

说,依靠上述辅助检查经临床确诊后,鼻内镜下手术是最适宜的治疗方法,至于是否使用低温等离子射频消融等手段则根据医院现有设备条件及术者技术而定。

参考文献

[1] 姜立民,王国华,张通,等. 鼻咽潴留囊肿的 MRI 诊断[J]. 中华放射学杂志,2001,35(2):119-120.

[2] MURO-CACHO C, PATEL N J, KLOTCH, D W, et al. Nasopharyngeal cysts [J]. Am J Otolaryngol, 2000, 21: 108-111.

[3] ELOY P, WATELET J B, HATERT A S, et al. Thornwaldt's cyst and surgery with powered instrumentation[J]. B-ENT, 2006,2:135-139.

[4] MAGLIULO G, FUSCONI M, D'AMICO R, et al. Thornwaldt's cyst and magnetic imaging[J]. Ann Otol Rhinol Laryngol,2001,110:895-896.

[5] YANAGISAWA E J, YANAGISAWA K. Endoscopic view of thornwaldt cyst of the nasopharynx[J]. Ent Rhinoscop Clin,1994,73:884-885.

[6] POTTER G D, BRYAN R N, HANAFEE W N, et al. Case 18:questions 69 through 72[M]// THEROS E G, HARRIS J H Jr, eds. Disorders of the head and neck (third series) syllabus. Chicago: F. H. Young, 1985:334-353.

[7] JANS L, LEMMERLING M, VERSTRAETE K. Thornwaldt's cyst[J]. JBR-BTR,2005,88:209-209.

[8] WILCOX R A, PATHI R. Thornwaldt's cyst are sometimes a bit of a headache[J]. Int Med J,2007,37:67-68.

[9] 甄宏韬,高起学,崔永华,等. 鼻内镜下微波治疗咽囊炎的临床应用[J]. 临床耳鼻咽喉科杂志,2005,19

(15):697-699.

[10] 周丰,余洪猛,陈小玲,等. 鼻内镜在鼻咽部疾病诊断中的价值[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科,2004,11(3):159-160.

[11] 陈喜兰,江桂华,彭屹峰,等. Thornwaldt 囊肿的 MRI 表现[J]. 中华放射学杂志,2000,34(11):772-773.

[12] MOODY M W, CHI D H, MASON J C, et al. Thornwaldt's cyst:incidence and a case report [J]. Ear Nose Throat J,2007,86:45-47.

[13] 张梅花,张士良,张联合. Thornwaldt's 囊肿的影像学表现[J]. 实用放射学杂志,2010,26(12):1716-1718.

[14] 张鹏,李振龙,赵英杰. Thornwaldt 囊肿 1 例[J]. 中国医学影像技术,2010,26(4):770-771.

[15] EL-ANWAR M W, AMER H S, ELNASHAR I , et al. 5 years follow up after transnasal endoscopic surgery of Thornwaldt's cyst with powered instrumentation[J]. Int J ORL HNS,2015,42:29-33.

[16] 孔勇刚,许昱,黄云霞,等. 鼻内镜下切除鼻咽部囊肿[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2007,21(3):132-133.

[17] 郭玲,孙磊,陈学刚. 鼻内镜下低温等离子射频治疗咽囊炎 56 例[J]. 临床耳鼻咽喉科杂志,2005,19(18):855-857.

[18] 王秀荣,王伟杰,张楠楠. 鼻内镜下电动切割吸引治疗咽囊炎 15 例[J]. 临床耳鼻咽喉科杂志,2006,20(15):715-717.

[19] MAROM T, RUSSO E, SALEM D B, et al. Nasopharyngeal cysts [J]. Int J Pediatric Otorhinolaryngol, 2009,73:1063-1070.

