论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.31.020

嗜酸乳酸杆菌对过敏性鼻炎模型大鼠血清中组胺、IL-5、IL-12及组织中ICAM-1的影响

池海超,陈 觅,张 杰
(中国人民武装警察部队湖北省总队医院耳鼻喉科,武汉 430060)

[摘要] 目的 探讨嗜酸乳酸杆菌(LBA)对过敏性鼻炎模型大鼠血清中组胺、白细胞介素(IL)-5、IL-12及组织中细胞黏附因子-1(ICAM-1)的影响。方法 48只雄性SD大鼠随机分为对照组、模型组、LBA组(1×10^{10} CUF/kg)、氯雷他定(LRD)组(5 mg/kg),每组12只;LBA组每天灌胃1次,共6周;LRD组每天灌胃1次,共7 d。对大鼠临床症状进行评分,并检测血清中组胺、IL-5、IL-12的水平,鼻黏膜组织ICAM-1 mRNA及蛋白的表达,观察组织病理改变。结果 LBA能显著改善AR模型大鼠症状评分,组织病理评分,改善AR引起的鼻痒、喷嚏、清涕等症状;降低血清组胺、IL-5水平,组织ICAM-1 mRNA及蛋白表达,提高血清IL-12水平,对AR有显著治疗作用。结论 长期(6周)给予LBA治疗可降低血清组胺、IL-5水平及组织中ICMA-1的表达,提高血清IL-12水平对AR发挥治疗作用。

[关键词] 过敏性鼻炎;白细胞介素-5;白细胞介素-12;细胞黏附因子-1
[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1671-8348(2015)31-4379-03

Effects of lactobacillus on the histamine, IL-5, IL-12 in serum and ICAM-1 in tissue of the allergic rhinitis rat model

Chi Haichao, Chen Mi, Zhang Jie
(*Department of Otorhinolaryngology, Chinese People's Armed Police Force General Hospital in Hubei Province, Wuhan, Hubei* 430064, *China*)

[**Abstract**] **Objective** To study the effect of lactobacillus on serum histamine, interleukin-5(IL-5), interleukin-12(IL-12) and tissue intercellular cell adhesion molecule-1(ICAM-1) on the rats of allergic rhinitis model. **Methods** Totally 48 male SD rats were randomly divided into control group, model group, Lactobacillus (LBA) group (1×10^{10} CUF/kg) and loratadine (LRD) group (5 mg/kg), there were 12 SD rats in each group. LBA Group administered once daily for a total of 6 weeks; LRD group administered once daily for seven days. Then the clinical symptoms indexes, the content of serum histamine, IL-5, IL-12, the changes of tissue pathological, the mRNA and protein of ICAM-1 were compared. **Results** Lactobacilli can significantly improve symptoms score of allergic rhinitis in rats, the pathological score, reduce serum histamine, IL-5 levels, ICAM-1 mRNA and protein expression of tissue, and increase IL-12 proportion, thus it showed significant efficacy. **Conclusion** Long-term (approximately six weeks) given lactobacilli played a therapeutic role of allergic rhinitis by reducing serum histamine, IL-5 levels and ICMA-1 expression in tissues, increased serum IL-12 level.

[**Key words**] rhinitis allergic; interleukin-5; interleukin-12; cell adhesion molecules-1

