

# 舌下免疫治疗季节性变应性鼻炎的 Meta 分析\*

王云<sup>1</sup> 李赞<sup>2</sup> 赵长青<sup>2</sup> 韩卓琴<sup>1</sup> 朱梦璐<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:系统评价舌下免疫治疗季节性变应性鼻炎患者的疗效和不良反应。方法:计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、Medline、CBM、万方、中国知网等数据库,文献检索时间限定为 2008-01—2017-12,检索舌下免疫治疗季节性变应性鼻炎的随机对照试验的文献,进行筛选,并对纳入的文献进行质量评价、数据提取,使用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。结果:共纳入 10 篇文献。Meta 分析结果显示:舌下免疫治疗较对照组治疗季节性变应性鼻炎可以降低症状评分[SMD=-0.30,95%CI(-0.39~-0.21),P<0.000 01]和药物评分[SMD=-0.18,95%CI(-0.29~-0.08),P=0.000 8];舌下免疫治疗季节性变应性鼻炎在缓解症状方面和减少药物使用方面不受年龄限制;舌下免疫治疗较对照组的不良反应发生率高,但多表现在局部,如口腔瘙痒、耳部瘙痒、咽喉刺激等。结论:舌下免疫治疗可以改善季节性变应性鼻炎患者的临床症状和减少药物使用,不良反应是轻微可控的。

**[关键词]** 舌下免疫治疗;鼻炎,变应性;随机对照试验;Meta 分析

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2019.01.005

[中图分类号] R765.21 [文献标志码] A

## A Meta-analysis of sublingual immunotherapy in the treatment of seasonal allergic rhinitis

WANG Yun<sup>1</sup> LI Yun<sup>2</sup> ZHAO Changqing<sup>2</sup> HAN Zhuoqin<sup>1</sup> ZHU Menglu<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Shanxi Medical University, Taiyuan, 030001, China; <sup>2</sup>Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, the Second Hospital of Shanxi Medical University)

Corresponding author: ZHAO Changqing, E-mail: fahyj@126.com

**Abstract Objective:** To systematically evaluate the efficacy and adverse reactions of sublingual immunotherapy for patients with seasonal allergic rhinitis. **Method:** Literature databases including PubMed, Embase, Cochrane Library, Medline, CBM, Wanfang, CNKI. The time of literature search was limited from January of 2008 to December of 2017. The literature of randomized controlled trials of sublingual immunotherapy for seasonal allergic rhinitis was screened, the quality of the included literature was evaluated, data was extracted, and meta-analysis was performed using RevMan5.3 software. **Result:** A total of 10 articles were included. The results of meta-analysis showed that for seasonal allergic rhinitis sublingual immunotherapy compared with the control group can reduce symptom scores (SMD = -0.30, 95% CI [-0.39, -0.21], P < 0.000 01) and medication scores (SMD = -0.18, 95% CI [-0.29, -0.08], P = 0.000 8); sublingual immunotherapy for seasonal allergic rhinitis is not restricted by age in the relief of symptoms, and there is no age restriction on reduce medication requirements; sublingual immunotherapy had a higher incidence of adverse reactions than the control group, but it was mostly localized, such as oral pruritus, ear pruritus, throat irritation. **Conclusion:** Sublingual immunotherapy can alleviate the symptoms and reduce medication requirements in patients with seasonal allergic rhinitis. The adverse reactions are slightly controllable.

**Key words** sublingual immunotherapy; rhinitis, allergic; randomized controlled trial; Meta-analysis

变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)分为常年性变应性鼻炎(perennial allergic rhinitis, PAR)和季节性变应性鼻炎(seasonal allergic rhinitis, SAR)即花粉症。AR是一个全球性公共卫生问题,患者的生活质量差,给整个社会和家庭带来了沉重的疾病负担<sup>[1]</sup>。随着城市绿化建设规模的逐渐加

