

应为可耐受的。这为临床治疗提供了一种新的治疗方法。但本研究的样本量较小,未设置对照组,且为单中心回顾性研究,故结论仍需大样本多中心的前瞻性随机对照研究来证实。

参考文献

- [1] Torre L A, Bray F, Siegel R L, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65 (2): 87-108.
- [2] Van Cutsem E, Haller D, Ohtsu A. The role of chemotherapy in the current treatment of gastric cancer [J]. Gastric Cancer, 2002, 5 (Suppl 1): 17-22.
- [3] Lin R, Fan N, Wu G, et al. A phase 2 study of fluorouracil/leucovorin in combination with paclitaxel and oxaliplatin as a salvage treatment in patients with refractory or relapsed advanced gastric cancer [J]. J Chemother, 2015, 27 (1): 52-56.
- [4] Vasan N, Baselga J, Hyman D M. A view on drug resistance in cancer [J]. Nature, 2019, 575 (7782): 299-309.
- [5] Kathawala R J, Gupta P, Ashby C R Jr, et al. The modulation of ABC transporter-mediated multidrug resistance in cancer: a review of the past decade [J]. Drug Resist Updat, 2015, 18: 1-17.
- [6] Chen Y, Scully M, Petralia G, et al. Binding and inhibition of drug transport proteins by heparin: a potential drug transporter modulator capable of reducing multidrug resistance in human cancer cells [J]. Cancer biology & therapy, 2014, 15 (1): 135-145.
- [7] Wang J Q, Wang B, Lei Z N, et al. Derivative of 5-cyano-6-phenylpyrimidin antagonizes ABCB1- and ABCG2-mediated multidrug resistance [J]. Eur J Pharmacol, 2019, 863, 172611.
- [8] Li J, Zhao X, Chen L, et al. Safety and pharmacokinetics of novel selective vascular endothelial growth factor receptor-2 inhibitor YN968D1 in patients with advanced malignancies [J]. BMC Cancer, 2010, 10: 529.
- [9] Tong X Z, Wang F, Liang S, et al. Apatinib (YN968D1) enhances the efficacy of conventional chemotherapeutic drugs in side population cells and ABCB1-over expressing leukemia cells [J]. Biochemical pharmacology, 2012, 83 (5): 586-597.
- [10] Li J, Qin S, Xu J, et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Trial of Apatinib in Patients With Chemotherapy-Refractory Advanced or Metastatic Adenocarcinoma of the Stomach or Gastroesophageal Junction [J]. J Clin Oncol, 2016, 34 (13): 1448-1454.
- [11] Mi Y J, Liang Y J, Huang H B, et al. Apatinib (YN968D1) reverses multidrug resistance by inhibiting the efflux function of multiple ATP-binding cassette transporters [J]. Cancer Res, 2010, 70 (20): 7981-7991.
- [12] Li J, Qin S, Xu J, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase iii trial of apatinib in patients with chemotherapy-refractory advanced or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal Junction [J]. J Clin Oncol, 2016, 34 (13): 1448-1454.
- [13] Zhu J, Li X, Xie C H, et al. Apatinib, a New Small Molecular VEGFR2 inhibitor, suppresses the activity of lung cancer stem cells [J]. J Thorac Oncol, 2017, 12 (suppl 1): s1279.
- [14] Yu M, Gao Z, Dai X, et al. Population pharmacokinetic and covariate analysis of apatinib, an oral tyrosine kinase inhibitor, in healthy volunteers and patients with solid tumors [J]. Clin Pharmacokinet, 2017, 56 (1): 65-76.

