

特异性口服免疫耐受治疗食物过敏的研究进展

周雪莲, 赵晓东

周雪莲, 赵晓东, 重庆医科大学附属儿童医院肾脏免疫科 重庆市 400014

赵晓东, 教授, 主任医师, 主要从事呼吸道病毒感染与免疫机制、原发性免疫缺陷病基因诊断、免疫调控与疾病、免疫重建等领域的研究。

作者贡献分布: 本文由周雪莲撰写; 赵晓东校审。

通讯作者: 赵晓东, 教授, 主任医师, 博士生导师, 400014, 重庆市渝中区中山二路136号, 重庆医科大学附属儿童医院。

zhaoxd530@yahoo.com.cn

电话: 023-63602136

收稿日期: 2012-01-04 修回日期: 2012-03-30

接受日期: 2012-05-18 在线出版日期: 2012-06-08

Specific oral tolerance induction for the treatment of food allergy

Xue-Lian Zhou, Xiao-Dong Zhao

Xue-Lian Zhou, Xiao-Dong Zhao, Department of Nephro-immunology, the Affiliated Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China

Correspondence to: Xiao-Dong Zhao, Professor, Chief Physician, the Affiliated Children's Hospital of Chongqing Medical University, 136 Zhongshan 2nd Road, Yuzhong District, Chongqing 400014, China. zhaoxd530@yahoo.com.cn

Received: 2012-01-04 Revised: 2012-03-30

Accepted: 2012-05-18 Published online: 2012-06-08

Abstract

The morbidity of food allergy in children has a tendency to increase these years. Double-blind placebo-controlled food challenge (DBPCFC) is the gold standard for the diagnosis of food allergy, and the standard treatment for food allergy is strict food avoidance. However, long-time strict food avoidance is difficult in everyday life, and may lead to malnutrition and even can increase the risk for developing severe anaphylaxis after accidental ingestion. Specific oral tolerance induction (SOTI) is a new and possible way to treat food allergy, which is performed by limited ingestion of the allergen to make the body become unresponsive to it. However, the effectiveness, safety and economic benefit are still controversial, because of the deficiency of DBPCFC. Our paper will introduce the methods and mechanism of SOTI, compare it with traditional treatments for food allergy, and discuss the possibility of clinical use of SOTI.

Key Words: Food allergy in children; Oral tolerance; FoxP3⁺ Treg cells

Zhou XL, Zhao XD. Specific oral tolerance induction for the treatment of food allergy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(16): 1433-1438

摘要

儿童食物过敏(food allergy, FA)发病率有逐年增高趋势, 双盲安慰剂激发试验是诊断食物过敏的金标准, 回避不适宜食物是目前治疗食物过敏的标准方法。但严格的食物回避依从性较差, 可能导致营养不良, 长期饮食回避可增加意外摄入时产生严重过敏反应的风险。特异性口服免疫耐受(specific oral tolerance induction, SOTI)通过口服使患者过敏的蛋白抗原, 刺激机体形成对该抗原无应答状态, 是治疗食物过敏的新方向。由于缺乏双盲安慰剂激发试验, 其有效性、安全性以及经济效益仍受到质疑。本文通过对特异性口服免疫耐受的方法、机制以及与传统治疗方法相比较, 探讨其临床应用可能性。

关键词: 儿童食物过敏; 口服免疫耐受; FoxP3⁺调节性T细胞

周雪莲, 赵晓东. 特异性口服免疫耐受治疗食物过敏的研究进展. *世界华人消化杂志* 2012; 20(16): 1433-1438

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/1433.asp>

0 前言

近年来儿童食物过敏(food allergy, FA)的发生有增加趋势, 其中牛奶和鸡蛋蛋白过敏是儿童食物过敏的主要构成部分, 其发病率因诊断标准及实验设计的不同而异。我国目前尚无食物过敏发病率的统计, 2007-07/2008-07上海儿童医学中心对2 mo-17岁的儿童食物过敏检出率为8.19%^[1], 国外婴儿牛奶过敏发生率为: 丹麦2.22%、芬兰1.90%、挪威4.90%、荷兰2.24%^[2]。食物过敏是指机体摄入外源性蛋白后由免疫机制介导的食物不良反应, 可累及不同的靶器官。常见临床表现有皮肤症状(过敏性皮炎、血管性水肿、湿疹等)、消化系症状(呕吐、腹泻、

