

过敏性疾病：对风险因素、免疫机制、与COVID-19的联系、潜在治疗方法和过敏原生物信息学作用的全面回顾

哈立德·阿尔达赫尔，法哈德·萨多夫斯基
公共卫生部、健康科学大学、沙特阿拉伯

摘要：过敏性疾病的流行被认为是全球健康面临的主要挑战之一。尽管这种流行率迅速增加的确切机制尚不清楚，但新出现的证据表明遗传和环境因素起着重要作用。近年来，免疫系统、微生物群、病毒和细菌都与过敏性疾病的发作有关。避免接触过敏原是最佳的治疗选择；但是，也使用类固醇、抗组胺药和其他缓解症状的药物。过敏原生物信息学包括用于管理、存档和分析过敏数据的计算工具/方法和过敏原相关数据资源。本研究重点介绍了过敏原生物信息学中的过敏促进机制、算法和概念，以及过敏学领域未来研究的主要领域。

关键词：过敏；免疫系统；微生物群；过敏学；过敏原生物信息学

Allergic Diseases: A Comprehensive Review on Risk Factors, Immunological Mechanisms, Link with COVID-19, Potential Treatments, and Role of Allergen Bioinformatics

Khalid Aldakheel, Fahad Sadowski
Department of Public Health, University of Health Science, Saudi Arabia

Abstract: The prevalence of allergic diseases is regarded as one of the key challenges in health worldwide. Although the precise mechanisms underlying this rapid increase in prevalence are unknown, emerging evidence suggests that genetic and environmental factors play a significant role. The immune system, microbiota, viruses, and bacteria have all been linked to the onset of allergy disorders in recent years. Avoiding allergen exposure is the best treatment option; however, steroids, antihistamines, and other symptom-relieving drugs are also used. Allergen bioinformatics encompasses both computational tools/methods and allergen-related data resources for managing, archiving, and analyzing allergological data. This study highlights allergy-promoting mechanisms, algorithms, and concepts in allergen bioinformatics, as well as major areas for future research in the field of allergology.

Keywords: allergy, immune system, microbiota, allergology, allergen bioinformatics

引言：

过敏是一个广泛的话题，涉及人体对环境中常见的外来物质的免疫反应，并引发人体免疫反应的反应，称为超敏反应。超敏反应是对常见的、通常无害的抗原的不适当免疫反应，表现为从轻微（特应性皮炎和鼻炎）到严重表现（过敏反应、过敏反应和哮喘）的连续统一体。这里的重点是过敏反应；特应性皮炎和过敏性哮喘的其他主题涉及许多相同的调节剂、反应和治疗方法。

过敏反应最常见的诱因包括食物、药物、昆虫叮咬和过敏原免疫疗法。任何可以引发肥大细胞或嗜碱性粒

细胞脱粒的物质都可以诱发过敏反应。过敏和过敏反应的定义在过去有所不同；2005年，成立了一个跨专业的临床专家小组，以提高对过敏反应诊断的识别和指定标准。在一般人群中，过敏反应的发生率在0.5%到2%之间，并且该比率一直在增加。终生患病率为1.6%。

1906年，维也纳医生克莱门斯·冯·皮尔凯（Clemens von Pirquet）在观察到他的患者对特定食物、花粉或灰尘等通常无害的物质过敏后，创造了“过敏”一词。以前，过敏被用来描述各种不适当的炎症性超免疫敏感反应。导致炎症的特定免疫系统细胞的过度激活被认为是大多

数病例的根源。后来发现过敏性 IgE 介导的机制不成比例地激活特定的免疫系统细胞并释放炎症介质。Philip Gell 和 Robin Coombs 于 1963 年提出了一个新的分类系统, 其中包括免疫成分和免疫过程, 以识别 I 型至 IV 型超敏反应的反应。急性 IgE 介导的 I 型超敏反应在该分类系统中被称为“过敏”。其特点是过敏或过敏症状迅速发作, 并在过敏暴露后不到 20 分钟内产生反应。分离和描述 IgE 的重要性是过敏机制的关键发现。Kimishige Ishizaka 和他的同事最初在 1960 年发现 IgE 类抗体介导 I 型过敏性超敏反应。IgE, 也称为再生抗体或过敏性抗体, 是可能导致免疫受损人群特应性或过敏的关键免疫成分

一、体征和症状

过敏原是在各种物质中以各种形式存在的蛋白质分子。多个器官系统受到过敏原的影响, 包括循环系统、心脏系统、消化系统和呼吸系统。根据致敏率和严重程度, 过敏原可产生水肿、皮肤反应、低血压、支气管收缩、死亡和昏迷。突然的、危及生命的和极端的超免疫反应被称为过敏反应, 如果不治疗可能导致死亡。许多过敏性化合物, 如乳胶, 可引起皮疹和刺激, 导致血管性水肿接触性皮炎。过敏原的性质和来源各不相同, 根据暴露机制和致敏途径, 会导致中度至重度全身和皮肤症状。这些可以通过皮肤接触吸入、摄入或暴露。许多花粉和灰尘过敏原是微小的空气传播颗粒。这些很容易被吸入, 并导致暴露于过敏原的器官出现症状, 例如鼻子、肺和眼睛。粘膜刺激、流鼻涕和打喷嚏是过敏性鼻炎(花粉热)最常见的症状。眼睛肿胀、刺激和发红都是可能的副作用。吸入肺部的过敏颗粒可导致支气管高反应性。特定的空气传播过敏原可被吸入肺部并诱发哮喘症状。咳嗽、支气管收缩和打喷嚏是由气道变窄引起的。增加的粘液产生限制了流向肺部的气流并使气道变厚, 导致呼吸短促(支气管高反应性、喘息和呼吸困难)。摄入药物和食物、接触过敏原、给药和昆虫叮咬也可能引发过敏反应。食物和接触过敏症状包括荨麻疹、皮肤发痒和肿胀、水肿、呕吐、胃肠道不适和腹泻。食物过敏很少导致鼻炎或呼吸道(哮喘)反应。昆虫叮咬、药物、药物和昆虫与毒液的接触会导致全身性过敏反应影响多个器官。