• 临床研究 •

舌下含服标准化尘螨滴剂治疗儿童变应性鼻炎的疗效及机制研究

福建医科大学附属第二医院耳鼻咽喉科 (泉州 362000) 王佳蓉 邱连升¹ 陈翊民 陈敏云

【摘要】目的 探讨舌下含服标准化尘螨滴剂特异性免疫 (SLIT) 治疗儿童变应性鼻炎 (AR) 的疗效和可能机制。**方法** 选取我院确诊为持续性变应性鼻炎的患儿 80 例,根据患儿家属意愿分为标准化尘螨滴剂舌下含服特异性免疫治疗组 (观察组) 与常规药物治疗 (对照组),每组 40 例。采用症状视觉模拟量表评分 (VAS)、用药评分法评定疗效,比较治疗前与治疗 1 年后的 VAS 评分与用药评分。采用流体细胞技术检测治疗前、治疗 1 年后外周血辅助性 T 细胞 17 (Th17)、调节性 T 细胞 (Treg) 的细胞比例。**结果** 观察组治疗 1 年后 VAS 评分及用药评分分别为 (2.70±1.08)、(1.05±0.81),较治疗前的 (7.65±1.23)、(3.58±0.96) 明显下降,差异均有统计学意义 ($t=31.35$, $t=13.83$; 均 $P<0.05$)。对照组治疗 1 年后 VAS 评分为 (3.34±1.22),较治疗前的 (7.35±1.03) 下降,差异有统计学意义 ($t=14.64$, $P<0.05$); 对照组治疗前后用药评分差异无统计学意义 ($t=0.80$, $P=0.43$)。观察组治疗 1 年后外周血 Treg 细胞比例显著增高, Th17 细胞比例降低,差异有统计学意义 ($t_{Treg}=20.28$, $t_{Th17}=9.41$, 均 $P<0.05$), 而对照组治疗前后 Treg 和 Th17 细胞比例差异无统计学意义 (均 $P>0.05$)。**结论** 两组均能改善 AR 患者症状,而 SLIT 能减少患儿药物用量,其疗效优于常规药物治疗。SLIT 治疗 AR 的机制可能是能够诱导 Treg 细胞的产生,抑制 Th17 细胞增殖,上调 Treg/Th17 比例,使 Treg 和 Th17 细胞

基金项目:福建省自然科学基金资助项目 (2016J01521)

¹ 通信作者, Email: bear443@163.com

亚群比例和功能的平衡复位, 最终达到免疫耐受。

【关键词】 鼻炎, 变应性, 持续性; 脱敏法, 免疫; T 淋巴细胞, 调节性; Th17 细胞

【中图分类号】 R765 【文献标识码】 B 【文章编号】 1002-2600(2020)01-0019-04

Research on the efficacy and mechanism of sublingual standardized dust mite drops allergen vaccine to allergic rhinitis in children

WANG Jiarong, QIU Liansheng, CHEN Yimin, CHEN Minyun, Department of Otorhinolaryngology, the Second Affiliated hospital of Fujian Medical University, Quanzhou, Fujian 362000, China

【Abstract】 Objective The study was designed to analyze the efficacy and investigate the possible mechanism of sublingual standardized dust mite drops allergen vaccine to allergic rhinitis (AR) in children. **Methods** The study was performed in the Second Affiliated hospital of Fujian Medical University, involving 80 children patients with persistent AR, of whom 40 children patients received sublingual immunotherapy (SLIT) and pharmacotherapy (observation group) after their guardians' approval and 40 children patients received only pharmacotherapy (control group). All patients were allergic to dust mites. Symptom and medication scores were recorded before treatment and after treatment one year. Treg cells and Th17 cells were measured by flow cytometry. **Results** VAS score and medication score in the observation group after one year of treatment were (2.70 ± 1.08) and (1.05 ± 0.81) , respectively, which were significantly lower than those before treatment (7.65 ± 1.23) and (3.58 ± 0.96) , with statistically significant differences ($t = 31.35$, $t = 13.83$). All $P < 0.05$. The VAS score in the control group was (3.34 ± 1.22) after one year of treatment, which was lower than that before treatment (7.35 ± 1.03) , and the difference was statistically significant ($t = 14.64$, $P < 0.05$), and there was no significant difference in medication scores before and after treatment ($t = 0.80$, $P = 0.43$). The proportion of Th17 cells in peripheral blood mononuclear cells decreased in the observation group, whereas the proportion of Treg cells increased ($t_{\text{Treg}} = 20.28$, $t_{\text{Th17}} = 9.41$; both $P < 0.05$), but not in the control group. **Conclusion** Both SLIT and pharmacotherapy can improve symptoms of AR, but SLIT can also reduce medication use. The effect of immunotherapy is better than drug treatment alone. The proportion of blood Th17 cells in peripheral blood mononuclear cells decreases in patients treated with SLIT, whereas the proportion of Treg cells increases, the proportion of Treg/Th17 is upregulated to restore the balance of the proportion and function of Treg and Th17 cell subsets and finally achieves immune tolerance.

