

# 变应性鼻炎相关免疫细胞标志物在变应原特异性免疫治疗疗效评价的研究进展\*

李瀚达<sup>1</sup> 张怡<sup>2</sup> 陶泽璋<sup>1</sup>

**[摘要]** 变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)是一种以 IgE 介导为主的鼻黏膜慢性炎症,患病率逐年提高。变应原特异性免疫治疗(allergen specific immunotherapy, AIT)已被证实治疗 AR 方面效果显著。患者在规范疗程结束后,通常能取得满意的临床缓解。目前,临床主要以 sIgE/tIgE 评价 AR 患者免疫治疗前的过敏严重程度,但对于 AIT 治疗期间的疗效评价尚无公认的生物标志物。本文基于免疫细胞参与诱导 AIT 免疫耐受形成的相关机制,对近年来 AR 相关免疫细胞标志物在 AIT 的疗效评估方面的最新进展作一综述,以期在免疫治疗期间为 AR 患者提供更加全面的评估依据。

**[关键词]** 鼻炎,变应性;变应原免疫治疗;免疫细胞;生物标记

**DOI:**10.13201/j.issn.2096-7993.2024.03.014

**[中图分类号]** R765.21 **[文献标志码]** A

## Research progress of immune cell markers in allergic rhinitis for the evaluation of allergen immunotherapy

LI Handa<sup>1</sup> ZHANG Yi<sup>2</sup> TAO Zezhang<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan, 430060, China; <sup>2</sup>Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University)

Corresponding author: TAO Zezhang, E-mail: taozezhang@163.com

**Abstract** Allergic rhinitis(AR) is a chronic inflammation of nasal mucosa mediated by IgE, which prevalence is increasing year by year. Allergen immunotherapy(AIT) has been proved to be effective in the treatment of AR. Patients can usually achieve satisfactory clinical remission after the standard course of treatment. At present, sIgE/tIgE is mainly used to evaluate the severity of allergy in patients with AR before immunotherapy, but there is no recognized biomarker for evaluating the efficacy of AIT. Based on the mechanism that immune cells participate in the formation of immune tolerance during AIT, this paper reviews the latest progress of immune cell markers in allergic rhinitis for the evaluation of the efficacy of AIT in recent years, in order to provide a more comprehensive evaluation basis for AR patients during immunotherapy.

**Key words** allergic rhinitis; allergen immunotherapy; immune cell; biomarker

变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)是一种慢性鼻黏膜炎性疾病,常由致敏个体暴露于吸入性变应原导致的 I 型超敏反应引起。患者常伴有鼻涕、鼻痒、鼻塞、打喷嚏等症状和鼻黏膜水肿苍白等体征<sup>[1]</sup>。随着现代化和工业化进程的快速推进,环境问题日益严峻,空气质量不断恶化,AR 的患病率呈现逐年上升态势<sup>[2]</sup>。中重度患者常因鼻炎症状导致工作和学习效率下降,甚至引发睡眠呼吸障

碍,已成为一项全球性健康问题。

变应原特异性免疫治疗(allergen specific immunotherapy, AIT)作为 AR 治疗的一线方案,通过给与患者逐步增量的变应原提取物,抑制 IgE 介导的 I 型变态反应,诱导免疫耐受<sup>[1]</sup>。AIT 主要包括皮下免疫治疗(subcutaneous immunotherapy, SCIT)和舌下免疫治疗(sublingual immunotherapy, SLIT),分为剂量累加和维持阶段,推荐总疗程为 2~3 年。患者在结束免疫治疗后,临床症状通常能得到有效控制和改善。同时,患者的主观症状评分降低,生活质量明显提高。

生物标记物近年来被认为是精准医疗有效的

\*基金项目:国家自然科学基金资助项目(No:8187041108、8197040163)

<sup>1</sup>武汉大学人民医院耳鼻咽喉头颈外科(武汉,430060)

<sup>2</sup>首都医科大学附属北京朝阳医院耳鼻咽喉头颈外科

通信作者:陶泽璋, E-mail: taozezhang@163.com

可测量指标之一。AR 以 Th2 型免疫反应为特征,包括 B 细胞、T 细胞、粒细胞系、先天淋巴样细胞(ILCs)、单核细胞及树突状细胞在内的免疫细胞在 AR 发病过程中起重要作用。目前,临床主要以 sIgE 及 tIgE 来评估 AR 患者脱敏治疗前的过敏严重程度,但对于免疫治疗疗效的评价尚无公认的生物标记物,探究免疫细胞标志物在 AIT 的疗效评估方面的作用显得十分必要。本文总结了近年来免疫细胞标志物在 AIT 疗效评估方面的研究进展,为免疫治疗效果的评估提供更全面的客观依据。