(收稿日期:2016-02-01)

变应性鼻炎基于免疫学机制的药物治疗研究进展*

张策¹ 沙骥超² 朱冬冬^{2△}

[关键词] 鼻炎,变应性;免疫治疗,非特异性
doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2016.13.021
[中图分类号] R765.21 [文献标志码] A

Drug treatment of allergic rhinitis based on immunological mechanisms of progress

Summary The current treatment of allergic rhinitis remains a challeng for clinician while developing non-specific immunotherapy can make up the disadvantages of routine medications. It has solved the problems like long treatment course of specific immunotherapy or adverse reactions; It has improved the theoretical basis and treat-

* 基金项目:吉林大学大学生创新训练项目(No:2015791145);国家自然科学基金(No:81170892, No:81371075, No:81500775)

¹ 吉林大学临床医学院 2013 级临床医学专业(长春,130012)

² 吉林大学中日联谊医院耳鼻咽喉头颈外科

△ 审校者

通信作者:朱冬冬, E-mail: zhudd@jlu.edu.cn

ment methods of airway allergic disease. This article reviewed the recent clinical studies about mechanisms of allergic rhinitis.

Key words rhinitis, allergic; immunotherapy, non-specific

变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)目前主要的治疗方法包括避免接触变应原、药物治疗和特异性免疫治疗(allergen immunotherapy, AIT)^[1]。然而,在临床实践中变应原种类繁多,无法做到完全避免接触;药物治疗虽然可以快速有效地缓解 AR 的临床症状,但其并不能从根本上治疗 AR,且具有依赖性,一旦停药易导致反复发作、病情加重等情况,且长期用药也会出现肝肾损伤等不良反应^[2]。AIT 对 AR 和哮喘的疗效近年来已被大量研究证实,AIT 被认为是唯一可能影响变应性疾病自然病程的治疗方式^[3],但其治疗周期长,患者依从性差,偶见局部或全身性不良反应,始终无法达到预期的临床效果^[4]。因此,新治疗策略的研究逐渐受到关注。

非特异性免疫治疗是通过多机制的免疫调节影响 Th0 前体细胞向 Th1/Th2 细胞方向的分化,使得 Th2 细胞反应的失衡得以纠正。其弥补了 AIT 治疗变应原浸液种类局限或变应原不明确时的缺点,且可以有效减少全身性不良反应的发生,有针对性地对变应性疾病的某一具体发生机制进行干预^[5]。因而,近年来 AR 的非特异性免疫治疗引起了广泛关注,并取得了迅速的发展和显著疗效,但其机制尚未完全阐明,有待于进一步深入研究和探索。

1 临床研究

1.1 抑制效应分子

由于肥大细胞膜与 IgE 交联是变态反应的第一步,IgE 水平已经成为有吸引力的治疗靶点。抗 IgE 抗体能够有效结合循环血清中的 IgE 从而降低未结合的 IgE 水平,减轻了 AR 患者的临床症状,且患者耐受性良好,不会引起任何严重的不良事件(AE)^[6]。其中人源化单克隆 IgE 抗体奥马珠单抗(omalizumab)可较好地结合 IgE,早期的研究表明其能够有效减轻患者的临床症状,包括中度至重度哮喘和季节性 AR^[7]。其中一些研究目前正处于 II 期/III 期临床试验,可以在下一个 1~3 年内提供一些额外的非特异性免疫治疗的方法。这些疗法包括抗 IgE 抗体和可溶性 IL-4 受体;其他的 AIT 方法也处于临床前研究阶段,并可能在未来 5~10 年之内进行临床试验。研究发现,氮卓斯汀喷雾剂联合玉屏风散可有效改善 AR 患者的临床症状。将 126 例 AR 患者随机分为对照组与观察组,观察组在对照组给予氮卓斯汀喷雾剂的基础上联合玉屏风散治疗;观察组显效率与总体有效率均明显高于对照组($P < 0.05$),各项症状积分及血清 IgE 水平与外周嗜酸粒细胞(EOS)水平均明显低于

