

尘螨过敏哮喘患儿经特异性免疫治疗后呼出气一氧化氮水平^{*}

尹文艳, 苏守硕, 王 菲, 靳 蓉, 韩 芳

(贵阳市儿童医院 儿科, 贵州 贵阳 550002)

[摘要] 目的: 探讨支气管哮喘儿童尘螨过敏及特异性免疫治疗对呼出气一氧化氮(FeNO)水平的影响。方法: 选取支气管哮喘患儿149例, 根据过敏原检测结果将患儿分为尘螨过敏组91例和非尘螨过敏组58例, 两组患儿在慢性持续期均给予糖皮质激素吸入、哮喘急性发作时均给予对症治疗, 91例尘螨过敏患儿中有60例在吸入激素基础上联合屋尘螨皮下特异性免疫治疗, 疗程均为1年, 比较两组患儿治疗前后FeNO值, 同时观察尘螨过敏组中经激素联合特异性免疫治疗患儿与单纯激素治疗患儿FeNO值。结果: 治疗前, 尘螨过敏组FeNO值显著高于非尘螨过敏组, 差异有统计学意义($P < 0.01$); 所有患儿经治疗后FeNO值均有不同程度降低, 治疗前后相比, 差异均有统计学意义($P < 0.01$); 尘螨过敏组中经激素及特异性免疫治疗患儿FeNO水平低于单纯激素治疗患儿, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。结论: 尘螨过敏哮喘患儿FeNO水平高于非尘螨过敏哮喘患儿, 糖皮质激素联合特异性免疫治疗能使尘螨过敏哮喘患儿FeNO水平显著下降。

[关键词] 哮喘; 儿童; 尘螨; 过敏; 呼出气一氧化氮; 特异性免疫治疗

[中图分类号] R562.2; R725.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2018)02-0210-04

DOI: 10.19367/j.cnki.1000-2707.2018.02.017

Levels of Nitric Oxide in Exhaled Breath after Specific Immunotherapy in Children with Dust Mite Allergy Asthma

YIN Wenyan, SU Shoushuo, WANG Fei, JIN Rong, HAN Fang

(Pediatric Department of Guiyang Children's Hospital, Guiyang 550002, Guizhou, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effect of levels of nitric oxide (FeNO) in exhaled breath after specific immunotherapy in children with dust mite allergy asthma. **Methods:** 149 children with bronchial asthma were divided into two groups: dust mite allergy group ($n = 91$) and non-dust mite allergy group ($n = 58$) according to the results of allergen test. The children in both groups were given glucocorticoid inhalation during the chronic duration and symptomatic treatment during acute asthma attack. Among 91 children with dust mite allergy, 60 cases were treated with subcutaneous specific immunotherapy on the basis of inhaling hormone, and the course of treatment was one year. The FeNO values of the two groups were compared before and after treatment. At the same time, the FeNO values were observed in children with dust mites allergy and in children with hormone combined specific immunotherapy and simple hormone treatment. **Result:** Before treatment, the FeNO value in the dust mite allergy group was significantly higher than that of the non-dust mite allergy group. The difference was statistically significant ($P < 0.01$). The FeNO values of all children were reduced to different degrees after treatment, and the difference was statistically significant before and after the treatment ($P < 0.01$). The level of FeNO in the allergic group of dust mite was lower than that in the group treated by hormone and specific immunotherapy, and the difference is statistically significant ($P < 0.01$). **Conclu-**

^{*} [基金项目] 贵阳市卫生局科研基金[(2009)450]

网络出版时间: 2018-02-14 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/52.1164.R.20180214.1219.012.html>

sion: FeNO level of dust mite allergic asthma children is higher than that of non-dust mite allergic asthma children, and glucocorticoid combined with specific immunotherapy can significantly decrease FeNO level in children with dust mite allergic asthma.

