

论著 · 临床研究

屋尘螨皮下特异性免疫治疗的哮喘患儿 肺功能及免疫学动态变化

冯晖 向莉 申昆玲

(首都医科大学附属北京儿童医院, 北京 100045)

【摘要】目的 动态观察屋尘螨变应原皮下特异性免疫治疗对哮喘患儿的肺功能和免疫学影响。**方法** 屋尘螨过敏的轻中度哮喘患儿 32 例, 分成治疗组 ($n = 15$) 和对照组 ($n = 17$)。治疗组吸入糖皮质激素的同时加用屋尘螨变应原皮下特异性免疫治疗, 对照组仅予吸入糖皮质激素治疗。检测治疗前、治疗后 3 月、6 月、12 月、18 月、24 月肺通气功能, 观察治疗前、治疗后 12 月及 24 月哮喘发作次数并测定血清总 IgE、屋尘螨特异性 IgE、屋尘螨特异性 IgG4、嗜酸细胞阳离子蛋白 (ECP)、IL-10、IL-4 及 IFN- γ 的变化。**结果** 治疗组患儿治疗后肺通气功能各项参数稳定在正常或接近正常水平; 无哮喘急性发作病例的百分率治疗后高于治疗前, 随治疗时间的延长而增加 ($P < 0.05$); 治疗后屋尘螨特异性 IgG4 高于治疗前, 随着治疗时间延长而增加 ($P < 0.01$); 治疗后血清总 IgE、屋尘螨特异性 IgE、ECP、IL-10、IL-4、IFN- γ 水平与治疗前比较, 差异无统计学意义。对照组患儿治疗前后各项指标比较, 差异均无统计学意义。**结论** 屋尘螨过敏的轻中度哮喘患儿经屋尘螨变应原皮下特异性免疫治疗 2 年后, 肺通气功能保持正常或接近正常, 无哮喘急性发作病例增加, 可能与血清屋尘螨特异性 IgG4 浓度增高有关。

[中国当代儿科杂志, 2010, 12(9): 715-719]

【关键词】 哮喘; 特异性免疫治疗; 屋尘螨; 儿童

【中图分类号】 R562.2⁺5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1008-8830(2010)09-0715-05

Dynamical changes of lung function and immunologic markers in asthmatic children receiving specific immunotherapy with standardized house dust mite extract

FENG Hui, XIANG Li, SHEN Kun-Ling. Beijing Children's Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100045, China (Shen K-L, Email: kunlingshen@hotmail.com)

Abstract: Objective To study the effects of specific immunotherapy with standardized house dust mite extract on the lung function and immunologic markers in children with asthma. **Methods** Thirty-two children with mild to moderate asthma who were allergic to house dust mite were assigned to two groups: an immunotherapy group that received subcutaneous specific immunotherapy with standardized house dust mite extract beside glucocorticoids treatment ($n = 15$) and a control group that received glucocorticoids treatment alone ($n = 17$). Lung function was determined before treatment and 3, 6, 12, 18 and 24 months after treatment. The frequency of asthma attacks was observed before treatment and 12 and 24 months after treatment. Serum immunological markers, including total IgE, specific IgE and specific IgG4 against house dust mite (Dermatophagoides pteronyssinus, Der P), ECP, IL-10, IL-4, and IFN- γ , were measured before treatment and 12 and 24 months after treatment. **Results** The parameters of lung function were kept at the normal level or near normal level after treatment in the immunotherapy group. Compared with before treatment, the percentage of patients without asthma attacks increased significantly after treatment in the immunotherapy group ($P < 0.05$) and increased more significantly with a prolonged treatment time ($P < 0.05$). The level of serum sIgG4 against Der P increased significantly throughout the period of the immunotherapy treatment compared with before treatment ($P < 0.01$). There were no significant differences in the levels of serum total IgE, sIgE against Der P, ECP, IL-10, IL-4 and IFN- γ before and after treatment in the immunotherapy group. There were no significant differences in all the parameters measured before and after treatment in the control group. **Conclusions** Subcutaneous specific immunotherapy with standardized house dust mite extract for two years decreases the frequency of asthma attacks and the lung functions are kept in a normal level in children with asthma. The role of the specific immunotherapy may attribute to the increased level of serum sIgG4 against Der P.