【Key words】 rhinitis, allergic, persistent; desensitization, immunologic; T-lymphocytes, regulatory; Th17 cells

变应性鼻炎 (allergic rhinitis, AR) 是机体接触变应原后引起的由 IgE 介导的鼻黏膜非感染性炎症性疾病, 最新报道我国 17 个中心城市人群平均患病率高达 17.6%^[1]。儿童变应性鼻炎患者因其中一部分有可能发展为支气管哮喘而备受关注。近年的研究表明, 导致 AR 发生发展的免疫过程复杂, 调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg) 与辅助性 T 细胞 17 (T help 17 cell, Th17) 是参与变应性疾病的关键性 T 细胞亚群, Treg/Th17 细胞的分化和功能相互抑制, 达到动态平衡, 对维持免疫内环境稳定起到重要作用^[2-3]。目前观察儿童 AR 免疫治疗的疗效研究多集中在对治疗前后临床症状变化的评估上, 对 Treg 和 Th17 淋巴细胞亚群变化方面的研究较少。变应原特异性免疫治疗 (allergen-specific immunotherapy, ASIT) 又称脱敏治疗, 被世界卫生组织 (WHO) 推荐为变态反应性疾病 (包括 AR) 的对因治疗方法, 即采用标准化的变应原提取物, 逐步增加剂量及浓度, 并在最佳剂量维持足够长的时间, 从而使患者产生免疫耐受, 通过免疫调节机制改变 AR 疾病自然进程。ASIT 常用的给药途径包括皮下注射特异性免疫治疗 (subcutaneous immunotherapy, SCIT) 和舌下含服特异性免疫治疗 (sublingual immunotherapy, SLIT) 等。后者由于其安全性高、耐受性好, 更易被儿童患者及家属接受。本研究拟观察 SLIT 对 AR 患儿的疗效及其对 Treg/Th17 细胞亚群的影响, 探讨患儿治疗前后体内免疫变化情况, 并探讨其可能的机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料: 选取 2017 年 2 月至 2018 年 8 月于我院确诊为持续性变应性鼻炎的患儿 80 例, 男 51 例, 女 29 例; 年龄 5~14 岁, 平均年龄 (7.95 ± 2.46) 岁。纳入标准: 1) 符合《变应性鼻炎诊断和治疗指南》中的中-重度持续性变应性鼻炎的诊断标准^[4]; 2) 5~14 岁; 3) 主要过敏原为粉尘螨和屋尘螨。排除标准: 1) 合并严重或未控制的支气管哮喘; 2) 正在使用 β 受体阻滞剂或血管紧张素转化酶抑制剂; 3) 合并严重心血管疾病; 4) 合并其他严重的免疫性疾病; 5) 最近 1 个月内接受全身或局部糖皮质激素治疗或抗组胺治疗; 6) 曾经进行过免疫治疗; 7) 对这两种方法治疗的风险和局限性无法理解者。根据患儿家属意愿分为标准化尘螨滴剂舌下含服特异性免疫治疗联合常规药物治疗 (观察组) 与常规药物治疗组 (对照组), 每组 40 例。其中, 观察组男女比例 24/16, 平均年龄 (9.13 ± 2.48) 岁; 对照组男女比例 27/13, 平均年龄 (8.78 ± 2.45) 岁。两组一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。本研究获得我院伦理委员会的批准 (2017 福医附二伦理审字 10 号), 并与受试患儿家属签署了知情同意书。

1.2 方法: 对照组按照指南的方法使用抗组胺药与鼻用糖皮质激素^[1], 急性发作期给予氯雷他定片或糖浆, 每日 1 次, 口服, 体质量 30 kg 以下, 每次 5 mg; 体质量 30 kg 及以上, 每次 10 mg。糠酸莫米松鼻喷剂, 每日每侧鼻腔 1 喷, 喷鼻。4 周为 1 疗程。观察组采用常规药物联合舌下含服标准化尘螨滴剂 1~4 号 (商品名: 畅迪, 浙江我武生物

