

输液使用的相关问题,保证患者安全合理用药,降低医疗纠纷发生率。总之,临床调研工作可以加强 PIVAS 与临床科室医护人员之间的沟通交流,有效的沟通对提高医疗工作效率及治疗效果具有积极作用<sup>[10]</sup>。

虽然临床调研工作对 PIVAS 的发展具有推动作用,我院 PIVAS 目前也已开展 47 个临床科室的静脉用药调配工作,但因工作量大,目前临床调研人员仅有 5 人,临床调研频率仅限于每周一次,每个临床科室约 1 个月进行一次调研。因此,临床服务尚有较多不足之处,需进一步改善。

#### 参考文献:

- [1] 龙项,冯默,陈小敏,等.对静脉药物配置中心若干问题的思考和建议[J].中国药房,2008,19(13):1030-1032.
- [2] 卢来春,傅若秋,赵艳艳,等.我院静脉药物配置中心的建立及运行效果探讨[J].中国药房,2010,21(3):1189-1190.
- [3] 沈华明.重视药品说明书促进临床合理用药[J].医药导报,

2014,33(12):1644-1646.

- [4] 谭永红,蒋燕,梁蓉梅,等.浅析我院药品说明书临床应用的情况[J].西南国防医药,2011,21(11):1248-1250.
- [5] 王坤荣.双头输液器在优质护理服务病房的应用及效果[J].山东医学高等专科学校学报,2015,37(3):210-212.
- [6] 罗建华,徐萍,王诚.医用输液瓶口贴预防微生物污染的实验研究[J].抗感染药学,2011,8(3):206-207.
- [7] 张晓霞,苏显明,封卫毅,等.集中配液时胶塞微粒污染的调查分析[J].中华医院感染学杂志,2013,23(13):3195-3197.
- [8] 金鹤,周紫英,潘乃林,等.精密输液器对静脉中药输液中不溶性微粒滤过效果[J].上海护理,2010,10(4):24-25.
- [9] 徐驰,范静,何健,等.静脉用药调配中心与临床沟通工作存在的问题及改进[J].齐鲁医学杂志,2015,30(2):234-235.
- [10] 吴凤芝,刘圣,陈霞,等.静脉用药调配中心与临床的沟通实践[J].现代医药卫生,2013,29(3):469-470.

(编辑:王乐乐)

(收稿日期:2017-05-17 修回日期:2017-08-31)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2018.08.016

• 综述 •

## 特异性舌下免疫治疗儿童 IgE 介导食物过敏

刘敏 综述,詹学 审校(重庆医科大学附属儿童医院,儿童发育疾病研究教育部重点实验室,儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地,儿童感染免疫重庆市重点实验室,重庆 400014)

[中图分类号]R725.9

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2018)08-0049-04

### Specific Sublingual Immunotherapy for Children with IgE-Mediated Food Allergy

Liu Min, Zhan Xue (Affiliated Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Child Infection and Immunity, Chongqing 400014, China)

食物过敏(food allergy, FA)是指某种食物成分进入人体后,机体对其发生的由 IgE 介导和(或)非 IgE 介导的异常免疫反应,导致机体生理功能紊乱和(或)组织损伤。在过去 20 年里 FA 发病率显著上升,导致社会医疗保健利用率增加及病人生活质量下降<sup>[1-3]</sup>。陈静等<sup>[4]</sup>对 2009 年 1-2 月及 2010 年 1-5 月在重庆、珠海、杭州三城市儿童保健机构进行常规体检的儿童调查显示,0~2 岁儿童 FA 检出率为 5.6%~7.3%。虽然随着患儿年龄的增加,可逐步建立起对部分变应原(如牛奶、大豆等)的耐受,但仍有大部分 FA 持续存在,有报道显示仅有 20% 对花生过敏的患儿随着年龄增长可建立免疫耐受,证实 FA 在某些情况下可能是一个终身存在的问题<sup>[5]</sup>。同时早期 FA 患儿较一般儿童后期更易发展为哮喘或过敏性鼻炎,被认为是过敏进程中的第一步<sup>[6]</sup>,因而若能在过敏早期进行干预显得尤为重要。当前 FA 的基本治疗方

