

连 禁 举 齐 帝 不 有

目录 CONTENTS

专题:过敏

) 前言	01
一、过敏研究综述	02
	02
2. 花生疗法具有持久力	03
3. 尘螨引发呼吸困难	04
4. 生物制剂阻断气道肿胀	04
5. 铁分子防御牛奶过敏	05
6. 抑制过敏反应的T细胞	05
二、食品过敏的心理影响不容忽视	07
三、降低喵星人致敏性	13
四、明确食品过敏原	19
五、食物过敏或许是肠道菌群在"作祟"	22
六、一包花生零食有望开发过敏新疗法	28
七、红肉过敏,都是蜱虫惹的祸	34
八、肠道中的IgE制造者增强了肠道在食物过敏中的作用	40
九、过敏性鼻炎 	44

本刊文章主要由国外网站文章编译而成,如有版权问题,请版权所有人与本刊联系。 凡本刊所载文章,版权归作者本人和本刊所有,如需转载,请注明作者及出处"生命奥秘" 本刊提供的任何信息都不能作为医疗凭证和依据,仅供科研参考。



过敏



前言

过敏症专科医生就像一名侦探,具有足够敏锐的 观察力,总能凭借蛛丝马迹,发现疾病线索,从 而引发医学突破。



有些护肤品中的成分可以通过取代脂质位置来引发过敏症状。

某些化妆品和乳液可能会导致一些个体发生过敏性接触性皮炎,马萨诸塞州波士顿哈佛医学院(Harvard Medical School)的一项研究揭示了其原因。研究指出,化妆品中使用的常见添加剂会通过破坏维持免疫反应的皮肤脂肪分子引发瘙痒和红肿。

Sarah Nicolai等人在人组织培养物中对各种护肤品原料进行了测试,观察哪些成分会引发过敏反应。这些成分包括:苯甲酸苄酯(benzyl benzoate,一种称为秘鲁香脂的香精油中的成分),以及一种与其结构类似的叫做法尼索尔(farnesol)的化合物最能加重T-细胞的反应。这些成分存在于各种护理产品中,包括乳液、香水和牙膏。

研究小组利用色谱和质谱等技术,研究 出这些成分的致敏性为何如此之强。由于分子 尺寸小,这些化合物能够深入皮肤细胞表面的 蛋白质中。一旦进入细胞,它们便会"挤开" 通常嵌在这些蛋白质内的保护性脂质。失去天 然脂质作为缓冲,皮肤细胞对刺激物的反应更 为强烈,从而招募大量T细胞,并引起过敏症 状。

研究人员认为,尺寸小到可以聚集在这种 表面蛋白质内的油性化合物可能会产生同样的 效应。研究者建议,化妆品公司可以通过添加 脂质来制作"防痒"产品,这些脂质会覆盖表 面蛋白并保护皮肤免受刺激。

Sci. Immunol. 5, eaax5430 (2020)

2. 花生疗法具有持久力

在口服花生免疫疗法中,严重过敏者在几个月到几年里逐渐食用越来越多的花生制品,以提高对花生的耐受性。研究人员一直不确定这种疗法的保护效果能够持续多久,但据北卡罗来纳大学教堂山分校(University of North Carolina)的一项研究报告称,大多数儿童在治疗结束后很长时间内都可以安全地持续吃花生。

Quindelyn Cook和她的团队联系了55个多年前参加过花生免疫疗法试验的儿童家庭。这些家庭完成了一项关于儿童健康和福祉的电话调查: 98 %的父母觉得自己的孩子比治疗前更安全,不会出现危及生命的反应; 93 %的儿童觉得治疗后去餐厅吃饭更放心。

大多数儿童都保持了较低的花生摄入水

平,平均每天吃600毫克的花生制品,相当于吃了大约两颗花生,或者说是吃了两个迷你里斯花生酱杯(Reese's Peanut Butter Cups,美国的一种标志性糖果)。几乎每三个人中就有一个人选择了里斯巧克力豆(30.5%)作为首选食品,其次是花生M&Ms(18.6%)、花生(22%)、花生酱(11.9%)、花生粉(6.8%)和混合糖果(8.5%)。

尽管总体反馈良好,但仍有部分家庭表示,他们的孩子接受花生疗法后并不能完全脱敏。大约每4个孩子中就有1个在完成治疗后出现明显的过敏反应,每10个孩子中约有8个会携带紧急肾上腺素,以防出现危及生命的过敏反应。研究人员指出,那些在儿童治疗后对花生出现不良反应的家庭,由于具有负面经历可

能不太愿意参加调查,研究人员强调需要开展 交叉学科间更广泛的大型研究,以确保免疫疗 法的长效性。 J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 8, 2805–2807 (2020)

3. 尘螨引发呼吸困难

马里兰州巴尔的摩约翰-霍普金斯大学彭博公共卫生学院(Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health)的研究人员报告称,尘螨蛋白似乎激活了一种称为"血清淀粉样蛋白1"(serum amyloid 1, SAA1)的免疫蛋白,这种蛋白可能会在易感人群中引发哮喘、花粉症和其它呼吸系统疾病。

Marsha Wills-Karp等人使用两种类型的小鼠:正常小鼠和不能产生SAA1(一种在气道液中发现的蛋白质)的基因敲除小鼠,研究了这种潜在的过敏途径。当将这两组小鼠都暴露在屋内尘螨的过敏原中时,SAA1缺失的小鼠基本不受影响,但SAA1表达正常的小鼠表现出更高水平的名为白细胞介素-33

(interleukin-33, IL-33)的炎症因子。IL-33已知能引起过敏症状,如瘙痒和肿胀。在SAA1正常表达的小鼠中,IL-33导致肺组织中诱导过敏反应的细胞数量增加,从而使得这些组织对过敏原的反应更加强烈。

虽然SAA1在进化过程中具有抑制细菌感染的关键功能,但研究人员发现,呼吸道过敏的人容易过度表达这种蛋白。当这些人暴露于尘螨过敏原时,随后SAA1活性的爆发可能会启动该团队在小鼠身上发现的过度调节的呼吸道过敏反应。未来改变SAA1通路功能的药物可能会对扼制这种过敏反应有效果。

Nature Immunol. 21, 756-765 (2020)

4. 生物制剂阻断气道肿胀

大约有1/20的哮喘患者在使用现有药物控制病情的过程中举步维艰。比利时根特大学(Ghent University)的研究人员设计了一种与细胞受体紧密结合的分子,这种受体已知可以控制炎症,使其成为治疗哮喘和其它过敏性疾病的一种有前景的潜在疗法。

这种生物药物可以阻断IL-33的活性,而IL-33能促进机体的炎症反应,并被发现在哮喘患者中高水平表达。免疫学家Aurora Holgado等人报告称,这种名为"IL-33trap"的药物通过与IL-33结合的细胞表面上的位点紧密相连而发挥作用。这可阻止IL-33进入细胞,并防止其

触发产生肿胀的细胞级联过程。

体内动物实验显示,该药物有平息哮喘的潜力。在单独注射IL-33的小鼠中,过敏相关的白细胞水平增加,这种反应会导致哮喘患者的气道肿胀。但当小鼠在IL-33之前注射IL-33trap时,产生的白细胞非常少,这表明炎症反应已

经减弱。由于IL-33还涉及其它过敏性疾病,例如皮炎和食物过敏,因此研究人员认为IL-33trap最终也可以用于这些疾病的治疗。

J. Allergy Clin. Immunol. 144, 204–215 (2019)

5. 铁分子防御牛奶过敏

牛 奶 蛋 白 中 的 β - 乳 球 蛋 白 (β-lactoglobulin, BLG) 是众所周知对牛奶 过敏的诱因。但是,用铁分子"钉住"这种蛋 白质可以阻止过敏反应的发生,甚至可以防止 牛奶过敏的发生。

已知铁负载形式的BLG具有免疫抑制作用。因此,维也纳医科大学(Medical University of Vienna)的Franziska Roth-Walter等人开展研究,当他们给一些小鼠注射铁负载的BLG,而给其它小鼠注射正常的BLG时,会发生什么现象。那些接受正常BLG的小鼠逐渐变得敏感并大量产生与牛奶过敏相关的抗体,然而接受铁负载BLG的小鼠则表现好得

多,产生很少的抗体。研究人员认为,铁分子掩盖了免疫系统用来将其识别为异物的BLG的区域,这可以防止人体对蛋白质敏感。当携带铁离子的BLG穿梭在细胞中时,铁分子还可以激活免疫途径,增加调节性T细胞的数量,从而有助于维持免疫系统的稳定。

如果富含铁的BLG在未来的临床试验参与者中产生类似的免疫镇定反应,该蛋白质可能会作为那些有食物过敏风险的人的预防疗法——可能是一种鼻腔给药的方式。

J. Allergy Clin. Immunol. http://doi.org/d7dg (2020)

6. 抑制过敏反应的T细胞

当提到过敏,一些免疫细胞在这方面声誉不佳,尤其是辅助T细胞(helper T cell),它们分泌称为细胞因子(cytokines)的化合物,刺激瘙痒和打喷嚏。但是加利福尼亚

州拉霍亚免疫研究所(La Jolla Institute for Immunology)的研究人员发现了一种新型的辅助性T细胞,似乎起到了相反的作用——通过控制引起炎症的T细胞来防止过敏。

为了将导致过敏反应的细胞过程归零, Grégory Seumois等人从4组不同的个体身上 采集了血液样本:有哮喘和对尘螨过敏的人、 没有哮喘但对尘螨过敏的人、有哮喘但没有过 敏的人以及那些既没有哮喘也没有过敏的人。

在一些血液样本中,研究人员发现了一个特殊的辅助性T细胞亚群,其基因编码为一种名为TRAIL的独特蛋白质。研究报告称,这些辅助性T细胞在不对尘螨过敏的人中更普遍,

并且通常高表达TRAIL的人不太容易出现过敏性炎症。

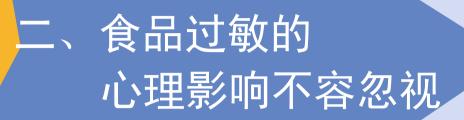
研究人员认为,TRAIL可以下调某些促进 炎症的辅助性T细胞的活性,并希望未来的动 物研究中验证这一理论。研究小组还希望研究 是否有一种方法可以促进哮喘和过敏症患者的 免疫抑制性T细胞的活性。

Sci. Immunol. 5, eaba6087 (2020)



资讯・频道

www.LifeOmics.com





欺凌、焦虑和沮丧会对过敏症患者及其家人的生活造成巨大影响。

在2005年11月感恩节即将来临之前,儿科 医生Ruchi Gupta在办公楼里召集了一些对食 物过敏的儿童的父母。她的本意是收集这些父 母在过敏知识以及对过敏理解方面的数据,但 是谈话很快就变成了情感倾诉栏目。

一位母亲表示,她的家人由于儿子过敏而无法参加感恩节大聚会。据伊利诺伊州芝加哥市西北和卢里儿童医院(Northwestern and Lurie Children's Hospital)食物过敏和哮喘研究中心(Center for Food Allergy and Asthma Research)主任Gupta回忆,那位母亲开始哭泣,非常激动,他们家庭只能自己过感恩节。之后气氛开始变得非常紧张,纸巾被用掉了一盒又一盒。会议原计划持续一个小时,但最后持续了3个多小时。其他父母也开始诉说自己的心酸。他们开始谈论自己的切身经历:很多人并不相信食品过敏这回事儿,甚至自己的家人也不相信。很多时候,爷爷奶奶会认为父母保护过度了,他们那个时候可没有这种病。

Gupta认为,这种情况并不少见。对食物过敏的患者及其家人需要更多的心理健康支持。在接下来的6个月,她又进行了6个焦点小组讨论,然后发表了一篇论文,详细介绍了患有食物过敏儿童的父母所感到的一些焦虑。它描述了父母如何经历"恐惧、内疚,甚至偏执狂的情绪"。此后的几年中,她继续研究食物过敏对家庭的影响,并于去年发表了对可用心理健康资源的分析。

Gupta并非孤身奋战,虽然致力于这一领域的医护人员凤毛麟角,但一直在增加。这些医护人员正试图了解这一问题的严重性,以及如何支持遭受欺凌、抑郁和焦虑等问题的患者及其亲属。对这种支持的需求变得更加紧迫,部分原因是食物过敏已变得越来越

普遍。例如,在1岁以下的婴儿中,美国花生过敏的发生率从2001年的1.7%提高到2017年的5.2%。美国蓝十字蓝盾协会(Blue Cross Blue Shield Association)——美国健康保险公司联合会——的一项研究显示,从2010年到2016年,因食物过敏而需要紧急就诊的人数增加了150%。

Valley流浪者卫生医疗项目(Valley Homeless Healthcare Program)的精神病医生Jea-Hyoun Kim表示,许多孩子在婴儿期就被确诊了食物过敏,因此他们甚至没有经历过过敏反应,或者他们不记得了,但父母一直焦虑。据她解释,父母的焦虑感可以传递给他们的孩子,如果妈妈一直在说"不要碰那个东西"和"不要吃这个"之类的话,那么这种紧张的情绪会传递给孩子,他们也会变得焦虑。

