

变应性鼻炎的非特异性免疫治疗进展

张樊苹¹ 余翠萍^{1△}

[关键词] 鼻炎,变应性;免疫调节;非特异性免疫治疗

[中图分类号] R765.21 [文献标志码] A [文章编号] 1001-1781(2013)15-0857-04

The progress of the nonspecific immune therapy of allergic rhinitis

Summary The article describes immune disorder mechanisms of allergic rhinitis and the progress and clinical application status of the nonspecific immune therapy of allergic rhinitis, which can raise people's understanding about the nonspecific immune therapy of this disease.

Key words rhinitis, allergic; immune modulation; nonspecific immune therapy

变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)是特异性个体接触致敏原后由 IgE 介导的递质释放,并由多种免疫活性细胞和细胞因子等参与的鼻黏膜慢性炎症反应性疾病^[1]。随着人们的居住环境和生活条件的改变,AR 成为了一个全球性的健康问题,影响至少 10%~25% 的人口^[2]。AR 目前的治疗方法

主要有避免接触变应原,药物治疗和免疫治疗 3 个方面。在不能有效回避变应原的前提下,药物治疗如鼻用糖皮质激素和抗组胺受体拮抗剂等能够有效控制症状。免疫治疗包括特异性免疫治疗和非特异性免疫治疗。特异性免疫治疗是惟一针对病因的治疗方法,众多的临床试验已经证实特异性免疫治疗能够有效减少临床症状和相关成本^[3],但是,此方法无论是天然变应原浸液、提取物还是修饰后的类变应原或重组变应原,都可引起局部或全

¹大连医科大学附属大连市中心医院耳鼻咽喉头颈外科(辽宁大连,116033)

[△]审校者

通信作者:余翠萍, E-mail: dlscp@tom.com

侵犯范围,故应作为常规检查^[1]。

因鼻腔淋巴瘤患者早期临床表现无特异性,再加上病例少见及临床医生经验不足,常易误诊漏诊。据报告误诊率可达 64%,病例假阴性率达 60.1%^[3]。鼻腔 NK/T 细胞淋巴瘤预后不良,5 年生存率较其他型非霍奇金淋巴瘤低^[4],而早期确诊治疗对预后又起着决定性作用^[5]。本文 6 例患者临床仅表现为患侧鼻腔间断堵塞、溢泪等,下鼻甲黏膜明显肿胀、增厚、表面稍粗糙,无明显灰白色坏死物附着,容易与肥厚性鼻炎相混淆,极易漏诊误诊。所以对于按照慢性鼻炎尤其是单侧肿大保守治疗无效的患者临床医生需要引起高度重视,不能仅用射频消融或等离子消融对下鼻甲肥大进行处理,需及时取活检排除此病的可能。但是临床上也常遇到因送检标本不理想,而误诊为慢性炎症伴大量坏死组织病例,最后需经过多次送检才确诊^[6]。这就要求临床医生在取标本时对病变可疑组织需要深部取材^[7],同时取交界处组织时并尽可能扩大面积,采用锐性取材,防止活检组织受挤压变形,影响病检准确率,并对病理切片做免疫组织化学检查,提高诊断率,缩短确诊时间,使患者能够及时得到治疗,提高生存率及生活质量。

参考文献

- [1] 卜国铨. 鼻科学[M]. 上海:上海科学技术出版社, 2000:602-602.
- [2] 王志斌. 鼻部结外 NK/T 细胞淋巴瘤:术语演变与诊断问题[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2010, 24(17):793-794.
- [3] 刘新霞,田传美. 鼻腔 NK/T 细胞淋巴瘤误诊分析(附 2 例报告)[J]. 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志, 2010, 18(2):88-89.
- [4] SEYMOUR J F, PRO B, FULLER L M, et al. Long-term follow-up of a prospective study of combined modality therapy for stage I -II indolent non-Hodgkin's lymphoma[J]. J Clin Oncol, 2003, 21:2115-2122.
- [5] 王虎,李晓江,张世文,等. 结外 NK/T 细胞淋巴瘤-鼻型临床研究[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2005, 40(11):850-854.
- [6] 秦作荣,孙虹. 头颈部恶性淋巴瘤的临床分析[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2005, 11(1):52-53.
- [7] PETRELLA T, DELFAU-LARUE M H, CAILLOT D, et al. Nasopharyngeal lymphomas: further evidence for a natural killer origin[J]. Hun Pathol, 1996, 27: 827-833.

