

蛋白质组学在变应性鼻炎中的应用研究进展*

普晓瑜¹ 王晓艳² 陈艳蕾² 王洪田² 王学艳² 尹金淑¹

[关键词] 鼻炎,变应性;蛋白质组学;生物标志物

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2022.02.017

[中图分类号] R765.21 [文献标志码] A

Application of proteomics in allergic rhinitis

Summary The prevalence of allergic rhinitis(AR)is increasing year by year, which seriously affects the quality of life of patients and causes a heavy burden of social diseases. At present, the diagnosis methods focus on clinical manifestations and allergen detection, but there is no accurate detection method for early diagnosis and prognosis of the disease. With the rapid development of proteomics technology and its wide application in disease research, there is a rapid, sensitive and high-throughput technology platform for the diagnosis and treatment of allergic rhinitis, which provides a platform for the early detection, therapeutic targets and prognosis of the disease. This article reviews the progress of AR in proteomics.

Key words rhinitis,allergic ; proteomics; biomarkers

变应性鼻炎(AR)是指以 IgE 介导为主的 I 型变态反应,它主要由肥大细胞、嗜酸粒细胞等炎症细胞及 IL-4、IL-5 等细胞因子共同参与,以 Th2 细胞占优势的鼻黏膜炎性疾病^[1]。全球平均发病率高达 40%左右,且呈逐年增高趋势^[2],我国的患病率从 2005 年的 11.1% 上升至 2011 年的 17.6%^[3-4]。目前,AR 的诊断主要依据临床症状(流鼻涕、鼻塞、鼻痒、打喷嚏)、常见体征(鼻黏膜苍白、水肿,鼻腔水样分泌物等)及过敏原检测等方法^[5-7]。但是尚无有效指标对 AR 进行早期诊断、判断表型及预后^[8]。因此,研究寻找差异蛋白在 AR 疾病的发病机制及预后中具有重要作用及意义。

1 蛋白质组学在 AR 中的应用

Wasinger 等^[9]提出“蛋白质组学(proteome)”这一概念,并将其定义为“一个细胞或一种组织基因组所表达的全部蛋白质”。Lindahl 等^[10]率先采用 2D-PAGE 和免疫印迹法对鼻腔灌洗液(nasal lavage fluid, NLF)中的蛋白质进行研究。此后,蛋白质组学技术不断革新,AR 的蛋白质组学研究逐渐取得更多进展。Mörtstedt 等^[11]采用 SRM 技术对健康人 NLF 中的蛋白质进行研究,鉴定出 228 种蛋白质。

AR 患者的蛋白质表达变化不仅体现在血清

中,也体现在鼻腔黏膜和 NLF 中。近年来,多项研究对 AR 患者不同来源的标本进行蛋白质组学研究,致力于寻找 AR 早期诊断与治疗的相关蛋白标记物、建立新的生物标志物。本文从血清、鼻腔分泌物及鼻黏膜三方面,对目前利用蛋白质组学技术在 AR 发病机制、早期诊断、疾病分型及监测等方面的研究进行综述。

2 蛋白质组学在 AR 中的研究进展

2.1 AR 血清的蛋白质组学研究进展

血液中含有大量的疾病标志物,因此血清蛋白质组学被越来越多地应用于疾病检测、治疗新靶点的发现^[12]。

2.1.1 在疾病诊断中的进展 陈敏等^[13]纳入 AR 患者和健康对照各 20 例,在症状发作期采集 AR 患者血液,采用表面增强激光解吸/离子化飞行时间质谱和弱阳离子交换蛋白质芯片技术,发现 AR 患者与正常对照相比有 17 个蛋白质含量存在统计学差异,其中 10 个蛋白峰高表达(M/Z 值为 2054、2238、2654、2750、2775、2960、3273、4228、4483 Da)和 7 个低表达。但每个 M/Z 值可以对应很多分子量相近的多肽,故对于发现的差异蛋白的功能仍需进一步实验验证。Chen 等^[14]采用 iTRAQ 技术,对 25 例持续性 AR 患者和 20 名健康对照者的血清进行蛋白质组学分析,鉴定出 α_2 巨球蛋白(α_2 -macroglobulin, A2M)、纤溶酶原、凝血酶原、凝血因子 XII、凝血因子 III 等 133 种差异蛋白。该研究发现凝血途径与 AR 的发病显著相关,凝血酶是凝血通路的核心蛋白。可能的机制是机体接触变应原后,鼻腔黏膜局部释放组织因子,激活外源性凝血途径,增加了凝血酶的生成;同时由于 AR 患者体内肥大细胞过度活化,释放多种炎性递质及

