

## 儿童注意缺陷多动障碍伴过敏性鼻炎 4 例并文献复习

于睿莉<sup>1</sup>, 丁佳琪<sup>2</sup>, 杨波<sup>3</sup>, 卢学春<sup>3</sup>, 王学艳<sup>1</sup>

<sup>1</sup>首都医科大学附属北京世纪坛医院 变态反应科, 北京 100038; <sup>2</sup>首都医科大学附属北京世纪坛医院耳鼻咽喉科, 北京 100038; <sup>3</sup>解放军总医院 南楼血液科 / 国家老年疾病临床医学研究中心, 北京 100853

**摘要:** **目的** 探讨儿童注意缺陷多动障碍 (attention deficit hyperactivity disorder, ADHD) 合并过敏性鼻炎的临床特点。**方法** 回顾 2016 年 5 月 - 2017 年 9 月在外院确诊为 ADHD 同时伴有过敏性鼻炎、后就诊于首都医科大学附属北京世纪坛医院变态反应科的 4 例患者的临床资料并做相关文献复习。**结果** 4 例患者, 男女各 2 例, 年龄分别为 10 岁、10 岁、11 岁、14 岁, 均有肢体多动、注意力不集中、成绩下降 / 差等 ADHD 临床表现, 同时还有鼻塞、喷嚏、流涕、挤眼、咳嗽等过敏性鼻炎症状和咳嗽。经过敏原检查发现患者对尘螨、花粉、真菌以及多种食物严重过敏。治疗: 1) 食物忌口, 并做食物日记; 2) 进行针对尘螨、真菌、花粉等吸入性变应原的特异性免疫治疗; 3) 定期随访, 随着过敏性疾病症状的好转, ADHD 也得到不同程度的控制, 且停用药物后 ADHD 症状无复发。**结论** 对于 ADHD 患儿应注意询问是否伴发过敏性疾病, 且有必要行吸入物和食物等过敏原检测, 并针对过敏原进行特异性免疫治疗, ADHD 预后良好。

**关键词:** 注意缺陷多动障碍; 过敏性鼻炎; 变态反应

**中图分类号:** R 749.94 **文献标志码:** B **文章编号:** 2095-5227(2018)03-0262-04 **DOI:** 10.3969/j.issn.2095-5227.2018.03.021

**网络出版时间:** 2018-01-25 17:14

**网络出版地址:** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/10.1117.R.20180125.1714.004.html>

## Comorbidity of attention deficit/hyperactivity disorder with allergic rhino-conjunctivitis in children: A report of 4 cases and literature review

YU Ruili<sup>1</sup>, DING Jiaqi<sup>2</sup>, YANG Bo<sup>3</sup>, LU Xuechun<sup>3</sup>, WANG Xueyan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Allergy, Beijing Shijitan Hospital, Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100038, China; <sup>2</sup>Department of Otorhinolaryngology, Beijing Shijitan Hospital, Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100038, China; <sup>3</sup>Department of Geriatric Hematology/National Clinical Research Center of Geriatrics Disease, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China  
Corresponding author: WANG Xueyan. Email: btfywangxueyan@126.com

**Abstract: Objective** To investigate the clinical features of comorbidity of attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) with allergic rhino-conjunctivitis in children. **Methods** Medical records of 4 patients who were diagnosed as allergic disease with ADHD and treated in Beijing Shijitan Hospital affiliated to Capital Medical University from May 2015 to September 2017 were retrospectively investigated and its related literatures were reviewed. **Results** Four children (2 boys and 2 girls) aged 10-14 years went to other hospitals for presentations of extremities hyperactivity, attention-deficit, poor academic performance, etc, and they were diagnosed as ADHD. They went to Beijing Shijitan Hospital for the concurrent nasal obstructive, sneeze, nasal drips and frequent blinking and cough. Allergen tests showed that they were severely allergic to dust mites, pollen, fungi and a variety of food. The diagnosis of allergic rhino-conjunctivitis with ADHD was established. The treatments for these four children were scheduled including: avoiding eating certain foods and keeping a diary for diet, giving specific immunotherapy for major allergens. Regular follow-up revealed that the ADHD symptoms had relieved after the management of allergic rhino-conjunctivitis, and ADHD didn't recur after stopping the drug treatments. **Conclusion** It is necessary to inquiry the history of allergic disease in children with ADHD (e.g., allergic rhino-conjunctivitis or asthma) and conduct allergen tests for inhalation and foods. The subsequent specific immunotherapy will be beneficial to relieve ADHD.