Kim和她的丈夫Charles Feng是加州山景城帕洛阿尔托医学基金会(Palo Alto Medical Foundation)的过敏症专家。在Kim就食物过敏对人们心理产生的影响做了一次分享后,他们决定深入研究这个课题。他们一起撰写了一篇综述,其中指出,食物过敏可能对家庭生活产生深远的影响,涉及到生活大小的各个方面。当时他们并不知道自己的家庭也会受到食物过敏的直接影响。他们的儿子于去年12月出生,最近被诊断出对大豆有过敏反应。

Feng认为,应该更加重视心理健康。食物过敏产生的心理影响(老是想这件事,担心它并为之焦虑)有时比食物过敏本身更严重。 Feng回忆起一名12岁的女孩,她非常担心自己的花生过敏症,以至于她得拿着EpiPen(肾上腺素的自动注射器,也称为肾上腺素)才能入睡。事实证明,对她来说,改变游戏规则的一个做法是接受口服免疫疗法,在此过程中,她在医生的监督下少量接触过敏原,用于训练 身体对食物的耐受性。Feng指出,随后她的 生活彻底得到改变,不再需要拿着EpiPen睡觉 了,成绩也变好了。

但是口服免疫疗法并非对每个人都有效,对于某些人来说,避免食用危险食品是一直都要注意的问题。纽约西奈山伊坎医学院(Icahn School of Medicine at Mount Sinai)Jaffe食物过敏研究所(Jaffe Food Allergy Institute a)所长Scott Sicherer表示,这就像生活在雷区。每一次社交活动,每一个生日聚会——食物无处不在。这意味着,患者一直要担心"这个食物安全吗?"Kim和Feng在其评论中指出,患有食物过敏的孩子不会比其他同龄人更

经常出现焦虑症。但是,有些孩子在应付过敏 原带来的压力时表现出比较强烈的焦虑,而当 父母不在身边时,他们会感到恐惧。

维吉尼亚州麦克莱恩食品过敏研究与教育(Food Allergy Research and Education, FARE)网络的首席执行官Lisa Gable提醒,COVID-19大流行加重了食物过敏患者的焦虑。Gable指出,由于经济不景气,许多人依赖食品银行,而食品银行无法一直储备适合食物过敏患者的食物。在线食品商店有时还会用含有不合适成分的产品代替不可用的产品。Gable指出,在这种大流行中,患有食物过敏的人"有很大的压力"。



食品银行有时也会忘记将适合过敏人员的食品囤起来。



除了感到焦虑之外,食物过敏患者还可能面临欺凌行为。Gable指出,三分之一的食物过敏儿童因食物过敏而被欺负。这是一个很高的比例。研究表明,父母并不总是知道这些情况。 2013年,Sicherer等人进行的一项研究发现,约有一半患有食物过敏的孩子的父母不知道他们的孩子在学校遭受欺凌。这种高频情况可能会让父母感到震惊。

新泽西州劳伦斯维尔市的临床心理学家Gianine Rosenblum曾在FARE的社会心理问题工作组任职,他认为,欺凌行为也可能影响成年人。在食物过敏中,欺凌是切实存在的,从轻微的攻击性(包括鄙视的眼神和令人发指的语气)甚至到威胁生命的行为,例如将过敏原偷偷混入到某人的午餐中或用牛奶泼他们。青少年和成年人还必须应对一种额外的情况——约会方面的麻烦。他们必须告诉约会对象,如果对方吃了哪些食物,就不能和他/她接吻。这确实既痛苦又麻烦。

FARE和其他组织对电影如何描绘这种欺凌行为(有时恶搞食物过敏)表示质疑。例如,在2018年儿童电影《彼得兔》(Peter Rabbit)中,一只兔子对黑莓过敏患者的喉咙发射了黑莓,使他陷入过敏性休克。Gable指出,这确实使具有食物过敏人员的家庭感到困扰,因为这使孩子觉得做这样的事情很有趣。我们需要好莱坞的帮助,以确保他们理解这不是一件可笑的事情。这切切实实是一个生死攸关的问题。在耐心的拥护者提出异议之后,电影背后的工作室索尼影业(Sony Pictures)向公众进行了道歉。

一些现实生活中的故事结局实在令人心

碎。2017年,时年13岁的Karanbir Cheema对牛奶和其它几种食物过敏。他在学校就餐时,同学恶作剧地将一块含有奶酪的土司丢掷到他的后颈上,导致他当场过敏性休克。不幸的是,他使用了事后被证明过期一年的EpiPen,因此过敏反应没有好转。10天后Cheema在医院因抢救无效而死亡。

同年,宾夕法尼亚州的一名14岁女孩用手 揉了菠萝,然后握紧一个对菠萝过敏的儿童的 手。幸好这名儿童在医院接受了治疗并活了下 来。随后警方指控这名14岁女孩有严重伤害的 犯罪意图。

但是,过敏学家对过分强调这些事件持谨慎态度。Sicherer认为,虽然它突显了食物过敏的严重性,但它会使父母更加焦虑,这可能导致过度反应,例如想让孩子离开学校或训练营。当我与经历这些故事的父母交谈时,我尽量将其情景化,以免引起家长的过度反应和加重其对食物过敏子女的生活限制。

Sicherer等人对98名过敏症患者进行了一项调查,以评估他们与患者就欺凌问题进行互动的频率。大约只有8%的人总是向患者询问该主题,而大约20%的人表示从未询问过。

Sicherer和其他研究人员发现的令人惊讶的事情之一是,老师可能无意中贬低了孩子。例如,告诉教室里的学生,他们不得不用看电影来代替享用生日蛋糕和零食,因为其中一个班级成员对食物过敏。Sicherer提醒,即使是那些没有想到自己会给孩子造成压力的成年人,也确确实实给他们造成压力。

各种努力旨在解决诸如欺凌和焦虑之类的问题。例如,FARE发布了一项名为"这不是

玩笑"的公共服务公告,以提高公众对食物过敏的认识。该组织还有一个名为"成为PAL"(Be a PAL)的教育计划,教孩子如何支持对食物过敏的朋友。

医生们同意这些方法很重要。Gupta认为,我们必须教育这些孩子。她与西北大学的其他人一起制作了录像带,教给孩子们关于食物过敏的知识。当她去学校测试视频时,她发现有食物过敏的孩子往往不愿站出来。他们不想暴露自己会对食物过敏。然后,Gupta等人播放教育视频,突然,这名对食物过敏的孩子会变得活跃,会说:"哦,是的,我也发生过

这个情况。哦,我知道如何使用肾上腺素。" 这些视频缓解了食物过敏儿童的心理压力,也 给了同龄人了解食物过敏的机会。"

Sicherer正在协助其机构的EMPOWER (Enhancing, Managing and Promoting Wellbeing and Resiliency,增强、管理和促进幸福感和韧性)计划,该计划旨在识别与食物过敏相关的行为和情感挑战。Sicherer表示,公众对心理健康有一种有色眼镜,但是他向患者强调的一件事是,患者可以寻求心理上的帮助。这是正常的。



影片彼得兔(Peter Rabbit)因恶搞食物过敏而被抵制。



但Rosenblum表示,获得这种帮助并不总是那么容易。寻找了解食物过敏的心理健康专业人员并非易事。EMPOWER的目标之一是教医护人员如何支持食物过敏人群,并向临床医生展示如何发现焦虑等问题。

伊利诺伊州朗格罗夫的咨询师Tamara Hubbard通过食物过敏顾问网站(Food Allergy Counselor)帮助人们与富有同情心的专业人员建立了联系。该网站于2018年启动,其中包含食物过敏心理咨询员目录。Hubbard的一个孩子就对食物过敏,她最初以为这项工作可能容易戳中自己的伤心事儿,但是现在很庆幸接受了这个项目。Hubbard指出,她知道她必须去探索它,否则会后悔。

其他国家的食物过敏患者也很难获得心理健康方面的支持。伯明翰阿斯顿大学(Aston University)的心理学家Rebecca Knibb指出,在英国,针对食物过敏者的心理健康资源很少。人们主要使用过敏反应运动(Anaphylaxis Campaign)和英国过敏网站(Allergy UK)上的资源。

特殊的夏令营可能为食物过敏儿童提供一个改善心态的场所,使其获得信心。Knibb跟随24名11-12岁的孩子,他们参加了为期一周

的营地活动,其中包括定向运动、攀爬、建造木筏、射箭和两次过敏管理课程。她在测量社会生活质量的问卷中发现了一些改善的证据,对于一些孩子来说,这种情况似乎持续了几个月。但是,该研究存在局限性,包括缺少对照组,因此不可能得出一般性结论。

另一种选择是参加支持小组。FARE维护了一个面对面的以及虚拟的支持小组的目录,许多Facebook小组为只能食用某些食物的人(包括食物过敏、糖尿病患者等)提供了一种社区感。

Rosenblum有一个19岁的女儿,患有花生和树坚果过敏症。他表示,患有食物过敏的人有时可以从寻求冒险的安全途径,例如参加体育活动或演讲中受益。她经常让自己的病人去寻求一些释放压力、安全提高肾上腺素的冒险活动。Rosenblum认为,运动之类的活动可以抵消食物过敏带来的生活压力。她自己的女儿爱上了马戏团艺术。她女儿在学习空中飞人和高跷。因为食物过敏,所以我们必须让孩子在生活中接受各种限制。尽管如此,我们都不希望孩子们变得畏畏缩缩,不敢冒险。有冒险,才有成长。

三、降低喵星人致敏性



科学家正在研究一种猫类疫苗,它可以中和最常见的与猫过敏反应有关的蛋白质。

研究人员正在寻找比过敏原免疫疗法更有效的方法,来帮助那些对宠物过敏的人。

宾夕法尼亚州切斯特市的过敏症专科医生Sandra Gawchik有一位年轻病人对家里的宠物过敏。该名患者的父母告诉Gawchik,如果你的建议是让他们放弃这只猫,那么他们宁愿不管自己的孩子了。Gawchik知道他们并不完全是在开玩笑——她以前也听过类似的威胁。另一位病人讲述了他因为对猫过敏而被妻子和女儿赶出家门的经历,妻女更喜欢猫而不是他。

马德里Jiménez Díaz基金会大学医院(Jiménez Díaz Foundation University Hospital)的过敏症专科医生Joaquin Sastre指出,在全球各地,宠物(猫和狗的致敏率相近)通常是仅次于花粉或螨虫的过敏原。在某些地区,高达30%的人对猫过敏。

对一些人来说, 宠物过敏症状可能仅表现

为流鼻涕和打喷嚏。然而,对另一些人来说,过敏可能引发危险的哮喘发作。美国的一项研究估计,在对猫敏感的人群中,47%的急诊住院都是因为接触过猫。过敏是猫主人把猫送到收容所的主要原因之一。

小剂量的猫过敏原——主要是一种叫做 Fel d1的粘性蛋白质——可以帮助病人逐渐建 立耐受性。但是,每年的治疗费用可能高达 800 - 1000美元,需要在3-5年内进行多达100 次注射,而且并不总是永久有效或完全有效。

一些研究人员正试图改进这种免疫疗法,而另一些人则尝试从不同的角度向过敏人群注射Fel d1抗体。科学家也在寻找在Fel d1离开动物之前消除它的方法,甚至阻止猫产生Fel d1

Fel d1来源

猫从唾液和皮脂腺中分泌Fel d1蛋白,并在定期舔毛中将其扩散到皮毛中,然后通过脱落的皮肤和毛发散播。这种蛋白能在空气中漂浮数小时,最后附着在地毯、窗帘和衣服上。一些有过敏顾虑的猫主人不仅需要花大量时间清洁他们的房子,也需要清洁他们的宠物;然而,这种蛋白质很难根除。Gawchik指出,你必须每隔一天给猫洗澡。而且因为Fel d1会粘在猫主人的衣服上,它也会出现在猫从未涉足过的地方。

Fel d1极其细小,这也使其成为一个棘手的问题。它不到一个核糖体的十分之一,会被

吸入肺部引发哮喘,同时引发眼睛发痒和鼻塞。然而,尽管有这些困难,对过敏症研究人员来说,对猫过敏还是相对简单的。虽然至少有8种不同的猫蛋白可以引起过敏,但Fel d1是迄今为止对猫过敏的主要原因。抑制个体对这一种蛋白质的反应,或者减少猫及其环境中Fel d1的存在,可以将大量对猫敏感的人的症状降到最轻。不同于产生几种关键过敏原的狗,对付猫过敏原,科学家们只需靶向Fel d1这一个目标。

对Fel d1过敏的人会产生免疫球蛋白 E (IgE)抗体。这会导致肥大细胞大量释放组 胺和其它化学物质,导致打喷嚏、发痒和充血。一种更严重的反应是IgG抗体的产生,这是一种针对病毒产生的、通常与过敏反应无关的抗体。弗吉尼亚州夏洛茨维尔Indoor Biotechnologies公司(从事与室内空气质量、过敏和哮喘相关的产品和实验室服务)的首席执行官Martin Chapman指出,儿童时期养过猫的人和总体过敏风险较低的人更容易产生IgG反应。

