

· 学术探讨 ·

变应性鼻炎神经免疫机制及
针灸治疗作用探讨高华嵩^{1,2} 石磊^{1,2}

摘要 变应性鼻炎 (AR) 是一种临床常见的变态反应性疾病, 机体内的各种免疫细胞、细胞因子、神经肽类等参与了 AR 的发病过程, 针灸是治疗 AR 的一种有效手段。笔者将对 AR 的神经免疫机制和针灸的治疗机制进行初步探讨。

关键词 变应性鼻炎; 免疫反应; 神经免疫机制; 针灸; 疗效

Discussion on Neuroimmune Mechanism of Allergic Rhinitis and the Therapeutic Effect of Acupuncture and Moxibustion GAO Hua-song^{1, 2} and SHI Lei^{1, 2} 1 Department of Clinical Acupuncture, First Teaching Hospital, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin (300830); 2 National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, Tianjin (300830)

ABSTRACT Allergic rhinitis (AR) is a common clinical allergic disease. Various immune cells, cytokines, neuropeptides, etc. in the body are involved in the pathogenesis of AR. Acupuncture and moxibustion is an effective treatment for AR. The authors made a preliminary discussion on the neuroimmune mechanism of AR and the therapeutic effect of acupuncture and moxibustion.

KEYWORDS allergic rhinitis; immune reaction; neuroimmune mechanism; acupuncture and moxibustion; efficacy

变应性鼻炎 (allergic rhinitis, AR) 是特异性个体接触过敏原后由免疫球蛋白 E (immune globulin E, IgE) 介导的以炎性介质释放, 并有多种免疫活性细胞和细胞因子共同参与的鼻黏膜慢性非感染性炎症。AR 病情反复, 迁延难愈, 给患者带来沉重的身体负担、精神压力和经济负担^[1]。调查显示, 患者对于药物服用不规律, 导致了症状的反复^[2]。针灸作为中国传统医学, 对于 AR 有着一定的效果。笔者将结合神经免疫机制对针灸治疗 AR 的机制进行探讨。

1 AR 的神经免疫机制

AR 是由 IgE 介导的 I 型超敏反应。AR 的免疫机制极为复杂, 涉及多种炎症细胞、细胞因子、信号传导通路和神经源炎症反应。当变应原被鼻腔黏膜捕获后, 传递给抗原提呈细胞 (antigen-presenting

cells, APCs), APCs 将变应原的肽段 (抗原肽) 提呈给初始 T 细胞, 初始 T 细胞受到刺激后分泌白细胞介素 (interleukin, IL) 4, 分化为辅助性 2 类 T 细胞 (T-helper type2, Th2) 细胞, Th2 细胞释放出 IL-4、IL-6、IL-15 等细胞因子, 刺激 B 细胞增殖分化, 并产生 Ig, 发生体液免疫, 参与 AR 的进程, 这是 Th2 细胞介导的体液免疫的初次应答, 也就是免疫反应的速发相。当变应原再次接触到人体, B 淋巴细胞迅速扩增且分泌出特异性 IgE, 并迅速与肥大细胞和嗜碱性粒细胞上的高亲和 IgE Fc 段结合, 使细胞膜上高亲和力 IgE Fc 受体 1 (high affinity Fc epsilon receptor 1, FcεR1) 桥连, 继而活化磷脂酶 Cγ (phospholipase Cγ, PLCγ), 以催化分解磷脂酰肌醇 3, 4, 5 三磷酸 (phosphatidylinositol-3, 4, 5-trisphosphate, PtdIns 3, 4, 5-P3), 生成甘油二酯 (diacylglycerol, DAG) 和肌醇 1, 4, 5 三磷酸 (inositol 1, 4, 5-trisphosphate, IP3), 进而使致敏细胞脱颗粒、释放组胺等生物活性物质^[3, 4]; 活化丝裂原启动蛋白 (mitogen-activated protein, MAP) 激酶信号通路^[5], 释放前列腺素 D2 和白三烯^[6], 这些细胞因子发挥作用, 和嗜酸性粒细胞一同在黏附因子和趋化因子的引导下, 作用在鼻黏膜以及在鼻黏膜