法是严格回避过敏食物,但存在营养缺乏和意外暴露的风险,舌下免疫治疗可以诱导免疫耐受及改变过敏性疾病的自然进程,为 FA 患者带来新希望。笔者就特异性舌下免疫疗法在治疗食物过敏中的机制、安全性、有效性及可能与临床疗效有关的标记物等方面进行综述。

#### 1 FA 的诊断

FA 可累及全身各个系统,临床症状各异,缺乏特异性,主要表现在消化系统、皮肤黏膜系统及呼吸系统。消化系统症状可表现为呕血、便血、腹痛、腹泻、腹胀、呕吐等;皮肤症状可表现为湿疹、荨麻疹、特应性皮炎、血管性水肿等;呼吸系统症状主要表现为变应性鼻炎和支气管哮喘,常在婴儿期发生 FA 后出现<sup>[7]</sup>。同时也可能会引起精神萎靡、营养不良及过敏性休克等全身不良反应。按照发病机制可分为 IgE 介导型、非 IgE 介导型和

混合介导型。各种类型 FA 的诊断要点如下。

### 1.1 IgE 介导型 FA

IgE 介导型 FA 发生较快,机制明确,容易发生严重过敏症状,可以通过血清 IgE 检测、皮肤点刺试验等辅助检查明确,其中血清学检测方便可靠,具有可重复性。抗体水平越高,提示患儿对该食物产生过敏反应的可能性越大,但无法预测症状的严重性。上述两种检测方法敏感性高,但特异性较低,Dang T D 等<sup>[8]</sup>一项研究花生过敏的诊断方法中发现,血清 IgE>15 kUA/L,皮肤点刺试验的风团直径>8 mm 时,即将两种方法结合运用,提高特异性,有较高的临床诊断价值。皮肤黏膜症状大多数为 IgE 介导型。

### 1.2 非 IgE 介导型 FA

非 IgE 介导型 FA 发生较慢,常在摄入食物后数小时甚至数天内发生,机制尚不明确,回避食物和再激发以及斑贴实验有助于诊断。双盲安慰剂对照食物激发试验(double-blind placebo-controlled food challenge, DBPCFC)是诊断 FA 的金标准<sup>[9]</sup>,但该试验的执行与监测需要充分的人力、物力,且可能会引发严重变态反应,在临床中实施有一定限制,皮肤斑贴试验对迟发性变态反应具有较好的特异性与敏感性。FA 引起的消化道症状多由非 IgE 介导<sup>[10]</sup>,内镜检查有助于 FA 相关的消化系统疾病的诊断。

## 2 舌下免疫治疗 FA

### 2.1 舌下免疫治疗(sublingual immunotherapy, SLIT)现状

SLIT 是将数微克液状过敏原提取物置于舌下数分钟,然后咽下,口腔黏膜中的朗格汉斯细胞摄取过敏原,从而诱导免疫耐受,且咽下后胃肠道有益于变应原吸收。有研究显示,致敏 IgE 的存在对婴幼儿 FA 是一种危险因素,非 IgE 介导的 FA 胃肠道紊乱通常在 1~3 年内可以缓解,然而对于 IgE 介导的 FA,体内高水平的 IgE 抗体与持续存在的过敏反应密切相关。因此,还未对牛奶蛋白形成免疫耐受的患儿可以给予氨基酸配方奶粉、深度水解奶粉,疗程 1~3 个月,需监测生长发育情况,同时加用益生菌对过敏症状有一定改善<sup>[11-12]</sup>。对于持续存在的 FA 目前临床尚无根治的办法,但一些新颖的治疗方法如免疫治疗、抗 IgE、中草药、佐剂及 DNA 疫苗等经过广泛的研究,在不久的将来可能会得到 FDA 批准,运用于临床。其中舌下免疫治疗仅推荐用于治疗证实为 IgE 介导并有临床症状的相关疾病患者,且临床上限于>5 岁的患者<sup>[13]</sup>,但也有资料显示,3 岁儿童在 SLIT 中也是安全且有效的<sup>[14]</sup>。SLIT 已成功用于治疗变应性鼻结膜炎、哮喘患者,花粉、房屋尘螨及昆虫毒液相比传统的治疗方法可减少家庭用药量及有更少的不良反应<sup>[15-16]</sup>。舌下免疫治疗 FA 最早见于 2003 年, Mempel M 等<sup>[17]</sup>用猕猴桃的提取液治疗 1 例对猕猴桃极严重过敏的患者,规律治疗 5 年后对猕猴桃安全脱敏。由于缺乏 III 期试验数据,目前欧洲过敏和临床免疫学会指南不

