

## 特异性免疫治疗对变应性鼻炎外周血 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T 调节细胞的影响及远期疗效的观察

李 烁<sup>1,2</sup>, 洪海裕<sup>3</sup>, 李小敏<sup>4</sup>, 高进良<sup>2</sup>, 高春生<sup>2</sup>, 赵家利<sup>2</sup>, 刘邦华<sup>1\*</sup>

(1. 华中科技大学同济医学院附属协和医院耳鼻喉科, 湖北 武汉 430022; 2. 广东医学院附属深圳南山医院耳鼻喉科, 广东 深圳 518052; 3. 中山大学附属第五医院耳鼻咽喉头颈外科, 广东 珠海 519000; 4. 珠海市人民医院耳鼻咽喉头颈外科, 广东 珠海 519000)

**摘要:**【目的】通过检测变应性鼻炎患者皮下特异性免疫治疗前后外周血 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞表面 CD25 表达情况的变化及观察相关指标,探讨皮下特异性免疫治疗的机制,评价其远期疗效。【方法】将 90 例确诊变应性鼻炎患者随机分为免疫治疗组和药物治疗组,每组 45 例。通过症状评分、使用药物评分和鼻结膜炎相关生活质量调查问卷等评价临床疗效,同时通过流式细胞仪检测外周血 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞表面 CD25 表达情况。【结果】随着特异性免疫治疗的进行,免疫治疗组与药物治疗组症状评分无统计学差异;而免疫治疗组药物评分要明显低于药物治疗组,鼻结膜炎相关生活质量调查问卷评分要高于药物治疗组,差异有统计学意义。变应性鼻炎患者外周血 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 淋巴细胞比例要低于健康对照组,免疫治疗组治疗 3 年后比例较治疗前升高,差异有统计学意义。而药物治疗组的比例没有明显提高。【结论】经过 3 年的特异性免疫治疗后,患者症状控制理想,对症治疗的药物明显减少,生活质量明显提高。这可能与影响 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T 调节细胞的功能有关。

**关键词:**变应性鼻炎;特异性免疫治疗;CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 调节细胞;鼻结膜炎相关生活质量调查问卷

**中图分类号:**R76      **文献标志码:**A      **文章编号:**1672-3554(2013)04-0607-06

## Effects of Specific Immunotherapy on CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Regulatory T Cells in Patients with Allergic Rhinitis and a 3-Year Prospective Study for Long-Term Efficacy

LI Shuo<sup>1,2</sup>, HONG Hai-yu<sup>3</sup>, LI Xiao-min<sup>4</sup>, GAO Jin-liang<sup>2</sup>, GAO Chun-sheng<sup>2</sup>, ZHAO Jia-li<sup>2</sup>, LIU Bang-hua<sup>1\*</sup>

(1. Department of Otolaryngology, Union Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China; 2. Department of Otolaryngology, Nanshan Affiliated Hospital of Guangdong Medical College, Shenzhen 518052, China; 3. Department of Otolaryngology, The Fifth Hospital, Sun Yat-sen University, Zhuhai 519000, China; 4. Department of Otolaryngology, The People's Hospital of Zhuhai, Zhuhai 519000, China)

**Abstract:** 【Objective】 To observe the changes of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells in the patients with allergic rhinitis after subcutaneous specific immunotherapy, and to investigate the long-term efficacy and mechanism of subcutaneous specific immunotherapy. 【Methods】 A total of 90 patients with allergic rhinitis were randomly allocated to receive either specific immunotherapy (SIT group,  $n = 45$ ) or medical treatment (Control group,  $n = 45$ ). Symptom scores, medication scores, and Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire were assessed to evaluate the clinical efficacy. CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> regulatory T cells were detected by flow cytometry (FCM). 【Results】 There was a significant difference in medication scores and no significant difference in symptom scores between the two groups after treatment. The patients in SIT group had lower intake of medication. The SIT group also had a significant improvement in the Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire. CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> regulatory T cells had a lower proportion in the patients with allergic rhinitis than in the healthy people. The proportion of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells had a

