

尘螨诱发的变应性鼻炎患者的组分特征

陈浩¹ 纪平² 杨林¹ 黄南¹ 蒋晴¹ 杨雅琪¹ 祝戎飞¹

[摘要] 目的:探讨尘螨(dust mite,DM)诱发的变应性鼻炎(allergic rhinitis,AR)患者的组分特征,为临床AR的诊断与治疗提供参考。方法:纳入2021—2022年就诊于华中科技大学同济医院过敏反应科就诊的由DM诱发的伴或不伴过敏性哮喘(allergic asthma,AA)的AR患者,记录患者年龄、性别以及症状的视觉模拟量表(visual analogue scale,VAS),采用蛋白芯片法检测粉尘螨(Dermatophagoides farinae,Der f)组分Der f1,Der f2及户尘螨(Dermatophagoides pteronyssinus,Der p)组分Der p1,Der p2,Der p7,Der p10,Der p21,Der p23的sIgE与sIgG4,观察患者的组分致敏特征,评估各组分与VAS的相关性以及不同疾病谱之间的组分差别。结果:纳入87例DM诱发的AR患者,其中AR伴AA(AR&AA)患者占42.5%,其VAS评分明显高于单独AR患者(6.38±1.95 vs 5.25±1.85, $P=0.0098$),DM组分致敏率排前的依次为:Der p2(82.8%),Der f2(81.6%),Der p1(74.7%),Der f1(70.1%),Der p23(35.6%);组分sIgG4阳性率排前的依次为:Der p2(21.8%),Der f2(13.8%),Der p21(8.0%),Der p7(6.9%)。组分sIgE、sIgG4浓度以及阳性数量与VAS评分无相关性,但抗体浓度之间分别存在广泛的正相关。与单独AR比较,AR&AA患者Der p[60.5(7.2~91.1) vs 14.0(4.8~45.1), $P=0.02$],Der f[49.8(15.7~81.6) vs 21.3(7.0~50.2), $P=0.04$]以及组分Der p1[27.2(0.7~51.5) vs 2.6(0.2~24.9), $P=0.02$],Der p2[20.0(1.4~60.6) vs 5.5(0.6~19.1), $P=0.004$],Der f2[58.9(16.0~89.2) vs 23.4(0.9~56.8), $P=0.009$]的sIgE更高,AR&AA患者组分Der p1(70.3% vs 48.0%, $P=0.038$)与Der p23(27.0% vs 14.0%, $P=0.039$)的sIgE ≥ 3 级的比例更高。结论:DM的第1,2及23组分是DM致敏的AR患者的主要组分,多重组分致敏以及各组分sIgE、sIgG4水平与AR的严重程度无相关性,与AR比较,AR&AA患者的第1,2及23组分的sIgE水平更高。

[关键词] 变应性鼻炎;哮喘;过敏原;尘螨;组分

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2023.06.007

[中图分类号] R765.21 **[文献标志码]** A

Characteristics of allergen component in dust mite-induced allergic rhinitis patients

CHEN Hao¹ JI Ping² YANG Lin¹ HUANG Nan¹ JIANG Qing¹
YANG Yaqi¹ ZHU Rongfei¹

(¹Department of Allergy, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430030, China; ²Department of Allergology, Zhongnan Hospital of Wuhan University)

Corresponding author: ZHU Rongfei, E-mail: zrf13092@163.com

Abstract Objective: To investigate the characteristics of allergen component in dust mite(DM)-induced allergic rhinitis(AR) patients, and provide reference for the diagnosis and treatment of AR. **Methods:** DM-induced AR patients with or without allergic asthma(AA) who visited the Allergy Department of Tongji Hospital, Huazhong University of Science and Technology between 2021 and 2022 were enrolled. Patients' age, gender, and visual analog scale(VAS) for symptoms were recorded. sIgE and sIgG4 levels of allergen components such as Der f1, Der f2, Der p1, Der p2, Der p7, Der p10, Der p21, and Der p23 were detected using a protein chip method. The sensitization characteristics of the allergen components in the patients were observed, and the correlation between sIgE, sIgG4 of each component and VAS as well as the component differences between AR and AR with AA(AR&AA) were evaluated. **Results:** A total of 87 DM-induced AR patients were enrolled, with 42.5% of them were AR&AA, their VAS scores were significantly higher than those of AR patients(6.38±1.95 vs 5.25±1.85, $P=0.0098$). The order of sensitization rates for DM components was as follows: Der p2(82.8%), Der f2(81.6%), Der p1(74.7%), Der f1(70.1%), and Der p23(35.6%). The order of positive rates for sIgG4 was: Der p2(21.8%), Der f2(13.8%), Der p21(8.0%), and Der p7(6.9%). There were no correlation between the sIgE, sIgG4 levels or positive numbers of components and VAS scores, but there were positive correlations be-