基金项目: 国家中医药管理局中医药科技研究专项 (No. 2019XZZX-ZJ013)

作者单位: 1 天津中医药大学第一附属医院针灸临床部 (天津 300380); 2 国家中医针灸临床医学研究中心 (天津 300380)

通讯作者: 石磊, Tel: 022-27432805, E-mail: shilei1978ster@gmail.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20220715.304

分布的神经纤维上,即出现了 AR 的一系列临床症状,如鼻塞、流涕、鼻痒、眼痒、嗅觉减退等^[7]。

1.1 变应原进入人体 变应原中一些蛋白酶可以打开细胞连接,成为过敏性反应的起点,引起下游免疫应答。鼻黏膜上皮的免疫反应也就是整个 I 型超敏反应的起点。

变应原的某些蛋白可通过水解作用破坏鼻黏膜上皮细胞外的结构,紧密连接(tight junctions, TJs),以增加鼻黏膜通透性,为过敏原进入体内提供前提。有研究证明,尘螨过敏原蛋白 Der p1 可以通过蛋白酶水解作用破坏鼻黏膜上皮细胞间紧密连接中 claudin-1 和 occludin 蛋白位于鼻黏膜上皮细胞外的结构,增加了鼻黏膜上皮细胞间通透性,使得鼻黏膜上皮屏障破坏和功能失调,促进树突状细胞(dendritic cells, DCs)与变应原的接触,暴露出抗原决定簇,将信号传递给了 T 辅助性细胞(helper T lymphocyte, Th),开启了 I 型超敏反应^[8, 9]。

1.2 Th1/Th2/Th17/调节性 T 细胞(简称 Treg 细胞)模式 CD4⁺T 细胞包括 Th1 细胞、Th2 细胞、Th17 细胞、Treg 细胞等,其中 Th2 在过敏性疾病中起着关键作用。Th 细胞前体(Th cell precursor, Thp)受到变应原结合的 IgE 后,被 B 细胞分泌的 IL-4 刺激后分化为 Th2 细胞,释放 IL-4、IL-5、IL-10、IL-13, Th2 细胞分泌的 IL-4 和 IL-13 是 AR 发病进程重要的炎性因子,IL-4 可以促进免疫球蛋白,转换为 IgE 和 IgG,并刺激 IgE 的基因重组和 IgE 的信使 RNA 的转录,从而增强 B 细胞的 IgE 的合成,使免疫系统对抗原刺激产生免疫应答^[10]。IL-13 可直接作用于嗜酸性粒细胞,包括促进嗜酸性粒细胞的存活、活化和募集,从而在 IgE 和嗜酸性粒细胞介导的炎症反应中发挥重要作用^[11]。干扰素 γ (interferon γ , IFN- γ)是 Th1 细胞分泌的重要抗炎因子,能够使吞噬细胞吞噬和杀伤病原体的活力增强,同时促进 IgG 的生成。IFN- γ 能够抑制 IL-4 介导的 IgE 的合成^[12],从而抑制 IgE 的生成,IFN- γ 和 IL-4 水平与 Th1/Th2 平衡维持。Th2 细胞的不断分化,使得 Th1/Th2 细胞的平衡向 Th2 细胞方向倾斜,形成以 Th2 细胞主导的超敏反应。

Th17 细胞和 Treg 细胞均来源于 Th0 细胞。Th17 细胞介导炎症反应,而 Treg 细胞介导免疫耐受。IL-17 是 Th17 细胞分泌的主要炎性因子,IL-17 能够促进中性粒细胞的增殖并抑制其凋亡,可以促进树突状细胞的成熟,能诱导 Th2 细胞活化^[13]。由树突状细胞和巨噬细胞分泌的 IL-23,为 Th17 细胞发育分

