

玉屏风散加味方对肺气虚寒型变应性鼻炎患者的临床疗效 及 IL-17A、TGF- β 1 表达的影响*

张丽娟¹, 李得堂^{2△}, 庞志宇², 刘 媛³, 钟如帆³

(1. 广州中医药大学附属中山医院, 广东 中山 528400; 2. 广州中医药大学第一附属医院, 广东 广州 510405;
3. 广州中医药大学, 广东 广州 510405)

摘要: **目的** 探讨玉屏风散加味方对肺气虚寒型变应性鼻炎 (allergic rhinitis, AR) 患者的疗效, 及外周血 Th17/Treg 细胞中特征因子 IL-17A、TGF- β 1 表达的影响。**方法** 选取肺气虚寒型 AR 患者 19 例, 健康志愿者 10 例作对照, 肺气虚寒型 AR 患者组进行分类及分度为 4 组: 轻度间歇性、中-重度间歇性、轻度持续性及中-重度持续性, 玉屏风散加味方治疗 14 d, 进行治疗前后量表评分, 评价其临床疗效, 及 ELISA 法检测治疗前后各组血清 IL-17A、TGF- β 1 的表达。**结果** 玉屏风散加味方治疗后, VAS、TNSS、TNNSS 及 RQLQ 量表评分均显著低于治疗前 (** $P<0.01$)。19 例肺气虚寒型 AR 患者 IL-17A 及 TGF- β 1 表达显著高于对照组 (** $P<0.01$), 不同分类与分度的肺气虚寒型 AR 患者, 中-重度间歇性、轻度持续性及中-重度持续性 AR 组 IL-17A 及 TGF- β 1 表达显著高于对照组 (** $P<0.01$, * $P<0.05$), 轻度间歇性 AR 组 IL-17A 表达明显高于对照组 (* $P<0.05$), 而轻度间歇性 AR 组 TGF- β 1 表达与对照组无差别 ($P>0.05$)。中-重度间歇性、轻度持续性及中-重度持续性 AR 组 IL-17A 及 TGF- β 1 表达明显高于轻度间歇性 AR (* $P<0.05$)。治疗后, IL-17A、TGF- β 1 表达均有下降, 治疗组 IL-17A 及 TGF- β 1 表达明显低于治疗前的 AR 组 (* $P<0.05$, ** $P<0.01$), 具有统计学差异。**结论** 肺气虚寒型 AR 患者, 玉屏风散加味方治疗后, 粘膜水肿、炎症和鼻痒、喷嚏、清水样鼻涕的症状明显改善, 量表评分值显著降低, Th17/Treg 免疫失衡有所改善, 玉屏风散加味方对肺气虚寒型 AR 患者有确切的临床疗效及调节 Th17/Treg 免疫失衡的作用。

关键词: 玉屏风散加味; Th17/Treg 细胞; 不同分类与分度

中图分类号: R276.1

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2018)04-0041-06

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2018.04.009

Effect of Modified Yupingfeng San of Lung Deficiency-cold Type AR Patients with the Clinical Efficacy and IL-17A, TGF- β 1 Expression

ZHANG Lijuan¹, LI Detang², PAN Zhiyu², LIU Yuan³, ZHONG Rufan³

(1. Zhongshan Hospital Affiliated To Guangzhou University of Chinese Medicine, ZhongShan 528400, China;

2. The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China;

3. Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China)

ABSTRACT: Objective To investigate the therapeutic effect of modified Yupingfeng San on Lung deficiency-cold type AR patients, and the influence of peripheral blood Th17/Treg cells characteristic factor IL-17A, TGF- β 1 expression. **Methods** The selection of the treatment of 19 cases of lung deficiency-cold type AR patients, 10 healthy volunteers as control group, of patients with AR deficiency type classification and dividing into 4 groups: Mild intermittent AR, Moderate to severe intermittent AR, Mild persistent AR and Moderate to severe persistent AR, modified Yupingfeng San for the treatment of 14d, treatment before and after the score and to evaluate its clinical efficacy, the expression of serum IL-17A,

