

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202006024

· 综述 ·

血小板活化因子在变应性鼻炎中的作用及其研究进展

邓卓怡^{1,2}, 刘晓玲^{2,3}

(1. 内蒙古医科大学研究生院, 内蒙古 呼和浩特 010059; 2. 内蒙古自治区人民医院耳鼻咽喉科, 内蒙古 呼和浩特 010017; 3. 内蒙古自治区人民医院科研处, 内蒙古 呼和浩特 010017)

摘要: 血小板活化因子(PAF)是一种强活性的内源性磷脂介质,主要由中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、肥大细胞、内皮细胞和巨噬细胞等多种免疫细胞受到炎症刺激后释放,在多种炎症性疾病中起着至关重要的作用。近些年在变应性鼻炎(AR)的发病机制研究中发现,PAF作为潜在的相关炎症介质,可以通过影响炎症细胞的趋化作用,改变鼻腔黏膜血管通透性及气道反应性并影响腺体的分泌,从而对AR一些症状的产生起着较关键的作用。目前国际上已有多项临床研究证明,使用PAF抑制剂是干预AR症状的一个有效方法,但是国内关于PAF抑制剂在AR中的应用研究相对甚少。本文就近年来血PAF在AR发病机制中的作用及相关研究进行综述。

关键词: 鼻炎, 变应性, 常年性, 鼻塞; 血小板活化因子; 卢帕他定

中图分类号: R765.21

Role of platelet activating factor and its research progress in allergic rhinitis

DENG Zhuoyi^{1,2}, LIU Xiaoling^{2,3}

(1. Graduate School of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010059, China; 2. Department of Otolaryngology, Inner Mongolia People's hospital, Hohhot 010017, China; 3. Department of Scientific Research, Inner Mongolia People's Hospital, Hohhot 010017, China)

Abstract: Platelet-activating factor (PAF) is a highly active endogenous phospholipid mediator, which is mainly released by a variety of immune cells including neutrophils, eosinophils, basophils, mast cells, endothelial cells and macrophages after being stimulated by inflammation. They play a vital role in many inflammatory diseases. In recent years, studies on the pathogenesis of allergic rhinitis have found that PAF, as a potential related inflammatory mediator, can affect the chemotaxis of inflammatory cells, change the vascular permeability of the nasal mucosa, airway reactivity, and affect the secretion of glands. Therefore, it plays a key role in the appearance of some symptoms of AR. At present, many international clinical studies have proved that the use of PAF inhibitors is a good solution to the symptoms of allergic rhinitis. However, there are relatively few domestic studies on the application of PAF inhibitors in allergic rhinitis. This article reviews the role of platelet activating factor in the pathogenesis of allergic rhinitis and related research in recent years.

Keywords: Rhinitis, allergic, perennial; Stuffy nose; PAF; Rupatadine

1 血小板活化因子(platelet-activating factor, PAF)与变态反应的关系

PAF最初于1974年被发现并定义为嗜碱性粒

细胞介导释放的生物活性介质,主要诱导血小板的聚集^[1],其指标在肝硬化、弥散性血管内凝血及血栓性疾病中都有改变。进一步的深入研究发现,PAF作为脂质介质不仅与血小板的凝聚和释放有关,在免疫和炎症中也起着关键作用。PAF与细胞

基金项目:2017年内蒙古自治区科技重大专题课题。

第一作者简介:邓卓怡,女,在读硕士研究生。

通信作者:刘晓玲,Email:15849156550@163.com

膜表面特定受体(platelet activating factor receptor, PAFR)结合,结合物与肥大细胞和嗜碱性粒细胞等免疫细胞上的G蛋白耦联,激活磷脂酶C,引起Ca²⁺释放,血小板骨架重组,活化血小板,导致血管收缩,最后血管通透性增加进而加重水肿和渗出,同时PAF还能激活炎症细胞释放各种炎症介质进一步加重炎症反应。PAF的半衰期很短,其代谢受PAF乙酰水解酶(PAF-AH)的调节,PAF-AH催化PAF降解以减少气道黏膜中过多表达的PAF^[2]。在正常情况下健康成人血浆PAF水平很低^[3],维持在(54±40)pg/mL,以保持机体平衡。当机体受到内毒素、细胞因子、凝血酶、钙离子载体等多种因素刺激时,体内可产生大量的PAF进而介导多种炎症性疾病^[4]。有研究表明,PAF与变态反应的严重程度有相关性^[5],在严重的变态反应中,PAF与PAF-AH呈负相关^[6]。PAF-AH的遗传缺陷会导致动脉粥样硬化及其他炎症疾病的程度加重^[7]。