[Key words] asthma; children; dust mite; allergy; nitric oxide in exhaled breath; specific immunotherapy

支气管哮喘(简称哮喘)是一种以慢性气道炎症和气道高反应性为特征的异质性疾病^[1]。近 20 余年来,我国儿童哮喘的患病率呈明显上升趋势,严重影响儿童的身心健康,给家庭和社会带来了沉重的经济和精神负担。目前临床上对哮喘的治疗及管理主要用糖皮质激素来控制患儿临床症状,很少针对病因治疗,特异性免疫治疗被认为是目前针对病因的治疗方法,越来越受到医生的重视及患者的认可。研究表明呼出气一氧化氮(FeNO)水平可较好地反映气道炎症情况^[2-3]。本文旨在研究哮喘患儿尘螨过敏以及激素联合特异性免疫治疗后对 FeNO 水平的影响,以期指导临床医生更合理地应用 FeNO 检测,指导和评价特异性免疫治疗的效果。

1 对象与方法

1.1 对象

1.1.1 临床资料 2013 年 1 月~2015 年 12 月儿童哮喘门诊确诊的哮喘患儿 149 例,符合我国儿童哮喘诊断与防治指南(2008 年修订)中制定的哮喘诊断标准^[4],2~14 岁,所有患儿基本信息、用药及治疗情况、目前症状及体格检查均记录于哮喘档案中,所有患儿确诊时均有肺功能、FeNO 及过敏原检测结果,所有患儿均为初治且处于慢性持续期。

1.1.2 分组及治疗 根据过敏原检测结果将 149 例患儿分为尘螨过敏组 91 例,非尘螨过敏组 58 例,所有患儿均于哮喘门诊给予糖皮质激素辅舒酮吸入治疗,所有患儿哮喘急性发作时均给予布地奈德混悬液、沙丁胺醇及异丙托溴铵三联雾化吸入治疗,根据喘息严重程度酌情给予静脉滴注激素治疗,91 例尘螨过敏组中有 60 例在激素吸入治疗同时联合屋尘螨皮下特异性免疫治疗,屋尘螨变应原制剂由丹麦 ALK 公司提供。

1.2 方法

1.2.1 过敏原检测 所有患儿均行粉尘螨皮肤点刺试验和血清特异性 IgE 检测。皮肤点刺试验采用浙江我武公司生产的变应原皮肤点刺液,试验前 3 d 停用抗组胺药及糖皮质激素,检测所用变应原为粉尘螨;根据变应原点刺液与阳性对照所致丘疹

的面积之比判定反应级别,0~25% 或与阴性对照相同者为(-);26%~50% 为(+),51%~100% 者为(++),101%~200% 者为(+++),200% 以上者为(++++) ,将粉尘螨皮肤点刺结果为(+)或以上者视为粉尘螨过敏。血清特异性 IgE 检测采用德国 MEDIWISS 公司生产的过敏原筛查系统,主要或唯一过敏原为户尘螨且户尘螨浓度分级为 2 级及以上者视为户尘螨过敏。

1.2.2 FeNO 测定 采用瑞典 Aerocrine 公司生产的 NIOX FeNO 分析仪检测 FeNO。受试者安静状态下先将肺内气体尽量呼出后,含紧过滤器,快速吸气至最大量,立刻以均匀的气流慢慢呼气,维持 10 s 左右,确保咽喉闭合以免口腔一氧化氮(NO)污染。通过计算机反馈,受试者调整压力及呼气流速,保持平均呼气流 50 mL/s。在系统动画界面提示下,保证稳定在呼气流速限定的上下限范围内,呼出气稳定流速的平台持续时间至少 3 s,系统自动完成测定和分析;重复测定 3 次;确定 2 次最高值之间差异 < 10% 后取 3 次数据平均值^[5]。参照美国胸科学会 2011 年 FeNO 临床应用指南标准^[6]将儿童 FeNO 测值低、中、高水平的界值分别定义为 < 20 $\mu\text{g/g}$, 20~35 $\mu\text{g/g}$ 和 > 35 $\mu\text{g/g}$ 。测定 FeNO 前 24 h 未静脉应用糖皮质激素,测定前 6 h 未吸入糖皮质激素,在测定前 4 h 未进行剧烈运动,未进食含氮量较高的食物。

