

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.03.028

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220927.1337.020.html>(2022-09-28)

细胞因子对噬血细胞综合征影响的研究进展*

王敏^{1,2}综述,王娅婕^{1,2},杨同华^{1,2△}审校

(1. 昆明理工大学医学院,昆明 650500;2. 云南省第一人民医院血液科,昆明 650032)

[摘要] 噬血细胞综合征(HLH)是体内炎症细胞因子过度分泌造成身体多器官多组织损伤的一系列综合征。临床上选择的治疗主要参考 HLH-1994 与 HLH-2004 方案,但患者的生存情况仍不理想。在 HLH 病程中,不同水平的细胞因子有助于早期诊断及预后判断。目前已经证实,白细胞介素(IL)-6、IL-10、IL-18、干扰素- γ 在 HLH 患者中过量表达,且提示预后不良。根据细胞因子在 HLH 发生、发展中的作用,研发具有针对性的治疗手段,这在改善患者预后、减少并发症等方面具有巨大潜力。该文主要就细胞因子类生物标志在 HLH 发生、发展、预后中的研究进展进行综述。

[关键词] 噬血细胞综合征;细胞因子;治疗;预后;危险因素

[中图分类号] R599 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2023)03-0456-05

Research progress on the effect of cytokines on hemophagocytic syndrome*

WANG Min^{1,2}, WANG Yajie^{1,2}, YANG Tonghua^{1,2△}

(1. School of Medicine, Kunming University of Science and Technology, Kunming, Yunnan 650500, China; 2. Department of Hematology, First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming, Yunnan 650032, China)

[Abstract] Hemophagocytic syndrome (HLH) is a series of syndromes that damage multiple organs and tissues caused by excessive secretion of inflammatory factors in the body. The clinically selected treatment mainly refers to HLH-1994 and HLH-2004, but the survival of patients is still not ideal. Studies have shown that different levels of cytokines in the course of HLH are helpful for early diagnosis and prognosis. It has been confirmed that IL-6, IL-10, IL-18, and IFN- γ are overexpressed in HLH patients and indicate poor prognosis. Targeted treatments based on the role of cytokines in the occurrence and development of HLH have great potential in improving patient prognosis and reducing complications. This article reviewed the research progress of cytokine biomarkers in the occurrence, development, and prognosis of HLH.

[Key words] hemophagocytic syndrome; cytokines; therapy; prognosis; risk factors

噬血细胞综合征(HLH)又称噬血细胞性淋巴组织细胞增生症,其主要临床表现为持续性高热、肝脾肿大、两系以上血细胞减少、高甘油三酯血症、低纤维蛋白原血症、凝血功能异常、血清铁蛋白增高、各种细胞因子和可溶性白细胞介素(IL)-2 受体水平升高等。根据不同的触发因素,可将 HLH 主要分为原发性噬血细胞综合征(pHLH)和继发性噬血细胞综合征(sHLH)。pHLH 由调节自然杀伤细胞和细胞毒性 T 淋巴细胞颗粒依赖性细胞毒性的基因突变和原发性免疫缺陷病引起,以儿童发病为主^[1];sHLH 的潜在机制是由自然杀伤细胞和 T 淋巴细胞产生颗粒介导的细胞毒性受损,导致抗原驱动的持久免疫系统激

活,持续扩大的炎症反应最终形成炎症风暴,促成 sHLH^[2]。一项关于中国 2019 年 HLH 的整体流行病学状况研究表明,中国 HLH 总体发病率约为 1.04/10 万,其中儿童(≤ 18 岁)占 65.40%,成人(> 18 岁)占 34.60%,EB 病毒感染相关性 HLH 占 45%^[3]。HLH 发病迅速,病情严重,致死率高。细胞因子风暴是两者的共同特点。已有研究表明,细胞因子在 HLH 的诊断与鉴别诊断,以及反映患者治疗状态及预后等方面起着重要作用^[4-8]。糖皮质激素、环孢素和细胞毒性药物是 HLH 治疗的主要药物,近年通过阐明细胞因子在 HLH 中的关键作用,已有了全新的靶向细胞因子治疗药物,这些治疗包括细胞因子

* 基金项目:国家自然科学基金项目(82070173);云南省临床医学中心开放课题(2019LCZXKF-XY11,2021LCZXXF-XY09)。 作者简介:王敏(1997-),在读硕士研究生,主要从事血液系统疾病方面的研究。 △ 通信作者,E-mail: ynanblood@aliyun.com。