大,对花粉类变应原过敏的季节性 AR 患者也随之增多<sup>[2]</sup>。目前对于 AR 的治疗主要是避免接触变应原、药物治疗、免疫治疗、手术治疗等。变应原特异性免疫治疗(allergen-specific immunotherapy, ASIT)包括舌下免疫治疗、皮下免疫治疗和淋巴结内免疫治疗等。皮下免疫治疗不良反应发生率高,因为治疗需要多次注射所以患者依从性差。舌下免疫治疗尘螨过敏的 AR 的研究和荟萃分析较多,我国舌下含服花粉类提取物治疗 SAR 的应用较少。本研究旨在系统评价现有舌下免疫治疗对 SAR 疗效的相关随机对照试验,以期为其临床

\* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(No:81870707, No:81670914);山西省重点研发计划项目(No:201703-D121003)

<sup>1</sup>山西医科大学(太原,030001)

<sup>2</sup>山西医科大学第二医院耳鼻咽喉头颈外科  
通信作者:赵长青, E-mail: fahyj@126.com

应用提供更可靠的证据。

## 1 资料与方法

### 1.1 文献检索策略

计算机检索方法:计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、Medline、CBM、万方、中国知网等数据库。检索方式采用主题词与自由词相结合的方式,并根据具体数据库调整检索方式。英文检索词:allergic rhinitis、sublingual immunotherapy、randomized controlled trial;中文检索词:变应性鼻炎、舌下免疫治疗、随机对照试验。文献检索时间为 2008-01—2017-12。

### 1.2 文献纳入和排除标准

**1.2.1 纳入标准** 研究方案:国内外应用 SLIT 治疗 SAR 的随机对照研究,各纳入研究的试验组与对照组具有基线可比性。

研究对象:年龄、性别不限,研究对象均需符合相应时间及地区 AR 诊疗指南的诊断标准;受试者花粉皮肤点刺试验(skin prick test, SPT)均为阳性;AR 患者可伴或不伴有支气管哮喘,伴或不伴过敏性结膜炎。研究对象需排除:妊娠、哺乳期患者;伴严重心、肺、肝、肾等器官及系统性疾病者。

干预措施:试验组患者采用舌下免疫治疗,舌下含服花粉提取物片剂或滴剂;对照组患者采用安慰剂,舌下含服,其余药物治疗 2 组一致。

结局指标:症状评分(symptom scores, SS),药物评分(medication scores, MS);不良事件(adverse event, AE)。

**1.2.2 排除标准** 自身前后对照的研究;动物实验、病例报告;没有提取出有用数据;使用同一组数据;文献质量评价过低;文献仅有摘要或研究数据不完整;综述和 Meta 分析;未公开发表。

### 1.3 文献筛选、数据提取及文献质量评价

**1.3.1 文献筛选、数据提取** 采用 EndNote X7 文献管理软件进行去重,根据纳入标准,由 2 名研究者独立完成文献筛选,若文章提供的资料不全,则进一步与该文章作者联系获取,若最终未获得相关数据,则剔除该文章,若遇到分歧则与第 3 位有经验的研究者商讨后决定,最终确定纳入文献,并各自对纳入文献进行数据提取。提取内容包括:纳入研究的研究方法基本特征、研究对象的基本特征及结局指标。

**1.3.2 文献质量评价** 文献质量评价采用 Cochrane 推荐的随机对照试验偏倚评估工具就随机方法、分配方案隐藏、盲法、失访退出、选择性报告、其他偏倚来源 6 个方面进行评价。

### 1.4 统计学分析

使用 RevMan 5.3 软件进行数据分析。用  $\chi^2$

检验分析数据的异质性,若  $P > 0.05$ ,  $I^2 < 50\%$  可判断各研究存在同质性,用固定效应模型进行分析;若  $P < 0.05$ ,  $I^2 \geq 50\%$  可判断各研究存在异质性,则应用随机效应模型。症状评分和药物评分均为连续性计量资料,以标准化均数差(SMD)为效应指标,计算 SMD 的合并值及 95% CI,以  $P < 0.05$  为合并统计量差异有统计学意义。AE 发生率为二分类变量资料,采用比值比(OR)为效应指标,计算 OR 的合并值及 95% CI。若 Meta 分析的研究个数在 7 个以上,发表偏倚主要通过观察漏斗图进行评估。

