

舌下含服免疫治疗对变应性鼻炎患儿的临床疗效

王日相^{1a}, 吴爱祥², 沈毅^{1b}(1.宁波市医疗中心李惠利医院, a.药剂科, b.耳鼻喉科, 浙江 宁波 315041; 2.鄞州人民医院药剂科, 浙江 宁波 315040)

摘要: 目的 探讨粉尘螨滴剂舌下含服特异性免疫治疗(sublingual immunotherapy, SLIT)对变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)患儿血清 sIgG4、IL-10 和 IL-33 表达水平的作用, 并对 SLIT 的临床疗效进行评估。方法 在 2016 年 2 月—2016 年 8 月, 宁波市医疗中心李惠利医院入组了 70 例 AR 患儿, 将这些患儿随机分为 SLIT 试验组(SLIT 配合对症药物)和药物对照组(仅对症药物), 每组各 35 例患儿。分别在治疗前、治疗半年、治疗 1 年、治疗 2 年时, 通过酶联免疫吸附法测定血清 sIgG4、IL-10 和 IL-33 的表达水平, 同时对患儿的总鼻部症状评分(total nasal symptoms score, TNSS)和总用药评分(total medication score, TMS)进行评估。结果 经过 2 年的治疗后, 与药物对照组相比, SLIT 试验组的 TNSS 评分和 TMS 评分显著降低($P<0.01$)。与治疗前相比, AR 患儿经过 2 年的免疫治疗后, SLIT 组的 sIgG4 和 IL-10 的水平显著上升($P<0.05$), 而 IL-33 的水平显著下降($P<0.05$)。2 年治疗后药物对照组的 sIgG4、IL-10 和 IL-33 的水平都未发生明显的改变。2 年治疗结束时 2 组的 sIgG4、IL-10 和 IL-33 水平存在明显的差异($P<0.05$)。结论 标准化粉尘螨滴剂 SLIT 对尘螨引起的儿童 AR 具有疗效, 并且血清 sIgG4、IL-10 和 IL-33 表达水平的变化可能作为评估 SLIT 疗效的指标。

关键词: 变应性鼻炎; 舌下含服特异性免疫治疗; 血清 sIgG4; 白细胞介素-10; 白细胞介素-33

中图分类号: R969.4 **文献标志码:** B **文章编号:** 1007-7693(2020)08-0981-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.08.017

引用本文: 王日相, 吴爱祥, 沈毅. 舌下含服免疫治疗对变应性鼻炎患儿的临床疗效[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(8): 981-985.

Clinical Efficacy of Sublingual Immunotherapy on Children with Allergic Rhinitis

WANG Rixiang^{1a}, WU Aixiang², SHEN Yi^{1b}(1.Ningbo Medical Center of Lihuli Hospital, a.Department of Pharmacy, b.Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Ningbo 315041, China; 2.Department of Pharmacy, Yinzhou People's Hospital, Ningbo 315040, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the effect of sublingual immunotherapy(SLIT) with standardized dermatophagoides farinae drops on serum sIgG4, IL-10 and IL-33 levels and evaluate the clinical efficacy of SLIT for the treatment of allergic rhinitis(AR) in children. **METHODS** Seventy children patients with dust-mite AR collected from Ningbo Medical Center of Lihuli Hospital between February and August 2016 were randomly assigned to SLIT group(SLIT combined with pharmacotherapy, $n=35$) and control group(only pharmacotherapy, $n=35$). Serum levels of sIgG4, IL-10 and IL-33 were measured by ELISA before and after SLIT for 6 months, 1 year and 2 years, total nasal symptoms score(TNSS) and total medication score(TMS) were evaluated. **RESULTS** TNSS and TMS scores of SLIT group was significantly lower than the control group after 2 years' treatment($P<0.01$). Compared with before treatment, the levels of sIgG4 and IL-10 increased significantly and IL-33 decreased significantly in children with AR after 2 years' SLIT($P<0.05$). The level of sIgG4, IL-10 and IL-33 in control group did not differ significantly before and after 2 years' treatment. Meanwhile, a significant difference was found in the expression of sIgG, IL-10 and IL-33 between two groups at the end of 2 years' treatment($P<0.05$). **CONCLUSION** SLIT with dermatophagoides farinae drops is efficient treatment for children with HDM-induced AR. The change of serum sIgG4, IL-10 and IL-33 level may be used as an indicator to assess the clinical efficacy of SLIT.

