

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.05.026

变应性鼻炎患者血清 IL-17、IL-25 及 TNF- α 水平表达及 与病情严重程度关系的研究 *

黄榆岚¹ 邓志华¹ 高思敏¹ 龙 盈¹ 沈 杰¹ 刘淑云²

(1 宜宾市第一人民医院耳鼻喉头颈外科 四川 宜宾 644000; 2 西南医科大学附属医院耳鼻喉头颈外科 四川 泸州 646000)

摘要 目的:探讨变应性鼻炎(AR)患者血清白细胞介素-17(IL-17)、白细胞介素-25(IL-25)及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平表达及与病情严重程度关系。**方法:**选取2016年1月~2018年2月期间宜宾市第一人民医院耳鼻喉头颈外科收治的AR患者79例为AR组,参照世界卫生组织指定的《变应性鼻炎及其对哮喘的影响》中的标准将AR组患者分为轻度组29例、中度组34例、重度组16例,另选取同期我院收治的非AR患者30例为对照组。采用酶联免疫吸附试验检测所有患者的IL-17、IL-25及TNF- α 水平,分别比较对照组与AR组以及不同病情严重程度患者IL-17、IL-25及TNF- α 水平,采用Pearson相关性分析AR患者血清IL-17、IL-25及TNF- α 相关性。**结果:**AR组血清IL-17、IL-25及TNF- α 水平均显著高于对照组,组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。不同病情严重程度的AR患者血清IL-17、IL-25及TNF- α 水平整体比较差异均有统计学意义($P<0.05$),中度组、重度组患者血清IL-17、IL-25及TNF- α 水平均明显高于轻度组患者,且重度组高于中度组,差异有统计学意义($P<0.05$)。经Pearson相关性分析显示,AR患者血清IL-17、IL-25、TNF- α 两两之间均呈正相关($P<0.05$)。**结论:**AR患者血清IL-17、IL-25及TNF- α 呈现异常高表达,并随着患者疾病的加重而升高,且各因子存在一定的相关性,可考虑将其作为临床诊断AR的生物学指标。

关键词:变应性鼻炎;白细胞介素-17;白介素-25;肿瘤坏死因子- α ;相关性

中图分类号:R765.21 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)05-911-04

Serum levels of IL-17, IL-25 and TNF- α in Patients with Allergic Rhinitis and their Relationship with Severity of Illness*

HUANG Yu-lan¹, DENG Zhi-hua¹, GAO Si-min¹, LONG Ying¹, SHEN Jie¹, LIU Shu-yun²

(1 Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Yibin First People's Hospital, Yibin, Sichuan, 644000, China;

2 Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, The Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan, 646000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the expression of serum interleukin-17 (IL-17), interleukin-25 (IL-25) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in patients with allergic rhinitis (AR) and their relationship with severity of illness. **Methods:** 79 patients with AR admitted to the Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery of Yibin First People's Hospital from January 2016 to February 2018 were selected as AR group. According to the standard of allergic rhinitis and its effect on asthma designated by WHO, AR patients were divided into mild group 29 cases, moderate group 34 cases and severe group 16 cases. Another 30 cases of non AR patients in our hospital during the same period were selected as control group. The levels of IL-17, IL-25 and TNF- α in all patients were detected by ELISA. The levels of IL-17, IL-25 and TNF- α in the control group, AR group and patients with different severity were compared respectively. Pearson correlation was used to analyze the correlation between serum IL-17, IL-25 and TNF- α in AR patients. **Results:** The serum levels of IL-17, IL-25 and TNF- α in AR group were significantly higher than those in control group, the difference between groups was statistically significant ($P<0.05$). There were significant differences in serum IL-17, IL-25 and TNF- α levels among AR patients with different severity of illness ($P<0.05$). The serum levels of IL-17, IL-25 and TNF- α in the moderate and severe group were significantly higher than those in the mild group. And the severe group was higher than the moderate group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that serum IL-17, IL-25 and TNF- α were positively correlated in AR patients ($P<0.05$). **Conclusion:** The serum IL-17, IL-25 and TNF- α show abnormal high expression in patients with AR, and they are increased with the aggravation of the disease. And there is a certain correlation between the factors, which can be considered as a biological indicator of clinical diagnosis of AR.

