

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202424157

· 专家论坛 ·

# 变应性鼻炎神经免疫机制研究及其临床意义

赵长青,王艳杰,程冯丽,安云芳

(山西医科大学第二医院耳鼻咽喉头颈外科,山西太原 030000)



**专家简介** 赵长青,医学博士,二级教授,主任医师,博士研究生和博士后导师。享受国务院特殊津贴。先后担任中华医学会耳鼻咽喉头颈外科分会全国委员、中国医师协会耳鼻咽喉头颈外科分会常务理事、鼻科学副组长、山西医学会常务理事、山西医学会耳鼻咽喉头颈外科专业委员会主任委员。担任《中华耳鼻咽喉头颈外科杂志》编委(中英文版)和特约编委(中文版)、《中国耳鼻咽喉颅底外科杂志》副主编。2010年被中国医师协会耳鼻咽喉头颈外科医师分会授予“名医奖”称号,2012年获全国“鼻及鼻窦外科TOP 10”称号,获省部级科技奖5项。共同主译英文版著作《鼻窦疾病的诊断与治疗》(原著 David W Kennedy 等)和《额窦》(原著 Wolfgang Draf 等),共100余万字。参加全国高校五年制统编教材《耳鼻咽喉头颈外科学》(第5~10版,人民卫生出版社)编写,参与执笔起草《中国变应性鼻炎诊断和治疗指南》(2015版和2022版)。在SCI收录期刊和《中华耳鼻咽喉头颈外科杂志》发表学术论文100余篇。主要研究方向为“上气道高反应性疾病的神经免疫发病机制”。主持国家自然科学基金课题6项,省部级课题20余项。基于变应性鼻炎的神经免疫学机制提出并开展单侧翼管神经切断术,该理念与方法被写入相关疾病诊疗指南和教材,在此基础上提出变应性鼻炎发病的鼻脑轴概念。代表作《耳鼻咽喉医生临床随笔》(人民卫生出版社,2016)。

**摘要:**神经免疫是关于神经系统(包括中枢皮层及相关核团)与免疫系统(包括各类免疫细胞)相互作用机制的研究,至少涉及彼此间外周及外周与中枢两个层面。基于兄弟学科及鼻科的研究结果,提出了鼻脑轴的概念。鼻脑轴关注的核心内容是外周炎症如何影响中枢神经系统(CNS),CNS如何调控外周炎症,二者互作的机制为何。变应性鼻炎(AR)对CNS的影响关注较多,但机制不明;相对而言,CNS对AR的影响关注较少,机制少有探索。了解AR与CNS互作的神经免疫机制,有利于重新认识AR的发病机制,为临床提供新的治疗思路和方法。

**关键词:**变应性鼻炎;神经免疫;鼻脑轴

中图分类号:R765.21

## Neuroimmune mechanisms involved in allergic rhinitis and its clinical implications

ZHAO Changqing, WANG Yanjie, CHENG Fengli, AN Yunfang

(Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, the Second Hospital, Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, China)

**Abstract:** Neuroimmune research focuses on the interaction mechanisms between the nervous system (including the central cortex and related nuclei) and the immune system (including various immune cells), involving at least both peripheral and peripheral and central levels. The concept of nose brain axis was proposed based on the research results of rhinology and other disciplines. This concept focuses on how peripheral inflammation affects the central nervous system

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81870707,82171119,82171120);国家自然科学基金青年项目(82201263);国家重点研发计划(2023YFC2507900)。

第一作者简介:赵长青,男,博士,主任医师。Email:fahyj@126.com

(CNS), how the CNS regulates peripheral inflammation, and the mechanisms by which the two interact. The effects of allergic rhinitis (AR) on CNS have been paid more attention, but the mechanisms remain unclear. On the other hand, little attention has been paid to the effects of CNS on AR, and the mechanisms are rarely explored. Understanding the neuroimmune mechanisms of the interaction between AR and CNS is conducive to re-understanding the pathogenesis of AR and providing new therapeutic ideas and methods for clinical treatment.