*基金项目:北京市医管中心 2018 年度第四批青苗计划(No:QML20180702);北京市医管中心科研培育计划(No:PX2017020);北京世纪坛医院青年基金(No:2019-q12);北京世纪坛医院院内基金(No:2020-C02);北京市医管中心扬帆计划(No:ZYLX201826)

¹首都医科大学附属北京世纪坛医院耳鼻咽喉头颈外科(北京,100038)

²首都医科大学附属北京世纪坛医院变态反应科

通信作者:尹金淑,E-mail:yinjinshu55@aliyun.com

细胞因子,激活血清中凝血酶原,并促使其转化为凝血通路的核心蛋白凝血酶,凝血酶可通过转录因子 STAT3 和 STAT1 信号通路进一步对 A2M 等下游转录因子发挥作用^[15]。

AR 是由 IgE 介导的变态反应性疾病,AR 患者血清总 IgE、变应原特异性 IgE 水平通常高于正常人^[16-17]。Shahali 等^[18]以 AR 患者血清 sIgE 为研究对象,分别采用双重一维凝胶电泳(double one-dimensional gel electrophoresis, D1-DE)和 2-DE 进行对比分析,发现 D1-DE 在不经蛋白提纯的情况下对复杂蛋白的鉴定更有价值,且 D1-DE 可以节省标本量,更利于操作,故在以后的研究中可优先选择 D1-DE。Nakamura 等^[19]采用 2-DE 和蛋白质印迹法技术发现 52% 的 AR 患者血清中存在抗 β -tubV 自身抗体,且抗体阳性的患者较阴性者放射变应原吸附试验滴度更低,提示抗 β -tubV 自身抗体可通过抑制嗜碱粒细胞释放补体和组胺等递质,从而抑制机体的过敏反应。为了研究 T 细胞对过敏反应的作用,Blüggel 等^[20]分析了 AR 患者花粉期前后 CD4⁺ T 细胞的总蛋白,鉴定出了 3 种蛋白差异表达,即踝蛋白 1、Nipsnap 同族蛋白 3A 和谷氨酸-半胱氨酸连接酶调节蛋白,其中 Nipsnap 同族蛋白 3A 下降的最为明显,具有促进囊泡运输的作用,而踝蛋白 1、谷氨酸-半胱氨酸连接酶调节蛋白下降也具有统计学意义,其参与氧化应激反应,对解释 AR 病变早期的分子机制和可能的治疗靶点提供了潜在的依据。乳铁蛋白(lactoferrin, LTF)是一种多功能蛋白,具有抗菌、抗真菌、抗病毒、促进铁吸收等作用^[21]。然而,其在 AR 中的作用尚不清楚。LTF 启动子包含可被特定转录因子激活的组成元件和诱导元件,例如 COUP/ERE 元件是雌激素的结合位点、位于-75/-40 的富含 GC 的序列是表皮生长因子(EGF)的特异性结合位点,结合后可激发蛋白激酶 C 和蛋白激酶 A 途径,导致 EGF 受体和配体高表达,诱导上气道高反应^[22]。上述结果揭示了在不同条件下 LTF 调控的复杂性,并阐述了 LTF 在 AR 发病过程中所参与的信号转导通路。Choi 等^[23]运用 2-DE 技术,分别收集尘螨过敏 AR 患者、尘螨致敏的无症状对照和健康对照血,发现 AR 患者血清中 LTF 明显低于另外两组。本研究表明,血清 LTF 的水平与尘螨致敏的 AR 患者的表型有关,也与血清尘螨 sIgE 水平相关。在 AR 中,LTF 通过促进 Th1 反应和抑制 Th2 反应,合成 IL-2 和干扰素- γ ,减轻机体的炎症反应^[24],故血清 LTF 水平和血清尘螨 sIgE 水平的联合检测可作为早期 AR 的监测指标。