化的主要促动因子,能够增强 Th17 细胞表达和释放炎性因子和趋化因子,还为 Th2 细胞的分化提供了便携^[14]。在小鼠 AR 模型中,抗 IL-17 和抗 IL-23 的存在能够抑制 IL-4 的生成,且降低 IL-4 在鼻腔黏膜中的分布^[15, 16]。Treg 细胞是一种以叉头翼状螺旋转录因子 p3 (intracellular transcription factor forkhead box P3, FOXP3) 为特异性标记的 CD4⁺ 细胞亚群,其具有抗炎活性、维持体内免疫稳态的作用,主要通过 FOXP3 的表达进而发挥以细胞抑制和细胞因子分泌机制的免疫抑制功能。Treg 细胞可以通过各种机制抑制效应 T 细胞和 APCs 的功能,包括通过 Treg 细胞表达的细胞毒 T 细胞相关抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte antigen 4, CTLA-4) 和淋巴活化基因 3 (lymphocyte-activated gene 3, LAG3) 分别与 DCs 表达的 CD80-86 共刺激因子和主要组织相容性复合体 2 类 (major histocompatibility complex II, MHC-II) 相互作用,调节 DCs 功能和防止其成熟,并能抑制效应 T 细胞活化等, Treg 细胞还可以分泌 IL-10、IL-35、TGF- β 以抑制 Th1、Th17 细胞介导的免疫应答和 IFN- γ 、IL-17 免疫因子的生成^[17-19]。研究表明,AR 患者外周血中 Th17 细胞比例显著增加,而 Treg 细胞比例显著降低^[20]。这提示 Th17/Treg 细胞失衡在 AR 的发病中起着重要作用。

1.3 AR 的神经免疫通路 鼻黏膜由感觉、交感和副交感神经纤维支配,这些神经纤维在受刺激后导致经典递质[去甲肾上腺素(norepinephrine, NA)和乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)]和神经肽[如神经肽 Y (neuropeptide Y, NPY)、血管活性肠肽(vasoactive intestinal polypeptide, VIP)、降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)和 P 物质(substance P, SP)]的共同传递,从而引发鼻部症状^[21]。研究证明,副交感神经在 AR 的鼻黏膜的神经支配中占相当大的优势^[22],副交感神经的兴奋能够释放相关细胞因子,诱导 CD4⁺T 细胞产生 IL-4 和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)^[23],导致 Th2 的免疫偏离,加重了 AR 的临床症状,比如流涕、鼻塞等^[24],进而参与免疫反应。ACh 是副交感神经一种重要的神经递质,能够激活巨噬细胞,释放白三烯 B4,使嗜酸性粒细胞和巨噬细胞聚集在鼻黏膜部^[25]。ACh 通过 M3 毒蕈碱乙酰胆碱受体(M3 muscarinic acetylcholine receptor, M3R)的激活,增强 Th2 细胞的活化,促进 IL-13 和 IFN- α 的释放^[26]。SP 是一类神经肽类神经递质,由鼻黏膜中的 C 神经纤维释放^[27],在抗原介导的肥大

细胞脱颗粒中起重要作用。SP 可以通过与肥大细胞表面的 MAS 相关 G 蛋白耦联受体 X2 (MAS-related G-protein coupled receptor X2, MRGPRX2)^[28] 结合,使肥大细胞脱颗粒和组胺和前列腺素 D2 的释放增加^[27],使 AR 患者流涕和鼻塞症状加重。这些神经递质及神经肽类在 AR 发病中主要由副交感神经所释放,如果能够抑制副交感神经的兴奋,那也就相应降低了 AR 的临床症状。