收稿日期:2013-01-19

基金项目: 珠海市科技局基金 (2011B040102026, 2012D0401990021); 深圳市科技局基金 (201103305); 深圳市南山区科技局基金 (2010023)

作者简介: 李烁, 医学博士, 主治医师, 研究方向: 变态反应及头颈部肿瘤基础与临床研究, E-mail: soccerlee22@163.com; \* 通信作者: 刘邦华, 医学博士, 教授, 博士生导师, 研究方向: 变态反应及头颈部肿瘤基础与临床研究, E-mail: drliubh@gmail.com

significant improvement in the SIT group while it had no significant difference in the Control group at 3 years after treatment.

【Conclusion】 At 3 years after the specific immunotherapy, the patients with allergic rhinitis had lower intake of medication and a significant improvement in symptom and quality of life. It might be related to the influence of the function of the CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells.

**Key words:** allergic rhinitis; specific immunotherapy; CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells; Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2013, 34(4):607-612]

特异性免疫治疗(specific immunotherapy, SIT)是针对过敏性鼻炎病因的治疗方法,也是目前唯一可能影响变应性疾病自然进程的治疗方法<sup>[1]</sup>。随着中国经济的发展,以及变应原疫苗的逐步标准化,中国变应性鼻炎患者接受标准化疫苗 SIT 逐渐增多,其临床疗效和安全性已获得广泛的认同<sup>[2]</sup>。但其相关免疫机制尚未完全清楚,且国内变应性鼻炎患者中相关远期疗效(3年)的报道不多。本研究中笔者探讨经屋尘螨 SIT 前后的外周血 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞表面 CD25 表达情况的变化,为揭示 SIT 的临床免疫机制提供参考,并对接受屋尘螨 SIT 3 年的患者的远期疗效进行观察,现报道如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 临床资料

选取 2007-2009 年在广东医学院附属深圳南山医院、中山大学附属第五医院及珠海市人民医院耳鼻咽喉科门诊就诊,确诊为变应性鼻炎的患者 90 例,其中男性 49 名,女性 41 名;年龄 16~55 岁。治疗前均经过皮肤过敏原点刺试验和体外过敏原特异性 IgE 抗体检测证实为屋尘螨过敏原阳性(过敏原皮肤点刺试验显示屋尘螨强阳性反应;血清屋尘螨 sIgE 浓度大于 3.5 kU/L),所有患者符合变应性鼻炎诊断标准<sup>[3]</sup>,排除伴发哮喘及其他全身严重伴发疾病。招募健康成年人 10 名,其中男 5 名,女 5 名;平均年龄 27(S=11)岁,均为中山大学附属第五医院健康志愿者。

所有患者用随机数表法(由软件 SAS 9.1.3 产生)随机分为 2 组,接受屋尘螨 SIT 组 45 例,药物治疗组 45 例,疗程均为 3 年。两组患者均定期复诊,并于入组前,治疗后 15 周(SIT 组完成起始阶段)及接受 3 年疗程后进行相关的检查及评估。

### 1.2 皮下特异性免疫治疗方法

应用丹麦 ALK 公司生产的标准化屋尘螨变应原疫苗(商品名:安脱达),按照常规免疫治疗方案进行治疗<sup>[1,4]</sup>。SIT 分为两个阶段:(1)起始阶段。该阶段约 15 周,起始注射剂量为 20 U,进行剂量的逐渐累加(20, 40, 80, 200, 400, 800, 2 000, 4 000, 8 000, 20 000, 40 000, 60 000, 80 000, 100 000 U),每周 1 次,每次注射一针,直至达到维持剂量(100 000 U)。(2)维持阶段。该阶段保持剂量不变(100 000 U),由 2~4 周注射一针逐步延长注射间隔时间为 6~8 周,直至 3 年的疗程结束。

