

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.01.009  
文章编号: 1005-8982 (2023) 01-0051-08

综述

## 变应性鼻炎的鼻痒发病机制初探\*

张慧, 张建凤, 敬然, 冯胜岚, 李玖林, 蒋明君, 向凤, 李昕蓉  
(成都中医药大学附属医院 耳鼻喉科, 四川 成都 610072)

**摘要:** 鼻痒作为变应性鼻炎(AR)的主要症状之一严重困扰患者的生活,但目前仍没有完全根治鼻痒的治疗方法,因此,明确AR鼻痒发病机制尤为重要。近年来,AR的神经免疫机制引起许多学者的关注,其中瞬时感受器电位香草酸受体1型(TRPV1)是神经免疫机制的核心要素,在AR鼻痒的发病机制中发挥着重要的桥梁作用。该文综合近年来痒痒生理病理学机制的研究进展,同时聚焦AR鼻痒的神经传导通路,并从与AR鼻痒有关的免疫细胞(肥大细胞和嗜碱性粒细胞)、介质及信号受体、痒感传入神经(三叉神经),以及基于TRPV1离子通道剖析AR鼻痒的神经-免疫联动调控网络机制等进行综述,期望为AR鼻痒的临床治疗提供系统的理论依据。

**关键词:** 变应性鼻炎;鼻痒;肥大细胞;嗜碱性粒细胞;瞬时感受器电位香草酸受体1型  
**中图分类号:** R765.21 **文献标识码:** A

## Preliminary research on the pathogenesis of rhinocnesmus in allergic rhinitis\*

Zhang Hui, Zhang Jian-feng, Jing Ran, Feng Sheng-lan, Li Jiu-lin, Jiang Ming-jun, Xiang Feng, Li Xin-rong  
(Department of Otolaryngology, Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu, Sichuan 610072, China)

**Abstract:** As one of the main symptoms of allergic rhinitis (AR), rhinocnesmus extremely disturbs patients' lives. However, there is still no completely radical treatment for AR nasal itch. Therefore, it is particularly important to clarify the pathogenesis of rhinocnesmus. In recent years, the neuroimmune mechanism of AR has attracted the attention of many scholars, among which the transient receptor potential vanilloid receptor 1 (TRPV1) is the core element, which plays an important role as a bridge in the pathogenesis of AR nasal itch. This paper combines the research progress of physiological and pathological mechanisms of pruritus in recent years, and focuses on the nerve conduction pathway of rhinocnesmus. A comprehensive discussion is carried out from the aspects of immune cells (mast cells and basophil), mediators and signal receptors, itching afferent nerves (trigeminal nerve) related to rhinocnesmus, and the mechanism of neural - immune linkage regulatory network based on TRPV1 ion channels, so as to provide a systematic theoretical basis for the clinical treatment of rhinocnesmus.

**Keywords:** rhinitis, allergic; rhinocnesmus; mast cells; basophil; transient receptor potential vanilloid receptor 1

变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)是一种由特异性免疫球蛋白E(immunoglobulin E, IgE)介导的鼻黏

收稿日期: 2022-07-19

\* 基金项目: 国家自然科学基金(No: 82174198, 81774131); 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)(No: QNXZ2019016); 2019年度成都中医药大学附属医院科技发展基金(No: 2019KP03); 四川省高校人文社会科学重点研究基地项目(No: 2021XT87); 成都中医药大学“杏林学者”学科人才科研提升计划团队专项(No: XKTD2021003)

[通信作者] 李昕蓉, E-mail: amz.3@163.com

膜非感染性炎症,在特异性个体接触变应原之后可以表现出鼻塞、鼻痒、打喷嚏、流鼻涕等症状。据统计,全球AR的发病率为25%~35%<sup>[1]</sup>,我国AR发病形势也不容乐观,2016年我国成人AR流行病学结果显示,2005—2011年AR的患病率已经从11.1%上升到17.6%<sup>[2]</sup>。AR已成为全球性健康问题,而鼻痒是AR的典型症状,指的是鼻腔局部的瘙痒反应,表现为鼻、眼的蚁行感、虫爬感,伴患者不由自主地揉鼻、搓眼、喷嚏,在儿童可表现为“过敏性敬礼症”“过敏性皱褶”等<sup>[3]</sup>。鼻痒一方面对机体具有保护作用,在发作时机体借助抓挠、鼻痒所致的喷嚏等反应迅速缓解有害的环境刺激,但长期存在的鼻痒会对患者身心健康造成巨大影响<sup>[4]</sup>。尽管药物治疗、免疫治疗等能在一定程度上控制AR的鼻痒症状,但是目前仍没有一种能完全根治AR鼻痒的方法,鼻黏膜瘙痒机制亟待深入剖析。

