

## 综述

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2022.11.004

## 变应性鼻炎非特异性免疫治疗的研究进展

韩东园 徐博怀 余璐洁 裘奇阳 何勇

**【摘要】** 变应性鼻炎（AR）是耳鼻咽喉科的一种常见病、多发病，由于病程迁延、易反复发作，不仅会影响患者身心健康和生活质量，还会加重社会医疗卫生负担。尽管目前临床上AR的治疗手段繁多，部分患者仍然难以获得满意疗效。近年来，随着对AR发病机制的深入研究，非特异性免疫治疗逐渐受到临床医生们的重视。该文就近年来非特异性免疫治疗在AR上的临床应用进展做一综述，以期为更深入的研究提供参考。

**【关键词】** 变应性鼻炎；非特异性；免疫治疗；单克隆抗体；益生菌；细菌溶解产物

**Research progress on non-specific immunotherapy for allergic rhinitis** Han Dongyuan<sup>△</sup>, Xu Bohuai, Yu Lujie, Qiu Qiyang, He Yong. <sup>△</sup>School of Medicine, Ningbo University, Ningbo 315300, China

Corresponding author, He Yong, E-mail: nbhy195@sina.com

**【Abstract】** Allergic rhinitis (AR) is a common and frequently-occurring disease in Department of Otorhinolaryngology. Due to the prolonged course of disease and frequent episodes, AR will not only affect physical and mental health and the quality of life of patients, but also increase the burden of social medical and health care. Currently, although multiple clinical interventions have been adopted to treat AR, some patients could not achieve satisfactory clinical efficacy. With the in-depth study on the pathogenesis of AR in recent years, non-specific immunotherapy has gradually attracted the attention of clinicians. In this article, recent research progress on clinical application of non-specific immunotherapy for AR was reviewed, aiming to provide references for further in-depth research.

**【Key words】** Allergic rhinitis; Non-specific; Immunotherapy; Monoclonal antibody; Probiotics; Bacterial lysate

变应性鼻炎（AR）是指特异性个体暴露于变应原后主要由IgE介导的鼻黏膜非感染性慢性炎症性疾病，其典型临床表现为鼻塞、鼻痒、阵发性喷嚏和大量水样鼻溢等鼻部症状，可伴发眼痒、流泪、结膜充血等眼部症状。全世界约有5亿人受AR困扰，恼人的鼻炎症状不仅可明显影响患者的生活质量，致使成人及儿童的工作学习效率降低，还会导致患者心情烦躁，甚至引起焦虑、抑郁等神经精神症状。虽然目前临床上可用于治疗AR的药物选择众多，但其治疗现状仍然不容乐观，相当一部分患者易反复发作，甚至无法有效控制症状，因此寻找新的治疗方案势在必行。

### 一、AR的非特异性免疫治疗

卫生假说认为由于全球工业化和城市化进程加快，人类生活方式及卫生观念的改变，婴幼儿接触微生物（感染或暴露）的机会减少，进而导致机体内树突状细胞和自然杀伤细胞受到的刺激

减少，辅助性T细胞（Th细胞）1细胞因子产生减少，宿主免疫成熟过程中向促过敏的Th2免疫反应倾斜，最终导致变应性疾病的患病率升高。但是随着近年来研究的深入，经典的Th1/Th2细胞因子失衡学说不足以完全解释AR的发病机制，Th17细胞和调节性T细胞（Tr细胞）失衡也与AR的发生发展密切相关。

基于AR发病的免疫学机制，近年来AR的免疫治疗研究取得了一定的进展，主要包括特异性和非特异性免疫疗法两方面。特异性免疫疗法是AR的一线治疗方法，但是由于疗程长、应用范围局限、不良反应发生率高的缺点，该方法的临床应用受到一定限制。非特异性免疫治疗是近年来的研究热点。虽然当前AR的常规治疗方案尚未考虑到这一方面，但是已有多项临床研究证实其安全性与有效性。非特异性免疫治疗通过不同药物纠正Th1/Th2/Th17/Tr细胞因子失衡，以达到控制过敏性症状的目的，主要包括2型炎症靶向生

