肥大细胞活化分子及其抗体在变应性鼻炎及鼻息肉中的表达及机制探讨*

丁爽[1] 王洪江[2] 尹悦[1] 徐银海[3] 马萍[3] 李莉[1]

［摘要］ **目的**:探讨肥大细胞(MC)与变应性鼻炎(AR)及鼻息肉(NP)发生的关系及其发病机制。**方法**:选取 2018-01－2018-06 期间就诊的患者为研究对象,所有患者均经过术前鼻内镜及鼻窦 CT 检查。分为 3 个组:AR 组(30 例),NP 组(30 例),行单纯下鼻甲部分切除术的鼻中隔矫正术者为对照组(30 例)。收集患者的临床资料和外周血及鼻黏膜组织。检测外周血中嗜酸粒细胞百分率、血清 IgE 水平,抗 IgE 抗体、FcεRIα 和抗 FcεRIα 抗体水平。观察 3 组的组织病理改变,免疫组织化学方法分析类胰蛋白酶和 FcεRIα 的表达。**结果**:AR 组中嗜酸粒细胞百分率、IgE、抗 IgE 抗体、FcεRIα、抗 FcεRIα 抗体水平均明显高于对照组($P<0.05$);NP 组中嗜酸粒细胞百分率、FcεRIα、抗 FcεRIα 抗体水平均明显高于对照组($P<0.05$),IgE 和抗 IgE 抗体与对照组相比,差异无统计学意义($P>0.05$);AR 组的嗜酸粒细胞百分率、IgE 和抗 IgE 抗体水平高于 NP 组($P<0.05$);AR 组、NP 组中 FcεRIα、抗 FcεRIα 抗体水平无差异($P>0.05$)。AR 组、NP 组中嗜酸粒细胞浸润无明显差异,鼻黏膜下层和黏膜间质中发现棕色的类胰蛋白酶阳性、膜表面 FcεRIα 阳性的 MC。**结论**:AR 组、NP 组患者血清中高表达 FcεRIα 及其抗体,提示该抗体系统参与了 AR 和 NP 的发生、发展;以 MC 为核心的局部变态反应可能参与了鼻息肉的发生、发展,MC 影响着鼻息肉形成的可能作用及具体机制值得进一步探讨。

［关键词］ 肥大细胞;免疫球蛋白 E;FcεRIα;鼻炎,变应性;鼻息肉

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2019.10.018

［中图分类号］ R765.21 ［文献标志码］ A

Expression and mechanism of mast cell activating molecules and their antibodies in allergic rhinitis and nasal polyps

DING Shuang[1] *WANG Hongjiang*[2] *YIN Yue*[1] *XU Yinhai*[3] *MA Ping*[3] *LI Li*[1]

([1]Shanghai First Hospital Clinical Medical College, Nanjing Medical University, Shanghai, 200080, China; [2]Department of Otorhinolaryngology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University; [3]Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University)

Corresponding author: LI Li, E-mail: annylish@hotmail.com

Abstract **Objective**: To analyze the relationship and mechanism of mast cell with allergic rhinitis and nasal polyps. **Method**: From January 2018 to June 2018, all the inpatients in Otolaryngology Department were examined by nasal endoscopy and CT before operation. They were divided into three groups: 30 patients with allergic rhinitis(AR group) and 30 patients with nasal polyps(NP group) as the experimental group; 30 patients with nasal septum correction after partial inferior turbinectomy alone as the control group(N group). Clinical data, peripheral blood and nasal mucosa were collected. The percentage of eosinophils in peripheral blood was detected by automatic hematology analyzer. The levels of anti-IgE antibody, FcεRIα and anti-FcεRIα antibody in serum were detected by ELISA. The levels of serum IgE were detected by velocity scattering turbidimetry. HE was used to observe the histopathological changes in the three groups. Immunohistochemical method was used to analyze the expression of tryptase and FcεRIα in the experimental group and the control group. **Result**: The percentage of eosinophils, IgE, anti-IgE antibody, FcεRIα and anti-FcεRIα antibodies in AR group were significantly higher than those in control group($P<0.05$); the percentage of eosinophils, FcεRIα and anti-FcεRIα antibodies in NP group were significantly higher than those in healthy control group($P<0.05$). There was no significant difference in IgE and anti-IgE antibodies among three groups($P>0.05$). The eosinophil percentage, IgE and anti-IgE antibody levels in AR group were significantly higher than that in NP group($P<0.05$); there were no differences in FcεRIα and anti-FcεRIα antibody levels between AR group and NP group($P>0.05$); There was no significant difference in eosinophil infiltration between the two groups; The brown tryptase-positive mast cells and FcεRIα-positive mast cells were found in the submucosa and interstitium of nasal mucosa. **Conclusion**: The high expression of FcεRIα and its antibody in the serum of patients with allergic rhinitis and nasal polyps indicated that this antibody system

