

变应性鼻炎患儿血清 IL-33, ST2 水平及 IL-33 基因 rs3939286 G/A 位点多态性与疾病程度相关性分析

林李娜^a, 何 微^a, 刘国栋^b, 凌秀婷^b, 王小青^a, 梁玉玲^a, 王晶晶^a, 梁丕凤^a

(深圳市龙华区人民医院 a. 全科门诊; b. 检验科, 广东深圳 518109)

摘要: **目的** 分析变应性鼻炎 (allergic rhinitis, AR) 患儿血清白细胞介素-33 (interleukin-33, IL-33)、特异性受体肿瘤发生抑制蛋白 2 (specific receptor suppression of tumorigenicity 2, ST2) 水平及 IL-33 基因 rs3939286 G/A 位点单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 与疾病程度的相关性。**方法** 收集 2020 年 3 月~2021 年 6 月深圳市龙华区人民医院 AR 确诊患儿 135 例作为 AR 组, 体检健康儿童 116 例作为对照组。分别检测血清 IL-33 和 ST2 水平, 同时对 IL-33 基因 rs3939286 G/A 位点 SNP 进行分析。**结果** AR 组 IL-33 和 ST2 水平 (251.67 ± 39.15 pg/ml, 5.23 ± 0.29 pg/ml) 明显高于对照组 (108.24 ± 20.63 pg/ml, 2.06 ± 0.11 pg/ml), 差异有统计学意义 ($t=7.3416, 8.0197$, 均 $P < 0.05$)。中-重度 AR 患儿 IL-33 和 ST2 水平 (374.95 ± 58.32 pg/ml, 7.98 ± 0.54 pg/ml) 明显高于轻度 AR (164.28 ± 30.37 pg/ml, 3.28 ± 0.17 pg/ml), 差异有统计学意义 ($t=7.6027, 8.3150$, 均 $P < 0.05$)。AR 组 IL-33 基因 rs3939286 G/A 位点 AA 基因型和 A 等位基因频率 (55.56%, 70.74%) 明显高于对照组 (24.14%, 38.36%), 差异有统计学意义 ($\chi^2=6.2184, 5.3092$, 均 $P < 0.05$)。中-重度 AR 患儿 IL-33 基因 rs3939286 G/A 位点 AA 基因型和 A 等位基因频率 (73.42%, 84.18%) 明显高于轻度 AR 患儿 (44.65%, 62.50%), 差异有统计学意义 ($\chi^2=4.9023, 3.9814$, 均 $P < 0.05$)。AA 基因型 AR 患儿血清 IL-33 水平 (303.12 ± 41.60 pg/ml) 明显高于 AG 基因型 (214.38 ± 33.15 pg/ml), 而 AG 基因型明显高于 GG 基因型 (129.06 ± 23.78 pg/ml), 不同基因型差异有统计学意义 ($\chi^2=3.5054, P=0.0394$)。**结论** AR 患儿 IL-33 和 ST2 水平明显升高, 与疾病程度有关。同时 AR 患儿 IL-33 基因 rs3939286 G/A 位点存在多态性, 不同基因型 IL-33 水平存在明显差异, 其中 AA 基因型 IL-33 水平最高, 与 AR 患儿发病存在一定相关性。

关键词: 白细胞介素-33; 特异性受体肿瘤发生抑制蛋白 2; 单核苷酸多态性; 变应性鼻炎

中图分类号: R765.21; R392.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2022) 03-127-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2021.03.027

Correlation Analysis between the Levels of IL-33, ST2 and Polymorphism of IL-33 Gene rs3939286 G/A and Different Degree of Allergic Rhinitis in Children

LIN Li-na^a, HE Wei^a, LIU Guo-dong^b, LING Xiu-ting^b, WANG Xiao-qing^a, LIANG Yu-ling^a,

WANG Jing-jing^a, LIANG Pi-feng^a (a. Department of General Clinic; b. Department of Clinical Laboratory, Shenzhen Longhua District People's Hospital, Guangdong Shenzhen 518109, China)

