

北京地区桦树花粉过敏原致敏蛋白组分研究*

王晓艳^{1,3} 丁佳琪² 陈力嘉¹ 王洪田¹ 王学艳¹

[摘要] 目的:研究北京地区桦树花粉过敏的主要致敏蛋白组分及其临床意义。方法:采用横断面研究的方法将 58 例桦树花粉过敏的患者纳入研究。根据临床表现分为变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)和过敏性哮喘(allergic asthma, AA)组。采用 ImmunoCAP 荧光酶联免疫法检测患者血清桦树花粉 sIgE 浓度,以及桦树花粉主要致敏蛋白组分 Bet v 1, Bet v 2, Bet v 4, Bet v 6 sIgE 浓度并分级。分析桦树花粉和各组分蛋白 sIgE 在 AR 和 AA 中的差异。结果:入组患者中,AR 为 44 例(75.9%),AA 为 14 例(24.1%)。单独春季花粉过敏的 18 例患者全部为 AR 患者,无 AA 患者。春秋季节花粉过敏的患者共计 40 例,其中 AR 为 26 例(65%);AA 为 14 例(35%)。58 例纳入研究的患者均为桦树花粉 sIgE 2 级及以上阳性。4 种桦树花粉的致敏蛋白组分中,对任意一种桦树花粉蛋白组分阳性占 94.8%。单一组分致敏占 77.6%;2 种组分致敏占 17.2%。Bet v 1 和(或)Bet v 2 阳性率为 93.1%。4 种蛋白组分的阳性率依次为:Bet v 1(82.8%)、Bet v 2(29.3%)、Bet v 6(1.7%)、Bet v 4(0)。桦树花粉 sIgE 和 Bet v 1 的 sIgE 级别呈显著正相关性($r=0.898, P<0.001$)。Bet v 2 的 sIgE 浓度在 AA 组显著高于 AR 组($[4.34\pm 14.35]$ kUA/L vs $[1.56\pm 3.26]$ kUA/L, $P<0.05$),其他组分无显著性差异。结论:北京地区桦树花粉的主要致敏蛋白组分为 Bet v 1,桦树花粉组分蛋白以单一致敏为主,Bet v 1 联合 Bet v 2 检测可诊断 90% 以上的桦树花粉过敏患者。

[关键词] 花粉过敏;桦树花粉;致敏组分蛋白;Bet v 1;Bet v 2

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2024.03.003

[中图分类号] R392.8 **[文献标志码]** A

Study on allergen components of birch pollen in Beijing area

WANG Xiaoyan^{1,3} DING Jiaqi² CHEN Lijia¹ WANG Hongtian¹ WANG Xueyan¹

(¹Department of Allergy, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing, 100038, China; ²Department of Otolaryngology, Qingdao Women and Children's Hospital Affiliated to Qingdao University; ³Department of Otolaryngology, Beijing Shijitan Hospital Affiliated to Che Medical University)

Corresponding author: WANG Xueyan; E-mail: allergy_wxy@126.com

Abstract Objective: To explore the allergen components of birch pollen in the Beijing area and interpret its clinical significance. **Methods:** A total of 58 patients with birch pollen allergy were included in the cross-sectional study and divided into allergic rhinitis(AR) and allergic asthma(AA) groups according to clinical manifestations. Concentration of birch pollen allergen sIgE, as well as Bet v 1, Bet v 2, Bet v 4 and Bet v 6 sIgE were detected by ImmunoCAP immunolinked immunoassay. Differences of sIgE concentration of birch pollen allergen component in AR and AA were analyzed. **Results:** There were 44(75.9%) cases of AR and 14(24.1%) cases of AA were enrolled. All the 18 patients with spring pollen allergy were AR patients without AA. There were 40 cases with both spring and autumn pollen allergy, of which 26 cases(65%) were AR and 14 cases(35%) were AA. The sIgE of birch pollen allergen was level 2 or above in all subjects. 94.8% were positive for any four allergen components. 77.6% were mono-sensitized to any allergen component while 17.2% were dual-sensitized. The positive rate of Bet v 1 and/or Bet v 2 was 93.1%. The positive rates of four protein components were: Bet v 1(82.8%), Bet v 2(29.3%), Bet v 6(1.7%), Bet v 4(0%). sIgE of birch pollen was positively correlated with sIgE level of Betv 1($r=0.898, P<0.001$). The sIgE concentration of Bet v2 in AA group was significantly higher than that in AR group($[4.34\pm 14.35]$ kUA/L vs $[1.56\pm 3.26]$ kUA/L, $P<0.05$). There was no significant difference in other components. **Conclusion:** Bet v 1 is the main allergen component of birch pollen in the Beijing area, and Bet

