

文章编号:2095-0411(2017)03-0069-08

肥大细胞、嗜碱细胞与药物过敏及 过敏性休克的诊断标志物

周晓鹰^{1,2}, 王晶晶², 储奕²

(1.英国南安普顿大学 医学院, 南安普顿 SO16 6YD; 2.常州大学 制药工程与生命科学学院, 江苏 常州 213164)

摘要:药物过敏及其导致的过敏性休克对医患双方都是很严重问题,过敏的发生不可预测,且可危及生命。随着全世界新药新化合物的不断出现,药物过敏问题变得越来越常见和突出。目前药物过敏的诊断方法主要是皮试、皮内点刺、皮肤斑贴、激发试验和血液特异性 IgE 水平,但这些方法都有一定的限制,而皮试等体内试验本身就具有极大的风险,所以研究诊断生物标志物以及建立体外诊断方法和过敏预测系统则尤其必要。肥大细胞和嗜碱细胞是过敏反应的核心细胞,其激活释放化学介质是这些细胞的主要特征。近 10 年来,对于药物过敏及过敏性休克发生的细胞激活机制、细胞特异性介质的特征以及作为诊断标志物的研究有了很大的进展,其中包括肥大细胞特异性蛋白酶:类胰蛋白酶、类糜蛋白酶、羧肽酶;嗜碱细胞活化的细胞表面标志物 CD63、CD203C 和特异性的 basog-ranulin;还有其他和过敏症状相关的体内化学介质,如组胺、二肽酶 I、血管紧张素转化酶和缓激肽等。由于过敏反应是一个复杂的快速的病理反应,其诊断需要多重复合标志物的协同使用,所以荧光染料、电化学和生物信息科学的交叉融合和技术设计是快速即时体外诊断方法的发展趋势,对过敏体质及症状的及时发现和病情的早期控制和对人类生活质量的提高都有着重要的意义。

关键词:药物过敏; 过敏性休克; 肥大细胞; 嗜碱细胞; 诊断标志物

中图分类号:R 392.8

文献标志码:A

doi:10.3969/j.issn.2095-0411.2017.03.010

Mast Cell and Basophil, Diagnostic Biomarkers for Drug Allergy and Anaphylaxis

ZHOU Xiaoying^{1,2}, WANG Jingjing², CHU Yi²

(1.The School of Medicine, University of Southampton, Southampton SO16 6YD, UK; 2.School of Pharmaceutical Engineering and Life Science, Changzhou University, Changzhou 213164, China)

Abstract:Drug allergies and its leading to anaphylactic shock are very serious problems for patients and clinicians. The incidence of allergies is unpredictable and life threatening. With the rapid development of new drugs and new chemical compounds, drug allergy problems seem to be more common and prominent. Current drugs allergy diagnostic methods are mainly *in vivo* skin prick test, intra-dermal techniques, and serum antigen-specific IgE test. These methods have certain restrictions and limited arranges, and even *in vi-*

收稿日期:2016-07-05。

基金项目:British Medical Research Council, UK (G0500729);常州科技局国际交流研究基金项目(KYJ1520305);常州大学高层次人才引进启动基金项目(ZMF14020066)。

作者简介:周晓鹰(1957—),女,英国籍,博士,英国南安普顿大学客座教授,博士生导师,主要从事免疫学和生物诊断技术研究。

in vivo test (such as skin test) itself will have great risks. Therefore, study on diagnostic markers, establishment of *in vitro* diagnostic methods and predicting test systems are particularly important. Mast cells and basophils are core cells during allergic reaction development, which is characterized by cell activation/degranulation and then release the chemical mediators. This article described the cell activation mechanisms in drug allergies and anaphylactic shock, and also discussed cell-specific mediators as the diagnostic markers, including mast cell-specific proteases: tryptase, chymase and carboxypeptidase; the cell surface markers of basophile activation of CD63, CD203C, and basophile specific mediator basogranulin. This article also discussed other relevant mediators associated with allergies, such as histamine, dipeptidyl peptidase I, angiotensin converting enzyme and bradykinin, and suggested that the multiple bio-markers system should be fully developed for allergic or anaphylaxis diagnostics. The combined and cross-fields studies between the choices of fluorescent dyes, electrochemistry and biological information science will be the direction of development for the rapid, real-time *in vitro* diagnostic methods, which is of great significance to the timely and rapid discovery of disease and early control of disease progress, as well as to the improvement of human health and life quality.