KEYWORDS: allergic rhinitis; sublingual immunotherapy; serum sIgG4; interleukin-10(IL-10); interleukin-33(IL-33)

变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)是一种常见的慢性炎症性鼻部疾病, 是由特定的过敏原所引起, 如粉尘螨。AR 影响着全球 30%的人^[1]。变应原特异性免疫治疗(allergen immunotherapy, AIT)

基金项目: 国家自然科学基金项目(81670920); 浙江省医药卫生科技计划项目(2020RC107); 宁波市科技项目(2018A610363)

作者简介: 王日相, 男, 副主任药师 Tel: 13957881602 E-mail: lhljkyf@163.com

是唯一对过敏性疾病起到免疫修饰的对因治疗方式,分为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)这2种^[2-3]。

SLIT在1986年首次报道,其用药剂型为液体变应原提取物或片剂^[4]。SLIT的安全性比SCIT高^[5]。SLIT对尘螨引起的过敏性鼻炎具有显著的疗效^[6]。目前SLIT的疗效评估主要通过总鼻部症状评分(total nasal symptoms score, TNSS)、总用药评分(total medication score, TMS)和视觉模拟评分法评分(visual analogue score, VAS)等主观指标,而缺少免疫治疗疗效评价的客观指标。研究指出在Th2类型过敏免疫应答中,IL-4、IL-5、IL-33是介导过敏反应发生的主要炎性因子^[7],而AIT可作用于T调节性细胞(Treg)以抑制IL-10和TGF- β 的生成,从而局部抑制Th2细胞的作用,诱导阻断性抗体sIgG4的产生^[8]。因此,本研究采用SLIT治疗AR患儿,在治疗中对疗效进行周期性评估,并利用ELISA测定血清sIgG4、IL-10和IL-33的表达水平。

1 资料与方法

1.1 对象与方法

2016年2月—2016年8月宁波市医疗中心李惠利医院耳鼻咽喉科共入组70例符合条件的常年性AR患儿,年龄4~14周岁,患儿的病程至少>2年。所有入组患儿符合以下条件:①符合AR的诊断标准和治疗原则,具体参考《2015变应性鼻炎诊断和治疗指南(2015,天津)》^[9];②中~重度持续性AR的患儿;③在进行治疗前,所有患儿的过敏原检测结果为阳性,即皮肤点刺试验检测(粉尘螨阳性,且++以上),或血清特异性IgE检测(粉尘螨阳性,且2级以上),单一粉尘螨或粉尘螨合并多种过敏原的过敏;④之前未接受过免疫治疗;⑤所有患者均需完成>2年的SLIT治疗;⑥不伴随有其他过敏性疾病,不伴有鼻窦炎、腺样体肥大等器质性鼻部疾病,未患有自身免疫类以及肝、肾、心血管等类疾病。

1.2 治疗方案

对照组(35例):该组患者仅单纯使用对症药物进行治疗缓解,主要为抗组胺类药物和鼻喷激素类药物,按照ARIA指南进行阶梯治疗。SLIT试验组(35例):在使用对照组对症药物的基础上,进行标准化粉尘螨滴剂(商品名:畅迪,浙江我武生

物科技有限公司,国药准字:S20060012;批号:201101001,201104004,201108005,201111004)SLIT的治疗,为期2年,分为递增期治疗阶段(前3周)和维持治疗阶段(从第4周起)。前3周分别使用畅迪1号(浓度 $1\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,第1周,1~7d分别用1,2,3,4,6,8,10滴)、2号(浓度 $10\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,第2周,同1号)、3号(浓度 $100\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,第3周,同1号);第4周起用畅迪4号(浓度 $333\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,每次3滴)。使用方法是将液滴滴到舌下含服1~3min后吞咽,每日用药1次且固定在早上,用药后30min内不能饮食。