超敏反应是机体受到某种抗原刺激后出现生理功能紊乱的一种适应性免疫应答,其中变态反应为I型超敏反应。在接触到变应原后,变应原与肥大细胞或嗜酸性粒细胞上的IgE结合并交联,使肥大细胞和嗜酸性粒细胞释放活性介质引起变态反应^[8]。嗜酸性粒细胞和肥大细胞作为I型超敏反应发生的主要炎症细胞分布于呼吸道黏膜的血管周围,它们在变态反应中发挥的作用有所不同,但这两种细胞活化后均可释放同一类生物活性介质PAF。肥大细胞脱颗粒,释放PAF、组胺、白三烯等在变态反应中起非常重要作用的生物活性介质^[9]。而在变态反应中,PAF可促进嗜酸性粒细胞产生趋化因子及前列腺素,从而使血管通透性增加,平滑肌收缩,腺体分泌增加。有研究证实,在哮喘患者中PAF促进嗜酸性粒细胞的能力高于健康人群。中性粒细胞在以IgG介导产生PAF的同时也可被PAF激活,使其聚集、趋化、释放氧自由基和白三烯,上调中性粒细胞表面黏附分子的表达,从而在反应部位聚集,参与变态反应。

2 PAF在变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)中的作用机制

AR是耳鼻咽喉科十分常见的由IgE抗体介导的炎症疾病,其发病过程与多种细胞因子、炎症介质、细胞黏附分子的参与有关^[10]。有临床和基础研究结果表明,PAF作为炎症因子参与了AR的发病

机制^[11]。由于长期变应原刺激,在AR患者体内可表现出PAF不仅浓度升高而且活性增强的现象^[3]。用PAF刺激鼻腔局部后,患者表现出与AR相似的表现,如鼻塞、鼻痒、喷嚏等鼻部及气道炎症高反应性症状,鼻腔黏膜局部可表现为嗜酸性粒细胞数量增多的现象^[12]。PAF对炎症细胞的趋化作用使嗜酸性粒细胞浸润,从而引起气道黏膜水肿。PAF作为影响血管通透性的最强因子^[11,13],可以通过增加血管通透性,从而加重鼻腔黏膜的水肿及渗出,水肿加重鼻塞,而渗出引起清水样涕。张再兴等^[14]提出变应性鼻支气管炎,也称鼻炎哮喘联病,以鼻炎合并气道高反应性为特点。PAF通过其较强的促平滑肌收缩作用参与了变应性鼻支气管炎患者的气道基本病理损害。众多研究表明,在表现为严重鼻塞的AR患者鼻腔黏膜中,PAF受体表达显著增加,而PAF-AH的缺失也与AR的严重程度有关^[6]。变态反应也是一种炎症反应,变态反应通常伴随着多种炎症因子释放,其中包括PAF的释放^[16]。另一方面,PAF作为细胞因子,其分泌会导致免疫系统异常,增加心理疾病的患病风险,可能会进一步加重AR患者的精神症状^[15]。

根据症状的发作时间,我们把AR分为常年性AR与季节性AR。以往有关鼻炎(包括季节性及常年性)的调查显示,由鼻腔黏膜充血导致的鼻塞是AR影响患者生活作息的首要症状。主要原因是鼻塞会使AR患者出现焦虑、抑郁及躯体化等心理疾病,鼻炎发作时AR患者的精神心理状态会明显比正常人差^[17],除此之外,由鼻塞引起的睡眠障碍是对患者最大的威胁,鼻塞导致的睡眠障碍也会加剧精神症状的严重程度^[18],所以缓解鼻塞症状就显得尤为重要。通过对AR的精准治疗研究^[19]我们发现,鼻塞为主的AR患者推荐使用鼻用激素与第II代抗组胺药联合用药,必要时外用减充血剂或前列腺素D2药物。减充血剂存在鼻充血反跳及药物依赖等其他副作用,甚至有诱发药物性鼻炎的可能^[20]。鼻用激素作为指南所推荐的一线用药,虽然使用安全,疗效好,但在实际工作中由于一些患者对激素药物存在抵触心理,且有一定几率可能会出现鼻腔的轻中度的局部刺激症状^[20],使得部分患者依从性较差。抗组胺药作为H1受体拮抗剂也是指南推荐的治疗变应性疾病的主要药物,如西替利嗪、地氯雷他定等,然而目前临床常用的H1受体拮抗剂也有一定的局限性,例如其虽具有较强的抗过敏活性,但普遍抗炎活性不强,对鼻塞的治疗效果不理