阻断剂、细胞因子信号下游靶点(如 Janus 激酶)抑制剂等,各种细胞因子之间错综复杂的网络结构使多种细胞因子联合治疗效果更好^[9-12]。尽管出现了新的治疗方法,使患者病情得到改善,但预后及存活率仍旧较低,进一步提高 HLH 的疗效具有重要意义。本研究对细胞因子类生物标志对 HLH 患者影响的最新研究进展进行综述,以期对 HLH 的诊断、治疗、预后评估提供参考。

1 IL

1.1 IL-2

IL-2 是一种 T 细胞自分泌生长因子,不同的 IL-2 水平介导不同的免疫反应。IL-2 受体 α 链(CD 25)在免疫激活过程中裂解并形成可溶性 IL-2 受体(sIL-2R),可抑制 IL-2 介导 STAT 5 在调节性 T 细胞(Treg 细胞)中的磷酸化,导致 Treg 细胞产生功能障碍、数量减少^[13]。此外,IL-2 信号失调可致 CD8⁺ T 细胞活性升高,驱动 HLH 的炎性特征发展^[14]。因此,IL-2 可通过以上途径过度激活免疫反应,促进 HLH 的发生、发展,但具体作用机制仍需继续探索。已有研究表明,限制 CD8⁺ T 细胞 IL-2 的耗尽可能恢复 Treg 细胞数量,抑制炎症状态,延长生存期^[14],这或许能用在 HLH 患者的临床治疗。sIL-2R 是 HLH 患者 T 细胞活化的早期指标,不仅是诊断成人 HLH 的敏感指标,而且较高水平的 sIL-2R 还与病情缓解状态及治疗反应密切相关^[13,15]。除了已被纳入诊断标准的 sIL-2R 外,还发现淋巴瘤相关的 HLH 患者初诊及治疗后,血清 IL-2 水平有助于判断其病情严重程度及预后^[16]。目前,一项针对基因多态性分型检测的研究表明,IL-2RA 基因 rs2104286 AA 基因型、A 等位基因可能是儿童 EBV-HLH 的易感危险因素^[17]。可见 IL-2 在 HLH 的鉴别、预后方面的价值是值得进一步探讨。

1.2 IL-6

IL-6 主要来源于单核巨噬细胞,可以通过调节促炎和抗炎作用来控制炎症反应。血清来源的游离 IL-6 招募 gp80 和 gp80/IL-6 复合物产生抗炎作用,同时激活细胞 gp130 诱导 STAT-3、ERK-1/2 和磷脂酰肌醇 3-激酶等信号通路活化,产生促炎作用^[18]。促炎信号通路占优势时会促进 T 细胞迁移,减少凋亡,增强 T 细胞毒性,抑制 Treg 细胞分化^[19],这与 IL-2 影响 HLH 的机制相似。在系统性自身炎症性疾病或朗格汉斯细胞组织细胞增生症诱发的 HLH 中,IL-6 水平较高;而在 EBV-HLH 中,IL-6 水平较低,同干扰素- γ (IFN- γ)、IL-10 的组合比值可以更好地确定潜在的疾病^[20],多种细胞因子水平比值较单一细胞因子水平更有意义。在儿童 HLH 患者中,低水平的 IL-6 往往提示预后较好^[21],但 IL-6 对 HLH 患者的诊断、预后方面的价值和相关机制仍需要更多研究来证实。在

治疗上,Tocilizumab(IL-6 抑制剂,一种人源化的抗 IL-6 单克隆抗体),可通过阻断 IL-6 介导的信号传导来治疗 HLH,在 sHLH 的治疗上发挥着积极作用^[12]。这进一步表明,IL-6 的相关研究能为改善 HLH 的治疗效果及预后提供新途径。

