

# 变应性鼻炎的神经免疫调节机制\*

蔡诗茹<sup>1</sup> 姜鸿飞<sup>1</sup>

[关键词] 鼻炎, 变应性; 神经免疫调节; 神经肽类; 鼻高反应性

DOI: 10.13201/j.issn.2096-7993.2021.09.021

[中图分类号] R765.21 [文献标志码] A

## Neuroimmunomodulation in allergic rhinitis

**Summary** The role of neuroimmunomodulation in allergic diseases is a research hotspot in recent years. Allergic rhinitis(AR) is caused by overactive immune response to a foreign antigen in nasal mucosa. Immune cells release inflammatory mediators(including histamine, cytokines and neurotrophins), which directly activate peripheral neurons to mediate nasal congestion, itching, sneezing, and other hyperresponsive symptoms. Upon activation, these peripheral neurons release neurotransmitters (including acetylcholine and norepinephrine) and neuropeptides(including calcitonin gene-related peptide, substance P and vasoactive intestinal peptide) that directly act on immune cells to drive allergic inflammation. Neuro-immune signaling may play a significant role in the pathophysiology of AR. Therefore, a better understanding of these cellular and molecular neuro-immune interactions may inspire the discovery of new targets and novel therapies.

**Key words** rhinitis, allergic; neuroimmunomodulation; neuropeptides; nasal hyperresponsiveness

变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)是一种由特异性个体接触了变应原后在鼻黏膜发生的主要由特异性免疫球蛋白 E(immunoglobulin E, IgE)介导的非感染性炎症,可引发阵发性打喷嚏、流鼻涕、鼻塞和鼻痒等症状。AR 已然成为一个全球性的健康问题,常常导致患者生活质量的严重下降。Yorgancioglu 等(2008)的流行病学研究表明,在过去的几十年里,AR 的患病率在全球范围内逐渐上升,影响到高达 40%的人口。一项为期 6 年的中国成人自报 AR 的调查报告显示,成人 AR 患病率从 2005 年的 11.1%上升到 2011 年的 17.6%<sup>[1]</sup>。尽管药物治疗、免疫治疗等能在一定程度上控制 AR,但是目前仍没有一种能完全根治 AR 的方法,根本原因是其发病机制尚未阐明。

多种免疫细胞和炎症介质参与 AR 的速发相和迟发相反应,包括肥大细胞(mast cells, MCs)激活和募集的自我放大机制,以及 MCs 炎症介质对变态反应二级效应细胞的影响等。但是随着研究的深入,我们发现单纯的免疫学说不能完全解释 AR 的发生发展。除了 2 型炎症,非特异性刺激引起的鼻黏膜高反应性也是 AR 的显著特征之一,它在一定程度上是由神经系统调控的。在临床实践中,单侧翼管神经切断术治疗 AR 也能获得较满意

的效果<sup>[2]</sup>。所以近年来,神经元在 AR 中的调节作用越来越受到重视<sup>[3-6]</sup>,而神经递质和免疫介质的旁分泌信号使得周围神经系统和免疫细胞之间的交流成为可能。神经系统和免疫系统的相互作用可能共同引发并加重 AR 的症状。本文就 AR 速发相和迟发相中的神经免疫调节网络加以综述(图 1)。

### 1 速发相反应的神经免疫调节

暴露于变应原几分钟后,致敏个体就会出现速发相反应。MCs 和嗜碱粒细胞在这一阶段发挥主导作用。

#### 1.1 MCs 与周围神经的相互作用

MCs 在 AR 中是关键效应细胞<sup>[7]</sup>。当抗原与高亲和力 IgE 交联后,MCs 被激活并脱颗粒,释放出生物活性物质,包括组胺、前列腺素、白三烯、神经生长因子(nerve growth factor, NGF)和各种特异性蛋白酶,如类胰蛋白酶和糜蛋白酶。上述炎症介质可以诱发打喷嚏、鼻痒和流鼻涕等 AR 主要症状。同时,部分症状可能是感觉神经系统调控的。MacQueen 等(1989)发现 MCs 在神经末梢附近分布,可能构成一个功能性的稳态调节单位。鼻黏膜的 MCs 表达神经肽受体,包括神经激肽受体 1(neurokinin-1 receptor, NK-1R)、神经激肽受体 2(neurokinin-2 receptor, NK-2R)和降钙素基因相关肽受体(calcitonin gene-related peptide receptor, CGRPR)。在 AR 中可观察到 NK-1R 和 NK-2R 表达增加<sup>[3]</sup>。虽然 AR 患者鼻黏膜 MCs 和神经纤维的数量与对照组相比无显著差异,但是两者之间的共定位明显增加<sup>[3]</sup>,这也提示了 MCs 和神经元之间的双向交流在 AR 发生发展中的重要性。