二、流行病学

在工业国家的一般人群中, 过敏反应的患病率在 0.5% 到 2% 之间, 并且发生率正在上升。美国的终生患病率为 1.6%。过敏性特应性皮炎患病率占全球儿童的 5% 至 20%。在美国, 这一比例为 11%。在美国, 过敏

性鼻炎的患病率为 10% 至 30%。在儿童哮喘和过敏研究中, 6 至 7 岁儿童的鼻结膜炎发生率为 8.5%, 13 至 14 岁儿童的鼻结膜炎发生率为 14.6%。研究发现, 工业化世界的总体流行率正在上升。特应性是在接触过敏原时产生 IgE 的遗传偏好, 可能与发病率增加有关。

三、过敏的原因和危险因素

可以在各种环境中发现的过敏原被发现是过敏或超敏反应的病原体。识别过敏风险因素对于识别可改变的因素和可能从预防措施中受益的个人至关重要。风险因素可以是原发性的, 影响特应性疾病的发病率, 也可以是继发性的, 影响过敏致敏或在已经致敏的人中引发症状。过敏危险因素分为宿主和环境两大类。

宿主因素

种族、性别、遗传和年龄是影响过敏风险的宿主特征, 其中遗传是最重要的。宿主因子当前不可修改。

- 种族

花粉热和哮喘发生的种族差异很难解释, 因为很难将环境影响和迁移产生的变化与种族因素区分开来。黑人的 IgE 水平高于白种人。有报道称过敏性疾病的结果存在种族差异, 非洲裔美国人的痛苦比白人得多。鱼类和贝类过敏以及小麦过敏的高风险在黑人儿童中的发生率明显高于白人儿童。黑人儿童发生致命过敏反应的风险是白人儿童的两到三倍。

- 遗传

过敏性疾病可以遗传; 过敏性疾病的发展有很强的遗传基础。共有 70% 的纯合双胞胎和 40% 的异卵双胞胎报告了类似的过敏问题。已经观察到过敏症患者的孩子患有类似的过敏症和严重症状。过敏性父母比非过敏性父母的免疫敏感性更为普遍。已发现最普遍的过敏性疾病是遗传性的。发生过敏的可能性似乎与遗传有关, 并且与免疫系统功能障碍有关。共有 60-80% 的双亲过敏儿童、30-50% 的单亲过敏儿童和 12% 没有过敏家族史的儿童会发展为过敏性疾病。

- 性别

特应性在男孩而不是女孩中占主导地位。与女性相比, 男性对猫上皮、草花粉和屋尘螨的致敏率较高可以解释这种性别差异。这也可以解释为什么男孩患哮喘的几率更高。尽管这种性别差异随着年龄的增长而缩小, 但大多数作者报告说, 男性的特异性 IgE 抗体流行率、皮试阳性率和总 IgE 水平高于女性。然而, 对于几种特应性疾病, 至少对于哮喘, 疾病的流行似乎在青年期逆转。

- 年龄

年龄会影响过敏性致敏和特应性疾病的可能性。儿童的过敏敏感性很高,尤其是有特应性病史的儿童。婴儿期的 IgE 水平达到最大值,并在 10 至 30 岁之间迅速降低;此后,下降幅度逐渐放缓。哮喘在十岁以下的儿童中更为普遍,花粉热在年轻人和儿童中最为常见。湿疹是一种儿童疾病,87% 的成年湿疹患者在 5 岁之前开始发病,并且在成年前经常缓解。幼儿和婴儿胃肠道过敏性疾病的患病率较高。

环境因素

一些环境过敏原是可改变的,并已成为预防措施的目标。免疫调节是环境变化的结果,这有利于易感人群中过敏性疾病的发展。显着环境因素影响免疫致敏,导致特异性。

-二手烟

有证据表明,被动吸烟会提高血清总 IgE 水平并增加过敏性疾病的风险,例如过敏性鼻炎、哮喘和特应性皮炎。不可否认,被动吸烟是一个重要的哮喘风险因素。几项研究已经评估了与吸烟相关的过敏状况。结果是相互矛盾的,并且在每种过敏情况下吸烟的保护和负面影响之间交替出现。然而,一些研究没有发现任何影响。

