曹文灿,蒋明君,冯胜岚,等. 在与变应性鼻炎比较中探索局部变应性鼻炎模型的建立［J］. 中国比较医学杂志, 2021, 31(12): 103-107,114.
Cao WC, Jiang MJ, Feng SL, et al. To explore the establishment of local allergic rhinitis model in comparison with allergic rhinitis［J］. Chin J Comp Med, 2021, 31(12): 103-107,114.
doi: 10. 3969/j.issn.1671-7856. 2021. 12. 016

在与变应性鼻炎比较中探索局部变应性鼻炎模型的建立

曹文灿[1],蒋明君[1],冯胜岚[1],敬　然[1],李林霜[2],李玖林[1],刘　洋[1],李昕蓉[1*]

(1.成都中医药大学附属医院耳鼻喉科,成都　610072;2.成都中医药大学,成都　610072)

【摘要】 局部变应性鼻炎(local allergic rhinitis,LAR)是有别于变应性鼻炎(allergic rhinitis,AR)的鼻黏膜局部变态反应性疾病。虽然 LAR 流行率总体呈高发趋势,但目前对其研究和认识尚处于起步阶段。LAR 动物模型是深化 LAR 发病机制、病理生理学及免疫学研究的必要手段。由于 LAR 与 AR 的发病机制既相似又各具特点,且 AR 动物建模方法相对较为成熟,故本文在与 AR 动物建模的联系与比较中,就 LAR 建模动物的选择、致敏原选择、建模流程、动物模型评价研究进展作一综述。

【关键词】 局部变应性鼻炎;变应性鼻炎;动物;模型
【中图分类号】 R-33　**【文献标识码】** A　**【文章编号】** 1671-7856 (2021) 12-0103-05

To explore the establishment of local allergic rhinitis model in comparison with allergic rhinitis

CAO Wencan[1], JIANG Mingjun[1], FENG Shenglan[1], JING Ran[1], LI Linshuang[2], LI Jiulin[1], LIU Yang[1], LI Xinrong[1*]
(1. Department of Otorhinolaryngology, the Teaching Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, China. 2. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072)

【Abstract】 Local allergic rhinitis (LAR) is a local allergic disease of nasal mucosa that is different from allergic rhinitis (allergic rhinitis, AR). Although the prevalence of LAR is high, research and understanding of LAR is still in its infancy. Animal models are a necessary means to deepen understanding of the pathogenesis, pathophysiology and immunology of LAR. Animal models of AR are relatively well established. Because there are some similarities between AR and LAR, despite each disease having their own characteristics, this study has reviewed the selection of animal models for LAR research, including allergen selection, the modeling process and animal model evaluation, in comparison with the AR animal model.

【Keywords】 local allergic rhinitis; allergic rhinitis; animal; model

局部变应性鼻炎(local allergic rhinitis,LAR)是具有典型变应性鼻炎(allergic rhinitis,AR)症状,血清特异性 IgE(allergen specific IgE,sIgE)及变应原皮肤点刺实验(skin prick test,SPT)阴性,而变应原鼻腔激发试验阳性、鼻腔局部 sIgE 阳性的 I 型变态反应性疾病[1]。有研究显示 47%~62.5%的 SPT 和

[基金项目]国家自然科学基金(81774131);2019 年度中央引导地方发展专项(2019ZYD054);成都中医药大学"杏林学者"学科人才科研提升计划(青年学者)(QNXZ2019016);2019 年度成都中医药大学附属医院科技发展基金(19KP03)。
[作者简介]曹文灿(1995—),女,硕士研究生,研究方向:中西医结合耳鼻咽喉科学基础与临床专业。E-mail:1571325347@qq.com
[通信作者]李昕蓉(1974—),女,副主任医师,博士,研究方向:中西医结合耳鼻咽喉科学基础与临床专业。E-mail:amz.3@163.com

外周血 sIgE 阴性患者可能为 LAR,过去的部分非变应性鼻炎(non-allergic rhinitis,NAR)或特发性鼻炎可能实际上是 LAR[2]。虽然 LAR 确切发病率有待进一步研究,但近年临床流行病学调查则提示我国华南地区鼻炎患者中 14.3%为 LAR[3],Rondon 等[4]则发现西班牙鼻炎患者中 LAR 约占 25.7%,LAR 的流行率总体呈高发趋势,随着环境恶化及空气污染的加剧可能进一步升。LAR 逐渐成为一个常见但未被充分认识的疾病,其发病机制及病理学研究还有待进一步深入[5],LAR 动物模型则是最有效的研究手段之一。

