

过敏性结膜炎的过敏原免疫治疗机制及疗效的研究进展

孙学泉^{1*}, 林吉娇^{2*}, 赵雅婷³, 姜雅琴¹, 夏飞⁴

引用: 孙学泉, 林吉娇, 赵雅婷, 等. 过敏性结膜炎的过敏原免疫治疗机制及疗效的研究进展. 国际眼科杂志, 2024, 24(10): 1595-1599.

基金项目: 山东省医药卫生科技发展计划项目 (No. 202007021388)

作者单位:¹(261041) 中国山东省潍坊市, 潍坊眼科医院; ²(635000) 中国四川省达州市中西医结合医院眼科; ³(261000) 中国山东省潍坊市, 山东第二医科大学临床医学院; ⁴(261031) 中国山东省潍坊市, 山东第二医科大学附属医院眼科中心

*: 孙学泉和林吉娇对本文贡献一致。

作者简介: 孙学泉, 硕士, 主治医师, 业务院长, 研究方向: 白内障、眼表疾病; 林吉娇, 硕士, 住院医师, 研究方向: 白内障。

通讯作者: 夏飞, 博士, 副主任医师, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向: 眼底病、眼表疾病. wfxiafei@163.com

收稿日期: 2024-03-22 修回日期: 2024-08-20

摘要

过敏性结膜炎是过敏性眼病最常见的类型, 尤其儿童、青少年发病率逐年上升。药物治疗仅能对部分过敏性结膜炎有效, 且只能短期内缓解症状, 而过敏原免疫治疗是一种有效的治疗方法, 可以显著改善慢性过敏的症状以及疾病的发病病程。该方法在国外已经应用多年, 但在我国尚未见报道。文章将对该治疗方法的有效性机制及几种免疫治疗方法的临床疗效进行综述, 为其下一步在我国的临床应用提供参考。

关键词: 过敏性结膜炎; 免疫治疗; 皮下免疫治疗; 舌下免疫治疗; 淋巴结内免疫治疗

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2024.10.13

Research progress of allergen immunotherapy mechanism and efficacy of allergic conjunctivitis

Sun Xuequan^{1*}, Lin Jijiao^{2*}, Zhao Yating³, Jiang Yaqin¹, Xia Fei⁴

Foundation item: Medical and Health Science and Technology Development Plan Project of Shandong Province (No. 202007021388)

¹Weifang Eye Hospital, Weifang 261041, Shandong Province, China; ²Department of Ophthalmology, Dazhou Integrated Traditional Chinese Medicine and Western Medicine Hospital, Dazhou 635000, Sichuan Province, China; ³School of Clinical Medicine, Shandong Second Medical University, Weifang 261000, Shandong Province, China; ⁴Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Shandong Second Medical University, Weifang 261031, Shandong Province, China

* Co-first authors: Sun Xuequan and Lin Jijiao

Correspondence to: Xia Fei. Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Shandong Second Medical University, Weifang 261031, Shandong Province, China. wfxiafei@163.com
Received: 2024-03-22 Accepted: 2024-08-20

Abstract

• Allergic conjunctivitis is the most common type of allergic eye disease, and the incidence in children and adolescents is increasing year by year. Drug therapy can only relieve some symptoms and only in a short period, while allergen immunotherapy is currently a therapy that can significantly improve the symptoms of chronic allergy and the course of the disease. This method has been used abroad for many years but has yet to be reported in China. The author reviews the effective mechanism and clinical efficiency of allergen immunotherapy and provides a reference for the further clinical application in China.

• KEYWORDS: allergic conjunctivitis; immunotherapy; subcutaneous immunotherapy; sublingual immunotherapy; intralymphatic immunotherapy

Citation: Sun XQ, Lin JJ, Zhao YT, et al. Research progress of allergen immunotherapy mechanism and efficacy of allergic conjunctivitis. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)*, 2024, 24(10): 1595-1599.

