

DOI:10. 11798/j. issn. 1007 - 1520. 202322118

· 综述 ·

变应性鼻炎神经-免疫机制的研究进展

康瑞¹,程冯丽²,赵长青²

(1. 山西医科大学,山西 太原 030001;2. 山西医科大学第二医院 耳鼻咽喉头颈外科 山西省气道炎性疾病神经免疫重点培育实验室,山西 太原 030000)

摘要:变应性鼻炎(AR)发病机制复杂,神经-免疫机制是其重大发现。中枢神经系统(CNS)接受来自外周的免疫炎症信号,将其整合并传出至外周靶器官,实现对免疫系统的精准调控,这构成AR的中枢-外周双向网络。支配鼻腔黏膜的神经末梢接受外界刺激后释放神经肽,与肥大细胞(MC)、嗜酸性粒细胞(EOS)、2型固有淋巴细胞(ILC2s)等核心免疫细胞相互作用,构成AR发病的外周神经-免疫网络,P物质、降钙素原基因相关肽(CGRP)、血管活性肠肽(VIP)、神经介素U(NMU)、神经肽Y(NPY)等神经肽在其中发挥重要作用。本文就AR的神经-免疫机制以及神经肽对免疫细胞的作用机制及其研究进展予以综述。

关键词:变应性鼻炎;神经-免疫机制;神经肽;免疫细胞;鼻-脑轴
中图分类号:R765. 21

Research progress of the neuro-immune mechanism in allergic rhinitis

KANG Rui¹, CHENG Fengli², ZHAO Changqing²

(1. Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; 2. Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, the Second Hospital of Shanxi Medical University Shanxi Key Laboratory of Neuroimmunology for Airway Inflammatory Diseases, Taiyuan 030000, China)

Abstract:The pathogenesis of allergic rhinitis (AR) is complex, and the neuro-immune mechanism is an important discovery. The central nervous system (CNS) receives immune inflammatory signals from the periphery, integrates and transmits them to the peripheral target organs, and realizes the precise regulation of the immune system, which constitutes the central-peripheral bidirectional network of allergic rhinitis. It plays an essential role in the nerve terminals innervating the nasal mucosa interact with core immune cells such as mast cells (MC), eosinophils (EOS), and type 2 inherent lymphocytes (ILC2s) by releasing neuropeptides to form the peripheral neuro-immune network of AR pathogenesis. Neuropeptides such as substance P, procalcitonin gene-related peptide (CGRP), vasoactive intestinal peptide (VIP), neurointerleukin U (NMU) and neuropeptide Y (NPY) play an important role. In this paper, the neuro-immune mechanism of AR and the mechanism of neuropeptides on immune cells and their research progress are reviewed.

Keywords:Allergic rhinitis; Neuro-immune mechanism; Neuropeptide; Immune cell; Nose-brain axis

变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)是常见病,其发病机制复杂,发病率逐年攀升。围绕AR经典的免疫反应理论制定的各类干预策略取得一定疗效,但仍有不足之处^[1],主要原因是AR的发病机制尚未完全清楚。迷走神经反射参与肠道免疫调控^[2]的发现以及临床上开展的针对难治性AR的神经阻断术(如翼管神经切断术^[3]、鼻后神经切断术^[4])为神经参与免疫调控提供了理论依据。近年来,神经细胞

表达炎性介质受体和免疫细胞表达神经肽受体的新发现^[5],让AR的神经-免疫机制越来越受重视。

中枢-外周双向调控机制和外周神经-免疫网络的研究,提示AR神经-免疫机制的复杂,其中神经肽参与到上述机制的各个层面。我们团队近年来致力于神经肽参与上气道高反应性疾病(包括AR)的机制研究并取得一定结果,如P物质影响肥大细胞(mast cell,MC)脱颗粒^[6]和神经介素U(neuromedin

基金项目:国家自然科学基金(81870707,82171119)。
第一作者简介:康瑞,女,硕士研究生。
通信作者:赵长青,Email: fahyj@126. com