¹华中科技大学同济医学院附属同济医院过敏反应科(武汉,430030)

²武汉大学中南医院过敏反应科

通信作者:祝戎飞,E-mail:zrf13092@163.com

tween sIgE, sIgG4 concentrations of components. Compared with AR patients, AR&AA patients had higher levels of sIgE for Der p(60.5[7.2-91.1]vs 14.0[4.8-45.1], $P=0.02$), Der f(49.8[15.7-81.6]vs 21.3[7.0-50.2], $P=0.04$), Der p1(27.2[0.7-51.5]vs 2.6[0.2-24.9], $P=0.02$), Der p2(20.0[1.4-60.6]vs 5.5[0.6-19.1], $P=0.004$), and Der f2(58.9[16.0-89.2]vs 23.4[0.9-56.8], $P=0.009$), and a higher proportion of AR with AA patients had sIgE levels of Der p1(70.3% vs 48.0%, $P=0.038$) and Der p23(27.0% vs 14.0%, $P=0.039$) that were ≥ 3 grades. **Conclusion:** Der p1/f1, Der p2/f3, and Der p23 are the major components of DM sensitized AR patients. Multiple component sensitization and sIgE, sIgG4 levels of each component are not correlated with the severity of AR. The sIgE levels of the Der p1/f1, Der p2/f3, and Der p23 components in AR&AA patients are higher than AR.

Key words allergic rhinitis; asthma; allergen; dust mite; component

室内尘螨(dust mite, DM),包括粉尘螨(Dermatophagoides farinae, Der f)和户尘螨(Dermatophagoides pteronyssinus, Der p)是世界上引起变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)和过敏性哮喘(allergic asthma, AA)等呼吸道过敏性疾病的最常见的过敏原^[1],同时也是AR发展为持续性AA的危险因素^[2]。我国一项针对AR和(或)AA患者的过敏原流行病学调查提示^[3],从2008—2018年10年间,DM致敏率上升近10%。前期的研究发现^[4],华中地区AR患者中DM的致敏率超过80%,远高于其他气传过敏原。因而,研究DM的致敏特征,并进行针对性的环境控制以及过敏原免疫治疗(allergen immunotherapy, AIT)是AR管理的重要举措。

目前,临床上主要通过DM提取物的特异性IgE(specific IgE, sIgE)来确定致敏性,随着精准医学的发展,对提取物的研究过渡到对组分的鉴别,组分检测已成为过敏性疾病精准诊断与治疗的方向^[5]。已有研究表明,提取物sIgE水平与过敏症状的严重程度不一定相关^[6],因此有学者指出,过敏原组分可能在过敏性疾病的致敏、严重程度以及预后评估中发挥了重要的价值^[7]。DM提取物已鉴别出39种组分,其中组分1(Der p1, Der f1)、组分2(Der p2, Der f2)以及组分23(Der p23, Der f23)在DM-sIgE阳性人群中的致敏率最高,是主要的过敏原组分^[8]。而组分10与虾蟹等甲壳和软体类食物的交叉反应相关^[9],组分7和21则可能参与非呼吸道过敏性疾病如特应性皮炎的进展^[10]。组分致敏模式与疾病相关性研究逐渐受到重视。

DM的主要组分诱导了sIgE的产生,而部分次要组分可产生特异性IgG4(specific IgG4, sIgG4),通过竞争性拮抗IgE与靶细胞的交联,下调IgE介导的炎症因子的释放^[11]。我们前期已调查了AR患者DM的致敏特征^[4],但DM的组分致敏模式,以及在AR中作用目前并不清楚,本研究通过检测AR以及AR合并AA(AR&AA)患者DM常见的主要组分与次要组分的sIgE与sIgG4,探讨AR患者的组分特征,为临床AR的诊断与治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

