

I型超敏反应中肥大细胞脱颗粒活性物质及其信号通路研究进展

邹丽^{1,2,3}, 李欣^{1,3}, 高金燕^{1,3}, 陈红兵^{1,2*}

(1. 南昌大学食物科学与技术国家重点实验室, 南昌 330047; 2. 南昌大学中德联合研究院, 南昌 330047;
3. 南昌大学食品学院, 南昌 330047)

摘要: IgE介导的I型超敏反应是最受关注的变态反应类型, 肥大细胞是其中主要应答细胞。IgE致敏的肥大细胞被激活后, 通过释放和分泌介质发挥生物学作用, 参与炎症反应。释放的介质主要有组胺、肝素、类蛋白酶、花生四烯酸的代谢产物、细胞因子等。肥大细胞脱颗粒的信号通路是个复杂的网络体系, 涉及到多种蛋白分子的参与, 不同信号的逐级放大和众多细胞因子的合成、分泌。近年来食物过敏反应信号通路的主要分子机制已深入研究, 各信号通路之间的网络调控研究进展有待综述。本文重点介绍了I型超敏反应中肥大细胞脱颗粒依赖的酪氨酸激酶Lyn和Fyn介导的信号通路, 为人们更好地理解食物过敏机制提供参考。

关键词: I型超敏反应; FcεRI; 肥大细胞; 脱颗粒; 信号通路

Progresses on mediators and signaling pathway of mast cell degranulation in response to type I hypersensitivity

ZOU Li^{1,2,3}, LI Xin^{1,3}, GAO Jin-Yan^{1,3}, CHEN Hong-Bing^{1,2*}

(1. State Key Laboratory of Food Science and Technology, Nanchang University, Nanchang 330047, China;
2. Sino-German Joint Research Institute, Nanchang University, Nanchang 330047, China;
3. College of Food Science, Nanchang University, Nanchang 330047, China)

ABSTRACT: Type-I hypersensitivity is the most concerned allergic reaction, which is mediated by IgE, and the main responsive cells are mast cells. Degranulation of sensitized mast cells releases a number of biologically active media to play a biological role and involve in the inflammatory response. The main media involve histamine, heparin, protease, metabolites of arachidonic acid and cytokines. Signaling pathway of mast cell degranulation is a complex system, involving the participation of a variety of proteins, the progressively magnify of different signals and a cascade of signaling events secretion. Currently, the major molecular mechanisms of signaling pathway have been studied in-depth and the signal regulation system of each mast cell should be further summarized. In this paper, the signaling pathway of mast cell degranulation mediated by tyrosine kinases Lyn and Fyn were highlighted, leading to better understanding the mechanisms of food allergy.

KEY WORDS: type-I hypersensitivity; FcεRI; mast cell; degranulation; signaling pathway

基金项目: 国家国际科技合作专项 (2013DFG31380)、江西省对外科技合作计划(20111BDH80026)

Fund: Supported by the National International Scientific and Technological Cooperation Projects (2013DFG31380) and the Jiangxi Foreign Scientific and Technological Cooperation Program (20111BDH80026)

*通讯作者: 陈红兵, 教授, 主要研究方向为食物营养与安全。E-mail: chenhongbing@ncu.edu.cn

*Corresponding author: CHEN Hong-Bing, Professor, State Key Laboratory of Food Science and Technology, Nanchang University, Nanchang 330047, China. E-mail: chenhongbing@ncu.edu.cn

1 引言

近年来,食物过敏已经成为世界卫生组织(WHO)和联合国粮农组织(FAO)关注的重大公共卫生和食品安全问题。世界范围内大约 4%~10%的儿童和 1%~2%的成年人对食物抗原激发的 IgE 介导 I 型超敏反应具有高反应性^[1]。我国有大约 2 亿多的过敏患者,其中 90%是由食物过敏原引发的过敏性疾病。食物过敏是食物中某种成分(变应原或过敏原)刺激人体免疫系统产生一种异常的病理性免疫应答^[2],也是部分人群对某些食物产生的一种不良反应^[3],在临床上轻度表现为皮肤(荨麻疹)、胃肠道(腹痛和腹泻等)过敏症状,重度可致哮喘、过敏性休克,甚至死亡^[4]。