## 1 AIT 与免疫细胞

AIT 可阻断靶器官中依赖 IgE 的嗜碱性粒细胞的活化,实现 Th2 细胞向 Th1 细胞的转换,通过诱导调节性 T 细胞(Tregs)和调节性 B 细胞(Bregs),产生变应原中和抗体<sup>[3]</sup>。Th2 细胞因子如 IL-4、IL-5、IL-9 和 IL-13 可促使嗜酸性粒细胞(EOS)浸润,激活 B 细胞,引起局部和全身症状,AIT 则可以抑制 EOS 聚集。AR 患者鼻黏膜内的中性粒细胞浸润可能也会影响免疫治疗效果。抑制 ILCs 表达可减少 Th2 细胞因子生成,缓解过敏症状,可能成为免疫治疗新的生物靶点。单核细胞和树突状细胞作为专职抗原呈递细胞,是免疫耐受形成的重要环节。

### 1.1 B 细胞

AIT 期间,变应原 sIgE+B 细胞转换同型,并开始产生具有相同抗原特异性的阻断抗体<sup>[4]</sup>。IgE 的抑制作用主要存在于免疫球蛋白中,AIT 诱导的 IgG4 能够与 IgE 识别的其他变应原表位结合,从而诱导 B 细胞相关的免疫耐受。

**1.1.1 IgG4 和 IgE** 既往研究表明,免疫治疗过程中,IgG 通过阻止 B 细胞、肥大细胞和嗜碱性粒细胞进一步产生 IgE,以及阻止 B 细胞和树突状细胞的 IgE 介导的抗原呈递来抑制变态反应性炎症<sup>[5]</sup>。在对屋尘螨(Dermatophagoides pteronyssinus,Der-p)过敏的 AR 患者进行至少 3 年以上的 SCIT,Zhang 等<sup>[6]</sup>证实 Der-p-sIgG、sF(ab')<sub>2</sub> 和 sFab 抗体能够阻断 Der-p-变应原-sIgE 复合体与 B 细胞的结合,从而抑制嗜碱性粒细胞的活化及相关细胞因子的释放。Shamji 等<sup>[7]</sup>发现血清中 sIgG4/sIgE 比率与 AR 患者接受 SCIT 治疗后整体症状的改善呈正相关。这表明 IgG 相关的 IgE 抑制活性变化可能是监测 AIT 临床效果的潜在指标。一项系统评价显示,患者 AIT 期间 sIgE/sIgG4 降低,而 tIgE 无明显变化。接受 AIT 治疗后,患者血清 sIgE、sIgG4 水平呈显著时间依赖性。同时 IgE-BF 升高,IgE-Fab 下降<sup>[8]</sup>,未来仍需更大队列的前瞻性研究来验证这些指标在 AIT 期的疗效预测作用。目前,IgE 和 IgG4 水平也是 AR 变应原特异

性免疫治疗相对公认的客观指标之一。

**1.1.2 CD23** 低亲和力的 IgE 受体(CD23)是一种 45 kDa 的钙结合蛋白,通过 IgE 促进的变应原呈递,在调节变应原特异性 T 细胞激活方面发挥作用。已有研究表明,IgE 可上调 B 细胞上 CD23 的表达,并证明 B 细胞上 CD23 的表面密度决定了变应原的摄取和随后的 T 细胞激活<sup>[9]</sup>。一项关于日本雪花花粉症的皮下免疫治疗显示,治疗 3 年后的 IgE-变应原-CD23 复合体水平明显下降<sup>[10]</sup>,这与在 SCIT 过程中 IgE 封闭抗体水平的升高有关,也证实了变应原-IgE-CD23 复合体可用于监测 SCIT 期间 IgE 阻断抗体活性的变化。

