

## 屋尘螨变应原特异性免疫治疗对变应性哮喘患儿预后的影响

陈壮桂<sup>1</sup>, 陈岩峰<sup>1</sup>, 李 鸣<sup>2</sup>, 纪经智<sup>1</sup>, 陈奋华<sup>1</sup>, 陈 虹<sup>1</sup> (<sup>1</sup>中山大学附属第三医院儿科, 广东 广州 510630; <sup>2</sup>中山大学附属第一医院黄埔院区呼吸内科, 广东 广州 510700)

**摘要:**目的 探讨屋尘螨变应原特异性免疫治疗(SIT)对变应性哮喘患儿预后的影响。方法 选择尘螨变应原皮试阳性的过敏性支气管哮喘患者 42 例, 进行 SIT 治疗 1 年, 于屋尘螨变应原疫苗皮下注射治疗前及疗程结束后分别取外周血, 测定外周血清 IL-4、IFN- $\gamma$  水平及检测肺功能。选择同期在我院哮喘专科门诊就诊, 确诊为儿童哮喘、尘螨变应原皮试阳性患儿 23 例作为对照组。结果 治疗 1 年后, SIT 组儿童血清 IL-4 水平下降、IFN- $\gamma$  水平及 IFN- $\gamma$ /IL-4 升高 ( $P<0.05$ ), 肺功能指标 FVC、pre-FEV1%、pre-PEF%改善明显 ( $P<0.05$ ); 而对照组儿童 IFN- $\gamma$  水平及 IFN- $\gamma$ /IL-4 升高 ( $P<0.05$ ), 血清 IL-4 水平较治疗前无明显下降 ( $P>0.05$ ), 肺功能指标 FVC、pre-FEV1%、pre-PEF%改善不明显 ( $P>0.05$ ); 组间比较, 两组患儿治疗前肺功能指标 FVC、pre-FEV1%、pre-PEF%差异无显著性, 治疗 1 年后, SIT 组 pre-FEV1%、pre-PEF%显著优于对照组。结论 SIT 能够调节体内 Th1/Th2 细胞的平衡, 维持哮喘患儿良好的肺功能, SIT 可能对哮喘儿童气道重塑有一定抑制作用。

**关键词:** 变应原特异性免疫治疗; 支气管哮喘; 预后; 儿童

中图分类号: R562 文献标识码: A 文章编号: 1673-4254(2009)06-1179-03

## Effects of *Dermatophagoides pteronyssinus* allergen-specific immunotherapy on the prognosis of asthmatic children

CHEN Zhuang-gui<sup>1</sup>, CHEN Yan-feng<sup>1</sup>, Li Ming<sup>2</sup>, Ji Jing-zhi<sup>1</sup>, CHEN Fen-hua<sup>1</sup>, CHEN Hong<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China; <sup>2</sup>Department of Respiratory Diseases, Huangpu Branch of the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510700, China

**Abstract:** **Objective** To investigate the effects of *Dermatophagoides pteronyssinus* allergen-specific immunotherapy (SIT) on the prognosis of asthmatic children. **Methods** Sixty-five children with established diagnosis of allergic asthma to dust mite were enrolled in this study, of whom 42 children received treatment with standardized SIT for 12 month and the other 23 served as the control group with inhaled corticosteroids according to Global Initiative for Asthma (GINA). The serum levels of interleukin-4 (IL-4) and interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) were detected and the pulmonary functions examined before and after the one-year treatment in all the patients. **Results** After the one-year treatment with SIT, the asthmatic children showed obviously reduced serum levels of IL-4, significantly increased IFN- $\gamma$  levels and the IFN- $\gamma$ /IL-4 ratio ( $P<0.05$ ), and markedly improved pulmonary functions (FVC, pre-FEV1% and pre-PEF%) ( $P<0.05$ ). In the control group, the children exhibited significantly increased IFN- $\gamma$  levels and IFN- $\gamma$ /IL-4 ratio ( $P<0.05$ ) without obvious reduction of serum IL-4 levels or pulmonary function improvement ( $P>0.05$ ). With comparable basic pulmonary functions in the two groups before the treatment, the children in SIT group showed significantly greater improvement in the pulmonary functions than those in the control group after the one-year treatment. **Conclusion** The one-year treatment with SIT can significantly improve the pulmonary functions of children with allergic asthma, and this effect is attributed to the regulation of Th1/Th2 cell balance and inhibition of asthmatic airway remodeling by SIT.