1.4 AR 患者心理状态紊乱的机制 有研究表明,AR 患者的躯体症状与焦虑、抑郁间的相关性相当高^[29]。当使用药物治疗后,AR 患者的躯体症状得到控制甚至缓解,进而其焦虑、抑郁等精神心理紊乱也得到相应改善,心理表现生活质量及工作能力因此得到提高^[30]。已有心理神经免疫学实验证明,过敏反应的发生直接影响中枢神经系统的生化反应,炎症因子如 IL-4、IFN- γ 可增强诱导中枢神经系统酶吲哚胺 2,3-双加氧酶 (enzyme indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO) 的表达,从而诱导色氨酸产生犬尿氨酸 (kynurenine, KYN)^[31],而色氨酸的又与五羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 的生成相关。KYN 与色氨酸的比值影响中枢神经系统系统中 5-HT 的含量,并且 KYN 的代谢产物犬尿喹啉酸 (quinolinic acid, QUIN) 具有神经毒性,这些因素最终会导致抑郁和自杀行为^[32]。即使在外周言行症状和免疫反应结束后,中枢神经系统中的炎症因子仍持续存在^[33]。这提示即使过敏性疾病的症状被控制甚至被治愈后,患者的心理紊乱状态仍需要关注。

2 针刺与艾灸的治疗作用

针灸疗法在国际上被认为是补充和替代医疗的一种,源于中国传统医学,近年来自数个多中心随机对照试验的证据^[34-36],及 2015 年美国 AR 临床实践指南^[37]中首次推荐应用针灸治疗。

2.1 针刺的治疗机制 针刺通过刺入穴位,刺激触发点或敏感区 (穴位),刺激局部神经,包括交感神经、副交感神经等^[38,39],通过胆碱能抗炎通路^[40]、下丘脑-垂体-肾上腺轴^[41]参与神经免疫活动,降低鼻感觉神经的敏感性^[42],平衡自主神经系统,下调中枢神经系统的感觉,并减弱整体鼻高反应性^[43],下调促炎神经肽类物质水平^[44],调控炎症因子水平^[45],降低 Th2 相关的 IL-4,升高 Th1 相关的 IFN- γ 、IL-12^[46],使 Th1/Th2 平衡向 Th1 偏移,改善 AR 的躯体症状。多个临床研究证明了针灸对于 AR 的治疗作用^[47-50]。针刺蝶腭神经节是治疗 AR 的一种有效的治疗方法^[51]。中国 AR

诊疗指南也推荐了针刺蝶腭神经节治疗变应鼻炎^[52]。蝶腭神经节是副交感神经的一支,其中也有交感神经和感觉神经的分布,针刺蝶腭神经节可以避免完全切断翼管神经的方式直接改变副交感神经的过度表达,达到改善鼻部症状的同时又避免了不良反应产生的治疗效果^[53]。有研究认为刺激蝶腭神经节激活了副交感神经的节前或节后纤维,使其神经电活动超过其内在放电频率,并阻断副交感神经信号的传出,从而降低副交感神经的表达^[54]。亦有研究认为针刺蝶腭神经节导致感觉神经相关的 SP 和交感神经相关的 NPY 水平发生改变,而副交感神经相关的 VIP 并无明显变化^[55],张鹏等^[56]推测针刺蝶腭神经节产生效应是通过兴奋交感神经的方式而实现的。两种论点仍需进一步的研究证实。

2.2 艾灸的治疗机制 艾灸调节免疫、改善 AR 症状可能是通过与温热刺激感受相关的瞬时受体电位香草酸亚家族 [transient receptor potential (vanilloid), TRPV] 蛋白相关^[57],艾灸给皮肤上感觉神经中 TRPV-1 受体以温热刺激,感觉神经释放生长抑素^[58],减少抗炎神经肽类物质的释放,进而减轻 AR 的临床症状,参与调节免疫反应^[59]。