*基金项目:北京市卫健委首发专项(No:2022-2-2082);北京市高层次公共卫生技术人才建设项目(No:学科骨干-02-36);中国铁路集团公司科技课题(No:J2021Z603);北京市医管中心培育计划(No:PX2022030);海淀区卫健委培育计划(No:HP2022-03-506001)

¹首都医科大学附属北京世纪坛医院变态反应科(北京,100038)

²青岛大学附属青岛妇女儿童医院耳鼻喉科

³过敏性疾病北京市实验室

通信作者:王学艳,E-mail:allergy_wxy@126.com

v 1 plus Bet v 2 can diagnose more than 90% of birch pollen allergy.

Key words pollen allergy; birch pollen; allergen component; Bet v 1; Bet v 2

过敏影响着全球 30%~40% 的人群^[1]。近些年来,随着工业化水平、全球变暖等因素影响,花粉症整体患病率急剧上升,对患病人群的生活质量和公共医疗支出都造成重大影响^[2]。在我国北方地区,春季花粉过敏主要在每年的 3 至 5 月份流行^[3-4]。主要致敏花粉包括圆柏、杨树、柳树、桦树、梧桐、洋白蜡等^[3,5]。

桦树(*Betula pendula*)属于山毛榉目,桦木科。桦树花粉的飘散季节为 4 至 5 月份,多分布于欧洲、北美和亚洲,致敏的流行率为 8%~16%^[6]。桦树花粉主要引起过敏性鼻炎(allergic rhinitis, AR)、过敏性哮喘(allergic asthma, AA)、食物过敏、皮肤过敏等^[7-8]。

相较于国外的大量研究,我国北方地区的桦树花粉过敏研究相对少见。过敏原组分诊断技术(component resolved diagnosis, CRD)将过敏性疾病的诊断带入到蛋白组分抗原时代。可以检测单个组分,对于阐述桦树花粉的组分分布特征,不同组分的临床意义具有重要价值^[9]。本研究旨在探索北京地区桦树花粉的主要致敏蛋白组分,及其在不同疾病中的意义。

1 资料与方法

1.1 研究对象

采用横断面研究,将 2021 年 3 月至 2022 年 3 月就诊于北京世纪坛医院变态反应科的 58 例桦树花粉过敏患者纳入研究。根据疾病诊断分为 AR 组和 AA 组。

纳入标准:①根据《变应性鼻炎及其对哮喘的影响》(ARIA)建议诊断为 AR 伴或不伴哮喘的患者(哮喘诊断依据全球哮喘指南倡议 GINA <http://ginasthma.org/>);②血清过敏原提示 sIgE 桦树花粉 2 级及以上,伴或不伴其他花粉过敏原阳性;③患者至少出现 2 年典型的春季过敏症状,伴或不伴有秋季花粉过敏症状。

排除标准:①有花粉特异性过敏原免疫治疗史;②有上呼吸道感染或慢性鼻窦炎;③无典型的春季季节性过敏症状;④血清过敏原提示桦树花粉 sIgE 为 1 级或阴性。

该研究已经通过首都医科大学附属北京世纪坛医院伦理委员会的审批,批准号为 2018(067)。

1.2 研究方法

1.2.1 桦树花粉过敏原 IgE 检测方法 留取患者血液样本 4 mL,静置离心后,采用 Phadia 1000 ImmunoCAP 过敏原检测系统(瑞典 Thermo Fisher 公司),严格按照说明书要求采用荧光酶联免疫吸附法进行桦树花粉(t3) sIgE 浓度测定。检测结

