

免疫治疗在变应性鼻炎免疫调节 机制中的作用研究*

江银丽¹ 朱新华^{1△}

[关键词] 鼻炎,变应性;免疫机制;皮下免疫治疗;变应原;脱敏法

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2018.18.020

[中图分类号] R765.21 [文献标志码] A

Research on immune regulation mechanism of immunotherapy for allergic rhinitis

Summary Immunotherapy, among all the treatments of allergic rhinitis, is the only one which aims directly at etiological factor. Even though, subcutaneous immunotherapy is a widely used and effective therapeutic method in clinical practice, there is no definite answer in the current research about how it regulates the immune mechanism of allergic rhinitis, that is, how to predict the curative effect according to its objective indicators. In order to have an insight into its clinical role in the immune mechanism of allergic rhinitis, this article will have an overview about it, on the basis of the pertinent medical literature.

Key words rhinitis, allergic; immune mechanism; subcutaneous immunotherapy; allergen; desensitization

变应原特异性免疫治疗(ASIT)是唯一通过免疫调节机制诱导产生变应原免疫耐受的治疗方法^[1-2],在治疗完成后依然能够保持较长时间的疗效^[3],已经成为变应性鼻炎(AR)的重要治疗方法^[3,4-6],而且在 IgE 介导的 I 型变态反应疾病治疗中起到了十分重要的作用。

皮下免疫治疗(SCIT)和舌下免疫治疗(SLIT)是 ASIT 两种常规的治疗方法^[7]。有文献报道,SCIT 在减少抗过敏药物的使用和缓解症状方面效果可能更好,但从安全性方面考虑,SLIT 则更占优势。SLIT 可在家中自行进行舌下含服,其依从性较 SCIT 差^[7-8],从而影响疗效。几项临床研究评估

了 SCIT 和 SLIT 的疗效,已经证明其在控制哮喘症状和减少药物使用等方面有效。但 SLIT 的临床疗效证据并不充足,一般报道疗效好的是屋尘螨和草花粉变应原^[9-10]。根据中华医学会 AR 诊断和治疗指南(2015 年,天津),SCIT 一般分为剂量累加和剂量维持阶段。据累加阶段的剂量不同,可分为加速免疫治疗和常规免疫治疗,而加速免疫治疗又可分为集群免疫治疗(CIT)和冲击免疫治疗(RIT)。目前免疫治疗尤其是 SCIT 对 AR 免疫调节机制作用的研究较少。本文对 SCIT 在 AR 免疫治疗临床应用中的免疫调节机制做一综述,以探讨其作用机制及临床应用价值。

1 ASIT 的发展史及应用现状

在欧洲许多国家,草花粉是最重要的空气过敏原,完全避免花粉过敏原几乎不可能^[11]。1911 年 Noon 在《柳叶刀》上发表了一篇采用皮下注射方式治疗花粉过敏所致 AR 的文章,表明 AR 等过敏性疾病进入了一个新的里程碑——免疫治疗时代。

*基金项目:江西省优势科技创新团队专项计划(No: S2016RCTDB0016);江西省卫生厅项目计划(No: 20155338)

¹南昌大学第二附属医院耳鼻咽喉头颈外科(南昌,330006)
[△]审校者

通信作者:朱新华,E-mail: zhuxinhua2003@126.com

[49] 黄治物,王陈荣,李蕴,等. 耳鸣的认知行为疗法[J]. 听力学及言语疾病杂志,2010,18(4): 309-311.

[50] MARTINEZ C, WALLENHORST C, MCFERRAN D, et al. Incidence rates of clinically significant tinnitus: 10-year trend from a cohort study in England [J]. Ear Hear, 2015, 36: 69-75.

[51] KALDOSANDSTRÖM V, LARSEN H C, ANDERSSON G. Internet-based cognitive-behavioral self-help treatment of tinnitus: clinical effectiveness and predictors of outcome [J]. Am J Audiol, 2004, 13: 185-187.