0 引言

过敏性结膜炎 (allergic conjunctivitis, AC) 又称为变态反应性结膜炎, 是结膜对外界变应原产生的一种超敏反应, 主要包括 I 型和 IV 型超敏反应。目前全球约 30% 的人群罹患过敏性疾病, 其中 AC 约占普通人群的 6% - 30%^[1]。根据发病机制, AC 可分为五种亚型: 季节性过敏性结膜炎 (seasonal allergic conjunctivitis, SAC)、常年性过敏性结膜炎 (perennial allergic conjunctivitis, PAC)、春季角结膜炎 (vernal keratoconjunctivitis, VKC)、巨乳头性结膜炎 (giant papillary conjunctivitis, GPC) 和特应性角结膜炎 (atopic keratoconjunctivitis, AKC)。其中, SAC 和 PAC 的发生由 I 型超敏反应介导, 表现为结膜 IgE 介导的急性过敏反应; VKC、GPC 和 AKC 为 I 型超敏反应和 IV 型超敏反应共同介导的疾病, 表现为 IgE 介导的急性过敏反应以及效应 T 细胞介导的慢性炎症^[2-3]。

大多数患者伴有变应性鼻炎, 其中 6% 仅有眼部症状。但 44% 的哮喘儿童和 20% 的成人有 AC 的症状。国际儿童哮喘和过敏研究于 1993 年开展, 旨在分析过敏性疾病的地理分布和时间趋势, 其研究结果显示 13-14 岁儿童的鼻结膜炎总体平均患病率为 14.6%。在美国, 年龄 >17 岁的人群中有 40% 患有 AC。在我国, SAC 和 PAC 占所有 AC 患者的 74%。在日本, SAC 的患病率高达 45.4%,

其次是PAC患病率为14.0%^[4]。AC导致患者生活质量显著下降,抗过敏治疗药物(肥大细胞稳定剂、多效抗过敏药物和抗组胺药物)是治疗眼部过敏症的主要药物^[5]。然而,这些疗法只能在短期内缓解症状,而且有一部分患者对常规药物治疗无效。

过敏原免疫疗法(allergen immunotherapy, AIT)是目前临床上公认的治疗变态反应性疾病的有效方法,是唯一可能改变疾病病程并长期缓解症状的疗法。当药物不能缓解症状或患者希望少用药物时,过敏原特异性免疫治疗是另一种选择^[6]。尤其目前在对过敏反应机制认识后,AIT的临床应用不断细化,其有效性和安全性得到了显著提高。目前在国外很多国家,AIT是公认的常规处方,是变应性鼻结膜炎治疗的基本方法之一。本文综述了目前AIT治疗过敏性结膜炎的机制、方法及疗效的研究进展,为未来应用AIT治疗AC提供一定的参考依据。

1 AIT的定义和方式

AIT又称脱敏治疗,是一种针对过敏原的治疗方法,它通过逐步增加针对特定的过敏原提取物,从而逐渐建立耐受性来减弱或消除过敏原的过度反应。按照过敏原刺激方式的不同,可分为皮下免疫治疗(subcutaneous immunotherapy, SCIT)、舌下免疫治疗(sublingual immunotherapy, SLIT)、淋巴结内免疫治疗(intralymphatic immunotherapy, ILIT)、鼻局部免疫治疗(local nasal immunotherapy, LNIT)、口服免疫治疗(oral immunotherapy, OIT)、表皮免疫治疗(epicutaneous immunotherapy, EPIT)、气管免疫治疗(tracheal immunotherapy)、吸入性免疫疗法(inhaled immunotherapy)。其中,SCIT、SLIT和ILIT在AC治疗中应用较多,其他方法多用于全身其他过敏性疾病的治疗^[7]。

2 免疫治疗的机制

对于那些使用常规抗过敏药物后症状持续的AC患者,AIT是一种标准的治疗方法。大量的双盲、安慰剂对照临床研究表明,AIT持续治疗诱导脱敏可以转化为长期的过敏原特异性耐受,在停止治疗后可持续2-3 a^[8-9]。

2.1 AIT对固有免疫反应的影响 到目前为止没有研究表明使用AIT后上皮来源的促炎细胞因子减少,但发现AIT可诱导表达树突状细胞(dendritic cells, DC)DCreg表型的补体成分Iq(C1q)升高,而DC亚群有利于调节性T细胞表型的发展^[10-11]。

2.1.1 AIT对早期反应相的影响 AIT减少了参与早期反应相(early phase responses, EPR)的肥大细胞和嗜碱性细胞介导的效应细胞的浸润。最近一项涉及SCIT治疗过敏的研究表明,治疗1 a后嗜碱性细胞对过敏原的敏感性降低了447倍。在停止治疗1 a后,这一趋势仍然相似。值得注意的是,长期临床疗效与治疗3 wk后嗜碱性细胞敏感性的降低相关,这可能是一个潜在的生物标志物^[12]。一项为期12 mo的随机试验证明,白细胞分化抗原CD203c的表达与SLIT治疗的临床疗效有显著相关性。使用常规药物治疗的对照组出现轻度的嗜碱性粒细胞激活阈值降低,这表明AIT不仅可以治疗疾病,还可以阻止疾病的进展^[13]。最近,一种新的替代表面标记用来评估嗜碱性细胞功能,发现细胞释放的组胺量与细胞内氟铝标记的二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)呈负相关。一项

