

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202524419

· 综述 ·

组学技术在变应性鼻炎发病机制中的研究进展

罗晓华^{1,2}, 朱小弟², 李军政^{1,2}

(1. 广东医科大学第一临床医学院, 广东 湛江 524000; 2. 南方医科大学珠江医院耳鼻咽喉头颈外科中心, 广东 广州 510280)

摘要:变应性鼻炎(AR)是一种常见的过敏性疾病,其发病机制复杂,是多种遗传因素、蛋白质的调控及环境因素的共同作用。近年来,组学技术的广泛应用,如基因组学、转录组学、蛋白质组学和代谢组学等,极大地推动了对AR发病机制的理解。本综述总结了多个组学技术在AR研究中的最新进展,基因组学研究揭示了多个与AR相关的风险基因位点,转录组学分析强调了差异表达基因及其调控网络在AR中的作用,而蛋白质组学和代谢组学的研究为发现新型生物标志物的识别及潜在治疗靶点提供了重要支持。本文还提出了多组学整合分析在AR精准医学中的潜力,未来研究方向应集中在数据整合与应用转化方面,以进一步推动AR的诊断和治疗。

关键词:变应性鼻炎;组学技术;发病机制

中图分类号:R765.21

Research progress of omics technologies in the pathogenesis of allergic rhinitis

LUO Xiaohua^{1,2}, ZHU Xiaodi², LI Junzheng^{1,2}

(1. the First Clinical Medical College of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, China; 2. Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Zhujiang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510280, China)

Abstract: Allergic rhinitis (AR) is a common allergic disease with a complex pathogenesis involving influences of various genetic and environmental factors, and protein regulation. In recent years, it has greatly advanced our understanding of the pathogenesis of AR by the widespread application of omics technologies, such as genomics, transcriptomics, proteomics, and metabolomics. This review summarizes the research progress on the applications of omics technologies in the pathogenesis of AR. Genomic studies have revealed multiple risk gene loci associated with AR. Transcriptomic analysis has highlighted the role of differentially expressed genes and their regulatory networks in AR. Additionally, proteomics and metabolomics research of AR has provided significant support for the identification of novel biomarkers and potential therapeutic targets. The review also discusses the potential of multi-omics integrative analysis in the precision medicine of AR, which proposes that future research should focus on data integration and application transformation to further promote the diagnosis and treatment of AR.

Keywords: Allergic rhinitis; Omics technology; Pathogenesis

变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)是一种普遍存在的过敏性疾病,其典型症状包括鼻塞、清水样鼻涕及反复喷嚏,常伴有眼部、鼻腔及腭部瘙痒等症状。据统计,AR影响着全球10%~40%的人口^[1],在我国AR患者数量超过2亿^[2],不仅成为个人的健康问题,也给社会造成了显著的医疗负担^[3]。AR

是一种由多基因、多蛋白共同参与的变态反应性疾病,其发病机制复杂,并且与遗传、免疫、环境等多个因素密切相关。随着对AR研究的不断深入,基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学等多个组学技术已广泛应用于AR的诊断与治疗。本文将对各组学在AR发病机制中的研究进展进行综述。

基金项目:广东省医学会临床科研专项基金重点项目(2024HY-B2012)。

第一作者简介:罗晓华,女,在读硕士研究生,住院医师。

通信作者简介:李军政,男,博士,主任医师。

1 AR 的基因组学研究

基因组学技术的发展经历了从最初仅分析单个或少数几个基因到逐步扩展至数千个基因的阶段,这标志着从过去单一遗传单位的研究向整个生物体基因组的深入探索的转变^[4]。因此,大量的基因数据积累为我们提供了丰富的资源,可用于深入分析基因的表达和功能。

