

论著·临床研究

舌下特异性免疫治疗过敏性鼻炎 / 过敏性哮喘患儿 IL-17 和 IL-35 水平的变化及临床疗效

丁莲富 陈强 李岚 刘建梅 章高平 朱晓华 吴爱民 柯江维 戴玉兰 吴春雪

(江西省儿童医院儿内科, 江西 南昌 330006)

[摘要] **目的** 探讨舌下特异性免疫治疗 (SLIT) 的机制, 并评价 SLIT 的临床疗效。**方法** 随机选取 2011 年 1~12 月行 SLIT 治疗的粉尘螨过敏性鼻炎 (AR) 和 / 或过敏性哮喘 (AS) 患儿 30 例为病例组, 另随机选取行体检的 30 例健康儿童为对照组。检测病例组行 SLIT 治疗前及治疗 1、2 年时的 1 秒钟用力呼气容积 (FEV1) 或气道阻力与预计值之比、嗜酸性粒细胞 (Eos) 计数及血清细胞因子 IL-17 和 IL-35 水平, 与对照组进行比较分析; 同时对病例组患儿的鼻炎 / 哮喘症状进行评分并监测哮喘控制水平。**结果** 病例组 SLIT 治疗前、治疗 1 年时 IL-17 水平均明显高于对照组 ($P<0.01$); 且 IL-17 水平在治疗前、治疗后 1 年及治疗后 2 年呈逐年下降趋势 ($P<0.01$), 至治疗 2 年时与对照组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。血清 IL-35 水平在治疗前后的变化趋势与 IL-17 的变化趋势刚好相反。FEV1 与预计值之比在治疗前、治疗后 1 年及治疗后 2 年呈逐年上升趋势 ($P<0.01$); 而气道阻力与预计值之比、Eos 计数则呈逐年下降趋势 ($P<0.01$)。病例组 SLIT 治疗 2 年时的鼻炎症状总评分和哮喘症状总评分改善百分率均较治疗 1 年时明显增高 ($P<0.01$); SLIT 治疗 AR 1 年时显效率 85%, 2 年时达 100%; SLIT 治疗 AS 1 年时控制率为 76%, 2 年时控制率达 92%。**结论** SLIT 是一种有效治疗儿童 AR 和 AS 的方法, 可能是通过抑制 IL-17 并促进 IL-35 的表达水平从而达到治疗目的, 且治疗 2 年的效果较 1 年更好。

[中国当代儿科杂志, 2014, 16(12): 1206-1210]

[关键词] 舌下特异性免疫治疗; 鼻炎; 哮喘; IL-17; IL-35; 儿童

Effects of sublingual immunotherapy on serum IL-17 and IL-35 levels in children with allergic rhinitis or asthma

DING Lian-Fu, CHEN Qiang, LI Lan, LIU Jian-Mei, ZHANG Gao-Ping, ZHU Xiao-Hua, WU Ai-Min, KE Jiang-Wei, DAI Yu-Lan, WU Chun-Xue. Department of Internal Medicine, Children's Hospital of Jiangxi Province, Nanchang 330006, China (Chen Q, Email: jx-cq@163.com)

Abstract: Objective To study the clinical effect and mechanisms of specific sublingual immunotherapy (SLIT) for the treatment of allergic rhinitis or asthma in children. **Methods** Thirty children suffering from Dermatophagoides farinae-allergic rhinitis or asthma (case group) and 30 healthy children (control group) were enrolled in this study. The case group accepted SLIT between January and December 2011. The ratio of forced expiratory volume in one second (FEV1) and its expected value, the ratio of airway resistance and its expected value, peripheral blood eosinophil (Eos) count and serum levels of IL-17 and IL-35 were measured before treatment and one and two years after treatment. The rhinitis or asthma symptom scores were rated and the level of asthma control was monitored. **Results** Serum IL-17 level in the case group was significantly higher than in the control group before treatment and one year after treatment ($P<0.01$). Furthermore, serum IL-17 level in the case group gradually decreased from before treatment to 1 year to 2 years after treatment ($P<0.01$). By two years of treatment, there was no significant difference in serum IL-17 level between the case and control groups ($P>0.05$). The changes of serum IL-35 level after treatment were opposite to serum IL-17 in the case group. The ratio of FEV1 and its expected value gradually increased from before treatment to 1 year to 2 years after treatment ($P<0.01$) in the case group. In contrast, the change of the ratio of airway resistance and its

