

食物过敏的治疗研究进展

王凤英

(南京医科大学附属逸夫医院, 南京 211100)

摘要: 食物过敏发生率在逐年增加, 尤其在儿童人群中。近年对食物过敏的治疗取得了很大的进展, 食物过敏的治疗主要包括食物管理、过敏原特异性免疫治疗(allergen-specific immunotherapy, AIT)、辅助及替代治疗等。口腔免疫治疗是食物过敏研究中应用最多的过敏原特异性免疫治疗方法。辅助及替代治疗研究较多的是生物制剂、益生菌等膳食补充剂、中草药治疗、生命早期引入过敏食物等。文章就食物过敏的治疗进展作一综述。

关键词: 食物过敏; 过敏原特异性免疫治疗; IgE 抑制剂; 益生菌; 食物过敏草药配方 2

中图分类号: R593.1

文献标志码: A

文章编号: 1001-2478(2019)03-0257-04

近 20 年来过敏性疾病和自身免疫性疾病持续增加, 其中过敏性疾病累及 25% 的儿童, 过敏性疾病主要包括哮喘、过敏性鼻炎、食物过敏、过敏性皮炎等^[1]。不管在发达国家还是发展中国家, 食物过敏患者都愈来愈多, 全球数据显示食物过敏发生率在增加, 尤其在儿童中, 食物过敏已被世界卫生组织列为五大重要的公共卫生问题之一^[2-3]。近年来, 在食物过敏的发病机制、诊断、临床表现、治疗等方面均取得了很大的进展, 本文就食物过敏的治疗进展作一综述。

食物过敏的治疗主要有食物管理、过敏原特异性免疫治疗(allergen-specific immunotherapy, AIT)、辅助及替代治疗, 其中辅助及替代治疗主要包括生物制剂、益生菌和益生元等膳食补充剂、中草药治疗、生命早期引入过敏食物等。目前美国 FDA 没有批准食物过敏的治疗方法, 在意外暴露的情况下避免过敏原并快速使用抗组胺药或肾上腺素等急救药物仍然是主要的抢救措施。

1 食物管理

避免过敏食物是最好的管理方法, 食物过敏诊断明确后, 回避过敏食物常可获得痊愈。对食物不耐受检查结果呈阳性的食物或含有过敏食物抗原成分的加工食品, 在理论上均应回避。食物过敏患儿往往同时对多种食物存在不耐受现象, 故要根据具

体情况调整患者饮食结构, 制定合理的饮食方案。实际上想完全避免过敏食物成分是难以做到的, 尤其对儿童过敏患者来说, 特别是对于牛奶、鸡蛋等常用食物, 它们常作为添加成分存在于加工食品中, 加之食品标签管理的不完善, 同时食物过敏患者及监护人的文化程度也有影响。

2 AIT

AIT 是可能影响过敏性疾病自然病程的治疗措施之一, 被认为是过敏性疾病的有效治疗手段^[4-6]。AIT 对变应性鼻炎和过敏性哮喘的治疗作用已得到肯定, 近年来许多研究关注 AIT 在治疗 IgE 相关性食物过敏和外源性特应性皮炎中的作用。AIT 有望成为 IgE 相关食物过敏的有效治疗手段, 但对特应性皮炎的疗效仍存在争议。

AIT 的给药途径、给药方案、治疗持续时间和特殊注意事项(如过敏程度、AIT 变应原产品的选择)等均影响其疗效。根据 AIT 给药途径, 目前主要应用的有皮下免疫治疗(subcutaneous immunotherapy, SCIT)、舌下免疫治疗(sublingual immunotherapy, SLIT)、口腔免疫治疗(oral immunotherapy, OIT)3 种, 其中在食物过敏中研究较多的是 OIT。OIT 从非常低剂量的过敏原开始, 在数月内逐渐增加, 以达到维持剂量。治疗时间的延续与有效率呈正比, 这通常需要数年时间才能达到。OIT 有效是以过敏食物耐受激发为终点。在治疗时食物耐受激发被称为脱敏, 而在停止治疗后食物不耐受激发被称为持续无反应性^[7]。SLIT 同 OIT 类似, 过敏原缓慢增加剂量, 直到正常饮食

收稿日期: 2018-02-25

作者简介: 王凤英(1975—), 女, 博士, 副主任医师, 主要从事小儿过敏风湿性免疫疾病研究

通信作者: 王凤英(E-mail: wfy6699@163.com)

