

基础研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.001704

过敏性鼻炎患者血液嗜酸性粒细胞 FcεRI 和 CD63 表达研究

汪 翌, 陈 冬, 臧艳艳, 何韶衡, 张慧云

(锦州医科大学附属第一医院变态反应与临床免疫研究中心, 锦州 121001)

【摘要】目的:检测过敏性鼻炎(allergic rhinitis, AR)患者外周血嗜酸性粒细胞 FcεRI 和 CD63 的表达。**方法:**收集 AR 患者和健康人(healthy controls, HCs)的外周血,用蒿草花粉和尘螨过敏原粗提液刺激,流式细胞仪检测嗜酸性粒细胞富集群中 FcεRI 和 CD63 的表达情况。**结果:**静息状态下,AR 患者[0.92%(0.70%~1.64%)]相比于 HCs[0.71%(0.43%~0.97%)]嗜酸性粒细胞比例上调($Z=-2.050, P=0.041$);AR 患者[6.19%(3.05%, 8.19%);1 462(1 164, 1 720)]FcεRI⁺嗜酸性粒细胞的比例和平均荧光强度(mean fluorescence intensity, MFI)比 HCs[3.16%(1.55%, 4.53%);808(524, 1308)]增加($Z=-2.102, P=0.036$);AR 患者[2 031(1 725, 3 338)]CD63⁺嗜酸性粒细胞的 MFI 比 HCs[1 491(1 297, 1 613)]升高 36%($Z=-3.192, P=0.002$)。0.1 μg/mL 蒿草过敏原粗提液[2 618(2 131, 3 315)]和 1.0 μg/mL 蒿草过敏原粗提液[3 108(2 317, 3 792)]能诱导 AR 患者 CD63⁺嗜酸性粒细胞的 MFI 上调($Z=-2.667, P=0.008$; $Z=-2.845, P=0.004$)。**结论:**嗜酸性粒细胞表达的 FcεRI 和 CD63 参与 AR 发病。过敏原特异性嗜酸性粒细胞激发试验检测 CD63 的表达,可能成为 AR 诊断的补充实验。

【关键词】过敏性鼻炎;嗜酸性粒细胞;FcεRI;CD63**【中图分类号】**R392.8**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2018-01-15

Expressions of FcεRI and CD63 in eosinophils of patients with allergic rhinitis

Wang Zhao, Chen Dong, Zang Yanyan, He Shaoheng, Zhang Huiyun

(Allergy and Clinical Immunology Research Center, The First Affiliated Hospital of Jinzhou Medical University)

【Abstract】Objective: To investigate the expression of FcεRI and CD63 in blood eosinophils from patients with allergic rhinitis(AR). **Methods:** Peripheral blood samples were collected from AR patients and healthy controls(HCs), then incubated with crude extracts of artemisia pollen and dust mite. Expressions of FcεRI and CD63 in blood eosinophils were detected by flow cytometry. **Results:** Without challenge, it was showed that the ratio of eosinophils in AR patients[0.92%(0.70% to 1.64%)] was increased ($Z=-2.050, P=0.041$) when compared with that of HCs[0.71%(0.43% to 0.97%)]. Percentage of FcεRI⁺ eosinophils and mean fluorescence intensity (MFI) of FcεRI expression on eosinophils in the blood of AR patients[6.19%(3.05% to 8.19%);1 462(1 164 to 1 720)] were enhanced ($Z=-2.102, P=0.036$; $Z=-2.777, P=0.007$) when compared with those of HCs[3.16%(1.55% to 4.53%);808(524 to 1 308)], respectively. MFI of CD63⁺ eosinophils in AR patients[2 031(1 725 to 3 338)] was higher ($Z=-3.192, P=0.002$) than that of HCs [1 491(1 297 to 1 613)]. Artemisia pollen at 0.1 μg/mL[2 618(2 131 to 3 315)] and 1.0 μg/mL[3 108(2 317 to 3 792)] induced upregulation of MFI of CD63⁺ eosinophils in the blood of AR patients. **Conclusion:** FcεRI and CD63 are likely to play key roles in AR. Allergen-specific eosinophils challenge test to detect the expression of CD63 may be a supplement experiment for diagnosis of AR.

