

变应性鼻炎与变应性结膜炎的相关性进展研究

范隽^{1,2}, 胡文婷¹, 逢明杰¹

(1. 青岛市市立医院耳鼻喉科, 山东 青岛 266011; 2. 潍坊医学院, 山东 潍坊 261000)

摘要:变应性鼻炎与变应性结膜炎均是由外源性抗原引起的免疫性疾病,具有变应性体质的病人与超敏原初次接触后,会使病人处于致敏状态,当再次接触该超敏原时,病人机体便会产生某些蛋白质因子以及细胞因子,促使变应性疾病的发生发展。临床上常见变应性鼻炎病人除鼻塞、喷嚏及清水样鼻涕等典型症状以外,还伴随着变应性结膜炎的症状,例如眼红、眼痒、迎风流泪及水样分泌物等症状。目前国内外专家在多个层面上分别对变应性鼻炎及变应性结膜炎的病因、发生机制以及治疗进行了一定的研究。该研究主要从两者的相关性方面进行概述,希望对临床研究及综合治疗变应性疾病具有指导意义。

关键词:变应性鼻炎;变应性结膜炎;细胞因子;T细胞

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.06.004

The correlation research progress of allergic rhinitis and allergic conjunctivitis

FAN Jun^{1,2}, HU Wenting¹, PANG Mingjie¹

(1. Department of Otolaryngology, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao, Shandong 266011, China;

2. Weifang Medical University, Weifang, Shandong 261000, China)

Abstract: Allergic rhinitis and allergic conjunctivitis is autoimmune disease caused by exogenous antigens. With allergic constitution, the patient would in a state of sensitization when contacted with allergic original at first time. When contacted the allergic original again, it can make the body produce some protein and cytokines, prompting the occurrence of allergic disease development. Clinically, we contact with the patients of common allergic rhinitis have the symptom such as nasal congestion, sneezing and watery stuff, accompanied with allergic conjunctivitis symptoms such as jealous, eye itch, tears and water discharge in the breeze. At present, the etiology and treatment of allergic rhinitis and conjunctivitis have been studied from some aspects. This article reviews relationship of allergic rhinitis and allergic conjunctivitis which would contribute to new research progress of clinical comprehensive treatment of allergic disease.

Key words: Allergic rhinitis; Allergic conjunctivitis; Cytokines; T cells

变应性疾病在临床上是一种综合征候群,如变应性鼻炎、变应性结膜炎、哮喘等,根据它们的发病部位、症状以及体征进行命名,从属于变应性疾病,其作用机制密切相关,症状之间也有密不可分的联系。变应性鼻炎和哮喘分别属于上呼吸道与下呼吸道疾病,目前,变应性鼻炎和哮喘发病的相关性已得到深入研究,但对变应性鼻炎与变应性结膜炎发病机制及治疗的相关性研究报道较少。在临床中,变应性结膜炎病人初诊并不是在耳鼻喉科,而是眼科,当眼科局部治疗效果不佳时,才会邀请耳鼻喉科医生会诊,并进行经前鼻镜或鼻内镜检查,可发现多数病人鼻腔黏膜改变。此外,变应性结膜炎病人症状不明显且无需治疗,也是此病未得到足

够重视的原因之一。变应性鼻炎的病人不仅具有鼻塞、喷嚏及清水样鼻涕等鼻部症状,而且还伴有眼痒、眼红、迎风流泪等变应性结膜炎的症状。这是由于过敏原在激发变应性鼻炎的同时也可诱发变应性结膜炎。故本研究主要从两者的流行病学及发生机制相关性方面进行综述。

1 流行病学研究

最近10年来,变应性鼻炎发病率呈明显上升趋势,尤其以工业发达的国家最为显著。随着我国经济的飞速发展、工业化进程不断加速、居民生活方式的改变及环境污染加重,我国居民变应性疾病的发病率近年来也有显著上升。2005—2011年间过敏性鼻炎全国流行病学调查表明,我国过敏性鼻炎的患病率在6年间从11.1%上升到17.6%,患病率明显上升^[1]。变应性鼻炎是一个多学科疾病,是跨越在变态反应学科和鼻科学之间的疾病,它不仅

基金项目:青岛市科技局项目[2012-1-3-1-(11)-nsh]