U, NMU) 借助 2 型固有淋巴细胞 (type 2 innate lymphocyte cells, ILC2s) 参与 2 型炎症反应 (即 AR 中外周神经调控局部免疫反应的初级机制)。本文就 AR 的神经-免疫机制以及其中的神经肽调控免疫细胞的研究进展予以阐述, 并简要介绍神经-免疫机制以及神经肽靶向药物的临床应用前景。

1 AR 的神经-免疫机制

1.1 AR 神经-免疫的外周双向机制

鼻腔黏膜的神经分布主要有自主神经系统 (交感神经和副交感神经, 如翼管神经)、外周感觉神经 (如三叉神经), 之后又发现非肾上腺素能非胆碱能 (nonadrenergic noncholinergic, NANC) 神经。最新研究发现黏膜下的感觉神经末梢表面存在瞬时受体电位离子通道 (transient receptor potential, TPR), 如 TRPA1 (感知冷觉等) 和 TRPV1 (感知热觉、痛觉等)。这些神经末梢受到外界刺激 (尤其是非特异性刺激) 后启动 Ca^{2+} 内流, 激活该通道, 通过轴索反射放大信号的同时释放 P 物质、降钙素原基因相关肽 (calcitonin gene related peptide, CGRP)、血管活性肠肽 (vasoactive Intestinal Peptide, VIP)、NMU、神经肽 Y (neuropeptide Y, NPY) 等神经肽^[7]。神经肽释放后不仅作用于鼻黏膜的血管和腺体, 还作用于附近的 MC、嗜酸性粒细胞 (eosinophils, EOS) 以及 ILC2s 等核心免疫细胞, 使其募集并活化, 促进炎症介质释放, 即神经源性炎症^[8]。而各类免疫细胞分泌的炎症介质作用于周围神经, 使其再次释放神经肽, 加重炎症反应。神经肽作为周围神经与鼻黏膜之间的“桥梁”, 发挥重要作用。

1.2 AR 神经-免疫机制的中枢-外周网络

AR 发作时中枢与外周之间也存在双向调控。随着“肠-脑轴”^[9-10]的发现和“肺-脑轴”^[11]的提出, 这一双向机制可以初步概括为“鼻-脑轴”, 即支配鼻黏膜的神经末梢接受外界刺激后将各种信号呈递给中枢神经系统 (central nervous system, CNS), CNS 将信息整合并传出至外周靶器官, 调控免疫系统^[12]。两系统之间相互作用, 形成 AR 神经-免疫的正反馈机制。

免疫系统借助神经反射机制和非神经反射机制将炎症信号呈递给 CNS, 激活特定脑区, 并导致大脑功能改变^[13]。在微生物-肠-脑轴中, 迷走神经由肠道菌群激活后沿轴突-背根神经节-脊髓将代谢紊乱的信号传至大脑孤束核, 并投射至大脑皮层, 而肠道

菌群还可通过非迷走神经反射通路/内分泌通路将信号传至大脑^[14]。AR 发作时以三叉神经为例, 经鼻激发的 AR 患者行功能性磁共振脑区扫描发现鼻内三叉神经刺激后出现颞上回、尾状核等大脑核团的激活^[15]。这样的外周信号传至中枢后产生急性的神经兴奋, 且兴奋性可持续几小时^[16]。长期的反复激活作用还会导致神经元表型变化 (即神经塑性改变) 和大脑功能改变^[16], 如三叉神经痛患者大脑皮层的灰质发生密度改变^[17]。此外, 神经末梢释放的神经肽以及参与免疫反应的炎症介质通过组织浸润透过血脑屏障进入大脑, 其中 P 物质、CGRP 可作用于 CNS, 导致中枢传出信号的增强和对外界刺激的阈值降低 (即中枢敏化作用)^[16]。