## 1 瘙痒的生理病理学机制

关于瘙痒的生理病理学机制,比较常见的学说有强度学说、闸门控制学说、特异性假说及选择性假说等,近年来的研究结果越来越支持特异性与选择性假说。选择性假说认为,组胺敏感的痒神经纤维是“痒选择性的”<sup>[5]</sup>。各种不同的伤害性刺激引起的瘙痒信号由痒选择性无髓鞘的C-纤维(初级神经元)经外周轴突传导至背根神经节(dorsal root ganglion, DRG)神经元换能,转变成电信号后通过脊髓背角板层I中神经元(二级神经元),经脊髓丘脑束、脑干和丘脑的传递和调制投射到对侧丘脑(三级神经元),然后分别投射到多个脑部区域,最后在大脑皮质产生痒觉<sup>[6]</sup>。这些脑区涉及感觉、运动功能及情绪。因此,痒觉不仅是一种皮肤渴望被搔抓的不愉快的感觉,也是一种复杂的与痒觉相关的情绪体验。

痒觉的神经回路涉及许多细胞、介质与受体。痒觉相关受体包括组胺、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、类胰蛋白酶、神经生长因子(nerve growth factor, NGF)、内皮素1、胸腺基质淋巴细胞生成素、辣椒素、胃泌素释放肽(Gastrin-releasing peptide, GRP)等。涉及的细胞有角质形成细胞、朗格罕细胞、树突状细胞、肥大细胞(mast

cell, MC)、T细胞等。瘙痒常表现为痒觉过敏、痒觉异常及自发性瘙痒,由此形成恶性的瘙痒-抓挠循环,其核心机制为痒觉神经敏化,包括外周敏化和中枢敏化。

### 1.1 外周敏化机制

瘙痒涉及角质形成细胞、MC、巨噬细胞、T细胞和神经元等的激活,这些细胞活化后释放很多介质并作用于相对应的痒觉神经元受体,经过不同的信号传导途径及效应器而使痒觉神经敏化,从而产生瘙痒的感觉<sup>[7]</sup>。

### 1.2 中枢敏化机制

中枢敏化是指脊髓及脊髓以上痒觉突触传递增强或者是神经元的兴奋性异常升高,包括增多神经元自发性放电活动、扩大感受域、降低对外界刺激阈值以及增强对阈上刺激反应等病理改变,结果放大痒觉信号传递。近年来的研究表明,痒信号在脊髓中枢主要通过上行途径兴奋脊髓背角神经元分泌相关神经肽或递质传递瘙痒,其中最著名的是GRP和B型利钠肽(B-type natriuretic peptide, BNP)及P物质(Substance P, SP),它们是脊髓中枢传导痒觉的递质<sup>[6]</sup>。中枢敏化的另一个机制是抑制性神经元功能降低或缺陷。脊髓中枢存在多种亚型抑制性中间神经元,这些抑制性中间神经元属于紧张性激活,大多数由无髓鞘的C-纤维和(或)细髓鞘的A- $\delta$ 纤维支配,这意味着伤害性刺激可以激活这些抑制性神经元,调节瘙痒的脊髓传递<sup>[8]</sup>。

目前痒觉信号通路根据对组胺敏感性主要分为两类:组胺依赖性痒觉信号通路和组胺非依赖性痒觉信号通路。而AR鼻痒多是由免疫系统中释放的组胺引起的。随着进一步研究发现神经内分泌-免疫系统和AR鼻痒密切相关,并且TRPV1可能是介导AR鼻痒的一个关键受体<sup>[9]</sup>。因此AR鼻痒和其他部位的瘙痒机制不尽相同,它们既有联系又有区别。对AR鼻痒的神经-免疫网络调控传导机制需要做进一步探讨。

## 2 AR鼻痒的神经-免疫联动机制

鼻痒通常由表皮细胞和免疫细胞启动,并通过内源性鼻痒介质传递给感觉神经。鼻痒感应神经元具有一系列的受体,接受一定程度的直接外

源性刺激检测。痒感初级传入神经元对外周变应原刺激的感知和捕捉是瘙痒信号形成并传输的源流。

## 2.1 AR鼻痒神经通路传导的免疫细胞

**2.1.1 MC与AR鼻痒** 成熟的MC广泛分布于鼻黏膜组织中,属于人速发型过敏反应的初级效应细胞,被称为“万能”细胞,主要通过脱颗粒和释放内容物发挥免疫反应和炎症反应。在AR发病中,MC主要是由IgE与其表达高亲和力FcεRI受体相结合,当再次受到相同的抗原刺激时,MC膜表面的2个FcεRI交联,并通过磷酸化作用激活蛋白酪氨酸激酶,导致MC脱颗粒,释放组胺、5-HT和类胰蛋白酶,这些介质与痒感密切相关<sup>[10]</sup>。瘙痒神经元上均表达其对应受体。组胺通过作用于表达在感觉神经的组胺H1受体,激活辣椒素受体TRPV1通道,传导组胺诱导的瘙痒。5-HT可以通过5-HT受体从而直接激活DRG神经元引起瘙痒,而类胰蛋白酶可通过PAR2敏化TRPV1产生瘙痒<sup>[11]</sup>。因此,IgE交联诱导的MC脱颗粒在AR鼻痒的发病中发挥着重要作用。