果判读:将 sIgE 检测结果分为 0~6 级:<0.35 kUA/L 为 0 级;≥0.35~<0.70 kUA/L 为 1 级;≥0.70~<3.50 kUA/L 为 2 级;≥3.50~<17.50 kUA/L 为 3 级;≥17.50~<50.00 kUA/L 为 4 级;≥50.00~<100.00 kUA/L 为 5 级;≥100.00 kUA/L 为 6 级。sIgE≥0.35 kUA/L 为阳性,定义为桦树花粉致敏。

1.2.2 桦树花粉主要致敏蛋白组分 IgE 检测方法

留取患者血液样本 4 mL,静置离心后,采用 Phadia 1000 ImmunoCAP 过敏原检测系统,严格按照说明书要求采用荧光酶联免疫吸附法进行桦树花粉致敏蛋白组分 Bet v 1, Bet v 2, Bet v 4, Bet v 6 的 sIgE 浓度测定。致敏蛋白组分的分级标准与桦树花粉 sIgE 一致。

1.3 统计学方法

使用 SPSS 23.0 及 Prism 7.0 软件对数据进行统计学分析。比较组间桦树花粉及各组分阳性率采用 χ^2 检验;组间桦树花粉及各组分 sIgE 水平比较采用独立样本 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析。相关性分析采用 Pearson 检验。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 入组患者的临床资料

将 58 例桦树花粉过敏患者纳入研究,其中,男 31 例,占 53.4%,女 27 例,占 46.6%;年龄 4~75 岁,<18 岁 15 例,占 25.9%,成年患者 43 例,占 74.1%。入组患者中,AR 为 44 例,占 75.9%,AA 为 14 例,占 24.1%。

2.2 花粉过敏的季节性与疾病分型

单独春季花粉过敏的患者共 18 例,全部为 AR 患者。春秋季花粉过敏的患者共计 40 例,其中 AR 26 例,占 65%;AA 14 例,占 35%。

2.3 桦树花粉的 sIgE 阳性率分析

58 例纳入研究的患者经 ImmunoCAP 检测均为桦树花粉 sIgE 级别 2 级及以上。其中,sIgE 分级为 2 级占 22.4%,3 级占 39.7%,4 级及以上占 37.9%,见表 1。

表 1 桦树花粉及各个蛋白组分的阳性率 %

| sIgE 级别 | 桦树花粉 | Bet v 1 | Bet v 2 | Bet v 4 | Bet v 6 |
|---------|-------|---------|---------|---------|---------|
| level 1 | 0 | 1.7 | 1.7 | 0 | 0 |
| level 2 | 22.4 | 15.5 | 13.8 | 0 | 1.7 |
| level 3 | 39.7 | 43.1 | 12.1 | 0 | 0 |
| level 4 | 29.3 | 15.5 | 0 | 0 | 0 |
| level 5 | 3.4 | 5.2 | 1.7 | 0 | 0 |
| level 6 | 5.2 | 1.7 | 0 | 0 | 0 |
| 合计 | 100.0 | 82.7 | 29.3 | 0 | 1.7 |

2.4 桦树花粉致敏蛋白组分阳性率分析

4 种桦树花粉的致敏蛋白组分中,对任意一种桦树花粉组分蛋白阳性为 55 例,占 94.8%。其中,单一组分致敏为 45 例,占 77.6%;2 种组分致敏为 10 例,占 17.2%。桦树花粉组分蛋白以单一致敏为主。单一 Bet v 1 阳性 37 例,占 63.8%,单一 Bet v 2 阳性 10 例,占 10.3%。Bet v 1 和(或)Bet v 2 阳性率为 93.1%。

桦树花粉 sIgE 和 Bet v 1 sIgE 级别呈显著正相关性($r=0.898, P<0.001$);4 种桦树花粉致敏蛋白组分之间,以及 Bet v 2、Bet v 4 和 Bet v 6 间无显著相关性(图 1)。