收稿日期: 2018-07-27

* 基金项目: 广东省自然科学基金项目(2017A030313626); 中山市科技计划项目(2015B1052)

第一作者简介: 张丽娟(1982-), 女, 硕士, 主治医师, 研究方向: 中医耳鼻喉咽喉疾病的临床与基础研究。

△通信作者: 李得堂, E-mail: lidetang2002@163.com

TGF- β 1 and ELISA were detected before and after treatment. **Results** The scores of VAS, TNSS, TNNSS and RQLQ were significantly lower than those before treatment after the treatment of modified Yupingfeng San (** $P<0.01$). 19 cases of lung deficiency-cold type AR patients IL-17A and TGF- β 1 expression was significantly higher than the control group (** $P<0.01$), different classifications and grades of lung deficiency-cold type AR patients, moderate to severe intermittent, mild persistent and moderate severe persistent AR group IL-17A and TGF- β 1 expression was significantly higher than the control group (** $P<0.01$, * $P<0.05$), mild intermittent group IL-17A expression was significantly higher than the control group (* $P<0.05$), and mild intermittent AR group TGF- β 1 expression no difference the control group (* $P>0.05$). The expression of IL-17A and TGF- β 1 in moderate to severe intermittent, mild persistence and moderate to severe persistent AR group was significantly higher than that of mild intermittent AR (* $P<0.05$). After treatment, the expression of IL-17A and TGF- β 1 decreased. The expression of IL-17A and TGF- β 1 in the treatment group was significantly lower than that in the AR group before treatment, with statistical difference (** $P<0.01$, * $P<0.05$). **Conclusion** Patients with lung deficiency-cold type AR, modified Yupingfeng San prescription treatment, mucosal edema, inflammation and nasal itching, sneezing, rhinorrhea symptoms improved, gauge score was significantly reduced, the immune imbalance of Th17/Treg improved effect of modified Yupingfeng San of lung deficiency-cold type AR patients have clinical curative effect and regulation the immune imbalance of Th17/Treg.

KEY WORDS: modified Yupingfeng San; Th17/Treg cell; different classifications and grades

变应性鼻炎是特异性个体接触变应原后,由免疫球蛋白 E(IgE)介导的鼻黏膜非感染性炎症性疾病^[1-2]。AR 的发病机制尚未完全明确,其发生发展是一个复杂的过程,已经成为国内外研究的热点和难点^[2-8],国内外近几年对 AR 发病机制更深入的研究,发现其机制已经由 Th1/Th2 失衡模式扩展到 Th17/Treg 细胞免疫失衡模式^[8-10]。Treg 细胞作为重要的免疫抑制细胞,可作用于多种免疫细胞抑制其功能,对体内免疫反应起抑制作用,在多种免疫性疾病中起重要的调节作用。已确知 Treg 细胞可以抑制 Th1 细胞和 Th2 细胞的免疫活性,抑制 Th 细胞的分化调节 Th1/Th2 的平衡,从而抑制变应性疾病的发生^[9-10]。Treg 细胞的数量减少和功能减退,影响 Th17/Treg 细胞免疫平衡在 AR 的发病过程中发挥着重要的作用^[9-10]。转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 是 Treg 特征性的分泌因子。Th17 细胞是一种独特的 Th 细胞亚群,在自身的免疫性疾病发挥着重要作用,IL-17A 是 Th17 细胞分泌的重要促炎因子,具有强烈的促炎作用,它能诱导促炎细胞因子、趋化因子及基质金属蛋白酶的表达,引起炎性细胞浸润和组织破坏。AR 属于中医学中的“鼻鼽”和“鼽嚏”范畴,肺气虚寒型较为常见^[11-16]。隋·《诸病源候论·卷二十九·鼻病候》认为清涕量多的病因病机在肺:“肺气通于鼻,其脏有冷,冷随气入乘于鼻,故使津涕不能自收”。国医大师干祖望先生认为,本病与漆疮同属一类^[11-14]。在《外科正宗·卷四》提到:“漆疮由来自鼻,有感而弗感也”,认为人接触油漆之后发不发病关键在于自身,并进一步