**Key words:** allergen-specific immunotherapy; bronchial asthma; prognosis; children

目前哮喘常规的治疗方法包括联合应用吸入糖皮质激素和  $\beta_2$  受体激动剂, 均为局部用药, 虽然能够使大多数患者气道慢性炎症得以缓解从而控制症状, 但是均无法阻断气道重塑的进展, 改变哮喘患者的预后, 提示局部用药不能改变机体的免疫失衡状

态<sup>[1-2]</sup>。因此, 从总体上而不是局部纠正患者机体 Th1/Th2 细胞失衡是当前哮喘治疗的着眼点和研究的热点。因此, 寻求对气道重塑行之有效的干预措施是改变哮喘儿童预后的关键。近年来, 变应原特异性免疫治疗(SIT)是 WHO 推荐, 哮喘治疗中唯一针对患者过敏机制的对因治疗。本文通过比较治疗前后哮喘患儿 Th1/Th2 以及肺功能指标的变化, 从而探讨 SIT 对哮喘儿童呼吸道重塑的影响。

收稿日期: 2008-10-21

基金项目: 广东省科技计划项目 (2008B030301040); 广东省医学科研基金 (A2008192)

作者简介: 陈壮桂(1976-), 男, 主治医师, E-mail: chenzhuanggui@126.com

## 1 对象和方法

### 1.1 研究对象

收集 2006 年 6 月起我院哮喘专科门诊就诊,确诊为哮喘<sup>[3]</sup>,并接受 SIT 的患儿 42 例,其中男 19 例,女 23 例,年龄 5 岁 5 月至 14 岁,中位年龄 8 岁,平均年龄 8 岁 3 月。所有病例开始免疫治疗前至少 1 月无急性发作症状。全部病例经变应原皮肤点刺试验(SPT)和(或)血清变应原特异性 IgE 测定诊断为尘螨过敏,其中血清屋尘螨 sIgE 阳性分级水平分布为 III 级 2 例,IV 级 15 例,V 级 17 例,VI 级 10 例。31 例患儿在近 1 年内按照全球哮喘防治倡议(GINA)的标准,按照相应的级别使用了吸入激素控制治疗,11 例未进行控制治疗。选择同期在我院哮喘专科门诊就诊,确诊为儿童哮喘、屋尘螨变应原皮试阳性患儿 23 例,为对照组,其中男性 13 例,女性 10 例,年龄 6~14 岁,中位年龄 9 岁,平均年龄 7 岁 9 个月,并按照 GINA 的标准给予相应的级别的糖皮质激素吸入治疗。两组患儿性别、年龄、哮喘的临床特征经统计学处理无差异,具有可比性( $P>0.05$ )。

### 1.2 标准化屋尘螨初始治疗剂量递增方案<sup>[4]</sup>

应用标准化屋尘螨变应原提取液(丹麦 ALK-ABELL6),在上臂远端 1/3 的外侧行皮下注射,治疗进程中左右上臂轮流注射。注射剂量以 20 U 起始,起始治疗阶段按照以下方案每周递增剂量:20、40、80、200、400、800、2 000、4 000、8 000、10 000、20 000、40 000、60 000、80 000、100 000 U,共计 15 周(15 次注射)达到最高维持注射剂量即 100 000 U,随后实施维持剂量注射 10 0000 U/每 6 周。

### 1.3 不良反应及变应原注射剂量调整

速发不良反应在注射后 30 min 内发生,迟发不良反应发生于注射后 30 min 至注射后 24 h 内。不良反应类型包括局部和全身两类。局部反应表现为注射局部红晕、肿胀、风团、瘙痒、疼痛、硬结。局部肿胀直径小于 5 cm 为轻度反应,无需调整免疫注射剂量;肿胀直径在 5~7 cm 之间为中度反应,在下一次注射时可维持原剂量 1 次;肿胀直径 7 cm 以上的重度局部反应则酌情退 1 步或 2 步剂量。全身特异性不良反应包括哮喘、过敏性鼻炎、过敏性结膜炎、过敏性皮炎(荨麻疹、湿疹)、过敏性休克。全身不良反应除及时治疗外,需酌情减缓剂量递增步骤,在达到常规最高维持剂量 100 000 U 前,以不发生全身不良反应的最高剂量作为维持剂量。

### 1.4 检测方法

检测项目:采静脉血 3 ml,留取血清,采用双抗体夹心 ELISA 法测定 IL-4、IFN- $\gamma$  浓度,试剂盒均购自深圳晶美生物工程有限公司。具体实验方法及结果判定均按试剂盒说明进行操作。

肺功能测定:应用最大呼气流量-容积曲线测定

方法,在每次注射前和注射 30 min 后测定肺功能,各参数包括用力肺容量、第 1 秒用力呼气容积 FEV1、呼气高峰流速 PEF,结合临床症状,以注射后 FEV1 或 PEF 较注射前下降超过 20%作为出现速发全身特异性不良反应的参考标准。