变态反应按照其机制和病理表现的不同,可以分为 I、II、III 和 IV 4 种类型^[4]。I 型超敏反应由 IgE 介导,肥大细胞作为主要应答细胞的速发型变态反应,也是最为关注的变态反应类型。肥大细胞是起源于多能前体骨髓的造血细胞^[5,6],主要通过分泌和释放介质以及活性因子等发挥作用,即为肥大细胞脱颗粒过程。其中,释放生物活性介质^[7],如组胺、5-羟色胺、白三烯、前列腺素等,会导致气道黏膜微血管扩张,血管通透性增加,白细胞募集,组织肿胀,粘膜组织中炎症反应等。

肥大细胞表面含有受体和细胞黏附分子^[8],其中最重要的受体家族是 IgE 的高亲和力受体 FcεRI、IgG 的高亲和力受体 FcγR II 等。FcεRI^[9]在肥大细胞表面呈现出高表达状态,有资料显示几乎每个肥大细胞表面大约含有 3×10^5 个 FcεRI 受体,但是仅有 1%~15%是脱颗粒所需求的。FcεRI 属于多亚基免疫应答受体家族^[10],在啮齿类动物中是具有四条链的四聚体 $\alpha\beta\gamma_2$ ^[11,12]:其中 α 型亚基作为捕获位点,与 IgE 直接结合; β 型亚基包含免疫受体酪氨酸的活化基序(ITAMs);两个 γ 亚基由二硫键连接,也含有 ITAMs。 β 及 γ 型亚基负责细胞内信号的转导,刺激细胞释放生物活性物质。人类的 FcεRI 受体还存在 $\alpha\gamma_2$ 三聚体形式,缺少 β 链。尽管近年来食物过敏领域研究发展迅速,但对其发病机制以及 IgE 介导的肥大细胞脱颗粒的信号通路的研究有限,仍然值得深入。

2 IgE/FcεRI 介导的肥大细胞脱颗粒活性物质

脱颗粒的肥大细胞中含有大量已经合成的物质^[13],当肥大细胞被不同的信号通路激活后,这些物质被释放到细胞外环境中产生重大的病理生理学影响。通常,许多外部刺激可以使肥大细胞脱颗粒:补体激活、神经肽和某些毒素,其中,最重要的是 IgE/FcεRI^[14]交联活化作用。在肥大细胞脱颗粒的众多预合成物质中,组胺是最重要的胺类物质,也含有 5-羟色胺等。由于肥大细胞具有溶酶体样性能,脱颗粒产生的活性物质会含有许多溶酶体水解酶。肥大细胞具有特殊的储存预合成的细胞因子和生长因子的功

能,其中包括肿瘤坏死因子(TNF- α)、血管内皮生长因子(VEGF)等。激活的肥大细胞除了释放预合成物质^[15]之外,也从头合成许多生物活性物质,如脂质介质(白细胞三烯 C4、前列腺素 D2 和血小板激活因子)、细胞因子(白介素 IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-15、干扰素(IFN- α))和趋化因子(单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1))等。研究表明^[16]肥大细胞的许多病理生理功能与分泌的生物活性介质密切相关。

2.1 溶酶体酶类

2.1.1 β -氨基己糖激酶

正常情况下人体血液中几乎不含有 β -氨基己糖激酶^[17],只有发生变态反应时血浆的 β -氨基己糖激酶浓度才会显著升高。并且只有肥大细胞才能释放 β -氨基己糖激酶^[18],因此其更适合作为肥大细胞是否发生脱颗粒反应的标志物。 β -氨基己糖激酶也参与碳水化合物的周转合成。有研究表明^[19] β -氨基己糖激酶在正常溶酶体降解过程中可能发挥作用。

2.1.2 组织蛋白酶

参与肥大细胞脱颗粒的组织蛋白酶主要是组织蛋白酶 B、C、D、E、L^[20],都可能在正常溶酶体降解过程中发挥作用。其中,组织蛋白酶 B、C、L 属于半胱氨酸蛋白酶,组织蛋白酶 D、E 属于天冬氨酸蛋白酶。组织蛋白酶 B 和 L 主要参与促胰蛋白酶处理过程;组织蛋白酶 C 在促胃促胰酶处理过程中发挥至关重要的作用;组织蛋白酶 E 主要参与促 CPA₃ 处理过程^[21]。