CNS 通过神经反射和非神经反射机制将信号传出至外周靶器官, 实现对免疫系统的精准调控^[13]。CNS 将信号进行整合处理后沿神经轴传至神经末梢, 使其释放各种神经肽和神经递质, 调节免疫反应^[12]。此外, CNS 通过下丘脑-垂体-肾上腺轴调控免疫系统^[18], 如糖皮质激素对免疫系统的影响^[18]以及人体内约 24 h 的昼夜节律对外周免疫细胞的周期性调控^[19]。

2 AR 神经-免疫机制中神经肽对免疫细胞的作用

2.1 P 物质

在鼻黏膜中, P 物质多表达于初级传入神经 C 类神经纤维中, 与 MC 之间存在密切的形态学构筑关系^[20]。感觉神经末梢激活后释放 P 物质作用于周围的 MC 使其产生神经源性脱颗粒和免疫源性脱颗粒, 诱发免疫反应。神经源性脱颗粒主要有: ①P 物质直接与 MC 上高亲和力受体神经激肽 1 受体 (neurokinin-1 receptor, NK-1R) 结合, 促使 MC 脱颗粒, 抑制 NK-1R 的表达可减轻 AR 相关的临床症状和鼻黏膜的 EOS 聚集。②人 MC 表面表达 Mas 相关 G 蛋白偶联受体 X2 (MRGPRX2), P 物质是 MRGPRX2 的激动剂之一。二者结合使细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK) 1/2 磷酸化, 诱发 G 蛋白依赖的 MC 脱颗粒。MRGPRX2 表达的下调和 ERK1/2 的抑制可显著降低 MC 脱颗粒的效率^[21]。③P 物质通过 NK-1R 作用于 EOS, 促进 EOS 募集并活化, 释放促肾上腺皮质激素释放激素, 后者作用于 MC, 间接介导了 MC 脱颗粒^[22]。免疫源性脱颗粒的研究发现, P 物质与 MC 表面 NK-1R 结合影响 $\text{Fc}\epsilon\text{RI}\alpha$ 表达水平^[23], 在

神经炎症领域中发现P物质对人MC上Toll样受体2表达有正向作用^[24]。此外,MC表达的类胰蛋白酶裂解后作用于初级传入神经元上的蛋白酶激活受体2,促进 Ca^{2+} 内流,导致CGRP和P物质等神经肽的二次释放,进一步加重炎症反应^[25]。二者之间的正反馈机制,产生了持续而严重的鼻过敏样症状。

除了上述P物质和免疫细胞之间的相互作用外,P物质对MC脱颗粒的调控,还受昼夜节律的“限制”。MC可节律性转录Per1、Per2等生物钟基因,指导FcεRIα周期性表达,这种外周细胞的自身节律称为“子钟”。外周细胞通过下丘脑-垂体-肾上腺轴,接收来自于下丘脑视交叉上核(又称“母钟”)的“校正”,以此保持机体生物钟的同步。因此,在人MC低水平时予以P物质靶向药物也许是一种治疗策略,可通过更小剂量取得更大疗效。

2.2 CGRP

AR发作时CGRP主要作用于MC和ILC2上的降钙素原基因相关肽受体(calcitonin gene related peptide receptor, CGRPR),致使MC脱颗粒和ILC2活化。

MC脱颗粒分为 Ca^{2+} 依赖性和非 Ca^{2+} 依赖性/微管依赖性脱颗粒。CGRP对MC脱颗粒的作用属于后者,不改变MC内 Ca^{2+} 浓度。小鼠食物过敏模型中予以小鼠微管解聚剂后CGRP对MC的活化作用降低^[26]。

CGRP对ILC2可能存在时间依赖性的双重调节作用。Sui等^[27]的实验提出在白介素(interleukin, IL)-25或IL-33共同作用下,CGRP可以显著促进小鼠ILC2释放IL-5。然而,Wallrapp等^[28]报道CGRP上调了小鼠肺黏膜ILC2中IL-5的表达,下调了IL-13,这种双重作用在加入IL-33后均放大,但随时间推移,IL-5的表达也下降,表明在不同的时间节点,CGRP对ILC2的作用存在一定的差异。

