

# 舌下含服尘螨滴剂治疗单一或多种过敏原儿童变应性鼻炎的疗效观察\*

王洁<sup>1</sup> 常换换<sup>1</sup> 魏苗<sup>1</sup> 陈福权<sup>2</sup> 邱建华<sup>2</sup>

**[摘要]** 目的:评估标准化尘螨滴剂舌下特异性免疫治疗(SLIT)对儿童变应性鼻炎的疗效。方法:回顾性分析174例接受标准化粉尘螨滴剂进行SLIT 2年的患儿。按变应原种类分为单一尘螨过敏组(61例)和尘螨合并其他过敏组(113例)。通过比较治疗前后的症状评分、药物评分和炎症因子检测,进行疗效分析。结果:①治疗前和治疗2年后患儿的症状评分:单一尘螨过敏组为(11.27±1.46)分和(3.48±1.50)分;尘螨合并其他过敏组为(11.54±1.50)分和(3.59±1.56)分;组内比较差异有统计学意义( $P<0.01$ )。2组间症状评分,单一尘螨过敏组为(7.68±3.23)分,尘螨合并其他过敏组为(8.14±2.56)分,组间症状评分无明显差异( $P>0.05$ )。②2组患儿治疗前后药物评分:单一尘螨过敏组为(1.67±0.43)分和(0.52±0.40)分,尘螨合并其他过敏组为(1.64±0.44)分和(0.55±0.41)分,组内比较差异有统计学意义( $P<0.01$ );2组间药物评分单一尘螨过敏组为(1.16±0.61)分,尘螨合并其他过敏组为(1.28±0.55)分,组间症状评分差异无统计学意义( $P>0.05$ )。③治疗后血清特异性IgG4均有增高( $P<0.01$ )。④免疫治疗后降低了IL4、IL17 $\alpha$ 的高表达;升高了IL2、TGF- $\beta$ 1的低表达( $P<0.05$ )。结论:尘螨SLIT可以明显改善单一尘螨过敏和尘螨合并其他过敏患儿的鼻部症状,减少对药物的使用,且2组疗效相当。尘螨SLIT不仅可以用于治疗单一尘螨过敏的患儿,也可以用于治疗尘螨合并其他过敏的患儿。尘螨血清特异性IgG4升高可以作为免疫治疗有效的预测指标。免疫治疗后可以恢复Th1/Th2/Th17和Treg平衡。

**[关键词]** 鼻炎,变应性;舌下特异性免疫治疗;儿童

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2018.21.010

**[中图分类号]** R765.21 **[文献标志码]** A

## Effect of sublingual dust mite drops on single or multiple allergens allergic rhinitis in children

WANG Jie<sup>1</sup> CHANG Huanhuan<sup>1</sup> WEI Miao<sup>1</sup> CHEN Fuquan<sup>2</sup> QIU Jianhua<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Xi'an Children's Hospital, Xi'an, 710003, China;<sup>2</sup>Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Xijing Hospital, Air Medical University)

