

变应性鼻炎的发病机制与精准治疗

顾瑜蓉, 李华斌

(复旦大学附属眼耳鼻喉科医院 耳鼻咽喉科, 上海 200031)



专家简介 李华斌, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 复旦大学附属眼耳鼻喉科医院耳鼻咽喉科副主任兼耳鼻咽喉科研究院副院长, 国家杰出青年基金获得者。中华医学会耳鼻咽喉科分会第 10、11 届青年委员会副主任委员, 中国医疗保健国际交流促进会过敏科学分会和中华预防医学会过敏病预防与控制分会常务委员, 上海市医学会变态反应分会副主任委员, 《Clinical Otolaryngology》《World Journal of Otolaryngology Head and Neck Surgery》《中华耳鼻咽喉头颈外科杂志》《临床耳鼻咽喉头颈外科杂志》等多种期刊编委。1995 年本科毕业于武汉同济医科大学, 2001 年在中山大学师从许庚教授获得医学博士学位, 随后在北京同仁医院师从韩德民院士完成博士后研究。2007 年留学美国西北大学, 师从著名的鼻科和变态反应专家 Robert Kern 和 Robert Schleimer。长期从事鼻科和变应性疾病的基础和临床研究, 擅长鼻内镜微创手术。主持国家自然科学基金 5 项, 在 Immunity、J Allergy Clin Immunol、Nature Communications、Proc Natl Acad Sci USA 等国内外专业期刊发表相关 SCI 论文 50 余篇。

摘要: 变应性鼻炎临床上以鼻痒、喷嚏和流涕为典型特征, 是一种变应原特异性 IgE 介导的鼻黏膜慢性炎症, 目前治疗包括变应原回避、药物治疗、免疫治疗和手术治疗。基于不同免疫表型的精准治疗代表了变应性鼻炎治疗的未来方向。

关键词: 变应性鼻炎; 治疗; 发病机制
中图分类号: R765. 21

Allergic rhinitis: pathogenesis and precision medicine

GU Yu-rong, LI Hua-bin

(Department of Otorhinolaryngology, Affiliated Ophthalmology and Otolaryngology Hospital of Fudan University, Shanghai 200031, China)

Abstract: Allergic rhinitis, a chronic inflammatory cascade in nasal mucosa mediated by allergen-specific IgE, is clinically characterized by pruritus, sneezing and rhinorrhoea. Current therapeutic strategy includes allergen avoidance, pharmacotherapy, immunotherapy and surgery. Precision medicine, based on immunological phenotypes, indicates the future therapeutic direction for the treatment of allergic rhinitis.

Keywords: Allergic rhinitis; Treatment; Pathogenesis

变应性鼻炎 (allergic rhinitis, AR) 临床上以鼻痒、喷嚏和流涕为典型特征, 是最常见的变应性疾病之一^[1]。1906 年, 奥地利儿科医师 von Pirquet 首次用了“变态反应 (allergy)”这个词, 来描述自己临床观察到的一系列由输注异种抗血清成分后而引发的症状, 由此正式拉开了变态反应学发展的大幕^[2]。进入二十世纪以来尤其是二战结束后, 随着生活水平的提高和科学技术的进步, 变应性疾病的发病出现了明显的上升趋势。流行病学调查证实全世界 AR 平均患病率在 20% 左右, 在某些国家和地区可高达 40%。由北京同仁医院等单位牵头完成的流行病学调查证实我国 AR 的患病率在 10%

基金项目: 国家自然科学基金杰出青年基金 (81725004)。
作者简介: 顾瑜蓉, 女, 博士, 副主任医师。
通信作者: 李华斌, Email: noseli@163.com

以上,并且最近5年也出现了明显的增长^[3-4]。AR 尽管不会危及生命,但是由于缺乏根治性治疗手段,接触变应原刺激后持续或反复的发病可能对生活质量如睡眠、工作效率和学习成绩等造成严重的损害。特别重要的是,AR 还是哮喘发病的独立危险因素,年幼 AR 儿童将来发展成为哮喘的风险较正常儿童高5~7倍^[5]。综合而言,变应性疾病包括AR、哮喘、皮炎的防治等已经成为一个全球性的公共卫生问题。

