

· 标准·指南·共识·

过敏原特异性 IgE 检测结果临床解读 中国专家共识

中国医师协会变态反应医师分会 福棠儿童医学发展研究中心

北京医师协会变态反应专科医师分会

通信作者:倪鑫,国家儿童医学中心 首都医科大学附属北京儿童医院耳鼻咽喉头颈外科 儿科重大疾病研究教育部重点实验室 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心,北京 100045,Email:nixin@bch.com.cn;尹佳,中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院变态(过敏)反应科 过敏性疾病精准诊疗研究北京市重点实验室 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心,北京 100730,Email:doctoryinjia@163.com

【摘要】 过敏原特异性 IgE(specific IgE, sIgE)检测是过敏性疾病病因诊断的重要方法。当前临床应用的 sIgE 检测方法和检测体系多样,检测结果存在一定差异,缺乏实验室间互认的检测结果。正确解读 sIgE 检测结果需结合病史和(或)必要的其他诊断方法,但是国内尚无指导临床医师及检验医师正确解读结果的临床路径。为此,组织专家组制定本共识,全面阐述常用 sIgE 检测方法、检测项目及结果的临床意义,制订解读临床路径,旨在为基层医师、变态反应专科医师、检验医师等提供临床指导,避免误诊误治。

【关键词】 过敏原; 特异性 IgE; 专家共识; 过敏性疾病

基金项目: 国家自然科学基金(82070033);北京市自然科学基金(7212074);北京市自然科学基金-海淀原始创新联合基金(L2020026);中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(2020-I2M-C&T-B-007、2021-I2M-1-107);国家呼吸系统疾病临床医学研究中心呼吸专项(HXZX-20210203、HXZX-20210204、HXZX-202107);北京市医院管理中心儿科学科协同发展中心专项经费资助项目(XTCX201818)

Chinese expert consensus on the clinical interpretation of allergen specific IgE test

Allergy Branch of Chinese Medical Doctor Association, Futang Research Center of Pediatric Development, Allergy Specialist Branch of Beijing Medical Doctor Association

Corresponding author: Ni Xin, Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health, Key Laboratory of Major Diseases in Children, Ministry of Education, National Clinical Research Center for Respiratory Diseases, Beijing 100045, China, Email:nixin@bch.com.cn; Yin Jia, Department of Allergy, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing Key Laboratory of Precision Medicine for Diagnosis and Treatment of Allergic Disease, National Clinical Research Center for Dermatologic and Immunologic Diseases, Beijing 100730, China, Email:doctoryinjia@163.com

【Abstract】 Allergen specific immunoglobulin E (sIgE) test plays a key role in pathogenic diagnosis of allergic diseases. In recent years, several *in vitro* diagnostic methods and technology are available in clinical application, however, there exists discrepancies due to different diagnostic

DOI: 10.3760/cma.j.cn112150-20220320-00263

收稿日期 2022-03-20 本文编辑 韩轶

引用本文:中国医师协会变态反应医师分会,福棠儿童医学发展研究中心,北京医师协会变态反应专科医师分会.过敏原特异性 IgE 检测结果临床解读中国专家共识[J].中华预防医学杂志,2022,56(6):707-725. DOI: 10.3760/cma.j.cn112150-20220320-00263.



中华预防医学杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



methodology and lacking interlaboratory commutability. Proper interpretation of sIgE reports needs combination with clinical history and (or) other diagnostic methods. There is no accessible clinical interpretation approach in clinical practices. Thus, the consensus summarizes the aspects of *in vitro* diagnostic techniques, allergen items and clinical implications, expert panel draft the clinical interpretation approach which aims to provide a reference for community physicians, allergists, laboratory physician and other health care givers, and finally avoid misdiagnosis and mistreatment of allergic diseases.

【Key words】 Allergen; Specific IgE; Expert consensus; Allergic diseases

Fund programs: Natural Science Foundation of China (82070033); Beijing Natural Science Foundation (7212074, L2020026); CAMS Innovation Fund for Medical Sciences (2020-I2M-C&T-B-007, 2021-I2M-1-107); Respiratory Research Project of National Clinical Research Center for Respiratory Diseases (HXZX-20210203, HXZX-20210204, HXZX-202107); The Special Fund of the Pediatric Medical Coordinated Development Center of Beijing Hospitals Authority (XTCX201818)

过敏性疾病患病率日益增高,世界过敏组织(World Allergy Organization, WAO)白皮书显示全球约 22% 人群患有免疫球蛋白 E (Immunoglobulin E, IgE) 介导的过敏性疾病^[1]。我国过敏性疾病的患病率也不断增加,不仅影响人们的生活质量,还对社会和国家卫生保健系统造成了重大经济负担。查找过敏原对过敏性疾病的诊治和预防至关重要,目前临床应用最为广泛且方法学发展最快的是过敏原特异性 IgE (specific IgE, sIgE) 检测。然而, sIgE 检测报告需结合患者病史、环境过敏原暴露等因素进行正确解读,但临床实践中常出现脱离临床病史对 sIgE 检测结果进行过度解读、解读不足等现象,因此有必要熟悉和掌握相应检测方法的灵敏度和特异度,结合临床病史,对检测结果予以合理的个体化解读,避免对结果误读而误诊误治。为此,中国医师协会变态反应医师分会、福棠儿童医学发展研究中心、北京医师协会变态反应专科医师分会组织变态反应科(过敏反应科)、儿科、消化科、耳鼻喉科、儿童保健专业、检验科等多学科专家共同讨论,广泛查阅文献,结合临床需求,撰写此共识,以期临床工作者解读 I 型超敏反应相关疾病 sIgE 检测结果提供实践指导。

按照免疫机制分型,超敏反应分为 4 型: I 型即 IgE 介导的速发型超敏反应; II 型即 IgG/IgM 介导的细胞毒型超敏反应; III 型即 IgG/IgM 免疫复合物介导的免疫复合物型超敏反应; IV 型即 T 细胞介导的迟发型超敏反应。sIgE 检测适用于 I 型超敏反应疾病的病因诊断,可辅助评估疾病严重程度、疗效判定等。主要常见疾病包括:过敏性哮喘、过敏性鼻炎、过敏性结膜炎、特应性皮炎、荨麻疹、食物过敏、严重过敏反应及花粉症等。而仅为 II、III、

IV 型超敏反应及非免疫学机制介导相关疾病不宜使用该检测^[2-3]。

一、临床常用过敏原 sIgE 检测方法

1. 检测方法/体系

血清 sIgE 检测是过敏原最常用的体外检测方法,是过敏性疾病诊断的重要组成部分^[4]。血清 IgE 检测技术起步于 1967 年报道的放射性变应原吸附试验(Radioallergosorbent test, RAST),但它存在放射性而应用限制^[5]。近 50 年来,随着标记免疫技术的发展,新的过敏原体外检测技术不断涌现,目前体外 sIgE 检测方法繁多,有定性、半定量和定量分析,报告单位不同,标准不一,敏感度和特异度存在差异;根据检测项目的不同, sIgE 体外检测可分为过敏原 sIgE、致敏蛋白组分 sIgE。目前过敏原 sIgE 检测试剂大多基于天然过敏原的粗提取物,包含致敏蛋白组分和非致敏蛋白组分,非致敏蛋白组分可能对检测结果产生干扰。随着过敏原研究的不断深入,纯化或基因重组的致敏蛋白组分逐渐应用于临床进而实现基于致敏蛋白组分的精确诊断,基于致敏蛋白组分的诊断也称为组分解析诊断(Component-resolved diagnosis, CRD)。临床常用的 sIgE 检测方法有酶联免疫法(Enzyme-linked immune-sorbent assay, ELISA)、免疫印迹法(Immunoblotting test, IBT)、荧光酶联免疫分析法(Fluorescent enzyme immunoassays, FEIA)、化学发光免疫分析(Chemiluminescence immunoassay, CLIA)和过敏原微阵列芯片法(allergen-MicroArrays),各种方法的检测特性及优缺点见表 1,不同检测体系见表 2。

2. 检测结果的表述分类

定性分析:是根据检测值高于或低于阈值,来



表 1 常用的 sIgE 检测方法

项目	ELISA	IBT	FEIA	CLIA	MicroArrays
载体	微孔板	硝酸纤维素膜	溴化氢活化的帽状纤维素衍生物	磁微粒	微阵列芯片
使用抗原	过敏原粗提取物	过敏原粗提取物	过敏原粗提取物或致敏蛋白组分	过敏原粗提取物或致敏蛋白组分	过敏原粗提取物或致敏蛋白组分
结果类型	多为定性,改良后可半定量或定量(如酶联免疫捕获法)	定性/半定量	定量	定量	定量
优点	通量大,性价比高,特异性高	可同时检测多种过敏原的 sIgE,检测成本相对较低	特异性、灵敏度、可重复性都较为理想	灵敏度高,反应速度快	通量大、标本用量少,平行检测
局限性	灵敏度不够理想	检测时间相对长,灵敏度有待提高	检测费用较高,仪器价格及维护费用高	检测费用较高	目前很多致敏蛋白及组分尚未经过临床评价
检测过敏原类型	多为组套检测	多为组套检测	单项、混合项	单项、混合项	单项、致敏蛋白组分
过敏性疾病临床应用	筛查	筛查	精准诊断	精准诊断	精准诊断

注:ELISA:酶联免疫法;IBT:免疫印迹法;FEIA:荧光酶联免疫分析法;CLIA:化学发光免疫分析法;MicroArrays:过敏原微阵列芯片法

表 2 常用体外检测方法的检测体系概况(源自“国家药品监督管理局”官网^[6])

实验室方法	主要注册企业简称	检测体系						
		固相	包被过敏原	患者血清用量	抗 IgE	抗 IgE 标签	酶与底物	终止液
荧光酶联免疫法 ^a	赛默飞世尔科技	3D 纤维聚合物固相载体	粗提物、重组致敏蛋白组分	每个检测项目需 40 μl	鼠抗人 IgE 抗体	β-半乳糖苷酶	酶:β-半乳糖苷酶标记的抗人 IgE 抗体;底物:4-甲基伞形酮 β-D-半乳糖苷	4% 碳酸钠
酶联免疫法	浙大迪迅生物基因工程	酶标板	粗提物	每个组套需 90 μl	鼠抗人 IgE 抗体	辣根过氧化物酶	酶:辣根过氧化物酶标记抗人 IgE 抗体;底物:TMB	0.5 mol/L H ₂ SO ₄
酶联免疫捕获法	浩欧博生物医药	微孔板:聚苯乙烯	粗提物	每个检测项目需 50 μl	鼠抗人 IgE 抗体	生物素	酶:辣根过氧化物酶-链霉亲和素结合液;底物:TMB	0.5 mol/L H ₂ SO ₄
免疫印迹法	德国敏筛、浩欧博生物医药、浙大迪迅生物基因工程	硝酸纤维素膜	粗提物	每个组套需 200~400 μl	鼠或羊抗人 IgE 抗体	生物素	酶:碱性磷酸酶标记的链霉亲和素;底物:BCIP/NBT	纯化水
	欧蒙医学诊断	硝酸纤维素膜	粗提物	每个组套需 100 μl~1 ml	鼠抗人 IgE 抗体	碱性磷酸酶	酶:碱性磷酸酶标记的抗人 IgE 抗体;底物:BCIP/NBT	纯化水
蛋白芯片法	浙大迪迅生物基因工程	硝酸纤维素膜条	重组组分(尘螨)	每个组套需 250 μl	鼠抗人 IgE 抗体	生物素	酶:碱性磷酸酶-链霉亲和素结合物溶液;底物:BCIP/NBT	无
化学发光免疫分析法	新华联协和药业	96 孔化学发光板	粗提物	每个检测项目需 50 μl	羊抗人 IgE	辣根过氧化物酶	鲁米诺	无
荧光磁微粒化学发光免疫法	海柯生物科技	磁微粒	粗提物和重组组分	每个检测项目需 4 μl	鼠抗 IgE 的抗体	辣根过氧化物酶	基于吖啶酯的化学发光底物	无
纳米磁微粒化学发光法	浩欧博生物医药	纳米磁微粒	粗提物	每个检测项目需 15 μl	鼠抗人 IgE 抗体	碱性磷酸酶	酶:碱性磷酸酶标记的鼠抗人 IgE 抗体;底物:AMPPD	无
胶体金法	新华联协和药业	胶体金	粗提物	每个组套需 100 μl	鼠抗人 IgE	胶体金	无	无

注:^a赛默飞世尔科技在我国的“国家药品监督管理局”注册为“荧光免疫法”。AMPPD:1, 2-二氧环乙烷衍生物;BCIP/NBT:5-溴-4-氯-3-吖啶磷酸盐/氯化硝基四氮唑蓝;BCIP:5-溴-4-氯-3-吖啶磷酸盐;TMB:四甲基联苯胺;赛默飞世尔科技:赛默飞世尔科技(中国)有限公司[Thermo Fisher Scientific (China) Co., Ltd.];浙大迪迅生物基因工程:杭州浙大迪迅生物基因工程有限公司(Hangzhou Zheda Dixun Biological Gene Engineering Co., Ltd);浩欧博生物医药:江苏浩欧博生物医药股份有限公司(HOB Biotech Group Corp., Ltd.);德国敏筛:麦德维斯分析有限公司(MEDIWISS Analytic GmbH);欧蒙医学诊断:欧蒙医学诊断(中国)有限公司[EUROIMMUN Medical Diagnostics (China) Co., Ltd.];新华联协和药业:北京新华联协和药业有限责任公司(Beijing Macro-Union Pharmaceutical Co., Ltd.);海柯生物科技:长沙海柯生物科技有限公司(Changsha Haike Biotechnology Co., Ltd.)

