

刘益,沙爱龙. I型超敏反应新型诊断技术及免疫疗法研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(8): 116-122.

Liu Y, Sha AL. Research progress of new diagnostic technology and immunotherapy for type I hypersensitivity [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(8): 116-122.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2022.08.016

I型超敏反应新型诊断技术及免疫疗法研究进展

刘 益¹, 沙爱龙^{2*}

(1. 重庆三峡学院 生物与食品工程学院, 重庆 万州 404120; 2. 重庆三峡学院 教师教育学院, 重庆 万州 404120)

【摘要】 I型超敏反应为当代民众常发性疾病,其主要由IgE型抗体分子所介导,可引起一系列局部或全身性反应。为有效治疗I型超敏反应类疾病,开发新型诊断技术及免疫疗法便成为其重点研究方向。目前已发现的新型诊断技术主要有过敏原成分决定性诊断(CRD)、嗜酸性细胞阳离子蛋白(ECP)检测及嗜碱性粒细胞活化实验(BAT)等。同时,其免疫疗法(AIT)亦发展迅速,世界各地的科研工作者开发出了多种免疫新疗法与新技术,主要包括特异性与非特异性两大类。基于此,本文主要对I型超敏反应新型诊断技术及其免疫疗法的新进展做一概述,供相关研究者参考。

【关键词】 I型超敏反应; 新型诊断技术; 变应原检测; 免疫疗法

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2022) 08-0116-07

Research progress of new diagnostic technology and immunotherapy for type I hypersensitivity

LIU Yi¹, SHA Ailong^{2*}

(1. School of Biology and Food Engineering, Chongqing Three Gorges University, Wanzhou 404120, China.

2. School of Teacher Education, Chongqing Three Gorges University, Wanzhou 404120)

【Abstract】 Type I hypersensitivity is a common disease that is mainly mediated by IgE antibody molecules, resulting in a series of local or systemic reactions. To effectively treat type I hypersensitivity, the key research direction is the development of new diagnostic technologies and immunotherapies. The newly discovered diagnostic techniques include allergen component deterministic diagnosis, eosinophil cationic protein detection, and the basophil activation test. Immunotherapy has also developed rapidly, with researchers from around the world developing a variety of new specific and non-specific immunotherapies and technologies. This article summarizes the recent developments in type I hypersensitivity diagnosis technology and immunotherapy as a reference for future research.

【Keywords】 type I hypersensitivity; new diagnostic technology; allergen detection; immunotherapy

I型超敏反应是指已免疫的机体再次接触相同变应原刺激时发生的一种反应迅速、强烈、消退快且不遗留组织损伤的免疫反应,其主要由免疫球蛋白E(immunoglobulin E, IgE)抗体所介导,是临床

上常见的一类超敏反应^[1]。其变应原种类繁多,不同变应原检测方法不一致。通常情况下其反应会表现于皮肤粘膜系统,少数会表现为单一性呼吸或心血管系统,反应强烈时可累及全身多个系统,甚

[基金项目] 国家自然科学基金(31360635)。

[作者简介] 刘益(1999—),女,硕士研究生,研究方向:基础过敏反应学。E-mail:845260874@qq.com

[通信作者] 沙爱龙(1981—),男,副教授,硕士生导师,研究方向:基础过敏反应学。E-mail:lyshaailong@163.com

至危及生命。经对 I 型超敏反应发生及相应机制的充分认识,许多研究者开发了多种具有广阔前景的诊断技术及免疫疗法,现将其研究进展逐个做一概述。

1 I 型超敏反应新型诊断技术

传统过敏原粗提物检测尽管发展已较为成熟,但仍存在局限,其新型诊断技术发展迅速,以下做一简单阐述。

1.1 过敏原成分决定性诊断 (component resolved diagnosis, CRD)

CRD 不仅可较为准确的确定具体致敏性蛋白致敏程度如何,进一步为患者提供治疗依据;且检测出致敏性蛋白后,CRD 可以此作为脱敏治疗试剂,避免非致敏组分的干扰及副作用。Nilsson 等^[2]研究发现,运用 CRD 于花生过敏原检测较之传统方法准确性更高。而基于对猫过敏原组分 Feld1、Feld2 及 Feld4 对 70 名患者进行特异性免疫球蛋白 E (specific immunoglobulin E, sIgE) 检测与其粗提物检测发现粗提物检测 (皮肤点刺试验) 灵敏性依旧较高^[3]; Petersen 等^[4]运用 CRD 对牛奶致敏组分进行检测,也发现其依旧无法超越食物激发测验的准确性。即运用 CRD 于植物源及动物源过敏时,其存在较大差别,分析其原因,推测是动物源致敏组分一般混于唾液、毛皮屑及乳汁等物质中,组分提取时其纯度受到影响,进而造成与其他物质检测有区别。虽 CRD 较传统诊断法准确,但其敏感度不高、解读较困难,且部分食物组分的研究和检测评估尚不清晰,仍需进一步提高。

