

舌下特异性免疫治疗对过敏性哮喘患儿 Th<sub>1</sub>/Th<sub>2</sub>细胞因子平衡的调控

张 娴(江苏省苏北人民医院, 江苏苏北 225001)

**[摘要]**目的: 探讨舌下特异性免疫治疗(SLIT)对过敏性哮喘患儿 T淋巴细胞表达 Th<sub>1</sub>/Th<sub>2</sub>细胞因子(IL-2、IL-4、IFN-γ)之间的平衡以及血清 IgE水平调控的作用。方法: 选择粉尘螨变应原皮试阳性的过敏性支气管哮喘患儿 95例作为观察对象, 根据随机化原则分为两组, 使用 SLIT(粉尘螨滴剂)48例(治疗组), 未使用 SLIT 47例(对照组), 在研究前、后分别取血, 测定 Th<sub>1</sub>、Th<sub>2</sub>细胞因子 IFN-γ、IL-2、IL-4 的表达及血清 IgE水平。结果: SLIT 疗程(1年)结束后, 治疗组 Th<sub>1</sub>细胞因子 IFN-γ、IL-2 表达分别增加了 30.76%、33.23%, 而 Th<sub>2</sub>细胞因子 IL-4 表达及血清 IgE 的水平分别降低了 31.07%、33.60%; 与对照组相比各种细胞因子表达的差异均有统计学意义。结论: 舌下特异性免疫治疗对于过敏性支气管哮喘, 可显著纠正 Th<sub>1</sub>/Th<sub>2</sub>表达细胞因子功能的失衡, 减轻患者的变态反应性炎症。

**[关键词]** 过敏性哮喘; 粉尘螨滴剂; 儿童; 免疫治疗

**[中图分类号]** R722.12

**[文献标识码]** A

**文章编号]** 1672-108X(2008)01-0028-03

The study on the SLIT in balance of Th<sub>1</sub>/Th<sub>2</sub> cytokines in children with allergic asthma

ZHANG Xian (The Subei People's Hospital of Jiangsu Province, Jiangsu Subei 225001, China)

**[Abstract]** Objective: To investigate the effect of the SLIT in balance of Th<sub>1</sub>/Th<sub>2</sub> cytokines and the level of the serum IgE in children with allergic asthma. Methods: 68 children with allergic asthma who showed positive skin reaction to Dermatophagoides allergen skin test were selected and randomly divided into a SLIT treatment group and a control group. The SLIT treatment group received specific immunotherapy and the blood of the two groups were gathered and the expression level of the IFN-γ, IL-2, IL-4 in the Th<sub>1</sub>/Th<sub>2</sub> were measured before and after treatment as well as the level of the serum IgE. Results: The expression levels of IFN-γ, IL-2 in the SLIT treatment group were increased by 30.76% and 33.23%, but the levels of IL-4, the serum IgE were decreased by 31.07% and 33.60%. And compared with the control group, there were significant differences after treatment in the treatment group. Conclusions: The functions of Th<sub>1</sub> and Th<sub>2</sub> cell of cytokines expression may be rebalanced after the treatment with the SLIT in the patients with allergic asthma caused by dustmites.

**[Key words]** Allergic asthma; Dermatophagoides farinae drops; Children; Immunotherapy

支气管哮喘是儿童最常见的变态反应性疾病, 是一种与 T细胞独特型细胞因子激活有关的免疫系统紊乱, 研究发现, Th<sub>1</sub>/Th<sub>2</sub>细胞失衡与哮喘密切相关。特异性免疫治疗(SIT)是 I 型变态反应性疾病(过敏性支气管哮喘)治疗的有效途径。临床上特异性免疫治疗可显著改善支气管哮喘患者的气道高反应性及肺功能, 减轻哮喘症状及减少哮喘用药<sup>[1]</sup>。本研究以粉尘螨变应原皮试阳性的过敏性哮喘患儿为研究对象, 旨在探讨舌下特异性免疫治疗对哮喘患者外周血 Th<sub>1</sub>/Th<sub>2</sub>细胞表达的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选择我院 2005年 2月至 2006年 7月哮喘门诊依据 1998年全国儿科呼吸病会议修订标准与分度<sup>[2]</sup>确