[Chin J Contemp Pediatr, 2010, 12(9): 715-719]

Key words: Asthma; Specific immunotherapy; House dust mite; Child

[收稿日期] 2009-11-10; [修回日期] 2010-05-26
[基金项目] 北京市科技新星计划 (2006B07)。
[作者简介] 冯晖, 女, 主治医师, 硕士研究生, 现工作单位为北京新世纪国际儿童医院。
[通信作者] 申昆玲, 教授。

变应原特异性免疫治疗(specific immunotherapy, SIT)是针对过敏性疾病病因的治疗方法,也是唯一可以影响变应性疾病自然进程的治疗方法^[1]。尘螨是我国引起儿童过敏性哮喘最重要的变应原^[2],目前应用标准化尘螨变应原免疫治疗的哮喘患儿逐渐增多,但少有动态研究该治疗方法对肺功能和免疫学指标的影响。本研究对部分轻中度尘螨过敏哮喘患儿进行SIT后的动态观察,比较治疗前后哮喘发作情况、肺功能和免疫学变化,旨在探讨SIT方法的临床免疫效应。

1 对象与方法

1.1 研究对象

2005~2007年在本院哮喘门诊就诊的轻中度哮喘患儿32例,符合儿童哮喘诊断标准^[3],所有患儿治疗前均经病史、体内、体外过敏原检测证实为屋尘螨过敏,并给予低中剂量吸入糖皮质激素治疗,根据病情变化调整吸入激素的剂量,在急性发作时加用缓解类药物治疗。屋尘螨特异性皮下免疫治疗15例(治疗组),男12例,女3例;年龄5~12岁,平均年龄 7.1 ± 1.9 岁;哮喘病程7个月至7年,平均病程3年1个月;轻度持续哮喘11例、中度持续哮喘4例。对照组患儿17例,男14例,女3例;年龄4~11岁,平均年龄 7.4 ± 2.4 岁;病程6个月至7年,平均病程2年9个月;轻度持续哮喘13例、中度持续哮喘4例。

1.2 方法

1.2.1 皮下注射标准化屋尘螨变应原特异性免疫治疗和抗哮喘药物治疗 应用标准化屋尘螨变应原提取液(丹麦ALK-Abello生产),在上臂远端三分之一的外侧作皮下注射,治疗过程中左右上臂轮流注射。注射剂量以20 U起始,起始治疗阶段按照以下方案每周递增剂量:20 U、40 U、80 U、200 U、400 U、800 U、2 000 U、4 000 U、8 000 U、10 000 U、20 000 U、40 000 U、60 000 U、80 000 U、100 000 U,共计15周(15次注射)达到最高维持剂量100 000 U,随后维持剂量阶段按每隔2、4周各注射100 000 U 1次后,每6~8周注射1次维持剂量。记录患儿治疗期间哮喘急性发作次数。

1.2.2 肺功能测定 采用德国JAEGER公司生产MasterScreen肺功能仪,应用最大呼气流量-容积曲线测定6岁以上患儿的肺通气功能,测定参数包括第1秒用力呼气容积(FEV1)、最大用力呼气峰流量(PEF)、25%、50%、75%肺活量时最大用力呼气

流量(FEF25、FEF50、FEF75)、最大呼气中段流量(MMEF)。治疗组患儿(共14例6岁以上者)的肺功能监测时间为治疗前及治疗后3月、6月、12月、18月及24个月;对照组患儿的肺功能监测时间为治疗前和治疗后18~24个月。

