

DOI:10.19538/j.ek2018030601

# 抗组胺 H<sub>1</sub>受体药在儿童常见过敏性疾病中应用的专家共识



扫一扫下载指南原文

中华医学会变态反应学分会儿童过敏和哮喘学组

中华医学会儿科学分会呼吸学组哮喘协作组

制定专家(按姓氏笔画排序): 邓力(广州市妇女儿童医疗中心), 刘瀚旻(四川大学华西第二医院), 江米足(浙江大学医学院附属儿童医院), 吴倩(首都医科大学附属北京儿童医院), 谷庆隆(首都儿科研究所附属儿童医院), 张亚梅(首都医科大学附属北京儿童医院), 陈志敏(浙江大学医学院附属儿童医院), 尚云晓(中国医科大学附属盛京医院), 赵京(首都儿科研究所附属儿童医院), 赵德育(南京医科大学附属儿童医院), 郝创利(苏州大学附属儿童医院总院), 骆肖群(复旦大学附属华山医院), 唐素萍(福建省福州儿童医院), 鲍一笑(上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心, 上海浦滨儿童医院)

中图分类号: R72 文献标志码: C

**【关键词】** 抗组胺 H<sub>1</sub>受体药; 组胺; 过敏性鼻炎; 特应性皮炎; 哮喘**Keywords** histamine H<sub>1</sub> receptor; histamine; allergic rhinitis; atopic dermatitis; asthma

抗组胺 H<sub>1</sub>受体药物是抗组胺药物之一, 可分为第一代和第二代。第一代药物为传统抗组胺药物, 主要用于荨麻疹、过敏性皮炎、过敏性鼻炎等疾病的治疗。这类药物于 20 世纪 40 年代进入临床, 代表药物如扑尔敏、苯海拉明、赛庚啶、羟嗪等。由于其易透过血脑屏障, 具有镇静作用, 与组胺 H<sub>1</sub>受体结合缺乏选择性, 不良反应较多。第二代抗组胺 H<sub>1</sub>受体药又称为非镇静抗组胺药, 于 20 世纪 80 年代问世, 代表药物有氯雷他定、地氯雷他定、西替利嗪、非索非那定、依巴斯汀等。该类药具有 H<sub>1</sub>受体选择性高、无镇静及抗胆碱作用、中枢神经系统不良反应少等特点。

抗组胺 H<sub>1</sub>受体药物在治疗儿童过敏性疾病、缓解临床症状方面效果确切, 且安全性较好。但在临床应用中仍然面临诸多问题: 如适应证的选择、治疗方案的制定, 尤其是疗程的确定等。为了更好地指导临床实践, 中华医学会变态反应学分会儿童过敏和哮喘学组、中华医学会儿科学分会呼吸学组哮喘协作组组织有关领域专家, 综合抗组胺 H<sub>1</sub>受体药物国内外研究进展并结合专家临床经验, 制定了本共识。

通讯作者: 鲍一笑, 电子信箱: drsmilebao@163.com; 陈志敏, 电子信箱: chenzhimin6@163.com

本共识关于抗组胺 H<sub>1</sub>受体药的数据来源截止至 2017 年 5 月: (1) Embase 数据库; (2) Cochrane 数据库; (3) 万方数据库; (4) CNKI 数据库; (5) 专家的个人经验与意见。本共识在撰写过程中共查阅 800 余篇文献, 采纳 81 篇。主要关键词包括: 组胺、组胺受体、抗组胺 H<sub>1</sub>受体药、过敏性疾病、过敏性鼻炎、特应性皮炎、支气管哮喘、咳嗽变异性哮喘、过敏性结膜炎、荨麻疹、过敏性胃肠疾病等。

本共识引用的文献等级标准分为 4 级: A 级证据是从设计良好的随机对照试验(RCTs)或荟萃分析的终点得出的; B 级证据是从干预研究的终点得出的, 包括 RCTs 的事后分析、亚群分析或荟萃分析; C 级证据是由非对照或非随机试验的结果, 或是由观察性研究得出; D 级证据为专家组基于不满足上述 3 种标准的临床经验和知识。

## 1 组胺与组胺受体

1.1 组胺的作用 组胺是人体中的一种结构简单的生物胺, 是体内重要的化学递质之一<sup>[1]</sup>, 广泛存在于肥大细胞、嗜碱性粒细胞、血小板、组胺能神经元、淋巴细胞、肠嗜铬细胞内。正常情况下, 组胺作为无活性的复合物储存在细胞中。当机体受到某种刺激时, 肥大细胞释放组胺。组胺的生物

学效应须通过与受体结合后实现<sup>[2]</sup>。

组胺的主要生理功能体现在免疫防御、调节腺体分泌、调节微循环等方面。人体不同组织器官内的组胺有不同的生理功能,包括收缩平滑肌、舒张小动脉、舒张毛细血管及增加血管通透性、刺激皮肤及导致瘙痒、刺激胃酸和胃蛋白酶分泌等。

**1.2 组胺 H<sub>1</sub>受体的分布和作用** 已知的组胺受体有 H<sub>1</sub>、H<sub>2</sub>、H<sub>3</sub>、H<sub>4</sub> 4 种。H<sub>1</sub>受体主要分布于血管内皮、气道平滑肌等多种细胞;H<sub>2</sub>受体则主要分布在黏膜、上皮和平滑肌等多种细胞上;H<sub>3</sub>受体主要在神经系统作为突触前自身受体的方式进行表达;H<sub>4</sub>受体在细胞上的表达更广泛,包括角质形成细胞、朗格汉斯细胞、中性粒细胞、淋巴细胞和树突状细胞。

H<sub>1</sub>受体与组胺结合后可提高血管通透性、兴奋气道感觉神经、收缩支气管和胃肠道平滑肌、刺激迷走神经受体产生收缩气道平滑肌的反射作用等。

## 2 抗组胺 H<sub>1</sub>受体药

**2.1 作用机制** 抗组胺 H<sub>1</sub>受体药与组胺有共同的乙胺基团,可阻断组胺与 H<sub>1</sub>受体的结合,进而抑制其发挥生物学效应<sup>[3]</sup>。抗组胺 H<sub>1</sub>受体药可下调过敏性炎症<sup>[4]</sup>,亦可减少促炎症细胞因子和细胞黏附分子的表达,减弱嗜酸性粒细胞等的趋化作用<sup>[5]</sup>。

由于第一代抗组胺 H<sub>1</sub>受体药对 H<sub>1</sub>受体缺乏特异性,且与其他胺类物质有结构相似性,因此也可表现其他药理作用。此类药物易透过血脑屏障,并可与中枢神经系统组胺能神经元突触后膜上的 H<sub>1</sub>受体结合,拮抗脑内源性组胺介导的觉醒反应,因此可有不同程度的中枢抑制作用,产生镇静和嗜睡,偶有疲劳、头晕、缺乏协调和颤抖。