2.2 生物胺

2.2.1 组胺

组胺^[22]是由组氨酸脱氢酶脱羧形成,主要通过特异性组胺受体发挥其生物学效应。目前已确定了 3 种不同的受体: H₁、H₂ 和 H₃ 受体,其主要通过与 H₁ 受体结合^[23],使毛细血管扩张、血管通透性增加产生局部水肿,招募粒细胞促炎症因子,与变态反应的程度直接相关。组胺在所有物种的肥大细胞的任一亚型都表达,并且在由肥大细胞介导的传送到神经终端的信号通路中具有潜在作用。人体细胞中只有嗜碱性粒细胞和肥大细胞含有组胺^[24],并且这两类细胞是过敏反应主要效应细胞,因此组胺的释放量可作为肥大细胞脱颗粒的标志物,临床诊断已将血浆中组胺含量作为急性过敏监测的“金标准”。

2.2.2 5-羟色胺

5-羟色胺又称血清胺^[25],在啮齿动物的肥大细胞中呈现高表达,而在人类的肥大细胞中呈现低表达。5-羟色胺是一种抑制性神经递质,必须通过相应受体的介导才能产生作用,与人类的一系列行为问题和性格有关。其在由肥大细胞介导的传送到神经终端的信号通路中具有潜在作用,参与多种生理功能及病理状态调节。

2.2.3 多巴胺

多巴胺在啮齿动物的肥大细胞中呈现低表达,而在

人类的肥大细胞中不表达^[26]。多巴胺是下丘脑和垂体腺中一种关键性神经递质,通过其相应的膜受体发挥作用,在由肥大细胞介导的传送至神经终端的信号通路中具有潜在作用^[27]。

2.3 细胞因子和生长因子

2.3.1 白细胞介素

肥大细胞脱颗粒产生的白细胞介素主要是 IL-4、IL-5、IL-6、IL-15。IL-4 又称 B 细胞刺激因子,是 IgE 受体交联活化后产生的主要炎症因子,IL-4 可激活 B 细胞分泌更多的 IgE,提高 IgE 总体含量^[28],并且 IL-4 在肥大细胞定向的 Th2 细胞极化中发挥潜在作用^[29]。IL-5 存在于细胞质中,在肥大细胞定向聚集和激活嗜酸性粒细胞中发挥潜在作用^[30]。IL-6 也存在于细胞质中,具有促炎症作用。IL-15 是肥大细胞激活中未释放的颗粒,在肥大细胞的抗菌活性方面具有抑制作用。

2.3.2 肿瘤坏死因子

资料显示, TNF- α 是众多存储于肥大细胞的颗粒中首个细胞因子,是机体内重要的炎症因子,具有促炎症作用。TNF- α ^[31]可以诱导黏附分子的表达,加速炎症细胞的聚集,趋化中性粒细胞以及血小板活化因子的释放,最终引发气道高反应性(AHR)、气道重构等状况^[32]。

2.3.3 神经生长因子和干细胞因子

由 IgE/Fc ϵ RI 交联活化作用后释放,参与肥大细胞和周围神经末梢之间潜在的相互作用。干细胞因子存在于细胞质中,是肥大细胞重要的生长因子^[33]。其中血管内皮生长因子(VEGF)^[34]在肥大细胞脱颗粒中高表达,由 IgE 受体交联活化释放,参与肥大细胞的促血管生成作用^[35]。

3 IgE/Fc ϵ RI 介导的肥大细胞脱颗粒信号通路

肥大细胞脱颗粒整体过程相对复杂,包括囊泡的转运、定向、抛锚以及融合过程,并且整个过程都受到严格的调控^[36]。肥大细胞分泌颗粒的生物合成始于转运高尔基体,小囊泡在其中出芽,经过多个融合过程形成致密中心最小的未成熟颗粒。未成熟颗粒逐渐吸收蛋白酶、生物活性胺和细胞因子等化合物,同时伴随着致密芯的增加,更主要依赖蛋白聚糖的存在,最终形成成熟颗粒。肥大细胞具有溶酶体样的性能,其分泌的颗粒也充满了大量溶酶体水解酶。这些化合物可以通过转运高尔基体的递送或者胞液的泵送(组胺)进入颗粒中。见图 1。