1.2.3 总IgE、屋尘螨特异性IgE、特异性IgG4及嗜酸细胞阳离子蛋白(ECP)测定 患儿空腹采静脉血2 mL,分离血清,采用荧光酶联免疫法,在Uni-cap100系统(瑞典法玛西亚公司)中加入固相载体CAP试剂(分别为包被了屋尘螨抗原或抗ECP的抗体),加入血清样本后,再根据待测指标分别加入酶标记的抗人IgE抗体、抗人IgG4抗体或抗人ECP抗体,最后加入底物,生成荧光物质,根据荧光强度计算各项待测指标的含量,包括总IgE、屋尘螨特异性IgE和特异性IgG4、ECP的血清浓度。主要步骤均由系统自动完成和自动报告检测结果,在测定同时进行各项指标的标准曲线和质量控制点的测定。治疗组患儿监测时点为治疗前、治疗后12个月和治疗后24个月,对照组患儿的监测时间为治疗前和治疗18~24个月。

1.2.4 细胞因子IL-10、IL-4、IFN- γ 测定 治疗组患儿空腹采静脉血2 mL,分离血清,在血清样本中分别加入酶标记的抗人IL-10抗体、抗人IL-4抗体或抗人IFN- γ 抗体,最后加入底物,生成化学发光物质,采用化学发光免疫分析法,在Labsystems dragon酶标仪系统中根据发光强度计算各项待测指标的含量,在测定同时进行各项指标的标准曲线和质量控制点的测定。IL-10、IL-4、IFN- γ 试剂购自SIE-MENS公司。

1.3 统计学分析

应用SPSS 11.5统计软件进行数据分析。治疗组患儿治疗前、后肺功能各项参数、IL-4、IFN- γ 的比较分别采用方差分析;总IgE、屋尘螨特异性IgE、特异性IgG4、ECP、IL-10的比较分别采用秩和检验。对照组患儿治疗前、后肺功能各项参数比较采用 t 检验,治疗前、后总IgE、屋尘螨特异性IgE、特异性IgG4、ECP比较分别采用秩和检验。治疗组与对照组总IgE、屋尘螨特异性IgE、特异性IgG4、ECP的比较分别采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗组患儿治疗前后哮喘急性发作情况比较

治疗前、治疗后12个月内、治疗后12~24个月内无哮喘急性发作病例数分别为0、7例和9例,而

哮喘急性发作次数2次以上的病例数分别为8例、2例和0,无哮喘急性发作病例的百分数分别为0、46.7%、60%,卡方检验显示治疗后哮喘急性发作次数呈递减趋势,差异有统计学意义($\chi^2 = 18.9$, $P < 0.05$)。

2.2 治疗组患儿治疗前后肺功能动态变化

治疗后各监测时间点肺通气功能各参数与治疗

前比较差异均无统计学意义,肺通气功能保持正常或接近正常水平。见表1。

2.3 治疗组患儿治疗前后免疫学指标变化

屋尘螨特异性 IgG4 浓度随治疗时间延长呈递增趋势,差异有统计学意义;治疗后总 IgE、屋尘螨特异性 IgE、ECP、IL-10、IL-4、IFN- γ 水平与治疗前比较,差异均无统计学意义。见表2。

表 1 治疗组患儿治疗前后肺功能动态变化 (n = 14, $\bar{x} \pm s$)