**Keywords:** attention deficit/hyperactivity disorder; allergic rhino-conjunctivitis

**收稿日期:** 2017-12-05

**基金项目:** 北京市科委首都特色重点课题 (Z161100000516006); 解放军总医院临床科研扶持基金 (2016FC-ZHCG-1004); 解放军总医院转化医学项目 (2017TM-020)

Supported by Capital Characteristic Key Project of Beijing Municipal Science and Technology Commission (Z161100000516006); Clinical Support Foundation of Chinese PLA General Hospital (2016FC-ZHCG-1004); Translational Medicine Project of Chinese PLA General Hospital (2017TM-020)

**作者简介:** 于睿莉, 女, 博士, 主治医师。研究方向: 变态反应性疾病。Email: yuruli45@163.com; 共同第一作者: 杨波, 男, 博士, 副主任医师, 讲师。研究方向: 血液病学。Email: yangsongru312@163.com

**通信作者:** 王学艳, 女, 学士, 主任医师, 主任。Email: btfywangxueyan@126.com

注意缺陷多动障碍 (attention deficit hyperactivity disorder, ADHD) 是儿童和青少年最常见的神经行为障碍。有研究表明, ADHD 儿童更易患哮喘、过敏性鼻炎、特应性皮炎和过敏性结膜炎, 但其发病机制尚未完全阐明<sup>[1]</sup>。本文报道 ADHD 合并过敏性鼻炎患儿 4 例, 并对国外相关文献进行系统回顾复习, 以加深临床医生对 ADHD 与过敏性疾病共同发病临床特点的认识, 以指导诊断和治疗。

### 病例资料

病例 1: 患儿男, 14 岁, 挤眼、嗽嗓、耸肩、摇头, 注意力不集中 8 年。母亲代诉患儿于 2008 年 9 月发生左眶周外伤, 半年后出现挤眼、嗽嗓、努嘴、耸肩、摇头等动作, 爱发脾气, 上课注意力不易集中。患儿咽痒、眼痒、鼻塞、喷嚏、流涕 6 年, 夏季 (暑假期间) 较重。曾在儿童医院、宣武医院、广安门中医院等多家医院确诊为 ADHD, 服用硫必利 (每日 3 片)、静灵口服液等对症治疗后有所缓解, 时轻时重。为行进一步诊治于 2016 年 7 月 25 日就诊于北京世纪坛医院变态反应科。家族史: 母亲有过敏性鼻炎, 父亲对磺胺类药物过敏。查体: 双侧鼻腔黏膜苍白水肿, 有少量水样分泌物; 双侧球结膜充血明显。辅助检查: 吸入变应原点刺试验显示, 户尘螨、粉尘螨 +++ , 蟑螂、圆柏 ++。血清特异性 IgE 户尘螨 / 粉尘螨均 3 级。血清特异性 IgG 食物 14 项: 鸡蛋、牛奶 +3, 鸡肉、鳕鱼 +1。诊断: 过敏性鼻炎, ADHD (前述多家医院诊断)。治疗: 忌口并做食物日记; 螨变应原注射液常规脱敏。治疗 2 个月后来我院和北京儿童医院复诊, 螨变应原注射液脱敏治疗无不良反应; ADHD 较治疗前明显缓解, 硫必利已减量至每日半片且症状无加重。6 个月时再次去北京儿童医院复诊, 上课注意力较以前集中, 学习成绩提高。