界定阳性或阴性结果,而不能检测出 sIgE 的浓度。无校准品的酶联免疫法、胶体金法多为定性分析。目前定性检测已不被推荐作为 sIgE 检测方法^[7-8]。

半定量分析:可对阳性结果的强度进行分级(如 1~6 级),因该方法无标准曲线校准,不能得到确定的 sIgE 浓度。免疫印迹法、化学发光法多为半定量分析,sIgE 单位多为 IU/ml 或 U/ml。鉴于该方法的临床报告结果也常常同时标注 sIgE 浓度值,在临床解读时应与定量分析加以鉴别。sIgE 半定量检测由于价格较低,常用于过敏原筛查。目前国内已有适用于地域化的商品化过敏原检测组套,用于不同地域的过敏原筛查^[9]。

定量分析:基于多点校准曲线获得 sIgE 浓度。目前已有总 IgE (total IgE) 的标准品,但尚无 sIgE 的标准品,具备标准品的荧光酶联免疫分析法、化学发光法、酶联免疫捕获法等为定量分析方法。血清总 IgE 单位采用“kU/L”表示,而 sIgE 单位用“kU_A/L”。单项 sIgE 定量检测与半定量检测相比,能精准地检测血清中 sIgE 的水平,有助于评估过敏性疾病的严重程度,协助精准治疗,更有效的预测疾病的发生和预后,有研究表明血清 sIgE/总 IgE 比值可以作为潜在的生物学参数预测过敏原特异性免疫治疗的疗效^[10-11]。各临床机构可根据当地不同过敏原分布特点选择适合临床应用的过敏原检测方法 & 体系^[12-14]。

3. 不同检测体系的一致性和差异性

虽然目前多项已发表的研究以 FEIA 为“金标准”评价不同检测体系间一致性,也获得了不同检测体系对特定 sIgE 项目检测一致性良好的结论^[15-19],但是不同检测方法间一致性良好不等同于可互相替代。原因如下:(1)一致性的研究多为定性结果(如阳性检出率)或分级结果的比较,以 Kappa 值作为检测一致性的指标^[15-16, 20],因检测体系所限,大多未进行定量结果一致性分析。(2)不同检测方法对于不同 sIgE 项目检出的灵敏度和特异度不一致^[21]。(3)即使均为定量检测结果,不同定量检测体系间结果的比较研究也缺乏较好的一致性^[22-23]。(4)目前一致性研究仅限于单项 sIgE,未涉及混合项 sIgE 的检测。

sIgE 检测尚无国际标准,由于各企业使用的过敏原的原料来源不一,过敏原包被到载体的方法、过敏原包被的种类和检测方法不同,不同检测体系的灵敏度和特异度存在差异,因此不同的企业对同

一样本的 sIgE 检测的结果可能不完全一致^[4],不同检测机构过敏原检测结果尚不具备互认条件。临床医师应对检测系统有所了解,当出现过敏原检测结果与临床病史不符合时,需考虑方法学及检测体系的影响,可使用不同检测体系进一步确认。

二、临床常用检测项目

(一)总 IgE 及 sIgE

总 IgE 包括非特异性 IgE 和 sIgE,仅 sIgE 与 I 型超敏反应疾病相关。IgE 是 1967 年发现的一类免疫球蛋白,主要由呼吸道和肠道上皮下的浆细胞分泌。IgE 通过与肥大细胞、嗜碱性粒细胞等细胞上高亲和力和低亲和力(FcεR I 和 FcεR II)受体结合发挥作用:FcεR I 与肥大细胞和嗜碱性粒细胞脱颗粒相关,FcεR II 在抗原提呈、B 细胞分化和 IgE 合成方面发挥作用,两种受体表达均与循环 IgE 水平正相关。IgE 是所有免疫球蛋白中血清浓度最低的类型,仅占血清总免疫球蛋白的 0.002%^[24-25]。总 IgE 数值在儿童中波动较大,新生儿体内总 IgE 水平很低,此后逐渐上升,在 10~13 岁达到平台期,之后轻度下降^[26]。在 5 岁时,非过敏儿童的总 IgE 波动范围很大,3%、97% 百分位区间分别为 2.17 kU/L、223.82 kU/L^[26]。可见,过敏性疾病和非过敏性疾病两类个体的总 IgE 水平有很大重叠,难以界定总 IgE 的具体“正常”临界值。

(二)过敏原检测项目

过敏原定义为能刺激机体产生 IgE 的物质,主要为蛋白质,少数为多聚糖等^[27]。常用的 sIgE 检测项目所检测的是针对过敏原粗提取物(Allergen extract)的 sIgE。过敏原粗提取物由生物材料制备而来,是多种过敏成分和非过敏成分的混合物。过敏原粗提取物中可引起 IgE 升高的物质英文名为 Allergen component,本文中统一采用中文命名为“致敏蛋白组分”。经标准化的过敏原粗提取物在原材料、制备方法及测试标准上均有严格要求,含有特定比例的几种主要致敏蛋白组分。依据其结合 IgE 的频率,致敏蛋白组分分为主要致敏蛋白组分(Major allergen component, >50%)和次要致敏蛋白组分(Minor allergen component, <50%)。

世界卫生组织(World Health Organization, WHO)和国际免疫学会联合会(International Union of Immunological Societies, IUIS)下设的过敏原命名小组委员会(Allergen Nomenclature Sub-committee)建立了一套过敏原官方命名体系,本共识中的致敏蛋白组分名称主要依据该网站(<http://www.>

allergen.org/)^[28]。过敏原粗提取物的代码为“单一字母+数字编码”,最初为 Phadia[®]检测系统(即表 2 中赛默飞世尔科技的前身)里的代码,此后被绝大多数 sIgE 检测系统采纳。致敏蛋白组分的代码为该物种拉丁文名的属名的“前 3 个字母”+物种名的“前 1~2 字母”+“数字编号”,表 3 以屋尘螨 (*Dermatophagoides pteronyssinus*) 为例。

表 3 过敏原粗提取物代码及致敏蛋白组分代码举例

代码举例	代码含义	检测项目类型
d1	屋尘螨过敏原粗提取物	过敏原粗提取物
Der p 1	屋尘螨的致敏蛋白组分	致敏蛋白组分

一)吸入过敏原类型

吸入过敏原多引起过敏性哮喘、过敏性鼻炎、过敏性结膜炎,偶尔亦可通过皮肤接触引起特异性皮炎,甚至通过食入引起严重过敏反应,如经口摄入尘螨致严重过敏反应(Oral mite anaphylaxis;即经口误食被尘螨污染的面粉而导致的严重过敏反应也称为薄饼综合征, Pancake syndrome)。

1. 螨类 (Mites)

螨类属常年过敏原,是室内吸入过敏原的主要来源。主要通过呼吸道或皮肤接触导致过敏;意外食用被螨污染的食物(面粉)可引起严重过敏反应,或食用与螨类有交叉反应性的无脊椎动物(虾、蟹)也可导致系统性过敏症状。在 sIgE 检测中,螨类过敏原粗提取物的代码为“d+数字编号”。

(1) 尘螨 (d1/d2, House dust mites)

麦食螨科 (Pyroglyphidae), 尘螨属 (*Dermatophagoides*), 优势螨种为屋尘螨 (*Dermatophagoides pteronyssinus*) 和粉尘螨 (*Dermatophagoides farinae*)。成年尘螨的大小为 170~500 μm ; 粪粒表面覆膜, 大小为 10~40 μm , 与花粉粒大小相近。粪粒是尘螨过敏原最主要的来源, 其次是外骨骼、唾液、尸体片段等。地毯、枕头、床垫、床单被罩和衣物是尘螨孳生的主要场所; 尘螨在屋内储存的谷物制品中也可大量繁殖。

屋尘螨和粉尘螨存在非常高的交叉反应率, 且二者分布场所大致相同, 故特异性免疫治疗原则及环境防控措施基本一致。导致尘螨与虾、蟑螂等无脊椎动物交叉反应的主要致敏蛋白组分为 Der f 10/ Der p 10(原肌球蛋白, 广泛存在于无脊椎动物中), 其次为 Der f 20/Der p 20(精氨酸激酶)^[29-30]。

(2) 热带无爪螨 (d201, *Blomia tropicalis*)

垫螨科 (Echimyopodidae), 无爪螨属 (*Blomia*),

主要分布在热带和亚热带地。热带无爪螨躯体呈球形, 长约 320~520 μm 。热带无爪螨属于仓储螨, 孳生环境多为面粉加工厂、储粮仓库及中药材仓库等场所; 在人类居住的室内环境也非常多见。热带无爪螨与尘螨存在交叉反应性, 合并致敏率可达 80% 左右^[31-32]。

2. 蟑螂 (Cockroach)

蟑螂属室内吸入过敏原, 其排泄物、脱落的表皮以及身体带有过敏原, 可导致哮喘、过敏性鼻炎和特异性皮炎。在亚洲(尤其东南亚)等地的部分区域, 包括蟑螂在内的可食用昆虫经常被人们食用, 因此也可引起食物过敏^[33]。

蟑螂过敏原粗提取物的代码为“i+数字编号”, 主要包括德国小蠊 (i6, German cockroach, *Blattella germanica*) 和美洲大蠊 (i206, American cockroach, *Periplaneta americana*)。德国小蠊为蜚蠊科, 小蠊属, 是温带地区最主要的蟑螂品种, 喜欢凉爽、偏干燥的环境; 成虫为背腹扁平的椭圆形, 多数体长在 1~3 cm, 小的仅 0.2~0.5 cm。美洲大蠊为蜚蠊科, 大蠊属。是热带地区最主要的蟑螂品种, 喜好炎热潮湿环境, 成虫体长 2.9~4.0 cm, 红褐色^[34-35]。

3. 动物皮屑 (Animal dander)

家养动物是室内过敏原的重要来源, 属常年过敏原。动物过敏原主要来自皮屑, 因此检测中使用的动物过敏原多为动物皮屑的粗提取物。动物过敏多出现于长期接触该动物的患者中。然而, 无明确接触的患者也可能过敏, 一部分是由于意外暴露, 因动物过敏原易吸附于衣物、织物、坐垫、头发等; 另一部分是由于哺乳动物过敏原之间存在交叉反应, 主要由脂质运载蛋白及血清白蛋白引起(见图 1), 但这些蛋白不一定是主要致敏蛋白组分。动物皮屑过敏主要引起过敏性哮喘、过敏性鼻炎和过敏性结膜炎。动物皮屑过敏原粗提取物的代码为“e+数字编号”。

(1) 猫皮屑 (e1, Cat dander, *Felis domesticus*)

空气中传播的猫皮屑非常微小, 直径只有 0.5~3.0 μm , 容易飘散并在空气中长期停留, 从而被吸入呼吸道导致过敏, 因此空气净化器对于清除猫过敏原至关重要。猫最主要致敏蛋白组分为 Fel d 1(一种分泌球蛋白), 在猫过敏人群中的致敏率达 95% 以上。Fel d 1 存在于猫的唾液腺、皮脂腺、肛门腺中, 由于猫有舔毛的习惯, Fel d 1 可依附至毛发上, 并随毛发脱落和飘散。该致敏蛋白组分与下文几种常见动物皮屑过敏原不存在交叉^[36-38]。



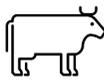
				
血清白蛋白 (Serum albumin)	Fel d 2	Can f 3	Equ c 3	Bos d 6
脂质运载蛋白 (Lipocalin)	Fel d 4 Fel d 7	Can f 1 Can f 2 Can f 4 Can f 6	Equ c 1 Equ c 2	Bos d 2

图1 猫、狗、马及牛的过敏原中的脂质运载蛋白及血清白蛋白

(2) 狗皮屑(e5, Dog dander, *Canis familiaris*)

狗皮屑的大小及分布特点与猫相似,在空气中长期停留并很容易被吸入小气道。狗的毛发、皮屑、皮肤、唾液、血清和前列腺中均存在过敏原。狗最主要的致敏蛋白组分为 Can f 1(脂质运载蛋白)和 Can f 5(前列腺分泌的激肽释放酶)^[39]。

