

支气管哮喘合并过敏性鼻炎患儿舌下特异性免疫治疗前后 尘螨 sIgE/sIgG4 比值变化及对疗效的预测价值

孙雪梅, 周 辉, 段庆宁

(江苏省泰州市人民医院儿科, 江苏 泰州 225300)

[摘要]目的 分析支气管哮喘合并过敏性鼻炎患儿舌下特异性免疫治疗(SLIT)前后尘螨特异性免疫球蛋白 E(sIgE)/特异性免疫球蛋白 G4(sIgG4)变化及对疗效的预测价值。方法 将2021年6月至2023年6月于江苏省泰州市人民医院接受治疗的114例支气管哮喘合并过敏性鼻炎患儿作为研究对象,根据治疗1年后症状和药物综合评分(CSMS)分为控制稳定组(80例)和控制不稳定组(34例)。采用两因素方差分析比较两组患儿治疗期间 sIgE、sIgG4 及 sIgE/sIgG4 动态变化差异。采用多元线性逐步回归分析不同时间点的炎症因子与 sIgE、sIgG4 及 sIgE/sIgG4 的相关性。采用 Logistic 回归模型分析 sIgE/sIgG4 与患儿疗效的相关性。通过限制性立方样条模型评估 sIgE/sIgG4 与患儿疗效的剂量-反应关系。采用单因素 log-binomial 回归模型分析患儿 sIgE/sIgG4 与疗效及其亚型间的关联。结果 控制稳定组哮喘视觉模拟评分量表(VAS)评分、鼻炎 VAS 评分、哮喘控制问卷(ACQ)评分、鼻炎症状评分、鼻炎体征评分、哮喘日间症状评分、哮喘夜间症状评分和嗜酸性粒细胞(Eos)计数均显著低于控制不稳定组(t 介于 2.015 到 9.343 之间, $P < 0.05$),第一秒用力呼气容积(FEV1)、肺活量(VC)和呼气峰流量(PEF)均显著高于控制不稳定组(t 介于 3.964 到 7.572 之间, $P < 0.05$)。治疗前后各时间点控制稳定组 C-反应蛋白(CRP)、白细胞介素-17(IL-17)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平均显著低于控制不稳定组(t 介于 2.005 和 29.085 之间, $P < 0.05$),治疗后两组 CRP、IL-17、TNF- α 水平均显著降低,差异有统计学意义(t 介于 2.041 和 72.629 之间, $P < 0.05$)。控制稳定组治疗前后的 sIgE 和 sIgE/sIgG4 均低于控制不稳定组, sIgG4 均高于控制不稳定组,差异有统计学意义(t 介于 2.009 到 11.404 之间, $P < 0.05$)。两组患儿 sIgE、sIgG4 和 sIgE/sIgG4 动态变化的时间效应、组间效应和交互效应显著(F 介于 86.013 和 303.471 之间, $P < 0.05$);与治疗前比较,治疗后两组患儿的 sIgG4 均显著升高, sIgE、sIgE/sIgG4 显著降低,差异均有统计学意义(t 介于 2.259 到 24.388 之间, $P < 0.05$)。多元线性逐步回归分析结果显示,不同时间点的炎症因子与 sIgE、sIgG4 及 sIgE/sIgG4 具有一定相关性(β 介于 -4.836 和 5.791 之间, $P < 0.05$)。Logistic 回归模型分析结果显示, sIgE/sIgG4 与患儿疗效存在独立相关性($OR = 1.68, 95\%CI: 1.57 \sim 1.78, P < 0.001$)。限制性立方样条模型结果显示, sIgE/sIgG4 与治疗无效的关联强度呈正向非线性剂量-反应关系($P = 0.018$), sIgE/sIgG4 水平越高,患儿治疗无效风险越高。单因素 log-binomial 回归模型分析结果显示, sIgE/sIgG4 水平与治疗有效呈负相关($RR = 0.66$)。结论 支气管哮喘合并过敏性鼻炎患儿 SLIT 治疗后尘螨 sIgE/sIgG4 显著降低,且 sIgE/sIgG4 对患儿治疗疗效具有一定预测价值。

[关键词] 儿童; 支气管哮喘; 过敏性鼻炎; 舌下特异性免疫治疗; sIgE/sIgG4; 治疗效果

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2025.10.014

[中图分类号] R179

[文献标识码] A

[文章编号] 1673-5293(2025)10-0089-09

Changes in dust mite sIgE/sIgG4 ratio before and after sublingual specific immunotherapy in children with bronchial asthma complicated with allergic rhinitis and its predictive value for therapeutic efficacy

SUN Xuemei, ZHOU Hui, DUAN Qingning

(Department of Pediatrics, Taizhou People's Hospital of Jiangsu Province, Jiangsu Taizhou 225300, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the changes in dust mite specific immunoglobulin E / specific immunoglobulin G4 (sIgE/sIgG4) before and after sublingual specific immunotherapy (SLIT) in children with bronchial asthma complicated with allergic rhinitis, and its predictive value for efficacy. **Methods** A total of 114 children with bronchial asthma complicated with allergic rhinitis who were treated in Taizhou People's Hospital of Jiangsu Province from June 2021 to June 2023 were selected as the research objects. According to the combined symptom and medication score (CSMS) after one year of treatment, they were divided into stable control group (80 cases) and unstable control group (34 cases). Two factor analysis of variance was used to compare the dynamic

[收稿日期] 2025-02-28

[基金项目] 泰州市人民医院院级科研项目(ZD202210)