Corresponding author: QIU Jianhua, E-mail: qiujh@fmmu.edu.cn

**Abstract Objective:** Evaluation of the efficacy of standardized dust mite drops in sublingual immunotherapy (SLIT) for allergic rhinitis in children. **Method:** A retrospective analysis of 174 children who received SLIT with standardized dermatophagoides farinae drops for 2 years. These patients had been divided into two groups: mono-sensitized group ( $n=61$ ) and polysensitized group ( $n=113$ ). The total medication score (TMS), total nasal symptoms score (TNSS) and inflammatory factors were evaluated before and after SLIT treatment. **Result:** ① After SLIT treatment for 2.0 year, the TNSS in the monosensitized group is (11.27±1.46) and (3.48±1.50), polysensitized group is (11.54±1.50) and (3.59±1.56), there are significant difference of TNSS between two groups ( $P<0.01$ ). But the improvements of the TNSS between the two groups have no significant difference ( $P>0.05$ ), the monosensitized group is (7.68±3.23); polysensitized group is (8.14±2.56). ② Two groups of children with TMS before and after treatment were obviously improved, monosensitized group is (1.67±0.43) and (0.52±0.40), polysensitized group is (1.64±0.44) and (0.55±0.41). There are significant difference of TMS between two groups ( $P<0.01$ ). But the improvements of the TMS between the two groups have no obvious difference ( $P>0.05$ ), the monosensitized group is (1.16±0.61); polysensitized group is (1.28±0.55). ③ Specific IgG4 serum is increased after treatment ( $P<0.01$ ). ④ After immunotherapy, the expression of IL4 and IL-17 $\alpha$  is down-regulated, IL-2 and TGF- $\beta$ 1 is up-regulated. **Conclusion:** ① Dust mites under the SLIT, can significantly improve the monosensitized and polysensitized allergic children nasal symptoms, reduce the drug use, and two groups have the equivalent effect. ② Dust mite drops SLIT, can be used to the monosensitized and polysensitized

\* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(No:81670925)

<sup>1</sup> 西安市儿童医院耳鼻咽喉头颈外科(西安,710003)

<sup>2</sup> 空军医科大学附属西京医院耳鼻咽喉头颈外科

通信作者:邱建华, E-mail: qiujh@fmmu.edu.cn

allergic children. ③The rise of dust mites specific IgG4 can be used as immunotherapy effective predictors. ④After immunotherapy, Th1/Th2/Th17 and Treg can be re-balanced.

**Key words** rhinitis, allergic; sublingual immunotherapy; children

流行病学调查显示,在世界范围内,变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)的患病率持续增长<sup>[1]</sup>。目前认为,变应原特异性免疫治疗(allergen specific immunotherapy, ASIT)是唯一可以改变变应性疾病自然进程的治疗方法<sup>[2-3]</sup>,目前有 2 种不同给药方式:皮下注射和舌下含服。其中,舌下特异性免疫治疗(sublingual immunotherapy, SLIT)已经在欧洲等很多国家和地区广泛使用。变应原检测的研究发现,49%~54%的 AR 患者对 2 种及 2 种以上变应原呈阳性反应,只对单一变应原呈阳性反应的患者占 21%<sup>[4]</sup>。目前我国临床批准应用的变应原免疫治疗制剂仅有标准化的尘螨制剂。那么,应用单一尘螨脱敏是否对多重过敏患者有效?针对这一问题,本研究回顾性分析了来我院就诊的完成 2 年脱敏治疗的 174 例尘螨过敏的 AR 患儿治疗后的疗效,并对所有 SLIT 患儿完成情况及不良反应进行汇报、分析。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

本研究收集整理了 2014-07-2017-10 期间收治的完成 2 年 SLIT 且随访资料完整的 174 例 AR 患儿作为研究对象。其中男 70 例,女 104 例;年龄 4~13 岁。所有患儿均需符合以下标准:①临床诊断为 AR;②粉尘螨和(或)屋尘螨特异性 IgE 检测阳性或者皮肤点刺试验粉尘螨和(或)屋尘螨结果为+++或以上(且为主要致敏原);③避免接触变应原后,患儿过敏症状持续,且临床考虑仍然与螨有相关性;④排除胃肠道及肝、肾、心血管、脑、肺、血液系统疾病;⑤排除正在应用  $\beta$  受体阻滞剂者;⑥排除腺样体与鼻咽腔宽度(A/N)比值  $\geq 0.71$  者;⑦排除严重鼻中隔偏曲者。根据变应原试验结果,将患儿分为单一过敏组和多重过敏组。所有患儿均接受标准化 SLIT 疫苗(浙江我武生物科技股份有限公司)治疗 2 年。单一尘螨过敏组仅粉尘螨和(或)屋尘螨阳性,共 61 例,其中男 20 例,女 41 例;年龄 4~12 岁,平均(7.7±11.3)岁。多重过敏组除了对粉尘螨和(或)屋尘螨阳性外,还合并其他 1 种或 1 种以上吸入性变应原阳性,共 113 例,其中