2.1.2 在过敏原特异性免疫治疗中的应用 过敏原特异性免疫治疗(allergen immunotherapy, AIT)是目前过敏性疾病唯一的对因治疗方法。然

而,高达 30% 的患者对 AIT 无应答^[25]。成功筛选出早期预测 AIT 疗效的生物标志物,将帮助患者做出选择,减少不必要的医疗资源浪费。Ma 等^[26]利用 LC-MS/MS 蛋白质组学方法对 AIT 治疗后有效组及无效组的蛋白水平进行比较,结果发现白三烯 A4 水解酶水平在 AIT 有效组显著升高,而无效组水平无明显变化,提示血清可能是早期预测 AIT 疗效的生物标志物。Caillot 等^[27]运用双向差异凝胶电泳技术发现唾液酸化的胎球蛋白 A 可作为早期预测 AIT 疗效的生物标记物。江银丽等^[28]利用等重同位素多标签相对定量蛋白质组学技术(iTRAQ),分析 AR 患者在冲击免疫治疗(rush immunotherapy, RIT)前后血清存在 53 个差异蛋白,并首次发现血清蛋白 CTHRC1、WDR89 和 AR 发病密切相关,并在 RIT 中起到一定的调节作用,经过 RIT 增量治疗后,其表达量明显降低,故可作为 RIT 治疗效果的有效生物标记物,而血清蛋白 CRP 则在 AR 及 RIT 中无显著变化。

2.1.3 在组织重塑研究中的进展 病程较长的 AR 患者,可存在组织重塑,使其病程迁延不愈,给治疗带来挑战。Lee 等^[29]利用二维凝胶电泳及质谱分析确定了所需的差异蛋白,经相关生物信息学分析,推测 RhoGTP 酶调节的细胞骨架通路参与 AR 的组织重塑。后根据 RhoGTP 酶调节细胞骨架的通路图分析,推测 RhoA/Rock 信号通路参与 AR 的组织重塑,并且可能是在 AR 黏膜上皮细胞受损、AR 黏膜固有层微血管重塑、细胞外基质沉积三方面参与了 AR 的组织重塑。该研究为干预 AR 的组织重塑提供了依据。

2.2 AR 鼻腔分泌物的蛋白质组学研究进展

2.2.1 鼻腔分泌物的蛋白质组学 鼻腔分泌物中含有各种脂质、碳水化合物、脱落细胞以及蛋白质。早期研究基于酶联免疫吸附试验,发现鼻分泌物中的蛋白主要是抗微生物蛋白质,如溶菌酶和 LTF,以及分泌性免疫球蛋白 IgA、IgE、IgG 和白蛋白^[30]。还包括激肽释放酶、抗蛋白酶、 β -葡萄糖醛酸酶和 α -半乳糖苷酶等,这些蛋白可以作为酶或酶抑制剂、抗氧化剂、抗菌剂而发挥作用^[31]。

2.2.2 在 AR 诊断中的进展 近些年来,鼻腔分泌物的蛋白质组学研究发现了许多新型的蛋白质,可用来诊断或预测 AR 的病程。这些蛋白质,如 S100 蛋白家族蛋白、LTF 等,区别于传统的参与 AR 发病的标志物,为 AR 的诊治带来新思路。

Psoriasin 蛋白(S100A7)是 AR 患者鼻分泌物中第一个利用蛋白质组学技术发现的生物标志物。Bryborn 等^[32]运用 2-DE 技术发现在 NLF 中 AR 患者的 S100A7 显著下调。与 S100 蛋白家族的其他成员一样,S100A7 可特异性识别 Ca 结合位点,趋化 CD4⁺ T 淋巴细胞和中性粒细胞。