Key words: Allergic rhinitis; Interleukin-17; Interleukin-25; Tumor necrosis factor- α ; Correlation

Chinese Library Classification(CLC): R765.21 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)05-911-04

* 基金项目:四川省卫生厅科研基金项目(120013)

作者简介:黄榆岚(1985-),女,硕士,主治医师,从事耳鼻咽喉头颈方面的研究,E-mail:iwknhn@163.com

(收稿日期:2018-11-12 接受日期:2018-12-06)

前言

变应性鼻炎 (Allergic rhinitis, AR) 是耳鼻咽喉头颈外科的常见病之一, 患者临床症状主要表现为鼻塞鼻痒、流鼻涕、头痛以及嗅觉减退等, 严重者可致劳动力丧失。据统计, AR 发病率极高, 在许多发达国家中约占普通人口的 10%~20%^[1,2]。近年来我国 AR 的发病率亦呈逐年升高趋势, 给我国人民的健康及其生活质量带来严重影响。目前临床有关 AR 的发病机制尚未完全统一, 已有研究证实, AR 与 Th1、Th2 细胞免疫失衡关系密切^[3]。然而最近有研究发现, CD4⁺T 细胞亚群 (Th17) 分泌的白细胞介素 -17 (Interleukin-17, IL-17) 也参与了 AR 的发生、发展过程^[4,5]。肿瘤坏死因子 - α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α) 主要由单核 - 巨噬细胞分泌, 其可诱导中性粒细胞的局部浸润和趋化作用, 同时在 AR 患者中, 其也可以激活嗜酸性粒细胞, 使其释放出毒性物质^[6,7]。白介素 -25 (Interleukin -25, IL-25) 主要由活化 Th2 细胞产生, 可导致嗜酸性粒细胞趋化浸润, 同时可诱导 Th2 细胞产生多种趋化因子, 被认为参与了哮喘患者的变态反应的发生、发展过程^[8], 而相关学者明确提出“同一气道、同一疾病”的观点, 猜测 IL-25 可能参与了 AR 的发生、发展过程^[9]。现临床关于 IL-17、IL-25 及 TNF- α 三种细胞因子联合检测 AR 病情严重程度的相关报道并不多见, 鉴于此, 本研究通过探讨 AR 患者血清 IL-17、IL-25 及 TNF- α 水平表达及与病情严重程度的关系, 以期临床 AR 诊治提供参考, 现作如下报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 1 月~2018 年 2 月期间宜宾市第一人民医院耳鼻咽喉头颈外科收治的 AR 患者 79 例为 AR 组。纳入标准: (1) 所有患者均符合中华医学会耳鼻咽喉科制定的《AR 诊断和治疗指南》^[10]中有关 AR 的相关诊断标准; (2) 皮肤点刺试验和血清特异性免疫球蛋白 E (Immunoglobulin E, IgE) 检测结果均显示为阳性; (3) 入院前半月内未接受过抗组胺、免疫等药物治疗; (4) 患者及其家属知情本研究并已签署同意书。排除标准: (1) 伴有鼻窦炎、哮喘等疾病者; (2) 合并有急慢性感染性鼻

腔疾病、血管运动性鼻炎者; (3) 合并心肝肺肾等重要脏器功能障碍者; (4) 合并有精神疾病不能配合本次研究者。AR 组患者中男 39 例, 女 40 例, 年龄 22~64 岁, 平均 (43.92 $\pm$ 4.02) 岁; 体质指数 (BMI) 20.4~23.9 kg/m², 平均 (22.70 $\pm$ 0.43) kg/m²。参照世界卫生组织制定的《变应性鼻炎及其对哮喘的影响》^[11]中的标准将 AR 组患者分为轻度组 29 例、中度组 34 例、重度组 16 例。另选取同期我院收治的非 AR 患者 30 例为对照组, 其中男 14 例, 女 16 例, 年龄 22~65 岁, 平均 (44.23 $\pm$ 3.50) 岁; BMI 20.5~24.3 kg/m², 平均 (22.81 $\pm$ 0.32) kg/m²。两组患者一般资料比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 组间可比, 本研究已获得医院伦理学委员会批准同意。