纳入2021—2022年我院过敏反应科就诊的患者,所有患者均满足以下条件:①根据《Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma(ARIA)》^[12]以及《Global Initiative for Asthma,GINA》指南(<http://ginasthma.org/>)诊断为AR和(或)AA;②有接触DM引起的呼吸道过敏性疾病的病史,即接触后出现鼻塞、鼻痒、喷嚏、流涕和(或)胸闷、呼吸困难、喘息、咳嗽等症状;③Der f与Der p的sIgE阳性,即 ≥ 0.35 kU/L。同时排除正在进行或者进行过尘螨标准化AIT的患者以及合并肿瘤或免疫缺陷或自身免疫病的患者。采用0~10分的视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)评估患者鼻腔、眼部症状以及对生活质量的影响,0表示无,10表示非常严重。本研究经过华中科技大学同济医院伦理委员会的批准(伦理号:TJ-IRB20210761),且每位参与者或监护人均签署知情同意书。

1.2 sIgE与sIgG4的检测

收集患者的临床资料及血清样本,利用DM重组蛋白组分试剂以及高通量全自动免疫印迹仪,采用蛋白芯片法检测Der f组分Der f1, Der f2以及Der p组分Der p1, Der p2, Der p7, Der p10, Der p21, Der p23的sIgE与sIgG4(试剂与仪器均由杭州浙大迪迅生物基因工程有限公司提供)。该组分试剂将DM组分包被在硝化纤维膜上。当加入含有DM组分特异性抗体(sIgE及sIgG4)的血清后,抗体与硝化纤维膜上的DM组分结合,形成“抗体抗原”复合物,并固定在硝化纤维膜上。然后依次加入生物素标记的抗人IgE或IgG4抗体和链霉素亲和素-碱性磷酸酶偶联物,得到新的复合物,底物显色后,用显色强度表示抗体浓度。将测定的sIgE浓度进行分类^[13]:0级 < 0.35 kU/L,1级(0.35~0.69) kU/L,2级(0.7~3.4) kU/L,3级(3.5~17.4) kU/L,4级(17.5~49.9) kU/L,5级(50.0~100.0) kU/L,6级 > 100.0 kU/L。sIgG4浓度按照156 kU/L的截断值分为2类,即 ≤ 156 kU/L定义为阴性, > 156 kU/L定义为阳性。

1.3 统计学方法

使用 SPSS 26.0 和 R-3.6.3 软件进行数据分析。呈正态分布的连续变量以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,分类变量采用 % 表示,连续变量数据的组间差异采用 Mann-Whitney U 或 Kruskal-Wallis 检验,分类变量之间的关联采用 χ^2 或 Fisher's 精确检验,采用 Spearman 秩检验评估相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者人口学资料及组分 sIgE、sIgG4 的阳性率

共纳入 DM 诱发的 AR 患者 87 例,其中男 53 例(60.9%),女 34 例(39.1%);平均年龄(18.62 ± 13.69)岁,≥18 岁患者占 4.37%;AR&AS 患者 37 例(42.5%)。AR 与 AR&AS 患者之间年龄差异无统计学意义,但 AR&AS 的 VAS 评分明显高于 AR 患者(6.38 ± 1.95 vs 5.25 ± 1.85, $P = 0.0098$),见图 1a。

所有患者中,DM 组分 sIgE 的阳性率从高到低排序依次为 Der p2, Der f2, Der p1, Der f1, Der p23, Der p21, Der p7 及 Der p10。DM 组分 sIgG4 阳性率从高到低排序依次为 Der p2, Der f2, Der p21, Der p7, Der f1, Der p1, Der p23 及 Der p10,见表 1。

比较 DM 组分 sIgE 与 sIgG4 阳性率的区别,发现 Der p1/Der f1 的 sIgE 阳性率显著高于 Der p7($P = 0.001, P = 0.001$)与 Der p23($P = 0.048, P = 0.037$);Der p2 的 sIgE 阳性率显著高于 Der p7($P = 0.009$),Der p21($P = 0.030$),Der p23($P = 0.047$);而 Der p23 的 sIgE 阳性率显著高于 Der p21($P = 0.016$)。Der f1/Der f2 的 sIgG4 阳性率明显高于 Der p1($P = 0.005, P = 0.049$);Der p2 的 sIgG4 阳性率明显高于 Der f2($P = 0.020$);Der f2 的 sIgG4 阳性率明显高于 Der p7($P = 0.032$) (图 1b~c)。

