

本文引文格式:李荣荣,瞿申红,张少杰,等. IL-14在变应性鼻炎小鼠中表达的
实验研究[J]. 右江民族医学院学报, 2022, 44(3): 330-335.

【论著与临床报道】

IL-14在变应性鼻炎小鼠中表达的实验研究

李荣荣^{1,2}, 瞿申红², 张少杰², 翁敬锦², 黄雪颖², 钟自玲², 郑少川^{1,2}

(1. 右江民族医学院研究生学院, 广西百色 533000;
2. 广西壮族自治区人民医院耳鼻咽喉头颈外科, 广西 南宁 530021)

摘要:目的 通过观察变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)小鼠的行为学和组织病理改变,检测血清IL-14、I型变态反应的特异性免疫球蛋白E(IgE)浓度以及鼻黏膜IL-14表达水平,探讨AR病程是否会影响IL-14的表达。方法 BALB/c小鼠分组,建立AR组和对照模型组,观察行为学和鼻部组织病理学改变,ELISA检测IgE和IL-14浓度,PCR检测IL-14基因表达情况。结果 AR小鼠的抓鼻($P < 0.01$)和喷嚏($P < 0.001$)症状较对照组严重,AR组的病理改变较对照组显著,两组小鼠体重对于实验影响无显著性差异,AR组的血清IgE和IL-14浓度高于对照组($P < 0.05$),AR组鼻黏膜IL-14基因表达高于对照组($P < 0.05$)。结论 体内的表达水平可以一定程度上反映AR的严重程度。

关键词:鼻炎,变应性,季节性;白细胞介素14;动物实验

中图分类号:R765.21 文献标识码:A 文章编号:1001-5817(2022)03-0330-06

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2022.03.005

Experimental study of IL-14 expression in mice with allergic rhinitis

Li Rongrong^{1,2}, Qu Shenhong², Zhang Shaojie², Weng Jingjin²,
Huang Xueying², Zhong Ziling², Zheng Shaochuan^{1,2}

(1. Graduate School, Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China;
(2. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, Guangxi, China)

Abstract: **Objective** To investigate whether the course of AR (allergic rhinitis) affects the expression of IL-14 by observing the behavioral and histopathological changes of AR mice, and detecting the concentration of serum IL-14 and specific immunoglobulin E (IgE) in type I allergy and the expression level of IL-14 in nasal mucosa. **Methods** BALB/c mice were divided into the AR group and the control group. Behavioral and nasal histopathological changes were observed, IgE and IL-14 concentrations were detected by ELISA, and IL-14 gene expression was detected by PCR. **Results** The symptoms of scratching the nose ($P < 0.01$) and sneezing ($P < 0.001$) of mice in the AR group were more serious than those in the control group. The pathological changes in the AR group were more significant than those in the control group. There was no significant difference in the influence of body weight of mice on the experiment between two groups. Serum IgE and IL-14 concentrations in the AR group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). The expression of IL-14 gene in nasal mucosa of the AR group was higher than that of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The expression level *in vivo* can reflect the severity of AR to some extent.

Key words: rhinitis, allergic, seasonal; interleukin 14; experiments on animals

基金项目:国家自然科学基金项目(81960186)