科技股份有限公司) 进行特异性免疫治疗, 第 1~3 周为剂量递增期, 分别使用标准化尘螨滴剂 1~3 号(蛋白浓度分别为 1、10、100 $\mu\text{g/mL}$, 周剂量表为: 1、2、3、4、6、8、10 滴), 第 4 周开始使用标准化尘螨滴剂 4 号(蛋白浓度为 333 $\mu\text{g/mL}$, 每天 3 滴)。急性发作期加用抗组胺药与鼻用糖皮质激素常规药物治疗(用法同对照组)。治疗疗程 1 年。无菌操作取患儿治疗前后外周静脉血 2 mL, 采用流式细胞仪进行分析, 检测外周血辅助性 T 细胞 17 (Th17)、调节性 T 细胞 (Treg) 的细胞比例。1) Th17 细胞流式检测: 试剂来源, 美国 eBioscience, Inc.。取 100 μL 抗凝全血与 100 μL 1640 培养基混合后, 分别加入 PMA、离子霉素, 使其终浓度分别为 200 ng/mL、1 $\mu\text{g/mL}$, 培养 1 h 后, 再加入终浓度为 1 $\mu\text{g/mL}$ 的 BFA, 继续培养 5 h 后, 用预冷的 PBS 1 mL 洗涤 1 次, 500 g 离心 5 min 后弃上清; 用 100 μL PBS 缓冲液重悬细胞, 每管中加入 20 μL anti-CD4-FITC 和 10 μL anti-CD3-PC5, 室温避光孵育 20 min; 加入 25 μL 固定剂 (PerFix-nc Kit 缓冲液 1), 混匀, 室温避光孵育 15 min; 加入 300 μL 破膜剂 (PerFix-nc Kit 缓冲液 2), 混匀, 加入 5 μL IL-17A-PE, 混匀, 室温避光孵育 15~30 min; 加入 3 mL 1 \times 终溶液 (PerFix-nc Kit 缓冲液 3), 混匀; 加入鞘液, 混匀, 150 \times g, 5 min 离心去上清; 加 500 μL 鞘液, 上机检测。CD3⁺CD4⁺IL-17 为 Th17 细胞。2) Treg 细胞流式检测 (试剂来源: 美国 Beckman Co μLter , Inc.): 取 100 μL 抗凝血于流式上样管中, 加入 20 μL CD4-FITC、20 μL CD25-PE、10 μL CD127-PC5, 混匀, 室温避光孵育 20 min; 加入 500 μL 红细胞裂解液, 混匀, 避光 20 min; 加入 1 mL 鞘液, 混匀, 5 min 离心去上清; 加 500 μL 鞘液, 上机检测。CD4⁺CD25⁺CD127^{low} 为 Treg 细胞。

1.3 评价指标: 1) 视觉模拟量表 (visual analogue scale, VAS) 症状评分: 采用 10 分制, 应用 0~10 cm 模拟标尺进行打分, 0 为无症状, 10 为症状最严重, 患儿或其监护人根据其最近 1 周的症状表现, 在标尺上标出该症状所得分数^[5]。2) 用药评分: 患者分别对口服抗组胺药、鼻用糖皮质激素使用情况进行评分。评分标准采用 5 分制: 无需用药

计 0 分; 偶然用药计 1 分; 经常用药计 2 分; 几乎每天用药计 3 分; 每天用药计 4 分; 每天用最大剂量计 5 分^[6]。比较治疗前与治疗 1 年后的 VAS 评分与用药评分。3) Treg、Th17 的细胞比例: 比较治疗前、治疗 1 年后外周血 Treg、Th17 的细胞比例。

1.4 统计学方法: 采用 SPSS 21.0 统计学软件分析结果。计量资料采用均数 \pm 标准差表示, 各组治疗前后疗效比较采用 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后的 AR 症状 VAS 评分和药物评分比较: 观察组治疗 1 年后的 VAS 评分和用药评分分别与治疗前比较, 差异有统计学意义 (P 均 <0.05)。对照组治疗 1 年后的 VAS 评分与治疗前相比, 差异有统计学意义 (P 均 <0.05); 而用药评分与治疗前相比, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 1。

表 1 两组治疗前后的 AR 症状 VAS 评分和用药评分比较 ($\bar{x}\pm s$)

时间	VAS 评分		用药评分	
	观察组	对照组	观察组	对照组
治疗前	7.65 \pm 1.23	7.35 \pm 1.03	3.58 \pm 0.96	3.60 \pm 0.59
治疗 1 年后	2.70 \pm 1.08	3.34 \pm 1.22	1.05 \pm 0.81	3.48 \pm 0.93
t 值	31.35	14.64	13.83	0.80
P 值	<0.01	<0.01	<0.01	0.43

2.2 两组治疗前后外周血 Treg 细胞和 Th17 细胞百分比比较: 观察组外周血 Treg 百分比治疗后高于治疗前, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 对照组治疗前后外周血 Treg 百分比无明显改变 ($P>0.05$); 观察组外周血 Th17 细胞百分比治疗后低于治疗前, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 对照组治疗前后外周血 Th17 细胞百分比无明显改变 ($P>0.05$); 观察组治疗后 Treg/Th17 比值较治疗前明显上升, 差异有统计学意义 ($P<0.01$), 对照组治疗前后 Treg/Th17 比值无明显改变 ($P>0.05$)。见表 2。