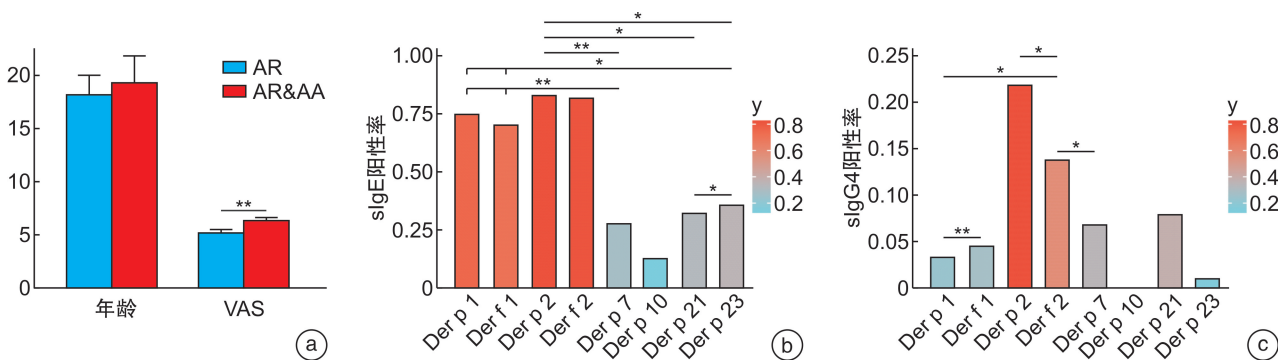
2.2 VAS 评分、组分 sIgE、sIgG4 相关性比较

比较所有患者 VAS 评分与 DM 组分 sIgE 以及 sIgG4 阳性数量的相关性,发现组分 sIgE、

sIgG4 阳性数量与 VAS 评分均无相关性,见图 2a~b,而比较组分 sIgE 及 sIgG4 的水平与 VAS 相关性同样未发现阳性结果,见图 2c。但 DM 各组分 sIgE 之间存在广泛的正相关,而组分 IgG4 之间的相关性研究仅发现以下组分呈正相关:Der p1 与 Der f2 和 Der p10($r = 0.29$ 与 $r = 0.32, P$ 均为 0.007);Der f1 与 Der p10 和 Der p23($r = 0.31$ 与 $r = 0.25, P = 0.003$ 与 $P = 0.021$);Der p2 与 Der p7 和 Der p10($r = 0.17$ 与 $r = 0.25, P = 0.037$ 与 $P = 0.018$);Der f2 与 Der p7($r = 0.24, P = 0.027$)。而 IgE-Der p21 与 IgG4-Der p23($r = -0.29, P = 0.007$);IgE-Der p23 与 IgG4-Der p2($r = -0.24, P = 0.023$)之间呈负相关,见图 2c。

表 1 患者的基本资料及各组分 sIgE、sIgG4 的阳性率

项目	例数(n=87)	百分率/%
性别		
男/女	53/34	60.9/39.1
年龄		
<18 岁/≥18 岁	49/38	56.3/43.7
诊断		
AR/AR&AA	50/37	57.4/42.5
尘螨组分 IgE 阳性		
Der p1	65	74.7
Der f1	61	70.1
Der p2	72	82.8
Der f2	71	81.6
Der p7	24	27.6
Der p10	11	12.6
Der p21	28	32.2
Der p23	31	35.6
尘螨组分 IgG4 阳性		
Der p1	3	3.4
Der f1	4	4.6
Der p2	19	21.8
Der f2	12	13.8
Der p7	6	6.9
Der p10	0	0
Der p21	7	8.0
Der p23	1	1.1



a: AR 与 AR&AA 患者年龄与 VAS 评分的比较; b: DM 组与 sIgE 阳性率比较; c: DM 组 sIgG4 阳性率比较; * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$ 。

图 1 AR 与 AR&AA 患者年龄与 VAS 评分的区别以及 DM 组分 sIgE 与 sIgG4 阳性率的比较

2.3 AR 及 AR&AS 患者的组分特征

比较 AR 与 AR&AA 患者的组分 sIgE、sIgG4 水平,发现 AR&AA 患者 DM 组分的 sIgE 均高于 AR 患者,其中 Der p[60.5(7.2~91.1) vs 14.0(4.8~45.1), $P=0.02$],Der f[49.8(15.7~81.6) vs 21.3(7.0~50.2), $P=0.04$]以及组分 Der p1[27.2(0.7~51.5) vs 2.6(0.2~24.9), $P=0.02$],Der p2[20.0(1.4~60.6) vs 5.5(0.6~19.1), $P=0.004$],Der f2[58.9(16.0~89.2) vs 23.4(0.9~56.8), $P=0.009$]在 2 组中差异有统计学意义。而 2 组之间组分的 sIgG4 水平差异无统计学意义($P>0.05$),见图 3。2 组患者组分 sIgE、sIgG4 阳性率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。将所有组分 sIgE 水平按照级别划分,发现 AR&AA 患者组分 sIgE ≥ 3 级的比例均高于 AR 患者,其中 Der p1(70.3% vs 48.0%, $P=0.038$)与 Der p23(27.0% vs 14.0%, $P=0.039$)的阳性率差异有统计学意义,见表 2。