Abstract: Objective To analyze the correlation of interleukin-33 (IL-33) and specific receptor suppression of tumorigenicity 2 (ST2) levels, single nucleotide polymorphism (SNP) of IL-33 gene rs3939286 G/A locus and allergic rhinitis (AR) in children with different degrees. **Methods** 135 children with AR in Shenzhen Longhua District People's Hospital from March 2020 to June 2021 were selected as AR group, and 116 healthy children were selected as control group. The levels of IL-33 and ST2 in serum were detected, and SNP of IL-33 gene rs3939286 G/A locus was analyzed. **Results** The levels of IL-33 and ST2 in AR group (251.67 ± 39.15 pg/ml, 5.23 ± 0.29 pg/ml) were significantly higher than (108.24 ± 20.63 pg/ml, 2.06 ± 0.11 pg/ml) in control group, the differences were statistically significant ($t=7.3416, 8.0197$, all $P < 0.05$). The levels of IL-33 and ST2 in moderate-severe AR children (374.95 ± 58.32 pg/ml, 7.98 ± 0.54 pg/ml) were significantly higher than (164.28 ± 30.37 pg/ml, 3.28 ± 0.17 pg/ml) in mild AR children, and the differences were statistically significant ($t=7.6027, 8.3150$, all $P < 0.05$). The AA genotype and A allele frequency of IL-33 gene rs3939286 G/A locus in AR group (55.56%, 70.74%) were significantly higher than (24.14%, 38.36%) in control group, the differences were statistically significant ($\chi^2=6.2184, 5.3092$, all $P < 0.05$). The AA genotype and A allele frequency (73.42%, 84.18%) of IL-33 gene rs3939286 G/A locus in children with moderate to severe AR were significantly higher than in children with mild AR (44.65%, 62.50%), and the differences were statistically significant ($\chi^2=4.9023, 3.9814$, all $P < 0.05$). The level of IL-33 in AR children with AA genotype (303.12 ± 41.60 pg/ml) was significantly

higher than that of AG genotype ($214.38 \pm 33.15\text{pg/ml}$), while AG genotype was significantly higher than that of GG genotype ($129.06 \pm 23.78\text{pg/ml}$), and there were significant differences among different genotypes ($\chi^2=3.5054, P=0.0394$). **Conclusion** The levels of IL-33 and ST2 in AR children are significantly increased, which was related to the severity of the disease. At the same time, there was polymorphism in IL-33 gene rs3939286 G/A locus in AR children, and there were significant differences in IL-33 levels among different genotypes, among which AA genotype had the highest IL-33 level, which was correlated with the incidence of AR.

Keywords: interleukin-33; specific receptor suppression of tumorigenicity 2; single nucleotide polymorphism; allergic rhinitis

变应性鼻炎 (allergic rhinitis, AR) 是机体接触变应原后主要由免疫球蛋白 E (immunoglobulin E, IgE) 介导所引起的一种鼻黏膜非感染性炎症性疾病^[1-2]。有研究表明, AR 是由基因与环境互相作用而诱发的一种多因素疾病, 其中基因多态性在 AR 发病中发挥了重要的作用^[3]。白细胞介素-33 (interleukin-33, IL-33) 是最新发现的一种细胞调控因子, 多种组织及细胞中广泛存在。同时有研究表明, IL-33 基因多个位点存在多态性, 与过敏性、自身免疫性及多种炎症等疾病的发生有关^[4-6]。特异性受体肿瘤发生抑制蛋白 2 (specific receptor suppression of tumorigenicity 2, ST2) 是 IL-33 的一种特异性跨膜受体, 主要存在于辅助型 T 细胞 2 (T helper 2 cell, Th2)、肥大细胞及嗜酸性粒细胞等免疫细胞中, 与 IL-33 结合后可导致细胞活化, 从而参与过敏性和自身免疫性等多种疾病的发生与发展^[7-9]。AR 患者血清 IL-33 水平表达情况已见少数报道^[10], 但其基因多态性在 AR 发病中的作用机制及与 IL-33 水平的相关性未见报道。为此, 本研究对 AR 患儿和健康儿童 IL-33 及 ST2 水平及 IL-33 基因 rs3939286 G/A 位点 SNP 与疾病程度进行了对比分析, 现报道如下。