【Key words】allergic rhinitis; eosinophil; FcεRI; CD63

过敏性鼻炎(allergic rhinitis, AR)又称变应性鼻炎,是由 IgE 介导的鼻腔黏膜炎症性疾病。过敏性鼻炎严重影响人们的生活质量,目前发病率占世界

作者介绍:汪 翌, Email: entdoctorwang@126.com,

研究方向:过敏性疾病和耳鼻喉科疾病的诊断与治疗。

通信作者:张慧云, Email: zhanghuiyun2003@126.com。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81471592、81472016)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20180517.1533.016.html>

(2018-05-18)

人口的 10%~20%,且逐年增加^[1]。嗜酸性粒细胞作为过敏反应的第二级效应细胞参与 AR 发生发展过程^[2-3]。FcεRI 是 IgE 的高亲和力受体,表达于嗜酸性粒细胞、肥大细胞、嗜碱性粒细胞和抗原提呈细胞等。CD63 又称溶酶体相关膜蛋白-3(gp53, LAMP-3),分子量为 53 kD,属四跨膜蛋白超家族的成员之一^[4]。CD63 表达于嗜酸性粒细胞^[4]、肥大细胞^[5]和嗜碱性粒细胞^[6],被视为粒细胞脱颗粒的标志。

已有研究证实肥大细胞和嗜碱性粒细胞表达的 FcεRI 在过敏反应中起重要作用^[7-8],而作为嗜碱性粒细胞激发试验标志之一的 CD63 也用于各种过敏性疾病临床实验多年^[9-12]。可是目前对过敏患者嗜酸性粒细胞上 FcεRI 和 CD63 的表达研究较少,且体外过敏原刺激检测嗜酸性粒细胞上 FcεRI 和 CD63 前后的变化情况也鲜有报道。

本研究选择对常见的常年性过敏原尘螨和季节性过敏原蒿草过敏的成年 AR 患者,根据嗜酸性粒细胞的固有荧光和表达 CCR3 的特性用流式细胞仪标记全血中的嗜酸性粒细胞群,检测健康人 (healthy controls, HCs) 和 AR 患者之间特异性过敏原刺激前后血中嗜酸性粒细胞上 FcεRI 和 CD63 的表达变化。以期为探讨嗜酸性粒细胞尤其是其表面 FcεRI 和 CD63 分子在 AR 发病机制中的作用提供数据,也希望为 AR 诊断带来新的思路。

1 材料和方法

1.1 实验试剂及仪器

蒿草花粉提取液、尘螨提取液(北京新华协和药业有限责任公司,中国),APC 耦合的小鼠抗人 CCR3 抗体、PerCP 耦合的小鼠抗人 FcεRIα 抗体、PE/Cy7 小鼠抗人 CD63 抗体、PerCP 耦合的小鼠 IgG2bκ 同型抗体、PE/Cy7 耦合的小鼠 IgG1κ 同型抗体、去死细胞染料(zombie aqua fixable viability kit)、FcR 阻断剂、红细胞裂解液(Biolegend,美国),其他常用的化学试剂如盐和缓冲液均为分析级纯度;FACS Verse 流式细胞仪(BD,美国),水浴恒温振荡器 SHA-B(华龙实验仪器厂,中国)。

1.2 研究对象

选取 2016 年 8 月至 2016 年 10 月就诊于锦州医科大学附属第一医院的患者和招募的志愿者作为研究对象。研究对象均为年满 18 周岁的成年人,均进行血清特异性 IgE(sIgE)检测。本实验 AR 的诊断标准依据变应性鼻炎诊断和治疗指南(2015 年,天津)^[13],具有阵发性打喷嚏、流清水样鼻涕、鼻痒和鼻塞等典型症状,且 sIgE 检测螨虫或者蒿草阳性的作为 AR 阳性组,招募的志愿者不具有这些典型症状且 sIgE 阴性者作为 HCs。研究对象至少 1 个月内未发生过呼吸道感染,均未使用全身糖皮质激素、免疫抑制剂、抗组胺药,并排除肝炎、结核等传染病及其他全身性疾病。本临床研究获得锦州医科大学附属第一医院伦理委员会的批准,并与每位志愿者均签订了知情同意书。