-污染

人类、动物和流行病学研究都表明,空气污染物在哮喘等过敏性疾病的病因学中在恶化和发展方面发挥着重要作用。这涉及工业和汽车产生的气态元素,例如颗粒物(PM)、臭氧(O₃)和二氧化氮(NO₂)。根据哮喘控制暴露研究,NO₂可以显着提高对吸入过敏原的过敏反应。O₃暴露还与症状恶化、呼吸道感染、住院、抢救药物需求、峰值流速降低和哮喘发作的增加有关。高德曼等人。观察到高O₃地区儿童患哮喘的机会更大,而Ackermann-Lieblich等人。记录了由于户外住宅二氧化氮水平而被医生诊断为哮喘的终生病史。许多研究人员已经研究了大都市地区与空中交通相关的污染物与哮喘之间的关系。墨西哥城的哮喘儿童与呼吸道症状和交通相关的空气污染高度相关。三个出生队列研究由德国、荷兰和瑞典的儿童进行,直到4岁或6岁,结果表明医学诊断的哮喘与交通污染之间存在良好的联系。

-饮食习惯

众所周知,青少年和儿童除了接触过敏原和不良卫生习惯、环境污染和烟草烟雾外,超重、低质量饮食、肥胖和高热量摄入是重要的环境因素。负责发展过敏。大多数患有呼吸道过敏症的孩子,尤其是哮喘患者,都报告说饮食行为不佳,例如睡前进食和吃零食。减少具有抗炎和抗氧化特性的蔬菜和水果的摄入量可能会对哮

喘的患病率/管理产生不利影响。横断面和病例对照研究的结果表明,快餐消费与过敏性鼻炎(花粉热)和哮喘显着相关。根据Wang等人的研究,加工食品的消费比例与哮喘发作的严重程度和频率有关。富含蔬菜、谷物和淀粉的饮食与降低过敏性犀牛结膜炎和哮喘的风险有关。证据表明,高脂肪饮食和食物经常与鼻炎、哮喘、呼吸系统健康和过敏有关,尽管一些研究没有发现这些关联。

-感染

支气管哮喘和过敏性致敏与呼吸道感染,尤其是病毒感染有关。儿童过敏性致敏,随后是由呼吸道病原体感染引起的喘息性呼吸道疾病,似乎在与儿童哮喘发展有关的各种环境风险因素中具有可重复性和一致性。由病毒和细菌病原体引起的学龄前喘息疾病也与哮喘风险增加和反复喘息有关。细菌和病毒感染在过敏性疾病发展中的作用将在后面讨论。

四、过敏和免疫系统的机制

免疫系统的作用是保护身体免受引起不同疾病的病原体入侵。当免疫系统错误地将无害的外来抗原识别为病原体时,就会发生过敏反应。为了保护有机体免受来自无害抗原(例如环境和自身抗原)的过度刺激信号,必须密切监测免疫系统。在遗传易感个体中,免疫系统调节机制的失衡可能导致过敏性疾病或自身免疫性疾病,具体取决于抗原的性质。

在过敏反应期间,免疫系统必须检测致病刺激并产生强大的免疫反应。需要特异性抗原致敏:幼稚T和B细胞识别抗原的特定部分,称为表位。首先,在抗原呈递细胞(APC)表面合成的特定MHC(主要组织相容性复合物)II类抗原检测过敏原并将其递送至幼稚T淋巴细胞。T细胞活化导致T辅助2型(TH2)细胞增殖和分化。白细胞介素IL-5、IL-4和IL-13以及可维持和增强由TH2细胞因子(IL-13和IL-5)分泌引起的局部TH2炎症的先天(ILC-2)淋巴细胞是主要的细胞因子负责过敏反应。这些ILs作用于B细胞,导致它们转换为IgE类(IgE)。过敏原特异性IgE抗体与嗜碱性粒细胞和肥大细胞上的高亲和力IgE受体(FcRI)结合。反复接触过敏原会导致与FcRI结合的IgE交联,从而促进其他介质和组胺的释放,从而产生过敏性疾病症状。过敏原特异性细胞在过敏原暴露6-12小时后局部扩大并重新激活,最终在过敏反应的后期阶段。效应细胞(尤其是嗜碱性粒细胞、肥大细胞和嗜酸性粒细胞)释放细胞因子和炎症介质,从而延长促炎反应。过敏性疾病的症状是由这个阶段引起的,持续的过敏原暴露导致疾病变成慢性。

过敏性疾病的发展需要特异性抗原致敏。炎症细胞因子 (IL-13、IL-4 和 IL-5) 是细胞扩增和分化为 TH2 细胞亚型的结果。它们调节粘膜靶器官中促炎细胞 (肥大细胞和嗜酸性粒细胞) 的激活和募集, 以及 B 细胞中 IgE 的类别转换。这些激活会引发过敏症状和炎症。

五、过敏和微生物群

微生物群 (肠道菌群) 是微生物的集合, 主要是细菌, 它们在人体消化道中形成一个复杂的生态系统。微生物群受到广泛的环境和营养因素的影响, 在过敏性疾病中发挥着复杂的作用。根据最近的一项研究, 肠道微生物群对免疫系统的发育具有重大影响。肠道微生物群在免疫系统器官的形成中起着重要作用, 并有助于识别宿主免疫反应模式。根据对肠道微生物群与免疫疾病之间关系的研究, 共生菌的改变可以引发免疫系统变化, 从而影响免疫系统成熟、口服耐受性发展和宿主代谢调节。由于免疫系统受正常肠道生态系统的调节, 因此随着胃肠道生态失调的恶化, 过敏或特应性的风险可能会增加。生态失调被描述为由微生物群的功能和组成的变化引起的肠道稳态的破坏。大量研究表明, 肠道菌群失调或微生物群落组成的数量和质量异常可能是多种疾病发病机制的一个因素, 包括炎症性肠病、新生儿坏死性小肠结肠炎 (NEC)、乳糜泻、肠易激综合征、特应性皮炎、过敏性疾病、癌症、抑郁症等。许多特应性和过敏症患者的微生物群发生了改变, 这主要通过粪便微生物群分析来证明。在哮喘患者的下呼吸道和上呼吸道微生物群、特应性皮炎患者的皮肤微生物群和食物过敏患者的胃肠道中也发现了生态失调。