3 讨论

AR 是一种鼻黏膜的慢性炎症性疾病,影响了全球 10%~40% 的人口^[12],是世界性的公共健康问题,同时,AR 也是 AA 发生的独立危险因素,未控制的中重度 AR 更易发展为 AA^[14],AR 与 AA 也被认为是“同一个气道,同一种疾病”^[15]。DM 作为引起 AR 与 AA 最重要的过敏原,对其致敏特征的分析一直是目前的研究热点,但随着精准医学的到来,从过敏原的分子角度探讨 AR 的病因并指导治疗,是未来 AR 管理的方向。本研究通过对组分

sIgE 与 sIgG4 检测,探讨 DM 诱发的 AR 患者的组分特征发现组分 1,2 与 23 具有较高的致敏率,伴有 AA 的 AR 患者组分 1,2 的 sIgE 水平明显高于不伴 AA 的患者,且组分 Der p1 与 Der p23 的 sIgE 在 3 级以上的患者中,伴有 AA 的患者占比更高。这些差异说明组分 1,2 与 23 升高可能是 AR 进展到 AA 的影响因素,揭示了早期筛查的重要性,为 DM 诱发的 AR 患者的管理提供参考。

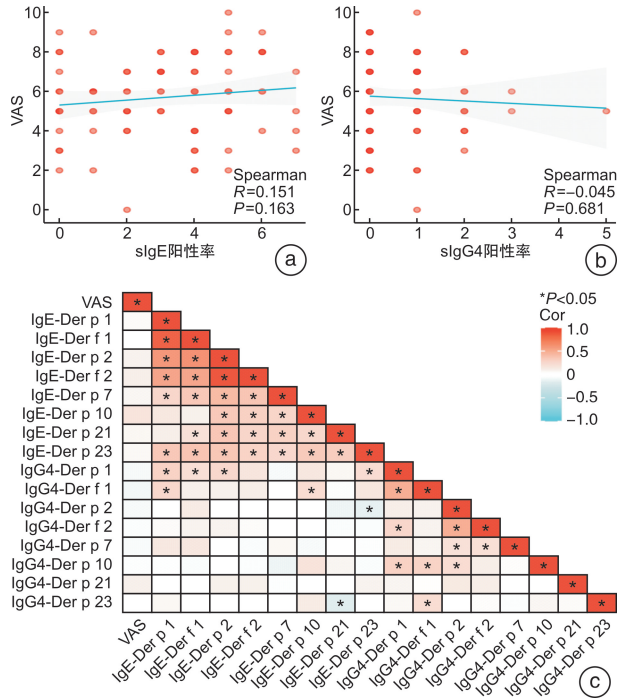


图 2 VAS 评分、组分 sIgE、sIgG4 相关性比较

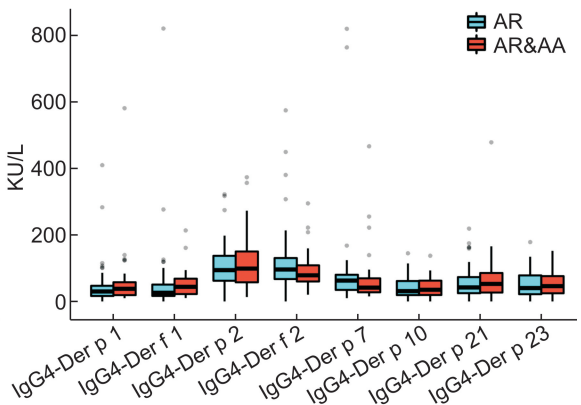
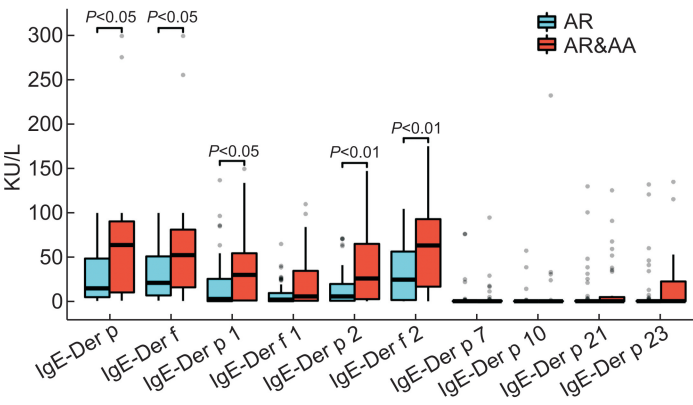