男 50 例,女 63 例;年龄 4~13 岁,平均(6.8±11.4)岁。

### 1.2 治疗方案

SLIT 治疗分为剂量递增期和维持期 2 个阶段。因为本院为三级甲等儿童医院,患儿均为 14 岁以下儿童,故剂量维持使用 4 号(333  $\mu\text{g}/\text{ml}$ )。患儿每日晨起将变应原滴于舌下,含服 1~2 min 后吞咽,服药后 15 min 内不进食水。通过电话以及门诊随访的方式指导患儿用药,监测不良反应发生情况、症状改善及对症用药情况。

### 1.3 疗效评估

鼻部症状总评分(total nasal symptoms score, TNSS):包括喷嚏、鼻塞、鼻痒、流涕 4 个症状。每个症状评分按:无症状,0 分;症状轻微,1 分;中重度症状,2 分;症状严重,3 分。累计总分即为 TNSS。

药物总评分(total medication score, TMS):口服盐酸西替利嗪记 1 分,口服孟鲁司特钠记 1 分,鼻用糖皮质激素每一喷记 1 分,累计总分即为 TMS<sup>[5]</sup>。

### 1.4 血清炎症因子检测

2 组患儿均在治疗前及治疗 2 年后采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测外周血中 IL4、IL2、IL17 $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 1、特异性 IgG4 水平。ELISA 检测盒购于 Sigma。

### 1.5 统计学分析

统计学分析采用 SPSS 13.0。组间比较采用 Mann Whitney U 检验,组内比较采用 Wilcoxon 秩和检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 完成情况及分析

完成脱敏治疗 2 年的 174 例患儿中 67%自觉无症状,不需药物治疗;25%轻微症状,且多为合并秋季花粉过敏患儿;8%症状反复,需要药物治疗。

### 2.2 疗效分析

分别对 2 组患儿在标准化粉尘螨制剂 SLIT 治疗前、后的 TNSS 和 TMS 进行统计学分析。单一尘螨过敏组和尘螨合并基地过敏组治疗后的 TNSS

表 1 粉尘螨滴剂使用方法中递增阶段用药

时间	规格	第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 4 天	第 5 天	第 6 天	第 7 天
第 1 周	1 号(1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	1 滴	2 滴	3 滴	4 滴	6 滴	8 滴	10 滴
第 2 周	2 号(10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	1 滴	2 滴	3 滴	4 滴	6 滴	8 滴	10 滴
第 3 周	3 号(100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	1 滴	2 滴	3 滴	4 滴	6 滴	8 滴	10 滴



及 TMS 均有显著降低,治疗前后差异有统计学意义(图 1)。单一尘螨过敏组治疗前后的 TNSS 分别为(11.27±1.46)分和(3.48±1.50)分,尘螨合并其他过敏组分别为(11.54±1.50)分和(3.559±1.56)分,组内比较差异有统计学意义( $P<0.01$ )。2 组间症状评分:单一尘螨过敏组为(7.68±3.23)分,尘螨合并其他过敏组为(8.14±2.56)分,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。2 组患儿治疗前后 TMS 均得到明显改善,单一尘螨过敏组治疗前后 TMS 分别为(1.67±0.43)分和(0.52±0.40)分,尘螨合并其他过敏组分别为(1.64±0.44)分和(0.55±0.41)分,组内比较差异有统计学意义( $P<0.01$ )。但 2 组间 TMS 无明显差异( $P>0.05$ ),单一尘螨过敏组为(1.16±0.61)分,尘螨合并其他过敏组为(1.28±0.55)分。见图 2。

### 2.3 免疫治疗后尘螨血清特异性 IgG4 升高

所有参与尘螨免疫治疗的患儿,治疗后尘螨特异性 IgG4 的水平明显升高( $P<0.05$ ),见图 3。

### 2.4 免疫治疗后血清炎症因子的变化

对完成 2 年免疫治疗的患儿治疗前后行血清 ELISA 检测,发现免疫治疗后可以降低过敏导致的高 IL4、TGF- $\beta$ 1 的表达;升高 IL2、IL17 $\alpha$  的低表达,恢复 Th1/Th2/Th17 和 Treg 平衡。见图 4。

