四：患儿，男，4 个月。主诉：反复腹胀、呕吐、大便次数增多伴便血 4 个月。

病史特点：生后第 2 天因“呕吐、腹胀、发热、排暗红色黏液血便”入院，诊断”新生儿败血症、NEC”予 PN、抗感染等综合治疗。住院期间反复腹胀、呕吐，喂养困难。第 43 天钡灌肠提示“乙状结肠中段狭窄”予手术治疗。术后 2 周出院。出院后仍反复呕吐、腹泻、黏液血丝便、低热，3 次入院及留观治疗。予补液、胃肠减压、抗感染及 PN，呕吐腹胀缓解出院。辅助检查：大便红细胞 2+，白细胞 +，OB(+)，血 HB 78g/L, WBC 16.8×10^9/L，CRP 12.60mg/L。治疗与转归：转氨基酸配方喂养，2 天后症状缓解。4 周后牛奶激发试验阳性，继续氨基酸配方喂养，添加辅食。6 个月深度水解配方激发试验阴性，转深度水解配方 3 个月，转部分水解配方。生长发育达到正常儿水平。

病例五：患儿，女，8 个月，主诉：呕吐、大便次数增多，皮肤糜烂、四肢水肿 1 月余。

病史特点：出生后配方奶喂养，出现呕吐、腹泻，脱水，入 NICU 治疗，病情危重放弃治疗，自动出院。出院后改米汤喂养，未添加蛋白质类辅食。1 月前当地医院门诊，建议添加配方奶，出现呕吐、水样便 3-10 余次/天，臀部皮肤发红，溃破、渗出、渗血，口角糜烂。大便见黏液脓血，外院住院给予输血、输白蛋白等治疗，症状加重，出现腹胀、颜面四肢水肿，尿量减少。体格检查：T38.8℃ P126 次/分　R42 次/分　BP92/57mmHg　Wt 4.5Kg。神清，反应一般。面色苍白，颜面四肢水肿，皮肤粘膜干燥。口角及口腔多发溃疡糜烂，臀部及会阴部红肿，渗出，大片脱皮。心肺无明显异常，腹胀，腹壁静脉显露，肝脾肋下未触及，肠鸣音活跃。辅助检查：WBC 14.8 X109/L, HB 67 g/L，CRP 32.3mg/L；大便 WBC 0~+/HP，OB(+)；大便的病原学检测，血、大便培养阴性；总蛋白 30.2g/L，白蛋白 16.6g/L，凝血功能异常；牛奶 sIgE 1.6 IU/ml，B 超提示大量腹水。治疗与转归：氨基酸配方 5ml/h 持续喂养，舒普深抗感染，维持水电解质酸碱平衡，分 4 次输血浆总量 350ml，白蛋白 10g，补充维生素及微量元素，皮损部位对症治疗。第 5 天，氨基酸配方 8ml/h 持续喂养,稀糊状便 8-10 次/天，粘液脓血便，量不等，三系降低，输红细胞 0.5u，冷沉淀，改泰能抗感染。第 10 天，氨基酸配方 15ml/h 持续喂养，水肿减轻，皮疹改善。白蛋白 30.4g/L。第 16 天，皮疹

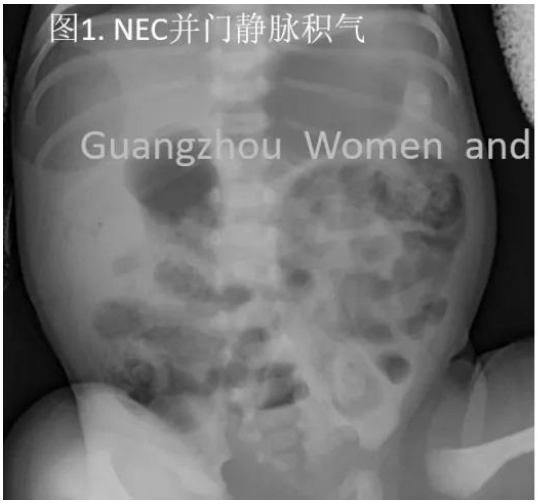
消退，经口进食 120ml/3h 无呕吐，大便糊状，2-3 次/天，少许粘液无脓血，复查白蛋白 33.5g/L，医嘱出院。随诊：第 4 周大便成形，1 次/1-2 天。无皮疹、无水肿，白蛋白 37.3g/L。第 8 周改适度水解配方喂养，180ml/次，添加猪肉、鸡肉，体重 8.6kg。

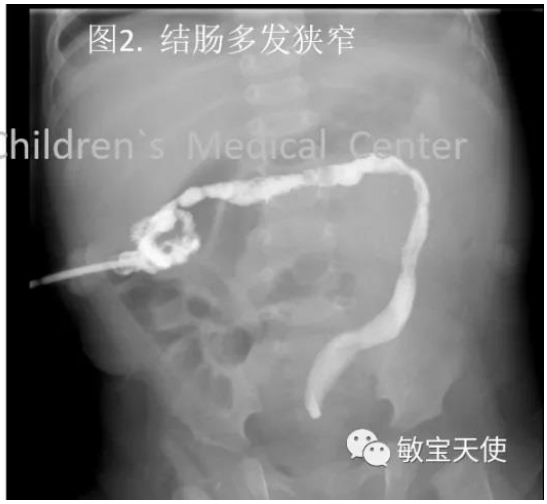


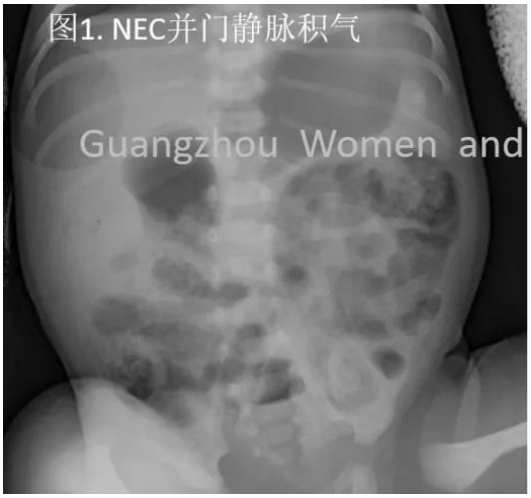
病例六：患儿，男，7 个月，G1P1，37+5 周剖宫产，体重 2.4kg，羊水III°，脐带绕颈 1 周。因“足月低体重儿”2019-10-29 转新生儿科治疗。

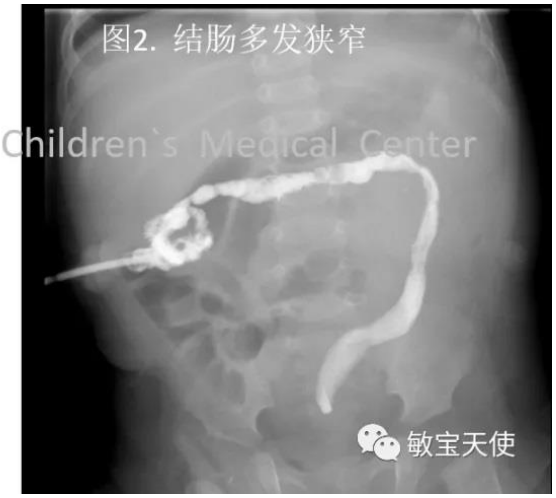
病例特点：生后第 4 天排 2 次鲜红色血丝便，腹胀，无呕吐，体温 38℃，无抽搐。腹部膨隆，右下腹可疑潮红，腹肌紧张，腹部压痛。WBC 4.2×10^9/L，中性 73%，PLT 64×10^9/L，HB132g/L，hs-CRP 53.6mg/L。予禁食，补液，抗感染治疗。胸腹平片提示 NEC 并门静脉积气。考虑 NEC IIb 期，转外科治疗。生后第 5 天，全麻下行剖腹探查：见小肠扩张，水肿，表面少量脓苔，未见穿孔。升结肠起始部肠壁积气，横结肠点状坏死，脾区见肠壁积气，肠管呈暗红色；降结肠/乙状结肠肠管坏死并穿孔，周围粪渣。予穿孔结肠修补+回肠双腔造口术。手术病理：（坏死乙状结肠）镜下见肠壁大部分坏死，局灶达全层，大量中性粒细胞浸润，肌间神经丛空网状，其中可见神经节细胞，发育欠佳。术后予甲硝唑、舒普深抗感染，静脉营养等治疗。术后第 4 天，尝试全奶 5ml 开奶，逐渐加奶；术后第 8 天加奶至 20ml/次出现腹胀，肛门 3 次红色血便，转母乳喂养。术后第 14 天，母乳 60ml/次，停抗生素；术后第 21 天，母乳 80ml/次，精神反应好，无发热，呼吸平顺，无气促、发绀，2019-11-25 医嘱出院。术后 70 天随诊，造影提示横结肠近段及乙状结肠近段局限狭窄。术后 4 个月按计划关瘘，术中见腹腔肠管粘连严重，升结肠、横结肠中段、降结肠中段狭窄，狭窄段分别约 3cm，2cm，3.5cm，分别切除狭窄段并行肠吻合术，再次行回肠双腔造口术。术后第 6 天开始 10ml/次母乳开奶，术后第 13 天经口 60ml/次，2020-04-15 医嘱出院。6.5 个月时予普通配方乳 60ml，进食后即刻出现频繁呕吐，造瘘口排稀水样便约 700ml，

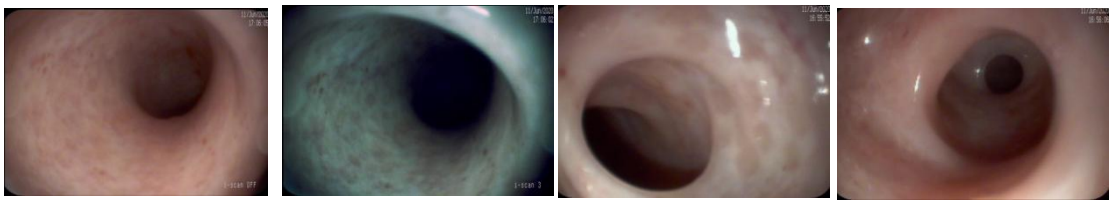
精神疲倦，面色苍白，反应差，近 7 小时未解小便。急诊留观：神清，精神差，皮肤弹性差，眼窝凹陷，哭时无泪。腹软，造口红润，肠鸣音活跃。肢端凉，CRT3s。WBC 13.9×10^9/L，中性 68%，PLT 334×10^9/L，HB 115g/L。hs-CRP 11.60mg/L；BE -6.7mmol/L；总 IgE 1090 IU/ML。经积极扩容，补液，纠酸等对症处理，36 小时出院。7 个月时再次尝试普通配方 5ml（正常配比后 1:1 稀释），再度呕吐，腹泻，造瘘口排黄色水样便明显增多，1 天后呕吐、腹泻缓解，此次呕吐腹泻比第一次轻，持续时间也短，但胃口明显变差，进食量减少。

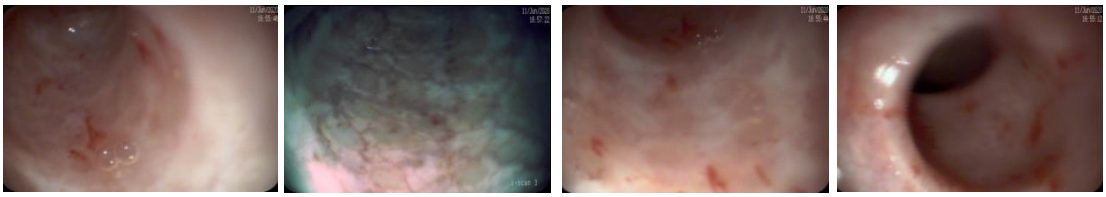












讨论

大多数 CMPA 患者在 2 至 6 周龄之间出现症状。新生儿发病的中位年龄为 7 天[2]，甚至有一例胎儿发病的报道[3]。然而，多变和非典型的临床表现以及缺乏确证性检查延迟了 CMPA 的诊断，同时伴有大量的检查、不必要的治疗和长期住院。医疗保健提供者应该提高对 CMPA 的认识。从其临床表现来看，FPIES 是一种严重的 CMPA 亚型，早期诊断可提高患儿存活率。

国际指南对急性 FPIES 提出了准确的诊断标准，典型的临床症状是反复呕吐、腹泻，并在摄入可疑食物后数小时内可能出现脱水或嗜睡[4]。慢性 FPIES 的特征是频繁水样腹泻、间歇性呕吐、体重减轻和发育不良。虽然 FPIES 被认为是由非 IgE 介导的食物过敏引发的[5,6]，但没有 IgE 介导的皮肤或呼吸道症状和/或 IgE 阳性结果并不是诊断 FPIES 的必要条件[7-9]。FPIES 最重要的诊断标准是过敏症状在消除致病食物后几天内改善，并在重新引入后复发。与健康儿童相比，FPIES 患者的特应性共病更高，包括特应性皮炎、变应性鼻炎和 IgE 介导的食物过敏[10]。在我们的病例系列中，病例一通过口服食物刺激(OFC)被诊断为 FPIES。在重新摄入母乳后出现症状，母亲没有规避饮食。病例二为严重的 FPIES，临床以持续的难以纠正的腹泻（水样便及黏液血便），发热，代谢性酸中毒，电解质紊乱，肝功能损害，贫血，低蛋白血症，超敏 CRP、白细胞及血小板显著增高等为主要特征。结肠镜检查见结肠黏膜节段性火山样溃疡及黏膜缺损，临床上需要与 VEO-IBD 鉴别。VEO-IBD：大多数属于先天性免疫缺陷或基因突变，部分患儿

经基因检测可以确诊。饮食回避、氨基酸配方肠内营养治疗不能缓解临床症状。本患儿，在给予 AAF 持续鼻胃管肠内营养后，各项指标恢复正常。随诊中发现进食鸡蛋、鱼虾有皮疹，未出现消化道症状。半年后复查肠镜见结肠黏膜溃疡消失，随诊无消化道症状再发。已添加鸡蛋和鱼虾等高敏性食物，除牛奶外，已回归至日常饮食。患儿出院时 3 月龄，体重 3.4kg，生长发育严重落后，但随着临床症状的缓解，实现了快速追赶，半年后达到同龄儿水平。19 月龄时，体重 11kg，身高 83cm，生长发育及精神运动发育正常。因此，对于难以解释的持续的消化道症状，有必要及时进行胃肠镜检查，及早诊断。足够的氨基酸配方量是能够满足患儿的生长发育的。对于重度食物蛋白诱导的小肠结肠炎综合征患儿，评估食物激发试验可能诱发严重症状者，是否进行口服激发试验，值得商榷。病例三患儿出生前可疑肠道异常，出生后肠坏死多次行手术治疗，存在先天肠道发育问题。患儿手术后肠道较短，反复深度水解配方（蔼儿舒）喂养，体重增长不佳，出院后反复血丝便，给与氨基酸奶粉喂养及对症支持治疗后好转。这个患儿考虑存在先天肠道发育及免疫功能的问题，以及 FPIES。病例四生后表现为 NEC，并继发肠狭窄，更换为氨基酸配方喂养后症状缓解，并 OFC 激发后症状再次出现，可以明确诊断 FPIES。病例五在生后配方奶喂养出现严重的胃肠道症状：呕吐、腹泻、水肿、脱水等表现，停用配方奶后症状缓解，经 OFC 激发后再次出现严重胃肠道症状及皮肤症状，表现为明显的皮疹，并伴有 IgE 水平的升高。病例六患儿新生儿早期起病，生后有血便，很快进展为 NEC，第 1 次手术见肠管坏死并穿孔。术后 2 个月造影提示结肠多发狭窄，第 2 次手术证实狭窄并手术治疗。术后第 8 天排 3 次血便，转母乳后缓解。两次普通配方奶粉后均出现速发的严重呕吐和腹泻：第 1 次进食 60ml 普通配方后，以持续呕吐，大量水样便，伴有脱水，轻度代谢性酸中毒，超敏 CRP、白细胞增高为主要特征。血清总 IgE 1090 IU/ML，显著增高。经扩容补液等对症治疗后临床症状快速缓解。第 2 次进食稀释后的普通配方 5ml（约正常调配的 2.5ml），仍可诱发速发型的过敏反应。

慢性 FPIES 的实验室检查表现包括嗜中性粒细胞为主的白细胞增多、贫血、血小板增多、高铁血红蛋白血症、低白蛋白血症、代谢性酸中毒和/或电解质紊乱[11- 18]。影像学检查往往是非特异性的，但可能包括肠袢扩张，有无气液水平和肠壁内气体。由于这些发现与感染性病因、其他胃肠道的原发病重叠，因此在

诊断 FPIES 之前患者往往经历了多次就诊或完善了很多的检查。目前还没有针对 FPIES 的生物标志物或其他诊断测试，因此慢性 FPIES 的诊断是基于令人信服的临床病史[19]。在消除食物诱发因素后的几天到几周内恢复。在诊断不确定的情况下，可以考虑口服食物挑战(OFC)。经过一段时间的回避后，再次引入“罪魁祸首”食物，预计会引发急性过敏反应。

近年来，FPIES 的发病率一直在上升，但准确的诊断仍然具有挑战性。误诊会导致免疫功能障碍和生长迟缓，并增加不必要的治疗检查费用。FPIES 的临床表现多变，不典型和误导。无论是否存在 IGE 介导的皮肤或呼吸道症状，一旦婴儿出现间歇性但进行性呕吐和/或腹泻，特别是用普通奶牛配方奶粉喂养的婴儿，应考虑 FPIES。

参考文献

[1]Yamada Y. Unique features of non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy during infancy in Japan. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2020 Jun;20(3):299-304.

[2]Aktaş S, Ergenekon E, Ünal S, Türkyılmaz C, Hirfanoğlu İM, Atalay Y. Different presentations of cow`s milk protein allergy during neonatal period. Turk J Pediatr. 2017;59(3):322-328.

[3]Ichimura S, Kakita H, Asai S, Mori M, Takeshita S, Ueda H, Muto T, Kondo T, Yamada Y. A Rare Case of Fetal Onset, Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome. Neonatology. 2019;116(4):376-379.

[4]Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch ME, et. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary-Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. J Allergy Clin Immunol. 2017 Apr;139(4):1111-1126.e4.28167094

[5]Caubet JC, Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis to hen's egg. J Allergy Clin Immunol. 2011 Dec;128(6):1386-8. doi: 10.1016/j.jaci.2011.07.011.

[6]Caubet JC, Nowak-Węgrzyn A. Current understanding of the immune mechanisms of food protein-induced enterocolitis syndrome. Expert Rev Clin Immunol. 2011 May;7(3):317-27. doi: 10.1586/eci.11.13. PMID: 21595598.

[7] Miceli Sopo S, Monaco S, Cerchiara G, Bersani G. A very unusual case of food allergy, between FPIES and IgE-mediated food allergy. Eur Ann Allergy Clin Immunol. 2017 Jan;49(1):42-44. PMID: 28120606.

[8] Papadopoulou A, Lagousi T, Hatzopoulou E, Korovessi P, Kostaridou S, Mermiri DZ. Atypical food protein-induced enterocolitis syndrome in children: Is IgE sensitisation an issue longitudinally? Allergol Immunopathol (Madr). 2021 May 1;49(3):73-82. doi: 10.15586/aei.v49i3.79. PMID: 33938191.

[9] Miceli Sopo S, Fantacci C, Bersani G, Romano A, Liotti L, Monaco S. Is food protein induced enterocolitis syndrome only a non IgE-mediated food allergy? Allergol Immunopathol (Madr). 2018 Sep-Oct;46(5):499-502. doi: 10.1016/j.aller.2017.10.004. Epub 2018 Feb 19. PMID: 29472022.

[10] Caubet JC, Szajewska H, Shamir R, Nowak-Węgrzyn A. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children. Pediatr Allergy Immunol. 2017 Feb;28(1):6-17. doi: 10.1111/pai.12659. Epub 2016 Nov 3. PMID: 27637372.

[11] icherer SH, Eigenmann PA, Sampson HA. Clinical features of food protein–induced enterocolitis syndrome. J Pediatr. 1998;133(2):214–9.

[12] owell GK. Enterocolitis in low-birth-weight infants associated with milk and soy protein intolerance. J Pediatr. 1976;88(5):840–4. 11.

[13] Powell GK. Milk- and soy-induced enterocolitis of infancy: clinical features and standardization of challenge. J Pediatr. 1978;93(4):553–60. 12.

[14] Weinberger T, et al. Chronic food protein-induced enterocolitis syndrome: characterization of clinical phenotype and literature review. Ann Allergy Asthma Immunol. 2016;117(3):227–33. 13.

[15] Mehr S, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome: 16-year experience. Pediatrics. 2009;123(3):e459–64. 14.

[16] Murray KF, Christie DL. Dietary protein intolerance in infants with transient methemoglobinemia and diarrhea. J Pediatr. 1993;122(1):90–2. 15.

[17] Hwang JB, et al. Indexes of suspicion of typical cow's milk proteininduced enterocolitis. J Korean Med Sci. 2007;22(6):993–7. 16.

[18] Makita E, et al. Comparison of methemoglobin levels in food protein-induced enterocolitis syndrome and other gastrointestinal diseases in neonates. Allergol Immunopathol (Madr). 2020;48(5):490–5.

[19] Nowak-Wegrzyn A, et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: executive summary-Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. J Allergy Clin Immunol. 2017;139(4):1111–26.

5.中国南方食物过敏患者特异性 IgE 和总 IgE 水平的分布模式：一项 2004-2023 年的横向真实世界数据研究

刘铭涛[1]，刘俐[1]，孙宝清[1,*]

1．广州医科大学附属第一医院，广州呼吸健康研究院，呼吸疾病全国重点实验室，国家呼吸疾病临床医学中心，国家呼吸医学中心，检验科，中国广州市，510140

目的 针对生活中普遍存在的食物过敏相关疾病，探讨其与特定地理位置的过敏原分布模式及社会生活方式之间的关系。基于中国南方人群的食物过敏分布情况，本文旨在揭示常见食物过敏原的特异性 IgE（sIgE）和总 IgE（tIgE）的分布模式，以期为食物过敏疾病的预防和干预提供科学依据。

方法 本文对 2004 年至 2023 年期间在广州医科大学附属第一医院（国家呼吸医学中心）采集的食物过敏相关疾病患者的血清样本进行 sIgE 和 tIgE 的检测。研究覆盖八种常见食物过敏原，包括鸡蛋清、牛奶、小麦、芝麻、花生、大豆、虾和蟹，以系统性分析和比较不同食物过敏原的致敏情况。

结果 研究结果表明，sIgE 检测具有 100%的阳性检出率，而 tIgE 检测的阳性率为 86.54%，显示出高度的特异性和良好的反应性。牛奶作为最主要的过敏原，其次是鸡蛋清和虾。年龄分层分析显示，食物过敏反应在不同年龄段的特定模式，2 岁及以下的婴幼儿群体中，牛奶作为常见过敏原表现出最高的阳性率，3 至 5 岁儿童鸡蛋清过敏的阳性率达到高峰，成年人群体过敏反应更多地集中在海鲜类食物上。除牛奶和鸡蛋清外，其他六种过敏原的阳性率随年龄增长而上升。此外，在进行共致敏研究中发现，对鸡蛋清和牛奶过敏的患者群体常表现出对其他六种过敏原共敏感的特征，这一特点也能在对虾和蟹过敏的患者中观察到。

结论 在中国南方常见的过敏原中，鸡蛋清、牛奶和虾是食物过敏发生中主要的过敏原。通过对跨年龄组的全景式过敏原分析和共致敏模式的调查，本研究为食物过敏病的早期诊断和战略性干预提供了更强大的支持。此外，对食物过敏原的深入认识有助于提升公共卫生预防措施的针对性和效率，为食物过敏疾病的管理带来新的思路和方法。

关键词：食物过敏原；特异性 IgE；总 IgE；分布模式；中国南方地区

6. Perinatal depression increases the potential risk of maternal food allergy

Huan Wu[a,c,d], Yuhong Wu[a,c,d], Hanwen Liu[a,c,d], Puyu Ouyang[a,c,d], Bihua Chen[a,c,d], , Hongbing Chen[a,b,d], Xuanyi Meng[a,b,d*]

a State Key Laboratory of Food Science and Resources, Nanchang University, Nanchang 330047, China;

b Sino-German Joint Research Institute, Nanchang University, Nanchang 330047, China;

c College of Food Science and Technology, Nanchang University, Nanchang 330031, China;

d Jiangxi Province Key Laboratory of Food Allergy, Nanchang University, Nanchang, 330047, China

Correspondence: Xuanyi Meng, State Key Laboratory of Food Science and Resources, Nanchang University, 235 Nanjing Donglu, Nanchang 330047, People's Republic of China. E-mail: mengxuanyi@ncu.edu.cn

Background: Food allergy is a recurrent adverse reaction caused by specific immune reactions after exposure to certain foods. Studies have shown that the maternal immune system will change significantly in the perinatal period, and this change in health status may increase the incidence of self-food allergy. At present, perinatal depression is one of the common mental disorders in women's pregnancy. The negative emotions of depressed mothers will lead to abnormal immune system function, and then affect the process of food allergy. However, the intrinsic mechanism between perinatal depression and food allergy is still unclear.

Objective: This study aims to explore the internal association between perinatal depression and food allergy, and provide a new understanding for scientifically recognizing the risk of food allergy when mothers are exposed to adverse conditions.

Methods: The maternal model of perinatal depression was constructed by a chronic unpredictable mild stress (CUMS). The offspring were stimulated from the second day to the 21st day after birth, and the behavioral test was performed after the model was constructed. Subsequently, the food allergy model was constructed, and the female rats were euthanized after 14 days of modeling, and biological samples from brain, intestine, spleen and other tissues were collected for analysis. The success of the model construction of perinatal depression was evaluated by behavioral tests and the determination of related neurotransmitters. The severity of food allergy was evaluated by detecting the specific antibody, MCPT-1 and cytokine levels related to allergy by ELISA. The intestinal symptoms of food allergy were evaluated by the expression of related genes in intestinal tissue and pathological staining.

Results: After long-term chronic unpredictable mild stress, the female rats showed depression like behavior, which was characterized by increased hopelessness, anhedonia, depression and timidity in behavioral test, and the contents of dopamine and serotonin in serum were decreased. After the establishment of the subsequent food allergy model, the mother mice showed obvious symptoms such as hypothermia, diarrhea, scratching ears, and cheeks. The specific antibody IgE, MCPT-1, IL-4, IL-5, IL-13 and other indicators increased, and obvious intestinal injury and inflammatory infiltration appeared in intestinal pathological sections. At the same time, ZO-1 The expression of OCLN, Cldn-1, Cldn-2 and other related genes decreased.

Conclusion: The pregnant rats receiving CUMS stimulation in the perinatal period will have typical depression-like symptoms and show obvious inflammatory aggravation in the subsequent food allergy reaction. Perinatal depression will lead to maternal nervous system disorders and increase the potential risk of maternal food allergy.

Keywords: food allergy, perinatal depression, intestinal inflammation, allergic reaction

7.IgE 与 IgG 在食物过敏中对肥大细胞和嗜碱性粒细胞的调节作用

洪翩翩[1] 陈崑[1]

1. 北京协和医学院/中国医学科学院/皮肤病医院/皮肤病研究所 210042

【摘要】食物过敏在全球的患病率不断上升，而 IgE 介导的食物过敏是最常见的临床类型。急性食物过敏反应是由肥大细胞和嗜碱性粒细胞的激活引发的，这两种细胞都会释放炎症介质，导致一系列临床表现，包括胃肠道、皮肤和呼吸系统反应以及全身过敏反应。这两种先天效应细胞在其表面表达高亲和力 IgE 受体 FcεRI，并通过识别并结合 IgE 抗体后与多价过敏原交联时触发细胞脱颗粒。 这些细胞还表达抑制性受体，包括 IgG Fc 受体、FcγRIIb，可抑制 IgE 介导的激活。最近的研究表明，食物过敏的自然缓解与食物特异性 IgG 水平的增加有关。 此外，口服免疫疗法，即从极低剂量开始逐渐、缓慢增大剂量口服食物过敏原，可诱导人类受试者和小鼠模型中过敏原特异性 IgG 抗体的产生。它们可以通过与 FcγRIIb 结合传递抑制信号，阻止 IgE 诱导的即时食物过敏反应。除了介导即时超敏反应之外，肥大细胞和嗜碱性粒细胞还可作为食物过敏中 2 型免疫的佐剂，发挥重要作用。 由 IgE 激活的肥大细胞和嗜碱性粒细胞是 IL-4 的关键来源，IL-4 通过促进 Th2 细胞以及 2 型效应免疫因子 ILC2s 的产生，从而使免疫平衡从耐受型向 2 型免疫转化，同时抑制调节性 T 细胞的发育并驱动其向过敏致病的促 Th2 表型转化。IgG 与 FcγRIIb 结合可传递抑制信号，从而抑制肥大细胞和嗜碱性粒细胞的这种佐剂作用。本综述总结了目前对肥大细胞和嗜碱性粒细胞在食物过敏中发挥的免疫调节作用，阐述了 IgE 和 IgG 抗体在其中的作用机制，以期为开发预防和/或逆转患者食物过敏的创新策略提供重要见解。

关键词：肥大细胞；IgG；IgE；食物过敏；Fc 受体；口服免疫治疗；嗜碱性粒细胞活化试验

8.OVA 通过 UPR 通路激发固有免疫及调节蛋白质稳态

姚可欣 [1,2,3], 佟平 [1,3,*], 武涌 [1,3,4], 陈红兵 [1,3,4], 高金燕 [2,3,*]

1. 南昌大学食品科学与资源挖掘国家重点实验室, 江西南昌 330047; 2. 南昌大学食品学院，江西南昌 330047; 3. 江西省食物过敏重点实验室，江西南昌 330047; 4. 南昌大学中德联合研究院, 江西南昌 330047

背景 未折叠蛋白质反应（UPR）是一种细胞内信号通路，也是机体正常生长发育过程中维持蛋白质稳态的关键途径，能减少细胞内未折叠或者错误折叠蛋白质的积累，并且在免疫反应中发挥重要作用。前期研究表明，鸡蛋过敏原卵白蛋白（OVA）能够刺激秀丽隐杆线虫产生固有免疫反应，并且转录组数据显示 OVA 刺激后的线虫有 25 个 UPR 通路基因表达发生显著变化，提示 UPR 通路可能参与了 OVA 激发线虫固有免疫的过程，但具体的作用机制尚不清楚。

目的 探讨 UPR 通路在 OVA 激发线虫固有免疫中的作用及作用机制。

方法 首先，通过测定 OVA 刺激条件下野生型 N2 线虫和 UPR 通路上游基因 (*pek-1*, *ire-1*, *atf-6*) 缺失型线虫（RB545, RE666, RB772 线虫）的体长变化，以及 RNAi 条件下 UPR 报告基因 HSP-4 荧光标记线虫 (SJ4005 线虫)的荧光强度等指标，验证 OVA 对线虫 UPR 通路的激活情况。然后，通过测定 OVA 刺激条件下蛋白质稳态毒性蛋白 polyQ 荧光标记线虫 (AM140 线虫) 及 SJ4005 线虫的荧光强度，评价 OVA 对线虫蛋白质稳态的影响。最后，通过测定 OVA 刺激条件下 UPR 通路基因缺失线虫在铜绿假单胞菌 PA 感染条件下的存活率，验证 UPR 通路在 OVA 激发线虫固有免疫中的作用。

结果 10 mg/mL OVA 分别刺激 48 h 和 72 h 后，野生型 N2 线虫体长分别显著加 4.01%和 7.74%，但 UPR 通路关键基因 (*pek-1*, *ire-1*, *atf-6*) 的缺失会抑制 OVA 对于线虫生长发育的促进效果，同时，*ire-1* RNA*i* 处理组 SJ4005 线虫荧光强度分别显著降低 88.10%和 80.95%, *pek-1* RNA*i* 处理组 SJ4005 线虫荧光强度分别显著降低 65.37%和 47.33%。OVA 持续刺激 5 d 后，AM140 线虫荧光强度显著降低 11.63%。此外，10 mg/mL OVA 将 N2 线虫 PA 感染后平均寿命从 7.89±0.34

d 显著延长至 9.17±0.35 d。然而，*pek-1*, *ire-1*, *atf-6* 的缺失会抑制 OVA 对于线虫 PA 感染后的抗性提高作用。

结论 OVA 主要通过 *ire-1*, *pek-1* 调节 *hsp-4*，激活 UPR 通路，进而调节线虫体内蛋白稳态和激发线虫固有免疫。

关键词：卵白蛋白；秀丽隐杆线虫；固有免疫；未折叠蛋白反应

9.难辨梭状杆菌毒素 A 暴露是加重食物过敏的潜在风险因素

徐晓倩[1,2]，何翠英[1,2]，高金燕[1,2]，佟平[1*]，陈红兵[1,3*]

1.食品科学与资源挖掘全国重点实验室，江西 南昌 330047；

2.南昌大学 食品学院，江西南昌 330047；3.南昌大学中德联合研究院，江西 南昌 330047

背景 食物过敏是一种对某些食物蛋白产生过度反应的免疫异常疾病，可能会引起消化不良和呕吐等一系列症状。在过去的几十年里，食物过敏的发病率显著增加，这引起了人们对其病因和潜在风险因素的关注。难辨梭状杆菌是一种常见的革兰氏阳性细菌，广泛存在于多种食物中。难辨梭状杆菌毒素 A（Clostridium difficile toxin A, Tcd A）是其主要毒力因子，已被证实可以破坏肠道屏障、促进树突状细胞成熟及肥大细胞脱颗粒，提示其具有加重食物过敏的潜力，但目前 Tcd A 暴露对食物过敏的影响尚不清楚，亟待深入开展。

目的 探讨 Tcd A 暴露对食物过敏的影响及其内在机制。

方法 首先，通过体外 Caco-2 和 HT-29 细胞共培养单层模型和髓源肥大细胞（Bone marrow-derived Mast Cells, BMMCs）脱颗粒实验，初步评估 Tcd A 对 OVA 肠道转运和肥大细胞脱颗粒的影响。然后，将不同剂量 Tcd A 口服暴露于 OVA 食物过敏激发阶段的小鼠体内，利用 ELISA 测定小鼠血清中 OVA 特异性抗体和肥大细胞蛋白酶水平，通过流式细胞术和 ELISA 分别检测脾脏中 Th1/Th2/Treg

细胞比例和 T 细胞因子水平变化，采用 HE 染色评价空肠组织形态变化，联合甲苯胺蓝和 c-kit 荧光染色分析空肠内肥大细胞数量变化，以期探讨 Tcd A 暴露对食物过敏的影响及其内在机制。

结果 在体外细胞实验中，高剂量 Tcd A 刺激不仅会显著增加 OVA 肠道转运率，还会提高 BMMCs 释放的 β-氨基己糖苷酶水平。在体内实验中，伴随高剂量 Tcd A 的口服暴露，小鼠血清中 OVA 特异性 IgE 和肥大细胞蛋白酶水平均显著升高；小鼠脾脏中 Tbet+Th1 cells 和 FoxP3+Treg cells 比例均明显降低，同时脾细胞上清中 Th2 型细胞因子 IL-5 水平显著提高；空肠中绒毛损伤和肠黏膜上皮细胞脱落明显；空肠内肥大细胞也明显增多。

结论 Tcd A 通过破坏肠道屏障、激活肥大细胞和促进 Th2 细胞分化，加重食物过敏，是食物过敏的潜在风险因素。在未来的食物过敏风险管理中，Tcd A 暴露值得我们进一步关注。

关键词：难辨梭状杆菌毒素 A；食物过敏；风险因素；

10. 抗大豆过敏乳酸菌微胶囊的制备及其性能评估

夏心蕾[1]，邓雯[1]，黄丽衡[1]，杨安树[1,2,*]，陈红兵[1,2]

1.南昌大学食品科学与资源挖掘全国重点实验室，江西南昌 330047；

2.南昌大学中德联合研究院，江西南昌 330047

背景 大豆营养丰富，在我国日常饮食中占据了重要地位；但同时大豆也是常见的过敏食物之一，大豆过敏引起了人们的广泛关注。研究表明，乳酸菌及其代谢产物可用于缓解食物过敏症状。但乳酸菌经消化道进入体内后存活率低、稳定性差，大大影响其抗过敏效果。因而，需要选取合适的材料和方法对乳酸菌进行包埋和保护。美拉德反应产物（MRPs）因具有良好的乳化、抗氧化和潜在的益生功能等作用，被广泛应用于生物活性物质包埋领域。因此，以美拉德反应产

物作为包埋抗大豆过敏乳酸菌微胶囊的壁材，有望为抗大豆过敏乳酸菌的稳定输送及复合保护开辟新途径。

目的 以美拉德反应产物为壁材，嗜酸乳杆菌和植物乳植物杆菌为芯材，制备抗大豆过敏的乳酸菌微胶囊。

方法 采用湿热法制备米糠蛋白-低聚异麦芽糖/低聚半乳糖美拉德反应产物（RBP-IMO_{MRPs}/RBP-GOS_{MRPs}），基于接枝度和 OD 值等指标评价美拉德反应的程度；采用光谱表征了接枝产物的结构，并通过持水性、乳化性等指标评价了其理化性质；进一步以美拉德反应产物为壁材，嗜酸乳杆菌和植物乳植物杆菌为芯材，通过单因素实验和正交试验，优化微胶囊的制备工艺条件，对优化后的微胶囊进行形貌观察和稳定性评估，利用 KU812 细胞脱颗粒模型，评价乳酸菌微胶囊体外干预大豆过敏的能力。

结果 在 80 ℃，180 min 的反应条件下制备了 RBP-IMO_{MRPs} 和 RBP-GOS_{MRPs}，接枝度分别为 23.91%和 34.35%；制备的 MRPs 具有稳定的结构与良好的功能特性。乳酸菌微胶囊最佳制备工艺条件：MRPs 浓度为 9%、油水比为 5:1、嗜酸乳杆菌:植物乳植物杆菌比例为 1:2、海藻酸钠-黄原胶浓度为 2%；经 RBP-IMO_{MRPs} 和 RBP-GOS_{MRPs} 包埋的乳酸菌微胶囊胃消化 120 min 后乳酸菌存活率分别为 82.95%和 81.32%，并且具有良好的肠释放性和储藏稳定性；乳酸菌微胶囊干预降低了 KU812 细胞中 β-HEX 和组胺的释放量，同时也抑制了炎症因子 IL-6 和 TNF-α 的分泌。

结论 成功制备了具有稳定结构与良好功能特性的 RBP-IMO_{MRPs} 和 RBP-GOS_{MRPs}，并在此基础上制备了具有耐胃酸性、良好的肠溶性、储藏稳定性以及抗过敏性的乳酸菌微胶囊。

关键词 美拉德反应产物；乳酸菌；低聚糖；抗大豆过敏；微胶囊

11. Single-cell transcriptomic analysis of CD4+ T cells in food allergy and oral tolerance

Wang Zhongliang[1,2,4], Bai Tianliang[1,2,4], Min Fangfang[1,2,4], Chen Hongbing[1,3,4], Wu Yong[1,3,4*]

([1]State Key Laboratory of Food Science and Resources, Nanchang University, Nanchang 330047
[2]College of Food Science and Technology, Nanchang University, Nanchang 330031
[3]Sino German Joint Research Institute, Nanchang University, Nanchang 330047
[4]Jiangxi Province Key Laboratory of Food Allergy, Nanchang University, Nanchang 330047)

Background: Food allergy (FA), triggered by specific dietary allergens, has emerged as a substantial global concern for food safety and public health. Early intervention with food allergenic proteins is considered the most promising and effective approach in preventing the onset of FA. However, the regulatory mechanisms by which oral protein antigens induce oral tolerance (particularly the characterization of CD4+ T cells) remain largely unknown.

Objective: We aimed to characterize CD4+ T cells in the lamina propria (LP) of the small intestine and mesenteric lymph nodes (MLN) of food-allergic and orally tolerant mice using single-cell RNA sequencing.

Methods: For OVA-induced FA model, mice were sensitized with 50 μg of OVA plus 1 mg of aluminum potassium sulfate (Alum) by intraperitoneal injection on day 0 and 14. From day 28-38, sensitized and sham sensitized mice are subjected to repeated challenges every other day with 20 mg of OVA in 250 μl PBS via intragastric gavage (Con and FA group). To evaluate the effect of OVA on the oral tolerance induction, mice were pretreated with 5 mg OVA once a day for 5 consecutive days, followed by OVA sensitization and challenge (OT group). Allergy-related biomarkers such as rectal temperature, diarrhea occurrence, allergen specific IgE, mMCP-1, and type 2 cytokines were examined. Then, single cell was

isolated from LP and MLN and was sort-purified on a CytoFLEX SRT before loading on the droplet-based Chromium microfluidic system (10x Genomics).

Results: After repeated OVA challenges, FA mice exhibited a marked drop in core body temperature and an increase in diarrhea incidence compared to the Con group. However, in OT group, mice receiving 5 mg OVA by gavage for 5 days prior to OVA sensitization were completely prevented from developing hypothermia and diarrhea symptoms. OVA-specific IgE, serum mMCP-1 levels, and mast cell activation were also consistent with the allergy and tolerance phenotype. Subsequently, a total of 53,114 CD4+T cells were clustered and projected using Uniform Manifold Approximation and Projection (UMAP), which delineated 7 clusters in LP and 7 clusters in MLN from the Con, FA and OT group. These clusters mainly include CD4+ TCM, Th1, Th2, Th17, Tregs, and CD4+ TEM in LP and Naive CD4+T, Tregs, Th, and other CD4+ T with no distinctive features. In the LP, CD4+ Th2 exhibits different granzyme expression patterns and shows cytotoxic functions. In addition, Th2 cells were enriched for genes typically associated with immune dysfunction or suppression including LAG3, Areg, CD200r1, CTLA4. Furthermore, Treg cells in LP express the Th2 cell-associated transcription factor GATA3 and Il1rl1. In MLN, both Th1 cell-associated genes T-bet, IL12rb1, and chemokine Cxcr3, and Th2 cell marker genes GATA3, IL-4, and IL17rb are expressed in Th cells. Further examination of the frequency of CD4+GATA3+T-bet+T in Con, FA and OT using flow cytometry revealed a significant decrease in the frequency of CD4+GATA3+T-bet+T cells in the MLN of the FA group as compared to the Con group and a significant increase in the OT group as compared to the FA group.

Conclusion: We performed scRNA-seq of CD4+ T cells in the intestinal LP and MLN of food-allergic and tolerant mice, revealing the heterogeneity of CD4+ T cells and elucidating the functional characteristics of multiple cell subsets, including TH2 cells.

Keywords: Food allergy, oral tolerance, scRNA-seq, CD4+ T cell

12. 榛子主要致敏原蛋白 Cor a 14 的分离纯化及鉴定

朱伟超[1,2]，罗祺书[1,2]，张英[1,2]，宋敏[1,2]，耿勤[1,2]，于化泓[1,2]，吴志华[1,3*]

1. 南昌大学食品科学与资源挖掘全国重点实验室, 江西 南昌 330047;

2. 南昌大学食品学院, 江西 南昌 330031;

3. 南昌大学中德联合研究院, 江西 南昌 330031

背景 榛子（Corylus avellana）是常见的坚果类致敏性食物，欧洲榛子过敏患病率约为 0.2%，而美国的儿童榛子过敏患病率为 0.2-0.5%。为了有效地预防和控制榛子过敏给食品安全带来的危害，需要对天然榛子致敏原进行分离纯化。榛子致敏原 Cor a 14 属于 2S 白蛋白家族，是原发性榛子过敏的高度特异性分子，并与严重的过敏反应密切相关，是榛子过敏的良好诊断标志物。已有的 Cor a 14 分离纯化方法如尺寸排除色谱结合制备型液相色谱法存在设备费用高，获得量小及分离效率低等问题，因此探究简单高效的 Cor a 14 分离纯化方法具有重要意义。

目的 分离纯化榛子主要致敏原 Cor a 14, 并通过质谱和体外致敏性分析对其进行鉴定。

方法 以新鲜榛子果仁为原料, 通过粉碎、脱脂、浸提、粗分级、阴离子交换层析, 对榛子致敏原蛋白 Cor a 14 进行分离纯化。结合十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳（SDS-PAGE）、液相色谱-串联质谱法（LC-MS）、免疫印迹法（WB）和间接酶联免疫吸附法（ELISA）4 种方法对 Cor a 14 进行鉴定。

结果 本方法将榛子全蛋白通过阴离子交换层析法可一步分离纯化获得榛子致敏原 Cor a 14，单轮可制备出 4 mg 以上, 且纯度大于 95%的 Cor a 14 蛋白。质谱结果显示共有 6 条 Cor a 14 的特征肽段被检出，肽段覆盖率为 22%。ELISA 和 WB 结果也表明所分离 Cor a 14 能够被 3 名榛子过敏患者的混合血清池准确识别。

结论 成功从天然榛子蛋白中分离纯化出了榛子主要致敏原蛋白 Cor a 14 ，为研究榛子主要致敏原蛋白 Cor a 14 的致敏机制研究及检测方法奠定了物质基础。

关键词：榛子；致敏原蛋白；Cor a 14；离子交换层析

13. 日本沼虾原肌球蛋白原核表达及其致敏性评价

骆叶晴[1,2,3]，陈红兵[1,2]，谢彦海[1,2*]

1.南昌大学食品科学与资源挖掘全国重点实验室 330047

2.南昌大学中德联合研究院 330047

3.南昌大学食品学院 330047

背景 甲壳类水产品是 FAO/WHO 认定的八大过敏食物之一。日本沼虾（*Macrobrachium nipponense*）是一种常见的食用虾类及重要的渔业资源，广泛分布于我国和其他亚洲国家的淡水和低盐度河口水域。原肌球蛋白（Tropomyosin, TM）是日本沼虾的主要过敏原，能够引起严重的过敏反应。研究表明，基于原肌球蛋白的组分诊断可以显著提高虾类过敏诊断的准确度。重组 TM 纯化技术简单稳定、周期短，蛋白得率和纯度较高。重组过敏原蛋白可以作为天然过敏原蛋白的一种替代物，应用于食物过敏原的检测以及食物过敏的诊断与治疗等方面。因此，重组原肌球蛋白的制备具有高度应用价值。

目的 本研究选取日本沼虾原肌球蛋白为研究对象，通过原核表达技术获得重组日本沼虾原肌球蛋白，并对天然和重组原肌球蛋白的结构和致敏性进行评价。

方法 首先根据已报道的日本沼虾 TM 基因序列（Genbank 登录号：OP974621），构建 pET-30a-TM 重组表达质粒，利用大肠杆菌原核表达系统体外诱导表达。通过金属螯合亲和层析和阴离子交换层析法分离纯化得到重组和天然

TM。采用质谱和圆二色光谱对这两种蛋白的氨基酸序列和二级结构进行鉴定，使用竞争抑制 ELISA 和构建 BALB/c 小鼠致敏模型对其致敏性进行评价。

结果 本研究得到重组 TM 分子量约为 38 kDa，纯度达 90%以上。天然 TM 分子量约为 38 kDa，纯度达 88%以上。天然和重组 TM 的氨基酸序列和空间结构高度相似。天然 TM 和重组 TM 致敏小鼠血清中组胺和特异性抗体 IgE、IgG2a、IgG、IgG1 水平均显著升高，脾细胞上清液中 Th2 型细胞因子 IL-4、IL-5、IL-13 水平均显著上升，MLN 中 Th 关键转录因子 $GATA3^{+}$表达量显著上升，$T\text{-}bet^{+}$和 $Foxp3^{+}$的表达量显著下降。天然和重组 TM 过敏会使免疫应答向 Th2 型偏移。与 NTM 组相比，RTM 组小鼠肛温变化、血清中特异性抗体、组胺水平等指标显著性升高。

结论 本研究利用原核表达技术成功获得重组 TM，综合评估发现天然和重组 TM 的氨基酸序列和空间结构高度相似，重组 TM 与天然 TM 都具有较强的致敏性，而重组 TM 的致敏性更强。

关键词：日本沼虾；原肌球蛋白；重组蛋白；圆二色光谱；致敏性

14. 草鱼 β 烯醇化酶的基因克隆、原核表达及其致敏性研究

孙耀斌 [1,2,3]，高金燕 [3]，谢彦海 [1,2*]

1.南昌大学食品科学与资源挖掘全国重点实验室 330047

2.南昌大学中德联合研究院 330047

3.南昌大学食品学院 330047

背景 鱼类是最常见的八大类易引起过敏反应的食物之一。随着鱼类及其制品消费量的逐年上涨，鱼类引发的过敏案例也不断增加。烯醇化酶（Enolase）是鱼体内一种常见的糖酵解酶，包括有 α，β 和 γ 三种亚型。而在免疫反应中，烯醇化酶能够激活多种免疫细胞，参与生长控制、免疫激活和炎症反应等过程，

同时，β 烯醇化酶又被鉴定为多种真菌、植物和水产品中的主要过敏原之一，能够引发机体的过敏反应。

目的 本研究选取草鱼（*Ctenopharyngodon idella*）β 烯醇化酶为研究对象，通过基因克隆与原核表达技术获得重组草鱼 β 烯醇化酶，并对其致敏特性进行评价。

方法 首先从草鱼肌肉组织中提取总 RNA，通过中间片段、3'和 5'末端序列克隆获得了草鱼 β 烯醇化酶基因的全长序列，并对其进行生物信息学分析。随后构建 pET-30a-β-Enolase 重组表达质粒，并转化至大肠杆菌原核表达系统进行体外诱导表达。使用获得的重组蛋白构建 β 烯醇化酶致敏小鼠模型，分析其致敏性。

结果 β 烯醇化酶基因的全长为 1433 bp，其中 ORF 共有 1302 bp，编码 433 个氨基酸，推导分子量为 47.46 kDa，理论等电点为 6.58。经多序列比对发现烯醇化酶是一类在进化上高度保守的蛋白，同一亚型之间同源性在 90%以上，不同亚型之间同源性也高达 82%-85%。利用镍离子亲和层析柱对包涵体中的烯醇化酶进行纯化，最后得率为 6.8 mg/100 mL 菌液。β 烯醇化酶免疫的小鼠血清中 IgE、IgG2a、IgG、IgG1 水平与组胺含量都显著上升，脾细胞上清液中 IL-4、IL-5、IL-13、IFN-γ 浓度均显著上升，IL-10 浓度显著下降；小鼠 MLN 和空肠组织中 Th 关键转录因子表达量的改变基本一致，即 T-bet 表达量显著上升，GATA3 表达量略有上升，Foxp3 的表达量显著下降。

结论 本研究克隆得到了草鱼 β 烯醇化酶的基因序列，并进行了生物信息学分析。随后利用原核表达技术成功获得了重组 β 烯醇化酶。经体内致敏性评价实验，证明了重组 β 烯醇化酶具有致敏性。

关键词：草鱼；β 烯醇化酶；基因克隆；原核表达；致敏性

15. Up regulation of Caspase 3/GSDMC is associated with epithelial alarmins secretion in mice with oral allergen exposure

Xing Zhang,[a,b,c] Xiao Chen, [a,b,c] Xuanyi Meng, [c,d] Yong Wu, [c,d] Anshu Yang, [c,d] Hongbing Chen, [a,b,c,d] Xin Li, [a,b,c,*]

a. State Key Laboratory of Food Science and Resources, Nanchang University, Nanchang 330047, P.R. China

b. School of Food Science and Technology, Nanchang University, Nanchang 330047, P.R. China

c. Sino-German Joint Research Institute, Nanchang University, Nanchang 330047, P.R. China

d. Jiangxi Province Key Laboratory of Food Allergy, Nanchang University, Nanchang, 330047, China

Correspondence: Xin Li, State Key Laboratory of Food Science and Resources, Nanchang University, Nanchang 330047, People's Republic of China. Email: zhizilixin@ncu.edu.cn

Background: Food allergy is an adverse immune response triggered by specific foods. Recent studies have suggested that GSDMC-mediated pyroptosis in epithelial cells is linked to the development of type 2 immune responses, including food allergy and worm infections. Specifically, the activation of GSDMC leads to the formation of "pore"-like structures in cell membrane, facilitating the release of alarmins such as IL-33, IL-25, and TSLP, thereby promoting type 2 immunity. However, the precise mechanisms underlying the activation of GSDMC remain unclear.

Objective: We aim to investigate the main contributors to the activation of GSDMC that involved in the process of enterocytes pyroptosis.

Methods: The onset of food allergy is primarily caused by oral exposure. To better mimic the real condition, we built a unique allergy animal model based on free diet intake. Following 7-day consumption of an allergen containing diet, mice were euthanized, and biological samples from the intestine, spleen, and mesenteric lymph nodes were collected for analysis. Allergic related biomarkers like allergen specific IgE, mMCP-1, and type 2 cytokines were examined by ELISA. Intestinal inflammation levels were estimated by histopathological staining and related gene

expression. The levels of intestinal GSDMC and potential regulators were examined by RNA-seq, real-time PCR, western blot, and immunofluorescence localization.

Results: The consumption of an allergen-containing diet in mice resulted in severe enteritis, marked by compromised mucosal barrier, the accumulation of lymphocytes and mast cells beneath the epithelial layer, and an imbalance of Th2/Th17/Treg cells in the lamina propria. Likewise, the allergic mice exhibited typical food allergy symptoms, including decreased body temperature, body weight, and food intake, as well as elevated levels of allergen-specific IgE, mMCP-1, IL-4, IL-5, and IL-13. Importantly, we observed an up-regulation of GSDMC in mice with food allergy, which presented a strong correlation with the secretion of IL-25 and TSLP. Results from immunofluorescence localization and gene/protein expression analysis suggest that caspase 3, rather than caspase 8 that had been reported functioned in cancer cells, is responsible for the activation of GSDMC in mice intestine.

Conclusion: GSDMC overexpression driven by oral allergen exposure is associated with epithelial IL-25 and TSLP secretion. The activation of GSDMC is fueled by caspase 3, but not caspase 8 or other caspase proteins in mice intestine.

Keywords: *Food allergy, allergic enteritis, gasdermin C, GSDMC, caspase-3*

16. 马尾藻多酚对虾原肌球蛋白诱发过敏反应的抗过敏机制研究

张自业[1*]，韩玥颖[1]，李振兴[1]，林洪[1]

1. 中国海洋大学食品科学与工程学院 266404

背景 虾类是人类优质动物蛋白质的重要来源，而虾类是一类重要的致敏性食物，其主要过敏原为原肌球蛋白，由其引发的食物过敏发生率呈逐年上升的态势。近年来有研究发现海藻多酚具有抗过敏活性，因此寻找一种能够缓解虾类原肌球蛋白诱发过敏反应的抗过敏海藻多酚，就成为阻控虾类食物过敏的有效手段。马尾藻（*Sargassum carpophyllum*）是我国重要的可食用海藻，但目前有关马尾藻多酚（*Sargassum carpophyllum* polyphenol, SCP）抗过敏活性的研究报道较少，对其抗过敏作用机制也不清楚。

目的 探明马尾藻多酚对虾原肌球蛋白诱导食物过敏反应的抗过敏作用机制。

方法 通过乙醇浸提、大孔树脂洗脱和半制备高效液相联用纯化法制备得到SCP，利用透明质酸酶抑制率、RBL-2H3 细胞模型和 RAW 264.7 细胞模型评价其体外免疫调节作用，采用 BALB/c 小鼠模型研究其体内免疫调节作用。

结果 在透明质酸酶抑制率实验中，SCP 表现出较高的透明质酸酶抑制能力，其抑制能力显著强于抗过敏药物色甘酸二钠。在 RAW 264.7 巨噬细胞模型中，PDTC、U0126、SP600125 和 SB203580 四种细胞通路抑制剂能够显著抑制 SCP 作用下细胞分泌 NO 和 TNF-α，表明马尾藻多酚可以通过影响 NF-κB、JNK1/2、Erk1/2 和 p38 MAPK 信号通路来发挥免疫调节作用。在 RBL-2H3 细胞模型中，SCP 减弱 RBL-2H3 肥大细胞的脱粒程度和过敏介质（IL-4、TNF-α、组胺）的分泌，促进 RBL-2H3 细胞分泌 IL-10，调控 Th2 反应向 Th1 反应转变。在 BALB/c 小鼠模型中，灌胃 SC 后，小鼠过敏症状明显缓解，小鼠脾脏淋巴细胞细胞因子（IL-4、IL-10 和 IFN-γ）分泌明显下降，过敏性肺损伤程度减轻，表明 SCP 具有较强的抗过敏活性。

结论 SCP 可以通过影响 NF-κB、JNK1/2、Erk1/2 和 p38 MAPK 细胞信号通路来发挥免疫调节作用，调节 Th2 型免疫应答像 Th1 型免疫应答转变而发挥抗过敏作用，因此，SCP 是一种能够缓解虾食物过敏反应的天然抗过敏活性物质。

关键词： 马尾藻；多酚；抗过敏；巨噬细胞；肥大细胞；原肌球蛋白

17. The anti-allergic mechanisms study of *Sargassum carpophyllum* polyphenols on allergic reactions induced by shrimp tropomyosin

Ziye Zhang [1*], Yueying Han [1], Zhenxing Li [1], Hong Lin [1]

1. College of Food Science and Engineering, Ocean University of China, 266404

2.

Backgrounds: Shrimp is an important source of high-quality animal protein for humans, and it is an important allergenic food. Its main allergen is tropomyosin, and the food allergy rate caused by it is increasing year by year. In recent years, studies have found that seaweed polyphenols have anti allergic activity. Therefore, finding an anti-allergic seaweed polyphenol that can alleviate the allergic reactions induced by shrimp tropomyosin has become an effective means to prevent and control shrimp food allergies. *Sargassum carpophyllum* is an important edible seaweed in China, while there are currently few studies on the anti-allergic activity of *Sargassum carpophyllum* polyphenol (SCP), and the mechanism of its anti-allergic effect is also unclear.

Objectives: To explore the anti-allergic mechanism of polyphenols from *Sargassum carpophyllum* on shrimp tropomyosin induced food allergic reactions.

Methods: SCP was prepared by ethanol extraction, macroporous resin elution, and semi preparative high-performance liquid chromatography purification method. The *in vitro* immune regulatory effects of SCP were evaluated using hyaluronidase inhibition rate, RBL-2H3 cell model, and RAW 264.7 cell model. The *in vivo* immune regulatory effects were studied using a BALB/c mouse model. In the hyaluronidase inhibition rate experiment, SCP showed a higher hyaluronidase inhibition ability, which was significantly stronger than the anti-allergic drug disodium selenate. In the RAW 264.7 macrophage model, four cell pathway inhibitors, PDTC, U0126, SP600125 and SB203580, were found to significantly inhibit cell secretion of NO and TNF-α under SCP treatment, indicating that SCP could exert immune regulatory effects by affecting NF-κB, JNK1/2, Erk1/2 and p38 MAPK signaling pathways. In the RBL-2H3 cell model, SCP weakened the degree of degranulation and allergic mediators (IL-4, TNF-α, histamine) in RBL-2H3 mast cells, promoted the secretion of

IL-10, regulated the transition from Th2 response to Th1 response. In the BALB/c mouse model, after intragastic gavage of SCP, allergic symptoms in mice were significantly relieved, cytokines (IL-4, IL-10, and IFN-γ) in mouse spleen lymphocytes were found to be decreased, and allergic lung injury was get alleviated, which demonstrated that SCP has strong anti-allergic activity.

Conclusions: SCP performs immune regulatory effects by affecting NF-κB, JNK1/2, Erk1/2 and p38 MAPK cell signaling pathways, regulates the Th2 type immune response to transform into Th1 type immune response and exert anti-allergic effects. Therefore, SCP is a natural anti-allergic active substance that can alleviate shrimp food allergy reactions.

Keywords: *Sargassum carpophyllum*; Polyphenol; Anti-allergy; Macrophage; Mast cell; Tropomyosin

18. 黑灵芝多糖对 OVA 过敏小鼠的膳食干预作用及其潜在机制

余鸿格[1,2]，闵芳芳[1,2]，余天[1,2]，武涌[1,2,*]，陈红兵[1,2,*]

1.食品科学与资源挖掘全国重点实验室，南昌大学 330047

2.中德联合研究院，南昌大学 330047

背景：鸡蛋作为 FAO/WHO 列入的八大类过敏原之一，其主要过敏原蛋白为卵清蛋白 OVA。目前医学上除严格规避过敏原外，预防鸡蛋过敏主要通过脱敏疗法，但其往往显效慢、疗程长，因此，寻求新的有效防治措施愈发迫切。最近，利用天然活性物质，例如多糖、多酚和维生素等膳食干预食物过敏的研究已取得成效，其中来源于灵芝的多糖不仅易于提取、安全无毒，还在免疫调节、肠道调节和相关信号通路上都与食物过敏相关，可能具有抗 OVA 过敏的巨大潜力。

目的：探讨自提的黑灵芝多糖对 OVA 过敏的干预作用及潜在机制。

方法：以 BALB/c 小鼠为实验对象，通过注射 2 次含铝佐剂（Alum）的 OVA 溶液使小鼠致敏，后续灌胃 6 次 OVA 溶液进行激发，以此诱导小鼠食物过敏，期间利用低、高剂量的黑灵芝多糖膳食干预小鼠。基于体内、外各项过敏指标评估黑灵芝多糖的干预作用，并对微生物组学和转录组学进行初步挖掘。

结果：黑灵芝多糖可显著改善 OVA 过敏导致的体温下降和严重腹泻；改善空肠组织病理损伤；显著降低小鼠血清中 OVA 特异性抗体 IgE、IgG、IgG1、IgGa 和肥大细胞蛋白酶-1 的水平；显著逆转脾脏中 Th1 型细胞因子（IFN-γ）、Th2 型细胞因子（IL-4、IL-5、IL-13）以及 IL-10 水平，免疫器官（脾和 MLN）中细胞分群的变化趋势也与其一致。此外，高剂量表现出更为优秀的调节作用。在肠道菌群中，高剂量黑灵芝多糖可在门水平上逆转厚壁菌门/拟杆菌门的相对丰度比值，改善疣微菌门的相对丰度；在属水平上逆转阿克曼菌属、丹毒丝菌属等的相对丰度，改善粪杆菌属和乳杆菌属的相对丰度。在基因水平上，高剂量黑灵芝多糖可显著上调 OVA 过敏后的 Reg3g、Abcb1a、Slc5a8 和 Cr2 基因，显著下调 Acta2、Fkbp5、Angptl4 和 Vip 基因。通过富集分析发现，它们的功能主要与生物的质量调控、离子传输等有关，涉及的通路主要包括神经活性配体-受体相互作用信号通路、PPAR 信号通路、TRP 通道的炎症介质调节和产生 IgA 的肠道免疫网络等。

结论：该黑灵芝多糖可通过调节小鼠 Th1/Th2 免疫反应平衡，降低特异性 IgE 和肥大细胞蛋白酶-1 水平，保护肠道屏障功能完整性等发挥抗 OVA 过敏的膳食干预作用，其中潜在的微生物和信号通路机制也得到了初步揭示。

关键词：灵芝多糖；卵清蛋白过敏；膳食干预；抗过敏

19. Dietary intervention effects of black *ganoderma lucidum* polysaccharides on OVA-allergic mice and its potential mechanisms

Hongge Yu[1, 2], Fangfang Min[1, 2], Tian Yu[1, 2], Yong Wu[1, 2, *], Hongbing Chen[1, 2, *]

1. State Key Laboratory of Food Science and Resources, Nanchang University 330047

2. Sino-German Joint Research Institute, Nanchang University 330047

Backgrounds: Egg as one of the eight major allergens listed by FAO/WHO, the main allergenic protein is ovalbumin OVA, which is currently prevented by desensitization therapy except for the strict avoidance of allergens, but it is often slow to take effect and has a long duration of treatment, so the search for new effective preventive and curative measures has become more and more urgent. Recently, research on dietary intervention for food allergy using natural active substances, such as polysaccharides, polyphenols and vitamins, has been successful. Among them, polysaccharides derived from *Ganoderma lucidum* are not only easy to extract, safe and non-toxic, but also related to food allergy in terms of immunomodulation, intestinal modulation and related signaling pathways, which may have great potential for anti-OVA allergy.

Goals: Exploring the interventional effects and potential mechanisms of self-extracted black *ganoderma lucidum* polysaccharides on OVA allergy.

Methods: Food allergy was induced in BALB/c mice by sensitizing them with two injections of OVA solution containing aluminum adjuvant and subsequent stimulation by gavage of the OVA solution six times, during which the mice were intervened with dietary intervention using low and high doses of black *ganoderma lucidum* polysaccharides. The interventional effects of black *ganoderma lucidum* polysaccharides were evaluated based on the in vivo and ex vivo allergy indices, with preliminary excavation of microbiomics and transcriptomics.

Results: Black *ganoderma lucidum* polysaccharides significantly ameliorated the decrease in body temperature and severe diarrhea caused by OVA allergy; ameliorated the histopathological damage of the jejunum; reduced the levels of OVA-specific immunoglobulins (IgE, IgG, IgG1, and IgGa) and mast cell protease-1 in the serum of mice; and reversed the levels of Th1-type cytokine (IFN-γ), Th2-type cytokine (IL-4, IL-5, and IL-13), and IL-10 in spleen, which were consistent with the trend for changes of cellular subsets in the immune organs (spleen and MLN). In addition, the high dose showed even better regulatory effects. In gut microorganisms, high-dose black *ganoderma lucidum* polysaccharides could reverse the relative abundance ratios of *Firmicutes*/*Bacteroidota* and improving the relative abundance of *Verrucomicrobiota* at the phylum level; and reverse the relative abundance of *Akkermansia* and *Erysipelatoclostridium*, as well as improving the relative abundance of *Faecalibaculum* and *Lactobacillus* at the genus level. On the gene level, high-dose black *ganoderma lucidum* polysaccharides significantly up-regulated Reg3g, Abcb1a, Slc5a8, and Cr2 genes, as well as significantly down-regulated Acta2, Fkbp5, Angptl4, and Vip genes in OVA allergy. Enrichment analysis revealed that their functions were mainly related to biological quality regulation and ion transport. The pathways involved mainly include neuroactive ligand-receptor interaction, PPAR signaling pathway, inflammatory mediator regulation of TRP channels, and intestinal immune network for IgA production.

Conclusions: The black *ganoderma lucidum* polysaccharides could play a dietary intervention role against OVA allergy by regulating the balance of Th1/Th2 immune responses in mice, lowering the levels of specific IgE and mast cell protease-1, and protecting the integrity of the gut barrier function, etc., in which the potential microbial and signaling pathway mechanisms were also preliminarily revealed.

Keywords: *Ganoderma lucidum* polysaccharides; Ovalbumin allergy; Dietary intervention; Against allergy

20. 多酚化合物对虾原肌球蛋白结构和致敏性的影响

葛新宇[1]，吕良涛[1]

1. 青岛农业大学食品科学与工程学院　266109

背景 随着海产品在食品工业中被广泛应用，消减海产品中能引起过敏的组分成为有效控制海产品过敏风险的关键。目前已有很多关于各种加工技术对虾主要过敏原原肌球蛋白致敏性消减的研究，但消减致敏性的同时也会对产品品质造成影响。因此迫切需要寻找一种绿色、安全、高效的方法消减虾原肌球蛋白致敏性，多酚具有绿色天然易获取，具有抗氧化、抗衰老、抗炎以及抗过敏等功效。随着对多酚与蛋白质相互作用研究的深入，通过多酚非共价和共价结合修饰蛋白质消减其致敏性等方面取得巨大进展。与非共价结合比，共价结合形成不可逆的共价键，复合物更稳定，相互作用更强、更持久，所以共价结合更多的被用于食品加工消减虾致敏性和生产低致敏性虾产品。

目的 本研究旨在探讨多酚消减虾原肌球蛋白致敏性的机制，阐明食源性多酚（槲皮素和绿原酸）共价结合修饰对虾原肌球蛋白结构和致敏性的内在关系。

方法 采用十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳、傅里叶变换红外光谱、差示扫描量热仪、内源荧光、圆二色谱和原子力显微镜等技术对共价复合物的结构进行了表征。通过构建 RBL-2H3 细胞和 Balb/c 小鼠致敏模型分析了其致敏性的变化。

结果 与纯品原肌球蛋白相比，共价复合物发生交联并伴随聚集体生成，蛋白二三级结构均发生变化，同时能够有效降低细胞中 β-己糖苷酶、组胺释放水平，小鼠血清中免疫球蛋白、组胺、肥大细胞蛋白酶以及小鼠脾脏细胞因子释放水平。

结论 通过共价结合成功制备了原肌球蛋白-食源性多酚共价复合物。基于这种方法，通过体外和体内研究阐明了原肌球蛋白与槲皮素和绿原酸共价结合对虾原肌球蛋白致敏性的影响。共价复合物的形成导致荧光强度和热稳定性降低，改变了虾原肌球蛋白的结构和形态，并破坏了其过敏表位。此外，共价复合物通过抑制细胞介质的释放，并且得到小鼠研究结果的支持，多酚共价修饰虾原肌球蛋

白能够有效降低其致敏性。因此，本研究能够为低致敏性食品的开发提供技术指导。

关键词：虾；原肌球蛋白；多酚化合物；共价结合；致敏性

21. Effects of polyphenols on the Structure and Allergenicity of Shrimp Tropomyosin

Xinyu Ge[1], Liangtao Lv[1]

1. College of Food Science and Engineering, Qingdao Agricultural University, 266109

Background: With the widespread use of seafood in the food industry, reducing allergenic components in seafood has become crucial for effectively controlling seafood allergy risks. There are many studies on various processing technologies that reduce the allergenicity of the main shrimp allergen-tropomyosin, but while reducing allergenicity, these processes also affect product quality. Therefore, there is an urgent need to find a green, safe, and efficient method to reduce the allergenicity of shrimp tropomyosin. Polyphenols are green, natural, and easy to obtain, with effects such as antioxidation, anti-ageing, anti-inflammatory, and anti-allergy. With advances in the study of polyphenol-protein interactions, significant progress has been made in reducing allergenicity through non-covalent and covalent modification of proteins. Compared with non-covalent binding, covalent binding forms irreversible covalent bonds, making the complex more stable, with stronger and more lasting interactions. Therefore, covalent binding is increasingly used in food processing to reduce shrimp allergenicity and produce low-allergenic shrimp products.

Objective: This study aims to explore the mechanism of polyphenols in reducing the allergenicity of shrimp tropomyosin and to elucidate the intrinsic relationship between the structural modification and allergenicity of shrimp tropomyosin through covalent binding with dietary polyphenols (quercetin and chlorogenic acid).

Methods: The structure of the covalent complexes was characterised using techniques such as SDS-PAGE, FITR, DSC,FL, CD, and AFM. The changes in the

allergenicity of the covalent complexes were analysed through the establishment of RBL-2H3 cell and Balb/c mouse sensitisation models.

Results: Compared to pure tropomyosin, the protein-polyphenol covalent complexes exhibited cross-linking and aggregation, with changes in the secondary and tertiary structures of shrimp tropomyosin. These changes effectively reduced the levels of β-hexosaminidase and histamine release in cells, as well as immunoglobulin, histamine, mMCP-1 release levels in mouse serum and cytokine release levels in spleen.

Conclusion: Tropomyosin-dietary polyphenol covalent complexes were successfully prepared through covalent binding. This method elucidated the impact of the covalent binding of tropomyosin with quercetin and chlorogenic acid on the allergenicity of shrimp tropomyosin through *in vitro* and *in vivo* studies. The formation of the covalent complexes led to a reduction in fluorescence intensity and thermal stability, altered the structure and morphology of shrimp tropomyosin, and disrupted the allergenic epitopes of shrimp tropomyosin. Furthermore, the covalent complexes inhibited the release of cellular mediators and were supported by mouse study results, indicating that polyphenol covalent modification of shrimp tropomyosin effectively reduces its allergenicity. Therefore, this study provides technical guidance for the development of low-allergenic foods.

Keywords: Shrimp; Tropomyosin; Polyphenols; Covalent binding; Allergenicity

呼吸道过敏专题

22. Establishment and clinical application validation of a nomogram model for pediatric *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia with plastic bronchitis

Nuo Xu, Ling Li

Affiliations:Department of Respiratory Medicine & Clinical Allergy Center, Affiliated Children's Hospital of Jiangnan University(Wuxi Children's Hospital), 299-1 Qingyang Road, Wuxi 214023, China

Background: *Mycoplasma pneumoniae*(MP) is the most common pathogen in community-acquired pneumonia. Since the fall of 2023, there has been a global outbreak of MP infectionsm, this trend aligns with previous epidemiological studies. In clinical practice, we have observed that despite standardized treatment, some children continue to experience high fever and radiographic progression, leading to intractable or severe *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia(MPP). Fiberoptic bronchoscopy (FB) and bronchoalveolar lavage (BAL) have revealed mucus and/or bronchial casts within the trachea in some children, a phenomenon known as plastic bronchitis(PB).Children with PB typically experience rapid disease progression, manifesting clinically as persistent high fever, cough, short breath, and in severe cases, children may present with progressive respiratory distress and refractory hypoxemia. However, due to the lack of specificity in clinical presentation and imaging findings, early clinical diagnosis is crucial for improving patient prognosis.

Objectives： This study aims to analyze the clinical characteristics and high-risk factors for e occurrence of bronchiolitis obliterans in children with MPP, and to build and validate a nomogram model for prediction.

Methods： A retrospective analysis was conducted on clinical data of 421 hospitalized children diagnosed with MPP and undergoing FB treatment at Children's Hospital of Wuxi in Jiangsu Province from January 2022 to December 2023. They were divided into 90 cases in the PB group and 331 cases in the non-PB group based on histopathological findings. Additionally, 354 hospitalized children diagnosed with MPP from January to May 2024 at the same hospital were considered for external validation. Independent risk factors for developing PB in MPP were identified through LASSO and multivariate logistic regression, and a visual predictive model was constructed and validated.Bootstrap (n=1000) was used for internal validation. Receiver operating characteristic (ROC) curves, calibration curves, and decision curves were plotted to evaluate the model. Furthermore,we have launched online a dynamic nomogram tool for convenient use by clinicians.

Results： Compared with the non-PB group, children in the PB group had longer hospital stays, longer duration of fever, higher fever peaks, increased oxygen therapy, short breath, three depression sign, higher proportions of decreased breath sounds in the lungs, higher levels of N, NLR, CRP, ALT, AST, LDH, CK, INR, D-D, pneumonia consolidation, pleural effusion, and atelectasis (all $P< 0.05$). Conversely, L, PLT, ALB, and APTT levels were lower in comparison (all $P< 0.05$). LASSO and multivariable logistic regression analyses revealed that oxygen therapy, duration of fever, atelectasis, NLR, CK, and D-D were independent influencing factors for the occurrence of PB in children with MPP (all $p< 0.05$). ROC curve results showed that the AUC of the nomogram predictive model was 0.88 (95% CI: 0.84-0.93), with a sensitivity of 94.74% and specificity of 74.63%. The AUC for the validation cohort was 0.9 (95% CI: 0.84-0.98), with a sensitivity of 84.44% and specificity of 80.97%. Calibration curve results indicated good consistency between the predicted and actual occurrence rates of PB. Decision curve analysis (DCA) demonstrated significant net benefit of the predictive model.

Conclusion： This study developed a predictive model for PB occurrence in children with MPP, utilizing factors such as oxygen therapy, duration of fever, atelectasis, NLR, CK, and D-D. And demonstrated the model's excellent predictive

performance. It offers a convenient and intuitive tool for clinical practice, facilitating early PB identification.

Keywords: *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia, Plastic bronchitis, nomogram, Children

23. 改良穴位注射治疗常年性变应性鼻炎 100 例疗效分析

孙娜 章如新

目的：变应性鼻炎是鼻科领域的常见病、多发性，发病率逐年升高，治疗效果不尽人意。本研究基于中西医结合的理论，探讨了超声引导下改良的蝶腭穴位注射治疗常年性变应性鼻炎的疗效。

方法：门诊确诊的100例常年性AR成人患者予以双侧蝶腭穴位注射，注射液为2%利多卡因注射液。分别在治疗前和疗程结束后1周、1月、半年记录患者的鼻部症状评分（四分法）及用视觉模拟量表（Visual analogue score，VAS）评估鼻部症状的总体评价，采用标准版鼻结膜炎相关生活质量问卷
(（rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire，RQLQ）评估患者的生活质量，检测AR患者血清过敏原特异性IgE。采用SPSS19.0统计软件对结果进行统计分析。

结果：全部病例均进行1个疗程穴位注射治疗。疗程结束后1个周症状有缓解，半年疗效为显效89例,占89%;有效9例,占9%;无效2例,占2%;总有效率为98%。

结论：蝶腭穴位注射疗效肯定，安全性高，能够显著提高患者生活质量。

关键词： 鼻炎，变应性；穴位注射；疗效

24. 季节性变应性鼻炎的啮齿动物模型：最新研究进展

徐丹，高斐宏

天津中医药大学

背景 季节性变应性鼻炎(SAR)是变应性鼻炎的主要发病类型，是特应性个体暴露于季节性变应原（花粉）后主要由免疫球蛋白 E（immunoglobulinE，IgE）介导的鼻黏膜非感染性慢性炎性疾病。在过去 30 年里，SAR 发病率增加了一倍多，影响全球 10%到 25%的人口并呈逐年上升的趋势。因此，探索花粉诱导的变应性疾病的发病机制和有效的防治措施显得尤为迫切。

方法 动物模型是了解 SAR 发病机制和促进其发展的重要工具。本文选取 pubmed 上涉及 SAR 动物模型的 30 篇文献进行综述，总结经验教训，从实验实际场景提出问题，供同行讨论。

结果 我们关注的问题包括花粉变应原的制备、动物品种的选择、造模方案以及评价指标。目前各国在花粉变应原制备方面没有统一的标准，在制备花粉提取物时通常只关注蛋白质而没有考虑到 SAR 的发病机制受多种因素影响，如除了主要致敏蛋白，还有花粉相关脂质介质、花粉腺苷、细菌内毒素附着、病毒和环境污染等，如果在制备花粉提取物时将这些部分人为排除可能会影响模型。在动物品种的选择方面，近年来，国内外主要采用啮齿动物模型，常用的鼠类有 BALB/C、C57BL/6、BDF-1、B10.S 小鼠，SD 和 SN 大鼠以及 Hartley 豚鼠，并且趋向于选择雌性，但是目前还没有一种动物模型能够完全复制变应性鼻炎患者的所有典型临床表现。在造模方法上，目前选择较多的方式是全身致敏（第 2-4 周，每周 1 次）＋滴鼻激发（每天 1 次，连续 7 天）。但纯鼻内滴注方式更符合实际发病情况。并且致敏途径、时间和佐剂均是较为重要的影响因素，因此需要进一步探索较为统一的方案。在造模评价方面，目前主要包括行为学评分、血清特异性 IgE、IgG1 和 IgG2a、鼻黏膜病理以及炎性细胞因子检测等。其中行为学评分因为无法客观化而常被忽视，但却是模型是否成功最直观的表现，应该进行客观化的测量标准。

结论 SAR 已成为全球流行病，动物模型建立统一标准是研究 SAR 发病机制和治疗方法的关键基础，需要更多关注。

关键词：变应性鼻炎；花粉变应原；季节性变应性鼻炎；动物模型

25. Combined proteomics and metabolomics analysis of induced sputum in pediatric overweight/obesity asthma

Zhenzhen Pan

Department of Respiratory Medicine & Clinical Allergy Center, Affiliated Children's Hospital of Jiangnan University(Wuxi Children's Hospital), 299-1 Qingyang Road, Wuxi 214023, China

Objectives: To provide therapeutic targets for asthmatic children with overweight/obesity.

Methods: Children with stable asthma who were followed up in the Department of Respiratory Medicine of Suzhou Children's Hospital from May to October 2023 were selected, and induced sputum samples were collected after hypertonic saline atomization. We used a combination of UPLC-MS/MS detection platforms, self-built databases, and multivariate statistical analysis to study metabolome differences between samples. LC-MS/MS detection platform, data-independent acquisition (DIA) was used to analyze protein expression differences.

Look for KEGG pathways for both omics, and KGML data was used to analysis network relationships between gene products and metabolites.

Results: Among all participants, 11 cases were asthmatic children with overweight/obesity, 10 cases were asthmatic children with non-overweight/obesity, 12 cases were healthy control with overweight/obesity, and 5 cases were healthy control

with non-overweight/obesity. Compared with the non-overweight/obesity control group, there were 148 up-regulated metabolites, 799 up-regulated proteins and 34 down-regulated metabolites, 315 down-regulated proteins in the overweight/obesity asthma group. Compared with the non-overweight/obesity asthma group, there were 176 up-regulated metabolites, 351 up-regulated proteins and 19 down-regulated metabolites, 217 down-regulated proteins in the overweight/obesity asthma group. Biosynthesis of cofactors, Ferroptosis, Protein digestion and absorption and Thiamine metabolism were found to be pathways associated with overweight/obesity asthma. L-Glutamic Acid was found to be associated with the expression of KRT8, RUVBL2 and RUVBL1. Taurine was found to be associated with the expression of CALM1, VEGFA and DYNLRB1. N-Methyl-D-Aspartic Acid was found to be associated with the expression of KRT8, KCTD16, AGR3 and RUVBL2.

Conclusion: In overweight/obese children with asthma, KRT8 and RUVBL2 may affect the pathogenesis and inflammation types of L-Glutamic Acid and N-Methyl-D-Aspartic Acid metabolism by regulating their metabolism.

Keywords: proteomics; metabolomics; athma

26. SLAMF7 调控肥胖哮喘小鼠肺组织巨噬细胞极化

何层层 [1]

1. 无锡市清扬路 299-1 号江南大学附属儿童医院（无锡市儿童医院）呼吸内科临床过敏中心 214023

背景 肥胖哮喘是一种特殊的哮喘表型，其内型为中性粒细胞为主的气道炎症。有研究发现，肥胖会导致脂肪组织内 M1 巨噬细胞浸润，引起全身的炎症状态，M1 型巨噬细胞数量增多并分泌大量炎症介质(TNF-α、IL-1β、IL-6、iNOS)，可引起中性粒细胞的浸润、气道高反应和气道重塑。

目的 本文为探讨 SLAMF7 调控肥胖哮喘小鼠肺组织巨噬细胞极化的机制。

方法 小鼠模型分为正常对照组、肥胖对照组、普通哮喘组、肥胖哮喘组。我们前期使用高脂饲料建立肥胖小鼠模型，随后进行哮喘造模。使用流式机器分选出了模型小鼠肺组织单细胞悬液中的巨噬细胞，进行微量测序。在转录和蛋白层面检测了小鼠肺实质中 SLAMF7 表达和 M1/M2 极化的情况，利用 RAW264.7 和 MHS 细胞系验证 SLAMF7 的表达含量高低对巨噬细胞 M1/M2 极化的影响。

结果 测序结果发现了 SLAMF7 在普通哮喘和肥胖哮喘中显著差异表达（P 值小于 0.05），并且与细菌反应通路有关。小鼠模型中，肥胖哮喘组小鼠有更多的气道炎症细胞浸润及粘液分泌（HE 及 PAS 结果），与非肥胖哮喘组相比，肥胖哮喘组 IL-6，IL-1b，TNF-a，IL-17 细胞因子含量增加。肥胖哮喘的肺实质中 M1 相关的炎症指标较哮喘组升高，SLAMF7 的表达显著升高。细胞实验中，我们发现在细胞系中通过 LPS 刺激，SLAMF7 表达含量会升高，但敲低 SLAMF7，M1 极化会增加，M2 极化会降低。

结论 肥胖哮喘小鼠的肺部巨噬细胞 M1 极化增强，M1 相关的炎症因子分泌增加，SLAMF7 表达含量应激性升高，结合细胞实验的结果，SLAMF7 在 M1 极化的状态下表达增高，SLAMF7 促进 M2 极化，平衡 M1 极化炎症。

关键词：SLAMF7，肥胖哮喘，巨噬细胞极化

27. Development and validation of a clinical prediction model to estimate the risk of critical ill children with influenza A

Suwan Xiong[1a], Yun Guo[1a], Leihua Jiang[1a], Ying Wang[1a], Pengwei Zhu[2b], Jun Qian[3b], Ling Li[3b].

Department of Respiratory Medicine & Clinical Allergy Center, Affiliated Children's Hospital of Jiangnan University(Wuxi Children's Hospital), 299-1 Qin gyang Road, Wuxi 214023, China

Background: Due to the absence of straightforward and scientifically valid ated screening and evaluation tools for the timely identification, diagnosis and t reatment of critical influenza A infection in children, this study aims to constru ct an effective model for early identification of high-risk cases at risk of progr essing to critical influenza A infection.

Methods: The prediction model was based on the registration data of chil dren diagnosed with influenza A positive children admitted to Wuxi Children's Hospital, the Children's Hospital Affiliated to Soochow University and the Chil dren's Hospital Affiliated to Fudan University. Univariate logistic regression and lasso regression analysis were used to determine the independent predictors of severe / critical influenza A infection and multivariate logistic regression was used to establish the model and draw the nomogram. A training cohort (n=119, 70%) was used to develop the prediction model which was then validated in a test cohort (n=51, 30%). The performance of the nomogram was evaluated b y the area under the characteristic curve (AUC), calibration ability, decision cu rve analysis (DCA) and clinical impact curve analysis (CICA).

Results: A total of 170 hospitalized children with influenza A infection w ere identified, including 92 severe patients and 78 critical patients. Selection of the optimal model were based on the AIC standard, log-likelihood, C index a nd clinical significance. The final model was composed of the following five p

redictors: loss of appetite, seizures for ≥ 2 times, NLR, Hb, total number of c omplications. The area under the curve of the model in the training set was 0. 905, and the specificity and sensitivity were 91.1 % and 77.8 %, respectively.

Conclusions: This predictive model based on clinical history and commonly used laboratory test values is valuable in predicting the risk of critical influenza A infection in hospitalized children. Further validation is needed to provide more insights into its application in clinical practice.

Keywords: Influenza A virus; Nomogram; prediction of Critical influenza A infection in children; prediction model.

28. Immunological Mechanisms Linking PM2.5 Exposure to Asthma: The Interplay of T Cell Exhaustion and Th2 Airway Inflammation

Yun Guo, Cengceng He, Yongbin Yang, Ling Li

Department of Respiratory Medicine & Clinical Allergy Center, Affiliated Children's Hospital of Jiangnan University(Wuxi Children's Hospital), 299-1 Qingyang Road, Wuxi 214023, China

Background: Airborne particulate matter (PM2.5) is a critical environmental concern, particularly for its role in exacerbating respiratory conditions such as asthma. The immunological impact of PM2.5, specifically on T cell dynamics and Th2-type responses, remains under-explored. Understanding these mechanisms is crucial for addressing the increasing incidence of asthma linked to pollution.

Objective: This study aimed to elucidate the mechanisms by which PM2.5 influences the development of bronchial asthma, focusing on its effects on T cell exhaustion and the promotion of Th2-type airway inflammation.

Methods: Four groups of adult C57BL/6 mice, raised under specific pathogen-free conditions, were utilized: a healthy control group, a PM2.5 exposure group, an ovalbumin (OVA) sensitized group, and a combined OVA and PM2.5 exposure group. Mice in the OVA and OVA+PM2.5 groups received systemic sensitization with an OVA-alum mixture, followed by specific inhalation protocols. Lung tissues were collected for transcriptome sequencing to analyze differential gene expression and pathway enrichment. Based on RNA-seq results highlighting T cell dynamics, further analyses including flow cytometry and ELISA were conducted on lung tissue suspensions to evaluate T cell populations and cytokine profiles, respectively.

Results: Transcriptome sequencing indicated significant alterations in immune-related gene expression in the OVA+PM2.5 group, with notable upregulation of genes involved in T cell exhaustion. Flow cytometry confirmed an increase in T cell exhaustion, particularly among Th1 cells, in the PM2.5 exposed groups compared to controls. Additionally, ELISA results showed elevated levels of Th2 cytokines in the OVA+PM2.5 group, suggesting a shift towards Th2-type airway inflammation. Histopathological analysis further revealed exacerbated mucus production and inflammatory cell infiltration in the OVA+PM2.5 group compared to the OVA group alone.

Conclusions: PM2.5 exposure significantly exacerbates lung inflammation and mucus secretion in asthmatic models by promoting T cell exhaustion and shifting the immune response towards Th2 dominance. These findings underscore the role of PM2.5 in worsening asthma outcomes through immune modulation and suggest potential therapeutic targets to mitigate its effects. This study not only illuminates the immunopathological mechanisms by which environmental pollutants like PM2.5 exacerbate asthma but also emphasizes the critical need for improved air quality management in public health strategies.