1.2 嗜酸性细胞阳离子蛋白 (eosinophil cationic protein, ECP) 检测

ECP 为嗜酸性粒细胞 (eosinophil, EOS) 活化后释放的 4 种强碱性颗粒蛋白之一,其作为 EOS 活性标记,已被广泛运用于多种超敏反应疾病诊断。通过对不同类型过敏性结膜炎患儿进行 ECP 表达研究,发现 ECP 表达与疾病严重程度呈正相关^[5]; 饶璐飞等^[6]测定哮喘患儿血清 ECP 水平,发现与正常对照组相比,哮喘患儿体内 ECP 表达水平更高。郑义辉等^[7]对特应性皮炎患者 ECP 水平进行检测,发现其 ECP 水平显著高于对照组,即综合大量研究表明,ECP 检测可成为检验大量过敏性疾病的有效方法,亦有可能成为检测过敏原存在的新型方法。但由于 EOS 在体外也可释放 ECP,因此体内 ECP 水

平检测准确度不高,且温度也会影响其释放,尚需进一步改进。

1.3 嗜碱性粒细胞活化实验 (basophil activation test, BAT)

BAT 主要检测受试者嗜碱性粒细胞表面 CD203c (cluster of differentiation 203c) 的表达情况,无过敏原刺激时 CD203c 表达低,接触过敏原刺激时其表达会快速升高。Caruso 等^[8]对墙草类过敏性鼻炎患者进行口服脱敏剂治疗后,发现 CD203c 表达水平明显降低。Itoh-Nagato 等^[9]对蛋清过敏患者进行 BAT 检测,发现其嗜碱性粒细胞 CD203c 表达水平上调。即诊断超敏反应发生可采用 BAT 进行,其通过 CD203c 表达水平高低可辨别患者过敏情况。目前 BAT 的临床研究较少,其标本的处理标准尚不统一,检测仪器较为昂贵,因此费用较高,有待进一步深入研究。

2 I 型超敏反应免疫疗法研究进展

I 型超敏反应免疫疗法已有 100 多年历史,可分为特异性及非特异性免疫治疗两种,特异性免疫疗法又称脱敏治疗,即先确定患者的变应原,后用标准变应原制备不同浓度制剂,以浓度由大到小的顺序反复与患者接触后采用适当剂量维持一段时间,使患者产生变应原耐受性,具有长期疗效及减缓过敏性疾病病程的潜力。非特异性免疫疗法侧重于减少 IgE 的生成及截断 IgE 与效应细胞表面的高亲和力受体结合,其过程较为缓慢,但应用范围亦较广。近几年来,临床上对于两种疗法研究颇有进展,出现了许多新型途径,大大增强了超敏反应治疗疗效。现将其阐述如下:

2.1 特异性免疫疗法 (specific immunotherapy, SIT)

特异性免疫疗法途径较多,临床疗效也较好。目前运用较多的有皮下特异性免疫治疗 (subcutaneous immunotherapy, SCIT) 及舌下特异性免疫治疗 (sublingual immunotherapy, SLIT), 出现了如经皮免疫治疗 (epicutaneous immunotherapy, EPIT)、口服免疫治疗 (oral immunotherapy, OIT)、淋巴结内免疫治疗 (intralymphatic immunotherapy, ILIT) 等新途径。

2.1.1 SCIT

即皮下定期注射过敏性变应原,逐步增加剂量,使患者机体产生免疫耐受作用。近年来,SCIT

疗效研究较多。段庆宁等^[10]对儿童螨 SCIT 进行研究,发现其可缓解患者临床症状、减少对对症治疗的用药;于青青等^[11]采用标准化屋尘螨变应原对屋尘螨阳性的局部变应性鼻炎患者进行 SCIT 治疗,3 年后发现患者症状得到明显改善。SCIT 治疗周期较长,皮下注射时痛感明显,会导致许多患者无法坚持完成治疗周期。但有研究报道,选择上臂三角肌下缘注射时痛觉较弱^[12]。因此,选择 SCIT 治疗时,可根据季节及患者具体情况选择注射部位以缓解注射痛感。但不论选择何处注射部位,发生红肿的概率均较大,SCIT 也主要发生此类不良反应。