*基金项目:国家自然科学基金(No:81871267,No:81471593)

[1]南京医科大学附属上海一院临床医学院(上海,200080)
[2]徐州医科大学附属医院耳鼻咽喉科
[3]徐州医科大学附属医院检验科
通信作者,李莉,E-mail:annylish@hotmail.com

was involved in the occurrence and development of allergic rhinitis and nasal polyps. Local allergy with mast cells as the core might play an important role in the occurrence and development of nasal polyps. The possible role of mast cells in the formation of nasal polyps and the specific mechanism deserve further study.

Key words mast cells; IgE; FcεRIα; rhinitis, allergic; nasal polyps

变应性鼻炎(allergic rhinitis,AR)及鼻息肉(nasal polyps,NP)是常见的鼻黏膜非感染性慢性疾病,确切的发病机制及病因尚不清楚,部分患者常规抗过敏治疗效果不好,临床症状迁延不愈,影响日常工作生活[1]。NP 常继发于 AR,其发病机制尚不明确。临床上常见 AR 患者症状明显,但血清总 IgE 及变应原特异性 IgE 不高的现象。研究发现,Graves 病患者体内产生了与甲状腺相关的自身抗体,血清 IgE、抗 IgE 抗体、FcεRIα 和抗 FcεRIα 抗体水平均较对照组升高,哮喘的发生与人 IgE 高亲和力受体 FcεRIα 自身抗体存在密切的关系[2-3]。本课题组前期研究也发现,血清中抗 IgE 抗体和抗 FcεRIα 抗体的水平有助于慢性荨麻疹和湿疹的鉴别诊断[4]。因此,推测 AR 及 NP 患者血清中也存在抗 IgE 抗体、抗 FcεRIα 抗体等自身抗体,通过模拟 IgE-抗原的作用方式与 FcεRIα 结合,形成 FcεRIα-IgE-抗 IgE 抗体或 FcεRIα-抗 FcεRIα 抗体复合物,诱导肥大细胞(mast cell,MC)活化。据此,我们拟通过研究 AR 及 NP 患者血清和黏膜组织中 MC 相关分子及其抗体水平,旨在为进一步探讨上述各指标在 AR、NP 中的作用机制及指导临床用药提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2018-01—2018-06 期间就诊的患者为研究对象,患者术前均经过鼻内镜及鼻窦 CT 检查。分为 3 个组:30 例 AR 患者(AR 组),其中男 18 例,女 12 例;年龄 16～49 岁;标本取自鼻中隔偏曲矫正术加下鼻甲部分切除术的下鼻甲黏膜组织。30 例 NP 患者(NP 组),其中男 16 例,女 14 例;年龄 19～53 岁;标本随机收取手术中双侧 NP 组织,且术后送病理确诊为息肉。30 例行单纯下鼻甲部分切除术的鼻中隔矫正术患者作为对照组,其中男 17 例,女 13 例;年龄 19～55 岁。