Keywords: PM2.5, Asthma, T cell, Airway inflammation

29. 儿童反复呼吸道感染临床预测模型的建立及内部验证

夏翡，李羚

江南大学附属儿童医院（无锡市儿童医院）呼吸内科和临床过敏中心，无锡市清扬路299-1 号，214023

研究背景 儿童反复呼吸道感染（Recurrent Respiratory Tract Infections,RRTI）是儿童常见的临床疾病，国内外发病率较高，可引起多种并发症，增加了患儿和家长的心理和经济负担，严重影响患儿的生活质量，容易诱发医患矛盾和纠纷。建立简单、易行、敏感性及特异性高的诊断评分量表，对优化临床诊断、个体化治疗、潜在不良预后风险评估等有着重要意义。

目的 建立预测儿童反复呼吸道感染风险的列线图模型，并进行内部验证。

方法 选取 2022 年 6 月至 2023 年 6 月，在宜兴中医院儿科收治的 150 例 0-14 岁 RRTI 患儿为观察组，观察组所有患儿符合 RRTI 的诊断标准；按 1：1 比例与年龄匹配原则随机选取同期 151 例健康儿童为对照组，并对其进行 RRTI 相关影响因素的问卷调查。使用 SPSS22.0 及 R 4.0.3 软件进行数据分析。全部数据按照 7：3 的比例随机拆分为建模组（211 例）和验证组（90 例）。采用 lasso 回归在建模组中筛选变量，并构建预测儿童 RRTI 风险的列线图模型。采用 ROC 曲线，校准图和决策曲线分析评估预测模型的准确性，一致性和临床实用性，在建模组和验证组中分别进行。

结果 观察组与对照组在性别、年龄、体重、身高方面比较，差异不具有统计学意义（P＞0.05），两组具有可比性。建模组中通过 lasso 回归 lambda.1se 筛选标准得到的变量共 6 个，分别为：是否挑食偏食、睡眠时间是否达标、首次使用抗生素年龄、一年内使用抗生素次数、是否有过敏性疾病和是否接触二手烟。并且，建模组 ROC 曲线下面积为 0.92（95%CI：0.89-0.96），验证组 ROC 曲线下面积为 0.87（95%CI：0.79-0.94），模型以较高的 C 指数值和 AUC 值代表着较好的区分度。校准曲线斜率接近 1，建模组 H-L 检验 X-squared =2.07，p= 0.557，验证组 H-L 检验 X-squared =5.13，p=0.162，说明实际概率和预测概率之间没有

差异。DCA 曲线表明，模型应用准确性和净获益较高，此列线图模型具有较好的临床应用价值。

结论 我们开发并进行内部验证的儿童 RRTI 列线图模型，能实现对儿童 RRTI 风险的个体化图形预测。有助于儿科医生对儿童 RRTI 进行早期识别并进行早期干预，降低儿童呼吸道感染的发病率，提高儿童健康水平，降低家庭精神压力和经济负担。

关键词：儿童，反复呼吸道感染，预测模型，验证

30. 大连地区气传致敏花粉流行情况调查

邓珊，卢琪

大连医科大学附属第二医院过敏（变态）反应科，116023

背景 气传致敏花粉是引起季节性过敏性鼻炎重要的室外吸入性致敏原。近年来花粉症发病率呈上升趋势，而气传致敏花粉的种类和浓度受地理位置、气候等环境因素影响。近 40 年来，大连地区尚未进行过花粉调查研究，而此期间，当地的植被种植、气象等环境因素发生了显著变化。因此，明确目前大连地区气传致敏花粉的种类及其随季节消长的播散规律，对于防治过敏性疾病及该地区城市绿化种类的选择具有重要意义。

目的 通过对大连地区气传致敏花粉的数量、种类、季节分布规律进行调查分析，为花粉过敏性疾病的区域性防治提供科学依据。

方法 采用重力沉淀式花粉采样器，收集 2023.3-2024.2 期间花粉粒，在光学显微镜下鉴定花粉种类。

结果 2023 年 3 月至 2024 年 2 月期间共收集花粉总数 35531 粒，其播散呈现出 2 次花粉高峰期：春季(3 月–5 月)主要花粉为松科、柏科、银杏、栎属、悬铃木、桦木科;夏秋季(8 月–10 月)主要花粉为蒿属、葎草、藜属、豚草属。春季

树木花粉数量占总花粉数 72.6%，显著高于夏秋季草花粉数（24%）。相比 40 年前大连地区花粉监测结果，2023 年花粉总数量增加 2.48 倍，春季树木花粉数增加 6.45 倍，草花粉数变化不显著。这可能是由于过去 40 年间大连地区树木种植数量的增加，导致致敏树木花粉数量显著上升。此外，春季花粉开始播散时间为 3 月中旬，较 40 年前提前 15 天。相比 40 年前花粉种类，目前优势花粉种类也发生了变化，松属和悬铃木成为春季的优势花粉之一，豚草属则成为夏秋季的优势花粉之一。

结论 本研究明确大连地区目前主要致敏花粉谱。与 40 年前相比，春季花粉播散期提前，花粉数量显著增加，同时优势致敏花粉种类发生变化。

关键词：致敏花粉，花粉监测，花粉症

31. Risk Prediction Model for Atelectasis Complication in Mycoplasma Pneumoniae Pneumonia Patients Following Standardized Treatment

Mingyi Xu#[1,2], Minhao Fan#[2], Huixia Wang#[3], Jun Qian[2], Yi Jiang[2], Yifan Zhu[4], Deyu Zhao[4], Feng Liu[4], Ling Li MD*[1,2], Yun Guo MD*[2]

[1] The Affiliated Wuxi People's Hospital, Wuxi Children's Hospital of Nanjing Medical University, Wuxi, China

[2] Department of Respiratory Medicine & Clinical Allergy Center, Affiliated Children's Hospital of Jiangnan University(Wuxi Children's Hospital), 299-1 Qingyang Road, Wuxi 214023, China

[3]Pediatric Respiratory Medicine of Zhumadian Central Hospital

[4] Department of Respiratory Medicine, Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, China

Ling Li,MD,The Affiliated Wuxi People's Hospital, Wuxi Children's Hospital of Nanjing Medical University, Wuxi, China,Wuxi, Jiangsu, China, 214023

Telephone:+86-13665156939

Email: Liling@njmu.edu.cn

Yun Guo,MD,Department of Respiratory, Affiliated Children's Hospital of Jiangnan University, Wuxi, Jiangsu, China,Wuxi, Jiangsu, China, 214023

Telephone: 15852730675

Email: guoyun@jiangnan.edu.cn

Background: *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia (MPP) is a common. Atelectasis represents a severe pulmonary complication associated with MPP, potentially affecting one or more pulmonary segments and reducing lung volume or air content. Regarding prognosis, children with MPP complicated with atelectasis have an increased proportion of sequelae such as bronchial wall thickening, dyspnea, changes in local ventilation and blood flow ratio, irritant cough, sputum, and pulmonary infection. These complications make atelectasis clinically intractable. Traditional diagnostic methods for MPP are limited by low accuracy, emphasizing the need for improved diagnostic approaches. This study aimed to establish a predictive scoring model for early detection of MPP complicated with atelectasis following standardized treatment.

Methods: A total of 572 children were retrospectively enrolled, including 40 patients with MPP complicated by atelectasis despite standardized treatment and 532 patients in the non-atelectasis group. Clinical, laboratory, and imaging data within 24 hours of admission were collected, including demographic information and various biomarkers. Logistic regression analysis was employed to identify risk factors and construct a predictive model, evaluated using receiver operating characteristic (ROC) curve analysis.

Results: Significant differences were observed between the MPP complicated with atelectasis group and the non-atelectasis group in terms of age, hospital admission time, fever duration, neutrophil percentage and count, CRP, ALT, and LDH levels ($P<0.05$). According to the logistic regression analysis, length of fever, neutrophil ratio, platelet count, ALT, LDH, age were independent influencing factors for the occurrence of atelectasis and were incorporated into the nomogram. The predictive model exhibited a sensitivity of 87.97% and specificity of 77.50% according to the ROC curve.

Conclusion: In conclusion, our study developed an early risk prediction model incorporating clinical indicators containing fever duration, neutrophil ratio, platelet count, ALT value, LDH value, and age to aid clinicians in predicting the likelihood of atelectasis in children with MPP despite standardized treatment. By leveraging these predictive factors, our model offers a valuable tool for clinicians to promptly identify children at risk of developing atelectasis, facilitating early interventions such as bronchoscopy to mitigate potential adverse outcomes associated with Mycoplasma

pneumoniae pneumonia. However, it's important to acknowledge the limitations of our retrospective study, including the lack of prospective data collection and the relatively small sample size, necessitating further validation and refinement of the predictive model across multiple centers to enhance its reliability and applicability in clinical practice.

Keywords: Children; M. pneumoniae; M. pneumoniae pneumonia; Atelectasis; Prediction model

32. Biomarkers and Therapeutic Targets for Epithelial-Mesenchymal Transition in Children with Mycoplasma pneumoniae Pneumonia and Atelectasis: Involvement of TGF-β Signaling and NET-DNA

Lu Fan[1],Yun Guo[1],Ling Li[1]

1.Department of Respiratory Medicine & Clinical Allergy Center, Affiliated Children's Hospital of Jiangnan University(Wuxi Children's Hospital), 299-1 Qingyang Road, Wuxi 214023, China

Abstract: Mycoplasma pneumoniae (MP) is a prevalent pathogen in school-aged children, leading to Mycoplasma pneumoniae pneumonia (MPP) and complications like atelectasis. This study aimed to investigate the lung microenvironment's role in triggering epithelial-mesenchymal transition (EMT) in children with MPP and atelectasis. We collected clinical data from patients with MPP who had atelectasis and patients with MPP who did not have atelectasis. Our findings revealed that the number

of fever days, the percent of neutrophils, LDH, CK-MB, glucocorticoid hormonen usage, and the length of hospitalization days were significantly higher in the atelectasis group when compared with non-atelectasis group. RNA sequencing of HBE cells treated with bronchoalveolar lavage fluid (BALF) indicated TGF-β pathway activation. Further analysis using BALF from patients with MPP combined with atelectasis showed EMT induction in human bronchial epithelial cells and mice lung tissue, mediated by TGF-β. Additionally, we discovered that neutrophil extracellular traps (NETs), particularly NET-DNA, play a crucial role in EMT via interaction with the CCDC25 receptor on bronchial epithelial cells. Knockdown of CCDC25 significantly reduced EMT in both BEAS-2B and A549 lung adenocarcinoma cells, highlighting a potential therapeutic target. Therefore, our study found that the DNA component of NETs in alveolar lavage fluid acts on the CCDC25 target of bronchial epithelial cell membranes through activation of the TGF-β signalling pathway as the main cause of the phenomenon of EMT in the lungs of children with MPP. These findings suggest a novel intervention point for treating severe MPP and atelectasis through modulation of the TGF-β signaling pathway and NETs.

Keywords: Mycoplasma pneumoniae Pneumonia(MPP); Atelectasis; TGF-β; NETs; CCDC25

33. 基于奥瑞姆自理医院-家庭延续护理用于变应性哮喘患儿对病情发作控制及肺功能的影响

顾竹筠，许士娣

无锡市儿童医院 21400

【摘要】目的：探讨基于奥瑞姆自理理论的医院-家庭延续护理在变应性哮喘患儿中的应用效果。**方法：**选择 2021 年 1 月至 2023 年 1 月本院收治的 108 例变应性哮喘患儿，根据随机数表法将其分为对照组和研究组各 54 例。对照组予以常规家庭健康管理，研究组同时采用基于奥瑞姆自理理论的医院-家庭延续护理。两组均持续干预 3 个月，随访 6 个月。观察两组干预前、干预 3 个月后的用药依从性、病情发作控制及肺功能水平。**结果：**研究组干预后的用药依从性高于本组干预前，差异有统计学意义（Z=2.781,P<0.05），且研究组干预后依从性高于对照组,差异有统计学意义（Z=2.264,P<0.05）；研究组出院 3 个月、6 个月内的病情发作次数分别为（1.52±1.17）次和（2.80±1.20）次，均少于对照组的（2.45±1.05）次和（4.45±1.27）次，差异有统计学意义（t=4.347、6.939,P<0.05）；研究组出院 6 个月内再入院次数为（1.64±0.71）次，少于对照组的（2.47±0.92）次，差异有统计学意义（t=5.248,P<0.05）；两组干预 3 个月后的秒用力呼气容积(FEV1)及用力肺活量(FVC)水平均高于本组干预前，且研究组分别为（3.14±0.82）L 和（4.31±1.14）L，高于对照组的（2.28±0.78）L 和（3.49±1.01）L，差异有统计学意义（t=5.584、3.956,P<0.05）。**结论：**基于奥瑞姆自理理论的医院-家庭延续护理能够提高变应性哮喘患儿的用药依从性，同时有助于改善病情发作控制效果及肺功能水平。

【关键词】奥瑞姆自理理论；延续护理；变应性哮喘；病情发作控制；肺功能

34. 基于手机 APP 的家长报告结局在哮喘儿童自我管理中的应用

许士娣[1] 谢珺[2] 王倩[1] 徐洁华[1] 朱雪莲[1]

1. 无锡市儿童医院呼吸科，214000 无锡（许士娣，王倩，徐洁华，朱雪莲）

2. 无锡市儿童医院护理部，214000 无锡（谢珺）

背景 支气管哮喘（简称哮喘）是一种慢性炎症性疾病，在世界范围内儿童患病率很高，至 2010 年为 9.3%，且逐年增加。患者报告结局由患者直接报告，无需临床医生或其他任何人对患者的反应进行解释，涉及患者的健康、生活质量或与医疗保健、治疗等相关的功能状态。在儿科，由于儿童年龄较小，认知局限，无法正确报告，需要由家长或照顾者报告，故称为家长报告结局。“互联网+”在儿童哮喘管理中已被应用于档案建立、健康宣教、信息交流、随访等，但“互联网+”在儿童哮喘家长报告结局方面的应用鲜有报道。本研究在自主研发智能手机 APP 干预的基础上，通过监测哮喘儿童的症状和家长报告结局，提供反馈信息及支持性的护理方案，提高儿童哮喘人群自我管理的知识、技能和信心。

目的 将基于智能手机 APP 的家长报告结局应用到哮喘儿童的自我管理中，旨在提高哮喘患儿自我管理的知识、技能和信心。

方法 选取 2020 年 11 月-2021 年 12 月在江苏省无锡市某儿童医院门诊就诊的 118 例哮喘患儿和患儿的照顾者为研究对象。按电脑随机数字表法，每组各 59 例。对照组接受常规的诊疗、护理指导和规范的健康教育，通过微信群、腾讯会议进行科普和咨询。实验组在对照组的基础上实施基于智能手机 APP 的家长报告结局的干预。比较两组干预前后的 C-ACT 得分、哮喘控制情况、家长报告结局量表得分。

结果 干预 3 个月后实验组 C-ACT 总分高于对照组，哮喘控制情况优于对照组，家长报告结局量表得分优于对照组（均 $P<0.05$），两组比较，差异具有统计学意义。

结论 哮喘儿童自我管理中家长报告结局的智能手机 APP 应用有利于改善儿童哮喘人群的控制情况，提高疾病管理能力。

关键词：智能手机；家长报告结局；哮喘；儿童；自我管理

35. 燃煤颗粒物暴露加重小鼠过敏性哮喘的作用研究

徐旻灏[1]，徐晴[1]，高源锴[1]，徐殿斗[2]，张文彦[1]，叶一帆[1]，王艳[1]，徐文慧[1]，胡素敏[1△]，王安[1△]

1. 北京中医药大学，北京 100029

2. 中国科学院高能物理研究所，北京 100049

通信作者：胡素敏，Email：husm@bucm.edu.cn；王安，Email：wangan@bucm.edu.cn。

基金项目：国家自然科学基金项目（12105313）；新教师启动基金项目（2023-JYB-XJSJJ-004）。

背景 随着城市化和工业机械化的发展，空气质量急剧恶化，燃煤污染目前仍是我国面临的一个异常严峻、严重影响人民身心健康的科学问题。过敏性哮喘是典型的环境和机体交互影响的疾病，是支气管哮喘最重要和最常见的表型之一。研究表明燃煤颗粒物可能为加重过敏性哮喘的危险因素。然而目前燃煤颗粒物加重过敏性哮喘的相关研究仍然十分有限，有必要就燃煤颗粒物加重过敏性哮喘的作用展开研究。

目的 探究燃煤颗粒物引发或加重哮喘的效应，科学评价燃煤颗粒物对过敏性哮喘的影响。

方法 本实验在过敏性哮喘小鼠模型基础上，以燃煤颗粒物滴鼻暴露，通过气道高反应性测定、肺组织病理染色、肺泡灌洗液中 OVA-sIgE、IL-4 及类胰蛋白酶含量检测，血清中 OVA-IgE、组胺、类胰蛋白酶含量检测，以及肺组织中

氧化应激水平（SOD、GSH、MDA）测定，探究燃煤源颗粒物引发或加重哮喘的效应。

结果 在本实验中，接受 OVA 注射致敏和 OVA 滴鼻暴露的小鼠，哮喘症状评分显著上升，小鼠气道高反应显著增强，小鼠的肺部炎症反应和气道重塑加重，血清和肺泡灌洗液中 OVA-sIgE、炎性介质和相关细胞因子含量上升，符合经典的哮喘模型病理表现。与单纯过敏性哮喘小鼠相比，燃煤颗粒物暴露能显著降低 OVA 致过敏性哮喘小鼠的体质量、皮毛状态等一般情况，增强小鼠气道高反应，加重过敏性哮喘小鼠的肺部炎症反应和气道重塑，升高血清和肺泡灌洗液中 OVA-sIgE、炎性介质和相关细胞因子，加重过敏性哮喘。燃煤颗粒物暴露会导致小鼠的抗氧化能力减弱，过氧化物蓄积，氧化应激水平上升。

结论 燃煤颗粒物暴露是加重过敏性哮喘的一个危险因素，燃煤颗粒物加重过敏性哮喘可能与其加重机体氧化应激水平有关。

关键词：过敏性哮喘；燃煤颗粒物；空气污染物；大气颗粒物；氧化应激

36. Obesity affects asthma through neutrophils and NETosis

Jiamin Zhang, Deyu Zhao*, Feng Liu*

Department of Respiratory Medicine, Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, 210000,China.

Objective: Obesity asthma is one of the important subtypes of bronchial asthma, and the pathogenesis is not clear. Therefore, the aim of this study is to investigate the pathogenesis of obesity asthma and identify the polymorphonuclear leukocytes（PMNs) and neutrophil extracellular traps (NETs) in obese asthmatic mice。

Methods: Diet-induced obesity models of House dust mites (HDM) and Ovalbumin (OVA) were constructed in wild-type mice. The obesity-related data of mice were collected, such as body weight, body length, para-genital fat weight, and the Lee's index was calculated. Data related to asthma in mice were collected: The inflammatory cells in the Bronchoalveolar lavage fluid (BALF) of mice were counted, the infiltration of inflammatory cells in the lung tissue was observed by HE staining, and airway mucus secretion was observed by PAS staining. Interleukin-6 (IL-6) and Tumor necrosis factor-α (TNF-α) in BALF were measured by ELISA. The lung function of mice was measured by small animal lung function instrument. PMNs-related data: immunofluorescence was used to observe the localization of PMN and NETs in lung tissue, and the level of NETs and IL-17A in BALF were measured. *Csf*-/- mice, neutropenic model mice, were used to establish obese HDM and OVA asthma models. Data related to obesity, asthma and PMNs were also collected to illustrate the effect of PMNs on obese asthma mice. *Pad4*-/- mice, mice with inhibited NETosis, were used to establish obese HDM and OVA asthma models, and obesity-related data, asthma-related data and PMNs-related data were also collected to illustrate the effect of NETs on obese asthmatic mice. Anti-Ly6G antibody was used to inhibit PMNs and Cl-amidine was used to inhibit NETs production in ob/ob mice (mice with congenital leptin deficiency). Obesity-related data, asthma-related data and PMNs-related data were also collected to illustrate the role of PMNs and NETs in inherited obese asthmatic mice.

Results: 1. The body weight and para-genital fat mass were significantly increased in the wild-type mice fed with high-fat diet ($P<0.05$). It was found that inflammatory cell infiltration and asthma-related inflammatory factors in BALF and lung tissue were increased in obese asthmatic mice, and lung function was decreased ($P<0.05$). There was no significant difference in airway mucus hypersecretion ($P>0.05$); The number of neutrophils and NETs were significantly increased in the lung tissue and BALF of the obese asthmatic mice ($P<0.05$). Neutrophil-related inflammatory factors in BALF were significantly increased in obese asthmatic mice ($P<0.05$).

2. *Csf*-/- mice showed significant increases in body weight and para-genital fat mass after feeding with high-fat diet (P<0.05). The number of PMNs in BALF and lung tissue of G-CSF knockout mice was almost zero. In the diet-induced obese asthmatic mice, the reduction of PMNs significantly reduced the infiltration of inflammatory cells in BALF and lung tissue, reduced the release of inflammatory factors and the production of NETs in BALF, and improved the airway mucus hypersecretion and lung function (P<0.05). *Pad4*-/- mice fed with high-fat diet had significantly increased body weight and para-genital fat mass (P<0.05). PAD4 knockout reduced the infiltration of inflammatory cells in BALF and lung tissue, reduced the release of inflammatory factors in BALF and the production of NETs, and improved airway mucus hypersecretion and lung function in diet-induced obese asthmatic mice (P<0.05).

3. Anti-Ly6G antibody inhibiting PMNs or Cl-amidine inhibiting NETs in ob/ob mice can alleviate inflammatory cell infiltration in BALF and lung tissue, reduce asthma-related inflammatory factors in BALF, and improve mucous hypersecretion. The number of PMNs and NETs in lung tissue and BALF was decreased and the lung function of genetically obese asthmatic mice was improved (P<0.05).

Conclusion: The infiltration of PMNs and NETs in the lungs is the main feature of obese asthmatic mice. Reduce PMNs or inhibit NETs generation can reduce obesity asthma mice asthma airway inflammation state, high airway mucus secretion and improve lung function.

Keywords: Asthma; Obesity; Neutrophils; Neutrophil extracellular traps

37. A simple, rapid and efficient model for predicting refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia: A 4-year retrospective cohort study

Yingjie Sheng[1], Feng Liu[1]

[1]Department of Respiratory Medicine, Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu, China

Background: Surging prevalence and increasing severity are seen with pediatric Mycoplasma pneumoniae pneumonia in recent years. However, predicting refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia (RMPP) has been challenging, as complex models increase the difficulty of clinical practice and complicate deployment. The objective of this study was to develop a simple, rapid and cost-effective model that can accurately predict RMPP for clinical use.

Methods: We developed models to predict RMPP by performing a retrospective cohort study of children aged 28 days to 18 years with MPP in a children's hospital from 2019 to 2022. Primary outcome was refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia. Secondary outcome includes necrosis pneumonia and bronchoscopy. Twenty-five predictors were evaluated in 3 models: a full model included all predictors, a random forest model included 10 predictors selected based on machine learning and expert consensus, and a 6-variable model included predictors typically available in primary care settings. Bootstrap resampling was used to internally validate our model.

Results: Both the full and random forest model demonstrated excellent discrimination and outstanding calibration in identifying RMPP. The 6-variable model stood out for its availability and convenience, at a cost of some discriminatory power.

Conclusions: A simple model composed of 6 variables using chest radiographs and routine blood tests was able to predict RMPP in children. It is simple, efficient and cost-effective, and therefore can be rapidly introduced into the clinic.

Keywords: Mycoplasma pneumoniae pneumonia (MPP), refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia (RMPP), Prediction, Machine learning (ML)

38. Neutrophils are involved in the development and outcomes of plastic bronchitis associated with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia

Xia Huang [1], Houbing Qin[1], Rui Zhang[1], Deyu Zhao[1], and Feng Liu[1]

[1]Department of Respiratory Medicine, Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu, China

Introduction: Previous research has demonstrated a notable increase in neutrophil counts among pediatric patients with plastic bronchitis (PB) associated with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia (MPP). However, the role of neutrophils in MPP-associated PB remains largely elusive.

Methods and materials: This is a nested case-control study that enrolled patients diagnosed with MPP who underwent bronchoscopy in our department during the MPP pandemic from September 2023 to January 2024. We conducted an analysis of clinical characteristics, blood samples, bronchoalveolar lavage fluid (BALF), and cast specimens, correlating these factors with the development and outcomes of PB.

Results: Among the 557 patients with MPP included in the study, 21 (3.8%) developed PB). The peripheral neutrophil count was identified as an independent risk factor for PB (OR=3.113 [95%CI 1.050-9.224], $P = 0.04$) and exhibited strong predictive value for the condition (AUC=0.885 [95%CI 0.796-0.975], $P < 0.001$). Notably, there was a marked presence of neutrophil infiltration and neutrophil extracellular traps (NETs) formation in the blood, BALF, and cast samples from patients with PB. Furthermore, the levels of neutrophils and NETs correlated significantly with clinical outcomes.

Conclusions: A high level of neutrophils poses a risk for PB and demonstrates strong predictive value for its diagnosis. Neutrophils and NETs are closely linked to the clinical outcomes of PB in patients with MPP.

Keywords: *Mycoplasma pneumoniae*; plastic bronchitis; neutrophils; neutrophil extracellular traps; outcomes

39. PPAR-γ 在糖皮质激素抗炎治疗哮喘中的作用机制研究

汪彩云 田曼

南京医科大学附属儿童医院 210008

背景 支气管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。截至 2023 年，影响全球超过 3 亿人。其病理特征为慢性气道炎症、气道高反应性、可逆性气流受限、黏液分泌增多及气道重塑。患者常表现为反复发作的咳嗽、喘息、胸闷，且常在夜间和(或)凌晨发作或加剧。糖皮质激素是支气管哮喘临床治疗的一线用药，但部分患者对糖皮质激素治疗不敏感。5-10%的哮喘人群对大剂量吸入和全身性糖皮质激素治疗效果不佳。导致这类患者生活质量差、发病率和死亡率高，给社会和医疗保健带来负担。过氧化物酶体增殖物激活受体γ（Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma,PPAR-γ）作为核受体超家族一员，在过敏性疾病中发挥重要作用。有研究发现，糖皮质激素在小鼠原代细胞巨噬细胞中干预后 PPAR-γ 表达升高，但机制尚不明确。PPAR-γ 在过敏性疾病中的作用及 PPAR-γ 与糖皮质激素之间的联系对于开发支气管哮喘新的治疗策略具有重大意义。

目的 探究 PPAR-γ 在支气管哮喘的发展及治疗哮喘糖皮质激素抗炎的作用及机制。

方法 动物水平利用 *Pparg* 基因敲除及野生型小鼠予卵清白蛋白致敏模拟哮喘及地塞米松干预模拟激素治疗哮喘模型。收集小鼠肺泡灌洗液进行细胞计数、细胞涂片、迪夫快速染色及蛋白浓度测定；小鼠肺部病理切片染色镜下观察小鼠气道炎性细胞浸润水平，黏液分泌情况及纤维化水平；蛋白质免疫印迹法及实时荧光定量聚合酶链式反应检测支气管哮喘中重要的炎症通路的激活情况及炎症

因子的转录水平。细胞水平利用 RAW264.7 细胞、*Pparg* 基因敲除小鼠及野生型小鼠原代细胞巨噬细胞予脂多糖刺激模拟炎症，予地塞米松及 PPAR-γ 激动剂罗格列酮分别干预；蛋白质免疫印迹法及实时荧光定量聚合酶链式反应检测炎症通路的激活情况及炎症因子的转录水平。

结果 小鼠给予卵清白蛋白致敏后出现竖毛、呼吸急促、烦躁不安、易惊吓、活动减少及腹肌抽搐等表现，肺泡灌洗液中细胞数及蛋白升高。病理切片见炎性细胞浸润，大量黏液分泌及气道纤维化。*Pparg* 基因敲除加重了哮喘及激素治疗小鼠肺部炎性细胞的浸润、支气管壁增厚、黏液分泌情况及胶原纤维沉积，使血管通透性增加。野生型小鼠卵清白蛋白致敏后肺组织 PPAR-γ 表达减少，P38 及 JNK 通路被激活；糖皮质激素治疗组小鼠肺组织 PPAR-γ 表达升高，P38 及 JNK 通路受到抑制。*Pparg* 基因敲除小鼠卵清白蛋白致敏组及糖皮质激素治疗组中 P38 通路均进一步激活。RAW264.7 细胞予脂多糖刺激后 P38 及 JNK 通路激活，炎症因子转录水平升高，地塞米松及罗格列酮分别干预后 P38 及 JNK 通路激活受到抑制，炎症因子转录水平降低。*Pparg* 基因敲除小鼠原代巨噬细胞予脂多糖刺激及糖皮质激素治疗后炎症因子转录水平较野生型小鼠原代巨噬细胞明显升高。

结论 PPAR-γ 在哮喘小鼠肺组织低表达，糖皮质激素治疗后 PPAR-γ 表达升高。*Pparg* 基因敲除加剧了哮喘及 GC 治疗小鼠气道炎症和黏液分泌，与 P38 信号通路的激活有关。*Pparg* 基因敲除后减弱了哮喘中 GC 的抗炎效果，提示 PPAR-γ 参与哮喘 GC 抗炎。PPAR-γ 激动剂通过抑制巨噬细胞中 P38 和 JNK 信号通路的激活，进而减轻炎症。*Pparg* 基因敲除后巨噬细胞炎症加重，同时 GC 抗炎效果不明显，提示 PPAR-γ 部分参与了巨噬细胞炎症中 GC 的抗炎。

关键词：支气管哮喘；糖皮质激素；过氧化物酶体增殖物激活受体 γ；罗格列酮；RAW264.7

40. 呼出气一氧化氮在管理慢性咳嗽患者中的价值

彭樱

苏州科技城医院

背景 咳嗽变异型哮喘是慢性咳嗽病因之一，占非吸烟的成年慢性咳嗽患者的 33%，夜间咳嗽是其主要或者说是唯一的症状。

目的 本研究旨在通过观察伴有呼出气一氧化氮（FENO）变化的慢性咳嗽和咳嗽变异性哮喘（CVA）患者临床症状及其对吸入糖皮质激素的治疗反应，来探讨 FENO 是在慢性咳嗽中的诊治价值。

方法 回顾分析 132 例受试者，来自 2016 年 6 月至 2017 年 6 月在我院呼吸科门诊就诊且经呼吸科医生诊断的慢性咳嗽患者，其中 CVA 患者 59 名，非咳嗽变异性哮喘（NCVA）73 名。所有研究对象均无糖皮质激素使用史，且均为初诊患者，均完成 FeNO，血常规，肺功能及组胺支气管激发试验。

结果 1.CVA 组 FENO 值为 27.5ppb(18.0-59.8)ppb，与 NCVA 组相比 FENO 值高且有统计学意(27.5 vs 19ppb; P<0.001)。**2.**FENO>25ppb CVA 组的 PD_{20}-FEV_1（HIS）剂量在 1447（556-2217）μg，低于 FENO≤25ppb CVA 组。3.对 FENO≥25 ppb 的慢咳患者给予吸入糖皮质激素（ICS）吸入治疗 2 周，有 46 人咳嗽症状明显缓解，6 人对激素反应不佳。FENO≤25ppb 的慢咳患者对于 ICS 治疗 2 周后，34 人咳嗽症状明显缓解，46 人对激素反应不佳。且两组存在统计学意义（P<0.05）。

结论 FENO 可发现咳嗽变异性哮喘患者气道的嗜酸性炎症。同时可以作为慢性咳嗽经验性吸入激素治疗的重要参考指标。在临床工作中可以用来更好管理慢性咳嗽患者。

关键词：慢性咳嗽 FENO 咳嗽变异性哮喘 ICS

41. 树突状细胞 Trim71 抑制 Th2 细胞分化减轻哮喘气道炎症

欧阳岁东[1]，李佳宁[1,2]，吴婉华[1,2]，陈岱驰[1,2]，王妍妍[1]，郑婷婷[1]，杨萌[1]，闵子谦[1]，黄功华[1*]

1. 广东医科大学广东省医学分子诊断重点实验室 523808；2. 广东医科大学医学技术学院 523808.

背景：哮喘是一类严重威胁人类健康的慢性气道性炎症疾病，其发病机制尚不清楚。现证实树突状细胞（DC）和 Th2 细胞在哮喘发生中起关键作用，但 DC 如何调控 Th2 细胞分化及 Th2 依赖的哮喘气道炎症仍不清楚。

目的：阐明树突状细胞中 Trim71 在哮喘气道炎症中的作用及机制

方法：利用野生型（WT）和树突状细胞（DC）中特异性敲除 Trim71 小鼠（$Trim71^{\Delta DC}$）来研究 DC 中 Trim71 在屋尘螨（HDM）诱导的 Th2 型哮喘模型中作用：通过流式细胞术、ELISA、组织病理染色和荧光定量 PCR（RT-qPCR）等方法检测 WT 和 $Trim71^{\Delta DC}$ 哮喘小鼠肺泡灌洗液（BALF）和肺部中嗜酸性粒细胞数目、Th2 相关炎症因子、Th2 细胞产生以及肺部炎症细胞浸润情况。通过 DC 与初始 T 细胞共培养分析 DC 中 Trim71 缺失对 Th2 细胞分化的影响。应用 RNAseq 和生物信息学分析 DC 中 Trim71 缺失所引起的差异基因变化、信号通路改变以及可能参与的生物学过程情况。采用 RT-qPCR、Western blot 和蛋白抑制剂等检测 BMDC 中 Trim71 缺失影响 Th2 细胞分化的炎症因子和信号通路变化情况。

结果：与 WT 小鼠相比，$Trim71^{\Delta DC}$ 哮喘小鼠的 BALF 和肺中嗜酸性粒细胞数目和百分含量增多；血清中 IgE、IL-4 和 IL-5 的含量升高；肺中 Th2 细胞含量增多；肺部炎症细胞浸润加重；黏液分泌增多；并且肺中 IL-4、IL-5、IL-13 和 Muc5b 表达增加。RNAseq 测序结果显示 cDC2 中 Trim71 与哮喘发生密切有关。DC 中 Trim71 缺失导致 *Il12* 和 *Il1β* 的表达增加，伴随 Erk-C/EBPβ 信号通路的激活，并进一步抑制 Th2 细胞。

结论： DC 中 Trim71 激活 Erk-C/EBPβ 轴抑制 *Il12α* 和 *Il1β* 的表达，从而降低 Th2 细胞分化及 Th2 依赖的哮喘气道炎症。

关键词：哮喘；树突状细胞；Trim71；Th2 细胞分化

42. miR-30a-5p 靶向下调 CTH/H_2S 通路参与支气管哮喘发病机制的研究

苑群[#] 王园园[※] 王曦[#] 杨朝[#]

[#]南京大学医学院附属苏州医院（苏州科技城医院）呼吸与危重症医学科,

江苏苏州 215153

[※] 宁夏回族自治区人民医院呼吸与危重症医学科，宁夏银川 750000

背景 支气管哮喘（哮喘）是一种严重危害人类健康的常见的慢性气道炎症性疾病，氧化应激失衡在哮喘发病中的作用机制越来越引起研究者的重视。氧化应激中间产物活性氧（reactive oxygen species ,ROS）的增加，以及抗氧化产物如硫化氢（H_2S）、还原型谷胱甘肽等的减少，会造成气道炎症加重、气道高反应增加、气道重塑等一系哮喘发展过程中的病理生理学改变。H_2S 是活性氧 ROS 的清除剂。H_2S 在哺乳动物体内主要由胱硫醚-γ-裂解酶（CSE，在人体中称为 CTH）和胱硫醚-β-合成酶 (CBS)催化产生。研究表明 CSE 为 mir-30 家族的靶向目标，而 miR-30 家族在哮喘的发生发展中起着重要的调控作用，然而 miR-30a-5p 是否通过调控 CTH 基因进而引起血浆 H_2S 变化参与哮喘发病过程目前鲜有报道，故本研究通过观察哮喘患者 miR-30a-5p 和 CTH 表达以及 H_2S 水平，探索 miR-30a-5p－CTH－H_2S 信号转导通路可能在支气管哮喘发病中调控机制。

目的 观察支气管哮喘患者 miR-30a-5p 和 CTH 表达量及 H_2S 水平，探索 miR-30a-5p－CTH－H_2S 信号转导通路在支气管哮喘发病中的调控机制。**方法：**选取 2018 年 06 月至 2019 年 07 月在宁夏回族自治区人民医院呼吸科住院的支气管哮喘患者 20 例，治疗前为急性发作期（A）组，治疗后为稳定期（B）组，健康体检者 12 例（C 组）。用 RT-PCR 检测各组患者外周血单个核细胞(PBMC)

中 miR-30a-5p 和 CTH 的表达，双荧光素报告基因系统验证 miR-30a-5p 对 CTH 调控有作用；酶联免疫（ELISA）法测定各组血浆 H_2S 水平，并对结果进行分析。**结果** A组miR-30a-5p表达明显高于B组及C组，差异具有统计学意义（$P<0.05$ ）；A 组 CTH 表达及 H_2S 水平明显低于 B 组及 C 组，差异均具有统计学意义（$P<0.05$ ）；A 组患者 miR-30a-5p 表达与 CTH 及 H_2S 均呈负相关（$P<0.05$）；CTH 为 CSE 的编码基因，双荧光素酶报告基因检测结果显示 miR-30a-5p 能够直接作用于 CSE 的 3'-UTR 端，明显抑制 CSE 的表达。

结论 miR-30a-5p 过表达可能通过下调 CSE 的基因表达，引起内源性 H_2S 生成减少以致加重支气管哮喘的发生发展。

关键词： 支气管哮喘；miR-30a-5p；硫化氢；胱硫醚-γ-裂解酶

The role of miR-30a-5p in down-regulating CTH/H_2S pathway in the pathogenesis of bronchial asthma

YUAN Qun, WANG Yuan-yuan, WANG Xi, YANG Zhao

Depatment of Respiratory and Critical Care Medicine, The Affiliated Suzhou Science & Technology Town Hospital of Nanjing University，Jiangsu, Suzhou,215153,China

Objective Research the expression of miR-30a-5p and CTH as well as H_2S level in patients with asthma, to explore the regulatory mechanism of miR-30a-5p-CTH-H2S signal transduction pathway in the pathogenesis of bronchial asthma.

Methods We recruited 20 asthmic patients and 12 healthy volunteers from People's Hospital of Ningxia Hui Autonomous Region between June 2018 and July 2019. 20 asthma patients were divided into the acute attack (group A) group of asthma before treatment, the stable stage (group B) group after treatment, and 12 patients as the healthy control (group C) group. The expressions of miR-30a-5p and CTH in peripheral blood mononuclear cells (PBMC) of patients were detected by RT-PCR. The dual luciferin reporter gene system verified the regulatory effect of miR-30a-5p

on CTH. Plasma H2S levels in each group were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Data were analyzed using method of statistics.

Result MiR-30a-5p expression in group A was significantly higher than that in group B and C, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). CTH expression and H2S level in group A were significantly lower than those in group B and C, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The expression of miR-30a-5p in group A was negatively correlated with CTH and H2S ($P < 0.05$). CTH is the coding gene of CSE, and dual luciferase reporter gene detection results showed that miR-30a-5p can directly act on the 3 '-UTR terminal of CSE, and significantly inhibit the expression of CSE.

Conclusion Overexpression of miR-30a-5p may reduce endogenous H2S generation and aggravate the occurrence and development of bronchial asthma by down-regulating the gene expression of CSE.

Keywords: asthma；miR-30a-5p；hydrogen sulfide；cystathionine-γ-lyase；

43. Clinical Characteristics of Mycoplasma Pneumoniae Pneumonia with Pulmonary Embolism in Children and Validation of PE Prediction Criteria

Yiran Xiao [1], Xinyi Jia [1], Anni Cao [1], Deyu Zhao [1], Baidi Fu [1], Man Tian [1,], Xiaojun Zhang [2,], Feng Liu [1,]

[1] Department of Respiratory Medicine, Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China.

[2] Department of Radiology, Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, 210008, China

Background: Pulmonary embolism (PE) is recognized as a rare, life-threatening complication of Mycoplasma pneumoniae pneumonia (MPP). We aim to evaluate the clinical characteristics of MPP with PE, and examine the diagnostic accuracy of three adult-validated PE prediction criteria in children.

Methods: We retrospectively analyzed MPP patients who underwent computerized tomography pulmonary angiography (CTPA) due to suspicion of PE in Children's Hospital of Nanjing Medical University from January 2019 to December 2023. The demographic, clinical, laboratory, and imaging characteristics of the patients were retrospectively recorded and the application of three adult PE pretest probability strategies in children were assessed accordingly. We performed univariate analysis and evaluated potential predictors for PE in pediatric MPP using logistic regression analysis and receiver operating characteristic (ROC) curves. The enrolled PE patients were further analyzed to investigate the variables that affecting the categorization of PE among the subgroups.

Results: A total of 302 children with MPP were enrolled in this study. Univariate analysis revealed that days of fever before CTPA, chest distress, dyspnea, tachycardia, hypertension, D-dimer and alpha-hydroxybutyrate dehydrogenase (α-HBDH) were statistically significant between the PE and non-PE groups ($P<0.05$). When applied retrospectively, the YEARS criteria presented the best overall diagnostic accuracy than Wells and PERC, with a sensitivity of 96.7%, 20.0%, 100%, and a specificity of 52.6%, 92.3%, 15.4%, respectively. Multivariate logistic regression analysis identified days of fever before CTPA [OR=1.159 (95%CI: 1.033-1.301), $P<0.05$], D-dimer [OR=1.000 (95%CI: 1.000-1.001), $P<0.05$] and α-HBDH [OR=1.019 (95%CI: 1.012-1.025), $P<0.05$] as independent risk factors for PE in MPP children. The combined metrics of those three variables had the area under curve (AUC) of 0.964 (95%CI: 0.932-0.995), showing better prediction value than separate. Few characteristics were found significant in the univariate analysis of PE subgroups.

Conclusions: Days of fever, D-dimer and α-HBDH were the predictive characteristics of PE in MPP. YEARS criteria demonstrated a relatively better overall

diagnostic accuracy in MPP children complicated of PE compared to Wells criteria and PERC rule.

Keywords: Mycoplasma pneumoniae pneumonia, pulmonary embolism, children, clinical characteristic, PE prediction criteria

皮肤过敏专题

44. 环境与过敏性皮肤病相关性研究进展

葛星宇[1]　胡凤侠[2]　梁俊琴[3]

1 新疆医科大学研究生学院，乌鲁木齐　830000；

2 新疆维吾尔自治区人民医院皮肤性病科,新疆皮肤病临床研究中心,新疆皮肤病研究重点实验室（XJYS1707），乌鲁木齐　830002；

3 新疆维吾尔自治区人民医院变态反应（过敏）科，新疆维吾尔自治区人民医院生物医学治疗中心，乌鲁木齐　830002

摘要： 近几十年，过敏性皮肤病的患病率呈显著上升趋势，严重危害患者的身心健康和生活质量。过敏性皮肤病主要是由 IgE 介导的变态反应疾病，其发病受环境和遗传因素影响。环境可能通过不同机制促进过敏性皮肤病的发展，而早期对过敏性皮肤病患者进行环境风险的评估和预防对于改善患者症状具有重大意义。本文主要阐述环境与过敏性皮肤病的相关性及最新研究进展，为过敏性皮肤病高风险患者提供更多预防思路，并展望环境干预在预防措施及个体化诊疗中的前景。

关键词： 环境；过敏性皮肤病；变态反应

Advances in research on the relevance of environment to allergic skin diseases

Ge Xingyu[1] ,Hu Fengxia[2] ,Liang Junqin[#2]

[1], Xinjiang Medical University, Urumqi 83000, China;

[2] Department of Dermatology and Venereology，People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region，Xinjiang Clinical Research Center for Dermatology

and Venereology，Xinjiang Key Laboratory of Dermatology Research（XJYS1707）, Urumqi 830002,China；[3]Department of Allergy, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region,Treatment Center of Biomedicine,People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830002,China

Abstract In recent decades, the prevalence of allergic skin diseases has been on a significant rise, seriously jeopardizing the physical and mental health and quality of life of patients. Allergic dermatoses are mainly IgE-mediated allergic diseases, and their development is influenced by environmental and genetic factors. The environment may promote the development of allergic dermatosis through different mechanisms, and early assessment and prevention of environmental risks in patients with allergic dermatosis is of great significance in improving their symptoms. This article focuses on the correlation between the environment and allergic skin diseases and the latest research progress, provides more preventive ideas for patients with high risk of allergic skin diseases, and looks forward to the prospect of environmental intervention in preventive measures and individualized diagnosis and treatment.

Keywords: Environment; Allergic skin disease; Allergic reaction

过敏性皮肤病[1]（Allergic skin disease，ASD）主要由 IgE 介导，是一类包括特应性皮炎[2]、荨麻疹[3]等在内的先天性免疫和适应性免疫异常的炎症性皮肤病。该病主要临床表现为强烈瘙痒，严重干扰患者的日常生活及工作。ASD 在儿童和成人群体中普遍存在，其高额的医疗保健费用给个人-家庭及社会造成了巨大的经济负担[4]。ASD 在过去被认为只在发达国家具有高患病率，但近 30 年发展中国家的 ASD 患病率伴随着国际产业转移进程一路攀升。单一的遗传因素角度不能完全解释近几十年全球 ASD 患病率迅猛增长这一现象，环境因素可能在 ASD 的发生发展过程中发挥着至关重要的作用[1]。本文针对环境因素（包括气象、空气污染物、微生物等因素）与 ASD 的相关研究进展进行了系统总结，重点阐述特应性皮炎（Atopic dermatitis，AD）的相关进展。

1 气象因素

1.1 季节

季节在ASD的发生发展过程中起着至关重要的作用，其影响着全年龄段人群。据meta分析显示[5]北半球0-12岁儿童AD患病率同秋季出生（OR=1.16，95%CI=1.06-1.28；P=.0018）及冬季出生（OR=1.15，95%CI=1.04-1.27；P=.0076）之间呈弱正相关，这可能与北半球秋冬季节紫外线辐射匮乏所致皮肤屏障破坏、免疫基因激活诱发婴幼儿AD症状有关。此外，Dunlop等[6]发现在美国多种族儿童群体中该风险关联可增加6%的儿童AD发病率，且该易感状态可持续至青春期时期。在生命早期的营养环境以及生长发育状况，对成年后期的健康有独特而重要的影响，尤其是对ASD的影响。父母方具有过敏性疾病病史以及男性儿童等易感群体需从生命早期开始，积极进行健康管理、减小ASD风险，预防ASD的发生、发展，实现对高风险易感人群的保护。

1.2 紫外线辐射

紫外线辐射 (Ultraviolet Rays Radiation，UVR)在 AD 的疾病进程中起着互相矛盾的作用。一方面，由于紫外线光疗具有抑制变态反应和减少金黄色葡萄球菌和马拉色菌定植的作用，因此光疗是 AD 的常见治疗方法，尤其适用于中度 AD 和复发性 AD 的治疗[7]。另一方面，UVR 会促进皮肤炎症介质释放并加重 AD 症状，甚至在光疗治疗数月后诱发转化光敏感特应性皮炎(photosensitive AD)[8]。Gu 等[9]发现白天 A 波段紫外线（320-400nm) 暴露与 AD 门诊就诊量呈正相关，而白天 B 波段紫外线（280-320nm) 暴露与 AD 门诊就诊量的正向关联相对较弱，白天 B 波段紫外线（280-320nm) 高强度暴露时与 AD 门诊就诊量呈负相关；以上关联在 0-7 岁及 45 岁以上 AD 患者群体间和寒冷季节的状况下显著增强。此外，UVR 在内源性的光过敏原（氯丙嗪、重铬酸钾和硫柳汞等）的介导下可诱发皮肤迟发型超敏反应、加重 Th1 型炎症反应导致 AD 患者的难治性面部红斑[10]。总的来说，UVR 可缓解 ASD 症状，皮肤屏障功能脆弱人群应注意避免日间 UVR 过度暴露，减少 ASD 患病风险。ASD 患者在进行紫外线光疗前应筛查光过敏风险，及避免接触内源性光过敏原。

1.3 环境温度

环境温度作为重要的气象因素，在人类的生活生产中发挥着重要作用。人体皮肤表面存在着大量的温觉感受器，环境温度影响着皮肤屏障功能和内环境免疫

稳态。极端的环境温度及剧烈的温度波动会增加 ASD 发病风险。一篇在兰州的研究[11] 发现低温与高温均可增加 AD 门诊就诊人次；高温（25.4℃以上）时汗液过多分泌及 TRPV3 通道激活[12]可加重瘙痒并加剧 AD 风险，低温（-4.2℃以下）时皮肤屏障会受到破坏并主细胞激活以释放组胺[13]。张静等[14]发现高温与荨麻疹门诊就诊人次不仅呈正相关，还存在着明显的滞后效应，气温越高荨麻疹的滞后效应越明显；这可能和高温下环境过敏原的的接触机会放大有关，而且接触过敏原诱发的I型炎症反应存有一定的潜伏期。此外，高昼夜温差会增加迟发型荨麻疹的风险[15]，这可能与高昼夜温差下环境过敏原浓度升高、人体免疫系统的有限代偿被破坏有关。

气候因素作为一种最为基本的非特异性环境因素，早已全面渗透进人类的日常生活生产活动的每个环节。气候因素是经常地、每时每刻地在人类的不同生命阶段中发挥着影响。在生命阶段的脆弱环节（如婴幼儿、老年人）需要格外注意气候防护从而降低 ASD 易感性。

2 空气污染物因素

随着国际工业化进程的推进，空气污染物对人类健康的危害成倍增加。空气污染物中各种颗粒物及其他物质加快了 ASD 发生发展过程，相关研究日趋受到重视。空气污染物直接影响 ASD 的发生发展进程，同时气象因素在其中起着辅助调节作用[16] 。

可吸入颗粒物（particulate matter，PM）不仅与 AD 发病率显著相关[17, 18]，而且在寒冷与幼儿等因素的影响下则会产生更高的风险[19]。Vogeley 等[20]发现 PM 富含的多环芳烃（polycyclic aromatic hydrocarbons，PAHs）可诱发及加重 AD 症状；在持续的慢性 PM/PAHs 暴露下，每增加一个醛酮还原酶 1C3 SNP rs12529 效应等位基因，患有 AD 的机会将显著增加大约 37%-38%；PM/ PAHs 暴露可诱导人体皮肤醛酮还原酶 1C3 表达，由于较高的 rs12529 效应等位基因频率(effect allele frequency,EAF)，一些人群(如亚洲人，EAF = 0.861)可能比其他人群(如欧洲人，EAF = 0.405)更容易在 PM/PAHs 暴露诱导下发生或加重 AD。Li 等[21]发现短期接触空气污染物（O_3、$PM_{2.5}$ 、PM_{10}）会增加荨麻疹的发病率，且 $PM_{2.5}$ 暴露相较 PM_{10} 暴露对慢性荨麻疹产生更强的累积效应。

空气污染物的短期暴露显著增加 ASD 的发病风险，且其在气候非特异性因素的调节作用下会加剧 ASD 发病风险。Wang 等[22]研究表明空气污染物($PM_{2.5}$、PM_{10}、SO2、NO_2、O_3)对 AD 住院就诊的短期影响有着明显的季节效应；寒冷季节条件下空气污染物对 ASD 的影响约为温暖季节的 1.7 -3.0 倍。 Hu 等[23]发现上海全年低温和低相对湿度、高日温差和高水平的空气污染物（包括 NO_2、SO_2、PM_{10}、$PM_{2.5}$、O_3）显著增加了儿童群体 AD 门诊就诊人次，且该影响的强度在寒冷季节加重并可维持 7-10 天。在广州的研究[24]发现空气污染物（$PM_{2.5}$ 、PM_{10}、NO_2、SO_2）短期暴露与荨麻疹就诊增加的正向关联在寒冷季节加剧，这与先前在北京、加拿大的研究结果相一致[25, 26]，而在兰州[27]和石家庄[28]的研究结果却发现这种关联反而在温暖季节更为明显，城市之间的地理差异可能导致上述结果之间的差异；广州是湿润的亚热带气候的大型海洋城市，而兰州和石家庄是温带气候的内陆城市。

空气污染物暴露主要影响着城市群体，城市居民可通过污染物气象预报减少空气污染物暴露风险、佩戴防护口罩和空气净化器来进行个体防护。

3 肠道微生物因素

每个人体内都有数以亿计的微生物，尤其是胃肠道的微生物群，因其能量代谢、营养供应、维持免疫稳态[29]等方面发挥着重要作用，被叫做“被遗忘的器官”。肠道微生物群已被证明与变态反应的“抑制剂”如乙酸盐和丁酸盐等短链脂肪酸(Short Chain Fatty Acid，SCFA)的生成有关[30]。Lee 等[31]发现“产 SCFA 菌群”在产后数小时婴儿肠道内的无序定植可导致肠道 SCFA 不足和 IgE 水平升高，SCFA 不足会降低宿主细胞的耗氧率，肠道富余的氧气会扰乱肠道微生物群的分布，促进生命早期变态反应的发生并提高 ASD 易感性。多项研究[32-34]证明口服益生菌可减少金黄色葡萄球菌等细菌的异常定植、恢复肠道微生物群多样性及肠道功能从而缓解 AD 症状。

虽然肠道微生物群越来越多地被视为 AD 的一个可针对的促成因素，但对于微生物失调是否继发于患病皮肤或是否早于症状出现仍存在疑问。Rauer、Chaudhary 等[34, 35]发现与 AD 相关的肠道菌群失调早于疾病发作，其代谢产物影响 AD 的后续发展，然而在丹麦进行的新生儿前瞻队列研究则认为该影响仅限于父母方有特应性疾病史的条件下[36]。Wang 等[37]发现 AD 患者肠道微生物菌群维生素

B_6 合成较正常人群下调，缺乏维生素 B_6[38]会破坏人体的 Th1/Th2 平衡稳态导致 Th2 型炎症反应并增加 ASD 发病风险，肠道菌群紊乱可能参与 ASD 的发生机制。Wang 等[39]研究发现在属水平上乳酸菌（Lactobacillus）、苏黎世杆菌属（Turicibacter）和考拉杆菌属（Phascolarctobacterium）和维持免疫平衡的 G-蛋白偶联受体成正相关，缺乏这三种菌群可能导致慢性荨麻疹的发病。Liu[40] 等发现罕见小球菌属和布氏瘤胃球菌是皮肤划痕症（symptomatic dermographism）严重程度的肠道微生物标志物，肠杆菌科和克雷伯氏菌的富集与 CSD 持续时间正相关。Zhu 等[41]发现 CSU 患者肠道微生物群分别减少了血液中 SCFA 和增加脂多糖水平从而刺激肥大细胞产生皮肤炎症，这暗示着肠道菌群失调可能介入 CSU 的发病机制。

肠道微生物作为连接外界环境和人体炎症内环境的桥梁，在生命早期阶段就影响着免疫功能的形成并发挥着抗炎维持免疫稳态的作用。肠道菌群失调可加剧 ASD 症状，目前研究倾向认为肠道菌群失调先于 ASD 推动 ASD 的产生，应从生命早期补充益生菌维护内环境免疫平衡从而降低变态反应发生风险和 ASD 易感性。

4 结语

环境因素在ASD的发生发展进程中发挥着重要作用，其活跃的参与AD的发病进程；既往研究主要集中在空气污染物因素对ASD的影响，关于综合全球气象因素对ASD的直接影响以及其对ASD的间接影响方面，在包括中国在内的发展中国家仍然存在认识空白。现有文献对室内环境污染关注不足，这对生命早期与成人阶段的过敏性皮肤病预防及个性化诊疗-管理十分重要。近年来肠道菌群研究结果颇丰，菌群-菌群-宿主之间相互作用，提示微生态疗法较现有治疗更为个体化、复杂化。目前研究倾向认为生命早期的肠道菌群影响儿童变态反应的发生与进展，而不是简单的儿童变态反应/特应性进程的一个综合后果。未来应更深入探究机体各种微生物与AD之间的作用机制，尽可能探索不同条件下各菌株性质、相应代谢产物对微生物以及人体的效应，为AD患者提供微生态治疗靶点和新干预措施。通过AD症状、微生物组、外界环境暴露之间的关联，可对过敏性皮肤病患者人群做到精准诊疗,制订个体化的干预方案。

参考文献

[1] Faraz K, Seely M, Marano A L. The role of the environment in allergic skin disease[J]. Curr Allergy Asthma Rep, 2024.

[2] Schuler C T, Billi A C, Maverakis E, et al. Novel insights into atopic dermatitis[J]. J Allergy Clin Immunol, 2023,151(5):1145-1154.

[3] Pier J, Bingemann T A. Urticaria, Angioedema, and Anaphylaxis[J]. Pediatr Rev, 2020,41(6):283-292.

[4] Fasseeh A N, Elezbawy B, Korra N, et al. Burden of Atopic Dermatitis in Adults and Adolescents: a Systematic Literature Review[J]. Dermatol Ther (Heidelb), 2022,12(12):2653-2668.

[5] Calov M, Alinaghi F, Hamann C R, et al. The Association Between Season of Birth and Atopic Dermatitis in the Northern Hemisphere: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2020,8(2):674-680.

[6] Dunlop J H, Keller J P, Peng R D, et al. The effect of season of birth on atopic dermatitis and food allergy[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2020,125(2):221-223.

[7] Wollenberg A, Christen-Zach S, Taieb A, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2020,34(12):2717-2744.

[8] Hart P H, Norval M, Byrne S N, et al. Exposure to Ultraviolet Radiation in the Modulation of Human Diseases[J]. Annu Rev Pathol, 2019,14:55-81.

[9] Gu H J, Peng L, Jiang W C, et al. Impact of solar ultraviolet radiation on daily outpatient visits of atopic dermatitis in Shanghai, China[J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2021,28(14):18081-18088.

[10] Gao H, Zhang Z, Ma L, et al. Photosensitivity is an important cause of refractory facial erythema in atopic dermatitis: A retrospective study of 82 Chinese patients[J]. Photodermatol Photoimmunol Photomed, 2023,39(4):318-324.

[11] Wang F, Shi C, Dong J, et al. Association between ambient temperature and atopic dermatitis in Lanzhou, China: a time series analysis[J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2021,28(47):67487-67495.

[12] Tsagareli M G, Follansbee T, Iodi C M, et al. Targeting Transient Receptor Potential (TRP) Channels, Mas-Related G-Protein-Coupled Receptors (Mrgprs), and Protease-Activated Receptors (PARs) to Relieve Itch[J]. Pharmaceuticals (Basel), 2023,16(12).

[13] Engebretsen K A, Johansen J D, Kezic S, et al. The effect of environmental humidity and temperature on skin barrier function and dermatitis[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2016,30(2):223-249.

[14] 张静, 石春蕊, 廖蓓, 等. 基于分布滞后非线性模型分析气温对兰州市荨麻疹门诊人次的影响[J]. 中国医学科学院学报, 2021,43(05):727-735.

[15] Wu Y, Zhang J, Luo G, et al. Association between diurnal temperature range and outpatient visits for urticaria disease in Lanzhou, China: a distributed lag nonlinear analysis[J]. Int Arch Occup Environ Health, 2024,97(1):1-8.

[16] Patella V, Florio G, Palmieri M, et al. Atopic dermatitis severity during exposure to air pollutants and weather changes with an Artificial Neural Network (ANN) analysis[J]. Pediatr Allergy Immunol, 2020,31(8):938-945.

[17] Park T H, Park S, Cho M K, et al. Associations of particulate matter with atopic dermatitis and chronic inflammatory skin diseases in South Korea[J]. Clin Exp Dermatol, 2022,47(2):325-334.

[18] Park S K, Kim J S, Seo H M. Exposure to air pollution and incidence of atopic dermatitis in the general population: A national population-based retrospective cohort study[J]. J Am Acad Dermatol, 2022,87(6):1321-1327.

[19] Luo P, Wang D, Luo J, et al. Relationship between air pollution and childhood atopic dermatitis in Chongqing, China: A time-series analysis[J]. Front Public Health, 2022,10:990464.

[20] Vogeley C, Kress S, Lang D, et al. A gene variant of AKR1C3 contributes to interindividual susceptibilities to atopic dermatitis triggered by particulate air pollution[J]. Allergy, 2023,78(5):1372-1375.

[21] Li J, Song G, Mu Z, et al. The differential impact of air pollutants on acute urticaria and chronic urticaria: a time series analysis[J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2023,30(6):14656-14662.

[22] Wang H L, Sun J, Qian Z M, et al. Association between air pollution and atopic dermatitis in Guangzhou, China: modification by age and season[J]. Br J Dermatol, 2021,184(6):1068-1076.

[23] Hu Y, Jiang F, Tan J, et al. Environmental Exposure and Childhood Atopic Dermatitis in Shanghai: A Season-Stratified Time-Series Analysis[J]. Dermatology, 2022,238(1):101-108.

[24] Wang H, Matusik M, Wunderlich R, et al. Short-Term Ambient Air Pollution and Urticaria in Guangzhou, China: Estimating the Association and Population Attributable Fraction[J]. Toxics, 2023,11(12).

[25] Wang W, Zhang W, Zhao J, et al. Short-Term Exposure to Ambient Air Pollution and Increased Emergency Room Visits for Skin Diseases in Beijing, China[J]. Toxics, 2021,9(5).

[26] Jadhav R, Alcala E, Sirota S, et al. Risk Factors for Acute Urticaria in Central California[J]. Int J Environ Res Public Health, 2021,18(7).

[27] Zhang J, He Y, Shi C. Short-term effects of multiple ozone metrics on outpatient visits for urticaria in Lanzhou, China[Z]. 2022: null, null.

[28] Nie Y, Liu L, Xue S, et al. The association between air pollution, meteorological factors, and daily outpatient visits for urticaria in Shijiazhuang, Hebei Province, China: a time series analysis[J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2023,30(4):10664-10682.

[29] Schupack D A, Mars R, Voelker D H, et al. The promise of the gut microbiome as part of individualized treatment strategies[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2022,19(1):7-25.

[30] Di Costanzo M, De Paulis N, Biasucci G. Butyrate: A Link between Early Life Nutrition and Gut Microbiome in the Development of Food Allergy[J]. Life (Basel), 2021,11(5).

[31] Lee M J, Park Y M, Kim B, et al. Disordered development of gut microbiome interferes with the establishment of the gut ecosystem during early childhood with atopic dermatitis[J]. Gut Microbes, 2022,14(1):2068366.

[32] Climent E, Martinez-Blanch J F, Llobregat L, et al. Changes in Gut Microbiota Correlates with Response to Treatment with Probiotics in Patients with Atopic Dermatitis. A Post Hoc Analysis of a Clinical Trial[J]. Microorganisms, 2021,9(4).

[33] Jeong D Y, Ryu M S, Yang H J, et al. Pediococcus acidilactici intake decreases the clinical severity of atopic dermatitis along with increasing mucin production and improving the gut microbiome in Nc/Nga mice[J]. Biomed Pharmacother, 2020,129:110488.

[34] Rauer L, Reiger M, Bhattacharyya M, et al. Skin microbiome and its association with host cofactors in determining atopic dermatitis severity[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2023,37(4):772-782.

[35] Chaudhary P P, Myles I A, Zeldin J, et al. Shotgun metagenomic sequencing on skin microbiome indicates dysbiosis exists prior to the onset of atopic dermatitis[J]. Allergy, 2023,78(10):2724-2731.

[36] Halling A S, Fritz B G, Gerner T, et al. Reduced Skin Microbiome Diversity in Infancy Is Associated with Increased Risk of Atopic Dermatitis in High-Risk Children[J]. J Invest Dermatol, 2023,143(10):2030-2038.

[37] Wang Y, Hou J, Tsui J C, et al. Unique Gut Microbiome Signatures among Adult Patients with Moderate to Severe Atopic Dermatitis in Southern Chinese[J]. Int J Mol Sci, 2023,24(16).

[38] Qian B, Shen S, Zhang J, et al. Effects of Vitamin B6 Deficiency on the Composition and Functional Potential of T Cell Populations[J]. J Immunol Res, 2017,2017:2197975.

[39] Wang X, Yi W, He L, et al. Abnormalities in Gut Microbiota and Metabolism in Patients With Chronic Spontaneous Urticaria[J]. Front Immunol, 2021,12:691304.

[40] Liu R, Peng C, Jing D, et al. Biomarkers of Gut Microbiota in Chronic Spontaneous Urticaria and Symptomatic Dermographism[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021,11:703126.

[41] Zhu L, Jian X, Zhou B, et al. Gut microbiota facilitate chronic spontaneous urticaria[J]. Nat Commun, 2024,15(1):112.

45. 乌帕替尼治疗度普利尤单抗抵抗的老年重度特应性皮炎患者 1 例

邱云；布瓦杰尔·亚克亚；晏佳雯；赵舒文；努尔阿迪力

新疆维吾尔自治区人民医院皮肤性病科，新疆皮肤性病临床医学研究中心，新疆皮肤病研究重点实验室

摘要：患者男，87 岁，反复全身起红疹伴瘙痒 7 年余。结合患者症状、体征、相关检查明确诊断为特应性皮炎，传统治疗欠佳。患者有过敏性鼻炎病史。实验室检查：嗜酸性粒细胞计数：0.56*10^9/L,患者接受 6 次的度普利尤单抗治疗后，因出现上呼吸道感染症状，于躯干、四肢再次出现大片红斑、丘疹及脱屑症状，瘙痒仍较重。完善相关检查评估感染症状好转，病情稳定，排除禁忌后停用度普利尤单抗并口服乌帕替尼治疗后，患者躯干、四肢皮疹明显改善。

[**关键词**] 特应性皮炎；度普利尤单抗；度普利尤单抗；乌帕替尼

临床资料：患者男，87 岁，于 7 年前无明显诱因双侧小腿起红色丘疹，伴瘙痒明显，初未在意，未诊治；期间反复发作，自行给予外用药物（具体不详）治疗，症状可缓解。但病情反复，多次我科住院治疗，明确诊断为“特应性皮炎（中重度）”，曾给予口服“甲氨蝶呤 15mg/周，雷公藤多苷片 25mg tid”免疫调节治疗，外用“卤米松软膏、复方多黏菌素 B 软膏”抗炎抗感染，依沙吖啶溶液中药塌渍消炎、收敛等对症治疗后上述症状缓解出院。自行停药后上述症状反复发作，时轻时重，间断口服“氯雷他定片、依巴斯汀片、维生素 C 片”、外用“卤米松乳膏”治疗，效果一般。病程中，患者一般情况尚可，神志清，精神可，饮食可，

睡眠可，大小便正常，否认发热、咳嗽、咳痰、乏力，否认恶心、呕吐、腹胀，否认脱发、畏光、关节疼痛等不适，近期体力、体重未见明显变化。

既往有过敏性鼻炎病史，家族史无特殊。

皮肤科专科查体：全身皮肤干燥，颜面部弥漫性潮红、水肿，以眼睑为重，其上可见散在丘疹、黄色结痂、抓痕。躯干、四肢可见密集分布的红色斑片、边界欠清，其上可见大小不等的红色丘疹，以双前臂、双小腿为重，部分破溃、结痂，部分斑片表面糜烂，裂隙形成，周围可见褐色色素沉着斑，未见渗液、溃疡等，未见明显水疱、大疱、血疱、溃疡、坏死。

病情评估：特应性皮炎严重程度评分（SCORAD）65 分，皮损占体表面积的 50%，瘙痒数值分级量表（NRS）评分 8 分，研究者整体评分（IGA） 4 分。

实验室检查：血常规:白细胞 14.06↑10^9/L，中性粒细胞数 12.01↑10^9/L，嗜酸性粒细胞计数： 0.56↑10^9/L 。凝血功能:D-二聚体 1.650↑mg/L 。总 IgE:242.47IU/ml 。甲功全套检测:三碘甲状原氨酸 0.51↓ng/mL，甲状腺素 4.87↓μg/dL，游离三碘甲状原氨酸 1.80↓pg/mL。25 羟基维生素 D3：15.20 ng/mL。肿瘤标志物:人血清鳞癌抗原 SCC2.50↑ng/mL。淋巴细胞亚群分析:淋巴细胞计数 1333.00↓个/μL，CD4+CD8+T 细胞百分比 1.95↑%。余 C-反应蛋白、降钙素原、BNP 测定、肝肾功、离子、随机血糖、结核杆菌抗体、HIV 抗体、梅毒抗体、空腹血糖、血脂、粪便常规均未见明显异常。

诊断：特应性皮炎（中重度）

治疗：度普利尤单抗起始剂量 600mg 皮下注射，维持剂量 300mg q2w。使用度普利尤单抗 12 周治疗后，患者皮疹出现突然加重，全身出现弥漫性红斑，伴有剧烈瘙痒。

病情评估：特应性皮炎严重程度评分（SCORAD）60 分，皮损占体表面积的 48%，瘙痒数值分级量表（NRS）评分 8 分，研究者整体评分（IGA）4 分。为进一步治疗控制患者病情，经患者知情同意后，常规筛查血尿常规、肝肾功能、凝血功能、血脂正常，排除结核、肝炎等感染因素及肿瘤和自身免疫性疾病的风险因素后，停用度普利尤单抗改予口服乌帕替尼 15mg qd 治疗，治疗 4 周后患者皮疹较前明显消退，特应性皮炎严重程度评分（SCORAD）30 分，皮损占体表面积的 10%，瘙痒数值分级量表（NRS）评分 2 分，研究者整体评分（IGA）

2 分。服用一月后皮疹完全消退，无瘙痒不适，予以复查提示血常规、肝肾功、凝血未见明显异常。

治疗前





使用度普利尤单抗 12 周治疗后，患者皮疹出现突然加重，全身出现弥漫性红斑，询问病史患者 1 周前出现上呼吸道感染症状





使用乌帕替尼治疗后



讨论

特应性皮炎(AD)是一种瘙痒明显、易复发、炎症性皮肤病,常伴发过敏性鼻炎等其他特应性疾病,全球发病率不断上升。BYLUND 等[1]综述了 AD 的全球总体患病率,儿童为 1.7%~32.8%,成人为 1.2%~9.7%。AD 的患病率、发病率、医疗利用率、费用高, 严重影响患者和家庭生活的质量,目前其是一个全球性的公共卫生问题[2-3]。研究表明,Janus 激酶-信号转导及转录激活因子(JAK-STAT)通路在 AD 发病机制中起着重要作用,JAK 抑制剂是 AD 的新兴疗法[4]。乌帕替尼是一种具有口服活性、高效、耐受性良好的 JAK1 抑制剂,可同时抑制多种细胞因子调控 AD 发病机制的多个步骤,是 AD 治疗的重要选择。乌帕替尼治疗 AD 的总体疗效和安全性数据显示其具有良好的获益-风险关系,且其不良反应在很大程度上是可预测的。 与度普利尤单抗相比,乌帕替尼在疗效方面具有显著的统计学优势,故乌帕替尼为难治性 AD 患者提供了一种有效的长期治疗方案。目前,乌帕替尼在 AD 的发病机制中尚未完全清晰,乌帕替尼在其他疾病(类风湿关节炎、银屑病关节炎、克罗恩病)中的疗效也令人满意,仍需进一步探索以获得最大利益。

参考文献

[1] BYLUNDS,KOBYLETZKILB,SVALSTEDTM,etal. Prevalence and incidence of atopic dermatitis:asystematicreview[J].ActaDerm Venereol,2020,100(12):adv00160.

[2] SILVERBERG,JI.Public health burden and epidemiology of atopic dermatitis [J].Dermatol Clin,2017,35(3):283-289.

[3] WOLLENBERG A,CHRISTEN-ZÄCH S,TAIEBA,et al.European Task for atopic der Matitis /EADV eczema task force.ETFAD /EADVeczematask force 2020 position paper

On diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children [J].Eur Acad Dermatol Venereol, 2020,34(12):2717-2744.

[4]MONTILLA AM,GMEZ-GARCÍ AF,GMEZ-ARIA SPJ,et al.Scopingreviewontheuseofdrugs targeting JAK/STAT pathway in atopic dermatitis,vitiligo,and alopecia areata[J].Dermatol The,2019,9(4):655-683.

46. 营养在过敏性皮肤病中的研究进展

周珂[1] 梁俊琴[2] 徐上知[1, 3]

作者单位：1.石河子大学医学院预防医学系 2.新疆维吾尔自治区人民医院变态反应（过敏）科，新疆皮肤病临床医学研究中心，新疆皮肤病研究重点实验室（XJYS1707） 3.新发传染病防控与公共卫生安全兵团重点实验室

通讯作者：梁俊琴，E-mail：drliangjq@163.com；徐上知，E-mail：892668534@qq.com

【摘要】过敏性皮肤病是一类常见的疾病，其发生与多种因素有关，营养可通过影响炎症反应、肠道菌群结构功能和皮肤黏膜的屏障功能对过敏的发生和防治造成影响。本文主要探讨了营养与过敏性皮肤病之间的关系，包括高脂饮食、高糖饮食、高盐饮食、高蛋白饮食对过敏性皮肤病的影响。同时，文章还讨论了一些具有抗过敏作用的营养素（如维生素、矿物质和膳食纤维）在过敏性皮肤病中的作用，最后对营养在过敏性皮肤病治疗中的应用前景进行了展望。

关键词：营养；膳食；过敏性皮肤病

基金项目：新疆维吾尔自治区自然科学基金-杰出青年科学基金（2022D01E81）；新疆维吾尔自治区“天山英才”-青年科技拔尖人才专项（2022TSYCCX0109）；新疆维吾尔自治区“天山创新团队计划”（2023D14005）

Progress on research of nutrition in allergic dermatological diseases

ZHOU ke[1], LIANG junqin[2], XU shangzhi[1,3]

1.Department of Preventive Medicine, School of Medicine, Shihezi University, Shihezi, Xin-jiang, 832003 People's Republic of China. 2.Department of Allergy, People's Hospital of Xinjiang Uygur Auto-nomous Region, Xinjiang Clinical Research Center For Dermatologic Diseases, Xinjiang Key Laboratory of Dermatology Research (XJYS1707), Urumqi, 830002 China. 3.Key Laboratory for Prevention and Control of Emerging Infectious Diseases and Public Health Security, the Xinjiang Production and Constru-ction Corps.

Corresponding author: LIANG junqin, E-mail: drliangjq@163.com; XU shangzhi, E-mail: 892668534@qq.com

[Abstract] Allergic dermatological diseases represent a common group of conditions with multifactorial etiologies. Nutrition plays a significant role in the occurrence and prevention of allergy by influencing the inflammatory response, gut microbiota, and the barrier function of skin mucosa. The relationship between nutrition (high-fat diet, high-sugar diet, high-salt diet and high-protein diet included) and allergic dermatological diseases is discussed in this article. Also, the potential roles of some nutrients (such as vitamins, minerals and dietary fibers) that have anti-allergic effects in allergic dermatological disease are discussed. Finally, an outlook on the application of nutrition in the treatment of allergic dermatological disease is provided.

Key words: Nutrients; diets; allergic dermatological diseases

Fund program: Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region-

Distinguished Young Scholars (2022D01E81); Tianshan Talent Fund Project of Xinjiang Uy-

gur Autonomous Region-Youth Science and Technology Talents (2022TSYCCX0109); Tian-
shan Innovation Team Fund Project of Xinjiang Uygur Autonomous Region (2023D1 4005)

引言

随着社会经济发展，人们生活水平逐渐提升，对营养的需求日益增加。不合理的营养引发了越来越多营养相关疾病。其中，过敏性皮肤病作为一类常见的皮肤疾病，在全球范围内成为一个日益严重的健康问题。

根据《中国特应性皮炎诊疗指南》，我国特应性皮炎 (atopic dermatitis, AD) 患病率迅速增长，发病原因主要包括炎症反应异常、皮肤屏障功能受损、肠道菌群紊乱等。治疗方法主要涉及注射糖皮质激素、口服抗组胺药物、使用抗微生物制剂等[1]，涉及食物和营养方面较少。营养与过敏性皮肤病息息相关，本文探究了营养与 AD 等过敏性皮肤病的关系，为过敏性皮肤病的预防和治疗提供参考。

一、过敏性皮肤病的概述

过敏性皮肤病是一类由于身体免疫系统对特定物质过度反应而引起的皮肤病。常见的过敏性皮肤病包括荨麻疹、过敏性皮炎、AD、接触性皮炎等。它们的症状包括皮肤瘙痒、红肿、水疱和糜烂等[2]。其发病机制主要是免疫系统对过敏原产生过度反应，产生过多免疫细胞和炎症因子，导致皮肤病变的发生。

过敏性皮肤病在全球范围内普遍存在，且呈现增加趋势，儿童和青少年更容易受到影响[3]，生活方式、食物、环境和遗传等因素在过敏性皮肤病的发生和发展中发挥着作用[4,5]。

二、营养与过敏性皮肤病的关系

营养与过敏性皮肤病密切相关，高盐、高糖和高脂肪饮食与过敏性皮肤病的发病风险增加相关，可通过多种机制影响免疫系统的功能，包括引起炎症反应、改变肠道微生物群结构和引起氧化应激等。高蛋白饮食和特定营养素（如维生素、膳食纤维和微量元素）与过敏性皮肤病的预防和治疗相关。

（一）高脂饮食

高脂饮食中脂肪供能比较高，为35%～45%，其中饱和脂肪酸比例较高，占膳食能量的 18%[6]。越来越多的研究证明膳食脂肪摄入过多会导致肥胖等疾病，也与过敏性皮肤病的发生发展有关。

1、引起炎症反应

炎症反应是过敏性皮肤病的重要发病机制，高脂饮食易引起人体肥胖，过多的脂肪摄入会激活炎症细胞，释放炎症介质，降低机体对过敏性疾病的防御能力，导致皮肤炎症和过敏反应的发生。根据 Hussain 等[7]的研究，高脂饮食饲喂 12 周建立肥胖小鼠模型后，使用胃内过敏原诱导食物过敏，试验组和对照组过敏评分具有显著差异，肥胖小鼠体内炎症因子显著增高，过敏易感性增加。

2、肠道微生物改变

高脂饮食可以改变肠道微生物的结构和功能。肠道微生物结构密切影响机体免疫细胞的发育和功能，不健康的肠道微生物平衡会导致免疫失调，增加过敏性皮肤病的发病风险。程蕾等[8]的研究发现，脂肪含量高的饮食会改变肠道微生物结构，短链脂肪酸生成减少，肠道屏障受损，机体更易发生过敏。田春风等[9]发现，高脂诱导的大鼠肠道微生物群结构差异与炎症反应严重程度存在相关性，与常规饲料饲养的对照组大鼠相比，肥胖易感组大鼠肠道菌群丰度和多样性降低，尤其是乳杆菌属。乳杆菌是肠道内一类重要的益生菌，对免疫调节也有重要作用，这一改变提示大鼠肠道微生物群稳态被破坏。

3、导致氧化应激

高脂饮食导致氧化呼吸增多，产生更多的自由基，对细胞结构和功能造成负面影响，导致免疫系统正常功能受损，免疫细胞活化异常，增加过敏性皮肤病的发生风险。在田春风等[9]的研究中，肥胖易感组和肥胖抵抗组大鼠机体总抗氧化能力分别为 0.34±0.03mmol/L 和 0.37±0.04mmol/L，均低于对照组的 0.43±0.02mmol/L，高脂饮食组大鼠血液抗氧化酶的活性降低，超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶含量均低于对照组，抗氧化损伤能力下降，导致机体承受更严重的氧化应激损伤。

（二）高糖饮食

糖类是人体赖以生存的主要能量来源，随着生活水平的提高，含糖食品消费量增加，食用过量高糖食品会影响机体正常的糖代谢，既会引起糖尿病、高血压、肥胖症等慢性疾病，也会增加 AD 等过敏性皮肤病的发病风险。

高糖饮食会导致消化不良，肠道中未吸收的果糖和膳食蛋白质之间形成促炎产物，增加炎症反应，改变肠道通透性，增加过敏风险。根据 DeChristopher 等[10]的一项关于过量果糖和哮喘的关系的队列研究，摄入含糖量高的饮品、果汁等是哮喘的危险因素，较高的摄入会导致哮喘风险增加，患病风险为少摄入和不摄入果糖饮品的人群的 1~2 倍。Coêlho 等[11]的研究表明，与标准饮食相比，高糖饮食会导致接触性皮炎小鼠体内促炎细胞因子增加，疾病严重程度增加。

高糖饮食会影响肠道微生物群落的平衡。张芹等[12]使用基因测序对高糖饮食小鼠肠道菌群分析。结果显示，摄入糖含量高的饮食会导致肠道菌群相对丰度下降，菌群构成发生改变。高糖饮食组小鼠粪便样品中厚壁菌属数量比对照组小鼠多 32%，拟杆菌属数量仅为对照组小鼠的 6%，更容易发生过敏。

（三）高盐饮食

高盐饮食与过敏性皮肤病之间的关系的研究有限，但已有研究证明高浓度盐会促进炎症反应、改变肠道菌群结构、增加肠道通透性。

高盐会通过干扰 Teff 和 Tregs 的平衡影响机体代谢，增加炎症反应[13]。Liu 等[14]研究发现，与常规饲喂的小鼠相比，高盐饮食的小鼠在接受卵清蛋白致敏后，血浆中免疫球蛋白 G、免疫球蛋白 E、血清中白细胞介素-4 显著增高，过敏易感性更高。

高盐饮食会改变肠道通透性，增加机体食物过敏的易感性。根据钟菁华等[15]的研究，高盐处理的人结直肠腺癌细胞紧密连接蛋白等相关蛋白的表达量下降。荧光标记聚葡糖法检测高盐饮食小鼠肠道通透性，血清荧光标记聚葡糖浓度升高，表明其通透性增加，小鼠肠道屏障被破坏。

高盐会导致肠道菌群改变。Ibrahim 等[16]发现，与常规饲料饲喂的小鼠相比，高盐饲料饲喂的小鼠肠道微生物组成和功能的改变，乳杆菌相对丰度下降，短链脂肪酸和丁酸盐产生减少，具有促炎作用的阿克曼菌属相对丰度增加。

（四）高蛋白饮食

成人蛋白质每日推荐摄入量为 0.8~1.2g/kg，蛋白质供能比例为 10%~15%，蛋白质是一种常见的过敏原，高蛋白饮食会增加人体对蛋白质的摄入量，增加接触过敏原的机会，增加过敏性皮肤病的发病风险。高蛋白质也可以通过增加肠道菌群丰度、调节肠道粘膜免疫，对过敏性皮肤病起保护作用。姜宇纯等[17]研究了低碳水高蛋白面包饮食对小鼠肠道菌群的影响，与正常饲料组小鼠相比，高蛋白组小鼠肠道菌群丰度显著提升，乳杆菌丰度显著提升。

（五）特定营养素

1、维生素

维生素是一类微量有机物，人和动物难以靠自身合成满足正常的生理功能需要，必须从食物中获得。虽然含量较低，但其在机体生长、代谢和发育的过程中有重要的作用。研究表明，单独或联合补充维生素 E 和维生素 D 可以改善 AD 症状，血清维生素 D 水平是 AD 标准治疗缓解的决定性因素，血清 1,25-二羟维生素 D_3 水平高于 20 ng/mL 标准治疗可以缓解 AD 的症状[18]。Wisnu 等[19]检测不同严重程度 AD 患者血清中 1,25-二羟维生素 D_3 水平发现，轻度患者血清中含量显著高于中度、重度患者，提示了补充维生素 D 可以缓解 AD 的症状。但另有一项显示[20]，在 0～3 岁 AD 患者中，血清 1,25-二羟维生素 D_3 水平是食物过敏的危险因素。

在细胞和分子水平上，微量营养素对于所有免疫细胞的正常生长和功能至关重要。维生素 A 和 D 通过促进 Tregs 诱导，在维持对过敏原的免疫耐受方面尤为重要[21]。

抗氧化剂具有保护细胞免受氧化损伤的作用。研究表明[22]，维生素 E 可以作为抗氧化剂对过敏性皮肤病起到一定的保护作用。使用维生素 E 处理哮喘和过敏性鼻炎小鼠可以显著降低血清免疫球蛋白 E 和组胺的含量，减少炎症反应和过敏反应，从而减轻过敏的症状。

2、膳食纤维

膳食纤维作为水果、蔬菜和谷物中不可消化的部分，是肠道微生物的重要能量来源，是人体重要的营养元素。膳食纤维可被肠道微生物发酵，产生短链脂肪酸和丁酸盐，保护皮肤屏障，预防过敏的发生。Aurélien 等[23]的研究显示，膳食纤维可以改善表皮屏障的完整性。在该小鼠试验中，使用菊粉干预或者直接使用

丁酸盐干预的 AD 小鼠疾病严重程度和背侧经表皮失水量均较小，炎症状况显著改善。

3、微量元素

微量元素指人体内含量少于体质量万分之一的元素，虽然人体对微量元素需要量较小，但其对人体正常生理功能起到重要作用。

锌可通过 T 细胞分化和抗原特异性 T 细胞增殖影响过敏免疫反应，锌缺乏会增加 Th17 细胞分化，导致过敏易感性增加[24]。Diego[25]等发现，AD 患者血清、头发、红细胞中的锌水平较低，锌水平不会随着 AD 的严重程度而改变。根据 Jeong[26]等的研究，AD 患者口服氧化锌治疗可减少经表皮水分流失，湿疹面积、严重程度指数和瘙痒程度，提示了锌在缓解 AD 中的潜在作用。

铁是另一种对免疫系统有影响的微量元素，且缺铁是世界范围内最普遍的营养失调，铁缺乏会导致免疫细胞被过度激活，从而增加过敏性皮肤病的风险。缺铁会导致 Th2 细胞分化增加，B 细胞中胞苷脱氨酶不受亚铁抑制被激活，免疫球蛋白 E 水平上升，同时肥大细胞不被抑制，释放炎性细胞因子，产生炎症反应[25]。Tina 等[27]对铬过敏的受试者进行谷胱甘肽和硫酸亚铁斑贴处理，并设立空白对照组，使用水泥提取铬进行过敏诱导。结果显示，铁处理后过敏数量显著降低。对铬浓度梯度稀释后进行致敏试验，空白对照组最小诱发浓度为 0.3%wt/vol，铁处理后为 1.6%wt/vol，过敏的最小诱发浓度显著增加。

三、营养在过敏性皮肤病治疗中的应用

在过敏性皮肤病的治疗和管理中，营养干预是一个重要的方面。虽然单纯通过营养剂和膳食补充无法直接治愈过敏性皮肤病，但合理的饮食可减轻过敏症状、调节机体免疫力、促进皮肤健康，为过敏性皮肤病的临床治疗提供帮助。

过敏性皮肤病患者应避免食用易引起过敏的食物，必要时进行低敏饮食，低敏饮食是指不含任何过敏源的食物[28]，对于某些过敏性皮肤病，如特应性皮炎，具有一定的治疗作用。增加富含抗氧化剂、维生素和矿物质的食物摄入可增强机体免疫力，缓解过敏症状。维生素 C 具有抗氧化和抗炎作用，有助于减轻过敏症状。维生素 D 可以调节免疫系统功能，对过敏性皮肤病的治疗具有潜在的益处。锌是一种重要的微量元素，具有抗炎和免疫调节作用，对过敏性皮肤病的治疗有益。

结语

目前的研究显示，营养在过敏性皮肤病的治疗和预防中具有一定的作用。通过合理的饮食调理、营养补充和个体化的营养方案，可以改善免疫功能，减轻炎症反应，从而缓解过敏性皮肤病的症状，降低发病风险。然而，尚需要进一步的研究来深入理解营养与过敏性皮肤病之间的关系，并提供更具体和可行的营养指导建议，以帮助患者管理和预防过敏性皮肤病。

参考文献

[1] 中国特应性皮炎诊疗指南(2020 版)[J].中华皮肤科杂志,2020(02):81-88.

[2] Laura B C, Stefania C, Riccardo C, et al. Primary atopic disorders and chronic skin disease[J]. Pediatric Allergy and Immunology,2022,3365-3368.

[3] Helen A B, Kari C N, Sayantani B S, et al. Epicutaneous sensitization in the development of food allergy: What is the evidence and how can this be prevented?[J]. Allergy,2020,75(9):2185-2205.

[4] Cezmi A A, Mübeccel A, Scott D B, et al. Allergy: Mechanistic insig hts in-to new methods of prevention and therapy[J]. Science translational medic ine,2023,15(679):eadd2563.

[5] 杨慧,曲也直,高雅然等. 膳食脂质-过敏原互作的研究进展[J].食品科学,2021,42(11):297-303.

[6] 刘翼翔,马玉,李东慧,等.膳食结构和成分通过调控肠道菌群影响食物过敏的研究进展[J].食品科学,2021,42(17):282-290.

[7] Hussain M, Bonilla-Rosso G, Chung K K C, et al. High dietary fat intake induces a microbiota signature that promotes food allergy[J].The Journal of Allergy and Clinical Immunology,2019,144(1):157-170.

[8] 程蕾,陈成,郭晓雅,等. 高脂饮食诱导肠道微生物代谢产物短链脂肪酸改变进而影响食物过敏的发生[J].中国食物与营养,2019,25(11):56-60.

[9] 田春风,商佳琪,郭宇帆等. 大鼠肠道菌群与饮食诱导肥胖易感性及炎症的相关性研究[J].营养学报,2023,45(05):496-503.

[10] DeChristopher R L, Tucker L K. Excess free fructose, high-fructose corn

syrup and adult asthma: the Framingham Offspring Cohort[J].British Journal of Nutrition,2018,119(10):1157-1167.

[11] Coêlho L F, Casaro M B, Ribeiro W R, et al. A short-term high-s ugar diet is an aggravating factor in experimental allergic contact dermatitis[J]. Heliyon,2023,9(11):e21225.

[12] 张芹,周中凯,任晓冲.高通量测序技术研究高糖饮食对小鼠肠道菌群的影响[J].食品安全质量检测学报,2015,6(05):1776-1782.

[13] Beatriz F C, Ibrahim H, Rebeca H A, et al. Sodium perturbs mitochondrial respiration and induces dysfunctional Tregs.[J].Cell metabolism,2023,35(2):299-315.

[14] Liu Z, Li S, Huang C, et al. A High-Sodium Diet Modulates the Immune Response of Food Allergy in a Murine Model.[J].Nutrients 2021 Oct 20;13(11).

[15] 钟菁华. 高盐诱导食物过敏易感性的细胞学初步研究[D].南昌大学,2023.

[16] Ibrahim H, Alessio C, Beatriz F C, et al. High-Salt Diet Induces Depletion of Lactic Acid-Producing Bacteria in Murine Gut[J].Nutrients,2022,14(6):1171.

[17] 姜宇纯,肖宇航,李大军. 低碳水高蛋白面包饮食对小鼠血脂、免疫指标和肠道菌群的影响[J/OL].食品工业科技,2024:1-11.

[18] Reynolds K A, Juhasz M L W, Mesinkovska N A. The role of oral vitamins and supplements in the management of atopic dermatitis: a systematic review.[J].International journal of dermatology,2019,58(12):1371-1376.

[19] Wisnu B, Desy W, Luthfia T S, et al. Vitamin D, cytokine profiles, and disease severity in infants with atopic dermatitis: a single centre, cross-sectional study.[J].Postepy dermatologii i alergologii,2022,39(4):793-799.

[20] Junge M K, Bauer T, Geissler S, et al. Increased vitamin D levels at birth and in early infancy increase offspring allergy risk—evidence for invo lvement of epigenetic mechanisms[J].The Journal of Allergy and Clinical Immu nology,2016,137(2):610-613.

[21] Julia V, Macia L, Dombrowicz D. The impact of diet on asthma and

allergic diseases.[J].Nature reviews. Immunology,2015,15(5):308-322.

[22] Jinan J, Mehrabi E N, Masoume S A, et al. Effects of Vitamin E and Selenium on Allergic Rhinitis and Asthma Pathophysiology[J].Respiratory Physiology Neurobiology, 2021 04;286:103614.

[23] Aurélien T, Julie P, Olaf P, et al. Gut-derived short-chain fatty aci ds modu-late skin barrier integrity by promoting keratinocyte metabolism and d ifferentiation.[J].Mucosal immunology,2022,15(5):908-926.

[24] Masanobu S, Takayoshi S, Masashi W, et al. Role of intracellular zinc in molecular and cellular function in allergic inflammatory diseases[J].Allergology International,2020,70(2):190-200.

[25] Diego G P, Karin H, Pasquale C, et al. Lack of iron, zinc, and vitamins as a contributor to the etiology of atopic diseases[J].Frontiers in Nutrition,2023,91032481.

[26] Jeong E K, Seo R Y, Myeong G J, et al. Hair zinc levels and the effica- cy of oral zinc supplementation in patients with atopic dermatitis.[J].Ac ta der- mato-venereologica,2014,94(5):558-562.

[27] Tina L, Malin E, Magnus B, et al. Skin application of glutathione and iron sulfate can inhibit elicitation of allergic contact dermatitis from hexavalent ch-romium.[J].Contact dermatitis,2020,82(1):45-53.

[28] Gorjipour H, Darougar S, Mansouri M, et al. Hypoallergenic diet may control refractory epilepsy in allergic children: A quasi experimental study.[J].Scientific reports,2019,9(1):6875.