[收稿日期] 2014-07-31; [接受日期] 2014-11-13

[基金项目] 江西省卫生厅科技计划项目 (20121112)。

[作者简介] 丁莲富, 男, 硕士, 住院医师。

[通信作者] 陈强, 女, 主任医师, 教授。

expected value and Eos count gradually decreased from before treatment to 1 year to 2 years after treatment ($P<0.01$) in the case group. More patients achieved improved rhinitis or asthma symptom scores two years after treatment than one year after treatment in the case group ($P<0.01$). SLIT was effective in 85% of children with allergic rhinitis one year after treatment vs 100% two years after treatment. Asthma control was observed in 76% of the asthmatic patients one year after treatment vs 92% two years after treatment. **Conclusions** SLIT is effective for allergic rhinitis and asthma in children, and the treatment period of two years seems to be superior to one year. The mechanism of action of SLIT for the treatment of allergic rhinitis and asthma may be associated with inhibition of IL-17 expression and promotion of IL-35 expression. [Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(12): 1206-1210]

Key words: Sublingual immunotherapy; Rhinitis; Asthma; Interleukin-17; Interleukin-35; Child

Th17 及其效应因子白细胞介素-17 (interleukin-17, IL-17) 与呼吸道过敏性疾病有着密切的关系。有研究指出: Th17、IL-17 可以导致过敏性哮喘 (allergic asthma, AS), IL-17 与哮喘小鼠的气道高反应有关^[1]。目前认为, 诱导调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Tregs) 的生成可能是舌下特异性免疫治疗 (sublingual immunotherapy, SLIT) 的机制。然而, Tregs 的效应因子 IL-10 不能抑制 IL-17 的表达^[2]。那么, 究竟何种物质能够抑制 IL-17 的表达呢? 近期研究发现: IL-17 及 IL-17 依赖性气道高反应被明显抑制与 IL-35 有关, 而与 IL-10 无关^[3]。为探索 SLIT 与 IL-17、IL-35 之间的关系, 本文拟对过敏性鼻炎 (allergic rhinitis, AR) 和 / 或轻度 AS 患儿经 SLIT 治疗 1、2 年时血清 IL-17、IL-35 水平的变化及临床疗效进行研究, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

随机选取 2011 年 1~12 月在江西省儿童医院门诊治疗的 30 例粉尘螨 AR 和 / 或 AS 患儿为研究对象, 其中男 21 例, 女 9 例; 年龄 4~14 岁, 平均年龄 7.3 ± 2.4 岁; 病程 1~3 年 (平均 1.6 年)。AR 患儿 5 例, AS 患儿 17 例, AR 合并 AS 患儿 8 例。

入组标准: (1) AS 入选者均为非急性发作期的轻度患儿, 诊断及分级标准依据儿童哮喘防治常规 (试行)^[4], 且在行 SLIT 前 1 秒钟用力呼气容积 (FEV1) 或气道阻力与预计值之比 (%) 在正常范围, 如 FEV1/ 预计值 $\geq 85\%$ 或气道阻力 / 预计值 $\leq 100\%$; AR 患儿诊断符合变应性鼻炎的诊断及疗效判定标准^[5]; (2) 治疗前粉尘螨点刺试验阳性 (2+ 及以上), 其他过敏原阴性或阳性 (2+ 以下); (3) 过去从未使用过尘螨提取液治疗;