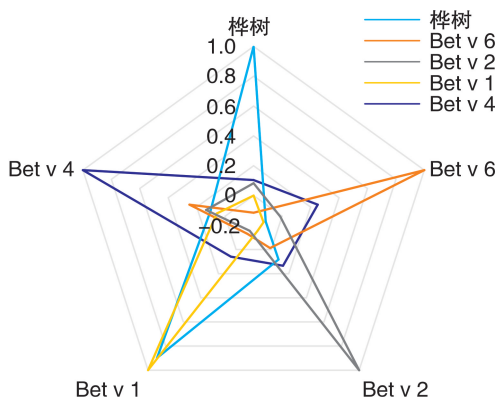


图 1 桦树花粉及不同致敏蛋白组分的相关性雷达图分析

2.5 桦树花粉主要致敏蛋白组分在 AR 和 AA 中的差异

2 组患者中,桦树花粉和 Bet v 1、Bet v 4、Bet v 6 的 sIgE 浓度无显著性差异。Bet v 2 的 sIgE 浓度在 AA 组显著高于 AR 组[(4.34±14.35) kUA/L vs (1.56±3.26) kUA/L, $P<0.05$](图 2)。

桦树花粉以及主要致敏蛋白组分 Bet v 1 和 Bet v 2 的 sIgE 浓度并无性别差异。<18 岁组与成年患者比较,桦树花粉 sIgE 的浓度显著降低[(10.99±11.91) kUA/L vs (24.70±29.02) kUA, $P<0.05$],其余组分蛋白的 sIgE 浓度无显著性差异(图 2)。

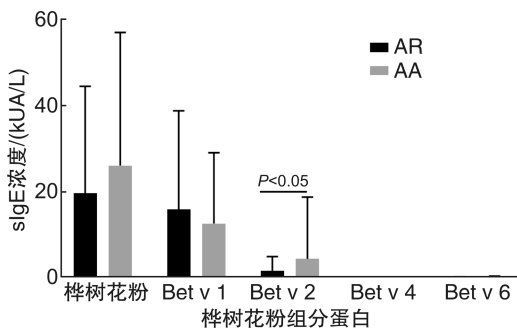


图 2 桦树花粉及致敏组分蛋白的 sIgE 浓度在 AR 和 AA 组中的差异

3 讨论

本研究对北京地区的桦树花粉致敏蛋白组分进行了研究,并探究不同组分的临床意义。目前已经鉴定出的桦树花粉组分蛋白有 7 种^[1,10]。其中,临床中可用于 CRD 检测的只有 Bet v 1、Bet v 2、Bet v 4、Bet v 6。

本研究发现,Bet v 1 是北京地区的主要致敏蛋白组分,阳性率为 82.8%。这与既往国内外研究结论相似^[11-13]。我国北部地区的一项研究发现 Bet v 1 的阳性率为 82.4%^[14]。在日本,Bet v 1 的阳性率为 93.3%^[15]。在捷克,研究发现 89.9% 的桦树花粉过敏患者 Bet v 1 阳性^[16]。在欧洲北部,超过 95.0% 的桦树花粉过敏的患者 Bet v 1 阳性;在欧洲南部(瑞士、意大利),Bet v 1 阳性率约为 65.0%^[10]。同样值得注意的是,在无 Bet v 1 的天然来源(如桦树)的情况下,也可能发生对 Bet v 1 的致敏,例如在意大利中部无桦树地区生活的患者中可见到 Bet v 1 致敏。这是因为当地的桦树同源组树木花粉(例如桦树、榛子树、角树、橡树等)存在 Bet v 1 同源性的致敏组分所致。

Bet v 2 属于抑制蛋白,是发生交叉过敏反应的重要组分蛋白。Bet v 2 属于次要桦树花粉过敏原。本研究发现 Bet v 2 致敏率为 29.3%,略低于我国南方地区^[17]。与同纬度的欧洲地区致敏率相似。捷克地区的研究发现 Bet v 2 的阳性率为 21.3%^[16]。波兰地区为 28.6%^[18]。由于 Bet v 2 属于泛变应原,因此在部分南欧地区和我国南方地区的致敏率可明显高于北方。