图 3 AR 及 AR&AS 患者组分 sIgE 与 sIgG4 水平的比较

本研究中 DM 的主要组分 Der p1/f1, Der p2/f2 以及 Der p23 的致敏率分别超过 70%, 80% 及 35%, 其中第 1, 2 组分致敏率与华南地区(广州)的调查基本一致,但 Der p23 的致敏率远低于华南地区(62.5%)^[16],作为目前公认的主要过敏原组分,Der p23 的致敏率甚至未达到 50% 的标准,这可能由于地域差异以及气候条件、患者群体的不同造

成,而 Der p23 能否作为本地区 DM 致敏的主要组分,仍需要进一步的研究。sIgG4 被认为是一种保护性抗体,在进行 AIT 后可持续升高,可作为 AIT 疗效的评估指标^[17],本研究 Der p2 的阳性率最高,与 Hu 等^[18]的研究结果相符,但阳性率远低于其研究,这可能是由于本研究中所纳入的患者均未进行尘螨的标准化的 AIT,使得组分 sIgG4 保持在较低水平。

表 2 AR 及 AR&AA 患者组分 sIgE 与 sIgG4 阳性率比较

	AR 组	AR&AA 组	P
尘螨组分 IgE 阳性			
Der p1	36(72.0)	29(78.4)	0.499
Der f1	33(66.0)	28(75.7)	0.330
Der p2	39(78.0)	33(89.2)	0.172
Der f2	39(78.0)	32(86.5)	0.312
Der p7	12(24.0)	12(32.4)	0.384
Der p10	6(12.0)	5(13.5)	0.541
Der p21	16(32.0)	12(32.4)	0.966
Der p23	14(28.0)	17(45.9)	0.084
尘螨组分 IgE≥3 级			
Der p1	24(48.0)	26(70.3)	0.038
Der f1	19(38.0)	21(56.8)	0.083
Der p2	27(54.0)	27(73.0)	0.071
Der f2	36(72.0)	28(75.7)	0.701
Der p7	4(8.0)	6(16.2)	0.313
Der p10	3(6.0)	4(10.8)	0.452
Der p21	7(14.0)	10(27.0)	0.130
Der p23	8(16.0)	13(35.1)	0.039
尘螨组分 IgG4 阳性			
Der p1	2(4.0)	1(2.7)	0.613
Der f1	2(4.0)	2(5.4)	0.571
Der p2	10(20.0)	9(24.3)	0.629
Der f2	8(16.0)	4(10.8)	0.488
Der p7	3(6.0)	3(8.1)	0.510
Der p10	0	0	
Der p21	5(10)	2(5.4)	0.359
Der p23	1(2.0)	0	0.575

多项研究证实,DM 提取物的 sIgE 浓度与疾病的严重程度并无相关性^[6,19],本研究发现,DM 组分 sIgE、sIgG4 水平与 VAS 评分并不相关,这与 Hasegawa 等^[19]的研究结论一致,说明组分抗体的浓度升高同样与 AR 症状的严重程度无关。研究表明,提取物的多重致敏与过敏性疾病持续性以及严重性有关^[20],而本研究中组分 sIgE 以及 sIgG4 阳性数量与 VAS 评分无关,一方面提示多重组分致敏可能与多重提取物致敏不同,不会导致 AR 症状的加重;另一方面,由于我们主要探讨 DM 组分,纳入患者是单一 DM 致敏的患者,而其他提取物(如花粉、真菌)等组分的多重致敏可能会加重 AR 症状,比如艾蒿的多重组分致敏会导致 AA 的风险增加^[21]。

一般情况下,血清 sIgE(游离型 IgE)与效应细胞上高亲和力受体结合的 IgE(结合型 IgE)具有良好的相关性^[22]。因此,血清 DM 和 Der p1/p2 的 IgE 水平越高,意味着效应细胞表面的结合型 IgE 浓度越高,越能促进 DM 与 IgE 结合,使细胞表面的高亲和力的受体与 IgE 抗体交联,进而触发下游炎症介质释放,导致一系列过敏症状的出现。本研究发现,伴有 AA 的患者 DM(Der p, Der f)以及组