\*基金项目:国家自然科学基金重点项(No:81630023);国家自然科学基金面上项目(No:81970850,81870698,81470678);国家自然科学基金青年项目(No:81400444);北京市科技计划课题(No:Z181100001618002);北京市东城区优秀人才(No:2020-dchrcpyzz-31)

<sup>1</sup>首都医科大学附属北京同仁医院耳鼻咽喉头颈外科(北京,100730)

通信作者:姜鸿飞, E-mail: louhongfei@yahoo.com

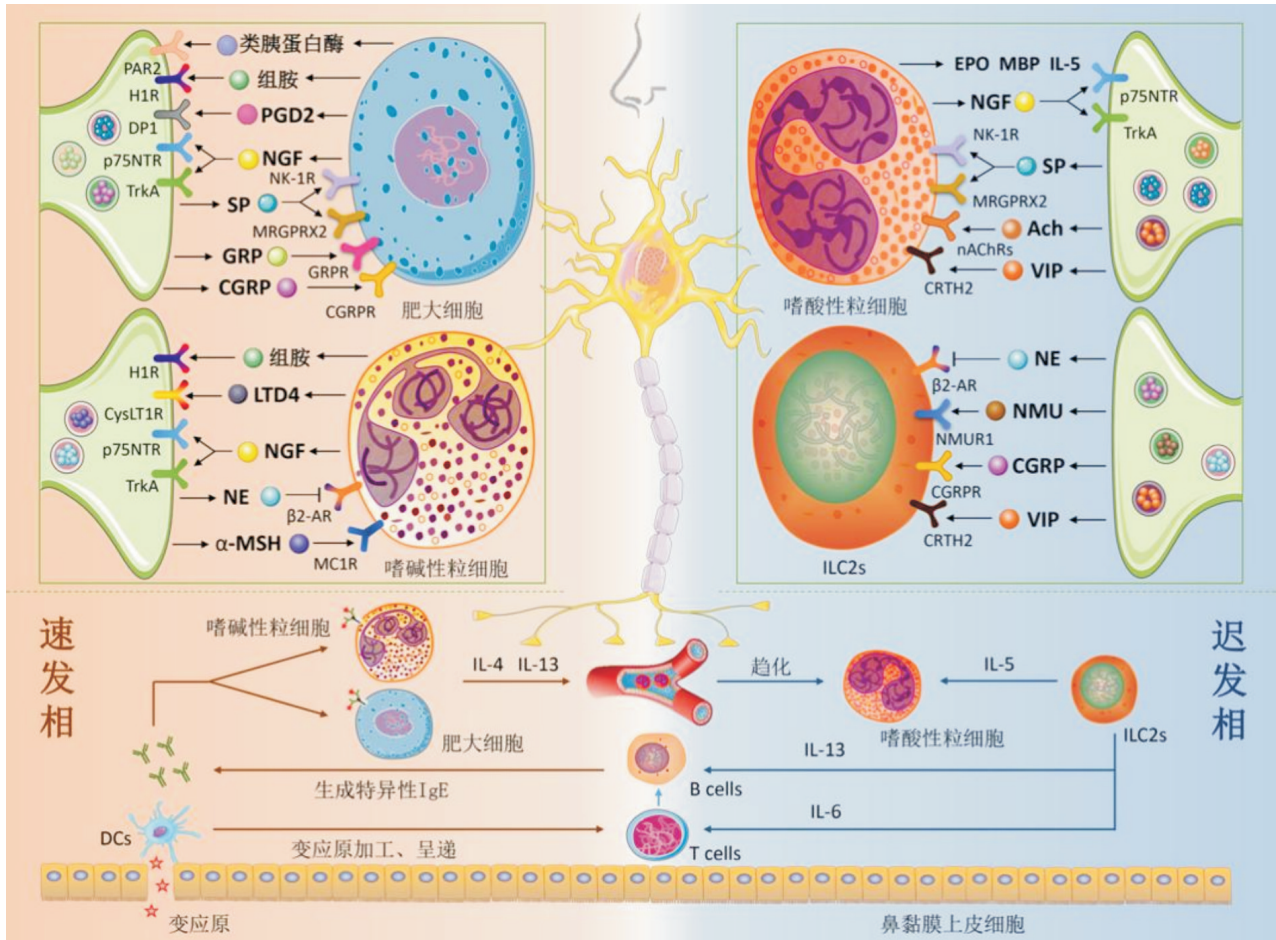


图 1 AR 的神经免疫调节机制

当位于神经元细胞膜上的瞬时受体电位离子通道 A1(transient receptor potential ankyrin 1)和 V1 (transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1)被非特异性刺激(如辣椒素)或是炎性介质(如组胺、NGF)激活时,传入神经纤维释放各种神经肽,如 P 物质(substance P, SP)和降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP),从而引发鼻部症状。SP 是一种神经肽类神经递质,属于速激肽家族,可由鼻黏膜中的 C 神经纤维释放。SP 刺激鼻黏膜可诱导组胺释放,从而影响鼻部的病理生理过程,这一作用在变态反应性炎症中尤为明显。变应原刺激感觉神经纤维可能导致 SP 的释放,而内源性 SP 在抗原介导的 MCs 脱颗粒中起重要作用<sup>[8-9]</sup>。研究表明鼻黏膜在 IgE 激活的条件下,内源性 SP 的 mRNA 和蛋白表达显著增加,shRNA 介导的 SP 敲除可降低 MCs 脱颗粒的能力<sup>[10]</sup>。SP 对 MCs 的作用可能是通过两条途径介导的。其一,SP 与 MCs 上 NK-1R 的结合能促进各种炎性介质以非 IgE 方式释放<sup>[11]</sup>,从而募集炎性细胞,引发固有免疫应答。鼻黏膜上皮中的孤立性化学感应细胞(solitary chemosensory cells, SCCs)受外界刺激后,通过乙酰胆碱(acetylcho-