1.3 收集血液样本

募集急性发作期入院的 AR 患者 15 例和门诊 HCs 11 例为研究对象并采集病史资料。每位研究对象均采集 2 mL 外周静脉血于含 EDTA 抗凝剂的采血管中。

1.4 流式细胞术分析血液嗜酸性粒细胞群中 FcεRI 和 CD63 的表达

全血分别加入蒿草花粉和尘螨过敏原粗提液(终浓度为 0.1 μg/mL 和 1.0 μg/mL),37 °C 水浴震荡孵育 1 h;1 200 r/min 离心后弃上清,加入死细胞去除染料与 FcR 阻断剂,均匀混合后,避光孵育 15 min,然后加入抗人 CCR3 抗体、抗人 CD63 抗体和抗人 FcεRIα 抗体,避光孵育 15 min 后加入红细胞裂解液,12 min 后 1 200 r/min 离心弃去上清,用 1 × PBS 清洗。最后流式细胞仪检测嗜酸性粒细胞群中 FcεRI 和 CD63 的表达,用 Flowjo 7.6 分析实验结果。

1.5 统计学分析

统计学分析用 SPSS 13.0 分析数据。作图采用 GraphPad Prism 6.0。HCs 和 AR 患者的年龄和性别的比较分别采用两独立样本 *t* 检验和 Fisher 确切概率法。HCs 静息组和 AR 静息组比较用两独立样本秩和检验。AR 患者中过敏原过敏的静息组和特异性过敏原刺激组之间用多个相关样本的秩和检验,若有统计学差异再通过调整 α 水准法,进行配对秩和检验。所有分析结果中只有通过调整 α 水准法配对秩和检验时检验水准 α=0.017,其余检验水准 α=0.05。

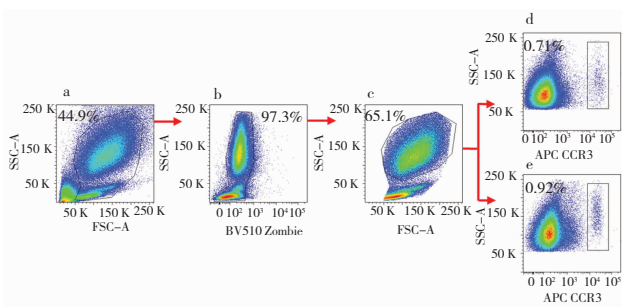
2 结果

2.1 临床资料

通过纳入标准和排除标准一共选出了 11 位 HCs 和 15 位 AR 患者。其中 HCs 平均年龄(35.3 ± 9.8)岁,AR 患者平均年龄(35.8 ± 9.9)岁,差异无统计学意义(*t*=-0.134, *P*=0.894)。HCs(男/女:5/6)和 AR 患者(男/女:8/7)之间性别差异也无统计学意义(*P*=1.000)。通过特异性 IgE 检测结合病史可知,AR 患者中有 4 位螨虫过敏,7 位蒿草过敏,另外有 4 位螨虫和蒿草都过敏。

2.2 AR 患者外周血嗜酸性粒细胞增加

结果显示,AR 静息组嗜酸性粒细胞比例[0.92%(0.70%~1.64%)]比 HC 静息组嗜酸性粒细胞比例[0.71%(0.43%~0.97%)]上调 30%(*Z*=-2.050, *P*=0.041),如图 1、图 2 所示。



a:去碎片;b:去死细胞;c:中性粒细胞和嗜酸性粒细胞群;d:静息状态下 HC 嗜酸性粒细胞 (CCR3⁺ 细胞群) 百分比;e:静息状态下 AR 嗜酸性粒细胞 (CCR3⁺ 细胞群) 百分比