■背景资料

儿童食物过敏(FA)发病率有逐年增高趋势, 双盲安慰剂激发试验是诊断食物过敏的金标准, 回避不适宜食物是目前治疗食物过敏的标准方法。但严格的食物回避依从性较差, 可能导致营养不良, 长期饮食回避可增加意外摄入时产生严重过敏反应的风险。

■同行评议者

陈敬贤, 教授, 安徽医科大学微生物学教研室

■研发前沿

特异性口服免疫耐受(SOTI)通过口服使患者过敏的蛋白抗原,刺激机体形成对该抗原无应答状态,是治疗食物过敏的新方向。由于缺乏双盲安慰剂激发试验,其有效性、安全性以及经济效益仍受到置疑。

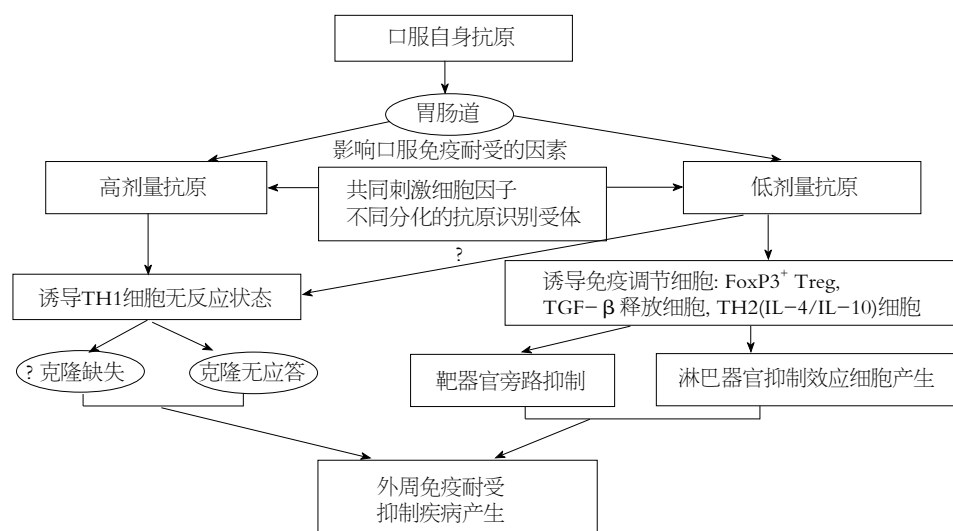


图1 口服免疫耐受的机制。

肠道痉挛等)、呼吸道症状(鼻炎和慢性咳嗽)以及全身症状(精神萎靡、营养不良、过敏性休克)^[3], 给患儿及家庭带来巨大的心理和经济负担, 严重影响生活质量^[4,5]。目前食物过敏的标准治疗方法是严格饮食回避, 特异性口服免疫耐受(specific oral tolerance induction, SOTI)是研究的热点, 最早用于治疗食物过敏是在1908年^[6]。目前报道较多的是对牛奶、鸡蛋、花生过敏的患儿^[7-11], 对鱼、豆类、苹果、白蛋白^[12]过敏患儿的治疗亦有报道, 但其有效性和安全性还需更多对照试验的支持。

1 SOTI的基本概念和理论基础

1.1 SOTI概念 SOTI是指将使患者发生过敏的食物作为抗原, 从极低剂量开始口服, 以后逐渐、缓慢增大剂量直至该食物的日常摄入量, 并维持一段时间, 从而刺激机体形成对该抗原无应答的状态。SOTI的具体操作方法目前尚无统一标准, 主要分为快速SOTI方案^[9]和普通SOTI方案^[10]。

1.2 SOTI产生的肠道免疫学基础 肠道免疫系统是儿童IgE和非IgE介导食物过敏发生的致敏场所。人类小肠黏膜面积约300 m²^[13], 含有大量淋巴组织, 并具有人体80%以上免疫球蛋白分泌细胞^[14]。肠相关淋巴样组织(gut associated lymphoid tissue, GALT)与SOTI的产生关系密切, 包括: 上皮内淋巴细胞(intestinal epithelial lymphocyte, IEL)、固有层淋巴细胞(lamina propria lymphocyte, LPL)、Peyer's Patch(PP)和肠系膜淋巴结(mesenteric lymph nodes, MLN)。食物过敏原进入肠道后被上皮细胞、树突细胞和M细胞吸收,