line, Ach)触发肽能三叉神经,其释放的 SP 与 MCs 的 NK-1R 相结合,诱发下游炎症反应。SP/NK-1R 是 SCCs 介导的炎症所必需的一环<sup>[12]</sup>,抑制 NK-1R 的表达也可减轻 AR 相关的临床症状和鼻黏膜组织中的嗜酸粒细胞炎症<sup>[13]</sup>。其二,表达类胰蛋白酶和糜酶的 MCs(tryptase and chymase-expressing mast cells, MC<sub>TC</sub>)表面存在 MAS 相关 G 蛋白偶联受体 X2(Mas-related G-protein coupled receptor X2, MRGPRX2),SP 结合 MRGPRX2 促进 G 蛋白依赖的 MCs 脱颗粒<sup>[14]</sup>。Tatemoto 等(2006)首次证明 MRGPRX2 在 MC<sub>TC</sub> 中表达,并发现 SP 和血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)通过该受体激活 MCs。此外,shRNA 介导的 MRGPRX2 表达下调可显著抑制 SP 诱导的 MCs 脱颗粒和前列腺素 D2(prostaglandin D2, PGD2)的生成,提示这种 G 蛋白偶联受体参与了神经源性炎症的发展<sup>[15]</sup>。

除了 SP 升高, Mosimann 等(1993)报道了 AR 患者鼻黏膜中 CGRP 的表达同样增加,这与 AR 患者的外周血和致敏大鼠的鼻黏膜中的发现一致<sup>[16]</sup>。CGRP 的受体 CGRPR 被发现主要定位于 MCs<sup>[3]</sup>,所以 CGRP 可能作为一种神经递质使得神

经元参与 AR 中免疫细胞的调节。此外,在小鼠 AR 模型中,胃泌素释放肽(gastrin-releasing peptide,GRP)和其受体(gastrin-releasing peptide receptor,GRPR)在鼻黏膜中表达也增高,并且 MCs 常与 GRPR 共定位。GRP 可能与 MCs 上的 GRPR 结合,刺激其脱颗粒。研究表明,GRPR 拮抗剂给药后 20 min 内抑制了组胺引起的打喷嚏<sup>[17]</sup>。