研究表明,通过测量DAO在嗜碱性粒细胞中的表达水平可以更准确地评估过敏患者对免疫治疗的效果,SCIT和SLIT治疗后均能显著降低嗜碱性粒细胞中DAO的表达水平,这表明它们可抑制嗜碱性粒细胞释放组胺等炎症介质^[14]。

2.1.2 AIT对晚期反应相的影响 晚期反应相(late phase responses, LPR)主要的细胞群是嗜酸性粒细胞和固有淋巴细胞(innate lymphoid cells, ILCs)。ILCs是淋巴系谱系中唯一的固有免疫成分。小鼠模型显示,经过2 mo花粉SLIT治疗后,循环中白介素5阳性的2型固有淋巴细胞(IL-5⁺ ILC2)的比例降低,但不影响ILC激活细胞因子白介素33(interleukin 33, IL-33)和白介素25(interleukin 25, IL-25)的表达^[15]。相比之下,对人体应用4 mo的草花粉(grass pollen, GP) GP-SCIT治疗未能诱导外周血ILC2水平的改变。LaoAraya等报道了AIT对人体循环中ILC2s影响,研究发现在花粉季节SCIT治疗持续8 mo后症状减轻,IL-13⁺ ILC2的水平降低。与无应答组和未治疗组相比,2 a SCIT治疗组的循环ILC2显著下降,ILC1显著升高,最终达到与健康受试者相似的ILC2/ILC1比例。此外,用IL-33和IL-2体外刺激ILC2表明,AIT治疗组的ILC2激活标志物CD69表达降低,但细胞因子分泌水平没有明显变化^[16]。

最近,Morita等^[17]发现一种新的调节ILC亚群(regulatory innate lymphoid cells, ILCreg),证明了在维甲酸(retinoic acid, RA)、IL-2和IL-33存在下,体外诱导由ILC2s衍生的ILCreg亚群,IL-5和IL-13未升高。转录组分析显示ILC2相关基因,如CD294和CD127下调,而CD25和细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4, CTLA-4)表达相反升高,这个新的亚群抑制了过度炎症。ILCreg在AIT诱导耐受性中的潜在作用还有待进一步研究。

2.2 AIT对适应性免疫反应的影响

2.2.1 AIT对辅助型T细胞2和滤泡辅助型T细胞的影响

在进行常规AIT后Th2a和细胞因子减少,AIT与Th1数量、相关趋化因子和IFN- γ 的增加有关。黄花蒿花粉的SLIT治疗早在16 wk临床症状出现缓解,辅助型T细胞2(Th2)比例下降,尽管治疗过程相对较短,但在花粉季节仍然存在对花粉的耐受性^[18-19]。

最近一项研究证实,对草花粉过敏的儿童使用AIT治疗3 a,可以带来持久疗效。停药2 a后,IL-5/IFN- γ 和IL-13/IFN- γ 的低比率与全身和局部耐受相关。I型IFN信号通路相关基因(STAT1, STAT2, IFN- α , IFN- β)显著下调,这些是促进Th1重新启动的基因^[20]。一项多变量分析显示,柳杉花粉症SLIT治疗组CD4⁺T细胞亚群中与凋亡相关的基因表达上调存在差异,这表明诱导程序性细胞死亡是协调所有T细胞亚群平衡的潜在机制,但目前尚不清楚哪些亚群受到了影响^[21]。

AIT治疗前后可以观察到Th2/Th1失衡,无免疫应答者治疗前为高反应性,表现为低水平Th1和高水平Th2并伴有较高水平的IL-5、IL-9和IL-13。相比之下,无免疫应答者表现出较低的反应性。应答组在经历12 mo的SCIT治疗后,Th2细胞比例明显减少^[17-18]。除了影响整个Th2亚群之外,一项1 a的SLIT研究还证实了记忆性