**Keywords:** Allergic rhinitis; Neuroimmune; Nose brain axis

变应性鼻炎 (allergic rhinitis, AR) 的异质性是由其发病机制的差异性所决定, 这种差异性导致了 AR 临床表现的多样性<sup>[1]</sup>。在 AR 不同的发病机制中, 神经免疫机制备受瞩目, 这是因为神经免疫机制涉及传统概念和思路以外的研究领域<sup>[2]</sup>。近年来兄弟学科及鼻科的研究结果助推了这方面的工作<sup>[2-4]</sup>。外周适应性免疫借助中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 中某些神经核团实现精准调控<sup>[5]</sup>。过敏反应在 CNS 有“免疫感知”<sup>[6]</sup>; 外周炎症消退后重新激活炎症当时曾经兴奋的 CNS 神经元, 同样可以复制出外周靶器官的炎症<sup>[7]</sup>; 甚至不同能量级别的脂肪细胞也可借助神经免疫机制实现互相转换<sup>[8]</sup>。这些颠覆传统概念的研究结果为临床治疗带来新的思路。鼻脑轴概念的提出为 AR 的神经免疫机制研究开辟新的篇章<sup>[9]</sup>。

## 1 理化刺激、神经免疫与 AR

在 AR 专科门诊常常遇到过敏原检查, 包括皮肤点刺试验和血清特异性 IgE 抗体阴性的患者, 即便排除了所谓局部 AR、非变应性鼻炎 (non-allergic rhinitis, NAR) 伴嗜酸性粒细胞增多综合征等, 仍然无法圆满解释其发病机制<sup>[10]</sup>。事实上相当一部分患者系由冷热等常见过敏原之外的理化刺激诱发<sup>[11]</sup>。从教科书到指南, 无一例外地未把此类患者纳入视野<sup>[1, 12]</sup>, 导致临床医生“知其然, 不知其所以然”, 或者“熟视无睹”, 更使患者无所适从。出现这种情况, 部分归因于传统概念的束缚, 即凡是 AR 过敏原检查一定为阳性, 否则就归类为 NAR。从科学的角度看问题, 把冷热等理化刺激作为一种特殊类型的过敏原, 既符合因果逻辑关系也符合临床。冷热刺激诱发气道炎症 (包括哮喘) 是一种客观现象<sup>[13]</sup>。祖国医学认为各类疾病的病因不外乎“风、寒、暑、湿、燥、火”, 显而易见, 排列第一第二的“风、寒”两种病因其实就包括冷热刺激<sup>[14]</sup>。

作者团队三十年如一日, 在 AR 发病机制的神经免疫领域做了一些工作: ①探讨了感觉神经在 AR 发病中的作用。这是一个少有人问津但近年来

的神经免疫机制研究逐步揭示其神秘面纱的研究方向。其中过敏原和其他理化刺激诱发感觉神经释放的神经肽以及神经肽 mRNA 在气道高反应性炎症中的作用是焦点<sup>[15]</sup>。②关注了气道炎症时肽能神经末梢与免疫细胞 (如肥大细胞) 的形态学毗邻关系, 为后续神经免疫机制研究奠定了基础<sup>[16-18]</sup>。③研究了肥大细胞的非免疫性脱颗粒机制, 发现在一定条件下神经肽可以借助细胞表面特异受体 NK-1R 诱发肥大细胞脱颗粒<sup>[19]</sup>。④发现由副交感神经末梢释放的一种神经肽——神经介素 U (neuromedin U, NMU) 可以借助其对应受体 NMUR1 激活 2 型固有淋巴样细胞 (group 2 innate lymphoid cell, ILC2s) 进而诱发该细胞释放辅助性 T 细胞 2 (T helper cell 2, Th2) 样细胞因子<sup>[20]</sup>。⑤证实 NMU 存在于 AR 鼻黏膜组织血管腔类胰蛋白酶阳性的中性粒细胞, 提示不同类型外周血免疫细胞参与 AR 发病<sup>[21]</sup>。⑥生物钟紊乱加重 AR 的机制之一是借助 *Per2* 基因影响免疫机制<sup>[22-23]</sup>。

