

“鼻病医肠”:新型纳米疫苗找到过敏治疗新路径

● 本报记者 张双虎

对过敏患者来说,每年春秋换季,鼻塞、瘙痒、头疼等问题就会如期而至,但常规抗过敏药只能短暂缓解,脱敏治疗漫长又难以坚持。

近日,国家纳米科学中心研究员聂广军、赵瑞芳团队联合首都医科大学教授陈汉清团队、北京大学第一医院教授刘俊秀团队,基于纳米递送技术,研制了一种口服纳米鼻炎疫苗,实现了过敏原递送、肠道菌群代谢调控以及肠-鼻免疫轴重塑的协同调节。相关成果发表于 *iMeta*。

“这篇文章8位作者中,有6位患有过敏性鼻炎。”赵瑞芳对记者说,身边很多人饱受过敏困扰,过敏性鼻炎或呼吸道相关过敏炎症已成为突出的公共卫生问题。

“逆向操作”:

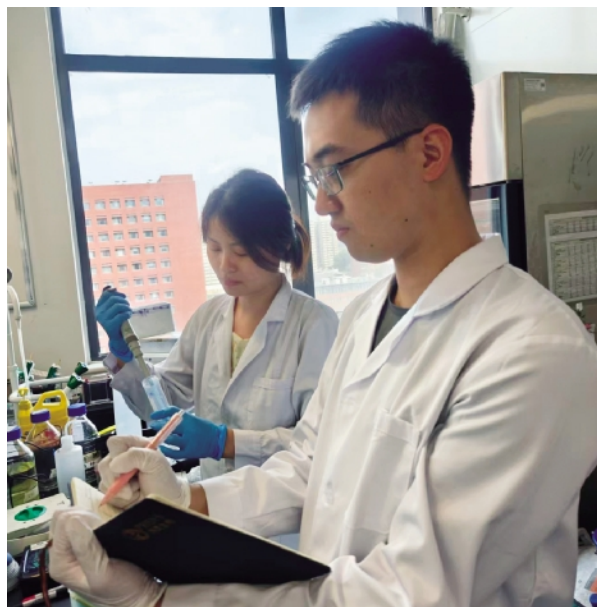
从抗癌治疗中发现过敏治疗路径

聂广军、赵瑞芳团队长期深耕纳米药物与肿瘤免疫治疗,利用纳米技术精准调控肿瘤微环境,精准调动、激活人体免疫细胞对抗肿瘤。在长期研究中,团队谙熟细胞免疫调控规律,积累了大量精准激活、抑制、重塑免疫细胞功能的纳米调控技术体系。

研究发现,在肿瘤微环境中,异常蓄积的代谢产物会营造局部免疫抑制状态、钝化免疫杀伤功能,也就是让免疫系统“安静下来”,从而躲避免疫系统的攻击。因此,肿瘤免疫治疗的核心逻辑是唤醒人体沉睡的免疫细胞,使其精准识别、清除肿瘤病灶。

和肿瘤免疫治疗的逻辑相反,过敏性鼻炎的核心问题是免疫系统过度激活,对无害的过敏原发起持续、过度的炎症攻击。这给科研人员带来了逆向创新灵感:既然纳米载体可以定向激活免疫细胞对抗肿瘤,能否通过改造载体精准训练免疫系统,让机体对花粉、尘螨等特定过敏原产生免疫耐受,不再盲目发起炎症攻击?

“过敏的本质,是免疫细胞被错误激活。”赵瑞芳解释说,“花粉、尘螨本身是无害的蛋白,却被免疫系统误判为危险物质,进而引发强烈的炎症反应。通过精准调控免疫系统,能增强免



论文作者覃裕婷(左)和王泽铭。

受访者供图

疫系统对特定过敏原的耐受性。”

但免疫耐受调控是把“双刃剑”。研究人员在调控免疫系统抑制过敏异常反应的同时,必须保障免疫系统正常防御病原、细菌的能力不被削弱。

“实际上,我们做的就是让免疫细胞去‘干正确的事儿’,从而维持身体的健康。”聂广军表示,“这需要精准训练免疫系统对特定过敏原的耐受性,并非盲目压制整个免疫系统的功能。”

“鼻病医肠”:

实验证实肠道免疫细胞“奔赴”鼻腔

研究过程中,团队发现,甲酸、丁酸等一些短链脂肪酸可安抚免疫细胞、维持机体稳态,有很好的抗炎效果。

研究人员调取美国 NHANES (美国国家健康与营养检查调查)数据库数据,对8092名成年人队列数据进行分析后发现,摄入足量膳食纤维,如蔬菜、水果、谷物等,有利于肠道健康,可整体改善过敏反应。虽然膳食纤维不能作为过敏性鼻炎的替代治疗,但数理统计分析确实发现两者有一定相关性——膳食纤维摄入不足人群,过敏性鼻炎患病风险明显上升。