图 1 嗜酸性粒细胞富集群的设门方法

Fig.1 Gating strategies of eosinophil-enriched population

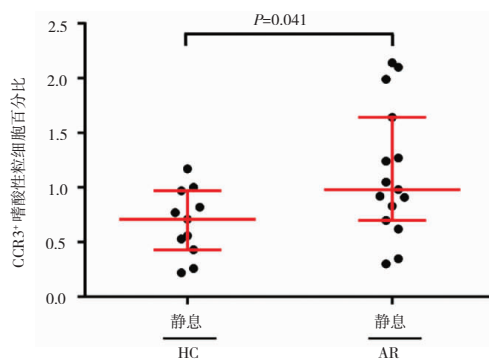
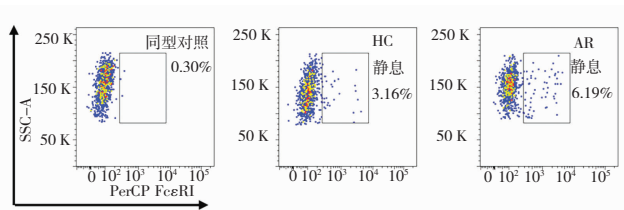
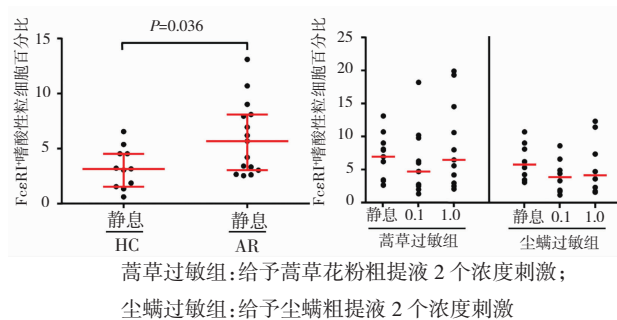
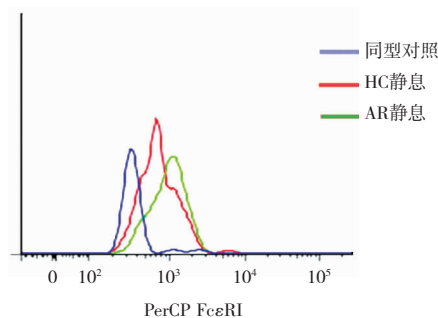
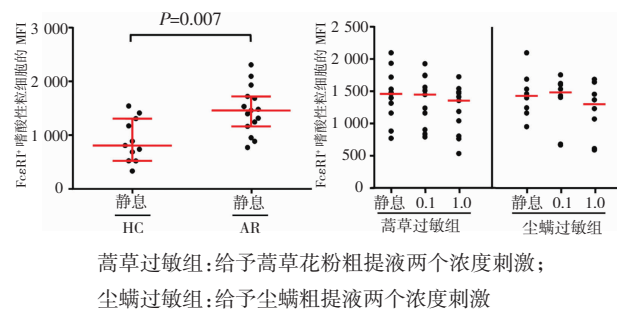