Th2 亚群的减少^[22]。

2.2.2 AIT 对调节性 T 细胞的影响 调节性 T 细胞亚群的诱导是促进耐受性的另一个关键机制,在细胞因子环境和抗原刺激下出现在细胞外周,通过分泌 Th3 亚群 IL-10 和 TGF- β 发挥免疫抑制能力^[23]。特别是 IL-10 有助于效应 T 细胞的失能,并且在诱导过敏原特异性 IgG 的产生中也是至关重要的^[24]。最近,新发现的来自诱导型调节性 T (iTREG) 细胞的 IL-35 对草花粉具有免疫抑制能力。在治疗组中,这一亚群的升高伴随着 IL-35 介导的细胞和体液 Th2 反应的抑制。此外,该细胞因子对 B 细胞中 IgE 的产生具有抑制作用^[25]。

一项研究利用豚草花粉构建 AC 免疫耐受小鼠模型,小鼠免疫耐受建立后,结膜炎症状减轻,P-65、CCL5、IL-17、总 IgE 水平升高,IL-10、CD4⁺、CD25⁺ 表达降低,这一结果表明存在 IL-17/调节性 T 细胞 (Treg) 失衡和 NF- κ B 信号通路激活^[26]。在过敏性疾病中 IL-17 具有促炎和趋化作用,IL-17 的下降是由于 T 淋巴细胞无反应性、活性抑制及克隆性缺失所致。此外,Th17/Treg 比值越高,组织器官的炎症损伤越严重,免疫耐受状态可诱导 Treg 细胞数量和活性增加,降低 Th17/Treg 比值,增强免疫耐受状态,避免因过度免疫反应而导致组织器官受损^[27]。

免疫治疗通过影响机体的免疫反应起到一定的治疗和缓解疾病的作用,同时,很多免疫治疗的疗效评估也采用检测被治疗者体内免疫细胞的变化来实现,当然,还有很多其他的免疫机制需要进一步的发现和研究。

3 AIT 临床疗效的评估

3.1 SCIT SCIT 于 1911 年首次被报道应用过敏原浸液皮下注射治疗花粉症,已作为一种治疗环境过敏症状的方法,尤其是对过敏性鼻炎、结膜炎和哮喘的治疗具有长期的临床疗效,被作为治疗以上疾病的金标准^[28]。儿童时期是进行 SCIT 的理想阶段,此时儿童的免疫系统还未完全成熟,因此鼓励尽早启动 AIT,对于患有中重度过敏疾病的儿童,建议从 5 岁开始接受治疗。

SCIT 被推荐用于 AC 的治疗,并应持续 3-5 a 以诱导持续的临床症状缓解^[1],可分为季前治疗和全年治疗。其中,只有 3 种过敏原(树木、豚草和草)可以作为季节前注射。所有其他常见的过敏原都可以全年治疗,只有有限种类治疗过敏性鼻炎的药物是标准化的:如猫,草花粉,室内尘螨和短豚草等大约十几种。多项研究证实了 SCIT 治疗 AC 是有效的,可明显改善其症状^[29-30]。

一项试验比较了季前 SCIT 和全年 SCIT 治疗,治疗 3 a 后两组患者的眼部症状均较基线显著减轻,但两组间无显著差异。全年 SCIT 治疗组鼻结膜炎症状和抢救性药物使用较低^[31]。SCIT 局限性:(1)有发生过敏反应的可能性,轻者表现为局部红斑和肿胀,严重者危及生命。(2)注射要由专业医生进行,治疗时间长,依从性差,尤其儿童患者对注射会有抵触。因此,不良反应风险、频繁注射和长时间治疗限制了该方法的应用。

3.2 SLIT SLIT 是一种较新的方法,是将过敏原提取液以液体或可溶片剂放在舌下含服,诱导期通常为 3-5 d,第一剂在医生监督下进行,之后自行进行即可,溶片或提取液包括橄榄花粉、顶叶花粉、室内尘螨和草花粉等。建议

连续应用 SLIT,或在花粉季节来临前 2-4 mo 开始治疗效果最佳。

研究表明 SLIT 治疗花粉导致的 AC 可明显改善眼部症状,减少眼部红肿、瘙痒和流泪,而对室内螨虫导致的 AC 治疗无效^[32]。另一项对于儿童和成人的 Meta 分析(包括 42 个随机对照试验,3 958 例患者,平均年龄 29.7 岁)评估了对草花粉、树花粉、房屋尘螨、杂草和猫提取物免疫治疗的反应。在儿童人群中与花粉导致的 AC 相比,总眼部症状和体征显著降低,但在室内尘螨方面没有显著降低^[33]。