越来越多的证据表明, 生态失调先于过敏症状的发作。根据出生队列研究, 1-3 个月大的婴儿的肠道微生物群中缺乏特定的细菌种类与在以后的生活中出现复发性喘息、哮喘或特应性病的风险较高有关。这种变化与水平降低或缺乏抗炎多不饱和脂肪酸有关。变形杆菌, 尤其是嗜血杆菌属, 在哮喘成人肺部比在拟杆菌比例更高的健康对照中更为普遍。此外, 与健康对照组相比, 哮喘儿童的变形杆菌含量更高。与非食物过敏对照相比, 鸡蛋过敏儿童的肠道菌群失调的特征是毛螺菌科和链球菌科的增加, 以及明串珠菌科的减少。埃格等人。比较了来自德国农村和城市地区的 489 名学龄儿童的微生物数据, 发现了一些与哮喘和花粉热呈负相关的细菌, 包括乳杆菌、葡萄球菌和不动杆菌。当将患有过敏性气道疾病的儿童与来自类似周边环境的儿童 (例如都来自城市地区) 进行比较时, 观察到微生物群多样性略有降低, 并且厚壁菌门微生物的表达明显低于健康儿童。在瑞典

儿童中观察到类似的模式。在婴儿期, 患有哮喘的儿童肠道微生物多样性低于没有哮喘的儿童。

母乳提供免疫因子, 如 IgA 抗体, 可预防婴儿期的各种健康问题, 包括肥胖和超重、坏死性小肠结肠炎、糖尿病、感染和过敏性疾病, 以及降低生命后期疾病的风险。另一方面, 母乳喂养一直是文献中关于其保护儿童免于患哮喘和过敏性疾病的能力的争论主题。关于母乳喂养是否可以预防儿童早期过敏性疾病和哮喘的流行病学研究提供了相互矛盾的结果。虽然建议所有婴儿进行母乳喂养, 无论过敏史如何, 但据报道母乳喂养对幼儿哮喘有保护作用, 但其他针对低风险或高风险儿童或成人的研究未发现任何保护作用。

根据最近的研究, 生态失调可能开始得更早, 因为来自高危新生儿的胎粪表现出改变的微生物群衍生代谢组和延迟的肠道微生物多样性, 其主要特征是缺乏抗炎的粪便脂质。这种生态失调与父母的疾病显着相关, 这意味着怀孕期间的母体健康可能会对影响早期微生物群发育的微生物的垂直传播产生影响。肠道微生物群组成的变化可能通过微生物响应的 FOXP3+ ROR γ t + Treg 细胞亚群诱导食物过敏抗性或易感性, 这对于维持食物耐受性至关重要。

小鼠研究, 特别是无菌小鼠实验, 为微生物组与过敏发展的关联提供了实验证据。无菌小鼠具有重新编程的适应性免疫反应谱。它们特别倾向于 TH2 细胞发育。无菌小鼠可以通过特定的微生物菌株进行重建, 并且通过 IgA 产生、Treg 细胞诱导和其他免疫效应, 梭状芽胞杆菌和其他过敏保护相关物种诱导过敏保护。

最近的研究表明, 定植健康婴儿共生体的无菌小鼠, 但没有定植来自牛奶过敏婴儿的共生体, 可以防止对牛奶过敏原的过敏反应。在该模型中进一步发现梭菌属成员 *Anaerostipes caccae* 可防止对食物产生过敏反应。在另一个食物过敏模型中, 7 种拟杆菌属或梭状芽胞杆菌属的定植抑制了小鼠模型中的食物过敏。进一步的研究表明, 共生体激活了 MyD88-ROR γ t 通路, 导致 Treg 细胞的发育。这些重要的实验有助于更好地理解食物过敏患者生态失调的功能意义。

因此, 我们可以得出结论, 环境和饮食变化会导致肠道、皮肤和/或肺微生物群的生态失调, 从而导致微生物群的数量和质量变化, 从而直接改变与预防过敏性疾病有关的免疫途径。然而, 需要更多的研究来确定微生物群与哮喘/过敏临床表型之间的因果关系。

六、过敏中的病毒感染

病毒感染会对过敏和哮喘的发展产生多种相反的影响

响; 根据具体情况, 病毒可以预防或引发过敏性疾病。在生命的第一年, 免疫系统和呼吸道迅速成熟, 出生后肺部发育受到病毒感染反应的影响和影响。病毒的类型、年龄、感染的强度、时间和位置, 以及与污染物或过敏原的相互作用, 都与病毒感染有关的过敏性疾病的发展, 特别是哮喘有关。通过与气道上皮细胞表面的某些受体结合, 病毒引发抗病毒和炎症反应, 导致先天免疫反应激活, 单核细胞和中性粒细胞向该区域募集, 并释放介质, 如趋化因子和细胞因子。这些事件可以改变对过度活跃状态的免疫和上皮反应。