图2 人外周血中嗜酸性粒细胞百分比

Fig.2 Expression of eosinophils from human peripheral blood

2.3 AR 患者 FcεRI⁺嗜酸性粒细胞表达增加

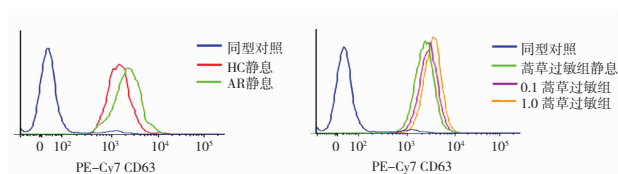
三聚体和四聚体结构形式的 FcεRI 均表达 α 链,检测 FcεRIα 能代表细胞总 FcεRI 的表达^[14]。为了探讨嗜酸性粒细胞 FcεRI 在 AR 中的可能作用,比较了 HCs 和 AR 患者之间嗜酸性粒细胞上 FcεRI 的表达,并用特异性过敏原刺激 AR 患者血液,检测 AR 患者刺激前后嗜酸性粒细胞表面的 FcεRI 变化情况。结果显示,AR 静息组 FcεRI⁺嗜酸性粒细胞[6.19% (3.05%, 8.19%)]比 HC 静息组 FcεRI⁺嗜酸性粒细胞[3.16% (1.55%, 4.53%)]增加 96% ($Z=-2.102, P=0.036$),如图 3、图 4A 所示。且比较 FcεRI⁺嗜酸性粒细胞平均荧光强度 (mean fluorescence intensity, MFI) 可知,AR 静息组[1 462 (1 164, 1 720)]比 HC 静息组[808 (524, 1 308)]升高 81% ($Z=-2.777, P=0.007$),如图 5、图 6A 所示。FcεRI⁺嗜酸性粒细胞百分比在艾蒿[静息: 6.95% (3.30%, 9.02%); 0.1 蒿草: 4.70% (2.50%, 9.79%); 1.0 蒿草: 6.47% (2.94%, 14.50%)]和尘螨[静息: 5.75% (3.62%, 8.79%); 0.1 尘螨: 3.84% (1.72%, 6.16%); 1.0 尘螨: 4.14% (1.85%, 10.39%)]过敏原刺激前后无统计学差异 ($M=5.636, P=0.060; M=1.750, P=0.417$) (图 4B)。而艾蒿[静息: 1 462 (1 164, 1 720); 0.1 蒿草: 1 449 (905, 1 743); 1.0 蒿草: 1 357 (807, 1 491)]和尘螨[静息: 1 430 (1 185, 1 650); 0.1 尘螨: 1 484 (863, 1 618); 1.0 尘螨: 1 300 (729, 1 596)]刺激前后 FcεRI⁺嗜酸性粒细胞 MFI 也无明显差异 ($M=2.364, P=0.307; M=5.250, P=0.072$) (图 6B)。

图3 人外周血 FcεRI⁺嗜酸性粒细胞百分比的流式代表图Fig.3 Representative flow cytometric graphs of expressions of FcεRI⁺ eosinophils from human peripheral bloodA. HC 和 AR 之间 FcεRI⁺嗜酸性粒细胞百分比B. 过敏原刺激 AR FcεRI⁺嗜酸性粒细胞百分比图4 人外周血中 FcεRI⁺嗜酸性粒细胞百分比Fig.4 Expression of FcεRI⁺ eosinophils from human peripheral blood图5 人外周血中 FcεRI⁺嗜酸性粒细胞 MFI 的流式代表图Fig.5 Representative flow cytometric graphs of expressions of MFI of FcεRI⁺ eosinophils from human peripheral bloodA. HC 和 AR 之间 FcεRI⁺嗜酸性粒细胞 MFIB. 过敏原刺激 AR FcεRI⁺嗜酸性粒细胞 MFI图6 人外周血 FcεRI⁺嗜酸性粒细胞 MFIFig.6 MFI of FcεRI⁺ eosinophils from human peripheral blood

2.4 AR 患者 CD63⁺嗜酸性粒细胞表达上调

为了研究过敏原对血液嗜酸性粒细胞脱颗粒的影响,用流式细胞仪检测了 HCs 和 AR 患者静息状态之间,AR 患者特异性过敏原激发前后嗜酸性粒细胞 CD63 的表达情况。比较中位数的结果可见,与 HC 静息组[1 491 (1 297, 1 613)]相比 AR 静息组[2 031 (1 725, 3 338)]CD63⁺嗜酸性粒细胞的 MFI 升高了 36% ($Z=-3.192, P=0.002$) (图 7A、图 8A)。蒿草刺激前