**1.1.3 调节性 B 细胞(Bregs)** 调节性 B 细胞是一种免疫抑制细胞,可分泌 IL-10、IL-35 和 TNF- $\beta$  以及通过膜表面分子的相互作用调节免疫反应,Bregs 还可调节 IL-10 和 IgG4 来抑制变应原介导的炎症<sup>[11]</sup>,在 AR 免疫耐受维持机制中发挥作用。Zhou 等<sup>[12]</sup>认为 AR 患者血清丙酸(PA)水平降低,与 CD5<sup>+</sup>B 细胞比例正相关。通过吡啶-3-PA 诱导肠道细菌产生 PA 可稳定 B 细胞 IL-10 的表达,从而调节 Bregs 功能,减轻气道变应性反应,这可能是 AIT 过程中重要的免疫调节因子。另有研究发现季节性花粉过敏的患者(SAR)在 SCIT 治疗初始期及 3 年后,IL-10+Bregs 数量显著增多<sup>[13-14]</sup>。但 Bregs 在 AR 中数量不足和(或)功能障碍的相关机制仍存在争议,有待进一步探讨。

### 1.2 T 细胞

AIT 与 T 细胞功能的整体变化有关,这种改变体现在从 Th2 向 Th1 细胞表型转变或诱导调节 T 细胞方面<sup>[3]</sup>,伴随靶器官中嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞等过敏效应细胞聚集和激活的减少。

**1.2.1 调节性 T 细胞(Tregs)** 调节性 T 细胞主要分为胸腺来源的 CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>Tregs 和外周诱导的 Tregs。外周诱导的 Tregs 进一步细分为 Foxp3<sup>+</sup>Tregs 和 1 型调节性 T 细胞(Tr1)。Foxp3<sup>+</sup>Tregs 通过释放抑制细胞因子如 IL-10、IL-35 和 TGF- $\beta$  来抑制过度的免疫反应,Tr1 则产生大量 IL-10。同时,Tregs 高水平表达与抑制相关的表面生物标记,如 CTLA-4、PD-1、GITR、ICOS、LAP、GARP、TIM-3、TIGIT、CD39 和 CD73 等<sup>[15]</sup>,通过细胞接触、溶解和代谢破坏抑制效应性 T 细胞,从而抑制 II 型免疫反应。Varona 等<sup>[16]</sup>研究指出,活化的记忆调节 T 细胞(activated memory regulatory T cell,amTreg)的调节反应在舌下免疫治疗 3 年后得到巩固,是 AR 免疫治疗停药 2 年后持续受益的关键。另一项研究证明,AR 患者外周血中滤泡调节性 T 细胞(Tfr)数量和功能与 sIgE 水平或疾病严重程度呈负相关<sup>[17]</sup>。在 SCIT 治疗后,Tfr 数量和功能均有改善,与病情缓解呈

正相关<sup>[17]</sup>。这说明 Tfr 细胞功能受损可能是导致 IgE 产生异常的原因之一, AIT 可改善 Tfr 细胞功能。最新研究表明, Foxp3<sup>+</sup> Tregs、Tr1 和 Bregs 数量在 4~5 年的雪松花粉症患者 SLIT 治疗后显著增加, 但只有 Foxp3<sup>+</sup> Tregs 数与视觉模拟评分 (visual analogue scale, VAS) 密切相关<sup>[18]</sup>, 联合 Tr1 和 Bregs 水平可更精准地预测 SLIT 疗效。

**1.2.2 辅助性 T 细胞** AIT 可以促进幼稚 T 细胞向调节性表型 (iTregs、FOXP3<sup>+</sup> Tregs、Tfr 细胞) 分化。这些亚群反过来抑制 Th2、Th2A 和滤泡辅助 T 细胞 (Tfh) 的反应, 促进 TH1 的分化, 改善变应原诱导的 Th1/Th2 的调节失衡。Tfh 作为一个新的 CD4<sup>+</sup> T 细胞亚群, 近年来被认为是调节 B 细胞以支持抗体反应的中心参与者。Yao 等<sup>[19]</sup> 的研究首次提出了变应原特异性 IL-4<sup>+</sup> Tfh 可以促进 sIgE 的产生, 并与 SCIT 的临床疗效相关的证据。进一步研究证明, 不同于 Th2 和 Th2A 细胞亚群, 循环 CXCR5<sup>+</sup> PD-1<sup>+</sup> 滤泡辅助性 T 细胞 (cTfh) 能够分泌 IL-4 和 IL-21, 协同促进 B 细胞向 IgE 转化和浆细胞分化<sup>[20]</sup>。草花粉 AR 患者经过 SCIT/SLIT 后 cTfh 均低于健康对照组, 这说明 AIT 可诱导 Tfr 和 IL-10<sup>+</sup> cTfh 以缓解 cTfh 调节的失衡<sup>[20]</sup>。Ihara 等<sup>[21]</sup> 发现作为致病记忆 Th2 细胞, 屋尘螨 (HDM) 反应性 ST2<sup>+</sup> CD45RO<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> 细胞或联合 IL-5<sup>+</sup> IL-13<sup>+</sup> CD27<sup>+</sup> CD161<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> 细胞水平在免疫治疗后明显降低, 未来可以用于评估 AIT 治疗的有效性。