1.2 检测方法

所有患者均于入院第二天抽取清晨空腹静脉血 4 mL, 以 3000 r/min 的速率离心 10 min, 离心半径为 8 cm, 取上清液, 并将其于 -70℃ 冰箱中保存待测。采用酶联免疫吸附试验分别检测 IL-17、IL-25、TNF- α 水平, 试剂盒均购自深圳晶美生物科技有限公司, 按照试剂盒说明进行操作。

1.3 观察指标

比较 AR 组与对照组血清 IL-17、IL-25 及 TNF- α 水平; 比较不同病情严重程度的 AR 患者血清 IL-17、IL-25 及 TNF- α 水平; 采用 Pearson 相关性分析 AR 患者血清 IL-17、IL-25 及 TNF- α 相关性。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 25.0 统计学软件进行统计学处理。计数资料以 % 表示, 实施 χ^2 检验, 计量资料以均值 $\pm$ 标准差表示, 多组数据应用单因素方差分析, 两组数据应用 t 检验, 采用 Pearson 相关性分析 AR 患者血清 IL-17、IL-25 及 TNF- α 相关性, 检验标准设置为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 AR 组与对照组血清 IL-17、IL-25 及 TNF- α 水平比较

AR 组血清 IL-17、IL-25 及 TNF- α 水平均显著高于对照组, 组间比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 1。

表 1 AR 组与对照组血清 IL-17、IL-25 及 TNF- α 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum IL-17, IL-25 and TNF- α levels between group AR and control group ($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	IL-17 (pg/mL)	IL-25 (ng/L)	TNF- α (ng/mL)
Control group	30	74.33 $\pm$ 28.08	67.28 $\pm$ 13.21	0.71 $\pm$ 0.16
AR group	79	131.06 $\pm$ 25.16	191.89 $\pm$ 37.66	3.33 $\pm$ 0.57
t	-	10.181	17.671	24.744
P	-	0.000	0.000	0.000

2.2 不同病情严重程度的 AR 患者血清 IL-17、IL-25 及 TNF- α 水平比较

不同病情严重程度的 AR 患者血清 IL-17、IL-25 及 TNF- α 水平整体比较差异均有统计学意义 ($P<0.05$), 中度组、重度组患者血清 IL-17、IL-25 及 TNF- α 水平均明显高于轻度组患者,

且重度组高于中度组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 详见表 2。

2.3 AR 患者血清 IL-17、IL-25 及 TNF- α 水平相关性分析

经 Pearson 相关性分析显示, AR 患者血清 IL-17、IL-25 及 TNF- α 两两之间均呈正相关 ($r=0.635$ 、 0.578 、 0.522 , $P=0.000$ 、 0.000 、 0.000)。

表 2 不同病情严重程度的 AR 患者血清 IL-17、IL-25 及 TNF- α 水平比较($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of serum levels of IL-17 IL-25 and TNF- α with different severity of illness($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	IL-17(pg/mL)	IL-25(ng/L)	TNF- α (ng/mL)
Mild group	29	101.47 $\pm$ 20.18	121.14 $\pm$ 38.37	1.54 $\pm$ 0.29
Moderate group	34	136.85 $\pm$ 25.12*	193.51 $\pm$ 31.46*	3.68 $\pm$ 0.82*
Severe group	16	172.38 $\pm$ 34.35**	316.69 $\pm$ 49.53**	5.85 $\pm$ 1.01**
F	-	40.987	135.425	189.487
P	-	0.000	0.000	0.000

Note: compared with mild group, *P<0.05; compared with moderate group, **P<0.05.