LTF作为一种免疫调节蛋白,调控AR多条信号转导通路。AR小鼠模型中发现脂多糖可通过PKC、MAPK和NF- κ B途径诱导小鼠HC-11细胞高表达LTF^[21]。Choi等^[23]运用2-DE技术,收集了尘螨过敏的AR患者、尘螨致敏的无症状对照和健康对照血清和NLF,发现经过鼻激发试验后,AR组NLF中的LTF表达明显上调,而另外两组无明显表现,作者推测可能是分泌到鼻黏膜的LTF对AR中肥大细胞引起的炎症具有保护作用。LTF在血清中的表现则相反,AR患者血清LTF为(235.3 \pm 91.9) ng/mL,明显低于另外两组[(374.7 \pm 170.1) ng/mL,(355.9 \pm 159.3) ng/mL],可能是因为长期暴露于过敏原下,导致鼻黏膜出现慢性过敏性炎症,鼻腔分泌LTF增加,通过局部消耗或负反馈调节导致血清LTF水平降低。

载脂蛋白参与脂质代谢,具有免疫调节作用,也可能是AR发病过程中的一种新的生物标志物。Tomazic等^[33]发现在AR患者鼻腔分泌物中,载脂蛋白A2和A2M等5种蛋白显著上调,白细胞蛋白酶抑制因子等5种蛋白显著下调,提示载脂蛋白可通过增强免疫反应在AR发病中发挥重要作用,继而提示鼻腔黏液很可能是机体对抗变应原的第一道防线,提示鼻腔黏液屏障对AR的保护作用。

为了研究低丰度蛋白,Benson等^[34]将AR、慢性鼻窦炎、哮喘患者NLF中的高丰度的血浆蛋白去除,采用2-DE和LC-MS/MS蛋白组学方法联合分析,结果发现,与其他2种疾病相比,AR患者鼻分泌物中可见5种蛋白(α -2M,肌动蛋白,腭、肺及鼻咽上皮克隆蛋白,肌球蛋白1和肌球蛋白4)。相反,生精蛋白1和2仅见于哮喘和慢性鼻窦炎患者,不存在于AR患者鼻分泌物中。

花粉是诱发AR的重要过敏原。花粉颗粒进入气道后可释放蛋白酶,破坏气道上皮结构,造成损伤^[35]。Hilbom等^[36]分别纳入季节性AR(seasonal allergic rhinitis,SAR)患者6例和健康人群各208例,结果发现SAR患者发作期的NLF存在腭、肺及鼻咽上皮克隆,且水平低于对照组。该研究还发现SAR患者的血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)水平也低于对照组。Ghafouri等^[37]收集6例SAR患者和5名健康受试者的NLF,采用2-DE和基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱对胰蛋白酶凝胶消化后的蛋白质进行分析,鉴定出VEGF和胰抑素两种内源性蛋白酶抑制剂,在过敏季节期间,含量低于健康对照者,相反, α -1-抗胰蛋白酶高于对照组,表明内源性抗蛋白酶和先天性免疫在过敏反应中发挥重要作用。Raftery等^[38]采用免疫印迹和液相质谱技术检测了患者吸入3种不同花粉后产生的蛋白酶活性,结果显示吸入3种花粉后,鼻腔渗出液中均

检测出蛋白酶活性,阐明花粉过敏所产生的气道损伤机制,为AR的诊断及治疗提供了新思路。

2.2.3 在药物疗效判断中的进展 糖皮质激素是AR患者的一线治疗药物^[39]。Wang等^[40]根据患者对糖皮质激素的反应将AR患者分为高反应组和低反应组。运用蛋白质组学分析发现,AR患者口腔黏液蛋白(ORM)、载脂蛋白A1(ApoA1)、纤维蛋白原 α 链(FGA)、组织蛋白酶D(CTSD)和SERPINB3蛋白在糖皮质激素治疗前后存在显著差异。其中,在高反应组中,FGA、ORM和ApoA1在治疗后降低,而低反应组中无明显降低。通过iTRAQ蛋白组学,发现局部糖皮质激素治疗可影响AR的多种途径,如糖皮质激素受体途径和急性期反应途径。这些通路中的基因编码的胞外蛋白不仅包括已知嗜酸粒细胞阳离子蛋白等,还包括新发现的趋化因子CCL2、巨噬细胞集落刺激因子、趋化因子CXCL6和载脂蛋白H^[41]。这些研究为AR患者的个性化激素治疗提供了依据。