1.3 观察指标

比较尘螨过敏组及非尘螨过敏组治疗前及治疗 1 年后 FeNO 值,比较尘螨过敏组中 60 例经激素联合特异性免疫治疗患儿及 30 例单纯激素治疗患儿 FeNO 值。

1.4 统计学方法

所有数据采用 SPSS 13.0 进行分析,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用 t 检验,检验水准设定为 $\alpha = 0.05$,当 $P < 0.05$ 时,认为差异有统计学意义。

2 结果

治疗前,尘螨过敏组 FeNO 值显著高于非尘螨过敏组,差异有统计学意义($t = 8.47, P < 0.01$);

所有患儿经治疗后 FeNO 值均有不同程度降低,治疗前后相比,差异均有统计学意义($P < 0.01$),见表 1。尘螨过敏组中 60 例患儿经激素联合特异性免疫治疗后 FeNO 为 $(16.48 \pm 9.38) \mu\text{g/g}$,与单纯激素治疗后 FeNO $(29.55 \pm 19.87) \mu\text{g/g}$ 相比,差异有统计学意义($t = -4.27, P < 0.01$)。

表 1 两组患儿治疗前后呼出气
FeNO 水平 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/g}$)

Tab.1 FeNO level before and after
treatment in both groups

时间	呼出气 FeNO	
	尘螨过敏组	非尘螨过敏组
治疗前	38.18 ± 21.89	12.48 ± 9.09
治疗后	20.93 ± 15.10	9.43 ± 4.76
t	10.02	3.87
p	<0.01	<0.01

3 讨论

哮喘是儿童时期最常见的慢性气道炎症性疾病,由多种细胞和细胞组分参与。FeNO 检测目前被认为是一种简单、无创、特异的哮喘气道炎症检测方法^[7]。NO 是左旋精氨酸在气道中被氧化成左旋瓜氨酸后形成的一种自由基气体,该反应由 NO 合成酶催化,当气道发生炎症时,促炎症反应细胞因子诱导诱生型 NO 合成酶表达增加,从而使 NO 合成增加,目前 FeNO 在诊断哮喘、指导哮喘患儿管理、预测患儿对激素治疗反应以及预测哮喘急性发作等方面发挥着重要的作用。近年来,许多研究表明,除哮喘外,许多因素可影响 FeNO 水平,如特异性体质、年龄增长等可引起 FeNO 水平增高^[8]。研究发现,哮喘患儿多种过敏原致敏者血清总 IgE、FeNO 水平明显高于单一过敏原致敏者及非过敏者,且血清总 IgE 水平与 FeNO 呈正相关关系^[9-10]。尘螨致敏者 FeNO 高于其他过敏原致敏者^[11]。但目前关于过敏原种类与 FeNO 的关系尚无统一明确的结论。过敏原持续暴露会刺激气道黏膜局部由 IgE 介导的免疫反应持续进行,继而产生大量炎症介质,如 IFN- γ 、TNF- α 、IL-1 β 、IL-4 等,进一步刺激支气管壁气道上皮细胞、T 细胞、巨噬细胞等,上调一氧化氮合成酶(iNOS),使 NO 产生增加,进而导致 FeNO 升高^[12]。IgE 介导的变态反应是形成哮喘的主要原因之一,尘螨是最主要的致敏物质,是引起儿童哮喘发作的主要过敏原,因