I 型超敏反应的免疫反应大致分为致敏和激发^[37]两个阶段。特异性抗原首次接触机体后率先被抗原递呈细胞(APC)所吞噬,降解成小分子肽,APC 呈递抗原肽给 Th0 细胞,随后 Th0 细胞转变为 Th2 细胞,同时分泌 IL-4、IL-5 等,进而将抗原信息传递给 B 细胞,浆细胞释放特异性抗体 IgE。在不结合抗原的情况下,游离的 IgE 与肥大细胞或者嗜碱性粒细胞表面 Fc ϵ RI 受体结合使机体处于致敏状态

^[38]。当相应的变应原再次侵入机体时,其迅速与致敏肥大细胞表面两个或两个以上相邻 IgE 抗体特异性结合,使膜表面 Fc ϵ RI 受体交联活化 ITAMs, ITAMs 磷酸化后进而活化酪氨酸激酶并激活下游信号分子传递,将信号在细胞内逐级放大,最终触发过敏。

3.1 酪氨酸激酶 Lyn 介导的信号转导通路

Lyn 已经被证实是 Fc ϵ RI 交联活化后第一个被激活的激酶^[39],Lyn 激活后始动 β 和 γ -ITAMs 的磷酸化,随后激活 Syk^[40]。激活后的 Syk 会磷酸化一些接头蛋白:激活的 T 细胞连接体(LAT); GRB2 相关的结合蛋白 2(GAB₂),继而募集和激活信号通路分子,包括磷脂酶 C γ (PLC γ)和磷酸肌醇 3-激酶(PI₃K)。激活的信号分子产生第二信使分子,主要是三磷酸肌醇(InsP₃)、二酰基甘油(DAG)和三酯酰磷酸肌醇(PtdIns(3,4,5)P₃)。信使分子进而导致蛋白激酶 C(PKC)的激活和 Ca²⁺从内质网中释放。细胞内游离的钙离子是重要的第二信使,机体的生命活动几乎都受 Ca²⁺的调控。内质网中钙耗竭由钙感受器(STIM-1)感知^[41],激活 CRAC,引起外钙的大量内流^[42,43],从而使 Ca²⁺急剧升高。钙离子内流信号的放大是由短暂的钙通道 1(TRPC1)介导的。细胞内 Ca²⁺含量的增加和 PKC 的激活触发脱颗粒机制,使颗粒从细胞内部朝向质膜移动。随后是由冠蛋白 1A 和 1B^[44]调控的皮质肌动蛋白解聚。脱颗粒之前会出现由多种可溶的 SNAREs 介导的大量颗粒互溶现象,主要由(v)-SNARE 和(t)-SNARE 蛋白参与。脱颗粒之后,许多已预合成的物质(组胺)以可溶形式被释放,而另一些物质被保留细胞内(称为颗粒残余)。颗粒残余中最主要成分是蛋白聚糖,例如糜蛋白酶,羧肽酶 A₃(CPA₃)和肿瘤坏死因子(TNF)等蛋白多糖的化合物。

3.2 酪氨酸激酶 Fyn 介导的信号转导通路

研究发现 Src 家族的另一个酪氨酸激酶 Fyn^[45,46]经 Fc ϵ RI 受体交联之后也会被活化,进而引发肥大细胞脱颗粒。尽管如此,我们对 Fyn 介导的激活途径的认知仍是有限的。磷酸化的 Fyn 可以促使磷脂酶 D(PLD)激活,激活的 PLD 可以导致肥大细胞脱颗粒^[47]。已有研究证明在 Fyn 激酶缺失的肥大细胞中 PLD 的活性也受到干扰^[48]。Fyn 激酶对接头分子和 Gab2 的磷酸化具有重要作用。激活的 Gab2 随后导致磷脂酰肌醇-3 激酶(PI₃K)和 PKC 的活化。PIP₃ 是 PI₃K 依赖的激酶 1(PDK₁)的激活因子,PIP₃ 活化之后, PDK₁ 迅速活化激活蛋白激酶 Akt,而 Akt 可调节许多转录因子如 NF- κ B、NF-AT 和 AP-1,最终使信号汇聚于核内,引起介质的合成和释放。PKC 激活之后,通过 Ras 或者不依赖 Ras 会启动有丝分裂原激活蛋白激酶(MAPK)。MAPK 是一组丝/苏氨酸蛋白激酶,广泛分布于细胞浆。哺乳动物中有 4 条 MAPK 信号转导通路: ERK 通路、JNK 通路、p38 通路和 ERK₅ 通路。MAPK 可将细胞外及核内的信号加以