3 讨论

AR 是指患者吸入或摄入含有致敏成分的物质(即变应原)而产生的鼻黏膜非感染性炎症性疾病。当变应原进入机体后,其将促使浆细胞产生 sIgE,而 sIgE 可与肥大细胞以及嗜碱性粒细胞表面的 IgEFc 受体结合并产生桥联反应,从而使得肥大细胞、嗜碱性粒细胞释放大量的细胞因子,这些细胞因子作用于鼻黏膜而导致患者发生毛细血管扩张、腺体分泌增加以及血管通透性增加等过敏反应,最终引发 AR^[12-14]。由于 AR 属于无生命危险的一类疾病,因此,医患双方对于此类疾病均不够重视。但当 AR 发生时,患者常伴有鼻塞、鼻痒、阵发性喷嚏等临床症状,严重时将导致患者嗅觉减退和劳动力丧失,对患者生活和工作都将造成严重影响,因此,及时了解 AR 患者病情严重程度具有积极的临床意义^[15,16]。以往临床常采用症状评分对 AR 患者的病情严重程度进行评估,但由于 AR 临床症状将引发患者产生较大的不适情绪,从而影响患者临床感知,进而导致部分患者可能会过度表达临床症状,由此误导了医师对 AR 患者病情严重程度的判断^[17,18],因此,需选用更加客观的生物学指标来评价 AR 患者病情。

本次研究结果显示,AR 组血清 IL-17、IL-25 及 TNF- α 水平均显著高于对照组,且随着 AR 病情严重程度的增加,IL-17、IL-25 及 TNF- α 水平亦呈升高趋势,表明 IL-17、IL-25 及 TNF- α 参与着 AR 的疾病进展,且在 AR 患者体内呈现高表达,可见上述三种指标可作为 AR 病情严重程度的生物学指标。IL-17 主要是由 Th17 细胞产生,是一种强大的前炎症细胞因子,具有促炎、趋化等多重生物学特征,目前认为,IL-17 发挥生物学作用主要是通过 NF- κ B-DNA 途径以及 MAP 激酶途径^[19]。已有多项研究表明,IL-17 与气道变应性疾病的发生机制有着密切联系^[20,21]。涂国华等研究结果显示,哮喘患者的痰液及血清中的 IL-17 表达水平均明显升高,且其水平随着气道高反应性严重程度的增加而升高^[22]。相关动物实验研究显示,通过建立 AR 大鼠模型发现,其 IL-17 水平明显高于正常对照组,进行相关激素干预后,其水平显著下降,表明 IL-17 在 AR 中扮演着重要角色^[23]。TNF- α 是由活化的单核-巨噬细胞产生的一类细胞毒性蛋白,其参与了机体一系列免疫反应,同时可发挥机体调节作用,机体内适量的 TNF- α 水平可对机体起到保护作用,但过量则会引发炎症反应,造成组织器官损害^[24]。TNF- α 在变应性炎症中可吸引嗜酸性粒细胞聚集,激活嗜酸性粒细胞释放细胞毒性物质^[25]。陈燕等人的研究显示^[26],TNF- α 在血管内皮

细胞以及鼻粘膜腺体的表达显著上升,提示其可能参与了 AR 的病理过程。也有学者研究认为^[27],鼻粘膜中 TNF- α 过量表达,导致血管通透性增加,从而将诱导细胞间、内皮细胞间黏附分子表达,导致嗜中性粒细胞、嗜酸性粒细胞等黏附于血管内皮细胞,进而引发鼻腔黏膜水肿、损伤。IL-25 主要由 Th2 细胞产生,既往研究表明其与 IL-17 有显著的同源性^[28]。相关研究表明 IL-25 在支气管哮喘中促进 I 型变态反应,在变态反应中,IL-25 可促进炎症因子分泌,增强 Th2 型免疫应答,导致嗜酸性粒细胞浸润^[29,30]。经 Pearson 相关性分析显示,AR 患者血清 IL-17、IL-25 及 TNF- α 两两之间均呈正相关,提示 IL-17、IL-25 及 TNF- α 可能发挥协同作用。具体而言,IL-17、IL-25 均属于 IL-17 细胞因子家族,均可通过促进前炎症细胞因子释放进而扩大炎症级联反应,进而可以刺激 TNF- α 的分泌,三者在 AR 患者中共同作用,加快了 AR 疾病的进展。