(4) 排除免疫缺陷疾病、肿瘤及一直服用 β 受体阻滞剂的患儿; (5) 采血前 7 d 未用过抗过敏药物; (6) 均规则使用吸入或鼻内皮质类固醇治疗 1 个月以上, 效果欠佳 (发作次数或使用对症缓解药物治疗的剂量未见明显减少)。

另随机选取 30 例来我院儿童保健科体检的健康儿童为对照组, 其中男 22 例, 女 8 例; 年龄 4~14 岁, 平均年龄 7.2 ± 2.3 岁。均无家族及个人过敏性疾病史, 且近 1 个月内无上呼吸道感染病史。两组性别、年龄比较差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$), 具有可比性。本研究获得医院伦理委员会批准, 并取得患儿家属知情同意。

1.2 治疗方案

采用舌下含服粉尘螨滴剂 (浙江我武生物科技有限公司生产, 商品名: 畅迪, 批号: 201101001、201104004、201108005、201111004) 对病例组患儿进行脱敏治疗。治疗分为剂量递增期和维持期两个阶段, 具体使用方法依照药品说明书进行: 第 1、2、3 周分别使用滴剂 1 号 (1 $\mu\text{g/mL}$)、2 号 (10 $\mu\text{g/mL}$)、3 号 (100 $\mu\text{g/mL}$) 作为递增期用药, 1、2、3 号滴剂每周 7 d 的剂量依次为 1、2、3、4、6、8、10 滴; 从第 4 周开始使用滴剂 4 号 (333 $\mu\text{g/mL}$), 每次 3 滴至治疗 2 年。具体用药方法: 患儿自行或在家长协助下将粉尘螨滴剂滴于舌下, 含 1~3 min 后吞咽, 每日 1 次, 固定时间用药。因病例组患儿入组时曾规则使用吸入或鼻内皮质类固醇治疗效果欠佳, 故本组患儿行 SLIT 治疗期间未使用吸入或鼻内皮质类固醇药物治疗; 治疗期间, 如有鼻炎、哮喘发作必要时加用对症缓解药物治疗。

1.3 标本收集、保存及处理

(1) 采集对照组及病例组 (SLIT 治疗前及治疗 1、2 年时) 外周静脉血 3 mL, 室温放置 30 min, 然后 $1000 \times g$ 离心 20 min, 将上清液置

于 -80°C 冰箱保存,用于酶联免疫吸附试验法检测IL-17、IL-35水平。

(2) 取对照组及病例组(SLIT治疗前及治疗1、2年时)的外周血,使用全自动血液分析仪检测嗜酸性粒细胞(eosinophil, Eos)计数值。

(3) 病例组中年龄 ≥ 6 岁的患儿于SLIT治疗前及治疗1、2年时均行肺功能FEV1/预计值测定,而年龄 <6 岁的患儿行气道阻力/预计值测定;对照组儿童行肺功能FEV1/预计值(年龄 ≥ 6 岁)或气道阻力/预计值(年龄 <6 岁)测定作为对照;使用法国SDR肺功能仪检测。

1.4 临床疗效的判定

(1) SLIT对鼻炎的临床疗效:以鼻炎症状评分为准^[6],并以SLIT治疗前及治疗1、2年时病例组中患儿的鼻炎症状总评分(total rhinitis symptoms score, TRSS)来计算改善百分率,从而评价SLIT对鼻炎的临床疗效,计算方法:改善百分率=(治疗前总分-治疗后总分)/治疗前总分 $\times 100\%$ 。 $\geq 66\%$ 为显效,26%~65%为有效, $\leq 25\%$ 为无效。

(2) SLIT对哮喘的临床疗效:通过监测治疗前及治疗1、2年时的儿童哮喘控制水平^[7]及哮喘症状评分^[8]来评价SLIT对哮喘的临床疗效。儿童哮喘控制水平分为控制、部分控制及未控制,计算治疗前及治疗1、2年时病例组中哮喘患儿的控制水平百分率及哮喘症状总评分(total asthma symptoms score, TASS)改善百分率(计算方式同TRSS),从而评价SLIT对哮喘的临床疗效。

