

H₁受体拮抗剂治疗儿童变态反应性疾病的指南与共识:一项评价研究

周欣¹,周鹏翔^{2,3*},周薇⁴,翟所迪^{2,3}

1. 首都儿科研究所附属儿童医院 药学部,北京 100020;2. 北京大学第三医院 药剂科,4. 儿科,北京 100191;3. 北京大学医学部 药物评价中心,北京 100191

【摘要】目的 总结非静脉途径的H₁受体拮抗剂用于治疗儿童变态反应性疾病的推荐意见,并评价指南/共识的质量,为该领域的药物治疗和指南制订提供参考。**方法** 检索PubMed、Embase、万方、中国知网和中国生物医学文献服务系统数据库,检索时限为建库至2020年11月19日,纳入非静脉途径给药的H₁受体拮抗剂用于治疗儿童变态反应性疾病的指南/共识。根据不同疾病,定性总结指南/共识中有关H₁受体拮抗剂的推荐意见。采用临床指南研究与评估系统II(AGREE II)工具,对各纳入指南/共识从范围和目的、参与人员、严谨性、清晰性、应用性、独立性6个维度进行质量评价,并计算ICC值以评估结果一致性。**结果** 共纳入11篇文献,分别来自中国、英国和其他地区或国际组织,制订年限为2000—2019年。AGREE II评价结果提示,仅有范围和目的、清晰性及应用性3个领域平均得分>50%,参与人员、严谨性和独立性的得分普遍较低,整体质量中等。推荐意见方面,各指南/共识均推荐第二代H₁受体拮抗剂作为大部分儿童变态反应性疾病的首选药物,部分指南/共识因第一代H₁受体拮抗剂的潜在不良反应,不推荐其作为儿童的常规治疗药物。不同指南/共识对同一疾病的升阶梯或联合治疗方案的推荐略有不同,升阶梯或联合方案主要包括鼻用糖皮质激素、白三烯受体拮抗剂、环孢素等。**结论** 目前非静脉途径给药的H₁受体拮抗剂用于治疗儿童变态反应性疾病的指南/共识的制订质量中等,第二代H₁受体拮抗剂是大多数儿童变态反应性疾病的治疗首选。将来指南的制订应在提升指南质量的同时,进一步考虑儿童用药的特殊性。

【关键词】 儿童;H₁受体拮抗剂;变态反应性疾病;指南;AGREE II

【中图分类号】 R976

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2021)10-0033-07

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.10.007

Guidelines and consensuses evaluation of H₁-antihistamines in the treatment of allergic diseases in children: an evaluation and review

ZHOU Xin¹, ZHOU Peng-xiang^{2,3*}, ZHOU Wei⁴, ZHAI Suo-di^{2,3}

1. Department of Pharmacy, Children's Hospital Affiliated to Capital Institute of Pediatrics, Beijing 100020, China; 2. Department of Pharmacy, 4. Department of Pediatrics, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; 3. Institute for Drug Evaluation, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China

【Abstract】Objective To summarize the recommendations for the use of non-venous H₁-antihistamines for the treatment of allergic diseases in children, and to evaluate the methodological quality of guidelines and consensuses, so as to provide a reference for pharmacotherapy and the development of guidelines. **Methods** Literatures were systematically retrieved from PubMed, Embase, Wanfang, CNKI and SinoMed from the inception to 19th November, 2020. Guidelines or consensuses for the non-venous H₁-antihistamine treatments for allergic diseases in children were included. The recommendations from guidelines and consensuses were qualitatively summarized according to the diseases. Each of the included guidelines or consensuses was assessed by using the AGREE II instrument with six quality domains, i. e., "scope and purpose" "stakeholder involvement"

基金项目:十三五国家科技重大专项:儿科常见病示范性新药临床评价技术平台建设(2017ZX09304029-005-02)