(3) 马皮屑(e3, Horse dander, *Equus caballus*)

马过敏原存在于毛发、皮屑、血清、汗液和唾液中,其中 Equ c 1 是最主要的致敏蛋白组分(脂质运载蛋白)^[40]。

(4) 牛皮屑(e4, Cow dander, *Bos domesticus*)

牛皮屑过敏通常由职业接触引起。牛的可吸入过敏原主要来源于毛发和皮屑,也存在于唾液、尿液、乳清、羊水和牛肉以及牛皮制品中。牛皮屑的主要致敏蛋白组分是 Bos d 2(脂质运载蛋白)^[41]。牛奶和牛皮屑有共同致敏蛋白组分(尤其是 Bos d 6 血清白蛋白),大部分牛奶过敏患者对牛皮屑过敏,反之则不然^[42]。

4. 真菌(Fungus)

真菌在环境中无处不在,真菌孢子及菌丝是吸入过敏原的重要来源,在室内和室外均大量存在。大多数真菌孢子及菌丝非常小(2~10 μm),可轻易被吸入下呼吸道^[43]。链格孢属和枝孢属的真菌生长于草和谷物的表面,孢子通过风力传播,因此在干燥刮风的下午其孢子水平更高。青霉属和曲霉属的真菌需依赖较高的湿度传播孢子,因此孢子浓度在雨后和夜晚更高^[27]。真菌过敏原粗提取物的代码为“m+数字编号”。

(1) 烟曲霉(m3, *Aspergillus fumigatus*)

曲霉科,烟曲霉属。烟曲霉为嗜高温性霉菌,能适应相当广泛的温度范围;主要存在于室内环境,为常年过敏原。

外观:菌落细绒状,周围絮状,随成熟度由青绿

色变为烟绿色。光镜下:分生孢子球形或近球形,绿色,直径 2.5~3.0 μm,是空气中优势真菌^[44-45]。

(2) 链格孢(m6, *Alternaria alternata*)

孢菌科,链格孢属。全国乃至全球空气中均有分布,是数量最多的优势真菌,其孢子水平在夏季和秋季(7~10月份)达高峰。

外观:菌落细绒状,褐绿色,初期暗白色,老后变暗,背面褐色。

光镜下:菌丝及分生孢子梗褐绿色,具横隔。分生孢子倒棒状,表面具 3~5 个横隔和纵隔,成壁砖状结构。大小不规则,长 20~60 μm,宽 4~15 μm^[27, 43-44]。

链格孢的主要致敏蛋白组分 Alt a 1 是一种热稳定的糖蛋白,存在于菌丝和孢子的细胞质中^[46]。

(3) 其他

真菌过敏原混合检测项目还包括多主枝孢(m2, *Cladosporium herbarum*)、产黄青霉(m1, *Penicillium chrysogenum*)、白色念珠菌(m5, *Candida albicans*)、长蠕孢霉(m8, *Helminthosporium halodes*)。

枝孢属(m2)的孢子分布极为广泛,是世界多地空气中的优势孢子,在全国均有分布,室外多见,其孢子水平在夏末和秋季达峰。

青霉属(m1)的孢子在室内室外均存在,在潮湿的室内更为多见。

白色念珠菌(m5)是胃肠道的正常菌群,皮肤试验阳性常与其感染相关^[43]。

长蠕孢霉(m8)可从海南、昆明、湖北、浙江、广东等地空气曝片中检出,北方未见报道^[27, 43-44]。

5. 花粉(Pollen)^[27, 47]

(1) 杂草花粉(Weed pollen)

杂草花粉过敏原粗提取物的代码为“w+数字编号”。

① 普通豚草(w1, Common ragweed, *Ambrosia artemisiifolia*)

菊科,豚草属,一年生草本,花期为7月下旬至9月上旬。分布于我国华北、东北及长江流域等大部分省市。花粉直径约 17~19 μm。豚草是北美地区的土生植物,是北美人群中花粉症的最主要原因,人群致敏率达 10%~26%^[48]。随着豚草在其他区域的入侵,它也给欧洲和亚洲带来了日益显著的健康威胁^[49]。



② 艾蒿(w6, Mugwort, *Artemisia vulgaris*)

菊科,蒿属,多年生草本,花期为8月下旬至9月上旬。分布于我国北方地区。花粉直径约25 μm。主要致敏蛋白组分为 Art v 1、Art v 3,其中 Art v 3 为转脂蛋白(Lipid transfer protein, LTP)^[27]。

③ 藜(w10, Goosefoot, *Chenopodium album*)

藜科,藜属,一年生草本,又称鹅毛草,花期为6~8月份。广布于全国各地。花粉直径20~30 μm。

④ 葎草(w22, Japanese hop, *Humulus japonicus*)

桑科,葎草属,一年或多年生缠绕多花草本,花期为7~9月份。除新疆和青海外,在全国各省区均有分布。花粉直径27 μm左右。

(2) 牧草花粉(Grass pollen)

牧草花粉过敏原粗提取物的代码为“g+数字编号”。牧草花粉是欧洲和澳大利亚人群中花粉症的最主要原因^[50-51]。

① 梯牧草(g6, Timothy grass, *Phleum pratense*)

禾本科,梯牧草属,多年生草本植物,花期为6~8月份。分布于我国东北、华北、西北地区。花粉直径约30 μm^[52]。

② 百慕大草(g2, Bermuda grass)

禾本科,狗牙根属,多年生草本植物,花期5~

10月份。分布于南纬45度至北纬45度之间^[53]。

(3) 树木花粉(tree pollen)

树木花粉过敏原粗提取物的代码为“t+数字编号”。

① 白桦(t3, Common silver birch)

桦木科,桦木属,落叶乔木,花期为4~5月份,树皮灰白色,成层剥裂。分布于东北、华北、西南等地。花粉颗粒扁球形,大小平均为29 μm×38 μm。桦树花粉是欧洲北部和中部最重要的树木花粉^[54]。主要致敏蛋白组分 Bet v 1 属于致病相关蛋白第10家族(pathogenesis-related class 10, PR-10),与许多植物来源食物存在交叉反应^[54-55](表4),可引起口腔过敏综合征(Oral allergy syndrome, OAS, 又称为口腔变态反应综合征),临床表现详见表5。Bet v 2 属于 Profilin 家族。

② 柏(t6, Cypress)

柏科,常绿乔木,花期为3~4月份,树冠尖塔形。全国各地广泛分布。花粉直径约36 μm。

③ 英国梧桐(t11, Maple leaf sycamore)

悬铃木科,悬铃木属,落叶乔木,花期为4~5月份。我国南北各地均有栽培作庭园绿化或行道树。花粉大小约为20 μm×30 μm。

(4) 其他

详见表6。

表4 常见与花粉存在交叉反应的食物

花粉类别	可能存在交叉反应的食物
牧草花粉	甜瓜、西瓜、土豆、香蕉、菠萝、柑橘、猕猴桃、杏仁、黄瓜
树木花粉	
桦树	蔷薇科水果,如苹果、樱桃、桃、梨;坚果,如榛子;芹菜、胡萝卜等
柏树	桃、柑橘、苹果、葡萄、土豆、大豆
梧桐/悬铃木	榛子、桃、苹果、甜瓜、奇异果、花生、玉米、鹰嘴豆、莴苣、绿豆
杂草花粉	
艾蒿花粉	芹菜、胡萝卜、香辛料、扁豆、芥末、榛子
豚草花粉	甜瓜、西瓜、荔枝、黄瓜、香蕉

表5 常见 IgE 介导的过敏性疾病的主要临床表现

受累系统	疾病	临床表现
皮肤	特应性皮炎(常见于儿童); 皮肤荨麻疹或不伴血管神经性水肿	反复或长期出现的湿疹,多分布于面、额部和头皮、颈部,逐渐蔓延至屈侧肘窝和腘窝、小腿伸侧、躯干等,后期可有皮肤干燥肥厚,有明显苔藓样变; 风团样皮疹,24 h 消退,伴或不伴黏膜/皮肤水肿
上呼吸道	过敏性鼻炎结膜炎	鼻痒、打喷嚏、流清涕、鼻塞;眼痒、流泪、眼结膜充血和灼热感
下呼吸道	过敏性哮喘	反复发作的咳嗽、喘息、胸闷、气促,支气管舒张剂治疗有效或自然缓解,停药后复发,症状可呈季节性/常年性发作
口腔	口腔过敏综合征	在食用某种食物后的数分钟至数十分钟内发生包括口唇、口腔黏膜、舌、咽、喉部的瘙痒,可伴黏膜水肿
多系统	严重过敏反应	暴露于过敏原后数分钟至数小时后出现皮肤黏膜、呼吸道、消化道、循环系统等多系统过敏表现:皮肤风团伴瘙痒、咳嗽、心悸、血压迅速下降、休克表现,严重可危及生命
消化道	-	反复或持续出现恶心呕吐或拒食、腹痛、腹泻、便秘、便血等,也可伴有生长发育落后

表 6 其他常见花粉过敏原

常用代码	名称	科与属	花期	分布	花粉颗粒大小
w7	雏菊(Marguerite, Ox-eye daisy)	菊科,木茼蒿属	2~10月份	中部中高海拔山区	-
w8	蒲公英(Dandelion)	菊科,蒲公英属	3~6月份	东北、华北、华中、西北等地区	直径约 33~38 μm
w9	鹿角车前草, (Plantain)	车前科,车前属	6~9月份	全国各地均有分布	直径约 20 μm
w12	一枝黄花(Goldenrod)	菊科,一枝黄花属	8~9月份	东北、华北、新疆等地区	直径约 20 μm
w13	苍耳(Cocklebur)	菊科,苍耳属	7~8月份	全国各地均有分布	直径约 25 μm
w14	反枝苋(Redroot amaranth)	苋科,苋属	7~8月份	华东、华中、华南、西南、西北	直径约 23~33 μm
t1	复叶槭(Box-elder)	槭树科,槭属	4~5月份	全国各地均有分布	约 52 μm×33 μm
t2	灰桤树(Grey alder)	桦木科,桤木属	-	-	-
t4	欧洲榛(Hazel)	桦木科,榛属	4~5月上旬	东北、华北、西北	约 21 μm×26 μm
t8	美洲榆(Elm)	榆科,榆属	3月份	东北、华北、西北,长江以南也有栽培	约 31 μm×37 μm
t12	黄花柳 Willow)	杨柳科,柳属	4月下旬至5月上旬	全国各地均有分布	-
t14	美洲黑杨(Cottonwood)	杨柳科,杨树属	4月份	华中、华北、西北、东北等地区	-
t15	白蜡树(White ash)	木犀科,白蜡树属	4月份	东北、华北、中南、西南等地区	约 20 μm×25 μm
t70	桑树(Mulberry)	桑科,桑属	4~5月份	全国各地均有分布	直径约 16 μm
t280	洋槐(Locust tree)	豆科,刺槐属	7~8月份	全国各地均有分布	约 18 μm×16 μm
-	构树(Paper mulberry)	桑科,构树属	5月份	黄河、长江和珠江流域各省区	直径约 15 μm
g5	黑麦草(Rye-grass)	禾本科,黑麦草属	5~7月份	全国各地均有分布	-
g8	六月禾(Meadow grass)	禾本科,早熟禾属	5~6月份	全国各地均有分布	直径约 22~27 μm

注:以上资料摘自“乔秉善.中国气传花粉和植物彩色图谱[M].2版.北京:中国协和医科大学出版社,2014.”^[47];表中“-”表示未见相关资料报道

二)食物过敏原类型

食物过敏原主要通过食用途径引起消化系统为主的过敏症状,也可通过气溶胶吸入或皮肤接触途径引起呼吸道、皮肤黏膜系统过敏症状。食物过敏原粗提取物的代码为“f+数字编号”。

1. 动物类

(1) 陆生动物类

① 鸡蛋清/鸡蛋白(f1, Egg white, *Gallus domesticus*)

鸡蛋清中的主要过敏原是卵类黏蛋白(Gal d 1)、卵清蛋白(Gal d 2)、卵转铁蛋白(Gal d 3)、溶菌酶(Gal d 4)^[56]。其致敏能力依次减弱,即 Gal d 1>Gal d 2>Gal d 3>Gal d 4^[57]。卵类黏蛋白是热稳定蛋白质,在 100 °C 长时间加热仍保持致敏原性,因此卵类黏蛋白被认为是鸡蛋过敏的主要原因。有研究显示卵类黏蛋白 sIgE 诊断烘焙鸡蛋过敏、熟鸡蛋过敏和生鸡蛋过敏的阈值分别为 50 kU_A/L、26.6 kU_A/L 和 5.21 kU_A/L,阳性预测值可达到 95%^[58]。其他 3 种蛋白质均为热不稳定蛋白^[59]。

