

尘螨皮下免疫治疗应用于儿童过敏性哮喘疗效与安全性的前瞻性随机对照研究

王雅妮 鲁思琪 陈海 李玉勤 卢红艳 朱慧 常明

(江苏大学附属医院儿科, 江苏镇江 212001)

[摘要] **目的** 探讨尘螨皮下免疫治疗(subcutaneous immunotherapy, SCIT)应用于儿童过敏性哮喘的疗效和安全性。**方法** 采用前瞻性随机对照研究,将98例尘螨过敏哮喘患儿按随机数字表法分为对照组和SCIT组,每组49例。对照组吸入激素治疗;SCIT组除吸入激素治疗外,加用3年标准化SCIT。比较两组治疗前、治疗后6个月、治疗后1年、治疗后2年、治疗后3年外周血嗜酸性粒细胞百分比、视觉模拟评分、总用药评分、哮喘控制测试评分/儿童哮喘控制测试评分、呼出气一氧化氮和肺功能的差异。记录注射后不良反应,评估SCIT的安全性。**结果** 与治疗前相比,SCIT组3年后外周血嗜酸性粒细胞百分比、视觉模拟评分、总用药评分和呼出气一氧化氮显著下降,肺功能显著改善,哮喘控制水平更佳($P<0.05$);与对照组相比,SCIT组3年后各评估指标改善较对照组更明显($P<0.05$)。共完成2 744次注射,发生局部不良反应157次(5.72%),全身不良反应4次(0.15%),无严重全身不良反应发生。**结论** SCIT是一种有效、安全的儿童过敏性哮喘治疗方法。[中国当代儿科杂志, 2024, 26(6): 559-566]

[关键词] 皮下免疫治疗; 过敏性哮喘; 疗效; 安全性; 儿童

Efficacy and safety of dust mite subcutaneous immunotherapy in children with allergic asthma: a prospective randomized controlled study

WANG Ya-Ni, LU Si-Qi, CHEN Hai, LI Yu-Qin, LU Hong-Yan, ZHU Hui, CHANG Ming. Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang, Jiangsu 212001, China (Chang M, Email: changming8@163.com)

Abstract: Objective To investigate the efficacy and safety of subcutaneous immunotherapy (SCIT) using dust mites in children with allergic asthma. **Methods** In a prospective randomized controlled study, 98 children with dust mite-induced allergic asthma were randomly divided into a control group ($n=49$) and an SCIT group ($n=49$). The control group received inhaled corticosteroid treatment, while the SCIT group additionally received a standardized three-year SCIT regimen. The two groups were compared based on peripheral blood eosinophil percentage, visual analogue score (VAS), total medication score, Asthma Control Test/Childhood Asthma Control Test scores, fractional exhaled nitric oxide (FeNO), and lung function before treatment, and at 6 months, 1 year, 2 years, and 3 years after treatment. Adverse reactions were recorded post-injection to evaluate the safety of SCIT. **Results** Compared with pre-treatment levels, the SCIT group showed a significant reduction in the percentage of peripheral blood eosinophils, VAS, total medication score, and FeNO, while lung function significantly improved, and asthma control levels were better 3 years after treatment ($P<0.05$). Compared with the control group, the SCIT group showed more significant improvement in all evaluated indicators 3 years after treatment ($P<0.05$). A total of 2 744 injections were administered, resulting in 157 cases (5.72%) of local adverse reactions and 4 cases (0.15%) of systemic adverse reactions, with no severe systemic adverse events. **Conclusions** SCIT is an effective and safe treatment for allergic asthma in children.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2024, 26(6): 559-566]

Key words: Subcutaneous immunotherapy; Allergic asthma; Efficacy; Safety; Child

[收稿日期] 2023-09-25; [接受日期] 2024-03-14

[基金项目] 江苏省卫生健康委2022年度医学科研立项项目(M2022043); 江苏省镇江市2023年度科技创新资金项目(SS2023012)。

[作者简介] 王雅妮,女,硕士研究生,医师。

[通信作者] 常明,男,主任医师,副教授。Email: changming8@163.com。

哮喘为儿童期最常见的慢性呼吸道疾病，全国0~14岁儿童哮喘的发病率呈上升趋势，总患病率高达3.3%，为个人、家庭和社会带来巨大负担^[1]。如何控制儿童哮喘的发生发展已成为全社会共同关注的热点话题。个体特应性体质、哮喘家族史是儿童哮喘的重要危险因素，尘螨是哮喘患者中最常见的过敏原^[2-3]。变应原特异性免疫治疗是唯一可能改变过敏性疾病自然病程的对因干预措施，根据不同给药方式将其分为皮下免疫治疗（subcutaneous immunotherapy, SCIT）和舌下免疫治疗。目前国内外大多关于儿童SCIT疗效和安全性的报道以主观评分作为主要评估标准，缺少肺功能等客观指标，有关哮喘家族史对SCIT的影响的研究很少^[4-6]。本研究选取接受单纯哮喘对症治疗和哮喘对症治疗联合3年标准化SCIT治疗的尘螨过敏性哮喘儿童作为研究对象，通过长期随访收集其临床资料，以患儿治疗前后的主观自我评估和客观实验室指标差异为依据，分析和评估SCIT的疗效和安全性，以期儿童过敏性哮喘的病因治疗提供一定的参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用前瞻性随机对照研究，选择2019年9月—2023年8月于江苏大学附属医院儿童哮喘专科门诊确诊为尘螨过敏的轻/中度哮喘患儿98例，其中男65例，女33例；年龄5~14岁，中位年龄7.0岁。