	FEV1%	PEF%	PEF25%	PEF50%	PEF75%	MMEF%
治疗前	110 $\pm$ 10	101 $\pm$ 13	98 $\pm$ 15	92 $\pm$ 18	78 $\pm$ 26	92 $\pm$ 21
治疗后 3 个月	112 $\pm$ 10	106 $\pm$ 18	104 $\pm$ 23	93 $\pm$ 23	78 $\pm$ 26	93 $\pm$ 24
治疗后 6 个月	108 $\pm$ 11	99 $\pm$ 11	98 $\pm$ 17	92 $\pm$ 20	77 $\pm$ 23	88 $\pm$ 20
治疗后 12 个月	104 $\pm$ 12	99 $\pm$ 15	94 $\pm$ 19	89 $\pm$ 26	78 $\pm$ 25	89 $\pm$ 24
治疗后 18 个月	98 $\pm$ 25	98 $\pm$ 17	92 $\pm$ 23	87 $\pm$ 22	80 $\pm$ 24	87 $\pm$ 23
治疗后 24 个月	103 $\pm$ 15	98 $\pm$ 17	94 $\pm$ 21	87 $\pm$ 24	78 $\pm$ 25	87 $\pm$ 25
F 值	1.838	1.035	1.460	0.502	0.027	0.271
P 值	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

表 2 治疗组患儿治疗前后免疫学指标动态变化 (n = 15)

	总 IgE (kU/L)	屋尘螨特异性 IgE (kU/L)	屋尘螨特异性 IgG4 (mgA/L)	ECP (μ g/L)	IL-10 ($\bar{x} \pm s$, pg/L)	IL-4 ($\bar{x} \pm s$, pg/L)	IFN- γ ($\bar{x} \pm s$, pg/L)
治疗前	504 (21 ~ 4 582)	75 (9 ~ 597)	0.4 (0.1 ~ 2.1)	22.8 (9.1 ~ 108.0)	1.3 (0.3 ~ 7.4)	181 $\pm$ 101	218 $\pm$ 76
治疗后 12 个月	492 (955 ~ 3 066)	88 (14 ~ 351)	2.4 (0.3 ~ 18.3) ^a	17.8 (7.2 ~ 91.4)	1.7 (0.6 ~ 53.7)	189 $\pm$ 110	215 $\pm$ 81
治疗后 24 个月	486 (192 ~ 3 924)	74 (13 ~ 784)	9.0 (2.9 ~ 390.3) ^{a, b}	23.2 (6.2 ~ 154.0)	1.2 (0.6 ~ 3.7)	204 $\pm$ 119	252 $\pm$ 75
统计值	0.043 *	0.202 *	29.370 *	0.817 *	2.161 *	0.192 Δ	1.678 Δ
P 值	>0.05	>0.05	<0.01	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

注:表中总 IgE、屋尘螨特异性 IgE、屋尘螨特异性 IgG4、ECP、IL-10 数据以中位数(最小值~最大值)表示,*为秩和检验统计量值; Δ 为 F 值。a:与治疗前比较, $P < 0.01$; b:与治疗后 12 个月比较, $P < 0.01$

2.4 对照组患儿治疗前后肺功能及免疫学指标变化

治疗后各监测时间点肺通气功能各参数及总

IgE、屋尘螨特异性 IgE、屋尘螨特异性 IgG4、ECP 水平与治疗前比较,差异均无统计学意义。见表3。

表 3 对照组患儿治疗前后肺功能及免疫学指标动态变化 (n = 17)

	FEV1% ($\bar{x} \pm s$)	PEF% ($\bar{x} \pm s$)	MMEF% ($\bar{x} \pm s$)	总 IgE (kU/L)	屋尘螨特异性 IgE (kU/L)	屋尘螨特异性 IgG4 (mgA/L)	ECP (μ g/L)
治疗前	102 $\pm$ 8	93 $\pm$ 9	78 $\pm$ 18	566 (50 ~ 2 892)	64 (5 ~ 285)	0.34 (0.14 ~ 5.24)	35 (4 ~ 74)
治疗后	104 $\pm$ 11	94 $\pm$ 12	83 $\pm$ 13	337 (87 ~ 1 159)	64 (6 ~ 411)	0.36 (0.18 ~ 4.03)	24 (3 ~ 186)
t/u 值	0.170	0.074	0.42	1.292	0.172	0.155	0.586
P 值	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