### 1.3 嗜酸性粒细胞

鼻黏膜嗜酸性粒细胞 (eosinophil, EOS) 浸润是 AR 的重要特征, EOS 染色有助于 AR 的诊断<sup>[22]</sup>。Otsuka 等<sup>[23]</sup> 通过对花粉症患者进行至少半年以上的 SCIT 发现, 季节性变应性鼻炎组的鼻分泌物 EOS 数量减少明显。EOS 阳离子蛋白 (eosinophil cationic protein, ECP) 作为 EOS 的活化形式, 是 AR 诊断和药物疗效评估的客观指标之一。Xi 等<sup>[24]</sup> 通过一项新型鼻分泌物检测试纸检测 AR 患者的鼻分泌物 ECP 水平, 其结果与变应原皮肤点刺结果、Der p-IgE、Der f-IgE 结果一致。这表明 ECP 水平可反映 AR 患者的症状严重程度。然而, ECP 也可表达于中性粒细胞, 对 AR 鼻腔炎症的客观评价可能存在一定影响<sup>[25]</sup>。

### 1.4 嗜碱性粒细胞

当变应原与嗜碱性粒细胞上的 sIgE 发生交联后, 就会释放组胺、白三烯和其他变应性炎症反应介质, 从而诱导细胞脱颗粒。变应原-IgG 复合物也可能通过触发与 IgE 受体相邻的嗜碱性粒细胞表面抑制性 IgG 受体 Fc-IgGRIIb 而起作用, 从而抑制下游 IgE 受体的激活<sup>[26]</sup>。AIT 可通过产生变应原特异性抗体抑制嗜碱性粒细胞的激活, 但嗜碱

性粒细胞是否能作为免疫治疗的评估指标仍有争议。有研究表明, AR 患者外周血嗜碱性粒细胞百分率和活化率均高于正常对照组<sup>[27]</sup>。但 AIT 对上述指标无明显影响, 且与疗效无关<sup>[27]</sup>。近年来, 嗜碱性粒细胞上表达的 CD63、CD203c 和二胺氧化酶 (DAO) 等在免疫治疗评价方面被广泛研究。Caruso 等<sup>[28]</sup> 发现 CD63 和 CD203c 水平在 SLIT 治疗 1 年后升高, 嗜碱性粒细胞活化试验后变应原敏感阈值 (CD-Sens) 的耐受性增加, 其中 CD203c 水平与临床症状改善相关。以活化的嗜碱性粒细胞上 CD63 和 CD203c 的表达水平作为 CD-Sens 的免疫学指标有助于 AIT 疗效的监测。也有研究指出, 嗜碱性粒细胞中 DAO 的细胞内表达可作为嗜碱性粒细胞激活和组胺释放减少的量化指标<sup>[29]</sup>, 用于评估 SCIT 的疗效。

### 1.5 中性粒细胞

中性粒细胞是宿主抵抗病原体的重要吞噬细胞。它们被迅速招募到感染部位, 释放抗菌肽和细胞因子, 并通过活性氧的产生和脱颗粒吞噬和杀死微生物。在 AR 患者鼻黏膜中可观测到中性粒细胞聚集的现象, 但中性粒细胞在 AIT 的免疫机制尚不明确。Polak 等<sup>[30]</sup> 在皮肤变态反应迟发相的患者外周血中可检测到 HLA-DR<sup>+</sup> 中性粒细胞, 说明中性粒细胞可作为局部变应原特异性效应 T 细胞的抗原呈递细胞。值得一提的是, 有研究表明持续性 AR 患者外周血的中性粒细胞/淋巴细胞比值和血小板/淋巴细胞比值, 嗜酸性粒细胞/中性粒细胞比率 (ENR) 和嗜酸性粒细胞/淋巴细胞比率 (ELR) 均显著升高<sup>[31-32]</sup>, 可用于评估 AR 患者症状的严重程度。

