

舌下免疫治疗对变应性鼻炎患者 炎症因子及自噬的影响*

宋小云¹ 张俊杰¹

[摘要] 目的:观察舌下免疫治疗对变应性鼻炎(AR)患者血清炎症因子 IL-4、TNF- α 及鼻黏膜自噬相关蛋白 LC3 水平的影响。方法:将 40 例 AR 患者随机分为舌下含服免疫治疗(SLIT)组($n=20$)和对照组($n=20$), SLIT 组采用标准化尘螨疫苗 SLIT 联合常规药物进行为期 2 年的干预,对照组采用安慰剂及常规药物治疗。收集 2 组患者治疗前后的血液标本和下鼻甲黏膜;分析 2 组患者治疗前后的临床症状、体征和用药评分;ELISA 检测治疗前后血清 IL-4、TNF- α 表达水平;Western blot 检测治疗前后自噬相关蛋白 LC3 的表达情况。结果:SLIT 组与对照组治疗前体征、症状、用药评分、年龄、性别、血清 IL-4 和 TNF- α 以及 LC3 表达情况差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗 2 年后,SLIT 组患者体征、症状评分均较对照组显著改善;血清 IL-4、TNF- α 表达水平较对照组显著下降;自噬相关蛋白 LC3 表达情况显著低于对照组,均差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:相比单纯药物治疗,SLIT 联合常规药物治疗对 AR 患者的症状改善更加明显,SLIT 在一定程度上能减轻 AR 患者的炎症水平以及自噬相关蛋白的表达。

[关键词] 鼻炎,变应性;舌下免疫治疗;炎症因子;自噬

doi:10.13201/j.issn.2096-7993.2020.03.011

[中图分类号] R765.21 **[文献标志码]** A

Effect of sublingual immunotherapy on inflammatory factors and autophagy in patients with allergic rhinitis

SONG Xiaoyun ZHANG Junjie

(Department of Otolaryngology, the First Hospital of Changsha, Changsha, 410005, China)

Corresponding author: SONG Xiaoyun, E-mail: 278559851@qq.com

Abstract Objective: To observe the effect of sublingual immunotherapy on the expression of serum inflammatory factors IL-4 and TNF- α as well as autophagy-associated protein LC3 in nasal mucosa in patients with allergic rhinitis(AR). **Method:** Forty patients with AR were randomly divided into SLIT group($n=20$) and control group($n=20$), the SLIT group received a 2-year intervention with a standardized dust mite vaccine SLIT in com-

*基金项目:湖南省卫健委科研课题(No:B2019136)

¹长沙市第一医院耳鼻咽喉科(长沙,410005)

通信作者:宋小云, E-mail: 278559851@qq.com

收入、文化程度等因素未纳入;未收集并发轻度认知障碍等的资料及 ARHL 患者助听器或人工耳蜗的配置情况;未进行言语测听等反映言语理解能力的检测。我们正在进行以认知障碍测试量表、听力检测等方式评估听力障碍合并认知障碍等心理并发病的研究,该研究将完善体检人群听力障碍及其心理并发病的评估。