1.3 评估指标

于治疗前、治疗半年、治疗1年时和治疗2年时对AR患者的鼻部症状和对症药物使用情况进行评分。TNSS和TMS的评分标准参考2015变应性鼻炎诊断和治疗指南。TNSS采用“四分法”,根据症状严重程度按0~3分进行评价。TMS采用“三步法”,根据使用对症药物的种类进行评分。

1.4 血清sIgG4、IL-10和IL-33水平的测定

分别在治疗前、治疗半年、治疗1年时和治疗2年时采用酶联免疫吸附法检测2组的sIgG4、IL-10和IL-33水平。检测血清sIgG4、IL-10和IL-33的ELISA试剂盒(批号分别为ab109493,ab133575,ab47353)购自Abcam(上海)贸易有限公司,测定使用MultiskanFC全自动酶标仪(美国Thermo)。

1.5 统计分析

应用SPSS 19.0软件进行数据统计分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用方差分析(符合正态分布),或采用Mann-Whitney *U*非参数检验(非正态分布)。相关性分析用Pearson检验, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患儿的入组基线水平比较

在70例患儿中,有8例未完成2年治疗,62例完成治疗。SLIT组患儿32例,其中男19例,女13例,平均年龄(7.1 ± 2.7)周岁;对照组患儿30例,男16例,女14例,平均年龄(6.8 ± 2.9)周岁。经过分析,2组患儿的年龄、性别、鼻炎症状评分、对症药物评分(对症药物使用情况)以及点刺试验结果无显著差别。

2.2 TNSS评分和TMS评分

在治疗前,SLIT组和对照组的TNSS评分分别为 8.90 ± 3.35 和 8.46 ± 3.67 ,2组无显著性差异。

从第 12 个月起, SLIT 组的 TNSS 评分(4.53±2.74) 低于对照组(5.97±2.40)($P<0.05$), 表明 SLIT 组的治疗效果优于单纯药物对照组。经过 24 个月的治疗后, 2 组的 TNSS 评分均下降, 分别下降为 3.85±2.62 和 5.02±2.71($P<0.05$), 结果见表 1。

表 1 SLIT 组和对照组不同治疗时间段 TNSS 评分的比较
Tab. 1 Comparison of TNSS scores in SLIT and control groups at different treatment periods

组别	治疗前	治疗时间		
		第 6 个月	第 12 个月	第 24 个月
SLIT 组	8.90±3.35	6.09±2.96	4.53±2.74 ¹⁾²⁾	3.85±2.62 ¹⁾²⁾
对照组	8.46±3.67	6.01±3.12	5.97±2.40	5.02±2.71 ¹⁾

注: 与治疗前比较, ¹⁾ $P<0.05$; 与对照组比较, ²⁾ $P<0.05$ 。
Note: Compared with before treatment, ¹⁾ $P<0.05$; compared with the control group, ²⁾ $P<0.05$.

在治疗前, SLIT 组和对照组的 TMS 评分分别为 2.67±0.86 和 2.78±0.70, 差异无统计学意义。从第 12 个月起, 与对照组(2.12±0.58)相比, SLIT 组(1.05±0.13)的 TMS 评分更低($P<0.05$), 表明 SLIT 治疗能够显著减少 AR 患者对药物的使用。经过 24 个月的治疗后, SLIT 组的 TMS 评分下降为 0.61±0.09($P<0.05$), 结果见表 2。

表 2 SLIT 组和对照组不同治疗时间段 TMS 评分的比较
Tab. 2 Comparison of TMS scores in SLIT and control groups in different treatment periods

组别	治疗前	治疗时间		
		第 6 个月	第 12 个月	第 24 个月
SLIT 组	2.67±0.86	2.43±0.54	1.05±0.13 ¹⁾²⁾	0.61±0.09 ¹⁾²⁾
对照组	2.78±0.70	2.48±0.81	2.12±0.58	1.68±0.73

注: 与治疗前比较, ¹⁾ $P<0.05$; 与对照组比较, ²⁾ $P<0.05$ 。
Note: Compared with before treatment, ¹⁾ $P<0.05$; compared with the control group, ²⁾ $P<0.05$.