本研究 AR 的诊断依据 AR 诊断和治疗指南(2015 年,天津),其中流清水样鼻涕、阵发性打喷嚏、鼻塞患者 14 例,有以上症状并伴有眼痒者 6 例,单纯鼻痒和阵发性打喷嚏 10 例;鼻内镜下均可见到鼻黏膜苍白、水肿,其中伴鼻腔水样分泌物者 10 例;血清特异性 IgE 阳性,其中花粉 11 例,尘螨 8 例,动物皮屑 7 例,真菌 4 例。排除标准(凡符合下述任意一条者,均予以排除):1 个月之内患过急性鼻炎、鼻窦炎急性病者;鼻部慢性病者(如慢性 AR、慢性鼻窦炎等);有哮喘病史者;每天吸烟 10 支或 10 支以上,持续 10 年或 10 年以上者;精神病患者;各种凝血功能障碍、传染病患者;2 周之内服用过白三稀阻断剂、抗生素、抗组胺药、鼻腔减充血或鼻部用糖皮质激素治疗等;2 周之内曾服用过治疗 AR 的中药制剂者;最近半年内接受过免疫抑制剂等治疗的患者,患有皮肤病、皮肤有伤口瘢痕的患者;研究者认为不能配合的患者;妊娠或孕期的妇女。本研究获得我院伦理委员会的批准。

1.2 试剂

IgE 检测试剂盒(SIEMENS),人 IgE(Merck Millipore),HRP 标记抗人 IgE 抗体(KPL),重组人 FcεRIα(R&D),HRP 标记抗人 IgG 抗体(Abcam),鼠抗人 FcεRIα(Ebioscience),羊抗鼠 IgG Fc 段多克隆抗体(Sigma-Aldrich),鼠抗人肥大细胞类胰蛋白酶(Affinity Biosciences),SP 免疫组织化学检测试剂盒(PV-9000,中杉金桥)。

1.3 方法

1.3.1 标本收集与处理 手术当天采集患者静脉血 6 ml,其中 3 ml 离心收集血浆成分,置入 EP 管装好后置于－80℃冰箱保存;3 ml 全自动血细胞分析仪检测嗜酸粒细胞百分率;手术中留取组织标本,生理盐水轻轻清洗掉组织表面的血液及黏液,4%多聚甲醛固定至少 48 h,备苏木精-伊红染色和免疫组织化学检测使用;标本采集轻柔,不要挤压组织。

1.3.2 外周血中嗜酸粒细胞百分率检测 全自动血细胞分析仪(SYSMEX)检测 3 组外周血中嗜酸粒细胞百分率,仪器选用配套质控品和试剂,仪器定期保维护养,每半年校准一次,按照仪器及试剂说明书,上机检测。嗜酸粒细胞百分率参考范围为:成人 0.5%～5.0%。

1.3.3 血清 IgE、FcεRIα 及其抗体的检测 血清总 IgE 采用免疫散射浊度仪(BNII 型,SIEMENS)和配套试剂盒测定,血清 IgE 参考范围:成人＜100 U/ml。采用 ELISA 法检测血清抗 IgE、FcεRIα 和抗 FcεRIα 抗体,为控制批间变异,批量检测时在每个平板上设置空白孔(样本稀释液)、阳性对照孔(高值质控血清)及阴性对照孔(阴性对照血清)。

1.3.4 苏木精-伊红染色和免疫组织化学检测 石蜡包埋切片后,苏木精-伊红染色观察 AR 及 NP 组织病理改变。检测组织中类胰蛋白酶和 FcεRIα 的表达,免疫组织化学流程参照试剂盒说明书和文献,阴性对照以 PBS 代替一抗,显微镜下观察阳性细胞,背景上出现特异性棕黄色颗粒者为阳性。

1.3.5 嗜酸粒细胞及 MC 计数 每张切片随机选

取 10 个不重复视野，在高倍(10×40)镜下(HP)分别计数苏木精-伊红染色中嗜酸粒细胞及免疫组织化学染色后 MC 的浸润情况，运用 Cell Sens 高清晰图像采集处理系统采图，细胞采取直接计数法：计算每个视野下细胞数目，取其均值表示各切片的测定结果，细胞数目以 $\bar{x}\pm s$ 表示。