1 AR 发病研究的历程

1.1 IgE 发现之前的阶段

目前公认的观点:AR 是致敏的个体再次接触到致敏变应原后由特异性 IgE 介导的鼻黏膜非感染性慢性炎症,而 von Pirquet 所观察到的变态反应其实是指由输注异种抗血清成分后而引发的临床症状,如关节肿痛、淋巴结肿大、发热等,所以变态反应在当时另有一个名称叫血清病(serum sickness)。而 AR 的发病则被误认为与吸入枯草毒素后引起的感染有关,所以在当时也另有一个名称叫枯草热或花粉症。1921年,Prausnitz 和 Kiistner 发现变应性疾病患者的血清中有一种可转移的因子,它可以通过血清把敏感性由一患者转移至另一个体,而将患者的血清注射至另一个体的皮内,经过1d后再将患者原来对之敏感的抗原浸出液注射至另一个体原来接受供体血清的皮肤部位,即可引起风团、红晕反应。为了明确参与被动转移反应的关键物质,当时世界上几个著名的免疫学实验室同时进行了艰苦的研究工作。终于在1966年前后,Johansson、Ishizaka 等著名学者同时分离出了这种参与变态反应的关键蛋白质,并将其命名为反应素(reagin),也就是后来人所共知的第5种免疫球蛋白即 IgE。IgE 的发现,揭开了 AR 发病的免疫学基础,对 AR 等变应性疾病发病的理解、临床诊断、治疗具有极为重要的意义^[2]。

1.2 IgE 发现之后的阶段

世界上有500种以上结构各异、可以导致AR等变应性疾病的变应原,而最常见的蛋白酶活性高的致病变应原只有20多种,这些变应原包括尘螨、真菌等室内变应原和树花粉、草花粉等室外变应原。人体从外界环境接触到变应原,到产生相关的临床症状,需要经历一系列复杂的免疫应答过程。总体而言,AR 的发生可分为致敏和激发两个阶段。在

致敏阶段,当鼻黏膜初次接触致敏的变应原后,需要1~2周的潜伏期,在此期间,变应原通过蛋白酶活性导致鼻黏膜屏障功能的损害和促炎因子的合成,同时鼻黏膜下的树突状细胞伸出触角摄取变应原并将其有效的抗原决定簇暴露出来,回游至局部淋巴结并连同共刺激信号一道提呈给幼稚的辅助性T细胞(Th0细胞),促使其分化成为Th2细胞。因此AR等变应性疾病的炎症反应类型也被称为Th2反应。由Th2细胞合成的细胞因子如白细胞介素IL-4、IL-5、IL-13等,在后续的炎症过程中发挥关键的作用。例如,IL-4和IL-13能够促进B细胞分化成熟为浆细胞、合成免疫球蛋白并促进免疫球蛋白型转换为特异性IgE;IL-5则具有趋化、活化嗜酸性粒细胞并促使其抗凋亡的作用。合成的IgE随后通过高亲和力的受体FcεRI结合在效应细胞如肥大细胞和嗜碱性粒细胞表面,处于一种致敏状态,在此期间AR患者无任何临床症状,但已具备了发生变态反应的免疫环境。

在激发阶段,当致敏的AR患者再次与同一变应原接触后,变应原立即与特异性IgE结合,引起病理性免疫应答反应。此过程包含速发相和迟发相2个过程。速发相一般发生于再次接触变应原后的几秒钟至6h内,其效应细胞主要为肥大细胞和嗜碱性粒细胞。在此过程中,致敏的变应原桥连效应细胞表面2个邻近的IgE分子,导致效应细胞脱颗粒释放大量的炎性介质,如组胺、白三烯、前列腺素和血小板活化因子等。这些介质通过和受体结合等方式诱发鼻痒、喷嚏、流涕等临床症状。而迟发相多发生于再次接触变应原12~24h,起效应细胞主要为嗜酸性粒细胞。活化的嗜酸性粒细胞通过释放白三烯、嗜酸性粒细胞阳离子蛋白等炎性介质引起鼻塞、流涕等临床症状^[1]。

1989年,英国学者Strachan通过流行病学调查发现青少年花粉症的患病率与其所在家庭的人员构成有关,拥有多个兄弟姐妹者的AR患病率明显低于无兄弟姐妹者,推测同胞间的交叉感染对AR的发病起到一定的抑制作用。二战以后,西方工业化国家由于家庭人口的减少以及居住环境和个人卫生状况的改善,罹患感染性疾病的机会大大减少,同时变应性疾病的发病却出现了显著的增加。Strachan等据此提出了变应性疾病发病的“卫生假说”(hygiene hypothesis),迄今为止,卫生假说仍然是过去几十年间AR发病率快速增长的最基本的理论^[6-7]。