(收稿日期:2013-05-29)

身不同程度的不良反应,而且目前应用于临床的特异性免疫治疗浸液种类仍然比较局限。非特异性免疫治疗没有特异性,主要是通过多种作用机制纠正 Th1/Th2 细胞因子的网络失衡。AR 及哮喘因为具有相似的组织学结构和发病机制而被称为“同一气道同一疾病”。目前国内外仍无有效的方法阻遏 AR 患病率的增加。近年来,众多学者开展了 AR 的非特异性免疫治疗的试验和临床研究,为完善治疗方案起到了推动作用。

1 AR 的免疫失调机制

引起 AR 的过敏原主要为吸入物,其次是食物^[4]。当人们接触到这些过敏原时,就会产生过敏反应。近年来关于 Th1/Th2 类细胞及细胞因子失衡的研究结果,已得到国内外学者及临床工作者的证实和重视。Th1 主要释放 Th1 型细胞因子 IFN- γ 、IL-2 等(其诱发 B 细胞产生 IgG 和 IgM;增强 Th1 细胞的形成,抑制 Th2 细胞的产生),Th2 主要释放 Th2 型细胞因子 IL-4、IL-5 等(其增加 IgE 的形成;增强 Th2 的产生,抑制 Th1 的形成)。两类细胞及细胞因子间相互作用、制约和调控,共同参与免疫应答反应。当发生过敏反应时,Th2 占优势^[5]。

2 AR 非特异性免疫调节的作用机制

免疫调节已在小鼠的过敏性疾病模型的建立中获得成功,从中可了解到参与各型过敏性疾病的多种细胞因子以及它们的反应机制。免疫调节的共同目标都是减少 Th2 反应,但均是通过不同的机制而达到这一目的,即:阻断关键的 Th2 细胞因子,抑制 Th2 细胞因子合成;阻断关键的 Th2 效应分子,抑制重要细胞的 Th2 的反应同时刺激 Th1 的反应^[6]。

2.1 非特异性免疫调节阻断关键的 Th2 细胞因子

Th2 细胞因子,特别是 IL-4,IL-5,IL-13 和 IL-9,在过敏性疾病中起着重要的作用。非特异性免疫治疗可以通过单克隆抗体靶向调节相应的细胞因子或受体。AR 的反应过程比较复杂,单个细胞因子靶向治疗可能无效。然而,多种细胞因子的阻断可能导致始料未及的不良作用或风险的发生,这已在针对 IL-2 和肿瘤坏死因子 α 的治疗中得到证实^[6]。同时,已经有实验结果证实,重组可溶性 IL-4 受体对中度持续性哮喘的治疗安全有效^[7]。帕考珠单抗(pascolizumab)是一种人抗 IL-4 单克隆抗体,该抗体能够抑制跟哮喘有关的反应过程,包括 Th2 细胞的活化和 IgE 的产生,这些正在进行临床试验,以测试于治疗哮喘的临床疗效^[8]。Pitrakinra 是一种 IL-4 突变蛋白,它与 IL-4R α 亚基结合,阻断由 IL-4 和 IL-13 引起的炎症反应。Pitrakinra 已证明其对体外 IL-4/IL-13 介导的增殖效应具有强大的抑制活性,同时可以减轻发生哮喘

或湿疹动物的过敏反应。在 I 期和 II 期临床试验中,观察比较皮下注射与吸入 Pitrakinra,发现吸入制剂更能有效的减少哮喘患者的炎症反应^[9]。动物试验中的大量证据证实 IL-13 在哮喘中的病理学作用。IMA-638 和 IMA-026 是人 IgG1 抗体,通过结合到 IL-13 不同的表位并且中和它的生物活性起作用。IL-13 在人类的过敏原引起的气道反应中起着重要的作用。而确定抗 IL-13 单克隆抗体是否有利于临床,尚需进一步研究^[10]。EDI-528 是一种人抗 IL-9 的注射用单克隆抗体,可抑制哮喘小鼠的一系列致病性特性。但迄今为止,这类药物在人类过敏性疾病中的疗效如何,尚需较长时间更为细致的临床试验证实^[11]。目前阻断关键 Th2 细胞因子的药物基本上处于实验或临床试验阶段。