过敏性鼻炎(allergic rhinitis, AR)是呼吸系统常见的、多发的一种疾病,不仅严重地危害了人们身体健康而且容易诱发多种疾病[1]。AR主要是患者吸入变应原,炎症介质的释放,导致鼻黏膜发生炎症[2]。同时发病原因也和体质、遗传、免疫等因素息息相关[3]。AR的临床表现主要有鼻塞、流鼻涕、鼻痒、打喷嚏及嗅觉功能障碍等。此外,它还可能导致或并发鼻窦炎、鼻息肉、咽炎、中耳炎、气管和支气管炎、哮喘和变应性眼结膜炎等疾病,严重影响人们的睡眠、学习、工作及生活质量[4-5]。AR主要通过药物进行治疗,存在安全性方面的问题,同时伴发较多不良反应[6]。有研究证明嗜酸乳酸杆菌(lacto-bacillus acidophilus, LBA)能够通过调剂免疫反应预防或减轻过敏性症状,对临床上AR的防治有深远意义[7-8]。但免疫调节机制尚未十分清楚,本研究拟建立AR大鼠模型,通过乳酸杆菌对模型大鼠组织中ICAM-1及血清中组胺、白细胞介素(IL)-5、IL-12的影响,探讨乳酸杆菌对AR大鼠免疫调节作用机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物、主要仪器及试剂 SPF级雄性SD大鼠48只,扬州大学实验动物中心提供,体质量200~220 g。LBA浓缩冻干粉,有效活菌数大于或等于100亿个/g,购自广东金辛医药科技有限公司。卵清蛋白(ovalbumin, OVA)购自上海化学试剂厂。氯雷他定片(borata dine tablets, LRD)10 mg/片,购自上海先灵葆雅制药有限公司。氢氧化铝[$Al(OH)_3$]购自上海凌峰化学试剂有限公司;组胺、白细胞介素-5(IL-5)、IL-12试剂盒购自上海恒远生物科技有限公司;Trizol试剂、逆转录试剂盒、Taq酶、上下游引物由上海生工生物科技有限公司生产或合成。BCA蛋白浓度测定盒购自杭州碧云天生物技术研究所;ICAM-1一抗、山羊抗大鼠二抗、ECL发光显色液购自美国Millipore公司。其他试剂均为分析纯。

1.2 分组及造模 将48只雄性SD大鼠分为4组:对照组、模型组、LBA组、氯雷他定(LRD)组,每组12只。LBA组每天按照2 mL/kg灌服配制好的LBA混悬液;对照组、模型组、LRD组每天灌服等量生理盐水,连续灌服3周。第4周,按照参考文献方法[8],具体方法为:模型组、LBA组、LRD组大鼠以OVA 10 mg、$Al(OH)_3$ 30 mg及生理盐水1 mL混合后腹腔注

作者简介:池海超(1967-),主治医师,本科,主要从事耳鼻喉科工作及研究。

?1994-2018 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

射，隔天 1 次，连续 7 次，进行初次免疫；第 15 天进行激发，每天给予 5% OVA 20 μg 滴鼻/侧和 1%OVA 喷雾吸入 5 min，连续 7 d。对照组同期使用无菌生理盐水进行假致敏及假激发。

1.3 给药方法 LBA 组按照 2 mL/kg 大鼠体质量灌服配制好的 LBA 混悬液，造模期间同时给药直到实验结束；LRD 组于造模激发每天滴鼻前按照 5 mg/kg 大鼠体质量灌服生理盐水溶解的 LRD，每天 1 次，连续给药 7 d。对照组与模型组灌服等体积生理盐水。

1.4 症状评分标准 最后一次给药 2 h 后对大鼠进行症状评分，评分标准如下[9]。鼻痒：无搔鼻为 0 分，轻度搔鼻 1～5 次为 1 分，中度搔鼻 6～10 次为 2 分，重度搔鼻 11 次以上为 3 分；喷嚏：无喷嚏为 0 分，1～5 次为 1 分，6～10 次为 2 分，11 次以上为 3 分；清涕：无清涕为 0 分，以溢至鼻孔为 1 分，明显流涕超出鼻孔为 2 分，涕流满面及挂满须毛为 3 分。并计算总分。

1.5 血清组胺、IL-5、IL-12 水平检测 最后一次给药 2 h 后，0.8%戊巴比妥钠(0.5 mL/100 g)腹腔注射麻醉。颈动脉取血，10 min 3 500 r/min 取上清，于－80 ℃保存。酶联免疫吸附法测定血清组胺、IL-5、IL-12 水平。