2 AR 的治疗历史沿革

AR 的治疗起始于对其发病机制认识的一个误区。1911 年,两位英国专家 Noon 和 Freeman 进行了皮下注射枯草浸出液治疗 AR 的尝试,这被认为是 AR 治疗的开端。随着对 AR 发病机制的认识,减充血剂、抗组胺药物、糖皮质激素等治疗手段逐渐被用于 AR 的临床治疗,AR 的治疗模式已经从初期的经验医学(代表性的例子为 2001 年发表的《变应性鼻炎及其对哮喘的影响》)转变到近年来的循证医学(代表性的例子为 2008 年修订发表的《变应性鼻炎及其对哮喘的影响》)和个性化治疗,形成了明确的四位一体(避免接触变应原、药物治疗、免疫治疗和外科干预)的治疗策略^[5]。在治疗的理念上,随着对 AR 等气道慢性发病机制认识的深入,医学界逐渐认识这类慢性迁延性疾病具有不可治愈性和反复发作性等特征,AR 的治疗目标已经由传统的“治愈”逐渐变更为当下的“控制”。控制是慢病治疗的一个重要概念,意指通过综合、持续的治疗手段让患者摆脱疾病症状的困扰,使生活质量恢复正常^[8]。因此,在目前的治疗手段没有获得重大突破的情况下,AR 的慢病管理策略将是提升临床疗效、患者生活质量和满意度的核心问题。

2.1 AR 的治疗选择:经验医学^[9-15]

2.1.1 除螨制剂、鼻黏膜阻隔剂和鼻腔盐水盥洗
避免或减少接触变应原和非特异性刺激物,可预防变应性炎症反应的发生。对所有的变应性疾病,包括 AR 在内,鉴于致敏状态下的患者是不会产生临床症状的,所以明确患者的致敏原类型,从源头上进行干预对慢病的控制具有特别重要的意义。例如,花粉引起的季节性 AR,或宠物(猫、狗)诱发的 AR,通过消除变应原源头或改变生活环境,可以完全控制临床症状。另外,非特异性刺激物,如烟草烟雾、空气污染物、冷刺激等能够增加鼻黏膜神经敏感性、诱发 AR 症状,也应尽量予以避免。很多情况下,对环境变应原,特别是室内吸入性变应原例如尘螨、霉菌等,日常生活中广泛接触,即便是使用除螨制剂或装置,也难以回避,容易反复激发引起 AR 患者发病。通过鼻腔盐水盥洗或使用鼻黏膜阻隔剂,能够减少接触变应原和非特异性刺激物的机会,降低鼻黏膜神经敏感性,防止临床症状的发作。这对孕妇、儿童等特殊人群的 AR 患者尤其适用。

2.1.2 药物治疗 目前治疗 AR 的主要药物类型

包括抗组胺药物(口服和鼻喷)、糖皮质激素(口服和鼻喷)、口服抗白三烯药物、减充血剂(口服和鼻喷)、鼻喷抗胆碱药和肥大细胞稳定剂等,这些药物通过作用于变应性黏膜炎症的某个分子靶点,阻断变应原引起的免疫炎症性疾病的发生,故能有效地控制 AR 的症状,临床使用过程中副作用少,安全性高。可以视病变特征或临床严重程度单独使用一种或联合多种使用。

2.1.3 变应原特异性免疫治疗 通过给予高剂量特异性致敏的变应原持续性刺激机体最终达到对变应原刺激耐受的一种治疗方法。包括皮下注射和舌下含服 2 种途径。与传统药物的对症治疗机制不同,变应原特异性免疫治疗被认为是惟一可能发挥“对因”效应的系统性治疗手段。其作用机理包括:诱导封闭抗体(主要是 IgG)生成、调节 Th1/Th2 反应恢复平衡、诱导具有免疫抑制功能的细胞群抑制 Th2 反应。变应原特异性免疫治疗可以有效减轻 AR 患者鼻部症状和改善生活质量,发挥长期的效应;另外还能够预防新发变应原致敏的形成,降低 AR 进展成为哮喘的风险。