第一作者简介:李荣荣(1994-),女,在读硕士研究生,研究方向:变应性鼻炎,E-mail:18706709965@163.com

通讯作者简介:瞿申红(1975-),男,博士,主任医师,研究方向:耳鼻咽喉颅底疾病,E-mail:2510243342@qq.com

变应性鼻炎 (allergic rhinitis, AR) 是耳鼻咽喉头颈科的常见病多发病之一, 是发生在鼻黏膜的慢性炎症^[1], 由免疫球蛋白 E 介导的 I 型变态反应性疾病。AR 发病机制复杂, 与多种免疫细胞和细胞因子密切相关^[2-4], 1 型辅助 T 细胞 (type 1 helper cells, Th1) 和调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Treg) 减少, 2 型辅助 T 细胞 (type 2 helper cells, Th2) 和 17 型辅助 T 细胞 (type 17 helper cells, Th17) 细胞增多, 以及 Th1/Th2 比例降低均是 AR 的特征性表现^[5-7]。目前已有大量研究证实 AR 中 Th2 分泌的细胞因子 IL-4、IL-5 和 IL-13 等升高与 AR 临床症状呈正相关, 并对 AR 的诊断有重要指导意义^[6, 8-9], 同时在靶向治疗自身免疫病、过敏性免疫紊乱性疾病中也有卓越成效。IL-14 也是一种重要细胞因子, 又称高分子量 B 细胞生长因子 (high molecular weight B cell growth factor, HMW-BCGF), 主要是由 T 淋巴细胞产生, 可诱导活化 B 细胞的增殖, 但对静止的 B 细胞无刺激作用^[10], 目前与 IL-14 有关的研究大多是自身免疫疾病

和肿瘤^[11], 此次研究通过动物实验, 探讨在 AR 的发病过程中, IL-14 在小鼠的血清和鼻黏膜中表达是否有改变。

1 材料与方法

1.1 实验动物 由湖南长沙天勤生物技术有限公司 (实验动物生产许可证号: SCXK 湘 2019-0014) 提供 20 只 5 周龄的 BALB/c 小鼠, 体重约为 15~18 g, 接收小鼠后饲养于广西医科大学 SPF 级动物实验室 (实验动物生产许可证号: SCXK 桂 2020-0003), 在饲养实验动物前经过正规申请及审批 (实验动物使用许可证号: SYXK 桂 2020-0004)。饲养条件: 独立通风系统, 温度控制在 20~26 °C, 鼠笼及实验室相对湿度 40%~70%, 昼夜明暗交替时间为 12 h, 小鼠根据生理需求自行摄食及饮水 (无菌饲料及无菌水), 由专业饲养人员进行更换鼠笼垫料、添加饲料及饮用水, SPF 级实验室每周进行一次彻底的清洁消毒。

1.2 实验试剂和器材 见表 1。

表 1 实验试剂及耗材

试剂及耗材名称	生产公司
1×磷酸缓冲盐溶液 (PBS)	北京索莱宝有限公司
卵清蛋白 (OVA)	美国 Sigma 公司
氢氧化铝和氢氧化镁混合液	美国 Thermo Scientific 公司
4% 多聚甲醛	广州赛国生物科技有限责任公司
Trizol reagent	美国 Thermo Fisher Scientific 公司
异丙醇	天津市富宇精细化工有限公司
无水乙醇	成都市科隆化学品有限公司
DEPC 处理水 (无 DNA/RNA 酶)	大连美仑生物技术有限公司
荧光定量 PCR 试剂盒	大连 TaKaRa 公司
总 RNA 逆转录试剂盒	大连 TaKaRa 公司
苏木素-伊红染色试剂盒	美国 Sigma 公司
小鼠 IL-14 ELISA Kit	武汉菲恩生物工程有限公司
小鼠 IgE ELISA Kit	武汉菲恩生物工程有限公司
超纯水制备系统	美国 Millipore
超纯水仪	四川优普超纯科技有限公司
超微量核酸测定仪	美国 Thermo Nano Drop
基因扩增仪	珠海黑马医疗器械有限公司
实时荧光定量 PCR 仪器	美国 Applied Biosystems 公司
低温高速离心机	美国 Thermo Scientific 公司
移液枪 (2.5 μL, 10 μL, 20 μL, 200 μL, 1000 μL)	德国 Eppendorf 公司

1.3 实验方法

1.3.1 模型建立 饲养于 SPF 级的 BALB/c 小鼠进行分组造模, AR 组和对照组各 10 只, 分别于开始造模的第 0 天、第 7 天、第 14 天腹腔注射 150 μL PBS+25 μL OVA+25 μL 氢氧化铝和氢氧化镁混合液进行基础致敏, 然后于第 21~25 天以 1% OVA 连续 5 d 滴