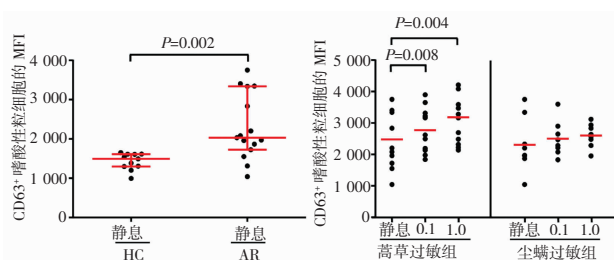
后 CD63⁺嗜酸性粒细胞的 MFI 存在统计学差异 ($M=11.636$, $P=0.030$), 进一步两两比较可知, 0.1 $\mu\text{g/mL}$ 蒿草过敏刺激组 [2 618 (2 131, 3 315)] 比静息组 [2 202 (1 725, 3 346)] CD63 的 MFI 上调 19% ($Z=-2.667$, $P=0.008$), 1.0 $\mu\text{g/mL}$ 蒿草过敏刺激组 [3 108 (2 317, 3 792)] 比静息组 [2 202 (1 725, 3 346)] CD63 的 MFI 上调 41% ($Z=-2.845$, $P=0.004$) (图 7B、图 8B)。尘螨 [静息: 2 087 (1 185, 1 650); 0.1 尘螨: 2 377 (2 112, 2 834); 1.0 尘螨: 2 603 (2 335, 2 908)] 刺激前后 CD63⁺嗜酸性粒细胞的 MFI 无明显差异 ($M=2.250$, $P=0.325$) (图 8B)。



蒿草过敏组: AR 中蒿草过敏者给予蒿草花粉粗提液 2 个浓度刺激
A. HC 和 AR 之间 CD63⁺嗜酸性粒细胞 MFI
B. 蒿草过敏原刺激 AR CD63⁺嗜酸性粒细胞 MFI

图 7 人外周血中 CD63⁺嗜酸性粒细胞的 MFI 的流式代表图

Fig.7 Representative flow cytometric graphs of expressions of MFI of CD63⁺ eosinophils from human peripheral blood



蒿草过敏组: 给予蒿草花粉粗提液 2 个浓度刺激;
尘螨过敏组: 给予尘螨粗提液 2 个浓度刺激

A. HC 和 AR 之间 CD63⁺嗜酸性粒细胞 MFI
B. 过敏原刺激 AR CD63⁺嗜酸性粒细胞 MFI

图 8 人外周血中 CD63⁺嗜酸性粒细胞的 MFI

Fig.8 MFI of CD63⁺ eosinophils from human peripheral blood

3 讨论

嗜酸性粒细胞起源于骨髓的多能造血干细胞, 在天然免疫应答和获得性免疫应答中起重要作用^[15]。组织尤其是呼吸系统中高水平的嗜酸性粒细胞可诱导机体产生各种短期症状, 甚至导致疾病的发生。研究发现嗜酸性粒细胞参与 AR 发病; AR 患者血液嗜酸性粒细胞数量增加^[3], 嗜酸性粒细胞和淋巴细胞的比例明显升高^[2], 烟雾刺激可使 AR 患者鼻黏膜嗜酸性粒细胞数量增加^[16]。此外, 过敏原可诱导 AR 患者嗜酸性粒细胞募集至下鼻甲神经周围^[17]

和鼻黏膜, 进而诱导迟发相炎症反应。本研究结果显示, 与正常人比较, AR 患者血液嗜酸性粒细胞明显升高, 进一步证实嗜酸性粒细胞参与 AR 发病过程。

AR 患者血清 IgE 水平升高和嗜酸性粒细胞数量增加有关^[3], 而进一步研究 IgE 的高亲和力受体 FcεRI 在嗜酸性粒细胞上的表达及其与 AR 的关系, 是我们需要探讨的问题。据报道, 用 IL-4 和 IgE 能提高正常人嗜酸性粒细胞 FcεRI 的表达^[18]。也有文献表示嗜酸性粒细胞表达 FcεRI 与循环 IgE 和过敏相关嗜酸性肠胃炎有一定联系^[19-20]。这提示表达 FcεRI 的嗜酸性粒细胞参与 IgE 介导的过敏反应。本研究发现 AR 患者血液嗜酸性粒细胞升高, 嗜酸性粒细胞上 FcεRI 的表达升高, 进一步证实嗜酸性粒细胞上的 FcεRI 可能参与 AR, 但是用过敏原刺激后, FcεRI 未有明显变化, 因此怀疑过敏性鼻炎患者的嗜酸性粒细胞表达 FcεRI 可能和炎症的发展关系更为密切, 而和过敏原特异性交联关系较小。