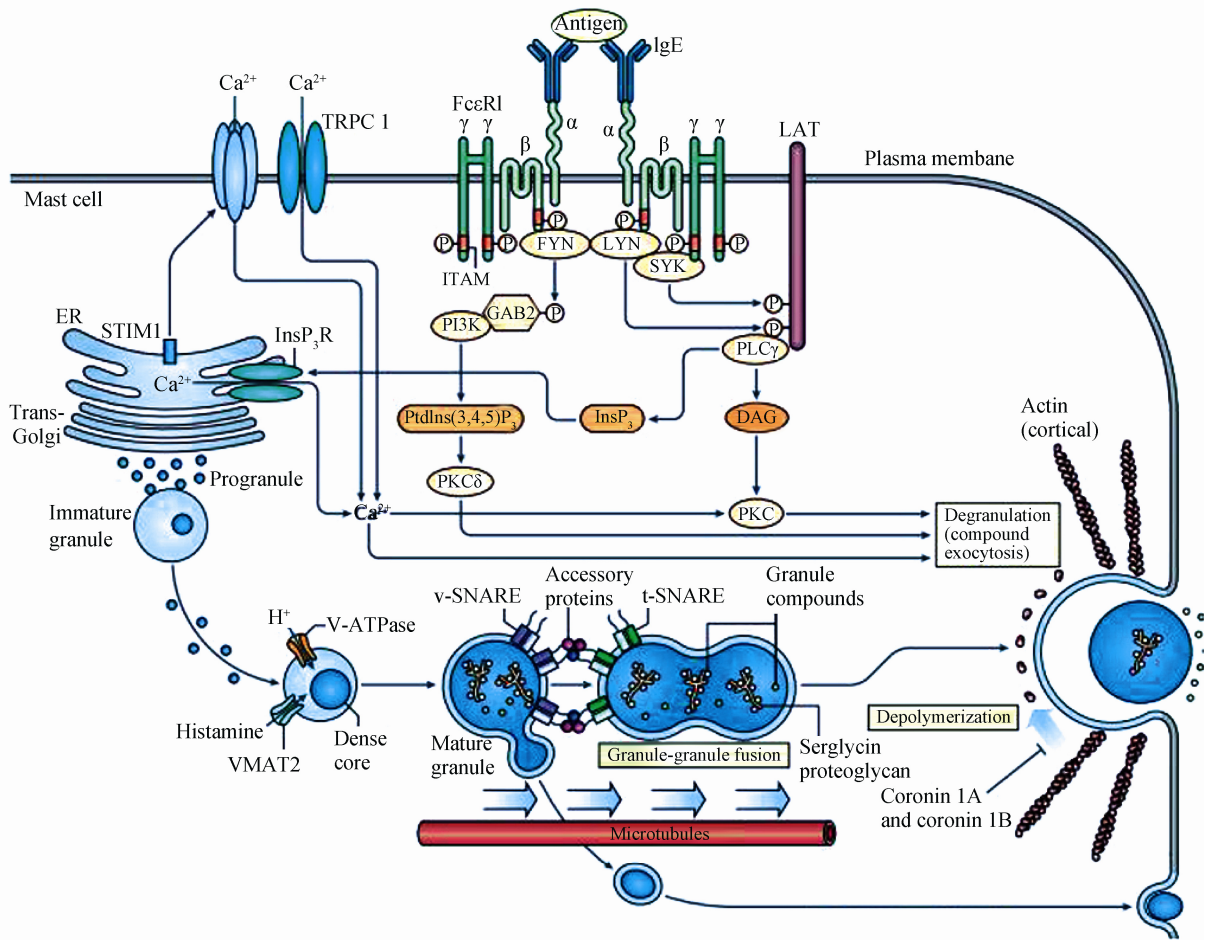


图 1 肥大细胞活化脱颗粒的生物合成以及信号转导通路^[51]