Key words: allergy; anaphylaxis; mast cells; basophils; diagnostic biomarkers

药物过敏及其导致的过敏性休克是医药治疗和外科手术过程中的严重问题,有时甚至会引起生命危险。2015 年的流行病学研究资料表明,在美国普通人群中,每年至少约 1.6% 患有过敏综合征^[1]; 药物过敏综合征(drug-induced hypersensitivity syndrome, DIHS)具有药物过敏和病毒感染的复合特征,常伴有重要脏器损害等特点^[2]。在美国和欧洲每年 1 万人中有 1.5~50 人发生过敏性休克^[3-4],终生患病率大约为 0.05%~2%,每年呈上升趋势^[5]。此外,报道显示西班牙每 10 万人有 103 例发生过敏反应,0~4 岁的儿童每年 10 万人中有 314 例发生过敏反应^[6]。英国的国家报告和学习系统(National Reporting and Learning System, NRLS)对 2005 至 2013 年期间的安全事件进行了分析,发现 18 079 件涉及药物过敏的事件,其中包括 6 例死亡,19 例严重伤害^[7]。在急诊和重症监护室内,过敏症病人比率也越来越高,成人占了 0.1%,儿童占了 0.3%^[8]。研究显示大约 5% 的住院病人有过敏反应的历史^[9],尤其在围术期(即在术后,术中和手术刚完这 3 个阶段)涉及到各种药物的多重使用。我国每年约有 500 万至 1 000 万住院患者因为药品不良反应包括过敏反应住院,其中药物过敏在住院患者中的发生率为 3.3%~6.8%^[10-11]。

过敏反应的发病是爆发性的,90% 的反应发生在麻醉剂给药后的数分钟内。反应的快速发生,加上在外科手术开始时对过敏反应识别的困难性,是导致死亡的一个原因,并同时使诊断的变得更加复杂。事实上,即将发生过敏反应的早期皮肤体征也常常被手术掩盖^[12],而低血压和心率的改变被认为与手术过程中的失血有关,支气管痉挛归因于插管或慢性疾病,如哮喘^[13-14]。病人在未能被辨识过敏反应的任何早期症状的时候,已经被麻醉,加剧了已经发生的不良反应。并且,为了实现手术必需的生理条件,病人需要服用大量的药物,这加重了过敏反应的严重程度。因此,在围术期,建立过敏反应预测性的诊断,是改善患者安全用药的根本。

1 过敏反应和类过敏反应

肥大细胞和嗜碱细胞是过敏反应中的核心细胞,激活脱颗粒释放化学介质是这些细胞的主要特征。虽然它们被激活的途径有多种,然而激活引起的临床症状却是相同的,所以检测方法必须对所有激活机制和释放的特定介质有识别能力并足够敏感才是有用的。

过敏反应(anaphylaxis)的经典机制是特异性免疫球蛋白 E (IgE)介导的 I 型急性反应^[15],称 IgE 依赖通路(图 1(a))。这个机制认为,过敏反应需要在之前对个体进行过敏原的预敏化。药物抗原和特异性的 IgE 多价桥连结合,并和细胞表面的 FcεRI 受体引起交叉耦合,胞质酪氨酸活化基序的磷酸化和引发信号转导级联^[16],导致胞内钙离子诱导脱颗粒,释放大量的蛋白质化学介质。

与上述经典的 IgE 介导的过敏反应不同,肥大细胞或嗜碱细胞也能够被其他非 IgE 驱动的机制激活,称非 IgE 依赖通路,又称类过敏反应(anaphylactoid reaction)(图 1(b))。非 IgE 介导的过敏反应不需要预先

暴露于抗原而使机体预敏,但仍产生相同的临床症状。引起类过敏反应的细胞激活途径有多种:比如血小板活化因子(platelet-activating factor, PAF)及其受体、IgG介导的交联其受体 FcγRIIIA 级联激活系统、干细胞因子(stem cell factor)及其受体 *c-Kit* 激活系统、补体(complement)及其受体、缓激肽(bradykinin, BK)及其受体激活系统和其他细胞膜表面受体激活系统^[12-13,17]。麻醉剂和吗啡类止痛剂等则可以直接通过各自的细胞膜受体(比如阿片受体)而活化这些细胞^[18]。另外,由于 *c-Kit* 基因突变导致的肥大细胞异常可以使得病人的激活系统更加易感从而导致过敏性休克高发^[19]。

无论过敏反应或者类过敏反应,最终都导致肥大细胞和嗜碱细胞的激活和特异性介质的释放,包括组胺和蛋白酶,包括类胰蛋白酶(tryptase)、类糜蛋白酶(chymase)和羧肽酶 A(carboxypeptidase A, CPA)。这不仅舒张血管和增加血管通透性使皮肤、血管和呼吸发生变化,而且对诊断具有重要的意义,因此可以通过测量它们的血液水平变化以及这些变化与肥大细胞或嗜碱细胞被激活相关性,为建立新的检测方法提供依据。

2 过敏诊断的现状

过敏性疾病的诊断分为2类:其一是确定个人对一个过敏原的敏感程度和对临床上接触过敏原产生反应的能力;其二是诊断已经发生了的过敏反应,包括提供由于过敏休克导致的不明原因死亡或猝死的法医学参考^[20-21]。