2.3 VIP

支配鼻腔黏膜的神经中,除了上述感觉神经外,副交感神经的胆碱能神经在受刺激后同样释放VIP等神经肽。VIP在局部发挥血管扩张等作用,在鼻黏膜EOS上发现CRTH2的表达。研究表明在AR中VIP及其阳性神经纤维增多^[29],且VIP和CRTH2之间存在强共定位。

VIP对EOS的作用主要体现在3个方面。首先,VIP作用于EOS表面的CRTH2,诱导蛋白激酶C和蛋白激酶A向膜移位,促使EOS活化,但这种作用可能是短时存在^[30]。其次,VIP促使EOS释放

前列腺素D2参与CRTH2蛋白合成,VIP结合CRTH2使其传递的信号级联放大,加剧EOS的活化^[31]。再者,EOS在向局部迁移过程中产生形态变化,这是EOS参与免疫反应的前期储备,CRTH2拮抗剂能够抑制这种改变,而且阻断蛋白激酶A和蛋白激酶C后,使EOS中高表达的F肌动蛋白趋于正常水平,逆转其细胞骨架变化^[30]。总而言之,VIP对EOS的趋化作用通过CRTH2受体介导并借助蛋白激酶A和蛋白激酶C途径进行。

2.4 NMU

NMU的受体主要有NMUR1和NMUR2,其中NMUR1主要在外周表达,多见于ILC2s表面^[32],NMUR2在中枢神经元表达。NMU在小鼠模型中的研究表明其发挥能量平衡、免疫反应、昼夜节律等作用^[33],在人类研究中,主要涉及的研究有儿童肥胖、骨骼健康、代谢紊乱等方面,其中在炎症方面的研究颇受关注^[34]。近年来发现小鼠肺和肠道黏膜固有层的副交感胆碱能神经元在接受外界刺激后会释放NMU,上述情况在变态反应状态下更加显著^[35]。小鼠肺和肠道黏膜中的ILC2在接受外界刺激后特异性表达NMUR1。在形态学方面小鼠肺及肠道黏膜中68%的ILC2s与神经元之间有重叠像素,二者密切接触,平均相距不足 $5\text{ }\mu\text{m}$ ^[35]。这使得神经元与ILC2之间相互作用成为可能。

研究发现NMU借助NMUR1作用于ILC2,参与2型炎症反应。在NMUR1小鼠肺黏膜中,予以NMU刺激后,ILC2没有明显的活化现象^[36]。研究发现NMU对ILC2的增殖作用是剂量依赖性的,且ILC2的活化速度明显快于IL-25/IL-33组^[35],这表明NMU对ILC2的作用是直接且快速的。其具体机制是NMU作用于ILC2上的NMUR1受体,激活该通道,促使ILC2增值并分泌Th2样细胞因子。Klose等^[32]的实验中予以ERK1/2抑制剂和NAFT拮抗剂后阻断NMU-NMUR1信号传递是佐证之一。此外,ILC2在炎症反应自主表达NMUR1的过程并不发生活化作用,唯有接受NMU刺激后迅速增值,说明NMU是神经元细胞和ILC2反应之间的重要“桥梁”^[37]。上述研究大多只在小鼠肺部和肠道黏膜模型中得到验证。近年来人和小鼠鼻腔黏膜NMU的发现以及EOS增多型鼻息肉小鼠模型对NMU/NMUR1/ILC2的证实使该轴参与AR发病的可能性更大。