由抗原提呈细胞(antigen presenting cell, APC)识别后, 通过一系列免疫反应后出现以下3种结果: (1)局部免疫反应: 肠道黏膜分泌非炎症性IgA抗体; (2)全身免疫系统的参与: 血清抗体的产生和体液免疫反应; (3)全身性和/或局部免疫耐受的产生, 从而避免再次接触过敏原诱发过敏反应。Menezes等^[15]的动物实验发现由不含食物蛋白饮食喂养的成年小鼠, GALT未发育、IgA分泌水平低, 血清IgG、IgA水平也低, 证明了食物蛋白的刺激对免疫系统的发育和成熟具有重要作用。因此, SOTI有理由成为食物过敏治疗的最佳手段。

2 SOTI产生机制

SOTI的机制目前尚未研究明确, 主要包括克隆无应答(clonal anergy)、克隆缺失(clonal deletion)、主动抑制(active suppression)和旁路抑制(bystander suppression)。口服抗原的剂量是决定哪种机制产生的主要因素, 低剂量抗原诱导主动抑制和旁路抑制的产生, 大剂量抗原则诱导克隆无应答或克隆缺失(图1^[16])。各种机制在SOTI过程中并非完全独立, 可以同时产生, 但他们又是相互区别, 下面逐一介绍。

2.1 克隆无应答 克隆无应答是指T细胞处于无反应状态, 表现为T淋巴细胞无增殖反应, 选择性地使IL-2、IL-3等细胞因子的分泌减少以及IL-2受体表达的减少。T细胞对抗原的正常反应需要T细胞受体(T cell receptor, TCR, 信号1)及共刺激信号(信号2)的参与。无应答的T细胞即使在信号1与信号2共同存在时也不能释放细胞因子以及产生增殖反应^[17], 但与IL-2共同培养可逆转这种无应答状态^[18], 从而区别于克隆缺失。并且

这种无应答状态无需抗原来维持, 这与适应性耐受有所不同^[19]. 此外, 无应答的T细胞仍具有分泌IL-4、IL-10、INF- γ 和TGF- β 等细胞因子的功能, 因而起到了调节性T细胞的作用^[20]. 这种现象在Hirahara等^[21]的试验中被证实, 他们将免疫耐受小鼠的无应答CD4⁺ T细胞给严重联合免疫缺陷(SCID)小鼠输注后诱导了主动抑制的产生. 因此T细胞无应答与主动抑制并非2个独立过程.

2.2 克隆缺失 克隆缺失是指在某种因素的作用下, 机体特异地清除能与某一特定抗原肽起反应的淋巴细胞, 从而形成某个特定T细胞亚群的克隆缺失的现象. Chen等^[22]的实验发现, 在给T细胞抗原受体转基因小鼠口服卵清蛋白(ovalbumin, OVA)后导致小鼠Peyer's patch的Th1和Th2细胞的缺失. 这种克隆缺失与T细胞凋亡有关^[23]. 有研究显示, 人类肠道黏膜固有层的T细胞对CD2途径刺激后fas所介导的凋亡过程更具敏感性^[24]. 此外, 有学者在肠道淋巴结的某些树突细胞中发现了肠道凋亡细胞碎片^[20]. 因此, 免疫抑制微环境的产生与T细胞凋亡和凋亡细胞被树突细胞清除密切相关^[25].

2.3 主动抑制 主动抑制是抗原作用于GALT中的调节性CD4⁺ T细胞, 分泌抑制性细胞因子诱导免疫抑制. 小剂量口服抗原可诱导主动抑制的产生. 肠道相关APC主要分布于小肠绒毛固有层(LP)、MLN以及Peyer's patches, 对口服免疫耐受产生具有重要作用. LP-APC接受抗原刺激后转移到MLN诱导FoxP3⁺调节性T细胞(FoxP3⁺ Treg)的产生^[23,26], FoxP3⁺ Treg活化后在肠道归巢受体的作用下转移到固有层增殖、蓄积^[21], 从而达到免疫耐受. MLN中CD103⁺树突状细胞(CD103⁺DCs)在TGF- β 和视黄酸(retinoic acid, RA)共同作用下可促进FoxP3⁺ Treg的产生^[14,26]. van Esch等^[27]的动物模型发现, 对部分水解乳清蛋白(partially hydrolyzed whey, pWH)耐受的小鼠MLN中FoxP3⁺ Treg数量较WH过敏组升高, WH及pWH治疗后小鼠的效应性TH2细胞均有下降趋势, 并且将耐受小鼠的肠系膜淋巴结细胞转移到易过敏小鼠体内, 可阻止其急性过敏性皮肤反应的产生. 因此, 有学者认为调节性T细胞, 特别是FoxP3⁺ Treg的主动抑制可诱导口服免疫耐受的产生^[28-31].