1.5 统计学分析

使用SPSS 20.0统计软件对数据进行统计学分析,符合正态分布的计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用方差分析;不符合正态分布的计量资料以中位数(四分位间距) $[P_{50}(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间比较采用秩和检验;计数资料采用率($\%$)表示,组间比较采用 χ^2 检验。相关性分析采用Pearson相关性分析法, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清IL-17和IL-35水平比较

病例组SLIT治疗1年时的血清IL-17水平较

治疗前明显降低($P<0.01$),治疗2年时较治疗1年时亦明显降低($P<0.01$);且治疗前和治疗1年时的血清IL-17水平均明显高于对照组($P<0.01$),而治疗2年时与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。病例组血清IL-35水平在治疗前后的变化趋势与IL-17的变化趋势刚好相反。见表1。

表1 两组血清IL-17及IL-35水平的比较

($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	例数	IL-17	IL-35
对照组	30	97 $\pm$ 62	444 $\pm$ 224
病例组			
治疗前	30	394 $\pm$ 239 ^a	136 $\pm$ 76 ^a
治疗1年时	30	213 $\pm$ 135 ^{a,b}	259 $\pm$ 127 ^{a,b}
治疗2年时	29 [*]	135 $\pm$ 86 ^{b,c}	416 $\pm$ 220 ^{b,c}
F值		23.929	20.571
P值		<0.001	<0.001

注:a示与对照组比较, $P<0.01$;b示与病例组治疗前比较, $P<0.01$;c示与病例组治疗1年时比较, $P<0.01$;^{*}示治疗2年时,脱落1例患者。

2.2 病例组SLIT治疗前后外周血Eos计数及肺功能指标的比较

病例组SLIT治疗1年时的Eos计数和气道阻力/预计值均较治疗前降低($P<0.01$),治疗2年时较治疗1年时均降低($P<0.01$);而治疗1年时的FEV1/预计值较治疗前增高($P<0.01$),治疗2年时较治疗1年时亦增高($P<0.01$)。见表2。

表2 病例组SLIT治疗前后Eos计数及肺功能指标的比较

($\bar{x} \pm s$)

时间	Eos计数 (n=30)	气道阻力值/ 预计值(n=12)	FEV1/预计值 (n=18)
治疗前	10.9 $\pm$ 3.7	0.93 $\pm$ 0.05	0.95 $\pm$ 0.11
治疗1年时	7.4 $\pm$ 2.0 ^a	0.52 $\pm$ 0.15 ^a	1.15 $\pm$ 0.09 ^a
治疗2年时	4.1 $\pm$ 1.3 ^{a,b}	0.37 $\pm$ 0.10 ^{a,b}	1.22 $\pm$ 0.06 ^{a,b}
F值	51.965	87.303	43.890
P值	<0.001	<0.001	<0.001

注:a示与治疗前比较, $P<0.01$;b示与治疗1年时比较, $P<0.01$ 。

2.3 病例组SLIT治疗前后IL-17和IL-35之间的相关性分析

病例组SLIT治疗前及治疗1年时,血清IL-17与IL-35水平间均呈负相关(分别 $r=-0.35$ 、 -0.33 ,均 $P<0.05$)。

2.4 病例组 SLIT 治疗前后 TRSS 及 TASS 的比较

病例组 SLIT 治疗 1 年时的 TRSS 及 TASS 较治疗前均明显降低 ($P<0.01$), 治疗 2 年时较治疗 1 年时亦均明显降低 ($P<0.01$), 见表 3。

表 3 病例组 SLIT 治疗前后 TRSS 及 TASS 的比较

[P_{50} (P_{25} , P_{75})]