鼻激发, 每天 1 次, 每侧鼻腔 5 μL。对照组用等量的 PBS 替换进行基础致敏和激发。

1.3.2 行为学观察 在最后一次激发之后用电子称对每只小鼠进行称重并在尾部标记编号, 然后双盲法观察小鼠的行为学变化, 每只小鼠观察 30 min, 分别记录小鼠抓鼻、打喷嚏的次数。

1.3.3 内眦静脉采集及 ELISA 检测 在观察行为学后 12 h 之内用 0.3% 戊巴比妥钠进行腹腔注射麻醉,然后利用真空采血针取内眦静脉血,室温静置 1 h,待血液分层后离心(3 000 r/min, 10 min, 4 °C),吸取上清至干净 EP 管保存于 -80 °C 冰箱待用,使用 IgE 和 IL-14 ELISA 试剂盒检测血清 IgE 和 IL-14,每个标准品和样本均设置副孔,酶标仪在吸光度 450 nm 进行检测。

1.3.4 鼻组织切片 酒精棉球消毒小鼠胸腹部,沿肋缘做“倒 V”形切口,逐层剪开皮肤、肌层,暴露膈肌,仔细分离膈肌与周围组织,保护心脏及大血管,剪开膈肌,沿着胸骨外侧做纵切口,充分暴露胸腔内的肝脏、肺脏以及大血管,解剖出左心室和右心耳,眼科剪剪开右心耳,使用灌注装置从左心室进针,先用 PBS 灌注全身置换血液,至灌注液由鲜红血液变为无色液体,再用 4% 多聚甲醛灌注至全身僵硬,将小鼠断颈,剔除鼻部周围皮毛和软组织结构,仅保留小鼠鼻前部约 1 cm 范围内的鼻骨组织和鼻腔内黏膜等组织,加入 4% 多聚甲醛浸没,在 4 °C 条件下过夜,次日换 EDTA 脱钙液浸没,隔日换液,直至第 7 天鼻骨组织透明、质软,再依次进行脱水、透明、包埋、切片、烘干、脱腊、HE 染色及封片等处理。

1.3.5 剥离鼻黏膜及基因扩增 剥离小鼠鼻黏膜组织,运用 Trizol 法提取鼻黏膜 RNA。首先去除基因组 DNA 杂质,分别加入以下试剂:5 × gDNA Eraser Buffer, 2.0 μL; gDNA Eraser, 1.0 μL,使用基因扩增仪设置程序,条件为 42 °C, 2 min;然后逆转录为 cDNA,再加入 PrimeScript RT Enzyme Mix I, 1.0 μL; RT Primer Mix, 1.0 μL; 5 × PrimeScript Buffer 2, 4.0 μL; RNase Free dH₂O, 4.0 μL,体系中总体积为 20.0 μL,在基因扩增仪设置程序,37 °C 反应 15 min, 85 °C 反应 5 s。然后进行扩增,配备反应体系:PCR Forward Primer 和 PCR Reverse Primer 各 0.8 μL, cD-

NA 模板, 2.0 μL; DEPC 无酶水, 6.0 μL; ROX Reference Dye II(50X), 0.4 μL; TB Green Premix Ex Taq II(Tli RNaseH Plus)(2X), 10.0 μL,反应体系总共 20.0 μL;运用实验室所配备仪器 Applied Biosystems 7500 Real Time PCR System 设置条件进行扩增基因:①第一步进行预变性:95 °C 反应 30 s, 1 个循环;② PCR 反应:95 °C 反应 5 s, 60 °C 反应 34 s(当进行 miRNA 扩增时设置为 31 s),一共 40 个循环;③95 °C 反应 15 s, 60 °C 反应 1 min, 95 °C 反应 15 s, 60 °C 反应 15 s, 1 个循环。运用 2^{-ΔΔCT}法统计分析 AR 小鼠与对照组小鼠鼻黏膜的 IL-14 基因表达量,此次实验所用引物,见表 2。