1 材料与方法

1.1 研究对象 收集 2020 年 3 月 ~ 2021 年 6 月深圳市龙华区人民医院 AR 确诊患儿 135 例作为 AR 组, 年龄 5 ~ 12 岁, 平均年龄 7.16 ± 2.39 岁; 其中男性 79 例, 女性 56 例。纳入标准: ① AR 患儿均符合《儿童过敏性鼻炎诊疗-临床实践指南》^[11] 诊断标准, 并根据病情程度分为轻度 AR 患儿 ($n=56$) 和中-重度 AR 患儿 ($n=79$); ② 患儿及家属均知情同意; ③ 变应原点刺实验阳性或特异性 IgE 阳性者; ④ 1 个月以上未服抗组胺、激素等药物者。排除标准: ① 伴有其它鼻部疾病者; ② 伴有严重实质器官疾病者; ③ 伴有其它免疫系统疾病者; ④ 不愿参与者。同时选取体检健康儿童 116 例作为对照组, 年龄 4~13 岁, 平均年龄 6.85 ± 2.78 岁, 体检均未见明显异常; 其中男性 69 例, 女性 47 例。确保两组的年龄、男女人数比例等一般性资料差异无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 仪器与试剂 IL-33 和 ST2 酶联免疫试剂盒(上

海江莱生物科技有限公司), AE275 酶联免疫分析仪(深圳市爱康生物科技有限公司), 脱氧核糖核酸 (deoxyribonucleic acid, DNA) 全血基因组提取试剂盒(深圳亚能生物科技有限公司)。

1.3 方法

1.3.1 IL-33 和 ST2 水平测定: 采集 2.0 ~ 3.0ml 不抗凝静脉血, 室温 30min 后分离血清, 3 500r/min 离心 5min, 采用酶联免疫吸附法 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 对 IL-33 和 ST2 水平检测。所有操作按仪器和试剂盒说明书进行。

1.3.2 DNA 提取: 抽取 2.0~3.0ml 乙二胺四乙酸二钾 (ethylenediamine tetraacetic acid dipotassium, EDTA-2K) 抗凝静脉全血, 运用 DNA 提取试剂盒提取全血基因组 DNA, 并将合格的 DNA 提取物储于 -20°C 备用。

1.3.3 IL-33 基因 rs3939286 G/A 位点 SNP 分析: 利用限制性片段长度多态性-聚合酶链反应 (restriction fragment length polymorphism-polymerase chain reaction, RFIP-PCR) 法对 IL-33 基因 rs3939286 G/A 位点 SNP 进行分析, 具体操作参考文献 [5, 12]。

1.4 统计学分析 采用 SPSS20.0 软件。计量资料以均值 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用 t 检验; 计数资料以率 (%) 表示, 两组间比较采用 χ^2 检验; 遗传平衡采用 Hardy-Weinberg 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

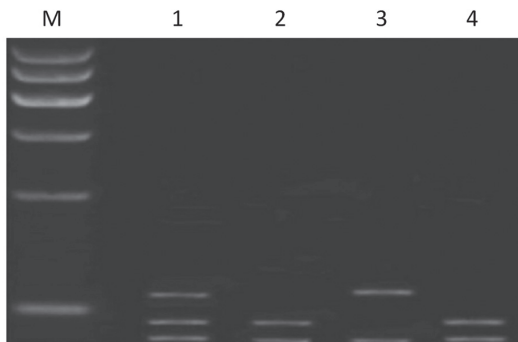
2 结果

2.1 两组 IL-33 和 ST2 水平比较 AR 组 IL-33 和 ST2 水平分别为 $251.67 \pm 39.15\text{pg/ml}$, $5.23 \pm 0.29\text{pg/ml}$, 明显高于对照组 ($108.24 \pm 20.63\text{pg/ml}$, $2.06 \pm 0.11\text{pg/ml}$), 差异均有统计学意义 ($t=7.3416, 8.0197, P=0.0295, 0.0273$)。