1.4　统计学分析

利用 SPSS 21.0 统计分析软件对数据进行分析，先进行正态性检验和方差齐性分析，符合正态分布资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示，组间比较采用单因素方差分析的方法，组间比较采用 Dunnet t 检验，非正态分布及方差不齐的数据，多组间比较采用 Kruskal-Walis 检验，组间两两比较采用 Mann-Whitney U 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　外周血中嗜酸粒细胞百分率及组织中嗜酸粒细胞浸润的比较

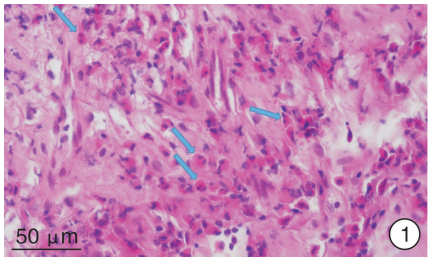
AR 组中嗜酸粒细胞百分率为(11.18±5.62)%，高于 NP 组(6.32±2.96)%和对照组(2.72±1.57)%($P<0.05$)，NP 组高于对照组($P<0.05$)；对照组中有少许嗜酸粒细胞浸润，AR 组和 NP 组中均有大量嗜酸粒细胞浸润(图 1)，比对照组增高($P<0.05$)，但 AR 组和 NP 组差异无统计学意义($P>0.05$)。

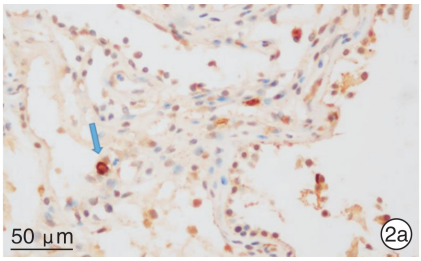
2.2　血清 IgE、FcεRIα 及其抗体水平的比较

血清 IgE、FcεRIα 及其抗体水平的比较见表 1。

2.3　免疫组织化学方法观察鼻黏膜浸润的 MC

鼻黏膜下层和黏膜间质中发现棕色的类胰蛋白酶阳性的 MC，MC 着色不均匀，胞膜不完整，有脱出的颗粒，有的细胞质中出现空泡(图 2a)；MC 胞膜表面 FcεRIα 阳性，被染成棕褐色(图 2b)。对照组中有少许 MC 浸润，AR 组和 NP 组中均有大量 MC 浸润，比对照组增高($P<0.05$)，但 AR 组和 NP 组中的 MC 浸润无明显差异($P>0.05$，图 3)。





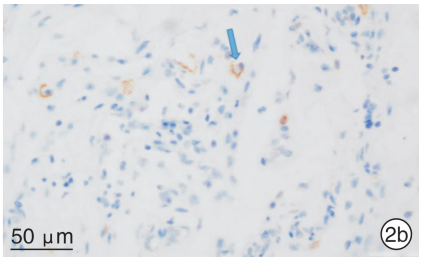
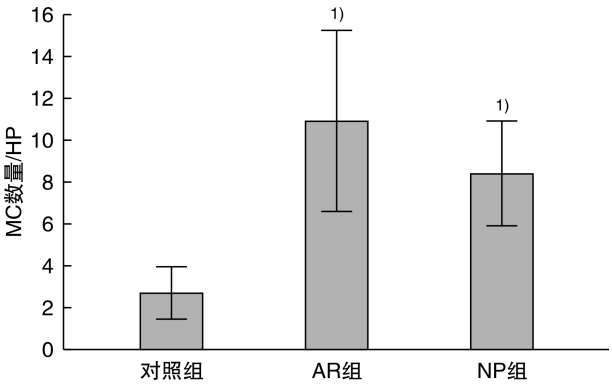


图 1　嗜酸粒细胞在鼻黏膜中的浸润　箭头所指为嗜酸粒细胞；　**图 2　MC(箭头)在 NP 鼻黏膜中的浸润**　2a：类胰蛋白酶染色　×400；2b：FcεRIα 染色　×400。