病例 2: 患儿女, 10 岁, 挤眼、嗽嗓 3 年, 反复口腔溃疡 2 年。近 3 年患儿经常性挤眼、嗽嗓、舔嘴唇, 发出“哼哼”声, 每天均有发作, 自觉咽部不适, 眼痒, 烦躁易怒, 上课注意力不集中。曾按“干眼症”治疗无效; 在北京儿童医院确诊为 ADHD, 给予羚羊角胶囊、硫必利等对症治疗 3 年, 无明显缓解。为行进一步诊治于 2016 年 7 月 20 日就诊于北京世纪坛医院变态反应科。吸入常年变应原点刺试验显示户尘螨、粉尘螨均 ++++。血清特异性 IgG 食物 14 项: 鸡蛋、牛奶、西红柿 +2。初步诊断: ADHD (前述儿童医院确诊), 过敏

性鼻结膜炎, 复发性口腔溃疡。治疗: 忌口并做食物日记; 粉尘螨滴剂 (1~4 号) 行舌下脱敏治疗。3 个月后复诊, 使用粉尘螨滴剂无不良反应, 口腔溃疡未再复发, 挤眼、嗽嗓明显减少。同时北京儿童医院复诊, 注意缺陷多动障碍症状明显缓解, 已停用静灵口服液, 硫必利及羚羊角胶囊。

病例 3: 患儿女, 11 岁, 主诉: 肢体多动 8 年。母亲代诉患儿自 2 岁开始出现经常性挤眼, 冬季较重, 渐加重呈常年性; 6 岁时出现反复鼓腮, 7 岁时出现经常性清嗓, 8~9 岁时出现摇头、伸腿和上肢, 片刻不停; 眼部经常红肿。在北京大学第六医院诊断为 ADHD, 给予阿立哌唑后症状缓解, 肢体多动频率降至 1 次 /10 min。自发病以来注意力降低, 学习成绩受影响。为行进一步诊治于 2016 年 5 月 18 日来北京世纪坛医院变态反应科就诊。既往史: 曾患荨麻疹, 接触性皮炎。家族史: 父亲有过敏性皮炎。查体: 过敏性黑眼圈明显。辅助检查: 吸入常年、季节变应原皮肤试验显示, 圆柏、柳树、梧桐、洋白蜡 ++++; 葎草、灰藜 ++++; 链格孢霉 ++++ , 总状毛霉、产黄青霉 ++。血清特异性 IgG 食物 90 项: 鸡蛋、牛奶、白软干酪 +3。诊断: 过敏性鼻炎, ADHD (北大六院确诊)。治疗方案: 食物忌口并做食物日记; 给予花粉和霉菌过敏原脱敏治疗。3 个月后分别来我院和北京大学第六医院复诊复诊, 肢体多动频率明显降低, 球结膜无充血, 黑眼圈消失。

病例 4: 患儿 10 岁, 肢体多动 3~4 年, 加重 2 个月; 鼻塞、鼻痒、喷嚏、清涕伴喘 2 年。患儿近 3~4 年频繁出现斜眼、挤眼、嗽嗓、仰头 / 点头、交替性鼓腹 / 收腹等动作, 在北京儿童医院诊断为 ADHD, 一直给予中药对症治疗, 效果不明显。近 2 个月肢体多动发作较以往频繁。夜间、晨起有明显鼻塞、鼻痒、喷嚏、流少许清涕 2 年, 换季及春秋加重, 严重时夜间喘息。为行进一步诊治于 2017 年 9 月 18 日到北京世纪坛医院变态反应科就诊。辅助检查: 吸入季节和常年过敏原皮肤试验显示户尘螨, 粉尘螨 ++++ (伪足); 圆柏, 杨树, 洋白蜡, 榆树, 大籽蒿, 葎草, 向日葵, 玉米 ++++。肺功能检测显示支气管舒张试验阳性。诊断: 过敏性鼻炎伴哮喘, ADHD (前述儿童医院确诊)。治疗: 针对粉尘螨过敏原的舌下脱敏治疗; 针对春秋花粉行皮下免疫治疗。3 个月后我院随访, 鼻部症状减轻, 未发生喘息; 北京儿童医院复诊, 挤眼、嗽嗓等肢体多动发作频率明显降低。