目前,尚没有诊断测试对所有的药物都具有预测过敏的高准确性^[22],诊断测试还是依赖于临床病史、皮肤试验和对有限的过敏原进行特异性的血清 IgE 测试。体内测试则涉及皮肤点刺和/或皮内的技术,这个系统的显著缺点是和不同的操作者判断的差异有关^[23],并且点刺本身也可以使皮肤肥大细胞产生非特异性激活^[8]。在皮肤点刺皮试方法中,各种药物的敏感性和特异性不同^[9],测试中用量的可变性常会导致假阴性,当再次接触同样的过敏原时,机体就会发生过敏反应,因此造成患者在诊断的过程中就不断遭受反复的过敏反应^[24]。目前临床使用的体外测定法对许多药物灵敏度低,而且被检测的药物范围有限。比如外周血抗原特异性的 IgE 的测定(ImmunoCAP, Thermofisher),它可以量化患者血清中抗原特异性的 IgE 的水平,虽具有高度特异性,但目前仅能检测肌松药的一种,虽然肌松药占了围术期反应的 70%以上^[23,25],显然这是不够的。

过敏反应的效应细胞及其效应分子是肥大细胞和嗜碱细胞及其激活释放的产物,如图2所示,其中胰蛋白酶、糜蛋白酶和羧肽酶是肥大细胞的专属酶,而 basogranulin 是嗜碱细胞的专属大分子。因此,如果体液中存在这类蛋白酶,便可以指示体内肥大细胞的活化;同样,如果存在 basogranulin 也可以指示嗜碱细胞的活化。由于检测手段的限制,组胺和类胰蛋白酶是目前常见的过敏疾病临床诊断的生物标志物^[26]。胰蛋白酶高度浓缩在肥大细胞的颗粒中^[26-27],但在嗜碱细胞中含量非常低,胰蛋白酶的半衰期($t_{1/2}$)比组胺长,约 2h,较长的半衰期使得类胰蛋白酶较容易测量,

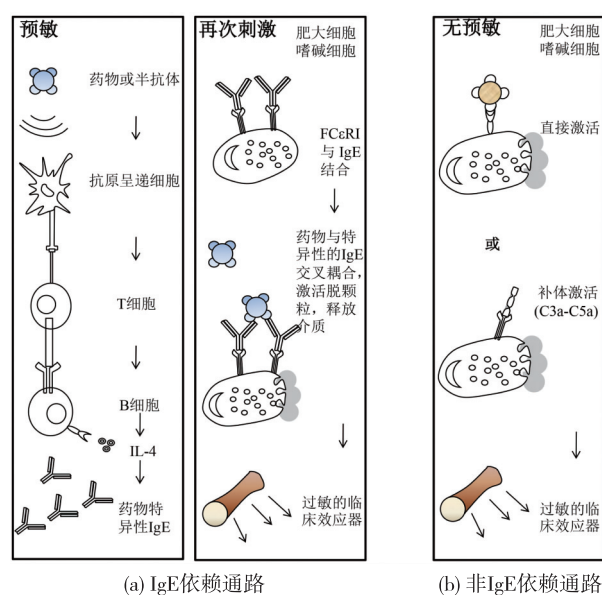


图1 IgE 依赖通路介导的过敏反应和非 IgE 依赖通路介导的类过敏反应的机制

肥大细胞		嗜碱性细胞	
蛋白酶	蛋白聚糖	蛋白酶	碱性蛋白
胰蛋白酶	肝素	胰蛋白酶	basogranulin
羧肽酶	硫酸软骨素	组织蛋白酶G	2D7抗原
糜蛋白酶		弹性蛋白酶	嗜酸性粒细胞主要碱性蛋白
组织蛋白酶G	细胞因子		嗜酸性粒细胞阳离子蛋白
弹性蛋白酶	IL-4, 5, 6		嗜酸性粒细胞源性神经毒素
纤溶酶原激活剂	IL-8		
肾素	IL-13		
基质金属蛋白酶9	成纤维细胞生长因子		
	干细胞因子		
其他酶类	酯类介质	其他酶类	细胞因子
β-氨基己糖苷	白三烯C4	β-氨基己糖苷	IL-4, IL-8, IL-13
β-葡萄糖醛酸酶	血小板活化因子	β-葡萄糖醛酸酶	巨噬细胞炎症蛋白-1α
嗜酸性粒细胞过氧化物酶		嗜酸性粒细胞过氧化物酶	IgE-依赖型的组胺释放因子
组胺		蛋白聚糖	
		肝素	
		硫酸软骨素	
		酯类介质	
		白三烯C4	
		血小板活化因子	