表 1　血清中 IgE、FcεRIα 及其抗体水平的比较　　$\bar{x}\pm s$

组别	例数	IgE /(U·ml^{-1})	抗 IgE 抗体 /(μg·ml^{-1})	FcεRIα /(μg·ml^{-1})	抗 FcεRIα 抗体 /(μg·ml^{-1})
AR 组	30	280.60±169.00[1)]	2.70±1.91	5.81±2.50[1)]	43.48±19.99[1)]
NP 组	30	251.27±201.55[1)]	1.44±0.91[2)]	4.87±1.95[1)]	35.62±21.87[1)]
对照组	30	36.27±18.74	0.93±0.40[2)]	3.55±2.17	23.60±12.88

与对照组比较，[1)] $P<0.05$；与 AR 组比较，[2)] $P<0.05$。



与对照组比较，[1)] $P<0.05$。

图 3　鼻黏膜中 MC 浸润的比较

3　讨论

本研究探讨了 MC 相关分子 IgE、FcεRIα 及其抗体在 AR 及 NP 中的表达。首先，通过血清检测，发现了 AR 及 NP 患者的血清中存在抗 IgE 抗体，这可以解释为什么部分 AR 患者血清中 IgE 不高的问题，提示血清中的 IgE 与抗 IgE 抗体结合，致血清中 IgE 降低。作为急性过敏反应的主要诱因，IgE 一直被认为是抗过敏治疗的理想靶点[5]。奥马珠单抗是一种血清 IgE 的人源化单克隆抗体[6]，能够与 IgE 分子 Fc 段中 Cs3 位点结合，同时该区域为 IgE 分子与 MC 表面 FcεRI 结合位点。已被证明是治疗多种 IgE 介导疾病的有效途径，人

们越来越关注 MC 在自身免疫性疾病、炎性病变等中的作用[7]，但是仍有部分患者对奥马珠单抗治疗效果不明显，提示可能机体内存在另外的激活 MC 的途径。大量研究发现在哮喘[8]和慢性荨麻疹[9]患者的血清中可以发现功能性自身抗体[10-11]。Lin 等[12]首次检测到系统性红斑狼疮患者血清 FcεRI 水平的升高，表明血清中存在 FcεRI 及其自身抗体，患者中 FcεRI 的自身抗体显著高于正常对照组。本研究 AR 组和 NP 组中，IgE 正常的患者血清 FcεRIα 抗体与 FcεRIα 增高，与对照组比较差异有统计学意义。

抗 FcεRIα 抗体属于天然自身抗体，本研究发现正常人血清中存在低水平抗 FcεRIα 抗体。抗 FcεRIα 抗体产生的机制尚不清楚，Horn 等(2001)提出抗 FcεRIα 抗体的致病性取决于 FcεRIα 是否已经和其天然配体 IgE 结合，即抗 FcεRIα 抗体具有条件自身免疫性。Miescher 等(2001)报道只有 FcεRIα 不被 IgE 结合时，抗 FcεRIα 抗体才能与细胞表面 FcεRIα 结合，活化外周血嗜碱粒细胞，引起过敏反应。正常人血清中抗 FcεRIα 天然自身抗体也存在同样的条件自身免疫性。某些非免疫学因素可能直接或间接影响可与抗 FcεRIα 抗体结合的 FcεRIα 数量，从而影响荨麻疹的发生和发展(Stadler 等，2001)。总之，当机体同时存在抗 IgE 抗体和抗 FcεRIα 抗体时，IgE 与抗 IgE 抗体，才能使 MC 表面的 FcεRIα 受体结合位点暴露，与抗 FcεRIα 抗体交联结合，进而激活 MC，引起过敏反应。本研究的结果也验证了这一观点。我们在 IgE 不高的患者中检测出了抗 IgE 抗体、FcεRIα 和抗 FcεRIα 抗体的存在，进一步阐述了 AR 及 NP 患者血清 IgE 不高而过敏性症状明显的问题，提示与 FcεRIα 及其抗体有关。这一现象与 IgE-抗 IgE 免疫复合物和 IgE-FcεRI 配受体复合物的存在、MC 致敏或活化等密切相关，值得进一步研究阐明。