## 讨 论

ADHD 是一种世界范围的、广泛影响儿童和成人的神经发育障碍性疾病, 儿童发病率约为 5%<sup>[2]</sup>, 成人 3%<sup>[3]</sup>。不同研究统计的发病率不尽相同。挪威一项针对 8~10 岁儿童的研究显示 ADHD 发病率约为 1.7%<sup>[4]</sup>。在无性别偏倚情况下, 本病在男孩中更常见, 发病率为女孩的 2~3 倍<sup>[5-6]</sup>。ADHD 的病因很复杂, 涉及遗传与环境因素之间的相互作用。目前国内外 ADHD 的治疗多采用中枢兴奋剂、肾上腺素拮抗剂(如硫必利、阿哌立唑、阿托西汀等)或具有镇静作用的中成药(如羚羊角胶囊), 服药后儿童出现嗜睡、困倦、头晕、乏力等症状。

本文报道的 4 例 ADHD 伴发过敏性鼻炎患儿, 因在外院单纯按注意缺陷障碍(抽动症)治疗效果并不理想, 同时伴发过敏性疾病, 故推荐来我科行进一步诊治。4 例患儿的吸入物过敏原皮肤试验结果显示, 花粉、螨虫、真菌等过敏原过敏程度均较重, 或同时有多种食物不耐受。

尽管血清特异性 IgG(食物不耐受)检测是目前尚存争议的检测手段, 但我们在长期临床实践中发现, 神经系统异常兴奋、偏头痛、慢性结肠炎等患者针对血清特异性 IgG 阳性食物适当忌口后, 症状可得到不同程度的缓解<sup>[7-8]</sup>; 我们认为过敏相关性疾病可能与注意缺陷障碍密切相关, 食物特异性 IgG 也与二者有一定的关联。但不应将此检测做为常规检查手段并完全依靠食物特异性 IgG 结果来指导治疗。

本文 4 例患儿经过食物适当忌口、变应原脱敏治疗后, 过敏性鼻炎症状得到缓解的同时, ADHD 也得到明显缓解。因此, 对于 ADHD 合并有变应性鼻炎或特应性皮炎患者非常有必要同时进行吸入物和食物过敏原检测; 对特异性 IgG 阳性食物适当忌口, 可显著提高疗效, 改善 ADHD 患者的症状。

既往研究阐述了一些可能与 ADHD 发病相关的产前和围生期高危因素, 包括低体质量<sup>[9-14]</sup>、早产<sup>[10-11, 15-18]</sup>、小于胎龄儿<sup>[10, 18]</sup>。暴露于母亲吸烟以及宫内其他物质也与 ADHD 发病相关<sup>[6, 19]</sup>。另外, 母亲的疾病状况如肥胖和癫痫也可能与子代 ADHD 的发生相关<sup>[10, 20]</sup>。已有假说推测母体炎症(如过敏性或自身免疫性疾病)可加剧胎儿中枢神经系统的炎症反应<sup>[21]</sup>。目前发病机制尚未明确。自 19 世纪 80 年代以来, ADHD 与过敏性疾病之间是共发病还是互为因果关系, 一直是公众和临床关注的热点。

为探讨变应性疾病与自闭症 (autism spectrum disorder, ASD) 和 ADHD 共发病状况, 台湾 Liao 等<sup>[22]</sup>将 387 262 例 2 岁前确诊为特应性皮炎 (atopic dermatitis, AD) 的患儿与非 AD 儿童 1:1 配对, 用 COX 回归分析评估过敏的早发和累积效应对 ASD 和 ADHD 的影响, 评价童年期过敏表现与儿童期新近诊断的自闭症和 ADHD 的关系。结果发现, AD 组 ASD 和 ADHD 患病率分别为 0.5% 和 3.7%, 明显高于非 AD 组儿童(分别为 0.4% 和 2.9%)。2 岁前患 AD 与 ASD 和 ADHD 的患病风险比(HR)增加(分别为 10% 和 16%)相关; 而且发病较早和较严重的 AD 患儿 HR 则更高。出现持续性 AD 和有特应性呼吸道疾病的患儿 HR 尤其高(如 ASD 患儿中分别为 1.75% 和 2.13%,  $P < 0.001$ )。该研究认为婴幼儿期特应性皮炎相关的 ASD 和 ADHD 发病风险增加, 紊乱的免疫功能可能对神经发育有一定的影响。