诊为轻、中度稳定期的哮喘患儿 95例, 依据随机化原则(随机数表)分为两组。治疗组 48例, 其中男 25例, 女 23例, 年龄(8.0±2.6)岁; 对照组 47例, 其中男 24例, 女 23例, 年龄(7.8±2.5)岁。两组性别、年龄比较差异无统计学意义(t=1.676, P>0.05)。入选病例符合以下标准<sup>[3]</sup>: (1)年龄 4~14岁; (2)典型的常年性支气管哮喘的病史, 伴或不伴过敏性鼻炎; (3)粉尘螨提取物皮肤点刺试验阳性强度>+++ 并剔除其他变应原≥++的病例; (4)轻、中度稳定期患儿, FEV<sub>1</sub>≥80%预计值; (5)未规律使用吸入性糖皮质激素, 4周内未使用过全身性糖皮质激素(口服、静脉给药等), 1周内未吸入糖皮质激素。排除标准: (1)患自身免疫性疾病或心血管病; (2)重度哮喘; (3)过去曾使用粉尘螨提取液治疗。

### 1.2 方法

1.2.1 变应原皮试方法<sup>[3]</sup> 采用德国 Allergopharma 公司提供的变应原点刺液 20种, 阳性对照液、阴性对

作者简介: 张 娴(1980.5~), 女, 大学本科, 住院医师, 主要从事小儿内科工作, E-mail: seasonkex@163.com

照液和一次性点刺针。阳性对照用组胺,阴性对照用生理盐水。取患儿前臂曲侧面的皮肤作点刺,在皮试前后 15~20 min时观察皮肤点刺反应,测算大小。

1.2.2 变应原皮试结果评价<sup>[3,4]</sup> 以变应原及组胺所致风团和红晕直径比而定其反应级别,风团和红晕的大小=(最小横径d+最大横径D)/2 d与D成直角。皮肤指数(SI)=过敏原直径/组胺直径。“0”为阴性,“+”为  $SI < 0.5$  “++”为  $0.5 \leq SI < 1.0$  “+++”为  $1.0 \leq SI < 2.0$  “++++”为  $2.0 \leq SI$  注意观察阴性对照有无反应,若阴性对照有反应,应在点刺阳性直径中减去阴性直径。

1.2.3 特异性免疫治疗方案 采用粉尘螨滴剂(我武生物有限公司,商品名:畅迪)为脱敏药物。脱敏治疗分为递增期及维持期两个阶段,递增期用药3周,维持期用药至少2年,建议使用3~5年(本研究观察时间12个月)。递增期使用1号、2号、3号,维持期使用4号。按1~4号顺次使用。具体用药方法:滴于舌下,含1~3 min后吞服,1次/d均于早饭前用药。对于不能自行服药的儿童,由家长亲自将药物滴在患儿舌下,并监督其含服1~3 min然后咽下,具体剂量按说明书服用。治疗过程中根据病情需要可合并使用短效支气管扩张剂、短效抗组胺药、小剂量吸入性糖皮质激素

( $\leq 200 \mu g/d$ ),不使用白三烯受体拮抗剂。

1.2.4 血清 IL-2、FN- $\gamma$ 、IL-4含量测定 在治疗前及治疗后抽取静脉血,取血清,采用ELISA方法,试剂盒购自上海轩昊科技(英国 Randox公司),按其说明书进行操作。

1.2.5 血清总 IgE含量测定 采用双抗体夹心ELISA法。IgE免疫测定盒购自北京北方生物技术研究所,操作步骤按试剂盒说明书进行。

1.3 统计学处理

实验数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,各值之间比较采用配对样本的检验。使用统计软件 SPSS 2.0进行统计学处理。

2 结果

SLIT治疗组经粉尘螨滴剂治疗一年后,再次进行变应原皮试,结果显示 88%的患儿点刺反应强度较前不同程度的减弱(+~+++),12%无明显改变。经血清学检测发现,治疗前治疗组与对照组各细胞因子的表达差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后治疗组 Th2表达的细胞因子 IL-4及 IgE水平显著下降,分别减少了 31.07%、33.60%,Th1表达的细胞因子 FN- $\gamma$ 、IL-2水平显著增加,分别增加了 30.76%、33.23%,与对照组比较各种细胞因子表达的差异均有统计学意义( $P < 0.01$ )见表1。

表1 脱敏治疗前后治疗组与对照组比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别		例数	IL-2( $\mu g/L$ )	IL-4( $\mu g/L$ )	FN- $\gamma$ (ng/L)	IgE( $10^3$ U/L)
治疗前	治疗组	48	2.498 $\pm$ 1.101	6.816 $\pm$ 2.253	139.845 $\pm$ 55.521	12.122 $\pm$ 6.025
	对照组	47	2.668 $\pm$ 1.032	6.042 $\pm$ 2.187	136.101 $\pm$ 47.948	10.858 $\pm$ 5.650
	t		1.683	1.722	1.396	1.942
	P		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
治疗后	治疗组	48	3.216 $\pm$ 1.199	4.691 $\pm$ 1.653	178.023 $\pm$ 64.182	8.078 $\pm$ 4.702
	对照组	47	2.560 $\pm$ 1.058	5.812 $\pm$ 1.790	139.690 $\pm$ 38.890	10.314 $\pm$ 4.597
	t		3.875	4.269	5.127	4.291
	P		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