## 2 结果

### 2.1 纳入文献筛选流程及结果

通过检索数据库,检索出相关文献 836 篇,其中英文 588 篇,中文 248 篇,经过剔除重复、非临床研究及非治疗性文献,阅读文献题目和摘要,得到 30 篇文献,经过阅读全文,最终纳入 10 篇文献,均为英文,文献筛选流程及结果见图 1。

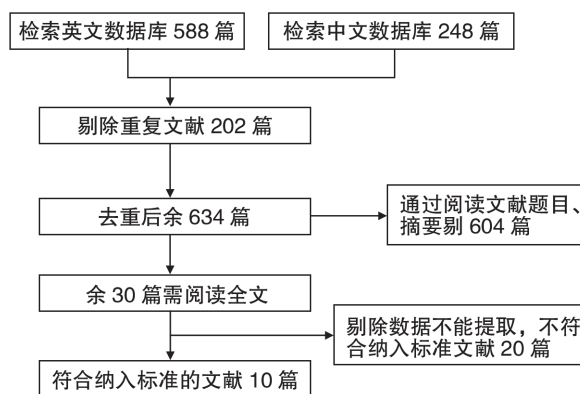


图 1 文献筛选流程及结果

### 2.2 纳入研究的基本特征及纳入文献的质量评价

纳入研究的基本特征见表 1、2;纳入文献的质量评价见表 3。

### 2.3 Meta 分析结果

**2.3.1 SS** 在比较 SLIT 和安慰剂治疗 SAR 患者的研究中,共有 8 篇文献进行了这 2 种疗法 SS 的比较,其中 SLIT 组 941 例,安慰剂组 956 例。由于各纳入研究所采用的判定标准不相同,故采用 SMD 作为效应指标进行 Meta 分析;异质性检验  $I^2 = 20\% < 50\%$ ,故采用固定效应模型。Meta 分析结果显示:SLIT 较安慰剂能明显改善患者症状,两者差异有统计学意义[SMD = -0.30, 95% CI (-0.39 ~ -0.21),  $P < 0.000 01$ ],森林图见图 2。

**2.3.2 SS 亚组分析** ①8 个研究中有 3 个研究儿童和青少年( $< 18$ 岁)在接受 SLIT 和安慰剂后行

表 1 纳入研究的基本特征(一)

作者	时间	实验组 /例	安慰剂 组/例	变应原	平均年 龄/岁	女性/%	患者 类型	治疗时 间/月	治疗方式
Bufe 等 <sup>[3]</sup>	2009 年	114	120	grass-pollen	10.1	47.8	儿童和青少年	7	15 mg Phl p 5 *
Wahn 等 <sup>[4]</sup>	2009 年	131	135	grass-pollen	10.9	35.7	儿童和青少年	5	300-IR Five-grass-pollen SLIT tablets&
Skoner 等 <sup>[5]</sup>	2010 年	36	40	ragweed	34.3	59.2	成人	4	48 μg Amb ragweed pollen extract #
Blaiss 等 <sup>[6]</sup>	2011 年	149	158	grass-pollen	12.3	35.2	儿童和青少年	6	15 mg Phl p 5 *
Nelson 等 <sup>[7]</sup>	2011 年	184	207	grass-pollen	35.9	50.5	成人	6	15 mg Phl p 5 *
Nayak 等 <sup>[8]</sup>	2012 年	36	13	ragweed	31.1	50.9	成人	1	Ragweed AIT #
Creticos 等 <sup>[9]</sup>	2013 年	137	160	ragweed	—	—	成人	16	12 Amb a 1-U ragweed AIT #
Creticos 等 <sup>[10]</sup>	2014 年	191	190	ragweed	38.3	56.9	成人	6	RW-SAIL(variable dosage) #
Pfaar 等 <sup>[11]</sup>	2016 年	54	52	birch-pollen	36.3	47.2	成人	5	SB 40000AUN/ml * *
Scadding 等 <sup>[12]</sup>	2017 年	31	32	grass-pollen	33.5	32.1	成人	24	15 μg Phl p 5 *

注: \* :Phleum pratense L(梯牧草属)提取物; & :Five-grass-pollen(5 种花粉草类:鸭茅、草地早熟禾、黑麦草属、黄花茅属、梯牧草)提取物; # :ragweed(豚草属)提取物; \* \* :Birch(Betula verrucosa)-pollen(桦树花粉)提取物。