表 2 PCR 所用引物序列

基因名称	引物序列
IL-14-F	5'-TCTGGCCTTGCAGATCACAAT-3'
IL-14-R	5'-CTTTAGCTCGAGCCCCCTC-3'
GADPH-F	5'-TGTGTCCGTCGTGGATCTGA-3'
GADPH-R	5'-TTGCTGTTGAAGTCGCAGGAG-3'

1.4 统计学方法 实验数据采用 SPSS 25.0 软件进行分析。表内计量资料数据描述满足正态分布的集中趋势以($\bar{x} \pm s$)表示,非正态分布的用 [$M(P_{25} \sim P_{75})$]表示集中趋势。对统计资料进行正态性检验,如符合正态分布数据则采用 t 检验,对于非正态分布的实验数据,进行 Mann Whitney U 检验。当 $P < 0.05$ 认为组间差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 小鼠行为学观察 最后一次激发后双盲法观察记录 30 min 内小鼠抓鼻、打喷嚏次数,AR 组小鼠和对照组小鼠体重无明显差异($P > 0.05$),故体重对实验指标无明显影响,两组间有可比性;抓鼻次数差异有统计学意义($P < 0.01$),打喷嚏次数差异亦有统计学差异($P < 0.01$),见表 3。

表 3 各组小鼠体重及行为学表现比较

组别	n	体重/g	抓鼻/次	喷嚏/次
AR 组	10	20.500(20.000~21.625)	105.000(86.500~130.750)	13.000(10.000~17.500)
对照组	10	20.950(20.600~21.750)	17.000(14.000~22.500)	2.500(1.000~3.000)
Z		-1.175	-3.332	-3.808
P		0.240	<0.01	<0.01

注:表内计量资料体重、抓鼻和喷嚏均非正态分布,用 [$M(P_{25} \sim P_{75})$]表示集中趋势,统计方法用 Mann Whitney U 检验, $P < 0.05$ 认为有统计学意义。

2.2 小鼠鼻部组织病理切片 对照组鼻黏膜上皮细胞及纤毛完整,排列整齐,纤毛有节律的摆动有助于分泌物顺利排出,杯状细胞分泌黏液保持鼻黏膜湿度,镜下可见少许嗜酸性粒细胞浸润,见图 1A。AR 组由于

过敏原的长期反复刺激,鼻黏膜发生慢性病变,鼻黏膜上皮细胞的微观结构紊乱,柱状细胞参差不齐,纤毛结构缺损紊乱,并且镜下可见大量紫红色的嗜酸性粒细胞浸润,见图 1B、图 1C。