*通信作者:周鹏翔, E-mail: pxzhou0427@bjmu.edu.cn

"rigour of development" "clarity of presentation" "applicability" and "editorial independence", with calculating ICC values to assess the consistencies. **Results** A total of 11 literatures were included, which were from China, the United Kingdom, or other regions/international organizations, ranging from 2000 to 2019. The AGREE II evaluation results indicated that only three domains ("scope and purpose" "clarity of presentation" "applicability") were averagely scored more than 50%; the scores for "stakeholder involvement" "rigour of development" and "editorial independence" were generally much lower. The overall evaluation of included guidelines or consensuses was moderate-quality. All guidelines and consensuses recommended that second generation H_1 -antihistamines as a first choice for most kinds of pediatric allergic diseases; several guidelines and consensuses recommended against the routine use of first-generation H_1 antihistamines in children due to potential adverse reactions. Furthermore, it was suggested that the escalation or combination therapeutic schedules for certain diseases were different, including medications like intranasal corticosteroids, leukotrienes receptor antagonists, ciclosporins, etc. **Conclusion** The overall quality of the guidelines and consensuses for the use of non-venous H_1 -antihistamines in the treatments of children allergic diseases is moderate. The second-generation H_1 -antihistamines are considered as first-line medications for most allergic diseases in children. It is suggested that the formulation of guidelines should further consider the particularity of children's medication while improving the quality of guidelines.

【Key words】 children; H_1 -antihistamines; allergic diseases; guidelines; AGREE II

变态反应性疾病是全球常见的儿科疾病,随着环境气候和生活习惯的改变,变应性鼻炎、过敏性鼻炎、荨麻疹等疾病的发病率在全球均呈现上升的趋势^[1-4]。变态反应性疾病由不同致病介质介导,其中组胺是最常见的介质之一, H_1 受体拮抗剂(antihistamines)是用于治疗组胺相关的变态反应性疾病的重要药物。第一代 H_1 受体拮抗剂普遍具有镇静作用,第二代 H_1 受体拮抗剂(non-sedating H_1 antihistamines, nsAH)则不具有显著的镇静作用。目前,全球已有多个国家制订了儿童变态反应性疾病的诊疗指南和专家共识,但随着临床研究的深入开展、治疗药物种类逐渐增多,儿科临床医务工作者对 H_1 受体拮抗剂的应用地位、选择与使用时机等问题可能存在困惑。

临床指南研究与评估工具(Appraisal of guidelines for research and evaluation II, AGREE II)是由国际指南研究与评价协会制订的评价工具,用于帮助评估指南的方法学质量和整体质量^[5]。本研究采用AGREE II评价工具,对目前国内外非静脉途径给药的 H_1 受体拮抗剂治疗儿童变态反应性疾病指南/共识的推荐意见进行分析对比,并开展质量评价,旨在为儿童变态反应性疾病应用 H_1 受体拮抗剂提供临床参考。

1 资料与方法

1.1 资料

本研究对儿童变态反应性疾病使用非静脉途径

H_1 受体拮抗剂的临床实践指南或专家共识进行总结与评价。纳入标准:①指南或共识涉及人群为患有变态反应性疾病的儿童(<18岁);②内容涉及 H_1 受体拮抗剂在变态反应性疾病中的治疗与管理。排除标准:①文献语言非中英文;②无法获得全文的指南/共识;③已纳入文献语言指南/共识的既往版本。

1.2 方法

1.2.1 检索策略 检索PubMed、Embase、WanFang Data、CNKI 和 SinoMed 数据库,检索时限为建库至2020年11月19日。中英文检索策略由“常用 H_1 受体拮抗剂(如西替利嗪、氯雷他定、左西替利嗪、地氯雷他定、氯苯那敏等)或 H_1 受体拮抗剂”和“指南或共识”的主题词结合自由词组成,并通过限定儿童检索词或使用过滤器限定儿童人群,手工补充检索纳入研究的参考文献。

1.2.2 文献筛选与数据处理 根据纳入与排除标准,2名研究者依次阅读题目、摘要和全文后独立筛选文献,并交叉核对,当遇分歧时,与第三方研究者讨论解决。研究者通过阅读全文,提取纳入文献的第一作者、发表年份、国家、制订组织、疾病种类、人群、是否循证,以及推荐意见等信息。

1.2.3 质量评价 采用AGREE II对纳入指南/共识的质量进行评价。由2名接受过培训的研究者对6个领域(范围和目的、参与人员、严谨性、清晰性、应用性、独立性)、23个条目进行独立评分,如遇分歧,通过讨论或与第三位研究者协商解决。每个条目和全面评价按

7分划分等级,完全满足评价标准时给7分,无此项内容时给1分,不能满足全部标准时给2~6分,具体评分细则由研究者共同讨论决定。各领域的质量分值=(实际得分-最低可能得分)/(最高可能得分-最低可能得分)×100%,该数值越大表示越符合条目要求。