第二代抗组胺 H<sub>1</sub>受体药与 H<sub>1</sub>受体的结合是相对“非竞争性”,其结合更稳定,具有缓慢的可逆性,且不易被高浓度的组胺所抑制。此类药物对外周 H<sub>1</sub>受体具有更好的特异性和选择性,可减少毒蕈碱样副反应。其脂溶性差,几乎不通过血脑屏障。氯雷他定、地氯雷他定及非索非那定几乎无中枢抑制作用,而西替利嗪和左西替利嗪可有轻度中枢抑制作用<sup>[6]</sup>。

**2.2 临床药理学** 抗组胺 H<sub>1</sub>受体药口服吸收完全,口服 15~30 min 后发生作用,1~2 h 血浆浓度

达到峰值,分布至全身组织。由于第一代抗组胺 H<sub>1</sub>受体药具有中枢抑制作用,并可减少快速动眼期睡眠、影响学习,故已不被推荐用作儿童患者的首选<sup>[7]</sup>。大多抗组胺 H<sub>1</sub>受体药主要经过肝脏 P450 酶 3A4 代谢,红霉素等药物可以抑制细胞色素酶 (CYP) 3A4,因而两者合用时可使抗组胺 H<sub>1</sub>受体药的浓度升高。而氯雷他定通过肝细胞色素 P450 同工酶 CYP3A4 和 CYP2D6 双通道代谢,在 CYP3A4 被抑制时,还可以通过 CYP2D6 代谢<sup>[8]</sup>,因此安全性更高。

## 3 抗组胺 H<sub>1</sub>受体药在儿童常见过敏性疾病中的临床应用

### 3.1 过敏性鼻炎

**3.1.1 疾病介绍** 过敏性鼻炎 (allergic rhinitis, AR) 是机体暴露于变应原后主要由 IgE 介导的鼻黏膜慢性炎症,属 I 型变态反应。症状为连续打喷嚏、水样涕、鼻痒、鼻塞,部分患儿伴有眼痒、溢泪、鼻涕倒流、频繁清咽、慢性咳嗽、夜间打鼾等症状<sup>[9-11]</sup>。体格检查可见鼻黏膜苍白水肿。长期鼻塞、用口呼吸可导致腺样体面容<sup>[11]</sup>。根据患儿症状持续时间及严重程度将 AR 分为:轻度间歇性,中-重度间歇性,轻度持续性和中-重度持续性。根据 AR 发生的时间分为季节性过敏性鼻炎 (SAR) 和非季节性过敏性鼻炎 (PAR)。花粉症是由于花粉过敏原引起的季节性过敏性鼻炎,常伴发过敏性结膜炎<sup>[12]</sup>。

我国儿童 AR 的发病率为 7.83%~20.42%<sup>[13]</sup>,且逐年增高。遗传因素与过敏体质导致 IgE 抗体产生异常是重要的发病因素。吸入过敏原通过鼻腔黏膜上皮与鼻黏膜肥大细胞上 IgE 结合,使肥大细胞和嗜酸性粒细胞释放组胺、白三烯等介质,从而引起鼻痒、喷嚏、水样涕、鼻塞等症状<sup>[14]</sup>。

**3.1.2 治疗原则** AR 治疗目的为减轻症状及提高生活质量。儿童过敏性鼻炎的治疗方案首要是避免过敏原接触,如对于宠物毛屑过敏的患儿,应避免养宠物;花粉症的患儿应在空气花粉浓度较高的季节(春季及秋季),使用特制的口罩、鼻腔过滤器<sup>[12]</sup>。其他措施包括药物治疗、特异性免疫治疗、外科手术治疗等。

**3.1.2.1 药物治疗** 药物治疗是儿童 AR 的重要治疗手段,主要有鼻用糖皮质激素、第二代抗组胺药物、口服白三烯受体拮抗剂。此外,肥大细胞膜稳

定剂、减充血剂、抗胆碱药物及口服糖皮质激素为AR临床指南推荐的二线用药。鼻用糖皮质激素是治疗儿童AR最有效的一线推荐药物,具有明确的非特异性抗炎、抗水肿、抗过敏作用,对过敏性鼻炎的所有症状包括喷嚏、流涕、鼻痒和鼻塞均有效,还可减轻眼部症状,有利于合并哮喘的控制及改善生活质量。

第二代口服抗组胺药也是临床治疗儿童AR的一线药物,单药治疗用于轻中度AR,联合鼻用糖皮质激素用于中重度AR。花粉症患者在花粉播散前可以口服二代抗组胺药物进行预防性治疗。鼻用抗组胺药物对鼻塞症状的缓解起效快,可用于AR急性发作时。口服白三烯受体拮抗剂对鼻塞症状的改善作用优于第二代口服抗组胺药,临床上对于鼻塞症状重的患儿可在第二代抗组胺药及鼻用糖皮质激素的基础上联合应用口服白三烯受体拮抗剂。

色酮类药物缓解鼻塞症状不明显,起效较慢,维持时间短,可用于对花粉过敏者的花粉播散季节前预防用药;鼻用减充血剂类药物可以收缩鼻黏膜毛细血管,改善鼻腔通气,对鼻塞严重的AR患者,可适当应用。此类药物连续应用不应超过7 d。

**3.1.2.2 特异性免疫治疗** 特异性免疫治疗是针对IgE介导的I型变态反应的对因疗法。目前我国儿童特异性免疫治疗所应用变应原的类型主要为尘螨,治疗途径包括皮下注射和舌下含服<sup>[13-18]</sup>。

**3.1.2.3 手术治疗** 手术治疗方法包括下鼻甲成形术、副交感神经切断术等,手术治疗一般用于成人经规范化药物治疗或特异性免疫治疗无效,以及伴有鼻腔解剖结构异常的患者<sup>[18]</sup>。儿童AR较少采用手术治疗。

**3.1.3 抗组胺药物治疗方案** 抗组胺药物是AR临床指南的推荐一线用药。第一代口服抗组胺药由于其明显的中枢抑制作用,临床应用受到限制。第二代抗组胺药的低脂溶性降低了其血脑屏障的穿透性,减弱了对中枢系统的抑制作用。同时具有起效快、作用持续时间长等优点,能有效地改善鼻痒、喷嚏和流涕等AR的症状,对合并眼部症状也有效,但对鼻塞症状改善有限<sup>[11-12,19-22]</sup>。一项比较氯雷他定糖浆和赛庚啶溶液治疗2~12岁过敏性鼻炎儿童的安全性以及疗效的研究表明,氯雷他定糖浆的疗效优于赛庚啶盐酸溶液(证据

等级:B)<sup>[23]</sup>。目前临床上推荐使用第二代口服抗组胺药(证据等级:B)<sup>[9-11]</sup>。虽然第二代口服抗组胺药对鼻部症状的缓解效果不及鼻用糖皮质激素,但其可有效控制轻度和大部分中-重度过敏性鼻炎,且花费较小(证据等级:B)<sup>[24]</sup>。