### 1.3 疗效评价

所有入组的患者用记日记法记录每周的症状、心理状态及药物使用情况。

1.3.1 临床症状评定 分别在治疗前、第 15 周(SIT 组完成起始阶段)和 3 年后,参照变应性鼻炎的诊治原则和推荐方案<sup>[1,5]</sup>(中华医学耳鼻喉科分会修订 2004 年,兰州)的症状分级标准和记分方法进行临床症状改善情况评估,即按照“喷嚏、流涕、鼻塞、鼻痒”四大主症治疗前后的改善情况进行评估,≥66%为显效;65%~26%为有效;≤25%为无效。

1.3.2 生活质量评估 分别在治疗前、SIT 3 年后,采用鼻结膜炎相关生活质量调查问卷进行调查<sup>[6]</sup>。问卷由 4 组 17 项问题组成:睡眠、非鼻部/眼部症状、行为问题上、情感。患者从调查表中选出过去 7 d 因鼻部症状受困扰的程度,每项从 0(没有困扰)至 6 分(极度困扰)进行评分。

1.3.3 用药方法及用药情况评分 所有的患者因鼻部不适难以忍受时,只使用口服开瑞坦及鼻喷雷诺考特进行治疗(即药物组在整个研究中只使用上述两种药物进行治疗),并将 1 周内的治疗药物使用量进行累计评分。分别在治疗后第 15 周(SIT 组完成起始阶段)和 3 年后进行评分。记分标准为:开瑞坦 10 mg/片,口服每天 1 次,服用 1 片记 1 分;雷诺考特 64 μg/喷,喷鼻每天 1 次,一次

表 1 基本病例资料

Table 1 Basic data of the cases

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

Group	Cases	Male/Female	Age/years	Symptom scores	Drug scores	RQLQ scores
SIT	42	22/20	30.33 ± 9.03	9.52 ± 1.37	8.25 ± 2.18	42.34 ± 6.86
Medicine	40	24/16	30.35 ± 8.78	9.48 ± 1.41	8.31 ± 1.89	43.11 ± 7.47
<i>P</i> value			0.9919	0.8964	0.8939	0.6273

一喷记 1 分, 累计积分。

#### 1.4 流式细胞分析

测定入组前及治疗后 3 年外周血 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞表面 CD25 表达情况的变化。用流式细胞仪 (FACSCalibur 型流式细胞仪, 美国 BD 公司) 分别检测外周血 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞表面 CD25 表达情况即 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 调节细胞的比例, 并与健康成年人相关数值进行比较<sup>[7]</sup>。

#### 1.5 统计方法

临床研究的所有资料均采用 SPSS 13.0 统计软件进行统计学分析。 $\bar{x} \pm s$  表示数据以均数 ± 标准差, 两组间及组内的差异应用方差分析以及 *t* 检验来评价, 计数资料用卡方检验来分析。*P* 小于 0.05 表示差异有统计学意义。

## 2 结 果

### 2.1 基本病例资料

共有 90 例患者加入该研究, 随机分为两组, 每组 45 例。完成 3 年治疗后, SIT 组共有 3 例患者脱落, 其中男性 2 例, 女性 1 例; 药物治疗组共有 5 例脱落, 其中男性 3 例, 女性 2 例; 其余 82 例患者完成随访及治疗, 其中 SIT 组 42 例, 药物治疗组 40 例。所有病例治疗前的基本病史资料如表 1 所示, 两组间各项参数差异不存在统计学意义。所有病例在治疗观察期间, 均未出现哮喘症状。

### 2.2 疗效评估

无论是 SIT 组还是药物治疗组, 经过 15 周的治疗后, 症状评分均得到明显的改善; 有效率(包括显效及有效的患者)分别为: 90.48%、95%, 药物治疗组在短期内取得的疗效优于 SIT 组。经过 3 年的治疗后, SIT 组和药物治疗组的症状评分均进一步改善; 有效率分别为: 95.24%、95%, 两组间差异无明显统计学差异(表 2)。

而在药物评分方面, SIT 组用药随时间逐步减少, 其在治疗后 15 周以及治疗后 3 年均明显减少

表 2 两组患者治疗前后症状评分的比较

Table 2 Comparison of symptom scores between the two groups before and after treatment

