

变应原免疫治疗对变应性鼻炎的作用机制研究进展*

孔勇刚¹ 焦沃尔¹ 陶泽璋^{1,2△} 陈始明^{1,2△}

[关键词] 鼻炎,变应性;变应原免疫治疗;免疫反应;作用机制

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2021.12.021

[中图分类号] R765.21 [文献标志码] A

The research progress of mechanism of allergen immunotherapy in allergic rhinitis

Summary Allergic rhinitis(AR) is a chronic non-infectious nasal mucosal disease mediated by IgE. It can be divided into seasonal and perennial according to the types of allergens. At present, there are many treatments for AR, among which allergen immunotherapy(AIT) is the only treatment option that can change the natural process of AR. AIT can improve innate immune response by reducing local hypertrophy, eosinophils, basophils and type 2 innate lymphocytes, and affect various T cells, B cells and many cytokines to regulate adaptive immunity. The mechanism of AIT on immune response is complex. In this review, the mechanism of immunotherapy on the innate and adaptive immunity of AR patients is highlighted, hoping to further understand the immunotherapy pathway of AR, and provide more theoretical basis for immunotherapy of AR.

Key words rhinitis,allergic; allergen immunotherapy; immune response;mechanism

按变应原种类可将变应性鼻炎(AR)分为季节性 AR 和常年性 AR,季节性 AR 主要由室外过敏原如植物花粉传播诱发,而常年性 AR 则主要由尘螨、动物皮屑、霉菌等引起。AR 的治疗药物众多,但是均只能暂时缓解症状,并有部分患者未能获得满意疗效^[1]。针对此类患者,变应原免疫疗法(allergen immunotherapy,AIT)则可作为一种有效的治疗方法。AIT 分为变应原皮下免疫治疗(subcutaneous immunotherapy,SCIT)和舌下免疫治疗(sublingual immunotherapy,SLIT),SCIT 为皮下注射变应原制剂,初始阶段 8~15 周,维持阶段 2 年以上;SLIT 最开始作为 SCIT 的替代方法被应用于临床治疗,SCIT 和 SLIT 对治疗 AR 均安全有效,并可在停止治疗后,保持机体免疫耐受性数年。

目前已有不少关于 AIT 作用机制的研究报道,但大多只针对单一免疫细胞。另外,AIT 治疗 AR 具有个体差异,AIT 治疗的停药时间以及长时间停药后是否需要继续使用报道不一。基于此,本文就 AIT 影响 AR 先天性和适应性免疫的作用机制作一综述,以期更全面、更准确地认识 AR 免疫治疗的作用途径,并为 AIT 疗效的分子标志物提供有益借鉴,为个体化的免疫治疗提供理论依据。

1 AIT 与 AR

AIT 最早于 20 世纪初报道,对 AR 具有良好

的疗效。AIT 能诱导机体出现持续的变应原特异性免疫耐受,通常可达 2~3 年,可提高患者生活质量,减少药物负担。有部分研究认为相对于 SCIT,SLIT 更安全可行。通常情况下,SCIT 对尘螨、动物皮屑为主的常年性 AR 效果更好,而 SLIT 对植物花粉过敏引起的季节性 AR 更敏感^[2]。

2 AIT 与先天性免疫细胞

2.1 AIT 与上皮细胞

在 AR 中,AIT 对先天性免疫的影响可以根据 AR 各个发病阶段来加以阐述,分别影响不同的免疫细胞。机体与变应原接触后,上皮细胞的异常病理变化及其分泌的各种炎症因子能破坏上皮屏障,放大局部过敏反应,促进 AR 进展。新近研究发现,在小鼠的过敏性气道模型中,上皮细胞凋亡增加,细胞紧密连接受损。SCIT 能抑制上皮细胞凋亡,减少炎症因子释放,恢复气道上皮完整性,改善小鼠的变应性气道炎症反应^[3]。通过对 AR 患者鼻上皮细胞和微生物测序发现,在进行 SCIT 治疗以后,上皮细胞内 Toll 样受体和趋化因子信号通路发生变化,部分基因表达恢复正常,其抗原提呈能力得到改善。同时,SCIT 还能恢复鼻腔内失衡的微生物菌群,影响局部免疫微环境^[4]。上皮细胞作为机体抵御变应原的第一道防线,在 AIT 治疗后其生理机制变化尚不十分明确,有待进一步研究。