2.4 旁路抑制 旁路抑制是指口服抗原后产生的免疫调节细胞可抑制由另一种抗原在其解剖学附近所引起的免疫反应^[20]. 即口服抗原刺激肠

表1 口服免疫耐受的调节

增强	减弱
白介素-2	干扰素- γ
白介素-4, 白介素-10	白介素-12, 白介素-18
寄生虫抗原	CD80过渡表达
抗CD4	抗转移生长因子 β 抗体
抗白介素-12	霍乱毒素
霍乱毒素B亚组	抗单核细胞趋化蛋白-1
脂多糖	炎症性肠病
酪氨酸激酶受体3配体	抗 $\gamma\delta$ 抗体
I型干扰素	移植宿主反应
复乳	环磷酸腺苷, 2'-脱氧鸟苷
持续喂养	雌二醇
转移生长因子 β	

道的调节T细胞发生反应, 促进IL-4、IL-10、TGF- β 的分泌, 这些抗原特异性调节T细胞, 可转移到淋巴器官, 通过抑制效应细胞产生免疫应答而抑制免疫反应, 也可以转移到靶器官, 通过释放非抗原特异性的抑制性细胞因子组织靶器官发生免疫病理反应. 最近的研究发现, APC在信号从口服耐受小鼠的调节性CD4⁺ T细胞转移到识别另一种抗原的幼稚T细胞的过程中起到了桥梁作用. 当这些T细胞识别不同抗原时, 只要APC一致, 口服耐受的记忆性T细胞就可通过IL-4、IL-10作用于APC从而诱导幼稚T细胞分化为能产生相同细胞因子的调节性T细胞^[32]. 类似的, CD8⁺ T细胞参与口服免疫耐受也是通过旁路抑制产生的^[33]. 此外, 许多研究也报道了TGF- β 在旁路抑制中的作用^[34,35], 在用抗TGF- β 抗体处理后则可以阻止旁路抑制的发生.

3 SOTI的调节

动物模型试验显示许多因子都参与了口服免疫耐受的调节, Th1细胞因子(INF- γ)的抑制广泛运用于口服免疫耐受产生的评判标准^[32,36]. 因此任何可抑制Th1或增强Th2、Th3细胞作用的因素都可增强口服耐受(表1^[20]).

4 SOTI与传统食物过敏治疗方法的比较

4.1 严格饮食回避 严格饮食回避是目前食物过敏的标准治疗方法, 但日常生活中很难做到绝对的饮食回避, 有报道显示长期饮食回避可能增加意外摄入过敏原时产生严重过敏反应的风险^[37], 并且过敏原若为日常生活中所需重要营养物质, 可能因长期饮食回避而导致营养不良.

4.2 抗IgE治疗 抗IgE治疗是严重食物过敏反应

■相关报道

对于儿童食物过敏的SOTI治疗, 目前报道较多的是对牛奶、鸡蛋、花生过敏的患儿, 对鱼、豆类、苹果、白蛋白过敏患儿的治疗亦有报道, 但其有效性和安全性还需更多对照试验支持.

■名词解释

特异性口服免疫耐受(SOTI): 将使患者发生过敏的食物作为抗原, 从极低剂量开始口服, 以后逐渐、缓慢增大剂量直至该食物的日常摄入量, 并维持一段时间, 从而刺激机体形成对该抗原无应答的状态。

最有效的治疗措施^[38], 通过增加机体产生过敏反应的阈值而达到治疗目的^[39], 但长期抗IgE治疗将给患者带来沉重的经济负担。

4.3 皮下注射免疫疗法 皮下注射免疫疗法(subcutaneous immune therapy, SCIT)运用于临床已有上百年的历史, 对花粉及膜翅目过敏患者有效, 患者多会产生非IgE介导的症状^[40]。并且最新的一些研究报道指出SCIT发生全身性过敏反应的几率高^[41-43], 因而不推荐作为食物过敏的治疗方法。