表 2 纳入研究的基本特征(二)

作者	时间	辅助药物	随访时间
Bufe 等 <sup>[3]</sup>	2009 年	氯雷他定、左卡巴斯汀滴眼液、布地奈德鼻喷剂、沙丁胺醇喷雾剂、氟替卡松吸入剂、泼尼松龙片	—
Wahn 等 <sup>[4]</sup>	2009 年	口服、眼用抗组胺药,鼻用及口服糖皮质激素,泼尼松龙片	筛选时、治疗开始时、第 2 次随访后 2 周、花粉季前 3 周、花粉季中间、花粉季结束、治疗结束后 2~4 周
Skoner 等 <sup>[5]</sup>	2010 年	口服、眼用和鼻用抗组胺药,β-激动剂	从初次剂量递增至最大耐受剂量、治疗过程中每 2 周随访 1 次,最后一次在治疗结束后
Blaiss 等 <sup>[6]</sup>	2011 年	氯雷他定、奥洛他定滴眼液、糠酸莫米松鼻喷剂、泼尼松龙片	筛选时、随机分组时、非花粉季、花粉季前、花粉季、花粉季结束
Nelson 等 <sup>[7]</sup>	2011 年	抗组胺药、口服糖皮质激素、鼻用糖皮质激素	筛选时、随机分组时、非花粉季、花粉季前、花粉季、花粉季结束
Nayak 等 <sup>[8]</sup>	2012 年	抗组胺药、口服糖皮质激素、β2-激动剂、质子泵抑制剂	第 1~7 天、第 14、21、28 天随访
Creticos 等 <sup>[9]</sup>	2013 年	氯雷他定、奥洛他定滴眼液、糠酸莫米松鼻喷剂	治疗开始时、花粉季开始时、花粉旺季、花粉季结束时、治疗结束
Creticos 等 <sup>[10]</sup>	2014 年	口服、眼部抗组胺药,沙丁胺醇	每(30±7)d 随访一次
Pfaar 等 <sup>[11]</sup>	2016 年	—	筛选时、治疗开始时、治疗第 1、5 周、治疗结束
Scadding 等 <sup>[12]</sup>	2017 年	氯雷他定、奥洛他定滴眼液、丙酸氟替卡松鼻喷剂	—

表 3 纳入文献的质量评价

作者	时间	随机方法	分配方 案隐藏	盲法	失访 退出	选择性 报告	其他偏 倚来源
Bufe 等 <sup>[3]</sup>	2009 年	提及	外观一致	双盲	有叙述	无	无
Wahn 等 <sup>[4]</sup>	2009 年	提及	外观一致	双盲	有叙述	无	无
Skoner 等 <sup>[5]</sup>	2010 年	提及	外观一致	双盲	有叙述	无	无
Blaiss 等 <sup>[6]</sup>	2011 年	计算机分配	外观一致	双盲	有叙述	无	无
Nelson 等 <sup>[7]</sup>	2011 年	计算机分配	外观一致	双盲	有叙述	无	无
Nayak 等 <sup>[8]</sup>	2012 年	提及	外观一致	双盲	有叙述	无	无
Creticos 等 <sup>[9]</sup>	2013 年	计算机分配	未说明	双盲	有叙述	无	无
Creticos 等 <sup>[10]</sup>	2014 年	计算机分配	外观一致	双盲	有叙述	无	无
Pfaar 等 <sup>[11]</sup>	2016 年	计算机分配	未说明	双盲	有叙述	无	无
Scadding 等 <sup>[12]</sup>	2017 年	计算机分配	未说明	双盲	有叙述	无	无

SS,其中 SLIT 组 421 例,安慰剂组 423 例。异质性检验  $I^2=0\% < 50\%$ ,故采用固定效应模型。Meta 分析结果显示:SLIT 较安慰剂治疗儿童青少年患者能明显改善患者症状,两者差异具有统计学意