有学者提出特应性反应可引起 ADHD 进展的假说。2017 年荷兰的 Schans 等<sup>[23]</sup>为探讨变应性疾病与 ADHD 相关性, 对儿童和青少年变应性疾病(包括哮喘、特应性湿疹、变应性鼻炎)与 ADHD 相关性的横向和纵向研究做了系统性回顾和 Meta 分析。纵向研究评价了这些相关性的权重 Mantel-Haenszel 优势比。大部分横向和纵向研究显示具有统计学意义的正相关。纵贯研究的 Meta 分析显示整体加权的比值比: 哮喘为 1.34(95% CI: 1.24~1.44), 特应性湿疹为 1.32(95% CI: 1.20~1.45), 过敏性鼻炎为 1.52(95% CI: 1.43~1.63)。哮喘和湿疹研究数据的异质性很低( $I^2: 0$ ,  $P$  值分别为 0.46 和 0.64), 但过敏性鼻炎却很显著( $I^2: 82%$ ,  $P=0.004$ )。研究得出, ADHD 与变应性疾病存在相关性, 且与对照组相比, 变应性疾病患者有 30%~50% 发展为 ADHD。

另有学者认为, 出生前炎症机制可能参与神经疾病的发病, 并与 ADHD 具有相关性。挪威 Instanes 等<sup>[24]</sup>探讨了母亲患慢性免疫性躯体疾病是否会增加后代罹患 ADHD 的风险。他们通过来自挪威人口登记处的数据进行了以人口为基础的病例-对照研究。纳入了出生于 1967-2008 年且在记录链接中仍存活的人。将 2004-2012 年接受 ADHD 相关治疗的个体定义为 ADHD 患者 ( $n=47\ 944$ ), 其他人 ( $n=2\ 274\ 713$ ) 定义为对照组。应用对数回归模型分析母亲疾病与子代 ADHD 的相关性, 结果显示以下免疫相关的慢性疾病与子代 ADHD 相关: 多发性硬化 ( $OR=1.8$ , 95% CI: 1.2~2.5),

类风湿关节炎 ( $OR=1.7$ ,  $95\% CI: 1.5 \sim 1.9$ ), I 型糖尿病 ( $OR=1.6$ ,  $95\% CI: 1.3 \sim 2.0$ ), 哮喘 ( $OR=1.5$ ,  $95\% CI: 1.4 \sim 1.6$ ), 甲状腺功能低下 ( $OR=1.2$ ,  $95\% CI: 1.1 \sim 1.4$ )。与此相反, 慢性高血压和 II 型糖尿病则与 ADHD 无显著相关性。因此, 得出母亲的某些免疫相关性躯体疾病可增加子代患 ADHD 的风险的结论; 二者的相关性可涉及多种常见路径, 如常见的遗传倾向和环境因素, 尚需更进一步地深入探讨这些相关性背后隐藏的机制。

本文 4 例病例再次验证了过敏性疾病与儿童 ADHD 存在相关性的观点, 但这一结论仍有待于扩大样本数进一步研究。本文 4 例病例报道可为 ADHD 合并变应性疾病病因和治疗方案提供一定的线索和临床依据。