4.4 舌下含服免疫疗法 有实验证实舌下含服免疫疗法(sublingual immunotherapy, SLIT)可改善IgE介导的呼吸道疾病临床症状^[44]。通过针刺实验证实, 采用舌下含服免疫疗法2 mo后可增加诱发机体产生客观症状的阈值^[45]。Enrique等^[45]和Kim等^[46]分别对23例榛子过敏及18例花生过敏的患儿进行了随机双盲安慰剂激发试验, 证实了SLIT的有效性和安全性。

4.5 SOTI SOTI适用于那些过敏原为人体所需的重要营养物质, 在日常生活中很难做到严格回避的, 且持续的严重食物过敏患者; 其治疗食物过敏有4种转归: (1)永久耐受, 是最常见也是最期望的结果, 但缺乏双盲安慰剂激发试验的证据, 不能区分是口服耐受还是机体的自然耐受; (2)暂时耐受, 需规律进食来维持免疫耐受; (3)部分耐受, 能到达食物耐受, 但比预计的剂量小; (4)少数患者不能产生耐受。前3者均视为治疗有效, 目前的研究证实SOTI有效率为75%-86%^[12,47], 并且可大大提高患者的生活质量, 同时减少了意外接触过敏原而产生严重过敏反应的风险。Fisher等^[48]关于SOTI的荟萃分析显示SOTI组患者诱导产生耐受后, 发生过敏反应的相对危险度较严格饮食回避组低, 但不具有统计学意义(0.606783; 95%CI 0.317733-1.158791)。当然, SOTI诱导过程中也存在不同程度的不良反应, 据文献报道其发生率在50%-100%之间^[10,12,47,49-53]。

5 SOTI治疗食物过敏存在的问题

5.1 机制 SOTI产生机制是通过增加机体对过敏原的阈值, 还是机体自然耐受过程中的假象, 目前还有争议^[50]。其诱导产生的耐受是永久的还是暂时的, 是否需要长期口服维持剂量才能耐受, 并且最小维持量以及口服频率如何制定, 还需要更多大样本的随机双盲安慰剂激发实验的支持。SOTI适用于IgE或者非IgE介导的食物过敏,

目前也无定论。对其诱导成功后IgE降低和IgG4升高与否尚有一定争议^[49,54-57]。因此, 目前尚不能在血液中找到一个反应口服免疫耐受诱导成功及监测治疗效果的可靠免疫学指标。

5.2 方法 SOTI的具体操作方法, 如初始计量的制定是以皮肤点刺试验为依据还是参考口服激发试验, 诱导时间、维持时间及每次增加的剂量的制定标准, 最佳维持剂量的选择是接近日常摄入量还是采用能够维持机体耐受的最小剂量等问题目前尚缺乏统一标准, 有待进一步研究。

5.3 有效性及安全性 SOTI的诱导期及维持期时间较长, 如何保证良好的依从性是需要解决的问题之一。并且其治疗食物过敏的有效率是否高于严格饮食回避, 尚缺乏双盲安慰剂激发试验的证据。某些抗原的安全范围较窄, 治疗剂量与致敏剂量接近, 有再次诱发食物过敏的风险^[10,52]。

6 结论

随着人群中食物过敏反应发生率的不断升高, 无论从改善患儿生活质量还是减轻家庭及社会经济负担的角度出发, 都迫切希望有一种安全、有效、可行性强的食物过敏治疗方法。SOTI有望成为治疗食物过敏的最佳方法, 但还缺乏大量的随机试验的证实, 因此对其免疫学机制的深入研究将有助于制定一套统一的操作方案, 并确保其有效性及安全性, 为食物过敏的治疗和预防提供新的方向。