Bet v 4 属于钙结合蛋白,5%~11% 的桦树花粉过敏个体出现阳性。本研究中仅有 1 例患者出现了 Bet v 4 sIgE 浓度大于 0.1 kUA/L。欧洲地区该组分的阳性率为 6%~14%^[18-19]。我国南方广州地区的研究发现 Bet v 4 阳性率仅为 7.7%^[20]。提示该组分是北京地区桦树的次要致敏蛋白组分。

Bet v 6 属于异黄酮还原酶家族,可在少数患者中导致与食物的交叉过敏反应^[21]。本研究的数据表明 Bet v 6 的致敏率不足 2%,Bet v 6 并未提供显著的附加诊断价值。

花粉过敏可以诱发 AR 和 AA^[22-23]。研究显示,秋季花粉更易诱发 AA,原因可能与秋季花粉颗粒更小、更易进入下气道诱发过敏有关。在 AR 和 AA 患者中,桦树花粉和 Bet v 1、Bet v 4、Bet v 6 的 sIgE 浓度差异无统计学意义,而 Bet v 2 的 sIgE 浓度在 AA 组显著高于 AR 组。由于抑制蛋白的广泛交叉性,广泛存在于夏秋季节花粉中,这可能是 AA 组中 Bet v 2 显著升高的原因。因此,在桦树花粉组分检测时 Bet v 2 阳性或 Bet v 1 和 Bet v 2 同时阳性时,应考虑多种花粉过敏及 AA

的风险。

桦树的致敏组分阳性率有地区性差异。不同的纬度,由于桦树花粉浓度的分布不同,自北向南 Bet v 1 的阳性率呈现逐渐下降的趋势^[6]。我国南方地区的 Bet v 1 阳性率不足 50%,而北方地区多高于 80%,与我国北方同纬度的日本地区 Bet v 1 阳性率也高于 80%。意大利地区的研究显示,北部地区 Bet v 1 的阳性率为 95.4%,南部地区为 58.6%^[19]。Odongo 等^[24]研究发现乌干达地区的 Bet v 1 阳性率显著低于德国地区(26% vs 70%)。而 Bet v 2 属于抑制蛋白,因此在草花粉过敏及花粉食物过敏综合征高发地区的阳性率更高。意大利南部地区 Bet v 2 的阳性率高于北部地区(52.3% vs 6.1%)^[19]。我国南方广州地区的研究提示 Bet v 2 为 42.3%^[20],高于本研究。

过敏原组分以多个组分共同致敏最常见。我团队前期的研究显示,尘螨过敏患者呈现多重组分过敏趋势^[25]。夏秋季节的草花粉组分研究也显示多种组分共同致敏为主^[26]。而桦树花粉组分蛋白致敏模式与其他过敏原略有不同,以单一致敏为主。40%~60%的桦树花粉过敏个体只出现 Bet v 1 单一阳性。本研究发现,80.8%为单一桦树组分致敏,单一的 Bet v 1 组分阳性率为 67.3%,且 Bet v 1 与桦树花粉 sIgE 呈正相关。由于这种单一致敏的特性,以及与桦树花粉的高度相关性,因此,在纬度较高地区,桦树花粉的特异性免疫治疗可以采用 Bet v 1 来替代。对于纬度较低地区,仍需考虑 Bet v 2 的影响。

有研究表明,Bet v 1 和 Bet v 2 包含了桦树及其同源组树木花粉的大部分 IgE 表位^[27]。本研究也证实了 95%以上的患者对 Bet v 1 和/或 Bet v 2 致敏。天然桦树、桤木、角木、榛子和橡树花粉所含的过敏原与 Bet v 1 和 Bet v 2 具有相同的 IgE 表位,因此可以取代天然的树花粉提取物,可以用于诊断。对于桦树花粉过敏的治疗来说,由于很少出现单一的桦树花粉过敏,因此对于桦树同源组的山毛榉目的树木花粉的特异性免疫治疗,建议采用桦树花粉为主的单一免疫治疗^[27-28]。Bet v 1 可成为桦树花粉过敏患者的治疗选择^[29]。然而,在南部地区,应该考虑 Bet v 2 和 Bet v 4 的影响。