### 2.5 不良反应

仅 1 例患儿脱敏治疗后出现喘息症状。给予对症治疗并脱敏降阶梯,后再次恢复 4 号脱敏,仍出现喘息,最终终止脱敏治疗。余无严重不良反应发生。

## 3 讨论

确诊为 AR 符合脱敏治疗适应证的患儿,治疗前需查肺功能及支气管舒张实验。在一项中国人群 2005—2011 年的调查显示:在总人群中哮喘的发病率为 5.8%,而在 AR 人群中哮喘的发病率高达 28%<sup>[6]</sup>。出现喘息并终止脱敏治疗的这例患儿,治疗开始前没有行肺功能检查,仅询问了既往史,故而出现的喘息是脱敏治疗的不良反应,还是早期患儿已经有肺功能的异常只是激发出症状,不得而知。脱敏治疗初期建议联合使用对症治疗药物,以帮助缓解症状。

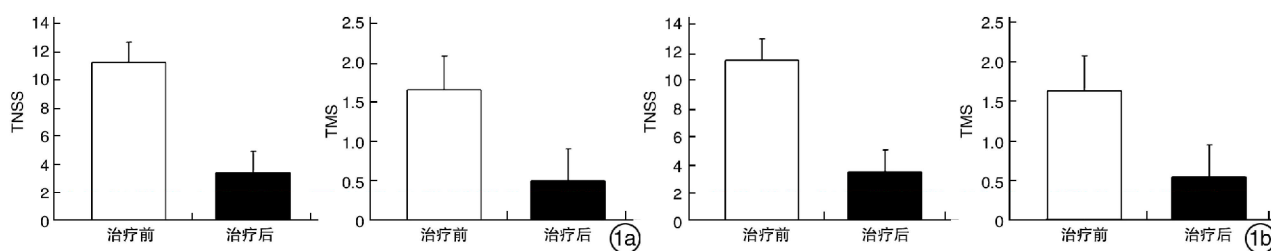
AR 更多见于儿童<sup>[7]</sup>,常表现为典型的变应性疾

病三部曲:婴幼儿期可出现变应性皮肤病(湿疹或荨麻疹)、学龄前期出现 AR、进而发展为儿童哮喘<sup>[8]</sup>。AR 是机体接触变应原后由 IgE 介导的 I 型变态反应。大量文献已经证实特异性免疫治疗的有效性<sup>[9-10]</sup>,SLIT 相比皮下注射特异性免疫治疗更加安全、无创、方便<sup>[11]</sup>。虽然美国等小部分国家采用多种变应原混合的方式进行免疫治疗<sup>[12]</sup>,但由于其可能存在的质量、疗效及安全性问题,我国及欧洲大部分国家均使用单一变应原制剂进行脱敏治疗。

筛选入组患儿时,特别注意排除腺样体肥大及严重鼻中隔偏曲患儿,即排除这 2 种疾病导致的患儿鼻塞改善不佳,从而减小患儿及家属对症状改善程度判断的影响。给药方式中,没有参考说明书中晚上舌下含服的方式,而是建议家长将脱敏药放在刷牙杯子旁边,洗漱结束后舌下含服,到学校后进食早餐;或者家中早餐后舌下含服,从而提高了用药的依从性及安全性。患儿如有不适,家长可以及时发现并且方便就诊。本组资料脱敏治疗中不良反应发生低,荟萃分析亦显示:用舌下含服的给药方式进行 AR 的特异性免疫治疗是安全、有效的<sup>[13]</sup>,可以改善患儿的生活质量<sup>[14-15]</sup>。