7 参考文献

- 1 杨珍, 陈同辛, 周纬. 上海地区720例特应质儿童食物过敏临床分析. 临床儿科杂志 2009; 27: 458-461
- 2 Fiocchi A, Schünemann HJ, Brozek J, Restani P, Beyer K, Troncone R, Martelli A, Terracciano L, Bahna SL, Rancé F, Ebisawa M, Heine RG, Assa'ad A, Sampson H, Verduci E, Bouygue GR, Baena-Cagnani C, Canonica W, Lockey RF. Diagnosis and Rationale for Action Against Cow's Milk Allergy (DRACMA): a summary report. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 1119-1128. e12
- 3 Vandenplas Y, Koletzko S, Isolauri E, Hill D, Oranje AP, Brueton M, Staiano A, Dupont C. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *Arch Dis Child* 2007; 92: 902-908
- 4 Leung TF, Yung E, Wong YS, Li CY, Wong GW. Quality-of-life assessment in Chinese families with food-allergic children. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 890-896
- 5 Miles S, Fordham R, Mills C, Valovirta E, Mugford M. A framework for measuring costs to society of IgE-mediated food allergy. *Allergy* 2005; 60: 996-1003
- 6 Schofield AT. A case of egg poisoning. *Lancet* 1908; 1: 716