2.2 不同程度 AR 患儿 IL-33 和 ST2 水平比较 中-重度 AR 患儿 IL-33 和 ST2 水平分别为 $374.95 \pm 58.32\text{pg/ml}$, $7.98 \pm 0.54\text{pg/ml}$, 明显高于轻度 AR 患儿 ($164.28 \pm 30.37\text{pg/ml}$, $3.28 \pm 0.17\text{pg/ml}$), 差异均有统计学意义 ($t=7.6027, 8.3150, P=0.0274, 0.0251$)。

2.3 电泳图 见图 1。AR 组和对照组 IL-33 基因 rs3939286 G/A 位点 SNP 均出现 GG, GA 和 AA 三种基因型, 经 Hardy-Weinberg 平衡检验, 两组差

异无统计学意义 ($\chi^2=1.2038$, $P=0.0654$), 表明抽样具有样本代表性。



注: M. 分子量标准; 1.GA 基因型; 2.AA 基因型; 3.GG 基因型

图1 IL-33 基因 rs3939286 G/A 位点电泳图

2.4 AR 组与对照组、不同程度 AR 患儿 IL-33 基因 rs3939286G/A 位点 SNP 比较 见表1。AR 组 IL-33 基因 rs3939286 G/A 位点 AA 基因型和 A 等位基因频率明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。中-重度 AR 患儿 IL-33 基因 rs3939286 G/A 位点 AA 基因型和 A 等位基因频率明显高于轻度 AR 患儿, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表1 两组及不同程度 IL-33 基因 rs3939286 G/A 位点 SNP 比较 [n (%)]

基因类型	AR 组 (n=135)	对照组 (n=116)	χ^2	P	中-重度 AR 患儿 (n=78)	轻度 AR 患儿 (n=56)	χ^2	P
基因型								
GG	19 (14.07)	55 (47.41)	9.0625	0.0217	4 (5.06)	11 (19.64)	11.4837	0.0196
GA	41 (30.37)	33 (28.45)	1.2036	0.0628	17 (21.52)	20 (35.71)	3.0254	0.0415
AA	75 (55.56)	28 (24.14)	6.2184	0.0312	58 (73.42)	25 (44.65)	4.9023	0.0372
等位基因								
G	79 (29.26)	143 (61.64)	5.7127	0.0329	25 (15.82)	42 (37.50)	5.8756	0.0315
A	191 (70.74)	89 (38.36)	5.3092	0.0356	133 (84.18)	70 (62.50)	3.9814	0.0361

有研究表明, 辅助性 T 细胞 1/ 辅助性 T 细胞 2 (helper T cell 1/helper T cell 2, Th1/Th2) 比例失衡引起细胞因子动态平衡失调是导致 AR 患儿发生和发展的重要因素之一。IL-33 是一种具有多种生物学效应的细胞调控因子, 一方面可通过与 ST2 受体结合, 打破 Th1/Th2 比例平衡, 增强效应 Th2 细胞的优势地位, 导致 IL-4, IL-5 及 IL-13 等细胞因子分泌增加。另一方面可促进肥大细胞脱颗粒释放 IL-4, IL-5 及 IL-13, 从而在哮喘、AR, 炎性肠病、糖尿病、自身免疫性疾病、脑炎及心脑血管等多种疾病中发挥重要的作用^[9, 16-18]。本研究结果显示, AR 患儿 IL-33 和 ST2 水平比健康儿童明显升高, 且以中-重度 AR 患儿升高更为明显 ($P > 0.05$), 与有关报道基本一致^[10], 这说明 IL-33 和 ST2 可能参与 AR 的发生和进程, 这可能与 IL-33 通过 IL-33/ST2 信号通路活化核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B), 促进炎性细胞增殖、活化及脱颗粒释放 Th2 炎性细胞因子, 诱导鼻黏膜中杯状细

