

2019 年度浙江省自然科学奖提名公示表

一、成果名称 尘螨抗原直接作用 P815 肥大细胞 TLR2, 4, 9 的炎症机制

二、提名单位及提名意见

提名单位	温州市人民政府
提名意见（限 600 字）	
<p>该项目主要负责人隶属于温州医科大学附属第二医院育英儿童医院儿童变态反应（过敏）与免疫科，自 2003 年至今一直致力于尘螨过敏患儿的变应原特异性免疫治疗（SIT），多地区多家医院分别去该科进修学习 SIT 相关事宜，后陆续在当地开展 SIT。SIT 是唯一针对过敏性疾病病因的治疗方法。在治疗变应性哮喘、变应性鼻结膜炎、昆虫叮咬过敏和特应性皮炎的疗效，在国际权威组织 WHO、WAO 等指导性文件已经得到充分的肯定。</p> <p>尘螨抗原是世界各国诱发常年过敏性哮喘和鼻炎最为常见的室内过敏原，经典认为螨抗原是通过刺激抗原呈递细胞 APC、T 细胞、B 细胞产生特异性 IgE 致敏肥大细胞，螨抗原再次接触致敏肥大细胞引起脱颗粒释放过敏介质，促进哮喘发病；近年发现 Derf 直接作用于 P815 细胞（小鼠肥大细胞株）可以导致其表达 TNF-α、IL-1β、IL-4、IL-6、IL-9 和 IL-13 增加。另外发现屋尘螨抗原直接作用于人类单核细胞、鼻粘膜上皮细胞增加其 IL-6 及 IL-8 的分泌，以上提示尘螨抗原可直接作用于肥大细胞等引起过敏炎症，但其通路或者机制并不清楚？最近发现一系列细菌、病毒等可诱导肥大细胞活化，肥大细胞上表达多种 Toll 样受体，这为临床上解释呼吸道感染和接触过敏原共同引起过敏性哮喘\鼻炎的发作提供新的思路。因此该项目团队研究尘螨抗原直接作用肥大细胞 Toll 样受体（TLR2, 4, 9）启动过敏相关炎症因子的释放，并检测尘螨抗原是否经 MAPK 信号通路发挥作用，并观察 CpG-ODNs 是否直接作用 TLR-9 对此起保护作用。从细胞层面对尘螨抗原诱发过敏性哮喘和鼻炎进行更深入的研究。</p> <p>提名该成果为浙江省自然科学奖<u>三</u>等奖。</p>	

三、成果简介

成果主要研究内容、科学发现点、科学价值，同行引用及评价等（限 1000 字）

该项目主要研究尘螨抗原直接作用肥大细胞 To11 样受体 (TLR2, 4, 9) 启动过敏相关炎症因子的释放，并检测尘螨抗原是否经 MAPK 信号通路发挥作用，并观察 CpG-ODNs 是否直接作用 TLR-9 对此起保护作用。

我们都知道过敏性疾病包括支气管哮喘、变应性鼻炎、变应性皮炎、食物及药物过敏等，2011 年世界过敏组织发布的过敏性疾病白皮书指出过敏性疾病的发病率约占全球人口的 10%-40%，目前不论在发达国家还是发展中国家过敏性疾病的发病率均显著增加。由于过敏性疾病对人类的危害极大，被世界卫生组织定为四大非传染性疾病之一。哮喘是影响全世界将近 3 亿人口的慢性气道炎症性疾病，是儿童最常见的慢性疾病之一。根据 2000 年由小儿哮喘协作组进行的小儿哮喘流行病学抽样调查显示，我国城市 0-14 岁儿童哮喘累计患病率为 0.25%-4.63%，平均 1.97%，且有明显增长趋势，2010 年小儿哮喘协作组又进行了一次全国小儿哮喘流行病学调查，患病率较 10 年之前明显增加，目前数据正在统计中，我院的数据几乎增加 2 倍。尘螨抗原是世界各国诱发常年过敏性哮喘和鼻炎最为常见的室内过敏原。国内南方地区等多地显示同样的结果，引起人类变态反应性疾病的尘螨主要包括屋尘螨和粉尘螨，其抗原有多种亚型，其中研究最多的尘螨变应原组分是 Der p1、Der p2、Der f1、Der f2。