推荐舌下免疫治疗 FA 的方法在临床上常规使用(level III, grade D)<sup>[18-20]</sup>,但因其可以改变过敏疾病自然病程,且安全性更高,已被运用于猕猴桃、榛子、桃、牛奶、花生、鸡蛋的临床试验<sup>[21-22]</sup>。SLIT 治疗 FA 目前处于第 II 期临床试验阶段,已经引起研究人员及政府的关注,在大量的基金资助情况下,在不久的将来有望在临床上得到常规运用<sup>[23]</sup>。

### 2.2 受试者的选择

SLIT 尤其适用于下列患者:(1)与过敏原暴露引起相关的过敏症状,且血清特异性 IgE 检测阳性;(2)最佳药物治疗不能控制的过敏患者(即伴随严重慢性上呼吸道疾病);(3)药物疗法引起不良反应者;(4)不愿接受皮下注射免疫治疗;(5)不愿意持续或长期药物治疗者<sup>[14]</sup>。合并以下情况的患儿严禁使用 SLIT(因在治疗过程中会增加治疗相关严重全身不良反应的风险):(1)严重或控制不良的哮喘;(2)严重的心血管疾病(如不稳定性心绞痛、近期心肌梗死、心律失常、难以控制的高血压);(3)对接受  $\beta$ -受体阻滞剂和血管紧张素转移酶抑制剂者需谨慎对待;(4)依从性差以及严重心理障碍者<sup>[13,24]</sup>。

### 2.3 SLIT 作用机制及标志物

口腔黏膜是胃肠道入口,许多环境过敏原(主要是源于营养蛋白、生理细菌和致病微生物)首先在该部位接触免疫系统,因其本身特性,在 SLIT 诱导耐受机制中扮演重要的角色。口腔黏膜局部耐受机制如下:该部位黏膜相关的淋巴组织(MALT)缺乏,参与炎症反应的促炎细胞如肥大细胞、嗜碱粒细胞及嗜酸粒细胞较少;由于黏膜固有层能限制大分子抗原的吸收和有效限制变应原与位于黏膜下层的炎症细胞接触;口腔黏膜表面分布有较多的树突状细胞(DC),绝大多数为髓样干细胞在 GM-CSF 刺激下分化的髓样树突状细胞(mDC),口腔黏膜朗格汉斯细胞(oLC)在 SLIT 中代表了结合和传递过敏原的主要 mDC 群体<sup>[25]</sup>,静息状态的朗格汉斯细胞是不成熟的,主要在前庭区域内存在,一旦成熟后可上调 CD83 和 CCR7,在舌下导管上皮细胞的参与下快速迁移至局部淋巴结,将摄取的过敏原传递给 T 细胞,同时可以释放调节性细胞因子 IL-10、TGF- $\beta$ 1,正是 oLC 处于相对不成熟状态及释放的细胞因子共同作用下形成耐受微环境<sup>[26-27]</sup>。当 DC 将变应原迁移至淋巴结后诱导产生调节性 T 淋巴细胞(regulatory T cell, Treg),Treg 通过分泌抑制性细胞因子如 IL-10、TGF- $\beta$  或表达相应膜分子 CTLA-4、PD-1、BTLA 在免疫耐受中发挥作用。IL-10 可以抑制 IgE 产生和诱导 B 淋巴细胞释放变应原特异性 IgG4 产生,IgG4 可与 IgE 竞争结合变应原及下调 Th2 反应。有研究发现,一般可能需要 1 年以上的时间才可观察到 Th2 向 Th1 转换<sup>[28]</sup>。在 SLIT 治疗中评估临床疗效的生物指标尚未完全清楚,有文献认为皮肤点刺试验风团直径减小,血清变应原特异性 IgE 下降和 IgG4、IgG1、唾液 IgA、IL-10 升高,Tregs 甲基化状态以及耐受性的 DC 可作为 SLIT 临床疗效的标记物<sup>[28-30]</sup>。