另一方面，我们发现在 AR 和 NP 患者血清中抗 IgE 抗体、FcεRIα 和抗 FcεRIα 抗体水平相比，差异不明显，提示 AR 和 NP 的发病机制是有相同点的，其中变态反应是其中比较重要的因素，NP 组中外周血嗜酸粒细胞低于 AR 组，但息肉组织中嗜酸粒细胞浸润增多。嗜酸粒细胞增多是 NP 的一个重要特征。AR 的发作主要是速发相变态反应，与血液中嗜酸粒细胞、嗜碱粒细胞的活化密切相关。NP 是一个更漫长的病理过程，主要与组织中效应细胞 MC 的活化密切相关，组织 MC 活化在脱颗粒释放某些炎性递质，介导过敏反应的同时释放的趋化因子和细胞因子也具有招募并促进嗜酸粒细胞等炎性细胞趋化聚集于鼻黏膜组织的作用。这些细胞的局部浸润增加了炎症反应以及鼻黏膜损伤后的组织塑形和重构，黏膜及黏膜下和肌层平滑肌细胞增生，形成息肉。我们的结果再次验证了这一结论。组织学研究发现，局部嗜酸粒细胞增多是 NP 的典型特点，也是变应性炎症的主要浸润细胞。

类胰蛋白酶是 MC 分泌的主要中性蛋白酶，它能作用于 MC，改变其分布，诱导嗜酸粒细胞浸润等，进而增加了血管的通透性，刺激上皮细胞释放炎症因子、黏附分子等[13]。而炎性细胞聚集、血管通透性增加及黏附分子的高表达是 NP 形成的重要原因，因此类胰蛋白酶对 NP 的发生、发展有重要的促进作用。本研究检测 MC 内的类胰蛋白酶，结果发现 MC 胞质内含大量粗大棕色颗粒的类胰蛋白酶，MC 主要分布在黏膜固有层和黏膜下层间质中，可见到细胞膜不完整、形状不规则、着色不均匀、细胞质中有空泡的脱颗粒 MC。静止型细胞呈圆形或椭圆形，细胞边缘光滑完整，细胞质中有圆形颗粒，着色比较均匀。

综上所述，IgE 与 FcεRIα 及其自身抗 IgE 和抗 FcεRIα 抗体是激活 MC 的关键因素，深入研究 IgE、FcεRIα 及其抗体与 AR 及 NP 的关系对于认识疾病发生的机制有重要价值。由于本研究样本量较少，具有一定的局限性。MC 相关分子及其与 AR 及 NP 的关系需进一步研究证实，此研究也有助于我们进一步更新 AR 及 NP 的形成和发展机制。

参考文献

[1] 邱前辉. 变应性鼻炎免疫治疗的现状和未来[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志，2017，31(1)：9－12.

[2] ECKMAN J A，HAMILTON R G，GOBER L M，et al. Basophil phenotypes in chronic idiopathic urticaria in relation to disease activity and autoantibodies[J]. J Invest Dermatol，2008，128：1956－1963.

[3] ULAMBAYAR B，CHEN Y H，BAN G Y，et al. Detection of circulating IgG autoantibody to FcεRIα in sera from chronic spontaneous urticaria patients[J]. J Microbiol Immunol Infect，2017，16：30234－30238.

[4] 许雯，郝婷婷，李佳，等. 肥大细胞活化相关分子及其抗体在过敏性皮肤病中的鉴别诊断价值[J]. 检验医学，2016，31(12)：1036－1039.

[5] LOGSDON S L，OETTGEN H C. Anti-IgE therapy：clinical utility and mechanistic insights[J]. Curr Top Microbiol Immunol，2015，388：39－61.

[6] WALKER S，MONTEIL M，PHELAN K，et al. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children[J]. Cochrane Database Syst Rev，2004，3：CD003559.

[7] 彭海森，朱新华. 肥大细胞在变应性鼻炎发病机制中的应用研究[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志，2018，32(2)：157－160.

[8] GOMEZ G. Current strategies to inhibit high affinity fcεri-mediated signaling for the treatment of allergic disease[J]. Front Immunol，2019，10：175－179.