[52] KALDO V, HAAK T, BUHRMAN M, et al. Internet-based cognitive behaviour therapy for tinnitus patients delivered in a regular clinical setting: outcome and analysis of treatment dropout [J]. Cogn Behav Ther, 2013, 42: 146-158.

[53] BEUKES E W, BAGULEY D M, ALLEN P M, et al. Guided Internet-based versus face-to-face clinical care in the management of tinnitus: study protocol for a multi-centre randomised controlled trial [J]. Trials, 2017, 18: 186-188.

(收稿日期:2018-04-06)

Freeman 继续研究免疫治疗,并于 1930 年首次发表了第一个草花粉 RIT 研究。1954 年, Frankland 首次进行了双盲安慰剂对照草花粉皮下免疫治疗研究,为变应原免疫治疗(AIT)的发展奠定了坚实的科学基础^[12]。随着对 ASIT 的不断深入研究,当决定使用哪种治疗方案时,我们需要足够熟悉 ASIT 在临床上的价值,其主要概括如下:①长期疗效,ASIT 完成后,其疗效能够长期维持是 SCIT 的核心临床价值。一研究得出 AR 患儿在 SCIT 治疗 3 年后,其 7 年之内发生哮喘的概率明显减小,临床症状维持稳定^[13]。②改变疾病的免疫进程。③预防出现新的过敏原。④起效迅速。利用 SCIT 治疗季节性 AR,治疗开始后 1 年,其疗效即与药物治疗无明显差异,表明 ASIT 同样具有迅速起效的临床价值^[3,14]。Bao 等^[8]发表了国内 2017 年的最新指南,此指南已形成了覆盖中国 ASIT 的主要方面,包括选取 ASIT 患者,可获得的变应原提取物的中国市场,不同途径 ASIT 中使用的变应原的时间表和剂量,效果和安全性评估,患者的用药和随访,以及不良反应的处理。此指南将作为医生、医疗专业人员和组织参与中国 AR 的 ASIT 的参考点。此外,本指南将作为在中国采用 ASIT 治疗策略的国际社会的主要信息来源。

2 ASIT 的作用机制

过敏原特异性免疫应答涉及一系列复杂的机制^[4]:这些机制包括结构特征和过敏原的剂量、暴露的途径和时间,存在固有免疫应答兴奋剂即:变应原和微环境,以及宿主的遗传易感性。有效的 AIT 依次激活多个机制,进而导致多方面的临床改善。根据 AIT 协议,变应原的脱敏、变应原特异性免疫耐受和抑制过敏性炎症均在数小时内出现。其次是变应原特异性调节性 T 细胞(Treg 细胞)和调节性 B 细胞(Breg 细胞)的产生,变应原特异性 IgE 和 IgG4 的调节和免疫耐受的建立。AIT 尤其是靶型 II 型免疫细胞,包括 Th2 细胞,2 型固有淋巴细胞(ILC2)和 2 型细胞毒性 T 细胞,其产生 IL-4、IL-5 和 IL-13,从而诱导肥大细胞、嗜碱粒细胞和嗜酸粒细胞的活化以及 IgE 抗体的产生。

ASIT 的免疫耐受^[15-17]:成功的 ASIT 会导致血液和鼻分泌物中的 Th2 细胞数量减少,Th2 细胞因子降低。ASIT 引起的免疫耐受同时伴随着变应原特异性 Treg 增加,Treg 分为自然调节 T 细胞(nTreg)和诱导调节 T 细胞(iTreg):①nTreg 表达叉头转录因子(FoxP3)和 IL-2 受体(CD25)、IL-7 受体(CD127)。②iTreg 产生调节性细胞因子,如 IL-10,IL-35,TGF- β 。SCIT 后患者鼻黏液中 FoxP3⁺CD25⁺T 细胞数量较对照组显著增加,SLIT 后患者舌下黏膜中 FoxP3⁺CD3⁺细胞数量上升。ASIT 引起鼻黏膜中 iTreg 增加,分泌更多 IL-