想^[21]。现有研究发现,第Ⅱ代抗组胺药物(如卢帕他定),可以通过双重抗组胺 H1 受体及抗 PAF 受体可以同时控制鼻部症状并抑制由 PAF 诱导的肥大细胞活化,可能对于鼻塞这一症状有更好的治疗效果。

尽管观察到 PAF 参与 AR 的发生,但目前我们仍缺乏特异性 PAF 拮抗剂药物。第Ⅱ代抗组胺药是作用持久的组胺 H1 受体和血小板活化因子 PAF 受体双重拮抗剂,有研究发现其发挥作用甚至与组胺 H4 受体有关^[22],表现出了多种抗过敏的途径,如阻断肥大细胞脱颗粒、调节嗜酸性粒细胞和中性粒细胞的趋化性以及炎性细胞因子的产生,因此第Ⅱ代抗组胺药物作为控制 AR 患者鼻部症状的非激素类药物为患者提供了一个不错的治疗选择。在国外的研究中,第Ⅱ代抗组胺药物已成功用于 AR(和荨麻疹)患者,临床试验已证明其安全性和有效性^[23]。有一项超过 2 500 例患者的随机、双盲、安慰剂对照研究的数据显示,第Ⅱ代抗组胺药物卢帕他定在控制 AR 方面明显优于安慰剂,主要作用是缓解鼻塞和结膜的症状,从而提出在变应性结膜炎(allergic conjunctivitis, AC)中使用卢帕他定的建议^[1]。2001 年,卢帕他定作为新型抗组胺药在西班牙批准用于治疗 AR。近年在 Okubo 等^[8]为期 52 周的开放性研究中,我们看到 10~20 mg 卢帕他定用来长期治疗成人和青少年 AR 患者是安全有效的。国内 1998 年首次提出 PAF 拮抗剂、血小板活化抑制剂可能是治疗 AR 的新途径^[24]。随后在 2010 年相关的研究^[25]证明,第Ⅱ代抗组胺药物对季节性 & 常年性的 AR 均有疗效,且效果优于目前临床常用的抗组胺药物。值得一提的是,在我国中医药治疗 AR 领域发现,经过以黄芪多糖为主的纯中药鼻喷剂治疗后,患者的 PAF 指标变化至与空白组更加接近^[26],这不但说明了 PAF 在 AR 发病机制中具有一定的作用,也为 PAF 抑制剂的研究指出了一个新的探索方向。

3 PAF 与其他变应性疾病

3.1 PAF 与哮喘

哮喘是发生于气道壁的一种炎症性疾病,经各种细胞因子通过信号通路调节,症状多表现为气道高反应性和气道阻塞,有资料显示,15%~18% 的 AR 患者伴有哮喘^[27]。2001 年 WHO 正式颁布了《变应性鼻炎及其对哮喘的影响》(allergic rhinitis and its impact on asthma, ARIA)成为各国制定 AR

指南的基本参考依据,并提出了上下气道具有高度相关性^[27]。一项研究显示,PAF 在哮喘的免疫和炎症反应中具有一定的作用,在支气管激发实验中,PAF 通过引发白三烯等炎症因子的释放使支气管处于高敏状态,最终诱发支气管收缩并增加气道的高反应性,加重肺部炎症反应^[28]。与健康个体相比较,哮喘患者痰液及支气管肺泡灌洗液中 PAF 的水平会升高,PAF 促进嗜酸性粒细胞迁移的能力也会显著增加^[1]。2004 年王振华等^[29]学者的研究发现血浆 PAF-AH 活性与患儿哮喘严重程度呈负相关,重度哮喘患儿血浆 PAF-AH 活性严重降低。在国际上各国学者的研究均有发现 PAF-AH 缺乏会提高哮喘患病的风险^[30]。尽管国内外研究结果一致显示 PAF 与哮喘发病机制有很强的相关性,但很可惜在哮喘治疗中单独使用 PAF 拮抗剂的疗效微乎其微,使用重组 PAF-AH 也未能减轻患者的哮喘症状^[28]。有关哮喘的相关药物试验显示,卢帕他定通过抑制 PAF 等细胞因子的释放和黏附分子及趋化因子的表达,可以减轻肺纤维化^[31]。总之,皮质醇类药物仍为治疗哮喘的一线用药,靶向 PAF 和参与该疾病的其他介质的联合治疗是未来新的探索方向。