[作者简介] 孙雪梅(1989—),女,主治医师,主要从事儿童免疫、遗传代谢病、儿童保健研究。

[通讯作者] 段庆宁,副主任医师。

changes in sIgE, sIgG4 and sIgE/sIgG4 between two groups of patients during treatment. Using multiple linear stepwise regression analysis to investigate the correlation between inflammatory factors and sIgE, sIgG4, and sIgE/sIgG4 at different time points. Logistic regression model was used to analyze the correlation between sIgE/sIgG4 and the efficacy of children. The dose-response relationship between sIgE/sIgG4 and the efficacy of children was evaluated by restricted cubic spline model. Using a single factor log genomic regression model to analyze the association between sIgE/sIgG4 and therapeutic efficacy and its subtypes in pediatric patients. **Results** The asthma visual analogue scale (VAS) score, rhinitis VAS score, asthma control questionnaire (ACQ) score, rhinitis symptom score, rhinitis sign score, asthma daytime symptom score, asthma nighttime symptom score and eosinophil (Eos) count in the stable control group were significantly lower than those in the unstable control group (t ranged from 2.015 to 9.343, $P < 0.05$). The forced expiratory volume in one second (FEV1), vital capacity (VC), and peak expiratory flow (PEF) were significantly higher in the unstable control group (t ranged from 3.964 to 7.572, $P < 0.05$). The levels of C-reactive protein (CRP), interleukin-17 (IL-17) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in the stable control group were significantly lower than those in the unstable control group at each time point before and after treatment (t ranged from 2.005 to 29.085, $P < 0.05$). After treatment, the levels of CRP, IL-17 and TNF- α in the two groups were significantly lower than those in the unstable control group (t ranged from 2.041 to 72.629, $P < 0.05$). The sIgE and sIgE/sIgG4 in the stable control group before and after treatment were lower than those in the unstable control group, and the sIgG4 was higher than that in the unstable control group, the difference was statistically significant (t ranged from 2.009 to 11.404, $P < 0.05$). The time effect, inter group effect, and interaction effect of sIgE, sIgG4, and sIgE/sIgG4 dynamic changes in two groups of children were significant (F ranged from 86.013 to 303.471, $P < 0.05$). Compared with before treatment, the levels of sIgG4 in the two groups were significantly increased after treatment, and the levels of sIgE and sIgE/sIgG4 were significantly decreased, the differences were statistically significant (t ranged from 2.259 to 24.388, $P < 0.05$). The results of multiple linear stepwise regression analysis showed that inflammatory factors at different time points were correlated with sIgE, sIgG4 and sIgE/sIgG4 (β ranged from -4.836 to 5.791, $P < 0.05$). Logistic regression model analysis showed that sIgE/sIgG4 was independently correlated with the efficacy of children ($OR = 1.68$, 95% $CI: 1.57-1.78$, $P < 0.001$). The results of the restricted cubic spline model showed that there was a positive nonlinear dose-response relationship between sIgE/sIgG4 and treatment failure ($P = 0.018$). The higher the level of sIgE/sIgG4, the higher the risk of treatment failure in children. The analysis results of the single factor log genomic regression model showed that the levels of sIgE/sIgG4 were negatively correlated with treatment effectiveness ($RR = 0.66$). **Conclusion** The sIgE/sIgG4 of dust mites in children with bronchial asthma complicated with allergic rhinitis decreased significantly after SLIT treatment, and sIgE/sIgG4 had a certain predictive value for the therapeutic effect of children.

[Key words] child; bronchial asthma; allergic rhinitis; sublingual specific immunotherapy; sIgE/sIgG4; therapeutic effect

支气管哮喘和过敏性鼻炎都是常见的呼吸道疾病,二者常常同时发生,且近年我国儿童患病率呈逐年上升趋势^[1]。两者均属特异性免疫球蛋白 E (specific immunoglobulin E, sIgE) 介导的过敏性疾病,其临床表现主要为鼻塞、打喷嚏、清涕、咳嗽、喘鸣和呼吸困难等^[2]。尘螨是引起这类疾病的主要过敏原之一,过敏原刺激机体释放产生 sIgE 和特异性免疫球蛋白 G4 (specific immunoglobulin G4, sIgG4), sIgE 和 sIgG4 形成后使机体处于致敏状态,当再次接触同一过敏原后,该过敏原和 sIgE、sIgG4 结合,激活组胺等介质,进而引发一系列症状^[3-4]。因此,支气管哮喘和过敏性鼻炎易反复发作,对患儿的身心健康和正常生活造成严重影响。对支气管哮喘合并过敏性鼻炎进行有效治疗不仅可以改善患儿

生活质量,还可以预防和控制疾病的进一步进展,但目前尚无有效避免尘螨的措施。近年临床对于支气管哮喘合并过敏性鼻炎患儿的治疗多采用特异性免疫治疗 (specific immunotherapy, SIT), 目前常用的措施包括皮下特异性免疫治疗 (subcutaneous immunotherapy, SCIT) 和舌下特异性免疫治疗 (sublingual immunotherapy, SLIT)^[5]。本研究将 2021 年 6 月至 2023 年 6 月于本院就诊的 114 例支气管哮喘合并过敏性鼻炎患儿作为研究对象,对所有患儿进行了 SLIT 治疗,测定患儿治疗前后血清 sIgE、sIgG4、sIgE/sIgG4 水平,分析治疗前后尘螨 sIgE/sIgG4 变化及对疗效的预测价值,以期对支气管哮喘合并过敏性鼻炎患儿的治疗及预后评估提供新思路。