目前,众多研究运用全基因组关联研究 (genome-wide association study, GWAS) 方法,通过对大规模群体样本的分析,成功识别了许多与 AR 有关的单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP)。Andiappan 等^[5]于 2010 年首次采用 GWAS 方法,在 4 461 名新加坡华人群体中识别了影响 AR 的遗传变异。研究结果表明,在 GWAS 的发现阶段和验证阶段,两个候选基因迁移抑制因子相关蛋白 14 (migration inhibitory factor-related protein 14, *MRP14*) 和 B 细胞衔接蛋白 (B-cell adaptor for phosphatidylinositol 3-kinase, *BCAP*) 的 SNP 均与 AR 相关。Wei 等^[6]研究进一步发现,不仅 *MRP14* 基因的 SNP 与 AR 紧密相关,而且肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , *TNF- α*) 基因的 SNP 也与 AR 的易感性密切相关。Cui 等^[7]发现 *TNF- α* 基因的多态性与免疫球蛋白 E (immunoglobulin E, IgE) 表达水平相关,可能是影响 AR 发生的关键机制之一。在一项针对大规模欧洲血统人群的 GWAS 中, Waage 等^[8]鉴定出 41 个与 AR 相关的潜在风险基因位点,其中有 20 个基因位点之前研究并未发现与 AR 相关。这些基因位点大多在固有免疫和适应性免疫过程中发挥作用,其变异可能影响个体对环境特定过敏原的反应。

此外,也有研究表明,许多与 AR 相关的基因位点与哮喘^[9-11]、特应性皮炎^[12]等过敏性疾病共享。重叠的基因位点或许能够在一定程度上解释 AR 和过敏性哮喘“同一个气道,同一种疾病”这一概念^[13]。目前有遗传学研究表明,过敏性疾病易感基因可分为 4 大类别:感知环境、屏障功能、炎症调节和组织反应^[14]。这种分类方法有助于我们更系统地理解疾病中各种基因的作用。然而,这些基因分类并不是固定不变的。例如,白细胞介素-13 不仅可通过诱导转变 IgE 抗体类别来调节特应性敏感性,还直接作用于气道的上皮细胞和间充质细胞,从而参与气道重塑,促进杯状细胞的化生和成纤维细

胞的增殖。基因间的相互作用导致分类界限变得模糊,进一步揭示了过敏性疾病的遗传背景的复杂性。这种跨类别的基因功能强调了在探究疾病机制时,考虑基因间相互作用及其多功能性的必要性。在过去十余年中,基因组学研究已经识别出许多 AR 相关的可信候选基因,我们面临的主要挑战在于如何将研究获得的统计结果转化为具有生物学和临床意义的实际应用。

2 AR 的转录组学研究

转录组学是指在特定条件下,组织或细胞产生的全部转录产物,其中包括信使 RNA、核糖体 RNA、转运 RNA 以及多种非编码 RNA。对于转录组学的探索,技术手段繁多,包括:表达序列标记技术、基因表达芯片技术、DNA 微阵列技术、大规模平行测序技术及 RNA 测序技术等。其中 RNA 测序技术由于具有高分辨率、高精度、不依赖已知的基因组序列以及生物样本要求低等优势,已广泛应用于转录组学研究^[15]。转录组学研究可作为揭示疾病相关基因突变模式以及识别致病基因调控关键靶点的有效工具,并在疾病的预防、诊断、个性化治疗和预后评估等方面发挥重要作用。