剂量下食物被耐受。这种方法可以防止意外过敏反应发生,并有助于改善患者的营养状况和生活质量^[8]。食物免疫治疗能起到脱敏作用,但需要持续治疗,食物脱敏治疗能否产生长期耐受以及何时终止治疗仍然未知。

通过 OIT 或 SLIT 治疗花生、牛奶、鸡蛋过敏的研究给食物过敏患者带来了希望^[9-11],但脱敏缓解率并不一致。最近一项针对 OIT 治疗 9~36 月龄花生过敏婴幼儿的研究中,总体缓解率为 78%,表明早期开始治疗可提高有效率^[12]。另两项研究发现,经过 OIT 脱敏,分别仅有 28% 和 50% 的患者对鸡蛋和花生持续耐受^[13-14]。研究结果的不一致性与不同的研究团队在食物过敏原的选择、剂量递增和口腔食物激发试验研究设计方面的不同有关。

因 OIT 存在不良反应的风险,欧洲变态反应学和临床免疫学学会并不建议 AIT 用于常规临床治疗中,脱敏过程应该在高度专业化、有专家团队、有适当设备及由当地伦理委员会批准的临床中心执行。最近意大利《儿童 AIT 指南》建议只有在高度专业化的中心,并在获得家长的知情同意后,在严格的医疗监护下进行食物脱敏治疗^[4]。

虽然 OIT 能有效地诱导脱敏,但这种治疗的暂时性和高不良反应性需要采取新的策略来加以改善。策略之一是使用佐剂与食物免疫相结合的方式抑制或调节潜在的过敏反应。使用抗 IgE 分子、细菌佐剂等均有望提高 OIT 的有效性和安全性,当然这些与佐剂联合治疗的方法有待进一步研究^[15]。

3 辅助及替代治疗

3.1 生物制剂: IgE 抑制剂 在临床试验中,食物过敏患者应用的 IgE 抑制剂是奥马珠单抗(omalizumab),联合 OIT 可缩短治疗持续时间和减少不良反应。多项研究证实 OIT 联合奥马珠单抗治疗食物过敏,在有效性和安全性方面均优于单用 OIT^[16-17]。其他 IgE 抑制剂如利扎珠单抗(ligelizumab)和 quilizumab 在哮喘患者治疗中也有应用,但目前尚未应用于食物过敏的治疗。被称为 DARPin E2-79 的另一种 IgE 抑制剂不仅能中和游离 IgE,而且能与嗜碱性粒细胞表面 FcεR1 结合,消除依赖 IgE 的细胞激活^[18]。由于 IgE/FcεR1 复合物的解离速率缓慢,这种 IgE 抑制剂可能比起奥马珠单抗有更好的作用。

3.2 益生菌等膳食补充剂 益生菌能调节食物过敏的易感性,以微生态制剂为基础的治疗方法已成为研究的新热点,《过敏预防指南》提出使用益生菌和益生元作为治疗手段^[19-20]。生命早期肠道微生物组成的改变是食物过敏发病的关键因素,包括剖宫产、母乳缺乏、药物、防腐剂和低纤维/高脂饮食等均会诱发食物过敏。OIT 随机安慰剂对照试验中,用鼠李糖乳杆菌治疗花生过敏的缓解率为 82.1%,明显高于安慰剂组(3.6%),该研究缓解率高于其他研究^[21]。益生菌混合物能抑制卵清蛋白(ovalbumin, OVA)诱导的食物过敏小鼠 IgE 水平,减少 Th2 细胞因子的分泌及 IL-17 的分泌,减轻 OVA 诱导的食物过敏^[22]。新近一项多中心研究表明鸡蛋过敏的儿童和对照组儿童的肠道菌群存在差异,该研究发现早期生活中对蛋类敏感的儿童肠道菌群差异可能是预防或治疗鸡蛋过敏的研究重点^[23]。

有研究显示,膳食中添加长链 n-3 多不饱和脂肪酸能抑制体液免疫,增强局部肠道和全身的 Treg 数量,避免小鼠对牛奶过敏^[24]。尽管有多项研究提示维生素 D 缺乏与食物过敏的发生相关,但最近一项 Meta 分析表明两者之间无显著的相关性^[25]。