10,增加 IgG4 的浓度,分泌更多 TGF- β ,增加 IgA 的水平。草花粉 SCIT 后 2~4 周外周血中 IL-10 增加,同时伴随着对变应原引起的迟发反应抑制力增加,6~8 周 IgG4 显著上升,伴随着皮肤即发反应减弱。ASIT 后血清具有和 IgG 相关的 sIgE 抑制能力,可以抑制嗜碱粒细胞活化和 IgE-FAB^[18]。

ASIT 的免疫调节^[15]:①成功的 ASIT 增加滤泡调节 T 细胞(T_{FR}细胞)数量,从而抑制 Th2 应答和 sIgE 的产生。滤泡辅助 T 细胞(T_{FH})(在淋巴结中,一部分 T 辅助细胞分化为 T_{FH},T_{FH}产生 IL-4 和 IL-21)可与 Th2 细胞一起促使 B 细胞成熟和类别转换产生 sIgE。有研究发现 ASIT 后,T_{FH}细胞数量显著降低,T_{FR}细胞增加,T_{FR}可以产生 IL-10。②B 调节细胞(regulatory B cells, Breg)可以产生 IL-10,抑制 T 细胞和树突状细胞(DC)介导的炎症,维持自然免疫耐受。Breg 细胞的抑制作用还表现在分泌 TGF- β 和 IL-35。草花粉和屋尘螨特异性免疫治疗中均引起 Breg 细胞增加。③ASIT 还可以增加 Th1 响应,达到免疫调节。成功的 SCIT 增加了鼻黏膜中 IFNGmRNA⁺T 细胞,也有研究证明 AIT 引起黏膜中 IL-5/IFNG mRNA⁺降低,鼻分泌物中 IFN- γ 升高。AIT 引起免疫调节、Th1 响应增加在外周血中的数据目前还有争议。AIT 对 ILC2 的影响都是在外周血中完成,主要是因此类细胞没有标志物。有研究指出 AIT 抑制 ILC2 并和症状严重程度相关,也有研究未发现 AIT 过程中 ILC2 数量的变化。此外,AIT 还可能影响到 DC 细胞,有研究证实 AIT 中 DCreg 细胞增加,致使 IL-10 分泌增加,IL-12 减少。

ASIT 的免疫效应^[16]:ASIT 可以降低效应细胞的募集和活化。ASIT 后,可抑制变应原激发试验时的即发和迟发反应,促使嗜酸粒细胞减少、Th2 细胞因子降低,其中包括 IL-4、IL-5、IL-9、IL-13。草花粉 SCIT 后鼻黏膜中的效应细胞(如 CD117⁺、肥大细胞、嗜碱粒细胞、嗜酸粒细胞)较治疗前明显减少,而且比对照组显著降低。研究发现 ASIT 中 IL-5 的减少和鼻黏膜中嗜酸粒细胞数直接相关,嗜酸粒细胞数和症状严重程度直接相关。ASIT 抑制局部黏膜血管间黏附因子的表达,减少了局部嗜酸粒细胞的数量。

ASIT 的长期作用机制^[15,17,19]:成功的 SCIT 会引起血液中 IgG、IgG4、IgG1、IgA 浓度升高,特别是 IgG4,甚至呈几百倍的增加,其浓度和治疗时间和变应原浓度呈正比。①IgG 或 IgG4 可以和 sIgE 竞争结合变应原,阻止 sIgE-变应原复合物的形成,防止与嗜碱粒细胞及肥大细胞上的 sIgE 高亲和力受体(Fc ϵ RI)交联,从而抑制组胺的释放。②IgG 或 IgG4 也可以阻止变应原-sIgE 复合物在 B 细胞上和 IgE 低亲和力受体(Fc ϵ RII)结合,从而

抑制向 T 细胞提呈抗原(IgE-FAB),减少了抗原特异性 Th2 响应。其中值得注意的是,虽然 ASIT 结束后 1 年内 IgG 或 IgG4 浓度下降 80%~90%,但是其对 sIgE 的抑制能力依然会持续数年。说明 ASIT 引起的 IgG、IgG4 的活性亲和力并没有丧失,这和 ASIT 的长期疗效有关。