相对 LAR,AR 的动物模型及发病机制研究较为深入。1988 年首次应用甲苯二异氰酸酯(2,4-tolylenediisocyanate,TDI)成功制成的豚鼠 AR 模型问世后[6],AR 动物模型研究便未停下脚步。由于 AR 动物模型研究的成熟性及 LAR 与 AR 的相似性,LAR 动物模型的建立在一定程度上借鉴了 AR 造模经验,这使得 LAR 与 AR 动物造模既有关联又有区别。本文在与 AR 动物模型的对照中,就 LAR 动物模型的研究进展做如下综述。

1 动物模型建立方法

1.1 动物选择

选用无特定病原体动物(specific pathogen flee animal,SPF)以消除其他无相关因素对实验的影响是动物选择的前提[7]。

既往 AR 造模多用豚鼠。使用豚鼠造模的优势在于其血清补体丰富,易致敏而产生 IgE、IgG 等高效价抗体而诱发速发相反应和迟发相反应[8],豚鼠对抗过敏药物敏感,因此经常被用于过敏性疾病的发生机制以及药物治疗效果方面的研究。但豚鼠饲养成本高,环境控制要求较为严格,且致敏的豚鼠极易激活补体系统释放过敏毒素 C3a 和 C5a 等导致因毛细血管通透性增加、支气管平滑肌痉挛致死而影响建模成功率,增加实验成本[9]。

小鼠也是 AR 常用且理想的造模选择。相对于豚鼠,小鼠价格低廉、饲养简单、对变应原反应较为迅速,且基因图谱已被科学家研究绘制完成、分子免疫学也已被深入的研究。不同小鼠品系具有不同气道反应性、T 淋巴细胞免疫等方面特点,可根据不同的变应原选择小鼠品系,如:C57BL/6 小鼠对尘螨和豚草抗原的反应性较强,而 BALB/c 小鼠较易产生针对卵白蛋白(OVA)和花粉的高滴度 IgE 等[10]。

大鼠是现今常用的 AR 造模动物。大鼠兼有小鼠和豚鼠的优点,繁殖力强,产仔多,生长发育快,对吸入性刺激物易敏,易产生 IgE 并表现出明显的迟发相反应,且遗传性状稳定。但大鼠的体重有较大的差别,应按体重分组使用,避免应大鼠体重造成的实验误差。

基于 AR 建模经验,目前 LAR 动物模型更多地选用了小鼠。陈柏文等[11]选用 BALB/c 小鼠经 1% OVA 滴鼻 10 d 后成功建立 LAR 动物模型,出现明显喷嚏及鼻中隔嗜酸性粒细胞浸润,鼻腔灌洗液 IL-5、IL-13 增高但不伴有血清 sIgE 增高。Kato 等[12]使用野生型 BALB/c 小鼠并以豚草花粉(1 mg/20 μL 磷酸缓冲液)分 3 个阶段(第 0~5,7~12,14~17 天)间断性滴鼻建立 LAR 动物模型,即便变应原刺激停止 1 周,小鼠仍表现出喷嚏等过敏症状而不伴有血清 sIgE 的增高,成功建立 LAR 小鼠模型。

对 LAR 的探索动物模型的探索已不止于仅建立有鼻部 AR 症状且血清 sIgE 阴性的动物,而是深入到 LAR 免疫过程的动态观察、揭示该过程中炎性细胞的网状关联作用以寻求 LAR 免疫反应的核心环节。为研究 LAR 免疫反应过程中 IgE 与 B 细胞、肥大细胞等炎性细胞的交互作用,Kato 等[12]采用基因敲除小鼠,对缺乏 IgE 高亲和受体($Fcer1a^{-/-}$)及 B 细胞缺乏($lghm^{-/-}$, μMT)的 BALB/c 小鼠行豚草花粉致并与野生型小鼠相对照。结果提示 $Fcer1a^{-/-}$ 及 $lghm^{-/-}$(μMT)小鼠喷嚏明显减弱,但不论 $Fcer1a^{-/-}$ 还是野生型小鼠在致敏早期(致敏第 7 天)或是致敏晚期(致敏 3 周)颈部淋巴结(cervical lymph node,cLN)细胞产生的 Th2 细胞因子及嗜酸性粒细胞浸润均出现类似变化,说明 IgE 对于炎性细胞的招募及激活并非必需。