时间	TRSS($n=13$)	TASS($n=25$)
治疗前	9(9,10)	4(3,5)
治疗 1 年时	3(2,3) ^a	1(1,1) ^a
治疗 2 年时	1(1,1) ^{a,b}	0(0,1) ^{a,b}
χ^2 值	34.520	56.725
P 值	<0.001	<0.001

注: a 示与治疗前比较, $P<0.01$; b 示与治疗 1 年时比较, $P<0.01$ 。

2.5 病例组 SLIT 治疗后的临床疗效分析

病例组 SLIT 治疗 2 年时 TRSS 及 TASS 的改善百分率均较治疗 1 年时明显增高(均 $P<0.01$)(表 4)。SLIT 治疗 AR 1 年时显效 85%、有效 15%, 2 年时显效率达 100%; SLIT 治疗 AS 1 年时控制 76%、部分控制 24%, 2 年时控制率达 92%、部分控制率为 8%。

表 4 病例组 SLIT 治疗后 TRSS 及 TASS 改善百分率的比较 [P_{50} (P_{25} , P_{75}), %]

时间	TRSS 改善百分率	TASS 改善百分率
治疗 1 年时	70(67,76)	67(60,70)
治疗 2 年时	90(88,90)	100(80,100)
Z 值	-3.19	-2.88
P 值	<0.01	<0.01

3 讨论

呼吸道过敏性疾病是儿童的常见病, 主要包括 AR、AS 等疾病。AS 与 Th17、IL-17 之间有密切的关系。有报道指出 Th17、IL-17 可以导致 AS, IL-17 与 Eos 计数、中性粒细胞炎症反应及哮喘小鼠的气道高反应有关^[1,9-10]。

虽然 IL-17 与 AS 之间有着密切的联系, 但其在 SLIT 中的作用仍不完全明确。本研究结果表明: IL-17 在健康儿童、AR 和 / 或 AS 患儿的血清中都有表达, 且患儿的血清 IL-17 水平明显高于健康儿童, 与本课题组前期的研究结果相似^[11]; SLIT 不

仅能抑制 IL-17 的表达, 还能使其水平恢复正常。此外, 本研究结果表明: 随 SLIT 治疗时间增加, AR 和 / 或 AS 患儿的 Eos 计数、TRSS、TASS 逐渐降低, 肺功能 (FEV1 或气道阻力 / 预计值) 逐渐改善。Eos 计数降低提示患儿的过敏性炎症反应得以减轻, 而 TRSS、TASS 降低及肺功能改善均表明患儿的临床症状得以改善。可见 SLIT 能减轻 AR 和 / 或 AS 患儿的过敏性炎症反应及临床症状。

有文献报道提出促炎因子 IL-17 能诱导 Th2、IgE 的水平增高、促进 Eos 炎症反应^[12], IL-17 水平与 Eos 计数、症状评分、药物使用评分之间均呈正相关^[13]。因而, 我们推测 SLIT 可能通过调节 IL-17 的表达, 进而起到抑制 Eos、中性粒细胞、IgE 及 Th2 表达的作用, 从而使 IL-17 水平恢复正常、减轻 AR 和 / 或 AS 患儿的过敏性炎症反应及临床症状, 最终取得对疾病的治疗效果。

一直以来, 大家所探讨的免疫抑制因子主要有 IL-10、TGF- β 两种^[14]。二者来源于 Tregs, 可以调节气道炎症反应和气道高反应。然而, IL-10 不能抑制 IL-17 的表达, TGF- β 不能抑制反而促进 IL-17 的表达^[2,15]。那么, 究竟何种物质能够抑制 IL-17 的表达呢? Collison 等^[16]发现一种新的具有抑制活性的 iTregs—iTr35 调节细胞, 该细胞通过 IL-35 介导其活性。IL-35 由 IL-12a、EB 病毒诱导基因 3 (EBV-induced gene 3, EB13) 亚基构成, 具有免疫抑制 / 抑炎活性。本研究结果表明 IL-35 在健康儿童、AR 和 / 或 AS 患儿的血清中都有表达, 且患儿的血清 IL-35 水平明显低于健康儿童, 与张耀源等^[17]的结论相似; SLIT 不仅能促进 IL-35 的表达, 还能使其水平恢复正常。