义,[SMD = -0.29, 95% CI(-0.43 ~ -0.15),  $P < 0.000 1$ ],森林图见图 3。

②8 个研究中有 5 个研究成人( $\geq 18$  岁)在接受 SLIT 和安慰剂后症状评分,其中 SLIT 组 520

例,安慰剂组 533 例。异质性检验  $I^2 = 41\% < 50\%$ ,故采用固定效应模型。Meta 分析结果显示:SLIT 较安慰剂治疗成人患者能明显改善患者症状,两者差异有统计学意义[SMD = -0.30, 95% CI (-0.42 ~ -0.18),  $P < 0.000 01$ ],森林图见图 3。

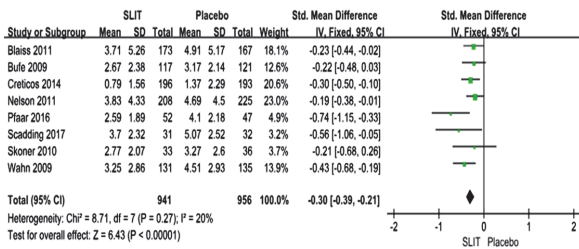


图 2 舌下免疫治疗 SAR 的 SS 森林图

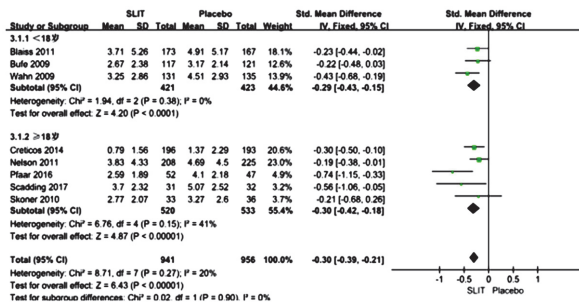


图 3 舌下免疫治疗 SAR(儿童、青少年、成人)的 SS 森林图

**2.3.3 MS** 在比较 SLIT 和安慰剂治疗 SAR 患者的研究中,共有 5 篇文献进行了这 2 种疗法 MS 的比较,其中 SLIT 组 662 例,安慰剂组 684 例。由于各纳入研究所采用的疗效判定标准并不相同,故采用 SMD 作为效应指标进行 Meta 分析;异质性检验  $I^2 = 0\% < 50\%$ ,故采用固定效应模型。Meta 分析结果显示:SLIT 组较安慰剂能明显减少患者的药物使用,两者差异有统计学意义[SMD = -0.18, 95% CI (-0.29 ~ -0.08),  $P = 0.000 8$ ],森林图见图 4。

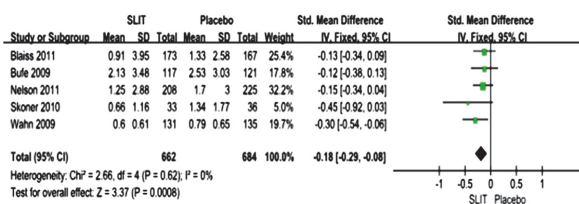


图 4 舌下免疫治疗 SAR 的 MS 森林图

**2.3.4 MS 亚组分析** ①5 个研究中有 3 个研究儿童和青少年(<18 岁)在接受 SLIT 和安慰剂后

药物评分,其中 SLIT 组 421 例,安慰剂组 423 例。异质性检验  $I^2 = 0\% < 50\%$ ,故采用固定效应模型。Meta 分析结果显示:SLIT 较安慰剂治疗儿童和青少年患者能明显减少药物的使用,两者差异有统计学意义[SMD = -0.18, 95% CI (-0.31 ~ -0.04),  $P = 0.009$ ],森林图见图 5。

②5 个研究中有 2 个研究成人(≥18 岁)在接受 SLIT 和安慰剂后的 MS,其中 SLIT 组 241 例,安慰剂组 261 例。异质性检验  $I^2 = 20\% < 50\%$ ,故采用固定效应模型。Meta 分析结果显示:SLIT 较安慰剂治疗成人患者能明显减少药物的使用,两者差异有统计学意义[SMD = -0.19, 95% CI (-0.37 ~ -0.02),  $P = 0.03$ ],森林图见图 5。