目前针对过敏的免疫疗法训练身体产生 IgG抗体,在IgE锁定抗原之前抓住抗原。注射 剂含有纯化的猫**过敏原**,或更广泛的猫蛋白混 合物。Gawchik表示,总的来说,免疫疗法的 有效性高达70%,但它只有在"病人每周一次 接受注射"的情况下才会起作用,一些人几年 后又需回来进行加强注射,因为他们的过敏症 复发了。Sastre指出,他的病人中有近三分之 一仍然需要某种形式的抗过敏药物(如抗组胺 药)以控制他们的症状。在某些情况下,小剂 量的过敏原恰恰会引发它们本应抑制的过敏反 应。因此研究人员认为,猫过敏需要更好的疗 法。

由美国国家过敏和传染病研究所(US National Institute of Allergy and Infectious Diseases)资助的合作组织免疫耐受网络(Immune Tolerance Network),希望通过干扰一种叫做胸腺基质淋巴生成素(thymic stromal lymphopoietin, TSLP)的过敏原驱动蛋白,使免疫疗法更好更快地发挥作用。在1期和2期试验中,参与者接受每周免疫治疗和每月注射抗TSLP抗体。

首席研究员、加州大学洛杉矶分校(University of California, Los Angeles)的过敏症专科医生和免疫学家Jonathan Corren指出,他们希望诱导一种耐候性状态,这种状态可能引起更快、持续时间更长、抗体水平更高

的免疫反应。该组织计划很快便能公布其调查结果。Corren指出,到目前为止,结果看起来确实很有希望。

Corren补充道,抗体疗法费用高昂,因此最适合严重过敏或哮喘患者。但它不必局限于那些对猫敏感的人。这种方法应该也适用于其它过敏原。

位于英国亨廷顿的Adiga生命科学公司正在尝试一种不同的方法,用Cat-PAD代替Feld1。Cat-PAD由更小的、基于Feld1的合成肽组成,引起过敏的可能性更低,因此可以给予更高的剂量——这或许可以使人们在接受4次注射后获得耐药性。

在一项2期试验中,11名接受Cat-PAD治疗的参与者的症状在长达2年里得到了缓解。但2016年的一项3期研究失败了,接受安慰剂的患者对Fel d1的耐受性与接受免疫疗法的患者相当。加拿大汉密尔顿麦克马斯特大学(McMaster University)的免疫学家、该公司的顾问Mark Larché推测,问题的部分原因可能是所有的3期参与者都必须是养猫的人。结果,即使是安慰剂组也会每天接触Fel d1,潜在地促进耐受性。

Adiga目前正计划对没有养猫的人进行试验。Larché表示,参与者将被送往猫咪咖啡馆(顾客可以观看猫咪或与猫咪玩耍的主题咖啡馆),以测试过敏症状。该公司还在研究基于肽的免疫疗法来治疗草和尘螨过敏,并设计了用于治疗桦树过敏的肽(桦树过敏在北欧和美国东北部是一个常见的问题)。

纽约柏油村Regeneron Pharmaceuticals 公司的免疫学家Jamie Orengo表示,所有这 些免疫疗法最终都要依赖于患者产生"对过敏 原非常特定的免疫反应"。如果一个人不能做 出足够有力的反应,他就不会建立耐受。但是 Regeneron的目标是通过直接给人注射Fel d1 IgG抗体来绕过这个问题。

这种治疗是基于两种IgG抗体,它们结合过敏原两端的关键IgE结合位点,可以阻断高达83%的IgE-Fel d1相互作用,而这些相互作用导致了大多数的猫过敏反应。在1b期试验中,对猫过敏的人只接受一次剂量的抗体组合。然后,在8天到近3个月的时间进行了4次测试,研究人员在参与者的鼻孔里喷了猫毛提取物。Orengo指出,60%的参与者症状减轻,平均减轻60%。Regeneron目前正在进行2期

试验。

Orengo表示,抗体的优势在于,它们比需要病人建立耐受性的免疫疗法起效更快。然而,由于患者自身不会产生抗体,因此需要定期注射增强剂,也许每季度一次。该团队也在研究一种类似的治疗桦树花粉过敏的方法,同时也在考虑其它过敏原。

伯尔尼大学(University of Bern)的免疫 学家Martin Bachmann表示,这当然是一种有 趣的方法,但它可能会有点贵。



Bachmann是研究猫体内Fel d1的科学家之一。如果动物不产生这种蛋白质,那么应该可以防止大多数人的过敏反应。但是研究人员不确定要将这种蛋白质降低到什么水平才能达到预期的效果,也不知道缺乏Fel d1对猫会不会有不利影响。

目前尚不明确Fel d1在猫体内的作用。有些猫表达少量Fel d1,有些则大量表达,所以高水平的Fel d1似乎并不必要。猫的品种似乎也与Fel d1的表达没有必然联系,即使是无毛的Sphynx猫也会制造Fel d1。平均而言,未绝育的雄性表达水平最高,雌性表达较少,这表明这种蛋白质可能携带激素或信息素。但也有人猜测这是为了保护猫的皮肤。

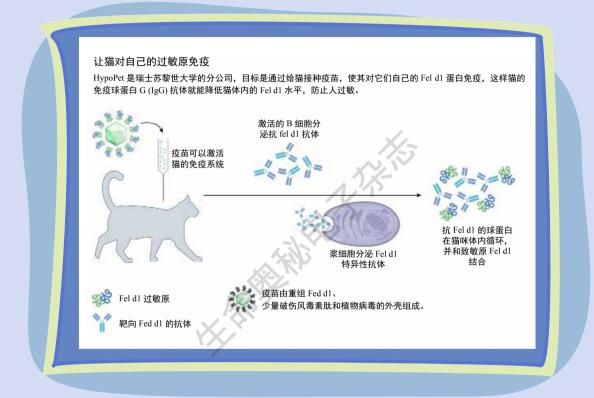
2013年,Bachmann联合创立了 HypoPet,这是一家从瑞士苏黎世大学 (University of Zurich)剥离出来的公司。该 公司的目标是通过给猫接种Fel d1疫苗来降低 猫的致敏性,这样猫体内的IgG抗体就能在令 人过敏之前阻断这种蛋白质。 Bachmann用重组Fel d1、少量破伤风毒素肽和一种植物病毒的外壳构建了一款疫苗。Bachmann 表示,免疫系统认为这是一种病毒,并相应地产生lgG抗体(图:让猫对自己的过敏原免疫)。在早期的测试中,接种疫苗42天后,18只猫眼泪中的Fel d1水平下降了一半以上。每只猫都会产生良好的lgG反应,疫苗似乎不会给它们带来任何问题。

研究小组随后在10名对猫过敏的人养的13 只猫身上测试了这种疫苗。他们要求猫主人报 告自己的症状,以及能够忍受的、和宠物亲密 接触的时长。7位宠物主人的症状有所减轻,8 位宠物主人能把他们抚摸宠物的时间从接种疫 苗前的平均16.9分钟延长到接种疫苗后的27.7 分钟。

Bachmann不确定这种疫苗的效果会持续多久,也许需要每年进行一次加强注射。 HypoPet面临的另一个挑战是说服监管机构批准一种不能直接改善猫福利的疫苗。在美国,对猫的直接利益不是必须的,但在欧盟是必 须的。Bachmann正在与这两个地区的当局对话。

他还认为这种疫苗可以用于人体,他在自己身上试用了早期版本,结果显示对猫过敏的情况有所改善。他希望能尽快将这种疫苗以及

另一种使用同样方法对抗花生过敏的疫苗投入 人体临床试验。他还在考虑设计减轻狗致敏性 的疫苗,尽管需要多种疫苗成分来覆盖狗的多 种过敏原。



美味的解决方案

就像Regeneron公司正在探索将抗体直接 注入患者体内的可能性一样,一些公司也在用 类似的方法处理猫体内的Fel d1。密苏里州圣 路易斯的宠物食品公司Nestlé Purina提供了一 种涂有抗体的食物,可以中和猫的过敏原。这 款名为Pro Plan LiveClear的宠物食品今年早些时候在美国、欧洲和俄罗斯发布,预计2021年在其他地区推出。

Nestlé Purina的免疫学家Ebenezer Satyaraj受个人经历的启发——他的女儿在拜 访了一个养猫的朋友后,身上出了皮疹。当他和他的同事们开始寻找中和Fel d1的方法时,他们发现了鸡的抗体。

Satyaraj表示,鸡体内的IgG被称为IgY,存在于长久以来一直被用作动物食品添加剂的蛋粉中。他的团队与一家将鸡暴露于Fel d1的公司签订了合同,这样鸡就会自然产生对抗猫蛋白的IgY,这种蛋白被转移到鸡蛋中。该公司提供了含有这些抗fel d1抗体的蛋粉,Purina在宠物食品上涂上了这种蛋白。

在进行一系列行为测试后,有20多只猫连续6个月吃这种食物,毫无异常。在另一项针对105只家养短毛猫的研究中,大约食用这种食物3周后才会对Fel d1水平产生影响,最终使毛发和皮肤中的Fel d1浓度平均降低了47%。

Gawchik指出,或许这还不足以帮助最敏感的过敏患者,但可能会对一些人产生影响。在一项尚未发表的研究中,圣路易斯华盛顿大学(Washington University In St Louis)的研究人员发现,对猫过敏的人,在接触食物含有IgY的猫的皮肤和毛发时,比接触食用对照组食物的猫,症状更少。

Chapman希望Indoor Biotechnologies团队能够通过完全敲除Fel d1来培育出真正低致敏性的猫。他们正在开发一种针对编码Fel d1亚基的两个基因的疗法。清除猫唾液和皮脂腺里的Fel d1应该能产生低致敏性的猫。

在20世纪90年代, 当Fel d1基因序列被

识别出来,Chapman等人第一次有了这个想法,而CRISPR基因编辑技术的兴起为这个尝试提供了一个契机。Chapman已经为这个想法申请了专利,但在推出无过敏原的猫咪之前,还需要开展大量的工作。

该公司的博士后研究员Nicole Brackett 分析了几十只猫的Fel d1序列。在此基础上,她能够设计出引导RNA,用于基于CRISPR 的Fel d1基因敲除。到目前为止,她已经成功地破坏了一种永生化猫肾细胞系中的Fel d1序列,效率高达55%。

该公司计划对猫进行单独治疗,而不是饲养低过敏性小猫,因此需要使用一种能将基因送到成年猫的腺体里去的方法。Brackett正在考虑在注射或局部治疗中使用病毒载体。Orengo指出,他们肯定会关注这个领域,但她同时指出,即使Chapmann和Brackett能够从顾客的猫身上敲除Fel d1,主人仍然可能会遇到无处不在的过敏原。Bachmann则表示,理想情况下,过敏患者应该采取多管齐下的方法。我们可以从两个方面着手:一方面,让过敏的人脱敏;另一方面,降低猫的致敏性。

Gawchik很好奇,LiveClear猫粮可能会让她的病人采取这种双重方法。她还计划向病人和对猫过敏的家人推荐这种产品。她认为值得一试。也许有一天,这些方法可能意味着爱猫人士不必在他们的猫和家人之间做出选择。

四、明确食品过敏原



Guy Poppy是英国南安普敦大学(University of Southampton)的生态学教授。 2014年至2020年,Poppy担任英国食品标准局首席科学顾问。 Guy Poppy表示,区块链和基因工程可能最终会终结名为"可能含有"的食品标签,因为这些标签使消费者感到困惑。

即使大部分人对食物并不存在过敏反应, 但是大多数人都清楚有一些人是会对某些食物 过敏的。毫无疑问,标注过敏原的食物标签非 常重要,这些信息需要很精确、易于理解并且 使用得当。

患有严重食物过敏症的人及其家人和朋友可以做出明智的选择,以保障身体健康。但是,写着"可能含有坚果成分"(may contain nut traces)或"制作现场含有坚果"(made in a premises where nuts are used)的预防标签有多大信息量呢?2015年的一项调查发现,36%的消费者认为,"可能含有"(may contain)的标签意味着产品实际上确实会含有过敏原。

去年9月,英国政府针对少女Natasha EdnanLaperouse的死亡事件,出台了新的预包装食品标签规定(go.nature. com/2e91xs9)。Natasha对芝麻严重过敏,在从伦敦到法国的飞行旅程中食用了从三明治连锁店Pret a Manger购买的长棍面包。在飞行过程中,她出现了致命的过敏反应。该产品的包装纸上没有任何过敏原提醒,因为它是在现场烤制的,因此该标签不受法律约束。更新后的法规,于来年10月开始实施,要求所有包装食品上都要有完整的成分标签。

