

黏膜免疫在支气管哮喘及变应性鼻炎发病中的作用

李风森, 徐 丹, 杜丽娟

新疆医科大学附属中医医院, 国家中医临床研究基地, 乌鲁木齐 830000

[摘要] **目的** 探讨黏膜免疫在哮喘、变应性鼻炎发病过程中的作用, 寻找两种病发病时共同的联系物质, 以揭示哮喘与变应性鼻炎发病之间的关联性。**方法** 收集急性发作期哮喘患者 82 例(其中单纯哮喘 44 例, 哮喘合并鼻炎 38 例), 单纯变应性鼻炎患者 30 例, 正常对照组 30 例。分别采集受检者唾液、痰液、鼻腔分泌物各 2 ml, 用 ELISA 法测定分泌型免疫球蛋白 A(sIgA) 的变化。采肘静脉血各 2 ml, 用流式细胞仪检测 CD4⁺、CD8⁺ 淋巴细胞, 荧光酶联免疫法检测血清嗜酸性阳离子蛋白(eosinophil cationic protein, ECP)、总免疫球蛋白 E(total immunoglobulin E, T-IgE)。**结果** 痰液中 sIgA 含量在单纯哮喘组、哮喘合并鼻炎组、单纯变应性鼻炎组均较正常组降低($P < 0.01$); 唾液 sIgA 含量在哮喘组、合并组较正常组有降低趋势但差异无统计学意义。鼻腔分泌物中 sIgA 各组比较, 哮喘组与合并组均高于正常组($P < 0.05$)及鼻炎组($P < 0.01$), 而鼻炎组与正常组之间差异无统计学意义。血液中 CD4⁺ 细胞在哮喘组、合并组均高于正常组($P < 0.05$); 血液中 CD8⁺ 细胞在各组间差异无统计学意义; CD4⁺/CD8⁺ 在哮喘组较正常组和鼻炎组增高($P < 0.05$)。血清 T-IgE 在合并组及鼻炎组均较正常组增高($P < 0.01$)。正常组血清 ECP 检出率极低; 哮喘组血清 ECP 高于鼻炎组($P < 0.05$), 而哮喘组与合并组、鼻炎组与合并组差异无统计学意义。哮喘组 ECP 与 T-IgE 正相关($r = 0.467, P < 0.05$), 合并组与鼻炎组 ECP 与 T-IgE 无相关性。**结论** 哮喘和变应性鼻炎都与黏膜免疫有密切关系, 黏膜免疫可能是其发病过程中相同的病理特征在不同部位的体现。而 sIgA、CD4⁺、CD8⁺、ECP、T-IgE 等免疫介质可能是黏膜免疫的物质基础之一。

[关键词] 哮喘; 变应性鼻炎; 黏膜免疫; 相互关联

[中图分类号] R 562.25; R 765.21

[文献标志码] A

[文章编号] 0258-879X(2011)02-0182-05

Role of mucosal immunity in pathogenesis of asthma and allergic rhinitis

LI Feng-sen, XU Dan, DU Li-juan

Traditional Chinese Medicine Hospital, Xinjiang Medical University, State Research Center of Traditional Chinese Medicine, Urumuchi 830000, Xinjiang, China