2.1.4 外科手术干预 在 AR 治疗过程中起辅助作用,适用于部分药物治疗无效的、严重的 AR 患者。经过恰当的手术干预后,AR 患者短期内临床症状能够明显缓解,生活质量取得显著的提高。AR 的手术干预包括 2 个类型,一类是用于改善通气的手术,例如针对鼻中隔偏曲和下鼻甲肥大的部分切除或消融及合并有鼻窦炎或鼻息肉患者的相应手术;另一类是阻断副交感神经如鼻内选择性翼管神经、筛前神经切断术,降低黏膜敏感性或减少黏液分泌的手术。总体而言,目前学术界对 AR 的手术治疗持谨慎态度,将其定位为辅助治疗手段。这与手术治疗的远期疗效不确切、临床容易出现主观反应相关的副作用有关。

3 AR 的内表型与精准治疗

如前所述,目前公认的观点认为 AR 是一种单一发病机制的免疫相关疾病,最近的研究发现,除了 Th2 细胞介导的嗜酸性炎性反应以外,Th9、Th17 细胞和中性粒细胞也被证实参与了 AR 的发病并影响治疗反应。另外,新发现的 2 型固有淋巴样细胞(group 2 innate lymphoid cells, ILC2)及神经肽等神经递质对 ILC2 的激活作用也拓展了对变应性炎症发病机制的理解^[16]。因此在临床实际工作中,单一

的 Th2 类型免疫发病机制已不能解释 AR 复杂多变的临床表现和治疗反应特征。根据 AR 的病理生理学机制及其不同的生物标志物将 AR 分为不同的内表型值得我们进一步研究,这些不同的内表型也可帮助我们预测 AR 的预后,并指导个体化的精准治疗。

3.1 AR 内表型的概念及研究进展

在气道慢性炎症的研究上,哮喘的表型和内表型研究及精准治疗走在前列,可以作为 AR 精准治疗的参考。所谓表型,或称临床表型或外表型,是指患者可观察到的临床特征,是患者遗传特征、免疫炎症性机制、生理特性和宿主反应性的综合外在表现。对 AR 患者而言,表型包括鼻痒、鼻塞、流涕、喷嚏等临床症状,个体差异性相对较小。内表型,相对于外表型或临床表型而言,是肉眼观察所见之外的、决定患者临床症状的遗传特征、免疫炎症性机制、生理特性和宿主反应性等内在特征。内表型是一个涵盖范围非常广的概念,免疫内表型是其中的一个重要分支,目前区分或评价 AR 或哮喘免疫内表型最重要的指标就是各种生物标志物^[17]。

3.1.1 Th9、Th17 细胞和调节性 T 细胞 (Treg 细胞) 从免疫学的角度而言,AR 等变应性疾病的本质是 Th2 类型炎症,但是除了 Th2 细胞之外,其他细胞群如 Th9、Th17 细胞也参与了 AR 的发病过程, Th9 和 Th17 细胞通过调节 Th2 反应和嗜酸性粒细胞活化等多个靶点在变应性疾病发病过程中发挥重要作用。与上述几类促炎细胞不同,Treg 细胞是一类维持体内免疫稳态、具有抗炎活性的 T 细胞亚群。1995 年,日本学者 Sakaguchi 发现成年鼠中近 10% 的外周 CD4 + T 细胞表达 IL-2 受体 α 链 CD25。去除这群细胞会引起小鼠自发产生多种自身免疫性疾病而回输该细胞则阻止疾病的发生,因此将这群细胞命名为 Treg 细胞。Treg 细胞能够抑制异常的 Th2 反应,维持 Th1 和 Th2 反应的平衡,而 Treg 抑制功能的损害是 AR 等变应性疾病发病的根本原因。反过来,变应原特异性免疫治疗 AR 的过程中,研究发现免疫治疗能够增加鼻黏膜中 Treg 细胞数量,并且鼻黏膜中增加的 Treg 与临床疗效存在正相关^[18-19]。

3.1.2 ILC2 和上皮源性细胞因子 在对 Th2 类型炎症主导的变应性疾病如 AR 和哮喘的研究中,研究人员发现了一种非 T 细胞也非 B 细胞的免疫细胞 ILC2,其特征为细胞表面缺乏淋巴细胞的谱系标记(如 CD3、CD4、CD19、CD20 等),但却能合成高水

平的 Th2 类细胞因子 IL-4、IL-5 和 IL-13,参与变应性气道炎症的发生。季节性 AR 患者在花粉暴露季节其外周血中 ILC2 水平也升高,而对猫过敏的 AR 患者用猫变应原进行鼻部激发,4h 后外周血中 ILC2s 水平即出现迅速增加^[16]。提示 ILC2 参与了 AR 等变应性气道炎症的发病过程。