众所周知,《纳塔莎法》(Natasha's Law)在包装食品方面带来了很多好处,但是它并没有解决意识团体经常提出的许多更广泛的标签问题,他们认为"可能包含"标签被过度使用,并且经常被忽略。例如,英国过敏反应宣传活动(UK Anaphylaxis Campaign)希望通过立法来标准化过敏原阈值和风险评估以确定使用哪种术语,由欧盟资助的食品过敏原和过敏风险管理综合方法小组(Integrated

Approaches to Food Allergen and Allergy Risk Management, iFAAM) 也得出了结论。 2016年和2018年的两次iFAAM研讨会意味着标准化方法和用于过敏原标签术语的缺乏。

在英国,"可能含有"标签是自愿标识的。食品行业将其作为临时标签和预防标签, 甚至对不含过敏原的产品也是如此使用。这就 影响了食物过敏消费者的分辨能力,并对其他 健康弱势人群造成社会所不允许的歧视。

技术和创新在全球健康挑战中发挥着重要作用,目前为制造COVID-19疫苗所做的努力就证明了这一点。针对食物过敏,Guy Poppy提出了两种技术。

第一种技术是数据区块链。作为一种数字共享账本,它可以用来确保整个漫长而复杂的食品供应链的质量、标准和可追溯性(例如,巧克力饼干KitKat经常包含来自10多个不同国家的原料)。2018年至2020年6月,Guy Poppy担任首席科学顾问的英国政府部门和监管机构一食品标准局(Food Standards Agency)在一家牛屠宰场的试点中成功使用了区块链技术。长达一年的试点(以及第二个试点—一个猪肉屠宰场)证明了区块链在改善食品系统可追溯性方面的潜力。如果被更广泛地采用,区块链可以提高食品标签的准确性,并为食物过敏者提供保障。

任何技术都不是万能的,区块链只有在每个阶段输入信息才是准确的。不过它有可能使消费者放心,并追踪任何出现的问题。关于过敏问题,区块链技术可以使企业对整个供应链中的成分更有信心,从而消除了对"可能包含XX成分"(may contain traces)标签的需求。

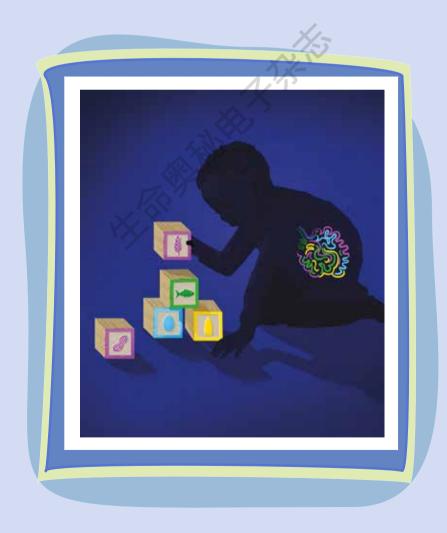
第二个例子是使用RNA干扰(RNA

interference, RNAi) 技术来沉默与过敏原 相关的基因。位于北卡罗来纳州伊丽莎白市 的一家生物技术公司IngatevGen已经申请了 生产低过敏原植物花生的专利,该公司希望 与附近的费耶特维尔州立大学(Fayetteville State University)合作生产其它植物。RNAi 和基因编辑技术(如CRISPR-Cas9)可以实 现复杂的基因控制,传统的基因改造(genetic modification, GM) 方法则很难实现。转基因 在许多社会都有一段曲折发展历程,公众的接 受程度(或其他)取决于社会对风险和对大公 司的态度。但是这个较为陈旧的技术有能力实 现,因为构建了适用于转基因作物的全面检测 机制。例如1996年,转基因大豆中含有巴西坚 果过敏原的消息广为人知。(J. A. Nordlee et al. N. Engl. J. Med. 334, 688-692; 1996)。鉴 于它是在风险评估期间被检测出的, 所以并没 有进入市场。如果该过敏原通过常规植物育种 进入作物,可能在上市前都无法被发现。

管理与过敏相关的风险是一项复杂的任务。清晰、准确的过敏原标签是解决方案的一部分,而上述干预技术可以提供更多保障。但是,消费者无论是否有食物过敏,相关机构在处理含有过敏原的食物时都必须继续负起责任。

这是一项共同的社会责任。我们需要共同保护脆弱的食物过敏患者,正如在COVID-19 大流行病期间要求我们做的那样。明确是否含 有过敏原是关键。关于在封锁期间可以做什么 或不可以做什么的一些建议造成了混乱。有些 人的行为对社会没有好处。同样,需要清楚标 签指示着什么,当有脆弱的人在场时(例如, 在飞机上吃花生时),必须考虑食物过敏问 题。我们需要采取一系列的方法来减少因过敏 而导致的死亡悲剧。如同大多数公共卫生挑战 一样,我们需要一起努力。





肠道微生物群可以防止食物过敏,其功能失调也可以直接影响消化和免疫功能。

当我们第一次吃固体食物时,一大批微生物已经驻扎在我们的肠道里了。这些微生物群帮助婴儿将食物转化为有益的营养物质和代谢物。但它们也有可能助长不健康的免疫反应,最终导致食物过敏。

许多关于免疫系统的描述都是基于简单的军事比喻,即一支准备好识别和攻击诸如细菌等外来入侵者的军队。但事实要复杂得多。有些矛盾的是,细菌似乎在教会人体免疫系统区分真正的威胁以及与饮食、环境相关的无害的外来分子方面也起着至关重要的作用。纽约西奈山医院伊坎医学院(Icahn School of Medicine at Mount Sinai Hospital)的过敏症专科医生和免疫学家Supinda Bunyavanich指出,在生命早期接触微生物确实会影响我们免疫系统的发育轨迹。

生活方式和环境因素会在我们生命早期, 甚至可能在子宫里时就破坏这些肠道生态系统。在一些婴儿身上,由此产生的微生物不平 衡破坏了他们的消化道功能和更广泛的免疫健康,为过敏疾病埋下了病根。

食物过敏的普遍性还没有真正被完全了解。某种程度上是因为许多研究都依赖于自我报告。在这种情况下,真正的抗体介导的过敏反应往往与非过敏反应合并,如食物不耐受,而非过敏反应通常根源于消化或代谢功能障碍。然而,现在对食物过敏的人数正在上升:在一些人口中,食物过敏影响了多达10%的儿童。

伊利诺伊州芝加哥大学(University of Chicago)的免疫学家Cathryn Nagler指出,这种持续增长的现象表明,不能单纯从饮食过敏原和宿主免疫之间的相互作用来理解食物过敏。环境中的某些因素正在调节这种反应,这就是促使我们进一步了解微生物组的原因。通过研究菌群失调的原因和后果,她和同事希望开发出有助于恢复微生物群健康,并能持久缓解食物过敏的干预措施。



早在1989年,伦敦卫生与热带医学学院(London School of Hygiene and Tropical Medicine)的流行病学家David Strachan就提出了卫生假说。该假说认为早期接触微生物会对我们的免疫健康产生积极影响。根据观察数据,Strachan提出,在更小、更清洁的家庭环境中长大的儿童更容易发生过敏性疾病。

在接下来的几十年里,卫生假说已经演变成一个以微生物群系为中心的模型。在这个模型中,早期暴露于来自家庭和环境的微生物在

减轻炎症状况(如哮喘、花粉热、湿疹和食物过敏)的风险方面起着至关重要的作用。这些疾病有共同的根源,即免疫功能障碍,而且许多发生食物过敏的儿童随着年龄的增长会出现其它炎症。巴温健康中心(Barwon Health)和迪肯大学(Deakin University)的儿科医生Peter Vuillermin表示,就现代环境中的免疫失调而言,食物过敏就像是煤矿坑中的金丝雀(通常也是其它免疫疾病的前哨)。

在生命早期,我们的肠道微生物群是从

母亲、饮食、家庭,甚至宠物身上积累而来的。这似乎是一个重要的发育窗口,在此期间这个群体不断稳定加固,同时也可能发生菌群失调。例如,在2016年的一项研究中,Bunyavanich等人追踪了婴幼儿早期对牛奶过敏的机制。在这项研究中,他们监测了226名儿童微生物群中的物种多样性。她们发现,在3到6个月大时肠道微生物的组成对食物过敏的影响最大。在此之后出现的差异对食物过敏的影响较小。然而,其他研究已经证明,微生物组在生命的最初几年会继续经历有意义的重组。Nagler提醒,很多人都在谈论最初的1000天。到两岁或三岁时,一个人的微生物群相对稳定。

抗生素也与卫生假说有关。它们的广泛使用似乎是推动健康微生物菌群发生失调的罪魁祸首。Nagler指出,美国孩子在两岁之前通常要服用6个疗程的抗生素。其中很多抗生素都是用于治疗病毒性耳部感染的,会对正在发育的微生物群造成很大的破坏。她和同事们在2004年的一项开创性研究中证明了抗生素和食物过敏之间的联系。在这项研究中,他们用广谱抗生素杀死了年幼的啮齿类动物的肠道微生物群,从而诱发了花生过敏。这些实验还发

现了一种特殊的免疫细胞受体,它似乎可以对 微生物群系产生的信号做出反应,防止过敏发 生。

但是, 肠道菌群紊乱的祸根甚至在出生 时就被埋下。Nagler指出,在产道中获得的乳 酸菌(Lactobacillus)通常是最早进入婴儿肠 道的微生物种群之一。剖腹产出生的孩子不会 接收这些细菌,这可能会影响依赖乳酸菌产生 的乳酸为食物来源的细菌在肠道定居。虽然数 据有限,但有一些证据表明剖腹产与食物过敏 的易感性有关。瑞典的一项研究发现,与阴道 分娩的孩子相比, 剖腹产的婴儿发生食物过敏 的风险增加了21%。剖腹产的新生儿也更容易 从医院环境中获得细菌, 甚至包括致病菌。此 外,母乳喂养对建立微生物群也有重要作用, 在4至6个月大时开始吃固体食物有助于建立更 像成人的微生物群。据马萨诸塞州波士顿儿童 医院(Boston Children's Hospital)的免疫 学家Talal Chatila解释,随着梭状芽孢杆菌种 类的大量出现,微生物组发生了一个彻底的转 变。梭状芽孢杆菌(Clostridium bacteria)似 乎在建立对食物抗原的免疫耐受方面有一个特 别突出的作用。

微生物紊乱

对大量儿童的纵向研究使研究人员能够监测微生物组结构的变化与食物过敏之间的关系。这些研究大多使用了16S测序技术,它可以识别样本中微生物的DNA特征。虽然这项技术通常不够敏感,无法识别每一个物种和菌株,但它可以揭示导致免疫功能障碍的微生物

亚群。

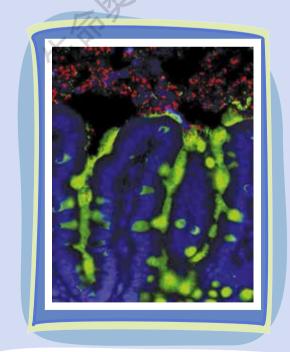
Anita Kozyrskyj是加拿大埃德蒙顿阿尔伯塔大学(University of Alberta)的流行病学家,她深度参与了加拿大健康婴儿发育纵向(Canadian Healthy Infant Longitudinal Development)研究。该研究历时多年,旨

在调查3500多名儿童中与免疫疾病相关的因素。在2015年的一项研究中,她的团队对儿童队列中166名婴儿在3个月和1岁时收集的粪便样本进行了16S测序。测序揭示了一种常见于对食物过敏的儿童的肠道微生物群模式,比如肠杆菌科(Enterobacteriaceae)的细菌比拟杆菌科(Bacteroidaceae)的细菌更丰富。Kozyrskyj提醒,他们还发现菌种丰富度降低——这是微生物组研究中常用的衡量标准——是一个风险因素。

许多研究表明,梭状芽孢杆菌在调节免疫功能方面有特别大的作用。瑞典于默奥大学(Umea University)的儿科免疫学家 Christina West领导的团队在2019年的一项研究中鉴定了这一类微生物中的多个代表性成员。该研究试图将婴儿微生物群系的紊乱与儿童期后期的过敏性疾病诊断联系起来。West 指出,他们看到,从婴儿期到学龄,梭状芽胞杆菌类的一种粪球菌(Coprococcus)始终较少,而该类的另一种菌则只是暂时不足。她指

出,粪球菌倾向于居住在靠近肠细胞的地方,这表明这些微生物和它们的宿主之间可能存在直接的交叉对话。在一个名为NorthPop的研究项目中,West正在寻求更深入地研究与过敏有关的微生物以及影响过敏的因素。这个庞大的纵向队列最终将包括10000名来自瑞典Vasterbotten地区的孕妇及其家人。

另一项纵向研究——澳大利亚巴温婴儿研究(Barwon Infant Study)——发现了有趣的证据,表明孕妇肠道中的微生物群会影响儿童食物过敏的发生。在分析了316名妇女及其婴儿的粪便样本后,研究人员发现,孕妇肠道中普雷沃氏菌(Prevotella copri)的存在与否与婴儿一岁时是否会发生食物过敏密切相关。这项研究的主要作者Vuillermin补充,这种关联似乎并不是由婴儿出生后是否携带普雷沃氏菌介导的。尽管Vuillermin等人仍在努力弄清这种微生物影响的本质,但仍表明,普雷沃氏菌可能会通过分泌有益的代谢产物,经胎盘来影响胎儿的免疫发育。