2.2 非特异性免疫调节阻断 Th2 细胞因子的合成

除了阻滞关键 Th2 细胞因子与他们相应的受体结合,在过敏性疾病免疫调节方面的努力已经集中在抑制细胞因子的合成,可通过口服药物,例如甲磺司特(suplatast)和一些人过氧化物酶体增殖因子活化受体 γ (PPAR- γ)激动剂^[6]。试验结果表明,Th2 细胞因子是 AR 黏液分泌及嗜酸粒细胞浸润的重要递质。甲磺司特对减弱 AR 效应阶段的炎症治疗是有用的^[12]。过氧化物酶体增殖物激活受体(PPARs),PPAR- α 和 PPAR- γ ,最近已被证明参与调节免疫系统内的各种细胞类型,例如减少抗原诱导的气道高反应性、肺部炎症、嗜酸粒细胞浸润、细胞因子的产生和转录因子 GATA-3 的表达以及减少人类哮喘小鼠模型血清抗原特异性 IgE 的产生^[13]。

2.3 非特异性免疫调节阻断关键的 Th2 效应分子

针对关键 Th2 细胞效应分子的免疫调节在过敏性疾病中已经证明有效,特别是针对 IgE、前列腺素 D2(PGD2),这比针对细胞因子的疗法具有更好的效益,因为他们是特异性的针对过敏驱动过程。奥马珠单抗(Omalizumab)是一种抗 IgE 的单克隆抗体,阻断 IgE 结合效应细胞上的受体,从而可以阻断或减少过敏反应和哮喘症状。如今,奥马珠单抗已经在美国和欧洲联盟包括波兰注册,用于严重的持续性不受控制的哮喘患者的治疗^[14]。PGD2 主要是由肥大细胞、Th2 细胞和树突状细胞产生。它是通过与 G 蛋白偶联受体趋化同源受体(CRTH2,又称 DP2)的高亲和力结合,来活化 Th2 细胞、嗜酸粒细胞和嗜碱粒细胞^[15]。近年来 CRTH2 拮抗剂的研究报道越来越多,一些药物已经进入临床试验阶段,如 OC000459^[16],实验证实,其有望作为一种新型的口服治疗哮喘及相关疾病的药物。

2.4 非特异性免疫调节抑制重要细胞在 Th2 中的反应

肥大细胞和嗜酸粒细胞在过敏性疾病的发病过程中起着重要的作用,它们的效应功能主要由 IgE 和 IL-5 引发。酪氨酸激酶(Syk)抑制剂可以阻止过敏原引起的所有肥大细胞递质释放和大多数花生酸类物质和细胞因子的产生。因此,Syk 抑制剂的研究已成为众多学者治疗急性和慢性变应性炎症的热点目标。Syk 抑制剂,现已进入临床试验。应用人类肥大细胞的结构活性关系,开发了一系列的 2,4-二氨基嘧啶的 Syk 抑制剂。这些化合物之一,被称为 R112 型,已有文献报道证明其治疗 AR 安全有效^[17]。

2.5 非特异性免疫调节刺激 Th1 反应

过敏性疾病免疫调节的一个关键是通过抑制 Th2 反应增加 Th1 反应,特别是通过 Toll 样受体(TLRs)激动剂。TLRs 在天然免疫中可发挥重要的抗感染免疫功能,并参与免疫耐受、特异性抗感染免疫。TLRs 可能介导了树突细胞、调节性 T 细胞和肥大细胞之间的相互作用,调控 Th1/Th2 应答,因此在 AR 的发病过程中发挥着重要作用。试验证实,Toll 样受体 2、3 和 4 在有症状的 AR 患者鼻黏膜的表达增高,支持 Toll 样受体减弱过敏性气道炎症的作用的想法^[18]。目前,人类已经确定有 11 种 TLRs,其中 4 种 TLRs 激动剂,即:TLR-1, TLR-4, TLR-8 和 TLR-9 激动剂,正在进行过敏性疾病的临床试验研究^[6]。例如,存在于微生物 DNA 序列的未甲基化的胞嘧啶-磷酸-鸟嘌呤(CpG)二核苷酸可激活 Toll 样受体(TLR)9,CpG 寡核苷酸(CpG 寡核苷酸)可以单独使用或作为佐剂的免疫疗法来治疗过敏和哮喘^[19]。