参考文献

- [1] Patel R, McKinnon BJ. Hearing Loss in the Elderly [J]. Clin Geriatr Med, 2018, 34(2): 163-174.
- [2] Li-Korotky HS. Age-related hearing loss: quality of care for quality of life[J]. Gerontologist, 2012, 52(2): 265-271.
- [3] 田勇泉, 韩东一, 迟放鲁, 等. 耳鼻咽喉头颈外科学 [M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 353-354.
- [4] Jennings CR, Jones NS. Presbycusis [J]. J Laryngol Otol, 2001, 115(3): 171-178.
- [5] Davis AC, Ostri B, Parving A. Longitudinal study of hearing [J]. Acta Otolaryngol Suppl, 1990, 476: 12-22.
- [6] Linssen AM, Van Boxtel MP, Joore MA, et al. Predictors of hearing acuity: Cross-sectional and longitudinal analysis [J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2014, 69(6): 759-765.
- [7] Karlsmose B, Lauritzen T, Engberg M, et al. A five-year longitudinal study of hearing in a Danish rural population aged 31-50 years [J]. Br J Audiol, 2000, 34(1): 47-55.
- [8] Sarah M, Wolfgang L, Wolfgang F. The influence of social support and coping on Quality of Life Among Elderly With Age-Related Hearing Loss [J]. Am J Audiol, 2016, 26(2): 170-179.
- [9] Manrique-Huarte R, Calavia D, Huarte Irujo A, et al. Treatment for Hearing loss among the Elderly: Auditory Outcomes and impact on Quality of life [J]. Audiol Neurotol, 2016, 21 Suppl 1: 29-35.

(收稿日期: 2019-05-29)

combination with conventional drugs, the control group received placebo and conventional drug treatment. Blood samples and inferior turbinate mucosa were collected of both groups before and after the treatment; the clinical symptoms, signs and medication scores of the two groups before and after treatment were analyzed; the expressions of serum IL-4 and TNF- α were detected by ELISA before and after treatment; the expression of autophagy-related protein LC3 was detected by Western blot. **Result:** There were no significant differences in the pre-treatment signs, symptoms, medication scores, age, gender, serum IL-4, TNF- α , and LC3 expression between the SLIT group and the control group ($P > 0.05$). After a 2-year treatment, the symptom scores the of SLIT group were significantly improved compared with the control group; serum levels of IL-4 and TNF- α were significantly decreased in the SLIT group; the expression of autophagy-related protein LC3 in the SLIT group was significantly lower than that in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** SLIT combined with conventional drug therapy is more effective in improving the symptoms of AR patients than conventional drug therapy. SLIT can reduce the inflammation level and expression of autophagy-related proteins in AR patients to a certain extent.

Key words rhinitis, allergic; sublingual immunotherapy; inflammatory factors; autophagy

变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)是以 IgE 介导为主的鼻黏膜非感染性慢性炎性疾病,呈逐年上升趋势。规范化药物治疗和变应原特异性免疫治疗(specific immunotherapy, SIT)是目前 AR 的主要治疗手段,其中 SIT 被认为是唯一一种可以改变疾病自然进程,并且在疗程结束后仍能维持疗效的治疗方法^[1]。SIT 主要有传统的皮下注射免疫治疗(subcutaneous immunotherapy, SCIT)和舌下含服免疫治疗(sublingual immunotherapy, SLIT),SLIT 有较高的安全性、易被接受、无痛苦,被认为是一种可取代传统 SCIT 的新脱敏疗法^[2]。SLIT 的作用机制尚未完全阐明,有研究显示 SLIT 治疗与 SCIT 一样能够调节 AR 患者体内 Th1/Th2 平衡,治疗后 Th1 反应增强, Th2 反应减弱, IL-10 的产生显著增加^[3]。目前国际上的共识是 SLIT 可能通过启动 T 细胞应答,诱导 Th1/Th2 免疫偏移;抑制 Th2 细胞因子及其炎症效应细胞,改变血液中阻断抗体 IgG 的作用水平,抑制特异性 T 细胞反应。另外有研究表明,AR 患者体内自噬相关蛋白表达水平上升,提示自噬与 AR 具有潜在相关性。本研究旨在探讨 SLIT 治疗对 AR 患者体内炎症因子和微管相关蛋白 1 轻链 3(microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3)水平的影响。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2016-01—2017-01 我科门诊收治的经皮肤点刺试验(SPT)确诊为粉尘螨过敏的 AR 患者。入组前对所有患者进行筛选,所有患者年龄 > 18 岁,无全身系统疾病、恶性肿瘤病史、鼻腔鼻窦良性肿瘤、真菌性鼻窦炎及手术史,无支气管哮喘等呼吸系统疾病,无抽烟史,术前 1 个月无全身或局部用药史。所有患者在行 SPT 前已进行评估,AR 的诊断标准参照 AR 诊断和治疗指南(2015 年,天津),同时结合患者病史、临床症状和体征以及 SPT