粉尘螨和屋尘螨是我国最主要的常年性变应原。由于这 2 种尘螨变应原蛋白的同源性高达 80%以上,具有 IgE 抗体的交叉反应<sup>[16]</sup>。故而在本实验中,我们将两者作为单一过敏原来考虑。鉴于临床中大部分患者是多重过敏,我们也发现采用单一尘螨制剂对伴或不伴其他过敏原的患者进行 SLIT 后,2 组患者的 TNSS 和 TMS 均有显著改善,且 2 组间差异无统计学意义<sup>[17-19]</sup>。文献证实:花粉与食物<sup>[20]</sup>,尘螨过敏原与蟑螂、蜗牛、摇蚊及其他过敏原之间有交叉免疫反应<sup>[21]</sup>。具有高交叉反应性的变应原可能诱导机体产生同样或相似的抗体,如变应原特异性 IgG4 等。

免疫治疗的核心和本质是诱导和生成持续、稳定、变应原特异性的免疫耐受。本研究还发现,所有参加尘螨免疫治疗后的患儿血清中螨特异性 IgG4 水平明显升高,与王成硕等<sup>[22]</sup>的研究一致。提示螨特异性 IgG4 可能是一种保护性抗体,并且其水平可作为反映免疫治疗疗效的免疫学参考。



1a:单一尘螨过敏组;1b:尘螨合并其他过敏组。

图 1 治疗前后的 TNSS 及 TMS

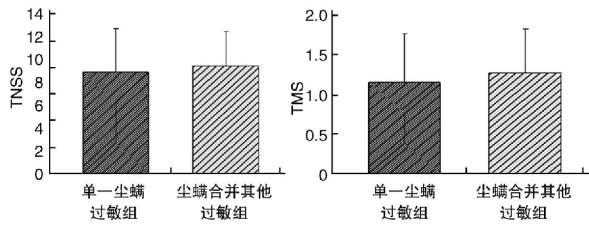


图 2 2 组的 TNSS 及 TMS 改善程度

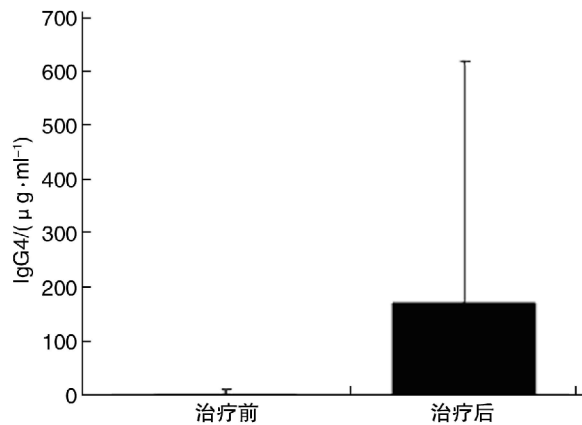


图 3 免疫治疗前后患儿血清特异性 IgG4 的变化

AR 的发病机制已经由 Th1 /Th2 模式扩展到 Th1 /Th2 /Th17 和 Treg 模式<sup>[23]</sup>。本研究发现,尘螨 SLIT 可以恢复 Th1 /Th2 和 Th17/Treg 平衡,与文献报道相符<sup>[24]</sup>。亦有文献报道:经过 6~9 个月的脱敏治疗即可以诱导 Th1、Treg 细胞产生,降低 Th2 细胞因子<sup>[25]</sup>。研究发现几种新的 T 细胞亚群合成的细胞因子,如 Th9、Th17、Th22 和 Treg 细胞可以起到不同的作用<sup>[26-27]</sup>。一些严重和慢性疾病的发病与更广泛的 T 细胞亚群有关<sup>[28-29]</sup>。Treg 细胞对 Th 细胞的抑制作用具有一定的选择性<sup>[30]</sup>,一些 Th 细胞也可以促进 Treg 细胞的功能<sup>[31]</sup>。