2.1.2 SLIT

常用于过敏性哮喘、鼻炎等呼吸道过敏性疾病治疗,其将变应原提取物置于舌下吸收进而调节细胞免疫反应机制,逐步产生免疫耐受。覃美^[13]对儿童过敏性哮喘进行 SLIT 治疗,发现与传统吸入布地奈德气雾剂相比,患者舌下含服粉尘螨滴剂后,细胞中血清白细胞介素-4(IL-4)及 γ 干扰素(INF- γ)水平可得到显著改善,且患者不良反应也得到缓解。宋薇薇等^[14]对 62 例过敏性哮喘患儿进行 SLIT 对照治疗,结果显示,与对症性药物治疗组相比,患儿哮喘症状评分、用药评分进一步降低,肺功能亦显著改善。可见,相对于传统给药途径,SLIT 疗效更显著、安全,或可成为用于过敏性哮喘的主要疗法。王凡等^[15]对尘螨过敏的变应性鼻咽炎患儿进行药物联合舌下免疫及单用药物治疗,发现 1 个月内单用药物治疗疗效更佳,但随疗程完善,药物联合舌下免疫疗法疗效显著高于单用药物治疗。而导致患者发生过敏性鼻炎的变应原往往不止一种,周霓等^[16]对单一和多重致敏变应性鼻炎患者进行 SLIT 治疗,于 1 年后发现两者间相关因素评分并不显著,表明 SLIT 对两者均有疗效。但 SLIT 疗程目前尚无统一界定,且患者在进行 SLIT 治疗时依从性较低,这也是一个值得关注的问题。

2.1.3 OIT

食物过敏已成为世界第五大公共卫生问题,其临床表现明显,严重时危及生命^[17]。临床上主要用于食物超敏反应的治疗,其实质是患者增加过敏食物摄入量,逐渐对过敏性食物过敏原产生耐受性或最终无应答反应。OIT 于食物超敏反应疗效较为明显,但其风险亦较大。Goldberg 等^[18]用烘焙牛奶食品对 15 例 4 岁以上患者进行 OIT 治疗,仅有极少部分患者可提高耐受量,且仍有发生过敏风险的存

在。而用抗原修饰的酪蛋白作为脱敏剂对 13 例 4 岁以上患儿进行 OIT 治疗,最终大部分患儿耐受量均提高,且在剂量递增阶段未发生不良反应^[19]。分析其原因,推断可能是由于纳入患者数量过少、时间较短及低敏脱敏配方成分未一致等原因导致结果存在差异。同时,在鸡蛋超敏反应中,Sudo 等^[20]将鸡蛋烘焙为饼干对患者进行 24 个月 OIT 治疗,发现其可有效降低患者不良反应。因此,利于降低过敏物免疫原性这一措施或可有效减弱 OIT 不良反应。此外,Wood 等^[21]用 OIT 与奥马珠单抗(omalizumab,OMB)联合治疗 57 例牛奶过敏性患者,发现有 44 例患者在 2 年内对高剂量牛奶蛋白已产生脱敏。而利用低聚果糖辅助 OIT 进行治疗,发现在牛奶蛋白过敏的小鼠模型中,低聚果糖可降低由 OIT 治疗引起的急性不良反应,提高 OIT 治疗安全性^[22]。因此,为了降低 OIT 相关不良反应,提高其安全性,采用相关辅助性物质加以治疗或可成为一新途径。同时,OIT 不足之处也不容忽视,其无规范治疗方案,部分 OIT 治疗停止后疗效无法长期维持,且耐受性不强,尚需进一步改善。

2.1.4 ILIT

ILIT 近年来逐渐于临床上兴起,是直接将变应原注射到患者淋巴结内,可于短期内显著改善患者症状,因其操作简便,疼痛较轻,且所需药物剂量少、见效快、费用低、疗程短,成为近年来免疫治疗研究热点。梁璐^[23]对 81 例变应性鼻炎患儿进行 ILIT 治疗,与 62 例常规组治疗相比,ILIT 组 3 次注射后,发现患者症状评分及鼻结膜炎问卷评分相对于常规组治疗 8 周均有显著降低。Jutel 等^[24]对花粉症患者实施颈部淋巴结免疫治疗,发现 3 次治疗疗效与皮下治疗 3 年疗效相当;而孙楚东等^[25]对变应性鼻炎患者进行 SCIT 治疗与 ILIT 治疗的对比分析,发现 ILIT 与 SCIT 疗效相当,且 ILIT 安全性更高,治疗疗程更短;雍磊等^[26]对特应性皮炎患者进行腹股沟淋巴结内注射治疗,发现无全身不良反应,而皮下注射组发生不良反应的概率为 9.80%,且 ILIT 组患者依从性更高。即 ILIT 治疗已初步于临床各项过敏性疾病中展现其见效快、疗程短、安全性高及患者依从性较高等优势。总之,ILIT 较上述几类疗法均较优,但目前其长期疗效尚且未知,因此其应用前景尚需进一步探索。