小鼠小肠里的细菌(红色)。



许多研究小组正在努力识别肠道微生物及其宿主之间传递的分子信息,以了解它们是如何影响过敏性疾病的。许多信号似乎与细菌在肠道内代谢食物时产生的化合物密切相关。在这些产物中,值得关注的是短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFA)。SCFA是由细菌消化膳食纤维而产生的一类分子。在有益的SCFA中,丁酸盐研究最充分,但研究人员也确定了该化学家族的其他成员的有益作用,包括醋酸盐和甲酸盐。

短链脂肪酸和其它细菌代谢物被认为通过两种截然不同,但相互关联的机制影响过敏性疾病的发生。第一个机制是:它们在训练免疫系统识别花生和鸡蛋等食物中的过敏原时,告诉免疫系统,这些过敏原是安全的,不值得引起侵略性的炎症反应。Chatila表示,有一些调节性T细胞通常能够让机体免疫耐受肠道内容物,包括食物和细菌。这些细胞非常依赖于细菌发出的信号。科学家认为,菌群失调的肠道无法产生短链脂肪酸等物质,因此缺乏调控调节性T细胞的信号,从而导致对饮食过敏原缺乏免疫耐受。

另一种机制是过敏原从肠道中逃逸。微生物群的紊乱会破坏肠道内壁的结构完整性,将原本紧密的屏障变成多孔屏障。West指出,对食物过敏的婴儿和儿童的肠道可能完整性受

损,导致抗原和过敏原从肠道的渗出增加。正常情况下,我们的消化道内部会受到免疫监控的保护,但如果这个屏障出现漏洞,食物来源的蛋白质就会渗透进来,引发有害反应。Nagler表示,引起儿童最常见过敏的几种食物,如花生和牛奶,都含有一些比较稳定的蛋白,其可能会完整地穿过受损的肠道屏障,因此易引发免疫反应。她的团队在用抗生素治疗过的小鼠的血液中检测到完整的花生蛋白。即便如此,她提醒,当给这些用抗生素治疗过的小鼠补充梭状芽孢杆菌,其血液中就无法检出花生蛋白。这些结果表明,这类微生物可以帮助减轻过敏风险。

通过对无菌小鼠的研究,许多微生物群一宿主关系的细节已经被揭示出来。这些动物是在无菌条件下饲养的,因此缺乏肠道微生物群,但可以用人工挑选的微生物亚群来定殖,以研究它们如何影响肠道和免疫功能。Chatila的研究小组使用这些动物已经成功识别了一个信号通路,该通路能特异性地触发调节性T细胞对微生物信号的反应。

2019年,他的团队锁定了人类微生物组中的一组梭状芽孢杆菌物种。当它们被移植到无菌小鼠体内时,可以通过这个信号通路抑制食物过敏。Chatila指出,你可以治愈这些小鼠的食物过敏,甚至预防食物过敏。

入侵微生物网络

十多年来,研究人员一直在探索这样一种想法,即移植一个或多个人工挑选的微生物物种可能足以逆转人类肠道的菌群失衡。然而,West从少数几项使用益生菌治疗的临床研究中取得的经验总体上令人失望。尽管移植的微生物在婴儿体内成功建立,但细菌往往会在童年后期死亡。她指出,当这些孩子到了学龄时,他们的肠道微生物群没有改善,免疫反应也没有改善。这表明,移植的微生物可能需要额外的支持才能成功地在已成熟的微生物群落中扎根。

一种可能的解决方案是"共生"配方, 在这种配方中, 有潜在治疗价值的菌种被包装 在它们最喜欢的食物来源中——例如,母乳 中发现的某些复合糖。他们的想法是,这可 以给治疗菌种提供竞争优势。在2019年的一 项研究中,Nagler等人把注意力集中在一种梭 状芽胞杆菌,即粪厌氧棒杆菌 (Anaerostipes caccae)上。在无菌小鼠模型中,这种细菌可 以独立逆转牛奶过敏。她正在通过她的初创公 司——位于芝加哥的ClostraBio——探索这一 物种共生配方的潜力,不过她的团队还没有找 到这种细菌的理想食物来源。Nagler相信应该 能找到办法让这种细菌快速地在肠道内繁殖。 粪厌氧棒杆菌对肠道的很多影响是通过其产生 的丁酸盐实现的,ClostraBio正在探索通过控 释制剂(由联合创始人Jeffrey Hubbell开发) 直接将丁酸盐输送给患者的治疗潜力。

另一种选择是通过移植粪便微生物群来 重新启动肠道微生物系统,使用捐赠者的健康 微生物群来替换或修复失活的肠道菌群。在无 菌小鼠上的研究已经证明了通过这种方式恢复 健康免疫功能的可行性,并且这种方法已经在 临床中被用于修复被艰难梭菌(*Clostridium difficile*)感染的患者的微生物群损伤。

但是,在免疫系统仍在发育中的幼儿身上进行这样的手术会引起额外的安全问题。West提醒,这是因为有太多的未知因素,这种做法的缺点是可能会传播潜在的致病菌。她的团队目前正在临床试验中探索这一方法的可行性。该临床试验将使用母亲阴道和肠道微生物的混合物对剖腹产婴儿进行治疗,以防止潜在的过敏性疾病。

开发治疗方法的一个基本挑战是,对生物 失调状态的多样性仍然知之甚少。事实上,一 些数据表明,不同的食物导致过敏的途径是不 同的。Bunyavanich的观点是,食物过敏的亚 型不同,对应的疗法可能也有差异。

然而,尽管存在这些差异,如果研究人员能够最终确定一组核心微生物种类和功能,从而促进稳定和免疫保护的肠道环境的发育,那么就有可能设计出广泛保护微生物群的策略来逆转过敏的发作。鉴于目前可用的干预措施,如口服免疫疗法(儿童必须常年定期接种引起过敏的食物)取得的有限成功,这种广泛保护策略极具吸引力。Chatila指出,现有的口服免疫疗法很耗时,有副作用,而且必须针对不同的过敏原进行不同的治疗。我们迫切需要新的治疗方法,它不仅可以持久地恢复对一种过敏原的耐受性,还可以恢复对任何潜在过敏原的耐受性。

六、一包花生零食有望 开发过敏新疗法



20年前,医疗指南建议有过敏风险的婴儿避免食用花生──但现在这一建议被推翻 了。 早期口腔接触一些过敏食物现在被认为是一个关键的预防策略,但解决吸入性过敏仍然是一个挑战。

一种零食改变科学史进程的故事并不多见。2003年,伦敦国王学院(King's College London)的儿科过敏专科医生Gideon Lack和一些朋友参观了以色列的加利利海。

Lack记得,当他们在前廊休息时,朋友给他们6个月大的宝宝喂了一种叫Bamba的花生酱口味的玉米泡饼。Bamba是一种在以色列很受欢迎的零食。当时许多过敏症专科医生可能会闻花生而色变。因为普遍的观点是,父母应该避免给一岁的婴儿喂食含有花生的食物,以防止他们发生过敏。

以色列没有花生过敏预防指南,因为花生过敏在那里不是大问题。据Lack回忆,在湖边,他的朋友向他解释,他们认识的每个人都把这些花生零食给婴儿吃。他的直觉是,解决英国和许多其他国家花生过敏率快速上升的办法是可以让婴儿吃含花生的食物,而不是极力避免。正是在那个时候,他猜想这个假设有一定的可行性,应该继续研究下去。

在接下来的几年里,Lack等人帮助推翻了 关于预防食物过敏的传统观念。现在的指南不 再建议避免婴儿食用易过敏性食物。而且,越 来越多的证据表明,在婴儿四到六个月大的时 候,将花生和鸡蛋等某些易引起过敏的食物加 入到他们的饮食中,有助于防止他们对这些食 物过敏。

在20世纪的大部分时间里,对鸡蛋和牛奶 等食物过敏的人很少,对坚果过敏的人几乎闻 所未闻。但上世纪90年代,许多高收入国家的生育率开始急剧上升。例如,在美国,18岁以下儿童花生过敏的患病率从1997年的0.4%上升到2008年的1.4%,增加了两倍多。这种变化的原因还不完全清楚。过敏症有遗传因素,但如此迅速的增长更有可能是由于饮食、生活方式和其它环境因素的改变。

因此,英国和美国的指南开始建议孕妇、哺乳母亲和有过敏家族史的婴儿避免食用过敏食物,如花生。加州斯坦福大学(Stanford University)研究儿童食物过敏的专家Kari Nadeau指出,其实没有很多数据支持这一点。这只是一种条件反射。

Lack的怀疑是各种不同证据积累的结果。他表示,这种猜想由来已久。20世纪90年代初,他在科罗拉多州丹佛市的国家犹太健康中心(National Jewish Health)担任研究员,从事过在小鼠身上诱导过敏的实验。他的一些同事发现,幼鼠在吸入蛋清蛋白或在皮肤上刮到蛋白时就会对蛋白过敏,但在食用蛋白时就不会。后来,Lack在英国布里斯托尔建立了过敏诊所,越来越多儿童对花生过敏,而且他们的父母会不遗余力地保护他们,这让他感到震惊。据报道,母亲们在怀孕和哺乳期间尽量不吃花生,也不让孩子在一岁前吃花生。据Lack回忆,他们会对我说,"我不明白。我尽了一切努力去保护孩子,但没有成功。"

与此同时,研究发现,对花生过敏的婴儿经常患有湿疹,这是一种与过敏有关的皮肤疾病,会导致皮肤发痒和起皮。在英国,人们经常用含有花生油的面霜来治疗这种病。其他研究表明,花生和其它食物过敏原普遍存在于日常生活中。而且,奇怪的是,戴含镍牙套的孩子在日后佩戴珠宝首饰时,皮肤不会受到刺激。



Lack突然意识到,保护孩子的方法就是早点吃这些容易引起过敏的食物。一些人过敏的方式是,在没有口服经历的情况下,发生皮肤暴露。他把这称为双过敏原暴露假说。

这种不同的反应可能与人体应对寄生虫和毒液进入皮肤时的反应有关。皮肤暴露刺激了免疫球蛋白E (IgE)的释放,而IgE正是介导过敏的分子。Lack将其比作一个人对从前门(在这种情况下,是内脏)进入房子的陌生人,可能会比对从卧室窗户(破皮)进入房子的人更友好。

但在Lack访问以色列的时候,这些都只是推断。回到伦敦后,他对居住在英国的以色列儿童和犹太儿童的花生摄入量和过敏率进行了比较研究。这将有助于减少遗传因素导致过敏率差异的可能性。

Lack的研究小组报告,以色列婴儿平均每周消耗7.1克花生蛋白,并且早在四个月大的时候就开始吃含花生的食物。而英国的犹太婴儿根本不吃花生。在英国,学龄犹太儿童的花生过敏率是以色列儿童的十倍。

避免过敏原会降低食物过敏的风险, 越来

越多的研究人员开始质疑这种传统观点。在21世纪第一个十年的后期,大多数专业协会指导方针都放弃了避免过敏原的建议。但人们仍然不确定早期摄入致敏食物是否是一个好主意。

为了解决这个问题,Lack和他的团队招募了640名对鸡蛋过敏、患有严重湿疹或两者都有,因此被认为有很高的花生过敏风险的婴儿。半数婴儿的父母被告知,在孩子出生后的五年内不要给他们喂食含花生的食物,这与当时英国的指导方针一致;剩下的孩子被要求每周给他们的孩子喂花生。

伦敦国王学院(King's College London)的儿科过敏专科医生George Du Toit 经常与Lack合作,他在2015年研究结束时表示,两组患者之间存在惊人的差异。早期摄入花生可降低70-86%的花生过敏风险,过敏的发生取决于婴儿在参加试验时是否已经表现出对花生的皮肤敏感。这是一个令人震惊的发现。

现在一些指南建议尽早食用花生以降低过敏风险。Du Toit指出,这是对预防过敏方法的彻底转变。它已经从严格的避免转变为鼓励更早、更高剂量和频繁服用。



预防湿疹可能是阻止儿童过敏发展的一种方法。

从皮肤开始

Lack和其他一些科学家认为,早期摄入特定的食物可能有助于防止大多数食物过敏。例如,2016年的一项研究表明,早吃鸡蛋有助于防止鸡蛋过敏。

但对于其他某些过敏,预防资料仍然很少或根本不存在。德克萨斯州休斯顿贝勒医学院(Baylor College of Medicine)的儿科过敏专

科医生Carla Davis表示,贝类过敏是被忽视的过敏之一。在美国,贝壳类是引起成年人过敏反应最常见的食物,而且情况可能很严重:超过40%的虾过敏患者都经历过可能危及生命的过敏反应。Davis认为,早期引入贝壳类食物不太可能是有害的,可能有助于防止过敏。但还没有人测试过。