## 2.4 SLIT 安全性及有效性

近年来多个大型研究已证实舌下免疫治疗能有效减少患者的症状及用药评分。前纤维蛋白是一种植物来源的蛋白质,可以引起对该 FA 的个体发生过敏反应。Nucera E 等<sup>[19]</sup>对七个过敏患者进行为期 10 个月的前纤维蛋白 SLIT,结果均证实对以前过敏的食物耐受,且没有严重不良反应的报道。在最近的一项随机双盲安慰剂对照试验中,33 例对花生过敏的受试者接受花生 SLIT,30% 的受试者在 12 个月后可耐受 2 500 mg 的花生蛋白,且血清花生特异性 IgE、Ara h2 和 Ara h3 明显下降<sup>[20]</sup>。Fleischer D M 等<sup>[22]</sup>在研究中也发现了类似的结果。40 例花生过敏的受试者先接受共计 44 周 SLIT,在还未形成免疫耐受改变前停药 8 周,然后继续治疗 3 年,长期观察这个队列,98% 的受试者可以耐受,仅有局限于口腔的轻微症状,不需要肾上腺素治疗,37 例受试者中有 4 例(10.8%)可以脱敏至 10 g,获得持续无反应。50% 受试者在试验期间因各种原因中断试验,但是有 1 例是由于药物相关不良反应而退出<sup>[31]</sup>。荟萃分析也证实了 SLIT 的安全性和有效性<sup>[32]</sup>。口腔黏膜朗格汉斯细胞可以摄取高浓度的变应原,但是有一定峰浓度,既往有研究也证实在未超过峰浓度时高浓度变应原较低浓度更有效,但超过峰浓度就会引起局部不良反应<sup>[33-34]</sup>。大多数 SLIT 不良反应表现在局部,如口唇瘙痒、肿胀,一般发生在治疗的第 1 天,2 周内可能会复发,在 30~60 min 可自行消退,不需要药物干预,发生的全身过敏反应可以通过常规抗过敏药物治疗控制<sup>[35]</sup>,目前尚未见危及生命的报道<sup>[36]</sup>。一般在 SLIT 治疗中通过及时诊断及停止免疫治疗方案,引起的不良反应通常可以逆转<sup>[37]</sup>。舌下免疫治疗发生全身不良反应的危险因素暂时尚未被证实,但猜测可能和季节高峰、既往发生过全身不良反应、剂量和时刻加速表等有关。有研究显示,在 SLIT 中添加能够刺激变应原特异性的 Th1 和/或调节性 CD4<sup>+</sup>T 细胞反应的佐剂(包括 1,25-二羟基维生素 D<sub>3</sub>、糖皮质激素、Toll 样受体配体以及选定的益生菌)及吸附或包裹过敏原的黏膜黏附颗粒载体系统可以增强 SLIT 功效,同时可以减少变应原的摄入量,较单独使用 SLIT 更为安全<sup>[38-39]</sup>。

## 2.5 SLIT 结果

在舌下免疫治疗 FA 后,患者没有症状或连续 2 年内仅有可耐受的轻微症状,提示治疗有效,一般推荐 SLIT 时间为 3 年。然而来自一项长期开放对照研究表明,3 年 SLIT 可能不足以长期具有保护性<sup>[40]</sup>,目前具体药物维持时间尚无统一的标准。通过舌下免疫治疗后主要关注的结果是:(1)脱敏,即当进行免疫治疗时能安全服用含有过敏原的食物不会引起过敏反应;(2)持续无反应,即免疫耐受(当停止免疫治疗或能安全进食含有过敏原的食物),耐受可分为永久耐受、暂时耐受及部分耐受;(3)疾病特异性生活质量(QoL)显著改变<sup>[32]</sup>。另一个注意的方面是根据世界过敏组织(WAO)的副作

用分级系统评估局部和全身不良反应<sup>[41]</sup>。对于临床结果的评价测量方面,欧洲过敏和临床免疫学会(ESSCI)工作组在对大量文献的周密回顾的基础上,提出临床结果管理措施的九个领域,包括总体症状评分、药物评分、症状和药物评分、健康相关的生活质量、视觉模拟量表、患者满意度、未满足的需求和建议、疾病的控制、过敏原激发试验。其中 ESSCI 强调的是采用药物结合症状评分(CSMS)作为平衡症状和抗过敏药物的需求的一种简单、标准化方法<sup>[42]</sup>。