2.5 不同基因型 AR 患儿 IL-33 水平比较 AA 基因型 AR 患儿 IL-33 水平 ($303.12 \pm 41.60\text{pg/ml}$) 明显高于 AG 基因型 ($214.38 \pm 33.15\text{pg/ml}$), 而 AG 基因型明显高于 GG 基因型 ($129.06 \pm 23.78\text{pg/ml}$), 不同基因型之间差异有统计学意义 ($\chi^2=3.5054$, $P=0.0394$)。

3 讨论

变应性鼻炎 (AR) 是儿童最常见的过敏性疾病之一, 不仅出现喷嚏、鼻涕及鼻塞等症状, 还常伴有头痛、恶心及记忆力减退, 且治愈后若再次接触过敏原后易引起复发, 严重影响学习, 若症状控制不佳还可导致睡眠障碍和哮喘, 严重影响患儿身体健康和生活方式^[13-14]。随着大气污染、SO₂ 浓度增高、饮食结构及生活方式的改变, AR 发病率呈逐年上升趋势。有研究表明, 工业化国家儿童 AR 发病率可高达 40%^[15], 但 AR 发病机制十分复杂, 目前尚未完全明确, 且过敏原种类繁多, 对 AR 预防和治疗造成很大困难。因此, 探索 AR 发病机制对 AR 的预防和治疗具有重要的指导意义。

胞的不可逆性增生和慢性炎症等有关。此外, 还可能与 IL-4 和 IL-5 促进嗜酸性粒细胞表达有关^[9, 17, 19]。

AR 病因和发病机制十分复杂, 至今尚未完全阐明。但有研究表明, AR 患儿具有特异性体质, 有家族聚集性, 是由遗传、免疫及环境等多种因素共同作用所导致的一种疾病, 其中遗传基因多态性在 AR 的发病中发挥了重要的作用, 已有研究发现多种基因突变与 AR 发生和进展有关^[20-21]。IL-33 是最新发现的一种细胞调控因子, 其基因多个位点存在多态性, 与过敏性、自身免疫性及炎性等疾病的发病机制有关^[4-6]。本研究结果显示, AR 患儿 IL-33 基因 rs3939286 G/A 位点 AA 基因型和 A 等位基因频率比健康儿童明显升高, 且以中-重度 AR 患儿升高更为突出 ($P < 0.05$), 这表明 AR 发生和进展可能与 IL-33 基因 rs3939286 G/A 位点多态性有关, 其中 AA 基因型可能与 AR 发病和疾病程度有密切关系。此外, 不同 IL-33 基因 rs3939286 G/A 基因型 AR 患儿 IL-33 水平存在很大

差异 ($P < 0.05$), 其中以 AA 基因型 AR 患儿含量最高, 这说明 IL-33 基因 rs3939286 G/A 位点多态性可能是通过影响 IL-33 水平而在 AR 发病中发挥作用的, 但具体作用机制有待进一步深入研究。

综上所述, AR 患儿血清 IL-33 和 ST2 水平明显升高, 与疾病严重程度有关。同时 AR 患儿 IL-33 基因 rs3939286 G/A 位点呈多态性, 其中 AA 基因型和等位基因频率升高明显, 以中 - 重度 AR 升高更为突出, 且不同基因型 IL-33 水平存在差异, 可能与 AR 的发生和发展有密切关系。

参考文献:

- [1] 杨好喜, 龚淑敏, 王虹. 变应性鼻炎患者血清 let-7e、miR-155-5p 表达及其与 Treg/Th17 细胞平衡的关系 [J]. 山东医药, 2021, 61(22):32-36.
YANG Haoxi, GONG Shumin, WANG Hong. Expression of serum let-7E and miR-155-5P and its relationship with Treg/Th17 cell balance in patients with allergic rhinitis [J]. Shandong Medical Journal, 2021, 61(22):32-36.
- [2] 杨钦泰, 陈建军, 谭国林, 等. 鼻用糖皮质激素治疗变应性鼻炎专家共识 (2021, 上海) [J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2021, 27(4):365-371.
YANG Qintai, CHEN Jianjun, TAN Guolin, et al. Expert consensus on the management of allergic rhinitis with intranasal corticosteroid (2021, Shanghai) [J]. Chinese Journal of Otorhinolaryngology-Skull Base Surgery, 2021, 27(4):365-371.
- [3] 于蕾, 刘凯, 刘艳, 等. 表观遗传在变应性鼻炎中的研究进展 [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2021, 56(2):182-186.
YU Lei, LIU Kai, LIU Yan, et al. Research progress of epigenetics on allergic rhinitis [J]. Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, 2021, 56(2):182-186.
- [4] 杨妙芬, 赖文杰, 韦深, 等. IL-17、IL-33 水平及 IL-33 基因 rs16924159G/A 位点多态性与不明原因复发性流产易感性分析 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2020, 28(5):551-553, 637.
YANG Miaofen, LAI Wenjie, WEI Shen, et al. Analysis the levels of IL-17 and IL-33 and the susceptibility between the polymorphism of IL-33 gene rs16924159G/A locus and unexplained recurrent spontaneous abortion [J]. Chinese Journal of Birth Health & Heredity, 2020, 28(5):551-553, 637.
- [5] 汤容, 黄娟. 白细胞介素 33 及其受体 ST2 功能性多态位点与宫颈鳞癌的关联分析 [J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(13):1603-1606, 1611.
TANG Rong, HUANG Juan. Association of interleukin 33 and its receptor ST2 functional polymorphism with cervical squamous cell carcinoma [J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2019, 40(13):1603-1606, 1611.
- [6] 林玛丽. IL-33 基因多态性及其血清水平与广西黑衣壮儿童哮喘的相关性研究 [D]. 广西百色: 右江民族医学院, 2018.
LIN Mali. Correlation study of IL-33 gene polymorphism and serum level with asthma in Guangxi Heiyi Zhuang children [D]. Guangxi Baise: Youjiang Medical College for Nationalities, 2018.
- [7] PUSCEDDU I, DIEPLINGER B, MUELLER T. ST2 and the ST2/IL-33 signalling pathway-biochemistry and pathophysiology in animal models and humans [J]. Clinica Chimica Acta, 2019, 495: 493-500.
- [8] 刘果, 刘锋. IL-33/ST2 信号通路在变应性鼻炎中的研究进展 [J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2020, 34(6):565-568.
LIU Guo, LIU Feng. Advances of IL-33/ST2 signaling pathway in allergic rhinitis [J]. Journal of Clinical Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, 2020, 34(6):565-568.
- [9] 李源, 蒋敬庭, 卢斌峰. IL-33/ST2 信号与 Treg 在免疫性疾病中的研究进展 [J]. 临床检验杂志, 2021, 39(2):128-131.
LI Yuan, JIANG Jingting, LU Binfeng. Research progress of IL-33/ST2 signaling and Treg in immune diseases [J]. Chinese Journal of Clinical Laboratory Science, 2021, 39(2):128-131.
- [10] 王慧敏, 李艳峰, 周航, 等. 变应性鼻炎患者外周血 IL-33 的表达水平及意义 [J]. 广东医学, 2020, 41(8): 835-838.
WANG Huimin, LI Yanfeng, ZHOU Hang, et al. Serum IL-33 levels in patients with allergic rhinitis [J]. Guangdong Medical Journal, 2020, 41(8):835-838.
- [11] 中国医师协会儿科医师分会儿童耳鼻咽喉专业委员会. 儿童过敏性鼻炎诊疗 - 临床实践指南 [J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(3):169-175.
Otolaryngology Professional Committee, Pediatrician Branch, Chinese Medical Doctor Association. Clinical practice guideline: diagnosis and treatment in children with allergic rhinitis [J]. Chinese Journal of Practical Pediatrics, 2019, 34(3):169-175.
- [12] 吕国利, 雷又鸣, 李杨, 等. IL-33 基因多态性及其血清水平与云南宣威肺癌的相关性研究 [J]. 临床肺科杂志, 2021, 26(1):118-123.
LÜ Guoli, LEI Youming, LI Yang, et al. Correlation of IL-33 gene polymorphism and serum level with lung cancer in Xuanwei, Yunnan Province [J]. Journal of Clinical Pulmonary Medicine, 2021, 26(1):118-123.
- [13] 韩玲, 李颖, 王晓飞, 等. 白细胞介素 -23 受体基因多态性与变应性鼻炎易感性的相关性研究 [J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2018, 24(4): 346-349.
HAN Ling, LI Ying, WANG Xiaofei, et al. Study on correlation between IL-23R gene polymorphisms and susceptibility of allergic rhinitis [J]. Chinese Journal of Otorhinolaryngology-Skull Base Surgery, 2018, 24(4):346-349.
- [14] HINDS D, AGGARWAL B, DU Xin, et al. Asia pacific survey of physicians on asthma and allergic rhinitis (ASPAIR): data from China [J]. Chinese Medical Journal, 2019, 132(11): 1264-1271.
- [15] 蔡诗茹, 姜鸿飞. 变应性鼻炎的神经免疫调节机制 [J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2021, 35(9):859-864.