1.3 IL-10

IL-10 是一种来源广泛的细胞因子,既有免疫刺激作用又有免疫抑制作用。其通过与 IL-10 Ra 和 IL-10 Rb 结合,激活以 JAK1-TYK2-STAT3 为主的信号级联,最终诱导 STAT3 延迟激活 p38MAPK,导致促炎细胞因子 mRNA 和蛋白水平降低^[22]。另外,IL-10 也可直接作用于 T 细胞,抑制其增殖和细胞因子(如 IL-1 β 、IL-6、IL-8、趋化因子等)的产生来达到抑制免疫、保护组织的作用。但是,IL-10 也可通过增强 CD8⁺ T 细胞的增殖作用和细胞毒活性,产生过度免疫反应^[23],打破两者之间的平衡将促进 HLH 的发生、发展。在 HLH 中,IL-10 对其他细胞因子的影响不可忽视,探索细胞因子间相互联系对 HLH 的作用可能为 HLH 的治疗提供新思路,但各细胞因子间的关系复杂,目前相关研究尚未有明确结论。有研究表明,中国儿童具有 HLH 易感性,可能是因为 IL-10 基因启动子区-1082 基因型可以决定其分泌水平^[17]。巨噬细胞活化综合征(MAS)患者的 IL-10 水平明显低于感染相关性 HLH 和恶性肿瘤相关性 HLH 患者^[7];与脓毒症患者比较,EBV-HLH 患者的 IL-10、IFN- γ 、IL-10/IL-6 和 IFN- γ /IL-6 水平较高,而 IL-6 水平较低。EBV-HLH 患者治疗后,IL-6、IL-10、肿瘤坏死因子(TNF)- α 和 IFN- γ 水平显著降低^[24],高水平的 IL-10 不仅为诊断 HLH 提供帮助且诊断时的高血清 IL-10 水平(≥ 129 pg/mL)也是成年 HLH 患者总体生存率低的独立危险因素^[4],说明 IL-10 可作为 HLH 鉴别诊断的特异性指标,也是监测治疗效果的有用指标。

1.4 IL-18

IL-18 最初被认为是 IFN- γ 诱导因子,经 Caspase-1 加工成活性细胞因子。IL-18 分别与 IL-18 受体 α 、 β 链(又称 IL-1R5、IL-1R7)以低、高亲和力结合形成复合物,通过 MyD 88、IRAKs、TRAF6 和核因子(NF) κ B 的募集和激活,启动下游炎症信号^[25]。过度分泌的 IL-18 通过诱导 IFN- γ /TNF- α 等关键细胞因子的产生,导致 HLH 巨噬细胞活化的启动和增强,对噬血细胞功能产生一定的促进作用^[26]。研究发现,IL-18 结合蛋白(IL-18bp)可降低噬血细胞功能,逆转肝脏和脾脏损伤,使 CD8⁺ T 细胞产生的 IFN- γ 和 TNF- α 减少,在 HLH 动物模型中有利于治疗^[27]。但当 IL-18bp 过量时,可与 IL-37 结合,使 IL-37 对炎症抑制作用减弱^[25]。过量的 IL-18bp 或抗 IL-1R5 会使炎症反应加重,而抗 IL-1R7 可以在不影响内源性 IL-

37 信号的情况下特异性靶向 IL-18,抑制 IL-18 介导的促炎信号和细胞因子的产生^[9],说明抗 IL-1R7 在 HLH 治疗上可能优于 IL-18bp,但还需进一步探索其对 HLH 的价值。在原发性和继发性 HLH 中,血清 IL-18(>1 000 pg/mL)与其他炎症状态、健康人群相比均有升高,血清 IL-18 可能对 HLH 和其他炎症状态有一定的鉴别作用^[5],关注 IL-18 水平有利于早期诊断 sHLH^[6],进一步充分研究 IL-18 或可有助于解决 HLH 临床诊断困难问题。

1.5 IL-33

IL-33 是一个主要的依赖于 MyD 88 的炎症放大器,IL-33 和 ST2(IL-33 受体)在家族性 HLH(FHL)小鼠和人类中表达均升高,能与过量的抗原一起驱动 T 细胞介导 IFN- γ 的产生,从而促进 FHL 的发生^[28]。小鼠模型实验中,阻断 ST2 信号通路可以减少 T 细胞介导 IFN- γ 的产生,降低 FHL 发病率和致死率,早期应用 ST2 阻断抗体可能为 FHL 患者提供治疗价值^[29],直接阻断 IL-33 信号传导可能是提高 HLH 患者预后的一种新的治疗策略。