1 资料与方法

1.1 研究对象

将2021年6月至2023年6月于江苏省泰州市人民医院接受治疗的114例支气管哮喘合并过敏性鼻炎患儿作为研究对象,其中男性63例,女性51例,患儿年龄5~16岁,平均 (8.77 ± 2.04) 岁。纳入标准:①符合支气管哮喘、过敏性鼻炎诊断标准^[6-7],确诊为支气管哮喘合并过敏性鼻炎;②粉尘螨皮肤点刺试验结果为阳性;③年龄 <18 岁;④临床资料完整;⑤患儿及家属知情同意。排除标准:①合并其他免疫性疾病;②合并其他鼻部器质性病变;③中途退出治疗的患儿;④疾病处于急性发作期。本研究经医院伦理委员会审批(审批号:KY2022-135-01)。

1.2 研究方法

1.2.1 治疗方法

将标准化粉尘螨变应原滴剂滴于患儿舌下进行。前3周(剂量递增阶段)分别使用粉尘螨滴剂1、2及3号,周一至周日分别使用1、2、3、4、6、8及10滴/次/日,含1~3min后吞咽。第4周(剂量维持阶段)开始使用粉尘螨滴剂4号,按照3滴/次/日剂量治疗。

1.2.2 疗效评价

根据《儿童气道过敏性疾病螨特异性免疫治疗专家共识》^[8],对过敏性鼻炎或过敏性哮喘控制情况进行症状和药物综合评分(combined symptom and medication score, CSMS),根据SLIT治疗1年后CSMS是否较治疗前降低50%,将患儿分为控制稳定组($n=80$)和控制不稳定组($n=34$)。

1.2.3 临床资料收集

收集所有患儿基线资料:包括患儿性别、年龄,治疗前哮喘,鼻炎视觉模拟评分量表(visual analogue scale, VAS)评分、哮喘控制问卷(asthma control questionnaire, ACQ)评分、鼻炎症状评分、鼻炎体征评分、哮喘日间、夜间症状评分。

1.2.4 炎症因子指标检测

于治疗前和治疗期间定期抽取患儿空腹静脉血5mL, 3 000r/min离心5min,取上层血清,通过全自动生化分析仪检测患儿血清C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、白细胞介素-17(interleukin-17,

IL-17)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平和嗜酸性粒细胞(eosinophil, Eos)计数。

1.2.5 肺功能指标检测

采用肺功能仪测定患儿第一秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV1)、肺活量(vital capacity, VC)及呼气峰流量(peak expiratory flow, PEF)占预计值的百分比。

1.2.6 免疫球蛋白指标检测

血清sIgE和sIgG4检测:采用酶联免疫吸附试验测定患儿血清sIgE、sIgG4水平,并计算sIgE/sIgG4。

1.2.7 随访

每3个月通过门诊等方式对所有患儿进行随访,记录患儿临床症状和sIgE、sIgG4水平等。本研究随访至2024年6月30日截止。

1.3 统计学分析

数据以SPSS 24.0软件进行统计学分析。计数资料用例(n)和百分比($\%$)表示,计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 χ^2 检验和两独立样本 t 检验。对符合正态分布且满足方差齐性的重复测量疗效指标进行分析,若时间与处理因素之间存在交互效应,则进行单独效应分析,即通过单因素重复测量方差分析组内效应,通过多变量方差分析组间效应。采用Bonferroni方法对检验水准 $\alpha=0.05$ 进行校正后进行两两比较。采用多元线性逐步回归分析sIgE/sIgG4与患儿疗效的相关性。通过限制性立方样条模型评估sIgE/sIgG4与患儿疗效的剂量反应关系。单因素log-binomial回归模型分析患儿sIgE/sIgG4与疗效及其亚型间的关联。

2 结果

2.1 控制稳定组和控制不稳定组的临床资料比较

两组患儿性别、年龄差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。控制稳定组哮喘VAS评分、鼻炎VAS评分、ACQ评分、鼻炎症状评分、鼻炎体征评分、哮喘日间症状评分、哮喘夜间症状评分和Eos计数均显著低于控制不稳定组(t 介于2.015到9.343之间),FEV1、FVC和PEF均显著高于控制不稳定组(t 介于3.964到7.572之间),差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

表 1 两组患儿临床资料比较 $[\bar{x} \pm s, n(\%)]$ Table 1 Comparison of clinical data between two groups of pediatric patients $[\bar{x} \pm s, n(\%)]$

项目	控制稳定组(n=80)	控制不稳定组(n=34)	χ^2/t	P
性别			0.248	0.618
男	43(53.75)	20(58.82)		
女	37(46.25)	14(41.18)		
年龄(岁)	8.80 $\pm$ 2.03	8.71 $\pm$ 2.10	0.214	0.831
哮喘 VAS 评分(分)	2.05 $\pm$ 0.95	2.82 $\pm$ 1.63	3.157	0.002
鼻炎 VAS 评分(分)	3.76 $\pm$ 1.02	4.35 $\pm$ 2.11	2.015	0.046
ACQ 评分(分)	11.46 $\pm$ 1.32	12.31 $\pm$ 1.28	3.173	0.002
鼻炎症状评分(分)	6.04 $\pm$ 0.53	7.12 $\pm$ 0.64	9.343	<0.001
鼻炎体征评分(分)	1.08 $\pm$ 0.34	1.74 $\pm$ 0.65	7.103	<0.001
哮喘日间症状评分(分)	0.46 $\pm$ 0.25	0.80 $\pm$ 0.69	3.868	<0.001
哮喘夜间症状评分(分)	0.34 $\pm$ 0.11	0.57 $\pm$ 0.50	3.919	<0.001
Eos 计数(%)	8.37 $\pm$ 2.49	10.14 $\pm$ 3.13	3.209	0.002
FEV1(L)	2.95 $\pm$ 0.53	2.10 $\pm$ 0.59	7.572	<0.001
FVC(L)	2.62 $\pm$ 0.71	2.06 $\pm$ 0.64	3.964	<0.001
PEF(%)	67.39 $\pm$ 2.30	64.83 $\pm$ 2.05	5.609	<0.001