此外,Teranishi等^[38]观察到NMU-NMUR1参与视交叉上核(suprachiasmatic nucleus, SCN)功能的

调节,他们发现 NMU、NMUR1 和 NMUR2 的 mRNA 在大鼠 SCN 中的表达,并且 NMU 和 NMUR1 mRNA 的表达水平随昼夜节律波动。这些研究结果表明, NMU 可能通过自分泌或旁分泌途径参与 SCN 功能。那么与 NMU 相对应的 ILC2 呢? ILC2 和 Th2 细胞属于“镜像关系”,同样产生 2 型细胞因子,受转录因子 Gata3 调控。区别在于,ILC2 主要存在于黏膜表面,不表达抗原特异性受体,不直接对病原体或变应原产生反应^[28]。众所周知,人体内 Th2 细胞存在约 24 h 昼夜节律,那么依赖于 GATA3、ROR α 等转录因子激活的 ILC2^[39],很可能也存在同样节律。因此,NMU/NMUR1/ILC2 轴的生物钟节律可能是一个研究亮点。

2.5 NPY

NPY 是交感神经受到压力刺激后产生的一种神经肽,与食欲、生物钟、情绪等功能密切相关^[40]。NPY 的受体分为 Y1-Y6,NPY 对机体的作用因细胞表型的不同而改变,其中 NPY-Y1 在多种免疫细胞表面表达,如 B 细胞、T 细胞、树突状细胞、巨噬细胞等^[41]。NPY 与其受体 Y1 结合可产生抗炎和促炎功能,这样的双重作用取决于 Y 受体和免疫细胞的结合情况。NPY-Y1 小鼠哮喘模型证实 NPY 通过 NPY-Y1 途径作用于 EOS 减轻气道炎症,同时驱使树突状细胞向局部淋巴组织迁移,促进 Th2 细胞分化,加快 2 型免疫反应的发生。NPY-Y1 受体阻断剂减轻气道炎症细胞的聚集和炎症因子的水平可以作为验证^[41]。NPY 的这种促炎作用体现了交感神经和副交感神经并不一定都是反作用的^[42]。

除此之外,甘丙肽(galanin, GAL)和其受体 GALR2 在小鼠鼻黏膜中存在表达,并定位于鼻黏膜的纤毛上皮和黏膜下腺细胞,予以 GAL 拮抗剂 M871 减轻小鼠的 AR 症状,表明 AR 中可能存在 GAL/GALR2 轴参与其神经-免疫反应^[43]。

3 神经-免疫机制以及神经肽靶向治疗的应用前景

据此可知,神经-免疫机制涉及多层面的双向调控,在 AR 的发病中具有重要的意义,因此针对上述机制开展了一系列的治疗方面的探索,通过电信号干扰、纳米技术、靶向药物阻断神经信号的传入和传出,影响疾病进程。在此之前,外科手段神经阻断(如翼管神经切断术)在临床应用中显示了良好的疗效。而基于迷走神经在哮喘、炎症性肠病以及类风湿性关节炎中的支配作用,近年来针对上述疾病

予以迷走神经电刺激均取得一定的疗效^[44],因而针对 AR 的神经电刺激的研究或许是一种可能。此外,借助神经-免疫机制进行的相关临床治疗的探索还包括以下几点:①可植入电子设备:利用神经回路传递抗炎信号^[44];②纳米技术:利用光热信号输送包裹药物的纳米颗粒,沉默伤害感受器中的特定神经元亚群^[45];③TPR 靶向药物:TRPV1 拮抗剂(SB-705498)和 TRPA1 通道拮抗剂(HC-030031、GRC17536)等,还有辣椒素脱敏、脂联素、槲皮素等^[7]。但目前在鼻科学领域的神经免疫治疗仍需深入探讨。

外周双向网络中,神经肽作为重要的物质基础参与该机制,阻止其生成及释放或成为治疗新靶点。目前的相关靶向药物主要如下:①NK-1R 拮抗剂:阿瑞匹坦、福沙匹坦,主要用于特应性皮炎的瘙痒症状^[46];②MRGPRX2 拮抗剂:QWF、Piperine 等多种直接抑制剂^[47];③CGRPR 拮抗剂:人源性单克隆抗体 Erenumab^[48](商品名 Aimovig)和 Fremanezumab^[49](商品名 Ajovy),目前应用于偏头痛治疗;④前列腺素 D2 受体拮抗剂:Fevipirant(QAW039)和 AZD1981 用于哮喘治疗^[50];⑤NPY 受体拮抗剂:BI-B03304 等,主要用于肥胖治疗^[51]。NMUR1 受体拮抗剂目前尚无临床试验,需进一步探讨。神经肽靶向治疗药物在 AR 中暂无研究,但就像奥马珠单抗在哮喘领域取得较好疗效后应用于 AR 并初步显示出较好的疗效一样^[52],上述神经肽类物质的受体拮抗剂亦可能是 AR 生物制剂治疗方面的研究方向^[44]。