3.3 中药治疗 一种被称为食物过敏草药配方 2 (food allergy herbal formula 2, FAHF-2)的中药配方在美国进行了多年的研究,在疗效和安全性方面均较显著^[26-28]。该配方由 9 种草药组成,包括:乌梅、川江、当归、干姜、桂芝、红参、黄柏、黄连、灵芝。FAHF-2 中含多种植物的化合物,多成分治疗作用大于单一成分。FAHF-2 在小鼠模型中可完全阻断花生诱导的过敏反应;体外研究表明,FAHF-2 对花生和其他多种食物过敏儿童的 PBMC 具有免疫调节作用,对 T 淋巴细胞、IgE、肥大细胞和嗜碱性粒细胞均具有免疫调节作用。在 I 期试验中,FAHF-2 耐受性和安全性均良好,对花生、树坚果、芝麻、鱼或贝类等食物过敏患者经 FAHF-2 治疗 6 个月,然后进行过敏食物激发试验,治疗组没有显著的临床或免疫学改善,且患者对 FAHF-2 治疗的依从性差。新近的一项研究用丁醇纯化的 FAHF-2 联合 OIT 治疗花生、坚果等过敏的小鼠,较单用 OIT 更安全,治疗后的保护时间更长^[29]。未来的研究将继续优化剂量,采用新开发的精致配方,延长治疗时间,这将有利于减少服用片剂的数量,可能有助于提高草药配方治疗的依从性。

3.4 生命早期引入过敏食物 流行病学证据显示,生命早期饮食添加花生、牛奶、鱼或小麦等可降低食物过敏风险。同时,该结果与多项随机对照研究结果一致。一项10年随访期前瞻性队列研究共纳入5202名儿童,从胎儿生命开始进行连续随访,表明生命早期引入过敏食物可减少儿童特异性湿疹的发生,但食物引入时间和多样性与儿童发生过敏症相关性并不完全一致^[30]。有研究证明,婴儿早期食用花生可以降低花生过敏的风险。系统回顾和Meta分析也表明,4~6月龄的婴儿食用鸡蛋可以降低鸡蛋过敏的风险^[31]。2017年初,美国国立过敏和传染病研究所发布的指南更新,推荐婴儿早期饮食添加花生以降低花生过敏风险。

尽管对孕产妇的饮食进行了多项干预试验研究,但孕产妇饮食对预防食物过敏的影响仍不清楚^[32]。

4 结语

食物过敏不同方法的干预治疗均存在优缺点,且不同研究团队的结果也存在差异,甚至有相反的结果,可能与研究方案、人群和治疗药物不同等有关。今后的研究需要更科学的随机对照试验以消除异质性导致的差异性结论,提高治疗方案的有效性和安全性,减少其不良反应的发生。