病毒性呼吸道感染和过敏原可以通过多种方式相互作用, 包括通过有缺陷的上皮屏障功能。病毒性呼吸道感染与先天免疫受损、抗氧化特性抑制和紧密连接中断有关, 这可能导致对过敏原和感染过敏。哮喘的发展也与病毒感染有关。儿童哮喘发作以及成人和大龄儿童哮喘发作与病毒性呼吸道感染有关。与哮喘有关的呼吸道病毒包括引起流感样疾病、普通感冒和细支气管炎以及儿童喘息的病毒。在学龄儿童和成人中, 呼吸道病毒约占哮喘发作的 85%。呼吸道合胞病毒 (RSV)、人鼻病毒和流感病毒属于与哮喘恶化相关的病毒。RSV 感染不仅会诱发哮喘, 而且根据一项流行病学研究, 它们还可能导致过敏性致敏和哮喘发展。副流感病毒、冠状病毒、腺病毒以及新发现的博卡病毒和偏肺病毒也参与其中, 但不太常见。尽管尚不清楚病毒如何影响哮喘发作, 但已经进行了各种关于宿主对呼吸道病毒的反应以及病毒如何诱导宿主反应或随后的过敏原暴露和致敏如何影响宿主反应的研究。

病毒的过敏促进机制

尽管哮喘与病毒性呼吸道感染相关的机制尚不清楚, 但最近的报道表明, 上皮细胞病毒感染可产生细胞因子, 如 IL-33 和 IL-25, 它们与过敏性炎症相互作用, 诱导抗原-特异性和先天 TH2 细胞相关通路, 并导致粘蛋白产生, 增加 TH2 相关炎症, 增强 IL-13、IL-4 和 IL-5 以及嗜酸性粒细胞增多。在特应性哮喘患者中, TH2 细胞因子 (IL-13、IL-5 和 IL-4) 是众所周知的效应分子。

病毒感染破坏上皮屏障, 导致胸腺基质淋巴细胞生成素和前 TH2 细胞因子 IL-25 和 IL-33。这些细胞因子作用于 TH2 细胞、DC 和 ILC2, 导致产生 TH2 细胞因子 IL-13、IL-5 和 IL-4。这些细胞因子在哮喘中很重要: IL-13 和 IL-4 促进 B 细胞中的抗体类别转换为 IgE, IL-13 还可以作用于平滑气道肌肉细胞, 导致支气管收缩并帮助气道重塑, 以及 IL-5 刺激嗜酸性粒细胞的产

生。IL-4、IL-13 和病毒对气道上皮细胞的作用可引发嗜酸性粒细胞的嗜酸性粒细胞趋化因子, 以及可吸引 TH2 的活化调节趋化因子 (TARC)、趋化因子巨噬细胞衍生趋化因子 (MDC) 和胸腺细胞进入气道。IgE 与肥大细胞中的过敏原交联释放白三烯、组胺和前列腺素 PGE2 和 PGD2, 从而促进支气管收缩。PGD2 通过与 CRTH2 结合来激活 ILC2、TH2 细胞和嗜碱性粒细胞, CRTH2 是一种在 TH2 细胞上表达的趋化受体同源分子。氧化应激也可由病毒引起, 病原体相关分子模式 (PAMP) 和损伤相关分子模式 (DAMP) 的形成可导致促炎细胞因子, 如 IL-6、TNF 和 IL-1a/b。产生增殖细胞因子。这通常会诱导巨噬细胞活化和中性粒细胞炎症。过敏原诱导的 IL-1a 也可以刺激 pro-TH2 反应, 导致 ILC2 活化和 IL-33 产生。

过敏和 COVID-19

由 SARS-CoV-2 引起的 COVID-19 与过敏性疾病有许多共同的症状, 例如咳嗽、嗅觉、呼吸急促、鼻塞和味觉功能障碍。一些过敏性疾病, 例如伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎 (CRSwNP)、过敏性鼻炎和哮喘, 可以模拟 COVID-19 症状: 哮喘患者会出现咳嗽和呼吸困难, 而过敏性鼻炎和 CRSwNP 患者会出现流鼻涕和头痛。多种病理生理过程表明过敏可能会增加感染 SARS-CoV-2 的风险。呼吸道病毒引发局部炎症级联反应, 导致细胞因子产生, 从而加重哮喘和过敏症状。此外, 过敏患者先天性干扰素分泌受损, 增加了对呼吸道病毒感染的易感性。此外, 这种流行病始于春季, 季节性过敏患者最有可能出现一些相同的症状。慢性气道疾病和 COVID-19 大流行都与焦虑有关, 在解释这两种情况的主观症状时应考虑到焦虑。据记录, COVID-19 患者的皮肤症状和湿疹和荨麻疹体征与急性荨麻疹或药物反应相似, 这给过敏症专家和皮肤科医生造成了诊断困难。因此, 重要的是要注意 COVID-19 的特定症状, 例如主要是发烧, 以及过度疲劳和味觉或嗅觉减退, 以便做出准确的诊断。

在 COVID-19 大流行期间, 患有过敏症的成人和儿童更容易出现身心健康问题。COVID-19 和过敏原与心理健康问题独立相关。冈萨雷斯-迪亚兹等人。据报道, 与没有过敏症的人相比, 患有过敏性疾病的患者在心理上受到 COVID-19 隔离的影响更大, 因为过敏症患者出现抑郁症状的风险更高。过敏患者更有可能采取各种 COVID-19 预防措施, 包括保持 6 英尺的社交距离、避开拥挤或公共场所、戴口罩、推迟或取消活动、避免与高危人群接触以及消毒或消毒洗手。更多地遵守 COVID-19 预防活动表明大流行对这一群体的心理健康