通信作者:逢明杰,男,副主任医师,硕士生导师,研究方向:鼻科疾病及鼻眼相关疾病研究,E-mail:pangmingjie@sina.com

是常见的鼻科学疾病,也是最为常见的变态反应性疾病。变应性鼻炎可诱发或并发支气管哮喘、鼻-鼻窦炎伴或不伴鼻息肉、中耳炎及变应性结膜炎等相关呼吸道及眼耳鼻喉科疾病,就变应性结膜炎这一疾病而言,在世界范围内约有 20% 的人曾患过,在美国,约有 50% 的人一生中至少出现过一次变应性反应,其中 30% 的人出现过眼结膜过敏症状^[2-3]。近 10 年来变应性鼻炎发病率呈明显上升趋势,全球约 10% ~ 25% 的人患有此类变应性疾病,尤以工业发达国家最为显著。有调查显示,成人变应性鼻炎患病率为 10% ~ 30%, 少年儿童约为 10% ~ 46%。其中我国居民变应性疾病发病率近年来也有显著增加趋势,家族中曾有过过敏性疾病病史成员的病人,其变应性鼻炎或者结膜炎的患病率也会增加^[4]。

变应性鼻炎和变应性结膜炎通常联合发病,也会伴发其他变应性疾病,变应性疾病在某些病理生理及免疫方面具有一定相关性。周樱等^[5]的研究显示变应性鼻炎伴变应性结膜炎的联合发病率在 20% 左右,另有任华丽等^[6]的研究显示变应性鼻炎伴呼吸系统过敏症状如哮喘发病率为 19.7%, 而伴眼痒、流泪等变应性结膜炎发病率为 20.6%, 远高于普通人群;在非变应性鼻炎病人人群中,支气管哮喘患病率为 2.9%。变应性结膜炎伴发哮喘与变应性鼻炎相似,结果均显示两者在流行病学意义上是相似的^[7]。

2 病因学研究

2.1 解剖生理学

眼与鼻在解剖位置的关联性体现在眼、鼻部位相近,通过鼻泪管相通,鼻泪管与骨膜贴合,其上端在内眦水平以上移行为泪囊;其下行与鼻外侧壁黏膜深面,于下鼻道外侧前壁开口。

鼻腔各处均由呼吸区黏膜覆盖,该区黏膜属复层或假复层纤毛柱状上皮,其纤毛的运动主要由前向后朝鼻咽部。黏膜内含有丰富的浆液腺、黏液腺和杯状细胞,能产生大量分泌物,使黏膜表面附有一层随纤毛运动不断向后移动的黏液毯。黏膜内有丰富的静脉丛,构成海绵状血管组织,具有灵活的舒缩性,能迅速改变其充血状态,调节空气温度与湿度^[8]。而眼结膜为一层富有血管的薄而透明的黏膜,覆盖于眼睑的内面和巩膜的表面,根据结膜分布部位的不同,可将结膜分为睑结膜和球结膜。睑结膜覆盖于眼睑的内面;球结膜覆盖在眼球巩膜的表面,前端附着于角膜巩膜缘,两者在眼球

的后部相互延续形成结膜穹隆,分别为结膜上、下穹隆。结膜具有丰富的血管和神经末梢,含有少量黏液腺,黏液腺分泌黏液以滋润眼球。综上所述,鼻腔与眼部在解剖结构上管腔相通、黏膜连续;在生理功能上,均可以调节腔内湿度,维护腔内环境的稳定,因此,鼻与眼的解剖关系相当密切。

2.2 免疫病理学

变态反应性疾病根据过敏原进入途径的不同可以分为吸入性、食入性、接触性。变应性鼻炎属于吸入性变态反应性疾病,变应性结膜炎在吸入或接触过敏原时均有可能出现变态反应。根据超敏反应发生的机制和临床特点,可将其分为四类:(1) I 型变态反应性疾病,即血清免疫球蛋白 E(IgE)介导的超敏反应引起的疾病;(2) II 型变态反应性疾病,即细胞溶解型或细胞毒型变态反应性疾病;(3) III 型变态反应性疾病,即免疫复合物型变态反应性疾病;(4) IV 型变态反应性疾病,即由迟发型超敏反应引起的疾病。目前有研究结果显示,变应性鼻炎与变应性结膜炎有着相似的免疫病理学基础,这体现在眼结膜和鼻黏膜的过敏反应在一定程度上相互影响^[9],两者均为过敏反应常发生的器官或组织,这些反应多数是 IgE 介导的 I 型超敏反应。