2.2 AIT 与树突状细胞

树突状细胞(dendritic cell,DC)是目前已知的抗原提呈能力最强的免疫细胞,在 AR 的发病初始过程中,DC 将变应原呈递给 T 细胞,扮演着先天

* 基金项目:国家自然科学基金项目(No:81770981)

¹ 武汉大学人民医院耳鼻咽喉头颈外科(武汉,430060)

² 武汉大学人民医院耳鼻咽喉头颈外科研究所

△ 审校者

通信作者:陈始明,E-mail:shimingchen0468@163.com

性免疫和适应性免疫的桥梁作用。DC 具有很强的功能可塑性, Gueguen 等^[5]根据蛋白组学的分析结果, 按照 DC 对 T 细胞的诱导方向的不同, 将 DC 分为对应 Th1、Th2、Th17 和调节性 T 细胞(regulatory T cells, Treg)的 DC1、DC2、DC17 和 DCreg 等亚群。SLIT 能下调 DC 数量, 调整 DCreg/DC2 平衡向 DCreg 方向倾斜, 从而促进 Treg 分化增强机体致敏阶段的免疫耐受。AIT 影响机体免疫耐受的另一机制是产生耐受性 DC。研究证明, 对牛奶过敏的患者进行 SLIT 后, 能诱导机体产生耐受性 DC。将 DC 与 T 细胞共培养后, Th2 细胞因子产生明显减少^[6]。此外, 有学者发现人外周血 DC 中的一些表面分子如 CD141 等反映了外周血中过敏反应的变化, 这些变化在 SLIT 开始后的 2 个月内即可被监测到, 可作为 AIT 疗效的潜在靶标^[7]。

2.3 AIT 与炎性细胞

AR 的早发相主要是肥大细胞和嗜碱粒细胞发挥作用, 通过分泌组胺等多种促炎递质介导过敏反应。AIT 能降低局部炎性细胞、Th2 细胞因子以及组胺、类胰蛋白酶等炎性递质水平, 从多途径抑制 AR 进展。最近一项涉及 SCIT 的花粉患者过敏研究表明, 治疗 1 年后, 嗜碱粒细胞对过敏原敏感性明显下降。停止治疗 1 年后, 这种趋势仍然相似。值得注意的是, 长期临床疗效与治疗 3 周后嗜碱粒细胞敏感性降低有关, 表明这可能是潜在的预测生物标志物^[8]。与 SCIT 不同, SLIT 对炎性细胞的耐受性和功能均有影响。Caruso 等^[9]发现在接受 SLIT 治疗的 AR 患者中, 嗜碱粒细胞对过敏原的耐受性提高, 症状严重程度显著降低。SLIT 对肥大细胞也有影响, 血小板反应蛋白-1(thrombospondin-1, TSP-1) 能抑制肥大细胞脱颗粒, SLIT 通过调控 TSP-1 表达抑制肥大细胞在 AR 中的病理进程^[10]。此外, 有研究发现细胞组胺的释放量与细胞内荧光标记的二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)成反比。用过敏原进行离体嗜碱粒细胞刺激后, 与未治疗组相比, SCIT 和 SLIT 治疗组的嗜碱粒细胞上的 DAO 表达明显更高, 而组胺的分泌降低则与临床症状密切相关^[11]。

在接下来的晚发相中, 嗜酸粒细胞的募集和对局部的损伤是 AR 先天性免疫的重要组成部分。以尘螨为过敏原的变应性小鼠气道模型中发现^[12], SCIT 能下调嗜酸粒细胞趋化因子的分泌, 减轻其在局部的浸润, 抑制小鼠的气道高反应性和嗜酸性炎症。II 型固有淋巴细胞(group II innate lymphoid cells, ILC2)是介导先天性免疫的重要免疫细胞, 在 AR 发病过程中起促进作用。Mitthamsiri 等^[13]研究发现, 与无反应者和未经治疗组相比, 在 2 年期屋尘螨(HDM)-SCIT 的受试者中, 外周血中 ILC2 显著降低, ILC1 表达升高, 最终达到