Fig. 1 Biosynthesis and signal transduction pathway of mast cells activated degranulation

整合^[49], 加速胞浆蛋白磷脂酶 A₂(PLA₂)的磷酸化, 并且促使肥大细胞释放花生四烯酸并募集白三烯和前列腺素等炎性因子, 同时使肺泡毛细血管通透性增强和肺血管收缩, 还可与生长因子、其他细胞因子等对哮喘起到协同作用, 在哮喘的病理过程中起着重要的作用^[50]。

4 总结与展望

由于人们消费食物范围的不断扩大、工作压力和环境污染造成的免疫系统下降等诸多原因, 食物过敏已成为人们不可忽视的公共卫生与食品安全问题。其中, 肥大细胞脱颗粒的信号转导通路是个复杂体系, 各个环节都受到精确调控, 涉及到多种蛋白分子的参与, 不同信号的逐级放大和众多细胞因子的合成、分泌。尽管该信号转导通路的主要分子机制已经研究非常深入, 但是细胞内各信号之间传递的网络体系仍未阐述清楚。研究表明 IgE 与 FcεRI 特异性结合以及信号在 FcεRI 信号通路中的逐级放大是引发变态反应性疾病的关键。因此, 以 IgE/FcεRI 信号通路为靶

标治疗变态反应疾病具有可行性。今后的研究方向宜偏重对肥大细胞脱颗粒分子信号通路的深入研究, 进一步了解关键的信号分子作用机理, 为治疗相关变态反应提供理论基础。随着对过敏反应信号通路的深入研究, 将会开启治疗相关疾病产生新的篇章, 在变态反应性疾病治疗中将具有开发前景。

参考文献

- [1] Fritsché R. Animal models in food allergy: assessment of allergenicity and preventive activity of infant formulas [J]. *Toxicol Lett*, 2003, 140-141: 303-309.
- [2] Bernstein JA. An epidemic of absence: a new way of understanding allergies and autoimmune diseases [J]. *Annals Allergy Asthma Immunol*, 2013, 3(110): 214.
- [3] 陈红兵, 高金燕. 食物过敏反应及其机制[J]. *营养学报*, 2007, (02): 105-109.
Chen HB, Gao JY. Food allergy reaction and mechanism [J]. *J Nutr*, 2007, (02): 105-109.
- [4] Palm NW, Rosenstein RK, Medzhitov R. Allergic host defences [J]. *Nature*,