2.2 两组患儿治疗前后的炎症因子比较

治疗前后各时间点控制稳定组 CRP、IL-17、TNF- α 水平均显著低于控制不稳定组(t 介于 2.005 到 29.085 之间, $P < 0.05$), 治疗后控制稳定组 CRP、

IL-17、TNF- α 水平均显著降低(t 介于 2.207 到 72.629 之间, $P < 0.05$), 控制不稳定组 CRP、IL-17、TNF- α 水平也均显著降低(t 介于 2.041 到 28.458 之间, $P < 0.05$), 见表 2。

表 2 两组患儿治疗前后的炎症因子比较 $(\bar{x} \pm s)$ Table 2 Comparison of inflammatory factors between two groups of children before and after treatment $(\bar{x} \pm s)$

项目	治疗前	治疗 3 个月	治疗 6 个月	治疗 9 个月	治疗 12 个月
CRP(mg/mL)					
控制稳定组(n=80)	12.66 $\pm$ 1.10	9.39 $\pm$ 1.02 *	6.27 $\pm$ 0.81 *	4.89 $\pm$ 0.60 *	2.78 $\pm$ 0.52 *
控制不稳定组(n=34)	13.57 $\pm$ 1.09	12.40 $\pm$ 1.18 *	10.36 $\pm$ 0.94 *	9.42 $\pm$ 1.05 *	6.64 $\pm$ 0.91 *
t	4.052	13.746	23.493	29.085	28.597
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
IL-17(pg/mL)					
控制稳定组(n=80)	371.43 $\pm$ 103.89	339.36 $\pm$ 96.07 *	319.14 $\pm$ 95.89 *	285.66 $\pm$ 83.58 *	232.75 $\pm$ 76.23 *
控制不稳定组(n=34)	414.62 $\pm$ 108.35	380.95 $\pm$ 102.42	363.69 $\pm$ 97.15 *	324.73 $\pm$ 94.19 *	289.38 $\pm$ 86.90 *
t	2.005	2.037	2.261	2.198	3.478
P	0.047	0.040	0.026	0.030	0.001
TNF- α (pg/mL)					
控制稳定组(n=80)	22.85 $\pm$ 3.62	18.69 $\pm$ 3.60 *	15.18 $\pm$ 2.95 *	12.67 $\pm$ 2.44 *	8.49 $\pm$ 2.08 *
控制不稳定组(n=34)	24.61 $\pm$ 3.47	21.44 $\pm$ 3.21 *	19.53 $\pm$ 3.06 *	15.11 $\pm$ 2.72 *	11.61 $\pm$ 2.34 *
t	2.404	3.849	7.123	4.719	7.056
P	0.018	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注: * 表示与治疗前比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 sIgE、sIgG4 及 sIgE/sIgG4 的主效应检验
两组时间效应、组间效应、交互效应显著(F 介于 86.013 到 303.471 之间, $P<0.05$), 说明两组患儿治疗

期间 sIgE、sIgG4 及 sIgE/sIgG4 水平随时间而改变, 且两组间存在差异, 时间因素对 sIgE、sIgG4 及 sIgE/sIgG4 水平的影响因疗效不同而有所不同, 见表 3。

表 3 两组患儿治疗期间 sIgE、sIgG4 及 sIgE/sIgG4 水平的重复测量方差分析
Table 3 Repeated measures analysis of variance for sIgE, sIgG4, and sIgE/sIgG4 levels during treatment in two groups of pediatric patients

指标	时间效应		组间效应		交互效应	
	F	P	F	P	F	P
sIgE	303.471	<0.001	189.317	<0.001	86.013	<0.001
sIgG4	176.492	<0.001	103.251	<0.001	101.235	<0.001
sIgE/sIgG4	192.803	<0.001	125.164	0.007	90.226	0.002

2.4 sIgE、sIgG4 及 sIgE/sIgG4 的单独效应检验
与治疗前比较, 治疗后两组患儿的 sIgG4 均显著升高, sIgE、sIgE/sIgG4 显著降低, 差异均有统计学意义(t 介于 2.259 到 24.388 之间, $P<0.05$)。两两比较, 在 sIgE 方面, 控制稳定组治疗 3 个月>治疗 6 个月>治疗 9 个月>治疗 12 个月(t 介于 3.337 到 7.834 之间, $P<0.005$); 控制不稳定组治疗 3 个月>治疗 6 个月, 治疗 9 个月>治疗 12 个月(t 介于 3.103 到 4.614 之间, $P<0.005$)。在 sIgG4 方面, 控制稳定组治疗 6 个月<治疗 9 个月<治疗 12 个月

(t 介于 3.497 到 3.611 之间, $P<0.005$); 控制不稳定组不存在连续的显著改善效果。在 sIgE/sIgG4 方面, 控制稳定组治疗 3 个月>治疗 6 个月>治疗 9 个月>治疗 12 个月(t 介于 5.921 到 21.215 之间, $P<0.005$); 控制不稳定组治疗 9 个月>治疗 12 个月($t=10.439$, $P<0.005$)。