## 3 结论

随着 FA 发病率不断升高,严重影响患儿生活质量且增加家庭及社会经济负担,虽然严格饮食回避是当前 FA 的基本治疗方法,但缺乏相关食物蛋白的刺激,对免疫系统的发育及成熟有一定影响,且存在意外暴露时继发全身严重不良反应的风险。舌下免疫治疗用药方便,可以提高反应阈值,可安全、有效脱敏及诱导免疫耐受,同时会改变过敏性疾病的自然进程,提高患者生活质量,给过敏人群的治疗带来了新希望,然而,由于存在一些潜在的风险,尚未被 FDA 批准在临床上常规使用,还需要进行大量的随机双盲安慰剂对照试验,在 SLIT 初始剂量、维持剂量及治疗时刻表、治疗有效的监测指标及长期疗效等方面进一步研究。

## 参考文献:

- [1] TANG M L, MULLINS R J. Food allergy: is prevalence increasing? [J]. Internal medicine journal, 2017, 47(3): 256-261.
- [2] REISACHER W R, DAVISON W. Immunotherapy for food allergy [J]. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg, 2017, 25(3): 235-241.
- [3] WARREN C M, GUPTA R S, SOHN M W, et al. Differences in empowerment and quality of life among parents of children with food allergy [J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2015, 114(2): 117-125.
- [4] 陈静, 廖艳, 张红忠, 等. 三城市两岁以下儿童食物过敏现状调查[J]. 中华儿科杂志, 2012, 50(1): 5-9.
- [5] BOYCE J A, ASSA'AD A, BURKS A W, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary of the NIAID-sponsored expert panel report [J]. J Allergy Clin Immunol, 2010, 126(6): 1105-1118.
- [6] TAN R A, CORREN J. The relationship of rhinitis and asthma, sinusitis, food allergy, and eczema [J]. Immunol Allergy Clin North Am, 2011, 31(3): 481-491.
- [7] 李巧玲, 李孟荣. 儿童食物过敏的诊断和治疗[J]. 国际儿科学杂志, 2013, 40(6): 568-571.
- [8] DANG T D, TANG M, CHOO S, et al. Increasing the accuracy of peanut allergy diagnosis by using Ara h 2 [J]. J Allergy Clin Immunol, 2012, 129(4): 1056-1063.
- [9] AHRENS B, NIGGEMANN B, WAHN U, et al. Positive reactions to placebo in children undergoing double-blind, placebo-controlled food challenge [J]. Clin Exp Allergy, 2014, 44(4): 572-578.
- [10] MORITA H, NOMURA I, MATSUDA A, et al. Gastrointestinal food allergy in infants [J]. Allergol Int, 2013, 62(3): 297-307.