同时,MCs 也通过其分泌的介质影响神经元的功能<sup>[18]</sup>。人鼻黏膜中存在 MC 受体阳性的神经纤维,其中包括蛋白酶激活受体 2(protease activated receptor 2, PAR2)、原肌球蛋白受体激酶 A(tropomyosin receptor kinase A, TrkA)、组胺受体<sup>[3,18]</sup>。MCs 释放的介质,如组胺,可引起传入神经元释放神经肽,进而刺激 MCs 释放其内容物。Sakaguchi 等(2007)在致敏豚鼠中首次发现,使用 CGRP-1 受体拮抗剂可显著改善组胺诱导的晚期鼻塞,这提示了组胺可直接或间接地促进神经元释放 CGRP 舒张血管,从而引发鼻塞症状。Taylor-Clark 等(2008)报道了白三烯 D4 也可与感觉神经元上的半胱氨酰白三烯受体 1 相互作用,从而引起神经肽的释放。其他介质如缓激肽可通过抑制神经元超极化和增加神经元离子通道(如 TRPV1)的磷酸化等方式使感觉神经末梢增敏<sup>[19]</sup>。MCs 释放的 PGD2 可以与神经末梢的 PGD2 受体 1 相结合,通过 PKA 信号通路降低神经元的动作电位阈值来调节不同刺激(如组胺)诱导的神经元兴奋,导致豚鼠组胺诱导的鼻炎症状增强<sup>[20]</sup>。此外,从 MCs 释放的类胰蛋白酶可裂解并激活初级传入神经元上的 PAR2,从而促进  $Ca^{2+}$  内流,导致 CGRP 和 SP 等神经肽的释放<sup>[21]</sup>。感觉神经末梢释放 SP 等神经肽和激活的 MCs 形成一个正反馈机制。

MCs 可以分泌 NGF 这种强有力的生长因子,它调节表达高亲和力 TrkA 的感觉神经细胞的生长和存活,同时 NGF 与 TrkA 在神经末梢的相互作用可以增强神经可塑性,使神经对伤害性刺激作出更强烈的反应。这种神经可塑性可能导致“超敏”状态<sup>[22]</sup>,因为 NGF-TrkA 受体复合物被内化并转运回胞体参与转录的调节<sup>[23]</sup>。NGF 的另一受体 p75 神经生长素受体(p75 neurotrophin receptor, p75NTR)在周围神经也有表达,尽管在鼻变应原激发试验前后 AR 组和对照组的 p75NTR 表达水平无明显变化<sup>[24]</sup>。当鼻黏膜受到变应原攻击时,NGF 会迅速释放,这一点可被 AR 患者鼻分泌物和外周血中 NGF 的增加所证实<sup>[25]</sup>。研究发现 AR 患者鼻活检标本中类胰蛋白酶阳性的 MCs (tryptase-expressing mast cells)数量显著增加了 30 倍,其中约 60% 的 MCs 表达 NGF,明显超过健康志愿者<sup>[26]</sup>。从鼻 MCs 释放的 NGF 可能还会增

加轴突的出芽、调节神经肽的表达、激活离子通道(如 TRPV1)、调节包括电压门控性钠通道在内的离子通道<sup>[27-30]</sup>。变应原刺激鼻黏膜后 24 h,另一种神经因子——脑源性神经生长因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)表达上调,且其表达增加量与 AR 鼻部症状总分最大增加值呈正相关<sup>[24]</sup>,提示 BDNF 可能也参与了 AR 的发生发展。

总之,MC 与神经的相互作用可能是通过神经纤维释放的神经肽(SP, CGRP, GRP)和 MCs 释放的介质(组胺、半胱氨酰白三烯、PGD2、蛋白酶和 NGF)通过旁分泌信号发生的。

## 1.2 嗜碱粒细胞与周围神经的相互作用

嗜碱粒细胞表达高亲和力 IgE 受体,这使得它能够在变应原暴露后迅速激活,并分泌组胺、白三烯、IL-4 和 IL-13 等炎性介质,在 2 型炎症发生发展中发挥独特作用。上述介质的释放和嗜碱粒细胞中 CD63 和 CD203c 的表达有关<sup>[31]</sup>。嗜碱粒细胞的功能同时受各种免疫炎性因子和神经递质的调节,Raap 等(2008)和 Gibbs 等(2005)分别报道了肾上腺素和 NGF 能抑制 IgE 介导的嗜碱粒细胞释放组胺。此外,研究表明人类嗜碱粒细胞表达黑素皮质素受体 1(melanocortin 1 receptor, MC1R),并可通过 p38、ERK1/2 和 JAK/STAT 等 MAPK 通路对外周神经释放的  $\alpha$  促黑素细胞激素( $\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone,  $\alpha$ -MSH)产生反应<sup>[32-33]</sup>。两者结合能够抑制 CD63 表达、削弱 IL-4、IL-13 等促炎因子释放,减少 IgE 与受体的交联<sup>[34]</sup>。此外在 AR 小鼠模型和患者中, $\alpha$ -MSH 也可抑制抗 IgE 抗体和草花粉诱导的 CD203c 的上调<sup>[35]</sup>。由于  $\alpha$ -MSH 通过 MC1R 抑制人嗜碱粒细胞的促炎功能,将来其可能成为调节 2 型炎症反应的一个新靶点。