1.6 ICAM-1 mRNA 和蛋白表达检测 取鼻中隔黏膜，采用 Trizol 试剂盒进行总 RNA 的提取，经核酸测定仪检测 RNA 浓度并定量。采用两步法进行反转录。ICAM-1 上游引物：5′-AAG TGC TGC CGT CTC TAC AGT-3′；下游引物：5′-AGA GAC AGC GGT GGC TAA CT-3′。以 GAPDH 为内参，并计算相对灰度值。将鼻黏膜组织严格按照蛋白抽提试剂盒进行抽提。BCA 法蛋白定量。蛋白免疫印迹法(Western blot)方法：配制 12%十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)分离胶，每孔蛋白 30 μg。电泳 80 V 20 min，135 V 40 min。电转：250 mA 90 min。取出膜，封闭 2 h、一抗 4 ℃过夜、二抗 2 h。ECL 发光显色，曝光。用目的蛋白的灰度值与内参(GAPDH)的灰度值比值作用目的蛋白的相对表达量。

1.7 组织病理检测 取新鲜鼻黏膜组织甲醛固定，乙醇梯度脱水，包埋、切片、苏木素-伊红(HE)染色，光镜观察。按照参考文献进行评分[10]。

1.8 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行数据分析，计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，多组间两两比较采用 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 症状评分比较 与对照组比较，模型组大鼠鼻痒、喷嚏、清涕等 3 项评分及总分显著增加($P<0.01$)；与模型组比较，LVA 组与 LRD 组大鼠鼻痒、喷嚏、清涕 3 项症状评分及总分显著降低($P<0.01$)；LBA 组大鼠除喷嚏评分高于 LRD 组外($P<0.05$)，鼻痒、清涕 2 项评分及总分与 LBA 组差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 血清中组胺、IL-5、IL-12 的水平 与对照组比较，模型组大鼠血清组胺和 IL-5 水平均显著升高($P<0.01$)，IL-12 水平显著降低($P<0.01$)。与模型组比较，LBA 组及 LRD 组大鼠血清组胺、IL-5 水平显著降低($P<0.01$)，IL-12 水平显著升高($P<0.01$)；LBA 组与 LRD 组比较，大鼠血清组胺和 IL-5 水平差异无统计学意义($P>0.05$)，IL-12 水平差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 ICAM-1 mRNA 及蛋白的表达 与对照组相比，模型组大鼠鼻黏膜组织中 ICAM-1 mRNA 和蛋白的表达显著升高($P<0.01$)；与模型组比较，LBA 组与 LRD 组大鼠鼻黏膜中 ICAM-1 mRNA 和蛋白表达显著降低($P<0.01$)；LBA 组与 LRD 组比较大鼠鼻黏膜 ICAM-1 mRNA 和蛋白表达差异无统计学意义($P>0.05$)。见图 1。

表 1 症状评分结果($\bar{x}\pm s$，$n=12$，分)

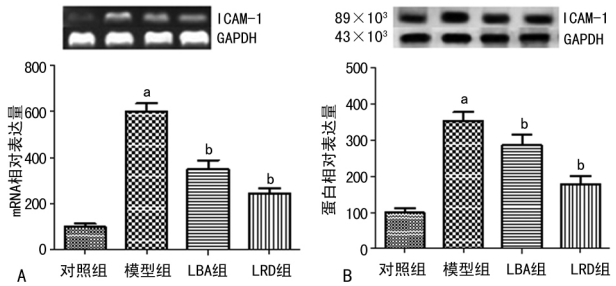
组别	鼻痒	喷嚏	清涕	总分
对照组	0.58±0.51	0.36±0.50	0.09±0.30	1.00±0.85
模型组	2.83±0.39[a]	2.55±0.52[a]	2.64±0.50[a]	8.08±1.00[a]
LBA 组	1.92±0.67[b]	2.18±0.60[bc]	1.91±0.54[b]	6.00±1.04[b]
LRD 组	1.42±0.67[b]	1.55±0.69[b]	1.64±0.81[b]	4.50±1.24[b]

[a]：$P<0.01$，与对照组比较；[b]：$P<0.01$，与模型组比较；[c]：$P<0.05$，与 LRD 组比较。

表 2 血清中组胺、IL-5、IL-12 水平变化($\bar{x}\pm s$，$n=12$)