经典认为螨抗原是通过刺激抗原呈递细胞 APC、T 细胞、B 细胞产生特异性 IgE 致敏肥大细胞，螨抗原再次接触致敏肥大细胞引起脱颗粒释放过敏介质，但有文献研究提示尘螨抗原还存在直接作用于肥大细胞引起过敏炎症的通路或者机制，具体怎样产生并不清楚。

在最近的研究发现一系列细菌、病毒或寄生虫产物，毒素，TLR 激动剂和宿主应答产物均可以诱导肥大细胞活化我们推测屋尘螨抗原是否也可以通过作用于肥大细胞 To11 样受体启动过敏相关炎症因子释放，并检测 MAPK 信号通路中 ERK1/2 及 PI3K 蛋白的磷酸化水平，通过 To11 样受体激动剂、MAPK 信号通路阻滞剂等以验证尘螨抗原在以上信号通路中发挥作用。

前期，对临床上尘螨过敏的患儿进行 SIT 期间，我们发现了一些值得探究的问题，并且撰写了多篇中文核心和 SCI，被多次引用，还受邀发表大会发言，证明存在较大的意义。后期，通过对鼠肥大细胞的基础研究，临床结合基础实验，对于过敏的机制进行更加深入的研究。

四、第三方评价

评价结论等（限 2400 字）

1、技术评价：

自 2003 年至今一直致力于尘螨过敏患儿的变应原特异性免疫治疗（SIT）。多地区多家医院在免疫科进修学习 SIT 相关事宜，后陆续在当地开展 SIT。SIT 是唯一针对过敏性疾病病因的治疗方法。在治疗变应性哮喘、变应性鼻结膜炎、昆虫叮咬过敏和特应性皮炎的疗效，在国际权威组织 WHO、WAO 等指导性文件已经得到充分的肯定，温州医科大学附属第二医院免疫科脱敏治疗前通知充分、配备人员相关业务娴熟。

2、学术评价：

脱敏患者资源丰富，通过对临床脱敏患者的观察，分析其不良反应的发生，大胆进行猜测和假设，并通过病例对照研究和基础实验来进行验证。发表的多篇关于脱敏治疗的文章得到认可，其中被 Allergy 收录摘要一篇（IF:6.968,1 区），免疫方面的高质量杂志 International archives of allergy and immunology 收录一篇（IF:2.437），受邀参加多次大会发言。

尘螨抗原是世界各国诱发常年过敏性哮喘和鼻炎最为常见的室内过敏原，经典认为螨抗原是通过刺激抗原呈递细胞 APC、T 细胞、B 细胞产生特异性 IgE 致敏肥大细胞，螨抗原再次接触致敏肥大细胞引起脱颗粒释放过敏介质，促进哮喘发病，能够从非 IgE 介导的层面进行研究，是一个创新点，值得学习。

CpG-ODNs 在哮喘治疗中的有保护作用，与抗原特异性免疫治疗联合应用于过敏患者可以使患者的过敏症状明显减轻，对此进行基础实验可以为脱敏治疗的免疫佐剂方面提供更多的思考。