#### 参考文献

- Miyazaki C, Koyama M, Ota E, et al. Allergic diseases in children with attention deficit hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis [J]. BMC Psychiatry, 2017, 17 (1): 120.
- Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, et al. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis [J]. Am J Psychiatry, 2007, 164 (6): 942-948.
- Fayyad J, De Graaf R, Kessler R, et al. Cross-national prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder [J]. Br J Psychiatry, 2007, 190: 402-409.
- Heiervang E, Stormark KM, Lundervold AJ, et al. Psychiatric disorders in Norwegian 8- to 10-year-olds: an epidemiological survey of prevalence, risk factors, and service use [J]. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2007, 46 (4): 438-447.
- Willcutt EG. The prevalence of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review [J]. Neurotherapeutics, 2012, 9 (3): 490-499.
- Kessler RC, Adler L, Barkley R, et al. The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication [J]. Am J Psychiatry, 2006, 163 (4): 716-723.
- 庄严, 王学艳. 变应性疾病患儿行为异常与食物特异性 IgG 的关系 [J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2013, 20 (10): 531-533.
- 杨旭, 张苏闽, 章金春, 等. 溃疡性结肠炎患者食物不耐受检测结果初步分析 [J]. 中华中医药杂志, 2011, 26 (11): 2576-2579.
- Indredavik MS, Vik T, Evensen KA, et al. Perinatal risk and psychiatric outcome in adolescents born preterm with very low birth weight or term small for gestational age [J]. J Dev Behav Pediatr, 2010, 31 (4): 286-294.
- Halmøy A, Klungsøyr K, Skjærven R, et al. Pre- and perinatal risk factors in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder [J]. Biol Psychiatry, 2012, 71 (5): 474-481.
- Linnet KM, Wisborg K, Agerbo E, et al. Gestational age, birth weight, and the risk of hyperkinetic disorder [J]. Arch Dis Child, 2006, 91 (8): 655-660.
- Nigg JT, Breslau N. Prenatal smoking exposure, low birth weight, and disruptive behavior disorders [J]. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2007, 46 (3): 362-369.
- Pettersson E, Sjölander A, Almqvist C, et al. Birth weight as an independent predictor of ADHD symptoms: a within-twin pair analysis [J]. J Child Psychol Psychiatry, 2015, 56 (4): 453-459.
- Class QA, Rickert ME, Larsson H, et al. Fetal growth and psychiatric and socioeconomic problems: population-based sibling comparison [J]. Br J Psychiatry, 2014, 205 (5): 355-361.
- Lindström K, Lindblad F, Hjern A. Preterm birth and attention-deficit/hyperactivity disorder in schoolchildren [J]. Pediatrics, 2011, 127 (5): 858-865.
- D'Onofrio BM, Class QA, Rickert ME, et al. Preterm birth and mortality and morbidity: a population-based quasi-experimental study [J]. JAMA Psychiatry, 2013, 70 (11): 1231-1240.
- Gustafsson P, Källén K. Perinatal, maternal, and fetal characteristics of children diagnosed with attention-deficit-hyperactivity disorder: results from a population-based study utilizing the Swedish Medical Birth Register [J]. Dev Med Child Neurol, 2011, 53 (3): 263-268.
- Sucksdorf M, Lehtonen L, Chudal R, et al. Preterm Birth and Poor Fetal Growth as Risk Factors of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder [J]. Pediatrics, 2015, 136 (3): e599-e608.
- Zhu JL, Olsen J, Liew Z, et al. Parental smoking during pregnancy and ADHD in children: the Danish national birth cohort [J]. Pediatrics, 2014, 134 (2): e382-388.
- Chen Q, Sjölander A, Langstrom N, et al. Maternal pre-pregnancy body mass index and offspring attention deficit hyperactivity disorder: a population-based cohort study using a sibling-comparison design [J]. Int J Epidemiol, 2014, 43 (1): 83-90.
- Strickland AD. Prevention of cerebral palsy, autism spectrum disorder, and attention deficit-hyperactivity disorder [J]. Med Hypotheses, 2014, 82 (5): 522-528.
- Liao TC, Lien YT, Wang S, et al. Comorbidity of Atopic Disorders with Autism Spectrum Disorder and Attention Deficit/Hyperactivity Disorder [J]. J Pediatr, 2016, 171: 248-255.
- Schans JV, Çiçek R, de Vries TW, et al. Association of atopic diseases and attention-deficit/hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analyses [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2017, 74 (Pt A): 139-148.
- Instanes JT, Halmøy A, Engeland A, et al. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Offspring of Mothers With Inflammatory and Immune System Diseases [J]. Biol Psychiatry, 2017, 81 (5): 452-459.