作者单位：315300 宁波，宁波大学医学院（韩东园，裘奇阳）；315300 宁波，宁波大学医学院附属医院耳鼻咽喉科（徐博怀，余璐洁，何勇）

通信作者，何勇，E-mail: nbhy195@sina.com

物制剂、微生物及其产物(益生菌、细菌溶解产物)、免疫佐剂和维生素D等,其中生物制剂和微生物及其产物在治疗AR上的应用近年来备受瞩目。本文主要综述这两者在治疗AR方面的最新进展,以期AR治疗提供新的方向和思路。

## 二、2型炎症靶向生物制剂

2型炎症反应是指主要由Th2细胞、II型固有淋巴样细胞及其分泌的细胞因子所产生的免疫炎症反应<sup>[1]</sup>。Th2细胞因子包括IL-4、IL-5、IL-13和IL-31等,其中IL-4是最重要的炎症因子之一,可诱导Th2细胞的分化与成熟,刺激B淋巴细胞分泌IgE,增强肥大细胞和嗜碱性粒细胞的敏感性,同时促进活性物质如组胺和白三烯的释放。IL-5主要由II型固有淋巴细胞产生,可诱导嗜酸性粒细胞的成熟和募集,而IgE是2型炎症的终末效应分子<sup>[2]</sup>。近年来,随着研究者们对2型炎症理解的不断加深,其可能涉及的疾病范围被逐渐拓宽,AR也被视为是一种具有2型炎症潜在特性的过敏性疾病<sup>[3]</sup>。诸多研究表明,2型炎症靶向生物制剂可通过抑制Th2型细胞因子及其效应分子来阻止AR的发生发展。

### 1. 抗IgE抗体(奥马珠单抗, Omalizumab)

Omalizumab是一种重组的人源化单克隆抗体,可通过不同途径抑制IgE介导的过敏性疾病:①通过结合游离的IgE,阻断IgE与肥大细胞和嗜碱性粒细胞表面高亲和力受体(FcεRI)结合,从而抑制肥大细胞与嗜碱性粒细胞脱颗粒,防止下游炎症反应发生;②下调效应细胞表面FcεRI的表达,致使效应细胞的反应性下降,与过敏原接触后释放的炎症因子减少;③阻断IgE依赖的抗原呈递过程,抑制由Th2介导的炎症级联反应。

已有多项研究证实Omalizumab不仅可以明显降低AR患儿及成人AR患者每日症状评分,减少药物用量,提高生活质量,更重要的是能够降低不良反应发生风险<sup>[4]</sup>。由IgE介导的变应性哮喘合并严重AR患者,在基础药物治疗效果不佳时,临床上推荐使用Omalizumab治疗。Zhang等<sup>[5]</sup>评估了给予Omalizumab治疗季节性AR患者的疗效,包括该治疗具有成本效益的剂量和适当的治疗时间点,结果显示,在花粉季节开始前2周单次注射300mg的Omalizumab能更好、更全面地控制症状,改善生活质量并减少药物使用。Kuehr等(2002年)

的研究表明,相较于无关变应原特异性免疫治疗(SIT)组和单一花粉SIT组,SIT联合Omalizumab治疗组在改善患者的鼻部、眼部症状,减少症状发作天数和药物使用的人数及天数方面都展现出明显的优势。Omalizumab与变应原免疫治疗联合使用可以明显改善集群和快速免疫治疗的安全性与耐受性,降低变应原免疫治疗相关不良反应的严重程度,缩短达到维持剂量的时间<sup>[6]</sup>。但Omalizumab使用的最佳剂量、频次以及能否使脱敏治疗获得更多的远期收益,仍需要更大规模的随机、双盲对照临床研究验证。Bozek等<sup>[7]</sup>的研究首次观察了Omalizumab治疗局部AR的疗效,他们发现接受舌下免疫治疗(SLIT)与Omalizumab联合治疗的患者鼻炎症状总评分、用药总分和综合总评分明显低于仅接受SLIT或Omalizumab治疗的患者,但是该研究的样本容量较小,观察时间较短,且未对免疫治疗相应的生物标志物进行监测,尚需更深入的研究探索。