鼻黏膜上皮细胞是机体阻挡外界病原体、变应原和刺激物的物理屏障。但是,某些具有酶活性的变应原(如尘螨变应原蛋白 Der p1)、呼吸道感染以及环境污染物(香烟烟雾及柴油颗粒)暴露均能够导致鼻黏膜上皮屏障破坏及功能失调,合成和释放一系列的炎性介质和细胞因子参与 AR 和哮喘的发病。参与变应性气道炎症的上皮源性细胞因子主要指胸腺基质淋巴细胞生成素(thymic stromal lymphopoietin, TSLP)、IL-25 和 IL-33,它们可直接或间接调控免疫细胞(树突状细胞和 T 细胞)及 ILC2,促进 Th2 类型炎症反应。其中,TSLP 能够活化树突状细胞而促进 Th2 细胞分化,刺激气道 Th2 类型炎症反应形成。此外,TSLP 还能够直接促进 ILC2 抗凋亡,并且活化 ILC2 产生大量的 Th2 类细胞因子引发气道变应性炎症。IL-25 和 IL-33,通过作用于 ILC2 也能诱导期气道 Th2 类型炎症和广泛的嗜酸性粒细胞浸润。这个通过 ILC2 诱导的变应性炎症与传统通过 Th2 细胞分化诱导的变应性炎症存在显著的差异。前者通常被称为固有变态反应,后者则被称为获得性变态反应^[20]。

3.1.3 神经调节机制在 AR 发病中的作用 鼻黏膜由感觉神经、交感神经及副交感神经纤维支配。在 AR 的发病过程中,除了经典的 IgE 介导的 Th2 型免疫机制外,副交感神经主导的神经调节机制也具有重要的作用。例如,副交感神经纤维分泌的乙酰胆碱能够通过毒蕈碱受体或尼古丁受体调节变应性炎症的多个阶段:包括促进幼稚的 Th 细胞分化为 Th2 细胞,诱导树突状细胞成熟并促进 Th2 反应,诱导肥大细胞和嗜碱性粒细胞脱颗粒释放炎性介质^[21]。

有研究报道,ILC2 也是神经介质作用的靶点, ILC2 与神经元之间存在相互调控作用并参与气道炎症反应的发生。ILC2 细胞表面选择性表达神经介质 U (neuromedin U, NMU) 的受体 NMUR1,在小鼠肺组织中可看到神经纤维结构与 ILC2 的位置相毗邻,提示二者可能有相互作用的组织结构支撑。另外,IL-25 能够通过 NMU-NMUR1 信号通路活化 ILC2,而阻断 NMU-NMUR1 信号通路则可下调 ILC2

活化所致的变应性炎性改变,揭示了肺部局部效应组织与神经系统的相互调节关系在变应性气道炎症中的重要作用^[22],为临床制订针对性治疗策略提供了依据。

3.2 AR 精准治疗的进展及未来趋势

精准医学最早由美国国家研究委员会在 2011 年提出,即根据个体基因特征、环境以及生活习惯进行疾病干预以及治疗的最佳方案。精准医学可谓 21 世纪临床医学另一次理念的革命。精准医学其本质在对疾病重新分类的基础上,对具有相同病因、共同发病机制的患者亚群实现精准的诊断、评估、预测、治疗和预防,辅助患者恢复健康,实现患者的价值最大化。它以分子生物学为引领,并与疾病表型密切结合,从分子生物学本质思考疾病发生、发展、转归的临床表型,是生物医学的再次深化发展^[23]。

3.2.1 基于临床表型的 AR 精准治疗 亚型划分是进行疾病精准治疗的关键步骤。2006 年, Simpson 等根据痰液样本中主要炎性细胞类型(如嗜酸性粒细胞、中性粒细胞等)将哮喘患者分为 4 个亚型并探索了针对性的治疗手段,成为气道炎症诊治的参考依据^[24]。由于缺乏合适的分型指标,目前对 AR 的亚型划分及精准治疗的研究尚处于起步阶段。从表型而言,AR 的精准治疗更多的体现在针对主要鼻部症状的个性化治疗,但不同的患者临床表现的侧重点和反应特征其实是不同的。例如,组胺主导的 AR 患者临床症状以鼻痒、喷嚏为主要特征,对口服和鼻喷抗组胺药物治疗反应好。而白三烯主导的 AR 患者临床症状以鼻塞和流涕为主要特征,对糖皮质激素治疗和抗组胺药物反应欠佳,需要针对性使用抗白三烯药物^[25]。ARIA 指南 2001 版根据病变的严重程度及对生活质量的影响将 AR 分为轻度间歇型、轻度持续型、中重度间歇型和重度持续型,并推荐了不同的治疗策略。①轻度间歇型:推荐单独使用抗组胺药物(口服或鼻用)和/或减充血剂,或口服抗白三烯药物;②轻度持续型和中重度间歇型:推荐采用口服抗组胺药物、鼻用抗组胺药和/或减充血剂、鼻用糖皮质激素或口服抗白三烯药物进行治疗,无先后顺序;③中重度持续型:推荐按顺序首先使用鼻用糖皮质激素,视情况可单独或联用口服抗组胺药和/或抗白三烯药物。