疾病导致患者体内的信使 RNA (messenger RNA, mRNA) 表达谱与健康人不同,分析这些异常表达的 mRNA 可揭示疾病相关的差异表达基因。通过整合分析来自基因表达数据库的 AR 微阵列数据集,Lei 等^[16]发现了 793 个差异表达基因,其中包括 460 个上调基因和 333 个下调基因。这些差异表达基因主要富集于慢性炎症反应和 MAPK 信号通路。研究进一步指出半胱氨酸蛋白酶抑制剂 1、夏科-莱登晶体、信号转导和转录激活因子 1 的失调在 AR 的发病机制中可能起到关键作用。微小 RNA (microRNA, miRNA) 是一种小型非编码 RNA 分子,在基因表达调控中发挥关键作用。目前研究越来越重视 miRNA 在 AR 中的作用。例如, Liu 等^[17]研究表明, miRNA-345-5p 通过抑制 Toll 样受体 4/核转录因子- κ B 信号通路从而缓解 AR 的炎症反应。而 Xiao 等^[18]证实 miRNA-133b 通过抑制 Nod 样受体蛋白 3 的表达,有效减少 AR 模型中的炎症反应并改善其症状。长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 在 AR 研究领域也取得了一些进展。Yang 等^[19]通过分析 AR 患者与健康对照者的血液样本,进行 lncRNA 和 mRNA 表达谱研究,发现差异

表达的 lncRNA 及其功能相关的 mRNA,可能通过调节与免疫和炎症过程相关的途径,共同参与 AR 的发病机制。此外,王宇婷等^[20]通过转录组测序构建了 lncRNA 介导的内源竞争 RNA(competing endogenous RNA, ceRNA)调控网络,揭示 ceRNA 网络中的 mRNA 显著富集于钙信号通路、磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B 信号通路等,进一步指出 lncRNA 人类组织相容性白细胞抗原复合物 P5 可能通过调控程序性细胞死亡对 AR 的发病机制产生重要影响。环状 RNA(circular RNA, circRNA)的研究在 AR 中同样显示出潜在的重要性。Qiu 等^[21]对 AR 患者及健康对照者的鼻黏膜中 circRNA、miRNA 和 mRNA 的表达差异进行深入分析,并构建了 circRNA-miRNA-mRNA 的调节网络。研究阐述了 circRNA 通过与 miRNA 的竞争性结合来调节 mRNA 表达的机制, circRNA 及其衍生的调节网络在 AR 的发病机制中发挥复杂且关键的作用,然而有关该调节网络的具体分子机制仍需更为深入的研究。

3 AR 的蛋白质组学研究

蛋白质组学通过质谱分析、二维凝胶电泳和蛋白质芯片等技术研究特定生物、组织或细胞在特定条件下的全部蛋白质的特征、数量及其功能。蛋白质组学的快速发展为 AR 的研究提供了新思路,通过对蛋白质的系统分析,可以更深入地揭示 AR 的发病机制,发现新的生物标志物和治疗靶点^[22]。

在 AR 的蛋白质组学研究中,样本主要来源于患者的血清、鼻腔分泌物和鼻黏膜。由于鼻黏膜切除是一种侵入性操作,因此在临床上开展相关研究较为困难。目前大多数研究主要集中于对 AR 患者血清样本和鼻腔分泌物样本进行分析。研究发现,与健康对照者相比,AR 患者的血清中存在多种差异表达的蛋白,这些蛋白主要与炎症反应和免疫调节密切相关^[23]。例如,Chen 等^[24]通过蛋白质组学分析,识别出在 AR 患者中差异表达的 133 种蛋白,如巨球蛋白 $\alpha 2$ 、凝血酶原和纤溶酶原等,这些蛋白与凝血途径的激活密切相关,并可能参与鼻腔黏膜的炎症反应。此外,在对 AR 患者鼻腔分泌物样本的研究中,有研究发现 S100 蛋白家族蛋白、载脂蛋白和乳铁蛋白等蛋白质存在差异性表达,表明这些蛋白质可以作为 AR 的早期诊断和疗效监测的潜在生物标志物^[25-27],特别是乳铁蛋白在鼻腔分泌物中的高表达及其在血清中的变化与疾病严重程度相

关,进一步验证了其作为生物标志物的潜力^[26]。

4 AR 的代谢组学研究

代谢组学利用质谱和 MRI 等技术对生物体内的所有代谢物进行定量分析。代谢组学研究不仅阐明了不同生理状态下的代谢途径和产物,还识别了与疾病风险相关的生物标志物,并揭示了可能的发病机制^[28]。近年来,代谢组学在探索 AR 的病理机制方面显示出了巨大潜力,尤其是在早期疾病诊断、药物疗效评价和新治疗靶点的发现上。