检测上下呼吸道是否为变态性反应最常用的指标是嗜酸性粒细胞,但因嗜酸性粒细胞位于黏膜深层,故其在黏膜刮片中检出率不高,尽管如此,仍可以证实变应性结膜炎和变应性鼻炎具有相同的炎性过程。唐凤翔^[10]的研究也表明:特异性免疫疗法能明显改善过敏性鼻炎病人的临床症状。治疗其中一种变应性疾病,均可对其并发的变应性疾病症状有改善作用。治疗变应性疾病不是局部治疗,而应该是整体的系统治疗。因此,对于变应性鼻炎的及时治疗对于防治变应性结膜炎并改善其眼部症状具有积极的作用。

2.3 其他诱因

鼻黏膜与眼结膜均为直接暴露在空气中,与外界环境接触密切的黏膜层。有报道称:变应性鼻炎及变应性结膜炎等疾病的发病率在发达国家与发展中国家无明显差异,但呈显著增加趋势^[11],特别是我国近年来由于重工业、建筑业的大力发展,影响因素增多,变应性疾病的发病率迅速上升^[12],受污染的大气中含有多种过敏原,易诱发机体的过敏反应^[13]。有研究表明:二氧化硫(SO₂)是致病的高危因素,空气中 SO₂ 的浓度与过敏性鼻炎的患病率呈正相关。作为煤炭和石油消耗后的产物,SO₂ 可增加人体呼吸道黏膜的通透性,使变

应原更易诱发机体变应性反应^[14],这说明环境污染能够增加变应性疾病的患病风险。此外,接触花粉及动物皮毛也是过敏性疾病的重大影响因素之一^[15]。

3 发病机制

变应性鼻炎与变应性结膜炎均为慢性变应性炎症性疾病,两者有共同的发病基础,故有相似过程的发病机制:包含 I 型和 IV 型超敏反应,并有多种细胞和分子参与。

3.1 基本机制 变态反应性鼻炎是典型的由于 T 细胞激活产生的 Th2 细胞介导的慢性炎症反应疾病,其产生的多种细胞如白细胞介素-4(IL-4)、白细胞介素-5(IL-5)等均起到重要作用^[16]。故变态反应性鼻炎作为研究变应性疾病的典型疾病,其与变应性结膜炎或者变应性哮喘的下呼吸道炎症反应机制具有潜在相关性。然而有研究^[17]发现有多种免疫活性细胞和细胞因子共同参与鼻黏膜免疫机制。此外,Scadding^[18]认为,变应性鼻炎的发作在一定程度上会进一步导致慢病鼻窦炎-鼻息肉的发生,而其中的影响因子可能是上皮源性细胞因子和先天淋巴样细胞。同时,变应性结膜炎也是由 IgE 介导的 I 型超敏反应。眼部结膜的变应原与已致敏的肥大细胞膜表面的 IgE 相结合,肥大细胞发生脱颗粒反应,从而释放组胺等多种炎症介质,这些介质也可诱导变态反应^[19]。而结膜和角膜的上皮细胞和纤维母细胞通过诱导细胞因子分泌和表达来促进炎症发生^[20]。

3.2 T 细胞亚群 T 细胞能识别抗原呈递细胞,在变应性鼻炎病人气道管腔及黏膜下,T 细胞被激活后产生 Th1 型和 Th2 型两种细胞因子,Th2 细胞因子可上调细胞黏附因子在气道上皮的表达。国内有研究者用双抗体夹心酶联免疫吸附测定法(ELISA)检测出自然杀伤细胞(NK)、Th2 细胞及其细胞因子在变应性鼻炎病人鼻黏膜中有不同程度的升高^[21],在检测正常人鼻黏膜中并未发现。而国内研究发现,Th1 型细胞分泌的干扰素- γ 可引起气道炎症对变应性鼻炎的诊断及随诊有意义^[22-23]。

同样的,在变应性结膜炎病人中,变应原被收集并送至淋巴结,B 细胞被活化,介导 IgE 超敏反应,从而启动过敏性炎症。变应性结膜炎的小鼠模型显示,调节性 T 淋巴细胞可产生抗炎症细胞因子。同时,白细胞介素-10(IL-10)可使肥大细胞胞膜稳定,脱颗粒效应降低,从而缓解结膜的变态性反应^[24]。所以说,T 细胞亚群不论是在变应性鼻炎

还是在变应性结膜炎的发病过程中都产生着重要作用^[25-26]。

3.3 肥大细胞 我们已知肥大细胞分布在黏膜下的微血管周围,其含有特殊的炎症介导因子,介质激活肥大细胞的脱颗粒作用到胞外,启动信号转导级联反应,最终引起趋化因子和细胞激素的诱导性表达。故在变应性疾病如变应性鼻炎及变应性结膜炎的发病机制中,肥大细胞分泌的 IL-4、白细胞介素-13(IL-13)激活结膜纤维母细胞,分泌趋化因子及胸腺再激活相关趋化因子^[27]。趋化因子吸引 Th2 至间质,分泌的 IL-3、IL-5 激活间质中的嗜酸性粒细胞,导致一系列的变态反应。脱颗粒肥大细胞激活血管内皮细胞,使细胞因子及黏附分子的分泌表达增加^[28]。