SLIT 和 SCIT 比较,SLIT 的优势在于更方便,不需要注射,只有初始剂量是在医院进行,但最佳剂量和治疗时间有待进一步研究^[34]。SLIT 和 SCIT 可以在停止治疗后产生免疫耐受,在严重不良反应方面,SLIT 更具安全性,被认为是一种更加安全、方便的选择,但也有多例关于其过敏反应的报道,因此仍需谨慎使用^[35-36]。

3.3 ILIT 虽然 SLIT 是一种有效非侵入性给药方法,但由于其治疗周期长,降低了患者的依从性^[37]。ILIT 是一种新的免疫治疗方法,在超声引导下将过敏原提取液直接注入腹股沟淋巴结^[38],通常每 4 wk 注射 1 次,3 次注射即可完成治疗,注射后观察 2 h。治疗时间短,更便捷和安全,尤其对青少年和年轻人提高了治疗的依从性。

ILIT 可诱导持久的过敏原耐受,与 SCIT 治疗效果相当,但不良事件更少。一项临床试验对 165 例草粉引起的变应性结膜炎患者进行了 SCIT 和 ILIT 的比较。患者被随机分为两组,一组接受为期 2 mo 的 3 次淋巴内注射,另一组接受为期 3 a 的常规 SCIT。与 SCIT 组相比,ILIT 组的过敏不良反应较少,且均为轻度,而 SCIT 组有 2 例严重过敏反应。与 SCIT 组相比,ILIT 组诱导过敏原耐受的时间(4 mo)明显快于前者(1 a)^[39]。

然而,ILIT 的临床疗效目前仍存在争议。与 SCIT 相比,ILIT 的成功率略低。一方面可能与过敏原注射技术方法有关。与 SCIT 不同,ILIT 需要使用复杂的医疗设备,涉及更高的技术精度,尽管使用了细针和超声波引导,因为目标淋巴结相对较小(0.5-1.5 cm),有时很难穿透淋巴结周围的包膜,可能会导致过敏原给药不足^[40]。另一方面原因可能与注射间隔有关。Witten 等^[41]每 2 wk 注射 1 次过敏原,疗效降低,原因是没有足够的时间产生特异性免疫反应。目前研究强调了正确注射间隔时间的重要性,注射间隔为 4 wk。

ILIT 避免了 SCIT 的缺点(频繁注射、不良事件的高风险和长时间),是一种副作用小、治疗时间短的方法,有望成为一种新型低成本 AIT 治疗方式^[42]。但 ILIT 治疗方案的优化以及临床疗效的评估和免疫机制尚需要更大规模和更长期的研究。

4 AIT 治疗的安全性

AIT 可以通过不同的途径给药,但 SCIT 和 SLIT 是在临床应用和研究中使用最多的^[43-44]。大量临床研究已评估了 SCIT 和 SLIT 的安全性,但在 AIT 过程中,可能会出现局部或全身不良反应。SCIT 的局部不良反应包括注射部位瘙痒、充血和肿胀,SLIT 的局部不良反应包括瘙痒、肿胀、口腔感觉异常和嘴唇肿胀,两者全身不良反应表现为全身性荨麻疹、血管性水肿、急性支气管痉挛、腹痛、腹

泻等。Rodríguez Del Río 等^[45]对儿童和青少年 AIT 治疗期间的全身不良反应进行了大规模临床研究,总共使用 19 699 剂皮下过敏原提取物和 131 550 剂舌下过敏原提取物,SCIT 治疗期间全身不良反应的发生率为 0.11%,90%的全身不良反应发生在过敏原剂量累加阶段,超过 80%的全身不良反应发生在给药后的前 30 min 内,SLIT 的全身不良反应发生率明显较低,为 0.004%。目前的证据表明,如果正确应用 SCIT 和 SLIT,这两种不同给药方式都是相对安全的^[46]。

5 AIT 面临的其他问题

5.1 过敏原的提取与浓度的准确量化

经过化学修饰的过敏原可以吸附到酪氨酸、明矾盐或海藻酸。由于它们的相关性,在 AIT 制剂中应准确量化过敏原。目前,每个生产公司都有已知生物活性的标准内部参考提取物,并具有相应的过敏原含量变异性,缺乏统一的标准仍然是 AIT 的主要局限性之一。国外已标准化的过敏原提取物种类包括:膜翅目毒液、草本植物、室内尘螨、猫毛发等^[47]。中国目前没有统一的标准化体系,且市场上标准化的过敏疫苗有限,对于室外过敏原艾蒿花粉,只有室内尘螨过敏原和舌下产品^[48]。标准化过敏原提取物有利于保证其稳定性和一致性,从而提高安全性和有效性。目前用于鉴定相关过敏原浓度的抗体技术有:放射免疫法(RIA)、酶联免疫吸附法(ELISA)、放射免疫扩散法(RID)或火箭免疫电泳法,但其有效性和准确性仍需改进。