47. 特应性皮炎的基因组学研究进展

唐红萍[1]，王倩[2]， 梁俊琴[2.3]

[1] 石河子大学医学院，石河子，832099[2] 新疆维吾尔自治区人民医院变态反应（过敏）科，[3] 新疆维吾尔自治区人民医院生物医学治疗中心，乌鲁木齐 830002

通讯作者：梁俊琴 Email: drliangjq@163.com

【摘要】 特应性皮炎（Atopic Dermatitis，AD）是一种遗传性多因素疾病。以皮肤干燥并伴有剧烈瘙痒为主要临床表现，并导致精神负担，严重影响患者的生活质量。目前，儿童 AD 的一般患病率为 15%至 20%，成人为 10%。AD 发病机制复杂涉及微生物生态失调、遗传易感性、表皮屏障功能障碍和免疫反应。其与多种共病的风险增加相关，AD 发病机制及与共病的因果关系尚未完全明确，给临床管理和治疗带来挑战。因此，深入了解 AD 发病机制及其与共病的关系对 AD 治疗至关重要。

中心法则规定了遗传信息从 DNA 到 DNA/RNA 或从核酸到蛋白质的转移，由此衍生出不同组学，如基因组学、转录组学和蛋白质组学。基因组学（第一组学方法）随技术革新不断发展，自 1975 年基因测序方法一代测序（又称 Sanger 测序）为开端步入基因组学时代，2002 年美国科学家 J Craig Venter 首先提出人类全基因组测序（whole-genome sequencing，WGS）技术的倡议。基因测序方法从一代测序到二代测序（next generation sequencing，NGS），其通量不断提高，疾病遗传机制的研究从最初的候选基因扩展到全基因组层面，DNA 测序技术的发展为全基因组关联研究（Genome-Wide Association Studies，GWAS）带来了广阔前景。基于 WGS、GWAS 研究 AD 的环境因素、皮肤屏障、免疫等方面进一步阐述 AD 的发病机制、发现新的疾病相关基因和变异，推动了新型靶向治疗药物的开发，此外利用孟德尔随机化（MR）对 AD 与多种共病因果关系的探讨，有助于对 AD 的管理和治疗。利用基因组学技术研究特应性皮炎，有助于阐释其发病机制、遗传背景、探索共病因果关系，为临床治疗带来新的视角，本文主要探讨基因组学在特应性皮炎中的应用及进展。

关键词：全基因组测序；全基因组关联研究；孟德尔随机化；特应性皮炎

48. 阿布昔替尼片治疗顽固性皮肤淀粉样变 1 例

毛丽旦 丁媛 康晓静

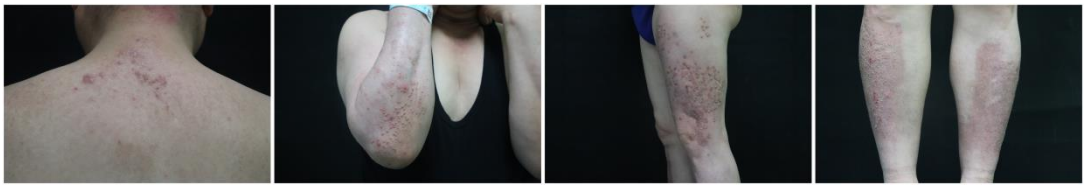
新疆维吾尔自治区人民医院皮肤性病医学诊疗中心，新疆皮肤病临床医学研究中心，新疆皮肤病研究重点实验室（XJYS1707），乌鲁木齐 830002

摘要 报告 1 例阿布昔替尼片治疗顽固性皮肤淀粉样变 1 例。患者男，61 岁。因身上起褐色皮疹 27 年入院。皮肤科检查：左上肢、双下肢可见弥漫性分布的褐色斑片、斑块与正常皮肤境界清楚，边界不规则，其上可见密集分布的坚实性圆形或半圆形丘疹，针尖至粟粒大小，表面粗糙、附有少许鳞屑，皮疹周围可见少量白色脱屑改变。皮肤病理提示角化过度，棘层肥厚，真皮乳头及浅层可见红染的淀粉样无结构物质沉积。诊断：皮肤淀粉样变。治疗：阿布昔替尼片联合二氧化碳激光治疗。

关键词：皮肤淀粉样变；阿布昔替尼

患者为 61 岁男性，以“身上起褐色皮疹 27 年”为主诉收住我科。患者 27 年前无明显诱因双小腿胫前出现小片状褐色斑片，伴有轻度痒，就诊当地医院，诊断“湿疹”，给予外用药物皮疹可消退，停药后易复发，后发展至双侧小腿屈侧、伸侧及双侧上肢呈大片状分布的褐色斑片，逐渐肥厚略突出皮肤表面表面凹凸不平，多次就诊于外院诊断“皮肤淀粉样变”，先后给予点阵激光、液氮冷冻，口服中药及外用药物(具体均不详)皮损较前可消退，但不断有新发皮损，发展至后肩背部、腹部，表面出现针尖大小的褐色粟丘疹，进行性增多、增大，瘙痒明显。既往我科住院完善系统检查，明确诊断为“皮肤淀粉样变性”，皮疹处先后予以 10 余次二氧化碳(CO2)激光治疗，治疗后皮损较前部分消退，但痴皮脱落后，仍可见多发的褐色斑块，斑块表面可见密集分布的褐色丘疹尚未完全消退，仍反复自觉瘙痒剧烈。全自动总 lqE 测定 479.66lU/ml，因患者皮损广泛、痒剧烈，传统治疗效果欠佳，排除禁忌症后予分子靶向药物“阿布昔替尼片”100mg/日抗炎制，皮损肥厚处予以二氧化碳激光治疗消除皮损。治疗 3 月瘙痒较前明显缓解，皮损

消退，随访至今，未再接受二氧化碳激光治疗，皮损未复发，瘙痒缓解，持续随访中。



治疗前皮损照片：颈后、四肢密集分布的肤色至褐色丘疹、斑丘疹，融合成片



治疗后 3 月皮损照片：大部分丘疹、斑丘疹已消退，遗留色素沉着斑

49. 抗 PD-1/PD-L1 免疫治疗诱发的 SJS/TEN 分析及文献回顾

张亮亮，陈崑

北京协和医学院 中国医学科学院 皮肤病医院 皮肤病研究所

摘要 抗程序细胞死亡蛋白 1 及配体阻断剂为代表的免疫治疗在肿瘤治疗中取得了突破性的进展，皮肤不良反应是最常见的免疫相关不良反应，SJS/TEN 是其比较罕见和严重的类型。本文报道了临床诊治的 2 例 PD-1 抑制剂诱发的 SJS/TEN，并回顾分析在万方数据库和 Pubmed 数据库检索 2015 年至今发表的 PD-1/PD-L1 免疫治疗导致 SJS/TEN 的病例报道，包括患者的年龄、前驱皮疹、联合用药、肿瘤背景等，以期提高对肿瘤免疫治疗过程中皮肤不良反应的关注，及时救治危及生命的皮肤不良反应，帮助改善肿瘤患者生存质量和预后。

关键词：肿瘤免疫治疗；免疫检查点抑制剂；SJS/TEN

程序性死亡蛋白 1（programmed cell death 1，PD1）及配体程序性死亡蛋白配体 1（programmedcell death ligand 1，PD-L1）是免疫检查点抑制剂的靶点，其阻断剂在肿瘤的免疫治疗中取得了突破性进展，用于恶性黑素瘤、非小细胞肺癌、

霍奇金淋巴瘤等多种恶性肿瘤的治疗[1]。但随着越来越多 PD-1/PD-L1 单克隆抗体免疫疗法的使用，使得免疫相关副作用（immune-related adverse event，irAEs）也越来越常见，其中皮肤不良反应最常见[2]。皮肤反应可表现为不典型非特异性皮损、湿疹、银屑病等改变，亦可出现重症药疹等严重皮肤反应[3, 4]。史蒂文斯-约翰逊综合征（Stevens–Johnson syndrome，SJS）和中毒性表皮坏死松解症（toxic epidermal necrolysis，TEN）是一类非常罕见和严重的药物性皮炎，累及皮肤和粘膜，必须及时识别和治疗。这种皮肤毒性会在很大程度上影响患者肿瘤的治疗策略，因此，本文报道了 2 例 PD-1 抑制剂诱发的 SJS/TEN，并对相关文献进行回顾，为使用 PD-1/PD-L1 引起的 SJS/TEN 的诊疗提供最新总结报道。

1 材料和方法

1.1 材料　总结我院 2023-2024 年收治住院患者 PD-1 / PD-L1 阻滞剂免疫治疗引起 SJS/TEN 病例 2 例。

1.2 方法　在万方数据库和 Pubmed 数据库中检索 2015 年发表的 PD-1/PD-L1 免疫治疗引起的 SJS/TEN，并进行文献综述。

2 结果

2.1 我院 PD-1/PD-L1 阻滞剂免疫治疗致 TEN 2 例资料

病例 1，65 岁女性，确诊肝癌（BCLC 分期 B 期）5 个月，发疹前 2 周接受卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗，专科查体见全身泛发暗红斑，红斑基础上出现水疱、大疱，尼氏征（+），大部分水疱破溃后遗留糜烂面、渗液，皮损面积大于 90%BSA，剥脱面积约 60%BSA，SCORTEN 评分 3 分，符合 TEN 诊断（图 1a-b）。通过对药物、病史的全面回顾，以及对 Naranjo 药物不良反应概率量表（Naranjo scale）的药物因果关系算法的评估，卡瑞利珠单抗被确定为致敏药物。停用卡瑞利珠单抗，治疗上予甲泼尼龙 1mg/kg/d 静滴抗炎，碳酸氢钠 2g tid 口服碱化尿液促排泄；依沙丫啶湿敷抗感染，康复新液促糜烂面愈合，保留表皮，分泌物定期细菌培养。治疗 14 天后，患者大部分糜烂面再上皮化（图 1c-d），肿瘤科调整治疗方案，停药后 1 月未见皮损反复。

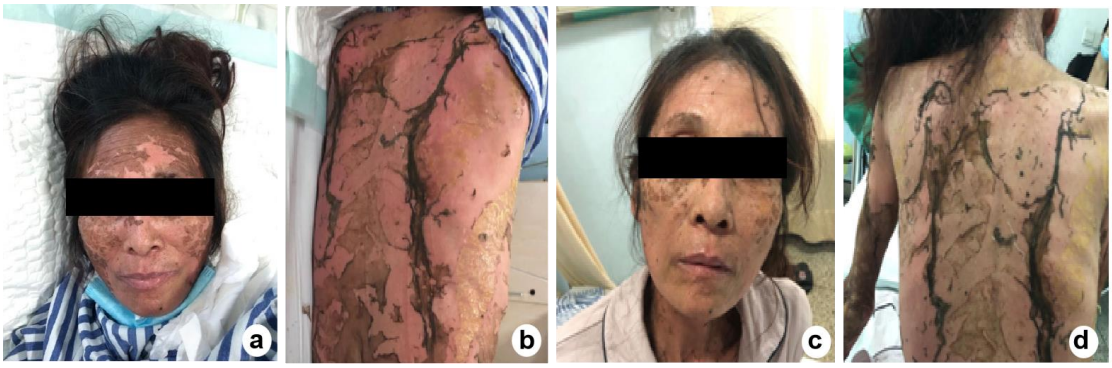


图 1 患者皮疹情况（a，b：治疗前；c，d：治疗后）。

病例 2，60 岁男性，确诊肺癌（T2N3M1CIVB 期）2 月，接受卡瑞丽珠单抗联合多西他赛、顺铂治疗 6 周后出现皮疹，专科查体躯干、四肢密集暗红斑，部分皮疹呈靶形皮损，其上密集绿豆至核桃大小水疱，尼氏征（+），大部分水疱破裂，遗留糜烂面，口唇黏膜破溃，皮损面积大于 90%BSA，剥脱面积约 70%BSA，SCORTEN 评分 4 分，TEN 诊断明确（图 2a-b）。通过对药物、病史的全面回顾，以及对 Naranjo scale 的药物因果关系算法的评估，卡瑞利珠单抗被确定为致敏药物。停用卡瑞利珠单抗，治疗上予甲泼尼龙 1mg/kg/d 静滴抗炎，人免疫球蛋白 15g qd 中和抗体，碳酸氢钠 2g tid 口服碱化尿液促排泄；依沙丫啶湿辅抗感染，康复新液促糜烂愈合，保留表皮，分泌物定期细菌培养；辅以营养支持及对症治疗。治疗 20 天后，患者大部分糜烂面再上皮化，口唇糜烂面愈合（图 2c-d），呼吸科调整肿瘤治疗方案，停药后 1 月余未见皮损反复。

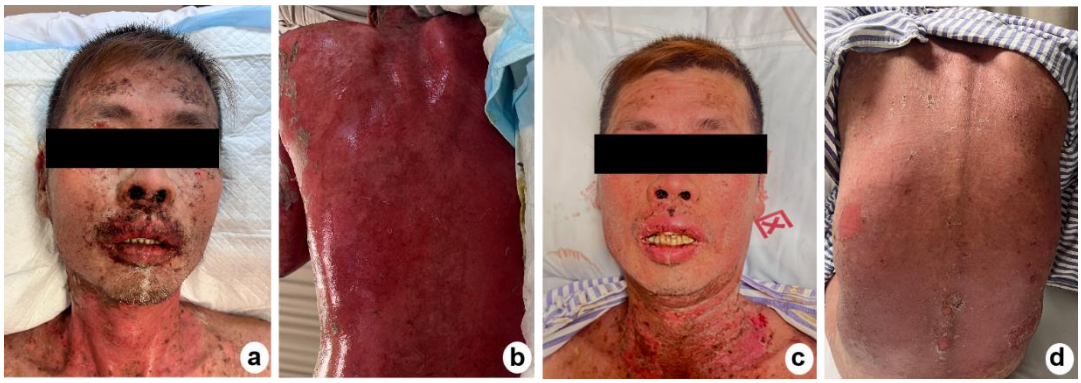


图 2 患者皮疹情况（a，b：治疗前；c，d：治疗后）。

2.2 PD-1/PD-L1 免疫治疗引起 TEN 的国内外报道综述

在万方数据库和 Pubmed 数据库中，检索 2015 年发表的 PD-1/PD-L1 免疫治疗引起 SJS/TEN 的病例报告，共计 26 例进行文献综述。对部分有详细记录的病例，对患者的年龄、前驱皮疹、联合用药、肿瘤背景等进行统计分析和总结，见表 1。PD-1/PD-L1 免疫治疗引起 SJS/TEN 往往潜伏期长，2.3 周至 24 周不等，研究报道[5]免疫检查点抑制剂引起 TEN 的中位数为 4 周（平均 5.38 周），其中 40%在 6 周及以上出现症状，与我们的研究一致。同时部分病例在 TEN 症状出现前也有包括瘙痒，非典型的红斑、丘疹，痤疮样皮疹等前驱症状。

表 1 PD-1/PD-L1 阻滞剂治疗引起 SJS/TEN 回顾性分析

药物名称	年龄（岁）	病例（例数）	前驱皮疹（例）	潜伏期（周）	合并用药（例数）	肿瘤背景（例数）
Nivolumab[6-10]	50-78	6	瘙痒（1） 非特异性皮疹（1）	4-16 周	紫杉醇（1） Ipilimumab（1）	肝癌（1） 喉癌（1） 肺癌（1） 胃癌（2） 黑素瘤（1）
Pembrolizumab[11-21]	50-80	14	瘀点（1） 痤疮样皮疹（1） 非特异性皮疹（5）	2.3-24 周	Pemetrexed（2） 紫杉醇（1）	鼻咽癌（1） 肺癌（8） 泌尿系统肿瘤（3） 黑素瘤（1） 宫颈癌（1）
Atezolizumab[19, 22]	67-75	2	瘙痒（1） 非特异性皮疹（1）	8-24 周	-	肺癌（1） 肾癌（1）
Camrelizumab[23]	55	1	非特异性皮疹（1）	3 周	紫杉醇（1）	食管癌（1）
Sintilimab[23-25]	58-69	3	瘙痒（3） 非特异性皮	3-12 周	紫杉醇（1） 卡铂（1）	肺癌（2） 淋巴瘤（1）

3 讨论

随着对肿瘤机制及肿瘤免疫学认识的深入，研究者发现通过阻断PD-1/PD-L1 相互作用解除免疫抑制，恢复肿瘤抗原特异性 T 细胞的活化从而阻断肿瘤免疫逃逸，可以增强患者自身 T 细胞抗肿瘤效应，PD-1/PD-L1 免疫治疗相关的研究和临床应用为多种晚期实体肿瘤和转移性肿瘤的治疗提供了重大突破[26]。随着 PD-1/PD-L1 这对负性免疫共刺激分子的阻断剂逐步在国内外肿瘤免疫治疗领域临床应用的推广，越来越多的不良反应引起关注，其中皮肤不良反应往往是最常见，也是最早发生的 irAEs。

SJS/TEN 是一类以表皮剥脱为特征的迟发性超敏反应，并伴有口腔、眼部和生殖器粘膜的炎症和疼痛。SJS/TEN 的确切机制仍有待阐明，可能通过阻断 PD-1/PD-L1 相互作用，导致皮肤和黏膜内角质形成细胞凋亡相关的药物特异性的 CD8+T 细胞累积和调节性 T 细胞（Tregs）稳态失衡，从而引起细胞毒性和炎症反应[5, 27]。

在此类重症药疹的评估上，前驱皮损提示临床医师应进行早期干预，密切监测并预防 SJS/TEN 的进展[5]。采用 SCORTEN 量表和 Naranjo 药物不良反应概率量表评估预后和药物关联可能性。目前尚无针对 irAEs 的分类标准，通常根据美国卫生与公众服务部 2017 年发布的不良事件通用术语标准 5.0 版(CTCAE)进行评估，本标准将皮肤不良反应分为 5 级，SJS 一般为 CTCAE>3 级、TEN 为 CTCAE>4 级。

治疗上首先是停止致敏药物的免疫治疗，首选大剂量系统性糖皮质激素，糜烂面再上皮化后逐渐减量治疗。对于糖皮质激素难以控制的 SJS（CTCAE>3 级）或 TEN（CTCAE>4 级）的患者，也可将静脉注射免疫球蛋白、血浆置换、环孢素为代表的免疫抑制剂、英夫利昔单抗作为治疗方案选择。创面的保护和预防感染也是至关重要的，皮肤大面积脱落的患者应住进重症监护病房。

4 小结

抗 PD-1/PD-L1 免疫治疗引起的 SJS/TEN 延迟发病，部分患者出现前驱皮疹，因此，抗 PD-1/PD-L1 免疫治疗后的皮疹应参考皮肤科进行诊断和评估，并适当治疗，以防止皮肤不良反应的进一步恶化。但是该药物不良反应的作用机制尚不清楚；此外，肿瘤病人基础情况差，一般治疗方案的有效性和安全性仍待进一步探索。

参考文献

[1] Jiang X, Wang J, Deng X, et al. Role of the tumor microenvironment in PD-L1/PD-1-mediated tumor immune escape [J]. Molecular cancer, 2019, 18(1): 10. doi:10.1186/s12943-018-0928-4

[2] Baxi S, Yang A, Gennarelli R L, et al. Immune-related adverse events for anti-PD-1 and anti-PD-L1 drugs: systematic review and meta-analysis [J]. BMJ (Clinical research ed), 2018, 360(k793. doi:10.1136/bmj.k793

[3] 孙靓, 韩丹, 胡菊丽, et al. PD-1 阻断剂所致皮肤不良反应分析及文献回顾 [J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2022, 38(3): 153-7. doi:10.12144/zgmfskin202203153

[4] Michot J M, Bigenwald C, Champiat S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review [J]. European journal of cancer (Oxford, England : 1990), 2016, 54(139-48. doi:10.1016/j.ejca.2015.11.016

[5] Maloney N J, Ravi V, Cheng K, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis-like reactions to checkpoint inhibitors: a systematic review [J]. International journal of dermatology, 2020, 59(6): e183-e8. doi:10.1111/ijd.14811

[6] Dasanu C A. Late-onset Stevens-Johnson syndrome due to nivolumab use for hepatocellular carcinoma [J]. Journal of oncology pharmacy practice : official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners, 2019, 25(8): 2052-5. doi:10.1177/1078155219830166

[7] Shibata A, Yoshikawa T, Makita S, et al. A case of recurrent Stevens-Johnson syndrome caused by nivolumab therapy [J]. European journal of dermatology : EJD, 2019, doi:10.1684/ejd.2019.3550

[8] Gracia-Cazaña T, Padgett E, Calderero V, et al. Nivolumab-associated Stevens-Johnson syndrome in a patient with lung cancer [J]. Dermatology online journal, 2021, 27(3):

[9] Takeda Y, Kubota T, Choda Y, et al. [Two Cases of Stevens-Johnson Syndrome after Nivolumab Therapy for Gastric Cancer] [J]. Gan to kagaku ryoho Cancer & chemotherapy, 2021, 48(1): 154-6.

[10] Vivar K L, Deschaine M, Messina J, et al. Epidermal programmed cell death-ligand 1 expression in TEN associated with nivolumab therapy [J]. Journal of

cutaneous pathology, 2017, 44(4): 381-4. doi:10.1111/cup.12876

[11] Riano I, Cristancho C, Treadwell T. Stevens-Johnson Syndrome-Like Reaction After Exposure to Pembrolizumab and Recombinant Zoster Vaccine in a Patient With Metastatic Lung Cancer [J]. Journal of investigative medicine high impact case reports, 2020, 8(2324709620914796. doi:10.1177/2324709620914796

[12] Saw S, Lee H Y, Ng Q S. Pembrolizumab-induced Stevens-Johnson syndrome in non-melanoma patients [J]. European journal of cancer (Oxford, England : 1990), 2017, 81(237-9. doi:10.1016/j.ejca.2017.03.026

[13] Hwang A, Iskandar A, Dasanu C A. Stevens-Johnson syndrome manifesting late in the course of pembrolizumab therapy [J]. Journal of oncology pharmacy practice : official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners, 2019, 25(6): 1520-2. doi:10.1177/1078155218791314

[14] Ryu S, Jun I, Kim T I, et al. Pembrolizumab-induced Stevens-Johnson Syndrome with Severe Ocular Complications [J]. Ocular immunology and inflammation, 2022, 30(6): 1533-5. doi:10.1080/09273948.2021.1896006

[15] Kimura H, Hasegawa A, Takei I, et al. Characteristic pathological features of keratinocyte death in a case of Stevens-Johnson syndrome manifested by an immune checkpoint inhibitor [J]. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV, 2021, 35(2): e142-e5. doi:10.1111/jdv.16872

[16] Robinson S, Saleh J, Curry J, et al. Pembrolizumab-Induced Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis in a Patient With Metastatic Cervical Squamous Cell Carcinoma: A Case Report [J]. The American Journal of dermatopathology, 2020, 42(4): 292-6. doi:10.1097/dad.0000000000001527

[17] Cai Z R, Lecours J, Adam J P, et al. Toxic epidermal necrolysis associated with pembrolizumab [J]. Journal of oncology pharmacy practice : official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners, 2020, 26(5): 1259-65. doi:10.1177/1078155219890659

[18] Storandt M H, Seth R. A Case of Stevens-Johnson Syndrome/toxic epidermal necrolysis in a patient receiving chemo-immunotherapy with pemetrexed and pembrolizumab [J]. Current Problems in Cancer: Case Reports, 2021, 3(100048. doi:https://doi.org/10.1016/j.cpccr.2020.100048

[19] Hsu T-J, Liu K-L. Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to immune checkpoint inhibitors: Two cases and literature review [J]. Dermatologica Sinica, 2020, 38(236 - 9.

[20] Nguyen D. Pembrolizumab-induced Stevens-Johnson syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis in a Vietnamese patient with nonsmall-cell lung cancer [J]. Asia Pacific Allergy, 2023, doi:10.5415/apallergy.0000000000000131

[21] Borg L, Buhagiar M, La Ferla E, et al. Pembrolizumab-Induced Toxic Epidermal Necrolysis [J]. Case Reports in Oncology, 2022, 15(887 - 93.

[22] Chirasuthat P, Chayavichitsilp P. Atezolizumab-Induced Stevens-Johnson Syndrome in a Patient with Non-Small Cell Lung Carcinoma [J]. Case reports in dermatology, 2018, 10(2): 198-202. doi:10.1159/000492172

[23] 李腊梅, 张思平. PD-1 抑制剂致中毒性表皮坏死松解症 2 例并文献复习 [J]. 中国皮肤性病学杂志, 2022, 36(07): 815-8.

doi:10.13735/j.cjdv.1001-7089.202109096

[24] 孙靓, 韩丹, 胡菊丽, et al. PD-1 阻断剂所致皮肤不良反应分析及文献回顾 [J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2022, 38(03): 153-7.

[25] Yang W, Xu X, Xia D, et al. Toxic epidermal necrolysis associated with chemoimmunotherapy for lymphoma: case report and literature review [J]. Immunotherapy, 2022, 14(5): 275-82. doi:10.2217/imt-2021-0074

[26] Ribas A, Wolchok J D. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade [J]. Science (New York, NY), 2018, 359(6382): 1350-5. doi:10.1126/science.aar4060

[27] Kumar P, Saini S, Prabhakar B S. Cancer immunotherapy with check point inhibitor can cause autoimmune adverse events due to loss of Treg homeostasis [J]. Seminars in cancer biology, 2020, 64(29-35. doi:10.1016/j.semcancer.2019.01.006

50. 转录组学在特应性皮炎及共病中的研究进展

王倩[1]，李屹洲[2]，梁俊琴[1, 3]

作者单位：830002 乌鲁木齐，1.新疆维吾尔自治区人民医院变态反应（过敏）科,2.新疆维吾尔自治区人民医院博士后科研工作站 3.新疆皮肤病临床医学研究中心，新疆皮肤病研究重点实验室（XJYS1707）

通信作者：梁俊琴，E-mail:drliangjq@163.com

【摘要】随着转录组学技术的发展，特应性皮炎发病相关因素逐渐被揭示，皮肤屏障破坏、瘙痒、皮肤及肠道菌群失调，不同 T 细胞亚型及树突状细胞、自然杀伤细胞、成纤维细胞免疫相关细胞释放炎症因子等活性物质在特应性皮炎中发挥作用。同时，转录组学技术还被用于特应性皮炎共病共同通路的分析，为相关治疗提供依据。本文阐述近年来转录组学在特应性皮炎及共病方面的研究进展。

关键词：转录组学；特应性皮炎；特应性共病

基金项目：新疆维吾尔自治区自然科学基金-杰出青年科学基金（2022D01E81）；新疆维吾尔自治区“天山英才”-青年科技拔尖人才专项（2022TSYCCX0109）；新疆维吾尔自治区“天山创新团队计划”（2023D14005）

Transcriptomics in the Atopic Dermatitis and Atopic Comorbidities

WANG qian，LIANG junqin

Department of Allergy, People’s Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region，Postdoctoral research station, People’s Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region，Xinjiang Clinical Research Center For Dermatologic Diseases，Xinjiang Key Laboratory of Dermatology Research（XJYS1707），Urumqi 830002，China

*Corresponding Author: LIANG junqin，E-mail：*drliangjq@163.com

[Abstract] With the development of transcriptomics technology, the relevant influencing factors in the pathogenesis of atopic dermatitis (AD) are gradually revealed. Skin barrier disruption, itching, dysbiosis of skin and intestinal microbiota, and the release of inflammatory factors by different T cell subtypes and dendritic cells, natural killer cells, fibroblasts, and immune related cells play a role in atopic dermatitis Transcriptome techniques have also been used to analyze the common pathway of atopic comorbid diseases, providing evidence for relevant target therapy. This article reviews the recent progress in the studies on AD and atopic comorbid transcriptomics.

Keywords: transcriptome ； atopic dermatitis；atopic comorbidities

Fund program：Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region-Distinguished Young Scholars (2022D01E81)；Tianshan Talent Fund Project of Xinjiang Uygur Autonomous Region-Youth Science and Technology Talents (2022TSYCCX0109)；Tianshan Innovation Team Fund Project of Xinjiang Uygur Autonomous Region (2023D14005)

特应性皮炎（atopic dermatitis，AD）是一种常见的慢性遗传相关性炎症性疾病，发病机制包括表皮基因突变、皮肤屏障功能障碍、免疫异常、微生物失衡等许多相互交叉因素。AD 临床表现存在多样性，常合并食物过敏、变应性鼻炎(allergic rhinitis，AR)、过敏性哮喘（allergic asthma,AA）等其他特应性共病。根据免疫球蛋白 E(immunoglobulin E,IgE)水平 AD 可分为外源性和内源性两种亚型。外源性 AD 的特点是血清总 IgE 增高，该亚型与丝聚蛋白(filaggrin,FLG)基因突变、嗜酸性粒细胞增多相关，易发生 AR 或 AA[1]。内源性 AD 的特点是 IgE 水平正常，缺乏对环境和食物过敏原的特异性 IgE，皮肤屏障损伤较轻。转录组为某个物种或特定细胞类型产生的所有转录本的集合，主要是利用包括基因芯片技术、RNA 测序技术（RNA-seq）、单细胞转录组测序等方法研究细胞或组织中由 DNA 转录而来的 RNA 分子，分析疾病发生发展的遗传因素[2]，是连接基因组遗传信息与生物功能蛋白质组的必然纽带。本文将围绕转录组学在特应性皮炎及特应性共病中的研究进展进行探讨，为寻找 AD 新的干预靶点提供思路。

1 转录组学在 AD 发病机制研究中的应用

1.1 转录组学在皮肤菌群变化中的研究进展

皮肤微生物群落对于维持皮肤动态平衡和抵御病原微生物必不可少。研究发现，90%的 AD 患者皮损处存在金黄色葡萄球菌定植，且该菌的定植数量与 AD 患者疾病严重程度呈正相关[3]。针对 4 例成人重度 AD 患者的急性期和缓解期皮损分别进行宏基因组测序发现，金黄色葡萄球菌在 AD 急性期最高，而表皮葡萄球菌等其他菌群在 AD 缓解期富集[4]，急性期与缓解期的菌群差异提示转录组学有助于筛选预测 AD 分期的潜在标志物。Callewaert 等[5]通过 16rRNA 测序评估 AD 患者皮损与非皮损处的微生物多样性和相对丰度，发现度普利尤单抗（dupilumab）治疗期间，微生物多样性增加，金黄色葡萄球菌的丰度降低，治疗前后患者皮肤金黄色葡萄球菌的差异可作为 AD 疗效判定的潜在生物学指标。针对 AD 患者及健康对照者皮肤菌群进行的高通量筛选显示，AD 患者皮损处具有抗菌活性的菌落数减少，而将抗菌菌株涂到 AD 小鼠皮损处，可降低金黄色葡萄球菌的水平；在 AD 患者皮损处外用抗菌菌株，可减少金黄色葡萄球菌在皮肤的定植[6]，提示可借助转录组学的筛选进行细菌移植治疗 AD。针对 54 例金黄色葡萄球菌阳性的成人 AD 患者开展 I 期、双盲、随机 1 周试验（NCT03151148），在患者前臂皮肤上局部应用人源葡萄球菌 A9（ShA9），达到了其主要安全性终点，金黄色葡萄球菌显著减少，ShA9 DNA 增加，并达到次要终点。该观察证实了细菌移植对于 AD 的安全性和潜在益处[7]。

1.2 转录组学在皮肤屏障功能障碍中的研究进展

皮肤屏障是抵御外界环境变化和阻止水分流失、维持电解质平衡的第一道防线。屏障功能障碍及炎症微环境改变被认为是 AD 对环境致敏原过敏的关键因素之一。Shima 等[8]针对 23 名健康儿童和 16 例轻中度 AD 患儿进行皮肤标本采集，通过 AmpliSeq 转录组分析，发现 AD 患儿与皮肤屏障相关的角化相关基因、抗菌肽和细胞间粘附相关基因的表达均低于健康儿童，角化相关基因下调提示表皮分化异常，角化包膜形成异常，细胞间粘附功能的降低。抗菌肽的表达降低，增加患者的细菌易感性。Mobus 等[9]采用基因芯片技术对 59 例治疗 12 周的中重度 AD 患者和 31 名健康对照者的皮损进行 mRNA 测序，AD 患者接受 dupilumab 治疗后，皮肤屏障相关蛋白 1（keratin1，K1）1 和 K10 以及 FLG 表达正常化。Emma

等[10]将 54 例 AD 患者按 1:1 随机分组，两组患者每周分别皮下注射 200mg dupilumab 和安慰剂，观察 16 周后，发现 dupilumab 治疗组患者的表皮增生相关基因(K16 和 MKi67)表达显著降低，表皮分化、FLG、兜甲蛋白、紧密连接蛋白的表达增加。上述研究均证实转录组学在 AD 疗效评估中作用。Zhou 等[11]通过 RNA-seq 分析发现，AD 患者皮损处白细胞介素（interleukin，IL）-37 转录物显著减少，而 IL-37 转录物与表皮分化复合物(epidermal differentiation complex，EDC)转录物的表达呈正相关，IL-37 转录与皮肤屏障基因呈正相关，提示 IL-37 可能通过影响 EDC 的表达从而影响皮肤屏障功能，该细胞因子有可能成为 AD 患者的治疗新靶点之一。

桥粒芯蛋白（ Desmoglein，Dsg）参与细胞间粘附，保持皮肤结构完整。相关研究指出，采用 RNA-seq 法分析 AD 患者和健康对照组的皮损处桥粒基因表达转录数据，结果显示 AD 患者的 Dsg3 和桥粒胶蛋白（desmocollin，Dsc）2 基因表达均出现 3 倍以上的变化[12]，提示 Dsg 缺乏可能有助于免疫介导的皮肤病进展，Dsg 可能会产生潜在的生物标志物。

1.3 转录组学在特应性皮炎相关免疫学研究中的应用

1.3.1 树突状细胞

树突状细胞(dendritic cells,DCs) 是一种专业的抗原提呈细胞（Antigen-presenting cells,APC），有研究发现 AD 病变皮损中活化的 DC 比例较高[13]。Tsoi 等[14]通过 RNA-seq 法分析 11 例 AD 患者和 38 例健康对照者的损伤与非损伤皮损从急性至慢性转变过程中转录组的变化，发现急性期 AD 患者病变皮损处的 DC 表达明显。针对 30 例 AD 患者和 25 例健康对照者进行 AmpliSeq 全转录组测序，结果发现 50%的 AD 患者表现出 2 型炎症特征，此类患者非损伤性皮损处以 Th2/DC 通路激活相关产物表达为主[15]。上述研究提示，DC 在 AD 患者皮损处表达。肿瘤坏死因子受体超家族成员 4(Tumor necrosis factor receptor superfamily member 4,OX40)主要在 APC 中表达，针对其配体的 OX40L（KY1005）在 IIa 临床试验（NCT03754309）中表现出良好效果，低剂量方案使 AD 患者的*湿疹面积和严重程度指数评分*(eczema area an dseverity index,EASI)与基线相比下降 80.1%，而安慰剂组下降 49.4%。Nakamizo 等[16]采用 RNA-seq 法识别 AD 患者和健康对照者皮肤组织的 DC 亚群，发现具有免疫调节功能成熟 DC 细胞

(immunoregulatory moleculesDCs,mregDCs)BIRC3^{+}细胞在 AD 损伤性皮损中更丰富，而 mregDC 被认为与 AD 患者的病情加重相关[17]。

1.3.2 自然杀伤细胞

自然杀伤(Natural killer cell,NK)细胞是先天淋巴细胞，占循环外周血单个核细胞的 5%～10%。Sun 等[18]对健康者和 AD 患者的皮肤和血液进行转录组学分析发现，AD 患者皮肤中 NK 细胞趋化因子受体 4(C-X-C chemokine receptor type 4, CXCR4)和其同源配体 CXCL12 均显著上调，表明 NK 细胞参与过敏性炎症反应。Mobus 等[19]针对 31 例健康者和 57 例中重度 AD 患者经系统治疗（dupilumab 或环孢素）前后皮肤中的 NK 细胞进行转录组学分析，发现在 AD 患者皮损处 NK 细胞标志物和 CD3^{+}CD56^{+}细胞具有较高的丰度，经 dupilumab 或环孢素治疗后，NK 细胞的转录组标记物仍上调，但其 NK 细胞亚群的成分向 CD56^{bright} 转变。NK 细胞数量和/或功能的减少可能是 AD 的一个易感危险因素。

1.3.3 成纤维细胞

成纤维细胞是真皮的主要细胞类型之一，具有较大的异质性。Helen 等[20]对 5 例 AD 患者和 7 例健康者的皮损进行 scRNA-seq，发现一群特殊的成纤维细胞亚群 COL6A5^{+}COL18A1^{+} 表达 CCL2 和 CCL19，CCL2 通过 Toll 样受体 2（*Toll Like Receptor* 2,TLR2）通路诱导 IL-2、IL-4 和 IL-5 参与 AD 的发生发展[21]。Kang 等[22]针对 AD 小鼠和 AD 患者的皮损进行 scRNA-seq 分析发现，Prx1^{+}成纤维细胞的异常调节可能是 AD 发病的原因之一，核因子 κb 激酶亚单位 β 抑制剂(inhibitor kappa B kinase,ikkb)缺失的成纤维细胞异常表达 CCL11，引发 Th2 炎症反应，阻断 CCL11 可有效减轻 Th2 炎症反应,提示靶向 CCL11 可能是治疗 AD 的方法之一。

1.4 转录组学在 AD 瘙痒中的研究进展

AD 作为一种慢性复发性炎症性疾病，瘙痒是其临床症状之一。AD 瘙痒机制的研究为其治疗提供了新靶点，如针对 IL-4、IL-13、IL-31、IL-33 等相关靶点研究[23]。Xiao 等[24]针对 AD 患者和 AD 小鼠的皮肤进行转录组分析发现，IL-13Rα2 在 AD 患者的皮肤中表达上调，在 AD 小鼠中经 TLR2 激动剂 Pam3CSK4 和 FSL-1 预处理可增强小鼠 IL -13 介导的搔抓行为，IL-13 通过介导角质形成细胞来源的 IL-13Rα2 和 TLR2 调节神经元 IL-13Rα2，促进神经源性炎症反应，加

重瘙痒。因此，皮肤 IL-13-IL-13Rα2 通路和神经元 TLR2-IL-13Rα2 通路可能是治疗 AD 瘙痒的靶点之一。抗 IL-13 单克隆抗体 lebrikizumab 可特异性阻止 IL-13Rα1/IL-4Rα 异二聚体复合物的形成和随后的信号传导，最初用于 AA 的治疗，美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration,FDA)已批准 lebrikizumab 用于治疗中重度成人和青少年 AD 患者（12～18 岁，体质量≥40kg）。一项 Meta 分析结果显示，应用 lebrikizumab 治疗后，AD 患者瘙痒峰值数值评定量表(the Peak Pruritus Numerical Rating Scale,PP-NRS)分数至少降低 4 分的占比最高的，比 dupilumab 具有更大的瘙痒缓解率[25]。Nattkemper 等[26]采用 RNA-seq 法分析 25 例 AD 患者瘙痒性皮损及非损伤性皮损与 30 例健康对照者的皮肤转录组数据，发现 CCL-1、CCL-26、CCL-127、CXCL-3、CXCL-11、IL-4、IL-7、IL-9、IL-10 和干扰素-γ 仅在 AD 瘙痒性皮损中表达，这些异常表达的细胞因子可为后续寻找治疗靶点提供理论依据。

1.5 转录组学在肠道菌群中的研究进展

肠道菌群结构的多样性及功能稳定对于维持人体健康具有重要意义。大多数肠道菌群是非致病性的,且与宿主的肠细胞共存。肠道共生有助于营养代谢,预防病原微生物的定植，保护肠道屏障功能。Park 等[27]采用焦磷酸测序法对 132 名婴儿（包括 84 名健康对照者、22 例早期 AD 患儿和 26 例长期 AD 患儿）的粪便样本进行分析，发现早期 AD 患儿（月龄< 24 月）粪便中链球菌含量明显偏低，阿克曼氏菌的含量偏高，而长期 AD 患儿的粪便中梭状芽孢杆菌、阿克曼氏菌含量偏低，链球菌含量偏高。该研究提示阿克曼氏菌可能为重要的微生物群指标，有助于评估 AD 患儿的病程。Baek 等[28]采用高通量 RNA 测序技术获得表皮致敏小鼠、表皮致敏前经口服耐受(oral tolerance,OT)小鼠及未经 OT 小鼠(对照组)的皮肤转录组谱，结果发现经 OT 可抑制角蛋白和炎症反应相关基因的上调，提示 OT 可能通过促进 Th2 炎症反应和皮肤屏障功能调节基因表达以保护皮肤免受过敏性炎症，为 AD 患者提供新的治疗策略。

1.6 转录组学在 AD 复发中的研究进展

记忆 T 细胞介导免疫监视，并在宿主再次接触病原体时通过免疫记忆保护宿主。组织驻留记忆 T 细胞(tissue-resident memory T,TRM)是记忆 T 细胞的亚型之一，TRM 长时间驻留在上皮屏障组织内，而不被转运回淋巴或血液。TRM 可通

过上调 IFN-γ 依赖的血管细胞黏附分子 1，诱导 B 细胞和循环记忆 T 细胞募集，并导致局部 DC 成熟和 NK 细胞激活从而导致一系列免疫反应。TRM 是适应性免疫和先天性免疫之间的桥梁[29]，以皮肤为导向的 CLA^+CD4^+记忆 T 细胞产生的 IL-4、IL-13 和 IL-31 是 AD 发病的关键介质。Christine 等[30]对经 dupilumab 治疗后临床症状缓解持续 1 年的患者进行单细胞 RNA 测序，发现了一群特异性免疫细胞群，包括成熟 DC、Th 细胞和细胞毒性 T 细胞，其中 Th 细胞表达特有的 IL17RB、IL1RL1 和 CRLF2 细胞因子受体群，这些细胞因子受体群分别为 AD 表皮警报因子 IL-25、IL-33 和 TSLP 的关键应答者，这些细胞拥有持久的疾病记忆，促进了角质细胞、DC 和 T 细胞之间及表皮-真皮交联的快速反应，这也解释了 AD 免疫抑制治疗终止后疾病复发的原因，通过转录组学发现潜在的疾病记忆相关细胞类型，为开发靶向治疗提供老了参考。

2 转录组学在 AD 及特应性共病中的研究进展

AD 患者具有发展为其他过敏性疾病的倾向性，如 AA、AR 和食物过敏，AD 临床体征的出现往往先于其他特应性共病，提示 AD 是过敏性疾病的“切入点”。

2.1 IL-5 相关靶点

针对 1233 名参与者进行整合转录组学分析，发现 8 个基因在 AA、AD 和 AR 中持续过表达，蛋白-蛋白相互作用网络分析发现 IL5/JAK/STAT 和 IL33/ST2/IRAK/TRAF 是特应性共病的关键信号通路[31]。IL-5 负责嗜酸性粒细胞的生长、分化、募集、激活，在嗜酸性粒细胞增多性疾病的发病机制中发挥重要作用，中和 IL-5 可减少嗜酸性粒细胞的产生和存活，从而缓解病情[32]，提示 IL-5 可能是特应性共病的潜在治疗靶点，（CT04605094）。

2.2 IL-17 相关靶点

Tian 等[33]对 10 例 AD 患者的损伤性和非损伤性皮损以及 5 名健康对照者的正常皮肤进行了高通量转录组测序，发现 AD 合并 AR 患者中 IL-17A、IL4R、AQP5 和 CFTR 表达与 AR 的严重程度呈正相关。既往 GWAS 研究认为，IL-17A 是过敏性疾病相关的风险等位基因[34]。研究发现，IL-17A 在 AA 中可调节 DC 向支气管周围淋巴结迁移[35]，提示 Th17 通路可能是过敏性疾病治疗的新靶点。苏金单抗（secukinumab）是 IL-17A 的全人源化单克隆抗体，用于斑块型银屑病

治疗，其针对 AD 患者的IIa 期（NCT02594098，NCT03568136）临床实验正在进行中。Mahar 等[36]报告了 1 例应用 secukinumab 成功治疗银屑病及银屑病关节炎，同时成功缓解该患者的严重哮喘和鼻息肉症状。

2.3 IL-13 相关靶点

Rémi 等对[37]嗜酸性食管炎（eosinophilic esophagitis,EoE）、AD 和过敏性呼吸道疾病（包括哮喘）患者组织标本的上皮细胞进行全基因组 mRNA 表达分析，比较三种疾病的基因表达模式，发现在 AD 和 EoE 之间存在 10%的基因重叠(p=0.006)，该研究还发现 EoE 与 AD 和 AA 具有共同的炎症成分。IL-13 刺激的上皮细胞转录组与 EoE、AD、AA 转录组的重叠分别为 22%,9%和 5%。一项评估 lebrikizumab 对青少年哮喘患者（未控制）疗效与安全性的III期临床试验（NCT01875003）结果显示，应用 lebrikizumab 125 mg，每 4 周一次，可降低哮喘临床症状及发作频率。

2.4 IL-22 相关靶点

抗 IL-22 单克隆抗体非扎奴单抗（fezakinumab)不仅可改善 AD 患者的临床症状，且 IL-22 高表达的 AD 患者对该药表现出较好的临床反应，其可下调 T 细胞和 DC 激活相关免疫通路的转录组[38]。针对 AD 患者应用 fezakinumab 治疗前、后 12 周的转录组分析发现，fezakinumab 下调 296 个基因，上述基因标记在中性粒细胞亚型和混合粒细胞亚型哮喘患者痰液中富集[39]，表明 fezakinumab 是治疗重度中性粒细胞哮喘的潜在药物。

3 小结

转录组学已广泛用于 AD 的发病机制及治疗研究，应最大限度地利用转录组数据推动 AD 及相关共病诊断生物标志物和治疗靶点的研究与开发。同时，可将不同的组学方法(基因组学、转录组学、脂质组学、蛋白质组学、代谢组学等)进行大规模整合，为 AD 的治疗提供新的理论依据。

参考文献

[1] Czarnowicki T, He H, Krueger JG, et al. Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics[J]. J Allergy Clin Immunol, 2019,143:1-11.

[2] Mucha S, Baurecht H, Novak N, et al. Protein-coding variants contribute to the risk of atopic dermatitis and skin-specific gene expression[J]. J Allergy Clin Immunol, 2020,145:1208-1218.

[3] Reiger M, Traidl-Hoffmann C, Neumann AU. The skin microbiome as a clinical biomarker in atopic eczema: Promises, navigation, and pitfalls[J]. J Allergy Clin Immunol, 2020,145:93-96.

[4] 何素玲, 田歆, 梁景耀,等. 重度特应性皮炎患者急性期和缓解期皮肤微生态研究[J]. 中华皮肤科杂志,2022,55:329-336.

[5] Callewaert C, Nakatsuji T, Knight R, et al. IL-4Rα Blockade by Dupilumab Decreases Staphylococcus aureus Colonization and Increases Microbial Diversity in Atopic Dermatitis[J]. J Invest Dermatol, 2020,140:191-202.

[6] Nakatsuji T, Chen TH, Narala S, et al. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against Staphylococcus aureus and are deficient in atopic dermatitis[J]. Sci Transl Med, 2017,9:01-11

[7] Nakatsuji T, Hata TR, Tong Y, et al. Development of a human skin commensal microbe for bacteriotherapy of atopic dermatitis and use in a phase 1 randomized clinical trial[J]. Nat Med, 2021,27:700-709.

[8] Shima K, Inoue T, Uehara Y, et al. Non-invasive transcriptomic analysis using mRNAs in skin surface lipids obtained from children with mild-to-moderate atopic dermatitis[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2022,36:1477-1485.

[9] Möbus L, Rodriguez E, Harder I, et al. Atopic dermatitis displays stable and dynamic skin transcriptome signatures[J]. J Allergy Clin Immunol, 2021,147:213-223.

[10] Guttman-Yassky E, Bissonnette R, Ungar B, et al. Dupilumab progressively improves systemic and cutaneous abnormalities in patients with atopic dermatitis[J]. J Allergy Clin Immunol, 2019,143:155-172.

[11] Zhou J, Gemperline DC, Turner MJ, et al. Transcriptomic Analysis of Healthy and Atopic Dermatitis Samples Reveals the Role of IL-37 in Human Skin[J]. Immunohorizons, 2021,5:830-843.

[12] Moreno-Sosa T, Sánchez MB, Pietrobon EO, et al. Desmoglein-4 Deficiency Exacerbates Psoriasiform Dermatitis in Rats While Psoriasis Patients Displayed a Decreased Gene Expression of DSG4[J]. Front Immunol, 2021,12:01-10.

[13] Zhong Y, Qin K, Li L, et al. Identification of Immunological Biomarkers of Atopic Dermatitis by Integrated Analysis to Determine Molecular Targets for Diagnosis and Therapy[J]. Int J Gen Med, 2021,14:8193-8209.

[14] Tsoi LC, Rodriguez E, Stölzl D, et al. Progression of acute-to-chronic atopic dermatitis is associated with quantitative rather than qualitative changes in cytokine responses[J]. J Allergy Clin Immunol, 2020,145:1406-1415.

[15] Dyjack N, Goleva E, Rios C, et al. Minimally invasive skin tape strip RNA sequencing identifies novel characteristics of the type 2-high atopic dermatitis disease endotype[J]. J Allergy Clin Immunol, 2018,141:1298-1309.

[16] Nakamizo S, Dutertre CA, Khalilnezhad A, et al. Single-cell analysis of human skin identifies CD14+ type 3 dendritic cells co-producing IL1B and IL23A in psoriasis[J]. J Exp Med, 2021,218:01-12

[17] Mack MR, Brestoff JR, Berrien-Elliott MM, et al. Blood natural killer cell deficiency reveals an immunotherapy strategy for atopic dermatitis[J]. Sci Transl Med, 2020,12:01-15

[18] Sun Z, Kim JH, Kim SH, et al. Skin-resident natural killer T cells participate in cutaneous allergic inflammation in atopic dermatitis[J]. J Allergy Clin Immunol, 2021,147:1764-1777.

[19] Möbus L, Rodriguez E, Harder I, et al. Elevated NK-cell transcriptional signature and dysbalance of resting and activated NK cells in atopic dermatitis[J]. J Allergy Clin Immunol, 2021,147:1959-1965.

[20] He H, Suryawanshi H, Morozov P, et al. Single-cell transcriptome analysis of human skin identifies novel fibroblast subpopulation and enrichment of immune subsets in atopic dermatitis[J]. J Allergy Clin Immunol, 2020,145:1615-1628.

[21] Kim Y, Park JY, Kim H, et al. Differential role of lipoteichoic acids isolated from Staphylococcus aureus and Lactobacillus plantarum on the aggravation and alleviation of atopic dermatitis[J]. Microb Pathog, 2020,147:01-08

[22] Ko KI, Merlet JJ, DerGarabedian BP, et al. NF-κB perturbation reveals unique immunomodulatory functions in Prx1+ fibroblasts that promote development of atopic dermatitis[J]. Sci Transl Med, 2022,14:01-13

[23] 王傲, 姚煦. 特应性皮炎瘙痒机制的研究进展[J]. 中华皮肤科杂志,2022,55:357-361.

[24] Xiao S, Lu Z, Steinhoff M, et al. Innate immune regulates cutaneous sensory IL-13 receptor alpha 2 to promote atopic dermatitis[J]. Brain Behav Immun, 2021,98:28-39.

[25] Nusbaum KB, Fleischer S, Fleischer AB Jr. Efficacy of biologics and oral small molecules for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis[J]. J Dermatolog Treat, 2022,33:2534-2544.

[26] Nattkemper LA, Tey HL, Valdes-Rodriguez R, et al. The Genetics of Chronic Itch: Gene Expression in the Skin of Patients with Atopic Dermatitis and Psoriasis with Severe Itch[J]. J Invest Dermatol, 2018,138:1311-1317.

[27] Park YM, Lee SY, Kang MJ, et al. Imbalance of Gut Streptococcus, Clostridium, and Akkermansia Determines the Natural Course of Atopic Dermatitis in Infant[J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2020,12:322-337.

[28] Baek JO, Lee JR, Roh JY, et al. Oral tolerance modulates the skin transcriptome in mice with induced atopic dermatitis[J]. Allergy, 2018,73:962-966.

[29] Pan Y, Kupper TS. Metabolic Reprogramming and Longevity of Tissue-Resident Memory T Cells[J]. Front Immunol, 2018,9:01-07.

[30] C B, K R, T K, et al. Persistence of mature dendritic cells, T2A, and Tc2 cells characterize clinically resolved atopic dermatitis under IL-4Rα blockade.[J]. Science immunology, 2021,6.01-09

[31] Lemonnier N, Melén E, Jiang Y, et al. A novel whole blood gene expression signature for asthma, dermatitis, and rhinitis multimorbidity in children and adolescents[J]. Allergy, 2020,75:3248-3260.

[32] Kang EG, Narayana PK, Pouliquen IJ, et al. Efficacy and safety of mepolizumab administered subcutaneously for moderate to severe atopic dermatitis[J]. Allergy, 2020,75:950-953.

[33] Tian X, Liu B, Chen L, et al. RNA-Seq Identifies Marked Th17 Cell Activation and Altered CFTR Expression in Different Atopic Dermatitis Subtypes in Chinese Han Populations[J]. Front Immunol, 2021,12:01-10.

[34] Ferreira MA, Vonk JM, Baurecht H, et al. Shared genetic origin of asthma, hay fever and eczema elucidates allergic disease biology[J]. Nat Genet, 2017,49:1752-1757.

[35] Jirmo AC, Busse M, Happle C, et al. IL-17 regulates DC migration to the peribronchial LNs and allergen presentation in experimental allergic asthma[J]. Eur J Immunol, 2020,50:1019-1033.

[36] Mahar PD, Zubrinich CM, Manuelpillai N, et al. Combination treatment with monoclonal antibodies: Secukinumab, benralizumab and dupilumab for the combined management of psoriasis and severe asthma[J]. Australas J Dermatol, 2021,62:506-508.

[37] Doucet-Ladevèze R, Holvoet S, Raymond F, et al. Transcriptomic Analysis Links Eosinophilic Esophagitis and Atopic Dermatitis[J]. Front Pediatr, 2019,7:01-11.

[38] Brunner PM, Pavel AB, Khattri S, et al. Baseline IL-22 expression in patients with atopic dermatitis stratifies tissue responses to fezakinumab[J]. J Allergy Clin Immunol, 2019,143:142-154.

[39] Badi YE, Pavel AB, Pavlidis S, et al. Mapping atopic dermatitis and anti-IL-22 response signatures to type 2-low severe neutrophilic asthma[J]. J Allergy Clin Immunol, 2022,149:89-101.

51. 转运 RNA 衍生小 RNA 在皮肤光老化中的作用机制研究

刘力豪，胡煜，陈崑

中国医学科学院 北京协和医学院皮肤病医院理疗科，南京 210042

背景 皮肤老化是一种多因素影响、逐渐累积的过程，可分为时序性衰老及外源性衰老。外源性皮肤老化主要由反复过量暴露于紫外线（ultraviolet radiation，UVR）所致，也被称为皮肤光老化。皮肤光老化的非编码 RNA 研究发现，多种非编码 RNA（noncoding RNA, ncRNA）参与皮肤光老化的发生、发展过程。转运 RNA 衍生小 RNA（tRNA-derived small RNAs，tsRNAs）作为一类新型 ncRNA，被认为参与多种衰老相关疾病，目前 tsRNAs 在皮肤光老化中的研究鲜有报道，本研究主要探索参与调控光老化发生发展过程的 tsRNAs，可能有助于发现防治光老化的上游干预靶点。

目的 探究皮肤光老化中 tsRNAs 表达谱，明确差异 tsRNAs 表达水平，探索关键 tsRNAs 在皮肤光老化中所发挥的作用。

方法 通过体外培养人真皮成纤维细胞并使用单次 UVB（30mJ/cm^2）辐照 HDFs，构建真皮成纤维细胞光老化模型，并且该模型的细胞衰老关键指标进行评价，包括衰老相关 β-半乳糖苷酶染色（Senescence β -Galactosidase Staining，SA-b-Gal）、衰老相关分泌表型（Senescence-associated secretory phenotype, SASP）细胞因子 mRNA 转录水平（IL-1 β、6、8）、细胞衰老相关蛋白表达水平（I 型胶原蛋白、p53、p21）、EdU 细胞增殖实验。对该细胞模型与其正常对照组进行高通量非编码 RNA 测序（tsRNAs），并且对筛选差异 tsRNAs 进行实时荧光定量 PCR（Real-time Quantitative PCR, RT-qPCR）技术进行验证。

结果 利用单次 UVB（30mJ/cm^2）辐照人真皮成纤维细胞 24 小时发现，人真皮成纤维细胞体积增大，形态扁平。SA- β-Gal 染色阳性细胞比例显著增多。IL-1 β、6、8 等 SASP 细胞因子 mRNA 转录水平明显升高。细胞衰老相关蛋白 I 型胶原蛋白明显降低，p53、p21 显著升高。细胞增殖能力显著降低。对光老化细胞模型与对照细胞使用高通量 tsRNAs 测序共检测到 669 条 tsRNAs，其中有 404 条 tsRNAs 无显著差异，表达显著上调的 tsRNAs 共有 115 条，而表达显著下调的 tsRNAs 则有 150 条（$P < 0.05, \log2(Fc) \geq 1.5$）。

结论 本研究采用单次 UVB（30 mJ/cm^2）构建人真皮成纤维细胞光老化模型，发现在光老化细胞模型中，存在明显 tsRNAs 表达差异，可能参与皮肤光老化发生发展过程。

关键词：皮肤光老化、转运 RNA 衍生小 RNA、tsRNAs；

52. 防晒剂在特发性光敏性皮肤病中的临床研究进展

戴小茜　胡煜[#]　陈崑[#]

北京协和医学院 中国医学科学院 皮肤病医院 皮肤病研究所理疗科，南京 210042

背景 特发性光敏性皮肤病是一组病因不明的光线性皮肤病，包括多形性日光疹（PLE）、慢性光化性皮炎（CAD）、光线性痒疹和日光性荨麻疹等。规律使用防晒剂是特发性光敏性皮肤病患者防止疾病发生、加重的基础防护方法。

目的 探讨常见特发性光敏性皮肤病中防晒剂的选择和使用，以期为临床医师的防晒剂指导提供帮助。

方法 根据中英文文献检索结果，就防晒剂在 PLE、CAD 两种常见的特发性光敏性皮肤病中的临床研究进展进行综述。

结果 我国黄种人日常通勤活动应规律使用 SPF 30+ / PA++～+++防晒剂以防护日光损伤。在此基础上，长波紫外线（UVA，320 nm~400 nm）的高水平防护对 PLE 十分重要。麦色滤® SX 是一种有机广谱 UVA 吸收剂，含麦色滤® SX 的高 UVA 防护系数（UVA-PF）防晒剂较低 UVA–PF 防晒剂可有效减少日光辐照下 PLE 患者的发疹次数。氧化损伤参与 PLE 发病，抗氧化剂 α-葡糖基芦丁、细胞保护剂依克多因等天然成分可辅助防护 PLE。急性期 PLE 患者需抗炎、抗过敏治疗诱导缓解，缓解期 PLE 患者应规律、足量使用高 UVA-PF 广谱防晒剂，用量达 1 分币霜剂用于全面部，每 2 小时补涂。高纬度地区患者可在冬季暂停使用高防护系数防晒剂以建立光耐受，初春进一步行光硬化治疗。CAD 发病与Ⅳ型超敏反应有关，一项回顾性研究表明，86 例 CAD 患者中有 6 例（7%）二苯酮类及对氨基苯甲酸类防晒剂光斑贴试验阳性。因此，CAD 患者在选择防晒剂前应进行斑贴和光斑贴试验以预防过敏，可选用低致敏性的无机防晒剂。CAD 急性期应以规避性和遮挡性防晒为主以避免防晒剂刺激，缓解期根据光敏试验结果选用足够防护系数防晒剂。可见光诱发 PLE 和 CAD 逐渐被关注，传统防晒剂对 370 nm 以上光防护力不足，新型有机防晒剂 MCE、TriAsorB™ 和有色防晒剂增强了对长波紫外线 1（340 nm~400 nm）及高能可见光（400～450 nm）的防护，或许是光敏性皮肤病患者更好的选择。

结论 光敏性皮肤病患者的防晒剂选择要有足够的防护系数及覆盖波谱，应根据患者致病光谱、皮疹情况、肤质、季节与天气、日晒程度等情况制定防晒方案。

关键词：防晒剂；特发性光敏性皮肤病；临床研究

53. 特应性皮炎患者临床特征、危险因素及预后分析研究

洪永镇[1]，梁俊琴[1,2]

1．新疆维吾尔自治区人民医院变态反应(过敏)科,乌鲁木齐 830054;

2．新疆皮肤病临床医学研究中心新疆皮肤病研究重点实验室(XJYS1707),乌鲁木齐 830054

背景 特应性皮炎(AD)是是一种常见的慢性炎症性皮肤病，具有复杂的病理生理基础。其临床特征是皮肤敏感和干燥，局部或弥散性湿疹病变，通常伴有严重的瘙痒感。大约 80%的疾病病例通常始于婴儿期或儿童期，其余病例在成人期发病。各国儿童的流行率从 2.7%到 20.1%不等，而成人的流行率从 2.1%到 4.9%不等。此疾病对患者及其亲属的生活质量有重大影响，并造成严重的社会经济负担。随着对 AD 发生发展机制及危险因素等深入的研究，现对此疾病的治疗不单单局限于传统的抗组胺药、钙调神经磷酸酶抑制剂、免疫抑制剂、激素、光疗等治疗，其它生物制剂的使用如度普利尤单抗、乌帕替尼等的使用，增加了患者的预后及生存质量，减少了患者的就诊频率及焦虑状态，同时也为家庭及社会减轻了经济负担。本文对 AD 患者的一般资料、临床特征、危险因素、实验室检查、DLQI 评分等进行总结，分析三个年龄段的 AD 患者其临床特征及危险因素上的异同，继而为 AD 的诊疗提供新思路。

目的 通过分析特应性皮炎（atopic dermatitis，AD）患者的一般资料、临床表现、实验室数据结果，探究 AD 患者各年龄组间的临床特征、危险因素及预后的差异性，为其临床的预防与治疗提供参考依据。

方法 收集 2017 年 6 月 16 日至 2023 年 12 月 31 日于我院皮肤科病房治疗的 800 例 AD 患者病历信息，包括一般资料(性别、年龄、族别、居住地、发病季节、家族史等)、临床表现(发病部位)以及实验室检查结果等方面，通过应用 SPSS26.0 软件对收集数据进行统计学分析。

结果 1.一般资料:①本次研究纳入 800 例 AD 患者，男性患者 421 例（52.63%），女性 379 例（47.37%），男女比人为 1.11：1。平均年龄 46.79±19.80 岁，最小年龄为 2 岁，最大年龄为 97 岁。其中，儿童组（0-17 岁）71 人，成人组（18-59 岁）508 人，老年组（≥60 岁）221 人。三组间男女比例差异有统计学意义（$P<0.05$）。②800 例患者中，体重过轻者 68 例，体重超重者 97 例，三组间体重指数比例差异有统计学意义（$P<0.05$）。③274 例（34.25%）有特应性家族史。三组间有特应性家族史比例有统计学意义（$P<0.05$）。④在皮损好发部位中，儿童最常见的为面颈部及躯干部位；在成人组中上肢及面颈部最常见，在老年组中，最常见的为躯干及上肢，三组间皮损好发部位差异有统计学意义（$P<0.05$）。⑤800 例 AD 患者中，SCORAD 平均值为（40.88±15.45）分，其中轻度 129 例（16.13%），中度 457 例（57.13%），重度 214 例（26.75%）。其中中重度患者共计 739 例（92.38%），三组间 SCORAD 评分比例有统计学意义（$P<0.05$）。⑥DLQI 平均为值（13.87±6.03）分，其中轻度 72 例（9%），中度 234 例（29.25%），重度 494 例（61.75%），其中评分为中重度患者 728 例（91%），三组间 DLQI 评分比例有统计学意义（$P<0.05$）。另外，三组间在族别、发病季节、居住地、特应性疾病个人史中差异无统计学意义（$P>0.05$）。

2.实验室检查:①171 例（21.38%）EOS 高于正常，三组间 EOS 比例有统计学意义（*P*＜0.05）。②415 例（51.88%）血清过敏原特异性 IgE 阳性，其中最常见的吸入类过敏原为粉尘螨、艾蒿及猫上皮，最常见的食入类过敏原为菠萝、鸡蛋及啤酒酵母。三组间在吸入类及食入类过敏原中比例有统计学意义（*P*＜0.05）。③248 例（31%）补体 C3 异常，三组间补体 C3 差异有统计学意义（*P*＜0.05）。④323 例(40.38%)IgG 异常，三组间 IgG 差异有统计学意义（*P*＜0.05）。44 例(5.5%)锌元素缺乏，三组间锌元素差异有统计学意义（P＜0.05）。另外血清总 IgE 及补体 C4 三组间差异无统计学意义（*P*＞0.05）。3. 预后：筛选出 547 例经过度普利尤单抗治疗 0 周及 4 周患者 DLQI 评分及 SCORAD 评分，三组间 0 周和第 4 周 DLQI、第 4 周 SCORAD 评分差异均有统计学意义（*P*＜0.05）。患者皮损有大幅的好转或清除，生活质量也大幅改善。

结论 ①儿童及老年组男性较女性的患病率高，且低 BMI 者更易患病。②AD 患者伴发过敏性鼻炎的概率远大于伴发哮喘的概率，有特应性家族史/个人史的儿童概率大于成人及老年。③儿童患者皮损多累计头颈部及躯干，成人及老年皮损多累计四肢及躯干。④儿童 AD 患者较成人及老年 AD 患者具有更高的外周血 EOS、血清总 IgE、及较低的锌元素，而成人及老年 AD 患者较儿童患者具有较高的补体 C3、C4 及 IgG。⑤老年男性、居住地为城市、低 BMI、低锌元素、AD 家族史等是 AD 的较高危险因素。⑥中重度 AD 患者经度普利尤单抗治疗 4 周后皮损严重程度及生活质量有大幅改善。

关键词：特应性皮炎、临床特征 、危险因素、严重程度

Clinical features, risk factors and prognosis analysis of atopic dermatitis patients

Hong Yongzhen[1], Liang Junqin[2]

1Department of Allergy, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830054, China; 2Xinjiang Clinical Research Center for Dermatologic Diseases, Xinjiang Key Laboratory of Dermatology Research (XJYS1707), Urumqi 830054, China

Background: Atopic dermatitis (AD) is a common chronic inflammatory skin disease with complex pathophysiological basis. Its clinical features are sensitive and dry skin, local or diffuse eczema lesions, often accompanied by a severe itching sensation. About 80 percent of cases of the disease typically begin in infancy or childhood, with the remaining cases developing in adulthood. Prevalence rates ranged from 2.7% to 20.1% in children and from 2.1% to 4.9% in adults. The disease has a significant impact on the quality of life of patients and their relatives and poses a significant socio-economic burden. With the in-depth study on the pathogenesis and development of AD and its risk factors, the current treatment of this disease is not limited to traditional antihistamines, calcineurin inhibitors, immunosuppressants, hormones, phototherapy and other treatments. The use of other biological agents such as dupriuzumab and upatinib has increased the prognosis and quality of life of patients. It reduces the frequency of patient visits and anxiety, and also reduces the economic burden for the family and society. This paper summarized the general data, clinical features, risk factors, laboratory tests, and DLQI scores of AD patients, analyzed the similarities and differences in clinical features and risk factors of AD patients of three ages, and then provided new ideas for the diagnosis and treatment of AD.

Objective: By analyzing the general data, clinical manifestations and laboratory data of patients with atopic dermatitis (AD), the differences in clinical characteristics, risk factors and prognosis among different age groups of AD patients were explored, so as to provide a reference for their clinical prevention and treatment.

Methods: The medical records of 800 AD patients treated in the dermatology ward of our hospital from June 16, 2017 to December 31, 2023 were collected, including general data (gender, age, ethnicity, place of residence, onset season, family history, etc.), clinical manifestations (site of onset) and laboratory examination results, and the collected data were statistically analyzed by SPSS26.0 software.

Results:1. General data: (1) A total of 800 AD patients were included in this study, including 421 males (52.63%) and 379 females (47.37%), with a male-to-female ratio of 1.11:1. The average age was 46.79±19.80 years, with the youngest being 2 years old and the oldest being 97 years old. Among them, 71 people in the children's group (0-17 years old), 508 people in the adult group (18-59 years old), and 221 people in the elderly group (≥ 60 years old). There was a statistically significant difference in the proportion of males and females between the three groups (P <0.05). (2) Among the 800 patients, 68 were underweight and 97 were overweight, and there was a significant difference in body mass index between the three groups (P <0.05). (3) 274 cases (34.25%) had a family history of atopy. There was a statistically significant proportion of atopic family history among the three groups (P <0.05). (4) Among the common areas of skin lesions, the most common areas in children are the face, neck and trunk; In the adult group, the upper limbs and face and neck were the most common, and in the elderly group, the trunk and upper limbs were

the most common, and there were statistically significant differences in the common sites of skin lesions between the three groups (P <0.05). (5) Among the 800 AD patients, the average SCORAD score was (40.88±15.45), of which 129 (16.13%) were mild, 457 (57.13%) were moderate, and 214 (26.75%) were severe. Among them, there were 739 patients (92.38%) with moderate to severe disease, and the proportion of SCORAD scores among the three groups was statistically significant (P <0.05). (6) The average value of DLQI was (13.87±6.03), of which 72 cases (9%) were mild, 234 cases (29.25%) were moderate, 494 cases (61.75%) were severe, and 728 patients (91%) were moderate-to-severe, and the proportion of DLQI scores among the three groups was statistically significant (P <0.05). In addition, there were no significant differences between the three groups in terms of ethnicity, onset season, place of residence, and personal history of atopic diseases (P >0.05). 2.Laboratory tests: (1) 171 cases (21.38%) had higher EOS than normal, and the proportion of EOS among the three groups was statistically significant (P <0.05). (2) 415 cases (51.88%) were serum allergen-specific IgE positive, among which the most common inhalation allergens were dust mites, mugwort and feline epithelium, and the most common ingestion allergens were pineapple, eggs and brewer's yeast. There was a significant proportion of inhaled and ingested allergens among the three groups (P <0.05). (3) There were 248 cases (31%) with complement C3 abnormalities, and there was a statistically significant difference in complement C3 between the three groups (P<0.05). (4) There were 323 cases (40.38%) of IgG abnormalities, and there was a statistically significant difference in IgG between the three groups (P <0.05). Forty-four cases (5.5%) were deficient in zinc, and there was a

statistically significant difference in zinc between the three groups (P<0.05). In addition, there was no significant difference in serum total IgE and complement C4 between the three groups (*P* >0.05). 3. Prognosis: A total of 547 patients who had been treated with dupilumab for 0 weeks and 4 weeks were screened out, and there were significant differences in DLQI scores between the three groups at 0 weeks and 4 weeks and 4 weeks (*P* <0.05). The patient's skin lesions improved or cleared substantially, and his quality of life improved substantially.

Conclusion: (1) The prevalence of children and the elderly group was higher in men than in women, and those with low BMI were more susceptible. (2) The probability of allergic rhinitis in AD patients is much greater than that in asthma, and the probability of children with family/personal history of atopic is greater than that in adults and the elderly. (3) The skin lesions of children are mostly accumulated on the head, neck and trunk, and the skin lesions of adults and elderly are mostly accumulated on the limbs and trunk. (4) Compared with adult and elderly AD patients, pediatric AD patients had higher peripheral blood EOS, serum total IgE, and lower zinc, while adult and elderly AD patients had higher complement C3, C4, and IgG than pediatric patients. (5) Elderly male, urban residence, low BMI, low zinc, and family history of AD were higher risk factors for AD. (6) Patients with moderate to severe AD had significant improvements in skin lesion severity and quality of life after 4 weeks of treatment with dulumab.

Key words: Atopic dermatitis, clinical features, risk factors, severity

过敏性疾病的风险因素

54. Associations between abnormal sleep behavior and indoor environmental risk factors among children with a chronic cough in Wuxi, China

Shiyao Xu[1]*, Zhenzhen Pan[1]*, Yun Guo[1], Qin Zhou[1], Qian Wang[1], Shanshan Pan[1], Ling Li[1]

Affiliations:

1. Department of Respiratory Medicine & Clinical Allergy Center, Affiliated Children's Hospital of Jiangnan University(Wuxi Children's Hospital), 299‑1 Qingyang Road, Wuxi 214023, China

Corresponding author: Prof Ling Li (E-mail: liling@njmu.edu.cn)

***These authors contributed equally to the work.**

Background: Indoor environmental factors, such as pet ownership, exposure to environmental tobacco smoke, exposure to household molds, presence of cockroaches, mattress quality, fuel usage (gas or electricity), and use of biomass for cooking and heating, may significantly affect the sleep quality of children with chronic cough. However, data regarding the effects of indoor environmental conditions on sleep in children with chronic cough are limited. This study aimed to assess the prevalence of abnormal sleep behaviors and establish associations between indoor environmental factors and sleep behaviors among children with chronic cough in Wuxi, China.

Methods: A cross-sectional design was employed in this study, involving children aged 3–18 years. Data of Sociodemographic factors, allergies, home environmental exposures, and sleep characteristics of the participants were collected using paper-based questionnaires. The association between indoor environmental

factors and sleep behaviors in children with chronic cough was analyzed using logistic regression models.

Results: The findings demonstrated that the prevalence of chronic cough among children in Wuxi was 15.50%. The chronic cough group exhibited a significantly higher odds of eczema, wheezing, rhinitis, food allergy, and nasosinusitis than that exhibited by the non-chronic cough group. In addition, children with chronic cough also tended to have a family history of sleep disorders and adenoid hypertrophy ($P<0.01$). After adjusting for confounding factors, a significant association was observed between bruxism (teeth grinding) and chronic cough (sometimes: odds ratio [OR]=1.04; confidence interval [CI]=1.01–1.08; always: OR=1.11; CI=1.04–1.19; $P<0.01$). Among children with chronic cough, recent home decoration was associated with sleepwalking (OR=1.04; CI=1.00–1.07; $P<0.05$), mold exposure was associated with bruxism (OR=1.15; CI=1.0–1.31; $P<0.05$), and carpet use at home was associated with apnea (OR=1.09; CI=1.02–1.17; $P<0.05$), twitching during sleep (OR=1.13; CI=1.00–1.27; $P<0.01$), and morning headache (OR=1.14; CI=1.05–1.23; $P<0.01$).

Conclusion: Children with chronic cough are more prone to exhibiting some abnormal sleep behaviors than that observed in those without chronic cough. Household decoration within a year, household mold exposure, and carpet use were significantly positively associated with abnormal sleep behaviors in children with chronic cough. Our study provides novel insights into the impact of the indoor environment on children's sleep and the occurrence of chronic coughs, offering guidance for tailored health promotion programs for families.

Keywords: Chronic cough, abnormal sleep behavior, indoor environment, children

55. $PM_{2.5}$ 诱发/加重过敏性疾病的机制及其防治研究进展

王心萌[1]，徐旻灏[1]，胡素敏[1△]，徐殿斗[2△]，王安[1△]

1. 北京中医药大学，北京，100029

2. 中国科学院高能物理研究所，北京，100049

通信作者：胡素敏，Email：husm@bucm.edu.cn；王安，Email：wangan@bucm.edu.cn；徐殿斗，Email：xudd@ihep.ac.cn

课题来源：国家自然科学基金项目（12105313）；新教师启动基金项目（2023-JYB-XJSJJ-004）

【摘要】背景 自 21 世纪以来，城市化的步伐逐渐加快，过敏性疾病的发病率亦逐年升高，据统计，目前过敏性疾病影响着全球约 30%-40%的人口，预计到 2050 年，全球约 50%的人口将患过敏性疾病，造成极大的社会经济负担。既往研究发现，过敏性疾病的发生受到多种因素的影响，以环境因素和遗传因素为主。由于遗传因素的相对恒定，空气污染的日益加重，环境因素对过敏性疾病的影响越来越引起社会的关注。PM2.5 比表面积大，富集效应明显，极易吸附空气中大量有毒的化学物质，并为细菌、尘螨、花粉等过敏原提供载体，促进过敏性疾病的发生与发展。**目的** 本文将对 PM2.5 诱发过敏性疾病的机制进行探讨，并分析中西医学对该类疾病防治措施的进展。本文旨在进一步探明 PM2.5 诱发/加重过敏性疾病的相关机制，为未来对于该类疾病进行针对性治疗提供相关依据。**方法** 以“过敏性疾病、PM2.5、DEP、燃煤颗粒物”等作为关键词检索中国知网、万方、维普、Pubmed 等数据库，筛选符合条件的文献进行分析。 **结果** 本文分析了 PM2.5 不同来源与不同组分对于过敏性疾病的影响；结合大量实验、临床研究及流行病学调查，系统梳理了 PM2.5 诱发/加重过敏性疾病的潜在机制。此外，整理了现阶段中医和现代医学对于 PM2.5 相关过敏性疾病的治疗方案。**结论** 诸多研究表明，过敏性疾病的发生发展与大气 PM2.5 污染关系密切，但该问题尚未引起研究者的足够重视。PM2.5 主要通过破坏屏障功能、增加氧化应激和干扰免疫平衡这三种机制作用于机体，引起过敏性疾病的发生。其发病路径大致可总结为，PM2.5 经皮肤和呼吸系统进入机体，首先接触上皮组织，破坏屏障

防御功能，导致氧化应激增加及免疫平衡失调，并通过血液系统运行造成全身多器官超敏反应，AA、AR、AD 发生率较高。

关键词：过敏性疾病；超敏反应；PM2.5；燃煤颗粒物

Systematic Review of the Mechanism of PM2.5 Induced/Aggravated Allergic Diseases and its Prevention and Treatment

Wang Xinmeng[1]，Xu Minhao [1]，Hu Sumin[1△]，Xu Diandou[2△] ，Wang An[1△]

1. Beijing University of Chinese Medicine，Beijing 100029，China
2. Institute of High EnergyPhysics,ChineseAcademy of Sciences，Beijing 100049，China

Corresponding author：Hu Sumin，Email：husm@bucm.edu.cn；Wang An，Email：wangan@bucm.edu.cn；Xu Diandou，Email：xudd@ihep.ac.cn

【Abstract】Background Since the 21st century, the pace of urbanization has gradually accelerated, and the incidence of allergic diseases has been increasing year by year. According to statistics, allergic diseases currently affect approximately 30%-40% of the global population, and it is predicted that by 2050, about 50% of the global population will suffer from allergic diseases, resulting in a significant social and economic burden. Previous research has found that the occurrence of allergic diseases is influenced by a variety of factors, mainly environmental and genetic factors. Due to the relative stability of genetic factors and the increasing severity of air pollution, the impact of environmental factors on allergic diseases has increasingly attracted societal attention. PM2.5 has a large specific surface area and a significant enrichment effect, making it extremely easy to adsorb a large number of toxic chemical substances in the air and providing a carrier for allergens such as bacteria, dust mites, and pollen, promoting the occurrence and development of allergic diseases. **Objective** This article will discuss the mechanisms by which PM2.5 induces

allergic diseases and analyze the progress of prevention and treatment measures for such diseases in both traditional Chinese medicine and Western medicine. The aim of this paper is to further explore the mechanisms by which PM2.5 induces or exacerbates allergic diseases, providing a basis for targeted treatment of such diseases in the future. **Methods** Keywords such as "allergic diseases, PM2.5, DEP, coal combustion particulates" were used to search databases including CNKI, Wanfang, VIP, PubMed, etc., and literature that met the criteria was selected for analysis. **Results** This article analyzed the impact of different sources and components of PM2.5 on allergic diseases; combined with a large number of experiments, clinical studies, and epidemiological surveys, it systematically sorted out the potential mechanisms by which PM2.5 induces or exacerbates allergic diseases. In addition, it organized the current treatment plans for PM2.5-related allergic diseases in traditional Chinese medicine and modern medicine. **Conclusion** Many studies have shown that the occurrence and development of allergic diseases are closely related to atmospheric PM2.5 pollution, but this issue has not yet received sufficient attention from researchers. PM2.5 mainly acts on the body through three mechanisms: disrupting barrier functions, increasing oxidative stress, and disturbing immune balance, causing the occurrence of allergic diseases. The pathogenesis can be summarized as follows: PM2.5 enters the body through the skin and respiratory system, first contacting epithelial tissues, disrupting barrier defense functions, leading to increased oxidative stress and immune imbalance, and causing systemic hypersensitivity reactions in multiple organs through the bloodstream, with a higher incidence of atopic asthma (AA), allergic rhinitis (AR), and atopic dermatitis (AD).