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

Group	Cases	Before treatment	15 weeks treatment	3 years treatment
SIT	42	9.52 ± 1.37	4.86 ± 0.83 <sup>1)</sup>	2.95 ± 1.35 <sup>1)</sup>
Medicine	40	9.48 ± 1.41	4.38 ± 0.89 <sup>1)</sup>	2.78 ± 1.42 <sup>1)</sup>
<i>P</i> value		0.8964	0.0116	0.5789

1) Compared with those before treatment, *P* < 0.05

了药物的用量, 无论治疗前后还是两组间比较差异有统计学意义。而药物治疗组, 药物评分治疗前后无统计学差异, 评分明显高于 SIT 组(表 3)。

表 3 两组患者治疗前后药物评分的比较

Table 3 Comparison of medication scores between the two groups before and after treatment

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

Group	Cases	Before treatment	15 weeks treatment	3 years treatment
SIT	42	8.25 ± 2.18	5.24 ± 2.04 <sup>1)</sup>	3.12 ± 1.25 <sup>1)</sup>
Medicine	40	8.31 ± 1.89	8.14 ± 2.46	7.81 ± 3.23
<i>P</i> value		0.8939	< 0.001	< 0.001

1) Compared with those before treatment, *P* < 0.05

无论是 SIT 组还是药物治疗组, 治疗 15 周即可取得明显的生活质量的提高, 治疗前后差异具有统计学意义。但是随着治疗的开展, SIT 组患者生活质量进一步提高, 明显高于药物治疗组, 两组间差异具有统计学意义(表 4)。

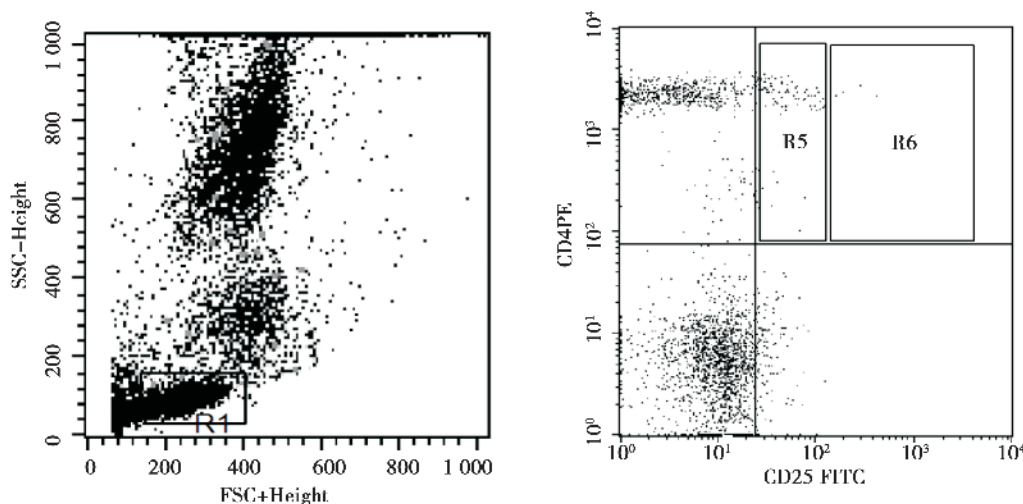
表 4 两组患者治疗前后 RQLQ 评分的比较

Table 4 Comparison of RQLQ scores between the two groups before and after treatment

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

Group	Cases	Before treatment	15 weeks treatment	3 years treatment
SIT	42	42.34 ± 6.86	27.46 ± 5.56 <sup>1)</sup>	14.32 ± 8.76 <sup>1)</sup>
Medicine	40	43.11 ± 7.47	25.83 ± 4.47 <sup>1)</sup>	26.23 ± 13.04 <sup>1)</sup>
<i>P</i> value		0.6273	0.1486	< 0.001

1) Compared with those before treatment, *P* < 0.05

图 1 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>及 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>hi</sup> T 调节细胞流式细胞仪检测结果Fig.1 Proportion of CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> regulatory T cells and CD4<sup>+</sup> CD25<sup>hi</sup> regulatory T cells by flow cytometry表 5 外周血淋巴细胞中 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 细胞及 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>hi</sup>T 细胞的比例情况Table 5 Proportion of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells and CD4<sup>+</sup> CD25<sup>hi</sup> regulatory T cells in the two groups ( $\bar{x} \pm s, \%$ )