与健康受试者相似的 ILC2/ILC1 比例。此外, 用 Derp1、IL-33 和 IL-2 进行的离体 ILC2 刺激显示, SCIT 治疗组中的 ILC2 表现出活化标志物 CD69 的表达降低, 但是其细胞因子分泌不受影响。针对 ILC2 亚群进一步研究显示^[14], SCIT 能抑制 IL-5 + ILC2 数量, 从而导致下游嗜酸粒细胞和 Th2 细胞分化减少, 但不影响气道中胶原蛋白的沉积和 IL-33 等因子表达。

3 AIT 与适应性免疫细胞

3.1 AIT 与 Th1/Th2 细胞

变应性疾病以 Th2 细胞应答亢进、Th1 细胞应答抑制为特征, AIT 能明显下调亢进的 Th2 细胞免疫应答。在 AR 的早发相和晚发相中, AIT 通过逆转 Th1/Th2 细胞免疫失衡, 影响下游免疫细胞, 抑制 AR 炎症反应。在花粉为过敏原的受试者中发现^[15], SLIT 进行 16 周即出现外周血中 Th2 细胞数量下降, 并随后保持机体的免疫耐受。除早期反应外, 在 SLIT 后 1~2 年, 在血清和鼻腔灌洗液中均检测到 Th2 细胞应答下降, Treg 细胞应答增强。同时, 2 年后, SLIT 能抑制 PBMC 和人鼻上皮细胞 Th2 细胞因子表达水平^[16]。研究发现, 对于中重度的常年性 AR 患者, 在经过 1 年的尘螨 SLIT 后, 鼻腔灌洗液中的胸腺基质促淋巴细胞生成素(TSLP)含量下降, 外周血中 OX40 配体 mRNA 和单核细胞表面的 OX40 配体表达均下调, 提示 SLIT 可能通过 TSLP-OX40 配体信号通路影响 Th2 型免疫应答^[17]。除影响整体 Th2 细胞外, 一项为期 1 年的 SLIT 研究表明, SLIT 能减少一些记忆 Th2 细胞亚群分化, 这些亚群标记为 IL-5 + IL-13 + CD27 - CD161 + CD4 + 和 ST2 + CD45RO + CD4 +, 治疗后前者升高, 后者呈下降趋势。而无反应组中的这些亚群仍然升高, 这使得某些特异性 Th2 细胞亚群可成为监测疗效的潜在标志物^[18]。

AIT 后 Th2 向 Th1 免疫应答的转化, 也是机体免疫耐受的机制之一。最近一项对花粉过敏儿童的研究证实^[19], 3 年 SLIT 治疗可以带来持续的临床益处。停药后 2 年, 患儿血浆中 Th1 相关的趋化因子 CXCL10 和 CXCL11 明显升高, IL-5 和 IL-13 与 IFN- γ 比率显著下降, AR 症状减轻, 表明 SLIT 可以通过增加 Th1 反应, 降低 Th2 反应来调节机体免疫耐受。AIT 促进 Th1 细胞应答的机制可能与 I 型 IFN 信号传导相关。Mattson 等^[20]发现, 季节性 AR 患者在 SLIT 治疗 1 年后的基因表达出现差异, I 型 IFN 信号通路相关基因(STAT1、STAT2、IFN- α 、IFN- β)显著下调, 这些基因可抑制 Th1 细胞的生长发育。对于 AIT 治疗的高反应者, 血清中的 Th1/Th2 细胞因子与其他细胞因子和趋化因子之间呈正相关趋势^[21], 将其作