1.3 统计分析

采用组内相关系数(intra-class correlation coefficient, ICC)对评价结果进行一致性检验。采用SPSS 23.0计算ICC值,ICC根据常用的临界值进行分类,即异质性较差(<0.40)、一般(0.40~0.59)、良好(0.60~0.74)或较好(0.75~1.00)^[6],当ICC值<

0.75时,2名研究者在充分讨论并统一标准后重新评价。对纳入文献的H₁受体拮抗剂相关推荐意见进行描述性分析。

2 结果

2.1 一般情况

初步检索到相关文献512篇,根据纳入与排除标准剔除不符合标准的文献,最终纳入6部临床实践指南^[8,10-11,13,15-16]与5篇专家共识^[7,9,12,14,17]。其中包括3篇中文与8篇英文文献,分别来自中国^[7-9]、英国^[10-12]、意大利^[13]、德国^[14]和国际组织^[15-17],文献基本信息详见表1。

表1 纳入指南与共识的基本信息

作者及年份	指南名称	病种	涵盖人群	是否循证制订
中华医学会变态反应学分会儿童过敏和哮喘学组等,2018 ^[7]	抗组胺H ₁ 受体药在儿童常见过敏性疾病中应用的专家共识	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、过敏性胃肠疾病、荨麻疹	儿童	是
中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组等,2016 ^[8]	变应性鼻炎诊断和治疗指南	过敏性鼻炎	成人及儿童	否
中国医师协会儿科医师分会儿童耳鼻咽喉专业委员会,2019 ^[9]	抗组胺药治疗婴幼儿过敏性鼻炎的临床应用专家共识	过敏性鼻炎	婴幼儿	否
Powell 2007 ^[10]	BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema	慢性荨麻疹	成人及儿童	是
Muraro 2007 ^[15]	The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology	严重过敏反应	儿童	是
Zuberbier 2009 ^[16]	EAACI/GA ² LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria	荨麻疹	成人及儿童	是
Caffarelli 2019 ^[13]	Management of chronic urticaria in children: a clinical guideline	慢性荨麻疹	儿童	是
Van Cauwenberge 2000 ^[17]	Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis	过敏性鼻炎	成人及儿童	否
Grattan 2007 ^[11]	Guidelines for evaluation and management of urticaria in adults and children	荨麻疹	成人及儿童	否
Metz 2013 ^[14]	Chronic pruritus associated with dermatologic disease in infancy and childhood: Update from an interdisciplinary group of dermatologists and pediatricians	特应性皮炎、慢性自发性荨麻疹	婴幼儿及儿童	否
Noronha 2017 ^[12]	Diagnosis and management of allergic rhinitis in children	过敏性鼻炎	儿童	否

2.2 质量评价

2.2.1 一致性检验 评价结果显示,所有条目的总ICC值为0.965,各指南/共识ICC结果均 ≥ 0.75 , F 检验结果为 $P < 0.01$,提示AGREE II评价结果的一致性较高。详见表2。

2.2.2 各领域标准化得分 AGREE II质量评价详细分值见表2。①范围和目的领域中,各指南/共识均能较好的描述总目的、涵盖的卫生问题以及针对的目标人群。②参与人员领域中,所有指南/共识均没有明确纳入患者及公众的意见。③严谨性领域中,其中5部指南/共识检索了数据库并列出了证据等级量表或推荐强度分级^[7, 10, 13, 15-16],只有3部指南/共识描述了推荐意见的形成方法^[10, 14, 16],4部指南/共识提及外审但均未清楚描述外部评审目的、成员及方法学^[10-11, 15, 17],5部指南/共识简单陈述了更新计划^[10, 13-16]。④清晰性领域中,大部分指南/共识^[8-17]的推荐意见较为明确且容易识别,使用了流程图、推荐意见小结等方式突出强调。⑤应用性领域中,9部指南/共识给出了利于推广实施的工具,例如给予患者具有指导意义的宣传画册^[8-10, 12-17],9部指南/共识简单提及治疗费用和成本问题^[7-9, 12-17],1部指南给出了

完整、详细的疗效评价体系^[8]。⑥“独立性”领域中,仅有3部指南/共识记录了有无资助机构^[13-14, 16],5部指南/共识声明了制订小组成员有无利益冲突^[10-14]。