纳入标准：（1）年龄≥5岁，符合过敏性哮喘诊断标准^[7]，伴或不伴变应性鼻炎或结膜炎；（2）变应原皮肤点刺试验屋尘螨和/或粉尘螨变应原阳性（≥2级）；（3）血清尘螨特异性免疫球蛋白E抗体阳性（≥2级）；（4）第一秒用力呼气容积占预计值百分比（forced expiratory volume in the first second as a percentage of the predicted value, FEV₁%pred）>70%；（5）粪便蛔虫卵阴性；（6）未接受过其他药物试验或免疫治疗；（7）完成标准化SCIT满3年，家属签署本研究知情同意书，接受定期随访。

排除标准：（1）未控制的哮喘或重度哮喘；（2）伴有急性或慢性肺部疾病、恶性肿瘤、心肝肾异常、自身免疫疾病、精神障碍等；（3）治疗前后临床资料不完善或失访。

按随机数字表法将98例患儿随机分为SCIT组

和对照组，每组49例。对照组按照全球哮喘防治倡议（Global Initiative for Asthma）方案进行吸入性糖皮质激素控制治疗^[8]；SCIT组在此基础上加用SCIT。本研究已获得江苏大学附属医院临床试验伦理委员会批准（KY2023K0901）。

1.2 SCIT治疗方案

标准化SCIT采用阿罗格螨变应原注射液（Allergopharma GmbH，德国，粉尘螨50%，屋尘螨50%），总疗程3年，分为剂量递增阶段和剂量维持阶段。在剂量递增阶段，每周注射1次，由最低浓度的最小剂量开始，逐渐递增至个体最大剂量；第15周后进入维持阶段，逐渐延长注射间隔时间至4~6周，此后每次给予最大剂量至疗程结束。每次注射后留观30 min，由研究者记录不良反应事件的发生，按需选择对症药物处理，评估患儿耐受性并酌情调整注射剂量。若中断治疗，应根据注射间隔时间进行剂量调整。参考Cox等^[9]报道，至少每6~12个月进行一次随访SCIT，本研究选取治疗前和治疗后6个月、治疗后1年、治疗后2年、治疗后3年为随访时间点。

1.3 外周血嗜酸性粒细胞的检测

收集患儿外周血，采用苏木精-伊红染色法测定外周血嗜酸性粒细胞百分比（percentage of eosinophil, Eos%）。

1.4 视觉模拟评分

视觉模拟评分（Visual Analogue Scale, VAS）涉及的鼻部症状包括鼻塞、鼻痒、喷嚏、流涕，眼部症状包括眼痒、眼痛、流泪、红肿，肺部症状包括咳嗽、喘息、气短、胸闷。患儿根据自己主观感觉，在一把10 cm长的标尺上划线标出各症状严重程度相应位置，“0”端代表没有症状，“10”端代表症状最重。不同位置分别对应0~10分值，计算得出总分即为VAS评分^[10]。

1.5 总用药评分

总用药评分（Total Medications Score, TMS）用于评估患儿用药情况^[11]。不使用药物为0分，鼻用、眼用、口服抗组胺药或抗白三烯药物或支气管舒张剂为1分，吸入或鼻用糖皮质激素为2分，口服糖皮质激素为3分。治疗期间使用的长期及快速缓解药物遵循全球哮喘防治倡议方案用药原则，病情有改善时采用降级治疗^[8]。

1.6 哮喘控制测试评分/儿童哮喘控制测试评分

采用哮喘控制测试（Asthma Control Test, ACT）评分（12岁及以上儿童）和儿童哮喘控制测试

(Childhood Asthma Control Test, c-ACT) 评分(4~11岁儿童)评估患儿近1个月的哮喘控制状态^[12-13]。ACT包括5个项目:气促发作频率,夜间憋醒情况,急救药物的使用,哮喘对日常工作或活动的影响,以及哮喘控制的总体自我评估。每个项目包括5个相应选项,每项的评分范围为1~5分。25分为哮喘完全控制;20~24分为哮喘部分控制;低于20分为哮喘未控制。c-ACT由4份儿童问卷和3份照顾者问卷组成,儿童问卷包括咳嗽频次、夜间症状、活动情况和哮喘控制的自我评估,每项的评分范围为1~4分;家长问卷包括夜间症状、日间发作次数以及日间喘息情况,每项的评分范围为1~6分。计算各问卷得分总和。19分及以下为哮喘未控制;20~22分为哮喘部分控制;23分及以上为哮喘完全控制。