## 2 瞬时受体电位 (transient receptor potential, TRP)、神经免疫与鼻脑轴

近年来气道炎症神经免疫机制的研究取得突破性进展, 这部分归功于对冷热受体的解码, 如 TRP 家族的发现及其相关机制研究<sup>[24]</sup>。①研究发现, 甲苯二异氰酸酯可以诱发小鼠下气道高反应性疾病模型, 但是如果敲除某种 TRP 离子通道受体基因, 或者采用拮抗剂封闭该受体的作用, 该疾病模型无法诱导<sup>[25]</sup>。②免疫细胞存在 TRP 受体<sup>[26]</sup>。③过敏原诱导免疫反应的第一步是首先激活感觉神经 TRP, 后者将相关信号上传至树突状细胞<sup>[27]</sup>。但是这些研究基本局限于外周神经免疫系统, 还没有涉及 CNS 及其相关核团。

近年来神经免疫研究领域突破性进展的第 2 个标志是外周免疫和炎症反应与中枢的神经免疫互作机制<sup>[28]</sup>。食物过敏原的免疫感知是个新话题, 从免疫系统的肥大细胞深入到其中的递质 (P 物质, 半胱氨酸白三烯), 再到生长及分化因子 15 (growth and

differentiation factor 15, GDF15) 都是具体的参与者; 从外周到中枢, 最后一路溯源到几个关键的核团(如迷走神经孤束核、室旁核、杏仁核等)。研究发现免疫感知有赖于过敏原特异性 IgE 和肥大细胞, 而后者促进动物回避(过敏原)行为的能力又有赖于半胱氨酰白三烯和 GDF15<sup>[6]</sup>。透过这个现象, 即免疫感知早于变应性炎症一步使 CNS 预知外界刺激物的存在, 过敏与中枢的神经免疫机制略见一斑。

肠道炎症存在中枢调控机制, 如利用工具鼠通过化学遗传学方法观察定位中枢皮层及核团特定区域的神经细胞, 后者可以直接对外周靶器官发出指令, 如证实此时可以在不依赖于彼时外周炎症“场景”的情况下, 通过激活这些曾经活化有记忆的中枢神经细胞就可以复制出外周炎症, 使外周炎症死灰复燃<sup>[7]</sup>。该研究结果以令人信服的证据链证实了中枢与外周的神经免疫机制。

### 3 鼻脑轴研究进展

除了冷热受体、外周炎症的中枢免疫感知和相关核团的激活这两个标志性的研究成果, 近年来 AR 的神经免疫机制研究再次受到关注。宋西成教授团队以鼻-脑交叉为研究方向, 提出了嗅球在 AR 神经免疫路径中的“关卡”作用, 探索了嗅球小胶质细胞 P2X7 受体(P2X7 receptor, P2X7R)在 AR 相关嗅觉障碍和抑郁发生中的作用和机制<sup>[29]</sup>, 发现嗅球小胶质细胞 P2X7R 在 AR 相关嗅觉障碍及抑郁发生中均具有重要作用, 且均和小胶质细胞 P2X7R 介导的神经炎症有关, 给予拮抗剂或者敲减 P2X7R 可逆转相关行为学表型和生化指标, 该逆转过程涉及的机制可能和 ATP-P2X7R-Caspase 1 信号轴改变有关<sup>[30-31]</sup>。这些研究结果提示 AR 时嗅球神经炎症在脑应答反应(如嗅觉障碍、以抑郁为代表的情绪障碍等)中有重要作用<sup>[32-33]</sup>。