Davis怀疑,贝壳类之所以被忽视,是因为它们在早期食物过敏研究的人群中并非重要的饮食组成部分。她的研究表明贝壳类过敏在黑人和拉丁裔人群中更为普遍。Davis补充,在休斯敦或美国墨西哥湾沿岸都有小龙虾节。有些家庭聚会甚至只做一些炸鱼和小龙虾。据她解释,在这些社区中,对贝壳类过敏的人"真的感到孤立,有点被家人排斥",这提示了更好的预防策略的重要性。

与此同时,受损的皮肤在引发食物过敏中起着至关重要的作用,这一认识促使人们关注预防湿疹。Nadeau提醒,现在最大的问题是,如果你在三、四岁时把皮肤保护好,你的食物过敏率会降低吗?而且预防湿疹说起来容

易,做起来难。英国的一项试验评估了日常使 用润肤剂是否可以减少湿疹的风险,但没有发 现这方面的证据。事实上,这种治疗似乎会增 加婴儿皮肤感染的风险。

但是,对湿疹更详细的了解可能会带来 更有前途的治疗方法。研究人员发现患有湿 疹的儿童皮肤中缺少三种关键的脂质。包括 Nadeau在内的一个研究小组正在开展一项研 究,以测试含有这些脂质的乳霜是否能缓解已 经患上湿疹的婴儿的湿疹和防止食物过敏。研 究人员希望,保护皮肤可以降低吸入过敏原的 敏感性,包括来自动物的花粉、霉菌和动物过 敏原。Nadeau表示,多种过敏,不仅限于食 物过敏,可能起源都在皮肤上。



任何减少针对吸入剂过敏的干预措施都 将是好消息。这些过敏症会引发危及生命的哮喘,但到目前为止,研究人员一直在努力,争 取在预防过敏症方面取得进展。

尽量减少吸入暴露的过敏原已被证明是无效的。作为英国曼彻斯特哮喘和过敏长期研究的一部分,研究人员招募了一些父母,这些父母的孩子过敏风险比较高,要求他们在家里去除地毯,将枕头和床垫包裹起来,减少尘螨,并带走宠物。伦敦帝国理工学院(Imperial College London)儿科过敏专科医生、该研究负责人Adnan Custovic表示,这些措施并没有产生任何重大的影响。事实上,清除了家庭内屋尘螨这一过敏原,反而导致更多的孩子对屋尘螨过敏。

预防措施失效的一个原因可能是,即使过敏原从家中移除了,人们也可能在其它地方接触到。Custovic提醒,现实是,完全消除吸入性过敏原,并过上正常而有意义的生活是异常困难的,而根除过敏原会使情况变得更糟。如果你打扫了房子,清除了所有的尘螨抗原,实际上你也清除了很多细菌。

Custovic认为,这次失败的实验完美地诠释了卫生假说——人们普遍接受的观点是,接触少量的灰尘和特定的微生物是必要的,可以让婴儿的免疫系统不过敏。他设想一种疫苗,将提供有益细菌或细菌化合物的鸡尾酒,以启动婴儿的免疫系统。这可能需要针对每个人进行个性化治疗,但它可能对各种炎症性疾病都有效。

对于其他许多研究人员来说,将卫生假说转化为有效干预措施的探索主要聚焦在肠道。瑞士苏黎世大学(University of Zurich)的Remo Frei发现,在农场长大的孩子过敏倾向更少,生活在农村农场的孩子比附近非农场生活的孩子更早食用乳制品。农场孩子的饮食也更加多样化,吃很多不同的水果和蔬菜。

Frei等人意识到,乳制品和蔬菜的一个共同点是短链脂肪酸(short-chain fatty acids):一种由2到4个碳原子组成的分子,已知具有抗炎作用。乳制品中短链脂肪酸的含量相对较高,而水果和蔬菜会促进产生短链脂肪酸的肠道微生物的生长。

Frei的研究小组去年发表的一项流行病学研究表明,一岁时粪便样本中丁酸盐含量高的儿童在以后的生活中发生过敏的风险大大降低。食用短链脂肪酸的小鼠也不太可能发生过敏。但研究人员仍不确定将脂肪酸引入婴儿饮食的最佳方式。

母乳会促进产生丁酸盐的微生物的生长, 而丁酸盐中还含有许多其它已知的可以防止过 敏的分子。然而,母乳喂养对预防湿疹和哮喘 的益处似乎并不大,而且研究也无法表明母乳 喂养能减少婴儿对食物过敏的机会。一些研究 甚至表明,母乳喂养的婴儿对食物过敏的风险 更高,尽管可能的解释是反向因果关系——也 就是说,高危妇女与会过敏的父母更倾向于对 婴儿进行母乳喂养,因为他们会认为母乳喂养 可能会有一定的防过敏作用。

此外,母乳的成分在不同女性之间也有很大的差异。在6月14日发表的一项研究中,珀斯西澳大利亚大学(University of Western Australia)的免疫学家Valérie Verhasselt发现,母乳中含有鸡蛋过敏原,婴儿发生鸡蛋过敏的风险反而低。但其他研究表明,并非所有食用鸡蛋的女性的母乳中都含有鸡蛋过敏原——一些不吃鸡蛋的女性的母乳中仍然含有鸡蛋过敏原。这种差异也延伸到免疫调节分子,可能意味着母乳在预防过敏方面的任何有益作用在大规模人群研究中被平均化了。

Verhasselt从人类进化中找到了解释。她认为,母乳不是用来防止过敏的,而是为了预防传染病。她现在正在研究,针对母亲、婴儿和环境的饮食变化或其它干预措施,是否能使母乳具有更强的抗过敏能力。在这种情况下,要解决这个问题可能就不能简单地选择一种全国人民都喜爱的零食了。

七、红肉过敏, 都是蜱虫惹的祸



Peter Moore在25岁时,突然对肉类有了严重过敏的反应。

一种对哺乳动物肉类的不寻常反应正在挑战免疫学对过敏的理解。

Peter Moore在半夜醒来,喉咙发紧,呼吸困难,全身多处长满了大块的麻疹。但他对发生这一切的原因一无所知。Moore是一名25岁的教师,住在澳大利亚悉尼的沿海郊区。那是2001年6月的一个傍晚,他在邻居家里吃了排骨,然后心满意足地上床睡觉,一切正常,直到他半夜惊醒。

Moore的妻子Christina立即叫了救护车,然后和邻居们把他塞进一艘小船里,渡过一小段沿海水域后把他送到教堂——在那里救护车可以把他接走。

当他们靠在砂石墙上等待救护车的时候,借着街灯的光,Moore注意到,一群小黑蚂蚁在他脚前的地上来回奔跑。他回忆道,人的一生中,有一些时刻是非常生动难忘的,比如那晚的街灯、蚂蚁、救护车的声音。

医生们对Moore的症状感到非常困惑。在被注射了肾上腺素、抗组胺药和类固醇后,Moore康复了。几个月后,这种情况再次发生了,这次是在吃了一顿意大利面和肉丸之后。同年的11月,他在吃了牛肉玉米片之后,又住了院。但医生们一直没有确定过敏原。

第三次过敏发作后,过敏专科医生暗示Moore,可能是肉里有某种添加剂,所以他开始完全不吃肉。大约6年之后,在一次交谈中,他发现一个邻居在吃肉后也有类似的反应。这次偶然的谈话促使他找到了悉尼皇家北岸医院(Sydney's Royal North Shore Hospital)的过敏症专科医生兼临床免疫学家Sheryl van Nunen。

Van Nunen的诊断是,Moore对哺乳动物 肉类过敏。1987年,她第一次在病人身上看 到了这种罕见疾病。从那以后,她已经接诊了 400多个病例,并注意到这些病例的一些共同 之处——他们的经历都是一样的。她想知道过 敏的原因是什么,所以Van Nunen记录下了过 敏病人的家族史。这些患者表示,当他们被蜱 虫叮咬时会产生一个较大的局部反应,或更极 端的全身反应。

随着越来越多有类似经历的病人找她看病,Van Nunen推断,并不是所有蜱虫都会引起这些反应——只有悉尼北部海滩的一种特定类型的蜱虫才会引发这种过敏反应。



在半个地球之外的北卡罗来纳州和田纳西州,研究人员正在进行使用西妥昔单抗治疗结直肠癌的临床试验。他们发现患者对这种药物的严重过敏反应率是前所未有的。在接受过静脉注射西妥昔单抗的患者中,超过五分之一发生了完全的过敏反应——这在其他地区的西妥

昔单抗临床试验中从未出现过。

更奇怪的是,除了高频率的过敏反应外,这些患者大部分没有过敏史,并且之前也没有接触过这种药物。而通常,对一种药物的过敏反应是通过多次接触而形成的。北卡罗来纳大学教堂山分校(University of North

Carolina)的过敏症专科医生和免疫学家Scott Commins参与了这项研究,他指出,病人在第一次注射时就有反应,这提示他们可能在之前就接触到了过敏原。

在研究了西妥昔单抗的分子结构和过敏反应的免疫学标志物后,研究人员推测,依附于单克隆抗体的糖分子可能是过敏反应的元凶。随后制药公司提供了一种不含糖的替代药物,并进行了测试。果然,之前所有对该抗体过敏的患者都不再过敏。Commins认为他们做出了大胆的假设,数据又有力地证实了他们的想法。

进一步的分析揭示了确切的罪魁祸首: 一种名为半乳糖 α-1,3-半乳糖(galactose-α-1,3-galactose)或 α-gal的糖。许多哺乳动物可以产生 α-gal,但人类和其他一些灵长类动物大约在2800万年前就失去了产生 α-gal的能力。这是在动物和人之间进行器官移植的主要障碍——因为人类可以产生大量的抗 α-gal的天然抗体。西妥昔单抗是通过小鼠细胞系生产的,而小鼠细胞会产生 α-gal。

这是一个突破,但它仍然不能解释为什

么在美国的特定地区,西妥昔单抗过敏反应率如此之高。因此,研究人员进行了更深入的研究。他们使用一种新开发的针对α-gal的免疫球蛋白E (IgE)进行抗体类型的测试,随后发现与美国其他地区相比,α-gal敏感性在美国东南部非常普遍。

随之研究人员迎来了第二次突破。2009年,Commins等人在夏洛茨维尔的弗吉尼亚大学(University of Virginia)过敏诊所发现24名患者体内含有针对α-gal的IgE抗体,并且他们都在食用哺乳动物肉类的3到6小时内表现出过敏反应。几个月后,Van Nunen等人发表了一篇关于哺乳动物肉类过敏和蜱虫叮咬之间关系的论文,这一食物过敏之谜终于解开了。在美国东南部,就像在悉尼一样,蜱虫是西妥昔单抗过敏的关键。

Van Nunen表示,蜱虫对人体有很大的影响。当蜱虫叮咬人体时,它会向人体免疫系统引入 α -gal,这在某些人身上会导致对哺乳动物肉制品过敏。然而,个中机制,仍然是一个谜。



蜱虫是狡猾的寄生虫。不像其它吸血的 节肢动物,蜱虫需要在宿主身上停留很长时 间——在某些情况下,长达10天。

位于布拉迪斯拉发的斯洛伐克科学院 (Slovak Academy of Sciences)的昆虫学家 Mária Kazimírová指出,为了长时间吸血,蜱 虫需要采取一种策略来瞒过宿主的免疫系统, 从而不被宿主发现。策略的关键在于它们的唾液。蜱虫的唾液里含有保持血液流动的抗凝血剂、让叮咬处皮肤变麻木的麻醉剂,以及阻止宿主皮肤发生炎症反应(这种炎症反应可能会提前终止蜱虫的吸血)的免疫抑制剂和免疫调节剂。

这种唾液蛋白(sialome)——在蜱和其

它吸血寄生虫的唾液腺中表达的蛋白质——在 不同物种和不同蜱个体之间存在差异。作为一 种躲避免疫监测的机制,同一只蜱虫在同一次 进食过程中唾液蛋白也可能发生变化。 α -gal 的来源仍在研究中:它可能是由蜱虫或其微生 物群产生的,也可能是从其它宿主体内摄入 的。

哈蒂斯堡南密西西比大学(University of Southern Mississippi) 的媒介生物学家 Shahid Karim说,并不是所有种类的蜱虫 都可以产生α-gal。在澳大利亚,哺乳动物 肉类过敏的罪魁祸首是全蓖籽硬蜱(Ixodes ricinus), 也被称为致瘫痪蜱(paralysis tick)。这种蜱虫在整个东海岸都有,在悉尼 北部的海滩更为密集,Moore就住在这一带, Van Nunen的许多病人也都来自这里。

americanum), 或孤星蜱(lone star tick), 是引起哺乳动物肉类过敏常见的蜱虫物种。这 些蜱虫分布在美国东部和中部,包括北卡罗来 纳州、田纳西州和纽约州。

