

# 多重致敏的武器库难题

“过敏有一定的迟滞期，需要在有过敏原的地方居住多年以上，才有可能触发过敏。”尹佳有时候会和学生开玩笑说，如果同时被检测出葎草花粉、圆柏花粉阳性，就如同拿到了北京人的生物身份证明，“说明此人至少已经在北京住了3年以上”。

但如果未对过敏予以足够重视，尤其是症状较重的患者不加以预防和治疗，大约有一半以上的过敏性鼻炎(AR)患者将在发病数年后发展为过敏性哮喘。

“哮喘病人在发病时会出现瞬间窒息，甚至危及生命。”尹佳表示，科学的干预措施至关重要。



AI制图

## 1 诊断手段仍有限

“多重致敏，首先考验的是诊断能力。”尹佳表示，协和医院在这一领域具有绝对领先地位，源于其拥有大量过敏原医院制剂。这些过敏原制剂使协和医生有足够的“武器”应对，能够更精准地识别患者对哪些过敏原过敏。

以圆柏花粉过敏为例。“八九年前，极少有人知道圆柏可能致敏。”尹佳介绍，协和医院于2007年左右开始向北京市药监局申报过敏原医院制剂，2012年9种过敏原医院制剂正式获批，其中已包含圆柏花粉制剂。

然而，获批前，该制剂仅限协和内部使用；获批后虽可被调剂至其他医院，但范围有限，仅覆盖几十家医疗机构。

临床上，多重致敏常因交叉反应导致误判。目前，相关研究主要聚焦于过敏原组分诊断(Component-Resolved Diagnosis, CRD)技术的应用。

2024年，一项发表于 *Scientific Reports* 由广州呼吸健康研究院开展的研究指出，临床上常见同时对多种花粉致敏的情况，然而由于不同花粉种类之间存在季节性重叠和交叉反应，临床医生难以准确诊断和治疗多重花粉过敏患者。尽管大多数花粉的主要过敏原已被鉴定，但不同花粉之间的交叉反应性仍不清楚。该研究通过CRD技术，对艾蒿(Art v)、梯牧草(Phl p)和桦树

(Bet v)花粉进行sIgE抑制试验，分析了多重花粉过敏患者的致敏模式与交叉反应机制，为临床免疫治疗的过敏原选择提供了依据。

2025年，一项发表于 *Respiratory Medicine* 由广州呼吸健康研究院联合多家医院开展的研究，利用CRD技术，评估花粉-食物过敏综合征(PFAS)患者对坚果和花粉主要过敏成分的致敏模式，发现榛子和核桃是最常见的致敏原。研究还证实了不同类型的花粉与坚果之间存在不同的交叉反应模式。

例如，桦树花粉主要与榛子发生交叉反应，而豚草花粉则更倾向于与核桃发生交叉反应。文章认为，CRD技术的应用对于过敏性疾病管理具有深远的意义，尤其是在过敏原复杂、交叉反应普遍的PFAS患者中。

“许多患者由于多重过敏反应或交叉反应物的存在而对多种过敏原致敏，这会阻碍对过敏原来源的识别、影响精准诊治。”江苏省人民医院变态反应(过敏)科主任医师程雷指出，“CRD是通过天然纯化或重组表达的过敏原组分蛋白来识别引起过敏的特定组分的一种精准诊断技术，可避免过敏原粗提物非致敏成分的干扰，从而更好地将致敏与治疗相匹配，在优化过敏原规避方案

和开展准确的过敏原特异性免疫治疗(Allergen Immunotherapy, AIT)方面发挥重要作用。同时，CRD还有助于判断疾病严重程度、预测哮喘发生风险，从而将患者进一步分层，预警潜在的治疗风险，提升AIT的安全性。”

然而，CRD技术在中国应用仍受限。北京协和医院变态(过敏)反应科主任医师关凯等人2025年发表于 *Int Arch Allergy Immunol* 的一篇文章指出，CRD具有显著优势，可区分原发致敏与交叉反应，并预测疾病严重程度和全身反应风险。在中国，CRD已应用于桃、芒果、花生、艾蒿、桦树和草花粉等相关研究。然而，仍需更多广泛的CRD数据来开发适合中国患者的综合诊断组合。

关凯等人在上述文章中指出，当前CRD在中国利用不足，是由多种因素导致的。首先是成本因素，在资源受限的环境中，费用可能限制该技术广泛应用；第二是缺乏统一指南，标准化的医师培训项目不足，延缓了其融入临床实践；第三是复杂性要求，CRD需要临床医生和实验室技术人员接受专业培训；第四是认知不足，对其优势(如精确识别过敏原或病原体组分)的教育不足，可能降低了对这项技术的需求。

## 2 治疗药物与专业人才缺乏

诊断明确后，治疗仍是核心难题。尹佳指出，多重过敏尤其是伴有过敏性哮喘的患者，病情往往较为复杂严重，但许多医生面对这种情况，只能依靠对症药物，或使用现有的尘螨脱敏制剂等，而对于同时合并霉菌、花粉等过敏的患者则难以开展全面的脱敏治疗，因为没有相应的药物。

“并不是说这些医生不能治，而是他们真的没有‘武器’。我们有花粉、霉菌、宠物毛、尘螨等多种过敏原的脱敏制剂，但对大多数医院的医生而言，他们手头通常只有尘螨脱敏药，或黄花蒿花粉舌下滴剂。”尹佳介绍，目前，这类脱敏药物为院内制剂，受到严格管控，仅限获批医院使用，且审批流程复杂。“并不是说协和医院不愿意把自己的药给大家，而是国家对医院制剂的生产、流通有严格的要求。我们希望其早日转化为新药，造福更多的患者。”