根据《2015年天津过敏性鼻炎诊断和治疗指南》,第二代口服抗组胺药物一般每日只需用1次,疗程不少于2周。花粉症患者,推荐在致敏花粉播散前进行预防性治疗。儿童用药需要特别注意不同年龄的分组剂量以及剂型。5岁以下儿童推荐使用糖浆或者颗粒剂型。目前,临床上儿童AR常用的口服二代抗组胺药物为氯雷他定及西替利嗪。12岁以上或体重 $\geq 30$  kg的AR患儿可服用氯雷他定片,每日1次,1次1片(10 mg)。体重 $< 30$  kg的患儿每日1次,1次半片(5 mg)或5 mL糖浆。西替利嗪可用于年龄低至1~2岁的婴幼儿,可每日2次,早晚各口服0.25 mL(约5滴)。

鼻用抗组胺药的效果与第二代口服抗组胺药相当,在鼻塞症状的缓解上可能优于第二代口服抗组胺药<sup>[16-17]</sup>。有研究显示,第二代口服抗组胺药不能有效控制的患儿,鼻用抗组胺药可能有效(证据等级:C)<sup>[9]</sup>。鼻用抗组胺药在用药后15~30 min即起效,相比口服抗组胺药能更快起效(证据等级:D)。鼻用抗组胺药的快速、高效的优势可能与局部给药可以在病变部位获得更高的药物浓度,更快和更直接地作用于病变局部的靶细胞有关<sup>[17]</sup>。

临床上鼻用抗组胺药主要包括氮卓斯汀、左卡巴斯汀和奥洛他定等,因其局部作用强,可按需使用。盐酸左卡巴斯汀常规每日2次,每侧鼻孔2喷。症状重或年龄较大的患儿可加至每次3~4喷。大于6岁的患儿建议使用盐酸氮卓斯汀,早晚各1次,每次每侧1喷(相当于每日0.56 mg)。一般鼻用抗组胺药物的使用疗程为2周左右(证据等级:D)。

## 3.2 特应性皮炎(AD)

**3.2.1 疾病介绍** 特应性皮炎(atopic dermatitis, AD)是慢性、复发性、高度瘙痒性皮肤病;常于婴幼儿发病,发病部位与年龄具有相关性。AD在发达国家的发病率为10%~20%,发展中国家的发病率可能低于此值,但也呈逐年上升趋势<sup>[25-26]</sup>。我国报道学龄前儿童的患病率为2.78%~8.3%,城市显著高于农村<sup>[27-28]</sup>。AD可发生于任何年龄,但大约

60%患者在出生后第1年发病<sup>[29-30]</sup>,90%以上的患者5岁以内发病<sup>[31]</sup>。瘙痒-搔抓-慢性-复发性湿疹样皮疹是AD的主要表现;婴幼儿期AD常累及面、头皮和肢体伸面,大龄儿童和成人AD屈侧累及更多;急性期表现为红斑、渗出和结痂,慢性期还可表现出现苔藓样变和纤维化结节。瘙痒和皮肤干燥是AD患者的共同表现;感染和慢性瘙痒及睡眠丧失是AD治疗的两大难题。

AD的诊断一般参照“Hanifin and Rajka”标准以及在此基础上修订的其他标准<sup>[32]</sup>,五大主要临床诊断特点为:(1)瘙痒;(2)慢性、复发性病程;(3)典型的发病部位;(4)家族性或患者本人其他部位的过敏病史;(5)2岁前发病。

AD的发病机制目前尚不明确,常为过敏性疾病最早期表现。绝大多数AD患儿存在其他特异性表现,如过敏性鼻炎、哮喘或食物过敏。患儿存在皮肤屏障功能缺陷和遗传相关的皮肤先天性或获得性免疫功能缺失,伴有高IgE和(或)过敏原特异性IgE水平升高、外周血嗜酸粒细胞增多等症<sup>[31,33]</sup>。易感基因、宿主环境和免疫状态都与AD的临床症状相关。与过敏性鼻炎不同的是,组胺并非AD瘙痒的主要介质<sup>[34]</sup>,而AD发病中Th2型细胞因子白介素(IL)-31是最强的瘙痒因子之一<sup>[35]</sup>。

**3.2.2 治疗原则** AD治疗原则是改善生活质量、重建皮肤屏障、控制炎症和防止继发感染。抗过敏药(主要是第一代抗组胺药)的镇静作用能一定程度上帮助患儿增加夜间睡眠时间和减少搔抓。

AD的长期管理包括对患儿及家长进行临床症状、疾病自然病程、潜在过敏原分析回避、皮疹抗感染处理等教育,了解药物作用和潜在副作用,与医生积极配合,从而使患儿皮肤状况处于长期缓解状态<sup>[31]</sup>。AD的基础治疗包括分辨和避免触发因素;正确使用保湿剂修复皮肤屏障;减少皮肤金黄色葡萄球菌等的感染;应用抗过敏药(主要是第一代抗组胺药)缓解患儿瘙痒症状和增加夜间睡眠时间。对于皮疹顽固的患儿,可采用窄波UVB光疗(nbUVB);适当的外用糖皮质激素或钙调磷酸酶抑制剂(>2岁)软膏控制炎症,以及5%多塞平软膏控制瘙痒;系统使用免疫抑制剂如糖皮质激素、环孢素、硫唑嘌呤、霉酚酸酯、甲氨蝶呤、大剂量静脉丙种球蛋白和 $\gamma$ -干扰素以及生物制剂、维生素D等<sup>[36-38]</sup>。针对屋尘螨的变应原特异性免疫治疗也有一定疗效。

**3.2.3 治疗方案** 抗组胺H<sub>1</sub>受体药物治疗AD的研究还比较有限。第二代抗组胺药物和H<sub>1</sub>受体的亲和性高、很少透过血脑屏障,因此被认为安全性高于第一代抗组胺药;对第二代抗组胺药在特异性皮炎中的研究也远远比第一代药物深入<sup>[38]</sup>。由于AD发病中涉及的炎症介质较多,组胺只是其中一部分,因此抗组胺药物对发病中存在荨麻疹症状或过敏性鼻炎、过敏性结膜炎的患者疗效较好,而对重度AD患儿的瘙痒症状疗效欠佳<sup>[30]</sup>。氯雷他定、西替利嗪或非索非那定缓解瘙痒的使用不超过1周,非索非那定60 mg和盐酸奥洛他定(5 mg,每天2次)有一定的缓解瘙痒的作用,而2~4倍剂量的西替利嗪缓解瘙痒主要还是由于其镇静作用(证据等级:D)<sup>[36]</sup>。借助第一代抗组胺药物的镇静嗜睡作用,短期间断性使用对AD急性发作时搔抓加重具有较好的缓解作用<sup>[36,40]</sup>。