为了缩短 SCIT 剂量累加阶段的时间,进而提高患者的依从性,国内外研究者在常规免疫治疗的基础上,相继开展了 CIT 和 RIT。而目前 CIT 和 RIT 的免疫调节机制研究仍相对较少。其代表性文献研究报道如下。

2.1 CIT 作用机制

Zhang 等^[20]报道通过 1 年的 CIT 治疗屋尘螨过敏的 89 例成人和儿童 AR 患者,结果表明 CIT 安全且有较快临床疗效。Klimek 等^[11]研究指出高聚合草花粉提取物的 CIT 有显著的临床疗效,且治疗草花粉过敏患者是安全的。目前已有研究表明常规免疫治疗能引起患者血清细胞因子的变化,而 CIT 对于哮喘患者血清 IL-4 和 IFN- γ 影响的研究较少。

雍磊等^[21]采用标准化屋尘螨变应原对轻中度哮喘患者进行 CIT,观察治疗前后患者血清中 IL-4 和 IFN- γ 的变化。其结果表明:患者血清 IL-4 减少,而 IFN- γ 增加,矫正调节 Th1、Th2 细胞因子的网络失衡,进而控制哮喘的症状和体征,这可能是 CIT 治疗变态反应性疾病的其中一种机制。随着对哮喘发病机制更深入的研究,发现应用细胞因子药物或其拮抗剂能适当减少血清中的 IL-4 或增加血清 IFN- γ 的含量,其可有效治疗哮喘等过敏性疾病。程相铎等^[22]对 68 例轻中度变应性哮喘患者中的 34 例行 CIT,进行为期 1 年的观察,检测 CIT 前后轻中度支气管哮喘患者血清嗜酸粒细胞阳离子蛋白(ECP)的变化,结果表明其中的可能机制是 CIT 调节了 Th1/Th2 的失衡,使 Th2 分泌的 IL-5 减少,进而减少 EOS 的活化或减少 ECP 的释放,降低血清中 ECP 的浓度。这可能是 CIT 的另一机制,可能成为 ASIT 有效的监测指标。

王阳等(2013)探讨了标准化尘螨变应原疫苗进行集群免疫治疗过程中的免疫学机制。将 60 例螨 AR 患者分为 CIT 组($n=30$)和药物治疗组($n=30$),检测基线和治疗 1 年后受试者血清中总 IgE、螨特异性 IgE、特异性 IgG4 水平,通过流式细胞术检测外周血单核细胞中 Th1、Th2、天然调节性 T 细胞(CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺T 细胞)和 I 型调节性 T 细胞(Tr1 细胞,CD4⁺IL-10⁺IL-4-T 细胞)在 CD4⁺T 细胞中的百分比,结果表明:特异性 IgG4 和 Tr1 细胞增高可作为产生免疫耐受的免疫学指标。

2.2 RIT 作用机制

RIT 治疗变应性疾病是有效和安全的^[23-24]。

Kim 等^[25]研究发现细胞免疫的长期修饰是 RIT 起作用的一种机制。检测 RIT 前、RIT 8 周和 1 年后的细胞增殖反应和来自外周血 T 细胞的细胞产物:IL-5 和 IFN- γ 。给尘螨过敏哮喘儿童进行 RIT 后发现,RIT 8 周及 1 年后,症状评分及针对尘螨变应原的皮肤反应性和针对尘螨变应原的细胞增殖反应显著降低;CD3⁺和 CD4⁺细胞的 IFN- γ /IL-5 比率显著增加。这些数据表明,对尘螨过敏的哮喘儿童行 RIT 后,产生了 CD4⁺Th2 细胞到 Th1 细胞表型转化的持续性的功能修饰作用。通过 RIT 的 IFN- γ 产生细胞的增殖机制尚没有定义。可能的机制可由变应原的暴露途径和给定的变应原的数量来解释,这可能会改变抗原呈递细胞的功能。在 RIT 期间反复高剂量刺激可能导致向 Th1 细胞反应转移。似乎 RIT 可以纠正特异性哮喘患儿中 CD4⁺T 细胞产生 IFN- γ 的量。