综上所述,血清 IL-17、IL-25 及 TNF- α 水平可较为准确的反应 AR 患者的病情严重程度,且三者具有一定的相关性,提示上述指标均参与着 AR 疾病的发生、发展过程,可考虑将其作为临床诊断 AR 的生物学指标,以为临床诊治作出更为准确的评估。

参考文献(References)

- [1] 王玮豪,黄雪琨,陈壮桂,等.广州地区变应性鼻炎与非变应性鼻炎临床特征的研究[J].中国耳鼻咽喉头颈外科,2016,23(9): 533-536
- [2] Patel O, Syamlal G, Henneberger PK, et al. Pesticide use, allergic rhinitis, and asthma among US farm operators [J]. J Agromedicine, 2018, 23(4): 327-335
- [3] 庞权,白素娟,闫佩毅,等.变应性鼻炎患者外周血中 Tr1/Th3 细胞的检测和分析[J].现代生物医学进展,2014,14(18): 3509-3512
- [4] Gu ZW, Wang YX, Cao ZW. Neutralization of interleukin-17 suppresses allergic rhinitis symptoms by downregulating Th2 and Th17 responses and upregulating the Treg response[J]. Oncotarget, 2017, 8(14): 22361-22369
- [5] 符涛,张先喜.变应性鼻炎患者 Th17/Treg 细胞比例与病情严重程度的相关性分析[J].广西医科大学学报,2018,35(3): 369-372
- [6] Guo-Zhu H, Xi-Ling Z, Zhu W, et al. Therapeutic potential of combined anti-IL-1 β IgY and anti-TNF- α IgY in guinea pigs with allergic rhinitis induced by ovalbumin[J]. Int Immunopharmacol, 2015, 25(1): 155-161
- [7] Lee HJ, Kim B, Im NR, et al. Decreased expression of E-cadherin and ZO-1 in the nasal mucosa of patients with allergic rhinitis: Altered regulation of E-cadherin by IL-4, IL-5, and TNF-alpha [J]. Am J Rhi-