2.5 治疗组与对照组患儿治疗前与治疗后免疫学指标比较

治疗组与对照组患儿治疗前总 IgE、屋尘螨特异性 IgE、屋尘螨特异性 IgG4、ECP 水平与比较,差

异均无统计学意义。治疗组患儿治疗后屋尘螨特异性 IgG4 明显高于对照组,差异有统计学意义。治疗组与对照组患儿治疗后总 IgE、屋尘螨特异性 IgE、ECP 水平与比较,差异均无统计学意义。见表4。

表 4 治疗组与对照组患儿治疗前与治疗后免疫学指标比较

例数	总 IgE (kU/L)		屋尘螨特异性 IgE (kU/L)		屋尘螨特异性 IgG4 (mgA/L)		ECP (μ g/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组 15	566 (50 ~ 2 892)	337 (87 ~ 1 159)	74 (13 ~ 784)	64 (6 ~ 411)	0.34 (0.14 ~ 5.24)	0.36 (0.18 ~ 4.03)	35 (4 ~ 74)	24 (3 ~ 186)
治疗组 17	504 (21 ~ 4 582)	486 (192 ~ 3 924)	75 (9 ~ 597)	74 (13 ~ 784)	0.4 (0.1 ~ 2.1)	9.0 (2.9 ~ 390.3)	23 (9 ~ 108)	23 (6 ~ 154)
u 值	0.076	1.567	0.302	0.434	0.888	4.703	0.208	0.585
P 值	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.01	>0.05	>0.05

3 讨论

本研究结果显示屋尘螨过敏的轻中度哮喘患儿,在抗哮喘药物治疗基础上,经屋尘螨特异性免疫治疗2年,随治疗时间延长哮喘急性发作次数逐年减少,临床疗效肯定。SIT治疗被认为是可以影响变应性疾病自然进程的治疗方法^[4],并且在停止SIT治疗后仍有持续疗效^[5-6],在花粉特异性免疫治疗的临床研究中已证实这一持续疗效,停止尘螨特异性免疫治疗后对改善哮喘的持续性效应还有待于大样本的长期临床研究。

本研究治疗组患儿均进行肺功能动态监测,由于开始SIT治疗时要求患儿避免处于急性哮喘发作期,即便是轻中度慢性持续哮喘的患儿通常在非急性发作期FEV1已基本正常。本研究治疗组中12例患儿在开始SIT治疗前肺通气功能已恢复至正常水平,仅有2例患儿显示小气道通气功能受限。在治疗过程中,患儿进行肺功能测定时均处于非急性发作期,极少出现明显的气流受限。1例有小气道通气功能障碍的患儿在治疗后12个月改善并保持正常至治疗后24个月,另1例小气道通气功能障碍的患儿治疗后其小气道通气功能障碍无显著变化。本研究结果与相关研究基本一致^[7]。

治疗组患儿经SIT治疗后血清总IgE水平、屋尘螨特异性IgE水平与治疗前比较无显著变化,和临床效应的变化并无一致性。尽管早期有研究报道经过免疫治疗后总IgE和屋尘螨特异性IgE浓度降低,但本研究结果与近年来相关研究报道相近^[8]。SIT是否导致变应原特异性IgE水平降低有可能受到多种因素影响,如治疗时间、环境变应原持续暴露等。SIT治疗后临床效应可能并不伴随变应原特异性IgE水平的变化,因此不宜将变应原特异性IgE水平作为监测SIT临床疗效的生物学指标。相关研究也显示^[9],血清总IgE水平并不能独立反映哮喘患儿的特应性状态,本研究也提示血清总IgE不能作为评估SIT疗效的指标。