其在日常环境中广泛存在,故而难以避免。研究表明在儿童过敏性疾病中,尘螨的阳性检出率高达 89.5%^[13],哮喘患儿屋尘螨皮试阳性率高达 70%,明显高于正常儿童,因此,对于所有反复喘息怀疑哮喘的儿童,推荐进行变应原皮肤点刺试验或血清变应原特异性 IgE 检测,以了解患儿的过敏状态,协助哮喘诊断。然而,并非所有哮喘患儿均有尘螨过敏,因此,了解尘螨过敏对哮喘患儿 FeNO 水平的影响,有助于更合理地应用 FeNO 检测来协助儿童哮喘的诊断及治疗,FeNO 的连续监测有助于评估哮喘的控制水平和优化哮喘治疗方案的制定。本研究结果显示,尘螨过敏组哮喘患儿的 FeNO 水平明显高于非尘螨过敏组,表明尘螨过敏可使 FeNO 明显升高,进一步证实 FeNO 水平与过敏因素密切相关。

目前我国儿童哮喘的总体控制水平不理想,这与哮喘儿童家长对疾病的认识不足、临床医师的规范化管理水平参差不齐有关。目前临床上对哮喘的治疗及管理主要用糖皮质激素来控制临床症状,很少针对病因治疗。变应原特异性免疫治疗被认为是目前惟一针对病因的治疗方法,它是指通过逐渐增加变应原提取物剂量,让过敏患儿反复接触变应原,提高患儿对此类变应原的耐受性,从而控制或减轻过敏症状的一种治疗方法。它可以改变过敏性疾病的自然进程,改善哮喘症状,减少缓解药物应用需求,降低 ICS 的每日需用剂量,减少急性哮喘发作。本研究发现,所有哮喘患儿经传统吸入糖皮质激素治疗后 FeNO 水平均有不同程度下降,尘螨过敏的哮喘患儿经激素联合特异性免疫治疗后较单纯激素治疗 FeNO 降低更为显著。虽然特异性免疫治疗是目前惟一针对病因的治疗方法,但其作用机制目前仍不十分清楚。以往研究显示,特异性免疫治疗可诱导 B 细胞发生 Ig 类别转换,即由 IgE 向 IgG 转换,尤其是 IgG4 亚类^[14]。作为“封闭抗体”的 IgG,不仅可以阻断过敏原与 IgE 相遇并与效应细胞及抗原提呈细胞表面 Fc ϵ RI“桥联”,从而减少 IgE 依赖性组胺释放,还可以通过抑制过敏原-IgE 抗体复合物与抗原提呈细胞表面的 IgE 低亲和力受体结合,从而抑制由 B 细胞提呈的迟发的过敏原特异性 T 细胞反应^[15]。Wachholz PA 等人的研究也表明 IgG4 是 IgG 的一种抗过敏的非炎性亚型,可竞争性地阻断肥大细胞与变应原 IgE 的结合,从而阻断肥大细胞脱颗粒反应,减少组胺、白三烯等炎性介质释放,改善哮喘患儿气道炎症^[16]。目前认为,特异性免疫治疗 I 型变态反应的关键是将变应原 T 细胞转化为 Treg^[17],活化

的 Treg 能够调节 Th1/Th2 失衡,并形成对变应原的免疫耐受。特异性免疫治疗促使 TH2 向 TH1 转换,因而抑制嗜酸性粒细胞、肥大细胞及 IgE 介导的炎症反应并促使 IgG 的转换^[18]。激素联合特异性免疫治疗后 FeNO 水平显著降低,推测可能与特异性免疫治疗通过上述作用机制有效保护过敏患者,增加过敏患儿对过敏原的耐受性、有效的抑制炎症细胞和炎症因子,减低气道炎症,从而达到哮喘控制。尽管如此,其确切的机制尚有待进一步深入研究。在疾病过程的早期开始特异性免疫治疗可改变其长期病程,但对肺功能的改善和降低气道高反应性的疗效尚需进一步的临床研究和评价。

总之,FeNO 检测目前已广泛用于哮喘的研究以及临床上指导哮喘的诊断与治疗,而 FeNO 的水平受诸多因素的影响,因此在使用 FeNO 指导哮喘诊断及治疗时须考虑到患儿的过敏状态等相关因素,以便更好更合理地应用这项检测技术。螨过敏哮喘患儿传统激素吸入基础上联合特异性免疫治疗能使反应气道炎症的 FeNO 水平显著降低,进一步证实特异性免疫治疗在治疗过敏性哮喘中的重要意义。