[Abstract] **Objective** To explore the role of mucosal immunity in the pathogenesis of asthma and allergic rhinitis and to search for common materials for the two conditions, so as to reveal the relationship of asthma and allergic rhinitis. **Methods** A total of 82 patients with acute asthma, including 44 with asthma alone and 38 with asthma complicated with rhinitis, were included in this study. Another 30 patients with allergic rhinitis alone and 30 healthy controls were also included. The saliva, sputum, and nasal secretions (all 2 ml) were collected to observe the secretory immunoglobulin-A (sIgA) by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Flow cytometry was employed to observe CD4⁺, CD8⁺ lymphocytes in blood samples (2 ml) obtained from the elbow vein. The levels of eosinophil cationic protein (ECP) and serum total immunoglobulin E (T-IgE) were assessed by fluorescent enzyme immunoassay. **Results** Sputum sIgA levels in the asthmatic group, combination group, and rhinitis group were significantly lower than that in the normal control group ($P < 0.01$); saliva sIgA levels in the asthmatic group and combination group had a decreasing tendency but had no significant difference compared with that in the normal control group. sIgA levels in the nasal secretions in the asthma group and combination group were significantly higher than those in the normal control group ($P < 0.05$) and rhinitis group ($P < 0.01$), and there was no significant difference between the rhinitis group and the control group. Blood CD4⁺ cells in the asthmatic group and combination group were decreased than that in the normal control group ($P < 0.05$). Blood CD8⁺ cells were similar in all the groups. CD4⁺/CD8⁺ cells in the asthma group was significantly more than those in the normal control group and rhinitis group ($P < 0.05$). Serum T-IgE-levels in the combination group and rhinitis group were significantly higher than that in the normal control group ($P < 0.01$). Serum ECP was hardly detected in the normal control group; that in the asthma group was significantly higher than that in the rhinitis group

[收稿日期] 2010-09-07

[接受日期] 2011-01-02

[基金项目] 国家自然科学基金(30860355), 新疆自然科学基金(2009211A21). Supported by National Natural Science Foundation of China (30860355) and Natural Science Foundation of Xinjiang (2009211A21).

[作者简介] 李风森, 博士, 主任医师. E-mail: fengsen602@163.com

($P < 0.05$), and that in the combined group was not significantly different with those in the asthma group or the rhinitis group. ECP and T-IgE levels were positively correlated ($r = 0.467$, $P < 0.05$) in the asthma group, and not correlated in other groups.

Conclusion The asthma and allergic rhinitis are both closely related to mucosal immunity, which is the manifestation of asthma and rhinitis in different sites. The sIgA, CD4⁺, CD8⁺, ECP, and T-IgE may be the material bas for mucosal immunity.

[Key words] asthma; allergic rhinitis; mucosal immunity; correlation

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2011, 32(2): 182-186]

变应性鼻炎也称过敏性鼻炎,通常是指由 IgE 所介导的鼻黏膜炎症反应,主要临床表现为鼻塞、流鼻涕、鼻痒、打喷嚏以及嗅觉功能障碍等。支气管哮喘(简称哮喘)是多种细胞和细胞成分参与的气道慢性炎症性疾病,以肺部可逆性气流阻塞、气道黏膜炎症和气道高反应性为特征。近年来,大量研究表明支气管哮喘、变应性鼻炎同属免疫性疾病,且都与黏膜免疫有着密切关系,因此有人提出“哮喘与变应性鼻炎是同一气道、同一疾病”的观点,说明肺、鼻存在着密切的联系^[1]。本研究通过对哮喘和变应性鼻炎患者不同部位分泌物中分泌型免疫球蛋白 A(sIgA),血液中 CD4⁺ 和 CD8⁺ 淋巴细胞,血清嗜酸性阳离子蛋白(eosinophil cationic protein, ECP)、总免疫球蛋白 E(total immunoglobulin E, T-IgE)的测定,以寻求哮喘、变应性鼻炎患者发病过程中黏膜免疫的相互关联性,从而为揭示哮喘、变应性鼻炎之间联系、互动、影响的规律以及两病的防治提供一定的实验基础。