本研究存在一定的局限性。首先,纳入样本量较小,且为横断面研究,存在选择偏倚的风险。其次,本研究未分析桦树花粉过敏与食物过敏的交叉过敏反应的关系,将在以后的研究中进一步完善。总之,本研究探索了北京地区桦树花粉的主要致敏蛋白组分为 Bet v 1,并明确了桦树花粉蛋白组分的致敏模式,提示 Bet v 2 sIgE 浓度增高时应警惕合并多种花粉过敏以及 AA 风险增加。本研究为临床桦树花粉过敏的精准诊疗提供了参考依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Raith M, Swoboda I. Birch pollen-The unpleasant herald of spring[J]. *Front Allergy*, 2023, 4: 1181675.
- [2] D'Amato G, Murrieta-Aguttes M, D'Amato M, et al. Pollen respiratory allergy: Is it really seasonal? [J]. *World Allergy Organ J*, 2023, 16(7): 100799.
- [3] 王晓艳, 郭森颖, 王洪田, 等. 我国北方地区儿童与青少年季节性变应性鼻炎致敏花粉的特征分析[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2020, 34(11): 1005-1010.
- [4] 欧阳显晖, 张罗. 花粉过敏的防御和治疗[J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2020, 27(4): 177-179.
- [5] 王晓艳, 宁慧宇, 初少敏, 等. 北京地区树木花粉变应原致敏特点分析[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2017, 31(23): 1819-1823.
- [6] Biedermann T, Winther L, Till S J, et al. Birch pollen allergy in Europe [J]. *Allergy*, 2019, 74 (7): 1237-1248.
- [7] Poncet P, Senechal H, Charpin D. Update on pollen-food allergy syndrome [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2020, 16(6): 561-578.
- [8] Gherasim A, Dietsch F, Beck M, et al. Birch-induced allergic rhinitis: Results of exposure during nasal allergen challenge, environmental chamber, and pollen season [J]. *World Allergy Organ J*, 2023, 16 (7): 100801.
- [9] Dramburg S, Hilger C, Santos A F, et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide 2. 0 [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2023, 34 Suppl 28: e13854.
- [10] Li L, Chang C, Guan K. Birch Pollen Allergens [J]. *Curr Protein Pept Sci*, 2022, 23(11): 731-743.
- [11] Breiteneder H, Kraft D. The History and Science of the Major Birch Pollen Allergen Bet v 1 [J]. *Biomolecules*, 2023, 13(7): 1151.
- [12] Cabrera A, Foo A, Fitzgerald MC, et al. Bet v 1 and other birch allergens are more resistant to proteolysis and more abundant than other birch pollen proteins [J]. *Allergy*, 2022, 77(4): 1307-1309.
- [13] Potapova E, Panetta V, Grabenhenrich L, et al. A singleplex IgE test to a mixture of molecules from multiple airborne allergen sources: Innovating in vitro screening of respiratory allergies [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2022, 33(11): e13867.
- [14] Hao G D, Zheng YW, Wang ZX, et al. High correlation of specific IgE sensitization between birch pollen, soy and apple allergens indicates pollen-food allergy syndrome among birch pollen allergic patients in northern China [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2016, 17 (5): 399-404.
- [15] Shirasaki H, Yamamoto T, Abe S, et al. Clinical benefit of component-resolved diagnosis in Japanese birch-allergic patients with a convincing history of apple or peach allergy [J]. *Auris Nasus Larynx*, 2017, 44 (4): 442-446.