结果。本研究共纳入 40 例患者,随机分为对照组和 SLIT 组。对照组 20 例,男 9 例,女 11 例;年龄 (45.88 ± 5.3) 岁;SLIT 组 20 例,男 9 例,女 11 例;年龄 (46.23 ± 4.7) 岁。2 组患者年龄、性别差异无统计学意义。对照组采用常规药物治疗,SLIT 组采用粉尘螨滴剂进行舌下特异性免疫治疗,共观察 2 年。

入组标准:①符合 AR 诊断及疗效评定标准;②采取 ARIA 推荐的分级方式,分为中重度持续性鼻炎,且病程至少为 1 年;③SPT 示粉尘螨变应原阳性($++/+ + +/+ + + +$);④患者在治疗前生命体征没有显著异常。排除标准:①患者或家属无法理解和接受治疗的风险性和局限性;②有严重心理障碍;③患有严重心血管疾病;④有哮喘,合并其他免疫性疾病,有胃、肝、脾、肾等慢性病史或其他严重疾病史;⑤怀孕以及哺乳期妇女或 1 年内计划怀孕的妇女;⑥正在使用 β 受体阻断剂者。

所有患者均签署知情同意书,本研究经我院伦理委员会审批。

1.2 评估和治疗方法

SLIT 组:采用舌下粉尘螨滴剂。治疗过程主要分为剂量递增期和维持期 2 个阶段。治疗的第 1~3 周为递增期,分别使用舌下粉尘螨滴剂 1、2、3 号进行递增期治疗,每周剂量依次为 1、2、3、4、6、8、10 滴。 < 14 岁者第 4 周使用 4 号(3 滴/次)进行维持期治疗,持续到疗程结束; ≥ 14 岁者,第 4、5 周用 4 号(3 滴/次),第 6 周用 5 号(2 滴/次)进行维持期治疗,持续到疗程结束。每天的用药时间需固定,将药滴于舌下后含 1~3 min 吞服。治疗期间如果出现局部或全身不良反应,需要按说明书调整剂量;若出现症状加重的情况,可以配合抗组胺药物或(和)鼻喷糖皮质激素一次使用。

症状评分标准见表 1。体征评分标准:正常为 0 分;鼻甲轻度肿胀,鼻中隔、中鼻甲尚可见,为 1 分;下鼻甲与鼻中隔(或鼻底)紧靠,下鼻甲与鼻底

(或鼻中隔)之间尚有小缝隙,为 2 分;下鼻甲与鼻底、鼻中隔紧靠,见不到中鼻甲,或中鼻甲黏膜息肉样变、息肉形成,为 3 分。用药评分标准:抗组胺药、抗白三烯药、支气管扩张药各计 1 分;局部使用糖皮质激素(鼻用或吸入),计 2 分;口服糖皮质激素,

计 3 分;累计总分即为用药积分。

对照组:采用与 SLIT 疫苗外包装和性状相同的安慰剂(主要成分为含 50% 甘油的生理盐水),以相同的给药方式进行处理。

表 1 症状评分标准

分级计分/分	喷嚏/个 ^{a)}	流涕/次 ^{b)}	鼻塞	鼻痒
0	<3	0	无症状	无症状
1	3~5	≤4	有意识吸气时感觉鼻塞	间断鼻痒
2	6~10	5~9	间歇或交互性	蚁行感,可忍受
3	≥11	≥10	几乎全天用口呼吸	蚁行感,难忍