Keywords: allergic diseases; hypersensitivity reactions; PM2.5; coal combustion particulates

1 研究背景

过敏性疾病（allergic disease）又称变态反应性疾病，是机体免疫系统对外来抗原不适当或过度的免疫反应造成的超敏反应性疾病，可累及全身多个系

统，造成多系统、多器官的损害。临床常见的过敏性疾病包括过敏性鼻炎（Allergic Rhinitis，AR）、特应性皮炎（Atopic Dermatitis，AD）和过敏性哮喘（Allergic asthma，AA）等。自 21 世纪以来，城市化的步伐逐渐加快，过敏性疾病的发病率亦逐年升高，据统计，目前过敏性疾病影响着全球约 30%-40%的人口，预计到 2050 年，全球约 50%的人口将患过敏性疾病，造成极大的社会经济负担。

大气颗粒物（particulate matter, PM）是导致空气污染的主要污染物之一，其中空气动力学直径小于 2.5 μm 的细颗粒物（PM2.5），已经成为我国大多数城市的首要污染物。流行病学研究表明，PM2.5 暴露是过敏性疾病发病率持续升高的原因之一，它与哮喘、过敏性鼻炎、特应性皮炎等疾病的加剧有直接关系[1]。PM2.5 的直径仅为头发丝的 20 分之一大小，随着呼吸运动可以很容易的到达肺内终末支气管及肺泡中，其中的可溶性成分可以进一步通过肺内毛细血管进入血液系统，引发全身性疾病。PM2.5 比表面积大，富集效应明显，极易吸附空气中大量有毒的化学物质，并为细菌、尘螨、花粉等过敏原提供载体，促进过敏性疾病的发生与发展。然而，目前关于 PM2.5 诱发/加重过敏性疾病的机制尚不明晰。本文将对 PM2.5 诱发过敏性疾病的机制进行探讨，并分析中西医学对该类疾病防治措施的进展。

2 $PM_{2.5}$ 与过敏性疾病

2.1 不同来源 $PM_{2.5}$ 与过敏性疾病

PM2.5 来源众多，主要包括煤炭燃烧和汽车尾气，其余来源有城市废弃物燃烧、建筑行业排放、热电厂燃料等。以上来源均属于人为直接排放的粗、细颗粒物，需要经过光化学、气体-粒子转化和转化-老化过程以形成 PM2.5[2]。

煤炭是目前主要能量来源之一，也是城市环境中 PM2.5 的主要来源。流行病学研究结果[3,4]表明大气 PM2.5 暴露浓度与过敏性疾病发生率呈正相关，且寒冷季节 PM2.5 浓度显著高于温暖季节[5–7]，约为暖季的 1.3-1.8 倍，这可能是因为寒冷季节燃煤供暖产生的颗粒物增多。藤卷秀等[8]研究发现，发电站燃煤颗粒物中硅、铝会促进荨麻疹之类的过敏反应，并且通过动物实验证实燃煤飘尘暴露量与 IgE 分泌量呈正相关。唐寅等[9]发现，在过敏原诱导的哮喘小鼠模型中，燃煤尘颗粒物会促进 IL-17 炎症因子分泌，并与过敏原产生协同作用，干扰 Th/Treg 平衡，加重 AA 小鼠的呼吸道炎症反应与组织损伤程度。马亚萍等[10]研究表明，

燃煤尘颗粒物提取液对小鼠 T 细胞有直接的细胞毒作用，并通过破坏小鼠脾脏以干扰细胞免疫及体液免疫。

多项大城市调研数据统计结果显示，柴油尾气颗粒物（Diesel exhaust particles，DEP）占大气颗粒物的 90%。据《2020 年中国移动源环境管理年报》[11]统计，2019 年柴油车尾气颗粒物排放量占汽车总排放量 99%以上，并易携带重金属颗粒。 DEP 是 PM2.5 中存在的一类较为特殊的物质，其直径约在 10-50nm，属于超细颗粒物，其粒径远小于 2.5 微米（PM2.5 是直径小于或等于 2.5 微米的颗粒物）更易在人体沉积，意味着它更容易通过呼吸道进入肺脏以及心血管系统，通过激活肥大细胞脱颗粒，促进 IL-4 和 IgE 分泌，引起并增强过敏性疾病[12,13]，DEP 同时也可以以独立于过敏原的方式刺激促炎细胞因子产生[14]。

除外燃煤颗粒物和 DEP，生物质燃烧颗粒物和扬尘也与过敏性疾病的发生相关。生物质燃烧源对我国城市 PM2.5 贡献率达 10~20%，是大气污染的重要来源之一。唐铭尉等[15]研究发现，部分生物质燃料中重金属成分占比较高，不同燃料来源的颗粒物均会造成不同程度的细胞氧化应激，进而导致过敏性疾病的发生。此外，扬尘可吸入颗粒物作为造成 PM2.5 浓度上升的元凶之一，进入体内后将会激活呼吸道上皮细胞诱导炎性细胞因子大量释放，由于扬尘的成分复杂，易携带尘螨、花粉等过敏原，此类气道炎症多显示过敏性特征表现。

2.2 $PM_{2.5}$ 不同组分与过敏性疾病

PM2.5 组分复杂，既包含花粉、尘螨、皮屑等生物源成分，又包含重金属、无机盐、有机碳化合物等非生物源成分。上述两类成分均可随呼吸播散至支气管与肺泡深处，沉积于肺内或进入血液系统，诱发或加重过敏反应，严重威胁人体健康[16]。

PM2.5 作为过敏原载体，不仅可以承载过敏原，而且能与过敏原协同作用，加重过敏性疾病临床症状的剧烈程度。Andre 等[17]研究发现，DEP 可以在分子和细胞水平作为黏膜佐剂，促进其中诸多成分（如重金属、过敏原等）浸润黏膜屏障，增强致敏效应。AA 患者极易受到空气污染的影响而加重过敏反应，在城市和靠近高速公路地区居民的过敏性疾病发病率增加，我们分析认为这与居民暴露于高浓度 DEP 关系密切。

PM2.5 中的非生物源成份，如多环芳烃、Al^{3+}、Cd^{2+}、Sr^{2+}、硫酸铵、硫酸镍等，也已经被证实在过敏性疾病发生过程中起到重要作用。Maciejczyk 等[18]研究

结果表明，Fe、Cu 和 Mn 等，是细胞氧化剂生成的重要来源，可以激活 ROS 通路，诱发氧化应激并破坏相关酶类功能，可表现为过敏性疾病的发生或加重。Walczak-Drzewiecka[19]等实验发现，来自 PM2.5 的金属离子如 Al^{3+}、Sr^{2+}和 Ni^{2+}，在一定浓度水平上均具有诱导肥大细胞脱颗粒的作用，刺激 Th2 驱动的免疫反应，这是过敏性疾病发生的关键一环。Hertz-Picciotto 等[20]研究证明多环芳烃暴露可以导致 IgE 分泌水平及免疫功能的改变，并与 AD、AR 和 AA 等过敏性疾病的发生相关。此外，PM2.5 暴露可刺激机体保持高敏状态，该效应与 PM2.5 中无机盐、有机碳化合物组分关系密切，这可能与该类物质颗粒直径小，更易穿透上皮屏障有关。

3 $PM_{2.5}$ 诱发/加重过敏性疾病的机制

上皮屏障假说是目前过敏发生发展机制（Mechanisms of the Development of Allergy，MeDALL）的主流学说[21]。该假说认为上皮屏障控制组织损伤和修复信号平衡的能力对于控制组织损伤修复过程中炎症的消退至关重要，慢性屏障通透性缺损可募集和激活免疫细胞，导致过敏性疾病发生发展。此外，多项研究表明氧化应激[22]与免疫失衡[23]也是 MeDALL 的重要环节。

相比于由过敏原诱发的 MeDALL，由 PM2.5 诱发/加重的 MeDALL 有其独特之处。第一，PM2.5 颗粒直径小，比表面积大，显著提升 PM2.5 及其携带物与机体的接触率，增强过敏反应。第二，PM2.5 可发挥非特异性促炎和过敏性炎症作用，增加氧化应激，其中 DEP 对肥大细胞具有长效刺激作用[14]，有别于普通过敏原的短效作用时间。第三，PM2.5 可通过调节多条信号通路诱发/加重过敏性疾病，包括协调适应性免疫机制的 JAK/STA、ROS/Gadd45b/JNK、NK-κB 等通路。第四，PM2.5 与过敏原之间存在协同增敏作用，可显著影响过敏性疾病的严重程度。

然而目前对于 PM2.5 诱发/加重过敏性疾病的具体机制仍尚未达成共识，以下将现阶段对于该方面的研究进展进行重点综述。

3.1 PM2.5 暴露破坏屏障功能

上皮组织是人体的第一道防线，由上皮细胞构成的皮肤和黏膜组织具有物理和化学的双重屏障作用，在正常情况下可有效阻挡外来物质侵入体内。当上皮屏障开放时，诸多暴露体如 DEP、微生物、内毒素等将会打破组织损伤与修复的信号平衡（如 Th1/Th2、Th2/Th17 和 Th17/Treg 等），进而导致超敏反应发生。

Akdis[21]等提出“上皮屏障假说”（Epithelial Barrier Hypothesis），将空气污染物、过敏原及微生物均归纳为城市工业化相关的上皮屏障损伤剂，并认为这类损伤剂的增加是过敏性疾病发生率升高的基础。综合多项研究，我们发现上皮细胞屏障在 AR、AA 和过敏性皮肤病发病过程中发挥着重要作用。

姜舒等[24]认为，鼻黏膜上皮屏障具有“靶器官”和“效应器”双重身份，“靶器官”指其屏障黏膜纤毛清除和气道分泌作用，“效应器”指其接受过敏原刺激时分泌生物活性介质如细胞因子、脂类炎症介质等，参与免疫调节。而 PM2.5 暴露会破坏鼻粘膜上皮屏障完整性，使得过敏原更易于吸收，并且 PM2.5 诱发的气道炎症将会抵消鼻粘膜上皮屏障的护卫作用，从而使得 AR 发生率大大提升。多项研究发现[25,26]，PM2.5 可减少闭锁连接蛋白 1(Zonula occludens protein 1，ZO-1)等细胞紧连接蛋白表达水平，并激活 Wnt 通路，使 AR 患者鼻粘膜屏障通透性提高。这可能是导致 AR 发生的机制之一。

支气管上皮细胞屏障与 AA 发生关系密切。韩锋等[27]实验发现，PM2.5 暴露可致 AA 小鼠支气管黏膜上皮细胞变形、脱落，PM2.5 高剂量组 AA 小鼠则出现更严重的呼吸道损伤，证实了 PM2.5 可通过破坏支气管上皮屏障加重 AA 损伤。Martinez-Gonzalez[28]和 K Sugita[29]等研究表明过敏原会间接刺激 2 型自然淋巴细胞（Type 2 Innate Lymphoid Cells ，ILC2s）释放 Th2 型细胞因子，如 IL-5 和 IL-13，而 IL-13 会直接导致支气管上皮屏障渗漏，而屏障通透性缺陷可致免疫细胞募集与激活，驱动超敏性炎症反应发生。

皮肤是人体最大的免疫器官，Lai[30]等曾提出 AD 发生机制的“由外而内”假说（The Outside-in Hypothesis），该假说侧重于 AD 是由环境污染暴露和表皮屏障功能障碍引起，这也正说明表皮屏障功能在过敏性疾病中占有十分重要的地位。Krämer[31]等通过流行病学研究提示交通污染浓度与儿童湿疹发病率显著相关，而这可能是因为 PM2.5 作为交通污染的主要成分，携带高度亲脂性有机化学物质和重金属，意味着 PM2.5 将更容易渗透并破坏皮肤屏障，直接诱导细胞凋亡。因此我们分析，上皮屏障功能损伤极有可能是 PM2.5 诱发过敏性疾病的潜在机制之一。

3.2 PM2.5 暴露增加氧化应激

氧化应激（Oxidative Stress，OS）是指体内氧化与抗氧化作用失衡的一种状态，导致中性粒细胞炎性浸润，产生大量氧化中间产物。活性氧自由基（Reactive Oxygen Species，ROS），如超氧化物、羟基自由基和过氧化氢等，在环境压力（例如 PM2.5 暴露）下，ROS 水平会急剧增加，并与蛋白质、脂质及 DNA 发生反应，对细胞结构造成严重损害，导致氧化应激的发生。此前已有多项研究证实氧化应激与超敏反应关系密切，Stevens[32]等通过动物实验证明吸入过敏原会导致细胞氧自由基生成增加，支持了氧自由基增加是导致过敏原诱导气道高反应（airway hyperresponsiveness，AHR）发生的假设。Sanders[33]等发现，嗜酸性粒细胞是 ROS 的主要来源，并在人体肺脏变应原激发部位检测出 ROS 生成增加，可能是导致过敏性炎症相关的气道损伤的重要原因。

多项研究[34,35]显示 ROS 与 PM2.5 诱导的诸多健康负面影响高度相关。临床发现 PM2.5 可以诱发 AHR[36]（airway hyperresponsiveness，AHR），成为过敏性哮喘的重要诱发因素之一。一项针对过敏性哮喘的流行病学统计[37]研究表明，氧化应激是 PM2.5 加重过敏性哮喘的潜在机制。Guarnieri[38]等人统计了 5 年间的流行病学研究后得出结论，空气污染物（PM2.5、混合交通相关气态污染物等）会对气道造成氧化损伤，引起肺泡结构改变，导致炎症细胞浸润、气道重塑和致敏风险增加。Valavanidis[39]等认为，PM2.5 参与并促进机体各项氧化应激机制，启动上皮细胞合成并释放大量炎症介质，介导过敏反应，严重情况下将导致细胞凋亡，是过敏性疾病发生机制的重要一环。

现阶段研究表明，PM2.5 可通过多种潜在途径引起氧化应激。第一，PM2.5 可提高 ROS 活性。Saffari[40]和 Daher[41]等通过对细胞 ROS 测定均发现，PM2.5 普遍具有较高的 ROS 氧化活性，其中 PM2.5 携带的重金属和有机化学物质与 ROS 活性密切相关，而这些物质主要来源于燃煤颗粒和 DEP，表明此类颗粒物来源是诱导氧化应激的主要驱动因素。相比环境中 PM2.5，DEP 的自由基生成能力显著增强。这可能是由于 DEP 粒径较小，比表面积也随之呈指数增大，可以使其在环境中吸附大量的重金属、芳香烃等污染物，进一步增强了 DEP 致敏效应。此外，Buzea 等 [42]研究表明，DEP 表面的臭氧和二氧化氮等物质也可促进 ROS 生成，最终引起机体氧化损伤，加重过敏。

第二，PM2.5 暴露可激活 NF-κB 信号通路。NF-κB 信号通路在免疫稳态和慢性炎症中发挥着关键作用。NF-κB 作为参与 PM2.5 炎症和免疫反应的关键转录因子之一，人们也逐渐认识到 NF-κB 通路在过敏性疾病发生中起到的作用。Gao[43]等研究提示 PM2.5 暴露可通过激活 NF-κB 信号通路，诱导促炎细胞和趋化因子过度表达，引起氧化应激和炎症。Nam[44]等及 Gu 等[45]进一步证明 PM2.5 通过涉及 ROS 生成的途径和 IκBα（NF-κB 抑制蛋白）降解诱导肺上皮细胞 NF-κB 活化，导致炎性浸润，诱发过敏，严重情况下形成肺损伤。

第三，PM2.5 刺激肥大细胞脱颗粒。超敏反应经典发生机制的核心过程为肥大细胞活化、脱颗粒以及释放过敏介质，引起超敏反应。PM2.5 可刺激肥大细胞、巨噬细胞和嗜酸性粒细胞等产生 ROS，并可通过 ROS/Gadd45b/JNK 轴促进 IgE 介导的肥大细胞活化[46]。曾倩雯等[47]研究表示，DEP 已经被证实参与介导过敏性气道炎的发生，可通过级联反应激活肥大细胞脱颗粒，上调 ROS 水平，促进 IL-4 和组胺分泌，诱发过敏性疾病。

3.3 PM2.5 暴露干扰免疫平衡

暴露于大气污染细颗粒物（PM2.5）是过敏性疾病发生的危险因素， PM2.5 暴露可以引起免疫功能的改变，导致 AA、AR、AD 等多种过敏性疾病的发生。CD4+ T 细胞在经过抗原呈递细胞的刺激之后会发生分化，从而产生 Th1（T helper 1 cell），Th2（T helper 2 cell），Th17 以及 Treg 等不同类型的效应 T 细胞。Th2 与抗原诱导 AHR 关系密切，并且 Th2 已被证实可以驱动过敏反应，Saunders[48]等发现 PM2.5 可诱导多脏器（肺脏、脾脏及心脏）中 TH2（IL-4，IL-5，IL-6、IL-13）和 TH17（IL-17A，IL-17F）细胞因子水平升高，而 Th17/Treg 在过敏性哮喘激发后明显升高，伴 Treg 细胞因子 IL-10 水平降低，该反应程度呈剂量依赖性。而 Th1 细胞因子 IFNγ 水平无显著变化。这些结果表明，PM2.5 通过诱导 TH2 / TH17 免疫反应发生和抑制耐受性免疫反应以驱动过敏性疾病发生，并导致机体对异源抗原（heterologous antigens）免疫反应敏感性增强。

另外，Th1/Th2 平衡在多种过敏性疾病中均被仍为是重要的发病机制。马晓燕[49]等发现，以 Th2 为优势的 Th1/Th2 细胞比例失衡是哮喘发病最重要的免疫机制。生理情况下，Th1 与 Th2 保持动态平衡，而 PM2.5 则会通过抑制 Th1 表达和（或）促进 Th2 表达而引起 Th1/Th2 细胞比例失调。He 等[50]研究表明，PM2.5

可以通过激活 Th2 相关免疫反应并诱导 M2 型巨噬细胞导致气道嗜酸性粒细胞募集增强，协同卵清蛋白（OVA）诱导嗜碱粒细胞显著增加特异性 IgE 产生，引发过敏性炎症变化。

PM2.5 可通过干扰不同信号通路引起 Th1/Th2 平衡。贺鹏[51]等人首次研究发现 PM2.5 可通过 TLR2 和 mTOR 信号通路影响 Th1/Th2 平衡，进而导致诸如过敏性鼻炎、过敏性哮喘等多种过敏性炎症。杨一兵[52]等发现 PM2.5 暴露与 JAK/STAT 通路的激活关系密切，JAK/STAT 作为经典的应激性免疫炎症信号通路，启动后会进一步增加相关炎症细胞因子释放，提升血清 IgE 水平，致使 Th1/Th2 失衡，导致过敏性鼻炎的发生。

有关 PM2.5 污染的研究大部分聚焦于呼吸系统，然而近几年流行病学表明 PM2.5 对皮肤疾病也有着显著影响。刘丹[53]等关于 PM2.5 诱发 AD 的研究提示，PM2.5 可能是通过激活 TLR2/4 通路促进 IL-18 生成及分泌过程而产生致敏作用。Lai[30]等则认为 AD 的发生主要是由于 PM2.5 及其携带的过敏原刺激皮肤以激活 Th2 细胞及其下游细胞因子的表达，如 IL-4、IL-5、IL-6、IL-18 等，细胞因子过度表达将会引起机体适应性免疫应答。此外，Scalabrin[54]等认为 IgE 对不同空气变应原的敏感程度决定了 AD 的严重程度，而 PM2.5 承载多种过敏原及其载体，如花粉、内毒素和真菌等，并且内毒素已被证明是影响 PM2.5 诱导释放 IL-6 的主要因素[55]。

3.4 PM2.5 协同增敏

据统计分析[56]，PM2.5 浓度与过敏原阳性率呈正相关，尤其是尘螨类过敏原受 PM2.5 污染影响最大，相关性更为显著。Knox[57]等研究表明，DEP 在体外条件下可以与草花粉过敏原结合，引起过敏性哮喘。DEP 已被证明可以将抗原吸附到其表面[58]，使过敏原浓缩富集，进而增加其在呼吸道中的沉积和到达肺部的过敏原剂量，并可以与过敏原协同作用增强免疫原性，从而加重过敏反应。Ormstad 等[59]认为，PM2.5 在体外吸附过敏原后，其较大的比表面积可以显著提高过敏原浓度，而且与过敏原协同作用增强 IgE 活性，提高罹患 AA 和 AR 风险。此外，Rusznak 等[60]发现，DEP 会消耗体内天然抗氧化剂，提升过敏原的致敏性，诱发 AA 和 AR。

关于 PM2.5 与过敏原协同增敏的具体分子机制的研究相对较少。Devouassoux 等人[14]研究表明，IL-4 是协同增敏的重要细胞因子，DEP 可直接促进嗜碱性粒细胞生成 IL-4 并释放组胺，且该效应在与过敏原共同培养时更加明显。此外，前文所提及 PM2.5 对肥大细胞脱颗粒的长效刺激作用也是其协同增敏的一个环节，通常在过敏原活化肥大细胞后会被溶酶体降解，而由于 PM2.5 呈颗粒状难以降解，因而刺激时间持续较长，加之其较大的比表面积，过敏原与机体接触的时长与浓度都相应增加，诱发的过敏反应较单纯过敏原致敏更加严重。

4 临床防治进展

现如今临床有大量疗法可用于治疗过敏性疾病，如皮质类固醇、抗组胺药和肾上腺素能受体激动剂等。然而，上述治疗方法无法改善机体对过敏原的潜在超敏反应，意味着难以实现过敏原脱敏。因此，我们将结合 PM2.5 致敏的机制，初步探讨现阶段可用于针对性治疗 PM2.5 诱发的过敏性疾病的手段。

4.1 生化制剂

上皮组织是变应原进入机体的主要门户，具备不同的免疫信号受体，并通过多种信号通路发挥适应性免疫应答的作用以保护人体。超敏反应的发生即是免疫系统功能亢进的表现，属于免疫失调状态。目前开展了多项聚焦于过敏性疾病的免疫信号通路调节疗法，其疗效均获得了实验验证，然而大部分尚未应用于临床，有待进一步研究。

TLRs（Toll-like receptors，TLRs）是先天免疫系统的模式识别受体，在接受刺激后产生趋化因子，启动适应性免疫应答以清除病原体。在大多数情况下，气道上皮细胞的 TLR 可能会加剧气道炎症，但 Chen[61]等研究发现，TLR9 是诱导 Th1 免疫反应的优质诱导剂，是治疗过敏性哮喘的重要靶点。目前基于 TLR9 的免疫疗法研究[62,63]（如合成 TLR 配体等）已被证实可促进过敏性气道炎症消退以及逆转持续的过敏性炎症，并且在一定程度上起到预防过敏的作用。

IL-4 作为 Th2 分泌的细胞因子，在驱动和维持超敏反应中有着重要作用，在 PM2.5 诱导的过敏性疾病中血清 IL-4 水平上升较为明显。度普利尤单抗（Dupilumab）是针对 IL-4 受体的人单克隆抗体，美国食品和药物管理局在 2017 年已经批准度普利尤单抗用于临床治疗 AD。

此外，靶向阻断多种炎症因子下游信号通路的药物也在研发中。前文我们提到 JAK/STAT 炎症信号通路与过敏性疾病关系密切，现如今 JAK 抑制剂已经问世，但尚未投入临床应用，如乌帕替尼（Upadacitinib）和阿布昔替尼（Abrocitinib）。JAMA 在今年发表的一项 3 期随机对照实验[64]首次直接对比了乌帕替尼与度普利尤单抗对于 AD 的疗效，结果显示乌帕替尼在疗效方面优于度普利尤单抗，而度普利尤单抗的安全性则优于乌帕替尼。这可能是因为 Th2 细胞因子的过度表达可能在 AD 发病机制中占主导地位。Moore[65]等人进行的一项回顾性研究显示，度普利尤单抗在治疗多种过敏性疾病中发挥了较好的效果，而阿布昔替尼则能够快速降低 AR 和 AD 患者的嗜酸性粒细胞水平，改善临床症状。Yuan[66]等发现 BOX5 可以逆转 PM2.5 诱导的过敏炎症性肺损伤，意味着通过靶向抑制 Wnt5a 信号通路可以治疗过敏性疾病并修复已经存在的组织损伤。这将为后续治疗肺部过敏性疾病提供新的线索。

为了提前预防超敏反应发生，过敏原基因疫苗相继问世。在 2000 年，Horner[67]等人评估了基因疫苗接种在小鼠模型中预防超敏反应的有效性，结果表明，该方案可以有效削弱后续 Th2 致敏的超敏反应发展。Bauer[68]等研究证实，编码泛素化的 DNA 疫苗可以有效抑制 IgE 反应，诱导小鼠预防性抗过敏，并且可以保障临床安全性。

4.2 植物提取物与中药

除了生物制剂以外，天然植物提取物和中药对 PM2.5 诱发的过敏性疾病也有明显的疗效。多项研究表明迷迭香酸（RosA）在过敏性疾病防治方面具有较大潜力。Rong[69]等研究表明迷迭香酸（RosA）可以启动细胞抗氧化防御系统，抑制 IL-4 表达和降低血清 IgE 水平，削弱氧化应激损伤，改善 PM2.5 暴露导致的 AD 与 AR。此外，RosA 已被证实[70]可以上调 Th1 相关细胞因子表达，并下调 Th2 细胞因子表达，修正 Th1/Th2 平衡紊乱，缓解过敏症状。Jiang[71]等发现香柠檬烯，一种佛手柑提取物，在治疗过敏性鼻炎和哮喘联合综合征中展现出了显著的抗炎抗氧化活性，可以减少 Th2 促炎细胞因子 IL-4、IL-5 和 IL-6 的分泌，增加 Th1 细胞因子 IL-12 分泌，调节 Th1/Th2 与 Th2/Th17 平衡。韩峰等[27]研究表明，厚朴酚可以显著降低 AA 小鼠呼吸道嗜酸性粒细胞总数，下调 NF-κB 表达，改善 Th17/Treg 免疫平衡，从而减轻 PM2.5 对 AA 小鼠的呼吸道炎症损伤。

目前已研发出厚朴酚复方制剂用于 AR 治疗，可以充分保护鼻黏膜上皮屏障，清除鼻腔内 PM2.5 及其余有害物质沉积，改善 AR 临床症状，起到治疗及预防 AR 的效果。此外，孙鸣远等[72]发现双氢青蒿素可通过抑制免疫细胞浸润和降低 IL-6 水平改善接触性皮炎小鼠的炎症反应，这为 PM2.5 所致 AD 未来的治疗方向提供了新的线索。

中药治疗 PM2.5 诱导的过敏性疾病临床疗效较好，多项研究表明[73]，单味中药和中药复方均可通过抑制氧化应激、减弱炎性损伤、促进核酸修复等机制降低 PM2.5 对机体的损伤，具体机制目前仍有待进一步研究。冯枫[36]等和张晓雅[74]等人的研究结果均表明，加味过敏煎、玉屏风散合止嗽散可下调 IL-17 和 IgE 水平，调节 Th17/Treg 平衡，修复 PM2.5 暴露导致的气道上皮与肺泡损伤，并提示肺组织促炎基因 Alox12e、TKR12 可能是中药复方作用的潜在靶点。张宇宇等[75]研究发现蝉龙汤可以显著缓解雾霾暴露下哮喘患者的临床症状，抑制 NF-κB 过度活化，调控炎症水平。熊梦冉等[76]研究发现以红景天为主的红景清肺方、肺痹二号方和养阴清肺汤均具有显著的抗氧化作用，可以降低血清 IL-6 水平，缓解 AA 临床表现。现代中医医家认为 PM2.5 综合了湿邪、燥邪与毒邪的特性[77]，属于“环境气毒”。治疗 PM2.5 所致气道过敏反应中药治疗方法多数以扶正祛邪为治则，常以玉屏风散、过敏煎和止嗽散为基础，随证加减。干咳严重则加南北沙参、生地、天冬、麦冬等，热毒明显则加金银花、蒲公英、黄芩、鱼腥草等，表证为主则佐以苏黄止咳汤。

5 讨论

本研究通过比较流行病学调研、动物实验和临床实验结果，探讨了 PM2.5 不同来源、不同组分与过敏性疾病的相关性，揭示了几种潜在致敏/增敏机制以及现阶段可行的针对性治疗措施。根据国内外众多研究分析，我们认为 PM2.5 主要通过破坏屏障功能、增加氧化应激和干扰免疫平衡这三种机制作用于机体，引起过敏性疾病的发生。其发病路径大致可总结为，PM2.5 经皮肤和呼吸系统进入机体，首先接触上皮组织，破坏屏障防御功能，导致氧化应激增加及免疫平衡失调，并通过血液系统运行造成全身多器官超敏反应，AA、AR、AD 发生率较高。此外，PM2.5 具有承载和富集过敏原的作用，可以增强过敏原的免疫原性，加重超敏反应程度，有别于单纯过敏原致敏的发病机制。

为了应对城市化与工业化带来的健康问题，中西医学防治措施应运而生。在大致明确 PM2.5 诱发过敏性疾病的相关机制后，现阶段已经成功研发出多种过敏反应信号通路相关的靶向药物和基因疫苗。此类生物制剂针对性强，治疗效果较好，不良反应发生率较低，并且在一定程度上可以提前阻断超敏反应发生。然而，他们的作用位点较为局限，临床应用范围也相应缩小，且基因疫苗的安全性也尚未明确。天然植物提取物与中药制剂具有多靶点作用优势，适用范围广泛，安全性较高。尤其是中药制剂已在临床应用多年，针对患者不同的伴随症状，酌情加减，安全性及疗效肯定。但是中药治疗现阶段仍存在辨证精确性的问题，如何达到规范化辨证论治是接下来需要研究总结的重要问题。

参考文献

[1] 林志鹏, 李锦濯, 曾倩雯, 等. 环境微细颗粒物与过敏性皮肤病关系的 Meta 分析[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2020, 36(3): 131-135+146.

[2] MA J, XU X, ZHAO C, et al. A review of atmospheric chemistry research in China: Photochemical smog, haze pollution, and gas-aerosol interactions[J]. Advances in Atmospheric Sciences, 2012, 29(5): 1006–1026.

[3] WEI S, LIAO J, XUE T, et al. Ambient fine particulate matter and allergic symptoms in the middle-aged and elderly population: results from the PIFCOPD study[J]. Respiratory Research, 2023, 24: 139.

[4] VU B N, TAPIA V, EBELT S, et al. The association between asthma emergency department visits and satellite-derived PM2.5 in Lima, Peru[J]. Environmental research, 2021, 199: 111226.

[5] PARK J, PARK E H, SCHAUER J J, et al. Reactive oxygen species (ROS) activity of ambient fine particles (PM2.5) measured in Seoul, Korea[J]. Environment International, 2018, 117: 276–283.

[6] PARK S S , CHO S Y . Tracking sources and behaviors of water-soluble organic carbon in fine particulate matter measured at an urban site in Korea[J]. [J].Atmos. Environ. 45 (1), 60–72., 2023.

[7] MIYAZAKI, Y., KONDO, Y., TAKEGAWA, N., KOMAZAKI, Y., FUKUDA, M., KAWAMURA, K., MOCHIDA, M., OKUZAWA, K., WEBER, R.J.,. Time-resolved measurements of water-soluble organic carbon in Tokyo[J]. J. Geophys. Res.-Atmos. 111 (D23), .

[8] 邓昌西. 大气中悬浮的煤灰会促进过敏反应[J]. 重庆环境科学, 1989, (4): 62.

[9] 唐寅. 室内燃煤PM2.5对哮喘小鼠相关炎症因子影响的研究[D]. 遵义医学院, 2018.

[10] 马亚萍, 杨建军. 燃煤尘颗粒物提取物对小鼠免疫功能的影响[J]. 山西医科大学学报, 2000, (1): 28–29.

[11] 2020 年中国移动源环境管理年报——第I部分　机动车排放情况[J]. 环境保护,2020,48(16):47-50., .

[12] DIAZ-SANCHEZ D, PENICHET-GARCIA M, SAXON A. Diesel exhaust particles directly induce activated mast cells to degranulate and increase histamine levels and symptom severity[J]. The Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2000, 106(6): 1140–1146.

[13] ANDRE E. NEL,. Enhancement of allergic inflammation by the interaction between diesel exhaust particles and the immune system[J]. .

[14] DEVOUASSOUX G, SAXON A, METCALFE D D, et al. Chemical constituents of diesel exhaust particles induce IL-4 production and histamine release by human basophils[J]. The Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2002, 109(5): 847–853.

[15] 唐铭尉. 典型生物质燃烧排放可吸入颗粒物的化学成分及细胞响应的差异[D]. 南京信息工程大学, 2021.

[16] 付际游, 鹿振辉, 马子风, 等. PM_(2.5)对人体的危害及药物防治[J]. 医学综述, 2018, 24(22): 4502-4506+4511.

[17] NEL A, DIAZSANCHEZ D, NG D, et al. Enhancement of allergic inflammation by the interaction between diesel exhaust particles and the immune system [J]. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 1998, 102(4): 539–554.

[18] POLINA MACIEJCZYK. Oxidant generation capacity of source-apportioned PM2.5: Inhalation Toxicology: Vol 22, No sup2[EB/OL]. [2023-08-25] .https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/08958378.2010.509368.

[19] WALCZAK-DRZEWIECKA A, WYCZÓLKOWSKA J, DASTYCH J. Environmentally relevant metal and transition metal ions enhance Fc epsilon RI-mediated mast cell activation.[J]. Environmental Health Perspectives, 2003, 111(5): 708–713.

[20] HERTZ-PICCIOTTO I, PARK H-Y, DOSTAL M, et al. Prenatal exposures to persistent and non-persistent organic compounds and effects on immune system development[J]. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, 2008, 102(2): 146–154.

[21] AKDIS C A. Does the epithelial barrier hypothesis explain the increase in allergy, autoimmunity and other chronic conditions?[J]. Nature Reviews Immunology, 2021, 21(11): 739–751.

[22] PAN Y, LI W, FENG Y, et al. Edaravone attenuates experimental asthma in mice through induction of HO-1 and the Keap1/Nrf2 pathway[J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2020, 19(2): 1407–1416.

[23] TANAKA Y, FURUTA A, ASANO K, et al. Modulation of Th1/Th2 Cytokine Balance by Quercetin In Vitro[J]. Medicines, 2020, 7(8): 46.

[24] 姜舒. 鼻粘膜上皮层在炎症反应中的主动应答作用[J]. 国外医学.耳鼻咽喉科学分册, 2002, (2): 87–91.

[25] 王麒淇, 蓝凤, 王晶, 等. PCDH9 影响过敏性鼻炎鼻黏膜上皮屏障功能的体外研究[J]. 首都医科大学学报, 2022, 43(6): 886–892.

[26] THARAKAN,ANUJ,RULE,ET AL. Air pollutant-mediated disruption of sinonasal epithelial cell barrier function is reversed by activation of the Nrf2 pathway[J]. Journal of Allergy & Clinical Immunology, 2016., .

[27] 韩锋,陆小霞,杜青,等. 细颗粒物(PM2.5)暴露对哮喘小鼠呼吸道炎症的影响及和厚朴酚的干预作用[J]. 中华实用儿科临床杂志,2018,33(21):1635-1639., .

[28] MARTINEZ-GONZALEZ I, MATHÄ L, STEER C A, et al. Allergen-Experienced Group 2 Innate Lymphoid Cells Acquire Memory-like Properties and Enhance Allergic Lung Inflammation[J]. Immunity, 2016, 45(1): 198–208.

[29] K SUGITA. Type 2 innate Lymphoid Cells Disrupt Bronchial Epithelial Barrier Integrity by Targeting Tight Junctions Via IL-13 in Asthma[J]. Allergy Clin Immunol. 2018 Jan;141(1):300-310.e11. doi: 10.1016/j.jaci.2017.02.038. Epub 2017 Apr 6. PMID: 28392332., .

[30] LAI A, OWENS K, PATEL S, et al. The Impact of Air Pollution on Atopic Dermatitis[J]. Current Allergy and Asthma Reports, 2023: 1–8.

[31] KRÄMER U, SUGIRI D, RANFT U, et al. Eczema, respiratory allergies, and traffic-related air pollution in birth cohorts from small-town areas[J]. Journal of Dermatological Science, 2009, 56(2): 99–105.

[32] STEVENS W H, INMAN M D, WATTIE J, et al. Allergen-induced oxygen radical release from bronchoalveolar lavage cells and airway hyperresponsiveness in dogs.[J]. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 1995, 151(5): 1526–1531.

[33] SANDERS S P, ZWEIER J L, HARRISON S J, et al. Spontaneous oxygen radical production at sites of antigen challenge in allergic subjects.[J]. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 1995, 151(6): 1725–1733.

[34] SCHWARZE P E , TOTLANDSDAL A I , HERSETH J I ,ET AL. Importance of sources and components of particulate air pollution for cardio-pulmonary inflammatory responses[M]. 2010.

[35] BROOK RD, RAJAGOPALAN S, POPE CA 3RD, BROOK JR, BHATNAGAR A, DIEZ-ROUX AV, HOLGUIN F, HONG Y, LUEPKER RV, MITTLEMAN MA, PETERS A, SISCOVICK D, SMITH SC JR, WHITSEL L, KAUFMAN JD;AMERICAN HEART

ASSOCIATION COUNCIL ON EPIDEMIOLOGY AND PREVENTION, COUNCIL ON THE KIDNEY IN CARDIOVASCULAR DISEASE, AND COUNCIL ON NUTRITION, PHYSICAL ACTIVITY AND METABOLISM. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: An update to the scientific statement from the American Heart Association.[J]. Circulation. 2010 Jun 1;121(21):2331-78. doi: 10.1161/CIR.0b013e3181dbece1. Epub 2010 May 10. PMID: 20458016., .

[36] 冯枫, 孟玉凤, 戴中, 等. 比较加味过敏煎与玉屏风散对 PM2.5 致肺损伤大鼠的 Th17/Treg 细胞平衡的调节作用及机制[J]. 北京中医药大学学报, 2020, 43(11): 910–917.

[37] STRICKLAND M J, KLEIN M, FLANDERS W D, et al. Modification of the Effect of Ambient Air Pollution on Pediatric Asthma Emergency Visits: Susceptible Subpopulations[J]. Epidemiology, 2014, 25(6): 843–850.

[38] GUARNIERI M, BALMES J R. Outdoor air pollution and asthma[J]. Lancet (London, England), 2014, 383(9928): 1581–1592.

[39] VALAVANIDIS A, VLACHOGIANNI T, FIOTAKIS K, et al. Pulmonary oxidative stress, inflammation and cancer: respirable particulate matter, fibrous dusts and ozone as major causes of lung carcinogenesis through reactive oxygen species mechanisms[J]. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2013, 10(9): 3886–3907.

[40] SAFFARI A, DAHER N, SHAFER M M, et al. Global Perspective on the Oxidative Potential of Airborne Particulate Matter: A Synthesis of Research Findings[J]. Environmental Science & Technology, 2014, 48(13): 7576–7583.

[41] DAHER N, RUPRECHT A, INVERNIZZI G, et al. Characterization, sources and redox activity of fine and coarse particulate matter in Milan, Italy[J]. Atmospheric Environment, 2012, 49: 130–141.

[42] BUZEA C, PACHECO I I, ROBBIE K. Nanomaterials and nanoparticles: sources and toxicity[J]. Biointerphases, 2007, 2(4): MR17-71.

[43] GAO J, LEI T, WANG H, et al. Dimethylarginine dimethylaminohydrolase 1 protects PM2.5 exposure-induced lung injury in mice by repressing inflammation and oxidative stress[J]. Particle and Fibre Toxicology, 2022, 19: 64.

[44] NAM H Y, CHOI B H, LEE J Y, 等. The role of nitric oxide in the particulate matter (PM2.5)-induced NFκB activation in lung epithelial cells[J]. Toxicology Letters, 2004, 148(1): 95–102.

[45] GU L-Z, SUN H, CHEN J-H. Histone deacetylases 3 deletion restrains PM2.5-induced mice lung injury by regulating NF-κB and TGF-β/Smad2/3 signaling pathways[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2017, 85: 756–762.

[46] WANG, YINGTANG, NIMAO, MANYUNZHOU, YOUYOUWU, YINGFANGLI, JUANZHANG, WEIPENG, CONGCHEN, XIANGLI, JIE. Fine particulate matter (PM2.5) promotes IgE-mediated mast cell activation through ROS/Gadd45b/JNK axis[J].Journal of dermatological science, 2021, 102(1).

[47] 曾倩雯. 大气细颗粒物(PM2.5)对肥大细胞分泌 β-氨基己糖苷酶、组胺和 IL-4 的影响[D]. [D]. 中国人民解放军陆军军医大学,2017.

[48] SAUNDERS V, BREYSSE P, CLARK J, et al. Particulate Matter–Induced Airway Hyperresponsiveness Is Lymphocyte Dependent[J]. Environmental Health Perspectives, 2010, 118(5): 640–646.

[49] 马晓燕,张志红. PM2.5 与哮喘关系的研究进展[J]. 环境与职业医学,2015,32(03):279-283.DOI:10.13213/j.cnki.jeom.2015.14510., .

[50] HE M, ICHINOSE T, KOBAYASHI M, et al. Differences in allergic inflammatory responses between urban PM2.5 and fine particle derived from desert-dust in murine lungs[J]. Toxicology and Applied Pharmacology, 2016, 297: 41–55.

[51] 贺鹏. PM2.5 对大鼠变应性鼻炎鼻黏膜上皮中 TLR2/4 及 mTOR 信号通路表达的影响[D]. 吉林大学, 2017.

[52] 杨一兵. PM_(2.5)暴露与过敏性鼻炎患者 JAK/STAT 通路活化及相关炎性因子表达水平的关联性研究[D]. 中国疾病预防控制中心, 2018.

[53] 刘丹, 赵雨佳, 王祎星, 等. 雾霾和沙尘暴天气细颗粒物对人角质细胞促炎症作用和过敏反应的影响[J]. 毒理学杂志, 2017, 31(2): 102–108.

[54] SCALABRIN D M F, BAVBEK S, PERZANOWSKI M S, et al. Use of specific IgE in assessing the relevance of fungal and dust mite allergens to atopic dermatitis: A comparison with asthmatic and nonasthmatic control subject[J]. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 1999, 104(6): 1273–1279.

[55] WANG B, LI N, DENG F, et al. Human bronchial epithelial cell injuries induced by fine particulate matter from sandstorm and non-sandstorm periods: Association with particle constituents[J]. Journal of Environmental Sciences, 2016, 47: 201–210.

[56] 李薇, 朱家明, 董晓冉. 过敏性疾病过敏原检验结果之影响因素分析[J]. 商丘师范学院学报, 2019, 35(12): 1–8.

[57] KNOX R B, SUPHIOGLU C, TAYLOR P, et al. Major grass pollen allergen Lol p 1 binds to diesel exhaust particles: implications for asthma and air pollution[J]. Clinical & Experimental Allergy, 1997, 27(3): 246–251.

[58] RIEDL M, DIAZ-SANCHEZ D. Biology of diesel exhaust effects on respiratory function[J]. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2005, 115(2): 221–228.

[59] ORMSTAD H. Suspended particulate matter in indoor air: adjuvants and allergen carriers[J]. Toxicology, 2000, 152(1): 53–68.

[60] RUSZNAK C, BAYRAM H, DEVALIA J L, et al. Impact of the environment on allergic lung diseases[J]. Clinical & Experimental Allergy, 1997, 27: 26–35.

[61] CHEN K, XIANG Y, YAO X, et al. The active contribution of Toll-like receptors to allergic airway inflammation[J]. International Immunopharmacology, 2011, 11(10): 1391–1398.

[62] WU H-M, FANG L, SHEN Q-Y, et al. SP600125 promotes resolution of allergic airway inflammation via TLR9 in an OVA-induced murine acute asthma model[J]. Molecular Immunology, 2015, 67(2): 311–316.

[63] HAYASHI T, RAZ E. TLR9-Based Immunotherapy for Allergic Disease[J]. The American Journal of Medicine, 2006, 119(10): 897.e1-897.e6.

[64] BLAUVELT A, LADIZINSKI B, PRAJAPATI V H, et al. Efficacy and safety of switching from dupilumab to upadacitinib versus continuous upadacitinib in moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from an open-label extension of the phase 3, randomized, controlled trial (Heads Up) [J]. Journal of the American Academy of Dermatology, 2023: S0190962223009660.

[65] MOORE E, MEOSKY T, MACGINNITIE A. Real-world Dupilumab Use in a Pediatric Allergy Clinic[J]. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2023, 151(2): AB153.

[66] YUAN G, LIU Y, WANG Z, et al. PM2.5 activated NLRP3 inflammasome and IL-1β release in MH-S cells by facilitating autophagy via activating Wnt5aPM2.5 通过激活 Wnt5a 促进自噬，激活 MH-S 细胞中的 NLRP3 炎症小体和 IL-1β 释放[J]. International Journal of Immunopathology and Pharmacology, 2022, 36: 03946320221137464.

[67] HORNER A A, NGUYEN M-D, RONAGHY A, et al. DNA-based vaccination reduces the risk of lethal anaphylactic hypersensitivity in mice[J]. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2000, 106(2): 349–356.

[68] BAUER R, SCHEIBLHOFER S, KERN K, et al. Generation of hypoallergenic DNA vaccines by forced ubiquitination: Preventive and therapeutic effects in a mouse model of allergy[J]. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2006, 118(1): 269–276.

[69] RONG H, LIANG Y, NIU Y. Rosmarinic acid attenuates β-amyloid-induced oxidative stress via Akt/GSK-3β/Fyn-mediated Nrf2 activation in PC12 cells.[J]. Free Radic Biol Med. 2018 May 20;120:114-123. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.03.028. Epub 2018 Mar 16. PMID: 29555592., .

[70] ZHOU L, HUANG Y, HAN Z, et al. Effects of rosmarinic acid on the inflammatory response in allergic rhinitis rat models after PM2.5 exposure[J]. Journal of Clinical Laboratory Analysis, 2022, 36(4): e24316.

[71] JIANG Y, NGUYEN T V, JIN J, et al. Bergapten ameliorates combined allergic rhinitis and asthma syndrome after PM2.5 exposure by balancing Treg/Th17 expression and suppressing STAT3 and MAPK activation in a mouse model[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2023, 164: 114959.

[72] 孙鸣远, 金权鑫, 张馨元, 等. 双氢青蒿素通过调节TGF-β/Smad通路改善小鼠接触性皮炎[J]. 中国免疫学杂志, 2023, 39(9): 1852–1857.

[73] 姚玥, 沈颖芝, 丁志山. 中药对 PM2.5 致机体损伤的干预研究进展[J]. 实用中医药杂志, 2019, 35(3): 370–374.

[74] 张晓雅, 冯淬灵, 孟玉凤, 等. 玉屏风散及过敏煎合止嗽散对PM2.5致Th17/Treg失衡诱发肺损伤大鼠的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2017, 24(4): 45–49.

[75] 张宇宇. 蝉龙汤对雾霾暴露下支气管哮喘患者的干预作用研究[D]. 河北中医学院, 2021.

[76] 熊梦冉. 健康成年人短期 PM2.5 暴露的代谢特征研究及中医药干预探索[D]. 中国中医科学院, 2022.

[77] 张宇婷. 冬季雾霾（PM2.5）暴露对人体呼吸道影响的证候调查研究[D]. 北京中医药大学, 2018.

56. 儿童过敏性疾病与 COVID-19 感染的关联性研究

许秋艳 1　尚云侠 1 冉双芹 1 吴之琳 2 陆敏 1

1 南京大学医学院附属苏州医院儿科 苏州 215153

2 苏州市过敏防治研究会 苏州 215000

背景 COVID-19 感染对各年龄层的人群都产生了不同程度的影响，但有研究报道，婴幼儿感染后，通常出现轻微的呼吸道症状，或者并无任何症状。部分最新的研究结果与传统的病毒感染加重哮喘和过敏性疾病的观念相悖，需要进一步的研究来探讨这一现象的原因及其潜在影响。

目的 总结过敏性疾病患儿的过敏原分布情况，探讨儿童过敏性疾病与COVID-19感染的相关性，以期为儿童过敏性疾病患者的防控提供临床参考。

方法 选择2023年1月至2023年12月至南京大学医学院附属苏州医院儿科就诊的过敏性疾病患儿为研究对象，记录其性别、年龄、过敏原种类、分布情况以及临床表现，并收集患儿的COVID-19感染史。采用化学发光法进行特异性IgE以及总IgE检测，通过统计分析，探讨过敏性疾病、特异性IgE以及总IgE与COVID-19感染之间的潜在联系。

结果 本研究共纳入453例过敏性疾病患儿作为研究对象。大部分患儿表现为过敏性鼻炎伴/不伴慢性鼻窦炎、哮喘和特异性皮炎等常见过敏性症状。共检测吸入性过敏原和食物性过敏原26种，其中主要过敏原主要包括屋尘螨、粉尘螨、交链孢菌、普通豚草、屋尘、牛奶、鸡蛋和小麦。同时我们发现297例患儿存在COVID-19感染史，占比65.56%。按是否存在COVID-19感染史将入组患儿分为两组，COVID-19感染组的总IgE水平显著高于未感染组（$P<0.05$），对于吸入性过敏原，COVID-19感染组的过敏原阳性率显著高于未感染组（89% vs 79%）（$P<0.05$）。在过敏性鼻炎、哮喘等呼吸道过敏性疾病上，COVID-19感染组的过敏原阳性率显著高于未感染组（91% vs 83%），差异有统计学意义（$P<0.05$）。虽然在皮肤相关疾病方面，COVID-19感染组的过敏原阳性率略高于未感染组（47% vs 41%），但差异并无明显统计学意义（$P>0.05$）。

结论 本研究表明，儿童过敏性疾病与COVID-19感染之间存在一定的相关性。在患有过敏性疾病的患儿中，存在呼吸道过敏性疾病的患儿更容易受到COVID-19的影响。这可能与过敏性疾病导致的免疫系统异常有关，使得患儿在面临COVID-19病毒时更易于感染。因此，对于过敏性疾病患儿，除了积极预防和治疗过敏症状外，还应加强COVID-19的防护措施，降低感染风险。

关键词：过敏性疾病，COVID-19；过敏原；儿童

组学技术、肠道菌群

57. 蛋白质组学在变态反应性疾病中的应用进展

徐飞雅[1]，王倩[2,3]，梁俊琴[2,3]

1.新疆医科大学研究生学院，乌鲁木齐，830054；

2.新疆维吾尔自治区人民医院变态反应（过敏）科，乌鲁木齐，830002；

3.新疆维吾尔自治区人民医院生物医学治疗中心，乌鲁木齐，830002

【摘要】变态反应性疾病累及人体多个器官组织，近年来其发病率不断上升，病程进展过程中缺乏早期特异性诊断及监测病情的生物标志物。蛋白质组学提供了一个灵敏、高通量的技术平台，有助于阐释其发病机制、发现潜在生物标志物并进行个性化治疗。本文针对蛋白质组学在部分过敏性疾病中的应用进展进行综述。

【关键词】 变态反应性疾病；蛋白质组学；生物标志物

基金项目：新疆维吾尔自治区自然科学基金-杰出青年科学基金（2022D01E81）；新疆维吾尔自治区天山英才-青年科技拔尖人才项目（2022TSYCCX0109）；新疆维吾尔自治区天山创新团队计划(2023D14005)

Progress in the application of proteomics in allergic diseases

Xu Feiya[1], Wang Qian[2,3], Liang Junqin[2,3]

1.Graduate College of Xinjiang Medical University;

2.Department of Allergy (Allergy), people's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous region, Urumqi, 830002;

3.Treatment Center of Biomedicine, People’s Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi, 830002

【**Abstract**】 Allergic diseases involve many organs and tissues of the human body, and its incidence has been increasing in recent years, there is a lack of biomarkers for early specific diagnosis and monitoring of the disease in the course of the disease. Proteomics provides a sensitive, high-throughput technical platform to explain its pathogenesis, identify potential biomarkers and carry out personalized treatment. This article reviews the progress in the application of proteomics in some allergic diseases.

【**Keyword**】 allergic diseases; proteomics; biomarkers

Fund program: Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region Distinguished Young Scholars (2022D01E81)；Tianshan Talent Fund Project of Xinjiang Uygur Autonomous Region - Youth Science and Technology Talents(2022TSYCCX0109); Tianshan Innovation Team Fund Project of Xinjiang Uygur Autonomous Region(2023D14005)

变态反应性疾病是由免疫系统受损引起的全身性疾病，被世界卫生组织列为21世纪需要预防和控制的三大疾病之一，可以表现为局部或多系统性疾病，严重者会发生过敏性休克[1]。变态反应性疾病有特应性皮炎、药物性皮炎、变应性鼻炎、过敏性哮喘、食物过敏、嗜酸性粒细胞性食管炎等，其发病机制复杂且复发率高，涉及遗传学、环境因素、机体免疫功能等多方面，给患者带来巨大负担[2]，故明确其发病机制及治疗靶点是亟需解决的关键问题。蛋白质组学可以研究生物体在特定时间或条件下存在的疾病蛋白质谱，对过敏性疾病的早期诊断、预后和疾病发展的监测至关重要。随着仪器设备、生物信息学和机器学习算法的发展，蛋白质组学技术已经由低通量发展为高通量方法，能够同时对数千种蛋白质进行识别和分析，其中最常使用的是基于质谱的蛋白质组学技术。蛋白质组学根据是否对蛋白质具有针对性分为靶向蛋白质组学和发现蛋白质组学；根据所研究蛋白质组来源可分为:血清、痰液、尿液蛋白质组学等[3]。蛋白质组学技术在变态反应性疾病发病机制研究、早期诊断和鉴别诊断、药效机制探索以及生物标志物的发现等方面已得到广泛应用。本文系统综述了蛋白质组学技术在部分变态反应性疾病中的应用进展。

1. 蛋白质组学在皮肤变态反应性疾病中的应用进展

1.1 特应性皮炎

特应性皮炎(atopic dermatitis，AD) 是一种慢性、复发性、炎症性皮肤病，最基本特征是皮肤干燥、慢性湿疹样皮损和明显瘙痒。AD 研究中使用的蛋白质组学技术已从质谱技术发展到更先进的技术如 Olink 和 SomaScan[5]。Hou 等研究团队[6]发现与健康对照组相比，AD 患者的 IL-37 水平及其受体 IL18Rα 的表达显著降低，通过串联质谱蛋白质组学技术分析显示 IL-37 与内披蛋白（一种角化上皮蛋白）负相关性最强，表明 IL- 37 参与皮肤结构和皮肤屏障功能的调节。 Mok 等[7] 根据 AD 患儿长大后是否痊愈分为两组，通过宏基因组学和靶向元蛋白质组学分析发现未痊愈组肠道真菌群中红酵母属特有的蛋白如 ran 结合蛋白 1 和甘油激酶可能与婴儿 AD 的发展呈正相关。Bae 等学者[8]通过液相色谱串联质谱联用技术分析发现低血清铜蓝蛋白水平与 AD 严重程度负相关，提示其可能作为 AD 诊断和严重程度评估的生物标志物。Zhou 等[9]通过等压标记相对和绝对定量蛋白质组学方法对 AD 患者血清中的差异表达蛋白(differentially expressed proteins，DEPs)进行分析发现丝切蛋白（一种肌动蛋白结合蛋白）在 AD 患者中表达上调，可能作为一种 AD 诊断生物标志物。Morelli 等[10]通过纳米液相色谱串联质谱联用技术发现 AD 皮肤表现为皮肤水化因子、结构和表皮蛋白下调，蛋白酶-蛋白酶体复合物和脂质代谢谱异常。Morelli[11]通过液相色谱串联质谱联用技术比较度普利尤单抗治疗中重度 AD 前后非皮损部位蛋白质组特征，后发现与皮肤屏障相关蛋白和抗氧化相关蛋白显著上调，表明度普利尤单抗对中重度 AD 有明显疗效。Kim 等[12]通过 Olink 蛋白组学技术分析发现克立硼罗对轻度和中度 AD 有明显疗效。以上研究均通过蛋白质组学探索 AD 发病机制，监测疗效及发现可能治疗靶点和生物标志物，有助 AD 个性化防治。

1.2 史蒂文斯-约翰逊综合征/中毒性表皮坏死松解症

史蒂文斯-约翰逊综合征/中毒性表皮坏死松解症(Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis，SJS/TEN)是一种以大量表皮脱落为特征的危及生命的皮肤粘膜药物过敏性疾病。SJS/TEN 潜在生物学机制尚未阐明，发病急、病情重，故其早期诊断亟需更具特异性和敏感性的生物标记物。蛋白质组学为了解其发病机制、检测其疗效及探索其潜在生物标记物提供可能。与健康对照组相

比 SJS 患者眼表微生物群会产生巨大变化，与疾病进展的因果关系尚不明确，蛋白质组学结合其他组学技术将有助了解 SIS 患者眼表微生物群变化[13]。目前除支持性治疗外常见一线治疗包括类固醇、静脉注射免疫球蛋白和环孢素。Gong 等[14]通过纳米液相色谱串联质谱技术分别对单独类固醇治疗和类固醇联合阿达木单抗治疗 SJS/TEN 患者血浆样本进行蛋白质组学研究，发现阿达木单抗联合类固醇是治疗 SJS/TEN 更为有效安全的方法，载脂蛋白 A-IV 高表达与该疾病症状改善呈正相关，可作为临床预后的潜在生物标志物。有学者[15]对卡马西平治疗后产生药物不良反应的人类白细胞抗原 I 类基因型表达细胞进行了全蛋白质组分析，阐明卡马西平主要代谢物 10，11-环氧化卡邓西平结合该基因型表达细胞，通过激活参与炎症过程的 Erb-B2 受体酪氨酸激酶 2 ，后上调 NF κ B 和 JAK/STAT 通路，最终驱动超敏反应。蛋白质组学成为了解和长期预防人类白细胞抗原介导药物不良反应的工具，当其表现为 SJS/TEN，涉及 T 细胞对外源肽/人类白细胞抗原复合物的识别时，应立即停药确保患者恢复。Hama 等[16]通过选择/多反应监测靶向蛋白质组学分析发现半乳糖凝集素-7 水平与 SJS/TEN 严重程度呈正比，可作为一种诊断标志物。有研究[17]通过蛋白质组学对 SJS/TEN 患者细胞外囊泡分析发现，与健康对照组相比患病组的促炎蛋白、血管性血友病因子和 c 反应蛋白数量增加，抗炎和保护蛋白数量减少。同时发现几种过表达微 RNA 的靶标载脂蛋白 A-1 和丝氨酸肽酶抑制剂 A 族 4 蛋白在对照组富集并在疾病组缺失，提示其调控可能涉及 SJS/TEN 的基因沉默和蛋白抑制机制。

2. 蛋白质组学在呼吸系统变态反应性疾病的应用

2.1 变应性鼻炎(AR)

变应性鼻炎(allergic rhinitis，AR)是指机体接触过敏原后，通过 IgE 介导的机体免疫活性细胞和细胞因子参与的一种鼻黏膜非传染性炎性疾病。蛋白质组学有助 AR 发病机制探索、早期诊断生物标志物、寻找治疗靶点及监测治疗效果等方面研究。Tomazic 等[18]通过基于质谱非靶向蛋白质组学技术发现与健康对照组相比，AR 泪液蛋白显示出一种常年的炎症状态，季节性加重，而结膜的可塑性和保护性在季节性降低。迁延不愈的 AR 患者, 可能存在组织重塑, Lee 等[19]利用二维凝胶电泳及质谱分析推测 RhoGTP 酶调节的细胞骨架通路参与 AR 的组织重塑，为干预 AR 的组织重塑提供了依据。Ma 等[20]利用 LC-MS/MS 蛋白质组学

方法分别对过敏原特异性免疫治疗后有效组及无效组蛋白水平进行比较，发现白三烯 A4 水解酶水平在 AIT 有效组显著升高，提示白三烯 A4 水解酶可能是预测该疗法疗效的生物标志物。江银丽等[21]利用稳定同位素标记蛋白质组学技术技术分析 AR 患者在冲击免疫治疗前后血清蛋白质组，发现 AR 患者的血清蛋白中的胶原三螺旋重复蛋白-1 和含有 WD 重复序列的蛋白 89 经冲击免疫治疗后表达量明显降低，可作为评估其疗效的生物标记物。早期研究基于低通量蛋白质组学发现鼻腔分泌物中的蛋白主要是抗微生物蛋白质如溶菌酶等，这些蛋白可以作为酶或酶抑制剂、抗氧化剂、抗菌剂而发挥作用[22]。Liu 等[23]通过基于 TMT 标记的质谱蛋白质组学方法分析 AR 与健康对照组尿液中 DEPs，这些 DEPs 可能与 AR 的病理生理变化有关，为今后进一步探索尿液蛋白质组学生物标志物提供可能。Zhou 等[24]发现与对照组相比 AR 组小鼠鼻黏膜中 MicroRNA-31 表达水平显著降低，可通过抑制 IL-13 炎性反应相关蛋白改善 AR 症状，可作为一个 AR 的新治疗靶点。

2.2. 支气管哮喘

支气管哮喘是一种由支气管高反应性引起以可逆性支气管痉挛为特征的气道慢性炎症性疾病，其症状包括呼吸困难、咳嗽、喘息、胸闷和慢性气道炎症。支气管哮喘病因尚不明确，被认为受遗传和环境等多因素影响。新基因组学和蛋白质组学技术出现促进对体内功能蛋白高通量分析，推动支气管哮喘发病机制研究进展[25]。目前用于支气管哮喘患者蛋白质组学分析的样本以血清、肺泡灌洗液、痰液、唾液等体液为主[26]。有研究[28]测量 122 名哮喘患者血清淀粉样蛋白 A1 水平，发现其在嗜中性粒细胞性哮喘患者中富集，表明血清淀粉样蛋白 A1 是嗜中性粒细胞哮喘的生物标志物。有学者[29]通过分析哮喘患儿血清 DEPs，确定其 DEPs 与免疫反应、炎症反应、细胞外基质降解和神经系统有关。Weitoft 等[31]通过基于质谱的蛋白质组学分析接触过敏原后前后的哮喘患者，发现上调最多的是蛋白酶抑制剂：a -1 抗胰蛋白酶、a-1 抗凝乳胰蛋白酶、丝氨酸蛋白酶抑制剂和血管性血友病因子，可作为潜在治疗靶点。Liu 等[32]通过基于 iTRAQ 的蛋白质组学分析舌下免疫疗法治疗尘螨相关哮喘后的蛋白质组，发现丝氨酸蛋白酶抑制剂 1 下调，表明其可作为一种检测舌下免疫疗法疗效的潜在生物标志物，并有助阐明舌下免疫疗法治疗尘螨相关哮喘的分子调控机制。近期蛋白质组学研究主

要集中在寻找哮喘治疗过程中的生物标志物。有学者[33]通过蛋白质组学分析贝那利珠单抗和美泊利单抗治疗重症嗜酸性粒细胞性哮喘患者后的血清，发现美泊利单抗治疗后出现载脂蛋白 A1 氧化，贝那利珠单抗治疗后出现铜蓝蛋白和转甲状腺素氧化。氧化应激在严重哮喘中起重要作用，这些蛋白可能调节氧化应激并维持体内平衡。有研究[34]对比健康对照组和重度嗜酸性粒细胞性哮喘患者在抗 IL-5 治疗后的血清蛋白，发现 α-1-抗胰蛋白酶和 α-2-巨球蛋白显著上调，钙化磷酸蛋白-1 显著下调，表明这三种蛋白可作为潜在预测疗效生物标志物[34]。

3. 蛋白质组学在消化系统变态反应性疾病中的应用

3.1. 嗜酸性粒细胞性食管炎

嗜酸性粒细胞性食管炎(Eosinophilic esophagitis，EoE)是一种慢性、由过敏原触发、Th2 细胞介导的食管疾病，其特点是食管嗜酸性粒细胞增多浸润为主的炎症进而引发临床上以食管功能障碍为主的症状。下述研究表明蛋白质组学的进展可以帮助探索 EoE 发病机制、揭示病理生理学特征、明确其治疗靶点及发现新型生物标志物。Hiremath 等[35]利用拉曼光谱和食管粘膜蛋白质组分析证明，与健康对照相比，活动性 EoE 患者的蛋白质峰值上升，这可能与介导炎症的趋化因子和细胞因子的增加有关。有研究[36]通过蛋白质组学分析发现，与对照组相比，EoE 患者细胞外基质蛋白质组中促纤维化分子-1 增加，改变患者成纤维细胞的功能。这些研究表明蛋白质组学的进步加深了我们对疾病特异性发生发展及长期结局的理解。EoE 可引起食管嗜酸性粒细胞增多症，有学者[37]通过蛋白质组学方法对比健康对照组和该疾病组食管粘膜蛋白质组，发现患病组食管粘膜半乳糖凝集素-3 的表达和亚硝基化上调，需要进一步的功能分析和量化，以阐明 EoE 潜在生物标志物。Molina-Jiménez 等[38]采用无偏蛋白质组学方法研究 EOE 食管上皮的病理生理变化，发现总 RNA 和蛋白质水平呈正相关，EoE 中免疫和炎症反应蛋白上调，上皮分化、粟粒化和角质化蛋白下调。Kleuskens 等[39]证明了 IgE 激活的肥大细胞通过下调屏障蛋白和抗蛋白酶的表达而导致食道上皮屏障功能障碍。

3.2. 食物过敏

食物过敏(food allery, FA)指机体接触到某种食物过敏原引起 IgE 介导或非 IgE 介导的局部或全身性变态反应[40]。FA 传统诊断主要依据患者临床病史及血

清食物特异性 IgE 水平，易导致诊断延误或过度诊断。基于质谱蛋白质组学分析有助识别食物过敏原，帮助理解肠道菌群和 FA 的关系，设计食物过敏疫苗。使用亲脂性过敏原（如油脂蛋白）诊断榛子过敏的比例通常较低，一项研究[41]通过蛋白质组学分析发现油脂蛋白 Cor a 15 是意大利对榛子过敏儿童的过敏原。Wang 等[42]研究口腔微生物与口腔环境之间的关系，通过多组学对多种过敏原敏感的特应性个体唾液进行分析，提示 FA 与口腔微生物群的生态失调密切相关。蛋白质组学还能研究过敏原之间的交叉反应，Candreva 等[43] 通过基于质谱蛋白质组学从 α -酪蛋白（一种牛奶过敏原）中鉴定出四种肽，从 Glym 5（一种存在于豆奶中的过敏原）中鉴定出三种肽，它们具有共同的表位，这些共同的表位可能是造成牛奶和豆奶之间过敏性交叉反应的原因。

4. 总结与展望

综上，变态反应性疾病临床表现各不相同，发病机制复杂涉及免疫、环境、基因等多种因素，其异质性增加了诊断和个性化治疗的难度。变态反应性疾病蛋白质表达水平的改变通常出现在低丰度蛋白质中，基于现代高分辨率质谱技术的蛋白质组学可以高精度地识别这种低水平的蛋白质变化，使同时分析数千种蛋白质成为可能。通过蛋白质组学研究过敏性疾病蛋白质丰度的变化，可以了解其病理生理学变化，发现诊断及预后生物标志物以精确诊断和治疗。通过分析个体的蛋白质组，可以全面了解个体疾病特征和治疗靶点，从而指导个体化的治疗方案和药物选择。

参考文献

[1] Wang J, Zhou Y, Zhang H, Hu L, Liu J, Wang L, Wang T, Zhang H, Cong L, Wang Q. Pathogenesis of allergic diseases and implications for therapeutic interventions. Signal Transduct Target Ther. 2023 Mar 24;8(1):138.

[2] Proper SP, Azouz NP, Mersha TB. Achieving Precision Medicine in Allergic Disease: Progress and Challenges. Front Immunol. 2021 Aug 18;12:720746.

[3] Taunk K, Kalita B, Kale V, Chanukuppa V, Naiya T, Zingde SM, Rapole S. The development and clinical applications of proteomics: an Indian perspective. Expert Rev Proteomics. 2020 Jun;17(6):433-451.

[4] Mendes ML, Dittmar G. Targeted proteomics on its way to discovery. Proteomics. 2022 Aug;22(15-16):e2100330.

[5] Arkwright PD, Koplin JJ. Impact of a Decade of Research Into Atopic Dermatitis. J Allergy Clin Immunol Pract. 2023 Jan;11(1):63-71.

[6] Hou T, Tsang MS, Chu IM, Kan LL, Hon KL, Leung TF, Lam CW, Wong CK. Skewed inflammation is associated with aberrant interleukin-37 signaling pathway in atopic dermatitis. Allergy. 2021 Jul;76(7):2102-2114.

[7] Mok K, Suratanon N, Roytrakul S, Charoenlappanit S, Patumcharoenpol P, Chatchatee P, Vongsangnak W, Nakphaichit M. ITS2 Sequencing and Targeted Meta- Proteomics of Infant Gut Mycobiome Reveal the Functional Role of Rhodotorula sp. during Atopic Dermatitis Manifestation. J Fungi (Basel).2021 Sep 13;7(9):748.

[8] Bae Y, Kim SJ. Serum Ceruloplasmin as a Potential Clinical Biomarker in Atopic Dermatitis. Ann Dermatol. 2022 Aug;34(4):245-252.

[9] Zhou X, Xiao B, Zeng J, Zhou L, Wang X, Zhao S, Li X, Zhang H, Su Y, Zhao Z, Li X. Identification of Cofilin-1 as a novel biomarker of atopic dermatitis using iTRAQ quantitative proteomics. J Clin Lab Anal. 2022 Nov;36(11):e24751.

[10] Morelli P, Gaspari M, Gabriele C, Dastoli S, Bennardo L, Pavel AB, Patruno C, Del Duca E, Nisticò SP. Proteomic analysis from skin swabs reveals a new set of proteins identifying skin impairment in atopic dermatitis. Exp Dermatol. 2021 Jun;30(6):811-819.

[11] Morelli P, Gaspari M, Gabriele C, Dastoli S, Passante M, Napolitano M, Nisticò SP, Patruno C. Skin swab detects proteomic changes in non-lesional skin of adults with atopic dermatitis treated with dupilumab. Ital J Dermatol Venerol. 2022 Aug;157(4):377-379.

[12] Kim M, Del Duca E, Cheng J, Carroll B, Facheris P, Estrada Y, Cha A, Werth J, Bissonnette R, Nocka K, Zang C, Pavel AB, Guttman-Yassky E. Crisaborole reverses dysregulation of the mild to moderate atopic dermatitis proteome toward nonlesional and normal skin. J Am Acad Dermatol. 2023 Aug;89(2):283-292.

[13] Kittipibul T, Puangsricharern V. The Ocular Microbiome in Stevens-Johnson Syndrome. Front Med (Lausanne). 2021 May 7;8:645053.

[14] Gong T, Zhang P, Ruan SF, Xiao Z, Chen W, Lin M, Zhong Q, Luo R, Xu Q, Peng J, Cheng B, Chen F, Chen L, Chung WH, Ji C. APOA4 as a novel predictor of prognosis in Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: A proteomics analysis from two prospective cohorts. J Am Acad Dermatol. 2023 Jul;89(1):45-52.

[15] Haukamp FJ, Hartmann ZM, Pich A, Kuhn J, Blasczyk R, Stieglitz F, Bade-Döding C. HLA-B*57:01/Carbamazepine-10,11-Epoxide Association Triggers Upregulation of the NFκB and JAK/STAT Pathways. Cells. 2023 Feb 21;12(5):676.

[16] Hama N, Nishimura K, Hasegawa A, Yuki A, Kume H, Adachi J, Kinoshita M, Ogawa Y, Nakajima S, Nomura T, Watanabe H, Mizukawa Y, Tomonaga T, Shimizu H, Abe R. Galectin-7 as a potential biomarker of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: identification by targeted proteomics using causative drug-exposed peripheral blood cells. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019 Nov-Dec;7(8):2894-2897.e7.

[17] Salinas-Jaramillo O, Monroy-Arreola A, Herrera-Noreña S, Guzmán-Ortiz AL, Hernández-Hernández A, Méndez-Flores S, Domínguez-Cherit J, Duran-Figueroa NV, Naisbitt DJ, Cortes-Reynosa P, Perez Salazar E, Quezada H, Castrejón-Flores JL. Extracellular Vesicles from Human Plasma Show a Distinctive Proteome and miRNome Profile in Patients with Severe Cutaneous Adverse Reactions. Chem Res Toxicol. 2021 Jul 19;34(7):1738-1748.

[18] Tomazic PV, Liesinger L, Pucher B, Thallinger GG, Leitner A, Spoerk S, Gerstenberger C, Lang-Loidolt D, Birner-Gruenberger R. Comparison of tear proteome in allergic

rhinoconjunctivitis patients and controls with respect to pollen season. Allergy. 2018 Jul;73(7):1541-1543.
[19] Lee SN, Ahn JS, Lee SG, Lee HS, Choi AMK, Yoon JH. Integrins α_vβ₅ and α_vβ₆ Mediate IL-4-induced Collective Migration in Human Airway Epithelial Cells. Am J Respir Cell Mol Biol. 2019 Apr;60(4):420-433.
[20] Ma TT，Cao MD，Yu RL,et al. Leukotriene A4Hydrolase Is a Candidate Predictive Biomarker for Successful Allergen Immunotherapy[J]. Front Immunol,2020,11:559746
[21] 江银丽,朱新华,唐思艺,等.AR 冲击免疫治疗血清差异蛋白表达及机制研究[J]临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2020,34(8):683-689.
[22] Kao SS，Bassiouni A，Ramezanpour M,et al. Proteomic analysis of nasal mucus samples of healthy patients and patients with chronic rhinosinusitis[J].JAllergy Clin Immunol,2021,147(1);168-178
[23] Liu N, Wang J, Wang X, Zhang M. Analysis of urine differential proteins in patients with allergic rhinitis. Heliyon. 2023 Jun 17;9(6):e17323.
[24] Zhou F,Liu PLv H,et al.miR-31 attenuates murineallergic rhinitis by suppressing interleukin-13-inducednasal epithelial inflammatory responses[J]. Mol MedRep,2021,23(1)
[25] Vizuet-de-Rueda JC, Montero-Vargas JM, Galván-Morales MÁ, Porras-Gutiérrez-de-Velasco R, Teran LM. Current Insights on the Impact of Proteomics in Respiratory Allergies. Int J Mol Sci. 2022 May 20;23(10):5703.
[26] Sim, S.; Choi, Y.; Park, H.-S. Potential Metabolic Biomarkers in Adult Asthmatics. Metabolites 2021, 11, 430.
[27] di Palmo, E.; Cantarelli, E.; Catelli, A.; Ricci, G.; Gallucci, M.; Miniaci, A.; Pession, A. The Predictive Role of Biomarkers and Genetics in Childhood Asthma Exacerbations. Int. J. Mol. Sci. 2021, 22, 4651.
[28] Bich, T.C.T.; Quoc, Q.L.; Choi, Y.; Yang, E.-M.; Trinh, H.K.T.; Shin, Y.S.; Park, H.-S. Serum Amyloid A1: A Biomarker for Neutrophilic Airway Inflammation in Adult Asthmatic Patients. Allergy Asthma Immunol. Res. 2022, 14, 40–58.
[29] Smole, U.; Gour, N.; Phelan, J.; Hofer, G.; Köhler, C.; Kratzer, B.; Tauber, P.A.; Xiao, X.; Yao, N.; Dvorak, J.; et al. Serum amyloid A is a soluble pattern recognition receptor that drives type 2 immunity. Nat. Immunol. 2020, 21, 756–765.
[30] Li, M.; Wu, M.; Qin, Y.; Liu, H.; Tu, C.; Shen, B.; Xu, X.; Chen, H. Differentially expressed serum proteins in children with or without asthma as determined using isobaric tags for relative and absolute quantitation proteomics. PeerJ 2020, 8, e9971.
[31] Weitoft, M.; Kadefors, M.; Stenberg, H.; Tufvesson, E.; Diamant, Z.; Enes, S.R.; Bjermer, L.; Rosmark, O.; Westergren-Thorsson, G. Plasma proteome changes linked to late phase response after inhaled allergen challenge in asthmatics. Respir. Res. 2022, 23, 50.
[32] Liu, J.; Zou, S.; Zhang, Y.; Lin, R.; Duan, Y.; He, W.; Yang, Z. Discovery of Antitumor Active Peptides Derived from Peroxiredoxin. ChemMedChem 2021, 16, 3477–3483.Dasgupta, A.; Chakraborty, R.; Saha, B.; Suri, H.; Singh, P.; Raj, A.; Taneja, B.; Dash, D.; Sengupta, S.; Agrawal, A. Sputum Protein Biomarkers in Airway Diseases: A Pilot Study. Int. J. Chronic Obstr. Pulm. Dis. 2021, 16, 2203–2215.
[33] Landi, C.; Vantaggiato, L.; Shaba, E.; Cameli, P.; Carleo, A.; D'Alessandro, M.; Bergantini, L.; Bargagli, E.; Bini, L. Differential redox proteomic profiles of serum from severe asthma

patients after one month of benralizumab and mepolizumab treatment. Pulm. Pharmacol. Ther. 2021, 70, 102060.

[34] Vantaggiato, L.; Perruzza, M.; Refini, R.M.; Bergantini, L.; D'Alessandro, M.; Cameli, P.; Perruzza, D.; Bini, L.; Bargagli, E.;Landi, C. Mepolizumab and Benralizumab in Severe Eosinophilic Asthma: Preliminary Results of a Proteomic Study. Lung 2020,198, 761–765.

[35] Hiremath G, Locke A, Thomas G, Gautam R, Acra S, Correa H, Dellon ES, Mahadevan-Jansen A. Novel Insights Into Tissue-Specific Biochemical Alterations in Pediatric Eosinophilic Esophagitis Using Raman Spectroscopy. Clin Transl Gastroenterol. 2020 Jul;11(7):e00195.

[36] Hsieh LY, Chiang AWT, Duong LD, Kuo CC, Dong SX, Dohil R, Kurten R, Lewis NE, Aceves SS. A unique esophageal extracellular matrix proteome alters normal fibroblast function in severe eosinophilic esophagitis. J Allergy Clin Immunol. 2021 Aug;148(2):486-494.

[37] Davis CM, Hiremath G, Wiktorowicz JE, Soman KV, Straub C, Nance C, Quintanilla N, Pazdrak K, Thakkar K, Olive AP, Kurosky A. Proteomic Analysis in Esophageal Eosinophilia Reveals Differential Galectin-3 Expression and S-Nitrosylation. Digestion. 2016;93(4):288-99.

[38] Molina-Jiménez F, Ugalde-Triviño L, Arias-González L, Relaño-Rupérez C, Casabona S, Pérez-Fernández MT, Martín-Domínguez V, Fernández-Pacheco J, Laserna-Mendieta EJ, Muñoz-Hernández P, Arias-Arias Á, Cano A, Muñoz J, Lucendo AJ, Santander C, Majano P. Proteomic analysis of the esophageal epithelium reveals key features of eosinophilic esophagitis pathophysiology. Allergy. 2023 Oct;78(10):2732-2744.

[39] Kleuskens MTA, Bek MK, Al Halabi Y, Blokhuis BRJ, Diks MAP, Haasnoot ML, Garssen J, Bredenoord AJ, van Esch BCAM, Redegeld FA. Mast cells disrupt the function of the esophageal epithelial barrier. Mucosal Immunol. 2023 Oct;16(5):567-577.

[40] Kanchan K, Clay S, Irizar H, Bunyavanich S, Mathias RA. Current insights into the genetics of food allergy. J Allergy Clin Immunol. 2021 Jan;147(1):15-28.

[41] Nebbia S, Lamberti C, Cirrincione S, Acquadro A, Abbà S, Ciuffo M, Torello Marinoni D, Manfredi M, Marengo E, Calzedda R, Monti G, Cavallarin L, Giuffrida MG. Oleosin Cor a 15 is a novel allergen for Italian hazelnut allergic children. Pediatr Allergy Immunol. 2021 Nov;32(8):1743-1755.

[42] Wang Y, Zhang Q, Wang C, Chen J, Cheng Z, Luo L, Sun J, Fu L. Variations in oral microbiota and salivary proteomics reveal distinct patterns in polysensitized individuals. Allergy. 2022 Jun;77(6):1899-1902.

[43] Candreva ÁM, Ferrer-Navarro M, Bronsoms S, Quiroga A, Curciarello R, Cauerhff A, Petruccelli S, Docena GH, Trejo SA. Identification of cross-reactive B-cell epitopes between Bos d 9.0101(Bos Taurus) and Gly m 5.0101 (Glycine max) by epitope mapping MALDI-TOF MS. Proteomics. 2017 Aug;17(15-16).

58. 肠道菌群在过敏性疾病中的研究进展

侯新晖[1]，梁俊琴[2,3]

[1]新疆医科大学研究生学院，乌鲁木齐 830054；

[2]新疆维吾尔自治区人民医院变态反应（过敏）科，乌鲁木齐 830001；

[3]新疆皮肤病临床医学研究中心，新疆皮肤病研究重点实验室（XJYS1707），乌鲁木齐 830001

通信作者：梁俊琴，E-mail：drliangjq@163.com

【摘要】过敏性疾病是一类由免疫球蛋白 E（immunoglobulin E, IgE）介导的机体对抗原产生异常免疫反应的疾病。研究发现肠道菌群与过敏性疾病的发生发展密切相关。菌群紊乱是引起全身炎症反应导致过敏性疾病发生的基础，恢复菌群稳态有助于延缓疾病进程。因此，通过靶向调节肠道菌群干预过敏性疾病进展成为研究焦点。本文系统综述肠道菌群在过敏性疾病中的丰度变化、发病机制、靶向治疗等最新研究进展，以期有望为过敏性疾病治疗提供新方向、新思路。

关键词：肠道菌群；过敏性疾病；靶向治疗；发病机制

基金项目：新疆维吾尔自治区自然科学基金杰出青年科学基金（2022D01E81）；新疆维吾尔自治区天山英才青年科技拔尖人才项目（2022TSYCCX0109）；新疆维吾尔自治区天山创新团队计划（2023D14005）

Research progress of intestinal flora in allergic diseases

[1]Hou Xinhui , [2,3]Liang Junqin

[1]Department of Postgraduate, Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China; [2]Department of Allergy, People’s Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830001,China；[3]Xinjiang Clinical Medical Research Center of Dermatology, Xinjiang Key Laboratory of Dermatology Research, XJYS1707, Urumqi 830001, China

Corresponding author :Liang Junqin , E-mail：drliangjq@163.com

【**Abstract**】Allergic diseases are diseases in which the body produces abnormal immune response to antigens mediated by immunoglobulin E (IgE). Studies have found that intestinal flora is closely related to the occurrence and development of allergic diseases. Bacterial flora disorder is the basis of systemic inflammatory response leading to allergic diseases. Restoring bacterial homeostasis can help delay the disease process. Therefore, the development of intervention in allergic diseases through targeted regulation of intestinal flora has become the focus of research. In this paper, we systematically review the latest research progress on the abundance change, pathogenesis and targeted therapy of intestinal flora in allergic diseases, so as to provide new directions and new ideas for the treatment of allergic diseases.

Keywords: Intestinal flora; Allergic diseases; Targeted therapy; Pathogenesis

Fund program: Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region Distinguished Young Scholars (2022D01E81)；Tianshan Talent Fund Project of Xinjiang Uygur Autonomous Region -Youth Science and Technology Talents (2022TSYCCX0109)；Tianshan Innovation Team Fund Project of Xinjiang Uygur Autonomous Region (2023D14005)

过敏性疾病[1]，又称变态反应性疾病，是指特应性个体暴露于过敏原后主要由 IgE 介导的慢性非感染性炎症反应，可累及全身多个系统，呈现出病程长、发病率高、死亡率高、动态进展的趋势。过敏性疾病快速上升的发病率，使其成为 21 世纪重点防治的三大疾病之一，常见的过敏性疾病包括特应性皮炎（atopic dermatitis ，AD）、慢性自发性荨麻疹（chronic spontaneous urticaria，CSU）、过敏性哮喘（allergic asthma，AA）、变应性鼻炎（allergic rhinitis，AR）、食物过敏（food allergy， FA）和过敏性结膜炎（allergic conjunctivitis，AC）等。过敏性疾病严重降低患者的个人生活质量，造成沉重的社会卫生健康负担。

近年来，肠道菌群出现在研究者的视野之中。Stokes 和 Pillsbury[2]在 1930 年首先提出了“肠-脑-皮肤轴”的概念，这使得人们开始关注肠道与皮肤的关联。1989 年 Strachan[3]提出“卫生假说”，即生命早期接触的微生物刺激越少，日后出现过敏性疾病的概率越高，该假说强调生命早期免疫耐受在免疫系统发育中至关重要。Hammond 等[4]则认为肠道和皮肤微生物群的形成在婴幼儿期是同步进

行的，二者共同促进免疫系统的成熟。研究发现，胃肠道微生物在人体总微生物群中占比高，其功能主要体现在营养代谢、免疫、维持机体内环境、肠道菌群代谢产物——短链脂肪酸（short-chain fatty acids，SCFAs）的抗炎及增强屏障功能等方面[5]。本文就肠道菌群在过敏性疾病中的最新研究进展进行论述，阐明二者相关性及通过靶向调控肠道菌群以延缓过敏性疾病的进展。

1. 肠道菌群与皮肤过敏性疾病

1.1 特应性皮炎

特应性皮炎是一种慢性、复发性、炎症性皮肤病，多见于儿童，常伴有家族遗传倾向，表现为干燥、重度瘙痒的慢性湿疹样皮炎。治疗措施以糖皮质激素、钙调神经磷酸酶抑制剂、Janus 激酶抑制剂、生物制剂等为主[6]。

Xue 等学者[7]通过对粪便微生物组进行双样本孟德尔随机化研究（two-sample Mendelian randomization，TSMR），发现肠道菌群中有 6 个生物类群与 AD 患病风险呈正相关，7 个生物类群呈负相关。在遗传学基础上验证了肠道菌群与 AD 相关的假设，为靶向调节肠道菌群治疗 AD 提供理论依据。Watanabe 等[8]采用病例对照研究的方式收集并分析 AD 患者及健康人群的粪便标本发现患病人群肠道中双歧杆菌数量显著低于健康人群，且其丰度水平与 AD 严重程度呈负相关，而 AD 患者的葡萄球菌数量明显高于健康人群。该研究证明了肠道菌群丰度与 AD 病情严重程度的关联性。Enomoto 等人[9]发现孕妇在产前、产后均服用双歧杆菌可以有效降低婴儿出生 18 个月后发生 AD 的风险。有研究者[10]提出益生菌可通过防止病原体定植、影响细菌代谢和恢复免疫平衡等途径调节肠道菌群丰度来减轻炎症反应，缓解 AD 临床症状。上述研究表明，肠道菌群既与 AD 患病风险相关，其丰度又与 AD 严重程度相关，为进一步探索肠道菌群在 AD 中的靶向治疗提供了方向，为减轻卫生健康负担提供了新的途径。

1.2 慢性自发性荨麻疹

慢性自发性荨麻疹指皮肤、黏膜小血管暂时扩张，通透性增加，导致出现局限性水肿反应，主要表现为风团或伴有红斑，反复发作，一般病程大于 6 周。目前 CSU 的治疗措施主要为第二代非镇静性 h1 -抗组胺药对症，辅以糖皮质激素、环孢素和生物制剂[11]。

Krišto 等人[12]发现，通过 16S rRNA 靶向测序或遗传物质的非靶向测序（散弹枪法）可观察到 CSU 患者肠道菌群中有益菌的相对丰度减少，机会致病菌的相对丰度增加。由此推测微生物群失衡可能会导致机体免疫功能受损并产生 Th1/Th2/Th17 所介导的炎症反应，继而诱发 CSU。Fu 等人[13]进行荟萃分析后证实，益生菌可通过调节肠道菌群有效缓解 CSU 患者的临床症状，并且可提升皮肤病生活质量指数。此外，Atefi[14]等学者通过 RCT 试验证明了抗组胺药物联合益生菌（实验组）治疗效果优于单一抗组胺类药物（对照组），上述结论为益生菌在 CSU 治疗中作为辅助用药的价值提供数据支持。Lu 等研究者[15]采用 16S rRNA 测序法检测、分析、比对 10 例 CSU 患者及 10 例正常健康个体的肠道微生物群后得出 CSU 患者肠道菌群多样性显著降低的结论，这可能是益生菌治疗效果差异大的原因之一。通过上述研究结果，益生菌可有效改善菌群失衡，恢复其多样性。通过对 CSU 患者肠道菌群丰度变化的研究有助于治疗方案个体化、全面化，为患者提供更有效合理的靶向治疗方案。

2.肠道菌群与呼吸道过敏性疾病

2.1 过敏性哮喘

过敏性哮喘是一种由多种细胞参与的、以气道慢性炎症为特征的异质性疾病，主要临床症状为反复发作的喘息、气促、胸闷和（或咳嗽）等，常在夜间发作或加重，同时伴有气道高反应性和可变的气流受限[16]。现代药理学研究[17]认为黏膜免疫是一个完整的系统，肠、鼻、肺黏膜免疫反应相互作用。中医藏象学说认为肺与大肠互为表里，两者虽出发点及研究方式不同，但均阐明肺、肠道之间有着密切联系。

Jin 等人[18]通过 TSMR 分析发现霍尔德曼氏菌属与 AA 的发病正相关，是其危险因素，且反向 TSMR 分析验证了 AA 与肠道菌群不存在反向因果关系。上述分析结果提示可通过补充有益菌、抑制有害菌的生长预防和治疗 AA。同样，Li 等人[19]进行正反向 TSMR 分析后证明了肠道微生物属与哮喘及其三种表型（成年型哮喘、儿童期哮喘和中重度哮喘）有正向因果关系。Karin 等人[20]提出肠道菌群受外界环境影响后的紊乱状态不利于哮喘病情转归。此外，实验研究也为肺-肠轴理论提供科学依据。Wang[21]通过建立小鼠模型发现双歧杆菌在肠道中通过调节 Th1/Th2 平衡有效减轻炎症反应，证明了肠道微生物群可在呼吸道过敏性疾

病中发挥作用。大部分肺-肠轴研究都是在儿童时期进行[22]，然而，Vinciane[23]等学者认为在衰老的肺中肠-肺微生物群也共同维持肺脏正常运转，肠微生物群可通过免疫系统、血液系统、微生物的转移等途径影响肺微生物群继而影响肺脏功能。除肠道菌群对 AA 的研究外，大量研究聚焦于肠道菌群的代谢物——SCFAs，尤其关注丁酸在 AA 病程进展中所发挥的作用。研究[24]发现 SCFAs 可以调节肠道及其他远端粘膜部位（例如肺）的免疫应答，丁酸作为最重要的一类 SCFAs，其作用机制可能是通过抑制 IgE 与肥大细胞的相互作用，进而抑制组胺等炎症介质的释放来控制病情进展方向[25]。一项为期 3 个月通过使用益生菌治疗 AA 的 RCT 试验[26]发现益生菌联合给药增加了肠道微生物组的多样性。当前研究多聚焦于鼠李糖乳杆菌（Lactobacillus rhamnosus GG, LGG）在 AA 中的应用，多数益生菌并未表现出明显的有效性，这暗示益生菌治疗可能存在特异性靶点。基于上述试验结论，可通过益生菌针对性恢复菌群丰度，发挥 SCFAs 调节免疫应答功能进而更有效、更合理地延缓 AA 的病程进展。

2.2 变应性鼻炎

变应性鼻炎是一种以II型辅助性 T 细胞免疫反应为主、由 Ig E 介导的鼻黏膜非感染性炎性疾病，其主要临床表现为打喷嚏、鼻塞和流涕。当前治疗措施主要为回避过敏原，过敏原特异性免疫疗法、组胺拮抗剂和鼻内皮质类固醇等，但上述治疗方案有效性不足，存在嗜睡、口干、流泪减少、皮肤变薄等不良反应[27]。Hu 研究团队发现[28]基于肺肠轴理论认为胃肠道菌群是早期干预 AR 的新靶点，但其机制及治疗效果有待深入考究；而 Ivory 等学者[29]通过 RCT 试验发现接受干酪乳杆菌（Lactobacillus casei Shirota, LcS)治疗的对照组细胞中的 IL-5、IL-6 和干扰素-g 的产生水平显著降低，血清特异性免疫球蛋白升高，IgE 降低，证明 LcS 可有效调节季节性 AR 患者的免疫反应。另一项研究表明[30]益生菌可以有效缓解 AR 患者的症状并改善其生活质量。然而，Peldan 等人[31]发现在产前、产后均使用益生菌混合物并不能有效降低高危儿童的 AR 患病率。因此，上述研究结论表明，肠道菌群在 AR 中具体作用机制以及治疗效果仍存在争议，需要更严格的试验及长期随访进行验证，但通过益生菌调节菌群失衡改善 AR 症状的治疗思路已得到部分临床认可。

3.肠道菌群与食物过敏

食物过敏是指个体暴露在特定食物或含特定蛋白的食物后产生的异常免疫反应。主要临床症状为皮肤瘙痒、红斑、鼻痒、流涕、咳嗽、气喘、心慌、胸闷等[32]。有研究表明[32]牛奶、鸡蛋、花生、坚果、大豆、小麦、鱼和贝类最易引起食物过敏。流行病学资料显示儿童及老年人食物过敏的发病率逐年增高。多项研究均证明食物过敏儿童的肠道微生物构成与健康个体不同，其中包括对鸡蛋、牛奶、大豆、小麦过敏的研究[33–36]。故研究者以食物过敏的发生机制为切入点，观察 F 人群的肠道菌群变化以期寻求新的治疗方向。Berni[35]等学者通过收集 4-5 月龄对牛奶过敏的婴儿在使用鼠李糖乳杆菌+广泛水解酪蛋白配方（LGG+EHCF）后的粪便，与空白对照组对比分析后发现患儿粪便中的丁酸盐升高，对牛奶的耐受性增加。另外，在研究肠道菌群的过程中，Giuseppe 等人[37]发现维生素 D/VDR 的缺乏会破坏肠道上皮屏障的微生物组完整性，导致过敏性疾病的发生，其作用机制为维生素 D/VDR 信号传导通过调节紧密连接和粘附连接的表达维持上皮完整性，此外 VDR 信号传导通过阻止炎症诱导的上皮细胞凋亡来维持肠屏障的完整性。维生素 D 在维持免疫应答完整性、降低食物过敏几率的作用不容忽视。以上研究验证了肠道菌群与 FA 的相关性，通过益生菌维持肠道菌群稳定可作为其潜在治疗手段，与此同时需注重维生素 D 在维持肠道免疫屏障中的作用，丰富 FA 的治疗思路。

4. 总结与展望

过敏性疾病的发病机制不明确，累及系统多、病程长、易反复、治疗难度大。肠道菌群与早期免疫相关，肠道菌群作为黏膜免疫的一部分，对延缓过敏性疾病进展有着先天优势。目前过敏性疾病中的肠道菌群变化研究多集中于双歧杆菌、葡萄球菌，多数菌群参与机制并未得到进一步阐释。在调节菌群失衡方面，大部分益生菌试验研究聚焦于 LGG，其他益生菌的疗效并未得到临床数据支持。此外，肠道菌群在过敏性结膜炎中的研究较少，仍需进行多学科联合研究，深入阐明其作用机理。当前关于肠道菌群在过敏性疾病中的相关治疗措施例如粪便微生物移植、短链脂肪酸的应用仍处于研究初级阶段，需进行大量临床试验验证其合理性、可行性、有效性。综上所述，肠道菌群稳态是过敏性疾病治疗中的重要方向之一，对肠道菌群的监测有助于早期识别异常高过敏风险的患者，以期达到早发现、早诊断、早治疗的目的。

参考文献

[1] 北京医学会过敏变态反应学分会. 过敏性疾病诊治和预防专家共识(III). 中华预防医学杂志, 2022, 56(12):1685-1693.

[2] STOKES J H. The effect on the skin of emotional and nervous states: Theoretical and practical consideration of a gastrointestinal mechanism[J/OL]. Archives of Dermatology and Syphilology, 1930, 22(6): 962.

[3] STRACHAN D P. Hay fever, hygiene, and household size.[J/OL]. BMJ, 1989, 299(6710): 1259-1260.

[4] HAMMOND A M, MONIR R L, SCHOCH J J. The role of the pediatric cutaneous and gut microbiomes in childhood disease: A review[J/OL]. Seminars in Perinatology, 2021, 45(6): 151452.

[5] LIU Y, LIU J, DU M, et al. Short-chain fatty acid – A critical interfering factor for allergic diseases[J/OL]. Chemico-Biological Interactions, 2023, 385: 110739.

[6] 王建琴. 中国特应性皮炎诊疗指南(2020 版)解读[J/OL]. 皮肤性病诊疗学杂志, 2020, 27(5).

[7] XUE Y, ZHANG L, CHEN Y, et al. Gut microbiota and atopic dermatitis: a two-sample Mendelian randomization study[J/OL]. Frontiers in Medicine, 2023, 10: 1174331.

[8] WATANABE S, NARISAWA Y, ARASE S, et al. Differences in fecal microflora between patients with atopic dermatitis and healthy control subjects[J/OL]. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2003, 111(3): 587-591.

[9] AGUILERA A C, DAGHER I A, KLOEPFER K M. Role of the Microbiome in Allergic Disease Development[J/OL]. Current Allergy and Asthma Reports, 2020, 20(9): 44.

[10] FANG Z, LI L, ZHANG H, et al. Gut Microbiota, Probiotics, and Their Interactions in Prevention and Treatment of Atopic Dermatitis: A Review[J/OL]. Frontiers in Immunology, 2021, 12: 720393.

[11] ZUBERBIER T, ABDUL LATIFF A H, ABUZAKOUK M, et al.The international EAACI/GA^{2}LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria[J/OL]. Allergy, 2022, 77(3): 734-766.

[12] KRIŠTO M, LUGOVIĆ-MIHIĆ L, MUÑOZ M, et al.Gut Microbiome Composition in Patients with Chronic Urticaria: A Review of Current Evidence and Data[J/OL]. Life, 2023, 13(1): 152.

[13] FU H, YU H, BAI Y, et al. Effect and safety of probiotics for treating urticaria: A systematic review and meta-analysis[J/OL]. Journal of Cosmetic Dermatology, 2023, 22(10): 2663-2670.

[14] ATEFI N, FALLAHPOUR M, SHARIFI S, et al. Probiotic as an adjuvant therapy in chronic urticaria: a blinded randomized controlled clinical trial[J/OL]. European Annals of Allergy and Clinical Immunology, 2022, 54(03): 123.

[15] LU T, CHEN Y, GUO Y, et al.Altered Gut Microbiota Diversity and Composition in Chronic Urticaria[J/OL]. Disease Markers, 2019, 2019: 1-11.

[16]林苏杰，王芳，郝月琴，等. 《支气管哮喘防治指南（2020 年版）》解读[J]. 中国临床医生杂志，2022，50(12)：1406-1408.

[17] GILL N, WLODARSKA M, FINLAY B B. The future of mucosal immunology: studying an integrated system-wide organ[J/OL]. Nature Immunology, 2010, 11(7): 558-560.

[18] JIN Q, REN F, DAI D, et al. The causality between intestinal flora and allergic diseases: Insights from a bi-directional two-sample Mendelian randomization analysis[J/OL]. Frontiers in Immunology, 2023, 14: 1121273.

[19] LI R, GUO Q, ZHAO J, et al.Assessing causal relationships between gut microbiota and asthma: evidence from two sample Mendelian randomization analysis[J/OL]. Frontiers in Immunology, 2023, 14: 1148684.

[20] HUFNAGL K, PALI-SCHÖLL I, ROTH-WALTER F, et al.Dysbiosis of the gut and lung microbiome has a role in asthma[J/OL]. Seminars in Immunopathology, 2020, 42(1): 75-93.

[21] WANG W, LUO X, ZHANG Q, et al.Bifidobacterium infantis Relieves Allergic Asthma in Mice by Regulating Th1/Th2[J/OL]. Medical Science Monitor, 2020, 26.

[22] LIU Y, TEO S M, MÉRIC G, et al. The gut microbiome is a significant risk factor for future chronic lung disease[J/OL]. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2023, 151(4): 943-952.

[23] SAINT-CRIQ V, LUGO-VILLARINO G, THOMAS M. Dysbiosis, malnutrition and enhanced gut-lung axis contribute to age-related respiratory diseases[J/OL]. Ageing Research Reviews, 2021, 66: 101235.

[24] RASTOGI S, MOHANTY S, SHARMA S, et al. Possible role of gut microbes and host’s immune response in gut-lung homeostasis[J/OL]. Frontiers in Immunology, 2022, 13: 954339.

[25] Exploring the Molecular Mechanisms Underlying the Protective Effects of Microbial SCFAs on Intestinal Tolerance and Food Allergy - PubMed[EB/OL]. [2023-12-18]. https://vpntsg.xjmu.edu.cn:8088/ssnpp/nb2hi4dthixs64dvmjwwkzbonzrwe2jonzwg2ltonfuc4z3poy9/32612610/.

[26] LIU A, MA T, XU N, et al.Adjunctive Probiotics Alleviates Asthmatic Symptoms via Modulating the Gut Microbiome and Serum Metabolome[J/OL]. Microbiology Spectrum, 2021, 9(2): e00859-21.

[27] KACZYNSKA A, KLOSINSKA M, CHMIEL P, et al.The Crosstalk between the Gut Microbiota Composition and the Clinical Course of Allergic Rhinitis: The Use of Probiotics, Prebiotics and Bacterial Lysates in the Treatment of Allergic Rhinitis[J/OL]. Nutrients, 2022, 14(20): 4328.

[28] HU T, DONG Y, YANG C, et al. Pathogenesis of Children's Allergic Diseases: Refocusing the Role of the Gut Microbiota[J/OL]. Frontiers in Physiology, 2021, 12: 749544.

[29] IVORY K, CHAMBERS S J, PIN C, et al. Oral delivery of Lactobacillus casei Shirota modifies allergen-induced immune responses in allergic rhinitis[J/OL]. Clinical & Experimental Allergy, 2008, 38(8): 1282-1289.

[30] A systematic review and meta-analysis of probiotics for the treatment of allergic rhinitis - PubMed[EB/OL].[2023-12-18].https://vpntsg.xjmu.edu.cn:8088/ssnpp/nb2hi4dthixs64dvmjwwkzbonzrwe2jonzwg2ltonfuc4z3poy9/25899251/.

[31] PELDAN P, KUKKONEN A K, SAVILAHTI E, et al.Perinatal probiotics decreased eczema up to 10 years of age, but at 5-10 years, allergic rhino-conjunctivitis was increased[J/OL]. Clinical & Experimental Allergy, 2017, 47(7): 975-979.

[32] ZUBELDIA-VARELA E, BARKER-TEJEDA T, OBESO D, et al. Microbiome and Allergy: New Insights and Perspectives[J/OL]. Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology, 2022, 32(5): 327-344.

[33] DE MARTINIS M, SIRUFO M M, SUPPA M, et al. New Perspectives in Food Allergy[J/OL]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21(4): 1474. DOI:10.3390/ijms21041474.

[34] Early-life gut microbiome and egg allergy - PubMed[EB/OL]. [2023-12-18]. https://vpntsg.xjmu.edu.cn:8088/ssnpp/nb2hi4dthixs64dvmjwwkzbonzrwe2jonzwg2ltonfuc4z3poy9/29318631/.

[35] BERNI CANANI R, SANGWAN N, STEFKA A T, et al.Lactobacillus rhamnosus GG-supplemented formula expands butyrate-producing bacterial strains in food allergic infants[J/OL]. The ISME Journal, 2016, 10(3): 742-750.

[36] HO H en, BUNYAVANICH S. Role of the Microbiome in Food Allergy[J/OL]. Current Allergy and Asthma Reports, 2018, 18(4): 27.

[37] MURDACA G, GEROSA A, PALADIN F, et al. Vitamin D and Microbiota: Is There a Link with Allergies?[J/OL]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(8): 4288.