### 2. 抗IL-4/IL-13抗体(度普利尤单抗, Dupilumab)

Dupilumab是一种全人源IL-4Rα单克隆抗体,可结合IL-4Rα双重阻断IL-4和IL-13信号传导,以达到广泛抑制2型炎症的目的。Dupilumab已在多种具有潜在2型炎症特征的疾病中显示出疗效,但尚无临床试验验证Dupilumab对单纯AR患者的有效性。研究表明,Dupilumab能明显改善哮喘合并AR患者的AR相关鼻症状,尤其能降低22项鼻腔鼻窦转归试验总分,降低患者恶化率,提高FEV<sub>1</sub>和生活质量评分<sup>[8]</sup>。Nettis等<sup>[9]</sup>的研究显示,Dupilumab具有改善中重度特应性皮炎合并AR患者的鼻部症状和提高相关生活质量的潜在益处。Corren等<sup>[10]</sup>的研究发现,与单一皮下免疫治疗(SCIT)组相比,尽管SCIT+Dupilumab组总鼻症状评分和鼻激发试验反应性没有明显改善,但是患者剂量耐受性提高,达到SCIT维持剂量的患者比例较高,并且这些患者中需要使用肾上腺素抢救者较少。更进一步的免疫学检查发现,相比于SCIT组,Dupilumab联合SCIT治疗可显著降低特异性IgE(sIgE)水平,并提高了对数sIgG4/sIgE和sIgG/sIgE比值,这可能是SCIT剂量耐受性提高的潜在机制。但是这项研究时间较短,需要更进一步的长期疗效研究验证。最近的一项研究显示,相较于单一SLIT组,SLIT+Dupilumab组能更显著改善患者哮喘及鼻炎相关症状,提高肺功

能,同时减轻嗜酸性炎症反应与气道重塑<sup>[11]</sup>。

### 3. 抗 IL-5 抗体

IL-5/IL-5R 靶向生物制剂对 AR 的疗效尚无令人信服的研究报道。虽然 AR 通常因过度简化的方式被视为是纯粹的 IgE 介导的疾病,但有研究证明 AR 的发病机制与嗜酸性粒细胞密切相关。IL-5 既是嗜酸性粒细胞刺激、存活和成熟的关键细胞因子,又是重要的 Th2 细胞因子,我们有理由相信 IL-5/IL-5R 靶向疗法是一种很有希望的 AR 治疗方法<sup>[12]</sup>。

### 三、益生菌

WHO 将益生菌定义为“当给予足够量时赋予宿主健康益处的活微生物”。研究表明,益生菌在新生儿期对免疫系统的发育和调节至关重要,新生儿肠道菌群失调可以改变免疫系统的发育方向,导致其未来患过敏性疾病的可能性增加。母体在妊娠期摄入益生菌可以使新生儿将来患变应性疾病的风险降低。对于成年人而言,过敏性疾病的发展可导致肠道微生物群生态失衡,表现为多样性的减少以及某些关键微生物群丰度改变<sup>[13]</sup>。使用益生菌治疗后肠道微生物群的生物多样性增加,这与临床症状的改善程度和外周血嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞数量降低呈正相关<sup>[14]</sup>。

益生菌治疗 AR 的作用机制包括以下几点:①促使机体 Th1/Th2 平衡向 Th1 方向滑动,降低促过敏的 Th2 型免疫应答;②激活 Tr 细胞,负向调控免疫应答,参与建立免疫耐受;③通过占位性保护效应、营养代谢产生有机酸和拮抗作用增强肠道黏膜屏障功能;④刺激肠道分泌特异性 IgA (sIgA) 抗体,加速清除病原体和潜在过敏原。

治疗 AR 相关的益生菌研究大多集中在双歧杆菌。Miraglia 等(2017年)发现接受双歧杆菌混合物治疗的季节性 AR 患儿过敏性症状和生活质量均显著改善。益生菌 NVP-1703(长双歧杆菌和植物乳杆菌混合物)可通过诱导 IL-10 表达、促进 Tr 细胞分化来抑制 Th2 细胞因子的表达,进而降低常年性 AR 患者的总鼻症状评分和鼻炎对照评估试验评分,尤其在减轻鼻漏、鼻塞、流泪和睡眠障碍方面的疗效特别显著。除了双歧杆菌以外,其他革兰阳性益生菌组合的研究也有所报道。Ahmed 等<sup>[15]</sup>发现副干酪乳杆菌 LP-33 治疗 5 岁以下患儿常年性过敏性鼻炎的疗效显著,且与西替利嗪的治疗效果相近。瑞士乳杆菌 SBT2171(LH2171)