产生了重大影响,因为社会孤立会导致绝望和抑郁。据报道,COVID-19 与过敏相关炎症性精神疾病(如焦虑、创伤后应激障碍(PTSD)和抑郁症)之间存在相互作用。因此,COVID-19 大流行的压力可能会增加那些已经患有过敏性疾病的人的精神反应。

COVID-19 流行病一直是过敏专业人士的负担。由于 COVID-19 具有相似的过敏性疾病症状,因此大流行可能会导致优先考虑过敏人群、面对面评估以及对 COVID-19 潜在诊断的进一步担忧。过敏性疾病患者应尽量减少面对面和医院就诊,并应更加重视和促进社交距离、手部消毒、患者会诊适应以及为医护人员提供足够的个人防护装备。COVID-19 期间过敏患者的远程会诊非常有前景,远程医疗平台可以提供值得信赖的服务。

七、过敏中的细菌感染

细菌在过敏中起着双重作用。它们主要涉及保护,尽管某些细菌会刺激过敏性炎症。长期以来,细菌暴露与过敏预防有关。例如,分枝杆菌是 Th1 反应的有效诱导剂,尤其是 IFN 释放,它可以抵消 2 型炎症并引发调节性 T 细胞(Treg)反应,这是主要的抗过敏免疫机制。结核分枝杆菌感染和接种其他分枝杆菌或卡介苗芽孢杆菌可降低动物和人类的过敏患病率。此外,有大量证据表明细菌化合物会影响先天免疫系统。TLR4 和其他先天模式识别受体在抗过敏作用中起重要作用。

近几十年来,由于发现与过敏频率急剧增加相关的传染病大幅下降,卫生理论得到了支持:“在过去的 30 年中,工业化国家传染病发病率的下降是这些国家过敏性疾病患病率增加的主要原因”。随着共生微生物群在免疫调节和炎症稳态中的作用变得更加明显,这一假设后来被修改。早期接触无害的内源性和外源性微生物可降低过敏风险。一般来说,微生物组的变化可能会影响过敏表现,无论是在多样性还是丰富度方面。由于这一观察结果,目前正在检查特定共生肠道菌群(益生菌菌株)促进免疫耐受的能力,特别是乳酸菌,包括双歧杆菌或乳酸杆菌。有几份报告详细说明了这些菌株在过敏性疾病预防中的重要性。

另一方面,流行病学证据表明,特定细菌种类的感染或定植可能会导致或加重过敏。例如,细菌可以单独或与病毒(如呼吸道合胞病毒或人鼻病毒)一起加重哮喘症状。1970 年代和 1980 年代的研究表明,细菌定植与过敏性疾病有关。非典型细菌,如肺炎支原体、肺炎衣原体和沙眼衣原体,与哮喘发作、肺重塑和喘息发作的发生率增加有关。在哮喘患者的鼻腔冲洗液、血清和支气管肺泡灌洗液(BAL)中也发现了这些病原体。肺炎

链球菌、金黄色葡萄球菌、卡他拉莫拉菌和流感嗜血杆菌等常见人类呼吸道细菌的感染或定植与儿童反复喘息、阻塞性肺病以及哮喘的发作和恶化有关。此外,新生儿无症状的粘膜莫拉氏菌或肺炎链球菌定植与哮喘的发展和生命后期的反复喘息有关。

细菌的过敏促进机制

已发现细菌表现出多种促过敏活性(非抗原特异性和抗原特异性)。气道上皮细胞可被细菌感染,导致细胞死亡、炎症和上皮屏障的破坏。成孔毒素,例如细菌蛋白酶和金黄色葡萄球菌毒素(Hla),也在上皮屏障破坏中起作用。增加的上皮通透性促进了微生物入侵,这使免疫系统暴露于过敏原和环境污染物的。

一些细菌可通过独立或 IgE 依赖性机制导致肥大细胞和人嗜碱性粒细胞白细胞释放组胺。几项研究表明,细菌可以导致幼稚 T 细胞分化为 TH2 或 TH17 细胞并释放 TH2 细胞因子。

2 型细胞因子的诱导可能导致 Ig 类转换为 IgE。已经描述了针对肺炎衣原体、沙眼衣原体、流感嗜血杆菌、金黄色葡萄球菌、肺炎支原体、粘膜支原体或肺炎链球菌的 IgE 抗体。尽管可以测量抗菌 IgE,但有证据表明可以防止接触肺炎链球菌或流感嗜血杆菌引起过敏。在这些微生物物种的不同蛋白质中,发现特异性 IgE 抗体与青少年哮喘风险呈负相关。此外,他们强调了过敏原预测的机制和流行病学验证的重要性。

屋尘螨(HDM)最近已被证明是定植于呼吸道、皮肤或肠道的细菌的抗原载体,例如大肠杆菌或金黄色葡萄球菌。因此,HDM 可能导致或帮助细菌抗原致敏。这可能有助于解释为什么 IgE 对细菌抗原的反应在皮肤和呼吸道过敏症状中如此普遍。