2.3 药物治疗

2.3.1 过敏性鼻炎 共有5部指南/共识对儿童过敏性鼻炎(allergic rhinitis, AR)的药物治疗给出了推荐意见^[7-9, 12, 17],所有指南/共识均推荐口服nsAH为首选治疗方案,另外一线推荐方案也可选择nsAH鼻喷剂^[8-9, 12, 17]、糖皮质激素鼻喷剂^[7-8, 17]或白三烯受体拮抗剂(leukotriene receptor antagonists, LTRA)^[8]。考虑到第一代H₁受体拮抗剂具有显著的镇静作用,3部指南/共识不推荐第一代H₁受体拮抗剂作为AR患儿的常规治疗方案^[7-8, 12]。

当一线治疗方案效果不理想时,4部共识推荐在口服nsAH的基础上联用糖皮质激素鼻喷剂^[7, 9, 12, 17],而2部共识推荐单独使用儿童剂量的糖皮质激素鼻喷剂,若效果不佳时再联合用药^[9, 17],3部指南/共识认为糖皮质激素鼻喷剂联合鼻用H₁受体拮抗剂鼻喷剂对中重度AR患儿疗效较好^[8-9, 12]。若以上联用方案仍然无法有效地控制症状,则应考虑免疫疗法等其他治疗方案^[7-8, 12, 17]。大部分指南/共识提出,尽管口服

表2 纳入指南/共识的AGREE II评价结果

文献	范围和目的 (%)	参与人员 (%)	严谨性 (%)	清晰性 (%)	应用性 (%)	独立性 (%)	全面评价 (%)	ICC 值
邓力 2018 ^[7]	72.22	30.56	29.17	47.22	33.33	0.00	41.67	0.906
程雷 2016 ^[8]	86.11	38.89	14.58	80.56	62.50	0.00	66.67	0.928
许政敏 2019 ^[9]	80.56	41.67	11.46	94.44	54.17	0.00	66.67	0.937
Powell 2007 ^[10]	88.89	72.22	61.46	100.00	35.42	29.17	83.33	0.964
Muraro 2007 ^[15]	77.78	52.78	51.04	91.67	66.67	0.00	66.67	0.910
Zuberbier 2009 ^[16]	75.00	47.22	61.46	77.78	70.83	50.00	66.67	0.924
Caffarelli 2019 ^[13]	91.67	52.78	63.54	75.00	64.58	91.67	58.33	0.910
Cauwenberge 2000 ^[17]	55.56	50.00	22.92	91.67	47.92	0.00	58.33	0.945
Grattan 2007 ^[11]	72.22	44.44	35.42	80.56	16.67	45.83	50.00	0.925
Metz 2013 ^[14]	77.78	55.56	27.08	77.78	62.50	83.33	50.00	0.915
Noronha 2017 ^[12]	72.22	47.22	12.50	83.33	54.17	45.83	58.33	0.938
平均分	77.27	48.49	35.51	81.82	51.71	31.44	60.61	-

注:ICC表示组内相关系数;-表示无

H₁受体拮抗剂能明显缓解鼻痒、喷嚏、流涕等鼻部症状,但对鼻塞效果欠佳^[7-8, 12, 17]。

对于以鼻塞为主要症状的患儿,指南/共识推荐糖皮质激素鼻喷剂^[12, 17]、nsAH鼻喷剂或口服LTRA比口服nsAH效果更佳^[7-8],AR急性发作可选择nsAH鼻喷剂^[7]。另外,2部共识认为鼻塞的患儿可以在口服nsAH的基础上添加LTRA联合治疗^[9, 12],1部共识提出鼻塞症状较重的患儿可在nsAH和糖皮质激素鼻喷剂的基础上联合应用口服LTRA^[7]。

2.3.2 荨麻疹 7部指南/共识推荐口服nsAH作为荨麻疹患儿的首选治疗方案^[7, 10-11, 13-16]。2部指南不推荐儿童常规使用第一代H₁受体拮抗剂^[13, 16]。

当标准剂量治疗效果欠佳时,6部指南/共识推荐增加nsAH的剂量或更换另一种nsAH^[7, 10-11, 13-14, 16],4部指南/共识提出剂量可增加至标准剂量的4倍^[7, 13-14, 16]。若增加剂量无法有效控制症状,可以在nsAH的基础上联合另一种nsAH或第一代H₁受体拮抗剂(晚间服用)^[7, 10-11]。若仍然达不到满意的治疗效果,可以尝试联合使用H₂受体拮抗剂、LTRA或环孢素等其他药物^[10-11, 13-14, 16]。在更换治疗方案前,nsAH应使用至足疗程,以发挥出最大作用^[7, 16]。