### 1.6 先天淋巴样细胞

LCs 包括 ILC1、ILC2 和 ILC3 亚群。其中 ILC2 与 2 型变应性炎症和组织修复关系最为密切<sup>[33]</sup>。它们的效应功能由 IL-33、IL-25、TSLP 和白三烯 D4 驱动, 从而诱导 Th2 细胞因子 IL-4、IL-5、IL-9 和 IL-13 的产生。Doherty 等<sup>[34]</sup> 研究表明 AR 患者外周血中 ILC2 在暴露后 4 h 内显著升高, 最早揭露了 ILC2 在变态反应性炎症的启动和维持中的作用。最近一项研究发现 AR 患者在接受 SLIT 治疗后, 症状严重程度与 IL-10<sup>+</sup> ILC2 呈负相关<sup>[35]</sup>, 这可能与 IL-10<sup>+</sup> ILC2 对上皮细胞完整性的恢复作用及对 Th2 的抑制反应有关, 促使 IL-10<sup>+</sup> ILC2 在免疫治疗中诱导对吸入性变应原的免疫耐受。

### 1.7 单核细胞和树突状细胞

单核细胞根据 CD14 (内毒素受体) 和 CD16 (Fcγ 受体 III) 表达的不同, 分为 3 个功能不同的亚群, 即经典 (CD14<sup>++</sup> CD16<sup>-</sup>)、中间 (CD14<sup>++</sup> CD16<sup>+</sup>) 和非经典 (CD14<sup>+</sup> CD16<sup>+</sup>) 单核细胞。中间

型单核细胞被称为抗炎细胞,是 3 个亚群中 IL-10 的主要来源。Haruna 等<sup>[36]</sup>发现唾液可以促进包括单核细胞和单核细胞来源的 THP-1 细胞在内的抗原呈递细胞产生 IL-10,这为 SLIT 的疗效评价提供了有效依据。

树突状细胞(DC)也是重要的抗原呈递细胞,在变应原激发后,未成熟的 DC 通过增加共刺激分子,分泌一系列细胞因子,直接激活 T 辅助细胞,间接抑制免疫抑制调节性 T 细胞<sup>[37]</sup>,这可能是 AR 免疫反应的重要环节。Eljaszewicz 等<sup>[38]</sup>通过观察 AR 患者在 SCIT 前,治疗后 3 个月、6 个月和 12 个月的先天淋巴细胞(ILC)、自然杀伤细胞(NKC)、单核细胞和树突状细胞亚群水平发现,浆细胞样树突状细胞和 CD141<sup>+</sup>髓系树突状细胞增加,而 CD1c<sup>+</sup>髓系树突状细胞数量减少。免疫治疗期间联合检测这些细胞水平的变化能更客观的评估 AIT 疗效。此外,DC 表达的 10-11 易位酶 2 (TET2)的缺失可使宿主产生高免疫反应,是调节免疫治疗应答水平的潜在标记<sup>[39]</sup>。

## 2 总结和展望

免疫细胞作为 AIT 免疫耐受形成的主要参与者,其相关免疫细胞标志物在 AR 变应原特异性治疗的疗效评价方面有重要意义。其中,嗜酸粒细胞阳离子蛋白水平检测,嗜碱性粒细胞活化试验在 AR 的临床诊疗活动中已有一定程度的开展,在判断 AIT 疗效方面具有探索意义。

然而,免疫细胞标志物的研究仍存在诸多局限性:①相当一部分研究处在基础研究阶段,免疫细胞标志物的检测在不同的商业平台并未统一规范的标准,较高的费用和复杂的操作流程也使得这些检测尚未投入临床使用。②各类生物标志物水平在免疫治疗期间的检测时间点暂无明确定论,不同试验结果可能存在观察偏倚。③一些研究只注重了客观指标的变化而忽略了与患者主观症状学的关联,降低了实验结论的可靠性。最后,许多试验局限于单中心研究,样本量不足,未来仍需更大规模的多中心临床试验及充足的受试群体来补充相关循证学证据。