表 2 两组治疗前后外周血 Treg 细胞和 Th17 细胞百分比比较

时间	Treg 百分比		Th17 百分比		Treg/Th17 比值	
	观察组	对照组	观察组	对照组	观察组	对照组
治疗前	7.26 \pm 0.92	7.32 \pm 1.06	1.54 \pm 0.41	1.71 \pm 0.38	5.06 \pm 1.56	4.40 \pm 1.38
治疗 1 年后	8.23 \pm 0.85	7.41 \pm 0.79	1.06 \pm 0.21	1.64 \pm 0.94	8.09 \pm 2.00	4.55 \pm 0.63
t 值	20.28	0.41	9.41	1.10	10.67	0.61
P 值	<0.01	0.68	<0.01	0.28	<0.01	0.54

3 讨论

近年来国内外 AR 患病率逐年上升, 已成为主要的呼吸道慢性炎症性疾病, 明显影响了患者的生活质量, 同时给社会经济带来严重负担。目前 AR 的主要治疗方法包括药物治疗以及针对变应原的特异性免疫治疗。我国各地区大量流行病学调查显示, 尘螨 (包括粉尘螨和屋尘螨) 为我国持续性变应性鼻炎患者的主要变应原之一^[7-8]。根据国内目前可供

临床使用的标准化变应原疫苗种类, ASIT 的适应证主要为尘螨过敏导致的中-重度持续性 AR, 禁忌证包括严重或未控制的哮喘、严重心脏病、严重免疫性疾病、正在使用 β 受体阻滞剂或血管紧张素转化酶抑制剂, 以及对该治疗的风险和局限性无法理解的患者等。研究证实该免疫治疗方法不仅对 AR 具有近期和远期疗效, 且有可能改变疾病的自然进程, 预防 AR 发展为哮喘, 减少产生新的致敏^[9]。我国 AR

诊疗指南^[4]、最新版的中国 AIT 指南^[10]推荐免疫治疗的年龄为 5 岁以上的患者。皮下免疫治疗迄今为止已开展 100 多年,其疗效确切,但有导致严重过敏性休克甚至死亡的风险;而舌下免疫治疗由于操作方便且安全性好,于近 20 年来受到推崇,但其疗效仍然时有受到质疑。本研究观察组中的 AR 患儿在经过 1 年的 SLIT 联合常规药物治疗后,AR 症状 VAS 评分以及用药评分与治疗前相比均有明显下降。而对照组治疗后 VAS 评分与治疗前对比亦有不同程度的下降;但是用药评分无明显改变。由此说明,无论是常规药物治疗还是加用 SLIT 同步治疗,都能在一定程度上改善 AR 患儿的临床症状,抗组胺药和鼻用糖皮质激素等药物治疗能够有效控制 AR 症状,却无法从根本上治疗该疾病,患儿需要长期用药。而 SLIT 同步治疗 1 年后可明显减少患儿的对症用药,同 SCIT 一样具有诱导外周免疫耐受的作用,可以作为 AR 患儿的对因治疗措施。

传统观点认为,AR 是辅助性 T 细胞中 Th1/Th2 免疫反应的失衡导致的鼻黏膜 Th2 免疫反应占优势的变应性炎症^[11]。近年来的研究表明,导致 AR 发生发展的免疫过程复杂,并非仅是 Th1/Th2 免疫反应的失衡,Th17 和 Treg 在其中亦起着重要作用。Th17 细胞是一类独特的 Th 细胞亚群,其分泌的细胞因子 IL-17 具有强烈的促炎作用,可诱导促炎细胞因子、基质金属蛋白酶和趋化因子的表达,引起组织细胞浸润及组织破坏^[12],从而调控 AR 的发生与发展。瞿申红等^[13]研究结果显示,ASIT 可下调 AR 患者血单核细胞中的 Th17 细胞比例、转录因子 ROR γ t mRNA 受体水平及细胞因子 IL-6、IL-17 与 IL-23 的表达量。Treg 细胞则是另一种起负调节作用的 CD4⁺、CD25⁺ T 细胞亚群,其通过分泌 IL-10 等机制诱导机体产生免疫耐受^[14],抑制 T 细胞的活化及促进某些抑制性细胞因子的分泌等,从而抑制了自身反应性 T 细胞的免疫反应,在外周免疫耐受的维持中发挥重要作用。SLIT 治疗目的是诱导外周 T 细胞耐受的建立,调节肥大细胞和嗜碱性粒细胞活化的阈值,减少 IgE 介导的组胺释放^[15]。诱导外周 T 细胞耐受是 SLIT 的关键所在。外周 T 细胞耐受是以变应原特异性 Treg 细胞的产生为特征的,能够产生抑炎因子白细胞介素 (IL) 10 和转化生长因子 p (TGF- β)。Meiler 指出,Treg 细胞可调节变应原特异性 IgE 水平,诱导 IgG 及 IgA 的产生^[16]。