1.7 呼出气一氧化氮和肺功能的检测

采用Sunvou纳库仑呼气分析仪(尚沃医疗,中国无锡)测定呼出气一氧化氮(fractional exhaled nitric oxide, FeNO),采用Vyaire肺功能仪(Vyaire Medical GmbH,德国)测定肺功能,参照美国胸科学会/欧洲呼吸学会标准进行结果判定^[14-15]。所有患儿于各随访时间点分别监测FeNO、FEV₁%pred、第一秒用力呼气容积占用力肺活量百分比(forced expiratory volume in the first second as a percentage of forced vital capacity, FEV₁/FVC%)、最大呼气流量占预计值百分比(peak expiratory flow as a percentage of the predicted value, PEF%pred)和最大呼气中期流量占预计值百分比(maximum mid-expiratory flow as a percentage of the predicted value, MMEF%pred)。

1.8 安全性评估

每次注射后留观30 min,观察并记录局部和/或全身不良反应事件发生时间、严重程度和注射液剂量及浓度,根据不良反应事件发生频率及程度评估患儿对SCIT的耐受性。局部反应包括注射部位红斑、瘙痒、硬结等;全身反应表现为全身性荨麻疹、哮喘发作、血压下降、休克、意识丧失等。全身不良反应的分类分级按世界变态反应组织推荐的SCIT标准进行,针对不同严重程度的不良反应及时进行相应处理^[16-17]。

1.9 统计学分析

采用SPSS 25.0软件进行统计学分析。计数资料采用频数表示,组间比较采用卡方检验,等级资料的比较采用Wilcoxon秩和检验。非正态分布

计量资料用中位数(四分位数间距)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,两组间年龄的比较采用Wilcoxon秩和检验;采用广义估计方程进行重复测量资料分析,各时点两两比较采用Bonferroni校正。除各时点两两比较以 $P<0.005$ 为差异有统计学意义外,其余以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

对照组49例患儿中,男32例,女17例,中位年龄7.0(6.0, 9.0)岁。SCIT组49例患儿中,男33例,女16例,中位年龄8.0(5.5, 9.0)岁。两组患儿治疗前年龄($Z=-0.12$, $P=0.903$)和性别($\chi^2=0.05$, $P=0.831$)的比较差异无统计学意义。两组均有43例(88%)合并变应性鼻炎或结膜炎患儿;SCIT组共39例患儿有哮喘家族史(80%)。

2.2 治疗后Eos%及VAS和TMS评分的变化

广义估计方程分析显示:两组间Eos%、VAS评分和TMS评分的差异均具有统计学意义(χ^2 值分别为4.08、23.89、3.87, P 值分别为0.046、 <0.001 、0.049);不同时间点Eos%、VAS评分和TMS评分的差异具有统计学意义(χ^2 值分别为177.00、475.94、308.19, 均 $P<0.001$);Eos%、VAS评分和TMS评分组间和时间因素均存在交互作用,差异均具有统计学意义(χ^2 值分别为16.81、76.12、18.41, P 值分别为0.002、 <0.001 、0.001)。

进一步行两因素简单效应分析,其中时间简单效应分析显示:SCIT组治疗后各时间点和治疗前、治疗后2年和治疗后6个月、治疗后2年和治疗后1年、治疗后3年和治疗后6个月、治疗后3年和治疗后1年、治疗后3年和治疗后2年Eos%的比较,差异有统计学意义($P<0.005$);对照组治疗后各时间点和治疗前、治疗后2年和治疗后6个月、治疗后3年和治疗后6个月、治疗后3年和治疗后1年、治疗后3年和治疗后2年Eos%的比较,差异有统计学意义($P<0.005$)。两组的VAS评分各时间点两两比较差异均有统计学意义($P<0.005$)。SCIT组和对照组治疗后1年和治疗前、治疗后1年和治疗后6个月、治疗后2年和治疗前、治疗后2年和治疗后6个月、治疗后2年和治疗后1年、治疗后3年和治疗前、治疗后3年和治疗后6个月、治疗后3年和治疗后1年、治疗后3年和治疗后2年TMS评分的比较差异有统计学意义($P<0.005$)。

见表 1。

组间简单效应分析显示：治疗后 2 年、治疗后 3 年 SCIT 组 Eos% 和 TMS 评分低于对照组，差异均有统计学意义（ $P<0.05$ ）。治疗后 6 个月、治疗后 1 年、治疗后 2 年、治疗后 3 年 SCIT 组 VAS 评分低于对照组，差异均有统计学意义（ $P<0.05$ ）。见表 1。

表 1 两组患儿各时间点 Eos% 及 VAS 和 TMS 评分的比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