3.2 PAF 与 AC

AC 是由于受到外界过敏源刺激而引发的一组结膜发生变态性的反应疾病。有研究表明^[32],AC 与 AR 联合发病概率为 17.6%,两种疾病联合患病率为 92%。这与目前绝大多数医院门诊的就诊情况相符,越来越多的 AR 患者眼痒与鼻部症状几乎同时出现,并伴随着流泪、眼红等其他眼部症状。有国外实验表明^[33],在培育出的 AC 豚鼠模型中,豚鼠眼泪中 PAF 和溶血-PAF 的水平增加,这暗示了 PAF 在 AC 的发生中是有一定作用的。2002 年世界卫生组织第一次提出变应性鼻结膜炎(allergic rhinoconjunctivitis, ARC)这一概念,眼结膜与鼻黏膜的变态反应相互影响,“目鼻同治”^[34]这一治疗理念被临床所推广。已有的一项国外研究证实卢帕他定用于治疗 ARC 的风险-获益比良好^[33]。但目前仍缺乏更多深入的临床与基础研究以证实 PAF 与 AC 的关系。

3.3 PAF 与荨麻疹

荨麻疹是一种病因复杂,半数以上与自身免疫因素有关的炎症性皮肤病,可以分为慢性荨麻疹(chronic urticaria, CU)及诱导性荨麻疹。其主要病理生理学机制为血管扩张,血管通透性增加及炎症细胞的活化后释放化学介质,产生皮肤、黏膜、呼吸

道等一系列局部或全身的症状。Ullambayar 等^[2]指出,与健康个体相比,CU 患者体内的 PAF 升高,PAF-AH 降低,且 PAF-AH 与荨麻疹持续的时间存在负相关。这提示我们,当 PAF-AH 升高到足以抑制 PAF 作用时,通过减少组胺的释放是可以改善 CU 症状的。目前已证实,卢帕他定能显著改善荨麻疹患者症状,获得良好疗效,且具有较好的安全性,有望成为临床治疗的一线抗组胺药^[35]。

4 总结与展望

综上所述,PAF 水平的升高与变态反应严重程度之间存在相关性^[36],PAF 水平的高低或 PAF 受体拮抗剂的失活可直接影响到体内变态反应的发生^[37]。虽然在治疗变应性疾病中单独使用 PAF 抑制剂对于哮喘治疗效果不佳,但是因鼻腔与气管分属于上、下气道,不同的气道可能存在对于 PAF 抑制剂的反应不同,所以这不足以让我们放弃对于 PAF 抑制剂在 AR 领域的探索。AR 作为一种临床上常见的复杂炎症性疾病,治疗疗程较长,病情反复,其病理生理学涉及局部和全身机制。目前临床在 AR 的治疗药物中尚缺乏对特异性 PAF 拮抗剂的重视,卢帕他定作为一种具有强烈抗组胺活性以及通过与特定受体相互作用而具有拮抗 PAF 的双重作用的抗组胺药物,未来可能会是用于治疗季节性或常年性 AR 的新的途径,并且在某些治疗 AR 的中药制剂研究中显现出的抑制患者体内 PAF 活性的结果也不容忽视,值得进一步深入研究。目前变应性疾病已经成为全国性的公共卫生问题,哮喘、AC 和变应性皮炎作为 AR 的常见并发症在我国发病率均高于 20%^[38],PAF 拮抗剂在治疗 AR 的同时可以兼顾其并发症,尤其对于已出现并发症的 AR 可能会更具有优势,这个理念也符合上下气道被视为同一免疫机制^[39]这一共识。我们通过查阅大量国内外文献可以发现,国内有关 PAF 拮抗剂的研究多存在于哮喘及 CU 的领域,用于 AR 的治疗研究较少,所以在 AR 的研究领域中,未来 PAF 的机制仍需要更深入的探索。