为进一步证实固有免疫反应抑或是获得性免疫反应是 LAR 更为重要的病理过程,Kato 等[12]进一步使用了 B 细胞和 T 细胞缺如的 $Rag2^{-/-}$BALB/c 小鼠,结果提示 $Rag2^{-/-}$ 较 $Rag2^{+/+}$ 小鼠喷嚏频率随时间推移明显减少,且 $CD45^+$ $CD3^-$ $B220^-$ 细胞中 $CCD3^+$Singlec-F^+ 中的比例也明显减少,说明 T 细胞对于肥大细胞及嗜碱性粒细胞功能的维持具有重要作用,且获得性免疫可能是 LAR 核心病理环节也可能是将来 LAR 的治疗调节靶点。

总体说来,LAR 作为一个待深入的研究目标,所选动物种类较为局限,还有待更为丰富的造模物种类型。

1.2　变应原选择及致敏方法

LAR 已成功造模的变应原主要有豚草花粉、卵清蛋白(ovalbumin, OVA)。豚草花粉对人体有较强的致敏作用,是主要的吸入过敏源之一;OVA 是一种具有载体活性的抗原蛋白质,具有很强的免疫原性,OVA 致敏后产生的抗体具有持久性。两者均广泛的应用于建立 LAR、AR 动物模型。

在致敏方法上,LAR 与 AR 出现了较大的不同:

AR 致敏常分为基础致敏、加强致敏和局部激发 3 个阶段,各阶段采用的致敏方式稍有不同。AR 基础致敏可用腹腔注射、皮下注射、灌胃和滴鼻。腹腔注射与皮下注射能快速建模,其中腹腔致敏最为常用。但随研究深入,发现腹腔注射致敏的建模方式与自然病程存在差异。与之相比,滴鼻虽需花费更长时间,但更接近自然发病进程,因此滴鼻致敏越来越受研究者的青睐。AR 加强致敏常用方法有滴鼻、雾化吸入、皮下注射。因雾化吸入容易导致 OVA 吸入下呼吸道引发哮喘,因而加强致敏普遍使用变应原滴鼻。目前国内外 AR 动物模型流程没有统一标准,但基本共识是低浓度腹腔注射基础致敏,后高浓度滴鼻激发,一般需要 2~6 周[13]。

与 AR 造模相比,LAR 致敏时间更短,致敏部位也更为局限,不采用全身致敏,常直接以变应原滴鼻实现鼻敏化。Kato 等[12]以 1 mg 豚草花粉混悬于 20 μL 磷酸盐缓冲盐水(PBS)制成致敏液,采用"三阶式"致敏法:第一周和第二周连续 6 d、第三周连续 4 d,即第 0~5 天、第 7~12 天和第 14~17 天滴鼻,同时以 PBS 单独滴鼻作为对照;或者豚草花粉(1 mg 加入 20 μL PBS)致敏液持续滴鼻于第 3、5、7 天间断滴鼻或无间隙连续滴鼻 10 d,但具体的滴鼻剂量及滴鼻细节未行进一步介绍。陈柏文等[11]以 PBS 配置 1% OVA(V 级,Sigma 公司,美国),0.22 μm 尼龙网过滤后分装于 1.5 mL 离心管-20℃保存,随后分别采用两种方式制作 LAR 小鼠模型:一是"二段分割式",首周以 1% OVA 溶液连续滴鼻 5 d,间隔 2 d 后次周连续滴鼻 4 d 结束造模,即第 0~5 天、第 8~11 天;另一种方法是"五天三步式",即第 1、2 周每周 5 d,歇 1 周,第 4 周 5 d。为精细化每次滴鼻剂量,该课题组以碳素墨水滴鼻发现当每侧鼻孔滴鼻剂量大于 5 μL(7.5 μL,10 μL)时,解剖小鼠发现气管和食道中出现肉眼可见的墨水痕迹,因此 5 μL 为每侧滴鼻推荐剂量。

此外,为避免因滴鼻药液倒流致呛咳使药液进入肺部和食道而增加肺部炎症及增强细胞因子的表达,滴鼻时可稍反折小鼠颈部,缓慢滴鼻,5 μL 分 3~4 次,至小鼠完全吸收再滴入下一滴,滴完一侧再操作另一侧,避免引起呛咳,影响实验准确性[7]。