本研究显示SIT治疗后血清变应原特异性IgG4浓度呈递增趋势,与其他研究报道一致。Basomba等^[10]对55例尘螨哮喘患者进行脂质体包裹的屋尘螨变应原皮下免疫治疗,治疗后特异性IgG明显升高。特异性IgG4可能通过几个途径起作用,包括竞争性地阻断变应原与肥大细胞表面IgE的结合,同时封闭FcεRI受体,从而避免肥大细胞的激活和炎性介质的释放及过敏性炎症反应^[11-12];也可能抑制

IgE介导的T细胞变应原提呈作用^[13],同时降低Th1及Th2应答,增加T细胞对变应原的耐受性,从而减少过敏性炎症反应。有报道特异性IgG4可作为特异性变应原敏感性降低的有效临床指标^[14],但是否能作为监测SIT临床疗效的免疫学标志物尚待进一步研究。

血清ECP水平可能间接反映哮喘气道炎症程度,本研究动态观察患儿的血清ECP浓度,结果显示在治疗前、后无明显变化,与临床疗效的变化似乎并不一致,分析可能的原因是在SIT开始之前,患儿的急性期炎症已相对缓解,ECP水平可能已接近正常,治疗后各监测时点也都在非急性发作期,导致该指标的时间差异性不大。另一原因可能是血清ECP浓度与组织ECP浓度不完全对等,有报道显示,SIT可降低尘螨过敏性鼻炎患者的鼻黏膜ECP水平^[15],故推测局部过敏靶器官组织的ECP浓度应该比血清ECP浓度更能敏感反应SIT的组织效应。

为了排除吸入激素治疗对肺功能和免疫学变化的影响,本研究设立了单纯应用吸入性糖皮质激素治疗作为对照组。该组患儿治疗前及治疗后血清总IgE、屋尘螨特异性IgE、ECP、特异性IgG4及肺功能(FEV1、PEF、MMEF)比较差异均无统计学意义。治疗组患儿治疗后屋尘螨特异性IgG4浓度明显高于对照组,差异有统计学意义。提示与单纯吸入糖皮质激素控制治疗比较,屋尘螨特异性免疫治疗可能是导致尘螨过敏性哮喘患儿免疫学改变的原因。

近年来研究提示SIT机制之一是将致敏个体的Th2应答优势转为Th1应答优势,这一变化伴随着Th1型免疫反应的细胞因子IFN-γ水平升高,Th2型免疫反应的细胞因子IL-4水平降低^[16]。也有研究表明皮下特异性免疫治疗可刺激特异性T细胞分泌IL-10,使IL-10水平增高,抑制Th1和Th2应答,产生抗原特异性T细胞无应答^[14,17]。这些研究结果大多是检测鼻黏膜细胞经体外培养后的细胞因子浓度,本研究治疗组患儿治疗前后血清IL-4、IFN-γ、IL-10浓度无明显变化,可能与这些细胞因子在外周血中的稳定性差和浓度低有关。Wachholz等^[12]曾对花粉过敏原皮下特异性免疫治疗后同时观察鼻黏膜细胞和外周血清的细胞因子浓度,只有鼻黏膜细胞Th1型免疫反应的细胞因子有所升高,而外周血清的细胞因子浓度与治疗前无明显变化,与本研究的结果相似。

总之,哮喘患儿经屋尘螨变应原皮下特异性免疫治疗2年,急性发作的次数逐渐减少,肺通气功能持续正常或接近正常水平,血清屋尘螨特异性IgG4

浓度呈增高趋势,血清总 IgE、屋尘螨特异性 IgE、ECP、IL-10、IL-4、IFN- γ 无明显变化。尘螨过敏的哮喘患儿在停止 SIT 治疗后的疗效及免疫学改变情况还需要更长时间的监测和评价。

[参 考 文 献]

[1] Bousquet J, Lockey R, Malling HJ, Alvarez-Cuesta E, Canonica GW, Chapman MD, et al. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 1998, 81(5 Pt 1):401-405.