^{a)} 一次连续喷嚏个数;^{b)} 每日擤鼻次数。

1.3 电子鼻咽镜获取下鼻甲黏膜组织

患者取坐位或半卧位,采用 1% 麻黄素收缩鼻甲及黏膜,用配置好的浓度为 1% 的丁卡因浸润棉球后对黏膜表面麻醉 5 min 左右。5 min 后用纤维鼻咽镜经前鼻孔进入鼻咽部,调节镜头方向,吸净分泌物,用组织钳钳取下鼻甲黏膜组织。

1.4 ELISA 检测 2 组患者治疗前后血清炎症因子 IL-4、TNF-α 的表达情况

采用 ELISA 检测受试者治疗前后血清 IL-4、TNF-α 的表达水平。采用人 IL-4 ELISA Kit (kt98093, 默沙克)、人 TNF-α ELISA KIT (kt98069, 默沙克)试剂盒进行检测,严格按照说明书的要求进行操作。

1.5 Western blot 检测 2 组患者治疗前后下鼻甲黏膜自噬相关蛋白 LC3 的表达情况

采用 Western blot,收集 2 组患者治疗前后鼻黏膜,提取鼻黏膜组织中的总蛋白,采用 BCA 法检测蛋白浓度,SDS-PAGE(武汉谷歌生物科技有限公司)试剂盒制备浓度为 10% 的分离胶、5% 的浓缩胶,上样后采用 120V 电压进行电泳。随后采用 PVDF 膜进行转膜,300 mA 恒流转膜 60 min 后用浓度为 5% 的脱脂奶粉室温下封闭 1 h,分别加入一抗,LC3B(1:1 000, Abcam 公司, ab51520), GAPDH(1:10 000, 碧云天公司, AF0006),摇床上 4℃ 孵育过夜,第 2 天加入二抗室温孵育 1 h 后,采用化学发光法曝光。采用 Image J 对条带进行分析,以 GAPDH 作为内参。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 20.0 软件对数据进行统计分析,组间比较采用两独立样本的 *t* 检验;评估 2 组患者治疗前后的症状、体征和用药,并对相关评分进行对比。计量资料以中位数[25 分位数;75 分位数]表示。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后 2 组患者临床症状、体征和用药评分比较

2 组患者治疗前的鼻部症状、体征及用药评分差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗 2 年后,SLIT 组患者鼻部症状和体征评分较对照组低,差异均有统计学意义($P < 0.05$);2 组患者治疗后用评分差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.2 治疗前后 2 组患者血清炎症因子表达情况

2 组患者治疗前血清炎症因子 IL-4 和 TNF-α 表达水平差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗 2 年后,2 组患者 IL-4 和 TNF-α 表达水平均有所下降,SLIT 组患者 IL-4 和 TNF-α 表达水平较对照组更低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见图 1。

2.3 治疗前后 2 组患者下鼻甲黏膜自噬相关蛋白 LC3 表达情况

治疗前,2 组患者下鼻甲黏膜自噬相关蛋白 LC3 表达水平没有差异($P > 0.05$);治疗 2 年后,SLIT 组患者下鼻甲黏膜自噬相关蛋白 LC3 表达水平较对照组显著下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见图 2。

表 2 2 组患者治疗前后临床症状、体征和用药评分比较 中位数[25 分位数~75 分位数]

组别	例数	症状评分		体征评分		用药评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	20	8.0(7.0~10.0)	3.0(1.0~5.0)	2.0(2.0~3.0)	1.0(1.0~3.0)	0.0(0.0~0.0)	0.0(0.0~0.0)
SLIT 组	20	9.0(8.0~10.0)	1.0(1.0~2.0)	2.0(2.0~4.0)	0.0(0.0~0.0)	0.0(0.0~0.0)	0.0(0.0~0.0)
<i>P</i>		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05

