

年度盘点—变态反应

2024年,变态反应学领域重要进展

● 郭贇 潘珍珍 李羚 陆美萍 金蕊 姚欣 程雷

变态反应学作为一门交叉学科,其研究领域覆盖了过敏性疾病遗传与环境因素的相互作用、发病机制的深入探索以及诊疗新技术的应用与发展。近年来,该领域的基础研究、临床研究及转化医学研究持续推进,各国学者每年在国际高水平期刊发表重要论著。本文对2024年在支气管哮喘(BA)、变应性鼻炎(AR)、特应性皮炎(AD)及食物过敏(FA)等方面的最新研究进展作一概述。

BA 的研究进展

生命早期肠道病毒组通过影响肠道菌群组成以及与TLR9等免疫受体的相互作用,调节早期免疫系统发育,参与BA等过敏性疾病的发生。母乳喂养不仅具有直接的免疫保护功能,亦可促进肠道和呼吸道微生物成熟,调控免疫平衡,激活特定的免疫通路,降低BA发病风险。

早期使用抗生素将导致微生物群破坏,减少吲哚-3-丙酸的产生,加剧成年后气道过敏性炎症。生命早期微生物群的研究为未来预防和治疗过敏性疾病提供了新的视角和可能的干预手段。

在免疫学机制方面,2型炎症在BA发病中占据主要地位。发表在《科学》的最新研究揭示Mef2d可通过抑制调节性内切酶,增强IL-33信号传导,促进ILC2和Th2细胞的分化,放大2型免疫反应。IL-2/STAT5信号和IL-10的自分泌与旁分泌作用在淋巴结的空间微环境中驱动Th2细胞的迁移及气道免疫反应。肥大细胞在前列腺素E₂(PGE₂)的驱动下产生可溶性ST2(IL-33受体),PGE₂缺乏或ST2表达缺失将加剧肺部2型炎症。

在哮喘病理状态下,过度的细胞挤压将损害气道的屏障功能,引发气道炎症和过量的黏液分泌。这些发现为未来的治疗提供了新的靶点及治疗

策略,靶向细胞挤压的机制可能为BA患者提供更为有效的长期控制方法。

全基因组关联研究(GWAS)则揭示了BA遗传易感性与环境因素相互作用的基因位点,如儿童哮喘NO₂暴露与B4GALT5、ADCY2、DLG2基因,烟草暴露与KLH1基因等。识别与BA相关的遗传变异,为实现基于个体遗传信息的精准医疗打下基础。

在治疗领域,吸入性糖皮质激素(ICS)阶梯疗法仍为BA治疗的基石,生物制剂的蓬勃发展为重度哮喘及特殊表型BA患者带来希望。

Benralizumab是一种针对IL-5受体的单克隆抗体,已被用于重度嗜酸性哮喘的治疗,能够减少ICS的用量,同时保持良好的病情控制。新型的超长效抗IL-5生物制剂Depemokimab也在III期临床试验中显示疗效,显著减少了严重BA的发生率,尤其对具有嗜酸性表型的BA患者疗效更佳。

另有研究发现,单次注射工程化的CAR-T细胞可显著缓解小鼠模型中的哮喘症状,并保持1年以上的疗效。这一疗法通过抑制Th2细胞的活性,减少过敏反应的发生,展现出比传统治疗更持久的效果,为长期控制BA提供了新的治疗途径,尤其对于ICS和生物制剂反应不佳的患者,具有重要的临床意义。

AR 的研究进展

在过敏进程中,AR通常被认为多发于2岁以后。一项对1050例12岁以下儿童的出生队列研究根据发病年龄和疾病自然进程特点,将其分成了5种表型,并发现早发性AR与病

毒/细菌感染防御反应相关,而晚发性AR与T细胞免疫反应相关。持续过敏的驱动需要免疫球蛋白E(IgE)的不断补充,从免疫库中清除产生IgE的长寿细胞可能根除过敏。

有研究发现,成人AR或FA患者中表达IgG、CD23和IL-4R α 的2型极化记忆B细胞(MBC2)是致病性、过敏原特异性IgE产生细胞的来源,进一步研究MBC2的表型变化有助于优化生物治疗和免疫治疗的方案。

在临床治疗方面,目前唯一可用于AR的对因疗法仍是过敏原特异性免疫治疗,其对AR患者的有效性和安全性已得到广泛证实,但对哮喘发作和预防恶化的研究尚少。

EfficAPSI真实世界研究发现,接受舌下免疫治疗(SLIT)的患者与使用常规药物治疗的AR患者相比,新发生哮喘事件的风险降低了36%,在年轻患者中降幅更大。非过敏状态或非过敏季节时,AR患者鼻黏膜转录组仍会受到干扰,而皮下免疫治疗

(SCIT)与度普利尤单抗联合应用能够同时抑制AR疾病特征基因和过敏原鼻激发的特征基因改变,这为今后基于易感基因的精准治疗策略提供了依据。

此外,对免疫治疗反应性的评估有助于为AR患者制定个性化的治疗方案。研究发现,血清特异性IgE/总IgE比值、滤泡调节性T细胞/2型滤泡辅助性T细胞比值以及未转换型记忆B细胞比例可以作为区分SCIT反应性的关键生物标志物。

在一项为期2年的随机双盲安慰剂对照试验中,草花粉SCIT可诱导局部过敏性鼻炎(LAR)患者血清阻断抗体IgA1、IgA2和IgG4水平显著增加,且与耐受过敏原鼻激发的过敏原浓度相关。

AD 的研究进展

母乳中高浓度的花生四烯酸可能参与特定的微生物代谢通路,通过影响婴儿肠道微生物群的组成,增加罹患AD的风险。生命早期暴露于皮肤的共生菌可通过分泌分子信号激活皮肤角质形成细胞和ILC2,在早期生命阶段“培训”免疫细胞,进而在后期推动过敏性皮肤炎症的发生。这些发现为AD的早期干预和治疗提供了新的思路。

ILC2的活化伴随整个过敏进程,皮肤微生物通过早期激活ILC2,依赖IL-18产生IL-5,促进过敏性炎症的发展。角质形成细胞衍生的胸腺基质淋巴细胞生成素(TSLP)与ILC2细胞的激活轴,在早期免疫调控中起关键作用,并在皮肤过敏性疾病的发生中被“劫持”。ILC2-树突状细胞(DC)轴在皮肤免疫中的作用表现出性别差

异,雄激素通过下调皮肤中的ILC2细胞数量,抑制男性个体的皮肤免疫反应。故基于性别差异的研究为开发性别特异性的治疗策略提供启示。

在治疗方面,轻度AD患者通常在基础治疗的基础上使用外用糖皮质激素(TCS)或钙调神经磷酸酶抑制剂(TCI),而生物制剂的应用为中重度AD患者症状的改善带来新希望。Nemolizumab单抗是一种IL-31受体拮抗剂,在临床试验中Nemolizumab联合TCS/TCI治疗显著提高了中重度AD患者皮肤状态评分(如IGA和EASI-75),并显著减轻瘙痒,改善患者睡眠质量。

另外,Bruton酪氨酸激酶抑制剂和抗细胞因子疗法等新兴药物正在改变治疗格局,将为难治性皮肤过敏性疾病患者提供更多治疗选择。

(下转第10版)