3 讨论

支气管哮喘是一种常见的慢性气道炎症性疾病,受到遗传基因与环境变应原的双重作用,发病机制十分复杂。现认为哮喘发病与 Th1/Th2细胞功能紊乱关系密切,变应原对特异性个体诱导高 Th2细胞因子 IL-4、IL-5、IL-9等应答和低 Th1细胞因子 IL-2、FN- $\gamma$ 等应答,导致患儿 Th1/Th2分化和调控比例失衡;IL-4被认为是起主导作用的因子,它诱导 IgE产生,导致了 IgE介导的速发性变态反应,IL-4还能抑制 IL-2诱导的外周淋巴细胞和 T细胞的增殖,从而抑制细胞免疫<sup>[5,6]</sup>。同时调节性 T细胞(Treg细胞)亚群在机体抑制 Th1/Th2平衡中,亦起着十分重要的作用,通常是以抑制方式抑制其他免疫活性细胞功能,主要包括 Th3、T4、T等<sup>[7]</sup>。

系统平衡的调控。研究结果表明,舌下特异性免疫治疗(SLIT)可使得过敏性哮喘患儿变应原皮试反应减弱,其血清中 IgE及 IL-4的水平明显降低,而 IL-2、FN- $\gamma$ 水平显著增高,说明脱敏治疗使变应原特异性应答从 Th2转移到 Th1,调节了 Th1/Th2细胞之间的平衡,从而降低了气道对变应原的特异性反应,提高其反应阈值,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>[8,9]</sup>。

目前认为脱敏治疗的免疫机制,系持续用高剂量的变应原治疗建立了外周 T细胞的特异性无反应性,T细胞增殖和 T细胞的细胞因子活性受到抑制,同时特异性 T细胞产生 IL-10增加,它以自分泌的方式抑制 T细胞及特异性 IgE并增加 IgG4的产生,使 IgE:IgG4比值下降,变应性炎症效应细胞的活化受到抑制,细胞凋亡增加。在成功的脱敏治疗中,无反应

本次实验着重研究特异性免疫治疗对于 Th1/Th2

性 T 细胞受微环境中 IL-2 和 (或) IL-5 的影响而恢复产生 Th1 细胞因子 NF- $\gamma$ , 抑制 Th2 细胞因子 IL-4、IL-5 在特异质个体 IL-4 可能重建 Th2 细胞因子类型并再度激活变态反应<sup>[10]</sup>。

特异性免疫治疗作为一种病因性治疗手段, 已被越来越多的临床医生所认识及应用, 而 SLII 是近年来提倡的针对过敏性哮喘的新疗法, 粉尘螨滴剂即是一种 SLII 制剂, 它适用于粉尘螨过敏的过敏性哮喘等患者, 相对于皮下注射疗法、舌下含服更安全, 不良反应轻微, 治疗过程中未发现严重的全身不良反应及过敏性休克, 可进行长期的脱敏治疗。该方法尤其适用于儿童, 一方面用药方便, 给药方式温和, 另一方面可避免长期化学药物如激素、抗生素等应用造成的不良影响, 特别是对儿童生长发育的影响。由于粉尘螨滴剂需长期使用, 成本相对较高, 但如与哮喘反复发作而经常治疗所带来的经济损失等相比, 仍然有一定优势。同时研究过敏性疾病的发生与多种病因有关, 目前认为先天因素可能占主导地位。尘螨过敏母亲通过对新生儿 Th1/Th2 平衡功能产生影响, 使胎儿免疫细胞在宫内可能已暴露于变应原并致敏, 产生过敏原特异性免疫记忆反应, 从而导致宝宝患上过敏性疾病。孕前脱敏, 使患者与未来宝宝共同拥有健康快乐生活。还发现, 经过 1 年 SLII 以后, Th1/Th2 平衡失调有所纠正, 但相较正常儿童而言, Th1/Th2 失衡仍然存在, 说明 SLII 一般应坚持 3~5 年, 这样可以使体内 IgE 及 Th2 细胞因子保持在持续低水平状态, 以达到哮喘病因治疗和病因预防的双重作用。