苟小军等^[29]运用代谢组学技术,在 AR 患者的血液中成功识别出在能量代谢、氨基酸代谢、脂肪酸代谢等代谢途径中的 9 种差异代谢物,为早期疾病诊断提供了潜在的生物标志物。Gilles 等^[30]通过代谢组学技术研究花粉提取物中的各种代谢物,发现腺苷在调节树突状细胞功能和免疫反应中起着关键作用,这项研究深化了我们对免疫反应调节机制的理解,也为开发靶向免疫调节途径的新治疗方法提供了潜在的可能性。Adamko 等^[31]通过尿液代谢组学分析,评估了 AR 患者在过敏原刺激前后的尿液代谢物变化,识别出 11 种与症状严重程度显著相关的代谢物。基于这些代谢物的差异,研究构建了一个预测模型,能够准确区分病情的严重程度。这项研究表明,代谢组学分析不仅可以反映患者的代谢状态,还具有预测疾病严重程度的潜力,为 AR 的客观诊断提供了新的方向。在研究中医治疗 AR 时,代谢组学同样展现出了应用潜力。陶嘉磊等^[32]在 AR 小鼠模型中进行的代谢组学研究表明了消风宣窍汤可能通过调节炎症和免疫相关代谢通路来缓解症状。Zhuang 等^[33]研究了炒苍耳子中药提取液对 AR 小鼠的治疗效果,发现治疗后显著改变的代谢物主要涉及甘油磷脂代谢和支链氨基酸代谢等关键通路,进一步揭示了炒苍耳子在改善 AR 症状中的机制。这些研究表明,代谢组学在中药治疗 AR 的方面,不仅为其有效性提供了科学依据,还为新型治疗策略的开发提供了潜在的代谢靶点。

5 小结与展望

多组学技术能够整合来自多个组学层次的数据,从而促进不同组学数据之间的深度关联分析。这种综合分析方法不仅揭示了不同组学之间的相互关系,还能够识别潜在的分子标志物、关键疾病机制

以及治疗靶点,为疾病的个性化治疗、诊断和预防提供理论依据^[34]。然而,尽管多组学技术在众多疾病研究中展现出巨大潜力,但在 AR 领域,多组学联合分析的研究仍然较为匮乏。目前的研究主要集中在代谢组学和微生物组学的结合,揭示了 AR 患者代谢异常和微生物群落失衡之间的复杂关系。例如, Yuan 等^[35]利用代谢组学技术分析 AR 患者的血清样本,发现了长链多不饱和脂肪酸代谢通路的显著变化,这些差异代谢物与炎症反应和免疫调节密切相关。进一步通过 16S rRNA 基因测序分析患者的上呼吸道微生物群,虽然未发现微生物群多样性的显著差异,但其结构确实发生了变化。这种微生物群失衡可能通过代谢物的变化影响宿主的免疫系统,从而加剧炎症反应和鼻炎症状。

AR 的多组学研究虽然仍处于起步阶段,但为该疾病的研究提供了新的思路。随着多组学数据整合和分析的进展,未来有望实现更精准的诊断和个性化治疗。进一步的研究应注重不同组学数据间的联合分析,深入挖掘复杂的生物网络和分子机制。大数据和人工智能技术的快速发展将有助于解决当前组学研究中在数据整合和解读方面的难题^[36],从而推动疾病的精准诊断、个性化治疗以及预防策略上的进展,为患者提供更加有效的医疗服务。

总而言之,多组学研究为 AR 的深入理解和创新治疗提供了前所未有的机遇。随着研究的不断深入,多组学技术有望为该疾病的研究带来革命性的进展,并最终推动临床实践的转型。

参考文献:

[1] Brożek JL, Bousquet J, Agache I, et al. Allergic Rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines-2016 revision[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 140(4): 950–958.