对照组($P < 0.05$)^[8]。这也提示我们抗组胺药与中药制剂联合使用也可对血清 IgE 与外周 EOS 水平产生影响,为治疗 AR 提供了新的思路。

1.2 免疫佐剂的调节

Toll 样受体(TLR)激动剂和拮抗剂对黏膜上皮的免疫调节作用为 AR 的治疗提供了新的思路。一项采用双盲随机对照的临床试验证明,使用 TLR9 激动剂结合豚草疫苗对治疗豚草介导的 AR 具有长期疗效^[9]。此外,短豚草变应原本身已被证明是一个可在变应性疾病中诱发 TLR4 信号途径的 TLR4 激动剂^[10]。鼻腔 TLR4 激动剂 CRX-675 也在初步的临床试验中进行了单中心、随机、双盲、安慰剂对照试验,确定了单次剂量 CRX-675 的安全性以及可以使鼻体积(PD30)减少 30%的豚草刺激浓度。2 周后,每例患者给予 PD30 豚草剂量刺激;2 周后,患者接受安慰剂或 CRX-675 处理(2、20、100 或 200 μg 滴鼻),随后 PD30 豚草剂量再刺激;2 周后,再次给予 PD30 豚草剂量再刺激。报告显示无严重的不良事件发生,大多数不良反应为轻度(1 级)或被认为与 CRX-675 无关,没有观察到剂量相关的毒性作用。CRX-675 对鼻过敏原没有明显的抑制趋势,但在 100 μg 剂量观察,鼻部症状的评分有所改善^[11]。随着对 TLR 研究的进一步深入,其在变应性疾病中的作用也将为临床治疗提供更多的思路^[12]。单磷酸脂质 A(MPL)是一种免疫佐剂,其可与皮下变应原特异性免疫疗法(SCIT)联合应用。对 69 例白桦花粉致敏的儿童给予过敏原支气管激发试验(BAP),根据 BAP 结果将患者分为 2 组:一秒用力呼气容积(FEV1)下降 $< 20\%$ 的 BAP 阴性季节性 AR 组和 FEV1 下降 $\geq 20\%$ 的 BAP 阳性过敏性哮喘组。所有患者均接受超短疗程 MPL 免疫佐剂治疗,只有 BAP 阳性的患者接受 MPL-SCIT 治疗。花粉季节后,季节性 AR 组 BAP 保持不变,而过敏性哮喘组得到改善(FEV1 从 28.8%下降到 12.5%, $P < 0.01$),SCIT 后 IgG4 水平升高,而特异性 IgE 总体水平保持不变。经过 1 个周期 MPL-SCIT 治疗后,支气管高反应性显著降低。这提示非特异性免疫治疗与 AIT 相结合的治疗方式具有可观疗效^[13]。匹多莫德作为一种口服的人工合成免疫调节剂,已经有临床试验表明其对 AR 患者外周血中 Th1/Th2 细胞因子的表达情况存在影响。给予基础治疗配合匹多莫德的观察组患者外周血清中 IL-4、IL-5(诱导 Th2 细胞生成,抑制 Th1 细胞形成,使 IgE 生成量增加并活化 EOS)浓度明显低于对照组及治疗前,TNF- α 、IL-12(促进

Th1 细胞生成,抑制 Th2 细胞形成,诱导 B 细胞产生 IgM 和 IgG)的浓度明显高于对照组及治疗前,有效地纠正了 Th1/Th2 细胞因子的失衡,使患者的临床症状得以减轻并缩短了伴随症状的恢复时间,取得了显著的临床疗效^[14]。