2.1.5 EPIT

皮肤作为产生免疫耐受理想部位,其含有大量

抗原提呈细胞,临床上发现皮肤炎症与食物类过敏存在密切相关性^[27]。因此,可经 EPIT 免疫途径可显著提高治疗相关超敏反应的效果。Sampson 等^[28]对花生过敏性患者进行 EPIT 治疗,发现与对照组相比,其治疗效果可提高 25%。Agostinis 等^[29]对儿童季节性过敏性结膜炎研究发现,EPIT 治疗 12 周后患者症状明显改善,用药量减少,且未出现不良反应。即 EPIT 安全、耐受性好,且其属于无创型治疗,患者配合度较高,未来或可成为一种新型 SIT 模式。此外,EPIT 大多数实验研究均基于动物模型,人体研究较少,因此,虽少数人体研究尚无不良反应,但无法评估其长期性和有效性,所以需进一步挖掘其临床研究。

2.2 非特异免疫疗法

I 型超敏反应非特异性免疫疗法可分为单克隆抗 IgE 抗体治疗、FcεR I 靶向治疗及细胞因子调控剂。

2.2.1 单克隆抗 IgE 抗体治疗

作为介导 I 型超敏反应的免疫球蛋白 IgE,许多疾病的发生均与其密切相关,I 型超敏反应可采用单克隆抗 IgE 抗体进行治疗,如 OMB 已用于治疗哮喘。有研究表明,运用 OMB 可明显降低哮喘患者血液中嗜酸性粒细胞计数比^[30],Pilon 等^[31]对 12 例中、重度哮喘患者进行 OMB 按高低剂量给药,未发现任何不良反应,且患者血清 IgE 水平均下降。表明 OMB 可能成为过敏性哮喘治疗的有效药物。但目前国内研究样本量及临床数据较少,疗效短,适用人群尚不明确,因此尚需进一步研究。

2.2.2 FcεR I 靶向治疗

IgE 与效应细胞 FcεR I 受体结合是发生 I 型超敏反应第一阶段,Suchiva 等^[32]构建表达了人源化抗人 FcεR I α 单抗 Fabs 片段,且靶向破坏 FcεR I α 使小鼠缺乏该片段,发现小鼠具有了抵抗过敏性疾病的能力。由此得知阻碍 FcεR I 受体与 IgE 结合可能会成为治疗 I 型超敏反应的新方向。但目前构建的治疗片段较少,靶向性不高,尚需更多临床研究。

2.2.3 细胞因子调控剂

参与 I 型超敏反应的细胞因子较多,如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor-α, TNF-α)、IL-4 等^[33]。梅淑芬等^[34]研究表明,哮喘急性发作者的血清中 TNF-α 浓度显著升高,与其病情严重程度呈正相关。亦有研究发现,对高 TNF-α 患者进行抗

TNF-α 治疗,其症状得到显著改善,气道反应性亦降低^[35]。因此,TNF-α 或可作为衡量患者病情重要指标之一,对患者进行抗 TNF-α 治疗或可成为一种有效的非特异性免疫疗法。IL-4 的产生可使 B 淋巴细胞进一步活化,且使 IgE 生成增多,研究发现,过敏性哮喘患者血清中 IL-4 水平越高,其 IgE 含量也越多^[36]。另有研究发现,使用抗 IL-4 单抗后,患者体内 IgE 生成减少^[37]。即 IL-4 的水平与 IgE 生成呈正相关,治疗超敏性疾病时可从降低 IL-4 水平入手,或许会取得新疗效。此外,可参与治疗的细胞因子虽较多,但许多过敏性疾病也较为复杂,相关反应过程中存在多靶点的情况,所以使用相应细胞因子作为衡量及治疗指标时,其临床效果及安全性仍需进一步研究。

2.3 新型免疫疗法

上述免疫疗法虽已初具规模,但其临床疗效亦存在一定缺陷,因此,探索免疫新疗法和开发传统变应原特异性免疫疗法 (allergen-specific immunotherapy, AIT) 新技术便成为增强其疗效主要策略。免疫新疗法及新技术可分为固有免疫应答调控、适应性免疫应答调控两类。