② 鸡蛋黄(f75, Egg yolk, *Gallus domesticus*)

鸡蛋黄中的过敏原少于鸡蛋清。鸡蛋黄中主要的过敏原是卵黄糖蛋白(Yolk glycoprotein)和 α-卵黄蛋白(Alpha-livetin, Gal d 5)。卵黄糖蛋白

是热稳定蛋白,在高温下依然能保持活性,但是不耐受胃蛋白酶消化;α-卵黄蛋白是热不稳定蛋白,因此煮熟后的蛋黄更易耐受,这可能是临床上鸡蛋黄过敏患者少见的原因^[60]。

③ 牛奶(f2, Milk, *Bos domesticus*)

牛奶过敏是儿童中最常见、最早发生的食物过敏,但是在成人中并不常见。牛奶蛋白中的主要致敏蛋白组分包括酪蛋白(Bos d 8)、β-乳球蛋白(Bos d 5)、α-乳清蛋白(Bos d 4)。存在针对酪蛋白和 β-乳球蛋白的 IgE 与患儿持续性牛奶过敏有关^[61]。酪蛋白是热稳定蛋白质,经 95 °C 加热 60 min 后仍能保持致敏原性;β-乳球蛋白、α-乳清蛋白为热不稳定蛋白质,加热 20 min 后基本就全部被破坏^[62-63]。烘焙(180 °C, 10~30 min)可减低大多数致敏蛋白组分的致敏原性^[64],有研究显示部分牛奶过敏的儿童能耐受烘焙牛奶饮食^[61]。牛奶过敏患者并非一定能耐受羊奶和马奶^[65]。牛奶和生牛肉存在交叉反应,牛奶过敏患者可能会对牛肉过敏,尤其是生牛肉;部分患者可耐受熟牛肉^[42, 66]。

④ 牛肉(f27, Beef, *Bos domesticus*)

牛肉是最常引起过敏的肉类。造成牛肉过敏的主要致敏蛋白组分是牛血清白蛋白 Bos d 6,是一种热不稳定蛋白。而大多数肉类都是煮熟后食用

的,因此牛肉过敏的患病率较低^[67]。牛血清白蛋白与其他动物(如猫、狗)的血清蛋白具有高度同源性,是临床交叉反应的基础。

⑤羊肉(f88, Mutton, *Ovis aries*)

羊肉过敏的患者在临床上少见。造成羊肉过敏的主要致敏蛋白组分是 Ovi a 6 (血清白蛋白)^[68-69]。

(2) 水生动物类

包括脊椎动物(如鱼)、甲壳类动物(如虾、蟹)、软体动物(如扇贝)。海鲜或河鲜过敏常导致严重过敏反应,也可引起呼吸道症状和 OAS;除“食用”外,在烹饪过程中的皮肤接触和吸入也可以引起过敏症状;超过 90% 的患者终身过敏^[70]。

①鱼(Fish)

鱼种类繁多,对鱼类过敏原的详尽探索非常困难。鱼类分为硬骨鱼(包括海鱼和淡水鱼)和软骨鱼,后者均生活在海里。目前市面上用于检测 sIgE 的过敏原粗提取物主要来自海鱼,包括鳕鱼(f3, *Gadus morhua*)和三文鱼(f41, *Salmo salar*);也有淡水鱼,如鲤鱼(f333, *Cyprinus carpio*)。

鱼类的主要致敏蛋白组分为小清蛋白(Parvalbumin, PV),热稳定性强^[71]。不同鱼类的小清蛋白存在交叉反应,多数患者会同时对多种鱼类过敏,但也有少部分患者仅对几种鱼(甚至仅一种鱼)过敏^[70, 72]。硬骨鱼的小清蛋白为β小清蛋白,致敏力高;而软骨鱼的为α小清蛋白,致敏力低。在喜爱食用生鱼的地区,鱼肉的“热不稳定蛋白”(见图 2)也是重要的过敏原^[70]。

②甲壳类动物(Crustacean)

包括虾(f24, Shrimp)、蟹(f23, Crab)、龙虾(f80, Lobster)。甲壳类动物的主要致敏蛋白组分是原肌球蛋白(Tropomyosin, TM),热稳定性强,广泛存在于无脊椎动物中。无论是淡水来源的还是海洋来源的甲壳类动物,其中的原肌球蛋白的同源性都很高,因此交叉反应十分常见^[73]。由于同属于节肢动物,甲壳类动物和尘螨、蟑螂的多种致敏蛋白组分

均存在交叉反应^[30, 70]。

2. 植物类

(1) 小麦(f4, Wheat, *Triticum aestivum*)

禾本科,小麦属,小麦面粉可通过吸入或食入引发过敏。主要致敏蛋白组分包括水溶蛋白(Tri a14, 是引起小麦面粉吸入过敏如面包师哮喘的主要致敏蛋白组分)和醇溶蛋白(Tri a19, ω-5 Gliadin, 与小麦依赖运动诱发严重过敏反应有关)^[74]。

(2) 花生(f13, Peanut, *Arachis hypogaea*)

豆科,蝶形花亚科,落花生属。主要致敏蛋白组分 Ara h 1、2、3、6 为储存蛋白(Storage protein, SP),为热稳定蛋白;Ara h 2 的 sIgE 在诊断花生过敏上的准确性最高^[75-76]。Ara h 8 属于 PR-10,与桦树花粉致敏蛋白组分 Bet v 1 非常相似,与花粉过敏相关;不耐热,通常和严重过敏反应不相关^[77]。Ara h 9 属于 LTP 家族。

(3) 其他

其他常见植物类食物过敏原介绍汇总于表 7。

三)其他(交叉反应性糖类决定簇)

交叉反应性糖类决定簇(cross-reacting carbohydrate determinants, CCD)为结合于糖蛋白 N-端的多聚糖。CCD 广泛存在于多种植物或(无脊椎)动物的过敏原中,如花粉、蔬菜、水果、坚果、种子食物、蜂毒、一些寄生虫等。CCD-sIgE 阳性常见于花粉过敏、植物来源食物过敏和蜂毒过敏的患者。CCD 可导致多种植物或(无脊椎)动物 sIgE 检测呈阳性,但 CCD-sIgE 不能介导效应细胞活化,因此不引发临床症状^[78]。

三、临床解读

(一)总 IgE 的临床价值

现阶段临床常规开展的过敏原检测包括血清总 IgE 和 sIgE,但不乏有临床医务工作者对血清总 IgE 的临床意义存在认识误区,甚至仅仅依靠总 IgE 水平来判定是否为过敏性疾病。事实上仅依靠总 IgE 升高并不能诊断过敏性疾病,而总 IgE 降低也

不能排除过敏性疾病。临床不乏过敏患者总 IgE 不高,但存在过敏原 sIgE 阳性。

定量检测的血清总 IgE 在过敏性疾病诊治中仍有临床意义:(1) 总 IgE>1 000 kU/L 是变应性支气管肺曲霉病(Allergic bronchopulmonary aspergillosis, ABPA)的主要诊断标准

	三文鱼	鳕鱼	鲤鱼
热稳定蛋白	小清蛋白(Parvalbumin, PV)	Sal s 1	Gad m 1
	原肌球蛋白(Tropomyosin)	Sal s 4	Cyp c 1
	胶原蛋白(Collagen)	Sal s 6	
热不稳定蛋白	烯醇酶(Enolase)	Sal s 2	Gad m 2
	醛缩酶(Aldolase)	Sal s 3	Gad m 3

图 2 鱼肉中主要的热稳定蛋白和热不稳定蛋白

表 7 其他植物类食物过敏原汇总

检测代码	食物名称	科与属	三大家族致敏蛋白组分		
			LTP	Profilin	PR-10
f10	芝麻(Sesame)	芝麻科, 芝麻属			
f11	荞麦(Buckwheat)	蓼科, 荞麦属			
f14	大豆(Soybean)	豆科, 大豆属	Gly m 1	Gly m 3	Gly m 4
f17	榛子(Hazel nut)	桦木科, 榛属	Cor a 8	Cor a 2	Cor a 1
f18	巴西坚果(Brazil nut)	玉蕊科, 巴西栗属			
f20	杏仁(Almond nut)	蔷薇科, 杏属	Pru du 3	Pru du 4	Pru du 10
f36	椰子(Coconut)	棕榈科, 椰子属			
f44	草莓(Strawberry)	蔷薇科, 草莓属	Fra a 3	Fra a 4	Fra a 1
f49	苹果(Apple)	蔷薇科, 苹果属	Mal d 3	Mal d 4	Mal d 1
f91	芒果(Mango)	漆树科, 杧果属		Man i 4	Man i 2
f95	桃子(Peach)	蔷薇科, 桃属	Pru p 3	Pru p 4	Pru p 1
f202	腰果(Cashew)	漆树科, 腰果属			
f203	开心果(Pistachio)	漆树科, 黄连木属			
f210	菠萝(Pineapple)	凤梨科, 凤梨属		Ana c 1	
f256	核桃(Walnut)	胡桃科, 胡桃属	Jug r 3	Jug r 7	Jug r 5
f348	荔枝(Litchi)	无患子科, 荔枝属		Lit c 1	

注:表 7 仅列举了属于以下蛋白组分家族的致敏蛋白组分,空白项意为此类过敏原尚未见报道属于以下蛋白组分家族的致敏蛋白组分,具体如下:LTP:转脂蛋白, lipid transfer protein;对热和消化酶稳定,熟的食物也会引起过敏反应,蔷薇科水果、坚果的 LTP 的 sIgE 阳性代表发生严重过敏反应的风险较高。Profilin:抑制蛋白/肌动蛋白;是一种小的细胞溶质蛋白,存在于几乎所有真核生物中;在植物中抑制蛋白序列的同源性很高,可达 71%~85%;是引起花粉和植物性食物之间发生交叉反应的主要因素之一。PR-10:致病相关蛋白第 10 家族, pathogenesis-related class 10;通常认为是热不稳定蛋白,导致的过敏反应通常局限于口腔,如引起 OAS^[78]

之一,并在病情监测中具有重要意义^[79]。(2)总 IgE 是应用抗 IgE 治疗(奥马珠单抗)时确定给药剂量、频次的重要依据^[80]。(3)应用 sIgE/总 IgE 对过敏原特异性免疫治疗的疗效预测有一定价值^[10, 80]。

(二)过敏原检测报告解读流程(见图 3)

过敏原 sIgE 解读流程的核心是明确过敏原与相应临床过敏症状的关联性,需要通过详细地询问病史,从患者暴露所检测的过敏原以后是否出现与之相应的过敏症状包括类型、时程和场所,以及回避过敏原后相应症状是否减轻或缓解等综合判断。图 3 所示过敏原 sIgE 解读流程为 3 种临床情况提供相应解读路径:路径 1 适用于临床有过敏症状且 sIgE 阳性、路径 2 适用于临床有过敏症状但 sIgE 阴性、路径 3 适用于临床无过敏症状而 sIgE 阳性。以上各路径的步骤 1 均为确认、复核病史,步骤 2 均为确认检验报告类型。

1. 图 3 的路径 1(流程图红色箭头所示):临床有过敏症状且 sIgE 阳性。

(1)图 3 的步骤 1:确认、复核病史。

明确过敏原与相应临床过敏症状的相关性:需要确认、复核患者病史,结合患者暴露于过敏原后到出现与之相应的过敏症状的表现、时程,规避过

敏原后原症状是否减轻或缓解,再次暴露于同一过敏原后症状是否再发等综合判断。由 IgE 介导的过敏性疾病主要临床表现详见表 5。

与吸入过敏原相关的症状包括上、下呼吸道症状,眼部症状,部分吸入过敏原(如尘螨、宠物皮屑)可引起皮肤过敏症状。如患者存在上述症状,应重点关注吸入过敏原;同时注意临床症状是否有季节性、地区性,居住环境是否存在宠物。

与食物过敏原相关的症状包括口腔局部症状(OAS),系统性症状(皮肤、呼吸道、消化道、循环系统),需注意进食至症状出现的时间间隔;幼儿湿疹进食后皮肤症状是否有反复/加重,避食后是否缓解/减轻,再次进食是否重新出现症状^[81]。若患者日常进食并无临床症状,请见图 3 的路径 3。

部分患者可能存在如吸入过敏原-食物交叉过敏,在明确吸入过敏原 sIgE 阳性的临床意义后,对同时存在进食某种食物后有临床症状的患者,应进一步关注其合并的食物过敏。对某种食物过敏原 sIgE 阳性(如花生、大豆、水果等植物来源食物,或虾/蟹等甲壳类食物,或猪牛羊肉等红肉类)的患者,注意询问是否同时存在呼吸道过敏症状,以进一步明确是否存在吸入过敏原-食物交叉过敏。