2 IFN- γ

IFN- γ 主要由自然杀伤细胞和活化 T 细胞产生,是介导多种生物学功能的一种信号分子。IFN- γ 可通过促进抗原加工和诱导主要组织相容性复杂分子的表达,进而直接促进抗原的提呈。另外,IFN- γ 与受体结合后通过 JAK1 和 JAK2 磷酸化激活 STAT1,促进巨噬细胞产生细胞因子和趋化因子,加上 TLR9 驱动信号对 IFN- γ 作用的增强,共同促进 HLH 的发展^[30]。研究表明,HLH 相关临床表现可由 IFN- γ 通过炎症和血液学的双重途径共同驱动^[14]。IFN- γ + 874 T 等位基因对应较高水平的 IFN- γ 基因表达,IFN- γ + 874 T/A,T/T 多态性与中国儿童 HLH 易感性有关^[31],说明 IFN- γ 与 HLH 发生、发展密不可分,重视 IFN- γ 对 HLH 的影响或可为 HLH 的诊断及治疗等发现新路径。IFN- γ 有助于 HLH、脓毒症、SIRS 的鉴别^[5,8]。在小鼠实验中发现,抗 IFN- γ 抗体可显著降低 CXCL9、CXCL10、IL-1 β 、IL-6、TNF、甘油三酯和铁蛋白的循环水平,同时可增加血细胞数量,减少巨噬细胞活化,有利于小鼠生存^[30]。依帕伐单抗是一种抗 IFN- γ 的单克隆抗体,通过抑制与其受体的相互作用,靶向 IFN- γ 并中和其活性,在相关临床试验中已经展现出了良好的疗效^[10]。此外,鲁索利替尼对 JAK/STAT 通路具有抑制作用,也可阻断 IFN- γ 的产生,在 HLH 治疗上取得良好进展^[11]。因此,降低 IFN- γ 水平将有助于改善患者器官功能衰竭情况,使患者获得更好的生存状态。

3 TNF

TNF 通过调节 MAPK/NF κ B-C25H-25HC-整合素-FAK 信号网络产生促炎作用,其中 25HC 参与 IL-

1 β 的产生,FAK 又对 TNF 介导生成 IL-6 起关键作用^[32],TNF- α 和 IFN- γ 协同作用激活 JAK/STAT1/IRF1 轴,参与诱导一氧化氮合成酶(iNOS)和一氧化氮(NO)的产生,并驱动 Caspase-8/FADD 介导广泛细胞死亡,使细胞因子风暴持续存在^[33]。一项针对基因分析的研究发现,突变组 TNF- α 水平高于无突变组,TNF- α 可能在含有基因突变的 HLH 患儿发病过程中发挥作用^[34]。这进一步说明,TNF 在 HLH 中起促进作用,其与其他细胞因子的协调作用不可小视。

4 小结与展望

在 HLH 中,细胞因子参与疾病的整个过程,在众多细胞因子中,大多具有双重作用,如 IL-6、IL-10 既能促进又能抑制免疫反应。各种细胞因子间相互联系,过度分泌的 IL-18 可以诱导 IFN- γ 、TNF- α 等细胞因子的产生,IL-10 又可抑制 Th1 类细胞因子产生,但具体作用机制还有待进一步研究。细胞因子间的相互作用使得多种细胞因子水平比例在鉴别潜在疾病时更有意义。例如,较高的 IL-10/IL-6、IFN- γ /IL-6 值在识别 EBV-HLH 时具有更高特异性。高水平的 IL-6、IL-10、IFN- γ 已经被证明是 HLH 不良预后及早期死亡的危险因素。目前,针对 HLH 预后相关危险因素的细胞因子研究较多,但有关 HLH 的具体机制有待进一步研究证实和分析,以加深理解细胞因子在 HLH 诊断和预后提示中的作用,有利于拓宽研究思路,寻找治疗方向,改善 HLH 患者预后。

参考文献

- [1] ANDERSSON U. Hyperinflammation: on the pathogenesis and treatment of macrophage activation syndrome[J]. *Acta Paediatr*, 2021, 110(10):2717-2722.
- [2] YU R K, DAE-YOUNG K. Current status of the diagnosis and treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults[J]. *Blood Res*, 2021, 56(S1):S17-25.
- [3] SHUYAN Y, YINI W, YUAN S, et al. Epidemiological investigation of hemophagocytic lymphohistiocytosis in China[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2021, 16(1):342.
- [4] ZENGZHENG L, JIANQIONG L, YAN M, et al. Analysis of cytokine risk factors in the early death of patients with secondary phagocytic lymphocytic histiocytosis [J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(4):2388-2398.
- [5] CHRISTOPH K, RICHARD V, KATJA M, et al. Discrimination of COVID-19 from inflam-