综上所述,近几年来,越来越多的研究成果证实 Treg、Th17 细胞与自身免疫性疾病、变应性疾病之间关系密切。本研究中,尘螨过敏的变应性鼻炎患儿经过 SLIT 规范化治疗 1 年后外周血 Treg/Th17 细胞比率明显上升,相应临床症状得以缓解,进一步证明 SLIT 对儿童 AR 治疗有效。推测其机制可能是能够诱导 Treg 细胞的产生,抑制 Th17 细胞增殖,上调 Treg/Th17 比例,使 Treg 和 Th17 细胞亚群比例和功能的平衡复位,最终达到免疫耐受。本研究为临床提供了 AR 患儿免疫治疗前后细胞免疫状态的数据,探讨了 Treg 和 Th17 细胞亚群在 AR 发病机制中的重要作用,为进一步

拓展对 AR 的治疗新靶点提供了思路。

参考文献

- [1] 储俊才,程雷. 变应性鼻炎变应原免疫治疗新指南 [J]. 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志, 2018, 26 (3): 161-162.
- [2] 刘莉,刘争,梁耕田,等. Treg/Th17 在变应性鼻炎患者血液中的意义 [J]. 现代免疫学, 2015, 35 (2): 136-140.
- [3] Gu Z W, Wang Y X, Cao Z W. Neutralization of interleukin-9 ameliorates symptoms of allergic rhinitis by reducing Th2, Th9, and Th17 responses and increasing the Treg response in a murine model [J]. Oncotarget, 2017, 8 (9): 14314-14324.
- [4] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组,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.
- [5] Bousquet P J, Combes C, Neukirch F, et al. Visual analog scales can assess the severity of rhinitis graded according to ARIA guidelines [J]. Allergy, 2007, 62 (4): 367-372.
- [6] Pfaar O, Demoly P, Gerth van Wijk R, et al. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper [J]. Allergy, 2014, 69 (7): 854-867.
- [7] 王洁,周丽枫,陈彦秋,等. 广州地区儿童变应性鼻炎患者吸入变应原谱分析 [J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2012, 26 (22): 1026-1029.
- [8] 宋薇薇,林小平,仲欢欢,等. 辽宁地区变应性鼻炎患者吸入变应原谱分析 [J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2011, 5 (4): 263-267.
- [9] Zhang Y M, Zhang J, Liu S L, et al. Prevalence and associated risk factors of allergic rhinitis in preschool children in Beijing [J]. Laryngoscope, 2013, 123 (1): 28-35.
- [10] Bao Y, Chen J, Cheng L, et al. Chinese Guideline on allergen immunotherapy for allergic rhinitis [J]. J Thorac Dis, 2017, 9 (11): 4607-4650.
- [11] Agrawal D K, Shao Z. Pathogenesis of allergic airway inflammation [J]. Curr Allergy Asthma Rep, 2010, 10 (1): 39-48.
- [12] Wei P, Nu G N, Kang N Y, et al. An aryl hydrocarbon receptor ligand acts on dendritic cells and T cells to suppress the Th17 response in allergic rhinitis patients [J]. Lab Invest, 2014, 94 (5): 528-535.
- [13] 瞿申红,李敏,黄永坚,等. 变应原和糖皮质激素对变应性鼻炎患者外周血 Th17 细胞及其转录因子 ROR γ t 的作用 [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2009, 44 (12): 996-1000.
- [14] Peterson R A. Regulatory T-cells: diverse phenotypes integral to immune homeostasis and suppression [J]. Toxicol Pathol, 2012, 40 (2): 186-204.
- [15] Akdis C A, Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy [J]. J Allergy Clin Immunol, 2011, 127 (1): 18-27.
- [16] Meiler F, Klunker S, Zimmermann M, et al. Distinct regulation of IgE, IgG4 and IgA by T regulatory cells and toll-like receptors [J]. Allergy, 2008, 63 (11): 1455-1463.