分 Der p1, Der p2/f2 的 sIgE 浓度高于单独 AR 患者,高级别 sIgE 水平的 Der p1, Der p23 在伴 AA 的患者中占比更高,说明 DM 提取物及组分 sIgE 的浓度的累积在 AR 进展到 AA 的过程中发挥作用。已知 α1-抗胰蛋白酶可保护下呼吸道免受炎症期间肺部释放的蛋白酶的损害,而 Der p1 能通过巯基依赖机制催化灭活 α1-抗胰蛋白酶^[23],因而,对 Der p1 致敏的患者更易发展为 AA。Letrán 等^[24]的研究也指出,对 Der p1 与 Der p2 同时致敏与 AA 发生有关。而 Der p23 致敏是发生 AA 的危险因素^[25],此外,对 Der p1, Der p2 致敏也是保证 AIT 疗效的重要依据^[26],AIT 后期会使 sIgE 浓度下降,保护性抗体 sIgG4 升高^[27]。我们的研究从侧面说明,早期开始针对 DM 主要组分进行 AIT,可预防 AR 进展为 AA。

Jappe 等^[28]研究表明,Der p7、Der p21 与严重过敏反应和呼吸道症状如哮喘相关,说明 DM 的次要组分在 AR 症状的加重中发挥作用,本研究也发现合并 AA 的 AR 患者次要组分的致敏率高于单独 AR 患者。此外还发现 DM 的组分 Der p7、Der p10 以及 Der p21,其 sIgE 与 sIgG4 水平分别与主要组分之间存在广泛正相关关系,说明不同组分的抗体水平之间可能存在协同作用。Der p10 为原肌球蛋白^[9],与甲壳及软体类食物存在交叉反应,Der p7 以及 Der 21 则参与了特应性皮炎的发病^[10],这种协同作用进一步表明,DM 的主要组分 sIgE 的升高可能会增加食物过敏以及特应性皮炎的发生风险,提示动态监测 DM 的主要组分为 AR 的并发症的预测提供了可能。

本研究发现提供了 DM 诱发的 AR 患者的组分特征,为 AR 的预防与治疗提供了重要依据,但本研究仍有一定的局限性。首先,未对纳入的患者进行鼻激发试验,仅根据病史和检测结果,这可能会导致选择偏倚,影响结果的准确性;其次,本研究为横断面研究,样本量不多,由于试剂的缺乏,仅对主要组分和少量次要组分进行了检测,可能无法全面反映组分在 AR 中的作用,这些不足将在后续的研究中不断完善。

总之,本研究明确了尘螨诱发的 AR 患者的组分特征,为临床中 AR 的诊断与治疗,以及预防 AR 进展到 AA 提供了参考依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Okamoto Y, Fujieda S, Okano M, et al. House dust mite sublingual tablet is effective and safe in patients with allergic rhinitis [J]. Allergy, 2017, 72 (3): 435-443

[2] Brzozowska A, Woicka-Kolejwa K, Jerzynska J, et al. Allergic Rhinitis and House Dust Mite Sensitization Determine Persistence of Asthma in Children [J]. In-