指出了“有感而弗感”的原因在于“人之秉质有偏,腠理不密”,明确提出先天体质的异常是变应性疾病发生的基础,秉质有偏,或称为“体质特异”,是本病发病的内因。玉屏风散最早出自《医方类聚》,后在《丹溪心法》有详细记载,是“益气固表,祛风御邪”的经典名方,本文通过研究其对肺气虚寒型 AR 患者的临床疗效及外周血中 IL-17A、TGF- β 1 表达的影响,探讨玉屏风散加味方对 Th17/Treg 细胞中特征因子免疫失衡的改善作用,为深入研究玉屏风散加味方对肺气虚寒型 AR 患者易感体质的免疫失衡改善机理奠定基础。

1 材料与方法

1.1 实验仪器和试剂 ELX800 酶标仪(美国 Bio Tek 公司),Human TGF- β 1 ELISA KIT 试剂盒(欣博盛生物科技),Human IL-17A ELISA kit(欣博盛生物科技)。

1.2 肺气虚寒型 AR 病例的收集 选取我院门诊、住院患者等确诊的肺气虚寒型 AR 患者 19 例:男 8 例,女 11 例,平均年龄 29.7 岁,年龄范围为(24~49)岁,对照组为健康志愿者 10 例:男 5 例,女 5 例,平均年龄 34.3 岁,年龄范围为(22~53)岁,入选对照组者均无过敏性疾病的病史,所有患者及健康对照者均签署知情同意书。

1.3 肺气虚寒型 AR 病例的分类与分度 19 例的肺气虚寒型 AR 患者,依据《中医病症诊断疗效标准》,均具有鼻鼽症状,行电子鼻咽喉镜,观察其鼻粘膜色泽、湿润度及是否具有水肿等。对收入的肺气虚寒型

AR 病例依据《AR 诊断和治疗指南(2015 年 天津)》^[1], 并参考美国耳鼻咽喉头颈外科学会推荐的 AR 临床实践指南, 进行分类及分度^[17-18]。见表 1。

表 1 19 例肺气虚寒型 AR 患者的分类与分度

分类、分度	缩写	n
轻度间歇性 AR(Mild intermittent AR)	MI AR	4
中-重度间歇性 AR (Moderate to severe intermittent AR)	MSI AR	8
轻度持续性 AR(Mild persistent AR)	MP AR	4
中-重度持续性 AR (Moderate to severe persistent AR)	MSP AR	3

1.4 治疗方法及量表评分 19 例的肺气虚寒型 AR 患者均愿意接受纯中药治疗, 治疗前, 完成相关检查、调查问卷及血液标本采集, 给予玉屏风散加味方, 水煎汤剂, 每日 1 剂, 早晚饭后服, 治疗 14 d 后, 收集调查问卷及治疗后血液标本采集。所有参与者采用视觉模拟量表(VAS)、鼻症状总分(TNSS)、鼻伴随症状总分(TNNS)、生命质量调查问卷(RQLQ)进行评分。

1.5 外周血检测标本的采集 对上述纳入标准的对照组及肺气虚寒型 AR 患者组治疗前后, 清晨空腹采集静脉血 2 mL, 置于含促凝剂的取血管中, 室温下, 静置 30 min, 3 000 r/min 离心 10 min 后, 收集上层血清, 分装于消毒后 EP 管中, -80℃冰箱中冷冻保存, 备用。