最近,日本学者完成的 AR 诊疗指南(2017 版)强调了基于表型的精准治疗^[26]。根据患者的表型特征,该指南将 AR 患者划分为常年性和季节性 AR

2 个类型和轻、中、重度 3 个型别,并将中度和重度 AR 患者根据表型特征分为不同的亚型,推荐了不同的治疗策略。对常年性 AR ①鼻痒、流涕型:中度 AR 推荐二代抗组胺药物或肥大细胞稳定剂或鼻用糖皮质激素;重度 AR 推荐鼻用糖皮质激素联合二代抗组胺药物;②鼻塞型或鼻塞为主的混合型:中度 AR 推荐单用鼻用糖皮质激素、二代抗组胺药物加减充血剂、抗白三烯药物、抗前列腺素 D2 药物或 Th2 细胞因子抑制剂;或者鼻用糖皮质激素与抗白三烯药物、抗前列腺素 D2 药物或 Th2 细胞因子抑制剂联合使用;③其他:任一类型均推荐使用变应原特异性免疫治疗和变应原回避;鼻塞型合并结构异常推荐外科干预。季节性 AR ①鼻痒、流涕型:中度或重度 AR 均推荐鼻用糖皮质激素联合二代抗组胺药物;②鼻塞型或鼻塞为主的混合型:中度 AR 推荐鼻用糖皮质激素联合二代抗组胺药物,外加抗白三烯药物或抗前列腺素 D2 药物,或者鼻用糖皮质激素联合二代抗组胺药物外加减充血剂;重度 AR 推荐鼻用糖皮质激素联合二代抗组胺药物,外加减充血剂;或者鼻用糖皮质激素联合二代抗组胺药物,外加抗白三烯药物或抗前列腺素 D2 药物;③其他:任一类型均推荐使用变应原特异性免疫治疗和变应原回避;鼻塞型合并结构异常推荐外科干预。

3.2.2 基于分子标记物的 AR 精准治疗 分子标记物是区分不同亚型疾病发病的内在机制、确定不同免疫内表型的依据,也是实现精准治疗的重要靶点^[27]。在 AR 和哮喘发病的过程中,特异性 IgE 介导的 Th2 炎症反应发挥了核心的作用,因此针对这一免疫机制研发了很多有效的干预策略。例如, RCT 研究证实,采用抗 IgE 单抗治疗对哮喘和 AR 临床症状的改善具有显著的作用,有助于降低外周血和组织中嗜酸性粒细胞浸润,改善气道功能,相关产品已经广泛用于 IgE 增高的难治性哮喘的临床治疗,但由于价格昂贵,在 AR 治疗过程中仍然受到广泛的限制。新近研发的抗 Th2 细胞因子抗体(如抗 IL-5 单抗、抗 IL-4 受体 α 单抗)在治疗难治性嗜酸性粒细胞性哮喘上均被证实存在明确的疗效,未来有望用于难治性哮喘和 AR 的精准治疗。最近,随着 ILC2 细胞的发现及在变应性气道炎症发病中的关键作用的明确,针对上皮源性细胞因子(IL-25、IL-33 和 TSLP)-ILC2 轴的干预研究也被证实存在广泛的前景。2 项发表在新英格兰医学杂志上的多中心研究证实,抗 TSLP 单抗对难治性嗜酸性粒细胞性哮喘具有显著的治疗效应^[28-29]。通过应用抗 TSLP

单抗,难治性嗜酸性粒细胞性哮喘患者临床症状得到控制,肺功能得到显著改善,外周血嗜酸性粒细胞减少。此类研究将来有望用于难治性哮喘的临床治疗,但由于费用方面的原因,在AR治疗上的前景并不太明确。