2　AR、LAR 造模的实验评价方法

LAR 动物造模参照 AR 模型评价方式,包括表观指标,病理指标和生化指标,其中生化指标包括血清学测定和细胞因子检查,血清学测定是确定建模成功关键而有效的方式。

2.1　表观指标-行为学评价

动物行为学评分仅作为建模成果与否的初评参考。该法较为简单,但易受主观因素影响,故不建议单独使用判断是否建模,可作为第一步判断建模是否成功的方法与其他方法一起联合使用。

AR 建模成功与否的行为学评分可参照 2018 年中华中医药学会中药实验药理专业委员会拟定标准[14]:从每次致敏开始根据出现鼻痒、喷嚏、鼻清涕及鼻塞等鼻变态反应症状等进行积分累加,共 30 min。主要表观指标的分类见表 1。

在 2018 年中华中医药学会中药实验药理专业委员会拟定标准之前行为学评分已被列为一项观察指标,观察方法同表 1 总积分大于 5 分便可认为造模成功[15],被认为客观性较低。现改进后多采用如下方法[14]:试验结束后,行为学评价各症状表观指标权重系数为 0.4 与炎性细胞因子测定,组织病理学观察和细胞因子检查总积分乘以相应指标的权重,将指标积分相加,即变应性鼻炎动物模型制备成功时的总积分。所得总积分大于 0.7,便可认为造模成功。

LAR 行为学评价仍参照 AR 的标准。但陈柏文等[11]发现 OVA 末次激发后经 10 min 观察,单纯鼻腔致敏组与腹腔注射致敏组小鼠的喷嚏数无统计学差异。Kato 等[12]采用豚草花粉第 0~5 天、第 7~12 天和第 14~17 天"三阶式"滴鼻法则发现小鼠从第 5 天喷嚏次数逐渐增多,到第 10 天达到高峰后即维持平稳势态,尽管后续滴鼻到第 17 天,喷嚏仍处于平台期不再继续增加,且到第 17 天与腹腔系统致敏组相比喷嚏频率无统计学差异。

2.2　生化指标

生化指标包括免疫球蛋白和细胞因子检查,可动态反应造模时机体变化过程。造模将变应性鼻炎动物模型各类指标进行分类,并确定各类权重系数,生化指标权重系数为 0.3[14]。

表 1 变应性鼻炎主观指标评分

Table 1 Subjective index score of allergic rhinitis

分级 Grade	指标 Indications			
	喷嚏个数 Number of sneezes	流涕 Runny nose	鼻痒 Itchy nose	呼吸频率 Respiratory rate
0	无 No	无 No	无 No	正常 Normal
1	1~3	流到鼻前孔 To the front nostril	轻擦鼻几次 Rub your nose a few times	急促 Shortness of breath
2	4~10	超过鼻前孔 Over the front nostril	反复挠面部不止 Repeatedly scratching the face	明显喘息 Obvious wheezing
3	≥11	流涕至面部 Runny nose to face	鼻面部不断擦磨 Runny nose to face	严重喘息 Severe wheezing

2.2.1 免疫球蛋白测定

变应原可引起局部、血清免疫球蛋白 E (immunoglobulin E, IgE) 升高,特别是特异性 IgE (specific immunoglobulin E,sIgE)能够明确变应原种类,因此检测 IgE、sIgE 的浓度可作为判断 AR、LAR 建模是否成功的标准。

AR 和 LAR 免疫球蛋白测定最大的区别在于:AR 患者可在血清中发现 slgE,但 LAR 仅能在鼻腔局部检测出。抽取致敏动物的静脉血、收集鼻腔灌洗液,采用酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assays, ELISA)测定 BALB/c 小鼠血清和鼻腔灌洗液中的 slgE,发现 LAR 血清 slgE 表达偏低,与未致敏小鼠无统计学差异,而 AR 小鼠的血清 slgE 明显高于 LAR(均 $P>0.05$)[11]。

为使证据更加有说服力,Kato 等[12]测定了生殖系转录本(GLT)和免疫球蛋白转换后成熟转录本(PST)在小鼠鼻腔和 cLN 细胞中的表达(鼻豚草致敏诱导 cLN-B 细胞进行类开关重组(CSR)并分化为产生 IgE 的血浆细胞),证明了在小鼠出现鼻炎症状的第 7 天,产生 IgE 的 B 细胞聚集,但血清抗原特异性 IgE 为阴性。