[2] 王学艳,祁海,张罗. 从全球变应性鼻炎流行趋势看加强变应性鼻炎防治的中国行动[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2022, 57(4): 373–378.

[3] Blaiss MS, Hammerby E, Robinson S, et al. The burden of allergic rhinitis and allergic rhinoconjunctivitis on adolescents: A literature review[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2018, 121(1): 43–52. e43.

[4] Del Giacco L, Cattaneo C. Introduction to genomics[J]. *Methods Mol Biol*, 2012, 823: 79–88.

[5] Andiappan AK, Wang De Y, Anantharaman R, et al. Genome-wide association study for atopy and allergic rhinitis in a singapore Chinese population[J]. *PLoS One*, 2011, 6(5): e19719.

[6] Wei X, Zhang Y, Fu Z, et al. The association between polymor-

phisms in the MRPL4 and TNF- α genes and susceptibility to allergic rhinitis[J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e57981.

[7] Cui Q, Li J, Wang J. The assessment of TNF- α gene polymorphism association with the risk of allergic rhinitis in the Chinese han population[J]. *Int J Gen Med*, 2021, 14: 5183–5192.

[8] Waage J, Standl M, Curtin JA, et al. Genome-wide association and HLA fine-mapping studies identify risk loci and genetic pathways underlying allergic rhinitis[J]. *Nat Genet*, 2018, 50(8): 1072–1080.

[9] Kim WK, Kwon JW, Seo JH, et al. Interaction between IL13 genotype and environmental factors in the risk for allergic rhinitis in Korean children[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 130(2): 421–426.

[10] Li X, Howard TD, Zheng SL, et al. Genome-wide association study of asthma identifies RAD50-IL13 and HLA-DR/DQ regions [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 125(2): 328–335.

[11] Black S, Teixeira AS, Loh AX, et al. Contribution of functional variation in the IL13 gene to allergy, hay fever and asthma in the NSHD longitudinal 1946 birth cohort[J]. *Allergy*, 2009, 64(8): 1172–1178.

[12] Manz J, Rodríguez E, Elsharawy A, et al. Targeted resequencing and functional testing identifies low-frequency missense variants in the gene encoding GARP as significant contributors to atopic dermatitis risk [J]. *J Invest Dermatol*, 2016, 136(12): 2380–2386.

[13] 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.

[14] Holloway JW, Yang IA, Holgate ST. Genetics of allergic disease [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 125(2 Suppl 2): S81–94.

[15] Wang Z, Gerstein M, Snyder M. RNA-Seq: A revolutionary tool for transcriptomics[J]. *Nat Rev Genet*, 2009, 10(1): 57–63.

[16] Lei Y, Guo P, An J, et al. Identification of pathogenic genes and upstream regulators in allergic rhinitis[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2018, 115: 97–103.

[17] Liu J, Jiang Y, Han M, et al. MicroRNA-345-5p acts as an anti-inflammatory regulator in experimental allergic rhinitis via the TLR4/NF- κ B pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 86: 106522.

[18] Xiao L, Jiang L, Hu Q, et al. MicroRNA-133b ameliorates allergic inflammation and symptom in murine model of allergic rhinitis by targeting Nlrp3 [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42(3): 901–912.

[19] Yang Y, Zhang Y, Yang Y, et al. Differential expression of long noncoding RNAs and their function-related mRNAs in the peripheral blood of allergic rhinitis patients[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2020, 34(4): 508–518.

[20] 王宇婷,姜辉,王嘉玺. 变应性鼻炎中 lncRNA-miRNA-mRNA 网络构建与相关程序性细胞死亡基因的分析[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2023, 29(3): 54–63.