- 2012, 484(7395): 465–472.
- [5] Gurish MF, Austen KF. Developmental origin and functional specialization of mast cell subsets [J]. *Immunity*, 2012, 37(1): 25–33.
- [6] Reuter S, Stassen M, Taube C. Mast cells in allergic asthma and beyond [J]. *Yonsei Med J*, 2010, 51(6): 797–807.
- [7] Hammel I, Lagunoff D, Galli SJ. Regulation of secretory granule size by the precise generation and fusion of unit granules [J]. *J Cell Mol Med*, 2010, 14(7): 1904–1916.
- [8] Dudeck A, Dudeck J, Scholten J, *et al.* Mast cells are key promoters of contact allergy that mediate the adjuvant effects of haptens [J]. *Immunity*, 2011, 34(6): 973–984.
- [9] Shin JS, Greer AM. The role of FcεRI expressed in dendritic cells and monocytes [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2015, 72(12): 2349–2360.
- [10] Abramson J, Licht A, Pecht I. Selective inhibition of the FcεRI-induced de novo synthesis of mediators by an inhibitory receptor [J]. *EMBO J*, 2006, 25(2): 323–334.
- [11] Hunter MJ, Vratimos AP, Housden JE, *et al.* Generation of canine-human Fc IgE chimeric antibodies for the determination of the canine IgE domain of interaction with Fc epsilon RI alpha [J]. *Mol Immunol*, 2008, 45(8): 2262–2268.
- [12] Arvan P, Castle D. Sorting and storage during secretory granule biogenesis: looking backward and looking forward [J]. *Biochem J*, 1998, 332: 593–610.
- [13] Schwartz LB, Metcalfe DD, Miller JS, *et al.* Tryptase levels as an indicator of mast-cell activation in systemic anaphylaxis and mastocytosis [J]. *New Eng J Med*, 1987, 316(26): 1622–1626.
- [14] Lundequist A, Pejler G. Biological implications of preformed mast cell mediators [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2011, 68(6): 965–975.
- [15] Kushnir-Sukhov NM, Brown JM, Wu Y, *et al.* Human mast cells are capable of serotonin synthesis and release [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, 119(2): 498–499.
- [16] Galli SJ, Nakae S, Tsai M. Mast cells in the development of adaptive immune responses [J]. *Nat Immunol*, 2005, 6(2): 135–142.
- [17] Hendrix S, Kramer P, Pehl D, *et al.* Mast cells protect from post-traumatic brain inflammation by the mast cell-specific chymase mouse mast cell protease-4 [J]. *FASEB J*, 2013, 27(3): 920–929.
- [18] Benditt EP, Arase M. An enzyme in mast cells with properties like chymotrypsin [J]. *J Exp Med*, 1959, 110(3): 451–460.
- [19] Hendrix S, Kramer P, Pehl D, *et al.* Mast cells protect from post-traumatic brain inflammation by the mast cell-specific chymase mouse mast cell protease-4 [J]. *FASEB J*, 2013, 27(3): 920–929.
- [20] Pejler G, Brink M, Ringvall M, *et al.* Mast cell proteases [J]. *Adv Immunol*, 2007, 95: 167–255.
- [21] Hendrix S, Kramer P, Pehl D, *et al.* Mast cells protect from post-traumatic brain inflammation by the mast cell-specific chymase mouse mast cell protease-4 [J]. *FASEB J*, 2013, 27(3): 920–929.
- [22] Ohtsu H. Pathophysiologic role of histamine: evidence clarified by histidine decarboxylase gene knockout mice [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2012, 158(Suppl. 1): 2–6.
- [23] Casale TB, Rodbard D, Kaliner M. Characterization of histamine H-1 receptors on human peripheral lung [J]. *Biochem Pharmacol*, 1985, 34(18): 3285–3292.
- [24] Tian Y. Anaphylactic reaction and anaphylactoid reaction during the anesthesia [J]. *J Pract Train Med*, 2004, 32(3): 129–134.
- [25] Krell RD, Aharoni D, Buckner CK, *et al.* The preclinical pharmacology of ICI 204,219: a peptide leukotriene antagonist [J]. *Ame Rev Res Dis*, 1990, 141(4): 978–987.
- [26] Henderson WR. The role of leukotrienes in inflammation [J]. *Annals Int Med*, 1994, 121(9): 684–697.
- [27] Hoffstein S, Malo P, Bugelski P, *et al.* Leukotriene D4 (LTD4) induces mucus secretion from goblet cells in the guinea pig respiratory epithelium [J]. *Exp Lung Res*, 1990, 16(6): 711–725.
- [28] Humbles AA, Lloyd CM, Mcmillan SJ, *et al.* A critical role for eosinophils in allergic airways remodeling [J]. *Science*, 2004, 305(5691): 1776–1779.
- [29] Okayama Y, Petit-Frere C, Kassel O, *et al.* IgE-dependent expression of mRNA for IL-4 and IL-5 in human lung mast cells [J]. *J Immunol*, 1995, 155(4): 1796–1808.
- [30] Akira S. Interleukin-6 in biology and medicine [J]. *Adv Immunol*, 1993, 54: 1–78.
- [31] Taillé C, Poulet C, Marchand-Adam S, *et al.* Monoclonal anti-TNF-α antibodies for severe steroid-dependent asthma: a case series [J]. *Open Res Med J*, 2013, 7: 21.
- [32] Prasad P, Yanagihara A A, Small-Howard A L, *et al.* Secretogranin III directs secretory vesicle biogenesis in mast cells in a manner dependent upon interaction with chromogranin A [J]. *J Immunol*, 2008, 181(7): 5024–5034.
- [33] Metcalfe DD, Baram D, Mekori YA. Mast cells [J]. *Phy Rev*, 1997, 77(4): 1033–1080.
- [34] Escribano L, DiAz-AgustiN B, Bellas C, *et al.* Utility of flow cytometric analysis of mast cells in the diagnosis and classification of adult mastocytosis [J]. *Leukemia Res*, 2001, 25(7): 563–570.
- [35] Schwartz L, Yunginger J, Miller J, *et al.* Time course of appearance and disappearance of human mast cell tryptase in the circulation after anaphylaxis [J]. *J Clin Invest*, 1989, 83(5): 1551.
- [36] Roy A, Ganesh G, Sippola H, *et al.* Mast cell chymase degrades the alarmins heat shock protein 70, biglycan, HMGB1, and interleukin-33 (IL-33) and limits danger-induced inflammation [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(1): 237–250.
- [37] Yoo Y, Perzanowski MS. Allergic sensitization and the environment: latest update [J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2014, 14(10): 465.
- [38] Galli SJ, Tsai M. IgE and mast cells in allergic disease [J]. *Nat Med*, 2012, 18(5): 693–704.
- [39] Beavitt SJE, Harder KW, Kemp JM, *et al.* Lyn-deficient mice develop severe, persistent asthma: Lyn is a critical negative regulator of Th2 immunity [J]. *J Immunol*, 2005, 175(3): 1867–1875.
- [40] Woolhiser MR, Okayama Y, Gilfillan AM, *et al.* IgG-dependent activation of human mast cells following up - regulation of FcγRI by IFN-γ [J]. *Eur J Immunol*, 2001, 31(11): 3298–3307.
- [41] Liou J, Kim ML, Do HW, *et al.* STIM is a Ca²⁺ sensor essential for Ca²⁺-store-depletion-triggered Ca²⁺ influx [J]. *Curr Biol*, 2005, 15(13): 1235–1241.
- [42] Brazil DP, Hemmings BA. Ten years of protein kinase B signalling: a hard Akt to follow [J]. *Trends Biochem Sci*, 2001, 26(11): 657–664.
- [43] Fischer MJ, Paulussen JJ, Nico J, *et al.* Dual effect of the anti-allergic astemizole on Ca²⁺ fluxes in rat basophilic leukemia (RBL-2H3) cells: release of Ca²⁺ from intracellular stores and inhibition of Ca²⁺