1 材料和方法

1.1 一般资料 哮喘和变应性鼻炎根据 2006 年全球哮喘防治指南(GINA 方案)的诊断标准与 1997 年全国鼻科学学术会议修订的常年变应性鼻炎的诊断标准进行诊断。2009 年 4 月至 11 月在新疆医科大学附属中医医院呼吸科病房及门诊、耳鼻喉科门诊收集哮喘、哮喘合并变应性鼻炎、单纯变应性鼻炎患者 112 例,分为 3 组:(1)单纯哮喘患者(简称哮喘组)44 例,男 15 例,女 29 例,年龄 21~71 岁,平均(49.3±14.1)岁,病程 1 周至 24 年;(2)哮喘合并变应性鼻炎患者(简称合并组)38 例,男 14 例,女 24 例,年龄 20~71 岁,平均(44±12.5)岁,病程 1 周至 40 年;(3)单纯变应性鼻炎患者(简称鼻炎组)30 例,其中男 13 例,女 17 例,年龄 26~47 岁,平均(33.6±6.4)岁,病程 6 个月至 20 年。另募集正常志愿者(简称正常组)30 例,男 16 例,女 14 例,年龄 25~55 岁,平均年龄(38.2±3.1)岁;哮喘或变应性鼻炎患者在采取标本前 2 周内均未应用过糖皮质激素及抗组胺药治疗,未接受过免疫治疗。

1.2 主要试剂及仪器 (1)仪器:低温超速离心机

(美国 Beckman 公司),智能型 DHP-9160B 电热恒温培养箱(上海琅环试验设备有限公司),酶标仪(美国 Bio-rad 公司),流式细胞仪(美国 Beckman 公司),UniCAP100 全自动体外变应原检测系统(瑞典 Pharmacia 公司)。(2)试剂:人 sIgA ELISA 试剂盒(美国 Adlitteram 公司);CD4⁺(FIT)、CD8⁺(PE)抗原(美国 eBioscience 公司);溶血素(美国 Beckmen 公司);ECP、T-IgE 试剂(瑞典 Pharmacia 公司)。

1.3 观察指标及检测方法

1.3.1 sIgA 测定 唾液的采集:取自然流唾 2~3 ml, 2 000 r/min(离心半径为 20 cm)离心 20 min,取上清液, -20℃ 冻存;痰液的采集:有痰者深部咳痰,无痰者用 4% 高渗盐水雾化 20 min,取痰液 3~5 ml,加 2 倍 0.1% DDT, 37℃ 水浴震荡 5 min, 2 000 r/min(离心半径为 20 cm)离心 20 min,取上清液,再加 0.1% PBS,再次离心取上清液,予 -70℃ 冻存。鼻腔分泌物的采集:用无菌棉试纸采集鼻分泌物(或用滤纸放置 10 min), 0.15 mol/L pH 7.2 的 PBS 浸洗,反复多次,予 -70℃ 冻存。上述标本均用 ELISA 法检测 sIgA 含量(操作按试剂盒说明书进行),测出 D 值转换成浓度。

1.3.2 CD4⁺、CD8⁺ 淋巴细胞测定 采集患者晨起静脉全血 2 ml,取抗凝血各 100 μl,分别加入 CD4⁺(FIT) 5 μl, CD8⁺(PE) 20 μl,避光反应 30 min,加入红细胞裂解液 500 μl,震荡后避光反应 10 min,加 PBS 1 ml, 1 500 r/min(离心半径为 20 cm)离心 5 min,弃上清液,加 1 ml PBS 重新悬浮,上流式细胞仪检测。

1.3.3 ECP、T-IgE 测定 用 STT 管采集患者晨起静脉全血各 2 ml,轻倒置 5 次,在室温下静置 1 h (1 000~1 350)×g 离心 20 min(ECP), 3 000 r/min(离心半径为 20 cm)离心 20 min(T-IgE),取血清,予 -20℃ 冻存。用荧光酶联免疫法检测 ECP。T-IgE 检测方法同 ECP。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,4 组样本均数比较采用方差分析,方差不齐采用 Bonfferoni 法进行两两比较,方差不齐则用 Dunnett's T3 法进行两两比较;两组指标相关性分析采用双变量相关性分析;4 组检出率采用 R×C 表

χ^2 检验。检验水平(α)为 0.05。

2 结果

2.1 分泌物中 sIgA 测定结果 各组间唾液 sIgA 含量差异无统计学意义($P>0.05$);哮喘组、合并组、鼻炎组痰液 sIgA 与正常组比较均降低,且差异有统计学意义($P<0.05$),而哮喘组、鼻炎组、合并组 3 组