近年来,越来越多的研究基于蛋白组学、代谢组学等多组学技术探讨免疫治疗的有效生物学标记,如骨膜蛋白(Periostin)、类胰蛋白酶、白三烯 A4 水解酶(LTA4H)重组蛋白、血清乳铁蛋白等均参与了 AR 的免疫耐受过程。从包括 DNA 甲基化相关的表观遗传学角度及基因水平发掘可能的生物学标志物,也为免疫治疗的临床疗效评价开辟了新思路。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] 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.
- [2] Bousquet J, Schünemann HJ, Togias A, et al. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence[J]. J Allergy Clin Immunol, 2020, 145(1):70-80. e3.
- [3] Shamji MH, Sharif H, Layhadi JA, et al. Diverse immune mechanisms of allergen immunotherapy for allergic rhinitis with and without asthma[J]. J Allergy Clin Immunol, 2022, 149(3):791-801.
- [4] Groh N, von Loetzen CS, Subbarayal B, et al. IgE and allergen-specific immunotherapy-induced IgG4 recognize similar epitopes of Bet v 1, the major allergen of birch pollen[J]. Clin Exp Allergy, 2017, 47(5):693-703.
- [5] Drazdauskaitė G, Layhadi JA, Shamji MH. Mechanisms of Allergen Immunotherapy in Allergic Rhinitis [J]. Curr Allergy Asthma Rep, 2020, 21(1):2.
- [6] Zhang H, Xian M, Shi X, et al. Blocking function of allergen-specific immunoglobulin G, F(ab')<sub>2</sub>, and Fab antibodies prepared from patients undergoing Dermatophagoides pteronyssinus immunotherapy [J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2022, 128(6):689-696.
- [7] Shamji MH, Kappen J, Abubakar-Waziri H, et al. Nasal allergen-neutralizing IgG<sub>4</sub> antibodies block IgE-mediated responses: Novel biomarker of subcutaneous grass pollen immunotherapy [J]. J Allergy Clin Immunol, 2019, 143(3):1067-1076.
- [8] Jiang Z, Xiao H, Liu S, et al. Changes in Immunologic Indicators During Allergen-Specific Immunotherapy for Allergic Rhinitis and Determinants of Variability: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials [J]. Am J Rhinol Allergy, 2021, 35(6):910-922.
- [9] Selb R, Eckl-Dorna J, Neunkirchner A, et al. CD23 surface density on B cells is associated with IgE levels and determines IgE-facilitated allergen uptake, as well as activation of allergen-specific T cells [J]. J Allergy Clin Immunol, 2017, 139(1):290-299. e4.
- [10] Asami T, Sato S, Yanagida N, et al. Formation of IgE-Allergen-CD23 Complex Changes in Children Treated with Subcutaneous Immunotherapy for Japanese Cedar Pollinosis [J]. Int Arch Allergy Immunol, 2021, 182(3):190-194.
- [11] van de Veen W, Stanic B, Wirz OF, et al. Role of regulatory B cells in immune tolerance to allergens and beyond [J]. J Allergy Clin Immunol, 2016, 138(3):654-665.
- [12] Zhou CJ, Xie BL, Han HY, et al. Short-Chain Fatty Acids Promote Immunotherapy by Modulating Immune Regulatory Property in B Cells [J]. J Immunol Res, 2021, 2021:2684361.