5.2 疗效评估有待标准化

目前对于 AIT 有效性的评估方法有临床症状评分和免疫指标的检测。但用于免疫指标检测的 AIT 标记物的选择缺乏统一的衡量标准,需要进一步的研究来识别和确认生物标志物^[7]。过敏原分子诊断技术提供治疗前有效性预测,可以确定患者是否对主要过敏原或交叉反应分子敏感以便更好地选择需要治疗的患者。此外,分子诊断法可作为 AC 合并呼吸道过敏患儿实施 AIT 早期治疗干预的有效手段^[49-50]。

5.3 患者的依从性有待提高

AIT 可限制过敏性炎症,进而减轻过敏症状,降低疾病严重程度和药物需求,并防止新的致敏发生,存在治疗时间长和过敏反应风险等局限性,但 AIT 仍是唯一能够提供长期治愈可能性的治疗方法。为了解决这个问题,研究主要集中于开发强效佐剂,以增强或调节低剂量的过敏原给药的免疫反应。佐剂的作用方式是增强过敏原的免疫原性,同时在注射部位沉淀过敏原以降低过敏反应的风险、促进过敏原输送以缩短治疗周期,从而提高患者的依从性^[51]。目前市场上使用的新型佐剂(如纳米颗粒、脂质体和 VLP)及其他佐剂(如 MCT、MPL 和 CaP)展现出良好的性能,但是仍然没有找到一种能满足所有标准的理想佐剂,因此持续进行此类研究是至关重要的^[52]。

6 展望

AC 是最常见的过敏性眼病,但仍然没有得到充分的诊断和治疗。对常规抗过敏药物没有反应的患者可以从 AIT 中获益。AIT 治疗虽然有较好的临床疗效,但大多数患者仍面临对症治疗的局限性,治疗不便和安全问题是目前 AIT 没有得到充分利用的重要原因。新型 AIT 的目标是在保持甚至提高疗效的同时提高安全性,缩短 AIT 治疗时间,快速缓解症状,延长 AIT 停止后的疗效。AIT 的前

景已经十分成熟,许多新产品正在开发中。然而,迄今为止的大多数尝试都未能实现这些目标中的一个或多个。对过敏原进行修饰、使用佐剂、纳米技术、生物制剂和益生菌的应用是 AIT 未来发展,提升和完善的重要途径^[53]。