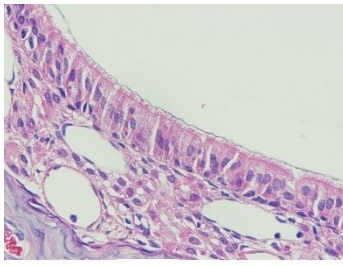


图 1A

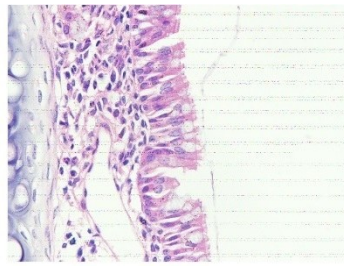


图 1B

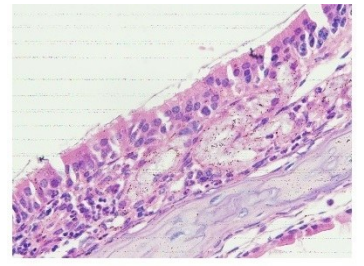
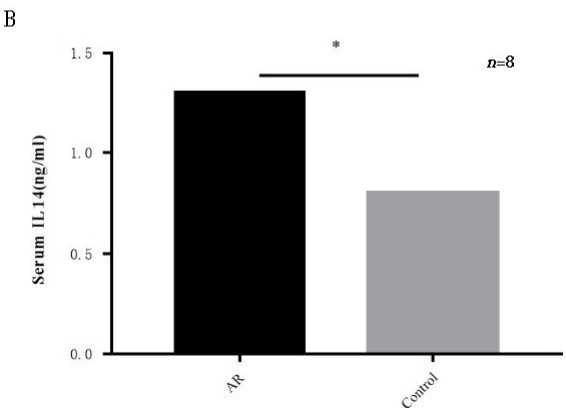
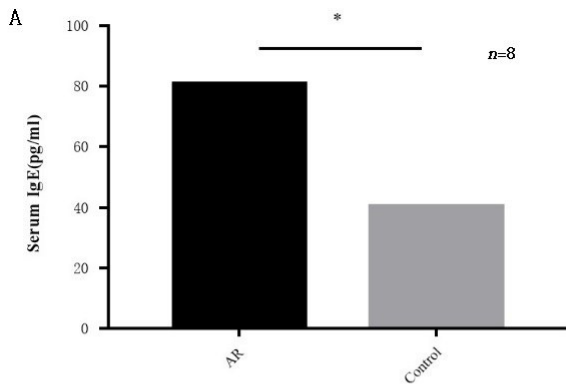


图 1C

图 1A: 对照组小鼠鼻黏膜病理切片, 可见少量嗜酸性粒细胞浸润, 纤毛完整, 排列整齐;
图 1B、图 1C: 实验组小鼠鼻黏膜切片可见大量嗜酸性粒细胞浸润, 纤毛结构紊乱、缺损, 上皮细胞参差不齐。

图 1 小鼠鼻部组织病理切片 HE 染色($\times 100$)

2.3 小鼠血清 IgE 和 IL-14 浓度 根据血清 IgE 和 IL-14 浓度, 计算得出每个样本浓度, 利用 SPSS 25.0 进行正态分布检验, 得出该数据酶标仪检测每个样本 OD450 吸光符合正态分布, 行独立样本 t 检验统计学分析得出 AR 组血清的 IgE 平均浓度较对照组升高, 差异有统计学意义 ($P = 0.024$), 如图 2A 所示; AR 组血清的 IL-14 浓度亦较对照组升高, 差异具有统计学意义 ($P = 0.029$), 如图 2B 所示。



* $P < 0.05$ 。

图 2 小鼠血清 IgE 和 IL-14 浓度

2.4 小鼠鼻黏膜 IL-14 表达量 利用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ (Livak) 公式计算得出两组小鼠鼻黏膜中 IL-14 的相对表达量, 可以得出 AR 组相比对照组小鼠鼻黏膜的 IL-14

基因表达量明显升高, 并且两组间差异具有统计学意义 ($P = 0.015$), 如图 3 所示。

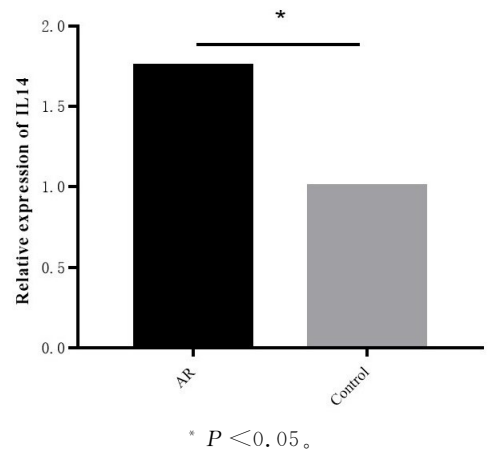


图 3 小鼠鼻黏膜 IL-14 相对表达量

3 讨论

AR 是以鼻痒、喷嚏、水样涕及鼻塞等临床症状为主的一种鼻部慢性炎症^[12]。随着化工业的飞速发展和人们生活习惯的改变, 免疫系统疾病的发病率逐年增加^[13], AR 的发病率也呈逐年增长趋势^[14], 已经成为全球性的公共健康问题, 严重影响患者的生活、工作和学习, 不仅增加家庭负担, 同时加重医疗资源的损耗^[15], 儿童的免疫系统尚未发育完善, 是 AR 的高发群体^[16]。