2.3.3 其他变态反应性疾病 对于过敏性结膜炎,局部H₁受体拮抗剂为主要治疗药物之一,如果有眼外症状可以口服H₁受体拮抗剂^[7]。对于特应性皮炎(atopic dermatitis, AD),目前没有足够证据支持H₁受体拮抗剂对AD引起的皮肤瘙痒有效^[14]。2部共识推荐因瘙痒而睡眠不佳的AD患儿使用第一代H₁受体拮抗剂^[7, 14]。对于严重过敏反应,没有证据支持H₁受体拮抗剂对其有效,应在有条件的情况下尽快给予肌肉注射肾上腺素^[15]。对于过敏性胃肠疾病,H₁受体拮抗剂可以缓解由组胺引起的炎症反应^[7]。对于严重持续哮喘,H₁受体拮抗剂可能没有明显作用,但对于中度持续哮喘则可将H₁受体拮抗剂的剂量提高2~3倍,以达到扩张支气管的作用^[7]。

3 讨论

本研究对11篇儿童变态反应性疾病的指南/共识进行了较为全面的总结与分析,并采用AGREE II工具对其制订质量进行了全面评估,为患有变态反应性疾

病的儿童合理使用H₁受体拮抗剂提供了定性的证据总结与定量的证据质量结果。

变态反应性疾病包括IgE介导或非IgE介导的异常免疫应答^[18],由多种免疫细胞和免疫因子参与,本研究主要讨论组胺相关的变态反应性疾病。组胺储存在肥大细胞和嗜碱粒细胞中,当受到过敏原刺激时,细胞发生脱颗粒并释放组胺和其他炎性介质^[19]。当组胺与H₁受体相结合时,会引起一系列组织反应,如血管扩张、渗出液增加、瘙痒等症状。H₁受体拮抗剂可以通过与组胺竞争H₁受体和减少组胺的释放^[20-21],从而缓解组胺引起的各种过敏症状,因此H₁受体拮抗剂是变态反应性疾病的药物治疗基石。然而,抗组胺药对一些非组胺介导的变态反应性疾病引起的过敏症状效果甚微,例如,AD是一种与遗传过敏素质有关的慢性炎症性皮肤病^[22],其引起的瘙痒与慢性荨麻疹引起的瘙痒在病理生理学上不同^[23],因此AD相关指南/共识中不推荐H₁受体拮抗剂作为首选^[14, 24]。

目前H₁受体拮抗剂普遍被分为具有镇静作用的第一代H₁受体拮抗剂和镇静作用微弱的nsAH两类。第一代H₁受体拮抗剂容易穿过血脑屏障,可以与中枢神经系统的组胺能神经元突触后膜上的H₁受体相结合,从而产生镇静等神经系统作用,出现嗜睡、记忆力下降等不良反应,另外第一代H₁受体拮抗剂还会引起口干、便秘、心脏毒性等不良反应^[20];而nsAH不易通过血脑屏障,对H₁受体有高度选择性,几乎不产生神经系统作用和抗胆碱作用。部分文献将第二代H₁受体拮抗剂的活性代谢产物称为第三代H₁受体拮抗剂,例如地氯雷他定、左西替利嗪,目前临床普遍将其归为nsAH类^[19]。

本研究中5部指南/共识因第一代H₁受体拮抗剂的神经系统不良反应不推荐其作为儿童的常规治疗药物^[7-8, 12-13, 16]。即使小剂量给药,第一代H₁受体拮抗剂也有可能分散注意力、降低反应速度^[20]。有研究提出第一代H₁受体拮抗剂会改变快速动眼睡眠的生理节律,可能会对大脑发育和儿童学习产生负面影响^[25]。婴幼儿过量服用第一代H₁受体拮抗剂会表现出烦躁、昏迷等症状^[25],有文献报道了婴幼儿因苯海拉明中毒而导致死亡的案例^[26]。此外,澳大利亚治疗产品管理局因第一代H₁受体拮抗剂的呼吸抑制风险,