3 目前临床常用药物比较

AR 目前治疗方法多为药物治疗,常用抗组胺药、糖皮质激素等药物^[60,61],对于 AR 症状的控制以及缓解效果较好。但是,作为指南推荐的药物治疗,出现很多不良反应,如局部刺激反应、鼻黏膜干燥、味觉改变、鼻内黏膜出血等^[62]。变应原特异性免疫治疗 (allergen-specific immunotherapy, ASIT) 是一种对因疗法,可以通过免疫调节作用而改变疾病自然病程,常用的是皮下免疫治疗 (subcutaneous immunotherapy, SCIT) 和舌下免疫治疗 (sublingual immunotherapy, SLIT),目前公认 SLIT 是安全且有效的^[63]。作为一种新的对因治疗手段,具有相对安全、有效、便利等众多特点,然而 ASIT 有诸多禁忌症,且由于使用的过敏原提取物对应的过敏原较单一,某些过敏原不明确的患者无法使用,而且存在一些不良反应^[64]。ASIT 要求患者在剂量累计阶段来医院注射次数较多,时间和交通成本也比较高,患者依从性也难以得到有效的控制^[65]。针灸治疗和 ASIT 同样对患者要求前来医院,对患者依从性要求较高。但相比来说,针灸治疗疗程较短,在短时间内缓解患者症状,也相应的提高了患者的依从性。

4 结论

AR 是一种变应原诱发的,由 IgG 主导的,多种

炎性因子、免疫细胞参与的鼻黏膜非感染性炎症反应。从鼻黏膜接触变应原开始,产生的免疫球蛋白,刺激了免疫系统的高反应,产生一系列鼻部症状,在此同时通过神经通路,增强机体高反应状态,且影响患者的情绪状态。

目前治疗方法都是在这一条反应进程中介入治疗。ASIT 的是应用过敏原反复刺激机体,使机体免疫系统逐渐适应,最终机体对外界环境的过敏原刺激产生无炎性的反应状态,达到免疫治疗的治愈效果。应用药物治疗 AR,是通过药物去干扰、阻断机体免疫系统细胞之间的信息传递,使得免疫反应传导中断,或者拮抗机体免疫细胞分泌的炎性因子,减弱免疫反应的症状。针灸治疗 AR 通过神经免疫通路,降低鼻神经的敏感性,调节自主神经的功能,降低中枢神经的敏感性,最后减少 AR 患者鼻症状的发生。

目前,AR 的发病机制仍有待深入研究,个体差异更增加了其复杂性。针灸治疗 AR 发挥的作用无需置疑,但其作用机制仍要加强基础实验的研究,比如针灸治疗 AR 是如何通过刺激传统穴位而发挥的作用,特定的远端取穴是如何激活其抗炎通路需不懈努力。