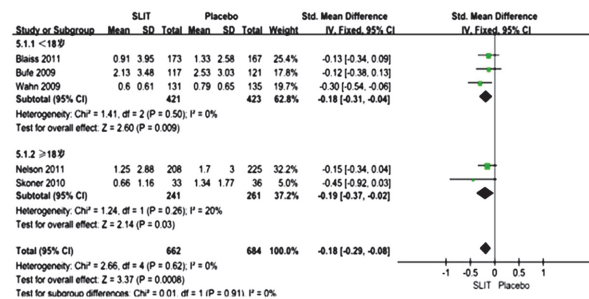


图 5 舌下免疫治疗 SAR(儿童和青少年、成人)的 MS 森林图

2.4 AE

在纳入的研究中,共有 8 篇报道了 AE 发生率,Meta 分析结果显示 SLIT 较安慰剂 AE 发生率高,其中发生较多的有口腔瘙痒、耳部瘙痒、鼻咽炎、咽喉刺激等。研究对象共 1 989 例,其中 SLIT 组 1 002 例,安慰剂组 987 例。以 OR 作为效应指标进行 Meta 分析,结果中不良事件:口腔瘙痒  $P < 0.000 01$ ,耳部瘙痒  $P < 0.000 01$ ,咽喉刺激  $P < 0.000 01$ ,说明口腔瘙痒、耳部瘙痒、咽喉刺激在 SLIT 较安慰剂中发生率高;鼻咽炎  $P = 0.12$ ;咳嗽  $P = 0.49$ ;上呼吸道感染  $P = 0.88$ ;头痛  $P = 0.59$ ,说明差异无统计学意义,即在 SLIT 和安慰剂 2 组中鼻咽炎、咳嗽、上呼吸道感染以及头痛的 AE 发生情况差异无统计学意义。Meta 分析结果见表 4。

2.5 发表偏倚

纳入研究数量超过 7 个的效应指标有 SS 和 AE 发生率。分别以 SS、AE 发生率的效应指标值(SMD、OR)自然对数的标准误(SE)为纵坐标,以相应的效应指标值为横坐标,绘制相应的漏斗图,图集中在图形偏上部,左右基本对称,说明其发表性偏倚可能性较小,未见明显发表偏倚,见图 6、7。



表 4 AE 发生情况

AE 类型	纳入文献	事件发生例数/总例数		效应模型	P	合并 OR 值(95% CI)
		SLIT	安慰剂			
不良事件发生	[3-5,7-10,12]	745/1 002	668/987	固定	0.000 60	1.44(1.17~1.77)
口腔瘙痒	[3-4,6-9,12]	268/923	21/905	固定	<0.000 01	16.55(10.58~25.89)
耳部瘙痒	[6-9,12]	101/658	8/639	固定	<0.000 01	13.51(6.53~27.95)
咽喉刺激	[3-4,6-9,12]	198/923	37/905	随机	<0.000 01	5.69(2.88~11.24)
鼻咽炎	[6-7,9-10,12]	104/836	125/837	固定	0.120 00	0.79(0.59~1.06)
咳嗽	[3,6,9,12]	37/531	31/528	固定	0.490 00	1.19(0.72~1.95)
上呼吸道感染	[6-7,9-10]	80/800	79/803	随机	0.880 00	0.96(0.54~1.70)
头痛	[6-7,9-10,12]	73/836	79/837	固定	0.590 00	0.91(0.65~1.27)