**2.1.2 嗜碱性粒细胞与AR鼻痒** MC介导AR的经典发病机制——致敏、激发、效应3个阶段,已得到全面认识。然而,王方等<sup>[12]</sup>研究发现急性增强的瘙痒行为依赖于IgE和嗜碱性粒细胞,而不是传统认为的MC,并且验证了单有嗜碱性粒细胞的激活便足以引起小鼠瘙痒产生抓挠行为,这一出人意料的发现为学者们对于AR鼻痒机制的研究打开了新的大门。

此外,目前研究发现嗜碱性粒细胞衍生的半胱氨酸白三烯(cysteinyl leukotrienes, CysLT)是引起痒感发作的关键诱导剂<sup>[13]</sup>,其中半胱氨酸LT受体2(CysLTR2)与瘙痒密切相关<sup>[14]</sup>。王方等<sup>[12]</sup>进一步研究发现,CysLT反应神经元几乎完全与TRPV1激动剂作出反应的神经元重叠,表明了炎症状态下痒感信号使用白三烯C4(LTC4)-CysLTR2通路,并且该通路可能利用TRPV1来促进感觉神经元中的鼻痒信号传导。这些结果表明LTC4-CysLTR2轴对于AR鼻痒的机制至关重要,但CysLTR2在感觉神经元的下游信号知之甚少,该信号通路的具体作用机制还有待进一步研究。

## 2.2 AR鼻痒的介质及信号受体

鼻痒是一种快速的伤害性原始防御,可唤起对有害吸入物质的回避行为,涉及机体的先天性及适应性免疫机制。与AR相关的鼻痒是由多种瘙痒原和受体介导的,这些痒感受体在先天性免疫和适应性免疫中发挥着不可替代的作用。

**2.2.1 组胺受体** 组胺是最早被描述参与瘙痒过程的受体<sup>[15]</sup>。KRAYENBUHL等<sup>[16]</sup>观察发现在AR患者的鼻腔灌洗液中组胺增加,但在非AR患者中组胺不增加。研究表明,在激活神经纤维和邻近的MC后,组胺以及其他促炎介质被释放并在鼻痒反应中起重要作用<sup>[17]</sup>。

**2.2.2 PAR2** PAR2是一种参与非组胺依赖性瘙痒传播的受体,LEE等<sup>[18]</sup>证实屋尘螨通过与PAR2的相互作用诱导炎症细胞因子的释放。

**2.2.3 TRPV1** TRPV1是一种可被物理、化学或内源性的刺激信号调控的非选择性阳离子通道<sup>[19]</sup>。在大多数情况下,止痒剂直接或间接地引起TRPV1离子通道的激活<sup>[20]</sup>。许多来自上皮细胞、MC和嗜碱性粒细胞等炎症细胞的促炎化合物通过它们各自的G蛋白偶联受体(G protein coupled receptor, GPCR)与局部环境中的因素结合,在鼻痒的发生中降低TRPV1离子通道的激活阈值<sup>[21]</sup>。TRPV1与AR鼻痒有着密切的联系<sup>[22]</sup>。ALENMYR等<sup>[23]</sup>研究表明当AR患者在季节性过敏原暴露期间接受TRPV1激活剂(如辣椒素)的鼻腔刺激时,会引起鼻痒反应增加。而鼻痒的介质要发挥作用,必须要激活TRPV1离子通道,从而产生动作电位。然后,该痒觉信号通过脊髓丘脑或脊髓旁臂束传输到脊髓,最终在大脑皮层进行处理。

**2.2.4 神经肽及神经营养因子** 神经肽(如SP)、降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)及血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)等也参与到AR鼻痒的过程中。MOSIMANN等<sup>[24]</sup>研究发现AR患者鼻腔灌洗液中的SP、CGRP和VIP等神经肽显著增加。此外,在AR患者的鼻过敏原激发后,某些神经因子如NGF也在鼻黏膜的鼻上皮和周围神经中增加表达<sup>[25]</sup>。

## 2.3 鼻痒的传入神经

鼻黏膜的神经支配由三叉神经的分支提供,来源于三叉神经脊核。三叉神经脊核包含来自直

接脑神经的感觉信息,其中有三叉神经、面神经、舌咽神经以及迷走神经<sup>[24]</sup>。鼻子的感觉神经支配是由三叉神经的眼支和上颌支提供的,它们也恰好分别支配上眼睑和下眼睑,这也导致了鼻眼反射的发生。而鼻痒是由鼻黏膜中的三叉神经传入神经末梢的激活产生的,支配鼻子的三叉神经纤维是无髓鞘的C-纤维和细髓鞘的A- $\delta$ 神经纤维<sup>[26]</sup>。作用于不同C-纤维和A- $\delta$ 纤维亚群的伤害性刺激经外周轴突传导至DRG神经元换能,转变成电信号后经脊髓、脑干和丘脑的处理,最后在大脑皮质产生瘙痒感<sup>[27]</sup>。因此,三叉神经激活是AR鼻痒形成的中枢。

#### 2.4 鼻痒信号的中枢传导途径

以多个大脑区域为目标的脊髓投射神经元是向大脑发送各种体感信息的关键中介<sup>[27]</sup>。鼻痒信号从脊髓传到大脑有不同的通路,其中脊髓丘脑和脊髓旁臂通路是鼻痒信号传递中不可或缺的一环。