- [13] Shamji MH, Kappen J, Abubakar-Waziri H, et al. Nasal allergen-neutralizing IgG<sub>4</sub> antibodies block IgE-mediated responses: Novel biomarker of subcutaneous grass pollen immunotherapy[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 143(3): 1067-1076.
- [14] Matsuda M, Terada T, Tsujimoto N, et al. Regulatory T and B cells in peripheral blood of subcutaneous immunotherapy-treated Japanese cedar pollinosis patients[J]. *Immunotherapy*, 2019, 11(6): 473-482.
- [15] Boonpiyathad T, Sözener ZC, Akdis M, et al. The role of Treg cell subsets in allergic disease[J]. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 2020, 38(3): 139-149.
- [16] Varona R, Ramos T, Escribese MM, et al. Persistent regulatory T-cell response 2 years after 3 years of grass tablet SLIT: Links to reduced eosinophil counts, sIgE levels, and clinical benefit[J]. *Allergy*, 2019, 74(2): 349-360.
- [17] Yao Y, Wang ZC, Wang N, et al. Allergen immunotherapy improves defective follicular regulatory T cells in patients with allergic rhinitis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 144(1): 118-128.
- [18] Terada T, Matsuda M, Inaba M, et al. Sublingual immunotherapy for 4 years increased the number of Foxp3<sup>+</sup> Treg cells, which correlated with clinical effects[J]. *Inflamm Res*, 2021, 70(5): 581-589.
- [19] Yao Y, Chen CL, Wang N, et al. Correlation of allergen-specific T follicular helper cell counts with specific IgE levels and efficacy of allergen immunotherapy[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 142(1): 321-324. e10.
- [20] Sharif H, Acharya S, Dhondalay GKR, et al. Altered chromatin landscape in circulating T follicular helper and regulatory cells following grass pollen subcutaneous and sublingual immunotherapy[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 147(2): 663-676.
- [21] Ihara F, Sakurai D, Yonekura S, et al. Identification of specifically reduced Th2 cell subsets in allergic rhinitis patients after sublingual immunotherapy[J]. *Allergy*, 2018, 73(9): 1823-1832.
- [22] Yilmaz I, Terl M. Asthma management: A new phenotype-based approach using presence of eosinophilia and allergy[J]. *Allergy*, 2017, 72(10): 1587-1589.
- [23] Otsuka K, Otsuka H, Matsune S, et al. Allergen-specific subcutaneous immunotherapy for Japanese cedar pollinosis decreases the number of metachromatic cells and eosinophils in nasal swabs during the pre-season and in season[J]. *Immun Inflamm Dis*, 2020, 8(3): 258-266.
- [24] Xi Y, Deng YQ, Li HD, et al. Diagnostic Value of a Novel Eosinophil Cationic Protein-Myeloperoxidase Test Paper Before and After Treatment for Allergic Rhinitis[J]. *J Asthma Allergy*, 2022, 15: 1005-1019.
- [25] 余文婷, 周玥, 檀慧芳, 等. 血液和鼻分泌物中嗜酸粒细胞和嗜酸粒细胞阳离子蛋白对变应性鼻炎的辅助诊断价值[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2019, 33(11): 1027-1030.
- [26] Shamji MH, Kappen JH, Akdis M, et al. Biomarkers for monitoring clinical efficacy of allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma: an EAACI Position Paper[J]. *Allergy*, 2017, 72(8): 1156-1173.
- [27] Huo M, Tang S, Wang D, et al. Dynamic Changes, Correlation of Basophils, and the Therapeutic Effect in Patients With Allergic Rhinitis During Allergen-specific Immunotherapy[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2022, 36(1): 99-105.
- [28] Caruso M, Cibella F, Emma R, et al. Basophil biomarkers as useful predictors for sublingual immunotherapy in allergic rhinitis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 60: 50-58.
- [29] Gotoh M, Kaminuma O, Nakaya A, et al. Association of Basophil-Expressing Genes with Effectiveness of Sublingual Immunotherapy[J]. *J Nippon Med Sch*, 2020, 87(1): 49-52.
- [30] Polak D, Hafner C, Briza P, et al. A novel role for neutrophils in IgE-mediated allergy: Evidence for antigen presentation in late-phase reactions[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 143(3): 1143-1152. e4.
- [31] Göker AE, Ekincioglu E, Alagöz MH, et al. The association of allergic rhinitis severity with neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratio in adults [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2019, 276(12): 3383-3388.
- [32] Kant A, Terzioğlu K. Association of severity of allergic rhinitis with neutrophil-to-lymphocyte, eosinophil-to-neutrophil, and eosinophil-to-lymphocyte ratios in adults[J]. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2021, 49(5): 94-99.
- [33] Artis D, Spits H. The biology of innate lymphoid cells [J]. *Nature*, 2015, 517(7534): 293-301.
- [34] Doherty TA, Scott D, Walford HH, et al. Allergen challenge in allergic rhinitis rapidly induces increased peripheral blood type 2 innate lymphoid cells that express CD84 [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 133(4): 1203-1205.
- [35] Golebski K, Layhadi JA, Sahiner U, et al. Induction of IL-10-producing type 2 innate lymphoid cells by allergen immunotherapy is associated with clinical response[J]. *Immunity*, 2021, 54(2): 291-307. e7.
- [36] Haruna T, Kariya S, Fujiwara T, et al. Role of whole saliva in the efficacy of sublingual immunotherapy in seasonal allergic rhinitis [J]. *Allergol Int*, 2019, 68(1): 82-89.
- [37] Li H, Lu T, Sun W, et al. Ten-Eleven Translocation (TET) Enzymes Modulate the Activation of Dendritic Cells in Allergic Rhinitis [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2271.