AR 的发病主要与遗传和环境密切相关。在免疫性疾病中起重要作用的是表观遗传学^[17-18], 是指在不改变基因序列的碱基数量及排序的前提下, 由环境因素影响后可使相关的表型遗传至下一代^[15], 再者, AR 本身就是与环境密切相关的疾病, 使得环境与表观遗传学因素相互促进疾病的发展^[18-20]。作为 I 型变态反应的典型代表的 AR, 主要以 CD4+T 细胞中的 Th1、Th2、Th17 和 Treg 亚群为主发生免疫应答^[7, 21], 以及 IL-2 和 IFN- γ 等典型的 Th1 类细胞因子^[22], 代表性的 Th2 类细胞因子 IL-4、IL-5 和 IL-13 等^[8, 23]。同时 AR

还激活 B 型淋巴细胞为浆细胞,然后合成并释放 IgE^[16]。

IL-14 是一种主要由活化的 T 淋巴细胞、滤泡树突状细胞 (follicular dendritic cells, FDC) 和一些恶性 B 淋巴瘤细胞产生,对活化的 B 淋巴细胞有刺激作用的细胞因子^[24],IL-14 是由 IL-14 基因正向链上的 3~10 外显子编码的细胞因子^[10]。有研究者认为 IL-14 可以选择性地作用于记忆 B 细胞来增强免疫记忆,通过将低亲和力自身反应性转化为高亲和力记忆 B 细胞来诱导免疫反应^[25],有转基因小鼠实验和临床实验发现 IL-14 在促进抗体产生、B 细胞生长和存活以及 B 细胞记忆中起着重要作用^[26]。近年来,大量动物实验和临床实验研究发现 IL-14 是一种与系统性红斑狼疮、伯基特淋巴瘤以及原发性干燥综合征等自身免疫病和肿瘤疾病的特异性抗体联系紧密的细胞因子^[27]。也有研究发现 IL-14 可以诱导 IFN- α 的产生,而不是 IFN- γ ,而 IFN- α 属于 I 型干扰素,主要参与机体抗病毒、抗肿瘤和免疫调节过程,而 IFN- γ 属于 II 型干扰素,IFN- γ 可诱导病毒感染的细胞表达病毒抗原,增加免疫系统识别和杀伤感染细胞的能力,还可作为免疫佐剂参与机体的免疫反应,其抗病毒作用弱于 I 型干扰素^[28],IFN- α 在过敏性疾病、狼疮性肾炎以及肝炎等感染性疾病中,过敏性紫癜以及 IFN- α 过敏患者进行抗过敏治疗后症状及 IgE、IL-4、IFN- α 均有下降,IL-2 升高^[29-30],由此推断 IL-14 可能通过 T 淋巴细胞分泌,调节 B 淋巴细胞活性,同时可以诱导 IFN- α 生成,对免疫系统疾病发挥调节和影响。

本研究认为 IL-14 发挥着联系 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞之间的桥梁作用,并且还可以诱导 I 型干扰素 IFN- α 的生成,参与机体免疫系统的反应与调节,而 AR 就是一种与天然免疫和获得性免疫均相关的免疫系统疾病。本研究通过建立 BALB/c 小鼠 AR 动物实验来探究 IL-14 在 AR 中的变化趋势,通过观察小鼠抓鼻和喷嚏的行为学改变发现,AR 组的过敏症状更加明显,同时,AR 组的鼻黏膜组织病理学中嗜酸性粒细胞浸润数量和纤毛上皮的破坏较对照组更严重。除这些主观性的观察之外,还进行检测小鼠血清中 IgE 浓度和 IL-14 浓度,IgE 作为 I 型变态反应的特异性免疫球蛋白,在 AR 组的小鼠血清中浓度显著高于对照组,AR 组小鼠血清的 IL-14 的浓度相比对照组亦明显升高,IL-14 在血清中的存在形式是蛋白质分子,同时在基因水平进行研究,通过扩增小鼠鼻黏膜 IL-14 发现,在 AR 组小鼠的鼻黏膜中 IL-14 的相对表达量较对照组增加。