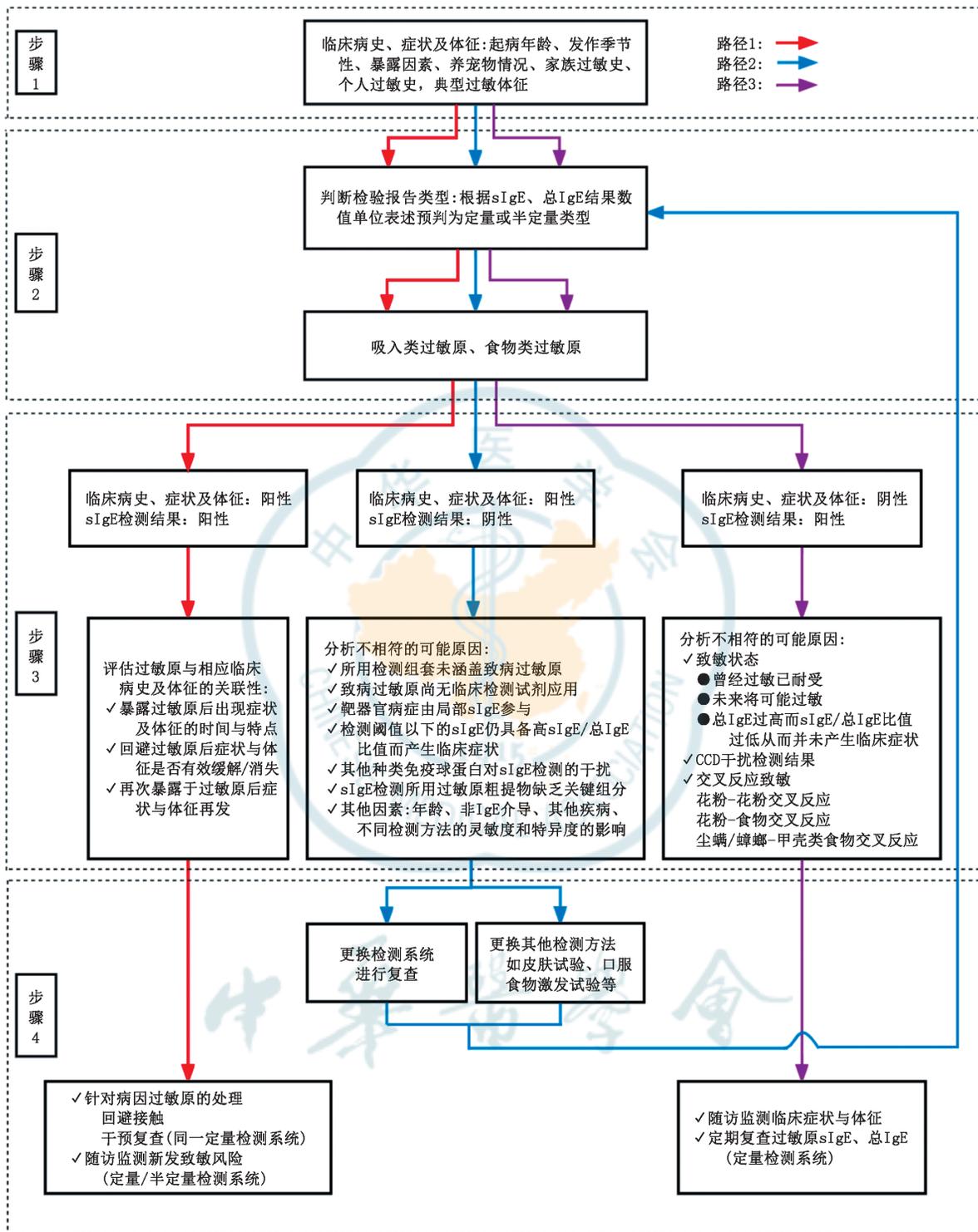


图3 过敏原sIgE解读流程

(2)图3的步骤2:确认检验报告类型。

根据sIgE单位、是否包含总IgE值、是否包含CCD等判断为定量/半定量检测,结合不同检测的优点,如半定量检测多为组套,涵盖过敏原种类相对多,定量检测精确度相对高,利于复查监测对比,

明确上述特点以作为选择检测系统进行复查监测的参考依据。

结果报告单中所查吸入过敏原涵盖的种类,是否包括尘螨、霉菌、树木花粉、杂草花粉、牧草花粉、宠物皮屑等类别,属于混合项抑或单一项;是否包

含 CCD,若 CCD 阳性可能导致多种吸入/食物 sIgE 呈现阳性而无临床意义。

结果报告单中所查食物过敏原涵盖的种类,是否包括牛奶、鸡蛋、小麦、花生、大豆、鱼类、虾/蟹、其他坚果、水果等类别,属于混合项抑或单一项。

(3)图 3 的步骤 3:临床报告解读可能的情况。

对于有临床过敏症状,同时检测到某种或某些过敏原 sIgE 阳性的情况,存在以下几种可能:

1) sIgE 阳性与临床症状有关

检测到的过敏原是真正引起过敏性疾病的原因, sIgE 的浓度越高,发生过敏反应的风险越大;不同年龄,风险也不同。

sIgE 不仅能提供吸入性过敏原的具体致敏信息,还能提示患者未来发生过敏性鼻炎或哮喘的风险^[82-87]。在一项出生队列研究中, Simpson 等发现鼻炎或鼻结膜炎发生的风险随着 sIgE 水平的增加而增加^[88],发生喘息或肺功能下降的风险也显著增加^[89]。尹佳等对 1 013 例夏秋季花粉症患者进行的回顾性研究表明,随着夏秋季花粉 sIgE 水平的增加,过敏性鼻炎患者发生哮喘的风险增加,鼻炎发展至哮喘的进程也越快^[90]。Li 等在一项横断面研究中发现鼻炎和哮喘的严重程度分别与蒿属花粉和尘螨 sIgE 水平正相关^[91]。但也有研究认为哮喘患者的严重程度与 sIgE 水平无显著相关性^[92]。可见,吸入性过敏原 sIgE 水平与疾病严重程度的相关性尚存在争议。

通过食物 sIgE 定量检测结果的浓度,可以识别出极有可能(多数指>95%)对鸡蛋、牛奶、花生或鱼产生临床过敏反应的患者,该浓度界值为诊断食物过敏的阳性预测值(Predicted positive value, PPV)^[93],见表 8。但若食物 sIgE 定量检测结果低于该界值,并不能排除食物过敏,仍需结合患者病史、临床症状及体征等综合判断。

2) sIgE 阳性与临床症状无关

需注意以下可能情况:过敏性疾病是由未知的、非检测范围内的过敏原引起;患者对检测阳性的过敏原已经耐受,过敏症状实质由其他的过敏原所致,特别注意在食物过敏原检测阳性时应加以鉴别。

(4)图 3 的步骤 4:针对病因过敏原的处理:回避接触、干预复查(应使用同一定量检测系统),随访监测新发致敏风险(可使用定量或半定量检测系统),随访监测的总 IgE 及 sIgE 结果的解读路径和步骤如前,进入新一轮流程的步骤 1。

表 8 食物 sIgE 定量检测结果用于诊断食物过敏的 PPV^[94]

过敏原	sIgE(kU _A /L)	PPV(%)
鸡蛋	7	98
婴儿≤2岁	2	95
牛奶	15	95
婴儿≤2岁	5	95
花生	14	95
鱼	20	100
花生坚果	~15	~95
大豆	30	73
小麦	26	74

正确识别引起症状的过敏原(吸入性、食物或药物),可以提供合理的以过敏原为重点的规避方案,并排除不必要的过敏原规避。适当的规避过敏原可以减轻过敏性疾病的症状,如过敏性哮喘,通过相应的过敏原回避,可以改善肺功能及减轻气道过敏反应,并可以减少药物治疗的需要^[95]。

有研究认为婴幼儿食物过敏存在自身自然进程:大多数食物过敏的儿童随着年龄增长可对牛奶、鸡蛋、小麦和大豆产生食物耐受,这些食物过敏在儿童时期的自然缓解率很高,例如牛奶在 5~10 岁时缓解率>50%、鸡蛋在 2~9 岁时缓解率约为 50%、小麦在 7 岁时缓解率为 50%、大豆在 6 岁时缓解率约 45%^[96]。随着时间的推移,食物 sIgE 定量检测水平的下降速度可以预测食物过敏产生耐受性的可能性:以牛奶过敏为例,在 1 年内,如 sIgE 水平下降 50%,发生耐受的的概率为 31%;下降 90% 时的耐受概率为 66%,下降 95% 时的耐受概率为 94%^[97]。因此, sIgE(定量检测)降低速度及降低程度在预测食物耐受和通过口服食物激发试验(Oral food challenge, OFC)方面具有更高的预测价值^[98]。值得注意的是,部分儿童的 sIgE 在随访过程中会出现增高,甚至致敏谱会随着年龄增长而发生变化:出生队列研究显示,婴儿时期鸡蛋过敏的儿童在 4 岁时发生呼吸道过敏性疾病(鼻炎、哮喘)的风险增加^[99];患有某种食物过敏的儿童可能更容易发生多种食物的过敏,约 20%~25% 鸡蛋过敏的婴儿通常会对花生过敏^[100],还有部分花生过敏儿童会发展为坚果过敏^[101]。因此,对食物过敏儿童建议每半年至 1 年使用同一定量检测系统进行 sIgE 复查监测,并定期随访直至完全缓解。

2. 图 3 的路径 2(流程图蓝色箭头所示):临床有过敏症状但 sIgE 检测阴性者。

(1)图3的步骤1:确认、复核病史,详见路径1中步骤1。

(2)图3的步骤2:确认检验报告类型,详见路径1中步骤2。

(3)图3的步骤3:临床报告解读的如下可能情况。

临床病史是准确诊断过敏性疾病的关键,sIgE检测结果可用以辅助诊断。如果sIgE检测呈阴性,但与临床病史及症状不符,需考虑临床结果报告单中所测过敏原种类未能覆盖全部临床可能性,如有条件可考虑更换其他检测系统以涵盖更多种类的过敏原,或进一步通过其他检测手段辅助诊断,如过敏原皮肤试验(包括皮肤点刺试验及皮内试验)、嗜碱性粒细胞活化试验(Basophil activation test, BAT)、肥大细胞活化试验(Mast cell activation test, MAT),必要时还可通过OFC进行明确诊断。

此外,由于目前有些过敏原并无商业试剂进行检测,如患者饲养蜜袋鼯、龙猫且有呼吸道症状,但无法进行检测上述宠物过敏原,必要时可进行现场激发试验明确诊断。

临床工作中,患者有明确过敏症状,但sIgE检测结果为阴性的可能原因:

1)靶器官局部sIgE的作用:部分患者体内IgE局限于靶器官而非均匀分布于全身,如局部过敏性鼻炎,必要时可行鼻黏膜激发试验进一步明确。

2)sIgE/总IgE(使用定量检测系统)比值影响:低水平的总IgE存在于部分过敏个体,虽然其sIgE水平也可能低于检测阈值,但因具有足够高的sIgE/总IgE比值,可结合相应过敏原而激发效应细胞、释放炎症介质^[11,102]。这是因为当某种过敏原sIgE/总IgE越高,意味着效应细胞表面锚定的该过敏原sIgE分布越紧凑,当出现再次过敏原暴露时,效应细胞被激活并释放炎症介质的可能性也就越大^[57]。

3)其他因素影响导致sIgE假阴性:外源性生物制剂如奥马珠单抗、某些人血清抗体例如IgM和IgE类风湿因子、经免疫治疗后高水平特异性IgG抗体,均有可能干扰sIgE抗体测定,从而影响测定的准确性,导致sIgE结果阴性^[103]。

4)过敏原的来源不同:检测试剂的过敏原来源不同(试剂所用过敏原来源于其他国家/地区,与本地区的物种并不相同);使用过敏原粗提物进行检测时,某种关键致敏蛋白组分过低,导致检测产生假阴性结果,该情况可通过组分检测加以诊断。

5)年龄影响:sIgE产生水平与年龄相关,从出生后逐渐增加,在16~19岁达到峰值;对婴幼儿而言,即使sIgE水平低于0.35 kU_A/L不能直接判断为阴性,需要结合患儿的临床症状及其他检查方法如皮肤试验等综合判断,目前尚未寻找到适合婴儿的参考阈值。有研究发现鸡蛋sIgE结果为0.30 kU_A/L时,1岁及以下婴儿发生过敏症状的概率仍为20%~25%^[104]。国外出生队列研究发现,5岁患儿sIgE阳性与临床症状的符合率优于3岁患儿^[105]。因此,有临床过敏症状的婴幼儿,即使食物sIgE定量检测小于0.35 kU_A/L,也要考虑进行该食物的避食诊断,必要时行OFC。