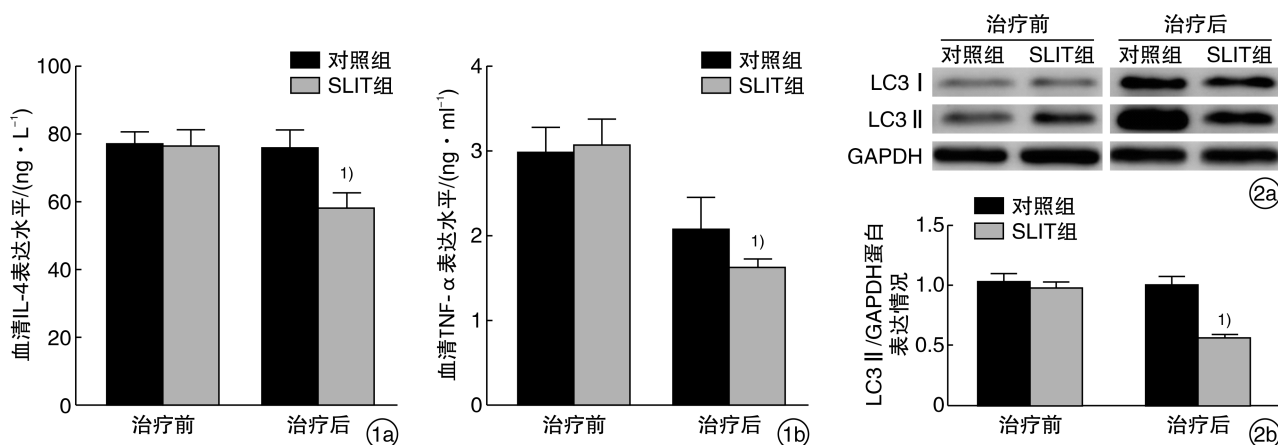


图1 2组患者治疗前后血清炎症因子IL-4(1a)和TNF-α(1b)表达水平 与对照组比较,¹⁾ $P < 0.05$; 图2 2组患者治疗前后下鼻甲黏膜自噬相关蛋白LC3 II表达情况 2a:Western blot检测自噬相关蛋白LC3 II表达情况;2b:灰度值统计;与对照组比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

3 讨论

AR是一种严重的环境变应原激发的系统性过敏疾病。变应性个体首次接触变应原后,体内产生的IgE可介导递质(主要是组胺)的释放,随即机体内免疫活性细胞以及细胞因子参与鼻黏膜非感染性炎症反应。AR的主要临床表现为鼻痒、鼻塞、清水样鼻涕和打喷嚏,随着病程的进展可进一步伴随鼻窦炎、鼻息肉、中耳炎、鼾症以及支气管哮喘等的发生^[2]。随着环境污染的加剧,AR的发病率逐年上升。由于AR的发病机制仍未完全明确,尽管临床上对于该病的防治手段已经有了显著进展,但仍缺乏经济、方便、高效的防治措施。

自噬是存在于正常细胞中的一种参与细胞稳态和代谢的正常生理过程,主要是指溶酶体对微生物(病毒、细菌、真菌和原生生物/原生动物)、受损的微器官以及不能被蛋白酶水解的受损蛋白降解的过程^[3]。环境因素的刺激(即屋尘螨、动物皮屑、树木花粉或真菌孢子)可以激活树突状细胞和气道上皮细胞从而激活Th2细胞介导的免疫反应^[4]。在此过程中,辅助效应细胞(肥大细胞、嗜碱粒细胞和中性粒细胞等)被激活^[5]并募集到气道或鼻黏膜中。这些募集的免疫细胞能释放递质和细胞因子使得IGES生成增加,嗜酸粒细胞的黏附作用增加^[6],导致黏液生成、黏膜纤维化^[7],随后杯状细胞增生,血管舒张,气道高反应性增加引起组织损伤^[8]。