许昱教授团队以“免疫-脑通讯”为研究方向, 相关研究提示嗅球的神经生物学改变如神经胶质细胞增生、神经元凋亡是介导 AR 相关嗅觉障碍的重要因素, 其机制涉及 TLR4-NF- $\kappa$ B 信号通路驱动神经炎症<sup>[34]</sup>。嗅球中多巴胺 D2 受体下调导致的 TLR4-NF- $\kappa$ B 信号通路激活和兴奋性神经毒性在 AR 相关嗅觉障碍中发挥重要作用<sup>[35-36]</sup>。AR 患者静息状态时的大脑活动如前额叶皮层较正常人存在显著差异<sup>[37]</sup>, 其中小胶质细胞中 NLRP3 炎症小体激活是促进前额叶皮层神经元活动异常和 AR 相关

焦虑、抑郁的关键分子机制<sup>[38]</sup>。TET 双氧酶 2 介导的 DNA 羟甲基化水平减少损害了嗅球神经发生和突触可塑性, 其与 AR 小鼠抑郁样行为密切相关, 提示表观遗传机制也参与 AR 相关抑郁的调控<sup>[39]</sup>。

余逸群教授团队聚焦鼻部炎症对于嗅神经元和组织再生的影响, 发现鼻腔不同的炎症状态(急性/慢性)有助于或抑制嗅神经元再生, 如 Ch14 是关联急性炎症和嗅黏膜再生的关键调控因子, Tmem59 的表达使嗅黏膜保持慢性炎症状态。这些结果提示鼻部急性和慢性炎症在调控嗅神经元再生和嗅觉功能中的不同作用<sup>[40-41]</sup>。

上述研究, 包括外周层面神经免疫互作机制, 过敏原刺激诱发的中枢“免疫感知”, 肠道炎症在中枢岛叶皮层兴奋性神经元的定位及其化学遗传性激活对外周炎症的影响、以嗅球为中继站的鼻腔炎症对中枢的影响等, 都从不同角度提示 AR 与中枢存在千丝万缕的联系, 鼻脑轴概念基于此而提出, 旨在探讨 AR 时外周靶器官与中枢皮层及相关核团的神经免疫互作机制, 绘制鼻过敏中枢图谱(特定区域的特定神经元及其神经递质), 确认外周-中枢神经环路, 无创记录外周炎症诱发中枢改变的痕迹(如 EEG 技术), 以便从免疫和神经免疫两个维度解决 AR 时脑-机接口的关键科学问题, 把基础研究的成果转化为临床的干预措施, 为精准预测疾病发生发展和中枢精准发力(调控中枢靶细胞)奠定基础。国家自然科学基金委员会 2024 年度医学科学部重点项目立项领域包括了“耳鼻咽喉头颈疾病的神经/免疫调节机制与干预研究(H14)”(<https://www.nsf.gov.cn/publish/portal0/tab1220/>), 预示着 AR 神经免疫机制从幕后走向台前, 成为关系国计民生的大项目。以 AR 鼻脑轴为标志的神经免疫互作机制研究一旦取得突破, 将同步为包括 AR 在内的诸多变应性疾病(如湿疹、哮喘等)的临床干预带来颠覆性的思路。

致谢:

青岛大学附属烟台毓璜顶医院宋西成教授团队、武汉大学人民医院许昱教授团队及复旦大学余逸群教授团队为本文提供部分资料。

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] 赵长青, 王艳杰, 程冯丽, 等. 上气道高反应性疾病的神经免疫机制及其研究进展[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2022, 57(4):510-514.
- [3] Granton E, Brown L, Defaye M, et al. Biofilm exopolysaccharides alter sensory-neuron-mediated sickness during lung infection[J]. *Cell*, 2024, 187(8):1874-1888. e1814.
- [4] Mohanta SK, Peng L, Li Y, et al. Neuroimmune cardiovascular interfaces control atherosclerosis[J]. *Nature*, 2022, 605(7908):152-159.
- [5] Zhang X, Lei B, Yuan Y, et al. Brain control of humoral immune responses amenable to behavioural modulation[J]. *Nature*, 2020, 581(7807):204-208.
- [6] Florsheim EB, Bachtel ND, Cullen JL, et al. Immune sensing of food allergens promotes avoidance behaviour[J]. *Nature*, 2023, 620(7974):643-650.
- [7] Koren T, Yifa R, Amer M, et al. Insular cortex neurons encode and retrieve specific immune responses [J]. *Cell*, 2021, 184(24):5902-5915. e5917.
- [8] Jiang H, Ding X, Cao Y, et al. Dense intra-adipose sympathetic arborizations are essential for cold-induced beiging of mouse white adipose tissue[J]. *Cell Metab*, 2017, 26(4):686-692. e683.
- [9] 赵长青, 孙希才, 万玉柱, 等. 翼管神经切断术的原理与实践[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2024, 59(1):51-56.
- [10] Hellings PW, Klimek L, Cingi C, et al. Non-allergic rhinitis: Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology[J]. *Allergy*, 2017, 72(11):1657-1665.
- [11] Van Gerven L, Steelant B, Hellings PW. Nasal hyperreactivity in rhinitis: A diagnostic and therapeutic challenge [J]. *Allergy*, 2018, 73(9):1784-1791.
- [12] 孙虹, 张罗. 耳鼻咽喉头颈外科学[M]. 第9版. 北京:人民卫生出版社, 2019.
- [13] Deng L, Ma P, Wu Y, et al. High and low temperatures aggravate airway inflammation of asthma: Evidence in a mouse model[J]. *Environ Pollut*, 2020, 256:113433.
- [14] 蒋晓静, 白丽君. 基于六淫辨证探讨变应性鼻炎发病机制及治疗[J]. 中医临床研究, 2023, 15(7):50-53.
- [15] 赵长青, 宋发全, 陶正德, 等. 大鼠鼻粘膜 SP 及 CGRP 逆向释放的免疫细胞化学研究[J]. 耳鼻咽喉头颈外科, 1994, 1(4):233-236.
- [16] Zhao C, Tao Z, Xiao J, et al. Histochemical and immunohistochemical studies of distribution of acetylcholinesterase-positive fibers and peptidergic terminals in the nasal mucosa of rats[J]. *Chin Med J (Engl)*, 1998, 111(7):644-647.
- [17] Zhao CQ, Tao ZD. An immunocytochemical study on the distribution of calcitonin gene-related peptidergic nerve fibers in rat nasal mucosa[J]. *Chin Med J (Engl)*, 1994, 107(10):781-784.
- [18] 赵长青, 王建亭, 陶正德, 等. 大鼠鼻粘膜及耳廓皮肤肥大细胞与肽能神经末梢关系的免疫组织化学研究[J]. 解剖学杂志, 1998, (2):123-126.
- [19] 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, 9(51):675-680.
- [20] Qi X, Zhuo H, Wang Y, et al. Neuromedin U induces activation of peripheral group 2 innate lymphoid cells through the ERK pathway in allergic rhinitis patients[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2023, 184(1):1-11.
- [21] Zhao W, An Y, Cheng F, et al. Expression of NMU and NMUR1 in tryptase-positive mast cells and PBLs in allergic rhinitis patients' nasal mucosa[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2024, 38(3):146-152.
- [22] Cheng FL, An YF, Han ZQ, et al. Period2 gene regulates diurnal changes of nasal symptoms in an allergic rhinitis mouse model[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2020, 10(11):1236-1248.
- [23] 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.
- [24] Hilton JK, Kim M, Van Horn WD. Structural and evolutionary insights point to allosteric regulation of TRP ion channels[J]. *Acc Chem Res*, 2019, 52(6):1643-1652.
- [25] Devos FC, Boonen B, Alpizar YA, et al. Neuro-immune interactions in chemical-induced airway hyperreactivity[J]. *Eur Respir J*, 2016, 48(2):380-392.
- [26] Silverman HA, Chen A, Kravatz NL, et al. Involvement of neural transient receptor potential channels in peripheral inflammation [J]. *Front Immunol*, 2020, 11:590261.
- [27] Perner C, Flayer CH, Zhu X, et al. Substance P release by sensory neurons triggers dendritic cell migration and initiates the type-2 immune response to allergens[J]. *Immunity*, 2020, 53(5):1063-1077. e7.
- [28] Croese T, Castellani G, Schwartz M. Immune cell compartmentalization for brain surveillance and protection [J]. *Nat Immunol*, 2021, 22(9):1083-1092.
- [29] Wang Y, Song XY, Wei SZ, et al. Brain response in allergic rhinitis: Profile and proposal[J]. *J Neurosci Res*, 2023, 101(4):480-491.
- [30] Ren C, Mou YK, Song XY, et al. P2X7 receptor of microglia in olfactory bulb mediates the pathogenesis of olfactory dysfunction in a mouse model of allergic rhinitis[J]. *FASEB J*, 2023, 37(6):e22955.
- [31] Mou Y, Sun C, Wei S, et al. P2X7 receptor of olfactory bulb microglia plays a pathogenic role in stress-related depression in mice with allergic rhinitis[J]. *Neurobiol Dis*, 2024, 192:106432.
- [32] Wang Y, Mou YK, Wang HR, et al. Brain response in asthma: the role of "lung-brain" axis mediated by neuroimmune crosstalk [J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1240248.
- [33] Mou YK, Wang HR, Zhang WB, et al. Allergic rhinitis and depression: Profile and proposal[J]. *Front Psychiatry*, 2021, 12:820497.
- [34] Lv H, Liu P, Zhou F, et al. TAK-242 ameliorates olfactory dysfunction in a mouse model of allergic rhinitis by inhibiting neuroinflammation in the olfactory bulb [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 92:107368.
- [35] Liu P, Qin D, Lv H, et al. Activation of dopamine D2 receptor alleviates neuroinflammation in a mouse model of allergic rhinitis