过敏症专科医生Erin McGintee十年前刚 刚在纽约长岛东端开始执业时,她的一名男性 患者以为自己对贝壳类过敏: 他会在半夜醒 来,发生严重的肠胃症状,比如腹泻或呕吐。 他有时会从床上跳起来,跑到浴室,发现浑身 起了麻疹。在最严重的几次发作中,他休克 了。

但在这些过敏发生前,这名男子并没有食 用贝类。他先是去了一家牛排店,然后去了烧 烤店。McGintee想起,自己曾看到过一篇关 于哺乳动物肉类过敏的摘要,于是她进行了研 究。当她检测这个男人的 α -gal抗体时,结果 是阳性的。

McGintee表示,现在她已经是这类过敏 的专家了,在这么多年的从医经历里,这位患 者的表现非常典型。之后,她接诊了大约600 名有这种过敏症的患者,这与东长岛的孤星蜱 的广泛分布是相符的。

但对哺乳动物肉类过敏并不仅仅是 由美国和澳大利亚的孤星蜱和蓖籽硬蜱引 起的。在欧洲,它可由蓖籽硬蜱、尖耳蜱 (Rhipicephalus bursa) 和Hyalomma marginatum诱发;在日本,它可由长角血蜱 (Haemaphysalis longicornis, 一种亚洲长 角蜱)诱发;在巴西,它可由Amblyomma sculptum引起。

南非也出现了聚集性肉类过敏病 例。然而,比勒陀利亚的过敏症专科医生 Tshegofatso Mabelane指出,该地区肉类过 敏的原因尚未确定。他一直在研究数量众多的 哺乳动物肉类过敏患者。这些病例集中在农 在美国, 美洲钝尾蜱(Amblyomma 村地区,这表明受感染的人可能有机会接触蜱 虫,但是Mabelane的很多病人并没有报告Van Nunen所观察到的蜱虫叮咬反应。Mabelane 推测可能有另一种吸血节肢动物使这些人对 α -gal敏感。

> 哺乳动物肉类过敏的临床表现在不同的 地方也有差异。Mabelane对131名对肉类有不 良反应的南非人进行了一项食物挑战试验(故 意让受试者接触过敏原)——给他们吃牛肉香 肠。根据世界其他地方的报道,她预计几个小 时后才会出现反应。但事实并非如此。有些受 试者在45分钟内报告症状。此外,受试者主要 表现为胃肠道症状。Mabelane以为会有皮肤 症状,她跑来跑去,看看是否有人发生麻疹。 (受试者中皮肤症状较少。)

> Van Nunen已经确定了蜱虫叮咬诱发的哺 乳动物肉类过敏的另外两种形式——食物蛋白 质诱发性结肠炎综合征和更为罕见的食物碳水 化合物诱发性结肠炎综合征。她也在研究第三 种可能的表现——T细胞系统性接触性皮炎,

这类患者在饮食中去掉哺乳动物肉后症状可以 得到缓解。

van Nunen表示,对哺乳动物肉类过敏的情况其实已经超出了所有已知的对食物过敏的

描述,虽然这种过敏原引发的症状和其它过敏原是一致的。而且肉类过敏的患者跨越各个年龄层,从儿童到老年人都涉及,McGintee曾在一名3岁孩子身上看到过这种过敏反应。



在欧洲,蓖籽硬蜱(Ixodes ricinus)与哺乳动物的肉类过敏有关。

思考模式转变

尽管缺乏α-gal,但大多数人在一生中都不会因食用哺乳动物肉类而过敏。不过,α-gal综合征的病例正在增加:据估计,在美

国有超过5000人受其影响,而且它是美国东南 部地区人们过敏反应的主要原因。

蜱虫已经存在很长一段时间, 但这种过

敏症状最近才出现,这其中的原因目前还不清楚。有一种理论认为,是蜱虫发生了变化。 Karim正在研究蜱虫体内的微生物是否会因环境因素而发生改变,导致蜱虫产生α-gal。 Van Nunen认为,蜱虫可能会产生α-gal作为一种防御机制,以对抗生活在其体内和表面的微生物。

研究人员还不知道为什么过敏只发生在被携带 a -gal的蜱虫叮咬的一些人身上,甚至不知道这为什么会导致发生过敏。Commins 提醒,这真的打破了一个传统观念——个体一生中,对食物的耐受是不变的。免疫学方面的认识是,人体一旦对一种食物产生了耐受性,免疫球蛋白g抗体就会记录下来。所以有一种可能性是存在一种新的IgE抗体,它似乎以某种方式覆盖了身体多年来产生的IgG。

在病人身上,很少有线索表明是什么因素导致了他们对哺乳动物肉类过敏。一些临床医生观察到,这种过敏存在家庭聚集性,并且O型或 A型比 B型血的人群更易感。研究还表明,尽管对哺乳动物肉类过敏的人群的体内抗α-gal的 IgE 抗体水平较高,但并不是所有IgE 抗体水平高的人都对哺乳动物肉类过敏。

McGintee认为,蜱虫叮咬后可能存在一个窗口期,这个窗口期内的某一因素可能是诱发肉类过敏的关键。在这一窗口期内是否暴露于这个刺激因素决定了一个人是否会发生过敏。她还表示,当一个人被产生α-gal的蜱虫叮咬后,会在一、两个月内开始产生针对α-gal的抗体。这段时间内,这个人体内的抗体可能比较少,因此不会对摄入的α-gal产生明显的反应。但是,如果在这段时间里,此人吃了大量的红肉,或者被另一只蜱虫咬了,他

体内 α -gal抗体水平的累积效应可能足以引发过敏反应。

McGintee的理论是,可能有很多人在被蜱虫咬一口后会产生一些 a -gal抗体,但抗体水平从未达到那个阈值,因此他们从而平安度过了窗口期,一直都不会发生肉类过敏。

如果病人不再被蜱虫叮咬,过敏似乎会随着时间的推移而减弱,这一观察结果支持了这一观点。Van Nunen认为,相当一部分人在三到四年内会恢复对肉类的耐受,秘诀就是不要再被蜱虫咬了。再被蜱虫咬一次,抗体水平和过敏反应就会再次飙升。

这就是为什么Van Nunen把她的部分注意力集中在防止被蜱虫叮咬的方法上,比如用杀虫剂处理衣服,以及用一种阻止蜱虫向宿主排除唾液的技术。预防蜱虫叮咬和蜱虫管理策略已被证明是有效的。

Moore于2009年离开澳大利亚来到美国, 现在是北卡罗来纳州的一名教师。来美国后, 他曾在某年夏天近距离接触过一只孤星蜱。这 只蜱虫在他手臂上爬行,但没有叮咬他,因此 他非常顺利地弹走了这只蜱虫。他小心翼翼地 避免食用肉类,并利用个人经验帮助食物过敏 的学生、家长和其他老师,帮助他们理解食物 过敏的风险和可能的致命性。

尽管他极力避免接触过敏原——肉类食品,但近年来,由于无意中接触了哺乳动物肉制品,他已经又发生了几次过敏症状。Moore指出,他一直生活在过敏的阴影中,害怕因发生过敏而住院。人们会说不吃红肉是不是很难?对此,Moore想说的是,当你知道某件事会害死你的时候,你就一定能避开它。

从、肠道中的IgE制造者 增强了肠道在食物 过敏中的作用

尽管肠道及其相关淋巴组织经常暴露于食物抗原,但关于食物过敏背景下肠道中生成IgE的 B细胞的细节却很少。一项新的研究发现,产生IgE的B细胞在肠道组织中富集,这可能是由局部 抗体同种型转换产生的。

食物过敏是一个新出现的公共健康问题。 在过去的十年里,世界范围内食物过敏的患病率显著升高,根据研究人群的不同,患病率升高了从6%到10%不等。食物过敏原特异性IgE与由肥大细胞(mast cell)和嗜碱性粒细胞(basophil)表达的高亲和力IgE受体结合,驱动食物过敏中的效应物反应,在摄入了致敏性食物的过敏个体中产生不良反应。

循环IgE浓度很低,在没有食物过敏的个体中产生IgE的B细胞(B cell)很少。在食物过敏的个体中,IgE产生和过敏原特异性以及产生IgE的B细胞频率增加的信号仍不清楚。IgE*B细胞在哪里形成,以及如何在有食物过敏和没有食物过敏的个体之间区分IgE抗体库,这些问题都没有很好地获得解答。解决这些问题是具有挑战性的,因为产生IgE的细胞十分罕见,并且它们很难与通过高亲和力或低亲和力IgE受体去结合IgE的细胞区分开来。而且,产生IgE的B细胞(浆细胞和浆母细胞;

图1a)表达低水平的细胞表面IgE。流式细胞 仅有时会将循环细胞误认为IgE⁺ B细胞。在一 项研究中,被流式细胞技术鉴定为IgE⁺ B细胞 的细胞中,只有30 %在分析其免疫球蛋白重链 (immunoglobulin heavy chain, IgH)基因序 列后被确定是"真正的"IgE⁺ B细胞。尽管存 在这些挑战,一些研究还是对接受实验性花生 口服免疫疗法的花生过敏者,以及那些严格避 免接触过敏原的过敏者血液中产生循环IgE的B 细胞进行了描述。

包括花生在内的食物过敏原,经常通过上消化道和肠道相关的淋巴组织与宿主首次接触。然而,很少有研究仔细观察过这些组织中产生IgE的B细胞。此外,循环中产生IgE的B细胞与肠道中产生IgE的细胞之间的关系尚不清楚。Hoh等人试图填补这一空白。为了理解他们的方法,让我们先回顾一下包括IgE在内的免疫系统是如何产生抗体的。在B细胞发育过程中,编码B细胞产生的抗体的抗原结合

"可变"(variable, V)区的种系B细胞DNA的体细胞重排导致了多样化的抗体库。成熟的、被激活的B细胞的体细胞高频突变增强了这种差异,而免疫反应后期的同种型或类别转换重组(class switch recombination, CSR)导致相同的可变区重新排列,除了最初的IgM反应外,还有不同的抗体同种型,包括IgA、IgE和IgG(见补充框1)。

研究者推测,产生IgE的浆细胞位于肠道内,因为在食物过敏患者的粪便和肠道分泌物中可以检测到IgE抗体,而且,与IgG、IgM聚合物或IgA聚合物不同,IgE抗体并不属于那些主动跨越上皮屏障运输的抗体。研究人员利用高通量DNA测序技术评估了19名花生过敏个体的上消化道粘膜活检样本和外周血中的IgH可变区的转录本。他们发现,与没有食物过敏的个体相比,食物过敏患者的胃、十二指肠和外周血中存在大量表达IgE的B细胞克隆。通过免疫组化,他们证明IgE⁺ CD138⁺浆细胞在胃和十二指肠固有层形成小病灶,在形态上与染色较亮的IgE⁺ CD138⁻肥大细胞不同。他们发现花生过敏者的胃、十二指肠和外周血中扩增的IgE⁺克隆系有很多重叠。

为了确定IgE的类别转换是否发生在肠道局部,研究者推断,如果IgE⁺ B细胞是由局部CSR产生的,那么表达人类IgE上游同型(IgM、IgD、IgG和IgA1)的潜在前体B细胞将富集在同一组织活检样本中,而不是富集在其它非毗邻活检部位的样本中。与此相反,如果在远处淋巴结中经过CSR的IgE⁺ B细胞被运输到肠道,那么IgE、IgM、IgD、IgG和IgA1表达的克隆成员应该均匀地分散在活检部位。结果发现,在花生过敏的个体中,90%的B细胞克隆都只出现于某个组织,这个组织与上消化道里的IgE⁺和IgA⁺克隆有共同的体细胞突变。IgA是花生过敏患者胃肠粘膜和外周血中

最常见的非IgE同型B细胞克隆。此外,这些个体的胃和十二指肠中的克隆计数与花生特异性血清IgE水平之间呈正相关,因此表明这些克隆与疾病相关。

为了评估从胃肠道中提取的IgE[†]序列的抗 原特异性,研究者使用了从10名花生过敏者的 胃和十二指肠活检样本中分离和汇集的IqE重 链和轻链创建的单链可变噬菌体展示文库,并 检测了这些文库中的IqE结合纯化Ara h 2花生 蛋白的能力。理论上,由于V(D)J重组和体细 胞高频突变可以产生一系列针对单一抗原的抗 体,每个抗体都有独特的亲和力和特异性,因 此在个人的抗体库中有相当大的机会产生不同 的亚型抗体。令人惊奇的是, Hoh等人发现来 自花生过敏个体的Ara h 2特异性抗体出现了克 隆趋同现象;换句话说,在没有血缘关系的个 体中,针对Ara h 2过敏原的抗体库有很大的相 似性。这一发现表明, 限制性抗体库可以作为 花生过敏的标志, 甚至可能诱发花生过敏的发 展和持续。在这方面,Hoh等人重新总结和扩 展了早期的研究,那些研究也证明了识别Ara h 2中的抗体库限制,但他们使用的是外周血 样本。

