

特异性免疫治疗在儿童哮喘中的应用

宋峯铭, 闫莉*

重庆医科大学附属儿童医院呼吸科, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 儿科学重庆市重点实验室, 重庆

收稿日期: 2022年11月29日; 录用日期: 2022年12月25日; 发布日期: 2023年1月4日

摘要

关于哮喘的治疗, 在过去的数十年中, 吸入或口服药物治疗取得了突飞猛进的成果, 但其作用局限于抗炎及控制症状方面(对症治疗)。而过敏原特异性免疫治疗(AIT)作为“对因治疗”, 世界卫生组织(WHO)称其为“唯一”可阻断或逆转过敏性疾病自然进程的疗法。在既往的一些临床研究表明, AIT具有控制症状、减少药物使用, 且能降低气道高反应性的作用。在AIT治疗期间可以观察到各种免疫指标的变化, 但对于其变化的具体机制及意义尚不清楚。故本篇综述基于近些年的临床研究, 从临床方面来总结归纳AIT治疗哮喘的有效性和安全性。

关键词

过敏原特异性免疫治疗, 哮喘, 作用机制, 安全性, 舌下特异性免疫治疗, 皮下特异性免疫治疗

Application of Specific Immunotherapy in Childhood Asthma

Yinming Song, Li Yan*

Department of Respiration, Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing

Received: Nov. 29th, 2022; accepted: Dec. 25th, 2022; published: Jan. 4th, 2023

Abstract

Inhalation or oral medications have made rapid progress in asthma treatment over the past decades, but their effects are limited to anti-inflammatory and symptom control. And allergen immu-

*通讯作者。

notherapy (AIT) as a “cause of treatment”, WHO called it “only” can block or reverse the natural process of allergic diseases. Some clinical studies have shown that AIT can control symptoms, reduce drug use and reduce airway hyperresponsiveness. A variety of immune indicators can be observed during AIT treatment, but the specific mechanism of changes has not been fully understood. Therefore, this review summarizes the efficacy and safety of AIT in the treatment of asthma from clinical aspects based on clinical studies in recent years.

Keywords

Allergen Immunotherapy, Asthma, Mechanism of Action, Safety, Sublingual Specific Immunotherapy, Subcutaneous Immunotherapy

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

哮喘是一个具有明显社会经济影响的重大公共卫生问题。世界卫生组织(WHO)的报告估计,全球约有 2.35 亿人患有哮喘,预计到 2025 年,这一数字还会增加 1 亿[1]。哮喘的治疗目前主要是依靠对症支持药物治疗,包括了吸入性糖皮质激素(ICS)和长效- β 2 受体激动剂,以及白三烯受体拮抗剂、茶碱、抗胆碱药物、甲磺司特、生物靶向药物、第二代抗组胺药物等。这些药物在哮喘的治疗及随访管理中都能取得良好的治疗效果,但停止药物使用后,哮喘有可能会复发。根据流行病学显示,儿童中过敏原致敏的哮喘患者比例在 30%到 79%之间[2] [3],其中最常见过敏原为尘螨。然而在现实中完全避开尘螨的可能性几乎为零,考虑到大多数哮喘的病因与 IgE 介导的过敏相关,尤其是在儿童患者中,故针对 IgE 介导的发病机制的过敏原免疫治疗(Allergen immunotherapy, AIT)不失为另一种治疗方案,并且它的作用具有延续性,能够在完成治疗疗程后仍有疗效,因此能起到与之前的药物治疗不一样的作用。研究表明,AIT 能够建立、维持对过敏原的长期耐受性,因此能够改善症状、减少对药物的需求,从而改善患者的生存质量及减少家庭的经济压力。连续使用 AIT 治疗 3 年后,通过 AIT 建立、维持的这种长期耐受性在其停止后可持续 2 至 3 年[4] [5]。然而,IgE 介导的过敏反应,如食物过敏、膜翅目毒液过敏反应、过敏性鼻炎和哮喘,可能会对免疫治疗期间使用过敏原提取物有不同的反应。在过去的一些临床研究中已经报告了 AIT 能够改善哮喘的症状评分、用药评分,能够降低气道高反应性。尽管对 AIT 治疗哮喘的最佳结局指标虽有初步的认识,但尚未统一。近几年有针对 AIT 治疗哮喘的结局指标的最新研究,通过这些研究可以了解到 AIT 具有与药物治疗不同的作用。后续应该将这些结果进行更加深入的研究,明确 AIT 治疗的短期以及长期的益处,探索 AIT 治疗的免疫机制。本篇综述基于近些年的临床研究,从临床方面来总结归纳 AIT 治疗哮喘的有效性和安全性。