图2 肥大细胞和嗜碱细胞激活释放的产物

更适合作为生物标志物进行研究应用。

3 过敏反应的血清学标志物研究发展

建立有效的预测过敏反应的检测方法和研究更多更适合的过敏反应的血清学标志物,需要理解过敏的临床特征和引起过敏休克反应的病理机制^[28]。很多研究报告认为,血清总类胰蛋白酶水平的增加被验证是可以指示肥大细胞脱颗粒,在过敏性反应中,其表达水平与低血压的程度相关;而其水平的增加也可能与过敏反应的发生相关。但仍然有一些过敏休克病人体液中的类胰蛋白酶水平并没有升高^[26]。近几年来,对类胰蛋白酶的血液检测在免疫过敏休克中的应用有了一些争议,如:2012 年的研究发现年龄和红血球对类胰蛋白酶基础值的水平有所干扰^[29];2013 年的研究报告了类胰蛋白酶的血液检测对于过敏休克诊断的局限性^[30];2014 年的研究指出血液中类胰蛋白酶似乎和严重的过敏休克相关性很弱^[31]。

所以,研究和寻找其他的生物标志物显得尤为重要。Buckley M 等人的大量工作建立了一系列系列特异性单克隆和多克隆抗体^[32-33]。Zhou X 等通过优化 ELISA 检测方法(酶标法、电化学法、抗体-底物联用法)以及过敏原体外细胞激活检测等^[34-35],并在 2006 年和 2011 年报道了肥大细胞羧肽酶(CPA3)^[34]和类糜蛋白酶(chymase)^[35]可以作为有希望的过敏性疾病的生物标志物^[36]。肥大细胞羧肽酶和类糜蛋白酶均属肥大细胞专属酶存储于肥大细胞颗粒中,在肥大细胞激活时释放^[37]。和健康人比较,过敏休克患者血液中 CPA3 和 chymase 的水平升高^[38];药物过敏病人血液羧肽酶基础值和病人过敏史有着显著的关系,羧肽酶水平的升高和药物皮肤试验的阳性程度也有着很大的相关性^[39]。分析表明类胰蛋白酶,类糜蛋白酶与羧肽酶被证明三者的血液水平并不总是同时提高,而当它们一起出现并升高时,羧肽酶水平比类胰蛋白酶水平更高,持续时间更长^[31,34]。

在过敏反应的生物标志物的研究过程中,其他多肽标志物也得到了相应的关注。二肽酶 I (DPPI),一个半胱氨酸外切酶,被证明存在于肥大细胞、中性粒细胞和嗜碱细胞等免疫颗粒细胞内,专属性地激活丝氨酸蛋白酶(serine proteases)^[40],如:类胰蛋白酶、类糜蛋白酶、弹性蛋白酶等,引起水解酶的下游级联反应^[41]。血管紧张素转换酶(ACE)属于外肽酶家族,除了具有调节血压的作用外,被认为与严重的过敏反应症状相关^[42]。还有缓激肽(BK),一个小分子多肽,被证实当免疫细胞在对过敏原做出应答时,对嗜碱细胞的激活发挥作用,而肥大细胞蛋白酶可以裂解 BK 的前体从而活化 BK^[43]。由于 ACE 涉及缓激肽的分解,使用 ACE 抑制剂会增加缓激肽的水平,临床显示,缓激肽可以协同类糜蛋白酶等一起加强过敏反应,使得病人过敏反应的临床症状变得更加严重的,如血管神经性水肿^[43]。

嗜碱细胞介质碱粒(basogranulin),是一种在嗜碱细胞激活时释放的特异性介质,虽然其生物功能和病理生理作用仍未知,但已被证明与组胺同时释放,并在过敏反应中可以通过 IgE 介导和非 IgE 介导的双重激活系统^[17],所以,basogranulin 水平的变化可以不需要预敏化^[44]。有研究表明血液中嗜碱细胞激活产物 basogranulin 可以被作为过敏反应的血清学标志物^[27],单克隆抗体 BB1(Mceuen A R 等)^[45]/BB5(Fawzy A 等)^[46]的获得使 basogranulin 的检测成为可能,这也为过敏休克的体外检测提供了又一种新的机会。

4 肥大细胞特异性介质检测组合与嗜碱细胞活性测试组合

从细胞学分析,由于肥大细胞有 2 个亚型组,T 亚型只含类胰蛋白酶,主要存在于肠粘膜固有层、肺和其他脏器;TC 亚型含类胰蛋白酶、类糜蛋白酶和羧肽酶,主要存在于皮肤、肠粘膜下层和结缔组织^[47],所以推测不同蛋白酶在不同的时间释放也许和过敏原和亚细胞群之间的选择性有关。无论怎样,类胰蛋白酶、类糜蛋白酶和羧肽酶这 3 个生物标志物和组胺及 IgE 在过敏休克的诊断中可以作为组合协同应用,因为在其中一个可能不存在的情况下另一个或两个仍然可能会有变化,这样协同使用标志物可以避免一些由于单一标志物的阴性结果所造成的误判。研究发现如图 3 所示,这 3 个肥大细胞蛋白酶在细胞激活后的释放时效和半衰期是不同的,这不仅对组织细胞的影响产生不同的效应,同时也可以被利用作为检测的目标蛋白酶,以避免由于蛋白酶的半衰期的变化而导致失去观察结果^[34-36]。