	SIT		Medicine		Health control
	Before treatment	3 years treatment	Before treatment	3 years treatment	
Proportion of CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> T cells	6.21 ± 1.59 <sup>1)</sup>	7.69 ± 2.43 <sup>2)</sup>	6.27 ± 1.48 <sup>1)</sup>	6.31 ± 1.52 <sup>1)</sup>	8.43 ± 2.13
Proportion of CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>hi</sup> T cells	0.95 ± 0.37	0.98 ± 0.25	0.97 ± 0.32	0.98 ± 0.45	1.06 ± 0.40

1) compared with those of health control,  $P < 0.05$ ; 2) compared with those before treatment,  $P < 0.05$

### 2.3 调节性 T 淋巴细胞的变化

图 1 显示外周血淋巴细胞中 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 细胞及 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>hi</sup>T 细胞比例的流式细胞仪检测。表 5 所示, 治疗前 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T 调节细胞在所有入组患者外周血中占外周血淋巴细胞的比例明显低于健康人体外周血中的比例, 差异有统计学意义。CD4<sup>+</sup> CD25<sup>hi</sup> T 调节细胞所占的比例在各组中及治疗前后均无明显差异。而通过 3 年的治疗, SIT 组患者 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T 调节细胞较治疗前升高, 且具有统计学意义; 药物治疗组未发生明显变化。

## 3 讨论

自从 1911 年 Noon 和 Freeman 开始 SIT 治疗以来, SIT 已经走过一个多世纪<sup>[8]</sup>。近数十年来, 随着变应原标准化疫苗的应用, 疗效及安全性明显提高。SIT 可以预防新的过敏的发生, 而且是目前唯一一种可能改变变应性疾病进程的方法, 为广大医患所接受<sup>[1,8]</sup>。该研究中, 治疗 15 周后 SIT 组

患者, 在使用对症治疗的药物评分明显降低的同时, 症状评分即明显降低。虽然在 15 周的疗效与单纯药物治疗组还有差异, 但随着治疗 3 年后, 患者的症状评分进一步降低, 与药物治疗组相当; 而药物评分也随着进一步降低。这充分显示了 SIT 治疗疗效稳定而且持久, 可作为治疗变应性鼻炎的一线选择。在改变变应性疾病进程方面, SIT 组及药物治疗组在观察期间均未出现哮喘的病例, 可能与观察的例数较少, 观察时间短相关, 有待进一步进行观察。

变应性鼻炎对患者及社会均造成了沉重的经济负担, 并且其不同程度地影响患者的生活质量, 所以对患者生活质量的评估, 也是评价临床疗效的一个重要指标。目前最常用的是 Juniper 等<sup>[6]</sup>开发的鼻结膜炎相关生活质量调查问卷进行评估, 该问卷充分评估了变应性炎症累及鼻部、眼部及其他受累器官症状所导致的生活质量的下降<sup>[9]</sup>。该研究中, 由于患者症状评分的控制, 患者的生活质量于 15 周即有明显的提高。而由于 SIT 组用药