2.3.1 固有免疫应答调控疗法及技术

固有免疫应答调控治疗方法主要是以一类模式识别受体——Toll 样受体 (toll-likereceptor, TLR) 作为免疫治疗新靶点进行,其大致可分为 TLR 激动剂、TLR 负调节因子、mRNA 所介导的 TLR 基因补充治疗 3 类。

(1) TLR 激动剂

TLR 激动剂有 TLR2、TLR3、TLR4、TLR5、TLR7 等多种类型,其中 TLR5 激动剂广泛存在于嗜中性粒细胞、巨噬细胞、淋巴细胞等各种细胞上,推断其可能为固有免疫应答调控主要靶点。有研究利用新型抗体 TSP-2 (一种针对 TLR2 胞外结构域表位的新型抗体) 对卵清蛋白 (ovalbumin, OVA) 诱导性小鼠哮喘模型进行研究,发现其可明显减轻此模型肺部炎症,减缓哮喘症状^[38]。而 Ellis 等^[39]使用 TLR7 激动剂于 42 名变应性鼻炎患者进行治疗,发现患者耐受性提高,鼻炎症状减轻,且其部分标志过敏性水平亦得到降低。因此,TLR 激动剂种类的多样性为其在固有免疫应答调控疗法中提供了优势,开发多种 TLR 激动剂辅助超敏反应治疗或可成为一种新型途径。但不同 TLR 激动剂参与相应过敏性疾病作用机制不同,会受到外界因素及激活信

号类型干扰,因此,需根据不同过敏性疾病选择最佳激动剂进行治疗。

(2) TLR 负调节因子

TLR 负调节因子在细胞中存在多种,当野生型小鼠与 OVA 接触时,发现小鼠肺内白介素 1 受体相关激酶 M(interleukin-1 receptor-associated kinase M, IRAK-M)表达显著增强,而将 IRAK-M 基因敲除后,小鼠气道反应进一步增强^[40]。IL-6 为接触过敏原后参与气道炎性过程一重要细胞因子,而经王一鹏等^[41]研究发现,经 CpG 寡核苷酸刺激后的 IRAK-M 小鼠较野生型 B6 小鼠体内 IL-6 的表达水平更高。未来或可通过调节 IRAK-M 的表达进而控制过敏性哮喘患者气道性反应。但目前对于 TLR 负调节因子的作用机制尚不明确,临床实验也较少,且其横向及纵向作用均不同,需进一步探索以提供更多治疗新方向。

(3) mRNA 所介导的 TLR 基因补充治疗

包括 TLR1/2 mRNA 或 TLR2/6 mRNA 治疗等,其均可减轻气道炎症,对过敏性哮喘、鼻炎等均具有治疗作用。通过对过敏性哮喘小鼠模型的研究,Moreira 等^[42]发现激活 TLR6 可对小鼠内 IL-23 及 Th17 产生显著影响。而将 TLR1、TLR2 及 TLR6mRNA 进行化学修饰后联合运用于尘螨诱导小鼠哮喘模型基因转移,再次进行诱导时,发现小鼠肺功能得到改善,气道炎症明显减轻^[43]。但目前此类疗法尚无临床应用,仅于上述相应模型中展示其功效,未来或许可从相应基因入手对过敏性疾病做出相应治疗,并诊断其治疗有效性。

2.3.2 适应性免疫应答调控疗法及技术

适应性免疫应答调控疗法可分为抗 IgE 单克隆抗体治疗、新型过敏原疫苗及 T 细胞表位肽免疫治疗等。

(1) 抗 IgE 单克隆抗体治疗

抗 IgE 单克隆抗体如上述提及的 OMB,常被用于治疗哮喘。MacGinnitie 等^[44]对接受 OIT 的花生过敏性患者加入 OMB 进行联合治疗,发现患者于第八周内便可快速脱敏,其速度较单纯 OIT 治疗提升较大。Pelaia 等^[45]对 15 例重症患者附加 OMB 进行治疗,发现患者哮喘发作率及控制评分均降低。而通过一项回顾性研究,于 157 名重症哮喘患者应用 OMB 后,其症状得到了良好控制,且其生活质量、肺功能均得到提升^[46]。因此,OMB 与其他疗法联合使用可缩短治疗时间,提升治疗效率,可望在临床