组别	组胺(ng/mL)	IL-5(ng/mL)	IL-12(pg/mL)
对照组	11.17±1.11	23.33±1.61	60.08±3.83
模型组	52.91±1.72[a]	35.17±1.74[a]	34.19±2.83[a]
LBA 组	30.75±1.35[b]	30.08±1.24[b]	45.36±2.18[bc]
LRD 组	26.25±1.60[b]	27.75±1.21[b]	37.79±1.23

[a]：$P<0.01$，与对照组比较；[b]：$P<0.01$，与模型组比较；[c]：$P<0.05$，与 LRD 组比较。



A：LCAM-1 mRNA；B：LCAM-1 蛋白；[a]：$P<0.01$，与对照组比较；[b]：$P<0.01$，与模型组比较。

图 1 鼻黏膜组织 ICAM-1 mRNA 及蛋白表达

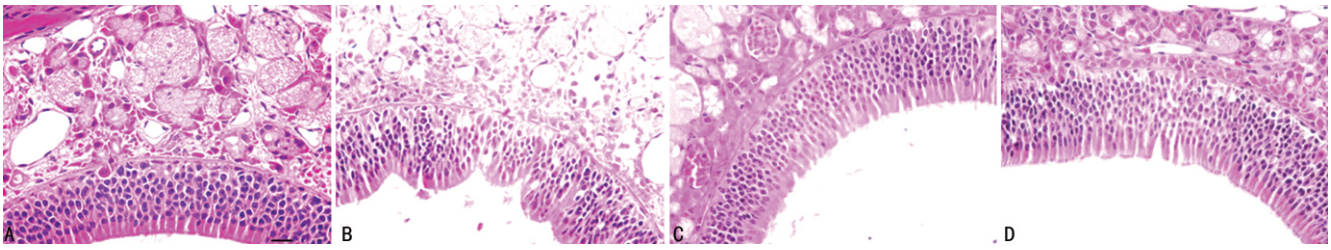
2.4 鼻黏膜组织病理学变化 对照组大鼠鼻黏膜组织无变化。光镜下模型组大鼠鼻黏膜组织可见柱状纤毛上皮表现为局限性或弥漫性的增生肿胀。细胞核淡染，细胞体出现肿胀。杯状细胞明显增多，黏膜下腺体可见增生样改变。细胞间质可见明显的充血及水肿现象，并伴有一定数量的淋巴细胞、浆细胞及嗜酸性粒细胞的浸润。LBA 组大鼠鼻黏膜组织病理形态改变能够见到少量的炎性浸润，未发现明显增生及纤毛倒伏等改变。LRD 组大鼠鼻黏膜组织未见明显改变，或偶见炎性细胞侵润。见表 3，图 2。

表 3 各组大鼠病理评分结果($\bar{x}\pm s$，$n=12$，分)

组别	病理评分
对照组	－
模型组	3.50±0.53
LBA 组	1.94±0.56[a]
LRD 组	1.78±0.72[a]