多变量方差分析结果显示, 控制稳定组治疗前后的 sIgE 和 sIgE/sIgG4 均低于控制不稳定组, sIgG4 均高于控制不稳定组, 差异有统计学意义(t 介于 2.009 到 11.404 之间, $P<0.05$), 见表 4。

表 4 患儿治疗期间 sIgE、sIgG4 及 sIgE/sIgG4 水平比较($\bar{x}\pm s$)
Table 4 Comparison of sIgE, sIgG4, and sIgE/sIgG4 levels during treatment in pediatric patients ($\bar{x}\pm s$)

项目	治疗前	治疗 3 个月	治疗 6 个月	治疗 9 个月	治疗 12 个月
sIgE(g/L)					
控制稳定组($n=80$)	271.71 $\pm$ 31.85	264.02 $\pm$ 32.13	241.56 $\pm$ 30.01 * ^{①②}	226.23 $\pm$ 28.06 * ^{①②③}	192.58 $\pm$ 26.24 * ^{①②③④}
控制不稳定组($n=34$)	292.94 $\pm$ 32.16	283.09 $\pm$ 30.57	260.97 $\pm$ 28.16 * ^{①②}	243.12 $\pm$ 27.47 * ^{①②}	213.69 $\pm$ 25.07 * ^{①②③④}
t	3.247	2.940	3.216	2.958	3.981
P	0.002	0.004	0.002	0.004	<0.001
sIgG4(g/L)					
控制稳定组($n=80$)	0.56 $\pm$ 0.14	0.61 $\pm$ 0.14 *	0.67 $\pm$ 0.13 * ^①	0.76 $\pm$ 0.19 * ^{①②③}	0.89 $\pm$ 0.26 * ^{①②③④}
控制不稳定组($n=34$)	0.50 $\pm$ 0.10	0.54 $\pm$ 0.12	0.60 $\pm$ 0.11 * ^①	0.68 $\pm$ 0.15 * ^{①②}	0.74 $\pm$ 0.23 * ^{①②③}
t	2.263	2.544	2.748	2.181	2.913
P	0.026	0.012	0.007	0.031	0.004
sIgE/sIgG4					
控制稳定组($n=80$)	477.70 $\pm$ 91.65	445.90 $\pm$ 82.21 *	381.77 $\pm$ 51.25 * ^{①②}	332.53 $\pm$ 40.16 * ^{①②③}	216.38 $\pm$ 28.02 * ^{①②③④}
控制不稳定组($n=34$)	515.76 $\pm$ 94.69	482.62 $\pm$ 91.16	440.05 $\pm$ 63.19 * ^①	416.57 $\pm$ 61.03 * ^{①②}	288.70 $\pm$ 37.11 * ^{①②③④}
t	2.009	2.112	5.172	8.683	11.404
P	0.047	0.037	<0.001	<0.001	<0.001

注: * 表示与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.05$)。组内事后两两比较, Bonferroni 验证, 与治疗前相比, ^① $P<\alpha'$; 与治疗 3 个月相比, ^② $P<\alpha'$; 与治疗 6 个月相比, ^③ $P<\alpha'$; 与治疗 9 个月相比, ^④ $P<\alpha'$; $\alpha'=\alpha/10=0.005$ 。

2.5 不同时间点的炎症因子与 sIgE、sIgG4 及 TNF- α 呈正相关关系, sIgG4 与不同时间点 CRP、sIgE/sIgG4 的相关性分析 IL-17、TNF- α 呈负相关关系($P<0.05$),见表 5。
sIgE、sIgE/sIgG4 与不同时间点 CRP、IL-17、

表 5 不同时间点的炎症因子与 sIgE、sIgG4 及 sIgE/sIgG4 的相关性分析
Table 5 Correlation analysis of inflammatory factors with sIgE, sIgG4 and sIgE/sIgG4 at different time points

各时间点指标	sIgE		sIgG4		sIgE/sIgG4	
	$\beta(95\%CI)$	P	$\beta(95\%CI)$	P	$\beta(95\%CI)$	P
不同时间点 CRP						
治疗前	3.307(1.183~7.431)	<0.001	-2.216(-9.530~-1.306)	<0.001	2.855(1.109~11.790)	<0.001
治疗 3 个月	4.922(1.315~9.074)	<0.001	-3.171(-10.892~-1.563)	<0.001	3.943(1.576~14.664)	<0.001
治疗 6 个月	4.860(1.068~11.229)	<0.001	-3.287(-11.994~-1.098)	<0.001	3.521(1.386~12.365)	<0.001
治疗 9 个月	5.014(1.519~13.180)	<0.001	-2.940(-10.160~-1.671)	<0.001	4.129(1.554~15.813)	<0.001
治疗 12 个月	5.791(1.877~15.082)	<0.001	-3.395(-13.675~-1.822)	<0.001	4.768(1.612~18.037)	<0.001
不同时间点 IL-17						
治疗前	4.860(1.368~10.229)	<0.001	-2.287(-9.994~-1.098)	<0.001	3.521(1.776~8.365)	0.001
治疗 3 个月	2.822(1.006~9.166)	<0.001	-4.836(-2.397~-5.531)	0.006	2.522(1.286~8.556)	0.007
治疗 6 个月	5.379(2.830~18.410)	<0.001	-2.036(-1.527~-4.356)	0.001	3.855(1.409~10.709)	0.004
治疗 9 个月	2.330(1.297~8.538)	0.005	-2.502(-3.439~-1.058)	<0.001	3.270(1.405~9.643)	<0.001
治疗 12 个月	2.689(1.463~7.891)	<0.001	-2.330(-2.972~-1.538)	<0.001	2.125(1.726~8.108)	<0.001
不同时间点 TNF- α						
治疗前	2.461(1.511~6.460)	0.010	-1.615(-2.552~-0.903)	0.034	3.062(1.373~9.650)	<0.001
治疗 3 个月	2.149(1.428~5.821)	0.023	-2.344(-3.430~-1.826)	0.002	2.983(1.694~7.922)	<0.001
治疗 6 个月	2.125(1.126~6.108)	0.019	-2.149(-3.425~-1.311)	<0.001	2.689(1.463~6.891)	<0.001
治疗 9 个月	2.535(1.109~7.709)	<0.001	-2.029(-3.128~-1.172)	0.005	2.680(1.705~7.882)	<0.001
治疗 12 个月	2.680(1.705~7.882)	<0.001	-2.036(-9.530~-1.306)	<0.001	2.149(1.428~5.821)	<0.001