上发挥重要作用,但其也不可避免的拥有潜在副作用,费用也较高,而新型抗体较少,临床数据较为缺乏,仍需进一步研究。

(2) 新型过敏原疫苗

为了减少患者痛苦,提高治疗效率,新型过敏原疫苗成为近年来研究新趋势,其可分为重组过敏原疫苗、T 细胞表位肽类疫苗、B 细胞表位肽类疫苗、修饰的过敏原疫苗及过敏原 DNA/RNA 疫苗等。部分新型过敏原疫苗已在临床实验中初显疗效,对 BM32(一种重组 B 细胞表位疫苗)进行对照研究,发现经诱导后的患者未产生变应原 sIgE,且变应原诱导的嗜碱性细胞活化亦下降^[47]。Su 等^[48]基于一种新型日本红杉花粉设计了一种溶酶体相关膜蛋白新型 DNA 疫苗,于小鼠模型进行新型 DNA 疫苗治疗研究,发现相应免疫应答反应均会产生,且经进一步研究后,发现在反复暴露变应原的情况下,受试者的 IgE 含量依旧保持在低水平,且对红杉花粉敏感者及非敏感者接种后进行长期观察,发现其均可对此种新型 DNA 疫苗产生耐受。由此得知新型过敏原疫苗种类多样,且患者耐受性良好,但因其还未广泛推广治疗,其不良反应尚不明确,且疫苗种类较少,有待进一步研究。

(3) T 细胞表位肽免疫治疗

由于某些变应原有多个 T 细胞表位肽,且不同表位肽可能会出现相互交叉反应,利用 T 细胞表位肽免疫治疗可降低其识别同一表位肽产生不良反应的几率。有研究将热带五爪螨主要抗原成分于 BLOt5 质粒 DNA 免疫 C57BL/6 小鼠进行相应编码,后获得骨髓来源树突细胞(bone marrow-derived dendritic cells, BMDC),随后对 BMDC 致敏 C57BL/6 小鼠进行两种 BLOt5 表位肽鼻内刺激,发现存在两个限制性表位均被 BLOt5 特异性 CD4⁺T 细胞识别,而进一步将这些合成肽于过敏性气道小鼠模型中进行真皮内注射,发现其可抑制由过敏原引起的气道炎症反应^[49]。李朝品等^[50]对屋尘螨变应原致敏的过敏性哮喘小鼠模型进行合成肽特异性免疫治疗,发现其可有效改善小鼠变态反应性气道及肺部炎症。基于此,新的免疫治疗可从确定相应变应原 T 细胞表位肽,找准相应限制性表位出发。但寻找准确限制性细胞表位所需技术较高,某些交叉反应又较为复杂,尚需进一步完善。

3 小结

I 型超敏反应发生概率较高,虽传统免疫疗法

已较为成熟,但亦存在如会发生局部或全身不良反应、治疗周期长、费用高及患者依从性低等情况,因此,上述新型诊断及治疗方法或可使 I 型超敏反应患者提供更佳选择。但 I 型超敏反应的发生伴随着机体一系列复杂免疫调控,许多免疫疗法调节机制亦尚不明确,因此,可在使用传统有效免疫疗法基础上进一步探索新疗法,并对新型疗法的有效性和安全性进行长期探索与分析,致力于达到临床最优疗效。

参考文献:

- [1] 李恩灿, 范潇予, 林琳, 等. 5-羟甲基糠醛及其二聚体 OMBF 引发 I 型超敏反应毒性评价与机制初探 [J]. 中国比较医学杂志, 2020, 30(2): 1-8.
- [2] Nilsson C, Berthold M, Mascialino B, et al. Accuracy of component-resolved diagnostics in peanut allergy: Systematic literature review and meta-analysis (Article) [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2020, 31(3): 303-314.
- [3] Eder K, Becker S, San Nicoló M, et al. Usefulness of component resolved analysis of cat allergy in routine clinical practice [J]. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2016, 12(1): 58-65.
- [4] Petersen TH, Mortz CG, Bindslev-Jensen C, et al. Cow's milk allergic children—Can component-resolved diagnostics predict duration and severity? [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2018, 29(2): 194-199.
- [5] 江灵. 不同类型过敏性结膜炎患儿 TSLP、TGF- β 1 及 ECP 表达及临床意义 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020, 12(12): 1639-1642, 1647.
- [6] 饶璐飞, 朱晓萍, 李波, 等. 哮喘患儿血清 ECP 和 TIgE 水平测定及意义 [J]. 贵州医科大学学报, 2017, 42(8): 957-959.
- [7] 郑义辉, 欧阳小容, 陈广源. 特应性皮炎患者血清中嗜酸性粒细胞阳离子蛋白与 IgE 的检测意义 [J]. 牡丹江医学院学报, 2016, 37(5): 56-58.
- [8] Caruso M, Cibella F, Emma R, et al. Basophil biomarkers as useful predictors for sublingual immunotherapy in allergic rhinitis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 60: 50-58.
- [9] Itoh-Nagato N, Inoue Y, Nagao M, et al. Desensitization to a whole egg by rush oral immunotherapy improves the quality of life of guardians: A multicenter, randomized, parallel-group delayed-start design study [J]. *Allergol Int*, 2018, 67(2): 209-216.
- [10] 段庆宁, 严敏, 刘峰, 等. 儿童螨皮下特异性免疫治疗临床疗效的回顾性研究 [J]. 四川大学学报(医学版), 2021, 52(5): 849-854.
- [11] 于青青, 唐隽, 王跃建, 等. 局部变应性鼻炎屋尘螨皮下特异性免疫治疗的临床研究 [J]. 中国医药科学, 2020, 10(12): 227-231.
- [12] 王晓龙, 胡林涛, 张思, 等. 皮下特异性免疫治疗两种注射部位比较 [J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2019, 13(3): 205-208.
- [13] 覃美. 舌下特异性免疫治疗儿童过敏性哮喘的临床效果观察 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(1): 90-91.
- [14] 宋薇薇, 谢华, 柴若楠, 等. 变应原特异性舌下含服免疫治疗儿童过敏性哮喘的疗效及安全性评估 [J]. 吉林医学, 2015, 36(16): 3491-3493.
- [15] 王凡, 杨洁, 张欧, 等. 舌下免疫治疗尘螨过敏儿童变应性鼻咽炎的临床疗效 [J]. 中国实用医药, 2020, 15(25): 148-150.
- [16] 周霓, 林琳, 李玲波, 等. 舌下特异性免疫治疗单一和多重致敏变应性鼻炎 [J]. 吉林医学, 2017, 38(1): 91-93.
- [17] 王峥, 李秀敏, 苗晋鑫. 食物过敏小鼠模型研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2020, 28(4): 570-577.
- [18] Goldberg MR, Nachshon L, Appel MY, et al. Efficacy of baked milk oral immunotherapy in baked milk-reactive allergic patients [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 136(6): 1601-1606.
- [19] Kawamoto N, Kaneko H, Kawamoto M, et al. Oral immunotherapy with antigenicity-modified casein induces desensitization in cow's milk allergy [J]. *Allergy*, 2020, 75(1): 197-200.
- [20] Sudo K, Taniuchi S, Takahashi M, et al. Home-based oral immunotherapy (OIT) with an intermittent loading protocol in children unlikely to outgrow egg allergy [J]. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2014, 10(1): 11.
- [21] Wood RA, Kim JS, Lindblad R, et al. A randomized, doubleblind, placebo-controlled study of omalizumab combined with oral immunotherapy for the treatment of cow's milk allergy [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 137(4): 1103-1110.
- [22] 冯燕, 黄瑛. 儿童牛奶蛋白过敏的口服免疫治疗 [J]. 临床儿科杂志, 2020, 38(9): 716-720.
- [23] 梁璐. 儿童变应性鼻炎免疫治疗与药物治疗的对比分析 [J]. 临床研究, 2020, 28(4): 70-71.
- [24] Jutel M, Agache I, Bonini S, et al. International consensus on allergy immunotherapy [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 136(4): 556-568.
- [25] 孙楚东, 郝钧, 肖蒙, 等. B 超引导下淋巴管内注射免疫治疗变应性鼻炎的初步探讨 [J]. 标记免疫分析与临床, 2021, 28(9): 1457-1463.
- [26] 雍磊, 高春芳, 程相铎, 等. 淋巴免疫治疗成人特应性皮炎临床疗效及安全性 [J]. 中华皮肤科杂志, 2015, 48(1): 19-23.
- [27] 费巧玲, 齐睿娟, 张小雨, 等. 经皮致敏小鼠肠道过敏模型的建立与评价 [J]. 中国实验动物学报, 2019, 27(5): 619-625.
- [28] Sampson HA, Shreffler WG, Yang WH, et al. Effect of varying doses of epicutaneous immunotherapy vs placebo on reaction to peanut protein exposure among patients with peanut sensitivity: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2017, 318(18): 1798-1809.
- [29] Agostinis F, Forti S, Di Bernardino F. Grass transcutaneous immunotherapy in children with seasonal rhinoconjunctivitis [J]. *Allergy*, 2010, 65(3): 410-411.