[a]：$P<0.01$，与模型组比较。－：此项无数据。

?1994-2018 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net



A:对照组;B:模型组;C:LBA 组;D:LRD 组。

图 2 各组大鼠鼻黏膜组织典型病例切片

3 讨 论

AR 是一种以鼻黏膜变应性炎症为特征的超敏反应性疾病,病变过程由多种细胞因子和多种免疫活性细胞参与[11]。从免疫学角度分析,AR 是体外环境因素作用于机体产生的异常免疫反应,造成 Th 细胞免疫反应失衡而引发的变应性炎性反应[12-13]。Th 细胞又可分为 Th1 细胞和 Th2 细胞。IL-5 是 Th2 细胞分泌的一种重要细胞因子,对嗜酸性粒细胞的发育、活化、浸润有刺激作用,并且能够延长其存活时间[14]。嗜酸性粒细胞的发育、浸润程度与 AR 的严重程度密切相关。同时 IL-5 是 IgE 的正性调节因子,促使机体分泌各种炎性物质,如组胺、嗜酸性粒细胞趋化因子、花生四烯酸代谢产物,引起各种炎性临床症状。IL-12 是 Th1 细胞分泌的一种重要细胞因子,由单核细胞产生,具有多种免疫调节作用,可减少外周血和痰液中的嗜酸性粒细胞的数量,抑制嗜酸性粒细胞的聚集和浸润,并可促其凋亡,抑制旁路记忆性 T 细胞、嗜酸性粒细胞及肥大细胞脱颗粒[15]。ICAM-1 是一种细胞间黏附分子,在变态反应中主要作为炎症细胞的黏附和信息交流的可溶性递质、参与介导炎症细胞穿越血管内皮细胞的过程[16-18]。在正常生理情况下鼻黏膜上皮细胞仅表达少量的 ICAM-1,而在细胞因子和炎症介质的作用下可引起强烈表达,并且 ICAM-1 参与了 AR 的发病机制,其为 AR 发病、治疗及预后的监测指标[19-20]。

LBA 是一种与人类生活密切相关的益生菌,对人体有营养作用,同时研究还发现其具有提高免疫力和生物拮抗的作用。随着研究的不断开展,已经证实了 LBA 具有广泛有效的免疫治疗作用。本实验通过评价 AR 大鼠症状评分,血清组胺、IL-5、IL-12 水平、鼻黏膜组织中 ICMA-1 mRNA 及蛋白表达,组织病理变化,评价 LBA 对 AR 的作用。结果显示,长期(约 6 周)给予 LBA 后,大鼠 3 项症状评分及总分显著低于模型组,大鼠鼻黏膜组织切片评分较模型组显著降低,提示症状显著好转,并且与阳性药组无显著性差异;血清组胺、IL-5 水平较模型组显著降低,提示炎症细胞因子受到抑制,并且与阳性药组无显著性差异;血清 IL-12 水平较模型组显著升高,并且较阳性药组显著提高,提示大鼠免疫能力得到提升;鼻黏膜组织中 ICMA-1 mRAN 及蛋白表达和模型组相比显著降低,与阳性药组相比无显著性差异。

综上所述,长期(约 6 周)给予 LBA 可降低血清组胺、IL-5 水平及组织中 ICMA-1 的表达,提高血清 IL-12 水平对 AR 发挥治疗作用。

参考文献

[1] Gangal SV, Chowgule R. Infections in early Life and susceptibility to allergic diseases: relevance of hygiene hypothesis[J]. Curr Sci, 2009, 96(6): 784-793.

[2] Kawamoto S, Kaneoke M, Ohkouchi K, et al. Sake lees fermented with lactic acid bacteria prevents allergic rhinitis-like symptoms and IgE-mediated basophil degranulation[J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2011, 75(1): 140-144.

[3] Perelman M, Fisher AN, Smith A, et al. Impact of allergic rhinitis and its treatment on the pharmacokinetics of nasally administered fentanyl[J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2013, 51(5): 349-356.

[4] 刘群,杨佳,赵百孝. 不同灸法治疗过敏性鼻炎研究概况[J]. 世界中医药, 2014(7): 923-927.

[5] Wu ZJ, Du X, Zheng J. Role of lactobacillus in the prevention of clostridium difficile-associated diarrhea: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Chinese Med J, 2013, 126(21): 4154-4161.

[6] 章文明,汪海峰,刘建新. 乳酸杆菌益生作用机制的研究进展[J]. 动物营养学报, 2012, 24(3): 389-396.

[7] Kim DY, Fukuyama S, Nagatake T, et al. Implications of nasopharynx-associated lymphoid tissue (NALT) in the development of allergic responses in an allergic rhinitis mouse model[J]. Allergy, 2012, 67(4): 502-509.

[8] Gandy JJ, Meeding JP, Snyman JR, et al. Clinical efficacy of Potassium humate in the treatment of allergic rhinitis: Double-Blind Placebo-Controlled trial[J]. Drug Dev Res, 2010, 71(6): 358-363.