2.3 AR鼻腔黏膜的蛋白质组学研究进展

2.3.1 鼻腔黏膜的特征 鼻腔黏膜的非特异性免疫在AR的屏障防护中起着重要作用。主要依赖于致密的上皮细胞及其附属成分构成体表机械屏障,可阻止变应原微生物的入侵^[42-43]。

2.3.2 在发病机制及诊断中的进展 由于切除鼻黏膜属于有创操作,在临床上开展鼻黏膜的蛋白质组学研究较为困难,目前多以动物试验研究为主。Zhou等^[44]发现与对照组相比,AR组小鼠鼻黏膜中miR-31的表达水平显著降低。此后进行的体外实验表明,上调miR-31可抑制鼻黏膜中IL-13受体表达及转录激活子磷酸化,同时抑制黏蛋白5AC的表达,表明miR-31可通过抑制IL-13、炎症反应相关蛋白来改善AR症状,因此可以作为AR的一个新的治疗靶点。

3 应用展望

蛋白质组学技术在AR的研究中发挥了重要作用。对阐明发病机制、寻找治疗方法、预测治疗效果等有一定的作用。但总体上看,AR的蛋白质组学研究还处于初级阶段,研究中还存在许多不足与挑战。如体液中蛋白质的多样性和跨度巨大的浓度范围均增加了测定和分析的难度,大多数蛋白质组学研究揭示的结果较难得出统一结论,需要进一步大样本验证,因此,新的检测技术和生物信息技术的发展至关重要^[45]。此外,许多研究对患者和对照组的临床样本进行分析,结果提示存在差异,从而提出了可能的生物标志物,事实上,可能是由于细胞应激环境下所表现出的普遍差异蛋白,故在进行组学分析时还应排除疾病的非特异性蛋白^[46]。随着蛋白质鉴定技术和方法的不断改进,标准化平台的建立,蛋白质组学将会在AR及其他