1.6 Th17/Treg 细胞中 IL-17A 及 TGF-β1 因子的检测 取-80℃冷冻保存的血清样品, 和 4℃保存的 ELISA 试剂盒, 均平衡至室温, 以标准品/标本稀释液, 将冻干标准品进行复溶, 静置 15 min 后, 混匀, 倍比稀释成 7 个浓度, IL-17A 标准曲线的浓度: 62.5, 31.25, 15.6, 7.81, 3.91, 1.95, 0.98, 0 pg/mL; TGF-β1 标准曲线的浓度: 2000, 1000, 500, 250, 125, 62.5, 31.25, 0 pg/mL。检测按照 IL-17A 及 TGF-β1 试剂盒说明书操作。以标准品的浓度为横坐标, OD₄₅₀ 值为纵坐标进行绘制标准曲线, IL-17A 及 TGF-β1 因子检测分别进行线性、二次项、三次项、对数、指数、Logistic 回归模型进行曲线的拟合, 选取相关系数较高的曲线制订标准曲线拟合方程, 计算各样本的 IL-17A、TGF-β1 表达。

1.7 统计学方法 应用 SPSS19.0 统计分析软件。经正态检验, 符合正态分布者以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表

示, 组间差异比较采用方差分析进行统计, 方差齐采用 LSD 法进行两两组间比较, 不符合正态分布者, 采用秩和检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有显著的统计学意义, 以 $P < 0.01$ 为差异有极显著的统计学意义。

2 结果

2.1 玉屏风散加味方治疗前后临床疗效量表评分结果 结果表明: 肺气虚寒型 AR 组 VAS 评分为(6.42±1.74)分、TNSS 评分为(6.79±1.84)分、TNNS 评分为(3.84±1.12)分及 RQLQ 评分为(11.05±3.55)分, 玉屏风散加味方治疗后, 治疗组 VAS 评分为(3.16±1.07)分、TNSS 评分为(3.47±1.02)分、TNNS 评分为(1.63±0.68)分及 RQLQ 评分为(5.58±2.04)分, 3 组 VAS、TNSS、TNNS 及 RQLQ 评分的组间两两比较, 差异有极显著的统计学意义(** $P < 0.01$)。见图 1。

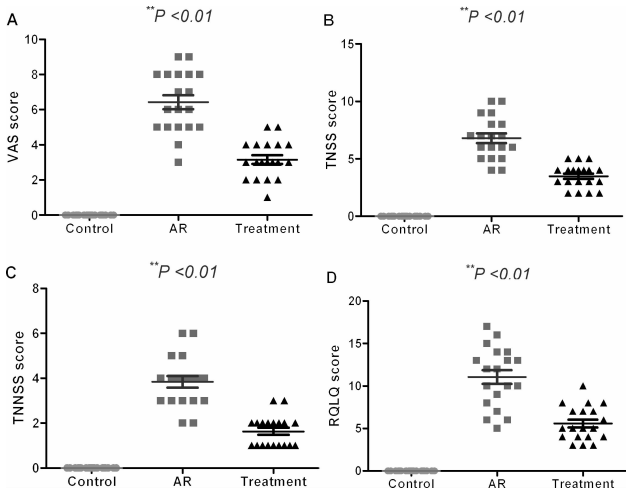


图 1 对照组、肺气虚寒型 AR 组与治疗组 VAS 评分(A)、TNSS 评分(B)、TNNS 评分(C)、RQLQ 评分(D)的比较(** $P < 0.01$)

2.2 电子鼻咽喉镜检查结果 在电子鼻咽喉镜检查中, 发现中-重度肺气虚寒型 AR 患者的中、下鼻甲鼻粘膜水肿、白色非常严重, 在中医理论中, 白色水肿与肺寒具有相关性, 经玉屏风散加味方治疗后, 粘膜水肿、白色有明显的改善, 炎症反应和鼻痒、喷嚏、清水样鼻涕的症状明显改善。见图 2。

2.3 IL-17A、TGF-β1 检测标准曲线拟合方程的选择 IL-17A 检测的标准曲线回归, 线性($r^2=0.995$)、对数($r^2=0.817$)、二次项($r^2=0.999$)、三次项($r^2=0.999$)、复合($r^2=0.579$)、指数($r^2=0.579$)、Logistic($r^2=0.579$); TGF-β1 检测的标准曲线回归, 线性($r^2=0.942$)、对数($r^2=0.916$)、二次项($r^2=0.998$)、指数($r^2=$