2. AIT 的机制

目前关于 AIT 的作用机制尚未统一认识。有研究发现,过敏原免疫疗法(AIT)通过在不同水平上深刻影响免疫过敏原导向的反应发挥作用[6],过敏原特异性 CD4+ Treg 细胞是由于 AIT 或大剂量过敏原暴露后诱导的。外周 T 细胞耐受性通常被认为是正常免疫系统功能和过敏性疾病免疫治疗成功的关键[7]。Treg 细胞具有产生调节性细胞因子的能力;IL-10、TGF- β 和 IL-35 以及表达 CTLA-4、PD-1 等表面分子,这

些均有助于过敏反应的免疫抑制。Treg 细胞可以抑制 Th2 细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、肥大细胞, 也可以诱导过敏原特异性 Breg 细胞。抑制性环境在诱导 B 细胞产生 IgG4, 可通过肥大细胞和嗜碱性粒细胞上的高亲和力 IgE 受体(FcεRI)和 B 细胞上的低亲和力 IgE 受体(FcεRII)抑制 IgE 依赖性激活。具有调节特性的 B 细胞、NK 细胞和 ILCs 亚群有助于建立和保持过敏原特异性耐受[8] [9]。

而最近的研究强调了 IL-10 的作用——产生调节性 B 细胞和可能有助于长期耐受的“保护性”抗体。该研究证明 KLRG1+而不是 KLRG1-ILC2 在 IL-33 和维甲酸激活后产生 IL-10 [9]。故目前能够产生 IL-10 的细胞主要有 Treg、Breg 和 ILC2。产生 IL-10 的 ILC2s 可能是通过视黄醇代谢、细胞因子-细胞因子受体相互作用和 JAK-STAT 信号通路的转录修饰实现的。这些 IL-10 + ILC2s 可以修复和维持上皮屏障的完整性, 并可能控制 Th 细胞的反应。这项研究需要进一步的研究来验证产生 IL-10 的 ILC 作为 AIT 反应的生物标志物的实用性。

Eljaszewicz A 等人研究表明 AIT 诱导 ILC、单核细胞和 DC 亚群组成和表型的时间依赖性变化。随着促炎细胞的减少, 体内向耐受诱导亚群转变。它在一定程度上证明了 AIT 诱导耐受, 并强调了免疫细胞评估的必要性, 可能会为监测 AIT 应答打开了新的窗口[10]。

3. AIT 的治疗方式

目前免疫治疗的最佳治疗途径仍是一个值得探索与研究的问题。皮下免疫治疗(Subcutaneous immunotherapy, SCIT)和舌下免疫治疗(Sublingual specific immunotherapy, SLIT)是特异性免疫治疗最主要的两种方法。SCIT 是通过反复皮下给药, 引入过敏原(屋尘螨[HDM]、花粉和动物皮屑), 逐步增加给药, 从而使机体产生耐受的方案。SLIT 包括滴剂和片剂。SCIT 和 SLIT 往往在开始治疗后的 2~4 月内开始有效[11] [12]。迄今为止, 只有 HDM SLIT 片剂在症状控制、病情恶化、安全性方面展现出强大的作用, 因此与 SCIT 相比, SLIT 更有效、更安全, 患者可以在家中进行治疗[13]。2012 年, Yukselen 等人开展了一项尘螨 AIT 试验, 主要研究皮下和舌下免疫治疗对鼻炎和哮喘儿童临床和实验室参数的影响。结果表明, SCIT 在改善症状方面比 SLIT 更有效, 然而在安全性方面, SCIT 略逊色于 SLIT [14]。近年来有许多新兴改良 AIT 使用途径, 旨在于提高疗效和降低不良反应, 如淋巴内免疫治疗(Intralymphatic immunotherapy, ILIT)减少了所需的注射次数、接受的过敏原总剂量以及治疗持续时间, 局部鼻腔(Local nasal specific immunotherapy, LNIT)不需要注射。其余治疗途径还包括: 通过淋巴内免疫治疗(ILIT) [15] [16]、表皮(Epicutaneous immunotherapy, EPIT)、皮内(Intradermal immunotherapy, IDIT)和局部鼻腔(LNIT)给药 [17], 但还没有广泛运用到脱敏治疗中, 需要更多的研究来证实这些治疗途径的疗效。