- dian J *Pediatr*,2022,89(7):673-681.
- [3] Wang W, Wang J, Song G, et al. Environmental and sensitization variations among asthma and/or rhinitis patients between 2008 and 2018 in China[J]. *Clin Transl Allergy*,2022,12(2):e12116.
- [4] Wang J, Wu Y, Li J, et al. Eight Aeroallergen Skin Extracts May Be the Optimal Panel for Allergic Rhinitis Patients in Central China[J]. *Int Arch Allergy Immunol*,2017,173(4):193-198.
- [5] Chen H, Li J, Cheng L, et al. China Consensus Document on Allergy Diagnostics[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*,2021,13(2):177-205.
- [6] Custovic A, Lazić N, Simpson A. Pediatric asthma and development of atopy[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*,2013,13(2):173-180.
- [7] Pittner G, Vrtala S, Thomas WR, et al. Component-resolved diagnosis of house-dust mite allergy with purified natural and recombinant mite allergens[J]. *Clin Exp Allergy*,2004,34(4):597-603.
- [8] Weghofer M, Thomas WR, Kronqvist M, et al. Variability of IgE reactivity profiles among European mite allergic patients[J]. *Eur J Clin Invest*,2008,38(12):959-965.
- [9] Tuano K, Anvari S, Hanson IC, et al. Improved diagnostic clarity in shrimp allergic non-dust-mite sensitized patients[J]. *Allergy Asthma Proc*,2018,39(5):377-383.
- [10] Walsemann T, Böttger M, Traidl S, et al. Specific IgE against the house dust mite allergens Der p 5, 20 and 21 influences the phenotype and severity of atopic diseases[J]. *Allergy*,2023,78(3):731-742.
- [11] Czaja-Bulsa G, Bulsa M, Gębala A. Food IgG4 antibodies are elevated not only in children with wheat allergy but also in children with gastrointestinal diseases[J]. *BMC Gastroenterol*,2016,16:39.
- [12] Brożek JL, Bousquet J, Agache I, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma(ARIA) guidelines-2016 revision[J]. *J Allergy Clin Immunol*,2017,140(4):950-958.
- [13] 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.中国变应性鼻炎诊断和治疗指南(2022年,修订版)[J].*中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*,2022,57(2):106-129.
- [14] Rapijko P, Jurkiewicz D, Pietruszewska W, et al. Treatment strategy of allergic rhinitis in the face of modern world threats[J]. *Otolaryngol Pol*,2018,72(2):1-12.
- [15] Gelfand E W. Inflammatory mediators in allergic rhinitis[J]. *J Allergy Clin Immunol*,2004,114(5 Suppl):S135-S138.
- [16] Zou X, Hu H, Huang Z, et al. Serum levels of specific immunoglobulin E to Dermatophagoides pteronyssinus allergen components in patients with allergic rhinitis or/and asthma[J]. *Allergy Asthma Proc*,2021,42(1):e40-e46.
- [17] Zuo Y, Evangelista F, Culton D, et al. IgG4 autoantibodies are inhibitory in the autoimmune disease bullous pemphigoid [J]. *J Autoimmun*,2016,73:111-119.
- [18] Hu H, Dai J, Zheng X, et al. The relationship of D. pteronyssinus allergic component sIgE and sIgG(4) in house dust mite allergic rhinitis or/and allergic asthma patients[J]. *Allergy Asthma Proc*,2023,44(2):100-105.
- [19] Hasegawa A, Utsumi D, Lund K, et al. Correlation between sensitization to house dust mite major allergens, age, and symptoms in Japanese house dust mite allergic subjects [J]. *Int Immunopharmacol*,2022,107:108640.
- [20] Bousquet J, Anto JM, Akdis M, et al. Paving the way of systems biology and precision medicine in allergic diseases; the MeDALL success story; Mechanisms of the Development of ALLergy; EU FP7-CP-IP; Project No:261357; 2010-2015 [J]. *Allergy*,2016,71(11):1513-1525.
- [21] Gao Z, Fu WY, Sun Y, et al. Artemisia pollen allergy in China: Component-resolved diagnosis reveals allergic asthma patients have significant multiple allergen sensitization[J]. *Allergy*,2019,74(2):284-293.
- [22] Qiu C, Zhong L, Huang C, et al. Cell-bound IgE and plasma IgE as a combined clinical diagnostic indicator for allergic patients[J]. *Sci Rep*,2020,10(1):4700.
- [23] Kalsheker NA, Deam S, Chambers L, et al. The house dust mite allergen Der p1 catalytically inactivates alpha 1-antitrypsin by specific reactive centre loop cleavage; a mechanism that promotes airway inflammation and asthma[J]. *Biochem Biophys Res Commun*,1996,221(1):59-61.
- [24] Letrán A, García I, Espinazo-Romeu M, et al. Cut-off value of D. pteronyssinus specific IgE in double negative patients Der p 1 and Der p 2 and its clinical repercussion[J]. *Sci Rep*,2021,11(1):23585.
- [25] Romero-Sánchez L, Otero A, González-Rivas M, et al. Der p 23 sensitisation in patients with house dust mite respiratory allergy[J]. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*,2022 doi:10.23822/EurAnnACI.1764-1489.264.
- [26] Huang Y, Wang C, Lin X, et al. Association between component-resolved diagnosis of house dust mite and efficacy of allergen immunotherapy in allergic rhinitis patients[J]. *Clin Transl Allergy*,2019,9:64.
- [27] Feng M, Su Q, Lai X, et al. Functional and Immunoreactive Levels of IgG4 Correlate with Clinical Responses during the Maintenance Phase of House Dust Mite Immunotherapy [J]. *J Immunol*,2018,200(12):3897-3904.
- [28] Jappe U, Schwager C, Schromm AB, et al. Lipophilic Allergens, Different Modes of Allergen-Lipid Interaction and Their Impact on Asthma and Allergy[J]. *Front Immunol*,2019,10:122.