**2.4.1 脊髓丘脑通路** 研究表明组胺依赖性和非组胺依赖性瘙痒通过不同的途径进行处理<sup>[28]</sup>,但两者也有共同处理通路。组胺及非组胺性致痒原通过痒感受体经传入神经止于脊髓或延髓背角的浅层,并分泌相关神经肽或递质传递瘙痒,其中GRP、BNP及SP是脊髓中枢传导痒觉的递质。GRP通过GRP受体阳性中枢神经元特异性传导痒觉,BNP通过钠尿肽受体-A传导瘙痒,而SP通过神经激肽1受体(neurokinin 1 receptor, NK1R)传递痒觉信号<sup>[29]</sup>。

**2.4.2 脊髓旁臂通路** 研究发现臂旁核(parabrachial nucleus, PBN)投射的脊髓投射神经元接收来自脊髓GRP受体神经元的直接突触输入<sup>[30]</sup>。这表明痒觉信号通过突触性回路从GRP受体神经元传递到PBN,脊髓旁通路在处理痒感信息中起着关键作用。浅背角中的大多数投射神经元表达NK1R,脊髓背侧I层中的投射神经元与脊髓背侧III、IV层中表达NK1R的投射神经元一起,形成了鼻痒感受信息到达大脑的主要途径<sup>[31]</sup>。

#### 2.5 TRPV1参与AR鼻痒信号通路的传导机制

AR鼻痒的发生是由神经和免疫系统共同参与的,TRPV1在其中起到了重要的中介连接作用。当过敏原刺激鼻黏膜上的MC、嗜碱性粒细胞等免疫细胞并且释放鼻痒介质(主要是组胺、类胰蛋白酶、

LTC4),相关介质对应相应的受体,特别是H1受体的组胺介导TRPV1,有两种途径。一方面是蛋白激酶C(protein kinase, PKC)依赖的磷酸化途径:组胺作用于G蛋白耦联受体,进一步刺激磷脂酶C(Phospholipase C, PLC)分解磷脂酰肌醇-4,5二磷酸[phosphatidylinositol (4, 5)-bisphosphate, PIP2]为二酰基甘油(Diacylglycerol, DAG)以及三磷酸肌醇(inositol triphosphate, IP3),而IP3进一步作用于相应受体,使得Ca<sup>2+</sup>释放, Ca<sup>2+</sup>与DAG共同激活PKC,从而敏化TRPV1<sup>[32]</sup>。另一方面是PLC和磷脂酶A2(Phospholipase A2, PLA2)信号通路:组胺和H1受体结合,作用于PLA2通路,刺激TRPV1,进一步活化痒感神经元;H1受体作用于PLC/PKC通路,敏化TRPV1,增强酸诱导反应,进一步促进Ca<sup>2+</sup>内流<sup>[33]</sup>。此外,笔者也推测痒感信号可能使用LTC4-CysLTR2通路,利用TRPV1来促进痒感神经元的信号传导。

之后进一步激活鼻黏膜中的三叉神经传入神经末梢,作用于无髓鞘的C-纤维和细髓鞘的A- $\delta$ 神经纤维的外周刺激<sup>[34]</sup>。经过轴突反射传导到DRG神经元,转变成电信号后通过脊髓丘脑或脊髓旁臂通路传递鼻痒信号,最后在大脑皮质产生痒觉(见图1)。

### 3 TRPV1在鼻黏膜神经-免疫调控网络机制中的作用

神经-免疫之间的相互作用进一步丰富了AR的发病机制,神经源性炎症也成为了AR经典免疫机制的重要补充内容。免疫系统通过细胞因子、组胺、NGF等炎性介质直接或间接触发外周神经激活。而神经系统,包括感觉神经、交感神经和副交感神经,通过释放神经肽(如SP、CGRP、VIP等)及神经递质,可以和免疫细胞进行“直接对话”,也就是说神经-免疫之间的交流参与了AR鼻痒的发生和发展<sup>[35]</sup>。随着研究的进一步发现,人们更加明白鼻痒不是单纯的神经元现象,而是由神经-免疫-黏膜相互协同和交叉作用的过程<sup>[36]</sup>,并且TRPV1在AR的病理生理过程中起着重要的桥梁作用,TRPV1主要通过神经源性炎症以及免疫源性炎症促进AR鼻痒的发生。