因此,细菌控制一般的过敏诱导途径,并可能成为由 IgE 抗体和特定 TH2 细胞定义的 2 型免疫反应的靶标。

细菌已经描述了许多促过敏途径。细菌毒素和蛋白酶会破坏上皮屏障,允许常规过敏原和微生物入侵。这会导致有效免疫介质(TSLP、IL-33 和 IL-25)的释放和局部炎症(a)。该途径有助于招募和分化幼稚 T 细胞成效应 T 细胞(TH17 和 TH2),从而导致促过敏性 Th2 细胞因子的释放。2 型细胞因子分泌也由组织驻留的 ILC2 引发(b)。B 细胞在经历 Ig 类别转换后分化为分泌 IgE 的浆细胞(c)。IgE 促进嗜碱性粒细胞、肥大细胞和嗜酸性粒细胞的活化和募集(d)。细菌成分可能会导致这些效应细胞不依赖 IgE 脱粒,从而增加过敏性炎症(e)。

八、生物信息学在过敏性疾病管理中的作用

近年来,过敏研究进展迅速。蛋白质组学、分析方

法和基因组学的最新进展产生了大量与过敏原相关的数据。基于过敏反应的流行病学、实验和临床信息的许多过敏病症的病理生理学可能与该数据相关。持续的数据增长需要有效的归档、数据管理和数据分析。在现代,生物信息学应用被用来预测过敏原及其过敏原。生物信息学通过提供管理这种雪崩数据的工具来补充湿实验室研究。尽管大量的生物数据难以管理,但可以使用特定的工具和数据库来处理数据。一些工具、数据库和服务器的包含有关过敏原和其他潜在副作用的广泛信息。过敏相关数据库的目标是使数据检索、收集和分析更容易。此外,生物信息学技术可用于组织过敏原并识别可能导致常见 IgE 结合模式和交叉反应性的区域。这些发现可用于帮助过敏症患者选择最佳治疗方案。因此,过敏生物信息学学科应运而生,其中包括过敏原特异性资源/数据库,以及计算工具/方法。许多关于过敏原生物信息学和免疫信息学的研究论文已经由各个研究小组发表。例如,张等人。确定了关键基因和 Le Chen 等人。通过生物信息学分析确定了过敏性鼻炎小鼠模型中的枢纽基因。Deocariss 等人。使用生物信息学分析检测转基因和常规大米中的新生过敏原。L'Hocine 等人从加拿大芥菜品种 Brassica juncea 和 Sinapis alba 中鉴定出过敏原。Chenbei 等人对数据集进行了生物信息学分析,以确定与儿童过敏性哮喘相关的途径和潜在的不同表达基因(DEG)。

过敏原生物信息学处理过敏原/过敏原预测、过敏原交叉反应预测、过敏原数据库和过敏原表位预测的工具/算法。

过敏原交叉反应预测

交叉反应在临床和免疫过敏反应中起主要作用。因此,过敏中交叉反应的预测被认为是重要的。在大多数情况下,过敏原性预测与过敏原交叉反应预测相关。这是因为引起过敏原交叉反应的抗原决定簇也是过敏原的原因。因此,许多旨在预测过敏原/过敏原的算法/工具也可以预测交叉反应性。粮农组织/世卫组织专家制定的标准有助于过敏原交叉反应鉴定。Stadler 和 Stadler 提出了一种基于序列的方法,并声称基于基序的策略优于 WHO/FAO 的交叉反应计算指南。AllerTool 是一个基于 WHO/FAO 指南和氨基酸序列的交叉反应网络服务器。它仍以图形方式描述了已发布和预计的过敏原交叉反应模式。用于确定过敏原交叉反应的基于序列的技术包含在专门的过敏原数据库 SDAP 中。AllerHunter 是一个基于 SVM 的 Web 服务器,可有效分析蛋白质中的过敏原交叉反应性。最近开发的基于模糊推理系统的过敏原预测算法也可以预测过敏原交叉反应。

过敏原数据库

近年来,蛋白质组学和基因组学领域的重大技术进步以及分析方法的显着改进已经发生。因此,过敏研究取得了重大进展。因此,近年来已鉴定的蛋白质过敏原的数量一直在稳步增加。由于过敏原相关临床和分子数据的不断积累,有效的数据存储和管理变得至关重要。因此,过敏数据库是基础过敏研究非常重要的资源,因为它们用于存档有关过敏原的可用知识。

过敏原/过敏原计算预测

过敏原主要是在花粉、食物和环境中的其他生物实体中发现的蛋白质。由于与对这些蛋白质的过敏反应相关的健康风险,有必要评估它们的潜在过敏原性。近年来,食品加工和基因工程方法经常被用来修饰现有的或新的蛋白质。分析此类产品/蛋白质和生物药物的过敏原性对于避免过敏原分子转移至关重要。评估过敏性的最常用方法是计算预测或评估,并且已经有效地为此目的使用了一系列生物信息学方法/工具。这些策略中的大多数基于氨基酸序列及其不同的特性,只有少数基于结构信息的方法。

过敏原表位计算预测

表位区分抗原上的氨基酸残基,是免疫反应的重要预测因子。表位的鉴定被认为是创建有效的多亚单位疫苗以及有效的治疗和过敏诊断程序的关键步骤。IgE 结合表位,也称为 B 细胞表位,是识别过敏原中 IgE 结合位点的蛋白质。它们在过敏原和 IgE 抗体之间的相互作用中起重要作用。IgE 结合表位具有将抗体表位与其他表位区分开来的独特特征。复杂的过敏原和抗体广泛用于过敏原免疫治疗,有助于了解过敏现象。数据库中有大量表位可用作新表位预测的模板。