可以通过抑制嗜酸性粒细胞缓解日本成年人的轻、中度常年性 AR 症状,其 Th2 细胞因子和 IgE 水平无明显变化<sup>[16]</sup>。最近的一项研究表明,服用益生菌配方“NC-季节性-Biotic”10~12 周可有效减轻成年患者的花粉症症状,改善鼻结膜炎生活质量评分,降低 Th1/Th2 值,同时患者胃肠道耐受性良好<sup>[17]</sup>。

益生菌联合标准 AR 治疗是否会带来额外的临床益处是近年来临床医师的研究热点。Jalali 等(2019年)发现在布地奈德中添加益生菌可显著改善持续性 AR 患者的生活质量。Xu 等(2016年)的研究显示,单用 SCIT 虽然可降低 AR 患者鼻腔症状评分和药物治疗得分,但症状在治疗停止一个月后复发,并且无法改变血清 sIgE、Th2 细胞因子和皮肤点刺试验指数。SCIT 联合益生菌可显著提高疗效,在改善总鼻症状评分、药物评分的同时,血清 sIgE、Th2 细胞因子和皮肤点刺试验指数降低明显。即使停止治疗后,整个观察期内疗效保持不变。Jerzynska 等(2016年)发现所有接受 SLIT 治疗的小组症状、药物评分都有所下降,但与 SLIT 组相比,SLIT+ 益生菌组 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> 诱导明显增加;与 SLIT+ 维生素 D 组相比,SLIT+ 益生菌组 Toll 样受体阳性细胞组的百分比降低更显著,CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> 诱导增多。

### 四、细菌溶解产物

细菌溶解产物由灭活的致病性呼吸道细菌提取物组成,提取物中的非特异性、高度保守的分子结构——病原相关分子模式可被固有免疫细胞的模式识别受体识别,进而上调黏附因子的表达,增强巨噬细胞和自然杀伤细胞的活性,促使 T 淋巴细胞转化,增强 T 淋巴细胞的抗病毒作用,调节 Th1/Th2 平衡向 Th1 偏移,并增加分泌型 IgA、IgG 和 IgM 的分泌。根据提取方式的不同,细菌溶解产物可分为多价化学性细菌裂解物(PCBL)和多价机械性细菌裂解物(PMBL)。

OM-85 是目前研究中最常用的 PCBL,其成分来自 5 个菌属(莫拉菌属、嗜血杆菌属、克雷伯菌属、葡萄球菌属、链球菌属)的 21 种细菌,可通过免疫调节作用协助宿主抵御病毒和细菌感染,减少 AR 患者呼吸道感染及急性加重的发作次数。已有研究显示,OM-85 能够抑制多种促炎因子的释放,在上调 Th1 反应的同时下调 Th2 反应,最终抑制 IgE 合成。经 OM-85 治疗后 AR 患者用药

评分、鼻腔总症状评分和个体鼻症状评分均显著下降,洗鼻液中IL-4和IL-13水平明显降低,而IFN- $\gamma$ 水平升高,IL-4/IFN- $\gamma$ 比例大幅度降低。这说明OM-85可以通过纠正鼻黏膜Th1/Th2细胞因子平衡来缓解持续性AR患者的鼻部症状。值得注意的是,OM-85诱导的有利变化在治疗结束后至少可持续4~8周。

相较于PCBL,PMBL治疗变应性疾病的研究更为广泛。Janeczek等(2021年)的一项随机对照试验表明,PMBL能显著改善儿童季节性AR的鼻部和眼部症状,减少鼻液涂片中嗜酸性粒细胞数量,但鼻灌洗液中sIgE水平未下降。Li等(2021年)的荟萃分析显示,相较于对照组,PMBL治疗组患者的过敏性症状显著改善,Ig(IgA和IgG)、T淋巴细胞亚型(CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、Th1)和细胞因子(IFN- $\gamma$ 、IL-2和IL-12)的水平增加。令人遗憾的是,Roßberg等(2020年)的研究显示,出生后7个月内给予有特异性疾病风险的婴儿PMBL不能预防学龄期AR的发生。