- CAI Shiru, LOU Hongfei. Neuroimmunomodulation in allergic rhinitis [J]. *Journal of Clinical Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 2021, 18(6):10-14.
- [16] 王远明, 李楚凌, 罗香林, 等. 变应性鼻炎患儿中白介素-33高表达对Th2和Th17炎症反应的正向调控作用[J]. *中国医学创新*, 2021, 18(6):10-14.
- WANG Yuanming, LI Chuling, LUO Xianglin, et al. Positive regulation of interleukin-33 high expression on Th2 and Th17 inflammatory response in children with allergic rhinitis[J]. *Medical Innovation of China*, 2021, 18(6):10-14.
- [17] MITCHELL P D, SALTER B M, OLIVERIA J P, et al. IL-33 and its receptor ST2 after inhaled allergen challenge in allergic asthmatics[J]. *International Archives of Allergy and Immunology*, 2018, 176(2):133-142.
- [18] 陈志勇, 罗世林, 张健, 等. 慢阻肺患者血清IL-17, IL-27和IL-33水平表达及与不同临床分期FeNO和肺功能的相关性研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2021, 36(4):152-155, 166.
- CHEN Zhiyong, LUO Shilin, ZHANG Jian, et al. Expression of serum IL-17, IL-27 and IL-33 in patients with chronic obstructive pulmonary disease and its correlation with FeNO and lung function in different clinical stages [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2021, 36(4):152-155, 166.
- [19] 习洋, 陶泽璋. 白细胞介素-33的生物学特性及与过敏性鼻炎的关系[J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2020, 14(5):485-489.
- XI Yang, TAO Zezhang. Biological characteristics of interleukin-33 and its role in pathogenesis of allergic rhinitis [J]. *Chinese Journal of Allergy & Clinical Immunology*, 2020, 14(5):485-489.
- [20] 施静, 刘镜光, 刘晓鸽, 等. 深圳市宝安区变应性鼻炎患者血清中维生素D表达及其受体基因rs7975232位点多态性分析[J]. *生物医学工程与临床*, 2020, 24(3):328-332.
- SHI Jing, LIU Jingguang, LIU Xiaoge, et al. Expression of vitamin D and polymorphism analysis of vitamin D receptor gene rs7975232 in serum of allergic rhinitis patients at Baoan District in Shenzhen [J]. *Biomedical Engineering and Clinical Medicine*, 2020, 24(3):328-332.
- [21] 田慧琴, 吴中飞, 陆莹, 等. GC和CYP27B1基因多态性与汉族人群尘螨致敏的持续性变应性鼻炎的关联研究[J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2019, 33(3):71-78.
- TIAN Huiqin, WU Zhongfei, LU Ying, et al. Association of vitamin D binding protein gene and CYP27B1 gene polymorphisms with mite-sensitized persistent allergic rhinitis among Han Chinese population [J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2019, 33(3):71-78.