## 2 迟发相反应的神经免疫调节

迟发相反应通常在接触变应原后 2~6 h 出现,其特征是打喷嚏时间延长、持续的流鼻涕和鼻塞。MCs 释放新合成的细胞因子、趋化因子和生长因子参与后期反应。MCs 通过产生白三烯、IL-5、IL-8 和肿瘤坏死因子  $\alpha$  等促进炎性白细胞[中性粒细胞、嗜酸粒细胞(eosinophils, EOS)和 T 细胞]的募集和活化,从而启动下游级联效应。在迟发相反应中,我们主要讨论 EOS 和 2 型固有淋巴细胞(group 2 innate lymphoid cells, ILC2s)与周围神经的双向作用。

### 2.1 EOS 与周围神经的相互作用

EOS 的大量募集是 AR 迟发反应的标志,其释放的主要碱性蛋白(major basic protein, MBP)可导致上皮细胞损伤。近年的研究发现 Th2 细胞趋化因子受体同源分子(chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on Th2 cells,

CRTH2)基因在人类 EOS 中表达,并仅在变应原激发后 8 h 的迟发反应中上调<sup>[36]</sup>,所以 CRTH2 在 AR 中的作用越来越受到重视。PGD2 和 VIP 是迄今为止发现的 CRTH2 配体,二者可能通过改变 EOS 的酪氨酸激酶或磷酸酶活性,从而调节 CRTH2 的表达。其中,VIP 是一种神经肽,主要由副交感神经纤维分泌。VIP 可激活人 EOS 上表达的 CRTH2,并且可诱导 CRTH2 蛋白合成及表达,参与 EOS 的大量募集,从而阻断 CRTH2,减轻患者的过敏症状<sup>[37]</sup>。AR 患者的鼻黏膜可观察到 EOS、VIP 阳性神经纤维和 VIP 受体均明显增多,这也提示了 VIP 在 AR 神经源性炎症中的调节作用<sup>[38]</sup>。除 VIP 之外,SP 也被报道与 EOS 的募集有关<sup>[39]</sup>。SP 可诱导 EOS 从黏膜下层穿过上皮屏障进入鼻腔,具体机制可能是 SP 直接作用于 EOS,如增加 EOS 黏附分子的表达;也可能是间接效应,如促进对 EOS 具有趋化活性的次级介质的释放和内皮细胞黏附分子的表达。

在 AR 的迟发反应中,鼻黏膜周围神经表达的血管细胞黏附分子 1(vascular cell adhesion molecule-1)和 CC 趋化因子配体 26(CC-chemokine ligand 26)可促进 EOS 进一步募集在神经周围。Wu 等(2006)发现这些黏膜局部的 EOS 可能分泌 NGF 作用于神经元,导致气道神经高反应性。此外,EOS 产生的细胞因子如 IL-5、嗜酸粒细胞阳离子蛋白质和神经毒素也能直接或间接诱导鼻部神经高反应性。这些蛋白质能够对气道上皮造成严重损害,导致中性内肽酶的产生中断,并暴露局部神经纤维。因此神经纤维分泌的神经肽不被降解,从而延长炎症反应过程<sup>[40]</sup>。上述因素可能共同导致了鼻高反应性。

在气道炎症中可观察到 EOS-胆碱能神经的相互作用<sup>[7]</sup>。EOS 脱颗粒导致 MBP 和嗜酸粒细胞过氧化物酶(eosinophil peroxidase,EPO)等介质的释放。MBP、EPO 与神经元的结合可上调胆碱乙酰转移酶和囊泡乙酰胆碱转运体蛋白基因的表达,并拮抗毒蕈碱 M2 受体(muscarinic M2),从而促进 Ach 的释放<sup>[41-42]</sup>。近年来,EOS 对胆碱能神经的调节作用越来越明显,并可能参与过敏的病理生理过程,如黏液产生的增加。然而,ACh 对 EOS 可能存在抗炎作用。Blanchet 等(2007)报道了在体外应用烟碱受体激动剂二甲基苯基哌嗪碘化物(dimethylphenylpiperazinium Iodide,DMPP)刺激 EOS,可下调其功能。DMPP 抑制白三烯 C4(leukotriene C4)的产生、EOS 的迁移、基质金属蛋白酶 9(matrix Metalloproteinase 9)的产生和细胞内钙的动员。