2 基础研究

2.1 抑制效应分子

奥马珠单抗与可溶性的 IgE 结合,降低了 IgE 的浓度水平;且奥马珠单抗向下调节嗜碱粒细胞、肥大细胞和树突状细胞表面的高亲和力 IgE 受体 (FcεRI),减弱了抗原特异性 IgE 介导的细胞反应并减少了多种强效炎症递质的释放。因此,奥马珠单抗非特异性地抑制了多种 IgE-FcεRI 介导的信号传导通路,减少了 Th2 细胞因子的生成从而缓解了变应性疾病的症状^[7]。实验证据表明,前列腺素 D2(PGD2)通过 DP1/DP2 受体刺激变应性反应,这使得对其受体的影响可能成为治疗变应性疾病潜在的靶点。研究验证了在体外新合成的 DP1 受体拮抗剂 asapiprant(S-555739)的活性,并评估了其在几种变应性疾病动物模型中的功效,证明了 asapiprant 是一种有选择性的强效 DP1 受体拮抗剂^[15]。另外,PGD2 在感觉神经元介导的 AR 中也存在一定影响,豚鼠三叉神经节(TRG)可以检测到 DP1 受体 mRNA 和组胺 H1 受体蛋白的表达,DP1 受体激动剂使组胺引起的去极化和动作电位数量显著增加并降低了神经元的电流阈值,经由感觉神经元增强了组胺引起的 AR^[16]。B 调节细胞(Breg)即调节性 B 细胞,是一类具有调节功能的 B 细胞亚群;主要通过分泌 IL-10、TGF-β 等细胞因子促进 CD4⁺T 细胞向 Treg 细胞分化并抑制效应 T 细胞的作用^[17],从而达到纠正 Th1/Th2 细胞因子失衡的目的,减轻变应性疾病的反应。有研究显示,Breg 细胞在变应性反应中的抑制作用甚至较 Treg 细胞更加敏感,这为变应性疾病的治疗提供了新的可能^[18]。核苷酸结合寡聚化结构域样模式识别受体(NLRs)在呼吸道黏膜上皮、抗原提呈细胞、粒细胞表面均有表达,间接影响 Th 细胞的分化方向;也有研究认为 NLRs 在 T、B 细胞也有表达,不仅仅局限于天然免疫细胞中^[19]。这也提示 NLRs 不仅非特异性免疫中具有识别作用,在特异性免疫中也发挥一定影响,起到联系非特异性免疫与特异性免疫的桥梁作用^[20]。

2.2 阻断信号传导通路

趋化因子受体 CCR4 主要在 Th2 细胞中特征性表达,其与趋化因子结合后可调节 Th2 细胞的迁移,影响 AR 的发生机制。研究表明 AR 患者外周血 CD4⁺T 细胞中 CCR4⁺T 细胞的比例明显高于对照组,下鼻甲黏膜中 CCR4 的表达量也明显高于对照组;且 CCR4⁺T 细胞与血清中 IL-4 的含量以

及下鼻甲黏膜中 CCR4 的表达量呈正相关,与血清中 IFN-γ 的含量呈负相关。由此可见趋化因子受体 CCR4 很可能与 Th1/Th2 细胞因子的失衡有关,故阻断 CCR4 的表达或可有助于抑制 Th2 细胞的迁移、活化,以减少 IL-4、IL-5 等细胞因子的释放来达到治疗 AR 的目的^[21]。研究发现 IL-33 及其受体 ST2 蛋白在 AR 患者鼻黏膜中表达增多,且 PCR 检测到 IL-33 和 ST2 mRNA 的表达量也明显高于对照组,提示 IL-33/ST2 信号传导通路与 AR 的发病机制有密切联系^[22]。酪醇是具有多样生物活性的多酚类化合物,通过磷酸肌醇 3-激酶(PI3K)作用抑制肥大细胞脱颗粒和炎性细胞因子的表达从而达到抗过敏的目的^[23]。据报道,瞬时受体电位香草酸亚型 1(TRPV1)参与 CD4⁺T 细胞的信号传导和激活。TRPV1 敲除的 AR 小鼠与野生型小鼠相比,鼻黏膜的 Th2 细胞/Th17 细胞因子的产生、EOS 和血清特异性 IgE 水平均有所下降;其 TRPV1 受体拮抗剂也显示了对 AR 小鼠免疫系统的抑制作用;故有可能成为治疗 AR 的潜在方向^[24]。