3 非特异性免疫佐剂在 AR 治疗中的作用

免疫佐剂又称非特异性免疫增强剂,本身不具有抗原性,但同抗原一起或预先注射到机体内能增强免疫原性或改变免疫反应类型。种类很多,目前尚无统一的分类方法,常用的佐剂可分为 4 类:①无机佐剂,如氢氧化铝,明矾等;②有机佐剂,微生物及其产物如分枝杆菌(结核杆菌、卡介苗)、短小杆菌、百日咳杆菌、内毒素、细菌提取物(胞壁酰二肽)等;③合成佐剂,如人工合成的双链多聚核苷酸(双链多聚腺苷酸、尿苷酸)、左旋咪唑、异丙肌苷等;④油剂,如费氏佐剂、花生油乳化佐剂、矿物油、植物油等。目前在过敏性疾病中应用最广的是有机佐剂,其同时具有免疫原性。临床表明,卡介苗多糖核酸可调节常年性 AR 患者的细胞免疫功能,并能增加常年 AR 的治愈率^[20]。卡介苗多糖核酸(BCG-PSN)具有双向免疫调节作用。它可以调节 CD4⁺ 和 CD8⁺ 的平衡,从而阻止过敏反应的发生。同时能抑制 Th2,降低 IL-4 的合成,使 Th1/Th2 平衡倾向 Th1,提高 Th1 细胞的优势^[21]。实验证实,BCG-PSN 在治疗轻度至中度哮喘和 AR 时可以减

少 H1 受体阻滞剂氯雷他定的剂量以及激素的吸入剂量^[22]。Puggioni 等^[23]报道单磷酸脂质 A (MPL)是明尼苏达沙氏杆菌 R595 脂多糖(LPS)的无毒衍生物,MPL 已被用来作为治疗季节性 AR 的草和树木花粉疫苗中的佐剂。最近的研究表明,作为 Th1 应答诱导佐剂,DNA 免疫刺激序列寡核苷酸(ISS-ODNs)可用于治疗过敏性疾病,目前正在试验阶段。DNA 免疫刺激序列寡核苷酸/霍乱毒素 B(ISS-ODN/CTB)已经在 AR 小鼠模型中证实有效,随着研究的深入,ISS-ODN/CTB 可有望作为一种新的治疗 AR 的鼻部应用的过敏原疫苗^[24]。

虽然过去的 10 余年对 AR 的非特异性免疫治疗的研究取得了很大的进展,但是具体的机制还需要进一步的探讨。非特异性免疫调节剂的研究对于治疗过敏性疾病具有广阔的前景,其对人体可能产生的不良反应还需要研究。大多数的非特异性免疫调节剂还都处于试验阶段,临床疗效并未经临床循证医学的证实,大量应用于临床还需要时间。真实、客观地判定非特异性免疫治疗的临床效果,必须进行严格规范的前瞻性、多中心、大样本、随机、双盲对照研究,这是今后的努力方向,只有这样才能获得循证医学的可靠依据,并指导应用于临床。

参考文献

- [1] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会,中华医学会耳鼻咽喉科分会. 变应性鼻炎诊断和治疗指南(2009 年,武夷山)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2009,44(12):977-978.
- [2] CINGI C, KAYABASOGLU G, NACAR A. Update on the medical treatment of allergic rhinitis[J]. Inflamm Allergy Drug Targets, 2009, 8: 96-103.
- [3] COX L, WALLACE D. Specific allergy immunotherapy for allergic rhinitis: subcutaneous and sublingual[J]. Immunol Allergy Clin North Am, 2011, 31: 561-599.
- [4] RICHTER D. Allergic rhinitis in children[J]. Acta Med Croatica, 2011, 65: 163-168.
- [5] SMALL P, KIM H. Allergic rhinitis[J]. Allergy Asthma Clin Immunol, 2011, 7 Suppl 1: S3.
- [6] NGUYEN T H, CASALE T B. Immune modulation for treatment of allergic disease[J]. Immunol Rev, 2011, 242: 258-271.
- [7] BORISH L C, NELSON H S, CORREN J, et al. Efficacy of soluble IL-4 receptor for the treatment of adults with asthma[J]. J Allergy Clin Immunol, 2001, 107: 963-970.
- [8] HART T K, BLACKBURN M N, BRIGHAM-BURKE M, et al. Preclinical efficacy and safety of pascolizumab (SB 240683): a humanized anti-interleukin-4 antibody with therapeutic potential in asthma[J]. Clin Exp Immunol, 2002, 130: 93-100.