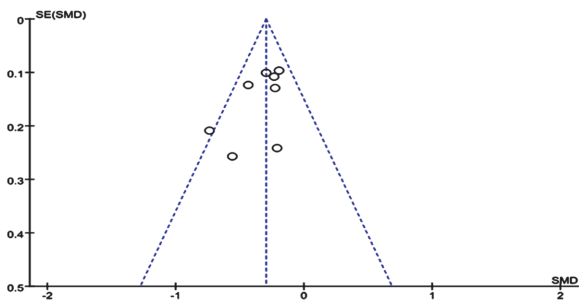


图 6 SS发表偏倚漏斗图

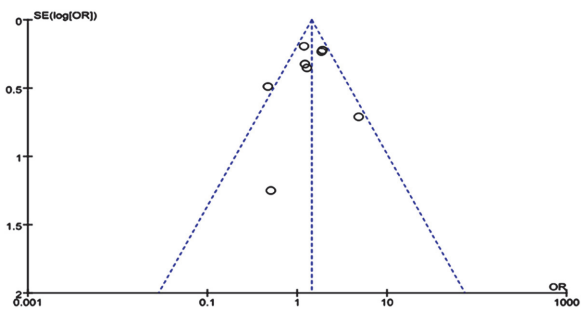


图 7 AE发生率发表偏倚漏斗图

### 3 讨论

有研究对比了季节性和常年性中重度持续性 AR 患者的生活质量,表明 SAR 患者的生活质量要更差一些<sup>[13]</sup>。目前治疗 SAR 主要是通过药物予以对症治疗,但是有些患者通过规律的药物症状仍未改善。对于避免接触过敏原可实施性小、服用药物疗效差、身体条件不能耐受外科手术的患者,ASIT 就是最好的选择。ASIT 后部分患者不但 AR 症状明显缓解或消失,还可阻止 AR 向哮喘发展,抑制新的过敏原出现,治疗 AR 患儿同样有较好的疗效<sup>[14-15]</sup>。ASIT 根据用药途径不同分为皮下免疫治疗、舌下免疫治疗、淋巴结内免疫治疗等。目前 ASIT 仍然以皮下注射为主导方法。皮下免疫治疗已经有 100 多年的历史,近些年来研究证实舌下免疫治疗是一个有效并且安全的治疗方式<sup>[12]</sup>。世界变态反应组织在 2013 年的意见书中提出,舌下免疫治疗的严重 AE 较皮下免疫治疗少,没有具体的实施 ASIT 的最低年龄限制<sup>[16]</sup>。

舌下免疫治疗是将一定剂量的变应原制剂置于舌下,含数分钟后吞咽,并逐渐增加变应原剂量,增至预定的饱和剂量并维持一定疗程,持续刺激机体,达到对相应变应原的适应和耐受的一种治疗方法。舌下免疫治疗的机制是:通过大量存在于口腔和舌下黏膜的免疫细胞快速捕获、呈递抗原,并经过一系列的信号转导,启动特异性免疫治疗<sup>[17-18]</sup>。本研究收集了 2008-01—2017-12 期间关于舌下免疫治疗 SAR 的随机对照试验,最终纳入 10 个研究。Meta 分析结果显示,舌下免疫治疗 SAR 可有效缓解患者临床症状,且减少其他药物的使用,与 SLIT 治疗相关、发生较多的不良反应是咽喉部刺激、口腔瘙痒、耳部瘙痒。由于本研究纳入文献没有限制年龄,纳入本次分析的患者年龄为 5~65 岁,故对患者年龄做了亚组分析,结果显示 SLIT 治疗成人和儿童、青少年患者都可缓解症状,减少药物使用。

本系统性评价的局限性:10 篇文献均来自国外,均为英文,语种受限;研究纳入主要来自美国、加拿大、欧洲等国家,国内的 SLIT 研究主要集中在尘螨 AR 患者;纳入的每个研究使用的花粉提取物、剂量、疗程以及各个研究的随访时间不同,可能导致结论有差异,本文没有对 SLIT 的用量、疗程进行系统评价;仅提取 SLIT 和安慰剂治疗 SAR 的研究,没有比较舌下免疫治疗和皮下免疫治疗 SAR 的区别;亚组分析仅对患者年龄进行分析,没有比较 SLIT 治疗不同性别、不同国家的患者。

综上所述,SLIT 治疗 SAR 可以缓解患者症状,减少其他药物的使用;SLIT 在改善 SAR 患者的症状和减少药物使用方面不受年龄的限制;AE 有发生,但是总体而言 SLIT 是安全有效的治疗方法。同时期待今后有更多高质量的关于 SLIT 治疗 SAR 的随机对照研究,进而可以就疗程、剂量、给药方法等方面进行系统评价,以期得到 SLIT 治疗 SAR 的标准疗程、剂量、使用方法以及 AE 发生的最佳应对方法,获得对临床治疗 SAR 更加有指导意义的结论,服务于临床。