3.4 嗜酸性粒细胞 I 型超敏反应在血清学检查中发现其 IgE 和嗜酸性粒细胞显著增高,故嗜酸性粒细胞对于变应性疾病的发生发展也起着非常重要的作用。肥大细胞活化刺激嗜酸性粒细胞活化,嗜酸性粒细胞脱颗粒释放白三烯等特异介质,引发组织细胞损伤。炎症因子 IL-5 促进嗜酸性粒细胞从循环血液迁移至炎症区域,通过多种机制介导调节免疫应答反应^[29]。嗜酸性粒细胞的活化还导致一系列趋化因子和脂质的释放^[30],引起前炎症效应,如增加黏附分子表达,调节细胞运输、血管通透性、黏膜分泌及平滑肌收缩^[19]。嗜酸性粒细胞的迁移使其对后续刺激更为敏感^[31]。因此,肥大细胞活化导致前炎症因子的释放,也使嗜酸性粒细胞激活^[32]。对于严重的鼻黏膜及结膜的变应性炎症主要由浸润的嗜酸性粒细胞介导,病理损伤的程度也是由嗜酸性粒细胞的位置和活化程度决定的。

4 展望

变应性鼻炎伴结膜炎在临床上常见病和多发病,其症状常相互伴随,而其疾病群的免疫学作用机制复杂,参与因子众多,尽管对于变应性疾病的发展研究已有一个多世纪^[33],但近年来,新的免疫环节和因子不断被发现,有利于进一步的探讨,提高临床研究的质量。相信在不久的将来,针对不同类型机制所制定的治疗方案将会被运用于更广泛的领域,毫无疑问将会大大提升临床治疗效果,为变态反应性疾病病人的彻底治愈提供了新的希望。