[2] 向莉,申昆玲,张亚梅,贺建新,张杰,任亦新,等. 3~14岁哮喘和变应性鼻炎患儿吸入型致敏原分布特征比较[J]. *中国实用儿科杂志*, 2006, 21(8):581-583.

[3] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 儿童支气管哮喘防治常规(试行)[J]. *中华儿科杂志*, 2004, 42(2):100-106.

[4] Jacobsen L. Preventive aspects of specific immunotherapy[J]. *Arb Paul Ehrlich Inst Bundesamt Sera Impfstoffe Frankf A M*, 2003, (94):141-145.

[5] Eng PA, Borer-Reinhold M, Heijnen IA, Gnehm HP. Twelve-year follow-up after discontinuation of preseasonal grass pollen immunotherapy in childhood[J]. *Allergy*, 2006, 61(2):198-201.

[6] Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A, et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study[J]. *Allergy*, 2007, 62(8):943-948.

[7] Cevit O, Kendirli SG, Yilmaz M, Altintas DU, Karakoc GB. Specific allergen immunotherapy: effect on immunologic markers and clinical parameters in asthmatic children[J]. *Investig Allergol Clin Immunol*, 2007, 17(5):286-291.

[8] Platts-Mills TA, Vaughan JW, Blumenthal K, Pollart Squillace S, Sporik RB. Serum IgG and IgG4 antibodies to Fel d 1 among children exposed to 20 μ g Fel d 1 at home: relevance of a nonallergic modified Th2 response[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2001, 124(1-3):126-129.

[9] 向莉,申昆玲,张琪,熊珍谊. 4岁以下哮喘患儿特异性状态及其与临床特征关系[J]. *中国当代儿科杂志*, 2006, 8(6):

457-460.

[10] Basomba A, Tabar AI, Rojas DH, García BE, Alamar R, Olaguibel JM, et al. Allergen vaccination with a liposome-encapsulated extract of *Dermatophagoides pteronyssinus*: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in asthmatic patients[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2002, 109(6):943-948.

[11] Mothes N, Heinzkill M, Drachenerg KJ, Sperr WR, Krauth MT, Majlesi Y, et al. Allergen-specific immunotherapy with a mono-phosphoryl lipid A-adjuvanted vaccine: reduced seasonally boosted immunoglobulin E production and inhibition of basophil histamine release by therapy-induced blocking antibodies[J]. *Clin Exp Allergy*, 2003, 33(9):1198-1208.

[12] Wachholz PA, Durham SR. Induction of 'blocking' IgG antibodies during immunotherapy[J]. *Clin Exp Allergy*, 2003, 33(9):1171-1174.

[13] Van Neerven RJ, Wikborg T, Lund G. Blocking antibodies induced by specific allergy vaccination prevent the activation of CD4⁺ T cell by inhibiting serum-IgE-facilitated allergen presentation[J]. *J Immunol*, 1999, 163(5):2944-2952.

[14] Jutel M, Akdis M, Budak F, Aebischer-Casaulta C, Wrzyszc M, Blaser K, 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.

[15] Ferreira MB, Santos AS, Santos MC, Carlos ML, Barbosa MA, Carlos AG. Nasal ECP patterns and specific immunotherapy in mite-allergic rhinitis patients[J]. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*, 2005, 37(3):96-102.

[16] O'Brien RM, Byron KA, Varigos GA, Thomas WR. House dust mite immunotherapy results in a decrease in Der p2-specific IFN- γ and IL-4 expression by circulating T lymphocytes[J]. *Clin Exp Allergy*, 1997, 27(1):46-51.

[17] Gardner LM, Thien FC, Douglass JA, Rolland JM, O'Hehir RE. Induction of T 'regulatory' cells by standardized house dust mite immunotherapy: an increase in CD4⁺ CD25⁺ interleukin 10⁺ T cells expressing peripheral tissue trafficking markers[J]. *Clin Exp Allergy*, 2004, 34(8):1209-1219.

(本文编辑:黄 榕)