[9] Sato K, Miyoshi F, Yokota K, et al. Marked induction of c-Maf protein during Th17 cell differentiation and its implication in memory Th cell development[J]. J Biol Chem, 2011, 286(17): 14963-14971.

[10] 卢健敏. 针刺对变应性鼻炎大鼠模型血清 IL-5 和鼻黏膜组织 IL-5 mRNA 表达的影响[J]. 长春中医药大学学报, 2013, 29(1): 37-38.

[11] 孙叶飞,张旭,曲慧玲,等. 甘珀酸对 EAE 小鼠 IL-12、IL-23 表达的影响[J]. 中国医科大学学报, 2013, 42(10): 903-906.

[12] 夏康,李家兵,吴建伟,等. 丹红注射液对大鼠移植肾缺血再灌注损伤后 ICAM-1 表达的影响[J]. 重庆医科大学学报, 2010, 35(2): 199-202.

[13] Kiyohara H, Ishizaki Y, Suzuki Y, et al. Radiation-induced ICAM-1 expression via TGF-β1 pathway onhuman umbilical vein endothelial cells: comparison between X-ray and carbon-ion beam irradiation[J]. J Radiat Res, 2011, 52(3): 287-292.

[14] Hsu J, Serrano D, Bhowmick T, et al. Enhanced endothelial delivery and biochemical effects of α-galactosidase by ICAM-1-targeted nanocarriers for Fabry (下转第 4385 页)

?1994-2018 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

部淋巴结及其引流区能满足所需要的靶区剂量要求，而方案Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ则只能满足其中部分靶区剂量要求，方案Ⅲ更利于对颈前部靶区的照射，方案Ⅳ对于颈后部靶区的照射则更优；虽然方案Ⅰ在 GTV_{nx} 的 CI 低于方案Ⅱ，HI 差于方案Ⅲ，但在 GTV_{nd}、CTV_1 和 CTV_2 的 HI 和 CI，要优于方案Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ。

表 6 为 4 种五野布野方案与七野均分和九野均分时，在机器输出跳数和总子野数的统计分析，其中 4 种五野布野方案所需输出跳数和子野数差别不大，总的机器输出数大约为 520 MU，总的子野数在 30 个左右；七野时所需跳数取平均值为 584 MU，子野数为 45；九野时所需跳数为 618 MU，子野数 58 个。因此，七野和九野在跳数和子野上要比五野分别高 12.31%、50.00%和 17.69%、93.33%，由于所有 IMRI 计划均为静态调强计划，子野数越多需要等待多页光栅（MLC）到位的时间也就越长，并且在相同剂量率下机器总的输出跳数越多，照射时间也会相应延长，与七野和九野相比，五野布野方案在机器输出跳数和子野数上更具优势。

如参考文献[6]和[7]中所述“鼻咽癌调强计划中随着射野数的增多，靶区的适形度和均匀性都会得到相应提高”，但随着射数增多，照射时间也会延长，在五野布野方案中，通过对射野角度进行优化，可以实现临床上对靶区剂量均匀性和适形度的要求。对 4 种五野布野方案结果的综合比较可得，当按方案Ⅰ即照射角度为 0°、75°、125°、225°、285°进行鼻咽癌 IMRI 计划的制订时，通过设定相应的优化及目标函数，可以在满足靶区剂量要求的同时，实现正常组织的保护，减少患者的治疗时间，因此该布野方案可实现本地区鼻咽癌患的调强放疗。

参考文献

[1] Han L，Lin SJ，Pan JJ，et al. Prognostic factors of 305 nasopharyngeal carcinoma patients treated with intensity-modulated radiotherapy [J]. Clin J Cancer，2010，29(2)：145-150.

[2] Bucci M，Xia P，Lee N，et al. Intensity modulated radiation therapy for carcinoma of the nasopharynx：An update of the UCSF experience[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys，2004，60(1，Supplement)：S317-S318.

[3] 尹宏，何志刚. 鼻咽癌调强放疗 78 例临床观察[J]. 医学研究杂志，2010，39(7)：91-93.