4. 哮喘的疗效评估

考虑到 AIT 治疗通常会独立评估症状和药物评分, 但两者其实是具有相关性的, 而 AIT 治疗往往会降低两者的得分。因此, 世界变态反应组织(WAO)建议将症状+药物评分作为主要结果衡量指标[18]。

4.1. 症状评分

哮喘的症状评分分为白天和夜间症状评分, 与症状严重程度和对生活的影响有关(表 1) [19]。

Table 1. Asthma daytime and nighttime symptom score table

表 1. 哮喘白天和夜间症状评分表

	哮喘白天评分	哮喘夜间评分
0 分	无症状	无症状
1 分	少许症状且持续时间短	醒来 1 次或早醒

Continued

2分	大于等于2次很短的症状	醒来2次, 包括早醒
3分	一天中较多时间内有轻微症状, 但对生活影响不大	醒来次数大于等于3次
4分	一天中较多时间内出现严重症状, 且影响生活	无法入睡
5分	症状严重, 患者不能正常生活和工作	

注: 图表来源: 儿童气道过敏性疾病螨特异性免疫治疗专家共识。

4.2. 药物评分

药物评分主要是对哮喘患者使用药物情况进行量化, 从而能够综合评估患者疗效(表2)[19]。根据药物使用种类, 不同药物对应分数分别为1~3分。

Table 2. Asthma medicine score table
表 2. 哮喘药物评分表

	对症药物
1分	口服和/或局部抗组胺药物 抗白三烯类药物 支气管舒张类药物
2分	鼻用/吸入糖皮质激素
3分	口服糖皮质激素 联合用药(糖皮质激素和 β_2 受体激动剂)

注: 图表来源: 儿童气道过敏性疾病螨特异性免疫治疗专家共识。

4.3. 哮喘控制评估

常见的哮喘评估工具包括哮喘控制测试(ACT)、儿童哮喘控制测试(C-ACT)和哮喘控制问卷(ACQ)。ACT适用于12岁及以上患者; C-ACT适用于4~11岁儿童, 分别由患儿和其父母评分; ACQ共有6个项目。其余哮喘评估工具还包括: 儿童呼吸和哮喘控制测试(TRACK)、哮喘治疗评估问卷(ATAQ)等。TRACK是由家长填写的5个问题的问卷, 适用于0~5岁儿童。ACT和ATAQ用于识别控制不佳的哮喘[20]。

4.4. 生物标志物

生物标志物是明确疾病存在和严重程度或其对具有明确分界点的治疗的反应的可测量指标。生物标志物是动态的和时间波动的, 反映了抵抗外部扰动的适应能力。因此, AIT的生物标志物将有助于在过敏中引入个性化药物。根据最近的研究表明屋尘螨(HDM)过敏原致敏的既定分子特征是过敏原免疫治疗(AIT)疗效的良好预后标志[21]。目前, 生物标志物需要完善的方面是其可行性和测量样品的成本。根据2019EAACI关于哮喘生物标志物的文件可分为[22]:

- 1) T2炎症: 痰嗜酸性粒细胞、FeNO、呼出气VOCs、血清骨膜素、二肽基肽酶-4(DPP-4)、尿白三烯E4(LTE4)
- 2) 非T2炎症: 痰中性粒细胞、痰液IL-17A和IL-8、NLRP3、IL-1 β 、TNF、血清钙卫蛋白(S100A8/A9)
- 3) 气道结构异常: 半乳糖凝集素-3、甲壳素和几丁质酶/几丁质酶样蛋白、痰成纤维细胞生长因子2(FGF-2)、基因(RPTOR, VANGL1, FAM129A和LEPLREL1)、IL-13
- 4) 哮喘管理:

T2 靶向治疗: IgE 靶向治疗、IL-5 靶向治疗、IL-4/IL-13 靶向治疗(双重阻断)、IL-13 靶向治疗、TSLP 靶向治疗、CRTH2 拮抗剂

非 T2 靶向治疗: TNF 靶向治疗、IL-17RA 靶向治疗、CXCR2 拮抗剂、大环内酯类

结构异常的靶向治疗: 支气管热成形术

5. AIT 的适应证和禁忌证

5.1. 适应证

1) 与 IgE 介导的反应相关, 即患者的症状明显与接触过敏原相关, 且无法避免接触该过敏原; 2) 患者的症状与单一或多种过敏原有关; 3) 使用药物有不良反应; 4) 使用药物控制不佳; 5) 近期症状持续时间延长或者提前出现的季节性花粉过敏患者; 6) 过敏性鼻炎在季节高峰出现下呼吸道症状[23]。最近的研究将食物过敏、特应性皮炎等也纳入 AIT 的适应证中[24]。

5.2. 禁忌证

根据相关调查研究结果, 将 AIT 禁忌证分为绝对禁忌证和相对禁忌证[25]。绝对禁忌证包括: 控制不良的哮喘、活动性恶性肿瘤、自身免疫缺陷病缓解期、HIV(C 类/CDC1993 分类)[26]、年龄小于 2 岁。由于缺乏关于孕妇在孕期开始使用 AIT 的研究报告, 因此将怀孕(启动 AIT)作为绝对禁忌证; 将怀孕(正在进行的耐受良好的 AIT)作为相对禁忌证。其余相对禁忌证还包括: 部分控制的哮喘, 使用 β 受体阻滞剂、心血管疾病、HIV 感染(无严重症状的 HIV 感染(A 和 B 类/CDC1993 分类)和 CD4+>200/ μ L)、慢性感染、自身免疫缺陷活动期、精神障碍和免疫抑制药物的使用、对哮喘有严重反应史、年龄在 2 至 5 岁之间。

6. AIT 在哮喘应用中的安全性

根据一项关于过敏性鼻炎的过敏性鼻炎免疫治疗的 meta 分析结果表明, 无论是 SCIT 还是 SLIT, 都会增加哮喘患者发生系统或者局部不良反应的风险。SCIT 较 SLIT 而言, 系统不良反应的发生风险会增加。而 SLIT 的局部不良反应则较 SCIT 发生风险更高[27]。就安全性而言, 尽管所有反应都很轻微, 无需肾上腺素治疗, 但 SCIT 的不良反应比文献报道的更频繁(约 0.6% 的患者中注射的发生率为 0.01%~0.1%) [28]。Demoly P 等人的研究表明 SLIT 的局部不良反应包括了口腔瘙痒、喉咙刺激、耳朵瘙痒和口腔水肿等, 其中最常见的局部不良反应为口腔瘙痒, 而关于严重的不良反应, 在 Denoly P 的研究中提到了有严重的咽喉反应以及舌水肿[29]。Tanaka A 等人的研究也得到了类似的结果[30]。Chaker AM 等人关于 SCIT 的研究证明 SCIT 最常见的局部不良事件为注射部位瘙痒、肿块、红斑、肿胀和鼻咽炎[31]。关于 ILIT 有相应的研究, 据 Park HJ 等人的研究报告称在 ILIT 的不良反应中疼痛是最常见的局部不良事件, 其次是瘙痒、感觉异常、风疹等。最常见的系统不良反应为呼吸困难和喘息, 其次是胸部不适、头痛, 寒战、心悸、荨麻疹、眼睛瘙痒、手掌发痒等[32]。当涉及 AIT 的安全性时, 特意为哮喘设计的临床研究往往数量有限, 临床上大多数关于 AIT 安全性的数据结果都来自于合并哮喘的过敏性鼻炎的亚组分析。也有研究表明, 合并或者不合并哮喘并不会对安全性有影响[27]。因此, 关于未合并过敏性鼻炎的哮喘的 AIT 安全性研究值得讨论。