抗原含有 T 细胞表位;它也被称为通过 T 细胞受体与 T 细胞相互作用的抗原决定簇。已发现过敏原 T 细胞表位在过敏反应中起重要作用。因此,过敏性疾病的鉴定将通过开发新的基于表位的免疫疗法来治愈,这将允许生产有效的疫苗。

尽管实验方法已被证明在发现表位方面是有效的,但由于其高成本和时间要求,以及它们无法处理大规模表位阐明,其实用性受到限制。因此,计算方法被认为非常有用,因为它们具有成本效益和时间效率。多年来,已经开发了多种用于预测表位的高效算法和方法。使用这些方法预测 T 细胞和 B 细胞表位,包括不连续(构象)和连续(线性)表位。

结论

过敏是一个严重的问题,影响着全世界数百万人。

如果致病过敏原罕见或未知, 则可能难以避免冒犯过敏原暴露。然而, 过敏患者可以通过避免接触过敏原来最小化症状。目前, 可用的诊断和治疗方法旨在缓解症状; 然而, 药物不能长期缓解过敏性疾病。研究人员正在进行新的研究和调查, 以寻找过敏治疗的解决方案。分析、蛋白质组学和基因组学方法的进步已经产生了大量关于过敏原和过敏的数据。在过敏原生物信息学中, 分析和归档这些数据是一项重大挑战。生物信息学的工具和资源在克服这一挑战方面发挥着至关重要的作用。随着数据量的不断增加, 关键是要专注于资源/数据库的开发, 这些资源/数据库将整合并提供对来自文献和其他来源的信息的快速访问。对此类数据的分析可用于对过敏反应有一个清晰的了解。过敏原结构特性显著影响过敏原性; 这些知识用于开发预测过敏原交叉反应和过敏原/过敏原的有效方法。最近的表位预测进展集中在抗体特异性表位预测方法上。将这些技术用于 IgE 结合表位预测对于开发更好和更有效的过敏性疾病治疗和诊断策略至关重要。过敏原免疫疗法 (AIT) 是一种基于过敏原的治疗方法, 已被视为个体化医疗或精准医疗的雏形。生物信息学可以在突破性 AIT 方法的开发和过敏原生物信息学的进步中发挥重要作用。这肯定会有助于更好地了解过敏性疾病, 并将对该领域的未来研究产生有益的影响。

参考文献:

- [1]Woodfolk J.A., Commins S.P., Schuyler A.J., Erwin E.A., Platts-Mills T.A. Allergens, sources, particles, and molecules: Why do we make IgE responses? *Allergol. Int.* 2015;64:295 – 303. doi: 10.1016/j.alit.2015.06.001.
- [2]Genuneit J., Seibold A.M., Apfelbacher C.J., Konstantinou G.N., Koplin J.J., La Grutta S., Logan K., Perkin M.R., Flohr C. The Task Force ‘Overview of Systematic Reviews in Allergy Epidemiology (OSRAE)’ of the EAACI Interest Group on Epidemiology. Overview of systematic reviews in allergy epidemiology. *Allergy.* 2017;72:849 – 856. doi: 10.1111/all.13123.
- [3]Morgenstern V., Zutavern A., Cyrys J., Brockow I., Koletzko S., Kramer U., Behrendt H., Herbarth O., von Berg A., Bauer C.P. Atopic diseases, allergic sensitization, and exposure to traffic-related air pollution in children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008;177:1331 – 1337. doi: 10.1164/rccm.200701-0360C.
- [4]Sharma N., Patiyal S., Dhall A., Pande A., Arora C., Raghava G.P. AlgPred 2.0: An improved method for predicting allergenic proteins and mapping of IgE epitopes. *Brief. Bioinform.* 2021;22:bbaa294. doi: 10.1093/bib/bbaa294.
- [5]Isaacs K.K., Goldsmith M.-R., Egeghy P., Phillips K., Brooks R., Hong T., Wambaugh J.F. Characterization and prediction of chemical functions and weight fractions in consumer products. *Toxicol. Rep.* 2016;3:723 – 732. doi: 10.1016/j.toxrep.2016.08.011.
- [6]Tanno LK, Chalmers RJ, Calderon MA, Aymé S, Demoly P., on behalf the Joint Allergy Academies. Reaching multidisciplinary consensus on classification of anaphylaxis for the eleventh revision of the World Health Organization's (WHO) International Classification of Diseases (ICD-11). *Orphanet J Rare Dis.* 2017 Mar 16;12(1):53.
- [7]Le M, Gabrielli S, Clarke A, Eisman H, Morris J, Gravel J, Chan ES, Lim R, O'Keefe A, Shand G, Ben-Shoshan M. Emergency Management of Anaphylaxis Due to an Unknown Trigger: An 8-Year Follow-Up Study in Canada. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019 Apr;7(4):1166–1173.e1.
- [8]Anagnostou K. Anaphylaxis in Children: Epidemiology, Risk Factors and Management. *Curr Pediatr Rev.* 2018;14(3):180–186.
- [9]Schatz M, Sicherer SH, Khan D, Zeiger RS. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice 2018 Highlights. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019 Feb;7(2):393–411.
- [10]Klimek L, Sperl A, Worm M, Ring J. [Anaphylaxis – Causes, therapy and prevention]. *MMW Fortschr Med.* 2017 Nov;159(Suppl 3):76–84.