59. 奥马珠单抗治疗过敏性哮喘和慢性荨麻疹症状控制与发作减少效果比较的 meta 分析

吴威 1，王克彬 2，张傲彤 3，僖润文佳 4

中国医学科学院北京协和医院国际医疗部 100032

背景 过敏性哮喘和慢性荨麻疹是常见的过敏性疾病，给患者的生活质量带来了严重影响。奥马珠单抗是一种生物制剂，已被广泛用于治疗这些疾病。然而，对于奥马珠单抗治疗效果的比较仍存在争议。

方法 对此我们进行了系统性的文献检索，涵盖 PubMed、 Embase 和 CochraneLibrary 数据库，截止日期为 2024 年 1 月。纳入标准为符合标准的随机对照试验和临床对照试验。我们使用 Cochrane 风险偏倚工具评估了纳入研究的质量，并采用 RevMan 5.4 软件进行数据分析。

结果 最终纳入了 10 项随机对照试验，涉及过敏性哮喘患者和慢性荨麻疹患者共计 5000 名。在过敏性哮喘患者中，奥马珠单抗治疗组与常规治疗组相比，在减少哮喘发作次数方面表现出显著优势（标准化均值差异-0.56， 95%置信区间[-0.82， -0.30]， $P < 0.001$）。而在慢性荨麻疹患者中，奥马珠单抗治疗组的荨麻疹症状严重程度评分明显低于常规治疗组（加权平均差异-2.34， 95%置信区间[-3.12， -1.56]， $P < 0.001$）。此外，奥马珠单抗治疗组在生活质量改善方面也表现出明显优势。

结论 奥马珠单抗治疗过敏性哮喘和慢性荨麻疹在症状控制和发作减少方面优于常规治疗，并且具有良好的安全性。这些结果为临床治疗制定护理治疗方案时提供了重要的参考依据。然而，我们也注意到仍然存在一些限制，例如研究样本量较小，研究质量参差不齐等。因此，更多高质量的研究仍然需要进行以验证这些发现，并进一步完善临床指南。

关键词：奥马珠单抗；症状控制；治疗效果；Meta 分析

中医药专题

60. 靶向过敏性哮喘中的胞葬作用缺陷与中医药治疗进展

徐贵川[1]，洪雁飞，张崇豪，苏佳龙，李娜，彭桂英[2*]

（北京中医药大学生命科学学院，北京，100029）

摘 要 胞葬作用是以巨噬细胞为主的吞噬细胞高效清除凋亡细胞，并启动抗炎程序以促进组织修复的生物学过程。胞葬作用包括三个阶段：识别、内吞和消化。任何一个阶段的障碍都会损伤胞葬，并阻碍炎症性疾病的恢复。在过敏性哮喘中，2 型细胞因子信号传导、线粒体功能障碍、脂质代谢失调以及微生态失调都被证明能够影响胞葬功能进而干预疾病进程。应对胞葬受损机制的阶段性和复杂性，中医药治疗具有多成分、多靶点、网络调控的特有优势。因此，本综述旨在阐明靶向胞葬治疗过敏性哮喘的作用机制和关键检查点，通过分析胞葬发生的三个生物学阶段，对目前中医药领域的胞葬相关药物进行分类整理，以期为过敏性哮喘提供更有效和更个性化的治疗策略。

关键词 胞葬作用；过敏性哮喘；巨噬细胞；中医药；慢性炎症

Targeting efferocytosis in allergic asthma: mechanism and drug

Guichuan Xu[1], Yanfei Hong, Chonghao Zhang, Jialong Su, Na Li, Guiying Peng[2]

(*School of Life Sciences, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing*,100029,*China*)

Abstract: Efferocytosis is a biological process in which phagocytes, mainly macrophages, efficiently remove apoptotic cells and initiate an anti-inflammatory program to promote tissue repair. Efferocytosis consists of three phases: recognition, endocytosis, and digestion. Impairment of any of these phases impairs efferocytosis and hinders recovery from inflammatory diseases. In allergic asthma, type 2 cytokine signaling, mitochondrial dysfunction, lipid metabolism disorder, and microecological dysregulation have all been shown to interfere with the disease process by affecting efferocytosis. Given the stage and complexity of the mechanism of efferocytosis

[1] 第一作者简介：徐贵川（2000-），男，在读硕士研究生，研究方向为中医药的免疫调节作用，E-mail:xgc17725002682@163.com

[2] 通信作者：彭桂英（1978-），女，博士，研究方向为中医药的免疫调节作用，E-mail: penggy@bucm.edu.cn

资助项目：国家自然科学基金面上项目(82174113)

damage, traditional Chinese medicine (TCM) treatment has the unique advantages of multi-component, multi-target, and network regulation. Therefore, the aim of this review is to elucidate the mechanism of action and key checkpoints for targeting efferocytosis for the treatment of allergic asthma. By analyzing the three biological stages of efferocytosis, the current efferocytosis -related drugs in the field of TCM are classified in order to provide more effective and personalized therapeutic strategies for the treatment of allergic asthma.

Keywords: Efferocytosis; Allergic asthma; Macrophage; Traditional Chinese medicine; Chronic inflammation

过敏性哮喘是由过敏原引起的，以气道炎性粒细胞浸润和支气管高反应性为特征的慢性气道炎症性疾病[1]。近年的研究发现，具有 M2 型特征的巨噬细胞能够以一种被称为“胞葬作用”的途径参与哮喘等多种疾病的炎症消退和组织修复[2]。胞葬作用是指吞噬细胞以非炎症的方式清除凋亡细胞并促进抗炎介质生物合成，这种方式具有两个益处：一，快速清除凋亡细胞，防止其发生继发性坏死并释放毒性细胞内容物；二，在胞葬过程中，吞噬细胞启动抗炎转录程序，促进炎症消退和组织修复[3]。由肺泡巨噬细胞胞葬功能障碍所导致的炎症消退机制受损成为介导过敏性哮喘慢性炎症和组织损伤的重要机制[4]。靶向恢复胞葬作用从而有效清除炎症相关凋亡细胞，对于防治过敏性哮喘提供了新的机制见解。

因此，本综述从 2 型免疫信号传导、线粒体功能障碍和脂质代谢异常三个角度解析了过敏性哮喘中的胞葬受损机制，并基于胞葬作用的三个阶段梳理讨论了靶向调控胞葬功能以防治过敏性哮喘的药物疗法，以期为未来的研究提供一定的理论参考。

1. 过敏性哮喘中的胞葬受损机制

1.1 2 型细胞因子信号传导

IL-4 和 IL-13 分别与Ⅰ型 IL-4R 和Ⅱ型 IL-4R 相互作用，激活 ERK/MAPK 信号、JAK/STAT 信号，介导过敏性哮喘中的炎症相关基因表达[5-7]。MAPK 和 JAK 信号激活会损害巨噬细胞胞葬作用，表现为促炎因子和趋化因子产生增加，MerTK 和 TIM-4 表达减少，它们是介导巨噬细胞胞葬作用的关键受体分子[8, 9]。相反，通过抑制 MAPK 活性可以逆转 TIM-4 表达，增强巨噬细胞胞葬功能和促消退介质的生物合成，缓解慢性炎症[9, 10]。值得注意的是，有研究证明嗜碱性粒细胞虽然在早期以 IL-4 依赖的方式介导过敏性炎症，但在炎症后期通过 IL-4 和

M-CSF 表达介导巨噬细胞 M2 型分化，并增强胞葬作用和组织修复[11]。此外，IL-4 和肿瘤坏死因子刺激基因-6（TSG-6）通过激活转录因子 STAT6 促进巨噬细胞向 M2 表型转变，并增加巨噬细胞表面生长停滞特异性分子 6（Gas6）的表达，Gas6 能够作为桥接分子将巨噬细胞表面的 TAM 受体连接到凋亡细胞表面的磷酯酰丝氨酸 PtdSer，进而触发胞葬作用[12, 13]。因此，IL-4 等 2 型因子是一群具有功能多样性的细胞因子，在参与巨噬细胞促炎/抗炎表型转换以及疾病损伤与修复的过程中可能发挥双向调节作用[14, 15]。

1.2 线粒体功能障碍

几乎所有细胞的功能运作都需要线粒体提供能量支持。为了高效地清除体内凋亡细胞，巨噬细胞必须连续内吞多个凋亡细胞并对其进行降解，这个过程需要动力蛋白相关蛋白（Drp1）介导的线粒体裂变来维持。抑制线粒体裂变可降低凋亡细胞诱导的胞质钙增加，阻断凋亡细胞周围钙依赖性吞噬体的形成，损害巨噬细胞对凋亡细胞的内吞作用[16]。此外，嗜酸性粒细胞通过释放大量反应性自由基，包括超氧阴离子、ROS 以及过氧化脂质等，造成巨噬细胞的线粒体行为、功能障碍[17-19]，进而影响巨噬细胞胞葬功能。

钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II（CaMKII）在哮喘患者的支气管上皮中被氧化激活，并与过敏性哮喘的严重程度呈正相关[20]。CaMKII 的氧化激活会将自噬受体 OPTN 募集到线粒体内并介导线粒体自噬，加剧炎性因子分泌和 ROS 生成[21]。通过靶向抑制 CaMKII 活化可有效改善巨噬细胞胞葬作用，并通过增强 MerTK 信号促进炎症消退介质的合成[10, 22]。

1.3 脂质代谢异常

脂质代谢异常对于过敏性哮喘发生的免疫代谢学机制至关重要。花生四烯酸经细胞色素 P450 通路代谢得到的 CYP450-环氧氧磷脂抑制炎性单核细胞的募集，促进巨噬细胞表面的 MerTK 和 TIM-4 表达，增强巨噬细胞的胞葬功能[23]。另一种花生四烯酸代谢产物半胱氨酰-白三烯（Cys-LT）被证明通过上调巨噬细胞表面氧化低密度脂蛋白受体（OLR1）和 CD36 的表达，增强巨噬细胞的胞葬功能[24]。胆固醇 25-羟化酶（CH25H）是表达于小鼠肺泡巨噬细胞的重要脂质代谢酶，当胞葬作用发生时， CH25H 上调并促进 25-羟基胆固醇的合成（25HC），25HC 通过激活 LXR 受体调控胞内胆固醇代谢，上调胞葬相关蛋白 MerTK 表达，促进肺部炎症消退[25]。更有力的证据是临床肥胖的哮喘患者胞葬功能显著受损，表现

为脂质过氧化物的增加，表明脂质代谢异常是过敏性哮喘、肥胖以及巨噬细胞胞葬作用之间的重要偶联机制[26, 27]。

2.靶向胞葬不同阶段的中药活性成分开发

目前学界将胞葬作用发生的生物学过程分为三个阶段：第一阶段，凋亡信号释放与巨噬细胞趋化；第二阶段，胞葬相关受体-配体结合；第三阶段，巨噬细胞内吞、消化凋亡细胞并激活抗炎信号[3]。因此，作者从胞葬作用发生的三个阶段出发，梳理目前已被证明通过改善胞葬作用以治疗炎症性疾病的药物，以期为过敏性哮喘的临床治疗和药物开发带来一定的启发。

2.1 靶向凋亡信号的药物和疗法

模拟凋亡信号以激活胞葬作用的治疗方案有两种：一是直接注射凋亡细胞，比如间充质细胞[28]；二是通过药物诱导体内致病性细胞凋亡。因此，一些具有促凋亡作用的小分子药物得到了关注，比如 Biochanin A[29]、甘草酸[30]等天然化合物，均能够诱导细胞凋亡并增强胞葬反应以促进炎症消退。同时，纳米材料和仿生材料的引入使凋亡诱导药物具有更好的靶向作用，利用凋亡细胞膜包被的锆基金属有机框架 UiO-66 经静脉注射后在肺组织中高度累积并被肺泡巨噬细胞识别内化，一方面启动胞葬反应，另一方面通过搭载的成纤维细胞生长因子 21（FGF21）抑制促炎细胞因子释放[31]，治疗肺部炎症。同时通过高分子材料搭载姜黄素[32]等中药活性单体起到靶向和协同增效的作用，有利于提高此类药物的靶向性和安全性，在过敏性哮喘等肺部炎症性疾病治疗中更好地发挥疗效。

2.2 靶向表面胞葬受体的药物和疗法

MerTK 和 Axl 同属于 TAM 受体家族成员，通过与凋亡信号磷酯酰丝氨酸结合启动下游胞葬信号级联。姜黄素搭载的 pH 敏感性水凝胶喷雾能够相应炎症微环境中的酸度和 ROS 以实现姜黄素的持续释放，上调 MerTK、Gas6 以及 Rac1 等胞葬相关受体基因表达，促进巨噬细胞胞葬作用和炎症消退[33]。丹参酮ⅡA 通过上调 MerTK 和 Axl 增强胞葬功能[34]，黄芩苷通过上调 MerTK 受体和抑制 RhoA/ROCK 信号通路增强巨噬细胞胞葬作用，从而清除炎症[35, 36]。甘草酸二钾和桧木醇分别是来源于甘草和扁柏的天然活性成分，在体外能够上调 RAW264.7 巨噬细胞 MerTK 和 LRP1 表达，增强对凋亡细胞的识别、摄取和代谢[37]。此外，中药复方调控胞葬作用的功效也逐渐被解析。葛根芩连汤由葛根、黄芩、黄连、甘草配伍组成，能够通过上调 MerTK、LXR-α、GAS6 等胞葬相关受体表达，调

控 GAS6/TAM 信号改善脂质代谢和动脉粥样硬化[38]。这种作用可能与前述的黄芩苷、甘草酸、甘草酸二钾等有关，但更明确的活性成分和作用机制还需进一步探索。

2.3 靶向胞内胞葬信号的药物和疗法

调控细胞内胞葬相关代谢通路也是治疗过敏性哮喘等炎症性疾病的重要方法。研究发现，金丝桃素类似物 IDN5706 增强巨噬细胞胞葬的作用依赖于 mTOR 信号转导，表明靶向 mTOR 是控制巨噬细胞胞葬功能的关键节点[39]。此外，白藜芦醇增强巨噬细胞胞葬的作用依赖于 AMPK/PI3K 信号激活[40]，黄芩苷通过抑制 RhoA/ROCK 信号促进胞葬作用和炎症消退[36]。由黄芪、益母草、丹参、薤白、半夏、瓜蒌组成的冠心康汤通过抑制 MAPK 信号通路恢复巨噬细胞胞葬作用并改善动脉粥样硬化[41]。含有黄芪、丹参、川芎等 16 味中药的脑心通胶囊通过调控 JAK/STAT6 信号通路增强巨噬细胞胞葬作用促进糖尿病伤口愈合[42]。

3.未来展望

增强胞葬作用已经被认为是治疗炎症性疾病的重要手段，但目前对于胞葬在不同疾病中的病理变化机制尚未完全阐明，这促使研究人员需要更加深入地了解巨噬细胞胞葬在过敏性哮喘等慢性炎症中的作用，进而揭示其关键治疗靶点。从药物开发的角度来看，纳米技术的兴起补充了精准医疗的概念，许多中药小分子也得益于纳米技术或仿生载药体而展现了更好的药理作用和安全性，包括姜黄素[32]等。这为中药资源在胞葬和过敏性哮喘相关药物的开发提供了全新的技术平台。总的来说，本综述从病理和药理两个方面总结了过敏性哮喘中的胞葬受损机制和中医药治疗进展，希望能够为后续研究提示治疗靶点和治疗策略，以减轻过敏性哮喘为患者和社会所带来的压力。

参考文献

[1] HARKER J A, LLOYD C M. T helper 2 cells in asthma [J]. The Journal of experimental medicine, 2023, 220(6).

[2] LV J J, WANG H, ZHANG C, et al. CD147 Sparks Atherosclerosis by Driving M1 Phenotype and Impairing Efferocytosis [J]. Circulation research, 2024, 134(2): 165-85.

[3] MEHROTRA P, RAVICHANDRAN K S. Drugging the efferocytosis process: concepts and opportunities [J]. Nature reviews Drug discovery, 2022, 21(8): 601-20.

[4] BARNIG C, FROSSARD N, LEVY B D. Towards targeting resolution pathways of airway inflammation in asthma [J]. Pharmacology & therapeutics, 2018, 186: 98-113.

[5] EDUKULLA R, SINGH B, JEGGA A G, et al. Th2 Cytokines Augment IL-31/IL-31RA Interactions via STAT6-dependent IL-31RA Expression [J]. The Journal of biological chemistry, 2015, 290(21): 13510-20.

[6] SOUTHWORTH T, MASON S, BELL A, et al. PI3K, p38 and JAK/STAT signalling in bronchial tissue from patients with asthma following allergen challenge [J]. Biomarker research, 2018, 6: 14.

[7] SHANKAR A, MCALEES J W, LEWKOWICH I P. Modulation of IL-4/IL-13 cytokine signaling in the context of allergic disease [J]. The Journal of allergy and clinical immunology, 2022, 150(2): 266-76.

[8] WANG W, LIU W, FIDLER T, et al. Macrophage Inflammation, Erythrophagocytosis, and Accelerated Atherosclerosis in Jak2 (V617F) Mice [J]. Circulation research, 2018, 123(11): e35-e47.

[9] DE MAEYER R P H, VAN DE MERWE R C, LOUIE R, et al. Blocking elevated p38 MAPK restores efferocytosis and inflammatory resolution in the elderly [J]. Nature immunology, 2020, 21(6): 615-25.

[10] CAI B, KASIKARA C, DORAN A C, et al. MerTK signaling in macrophages promotes the synthesis of inflammation resolution mediators by suppressing CaMKII activity [J]. Science signaling, 2018, 11(549).

[11] PELLEFIGUES C, NAIDOO K, MEHTA P, et al. Basophils promote barrier dysfunction and resolution in the atopic skin [J]. The Journal of allergy and clinical immunology, 2021, 148(3): 799-812.e10.

[12] NEPAL S, TIRUPPATHI C, TSUKASAKI Y, et al. STAT6 induces expression of Gas6 in macrophages to clear apoptotic neutrophils and resolve inflammation [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2019, 116(33): 16513-8.

[13] VAN DER MEER J H, VAN DER POLL T, VAN 'T VEER C. TAM receptors, Gas6, and protein S: roles in inflammation and hemostasis [J]. Blood, 2014, 123(16):

2460-9.

[14] ARPA L, BATLLE C, JIANG P, et al. Distinct Responses to IL4 in Macrophages Mediated by JNK [J]. Cells, 2023, 12(8).

[15] ABDELAZIZ M H, ABDELWAHAB S F, WAN J, et al. Alternatively activated macrophages; a double-edged sword in allergic asthma [J]. Journal of translational medicine, 2020, 18(1): 58.

[16] WANG Y, SUBRAMANIAN M, YURDAGUL A, JR., et al. Mitochondrial Fission Promotes the Continued Clearance of Apoptotic Cells by Macrophages [J]. Cell, 2017, 171(2): 331-45.e22.

[17] NESI R T, KENNEDY-FEITOSA E, LANZETTI M, et al. Inflammatory and Oxidative Stress Markers in Experimental Allergic Asthma [J]. Inflammation, 2017, 40(4): 1166-76.

[18] VAN DER VLIET A, JANSSEN-HEININGER Y M W, ANATHY V. Oxidative stress in chronic lung disease: From mitochondrial dysfunction to dysregulated redox signaling [J]. Molecular aspects of medicine, 2018, 63: 59-69.

[19] AGRAWAL A, MABALIRAJAN U. Rejuvenating cellular respiration for optimizing respiratory function: targeting mitochondria [J]. American journal of physiology Lung cellular and molecular physiology, 2016, 310(2): L103-13.

[20] SANDERS P N, KOVAL O M, JAFFER O A, et al. CaMKII is essential for the proasthmatic effects of oxidation [J]. Science translational medicine, 2013, 5(195): 195ra97.

[21] ZHANG Y, DO D C, HU X, et al. CaMKII oxidation regulates cockroach allergen-induced mitophagy in asthma [J]. The Journal of allergy and clinical immunology, 2021, 147(4): 1464-77.e11.

[22] TAO W, YURDAGUL A, JR., KONG N, et al. siRNA nanoparticles targeting CaMKIIγ in lesional macrophages improve atherosclerotic plaque stability in mice [J]. Science translational medicine, 2020, 12(553).

[23] GILROY D W, EDIN M L, DE MAEYER R P, et al. CYP450-derived oxylipins mediate inflammatory resolution [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2016, 113(23): E3240-9.

[24] POKHREL S, GUDNEPPANAVAR R, TEEGALA L R, et al. Leukotriene D4 Upregulates Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor 1 and CD36 to Enhance Oxidized LDL Uptake and Phagocytosis in Macrophages Through Cysteinyl Leukotriene Receptor 1 [J]. 2021, 12.

[25] MADENSPACHER J H, MORRELL E D, GOWDY K M, et al. Cholesterol 25-hydroxylase promotes efferocytosis and resolution of lung inflammation [J]. JCI insight, 2020, 5(11).

[26] FERNANDEZ-BOYANAPALLI R, GOLEVA E, KOLAKOWSKI C, et al. Obesity impairs apoptotic cell clearance in asthma [J]. The Journal of allergy and clinical immunology, 2013, 131(4): 1041-7, 7.e1-3.

[27] TAJBAKHSH A, GHEIBIHAYAT S M, KARAMI N, et al. The regulation of efferocytosis signaling pathways and adipose tissue homeostasis in physiological conditions and obesity: Current understanding and treatment options [J]. Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity, 2022, 23(10): e13487.

[28] PANG S H M, D'ROZARIO J, MENDONCA S, et al. Mesenchymal stromal cell apoptosis is required for their therapeutic function [J]. Nature communications, 2021, 12(1): 6495.

[29] FELIX F B, VAGO J P, FERNANDES D O, et al. Biochanin A Regulates Key Steps of Inflammation Resolution in a Model of Antigen-Induced Arthritis via GPR30/PKA-Dependent Mechanism [J]. Frontiers in pharmacology, 2021, 12: 662308.

[30] LIU X, OU X, ZHANG T, et al. In situ neutrophil apoptosis and macrophage efferocytosis mediated by Glycyrrhiza protein nanoparticles for acute inflammation therapy [J]. Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society, 2024, 369: 215-30.

[31] HUANG Z, LI X, YU D, et al. Efferocytosis-Inspired Biomimetic Nanoplatform for Targeted Acute Lung Injury Therapy [J]. Advanced healthcare materials, 2024: e2304304.

[32] GUO X, SHEN P, SHAO R, et al. Efferocytosis-inspired nanodrug treats sepsis by alleviating inflammation and secondary immunosuppression [J]. Biomedical

materials (Bristol, England), 2023, 18(5).

[33] YANG J, ZHANG X, LU B, et al. Inflammation-Responsive Hydrogel Spray for Synergistic Prevention of Traumatic Heterotopic Ossification via Dual-Homeostatic Modulation Strategy [J]. Advanced science (Weinheim, Baden-Wurttemberg, Germany), 2023, 10(30): e2302905.

[34] WANG J, ZHANG Y, FENG X, et al. Tanshinone IIA alleviates atherosclerosis in LDLR(-/-) mice by regulating efferocytosis of macrophages [J]. Frontiers in pharmacology, 2023, 14: 1233709.

[35] LAI Y S, PUTRA R, AUI S P, et al. M2(C) Polarization by Baicalin Enhances Efferocytosis via Upregulation of MERTK Receptor [J]. The American journal of Chinese medicine, 2018, 46(8): 1899-914.

[36] CAI X, SHI Y, DAI Y, et al. Baicalin clears inflammation by enhancing macrophage efferocytosis via inhibition of RhoA/ROCK signaling pathway and regulating macrophage polarization [J]. International immunopharmacology, 2022, 105: 108532.

[37] YAMAMOTO Y, YAMAGUCHI T, EGASHIRA K, et al. Dipotassium glycyrrhizate and hinokitiol enhance macrophage efferocytosis by regulating recognition, uptake, and metabolism of apoptotic cells in vitro [J]. Journal of periodontal research, 2023.

[38] ZHANG Z, ZHOU Y, LV Q, et al. Gegen Qinlian Decoction Modulates Atherosclerosis and Lipid Metabolism Through Cellular Interplay and Signaling Pathways [J]. Combinatorial chemistry & high throughput screening, 2024.

[39] ZHANG J, CHENG F, RONG G, et al. IDN5706 inhibits synovial inflammation via inducing M2 polarization of synovial macrophages in osteoarthritis rats [J]. Pharmacology, 2024.

[40] YAO X, LIU Y, MAO M, et al. Calorie restriction mimetic, resveratrol, attenuates hepatic ischemia and reperfusion injury through enhancing efferocytosis of macrophages via AMPK/STAT3/S1PR1 pathway [J]. The Journal of nutritional biochemistry, 2024, 126: 109587.

[41] ZHANG Y, DING J, WANG Y, et al. Guanxinkang Decoction Attenuates the

Inflammation in Atherosclerosis by Regulating Efferocytosis and MAPKs Signaling Pathway in LDLR(-/-) Mice and RAW264.7 Cells [J]. Frontiers in pharmacology, 2021, 12: 731769.

[42] FANG L, CHEN L, SONG M, et al. Naoxintong accelerates diabetic wound healing by attenuating inflammatory response [J]. Pharmaceutical biology, 2021, 59(1): 252-61.

61. 对中医药治疗隐疹、药毒疹、浸淫疮三种过敏性皮肤病的常用药组方规律探究

丁振[3] 谭云升[1] 田耿[2] 董丽丹[3]

1.北京中医药大学，北京 100029

2. 辽宁中医药大学，辽宁 116600

3.北京中医药大学国家中医体质与治未病研究院

摘要：本文从带有疹、疮汉字的两类具有中医特色的皮肤病名称入手，经过检索现代文献，共归纳带有疹、疮等字样与现代免疫系统及过敏有关的 3 种皮肤病，并通过结合其病因病机及相关用药规律，归纳出用于治疗该三类皮肤病的 19 组方剂以及 54 味常用药，经统计发现荆芥、防风、蝉蜕、赤芍、白鲜皮五药配伍在治疗过敏性皮肤病的中药方剂中有较高的使用频率，同时分析 54 味药的分类情况，在治疗过敏性皮肤病的过程中常以“祛风、除湿、清热”三者为核心，辅以健脾、活血之药，该思路对于临床治疗过敏性皮肤病具有一定启示意义。

关键词：中医药；过敏性皮肤病； 隐疹；药毒疹；浸淫疮

Study on the compatibility of general cryptic rash, medicinal poison rash and general effused eczema

DING zhen[1] TAN yunsheng[1] TIAN geng[2] DONG lidan[3]

1.Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029

2. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Liaoning 116600

3. National Institute of Traditional Chinese Medicine Constitution and Preventive Medicine, Beijing University of Chinese Medicine

ABSTRACT : Three kinds of dermatoses with exanthema and exanthema, which are related to modern immune system and allergy, are summarized by searching modern documents. There are 19 groups of prescriptions and 54 kinds of commonly used drugs in the treatment of the three kinds of dermatoses. It is found

[3] **基金项目**：前列止痛汤治疗慢性前列腺炎的药物疗效和作用机制研究(编号 90030271720001)

作者简介：丁振，男，北京中医药大学中医学在读，2177250836@qq.com

通讯作者：董丽丹，中医体质学，Email:dld888@163.com；

that the compatibility of Nepeta catnip, Radix Saposhnikoviae, Periostracum cicadae, Radix paeoniae rubra and Cortex dictamni has a high frequency of use in the treatment of allergic dermatoses. At the same time, the classification of 54 herbs was analyzed. In the process of treating allergic skin diseases, "expelling wind, removing dampness and clearing heat" were often taken as the core, supplemented by drugs for invigorating the spleen and activating blood circulation. This idea has certain enlightenment significance for the clinical treatment of allergic skin diseases.

KEYWORDS: Chinese medicine；Allergic dermatosis；Cryptic rash；Medicinal poison rash；General effused eczema

一、“疹”字相关过敏性皮肤病

1.瘾/隐疹

1.1 隐疹病因病机

瘾疹，或称隐疹，是一种皮肤科常见病，属于现代医学之“荨麻疹”的范畴，以皮肤和膜的暂时性、局限性、瘙痒性风团或潮红斑为主要临床表现。其起病迅速，常易反复发作。[1]相关记载最早见于《素问·四时刺逆从论篇》：“少阴有余，病皮痹瘾疹” [2]主要诱因是由于外感淫风之邪，导致风入经络，与血气相搏，引起内风浮越，而表现在皮肤上时隐时现的斑块风团。[3]

1.2 隐疹的治法治则

针对隐疹的病因病机，采用“疏风清热解毒、除燥，或疏风散寒、除湿”的外因治法，另一方面针对体质和先天禀赋的不足，采用“改善体质和营卫气血”的内因治法，[2]同时采取“治风先治血，血行风自灭”的原则，采取清热凉血之法进一步治疗隐疹。

1.3 隐疹治疗常用方剂归纳

表 1 治疗隐疹相关古方加减及方解表

方剂	组方	方解特色	治疗皮肤病相关文献

			荆芥、防风、	
	加味消风散	生石膏，荆芥，防风，生地，赤芍，浮萍，牛蒡子，苦参，蝉衣，木通，苍术，生甘草。	蝉蜕、牛蒡子疏散风热透邪。苦参清热燥湿，苍术健脾除湿，木通渗利湿热，胡麻仁、生地、当归养滋阴润燥，养血活血	12 篇
汤	麻黄桂枝各半	炙麻黄，桂枝，白芍，荆芥，防风，蝉衣，生姜，大枣，炙甘草	麻黄发汗解表，桂枝解肌发汗，配以生姜，三药共同作用，辛甘发散，散邪外出；芍药，大枣，甘草三药共同作用，酸收甘缓，调和营气，	21 篇
	八珍汤	党参，白术，茯苓 ，当归，赤芍，白芍，川芎，生地，荆芥，防风，蝉衣，白蒺藜，炙甘草	蝉蜕、羌活、荆芥、防风、白芷祛风解表散寒。加用苦参清热燥湿、祛风止痒。石膏、知母清热，与生地、丹皮、赤芍等清热凉血药同用，共奏解毒化斑、气血两清之效；	3 篇
减	防风通圣散加	炙麻黄，防风，荆芥，厚朴，枳壳，黄芩，茵陈，赤芍，薄荷，生大黄 ，当归，芒硝，六一散。	防风、荆芥、麻黄等祛风解表，当归、川芎、赤芍等养血活血，大黄、芒硝通腑泄热；滑石、山栀泻火利湿，使里热从二便而解	31 篇
汤	桂枝二麻黄一	桂枝，白芍，杏仁，炙甘草，炙麻黄，大枣，生姜。	麻黄汤祛风透表，通达经络，白芍、 甘草、大枣酸收甘缓， 配生姜、麻黄、桂枝辛甘发散，两方	4 篇

		共祛稽留不解之风邪。	
乌蛇祛风汤	乌梢蛇，蝉蜕，荆芥，防风，白芷，羌活，黄连，黄芩，金银花，连翘，甘草，僵蚕	乌梢蛇、僵蚕搜剔风邪；羌活荆芥防风防风祛风；黄芩、黄连金银花清热败毒散风清热；	4 篇
张氏自拟方	金银花，连翘，地肤子，丹皮，白鲜皮，苦参，赤小豆，防风，红花，生甘草	丹皮红花活血，血行风自灭，连翘解表透疹，金银花清热解毒	1 篇
桂枝汤合玉屏风散	桂枝，白芍，生姜，甘草，黄芪，防风，白 术，当归，僵蚕，蒺藜。	桂枝汤与玉屏风散两方合用，有解肌发表、调和营卫之 效。加僵蚕及蒺藜，强化祛风止痒、疏风散热的效果	11 篇
血府逐瘀汤加味	当归，赤芍，桃仁，红花，生地黄，川 芎，赤 芍，牛膝，桔梗，柴胡，枳壳，（炙）甘草，荆芥，防风	11 味药谓之不寒不热，气血双调，行血分瘀滞，活血而不伤阴，通过疏通气血、活血化瘀使滞留之风邪消散。	18 篇

2.药毒疹

2.1 药毒疹病因病机

药毒疹，又称药毒，中药毒，毒疹等，《诸病源候论》首先提出“中药毒”的概念，指中药的偏性。[11]患者多表现为皮疹暗红、瘙痒，多伴有口腔黏膜糜烂疼痛、腹泻等症状。现代临床上药毒疹的病因多由于患者接触相关靶向药后诱发的过敏反应，而导致皮肤暗红瘙痒，发为皮疹；多是由先天禀赋不耐，正气不足

以制邪，药毒内侵所致。或风热之邪侵袭腠理；或湿热蕴蒸，郁于肌肤；或外邪郁久化火，血热妄行，溢于肌肤；或火毒炽盛，燔灼营血，外发于皮肤，内攻于脏腑。

2.2 药毒疹治法治则

由于药毒疹的病因病机表里同在，在中医治疗中，往往采取表里同治之法，在外治上采取清热燥湿，解毒止痒的原则，以祛风药止痒解表，再加清热解毒药宣发体内郁热，同时用燥湿之药来祛湿开腠理；内治上采取滋阴凉血，清热解毒之法，养血活血，清热滋阴，凉血静血，进而抑制脏腑火毒，同时生发阴液，使阳气的运行有所依附，进而防止斑疹的产生。

2.3 药毒疹常用方剂

表 2 治疗药毒疹相关方剂及方解特色表

方剂	组方	方解特色	治疗皮肤病相关文献
四物消风饮[8]	当归，川芎，生地黄，防风各，白芍，蒺藜，白鲜皮，牡丹皮，赤芍，荆芥，防风，独活，蝉蜕，甘草片，徐长卿，茯苓	防风、荆芥、独活祛风胜湿解表，蝉蜕能够疏风透疹而止痒，祛风止痒。白鲜皮清热燥湿，祛肌肤湿邪，配伍白芍养血和营，茯苓、薏苡仁等淡渗利湿	22 篇
曾氏自拟方[8]	黄柏，苦参，路路通，蛇床子，地肤子，百部，煎水熏洗或湿敷。	黄柏苦参清热燥湿，配以地肤子解毒止痒	1 篇
马氏自拟方[9]	薏苡仁，土茯苓，白鲜皮，木瓜，藿香，佩兰，茯苓，半夏，黄芪，当归，白扁豆，炮姜，砂仁， 山楂，檀香。	薏苡仁、土茯苓、木瓜健脾利湿，白鲜皮解毒止痒，配以山楂消食，助脾胃运化食物。	1 篇

清营汤加减[10]	生地，麦冬，丹皮，赤芍，双花，连翘，枝子，白藓皮，蝉蜕，紫草，灯芯，竹叶、甘草，	方中生地、麦冬、丹皮、赤芍清营凉血，双花、连翘、枝子、白藓皮、甘草清热解毒，蝉蜕、紫草化斑止痒，灯芯、竹叶清热利水	5 篇
龙胆泻肝汤加减[10]	胆草，枝子，黄芩，柴胡，生地，车前子，泽泻，木通，当归，白藓皮，地肤子，甘草，外用黄柏、苍术，煎水湿敷患处，	方中枝子、胆草、黄芩、生地清热泻火解毒，白藓皮、地肤子解毒止痒，车前子木通泽泻清热利湿，当归活血，甘草解毒并调和诸药，	31 篇

二、疮字相关过敏性皮肤病

1.浸淫疮

1.1.浸淫疮病因病机

浸淫疮是一种过敏性皮肤病，其临床表现以初起小如疥，瘙痒剧烈，蔓延不止，搔抓后渗出黄水，浸淫成片为特征，具有炎性渗出、皮损对称、形态多变、缠绵难愈等特点。与现代医学“湿疹”表现症状较为相似。关于浸淫疮，《诸病源候论·浸淫疮候》载“浸淫疮，是心家有风热，先痒后痛而成疮，汁出，侵溃肌肉；浸淫渐阔，乃遍体”[11]《疡医大全·幼科诸疮部》云“香瓣疮又名浸淫疮……多生面上耳边”。[12]其病机多为心火炽盛，脾湿受风，心家有风热，脾虚生内湿。[13]-[14]

1.2.浸淫疮治法治则

在治疗浸淫疮时，治疗原则和方法当攻补并行，以去火邪、湿邪、风邪为急，健脾宣肺，增强脏腑对水液代谢及运输的调节。宜以祛风除湿，去心火，健脾增强运化为主，祛邪之中兼顾扶正，使风邪得散、湿热得清、血脉调和，痒止疹消。

1.3.浸淫疮常用方剂

表 3 治疗浸淫疮相关方剂及方解特色表

方剂	组方	方解特色	治疗皮肤病相关文献
三黄理湿方[15]	黄芩，黄柏，黄连，蒲公英，白花蛇舌草，土茯苓，苦参，薏苡仁，白鲜皮，地肤子，车前子	黄芩、黄连和黄柏合用苦寒直折、泻火燥湿为君药；蒲公英、白花蛇舌草助君药清热，土茯苓、苦参、薏苡仁助黄连、黄芩、黄柏祛湿，共为臣药；佐以白鲜皮、地肤子祛 风止痒，车前子渗湿利水，使邪有出路。诸药共奏 清热解毒、除湿止痒功效	1 篇
拟健脾除湿方[16]	人参，茯苓，白术，莲子肉，砂仁，薏苡仁，苦参，白鲜皮，白扁豆，山药，滑石，泽泻，萆薢，甘草	人参、白术、茯苓、甘草补中益气、健脾渗湿；山药、莲子肉益气健脾；薏苡仁、白扁豆健脾渗湿以治本，泽泻利水而不伤阴；砂仁和胃醒脾、行气除滞；萆薢利湿祛浊；滑石促皮损愈合；苦参、白鲜皮燥湿止痒；	16 篇

消风散加减[14]	荆芥，白芷，蝉蜕，防风，牛蒡子，麻黄，紫草，黄芪，苦参 ，煅石膏，炒白芍，生甘草治疗。湿热型加金银花，黄芩，连翘，大青叶；血虚风燥型加当归、丹参、鸡血藤；大便干者加生石膏；伴食滞腹胀者加枳壳、焦楂。	牛蒡子、防风、荆芥、蝉蜕，主要能够起到开发腠理、止痒疏风的作用；苦参、苍术，分别可起到清热燥湿、祛风燥湿的作用。	47 篇
茵黄汤加减	茵陈，山栀，黄芩，黄连，黄柏，泽泻，白术，茯苓，白鲜皮，地肤子，苦参，生甘草。	茵陈、黄芩、黄连、黄柏、山栀清热燥湿利湿；白鲜皮、地肤子、苦参祛湿消风止痒。	1 篇
泻心汤合茵陈五苓散处方	大黄，黄连，茵陈，泽泻，薏苡仁，茯苓，猪苓，白术，黄芪，桂枝，黄芩，蝉蜕，白鲜皮。	大黄泻下，软坚散结，茵陈，泽泻，薏苡仁渗水利湿，黄芩清热燥湿，蝉蜕止痒透风，黄芪白术健脾燥湿	1 篇

四、组方规律探究

表 4 药物出现频次及主要功效统计

序号	药物	使用频次	功效	主要功效
1	防风	11	治风解表	祛风
2	荆芥	8	治风解表	祛风
3	茯苓	8	健脾祛湿	除湿
4	蝉	8	辛凉	除湿

	蜕		解表		
5	白鲜皮	7	清热燥湿	祛风	
6	苦参	7	清热燥湿	清热	
7	黄芩	7	清热燥湿	解表	
8	赤芍	7	清热凉血	除湿	
9	白芍	6	养血调经	养血	
10	当归	6	活血补血	活血	
11	麻黄	6	解表宣肺	清热	
12	地肤子	5	渗水利湿	除湿	
13	连翘	4	清热解毒	清热	
14	白术	4	健脾燥湿	除湿	
15	薏苡仁	4	利水渗湿	除湿	
16	黄柏	4	清热燥湿	除湿	
17	泽泻	4	渗水利湿	除湿	
18	茵陈	4	利湿退黄	除湿	

19	桂枝	4	助阳化气	解肌
20	枳壳	3	行气消胀	行气
21	丹皮	3	清热凉血	清热
22	川芎	3	祛风通络	祛风
23	牛蒡子	2	宣肺透疹	解肌
24	金银花	2	清热解毒	清热
25	白芷	2	解表祛风	祛风
26	生地黄	2	清热滋阴	滋阴
27	红花	2	活血化瘀	活血
28	柴胡	2	疏肝解郁	行气
29	白扁豆	2	健脾和胃	除湿
30	大黄	2	泻下攻积	泻下
31	车前子	2	渗水利湿	除湿
32	乌梢蛇	1	祛风除湿	祛风
33	人	1	补气	健脾

	参		健脾	
34	蒲公英	1	消肿消痈	散结
35	路路通	1	祛风通络	祛风
36	厚朴	1	消痞散结	散结
37	浮萍	1	宣热透疹	清热
38	苍术	1	燥湿健脾	健脾
39	百部	1	润肺下气	行气
40	僵蚕	1	祛风息风	祛风
41	栀子	1	健脾燥湿	清热
42	蒺藜	1	益肾固精	息风
43	砂仁	1	养阴生津	除湿
44	滑石	1	芳香化湿	除湿
45	山药	1	消痈排脓	健脾
46	莲子肉	1	疏散风热	涩精
47	麦冬	1	燥湿祛风	滋阴

48	藿香	1	利湿祛风	除湿
49	赤小豆	1	祛风止痉	散结
50	薄荷	1	健胃消食	清热
51	蛇床子	1	清热解毒	祛风
52	蕲蘚	1	清热消肿	祛风
53	鸡血藤	1	健脾燥湿	祛风
54	山楂	1	益肾固精	消食
55	竹叶	1	养阴生津	清热
56	紫草	1	芳香化湿	清热

表 5 常用配伍统计

序号	配伍	频次
1	荆芥+防风+蝉蜕	6
2	荆芥+防风+赤芍	5
3	白鲜皮+茯苓	4

表 6 药物分类后使用频次

序号	功效	总频数
1	祛	45

	风	
2	清热	28
3	渗湿	23
4	燥湿	13
5	活血	8
6	解肌	6
7	行气	6
8	养血	6
9	健脾	6
10	滋阴	3
11	散结	3
12	泻下	2
13	消食	1
14	涩精	1
15	化湿	1

16	息	1
	风	

根据表 4 可以看出，中医药治疗该四类过敏性皮肤病中最常使用的中药味防风，其次为荆芥、茯苓、蝉蜕，再次为白鲜皮。防风作为常用辛温解表药，两者常相须为用以“祛风解表”。白鲜皮有清热、燥湿、解毒之功，入肺经，肺在体合皮，因此又有“以皮治皮”之理论，故白鲜皮常用于治疗皮肤疾病，具有很好宣透外邪之功。[20]

同时根据表 5 可以看出，在治疗该四类皮肤病的常用方中，“荆芥+防风+蝉蜕”、“荆芥+防风+蝉蜕”、最为常见，蝉蜕别名蝉衣、入肺、肝二经, 具有疏风清热、透疹止痒, 解痉消肿等功效[21]。搭配上荆芥防风，能够更好的祛风止痛，治疗过敏性皮肤病有着较大优势。结合表 6 同时可以看出，在中医治疗过敏性皮肤病时，常常以祛风、清热、除湿三者为主，辅以健脾、活血、解表之药。对于现代临床研究治疗过敏性皮肤病有一定启示意义。

参考文献

[1]夏冬臣. 中医辨证论治隐疹 88 例临床疗效分析 [J]. 医药论坛杂志, 2010, 31 (15): 75-77.

[2]戴明,贾春华. “瘾疹”病因病机与治法的隐喻分析 [J]. 中医杂志, 2018, 59 (23): 1989-1992.

[3]王秀杰. 荨麻疹中医治疗初探 [J]. 中外医疗, 2011, 30 (25): 93.

[4]乔静,刘伟. 荨麻疹的中医治疗 [J]. 内蒙古中医药, 2010, 29 (16): 125.

[5]中国中医研究院广安门医院 . 朱仁康临床经验集———皮肤外科［M］. 北京：人民卫生出版社，2005:9

[6]张三林,孙新医.治疗隐疹验方 [J]. 河南中医, 1989, 9 (05): 16.3.

[7]于彬,宋坪,王振萍,等. 荨麻疹中医辨证治疗体会 [J]. 中医杂志, 2012, 53 (19): 1692-1694.

[8]梁益辉,曾胜.曾胜运用血热湿毒理论治疗表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂相关性皮疹经验 [J]. 中国民间疗法, 2022, 30 (09): 37-38.

[9]马克军.薏苡仁为主治疗药物性皮炎 [J]. 中医杂志, 2011, 52 (09): 796.

[10]梅伊任.辨证施治药物性皮炎 3 则 [J]. 湖南中医药大学学报, 2010, 30 (02): 76+81.

[11] 巢元方.诸病源候论[M]. 黄作阵,点校. 沈阳:辽宁科学技术出版社, 1997.

[12] 顾世澄.疡医大全[M]. 叶川,夏之秋,校注. 北京:中国中医药出版社, 1994:720

[13] 果姗姗,程宏斌,彭昌蓝,等.从“火郁发之”理论论治浸淫疮探讨 [J]. 山西中医, 2021, 37 (06): 1-3.

[14]乌峰,刘芳,孙晓萌,等. 樊旭教授治疗风湿热型浸淫疮经验 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22 (09): 188-190.

[15] 徐平,马欣,丁佩军.三黄理湿方治疗湿热浸淫型急性湿 36 例临床观察[J]. 中医杂志,2022,63(3):251-255.

[16] 王中元,王赛. 健脾除湿方治疗慢性湿疹临床研究[J]. 中医学报,2017,32(7):1319-1321

[17]盛平卫,李萍,王芳. 茵黄汤治疗湿疹 32 例 [J]. 中医外治杂志, 2013, 22 (06): 27.

[18]吴积华,王会丽. 泻心汤合茵陈五苓散治疗湿疹 68 例[J]. 中医临床研究, 2011, 3 (09): 54-55.

[19]于柳,王哲,武志强,等.药对荆芥-防风的现代研究现状［J］.中药药理与临床，2013，29(5): 150-155.

[20]何平鸽,巩祥贺,吴辉. 重构本草——白鲜皮[J]. 长春中医药大学学报, 2024, 40(06): 612-614.

[21] 李晓军,郭玉成. 蝉蜕在皮肤病中应用[J]. 承德医学院学报, 2005, (04): 43-44.

62. The Therapeutic Potential of Guominkang Formula in Food Allergy: Insights from Network Pharmacology and In Vivo Experiments

Liang Fu[1,2#], Yi Wang[1,2#], Xianghe Meng[1,2], Jing Feng[1], Shujing Zhang[1], Yao Zhang[1], Jingbo Qin[3], Ji Wang[2*], Qi Wang[2*]

[1]School of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, China

[2]National Institute of Traditional Chinese Medicine Constitution and Preventive Medicine, Beijing, China

[3]Department of geratology, Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu, China

***Correspondence:**

Ji Wang: doctorwang2009@126.com

Qi Wang: wangqi710@126.com

[#]These authors have contributed equally to this work

Funding

This research was funded by General program of National Natural Science Foundation of China (No. 82174243), General project of Beijing Natural Science Foundation (No. 7242227), the Fundamental Research Funds for the Central Universities (No.2023-JYB-JBZD-009), High level Key Discipline of National Administration of Traditional Chinese Medicine-Traditional Chinese constitutional medicine (No.zyyzdxk-2023251).

ABSTRACT

Introduction: Food allergy (FA) is an increasingly serious global health challenge. This study evaluates the effectiveness of Guominkang (GMK) formula for FA treatment, employing an integrated approach of network pharmacology and in vivo experiments.

Methods: The study utilized network pharmacology to identify GMK's active ingredients and potential FA targets, an "active ingredient-target-pathway" network and PPI network was conducted to understand interactions and functional implications. The interaction relationship between active ingredients and targets was verified by molecular docking. Furthermore, the active ingredients of GMK were identified by UPLC-HRMS. Concurrently, in vivo experiments on BALB/c mice with FA assessed GMK's therapeutic effects.

Results: Network pharmacology analysis revealed that 63 active constituents of GMK target 201 potential therapeutic targets for FA, significantly enriching central pathways related to inflammation. In addition, molecular docking analysis revealed a robust binding affinity between the principal bioactive constituents of GMK and crucial targets implicated in FA. GMK's in vivo application significantly mitigated allergic symptoms in FA mice, decreasing serum OVA-IgE and histamine levels, and improving pathological organ changes. GMK also inhibited key signaling molecules such as NF-κB p65, p38 MAPK, and JNK, indicating its multifaceted therapeutic action.

Conclusion: GMK, a Traditional Chinese Medicine (TCM)-based formulation, demonstrates promising efficacy in managing FA. The study's integrative approach,

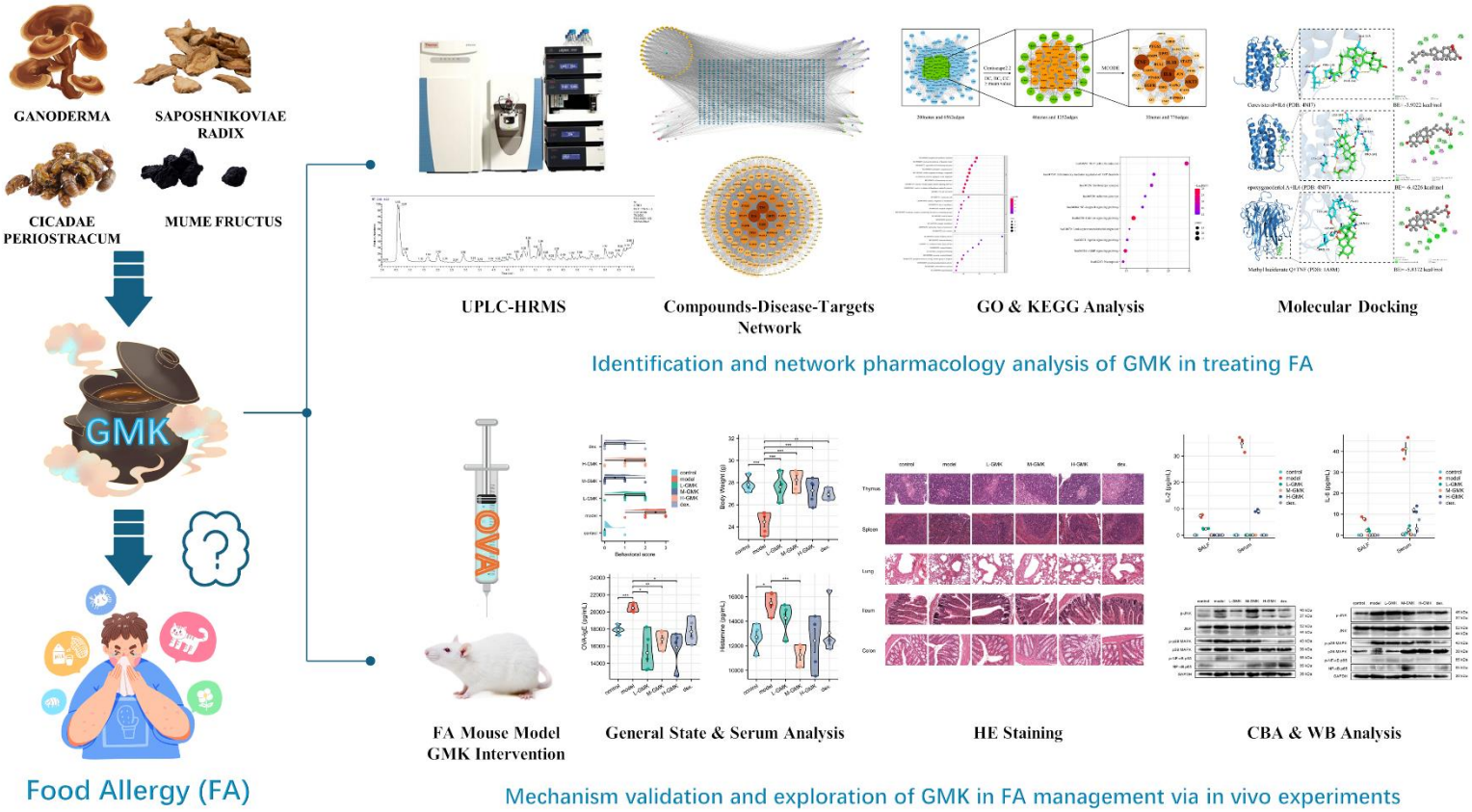
combining TCM wisdom with modern network pharmacology, molecular docking and experimental methods, provides a novel perspective in allergy treatment. GMK's impact on allergic symptoms, serum markers, and molecular signaling pathways underscores its potential as a comprehensive FA therapy, warranting further investigation.

KEYWORDS

Food Allergy (FA); Traditional Chinese Medicine (TCM); Guominkang (GMK); Network Pharmacology; In Vivo Experiments

HIGHTLIGHTS

- Evaluates the efficacy of Guominkang (GMK) in food allergy (FA) management through network pharmacology and in vivo experiments.
- Identifies 63 active GMK ingredients targeting 201 potential FA therapeutic targets, molecular docking analysis revealed a robust binding affinity between the principal bioactive constituents of GMK and crucial targets implicated in FA.
- Demonstrates GMK's significant reduction of allergic symptoms, serum OVA-IgE, and histamine levels in a FA mouse model.
- Reveals GMK's inhibition of key signaling molecules such as NF-κB p65, p38 MAPK, and JNK, underscoring its therapeutic potential in FA treatment.


GANODERMA
SAPOSHNIKOVIAE RADIX
CICADAE PERIOSTRACUM
MUME FRUCTUS
GMK
Food Allergy (FA)
UPLC-HRMS
Compounds-Disease-Targets Network
GO & KEGG Analysis
Molecular Docking
Identification and network pharmacology analysis of GMK in treating FA
OVA
FA Mouse Model
GMK Intervention
General State & Serum Analysis
HE Staining
CBA & WB Analysis
Mechanism validation and exploration of GMK in FA management via in vivo experiments

63. 探索过敏性疾病与胃肠道疾病的遗传关联：一项双向孟德尔随机化研究

郭文茜[1,2]，洪儿[3]，马晗[2,4]，王济[2*]

1 南方医科大学中医学院，广州

2 北京中医药大学中医体质与预防医学研究所，北京

3 浙江中医药大学宁波中医医院呼吸内科，宁波

4 河南中医药大学第二附属医院，郑州

背景：过敏性疾病是一个重大公共卫生问题，近年来患病率急剧上升。某些胃肠道疾病的危险因素是过敏性疾病的主要病理生理过程，过敏性疾病已成为胃肠道疾病发展的潜在危险因素。本研究旨在探讨过敏性疾病与胃肠道疾病的因果关系。

方法：采用双样本孟德尔随机化分析方法寻找因果关系。从公开的全基因组关联研究中获得过敏性疾病和 22 种胃肠道疾病特征的汇总统计数据。采用反方差加权回归，MR-Egger 法，加权模式法，和加权中位数法，其中反方差加权回归作为主要孟德尔随机化分析方法。进行了一系列敏感性分析以检验因果估计的稳健性。

结果：MR 揭示了遗传预测的过敏性疾病与结直肠癌风险有保护性作用，与食道溃疡的风险增加有关。相反，没有很强证据支持遗传预测的胃肠道疾病与过敏性疾病风险相关。

结论：我们的研究结果支持过敏性疾病可能降低患结直肠癌风险，改善过敏性疾病可能是预防食道溃疡的基石之一。相反，没有很强证据支持遗传预测的胃肠道疾病与过敏性疾病风险相关。这为过敏性疾病与胃肠道疾病的的认识提供了新的见解，将来还需要多层面的深入验证以及相关临床证据。

关键词：过敏性疾病；胃肠道疾病；结直肠癌；食道溃疡；孟德尔随机化

Explore the genetic link between allergic diseases and gastrointestinal disorders: A bidirectional Mendelian randomization study

Background: Allergic diseases are a major public health problem, and their prevalence has risen sharply in recent years. Some risk factors of gastrointestinal diseases are the main pathophysiological processes of allergic diseases, and allergic diseases have become potential risk factors for the development of gastrointestinal diseases. The purpose of this study was to investigate the causal relationship between allergic diseases and gastrointestinal diseases.

Methods: Two-sample Mendelian randomization analysis was used to search for causality. Summary statistics on the characteristics of allergic diseases and 22 gastrointestinal diseases were obtained from published genome-wide association studies. Inverse variance-weighted regression, MR-Egger method, weighted model method, and weighted median method are used, in which inverse variance-weighted regression is the main Mendelian randomization analysis method. A series of sensitivity analyses were performed to test the robustness of the causal estimates.

Results: MR Revealed a protective effect of genetically predicted allergic disease on colorectal cancer risk, associated with an increased risk of esophageal ulcers. In contrast, there is no strong evidence to support genetically predicted associations of gastrointestinal disorders with allergic disease risk.

Conclusions: Our findings support that allergic disease may reduce the risk of colorectal cancer and that improving allergic disease may be one of the cornerstones of preventing esophageal ulcers. In contrast, there is no strong evidence to support genetically predicted associations of gastrointestinal disorders with allergic disease risk. This provides new insights into the understanding of allergic diseases and gastrointestinal diseases, which will need to be validated on multiple levels and related clinical evidence in the future.

Keywords: allergic disease, Gastrointestinal diseases, Colorectal cancer, Esophageal ulcer, Mendelian randomization

1 引言

近几十年来，全球过敏性疾病的患病率不断上升，过敏性疾病已成为一个重大的公共卫生问题，对全球健康造成相当大的负担[1; 2]。流行病学研究已经确定了某些胃肠道疾病的危险因素，包括炎症和免疫反应[3; 4]，这是过敏性疾病的主要病理生理过程。因此，过敏性疾病已成为胃肠道疾病发展的潜在危险因素。2002 年至 2015 年韩国全国队列研究发现特应性皮炎与胃食管反流病风险增加有关[5]。在日本年轻人群中，过敏性疾病的多种疾病与功能性胃肠道疾病有关[6]，其中过敏性鼻炎与肠易激综合征呈正相关，多种过敏性疾病的存在与功能性消化不良和肠易激综合征呈正相关。一项回顾性病例对照研究发现胃肠道症状在哮喘和过敏性鼻炎等过敏性疾病患者中更常见[7]。

观察性研究存在局限性，如残余混杂和反向因果关系，阻碍了对过敏性疾病与胃肠道疾病之间关联的因果评估。为了尽量减少混杂变量和反向因果关系的影响，开发了孟德尔随机化 （MR） 方法。在 MR 中，暴露与结果之间的因果关系通过工具变量 （IV） 进行评估。

本研究基于大规模全基因组关联研究（GWAS），开展双样本孟德尔随机化分析，评估过敏性疾病与 22 种胃肠道疾病（包括上消化道疾病、下消化道疾病、肝胆管疾病和胰腺疾病）之间的潜在因果关系。我们的研究有助于更全面地了解过敏性疾病与胃肠道之间的相互作用，可能有助于加强胃肠道疾病的个体化治疗方法，为推进过敏性疾病与胃肠道疾病的预防和管理提供新的方向和策略。

2 方法

2.1 研究设计

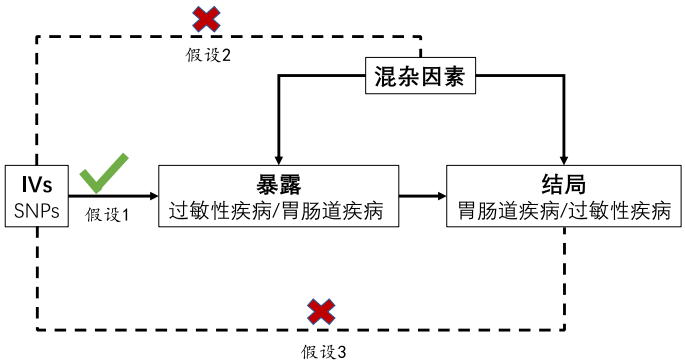


图 1 研究流程图

研究流程图如图 1 所示。获得已发表的 GWAS 汇总数据，包括过敏性疾病对胃肠道疾病特征。孟德尔随机化研究原理：假设 1，遗传工具与暴露有关；假设 2，遗传工具与混杂因素无关；假设 3，遗传工具与结果无关，遗传工具仅通过暴露对结果起作用。

2.2 数据来源

2.2.1 过敏性疾病 GWAS 数据来源

过敏性疾病的遗传关联数据来自一项公开的 GWAS（对 13 项研究结果的 meta 分析）[8]。该分析确定了 136 个独立的风险变异（P < 3 × 10−8），包括 73 个以前未报道的基因，这些基因涉及 132 个附近的基因与过敏性疾病的病理生理学有关。该研究纳入了 180,129 例自我报告患有哮喘和/或花粉症和/或湿疹的病例，以及 180,709 例未患有任何这些疾病/症状的对照组，均为欧洲血统。

2.2.2 胃肠道疾病 GWAS 数据源

22 种胃肠道疾病的大规模 GWAS 汇总数据集主要来自英国 FinnGen 生物样本库。一些大型联盟的研究也被纳入，如国际炎症性肠病遗传学联盟（IIBDGC）、PanScan 联盟和英国原发性胆汁性肝硬化联盟。胃肠道疾病按发生部位可分为四

类：（1）上消化道疾病：胃食管反流病、食管癌、食管溃疡、胃溃疡、十二指肠溃疡、慢性胃炎、急性胃炎、胃癌。（2）下消化道疾病：肠易激综合征、憩室病、克罗恩病、溃疡性结肠炎、乳糜泻和结直肠癌。（3）肝胆疾病：酒精性肝病、非酒精性脂肪性肝病、原发性胆汁性肝硬化、肝细胞癌和胆石症。（4）胰腺疾病：急性胰腺炎、慢性胰腺炎和胰腺癌。为了减轻种群结构的影响并减少孟德尔随机化中种族和遗传多样性的混杂影响，我们将 GWAS 汇总统计的使用限制为来自欧洲参与者的统计。所有数据集均可从 IEU Open GWAS 项目（https://gwas.mrcieu.ac.uk/）免费访问。

2.3 工具变量选择

在 MR 分析中，IVs 被用作暴露因素和结果之间的中介，以探索暴露和结果之间的因果关系。IVs 一般是遗传变异，其中以单核苷酸多态性(Single nucleotide polymorphisms, SNPs)最为常见。

我们对 SNP 进行了严格的质量控制，以选择有效的 IVs 进行 MR 分析。IVs 必须满足三个基本假设:1)相关性假设:IVs 与被研究暴露相关;2)独立性假设:IVs 与混杂因素无关;排除假设:iv 不直接影响结果;它们只能通过影响暴露因素来影响结果。

我们遵循三个核心假设来确定我们需要的 IVs:

1)将 P < 5 × 10-8 的全基因组显著性阈值作为与各暴露性状相关的潜在工具变量。当原始 GWAS 结果中全基因组显著位点过少时[9; 10], 我们使用相对宽松的 p 值为 1 × 10−5 来选择与肠道微生物群、血浆代谢组学相关的 SNP, p 值为 5 × 10−5 来选择与皮肤微生物群相关的 SNP 作为候选 IVs。

2)排除与结局变量相关的 SNP (p < 0.05)。

3)在 1000 个基因组参考面板上，独立 SNP 被聚集到 r2<0.001 的连锁不平衡(LD)阈值。

4)采用 MR- egger 和 MR 多效性残差和离群值(MR- presso)评价水平多效性。采用 MR-PRESSO 检验检测水平多效性，通过去除异常值消除多效性效应[11]。

5)采用 F 统计量评估所选 SNP 的强度，F 统计量<10 的变异被排除在分析之外，以避免弱工具偏倚。F 统计公式为 F=[R2 ×(n−k−1)]/[kx(1−R2)]，其中 R2 为 IVs 解释的暴露方差部分，n 为样本量，k 为 IVs 个数[12]。

6)使用 Steiger 滤波去除与结果的关联比其与暴露的关联更强的变异。

2.4 统计分析

2.4.1 双样本孟德尔随机化分析

我们进行了两个样本的 MR 来评估过敏性疾病和胃肠道疾病之间的因果关系。采用多种方法估计 MR 效应，确保鲁棒性。逆方差加权法(Inverse Variance Weighting, IVW)是主要方法[13] ，其次是 MR-Egge r[14]，加权模式法[15]，和加权中位数法[16]，每种方法都针对不同的工具效度假设进行定制。

为了确定 IVs 内的异质性和多效性是否会对 MR 结果产生偏倚，进行了敏感性分析以验证因果关系的稳健性。采用 MR Egger 和 IVW 方法进行异质性检验。采用 Cochrane's Q 统计量评价遗传工具间的异质性，p > 0.05 表示不存在显著异质性。采用 MR Egger 回归方程评价遗传仪器的水平多效性，p > 0.05 表明不存在水平多效性[17]。此外，一种强大的方法 MR-PRESSO 方法[11] 被用来排除可能严重影响 MR-PRESSO 包中估计结果的水平多效异常值。使用 Steiger 滤波[18] 去除与结果的关联强于其与暴露的关联的变异。

此外，考虑到在多次比较中增加整体 I 型误差的潜在机会，我们使用 Benjamini - Hochberg 程序对主要 IVW 结果实施了错误发现率(FDR)校正。显著性阈值 FDR < 0.1 表示显著相关，而 PIVW < 0.05 但 FDR > 0.1 表示暗示相关[19]。

所有分析均使用 R Software 4.3.3 (https://www.R-project.org) 中的 TwoSampleMR(0.6.0 版本)、mendelanrandomization(0.8.0 版本)和 MRPRESSO 软件包(1.0)进行。

2.4.2 反向孟德尔随机化分析

为了研究胃肠道疾病是否对过敏性疾病有因果影响(P_{IVW} < 0.05)，我们进行了反向 MR 分析。在这种情况下，胃肠道疾病 SNP 被视为 IVs，胃肠道疾病作为暴露，过敏性疾病特征作为结果。反向孟德尔随机化分析程序与孟德尔随机化分析类似。

3 结果

3.1 过敏性疾病对胃肠道疾病的因果影响

经过 P 值选择和 LD 聚集后，共有 74 个与 LD 无关的遗传变异被用作过敏性疾病的 IVs。在去除结果 GWAS 中无法获得的 SNPs 以及 MR-PRESSO 和留一法检测到的异质 SNPs 后，将剩余的 SNPs 用作过敏性疾病和胃肠道疾病的 IVs。最终 SNPs 的留一法结果（过敏性疾病与结直肠癌、食道溃疡）显示在图 2 中。过敏性疾病 IVs 的 F 统计表明，IVs 是减少 IVs 估计偏差的可靠工具。

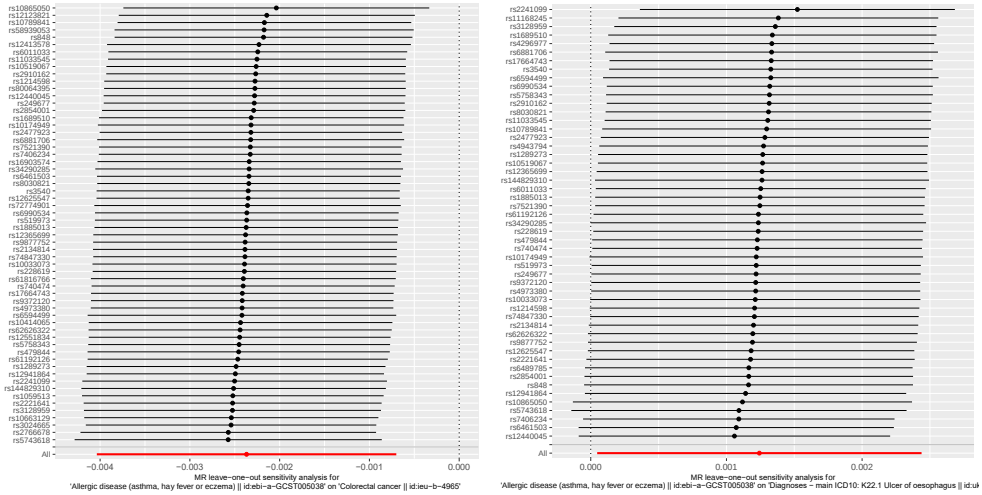


图 2 最终 SNPs 的留一法结果（过敏性疾病与结直肠癌、食道溃疡）

图 3 过敏性疾病对胃肠道疾病的因果影响

我们采用来检查过敏性疾病与胃肠道疾病之间的遗传相关性，主要以 IVW-FE 方法。基于 IVW 方法，结果如图 3 所示，结果显示遗传预测的过敏性疾病与结直肠癌有关[比值比（OR）=0.998,95%置信区间（CI）：0.99597-0.99299，P=0.005]，可能是一种保护因素。遗传预测的过敏性疾病与食道溃疡有关[比值比（OR）=1.0012,95%置信区间（CI）：1.00005-1.00244，P=0.042]，可能是一种危险因素。以上在应用 Bonferroni 同向校正后均仍有意义。

Exposure	Outcome	No.of SNP	Method	OR(95% CI)	P
Allergic disease (asthma, hay fever or eczema)	Colorectal cancer	60	Inverse variance weighted	0.998 (0.996 to 0.999)	0.005
Allergic disease (asthma, hay fever or eczema)	Colorectal cancer	60	MR Egger	0.997 (0.992 to 1.002)	0.211
Allergic disease (asthma, hay fever or eczema)	Colorectal cancer	60	Weighted median	0.997 (0.995 to 1.000)	0.031
Allergic disease (asthma, hay fever or eczema)	Colorectal cancer	60	Weighted mode	0.998 (0.993 to 1.003)	0.442
Allergic disease (asthma, hay fever or eczema)	Ulcer of oesophagus	51	Inverse variance weighted	1.001 (1.000 to 1.002)	0.042
Allergic disease (asthma, hay fever or eczema)	Ulcer of oesophagus	51	MR Egger	1.001 (0.997 to 1.004)	0.769
Allergic disease (asthma, hay fever or eczema)	Ulcer of oesophagus	51	Weighted median	1.002 (1.000 to 1.003)	0.030
Allergic disease (asthma, hay fever or eczema)	Ulcer of oesophagus	51	Weighted mode	1.002 (1.000 to 1.005)	0.062

敏感性分析进一步验证了 MR 结果的稳健性。Q 统计表明不存在异质性。此外，MR-Egger 回归和 MR-PRESSO 分析结果没有显示水平多效性。根据 MR-Steiger 检验，我们没有发现任何反向因果关系。

3.2 胃肠道疾病对过敏性疾病的因果影响

经过 P 值选择和 LD 聚集后，共有 182 个与 LD 无关的遗传变异被用作胃肠道疾病的 IVs。在去除结果 GWAS 中无法获得的 SNPs 以及 MR-PRESSO 和留一法检测到的异质 SNPs 后，将剩余的 SNPs 用作胃肠道疾病的 IVs。最终 SNPs 的留一法结果（反流性食管炎与过敏性疾病）显示在图 4 中。胃肠道疾病 IVs 的 F 统计表明，IVs 是减少 IVs 估计偏差的可靠工具。

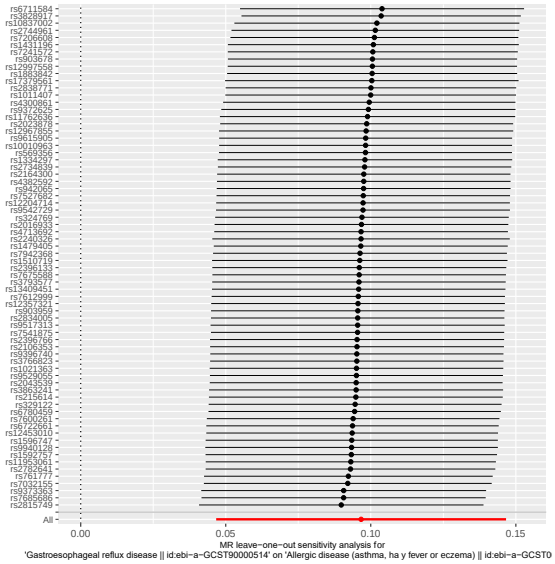


图 4 最终 SNPs 的留一法结果（反流性食管炎与过敏性疾病）

我们采用来检查过敏性疾病与胃肠道疾病之间的遗传相关性，主要以 IVW-FE 方法。基于 IVW 方法，结果如图 5 所示，遗传预测的反流性食管炎与过敏性疾病有关[比值比（OR）= 1.1015,95%置信区间（CI）：1.04781- 1.15791，P=0.0001]，可能是一种危险因素。但在应用 Bonferroni 同向校正后均没有意义。

Exposure	Outcome	No.of SNP	Method	OR(95% CI)	P
Gastroesophageal reflux disease	Allergic disease (asthma, hay fever or eczema)	70	Inverse variance weighted	1.101 (1.048 to 1.158)	0.000
Gastroesophageal reflux disease	Allergic disease (asthma, hay fever or eczema)	70	MR Egger	0.887 (0.656 to 1.198)	0.436
Gastroesophageal reflux disease	Allergic disease (asthma, hay fever or eczema)	70	Weighted median	1.110 (1.038 to 1.187)	0.002
Gastroesophageal reflux disease	Allergic disease (asthma, hay fever or eczema)	70	Weighted mode	1.171 (1.019 to 1.345)	0.029

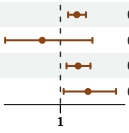


图 5 胃肠道疾病对过敏性疾病的因果影响

敏感性分析进一步验证了 MR 结果的稳健性(补充表 S5)。Q 统计表明不存在异质性。此外，MR-Egger 回归和 MR-PRESSO 分析结果没有显示水平多效性。根据 MR-Steiger 检验，我们没有发现任何反向因果关系。

4 讨论

在这项研究中，基于 GWAS 分析中对过敏性疾病和胃肠道疾病的汇总统计，进行了双样本 MR 分析，以评估过敏性疾病与 22 种胃肠道疾病之间的因果关系。该分析揭示了过敏性疾病在影响各种胃肠道疾病易感性中的作用，同时也进行了反向作用分析。这一发现强调了过敏性疾病与胃肠道健康之间的复杂关系，可能为公共卫生干预措施提供新的视角，以减轻这些胃肠道疾病风险因素的患病率。

针对部分过敏性疾病与胃肠道疾病的流行病学调查与该分析研究结果一致。调查过敏性疾病（包括过敏性鼻炎、哮喘和特应性皮炎）对胃肠道癌症发展的影响，分析 9,892,633 名在 2009 年接受体检的韩国成年人，并对他们进行了随访到 2017 年。对于全联合过敏性疾病，食管癌、胃癌、结直肠癌和肝癌呈显著负相关，除胆囊癌和胆道癌外，成人过敏性疾病，尤其是过敏性鼻炎，与大多数胃肠道癌症的风险降低显著相关[20]，这与结果中遗传预测的过敏性疾病与结直肠癌呈负相关相一致。另外结果还发现中遗传预测的过敏性疾病与食道溃疡呈正相关。另外，胃肠道疾病对过敏性疾病的因果影响的研究中，仅发现反流性食管炎与过敏性疾病有关，经 Bonferroni 同向校正后没有发现胃肠道疾病对过敏性疾病有因果影响。一项评估胃炎/胃食管反流病与非过敏性鼻炎/过敏性鼻炎/鼻窦炎之间

关联强度的研究证实了胃炎/胃食管反流病与鼻紊乱之间的相关性，非过敏性鼻炎和鼻窦炎的相关性强于过敏性鼻炎，此外还需要更多相关研究验证。

过敏性气道疾病患者胃肠道的组织学异常也有报道。研究发现哮喘和过敏性鼻炎患者的小肠活检标本显示出与气道中观察到的炎症反应相同的特征，嗜酸性粒细胞、T 细胞、肥大细胞、巨噬细胞的积累和促过敏性细胞因子（如白细胞介素 IL4 和 IL5）的表达增加[21]。与对照组相比，过敏性鼻炎和哮喘患者在食管粘膜中嗜酸性粒细胞的积累也有报道[22]。

本研究包括以下显著优势。首先，使用的样本是在具有相同欧洲血统的人群中收集的，这最大限度地减少了分层偏差。其次，我们使用了迄今为止样本量最大的公开可用的 GWAS 数据集，用于暴露和结果数据集，并且 F 统计量也足够大，可以控制弱工具偏差。第三，一系列多效性评估和敏感性分析放宽了 IV 假设，并支持了我们孟德尔随机化发现的稳健性。这项研究也有一定的局限性。我们的研究是在欧洲血统的个体中进行的，这可能会限制我们的研究结果对其他人群的普遍性，这些发现需要在具有其他血统的人群中进行验证。

5 讨论

使用双向孟德尔随机化方法，我们的研究结果提供了提示性证据，表明遗传预测的过敏性疾病与结直肠癌风险有保护性作用，与食道溃疡的风险增加有关。改善过敏性疾病可能是预防食道溃疡的基石之一。相反，没有很强证据支持遗传预测的胃肠道疾病与过敏性疾病风险相关。将来，需要使用更大的 GWAS 来深入验证这些发现。

参考文献

[1] Simpson C R, Newton J, Hippisley-Cox J, et al. Incidence and prevalence of multiple allergic disorders recorded in a national primary care database[J]. J R Soc Med, 2008, 101(11): 558-63.

[2] Platts-Mills T A. The allergy epidemics: 1870-2010[J]. J Allergy Clin Immunol, 2015, 136(1): 3-13.

[3] Maronek M, Link R, Ambro L, et al. Phages and Their Role in Gastrointestinal Disease: Focus on Inflammatory Bowel Disease[J]. Cells, 2020, 9(4).

[4] Powell N, Walker M M, Talley N J. Gastrointestinal eosinophils in health, disease and functional disorders[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2010, 7(3): 146-56.

[5] Lee S W, Park J, Kim H, et al. Atopic dermatitis and risk of gastroesophageal reflux disease: A nationwide population-based study[J]. PLoS One, 2023, 18(2): e0281883.

[6] Yamamoto Y, Furukawa S, Miyake T, et al. Multimorbidity of Allergic Diseases Is Associated With Functional Gastrointestinal Disorders in a Young Japanese Population[J]. J Neurogastroenterol Motil, 2024, 30(2): 229-235.

[7] Powell N, Huntley B, Beech T, et al. Increased prevalence of gastrointestinal symptoms in patients with allergic disease[J]. Postgrad Med J, 2007, 83(977): 182-6.

[8] Ferreira M A, Vonk J M, Baurecht H, et al. Shared genetic origin of asthma, hay fever and eczema elucidates allergic disease biology[J]. Nat Genet, 2017, 49(12): 1752-1757.

[9] Sanna S, Van Zuydam N R, Mahajan A, et al. Causal relationships among the gut microbiome, short-chain fatty acids and metabolic diseases[J]. Nat Genet, 2019, 51(4): 600-605.

[10] Yun Z, Guo Z, Li X, et al. Genetically predicted 486 blood metabolites in relation to risk of colorectal cancer: A Mendelian randomization study[J]. Cancer Med, 2023, 12(12): 13784-13799.

[11] Verbanck M, Chen C Y, Neale B, et al. Detection of widespread horizontal pleiotropy in causal relationships inferred from Mendelian randomization between complex traits and diseases[J]. Nat Genet, 2018, 50(5): 693-698.

[12] Burgess S, Thompson S G. Avoiding bias from weak instruments in Mendelian randomization studies[J]. Int J Epidemiol, 2011, 40(3): 755-64.

[13] Burgess S, Scott R A, Timpson N J, et al. Using published data in Mendelian randomization: a blueprint for efficient identification of causal risk factors[J]. Eur J Epidemiol, 2015, 30(7): 543-52.

[14] Bowden J, Davey Smith G, Burgess S. Mendelian randomization with invalid instruments: effect estimation and bias detection through Egger regression[J]. Int J Epidemiol, 2015, 44(2): 512-25.

[15] Hartwig F P, Davey Smith G, Bowden J. Robust inference in summary data Mendelian randomization via the zero modal pleiotropy assumption[J]. Int J Epidemiol, 2017, 46(6): 1985-1998.

[16] Bowden J, Davey Smith G, Haycock P C, et al. Consistent Estimation in Mendelian Randomization with Some Invalid Instruments Using a Weighted Median Estimator[J]. Genet Epidemiol, 2016, 40(4): 304-14.

[17] Burgess S, Thompson S G. Interpreting findings from Mendelian randomization using the MR-Egger method[J]. Eur J Epidemiol, 2017, 32(5): 377-389.

[18] Holmes M V, Ala-Korpela M, Smith G D. Mendelian randomization in cardiometabolic disease: challenges in evaluating causality[J]. Nat Rev Cardiol, 2017, 14(10): 577-590.

[19] Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing[J]. Journal of the Royal statistical society: series B (Methodological), 1995, 57(1): 289-300.

[20] Choi Y J, Han K, Jin E H, et al. Allergic Diseases and Risk of Malignancy of Gastrointestinal Cancers[J]. Cancers (Basel), 2023, 15(12).

[21] Wallaert B, Desreumaux P, Copin M C, et al. Immunoreactivity for interleukin 3 and 5 and granulocyte/macrophage colony-stimulating factor of intestinal mucosa in bronchial asthma[J]. J Exp Med, 1995, 182(6): 1897-904.

[22] Onbasi K, Sin A Z, Doganavsargil B, et al. Eosinophil infiltration of the oesophageal mucosa

in patients with pollen allergy during the season[J]. Clin Exp Allergy, 2005, 35(11): 1423-31.

64. 重度难治性哮喘的研究状况

韩慧[1] 张宏蕾[1] 刘俊彤[1] 胡林晗[1] 张海云[1] 于龙魅[1] 张一行[2] 杨奕涛[3]
常晨曦[1] 周玉美[1#] 王济[1#]

（1 北京中医药大学国家中医体质与治未病研究院；2 河南中医药大学第二临床医学院 3 上海大学医学院 ）

摘要：哮喘是一种复杂的呼吸系统炎症性疾病，通常对类固醇药物有效，其中有 10%的患者对类固醇药物无效，也就是重度难治性哮喘，在临床治疗过程中，重度难治性哮喘患者痰液中中性粒细胞比例增高与类固醇耐药性成正相关，本文对重度难治性哮喘类固醇受体功能缺陷、免疫细胞表型改变、动物模型以及中医药治疗的现状进行总结。

关键词：重度难治性哮喘；类固醇受体；免疫细胞表型；重度难治性哮喘动物模型；重度难治性哮喘中医药治疗

The state of research in severe refractory asthma

Hui Han[1] [1] Honglei Zhang[1] Juntong Liu[1] Linhan Hu[1] Haiyun Zhang[1] Longmei Yu[1] Yihang Zhang[2] Yitao Yang[3] Chenxi Chang[1] Yumei Zhou[1#] Wang Ji[1#]

(1 National Institute of TCM Constitution and Preventive Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2 The Second Clinical Medical College, Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China; 3 School of Medicine, Shanghai University, Shanghai, 200444, China)

Abstract: Asthma is a complex inflammatory disease of the respiratory system, which is usually effective to steroid drugs, among which 10% of patients are ineffective to steroid drugs, that is, severe refractory asthma. In the process of clinical treatment, the increased proportion of neutrophils in sputum of patients with severe refractory asthma is positively correlated with steroid resistance, and this paper summarizes the defects of steroid receptor function in severe refractory asthma, the alterations of immune cell phenotypes , animal models, and the current status of Chinese medicine treatment are summarized.

Keywords: Severe refractory asthma; Steroid receptors; Immune cell phenotype; Animal model of severe refractory asthma; Chinese medicine treatment of severe refractory asthma

韩慧，女，在读博士生

通讯作者：

周玉美，女，副教授，主要研究方向：中医体质学，E-mail：ymzhou666@163.com

王济，女，教授，主任医生，博士生导师，主要研究方向：中医体质学，E-mail：Doctorwang2009@126.com

哮喘是一种复杂的呼吸系统慢性炎症性疾病，其特征是气道炎症和支气管收缩，导致呼吸困难、咳嗽、喘息和胸闷等症状相关的可变气流受限[1]，哮喘影响大约 10%的成年人[2]，影响全球约 3 亿人[3]。根据诱导痰中嗜酸性粒细胞（3%）和中性粒细胞（61%）的临界百分比[4, 5]，痰液中嗜中性粒细胞<61%和嗜酸性粒细胞<3%的患者被归类为粒细胞性哮喘（Paucigranulocytic asthma, PGA），≥61%的中性粒细胞和<3%的嗜酸性粒细胞被归类为中性粒细胞性哮喘（Neutrophilic asthma, NA），<61%的中性粒细胞和≥3%的嗜酸性粒细胞被归类为嗜酸性粒细胞性哮喘（Eosinophilic asthma, EA），≥61%的中性粒细胞和≥3%的嗜酸性粒细胞被归类为混合粒细胞性哮喘（Mixed granulocytic asthma, MGA）[6]。

哮喘患者存在异质性临床症状，对治疗有不同程度的反应。吸入性皮质类固醇（Inhaled corticosteroid, ICS），是哮喘的常见疗法，如果需要，可添加长效 β 2 受体激动剂（Long-Acting Beta-Agonist, LABA）等控制剂，如果这些控制失败，则添加口服皮质类固醇[7, 8]。痰嗜酸性粒细胞增多与过敏症状对 ICS 有良好的反应[9]，但是痰液中含有中性粒细胞则对 ICS 反应较差[10]，并对长期服用大环内酯类药物治疗反应良好[11]。在临床治疗中，大约 10%的哮喘患者对可用的类固醇（Corticosteroid, CS）治疗无反应[7]，我们称之为难治性哮喘（Severe Asthma, SA），下面对重度难治性哮喘患者致病的糖皮质激素受体功能缺陷、炎症表型两个方面的机制研究，以及重度难治性哮喘动物模型和中医药治疗情况进行总结。

1. 重度难治性哮喘患者的糖皮质激素受体功能缺陷

难治性患者可能表现出与不必要使用 ICS 治疗的轻度哮喘患者不同的过程，SA 患者中性粒细胞的含量增加[12]。由于中性粒细胞对 CS 具有相对耐药性，因此推测这种中性粒细胞炎症的增加可能解释了对 CS 具有相对耐药性，推测这种中性粒细胞炎症的增加可能解释了对 CS 的不良反应[13]。这些患者对 CS 反应不佳的其他解释主要集中在炎症诱导的糖皮质激素受体（Glucocorticoid receptor, GR）结合亲和力变化以及 CS 抑制转录因子结合的改变[14]。对 CS 的耐药性可归因于多种因素，从遗传变异性到各种分子因素，例如 GR 功能缺陷伴 GRβ 非反应性亚型表达增加、不同的转录因子和信号通路，以及特异性细胞因子介导的下游反应[15-17]。

2.重度难治性哮喘患者的炎症表型

在难治性哮喘发病过程中，过敏原由气道上皮细胞吞噬，树突状细胞摄取过敏原释放 IL-23，IL-23 可以刺激 T 淋巴细胞产生 IL-17[18]，IL-17 调节骨髓基质细胞分泌 G-CSF 分泌增多，促使骨髓中性粒细胞成熟[19]，具体表现在中性粒细胞表面的 CXCR4 表达降低，CXCR2 表达增高[20]，迁移入血液循环系统，在趋化因子作用下迁移到肺部组织，吞噬过敏原、抗菌效应分子的释放（脱颗粒反应）、中性粒细胞通过激活烟酰胺腺嘌呤磷酸氧化酶复合物产生活性氧，还可以产生中性粒细胞胞外陷阱（NETS）的网状结构，NETS 由解聚的染色质组成，这些染色质装饰着细胞质和颗粒蛋白，通过捕获和杀死病原体起作用[21, 22]。

SA 的炎症表型可以是 Th2 细胞比例低，也可以是 Th2 细胞比例高[3, 23, 24]。炎症特征为 Th2 比例低，Th17 比例高，伴有中性粒细胞增多，是主要类型的 SA[3, 7, 8, 25]。然而，一些 SA 患者也表现出 Th2 高的炎症伴持续性气道嗜酸性粒细胞增多[16]。新兴研究已经开始根据 SA 患者肺部和痰液中不同类型的白细胞和细胞因子的丰度来揭示异质性。在 SA 中已证明多种免疫表型，包括 Th2 低/Th17 高、Th2 高或混合 Th1/Th17 炎症特征[26]。SA 患者气道和痰液中的中性粒细胞积累显著增加[16, 27-29]。SA 患者痰液中中性粒细胞的百分比比轻度至中度哮喘患者高≥40%[30]。重要的是，中性粒细胞炎症的程度已被证明与疾病的严重程度和 SA 中的类固醇无反应性呈正相关[16, 23, 24]。Th17 和 IL-17 介导的细胞机制是 SA 患者气道中性粒细胞增高的主要驱动因素[16, 31]。IL-17 在难治性哮喘患者的肺、血清和外周血单核细胞中水平升高（主要是 IL-17A 和 IL-17A/F）[16]。IL-17 在哮喘

患者的痰液中升高，并与 CXCL8 水平和痰液中嗜中性粒细胞的数量有关，体外 PBMC 在抗 CD3 和抗 CD28 抗体刺激下分泌 IL-17，IL-17 诱导粒细胞生成、中性粒细胞趋化性以及 G-CSF 的凋亡特性[32-34]。有趣的是，与中度和治疗反应性疾病患者相比，一些 SA 患者还表现出气道下细胞表达显著更高的 IFNγ 和 IL-8 以及更低的 IL-4（Th2 低），这表明 SA 中发生了 Th1 偏斜的炎症性疾病表型[27]。

对于中性粒细胞炎症为特征的低 Th2 严重性哮喘，没有临床公认的生物标志物，尽管中性粒细胞增多主要与严重性哮喘相关，但是使用 CXCR2 拮抗剂的临床试验显著降低了中性粒细胞浸润，但是未显示对严重性哮喘的临床结果有任何益处[35]，进一步表明多种白细胞介导的机制可促进疾病表型。

3.重度难治性哮喘动物模型

在过敏性哮喘动物模型造模过程中，单独使用 OVA 和 HDM 致敏小鼠，可发现肺泡灌洗液中总的白细胞数增加，OVA 致敏小鼠嗜酸性粒细胞和中性粒细胞显著性增高，LPS/OVA 致敏小鼠中性粒细胞显著性增高，嗜酸性粒细胞和对照组无差异，HDM 致敏动物模型嗜酸性粒细胞与对照组相比有显著性差异[36]，在 HDM 连同 LPS，或者 RSV，或者 PR8，或者臭氧，共同致敏的小鼠肺泡灌洗液中也可以检测到高度的中性粒细胞增多，嗜酸性粒细胞的增高[37]。蟑螂过敏原提取物诱导的嗜酸性粒细胞和中性粒细胞混合的炎症性哮喘，在 CS 治疗时不能使中性粒细胞比例降低[38]。

4.重度难治性哮喘的中医药治疗

中医由于独特的疗效而没有明显的毒副作用，在中国已广泛应用于哮喘的治疗[39]。对于吸入性 ICS 和 LABA 联合使用治疗无效的嗜酸性粒细胞性哮喘，从中草药中分离出的生物活性成分可以通过调节自噬表现出抗炎作用[39-41]。姜黄素通过 NF-Kb/INOS/COX-2 信号通路抑制气管上皮细胞的增殖和分化，通过 Wnt/βcatenin 信号通路抑制平滑肌细胞增殖，通过 Nrf2/HO-1 发挥抗氧化作用，并通过 Erk-p38-JNK 通路影响细胞周期和细胞因子信号转导[42]。

脱敏定喘汤在嗜酸性粒细胞性哮喘小鼠动物模型中，能够调节 Treg/Th17 细胞的免疫平衡，从而有效控制哮喘[43]。过敏康在嗜酸性粒细胞性哮喘动物模型中，通过过敏康的治疗，发现血浆代谢物、差异肠道菌群与 Th1、Th2、Treg 和 Th17 细胞比例具有相关性，证明过敏康在难治性嗜酸性粒细胞哮喘小鼠模型中起到缓解炎症的作用[44]。在重度难治性哮喘的治疗中，尤其是中性粒细胞性以及 IL-17 增高型难治性哮喘的治疗中，中医药疗法也在进一步开展研究。

参考文献：

[1] JULIANA T I, JULIANA D L, RENATO F R, et al. Extracellular Matrix Component Remodeling in Respiratory Diseases: What Has Been Found in Clinical and Experimental Studies? [J]. Cells, 2019, 8(4).

[2] LEILA B M-G, EMMANUEL T O, JARI U, et al. Defective Fibrillar Collagen Organization by Fibroblasts Contributes to Airway Remodeling in Asthma [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2019, 200(4).

[3] WEI W, SEOJIN B, EUGENE R B, et al. Multiview Cluster Analysis Identifies Variable Corticosteroid Response Phenotypes in Severe Asthma [J]. Am J Respir Crit Care Med, 199(11).

[4] GANG W, FANG W, PETER G G, et al. Severe and uncontrolled asthma in China: a cross-sectional survey from the Australasian Severe Asthma Network [J]. J Thorac Dis, 2017, 9(5).

[5] LI Z, XIN Z, JING Z, et al. Depressive symptom-associated IL-1β and TNF-α release correlates with impaired bronchodilator response and neutrophilic airway inflammation in asthma [J]. Clin Exp Allergy, 2019, 49(6).

[6] KE D, XIN Z, YING L, et al. Heterogeneity of Paucigranulocytic Asthma: A Prospective Cohort Study with Hierarchical Cluster Analysis [J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2021, 9(6).

[7] M L M, J B T, E V S, et al. The complex relationship between inflammation and lung function in severe asthma [J]. Mucosal Immunol, 2014, 7(5).

[8] LAURA M, JOHN F A, ALANNA P, et al. TH17 cells mediate steroid-resistant airway inflammation and airway hyperresponsiveness in mice [J]. J Immunol, 2008, 181(6).

[9] MIKE B, ANGELA M, DOMINICK E S, et al. Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosinophilic and non-eosinophilic asthma [J]. Thorax, 2007, 62(12).

[10] I D P, C E B, G W, et al. Non-eosinophilic corticosteroid unresponsive asthma [J]. Lancet, 1999, 353(9171).