现测定 IgE 浓度一般采用 ELISA 和被动皮肤过敏试验(passive cutaneous anaphylaxis, PCA)。酶联免疫吸附试验操作简单,不需特殊实验设备,敏感性、特异性都较高,应用普遍。被动皮肤过敏反应试验同样是一种敏感度较高、特异性较强的方法,广泛用于许多免疫学和变态反应研究中。但若选用大鼠或小鼠为模型则必须使用佐剂,否则会降低实验的准确性,而使用佐剂则使实验成本大增加,同时增加了实验的复杂性。研究员尚在探索 PCA 的改良方法。

2.2.2 细胞因子检查

II 型固有淋巴细胞产生 Th2 细胞因子 IL-5、IL-13[16]。在小鼠模型中,LAR 小鼠表现为 IL-5、IL-13 优势性的表达,不仅比未致敏小鼠高,且明显高于 AR 小鼠,其结果有统计学意义 ($P<0.05$)[11],验证了 LAR 是 Th2 反应占优势的鼻黏膜变态反应性疾病,也提示:LAR 拥有和 AR 相似的 Th2 及相似的炎症介质及细胞因子,但 LAR 似乎拥有更强的免疫调节。是否可推测,在 LAR 个体中,黏膜水平产生的 IgE 足以使鼻效应细胞敏感,但血清的 IgE 还未达到检测水平。

在建模中还发现局部 Th2 细胞的出现是第一个可检测的信号,Th2 是一种具有调节作用 T 细胞亚群,在疾病的发病机制中起着中心作用,Rag2 基因敲定小鼠,缺乏 Rag2,无法发育出成熟的 T 细胞,此时尽管给予过敏原刺激,但小鼠喷嚏减少,而肥大细胞或(和)嗜碱性粒细胞的活化是诱发打喷嚏的必要条件,证明 T 细胞可能对维持肥大细胞或(和)嗜碱性细胞功能很重要,因此 Kato 等[12]认为 T 细胞可以作为一个靶向治疗 LAR 方向。Th2 参与 LAR 免疫反应,那么 Th2 所分泌的 2 型细胞因子 IL-5、IL-9、IL-13 是否可作为精准治疗 LAR 的靶点呢?有待下一次建模继续进一步论证。

2.3 病理指标-组织病理学观察

小鼠受变应原刺激后,鼻黏膜组织病理学检查可以明确地反映炎症浸润程度、直观说明动物的具体变化情况。提取 LAR 动物模型的鼻部和肺部组织行苏木精-伊红染色,镜下观察镜下水肿/炎性细胞浸润和周围血管情况,按照《变应性鼻炎动物模型制备规范》局部鼻黏膜病理指标分级为参考标准:病理学指标的权重系数 0.3,主要分类见表 2[14]。

Rondón 等[17]发现致敏组小鼠气管上皮细胞排列整齐,气管形态完整,LAR(鼻部致敏第 10 天)较 AR(鼻部致敏 25 d)形态改变较轻,但均出现鼻粘膜上皮紊,杯状细胞增生,嗜酸性粒细胞浸润等现象,且嗜酸性粒细胞计数无统计学差异($P<0.05$),与细胞因子检查一致。该现象似乎证明了 LAR 是鼻部发生了过敏反应,仅由于其症状较轻,未引起质变,无全身过敏反应,是否随着病程进展,将有可能进一步发展成 AR?

表 2　变应性鼻炎模型病理指标的分类

Table 2　Classification of pathological indexes in allergic rhinitis model

分级 Grade	指标 Indications		
	水肿 Edema	炎性细胞浸润 Infiltrating inflammatory cell	周围血管 Peripheral blood vessels
0	无水肿 No edema	未见异常炎性细胞浸润 No abnormal inflammatory cell infiltration	未见异常 No abnormality
1	轻度水肿 Mild edema	未见异常炎性细胞浸润 No abnormal inflammatory cell infiltration	未见异常 No abnormality
2	中度水肿 Moderate edema	肥大细胞和嗜酸性粒细胞浸润 Mast cell and eosinophil infiltration	血管扩张 Vasodilation
3	重度水肿 Severe edema	嗜酸性细胞大量浸润 Eosinophilic cell infiltration	血清渗出,动脉血管严重扩张 Serum exudates and the artery dilates seriously
4	重度水肿 Severe edema	嗜酸性细胞布满视野 Eosinophils fill the field of vision	部分区域坏死 Partial necrosis