之间差异无统计学意义;哮喘组、合并组鼻腔分泌物中 sIgA 高于正常组($P<0.05$),而鼻炎组与正常组相比差异无统计学意义。各组患者鼻腔分泌物 sIgA 含量高于痰液 sIgA,而痰液又高于唾液 sIgA,差异均有统计学意义($P<0.01$,表 1)。各分泌物中 sIgA 含量在不同组间无相关性(表 2)。

表 1 各组唾液、痰液、鼻腔分泌物 sIgA 含量

Tab 1 sIgA contents in saliva, sputum, and rhinal secretion in different group

($\bar{x} \pm s, \rho_B / [\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}]$)

Group	n	Saliva	Sputum	Rhinal secretion	F	P
Asthma	44	39.72±0.29	46.11±0.62**▲	48.54±0.04**△△▲	25.90	0.00
Combination	38	39.67±0.35	46.17±0.47**▲	48.55±0.45**△△▲	35.04	0.00
Rhinitis	30	40.62±2.72	46.27±0.51**▲	48.19±0.28**△△	32.82	0.00
Normal	30	40.20±2.50	46.95±0.62**	48.15±0.19**△△	20.75	0.00
F		1.622	4.244	4.877		
P		0.189	0.009	0.004		

** $P<0.01$ vs Saliva;△△ $P<0.01$ vs Sputum; ▲ $P<0.05$ vs Normal group

表 2 各种分泌物中 sIgA 含量相关性分析

Tab 2 Correlation analysis of sIgA contents in various secretions

Secretion	Asthma group		Combination group		Rhinitis group		Normal group	
	r	P	r	P	r	P	r	P
Saliva-phlegm	-0.249	0.24	0.063	0.798	-0.225	0.482	-0.133	0.776
Saliva-nasal	0.012	0.954	0.174	0.475	0.052	0.873	-0.367	0.418
Phlegm-nasal	0.195	0.361	-0.352	0.139	0.046	0.886	0.491	0.264

2.2 血液中 CD4⁺、CD8⁺ 淋巴细胞含量测定结果 哮喘组、合并组血液中 CD4⁺ 淋巴细胞含量较正常组均增高,差异有统计学意义($P<0.05$),哮喘组较鼻炎组增高($P<0.05$),合并组较鼻炎组差异无统计学意义;各组 CD8⁺ 淋巴细胞含量差异无统

计学意义。哮喘组、合并组和鼻炎组 CD4⁺/CD8⁺ 均较正常组有增高趋势,但仅哮喘组与正常组相比差异有统计学意义($P<0.05$),且哮喘组较鼻炎组也增高($P<0.05$),而合并组与鼻炎组差异无统计学意义(表 3)。

表 3 各组患者血液中 CD4⁺、CD8⁺ 淋巴细胞比较

Tab 3 Comparison of blood CD4⁺, CD8⁺ lymphocytes in different groups

($\bar{x} \pm s$)

Group	n	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ / CD8 ⁺
Asthma	44	30.57±9.82*△	20.27±5.14	1.61±0.65*△
Combination	38	25.80±9.13*	22.02±9.30	1.34±0.66
Rhinitis	30	22.7±67.03	22.20±11.91	1.22±0.61
Normal	30	20.83±4.54	21.88±7.13	1.00±70.45
F		6.37	0.35	3.48
P		0.001	0.78	0.02

* $P<0.05$ vs Normal group;△ $P<0.05$ vs Rhinitis group

2.3 血清中 ECP 和 T-IgE 测定结果 考虑到成本并排除溶血的患者,鼻炎组和正常组对 ECP 和 T-IgE 只做了随机检测,鼻炎组检测了 16 例,正常组检测了 20 例。血清 ECP 检测范围为 2~200 $\mu\text{g/L}$,

低于 2 $\mu\text{g/L}$ 则不能检出,哮喘组患者的检出率为 61.36% (27/44),合并组检出率为 65.79% (25/38),鼻炎组检出率为 31.25% (5/16),正常组检出率为 10% (2/20)。4 组检出率比较差异有统计