7. AIT 治疗哮喘的疗效研究

通过 Baba SM 等人的研究证明, 与仅使用常规治疗相比, 使用 SLIT 治疗能够有效改善哮喘患者的症状以及减少药物使用, 且未发生需要中断治疗的不良反应[33]。同样的结论也在 Rondón C.关于 SCIT

的研究中得到证实[34]。但是在 de Vos G 的研究中显示, 免疫治疗并没有显著减少哮喘药物的使用或症状评分, 也没有阻止哮喘相关的非计划医疗就诊或住院。然而, 由于儿童哮喘对家庭计划、工作和睡眠的干扰较少, SCIT 组的哮喘相关生活质量有所改善。

8. 新冠疫情时期 AIT 的使用建议

目前尚不清楚儿童群体哮喘能否增加 COVID-19 的患病率以及 COVID-19 是否会提高哮喘患儿病情恶化的风险[35] [36]。而且尽管病毒感染能增加哮喘的发病风险, 但病毒感染对 AIT 的影响尚未清楚[37]。根据 EAACI 声明了解到关于 AIT 在新冠时期的使用建议如下[38] [39]:

- 1) 对于确诊 COVID-19 的患者, 无论病情严重程度, 都应停止 AIT (SLIT/SCIT) 使用, 直至症状完全好转或者得到充分的治疗。
- 2) 对于 SCIT 而言, 在继续治疗阶段延长注射间隔时间可能是有益的。
- 3) 对于在 COVID-19 康复或者在(无症状)疾病后体内发现足够的 SARS-CoV-2 抗体的患者, 可以开始或者继续 AIT 治疗。
- 4) 对于没有 COVID-19 感染临床症状和体征, 以及过去 14 天内没有 COVID-19 暴露史或与确诊 COVID-19 患者有接触史的患者, AIT 可以照常使用。
- 5) 对于 SLIT 而言, 由于其在家中使用, 因此减少了前往医院治疗的频率, 也间接性避免了 COVID-19 感染的风险。

9. 讨论

根据目前已有的研究结果表明 AIT 能够改善哮喘症状的发作和哮喘药物的使用。最近 Farraia M. 等人进行的关于过敏原免疫治疗预防哮喘的 meta 分析表明 AIT 可能还能够预防哮喘的发作, 并且可能阻止过敏性疾病的进展[40] [41]。但是 AIT 对于单致敏儿童和多致敏儿童的疗效影响比较尚无统一认识[42]。过去两年在哮喘进展和哮喘恶化的潜在机制方面取得显著成果, 而这些新的研究进展也促进了对潜在治疗干预的新途径的识别与开发。同时在开发促进哮喘诊断和气道生理测量的工具以及精确诊断方法方面取得了重大进展。Parra-Padilla D. 等人研究表明与单独 ICS 相比, 结合 ICS 的皮下免疫疗法在减少急性加重和急救和控制药物方面具有成本效益[43]。目前为止, 关于使用 AIT 影响成本效益方面的数据很少。因此, 建议在临床试验中评估成本 - 效果或使用药物经济学方法进行正式研究。由于可以通过简化哮喘控制药物的给药方案, 从而提高哮喘患者长期治疗的依从性, 那么我们可以研究能否通过 AIT 的使用达到减少其他药物使用的目的, 从而提高哮喘患者的依从性[44]。目前国际上正在努力创建既简便又低成本的快速检测方法。随着这些新方法的出现, 结合与生物标志物组合策略的深入理解, 将可能产生提高过敏性疾病的诊断和管理的成果。哮喘患者 AIT 的使用需要在基于指南的理解和精准医学个体化的制定中取得平衡, 从而在疫情时期进行更合适的 AIT 研究和临床实践。