为患者对 AIT 治疗反应程度的参考指标,具有广阔的应用前景。

3.2 AIT 与 Treg 细胞

Treg 细胞按其来源可分为在胸腺中发育而来的天然性 Treg(nTreg)和在外周器官和组织内诱导分化的 Treg(iTreg),Treg 细胞可通过分泌 IL-10、TGF- β 等免疫抑制因子发挥作用。AIT 治疗后,nTreg 细胞数量会明显增加,表型也同时发生变化,使得机体在致敏和激发阶段的早发相和晚发相中免疫耐受能力均显著增加。Boonpiyathad 等^[22]根据 SCIT 治疗中不同时间点对尘螨过敏患者的 nTreg 进行研究,结果显示,30 周时尘螨特异性 FOXP3+Helios+CD25+CD127⁻ Treg 显著增加,免疫抑制因子 IL-10 和 IL-22 等分泌增强,在 3 年后 Treg 细胞数量略有下降。相反,免疫抑制功能受损的 Treg 表型,如尘螨特异性 ILT3+CD25+Treg 在 3 年后则显著下调,表明 SCIT 可通过上调免疫抑制功能较强的 Treg 数量和功能,同时下调功能受损的 Treg 细胞亚群,来完成对 nTreg 细胞的免疫调控。

AIT 同样可以影响外周循环的 iTreg 细胞数量和功能,增强机体免疫耐受。SCIT 与 SLIT 功能一致,但具体作用机制不尽相同。将 SCIT 后的 iTreg 细胞与效应 T 细胞共培养,结果发现,Treg 细胞能促进 Th1 细胞增殖,并抑制 Th2 和 Th9 细胞分化,同时分泌 IL-10 能力增强^[23]。IL-35 作为一种新发现的抑制性细胞因子,能引起抗炎反应。Shamji 等^[24]的结果显示,iTregs 产生的 IL-35 抑制了对花粉过敏的 AR 患者的 ILC2s 和 Th2 细胞介导的 2 型免疫应答。进一步针对 SLIT 的研究发现,与季节性 AR 患者相比,接受 SLIT 的 AR 患者 IL-35 表达水平和分泌 IL-35 的 Treg 细胞明显增多,这表明 IL-35 是 SLIT 诱导的重要免疫调节因子。

3.3 AIT 与 B 细胞

AIT 对 B 细胞的影响主要包括两方面,一方面 AIT 能促进 IgE+B 细胞发生转换,由致病性的 IgE+B 细胞转化成耐受性记忆 B 细胞,减少 IgE 的分泌,增强机体免疫耐受。另一方面 AIT 后能产生抗原特异性的阻断抗体,如 sIgG 等,可以与 sIgE 竞争结合变应原,阻止变应原-IgE 复合物的形成以及防止 sIgE 对其他免疫细胞的不利影响,最终实现在激发阶段减轻 AR 症状的目的。AR 患者记忆 B 细胞数量增加,其表面 CD23 表达亢进并与 sIgE、症状评分、Tfh2/Tfr 比例呈正相关。SCIT 治疗 1 年后,记忆 B 细胞表面 CD23 表达下调,同时也与 AR 症状缓解程度相关,提示记忆 B 细胞表面 CD23 表型的变化参与 AIT 的免疫耐受^[25]。针对 SLIT 的研究中也发现了类似现象,在

花粉过敏患者中观察到,SLIT 能促进 IgG2+ 和 IgG4+ 记忆 B 细胞分化,但是不影响 IgE+ 记忆 B 细胞数量,这些变化均利于患者的临床症状的改善^[26]。

sIgG 等竞争性抗体在 AIT 中的作用机制已有不少研究报道。Shamji 等^[27]的研究表明,SCIT 治疗后患者的鼻腔黏膜中 IgG4 水平较无 SCIT 的患者上调,同时鼻分泌物和血清中由 IgG 诱发的免疫抑制活性显著增强且与总体症状改善相关,表明在鼻黏膜局部产生的 sIgG4 可能是免疫疗法疗效的潜在生物标志物。同样,国内外学者的研究均显示,接受 SLIT 后,尘螨过敏的 AR 患者的血清 sIgG4 水平增加,鼻部症状评分改善^[28-29]。除了 sIgG4 以外,SLIT 也能引起患者唾液中 sIgA 升高^[19],但其在 AIT 治疗过程中的作用尚不明确,有待深入探讨。以上研究可见,SCIT 和 SLIT 均可以促进阻断抗体的分泌,减轻 sIgE 的致病作用,是 AIT 治疗 AR 的重要机制之一。