进一步分析表明,膳食纤维是微生物的“口粮”,胃部无法吸收利用。膳食纤维经胃到达肠道后,肠道菌群会将其分解成乙酸、丙酸、丁酸等短链脂肪酸,然后才能被人体吸收利用。因此,人们猜想肠道与鼻腔之间,可能存在某种关联。

为验证猜想,研究人员利用携带绿色荧光蛋白的工程小鼠开展实验:通过紫外光局部照射小鼠肠道,肠道细胞荧光会不可逆地转为红色,这相当于给肠道免疫细胞打上专属标记。

“给小鼠口服纳米疫苗后,借助流式分选仪技术,我们在小鼠鼻黏膜中发现大量来自肠道的红色荧光细胞。”论文作者、国家纳米科学中心从事博士后研究的覃裕婷说,“这直观证明了肠道来源免疫细胞能沿‘肠-鼻轴’迁移至鼻腔。”

机制研究中,团队发现口服纳米疫苗能促进耐受性树突状细胞形成,并诱导产生两种调节性细胞——分泌型调节性B细胞和调节性T细胞。通过细胞示踪和免疫分析进一步证实,这些肠源调节性细胞可沿肠-鼻轴迁移至鼻黏膜,在局部建立抗原特异性免疫耐受。

“这揭示了肠道来源调节性免疫细胞参与跨器官免疫调控的新机制,同时揭示短链脂肪酸须结合细胞表面受体才能推动调节性免疫细胞增殖,完成跨器官迁徙。”陈汉清说。

疗效明显:

“红鼻头小鼠”4个月不复发

肠-鼻轴机制可通过血液、淋巴等体液循环,将短链脂肪酸运送到鼻腔,减轻鼻腔气道炎症。但直接口服短链脂肪酸会被胃部快速吸收,无法在肠道停留、持续发挥作用。

基于此,团队利用“可编程”膳食纤维纳米递送技术,搭建一体化纳米颗粒。它将疫苗带到肠道,经微生物分解产生小分子代谢物,缓慢释放内容物,同步完成过敏原递送与肠道耐受微环境塑造,弥补单纯食补、游离短链脂肪酸药效不足的缺陷。

这种纳米颗粒可按需调整其尺寸、

包裹过敏原种类,从而调控肠道滞留时间与特异性免疫效果。

“这种膳食纤维类似一个胶囊,既是疫苗载体,也是免疫调节物质。”赵瑞芳说,“而且它是模块化的平台,可更换内部包裹过敏原种类、调整其纳米尺寸,调控肠道滞留时间与免疫效果,实现个体化精准干预。”

研究人员构建过敏性鼻炎小鼠模型,模拟人类鼻炎发作全部特征,发现实验小鼠也会出现频繁打喷嚏、抓挠鼻部等行为。

“实验室诱发鼻炎后,小鼠鼻头肉眼可见通红,我们称它‘红鼻头小鼠’。”论文作者、国家纳米科学中心博士生王泽铭说,“红外热成像检测发现,小鼠鼻部温度显著升高,这和人鼻炎发作时鼻腔灼热、肿痛相似。”

对照实验发现,服用纳米疫苗的实验组小鼠,鼻头充血大幅消退,喷嚏频次锐减,鼻腔温度回归正常。组织病理检测显示,鼻黏膜水肿消退,诱发过敏的嗜酸性粒细胞浸润明显减少。

尤其值得注意的是,连续8天口服疫苗治疗结束后,间隔4个月再次用过敏原刺激,小鼠机体依旧维持稳定免疫耐受,过敏症状不会复发。

“小鼠通常寿命一到两年,4个月的保护效果相当于人类3至5年的健康获益。”赵瑞芳说,“结果非常乐观,但仅来自动物模型,不等同于人体效果。”

与主流脱敏疗法相比,这种口服纳米疫苗不但能重建抗原特异性免疫耐受,实现长效防护,还可修复受损鼻黏膜。利用天然膳食纤维载体,不但毒理风险远低于化学小分子药物,还能将递送载体和免疫调节剂合二为一,双重通路强化耐受效果。

“现阶段动物实验结果令人振奋,但目前仍处于临床前动物基础研究阶段,尚未开展大动物、非人灵长类安全性与药效试验,人体临床试验也暂未启动。”刘俊秀说,“因此,该研究成果离临床使用仍有一段距离。”

相关论文信息: <http://doi.org/10.1002/imt2.70158>