因此,可以初步猜测 IL-14 可能是先由 T 淋巴细胞合成和分泌,然后 IL-14 激活 B 淋巴细胞为浆细胞,

浆细胞进行分泌 IgE,进而参与 AR 的发病过程。本实验研究初步探讨了 IL-14 在变应性鼻炎小鼠中的表达变化,随着近年来单克隆抗体在基础科研和检验技术中的发展和应用^[31],未来可以通过此项技术进一步探究 IL-14 在 AR 等免疫系统疾病中更深层面的作用和机制。

参考文献:

- [1] EIFAN A O, DURHAM S R. Pathogenesis of rhinitis[J]. Clin Exp Allergy, 2016, 46(9): 1139-1151.
- [2] CALLENDER L A, SCHROTH J, CARROLL E C, et al. GATA3 induces mitochondrial biogenesis in primary human CD4⁺ T cells during DNA damage[J]. Nat Com, 2021, 12(1): 3379.
- [3] RITTER M, NDONGMO W P C, NJOUENDOU A J, et al. Mansonella perstans microfilaremic individuals are characterized by enhanced type 2 helper T and regulatory T and B cell subsets and dampened systemic innate and adaptive immune responses[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2018, 12(1): e0006184.
- [4] MUEHLING L M, LAWRENCE M G, WOODFOLK J A. Pathogenic CD4⁺ T cells in patients with asthma[J]. J Allergy Clin Immunol, 2017, 140(6): 1523-1540.
- [5] DALLOUL Z, BEST M, CHENUET P, et al. Bromodomain and extraterminal (BET) protein inhibition of IgG/IgE production in murine B cells is counter-balanced by a strong Th2 bias[J]. Clin Transl Immunology, 2021, 10(6): e1280.
- [6] KIM S H, HONG J H, YANG W K, et al. *Cryptotympana pustulata* extract and its main active component, oleic acid, inhibit ovalbumin-induced allergic airway inflammation through inhibition of Th2/GATA-3 and interleukin-17/ROR γ t signaling pathways in asthmatic mice[J]. Molecules, 2021, 26(7): 1854.
- [7] 彭林峰, 桂雄斌, 王明刚, 等. Treg/Th17 在变应性鼻炎发病机制中作用的研究进展[J]. 广西医学, 2021, 43(7): 868-871.
- [8] ZHOU F W, LIU P Q, 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): 42.
- [9] CHEN F, HE D Y, YAN B L. Apigenin attenuates allergic responses of ovalbumin-induced allergic rhinitis through modulation of Th1/Th2 responses in experimental mice [J]. Dose Response, 2020, 18(1): 1559325820904799.
- [10] PENG X D, ZHOU C H, WEI D P, et al. Characteristics of a novel monoclonal antibody against interleukin-14 α [J]. Hybridoma (Larchmt), 2009, 28(4): 235-239.
- [11] SHEN L, ZHANG C J, WANG T, et al. Development of