4 总结与展望

综上所述,AIT 能引起 AR 患者免疫网络的复杂变化。在致敏阶段,AIT 可影响 EC 和 DC 的生理功能,抑制机体对抗原的内化以及下游靶细胞的异常活化。在激发阶段,AIT 能减少炎性细胞聚集和炎性递质分泌,并影响 ILC2 等细胞分化从而完成对先天性免疫的调控。同时,在适应性免疫方面,AIT 对不同类型的 T 细胞分化和功能也具有调节作用。此外,AIT 也能作用于 B 细胞,致使 B 细胞发生表型转化、降低 IgE 生成并促进 IgG 等竞争性抗体的分泌。

AIT 作用机制复杂,疗效也具有个体差异。研究 AIT 的作用机制及特点有望筛选出疗效相关的潜在标记物。随着今后对 AIT 作用机制更全面、更准确的认识,有望筛选出更多高效、特异的免疫标志物从而实现疗效的精准预判;同时对 AIT 治疗停药后患者是否需要继续治疗等方面也可能带来重要参考。明确上述问题将有助于实现 AIT 的个性化治疗,为更多 AR 患者防治带来希望。

参考文献

- [1] Wise SK, Lin SY, Toskala E. International consensus statement on allergy and rhinology: allergic rhinitis-executive summary[J]. Int Forum Allergy Rhinol, 2018, 8(2):85-107.
- [2] Pfaar O, Nell MJ, Boot JD, et al. A randomized, 5-arm dose finding study with a mite allergoid SCIT in allergic rhinoconjunctivitis patients[J]. Allergy, 2016, 71(7):967-976.
- [3] Yuan X, Wang J, Li Y, et al. Allergy immunotherapy restores airway epithelial barrier dysfunction through suppressing IL-25-induced endoplasmic reticulum stress in asthma[J]. Sci Rep, 2018, 8(1):7950.
- [4] Hanif T, Dhaygude K, Kankainen M, et al. Birch pol-