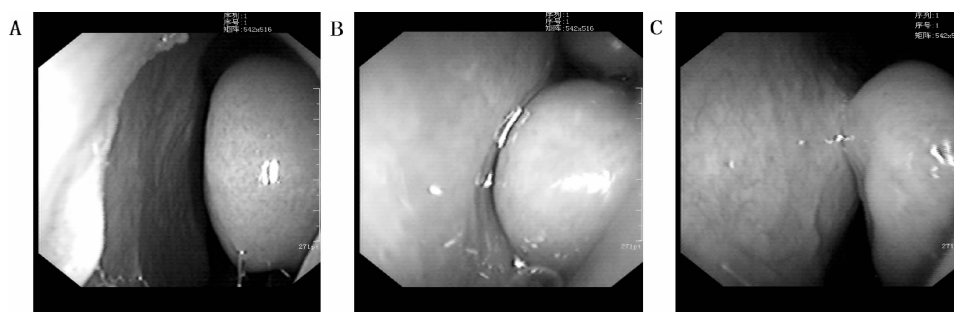


图 2 对照者(A)、中-重度肺气虚寒型 AR 患者(B)与治疗后(C)右侧下鼻甲电子镜

0.589)、Logistic($r^2=0.589$)。因此,IL-17A 检测的标准曲线可以采用二次项或三次项回归拟合,TGF- β 1 检测的标准曲线采用二次项回归拟合,相关系数 r^2 均在 0.998 以上(图 3),本实验 IL-17A 及 TGF- β 1 因子

检测的标准曲线均采用二次项回归方程进行拟合计算,IL-17A 因子计算的回归方程式: $Y=0.017+0.013X+(-3.665E-5)X^2$,TGF- β 1 因子计算的回归方程式: $Y=0.016+0.001X+(-3.559E-7)X^2$ 。

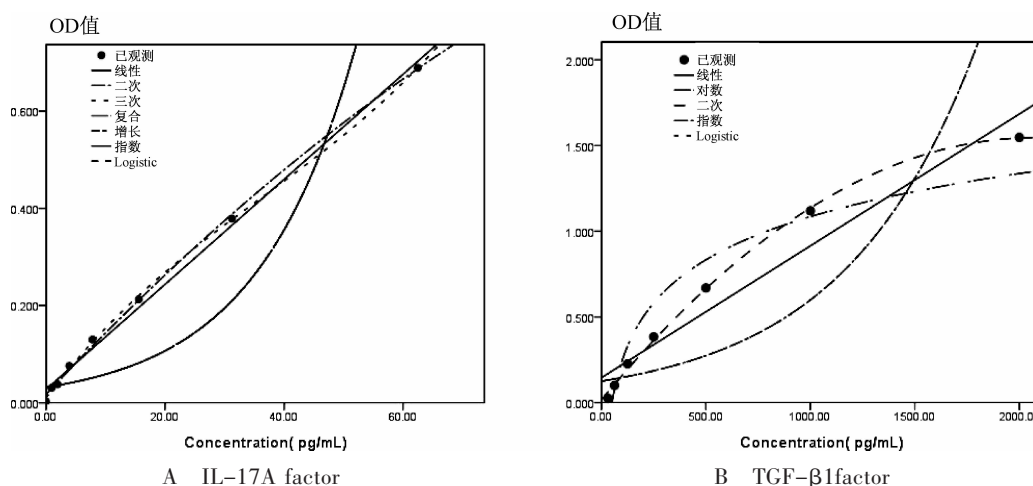


图 3 IL-17A(A)及 TGF- β 1(B)标准曲线的回归拟合模型

2.4 不同分类与分度的肺气虚寒型 AR 患者 IL-17A、TGF- β 1 表达比较 结果表明:中-重度间歇性、轻度持续性及中-重度持续性 AR 组 IL-17A 及 TGF- β 1 表达明显高于对照组 (** $P<0.01$, * $P<0.05$),轻度间歇性 AR 组 IL-17A 表达明显高于对照组 (* $P<0.05$),而轻度间歇性 AR 组 TGF- β 1 表达与对照组无差别 ($P>0.05$)。中-重度间歇性、轻度持续性及中-重度持续性 AR 组 IL-17A 及 TGF- β 1 表达明显高于轻度间歇性 AR (* $P<0.05$),其他各组相比无差别。见图 4。