参考文献

[1] WANG XD,ZHENG M,LOU HF, et al. An increased prevalence of

- self-reported allergic rhinitis in major Chinese cities from 2005 to 2011[J]. *Allergy*,2016,71(8):1170-1180.
- [2] MIRALDI UTZ V,KAUFMAN AR. Allergic eye disease[J]. *Pediatr Clin North Am*,2014,61(3):607-620.
- [3] WERKHÄUSER N,BILSTEIN A,SONNEMANN U. Treatment of allergic rhinitis with ectoine containing nasal spray and eye drops in comparison with azelastine containing nasal spray and eye drops or with cromoglycic Acid containing nasal spray [J]. *J Allergy (Cairo)*,2014,2014:176597.
- [4] MURAKAMI Y,MATSUI S,KIJIMA A, et al. Cedar pollen aggravates atopic dermatitis in childhood monozygotic twin patients with allergic rhino conjunctivitis [J]. *Allergol Int*,2011,60(3):397-400.
- [5] 周樱,郑磊,白雪,等. 儿童过敏性鼻炎与变应性鼻炎的相关性及鼻眼联合防治效果分析[J]. *现代生物医学进展*,2015,15(36):7158-7160,7170.
- [6] 任华丽,王学艳,李健东. 北京一大型社区变应性鼻炎患病情况调查报告[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*,2014,28(17):1349-1351.
- [7] 马群,曾水清,乔彤,等. 儿童过敏性鼻炎和过敏性鼻炎的关系[J]. *临床眼科杂志*,2009,17(3):216-219.
- [8] 王菲,陈若希,程雷. 儿童过敏性鼻炎与支气管哮喘[J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*,2011,5(2):120-123.
- [9] 凌永伟,欧阳贵平,谢洪亮,等. 变应性鼻炎患者鼻腔分泌物中嗜酸性粒细胞的检测[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*,2012,18(1):58-60.
- [10] 唐凤翔. 舌下特异性免疫疗法对过敏性鼻炎患者免疫系统影响的研究[J]. *安徽医药*,2015,19(3):547-549.
- [11] KATELARIS CH,LEE BW,POTTER PC, et al. Prevalence and diversity of allergic rhinitis in regions of the world beyond Europe and North America[J]. *Clin Exp Allergy*,2012,42(2):186-207.
- [12] KONG WJ,CHEN JJ,ZHENG ZY, et al. Prevalence of allergic rhinitis in 3-6-year-old children in Wuhan of China[J]. *Clin Exp Allergy*,2009,39(6):869-874.
- [13] 路婵,邓启红,欧翠云,等. 大气污染对儿童鼻炎发病率的影响[J]. *科学通报*,2013,58(25):2577-2583.
- [14] 韩德民,张罗,黄丹,等. 我国 11 个城市变应性鼻炎自报患病率调查[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*,2007,42(5):378-384.
- [15] YOSHIDA K,SASAKI M,ADACHI Y, et al. Factors associated with the severity of childhood rhinoconjunctivitis[J]. *Allergol Int*,2016,65(2):166-171.
- [16] TAMACHI T,MAEZAWA Y,IKEDA K, et al. Interleukin 25 in allergic airway inflammation[J]. *Int Arch Allergy Immunol*,2006,140(Suppl 1):59-62.
- [17] 张强,徐佳,李玉茹,等. 变应性鼻炎的细胞因子免疫机制进展[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*,2012,26(23):1102-1104.
- [18] SCADDING G. Cytokine profiles in allergic rhinitis[J]. *Curr Allergy Asthma Rep*,2014,14(5):435.
- [19] BAIULA M,BEDINI A,CARBONARI G, et al. Therapeutic Targeting of Eosinophil Adhesion and Accumulation in Allergic Conjunctivitis[J]. *Frontiers in Pharmacology*,2012,3(3):1-6.
- [20] SONG J,HUANG YF,ZHANG WJ, et al. Ocular diseases: immunological and molecular mechanisms[J]. *Int J Ophthalmol*,2016,9(5):780-788.
- [21] 潘刚强,袁岳沙,陈杰,等. Th1/Th2 细胞因子在过敏性鼻炎患者表达水平研究[J]. *检验医学与临床*,2010,7(22):2472-2473.
- [22] 陈冬,李玉晓,李添应,等. 实验性过敏性鼻炎大鼠血浆细胞因子 IL-4 和 IFN- γ 时相的变化[J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*,2009,3(4):254-258.
- [23] 段婷婷,高丽,张海蓉,等. 新疆维吾尔族和汉族过敏性鼻炎患者外周血 IFN- γ 基因表达水平差异性研究[J]. *新疆医学*,2015,45(11):1581-1584.
- [24] 姚添淇,吴莹莹,杨小猛,等. 过敏性哮喘模型脱敏治疗前后小鼠肥大细胞的变化与其细胞因子的检测[J]. *中国免疫学杂志*,2014,30(6):779-783.
- [25] 周萍萍,王玉清,王冬兰,等. 共刺激分子 CD30/CD30L 介导小鼠实验性过敏性鼻炎免疫机制的研究[J]. *黑龙江医药科学*,2014,37(1):63-64.
- [26] 李忻红,陈兴,关洪金. 消敏颗粒抗 I 型超敏反应作用机制的实验研究[J]. *中国中西医结合皮肤性病杂志*,2010,9(1):15-18.
- [27] 陈大复,于琨瑛. 过敏性鼻炎的免疫学机制研究进展[J]. *中国医药导报*,2014,11(33):162-165.
- [28] MISHRA GP,TAMBOLI V,JWALA J, et al. Recent Patents and Emerging Therapeutics in the Treatment of Allergic Conjunctivitis [J]. *Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery*,2011,5(1):26-36.
- [29] 胡志红,张海军,李健,等. 嗜酸性粒细胞和 IL-5 在鼻息肉中的表达及在发病中的作用[J]. *临床和实验医学杂志*,2014,13(19):1605-1608.
- [30] 洪娟,黄建民. 嗜酸性粒细胞趋化因子与鼻变应性疾病[J]. *国际耳鼻咽喉头颈外科杂志*,2006,30(4):251-254.
- [31] BUNDOC VG,KEANE-MYERS A. IL-10 confers protection from mast cell degranulation in a mouse model of allergic conjunctivitis [J]. *Exp Eye Res*,2007,85(4):575-579.
- [32] NIEDERKORN JY. Immune regulatory mechanisms in allergic conjunctivitis: insights from mouse models[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*,2008,8(5):472-476.
- [33] HERNÁNDEZ FERNÁNDEZ DE ROJAS D, ANTÉPARA ER-CORECA I,PONTE TELLECHEA A, et al. Phase I study of subcutaneous allergen immunotherapy with Dermatophagoides pteronyssinus in patients with allergic rhinoconjunctivitis with or without asthma[J]. *Immunotherapy*,2015,7(2):89-99.

(收稿日期:2016-08-30,修回日期:2016-11-06)