- release-activated Ca²⁺ influx [J]. *Biochem Pharmacol*, 1998, 55(8): 1255–1262.
- [44] Föger N, Jenckel A, Orinska Z, *et al.* Differential regulation of mast cell degranulation versus cytokine secretion by the actin regulatory proteins Coronin1a and Coronin1b [J]. *J Exp Med*, 2011, 208(9): 1777–1787.
- [45] Gomez G, Gonzalez-Espinosa C, Odom S, *et al.* Impaired FcεRI-dependent gene expression and defective eicosanoid and cytokine production as a consequence of Fyn deficiency in mast cells [J]. *J Immunol*, 2005, 175(11): 7602–7610.
- [46] Parravicini V, Gadina M, Kovarova M, *et al.* Fyn kinase initiates complementary signals required for IgE-dependent mast cell degranulation [J]. *Nat Immunol*, 2002, 3(8): 741–748.
- [47] Choi WS, Kim YM, Combs C, *et al.* Phospholipases D1 and D2 regulate different phases of exocytosis in mast cells [J]. *J Immunol*, 2002, 168(11): 5682–5689.
- [48] Olivera A, Rivera J. Sphingolipids and the balancing of immune cell function: lessons from the mast cell [J]. *J Immunol*, 2005, 174(3): 1153–1158.
- [49] Krymskaya VP, Orsini MJ, Eszterhas AJ, *et al.* Mechanisms of proliferation synergy by receptor tyrosine kinase and G protein-coupled receptor activation in human airway smooth muscle [J]. *Am J Res Cell Mol Biol*, 2000, 23(4): 546–554.
- [50] Seger R, Krebs EG. The MAPK signaling cascade[J]. *FASEB J*, 1995, 9(9): 726–735.
- [51] Wernersson S, Pejler G. Mast cell secretory granules: armed for battle[J]. *Nat Rev Immunol*, 2014.

(责任编辑: 杨翠娜)

作者简介



邹 丽, 硕士, 主要研究方向为食物营养与安全。

E-mail: 18766565833@163.com



陈红兵, 博士, 教授, 主要研究方向为食品营养与安全。

E-mail: chenhongbing@ncu.edu.cn