而 Davis 等^[26]研究发现 RIT 作用机制的关键可能是对细胞免疫作用的影响。其研究了过敏患者在接受 RIT 后外周血样本早期基因表达的显著变化,研究表明在过敏患者的外周血中可以观察到 RIT 诱导了固有免疫和获得性免疫的快速及动态的变化,而这种改变可能直接关系到治疗后的变应原特异性免疫球蛋白的变化。研究结果表明,基因表达的改变可以在 AR 患者冲击免疫治疗早期过程的外周血单核细胞中观察到。我们能够识别出几种基因转录物,这些转录物在 RIT 后 1 周就出现了变化。本研究通过分析外周血单核细胞基因表达变化,发现某些参与免疫反应及免疫反应调节的因子,如 IL-8(CXCL8)、BCL-6、IL-1b、CXCL-1、COX2(PGTS2 基因)表达升高,其中 IL-8(CXCL8)升高最显著。IL-8(CXCL8)、IL-1b、CXCL-1 由单核细胞产生并且可在炎症反应中激活靶细胞,故可表明在 RIT 后 7 周和 16 周,提高了外周血单核细胞的活性。BCL-6 是树突状细胞中的转录阻遏因子,影响固有免疫及获得性免疫。最近其已被证实除了在生发 B 细胞形成过程中发挥重要作用外,同时也是 T_{FH} 产生的主要调节器。这些转录因子的表达很可能反应了这些分子促进 B 细胞分泌 IgG4 的产生。特别是 DUSP1(双特异性磷酸酶 1)和 COX2 是已知的炎症反应调节剂,并且都与自身免疫有关。这些发现表明,RIT 诱导了快速和有效的促炎症的 Th1 应答,增加了 IgG4 的产生,进而控制 AR 的症状。

迄今为止,SCIT 对 AR 免疫调节机制的作用研究虽已取得一些进展^[27],并展示了良好的临床应用价值,但目前仍有很多过程尚未阐明,明确的客观预测治疗^[28-29]及预后的免疫指标仍不足,其对 AR 免疫调节机制的过程仍缺乏满意的阐述。仍需进行更多更细致的深入研究,以便从免疫调节机制