指标	对照组		SCIT 组		χ^2 值 [#]	P值 [#]
	例数	数值	例数	数值		
Eos%						
治疗前	49	4.7(3.1, 7.3)	49	5.2(3.1, 6.9)	16.81	0.002
治疗后 6 个月	49	2.5(0.7, 4.0) ^a	49	2.1(0.9, 3.8) ^a		
治疗后 1 年	46	2.6(0.7, 4.5) ^a	49	2.2(1.4, 3.5) ^a		
治疗后 2 年	45	2.2(1.0, 4.1) ^{a,b}	47	1.3(0.9, 2.2) ^{a,b,c,*}		
治疗后 3 年	45	2.1(0.7, 3.4) ^{a,b,c,d}	46	0.9(0.3, 1.2) ^{a,b,c,d,*}		
VAS (分)						
治疗前	49	20.0(16.0, 28.0)	49	20.0(15.0, 30.0)	76.12	<0.001
治疗后 6 个月	49	18.0(14.0, 24.5) ^a	49	10.0(6.0, 15.5) ^{a,*}		
治疗后 1 年	46	15.0(10.0, 20.0) ^{a,b}	49	5.0(2.0, 8.5) ^{a,b,*}		
治疗后 2 年	45	10.0(5.0, 13.5) ^{a,b,c}	47	2.0(0, 4.0) ^{a,b,c,*}		
治疗后 3 年	45	4.0(2.0, 8.0) ^{a,b,c,d}	46	0(0, 2.0) ^{a,b,c,d,*}		
TMS (分)						
治疗前	49	4.0(3.0, 5.0)	49	3.0(2.0, 5.0)	18.41	0.001
治疗后 6 个月	49	4.0(3.0, 5.0)	49	3.0(2.0, 5.0)		
治疗后 1 年	46	3.0(2.5, 4.5) ^{a,b}	49	2.0(1.0, 4.0) ^{a,b}		
治疗后 2 年	45	2.0(1.0, 3.0) ^{a,b,c}	47	1.0(0, 1.5) ^{a,b,c,*}		
治疗后 3 年	45	1.0(0, 2.0) ^{a,b,c,d}	46	0(0, 0) ^{a,b,c,d,*}		

注：a 示与同组治疗前比较， $P<0.005$ ；b 示与同组治疗后 6 个月比较， $P<0.005$ ；c 示与同组治疗后 1 年比较， $P<0.005$ ；d 示与同组治疗后 2 年比较， $P<0.005$ ；* 示与同时时间点对照组比较， $P<0.05$ ；# 示组间和时间交互作用的统计值。[SCIT] 皮下免疫治疗；[Eos] 嗜酸性粒细胞；[VAS] 视觉模拟评分；[TMS] 总用药评分。

2.3 治疗后哮喘控制情况的变化

治疗前两组患儿哮喘控制测试结果均为“部分控制”。治疗后 SCIT 组较对照组患儿哮喘控制水平更佳，差异具有统计学意义（ $P<0.05$ ），见表 2。SCIT 组无哮喘家族史和有哮喘家族史患儿治疗后哮喘控制水平差异无统计学意义（ $P>0.05$ ），见表 3。

表 2 两组治疗后哮喘控制情况的比较 (例)

组别	例数	未控制	部分控制	完全控制
对照组	49	2	17	30
SCIT 组	49	0	7	42
Z 值		-2.79		
P 值		0.005		

注：[SCIT] 皮下免疫治疗。

表 3 SCIT 组有无哮喘家族史患儿治疗后哮喘控制情况的比较 (例)

组别	例数	完全控制	部分控制	未控制
无家族史	10	8	2	0
有家族史	39	33	6	0
Z 值		-0.35		
P 值		0.727		

注：[SCIT] 皮下免疫治疗。

2.4 治疗后 FeNO 和肺功能的变化

广义估计方程分析显示：两组间 FeNO、FEV₁%pred、FEV₁/FVC%、PEF%pred 和 MMEF%pred 的差异具有统计学意义（ χ^2 值分别为 4.16、3.92、4.70、4.50、3.98，P 值分别为 0.040、0.047、0.030、0.034、0.046）；不同时间点 FeNO、

FEV₁%pred、FEV₁/FVC%、PEF%pred 和 MMEF%pred 的差异具有统计学意义 (χ^2 值分别为 168.85、51.05、353.89、256.82、81.18, 均 $P<0.001$); FeNO、FEV₁%pred、FEV₁/FVC%、PEF%pred 和 MMEF%pred 组间和时间因素均存在交互作用, 差异具有统计学意义 (χ^2 值分别为 18.39、42.56、204.81、69.28、24.40, P 值分别为 0.008、 <0.001 、 <0.001 、 <0.001 、 <0.001)。

进一步行两因素简单效应分析, 其中时间简单效应分析显示: 对于 FeNO、FEV₁%pred 和 PEF%pred, SCIT 组各时间点两两比较差异均有统计学意义 ($P<0.005$); 对照组治疗后 1 年和治疗前、治疗后 1 年和治疗后 6 个月、治疗后 2 年和治疗前、治疗后 2 年和治疗后 6 个月、治疗后 2 年和治疗后 1 年、治疗后 3 年和治疗前、治疗后 3 年和治疗后 6 个月、治疗后 3 年和治疗后 1 年两两比较, 差异有统计学意义 ($P<0.005$)。两组患儿 FEV₁/FVC% 各时间点两两比较, 差异均有统计学意义 ($P<0.005$)。SCIT 治疗后 1 年和治疗前、治疗后 1 年和治疗后 6 个月、治疗后 2 年和治疗前、治疗后 2 年和治疗后 6 个月、治疗后 2 年和治疗后 1 年、治疗后 3 年和治疗前、治疗后 3 年和治疗后 6 个月、治疗后 3 年和治疗后 1 年、治疗后 3 年和治疗后 2 年 MMEF%pred 两两比较, 差异均有统计学意义 ($P<0.005$); 对照组治疗后 1 年和治疗前、治疗后 1 年和治疗后 6 个月、治疗后 2 年和治疗前、治疗