参考文献

- [1] Asamoah, F., Kakourou, A., Dhami, S., *et al.* (2017) Allergen Immunotherapy for Allergic Asthma: A Systematic Overview of Systematic Reviews. *Clinical and Translational Allergy*, 7, Article No. 25. <https://doi.org/10.1186/s13601-017-0160-0>
- [2] Arabkhazaeli, A., Vijverberg, S.J.H., Von Erp, F.C., Raaijmakers, J.A.M., van der Ent, C.K. and van der Zee, A.H.M. (2015) Characteristics and Severity of Asthma in Children with and without Atopic Conditions: A Cross-Sectional Study. *BMC Pediatrics*, 15, Article No. 172. <https://doi.org/10.1186/s12887-015-0481-x>
- [3] Tran, T.N., Zeiger, R.S., Peters, S.P., *et al.* (2016) Overlap of Atopic, Eosinophilic, and T_H2-High Asthma Phenotypes in a General Population with Current Asthma. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 116, 37-42.

- <https://doi.org/10.1016/j.anai.2015.10.027>
- [4] Durham, S.R., Emminger, W., Kapp, A., *et al.* (2012) SQ-Standardized Sublingual Grass Immunotherapy: Confirmation of Disease Modification 2 Years after 3 Years of Treatment in a Randomized Trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **129**, 717-725. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.12.973>
- [5] Durham, S.R., Walker, S.M., Varga, E.M., *et al.* (1999) Long-Term Clinical Efficacy of Grass-Pollen Immunotherapy. *New England Journal of Medicine*, **341**, 468-475. <https://doi.org/10.1056/NEJM199908123410702>
- [6] Noon, L. (1953) Prophylactic Inoculation against Hay Fever. *International Archives of Allergy and Immunology*, **4**, 285-288. <https://doi.org/10.1159/000228032>
- [7] James, L.K., Shamji, M.H., Walker, S.M., *et al.* (2011) Long-Term Tolerance after Allergen Immunotherapy Is Accompanied by selective Persistence of Blocking Antibodies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **127**, 509-516. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.12.1080>
- [8] Kucuksezer, U.C., Ozdemir, C., Cevhertas, L., Ogulur, I., Akdis, M. and Akdis, C.A. (2020) Mechanisms of Allergen-Specific Immunotherapy and Allergen Tolerance. *Allergology International*, **69**, 549-560. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2020.08.002>
- [9] Golebski, K., Layhadi, J.A., Sahiner, U., *et al.* (2021) Induction of IL-10-Producing Type 2 Innate Lymphoid Cells by Allergen Immunotherapy Is Associated with Clinical Response. *Immunity*, **54**, 291-307. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.12.013>
- [10] Eljaszewicz, A., Ruchti, F., Radzikowska, U., *et al.* (2021) Trained Immunity and Tolerance in Innate Lymphoid Cells, Monocytes, and Dendritic Cells during Allergen-Specific Immunotherapy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **147**, 1865-1877. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.08.042>
- [11] Burks, A.W., Calderon, M.A., Casale, T., *et al.* (2013) Update on Allergy Immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL Consensus Report. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **131**, 1288-1296. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.01.049>