方面更好地了解 AR 免疫治疗的效果及安全性。

参考文献

- [1] SHAMJI M H, DURHAM S R. Mechanisms of immunotherapy to aeroallergens[J]. *Clin Exp Allergy*, 2011, 41:1235-1246.
- [2] COX L, NELSON H, LOCKEY R, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 127 (1 Suppl): S1-55.
- [3] JUTEL M, KOSOWSKA A, SMOLINSKA S. Allergen Immunotherapy: Past, Present, and Future[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2016, 8:191-197.
- [4] JUTEL M, AGACHE I, BONINI S, et al. International Consensus on Allergen Immunotherapy II: Mechanisms, standardization, and pharmacoeconomics[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 137:358-368.
- [5] JUTEL M, AGACHE I, BONINI S, et al. International consensus on allergy immunotherapy[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 136:556-568.
- [6] 程雷. 特异性免疫治疗是变应性鼻炎的一线疗法[J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2016, 30(4):1-2.
- [7] DI BONA D, PLAIA A, LETO-BARONE M S, et al. Efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapy with grass allergens for seasonal allergic rhinitis: a meta-analysis-based comparison [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 130:1097-1107. e2.
- [8] BAO Y, CHEN J, CHENG L, et al. Chinese Guideline on allergen immunotherapy for allergic rhinitis [J]. *J Thorac Dis*, 2017, 9:4607-4650.
- [9] TSABOURI S, MAVROUDI A, FEKETE G, et al. Subcutaneous and Sublingual Immunotherapy in Allergic Asthma in Children[J]. *Front Pediatr*, 2017, 5:82.
- [10] KIM J M, LIN S Y, SUAREZCUERVO C, et al. Allergen-Specific Immunotherapy for Pediatric Asthma and Rhinoconjunctivitis: A Systematic Review[J]. *Pediatrics*, 2013, 131:1155-1167.
- [11] KLIMEK L, UHLIG J, MÖSGES R, et al. A high polymerized grass pollen extract is efficacious and safe in a randomized double-blind, placebo-controlled study using a novel up-dosing cluster-protocol[J]. *Allergy*, 2014, 69:1629-1638.
- [12] FREW A J. Hundred years of allergen immunotherapy[J]. *Clin Exp Allergy*, 2011, 41:1221-1225.
- [13] JACOBSEN L, NIGGEMANN B, DREBORG S, et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study[J]. *Allergy*, 2007, 62: 943-948.
- [14] MATRICARDI P M, KUNA P, PANETTA V, et al. Subcutaneous immunotherapy and pharmacotherapy in seasonal allergic rhinitis: a comparison based on meta-analyses [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 128:791-799.
- [15] SHAMJI M H, DURHAM S R. Mechanisms of allergen immunotherapy for inhaled allergens and predictive biomarkers[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 140:1485-1498.
- [16] KUCUKSEZER U C, OZDEMIR C, AKDIS M, et al. Mechanisms of immune tolerance to allergens in children[J]. *Korean J Pediatr*, 2013, 56:505-513.
- [17] SOYER O U, AKDIS M, AKDIS C A. Mechanisms of subcutaneous allergen immunotherapy[J]. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2011, 31:175-190.
- [18] SHAMJI M H, KAPPEN J H, AKDIS M, et al. Biomarkers for monitoring clinical efficacy of allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma: an EAACI Position Paper[J]. *Allergy*, 2017, 72:1156-1173.
- [19] BERINGS M, KARAASLAN C, Altunbulakli C, et al. Advances and highlights in allergen immunotherapy: On the way to sustained clinical and immunologic tolerance[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 140: 1250-1267.
- [20] ZHANG L, WANG C, HAN D, et al. Comparative study of cluster and conventional immunotherapy schedules with dermatophagoides pteronyssinus in the treatment of persistent allergic rhinitis[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2009, 148:161-169.
- [21] 雍磊,程相铎,郑晓丹,等. 集群免疫治疗对支气管哮喘患者血清 IL-4 和 INF- γ 的影响[J]. *临床军医杂志*, 2011, 39(6):1114-1116.
- [22] 程相铎,雍磊,梅海豫,等. 集群免疫治疗对轻中度哮喘患者嗜酸粒细胞阳离子蛋白的影响[J]. *中国医药导报*, 2011, 8(30):51-52.
- [23] 邱前辉,卢川,陈建军,等. 变应性鼻炎冲击免疫治疗的安全性研究[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2014, 28(11):776-779.
- [24] 谢薇,张汉钟,陈剑,等. 冲击免疫治疗变应性鼻炎的有效性与安全性研究[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2015, 50(8):641-645.
- [25] KIM H B, JIN H S, LEE S Y, et al. The effect of rush immunotherapy with house dust mite in the production of IL-5 and IFN-gamma from the peripheral blood T cells of asthmatic children [J]. *J Korean Med Sci*, 2009, 24:392-397.
- [26] DAVIS L S, SUMIT B, RIDZ B S, et al. Early gene expression changes with rush immunotherapy [J]. *Clin Mol Allergy*, 2011, 9:12.
- [27] 邱前辉. 变应性鼻炎免疫治疗的现状和未来[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2017, 31(1):9-12.
- [28] 张策,沙骥超,朱冬冬. 变应性鼻炎基于免疫学机制的药物治疗研究进展[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2016, 30(13):1086-1089.
- [29] 鲁爱武,汪志伟,邓少芳,等. 特异性免疫治疗的相关细胞因子的动态变化及其临床意义[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2016, 30(12):955-959.

(收稿日期:2018-04-10)