2.3 免疫佐剂的调节

研究表明,合成佐剂 triacdimannose (TADM)可抑制 Th2 型变应性炎症反应。研究比较了 TADM 与其他佐剂 CpG ODN、MPL 在 OVA 致敏小鼠哮喘模型中调节细胞因子的能力,通过分析 TADM 对细胞因子 mRNA 以及血清中抗体的影响,其较 CpG ODN 和 MPL 可更有效地抑制 Th2 型细胞因子的反应,显著抑制特异性 IgE 的产生、降低血清 IgE 水平并增强 IFN-γ 的产生和应答。其有望成为一种新型的免疫治疗佐剂应用于 AR^[25]。细菌鞭毛蛋白是一种 Toll 样受体 5 激动剂,可用做免疫调节佐剂。研究表明,鞭毛蛋白和卵清蛋白混合物(OVA-FLAB)的淋巴内给药途径在 AR 小鼠模型中减轻 AR 症状较鼻内和舌下给药途径更加有效;其作用于先天细胞因子和趋化因子的表达,这种新的治疗方式可能为 AR 的治疗提供更多的可能^[26]。卡介菌多糖核酸(BCG-PSN)提取于卡介菌,是一种双向免疫调节剂,含有核酸多糖等多种免疫活性物质;通过促进 IFN-γ 的合成、抑制 IL-4 的生成,从而达到增强 Th1 反应减弱 Th2 反应的目的,使得 Th1/Th2 细胞因子得以平衡;另外 IgG 水平升高,与 IgE 竞争性结合肥大细胞表面的免疫球蛋白受体,使得 IgE 与受体的结合受到抑制,从而稳定肥大细胞膜,抑制脱颗粒细胞释放炎症递质和细胞因子,达到抗过敏的目的^[27]。

近年来,AR 非特异性免疫治疗的研究取得了迅速发展,其对于 AR 的治疗具有非常广阔的前景。但是,非特异性免疫治疗干预 AR 发病的机制尚未完全阐明,应用于临床所带来的不良反应也不明确,有待于进一步的深入研究和探索。因此,在