2.5 玉屏风散加味方对肺气虚寒型 AR 患者治疗后 IL-17A、TGF- β 1 表达的影响 结果表明:治疗前,19 例肺气虚寒型 AR 患者 IL-17A 及 TGF- β 1 表达显著高于对照组 (** $P<0.01$)。玉屏风散加味方治疗后,治疗组 IL-17A、TGF- β 1 表达均有下降,治疗组 IL-17A

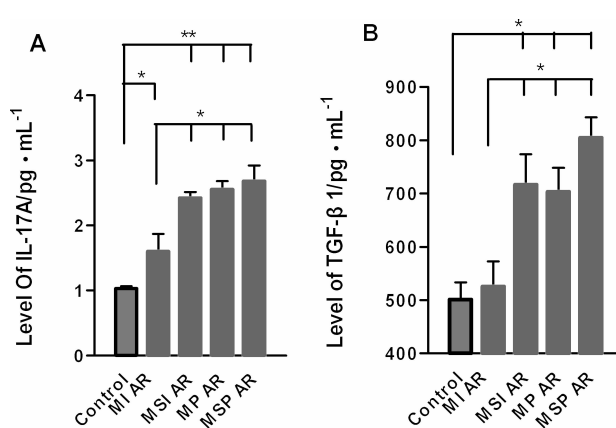


图 4 对照组与不同分类与分度的肺气虚寒型 AR 患者组 IL-17A(A)、TGF- β 1(B)的表达

表达明显低于治疗前的 AR 组 (* $P<0.05$),而 TGF- β 1 表达,治疗组显著低于治疗前的 AR 组 (** $P<0.01$),差异有显著的统计学意义。见图 5。

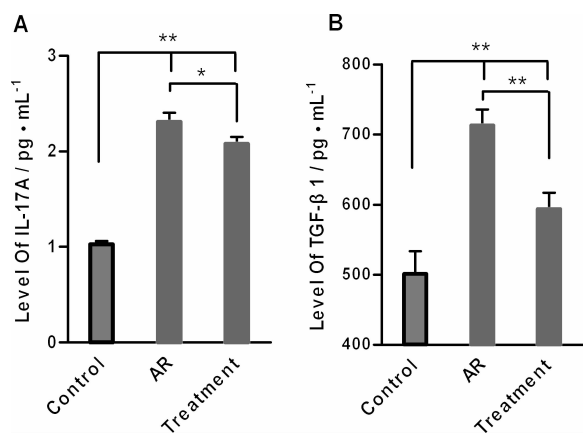


图5 对照组、肺气虚寒型AR组及治疗组 IL-17A(A)、TGF- β 1(B)表达

2.6 玉屏风散加味对中-重度肺气虚寒型AR患者治疗后IL-17A、TGF- β 1表达的影响 结果表明:治疗前,11例中-重度肺气虚寒型AR患者IL-17A及TGF- β 1表达显著高于对照组(** P <0.01),玉屏风散加味方治疗后,中-重度肺气虚寒型AR患者中药治疗组IL-17A、TGF- β 1表达均有下降,中药治疗组IL-17A表达显著低于治疗前的AR组(** P <0.01),而TGF- β 1表达,中药治疗组明显低于治疗前的AR组(* P <0.05),差异有显著的统计学意义。见图6。