2.3 血清 sIgG4、IL-10 和 IL-33 的水平

2.3.1 血清 sIgG4 治疗前后表达水平的变化 在治疗之前, SLIT 组和对照组的 sIgG4 水平无显著性差别, 从治疗的第 6 个月开始, 与对照组相比, SLIT 组的 sIgG4 水平更高($P<0.05$)。在 SLIT 组中, 治疗 6 个月、12 个月和 24 个月后的血清 sIgG4 均高于对照组($P<0.05$); 对照组治疗前后 sIgG4 无显著变化, 结果见表 3。

2.3.2 IL-10 治疗前后表达水平的变化 在治疗前, SLIT 组和对照组的 IL-10 水平不存在明显的差别。从第 12 个月起, 与对照组相比, SLIT 组的 IL-10 水平明显更高($P<0.05$)。在 SLIT 组中, 治疗 12 个月和 24 个月后的 IL-10 水平显著高于对照组($P<0.05$), 结果见表 4。

表 3 SLIT 组和对照组治疗前后血清 sIgG4 水平的比较

Tab. 3 Comparison of serum sIgG4 levels before and after treatment in SLIT and control groups

组别	治疗前	治疗时间		
		第 6 个月	第 12 个月	第 24 个月
SLIT 组	225.73±8.65	340.26±10.15 ¹⁾²⁾	428.85±9.31 ¹⁾²⁾	451.14±6.46 ¹⁾²⁾
对照组	222.91±8.06	218.18±8.77	226.46±6.94	225.50±7.89

注: 与治疗前比较, ¹⁾ $P<0.05$; 与对照组比较, ²⁾ $P<0.05$ 。
Note: Compared with before treatment, ¹⁾ $P<0.05$; compared with the control group, ²⁾ $P<0.05$.

表 4 SLIT 组和对照组治疗前后血清 IL-10 水平的比较

Tab. 4 Comparison of serum IL-10 levels in SLIT and control groups before and after treatment

组别	治疗前	治疗时间		
		第 6 个月	第 12 个月	第 24 个月
SLIT 组	1.95±0.88	3.02±0.37	9.01±0.08 ¹⁾²⁾	9.24±0.35 ¹⁾²⁾
对照组	1.89±0.70	2.11±0.09	2.15±0.52	1.99±0.72

注: 与治疗前比较, ¹⁾ $P<0.05$; 与对照组比较, ²⁾ $P<0.05$ 。
Note: Compared with before treatment, ¹⁾ $P<0.05$; compared with the control group, ²⁾ $P<0.05$.

2.3.3 IL-33 治疗前后表达水平的变化 在治疗前, 对于 IL-33 的水平, SLIT 组和对照组并无明显的差别。从第 6 个月起, 与对照组的 IL-33 水平相比, SLIT 组明显更高($P<0.05$)。在 SLIT 组中出现了治疗 6 个月、12 个月和 24 个月后 IL-33 均低于对照组的情况($P<0.05$), 对照组治疗前后未发生显著性的变化, 结果见表 5。

表 5 SLIT 组和对照组治疗前后血清 IL-33 水平的比较

Tab. 5 Comparison of serum IL-33 levels before and after treatment in SLIT and control groups

组别	治疗前	治疗时间		
		第 6 个月	第 12 个月	第 24 个月
SLIT 组	6.90±0.49	4.73±0.71 ¹⁾²⁾	3.61±0.99 ¹⁾²⁾	3.29±0.84 ¹⁾²⁾
对照组	6.75±1.32	6.78±0.64	5.49±1.07	6.63±1.42

注: 与治疗前比较, ¹⁾ $P<0.05$; 与对照组比较, ²⁾ $P<0.05$ 。
Note: Compared with before treatment, ¹⁾ $P<0.05$; compared with the control group, ²⁾ $P<0.05$.