2.6 治疗前 sIgE/sIgG4 与患儿疗效的相关性 更高($P<0.05$)。与 sIgE/sIgG4 最低的四分位数调整一系列混杂因素后(模型 4),治疗前 sIgE/sIgG4 与患儿疗效仍存在独立相关性($P<0.05$)。(Q₁)组相比,随着 sIgE/sIgG4 逐渐升高(Q₂~Q₄组),患儿治疗无效风险升高,趋势性检验存在统计学意义($P_{趋势}<0.05$),见表 6。
将 sIgE/sIgG4 转化为二分类变量后,与 sIgE/sIgG4 较低组相比, sIgE/sIgG4 较高组患儿治疗无效风险

表 6 治疗前 sIgE/sIgG4 与患儿疗效的相关性
Table 6 Correlation between sIgE/sIgG4 before treatment and therapeutic effect in pediatric patients

变量	未校正模型 OR(95%CI)	模型 1 OR(95%CI)	模型 2 OR(95%CI)	模型 3 OR(95%CI)	模型 4 OR(95%CI)
sIgE/sIgG4	1.55(1.47~1.63)	1.59(1.51~1.67)	1.63(1.54~1.72)	1.66(1.51~1.73)	1.68(1.57~1.78)
sIgE/sIgG4 二分类					
低 sIgE/sIgG4(<272)	1	1	1	1	1
高 sIgE/sIgG4(≥ 272)	1.71(1.60~1.79)	1.74(1.66~1.82)	1.78(1.71~1.86)	1.81(1.75~1.88)	1.83(1.73~1.90)

(转下表)

(续上表)

变量	未校正模型 OR (95%CI)	模型 1 OR (95%CI)	模型 2 OR (95%CI)	模型 3 OR (95%CI)	模型 4 OR (95%CI)
sIgE/sIgG4 四分位数组					
Q ₁ (<218)	1	1	1	1	1
Q ₂ (218~318)	1.64(1.51~1.79)	1.65(1.52~1.76)	1.68(1.54~1.83)	1.72(1.65~1.85)	1.78(1.71~1.86)
Q ₃ (319~418)	1.66(1.56~1.78)	1.70(1.62~1.81)	1.72(1.64~1.84)	1.76(1.66~1.89)	1.77(1.68~1.86)
Q ₄ (>418)	1.67(1.59~1.80)	1.72(1.65~1.86)	1.73(1.66~1.85)	1.75(1.64~1.83)	1.79(1.71~1.92)
P 趋势	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:模型 1 调整性别、年龄、哮喘 VAS 评分、鼻炎 VAS 评分、ACQ 评分、鼻炎症状评分、鼻炎体征评分、哮喘日间症状评分、哮喘夜间症状评分;模型 2 在模型 1 的基础上调整 Eos 计数、FEV1、FVC、PEF;模型 3 在模型 2 的基础上调整 CRP、IL-17、TNF-α;模型 4 在模型 3 的基础上调整 sIgE、sIgG4。

2.7 治疗前 sIgE/sIgG4 与患儿疗效的剂量-反
应关系

以治疗前 sIgE/sIgG4 最佳截断值为 272 为参
考值,结果显示,sIgE/sIgG4 与患儿治疗无效的关
联强度呈正向非线性剂量-反应关系($P=0.018$),即
sIgE/sIgG4 水平越高,患儿治疗无效风险越高,见
图 1。

2.8 患儿治疗前 sIgE/sIgG4 与疗效及其亚型间
的关联

将治疗前 $sIgE/sIgG4 \geq 272$ 视为 sIgE/sIgG4
高水平,将 $sIgE/sIgG4 < 272$ 视为 sIgE/sIgG4 低水
平。采用单因素 log-binomial 回归模型分析计算
sIgE/sIgG4 水平与疗效及其亚型间的粗危险比
(relative risk,RR),采用倾向性评分校正法建立包
含混杂因素的 Logistic 回归模型,将倾向评分作为
连续变量纳入 log-binomial 回归模型,得到 sIgE/

sIgG4 水平与疗效及其亚型间调整混杂因素后的
 aRR 。计算结果表明 sIgE/sIgG4 水平与治疗有效
呈负相关($RR < 1$),见表 7。

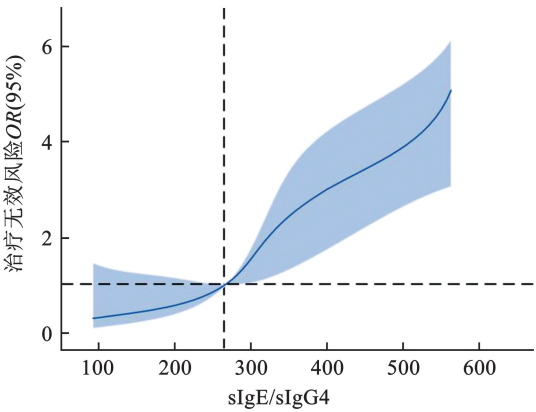


图 1 治疗前 sIgE/sIgG4 与患儿疗效的剂量-反应关系
Fig.1 Dose-response relationship between sIgE/sIgG4 and
therapeutic effect in pediatric patients before treatment