with olfactory dysfunction [J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2021,13(6):882-895.

- [36] Liu P, Qin D, Lv H, et al. Neuroprotective effects of dopamine D2 receptor agonist on neuroinflammatory injury in olfactory bulb neurons in vitro and in vivo in a mouse model of allergic rhinitis [J]. *Neurotoxicology*, 2021,87:174-181.
- [37] Gao Z, Chen X, Xiang R, et al. Changes in resting-state spontaneous brain activity in patients with allergic rhinitis: A pilot neuroimaging study[J]. *Front Neurosci*, 2021,15:697299.
- [38] Gao Z, Lv H, Wang Y, et al. TET2 deficiency promotes anxiety and depression-like behaviors by activating NLRP3/IL-1 $\beta$  pathway in microglia of allergic rhinitis mice[J]. *Mol Med*, 2023,29(1):160.
- [39] Lv H, Gao Z, Wang Y, et al. Metformin improves comorbid depressive symptoms in mice with allergic rhinitis by reducing olfactory bulb damage[J]. *Neurochem Res*, 2023,48(12):3639-3651.
- [40] Wang L, Ren W, Li X, et al. Chitinase-like protein Ym2

(Chil4) regulates regeneration of the olfactory epithelium via interaction with inflammation[J]. *J Neurosci*, 2021,41(26):5620-5637.

- [41] Ma Z, Li W, Zhuang L, et al. TMEM59 ablation leads to loss of olfactory sensory neurons and impairs olfactory functions via interaction with inflammation[J]. *Brain Behav Immun*, 2023,111:151-168.

(收稿日期:2024-05-01)

**本文引用格式:**赵长青,王艳杰,程冯丽,等. 变应性鼻炎神经免疫机制研究及其临床意义[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2024,30(5):1-5. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202424157

**Cite this article as:**ZHAO Changqing, WANG Yanjie, CHENG Fengli, et al. Neuroimmune mechanisms involved in allergic rhinitis and its clinical implications [J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2024,30(5):1-5. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202424157