参考文献

- [1] Pawankar R. Allergic diseases and asthma: A global public health concern and a call to action[J]. *World Allergy Organ J*, 2014, 7(1): 12.
- [2] Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(1): 41-58.
- [3] Skypala I, Vlieg-Boerstra B. Food intolerance and allergy: Increased incidence or contemporary inadequate diets? [J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2014, 17(5): 442-447.
- [4] Pajno GB, Bernardini R, Peroni D, *et al*. Clinical practice recommendations for allergen-specific immunotherapy in children: The Italian consensus report[J]. *Ital J Pediatr*, 2017, 43(1): 13.
- [5] Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Arasi S, *et al*. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy[J]. *Allergy*, 2018, 73(4): 799-815.
- [6] Jutel M, Agache I, Bonini S, *et al*. International consensus on allergy immunotherapy [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 136(3): 556-568.
- [7] Tordesillas L, Berin MC, Sampson HA. Immunology of food allergy[J]. *Immunity*, 2017, 47(1): 32-50.
- [8] Arasi S, Otani IM, Klingbeil E, *et al*. Two year effects of food allergen immunotherapy on quality of life in caregivers of children with food allergies[J]. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2014, 10(1): 57.
- [9] Narisety SD, Frischmeyer-Guerrero PA, Keet CA, *et al*. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of sublingual versus oral immunotherapy for the treatment of peanut allergy[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 135(5): 1275-1282.
- [10] Burks AW, Jones SM, Wood RA, *et al*. Oral immunotherapy for treatment of egg allergy in children[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(3): 233-243.
- [11] Keet CA, Frischmeyer-Guerrero PA, Thyagarajan A, *et al*. The safety and efficacy of sublingual and oral immunotherapy for milk allergy[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 129(2): 448-455, 451-455.
- [12] Vickery BP, Berglund JP, Burk CM, *et al*. Early oral immunotherapy in peanut-allergic preschool children is safe and highly effective[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 139(1): 173-181.
- [13] Vickery BP, Scurlock AM, Kulis M, *et al*. Sustained unresponsiveness to peanut in subjects who have completed peanut oral immunotherapy[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 133(2): 468-475.
- [14] Syed A, Garcia MA, Lyu SC, *et al*. Peanut oral immunotherapy results in increased antigen-induced regulatory T-cell function and hypomethylation of forkhead box protein 3 (FOXP3)[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 133(2): 500-510.
- [15] Loh W, Tang M. Adjuvant therapies in food immunotherapy [J]. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2018, 38(1): 89-101.
- [16] 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.
- [17] Wood RA, Kim JS, Lindblad R, *et al*. A randomized, double-blind, 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.
- [18] Eggel A, Baravalle G, Hobi G, *et al*. Accelerated dissociation of IgE-FcεpsilonRI complexes by disruptive inhibitors actively desensitizes allergic effector cells[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 133(6): 1709-1719.
- [19] Aitoro R, Paparo L, Amoroso A, *et al*. Gut microbiota as a target for preventive and therapeutic intervention against food allergy[J]. *Nutrients*, 2017, 9(7).
- [20] Fiocchi A, Pecora V, Dahdah L. Probiotics, prebiotics & food allergy prevention: Clinical data in children[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2016, 63(Suppl 1): S14-S17.
- [21] Tang ML, Ponsonby AL, Orsini F, *et al*. Administration of

- a probiotic with peanut oral immunotherapy: A randomized trial[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 135(3): 737-744.
- [22] Shin HS, Eom JE, Shin DU, *et al.* Preventive effects of a probiotic mixture in an ovalbumin-induced food allergy model [J]. *J Microbiol Biotechnol*, 2018, 28(1): 65-76.
- [23] Fazlollahi M, Chun Y, Grishin A, *et al.* Early-life gut microbiome and egg allergy[J]. *Allergy*, 2018, 73(7): 1515-1524.
- [24] van den Elsen LW, van Esch BC, Hofman GA, *et al.* Dietary long chain n-3 polyunsaturated fatty acids prevent allergic sensitization to cow's milk protein in mice[J]. *Clin Exp Allergy*, 2013, 43(7): 798-810.
- [25] Willits EK, Wang Z, Jin J, *et al.* Vitamin D and food allergies in children: A systematic review and meta-analysis[J]. *Allergy Asthma Proc*, 2017, 38(3): 21-28.
- [26] Wang J, Jones SM, Pongracic JA, *et al.* Safety, clinical, and immunologic efficacy of a Chinese herbal medicine (Food Allergy Herbal Formula-2) for food allergy[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 136(4): 962-970.
- [27] Patil SP, Wang J, Song Y, *et al.* Clinical safety of food allergy herbal formula-2 (FAHF-2) and inhibitory effect on basophils from patients with food allergy: Extended phase I study[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 128(6): 1259-1265.
- [28] Srivastava KD, Qu C, Zhang T, *et al.* Food allergy herbal formula-2 silences peanut-induced anaphylaxis for a prolonged posttreatment period via IFN-gamma-producing CD8⁺ T cells [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 123(2): 443-451.
- [29] Srivastava KD, Song Y, Yang N, *et al.* B-FAHF-2 plus oral immunotherapy (OIT) is safer and more effective than OIT alone in a murine model of concurrent peanut/tree nut allergy [J]. *Clin Exp Allergy*, 2017, 47(8): 1038-1049.
- [30] Elbert NJ, Kiefte-De JJ, Voortman T, *et al.* Allergenic food introduction and risk of childhood atopic diseases[J]. *PLoS One*, 2017, 12(11): e187999.
- [31] Bellach J, Schwarz V, Ahrens B, *et al.* Randomized placebo-controlled trial of hen's egg consumption for primary prevention in infants[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 139(5): 1591-1599.
- [32] Wang Y, Allen KJ, Koplin JJ. Dietary intervention for preventing food allergy in children[J]. *Curr Opin Pediatr*, 2017, 29(6): 704-710.