3　LAR 与 AR 动物模型传变关联性的研究

LAR 动物模型持续滴鼻是否会导致 LAR 向伴有系统过敏的 AR 转变？LAR 是独立疾病还是仅为 AR 的早期阶段？曾有研究以 LAR 和健康人群为对象进行 5 年期随访,发现 5 年后 LAR 和健康人群分别有 4.5%及 6.81%出现系统过敏表现,组间差异无统计学意义,提示 LAR 与 AR 是不同的疾病[18]。有人对 LAR 患者和健康患者进行 10 年随访,观察其演变为 AR 的比率。5 年的随访结果显示发生率与健康对照组接近(<7%),十年的随访结果显示 LAR 患者 AR 的长期发展率(9.7%)和健康对照组 AR 的长期发展率(7.8%)相似[4],毋庸置疑 LAR 是有别于 AR 作为一种单独的鼻炎表性存在的,并非其病程进展中的一环。

LAR 与 AR 动物模型的关联性研究为澄清二者关系提供了直接手段。Kato 等[12]以豚草花粉或 PBS(对照组)于第 0~5 天、第 7~12 天和第 14~17 天对小鼠行“三阶”滴鼻后,于第 18 天处死小鼠,发现豚草花粉组小鼠血清总 IgE 和豚草花粉特异性 IgE 和 IgG1 均出现升高,组间差异有统计学意义。此外,豚草花粉致敏组小鼠颈部淋巴结的豚草花粉特异性 Th2 细胞因子明显升高,且鼻黏膜出现上皮细胞多层化和杯状细胞化生、嗜酸性粒细胞浸润,这似乎提示 LAR 可能会向经典 AR 演化。对于这个与临床研究较为矛盾的结论,Kato 等[12]则指出还有待大样本、长期随访研究的进一步证实。陈柏文等[11]发现“二段分割式”滴鼻组 OVA 滴鼻 10 d 后,LAR 小鼠血清 OVA-sIgE 无升高,而“五天三步式”滴鼻组 OVA 滴鼻 15 d 后血清 OVA-sIgE 出现了升高,这提示持续抗原接触可使小鼠血清 OVA-sIgE 升高并表现出典型 AR 症状。

虽然现有的“LAR-AR”动物模型的关联性研究均有一定局限性,但目前证据显示严格把控抗原持续刺激时间,防止 LAR 向 AR 的传变仍是造模的关键质控环节。

综上,AR 建模手段较为成熟,迄今为止已成功用豚鼠、大鼠、小鼠、新西兰兔等多种动物建立实验模型。LAR 动物模型多依据 AR 制定,其中 LAR 小鼠模型因与患者相似性好、执行简单易复制、合乎经济价值,成为了优秀的实验动物选择。目前,AR 变应原种类多、致敏方法趋近统一、实验评价方法成熟,但 LAR 实验动物和使用变应原较单一、造模方式不尽相同,故实验流程仍需进一步优化。尽管 LAR 被认为是一种独立的疾病,但在造模中出现了 LAR 向 AR 转变的现象,且临床研究中也发现了部分患者存在明显的哮喘演变,LAR 是否可能进化为系统性的过敏性疾病？这仍然是一个有争议的课题。因此,未来更大规模、更长时间的人类研究和动物研究是必不可少的。

参考文献:

[1] Papadopoulos NG, Bernstein JA, Demoly P, et al. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report [J]. Allergy, 2015, 70(5): 474-494.

[2] Rondón C, Canto G, Blanca M. Local allergic rhinitis: a new entity, characterization and further studies [J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2010, 10(1): 1-7.

[3] 梁美君, 陈冬, 林志斌, 等. 中国华南地区局部变应性鼻炎患者的临床特征 [J]. 中山大学学报(医学科学版), 2016, 37(4): 585-590.

[4] Rondon C, Campo P, Eguiluz-Gracia I, et al. Local allergic rhinitis is an independent rhinitis phenotype: The results of a 10-year follow-up study [J]. Allergy, 2018, 73(2): 470-478.