外周血嗜碱细胞活化表面标志物以及活化产物 basogranulin 可以被用作研究过敏性疾病预测的生物标志物。嗜碱细胞活化测试(Basophil Activation Test, BAT),它的优点是病人不必暴露于潜在致敏药物

中,BAT已经证明在药物和食物诱导的过敏性反应试验中具有良好的灵敏度^[12],通过活化的细胞表面标志物CD63和CD203C进行量化,大量的研究已经证明CD63和CD203c的表达升高与组胺释放的结果相关^[48]。有研究资料表明,过敏反应病人血液中basogranulin水平的提高和病人皮肤试验的阳性程度相关,同时也和血液羧肽酶、DPPI和ACE水平相关^[49]。如果将嗜碱细胞basogranulin的释放和其细胞膜CD63和CD203c的表达联合设计为一个体外检测的组合系统,将有希望成为一个更可靠更安全的过敏预测方法。

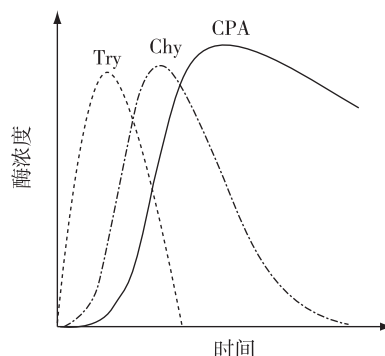


图3 肥大细胞类胰蛋白酶、类糜蛋白酶和羧肽酶A的释放示意图

5 讨论和展望

肥大细胞和嗜碱细胞在药物过敏以及过敏性休克的进程中起到了至关重要的作用,但在过敏反应的发展中它们的时间角色并没有得到明确的定义。就细胞的分布和功能而言,肥大细胞和嗜碱细胞及其专属性介质在过敏休克的诊断标志物的研究中各有千秋。肥大细胞是以它们的前体形式循环招募进入机体组织如肺、真皮、和肠道粘膜等,这使得细胞激活物体外血液检测较难达到可测的浓度^[39]。同时,肥大细胞被激活的途径有很多,包括炎症反应,细胞组织间的相互作用等等,肥大细胞激活产物可以通过血管渗透进入血液,所以仅仅以肥大细胞激活或各介质基础值作为过敏反应的预测标志可能会产生一些偏差。而嗜碱细胞作为白细胞的一种存在于循环血液中,可以直接与外源性的过敏原相互作用,但嗜碱细胞在血细胞中比率较低,仅占白细胞总数的0.5%~1%。有研究认为,过敏休克反应是系统的应急反应,这个快速反应的一些形式可能主要由血液中嗜碱细胞驱动,而肥大细胞引起后期的局部组织、血管、气道、心脏等脏器的反应^[26]。正是因为严重的过敏休克反应,特别是致死性的过敏休克反应是累及器官的全身性系统反应,无论是快速反应的血液嗜碱细胞还是分布在组织器官、气道、血管和皮下的肥大细胞都是迅速介入过敏休克反应的功能型细胞,所以一个完整的过敏预测系统应该考虑两个细胞激活产物的多项检测组合,这在检测手段的设计上使用不同波长或不同信息系统的复合探针或多重标记系统来协同不同的生物标志物一起工作;在复合标志物诊断方法的研发上,需要按照FDA的标准(FDA Regulation of *In Vitro* Diagnostic Tests),并考虑如何降低各类相互作用引起的干扰,才能使得诊断方法具有必需的特异性、敏感性和相关性。

另外,因为过敏休克的发生机制多重和复杂,随时都可以发生,建立一个良好的体外过敏预测系统希望让患者无需暴露于药物或化学物和避免人为的预敏化刺激。比如神经肌肉阻断剂(肌松药),这是围术期过敏反应中最常涉及的药物,这类神经肌肉阻断剂中引起反应的抗原决定簇是季铵离子(QAIs),而季铵离子也存在于许多家用品中,如牙膏,洗发剂和其它药物^[50],这些日常用品中的季铵离子可以引起病人预致敏并产生季铵离子特异性的IgE。临床上可能大约80%对肌松药的过敏反应是由于这种机制造成,尽管病人在此之前并没有接触过肌松药^[51]。另外,肌松药之间的交叉反应也很常见,由此产生的过敏反应可高达70%~80%^[14]。另一类药物是吗啡类止痛药,研究表明这类药物或毒品引起的过敏反应可以通过经典IgE通路,也可通过阿片受体(非经典通路)激活细胞^[52]。药物结构上的相似常常会引起意外的病理反应。