- [30] Minami D, Kayatani H, Sato K, et al. Effectiveness of benralizumab for allergic and eosinophilic predominant asthma following negative initial results with omalizumab [J]. *Respirol Case Rep*, 2018, 7(1): e00388.
- [31] Pilon D, Kavati A, Ortiz B, et al. Asthma control, lung function, symptoms, and corticosteroid sparing after omalizumab initiation in patients with allergic asthma [J]. *Allergy Asthma Proc*, 2018, 39(2): 127-135.
- [32] Suchiva P, Takai T, Kamijo S, et al. Inhibition of both cyclooxygenase-1 and-2 promotes epicutaneous Th2 and Th17 sensitization and allergic airway inflammation on subsequent airway exposure to protease allergen in mice [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2021, 182(9): 788-799.
- [33] 刘海涛, 罗庆, 范立, 等. 细胞因子信号转导负调控蛋白 2 在变应性鼻炎中的表达及临床意义 [J]. *中国医药导报*, 2019, 16(33): 19-22, 182.
- [34] 梅淑芬, 金海丽, 詹璐, 等. 哮喘儿童急性发作期外周血细胞因子 IL-10、IL-12、TNF- α 、TGF- β 水平分析 [J]. *浙江临床医学*, 2020, 22(12): 1742-1744.
- [35] 邹小青, 张秀峰. 重症哮喘的靶向治疗进展 [J]. *中南医学科学杂志*, 2020, 48(1): 109-112.
- [36] Patel SS, Casale TB, Cardet JC. Biological therapies for eosinophilic asthma [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2018, 18(7): 747-754.
- [37] 陈园贵, 刘洪香, 王莹. 哮喘患儿血清 IL-4、TGF- β 1 的水平与其气道高反应性的相关性 [J]. *当代医药论丛*, 2021, 19(17): 156-157.
- [38] Li K, Huang EP, Su J. Therapeutic role for TSP-2 antibody in a murine asthma model [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2018, 175(3): 160-170.
- [39] Ellis AK, Tsitoura DC, Quint D. Safety and pharmacodynamics of intranasal GSK2245035, a TLR7 agonist for allergic rhinitis: A randomized trial [J]. *Clin Exp Allergy*, 2017, 47(9): 1193-1203.
- [40] Zhang MQ, Chen W, Zhou WX, et al. Critical role of IRAK-M in regulating antigen-induced airway inflammation [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2017, 57(5): 547-559.
- [41] 王一鹏, 闫惠平, 温蒞. IRAK-M 在 TLR9 信号通路诱导小鼠肝组织淋巴细胞浸润中的作用 [J]. *北京医学*, 2012, 34(6): 445-448.
- [42] Moreira AP, Cavassani KA, Ismailoglu UB, et al. The protective role of TLR6 in a mouse model of asthma is mediated by IL-23 and IL-17A [J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(11): 4420-4432.
- [43] Zeyer F, Mothes B, Will C, et al. mRNA-mediated gene supplementation of toll-like receptors as treatment strategy for asthma *in vivo* [J]. *PLoS One*, 2016, 11(4): e0154001.
- [44] MacGinnitie AJ, Rachid R, Gragg H, et al. Omalizumab facilitates rapid oral desensitization for peanut allergy [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 139(3): 873-881.
- [45] Pelaia C, Calabrese C, Barbuto S, et al. Omalizumab lowers asthma exacerbations, oral corticosteroid intake and blood eosinophils: Results of a 5-YEAR single-centre observational study [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2019, 54: 25-30.
- [46] Frix AN, Schleich F, Paulus V, et al. Effectiveness of omalizumab on patient reported outcomes, lung function, and inflammatory markers in severe allergic asthma [J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 179: 113944.
- [47] Zieglmayer P, Focke-Tejkl M, Schmutz R, et al. Mechanisms safety and efficacy of a B cell epitope-based vaccine for immunotherapy of grass pollen allergy [J]. *EBioMedicine*, 2016, 11: 43-57.
- [48] Su Y, Connolly M, Marketon A, et al. CryJ-LAMP DNA vaccines for japanese red cedar allergy induce robust Th1-type immune responses in murine model [J]. *J Immunol Res*, 2016, 2016: 4857869.
- [49] Wong KH, Zhou Q, Prabhu N, et al. Blomia tropicalis allergen 5 (Blot 5) T-cell epitopes and their ability to suppress the allergic immune response [J]. *Immunology*, 2017, 152(2): 344-355.
- [50] 李朝品, 赵蓓蓓, 湛孝东. 屋尘螨 1 类变应原 T 细胞表位融合肽对过敏性哮喘小鼠的免疫治疗效果 [J]. *中国寄生虫学与寄生虫病杂志*, 2016, 34(3): 214-219.

[收稿日期]2021-12-30