气道过敏性疾病中发挥更大的作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Incorvaia C, Cavaliere C, Frati F, Masieri S. Allergic rhinitis[J]. *Biol Regul Homeost Agents*, 2018, 32(1): 61-66.
- [2] Hoyte F, Nelson HS. Recent advances in allergic rhinitis[J]. *F1000Res*, 2018, 7.
- [3] Yuan Z, Luo Z. Prevalence of Allergic Rhinitis in China[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2014, 6(2): 105-107.
- [4] Cheng L, Chen J, Fu Q, et al. Chinese Society of Allergy Guidelines for Diagnosis and Treatment of Allergic Rhinitis[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2018, 10(4): 300-353.
- [5] Khan DA. Allergic rhinitis and asthma: epidemiology and common pathophysiology [J]. *Allergy Asthma Proc*, 2014, 35(5): 357-361.
- [6] Schuler Iv CF, Montejo JM. Allergic Rhinitis in Children and Adolescents [J]. *Pediatr Clin North Am*, 2019, 66(5): 981-993.
- [7] Wallace DV, Dykewicz MS. Seasonal Allergic Rhinitis: A focused systematic review and practice parameter update [J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2017, 17(4): 286-294.
- [8] Campo P, Eguiluz-Gracia I, Bogas G, et al. Local allergic rhinitis: Implications for management[J]. *Clin Exp Allergy*, 2019, 49(1): 6-16.
- [9] Wasinger VC, Cordwell SJ, Cerpa-Poljak A, et al. Progress with gene-product mapping of the Mollicutes: *Mycoplasma genitalium*[J]. *Electrophoresis*, 1995, 16(7): 1090-1094.
- [10] Lindahl M, Ståhlbom B, Tagesson C. Two-dimensional gel electrophoresis of nasal and bronchoalveolar lavage fluids after occupational exposure[J]. *Electrophoresis*, 1995, 16(7): 1199-204.
- [11] Mörtstedt H, Kåredal MH, Jönsson BA, et al. Screening method using selected reaction monitoring for targeted proteomics studies of nasal lavage fluid[J]. *J Proteome Res*, 2013, 12(1): 234-247.
- [12] Rosenblatt KP, Bryant-Greenwood P, Killian JK, et al. Serum proteomics in cancer diagnosis and management[J]. *Annu Rev Med*, 2004, 55: 97-112.
- [13] 陈敏, 李娜. AR 和鼻息肉病患者血清蛋白质的差异表达[J]. *山东大学耳鼻咽喉眼学报*, 2011, 25(2): 41-44.
- [14] Chen X, Xie ZH, Lv YX, et al. A proteomics analysis reveals that A2M might be regulated by STAT3 in persistent allergic rhinitis[J]. *Clin Exp Allergy*, 2016, 46(6): 813-824.
- [15] Chuang HY, Andrade JD. Immunochemical detection by specific antibody to thrombin of prothrombin conformational changes upon adsorption to artificial surfaces[J]. *J Biomed Mater Res*, 1985, 19(7): 813-825.
- [16] Lee JH, Park KH, Kim HS, et al. Specific IgE measurement using AdvanSure[®] system: comparison of detection performance with ImmunoCAP[®] system in Korean allergy patients[J]. *Clin Chim Acta*, 2012, 413(9-10): 914-919.
- [17] Ventura MT, Gelardi M, D'Amato A, et al. Clinical and cytologic characteristics of allergic rhinitis in elderly patients [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2012, 108(3): 141-144.
- [18] Shahali Y, Sutra JP, Haddad I, et al. Proteomics of cypress pollen allergens using double and triple one-dimensional electrophoresis[J]. *Electrophoresis*, 2012, 33(3): 462-469.
- [19] Nakamura M, Tsutsumi K, Ooka S, et al. Identification of beta-tubulin isoform V as an autoantigen in allergic rhinitis by a proteomic approach[J]. *Microbiol Immunol*, 2004, 48(5): 427-434.
- [20] Blüggel M, Spertini F, Lutter P, et al. Toward protein biomarkers for allergy: CD4+ T cell proteomics in allergic and nonallergic subjects sampled in and out of pollen season[J]. *J Proteome Res*, 2011, 10(4): 1558-1570.
- [21] Upton DC, Welham NV, Kuo JS, et al. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a proteomic analysis[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2011, 120(12): 780-786.
- [22] Casado B, Pannell LK, Viglio S, et al. Analysis of the sinusitis nasal lavage fluid proteome using capillary liquid chromatography interfaced to electrospray ionization-quadrupole time of flight-tandem mass spectrometry [J]. *Electrophoresis*, 2004, 25(9): 1386-1393.
- [23] Choi GS, Shin SY, Kim JH, et al. Serum lactoferrin level as a serologic biomarker for allergic rhinitis[J]. *Clin Exp Allergy*, 2010, 40(3): 403-410.
- [24] Rascón-Cruz Q, Espinoza-Sánchez EA, Siqueiros-Cendón TS, et al. Lactoferrin: A Glycoprotein Involved in Immunomodulation, Anticancer, and Antimicrobial Processes[J]. *Molecules*, 2021, 26(1).
- [25] Cardona V, Luengo O, Labrador-Horrillo M. Immunotherapy in allergic rhinitis and lower airway outcomes[J]. *Allergy*, 2017, 72(1): 35-42.
- [26] Ma TT, Cao MD, Yu RL, et al. Leukotriene A4 Hydrolase Is a Candidate Predictive Biomarker for Successful Allergen Immunotherapy[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 559746.
- [27] Caillot N, Bouley J, Jain K, et al. Sialylated Fetuin-A as a candidate predictive biomarker for successful grass pollen allergen immunotherapy [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 140(3): 759-770. e13.
- [28] 江银丽, 朱新华, 唐思艺, 等. AR 冲击免疫治疗血清差异蛋白表达及机制研究[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2020, 34(8): 683-689.
- [29] Lee SN, Ahn JS, Lee SG, et al. Integrins $\alpha\beta 5$ and $\alpha\beta 6$ Mediate IL-4-induced Collective Migration in Human Airway Epithelial Cells[J]. *Am J Respir Cell*