通常而言,抗组胺药是安全的,可以长期使用。推荐第一代抗组胺药短期间断性用于因瘙痒、搔抓而睡眠缺失的患儿;第二代抗组胺药用于伴发荨麻疹或其他特异性症状(如过敏性鼻炎、过敏性结膜炎等)的患儿<sup>[40]</sup>。2种或2种以上抗组胺药联合使用的安全性尚缺乏相关的研究报道。

### 3.3 支气管哮喘

**3.3.1 疾病介绍** 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,是儿童最常见的慢性呼吸道疾病,以反复发作的喘息、咳嗽、气促、胸闷为主要临床表现,常在夜间和(或)凌晨发作或加剧。呼吸道症状的具体表现形式和严重程度具有随时间而变化的特点,并常伴有可变的呼气气流受限。全国儿童哮喘协作组调查研究发现,近年来我国儿童支气管哮喘的患病率呈持续上升的趋势,2010年全国城市中14岁以下儿童支气管哮喘的累积患病率达3.02%<sup>[41]</sup>,与2000年(累积患病率1.97%)相比,增长率高达52.8%。且目前国内儿童哮喘控制并不理想,主要与家长对哮喘的认识和重视程度不高有关。同时,未采取合理治疗和规范化管理也是重要的原因之一。

儿童处于生长发育过程,各年龄段哮喘儿童由于呼吸系统解剖、生理、免疫、病理等特点不同,哮喘的临床表型不同,哮喘的诊断思路及其具体检测方法也有所差异。具体的诊断方法可参考《儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016年版)》。

**3.3.2 治疗原则** 儿童支气管哮喘的控制治疗应尽早开始,并坚持长期、持续、规范和个体化治疗的原则。强调基于症状控制的哮喘管理模式,避免治疗不足和治疗过度,治疗过程中遵循“评估-调整治疗-监测”的管理循环,直至停药观察<sup>[42]</sup>。急性发作期治疗重点是抗炎、平喘,以便快速缓解症状;慢性持续期应坚持长期抗炎、降低气道反应性、防止气道重塑。

**3.3.3 治疗方案** 儿童哮喘的长期治疗方案包括非药物干预和药物干预两部分,后者包括以 $\beta_2$ 受体激动剂为代表的缓解药物和以吸入性糖皮质激素(ICS)、长效 $\beta_2$ 受体激动剂及白三烯受体拮抗剂为代表的抗炎药物。对于大多数患儿,推荐使用低剂量ICS作为初始控制治疗。如果症状不能控制,优先考虑增加剂量(双倍低剂量ICS)。无法应用或不愿使用ICS,或伴过敏性鼻炎的患儿可选用白三烯受体拮抗剂。

尽管抗组胺药物目前还不是儿童哮喘的一线用药,但支气管哮喘患者急性发作期及吸入抗原刺激后早发相反应和迟发相反应外周血组胺水平明显升高,而吸入组胺可引起哮喘样症状,说明组胺在哮喘发病中的地位与作用。抗组胺药物不但可以提高支气管收缩的阈值,还具有轻度的舒张支气管的作用,但这些效应均为剂量依赖性的<sup>[43-44]</sup>。抗组胺药物对严重持续哮喘并无明显疗效,对中度持续哮喘的效果常需要将抗组胺药物的剂量提高至2~3倍<sup>[43]</sup>,因此在获得疗效的同时须关注其副作用。对15岁以上儿童及成人慢性哮喘,抗组胺药物氯雷他定20 mg/d和白三烯受体拮抗剂孟鲁司特钠10 mg联合应用2周可以提高临床疗效,更好地改善肺功能(证据等级:A)<sup>[45]</sup>;一项纳入11项随机对照研究的Meta分析显示,氯雷他定可显著改善哮喘患者4周和8周的1秒用力呼气容积( $FEV_1$ )、8周的呼气流速峰值(PEFR)(证据等级:A)<sup>[46]</sup>。由于抗组胺药物对过敏性鼻炎的明确作用,抗组胺药物如氯雷他定尤其适用于轻度季节性哮喘合并过敏性鼻炎的患者,常规剂量抗组胺药物对鼻炎症状的缓解有助于哮喘症状的改善<sup>[44]</sup>。

一项随机、双盲、安慰剂对照研究评估了氯雷他定对支气管哮喘患儿的临床疗效,结果发现,氯雷他定可显著减轻儿童因运动引起的支气管哮喘的症状(证据等级:A)<sup>[47]</sup>。此外,与单用布地奈德

相比,氯雷他定联合布地奈德治疗儿童支气管哮喘合并过敏性鼻炎的疗效更好,研究组哮喘治疗总有效率95.8%,对照组68.2%( $P < 0.05$ )(证据等级:C)<sup>[48]</sup>。

### 3.4 咳嗽变异性哮喘

**3.4.1 疾病介绍** 咳嗽变异性哮喘(cough variant asthma, CVA)是一种特殊类型的哮喘,咳嗽是其惟一或主要表现,持续>4周,通常在运动、夜间和(或)凌晨发作或加重,干咳为主,不伴有喘息、气促等症状或体征,但有持续气道炎症反应与气道高反应性。目前认为咳嗽变异性哮喘是典型哮喘前期或者不典型哮喘。调查显示,CVA为儿童慢性咳嗽的首要病因或主要病因<sup>[49-51]</sup>。

CVA的诊断依据:(1)咳嗽持续>4周,常在运动、夜间和(或)凌晨发作或加重,以干咳为主,不伴有喘息;(2)临床上无感染征象,或经较长时间抗生素治疗无效;(3)抗哮喘药物诊断性治疗有效;(4)排除其他原因引起的慢性咳嗽;(5)支气管激发试验阳性和(或)PEF日间变异率(连续监测2周) $\geq 13\%$ ;(6)个人或一、二级亲属过敏性疾病史,或变应原检测阳性。以上第1~4项为诊断基本条件。诊断前可予以口服 $\beta_2$ 受体激动剂(如丙卡特罗、特布他林、沙丁胺醇等)作诊断性治疗1~2周,咳嗽症状缓解有助于诊断。

**3.4.2 治疗原则** CVA的治疗方案与支气管哮喘治疗原则相同,哮喘控制治疗应尽早开始,要坚持长期、持续、规范、个体化治疗原则<sup>[42]</sup>。此外,须注意是否存在合并症,如合并过敏性鼻炎、鼻窦炎。

**3.4.3 治疗方案** CVA治疗可参考《儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016年版)》,总结如下:(1)ICS联合支气管舒张剂治疗比单用ICS或支气管舒张剂治疗能更快速和有效地缓解咳嗽症状,建议治疗时间至少8周以上,部分患儿需要长期治疗;(2)对吸入激素治疗反应不佳时,建议短期口服糖皮质激素治疗;(3)白三烯受体拮抗剂治疗CVA有效,能够减轻患者咳嗽症状、改善生活质量并减缓气道炎症。(4)对于存在明显季节性和合并过敏性鼻炎患者可联合应用抗组胺药物,如氯雷他定<sup>[52]</sup>,疗程一般不少于2周。对于花粉症等季节性发作患者,抗组胺药物可以明显减轻发作症状和减少支气管舒张剂要求,并且可以部分改善肺功能<sup>[53]</sup>。