学意义($\chi^2=20.1, P<0.05$)。因正常组检出极少, 只有 2 例, 且检出的值都在临界范围, 故仅对哮喘组、合并组、鼻炎组检出的 ECP 值进行比较, 哮喘组与鼻炎组差异有统计学意义($P<0.05$), 合并组与哮喘组、鼻炎组差异无统计学意义($P>0.05$)。

哮喘组、合并组、鼻炎组血清 T-IgE 较正常组均增高, 其中合并组、鼻炎组与正常组差异有统计学意义($P<0.01$), 哮喘组较各组差异无统计学意义($P>0.05$), 见表 4。哮喘组 ECP 与 T-IgE 正相关($r=0.467, P<0.05$), 合并组与鼻炎组 ECP 与 T-IgE 无相关性($r=-0.048, P=0.827; r=0.441, P=0.381$)。

表 4 各组患者血液中 ECP、T-IgE 比较

Tab 4 Blood ECP and T-IgE levels in each group

Group	ECP		T-IgE	
	n	Level $\rho_B/(\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1})$	n	Level $(\text{kuA} \cdot \text{L}^{-1})$
Asthma	27	13.60±13.97*	44	43.54±92.63
Combination	25	14.14±30.43*	38	57.87±68.20 Δ
Rhinitis	5	4.58±2.49	16	54.42±43.88 Δ
Normal	2	-	20	8.42±5.36

* $P<0.05$ vs Rhinitis group; $\Delta P<0.05$ vs Normal group

3 讨论

大量研究表明, 哮喘与变应性鼻炎有着密切的联系, 哮喘并发变应性鼻炎的发生率在 60%~80%^[2-3], 变应性鼻炎不仅可能引发哮喘, 也常使哮喘难以控制和管理。且它们的分型及严重程度具有高度一致性, 这不仅在流行病学调查上得到证实, Braman^[4]、瞿申红^[5]等还从病理生理乃至临床治疗上探讨了它们之间的关系, 因此提出它们是“同一气道, 同一疾病的观点”。前期我们在实验中也发现, 哮喘发作时 CD4⁺、CD8⁺ 淋巴细胞、eotaxin 及其 mRNA、sIgA 可以同时于肺脏、鼻腔和肠道中表达, 这些介质可能是肺脏与鼻腔、肺脏与肠道之间联系的桥梁^[6]。

黏膜淋巴细胞归巢作为黏膜免疫重要活动之一, 具有选择性的黏膜归巢性。这种选择性是与黏膜淋巴细胞表面的归巢受体与黏膜部位血管内皮细胞上表达的血管定居素特异性识别有关^[7]。而各黏膜的淋巴样组织, 通过特殊的联系相互作用、相互影响, 共同形成一个相对独立的免疫应答网络, 共同调节人体全身黏膜的免疫应答, 并通过黏膜淋巴细胞的归巢, 使分散在身体各处的黏膜建立了共同的黏膜防御机制, 使肺与鼻产生了联系。

本研究显示哮喘与鼻炎发病过程中, 各分泌物中 sIgA 有不同的变化。鼻腔分泌物中 sIgA 含量, 哮喘组、哮喘合并鼻炎组较正常组高($P<0.05$), 但前 2 组之间差异无统计学意义; 痰液中 sIgA 含量, 哮喘组、哮喘合并鼻炎组及鼻炎组均较正常组降低, 且差异有统计学意义($P<0.05$), 但前 3 组两两之间差异无统计学意义; 在 3 种不同的部位中 sIgA 含量以鼻腔分泌物为最高, 痰液次之, 唾液最低。sIgA 是黏膜免疫中最主要的免疫球蛋白, 它能抑制病原的吸附、溶解细菌、中和病毒等, 使黏膜成为人体的第一道屏障。俞善昌^[8]提出 sIgA 缺乏使呼吸道(鼻-支气管)黏膜免疫反应中存在免疫耐受黏膜缺陷, 而这种免疫缺陷与过敏体质的增加有关。与 sIgA 缺陷有关的过敏性和感染性疾病主要发生在呼吸道, 这可能与呼吸道黏膜的代偿作用比肠道黏膜更小有关^[9]。Balzar 等^[10]发现肺功能低下和具有哮喘症状患者血清中 IgA 水平较正常人低; Papadopoulou 等^[11]通过队列研究发现, sIgA 缺乏儿童普遍存在呼吸道高反应性, 且与尘螨的致敏作用相关; 这与本次实验结果相一致。从本实验 sIgA 的结果可以看出, 哮喘和变应性鼻炎都是免疫性疾病, 都与黏膜免疫有密切关系; 而且两病之间有千丝万缕的联动关系, 这一点在流行病学和临床表现上也可以反映出来。