- mation-induced cytokine storm syndromes using disease-related blood biomarkers[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2021, 73(10):1791-1799.
- [6] FRANCE D, BHAVNA M, CAROLE N, et al. Biomarkers for early diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis in critically ill patients[J]. *J Clin Immunol*, 2021, 41(3): 658-665.
- [7] YULAN Z, FANCONG K, SHIXUAN W, et al. Increased levels of serum interleukin-10 are associated with poor outcome in adult hemophagocytic lymphohistiocytosis patients[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2021, 16(1):347.
- [8] HOWARD L, BROOKS P S, BARUCH R G, et al. IFN- γ signature in the plasma proteome distinguishes pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis from sepsis and SIRS[J]. *Blood Adv*, 2021, 5(17):3457-3467.
- [9] SUZHAO L, LIQIONG J, KARSTEN B, et al. A novel anti-human IL-1R7 antibody reduces IL-18-mediated inflammatory signaling [J]. *J Biol Chem*, 2021, 296:100630.
- [10] FRANCO L, MICHAEL B J, CARL A, et al. Emapalumab in children with primary hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(19):1811-1822.
- [11] ASRA A, SAMUEL A M, FARES A, et al. Ruxolitinib in adult patients with secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis: an open-label, single-centre, pilot trial [J]. *Lancet Haematol*, 2019, 6(12):e630-637.
- [12] ALEJANDRO O, LUIS F, MARIA A A M, et al. Response to treatment with an anti-interleukin-6 receptor antibody (tocilizumab) in a patient with hemophagocytic syndrome secondary to immune checkpoint inhibitors[J]. *Case Rep Oncol Med*, 2021, 2021:6631859.
- [13] JAN D. The IL-2-IL-2 receptor pathway in health and disease: the role of the soluble IL-2 receptor[J]. *Clin Immunol*, 2020, 218:108515.
- [14] HUMBLET-BARON S, FRANCKAERT D, DO OLEY J, et al. IFN-gamma and CD25 drive distinct pathologic features during hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 143(6):2215-2226.
- [15] LEONARD N, DOUGLAS T, KEVIN T, et al. Soluble interleukin-2 receptor(sIL-2r) level is a limited test for the diagnosis of adult secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Eur J Haematol*, 2020, 105(3):255-261.
- [16] CHEN C L, LI M J, LIU Y N, et al. Expression and its implications of Th1/Th2 cytokines and lymphocyte subsets in adult patients with lymphoma-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Chin J Hematol*, 2019, 40(9):777-779.
- [17] 江莉, 吴晓君, 黄俊彬, 等. IL2RA, IL-10 基因单核苷酸多态性与儿童 EBV-HLH 相关性的研究 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2020, 28(2):646-651.
- [18] MARIA T, SALVATORE S, ALESSIO F, et al. Interleukin-6 signalling as a valuable cornerstone for molecular medicine(review)[J]. *Int J Mol Med*, 2021, 47(6):107.
- [19] ERIC J V, KRUTI P, PHILIPPE P, et al. Proliferation through activation: hemophagocytic lymphohistiocytosis in hematologic malignancy [J]. *Blood Adv*, 2017, 1(12):779-791.
- [20] ZHAO X X, LIAN H Y, ZHANG L, et al. Significance of serum Th1/Th2 cytokine levels in underlying disease classification of childhood HLH[J]. *Cytokine*, 2022, 149:155729.
- [21] SITONG C, ANG W, HONGHAO M, et al. Clinical features and prognostic factors of children with chronic active epstein-barr virus infection: a retrospective analysis of a single center[J]. *J Pediatr*, 2021, 238:268-274.
- [22] MARGARIDA S, PAULO V, ANNE O. Biology and therapeutic potential of interleukin-10 [J]. *J Exp Med*, 2020, 217(1):e20190418.
- [23] WANG X, WONG K, OUYANG W, et al. Targeting IL-10 family cytokines for the treatment of human diseases[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2019, 11(2):a028548.
- [24] HAN X C, YE Q, ZHANG W Y, et al. Cytokine profiles as novel diagnostic markers of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in children[J]. *J Crit Care*, 2017, 39:72-77.
- [25] CHARLES A D. The IL-1 family of cytokines and receptors in rheumatic diseases [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2019, 15(10):612-632.
- [26] SHUNICHI K, YUKI Y, YOYKO M, et al. Effect of cytokines and hyperthermia on phagocytosis and phosphatidylserine externalization: implication for the pathophysiology of he-