### 参考文献

- [1] ASHER M I, MONTEFORT S, BJORKSTEN B, et al. ISAAC Phase Three Study Group; Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multi-country cross-sectional surveys[J]. *Lancet*, 2006, 368: 733-743.
- [2] ALI A O, MOHAMED E. Sublingual Immunotherapy in Allergic Rhinitis; Efficacy, Safety, Adherence and Guidelines[J]. *Clin Exp Otorhinolaryngol*, 2014, 7: 241-243.
- [3] INCORVAIA C, MAURO M, LEO K, et al. Adherence to sublingual immunotherapy[J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2016, 16: 12-14.
- [4] 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学分会.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.
- [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.变应性鼻炎免疫治疗专家共识[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2011, 46(12): 976-980.
- [6] WANG X D, ZHANG M, LOU H F, et al. An increased prevalence of self-reported allergic rhinitis in major Chinese cities from 2005 to 2011[J]. *Allergy*, 2016, 71: 1170-1180.
- [7] BALATSOURAS D G, KOUKOUTSIS G, GANELIS P, et al. Study of allergic rhinitis in childhood[J]. *Int J Otolaryngol*, 2011, 2011: 487532.
- [8] SPERGEL J M, PALLER A S. A topic dermatitis and heatopicmarch[J]. *J allergy Clin Immunol*, 2003, 112: S118-127.
- [9] INCORVAIA C. Treating allergic rhinitis by sublingual immunotherapy; a review[J]. *Ann Super Sanita*, 2012, 48: 172-176.
- [10] ZUBERBIER T, CANONICAG W, SILVA B D, et al. Specific immunotherapy with allergens; an important tool in the treatment of the allergic diseases[J]. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2012, 10: 879-886.
- [11] PAJNO G B. Clinical practice recommendations for allergen-specific immunotherapy in children; the Italian consensus report[J]. *Italian J Pediat*, 2017, 43: 13-17.
- [12] ELENBURG S, BLAISS M S. Current status of sublingual immunotherapy in the United States[J]. *World Allergy Organ J*, 2014, 7: 24-27.
- [13] INCORVAIA C, RA D I, CELANI C, et al. Treating allergic rhinitis by sublingual immunotherapy; a review[J]. *Ann Ist Super Sanita*, 2012, 48: 172-176.
- [14] KIOTSERIDIS H. Adherence and quality of life in adults and children during 3-years of SLIT treatment with Grazax-a real life study[J]. *Npj Primary Care Respiry Med*, 2018, 28: 1-9.
- [15] LEMBERG M L, EBERLE P, SHAHHOSSEINI K. Importance of quality of life for adherence to sublingual immunotherapy[J]. *Biol Med Res Int*, 2016, 2016: 1-5.
- [16] THOMAS W R, SMITH W A, HALES B J, et al. Characterization and immunobiology of house dust mite allergens[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2002, 129: 1-18.
- [17] LEE J E, CHOI Y S, KIM M S, et al. Efficacy of sublingual immunotherapy with house dust mite extract in polyallergen sensitized patients with allergic rhinitis[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2011, 107: 79-84.



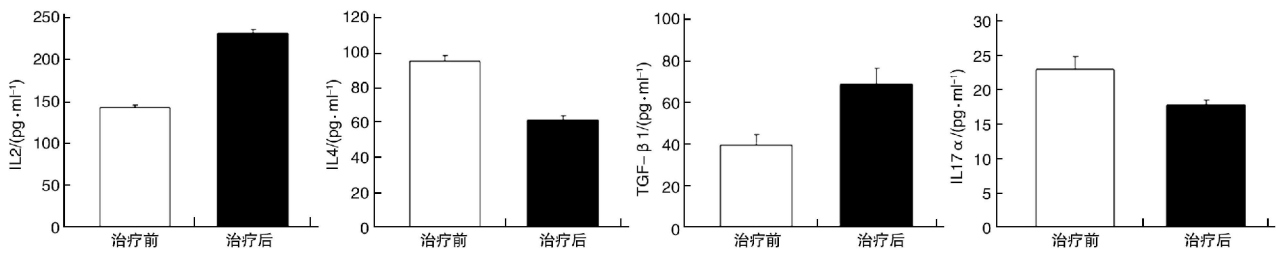


图 4 免疫治疗后血清炎症因子的变化

[18] 尤少华,秦晓燕,徐丛,等. 舌下含服和皮下注射特异性免疫治疗变应性鼻炎的疗效研究[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2016,30(9):689-693.