这些发现将焦点放在了上消化道上,因为上消化道是食物过敏原特异性IgE⁺浆细胞的储存库。此外,由局部CSR产生的IgE⁺浆细胞,而不是来自远处的迁移IgE⁺浆细胞,可能是产生致敏肠道肥大细胞的过敏原特异性IgE的主要原因。这项工作还拓展了对生成高亲和力IgE所需的连续同种型切换途径的认识。除了公认的从IgG1和IgG4到IgE8的顺序转换外,还可能存在从IgA1到IgE和从IgE到IgA2的CSR,因为研究者发现在对花生过敏的人群中,由IgE和IgA亚型组成的克隆频率很高。一系列具有不同功能的不同IgA克隆类型对于调节肠道微生物群的组成是至关重要的。本研究

提供了食物特异性IgA存在于有或没有食物过敏的个体的胃肠道中的证据,尽管食物特异性的IgA产生和微生物IgA产生克隆之间的相互作用仍有待探索。

这项研究拓展了对胃肠道IgE^{*}细胞的起源和克隆性的理解,它也为未来的研究打开了大门。非IgE到IgE^{*}B细胞CSR在肠道中发生的位置仍然未知。此位置可能位于固有层的原灶内或与肠相关的淋巴组织内,随后B细胞克隆

优先迁移到肠道内不同的解剖位置。研究者没有解释T细胞在帮助这些肠道内常驻的产生IgE的浆细胞生成过程中的作用。未来的研究可能会发现一个类似于小鼠中描述的T_{FHI3}细胞的滤泡辅助性T细胞(T follicular helper, TFH)子集,对于非IgE到IgE[†]克隆的CSR产生高亲和力的IgE至关重要,是导致过敏性休克发生的主要推动因素。

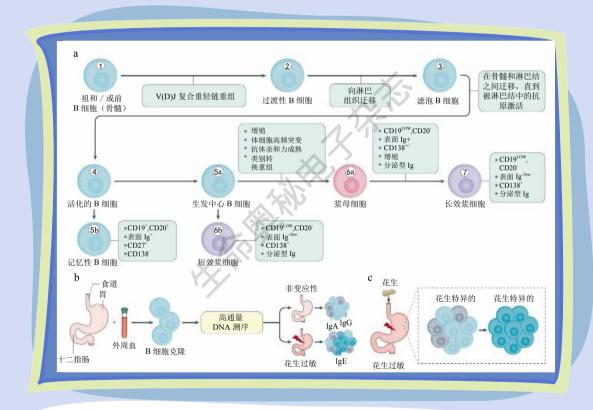


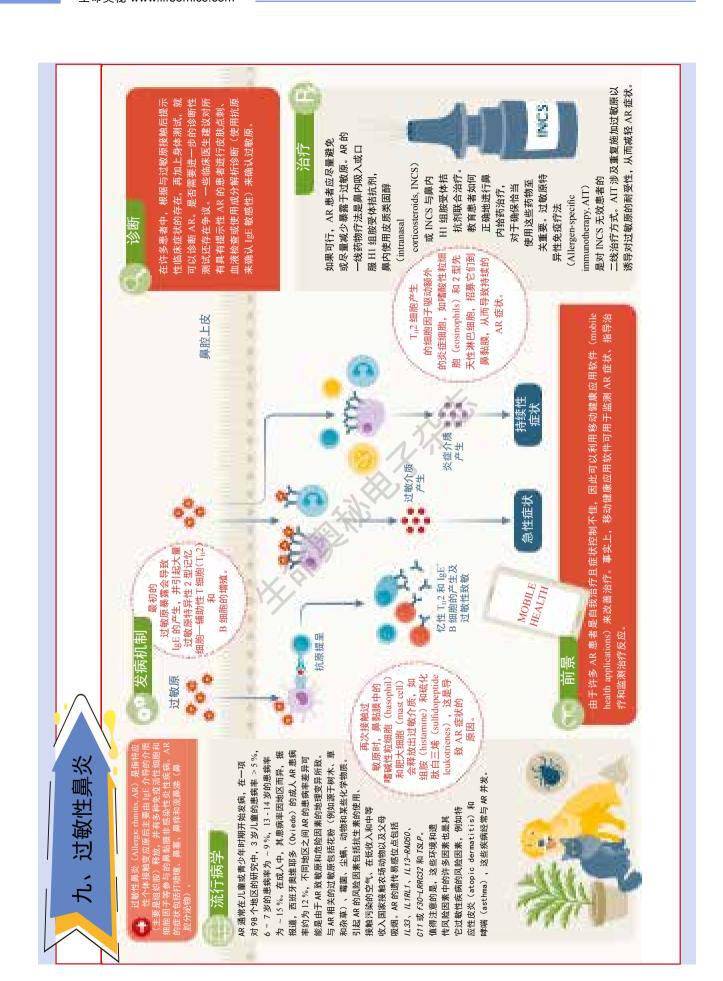
图. B细胞发育成熟及其在花生过敏中的作用。a. B细胞发育和成熟阶段(步骤1-7)。重链和轻链V(D)J重组发生在祖B细胞或前B细胞阶段。在淋巴组织的生殖中枢发生体细胞高频突变和类别转换重组。分泌Ig的细胞(浆母细胞、长寿和短寿的浆细胞)用紫色的阴影勾勒。祖B细胞或前B细胞与过渡性B细胞之间以及过渡性B细胞与滤泡性B细胞之间的发育阶段因篇幅和清晰度而被省略。b. IgE[†] B细胞克隆在过敏个体的胃肠道中富集。Hoh等人对花生过敏个体和不过敏个体的食管、胃、十二指肠和外周血中的B细胞克隆进行了鉴定,发现IgE[†]细胞在花生过敏个体的胃和十二指肠中富集,且具有浆细胞表型。c. 胃肠道的局部同种型转换。在对花生过敏的个体中,克隆相关的IgE[†]细胞和非IgE细胞的突变频率支持上消化道局部同种型切换的可能性。

难以捉摸并且有争议的IgE⁺记忆性B细胞在生成这些产生IgE的浆细胞中的作用也仍有疑问。一个流行的模型解释了人类过敏反应是如何持续的,它依赖于循环的IgE⁺浆细胞或由IgG⁺的记忆性B细胞前体补充的浆细胞。Hoh等人在研究中没有发现任何IgE⁺记忆性B细胞,他们的研究结果似乎支持肠道中不仅有IgG⁺的B细胞,而且有IgA1⁺的B细胞克隆,在合适的条件下进行CSR,生成产生IgE的B细

胞克隆。未来的研究应该解决这些产生IgE的B 细胞克隆在肠道中的寿命,以及这个因素是否 与花生过敏个体的预后相关。

Hoh等人为IgE生成细胞的起源添加了另一块拼图,并将上消化道作为IgE生成细胞的最关键的储存库。他们的研究开辟了一个新的领域,有可能推进目前对食物过敏的诊断方法和预后指标的研究工作,并为传统食物过敏及其他方面开发有针对性的组织特异性疗法。





原文检索:

- 1. Elizabeth Svoboda. (2020) Highlights from allergy studies. *Nature*, 588: S2-S3.
- 2. Roxanne Khamsi. (2020) Food allergies: the psychological toll. *Nature*, 588: S4-S6.
- 3. Amber Dance. (2021) The race to deliver the hypoallergenic cat. Nature, 588: S7-S9.
- 4. Guy Poppy. (2021) Allergies. Nature, 588: S10-S11.
- 5. Michael Eisenstein. (2021) Microbial ambassadors against food allergies. *Nature*, 588: S11-S13.
- 6.Sarah DeWeerdt. (2021) The peanut snack that triggered a fresh approach to allergy prevention. *Nature*, 588: S14-S16.
- 7. Bianca Nogrady. (2021) Cracking the meat-allergy mystery with the tick-bite link. *Nature*, 588: S17-S19.
- 8. Onyinye I. Iweala and A. Wesley Burks. (2021) IgE producers in the gut expand the gut's role in food allergy. *Nature Reviews*, 17: 384-386.

张洁/、郭庭玥/编译

特约编辑招聘启事

为了及时收集生命科学最新资讯、提高《生命奥秘》办刊质量,现 面向从事生命科学或对这学科有浓厚兴趣的科研人员、学生诚聘特约编辑 (兼职)。

职位职责:

独立完成《生命奥秘》专题的策划:对基因组学、蛋白组学、生物信息学和细胞生物学等学科的发展以及生物医学领域相关技术 (例如基因诊断技术、干细胞和克隆技术、生物芯片技术等)的应 用进行翻译及深入评述。

选题要求内容新颖、评述精辟、注重时效和深入浅出。尤其欢迎以自身系统研究为基础的高水平译述与评论,结合所从事的科研工作提出自己的见解、今后设想或前瞻性展望。

要求:

- 1. 具备基因组学、蛋白组学、生物信息学、细胞生物学等生命科学学科背景;
- 2.具备良好的生命科学前沿触觉:
- 3.具备较高的外文文献翻译、编译水平:
- 4.具备较强的选题策划、资料搜集、组织能力,以及专业稿件撰写能力;
- 5.具有高级职称;或者拥有(正在攻读)该领域的最高学位。

有意者请将个人简历发送至 editor@lifeomics.com







CytoCt™ RT-qPCR体系应用于试管或96孔板培养的10-100,000细胞基因表达水平的检测,该体系无需进行RNA提取步骤,操作更简便、 快捷,灵敏度更高,实验数据更可靠。

产品优势

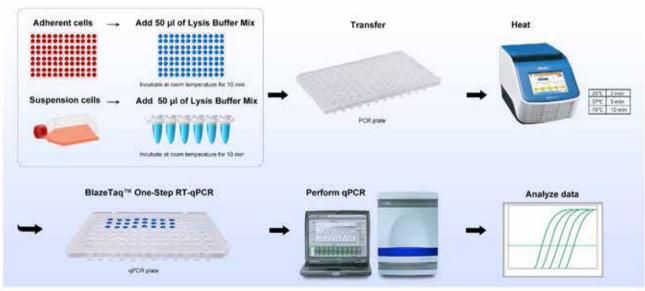
- 更简便:在96孔板或试管中快速地将细胞裂解,无需RNA提取,裂解物可直接进行逆转录得到cDNA或一步法RT-qPCR得到基因定量检测数据。
- ■更受敏:可对10-100,000细胞裂解物进行有效的基因检测,每个样品的检测下限仅为10个细胞。
- 更兼容: 细胞裂解物兼容SYBR Green和Probe qPCR 检测体系。
- 更稳定:实验步骤少,使得孔间的操作误差减少,实验结果具有更高的重复性。

应用场景

细胞量比较少

高通量实验

快速、高效RT-qPCR实验需求



■ 1、CytoCt[™] RT-qPCR体系使用流程示意

产品列表

CytoCt™ RT-qPCR体系包括: CytoCt™ cell lysis buffer(只含裂解液)、CytoCt™ cDNA synthesis kit(含裂解液、cDNA合成试剂)和CytoCt™ One-Step RT-qPCR kits(含裂解液、一步法RT-qPCR试剂)。

货号	产品	描述	目录价
CytoCt™ Cell Lysis Kit (只含裂解液)			
QP309	CytoCt ™ Cell Lysis Kit	1 ml lysis buffer,40 μl DNase I(20 rxn)	¥900
QP310	CytoCt ™ Cell Lysis Kit	5 ml lysis buffer,200 μl DNase I (100 rxn)	¥ 4000
	CytoCt *	[™] cDNA Synthesis Kit(含裂解液、cDNA 合成试剂)	
QP356	CytoCt ™ cDNA Synthesis Kit	1 ml lysis buffer,40 μl DNase I, first- strand cDNA synthesis kit (20 rxn)	¥1220
	CytoCt ™ On	e-Step RT-qPCR Kit (含裂解液、一步法 RT-qPCR 试剂)	
QP371	CytoCt ™ One- Step SYBR®Green RT-qPCR Kit	5 ml lysis buffer,200 μl DNase I(100 rxn), one- step SYBR green RT-qPCR Kit (200 rxn, with ROX)	¥ 5299
QP381	CytoCt ™ One- Step SYBR®Green RT- qPCR Kit (without ROX)	5 ml lysis buffer,200 µl DNase I(100 rxn), one- step SYBR green RT-qPCR Kit (200 rxn, with ROX)	¥ 5299
QP376	CytoCt ™ Probe One-Step RT- qPCR Kit	5 ml lysis buffer,200 µl DNase I(100 rxn), one- step SYBR green RT-qPCR Kit (200 rxn, without ROX)	¥ 5299
QP386	CytoCt ™ Probe One-Step RT- qPCR Kit (without ROX)	5 ml lysis buffer,200 μl DNase I(100 rxn), BlazeTaq ™ Probe One- Step RT-qPCR Kit (200rxn, without ROX)	¥ 5299

※ 备注: 以下两个产品即将上市 Coming Soon

- 1、ExoSure™ Exosome Isolation Kits (外泌体纯化试剂盒)
- 2、Exo-CT™ RT-qPCR System (外泌体裂解直接进行RT-PCR, 适用于mRNA, miRNA, lncRNA)



请致电(020)32051255

www.LifeOmics.com