评分明显降低,且其治疗疗效持久,进一步提高了患者的生活质量,故治疗3年后其明显好于药物治疗组,这也是SIT治疗的又一优势。

近年来随着免疫学和分子生物学研究的深入,许多证据显示变应性鼻炎等过敏性疾病的患者与自然发生的T(CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>)调节细胞产生异常和(或)功能障碍有关。CD4<sup>+</sup>CD25<sup>hi</sup>T调节细胞不仅可以抑制正常T淋巴细胞的激活,而且对B淋巴细胞、巨噬细胞及树突样细胞的功能也具有调节作用<sup>[10-13]</sup>。有研究发现T(CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>)调节细胞可以抑制气道高反应性动物模型气道中嗜酸粒细胞的增多,减轻气道炎症<sup>[14]</sup>。CD4<sup>+</sup>CD25<sup>hi</sup>T调节细胞作为一类具有免疫抑制作用的细胞群体,在过敏性鼻炎的发病机制中起着重要的作用,而CD4<sup>+</sup>CD25<sup>hi</sup>T调节细胞占外周血CD4<sup>+</sup>T细胞的比例已成为衡量CD4<sup>+</sup>CD25<sup>hi</sup>T调节细胞群落大小的一个重要的参数。据报道CD4<sup>+</sup>CD25<sup>hi</sup>T调节细胞占正常人外周CD4<sup>+</sup>CD25<sup>hi</sup>T细胞的5%~10%;CD4<sup>+</sup>CD25<sup>hi</sup>T调节细胞是一类高表达CD25的T调节细胞,其与CD4<sup>+</sup>CD25<sup>hi</sup>T调节细胞的数量变化趋势一致,CD4<sup>+</sup>CD25<sup>hi</sup>T调节细胞占正常人外周CD4<sup>+</sup>T细胞的1%~2%<sup>[15]</sup>。而关于过敏性鼻炎患者SIT前后外周血CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞表面CD25表达情况的变化报道仍较少。该研究发现过敏性鼻炎患者的CD4<sup>+</sup>CD25<sup>hi</sup>T调节细胞的比例普遍低于健康对照组,差异具有统计学意义。这与Gene等发现的相一致<sup>[16]</sup>,提示患者体内CD4<sup>+</sup>CD25<sup>hi</sup>T调节细胞处于低表达状态,并可能由此导致CD4<sup>+</sup>CD25<sup>hi</sup>T调节细胞免疫功能失衡,不能有效抑制Th1、Th2细胞应答,造成CD4<sup>+</sup>CD25<sup>hi</sup>T调节细胞与Th1/Th2间平衡失衡,导致变应性鼻炎发作。这与锡琳<sup>[17]</sup>等利用动物体外试验发现变应性鼻炎小鼠模型鼻黏膜中CD4<sup>+</sup>CD25<sup>hi</sup>T调节细胞的活化降低相符合。Lee等<sup>[15]</sup>也报道了过敏性鼻炎和哮喘的患儿体内CD4<sup>+</sup>CD25<sup>hi</sup>T调节细胞数量较健康对照少。牟忠林<sup>[18]</sup>等也发现常年性变应性鼻炎患者鼻黏膜Foxp3的表达及外周血CD4<sup>+</sup>CD25<sup>hi</sup>T细胞的比例显著低于正常对照组,说明Foxp3表达降低和CD4<sup>+</sup>CD25<sup>hi</sup>T细胞比例下降可能对变应性鼻炎的发生具有重要意义。然而CD4<sup>+</sup>CD25<sup>hi</sup>T调节细胞的变化没有统计学差异,这有待我们进一步研究。通过3年治疗后,SIT组患者的CD4<sup>+</sup>CD25<sup>hi</sup>T调节细胞比例明显升高,达到健康对照组水平,疗效显著。CD4<sup>+</sup>CD25<sup>hi</sup>T

调节细胞可能通过调节Th1/Th2平衡,抑制抗原引起Th2细胞的过度分化而强化Th1细胞的活性,从而使过敏性鼻炎得到良好的控制。舌下免疫治疗中也发现了类似的现象<sup>[19]</sup>,这或许是SIT的一种相关机制,有待我们进一步加大样本量及改进检测手段等来作更深入探究。

本组病例经过3年的特异性免疫治疗后,患者症状控制理想,对症治疗的药物明显减少,生活质量明显提高。这可能与影响CD4<sup>+</sup>CD25<sup>hi</sup>T调节细胞的功能有关。