此外, 本研究还发现病例组行 SLIT 治疗前、治疗 1 年时, 血清 IL-17 与 IL-35 水平之间呈负相关。因而, 我们认为在 SLIT 治疗中, IL-35 或许能抑制 IL-17 的表达。有研究发现 Eb13⁻ 小鼠出现 IL-17 水平的显著上调^[18]。另有研究表明 IL-35 不仅能抑制 Th17 的应答活性, 还能抑制 Th17 的生成^[19]。上述研究表明 IL-35 与 IL-17、Th17 之间存在密切联系, 与本研究结果相符。此外, IL-35 能有效抑制过敏原特异性 CD4⁺ 记忆 / 效应 Th2 细胞介导的气道炎症^[20]。且 IL-35 能抑制 IL-17 的表达及逆转 IL-17 介导的气道高反应, 此过程与 IL-10、TGF- β 无关^[3]。而本研究结果表明 SLIT 能抑

制 IL-17 的表达, 促进 IL-35 的表达; 且 IL-35 或许能抑制 IL-17 的表达; SLIT 能减轻 AR 和 / 或 AS 患儿的过敏性炎症反应及临床症状。因而, 我们推测 SLIT 可能通过调节 IL-35、IL-17 的表达, 进而起到抑制 Eos、中性粒细胞、IgE 及 Th2 表达的作用, 从而使 IL-35 水平恢复正常, 减轻 AR 和 / 或 AS 患儿的过敏性炎症反应及临床症状, 最终取得对疾病的治疗效果; 而 IL-35 的作用途径可能与抑制 IL-17 的表达有关, 与 IL-10 无直接关系。目前, 国内外关于 IL-35 在 SLIT 机制中作用的研究报道较少, 还需作深入的研究。

SLIT 作为皮下注射免疫治疗的替代治疗方法, 不仅不良反应小、给药方便、依从性好, 且具有皮下注射免疫治疗类似的治疗效果^[21]。2009 年, 世界变态反应组织宣布 SLIT 是一种安全有效的治疗 AR 和 AS 的方法^[22]。本研究认为 SLIT 能减轻 AR 和 / 或 AS 患儿的过敏性炎症反应及临床症状, 且治疗 2 年时患儿的鼻炎 / 哮喘症状基本消失; SLIT 治疗 2 年时的 TRSS、TASS 改善百分率较治疗 1 年时明显增高, 提示治疗的第 2 年期间, AR、AS 患儿的临床症状得到进一步改善; SLIT 治疗 2 年时, 该疗法对 AR 的显效率及对 AS 的控制百分率都较治疗 1 年时进一步增加, 提示 SLIT 治疗 2 年的效果较 1 年的更好。因而, 我们认为 SLIT 是一种有效治疗儿童 AR 和 AS 的方法, 且治疗 2 年的效果较 1 年的更好。

[参 考 文 献]