### 3.5 过敏性结膜炎

3.5.1 疾病介绍 过敏性结膜炎(allergic conjunctivitis, AC)是结膜对外界变应原产生超敏反应引起的一种结膜炎症性疾病。其发病率为15%~20%,其中儿童约12.2%,成人达14.8%<sup>[54]</sup>。

其临床特点主要为:眼部瘙痒、流泪、充血、灼热感、异物感、分泌物增多,重者伴有眼睑的肿胀、球结膜及穹隆部结膜色泽的改变、眼周青斑、黑眼圈、角膜缘胶样增生、重症时出现角膜上皮浸润、溃疡形成等<sup>[55]</sup>。婴幼儿常以揉眼、眨眼和流泪为主诉,儿童也有以咳嗽及全身不适为主诉<sup>[56]</sup>。

AC的发病机制主要包括:I型变态反应及IV型变态反应,其中以I型变态反应所致的AC最常见。I型变态反应所致的AC呈速发型,主要指季节性过敏性结膜炎、常年性过敏性结膜炎、巨乳头性结膜炎、春季角结膜炎等;IV型变态反应所致的AC呈迟发型,主要有泡性结膜炎<sup>[57]</sup>。

3.5.2 治疗原则 治疗目的是为了减轻临床症状及避免后遗症发生,同时应注意避免医源性并发症的产生。治疗包括一般治疗(即脱离变应原是最为理想有效的治疗手段)<sup>[58]</sup>、药物治疗、特异性免疫疗法、冷冻疗法、心理治疗、手术治疗、并发症治疗。

3.5.3 治疗方案 AC以局部用药为主<sup>[55]</sup>,常用局部滴眼液有:(1)抗组胺药:通常局部使用,可以快速缓解眼部症状,是过敏性结膜炎的推荐用药,代表药物有:富马酸依美斯汀滴眼液,1日2次,连续用药2周以上。(2)肥大细胞稳定剂:常用于AC的预防用药,代表药物有:4%色酸钠;0.1%洛度沙胺;0.1%吡嘧司特钾。均为局部滴眼、1日2次,连续用药2周以上。(3)非甾体类抗炎药:可有效缓解眼部症状,同时可减少激素的使用,代表药物有:双氯芬酸钠、普拉洛芬滴眼液。(4)血管收缩剂:可迅速缓解眼部充血,代表药物有盐酸奈甲唑啉、盐酸氧甲唑啉、盐酸羟甲唑林。(5)糖皮质激素:多用于重度顽固性患者,使用其他药物无效时采用局部糖皮质激素治疗可起到很好的作用,但时间不宜过长,临床常用药物:0.1%氟米龙滴眼液,每天2次、连续5~7d停药,并监测眼压。(6)免疫抑制剂:对于需要使用糖皮质激素的严重春季AC,局部使用免疫抑制剂可迅速控制局部炎症反应,同时减少激素的使用量,代表药物有他克莫司滴眼

液,每天2次,连续2周,但停药后2~4个月容易复发。(7)人工泪液:眼部冲洗可以有效减少变应原。

抗组胺药多与其他药物联合使用,有研究显示,联合治疗的临床疗效均优于抗组胺药单独治疗(证据等级:B)<sup>[59]</sup>。如果有眼外症状,可以口服抗组胺药<sup>[60]</sup>。常用口服药物有西替利嗪、氯雷他定等。

研究发现,在全身使用氯雷他定的基础上给予双氯芬酸钠眼液滴眼,可以更好地缓解AC患者的临床症状和体征,提高治疗效果,而且给药方便,是一种有效的治疗方案(证据等级:B)<sup>[61]</sup>。一项多中心、随机、盲法、平行分组设计的临床研究发现,局部使用奥洛他定联合口服氯雷他定治疗季节性过敏性结膜炎的疗效优于单药,用药20min后即可有效缓解眼痒、眼红症状,改善患者生活质量(证据等级:A)<sup>[62]</sup>。

### 3.6 过敏性胃肠疾病

3.6.1 疾病介绍 食物过敏相关消化道疾病是指食物过敏引起消化道黏膜损伤,以消化道症状为主要表现的一类疾病,临床上可表现为呕吐、反流、喂养困难、拒食、易激惹、腹痛、腹胀、腹泻、便秘、消化道出血、生长发育障碍等。食物过敏在儿童中的发病率因年龄、地区、过敏原而不同,为0.02%~8.00%<sup>[63-64]</sup>。其症状呈非特异性,涉及消化系统、呼吸系统、皮肤、心血管系统和神经系统等,严重者有休克表现,其中60%儿童食物过敏累及消化系统<sup>[64]</sup>。过敏性胃肠疾病是指与食物过敏相关的胃肠道疾病,可分为IgE介导、非IgE介导或混合介导,以后两者多见。

3.6.2 治疗原则 儿童过敏性胃肠疾病的治疗原则是回避变应原,尽快缓解症状。因此首先要明确变应原,在满足儿童营养需求的情况下选择非致敏食物。为了消除或减轻过敏症状,可选择其他干预方法,如药物治疗<sup>[65]</sup>。

3.6.3 治疗方案 过敏性胃肠疾病的治疗包括:(1)饮食管理,分为饮食回避和饮食替代。当变应原明确时,回避过敏的食物;变应原不明确,可采用短期限制性食物疗法,即在2~4周内回避最易引起过敏的食物(婴儿期常见牛奶和鸡蛋过敏)。对于患有牛奶蛋白过敏的婴幼儿,采用恰当的食物替代非常重要。(2)药物治疗,缓解或减轻过敏症状,如抗组胺类药物、白三烯受体拮抗剂、糖皮

质激素类药物等。根据临床症状、过敏类型以及年龄特点进行药物选择<sup>[66-68]</sup>。

抗组胺H<sub>1</sub>受体药可缓解IgE介导过敏反应中组胺引起的炎症反应,以第一代抗组胺药物为主,代表药物为马来酸氯苯那敏和异丙嗪、酮替酚等。常用酮替酚每日0.5~1.0 mg口服,每日1~2次。第二代抗组胺药物代表药物为氯雷他定和西替利嗪。

一项回顾性研究纳入57例对小麦过敏的儿童(1.0~11.8岁,中位年龄2.9岁),对这些受试者进行极低剂量口服食物激发试验,研究发现,食物激发试验时发生的大多数过敏反应使用抗组胺药和喷雾型β<sub>2</sub>受体激动剂治疗有效(证据等级:C)<sup>[69]</sup>。Ming等<sup>[70]</sup>报道,11岁嗜酸细胞性胃肠炎患儿,口服泼尼松20 mg/d和西替利嗪10 mg/d,2周后症状快速缓解,外周血嗜酸细胞计数恢复正常;泼尼松减量维持治疗8周,西替利嗪维持治疗4个月,5个月时复查胃镜黏膜恢复正常。