- mophagocytic syndrome[J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2018,48(3):314-322.
- [27] CHIOSSONE L, AUDONNET S, CHETA IL-LE B, et al. Protection from inflammatory organ damage in a murine model of hemophagocytic lymphohistiocytosis using treatment with IL-18 binding protein [J]. *Front Immunol*, 2012,3:239.
- [28] JULIA E R, SHEILA R, MICHELE P, et al. ST2 contributes to T-cell hyperactivation and fatal hemophagocytic lymphohistiocytosis in mice [J]. *Blood*, 2016,127(4):426-435.
- [29] THOMAS N B, LEHN W, JULIA E R, et al. Genetic deficiency of interferon- γ reveals interferon- γ -independent manifestations of murine hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2020,72(2):335-347.
- [30] ILENIA D C, PIERO R, ROBERTO G, et al. The pathogenic role of interferons in the hyperinflammatory response on adult-onset still's disease and macrophage activation syndrome: paving the way towards new therapeutic targets [J]. *J Clin Med*, 2021,10(6):1164.
- [31] AN Q, HU S Y, XUAN C M, et al. Interferon gamma and interleukin 10 polymorphisms in Chinese children with hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2017,64(9):e26505.
- [32] SWECHHA M P, KIM C, NIRAJ K S, et al. Tumor necrosis factor-alpha utilizes MAPK/NF κ B pathways to induce cholesterol-25 hydroxylase for amplifying pro-inflammatory response via 25-hydroxycholesterol-integrin-FAK pathway [J]. *PLoS One*, 2021,16(9):e0257576.
- [33] RAJENDRA K, BHESH R S, SHRADDHA T, et al. Synergism of TNF- α and IFN- γ triggers inflammatory cell death, tissue damage, and mortality in SARS-CoV-2 infection and cytokine shock syndromes[J]. *Cell*, 2021,184(1):149-168.
- [34] ZHANG Y, TANG Y M. A genetic analysis of children with Epstein-Barr virus-positive hemophagocytic lymphohistiocytosis and its association with T-helper type 1/T-helper type 2 cytokines[J]. *Chin J Contemp Pediatr*, 2020,22(6):620-625.

(收稿日期:2022-03-30 修回日期:2022-09-20)

(上接第 455 页)

- [33] JALALI M M, SOLEIMANI R, ALAVI F A, et al. Add-on probiotics in patients with persistent allergic rhinitis: a randomized crossover clinical trial [J]. *Laryngoscope*, 2019,129(8):1744-1750.
- [34] LUE K H, SUN H L, LU K H, et al. A trial of adding *Lactobacillus johnsonii* EM1 to levocetirizine for treatment of perennial allergic rhinitis in children aged 7-12 years [J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2012,76(7):994-1001.
- [35] XU L Z, YANG L T, QIU S Q, et al. Combination of specific allergen and probiotics induces specific regulatory B cells and enhances specific immunotherapy effect on allergic rhinitis [J]. *Oncotarget*, 2016,7(34):54360-54369.
- [36] JERZYNSKA J, STELMACH W, BALCERAK J, et al. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* GG and vitamin D supplementation on the immunologic effectiveness of grass-specific sublingual immunotherapy in children with allergy [J]. *Allergy Asthma Proc*, 2016,37(4):324-334.
- [37] CHOI S P, OH H N, CHOI C Y, et al. Oral administration of *Lactobacillus plantarum* CJLP133 and CJLP243 alleviates birch pollen-induced allergic rhinitis in mice [J]. *J Appl Microbiol*, 2018,124(3):821-828.
- [38] REN J, ZHAO Y, HUANG S, et al. Immunomodulatory effect of *Bifidobacterium breve* on experimental allergic rhinitis in BALB/c mice [J]. *Exp Ther Med*, 2018,16(5):3996-4004.
- [39] JUAN Z, ZHAO-LING S, MING-HUA Z, et al. Oral administration of *Clostridium butyricum* CGMCC0313-1 reduces ovalbumin-induced allergic airway inflammation in mice [J]. *Respirology*, 2017,22(5):898-904.
- [40] KIM W G, KANG G D, KIM H I, et al. *Bifidobacterium longum* IM55 and *Lactobacillus plantarum* IM76 alleviate allergic rhinitis in mice by restoring Th2/Treg imbalance and gut microbiota disturbance [J]. *Benef Microbes*, 2019,10(1):55-67.

(收稿日期:2022-05-08 修回日期:2022-09-29)