后 2 年和治疗后 6 个月、治疗后 3 年和治疗前、治疗后 3 年和治疗后 6 个月、治疗后 3 年和治疗后 1 年、治疗后 3 年和治疗后 2 年 MMEF%pred 两两比较, 差异均有统计学意义 ($P<0.005$)。

组间简单效应分析显示: 对于 FeNO 和 FEV₁%pred, 治疗后 6 个月、治疗后 1 年、治疗后 2 年、治疗后 3 年 SCIT 组改善较对照组更明显, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。对于 FEV₁/FVC%、PEF%pred 和 MMEF%pred, 治疗后 2 年、治疗后 3 年 SCIT 组改善较对照组更明显, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 4。

2.5 不良反应

SCIT 组 49 例患儿中, 13 例 (27%) 发生局部不良反应, 4 例 (8%) 发生全身不良反应。共完成 2 744 次注射, 发生局部不良反应 157 次 (5.72%), 其中 131 次 (83.4%) 发生在剂量递增阶段, 26 次 (16.6%) 发生在剂量维持阶段。发生全身不良反应 4 次 (0.15%), 均为发生在剂量递增阶段的 2 级反应, 无 3、4、5 级不良反应发生。

局部反应中有 137 次 (87.3%) 出现在注射后 30 min 内, 大多可自然缓解, 或通过局部冰敷和/或口服抗组胺药缓解; 所有全身反应均出现在注射后 20 min 内, 经雾化吸入 β_2 受体激动剂、口服抗组胺药、肌肉注射肾上腺素 (1:1 000) 和/或静脉应用糖皮质激素后症状快速缓解, 无需进一步住院治疗。

表 4 两组患儿各时间点 FeNO 和肺功能参数比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

指标	对照组		SCIT 组		χ^2 值 [#]	<i>P</i> 值 [#]
	例数	数值	例数	数值		
FeNO (ppb)						
治疗前	49	30.0(27.0, 36.0)	49	30.0(20.0, 35.0)	18.39	0.008
治疗后 6 个月	49	30.0(24.0, 37.0)	49	27.0(14.0, 30.5) ^{a,*}		
治疗后 1 年	46	27.0(24.0, 30.0) ^{a,b}	49	24.0(15.5, 29.0) ^{a,b,*}		
治疗后 2 年	45	24.0(22.0, 26.0) ^{a,b,c}	47	20.0(13.0, 22.0) ^{a,b,c,*}		
治疗后 3 年	45	23.0(20.0, 26.5) ^{a,b,c}	46	19.0(13.0, 20.5) ^{a,b,c,d,*}		
FEV ₁ %pred (%)						
治疗前	49	83.0(80.0, 90.0)	49	81.5(79.4, 99.2)	42.56	<0.001
治疗后 6 个月	49	85.8(80.0, 90.0)	49	91.3(81.1, 98.1) ^{a,*}		
治疗后 1 年	46	90.0(82.0, 95.0) ^{a,b}	49	94.0(84.0, 105.3) ^{a,b,*}		
治疗后 2 年	45	95.0(87.4, 101.8) ^{a,b,c}	47	100.5(91.0, 113.5) ^{a,b,c,*}		
治疗后 3 年	45	94.0(87.4, 103.5) ^{a,b,c}	46	107.0(98.0, 117.2) ^{a,b,c,d,*}		

续表 4

指标	对照组		SCIT 组		χ^2 值 [#]	P值 [#]
	例数	数值	例数	数值		
FEV ₁ /FVC% (%)						
治疗前	49	92.6(86.5, 100.4)	49	92.6(84.6, 102.0)	204.81	<0.001
治疗后 6 个月	49	94.1(88.2, 102.9) ^a	49	99.9(89.7, 106.7) ^a		
治疗后 1 年	46	100.0(94.7, 106.9) ^{a,b}	49	102.5(95.4, 107.6) ^{a,b}		
治疗后 2 年	45	106.0(97.0, 108.8) ^{a,b,c}	47	107.4(100.9, 112.1) ^{a,b,c,*}		
治疗后 3 年	45	106.0(97.0, 109.0) ^{a,b,c,d}	46	114.0(108.6, 119.1) ^{a,b,c,d,*}		
PEF%pred (%)						
治疗前	49	85.3(69.7, 92.5)	49	84.7(72.1, 92.9)	69.28	<0.001
治疗后 6 个月	49	86.6(70.0, 96.3)	49	87.0(77.0, 98.3) ^a		
治疗后 1 年	46	88.1(74.8, 94.8) ^{a,b}	49	92.0(86.3, 97.1) ^{a,b}		
治疗后 2 年	45	88.5(87.7, 98.7) ^{a,b,c}	47	93.5(92.5, 103.0) ^{a,b,c,*}		
治疗后 3 年	45	87.2(85.6, 103.7) ^{a,b,c}	46	103.4(97.8, 111.8) ^{a,b,c,d,*}		
MMEF%pred (%)						
治疗前	49	66.0(56.9, 80.0)	49	65.0(51.0, 77.2)	24.40	<0.001
治疗后 6 个月	49	66.0(59.0, 80.0)	49	67.3(54.4, 76.2)		
治疗后 1 年	46	70.2(67.8, 83.2) ^{a,b}	49	70.5(65.9, 82.7) ^{a,b}		
治疗后 2 年	45	70.4(69.4, 86.7) ^{a,b}	47	75.1(70.4, 89.7) ^{a,b,c,*}		
治疗后 3 年	45	73.5(69.5, 90.5) ^{a,b,c,d}	46	80.9(72.9, 92.4) ^{a,b,c,d,*}		