4 参考文献

- [1] 刘传合. 儿童支气管哮喘诊断与管理的新观点——2014-2015 年全球哮喘防治倡议的启示[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015,30(16):1223-1226.
- [2] PIJNENBUR M W, JONGSTE J C. Exhaled nitric oxide in childhood asthma: a review[J]. Clin Exp Allergy, 2008, 38(2):246-259.
- [3] GRZELEWSKI T, WITKOWSKI K, MAKANDJOU-O E, et al. Diagnostic value of lung function parameters and FeNO for asthma in schoolchildren in large, real-life population[J]. Pediatr Pulmonol, 2014,49(7):632-640.
- [4] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南[J]. 中华儿科杂志, 2008,46(10):745-750.
- [5] BAHNA S L, AUTHOR R. Should exhaled nitric oxide be part of routine asthma management[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2013,110(2):130.
- [6] DWEIK R A, BOGGS P B, ERZURUM S C, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011,184(5):602-615.
- [7] 袁明. 呼出气一氧化氮在哮喘诊断中的价值及其与过敏原 SIgE 的相关性研究[J]. 临床肺科杂志, 2015,20(5):911-913.
- [8] YAO T C, OU L S, LEE W I, et al. Exhaled nitric oxide discriminates children with and without allergic sensitization in a population-based study[J]. Clin Exp Allergy, 2011,41(4):556-564.
- [9] CHOI B S, KIM K W, LEE Y J, et al. Exhaled nitric oxide is associated with allergic inflammation in children[J]. J Korean Med Sci, 2011,26(10):1265-1269.
- [10] 广州呼吸疾病研究所,首都医科大学附属北京儿童医院,卫生部中日友好医院,等. 中国人呼出气一氧化氮(FeNO)正常值全国多中心研究[J]. 中华全科医学, 2013,11(3):341-345.
- [11] 苗青,关辉,许巍,等. 过敏原及致敏模式对支气管哮喘患儿气道炎症状态及肺功能的影响[J]. 山东医药, 2016,56(20):1-4.
- [12] KHARITONOV S A, YATES D, ROBBINS R A, et al. Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients[J]. Lancet, 1994,343(8890):133-135.
- [13] 尹文艳,程星,庞胜,等. 血清变应原检测在儿童过敏性疾病中的临床应用[J]. 贵阳医学院学报, 2013,37(11):990-992.
- [14] WANG H, LIN X, HAO C, et al. A double-blind placebo-controlled study of house dust mite immunotherapy in Chinese asthmatic patients[J]. Allergy, 2006, 15(61):191-197.
- [15] FUJITA H, MEYER N, AKDIS M, et al. Mechanisms of immune tolerance to allergens[J]. Chem Immunol Allergy, 2012,10(96):30-38.
- [16] WACHHOLZ P A, SONI N K, TILL S J, et al. Inhibition of allergen-IgE binding to B cells by IgG antibodies after grass pollen immunotherapy[J]. J Allergy Clin Immunol, 2003,112(5):915-922.
- [17] COOLS M, VAN BEVER H P, WEYLER J J, et al. Long-term effects of specific immunotherapy, administered during childhood, in asthmatic patients allergic to either house-dust mite or to both house-dust mite and grass pollen[J]. Allergy, 2000,55(1):69-73.
- [18] JUTEL M, PINCHLER W J, SKRBIC D, et al. Bee venom immunotherapy results in decrease of IL-4 and IL-5 and increase of IFN-gamma secretion in specific allergen-stimulated T cell cultures[J]. J Immunol, 1995, 16(154):4187-4194.

(2017-11-28 收稿,2018-02-03 修回)

中文编辑:周凌;英文编辑:乐萍