- nol Allergy, 2016, 30(3): 173-178
- [8] Nakanishi W, Yamaguchi S, Matsuda A, et al. IL-33, but not IL-25, is crucial for the development of house dust mite antigen-induced allergic rhinitis[J]. PLoS One, 2013, 8(10): e78099
- [9] 李琳, 董震, 朱冬冬, 等. 2012 年第二届“同一气道 同一疾病”专题学术论坛纪要 [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2012, 47(12): 1048-1049
- [10] 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. 变应性鼻炎诊断和治疗指南(2015 年, 天津)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016, 51(1): 20-24
- [11] 程雷, 张罗. 变应性鼻炎及其对哮喘的影响(ARIA)2010 年修订版解读[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2011, 46(5): 437-440
- [12] Li L, Wang R, Cui L, et al. Efficacy of montelukast as prophylactic treatment for seasonal allergic rhinitis[J]. Ear Nose Throat J, 2018, 97(7): E12-E16
- [13] Cvetkovski B, Tan R, Kritikos V, et al. A patient-centric analysis to identify key influences in allergic rhinitis management [J]. NPJ Prim Care Respir Med, 2018, 28(1): 34
- [14] Collado-Chagoya R, Hernández-Romero J, Elíosa-Alvarado GA, et al. Non-allergic rhinitis with eosinophilic syndrome Case report [J]. Rev Alerg Mex, 2018, 65(3): 230-235
- [15] Shaha A, Mizuguchi H, Kitamura Y, et al. Effect of Royal Jelly and Brazilian Green Propolis on the Signaling for Histamine H1 Receptor and Interleukin-9 Gene Expressions Responsible for the Pathogenesis of the Allergic Rhinitis[J]. Biol Pharm Bull, 2018, 41(9): 1440-1447
- [16] Sakat MS, Kilic K, Kandemir FM, et al. The ameliorative effect of berberine and coenzyme Q10 in an ovalbumin-induced allergic rhinitis model[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2018, 275(10): 2495-2505
- [17] Restimulia L, Pawarti DR, Ekorini HM. The Relationship between Serum Vitamin D Levels with Allergic Rhinitis Incidence and Total Nasal Symptom Score in Allergic Rhinitis Patients [J]. Open Access Maced J Med Sci, 2018, 6(8): 1405-1409
- [18] Kim YE, Son MJ, Jung SY, et al. Socheongryong-tang for improving nasal symptoms associated with allergic rhinitis: A study protocol for a randomized, open-label, cetirizine controlled, clinical trial [J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(34): e11812
- [19] Ariaee N, Ghorbani J, Panahi M, et al. Oral Administration of Zataria multiflora Extract Decreases IL-17 Expression in Perennial Allergic Rhinitis[J]. Rep Biochem Mol Biol, 2018, 6(2): 203-207
- [20] Elazab SZ, Hessem WF. Effect of Allergen Specific Immunotherapy on Serum levels of IL-17 and IL-35 in Allergic Rhinitis Patients[J]. Egypt J Immunol, 2017, 24(2): 101-107
- [21] Aly MAG, El Tabbakh MT, Heissam WF, et al. The study of a possible correlation between serum levels of interleukin 17 and clinical severity in patients with allergic rhinitis [J]. Allergy Rhinol (Providence), 2017, 8(3): 126-131
- [22] 涂国华, 钱金强, 易阳, 等. 小剂量依托红霉素对哮喘患儿痰液中中性粒细胞及血清白介素 -8、白介素 -17 的影响 [J]. 临床儿科杂志, 2012, 30(5): 431-434
- [23] 刘敏, 张大铮, 李昕蓉, 等. 穴位埋线调节变应性鼻炎大鼠鼻黏膜免疫微环境的研究[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2016, (1): 9-13
- [24] Ramakrishnan VR, Gonzalez JR, Cooper SE, et al. RNA sequencing and pathway analysis identify tumor necrosis factor alpha driven small proline-rich protein dysregulation in chronic rhinosinusitis[J]. Am J Rhinol Allergy, 2017, 31(5): 283-288
- [25] Babić Ž, Sabolić Pipinić I, Varnai VM, et al. Associations of TNF- α -308G>A, TNF- α -238G>A, IL-1 α -889C>T and IL-10-1082G>A Genetic Polymorphisms with Atopic Diseases: Asthma, Rhinitis and Dermatitis[J]. Int Arch Allergy Immunol, 2016, 169(4): 231-240
- [26] 陈燕, 南丽红, 向青, 等. 醒鼻凝胶剂对变应性鼻炎豚鼠胸腺基质淋巴细胞生成素表达的影响[J]. 中医学报, 2015, (8): 1163-1165
- [27] Fuertes E, Brauer M, MacIntyre E, et al. Childhood allergic rhinitis, traffic-related air pollution, and variability in the GSTP1, TNF, TLR2, and TLR4 genes: results from the TAG Study [J]. J Allergy Clin Immunol, 2013, 132(2): 342-352.e2
- [28] Li Z, Wang H, Liu L. Interleukin-25 Enhances Allergic Inflammation through p38MAPK and NF- κ B Pathways in Mouse Models of Allergic Rhinitis[J]. Iran J Allergy Asthma Immunol, 2014, 13(6): 412-419
- [29] Yao XJ, Liu XF, Wang XD. Potential Role of Interleukin-25/Interleukin-33/Thymic Stromal Lymphopoietin-Fibrocyte Axis in the Pathogenesis of Allergic Airway Diseases [J]. Chin Med J (Engl), 2018, 131(16): 1983-1989
- [30] Lam EP, Kariyawasam HH, Rana BM, et al. IL-25/IL-33-responsive TH2 cells characterize nasal polyps with a default TH17 signature in nasal mucosa[J]. J Allergy Clin Immunol, 2016, 137(5): 1514-1524