### 3.7 荨麻疹

3.7.1 疾病介绍 荨麻疹是由于皮肤、黏膜小血管扩张及渗透性增加出现的一种局限性水肿反应。临床特征表现为大小不等的风团伴瘙痒,可伴有血管性水肿。慢性荨麻疹是指风团每周至少发作2次,持续≥6周<sup>[71]</sup>。少数慢性荨麻疹患者也可表现为间歇性发作。

荨麻疹在我国儿童中的发病率较高。2011年南京市男性儿童患病率为8.49%,女性儿童患病率为8.60%,总患病率为8.54%,2~6岁儿童患病率随年龄增长而增高<sup>[72]</sup>。

荨麻疹的诊断应结合病史、体检以及实验室检查,进行分类诊断,将其分为自发性和诱导性。同时要与荨麻疹性血管炎、荨麻疹型药疹、血清病样反应、丘疹性荨麻疹、金黄色葡萄球菌感染、遗传性血管性水肿等鉴别诊断。

3.7.2 治疗原则 荨麻疹绝大多数呈良性经过<sup>[73-74]</sup>,治疗目的在于控制急性发作,避免病情反复。一方面要培养患者的自我意识,认识到疾病规范治疗的必要性;另一方面要消除诱因或可疑病因,有利于荨麻疹的自然消退<sup>[73-74]</sup>,避免反复;另外,要选择安全、有效的药物并规则使用,以控制症状,提高患者的生活质量。

3.7.3 治疗方案 慢性荨麻疹抗组胺H<sub>1</sub>受体药疗程一般不少于1个月,必要时可延长至3~6个月,

或更长时间。一般用常规剂量,当常规剂量使用1~2周后不能有效控制症状,需要考虑不同个体或荨麻疹类型是否对治疗反应有差异,可更换品种或在患者知情同意情况下增加2~4倍剂量或联合使用抗组胺药<sup>[75]</sup>。

自发性荨麻疹可以单纯使用抗组胺药治疗。单一常规剂量二代抗组胺药是慢性荨麻疹的一线用药。氯雷他定10 mg/d、西替利嗪10 mg/d、地氯雷他定5 mg/d及咪唑斯汀10 mg/d治疗慢性荨麻疹疗效相当(证据等级:A)<sup>[76]</sup>。抗组胺H<sub>1</sub>受体药在我国临床有广泛的应用,且疗效确切。在一项临床研究中,儿童荨麻疹患者接受氯雷他定联合泛福舒的有效率达90%,且复发率低(证据等级:C)<sup>[77]</sup>。

## 4 在儿童中使用的安全性和注意事项

抗组胺药物在儿童和成人中的药代动力学和药效动力学是不同的,而且不同年龄儿童抗组胺药物的药代动力学和药效动力学也不同。然而,目前尚缺乏客观的检测手段来评估抗组胺药物的有效性和安全性<sup>[78]</sup>。

儿童用药应选择合适的剂型,如糖浆、口服溶液等,并注意年龄限制。药物反应个体差异较大,剂量品种应尽量个体化。第一代抗组胺H<sub>1</sub>受体药因其较强的镇静作用,受体选择性差等缺点,目前不推荐用于儿童首选。

儿童的神经系统正在发育过程中,第二代抗组胺药物因其具有亲脂性低、镇静作用小、几乎无抗胆碱作用的优点,而成为儿童用药的首选(证据等级:A)<sup>[79]</sup>。组胺和H<sub>1</sub>受体对于正常的觉醒功能和认知功能特别重要,对于需要学习的儿童,应尽量选择无镇静作用的药物(证据等级:A)<sup>[76]</sup>。一项针对412例12~30月龄患儿为期24个月的多中心、双盲、随机、安慰剂对照研究,结果显示,长期使用氯雷他定安全性良好,与安慰剂相比,包括嗜睡在内的不良事件差异均无统计学意义。抗组胺药物不但可以治疗过敏性疾病,还能预防呼吸道感染和减少患儿的喘鸣次数,抗组胺药物在哮喘的二级预防中起着非常重要的作用(证据等级:A)<sup>[80]</sup>。第二代抗组胺药的镇静作用略有差别,西替利嗪较氯雷他定和非索非那定稍高,且氯雷他定对脑电波无显著影响(证据等级:C)<sup>[76]</sup>。Vuurman等<sup>[81]</sup>通过研究证实,过敏反应会降低儿童的学

习能力,氯雷他定治疗能够减轻这种影响作用,而苯海拉明则加重该影响(证据等级:A)。

多数第二代抗组胺药药品说明书提示只能用于 $\geq 2$ 岁儿童。《抗组胺药在皮肤科应用专家共识》指出:1~2岁幼儿应用氯雷他定糖浆,>6个月幼儿使用西替利嗪及氯雷他定是安全的。<6个月婴儿则缺乏循证医学证据。

## 5 结语

抗组胺H<sub>1</sub>受体药物在过敏性疾病治疗中占有重要的地位,尤其是针对IgE介导的过敏反应中组胺释放引起的临床症状治疗效果明确,是过敏性鼻炎、过敏性结膜炎及荨麻疹的一线治疗药物,并可作为其他过敏性疾病的协同用药。在临床实践中应根据患儿的病情选择合适的抗组胺药物并应用合理的疗程,使其在儿童过敏性疾病治疗中发挥更大作用。第二代抗组胺药物的中枢镇静和对认知能力影响的副反应远低于第一代抗组胺药物,临床应用更安全,其中西替利嗪、氯雷他定在儿童应用中具有更多的安全性数据。同时第二代抗组胺药物作用时间长,减少了服用次数,用药剂量相对较小,提高了患儿用药依从性,因而在临床上广泛应用。