[19] 程雷,吴海燕,田慧琴. 维生素 D 在变应性鼻炎发病中的作用[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2016,30(9):675-677. [20] KINACIYAN T, JAHNSCHMID B, RADAKOVICS A, et al. Successful sublingual immunotherapy with birch pollen has limited effects on concomitant food allergy to apple and the immune response to the Bet v 1 homolog Mal d 1[J]. J Allergy Clin Immunol,2007,119:937-943.

[21] MAROGNA M, SPADOLINI I, MASSOLO A, et al. Effects of sublingual immunotherapy for multiple or single allergens in polysensitized patients[J]. Ann Allergy Asthma Immunol,2007,98:274-280.

[22] 王成硕,张伟,王向东,等. 儿童变应性鼻炎免疫治疗的临床疗效及免疫学机制的研究[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2011,46(1):36-39.

[23] MILNER J D. IL-17 producing cells in host defense and atopy[J]. Curr Opin Immunol,2011,23:784-788.

[24] GOTOH M, KAMINUM A, NAKAYA A, et al. Identification of biomarker sets for predicting the efficacy of sublingual immunotherapy against pollen-induced allergic rhinitis[J]. Int Immunol,2017,29:291-300.

[25] MOINGEON P. Progress in the development of specific immunotherapies for house dust mite allergies[J]. Exp Rev Vacc,2013,12:1463-1473.

[26] WAMBRE E, JAMES E A, KWOK W W. Characterization of CD4+ T cell subsets in allergy[J]. Curr Opin Immunol,2012,24:700-706.

[27] LLOYD C M, SAGLANI S. T cells in asthma: influences of genetics, environment, and T-cell plasticity[J]. J Allergy Clin Immunol,2013,131:1267-1270.

[28] WILKE C M, BISHOP K, FOX D, et al. Deciphering the role of Th17 cells in human disease[J]. Trends Immunol,2011,32:603-605.

[29] SOUWER Y, SZEGEDI K, KAPSENBERG M L, et al. IL-17 and IL-22 in atopic allergic disease[J]. Curr Opin Immunol,2010,22:821-826.

[30] STEWART C A, METHENY H, IIDA N, et al. Interferon-dependent IL-10 production by Tregs limits tumor Th17 inflammation[J]. J Clin Invest,2013,123:4859-4874.

[31] JABEEN R, KAPLAN M H. The symphony of the ninth: the development and function of Th9 cells[J]. Curr Opin Immunol,2012,24:303-307.

(收稿日期:2018-07-31)

(上接 1645 页)

[13] CHEN J, ZHAO Y, LI B, et al. A multicenter study of the clinical features of allergic rhinitis in central China[J]. Am J Rhinol Allergy,2014,28:392-396.

[14] FUJIMURA K E, JOHNSON C C, OWNBY D R, et al. Man's best friend? The effect of pet ownership on house dust microbial communities[J]. J Allergy Clin Immunol,2010,126:410-412.

[15] AL-MOUSAWI M S, LOVEL H, BEHBEHANI N, et al. Asthma and sensitization in a community with low indoor allergen levels and low pet-keeping frequency[J]. J Allergy Clin Immunol,2004,114:1389-1394.

[16] PYRHONEN K, NAYHA S, LAARA E. Dog and cat exposure and respective pet allergy in early childhood[J]. Allergy Immunol,2015,26:247-255.

[17] APFELBACHER C, FREW E, XIANG A, et al. Assessment of pet exposure by self-report in epidemiological studies of allergy and asthma: a systematic review[J]. J Asthma,2016,53:363-373.

(收稿日期:2018-07-09)