参考文献

- [1] Cox L, Nelson H, Lockey R, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol*, 2011,127(1 Suppl):S1-S55.
- [2] Villegas BV, Benitez-Del-Castillo JM. Current knowledge in allergic conjunctivitis. *Turk J Ophthalmol*, 2021,51(1):45-54.
- [3] Bielory L, Delgado L, Katelaris CH, et al. ICON: Diagnosis and management of allergic conjunctivitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2020,124(2):118-134.
- [4] Miyazaki D, Fukagawa K, Okamoto S, et al. Epidemiological aspects of allergic conjunctivitis. *Allergol Int*, 2020,69(4):487-495.
- [5] 李晓庄,殷文静,范其佩,等.口服氯雷他定联合双氯芬酸钠滴眼液治疗过敏性结膜炎疗效的 Meta 分析. *国际眼科杂志*, 2022,22(4):609-615.
- [6] Lee SP, Shin YS, Kang SY, et al. Recent advances in allergen-specific immunotherapy in humans: a systematic review. *Immune Netw*, 2022,22(1):e12.
- [7] Pajno GB, Bernardini R, Peroni D, et al. Clinical practice recommendations for allergen-specific immunotherapy in children: the Italian consensus report. *Ital J Pediatr*, 2017,43(1):13.
- [8] Penagos M, Durham SR. Allergen immunotherapy for long-term tolerance and prevention. *J Allergy Clin Immunol*, 2022,149(3):802-811.
- [9] Pfaar O, Nell MJ, Boot JD, et al. A randomized, 5-arm dose finding study with a mite allergoid SCIT in allergic rhinoconjunctivitis patients. *Allergy*, 2016,71(7):967-976.
- [10] Gueguen C, Bouley J, Moussu H, et al. Changes in markers associated with dendritic cells driving the differentiation of either TH2 cells or regulatory T cells correlate with clinical benefit during allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*, 2016,137(2):545-558.
- [11] Zimmer A, Bouley J, Le Mignon M, et al. A regulatory dendritic cell signature correlates with the clinical efficacy of allergen-specific sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*, 2012,129(4):1020-1030.
- [12] Schmid JM, Würtzen PA, Siddhuraj P, et al. Basophil sensitivity reflects long-term clinical outcome of subcutaneous immunotherapy in grass pollen-allergic patients. *Allergy*, 2021,76(5):1528-1538.
- [13] Caruso M, Cibella F, Emma R, et al. Basophil biomarkers as useful predictors for sublingual immunotherapy in allergic rhinitis. *Int Immunopharmacol*, 2018,60:50-58.
- [14] Shamji MH, Layhadi JA, Scadding GW, et al. Basophil expression of diamine oxidase: a novel biomarker of allergen immunotherapy response. *J Allergy Clin Immunol*, 2015,135(4):913-921.e9.
- [15] van Rijjt LS, Logiantara A, Canbaz D, et al. Birch pollen-specific subcutaneous immunotherapy reduces ILC2 frequency but does not suppress IL-33 in mice. *Clin Exp Allergy*, 2018,48(11):1402-1411.
- [16] Mitthamsiri W, Pradubongsa P, Sangasapaviliya A, et al. Decreased CRTH2 expression and response to allergen re-stimulation on innate lymphoid cells in patients with allergen-specific immunotherapy. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2018,10(6):662-674.
- [17] Morita H, Kubo T, Rückert B, et al. Induction of human regulatory innate lymphoid cells from group 2 innate lymphoid cells by retinoic acid. *J Allergy Clin Immunol*, 2019,143(6):2190-2201.e9.
- [18] Gómez E, Fernández TD, Doña I, et al. Initial immunological changes as predictors for house dust mite immunotherapy response. *Clin*

Exp Allergy, 2015,45(10):1542–1553.

[19] Lou H, Huang Y, Ouyang Y, et al. Artemisia annua–sublingual immunotherapy for seasonal allergic rhinitis: a randomized controlled trial. *Allergy*, 2020,75(8):2026–2036.

[20] Mattson L, Lentini A, Gawel DR, et al. Potential involvement of type I interferon signaling in immunotherapy in seasonal allergic rhinitis. *J Immunol Res*, 2016,2016:5153184.

[21] Gotoh M, Kaminuma O, Hiroi T, et al. Microarray – based multivariate analysis of the effectiveness of sublingual immunotherapy for cedar pollinosis. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2018,10(5):562–569.

[22] Ihara F, Sakurai D, Yonekura S, et al. Identification of specifically reduced Th2 cell subsets in allergic rhinitis patients after sublingual immunotherapy. *Allergy*, 2018,73(9):1823–1832.

[23] Shevryev D, Tereshchenko V. Treg heterogeneity, function, and homeostasis. *Front Immunol*, 2020,10:3100.

[24] Akdis CA, Blesken T, Akdis M, et al. Role of interleukin 10 in specific immunotherapy. *J Clin Invest*, 1998,102(1):98–106.

[25] Layhadi JA, Eguiluz–Gracia I, Shamji MH. Role of IL–35 in sublingual allergen immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2019, 19(1): 12–17.

[26] Bai MT, Li Y, Hu ZL. Ragweed pollen induces allergic conjunctivitis immune tolerance in mice via regulation of the NF– κ B signal pathway. *Int J Ophthalmol*, 2021,14(7):955–964.

[27] Dehghani M, Kalani M, Golmoghaddam H, et al. Aberrant peripheral blood CD4+ CD25+ FOXP3+ regulatory T cells/T helper–17 number is associated with the outcome of patients with lymphoma. *Cancer Immunol Immunother*, 2020,69(9):1917–1928.

[28] Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy*, 2018,73(4):765–798.

[29] Larenas–Linnemann DE, Epstein T, Ponda P, et al. Gaps in allergen immunotherapy administration and subcutaneous allergen immunotherapy dose adjustment schedules: Need for prospective data. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2020,125(5):505–506.e2.

[30] Zissler UM, Schmidt–Weber CB. Predicting success of allergen–specific immunotherapy. *Front Immunol*, 2020,11:1826.