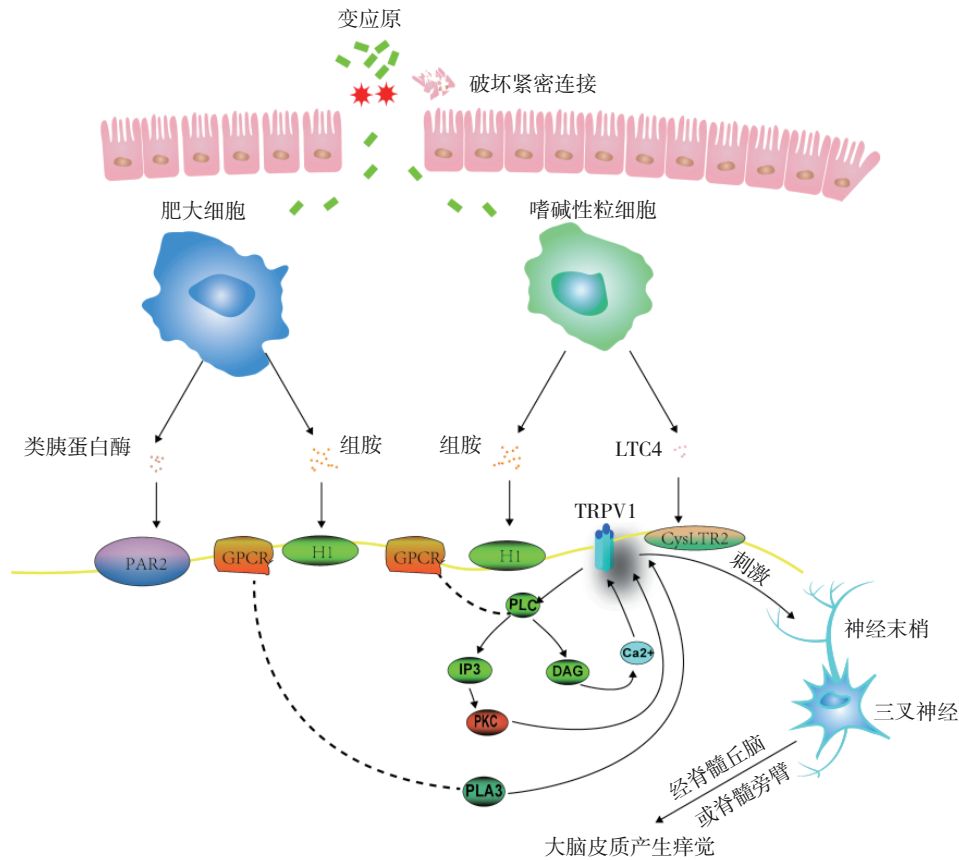


图 1 TRPV1 参与 AR 鼻痒信号通路的传导机制

### 3.1 神经源性炎症[TRPV1-神经(SP/CGRP)轴]

神经源性炎症,是指在过敏原的刺激下激活 TRPV1,引起Ca<sup>2+</sup>内流,进一步产生去极化电流并传到中枢,与此同时在侧支神经纤维也在进行着逆行传导,从而使局部释放神经肽如SP、神经激肽A(Neurokinin A, NKA)、神经激肽B(Neurokinin B, NKB)、CGRP等,进一步使效应细胞上的速激肽受体和CGRP受体激活并引起一系列的炎症反应<sup>[37]</sup>。神经源性炎症释放的不同神经肽参与AR的反应不尽相同,其中CGRP和MC膜上的NK1R主要介导AR的鼻痒症状<sup>[38]</sup>(见图2)。

### 3.2 免疫源性炎症[TRPV1-免疫(组胺)轴]

变应原刺激鼻黏膜后,可以由树突状细胞进行内化和提呈,活化静止期的CD4<sup>+</sup>T细胞(Th0细胞)受体,并迅速招募与激活TRPV1,使得Ca<sup>2+</sup>内流,再通过活化蛋白酶信号通路从而释放核因子κB(nuclear factor-κB, NF-κB),NF-κB进行相应的启动转录,使Th0细胞分化为CD4<sup>+</sup>Th2细胞,并分泌Th2相关细胞因子,这一系列的过程称之为“免疫源性炎症”<sup>[39]</sup>。AR的各种病理生理过程是由

免疫源性炎症释放的Th2相关细胞因子参与的,主要包括IL-4、IL-5、IL-13等。其中与AR鼻痒症状密切相关的是IL-4、IL-13,其中IL-4能进一步分化Th2,也可以促使B细胞活化使之产生IgE,使MC脱颗粒,随之释放组胺、白三烯等多种炎症因子,激活痒感神经元上的H1受体和H4受体,从而导致AR鼻痒的发生<sup>[40]</sup>(见图3)。

## 4 基于TRPV1通路对AR鼻痒治疗的研究

学者们在研究TRPV1通路对于AR鼻痒作用机制的同时,通过干预TRPV1通道来治疗AR鼻痒的研究也在同步进行。杨妞妞等<sup>[41]</sup>利用钙成像、分子对接和动物抓挠行为,研究蛇床子素在组胺依赖性痒中的作用机制,结果表明蛇床子素能够通过调控TRPV1离子通道的活性减轻组胺、组胺H1和H4受体激动剂诱导的小鼠抓痒行为。关东朗等<sup>[42]</sup>研究证实了TRPV1阳性三叉感觉神经纤维投射到鼻黏膜,并且黄芩苷对AR小鼠的抓挠鼻子行为有缓解作用。这说明黄芩苷可以抑制辣椒素引起的三叉神经元的Ca<sup>2+</sup>内流,并且黄芩苷改善AR小鼠