参 考 文 献

- [1] Meltzer EO, Bukstein DA. The economic impact of allergic rhinitis and current guidelines for treatment[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2011, 106 (2 Suppl): S12-S16.
- [2] Bédard A, Basagaña X, Anto JM, et al. MASK study group. Mobile technology offers novel insights into the control and treatment of allergic rhinitis: The MASK study[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 144 (1): 135-143, e6.
- [3] Kawakami T, Galli SJ. Regulation of mast-cell and basophil function and survival by IgE[J]. *Nat Rev Immunol*, 2002, 2 (10): 773-786.
- [4] 魏欣. 变应性鼻炎的发病机制 [J]. *海南医学*, 2011, 22 (10): 8-12.
- [5] Gao X, Li N, Zhang J. SB203580, a p38MAPK inhibitor, attenuates olfactory dysfunction by inhibiting OSN apoptosis in AR mice (activation and involvement of the p38 mitogen-activated protein kinase in olfactory sensory neuronal apoptosis of OVA-induced allergic rhinitis) [J]. *Brain Behav*, 2019, 9 (6): e01295.
- [6] 曹雪涛, 何维主编. 医学免疫学 [M]. 第 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 291-293.
- [7] Eifan AO, Durham SR. Pathogenesis of rhinitis[J]. *Clin Exp Allergy*, 2016, 46 (9): 1139-1151.
- [8] Wan H, Winton HL, Soeller C, et al. Der p1 facilitates transepithelial allergen delivery by disruption of tight junctions[J]. *J Clin Invest*, 1999, 104 (1): 123-133.
- [9] 黄朝平, 张建辉, 朱力, 等. 紧密连接蛋白 Occludin 与变应性鼻炎发病机制相关性探讨 [J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2014, 20 (4): 305-309.
- [10] Kasaian MT, Marquette K, Fish S, et al. An IL-4/IL-13 dual antagonist reduces lung inflammation, airway hyperresponsiveness, and IgE production in mice[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2013, 49 (1): 37-46.
- [11] Kasaian MT, Miller DK. IL-13 as a therapeutic target for respiratory disease[J]. *Biochem Pharmacol*, 2008, 76 (2): 147-155.
- [12] Yoshikawa M, Nakajima T, Tsukidate T, et al. TNF-alpha and IL-4 regulate expression of IL-13 receptor alpha2 on human fibroblasts[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 312: 1248-1255.
- [13] Wang YH, Liu YJ. The IL-17 cytokine family and their role in allergic inflammation[J]. *Curr Opin Immunol*, 2008, 20 (6): 697-702.
- [14] 杨光, 郑国玺, 张璐瑶, 等. IL-17 及 IL-23 在变应性鼻炎及非变应性鼻炎患者血清及鼻腔分泌物中的相关表达及意义 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2015, 29 (12): 1086-1090.
- [15] Wang M, Zhang W, Shang J, et al. Immunomodulatory effects of IL-23 and IL-17 in a mouse model of allergic rhinitis[J]. *Clin Exp Allergy*, 2013, 43 (8): 956-966.
- [16] Gu ZW, Wang YX, Cao ZW. Neutralization of interleukin-17 suppresses allergic rhinitis symptoms by downregulating Th2 and Th17 responses and upregulating the Treg response[J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (14): 22361-22369.
- [17] Goswami TK, Singh M, Dhawan M, et al. Regulatory T cells (Tregs) and their therapeutic potential against autoimmune disorders - advances and challenges[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2022, 18 (1): 2035117.
- [18] Ohue Y, Nishikawa H. Regulatory T (Treg) cells