- len allergen immunotherapy reprograms nasal epithelial transcriptome and recovers microbial diversity [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 143 (6): 2293-2296. e11.
- [5] Gueguen C, Bouley J, Moussu H, et al. Changes in markers associated with dendritic cells driving the differentiation of either TH2 cells or regulatory T cells correlate with clinical benefit during allergen immunotherapy[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 137(2): 545-558.
- [6] Frischmeyer-Guerrero PA, Keet CA, Guerrero AL, et al. Modulation of dendritic cell innate and adaptive immune functions by oral and sublingual immunotherapy[J]. *Clin Immunol*, 2014, 155(1): 47-59.
- [7] 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(5): 1250-1267.
- [8] Schmid JM, Würtzen PA, Siddhuraj P, et al. Basophil sensitivity reflects long-term clinical outcome of subcutaneous immunotherapy in grass pollen-allergic patients[J]. *Allergy*, 2021, 76(5): 1528-1538.
- [9] Caruso M, Cibella F, Emma R, et al. Basophil biomarkers as useful predictors for sublingual immunotherapy in allergic rhinitis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 60: 50-58.
- [10] Kaminuma O, Kitamura N, Gotoh M, et al. Thrombospondin 1-mediated suppression of mast cell degranulation is involved in the efficacy of sublingual immunotherapy[J]. *Allergol Int*, 2019, 68S: S9-S10.
- [11] Shamji MH, Layhadi JA, Scadding GW, et al. Basophil expression of diamine oxidase: a novel biomarker of allergen immunotherapy response[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 135(4): 913-921. e9.
- [12] Hesse L, van Ieperen N, Habraken C, et al. Subcutaneous immunotherapy with purified Der p1 and 2 suppresses type 2 immunity in a murine asthma model [J]. *Allergy*, 2018, 73(4): 862-874.
- [13] Mitthamsiri W, Pradubpongsa P, Sangasapaviliya A, et al. Decreased CRTH2 Expression and Response to Allergen Re-stimulation on Innate Lymphoid Cells in Patients With Allergen-Specific Immunotherapy[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2018, 10(6): 662-674.
- [14] van Rijt LS, Logiantara A, Canbaz D, et al. Birch pollen-specific subcutaneous immunotherapy reduces ILC2 frequency but does not suppress IL-33 in mice [J]. *Clin Exp Allergy*, 2018, 48(11): 1402-1411.
- [15] Lou H, Huang Y, Ouyang Y, et al. Artemisia annua-sublingual immunotherapy for seasonal allergic rhinitis: A randomized controlled trial[J]. *Allergy*, 2020, 75(8): 2026-2036.
- [16] Wen Y, Zhou L, Li Y, et al. Role of leptin in allergic rhinitis during sublingual immunotherapy [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2018, 275(11): 2733-2738.
- [17] Meng Q, Liu X, Li P, et al. The influence of house dust mite sublingual immunotherapy on the TSLP-OX40 L signaling pathway in patients with allergic rhinitis[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2016, 6 (8): 862-870.
- [18] Ihara F, Sakurai D, Yonekura S, et al. Identification of specifically reduced Th2 cell subsets in allergic rhinitis patients after sublingual immunotherapy[J]. *Allergy*, 2018, 73(9): 1823-1832.
- [19] Huoman J, Papapavlou G, Pap A, et al. Sublingual immunotherapy alters salivary IgA and systemic immune mediators in timothy allergic children[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2019, 30(5): 522-530.
- [20] Mattson L, Lentini A, Gawel DR, et al. Potential Involvement of Type I Interferon Signaling in Immunotherapy in Seasonal Allergic Rhinitis [J]. *J Immunol Res*, 2016, 2016: 5153184.
- [21] Gotoh M, Kaminuma O, Nakaya A, et al. Identification of biomarker sets for predicting the efficacy of sublingual immunotherapy against pollen-induced allergic rhinitis[J]. *Int Immunol*, 2017, 29(6): 291-300.
- [22] Boonpiyathad T, Sokolowska M, Morita H, et al. Der p 1-specific regulatory T-cell response during house dust mite allergen immunotherapy[J]. *Allergy*, 2019, 74(5): 976-985.
- [23] Gonzalez M, Doña I, Palomares F, et al. Dermatophagoides pteronyssinus immunotherapy changes the T-regulatory cell activity [J]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1): 11949.
- [24] Shamji MH, Layhadi JA, Achkova D, et al. Role of IL-35 in sublingual allergen immunotherapy[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 143(3): 1131-1142. e4.
- [25] Yao Y, Wang N, Chen CL, et al. CD23 expression on switched memory B cells bridges T-B cell interaction in allergic rhinitis [J]. *Allergy*, 2020, 75 (10): 2599-2612.
- [26] Heeringa JJ, McKenzie CI, Varese N, et al. Induction of IgG2 and IgG4 B-cell memory following sublingual immunotherapy for ryegrass pollen allergy[J]. *Allergy*, 2020, 75(5): 1121-1132.
- [27] Shamji MH, Kappen J, Abubakar-Waziri H, et al. Nasal allergen-neutralizing IgG4 antibodies block IgE-mediated responses: Novel biomarker of subcutaneous grass pollen immunotherapy [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 143(3): 1067-1076.
- [28] Kim JY, Han DH, Won TB, et al. Immunologic modification in mono- and poly-sensitized patients after sublingual immunotherapy [J]. *Laryngoscope*, 2019, 129(5): E170-E177.
- [29] 黄秋菊, 魏欣, 林霞, 等. 粉尘螨舌下免疫治疗对海南地区变应性鼻炎患者特异性 IgG4 表达水平的影响[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2020, 34(2): 135-139.