总之,EOS 与神经的相互作用可能是通过神经元释放的神经递质(VIP、SP、Ach、NGF)和 EOS

释放的介质(NGF、MBP、EPO 等)发生的,从而导致 EOS 的募集和神经高反应性。

## 2.2 ILC2s 与周围神经的相互作用

ILC2s 及其分泌的 2 型细胞因子被认为在诱导 AR 中发挥着重要作用。在 AR 患者的鼻黏膜中,ILC2 的数量明显增加。ILC2 产生的 2 型细胞因子可通过激活 EOS、MCs、B 细胞等来启动和扩大气道炎症反应<sup>[43]</sup>。ILC2s 至少需要三个主要的信号来充分激活并产生 2 型细胞因子<sup>[44]</sup>。其中神经介素 U(neuromedin U,NMU)促进 ILC2 产生 IL-4 是 ILC2 激活的一条重要通路,而 IL-4 又可促进 B 细胞产生 IgE 来加重 2 型炎症<sup>[45]</sup>。神经介素 U 受体 1(neuromedin U receptor 1,NMUR1)存在于小鼠和人的 ILC2 的表面。小鼠体内实验表明,NMU 介导的反应是通过 MAPK 和 NFAT 通路实现的<sup>[46]</sup>。

此外,ILC2s 上还存在其他神经肽受体,包括 VIP 受体和 CGRPR。CGRP 可能在 ILC2 介导的 2 型炎症反应中起协同作用。在 IL-25 或 IL-33 存在的情况下,CGRP 可以显著促进小鼠 ILC2 产生 IL-5<sup>[47]</sup>,而 IL-5 可导致 MCs 和 EOS 的募集和活化。与 CGRP 不同,VIP 是 ILC2 的直接激活剂,也可促进 IL-5 的产生<sup>[48]</sup>。但是 CGRP 和 VIP 在人类 ILC2 中的作用均未见报道。最近的研究表明,ILC2 也表达肾上腺素能  $\beta 2$  受体( $\beta 2$ -adrenergic receptors, $\beta 2$ -AR)。去甲肾上腺素(norepinephrine,NE)是 ILC2 的负调节因子,可激活腺苷酸环化酶/cAMP 通路导致 ILC2 活性和增殖能力降低,给予  $\beta 2$ -AR 激动剂沙美特罗则可抑制 ILC2 介导的小鼠气道 2 型炎症<sup>[49]</sup>。

遗憾的是,还没有研究报道 ILC2 对鼻黏膜外周神经元的影响。总之,ILC2s 上存在神经肽受体(NMUR1、VIP 受体和 CGRPR)和  $\beta 2$ -AR,可与相应的神经递质结合并产生下游效应。其中,NMU/NMUR1/ILC2 轴是外周神经元和 ILC2 之间的关键纽带,可能导致并加重 2 型炎症。

## 3 总结

神经免疫相互作用丰富了 AR 的发病机制,神经源性炎症成为 AR 经典免疫机制的重要补充。免疫系统通过细胞因子、组胺、NGF 等炎性介质直接或间接触发外周神经元激活。这种免疫-神经交流参与了鼻黏膜高反应性(如鼻塞、打喷嚏、鼻痒等症状)的发生。而神经系统,包括感觉神经、交感神经、副交感神经,通过释放神经肽(SP、CGRP、VIP 等)和神经递质(Ach、NE),与免疫细胞直接通信,从而调控 2 型炎症的发展。神经免疫调节机制为寻找新的 AR 治疗靶点带来了希望,是将来极具潜力的研究方向。