- autoimmunity in IL-14 α -transgenic mice[J]. *J Immunol*, 2006, 177(8):5676-5686.
- [12] JANOSOVA V, CALKOVSKY V, PEDAN H, et al. Phosphodiesterase 4 inhibitors in allergic rhinitis/rhinosinusitis[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11:1135.
- [13] SULTÉSZ M, HORVÁTH A, MOLNÁR D, et al. Prevalence of allergic rhinitis, related comorbidities and risk factors in schoolchildren[J]. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2020, 16(1):98.
- [14] CLARK H, GRANELL R, CURTIN J A, et al. Differential associations of allergic disease genetic variants with developmental profiles of eczema, wheeze and rhinitis[J]. *Clin Exp Allergy*, 2019, 49(11):1475-1486.
- [15] HOYTE F C L, NELSON H S. Recent advances in allergic rhinitis[J]. *F1000 Res*, 2018, 7: F1000 Faculty Rev-1333.
- [16] SCHULER IV C F, MONTEJO J M. Allergic rhinitis in children and adolescents[J]. *Pediatr Clin North Am*, 2019, 66(5):981-993.
- [17] MORIN A, MCKENNAN C G, PEDERSEN C T, et al. Epigenetic landscape links upper airway microbiota in infancy with allergic rhinitis at 6 years of age[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 146(6):1358-1366.
- [18] 朱栋, 何翔, 李国平. 变应性鼻炎表观遗传学[J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2021, 15(1):64-68.
- [19] 陈静, 程雷. 变应性鼻炎的变应原组分诊断[J]. *中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志*, 2021, 29(3):161-162.
- [20] 郭志强. 环境因素在变应性鼻炎发病中的作用[J]. *国际耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2021, 45(3):149-152.
- [21] WANG J, ZHANG Y, LI H, et al. Immune effects of miRNA and Th17 cells on beta-Lg allergy in dietary milk based on mouse model[J]. *Saudi J Biol Sci*, 2020, 27(12):3442-3448.
- [22] BAL S M, BERNINK J H, NAGASAWA M, et al. IL-1 β , IL-4 and IL-12 control the fate of group 2 innate lymphoid cells in human airway inflammation in the lungs[J]. *Nat Immunol*, 2016, 17(6):636-645.
- [23] MITAMURA Y, NUNOMURA S, NANRI Y, et al. Hierarchical control of interleukin 13 (IL-13) signals in lung fibroblasts by STAT6 and SOX11[J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(38):14646-14658.
- [24] AMBRUS J L J, FAUCI A S. Human B lymphoma cell line producing B cell growth factor[J]. *J Clin Invest*, 1985, 75(2):732-739.
- [25] SHEN L, SURESH L, LI H, et al. IL-14 α , the nexus for primary Sjögren's disease in mice and humans[J]. *Clin Immunol*, 2009, 130(3):304-312.
- [26] LECA N, LAFTAVI M, SHEN L, et al. Regulation of human interleukin 14 transcription in vitro and in vivo after renal transplantation[J]. *Transplantation*, 2008, 86(2):336-341.
- [27] XIAN Z H, FU D H, LIU S, et al. Association between B Cell growth factors and primary sjögren's syndrome-related autoantibodies in patients with non-hodgkin's lymphoma[J]. *J Immunol Res*, 2019:7627384.
- [28] 高佩, 鸭 IFN α -IFN γ -IFN α -IL18 基因的融合表达及其生物学活性研究[D]. 广州: 华南农业大学, 2016.
- [29] 李娅, 王昕. 肌肉注射重组人干扰素- α 1b 致过敏性休克与急性重症荨麻疹[J]. *药物不良反应杂志*, 2017, 19(4):302-303.
- [30] 栗丽. 狼疮性肾炎患者血清 LL-37、IFN- α 及 IL-17 表达水平及其意义[D]. 大连: 大连医科大学, 2017.
- [31] TOMAZIC P V, LANG-LOIDOLT D. Current and emerging pharmacotherapy for pediatric allergic rhinitis[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2021, 22(7):849-855.

收稿日期: 2021-12-17; 修回日期: 2022-05-23

(上接第 319 页)

- [13] 谭轼, 孙卫兵, 蔡晓冰, 等. 尺桡骨骨折患者维生素 D、骨源性碱性磷酸酶含量与骨折愈合速度的相关性研究[J]. *实用临床医药杂志*, 2020, 24(10):96-98.
- [14] 李兰, 杨一秋, 解继胜. 去卵巢小鼠绝经后骨质疏松模型的建立和综合评定[J]. *右江民族医学院学报*, 2021, 43(1):6-10.
- [15] 张英, 袁月, 孙富丽. 成骨细胞胞内胞外碱性磷酸酶含量比较[J]. *中国医科大学学报*, 2011, 40(10):874-876, 884.
- [16] 马忠平, 杨云, 张志峰, 等. 芝麻素通过 Wnt/ β -catenin 通路调控大鼠骨髓间充质干细胞成骨细胞分化预防骨质疏松的作用研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2021, 27(1):50-54, 59.

收稿日期: 2022-03-17; 修回日期: 2022-03-21