- [1] Mizutani N, Goshima H, Nabe T, et al. Complement C3a-induced IL-17 plays a critical role in an IgE-mediated late-phase asthmatic response and airway hyperresponsiveness via neutrophilic inflammation in mice[J]. *J Immunol*, 2012, 188(11): 5694-5705.
- [2] Naundorf S, Schroder M, Hoflich C, et al. IL-10 interferes directly with TCR-induced IFN-gamma but not IL-17 production in memory T cells[J]. *Eur J Immunol*, 2009, 39(4): 1066-1077.
- [3] Whitehead GS, Wilson RH, Nakano K, et al. IL-35 production by inducible costimulator (ICOS)-positive regulatory T cells reverses established IL-17-dependent allergic airways disease[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 129(1): 207-215.
- [4] 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南[J]. *中华儿科杂志*, 2008, 46(10): 745-753.
- [5] 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、小儿学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 儿童变应性鼻炎诊断和治疗指南(2010年, 重庆)[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2011, 46(1): 78.
- [6] 王丽敏, 付中夏, 练键勤, 等. 舌下特异性免疫治疗儿童变应性鼻炎和过敏性哮喘的临床评价[J]. *内蒙古医学院学报*, 2009, 31(3): 272-275.
- [7] 刘靖, 张晓波, 冯海燕, 等. 影响儿童哮喘粉尘螨特异性免疫疗效的因素分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2012, 15(10): 854-859.
- [8] 马香萍, 多力坤. 舌下特异性免疫治疗对粉尘螨过敏性哮喘儿童的作用[J]. *中国当代儿科杂志*, 2012, 12(5): 344-347.
- [9] Fogli LK, Sundrud MS, Goel S, et al. T cell-derived IL-17 mediates epithelial changes in the airway and drives pulmonary neutrophilia[J]. *J Immunol*, 2013, 191(6): 3100-3111.
- [10] Dias PM, Banerjee G. The role of Th17/IL-17 on eosinophilic inflammation[J]. *J Autoimmun*, 2013, 40: 9-20.
- [11] 朱双桂, 陈强, 刘建梅, 等. 粉尘螨滴剂治疗粉尘螨致敏过敏性鼻炎和哮喘的疗效及其作用机制[J]. *山东医药*, 2011, 51(25): 63-64.
- [12] Oboki K, Ohno T, Saito H, et al. Th17 and allergy[J]. *Allergol Intern*, 2008, 57(2): 121-134.
- [13] Ciprandi G, De Amici M, Murdaca G, et al. Serum interleukin-17 levels are related to clinical severity in allergic rhinitis[J]. *Allergy*, 2009, 64(9): 1375-1378.
- [14] Olson BM, Sullivan JA, Burlingham WJ. Interleukin 35: a key mediator of suppression and the propagation of infectious tolerance[J]. *Front Immunol*, 2013, 4: 315.
- [15] Lee S, Hwang HJ, Kim Y. Modeling the role of TGF- β in regulation of the Th17 phenotype in the LPS-driven immune system[J]. *Bull Math Biol*, 2014, 76(5): 1045-1080.
- [16] Collison LW, Workman CJ, Kuo TT, et al. The inhibitory cytokine IL-35 contributes to regulatory T-cell function[J]. *Nature*, 2007, 450(7169): 566-569.
- [17] 张耀源, 张孔. 支气管哮喘患者血清白细胞介素 35 水平变化及意义[J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2012, 33(3): 398-401.
- [18] Liu JQ, Liu Z, Zhang X, et al. Increased Th17 and regulatory T cell responses in EBV-induced gene 3-deficient mice lead to marginally enhanced development of autoimmune encephalomyelitis[J]. *J Immunol*, 2012, 188(7): 3099-3106.
- [19] Kochetkova I, Golden S, Holderness K, et al. IL-35 stimulation of CD39⁺ regulatory T cells confers protection against collagen II-induced arthritis via the production of IL-10[J]. *J Immunol*, 2010, 184(12): 7144-7153.
- [20] Huang CH, Loo EX, Kuo IC, et al. Airway inflammation and IgE production induced by dust mite allergen-specific memory/effector Th2 cell line can be effectively attenuated by IL-35[J]. *J Immunol*, 2011, 187(1): 462-471.
- [21] Incorvaia C, Masieri S, Scurati S, et al. The current role of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in adults and children[J]. *J Asthma Allergy*, 2011, 4: 13-17.
- [22] Canonica GW, Bousquet J, Casale T, et al. Sub-lingual immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2009[J]. *Allergy*, 2009, 64 Suppl 91: 1-59.

(本文编辑: 万静)