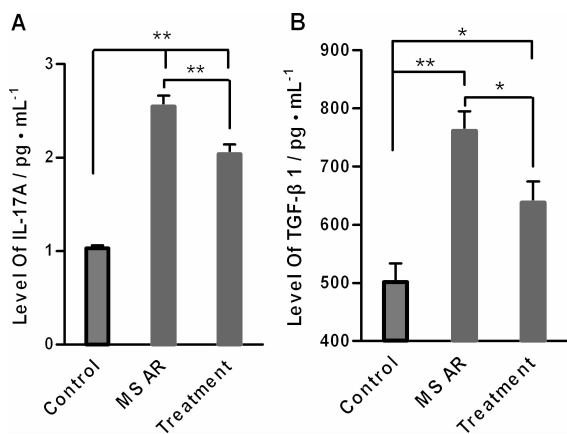


图6 对照组、中-重度肺气虚寒型AR组及治疗组 IL-17A(A)、TGF- β 1(B)的表达

3 讨论

近年AR患病率逐年升高,流行病学研究表明,全球患病率约为10%~25%^[18],该病虽不威胁患者生命,但是会不同程度的影响患者的生存质量,给个人、家庭、社会造成巨大的精神负担,治疗同时也给社会带来沉重的经济负担^[19-21],已经成为各国亟待解决的全球性社会问题,但对AR的发病机制尚未完全明

确,发生发展是一个复杂的过程^[2,6-10],国内外近几年对AR发病机制更深入的研究,发现其机制已经由Th1/Th2失衡模式扩展到Th17/Treg细胞免疫失衡模式^[8-10]。

中医学将AR归为“鼻鼽”范畴,有多种证型,其中肺气虚寒型较常见,本研究选取的19例肺气虚寒型AR患者,经玉屏风散加味方治疗后,VAS、TNSS、TNNSS及RQLQ量表评分值与治疗前相比,均显著下降,电子咽喉镜检查,粘膜水肿、白色及炎症有明显的改善,鼻痒、喷嚏、清水样鼻涕的症状也明显改善,显示出玉屏风散加味方对肺气虚寒型AR患者较好的临床疗效。

在不同分类与分度肺气虚寒型AR患者中,IL-17A及TGF- β 1表达存在差异。玉屏风散加味方治疗后,19例肺气虚寒型AR患者治疗组IL-17A、TGF- β 1表达均有下降,该方有显著改善肺气虚寒型AR患者血清Th17/Treg细胞免疫失衡的作用。

中医学对AR发病机制的认识是“由于内因、外因合而致病,内有禀赋的异常,外有接触风邪、寒邪、异气的经历,方能发病”,国医大师干祖望先生认为,本病与漆疮同属一类^[11]。在《外科正宗·卷四》提到:“漆疮由来自异,有感而弗感也”,认为人接触油漆之后发不发病关键在于自身,并进一步指出了“有感而弗感”的原因在于“人之秉质有偏,腠理不密”,明确提出先天体质的异常是变应性疾病发生的基础,秉质有偏,或称为“体质特异”,是本病发病的内因,风邪、寒邪、异气是诱因。西医学将这类诱发因素归为变应原,对多数人,每天都与多种变应原在接触,但是都没有任何临床过敏症状,然而,某些个体会发生过敏反应,引发一系列的临床症状,所以,过敏反应发生与个体的易感性密切相关,与干祖望先生提出先天体质的异常是变应性疾病发生的认识是一致的,因此,治疗从改善个体虚寒体质,提高其机体免疫功能方面入手,从根本上对虚寒型AR患者治疗,对降低反复复发有较好临床疗效。

本研究入选的19例肺气虚寒型AR患者,均有天气突然变冷,寒邪诱发症状及加重的情况发生。从轻度间歇性,到轻度持续性,到中-重度间歇性及持续性的发病发展过程中,不断有外邪的入侵及诱发,课题组前期研究表明,19例肺气虚寒型AR患者存在

Th1/Th2 细胞免疫失衡, 本文通过检测玉屏风散加味方治疗前后 Th17/Treg 细胞中特征因子 IL-17A 及 TGF- β 1 表达, 进一步证实了该方对改善 Th17/Treg 细胞免疫失衡有较好作用。