[11] JODIE L S, HEATHER P, MICHAEL J B, et al. Clarithromycin targets neutrophilic airway inflammation in refractory asthma [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2007, 177(2).

[12] S E W, S J S, D Y L, et al. Bronchoscopic evaluation of severe asthma. Persistent inflammation associated with high dose glucocorticoids [J]. Am J Respir Crit Care Med, 1997,

156(0).

[13] R P S, H S F, S P P, et al. An assessment of the effects of glucocorticoids on degranulation, chemotaxis, binding to vascular endothelium and formation of leukotriene B4 by purified human neutrophils [J]. J Pharmacol Exp Ther, 1989, 250(2).

[14] M T C, D Y L, S J S, et al. Difficult-to-control asthma: clinical characteristics of steroid-insensitive asthma [J]. J Allergy Clin Immunol, 1998, 101(5).

[15] PETER J B, IAN M A. Glucocorticoid resistance in inflammatory diseases [J]. Lancet, 2009, 373(9678).

[16] TAKESHI N. Steroid-Resistant Asthma and Neutrophils [J]. Biol Pharm Bull, 2020, 43(1).

[17] A H P, D H E, J G M, et al. Pathogenesis of severe asthma [J]. Clin Exp Allergy, 2012, 42(5).

[18] SUDEEPTA A, NICO G, MING-HONG X, et al. Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17 [J]. J Biol Chem, 2002, 278(3).

[19] ANDREW W R. G-CSF: a key regulator of neutrophil production, but that's not all! [J]. Growth Factors, 2005, 23(1).

[20] KYLE J E, ADAM M G, PRIYA K G, et al. CXCR2 and CXCR4 antagonistically regulate neutrophil trafficking from murine bone marrow [J]. J Clin Invest, 2010, 120(7).

[21] CECILIE E, LUKAS E M H, DANIELA I, et al. The Regulatory Effects of Interleukin-4 Receptor Signaling on Neutrophils in Type 2 Immune Responses [J]. Front Immunol, 2019, 10(0).

[22] NIELS B. Neutrophils, from marrow to microbes [J]. Immunity, 2010, 33(5).

[23] WILLIAM W B, MONICA K, KLAUS F R, et al. Understanding the key issues in the treatment of uncontrolled persistent asthma with type 2 inflammation [J]. Eur Respir J, 2021, 58(2).

[24] SALLY E W. Severe Adult Asthmas: Integrating Clinical Features, Biology, and Therapeutics to Improve Outcomes [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2020, 203(7).

[25] ADNAN A, BEN G, LAURIE L, et al. Peripheral airways type 2 inflammation, neutrophilia and microbial dysbiosis in severe asthma [J]. Allergy, 2021, 76(7).

[26] S E W, L B S, E L L, et al. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics [J]. Am J Respir Crit Care Med, 1999, 160(3).

[27] JOANNE S, PIERRE E, YASUHIRO Y, et al. Differences in airway cytokine profile in severe asthma compared to moderate asthma [J]. Chest, 2007, 133(2).

[28] P G G, J L S, N S. Heterogeneity of airway inflammation in persistent asthma : evidence of neutrophilic inflammation and increased sputum interleukin-8 [J]. Chest, 2001, 119(5).

[29] SALLY E W, SILVANA B, MEGHAN C, et al. Subepithelial basement membrane immunoreactivity for matrix metalloproteinase 9: association with asthma severity, neutrophilic inflammation, and wound repair [J]. J Allergy Clin Immunol, 2003, 111(6).

[30] ANNETTE T H, WENDY C M, DEBORAH A M, et al. Analyses of asthma severity phenotypes and inflammatory proteins in subjects stratified by sputum granulocytes [J]. J Allergy Clin Immunol, 2010, 125(5).

[31] YOUNGSOO L, QUANG LUU Q, HAE SIM P. Biomarkers for Severe Asthma: Lessons From Longitudinal Cohort Studies [J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2021, 13(3).

[32] MANDY J M, DANIEL J C, SARAH L G. The IL-17 Family of Cytokines in Health and Disease [J]. Immunity, 2019, 50(4).

[33] WENJUN O, JAY K K, YAN Z. The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation [J]. Immunity, 2008, 28(4).

[34] TOMOMI H, KAZUO A, NORIAKI K, et al. Comparison of IL-17 production by helper T cells among atopic and nonatopic asthmatics and control subjects [J]. Int Arch Allergy Immunol, 2005, (0).

[35] MOHIB U, HENRIK W, ANNA M, et al. NETopathic Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Severe Asthma [J]. Front Immunol, 2019, 10(0).

[36] YOUNG-MIN K, HYEKANG K, SEUNGWON L, et al. Airway G-CSF identifies neutrophilic inflammation and contributes to asthma progression [J]. Eur Respir J, 2019, 55(2).

[37] CORALINE R, CATHERINE S, CéLINE V, et al. Locally instructed CXCR4(hi) neutrophils trigger environment-driven allergic asthma through the release of neutrophil extracellular traps [J]. Nat Immunol, 2019, 20(11).

[38] AHMED N, SHEIKH F A, NAIF O A-H, et al. Inhibition of Bruton's tyrosine kinase and IL-2 inducible T-cell kinase suppresses both neutrophilic and eosinophilic airway inflammation in a cockroach allergen extract-induced mixed granulocytic mouse model of asthma using preventative and therapeutic strategy [J]. Pharmacol Res, 2019, 148(0).

[39] JING-NAN L, DONG-HYEON S, HOANG KIM TU T, et al. The role of autophagy in allergic inflammation: a new target for severe asthma [J]. Exp Mol Med, 2016, 48(7).

[40] MENGJIE H, QIANG L, GULIMIRAN A, et al. Celastrol-Induced Nur77 Interaction with TRAF2 Alleviates Inflammation by Promoting Mitochondrial Ubiquitination and Autophagy [J]. Mol Cell, 2017, 66(1).

[41] BETTY YUEN KWAN L, SIMON WING FAI M, AN GUO W, et al. New Potential Pharmacological Functions of Chinese Herbal Medicines via Regulation of Autophagy [J]. Molecules, 2016, 21(3).

[42] WENQIAN W, QIANG Y, FANGZHOU T, et al. Active ingredients from Chinese medicine plants as therapeutic strategies for asthma: Overview and challenges [J]. Biomed Pharmacother, 2021, 137(0).

[43] YUMEI Z, HAIHONG Z, TIESHAN W, et al. Anti-Inflammatory and Anti-asthmatic Effects of TMDCT Decoction in Eosinophilic Asthma Through Treg/Th17 Balance [J]. Front Pharmacol, 2022, 13(0).

[44] YUMEI Z, LINHAN H, HONGLEI Z, et al. Guominkang formula alleviate inflammation in eosinophilic asthma by regulating immune balance of Th1/2 and Treg/Th17 cells [J]. Front Pharmacol, 2022, 13(0).

65. 玉屏风散在过敏性疾病辨治中的运用

王海强，胡雪冰，高 峰△

（中国中医科学院望京医院，北京 100102）

摘要：过敏性疾病近年发病率逐渐增高，其病因繁杂病程缠绵反复，中医药治疗在改善过敏性疾病的症状、减少复发等方面有一定优势。高峰教授治疗过敏性疾病基于辨体、辨证论治理论，认为过敏性疾病患者多以素体正气亏虚、卫表不固为基础体质，常以玉屏风散加味治疗，临证根据患者所表现的证候特点辨证选药，治疗效果显著。该文旨在为临床中医师应用玉屏风散治疗过敏性疾病提供借鉴。

关键词：过敏性疾病；玉屏风散

Application of Yupingfeng Powder in the Diagnosis and Treatment of Allergic Diseases

Wang Haiqiang, Hu Xuebing, Gao Feng△

(Wangjing Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100102)

Abstract: In recent years, the incidence of allergic diseases has been gradually increasing, and its etiology is complicated and complicated. Traditional Chinese medicine treatment has certain advantages in improving the symptoms of allergic diseases and reducing their recurrence.Professor Gao Feng treats allergic diseases is based on the theory of body differentiation and syndrome differentiation. She believes that patients with allergic diseases are based on the deficiency of physical and healthy qi and the lack of health, and often treated with Yupingfeng Powder. The drugs are selected according to the syndrome characteristics of patients, and the treatment effect is remarkable. This article aims to provide reference for clinical physicians to apply Yupingfeng Powder in the treatment of allergic diseases.

Key words: Allergic disease; Yupingfeng Powder

过敏性疾病是指特应性个体暴露于过敏原后主要由 IgE 介导的慢性非感染性炎症反应，可累及全身多个系统和器官[0]。临床常见过敏性鼻炎、过敏性咳嗽、支气管哮喘、荨麻疹等过敏性疾病疾病。近年来，过敏性疾病的患病率逐年上升，

世界变态反应组织白皮书估计过敏性疾病的患病率高达 10%~40%[错误!未找到引用源。]，已成为全球性的健康问题，被世界卫生组织列为 21 世纪重点防治的三大疾病之一。

中医药治疗过敏性疾病有一定的优势，中国中医科学院中青年名中医、望京医院呼吸科高峰教授治疗过敏性疾病基于辨体、辨证论治理论，认为过敏性疾病患者多以素体正气亏虚，卫表不固为基础体质，常以玉屏风散进行加味辨证施治。现将其诊断思路和用药方略总结如下：

玉屏风散的组成与药理作用

玉屏风散出自元代《丹溪心法》，由黄芪、白术、防风三味药组成，主治表虚自汗，汗出恶风，面色白，舌淡，苔薄白，脉浮虚等；亦治虚人腠理不固，易感风邪[3]。方中黄芪甘温，内可补益脾肺之气，外可固表止汗，为君药；白术健脾益气，又可助君药黄芪以加强益气固表之功，为臣药；防风走表而祛风邪，合黄芪、白术则扶正为主，兼以祛邪，为佐药。玉屏风散配伍特点在于：以补气固表药为主，配伍小量祛风解表之品，使补中有疏，散中寓补。且黄芪得防风，固表而不留邪；防风得黄芪，祛邪而不伤正。三药相配，具有益气固表，止汗御风之功，犹如屏障，珍贵如玉，故名之玉屏风散。在过敏性疾病的防治中广泛运用。

近年来，随着现代药理学研究的不断深入，发现玉屏风散中含有多种具有抗过敏效应的药物成分。研究显示玉屏风散单体活性成分黄芪甲苷、升麻素、毛蕊异黄酮、芒柄花素均能够不同程度抑制过敏性哮喘或过敏性皮 Th2 型细胞因子（IL-4、IL-5 和 IL-13）的表达，并且体外研究也表明黄芪甲苷、升麻素、毛蕊异黄酮、芒柄花素能够抑制 ConA 诱导的 T 淋巴细胞增殖[4]。黄芪中的主要成分黄芪甲苷可以显著抑制气道高反应性，降低 IL-4、IL-5 和 IL-17 水平，增加 INF-γ 水平，发挥调节免疫平衡、抗炎和抗过敏的功效[5]。防风现代研究表明可抑制 IgE，组胺，白三烯 B4，IL-4，IL-5，TNF-α，IL-和 IL-17 的水平，起到抗炎和抗过敏作用[6]。因此，玉屏风散常用来治疗过敏性疾病

玉屏风散在过敏性疾病辨治中的运用

临床应用：

过敏性鼻炎：以玉屏风散为基本方，若症见鼻痒，鼻塞不通，鼻流浊涕，舌质红，苔黄，脉弦数或滑数之风热者，多与黄芩、薄荷、金银花、连翘、苍耳子

等配伍应用；若症见鼻塞，鼻流清涕，喷嚏连连，或有恶寒，舌质淡，苔白，脉弦紧或浮紧之风寒者，多与白芷、防风、荆芥、紫苏叶、紫苏子等配伍应用；若症见咽痒鼻痒，鼻干口干，涕中带血丝，舌质红而少津，苔薄黄，脉浮小数之肺热阴虚者，多与玄参、生地黄、芦根、沙参、天花粉、玉竹等配伍应用；若症见反复发作，鼻痒喷嚏，清涕如水，气短自汗，容易感冒，舌质淡，苔白，脉细弱等肺气虚者，多与人参、党参、太子参、灵芝、仙鹤草等配伍应用。

支气管哮喘：以玉屏风散为基本方多用于支气管哮喘缓解期及持续期患者。若症见反复发作，哮鸣声低，痰色稀白，气短自汗，食少便溏，容易感冒，舌质淡，苔白，或边有齿痕，脉细弱之肺脾气虚者，多与人参、党参、太子参、灵芝、茯苓、白术等配伍应用；若症见喉中哮鸣如鼾，声低气促，动则尤甚，发作频繁，甚者持续喘哮，咳痰无力，腰膝酸软，耳鸣，小便清长，舌质胖，苔淡白，脉沉细尺弱之肾气虚者，多与地黄丸加菟丝子、杜仲、桑寄生、淫羊藿、黄精、五味子等配伍应用。

过敏性咳嗽：以玉屏风散为基本方。咳嗽，咳逆上气者，多与桔梗、紫苑、紫苏叶、紫苏子、荆芥等宣肺理气止咳；竹茹、百部等化痰止咳；干咳少痰者，加川贝母、枇杷叶等润肺止咳；咳嗽痰多者，加茯苓、车前草、泽泻、薏苡仁等利水渗湿；痰多，食欲差，苔腻者，加陈皮、茯苓、白术等健脾燥湿化痰；干咳阵发不止者，加乌梅、五味子、白芍等敛肺止咳；咳嗽，咳粘痰不爽者，加苦杏仁、葶苈子、前胡、旋覆花等肃降肺气止咳。

荨麻疹：以玉屏风散为基本方。若症见丘疹颜色鲜红，有灼热感，痒感明显，遇热、遇风加重，苔薄黄或薄白，脉浮数之风热犯表者，多加薄荷、连翘、金银花、黄芩、栀子等疏风散热。若症见风团片大色红，形态各一，发无定处，骤起骤退，退后不留痕迹，瘙痒剧烈，脘腹疼痛，恶心呕吐，神疲纳呆，大便秘结或泄泻，舌质红，苔黄腻，脉弦滑数之湿热内蕴者，多加车前草、泽泻、苍术、薏苡仁、石韦、茯苓、地肤子等健脾利湿止痒；当归、川芎、丹参、红花、桃仁等活血祛瘀。慢性荨麻疹以“养血活血、调和营卫”为治法，常用牡丹皮、丹参、赤芍凉血活血，或加防风、蝉蜕行血散风，或加当归、鸡血藤等行血补血，常用桂枝、白芍调和营卫。

病案举隅

王某，女，56 岁，主因“间断胸闷 10 余年，发作 3 周”于 2022 年 3 月 21 日来诊。患者平素乏力气短，易外感诱发而频繁起病，10 余年前外感后出现胸闷，经西医诊为过敏性鼻炎-哮喘综合征。3 周前受凉后胸闷发作，气短，打喷嚏，清涕如水，阵咳少痰，夜间为著，哮鸣声低，痰色白质黏，面色白，精神可，神疲乏力，恶风自汗，食欲差，大便溏薄，睡眠正常，舌质淡，边有齿痕，苔白，脉细弱。西医诊断为过敏性鼻炎-哮喘综合征。中医诊断为哮病、鼻鼽，证属风邪犯肺，肺脾气虚。治以宣肺健脾理气，予黄芪 15g 炒白术 10g 防风 9g 紫苏叶 6g 桔梗 9g 辛夷 6g 白芷 6g 陈皮 10g 茯苓 12g 枳壳 10g 厚朴 10g 鸡内金 15g 赤芍 10g 白芍 12g 醋五味子 6g 乌梅 6g 甘草 3g。×7 剂，日 1 剂，水煎 200ml，分 2 次早晚餐后口服。患者服药 1 周后自觉胸闷，气短减轻，食欲、大便好转。后继以前方化裁共进 1 月余而诸症好转。

按语：患者为中年女性，既往过敏性鼻炎-支气管哮喘综合征多年，先天不足，肺脾素虚，易感触外邪，是造成患者病情反复发作，病程迁延不愈的本源内因。肺气虚则卫外不固，腠理疏松，抗邪无力，淫邪来袭，即易入里犯肺，肺失宣肃，遂见胸闷、气短等症。肺卫不固，亦祛邪无力，外邪内袭，稽留难去，久伏于肺，肺气被郁，则咳嗽缠绵日久，迁延反复。脾气虚则中运失健，津液布散失调，易聚生痰饮，痰饮伏肺，风痰搏结于气道，遂见哮鸣声低。肺开窍于鼻，肺气不足，风寒之邪乘虚侵犯鼻窍，致津液停聚鼻窍，肺脾之气失于摄纳故打喷嚏，清涕如水。舌质淡，边有齿痕，苔白，脉细弱均为肺脾气虚之象。结合四诊，辩证为风邪犯肺，肺脾气虚证，治以宣肺健脾理气。

方中黄芪补益肺脾之气，兼固表散邪为君药。白术既可健脾益气，又可燥湿利水，还可助黄芪固表止汗；防风入肺经，散寒祛风固表，二者为臣药，培脾土以生肺金，补中寓散，不仅增强君药固护体内正气以御外邪之功，还可祛邪外出。紫苏叶、桔梗功擅宣肺通窍，理气止咳；辛夷、白芷为鼻部疾病之要药，二者均为辛温之品，归肺胃经，具有宣通鼻窍、疏散风寒之功；陈皮、茯苓入肺脾二经，功擅燥湿化痰，理气健脾；治脾以通腑顺气为先，脾胃为水谷精微转输之处，而六腑具有传导糟粕之功，二者功能相互影响，六腑顺畅则脾胃建运，故以枳壳宽中行气，厚朴行气消痰，鸡内金健运脾胃；赤芍清热凉血，散而不补，白芍养血敛阴、补而不泻，二者一散一敛，同用加强缓急之功；乌梅、五味子酸敛收涩，

助白芍收敛之功，既防宣散太过，又可攻补兼施，固护肺气，共为臣药。甘草利咽止咳、缓急和中，兼能调和诸药，与白芍相配，酸甘化阴，缓急解痉，为使药。全方共奏疏风理气，补益肺脾之功。

参考文献:

[1] 北京医学会过敏变态反应学分会.过敏性疾病诊治和预防专家共识（I）[J].中华预防医学杂志,2022,56(10):1387-1394.

[2]PAWANKAR R, HOLGATE SJ, CANONICA GW, et al. WAO white book on allergy(update2013)[EB/OL]. (2013-02-10)[2018-12-30].

[3]王东坡,李卫红,丁雷,等.玉屏风散释名、类方及其出处考证[J].安徽中医药大学学报,2015,34(03):6-8.

[4]郑劼,包凯帆,李伟.基于益气固表功效探讨玉屏风散抗过敏复发的作用及机制[J].南京中医药大学学报,2019,35(05):606-612.

[5]JIN H, WANG L, LI B, et al. Astragaloside IV Ameliorates Airway Inflammation in an Established Murine Model of Asthma by Inhibiting the mTORC1 Signaling Pathway[J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2017,2017:4037086.

[6]CHEN Y, CHEN Z, WANG G, et al. The Effects of Saposhnikovia divaricata Aqueous Extracts on the Inflammation and Intestinal Microflora in Allergic Rhinitis Mice[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2022, 2022:1052359.

66. 基于 UPLC-MS/MS 和网络药理学探讨桑梅止咳颗粒治疗过敏性哮喘的分子机制

李凯[1, 2]，张诗瑜[1, 2]，崔红生[2*]

（1.北京中医药大学，北京，100029；2.北京中医药大学第三附属医院，北京，100029）

摘要　目的：采用超高效液相色谱-串联质谱(UPLC-MS/MS)和网络药理学技术，探讨桑梅止咳颗粒治疗过敏性哮喘的分子作用机制。**方法：**采用 UPLC-MS/MS 初步鉴定桑梅止咳颗粒入血后的主要活性成分，随后应用网络药理学预测桑梅止咳颗粒治疗过敏性哮喘的靶点和关键通路。**结果：**UPLC-MS/MS 鉴定出 70 种入血成分，共筛选出 28 种潜在活性成分。网络药理学分析显示，桑梅止咳颗粒中的阿格拉宾、康普瑞汀 A4、莪术二酮、木兰花碱等 22 种活性化合物可能通过靶向 JAK-STAT、HIF-1、PI3K/AKT 等多种信号通路治疗过敏性哮喘。**结论：**桑梅止咳颗粒通过多靶点和信号通路发挥对过敏性哮喘的治疗作用，该结果可进一步为桑梅止咳颗粒抗过敏性哮喘的作用机制研究提供理论依据和科研思路。

关键词：桑梅止咳颗粒；过敏性哮喘；超高效液相色谱-串联质谱法；网络药理学；分子机制

Molecular mechanism of Sangmei Zhike granules in treatment of allergic asthma based on UPLC-MS/MS and network pharmacology

Li Kai[1, 2], Zhang Shiyu[1, 2], Cui Hongsheng[2 *]

（1.*Beijing University of Chinese Medicine，Beijing 100029，China*；2. *Beijing University of Chinese Medicine Third Affiliated Hospital，Beijing 100029，China*）

Abstract　Objective: This study aims to investigate the molecular mechanisms by which Sangmei Zhike Granules (SZG) treat allergic asthma using ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS) and network pharmacology techniques. **Methods:** UPLC-MS/MS was employed to preliminarily identify the major active components of SZG in the bloodstream. Subsequently, network pharmacology was utilized to predict the potential targets and

key pathways through which SZG exerts its therapeutic effects on allergic asthma. **Results:** UPLC-MS/MS identified 70 blood-absorbed components, from which 28 potential active ingredients were screened. Network pharmacology analysis indicated that 22 active compounds, including agraphein, complanatoside A4, curcumin, and magnoflorine, might ameliorate allergic asthma by targeting multiple signaling pathways such as JAK-STAT, HIF-1, and PI3K/AKT. **Conclusion:** Sangmei Zhike Granules exert therapeutic effects on allergic asthma through multiple targets and signaling pathways. These findings provide Theoretical basis and scientific research ideas for further research into the anti-allergic mechanisms of SZG.

Key words: Sangmei Zhike Granules; allergic asthma; UPLC-MS/MS; network pharmacology; molecular mechanism

过敏性哮喘是一类由 Th2 炎症反应驱动的 2 型哮喘，以变应原诱发的气道高反应、IgE 升高和气道嗜酸性炎症为特征，常伴随过敏性鼻炎、荨麻疹等其他过敏性疾病，有明显的家族遗传性[1]。作为支气管哮喘重要的表型之一，过敏性哮喘在未控制哮喘中的占比为 58%，在重症哮喘中占 47%[2]。中医药作为我国传统的补充替代医学，在哮喘的防治中扮演着重要角色[3]。桑梅止咳颗粒是崔红生教授用于治疗过敏性哮喘的经验方，由桑叶、桑白皮、乌梅、五味子、白芍、炙甘草、杏仁、枇杷叶、地骨皮、桔梗等中药组成，具有祛风养阴、降逆平喘的作用。虽然桑梅止咳颗粒显著的临床疗效已经在既往研究中得到了证实[4]，但其治疗过敏性哮喘的分子机制仍亟待进一步研究。本研究采用高效液相色谱-串联质谱法（ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry，HPLC-MS/MS）结合网络药理学对桑梅止咳颗粒的入血活性成分及可能的作用机制进行分析，以期为桑梅止咳颗粒的药效物质基础提供科学依据。

1. 材料与方法

1.1 HPLC-MS/MS 分析

1.1.1 试剂

乙腈（HPLC 级）、甲醇（HPLC 级）和甲酸（HPLC 级）均购自 Thermo Fisher Scientific 公司（CAS:A998-4，A452-4，A117-50）；纯水。

1.1.2 仪器

超声波清洗机（深圳福洋科技集团有限公司）；漩涡振荡器（上海汗诺仪器有限公司）；台式高速冷冻离心机（上海卢湘仪离心机仪器有限公司）；高效液相色谱仪（Waters 公司）；色谱柱（Waters 公司）；PDA 检测器（Waters 公司）；高分辨液质联用质谱仪（Thermo Fisher Scientific 公司）。

1.1.3 中药样本的制备

桑梅止咳颗粒以桑叶、桑白皮、乌梅、五味子、白芍、炙甘草、杏仁、枇杷叶、地骨皮、桔梗按 10:10:6:6:10:6:10:15:10:10 的重量比组成，由北京康仁堂药业有限公司生产制备，购自北京中医药大学第三附属医院中药房。

1.1.4 含药血清和对照血清的制备

SPF 级雄性 SD 大鼠 6 只（体重 220~250 g），购自北京卫通利华实验动物科技有限公司（动物许可证编号:SYXK (Beijing) 2021-000）。大鼠饲养在北京中医药大学 SPF 动物实验室[SYXK (Beijing) 2020-0033]，温度为(23±2)℃，湿度为(55±10)%，自由进食和饮水，饲喂标准营养颗粒大鼠饲料。本研究经北京中医药大学医学与实验动物伦理委员会审核通过，动物实验伦理审批号：BUCM-2023020802-1188。随机取 3 只大鼠为治疗组，给予桑梅止咳颗粒灌胃，药液浓度为 1.5 $g \cdot mL^{-1}$，4 mL/次，2 次/日，连续 7 天。剩余 3 只大鼠为对照组，予等量生理盐水灌胃。在末次给药之前禁食且自由饮水 12 小时，分别在灌胃后 30min、60min、120min 采血 0.5 mL。血浆样本均匀混合后置于肝素钠抗凝管中，4000rpm 离心 10 min 得到血清，于−80℃保存。

1.1.5 中药样本预处理

将样本研磨均匀，取 100 mg 于 1.5mL 离心管中，加入 1 mL 纯水，涡旋 1 min，混合均匀，离心 10 min（12000 rpm，4℃），上清液过 0.22 μm 的水相滤膜后，装入检测瓶。

1.1.6 血清样品的预处理

将血清样本于 4℃解冻，分别取 150 μL 样本至 1.5 mL EP 管中，涡旋 1 min，混合均匀，取 500 μL 上清液装入 LC-MS 进样小瓶浓缩干燥，加入 150 μL 水-甲醇-乙腈（V:V:V=1:2:1）复溶，取 100 μL 上清液装入检测瓶中进行分析，所有样品另取等量上清液混合成质量控制样品上机检测。

1.1.7 液相色谱-质谱条件

ACQUITY UPLC I-Class HF 超高效液相串联 QE 高分辨质谱仪组成的液质联用系统；配备加热电喷雾电离源（Thermo Fisher Scientific，Waltham，MA，USA）的 Q-Exactive 高分辨率质谱仪；ACQUITY UPLC HSS T3 色谱柱（100 mm×2.1 mm，1.8μm），正负离子模式，柱温 45℃；流动相：（A）水（含 0.1%甲酸），（B）乙腈（含 0.1%甲酸）。洗脱梯度：0.01 min，5% B；2 min，5% B；4 min，30% B；8 min，50% B；10 min，80% B；14 min，100% B；100% B 下保持 1 min，在 0.1 min 内降至 5%B 保持 1 min。流速：0.35 mL/min，进样量：5μL。PDA 扫描范围：210-400 nm。样品质谱信号以正离子和负离子扫描模式收集。质谱仪的操作参数如下：喷雾电压，3800 V（+）和 3000 V（-）；毛细管温度，320℃；辅助气体加热器温度，350℃；鞘层气体流速，35 Arb；辅助气体流速，8 Arb；S 透镜 RF 水平，50；质量范围，100-1200 m/z；完整的 MS 分辨率，70000；MS/MS 分辨率，17500；NCE/阶梯式 NCE，10、20 和 40 eV。

1.1.8 数据预处理与分析

使用 Progenesis QI V2.3 软件（Nonlinear Dynamics, Newcastle, UK）对原始数据进行基线过滤、峰识别、积分、保留时间校正、峰对齐和归一化。基于精确的质量电荷比（M/z）、二次片段和同位素分布，利用 LuMet-TCM、Animal-DB 和 Herb 数据库对化合物进行鉴定。

1.2 网络药理学

1.2.1 桑梅止咳颗粒入血有效成分及靶点预测

通过 UPLC-MS/MS 分析得到桑梅止咳颗粒入血的原型成分和代谢物。然后使用 SwissADME 在线平台（http://www.swissadme.ch/index.php）去除胃肠道吸收不良的成分，并进一步筛选符合 Lipinski 五原则的成分。借助 SwissTargetPrediction 平台（http://www.swisstargetprediction.ch/）预测成分潜在的靶点，合并删除重复项，得到桑梅止咳颗粒的入血活性成分靶点。

1.2.2 过敏性哮喘疾病靶点筛选

采用 Genecards（https://www.genecards.org/）、DrugBank（https://go.drugbank.com/）、NCBI（https://www.ncbi.nlm.nih.gov/）、OMIM（https://omim.org/）和 PharmGKB（https://www.pharmgkb.org/）数据

库，以“过敏性哮喘”为关键词进行检索，获取过敏性哮喘的靶点信息，合并删除重复项，得到过敏性哮喘的疾病靶点。

1.2.3 成分-疾病交集靶点

利用 Venny 2.1.0 平台（https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/）获得成分与疾病的交叉基因，并导出这些基因。

1.2.4 “成分–靶点”网络关系图及蛋白互作网络（PPI）的构建

采用 Cytoscape 3.8.0 软件生成“成分–靶点”网络图，根据与过敏性哮喘靶点的匹配数量，选择前 10 个化合物作为桑梅止咳颗粒的核心成分。将交集靶点导入 String 数据库(https://cn.string-db.org/)进行 PPI 网络交互，将得到的数据文件导入 Cytoscape 3.8.0 软件中进行拓扑分析。

1.2.5 GO 和 KEGG 富集分析

通过基因本体(GO，https://geneontology.org/)和京都基因与基因组百科全书(KEGG，https://www.kegg.jp/)进行富集分析，利用 GO 数据库对桑梅止咳颗粒在过敏性哮喘中的核心靶点进行识别、分类，并将其标注为三个生物学方面：分子功能（MF）、细胞成分（CC）和生物过程（BP）。利用 R 4.0.2 软件获取交集靶点的 Entrez ID，随后筛选出所有相关通路和 GO 项（$P<0.05$）。

2. 结果

2.1 桑梅止咳颗粒的入血活性成分

UPLC-MS/MS 分析鉴定出 70 种桑梅止咳颗粒的入血成分，其质谱如图 1 所示。经过上述筛选过程，共得到 28 种具有靶点的入血活性成分及代谢物，部分成分的结构图和代谢图见图 2，补充材料中的图 S1-S22 提供了所有具有过敏性哮喘相关靶点的入血成分的结构图和代谢图。

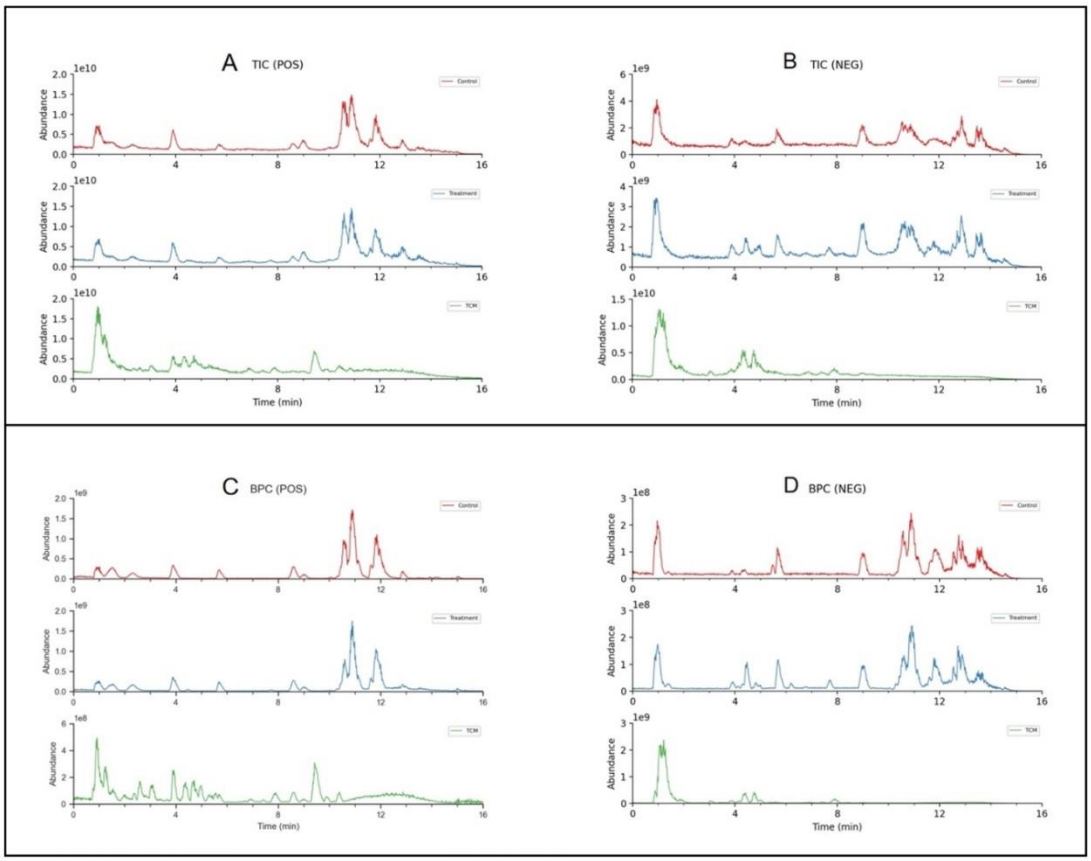


图 1 正离子模式和负离子模式下中药样品、含药血清和对照血清样品的总离子色谱图（TIC）和基峰色谱图（BPC）的扫描图。红色曲线代表对照血清，蓝色代表桑梅止咳颗粒药物血清，绿色代表中药样品。（A）TIC 处于正离子模式。（B）TIC 处于负离子模式。（C）BPC 处于正离子模式。（D）BPC 处于负离子模式。

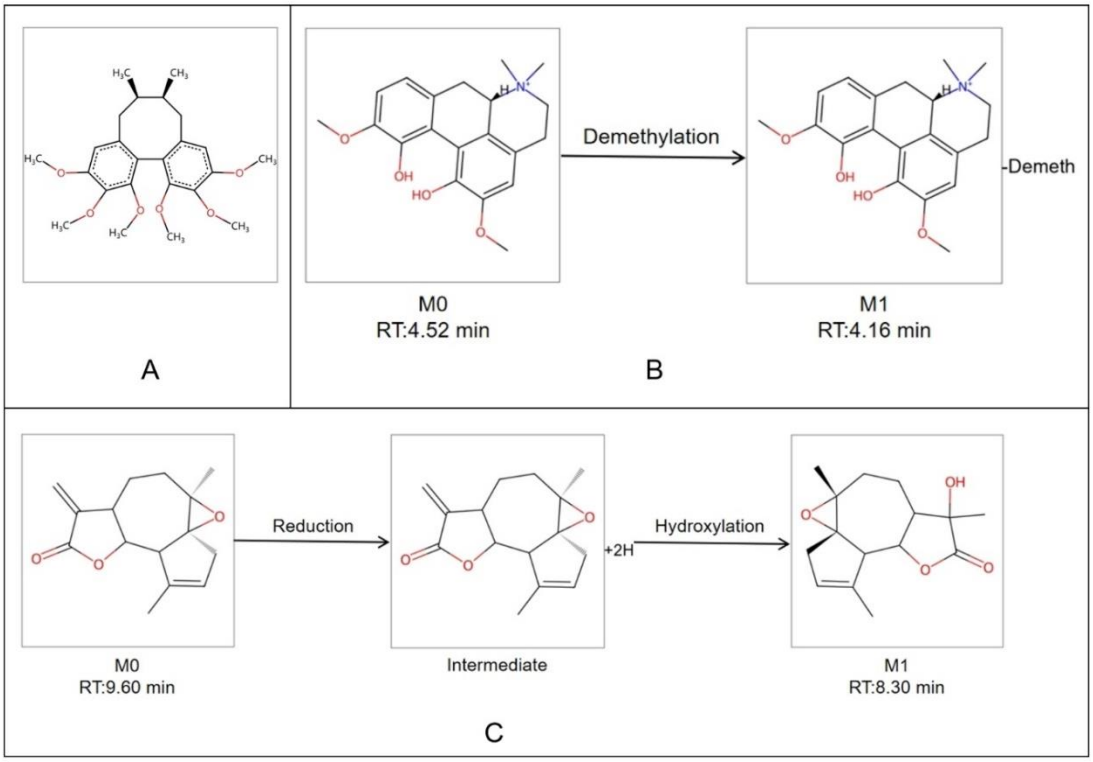


图 2　部分活性成分的结构图和代谢图。（A）五味子甲素的分子结构。（B）木兰花碱去甲基化后形成木兰花碱代谢物 1（M1）。（C）阿格拉宾还原化和羟基化后形成阿格拉宾_M1。

2.2 桑梅止咳颗粒治疗过敏性哮喘靶点的鉴定

桑梅止咳颗粒的入血活性成分共鉴定出 584 个潜在靶点。将从 GeneCards 数据库、OMIM 数据库、PharmGKB 数据库、NCBI Gene 数据库、DrugBank 数据库获取的过敏性哮喘的疾病靶点合并去重，得到 826 个过敏性哮喘的疾病靶点。二者相交后显示桑梅止咳颗粒与过敏性哮喘之间存在 113 个交集靶点。此外，鉴定出 22 种活性成分与过敏性哮喘具有共同靶点，具体信息见补充材料中的附表 1。

2.3 PPI 网络和核心靶点

将 String 数据库对 113 个交集靶点的分析结果导入 CytoNCA 软件进行网络构建、集中和可视化，形成一个由 97 个节点和 456 个节点相互作用（边）组成的 PPI 网络（见图 3A）。借助 R 软件对 PPI 网络进行了两轮筛选，选择 13 个大于中位数的靶点作为关键靶点（见图 3B）。

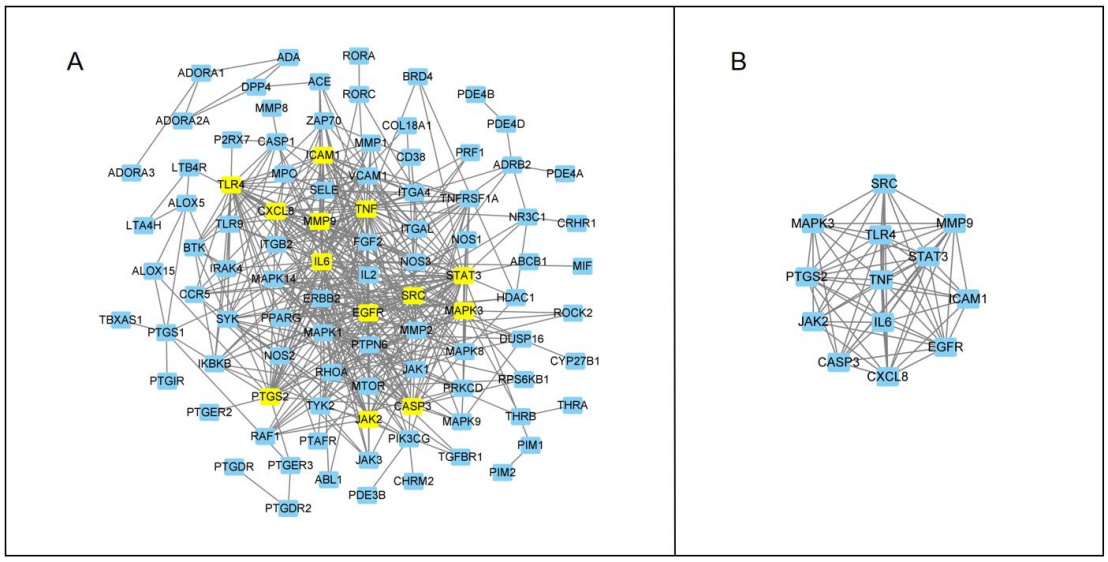


图 3 （A）药物-疾病交集靶点 PPI 网络图，黄色节点为两轮筛选后得出的核心靶点。（B）13 个关键靶点 PPI 网络图。节点代表靶蛋白，线条代表靶蛋白之间的相互作用。

2.4 GO 和 KEGG 通路富集

通过 GO 功能富集分析，获得 2122 个具有统计学意义（P<0.05）的 BP 项，包括调节循环系统炎症反应、血管过程、白细胞迁移和肽基酪氨酸磷酸化。此外，得出 65 个 CC 项，包括膜微域、质膜筏、质膜信号受体复合物和囊泡腔。共检测到 127 个 MF 项，如非跨膜蛋白酪氨酸激酶活性、蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶活性和 MAP 激酶活性。将 BP、CC 和 MF 的前 10 项进行可视化(见图 4A)。

通过 KEGG 通路分析，共获得 163 条信号通路（P＜0.05），将前 10 条通路可视（见图 4B)。通过查阅文献，我们筛选出 36 条与哮喘相关的信号通路，包括磷酸肌醇 3-激酶（PI3K）/蛋白激酶 B（AKT）信号通路、IL-17 信号通路和 NOD 样受体（NLR）信号通路等。

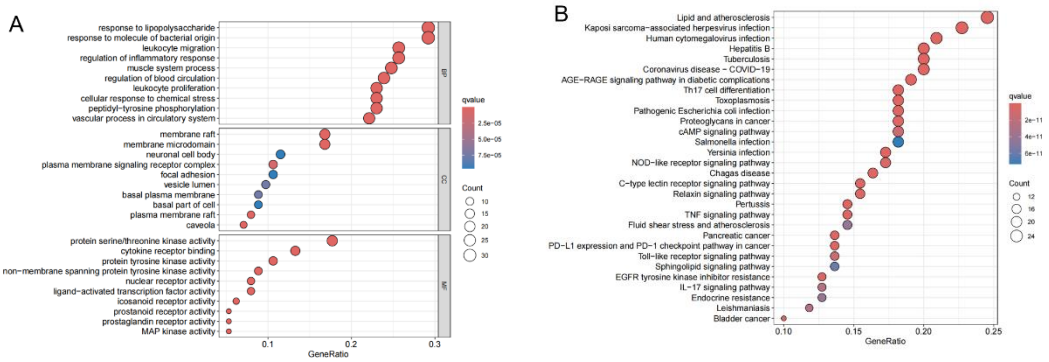


图 4 （A）GO 本体富集分析的结果。（B）通过 KEGG 富集分析可视化了前 30 条途径。

2.5 “化合物-靶点”网络关系图

利用 Cytoscape 3.8.0 软件构建化合物-靶点”网络（见图 5），根据匹配的疾病靶标数量，鉴定出前 10 位的核心活性成分及代谢物，包括 (25R)-12α-羟基螺环甾-4-烯-3-酮_M1、24-羟基甘草次酸、阿格拉宾_M1、康普瑞汀 A4_M1、莪术二酮_M1、木兰花碱_M1、新莪术二酮_M1、Phaeocaulisin E_M1、五味子甲素、飞龙掌血内酯_M1。

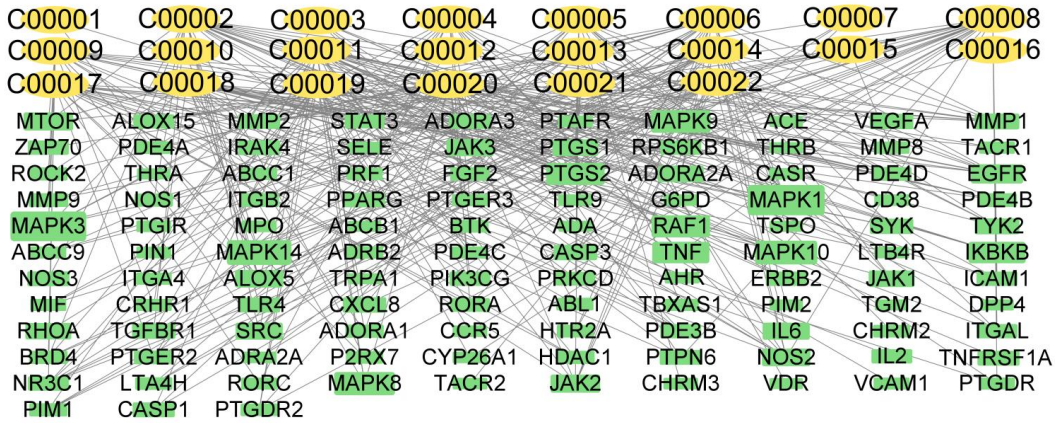


图 5 “化合物-靶点”网络关系图。C00001（compound00001）：3-咖啡酰奎尼酸甲酯_M1，其余化合物的排序同附表 1。

3. 讨论

本研究探索了桑梅止咳颗粒治疗过敏性哮喘的分子基础，通过 UPLC-MS/MS 共鉴定出 22 种治疗过敏性哮喘的入血活性成分及代谢物。研究表

明五味子甲素可通过抑制 NF-κB 信号通路的激活，降低 Th2 细胞比例，减轻炎症对上皮细胞的损伤，有效缓解哮喘症状[5]。木兰花碱通过抑制 MAPK 信号通路，降低磷酸化蛋白 p38、ERK 和 JNK 的表达，具有抗炎和抗过敏作用[6]。Phaeoculisin E 能够抑制 LPS 诱导的 RAW 264.7 巨噬细胞中一氧化氮的形成，被视为一种潜在的抗炎剂[7]。阿格拉宾通过抑制 NLRP-3 炎性小体和 IL-1β、IL-18 等促炎细胞因子的产生，能够有效缓解呼吸道炎症[8]。莪术二酮可抑制中性粒细胞的募集和浸润，减少中性粒细胞胞外陷阱(NETs)的形成，有效改善炎症导致的肺损伤[9]。飞龙掌血内酯能够显著抑制一氧化氮的产生、ERK1/2 的磷酸化和 LPS 诱导的 NF-κB 的激活，使其成为一种有前景的抗炎剂[10]。

通过 KEGG 富集分析，我们筛选出了桑梅止咳颗粒抗过敏性哮喘潜在的信号通路。其中，在 JAK-STAT 信号通路中，当细胞因子激活 JAK 家族成员后，STAT 蛋白将二聚化并转移至细胞核，以此调节 Th 细胞分化基因的表达，从而促进哮喘的发展[11]。一项研究表明，IL-13 可以通过活化的单核细胞中的 IL-4Rα/JAK2/STAT3 级联反应来调节某些关键炎症基因的表达[12]。STAT3 被证明不仅能够促进 M2 巨噬细胞活化[13]，还能促进 STAT6 与靶基因相结合，这对 Th2 细胞相关细胞因子和转录因子的表达具有重要作用[14]。缺氧诱导因子（HIF）1 信号通路可被气道缺氧、NO 和炎症引起的各种生长因子激活，HIF-1α 随后易位至细胞核，从而促进葡萄糖转运蛋白 1、促红细胞生成素、血管内皮生长因子以及其他缺氧反应基因等基因的表达[15]。大量研究表明 HIF-1α 可通过激活 NF-κB 调节嗜酸性粒细胞活性，增强气道上皮炎症[16, 17]。最近的研究进一步表明，通过抑制 HIF-1 信号通路中的 PI3K/Akt/mTOR/HIF-1α/VEGF 信号级联反应，可显著改善 OVA 诱导的哮喘模型气道高反应性和病理改变[18]。PI3K/AKT 信号通路能被多种细胞刺激和毒性损伤激活，在调节细胞周期、凋亡、血管生成、迁移和侵袭等方面具有重要作用[19]，也可通过调控 miR-107 和缺氧诱导的转录因子 FOXC1 参与哮喘的发病过程[20]。此外，它还能调控 NF-κB 和糖原合成酶激酶 3β (GSK3β)的激活，提高 IL-4、IL-6、IL-8、TNF-α 和 IgE 的表达水平[21]。

综上所述，本研究通过 UPLC-MS/MS 鉴定和分析了桑梅止咳颗粒的入血成分，对其进行抗过敏性哮喘的网络药理学研究，表明其通过多靶点、多途径干预过敏性哮喘，结果可为进一步研究提供理论依据和科研思路。

参考文献

[1] 中华医学会变态反应分会呼吸过敏学组（筹） 中. 中国过敏性哮喘诊治指南（第一版，2019年） [J]. 中华内科杂志, 2019, 58(9): 636-55.

[2] TOGNELLA S, MICHELETTO C, ROGGERI A, et al. Organization, Clinical and Management Indicators on the First Year of Activity of an Outpatient Clinic Dedicated to the Diagnosis and Treatment of Severe Asthma in Italy [J]. Journal of asthma and allergy, 2021, 14: 1011-8.

[3] LIU J X, ZHANG Y, YUAN H Y, et al. The treatment of asthma using the Chinese Materia Medica [J]. Journal of ethnopharmacology, 2021, 269: 113558.

[4] 于小佳. 桑梅止咳颗粒治疗咳嗽变异性哮喘（风伏阴伤证）的临床疗效观察 [D]; 北京中医药大学, 2018.

[5] QIU Q, ZHANG W, LIU K, et al. Schisandrin A ameliorates airway inflammation in model of asthma by attenuating Th2 response [J]. European journal of pharmacology, 2023, 953: 175850.

[6] OKON E, KUKULA-KOCH W, JARZAB A, et al. Advances in Chemistry and Bioactivity of Magnoflorine and Magnoflorine-Containing Extracts [J]. International journal of molecular sciences, 2020, 21(4).

[7] LIU Y, MA J, ZHAO Q, et al. Guaiane-type sesquiterpenes from Curcuma phaeocaulis and their inhibitory effects on nitric oxide production [J]. Journal of natural products, 2013, 76(6): 1150-6.

[8] MANAYI A, NABAVI S M, KHAYATKASHANI M, et al. Arglabin could target inflammasome-induced ARDS and cytokine storm associated with COVID-19 [J]. Molecular biology reports, 2021, 48(12): 8221-5.

[9] YANG K, WU B, WEI W, et al. Curdione ameliorates sepsis-induced lung injury by inhibiting platelet-mediated neutrophil extracellular trap formation [J]. International immunopharmacology, 2023, 118: 110082.

[10] KUMAGAI M, WATANABE A, YOSHIDA I, et al. Evaluation of Aculeatin and Toddaculin Isolated from Toddalia asiatica as Anti-inflammatory Agents in LPS-Stimulated RAW264 Macrophages [J]. Biological & pharmaceutical bulletin, 2018, 41(1): 132-7.

[11] VALE K. Targeting the JAK-STAT pathway in the treatment of 'Th2-high' severe asthma [J]. Future medicinal chemistry, 2016, 8(4): 405-19.

[12] BHATTACHARJEE A, SHUKLA M, YAKUBENKO V P, et al. IL-4 and IL-13 employ discrete signaling pathways for target gene expression in alternatively activated monocytes/macrophages [J]. Free radical biology & medicine, 2013, 54: 1-16.

[13] ZHONG Y, HUANG T, HUANG J, et al. The HDAC10 instructs macrophage M2 program via deacetylation of STAT3 and promotes allergic airway inflammation [J]. Theranostics, 2023, 13(11): 3568-81.

[14] STRITESKY G L, MUTHUKRISHNAN R, SEHRA S, et al. The transcription factor STAT3 is required for T helper 2 cell development [J]. Immunity, 2011, 34(1): 39-49.

[15] YANG C, ZHONG Z F, WANG S P, et al. HIF-1: structure, biology and natural modulators [J]. Chinese journal of natural medicines, 2021, 19(7): 521-7.

[16] WANG X, LIU C, WU L, et al. Potent ameliorating effect of Hypoxia-inducible factor 1α (HIF-1α) antagonist YC-1 on combined allergic rhinitis and asthma syndrome (CARAS) in Rats [J]. European journal of pharmacology, 2016, 788: 343-50.

[17]PAŁGAN K, BARTUZI Z. Angiogenesis in bronchial asthma [J]. International journal of immunopathology and pharmacology, 2015, 28(3): 415-20.
[18]NGUYEN V, ZHANG Q, PAN F, et al. Zi-Su-Zi decoction improves airway hyperresponsiveness in cough-variant asthma rat model through PI3K/AKT1/mTOR, JAK2/STAT3 and HIF-1α/NF-κB signaling pathways [J]. Journal of ethnopharmacology, 2023, 314: 116637.
[19]SANG X, YING J, WAN X, et al. Screening of Bioactive Fraction of Radix Paeoniae Alba and Enhancing Anti-Allergic Asthma by Stir-Frying Through Regulating PI3K/AKT Signaling Pathway [J]. Frontiers in pharmacology, 2022, 13: 863403.
[20]ATHARI S S. Targeting cell signaling in allergic asthma [J]. Signal transduction and targeted therapy, 2019, 4: 45.
[21]FENG X J, LIU S X, WU C, et al. The PTEN/PI3K/Akt signaling pathway mediates HMGB1-induced cell proliferation by regulating the NF-κB/cyclin D1 pathway in mouse mesangial cells [J]. American journal of physiology Cell physiology, 2014, 306(12): C1119-28.

67. 基于孟德尔随机化探讨微量营养素循环水平与过敏性哮喘的因果关联

李凯[1,3]，兰瑞恒[1,3]，王济[2]，崔红生[3]*

（1.北京中医药大学，北京，100029；2.北京中医药大学国家中医体质与治未病研究院，北京，100029；3.北京中医药大学第三附属医院，北京，100029）

【摘要】 **目的** 从遗传学角度分析15种常见的微量营养素的循环水平与过敏性哮喘之间是否存在因果关系。**方法** 基于大型公开的全基因组关联研究（genome-wide association study, GWAS）数据，采用两样本孟德尔随机化（Mendelian randomization, MR）分析方法，选择与15种微量营养素相关的单核苷酸多态性（single nucleotide polymorphisms, SNPs）作为遗传工具变量，利用逆方差加权法(inverse variance weighted，IVW)、加权中位数法（weighted median, WM）、MR-Egger回归、简单模式（simple mode）和加权模式（weighted mode）进行MR分析。通过Cochran’s *Q*值评估异质性，MR-Egger检验水平多效性，留一法进行敏感性分析以保证结果的稳健性。**结果** 纳入了188个SNP作为评估微量营养素循环水平与过敏性哮喘因果关联的工具变量。IVW分析法结果显示血清镁水平与过敏性哮喘之间呈负相关[比值比（odds ratio, *OR*）=0.713，95% 置信区间（confidence interval, CI）：0.545～0.932，*P*=0.014]，MR-Egger回归法得出一致结果（*OR*=0.542，95% CI：0.320～0.920，*P*=0.038）。本次研究结果不支持其余血清微量营养素浓度与过敏性哮喘之间存在因果关系及统计学意义。Cochran *Q*检验提示血清镁水平与过敏性哮喘的因果关系不存在异质性，MR-Egger截距测试法显示SNP不存在水平多效性，留一法检验显示该结果具有稳健性。**结论** 血清镁水平与过敏性哮喘之间呈负相关，补充血清镁可防治过敏性哮喘。

【关键词】 微量营养素；镁；过敏性哮喘；孟德尔随机化研究；因果关系

Causal association between circulating levels of micronutrients and allergic asthma based on Mendelian randomization

Li Kai[1,3], Lan Ruiheng[1,3], Wang Ji[2], Cui Hongsheng[3]*

（1.*Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China*; 2.*National Institute of Traditional Chinese Medicine Constitution and Preventive Treatment of Disease, Beijing University of*

Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 3.Beijing University of Chinese Medicine Third Affiliated Hospital, Beijing 100029, China）

【Abstract】 **Objective** To analyze whether there is a causal relationship between the circulating levels of 15 common micronutrients and allergic asthma from the perspective of genetics. **Methods** Based on large published genome-wide association study (GWAS) data, two sample Mendelian randomization (MR) analysis method was used to select single nucleotide polymorphisms (SNPs) associated with 15 micronutrients as genetic tool variables, and inverse variance weighted method (IVW), weighted median method (WM), Mr-egger regression, simple mode and weighted mode were used for MR analysis. The heterogeneity was evaluated by Cochran's *Q* value, the level pleiotropy was tested by Mr-egger, and the sensitivity analysis was performed by leaving one out method to ensure the robustness of the results. **Results** 188 SNPs were included as instrumental variables to evaluate the causal [4]association between the circulating levels of micronutrients and allergic asthma. IVW analysis showed that there was a negative correlation between serum magnesium level and allergic asthma [odds ratio (*OR*) = 0.713, 95% confidence interval (CI): 0.545 ~ 0.932, *P* = 0.014], and Mr-egger regression showed a consistent result (*OR* = 0.542, 95% CI:0.320 ~ 0.920, *P* = 0.038). The results of this study do not support the causal relationship and statistical significance between the concentration of other serum micronutrients and allergic asthma. Cochran *Q* test suggested that there was no heterogeneity in the causal relationship between serum magnesium level and allergic asthma. Mr-egger intercept test showed that there was no horizontal pleiotropy of SNPs, and leave one out test showed that the result was robust. **Conclusion** There is a negative correlation between

[4] 国家自然科学基金面上项目（No. 82174243），国家中医药管理局高水平中医药重点学科—中医体质学（编号：zyyzdxk-2023251）

serum magnesium level and allergic asthma, and serum magnesium supplementation can prevent and treat allergic asthma.

【Key words】Micronutrients; magnesium; allergic asthma; Mendelian randomization study; causal relationship

过敏性哮喘是一类由变应原诱发的以气道高反应性、IgE 升高和气道嗜酸性炎症为特征的呼吸系统疾病，常与过敏性鼻炎、荨麻疹等其他过敏性疾病相关或共存，并伴有明显的家族遗传性[1]。

越来越多的研究证据表明，许多常见的微量营养素可能在过敏性哮喘的发展中发挥重要作用，但部分结果并不一致。全球哮喘倡议报告（GINA）指出，静脉注射硫酸镁可用于急性发作的难治性重症哮喘患者，有效减少患者住院率[2]。一些横断面病例对照研究发现，哮喘急性发作患者的血清镁离子水平显著降低，并与哮喘严重程度之间存在显著相关性，可作为哮喘严重程度的重要标志物[3, 4]。然而一项随机对照试验显示，静脉注射硫酸镁对于急性哮喘的治疗效果并不显著，其疗效相对有限[5]。大多数研究者认为，哮喘患者血清中的铜水平明显高于正常人群[6-8]。锌和硒可以改善哮喘中的氧化应激，在哮喘患者血清中的水平均显著降低[8-10]。蔡凯晋和 Jonathan 的临床研究均发现，哮喘急性发作的患者合并低钾血症的概率增高[11, 12]。两项基于 NHANES 数据库的大型研究发现，血清叶酸水平与血液嗜酸性粒细胞计数呈负相关，增加叶酸的摄入能有效降低哮喘的发生风险[13, 14]。胡骏等通过荟萃分析证实，哮喘患者的血清维生素 A 水平低于健康对照组，但与哮喘发生风险无显著相关性[15]。另一项荟萃分析却指出，补充维生素 A 与特应性疾病风险增加有关[16]。Carolina 和 Ghalibaf 的研究均表明维生素 C 与哮喘风险为负相关，可作为哮喘的潜在疗法[17, 18]。有研究表示，维生素 D 水平降低与过敏性哮喘显著相关[19]，补充维生素 D 能有效改善哮喘[20-22]。目前的研究认为，维生素 E 的亚型 α-生育酚具有抗过敏性炎症功能，能够减轻哮喘的气道炎症，而 γ-生育酚与之相悖，在过敏与哮喘中起促炎作用[23]。然而，传统的观察性临床研究无法厘清微量营养素与哮喘之间的因果关系，且可能受到混杂因素的影响，导致结果偏倚[14]。而随机对照试验则受到伦理学、受试者依从性、研究期限等因素的制约，且可能存在研究样本的取样偏差，如排除危及生命的重症哮喘患者[5]。

孟德尔随机化方法可通过使用遗传变异作为工具变量来探索暴露与疾病之间的潜在因果关系[24]。因生物受孕时基因型被随机分配，遗传变异作为暴露的工具变量所解释的暴露变异先于结局，避免了反向因果关系错判。以及潜在混杂变量对遗传变异无影响，观察性研究的限制得以成功解决[25]。本研究进行了两样本MR分析，以调查15种微量营养素（包括镁、铜、锌、硒、铁、钾、钙、叶酸、胡萝卜素和维生素A/B6/B12/C/D/E）循环浓度与过敏性哮喘之间的因果关系。

1 资料与方法

1.1 研究与设计

本研究采用两样本MR分析来预测遗传决定的循环微量营养素浓度与过敏性哮喘风险之间的因果关系，主要通过基于全基因组关联研究数据的遗传工具变量单核苷酸多态性作为微量营养素循环浓度的工具变量，以期有效减少混杂因素的影响，提高研究的准确性和可信度。以“循环微量营养素浓度”作为暴露因素，“过敏性哮喘”作为结局变量，分析评估“循环微量营养素浓度”与“过敏性哮喘”间的因果效应，并进行敏感性分析以检验结果的可靠性。

MR分析工具变量SNPs应同时满足以下3个核心假设[25]：（1）相关性假设：SNPs应与微量营养素的循环浓度密切相关；（2）独立性假设：SNPs应与任何潜在的混杂因素无关；（3）排他性假设：SNPs应仅通过微量营养素的浓度与过敏性哮喘风险相关。

1.2 数据来源

在本研究中，两样本MR研究的循环微量营养素暴露数据来源于国外开源的IEU Open GWAS 数据库（https://gwas.mrcieu.ac.uk/),各微量营养素暴露数据集的详细信息见补充材料的附表1。

过敏性哮喘的汇总统计数据摘自FinnGen数据库（https://www.finngen.fi / en /）第10次释放数据，该数据集发表于2023年，总样本为238 808例（病例组10 723例，对照组228 085例），其中大部分数据已进行非识别化处理，以上数据均局限于欧洲血统的参与者群体。本研究中所有数据均来自公开数据库的汇总数据，不涉及伦理审批问题。

1.3 工具变量选择

工具变量 SNP 需与暴露因素之间显著相关，以确保关联性假设的有效性。同时，为确保 SNP 的独立性，去除结果偏倚，本研究采用 R 软件(版本 4. 3. 1)对 SNP 数据进行以下条件筛选：① 筛选与暴露因素显著相关（$P<5\times10^{-6}$）的 SNP；② 为去除连锁不平衡影响，设置遗传距离为 10 000 kb，连锁不平衡参数 $R^2<0.001$。R^2 代表 SNP 解释的危险因素变异性的比例，计算公式为 $R^2=2\times(1-MAF)\times MAF\times(\beta1/SD)^2$，其中 MAF 为暴露的次要等位基因频率，β1 为暴露的等位基因效应值，SD 为标准差[26]；③ 为去除弱工具变量偏倚，选用 $F>10$ 的 SNP，计算公式为 $F=(N-2)\times R^2/(1-R^2)$，其中 N 为样本量[27]。

1.4 统计学方法

本研究采用 IVW 作为主要的研究方法，以评估微量营养素与过敏性哮喘之间的潜在因果关联。该方法使用 Wald 估计器生成每个 SNP 的因果估计，并使用 Delta 方法计算相应的标准误差，随后通过 IVW 方法对所有估计值进行荟萃分析，计算出总体估计值[28]。当工具变量无异质性和水平多效性时，IVW 所得结果最为可靠[29]。为保证 MR 分析结果的可靠性，同时使用 WM 法、MR-Egger 回归、简单模式和加权模式对 IVW 结果进行补充。为了更好地评估暴露与结局间的因果关联，将研究中获得的 Beta 值转换优势比及其 95%置信区间。此外，MR-Egger 回归的截距可用于判断基因多效性，P<0.05 则存在水平多效性[30]。通过 Cochran’s Q 统计量评估异质性，P<0.05 被认为具有统计学意义，使用留一法（leave-one-out）进行敏感性分析。上述统计分析均由 R 软件(版本 4. 3. 1)和 Two Sample MR 软件包(版本 0. 5. 7)完成。

2 结果

2.1 工具变量的选择结果

经过步骤“1.3 工具变量选择”对 SNP 进行筛选后，研究中共纳入 188 个 SNP 作为评估微量营养素循环水平与过敏性哮喘因果关联的工具变量，其 F 值均大于 10，反映本研究存在弱工具变量偏倚的可能性较小，结果可靠。

2.2 MR 分析结果

随机效应 IVW 分析结果显示，在纳入分析的 15 种微量营养素中，基因预测的血清镁水平与过敏性哮喘之间呈负相关，提示血清镁可能是过敏性哮喘的保护

因素，镁水平越低，发生过敏性哮喘的风险越高（*OR*=0.713，95% CI：0.545 ~ 0.932，*P*=0.014），详见图 1。此外，镁元素的 MR-Egger 回归结果为：（*OR*=0.542，95% CI：0.320 ~ 0.920，*P*=0.038），亦提示血清镁元素与过敏性哮喘为负相关，且结果具有统计学意义。本次研究结果不支持其余血清微量营养素浓度与过敏性哮喘之间存在因果关系及统计学意义，详见补充材料的附表 2。

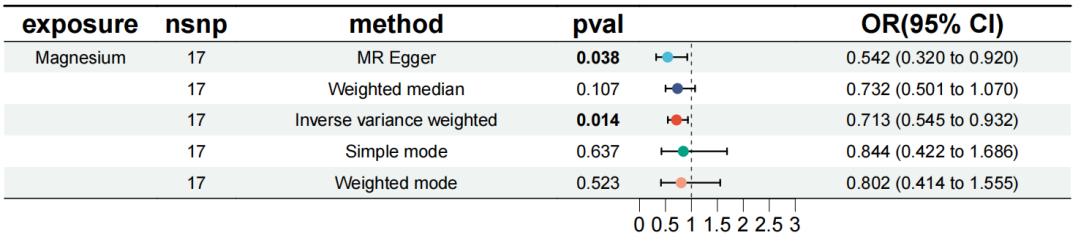


图 1 血清镁与过敏性哮喘 MR 分析结果的森林图

2.3 敏感性分析结果

2.3.1 异质性检验 IVW 结果 Cochran’s *Q*=15.008，*P*=0.524；MR-Egger 法的 Cochran’s *Q*=13.621，*P*=0.554。提示血清镁水平与过敏性哮喘的因果关系不存在异质性。

2.3.2 水平多效性检验 血清镁水平的 MR-Egger 截距为 0.013，*P*=0.257，提示所选 SNPs 不存在水平多效性。

2.3.3 留一法检验 去除任意一个 SNP 并重复 MR 分析，整体数据未见明显波动，暴露与结局的因果关系未发生改变，表明该结果具有稳健性。

3 讨论

在本 MR 分析中，利用 GWAS 和 FinnGen 的公开遗传数据来评估 15 种微量营养素循环水平与过敏性哮喘之间的关系。结果表明，遗传学上血清镁水平与过敏性哮喘风险存在负相关的因果关系，提示镁元素可能是过敏性哮喘的保护因素。

作为人体中胞内含量仅次于钾的基本微量元素之一，镁在多个方面发挥重要生理作用，如通过拮抗钙离子内流来舒张平滑肌细胞，抑制乙酰胆碱和组胺释放以舒缓支气管，以及具有调节血脑屏障通透性和中枢神经系统兴奋性等功能[31]。Busuttil 研究发现，镁元素与 β_2 肾上腺素能受体激动剂具有协同作用，可帮助诱导产生环磷酸腺苷（cAMP）来舒缓气道平滑肌，并减轻气道炎症，从而缓解成人哮喘急性发作[32]。国内有学者研究发现，含镁制剂异甘草酸镁可通过调节 NOD

样通路，抑制核苷酸结合寡聚结构域样受体蛋白 3（NLRP-3）和半胱氨酸蛋白酶 1（Caspase-1）水平的增加，从而减轻卵清蛋白诱导的小鼠哮喘模型的气道炎症[33]。梁瑞韵等研究表明，镁能够促进哮喘患者外周血 CD4+CD25+T 调节细胞凋亡增加，可能为其治疗支气管哮喘的机制之一[34]。钟波等的一项随机对照试验显示，长期口服补充镁剂能够发挥抗氧化的活性，调节过敏性哮喘患者的谷胱甘肽氧化还原系统，可作为哮喘的辅助治疗措施[35]。Jundong Moon 等通过肥胖哮喘小鼠模型，发现相较于单纯地塞米松给药，镁剂联合地塞米松给药显著降低了支气管肺泡灌洗液中的 IL-13 和血清特异性 IgE，提示补充镁或可应用于对皮质类固醇反应降低的肥胖哮喘患者[36]。

本文同时存在一定的局限性：首先，所有研究数据均来自欧洲人群，这可能限制了本研究结果对其他种族的普遍性。其次，本研究共纳入 15 种常见的人体微量营养素，仍有大量其它重要的微量营养素有待研究其与过敏性哮喘之间的潜在关系。最后，本研究使用的人群数据为汇总数据，无法根据个体信息对性别、年龄、体质指数（BMI）等进行细化分析。

综上，本研究采用两样本 MR 分析，对 15 种微量营养素的循环水平和过敏性哮喘之间的因果关系进行研究，结果表明血清镁的水平与过敏性哮喘风险呈负相关，为通过饮食、口服或静脉注射等方法补充镁剂防治过敏性哮喘提供了遗传学证据。

参考文献：

[1] 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. 中国过敏性哮喘诊治指南（第一版，2019 年）[J]. 中华内科杂志, 2019, (9): 636-55.

[2] ASTHMA G I F. Global Strategy for Asthma Management and Prevention [R], 2024.

[3] SHAIKH M N, MALAPATI B R, GOKANI R, et al. Serum Magnesium and Vitamin D Levels as Indicators of Asthma Severity [J]. Pulmonary medicine, 2016, 2016: 1643717.

[4] 杨晓春, 段玲玲. 血清镁离子水平在儿童支气管哮喘急性发作期的临床应用价值 [J]. 中国卫生检验杂志, 2021, 31(07): 856-8+69.

[5] GOODACRE S, COHEN J, BRADBURN M, et al. Intravenous or nebulised magnesium sulphate versus standard therapy for severe acute asthma (3Mg trial): a double-blind, randomised controlled trial [J]. The Lancet Respiratory medicine, 2013, 1(4): 293-300.

[6] 张海燕. 血清 Cp、Hp 和 Hpx 对哮喘及 COPD 诊断价值的临床研究 [D]; 吉林大学, 2019.

[7] VURAL H, UZUN K, UZ E, et al. Concentrations of copper, zinc and various elements in serum of patients with bronchial asthma [J]. Journal of trace elements in medicine and biology : organ of

the Society for Minerals and Trace Elements (GMS), 2000, 14(2): 88-91.
[8] ARIAEE N, FARID R, SHABESTARI F, et al. Trace Elements Status in Sera of Patients with Allergic Asthma [J]. Reports of biochemistry & molecular biology, 2016, 5(1): 20-5.
[9] KUTI B P, KUTI D K, SMITH O S. Serum Zinc, Selenium and Total Antioxidant Contents of Nigerian Children with Asthma: Association with Disease Severity and Symptoms Control [J]. Journal of tropical pediatrics, 2020, 66(4): 395-402.
[10] GUO C H, LIU P J, LIN K P, et al. Nutritional supplement therapy improves oxidative stress, immune response, pulmonary function, and quality of life in allergic asthma patients: an open-label pilot study [J]. Alternative medicine review : a journal of clinical therapeutic, 2012, 17(1): 42-56.
[11] 蔡凯晋, 郑龙灵, 陈志钊, 等. 126 例支气管哮喘急性发作患者血钾水平分析 [J]. 中国自然医学杂志, 2010, 12(06): 473-4.
[12] HUNG J, KRAFT T, SEEFRIED B, et al. Potassium disturbance associated with an inpatient childhood asthma pathway [J]. Paediatrics & child health, 2020, 25(8): 543-8.
[13] WEN J, WANG C, GIRI M, et al. Association between serum folate levels and blood eosinophil counts in American adults with asthma: Results from NHANES 2011-2018 [J]. Frontiers in immunology, 2023, 14: 1134621.
[14] HAN Y Y, FORNO E, ROSSER F, et al. Serum folate metabolites, asthma, and lung function in a nationwide US study [J]. The Journal of allergy and clinical immunology, 2020, 146(1): 220-2.e8.
[15] HU J, SANG J, HAO F, et al. Association between vitamin A and asthma: A meta-analysis with trial sequential analysis [J]. Frontiers in pharmacology, 2023, 14: 1100002.
[16] SU J, LI T, PAN H. Association of vitamin A supplementation with immune-related allergic diseases: A meta-analysis [J]. Frontiers in nutrition, 2022, 9: 984161.
[17] GARCíA-GARCíA C, KIM M, BAIK I. Associations of dietary vitamin A and C intake with asthma, allergic rhinitis, and allergic respiratory diseases [J]. Nutrition research and practice, 2023, 17(5): 997-1006.
[18] GHALIBAF M H E, KIANIAN F, BEIGOLI S, et al. The effects of vitamin C on respiratory, allergic and immunological diseases: an experimental and clinical-based review [J]. Inflammopharmacology, 2023, 31(2): 653-72.
[19] BASTYTE D, TAMASAUSKIENE L, STAKAITIENE I, et al. The Association of Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms with Vitamin D, Total IgE, and Blood Eosinophils in Patients with Atopy [J]. Biomolecules, 2024, 14(2).
[20] WANG Y, WANG J, CHEN L, et al. Efficacy of vitamin D supplementation on COPD and asthma control: A systematic review and meta-analysis [J]. Journal of global health, 2022, 12: 04100.
[21] SHARMA S, GARG M. Investigating the role of vitamin D in asthma [J]. eLife, 2024, 13.
[22] EL ABD A, DASARI H, DODIN P, et al. The effects of vitamin D supplementation on inflammatory biomarkers in patients with asthma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Frontiers in immunology, 2024, 15: 1335968.
[23] COOK-MILLS J M, AVERILL S H, LAJINESS J D. Asthma, allergy and vitamin E: Current and future perspectives [J]. Free radical biology & medicine, 2022, 179: 388-402.
[24] THOMAS D C, CONTI D V. Commentary: the concept of 'Mendelian Randomization' [J]. International journal of epidemiology, 2004, 33(1): 21-5.
[25] DAVEY SMITH G, HEMANI G. Mendelian randomization: genetic anchors for causal inference in epidemiological studies [J]. Human molecular genetics, 2014, 23(R1): R89-98.

[26] PIERCE B L, AHSAN H, VANDERWEELE T J. Power and instrument strength requirements for Mendelian randomization studies using multiple genetic variants [J]. International journal of epidemiology, 2011, 40(3): 740-52.
[27] HEMANI G, ZHENG J, ELSWORTH B, et al. The MR-Base platform supports systematic causal inference across the human phenome [J]. eLife, 2018, 7.
[28] BURGESS S, BUTTERWORTH A, THOMPSON S G. Mendelian randomization analysis with multiple genetic variants using summarized data [J]. Genetic epidemiology, 2013, 37(7): 658-65.
[29] BURGESS S, DUDBRIDGE F, THOMPSON S G. Combining information on multiple instrumental variables in Mendelian randomization: comparison of allele score and summarized data methods [J]. Statistics in medicine, 2016, 35(11): 1880-906.
[30] BOWDEN J, DAVEY SMITH G, BURGESS S. Mendelian randomization with invalid instruments: effect estimation and bias detection through Egger regression [J]. International journal of epidemiology, 2015, 44(2): 512-25.
[31] DE BAAIJ J H, HOENDEROP J G, BINDELS R J. Magnesium in man: implications for health and disease [J]. Physiological reviews, 2015, 95(1): 1-46.
[32] BUSUTTIL M. The role of magnesium in the treatment of acute asthma in adults and its effects on beta-2 adrenergic receptor function [D]; Department of Health Sciences, 2019.
[33] YANG Y, HUANG L, TIAN C, et al. Magnesium isoglycyrrhizinate alleviate airway inflammatory responses in ovalbumin-induced mouse model of allergic asthma [J]. Immunopharmacology and immunotoxicology, 2022, 44(4): 525-33.
[34] 梁瑞韵，伍卫，黄瑾，等. 镁对哮喘患者外周血 CD4~+CD25~+调节性 T 细胞凋亡及 Foxp3 表达的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 2012, 28(09): 1690-4.
[35] 钟波，孙青竹，吕社民. 镁补充对儿童变应性哮喘谷胱甘肽过氧化系统的影响 [J]. 国外医学(医学地理分册), 2010, 31(01): 55-8.
[36] MOON J, CHO E S, LEE M Y, et al. Magnesium augments immunosuppressive effects of a corticosteroid in obese mice with airway inflammation [J]. Asian Pacific journal of allergy and immunology, 2021, 39(1): 15-24.

68. 老年人哮喘患者中医体质类型与控制水平的相关性研究及临证思路浅析

冯文烨 ，莫骄，刘惠梅，李珊，高峰，王彬，吴蔚*

（中国中医科学院望京医院呼吸科，北京市朝阳区望京中环南路 6 号，100102）

【摘要】目的：分析老年人哮喘患者的中医体质类型分布情况，探寻不同中医体质类型患者哮喘控制水平的差异，为临证治疗提供思路。**方法：**采用横断面调查的研究方法，以 128 例非急性发作期老年人哮喘患者为研究对象，采集患者一般资料、中医体质特征信息、哮喘控制测试问卷（ACT）评分及肺功能检查、血常规等主要理化检查指标，总结老年人哮喘患者中医体质类型分布特征，分析不同中医体质类型患者的哮喘控制水平及肺功能等检查指标的差异。**结果：**老年人哮喘患者常见中医体质类型为气虚质、特禀质、痰湿质及阳虚质；气虚质患者的 ACT 评分低于特禀质患者(P＜0.05)；气虚质患者的肺功能指标 FEV_1、FVC、FEV_1/FVC 低于阳虚质、痰湿质患者，PEF 低于阳虚质患者，MMEF 低于痰湿质患者，特禀质患者的 FVC 低于气虚质、痰湿质患者(P＜0.05)；痰湿质患者血常规 NEUT%高于特禀质患者，EO%低于特禀质患者(P＜0.05)。**结论：**老年人哮喘患者存在不同中医体质类型，其哮喘控制水平、肺功能及血常规等指标具有显著差异，临证应采用不同的诊治思路及干预措施。

【关键词】支气管哮喘；老年；控制水平；中医体质类型

Correlation Research of the Traditional Chinese Medicine Constitution Types of the Elderly Asthma with Control Level of the Elderly Asthma

Feng Wenye,Mo Jiao,Liu Huimei,Li Shan,Gao Feng,Wang Bin,Wu Wei[Corresponding author]

(Respiratory Department, Wangjing Hospital, Chinese Academy of Traditional Chinese Medicine, No. 6, Wangjing Zhonghuan South Road, Chaoyang District, Beijing, 100102)

[Abstract] Objective: To analyze the distribution of traditional Chinese medicine constitution types in elderly asthma patients and explore the differences in asthma control levels

【作者简介】第一作者：冯文烨（1999-），女，河北保定人，硕士研究生在读，手机：13091037161，E-mail：1451582715@qq.com。

*通讯作者：吴蔚（1974-），女，主任医师， E-mail：drwv@163.com。

among patients with different traditional Chinese medicine constitution types. **Methods:** A cross-sectional survey was conducted on 128 elderly patients with non acute exacerbation of asthma. General information, information on traditional Chinese medicine constitution characteristics, asthma control test questionnaire (ACT) scores, lung function tests, blood routine tests, and other major physical and chemical indicators were collected. The distribution characteristics of traditional Chinese medicine constitution types in elderly asthma patients were summarized, and the differences in asthma control levels and lung function test indicators among patients with different traditional Chinese medicine constitution types were analyzed. **Results:** The common types of traditional Chinese medicine constitution in elderly asthma patients are Qi deficiency constitution, intrinsic constitution, phlegm dampness constitution, and Yang deficiency constitution; The ACT score of patients with Qi deficiency syndrome was lower than that of patients with intrinsic constitution (P<0.05); The lung function indicators FEV_1, FVC, and FEV_1/FVC of patients with qi deficiency were lower than those of patients with yang deficiency and phlegm dampness, PEF was lower than those of patients with yang deficiency, MMEF was lower than those of patients with phlegm dampness, and FVC of patients with intrinsic constitution was lower than that of patients with qi deficiency and phlegm dampness (P<0.05); The NEUT% of blood routine in patients with phlegm dampness is higher than that in patients with intrinsic constitution, and the EO% is lower than that in patients with intrinsic constitution (P<0.05). **Conclusions:** Elderly asthma patients have different traditional Chinese medicine constitution types, and there are significant differences in their asthma control level, lung function, and blood routine indicators. Different diagnosis and treatment ideas and intervention measures should be given in clinical practice.

[Key words] Bronchial asthma; The elderly; Level of control; TCM constitution types

支气管哮喘（简称哮喘）是临床常见的慢性气道疾病，近年国内外流行病学研究均显示：哮喘患病率随年龄增长而增加[1-3]。与其他年龄段的哮喘比较，老年人哮喘存在着依从性差、药物疗效降低、不良事件高发、干扰因素复杂等问题，削弱了现行诊疗方案的适用性，故而在诊断及治疗方面均显示出明显不足，防控形势颇为严峻[4]。中医理论认为，夙根是哮病（即支气管哮喘）发病的内因，与患者体质关系密切，故临证时应注重对哮病患者体质的辨识，“辨证与辨体合参”

有助于提高临床疗效，并为哮病缓解期“一如常人”、“无证可辨”时进行中医干预治疗提供依据。但目前对于老年人哮喘患者的中医体质特征尚缺乏研究数据。本研究旨在分析老年人哮喘患者的中医体质类型，探寻不同中医体质类型患者的哮喘控制水平、肺功能等理化检查的分布差异，以及影响控制水平的危险因素，初步探寻不同中医体质类型患者的适宜干预策略，为今后开展“辨证与辨体合参”治疗研究奠定基础，提高老年人哮喘控制水平。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2023 年 2 月至 2024 年 1 月于中国中医科学院望京医院呼吸科就诊的非急性发作期老年人支气管哮喘患者 128 例。

1.2 诊断标准

老年人哮喘诊断标准：采用中国老年医学学会呼吸病学分会《老年人支气管哮喘诊断与管理中国专家共识》[5]标准，符合支气管哮喘诊断标准，年龄≥65 岁。

支气管哮喘诊断、分期标准：采用中华医学会《支气管哮喘防治指南（2020 年版）》[6]的相关标准。

1.3 研究设计

采用横断面调查的研究方法，采集患者一般资料（性别、年龄、身高、体重、吸烟情况、哮喘病程、首次发病年龄、合并其他疾病、过敏性疾病家族史、控制药物应用情况等）、中医体质类型（应用《老年人中医药健康管理服务记录表》[7]前 33 项采集信息，依据体质判定标准表计算得分最高的 1 种体质判定为其体质类型）、哮喘控制测试问卷（ACT）[6]评分及肺功能检查（第一秒用力呼气容积占预计值百分比 FEV_1%pred、用力肺活量占预计值百分比 FVC%pred、第一秒用力呼气容积/用力肺活量 FEV_1/FVC、呼气流量峰值占预计值百分比 PEF%pred、最大呼气中期流量占预计值百分比 MMEF%pred、呼出气一氧化氮 FeNO）、血常规（白细胞计数 WBC、中性粒细胞百分比 NEUT%、淋巴细胞百分比 LYM%、嗜酸性粒细胞百分比 EO%）、血清总免疫球蛋白 E（IgE）等理化检查指标。

1.4 样本量估算

采用横断面调查定性变量的样本量计算公式如下[8]：

$$n = \frac{U^2_{1-\alpha/2} p_0(1-p_0)}{\delta^2}$$

根据我院呼吸科门诊老年人哮喘非急性发作期患者比例，确定p_0为 8%，α取 0.05 则$U_{1-\alpha/2}=1.96$，δ取 0.05，计算出 n=116，考虑到可能的无效问卷不超过 10%，估算总样本量为 128 例。

1.5 统计方法

采用 SPSS20.0 软件进行统计分析。计量资料中符合正态分布的数据用$\bar{x}\pm s$描述，非正态分布的数据采用$M(Q_1,Q_3)$描述；计数资料以频数(%)表示。多组间比较符合正态分布者进行单因素方差分析，不符合正态分布者采用 Kruskal-Wallis 检验；计数资料采用卡方检验或 Fisher 精确概率法；多组间两两比较采用 Bonferroni 法。$P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 研究结果

2.1 患者人口学特征分布

纳入患者中男性 49 例，女性 79 例，男女比例为 1:1.61；年龄 70.00(67.00,79.75)岁；哮喘病程 15.00(5.00,36.00)年；平均体质量指数（BMI）24.29±3.58kg/m^2；吸烟患者 78 例(60.93%)，其中平均烟龄 31.60±13.79 年，吸烟指数 450.00(230.00,633.75)支年；有过敏性疾病家族史患者 78 例(60.93%)；有合并疾病患者 126 例(98.44%)；坚持规律用药患者 45 例(35.15%)。

2.2 患者中医体质类型分布

纳入患者涉及 9 种中医体质类型，按照占比由高到低依次为：气虚质 30 例（23.44%）、特禀质 25 例（19.53%）、痰湿质 23 例（17.97%）、阳虚质 19 例（14.84%）、血瘀质 12 例（9.38%）、平和质 7 例（5.47%）、湿热质 5 例（3.91%）、阴虚质 4 例（3.12%）、气郁质 3 例（2.34%）。其中气虚质、特禀质、痰湿质和阳虚质 4 种中医体质类型占比均高于 10%，余 5 种中医体质类型占比均低于 10%，故以下仅对气虚质、特禀质、痰湿质和阳虚质 4 种常见中医体质类型进行分析。

2.3 常见中医体质类型患者哮喘控制水平、主要理化检查指标及影响因素分析

2.3.1 ACT 评分分析

四种常见中医体质类型患者的 ACT 评分见表 1，其分布差异具有统计学意义($P<0.05$)，Bonferroni 比较结果显示：气虚质患者的 ACT 评分显著低于特禀

质患者，差异具有统计学意义(P=0.013＜0.05)，即气虚质患者的哮喘控制水平显著低于特禀质患者。

表 1　四种常见中医体质类型患者 ACT 评分分布情况

项目	中医体质类型				统计量	P 值
	气虚质	特禀质	阳虚质	痰湿质		
N(Missing)	30(0)	25(0)	19(0)	23(0)		
ACT 评分 $M(Q_1,Q_3)$	18(15.00,21.00)	22(19.00,25.00)	18(17.00,21.00)	19(15.00,21.00)	11.825(H)	0.008

2.3.2 主要肺功能指标分析

四种常见中医体质类型患者的肺功能指标见表 2，其中 FEV_1%pred、FVC%pred、FEV_1/FVC、PEF%pred、MMEF%pred 分布差异具有统计学意义(P＜0.05)，FeNO 分布差异无统计学意义(P＞0.05）。Bonferroni 比较结果显示：气虚质患者的 FEV_1%pred、FVC%pred、FEV_1/FVC 显著低于阳虚质、痰湿质患者，PEF%pred 显著低于阳虚质患者，MMEF%pred 显著低于痰湿质患者；特禀质患者的 FVC%pred 显著低于气虚质、痰湿质患者，差异均有统计学意义(P＜0.05)，详见表 3。

表 2　四种常见中医体质类型患者主要肺功能指标分布情况

项目	中医体质类型				统计量	P 值
	气虚质	特禀质	阳虚质	痰湿质		
N(Missing)	30(0)	25(0)	19(0)	23(0)		
FEV_1%pred(%) $(\bar{x}\pm s)$	62.30±2.93	62.86±2.10	74.39±3.46	73.65±3.17	5.018(F)	0.003
FVC%pred(%) $(\bar{x}\pm s)$	73.00±2.25	73.57±2.10	84.34±2.71	84.94±2.49	6.714(F)	＜0.001
FEV_1/FVC(%) $(\bar{x}\pm s)$	62.25±2.01	65.85±1.99	71.02±2.43	71.90±2.05	4.846(F)	0.004
PEF%pred(%) $(\bar{x}\pm s)$	54.61±3.95	57.39±3.51	71.55±4.64	68.17±3.85	4.132(F)	0.008

MMEF%pred(%) ($\bar{x} \pm s$)	43.21±3.39	46.91±3.49	57.48±4.70	57.95±3.43	4.151(F)	0.008
FeNO(ppb) M(Q_1, Q_3)	41.50 (21.25,89.00)	63.00 (21.50,72.5)	62.00 (34.00,83.00)	53.00 (23.00,90.00)	0.166(H)	0.983

表 3　四种常见中医体质类型患者主要肺功能指标 Bonferroni 比较结果

项目	中医体质类型	*P* 值	项目	中医体质类型	*P* 值
FEV_1%pred	气虚质 vs 阳虚质	0.031	FVC%pred	气虚质 vs 阳虚质	0.015
	气虚质 vs 痰湿质	0.033		气虚质 vs 痰湿质	0.005
FEV_1/FVC	气虚质 vs 阳虚质	0.030		阳虚质 vs 特禀质	0.032
	气虚质 vs 痰湿质	0.007		痰湿质 vs 特禀质	0.013
PEF%pred	气虚质 vs 阳虚质	0.025	MMEF%pred	气虚质 vs 痰湿质	0.026

2.3.3 主要实验室检查指标分析

四种常见中医体质类型患者的 NEUT%、EO%分布差异具有统计学意义（$P < 0.01$，$P < 0.05$）。Bonferroni 比较结果显示：痰湿质患者 NEUT%明显高于特禀质患者（P=0.006 < 0.05），而 EO%明显低于特禀质患者（P=0.041 < 0.05）。四型患者的 WBC、LYM%、血清总 IgE 分布差异均无统计学意义（$P > 0.05$），详见表 4。

表 4　四种常见中医体质类型患者主要实验室检查指标分布情况

项目	中医体质类型				统计量	*P* 值
	气虚质	特禀质	阳虚质	痰湿质		
N(Missing)	30(0)	25(0)	19(0)	23(0)		
WBC ($\times 10^9$/L) M(Q_1, Q_3)	6.95(6.23, 9.33)	7.72(5.74, 8.84)	6.53(5.29, 8.21)	7.55(6.23, 9.40)	1.846(H)	0.605
NEUT% (%)	59.30	7.72	6.53	7.55	11.9	0

$M(Q_1,Q_3)$	(53.28,67.58)	(48.50,56.20)	(50.90,62.50)	(64.10,73.00)	79(H)	.007
LYM% (%) ($\bar{x}\pm s$)	26.24±8.42	28.35±8.31	28.84±10.30	22.27±9.89	6.24 0(F)	.100
EO%(%) $M(Q_1,Q_3)$	5.80(3.13,9.63)	6.90(3.55,9.95)	4.10(1.30,9.40)	2.70(0.80,5.10)	9.10 5(H)	.028
血清总 IgE (IU/mL)	< 100	11(36.67)	8(32.00)	7(36.84)	8(34.78)	0.80 7 (Fisher)	.996
	100-200	5(16.67)	4(16.00)	3(15.79）	5(21.74)		
N(%)	≥200	14(46.66)	13(52.00)	9（47.37）	10(43.48)		

2.3.4 影响哮喘控制水平的危险因素分析

四种常见中医体质类型患者的 BMI 分布差异具有统计学意义（$P<0.05$），Bonferroni 比较结果显示：痰湿质患者 BMI 显著高于特禀质（$P=0.017<0.05$）；四型患者的性别、年龄、吸烟指数、规律用药、合并疾病数量及种类分布差异均无统计学意义（$P>0.05$），详见表 5。

表 5　四种常见中医体质类型患者哮喘控制水平影响因素分布情况

项目	中医体质类型				统计量	*P* 值
	气虚质	特禀质	阳虚质	痰湿质		
N(Missing)	30(0)	25(0)	19(0)	23(0)		
性别 男 N(%)	13(43.33)	12(48.00)	8(42.11)	7(30.43)	1.640(χ^2)	0.650
性别 女 N(%)	17(56.67)	13(52.00)	11(57.89)	16(69.57)		
年龄 $M(Q_1,Q_3)$	74.50 (68.75,82.00)	70.00 (66.50,79.50)	68.00 (66.00,71.00)	68.00 (67.00,75.00)	7.012(H)	0.072
BMI ($\bar{x}\pm s$)	24.65±2.94	22.89±3.81	23.72±3.35	26.02±4.09	3.389(F)	0.021
吸烟指数 ($\bar{x}\pm s$)	544.47±365.52	468.00±309.46	425.91±322.70	523.64±359.92	0.343(F)	0.795
规律 是 N(%)	10(33.33)	11(44.00)	7(36.84)	7(30.43)	1.101(χ^2)	0.777

用药	否 N(%)	20(66.67)	14(56.00)	12(63.16)	16(69.57)		
	$M(Q_1, Q_3)$	4.00(2.00,5.25)	3.00(1.50,5.00)	3.00(2.00,5.00)	3.00(3.00,4.00)	2.276(H)	0.517
合并疾病数量及种类	高血压	21(70.00)	17(68.00)	14(73.68)	17(73.91)	0.285(χ^2)	0.963
	慢阻肺	16(53.33)	11(44.00)	9(47.37)	13(56.52)	0.927(χ^2)	0.819
	高脂血症	15(50.00)	8(32.00)	9(47.37)	13(56.52)	1.381(χ^2)	0.710
	冠心病	12(40.00)	10(40.00)	8(42.11)	9(39.13)	0.041(χ^2)	0.998
	失眠	17(56.67)	9(36.00)	7(36.84)	9(39.13)	3.211(χ^2)	0.360
	过敏性鼻炎	13(70.00)	8(68.00)	5(73.68)	6(73.91)	2.342(χ^2)	0.505
	胃食管返流	9(30.00)	4(16.00)	5(73.68)	5(21.74)	1.598(χ^2)	0.660
	过敏性皮炎	8(26.67)	5(20.00)	4(21.05)	4(17.39)	0.735(χ^2)	0.865
	慢性肺心病	3(10.00)	3(12.00)	1(5.56)	2(8.70)	0.612(χ^2)	0.894
	2 型糖尿病	3(10.00)	2(8.00)	3(15.79)	3(13.04)	0.771(χ^2)	0.856

3 讨论

3.1 老年人哮喘患者中医体质类型分布特征

本研究中患者最常见的中医体质类型为气虚质，其后依次为特禀质、痰湿质、阳虚质。气虚质是由于人体元气不足，以气息低弱、机体、脏腑功能状态低下为主要特征的一种体质状态，表现为体力虚弱、易疲劳、语音低弱、自汗、气短懒言等症状，其形成主要与先天本弱、后天失养或病后气亏有关[9]；老年人哮喘患者中气虚质人数较多，可能与年龄增长、人体的生理功能逐渐衰退以及老年人常患有多种慢性疾病、长期疾病负担耗损正气相关。特禀质形成受到先天因素的影响，并在特定环境因素的作用下表现出来；具有特禀质的个体在生理功能和自我调节能力上相对较弱，对外界刺激的反应性增强，有明显的个体差异性和家族聚集倾向[9]；因此特禀质哮喘患者常发病早，病程长，多有过敏性疾病家族史，对外界环境的适应能力较差，在接触诱发因素时容易导致哮病发作。痰湿质是由于

水液内停而痰湿凝聚，以粘滞重浊为主要特征的体质状态，其形成受先天因素及后天过食肥甘厚味的影响；痰湿质人群的体型特点为：形肥体胖、腹部肥满松软，或素肥今瘦，如《格致余论》“肥人多痰”之说，《丹溪治法心要》亦曰“肥白人多痰湿”；本研究发现痰湿质患者 BMI 显著增高，已有相关研究证实肥胖是哮病的危险因素[10, 11]。阳虚质的形成与先天不足、病后阳虚或年老阳虚等因素有关；肾寓“元阳”，为一身阳气之本，老年人哮喘患者肾阳亏虚，五脏失养，加之久病，伤及阳气，肺阳虚衰，津凝为痰，寒痰伏肺，成为哮病发作的夙根。

3.2 不同中医体质类型哮喘患者临证思路浅析

3.2.1 气虚质

气虚质患者哮喘控制水平最差，肺通气功能较差。中医理论中，哮病发作的病机为宿痰伏肺，遇感引触，而气虚质患者卫外不固，易感外邪，致使哮病反复发作。气虚质患者的肺功能异常可能与肺、脾、肾三脏正气衰退有关[12]。穴位贴敷疗法可以调节支气管哮喘患者的体质偏颇，改善 FEV_1[13]，由此证实有效干预手段可以调节患者体质偏颇。临床中气虚质老年人哮喘患者应注重补气养肺、调补脾肾等治法，减少哮喘反复发作。同时应更加注重肺功能检查，及时调整治疗方案，减缓肺功能下降。

3.2.2 特禀质

特禀质患者哮喘控制水平较好，但肺功能指标更差，可能与病程长、疾病认知水平高、规律用药等因素有关。本研究中特禀质患者血 EO%水平较高，而嗜酸性粒细胞(EOS)浸润及大量炎性因子释放可导致气道炎症，抑制 EOS 聚集有助于控制气道炎症反应[14, 15]。因此在临床中应注重采集哮喘患者的家族史、发病年龄、合并疾病等信息，属于特禀质的患者应特别注意避免接触外界致敏因素，定期监测其气道炎症相关指标，可考虑应用中药干预气道重塑及气道炎症，以延缓肺功能下降[16-18]。

3.2.3 痰湿质

痰湿质患者 BMI 显著增高，且血 NEUT%水平较高。有研究证实，肥胖是增加哮喘急性发作危险因素[19-23]。近年研究发现：肥胖型哮喘患者可能具有更明显的气道高反应性和中性粒细胞性气道炎症[24, 25]；化痰活血中药可以通过抑制

M1 巨噬细胞的表达，发挥抗中性粒细胞炎症反应[26]。因此也可适时应用化痰活血之法，降低痰湿质患者中性粒细胞性气道炎症水平，从而提高哮喘控制水平。

3.2.4 阳虚质

阳虚质患者在老年人哮喘中占比较高，控制水平较差。中医理论中，痰既是导致哮病发生的根本病理因素，也是哮病迁延不愈的重要原因。有研究发现：细胞自噬可以促进 EOS 及上皮细胞的激活，提高哮喘患者的气道炎症水平[27]，阳虚证与细胞自噬水平相关，经温肺化饮方干预后细胞自噬水平趋于正常，气道炎症也明显改善[28]。因此对于阳虚质的患者采用温肺化饮法干预，可抑制气道炎症，减少哮病发作。

根据本研究发现的老年人哮喘患者常见中医体质类型及临床特点，对临证思路进行梳理，进一步开展“辨证与辨体合参”的中医干预治疗研究，将有助于提升老年人哮喘控制水平。本研究仅为单中心探索性研究，样本量较小，研究结果可能存在一定偏倚，未来还应开展多中心、多地域的大样本调查。同时，本研究仅选择了体质判定表得分最高的 1 种体质类型进行分析，但老年人哮喘患者常存在兼夹体质，也是今后进一步研究的方向。

参考文献

[1] Cao Y, Chen S, Chen X, et al. Global trends in the incidence and mortality of asthma from 1990 to 2019: An age-period-cohort analysis using the global burden of disease study 2019[J]. Front Public Health, 2022,10:1036674.