6)非IgE介导:食物过敏的发病机制包括IgE介导和非IgE介导例如IgA介导、T细胞介导、嗜酸性粒细胞介导等,有过敏症状但sIgE阴性时,需注意非IgE介导的过敏反应,常见的有食物蛋白诱发的小肠结肠炎综合征、食物蛋白诱发的结肠直肠炎、食物蛋白诱导的肠病、乳糜泻等,必要时行OFC、麦胶肠病抗体检测、胃肠镜及病理检查等进行确诊,并不是通过食物IgG进行诊断。此外,还有非免疫反应所致食物的其他不良反应:对食物或食物添加剂的异常生理反应,包括代谢性、毒性、药理学以及其他不明机制。

7)其他疾病:例如原发性免疫缺陷病(Primary immunodeficiency diseases, PID)患者表现出比普通入更常见或更严重的过敏症状,同时也有部分患者以过敏为唯一或主要表现,如低丙种球蛋白血症或无丙种球蛋白血症也可有特应性皮炎表现,但由于IgE生成受阻,血清IgE并不增高;大约10%的普通变异型免疫缺陷病(Common variable immunodeficiency, CVID)患者有哮喘和鼻炎表现,但sIgE阴性,当然这也可能从侧面提示上述临床表现并不属于IgE介导的疾病^[106-107]。

8)检测体系:不同检测方法的灵敏度和特异度的影响。

值得注意的是,约2/3的sIgE结果阴性、总IgE数值高的疑似过敏患儿,经33个月后复查会出现sIgE阳性结果^[108]。此外,过敏个体对气传过敏原的致敏谱会发生变化,尤其对存在明显速发型过敏症状的患儿,必要时需定期监测sIgE以监测致敏谱变化^[109]。

此外,临床症状还可能与靶器官局部sIgE、sIgE对过敏原表位识别能力以及sIgE与过敏原亲和力等多种因素有关。当前过敏原体外检测技术

检测的是血清标本中“游离”sIgE,并不能完全代表真正在体内引发过敏反应的“效应”sIgE。因此,在对外过敏原检测报告进行解读时必须全方位考量,结合患者实际情况进行个体化的多因素综合分析判断。

(4)图3的步骤4:判断复查及复查方式的选择,升级复查、更换系统,检测得到的总IgE及sIgE结果的解读路径和步骤如前,进入新一轮流程的步骤2。

如前述,若考虑临床结果报告单中所测过敏原种类未能覆盖嫌疑过敏原,考虑更换其他检测系统以涵盖更多种类的过敏原,或进一步通过其他检测手段辅助诊断。

3. 图3的路径3(流程图紫色箭头所示):临床无过敏症状而sIgE检出阳性者。

(1)图3的步骤1:确认、复核病史,同路径1步骤1。

(2)图3的步骤2:确认检验报告类型,同路径1步骤2。

(3)图3的步骤3:临床报告解读的如下可能情况。

目前有医疗单位仅有过敏原组套sIgE检测(吸入性+食物过敏原),无法进行分开检测或进行某单项过敏原检测,因此可见患者仅有呼吸道症状、进食后并无不适但报告单中食物sIgE阳性的情况,或患者仅秋季有过敏症状、但报告单中春季花粉sIgE亦显示阳性的情况。过敏原检测结果阳性(皮肤试验或血液sIgE检测)仅表明体内存在sIgE(即致敏, sensitization),并不等于该过敏原能导致机体出现临床症状(即过敏, allergy)^[8]。如sIgE结果阳性但患者并无与该过敏原相关的临床症状,应考虑以下可能:

1)致敏状态

①曾经过敏但已耐受:

例如,部分患者可能为既往确有该过敏原所致食物过敏,但现已耐受不再有过敏症状。

②未来可能过敏:

患者既往和目前接触相关过敏原后并无临床症状,需在随访中继续监测并观察后续是否会出现相关过敏症状。

③无效致敏:

虽然部分过敏原sIgE结果阳性,但sIgE/总IgE比值并不高。例如部分特应性皮炎患者的总IgE过高,以致sIgE/总IgE比值低至难以被过敏原桥联

以激活效应细胞^[11,102]。若既往接触相关过敏原后未发生过敏症状,可进行过敏原的排除。

2)CCD干扰检测结果

CCD-sIgE的存在已被证明会对部分过敏原sIgE检测出现假阳性结果或高估真实致敏程度。

临床上约20%~50%的过敏性疾病患者中存在CCD-sIgE阳性,在花粉、食物或昆虫毒液过敏患者中其阳性率甚至超过半数。因此,当同时出现多种过敏原阳性,尤其均为植物类过敏原,应尤其考虑CCD对检测结果的影响。有研究显示CCD-sIgE浓度超过7~10 kU_A/L会导致假阳性几率增加,对于总IgE水平不高且明显低于各项过敏原sIgE数值总和的患者,应特别关注是否受到CCD干扰^[110]。

3)交叉反应致敏

部分过敏原间存在相似的线性或构象表位,使得IgE抗体在与抗原结合时发生不同过敏原间的交叉反应^[111]。常见交叉反应类型包括:

①花粉-花粉交叉反应:

若患者存在多种花粉阳性,需结合患者所在地域、出现症状的季节综合判断是何种花粉过敏原引起,因为花粉过敏原间存在广泛的交叉性,如牧草花粉与杂草花粉、树木花粉同时阳性多由于Phl p 12组分阳性导致,而Phl p 1组分阳性则认为是真正的牧草花粉过敏;桦树花粉Bet v 2组分与其他牧草及杂草花粉存在广泛交叉反应,而Bet v 1组分阳性被认为是真正的桦树花粉过敏;蒿花粉Art v 3组分与其他牧草及杂草花粉存在广泛交叉反应,而Art v 1组分阳性被认为是真正的蒿花粉过敏^[52,112]。

②花粉-食物交叉反应:

以蒿属花粉为例,其致敏蛋白组分Art v 3属LTP家族,与植物源性食物的LTP之间会出现交叉反应。在一项纳入69例蒿花粉过敏患者的研究中,有38例患者对桃过敏,另有21例患者对桃致敏而非过敏(即sIgE阳性,但食用桃后无过敏症状)^[113]。因此,若报告单显示蒿花粉、桃sIgE同时阳性,但患者进食桃后并无不适,需考虑桃sIgE阳性是由于蒿花粉导致的交叉致敏,并不是真正的桃过敏。

若检验结果显示桦树花粉(t3)sIgE阳性,同时合并大豆、花生、榛子sIgE阳性,针对食物过敏原首先需结合患者病史是否存在相关食物过敏表现,若并无食物过敏表现,需考虑是由于与Bet v 1同源的Gly m 4、Ara h 8、Cor a 1组分导致的上述食物sIgE阳性,并不是真正的食物过敏。

小麦的 Tri a 14 组分与多种花粉存在交叉反应,花粉 sIgE 阳性可能导致小麦 sIgE 阳性,但并不一定是真正的小麦过敏。同样,桃的 Pru p 4 组分与多种花粉存在交叉反应,花粉 sIgE 阳性可能导致桃 sIgE 阳性,但可能并不存在桃相关过敏症状。常见花粉-食物交叉反应详见表 4。

③尘螨/蟑螂-甲壳类食物交叉反应:

若检验结果显示尘螨(d1、d2)/蟑螂(i6)sIgE 阳性,同时合并甲壳类食物 sIgE 阳性,针对食物过敏原首先需核实患者病史是否存在相关食物过敏表现,若并无食物过敏表现,则考虑是由于尘螨或蟑螂原肌球蛋白(Der p 10, Bla g 7)组分阳性导致,并不是真正的食物过敏。

(4)图 3 的步骤 4:随访监测临床症状与体征、定期复查过敏原 sIgE、总 IgE(使用定量检测系统),随访监测的总 IgE 及 sIgE 结果的解读路径和步骤如前,进入新一轮流程的步骤 1。

四、结语

过敏原 sIgE 检测已在我国临床广泛使用,已实现对过敏原的定量或半定量检测,为过敏性疾病的病因诊断提供依据。本共识首次在国内制定了 sIgE 解读临床路径,指导临床工作者正确解读不同检测体系的 sIgE 结果,规范诊治过敏性疾病。本共识的发布有助于提高临床工作者对 sIgE 临床意义的理解,为数以亿计的过敏患者提供更好的临床服务,并推进中国过敏性疾病规范化诊疗体系的建设。展望未来,随着蛋白组学的不断进展,基于过敏原组分、表位的 sIgE 诊断将成为新的趋势,有望打破目前过敏原检测种类及手段不足的临床困境,最终实现对过敏性疾病的精准诊断。

执笔人:

关凯(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院变态(过敏)反应科 过敏性疾病精准诊疗研究北京市重点实验室 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心)

向莉(国家儿童医学中心 首都医科大学附属北京儿童医院 过敏反应科 儿科重大疾病研究教育部重点实验室 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心)

关凯和向莉对本文有同等贡献

撰写专家组名单(以下按姓氏汉语拼音排序):

白燕(华中科技大学同济医学院附属协和医院儿科)

鲍燕敏(深圳市儿童医院呼吸科)

陈艳萍(湖南省儿童医院呼吸内科)

陈壮桂(中山大学附属第三医院儿科和变态反应科)

迟磊(大连市妇女儿童医疗中心(集团)呼吸科)

韩晓华(中国医科大学附属盛京医院小儿呼吸科)

郝创利(苏州大学附属儿童医院呼吸科)

胡燕(重庆医科大学附属儿童医院儿保科)

李传保(北京医院检验科 国家老年医学中心 中国医学科学院老年医学研究院)

李岚(江西省儿童医院呼吸内科)

李孟荣(温州医科大学附属第二医院育英儿童医院儿童过敏与免疫科)

李明(昆明市儿童医院呼吸内科)

刘传合(首都儿科研究所附属儿童医院变态反应科)

刘瀚旻(四川大学华西第二医院儿科)

刘杰(解放军总医院第七医学中心检验科)

刘长山(天津医科大学第二医院儿科)

刘志峰(南京医科大学附属儿童医院消化科)

马冬均(乌鲁木齐儿童医院呼吸科)

马丽娟(首都儿科研究所附属儿童医院检验中心)

任华丽(国家电网公司北京电力医院变态反应科 首都医科大学电力教学医院)

任秀敏(河北医科大学第二医院耳鼻咽喉科)

邵洁(上海交通大学医学院附属瑞金医院内科)

沈照波(河南省儿童医院呼吸科)

宋瑜欣(哈尔滨市儿童医院变态反应科)

汤建萍(湖南省儿童医院皮肤科)

汤昱(郑州大学附属儿童医院 河南省儿童医院 郑州儿童医院 呼吸科)

唐力行(国家儿童医学中心 首都医科大学附属北京儿童医院 耳鼻咽喉头颈外科)

唐素萍(福建省福州儿童医院变态反应科)

田曼(南京医科大学附属儿童医院呼吸科)

王良录(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院变态(过敏)反应科 过敏性疾病精准诊疗研究北京市重点实验室 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心)

王晓川(国家儿童医学中心 复旦大学附属儿科医院临床免疫/过敏科)

吴捷(国家儿童医学中心 首都医科大学附属北京儿童医院 消化科)

徐勇胜(天津市儿童医院呼吸科)

张蓉芳(甘肃省妇幼保健院过敏反应科)

张中平(河北省儿童医院呼吸科)

赵京(首都儿科研究所附属儿童医院变态反应科)

郑广力(长春市儿童医院 变态反应科)

郑跃杰(深圳市儿童医院呼吸科)

周薇(北京大学第三医院儿科)

撰写秘书组名单(以下按姓氏汉语拼音排序):

边赛男(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院变态(过敏)反应科 过敏性疾病精准诊疗研究北京市重点实验室 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心)

崔乐(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院变态

(过敏)反应科 过敏性疾病精准诊疗研究北京市重点实验室 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心)

侯晓玲(国家儿童医学中心 首都医科大学附属北京儿童医院过敏反应科 儿科重大疾病研究教育部重点实验室 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心)

皇惠杰(国家儿童医学中心 首都医科大学附属北京儿童医院过敏反应科 儿科重大疾病研究教育部重点实验室 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心)

姜楠楠(国家儿童医学中心 首都医科大学附属北京儿童医院过敏反应科 儿科重大疾病研究教育部重点实验室 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心)

潘周娴(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院变态(过敏)反应科 过敏性疾病精准诊疗研究北京市重点实验室 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心)

魏勉(国家儿童医学中心 首都医科大学附属北京儿童医院过敏反应科 儿科重大疾病研究教育部重点实验室 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心)