[4] 张相国，陈志仁，徐晓南，等. 鼻咽癌调强放疗与三维适形放疗口腔反应临床分析[J]. 实用临床医药杂志，2013，17(7)：149-151.

[5] 吴冬，李先明，闫茂生，等. 鼻咽癌调强放疗对腮腺功能的影响[J]. 黑龙江医学，2009，33(3)：168-170.

[6] 陈广涛，殷旭东，翟振宇，等. 鼻咽癌调强放疗计划设计和优化方法[J]. 中国医学物理学杂志，2009，26(2)：1055-1059.

[7] 常熙，徐志勇，周莉钧，等. 鼻咽癌逆向调强计划中照射野方向和照射野数目对剂量分布的影响[J]. 中国癌症杂志，2007，17(4)：324-328.

[8] 石锦平，张利文，谭以昶，等. 不同射野角度的鼻咽癌调强放疗计划的比较研究[J]. 中国癌症防治杂志，2013，15(2)：134-138.

[9] 袁太泽，李健，沈国辉，等. 鼻咽癌逆向调强计划中射野方向对剂量分布的影响[J]. 实用医学杂志，2010，26(15)：2758-2760.

[10] 苏坤普，刘岩海，胡南，等. 调强计划对射野角度敏感性的研究[J]. 中国医学物理学杂志，2013，30(4)：4223-4228.

[11] 张昊，胡彩容，林少俊，等. 鼻咽癌调强放疗射野方向对急性放疗反应的影响[J]. 中国肿瘤临床，2012，39(24)：2013-2017.

[12] 阮长利，徐利明，宋启斌，等. 调强放疗的流程与计划设计技巧[J]. 肿瘤学杂志，2010，16(6)：496-498.

[13] 中国鼻咽癌临床分期工作委员会. 2010 鼻咽癌调强放疗靶区及剂量设计指引专家共识[J]. 中华放射肿瘤学杂志，2011，20(4)：321.

[14] 于得全，邵秋菊，梁军，等. 鼻咽癌调强放疗计划的剂量学比较研究[J]. 医疗卫生装备，2010，31(3)：83-85.

[15] 叶峰，翟振宇，何侠，等. 鼻咽癌调强常用布野方案剂量学比较[J]. 中国医学物理学杂志，2012，29(4)：3478-3481，3487.

[16] 董淑德，马建新，翟振宇. 复发鼻咽癌调强放疗的剂量学探讨[J]. 现代肿瘤医学，2010，18(5)：887-889.

[17] 马代远，王仁生，韦波，等. 鼻咽癌调强放射治疗剂量学研究[J]. 中国医学物理学杂志，2008，25(4)：716-718，753.

（收稿日期：2015-06-28 修回日期：2015-07-22）

（上接第 4381 页）

disease[J]. J Control Release，2011，149(3)：323-331.

[15] Won JH，Jung JK，Weon Cho C，et al. Antiallergic effect of KOB03，a polyherbal medicine，on mast cell-mediated allergic responses in ovalbumin-induced allergic rhinitis mouse and human mast cells[J]. J Ethnopharmacol，2012，142(3)：684-693.

[17] Perelman M，Fisher AN，Smith A. et al. Impact of allergic rhinitis and its treatment on the pharmacokinetics of nasally administered fentanyl[J]. Int J Clin Pharmacol Ther，2013，51(5)：349-356.

[18] Kim KY，Nam SY，Shin TY，et al. Bamboo salt reduces allergic responses by modulating the caspase-1 activation in an OVA-induced allergic rhinitis mouse model[J]. Food Chem Toxicol，2012，50(10)：3480-3488.

[19] Zhang FY，Krafft T，Ye BX，et al. The lag effects and seasonal differences of air pollutants on allergic rhinitis in Beijing[J]. Science of the Total Environment，2013，442：172-176.

[20] Anolik R. Desloratadine and pseudoephedrine combination therapy as a comprehensive treatment for allergic rhinitis and nasal congestion[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol，2009，5(6)：683-694.

（收稿日期：2015-07-09 修回日期：2015-07-29）

?1994-2018 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net