(下转第 982 页)

音疾病对儿童生活质量的影响可能被低估。

因此，该结果提醒家长及医务工作者除重视嗓音疾病对儿童交流及学习的影响外，还需关注嗓音疾病所导致的儿童性格及心理变化，以更好制定嗓音疾病诊治方案及提高嗓音疾病患儿的嗓音相关生活质量。本研究结果对评估嗓音疾病对儿童嗓音相关生活质量的影响程度有重要意义，pVRQOL 量表可用于评估嗓音疾病患儿的嗓音相关生活质量。

参考文献

[1] 徐文，李红艳，胡蓉，等. 嗓音障碍指数量表中文版信度和效度评价[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志，2008，43(9)：670－672.

[2] ZURK B，COTTON S，KELCHNER L，et al. Pediatric Voice Handicap Index(pVHI)：a new tool for evaluating pediatric dysphonia[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol，2007，71：77－82.

[3] BOSELEY M E，CUNNINGHAM M J，VOLK M S，et al. Validation of the pediatric voice-related quality of life survey[J]. Arch Otolaryngol Head Neck Surg，2006，132：717－720.

[4] SCHWARTZ S R，COHEN S M，DAILEY S H，et al. Clinical practice guideline：hoarseness(dysphonia)[J]. Otolaryngol Head Neck Surg，2009，141：S1－S31.

[5] CONNOR N P，COHEN S B，THEIS S M，et al. Attitudes of children with dysphonia[J]. J Voice，2008，22：197－209.

[6] CARDING P N，ROULSTONE S，NORTHSTONE K. The prevalence of childhood dysphonia：a cross-sectional study[J]. J Voice，2006，20：623－630.

[7] TAVARES E L M，BRASOLOTTO A，SANTANA M F，et al. Epidemiological study of dysphonia in 4－12 year-old children[J]. Braz J Otorhinolaryngol，2011，77：736－746.

[8] FUCHS M，MEURET S，STUHRMANN N C，et al. Dysphonia in children and adolescents[J]. HNO，2009，57：603－614.

[9] 郭文俊，于文永，王斌全. 儿童声带小结嗓音障碍及干预策略的研究进展[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志，2017，31(13)：1043－1046.

[10] DE BODT M S，KETELSLAGERS K，PEETERS T，et al. Evolution of vocal fold nodules from childhood to adolescence[J]. J Voice，2007，21：151－156.

[11] SHAH R K，WOODNORTH G H，GLYNN A，et al. Pediatric vocal fold nodules：correlation with perceptual voice analysis[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol，2005，69：903－909.

[12] ZUR K B，COTTON S，KELCHNER L，et al. Pediatric voice handicap index(pvhi)：a new tool for evaluating pediatric dysphonia[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol，2007，71：77－82.

[13] RIBEIRO L L，PAULA K M，BEHLAU M. Voice-related quality of life in the pediatric population：validation of the Brazilian version of the Pediatric Voice-Related Quality-of Life survey[J]. Codas，2014，26：87－95.

（收稿日期：2019-04-07）

（上接第 978 页）

[9] KOLKHIR P，CHURCH M K，WELLER K，et al. Autoimmune chronic spontaneous urticaria：What we know and what we do not know[J]. J Allergy Clin Immunol，2017，139：1772－1781.

[10] MACGLASHAN D. Autoantibodies to IgE and FcεRI and the natural variability of spleen tyrosine kinase expression in basophils[J]. J Allergy Clin Immunol，2019，143：1100－1107.

[11] ULAMBAYAR B，CHEN Y H，BAN G Y，et al. Detection of circulating IgG autoantibody to FcεRIα in sera from chronic spontaneous urticaria patients[J]. J Microbiol Immunol Infect，2017，17：30238－302444.

[12] LIN K，XU W，LI W，et al. Establishment of a novel quantum dots-encoded microbead-based flow cytometric method for quantification of soluble FcεRIα in serum[J]. Cytometry A，2017，91：686－693.

[13] EIFAN A O，DURHAM S R. Pathogenesis of rhinitis[J]. Clin Exp Allergy，2016，46：1139－1151.

（收稿日期：2019-05-08）