规定2岁以下儿童禁止使用^[27]。尽管第一代H₁受体拮抗剂的安全性存在一定争议,但氯苯那敏、苯海拉明等药物在儿童中的实际应用非常广泛,可能与非处方药、上市早、临床使用时间有关^[16, 25];另外,对于因变态反应性疾病入睡困难的患儿,第一代H₁受体拮抗剂的镇静作用反而可提高患儿的夜间睡眠质量^[25]。然而,综合安全性和有效性考虑,目前指南/共识仍推荐nsAH作为儿童变态反应性疾病的首选药物,仅在需要镇静的情况下,谨慎使用第一代H₁受体拮抗剂^[28-29]。

H₁受体拮抗剂的药学特点可能因年龄而异,因此各年龄阶段儿童的最佳单次剂量与服用频率可能有所不同。有研究提示,氯雷他定和左西替利嗪在婴幼儿及学龄儿童中的药代动力学存在差异,可能需要不同的给药方案以达到最佳的疗效和安全性^[30-32]。本研究发现,仅有部分指南/共识在推荐意见中对儿童的年龄进行了分层或说明^[7, 9-10, 13, 15, 17],其他则未提及。在儿童人群中使用统一的H₁受体拮抗剂给药剂量和频次,可能会导致潜在治疗失败和安全性风险。因此,仍然需要开展长期临床研究^[33]进一步探讨不同年龄分层的给药剂量与频次。

本研究采用AGREE II评价工具进行质量评价,所有指南/共识在范围和目的、清晰性和应用性3个领域分值>50%,在参与人员、严谨性和独立性3个领域分值较低,分析总体分值较低的原因如下:①大多数指南/共识缺少对指南开发小组成员的角色说明;②所有指南/共识均没有体现患者意愿;③本次纳入的文献中循证指南/共识较少;④大部分指南/共识均能清晰的描述推荐意见,但仅有少数详细描述了推荐意见的形成方法;⑤缺少外部评审专家的意见及评审方法学;⑥较少有指南/共识提到了更新步骤或更新计划;⑦较少有指南/共识对赞助基金和利益冲突有明确的声明。由此可见,儿童应用H₁受体拮抗剂领域的指南质量仍需根据国际指南制订标准(AGREE II)进一步完善。

本文存在一定的局限性:①本研究在检索时使用了过滤器或检索策略限定了儿童人群,可能会漏检少数目标人群涵盖了儿童及成人,但在题目和摘要中未体现的指南或共识;②由于AGREE II是一个评价指南开发方法严谨性和透明性的工具,仅代表该指南的可

理解性和全面性,因此与推荐意见的证据强度和质量无关,另外,AGREE II未给出明确的界值以区分高质量或低质量指南,因此需谨慎解读AGREE II评估结果;③纳入的指南/共识中仅有6部^[7, 9, 12-15]限定目标人群为儿童,其他5部^[8, 10-11, 16-17]的推荐意见均涵盖成人及儿童,因此可能存在推荐意见适用的人群界限不清晰的情况。

综上所述,目前H₁受体拮抗剂用于治疗儿童变态反应性疾病指南/共识的制订质量中等。nsAH是儿童变态反应性疾病的一线治疗药物,第一代H₁受体拮抗剂不作为常规推荐,不同疾病的升阶梯或联合治疗方案略有不同。将来该领域的指南制订和临床研究,应在保证指南制订质量的同时,进一步关注不同年龄分层儿童H₁受体拮抗剂的使用特点、安全性评估以及联合使用时机等问题。

【参考文献】

- [1] Zhang Y, Zhang L. Increasing Prevalence of Allergic Rhinitis in China [J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2019, 11(2): 156-169.
- [2] Asher M I, Montefort S, Björkstén B, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys [J]. Lancet, 2006, 368(9537): 733-743.
- [3] Kusunoki T, Morimoto T, Nishikomori R, et al. Changing prevalence and severity of childhood allergic diseases in Kyoto, Japan, from 1996 to 2006 [J]. Allergol Int, 2009, 58(4): 543-548.
- [4] Baiardini I, Baido F, Tarantini F, et al. ARIA-suggested drugs for allergic rhinitis: what impact on quality of life? A GA2LEN review [J]. Allergy, 2008, 63(6): 660-669.
- [5] Brouwers M C, Kho M E, Browman G P, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care [J]. CMAJ, 2010, 182(18): 839-842.
- [6] Domenic V C. Guidelines, criteria, and rules of thumb for evaluating normed and standardized assessment instruments in psychology [J]. Psychol Assessm, 1994, 6(4): 284-290.
- [7] 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. 抗组胺H₁受体药在儿童常见过敏性疾病中应用的专家共识 [J]. 中国实用儿科杂志, 2018, 33(3): 161-170.
- [8] 程雷, 董震, 孔维佳, 等. 变应性鼻炎诊断和治疗指南 [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016, 51(1): 6-24.
- [9] 许政敏, 谷庆隆, 刘大波, 等. 抗组胺药治疗婴幼儿过敏性鼻炎的临床应用专家共识 [J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(9): 721-728.
- [10] Powell R J, Du Toit G L, Siddique N, et al. BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema [J]. Clin Exp Allergy, 2007, 37(5): 631-650.
- [11] Grattan C E, Humphreys F. Guidelines for evaluation and