注：a 示与同组治疗前比较， $P<0.005$ ；b 示与同组治疗后 6 个月比较， $P<0.005$ ；c 示与同组治疗后 1 年比较， $P<0.005$ ；d 示与同组治疗后 2 年比较， $P<0.005$ ；* 示与同时点对照组比较， $P<0.05$ ；# 示组间和时间交互作用的统计值。[SCIT] 皮下免疫治疗；[FeNO] 呼出气一氧化氮；[FEV₁%pred] 第一秒用力呼气容积占预计值百分比；[FEV₁/FVC%] 第一秒用力呼气容积占用力肺活量百分比；[PEF%pred] 最大呼气流量占预计值百分比；[MMEF%pred] 最大呼气中期流量占预计值百分比。

3 讨论

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，Th1/Th2 细胞失衡是发病的重要机制。以气道嗜酸性粒细胞浸润性炎症作为病理基础的哮喘是最常见的哮喘表型^[18]。SCIT 通过逐渐增加暴露于受试者的过敏原剂量，调控白细胞介素-4、白细胞介素-5 等细胞因子分泌，上调调节性 T 细胞、免疫球蛋白 G 和免疫球蛋白 A 水平，下调免疫球蛋白 E 水平，抑制 Th2 细胞、肥大细胞及嗜酸性粒细胞活性，降低气道高反应性，诱导免疫耐受^[19]。欧洲过敏和临床免疫学学会推荐 SCIT 作为尘螨过敏性哮喘儿童常规治疗的附加治疗^[3]。Kim 等^[20]证实 3 年 SCIT 能明显缓解过敏性哮喘患儿的临床症状，抑制嗜酸性粒细胞聚集，本研究结果与之一致。刘璐等^[4]证明 SCIT 疗效在停止治疗后 5~10 年仍能维持，且 5 年与 10 年疗效无明显差异，本团队将在未来工作中进一步观察 SCIT 的长期疗效。

当气道发生炎症反应时，气道上皮细胞内诱导型一氧化氮合酶表达增加，FeNO 升高。因其简

便、敏感和安全性，FeNO 测量逐渐成为儿童哮喘的预测和诊治过程中重要的辅助检查^[21]。肺功能可评价哮喘患者的气道阻塞情况，支气管哮喘防治指南推荐其作为哮喘病情的评估方法^[22]。有研究显示，SCIT 治疗 6 个月后患儿的 FeNO 和肺功能各参数均显著改善^[23]。本研究中，SCIT 组患儿 FeNO 在治疗期间持续下降，且改善较对照组更明显，提示 SCIT 具有持续降低气道炎症的作用；FEV₁%pred、FEV₁/FVC%、PEF%pred 在治疗后 6 个月即显著改善，MMEF%pred 在治疗后 1 年显著改善，推测在气道功能的逐步恢复过程中，大气道功能的恢复早于小气道功能。但 Ünal 等^[24]指出，患者肺功能在特异性免疫治疗前后无差异。因此，尘螨 SCIT 是否有利于改善哮喘儿童肺功能尚无定论，仍需更多证据深入探讨 SCIT 对患儿肺功能的影响。

全身免疫激活导致过敏性疾病的发展，大多哮喘患者合并变应性鼻炎或结膜炎^[25]。本研究共纳入合并变应性鼻炎或结膜炎哮喘患儿 86 例，随访过程中发现患儿哮喘及伴随的鼻结膜炎症状均减轻，表现为 VAS 评分的显著下降。SCIT 组患儿

治疗 6 个月后 VAS 评分较治疗前明显降低, 与 Tsai 等^[26] 研究结果一致, 不同之处是, 本研究中患儿 TMS 评分在治疗 1 年而非治疗 6 个月开始下降, 可能是由于治疗前患儿病情尚处于稳定状态。本团队在后续工作中将更深入地研究 SCIT 对哮喘合并的其他过敏性疾病的影响。