### 1.5 数据分析和统计学处理

应用 SPSS13.0 Windows 软件进行数据处理和统计分析。

## 2 结果

### 2.1 两组患儿肺功能的变化

治疗前,SIT 组患儿肺功能指标 FVC、pre-FEV1%、pre-PEF%和对照组比较,差异无显著性( $t$  分别为 0.86、0.74、-0.73, $P>0.05$ );治疗 1 年后,虽然 SIT 组患儿 FVC 与对照组患儿比较,差异无显著性( $t=-1.12$ , $P>0.05$ ),但是 pre-FEV1%、pre-PEF%优于对照组,差异有显著性( $t$  分别为 -1.26、-1.41, $P>0.05$ );SIT 组哮喘儿童治疗前、治疗 1 年后肺功能指标比较,差异有显著性( $P<0.05$ );而对照组儿童无明显变化。

### 2.2 两组患儿 Th1/Th2 细胞因子比值及水平的变化

与治疗前相比,SIT 组儿童治疗 1 年后血清 IL-4 水平下降、IFN- $\gamma$  水平及 IFN- $\gamma$ /IL-4 升高( $P<0.05$ );而对照组儿童 IFN- $\gamma$  水平及 IFN- $\gamma$ /IL-4 升高( $P<0.05$ ),血清 IL-4 水平较治疗前无明显下降( $P>0.05$ ,表 1)。

表 1 两组患儿 Th1/Th2 细胞因子比值及 IL-13 水平的改变

|       | IFN- $\gamma$ (mg/ml) | IL-4 (pg/ml)      | IFN- $\gamma$ /IL-4 |
|-------|-----------------------|-------------------|---------------------|
| SIT 组 |                       |                   |                     |
| 治疗前   | 31.21 $\pm$ 7.63      | 46.34 $\pm$ 17.26 | 648.86 $\pm$ 142.32 |
| 治疗后   | 44.46 $\pm$ 12.44     | 36.78 $\pm$ 16.04 | 824.12 $\pm$ 168.48 |
| $t$   | 3.36                  | -2.28             | 3.12                |
| $P$   | <0.05                 | <0.05             | <0.05               |
| 对照组   |                       |                   |                     |
| 治疗前   | 29.22 $\pm$ 19.34     | 48.32 $\pm$ 21.12 | 612.46 $\pm$ 162.42 |
| 治疗后   | 38.14 $\pm$ 14.71     | 42.42 $\pm$ 19.20 | 781.89 $\pm$ 248.66 |
| $t$   | 2.24                  | -1.04             | 2.18                |
| $P$   | <0.05                 | >0.05             | <0.05               |

## 3 讨论

气道重塑是哮喘患者具特征性的病理改变,与临床症状、肺功能和气道高反应性相关<sup>[5]</sup>。目前国内外通用的哮喘诊治方案均强调对气道炎症的控制,较少关注气道重塑的诊断和治疗<sup>[6]</sup>。

我们发现,儿童支气管哮喘患者 78.7%的变应原是尘螨,尘螨是引起哮喘的最常见的变应原之一,可以导致气道重塑和慢性炎症<sup>[7,8]</sup>。儿童早期进行 SIT 可改变哮喘的自然病程、防治对新的过敏原产生过敏<sup>[9,10]</sup>。SIT 可以显著减轻哮喘患者的症状,减少哮

喘的用药量<sup>[6]</sup>。SIT 能否对哮喘患儿肺功能产生影响? 本研究表明在维持哮喘儿童肺功能方面, SIT 明显优于 ICS 治疗。目前衡量气道重塑的标准尚存在争议, 但是气道重塑最终导致患者肺功能下降是目前大多数研究者所达成的共识。本结果表明 SIT 能够有效维持哮喘患儿良好的肺功能, 在一定程度上抑制或逆转哮喘患儿肺部气道重塑的进展。

哮喘患者气道重塑的机制仍然不是十分清楚, 近年来对哮喘研究的热点集中到免疫系统紊乱在气道重塑发病机制中的影响上。Sime 等<sup>[11]</sup>提出 Th2 型细胞因子引起纤维化的假说也为目前大多数学者所认可, 即在慢性炎症性疾病, 当细胞因子趋向于 Th2 方向时, 受累组织发生纤维化, 从而导致了气道的重塑。本结果发现, 治疗 1 年后, 患儿血清 Th2 细胞因子 IL-4 水平较治疗前下降, 同时 Th1 细胞因子 INF- $\gamma$  水平增加, 提示 SIT 对哮喘儿童体内 Th1/Th2 细胞的失衡产生影响, SIT 通过下调血清 IL-4 水平, 提高 INF- $\gamma$  水平改变 INF- $\gamma$ /IL-4 比值, 从而纠正体内 Th1/Th2 细胞的失衡。IL-4 的下调直接导致 IgE 合成的下降, 发生 I 型变态反应的可能性下降。INF- $\gamma$  的增加则减少了炎症细胞的浸润, 抑制了肺部变态反应性炎症的发生与恶化<sup>[12]</sup>。