[2] Tang K, Huang J, Xie S, et al. Temporal trend in burden of asthma in China, South Korea, and Japan, 1990-2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019[J]. J Thorac Dis, 2023,15(5):2559-2570.

[3] Kewu H, Ting Y, Jianying X, et al. Prevalence, risk factors, and management of asthma in China: a national cross-sectional study[J]. The Lancet, 2019,394(10196).

[4] 王文雅, 林江涛, 周新, 等. 我国老年哮喘患者的临床特征及自我管理和认知水平的调查分析[J]. 中华医学杂志, 2020,100(18):1426-1431.

[5] 中国老年医学学会呼吸病学分会哮喘学术工作委员会. 老年人支气管哮喘诊断与管理中国专家共识[J]. 中华医学杂志, 2020,100(38):2970-2981.

[6] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南（2020 年版）[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020,43(12):1023-1048.

[7] 国家中医药管理局. 关于印发中医药健康管理服务规范的通知[EB/OL]. [2024-03-02]. http://www.nhc.gov.cn/jws/s3577/201308/09a61d0d407a4f12ad37c01576913be4.shtml.

[8] 万霞, 刘建平. 临床研究中的样本量估算:(2)观察性研究[J]. 中医杂志, 2007(07):599-601.

[9] 王琦. 9 种基本中医体质类型的分类及其诊断表述依据[C], 郑州, 2017.

[10] Muc M, Todo-Bom A, Mota-Pinto A, et al. Leptin and resistin in overweight patients with and without asthma[J]. Allergol Immunopathol (Madr), 2014,42(5):415-421.

[11] Bantula M, Roca-Ferrer J, Arismendi E, et al. Asthma and Obesity: Two Diseases on the Rise and Bridged by Inflammation[J]. J Clin Med, 2021,10(2).

[12] 江国华, 何玲玲, 麦嘉明. 玉屏风颗粒对肺气虚证大鼠肺功能的影响[J]. 内蒙古中医药, 2015,34(11):143-144.

[13] 秦黎虹, 陈亚锋, 汪泓, 等. 穴位贴敷对气虚质和特禀质支气管哮喘患者的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2012,19(12):10-12.

[14] Koefoed H, Zwitserloot A M, Vonk J M, et al. Asthma, bronchial hyperresponsiveness, allergy and lung function development until early adulthood: A systematic literature review[J]. Pediatr Allergy Immunol, 2021,32(6):1238-1254.

[15] 宋勉, 赵静维, 张晴. 哮喘患儿 Th 免疫应答与病情程度、症状积分的相关性及对近期复发的预测价值[J]. 解放军医药杂志, 2021,33(11):64-67.

[16] 孟玲玉, 黄燕, 包海鹏, 等. 加味过敏煎对支气管哮喘大鼠嗜酸性粒细胞凋亡及 Fas、Bcl-2 调节作用的研究[J]. 陕西中医, 2023,44(5):562-565, 570.

[17] 陈伟, 马磊, 杨立山. 甘草次酸对哮喘大鼠气道重塑及肺组织 Casepase-3、Bax、Bcl-2 表达的影响[J]. 中药药理与临床, 2016,32(4):16-19.

[18] 赵俊鹏, 温馨, 王海. 芪黄补肺汤(原防哮汤)抑制哮喘大鼠气道重塑及对细胞色素 C 影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2018,20(1):55-57.

[19] Peters U, Dixon A E, Forno E. Obesity and asthma[J]. J Allergy Clin Immunol, 2018,141(4):1169-1179.

[20] Kongkiattikul L, Sritippayawan S, Chomtho S, et al. Relationship between Obesity Indices and Pulmonary Function Parameters in Obese Thai Children and Adolescents[J]. Indian J Pediatr, 2015,82(12):1112-1116.

[21] Williams A S, Mathews J A, Kasahara D I, et al. Innate and ozone-induced airway hyperresponsiveness in obese mice: role of TNF-alpha[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2015,308(11):L1168-L1177.

[22] Dixon A E, Pratley R E, Forgione P M, et al. Effects of obesity and bariatric surgery on airway hyperresponsiveness, asthma control, and inflammation[J]. J Allergy Clin Immunol, 2011,128(3):508-515.

[23] Sharma N, Akkoyunlu M, Rabin R L. Macrophages-common culprit in obesity and asthma[J]. Allergy, 2018,73(6):1196-1205.

[24] 韩静, 赵锐恒, 王建新, 等. 超重或肥胖对哮喘患者气道炎症、哮喘控制水平及中医体质的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2022,31(8):1023-1026, 1033.

[25] Scott H A, Gibson P G, Garg M L, et al. Sex hormones and systemic inflammation are modulators of the obese-asthma phenotype[J]. Allergy, 2016,71(7):1037-1047.

[26] 张秋实. 化痰活血方对肥胖型哮喘小鼠气道炎症的改善作用及机制初探[D]. 云南中医药大学, 2023.

[27] Ban G Y, Pham D L, Trinh T H, et al. Autophagy mechanisms in sputum and peripheral blood cells of patients with severe asthma: a new therapeutic target[J]. Clin Exp Allergy, 2016,46(1):48-59.

[28] 常兴, 张庆祥, 刘燕, 等. 基于“肺阳虚”理论探析温阳化饮方对哮喘寒饮蕴肺证细胞自噬的作用机制[J]. 中华中医药杂志, 2020,35(02):650-654.

69. Efficacy and safety of acupuncture for allergic rhinitis: a study protocol of randomized controlled trial

Juntong Liu[1,2*], Haiyun Zhang[3*], Honglei Zhang [1,2], Linhan Hu[1,2], Longmei Yu[1,2], Hui Han[1,2],Linpeng Cong[1,2],Chenxi Chang[1,2],Yitao Yang[1], Yumei Zhou[1#], Ji Wang[1#]

([1] National Institute of TCM Constitution and Preventive Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; [2] College of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; [3] Affiliated Nantong Hospital of Shanghai University (The Sixth people's Hospital of Nantong), Nantong 226000, China.)

* Juntong Liu and Haiyun Zhang contributed equally to this work.

Corresponding:

Dr. Yumei Zhou, National Institute of TCM body constitution and Preventive Medicine, School of Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, PR China. Email: ymzhou666@163.com.

Dr. Ji Wang, National Institute of TCM body constitution and Preventive Medicine, School of Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, PR China. Email: doctorwang2009@126.com.

Abstract

Background

Allergic rhinitis (AR) is a tricky health issue that affects quality of life. Due to the shortcomings of pharmacological treatment, acupuncture is gaining attention of patients with AR as an economical and practical green therapy. This study will aim to assess the safety and effectiveness of acupuncture in the prevention and alleviation of AR symptoms.

Methods

This study will be conducted at a single center with a single-blind design. A total of 122 eligible patients will be randomly allocated to either true or sham acupuncture treatment group in a 1:1 ratio. Over a period of four weeks, both groups will undergo 12 sessions of acupuncture treatment. Primary outcomes will be alterations in the cumulative Total Nasal Symptom Score(TNSS), and changes in the incidence of AR before treatment (past year), after four weeks of treatment, and during a follow-up period. Secondary outcomes will include the Total Non-Nasal Symptom Score(TNNSS), Rhinitis Quality of Life Questionnaire(RQLQ), Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9), Generalized Anxiety Disorder-7(GAD-7), Visual Analog Scale (VAS) and so on. Laboratory tests will be performed, including serum specific IgE level test, immune cells, serum cytokines, etc. Participants will be followed-up for an additional one year after treatment to document episodes of rhinitis.

Discussion

This clinical trial will be able to provide high level evidence on the acupuncture therapy in the treatment of AR. The findings of this study will help uncover the connection between acupuncture and the body’s ability to adapt to allergic reactions, ultimately establishing a solid theoretical foundation for understanding how acupuncture can intervene in the body’s conditioning process.

Trial registration number

ChiCTR2300068154.

70. 基于 NHANES 数据库探讨过敏症状与抑郁风险的关系*

* 基金项目：国家自然科学基金面上项目（No. 82174243），北京市自然科学基金面上项目（7242227），中央高校基本科研业务费专项资金“揭榜挂帅”重点项目（No.2023-JYB-JBZD-009），国家中医药管理局高水平中医药重点学科—中医体质学（编号：zyyzdxk-2023251）

马晗[1,2]，郭文茜[2]，王济[2#]，王琦[2#]

1.河南中医药大学第二附属医院；2.北京中医药大学国家中医体质与治未病研究院

摘要：目的：评估美国人群中过敏症状和抑郁风险的关系。**方法：**选取美国国家健康与营养调查（national health and nutrition examination survey, NHANES）2005~2006 年对过敏、抑郁风险相关问卷及和模型协变量有完整信息的志愿者为研究对象，采用多因素 logistic 回归分析确定过敏症状与抑郁风险之间的关联。**结果：**共纳入 3705 例研究对象，包括男性 1918 例，女性 1787 例，男性平均年龄（46.0 ± 0.83）岁，女性平均年龄（48.1 ± 0.84）岁，共检出抑郁症 183 例(4.94%)。多因素 logistic 回归结果显示，在调整性别、年龄、教育水平、婚姻状态、吸烟史等混杂因素后，在肥胖人群中，过敏症状均增加了抑郁风险，且在男性肥胖人群中更加明显（男性：OR：3.64，95%CI：1.64-8.76，P<0.01 vs 女性：OR：2.17，95%CI：1.12-4.44，P<0.05）。此外，我们在 45-65 岁及>65 岁年龄段均发现，过敏症状增加了抑郁风险，年长组（>65 岁）的风险更高（OR：12.19，95%CI：2.03-236.12，P=0.02 vs OR：3.02，95%CI：1.47-6.66，P=0.00）。**结论：**过敏症人群有更高的抑郁风险，尤其是在肥胖、45-65 岁的人群和女性人群中。

关键词：过敏症状；抑郁；肥胖；国家健康与营养调查（NHANES）

抑郁症是一种常见的精神障碍。随着抑郁症的患病率在全球范围内持续上升[1]，据世界卫生组织（WHO）报道，约有 5%的成年人患有抑郁症，这已被视为一个严重的全球公共问题[1,2]。抑郁症流行代表了损伤、残疾、死亡和经济负担的主要原因[3,4]。研究人员越来越多地寻求确定风险因素（如有害使用酒精、身体不活动和空气污染）[5-7]。近年来，人们对过敏反应和抑郁症之间的关系越来越感兴趣[8-10]，因为这两种情况都与慢性炎症和免疫失调有关[11,12]。尽管如此，美国成年人过敏症状与抑郁风险之间的联系仍不清楚。

通讯作者：王琦，北京市朝阳区北三环东路 11 号北京中医药大学国家中医体质与治未病研究院，邮编：100029，电话：010-64286766，E-mail：wangqi710@126.com

王济，北京市朝阳区北三环东路 11 号北京中医药大学国家中医体质与治未病研究院，邮编：100029，电话：010-64286766，E-mail：doctorwang2009@126.com

过敏性疾病是免疫球蛋白 E（immunoglobulin E，IgE）介导的非感染性炎症性疾病，它涉及皮肤科、耳鼻咽喉科、儿科、呼吸科等多个临床科室，包括湿疹、哮喘、过敏性鼻炎、特应性皮炎、食物过敏等。目前全球约有 2.5 亿过敏性疾病患者，占世界总人口的 22%[13,14]。有证据表明过敏性疾病和抑郁症之间存在关联[15]，已报道表明抑郁评分和季节性空气过敏原计数之间的关联[16]。过敏相关结果与抑郁症之间的关系仍然知之甚少，关于该主题的 IgE 和抑郁症的可用文献有限，并且结果往往相互矛盾[17,18]。一些研究报告了 IgE 和抑郁症之间的正相关性[19]，而其他研究未能发现显著的关系[9]。本研究的目的是评估和比较抑郁与过敏症状的关系，进一步指导、检测和处理过敏反应的精神问题。

临床资料

一般资料

本研究采用了 2005 至 2006 年期间进行的全国健康与营养状况调查 NHANES 收集的横断面数据。全国健康与营养状况调查（NHANES）是一项旨在评估美国成人和儿童健康与营养状况的调查项目，代表了全美非住院平民人口的健康与营养状况。该研究获得了美国国家卫生统计中心研究伦理审查委员会（ERB）的批准。所有研究数据均可从国家卫生统计中心（https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/index.htm）公开获取。

本研究纳入了年龄在 20 至 85 岁之间的参与者，这些参与者在 NHANES 访谈期间完成了病人健康问卷（Patient Health Questionnaire-9 Item，PHQ-9）及过敏相关症状问卷测试，从分析中排除了怀孕或缺少任何感兴趣变量数据的参与者，这项研究的最终样本量为 3705 名参与者（如图 1 所示）。

过敏症状的定义

本文评估了自我报告的当前过敏症状。有关当前过敏症状的信息是从在 NHANES 门诊就诊时自行填写的问卷中获得的。不满 16 岁的受试者由代理受访者(通常是父母)负责完成采访。

过敏症状数据来自 NHANES 敏部分（前缀 AGQ）收集的有关常见过敏性疾病的个人家庭访谈数据。在以下问题中回答“是”的参与者被定义为有过敏症状。过敏症：在过去 12 个月中，您是否出现过过敏症状或过敏发作？打喷嚏：在过去 12 个月中，当您没有感冒或流感时，您是否出现过打喷嚏、流鼻涕或鼻塞的问题？鼻窦炎：在过去 12 个月中，医生或其他医疗专业人员是否告诉过您，

您患有鼻窦炎？湿疹：在过去至少 6 个月中，您是否出现过时好时坏的痒疹？或在过去 12 个月中，您是否出现过这种痒疹？花粉症：在过去 12 个月中，您是否患过花粉症？

抑郁症的诊断

在本研究中，抑郁症的诊断依据的是病人健康问卷-9（PHQ-9），这是一种广泛使用且经过充分验证的抑郁症筛查工具。PHQ-9 由九个项目组成，与《精神疾病诊断与统计手册第四版》（DSM-IV）中重度抑郁障碍的九个诊断标准相对应。PHQ-9 分值范围为 0 至 27 分，0-4 分表示轻度抑郁，5-9 分表示轻度抑郁，10-14 分表示中度抑郁，15-19 分表示中度重度抑郁，20-27 分表示重度抑郁。在本研究中，PHQ-9 得分达到或超过 10 分的参与者被认为有明显的抑郁症状，符合 DSM-IV 重度抑郁症的诊断标准。PHQ-9 低于 10 分的参与者被认为没有明显的抑郁症状。以往利用 NHANES 数据库进行的研究都采用了这一诊断阈值，并已证明其在检测抑郁症方面具有良好的敏感性和特异性。

协变量考量

通过问卷调查和实验室检测收集了参与者的基线数据信息，包括年龄（岁）、性别（男性或女性）、种族/族裔（墨西哥裔美国人、其他西班牙裔美国人、非西班牙裔白人、非西班牙裔黑人或其他种族）、教育程度（高中以下、高中或高中以上）和体重质量指数分为正常<25.0 kg/m^2，超重 25.0-30 kg/m^2 和肥胖>30 kg/m^2）。吸烟状况分为吸烟与不吸烟，根据“你现在抽烟吗？”的回答判定，其中“每天或有些日子”定义为吸烟，“一点也不”定义为不吸烟。饮酒状况分为饮酒与不饮酒，根据“每 1 年至少喝过 12 杯酒精饮料？”的回答判定。

统计学方法

人口统计学、生活方式和实验室数据被表示为连续变量的加权平均值（标准误差），或分类变量的加权百分比。使用 Rao-Scott χ^2 检验比较过敏原致敏和无致敏的参与者的分类变量百分比。进行 Logistic 回归分析以研究过敏症状与抑郁风险之间的关系。为了比较不同模型的系数并考虑可能的混杂因素，我们建立了三个多变量逻辑回归模型。在模型 1 中，没有对混杂因素进行调整。在模型 2 中，对社会人口因素（年龄、性别、种族）进行了调整。在模型 3 中，在模型 2 的基础上对受教育水平、吸烟状况、饮酒状况进行了调整。所有的统计评估都是双侧的，显著性被确定为 P=0.05。所有统计分析均由 R 4.1.3（https://www.R-project.org/）进行。

结果

一般信息和参与者的特征

NHANES 数据库 2005～2006 年度调查样本量为 10348 例，符合本研究纳入、排除标准的共 3705 例，其中男性 1918 人（51.8%），女性 1787 人（48.2%），男性平均年龄为 46.0 ± 0.83 岁，女性平均年龄为 48.1 ± 0.84 岁。其中，183 名（4.94%）参与者被归纳为患有抑郁症。表 1 中呈现的结果显示了研究参与者的特征及其在非过敏症状组和过敏症状组之间的分布。我们发现，无论性别如何，过敏症状组受教育程度、过敏致敏情况及抑郁状态情况均明显高于无过敏症状组（P<0.05）。此外，与男性受试者不同的是，我们发现存在过敏症状的女性受试者年龄明显更低，吸烟、饮酒比例更高（P<0.05）。

表格 1 参与者的特征

	男性			女性		
	无过敏症状组	过敏症状组	*P* value	无过敏症状组	过敏症状组	*P* value
年龄, %			0.45			0.034
<45 y	488(45.6)	379(44.7)		381(43.9)	409(44.5)	
45-65 y	348(32.5)	262(30.9)		268(30.9)	323(35.1)	
>65 y	235(21.9)	206(24.3)		218(25.1)	188(20.4)	
种族/民族, %			<0.001			<0.001
墨西哥裔美国人	264(24.6)	118(13.9)		208(24)	131(14.2)	
其他西班牙裔	31(2.9)	24(2.8)		35(4)	19(2.1)	
非西班牙裔黑人	254(23.7)	159(18.8)		199(23)	206(22.4)	
非西班牙裔白人	491(45.8)	523(61.7)		394(45.4)	523(56.9)	
其他种族	31(2.9)	23(2.7)		31(3.6)	41(4.5)	
受教育程度, %			<0.001			<0.001
高中以下	352(32.9)	198(23.4)		268(30.9)	163(17.7)	
高中	267(24.9)	197(23.3)		218(25.1)	209(22.7)	
高中以上	452(42.2)	452(53.4)		381(43.9)	548(59.6)	
吸烟情况, %			0.94			0.014
否	780(72.8)	619(73.1)		722(83.3)	723(78.6)	

是	291(27.2)	228(26.9)		145(16.7)	197(21.4)	
饮酒情况, %			0.18			0.0052
否	202(18.9)	139(16.4)		395(45.6)	358(38.9)	
是	869(81.1)	708(83.6)		472(54.4)	562(61.1)	
体重质量指数			0.7			0.088
<25.0 kg/m^2	291(27.2)	220(26)		290(33.5)	314(34.1)	
25-30 kg/m^2	451(42.1)	353(41.7)		255(29.4)	230(25.0)	
>30 kg/m^2	328(30.6)	274(32.4)		322(37.1)	376(40.9)	
过敏致敏情况			<0.001			<0.001
否	589(55)	375(44.3)		581(67)	496(53.9)	
是	482(45)	472(55.7)		286(33)	424(46.1)	
抑郁状态 (%)			0.0024			0.0068
否	1041(97.2)	799(94.3)		830(95.7)	852(92.6)	
是	30(2.8)	48(5.7)		37(4.3)	68(7.4)	

不同人群的抑郁风险

如表 2 所示，我们发现在有过敏症状的人群中，抑郁风险明显更高（男性为 4.9% vs 2.3%，女性为 6.6% vs 4.1%），这一现象在肥胖人群中也很明显（男性为 6.5% vs 2.3%，女性为 8.4% vs 3.9%）。这似乎表明，女性群体中的抑郁风险似乎更受体重指数的影响（P<0.05）。然而，我们在男性人群中发现相反趋势，男性正常体重人群（BMI <25.0 kg/m^2）过敏症状组的抑郁风险明显较高（6.3% vs 2.3%，P<0.05）。

此外，我们发现，无论年龄水平如何，肥胖人群（BMI >30 kg/m^2）中过敏症状组抑郁风险均高于无过敏症状组（<45 岁：6.3% vs 3.5%；45-65 岁：9.5% vs 3.4%；>65 岁：5.2% vs 1.3%，但仅在 45-65 岁观察到统计学差异，P<0.05），且 45-65 岁年龄段过敏症状组抑郁风险明显高于其他年龄段（9.5% vs 6.3% vs 5.2%）。令人意外的是，在正常体重人群中，我们发现<45 岁的过敏症状组抑郁风险明显升高（7.2% vs 2.3%），且明显高于其他年龄段（7.1% vs 5.2% vs 2.3%）。总的来说，这些结果表明，与无过敏症状人群相比，过敏症状组的抑郁风险更高，尤其是在肥胖、45-65 岁的人群和女性人群中。

表格 2 不同体重指数水平无过敏症状组和过敏症状组人群的抑郁风险

BMI	男性	*P* value	女性	*P* value

	无过敏症状组	过敏症状组		无过敏症状组	过敏症状组	
<25.0 kg/m^2	2.3(0.3-4.2)	6.3(1.3-11.3)	0.036*	3.6(1.1-6.1)	5.4(2.7-8.1)	0.31
25-30 kg/m^2	2.3(1.1-3.4)	2.8(1.5-4.1)	0.57	4.9(1.9-7.9)	5.6(1.5-9.7)	0.8
>30 kg/m^2	2.3(0.5-4.2)	6.5(2-10.9)	0.096	3.9(2.2-5.6)	8.4(5.9-10.9)	0.013*

	<45 y			45-65 y		*P* value	>65 y		
BMI	无过敏症状组	过敏症状组	*P* value	无过敏症状组	过敏症状组		无过敏症状组	过敏症状组	*P* value
<25.0 kg/m^2	2.4(0.7-4.2)	7.1(4.2-9.9)	0.024 *	5.6(1-10.2)	5.2(0.9-9.5)	0.85	0.9(-0.4-2.1)	2.3(-0.5-5.2)	0.31
25-30 kg/m^2	2.2(0.5-3.9)	3.5(1-5.9)	0.31	5.4(1.9-8.8)	6.1(1.8-10.4)	0.82	1.4(-0.4-3.2)	1.4(-0.2-3)	0.98
>30 kg/m^2	3.5(1.2-5.7)	6.3(3.5-9.2)	0.12	3.4(0.8-6)	9.5(5.4-13.6)	0.029 *	1.3(-1.2-3.9)	5.2(-0.3-10.8)	0.25056

过敏症状与抑郁风险在不同水平上的相关性

为了进一步探讨过敏症状和抑郁风险之间的关系，我们通过加权 logistic 回归来评估过敏症状人群的抑郁风险。如表 3 所示，我们发现，无论是否经过模型调整，在肥胖人群中，过敏症状均增加了抑郁风险，且在男性肥胖人群中更加明显（男性：OR：3.64，95%CI：1.64-8.76，P<0.01 vs 女性：OR：2.17，95%CI：1.12-4.44，P<0.05）。此外，我们在 45-65 岁及>65 岁年龄段均发现，过敏症状增加了抑郁风险，年长组（>65 岁）的风险更高（OR：12.19，95%CI：2.03-236.12，P=0.02 vs OR：3.02，95%CI：1.47-6.66，P=0.00）。有趣的是，在正常身体质量指数人或超重人群中，无论男女，无论老少（除<45 岁年龄段外），都没有观察到过敏症状和抑郁风险之间的联系（P>0.05）。

BMI	模型 1	模型 2	模型 3
	OR (95 % CI), p-value	OR (95 % CI), p-value	OR (95 % CI), p-value
男性			
<25.0 kg/m^2	2.22(0.92-5.7),0.08	2.36(0.96-6.16),0.06	2.54(1.01-6.81),0.05
25-30 kg/m^2	1.39(0.64-3.04),0.4	1.4(0.63-3.13),0.4	1.46(0.65-3.32),0.36
>30 kg/m^2	2.94(1.36-6.87),0.01 **	3.32(1.52-7.85),0.00 **	3.64(1.64-8.76),0.00 **
女性			

<25.0 kg/m^2	1.49(0.72-3.21),0.29	1.72(0.81-3.79),0.16	1.89(0.85-4.41),0.13
25-30 kg/m^2	1.31(0.59-2.95),0.5	1.34(0.59-3.07),0.49	1.6(0.69-3.85),0.28
>30 kg/m^2	2.44(1.3-4.86),0.01 **	2.17(1.14-4.39),0.02 *	2.17(1.12-4.44),0.03 *
年龄 <45 岁			
<25.0 kg/m^2	2.27(1.05-5.2),0.04 *	2.42(1.09-5.68),0.03 *	2.63(1.13-6.49),0.03 *
25-30 kg/m^2	1.5(0.55-4.24),0.43	1.34(0.48-3.91),0.58	1.74(0.6-5.3),0.31
>30 kg/m^2	1.76(0.81-4.04),0.16	1.58(0.72-3.67),0.27	1.6(0.71-3.81),0.26
年龄 45-65 岁			
<25.0 kg/m^2	1.17(0.45-3.15),0.75	1.27(0.47-3.59),0.64	1.42(0.5-4.27),0.52
25-30 kg/m^2	1.19(0.56-2.5),0.66	1.12(0.52-2.4),0.77	1.25(0.57-2.74),0.58
>30 kg/m^2	2.75(1.39-5.86),0.00 **	2.9(1.42-6.31),0.00 **	3.02(1.47-6.66),0.00 **
年龄 >65 岁			
<25.0 kg/m^2	2.08(0.4-15.2),0.4	2.4(0.44-18.39),0.33	2.5(0.44-19.62),0.32
25-30 kg/m^2	2.99(0.63-21.06),0.2	3.67(0.75-26.69),0.13	3.99(0.76-30.54),0.12
>30 kg/m^2	10.85(1.95-202.77),0.03 *	10.31(1.83-193.95),0.03 *	12.19(2.03-236.12),0.02 *

讨论

在这项研究中，我们通过 NHANES 数据评估美国人群中过敏症状与抑郁风险之间的关系。结果表明，与没有过敏症状的参与者相比，有过敏症状的患者更有可能经历抑郁障碍，尤其是在肥胖、年龄在 45-65 岁阶段和女性人群中，在控制了潜在的混杂因素后，这种相关性仍然很强。

抑郁症是人群的主要疾病，全球约有 3.5 亿人患有抑郁症，不同群体的抑郁症患病率从 4%到 60%不等[20]，这是导致残疾和死亡的第九大原因，仅次于心脏病、中风和艾滋病毒[21]。在这项研究中，我们发现美国成年人中抑郁症的患病率为 4.94%，与文献相比患病率较低，这可能与人群抽样代表性关系密切。过敏性疾病长期病程、长期治疗的需要和反复恶化可引起严重精神心理问题，如焦虑、抑郁、睡眠障碍、疲劳、精神运动和思维缓慢、记忆力差、易激惹等[22]，而焦虑或抑郁等精神心理问题也会反过来加剧过敏症状。Bedolla-Barajas 等对 164 例≥18 岁的哮喘患者进行横断面研究，结果显示 54.3%的患者出现焦虑（95%CI：46.6%~61.7%），50.6%的患者出现抑郁（95%CI：43.0%~58.2%）。抑郁增加了哮喘患者焦虑状态的概率（OR：26.00，P<0.0001），而哮喘控制试验评分≥20 分，过敏性哮喘患者发生焦虑的概率较低[23]。我们的研究中也得到了相似的结

果，在肥胖人群中，过敏症状均增加了抑郁风险，且在男性肥胖人群中更加明显（男性：OR：3.64，95%CI：1.64-8.76，P<0.01 vs 女性：OR：2.17，95%CI：1.12-4.44，P<0.05）。在 45-65 岁及>65 岁年龄段均发现，过敏症状增加了抑郁风险，年长组（>65 岁）的风险更高（OR：12.19，95%CI：2.03-236.12，P=0.02 vs OR：3.02，95%CI：1.47-6.66，P=0.00）。

本研究存在一定的局限性。首先，横断面研究很难做出因果推断。过敏症状的存在于抑郁风险升高关系密切，但两者之前确切的因果关系仍需要前瞻性研究去验证。其次，本研究主要基于美国人群进行分析，其研究结果无法推广到其他人群，下一步仍需要针对其他人群开展随机对照试验，进行更大样本量的临床复制和验证。最后，NHANES 数据库中的数据是基于自报或问卷收集的，可能存在记忆偏差、社会期望偏差、信息缺失等问题，影响数据的准确性和完整性[24]。总之，我们的结果表明，过敏症状组有更高的抑郁风险，尤其在肥胖、年龄在 45-65 岁阶段和女性人群中。需要在有限的医疗条件下尽早识别出有潜在抑郁风险的人群，然后及时采取干预措施。

参考文献

[1] Liu Q, He H, Yang J, et al.Changes in the global burden of depression from 1990 to 2017: Findings from the Global Burden of Disease study[J].J Psychiatr Res,2020, 126: 134-140.

[2] Kessler R C, Bromet E J.The epidemiology of depression across cultures[J].Annu Rev Public Health,2013, 34: 119-38.

[3] Greenberg P E, Fournier A A, Sisitsky T, et al.The Economic Burden of Adults with Major Depressive Disorder in the United States (2010 and 2018)[J].Pharmacoeconomics,2021, 39 (6): 653-665.

[4] Hasin D S, Sarvet A L, Meyers J L, et al.Epidemiology of Adult DSM-5 Major Depressive Disorder and Its Specifiers in the United States[J].JAMA Psychiatry,2018, 75 (4): 336-346.

[5] Yan T, Ding X, Xie T, et al.Physical activity (PA) influences the risk of depression associated with long working hours[J].J Affect Disord,2023, 321: 227-233.

[6] Fu Z, Liu Q, Liang J, et al.Air pollution, genetic factors and the risk of depression[J].Sci Total Environ,2022, 850: 158001.

[7] Mchugh R K, Weiss R D.Alcohol Use Disorder and Depressive Disorders[J].Alcohol Res,2019, 40 (1).

[8] Baurecht H, Welker C, Baumeister S E, et al.Relationship between atopic dermatitis, depression and anxiety: a two-sample Mendelian randomization study[J].Br J Dermatol,2021, 185 (4): 781-786.

[9] Lu Z, Chen L, Xu S, et al.Allergic disorders and risk of depression: A systematic review and meta-analysis of 51 large-scale studies[J].Ann Allergy Asthma Immunol,2018, 120 (3): 310-317.e2.

[10] Wood B L, Brown E S, Lehman H K, et al.The effects of caregiver depression on childhood asthma: Pathways and mechanisms[J].Ann Allergy Asthma Immunol,2018, 121 (4): 421-427.

[11] Lu Y, Zhou S, Fan C, et al.Higher inflammation and cerebral white matter injury associated with cognitive deficit in asthmatic patients with depression[J].Journal of Asthma,2022, 59 (2):

288-296.
[12] Shanahan L, Copeland W E, Worthman C M, et al.Children with both asthma and depression are at risk for heightened inflammation[J].J Pediatr,2013, 163 (5): 1443-7.
[13] Backman H, Räisänen P, Hedman L, et al.Increased prevalence of allergic asthma from 1996 to 2006 and further to 2016-results from three population surveys[J].Clin Exp Allergy,2017, 47 (11): 1426-1435.
[14] Platts-Mills T A.The allergy epidemics: 1870-2010[J].J Allergy Clin Immunol,2015, 136 (1): 3-13.
[15] Amritwar A U, Lowry C A, Brenner L A, et al.Mental Health in Allergic Rhinitis: Depression and Suicidal Behavior[J].Curr Treat Options Allergy,2017, 4 (1): 71-97.
[16] Postolache T T, Lapidus M, Sander E R, et al.Changes in allergy symptoms and depression scores are positively correlated in patients with recurrent mood disorders exposed to seasonal peaks in aeroallergens[J].ScientificWorldJournal,2007, 7: 1968-77.
[17] Shin J H, Roh D, Lee D H, et al.Allergic rhinitis and rhinosinusitis synergistically compromise the mental health and health-related quality of life of Korean adults: A nationwide population-based survey[J].PLoS One,2018, 13 (1): e0191115.
[18] Tzeng N S, Chang H A, Chung C H, et al.Increased Risk of Psychiatric Disorders in Allergic Diseases: A Nationwide, Population-Based, Cohort Study[J].Front Psychiatry,2018, 9: 133.
[19] Hurwitz E L, Morgenstern H.Cross-sectional associations of asthma, hay fever, and other allergies with major depression and low-back pain among adults aged 20-39 years in the United States[J].Am J Epidemiol,1999, 150 (10): 1107-16.
[20] Rotenstein L S, Ramos M A, Torre M, et al.Prevalence of Depression, Depressive Symptoms, and Suicidal Ideation Among Medical Students: A Systematic Review and Meta-Analysis[J].Jama,2016, 316 (21): 2214-2236.
[21] Smith K.Mental health: A world of depression[J].Nature,2014, 515 (7526): 180-181.
[22] Jarosz M, Syed S, Błachut M, et al.Emotional distress and quality of life in allergic diseases[J].Wiad Lek,2020, 73 (2): 370-373.
[23] Bedolla-Barajas M, Morales-Romero J, Fonseca-López J C, et al.Anxiety and depression in adult patients with asthma: the role of asthma control, obesity and allergic sensitization[J].J Asthma,2021, 58 (8): 1058-1066.
[24] 崔明鹏, 崔翔宇, 鲁国, et al.预后营养指数对脑卒中后抑郁风险的影响：基于 NHANES 2017—2020 年的横断面调查[J].实用预防医学,2024, 31 (04): 407-410.

71. [5]过敏性疾病中医文献检索策略

孟翔鹤，王济*

[5] 国家自然科学基金面上项目（No. 82174243），北京市自然科学基金面上项目（7242227），中央高校基本科研业务费专项资金“揭榜挂帅”重点项目（No.2023-JYB-JBZD-009），国家中医药管理局高水平中医药重点学科—中医体质学（编号：zyyzdxk-2023251）

北京中医药大学国家中医体质与治未病研究院 北京 100029

摘要：完整规范的中医文献检索对于中医理论证据的形成与评价至关重要.结合过敏性疾病的特点与研究现状，过敏性疾病的中医文献检索策略应包含三个步骤。第一，明确检索需求。第二，明确检索来源。古籍数据库来源：选择 3~5 个全文型数据库进行检索；根据《中国医籍大辞典》《中国医籍提要》创建医籍目录，对数据库中未涉及的书目进行补充检索。现代数据库来源：选择综合型医学数据库进行检索。第三，明确检索词。古籍数据库检索词：根据《中西医病名对照大辞典》直接进行过敏性疾病的中西医病名对照，以中医病名作为检索词；对于无法进行直接对照的过敏性疾病进行特征性症状的梳理，根据《中华人民共和国国家标准·中医临床诊疗术语·疾病部分》对梳理后的条目进行规范化处理，以处理后的症状条目作为检索词。现代数据库检索词：以过敏性疾病的西医病名为第一组检索词，中医、中药、中医药、体质为第二组检索词，检索时以第一组和（and）第二组进行组合检索。

关键词：过敏性疾病，文献检索，数据库，中西医病名，补充检索，组合检索

Traditional Chinese Medicine Literature Retrieval Strategy for Allergic Diseases

Meng Xianghe, Wang Ji*

(National Institute of TCM Constitution and Preventive Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

Abstract: A standardized retrieval of traditional Chinese medicine (TCM) literature strategy is crucial for the formation and evaluation of TCM theoretical evidence. Based on the characteristics and research status of allergic diseases, the TCM literature retrieval strategy for allergic diseases should include three steps. Firstly, clarifing retrieval requirements. Secondly, clarifing literature sources. Ancient books database: 3-5 full-text databases should be selected for retrieval. Meanwhile, a medical book directory should be created based on the “Chinese Medical Dictionary” and “Summary of Chinese Medical Books”. On the basis of the directory, a

* **通讯作者**：王济，研究员，北京市北三环东路 11 号，Email: doctorwang2009@126.com

supplementary search would be performed for bibliographies not covered in the database. Modern literature datebase: comprehensive medical database should be selected. Thirdly, clarifing retrieval terms. Retrieval terms of ancient book datebase: nomenclature of disease of TCM should be claried directly based on the “Chinese and Western medicine disease name control dictionary”. Then sorting out characteristic symptoms of allergic diseases that cannot be directly controlled. The symptom terms should be normalized based on the “Clinic terminology of traditional Chinese medical diagnosis and treatment-Part 1: Diseases”. The normalized terms can be Supplementary search words. Modern literature datebase: The Western medicine names of allergic diseases are used as the first group of search terms. The words of “Chinese medicine” “Chinese medicine” “Chinese medicine” and “constitution” are the second group of search terms. The retrieval strategy should be “first group of search terms” and “the second group of search terms”.

Keywords: Allergic Diseases, Retrieval Strategy, Datebase, Chinese and Western Medical Disease Names, Supplementary search, Combined search

“文献”意为“记录有知识的一切载体”[1]，始见于《论语·八佾》。中医文献研究以中国医学的历史及其发展过程中的文献为核心，以中医历代医家的思想经验和相关的语言文字及其信息应用为主体内涵，既具有明显的历史性和信息性，也具有明显的综合性、效用性[2]，对中医学术的传承与发展、为中医临床科研提供理论依据具有重要意义。

完整规范的中医文献检索对于中医理论证据的形成与评价至关重要，因此中医理论证据体系的构建应先建立规范的文献检索策略[3]。杨静等基于中医药理论、人用经验、临床试验“三结合”体系，借鉴系统评价/Meta 分析思路和方法，认为规范的古籍检索策略应包含明确检索问题和需求、明确检索来源、明确检索词、完善检索策略、结果输出与管理五个方面[3]。李焕芹等认为古籍作为临床指南的证据来源之一，应完善其证据评价体系，其中文献检索作为其证据形成的第一个方面，包含了文献选择和检索方法两部分[4]。秦微认为文献检索策略应分解为确

定检索范围（文献时间、文献来源）、选择检索途径和确定检索方法、选择检索词这些小的目标问题[5]。

结合过敏性疾病的特点与研究现状，笔者将从以下方面对过敏性疾病的中医文献检索策略进行阐述。

1.明确检索需求

过敏性疾病又称变态反应性疾病，是一种常见、有潜在死亡风险和高卫生经济负担的疾病[6]，主要包括过敏性哮喘、过敏性鼻炎、特应性皮炎、过敏性结膜炎、食物过敏等，属于人类多发疾病。2023 年发表的一项关于过敏性疾病发病趋势的综述中指出：根据 2011 年世界过敏组织（World Allergy Organization，WAO）发布的《WAO White Book on Allergy》，无论是发达国家还是发展中国家，全球过敏性疾病的患病率都在急剧上升，各个国家和地区哮喘的发病率从1%上升到 20%不等，过敏性鼻炎的发病率从 1%到 18%不等，皮肤过敏的发病率从 2%到 10%不等[7]。对于过敏性疾病严峻的发病趋势，中医相关疗法在过敏性疾病的临床诊疗中取得了较好的疗效[8-11]，但中医没有固有的“过敏”概念，加之过敏性疾病涉及人体各个系统，表现多样，只能在历代医籍中找到关于过敏现象较为散见的记载和描述。据统计，中医临床文献占中医文献总数的 80%以上，目前尚有许多对临床具有实用和开拓价值的信息没有被挖掘整理[12]。因此，过敏性疾病相关中医文献的检索挖掘势在必行，对充分发挥中医文献对过敏性疾病临床诊疗的指导作用也具有重要意义。具体的挖掘内容包括过敏性疾病的中医历史源流、时代特征、病因、病机、证治规律及与体质的相关性。

2.明确检索来源

文献具有明显的历史性和时代特征，以 1911 年为界，中医文献学分为现代文献学与古典文献学，1911 年以前产生的古籍、文书、档案、卷册、碑铭等被认为是古典文献，1911 年以后的则称为近代文献、现代文献或现当代文献[13]。中医现代文献对于疾病的记录、描述以现代医学对疾病的命名、诊疗为提挈，呈现的内容、研究方法等与中医古籍具有较大的差异性[13]。对于过敏性疾病文献的查全包含了古籍与现代文献资料的检索，也应对其检索来源明确区分。

2.1 古籍检索来源

中医古籍文献的检索包括传统工具书手工检索和电子数据库检索两类[14]。电子数据库的建立为中医古籍的检索提供了极大的便利，并在不断的发展完善中逐渐涵盖了传统工具书手工检索到的内容。目前中医古籍数据库主要有书目型数据库、全文型数据库、全图像型数据库、图文型数据库、古籍知识库[15]。其中书目型数据库主要包含的古籍信息包括古籍书名、作者、版本、卷次、摘要、出版年份[14]；全文型数据库、全图像型数据库、图文型数据库均包含了原书的全文内容[14,16]；古籍知识库则是深入到知识单元的基于概念检索的知识库系统建设，具有结构化的特点与知识发现的功能[16]。

过敏性疾病的中医文献尚无全面的文献挖掘与系统化的数据库构建，因此对于过敏性疾病相关中医文献的检索仍以基于字词检索的全文型数据库（包括全文数据库、全图像型数据库、图文型数据库）为主。目前，使用较多的全文型数据库包括书同文古籍数据库、瀚堂典藏数据库、鼎秀古籍全文检索平台、爱如生中医典海数据库、国医典藏中医古籍数据库、中华古籍资源库、博览医书、中华医典。为保证查全，选择 3~5 个数据库进行检索。同时，根据《中国医籍大辞典》[17]《中国医籍提要》[18]创建医籍目录，对数据库中未涉及的古籍书目进行补充检索。

2.2 现当代文献检索来源

中医现代文献的检索也包括传统工具书手工检索和电子数据库检索，此外还包括网络搜索引擎检索[19]。邢春国等对电子数据库、搜索引擎和手工检索的方法进行了比较，发现电子数据库的查全率和查准率优于其他检索方法[19]。

电子数据库的检索包括了中医药专题数据库、综合型医学数据库、国外相关数据库、学位论文数据库、会议论文数据库、研究注册数据库等[19-20]。中医药专题数据库主要包括中国中医药数据库（包含多个子数据库：中国中医药期刊文献数据库，中国中药数据库，中国中药化学成分数据库，中国藏药数据库，中医临床诊疗术语，国家标准数据库，国家基本药物数据库等）[19]以及中医各科的检索系统（病证、针灸、养生、药理、民族医药等现代文献数据库）[21]。综合型医学数据库包括中国生物医学文献数据库（China Biology Medicine disc, CBMdisc），中文生物医学期刊文献数据库，中国期刊全文数据库（China National Knowledge Infrastructure, CNKI），万方数据知识服务平台（China Online Journals,

COJ），中文科技期刊数据库（China Science and Technology Journal Database, CSTJ）等[19]。中医药专题数据库与古籍知识库一样具有结构化与知识发现的功能，是系统构建的知识库[22]；综合型数据库具有收录范围广的特点，可以满足中医文献检索的需要[19]；国外相关数据库收录以西医内容为主。基于各类数据库的特点与过敏性疾病中医文献的挖掘需求，过敏性疾病的中医现代文献检索来源为综合型医学数据库的检索，具体包括 CBM，CNKI，COJ 和 CSTJ。

3.明确检索词

过敏性疾病是由超敏反应诱发的一组临床表现各异的免疫学疾病，其中超敏反应是指机体接触抗原致敏后，再次收到相同抗原刺激时表现出增高的敏感性或增强的反应性，及由此导致的机体功能紊乱[23-24]。过敏性疾病涉及到多个系统、多个病种，要明确其检索词，首先需要明确过敏性疾病的分类与不同病种对应的中医病名。

3.1 过敏性疾病的分类

《疾病和有关健康问题的国际统计分类》（International Classification of Diseases，ICD），是世界卫生组织制定的国际统一的疾病分类方法，它根据疾病的病因、部位、病理、临床表现（包括症状体征、分期、分型、性别、年龄、急性慢性发病时间等），将疾病分门别类，使其成为一个有序的组合，并用编码的方法来表示的系统[25]。2019 年，最新版的 ICD（ICD-11）于第 72 届世界卫生大会通过，并于 2022 年 1 月 1 日开始生效[26]。ICD-11 为过敏性疾病的分类制定了一个更加合适的分类标准，该标准得到了 WAO，欧洲过敏及临床免疫学会，亚太过敏、哮喘和临床免疫学会，拉丁美洲过敏、哮喘和免疫学会，美国过敏、哮喘和免疫学会的支持[27]。在 ICD-11 中，超敏反应/过敏性疾病原本 652 个相关术语被简化为 215 个术语，其所归属的 5 大类别没有改变，这 5 大类别包括呼吸系统过敏、眼部过敏、皮肤及粘膜过敏、严重过敏反应和复杂性过敏[28]。其与 ICD-10 中条目简化的对比可见文章《Allergy Academies. Optimization and simplification of the Allergic and Hypersensitivity conditions classification for the ICD-11》的补充表格 1。

3.2 过敏性疾病的中西医病名直接对照

中医病名是对某类或某种疾病的本质所作的概括与抽象[29]，是中医在对疾病的长期临床诊疗中产生和发展起来的术语系统，具有时空特征、临床特征和文化特征[30]。20 世纪 30 年代，当时全国中医最高学术机构国立中央国医馆进行了统一中、西医病名的工作，但由于方针、方法上的问题，病名统一工作中途而废[31]。20 世纪 50 年代以后，中、西医学界在中、西医病名对应关系方面的研究积累了不少成果，但缺乏系统、全面的对照标准[31]。1997 年国家技术监督局批准并颁布了《中华人民共和国国家标准·中医临床诊疗术语》，其中“疾病部分”将中医病名规范化和标准化，使部分中医病名可以等同西医病名[32]。到 21 世纪初，台湾林昭庚教授和他所领导的团队主编的《中西医病名对照大辞典》是目前唯一的中西医病名对照工具书[31]。该书以 ICD-10 为蓝本，收录了 ICD-10 中所含西医病名与之对应的中医病名[33]。过敏性疾病的中西医病名直接对照以 2002 版人民卫生出版社出版的《中西医病名对照大辞典》为参考，以 ICD-10 中过敏性疾病相关病名进行检索对照，其中可以直接对照到的疾病包括过敏性结膜炎[34]873、过敏性鼻炎[34]1143、过敏性哮喘[34]1175-1180、接触性皮炎[34]1156-1159、湿疹[34]1156-1159、昆虫过敏[34]1997。

3.3 过敏性疾病的补充检索词

中西医病名的直接对照并不能涵盖所有过敏性疾病，其未涉及的内容包括严重过敏反应以及其他四大类别的部分过敏性疾病及条目。因过敏性疾病中西医病名的直接对照以《中西医病名对照大辞典》为参考，所以以 ICD-10 中的过敏性疾病相关病名进行检索对照。基于 ICD-11 中过敏性疾病的分类更加优化，同时中西医病名可直接对照到的疾病种类在 ICD-11 中没有删改，所以对于病名直接对照时未涵盖疾病的以 ICD-11 中的过敏性疾病的分类及相关条目为标准。

中医病名具有自身的结构和层次，“病”“证”“症”名等术语内涵具有一定的共性，它们都与疾病相关，用于描述、记载或诊断疾病[35-36]。同时，中医病名存在着以症状定义疾病名称。对于未直接对照到的过敏性疾病进行特征性症状的梳理，梳理后的条目根据《中华人民共和国国家标准·中医临床诊疗术语·疾病部分》（GB/T 16751.1-2023）进行规范化处理，处理后得到的症状条目作为补充检索词。

3.4 过敏性疾病现代数据库检索词

现代数据库的文献检索采用主题检索，检索词包括两组，第一组以 ICD-11 中过敏性疾病相关的病名或条目为检索词，第二组以中医 or 中药 or 中医药 or 体质为检索词。因过敏性疾病的病种较多，第一组检索词以病种分为不同小组，每一小组为一种疾病的病名或相关条目，若一种疾病相关条目不止一条，则以 or 作为检索词之间的关系连接词。检索策略为第一组和（and）第二组。

综上，过敏性疾病的中医文献检索策略主要包含三个步骤。第一，明确检索需求：充分发挥中医文献对过敏性疾病临床诊疗的指导作用；具体的挖掘内容包括过敏性疾病的中医历史源流、时代特征、病因、病机、证治规律及与体质的相关性。第二，明确检索来源。古籍数据库来源：选择 3~5 个全文型数据库进行检索；同时，根据《中国医籍大辞典》《中国医籍提要》创建医籍目录，对数据库中未涉及的古籍书目进行补充检索。现代数据库来源：选择综合型医学数据库进行检索。第三，明确检索词。古籍数据库检索词：根据《中西医病名对照大辞典》直接进行过敏性疾病的中西医病名对照，以中医病名作为检索词；对于无法进行直接对照的过敏性疾病进行特征性症状的梳理，并对梳理后的条目进行规范化处理，以处理后的症状条目作为检索词。现代数据库检索词：以 ICD-11 中过敏性疾病的病名为第一组检索词，以中医、中药、中医药、体质为第二组检索词，检索时以第一组和（and）第二组进行组合检索。

完整的检索策略是全面、准确地进行文献检索的先决条件，过敏性疾病涉及各个系统，其相应的中医病名规范化问题相对复杂，本文旨在对过敏性疾病相关中医文献的检索策略提供一条具体可行的思路，以期对过敏性疾病相关中医文献的挖掘奠定一定的基础。

参考文献

[1]焦振廉.关于中医古典文献学的讨论[J].中医文献杂志,2010,28(04):32-35.

[2]李渡华,于丽,张德英.中医医史文献学的特点及发展趋势[J].河北中医药学报,2005,(03):12-14.

[3]杨静,任星,吕行,等.三结合体系下“中医理论”古代文献检索的关键技术与证据评价要素[J].中国新药杂志,2023,32(10):989-993.

[4]李焕芹,邹忆怀,姚钰宁,等.古籍循证在中医临床实践指南制定中的应用[J].中国循证医学杂志,2018,18(02):225-229.

[5]秦微.中医基础理论中信息思维文献检索探究[J].辽宁中医药大学学报,2016,18(05):163-165.

[6]杜小曼,李燕明.过敏性疾病的发展历史和未来展望[J].临床药物治疗杂志,2019,17(01):14-17.

[7]Gutowska-Ślesik J, Samoliński B, Krzych-Fałta E. The increase in allergic conditions based on a review of literature[J]. Postepy Dermatol Alergol. 2023 Feb;40(1):1-7.

[8]李雯雯,陈慧.中医药治疗过敏性疾病研究进展[J].中国中医药现代远程教育,2019,17(14):126-129.

[9]黄宗跃,王昊,肖新新等.关玲教授结构针灸“刺脉术”治疗过敏性疾病探析[J].针灸临床杂志,2023,39(10):88-91.

[10]许璧瑜.自血疗法治疗慢性湿疹的临床效果观察与护理[J].实用临床护理学电子杂志,2019,4(38):45+53.

[11]徐露,何路坪,代红等.中医外治法治疗变应性鼻炎的研究进展[J].中国民族民间医药,2023,32(14):66-70.

[12]王明强.中医文献学的内涵及其学科展望[C]//中华中医药学会.第二十一次中医经典文本及医古文研究学术交流会论文集.2012:5.

[13]焦振廉.关于中医古典文献学的讨论[J].中医文献杂志,2010,28(04):32-35.

[14]殷桂香.中医药古籍的检索方法及其应用[J].中华医学图书情报杂志,2017,26(02):75-78.

[15]漆胜兰.2004-2014 年中医古籍数据库建设研究进展[J].中国中医药图书情报杂志,2015,39(01):60-62.

[16]杨继红.中医古籍数字化资源建设概述[J].现代情报,2008(05):136-138.

[17]裘沛然,严世芸,朱邦贤,等.中国医籍大辞典[M].上海：上海科学技术出版社,2002: 1-100.

[18]王道瑞.中国医籍提要[M].长春:吉林科学技术出版社,1984:1-5.

[19]邢春国,施诚. 现代信息技术在中医文献检索中的应用[C]//上海中医药大学,中国生物医学工程学会中医药工程分会.第三届国际中医药工程学术会议论文集,2006:4.

[20]赵芳芳,蒋跃绒,刘建平,等.中医药系统评价文献检索面临的问题与挑战[J].中国中西医结合杂志,2022,42(08):1009-1013.

[21]张滕,任明,郭利平.数据库技术在中医药领域的应用现状[J].中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(14):1628-1630.

[22]于彤,张竹绿,刘静,等.中医药文献检索和知识发现系统[J].中国数字医学,2014,9(11):16-18.

[23]周光炎.免疫学原理[M].北京:科学出版社,2020:289.

[24]殷凯生.临床过敏疾病学[M].北京:科学出版社,2022:3.

[25]袁玉刚,刘世全,何刚.国际疾病分类编码统计应用手册[M].四川:四川科学技术出版社,2019:1-2.

[26]World Health Organization. lcD-11 2022 release. https://www.who.int/news/item/11-02-2022-icd-11-2022-release.

[27]Tanno LK, Casale T, Papadopoulos NG, et al. A call to arms of specialty societies to review the WHO International Classification of Diseases, Eleventh Revision terms appropriate for the diseases they manage: The example of the Joint Allergy Academies[J]. Allergy Asthma Proc. 2017 Jul 1;38(4):54-55.

[28]Tanno LK, Calderon MA, Demoly P; Allergy Academies. Optimization and simplification of the Allergic and Hypersensitivity conditions classification for the ICD-11[J]. Allergy. 2016 May;71(5):671-6.

[29]朱文锋.中医疾病的命名形式与原则[J].陕西中医,1985,(01):7-9.

[30]白英哲,王烨燃,黄璐琦.中医疾病名称的特征、存在问题与研究思路[J].中医杂志,2024,65(07):661-668.

[31]本刊编辑部.壮举空前 启迪后学——《中西医病名对照大辞典》述评[J].亚太传统医药,2008(06):5-6.

[32]向茗,林湘东,何军锋,等.中西医病名对照诊断模式的思考[J].北京中医药大学学报,2015,38(07):447-449.

[33]林昭庚.中西医病名对照之探讨[C]//中国中西医结合学会.第二次世界中西医结合大会论文摘要集.中国医药学院,2002:1.

[34] 林昭庚.中西医病名对照大辞典[M].北京:人民卫生出版社,2002:873,1143,1175-1180,1156-1159,1997.

[35]王志国,李思婷.关于中医病名、证候、症状、体征、病状、临床表现等术语规范化[J].中医学,2021,10(6):762-766.

[36] 魏佳,李灿东.中医病名规范化研究现状与对策[J].中华中医药杂志,2021,36(03):1217-1220.

72. 从日本治疗过敏性鼻炎思考中医学魅力

石井健一　日本・树之里耳鼻喉医院

中文翻译　仝 选甫　张青彦

中文摘要

在日本，过敏性鼻炎的患者会前往耳鼻喉科就诊。基本上采取适用于医疗保险的西医治疗方法，(包括口服抗组胺药、脱敏治疗、激光鼻粘膜烧灼手术等)，而中药处方仅在某些情况下才会使用。

另一方面，在治疗过程中，开中药处方的医生数量占日本医生总数的 70～90%，在日本开具中药处方是很常见的。但实际上的现状是：以西药处方为主，中药的处方率极低。通过大量临床经验，我们认为，指导患者改善吃冷饮、运动不足、睡眠不足等生活习惯的同时，让患者服用小青龙汤改善症状，服用八味丸、大防风汤、真武汤等补充肾阳，或者尝试用六君子汤或补中益气汤来尝试改善脾虚提示，这样才能标本兼治，彻底治愈患者痛苦。

关键词：生活习惯；小青龙汤；真武汤；补中益气汤；标本兼治

English Abstract

In Japan, patients with allergic rhinitis will seek medical attention from an ear, nose, and throat department. Basically, Western medical treatment methods suitable for medical insurance are adopted, including oral antihistamines, desensitization therapy, laser nasal mucosal burning surgery, etc., while traditional Chinese medicine prescriptions are only used in certain situations.

On the other hand, during the treatment process, doctors who prescribe traditional Chinese medicine account for 70-90% of the total number of Japanese doctors, and it is common to prescribe traditional Chinese medicine in Japan. But

the actual situation is that Western medicine is the main prescription, and the prescription rate of traditional Chinese medicine is extremely low. Based on extensive clinical experience, we believe that while guiding patients to improve their lifestyle habits such as eating cold drinks, lack of exercise, and insufficient sleep, patients should also take Xiaoqinglong Tang to improve their symptoms. They should also take Ba Wei Wan, Da Fang Feng Tang, Zhen Wu Tang, etc. to supplement kidney yang, or try using Liu Jun Zi Tang or Bu Zhong Yi Qi Tang to improve spleen deficiency symptoms. Only in this way can the symptoms be treated simultaneously and the patient's pain be completely cured.

Keywords: lifestyle habits, Xiaoqinglong Tang, Zhenwu Tang, Buzhong Yiqi Tang, and root cause and treatment

诊所概况

树之里诊所（日本长野县北佐久郡轻井泽町）

2021 年 2 月 22 日开业

诊疗领域：耳鼻喉科、儿科

每年接受治疗的患者人数：12000 人

医疗设备：电子内窥镜、测听器、臭氧发生器

个人简历

2001 年毕业于山形大学医学部

2007 年山形大学医学部博士生毕业（医学博士）

2001 年 ~ 2010 年 山形大学医学部附属医院耳鼻喉科・头颈外科

2010 年 ~ 2020 年 东京都江户川区樱花医院

2014 年 ~ 东京都江户川区樱花医院院长

2021 年～**树之里**诊所（长野县轻井泽町）院长

我院以耳鼻喉科为主，在过敏性疾病中，过敏性鼻炎患者所占比例较高。 今天我想介绍一下我们医院对过敏性鼻炎的治疗方法，以及日本中医药的现状和课题，及其未来的前景。

一般来说，在日本，过敏性鼻炎的患者会前往耳鼻喉科就诊。基本上采取适用于医疗保险的西医治疗方法，(包括口服抗组胺药、脱敏治疗、激光鼻粘膜烧灼手术等), 而中药处方仅在某些情况下才会使用。

另一方面，在治疗过程中，开中药处方的医生数量占日本医生总数的 70～90%，在日本开具中药处方是很常见的。但实际上的现状是: 以西药处方为主，中药的处方率极低。

原因有如下几点:

1）日本实行全民健康保险制度，为了能够使用医保接受治疗，只能根据“适用疾病名称”开处方。

日本的大多数医疗机构都通过医疗保险制度提供医疗服务。 这是因为，根据患者的收入以及其他因素，只需支付所需医疗费用总额的 10% 至 30%，即可接受治疗。此外，从私人诊所到大学附属医院，治疗费用负担比例都是统一的。

因此根据这种情况，患者可随时去医院接受适用于健康保险的治疗。健康保险制度规定了“适用疾病名称”，如果医疗机构不遵守规定，那么相关部门就不会支付给医疗机构国库负担部分的金额。

过敏性鼻炎在健康保险制度内唯一可以开的处方中药是小青龙汤（慢性鼻炎的处方中药是荆芥连翘汤、辛夷清肺汤、葛根汤加川芎辛

夷）。医生在遵守健康保险制度的情况下，只能开小青龙汤的中药处方。

2）侧重于西医的环境

日本目前的情况，有许多适用于健康保险制度的西医处方药物，日本国民都可以以低廉的价格接受治疗。 医生不必过多考虑患者的体质，采取口服抗过敏药、舌下免疫治疗、激光鼻粘膜烧灼手术等这些仅限于治标的治疗方法。这些方法以广告的形式经常出现在电视节目中，因此其认知度较高，大多数患者会选择这些治疗方案。另一方面，如果医生在一个月内开具三种以上的中药，可能会受到保险制度的审核，这对医生来说可能造成一定的损失，因此很难自由开具中药处方。

3）医师知识面的匮乏

在日本的医学部教育课程中，几乎没有中医学的课程。因此，只能以有限的相关知识治标，难以做到治本。

如果我们能够找到导致过敏性鼻炎的潜在原因，从分析体质并从中进行改善得到根治的话，那么从鼻子到整个身体的状况，都有可能趋向更加健康的方向发展。从医学部毕业之后，日常繁忙的工作之余，医生缺乏可以自学中医的环境，这也是目前的一个问题。

在目前日本的环境前提下，我认为普及中医治疗的要点如下：

〇 尽可能少用中成药的种类（2 种药物以内）

〇为了补足适用于健康保险范围内的为数不多的治标类治疗药物，简化辨证论治。

〇 实施治病求本的治疗原则，不仅开具中药，还同时提供生活方式的指导，以增强治疗效果。

〇 为平时工作繁忙的医生开设有效的课程。

无论是医生还是患者，对于过敏性鼻炎就等于小青龙汤等这类中药的印象会相对深刻。因此，有很多患者会选择用药物种类丰富的西医进行治疗。因此，通过以上所说，逐渐增加从事中医学的医生的数量，相信随着对患者的治疗效果的增加，能做到中医药治疗过敏性疾病的普及。

以下是关于我们医院的治疗介绍。

首先，通过中医学的诊断来判断五脏六腑的情况，进行辨证论治。通过门诊问询，了解患者的生活·饮食习惯、睡眠及精神状态等，获得一定数量的相关信息。特别是日本近年来，由于①饮食习惯紊乱，②过度劳累导致的睡眠不足，③运动量不足，④压力过大等以上这些因素的影响，使得在中医辨证时显得信息繁杂。如果我们不从这些方面进行干预，治疗效果就会减半。

①关于饮食习惯，在日本，所有小学在午餐中都提供冷牛奶。 成年人则随时饮用啤酒和冷饮。 此外，由于生活条件的提高，有很多人会过量饮食。这样造成外源性湿气增加，肾阳耗竭、脾虚而引起湿蕴。

由于这种使得体内受凉的生活习惯有所增加，因此我们首先会指导患者改善这一情况。如果仍然没有得到改善，让患者服用八味丸、大防风汤、真武汤等补充肾阳，或者尝试用六君子汤或补中益气汤来

尝试改善脾虚。毕竟开中药处方是在患者改善生活习惯之后，或者正在改善生活习惯时为前提的。

②对于过度劳累或睡眠不足的人来说，往往因为工作繁忙而难以改善生活习惯。即便如此，我们也在反复进行指导的同时，如有必要，用六味丸或滋阴降火汤补充肾阴。

③缺乏运动也是在第②条当中所提到的工作繁忙人群里经常面临的问题，不对患者反复说明解释便很难得到改善，但我们仍然耐心地提供指导。 如果肾阳不足现象明显，我们会用中药进行辅助治疗。

④关于精神压力过大，我们会花较多时间去了解患者的心理状态。 日本人很少在诊疗过程中立即向医生谈论自身的心理问题（因为许多人认为心理状态并不会影响到身体的健康。）但是，如果被诊断为肝郁时，为患者详细说明病理并解释心理状态的重要性，大多数患者会主动谈论自身的情况。 这也要求我们医生，要具备认真仔细的诊疗态度来对待每一位患者。我提出心理学的改善方法，如果有需要，我经常开加味逍遥散、抑肝散加陈皮半夏等处方。

如上所述，基本的治疗方式是这样进行的。治病求本时，生活方式指导加上一种中药。由于保险制度的限制，适应疾病名称必须一致，否则很难开出中药处方。 即便如此，许多患者仅通过辨证论治的生活指导即可改善症状。

除此之外，还开具小青龙汤等对症治疗的处方药，如果伴有其他症状（咽喉症状、咳嗽、湿疹等），可以开具健康保险适用范围内的中药。

例如，如果患者有咽喉症状和湿疹，湿热严重的情况下可用越婢加术汤、咳嗽且寒证的情况下可开具麻黄附子细辛汤等。

探讨：

我开始考虑这个问题的契机是因为，我目睹了许多日本医生对过敏性鼻炎的中医处方的种类太少，治疗效果不理想。还有目睹了许多中药处方被立时中断的现状。结果导致患者质疑中药的有效性。主要原因是由于我们日本的医生们缺乏中医学方面的基础知识，不应该基于表面的浅薄知识来评判中医学的疗效。

中医学通过治病求本的原则，可以从根本上改善体质，具备西医所没有的魅力。如果按照此次说明的这样，准备了问诊和系统化应对措施的话，即使在日本健康保险非常有限的环境下，即使没有高度的中医学知识，也可以获得相当高的治疗效果，而且患者满意度也会很高。患者也将更加有意识地去了解自己的身体，这将有助于健康教育。此外，通过心理问询的方试，在诊疗过程中，自然地得到心理咨询的效果，加深了医生与患者之间的信任关系，从而大大增强了治疗效果。

在对日本市民进行的关于中药的问卷调查中，对中药的期待方面有很多积极的意见，例如“温和状态中得到效果”、“对身体柔和”、可以改善体质”等。但另一方面医生们却无法满足患者的这些期望，而降低了问卷的评价分数。通过过敏性鼻炎的这一突破口，有可能治愈患者的身心，这对于参与治疗的医生们来说是非常有意义的。

今后最大的问题是，如何在西医鼎盛时期每日忙于工作的日本医生们中，传播我们的中医药治疗经验。冠状病毒的全球流行，日本也

立即普及了在线研讨会，发挥了网络优势。如果中国的同道们能向日本医生提供，以时间段或者按需点播等多种网上播放形式的课程时，中药学就有可能得到更大范围内普及。期待与志同道合的，中国和日本的医生朋友们，一起共同努力普及中医学。

石井健一　　日本国籍　　日本・树之里耳鼻喉医院

日本長野県北佐久郡軽井沢町長倉 4428-1　　0267-31-6278

仝选甫　　中国国籍　　昭和大学药学部　天然医药研究部门　　研究员

東京都品川区旗の台１－５－８　　TEL：03-3784-8000

张青彦　　中国国籍　　东京医旅株式会社　　医疗翻译专员

东京都千代田区有乐町 1-9-1　10 楼　　电话　　03-3218-1282

73. 田耿医师治疗过敏性紫癜经验总结

门晓露[1] 侯姝妃[1] 田耿[2] 董丽丹[3]

1. 北京中医药大学，北京 100029

2. 辽宁中医药大学，辽宁 116600

3. 北京中医药大学，国家中医体质与治未病研究院，北京 100029

摘要：过敏性紫癜是一种与免疫系统异常相关的血管出血性疾病，表现为皮肤瘀斑。近年来，过敏性紫癜的发病率不断增加，发病年龄不断变广，对人民的生活造成了一定的影响。师从国家级名老中医的田耿医师，基于临床经验，对表虚寒证患者使用桂枝汤系列方，对血瘀证患者使用活血药，均取得了显著的疗效。田耿医师还借鉴消风散等经典名方的组方思路，整理出了治疗过敏性紫癜的基础方，为过敏性紫癜的中医治疗提供了新视角和宝贵经验。

关键词：田耿；过敏性紫癜；消风散

Summary of Dr. Tian Geng's experience in the treatment of Henoch-Schonlein purpura

Men Xiaolu[1] Hou Shufei[1] Tian Geng[2] Dong Lidan[3]

1.Beijing University of Chinese Medicine,Beijing 100029

2.Liaoning University Of Traditional Chinese Medicine,Liaoning 116600

3.Beijing University of Chinese Medicine,National Institute of Traditional Chinese Medicine Constitution and Preventive Medicine,Beijing 100029

Abstract: Henoch-Schonlein purpura is a vascular bleeding disorder associated with abnormalities in the immune system, manifested by ecchymosis of the skin. In

基金项目：

作者简介：门晓露，女，北京中医药大学护理学在读，E-mail:menxiaolu2004@163.com；侯姝妃，女，北京中医药大学中药制药学在读,E-mail:3159744484@qq.com

通讯作者：董丽丹，中医体质学，E-mail:dld888@163.com；田耿，中医师，E-mail:nbutiangeng@foxmail.com

recent years, the incidence of Henoch-Schonlein purpura has been increasing, and the age of onset has been increasing, which has caused a certain impact on people's lives.Dr. Tian Geng learned from the national old traditional Chinese medicine doctor.Based on his clinical experience, Dr. Tian Geng has achieved remarkable results in the use of Guizhi decoction series prescriptions for patients with surface deficiency and cold syndrome and blood-activating drugs for patients with blood stasis syndrome. Dr. Tian Geng also drew on the ideas of classic prescriptions such as Xiaofeng San, and sorted out the basic prescriptions for the treatment of Henoch-Schonlein purpura, which provided a new perspective and valuable experience for the TCM treatment of Henoch-Schonlein purpura.

Key Words: Tian Geng;Henoch-Schonlein purpura;Xiaofeng San

一、症状

过敏性紫癜（Henoch-Schonlein purpura）是一种常见的血管变态反应性出血性疾病，其病变主要发生于小血管。该病的主要临床表现包括皮肤紫癜、消化道黏膜出血、关节肿痛以及肾脏损伤[1]，临床通常分为单纯型、腹型、关节型、肾型等，其中，单纯型为最常见的证型。过敏性紫癜的发病年龄包括但不限于儿童和青少年，近年来，随着过敏性紫癜发病率逐年增加，发病年龄也在不断减小。在治疗方面，西医主要以激素及免疫抑制剂为主，临床疗效较好[2]，但由于过敏性紫癜的病因尚不明确，涉及感染、过敏、遗传等多方面的因素[3]，导致长期治疗后不良反应较多，需要结合或者采用其他的治疗方法。有相关临床研究表明，中药的单独或者临床治疗均对于改善过敏性紫癜治疗后的不良反应有良好的效果[4]，因此本文对中医药治疗过敏性紫癜进行探讨，本文基于师从国家级名老中医的田耿医师的临床经验，从而对治疗过敏性紫癜进行一定的总结。

二、中医病名考证

《中医皮肤病学》教材认为，过敏性紫癜属于中医 “葡萄疫”范畴，中医文献中亦有“肌衄”“斑毒”等名称[5]，明代陈实功撰著《外科正宗》中对葡萄疫的描述为：“其患多生小儿，感受四时不正之气，郁于皮肤不散，结成大小青紫斑点，色若葡萄，发在遍体头面，乃为腑症，自无表里，邪毒传胃，牙根出血，久则虚人。”[6]。《医宗金鉴》中描述为：“葡萄疫同葡萄状，感受疠疫郁凝生，遍身发点青紫色，毒攻牙齿类疳形。”田耿医师认为，当代过敏性紫癜患者与古籍描述的葡萄疫有所不同，多数患者发病前没有感染史，更绝少出现牙龈出血的症状。皮损大小虽然有葡萄大小的，但也不乏针尖至绿豆大小的。因此，田耿医师认为将过敏性紫癜的中医病名定为“紫斑”更为科学。

三、用桂枝汤治疗表虚寒证

一般认为，过敏性紫癜多由于血热引起，临床中多以清热凉血解毒为原则进行诊治。但田耿医师通过临床发现，相当一部分患者阳气亏虚，卫表不固，呈现出表虚寒的中医证型，对于这部分患者，田耿医师多使用桂枝汤治疗，腹型用桂枝加芍药汤或小建中汤治疗，且多为原方、原比例。

桂枝汤作为万方之祖，素来有着“群方之冠”的美誉。方中桂枝辛温，助卫阳，通经络，解肌发表而祛在表之风寒，为君药。芍药酸甘而凉，益阴敛营，敛固外泄之营阴，为臣药。田耿医师认为，东汉末年的芍药一般指赤芍，后世医家发现赤芍擅于散邪行血，白芍擅于敛阴益营，故后世习用白芍，且白芍炒制后寒性缓和，养血和营、敛阴止汗之效更加。生姜辛温，助桂枝散表邪，兼和胃止呕。大枣甘平，协白芍补营阴，兼健脾益气。炙甘草调和药性，合桂枝辛甘化阳以实卫，合白芍酸甘化阴以益营，功兼佐使之用。

四、用活血药治疗血瘀证

紫癜是出血性疾病，临床诊治中大多采用“止血”的治疗原则，如侧柏叶、白茅根、棕榈炭、阿胶、荷叶等，但田耿医师在临床中发现当下患者呈现的证型

更多是血瘀。对于这类患者，田耿医师认为“有是证，用是方”，大胆使用活血药，这也符合“通因通用”的中医理论。常用活血药有川芎、桃仁、红花、赤芍，若血瘀严重，莪术、三棱、水蛭、虻虫等破血药也会用到。

五、活用消风散

根据自身理解与临床用药经验，田耿医师基于消风散，化裁出了以下治疗过敏性紫癜的基础方：防风 10 克、蝉蜕 6 克、乌梅 20 克、黄柏 6 克、苍术 10 克、薏苡仁 15 克、三七粉 3 克（冲服）、黄芪 30 克、当归 6 克、合欢皮 20 克。该方同时融合过敏煎、四妙丸、当归补血汤等经典名方，具有散收结合、湿瘀同治、气血双补、重视情志四个特点。

5.1 散收结合

消风散以荆芥、防风、牛蒡子、蝉蜕为君药，荆芥、防风以发散风寒，牛蒡子、蝉蜕以发散风热。田耿医师受桂枝汤桂枝配伍白芍散中有收、汗中寓补、相反相成的启发，又结合祝谌予教授[7]善用防风、银柴胡、五味子、乌梅等药御卫固表、抗过敏，治疗过敏性疾病的经验，取原方中的防风、蝉蜕，再加入大量乌梅，取防风、蝉蜕之发散，乌梅之收敛，共奏脱敏之效。

关于乌梅一味，田耿医师常常引用《圆运动的古中医学》中的：“生津液而和木气……助疏泄也。”乌梅不仅有收敛之意，还能生津和气，避免敛邪于内。《本草崇原》中有：“乌梅味酸，得东方之木味，放花于冬，成熟于夏，是禀冬令之水精而得春生之上达也。后人不体精义，不穷物理，但以乌梅为酸敛收涩之药，而春生上达之义未之讲也，惜哉。”国医大师王琦教授也常用乌梅、防风、蝉蜕、无柄灵芝为基础方调理特禀体质[8]，即“脱敏调体汤”。对于色素性紫癜性皮病，田耿医师也常用薄盖灵芝扶正培本。

5.2 湿瘀同治

消风散的臣药为石膏、知母、苦参、苍术、术通，其中石膏、知母以清热泻火，苦参、苍术、木通分别清热燥湿、芳香化湿、利水渗湿，合用起到化湿的效用。田耿医师认为当代过敏性紫癜患者多呈现出“湿”、“瘀”的状态，更有“湿瘀互结”之证。其中“湿”主要集中在中焦和下焦，田耿医师由此想到清热利湿的四妙丸，方中黄柏、苍术、薏苡仁也分别是清热燥湿、芳香化湿、利水渗湿。两组药中相同的是芳化中焦之湿的苍术，而黄柏、薏苡仁较之苦参、木通，对下焦的针对性更强，且更为安全。若下焦湿热较重，也会将木通加入同用。

四妙丸中还有一味牛膝活血逐瘀、引药下行，田耿医师常用景天三七或三七代替。景天三七是菊科植物，功效化瘀止血、养血安神，可用于内外出血、心悸失眠、疮肿等症，但很多药房都没有，因此也用五加科三七。五加科三七是化瘀止血的代表药，研末吞服效果更佳。若血瘀较甚，常视寒热加入赤芍、牡丹皮或川芎、红花等药。若患者为典型的湿瘀互结证，田耿医师也会不用基础方，直接选择萆薢渗湿汤与桃红四物汤合方治疗。

5.3 气血为本

消风散的佐药选取当归、生地、胡麻以补血养阴、滋养阴血。田耿医师在临床中发现大多数过敏性紫癜的患者存在正气亏虚的问题，典型表现为劳累后加重或复发，因此改用黄芪与当归相配，组成当归补血汤。

5.4 重视情志

过敏性紫癜病程长、易复发，大多数患者存在焦虑甚至失眠的情况，田耿医师加入合欢皮，取其解郁安神之效。若明确伴有失眠，常会加入龙骨、牡蛎。现代药理研究发现，龙骨具有降低血管通透性的作用[9]。

六、医案举隅

6.1 案例一

患者王某某，女，28 岁。主诉：皮肤型过敏性紫癜近 2 月。他医曾予患者中药 30 付，无处方，至今反复发作，皮损总面积未见减小。

刻下症见：心烦，舌边生疮，口渴喜冷饮，小便色重，寐可。经血色深，有血块。舌尖红，有瘀点，苔薄白，脉滑数。

西医诊断：过敏性紫癜 中医诊断：紫斑 内服药处方如下：防风 10g，蝉蜕 6g，乌梅 20g，竹叶 10g，黄柏 6g，苍术 10g，木通 10g，牛膝 10g，郁金 10g，生地 10g，当归 10g，甘草 10g。共 7 付。

患者服药后，紫癜颜色明显变淡，舌色变淡，瘀点变轻。

按：患者心火较旺，竹叶、木通、生地、甘草、郁金均归心经，前四味为导赤散，祛除心经积热，此处木通比薏苡仁更为适合，郁金活血清心，行气解郁。用牛膝而不用三七，意在改善患者经血中存在血块的问题。

6.2 案例二

患者王某某，男，28 岁。患者自诉自 15 年前得皮肤型过敏性紫癜后反复发作，最近一次发作为一年前。久站、久行后明显加重，食欲不佳，夜寐欠安，便溏。舌下瘀，脉沉。

西医诊断：过敏性紫癜 中医诊断：紫斑 内服药处方如下：防风 10g，蝉蜕 6g，乌梅 20g，知母 10g，黄柏 6g，苍术 10g，薏苡仁 15g，牛膝 10g，虻虫 10g，人参 6g，人参叶 3g，黄芪 20g，枳壳 6g，当归 10g，麦冬 10g，鹿角霜 10g，炒稻芽 15g。

患者服药后，紫癜颜色明显变淡，舌色变为淡红，舌下脉络瘀张明显消失。

按：根据患者舌下络脉瘀张的症状，田耿医师重用虻虫以活血化瘀，并结合久病必虚的特点，加入人参、鹿角霜、麦冬、枳壳等培补正气、增加肌力，改善患者久站、久行后加重的问题。人参与人参叶以 2：1 的比例合用也是田耿医师的

特色经验，人参微温、人参叶微寒，可以互相中和。炒稻芽和胃，可以改善患者食欲不佳和便溏的症状。

2. 小结

过敏性紫癜是一种以皮肤紫癜为主要临床表现的常见的皮肤疾病，在现代社会中，随着社会经济的不断发展，人们对生活质量的需求也日益旺盛。田耿医师根据多年的临床经验积累，结合中医理论，创造性地提出了以消风散为原型的基础方。在基础方中，田耿医师强调湿瘀同治，注重气血为本的调理，善于运用四妙丸、当归补血汤等经典方剂，根据患者的具体情况进行加减化裁。同时，重视情志因素在疾病治疗中的作用，加入合欢皮、龙骨、牡蛎等药物，缓解患者的焦虑情绪，改善睡眠质量。此方在临床中收效显著，值得学习借鉴。

参考文献：

[1] 薛慧,临床血液系统疾病综合诊治,内蒙古科学技术出版社,2021.01,第 32 页

[2] 张慧,张莉莉,王莹.过敏性紫癜性肾炎患儿父母需求、社会支持与焦虑的相关性研究[J].中国社会医学杂志,2024,41(03):297-301.

[3] 常丽,杨薇,孙晓伟,等. 过敏性紫癜病因浅探[J]. 云南中医中药杂志,2006,27(1):65-66.

[4] 儿童过敏性紫癜性肾炎中西医结合循证小组.儿童过敏性紫癜性肾炎中西医结合诊疗指南(2023)[J].北京中医药大学学报,2024,47(01):133-140.

[5] 朱华贺,薛征.基于营卫理论探讨小儿过敏性紫癜的病机和证治[J].河南中医,2019,39(01):14-18.

[6] 孙昂远,安立辉,孙德飞,等.柴胡桂枝汤在过敏性紫癜治疗中的应用[J].中国中西医结合皮肤性病学杂志,2020,19(06):598-600.

[7] 贺登峰,杨彤丽. 祝谌予治疗过敏症经验举隅[J]. 山西中医,2008,24(12):6-7.

[8] 董思颖,秦静波,孟翔鹤,等. 国医大师王琦教授治疗过敏体质相关疾病的经验总结[J]. 世界中医药,2021,16(22):3367-3371.

[9] 康大力,瞿融,朱维莉,等. 柴胡加龙骨牡蛎汤有效部位抗抑郁作用机制研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(1):138-141.

74. 基于中医体质学基本原理探讨肠道微生态与过敏体质的相关性

王曼婷[1,2], 孔靖玮[1,2], 杨帆[1,2], 宗玉涵[3], 王济[1,2]

（1 北京中医药大学中医学院；2 北京中医药大学国家中医体质与治未病研究院；3 广州中医药大学第二临床医学院）

摘要：肠道微生态是机体维持健康的重要结构，肠道微生态的失衡与过敏性疾病的发生有关。中医体质学认为过敏体质是过敏性疾病发生的内在因素，调节过敏体质是预防和治疗过敏性疾病的方法。本文从中医体质的四大基本原理出发，探讨肠道微生态与过敏体质的形成和发展相关性，以期为中医体质学阐释过敏性疾病的复杂现象和本质，预防和治疗过敏性疾病提供思考。

关键词：过敏体质；过敏性疾病；肠道微生态；中医体质学基本原理

基金：国家自然科学基金面上项目(No. 82174243)；北京市自然科学基金面上项目(7242227)；中央高校基本科研业务费专项资金“揭榜挂帅”重点项目(No.2023-JYB-JBZD-009)；国家中医药管理局高水平中医药重点学科—中医体质学(编号：zyyzdxk-2023251)

The correlation between intestinal microecology and allergic constitution based on the four basic principles: Theory of innate endowment, Life course theory, Composition of form and spirit, and Environmental constraint theory

WANG Manting[1,2], KONG Jingwei[1,2], YANG Fan[1,2], ZONG Yuhan[3], WANG Ji[1,2#]

(1. School of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2. National Institute of TCM Constitution and Preventive Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 3. The Second Clinical Medical School of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006 Guangdong, China)

Abstract: Intestinal microecology is an important structure for maintaining body health, and the imbalance of intestinal microecology is related to the occurrence of allergic diseases. The theory of traditional Chinese medicine constitution believes that the allergic constitution is the internal factor of the occurrence of allergic diseases, and the regulation of allergic constitution is the method to prevent and treat allergic diseases. Based on the four basic principles of traditional Chinese medicine constitution, this paper discusses the correlation between intestinal microecology and the formation and development of allergic constitution, in order to provide thoughts for traditional Chinese medicine constitution to explain the complex phenomenon and essence of allergic diseases, and to prevent and treat allergic diseases.