## 五、总结与展望

非特异性免疫疗法为更加安全、经济、高效地治疗AR提供了可能,但是Omalizumab高昂的价格使得其应用被限制在中重度病例中,多数患者无法从中获益,抗IL-4/IL-13抗体和抗IL-5抗体治疗AR相关的临床研究数量较少,安全性与有效性证据不足,有待于更大样本量的临床试验提供循证医学支持。虽然近年来研究者们对益生菌和细菌溶解产物的作用机制了解逐渐加深,但是对这些制剂的具体成分与疗效的相关性所知甚少。未来需要更大规模的临床试验比较不同成分、剂量的益生菌和细菌溶解产物的临床疗效,以确定最佳的临床选择。相信在未来,AR这一难治性疾病会得到更加高效和安全的治疗。

## 参 考 文 献

- [1] 梁云生,刘钊. 特异性皮炎与2型炎症反应. 中华皮肤杂志, 2021, 54(1): 84-88.
- [2] 张建中. 2型炎症性皮肤病及治疗进展. 中华医学信息导报, 2021, 36(20): 23.
- [3] Muñoz-Bellido F J, Moreno E, Dávila I. Dupilumab: a review of present indications and off-label uses. J Investig Allergol Clin Immunol, 2022, 32(2): 97-115.
- [4] Yu C, Wang K, Cui X, et al. Clinical efficacy and safety of Omalizumab in the treatment of allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Am J Rhinol Allergy, 2020, 34(2): 196-208.
- [5] Zhang Y, Xi L, Gao Y, et al. Omalizumab is effective in the preseasonal treatment of seasonal allergic rhinitis. Clin Transl Allergy, 2022, 12(1): e12094.
- [6] 裴莹莹,徐博怀,胡德强,等. 变应性鼻炎皮下特异性免疫治疗研究进展. 新医学, 2017, 48(3): 148-152.
- [7] Bozek A, Kozłowska R, Misiólek M, et al. Omalizumab added to allergen immunotherapy increased the effect of therapy in patients with severe local allergic rhinitis. Hum Vaccin Immunother, 2022. Epub ahead of print.
- [8] Busse W W, Maspero J F, Lu Y, et al. Efficacy of Dupilumab on clinical outcomes in patients with asthma and perennial allergic rhinitis. Ann Allergy Asthma Immunol, 2020, 125(5): 565-576.
- [9] Nettis E, Patella V, Lombardo C, et al. Efficacy of Dupilumab in atopic comorbidities associated with moderate-to-severe adult atopic dermatitis. Allergy, 2020, 75(10): 2653-2661.
- [10] Corren J, Saini S S, Gagnon R, et al. Short-term subcutaneous allergy immunotherapy and Dupilumab are well tolerated in allergic rhinitis: a randomized trial. J Asthma Allergy, 2021, 14: 1045-1063.
- [11] Hoshino M, Akitsu K, Kubota K, et al. Efficacy of a house dust mite sublingual immunotherapy tablet as add-on Dupilumab in asthma with rhinitis. Allergol Int, 2022, 74(4): 490-497.
- [12] Eschenbacher W, Straesser M, Knoedler A, et al. Biologics for the treatment of allergic rhinitis, chronic rhinosinusitis, and nasal polyposis. Immunol Allergy Clin North Am, 2020, 40(4): 539-547.
- [13] Watts A M, West N P, Zhang P, et al. The gut microbiome of adults with allergic rhinitis is characterised by reduced diversity and an altered abundance of key microbial taxa compared to controls. Int Arch Allergy Immunol, 2021, 182(2): 94-105.
- [14] Torre E, Sola D, Caramaschi A, et al. A pilot study on clinical scores, immune cell modulation, and microbiota composition in allergic patients with rhinitis and asthma treated with a probiotic preparation. Int Arch Allergy Immunol, 2022, 183(2): 186-200.
- [15] Ahmed M, Billoo A G, Iqbal K. Efficacy of probiotic in perennial allergic rhinitis under five year children: a randomized controlled trial. Pak J Med Sci, 2019, 35(6): 1538-1543.
- [16] Yamashita M, Miyoshi M, Iwai M, et al. Lactobacillus helveticus SBT2171 alleviates perennial allergic rhinitis in Japanese adults by suppressing eosinophils: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Nutrients, 2020, 12(12): 3620.
- [17] Ried K, Travica N, Paye Y, et al. Effects of a probiotic formulation on seasonal allergic rhinitis in adults—a randomized double-blind placebo-controlled trial: the probiotics for hay fever trial. Front Nutr, 2022, 9: 887978.

(收稿日期: 2022-06-25)

(本文编辑: 杨江瑜)