[31] Tworek D, Bochenska–Marciniak M, Kuprys–Lipinska I, et al. Perennial is more effective than preseasonal subcutaneous immunotherapy in the treatment of seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *Am J Rhinol Allergy*, 2013,27(4):304–308.

[32] Yonekura S, Gotoh M, Kaneko S, et al. Disease–modifying effect of Japanese cedar pollen sublingual immunotherapy tablets. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021,9(11):4103–4116.e14.

[33] Lierl MB. New developments in the treatment of pediatric allergic rhinitis and conjunctivitis. *Pediatr Ann*, 2014,43(8):e192–e200.

[34] Drazdauskaitė G, Layhadi JA, Shamji MH. Mechanisms of allergen immunotherapy in allergic rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2020, 21(1):2.

[35] Chen M, Lin L, Yan M, et al. Characteristics of dust mite sublingual immunotherapy–associated adverse events in the early phase. *Front Med (Lausanne)*, 2022,9:1015032.

[36] Tankersley M, Han JK, Nolte H. Clinical aspects of sublingual

immunotherapy tablets and drops. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2020, 124(6):573–582.

[37] Passalacqua G, Bagnasco D, Canonica GW. 30 years of sublingual immunotherapy. *Allergy*, 2020,75(5):1107–1120.

[38] Hoang MP, Seresirikachorn K, Chitsuthipakorn W, et al. Intralymphatic immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review and meta–analysis. *Rhinology*, 2021,59(3):236–244.

[39] Konradsen JR, Grundström J, Hellkvist L, et al. Intralymphatic immunotherapy in pollen–allergic young adults with rhinoconjunctivitis and mild asthma: a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol*, 2020,145(3):1005–1007.e7.

[40] Hylander T, Larsson O, Petersson–Westin U, et al. Intralymphatic immunotherapy of pollen–induced rhinoconjunctivitis: a double–blind placebo–controlled trial. *Respir Res*, 2016,17:10.

[41] Witten M, Malling HJ, Blom L, et al. Is intralymphatic immunotherapy ready for clinical use in patients with grass pollen allergy? *J Allergy Clin Immunol*, 2013,132(5):1248–1252.e5.

[42] Werner MT, Bosso JV. Intralymphatic immunotherapy for allergic rhinitis: a systematic review and meta–analysis. *Allergy Asthma Proc*, 2021,42(4):283–292.

[43] Bernstein DI, Epstein TG. Safety of subcutaneous allergen immunotherapy. *Allergy Asthma Proc*, 2022,43(4):267–271.

[44] Durham SR, Shamji MH. Allergen immunotherapy: past, present and future. *Nat Rev Immunol*, 2023,23:317–328.

[45] Rodríguez Del Río P, Vidal C, Just J, et al. The European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy (EASSI): a paediatric assessment. *Pediatr Allergy Immunol*, 2017,28(1):60–70.

[46] de Filippo M, Votto M, Caminiti L, et al. Safety of allergen–specific immunotherapy in children. *Pediatr Allergy Immunol*, 2022,33(Suppl 27):27–30.

[47] Nelson HS. Standardized allergen extracts for allergen immunotherapy. *Allergy Asthma Proc*, 2022,43(4):327–332.

[48] Wang C, Bao Y, Chen J, et al. Chinese Guideline on Allergen Immunotherapy for Allergic Rhinitis: The 2022 Update. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2022, 14(6): 604.

[49] Steering Committee Authors, Review Panel Members. A WAO – ARIA – GA2LEN consensus document on molecular – based allergy diagnosis (PAMD@): Update 2020. *World Allergy Organ J*, 2020,13(2):100091.

[50] Wise SK, Damask C, Roland LT, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: Allergic rhinitis – 2023. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2023,13(4):293–859.

[51] Jensen–Jarolim E, Bachmann MF, Bonini S, et al. State–of–the–art in marketed adjuvants and formulations in Allergen Immunotherapy: a position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI). *Allergy*, 2020,75(4):746–760.

[52] Alvaro – Lozano M, Akdis C A, Akdis M, et al. Allergen immunotherapy in children user’s guide. *Pediatric allergy and immunology*, 2020, 31: 1–101.

[53] Pfaar O, Bousquet J, Durham SR, et al. One hundred and ten years of Allergen Immunotherapy: a journey from empiric observation to evidence. *Allergy*, 2022,77(2):454–468.