## 参考文献

- [1] Wang XD, Zheng M, Lou HF, et al. An increased prevalence of self-reported allergic rhinitis in major Chinese cities from 2005 to 2011[J]. *Allergy*, 2016, 71(8):1170-1180.
- [2] 张竞莹,李璐鑫,冀永进,等. 单侧翼管神经切断术治疗变应性鼻炎的疗效及影响因素分析[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2020, 26(6):666-669.
- [3] Le DD, Schmit D, Heck S, et al. Increase of Mast Cell-Nerve Association and Neuropeptide Receptor Expression on Mast Cells in Perennial Allergic Rhinitis[J]. *Neuroimmunomodulation*, 2016, 23(5/6):261-270.
- [4] Durcan N, Costello RW, McLean WG, et al. Eosinophil-mediated cholinergic nerve remodeling[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2006, 34(6):775-786.
- [5] Breiteneder H, Diamant Z, Eiwegger T, et al. Future research trends in understanding the mechanisms underlying allergic diseases for improved patient care[J]. *Allergy*, 2019, 74(12):2293-2311.
- [6] Voisin T, Bouvier A, Chiu IM. Neuro-immune interactions in allergic diseases: novel targets for therapeutics[J]. *Int Immunol*, 2017, 29(6):247-261.
- [7] Galli SJ, Gaudenzio N, Tsai M. Mast Cells in Inflammation and Disease: Recent Progress and Ongoing Concerns[J]. *Annu Rev Immunol*, 2020, 38:49-77.
- [8] Mollanazar NK, Smith PK, Yosipovitch G. Mediators of Chronic Pruritus in Atopic Dermatitis: Getting the Itch Out? [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2016, 51(3):263-292.
- [9] 李秋婷,赵长青. 肥大细胞脱颗粒的神经免疫调控机制研究[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2015, 29(12):1118-1120.
- [10] Hu H, Zhang R, Fang X, et al. Effects of endogenous substance P expression on degranulation in RBL-2H3 cells[J]. *Inflamm Res*, 2011, 60(6):541-546.
- [11] Larsson O, Tengroth L, Xu Y, et al. Substance P represents a novel first-line defense mechanism in the nose[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(1):128-136. e3.
- [12] Saunders CJ, Christensen M, Finger TE, et al. Cholinergic neurotransmission links solitary chemosensory cells to nasal inflammation[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(16):6075-6080.
- [13] Wang H, Zhang R, Wu J, et al. Knockdown of neurokinin-1 receptor expression by small interfering RNA prevents the development of allergic rhinitis in rats[J]. *Inflamm Res*, 2013, 62(10):903-910.
- [14] Subramanian H, Gupta K, Ali H. Roles of Mas-related G protein-coupled receptor X2 on mast cell-mediated host defense, pseudoallergic drug reactions, and chronic inflammatory diseases[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 138(3):700-710.
- [15] Fujisawa D, Kashiwakura J, Kita H, et al. Expression of Mas-related gene X2 on mast cells is upregulated in the skin of patients with severe chronic urticaria[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 134(3):622-633. e9.
- [16] Sobkowiak P, Langwiński W, Nowakowska J, et al. Neuroinflammatory Gene Expression Pattern Is Similar between Allergic Rhinitis and Atopic Dermatitis but Distinct from Atopic Asthma[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020:7196981.
- [17] Matsumoto Y, Yokoi H, Kimura T, et al. Gastrin-Releasing Peptide Is Involved in the Establishment of Allergic Rhinitis in Mice[J]. *Laryngoscope*, 2018, 128(11):E377-E384.
- [18] Wouters MM, Vicario M, Santos J. The role of mast cells in functional GI disorders[J]. *Gut*, 2016, 65(1):155-168.
- [19] Ricciardolo F, Folkerts G, Folino A, et al. Bradykinin in asthma: Modulation of airway inflammation and remodelling[J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 827:181-188.
- [20] Nagira Y, Goto K, Tanaka H, et al. Prostaglandin D2 Modulates Neuronal Excitation of the Trigeminal Ganglion to Augment Allergic Rhinitis in Guinea Pigs[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2016, 357(2):273-280.
- [21] Liang WJ, Zhang G, Luo HS, et al. Tryptase and Protease-Activated Receptor 2 Expression Levels in Irritable Bowel Syndrome[J]. *Gut Liver*, 2016, 10(3):382-390.
- [22] Skaper SD. Nerve growth factor: a neuroimmune crosstalk mediator for all seasons[J]. *Immunology*, 2017, 151(1):1-15.
- [23] Chowdary PD, Che DL, Cui B. Neurotrophin signaling via long-distance axonal transport[J]. *Annu Rev Phys Chem*, 2012, 63:571-594.
- [24] Raap U, Fokkens W, Bruder M, et al. Modulation of neurotrophin and neurotrophin receptor expression in nasal mucosa after nasal allergen provocation in allergic rhinitis[J]. *Allergy*, 2008, 63(4):468-475.
- [25] 王豪,陈仁辉,钟燕青,等. 变应性鼻炎患者外周血中神经营养因子 mRNA 的表达及与 Th1/Th2 免疫失衡的关系[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2014, 28(14):1024-1027.
- [26] Gelincik A, Aydın F, Ozerman B, et al. Enhanced nerve growth factor expression by mast cells does not differ significantly between idiopathic and allergic rhinitis[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2012, 108(6):396-401.
- [27] Han H, Yang C, Zhang Y, et al. Vascular Endothelial Growth Factor Mediates the Sprouted Axonogenesis of Breast Cancer in Rat[J]. *Am J Pathol*, 2021, 191(3):515-526.
- [28] Masuoka T, Yamashita Y, Yoshida J, et al. Sensitization of glutamate receptor-mediated pain behaviour via nerve growth factor-dependent phosphorylation of transient receptor potential V1 under inflammatory conditions[J]. *Br J Pharmacol*, 2020, 177(18):4223-4241.