2.4 血清 sIgG4、IL-10 和 IL-33 水平与 TNSS 的关系

行 Pearson 相关性分析表明, 在 AR 治疗前和治疗 24 个月时, 血清 sIgG4 的表达水平与 TNSS 评分存在负相关($r=-0.27$, $r=-0.84$; P 均 <0.05)。IL-10 的表达水平与 TNSS 评分存在负相关($r=-0.45$, $r=-0.23$; P 均 <0.05)。IL-33 的水平与 TNSS 评分为正相关的关系($r=0.79$, $r=0.19$; $P<0.05$)。表明 SLIT 治疗 2 年后, 血清 sIgG4、IL-10 和 IL-33 的表达水平可作为评估 SLIT 治疗效果的客观指标。

3 讨论

AR 是很常见的慢性过敏类的疾病,通常伴有其他的并发症并对患者的生活质量造成影响^[10]。全球 AR 的发病率呈不断增长的趋势,据估计目前有 4 亿人群患有 AR^[11]。AIT 是一种针对过敏疾病的治疗方法,通过免疫功能调节进而有效地治疗疾病。AIT 的疾病修饰作用能够改善疾病的严重程度,降低对症药物的使用需求,抑制 IgE 对过敏原的敏感性,从而达到长期的临床疗效^[12-13]。最近 20 多年,SLIT 逐渐应用于临床试验中,这种疗法能够有效地提高免疫治疗的安全性和方便性。SLIT 的疗效也已在大量的临床试验和循证医学分析中得到了证实^[14]。尽管 SLIT 的临床疗效已经被证实,但不同患者的症状缓解程度存在着差异,受多种复杂因素影响,包括患者自身体质、过敏性疾病类型和疾病症状严重程度等。在过敏性鼻炎的 SLIT 治疗中,如果能够明确何时停止治疗、如何预测症状复发以及何时重新开展 SLIT,那么接受 SLIT 治疗的患者的临床改善和疗效能够得到显著的提升。因此,SLIT 的客观生物标志物在个体化 SLIT 用药过程中至关重要。但目前临床上脱敏治疗疗效的评估主要采用主观指标,如症状评分、对症药物使用评分和生活质量评估等,而缺乏疗效的客观评估指标。

SLIT 的机制主要包括 Treg 细胞的诱导、T 细胞和 B 细胞的应答调节、特异性抗体 IgG4 与 IgE 竞争作用、嗜酸性粒细胞数量和活性降低、肥大细胞和嗜碱性细胞的减敏等^[15-17]。此外,研究指出 IL-10 和 TGF- β 是 SLIT 作用机制中的重要细胞因子,这 2 种细胞因子均由 Treg 细胞所产生^[18]。多项分析表明,开展 AIT 治疗后,sIgG4 的表达水平上升了 10~100 倍^[19]。并且有研究报道指出了过敏原 sIgG4 与临床疗效的相关性^[20-21]。在 1 项 AIT 的研究中,发现患者接受治疗期间,sIgG4 的水平表现暂时性上升,随后降低近 90%,但仍然高于治疗前的水平。sIgG4 被认为能够与 sIgE 竞争肥大细胞和嗜碱性粒细胞上的过敏原连接 Fc 受体,是防止效应细胞被激活和脱颗粒的阻断性抗体^[22-23]。

IL-10 通过下调抗原递呈细胞的 II 型组织相容性分子复合物和共刺激分子来抑制抗原的递呈。此外,IL-10 还可以抑制促炎性细胞因子和趋化因子的产生,可以增强人体 B 细胞的存活、增殖、分化和同种型转换,并且可促进 IgG4 的产生^[24]。

1 项研究发现,屋尘螨过敏的儿童进行 1 年的 SLIT 后,IL-12 的表达量减少,同时 IL-10 的分泌量增加^[25]。另外 1 项研究发现,豚草过敏患者在进行 SLIT 后,抗原递呈细胞中 PD-L1(程序性细胞死亡配体 1)和 IL-10 表达量升高,同时 CD80 和 CD86 的表达量减少^[26]。IL-33 是 IL-1 家族细胞因子的成员,现在被认为是 Th2 型免疫反应的重要参与者之一。有研究指出 IL-33 的水平在 AR 患者鼻腔分泌物中更高。同时 IL-33 的水平与鼻炎症状总评分存在一定相关性^[27]。Nasr 等^[28]研究发现,与非过敏性人群相比,AR 患者血清中的 IgE 和 IL-33 浓度显著高于前者,AR 患者的血清 IL-33 水平,在经过花粉免疫治疗后明显降低。Wang 等^[29]研究发现,对 AR 患者,经过 12 个月的 SLIT 治疗后,血清和鼻腔灌洗液的 IL-33 表达水平下降,且这一趋势至少维持至 24 个月。在 2 年 SLIT 治疗后,减少的鼻腔 IL-33 水平与局部 Th2 细胞因子成正相关并增加了 IL-10 的表达。