AR和哮喘的发病机制有一定的相似性,但AR的治疗较哮喘更简单,综合应用现有的治疗手段包括药物治疗和免疫治疗,可以使绝大多数患者得到较好的控制。所以在治疗过程中,通过一些辅助治疗手段(如其他类型药物或外科干预)提升目前治疗手段(如糖皮质激素或变应原特异性免疫治疗)的效率是AR的精准医学努力的方向。例如,Shin等^[30]报道了采用抗IL-9单抗能够增加AR小鼠进行特异性免疫治疗的临床疗效,这种配合单克隆抗体(如抗IgE单抗、抗Th2细胞因子单抗等)降低免疫治疗风险提升临床疗效的策略将来有可能用于临床。与哮喘类似,不同免疫内表型的AR患者对糖皮质激素或其他药物的敏感型存在差异,因此提升AR患者药物治疗敏感性也是需要关注的一个临床课题。在最近完成的一项为期2周的对照研究中,Chen等^[31]以鼻腔细胞学涂片为依据,将AR分为不同的亚型(中性粒细胞型、嗜酸性粒细胞型和混合型等)进行临床治疗,证实克拉霉素能够增加氯雷他定治疗中性粒细胞型AR的临床疗效,显著改善患者的临床疗效,也为AR的精准治疗提供了一个很好的探索方向。

总而言之,从经验医学到循证医学,再到精准医学,体现了医学科学的进步和AR诊疗的发展方向。当然,循证医学和精准医学并不是理论上互相对立的两个医学体系,由精准医学而来的个体化医疗策略也需要循证医学的验证,而根据循证医学证据总结得出的诊疗指南也应该重视同一种疾病的内在差异性,以期在内表型研究的基础上进而建立不同的诊疗策略。循证医学和精准医学二者互相促进,将有助于进一步推进AR诊疗模式的发展和临床疗效的提升。

参考文献:

- [1] 李华斌. 变应性鼻炎的发病机制及诊治进展[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2014, 49(4): 374-352.
- [2] Li HB. Advances for the pathogenesis, treatment and diagnosis of allergic rhinitis[J]. Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, 2014, 49(4): 374-352.
- [3] 张罗, 韩德民, 顾之燕. 变态反应科学简史[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2007, 14(7): 445-448.
- [4] Zhang L, Han DM, Gu ZY. Brief history of allergology[J]. Chinese Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery, 2007, 14(7): 445-448.
- [5] Kong WJ, Chen JJ, Zheng ZY, et al. Prevalence of allergic rhinitis in 3-6-year-old children in Wuhan of China[J]. Clin Exp Allergy, 2009, 39(6): 869-874.
- [6] Wang XD, Zheng M, Lou HF, et al. An increased prevalence of self-reported allergic rhinitis in major Chinese cities from 2005 to 2011[J]. Allergy, 2016, 71(8): 1170-1180.
- [7] Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2) LEN and AllerGen)[J]. Allergy, 2008, 63(Suppl 86): 8-160.
- [8] Greiner AN, Hellings PW, Rotiroti G, et al. Allergic rhinitis[J]. Lancet, 2011, 378(9809): 2112-2122.
- [9] 杨艳丽, 程雷. 变应性疾病的卫生假说及研究进展[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2011, 44(12): 1044-1047.
- [10] Yang YL, Chen L. New insights into the hygiene hypothesis of allergic disease[J]. Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, 2011, 44(12): 1044-1047.
- [11] Hellings PW, Fokkens WJ, Akdis C, et al. Uncontrolled allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: where do we stand today?[J]. Allergy, 2013, 68(1): 1-7.
- [12] Greiner AN, Meltzer EO. Pharmacologic rationale for treating allergic and nonallergic rhinitis[J]. J Allergy Clin Immunol, 2006, 118(5): 985-998.
- [13] Li H, Sha Q, Zuo K, et al. Nasal saline irrigation facilitates control of allergic rhinitis by topical steroid in children[J]. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec, 2009, 71(1): 50-55.
- [14] Hernandez-Trujillo V. Antihistamines treatment for allergic rhinitis; different routes, different mechanisms[J]. Allergy Asthma Proc, 2009, 30(6): 584-588.
- [15] Penagos M, Compalati E, Tarantini F, et al. Efficacy of mometasone furoate nasal spray in the treatment of allergic rhinitis. Meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trials[J]. Allergy, 2008, 63(10): 1280-1291.
- [16] Scadding GK, Keith PK. Fluticasone furoate nasal spray consistently and significantly improves both the nasal and ocular symptoms of seasonal allergic rhinitis: a review of the clinical data[J]. Expert Opin Pharmacother, 2008, 9(15): 2707-2715.
- [17] Rodrigo GJ, Neffen H. Efficacy of fluticasone furoate nasal spray vs. placebo for the treatment of ocular and nasal symptoms of allergic rhinitis: a systematic review[J]. Clin Exp Allergy, 2011, 41(2): 160-170.
- [18] Akdis CA, Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy[J]. J Allergy Clin Immunol, 2011, 127(1): 18-27.
- [19] Nussbaum JC, Van Dyken SJ, von Moltke J, et al. Type 2 innate lymphoid cells control eosinophil homeostasis[J]. Nature, 2013, 502(7470): 245-248.
- [20] Palomares O, Yaman G, Azkur AK, et al. Role of Treg in immune regulation of allergic diseases[J]. Eur J Immunol, 2010, 40