- in cancer: can Treg cells be a new therapeutic target?[J]. *Cancer Sci*, 2019, 110 (7): 2080–2089.
- [19] 张飞, 田滢. 黄芩甲苷通过平衡 Th17/Treg 细胞及相关细胞因子治疗过敏性鼻炎小鼠 [J]. *沈阳药科大学学报*, 2022, 39 (3): 277–282.
- [20] Huang X, Chen Y, Zhang F, et al. Peripheral Th17/Treg cell-mediated immunity imbalance in allergic rhinitis patients[J]. *Braz J Otorhinolaryngol*, 2014, 80 (2): 152–155.
- [21] Schäper C, Gustavus B, Koch B, et al. Effect of fluticasone on neuropeptides in nasal lavage in persistent allergic rhinitis[J]. *J Invest Allergol Clin Immunol*, 2010, 20 (3): 214–221.
- [22] 谭国林. 难治性变应性鼻炎的外科治疗 [J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2016, 22 (1): 1–4.
- [23] Liu T, Xie C, Chen X, et al. Role of muscarinic receptor activation in regulating immune cell activity in nasal mucosa[J]. *Allergy*, 2010, 65 (8): 969–977.
- [24] 李维, 谢祚仲, 孙博, 等. 副交感神经抑制或阻断对变应性鼻炎 Th2 优势的影响 [J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2018, 25 (4): 173–176.
- [25] Sato E, Koyama S, Okubo Y, et al. Acetylcholine stimulates alveolar macrophages to release inflammatory cell chemotactic activity[J]. *Am J Physiol*, 1998, 274 (6): L970–L979.
- [26] Darby M, Schnoeller C, Vira A, et al. The M3 muscarinic receptor is required for optimal adaptive immunity to helminth and bacterial infection[J]. *PLoS Pathog*, 2015, 11 (1): e1004636.
- [27] 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.
- [28] Green DP, Limjunyawong N, Gour N, et al. A mast-cell-specific receptor mediates neurogenic inflammation and pain[J]. *Neuron*, 2019, 101 (3): 412–420.
- [29] 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.
- [30] 杨志超, 唐冰洁, 于洋, 等. 心理干预对中-重度变应性鼻炎患者心理状况及生活质量的影响 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2017, 31 (21): 1642–1645.
- [31] Myint AM. Kynurenines: from the perspective of major psychiatric disorders[J]. *FEBS J*, 2012, 279 (8): 1375–1385.
- [32] Amritwar AU, Lowry CA, Brenner LA, et al. Mental health in allergic rhinitis: depression and suicidal behavior[J]. *Curr Treat Options Allergy*, 2017, 4 (1): 71–97.
- [33] Bay-Richter C, Janelidze S, Hallberg L, et al. Changes in behaviour and cytokine expression upon a peripheral immune challenge[J]. *Behav Brain Res*, 2011, 222 (1): 193–199.
- [34] Brinkhaus B, Witt CM, Jena S, et al. Acupuncture in patients with allergic rhinitis: a pragmatic randomized trial[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2008, 101 (5): 535–543.
- [35] Chen Q, Zhang Q, Jiang L, et al. Effectiveness of strengthened stimulation during acupuncture for the treatment of allergic rhinitis: study protocol for a randomized controlled trial[J]. *Trials*, 2014, 15: 301.
- [36] Mi J, Chen X, Lin X, et al. Treatment of persistent allergic rhinitis via acupuncture at the sphenopalatine acupoint: a randomized controlled trial[J]. *Trials*, 2018, 19 (1): 28.
- [37] Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, et al. Clinical practice guideline: allergic rhinitis[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2015, 152 (1 Suppl): S1–S43.
- [38] 李昕蓉, 张勤修. 针刺对变应性鼻炎神经源性炎症调节作用的研究近况 [J]. *时珍国医国药*, 2013, 24 (7): 1719–1721.
- [39] 赵敬军, 李源莉, 张金玲, 等. 经皮耳迷走神经刺激对大鼠中动脉栓塞模型大鼠缺血半暗带胶质纤维酸性蛋白及微管相关蛋白表达的影响 [J]. *针刺研究*, 2022, 47 (1): 33–38.
- [40] Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin[J]. *Nature*, 2000, 405 (6785): 458–462.
- [41] Mueller B, Figueroa A, Robinson-Papp J. Structural and functional connections between the autonomic nervous system, hypothalamic-pituitary-adrenal axis, and the immune system: a context and time dependent stress response network[J]. *Neurol Sci*, 2022, 43 (2): 951–960.