4 小结与展望

总的来说,中枢-外周双向网络和外周神经-免疫机制涉及中枢神经、外周神经、神经肽和神经递质、免疫细胞和炎症介质等,其中神经末梢借助神经肽实现对免疫细胞的调控进一步完善了 AR 的神经-免疫机制。以神经肽为靶点,开发生物制剂可能是 AR 临床治疗的新方向。但目前以神经元反射和体液调控为基础,借助各种神经肽、神经递质及炎症介质发生的内在机制仍有诸多不清楚的地方,如何高效地阻断其“恶性循环”,改善 AR 症状,仍需进一步研究。

参考文献:

[1] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组,中华医学会

- 耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组. 中国变应性鼻炎诊断和治疗指南(2022年,修订版)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2022, 57(2): 106–129.
- [2] Oke SL, Tracey KJ. From CNI-1493 to the immunological homunculus: physiology of the inflammatory reflex[J]. J Leukoc Biol, 2008, 83(3): 512–517.
 - [3] 王艳杰,安云芳,赵长青,等. 鼻内镜下单侧翼管神经切断术对变应性鼻炎合并哮喘的疗效观察[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2020,26(2):171–175.
 - [4] 李晓光,陈建伟,姜霞,等. 高选择性鼻后神经丛切断术治疗中重度常年性变应性鼻炎近期疗效观察[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2022,28(1):18–21.
 - [5] Baraniuk JN, Merck SJ. Neuroregulation of human nasal mucosa[J]. Ann N Y Acad Sci, 2009, 1170: 604–609.
 - [6] 程冯丽,李秋婷,赵长青,等. P物质调控肥大细胞脱颗粒的实验研究[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2016,51(9):675–680.
 - [7] Koivisto AP, Belvisi MG, Gaudet R, et al. Advances in TRP channel drug discovery: from target validation to clinical studies[J]. Nat Rev Drug Discov, 2022, 21(1): 41–59.
 - [8] Pfaar O, Raap U, Holz M, et al. Pathophysiology of itching and sneezing in allergic rhinitis[J]. Swiss Med Wkly, 2009, 139(3–4): 35–40.
 - [9] Holzer P, Farzi A. Neuropeptides and the microbiota-gut-brain axis[J]. Adv Exp Med Biol, 2014, 817: 195–219.
 - [10] Margolis KG, Cryan JF, Mayer EA. The Microbiota-gut-brain axis: From motility to mood[J]. Gastroenterology, 2021, 160(5): 1486–1501.
 - [11] Bajinka O, Simbilyabo L, Tan Y, et al. Lung-brain axis[J]. Crit Rev Microbiol, 2022, 48(3): 257–269.
 - [12] 余少卿,王向东,徐睿,等. 变应性鼻炎的外科手术治疗专家共识(2022,上海)[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2022,28(1):7–17.
 - [13] Pavlov VA, Chavan SS, Tracey KJ. Molecular and functional neuroscience in immunity[J]. Annu Rev Immunol, 2018, 36: 783–812.
 - [14] Bonaz B, Bazin T, Pellissier S. The vagus nerve at the interface of the microbiota-gut-brain axis[J]. Front Neurosci, 2018, 12: 49.
 - [15] Callebaut I, Steelant B, Backaert W, et al. Brain activation after nasal histamine provocation in house dust mite allergic rhinitis patients[J]. Allergy, 2021, 76(6): 1879–1882.
 - [16] Udem BJ, Taylor-Clark T. Mechanisms underlying the neuronal-based symptoms of allergy[J]. J Allergy Clin Immunol, 2014, 133(6): 1521–1534.
 - [17] Zhang C, Hu H, Das SK, et al. Structural and functional brain abnormalities in trigeminal neuralgia: A systematic review[J]. J Oral Facial Pain Headache, 2020, 34(3): 222–235.
 - [18] Webster JL, Tonelli L, Sternberg EM. Neuroendocrine regulation of immunity[J]. Annu Rev Immunol, 2002, 20(1): 125–163.
 - [19] 程冯丽,张艳廷,康瑞,等. 生物钟调控呼吸道过敏性疾病的研究新进展[J]. 中华医学杂志,2021,101(18):1377–1380.
 - [20] 赵长青,张欣. 鼻粘膜肥大细胞与神经末梢的关系[J]. 国外医学·耳鼻咽喉科学分册,1995,19(2):70–73.