(下转第 114 页)

[33] 王一, 周继红, 许立军, 等. 间接视神经损伤动物模型的研制 [J]. 中华创伤杂志, 1999, (4): 47-49.

[34] 张琳琳, 吕瀛娟, 于荣国, 等. 标准化大鼠外伤性视神经损伤动物模型建立 [J]. 眼外伤职业眼病杂志, 2008, 30(12): 913-917.

[35] Ibrahim AS, Elmasry K, Wan M, et al. A controlled impact of optic nerve as a new model of traumatic optic neuropathy in mouse [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2018, 59(13): 5548-5557.

[36] Tao W, Dvoriantchikova G, Tse BC, et al. A novel mouse model of traumatic optic neuropathy using external ultrasound energy to achieve focal, indirect optic nerve injury [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 11779.

[37] Camp AS, Ruggeri M, Munguba GC, et al. Structural correlation between the nerve fiber layer and retinal ganglion cell loss in mice with targeted disruption of the Brn3b gene [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011, 52(8): 5226-5532.

[38] Saul AB, Cui X, Markand S, et al. Detailed electroretinographic findings in rd8 mice [J]. Doc Ophthalmol, 2017, 134(3): 195-203.

[39] Pérez de Lara MJ, Santano C, Guzmán-Aránguez A, et al. Assessment of inner retina dysfunction and progressive ganglion cell loss in a mouse model of glaucoma [J]. Exp Eye Res, 2014, 122: 40-49.

[40] 李学东, 陈家康, 覃军, 等. 丙泊酚干预对大鼠视神经损伤的影响及机制研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2016, 26(7): 42-47.

[41] Ford RL, Lee V, Xing W, et al. A 2-year prospective surveillance of pediatric traumatic optic neuropathy in the United Kingdom [J]. J AAPOS, 2012, 16(5): 413-417.

〔收稿日期〕2020-12-27

(上接第 107 页)

[5] 孙凤卫, 张媛, 张罗. 局部变应性鼻炎研究进展 [J]. 国际耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2019, 43(6): 315-319.

[6] Tanaka K, Okamoto Y, Nagaya Y, et al. A nasal allergy model developed in the guinea pig by intranasal application of 2,4-toluene diisocyanate [J]. Int Arch Allergy Appl Immunol, 1988, 85(4): 392-397.

[7] 锡琳, 张罗, 张伟. 变应性鼻炎动物模型若干问题 [J]. 国际耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2008, 32(2): 81-84.

[8] Takeda K, Gelfand EW. Mouse models of allergic diseases [J]. Curr Opin Immunol, 2009, 21(6): 660-665.

[9] 冯林. 过敏性紫癜(HSP)患者外周血中过敏毒素 C5a 含量的研究 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2009.

[10] Pabst R. Animal models for asthma: controversial aspects and unsolved problems [J]. Pathobiology, 2002, 70(5): 252-254.

[11] 陈柏文, 瞿申红, 李敏, 等. 局部变应性鼻炎小鼠模型的建立与研究 [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016, 51(7): 533-537.

[12] Kato Y, Akasaki S, Muto-Haenuki Y, et al. Nasal sensitization with ragweed pollen induces local-allergic-rhinitis-like symptoms in mice[J]. PLoS One, 2014, 9(8): e103540.

[13] 栾兆磊, 王雨农, 王洪田. 变应性鼻炎动物模型的研究进展 [J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016, 30(13): 1090-1094.

[14] 苗明三, 项丽玲, 苗艳艳. 变应性鼻炎动物模型制备规范(草案) [J]. 中草药, 2018, 49(1): 50-57.

[15] 张志明. 真菌变应原致变应性鼻炎豚鼠动物模型的建立和 Eotaxin 基因在上下呼吸道黏膜中的表达 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2005.

[16] Kato A. Group 2 innate lymphoid cells in airway diseases [J]. Chest, 2019, 156(1): 141-149.

[17] Rondón C, Campo P, Herrera R, et al. Nasal allergen provocation test with multiple aeroallergens detects polysensitization in local allergic rhinitis [J]. Allergy Clin Immunol, 2011, 128(6): 1192-1197.

[18] Rondón C, Campo P, Zambonino MA, et al. Follow-up study in local allergic rhinitis shows a consistent entity not evolving to systemic allergic rhinitis [J]. Allergy Clin Immunol, 2014, 133(4): 1026-1031.

〔收稿日期〕2020-12-08