#### 参考文献:

- [1] Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica G W, et al. Standards for practical allergen-specific immunotherapy [J]. *Allergy*, 2006, 61 Suppl 82: 1-20.
- [2] Wang H, Lin X, Hao C, et al. A double-blind, placebo-controlled study of house dust mite immunotherapy in Chinese asthmatic patients [J]. *Allergy*, 2006, 61(2): 191-197.
- [3] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编委会鼻科组, 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(2009年,武夷山)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2009, 44(12): 977-978. Subspecialty Group of Rhinology of Editorial Board of Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Subspecialty Group of Rhinology of Society of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery of Chinese Medical Association. The guidelines of diagnosis and treatment for allergic rhinitis (2009, Wuyi Mountain, China) [J]. *Chin J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*, 2009, 44(12): 977-978.
- [4] Malling HJ. Immunotherapy as an effective tool in allergy treatment[J]. *Allergy*, 1998, 53(5): 461-472.
- [5] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会, 中华医学会耳鼻咽喉科分会. 变应性鼻炎的诊治原则和推荐方案(2004年,兰州)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2005, 40(3): 166-167. Editorial Board of Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Society of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery of Chinese Medical Association. The diagnosis, treatment and recommendations for allergic rhinitis (2004, Langzhou, China) [J]. *Chin J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*, 2005, 40(3): 166-167.
- [6] Juniper EF. Measuring health-related quality of life in rhinitis [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1997, 99(2):

- S742-S749.
- [7] Hartl D, Koller B, Mehlhorn AT, et al. Quantitative and functional impairment of pulmonary CD4+CD25hi regulatory T cells in pediatric asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, 119(5): 1258-1266.
- [8] Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1998, 102(4 Pt 1): 558-562.
- [9] Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA (2)LEN and AllerGen)[J]. *Allergy*, 2008, 63 Suppl 86: 8-160.
- [10] Mota-Pinto A, Todo A, Alves V, et al. Regulatory T cells in elderly patients with asthma [J]. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2011, 21(3): 199-206.
- [11] Yang Y, Zhang HL, Wu J. Role of T regulatory cells in the pathogenesis of asthma[J]. *Chest*, 2010, 138(5): 1282-1283, 1283.
- [12] Langier S, Sade K, Kivity S. Regulatory T cells in allergic asthma[J]. *Isr Med Assoc J*, 2012, 14(3): 180-183.
- [13] Strickland DH, Holt PG. T regulatory cells in childhood asthma[J]. *Trends Immunol*, 2011, 32(9): 420-427.
- [14] Suto A, Nakajima H, Kagami SI, et al. Role of CD4(+)CD25(+) regulatory T cells in T helper 2 cell-mediated allergic inflammation in the airways [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 164(4): 680-687.
- [15] Lee JH, Yu HH, Wang LC, et al. The levels of CD4+CD25+ regulatory T cells in paediatric patients with allergic rhinitis and bronchial asthma [J]. *Clin Exp Immunol*, 2007, 148(1): 53-63.
- [16] Genc S, Eroglu H, Kucuksezer UC, et al. The decreased CD4+CD25+ FoxP3+ T cells in nonstimulated allergic rhinitis patients sensitized to house dust mites [J]. *J Asthma*, 2012, 49(6): 569-574.
- [17] 锡琳, 韩德民, 范尔钟, 等. 转录因子 Foxp3 在小鼠变应性鼻炎外周表达的实验研究[J]. *首都医科大学学报*, 2009, 30(1): 49-53.
- Xi L, Han DM, Fan EZ, et al. Experimental Study on Foxp3 mRNA Expression in the Peripheral Blood Monocyte of Mice with Allergic Rhinitis[J]. *J Capit Med Univ*, 2009, 30(1): 49-53.
- [18] 牟忠林, 赵质彬, 李华斌, 等. 叉头状转录因子 3 在变应性鼻炎中的表达 [J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2007, 14(6): 375-378.
- Mou ZL, Zhao ZB, Li HB, et al. Decreased expression of Foxp3 in patients with allergic rhinitis [J]. *Chin Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2007, 14(6): 375-378.
- [19] Yamada T, Tongu M, Goda K, et al. Sublingual Immunotherapy Induces Regulatory Function of IL-10-Expressing CD4 (+)CD25 (+)Foxp3 (+) T Cells of Cervical Lymph Nodes in Murine Allergic Rhinitis Model [J]. *J Allergy (Cairo)*, 2012: 490905.

(编辑 刘清海)