 - [21] Lazki-Hagenbach P, Ali H, Sagi-Eisenberg R. Authentic and ectopically expressed MRGPRX2 elicit similar mechanisms to stimulate degranulation of mast cells[J]. Cells, 2021, 10(2): 376.
 - [22] Zheng PY, Feng BS, Oluwole C, et al. Psychological stress induces eosinophils to produce corticotrophin releasing hormone in the intestine[J]. Gut, 2009, 58(11): 1473–1479.
 - [23] McCary C, Tancowny BP, Catalli A, et al. Substance P downregulates expression of the high affinity IgE receptor (FcεR1) by human mast cells[J]. J Neuroimmunol, 2010, 220(1–2): 17–24.
 - [24] Tancowny BP, Karpov V, Schleimer RP, et al. Substance P primes lipoteichoic acid- and Pam3CysSerLys4-mediated activation of human mast cells by up-regulating Toll-like receptor 2[J]. Immunology, 2010, 131(2): 220–230.
 - [25] Liang WJ, Zhang G, Luo HS, et al. Tryptase and protease-activated receptor 2 expression levels in irritable bowel syndrome[J]. Gut and liver, 2016, 10(3): 382–390.
 - [26] Kim JH, Yamamoto T, Lee J, et al. CGRP, a neurotransmitter of enteric sensory neurons, contributes to the development of food allergy due to the augmentation of microtubule reorganization in mucosal mast cells[J]. Biomedical research (Tokyo, Japan), 2014, 35(4): 285–293.
 - [27] Sui P, Wiesner DL, Xu J, et al. Pulmonary neuroendocrine cells amplify allergic asthma responses [J]. Science, 2018, 360(6393): eaan8546.
 - [28] Wallrapp A, Burkett PR, Riesenfeld SJ, et al. Calcitonin gene-related peptide negatively regulates alarmin-driven type 2 innate lymphoid cell responses [J]. Immunity, 2019, 51(4): 709–723. e6.
 - [29] Heppt W, Dinh QT, Cryer A, et al. Phenotypic alteration of neuropeptide-containing nerve fibres in seasonal intermittent allergic rhinitis[J]. Clin Exp Allergy, 2004, 34(7): 1105–1110.
 - [30] El-Shazly AE, Begon DY, Kustermans G, et al. Novel association between vasoactive intestinal peptide and CRTH2 receptor in recruiting eosinophils: a possible biochemical mechanism for allergic eosinophilic inflammation of the airways[J]. J Biol Chem, 2013, 288(2): 1374–1384.
 - [31] Verma AK, Manohar M, Upparahalli Venkateshaiah S, et al. Neuroendocrine cells derived chemokine vasoactive intestinal polypeptide (VIP) in allergic diseases[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2017, 38: 37–48.
 - [32] Klose CSN, Mahlakoiv T, Moeller JB, et al. The neuropeptide neuromedin U stimulates innate lymphoid cells and type 2 inflammation[J]. Nature, 2017, 549(7671): 282–286.
 - [33] Malendowicz LK, Rucinski M. Neuromedins NMU and NMS: An updated overview of their functions[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12: 713961.
 - [34] Qi X, Liu P, Wang Y, et al. Insights into the research status of neuromedin U: A bibliometric and visual analysis from 1987 to 2021[J]. Front Med (Lausanne), 2022, 9: 773000.
 - [35] Cardoso V, Chesne J, Ribeiro H, et al. Neuronal regulation of