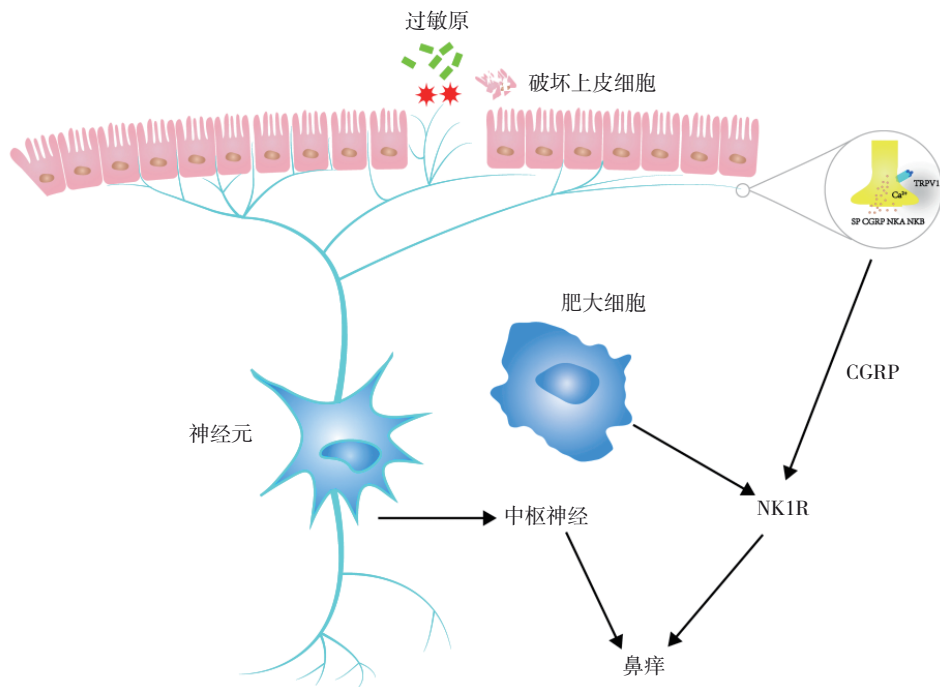


图2 TRPV1 参与 AR 鼻痒的神经源性炎症机制

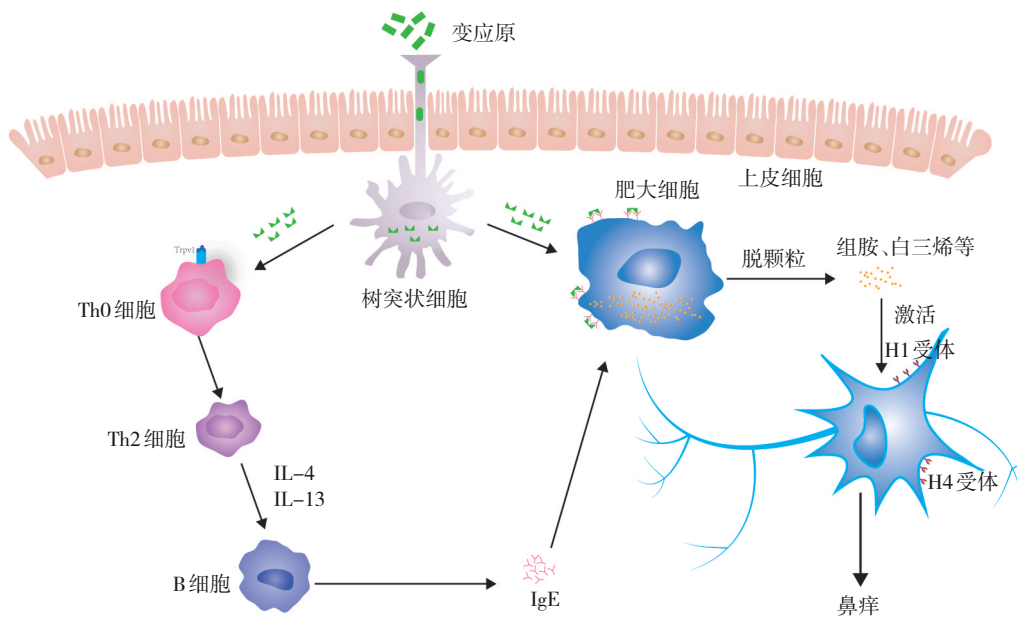


图3 TRPV1 参与 AR 鼻痒的免疫源性炎症机制

挠鼻行为可能是通过三叉神经 TRPV1 神经元。此外，刘莉莉等<sup>[43]</sup>对 30 例 AR 患者进行鼻内针刺，结果显示针刺前后 AR 患者血清中的嗜酸粒细胞计数及 TRPV1/SP 含量较针刺前下降，且从 AR 患者鼻痒的主观症状评分来看，鼻内针刺治疗 AR 鼻痒疗效明显。这说明作为临床治疗 AR 的取穴新手法，鼻内针刺不仅能够明显改善 AR 患者的鼻痒症状，还能降低血清中 IgE 浓度。笔者进一步推测 TRPV1/SP

在鼻黏膜的神经-免疫网络系统上发挥重要的作用。

### 5 总结和展望

综上所述，鼻痒是由过敏原刺激鼻黏膜上的 MC、嗜碱性粒细胞等免疫细胞并且通过鼻痒介质激活鼻黏膜中的三叉神经传入神经末梢，作用于无髓鞘 C 纤维和细髓鞘 A-δ 神经纤维的外周刺激，