- [16] Sekerkova A, Polackova M. Detection of Bet v1, Bet v2 and Bet v4 specific IgE antibodies in the sera of children and adult patients allergic to birch pollen: evaluation of different IgE reactivity profiles depending on age and local sensitization[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2011, 154(4): 278-285.
- [17] Xu L, Luo W, Lu Y, et al. A comprehensive analysis of the components of common weed pollen and related allergens in patients with allergic diseases in southern China[J]. *Mol Immunol*, 2022, 147: 180-186.
- [18] Kowal K, Pampuch A, Sacharzewska E, et al. Serum immunoglobulin E reactivity to cross-reacting panallergen components in north-eastern Poland patients pollen sensitized[J]. *Allergy Asthma Proc*, 2020, 41(3): 183-191.
- [19] Ciprandi G, Comite P, Mussap M, et al. Profiles of Birch Sensitization (Bet v 1, Bet v 2, and Bet v 4) and Oral Allergy Syndrome Across Italy[J]. *Investig Allergol Clin Immunol*, 2016, 26(4): 244-248.
- [20] Wu L, Hou X, Luo W, et al. Three patterns of sensitization to mugwort, timothy, birch and their major allergen components revealed by Latent class analysis[J]. *Mol Immunol*, 2022, 145: 59-66.
- [21] Gellrich D, Eder K, San Nicoló M, et al. The Clinical Impact of Bet v 6 in Birch Pollen-Sensitized Patients[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2017, 173(1): 34-43.
- [22] Lappe BL, Ebel S, DSouza RR, et al. Pollen and asthma morbidity in Atlanta: A 26-year time-series study[J]. *Environ Int*, 2023, 177: 107998.
- [23] Carlsen HK, Haga SL, Olsson D, et al. Birch pollen, air pollution and their interactive effects on airway symptoms and peak expiratory flow in allergic asthma during pollen season—a panel study in Northern and Southern Sweden [J]. *Environ Health*, 2022, 21(1): 63.
- [24] Odongo L, Mulyowa G, Goebeler M, et al. Bet v 1-and Bet v 2-Associated Plant Food Sensitization in Uganda and Germany: Differences and Similarities [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2015, 167(4): 264-269.
- [25] 王晓艳, 普晓瑜, 陈力嘉, 等. 尘螨致敏蛋白组分在变应性鼻炎和哮喘中的差异及其临床意义[J]. *临床耳鼻喉头颈外科杂志*, 2022, 36(8): 576-581.
- [26] San NM, Hogerle C, Gellrich D, et al. Relevance of Major Allergens in Weed Pollen Allergy[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2021, 182(7): 637-641.
- [27] Wurtzen PA, Gronager PM, Lund G, et al. Simplified AIT for allergy to several tree pollens—Arguments from the immune outcome analyses following treatment with SQ tree SLIT-tablet[J]. *Clin Exp Allergy*, 2021, 51(2): 284-295.
- [28] Kleine-Tebbe J, Zuberbier T, Werfel T, et al. Is allergy immunotherapy with birch sufficient to treat patients allergic to pollen of tree species of the birch homologous group? [J]. *Allergy*, 2020, 75(6): 1327-1336.
- [29] Gevaert P, De Craemer J, De Ruyck N, et al. Novel antibody cocktail targeting Bet v 1 rapidly and sustainably treats birch allergy symptoms in a phase 1 study[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2022, 149(1): 189-199.
(收稿日期: 2023-06-29 修回日期: 2023-08-04)

(上接第 194 页)

- [30] Huang Z, Gan S, Zhuang X, et al. Artesunate Inhibits the Cell Growth in Colorectal Cancer by Promoting ROS-Dependent Cell Senescence and Autophagy[J]. *Cells*, 2022, 11(16): 2472.
- [31] Porta C, Paglino C, Mosca A. Targeting PI3K/Akt/mTOR Signaling in Cancer[J]. *Front Oncol*, 2014, 4: 64.
- [32] Li HL, Deng NH, He XS, et al. Small biomarkers with massive impacts: PI3K/AKT/mTOR signalling and microRNA crosstalk regulate nasopharyngeal carcinoma[J]. *Biomark Res*, 2022, 10(1): 52.
- [33] Liu T, Sun Q, Li Q, et al. Dual PI3K/mTOR inhibitors, GSK2126458 and PKI-587, suppress tumor progression and increase radiosensitivity in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Mol Cancer Ther*, 2015, 14(2): 429-439.
(收稿日期: 2023-06-28)