- 7 Mansfield L. Successful oral desensitization for systemic peanut allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97: 266-267
- 8 Ojeda P, Ojeda I, Pineda F, Alfaya T, Ojeda JA. Induction of oral tolerance to peanut: a successful home-based protocol. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010; 20: 524-528
- 9 Itoh N, Itagaki Y, Kurihara K. Rush specific oral tolerance induction in school-age children with severe egg allergy: one year follow up. *Allergol Int* 2010; 59: 43-51
- 10 Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Brewe F, Wahn U, Niggemann B, Beyer K. Specific oral tolerance induction in food allergy in children: efficacy and clinical patterns of reaction. *Allergy* 2007; 62: 1261-1269
- 11 Strid J, Thomson M, Hourihane J, Kimber I, Strobel S. A novel model of sensitization and oral tolerance to peanut protein. *Immunology* 2004; 113: 293-303
- 12 Patriarca G, Nucera E, Roncallo C, Pollastrini E, Bartolozzi F, De Pasquale T, Buonomo A, Gasbarrini G, Di Campli C, Schiavino D. Oral desensitizing treatment in food allergy: clinical and immunological results. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 459-465
- 13 Brandtzaeg P. The gut as communicator between environment and host: immunological consequences. *Eur J Pharmacol* 2011; 668 Suppl 1: S16-S32
- 14 Kim JS, Sampson HA. Food allergy: a glimpse into the inner workings of gut immunology. *Curr Opin Gastroenterol* 2012; 28: 99-103
- 15 Menezes JS, Mucida DS, Cara DC, Alvarez-Leite JL, Russo M, Vaz NM, de Faria AM. Stimulation by food proteins plays a critical role in the maturation of the immune system. *Int Immunol* 2003; 15: 447-455
- 16 Weiner HL, Friedman A, Miller A, Khoury SJ, al-Sabbagh A, Santos L, Sayegh M, Nussenblatt RB, Trentham DE, Hafler DA. Oral tolerance: immunologic mechanisms and treatment of animal and human organ-specific autoimmune diseases by oral administration of autoantigens. *Annu Rev Immunol* 1994; 12: 809-837
- 17 Schwartz RH. T cell anergy. *Annu Rev Immunol* 2003; 21: 305-334
- 18 Burks AW, Laubach S, Jones SM. Oral tolerance, food allergy, and immunotherapy: implications for future treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1344-1350
- 19 Choi S, Schwartz RH. Molecular mechanisms for adaptive tolerance and other T cell anergy models. *Semin Immunol* 2007; 19: 140-152
- 20 Faria AM, Weiner HL. Oral tolerance. *Immunol Rev* 2005; 206: 232-259
- 21 Hirahara K, Hisatsune T, Nishijima K, Kato H, Shiho O, Kaminogawa S. CD4+ T cells anergized by high dose feeding establish oral tolerance to antibody responses when transferred in SCID and nude mice. *J Immunol* 1995; 154: 6238-6245
- 22 Chen Y, Inobe J, Marks R, Gonnella P, Kuchroo VK, Weiner HL. Peripheral deletion of antigen-reactive T cells in oral tolerance. *Nature* 1995; 376: 177-180
- 23 Garside P, Steel M, Worthey EA, Kewin PJ, Howie SE, Harrison DJ, Bishop D, Mowat AM. Lymphocytes from orally tolerized mice display enhanced susceptibility to death by apoptosis when cultured in the absence of antigen in vitro. *Am J Pathol* 1996; 149: 1971-1979
- 24 Boirivant M, Pica R, DeMaria R, Testi R, Pallone F, Strober W. Stimulated human lamina propria T cells manifest enhanced Fas-mediated apoptosis. *J Clin Invest* 1996; 98: 2616-2622
- 25 Huang FP, Platt N, Wykes M, Major JR, Powell TJ, Jenkins CD, MacPherson GG. A discrete subpopulation of dendritic cells transports apoptotic intestinal epithelial cells to T cell areas of mesenteric lymph nodes. *J Exp Med* 2000; 191: 435-444
- 26 Rescigno M. Dendritic cells in oral tolerance in the gut. *Cell Microbiol* 2011; 13: 1312-1318
- 27 van Esch BC, Schouten B, de Kivit S, Hofman GA, Knippels LM, Willemsen LE, Garssen J. Oral tolerance induction by partially hydrolyzed whey protein in mice is associated with enhanced numbers of Foxp3+ regulatory T-cells in the mesenteric lymph nodes. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22: 820-826
- 28 Dubois B, Goubier A, Joubert G, Kaiserlian D. Oral tolerance and regulation of mucosal immunity. *Cell Mol Life Sci* 2005; 62: 1322-1332
- 29 Chehade M, Mayer L. Oral tolerance and its relation to food hypersensitivities. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 3-12; quiz 13
- 30 Ozdemir C, Akdis M, Akdis CA. T regulatory cells and their counterparts: masters of immune regulation. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 626-639
- 31 Fukaya T, Takagi H, Sato Y, Sato K, Eizumi K, Taya H, Shin T, Chen L, Dong C, Azuma M, Yagita H, Malissen B, Sato K. Crucial roles of B7-H1 and B7-DC expressed on mesenteric lymph node dendritic cells in the generation of antigen-specific CD4+Foxp3+ regulatory T cells in the establishment of oral tolerance. *Blood* 2010; 116: 2266-2276
- 32 Alpan O, Bachelder E, Isil E, Arnheiter H, Matzinger P. 'Educated' dendritic cells act as messengers from memory to naive T helper cells. *Nat Immunol* 2004; 5: 615-622
- 33 den Haan JM, Bevan MJ. Antigen presentation to CD8+ T cells: cross-priming in infectious diseases. *Curr Opin Immunol* 2001; 13: 437-441
- 34 Miller A, Lider O, Weiner HL. Antigen-driven bystander suppression after oral administration of antigens. *J Exp Med* 1991; 174: 791-798
- 35 al-Sabbagh A, Miller A, Santos LM, Weiner HL. Antigen-driven tissue-specific suppression following oral tolerance: orally administered myelin basic protein suppresses proteolipid protein-induced experimental autoimmune encephalomyelitis in the SJL mouse. *Eur J Immunol* 1994; 24: 2104-2109
- 36 Faria AM, Maron R, Ficker SM, Slavov AJ, Spahn T, Weiner HL. Oral tolerance induced by continuous feeding: enhanced up-regulation of transforming growth factor-beta/interleukin-10 and suppression of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Autoimmun* 2003; 20: 135-145
- 37 Flinterman AE, Knulst AC, Meijer Y, Bruijnzeel-Koomen CA, Pasmans SG. Acute allergic reactions in children with AEDS after prolonged cow's milk elimination diets. *Allergy* 2006; 61: 370-374
- 38 邵洁. 儿童食物过敏的诊治进展. *实用儿科临床杂志* 2008; 23: 643-645
- 39 Leung DY, Sampson HA, Yunginger JW, Burks AW, Schneider LC, Wortel CH, Davis FM, Hyun JD, Shanahan WR. Effect of anti-IgE therapy in patients with peanut allergy. *N Engl J Med* 2003; 348: 986-993
- 40 Miller JB. A double-blind study of food extract injection therapy: a preliminary report. *Ann Allergy* 1977; 38: 185-191
- 41 Oppenheimer JJ, Nelson HS, Bock SA, Christensen F,