有研究认为哮喘家族史是影响哮喘控制的重要因素^[2]。本研究显示哮喘家族史不影响 SCIT 患儿哮喘控制水平, 然而本研究纳入样本量较少, 未来应开展多中心、大样本随机对照试验, 进一步观察哮喘家族史与 SCIT 疗效之间是否具有相关性。

SCIT 的安全性已在多项研究中得到证实^[27-29]。本组病例大部分局部反应和所有全身反应发生在变应原剂量递增阶段, 可能是由于较高的变应原浓度和剂量对周围组织产生刺激并诱导全身免疫系统激活; 大多不良事件发生在注射后 30 min 内, 提示院内留观的重要性。对于发生不良反应患儿, 医师应重新进行评估, 下次治疗时减少或停止增加剂量, 对于全身不良反应患儿考虑降低注射浓度或暂停治疗。发生全身不良反应的 4 例患儿中, 1 例在注射近期末规律进行吸入激素基础治疗, 无疑提高了不良反应事件发生的风险。Sommanus 等^[30] 对患儿家属进行问卷调查, 发现家属对患儿哮喘的认知、态度和行为同样是影响儿童哮喘控制的重要因素之一。因此, 如何提升患儿及家属对过敏反应的预防和识别能力的问题在规范化过敏原特异性免疫疗法的过程中应受到更多关注。

综上, 本研究表明 SCIT 是一种有效、安全的尘螨过敏性哮喘治疗方法, SCIT 在预防和控制儿童过敏性哮喘的发生发展方面具有良好的应用前景。

作者贡献声明: 王雅妮负责研究设计、资料收集和论文撰写; 鲁思琪、陈海负责资料收集和数据分析; 李玉勤、卢红艳负责数据分析; 朱慧负责实践操作; 常明负责研究设计和论文修改。

利益冲突声明: 所有作者声明不存在利益冲突关系。

[参 考 文 献]

[1] 张偲莹, 高宗石, 吴丽宏, 等. 中国 1990-2019 年儿童青少年哮喘疾病负担变化趋势[J]. 中国学校卫生, 2022, 43(1): 123-128.

DOI: 10.16835/j.cnki.1000-9817.2022.01.028.

[2] Sio YY, Chew FT. Risk factors of asthma in the Asian population: a systematic review and meta-analysis[J]. J Physiol Anthropol, 2021, 40(1): 22. PMID: 34886907. PMCID: PMC8662898. DOI: 10.1186/s40101-021-00273-x.

[3] Agache I, Lau S, Akdis CA, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: house dust mite-driven allergic asthma[J]. Allergy, 2019, 74(5): 855-873. PMID: 31095767. DOI: 10.1111/all.13749.

[4] 刘璐, 许翀, 黄荷花, 等. 标准化屋尘螨变应原皮下特异性免疫治疗儿童变应性鼻炎伴哮喘远期疗效研究[J]. 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志, 2021, 29(6): 440-445. DOI: 10.16542/j.cnki.issn.1007-4856.2021.06.010.

[5] 陆璐, 王进雅, 姜艳荷. 安脱达尘螨疫苗治疗儿童过敏性哮喘的疗效及安全性评价[J]. 儿科药学杂志, 2020, 26(2): 10-14. DOI: 10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2020.02.004.

[6] Proctor T, Morrough E, Fenske O, et al. Impact on quality of life and safety of sublingual and subcutaneous immunotherapy in children with severe house dust mite and pollen-associated allergic rhinoconjunctivitis[J]. Clin Transl Allergy, 2020, 10: 10. PMID: 32337019. PMCID: PMC7171800. DOI: 10.1186/s13601-020-00315-0.

[7] 中华医学会变态反应分会呼吸过敏学组 (筹), 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 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. PMID: 31461815. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2019.09.004.

[8] Reddel HK, Bacharier LB, Bateman ED, et al. Global initiative for asthma strategy 2021: executive summary and rationale for key changes[J]. Eur Respir J, 2022, 59(1): 2102730. PMID: 34667060. PMCID: PMC8719459. DOI: 10.1183/13993003.02730-2021.

[9] Cox L, Nelson H, Lockey R, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update[J]. J Allergy Clin Immunol, 2011, 127(1 Suppl): S1-S55. PMID: 21122901. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.09.034.

[10] Lammers N, van Hoesel MHT, van der Kamp M, et al. The visual analog scale detects exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma[J]. J Asthma, 2020, 57(12): 1347-1353. PMID: 31482747. DOI: 10.1080/02770903.2019.1652640.

[11] Horak F, Doberer D, Eber E, et al. Diagnosis and management of asthma: statement on the 2015 GINA guidelines[J]. Wien Klin Wochenschr, 2016, 128(15-16): 541-554. PMID: 27370268. PMCID: PMC5010591. DOI: 10.1007/s00508-016-1019-4.

[12] Papadopoulos NG, Mathioudakis AG, Custovic A, et al. Childhood asthma outcomes during the COVID-19 pandemic: findings from the PeARL multi-national cohort[J]. Allergy, 2021, 76(6): 1765-1775. PMID: 33608919. PMCID: PMC8013557. DOI: 10.1111/all.14787.