目前全世界新药的种类不断增加,同时过敏性疾病的类型也在不断地增多,过敏反应成为了一个重大的影响生活质量的和不可预测的事件,需要引起高度关注。从临床到实验室,从工作场所到家庭,都需要建立一些更安全更快速和更经济的预测过敏的方法。本文概述了药物过敏及过敏性休克临床诊断的现状、发生机制和生物标志物及体外检测方法的研究进展,尤其提出了对肥大细胞和嗜碱细胞活化及活化产物的技术开发和协同应用。无论如何,体外检测的动态结果以及个体基础值的确定、现有的临床症状及疾病的预测需要有大量可靠的数据、人种和地域分布以及系统分析;过敏临床症状和过敏反应的生物标志物表达水平及活性之间的联系也有待进一步探索。同时,肥大细胞和嗜碱细胞的生物标志物的进一步研究和发展,对其他与该类细胞相关疾病的研究也有重要意义^[53-58]。展望未来,现代生物技术、现代信息技术、微量细胞流式芯片、基因组学和蛋白质组学的飞速发展;荧光染料、体外快速诊断方法和即时原位通讯技术结合;移动医疗和

互联网医疗等现代理念的发展;都将会给人类的疾病包括过敏休克等免疫系统疾病的预警和体外快速无创诊断技术带来福音,对患者病情的早期控制和对人类生活质量的提高都有着重要的意义。

参考文献:

- [1]SIMONS F E R, EBISAWA M, SANCHEZ-BORGES M, et al. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines [J]. World Allergy Organization Journal, 2015, 8(1):1-16.
- [2]桥本公二, 姚桢. DIHS 的研究进展与诊断标准 [J]. 日本医学介绍, 2004, 25(2): 69-70.
- [3]LEE J K, VADAS P. Anaphylaxis: mechanisms and management [J]. Clinical & Experimental Allergy, 2011, 41(7): 923-938.
- [4]PANESAR S S, JAVAD S, SILVA D D, et al. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review [J]. Allergy, 2013, 68(11):1353-1361.
- [5]YU J E, LIN R Y. The epidemiology of anaphylaxis [J]. Clinical Reviews in Allergy & Immunology, 2015, 49:1-9.
- [6]TEJEDOR ALONSO M A, MORO M M, MUGICAGARCIA M V, et al. Incidence of anaphylaxis in the city of Alcorcon (Spain): a population-based study [J]. Clinical & Experimental Allergy, 2012, 42(4):578-589.
- [7]DWORZYNSKI K, ARDERN-JONES M, et al. Diagnosis and management of drug allergy in adults, children and young people: summary of NICE guidance [J]. BMJ Clinical Research, 2014, 349(11): 4852.
- [8]GIBBISON B, SHEIKH A, MCSHANE P, et al. Anaphylaxis admissions to UK critical care units between 2005 and 2009 [J]. Anaesthesia, 2012, 67(8):833-839.
- [9]KILIMAJER J, ALAVA C, HERRERO T, et al. Epidemiology of drug hypersensitivity reactions in an allergy service [J]. Journal of Allergy & Clinical Immunology, 2011, 127(2):AB252.
- [10]王倩. 输液室药物不良反应的临床观察和护理 [J]. 黑龙江医药, 2014, 27(5): 1211-1214.
- [11]杨林, 刘光辉. 药物过敏发病机制及体内外检测 [J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2012, 6(2):152-157.
- [12]MICHALSKA-KRZANOWSKA G. Anaphylactic reactions during anaesthesia and the perioperative period [J]. Anaesthesiology Intensive Therapy, 2013, 44(2):104-111.
- [13]IMANISHI H, KITAMURA A, MARUYAMA K, et al. Suspected recurrent anaphylaxis in different forms during general anaesthesia [J]. Journal of Anaesthesia, 2010, 24(1):143-145.
- [14]CHONG Y Y, CABALLERO M R, LUKAWSKA J, et al. Anaphylaxis during general anaesthesia: one-year survey from a British allergy clinic [J]. Singapore Medical Journal, 2008, 49(6):483-487.
- [15]GURRIERI C, WEINGARTEN T N, MARTIN D P, et al. Allergic reactions during anaesthesia at a large United States referral center [J]. Anaesthesia & Analgesia, 2011, 113(5):1202-1212.
- [16]SAVIC L, WOOD P M, SAVIC S. Anaphylaxis associated with general anaesthesia: challenges and recent advances [J]. Trends in Anaesthesia & Critical Care, 2012, 2(6):258-263.
- [17]VOEHRINGER D. Protective and pathological roles of mast cells and basophils [J]. Nature Reviews Immunology, 2013, 13(5):362-375.
- [18]NGUYEN J, LUK K, VANG D, et al. Morphine stimulates cancer progression and mast cell activation and impairs survival in transgenic mice with breast cancer [J]. Bja the British Journal of Anaesthesia, 2014, 113(7):4-13.
- [19]MATITO A, ALVAREZ-TWOSE I, MORGADO J M, et al. Anaphylaxis as a clinical manifestation of clonal mast cell disorders [J]. Current Allergy and Asthma Reports, 2014, 14(8):1-10.
- [20]ZHOU X, WHITE M, LAU L, et al. Anaphylaxis as a potential cause of death in heroin users [J]. Journal of Allergy & Clinical Immunology, 2012, 129(2):AB71.
- [21]ZHOU X, BUCKLEY M G, LUCAS J, et al. Anaphylactic mechanisms in sudden unexpected infant death: Elevated concentrations of mast cell carboxypeptidase in the serum [J]. Journal of Allergy & Clinical Immunology, 2007, 119(1):148.
- [22]EBO D G, FISHER M M, HAGENDORENS M M, et al. Anaphylaxis during anaesthesia: diagnostic approach [J]. Allergy, 2007, 62(5):471-487.
- [23]TRAUTMANN A, SEIDL C, STOEVE SANDT J, et al. General anaesthesia-induced anaphylaxis: impact of allergy testing on subsequent anaesthesia [J]. Clinical & Experimental Allergy, 2015, 46(1):125-132.
- [24]PEDERSEN A F, GREEN S, ROSE M A. Failure to investigate anaesthetic anaphylaxis resulting in a preventable second