同行评价

本综述有很强的理论和实际意义, 对临床上儿童食物过敏相关疾病的治疗提供了较好的参考价值。

- Leung DY. Treatment of peanut allergy with rush immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 256-262
- 42 Nelson HS, Lahr J, Rule R, Bock A, Leung D. Treatment of anaphylactic sensitivity to peanuts by immunotherapy with injections of aqueous peanut extract. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 744-751
- 43 Burks W, Bannon G, Lehrer SB. Classic specific immunotherapy and new perspectives in specific immunotherapy for food allergy. *Allergy* 2001; 56 Suppl 67: 121-124
- 44 Di Rienzo V, Marcucci F, Puccinelli P, Parmiani S, Frati F, Sensi L, Canonica GW, Passalacqua G. Long-lasting effect of sublingual immunotherapy in children with asthma due to house dust mite: a 10-year prospective study. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 206-210
- 45 Enrique E, Pineda F, Malek T, Bartra J, Basagaña M, Tella R, Castelló JV, Alonso R, de Mateo JA, Cerdá-Trias T, San Miguel-Moncin Mdel M, Monzón S, García M, Palacios R, Cisteró-Bahíma A. Sublingual immunotherapy for hazelnut food allergy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with a standardized hazelnut extract. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 1073-1079
- 46 Kim EH, Bird JA, Kulis M, Laubach S, Pons L, Shreffler W, Steele P, Kamilaris J, Vickery B, Burks AW. Sublingual immunotherapy for peanut allergy: clinical and immunologic evidence of desensitization. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 640-646. e1
- 47 Meglio P, Bartone E, Plantamura M, Arabito E, Giampietro PG. A protocol for oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergy* 2004; 59: 980-987
- 48 Fisher HR, du Toit G, Lack G. Specific oral tolerance induction in food allergic children: is oral desensitisation more effective than allergen avoidance?: a meta-analysis of published RCTs. *Arch Dis Child* 2011; 96: 259-264
- 49 Buchanan AD, Green TD, Jones SM, Scurlock AM, Christie L, Althage KA, Steele PH, Pons L, Helm RM, Lee LA, Burks AW. Egg oral immunotherapy in nonanaphylactic children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 199-205
- 50 Longo G, Barbi E, Berti I, Meneghetti R, Pittalis A, Ronfani L, Ventura A. Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 343-347
- 51 Morisset M, Moneret-Vautrin DA, Guenard L, Cuny JM, Frentz P, Hatahet R, Hanss Ch, Beaudouin E, Petit N, Kanny G. Oral desensitization in children with milk and egg allergies obtains recovery in a significant proportion of cases. A randomized study in 60 children with cow's milk allergy and 90 children with egg allergy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2007; 39: 12-19
- 52 Niggemann B, Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Beyer K. Specific oral tolerance induction in food allergy. *Allergy* 2006; 61: 808-811
- 53 Barbi E, Longo G, Berti I, Matarazzo L, Rubert L, Saccari A, Lenisa I, Ronfani L, Radillo O, Ventura A. Adverse effects during specific oral tolerance induction: in home phase. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2012; 40: 41-50
- 54 Vickery BP, Pons L, Kulis M, Steele P, Jones SM, Burks AW. Individualized IgE-based dosing of egg oral immunotherapy and the development of tolerance. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 105: 444-450
- 55 Skripak JM, Nash SD, Rowley H, Brereton NH, Oh S, Hamilton RG, Matsui EC, Burks AW, Wood RA. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of milk oral immunotherapy for cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 1154-1160
- 56 Jones SM, Pons L, Roberts JL, Scurlock AM, Perry TT, Kulis M, Shreffler WG, Steele P, Henry KA, Adair M, Francis JM, Durham S, Vickery BP, Zhong X, Burks AW. Clinical efficacy and immune regulation with peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 292-300, 300. e1-e97
- 57 Varshney P, Jones SM, Scurlock AM, Perry TT, Kemper A, Steele P, Hiegel A, Kamilaris J, Carlisle S, Yue X, Kulis M, Pons L, Vickery B, Burks AW. A randomized controlled study of peanut oral immunotherapy: clinical desensitization and modulation of the allergic response. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 654-660

编辑 张姗姗 电编 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2012年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》被评为中国精品科技期刊

本刊讯 2011-12-02, 中国科学技术信息研究所在北京发布2010年中国科技论文统计结果, 经过中国精品科技期刊遴选指标体系综合评价, 《世界华人消化杂志》被评为2011年度中国精品科技期刊。中国精品科技期刊以其整体的高质量示范作用, 带动我国科技期刊学术水平的提高。精品科技期刊的遴选周期为三年。(编辑部主任: 李军亮 2012-01-01)