- [9] ANTONIU S A. Pitakinra, a dual IL-4/IL-13 antagonist for the potential treatment of asthma and eczema [J]. *Curr Opin Investig Drugs*, 2010, 11: 1286-1294.
- [10] GAUVREAU G M, BOULET L P, COCKCROFT D W, et al. Effects of interleukin-13 blockade on allergen-induced airway responses in mild atopic asthma [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183: 1007-1014.
- [11] ANTONIU S A. MEDI-528, an anti-IL-9 humanized antibody for the treatment of asthma [J]. *Curr Opin Mol Ther*, 2010, 12: 233-239.
- [12] SHIMIZU S, HATTORI R, MAJIMA Y, et al. Th2 cytokine inhibitor suplatostil inhibits antigen-induced mucus hypersecretion in the nasal epithelium of sensitized rats [J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2009, 118: 67-72.
- [13] WOERLY G, HONDA K, LOYENS M, et al. Peroxisome proliferator-activated receptors alpha and gamma down-regulate allergic inflammation and eosinophil activation [J]. *J Exp Med*, 2003, 198: 411-421.
- [14] KUPRYS-LIPINSKA I, KUNA P. [Omalizumab, recombinant humanized monoclonal antibody anti-IgE—new fields of studies on the therapeutic indications] [J]. *Pneumonol Alergol Pol*, 2009, 77: 43-51.
- [15] PETTIPHER R, HANSEL T T. Antagonists of the prostaglandin D2 receptor CRTH2 [J]. *Drug News Perspect*, 2008, 21: 317-322.
- [16] BARNES N, PAVOR I, CHUCHALIN A, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the CRTH2 antagonist OC000459 in moderate persistent asthma [J]. *Clin Exp Allergy*, 2012, 42: 38-48.
- [17] MASUDA E S, SCHMITZ J. Syk inhibitors as treatment for allergic rhinitis [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2008, 21: 461-467.
- [18] FRANSSON M, ADNER M, ERJEFALT J, et al. Up-regulation of Toll-like receptors 2, 3 and 4 in allergic rhinitis [J]. *Respir Res*, 2005, 6: 100.
- [19] GUPTA G K, AGRAWAL D K. CpG oligodeoxynucleotides as TLR9 agonists: therapeutic application in allergy and asthma [J]. *BioDrugs*, 2010, 24: 225-235.
- [20] TANG S, ZHAO B, ZHANG G, et al. [Immune modulatory and therapeutic effect of BCG polysaccharides nucleic acid on perennial allergic rhinitis] [J]. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi*, 2005, 19: 345-346.
- [21] HU J, CHEN H. The effect of BCG-PSN on T-cell subsets and cytokines in vernal conjunctivitis [J]. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci*, 2002, 22: 77-79.
- [22] LI J, LUO D F, LI S Y, et al. Efficacy of intramuscular BCG polysaccharide nucleotide on mild to moderate bronchial asthma accompanied with allergic rhinitis: a randomized, double blind, placebo-controlled study [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2005, 118: 1595-1603.
- [23] PUGGIONI F, DURHAM S R, FFANCIS J N. Monophosphoryl lipid A (MPL) promotes allergen-induced immune deviation in favour of Th1 responses [J]. *Allergy*, 2005, 60: 678-684.
- [24] WON T B, QUAN S H, KIM D Y, et al. Immunostimulatory sequence oligodeoxynucleotide/cholera toxin B conjugate: a novel allergen-independent intranasal vaccine for allergic rhinitis [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2009, 102: 314-322.

(收稿日期: 2013-01-24)

本刊部分栏目文章增加英文摘要的通知

为了促进和加强国际间的学术交流,提高杂志的影响力,本刊决定从 2012 年第 6 期开始,“研究报告”栏目文章增加中英文摘要及关键词,“病例报告”及“综述”栏目文章增加英文文题、摘要及关键词。“研究报告”系指对一些研究不够深入但就某一点有新见解的内容进行摘要报告的文章,其中英文摘要一律按照目的(Objective)、方法(Method)、结果(Result)、结论(Conclusion)四要素撰写;“病例报告”的英文摘要只需简要写出该病例的临床表现、临床和实验室检查结果(包括影像学)及诊断即可;“综述”的英文摘要应简要写出该综述的目的(界定研究范围,确定研究对象)和结论(文献检索、分析和综合后所得出的结论及应用范围和价值,包括该综述所纳入研究的局限性和对综述本身的局限性进行讨论,以评估结果的真实性和实用性)。请作者按照以上要求撰写摘要。

《临床耳鼻咽喉头颈外科杂志》编辑部