- [12] Canonica, G.W., Cox, L., Pawankar, R., *et al.* (2014) Sublingual Immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2013 Update. *World Allergy Organization Journal*, **7**, Article No. 6. <https://doi.org/10.1186/1939-4551-7-6>
- [13] Agache, I., Lau, S., Akdis, C.A., *et al.* (2019) EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: House Dust Mite-Driven Allergic Asthma. *Allergy*, **74**, 855-873. <https://doi.org/10.1111/all.13749>
- [14] Yukselen, A., Kendirli, S.G., Yilmaz, M., Altintas, D.U. and Karakoc, G.B. (2012) Effect of One-Year Subcutaneous and Sublingual Immunotherapy on Clinical and Laboratory Parameters in Children with Rhinitis and Asthma: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Double-Dummy Study. *International Archives of Allergy and Immunology*, **157**, 288-298. <https://doi.org/10.1159/000327566>
- [15] Senti, G., Freiburghaus, A. U., Larenas-Linnemann, D., *et al.* (2019) Intralymphatic Immunotherapy: Update and Unmet Needs. *International Archives of Allergy and Immunology*, **178**, 141-149. <https://doi.org/10.1159/000493647>
- [16] Konradsen, J. R., Grundström, J., Hellkvist, L., *et al.* (2020) Intralymphatic Immunotherapy in Pollen-Allergic Young Adults with Rhinoconjunctivitis and Mild Asthma: A Randomized Trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **145**, 1005-1007. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.11.017>
- [17] Głobińska, A., Boonpiyathad, T., Satitsuksanoa, P., *et al.* (2018) Mechanisms of Allergen-Specific Immunotherapy: Diverse Mechanisms of Immune Tolerance to Allergens. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, **121**, 306-312. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.06.026>
- [18] Canonica, G.W., Baena-Cagnani, C.E., Bousquet, J., *et al.* (2007) Recommendations for Standardization of Clinical Trials with Allergen Specific Immunotherapy for Respiratory Allergy. A Statement of a World Allergy Organization (WAO) Taskforce. *Allergy*, **62**, 317-324. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.01312.x>
- [19] 向莉, 赵京, 鲍一笑, 等. 儿童气道过敏性疾病螨特异性免疫治疗专家共识[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(16): 1215-1223.
- [20] Dinakar, C., Chipps, B.E., *et al.* (2017) Clinical Tools to Assess Asthma Control in Children. *Pediatrics*, **139**, e20163438. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-3438>
- [21] Rodinkova, V., Yuriev, S.D., Kryvopustova, M.V., *et al.* (2022) Molecular Profile Sensitization to House Dust Mites as an Important Aspect for Predicting the Efficiency of Allergen Immunotherapy. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 848616. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.848616>
- [22] Diamant, Z., Vijverberg, S., Alving, K., *et al.* (2019) Toward Clinically Applicable Biomarkers for Asthma: An EAACI Position Paper. *Allergy*, **74**, 1835-1851. <https://doi.org/10.1111/all.13806>
- [23] Passalacqua, G., Compalati, E. and Canonica, G.W. (2010) Sublingual Immunotherapy: Clinical Indications in the WAO-SLIT Position Paper. *World Allergy Organization Journal*, **3**, 216-219. <https://doi.org/10.1097/WOX.0b013e3181e8d19c>