- [42] McDonald JL, Smith PK, Smith CA, et al. Mucosal Immunology Research Group. Effect of acupuncture on house dust mite specific IgE, substance P, and symptoms in persistent allergic rhinitis[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2016, 116 (6): 497–505.
- [43] 廖红明, 刘迎新, 张萌, 等. 星状神经节阻滞在耳鼻喉疾病治疗中的应用进展 [J]. *中国现代医药杂志*, 2017, 19 (6): 101–105.
- [44] McDonald JL, Cripps AW, Smith PK. Mediators, receptors, and signaling pathways in the anti-inflammatory and antihyperalgesic effects of acupuncture[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015: 975632.
- [45] Yamaguchi N, Takahashi T, Sakuma M, et al. Acupuncture regulates leukocyte subpopulations in human peripheral blood[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2007, 4 (4): 447–453.
- [46] 郭清华, 王旭, 刘玉. 针刺对变应性鼻炎模型大鼠血清 IL-4、IL-12、GATA-3 mRNA 水平的影响 [J]. *江苏中医药*, 2018, 50 (10): 75–77.
- [47] 谯凤英, 赵红, 赵铭辉, 等. 针刺治疗常年性变应性鼻炎 214 例临床观察 [J]. *中医杂志*, 2008, (10): 903–905.
- [48] 陈晟, 王军, 白鹏, 等. 针刺治疗中重度持续性过敏性鼻炎: 随机对照研究 [J]. *中国针灸*, 2015, 35 (12): 1209–1213.
- [49] 李端芳, 唐伟伟, 任小旦. 鼻三针联合星状神经节阻滞治疗过敏性鼻炎临床观察 [J]. *上海针灸杂志*, 2019, 38 (8): 898–902.
- [50] 巩政, 闫占峰, 刘巧平, 等. 鼻内针刺治疗持续性中重度变应性鼻炎的临床研究 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2020, 40 (12): 1458–1463.
- [51] 李新吾. 针刺蝶腭神经节——“治鼻 3” 穴位治疗鼻部疾病的机制分析及有关针刺方法的介绍 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2011, 25 (5): 193–196.
- [52] Cheng L, Chen J, Fu Q, et al. Chinese Society of Allergy guidelines for diagnosis and treatment of allergic rhinitis[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2018, 10 (4): 300–353.
- [53] Rusu MC, Pop F, Curca GC, et al. The pterygopalatine ganglion in humans: a morphological study[J]. *Ann Anat*, 2009, 191 (2): 196–202.
- [54] 宰风雷, 冀来喜, 程江慧, 等. 针刺蝶腭神经节联合常规针刺治疗发作性丛集性头痛: 随机对照试验 [J]. *中国针灸*, 2022, 42 (06): 603–607+612.
- [55] Wang K, Chen L, Wang Y, et al. Sphenopalatine ganglion acupuncture improves nasal ventilation and modulates autonomic nervous activity in healthy volunteers: a randomized controlled study[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 29947.
- [56] 张鹏, 商晓娟, 谭翊, 等. 针刺蝶腭神经节对 222 例变应性鼻炎患者症状改善的临床观察 [J]. *北京中医药大学学报*, 2021, 44 (6): 569–576.
- [57] 姜劲峰, 王玲玲, 徐斌, 等. 抗炎——艾灸温通的效应机制 [J]. *中国针灸*, 2013, 33 (9): 860–864.
- [58] Helyes Z, Pintér E, Németh J, et al. Effects of the somatostatin receptor subtype 4 selective agonist J-2156 on sensory neuropeptide release and inflammatory reactions in rodents[J]. *Br J Pharmacol*, 2006, 149 (4): 405–415.
- [59] Helyes Z, Elekes K, Németh J, et al. Role of transient receptor potential vanilloid 1 receptors in endotoxin-induced airway inflammation in the mouse[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2007, 292 (5): L1173–L1181.
- [60] Platt M. Pharmacotherapy for allergic rhinitis[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2014, 4 (Suppl 2): S35–S40.
- [61] 张罗, 周兵, 韩德民, 等. 变应性鼻炎研究进展 (二): 药物治疗 [J]. *耳鼻咽喉头颈外科*, 2003 (6): 368–374.
- [62] 孙小青, 殷敏, 程雷. 鼻内糖皮质激素在过敏性鼻炎治疗中的合理应用 [J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2010, 4 (3): 216–220.
- [63] 中国过敏性鼻炎研究协作组. 过敏性鼻炎皮下免疫治疗专家共识 2015 [J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2015, 22 (8): 379–404.
- [64] 黄少鹏, 谢秀芳, 陈勇, 等. 标准化粉尘螨滴剂舌下免疫治疗变应性鼻炎的疗效及安全性研究 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2015, 29 (7): 618–621.
- [65] Musa F, Al-Ahmad M, Arifhodzic N, et al. Compliance with allergen immunotherapy and factors affecting compliance among patients with respiratory allergies[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2017, 13 (3): 514–517.

(收稿: 2022-05-11 在线: 2022-08-15)

责任编辑: 段碧芳

英文责编: 张晶晶