2025年，关凯、华中科技大学同济医学院附属同济医院过敏反应科主任医师祝戎飞等人发表于《中华预防医学杂志》的一项研究指出，临床上，多重过敏的AR患者非常常见。AIT是从病因上治疗AR的有效方法。

然而，受主观(多次注射造成不便或费用增多等)和客观(医院没有多种过敏原AIT制剂等)因素所限，部分患者无法进行多种过敏原AIT。

据调查，尘螨是我国AR患者中最主要的变应原，许多多重过敏患者对尘螨过敏。单一尘螨AIT是否可以改善患者合并其他过敏原引起的特异性症状？上述研究结果显示，单一尘螨AIT在合并多重过敏患者中，整体症状改善有效率为62%。

不过，2022年一项由中国人民解放军北部战区总医院开展的研究发现，致敏的种类增多或使治疗效果稍受影响，对于屋尘螨合并4种及以上其他气传过敏原，单一尘螨AIT呈现有效率低低的临床特征。

药物短缺之外，人才匮乏的问题也不容忽视。尹佳指出，近年来，通过持续科普推广，更多医生、患者开始了解圆柏花粉过敏问题，其社会关注度显著提升。

“过敏病人的增多引起了各医院的重视，小儿科、呼吸科、耳鼻喉科、皮肤科等科室的医生都在做相关诊断。对于圆柏花粉过敏、AR等变态反应中较轻的病，这些医生都可以胜任。但对于更为复杂、严重的变态反应疾病，需要专科医生接受系统的培训和教育。”尹佳说，在多重致敏治疗上，我国同样面临着有经验的医生匮乏的问题，“尤其是重症哮喘患者的脱敏治疗，方案调整复杂，要求医生具有丰富的临床经验”。

## 3 治疗手段朝多元化发展

尽管前路充满挑战，但希望的曙光已然显现。当前，对于过敏的治疗手段正朝多元化发展。王旻介绍，当前的治疗突破主要集中在三个方面。首先是传统药物的升级，比如起效更快的鼻喷局部用药，以及将抗组胺药与激素结合、能增强疗效的复方制剂。

其次是生物靶向药物的应用。像抗IgE、抗IL-4R $\alpha$ 这类单抗药物，能够精准作用于过敏级联反应的关键靶点，对于中重度季节性过敏以及多部位过敏的患者效果显著，并且部分药物已被纳入医保。

最后，脱敏治疗也在不断优化。虽然仍面临可及性等挑战，但像宠物毛发脱敏的院内制剂和进口药物，为部分患者提供了新的选择。

在预防层面，纠正认知误区至关重要。王旻表示，过敏的根源并非“免疫力下降”，而是“免疫

失衡”。因此，规律锻炼虽然能提升整体抵抗力，但对于预防过敏的作用其实相当有限。

王旻提出，理想的状态是遵循“环境平衡原则”。在生命早期，让免疫系统通过适度接触土壤、植被等自然环境得到锻炼和正常发育，同时避免陷入过度清洁或环境污染的极端。

展望未来，尹佳说，“将协和医院的过敏原制剂转化为新药，让更多医生和患者能够自由获取，是我们持续努力的方向”。

尹佳表示，过敏从来不是一场可以独自打赢的仗。它既是免疫系统的失衡，也是现代文明与自然环境博弈的缩影。面对日益庞大的“敏感”一代，我们亟须重新审视“洁净”与“健康”的定义。所幸，科学的微光已刺破“多重致敏”的迷雾。人类终将手握更精准的科学“武器”，在这场免疫拉锯战中，迎来自由呼吸的破晓。

(3-5版由本报记者张思玮、见习记者张帆采写)

## 科研一线

### 多重致敏不等于交叉致敏

2014年，Michel Miguères等人的文章对“交叉致敏(Cross-sensitization)”和“共致敏(Co-sensitization)”分别作了定义，前者强调“IgE抗体最初针对某一过敏原产生，随后可与另一过敏原中的相似蛋白质发生结合”，而后者则强调“机体针对结构上互不相关的多种过敏原群、独立产生的多种致敏状态”。

以花粉-食物过敏综合征为例，对花粉过敏的人，可能对某些食物(如桃子、芒果)也过敏，这其实是交叉过敏，而非共致敏。

秋季野草花粉过敏者食用相关水果后，可能出现口唇皮疹、眼睑肿胀、皮肤瘙痒甚至呼吸道症状。诊断主要依靠详细询问病史，确诊则需医生通过过敏原检测分析致敏蛋白重叠情况。

### 多重致敏背后的遗传密码

2024年，由Noguchi等人开展的一项涵盖约7万人的全球研究在 *JACI* 发表。该研究找到了和多重致敏相关的8个基因位点，这些基因决定了人体免疫系统的“敏感程度”。

研究揭示，与CD28、LPP和LRRC32等特定基因表达相关的变异也与多重致敏相关。例如，与对多种过敏原致敏相关的变异也与调节性T细胞中LRRC32表达降低相关，这可能损害免疫调节功能。相反，与多重致敏和过敏风险较高相关的变异也与CD28表达增加相关，而CD28可增强T细胞活化。

### 儿童致敏类型与年龄相关

南京大学医学院附属苏州医院儿科陆敏团队一项针对378名过敏儿童的研究发现，超过65%的孩子存在多重致敏(对3种及以上过敏原敏感)。其中，致敏类型会随年龄变化：低龄儿童主要对鸡蛋、牛奶过敏，随着年龄增长，对屋尘螨、宠物皮屑的致敏率会明显上升。

研究表明，多重致敏可能会增加过敏反应的复杂性和严重程度，使诊断和管理更具挑战性。