表 7 患儿治疗前 sIgE/sIgG4 与疗效及其亚型间的关联[n(%)]
Table 7 Association between sIgE/sIgG4 and therapeutic efficacy and
its subtypes in pediatric patients before treatment [n(%)]

疗效及其亚型	例数	sIgE/sIgG4 低水平	sIgE/sIgG4 高水平	RR	aRR ^a	aRR ^b
无效	34	10(29.41)	24(70.59)	1.00	1.00	1.00
总有效	80	7(20.59)	27(79.41)	0.71	0.69	0.66
显效	26	22(84.62)	4(15.38)	0.62	0.60	0.57
有效	54	40(74.07)	14(25.93)	0.55	0.58	0.56

注:^a采用 log-binomial 模型调整性别、年龄、哮喘 VAS 评分、鼻炎 VAS 评分、ACQ 评分的影响;^b采用倾向性评分校正法结合 log-binomial 模型调整鼻炎症状评分、鼻炎体征评分、哮喘日间症状评分、哮喘夜间症状评分的影响。

3 讨论

支气管哮喘和过敏性鼻炎均是儿童常见的、反

复发作的慢性炎症疾病,两者在病因、免疫学和发病
机制等方面均存在相似之处。其发病机制均涉及患
儿接触过敏原后,过敏原与体内 sIgE 桥联,进而引

发呼吸道变态反应。既往研究亦提示,sIgE 水平在过敏性疾病发生发展中具有重要意义,如在婴幼儿特应性皮炎中,食物 sIgE 分级与 IgE 介导的食物过敏发生率呈正相关关系,为临床诊断和评估提供有价值的参考^[9]。此外,近年有报道指出 sIgG4 也是导致过敏性疾病的重要载体^[10]。目前,SCIT 和 SLIT 是目前临床针对尘螨的特异性免疫治疗的主要方式,且其有效性得到国内外多项研究证实^[11-12]。然而,目前关于支气管哮喘合并过敏性鼻炎患儿 SLIT 前后,尘螨 sIgE/sIgG4 变化及其对疗效预测价值的研究还未见报道。因此本研究对治疗前后 sIgE/sIgG4 变化及与患儿疗效的关系进行分析研究。

3.1 治疗后 sIgE、sIgG4 及 sIgE/sIgG4 的改善效果

本研究结果显示,经过 12 个月的治疗后两组患儿血清 sIgE 和 sIgE/sIgG4 水平均显著降低,sIgG4 水平显著升高,且控制稳定组变化更大,这一结果表明 sIgG4 在治疗过程中起到保护性抗体的作用,与之前已有的一些研究结果相符,即治疗后 sIgE 和 sIgE/sIgG4 呈降低趋势,sIgG4 呈升高趋势^[13-14]。且重复测量方差分析显示治疗时间、治疗效果与患儿 sIgE、sIgG4 及 sIgE/sIgG4 水平间具有显著交互作用,这一结果表明 SLIT 对过敏性鼻炎患者的免疫调节作用具有时间依赖性,且治疗效果的呈现与 sIgE、sIgG4 及 sIgE/sIgG4 的动态变化密切相关,也与既往研究中 sIgG4 对治疗效果具有时间依赖结果相符^[15]。分析其原因可能为:临床中上支气管哮喘和过敏性鼻炎是 sIgE 介导的一种过敏性疾病^[4,16]。致敏后,过敏原 sIgE 在血液中循环,并与肥大细胞和嗜碱性粒细胞上的高亲和力 IgE 受体结合。当再次暴露于过敏原后,这些细胞会释放组胺和其他促炎介质,从而导致即时型过敏反应^[17]。而 SLIT 治疗会诱发机体内免疫机制发生改变,诱导机体产生 sIgG 类抗体,特别是 sIgG4 抗体。免疫治疗过程中,IgG 通过阻止 B 细胞、肥大细胞和嗜碱性粒细胞进一步产生 IgE,以及阻止 B 细胞和树突状细胞的 IgE 介导的抗原呈递来抑制变态反应性炎症^[18];IgG4 通过与 sIgE 竞争来阻断过敏原-sIgE 相互作用,防止嗜碱性粒细胞和肥大细胞上的过敏原-sIgE 复合物交联,抑制了效应细胞的活化信号传

导,从而减少炎症介质释放^[19]。SLIT 免疫治疗通过调节免疫应答,及时控制病情发展,利于改善患儿病情,同时既往研究也提示,SLIT 治疗 2 年的效果优于治疗 1 年的效果^[20]。但研究发现,过敏性疾病患儿 SLIT 依从性总体不理想,仅约 30% 依从性良好,主要受家长学历、年龄及患儿年龄等因素影响,因此提高依从性对疗效最大化至关重要^[21]。