参考文献:

- Muñoz-Cano RM, Casas-Saucedo R, Valero Santiago A, et al. Platelet-activating factor (PAF) in allergic rhinitis: clinical and therapeutic implications[J]. J Clin Med, 2019, 8(9):1338.
- Ullambayar B, Yang EM, Cha HY, et al. Increased platelet activating factor levels in chronic spontaneous urticaria predicts refractoriness to antihistamine treatment: an observational study[J]. Clin Transl Allergy, 2019, 9:33.
- Nikolaos S, Delivanis DA, Alysandratos KD, et al. IL-9 Induces VEGF secretion from human mast cells and IL-9/IL-9 receptor genes are overexpressed in atopic dermatitis [J]. PLoS ONE, 2012, 7(3):332-341.
- 陈程,徐佩. 血小板在炎症反应中作用的研究进展[J]. 海南医学, 2017, 28(4):623-626.
- Gill P, Jindal NL, Jagdis A, et al. Platelets in the immune response: Revisiting platelet-activating factor in anaphylaxis[J]. J Allergy Clin Immunol, 2015, 135(6):1424-1432.
- Vadas P, 文利平. 血小板活化因子(PAF), 血小板活化因子乙酰水解酶(PAFA)和严重变态反应(A)(英文)[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2008, 2(2):165-166.
- Stafforini DM. Biology of platelet-activating factor acetylhydrolase (PAF-AH, lipoprotein associated phospholipase A2)[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2009, 23(1):73-83.
- Okubo K, Suzuki T, Tanaka A, et al. Long-term safety and efficacy of rupatadine in Japanese patients with perennial allergic rhinitis: a 52-week open-label clinical trial[J]. J Drug Assess, 2019, 8(1):104-114.
- Cuppari C, Leonardi S, Manti S, et al. Allergen immunotherapy, routes of administration and cytokine networks: an update[J]. Immunotherapy, 2014, 6(6):775-786.
- Casale TB, Onder RF, Berkowitz RB, et al. Nasal Carbon Dioxide Used As Needed in the Symptomatic Treatment of Seasonal Allergic Rhinitis[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2018, 6(1):183-189.
- Muñoz-Cano R, Valero A, Roca-Ferrer J, et al. Platelet-activating factor nasal challenge induces nasal congestion and reduces nasal volume in both healthy volunteers and allergic rhinitis patients[J]. Am J Rhinol Allergy, 2013, 27(2):e48-52.
- Klementsson H, Andersson M. Eosinophil chemotactic activity of topical PAF on the human nasal mucosa[J]. Eur J Clin Pharmacol, 1992, 42(3):295-299.
- 李雪晴,耿婷,黄文哲,等. 血小板活化因子(PAF)受体拮抗剂的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(7):1392-1403.
- 张再兴,王彦君,戴建军,等. 变应性鼻支气管炎症患者 PAF-AH 基因型与血浆 PAF-AH 活性的关系[J]. 山东医药, 2013, 53(13):23-25.
- Sansone RA, Sansone LA. Allergic rhinitis: relationships with anxiety and mood syndromes[J]. Innov Clin Neurosci, 2011, 8(7):12-17.
- Bosma R, Wang Z, Kooistra AJ, et al. Route to Prolonged Residence Time at the Histamine H1 Receptor: Growing from Desloratadine to Rupatadine[J]. J Med Chem, 2019, 62(14):6630-6644.
- 吕晓飞,锡琳,张罗,等. 鼻部症状对变应性鼻炎患者精神心理的影响[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2015, 29(3):219-222.
- Koinis-Mitchell D, Craig T, Esteban CA, et al. Sleep and allergic disease: A summary of the literature and future directions for re-