本次研究发现,与治疗前相比,经过 2 年 SLIT 治疗后,AR 患儿的 TNSS 评分和 TMS 评分明显下降,同时 IL-33 水平下降,而血清 sIgG4 和 IL-10 的水平上升,这与其他研究报道一致。并且在治疗前后,血清 sIgG4 和 IL-10 的表达水平均与 TNSS 评分存在负相关;IL-33 的表达水平与 TNSS 存在正相关,这说明 sIgG4、IL-10 和 IL-33 可能成为评估 SLIT 疗效的重要生物指标。值得注意的是,有报道指出,尽管几种用于 AIT 反应的潜在替代标记物已经被提出,如嗜酸性粒细胞、炎性细胞因子、以及 IgG 抗体等。然而,所有这些标记物在其诊断和预测价值、再现性和临床可用性方面都有局限性^[30-31]。

综上所述,标准化粉尘螨滴剂 SLIT 对 AR 患儿具有疗效,能够显著改善患儿症状和药物使用。sIgG4、IL-10 和 IL-33 的表达水平变化可能与 SLIT 的临床疗效具有相关性,可能是疗效评估的重要生物标志物,但仍需更多的临床数据和更长期的临床研究。

REFERENCES

- [1] NOVAKOVA S M, NOVAKOVA P I, YAKOVLIEV P H, et al. A three-year course of house dust mite sublingual immunotherapy appears effective in controlling the symptoms of allergic rhinitis [J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2018, 32(3): 147-152.
- [2] DURHAM S R, PENAGOS M. Sublingual or subcutaneous