- type 2 innate lymphoid cells via neuromedin U[J]. *Nature*, 2017, 549(7671): 277–281.
- [36] Wallrapp A, Riesenfeld SJ, Burkett PR, et al. The neuropeptide NMU amplifies ILC2-driven allergic lung inflammation[J]. *Nature*, 2017, 549(7672): 351–356.
- [37] Ye Y, Liang Z, Xue L. Neuromedin U: potential roles in immunity and inflammation[J]. *Immunology*, 2021, 162(1): 17–29.
- [38] Teranishi H, Hanada R. Neuromedin U, a key molecule in metabolic disorders[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(8): 4238.
- [39] Kabata H, Moro K, Koyasu S. The group 2 innate lymphoid cell (ILC2) regulatory network and its underlying mechanisms[J]. *Immunol Rev*, 2018, 286(1): 37–52.
- [40] Wei P, Keller C, Li L. Neuropeptides in gut-brain axis and their influence on host immunity and stress[J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2020, 18: 843–851.
- [41] Oda N, Miyahara N, Taniguchi A, et al. Requirement for neuropeptide Y in the development of type 2 responses and allergen-induced airway hyperresponsiveness and inflammation[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2019, 316(3): L407–L417.
- [42] Sabatino F, Di Zazzo A, De Simone L, et al. The intriguing role of neuropeptides at the ocular surface[J]. *Ocul Surf*, 2017, 15(1): 2–14.
- [43] Kawada M, Yokoi H, Kimura T, et al. Involvement of galanin and galanin receptor 2 in a mouse model of allergic rhinitis[J]. *Allergol Int*, 2022, 71(1): 83–93.
- [44] Jakob MO, Murugan S, Klose CSN. Neuro-immune circuits regulate immune responses in tissues and organ homeostasis[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 308.
- [45] Roversi K, Tabatabaei M, Desjardins-Lecavalier N, et al. Nanophotonics enable targeted photothermal silencing of nociceptor neurons[J]. 2022, 18(14): e2103364.
- [46] 于丽婷,王卓,周芬,等. 神经激肽 1 受体拮抗剂预防肿瘤患儿高致吐化疗药物相关恶心呕吐的有效性和安全性评估[J]. *临床儿科杂志*, 2022, 40(1): 34–39.
- [47] Ogasawara H, Noguchi M. Therapeutic potential of MRGPRX2 inhibitors on mast cells[J]. *Cells*, 2021, 10(11): 2906.
- [48] Goadsby PJ, Reuter U, Hallstrom Y, et al. A controlled trial of erenumab for episodic migraine[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(22): 2123–2132.
- [49] Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, et al. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(22): 2113–2122.
- [50] Corren J. New targeted therapies for uncontrolled asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019, 7(5): 1394–1403.
- [51] Yan C, Zeng T, Lee K, et al. Peripheral-specific Y1 receptor antagonism increases thermogenesis and protects against diet-induced obesity[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 2622.
- [52] 齐子蛟,李海洋,王涛,等. 奥马珠单抗联合布地奈德对变应性鼻炎患者临床疗效及外周血 Eos、IgE 的影响[J]. *标记免疫分析与临床*, 2021, 28(12): 2039–2044.

(收稿日期:2022-04-06)

本文引用格式:康瑞,程冯丽,赵长青. 变应性鼻炎神经-免疫机制的研究进展[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2023, 29(3): 121–126. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202322118

Cite this article as: KANG Rui, CHENG Fengli, ZHAO Changqing. Research progress of the neuro-immune mechanism in allergic rhinitis [J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2023, 29(3): 121–126. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202322118