综上所述, SIT 通过纠正体内 Th1/Th2 细胞的失衡, 从而抑制哮喘患儿抑制或逆转哮喘患儿肺部气道重塑的进展, 维持哮喘患儿良好的肺功能, 达到治疗哮喘的目的。

## 参考文献:

- [1] Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(19): 1985-97.
- [2] Haahela T. Lung function decline in asthma and early intervention with inhaled corticosteroids[J]. *Chest*, 2006, 129: 1405-6.
- [3] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 儿童哮喘防治常规(试行)[J]. *中华儿科杂志*, 2004, 42: 100-4.
- [4] 王红玉, 林小平, 都创利, 等. 标准化屋尘螨疫苗免疫治疗对变应性支气管哮喘的疗效[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2006, 29(10): 679-87.
- [5] Bergeron C, Boulet LP. Structural changes in airway diseases: characteristics, mechanisms, consequences, and pharmacologic modulation[J]. *Chest*, 2006, 129: 1068-87.
- [6] 张维溪, 李昌崇. 气道重塑与儿童哮喘[J]. *中华儿科杂志*, 2006, 44(8): 632-5.
- [7] 陈壮桂, 陈 昕, 秦秀群, 等. 儿童支气管哮喘急性发作的常见诱因调查与分析[J]. *临床医学工程*, 2009, 16(1): 55-8.
- [8] 纪经智, 陈壮桂, 李 鸣, 等. 广州市区哮喘患儿常见吸入性过敏原分析[J]. *新医学*, 2007, 38(8): 505-6.
- [9] Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. Geneva: January 27-29 1997[J]. *Allergy*, 1998, 53(44 Suppl): 1-42.
- [10] Theodoropoulos DS, Lockey RF. Allergen immunotherapy: guidelines, update, and recommendations of the World Health Organization[J]. *Allergy Asthma Proc*, 2000, 21(3): 159-66.
- [11] Sime PJ, O'Reilly KM. Fibrosis of the lung and other tissues: new concepts in pathogenesis and treatment[J]. *Clin Immunol*, 2001, 99: 308-19.
- [12] Akdis CA, Blaser K. Mechanism of allergy-specific immunotherapy [J]. *Allergy*, 2000, 55(6): 522-30.

(上接 1178 页)

- in renal transplant patients [J]. *Transplant Proc*, 1998, 30 (7): 3151-3.
- [2] Robinson LG, Hilinski J, Graham F. Predictors of cytomegalovirus disease among pediatric transplant recipients within one year of renal transplantation[J]. *Pediatr Transplant*, 2002, 6(2): 111-8.
- [3] Castro SM, Sporleder H, Schroeder R, et al. Lymphocyte subpopulations during cytomegalovirus disease in renal transplant recipients[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2003, 36(6): 795-05.
- [4] 中华医学会呼吸病分会. 急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征的诊断标准(草案)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2000, 23(4): 203.
- [5] 霍文谦, 李黔生, 卓文利, 等. 肾移植术后移植肾带功死亡原因分析[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2003, 12(6): 534-7.
- [6] 柏宏伟, 石丙毅, 钱叶勇, 等. 停用基础免疫抑制剂联合应用两种球蛋白治疗肾移植术后重症巨细胞病毒性肺炎的效果[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2007, 28(3): 179-82.
- [7] Shin T, Kennedy G, Gorski K, et al. Cooperative B7-1/2 (CD80/CD86) and B7-DC costimulation of CD4 T cell independent of the PD-1 receptor[J]. *J Exp Med*, 2003, 198(1): 31-8.
- [8] Orlic P, Dvornik S, Husnjak SC, et al. pp-65 antigenemia in evaluation of cytomegalovirus infection after kidney transplantation [J]. *Acta Med Croatica*, 2003, 57(1): 49-52.
- [9] Ito T, Ueno T, Clarkson MR, et al. Analysis of the role of negative T cell costimulatory pathways in CD4 and CD8 T cell-mediated alloimmune responses *in vivo* [J]. *J Immunol*, 2005, 174 (11): 6648-56.
- [10] Sun Q, Li L, Ji S, et al. Variation of CD4 and CD8 T lymphocytes as predictor of outcome in renal allograft recipients who developed acute respiratory distress syndrome caused by cytomegalovirus pneumonia[J]. *Transplant Proc*, 2005, 37(5): 2118-21.
- [11] 朱云松, 王 尉, 肖远松, 等. T 淋巴细胞亚群在肾移植受者术后感染中的动态变化[J]. *实用医学杂志*, 2007, 23(12): 1828-9.
- [12] Dickenmann MJ, Kabulbayev K, Steiger J, et al. Ganciclovir prophylaxis to prevent CMV disease in kidney recipients undergoing ant-lymphocyte globulin treatment for acute rejection [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2004, 10(3): 337-9.