经过轴突反射传导到 DRG 神经元, 转变成电信号后通过脊髓丘脑或脊髓旁臂通路传递鼻痒信号, 最后在大脑皮质产生痒觉。随着神经源性炎症成为 AR 经典免疫机制的重要补充, 神经免疫机制也引起越来越多学者的关注, 最新研究也进一步证实了穴位埋线经包含 SP 的感觉神经对鼻黏膜 MC 数量和活性的“神经-免疫”联动调节作用, 同时提出了迎香穴埋线对鼻黏膜 SP 的“抢先调平抑制”效应<sup>[44]</sup>, 这说明神经免疫调节机制是 AR 鼻痒将来极具潜力的研究方向之一。

随着学者们探索的不断深入, 对于 AR 鼻痒发作的非典型嗜碱性粒细胞-神经元回路也有了新的认知和思考, 特别是 TRPV1 通过 LTC4-CysLTR2 通路参与 AR 鼻痒, 这一发现为 AR 鼻痒机制的研究启发了新的思路, 也为 TRPV1-拮抗剂选择性的临床应用提供了新的治疗靶点。总的来说, 关于鼻痒的机制仍有许多未知之处有待揭示, 将其完全应用于 AR 临床治疗实践还需要做更深层次的探索。

#### 参 考 文 献 :

- [1] LEE S H, KIM M E, SHIN Y S, et al. Safety of ultra-rush schedule of subcutaneous allergen immunotherapy with house dust mite extract conducted in an outpatient clinic in patients with atopic dermatitis and allergic rhinitis[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2019, 11(6): 846-855.
- [2] WANG X D, ZHENG M, LOU H F, et al. An increased prevalence of self-reported allergic rhinitis in major Chinese cities from 2005 to 2011[J]. *Allergy*, 2016, 71(8): 1170-1180.
- [3] 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.
- [4] ALTINOK ERSOY N, AKYAR İ. Multidimensional pruritus assessment in hemodialysis patients[J]. *BMC Nephrol*, 2019, 20(1): 42.
- [5] 唐新平. 慢性瘙痒基础与临床[M]. 北京: 科学出版社, 2020: 34-37.
- [6] CHEN X J, SUN Y G. Central circuit mechanisms of itch[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 3052.
- [7] KAHREMANY S, HOFMANN L, GRUZMAN A, et al. Advances in understanding the initial steps of pruritoceptive itch: how the itch Hits the switch[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(14): 4883.
- [8] BAROODY F M, SHENAQ D, DETINEO M, et al. Fluticasone furoate nasal spray reduces the nasal-ocular reflex: a mechanism for the efficacy of topical steroids in controlling allergic eye symptoms[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 123(6): 1342-1348.
- [9] HAN L, DONG X Z. Itch mechanisms and circuits[J]. *Annu Rev Biophys*, 2014, 43: 331-355.
- [10] QURAIISHI S A, DAVIES M J, CRAIG T J. Inflammatory responses in allergic rhinitis: traditional approaches and novel treatment strategies[J]. *J Am Osteopath Assoc*, 2004, 104(5 Suppl 5): S7-S15.
- [11] GUO C J, GRABINSKI N S, LIU Q. Peripheral mechanisms of itch[J]. *J Invest Dermatol*, 2022, 142(1): 31-41.
- [12] WANG F, TRIER A M, LI F X, et al. A basophil-neuronal axis promotes itch[J]. *Cell*, 2021, 184(2): 422-440.e17.
- [13] MIYAKE K, KARASUYAMA H. Emerging roles of basophils in allergic inflammation[J]. *Allergol Int*, 2017, 66(3): 382-391.
- [14] LI F X, YANG W S, JIANG H W, et al. TRPV1 activity and substance P release are required for corneal cold nociception[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 5678.
- [15] STRAKHOVA M I, NIKKEL A L, MANELLI A M, et al. Localization of histamine H<sub>4</sub> receptors in the central nervous system of human and rat[J]. *Brain Res*, 2009, 1250: 41-48.
- [16] KRAYENBUHL M C, HUDSPITH B N, BROSTOFF J, et al. Nasal histamine release following hyperosmolar and allergen challenge[J]. *Allergy*, 1989, 44(1): 25-29.
- [17] PIPKORN U, KARLSSON G, ENERBÄCK L. Secretory activity of nasal mucosal mast cells and histamine release in hay fever[J]. *Int Arch Allergy Appl Immunol*, 1988, 87(4): 349-360.
- [18] LEE N R, BAEK S Y, GU A, et al. House dust mite allergen suppresses neutrophil apoptosis by cytokine release via PAR2 in normal and allergic lymphocytes[J]. *Immunol Res*, 2016, 64(1): 123-132.
- [19] WEIDNER C, KLEDE M, RUKWIED R, et al. Acute effects of substance P and calcitonin gene-related peptide in human skin—a microdialysis study[J]. *J Invest Dermatol*, 2000, 115(6): 1015-1020.
- [20] SKAPER S D, FACCI L, GIUSTI P. Mast cells, glia and neuroinflammation: partners in crime? [J]. *Immunology*, 2014, 141(3): 314-327.
- [21] ENRÍQUEZ-de-SALAMANCA A, CASTELLANOS E, STERN M E, et al. Tear cytokine and chemokine analysis and clinical correlations in evaporative-type dry eye disease[J]. *Mol Vis*, 2010, 16: 862-873.
- [22] SEKI N, SHIRASAKI H, KIKUCHI M, et al. Capsaicin induces the production of IL-6 in human upper respiratory epithelial cells[J]. *Life Sci*, 2007, 80(17): 1592-1597.
- [23] ALENMYR L, HÖGESTÄTT E D, ZYGMUNT P M, et al. TRPV1-mediated itch in seasonal allergic rhinitis[J]. *Allergy*, 2009, 64(5): 807-810.
- [24] MOSIMANN B L, WHITE M V, HOHMAN R J, et al. Substance P, calcitonin gene-related peptide, and vasoactive intestinal peptide increase in nasal secretions after allergen challenge in atopic patients[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1993, 92(1 Pt 1): 95-104.
- [25] RAAP U, FOKKENS W, BRUDER M, et al. Modulation of neurotrophin and neurotrophin receptor expression in nasal