3.2 sIgE/sIgG4 对患儿疗效的预测价值

本研究还对 sIgE/sIgG4 对患儿疗效的预测价值进行分析。结果显示,sIgE/sIgG4 与患儿疗效存在独立相关性,sIgE/sIgG4 与治疗效果的关联强度呈非线性剂量反应关系,sIgE/sIgG4 水平与治疗有效呈负相关。说明 sIgE/sIgG4 对患儿疗效具有一定预测价值,且在既往研究中,sIgE/sIgG4 可有效预测鸡蛋过敏儿童口服免疫治疗的治疗效果^[22]。因此,临床可根据 sIgE/sIgG4 辅助预测患儿疗效,对后期治疗方案的制定具有一定参考价值。

综上所述,支气管哮喘合并过敏性鼻炎患儿 SLIT 治疗后尘螨 sIgE/sIgG4 显著降低,且 sIgE/sIgG4 对患儿疗效具有一定预测价值。

[参考文献]

- [1]Huang Z,Li A,Zhu H,et al.Multicenter study of seasonal and regional airborne allergens in chinese preschoolers with allergic rhinitis[J].Sci Rep,2024,14(1):4754.
- [2]Abu Khweek A,Kim E,Joldrichsen M R,et al.Insights into mucosal innate immune responses in house dust mite-mediated allergic asthma[J].Front Immunol,2020,11(1):534501.
- [3]Schuler C F,Montejo J M.Allergic rhinitis in children and adolescents[J].Immunol Allergy Clin North Am,2021,41(4):613-625.
- [4]Hu H,Dai J,Zheng X,et al.The relationship ofD.ptero-nyssinus allergic component sIgE and sIgG4 in house dust mite allergic rhinitis or/and allergic asthma patients[J].Allergy Asthma Proc,2023,44(2):100-105.
- [5]Gurgel R K,Baroody F M,Damask C C,et al.Clinical practice guideline: immunotherapy for inhalant allergy [J].Otolaryngol Head Neck Surg,2024,170(1):S1-S42.
- [6]刘春涛,周新.中国过敏性哮喘诊治指南(第一版 2019 年)[J].中华内科杂志,2019,58(9):636-655.
- [7]顾瑜蓉,李华斌.《中国变应性鼻炎诊断和治疗指南(2022

- 年,修订版)》解读[J].中国眼耳鼻喉科杂志,2022,22(2): 209-211.
- [8]向莉,赵京,鲍一笑,等.儿童气道过敏性疾病螨特异性免疫治疗专家共识[J].中华实用儿科临床杂志,2018,33(16):1215-1223.
- [9]张存雪,陈艳,杨配力,等.IgE介导食物过敏和婴幼儿特应性皮炎的相关性研究[J].中国妇幼健康研究,2017,28(11):1346-1348.
- [10]Yang L, Yang Y, Xu Q, et al. Specific IgE and IgG4 profiles of house dust mite components in allergen-specific immunotherapy[J]. Front Immunol, 2022, 12: 786738.
- [11]Bozek A, Galuszka B, Gawlik R, et al. Allergen immunotherapy against house dust mites in patients with local allergic rhinitis and asthma[J]. J Asthma, 2022, 59(9):1850-1858.
- [12]魏玉敏,舒畅.儿童呼吸道过敏性疾病舌下特异性免疫治疗的研究进展[J].现代医药卫生, 2021, 37(16): 2748-2753.
- [13]Lamminpää I, Niccolai E, Amedei A. Probiotics as adjuvants to mitigate adverse reactions and enhance effectiveness in food allergy immunotherapy [J]. Scand J Immunol, 2024, 100(6): e13405.
- [14]张薇,唐力行,王蓬鹏,等.舌下特异性免疫治疗对不同年龄变应性鼻炎患儿的疗效分析[J].中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2019, 25(6): 595-599.
- [15]Xi Y, Deng Y Q, Li H D, et al. Evaluation of the correlation between nasal secretion ECP-MPO test papers and immune markers in subcutaneous immunotherapy of dust mites[J]. J Asthma Allergy, 2024, 17(1): 847-862.
- [16]Shan F W, Zhou M, Zheng X Y, et al. Risk factors for severe allergic rhinitis and the association with serum-specific immunoglobulin E levels: a study in Guangzhou, China[J]. Int Arch Allergy Immunol, 2025, 186(7): 631-641.
- [17]Knol E F, van Neerven R J J. IgE versus IgG and IgA: differential roles of allergen-specific antibodies in sensitization, tolerization, and treatment of allergies [J]. Immunol Rev, 2024, 328(1): 314-333.
- [18]Li H, Zhang Y, Tao Z. Research progress of immune cell markers in allergic rhinitis for the evaluation of allergen immunotherapy[J]. Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi, 2024, 38(3): 251-255, 260.
- [19]Sahiner U M, Giovannini M, Escribese M M, et al. Mechanisms of allergen immunotherapy and potential biomarkers for clinical evaluation[J]. J Pers Med, 2023, 13(5): 845.
- [20]Demoly P, Corren J, Creticos P, et al. A 300 IR sublingual tablet is an effective, safe treatment for house dust mite? induced allergic rhinitis: an international, double-blind, placebo-controlled, randomized phase III clinical trial[J]. J Allergy Clin Immunol, 2021, 147(3): 1020-1030.e10.
- [21]张振兴,陆超,卢秋穗,等.舌下免疫治疗在过敏性疾病患儿中的应用研究[J].中国妇幼健康研究, 2021, 32(5): 720-723.
- [22]Taniuchi S, Sakai R, Nishida T, et al. The combination of binding avidity of ovomucoid-specific IgE antibody and specific IgG4 antibody can predict positive outcomes of oral food challenges during stepwise slow oral immunotherapy in children with hen's egg allergy[J]. Nutrients, 2023, 15(12): 2770.

[专业责任编辑:侯伟]

[中文编辑:刘昕田;英文编辑:李晓雪]