[21] Qiu CY, Cui XY, Lu MP, et al. CircRNA expression profiles and

- circRNA-miRNA-mRNA crosstalk in allergic rhinitis[J]. World Allergy Organ J, 2021, 14(6): 100548.
- [22] Cheng L, Chen J, Fu Q, et al. Chinese society of allergy guidelines for diagnosis and treatment of allergic rhinitis[J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2018, 10(4): 300–353.
- [23] Vizuet-De-Rueda JC, Montero-Vargas JM, Galvín-Morales M, et al. Current Insights on the impact of proteomics in respiratory allergies[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(10): 5703.
- [24] Chen X, Xie ZH, Lv YX, et al. A proteomics analysis reveals that A2M might be regulated by STAT3 in persistent allergic rhinitis[J]. Clin Exp Allergy, 2016, 46(6): 813–824.
- [25] Tomazic PV, Darnhofer B, Birner-Gruenberger R. Nasal mucus proteome and its involvement in allergic rhinitis[J]. Expert Rev Proteomics, 2020, 17(3): 191–199.
- [26] Choi GS, Shin SY, Kim JH, et al. Serum lactoferrin level as a serologic biomarker for allergic rhinitis[J]. Clin Exp Allergy, 2010, 40(3): 403–410.
- [27] Bryborn M, Adner M, Cardell LO. Psoriasin, one of several new proteins identified in nasal lavage fluid from allergic and non-allergic individuals using 2-dimensional gel electrophoresis and mass spectrometry[J]. Respir Res, 2005, 6(1): 118.
- [28] Johnson CH, Ivanisevic J, Siuzdak G. Metabolomics: Beyond biomarkers and towards mechanisms[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2016, 17(7): 451–459.
- [29] 苟小军,梁薇,刘志丹,等. 过敏性鼻炎患者血液代谢组学研究[J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(18): 1777–1782.
- [30] Gilles S, Fekete A, Zhang X, et al. Pollen metabolome analysis reveals adenosine as a major regulator of dendritic cell-primed T (H) cell responses[J]. J Allergy Clin Immunol, 2011, 127(2): 454–461.
- [31] Adamko DJ, Khamis MM, Steacy LM, et al. Severity of allergic rhinitis assessed by using urine metabolomic profiling: Proof of concept[J]. J Allergy Clin Immunol, 2018, 142(2): 687–689.
- [32] 陶嘉磊,汪受传,单进军,等. 消风宣窍汤治疗小鼠变应性鼻炎血清代谢组学研究[J]. 中药材, 2018, 41(10): 2418–2422.
- [33] Zhuang Y, Qin K, Yu B, et al. A metabolomics research based on UHPLC-ESI-Q-TOF-MS coupled with metabolic pathway analysis: Treatment effects of stir-frying Xanthii Fructus on allergic rhinitis in mice model[J]. Biomed Chromatogr, 2018, 32(12): e4352.
- [34] 罗元明,杨福全. 多组学前沿技术专刊序言[J]. 生物工程学报, 2022, 38(10): 3571–3580.
- [35] Yuan Y, Wang C, Wang G, et al. Airway microbiome and serum metabolomics analysis identify differential candidate biomarkers in allergic rhinitis[J]. Front Immunol, 2021, 12: 771136.
- [36] 王昕玥,渠鸿竹,方向东. 组学大数据和医学人工智能[J]. 遗传, 2021, 43(10): 930–937.
- (收稿日期:2024–10–18;网络首发:2025–05–23)
- 本文引用格式:**罗晓华,朱小弟,李军政. 组学技术在变应性鼻炎发病机制中的研究进展[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2025, 31(5): 107–111. DOI:10.11798/j.issn.1007–1520.202524419
- Cite this article as:** LUO Xiaohua, ZHU Xiaodi, LI Junzheng. Research progress of omics technologies in the pathogenesis of allergic rhinitis[J]. Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg, 2025, 31(5): 107–111. DOI:10.11798/j.issn.1007–1520.202524419