CD63 作为嗜碱性粒细胞脱颗粒标记分子, 现已广泛应用于临床研究, 但作为嗜酸性粒细胞脱颗粒标记分子, 目前的临床研究仍然较少。研究发现, 膜翅目毒液过敏的患者在过敏原刺激嗜碱性粒细胞后, 其表面的 CD63 表达迅速上调, 并于 20~30 min 达到高峰^[21]。利用 CCL11^[22]和 INF-γ^[4]均能促进过敏患者嗜酸性粒细胞的脱颗粒。嗜酸性粒细胞脱颗粒在过敏性哮喘和鼻炎^[15, 23]等多种过敏性疾病中均可发生。而有报道称 AR 急性期患者组织嗜酸性粒细胞脱颗粒比哮喘明显^[24]。本研究发现处于 AR 典型症状的患者 CD63 的 MFI 表达增强, 从而证实嗜酸性粒细胞脱颗粒参与 AR 发病。此外, 蒿草花粉过敏原粗提液刺激可进一步增强 AR 患者嗜酸性粒细胞 CD63 的表达。上述研究结果提示某些过敏原可能通过诱导嗜酸性粒细胞脱颗粒参与 AR。

本实验通过流式细胞术, 以一种简便的方法标定出嗜酸性粒细胞, 并针对不同过敏原过敏的 AR 患者进行特异性过敏原激发实验, 以检测参与过敏反应的嗜酸性粒细胞上的 2 个重要指标 FcεRI 和 CD63。用流式细胞术方法检测过敏原激发后嗜酸性粒细胞 CD63 和 FcεRI 表达的优点在于取样少、操作方便快捷、可批量完成。目前在临床上检测过敏原的方法以皮肤点刺试验和血清特异性 IgE 为主。皮肤点刺试验药物影响较大, 皮肤条件要求高, 结

果评价有一定主观性。血清特异性 IgE 虽然无上述问题,但未能评判非 IgE 依赖型过敏反应。因而临床上应用的过敏原检测方法还存在较大的片面性、局限性。过敏原特异性激发试验中的体内激发试验鼻激发试验虽然是过敏性鼻炎诊断的“金标准”,但是有诱发重度过敏反应甚至死亡的发现,临床上很少开展,作为体外激发试验的嗜碱性粒细胞激发试验在临床意义上虽然不如前者直接,但是无风险,现已获得广泛认可。在嗜碱性粒细胞激发试验基础上,对嗜酸性粒细胞过敏原激发前后的 CD63 和 FcεRI 进行研究分析。这将为嗜酸性粒细胞激发试验辅助诊断过敏性鼻炎打下理论基础。

总之,AR 患者血液嗜酸性粒细胞 FcεRI 和 CD63 表达上调,过敏原激发后血液嗜酸性粒细胞 CD63 表达增强,提示嗜酸性粒细胞表达的 FcεRI 和 CD63 参与 AR 发病。过敏原特异性嗜酸性粒细胞激发试验,尤其是对嗜酸粒细胞脱颗粒方面的检测,可能成为 AR 诊断的补充实验。