- management of urticaria in adults and children [J]. *Br J Dermatol*, 2007, 157(6): 1116-1123.
- [12] Noronha L, Fox A, Toit G D, et al. Diagnosis and management of allergic rhinitis in children [J]. *Prescriber*, 2017, 28(12): 13-19.
- [13] Caffarelli C, Paravati F, Hachem M, et al. Management of Chronic Urticaria in Children: a Clinical Guideline [J]. *Ital J Pediatr*, 2019, 45(1): 101.
- [14] Metz M, Wahn U, Gieler U, et al. Chronic pruritus associated with dermatologic disease in infancy and childhood: update from an interdisciplinary group of dermatologists and pediatricians [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2013, 24(6): 527-539.
- [15] Muraro A, Roberts G, Clark A, et al. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology [J]. *Allergy*, 2007, 62(8): 857-871.
- [16] Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI/GA²LEN/EDF/WAO Guideline: Management of Urticaria [J]. *Allergy*, 2009, 64(10): 1427-1443.
- [17] Van Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G, et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. European Academy of Allergology and Clinical Immunology [J]. *Allergy*, 2000, 55(2): 116-134.
- [18] Galli S J, Tsai M, Piliponsky A M. The development of allergic inflammation [J]. *Nature*, 2008, 454(7203): 445-454.
- [19] Fitzsimons R, Van Der Poel L A, Thornhill W, et al. Antihistamine use in children [J]. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*, 2015, 100(3): 122-131.
- [20] Simons F E, Simons K J. Histamine and H₁-antihistamines: celebrating a century of progress [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 128(6): 1139-1150.e4.
- [21] 张罗, 韩德民. H₁抗组胺药 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2013, 27(02): 104-109.
- [22] 江载芳, 申昆玲. 诸福棠实用儿科学 [M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2017. 722-724
- [23] 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.
- [24] 郭一峰. 中国儿童特异性皮炎诊疗共识(2017版) [J]. *中华皮肤科杂志*, 2017, 50(11): 784-789.
- [25] Church M K, Maurer M, Simons F E, et al. Risk of first-generation H(1)-antihistamines: a GA²LEN position paper [J]. *Allergy*, 2010, 65(4): 459-466.
- [26] Baker A M, Johnson D G, Levisky J A, et al. Fatal diphenhydramine intoxication in infants [J]. *J Forensic Sci*, 2003, 48(2): 425-428.
- [27] 徐晓涵. 澳大利亚禁止2岁以下儿童使用第一代口服镇静抗组胺药 [J]. *中国食品药品监管*, 2018, (05): 71-72.
- [28] Verdu E, Blanc-Briset I, Meyer G, et al. Second-generation antihistamines: a study of poisoning in children [J]. *Clin Toxicol (Phila)*, 2020, 58(4): 275-283.
- [29] Ulker O, Tamay Z. New Oral Antihistamines in Pediatrics and Safety of Antihistamines in Children [J]. *Current Medicinal Chemistry Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents*, 2005, 4(5): 495-506.
- [30] Simons F E, Simons K J. Levocetirizine: pharmacokinetics and pharmacodynamics in children age 6 to 11 years [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2005, 116(2): 355-361.
- [31] Simons F E. Population pharmacokinetics of levocetirizine in very young children: the pediatricians' perspective [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2005, 16(2): 97-103.
- [32] Gupta S, Khalilieh S, Kantesaria B, et al. Pharmacokinetics of desloratadine in children between 2 and 11 years of age [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2007, 63(5): 534-540.
- [33] De Benedictis F M, De Benedictis D, Canonica G W. New oral H₁ antihistamines in children: facts and unmet needs [J]. *Allergy*, 2008, 63(10): 1395-1404.

收稿日期: 2021-06-28 本文编辑: 杨昕