- [24] Passalacqua, G., Bagnasco, D. and Canonica, G.W. (2020) 30 Years of Sublingual Immunotherapy. *Allergy*, **75**, 1107-1120. <https://doi.org/10.1111/all.14113>
- [25] Pitsios, C., Demoly, P., Bilò, M. B., *et al.* (2015) Clinical Contraindications to Allergen Immunotherapy: An EAACI Position Paper. *Allergy*, **70**, 897-909. <https://doi.org/10.1111/all.12638>
- [26] (1993) 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS among Adolescents and Adults. *JAMA*, **269**, Article No. 460. <https://doi.org/10.1001/jama.1993.03500040022009>
- [27] Dhami, S., Kakourou, A., Asamoah, F., *et al.* (2017) Allergen Immunotherapy for Allergic Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Allergy*, **72**, 1825-1848. <https://doi.org/10.1111/all.13208>
- [28] de Vos, G., Viswanathan, S., Pichardo, Y., *et al.* (2021) A Randomized Trial of Subcutaneous Allergy Immunotherapy in Inner-City Children with Asthma Less than 4 Years of Age. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, **126**, 367-377. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.12.016>
- [29] Demoly, P., Corren, J., Creticos, P., *et al.* (2021) A 300 IR Sublingual Tablet Is an Effective, Safe Treatment for House Dust Mite-Induced Allergic Rhinitis: An International, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Phase III Clinical Trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **147**, 1020-1030. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.07.036>
- [30] Tanaka, A., Tohda, Y., Okamiya, K., *et al.* (2020) Efficacy and Safety of HDM SLIT Tablet in Japanese Adults with Allergic Asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, **8**, 710-720. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.09.002>
- [31] Chaker, A.M., Shamji, M.H., Dumitru, F.A., *et al.* (2016) Short-Term Subcutaneous Grass Pollen Immunotherapy under the Umbrella of Anti-IL-4: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **137**, 452-461. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.08.046>
- [32] Park, H.J., Kim, S.H., Shin, Y.S., *et al.* (2021) Intralymphatic Immunotherapy with Tyrosine-Adsorbed Allergens: A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Respiratory Research*, **22**, Article No. 170. <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01766-0>
- [33] Baba, S.M., Rasool, R., Gull, A., *et al.* (2021) Effectiveness of Sublingual Immunotherapy in the Treatment of HDM-Induced Nasobronchial Allergies: A 3-Year Randomized Case-Control Study from Kashmir. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 723814. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.723814>
- [34] Rondón, C., Blanca-López, N., Campo, P., *et al.* (2018) Specific Immunotherapy in Local Allergic Rhinitis: A Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Trial with *Phleum pratense* Subcutaneous Allergen Immunotherapy. *Allergy*, **73**, 905-915. <https://doi.org/10.1111/all.13350>
- [35] Abrams, E.M. and Szefer, S.J. (2020) Managing Asthma during Coronavirus Disease-2019: An Example for Other Chronic Conditions in Children and Adolescents. *Journal of Pediatrics*, **222**, 221-226. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.04.049>
- [36] Castro-Rodriguez, J.A. and Forno, E. (2020) Asthma and COVID-19 in Children: A Systematic Review and Call for Data. *Pediatric Pulmonology*, **55**, 2412-2418. <https://doi.org/10.1002/ppul.24909>
- [37] Wark, P.A.B., Ramsahai, J.M., Pathinayake, P., Malik, B. and Bartlett, N.W. (2018) Respiratory Viruses and Asthma. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, **39**, 45-55. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1617412>
- [38] Skevaki, C., Karsonova, A., Karaulov, A., Xie, M. and Renz, H. (2020) Asthma-Associated Risk for COVID-19 Development. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **146**, 1295-1301. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.09.017>
- [39] Klimek, L., Jutel, M., Akdis, C., *et al.* (2020) Handling of Allergen Immunotherapy in the COVID-19 Pandemic: An ARIA-EAACI Statement. *Allergy*, **75**, 1546-1554. <https://doi.org/10.1111/all.14336>
- [40] Farraia, M., Paciência, I., Castro Mendes, F., *et al.* (2022) Allergen Immunotherapy for Asthma Prevention: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized and Non-Randomized Controlled Studies. *Allergy*, **77**, 1719-1735. <https://doi.org/10.1111/all.15295>
- [41] Beigh, A.H., Rasool, R., Kawoosa, F., *et al.* (2021) Improved Pulmonary Function Test (PFT) after 1 One Year of Sublingual Immunotherapy (SLIT) in Unison with Pharmacotherapy in Mild Allergic Asthmatics. *Immunology Letters*, **230**, 36-41. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2020.12.004>
- [42] Nadir Bahceciler, N., Galip, N. and Babayigit, A. (2017) Steroid Sparing Effect of Sublingual Immunotherapy: Real Life Study in Mono/Polisensitized Children with Asthma. *Immunotherapy*, **9**, 1263-1269. <https://doi.org/10.2217/imt-2017-0110>
- [43] Parra-Padilla, D., Zakzuk, J., Carrasquilla, M., *et al.* (2021) Cost-Effectiveness of the Subcutaneous House Dust Mite Allergen Immunotherapy plus Pharmacotherapy for Allergic Asthma: A Mathematical Model. *Allergy*, **76**, 2229-2233. <https://doi.org/10.1111/all.14723>
- [44] Biddiscombe, M.F. and Usmani, O.S. (2021) Delivery and Adherence with Inhaled Therapy in Asthma. *Minerva Medica*, **112**, 564-572. <https://doi.org/10.23736/S0026-4806.20.07276-6>