在哮喘发病过程中, CD4⁺、CD8⁺ 淋巴细胞、ECP、T-IgE 也是重要的免疫反应介质。作为辅助性 T 细胞 CD4⁺ 被认为其与哮喘的发病密切相关, 在哮喘的病程中, 其含量往往增高, 而 CD8⁺ 则主要在 COPD 的发病过程中起主要作用。有研究结果显示, 过敏性哮喘患儿发作期 CD4⁺ 细胞数量增加(CD4⁺ 可促进 IgE 合成), CD8⁺ 细胞数量降低(CD8⁺ 可抑制 IgE 合成), CD4⁺/CD8⁺ 比值增高, 这说明在哮喘急性发作期存在免疫功能紊乱^[12]。本实验显示 CD4⁺ 淋巴细胞在哮喘组、鼻炎组、合并组较正常组均增高, 且是依次递减的趋势; 哮喘组、合并组与正常组差异有统计学意义, 鼻炎组虽无差异但也较正常组增高, CD4⁺/CD8⁺ 比值增高, 而 CD8⁺ 并无差异。这说明在哮喘过程发病中 CD4⁺/CD8⁺ 的紊乱最明显, 而在变应性鼻炎时虽有紊乱的趋势, 但尚未发生根本性的变化, 推测变应性鼻炎的发生可能是哮喘发病的前奏, 如若继续发展, 则可能出现变应性鼻炎合并哮喘的结果。因此监测 CD4⁺/CD8⁺ 的变化可预测哮喘的发生。

支气管哮喘的气道炎症是 IgE 介导的变应性炎症, IgE 水平与哮喘的严重程度和气道高反应性相关^[13]。它在哮喘发病中起关键性的作用, 其参与哮

喘早期相反应,在晚期相哮喘呼吸道炎症中亦起重要作用^[14]。测定血清总抗体 E(T-IgE)水平可判断患者是否存在过敏性疾病^[15]。本研究显示各组较正常组均增高,合并组、鼻炎组与正常组有显著差异($P<0.01$),血 T-IgE 在哮喘合并鼻炎患者中明显高于单纯鼻炎患者,提示鼻炎患者血 T-IgE 增高者并发哮喘的可能性增大。

嗜酸细胞阳离子蛋白(ECP)是嗜酸性粒细胞释放的一种毒性蛋白,它是评价气道炎症的重要指标,ECP 的增高程度与气道的高反应性及气道慢性炎症的严重程度正相关。本研究结果发现,正常组约 90% 的值已低于检测范围,余均在最低临界值,可见 ECP 是气道炎症反应的重要指标。而哮喘、哮喘合并变应性鼻炎患者提示炎症较明显,单纯变应性鼻炎患者的值相对较低,说明变应性鼻炎患者虽然也有呼吸道症状的改变,但尚未有气道的损伤。本研究还显示哮喘患者 ECP 与 T-IgE 正相关($r = 0.467, P < 0.05$),合并组与鼻炎组中并无相关性。这说明 IgE 介导的变应性炎症程度可以由 ECP 客观地反映出来。如若是单纯的变应性鼻炎患者,随着 ECP 上升,则提示哮喘发生的可能性将越来越大。