既往研究表明,细胞自噬与免疫系统及炎症反应显著相关,自噬可能主要通过内源性抗原递呈在免疫性疾病中发挥作用,而最近的研究提示,免疫细胞的分化、成熟过程中自噬也可能发挥作用^[9]。免疫细胞失衡是AR发生过程中的重要因素^[10],因此自噬可能通过调节各种免疫炎症细胞和气道构成细胞参与AR的发生、发展。LC3是自噬发生

过程中重要的蛋白之一,主要在细胞自噬体捕获受损细胞器和生物大分子的过程中发挥重要作用。自噬的过程中,LC3 I与磷脂酰乙醇胺结合成LC3 II,形成完整的自噬体。体内LC3 II的含量与自噬的活性密切相关,可以作为衡量自噬程度的标志分子。目前通过Western blot方法检测LC3 II表达量来评估自噬程度的高低已成为公认的金标准^[11]。因此在本研究中,我们收集所有受试者的下鼻甲黏膜组织,通过Western blot方法检测其LC3 II表达量用以评估自噬的情况。研究结果表明,SLIT治疗后患者体内自噬活性减弱。目前,国内外关于自噬在AR患者体内表达情况的研究相对匮乏。自噬可能通过影响抗原提呈T细胞分化以及上皮细胞损伤等参与AR的发病^[12]。自噬分子在难治性哮喘患者上皮细胞内表达上调^[13],IL-1β能促进原代支气管上皮细胞以及人气管上皮细胞系A549中自噬分子LC3 II的表达。余杰情等^[14]探讨了AR患者下鼻甲黏膜组织自噬相关基因LC3与嗜酸粒细胞阳离子蛋白(ECP)的表达情况,研究结果发现,LC3和ECP在AR患者中表达上调,且具有一定的相关性,提示在AR的发病过程中,自噬发挥了一定的作用。本研究发现SLIT免疫治疗后,SLIT组患者下鼻甲黏膜组织中LC3的表达下降,提示SLIT免疫治疗可能通过影响自噬发挥作用,但具体的作用机制需要进一步的基础研究证实。

炎症细胞因子在过敏性炎症和过敏性疾病的病理生理过程中发挥重要作用。细胞炎症因子IL-4、IL-13、TNF-α以及IFN-β与上皮细胞屏障功能障碍相关^[15],在AR的发生、发展过程中发挥重要作用,但其具体的作用机制仍未完全阐明。目前已知能促进其他细胞产生前列腺素等炎症递质的炎症细胞因子有IL-1β和TNF-α等^[16]。IL-1β可增

强肥大细胞诱导的细胞因子和过敏反应中的组胺释放^[17], TNF- α 主要由过敏反应中的巨噬细胞和肥大细胞产生, IL-1 β 和 TNF- α 的协同刺激作用促进肥大细胞产生 Th2 细胞因子和趋化因子。AR 的发病过程涉及许多炎症细胞, 特别是嗜酸粒细胞和肥大细胞^[18]。肥大细胞广泛分散在黏膜表面和结缔组织中, 并且能渗入慢性特应性或过敏性疾病相关的炎症部位^[19]。此外, 肥大细胞还能释放几种细胞因子并调节嗜酸粒细胞的功能^[20]。在过敏性炎症中, 许多嗜酸粒细胞在炎症区附近的组织和血液中显著升高^[21]。本研究探讨了 SLIT 治疗前后患者血清 IL-4 和 TNF- α 的表达水平, 结果表明, SLIT 治疗可以显著改善患者血清炎症因子的表达, 这与既往研究结果基本一致。提示炎症与 AR 的发生密切相关, SLIT 能改善 AR 患者的症状和体征, 可能是通过抑制炎症的表达发挥作用。

综上所述, 在本研究中我们探讨了 SLIT 对 AR 患者炎症因子和自噬相关蛋白 LC3 的影响, 结果提示 SLIT 对自噬和炎症因子的表达都有显著作用, 炎症因子与 AR 的关系已有大量研究证实, 但是自噬和 AR 之间的关系目前研究较少, 自噬可以作为 AR 治疗的潜在靶点。因此, 在今后的研究中, 需要着重探讨 AR 与自噬之间的关系及其发病机制。