Key words: allergic constitution; allergic disease; Intestinal microecology; the basic principles of traditional Chinese medicine constitution

Funding: General program of National Natural Science Foundation of China (No. 82174243); General project of Beijing Natural Science Foundation (No. 7242227); the Fundamental Research Funds for the Central Universities (No.2023-JYB-JBZD-009); High level Key Discipline of National Administration of Traditional Chinese Medicine - Traditional Chinese constitutional medicine (No. zyyzdxk-2023251)

肠道微生态是指肠道微生物及其所生存的环境，其内涵包括了肠道菌群、代谢产物、肠黏膜以及肠道微环境。其中，肠道内微生物与宿主对疾病的易感性密切相关，而完整的肠黏膜结构和正常的肠道微环境影响肠道微生态的稳定[1]。现有的研究表明肠道微生态的破坏与多种疾病的发生相关。通过影响肠道微生态，中医药调节各种疾病引起的菌群失衡、肠道屏障受损和免疫功能是一种有前景的治疗干预策略[2]。

过敏性疾病是全球日益普遍的健康问题，发病率在不断上升[3]。许多研究已经发现过敏性疾病患者的肠道微生物群发生的复杂变化，且这些变化会影响疾病的进展[4]。过敏体质是产生过敏性疾病的土壤，是以过敏反应为主要特征的一种体质类型，成因多与禀赋不耐、遗传、环境或药物因素有关。该体质人群易患哮

喘、鼻炎、皮炎及食物过敏，其体质敏感倾向表现为对不同过敏原的亲和性和反应性，并呈现出个体体质的差异性和家族聚集的倾向性。本文从中医体质学视角出发，从中医体质学四大基本原理，探讨肠道微生态与过敏体质的相关性，以期为过敏性疾病的防控提供新的视角和方法。

一、从禀赋遗传论探讨肠道微生态对过敏体质形成的影响

禀赋遗传是决定体质形成和发展的主要因素，过敏体质的形成主要由遗传因素决定[5]。常见的过敏性疾病属于Ⅰ型超敏反应，具有明显的个体差异和遗传倾向。肠道微生态的形成也受母体遗传因素的影响，决定其对过敏原的易感性。越来越多的证据表明肠道微生物群在免疫系统的成熟和发展以及免疫耐受中发挥着重要作用，破坏肠道微生物群，例如使用抗生素，可能造成过敏性疾病的发生。这种情况同样可以发生在母亲使用抗生素的婴儿身上。Metsälä J 的研究提示母亲在怀孕前和怀孕期间使用抗生素与后代牛奶过敏风险增加有关[6]。在动物模型中，小鼠生命早期接触头孢克肟会影响短期和长期的肠道微生物群的组成和代谢功能，增加小鼠对过敏原的易感性，加剧屋尘螨引起的 2 型气道炎症，并导致肺脂质代谢异常[7]。母体肠道微生态的破坏增加了其子代对多种过敏原的易感性和过敏的严重程度。

肠道微生物群中真菌的丰度远低于细菌的丰度，加之真菌检测技术的限制，目前较少对儿童的肠道真菌进行研究。近来的研究表明过敏的发病可能与肠道真菌的失调有关，在肠道念珠菌失调的小鼠和人身上均观察到了更严重的过敏性气道炎症[8]。Boutin 用环境因素结合 1 岁时的婴儿的肠道真菌特征建立了 5 岁时发生吸入性过敏的预测模型，准确率达 81%。真菌群落可以视为过敏性疾病发作前免疫功能障碍的指标或刺激因素，而 Willis 和 Wang 的研究均在婴儿出生后的第一个胎便样本中检测到真菌来源的微真核生物，这提示肠道真菌的存在可以追溯到胎儿时期[9]。因此，肠道中的真菌群落如何在出生前定植，以及真菌群落如何影响过敏性疾病的发生值得更进一步的研究。

二、从生命过程论探讨肠道微生态对过敏性疾病发病的影响

体质是一种按时相展开的，与机体发育同步的生命过程。不同阶段的体质特性有相应的差异。这种阶段特征也体现在肠道微生态的的动态变化中。稳定的肠道微生物群的建立需要经历与年龄相关的生理演替，并在生命周期的不同阶段呈

现相应的特征。动态的肠道微生物群从出生开始发展，在断奶期迅速变化，α 多样性增加，优势菌群改变，然后建立类似成人的稳定微生物群，直到随着衰老而发生变化[10]。

这种阶段特征同样体现在过敏性疾病的发展中。在过敏性疾病发生之前，机体就表现出肠道菌群的失调。一项 319 名健康婴儿肠道微生物群的比较研究提示，有哮喘风险的婴儿在出生后的前 100 天内表现出短暂的肠道微生物失调。在有哮喘风险的儿童中，毛螺菌属、韦荣球菌属、粪杆菌属和罗氏菌属的相对丰度显着降低，并伴随着菌群代谢产物乙酸盐水平的降低和肠肝代谢物的失调。Arrieta MC 给无菌小鼠接种这四种细菌类群改善了其成年后代的气道炎症，证明这些细菌类群在避免哮喘发展中的作用[11]。Nakayama J 在患有过敏性疾病婴儿的早期粪便中观察到 1 个月时的拟杆菌以及 2 个月时的丙酸杆菌和克雷伯氏菌较丰富，而 1 个月时的不动杆菌和梭状芽胞杆菌则较非过敏组少。婴儿早期粪便细菌组成与婴儿晚期过敏性疾病患病率之间存在相关性[12]，早期阶段拥有更加多样化的肠道微生物群可以预防过敏的发生。当食物过敏发生时，肠道通透性增加，过敏原穿过肠道屏障并刺激粘膜下免疫系统，同时细胞因子和炎症介质的释放又进一步增加肠道的通透性，这种现象同样表现在特应性湿疹和哮喘的患者中[13]。过敏性疾病发生前后肠道微生态的阶段性特征可以有助于过敏发生的早期识别和干预。

三、从形神构成论看肠道微生态对过敏性疾病的调节作用

形神构成的内涵是指体质是由躯体形态、功能与相关心理素质构成的综合体。IgE 是参与Ⅰ型超敏反应的重要免疫球蛋白，IgE 水平可以反映过敏性疾病的严重程度。Feehley T 的研究发现完全没有微生物群的无菌小鼠会自发产生高水平的 IgE，并且在全身致敏后加重过敏反应症状。而微生物群的定植可以逆转这个现象。肠道微生物代谢食物产生的短链脂肪酸可以促进肠道屏障功能，对食物过敏具有保护作用[14]。此外，肠道中细菌脂多糖的受体 TLR4(Toll-like receptor 4)在过敏性疾病中也发挥调节功能。与正常小鼠相比，无法通过 TLR4 发出信号的小鼠在花生和霍乱毒素致敏的反应中会产生更多的 IgE，并表现出更重的过敏症状[15]。肠道微生态内部的正常结构决定了其在过敏中的功能，肠道微生态调节机体对过敏原的敏感性。

过敏体质人群常合并抑郁症、焦虑等情绪疾病。过敏性鼻炎、哮喘、特应性皮炎的症状多表现为喷嚏、流鼻涕、喘息、皮肤瘙痒，而这些症状既影响生活质量，也给患者带来心理压力[16]。一项过敏性鼻炎的横断面研究发现，250 例过敏性鼻炎患者的抑郁症患病率为 88%，且过敏性鼻炎的严重程度与抑郁症的严重程度直接显着相关[17]。另一项针对哮喘的横断面研究也提示，超过一半的哮喘患者患有焦虑和抑郁，控制哮喘和过敏可以减少焦虑发生[18]。临床上识别和治疗心理因素相关的症状对于提升过敏性疾病患者的整体治疗效果至关重要[16]。心理压力与肠道微生物群组成失衡相关，并导致抑郁症的发作和恶化[19]。虽然心理因素、肠道微生态和过敏发病之间的作用关系还没有阐明，但现代研究已经发现了许多调节肠道微生态和免疫炎症疾病的靶点。芳香烃受体（Aryl hydrocarbon receptor，AHR）可以维持健康肠道屏障和改善重度抑郁[20]，是新型药物治疗剂的潜在靶标，未来需要更进一步的研究以整体治疗过敏性疾病及其合并的心理疾病。

四、从环境制约论看肠道微生态对过敏体质的调体作用

自然环境和社会环境对体质的形成和发展起着重要的制约作用。肠道微生态的形成也受多种条件的影响。从出生开始，肠道微生态就受分娩方式、喂养类型和饮食习惯等条件影响，呈现出动态变化的过程[21]。其次，肠道微生态自身是一个交互的微环境，其中的微生物、细胞、代谢物等共同调节肠道微生态，并影响机体对过敏原的易感性。肠道上皮细胞（intestinal epithelial cells, IEC）和共生菌之间的广泛相互作用对于维持粘膜稳态至关重要，肠道中的梭状芽孢杆菌可以诱导肠道屏障保护性细胞因子 IL-22，降低肠道上皮对食物抗原的通透性，从而防止食物过敏原致敏[15]。饮食等外部环境可以通过微生物群影响宿主过敏的发生，高纤维饮食可以增加肠道代谢产物短链脂肪酸的循环水平浓度，使肺部免受过敏性炎症的影响[22]。尽管过敏体质的形成主要由遗传因素决定，而环境因素却可以通过与肠道微生态的相互作用发挥调体功能，降低机体对过敏原的易感性，从而改善过敏体质。

过敏康是国医大师王琦用于调节过敏体质的自拟方药，该方包含乌梅、防风、蝉蜕和灵芝，全方益气固表，敛肺止咳，根据病情加减使用既能改善过敏发作症状，又能从根本上调节过敏体质[23]。过敏康的变方脱敏定喘汤是治疗过敏性鼻炎

的要方，药理研究表明脱敏定喘汤可以改善过敏性哮喘小鼠的肠道病理。此外，通过影响肠道菌群的组成和抑制肠粘膜固有层 ILC2 细胞活化, 脱敏定喘汤减少了 ILC2 细胞往肺部的迁移和肺部细胞因子的释放, 最终影响嗜酸性粒细胞往肺部的趋化, 发挥其对过敏性哮喘的治疗作用[24]。

五、小结

过敏体质是过敏性疾病发生的内在因素。从中医体质学的禀赋遗传论、生命过程论、形神一体论和环境制约论出发，探讨肠道微生态中菌群、代谢产物、黏膜屏障等组分在过敏性疾病中的扮演角色，有助于丰富中医体质学的内涵，促进中医体质理论在治疗过敏性疾病，纠正过敏体质中的运用。

参考文献

[1] 迟湘胤, 林媛, 蒋建东. 抗生素引起肠道微生态紊乱及其治疗的研究进展[J].药学学报,2023,58(08):1981-1987.

[2] Wang M, Fu R, Xu D, et al. Traditional Chinese Medicine: A promising strategy to regulate the imbalance of bacterial flora, impaired intestinal barrier and immune function attributed to ulcerative colitis through intestinal microecology[J]. J Ethnopharmacol,2024;318(Pt A):116879.

[3] Savage J, Johns CB. Food allergy: epidemiology and natural history[J]. Immunol Allergy Clin North Am, 2015;35(1):45-59.

[4] Lyu J, Kou F, Men X, et al. The Changes in Bacterial Microbiome Associated with Immune Disorder in Allergic Respiratory Disease[J]. Microorganisms,2022;10(10):2066.

[5] 王琦, 骆庆峰. 过敏体质的概念、形成与调控原理[J].北京中医药大学学报,2004(02):6-8.

[6] Metsälä J, Lundqvist A, Virta LJ, et al. Mother's and offspring's use of antibiotics and infant allergy to cow's milk[J]. Epidemiology, 2013;24(2):303-309.

[7] Kong J, Yang F, Zong Y, et al. Early-life antibiotic exposure promotes house dust mite-induced allergic airway inflammation by impacting gut microbiota and lung lipid metabolism[J]. Int Immunopharmacol,2024;128:111449.

[8] Kanj AN, Kottom TJ, Schaefbauer KJ, et al. Dysbiosis of the intestinal fungal microbiota increases lung resident group 2 innate lymphoid cells and is associated with enhanced asthma severity in mice and humans[J]. Respir Res,2023;24(1):144.

[9] Willis KA, Purvis JH, Myers ED, et al. Fungi form interkingdom microbial communities in the primordial human gut that develop with gestational age[J]. FASEB J,2019;33:12825–12837.

[10] Ling Z, Liu X, Cheng Y, et al. Gut microbiota and aging[J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2022;62(13):3509-3534.

[11] Arrieta MC, Stiemsma LT, Dimitriu PA, et al. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma[J]. Sci Transl Med,2015;7(307):307ra152.

[12] Nakayama J, Kobayashi T, Tanaka S, et al. Aberrant structures of fecal bacterial community in allergic infants profiled by 16S rRNA gene pyrosequencing[J]. FEMS Immunol Med Microbiol,2011;63(3):397-406.

[13] Niewiem M, Grzybowska-Chlebowczyk U. Intestinal Barrier Permeability in Allergic Diseases[J]. Nutrients,2022;14(9):1893.

[14] Aitoro R, Paparo L, Amoroso A, et al. Gut Microbiota as a Target for Preventive and Therapeutic Intervention against Food Allergy[J]. Nutrients,201;9(7):672.

[15] Feehley T, Nagler CR. Cellular and molecular pathways through which commensal bacteria modulate sensitization to dietary antigens[J]. Curr Opin Immunol,2014;31:79-86.

[16] Silverberg JI. Comorbidities and the impact of atopic dermatitis[J]. Ann Allergy Asthma Immunol,2019;123(2):144-151.

[17] John J, Savery N, Velayutham P, et al. Evaluation of a Possible Association Between Severity of Allergic Rhinitis and the Level of Depression in Patients in

a Tertiary Care Hospital in South India: A Cross-Sectional Study[J]. Cureus,2023;15(5):e39809.

[18] Bedolla-Barajas M, Morales-Romero J, Fonseca-López JC, et al. Anxiety and depression in adult patients with asthma: the role of asthma control, obesity and allergic sensitization[J]. J Asthma,2021;58(8):1058-1066.

[19] Suzuki K, Nakamura K, Shimizu Y, et al. Decrease of α-defensin impairs intestinal metabolite homeostasis via dysbiosis in mouse chronic social defeat stress model[J]. Sci Rep,2021;11(1):9915.

[20] Neavin DR, Liu D, Ray B, et al. The Role of the Aryl Hydrocarbon Receptor (AHR) in Immune and Inflammatory Diseases[J]. Int J Mol Sci,2018 Dec 3;19(12):3851.

[21] Guo Y, Liu Y, Rui B, et al. Crosstalk between the gut microbiota and innate lymphoid cells in intestinal mucosal immunity[J]. Front Immunol,2023;14:1171680.

[22] Trompette A, Gollwitzer ES, Yadava K, et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis[J]. Nat Med,2014;20(2):159-166.

[23] 董思颖, 秦静波, 孟翔鹤, 等. 国医大师王琦教授治疗过敏体质相关疾病的经验总结[J].世界中医药,2021,16(22):3367-3371.

[24] 秦静波. “脱敏定喘汤加减方”调体治疗小鼠过敏性哮喘的效果及对 ILC2 细胞的作用机制研究[D].北京中医药大学, 2022.

75. [6]Exploring the correlation between allergic constitution and cancer development based on NHANES 1999-2018

Fan Yang[1,2], Yin Dong[3], Jingwei Kong[1,2], Hongzhong Li[4], Yongfu Li[5], Manting Wang[1,2], Bin Shao[6], Yuhan Zong[7], Wei Zhang[3], Renshuang Cao[8], Qin Li[3#*], Ji Wang[2#*]

1 College of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 102488, China.

2 National Institute of Traditional Chinese Medicine Constitution and Preventive Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100029, China.

3 Department of Oncology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing, 100050, China.

4 Chongqing Key Laboratory of Molecular Oncology and Epigenetics, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China.

5 Department of Oncology, The Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou, 570311, China

6 Department of Breast Oncology, Key laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education), Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing, 100142, China.

7 The Second School of Clinical Medicine, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, 510006, China.

8 Respiratory department, Wangjing Hospital of Chinese Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100102, China.

These authors contributed equally to this work.

* Corresponding author: Ji Wang, Ph.D, National Institute of Traditional Chinese Medicine Constitution and Preventive Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100029, China. E-mail: doctorwang2009@126.com.

[6] General program of National Natural Science Foundation of China（No. 82174243），General project of Beijing Natural Science Foundation（No. 7242227），the Fundamental Research Funds for the Central Universities（No.2023-JYB-JBZD-009），High level Key Discipline of National Administration of Traditional Chinese Medicine - Traditional Chinese constitutional medicine（No.zyyzdxk-2023251）

* Corresponding author: Qin Li, Ph.D, Department of Oncology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing, 100050, China. E-mail: qinli128003@163.com.

ABSTRACT: Background: Cancer is a group of major and difficult systemic diseases in which multiple factors can be involved in its developmental process and have an impact on the treatment and prognosis of patients. In the last century, allergy has been included as a cancer-related factor because of its multiplicity and has been studied from multiple perspectives. However, because of the complexity of allergy and tumor itself, the influence of allergy on the development of various cancer types has not been confirmed so far. When confirming the influence of allergy on the tendency of cancer development, neither the heterogeneity between cancer types nor the unity between various allergic diseases with the core pathogenesis of type 2 inflammation can be ignored, and it is undoubtedly a concise and precise way to explore the connection between the two by using the concept of allergic constitution as the gripping hand.

Methods: The allergy and tumor population included within the 1999-2018 National Health and Nutrition Examination Survey was enrolled, while two allergy-related and well-accessible tests, peripheral blood eosinophil count and C-reactive protein, were covered as secondary study subjects. Three common allergic diseases, asthma, allergic rhinitis, and eczema, were screened based on the number of cases and the stability of self-reporting, and the three types of allergies were combined into an allergy cohort, which was then constructed to analyze the correlation between allergic diseases, allergy, overall cancer risk, and the incidence of each cancer type in weighted logistic regression models.

Results: Asthma was positively associated with overall cancer risk, risk of thyroid cancer, Hodgkin's lymphoma, leukemia, and lung cancer, and negatively associated with risk of prostate cancer, compared with non-allergic individuals; patients with eczema had a significantly higher risk of melanoma, risk of overall cancer in patients with allergic rhinitis, and risk of skin cancer; and allergic

individuals were positively associated with overall cancer risk, risk of thyroid cancer, Hodgkin's Lymphoma, Hodgkin's lymphoma, leukemia, lung cancer, and kidney cancer, but significantly lower risk of prostate cancer. In addition, there was no difference in eosinophil counts between the allergic and non-allergic groups among those with these cancers.

Conclusions: The promotional or inhibitory effect of allergy on cancer development depends on the type of allergy and cancer, and the immunosuppressive state of the tumor can act on allergy. Given the high prevalence of allergy, targeted cancer screening and interventions should be offered to this group.

KEYWORDS: TCM Constitution Theory, allergic constitution, AllergoOncology, non-small cell lung cancer, asthma

76. 过敏性哮喘与中医体质研究进展

于龙魅[1,2] 张海云[1,2] 刘俊彤[1,2] 张宏蕾[1,2] 胡林晗[1,2] 韩慧[1,2] 张一行[1,3] 常晨曦[1,2] 杨奕涛[1] 周玉美[1,2] 王济[7,2]

（1 北京中医药大学中医学院，北京 100029；2 北京中医药大学国家中医体质与治未病研究院，北京 100029；[3] 河南中医药大学第二临床医学院，郑州，450046）

摘要：过敏性哮喘是一种常见的慢性呼吸道疾病，其发病机制涉及多种因素，与遗传、环境等因素密切相关。个体体质的差异对哮喘的发展和治疗也起着重要作用。中医体质理论认为，体质是个体生理状况、疾病易感性和对外界环境适应能力的综合表现。中医强调通过体质调节来影响疾病的发展，因此，针对哮喘患者的体质特点进行个体化治疗具有重要意义。本文将探究过敏性哮喘与中医体质研究之间的关系，发现中医体质是影响过敏性哮喘发病的内在因素。

关键词：过敏性哮喘；中医体质

Reserch progress of allergic asthma and traditional Chinese medicine body constitution

YU Longmei[1,2] ZHANG Haiyun[1,2] LIU Juntong[1,2] ZAHNG Honglei[1,2] HU Linhan[1,2] HAN Hui[1,2] Yihang Zhang[1,3] Chenxi Chang[1,2] Yitao Yang[1] ZHOU Yumei[1,2] WANG Ji[1,2]

(1 College of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029,China; 2 National Institute of TCM Constitution and

---

基金资助：国家自然科学基金面上项目（No. 82174243），国家中医药管理局高水平中医药重点学科—中医体质学（编号：zyyzdxk-2023251）

通信作者：王济，北京市朝阳区北三环东路 11 号北京中医药大学国家中医体质与治未病研究院，邮编：100029，电话：010-64286989，E-mail：doctorwang2009@126.com

周玉美，北京市朝阳区北三环东路 11 号北京中医药大学国家中医体质与治未病研究院，邮编：100029，电话：010-64286989，E-mail：ymzhou666@163.com

Preventive Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

Abstract: Allergic asthma is a prevalent chronic respiratory disease, and its pathogenesis involves numerous factors that are closely associated with genetic and environmental influences. The variations in individual constitutions also significantly impact the onset and management of asthma. According to the theory of traditional Chinese medicine, body constitution refers to the comprehensive manifestation of an individual's physiological condition, susceptibility to disease, and ability to adapt to the external environment. TCM emphasizes the development of disease through physical regulation, therefore, it is important to carry out individualized treatment according to the physical characteristics of asthmatic patients. This paper will explore the relationship between allergic asthma and TCM body constitution research, and find an intrinsic factor affecting the incidence of allergic asthma.

Key words: allergic asthma; traditional Chinese medicine body constitution

过敏性哮喘（Allergic asthma，AA）是一种慢性呼吸系统疾病，其发病机制主要涉及免疫系统的异常反应。过敏性哮喘的主要临床症状包括呼吸困难、咳嗽、胸闷和喘息等，严重时可能导致呼吸衰竭甚至死亡。随着环境污染的加剧和生活方式的改变，哮喘的患病率逐年增加，给患者和社会带来了重大负担。现代研究表明，哮喘的发病与个体体质密切相关[1]。中医体质学说认为，过敏体质是过敏性哮喘发生的重要前提，体质是人体内在的基本特征，体质的不同会导致人体对疾病的易感性和发展趋势的差异。疾病发展过程中，体质为内因，“六邪”为外因，体质的强弱直接影响了机体对外界致病因素的抵抗能力[2]。因此，探讨过敏性哮喘和中医体质之间的关系，对其预防、诊断和治疗具有重要意义，尤其是对患者的体质特点施以个性化治疗，临床可取得更好的疗效。

1 中医论过敏性哮喘的病因和发病机制

中医对于现代医学中的过敏性哮喘的认知古已有之，古代时期哮喘有“喘鸣”、“喘喝”之称，在中国最早的医学典籍《黄帝内经》中记载了对哮喘病因的描述，其中《素问·阴阳别论》：“阴争于内，阳扰于外，魄汗未藏，四逆而起，起则

熏肺，使人喘鸣”，认定本病的发病部位为肺。而元代朱丹溪《症因脉治》首创“哮喘”之名，在发病原因的认识上，历代医家则多认为与外部因素有关。

中医认为哮喘发生的主要原因是体内存在伏痰夙根，气候、饮食、情志、劳累等为本病的诱发因素。其主要病理过程是伏痰夙根遇感引触，痰气搏结，壅阻气道，阻塞气机，肺管狭窄，通畅不利，宣降失常。这种夙根的本质是由先天禀赋不足，后天失养或疾病损伤以致肺脾肾虚损，痰饮、瘀血等病理因素故而留伏，此为内因，以脾虚、肺虚、肾虚为体征的人体免疫功能紊乱，即脾、肾、肺不足的体质状态决定了哮喘患者的易感性和发病；此病又由外感六淫、接触异气、劳倦体虚、情志失调、过食甜酸腥辣饮食不当等而诱发，此为外因，且具有反复发作的特点[3]。正如李用粹《证治汇补·哮病》所言：“因内有壅塞之气，外有非时之感，膈有胶固之痰，三者相合，闭拒气道，搏击有声，发为哮病”[4]。

2 过敏体质中医学现代研究

过敏性哮喘在中医学中主要归属于“哮病”范畴。临床常见症状包括喉中哮鸣、呼吸急促、胸闷或咳嗽，甚则喘息不得平卧。中医认为“内伤表病”，即内脏功能失调导致气道病变。过敏性哮喘涉及肺气失调、肝郁气滞、脾胃失调、肾虚体质等多个方面，主要与肺脏相关。肺主气，司呼吸，当肺功能失调时，会导致气机不畅，影响气道通畅，引发哮喘症状，而气道痉挛、痰湿阻滞亦会加重其临床症状表现。随着现代医学发展，中医逐渐认识到过敏性哮喘的发病机制涉及到免疫反应、气道炎症、神经调控和遗传机制等多个方面，哮喘的发病机制尚未明确，但目前普遍认为是由以上多种机制共同参与气道的慢性炎症，因而强调“外感邪气”和“内伤表病”相结合的病因机制，由此出现气道高反应性以及可逆性气流阻塞，最终引起气道重塑[5]。

温振英教授[6]认为哮喘属于过敏性疾病，其临床证候特点与风邪致病相关联。国医大师王琦教授[7]提出过敏体质的概念，认为过敏体质是过敏性疾病发生的“土壤”，过敏性哮喘作为一种典型的过敏性疾病，其发病离不开体质因素的作用，比如人体容易感受何种外邪、感邪后产生何种性质的疾病，即从感邪、发病到形成过敏性哮喘的证候，很大程度上取决于体质。同样，过敏性哮喘证候的演变与体质类型亦密切相关，不管是何种病因，当其作用于人体后是否会出现明显

的临床症状，这决定于外邪与正气的强弱。因此对过敏性哮喘患者的体质状况进行观察与辨识，将有助于准确判断出临床错综复杂的病证。

2.1 过敏性哮喘与中医体质分布关系

在面对外界环境和内部因素时，不同的人体体质会表现出不同的反应。从内因来看，过敏性哮喘的发生和发展与体质密切相关。研究表明，气虚质、阳虚质和痰湿质是与哮喘关联较强的体质类型，气虚质容易引发人体外感，阳虚质易引起寒饮停肺，湿热质可导致痰热蕴肺，均易发生哮喘。过敏性哮喘的发生与特禀质有着密切的相关性，特禀质为过敏性哮喘发病的根本因素[8]。狄冠麟[9]等人对563 例支气管哮喘缓解期病例进行中医体质和证型判定，研究发现哮喘患者以气虚质和阳虚质多见，分别占到 29.8%和 28.1%，二者合计达到 57.9%；其次是湿热质，占 20.8%，痰湿质占 10.3%。何振星[10]通过对 160 例支气管哮喘患者进行中医体质的判定，分析支气管哮喘患者的中医体质的分布的研究发现，在支气管哮喘缓解期患者中，患者的体质类型是以气虚质和阳虚质为主，研究结果发现正虚是哮喘患者发病的重要因素。杜云红[11]等人对 572 例支气管哮喘缓解期患者的中医体质类型和中医证候分布情况进行调查研究发现以气虚质、阳虚质、痰湿质、湿热质最多，分别占 28.0%、25.2%、21.2%、10.7%。证型分型主要为肺脾气虚证和肺肾两虚证，分别占 65.7%、34.3%。气虚质与肺脾气虚证最为密切，阳虚质与肺肾两虚证最为密切，痰湿质与肺脾气虚证最为密切，湿热质与肺脾气虚证最为密切。除此以外，有关儿童过敏性哮喘的研究[12]表明气虚质是哮喘儿童占比最高的体质类型，有 86.15%的哮喘儿童可归类为气虚型体质，研究发现哮喘发作与过敏体质有一定关系，气虚质兼阳虚质或特禀质是引发哮喘发病的重要内因。龙旭蕾[13]等人通过调查 245 例 3-14 岁哮喘儿童中医体质以特禀质、阴虚质与阳热质为多，其分布规律与既往文献所报道的有所不同。因此，过敏性哮喘的炎症反应与中医体质之间存在一定的关联，不同体质的人在哮喘发病机制和疾病表现方面可能有所差异，体质类型的分布具有较为明显的倾向性，且以气虚质和阳虚质为多。

2.2 中医体质与过敏性哮喘证型的关系

通过对过敏性哮喘的中医证候规律进行现代文献研究[14,15]，对符合要求的文献中所涉及的证型、脏腑、病理因素和治疗方法进行规范，发现该病最常见的

12 个实证证型依次为寒哮、热哮、痰热郁肺、肝火犯肺（木火刑金）、寒痰阻肺、风痰内阻、痰浊阻肺、风邪外袭、痰瘀阻肺、肝气乘肺、风寒袭肺、风热犯肺；最常见的 6 个虚证证型依次为肺肾两虚、肺气虚、肺肝肾阴虚、肺脾两虚、脾气虚、肾阳虚，此外还有 7 种虚实夹杂证候（肺寒肾虚、肺热肾虚、气虚血瘀、肝血亏虚、肝风内动、肺热阴虚、肾虚痰瘀）。

狄冠麟[9]等人研究发现在 563 例支气管哮喘缓解期患者中，肺脾气虚证和肺肾两虚证是最常见的证候类型；肺脾气虚证患者占总体 40.0%，肺肾气虚证占 18.0%。韩小飞[16]研究发现支气管哮喘患者体质和证型关系密切，其中风哮证与特禀质，冷哮证与痰湿质、阳虚质，热哮证与特禀质、阴虚质，虚哮证与平和质、气虚质均呈正相关。何振星[10]通过对 160 例支气管哮喘患者进行证型判定，分析支气管哮喘缓解期患者的证候发现最常见的证型是肺脾虚和肺肾虚。杜云红[11]等人研究通过对 572 例支气管哮喘缓解期患者的四种主要体质类型与肺脾气虚证、肺肾两虚证两个证候的相关性研究，发现体质与证候之间具有密切关系。本研究结果显示，气虚质、痰湿质、湿热质均以肺脾气虚证多见，阳虚质以肺肾两虚证多见。说明体质的特异性决定了疾病的发生及发病后所表现的证候特点。

3 过敏性哮喘的中医治疗趋势

临床治疗过敏性哮喘时或以驱邪（痰）为主，或以扶正为先，但由于没有从改善哮喘过敏体质这个本质出发，虽然能暂时缓解症状，却很少能减少或抑制哮喘的发作。随着体质学说研究的不断深入，中医临床医家在诊疗过程中日益重视体质因素的作用，体质学成为中西医结合的切入点[17]。《灵枢·论勇》：“有人于此，并行并立，其年长少等也，衣之厚薄均也，卒然遇烈风暴雨，或病或不病”。《灵枢·五变》：“一时遇风，同时得病，其病各异”。可见个体的体质本身就存在差异，体质因素在很大程度上决定着疾病的证型以及个体对治疗反应的差异性。

过敏性哮喘属于一种典型的体质相关病，其发生、发展及演变受自身体质及外界环境影响，而体质与证型是中医两种不同的生理、病理疾病分类方法，所以在治疗时关注过敏性哮喘患者的体质尤为重要，它可以直接影响临床疗效。因此，将体质学说运用到哮喘的防治中，中西医结合共同探索和改善哮喘患者的体质是哮喘防治的必然发展趋势。国医大师王琦教授突破传统辨证论治的定式，建立了

治未病“辨体-辨病-辨证”三辨诊疗模式，将证与质相结合，切中病机并随证加减，同时提出体质三级预防理论，用于指导过敏性哮喘的预防、治疗和康复，实现以“疾病”为中心向以“人”为中心，以“治”为主向以“防”为主的转变，发挥中医药治疗过敏性哮喘的优势，通过调理体质以提高疗效从而达到预防复发的目的[18]。

中医体质学说及理论的普及，可有助于提高群体对过敏性哮喘的早期预防意识，充分了解过敏体质及其发病趋向，并掌握过敏体质相关病的发生、发展及演变规律。通过后天因素的干预来改善人体体质，从而找到适合自身体质在过敏性哮喘的病因预防、治疗及康复个体化防控方案。因此，探讨过敏性哮喘与中医体质的关系将为过敏性哮喘的临床治疗提供有力的理论依据和新的治疗思路，同时为中医体质精准调理过敏性哮喘提供理论可行性，最终实现有效治疗过敏性哮喘的目的。

参考文献：

[1] 王一, 王琦, 孟翔鹤, 等. 基于中医体质学原理探析肺部菌群对过敏性哮喘的调控作用 [J]. 北京中医药大学学报, 2022, 45(04): 387-392.

[2] 赵蔚波, 王雅琦, 赵海虹, 等. 中医特禀（过敏）体质相关疾病及防治思路探析 [J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(08): 4499-4502.

[3] 刘莉君, 许鹏, 魏亚东, 等. 支气管哮喘病因病机探讨 [J]. 陕西中医, 2012, 33(12): 1639-1641.

[4] 郑莉莉, 李泽庚. 中医文献对支气管哮喘病名病因病机的认识溯源 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2016, 14(04): 141-143.

[5] 常兴, 张恬, 隋雨言, 等. 支气管哮喘病理机制研究及中西医临床治疗进展 [J]. 山东中医药大学学报, 2018, 42(03): 272-275.

[6] 王霞. 温振英诊治儿童常见过敏性疾病经验 [J]. 中国中医药信息杂志, 2015, 27(07): 102-104.

[7] 董思颖, 秦静波, 孟翔鹤, 等. 国医大师王琦教授治疗过敏体质相关疾病的经验总结 [J]. 世界中医药, 2021, 16(22): 3367-3371.

[8] 邵冬梅, 王琦, 王济. 基于中医体质基本原理及脏腑理论浅谈过敏性疾病 [J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(02): 665-668.

[9] 狄冠麟, 刘桂颖, 胡珀, 等. 支气管哮喘缓解期中医体质和证候的分布及分析 [J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(06): 1972-1974.

[10] 何振星. 支气管哮喘缓解期中医体质和证候的分布及分析 [J]. 内蒙古中医药, 2018, 37(05): 17-18.

[11] 杜云红, 刘海燕, 马文香, 等. 572 例支气管哮喘缓解期患者中医体质类型与中医证候调查研究 [J]. 世界中西医结合杂志, 2019, 14(01): 78-81.

[12] 王琦, 李硕, 伍尚祯. 不同年龄段哮喘儿童中医体质分型研究 [J]. 河南中医, 2020, 40(07): 1077-1079.

[13] 龙旭蕾, 陆艾阳子, 李敏. 北京地区 245 例哮喘儿童中医体质调查 [J]. 中国中医急症, 2023, 32(06): 1039-1042.

[14] 王成阳, 李泽庚. 支气管哮喘病因病机及辨证分型研究进展 [J]. 时珍国医国药, 2012, 23(11): 2860-2862.

[15] 崔蕾, 张同园. 支气管哮喘病因病机和辨证分型的研究进展 [J]. 湖南中医杂志, 2014, 30(09): 168-169+179.

[16] 韩小飞. 基于体质学说探讨支气管哮喘中医证候与外周血 EOS 及血清 IgE 的相关性 [D], 2023.

[17] 王睿林. 中医体质学的发展与中西医结合 [J]. 天津中医药, 2005, (01): 53-56.

[18] 邵冬梅, 王琦, 孙鹏程, 等. 王琦教授过敏性哮喘的体质三级预防方案探析 [J]. 天津中医药, 2022, 39(04): 409-414.

77. [8]Efficacy and safety of Guominkang, an herbal formula, for allergic rhinitis: a study protocol of randomized controlled trial

Haiyun Zhang[3*],Juntong Liu[1,2*], Linhan Hu[1,2],
Honglei Zhang [1,2], Longmei Yu[1,2], Hui Han[1,2],Linpeng Cong[1,2],Chenxi Chang[1,2],Yitao Yang[1], Yumei Zhou[1#], Ji Wang[1#]

([1] National Institute of TCM Constitution and Preventive Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; [2] College of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; [3] Affiliated Nantong Hospital of Shanghai University (The Sixth people's Hospital of Nantong), Nantong 226000, China.)

*Haiyun Zhang and Juntong Liu contributed equally to this work.

Corresponding:

Dr. Yumei Zhou, National Institute of TCM body constitution and Preventive Medicine, School of Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, PR China. Email: ymzhou666@163.com.

Dr. Ji Wang, National Institute of TCM body constitution and Preventive Medicine, School of Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, PR China. Email: doctorwang2009@126.com.

[8] General program of National Natural Science Foundation of China（No. 82174243），General project of Beijing Natural Science Foundation（No. 7242227），the Fundamental Research Funds for the Central Universities（No.2023-JYB-JBZD-009），High level Key Discipline of National Administration of Traditional Chinese Medicine - Traditional Chinese constitutional medicine（No.zyyzdxk-2023251）

Abstract

Introduction

Patients with allergic rhinitis (AR) often seek help from Chinese medicine practitioners due to their dissatisfaction with the available Western medical treatments. Guominkang, is a clinical experience herbal formula for the treatment of AR by academician Qi Wang. Nevertheless,there is no direct evidence to support its effectiveness and safety, and yet its potential mechanism of action is unclear.This study will aim to assess the safety and effectiveness of Guominkang in the prevention and alleviation of AR symptoms.

Materials and methods

This study will be conducted at a single center with a double-blind design. A total of 122 patients will be randomized 1:1 to self-administer Guominkang or oral placebo daily for 8 weeks and one year of follow-up. Primary efficacy endpoint: change in mean Total Nasal Symptom Score (TNSS).Secondary efficacy endpoints: changes in mean total non-nasal symptom score (TNNSS), Rhinitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ), Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9), Generalized Anxiety Disorder-7(GAD-7), Visual Analog Scale (VAS), and so on. Laboratory tests will be performed, including serum-specific IgE levels, immune cell and serum cytokine levels, as well as the composition of the microbiota in the feces before and after the treatment of intestinal tract.Security indicators: adverse events, relief medication use.

Discussion

This clinical trial will provide a high level of evidence for the treatment of AR with herbal formula Guominkang. The results of this study will help to reveal the theoretical basis for the link between herbal formula Guominkang and intervention in processes that regulate the body's ability to adapt to allergic reactions.

Trial registration number

ChiCTR2300068155.

78. 荨麻疹的治疗研究进展[9]

张一行[1,2]，周玉美[2]，王济[2]

（河南中医药大学第二临床学院，郑州 450046；北京中医药大学国家中医体质与治未病研究院，北京 100029）

摘要：荨麻疹是一种常见的炎症性皮肤疾病，以 Ig E 抗体复合体与其高亲和受体 FcεRI 结合，导致皮肤肥大细胞的活化和脱颗粒为核心机制。荨麻疹的主要表现为皮疹风团和血管性水肿，并伴有多种并发症。目前对于荨麻疹的治疗包括生物制剂，免疫抑制剂，中医中药，特色疗法等，但治疗效果因人而异，临床具体治疗时应因人制宜以达到最佳治疗效果。

关键词：荨麻疹，治疗方法，抗组胺药，辨证论治，外治法

Abstract: Urticaria is a common inflammatory skin disease with a central mechanism of activation and degranulation of skin mast cells due to the binding of an Ig E antibody complex to its high-affinity receptor FcεRI. The main manifestations of urticaria are a rash of rubella masses and angioedema with a variety of complications. Currently, the treatment of urticaria includes biologics, immunosuppressants, traditional Chinese medicine, specialty therapies. However, the therapeutic effect varies from person to person, and the specific clinical treatment should be tailored to the individual in order to achieve the best therapeutic effect.

Keywords：Urticaria, Treatment, Antihistamine, Treatment with syndrome differentiation, External treatment

荨麻疹是一种由感染、过敏、遗传或自身免疫引起的一种皮肤病，主要表现为风团皮疹和血管性水肿，风团伴有强烈的瘙痒或灼烧感，血管性水肿通常表现为皮肤色或微红色肿胀，疼痛或灼烧而不痒，可根据疾病持续时间分为急性荨麻疹和慢性荨麻疹[1,2]。2017 年全球荨麻疹流行率为 8600 万人/年，女性和 1-4 岁的儿童分别比男性和成年人发病率更高，与荨麻疹相关的医疗费用可能高达每位患者每年 1750 - 2050 美元[3,4]。荨麻疹不仅对患者的健康和生活造成影响，还给社会公共卫生健康带来巨大负担。

[9] 基金资助：国家中医药管理局高水平中医药重点学科—中医体质学（zyyzdxk-2023251，）国家自然科学基金面上项目（82174243）

1. 病因病机

荨麻疹的发病机制主要与Ⅰ型超敏反应有关，也被称为即时 Ig E 介导的反应。在肥大细胞和嗜碱性粒细胞中，外过敏原和预先存在的 Ig E 抗体复合体与受体 FcεRI 结合，导致细胞活化和脱颗粒。肥大细胞活化自身抗体，释放组胺和炎性介质，导致感觉神经激活、血管扩张、血浆外渗和补体活化，导致皮肤发红、瘙痒、灼热和血管水肿等临床表现[5,6]。

中医将本病归为“瘾疹”、“风疹”、“风痞瘤”的范畴，认为本病属于典型的风类疾病。外可因腠理不固，风邪入侵，与热邪、寒邪、湿邪相合，外袭肌表、肺表、胃肠表三表，致营卫失和而发为荨麻疹，临床除了风团、痒疹等，还可见喘息、呼吸困难、胸闷、腹痛腹泻等肺表、胃肠表症状[7]；内可因虚风内生，阳气耗散，阳虚血瘀，病久脏腑功能失调，肝郁脾弱肾虚，正虚邪凑，产生胁胀不舒、体倦乏力、腰膝酸软、食少便溏、夜不能寐等兼夹症状，病情加重反复难愈[8,9]。除此之外，荨麻疹具有明显的家族聚集性，禀赋遗传是决定个体体质差异性的内在基础，也是荨麻疹的发病原因[10]。对病因病机的有效分析，有助于进一步指导临床治疗。

2. 治疗方法

2.1 西医治疗

第二代 H1-抗组胺药（H1-AHs）是荨麻疹对症治疗的支柱，已成为荨麻疹的一线治疗用药，使用时一般从标准剂量开始，并根据需要将剂量增加到 4 倍以缓解症状[10,11]。第二代 H1-AHs 如西替利嗪、非索非那定、氯雷他定、比拉斯汀和鲁帕他定等都经过多项试验证实[12]，可通过无处不在的转录因子核因子-κb，减少抗原呈递、促炎细胞因子和细胞粘附分子的表达以及趋化性，以浓度依赖性的方式抑制肥大细胞活化和组胺释放，起到减轻瘙痒、喘息、潮红、心动过速、头痛，减少皮疹的数量、大小和持续时间，减少复发，缓解病情，改善患者生活质量的作用[13,14]。

Omalizumab 是首个被批准用于治疗荨麻疹的单克隆抗体，具有良好的长期疗效和安全性[15]。自 2014 年 EMA（EU）和 FDA（USA）以及 2017 年 PMDA（Japan）批准 omalizumab 治疗荨麻疹以来，omalizumab 在荨麻疹治疗中的应用迅速扩大[16]。Omalizumab 对于使用 H1-Ahs 后症状仍不缓解的难治性荨麻疹有良

好效果，是一种有效且耐受性良好的荨麻疹治疗选择，使用时 omalizumab 单抗单次给药，每 4 周 300 毫克，持续 6 个月[17]。Omalizumab 是一种人源化 IgG1k 单克隆抗体，特异性结合 Ig E Fc 区的 Cε3 结构域，从而结合游离 Ig E 和膜结合形式的 Ig E，迅速降低游离 Ig E 水平> 90%，具有低免疫原性，导致嗜碱性粒细胞和肥大细胞表面高亲和力 Ig E 受体 FcεRI 的降低，进一步阻止 Ig E 介导的组胺释放和炎症，该机制被认为对 omalizumab 治疗荨麻疹的疗效有重要贡献[18,19]。

若单独使用 H1-Ahs 和 omalizumab 单抗一段时间后仍不能充分控制症状，可联合用药，添加 H2 抗组胺药、白三烯受体拮抗剂（孟鲁司特）、环孢素、氨苯砜或糖皮质激素进行补充治疗[20,21]。随着对荨麻疹机制研究的深入，一些针对荨麻疹发病过程的新型生物制剂陆续出现，如度普利尤单抗（抗 IL-4Rα）、贝那利珠单抗（抗 IL-5Rα）、美泊利珠单抗（抗 IL-5）、司库奇尤单抗（抗 IL-17）、阿达木单抗（TNF-α 抑制剂）等[22]。除此之外，血浆置换也被认为是一种安全有效的荨麻疹替代疗法[23]。

2.2 中医治疗

中医通过对荨麻疹病因病机的分析，对患者体质、证型的辨识，审证求因，辨证论治，在治疗荨麻疹上疗效显著，不易复发，具有独特优势。根据对荨麻疹中医体质及证型分布特点的研究发现，荨麻疹总属本虚标实之证，其中医体质类型主要为气虚质和特禀质；最常见的证型是气血两虚证、胃肠湿热证和风热证[24]。荨麻疹总的治疗原则为扶正祛邪，标本同治，急性期以祛邪为主，多采用益气固表、疏风清热、调和营卫法，使邪去正安；慢性迁延期则扶正祛邪兼顾，多采用温阳固卫、健脾益气、收敛养阴法，使正复邪去[7,25]。不同医家结合临床，提出不同的治疗方法。韩首章教授一方面从风论治荨麻疹，善用荆芥、防风、牛蒡子、蝉蜕、鸡血藤、丹参等药以解表透疹，养血活血；另一方面从脾、肾论治，常用茯苓、白术、薏苡仁健脾化湿，党参、黄芪益气健脾，生地黄、玄参、银柴胡滋补肾阴[26]。高中方教授治疗荨麻疹从调和阴阳入手，善用麻黄解表，配桂枝以调和营卫，配石膏以清除郁热，配薏苡仁以散水除湿；治疗过程中调气和血，善用白术以补气健脾，燥湿利水，与麻黄相合共奏补肺健脾之功[27]。陈宝贵教授把荨麻疹分为表虚风袭、表寒里热、阴虚血燥、湿热毒蕴四个证型。表虚风袭者益气固表，祛风止痒，方用祛风三黄汤；表寒里热者解表散寒，清热止痒，方用麻黄

连翘赤小豆汤；阴虚血燥者滋阴润燥，养血祛风，方用二至丸加生地黄、赤芍；湿热毒蕴者清热祛湿，解毒化浊，方用五味消毒饮加土茯苓、海桐皮[28]。以上中药药理在现代研究中获得数据支持，中医辨证论治在临床也收效显著。

在中医辨证论治的基础上，中医外治法也不断发展，形成内容丰富、形式多样、疗效显著的中医特色疗法。针灸疗法为中医的一大特色，传统针刺经临床不断发展已电针、火针、皮肤针等。治疗时可结合中西药或其他疗法选用曲池、血海、足三里等穴位，达到调和脏腑气血，调节机体免疫，减轻皮肤瘙痒症状的作用[29,30]。穴位特种疗法包括穴位贴敷法、穴位埋线法与穴位注射法，尤其是穴位埋线法因封闭效应强，作用持久在临床中得到广泛应用。治疗时主要选用曲池、血海、膈俞、风门等穴位以调理脏腑、疏通经络，达到缓解瘙痒，减轻皮损症状的目的[29,31]。自血疗法由传统针刺发展而来，治疗时常选择穴位足三里、曲池、血海，可以起到活血化瘀、通经活络、调营和血的作用。现代研究认为其通过自身静脉血进行穴位注射，调整失衡的 Th1/Th2 细胞因子，刺激脱敏，起到抗炎、激发和调节免疫功能的作用[32,33]。除此之外，还有拔罐疗法、中药熏蒸、中药药浴、放血疗法、耳穴疗法等[29,34,35]，在临床常联合治疗荨麻疹，以提高治疗效率，提升治疗效果，降低不良反应。

3. 结语

荨麻疹是一种免疫调节异常的过敏性皮肤病，中西医对于其病因病机和治疗方法有不同的见解。现代医学认为其发病与Ⅰ型超敏反应，组胺和炎性介质的释放有关。西医治疗优先选择第二代抗组胺药，Omalizumab 单抗，环孢素，糖皮质激素等单独或联合治疗，也出现了新的治疗方法如新型生物制剂，血浆置换。传统医学认为荨麻疹与先天禀赋相关，为本虚标实之证。中医治疗以扶正祛邪为原则，调和营卫，益气和血，补肺健脾温肾，在辨证论治的基础上可积极采用中医特色外治法联合辅助治疗，以显著改善病情，减少复发。目前仍没有根治荨麻疹的确切疗法，未来仍应进一步研究荨麻疹病因病机，积极探索新的治疗方法，中西合璧，内外兼治，为荨麻疹诊疗提供更安全有效的治疗方案。

参考文献：

1. Zuberbier, T. Urticaria. *Allergy* **58**, 1224–1234 (2003).
2. Kolkhir, P. *et al.* Urticaria. *Nat Rev Dis Primers* **8**, 1–22 (2022).

3. Peck, G. *et al.* Global Epidemiology of Urticaria: Increasing Burden among Children, Females and Low-income Regions. *Acta Derm Venereol* **101**, adv00433 (2021).
4. Peng, C., Tang, L., Yu, N., Ding, Y. & Shi, Y. Global, regional and national burden of urticaria from 1990 to 2019. *J Eur Acad Dermatol Venereol* **37**, e1330–e1332 (2023).
5. Ensina, L. F., Cusato-Ensina, A. P., Cardona, R. Advances in the pathogenesis representing definite outcomes in chronic urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* **19**, 193–197 (2019).
6. Radonjic-Hoesli, S. *et al.* Urticaria and Angioedema: an Update on Classification and Pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol* **54**, 88–101 (2018).
7. 李娜，宋坪. 宋坪教授扶正祛邪治疗荨麻疹经验. 深圳中西医结合杂志 **34**, 66–69 (2024).
8. 陈影，马丽俐. 马丽俐教授从脾论治瘾疹思路与用药经验. 浙江中医药大学学报 **48**, 63-66+76 (2024).
9. 王立也，李忻红. 从肝论治慢性荨麻疹的研究进展. 实用中医内科杂志 1–4.
10. Sharma, M., Bennett, C., Carter, B., Cohen, S. N. H1-antihistamines for chronic spontaneous urticaria: an abridged Cochrane Systematic Review. *J Am Acad Dermatol* **73**, 710-716.e4 (2015).
11. Moolani, Y., Lynde, C., Sussman, G. Advances in Understanding and Managing Chronic Urticaria. *F1000Res* **5**, F1000 Faculty Rev-177 (2016).
12. Sharma, M., Bennett, C., Cohen, S. N., Carter, B. H1-antihistamines for chronic spontaneous urticaria. *Cochrane Database Syst Rev* **2014**, CD006137 (2014).
13. Simons, F. E. R., Simons, K. J. Histamine and H1-antihistamines: celebrating a century of progress. *J Allergy Clin Immunol* **128**, 1139-1150.e4 (2011).
14. Nurmatov, U. B., Rhatigan, E., Simons, F. E. R., Sheikh, A. H1-antihistamines for primary mast cell activation syndromes: a systematic review. *Allergy* **70**, 1052–1061 (2015).
15. Türk, M. *et al.* A global perspective on stepping down chronic spontaneous urticaria treatment: Results of the Urticaria Centers of Reference and Excellence SDown-CSU study. *Clin Transl Allergy* **14**, e12343 (2024).
16. Okayama, Y. *et al.* Roles of omalizumab in various allergic diseases. *Allergol Int* **69**, 167–177 (2020).
17. Mandel, V. D. *et al.* Omalizumab in Chronic Spontaneous Urticaria Refractory to Conventional Therapy: An Italian Retrospective Clinical Analysis with Suggestions for Long-Term Maintenance Strategies. *Dermatol Ther (Heidelb)* **8**, 291–301 (2018).
18. Metz, M., Vadasz, Z., Kocatürk, E., Giménez-Arnau, A. M. Omalizumab Updosing in Chronic Spontaneous Urticaria: an Overview of Real-World Evidence. *Clinic Rev Allerg Immunol* **59**, 38–45 (2020).
19. Naaman, S., Sussman, G. Chronic idiopathic urticaria: treatment with omalizumab. *Skin Therapy Lett* **19**, 1–4 (2014).
20. Shahzad Mustafa, S., Sánchez-Borges, M. Chronic Urticaria: Comparisons of US, European, and Asian Guidelines. *Curr Allergy Asthma Rep* **18**, 36 (2018).

21. Kolkhir, P. *et al.* Management of chronic spontaneous urticaria: a worldwide perspective. *World Allergy Organ J* **11**, 14 (2018).
22. 黄雪梅，欧珊珊，陈教全等. 生物制剂在慢性自发性荨麻疹治疗中的应用进展. 皮肤性病诊疗学杂志 **31**, 136–141 (2024).
23. Aleksandraviciute, L., Malinauskiene, L., Cerniauskas, K., Chomiciene, A. Plasmapheresis: Is it a potential alternative treatment for chronic urticaria? *Open Med (Wars)* **17**, 113–118 (2022).
24. 何俊辰，郭然，张理涛. 慢性自发性荨麻疹患者中医体质及证型分布特点研究. 中国中西医结合皮肤性病学杂志 **22**, 536–538 (2023).
25. 于彦，杜彦云，哈刚. 哈刚教授治疗慢性荨麻疹的经验总结与分析. 中国社区医师 **39**, 89–91 (2023).
26. 张思博，韩首章. 韩首章从健脾、疏风论治荨麻疹临床经验. 中国民间疗法 **31**, 51–53 (2023).
27. 徐信蜂. 高中方名中医治疗慢性荨麻疹经验. 云南中医中药杂志 **44**, 11–13 (2023).
28. 彭程，王达，寇子祥，陈宝贵. 陈宝贵教授治疗慢性荨麻疹经验采撷. 天津中医药 **39**, 1100–1103 (2022).
29. 杨雯燕，陶璐瑶，孙庄琳等. 中医外治法治疗慢性荨麻疹的研究进展. 慢性病学杂志 **24**, 1466-1471+1477 (2023).
30. 杜娟，黄馨云，朱均昊，陶吉明，陆小年. 基于心肺脏腑病机探讨针灸治疗慢性荨麻疹“外治内应”免疫机制. 上海针灸杂志 **41**, 1028–1031 (2022).
31. 贺晋，赵婉悦，范丽娜，周光. 慢性荨麻疹中医特色外治方法的作用机理探讨. 新疆中医药 **39**, 78–81 (2021).
32. 顾建辉，贾永男，魏清琳. 针灸治疗慢性荨麻疹研究进展. 中国民族民间医药 **30**, 70–73 (2021).
33. 李卓冰，李洁，雷晴，肖敏. 自血疗法联合其他中医外治法治疗荨麻疹研究进展. 湖南中医杂志 **39**, 194–197 (2023).
34. 钱星羽，曾佳明，孟向文. 放血疗法治疗皮肤病临床研究进展. 陕西中医 **44**, 1324–1326 (2023).
35. 张旭杰，黄伟珊，杨挺岸，黄燊，林晓鸿. 慢性荨麻疹患者中医护理研究进展. 医药高职教育与现代护理 **7**, 273–276 (2024).

79. 口腔过敏综合征和花粉症的中医药考察

中山 孔壹
中山歯科矯正医院（日本）
（中文翻译　　仝选甫　　张青彦）

中文摘要

据估计，日本 2023 年高峰时期花粉症患者数约为 3000 万人，每年都在不断增加，据说每 4 名国民中就有 1 人已经有花粉症，今后每 2 人中就有 1 人。

另一方面，在食物过敏中，一个人由于多种果实和蔬菜而诱发症状的情况不少。实际上，这种果实和蔬菜过敏是基于花粉抗原和果实、蔬菜中含有的抗原的交叉抗原性，通过花粉抗原致敏后，在摄取对该抗原显示交叉反应的水果和蔬菜时，口腔粘膜中诱发的一种过敏反应。

1987 年 Amlot 等人把即时型食物过敏的病态反应报告称之为“口腔过敏综合征 Oral Allergy Syndrome（OAS）”。

本文通过 3 个病例，详细介绍了中医药治疗口腔过敏综合征的经验，显示了中医药影响世界的魅力和特征，值得关注。

关键词：口腔过敏综合征；小青龙汤；玉屏风散

English Abstract

It is estimated that during the peak period of 2023 in Japan, the number of patients with hay fever is about 30 million, which is constantly increasing every year. It is said that one out of every four citizens already has hay fever, and in the future, one out of every two people will have it.

On the other hand, in food allergies, there are many cases where a person experiences symptoms due to multiple fruits and vegetables. In fact, this allergy to fruits and vegetables is based on the cross antigenicity of pollen antigens and antigens contained in fruits and vegetables. After sensitization with pollen antigens, an allergic reaction is induced in the oral mucosa when fruits and vegetables that exhibit cross reactivity to this antigen are ingested.

In 1987, Amlot et al. referred to the pathological response report of immediate food allergies as Oral Allergy Syndrome (OAS).

This article provides a detailed introduction to the experience of traditional Chinese medicine in treating oral hypersensitivity syndrome through three cases, demonstrating the charm and characteristics of traditional Chinese medicine's influence on the world, which is worth paying attention to.

Keywords: mild oral hypersensitivity syndrome, Xiaoqinglong decoction, Yupingfeng powder

概述

日常生活中由花粉和食物引起的口腔过敏综合征统称为口腔过敏综合征（OAS:Oral Allergy Syndrome）。

这些患者生吃水果和蔬菜的时候，嘴唇・口・喉咙等感到☆刺痒☆肿胀等的不协调感，并且☆出现呼吸困难等的过敏症状。

其中也会引起过敏性休克症状。即使出现这些症状，多数随着饭后时间的流逝自然会好转，但也有持续休克症状的危险性。

口腔过敏症候群是水果和新鲜蔬菜中含有的引起过敏的原因物质（过敏原）接触口中的粘膜引起的过敏反应，与体内的 IgE 抗体（过敏物质 :对抗原的抗体）有关。引起症状的过敏原是植物作为保护自身不受病原菌的感染、伤害、环境、压力的生物体防御而被诱导的蛋白质。这些过敏原在到达小肠之前就坏了，所以主要只在口中发生反应。

花粉症的人对花粉过敏原有 IgE 抗体。水果和新鲜蔬菜的过敏原与花粉的过敏原结构相似，因此 IgE 抗体与结构相似的花粉以外的过敏原反应，口腔内也会发生过敏→交叉反应。

这种交叉反应会导致花粉症患者在食用水果和生蔬菜时出现口腔过敏综合症。

与花粉症的合并比率---白桦和大叶榉树的花粉症患者→20%。杉树花粉症患者→7～17%

服用玉屏风散同时，食用加热烹调的食物后，过敏症状的出现会降低，所以在饮食生活中尽量避免生吃食物。

由于组胺是通过高脂肪的饮食生成的，所以不摄取油脂多的肉、油炸食品、人造黄油、蛋黄酱等食品。控制酒精的饮用。摄取青鱼、杏仁和坚果类。

蛋白质：为了不偏向单一的食品，在肉、鱼、鸡蛋、大豆制品等各种各样的食品中摄取蛋白质。

鱼油：鱼中所含的优质油含有 DHA、EPA，有助于调整免疫，抑制炎症。

维生素 A：缺乏的话，皮肤的干燥和免疫的降低引起粘膜上皮的干燥。

维生素 D：调节免疫，抑制过敏引起的炎症，促进免疫宽容。

益生菌：调整肠内环境，提高屏障功能，防止未消化的食物、病毒侵入。

病例介绍

12 岁，男孩。主诉：OAS 症、过敏性鼻炎

同时使用抗组胺药、白三烯拮抗药、类固醇点鼻这 3 种药剂，也难以控制鼻塞、鼻涕。

吃西红柿的话，几分钟之内喉咙发痒。鼻粘膜呈苍白浮肿状。身高 134 厘米，体重 28 公斤的瘦型，舌苔白。

判断为肺气虚寒证，玉屏风散 1.5g/包，每日 2 次。追加麻黄附子细辛汤 5g 分 2。

2 周后鼻粘膜肿胀减轻，继续内服。1 个月后，痊愈。

48 岁，女性，哈密瓜过敏症，过敏性鼻炎

病史--吃哈密瓜，口中有刺激感和瘙痒，喉咙深处有堵塞的症状。10 年来，以支气管哮喘和过敏性鼻炎治疗。从前一天开始，水样性鼻涕和喷嚏发作加重，伴随喘鸣的咳嗽也出现。气温下降会恶化，在换季时症状会加重。使用了抗组胺药、白三烯拮抗药、吸入类固醇药，但很容易恶化。

诊断和治疗

身高 160cm，体重 45kg，是虚症、寒证病例。已确诊支气管哮喘、过敏性鼻炎、杉树花粉症。鼻粘膜略显苍白，可见大量水性鼻汁。根据抗过敏疾病指导方针，用西药没有什么效果，而且一旦变冷就会恶化的病史，需要温暖身体来处理水分代谢，因此，玉屏风散、小青龙汤和改善寒冷的附子配合的麻黄附子细辛汤，用热水服用。

一周后，水性鼻涕得到改善，在寒冷的早晨也不再因打喷嚏和流鼻涕而烦恼。持续处方，使用 4 周后缓解，因此停药。

57 岁，男性芹菜过敏症，过敏性鼻炎

病史---吃芹菜会在口腔中引起刺激感和瘙痒。从几年前开始，因为花粉症正在治疗中。花粉开始飞散后，全身倦怠感增强，之后出现喷嚏发作、水样性鼻涕、鼻塞，而且还出现了咽喉不适感和慢性咽痛。属于瘦小身材的虚证。

診断・治療

因上咽的擦伤，发现明显出血，还合并了慢性上咽炎。希望避免使用引起困倦的抗组胺药和西医药剂，采用玉屏风散、补中益气汤给药。通过 4 周的给药，发现了倦怠感的减轻和鼻子、口腔症状的改善。

考察：寒热、气血水的辨识是重点

在口腔过敏综合症（OAS）和花粉症（过敏性鼻炎）中使用频率高的中药是玉屏风散和小青龙汤。临床多为小青龙汤单独难以缓解症状的病例。

在 OAS 和花粉症中，基本上寒证的病例很多，但也有热证的病例，所以看清寒热是很重要的。从气血水的观点来看，在花粉症中，一般作为水的异常，有水湿倾向的病例很多。但是

相反，也有鼻内干燥而成为燥证的情况。气的异常常常是伴随着倦怠，有时会变成气虚的状态。在血的异常中，有必要考虑平时的营养不足会使症状恶化的血虚状态。在难治的病例中，也有瘀血的情况。综合判断这些，考虑阴阳、虚实、寒热、表里甚至气血水。在此基础上，一边加入现代医学的营养理念，一边辨证处方用中药调理是很重要的。

在进化中获得的过敏反应不是通过对症疗法接近，而是深入到本质部分的中医学显示了新的医疗未来。

在气血水运行、脏腑功能紊乱的环境因子不断增加的现代社会，中医学充满了改变患病环境的许多食谱（方法论）。

通过将食物/运动/睡眠/细菌（口腔内/肠内）/压力/废气/环境激素/精神（七情）等环境因素纳入视野，相信中医学的新可能性会越来越大。

从宇宙的视角重新审视“免疫”，与今后会越来越多的口腔过敏症候群和花粉症的关联性一起重新审视，唤醒自己想要治愈的力量是很重要的。

中山孔壹　日本国籍

中山齿科矫正医院（日本） 院长

邮编 971-8162　地址　福岛县いわき市小名浜花畑町 13-2

电话. 0246-92-4618

仝选甫　中国国籍　昭和大学药学部　天然医药研究部门　研究员

東京都品川区旗の台１－５－８　TEL：03-3784-8000

张青彦　中国国籍　东京医旅株式会社　医疗翻译专员

东京都千代田区有乐町 1-9-1　10 楼　电话　03-3218-1282

80. 中医体质学视角下的肿瘤与过敏反应相关性探微*

宗玉涵[1]，王怀玉[2,3]，周梦茹[2]，江昊玥[4]，金璐瑶[2]，朱希焕[2]，王济[2,3#]

（1 广州中医药大学第二临床医学院 广州 510006；2 北京中医药大学中医学院 北京 100029；3 北京中医药大学国家中医体质与治未病研究院 北京 100029；4 中国中医科学院中医基础理论研究所 北京 100700）

摘要：肿瘤是由于人体正常细胞突变、克隆异常增生而引起的疾病，随着对相关理论研究的不断深入和一系列实证研究的开展，人们逐渐认识到辅助性 T 细胞 2（Th2）免疫反应与肿瘤关系密切，具体表现在 Th2 抗体、肿瘤内过敏相关效应细胞和介质以及肿瘤免疫相关功能等方面，且这种内在交互机制会增加这两类疾病临床诊治的复杂性和困难程度。鉴于这种相关性，医学界提出了过敏肿瘤学（AllergoOncology）这一跨学科概念。中医体质学认为过敏体质人群在基因表达、物质能量代谢等方面为过敏反应的发生提供了内在条件，通过运用过敏体质理论研究过敏反应和肿瘤的相关性，希冀对临床上肿瘤的免疫治疗策略及过敏管理给予启示，以取得结局指标和疗效机制的突破。

关键词：中医体质；过敏体质；过敏反应；肿瘤；过敏肿瘤学

Exploration of the correlation between tumors and anaphylactic reaction

宗玉涵，女，在读博士生

#通信作者：王济，女，博士，教授，主任医师，博士生导师，主要研究方向：中医体质学，E-mail：doctorwang2009@126.com

*国家自然科学基金面上项目（No.82174243），国家中医药管理局高水平中医药重点学科—中医体质学（No. zyyzdxk-2023251）

from the perspective of traditional Chinese medicine constitution*

ZONG Yu-han[1], WANG Huai-yu[2,3], ZHOU Meng-ru[2], JIANG Hao-yue[4], JIN Lu-yao[2], ZHU Xi-huan[2], WANG Ji[2,3#]

(1 The Second School of Clinical Medicine, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China; 2 College of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 3 National Institute of TCM Constitution and Preventive Medicine, Beijing 100029, China; 4 Institute of Basic Theory for Chinese Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700)

Abstract: Tumors are diseases caused by normal cell mutations and abnormal clonal proliferation in the body. With the continuous deepening of relevant theoretical research and a series of empirical studies, it has been gradually recognized that the helper T cell 2 (Th2) immune response is closely related to tumors, which is specifically manifested in Th2 antibodies, allergy-related effector cells and mediators within the tumor, and tumor immune-related functions. Given this relevance, the medical community has proposed the interdisciplinary concept of AllergoOncology. TCM constitution believes that individuals with allergic constitution provide inherent conditions for the occurrence of anaphylactic reaction in terms of gene expression and metabolism of material energy. By applying the theory of allergic constitution to explore the correlation between anaphylactic reaction and tumors, hoping to provide insights into the immunotherapy strategies and allergy management of tumors in clinical practice, in order to achieve breakthroughs in outcome indicators and therapeutic mechanisms.

Keywords: Traditional Chinese Medicine constitution; allergic constitution; anaphylactic reaction; tumor; allergoOncology

Corresponding author: Prof. WANG Ji, Ph. D. , Chief Physician, Doctoral Supervisor. Beijing University of Chinese Medicine, No. 11 Beisanhuan Donglu Road, Chaoyang District, Beijing 100029. E-mail: doctorwang2009@ 126. com

Funding: National Natural Science Foundation of China (No.82174243); High Level Key Discipline of National Administration of Traditional Chinese Medicine - Traditional Chinese constitutional medicine (No.zyyzdxk-2023251); Innovation Team and Talents Cultivation Program of National Administration of Traditional Chinese Medicine (No.ZYYCXTD-C-202001)

肿瘤是机体在各种致瘤因素的作用下，局部组织细胞克隆性异常增生所形成的赘生物。2011 年 *Cell* 刊登癌症十大特征[1]，肿瘤免疫逃逸是其中之一，肿瘤的发生与机体免疫监视功能缺陷导致免疫系统的低敏感性有关。而过敏的形成机理为人体对变应原刺激的阈值降低，易受到外界刺激，反应程度更高。过敏和肿瘤看似是免疫耐受的相反结果，但过敏会抑制还是促进肿瘤尚未定论。学界之间对过敏抑制或促进肿瘤这一观念的分歧势必造成肿瘤防治工作者在临床实践中的困惑。医学界在 2008 年将变态反应学和与肿瘤学合并后首次提出过敏肿瘤学（AllergoOncology）的概念，2014 年欧洲过敏及临床免疫学会（EAACI）[2]上更是将过敏肿瘤学这一跨学科领域作为工作重点，更多研究者从多层次多角度针对过敏肿瘤学开展深入研究。

近年来，中医体质新学科在治未病领域大有作为，依据《中医体质分类与判定》标准[3]，过敏体质是在禀赋遗传基础上形成的一种对外界刺激反应性增强，生理机能和自我调适能力低下的一种特异体质，属于特禀质，其总体特征以过敏反应为主。研究表明，偏颇体质比平和质更易罹患恶性肿瘤[4-5]，但目前并未有明确证据显示过敏体质与肿瘤的发生存在必然联系。本文基于中医体质学四个基本原理——“禀赋遗传论”“环境制约论”“形神构成论”和“生命过程论”对肿瘤和过敏反应的相关性进行探讨，希冀拓宽过敏肿瘤学的理论视野，为过敏反应和肿瘤的研究与防治找到新的切入点。

1.变应原，过敏反应与过敏体质

虽然中国古代典籍中并未明确提出“过敏”的概念，但中医对过敏现象的观察与研究早已有之，如隋代《诸病源候论·漆疮候》记载的“人有禀性畏漆，但见漆便中其毒……亦有性自耐者，终日烧煮，竟不为害也”[6]描述了体质差异性导致机体在接触漆液时会或不会发生皮肤生疮的现象，其中的“漆毒”可理解为

过敏原，是能够使机体发生过敏的抗原，也称作致敏原或变应原，而由“漆毒”触发的皮肤生疮的现象即为现代医学中的过敏反应，具体指 IgE 介导的Ⅰ型超敏反应，亦称“速发型超敏反应”，常急性发作，累及皮肤、呼吸道和消化道在内的一个或多个器官，临床上常见于特应性皮炎、变应性鼻炎、支气管哮喘、食物过敏等过敏性疾病[7]。

体质分类研究是东西方医学交流的对接点，西医通常关注过敏原，即什么物质引起过敏反应，而中医体质研究过敏的人，即什么样的人是过敏体质，并认为过敏体质是机体接触外界过敏原时发生过敏反应的根本内因。在“漆毒”触发的皮肤生疮的现象中，由于不同个体的体质特征和遗传背景存在差异，机体对致病因素（如漆毒）的反应和表现也各不相同，这种差异性与过敏体质表现出的对不同过敏原的亲和性和反应性呈现个体体质的差异性的描述相一致[8]，也与现代医学对个体差异所造成的过敏反应的认知相符。从体质角度治疗过敏性疾病时应以过敏体质为本，过敏病症为标。

2.过敏体质与肿瘤具有共同的中医病机

肿瘤发病过程中始终贯穿“正虚”与“癌毒”的病机。素体内虚，在致癌因素长期刺激下，会引起气机郁滞，浊邪内生，血瘀、痰阻、热结，毒聚，胶结久羁形成“癌浊”从而导致肿瘤发生。过敏体质的形成多由先天禀赋不足、后天失养、外邪侵袭所致。肿瘤发病和转移中的重要病机要素如痰饮、水湿、瘀血等病理产物同时也是触发过敏体质者发生过敏性疾病的重要物质。一旦外邪侵袭，引动内患，机体无病的易感状态被打破，痰饮清涕外流于鼻窍则发为过敏性鼻炎；伏痰壅遏肺气以失宣降则发为过敏性哮喘；痰瘀阻络日久耗气伤血以生风则发为荨麻疹[9-10]。相同的病理因素使肿瘤和过敏同时发病时机制更复杂、胶着，临床诊治也更棘手。此外，有研究表明，过敏体质人群在能量、脂肪酸、氨基酸等代谢途径以及神经递质、激素调节等方面与平和体质者相比发生改变，且生命质量是九种体质类型中综合评分最低的[11-12]，在某种程度上，过敏体质这种正邪失衡的状态恰如不健康的“土壤”，易发变态反应，同时也是一些肿瘤发生的温床（如炎性环境）。

3. 肿瘤与过敏反应的相关性

正常情况下机体的免疫系统处于一种动态平衡状态，体内免疫反应的增强会使该平衡状态向“变态反应增多/肿瘤抑制”方向偏倚，而体内免疫反应的降低则使平衡状态向“肿瘤促进/变态反应控制”方向倾斜，但过敏会抑制还是促进肿瘤不能一概而论。一方面，有证据支持过敏炎症反应会促进癌症发生[2,13]，如 Th2 型免疫反应的肿瘤通常比以 Th1 型反应为主的肿瘤预后更差。过敏史的存在也会增加肿瘤的患病风险，如哮喘史与肺癌呈正相关[14]，女性哮喘患者的卵巢癌风险降低[15]。但也有相反结论，有证据显示过敏性疾病可激活免疫系统促进免疫监测来预防肿瘤发生，动物研究结果表明，变态反应与包括神经胶质瘤、胰腺癌在内的多种肿瘤在患病率存在负相关性，过敏反应对于预防某些类型恶性肿瘤的发生具有明确的保护作用[16]。

4. 从“中医体质”视角论肿瘤与过敏反应的相关性

4.1 遗传因素与发病内因——禀赋遗传

中医体质学“禀赋遗传论”认为禀赋遗传是先天体质形成的重要因素，由于不同个体的体质特征和遗传背景存在差异，机体对致病因素的反应和表现也各不相同。过敏体质形成主要受遗传因素影响，父母均为过敏体质的其子女获得过敏体质的概率为 70%[17]，这种遗传性导致子代发生过敏反应的风险大大增加。而遗传是导致全球肿瘤发病率和死亡率迅速上升的重要原因之一，研究显示，恶性肿瘤的总体遗传率为 33%[18]。过敏体质的一些特征基因会参与肿瘤发病和进展以及影响肿瘤免疫药物的疗效。如对比过敏体质和平和体质的外周血基因表达谱发现，过敏体质体内 FOS 基因表达上调。C-fos 基因与人季节性过敏性鼻炎相关，该基因也参与哮喘气道炎症、气道重塑等进程[19-22]。同时，原癌基因 c-fos 作为最主要的即刻早期癌基因，其异常表达与肿瘤细胞的增殖、分化、转移和凋亡等密切相关。HLA 位于六号染色体上，具有高度的遗传多态性，HLA 在细胞间识别、抗原识别和抗原呈递中起重要作用，可调控人体特异性免疫应答，该基因与花粉、食物过敏，鼻炎、哮喘等过敏性疾病存在相关性。研究发现过敏体质的人类白细胞抗原（human leukocyte antigen，HLA）表达升高[19]，这可能与过敏体质易感过敏性疾病有关。而 HLA 基因体细胞突变率的增高可能会导致 HLA 功能异常，HLA 的丢失丧失了呈递新抗原的能力，是肿瘤标志之一——免疫逃逸的潜在机制，参与肿瘤形成和肿瘤进展。其中，HLA-I 表达缺失通过干扰抗原呈

递，可能影响免疫检查点抑制剂的疗效，这在基因层面加深了过敏体质与肿瘤发生的联系。

4.2 炎性环境与功能调控——环境制约

肿瘤微环境（Tumor microenvironment，TME）是指肿瘤细胞赖以生存和发展的内环境，包括细胞成分（如肿瘤细胞、免疫细胞、基质细胞、成纤维状细胞等）和非细胞成分（细胞因子、蛋白质等）两个部分。TME 的组成和功能因肿瘤原发器官、瘤内特征、肿瘤分期和患者状况而大相径庭，可为肿瘤抑制性或肿瘤支持性。“环境制约论”认为环境对体质的形成与发展始终起着重要的制约作用。由于人类遗传背景变化有限，环境暴露可能是近几年过敏反应发生率上升的主要因素[23]，而一些过敏相关细胞或介质会影响 TME。如过敏的重要调节因巨噬细胞在肿瘤免疫应和免疫逃逸等方面扮演重要角色，来自 TME 的一些特定组分可活化巨噬细胞并极化为两个功能截然不同的亚群——M1 型和 M2 型，其中 M1 型抗血管生成，抑制肿瘤生长，而 M2 型促进病理性血管生成、器官纤维化、肿瘤生长或过敏性疾病的发生[24]，由于 M1 型和 M2 型可互相转化，因此将 M2 型转化到 M1 型的治疗策略可能会有益于肿瘤和过敏的控制。肥大细胞释放的组胺是重要的过敏介质，Li 等[25]发现组胺通过激活巨噬细胞上的组胺受体介导癌症患者免疫治疗耐药的分子机制，而抗组胺药这种常用过敏治疗药物的使用可以提高癌症患者对免疫检查点抑制剂的反应，尤以血浆高水平组胺癌症患者作用显著。

免疫球蛋白 E（IgE）是衡量过敏反应严重程度的重要指标，过敏体质者处于一种过敏状态，其血清总 IgE 水平较平和质明显升高。IgE 及其受体与肿瘤内效应细胞的相互作用，会影响 TME。研究发现，总 IgE 与某些特定恶性肿瘤如胶质瘤、胰腺癌、儿童白血病、结直肠癌的发生呈负相关[26-28]。值得一提的是，IgE 水平升高的胶质瘤患者的生存期比 IgE 水平正常或临界的患者长 9 个月[29]，IgE 在肿瘤控制方面具有极大的临床价值。此外，过敏反应的重要分子胸腺基质淋巴细胞生成素（TSLP）的异常表达或信号传导也已经在实体肿瘤（如乳腺癌、结肠癌和胰腺癌）以及血液肿瘤（如 B 细胞急性淋巴细胞白血病）的 TME 中被发现。TSLP 信号通过活化树突状细胞可促进 Th2 细胞成熟，该信号也被证明对皮肤源性肿瘤具有保护作用。

4.3 心理障碍与情志致病——形神构成

中医体质学“形神构成论”认为人是躯体和精神的统一构成，脏腑、经络、气血活动使机体呈现一种特定的体质状态，表现出来能被看见的即为“形”，而机体内在心理和精神状态的反映即为“神”。肿瘤患者在确诊、治疗到康复或临终关怀过程中存在广泛的心理健康问题，发生率 24.2%～76.0%，最为突出的是悲观、抑郁、焦虑、恐慌等负面情绪[30-32]。而过敏性疾病病程长、易反复发作从而引发焦虑、抑郁、睡眠障碍等精神问题[33]。此外，过敏性疾病还普遍存在共病性及多病性的现象，当肿瘤患者合并有过敏性疾病时，叠加的生理影响会加重心理负担。通过照顾和关怀病人有助于减轻情绪负担，提高生活质量。如肺癌与哮喘史呈正相关，一项 Meta 分析显示心理干预能有效改善肺癌患者的焦虑抑郁症状以及生活质量[34]。许多研究报导了原发性神经胶质瘤的发生与过敏性疾病（包括哮喘、湿疹和花粉热）病史之间的可能联系[26]，对脑胶质瘤患者进行心理干预能够有效改善焦虑抑郁情绪、降低应激反应和并发症发生率以及提高患者生活质量[35]。

综上，“形神构成论”指导下有益于我们从整体角度认识疾病全过程，在进行肿瘤患者的过敏管理时不仅对过敏体质的生理进行干预，也要注重过敏体质人群的心理调摄。

4.4 年龄结构和发病风险——生命过程

“生命过程论”认为体质是一种按时相展开的生命过程。随着个体发育，体质的发展历经“稚阴稚阳”“气血渐充”“阴阳充盛”“五脏衰弱”等不同的体质阶段。过敏与年龄密切相关，既往的研究表明，过敏通常在个体患者中以“皮肤—胃肠道—呼吸道”的典型顺序发作，即首先发生湿疹和特应性皮炎的几率较高，紧接着是食物过敏，逐渐发展为过敏性鼻炎和过敏性哮喘。年龄也是肿瘤发病的重要因素，虽然任何年龄段的人都可能罹患肿瘤，但衰老与肿瘤之间具有很强的相关性，因年龄影响着人体脏腑功能的强弱，老年时五脏气虚、肾阴阳皆衰，机体的免疫功能也随之下降。目前虽尚未见肿瘤合并过敏患者的年龄分层研究，但由于过敏病史会影响某些肿瘤的发生，如患有哮喘、湿疹和花粉热的儿童患急性淋巴细胞白血病的几率降低[36]，哮喘病史与肺癌之间存在正相关性[14]，因此，关注患者年龄有理可循。此外，Shah Y 等人使用癌症基因图谱对不同瘤种的年

龄差异进行检测，在 33 种癌症类型中发现 16 种癌症类型的年轻和老年患者的总生存期差异显著，其中脑胶质瘤、乳腺癌、卵巢癌、肺癌、甲状腺癌和子宫癌这 6 种癌症年轻和老年患者间的基因表达差异最明显[37]。从已有的研究来看，未来对肿瘤过敏学进行按年龄分层的临床研究可扩展精准医学的范畴。

5.小结

中国癌症新发病例和死亡人数高居全球第一，是名副其实的癌症大国。目前，肿瘤治疗的决策依据以人群、分子分型、分期、基因位点等为主，以免疫检查点抑制剂为主要的免疫疗法是肿瘤领域的重要突破。鉴于 Th2 免疫反应的一些重要信号通路和关键靶标影响癌症机制与疗效，关注过敏相关介质或许可为肿瘤控制开辟了一个新的方向。中医体质在“治未病”上的广泛应用给肿瘤防治提供了新的思路，当发生过敏反应的肿瘤患者判定体质类型为过敏体质时，应及时纠正偏颇状态，必要时结合现代科学技术检测过敏相关的客观指标，一方面减轻过敏症状和心理压力，改善肿瘤患者的生存质量，另一方面，为临床提供客观的可量化的依据。

参考文献：

[1] Hanahan D, Weinberg R A. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell,2011,144(5):646-674

[2] Jensen-Jarolim E, Bax H J, Bianchini R, et al. AllergoOncology - the impact of allergy in oncology: EAACI position paper. Allergy,2017,72(6):866-887

[3] 中医体质分类与判定(ZYYXH/T157-2009).世界中西医结合杂志,2009,4(4):303-304

[4] 秦静波,李竹青,孟翔鹤,等.大健康背景下中医体质学在恶性肿瘤防治中应用的思考.北京中医药大学学报,2021,44(9):818-823

[5] 林少云,李锦,茹燕明,等.恶性肿瘤患者中医体质类型调查分析.现代医学与健康研究,2020,4(7) :185 - 187

[6] 巢元方.诸病源候论.北京:人民卫生出版社, 1955:189,214

[7] 陈慰峰.医学免疫学(第 4 版).北京:人民卫生出版社,2004:148-152

[8] 赵蔚波,王雅琦,赵海虹,等.中医特禀(过敏)体质相关疾病及防治思路探析.中华中医药杂志, 2022,37(8): 4499-4502

[9] 崔红生,姚海强,王济,等.国医大师王琦教授从体-病-证三维角度辨治过敏性哮喘经验.中华中医药杂志,2018,33(1):130-132

[10] 舒小妹,曾庆祥.过敏体质相关性疾病中医病因病机及辨证论治思路探讨.四川中医,2013,31(8):17-19

[11] 王园.基于液质联用技术对特禀体质人群血清的代谢组学特征研究.呼和浩特:内蒙古医科大学, 2020

[12] 苏俊,钱会南,王琦,等.特禀体质分布及生命质量情况调查研究.辽宁中医杂志, 2008, 35(2): 167-168

[13] Jensen-Jarolim E, Bax H J, Bianchini R, et al. AllergoOncology: Opposite outcomes of immune tolerance in allergy and cancer. Allergy,2018,73(2):328-340
[14] Jensen-Jarolim E, Bax H J, Bianchini R, et al. AllergoOncology - the impact of allergy in oncology: EAACI position paper. Allergy,2017,72(6):866-887
[14] Alsharairi N A. The Effects of Dietary Supplements on Asthma and Lung Cancer Risk in Smokers and Non-Smokers: A Review of the Literature. Nutrients,2019,11(4):725
[15] Kozłowska R, Bożek A, Jarząb J. Association between cancer and allergies. Allergy Asthma Clin Immunol,2016,12:39
[16] 张嘉莉.药物过敏与胰腺癌的发生及淋巴结转移的相关性研究.青岛:青岛大学,2021
[17] 王琦,骆庆峰.过敏体质的概念、形成与调控原理.北京中医药大学学报,2004(2):6-8
[18] Mucci LA, Hjelmborg J B, Harris J R, et al. Familial Risk and Heritability of Cancer Among Twins in Nordic Countries. JAMA,2016,315(1):68-76
[19] 王睿林.过敏体质理论及其外周血基因表达谱研究.北京:北京中医药大学, 2009
[20] Liu Y, Shi J, Chen X. Identification of novel targets for seasonal allergic rhinitis during and outside the pollen season by microarray analysis. Acta Otolaryngol,2015,135(12):1330-1336
[21] 方向明,刘静,严郑元,等.平喘宁调节 ERK 信号通路相关蛋白 Ras、MEK1、C-FOS 干预哮喘气道重塑的效应机制研究[J].中华中医药杂志,2019,34(1):295-297
[22] 华金双,邵素菊,郑洁等.逆针灸对过敏性哮喘大鼠血清 IL-10 含量及肺组织 c-fos、c-jun、T-bet 蛋白表达的影响[J].中医研究,2020,33(3): 67-70
[23] Lin X, Ren X, Xiao X, et al. Important Role of Immunological Responses to Environmental Exposure in the Development of Allergic Asthma. Allergy Asthma Immunol Res,2020,12(6):934-948
[24] He L, Jhong J H, Chen Q, et al. Global characterization of macrophage polarization mechanisms and identification of M2-type polarization inhibitors. Cell Rep,2021,37(5):109955
[25] Li HZ, Xiao Y, Li Q, et al. The allergy mediator histamine confers resistance to immunotherapy in cancer patients via activation of the macrophage histamine receptor H1,Cancer cell,2022,40(1):36-52.e9
[26] Chen C, Xu T, Chen J, et al. Allergy and risk of glioma: a meta-analysis. Eur J Neurol. 2011,18(3):387-395.
[27] Jensen-Jarolim E, Achatz G, Turner M C, et al. AllergoOncology: the role of IgE-mediated allergy in cancer. Allergy,2008,63(10):1255-1266
[28] 杨哲,牟思玉,陈艺,等.IgE 与肿瘤的相关性研究.新医学,2018,49(2):86-89
[29] Wrensch M, Wiencke J K, Wiemels J, et al. Serum IgE, tumor epidermal growth factor receptor expression, and inherited polymorphisms associated with glioma survival. Cancer Res,2006,66(8):4531-4541
[30] 黄薇,梁清桃,曾培容,等.470 例癌症复发后患者心理痛苦现状及影响因素分析.护理学报,2021,28(9):58-61
[31] 李玉,李丽,王国权,等.癌症护理研究现状及趋势.解放军护理杂志,2016,33(4):46-50
[32] Pitman A, Suleman S, Hyde N, et al. Depression and anxiety in patients with cancer. BMJ,2018,361:k1415.

[33] Jarosz M, Syed S, Błachut M, et al. Emotional distress and quality of life in allergic diseases. Wiad Lek,2020,73(2):370-373
[34] 王丽娟,刘威.心理干预对肺癌患者焦虑抑郁症状影响的 Meta 分析.中国全科医学,2013,16(9):808-810.
[35] 乔丽娜,许健,程玉婷,等.心理干预对脑胶质瘤围术期患者心理状态、应激反应及术后生活质量的影响.国际精神病学杂志,2021,48(5):938-941,949
[36] Linabery A M, Jurek A M, Duval S, et al. The association between atopy and childhood/adolescent leukemia: a meta-analysis. Am J Epidemiol,2010,171(7):749-764
[37] Shah Y, Verma A, Marderstein A R, et al. Pan-cancer analysis reveals molecular patterns associated with age. Cell Rep,2021,37(10):110100

81. 风邪致病的中医理论基础与荨麻疹的中医治疗

杨北生(男，黑龙江拜泉鑫海医院，中医师，医学硕士，从事金匮要略及疑难杂病研究)

摘要：自然界的风有轻扬开泄,动而不居以春季为多,而过敏性疾病以春季居多,不是一种巧合,因风为春季主气,所以素问风论说,风者,百病之长也

关健词： 六淫；风邪；从风论治；过敏性疾病；驱风止痒法；中医治疗

一，印会河［1］等认为，风，寒暑湿燥火，在正常情况下称六气，非其时而有其气，比如春天应温而反寒，秋天应凉而反热，气候变化过于急骤，比如过剧过冷过热等，总之六气太过和不及 1 在适逢人体正虚低抗力不足时，足以致病，称六淫。过敏性疾病很多，如过敏性鼻炎，过敏性哮喘等，一般认为气候变化反常，植物开花散布花粉有关。

在英国，春季平均温度每升高 1℃，植物始花期分别提前 2～10d。我国学者张福春 通过建立物候与年平均气温的线性统计模式得出如果年平均气温上升 1℃，我国各种木本植物春季物候期一般提前 3～4d。有研究表明，春季树木的展叶开花等主要受春季气温波动的影响。由分析可知，自 20 世纪 80 年代以来郑州地区平均气温 和物候同时发生了明显的变化，随着气温的逐年升高，各植物春季物候期都有不同程度的提前［2］

中医对风的描述如吴敦序轻扬开泄易袭阳位，善行而数变比如风疹荨麻疹发无定处，风行主动，风为百病之长等 3 外风很明显，风邪多从皮毛肌腠侵犯人体，是外感病因中致病广泛较为重要的致病因素。所以素问说故邪风之至，疾如风雨。

过敏性疾病对食物性儿童是 8%，呼吸性过敏占 7.3%，所以应足够重视[3]。

二，祛风法治疗荨麻疹

解表法是应用广泛的方法，而且解表法在临床上是最常见的方法之一,举凡外感表证，祛风解表是中医常用方法,运用得当效果明显,但必经有 外感之指针方才运用。而药物配伍各因其病症不同而药物亦不同［4］。

祛风法属解表法，有很多从风论治荨麻疹的例子，如过敏性疾病虽然病种不同，临床表现各有特点， 但在病变特点上与中医学风证类似。 痒自风来，止 痒

必要疏风。祛风药为主，同时配以养血、清热、活血等药， 以达到内外同治的目的。 从辨病言，祛风可阻断组 织胺等生物活性物质的产生或拮抗、降解、排出该 类物质，以解决“风”邪为患；从辨证言，异病同治，同 病异治，因证而宜，逐邪外出，以消“风”源，以治其 本［5］。

三，验案举例

举例 1 张某，女，7 岁。2019 年 4 月 10 日初诊。主 诉：全身皮肤风团样丘疹伴瘙痒 3d。患者 3d 前 无明显诱因出现全身散在风团样丘疹，色鲜红，骤 起骤消，伴瘙痒，自行外用止痒软膏（具体不详）， 效果不明显。现患儿躯干四肢散在风团样丘疹，伴 剧烈瘙痒，偶有咽痛，无发热，无腹胀腹痛，纳食可， 夜寐欠安，小便短赤，大便干，2 日 1 次。舌质红 苔略黄，脉浮滑。辅助检查：血常规未见异常。过 敏原检测（食入组）：鱼、虾、蟹、蛋等食物过敏。 西医诊断：急性荨麻疹；中医诊断：瘾疹（风湿热 型）。治以清热祛风、化湿止痒。方用消风散加减。 处方如下：当归 10g，荆芥 10g，防风 10g，苍术 10g， 蝉蜕 6g，生石膏 10g 先煎，熟地黄 10g，苦参 10g， 地肤子 10g，胡麻仁 10g，炒牛蒡子 10g，木通 3g， 甘草 6g。共 7 剂，水煎服，早晚温服。嘱患者忌食 海鲜、牛羊肉等发物。1 周后电话随访，服用 3 剂 后丘疹开始消退，瘙痒明显减轻；连服 7 剂后，症 状消失。2 周后电话随访，患儿原皮疹已全部消退， 未复发［6］。

人体正气尤其卫气是人体一身之气的重要组 成部分，行于体表，有顾护肌表，避免外邪入侵的作 用。若卫气虚损，腠理疏松，自汗出，则易于遭邪侵犯，尤其是风邪［7］

例 2，靳某，女，26 岁，公司职员。反复出现瘙痒性风团 5 a，近 日加重。5 a 前，患者因产褥期接触冷水而发病，后来每在月 经来潮前发病或加重。患者平素月经延迟，月经色淡而质 稀; 白带色淡而腥秽。近日患者颜面部及身体暴露部位常出 现淡红色风团，触之碍手，伴有瘙痒。曾用赛庚啶、息斯敏及 中药等治疗，效果欠佳。观症见: 神疲乏力，下肢逆冷，甚则 至髋部。月经量少，色淡质稀，少腹隐痛。舌淡苔白，脉沉 细。中医诊断为: 瘾疹(血虚寒凝证) ; 西医诊断为: 荨麻疹。

治以当归四逆汤(《伤寒论》) 加减，当归 15 g，桂枝 9 g，芍药 9 g，细辛 3 g，通草 6 g，仙茅 15 g，淫羊藿 15 g，黄芪 30 g，怀牛 膝 10 g，白蒺藜 30 g，鸡血藤 15 g，益母草 15 g，蛇床子 30 g， 乌药 8 g，大枣 10 g，炙甘草 10 g。5 剂，每日 1 剂水煎服。在 治疗期间，嘱其要随气候变化而增减衣物，保持室内通风干 燥，禁止在经期接触冷水; 禁食生冷滋腻之品，勿过食膏粱厚 味。服 5 剂后，患者月经干净，且少腹痛感减轻，皮疹发作次 数明显减少。舌淡苔少，脉沉弱。故上方去白蒺藜、乌药 等，加山药 30 g，白术 15 g，党参 10 g 等，10 剂后，患者神疲乏 力，下肢逆冷等均减轻，皮疹已失。为了巩固疗效，维持上方 续服。该药服 1 个月后，患者再次月经来潮未出现皮疹。又 观察 2 个月经周期，患者未再出现皮疹。［8］

小结: 风邪为六淫之首，常为过敏性疾病主要病因，这也是春季万物特别花粉，粉尘播散的主要原因，所以尽管风多兼夹，仍为百病之长，驱风止痒清热，或温阳驱风，总以驱风除泻为要务，人体卫气，卫阳为内因，故对荨麻疹过敏性疾病等病也从生活调息，避免过敏源，和中医除泻扶正调理。

文献:

［1］印会河.中医基础理论(M)上海 上海科学技术出版社 1984：94~95

［2］郑有飞. 气候变化对植物春季物候影响分析及模拟——以河南郑州为例［J］安徽科学农业 2007 35(16) 4712

［3］ (美)Lee Godman 西氏内科学(M)北京大学医学出版社 2021：1634

［4］王阳. 解表法临床运用举隅［J］中国中医药信息杂志 2006 13(1) ： 82

［5］杨世英. 从风邪论治过敏性疾病［J］山东中医杂志 2010 29(1) : 8

［6］崔子明. 从风论治小儿过敏性疾病［J］ 江西中医药 2022 2(2) : 8

［7］ 李媛媛，袁卫玲.风邪在过敏性鼻炎发病中作用的理论探讨［J］中华中医药杂志 2013 28(1) ： 25

［8］孙治安. 经方治疗荨麻疹浅见