综上所述,哮喘和变应性鼻炎都是免疫性疾病,都与黏膜免疫有密切关系,黏膜免疫可能是发病过程中相同的病理特征在不同部位的体现。而 sIgA、CD4⁺、CD8⁺、ECP、T-IgE 等免疫介质则是黏膜免疫的物质基础之一,掌握其变化规律,有助于了解哮喘、变应性鼻炎发病之间的相互关联性。而变应性鼻炎的发生可能是哮喘发病的前奏,如若继续发展,则可能出现变应性鼻炎合并哮喘的结果。推测密切观察变应性鼻炎,监测 sIgA、CD4⁺/CD8⁺ 的变化有助于预测哮喘的发生;也提示我们在预防哮喘、变应性鼻炎发生和复发方面,通过药物或其他方式来调节黏膜免疫系统,纠正 CD4⁺/CD8⁺ 的紊乱、提高 sIgA 的含量可作为缓解哮喘或变应性鼻炎的发作或减少其发作次数的一条思路。

[参考文献]

[1] Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N; Aria Workshop

Group; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma[J]. J Allergy Clin Immunol, 2001, 108 (5 Suppl): S147-S334.

[2] Fox R W, Lockey R F. The impact of rhinosinusitis on asthma [J]. Curr Allergy Asthma Rep, 2003, 3: 513-518.

[3] Demoly P, Crampette L, Daures J P. National survey on the management of rhinopathies in asthma patients by French pulmonologists in everyday practice [J]. Allergy, 2003, 58: 233-238.

[4] Braman S S, Barrows A A, DeCotiis B A, Settupane G A, Corrao W M. Airway hyperresponsiveness in allergic rhinitis. A risk factor for asthma[J]. Chest, 1987, 71: 671-674.

[5] 瞿申红, 李添应, 许庚, 文卫平, 史剑波, 林志斌, 等. 特异性免疫治疗变应性鼻炎疗效的动态评估及其对哮喘的影响[J]. 中山大学学报: 医学科学版, 2006, 27: 575-578.

[6] 李凤森, 秦慧娟, 哈木拉提·吾甫尔. 哮喘大鼠肺脏、鼻腔、肠道黏膜免疫相互关联的研究[J]. 中国呼吸与危重监护医学杂志, 2010, 9: 273-277.

[7] 高杰英. 黏膜免疫向免疫学提出了新问题[J]. 上海免疫学杂志, 2000, 20: 257-259.

[8] 俞善昌. 黏膜免疫反应与呼吸道过敏性疾病[J]. 临床儿科杂志, 2007, 25: 1-3.

[9] Pilette C, Ouadrhiri Y, Godding V, Vaerman J P, Sibille Y. Lung mucosal immunity: immunoglobulin-A revisited[J]. Eur Respir J, 2001, 18: 571-588.

[10] Balzar S, Strand M, Nakano T, Wenzel S E. Subtle immunodeficiency in severe asthma: IgA and IgG2 correlate with lung function and symptoms[J]. Int Arch Allergy Immunol, 2006, 140: 96-102.

[11] Papadopoulou A, Mermiri D, Taousani S, Triga M, Nicolaidou P, Priftis K N. Bronchial hyper-responsiveness in selective IgA deficiency[J]. Pediatr Allergy Immunol, 2005, 16: 495-500.

[12] 安肃英, 孙宗芝, 李根山. 哮喘儿童血免疫球蛋白 E、T 细胞亚群与细胞因子动态观察及临床意义[J]. 实用儿科临床杂志, 2004, 19: 117-119.

[13] 卢昶学, 朱惠如, 陈小东. 支气管哮喘免疫治疗的研究进展[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2000, 23: 136-137.

[14] Brownell J, Casale T B. Anti-IgE therapy[J]. Immunol Allergy Clin North Am, 2004, 24: 551-568.

[15] Carosso A, Bugiani M, Migliore E, Antò J M, DeMarco R. Reference values of total serum IgE and their significance in the diagnosis of allergy in young European adults[J]. Int Arch Allergy Immunol, 2007, 142: 230-238.

[本文编辑] 孙岩