郑卉爽(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院变态(过敏)反应科 过敏性疾病精准诊疗研究北京市重点实验室 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Pawankar R, Holgate SJ, Canonica GW, et al. WAO white book on allergy(update 2013) [EB/OL]. (2013-02-10). https://www.worldallergy.org/UserFiles/WAO-White-Book-on-Allergy_web.pdf.
- [2] 尹佳,叶世泰,乔秉泰,等.中国过敏性疾病诊疗体系建立及关键技术研究[J].中国科技成果,2016,17(16):59-59,61. DOI: 10.3772/j.issn.1009-5659.2016.16.023.
- [3] 中华医学会儿科学分会呼吸学组哮喘协作组.中国儿童过敏原检测临床应用专家共识(2021版)[J].中华实用儿科临床杂志,2021,36(6):405-409. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20201130-01832.
- [4] Ansotegui IJ, Melioli G, Canonica GW, et al. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper [J]. World Allergy Organ J, 2020, 13(2): 100080. DOI: 10.1016/j.waojou.2019.100080.
- [5] Wide L, Bennich H, Johansson SG. Diagnosis of allergy by an in-vitro test for allergen antibodies [J]. Lancet (London, England), 1967, 2(7526): 1105-1107. DOI: 10.1016/s0140-6736(67)90615-0.
- [6] 国家药品监督管理局[EB/OL].(2022-05-06).<https://www.nmpa.gov.cn/>.
- [7] Piccoli S, Mehta D, Vitaliti A, et al. 2019 White Paper on Recent Issues in Bioanalysis: FDA Immunogenicity Guidance, Gene Therapy, Critical Reagents, Biomarkers and Flow Cytometry Validation (Part 3-Recommendations on 2019 FDA Immunogenicity Guidance, Gene Therapy Bioanalytical Challenges, Strategies for Critical Reagent Management, Biomarker Assay Validation, Flow Cytometry Validation & CLSI H62) [J]. Bioanalysis, 2019, 11(24): 2207-2244. DOI: 10.4155/bio-2019-0271.
- [8] Cox L, Williams B, Sicherer S, et al. Pearls and pitfalls of allergy diagnostic testing: report from the American College of Allergy, Asthma and Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology Specific IgE Test Task Force [J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2008, 101(6): 580-592. DOI:10.1016/S1081-1206(10)60220-7.
- [9] 罗文婷,廖陈喜,吴丽婷,等.我国过敏原检测技术及过敏性疾病诊断策略的研究[J].中华预防医学杂志,2021,55(9): 1043-1050. DOI:10.3760/cma.j.cn112150-20210308-00227.
- [10] Shamji MH, Kappen JH, Akdis M, et al. Biomarkers for monitoring clinical efficacy of allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma: an EAACI Position Paper [J]. Allergy, 2017, 72(8): 1156-1173. DOI: 10.1111/all.13138.
- [11] Guan K, Li L S, Yin J. Use of sIgE/T-IgE in Predicting Systemic Reactions: Retrospective Analysis of 54 Honeybee Venom Allergy Cases in North China [J]. Chin Med J (Engl), 2016, 129(17): 2091-2095. DOI: 10.4103/0366-6999.189056.
- [12] Li J, Sun B, Huang Y, et al. A multicentre study assessing the prevalence of sensitizations in patients with asthma and/or rhinitis in China[J]. Allergy, 2009, 64(7): 1083-1092. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.01967.x.
- [13] Chen JJ, Zhao Y, Li B, et al. A multicenter study of the clinical features of allergic rhinitis in central China [J]. Am J Rhinol Allergy, 2014, 28(5): 392-396. DOI: 10.2500/ajra.2014.28.4075.
- [14] Wang JR, Wu YY, Li J, et al. Eight Aeroallergen Skin Extracts May Be the Optimal Panel for Allergic Rhinitis Patients in Central China [J]. Int Arch Allergy Immunol, 2017, 173(4): 193-198. DOI: 10.1159/000479429.
- [15] 彭洁雅,杨小华,孙宝清.2种方法检测常见过敏原特异性IgE的比对分析[J].国际检验医学杂志,2014,35(12): 1649-1650. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2014.12.062.
- [16] Lee JH, Park HJ, Park KH, et al. Performance of the PROTIA™ Allergy-Q® System in the Detection of Allergen-specific IgE: A Comparison with the ImmunoCAP® System [J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2015, 7(6): 565-572. DOI: 10.4168/aaair.2015.7.6.565.
- [17] Villalta D, Re MD, Conte M, et al. Allergen component specific ige measurement with the Immulite™ 2000 system: diagnostic accuracy and intermethod comparison [J]. J Clin Lab Anal, 2015, 29(2): 135-141. DOI: 10.1002/jcla.21741.
- [18] Graham F, Bégin P, Paradis L, et al. Comparison of ImmunoCAP and Immulite serum specific IgE assays for the assessment of egg allergy [J]. Allergy Asthma Clin Immunol, 2016, 12: 29. DOI: 10.1186/s13223-016-0134-0.
- [19] 杜文胜,朱杰华,潘丽,等.过敏原特异性IgE抗体定量检测试剂的性能验证[J].临床检验杂志,2020,38(11): 810-814. DOI: 10.13602/j.cnki.jcls.2020.11.03.
- [20] 王和平,郑跃杰,邓继岩,等.2种定量检测方法在儿童血清变应原检测中的相关性[J].中华实用诊断和治疗杂志,2013,27(2): 160-161.
- [21] 杨世青,向莉,皇惠杰,等.荧光酶联免疫法和免疫印迹法检测特异性IgE的阳性检出率的比较分析[J].国际儿科学杂志,2021,48(3): 195-201. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4408.2021.03.012.
- [22] Libeer JC, Hoeyveld EV, Kochuyt AM, et al. In vitro determination of allergen-specific serum IgE. Comparative analysis of three methods [J]. Clin Chem Lab Med, 2007, 45(3): 413-415. DOI: 10.1515/cclm.2007.074.



- [23] 王瑞琦,尹佳.采用酶联免疫捕获法检测过敏原特异性 IgE 抗体的性能评价 [J].中华检验医学杂志,2016,39(11):824-828. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2016.11.007.
- [24] Platts-Mills TA, Heymann PW, Commins SP, et al. The discovery of IgE 50 years later [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2016, 116(3): 179-182. DOI: 10.1016/j.ana.2016.01.003.
- [25] 罗阳,姚煦. IgE 在过敏性疾病中的作用及靶向治疗 [J]. *中华临床免疫和变态反应*, 2021, 15(4): 443-447. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8705.2021.04.014.
- [26] Sacco C, Perna S, Vicari D, et al. Growth curves of "normal" serum total IgE levels throughout childhood: A quantile analysis in a birth cohort [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2017, 28(6): 525-534. DOI: 10.1111/pai.12738.
- [27] Adkinson NF Jr, Bochner BS, Burks AW, et al. *Middleton's Allergy: Principles and Practice* [M]. 8th Ed. Edinburgh: Elsevier, 2013.
- [28] Allergen Nomenclature [EB/OL]. (2022-05-05). <http://www.allergen.org/>.
- [29] Miller JD. The Role of Dust Mites in Allergy [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2019, 57(3): 312-329. DOI: 10.1007/s12016-018-8693-0.
- [30] Asero R, Pravettoni V, Scala E, et al. House Dust Mite-Shrimp Allergen Interrelationships [J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2020, 20(4): 9. DOI: 10.1007/s11882-020-0902-2.
- [31] Santos da Silva E, Asam C, Lackner P, et al. Allergens of *Blomia tropicalis*: An Overview of Recombinant Molecules [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2017, 172(4): 203-214. DOI: 10.1159/000464325.
- [32] 王赛寒,陶宁,许佳,等.中国无爪螨属种类记述 [J]. *中国病原生物学杂志*, 2019, 14(3): 364-365. DOI: 10.13350/j.cjpb.190325.
- [33] de Gier S, Verhoeckx K. Insect (food) allergy and allergens [J]. *Mol Immunol*, 2018, 100: 82-106. DOI: 10.1016/j.molimm.2018.03.015.
- [34] Arruda LK, Barbosa MC, Santos AB, et al. Recombinant allergens for diagnosis of cockroach allergy [J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2014, 14(4): 428. DOI: 10.1007/s11882-014-0428-6.
- [35] Pomés A, Mueller GA, Randall TA, et al. New Insights into Cockroach Allergens [J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2017, 17(4): 25. DOI: 10.1007/s11882-017-0694-1.
- [36] Konradsen JR, Fujisawa T, van Hage M, et al. Allergy to furry animals: New insights, diagnostic approaches, and challenges [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 135(3): 616-625. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.08.026.
- [37] Liccardi G, Triggiani M, Piccolo A, et al. Sensitization to Common and Uncommon Pets or Other Furry Animals: Which May Be Common Mechanisms? [J]. *Transl Med UniSa*, 2016, 14: 9-14.
- [38] Dávila I, Domínguez-Ortega J, Navarro-Pulido A, et al. Consensus document on dog and cat allergy [J]. *Allergy*, 2018, 73(6): 1206-1222. DOI: 10.1111/all.13391.
- [39] Liccardi G, Calzetta L, Salzillo A, et al. Dog allergy: can a prevalent or exclusive sensitization to Can f 5 be considered a lucky or negative event in real life? [J]. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*, 2018, 50(6): 283-285. DOI: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.41.
- [40] Davenport J, Smith D. Equine Hypersensitivity: the Dark Horse of Allergy [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2020, 59(3): 352-358. DOI: 10.1007/s12016-020-08807-4.
- [41] Böhlandt A, Schierl R, Heizinger J, et al. Cow hair allergen concentrations in dairy farms with automatic and conventional milking systems: From stable to bedroom [J]. *Int J Hyg Environ Health*, 2016, 219(1): 79-87. DOI: 10.1016/j.ijheh.2015.09.004.
- [42] Vicente-Serrano J, Caballero ML, Rodríguez-Pérez R, et al. Sensitization to serum albumins in children allergic to cow's milk and epithelia [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2007, 18(6): 503-507. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2007.00548.x.
- [43] Horner WE, Helbling A, Salvaggio JE, et al. Fungal allergens [J]. *Clin Microbiol Rev*, 1995, 8(2): 161-179. DOI: 10.1128/cmr.8.2.161.
- [44] 乔秉善.中国气传真菌彩色图谱[M].北京:中国协和医科大学出版社,2012.
- [45] 关凯,王良录.真菌变态反应研究进展 [J]. *中华临床免疫和变态反应*, 2007, 1(1): 83-89. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8705.2007.01.024.
- [46] López Couso VP, Tortajada-Girbés M, Rodríguez Gil D, et al. Fungi Sensitization in Spain: Importance of the *Alternaria alternata* Species and Its Major Allergen Alt a 1 in the Allergenicity [J]. *J Fungi (Basel)*, 2021, 7(8): 631. DOI: 10.3390/jof7080631.
- [47] 乔秉善.中国气传花粉和植物彩色图谱[M].2版.北京:中国协和医科大学出版社,2014.
- [48] Ihler F, Canis M. Ragweed-induced allergic rhinoconjunctivitis: current and emerging treatment options [J]. *J Asthma Allergy*, 2015, 8:15-24. DOI: 10.2147/jaa.S47789.
- [49] Smith M, Cecchi L, Skjøth CA, et al. Common ragweed: a threat to environmental health in Europe [J]. *Environ Int*, 2013, 61:115-126. DOI: 10.1016/j.envint.2013.08.005.
- [50] D'Amato G, Spiekma FT, Liccardi G, et al. Pollen-related allergy in Europe [J]. *Allergy*, 1998, 53(6):567-578. DOI: 10.1111/j.1398-9995.1998.tb03932.x.
- [51] de Morton J, Bye J, Pezza A, et al. On the causes of variability in amounts of airborne grass pollen in Melbourne, Australia [J]. *Int J Biometeorol*, 2011, 55(4): 613-622. DOI: 10.1007/s00484-010-0361-x.
- [52] Xu Y, Guan K, Sha L, et al. Sensitization Profiles of Timothy Grass Pollen in Northern China [J]. *J Asthma Allergy*, 2021, 14:1431-1439. DOI: 10.2147/jaa.S334183.
- [53] Zhang JX, Chen MH, Gan L, et al. Diversity Patterns of Bermuda Grass along Latitudinal Gradients at Different Temperatures in Southeastern China [J]. *Plants (Basel)*, 2020, 9(12):1778. Doi:10.3390/plants9121778.
- [54] Biedermann T, Winther L, Till SJ, et al. Birch pollen allergy in Europe [J]. *Allergy*, 2019, 74(7): 1237-1248. DOI: 10.1111/all.13758.
- [55] Faber MA, Van Gasse AL, Decuyper, II, et al. Cross-Reactive Aeroallergens: Which Need to Cross Our Mind in Food Allergy Diagnosis? [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2018, 6(6): 1813-1823. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.08.010.
- [56] Jacobsen B, Hoffmann-Sommergruber K, Have TT, et al. The panel of egg allergens, Gal d 1-Gal d 5: Their improved purification and characterization [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2008, 52 Suppl 2: S176-185. DOI: 10.1002/mnfr.200700414.
- [57] Hamilton RG, MacGlashan DW, Saini SS. IgE antibody-specific activity in human allergic disease. *Immunol Res*, 2010, 47: 273-284. DOI: 10.1007/