- [20] Rastoldo G, Marouane E, El-Mahmoudi N, et al. L-Thyroxine Improves Vestibular Compensation in a Rat Model of Acute Peripheral Vestibulopathy: Cellular and Behavioral Aspects[J]. *Cells*, 2022, 11(4): 684.
- [21] Bringuier CM, Hatat B, Boularand R, et al. Characterization of Thyroid Hormones Antivertigo Effects in a Rat Model of Excitotoxically-Induced Vestibulopathy[J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 877319.
- [22] Hall CD, Herdman SJ, Whitney SL, et al. Vestibular Rehabilitation for Peripheral Vestibular Hypofunction: An Updated Clinical Practice Guideline From the Academy of Neurologic Physical Therapy of the American Physical Therapy Association[J]. *J Neurol Phys Ther*, 2022, 46(2): 118-177.
- [23] Cullen KE. Vestibular processing during natural self-motion: implications for perception and action[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2019, 20(6): 346-363.
- [24] Carcaud J, Franca de Barros F, Idoux E, et al. Long-Lasting Visuo-Vestibular Mismatch in Freely-Behaving Mice Reduces the Vestibulo-Ocular Reflex and Leads to Neural Changes in the Direct Vestibular Pathway[J]. *eNeuro*, 2017, 4(1): e0290-16
- [25] Battilana F, Steurer S, Rizzi G, et al. Exercise-linked improvement in age-associated loss of balance is associated with increased vestibular input to motor neurons[J]. *Aging Cell*, 2020, 19(12): e13274.
- [26] Sjögren J, Karlberg M, Hickson C, et al. Short-Latency Covert Saccades-The Explanation for Good Dynamic Visual Performance After Unilateral Vestibular Loss? [J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 695064.
- [27] Facchini J, Rastoldo G, Xerri C, et al. Unilateral vestibular neurectomy induces a remodeling of somatosensory cortical maps[J]. *Prog Neurobiol*, 2021, 205: 102119.
- [28] Bhattacharyya N, Gubbels SP, Schwartz SR, et al. Clinical Practice Guideline: Benign Paroxysmal Positional Vertigo(Update)[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2017, 156(3\_suppl): S1-S47.
- [29] Rinaudo CN, Schubert MC, Figtree WVC, et al. Human vestibulo-ocular reflex adaptation is frequency selective[J]. *J Neurophysiol*, 2019, 122(3): 984-993.
- [30] Todd CJ, Schubert MC, Figtree WVC, et al. Incremental Vestibulo-ocular Reflex Adaptation Training Dynamically Tailored for Each Individual[J]. *J Neurol Phys Ther*, 2019, 43: S2-S7.
- [31] Rinaudo CN, Schubert MC, Cremer PD, et al. Comparison of Incremental Vestibulo-ocular Reflex Adaptation Training Versus x1 Training in Patients With Chronic Peripheral Vestibular Hypofunction: A Two-Year Randomized Controlled Trial[J]. *J Neurol Phys Ther*, 2021, 45(4): 246-258.
- [32] Ervin AM, Schubert MC, Migliaccio AA, et al. Incremental Velocity Error as a New Treatment in Vestibular Rehabilitation (INVENT VPT) Trial: study protocol for a randomized controlled crossover trial[J]. *Trials*, 2021, 22(1): 908.
- [33] Muntaseer Mahfuz M, Schubert MC, Todd CJ, et al. The Effect of Visual Contrast on Human Vestibulo-Ocular Reflex Adaptation[J]. *J Assoc Res Otolaryngol*, 2018, 19(1): 113-122.
- [34] Klatt BN, Carender WJ, Lin CC, et al. A Conceptual Framework for the Progression of Balance Exercises in Persons with Balance and Vestibular Disorders[J]. *Phys Med Rehabil Int*, 2015, 2(4): 1044.
- [35] Kal EC, Young WR, Ellmers TJ, et al. Balance capacity influences the effects of conscious movement processing on postural control in older adults[J]. *Hum Mov Sci*, 2022, 82: 102933.
- [36] Sienko KH, Seidler RD, Carender WJ, et al. Potential Mechanisms of Sensory Augmentation Systems on Human Balance Control[J]. *Front Neurol*, 2018, 9: 944.

(收稿日期:2022-12-03 修回日期:2023-01-02)

(上接第 255 页)

- [38] Eljaszewicz A, Ruchti F, Radzikowska U, et al. Trained immunity and tolerance in innate lymphoid cells, monocytes, and dendritic cells during allergen-specific immunotherapy[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 147(5): 1865-1877.
- [39] Meng C, Gu L, Li Y, et al. Ten-eleven translocation 2 modulates allergic inflammation by 5-hydroxymethylcytosine remodeling of immunologic pathways [J]. *Hum Mol Genet*, 2021, 30(21): 1985-1995.

(收稿日期:2022-11-17)