玉屏风散加味方对 AR 患者是有确切的临床疗效, 但其治疗作用存在剂量依赖性和功能依赖性的双向调节, 目前研究对其药效物质基础、剂量-兴奋作用及治疗的免疫机制仍不明确, 课题组后续会结合 AR 大鼠动物模型和肺气虚寒型病证结合大鼠模型进行深入的探讨。

参考文献:

- [1] 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组, 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组. 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): 6-24.
- [2] 韩德民. 过敏性鼻炎 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014. 113-150.
- [3] YILMAZ O, BAKIRTAS A, ERTÖY K H, et al. Allergic rhinitis may impact the recovery of pulmonary function tests after moderate/severe asthma exacerbation in children[J]. Allergy, 2014, 69(5): 652-657.
- [4] WU Y B, JAMES L K, VANDER HEIDEN J A, et al. Influence of seasonal exposure to grass pollen on local and peripheral blood IgE repertoires in patients with allergic rhinitis [J]. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2014, 134(3): 604-612.
- [5] DURHAM S R, CRETICOS P S, NELSON H S, et al. Treatment effect of sublingual immunotherapy tablets and pharmacotherapies for seasonal and perennial allergic rhinitis: Pooled analyses [J]. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2016, 138(4): 1081-1088.
- [6] D'AMATO G, VITALE C, DE MARTINO A, et al. Effects on asthma and respiratory allergy of climate change and air pollution[J]. Multidiscip Respir Med, 2015, 10: 39.
- [7] HENDAUS M, JOMHA F, EHLAYEL M. Allergic diseases among children: nutritional prevention and intervention [J]. Therapeu Clin Risk Management, 2016, 12(1): 361-372.
- [8] 章如新. 变应性鼻炎的研究进展[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2016, 30(4): 3-6.
- [9] XU G, MOU Z, JIANG H, et al. A possible role of CD4+ CD25+ T cells as well as transcription factor Foxp3 in the dysregulation of allergic rhinitis [J]. Laryngoscope, 2007, 117(5): 876-880.
- [10] YEH H, MOORE D J, MARKMANN J F, et al. Mechanisms of regulatory T cell counter regulation by innate immunity[J]. Transplant Rev(Orlando), 2013, 27(2): 61-64.
- [11] 干祖望, 干千. 干祖望经验集[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 162-168.
- [12] 丁琦, 袁卫玲, 刘华. 从寒论治过敏性鼻炎的理论探讨[J]. 辽宁中医杂志, 2016(5): 942-943.
- [13] 陈宇, 唐月英, 周美玲, 等. 益气固表法治疗肺气虚型变应性鼻炎的研究 [J]. 中华中医药杂志, 2015 (9): 3337-3340.
- [14] 谢慧. 变应性鼻炎的中医治疗 [J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2016, 30(4): 22-25.
- [15] 刘亚雄. 从《内经》“鼽”谈对过敏性鼻炎的认识[J]. 云南中医中药杂志, 2016(11): 114-115.
- [16] 袁卫玲, 刘丹, 李媛媛, 等. 过敏性鼻炎季节易感性发病机制的理论探讨[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(1): 78-79.
- [17] BOUSQUET J, Khahaev N, Cruz A A, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA): 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA2 LEN and AllerGen) [S]. Allergy, 2008, 63 (Suppl 86): 8-160.
- [18] BOUSQUET J, SCHUNEMANN H J, SAMOLINSKI B, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA): achievements in 10 years and future needs [J]. J Allergy Clin Immunol, 2012, 130(5): 1049-1062.
- [19] VUURMAN E F, VUURMAN L L, LUTGENS I, et al. Allergic rhinitis is a risk factor for traffic safety [J]. Allergy, 2014, 69(7): 906-912.
- [20] ZUBERBIER T, LOTVALL J, SIMOENS S, et al. Economic burden of inadequate management of allergic diseases in the European Union: a GA (2)LEN review[J]. Allergy, 2014, 69(10): 1275-1279.
- [21] BROZEK J L, BOUSQUET J, AGACHE I, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines -2016 revision [J]. J Allergy Clin Immunol, 2017, 140(4): 950-958.