- s12026-009-8160-3.
- [58] Foong RX, Dantzer JA, Wood RA, et al. Improving Diagnostic Accuracy in Food Allergy [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021, 9(1): 71-80. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.09.037.
- [59] 刘珂,熊丽姬,高金燕,等.热加工对鸡蛋中4种主要过敏原结构的影响[J]. *食品科学*, 2017, 38(23): 51-58. DOI: 10.7506/spkx1002-6630-201723009.
- [60] Horino S, Kitazawa H, Satou T, et al. Hyperresponsiveness to Boiled Egg Yolk in Early Life Leads to Prolonged Egg Allergy [J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2019, 11(3): 433-437. DOI: 10.4168/aaair.2019.11.3.433.
- [61] Nowak-Węgrzyn A, Lawson K, Masilamani M, et al. Increased Tolerance to Less Extensively Heat-Denatured (Baked) Milk Products in Milk-Allergic Children [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2018, 6(2): 486-495. e485. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.10.021.
- [62] Bloom KA, Huang FR, Bencharitwong R, et al. Effect of heat treatment on milk and egg proteins allergenicity [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2014, 25(8): 740-746. DOI: 10.1111/pai.12283.
- [63] Gomaa A, Boye J. Impact of irradiation and thermal processing on the immunochemical detection of milk and egg allergens in foods [J]. *Food Res Int*, 2015, 74: 275-283. DOI: 10.1016/j.foodres.2015.05.023.
- [64] Bavaro SL, De Angelis E, Barni S, et al. Modulation of Milk Allergenicity by Baking Milk in Foods: A Proteomic Investigation [J]. *Nutrients*, 2019, 11(7): 1536. DOI: 10.3390/nu11071536.
- [65] Järvinen KM, Chatchatee P. Mammalian milk allergy: clinical suspicion, cross-reactivities and diagnosis [J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2009, 9(3):251-258. DOI: 10.1097/ACI.0b013e328323b3f33.
- [66] Mamikoglu B. Beef, pork, and milk allergy (cross reactivity with each other and pet allergies) [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2005, 133(4): 534-537. DOI: 10.1016/j.otohns.2005.07.016.
- [67] Wilson JM, Platts-Mills TAE. Meat allergy and allergens [J]. *Mol Immunol*, 2018, 100: 107-112. DOI: 10.1016/j.molimm.2018.03.018.
- [68] The platform for allergen knowledge. Ovi a (Meat) [EB/OL]. [2019-8-22]. http://www.allergome.org/script/dettagliophp?id_molecole=2061.
- [69] UniProt. Albu_Sheep[EB/OL]. [2022-2-23]. <https://www.uniprot.org/uniprot/P14639>.
- [70] Ruethers T, Raith M, Sharp MF, et al. Characterization of Ras k 1 a novel major allergen in Indian mackerel and identification of parvalbumin as the major fish allergen in 33 Asia-Pacific fish species [J]. *Clin Exp Allergy*, 2018, 48(4): 452-463. DOI: 10.1111/cea.13069.
- [71] Ruethers T, Taki AC, Karnaneedi S, et al. Expanding the allergen repertoire of salmon and catfish [J]. *Allergy*, 2021, 76(5): 1443-1453. DOI: 10.1111/all.14574.
- [72] Raith M, Klug C, Sesztak-Greinecker G, et al. Unusual sensitization to parvalbumins from certain fish species [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2014, 113(5): 571-572. e573. DOI: 10.1016/j.anai.2014.08.001.
- [73] Laurchan P, E-Kobon T, Srisapoome P, et al. Molecular Characterization and Cross-Allergenicity of Tropomyosin from Freshwater Crustaceans [J]. *J Agric Food Chem*, 2021, 69(29): 8247-8256. DOI: 10.1021/acs.jafc.1c00934.
- [74] Ricci G, Andreozzi L, Cipriani F, et al. Wheat Allergy in Children: A Comprehensive Update [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2019,55(7):400. DOI: 10.3390/medicina55070400.
- [75] Dang TD, Tang M, Choo S, et al. Increasing the accuracy of peanut allergy diagnosis by using Ara h 2 [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 129(4): 1056-1063. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.01.056.
- [76] Klemans RJ, Otte D, Knol M, et al. The diagnostic value of specific to Ara h 2 to predict peanut allergy in children is comparable to a validated and updated diagnostic prediction model [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 131(1): 157-163. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.08.010.
- [77] Abrams EM, Chan ES, Sicherer S. Peanut Allergy: New Advances and Ongoing Controversies [J]. *Pediatrics*, 2020, 145(5): 2019-2102. DOI: 10.1542/peds.2019-2102.
- [78] Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2016, 27 Suppl 23: 1-250. DOI: 10.1111/pai.12563.
- [79] Jiang NN, Xiang L. Allergic bronchopulmonary aspergillosis misdiagnosed as recurrent pneumonia [J]. *Asia Pac Allergy*, 2020, 10(3): e27. DOI: 10.5415/apallergy.2020.10.e27.
- [80] 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心,中华医学会儿科学分会呼吸学组哮喘协作组,中国医药教育协会儿科专业委员会,等.奥马珠单抗在儿童过敏性哮喘临床应用专家共识[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2021, 36(12): 881-890. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20210531-00621.
- [81] Anvari S, Miller J, Yeh CY, et al. IgE-Mediated Food Allergy [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2019, 57(2): 244-260. DOI: 10.1007/s12016-018-8710-3.
- [82] 尹佳,岳凤敏,王良录,等.夏秋季花粉症患者合并变应性鼻炎和变应性哮喘情况及其相互关系的研究[J]. *中华医学杂志*, 2005, 85(24): 1683-1687. DOI: 10.3760/j: issn: 0376-2491.2005.24.008.
- [83] 尹佳,岳凤敏,王良录,等.夏秋季花粉症患者变应性鼻炎发展至变应性哮喘进程的临床研究[J]. *中华医学杂志*, 2006, 86(23): 1628-1632. DOI: 10.3760/j:issn:0376-2491.2006.23.011.
- [84] 尹佳,王瑞琦,何海娟,等.皮内试验和血清特异性IgE检测在诊断葎草花粉症中的临床价值[J]. *中华医学杂志*, 2006, 86(27): 1906-1911. DOI: 10.3760/j:issn:0376-2491.2006.27.010.
- [85] 尹佳,王瑞琦,何海娟,等.应用皮内试验和血清特异性IgE诊断蒿属花粉症的临床价值[J]. *中华医学杂志*, 2006, 86(25): 1759-1763. DOI: 10.3760/j:issn:0376-2491.2006.25.010.
- [86] Cox L. Overview of serological-specific IgE antibody testing in children [J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2011, 11(6): 447-453. DOI: 10.1007/s11882-011-0226-3.
- [87] Yunginger JW, Ahlstedt S, Eggleston PA, et al. Quantitative IgE antibody assays in allergic diseases [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2000, 105(6 Pt 1): 1077-1084. DOI: 10.1067/mai.2000.107041.
- [88] Marinho S, Simpson A, Söderström L, et al. Quantification of atopy and the probability of rhinitis in preschool children: a population-based birth cohort study [J]. *Allergy*, 2007, 62(12): 1379-1386. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01502.x.
- [89] Simpson A, Soderstrom L, Ahlstedt S, et al. IgE antibody quantification and the probability of wheeze in preschool children [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2005, 116(4): 744-749. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.06.032.
- [90] Cui L, Yin J. Association of serum specific IgE levels with

- asthma in autumn pollen-induced allergic rhinitis: A retrospective analysis [J]. *J Asthma*, 2019, 56(5): 505-511. DOI: 10.1080/02770903.2018.1466316.
- [91] Li J, Huang Y, Lin X, et al. Influence of degree of specific allergic sensitivity on severity of rhinitis and asthma in Chinese allergic patients [J]. *Respir Res*, 2011, 12(1): 95. DOI: 10.1186/1465-9921-12-95.
- [92] Siroux V, Kauffmann F, Pison C, et al. [Multidimensional character of asthma severity in the EGEA study] [J]. *Rev Mal Respir*, 2004, 21(5 Pt 1): 917-924. DOI: 10.1016/s0761-8425(04)71473-4.
- [93] Sampson HA, Ho DG. Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1997, 100(4): 444-451. DOI: 10.1016/s0091-6749(97)70133-7.
- [94] Sampson HA. Food allergy--accurately identifying clinical reactivity [J]. *Allergy*, 2005, 60 Suppl 79: 19-24. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2005.00853.x.
- [95] Kalayci O, Miligkos M, Pozo Beltrán CF, et al. The role of environmental allergen control in the management of asthma [J]. *World Allergy Organ J*, 2022, 15(3): 100634. DOI: 10.1016/j.waojou.2022.100634.
- [96] Eigenmann PA, Atanaskovic-Markovic M, O'B Hourihane J, et al. Testing children for allergies: why, how, who and when: an updated statement of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Section on Pediatrics and the EAACI-Clemens von Pirquet Foundation [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2013, 24(2): 195-209. DOI: 10.1111/pai.12066.
- [97] Shek LP, Soderstrom L, Ahlstedt S, et al. Determination of food specific IgE levels over time can predict the development of tolerance in cow's milk and hen's egg allergy [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2004, 114(2): 387-391. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.04.032.
- [98] Savage J, Sicherer S, Wood R. The Natural History of Food Allergy [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2016, 4(2): 196-203; quiz 204. DOI: 10.1016/j.jaip.2015.11.024.
- [99] Tariq SM, Matthews SM, Hakim EA, et al. Egg allergy in infancy predicts respiratory allergic disease by 4 years of age [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2000, 11(3): 162-167. DOI: 10.1034/j.1399-3038.2000.00077.x.
- [100] Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, et al. Identifying infants at high risk of peanut allergy: the Learning Early About Peanut Allergy (LEAP) screening study [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 131(1): 135-143, e131-112. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.09.015.
- [101] Clark AT, Ewan PW. The development and progression of allergy to multiple nuts at different ages [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2005, 16(6): 507-511. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2005.00310.x.
- [102] Hamilton RG, Oppenheimer J. Serological IgE Analyses in the Diagnostic Algorithm for Allergic Disease [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2015, 3(6): 833-840; quiz 841-832. DOI: 10.1016/j.jaip.2015.08.016.
- [103] Hamilton RG, Hemmer W, Nopp A, et al. Advances in IgE Testing for Diagnosis of Allergic Disease [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2020, 8(8): 2495-2504. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.07.021.
- [104] Komata T, Söderström L, Borres MP, et al. The predictive relationship of food-specific serum IgE concentrations to challenge outcomes for egg and milk varies by patient age [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, 119(5): 1272-1274. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.01.038.
- [105] Mustonen N, Siljander H, Niemelä O, et al. Allergy-Related Symptoms Are Poorly Predicted by IgE and Skin Prick Testing in Early Life [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2021, 182(7): 574-584. DOI: 10.1159/000512109.
- [106] Agondi RC, Barros MT, Rizzo LV, et al. Allergic asthma in patients with common variable immunodeficiency [J]. *Allergy*, 2010, 65(4): 510-515. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02211.x.
- [107] Sokol K, Milner JD. The overlap between allergy and immunodeficiency [J]. *Curr Opin Pediatr*, 2018, 30(6): 848-854. DOI: 10.1097/mop.0000000000000697.
- [108] Lin IH, Tsai MC, Chen JP, et al. Allergic children with extremely high total IgE but no allergen identified in the initial screening panel [J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2021, 54(3): 474-481. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.01.001.
- [109] Shin JH, Lee DH. How does the pattern of aeroallergen sensitization change over time across all ages? [J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2017, 7(7): 652-659. DOI: 10.1002/alr.21942.
- [110] Hemmer W, Altmann F, Holzweber F, et al. ImmunoCAP cellulose displays cross-reactive carbohydrate determinant (CCD) epitopes and can cause false-positive test results in patients with high anti-CCD IgE antibody levels [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(1): 372-381, e373. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.04.028.
- [111] Werfel T, Asero R, Ballmer-Weber BK, et al. Position paper of the EAACI: food allergy due to immunological cross-reactions with common inhalant allergens [J]. *Allergy*, 2015, 70(9): 1079-1090. DOI: 10.1111/all.12666.
- [112] Li JD, Gu JQ, Xu YY, et al. Serum IgE profiles in Chinese pollinosis patients with grass pollen sensitisation [J]. *World Allergy Organ J*, 2022, 15(1): 100624. DOI: 10.1016/j.waojou.2021.100624.
- [113] Deng S, Yin J. Mugwort Pollen-Related Food Allergy: Lipid Transfer Protein Sensitization and Correlation With the Severity of Allergic Reactions in a Chinese Population [J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2019, 11(1): 116-128. DOI: 10.4168/aair.2019.11.1.116.