成功申报浙江省自然科学基金项目，进行基础实验方面的研究，通过动物实验、细胞实验，对于尘螨过敏引起的不良反应进行研究，目前该课题已顺利结题，总体达到国内领先水平。

五、代表性论文专著目录

序号	论文专著名称/刊名	影响因子	年卷期 页码	发表时间 (年、月)	通讯作者	第一作者	所有作者	SCI 他引次数	他引总次数	是否省内完成
1	Predictive factors for clinical response to allergy immunotherapy in children with asthma and rhinitis/International archives of allergy and immunology	2.437	2014, 164 (3):210-217	2014、08	Li, Mengrong	Li,Qiaoling	Li,Qiaoling Li, Mengrong; Yue, Wei; Zhou, Jinsi; Li, Ruxia; Lin, Jian; Li, Yingchun;	15	17	是
2	Analysis of adverse reactions induced by subcutaneous immunotherapy to dust mite – a retrospective study on 234 cases with allergic rhinitis and asthma/Allergy	6.048	2011, 66: 300	2011、06	Li, Mengrong	Li, Mengrong	Li, Mengrong; Wang, Xiaoning; Jiang, Handan; Wang, QY; Li, Yingchun; Lin, Jian zhang, Hailing; Li, Changchong	0	0	是
3	1, 25-二羟基维生素 D3 对尘螨引起的 P815 肥大细胞 TLR4 表达和 IL-4 的分泌影响的初步研究/中华微生物学和免疫学杂志		2015, 35(3): 188-193	2015、05	李孟荣	李如霞	李如霞, 侯进飞, 周瑾思, 王琼艳, 姜晗丹, 李孟荣		3	是
4	维生素 D 对儿童过敏性疾病的免疫调节作用/中华儿科杂志		2015, 53 (3): 232-234	2015、03	李孟荣	李如霞	李如霞, 李孟荣		4	是
5	变应性哮喘特异性免疫治疗进展/实用儿科临床杂志		2012, 27(16): 1226-1229	2012、08	李孟荣	李孟荣	李孟荣		17	是
6	尘螨标准化免疫治疗 85 例哮喘儿童疗效相关指标分析/中华儿科杂志		2010, 48(7): 526-530	2009、11	李孟荣	张璇	张璇, 李孟荣, 王超, 王晓宁, 李迎春		0	是

7	标准化抗原特异免疫治疗/儿科药学杂志		2009, 15(1): 1-4	2009、 02	李孟荣	李孟荣	李孟荣		14	是
8	尘螨过敏性哮喘小鼠模型的建立与评估/中国当代儿科杂志		2008, 10(5):6 47-650	2008、 10	李孟荣	郭伟	郭伟, 李孟荣, 肖建军, 黄敏		3	是
9	CpGODN 对哮喘小鼠肺组织共刺激分子 B7 和 CD40 表达的影响/医学研究杂志		2013, 42(11): 91-95	2013、 11	李孟荣	李如霞	李如霞, 罗芳, 李孟荣		1	是
10	CpGODN 对哮喘小鼠肺组织 GITR/GITRL 表达的影响/医学研究杂志		2013, 42(7): 121-125	2013、 10	李孟荣	王琼艳	王琼艳, 李孟荣, 王玥, 李迎春		2	是
							合计:	15	61	是

六、主要完成人员情况

排名	姓名	行政职务	技术职称	现从事专业	工作单位	二级单位	完成单位	对本成果主要科学发现的贡献
1	李孟荣	无	正高级/主任医师	儿科学	温州医科大学附属第二医院	儿科	温州医科大学附属第二医院	负责课题的设计，作为第一作者和通讯作者参与所有论文的写作指导，受邀参与本项目相关的多次大会发言
2	李如霞	无	研究生	儿科学	温州医科大学附属第二医院	儿科	温州医科大学附属第二医院	完成本项目细胞培养部分，撰写文章，作为第一作者发表论文 3 篇
3	陈小芳	无	副高级	实验诊断学	温州医科大学附属第二医院	无	温州医科大学附属第二医院	在儿科实验室，收集过敏患儿的血清标本，检测过敏相关指标，为课题提供大量临床数据
4	王秀娣	无	副高级	实验诊断学	温州医科大学附属第二医院	无	温州医科大学附属第二医院	完成本项目细胞部分的 western blot、免疫荧光、PCR 部分的实验，提供文章撰写时需要的大量基础实验数据
5	周瑾思	无	研究生	儿科学	温州医科大学附属第二医院	儿科	温州医科大学附属第二医院	完成本项目动物部分的 PCR、WB、免疫荧光实验，对于课题当中存在的问题，及时与各方联系、解决

七、主要完成单位情况表

排名	单位名称	对本成果主要科学发现支撑作用情况（限 300 字）
1	温州医科大学附属第二医院	温州医科大学附属第二医院设有科研中心平台和儿科实验室。科研中心平台为我们基础实验的开展提供了实验技术支撑，儿科实验室主要是对过敏患儿的血清标本进行收集和检测，为我们课题提供了大量临床数据。本单位对我们项目开展进行了指导与支持，期间组织多场培训讲座以及参与成果的鉴定。
2		