- immunotherapy for allergic rhinitis? [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 137(2): 339-349.
- [3] BURKS A W, CALDERON M A, CASALE T, et al. Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL consensus report [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 131(5): 1288-1296.
- [4] SCADDING G K, BROSTOFF J. Low dose sublingual therapy in patients with allergic rhinitis due to house dust mite [J]. *Clin Allergy*, 1986, 16(5): 483-491.
- [5] COX L S, LARENAS LINNEMANN D, NOLTE H, et al. Sublingual immunotherapy: A comprehensive review [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2006, 117(5): 1021-1035.
- [6] JIN J J, LI J T, KLIMEK L, et al. Sublingual immunotherapy dosing regimens: What is ideal? [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2017, 5(1): 1-10.
- [7] RÖNKÄ A L, KINNUNEN T T, GOUDET A, et al. Characterization of human memory CD4(+) T-cell responses to the dog allergen Can f 4 [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 136(4): 1047-1054.
- [8] LARSEN J N, BROGE L, JACOBI H. Allergy immunotherapy: The future of allergy treatment [J]. *Drug Discov Today*, 2016, 21(1): 26-37.
- [9] 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, 天津)[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2016, 51(1): 6-23
- [10] MAURER M, ZUBERBIER T. Undertreatment of rhinitis symptoms in Europe: Findings from a cross-sectional questionnaire survey [J]. *Allergy*, 2007, 62(9): 1057-1063.
- [11] GREINER A N, HELTINGS P W, ROTIROTI G, et al. Allergic rhinitis [J]. *Lancet*, 2011, 378(9809): 2112-2122.
- [12] AKDIS C A, AKDIS M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and immune tolerance to allergens [J]. *World Allergy Organ J*, 2015, 8(1): 17-28.
- [13] ZOLKIPLI Z, ROBERTS G, CORNELIUS V, et al. Randomized controlled trial of primary prevention of atopy using house dust mite allergen oral immunotherapy in early childhood [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 136(6): 1541-1547.
- [14] CANONICA G W, BOUSQUET J, THOMAS C, et al. World Allergy Organization position paper on sublingual immunotherapy [J]. *Allergy*, 2009, 64(Suppl 91): 1-59.
- [15] FRANCIS J N, JAMES L K, PARASKEVOPOULOS G, et al. Grass pollen immunotherapy: IL-10 induction and suppression of late responses precedes IgG4 inhibitory antibody activity [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2008, 121(5): 1120-1125.
- [16] WACHHOLZ P A, SONI N K, TILL S J, et al. Inhibition of allergen-IgE binding to B cells by IgG antibodies after grass pollen immunotherapy [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2003, 112(5): 915-922.
- [17] JAMES L K, SHAMJI M H, WALKER S M, et al. Long-term tolerance after allergen immunotherapy is accompanied by selective persistence of blocking antibodies [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 127(2): 509-516.
- [18] JUTEL M, AKDIS M, BUDAK F, et al. IL-10 and TGF- β cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy [J]. *Eur J Immunol*, 2003, 33(5): 1205-1214.
- [19] REISINGER J, HORAK F, PAULI G, et al. Allergen-specific nasal IgG antibodies induced by vaccination with genetically modified allergens are associated with reduced nasal allergen sensitivity [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2005, 116(2): 347-354.
- [20] GÓMEZ E, FERNÁNDEZ T D, DOÑA I, et al. Initial immunological changes as predictors for house dust mite immunotherapy response [J]. *Clin Exp Allergy*, 2015, 45(10): 1542-1553.
- [21] NELSON H S, NOLTE H, CRETICOS P, et al. Efficacy and safety of timothy grass allergy immunotherapy tablet treatment in North American adults [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 127(1): 72-80.
- [22] WÜRTZEN P A, LUND G, LUND K, et al. A double-blind placebo-controlled birch allergy vaccination study II: Correlation between inhibition of IgE binding, histamine release and facilitated allergen presentation [J]. *Clin Exp Allergy*, 2008, 38(8): 1290-1301.
- [23] VAN NEERVEN R J, WIKBORG T, LUND G, et al. Blocking antibodies induced by specific allergy vaccination prevent the activation of CD4+ T cells by inhibiting serum-IgE-facilitated allergen presentation [J]. *J Immunol*, 1999, 163(5): 2944-2952.
- [24] AKDIS C A, AKDIS M. Advances in allergen immunotherapy: Aiming for complete tolerance to allergens [J]. *Sci Transl Med*, 2015, 7(280): 280-285.
- [25] ANGELINI F, PACCIANI V, CORRENTE S, et al. Dendritic cells modification during sublingual immunotherapy in children with allergic symptoms to house dust mites [J]. *World J Pediatr*, 2011, 7(1): 24-30.
- [26] PICONI S, TRABATTONI D, RAINONE V, et al. Immunological effects of sublingual immunotherapy: Clinical efficacy is associated with modulation of programmed cell death ligand 1, IL-10, and IgG4 [J]. *J Immunol*, 2010, 185(12): 7723-7730.
- [27] ASAKA D, YOSHIKAWA M, NAKAYAMA T, et al. Elevated levels of interleukin-33 in the nasal secretions of patients with allergic rhinitis [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2012, 158(Suppl 1): 47-50.
- [28] NASR W F, SOROUR S S, EL BAHRAWY A T, et al. The role of the level of interleukin-33 in the therapeutic outcomes of immunotherapy in patients with allergic rhinitis [J]. *Int Arch Otorhinolaryngol*, 2017, 22(2): 152-156.
- [29] WANG Y M, LI C L, XU Y X, et al. Sublingual immunotherapy decreases expression of interleukin-33 in children with allergic rhinitis [J]. *Indian J Pediatr*, 2018, 85(10): 872-876.
- [30] MOINGEON P. Biomarkers for allergen immunotherapy: A "panoromic" view [J]. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2016, 36(1): 161-179.
- [31] SENNA G, CALDERON M, MAKATSORI M, et al. An evidence-based appraisal of the surrogate markers of efficacy of allergen immunotherapy [J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2011, 11(4): 375-380.

收稿日期: 2019-06-20

(本文责编: 沈倩)