## 参考文献

- [1] Criado PR, Criado RF, Maruta CW, et al. Histamine, histamine receptors and antihistamines: new concepts[J]. *An Bras Dermatol*, 2010, 85(2): 195-210.
- [2] Lieberman P. The basics of histamine biology[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2011, 106(Suppl 2): 2-5.
- [3] Simons FE, Simons KJ. The pharmacology and use of H<sub>1</sub>-receptor-antagonist drugs[J]. *N Engl J Med*, 1994, 330(23): 1663-1670.
- [4] Simons FE, Simons KJ. Histamine and H<sub>1</sub>-antihistamines: celebrating a century of progress[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 128(6): 1139-1150.
- [5] Bakker RA, Schoonus SB, Smit MJ, et al. Histamine H(1)-receptor activation of nuclear factor- $\kappa$ B: roles for G beta gamma- and G alpha(q11)-subunits in constitutive and agonist-mediated signaling[J]. *Mol Pharmacol*, 2001, 60(5): 1133-1142.
- [6] Whalen K, Finkel R, Panavelil TA. Lippincott illustrated reviews: Pharmacology[M]. 6th ed. China: Wolters Kluwer. 2014: 303-307.
- [7] Church MK, Maurer M, Simons FE, et al. Risk of first-generation H(1)-antihistamines: a GA(2)LEN position paper[J]. *Allergy*, 2010, 65(4): 459-466.
- [8] Barecki ME, Casciano CN, Johnson WW, et al. In vitro characterization of the inhibition profile of loratadine, desloratadine, and 3-OH-desloratadine for five human cytochrome P-450 enzymes[J]. *Drug Metab Dispos*, 2001, 29(9): 1173-1175.
- [9] 韩德民, 张罗, 黄丹, 等. 我国11个城市变应性鼻炎自报患病率调查[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2007, 42(5): 378-384.
- [10] Zhang YM, Zhang J, Liu SL, et al. Prevalence and associated risk factors of allergic rhinitis in preschool children in Beijing[J]. *Laryngoscope*, 2013, 123(1): 28-35.
- [11] Meltzer EO, Bukstein DA. The economic impact of allergic rhinitis and current guidelines for treatment[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2011, 106(Suppl 2): 12-16.
- [12] Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, et al. Clinical practice guideline: Allergic rhinitis[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2015, 152(Suppl 1): 1-43.
- [13] Kong WJ, Chen JJ, Zheng ZY, et al. Prevalence of allergic rhinitis in 3-6-year-old children in Wuhan of China[J]. *Clin Exp Allergy*, 2009, 39(6): 869-874.
- [14] Patou J, De Smedt H, van Cauwenberge P, et al. Pathophysiology of nasal obstruction and meta-analysis of early and late effects of levocetirizine[J]. *Clin Exp Allergy*, 2006, 36(8): 972-981.
- [15] Kaiser HB, Gopalan G, Chung W. Loratadine provides early symptom control in seasonal allergic rhinitis[J]. *Allergy Asthma Proc*, 2008, 29(6): 654-658.
- [16] Navarro A, Valero A, Rosales MJ, et al. Clinical use of oral antihistamines and intranasal corticosteroids in patients with allergic rhinitis[J]. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2011, 21(5): 363-369.
- [17] Katial RK. Intranasal antihistamines in the treatment of allergic rhinitis[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2011, 106(Suppl 2): S1.
- [18] Zhao J, Bai J, Shen K, et al. Self-reported prevalence of childhood allergic diseases in three cities of China: a multicenter study[J]. *BMC Public Health*, 2010, 10: 551.
- [19] Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 126(3): 466-476.
- [20] Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and Allergen)[J]. *Allergy*, 2008, 63(Suppl 86): 8-160.
- [21] 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组. 变应性鼻炎诊断和治疗指南(2015年,天津)[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2016, 51(1): 6-24.
- [22] Patou J, De SH, Van CP, et al. Pathophysiology of nasal obstruction and meta-analysis of early and late effects of levocetirizine[J]. *Clin Experim Allergy*, 2006, 36(8): 972-981.
- [23] Wu KG, Li TH, Wang TY, et al. A comparative study of loratadine syrup and cyproheptadine HCL solution for treating perennial

- allergic rhinitis in Taiwanese children aged 2–12 years[J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2012, 25(1): 231–237.
- [24] Kaiser HB, Gopalan G, Chung W. Loratadine provides early symptom control in seasonal allergic rhinitis[J]. *Allergy Asthma Proc*, 2008, 29(6): 654.
- [25] Deckers IA, McLean S, Linssen S, et al. Investigating international time trends in the incidence and prevalence of atopic eczema 1990–2010: a systematic review of epidemiological studies[J]. *PLoS One*, 2012, 7(7): p. e39803.
- [26] Williams H, Stewart A, von Mutius E, et al. Is eczema really on the increase worldwide[J]? *J Allergy Clin Immunol*, 2008, 121(4): 947–54.e15.
- [27] 顾恒, 尤立平, 刘永生, 等. 我国 10 城市学龄前儿童特异性皮炎现状调查[J]. *中华皮肤科杂志*, 2004, 37(1): 29–31.
- [28] Xu F, Yan S, Li F, et al. Prevalence of childhood atopic dermatitis: an urban and rural community-based study in Shanghai, China[J]. *PLoS One*, 2012, 7(5): e36174.
- [29] Illi S, von Mutius E, Lau S, et al. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2004, 113(5): 925–931.
- [30] Garmhausen D, Hagemann T, Bieber T, et al. Characterization of different courses of atopic dermatitis in adolescent and adult patients[J]. *Allergy*, 2013, 68(4): 498–506.
- [31] Lyons JJ, Milner JD, Stone KD. Atopic dermatitis in children: clinical features, pathophysiology, and treatment[J]. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2015, 35(1): 161–183.
- [32] Hanifin J. Diagnostic features of atopic dermatitis[J]. *Acta Derm Venereol*, 1980, 92(4): 322–326.
- [33] Ballardini N, Kull I, Soderhall C, et al. Eczema severity in pre-adolescent children and its relation to sex, filaggrin mutations, asthma, rhinitis, aggravating factors and topical treatment: a report from the BAMSE birth cohort[J]. *Br J Dermatol*, 2013, 168(3): 588–594.
- [34] Darsow U, Pfab F, Valet M, et al. Pruritus and atopic dermatitis[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2011, 41(3): 237–244.
- [35] Dillon SR, Sprecher C, Hammond A, et al. Interleukin 31, a cytokine produced by activated T cells, induces dermatitis in mice[J]. *Nat Immunol*, 2004, 5(7): 752–760.
- [36] Ring J, Alomar A, Bieber T, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2012, 26(8): 1045–1060.
- [37] Ring J, Alomar A, Bieber T, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part II[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2012, 26(9): 1176–1193.
- [38] Tan AU, Gonzalez ME. Management of severe atopic dermatitis in children[J]. *J Drugs Dermatol*, 2012, 11(10): 1158–1165.
- [39] de Benedictis FM, de Benedictis D, Canonica GW. New oral H1 antihistamines in children: facts and unmet needs[J]. *Allergy*, 2008, 63(10): 1395–1404.
- [40] Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG2, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2014, 71(1): 116–132.
- [41] 全国儿科哮喘协作组. 第三次中国城市儿童哮喘流行病学调查[J]. *中华儿科杂志*, 2013, 51(10): 729–736.
- [42] 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016年版)[J]. *中华儿科杂志*, 2016, 5(3): 167–181.
- [43] Simons FE. Is antihistamine (H1-receptor antagonist) therapy useful in clinical asthma?[J]. *Clin Exp Allergy*, 1999, 29(Suppl 3): 98–104.
- [44] Wood-Baker R, Holgate ST. The comparative actions and adverse effect profile of single doses of H1-receptor antihistamines in the airways and skin of subjects with asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1993, 91(5): 1005–1014.
- [45] Reicin A, White R, Weinstein SF, et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, in combination with loratadine, a histamine receptor antagonist, in the treatment of chronic asthma[J]. *Arch Intern Med*, 2000, 160(16): 2481–2488.
- [46] 古丽巴哈·买买提, 阿布来提·阿布都哈尔, 徐佩茹. 氯雷他定治疗儿童哮喘的疗效与安全性评价[J]. *中国当代儿科杂志*, 2011, 13(11): 873–877.
- [47] Baki A, Orhan F. The effect of loratadine in exercise-induced asthma[J]. *Arch Dis Child*, 2002, 86(1): 38–39.
- [48] 黄玉萍. 氯雷他定联合布地奈德治疗儿童支气管哮喘合并变应性鼻炎疗效观察[J]. *儿科药学杂志*, 2013, (9): 21–23.
- [49] 中国儿童慢性咳嗽病因构成比研究协作组. 中国儿童慢性咳嗽病因构成比多中心研究[J]. *中华儿科杂志*, 2012, 50(2): 83–92.
- [50] Chang AB, Glomb WB. Guidelines for evaluating chronic cough in pediatrics: ACCP evidence-based clinical practice guidelines[J]. *Chest*, 2006, 129(Suppl1): 260–283.
- [51] Morice AH, Fontana GA, Sovijarvi AR, et al. The diagnosis and management of chronic cough[J]. *Eur Respir J*, 2004, 24(3): 481–492.
- [52] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(2016年版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2016, 39(9): 675–697.
- [53] Pavord ID. Cough and asthma[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2004, 17(6): 399–402.
- [54] Takamura E, Uchio E, Ebihara N, et al. Japanese Guideline for Allergic Conjunctival Diseases[J]. *Allergol Int*, 2011, 60(2): 191–203.
- [55] 刘祖国, 肖启国. 过敏性结膜炎的诊治[J]. *中华眼科杂志*, 2004, 7(40): 500–502.
- [56] de Jong AB, te Rij JP, Brand PL. Cough and malaise in young children due to allergic rhinoconjunctivitis[J]. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2005, 149(28): 1545–1548.
- [57] Messmer EM. Ocular allergy[J]. *Ophthalmology*, 2005, 102(5): 527–543.
- [58] Gold MS, Kemp AS. Atopic disease in childhood[J]. *Med J*