八、完成人合作关系说明（含情况汇总表）

完成人关系说明

完成人李孟荣（1）为温州医科大学附属第二医院主任医师，是“尘螨抗原直接作用 P815 肥大细胞 TLR2, 4, 9 的炎症机制”项目的负责人，本项目中作为第一作者发表论文 2 篇：变应性哮喘特异性免疫治疗进展（专家论坛）（代表性论文 5）、标准化抗原特异免疫治疗（代表性论文 7）。

完成人李如霞（2）为温州医科大学附属第二医院研究生，与李孟荣（1）两者均为项目完成人员，参与论文的撰写工作，本项目中共同发表论文 3 篇：1, 25-二羟基维生素 D3 对尘螨引起的 P815 肥大细胞 TLR4 表达和 IL-4 的分泌影响的初步研究（代表性论文 3）、维生素 D 对儿童过敏性疾病的免疫调节作用（代表性论文 4）、CpGODN 对哮喘小鼠肺组织共刺激分子 B7 和 CD40 表达的影响（代表性论文 9）。

完成人王秀娣（4）、陈小芳（3）均为温州医科大学附属第二医院副高级技术人员，两者分别在科研中心和儿科实验室平台进行相关研究，参与基础实验和儿科临床血清标本的收集和检测，其中王秀娣（4）主要完成了细胞部分的 WB、免疫荧光和 PCR 实验，陈小芳（3）为论文撰写提供了大量临床数据。周瑾思（5）为温州医科医科大学附属第二医院研究生，与李孟荣（1）均为项目完成人员，参与动物部分免疫荧光和 PCR、WB 实验，对于实验期间存在的问题，及时与各方沟通解决。

承诺：本人作为项目第一完成人，对本项目完成人合作关系及上述内容的真实性负责，特此声明。

第一完成人签名：



完成人合作关系情况汇总表

序号	合作方式	合作者	合作时间	合作成果	证明材料编号	备注
1	论文合著	李孟荣; 李如霞	2015-05-29	1,25-二羟基维生素 D3 对尘螨引起的 P815 肥大细胞 TLR4 表达和 IL-4 的分泌影响的初步研究	1	论文 3
2	论文合著	李孟荣; 李如霞	2015-03-31	维生素 D 对儿童过敏性疾病的免疫调节作用	2	论文 4
3	论文合著	李孟荣; 李如霞	2013-11-15	CpGODN 对哮喘小鼠肺组织共刺激分子 B7 和 CD40 表达的影响	3	论文 9
4	共同参与制定标准规范和产业合作	李孟荣; 王秀娣	2012-10-10			见合作关系补充说明
5	共同参与制定标准规范和产业合作	李孟荣、 陈小芳	2012-10-10			见合作关系补充说明
6	共同参与制定标准规范和产业合作	李孟荣、 周瑾思	2012-10-10			见合作关系补充说明

完成人合作关系补充说明

完成人王秀娣（4）为温州医科大学附属第二医院高级实验师，在科研中心平台，完成了本项目细胞部分的 WB、免疫荧光和 PCR 实验，提供了大量的实验数据，故在浙江省科技奖励系统内将完成人王秀娣（4）与李孟荣（1）的合作关系录为共同参与制定标准规范和产业合作。特此说明，附相应人员签字。

完成人：王秀娣
第一完成人：李孟荣

完成人陈小芳（3）为温州医科大学附属第二医院高级实验师，在科研中心平台收集和检测过敏患儿临床血清标本，为论文撰写提供大量临床的数据，故在浙江省科技奖励系统内将完成人陈小芳（3）与李孟荣（1）的合作关系录为共同参与制定标准规范和产业合作。特此说明，附相应人员签字。

完成人：陈小芳
第一完成人：李孟荣

完成人周瑾思（5）为温州医科大学温州医科大学附属第二医院研究生，硕士期间参与动物部分免疫荧光和 PCR、WB 实验，对于实验期间存在的问题，及时与各方沟通、解决。故在浙江省科技奖励系统内将完成人周瑾思（5）与李孟荣（1）的合作关系录为共同参与制定标准规范和产业合作。特此说明，附相应人员签字。

完成人：周瑾思
第一完成人：李孟荣