收稿日期: 2021-09-14

修回日期: 2021-10-13

(上接第61页)

- [21] ROLANDO N, WADE J, DAVALOS M, et al. The systemic inflammatory response syndrome in acute liver failure[J]. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 2000, 32(4Pt1):734-739.
- [22] SHAWCROSS D L, DAVIES N A, WILLIAMS R, et al. Systemic inflammatory response exacerbates the neuropsychological effects of induced hyperammonemia in cirrhosis[J]. *Journal of Hepatology*, 2004, 40(2):247-254.
- [23] 李梦羽, 周希乔. 肝性脑病发病机制的研究进展[J]. *胃肠病学*, 2020, 25(2):116-120.
- LI Mengyu, ZHOU Xiqiao. Research progress on pathogenesis of hepatic encephalopathy [J]. *Chinese Journal of Gastroenterology*, 2020, 25(2):116-120.
- [24] YANG Zhaohui, PENG Yulong, YANG Suxian. MicroRNA-146a regulates the transformation from liver fibrosis to cirrhosis in patients with hepatitis B via interleukin-6[J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2019, 17(6):4670-4676.
- [25] HSIEH C C, HUNG C H, CHIANG M, et al. Hepatic stellate cells enhance liver cancer progression by inducing Myeloid-Derived suppressor cells through interleukin-6 signaling[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20(20):5079.
- [26] 耿彪, 宋婷阁, 张鹏举, 等. 血清炎症因子与老年急性脑梗死颈动脉粥样硬化及预后的关系[J]. *现代检验医学杂志*, 2019, 34(4):120-123, 127.
- GENG Biao, SONG Tingge, ZHANG Pengju, et al. Relationship between inflammatory factors in serum and carotid atherosclerosis and prognosis in elderly patients with acute cerebral infarction [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2019, 34(4):120-123, 127.
- [27] ABDELAZIZ R R, ELKASHEF W F, SAID E. Tranilast reduces serum IL-6 and IL-13 and protects against thioacetamide-induced acute liver injury and hepatic encephalopathy[J]. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 2015, 40(1):259-267.
- [28] BARAKA S M, SALEH D O, GHALY N S, et al. Flavonoids from *Banbebydendron riedelii* leaf extract mitigate thioacetamide-induced hepatic encephalopathy in rats: The interplay of NF- κ B/IL-6 and Nrf2/HO-1 signaling pathways[J]. *Bioorganic Chemistry*, 2020, 105(2014):104444.
- [29] HERNÁNDEZ-RABAZA V, CABRERA-PASTOR A, TAORO-GONZÁLEZ L, et al. Hyperammonemia induces glial activation, neuroinflammation and alters neurotransmitter receptors in hippocampus, impairing spatial learning: reversal by sulforaphane[J]. *Journal of Neuroinflammation*, 2016, 13(1):41.
- [30] BRITO-AZEVEDO A, PEREZ R M, MARANHÃO P A, et al. Organ dysfunction in cirrhosis: a mechanism involving the microcirculation[J]. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 2019, 31(5):618-625.

收稿日期: 2021-07-13

修回日期: 2021-09-13