### 参考文献

[1] 邱前辉. 变应性鼻炎免疫治疗的现状和未来[J]. 临床

- 耳鼻咽喉头颈外科杂志,2017,31(1):9-12.
- [2] 杨钦泰. 变应性鼻炎治疗的三部曲“脱离、脱敏、脱症”[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2017,31(1):3-5.
- [3] BUFE A, EBERLE P, FRANKE-BECKMANN E, et al. Safety and efficacy in children of an SQ-standardized grass allergen tablet for sublingual immunotherapy[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 123:167-173.
- [4] WAHN U, TABAR A, KUNA P, et al. Efficacy and safety of 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in pediatric allergic rhinoconjunctivitis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 123:160-166.
- [5] SKONER D, GENTILE D, BUSH R, et al. Sublingual immunotherapy in patients with allergic rhinoconjunctivitis caused by ragweed pollen[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 125:660-666.
- [6] BLAISS M, MALONEY J, NOLTE H, et al. Efficacy and safety of timothygrass allergy immunotherapy tablets in North American children and adolescents[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 127:64-71.
- [7] NELSON H S, NOLTE H, CRETICOS P, et al. Efficacy and safety of timothy grass allergy immunotherapy tablet treatment in North American adults[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 127:72-80.
- [8] NAYAK A S, ATIEE G J, DIGE E, et al. Safety of ragweed sublingual allergy immunotherapy tablets in adults with allergic rhinoconjunctivitis [J]. *Allergy Asthma Proc*, 2012, 33:404-410.
- [9] CRETICOS P S, MALONEY J, BERNSTEIN D I, et al. Randomized controlled trial of a ragweed allergy immunotherapy tablet in North American and European adults [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 131:1342-1349.
- [10] CRETICOS P S, ESCH R E, COUROUX P, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of standardized ragweed sublingual-liquid immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 133:751-758.
- [11] PFAAR O, VAN TWUIJVER E, BOOT J D, et al. A randomized DBPC trial to determine the optimal effective and safe dose of a SLIT-birch pollen extract for the treatment of allergic rhinitis: results of a phase II study[J]. *Allergy*, 2016, 71:99-107.
- [12] SCADDING G W, CALDERON M A, SHAMJI M H, et al. Effect of 2 years of treatment with sublingual grass pollen immunotherapy on nasal response to allergen challenge at 3 years among patients with moderate to severe seasonal allergic rhinitis: the GRASS randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2017, 317:615-625.
- [13] JUTEL M, AGACHE I, BONINI S, et al. International consensus on allergy immunotherapy [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 136:556-568.
- [14] CANONICA G W, COX L, PAWANKAR R, et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update[J]. *World Allergy Organ J*, 2014, 7:6-9.
- [15] 程雷. 变应性鼻炎特异性舌下免疫治疗[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2015, 29(3):197-199.
- [16] 邢志敏, 王梓敬, 李世昌. 重视预防治疗在变应性鼻炎治疗体系中的作用[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2017, 31(1):6-8.

(收稿日期:2018-08-29)

(上接第 16 页)

- [7] 刘争, 陆翔, 王恒, 等. 伴和不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎患者部分临床和病理学特征的对比研究[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2007, 21(20):1064-1067.
- [8] KIM S J, LEE K H, KIM S W, et al. Changes in histological features of nasal polyps in a Korean population over a 17-year period [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2013, 149:431-437.
- [9] KATOTOMICHELAKIS M, TANTILIPKORN P, HOLTAPPELS G, et al. Inflammatory patterns in upper airway disease in the same geographical area may change over time[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2013, 27:354-360.
- [10] SHIN S H, YE M K, KIM J K, et al. Histological characteristics of chronic rhinosinusitis with nasal polyps: Recent 10-year experience of a single center in Daegu, Korea[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2014, 28:95-98.
- [11] SNIDVONGS K, LAM M, SACKS R, et al. Structured histopathology profiling of chronic rhinosinusitis in routine practice[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2012, 2:376-385.
- [12] ASLAN F, ALTUN E, PAKSOY S, et al. Could Eosinophilia predict clinical severity in nasal polyps [J]? *Multidiscip Respir Med*, 2017, 12:21-24.
- [13] DUPUCH V, TRIDON A, UGHETTO S, et al. Activation state of circulating eosinophils in nasal polyposis[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2018, 8:584-591.

(收稿日期:2018-11-01)