- anaphylactic reaction [J]. *Anaesthesia & Intensive Care*, 2012, 40(6):1053-1055.
- [25] MAITRA S, SEN S, KUNDU S B, et al. Anaphylaxis from atracurium without skin manifestation [J]. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*, 2014, 30(1):104-105.
- [26] SINGER E, ZODDA D. Allergy and anaphylaxis: principles of acute emergency management [J]. *Emergency Medicine Practice*, 2015, 17(8):1-24.
- [27] KEMP S F, LOCKEY R F. Anaphylaxis: A review of causes and mechanisms [J]. *Journal of Allergy & Clinical Immunology*, 2002, 110(3):341-348.
- [28] SIMONS F E R, FREW A J, ANSOTEGUI I J, et al. Risk assessment in anaphylaxis: current and future approaches [J]. *Journal of Allergy & Clinical Immunology*, 2007, 120(1):2-24.
- [29] SCHLIEMANN S, SEYFARTH F, HIPLER U C, et al. Impact of age and heterophilic interference on the basal serum tryptase, a risk indication for anaphylaxis, in 1,092 dermatology patients [J]. *Acta Dermato-Venereologica*, 2012, 92(5):484-489.
- [30] SALACUNILL A, CARDONA V, ABRADORHORRILLO M, et al. Usefulness and limitations of sequential serum tryptase for the diagnosis of anaphylaxis in 102 patients [J]. *International Archives of Allergy & Immunology*, 2013, 160(2):192-199.
- [31] SRIVASTAVA S, HUISOON A P, BARRETT V, et al. Systemic reactions and anaphylaxis with an acute serum tryptase $\geq 14 \mu\text{g/L}$: retrospective characterisation of aetiology, severity and adherence to National Institute of Health and Care Excellence (NICE) guidelines for serial tryptase measurements and spec [J]. *Journal of Clinical Pathology*, 2014, 67(7):614-619.
- [32] BUCKLEY M G, MCEUEN A R, WALLS A F. The detection of mast cell subpopulations in formalin-fixed human tissues using a new monoclonal antibody specific for chymase [J]. *Journal of Pathology*, 1999, 189(1):138-143.
- [33] BUCKLEY M G, HE S, HE Y, et al. Carboxypeptidase as a marker of mast cell heterogeneity in human tissues [J]. *Journal of Allergy & Clinical Immunology*, 2006, 117(2):69.
- [34] ZHOU X, BUCKLEY M G, LAU L C, et al. Mast cell carboxypeptidase as a new clinical marker for anaphylaxis [J]. *Journal of Allergy & Clinical Immunology*, 2006, 117(2):85.
- [35] ZHOU X, WHITWORTH H S, E-KHEDR M, et al. Mast cell chymase: a useful serum marker in anaphylaxis [J]. *Journal of Allergy & Clinical Immunology*, 2011, 127(2):143.
- [36] WALLS A F, ZHOU X. Mast cell carboxypeptidase as a marker for anaphylaxis and mastocytosis; US20110262931[P/OL]. (2011-10-27) [2012-09-04]. <http://www.freepatentsonline.com/y2011/0262931.html>.
- [37] GOLDSTEIN S M, KAEMPFER C E, PROUD D, et al. Detection and partial characterization of a human mast cell carboxypeptidase [J]. *Journal of Immunology*, 1987, 139(8):2724-2729.
- [38] PAYNEA V, KAM P C A. Mast cell tryptase-role in the investigation of acute hypersensitivity reactions [J]. *Current Anaesthesia & Critical Care*, 2006, 17(17):29-35.
- [39] BROWN T A, WHITWORTH H S, ZHOU X Y, et al. Mast cell carboxypeptidase as a confirmatory and predictive marker in allergic reactions to drugs [J]. *Journal of Allergy & Clinical Immunology*, 2011, 127(2):143.
- [40] ZHOU X, UDDIN M, DJUKANOVIC R, et al. Dipeptidyl peptidase I (DPPI) as a modulator of elastase activity in human blood neutrophils [J]. *Journal of Allergy & Clinical Immunology*, 2009, 123(2):59.
- [41] EL-FEKI G, ZHOU X, LAU L C, et al. Inhibitors of dipeptidyl peptidase I (DPPI) as mast cell stabilising agents: The contribution of DPPI in mast cell activation [J]. *Journal of Allergy & Clinical Immunology*, 2011, 127(2):131.
- [42] WHITWORTH H S, LEACH S, ZHOU X, et al. Mast cell carboxypeptidase and angiotensin-converting enzyme (ACE) as serum markers of susceptibility to severe food allergic reactions [J]. *Journal of Allergy & Clinical Immunology*, 2010, 125(125):120.
- [43] ZHOU X, EREN E, RAE W, et al. Bradykinin generation in acute allergic reactions and angioedema: roles of mast cell tryptase and chymase [J]. *Journal of Allergy & Clinical Immunology*, 2015, 135(2):64.
- [44] RAAP U, WIECZOREK D, SCHENCK F, et al. The basophil activation test is a helpful diagnostic tool in anaphylaxis to sesame with false-negative specific IgE and negative skin test [J]. *Allergy*, 2011, 66(11):1497-1499.
- [45] MCEUEN A R, BUCKLEY M G, COMPTON S J, et al. Development and characterization of a monoclonal antibody specific for human basophils and the identification of a unique secretory product of basophil activation [J]. *Laboratory Investi-*