[13] Ferraro VA, Zamunaro A, Spaggiari S, et al. Pediatric asthma control during the COVID-19 pandemic[J]. Immun Inflamm Dis, 2021, 9(2): 561-568. PMID: 33657264. PMCID: PMC8014816. DOI: 10.1002/iid3.418.

[14] Ragnoli B, Radaeli A, Pochetti P, et al. Fractional nitric oxide

- measurement in exhaled air (FeNO): perspectives in the management of respiratory diseases[J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2023, 14: 20406223231190480. PMID: 37538344. PMCID: PMC10395178. DOI: 10.1177/20406223231190480.
- [15] Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, et al. Standardization of spirometry 2019 update. An official American Thoracic Society and European Respiratory Society technical statement [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 200(8): e70-e88. PMID: 31613151. PMCID: PMC6794117. DOI: 10.1164/rccm.201908-1590ST.
- [16] Robertson K, Montazeri N, Shelke U, et al. A single centre retrospective study of systemic reactions to subcutaneous immunotherapy[J]. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2020, 16(1): 93. PMID: 33292437. PMCID: PMC7607692. DOI: 10.1186/s13223-020-00491-5.
- [17] 杨玉成, 沈暘, 王向东, 等. 过敏原皮下免疫治疗不良反应防治专家共识 (2023 年, 重庆) [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2023, 58(7): 643-656. PMID: 37455109. DOI: 10.3760/cma.j.cn115330-20221111-00679.
- [18] Wangberg H, Woessner K. Choice of biologics in asthma endotypes[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2021, 21(1): 79-85. PMID: 33306486. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000708.
- [19] Nakagome K, Fujio K, Nagata M. Potential effects of AIT on nonspecific allergic immune responses or symptoms[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(11): 3776. PMID: 37297972. PMCID: PMC10253781. DOI: 10.3390/jcm12113776.
- [20] Kim CK, Callaway Z, Park JS, et al. Efficacy of subcutaneous immunotherapy for patients with asthma and allergic rhinitis in Korea: effect on eosinophilic inflammation[J]. *Asia Pac Allergy*, 2021, 11(4): e43. PMID: 34786373. PMCID: PMC8563102. DOI: 10.5415/apallergy.2021.11.e43.
- [21] Di Cicco M, Peroni DG, Ragazzo V, et al. Application of exhaled nitric oxide (FeNO) in pediatric asthma[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2021, 21(2): 151-158. PMID: 33620882. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000726.
- [22] 中华儿科杂志编辑委员会, 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 中国医师协会儿科医师分会儿童呼吸专业委员会. 儿童支气管哮喘规范化诊治建议 (2020 年版) [J]. *中华儿科杂志*, 2020, 58(9): 708-717. PMID: 32872710. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20200604-00578.
- [23] Zhang P, Jia Y, Jing Z, et al. Efficacy and safety of house dust mite subcutaneous immunotherapy in polysensitized children with allergic asthma[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2023, 78: 102187. PMID: 36603742. DOI: 10.1016/j.pupt.2022.102187.
- [24] Ünal D. Effects of perennial allergen immunotherapy in allergic rhinitis in patients with/without asthma: a randomized controlled real-life study[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2020, 181(2): 141-148. PMID: 31914443. DOI: 10.1159/000504916.
- [25] 中国医药教育协会儿科专业委员会, 中华医学会儿科学分会呼吸学组哮喘协作组, 中国医师协会呼吸医师分会儿科呼吸工作委员会, 等. 儿童支气管哮喘共患病诊治专家共识[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2023, 38(4): 245-259. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20230130-00067.
- [26] Tsai TC, Lu JH, Chen SJ, et al. Clinical efficacy of house dust mite-specific immunotherapy in asthmatic children[J]. *Pediatr Neonatol*, 2010, 51(1): 14-18. PMID: 20225533. DOI: 10.1016/S1875-9572(10)60004-6.
- [27] Coutinho C, Lourenço T, Fernandes M, et al. Subcutaneous immunotherapy with aeroallergens: safety profile assessment[J]. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*, 2022, 54(2): 77-83. PMID: 33728836. DOI: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.194.
- [28] De Filippo M, Votto M, Caminiti L, et al. Safety of allergen-specific immunotherapy in children[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2022, 33 (Suppl 27): 27-30. PMID: 35080302. PMCID: PMC9544714. DOI: 10.1111/pai.13622.
- [29] Di Bona D, Magistà S, Masciopinto L, et al. Safety and treatment compliance of subcutaneous immunotherapy: a 30-year retrospective study[J]. *Respir Med*, 2020, 161: 105843. PMID: 31778936. DOI: 10.1016/j.rmed.2019.105843.
- [30] Sommanus S, Sitcharungsi R, Lawpoolsri S. Effects of an asthma education camp program on quality of life and asthma control among Thai children with asthma: a quasi-experimental study[J]. *Healthcare (Basel)*, 2022, 10(8): 1561. PMID: 36011217. PMCID: PMC9407909. DOI: 10.3390/healthcare10081561.

(本文编辑: 邓芳明)

(版权所有©2024 中国当代儿科杂志)