- mucosa after nasal allergen provocation in allergic rhinitis[J]. *Allergy*, 2008, 63(4): 468-475.
- [26] WIDDICOMBE J G. Nasal pathophysiology[J]. *Respir Med*, 1990, 84 Suppl A: 3-9; discussion 9-10.
- [27] GAO T L, MA H S, XU B, et al. The neuropeptide Y system regulates both mechanical and histaminergic itch[J]. *J Invest Dermatol*, 2018, 138(11): 2405-2411.
- [28] MOSER H R, GIESLER G J Jr. Characterization of pruriceptive trigeminothalamic tract neurons in rats[J]. *J Neurophysiol*, 2014, 111(8): 1574-1589.
- [29] 谢志强. 瘙痒的发病机制与临床[J]. *皮肤病与性病*, 2017, 39(4): 250-252.
- [30] MU D, DENG J, LIU K F, et al. A central neural circuit for itch sensation[J]. *Science*, 2017, 357(6352): 695-699.
- [31] AL-KHATER K M, TODD A J. Collateral projections of neurons in laminae I, III, and IV of rat spinal cord to thalamus, periaqueductal gray matter, and lateral parabrachial area[J]. *J Comp Neurol*, 2009, 515(6): 629-646.
- [32] 刘莉莉, 刘建华, 矫璐璐, 等. 瞬时感受器电位香草酸受体 1 在变应性鼻炎鼻黏膜中的作用机制[J]. *解剖学报*, 2018, 49(6): 852-857.
- [33] 郭晶晶, 李桂林. TRP 离子通道在瘙痒中的作用及机制研究进展[J]. *中国药理学通报*, 2019, 35(3): 301-305.
- [34] LESSLAR O J L, SMITH P K. Itch beyond the skin-mucosal itch[J]. *Front Allergy*, 2021, 2: 700368.
- [35] 蔡诗茹, 娄鸿飞. 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.
- [36] WANG F, KIM B S. Itch: a paradigm of neuro-immune crosstalk[J]. *Immunity*, 2020, 52(5): 753-766.
- [37] UNDEM B J, TAYLOR-CLARK T. Mechanisms underlying the neuronal-based symptoms of allergy[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 133(6): 1521-1534.
- [38] 汪枫林, 刘德行. TRPV1 在哮喘发病机制中作用的研究进展[J]. *中国病理生理杂志*, 2020, 36(8): 1502-1508.
- [39] BERTIN S, AOKI-NONAKA Y, de JONG P R, et al. The ion channel TRPV1 regulates the activation and proinflammatory properties of CD4<sup>+</sup> T cells[J]. *Nat Immunol*, 2014, 15(11): 1055-1063.
- [40] OESER K, MAXEINER J, SYMOWSKI C, et al. T cells are the critical source of IL-4/IL-13 in a mouse model of allergic asthma[J]. *Allergy*, 2015, 70(11): 1440-1449.
- [41] YANG N N, JU Y, HUANG D L, et al. Desensitization of TRPV1 involved in the antipruritic effect of osthole on histamine-induced scratching behavior in mice[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 4012812.
- [42] 关东朗. TRPV1 参与过敏性鼻炎机制研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2021.
- [43] 刘莉莉. 鼻内针刺治疗变应性鼻炎临床疗效及基于"TRPV1/SP"炎性机制研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
- [44] 李昕蓉, 敬然, 蒋明君, 等. 基于神经免疫调节途径初探迎香穴埋线对变应性鼻炎大鼠肥大细胞调节机制[J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(6): 3457-3461.

(张西倩 编辑)

**本文引用格式:** 张慧, 张建凤, 敬然, 等. 变应性鼻炎的鼻痒发病机制初探[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(1): 51-58.

**Cite this article as:** ZHANG H, ZHANG J F, JING R, et al. Preliminary research on the pathogenesis of rhinocnesmus in allergic rhinitis[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2023, 33(1): 51-58.