- [29] Minnone G, De Benedetti F, Bracci-Laudiero L. NGF and Its Receptors in the Regulation of Inflammatory Response[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(5):1028.
- [30] Liu BW, Zhang J, Hong YS, et al. NGF-Induced Nav1.7 Upregulation Contributes to Chronic Postsurgical Pain by Activating SGK1-Dependent Nedd4-2 Phosphorylation[J]. *Mol Neurobiol*, 2021, 58(3):964-982.
- [31] Metcalfe DD, Pawankar R, Ackerman SJ, et al. Biomarkers of the involvement of mast cells, basophils and eosinophils in asthma and allergic diseases[J]. *World Allergy Organ J*, 2016, 9:7.
- [32] Herraiz C, Journé F, Abdel-Malek Z, et al. Signaling from the human melanocortin 1 receptor to ERK1 and ERK2 mitogen-activated protein kinases involves transactivation of cKIT[J]. *Mol Endocrinol*, 2011, 25(1):138-156.
- [33] Wang W, Guo DY, Lin YJ, et al. Melanocortin Regulation of Inflammation [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10:683.
- [34] Böhm M, Apel M, Sugawara K, et al. Modulation of basophil activity; a novel function of the neuropeptide  $\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 129(4):1085-1093.
- [35] Kleiner S, Braunstahl GJ, Rüdrieh U, et al. Regulation of melanocortin 1 receptor in allergic rhinitis in vitro and in vivo[J]. *Clin Exp Allergy*, 2016, 46(8):1066-1074.
- [36] El-Shazly AE, Roncarati P, Lejeune M, et al. Tyrosine kinase inhibition is an important factor for gene expression of CRTH2 in human eosinophils and lymphocytes; A novel mechanism for explaining eosinophils recruitment by the neuro-immune axis in allergic rhinitis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 45:180-186.
- [37] El-Shazly AE, Begon DY, Kustermans G, et al. Novel association between vasoactive intestinal peptide and CRTH2 receptor in recruiting eosinophils; a possible biochemical mechanism for allergic eosinophilic inflammation of the airways[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(2):1374-1384.
- [38] Kim DH, Park IH, Cho JS, et al. Alterations of vasoactive intestinal polypeptide receptors in allergic rhinitis[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2011, 25(1):e44-47.
- [39] Drake MG, Scott GD, Blum ED, et al. Eosinophils increase airway sensory nerve density in mice and in human asthma[J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(457):eaar8477.
- [40] Mandhane SN, Shah JH, Thennati R. Allergic rhinitis: an update on disease, present treatments and future prospects [J]. *Int Immunopharmacol*, 2011, 11(11):1646-1662.
- [41] Akasheh N, Walsh MT, Costello RW. Eosinophil peroxidase induces expression of cholinergic genes via cell surface neural interactions [J]. *Mol Immunol*, 2014, 62(1):37-45.
- [42] Jacoby DB, Gleich GJ, Fryer AD. Human eosinophil major basic protein is an endogenous allosteric antagonist at the inhibitory muscarinic M2 receptor[J]. *J Clin Invest*, 1993, 91(4):1314-1318.
- [43] Liu Z, Yang X, Liu X, et al. Analysis of expression of ILC2 cells in nasal mucosa based on animal model of allergic bacterial infection rhinitis[J]. *J Infect Public Health*, 2021, 14(1):77-83.
- [44] Kato A. Group 2 Innate Lymphoid Cells in Airway Diseases[J]. *Chest*, 2019, 156(1):141-149.
- [45] Wallrapp A, Riesenfeld SJ, Burkett PR, et al. Erratum: The neuropeptide NMU amplifies ILC2-driven allergic lung inflammation [J]. *Nature*, 2017, 551(7682):658.
- [46] Cardoso V, Chesné J, Ribeiro H, et al. Neuronal regulation of type 2 innate lymphoid cells via neuromedin U[J]. *Nature*, 2017, 549(7671):277-281.
- [47] Sui P, Wiesner DL, Xu J, et al. Pulmonary neuroendocrine cells amplify allergic asthma responses[J]. *Science*, 2018, 360(6393):eaan8546.
- [48] Nussbaum JC, Van Dyken SJ, von Moltke J, et al. Type 2 innate lymphoid cells control eosinophil homeostasis[J]. *Nature*, 2013, 502(7470):245-248.
- [49] Moriyama S, Brestoff JR, Flamar AL, et al.  $\beta$ 2-adrenergic receptor-mediated negative regulation of group 2 innate lymphoid cell responses[J]. *Science*, 2018, 359(6379):1056-1061.

(收稿日期:2020-10-20)