已有的研究基础上完善非特异性免疫治疗将会为 AR 提供更好的治疗方法。

参考文献

- [1] VARSHNEY J, VARSHNEY H. Allergic rhinitis; an overview [J]. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2005, 67: 143-149.
- [2] KLIMEK L, MULLOL J, HELTINGS P, et al. Recent pharmacological developments in the treatment of perennial and persistent allergic rhinitis. [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2016, 17: 657-669.
- [3] INCORVAIA C, ARIANO R, BERTO P, et al. Economic aspects of sublingual immunotherapy [J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2009, 22: 27-30.
- [4] 梁美君, 徐睿, 许庚, 等. 变应性鼻炎研究新进展 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2015, 29(3): 202-206.
- [5] 张樊苹, 余翠萍. 变应性鼻炎的非特异性免疫治疗进展 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2013, 27(15): 857-860.
- [6] MOHAPATRA S S, QAZI M, HELLERMANN G. Immunotherapy for allergies and asthma; present and future [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2010, 10: 276-288.
- [7] PAJNO G B, NADEAU K C, PASSALACQUA G, et al. The evolution of allergen and non-specific immunotherapy: past achievements, current applications and future outlook [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2015, 11: 141-154.
- [8] 陈姝瑾, 王卫红, 刘冰, 等. 氮卓斯汀喷雾剂合用玉屏风散对变应性鼻炎患者血清 IgE、外周嗜酸粒细胞水平的影响 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2015, 24(36): 4040-4042.
- [9] HAYASHI T, RAZ E. TLR9-based immunotherapy for allergic disease [J]. *Am J Med*, 2006, 119: e1-6.
- [10] LI D Q, ZHANG L, PFLUGFELDER S C, et al. Short ragweed pollen triggers allergic inflammation through Toll-like receptor 4-dependent thymic stromal lymphopoietin/OX40 ligand/OX40 signaling pathways [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 128: 1318-1325.
- [11] CASALE T B, KESSLER J, ROMERO F A. Safety of the intranasal toll-like receptor 4 agonist CRX-675 in allergic rhinitis [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2006, 97: 454-456.
- [12] MELVIN T A, RAMANATHAN M J R. Role of innate immunity in the pathogenesis of allergic rhinitis [J]. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 2012, 20: 194-198.
- [13] ROSEWICH M, GIROD K, ZIELEN S, et al. Induction of bronchial tolerance after 1 cycle of monophosphoryl-A-Adjuvanted specific immunotherapy in children with grass pollen allergies [J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2016, 8: 257-263.
- [14] 庞湃, 韩佳利, 魏宏权. 匹多莫德治疗过敏性鼻炎临床观察 [J]. *解放军医药杂志*, 2016, 28(1): 101-105.
- [15] TAKAHASHI G, ASANUMA F, SUZUKI N, et al. Effect of the potent and selective DP1 receptor antagonist, asapiprant (S-555739), in animal models of allergic rhinitis and allergic asthma [J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 765: 15-23.
- [16] NAGIRA Y, GOTO K, TANAKA H, et al. Prostaglandin D2 modulates neuronal excitation of the trigeminal ganglion to augment allergic rhinitis in guinea pigs [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2016, 357: 273-280.
- [17] KHODER A, SARVARIA A, ALSULIMAN A, et al. Regulatory B cells are enriched within the IgM memory and transitional donors but are deficient in chronic GVHD [J]. *Blood*, 2014, 124: 2034-2045.
- [18] 王萌, 曹志伟. 调节性 B 细胞在变应性疾病中对 T 细胞免疫的调节作用及其调节因素 [J]. *临床与病理杂志*, 2015, 35(6): 1137-1143.
- [19] PETERSON T, MANSSON A, RIESBECK K, et al. Nucleotide-binding and oligomerization domain-like receptors and retinoic acid inducible gene-like receptors in human tonsillar T lymphocytes [J]. *Immunology*, 2011, 133: 84-93.
- [20] 张沈华, 刘艳慧, 申聪香, 等. NLRs 模式识别受体在变应性鼻炎患者发病中的作用和意义 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2015, 29(15): 1323-1328.
- [21] 张建辉, 唐嗣泉. 趋化因子受体 CCR4 与变应性鼻炎发病机制的相关性研究 [J]. *中华临床医师杂志*, 2015, 9(23): 4331-4334.
- [22] 杜云艳, 罗英, 杨春平, 等. IL-33 及其受体 ST2 与变应性鼻炎发病机制的相关性探讨 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2015, 29(9): 811-814.
- [23] JE I G, KIM D S, KIM S W, et al. Tyrosol suppresses allergic inflammation by inhibiting the activation of phosphoinositide 3-Kinase in mast cells [J]. *PLoS One*, 2015, 10: e0129829-e0129829.
- [24] SAMIVEL R, KIM D W, SON H R, et al. The role of TRPV1 in the CD4⁺ T cell-mediated inflammatory response of allergic rhinitis [J]. *Oncotarget*, 2016, 7: 148-160.
- [25] MÄKINEN K, MUKHERJEE C, LEINO M, et al. A novel mannoside-glycocluster adjuvant; Compared in vitro to CpG ODN and MPL and tested in vivo in mouse asthma model [J]. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2016, 44: 9-17.
- [26] KIM E H, KIM J H, SAMIVEL R, et al. Intralymphatic treatment of flagellin-ovalbumin mixture reduced allergic inflammation in murine model of allergic rhinitis [J]. *Allergy*, 2016, 11: 171-174.
- [27] 王智勇, 苏丽娟, 熊玉林, 等. 卡介菌多糖核酸在治疗儿童常年性变应性鼻炎的研究 [J]. *检验医学与临床*, 2015, 12(17): 2523-2525.

(收稿日期: 2016-05-01)