参 考 文 献

- [1] Kakli HA, Riley TD. Allergic rhinitis[J]. Prim Care, 2016, 43(3): 465–475.
- [2] Yenigun A, Sezen S, Calim OF, et al. Evaluation of the eosinophil-to-lymphocyte ratio in pediatric patients with allergic rhinitis[J]. Am J Rhinol Allergy, 2016, 30(2): e21–25.
- [3] Demirjian M, Rumbyrt JS, Gowda VC, et al. Serum IgE and eosinophil count in allergic rhinitis—analysis using a modified Bayes' theorem[J]. Allergol Immunopathol (Madr), 2012, 40(5): 281–287.
- [4] Mahmudi-Azer S, Downey GP, Moqbel R. Translocation of the tetraspanin CD63 in association with human eosinophil mediator release[J]. Blood, 2002, 99(11): 4039–4047.
- [5] Schafer T, Starkl P, Allard C, et al. A granular variant of CD63 is a regulator of repeated human mast cell degranulation[J]. Allergy, 2010, 65(10): 1242–1255.
- [6] Sanz ML, Sanchez G, Gamboa PM, et al. Allergen-induced basophil activation: CD63 cell expression detected by flow cytometry in patients allergic to Dermatophagoides pteronyssinus and Lolium perenne[J]. Clin Exp Allergy, 2001, 31(7): 1007–1013.
- [7] Kraft S, Kinet JP. New developments in FcεRI regulation, function and inhibition[J]. Nat Rev Immunol, 2007, 7(5): 365–378.
- [8] Hong JY, Bae JH, Lee KE, et al. Antibody to FcεRIα suppresses immunoglobulin E binding to high-affinity receptor I in allergic inflammation[J]. Yonsei Med J, 2016, 57(6): 1412–1419.
- [9] Ogulur I, Kiykim A, Baris S, et al. Basophil activation test for inhalant allergens in pediatric patients with allergic rhinitis[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2017, 97: 197–201.
- [10] Santos AF, Lack G. Basophil activation test: food challenge in a test tube or specialist research tool?[J]. Clin Transl Allergy, 2016, 6: 10.
- [11] Kim SY, Kim JH, Jang YS, et al. The basophil activation test is safe and useful for confirming drug-induced anaphylaxis[J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2016, 8(6): 541–544.
- [12] 张慧云, 钱久荣, 李向利, 等. 嗜碱性粒细胞 CD63 分子表达变化在过敏性疾病诊断中的意义[J]. 江苏医药, 2012, 38(18): 2181–2183.
- [13] 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[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016, 51(1): 6–24.
- [14] Messingham KN, Holahan HM, Frydman AS, et al. Human eosinophils express the high affinity IgE receptor, FcεRI, in bullous pemphigoid[J]. PLoS One, 2014, 9(9): e107725.
- [15] Kämpe M, Stolt I, Lampinen M, et al. Patients with allergic rhinitis and allergic asthma share the same pattern of eosinophil and neutrophil degranulation after allergen challenge[J]. Clin Mol Allergy, 2011, 9(1): 3.
- [16] Montano-Velazquez BB, Garcia Vazquez FJ, Navarrete RC, et al. Influence of exposure to tobacco cigarette smoke on the eosinophil count in the nasal mucosa of young patients with perennial allergic rhinitis[J]. Rhinology, 2013, 51(3): 253–258.
- [17] Thornton MA, Akasheh N, Walsh MT, et al. Eosinophil recruitment to nasal nerves after allergen challenge in allergic rhinitis[J]. Clin Immunol, 2013, 147(1): 50–57.
- [18] Iikura M, Yamaguchi M, Hirai K, et al. Regulation of surface FcεRI expression on human eosinophils by IL-4 and IgE[J]. Int Arch Allergy Immunol, 2001, 124(4): 470–477.
- [19] Yen EH, Hornick JL, Dehlink E, et al. Comparative analysis of FcεRI expression patterns in patients with eosinophilic and reflux esophagitis[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2010, 51(5): 584–592.
- [20] Dehlink E, Fiebiger E. The role of the high-affinity IgE receptor, FcεRI, in eosinophilic gastrointestinal diseases[J]. Immunol Allergy Clin North Am, 2009, 29(1): 159–170.
- [21] He SH, Zhang HY, Zeng XN, et al. Mast cells and basophils are essential for allergies: mechanisms of allergic inflammation and a proposed procedure for diagnosis[J]. Acta Pharmacol Sin, 2013, 34(10): 1270–1283.
- [22] Carmo LA, Bonjour K, Ueki S, et al. CD63 is tightly associated with intracellular, secretory events chaperoning piecemeal degranulation and compound exocytosis in human eosinophils[J]. J Leukoc Biol, 2016, 100(2): 391–401.
- [23] Mazzeo C, Cañas JA, Zafra MP, et al. Exosome secretion by eosinophils: a possible role in asthma pathogenesis[J]. J Allergy Clin Immunol, 2015, 135(6): 1603–1613.
- [24] Ahlstrom-Emanuelsson CA, Greiff L, Andersson M, et al. Eosinophil degranulation status in allergic rhinitis: observations before and during seasonal allergen exposure[J]. Eur Respir J, 2004, 24(5): 750–757.

(责任编辑: 方 济)