- Mol Biol, 2019, 60(4): 420-433.
- [30] Kim YS, Han D, Kim J, et al. In-Depth, Proteomic Analysis of Nasal Secretions from Patients With Chronic Rhinosinusitis and Nasal Polyps[J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2019, 11(5): 691-708.
- [31] Kao SS, Bassiouni A, Ramezanzpour M, et al. Proteomic analysis of nasal mucus samples of healthy patients and patients with chronic rhinosinusitis[J]. J Allergy Clin Immunol, 2021, 147(1): 168-178.
- [32] Bryborn M, Adner M, Cardell LO. Psoriasin, one of several new proteins identified in nasal lavage fluid from allergic and non-allergic individuals using 2-dimensional gel electrophoresis and mass spectrometry[J]. Respir Res, 2015, 6(1): 118.
- [33] Tomazic PV, Darnhofer B, Birner-Gruenberger R. Nasal mucus proteome and its involvement in allergic rhinitis[J]. Expert Rev Proteomics, 2020, 17(3): 191-199.
- [34] Benson LM, Mason CJ, Friedman O, et al. Extensive fractionation and identification of proteins within nasal lavage fluids from allergic rhinitis and asthmatic chronic rhinosinusitis patients[J]. J Sep Sci, 2009, 32(1): 44-56.
- [35] Zimmermann B, Tkalčec Z, Mešić A, et al. Characterizing aeroallergens by infrared spectroscopy of fungal spores and pollen [J]. PLoS One, 2015, 10(4): e0124240.
- [36] Lindahl M, Hlbom B, Tagesson C. Identification of a new potential airway irritation marker, palate lung nasal epithelial clone protein, in human nasal lavage fluid with two-dimensional electrophoresis and matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight [J]. Electrophoresis, 2001, 22(9): 1795.
- [37] Ghafouri B, Irander K, Lindbom J, et al. Comparative proteomics of nasal fluid in seasonal allergic rhinitis [J]. J Proteome Res, 2006, 5(2): 330-338.
- [38] Raftery MJ, Saldanha RG, Geczy CL, et al. Mass spectrometric analysis of electrophoretically separated allergens and proteases in grass pollen diffusates [J]. Respir Res, 2003, 4: 10.
- [39] Lca B. Approach to Patients with Allergic Rhinitis: Testing and Treatment-ScienceDirect [J]. Medical Clinics of North America, 2020, 104(2): 77-94.
- [40] Wang H, Gottfries J, Barrenäs F, et al. Identification of novel biomarkers in seasonal allergic rhinitis by combining proteomic, multivariate and pathway analysis [J]. PLoS One, 2011, 6(8): e23563.
- [41] Wang H, Chavali S, Mobini R, et al. A pathway-based approach to find novel markers of local glucocorticoid treatment in intermittent allergic rhinitis [J]. Allergy, 2011, 66(1): 132-140.
- [42] Agnihotri NT, McGrath KG. Allergic and nonallergic rhinitis [J]. Allergy Asthma Proc, 2019, 40(6): 376-379.
- [43] Astafieva NG, Baranov AA, Vishneva EA, et al. Allergic rhinitis [J]. Rossiiskaya Rinologiya, 2020, 28(4): 246.
- [44] Zhou F, Liu P, Lv H, et al. miR-31 attenuates murine allergic rhinitis by suppressing interleukin-13-induced nasal epithelial inflammatory responses [J]. Mol Med Rep, 2021, 23(1).
- [45] Channaveerappa D, Ngounou Wetie AG, Darie CC. Bottlenecks in Proteomics: An Update [J]. Adv Exp Med Biol, 2019, 1140: 753-769.
- [46] Pietrowska M, Wlosowicz A, Gawin M, et al. MS-Based Proteomic Analysis of Serum and Plasma: Problem of High Abundant Components and Lights and Shadows of Albumin Removal [J]. Adv Exp Med Biol, 2019, 1073: 57-76.

(收稿日期: 2021-03-29)