- search[J]. *J Allergy Clin Immunol*,2012,130(6):1275-1281.
- [19] 顾瑜蓉,李华斌. 变应性鼻炎的发病机制与精准治疗[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*,2019,25(6):578-584.
- [20] 李华斌,王向东,王洪田,等. 鼻炎分类和诊断及鼻腔用药方案的专家共识[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*,2019,25(6):573-577.
- [21] Scadding GK, Kariyawasam HH, Scadding G, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of allergic and non-allergic rhinitis (Revised Edition 2017; First edition 2007)[J]. *Clin Exp Allergy*,2017,47(7):856-889.
- [22] Shamizadeh S, Brockow K, Ring J. Rupatadine: efficacy and safety of a non-sedating antihistamine with PAF-antagonist effects[J]. *Allergo J Int*,2014,23(3):87-95.
- [23] González-Núñez V, Bachert C, Mullol J. Rupatadine: global safety evaluation in allergic rhinitis and urticaria[J]. *Expert Opin Drug Saf*,2016,15(10):1439-1448.
- [24] 曾钢,黄光武,农辉图,等. 炎症介质(PAF)致变应性鼻炎血小板聚集的研究[J]. *暨南大学学报(自然科学与医学版)*,1998,19(6):3-5.
- [25] 严慧娟. 治疗变应性鼻炎新药——卢帕他定[J]. *医药导报*,2010,29(7):895-897.
- [26] 慕德宏,刘慧霞,李东棋,等. 克敏芪丹鼻喷剂对气虚血瘀证变应性鼻炎大鼠血清IL-4、PAF的影响[J/OL]. *中国免疫学杂志*:1-8[2020-03-19]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/22.1126.R.20200222.1157.002.html>.
- [27] Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines:2010 revision[J]. *J Allergy Clin Immunol*,2010,126(3):466-476.
- [28] Kasperska-Zajac A, Brzoza Z, Rogala B. Platelet-activating factor (PAF): a review of its role in asthma and clinical efficacy of PAF antagonists in the disease therapy[J]. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*,2008,2(1):72-76.
- [29] 王振华,赵凯姝,鲁继荣,等. 血小板活化因子乙酰水解酶基因多态性与儿童哮喘易感性关系的研究[J]. *中国实用儿科杂志*,2004,19(3):159-161.
- [30] Stafforini DM, Numao T, Tsodikov A, et al. Deficiency of platelet-activating factor acetylhydrolase is a severity factor for asthma[J]. *J Clin Invest*,1999,103(7):989-997.
- [31] 王国安,侯晓清,李新芳. 卢帕他定治疗实验性肺部疾病研究进展[J]. *白求恩医学杂志*,2018,16(3):300-302,309.
- [32] Hesselmar B, Aberg B, Eriksson B, et al. Allergic rhinoconjunctivitis, eczema, and sensitization in two areas with differing climates[J]. *Pediatr Allergy Immunol*,2001,12(4):208-215.
- [33] Compalati E, Canonica GW. Efficacy and safety of rupatadine for allergic rhino-conjunctivitis: a systematic review of randomized, double-blind, placebo-controlled studies with meta-analysis[J]. *Curr Med Res Opin*,2013,29(11):1539-1551.
- [34] 肖华,郭丽君,张海峰. 舌下含服粉尘螨滴剂治疗变应性鼻结膜炎的长期疗效观察[J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*,2018,25(11):598-602.
- [35] 张丽丹,刘炜钰,罗权. 卢帕他定治疗荨麻疹的研究进展[J]. *皮肤病诊疗学杂志*,2016,23(5):362-364.
- [36] Vadas P, Perelman B, Liss G. Platelet-activating factor, histamine, and tryptase levels in human anaphylaxis[J]. *J Allergy Clin Immunol*,2013,131(1):144-149.
- [37] Finkelman FD, Rothenberg ME, Brandt EB, et al. Molecular mechanisms of anaphylaxis: lessons from studies with murine models[J]. *J Allergy Clin Immunol*,2005,115(3):449-457,458.
- [38] 王孟,郑铭,王向东,等. 中国过敏性鼻炎流行病学研究进展[J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*,2019,26(8):415-420.
- [39] Gradman J, Wolthers OD. Allergic conjunctivitis in children with asthma, rhinitis and eczema in a secondary out-patient clinic[J]. *Pediatr Allergy Immunol*,2006,17(7):524-526.

(收稿日期:2020-02-15)

本文引用格式:邓卓怡,刘晓玲. 血小板活化因子在变应性鼻炎中的作用及其研究进展[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*,2020,26(6):712-716. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202006024

Cite this article as:DENG Zhuoyi, LIU Xiaoling. Role of platelet activating factor and its research progress in allergic rhinitis[J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*,2020,26(6):712-716. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202006024