- (5):1232-1240.
- [18] Radulovic S, Jacobson MR, Durham SR, et al. Grass pollen immunotherapy induces Foxp3-expressing CD4⁺ CD25⁺ cells in the nasal mucosa[J]. J Allergy Clin Immunol, 2008, 121(6): 1467-1472.
- [19] Luo X, Hong H, Tang J, et al. Increased expression of miR-146a in children with allergic rhinitis after allergen-specific immunotherapy[J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2016, 8(2):132-140.
- [20] Cosmi L, Liotta F, Maggi L, Annunziato F. Role of type 2 innate lymphoid cells in allergic diseases[J]. Curr Allergy Asthma Rep, 2017, 17(10): 66.
- [21] Voisin T, Bouvier A, Chiu IM. Neuro-immune interactions in allergic diseases: novel targets for therapeutics[J]. Int Immunol, 2017, 29(6):247-261.
- [22] Wallrapp A, Riesenfeld SJ, Burkett PR, et al. The neuropeptide NMU amplifies ILC2-driven allergic lung inflammation[J]. Nature, 2017, 549(7672):351-356.
- [23] Agache I, Akdis CA. Endotypes of allergic diseases and asthma: An important step in building blocks for the future of precision medicine[J]. Allergol Int, 2016, 65(3):243-252.
- [24] Agache I, Rogozia L. Asthma biomarkers: Do they bring precision medicine closer to the clinic[J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2017, 9(6): 466-476.
- [25] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编委会鼻科组, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组. 变应性鼻炎诊断和治疗指南(2015年, 天津)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016, 51(1):6-24.
- Subspecialty Group of Rhinology, Editorial Board of Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Subspecialty Group of Rhinology, Society of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Chinese Medical Association. Guidelines for diagnosis and treatment of allergic rhinitis (2015, Tianjin)[J]. Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, 2016, 51(1):6-24.
- [26] Okubo K, Kurono Y, Ichimura K, et al. Japanese guidelines for allergic rhinitis 2017[J]. Allergol Int, 2017, 66(2):205-219.
- [27] De Greve G, Hellings PW, Fokkens WJ, et al. Endotype-driven treatment in chronic upper airway diseases[J]. Clin Transl Allergy, 2017, 7:22.
- [28] Gauvreau GM, O'Byrne PM, Boulet LP, et al. Effects of an anti-TSLP antibody on allergen-induced asthmatic responses[J]. N Engl J Med, 2014, 370(22):2102-2110.
- [29] Corren J, Parnes JR, Wang L, et al. Tezepelumab in adults with uncontrolled asthma[J]. N Engl J Med, 2017, 377(10):936-946.
- [30] Shin JH, Kim DH, Kim BY, et al. Anti-interleukin-9 antibody increases the effect of allergen-specific immunotherapy in murine allergic rhinitis[J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2017, 9(3): 237-246.
- [31] Chen J, Zhou Y, Zhang L, et al. Individualized treatment of allergic rhinitis according to nasal cytology[J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2017, 9(5):403-409.
- (收稿日期:2019-10-20)
- 本文引用格式:**顾瑜蓉, 李华斌. 变应性鼻炎的发病机制与精准治疗[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2019, 25(6):578-584. DOI: 10.11798/j.issn.1007-1520.201906002
- Cite this article as:**GU Yu-rong, LI Hua-bin. Allergic rhinitis: pathogenesis and precision medicine[J]. Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg, 2019, 25(6):578-584. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.201906002