- Aust, 2005, 182(6):298-304.
- [59] Richard C, Bibas P, Lablache-Combier M, et al. Comparison of three antiallergic eyedrops in a specific conjunctival provocation test: mequitazine, levocabastine and dexamethasone[J]. *J Fr Ophthalmol*, 2005, 28(3):244-250.
- [60] Riechelmann H. Oral second generation antihistamines in allergic rhinitis[J]. *Laryngorhinootologie*, 2005, 84(1):30-41.
- [61] 沈剑. 氯雷他定联合双氯芬酸钠滴眼液治疗过敏性结膜炎临床研究[J]. *国际眼科杂志*, 2016, (1):157-159.
- [62] Lanier BQ, Gross RD, Marks BB, et al. Olopatadine ophthalmic solution adjunctive to loratadine compared with loratadine alone in patients with active seasonal allergic conjunctivitis symptoms[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2001, 86(6):641-648.
- [63] Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 133(2):291-308.
- [64] Caubet JC, Szajewska H, Shamir R, et al. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2017, 28(1):6-17.
- [65] Urisu A, Ebisawa M, Ito K, et al. Japanese Guideline for Food Allergy 2014[J]. *Allergol Int*, 2014, 63(3):399-419.
- [66] Venter C, Brown T, Shah N, et al. Diagnosis and management of non-IgE-mediated cow's milk allergy in infancy - a UK primary care practical guide[J]. *Clin Transl Allergy*, 2013, 3(1):23.
- [67] Urisu A, Ebisawa M, Ito K, et al. Japanese Guideline for Food Allergy 2014[J]. *Allergol Int*, 2014, 63(3):399-419.
- [68] Vandenplas Y, De Greef E, Hauser B. Safety and tolerance of a new extensively hydrolyzed rice protein-based formula in the management of infants with cow's milk protein allergy[J]. *Eur J Pediatr*, 2014, 173(9):1209-1216.
- [69] Okada Y, Yanagida N, Sato S, et al. Better management of wheat allergy using a very low-dose food challenge: A retrospective study[J]. *Allergol Int*, 2016, 65(1):82-87.
- [70] Ming G, Bo Y, Li-Ping Y. Eosinophilic gastroenteritis with ascites in a child[J]. *Indian Pediatr*, 2015, 52(8):707-708.
- [71] Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria[J]. *Allergy*, 2009, 64(10):1417-1426.
- [72] 盛楠, 余美文, 许昌春, 等. 南京市2~6岁儿童荨麻疹现状调查[J]. *中华皮肤科杂志*, 2015, 48(2):125-127.
- [73] Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria[J]. *Allergy*, 2009, 64(10):1427-1443.
- [74] Zhong H, Song Z, Chen W, et al. Chronic urticaria in Chinese population: a hospital-based multicenter epidemiological study[J]. *Allergy*, 2014, 69(3):359-364.
- [75] 中华医学会皮肤性病学分会免疫学组. 中国荨麻疹诊疗指南(2014版)[J]. *中华皮肤科杂志*, 2014, 49(7):388-390.
- [76] 中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会环境与职业性皮肤病学组. 抗组胺药在皮肤科应用专家共识[J]. *中华皮肤科杂志*, 2017, 50(6):393-396.
- [77] 蒋源, 黄述江, 韩永智. 氯雷他定联合泛福舒治疗儿童慢性荨麻疹临床疗效观察[J]. *实用医学杂志*, 2012, 28(14):2435-2436.
- [78] Fitzsimons R, van der Poel LA, Thornhill W, et al. Antihistamine use in children[J]. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*, 2015, 100(3):122-131.
- [79] Kavosh ER, Khan DA. Second-generation H1-antihistamines in chronic urticaria: an evidence-based review[J]. *Am J Clin Dermatol*, 2011, 12(6):361-376.
- [80] Grimfeld A, Holgate ST, Canonica GW, et al. Prophylactic management of children at risk for recurrent upper respiratory infections: the Preventia I Study[J]. *Clin Exp Allergy*, 2004, 34(11):1665-1672.
- [81] Vuurman EF, van Veggel LM, Uiterwijk MM, et al. Seasonal allergic rhinitis and antihistamine effects on children's learning[J]. *Ann Allergy*, 1993, 71(2):121-126.

(2017-12-26收稿)

## 读者 · 作者 · 编者

### 本期主要审稿专家(按姓氏汉语拼音顺序排列)

鲍一笑, 曹玲, 陈强, 陈志敏, 董治亚,  
洪建国, 季伟, 李嫔, 梁雁, 廖建湘,  
刘戈力, 鲁继荣, 尚云晓, 孙新, 徐翼,  
张海邻, 邹映雪