- [11] MARRS T, FLOHR C. How do microbiota influence the development and natural history of eczema and food allergy? [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2016, 35(11): 1258-1261.
- [12] NOWAKWEGRZYN A, SZAJEWSKA H, LACK G. Food allergy and the gut [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(4): 241-257.
- [13] 李靖, 孔维佳, 林江涛, 等. 中国特异性免疫治疗的临床实践专家共识[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2012, 35(3): 163-166.
- [14] CANONICA G W, COX L, PAWANKAR R, et al. Sub-lingual Immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2009 [J]. *Allergy*, 2014, 7(1): 6-52.
- [15] TABAR W A, KUNA P, HALKEN S. Efficacy and safety of 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in pediatric allergic rhinoconjunctivitis [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 123(1): 160-166.
- [16] COX L. Sublingual immunotherapy for aeroallergens: status in the United States [J]. *Allergy and asthma proceedings*, 2014, 35(1): 34-42.
- [17] MEMPEL M, RAKOSKI J, RING J, et al. Severe anaphylaxis to kiwi fruit: Immunologic changes related to successful sublingual allergen immunotherapy [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2003, 111(6): 1406-1409.
- [18] JUTEL M, AGACHE I, BONINI S, et al. International consensus on allergy immunotherapy [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 136(3): 556-568.
- [19] NUCERA E, ARUANNO A, RIZZI A, et al. Profilin desensitization: a case series [J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2016, 29(3): 529-536.
- [20] BURK C M, KULIS M, LEUNG N, et al. Utility of component analyses in subjects undergoing sublingual immunotherapy for peanut allergy [J]. *Clin Exp Allergy*, 2016, 46(2): 347-353.
- [21] KEET C A, FRISCHMEYERGUERRERIO P A, THYAGARAJAN A, et al. The safety and efficacy of sublingual and oral immunotherapy for milk allergy [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 129(2): 448-455.
- [22] FLEISCHER D M, WOOD R A, JONES S M, et al. Sublingual immunotherapy for peanut allergy: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial (CoFAR) [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 129(2): 119-127.
- [23] PESEK R D, JONES S M. Current and emerging therapies for IgE-mediated food allergy [J]. *Current allergy and asthma reports*, 2016, 16(4): 1-9.
- [24] JUTEL M, AGACHE I, BONINI S, et al. International consensus on allergy immunotherapy [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 136(3): 556-568.
- [25] NOVAK N, GROS E, BIEBER T, et al. Human skin and oral mucosal dendritic cells as 'good guys' and 'bad guys' in allergic immune responses [J]. *Clinical and experimental immunology*, 2010, 161(1): 28-33.
- [26] NAGAI Y, SHIRAISHI D, TANAKA Y, et al. Transportation of sublingual antigens across sublingual ductal epithelial cells to the ductal antigen-presenting cells in mice [J]. *Clinical and experimental allergy*, 2014, 45(3): 677-686.
- [27] ROMANI N, CLAUSEN B E, STOITZNER P. Langerhans cells and more: langerin-expressing dendritic cell subsets in the skin [J]. *Immunological reviews*, 2010, 234(1): 120-141.
- [28] 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.
- [29] JAY D C, NADEAU K C. Immune mechanisms of sublingual immunotherapy [J]. *Current allergy and asthma reports*, 2014, 14(11): 473-480.
- [30] SYED A, GARCIA M A, LYU S C, et al. Peanut oral immunotherapy results in increased antigen-induced regulatory T-cell function and hypomethylation of forkhead box protein 3 (FOXP3) [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 133(2): 500-510.
- [31] BURKS A W, WOOD R A, JONES S M, et al. Sublingual immunotherapy for peanut allergy: Long-term follow-up of a randomized multicenter trial [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 135(5): 1240-1248.
- [32] DHAMI S, NURMATOV U, PAJNO G B, et al. Allergen immunotherapy for IgE-mediated food allergy: protocol for a systematic review [J]. *Allergy*, 2016, 6(1): 1-5.
- [33] ALLAM J P, WÜRTZEN P A, REINARTZ M, et al. Phl p 5 resorption in human oral mucosa leads to dose-dependent and time-dependent allergen binding by oral mucosal Langerhans cells, attenuates their maturation, and enhances their migratory and TGF- $\beta_1$  and IL-10--producing properties [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 126(3): 638-645.
- [34] DEMOLY P, CALDERON M A. Dosing and efficacy in specific immunotherapy [J]. *Allergy*, 2011, 66(Supplement s95): 38-40.
- [35] BERNSTEIN D I, BARDELAS J A, SVANHOLM F B, et al. A practical guide to the sublingual immunotherapy tablet adverse event profile: implications for clinical practice [J]. *Postgraduate medicine*, 2017, 129(6): 590-597.
- [36] PASSALACQUA G, NOWAK-WĘGRZYN A, CANONICA G W. Local side effects of sublingual and oral immunotherapy [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2017, 5(1): 13-21.
- [37] BABAIE D, MESDAGHI M, NISHINO M, et al. Oral and sublingual immunotherapy: potential causes for eosinophilic gastrointestinal disorders? [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2017, 172(2): 89-98.
- [38] MOINGEON P, LOMBARDI V, BARONBODO V, et al. Enhancing allergen-presentation platforms for sublingual immunotherapy [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2017, 5(1): 23-31.
- [39] HAMAD A, BURKS W A. Emerging approaches to food desensitization in children [J]. *Current allergy and asthma reports*, 2017, 17(5): 32-39.
- [40] CALDERÓN M A, COX L, CASALE T B, et al. Multiple-allergen and single-allergen immunotherapy strategies in polysensitized patients: looking at the published evidence [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 129(4): 929-933.
- [41] PASSALACQUA G, BAENACAGNANI C E, BOUSQUET J, et al. Grading local side effects of sublingual immunotherapy for respiratory allergy: speaking the same language [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 132(1): 93-98.
- [42] PFAAR O, DEMOLY P, GERTH V W 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.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2017-08-22 修回日期:2017-10-08)