参考文献

- [1] Seidman M, Gurgel R, Lin S, et al. Clinical practice guideline: allergic rhinitis[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2015, 152(1 Suppl): S1-43.
- [2] Meltzer E, Bukstein D. The economic impact of allergic rhinitis and current guidelines for treatment[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2011, 106(2 Suppl): S12-16.
- [3] Mizushima N, Komatsu M. Autophagy: renovation of cells and tissues[J]. Cell, 2011, 147(4): 728-741.
- [4] Hammad H, Lambrecht B. Dendritic cells and epithelial cells: linking innate and adaptive immunity in asthma[J]. Nat Rev Immunol, 2008, 8(3): 193-204.
- [5] Moldoveanu B, Otmishi O, Jani P, et al. Inflammatory mechanisms in the lung[J]. J Inflamm Res, 2009, 2: 1-11.
- [6] Holgate S. Pathogenesis of asthma[J]. Clin Exp Allergy, 2008, 38(6): 872-897.
- [7] Lambrecht B, Hammad H. The immunology of asthma[J]. Nat Immunol, 2015, 16(1): 45-56.
- [8] Bradding P, Walls A, Holgate S. The role of the mast cell in the pathophysiology of asthma[J]. J Allergy Clin Immunol, 2006, 117(6): 1277-1284.
- [9] Levine B, Mizushima N, Virgin H. Autophagy in immunity and inflammation[J]. Nature, 2011, 469(7330): 323-335.
- [10] Bousquet J, Khaltaev N, Cruz A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma(ARIA) 2008 update(in collaboration with the World Health Organization, GA(2) LEN and AllerGen)[J]. Allergy, 2008, 63 Suppl 86: 8-160.
- [11] Mizushima N, Yoshimori T, Levine B. Methods in mammalian autophagy research[J]. Cell, 2010, 140(3): 313-326.
- [12] 李静, 李勇. 自噬在变应性鼻炎中的作用[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2018, 12(6): 437-440.
- [13] Ban G, Pham D, Trinh T, et al. Autophagy mechanisms in sputum and peripheral blood cells of patients with severe asthma: a new therapeutic target[J]. Clin Exp Allergy, 2016, 46(1): 48-59.
- [14] 余杰情, 罗庆, 熊园平, 等. 变应性鼻炎中自噬相关基因 LC3 与 ECP 的表达及意义[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2019, 33(4): 322-325.
- [15] Saatian B, Rezaee F, Desando S, et al. Interleukin-4 and interleukin-13 cause barrier dysfunction in human airway epithelial cells[J]. Tissue Barriers, 2013, 1(2): E24333.
- [16] Lee JK, Lee S, Baek MC, et al. Association between perfluorooctanoic acid exposure and degranulation of mast cells in allergic inflammation[J]. J Appl Toxicol, 2017, 37(5): 554-562.
- [17] Subramanian N, Bray M. Interleukin 1 releases histamine from human basophils and mast cells in vitro[J]. J Immunol, 1987, 138(1): 271-275.
- [18] Minai-Fleminger Y, Levi-Schaffer F. Mast cells and eosinophils: the two key effector cells in allergic inflammation[J]. Inflamm Res, 2009, 58(10): 631-638.
- [19] Bischoff S. Role of mast cells in allergic and non-allergic immune responses: comparison of human and murine data[J]. Nat Rev Immunol, 2007, 7(2): 93-104.
- [20] Shakoory B, Fitzgerald SM, Lee SA, et al. The role of human mast cell-derived cytokines in eosinophil biology[J]. J Interferon Cytokine Res, 2004, 24(5): 271-281.
- [21] Wenzel S. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches[J]. Nat Med, 2012, 18(5): 716-725.

(收稿日期: 2019-06-04)