#### 参考文献:

[1] PIFFERIM B, BAIDNIG M, MARRAZZINI G, et al. Benefits of

immunotherapy with a standardized Dermatophagoides Pteronyssinus extract in asthmatic children: a three years prospective study [J]. *Allergy* 2002; 57(9): 785-790

- [2] 全国儿科哮喘协作组. 儿童哮喘诊断治疗常规 [J]. *中华儿科杂志*, 1998; 36(12): 747-751
- [3] 王模奎, 黄英, 刘恩梅, 等. 标准化屋尘螨变应原制剂治疗儿童变应性哮喘 68 例 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2006; 25(12): 935-938
- [4] 杨炳中, 谭忠友. 儿童哮喘皮肤过敏原点刺试验 98 例分析 [J]. *儿科药理学杂志*, 2006; 12(2): 16-17
- [5] 程志英, 汪新, 王国洪, 等. 变应原疫苗雾化吸入对支气管哮喘患者 Th1/Th2 细胞因子平衡的调控 [J]. *Clin Otorhinolaryngol (China)*, 2006; 20(17): 790-792
- [6] Koh Y, Choi JS, Kim WY, et al. Effects of BCG infection on Schultz-Dale reaction, allergen specific IgE levels, and Th2 immune response in sensitized rats [J]. *Korean J Intern Med* 2004; 16(2): 180-186
- [7] 钟文伟, 孙健乐, 邵洁. 血红素加氧酶-1 介导 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>调节性 T 淋巴细胞拮抗哮喘气道炎症的实验研究 [J]. *中国科学 C 辑 生命科学*, 2006; 36(2): 157-164
- [8] 尹玉敏, 程志英. 变应原疫苗雾化吸入对哮喘患者血清中细胞因子及 IgE 水平的影响 [J]. *武汉大学学报 (医学版)*, 2005; 26(5): 616-619
- [9] Picher CE, Marquardsen A, Sparholt S, et al. Specific immunotherapy with dermatophagoides pteronyssinus and dermatophagoides farinae results in decreased bronchial hyperreactivity [J]. *Allergy* 1997; 52: 274-283
- [10] 王凯萍, 王祥, 殷凯生. 尘螨变应原疫苗脱敏治疗对支气管哮喘患者外周血 Th1/Th2 细胞表达的影响 [J]. *南京医科大学学报*, 2004; 24(6): 665-666

(编辑: 梁颖文)

(收稿日期: 2007-09-17 修回日期: 2007-11-07)

## · 信息与动态 ·

### “第十一届全国儿科呼吸系统疾病学术会议”征文通知

中华医学会儿科学分会呼吸学组、《中华儿科杂志》编委会将于 2008 年 9 月下旬在陕西省西安市召开“第十一届全国儿科呼吸系统疾病学术会议”。会议将邀请国内外知名专家进行专题讲座, 并评出会议优秀论文予以奖励。会议同时还将对 2007 年内发表的优秀儿科呼吸方面的论文进行奖励。现向全国儿科医务人员征集会议稿件, 欢迎大家踊跃投稿。

1 征文主要内容: (1) 急性呼吸道感染的病原学和防治进展研究; (2) 儿童哮喘和过敏性鼻炎等呼吸系统变态反应性疾病的基础和临床研究; (3) 儿童呼吸系统真菌感染的诊断、治疗及对诊治指南制订的建议; (4) 儿童结核病、呼吸睡眠障碍和其他儿科呼吸系统疾病的防治经验; (5) 呼吸系统影像学、支气管镜检、肺功能测定等诊断技术的应用体会。

2 征文要求: (1) 来稿必须未公开发表过; (2) 来稿请寄全

文 1 份 (限 3 000~4 000 字) 摘要一式两份 (600~800 字), 应包括目的、方法、结果、结论四部分; 并请加盖单位公章或附单位介绍信; (3) 被录用的文章将编入“论文汇编”; 参会者将颁发论文证书并获国家 I 类继续教育学分。

3 投稿方式: (1) 邮寄投稿: A4 纸、小四号字、隔行打印, 信封上注明“呼吸年会征文”; 稿件请寄: 北京市东四西大街 42 号《中华儿科杂志》编辑部江澜收, 邮编 100710。 (2) 电子邮件投稿: 主题务必写明“呼吸年会征文”, 电子邮箱: w.jianglan@263.net 编辑部收到稿件后会给作者回复。 (3) 邮寄投稿和电子邮件投稿方式请任选其一, 切勿重复投稿!

4 截稿时间: 2008 年 7 月 31 日 (以邮戳为准)。

5 联系电话: 江澜 010-85158218 姚开虎 010-68028401-

2981