- gation, 1999, 79(1):27-38.
- [46]FAWZY A, NICHOLAS B L, LAU L C, et al. Preparation of a new basophil-specific monoclonal antibody: insights into the properties of basogranulin [J]. Journal of Allergy & Clinical Immunology, 2011, 127(2):56-66.
- [47]CAUGHEY G H. Mast cell tryptases and chymases in inflammation and host defense [J]. Immunological Reviews, 2007, 217(1):141-154.
- [48]JR M G D. Marked differences in the signaling requirements for expression of CD203c and CD11b versus CD63 expression and histamine release in human basophils [J]. International Archives of Allergy & Immunology, 2012, 159(3):243-252.
- [49]WOLTERS P J, PHAM C T, MUILENBURG D J, et al. Dipeptidyl peptidase I is essential for activation of mast cell chymases, but not tryptases, in mice [J]. Journal of Biological Chemistry, 2001, 276(21):18551-18556.
- [50]LAROCHE D, CHOLLET-MARTIN S, LÉTURGIE P, et al. Evaluation of a new routine diagnostic test for immunoglobulin E sensitization to neuromuscular blocking agents [J]. Anesthesiology, 2011, 114(1):91-97.
- [51]PERONI D G, SANSOTTA N, BERNARDINI R, et al. Muscle relaxants allergy [J]. International Journal of Immunopathology & Pharmacology, 2011, 24(24):35-46.
- [52]YOON S Y, PARK S Y, KIM S, et al. Validation of the cephalosporin intradermal skin test for predicting immediate hypersensitivity: a prospective study with drug challenge [J]. Allergy, 2013, 68(7):938-944.
- [53]柳丽, 周晓鹰. 肥大细胞在自身免疫性疾病中的研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2016, 32(9):1387-1390.
- [54]周晓鹰, 储奕. 肥大细胞和类风湿关节炎[J]. 常州大学学报(自然科学版), 2016, 28(6):28-31.
- [55]周晓鹰, 唐颖娟, 储奕. 肥大细胞以及和脑神经炎症相关的疾病[J]. 中国免疫学杂志, 2017, 33(5):228-235.
- [56]LIU X, WANG J, ZHOU X. Serum based fluorescent assay for evaluating dipeptidyl peptidase I activity in collagen induced arthritis rat model[J]. Molecular and Cellular Probes, 2017, 32:5-12.
- [57]王晶晶, 蒋媛, 周晓鹰, 等. 雷公藤多苷抑制二肽酰酶 I 活性及其调节机制的研究[J]. 中国免疫学杂志, 2017, 33(4):138-142.
- [58]柳丽, 王晶晶, 周晓鹰, 等. 雷公藤多苷对胶原诱导关节炎大鼠滑膜肥大细胞浸润和活化的影响[J]. 常州大学学报(自然科学版), 2016, 28(5):82-86.

(责任编辑:殷丽莉)