

哮喘儿童 2008 及 2019 年免疫球蛋白 E 变化及相关危险因素

张政,王建伟,杨玉娟,张宇,宋西成

(青岛大学附属烟台毓璜顶医院耳鼻咽喉头颈外科,山东烟台 264000)

摘要:目的 通过横断面分析调查 2008 及 2019 年哮喘患儿免疫球蛋白 E (immunoglobulin E, IgE) 的变化,并分析诱导哮喘患儿 IgE 升高的危险因素。方法 回顾性分析 2008 年 292 例哮喘患儿和 2019 年 503 例哮喘患儿的病历,比较 2 个年份就诊患儿的临床特征和 IgE 水平。通过多元线性回归分析确定血清总 IgE 升高的独立危险因素。结果 与 2008 年就诊哮喘患儿相比,2019 年就诊哮喘患儿对霉菌的致敏比例升高 (29.79% vs. 43.74%, $\chi^2 = 17.45$, $P < 0.001$),对树花粉 (33.22% vs. 17.89%, $\chi^2 = 23.60$, $P < 0.001$)、屋尘螨 (house dust mites, HDMs) (53.08% vs. 39.36%, $\chi^2 = 13.02$, $P < 0.001$)、粉尘螨 (dermatophagoides farina, DF) (54.11% vs. 42.35%, $\chi^2 = 10.17$, $P = 0.001$) 的致敏比例降低。同时,2019 年血清就诊患儿总 IgE 水平明显低于 2008 年 (184 IU/mL vs. 108 IU/mL, $Z = -9.32$, $P < 0.001$)。2008 年哮喘患儿 IgE 升高的独立危险因素包括过敏性疾病史和对霉菌、树花粉和 DF 致敏;2019 年哮喘患儿 IgE 升高的独立危险因素包括年龄和对霉菌、树花粉和 HDM 致敏。同时,在独立危险因素中,无论是 2008 年还是 2019 年,对尘螨类过敏原致敏的标准化回归系数最高。结论 哮喘患儿 2019 年的 IgE 水平较 2008 年明显下降,与尘螨致敏比例下降有关。

关键词:儿童哮喘;免疫球蛋白 E;过敏原;危险因素;横断面研究

中图分类号:R562.2

文献标志码:A

Immunoglobulin E changes and risk factors in asthma children between 2008 and 2019

ZHANG Zheng, WANG Jianwei, YANG Yujuan, ZHANG Yu, SONG Xicheng

(Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, Yantai Yuhuangding Hospital of Qingdao University, Yantai 264000, Shandong, China)

Abstract: Objective To investigate immunoglobulin E (IgE) changes by a cross-sectional analysis between 2008 and 2019 and analyze risk factors for IgE elevation in asthmatic patients. **Methods** The medical records of 292 children in 2008 and 503 children in 2019 diagnosed with asthma were retrospectively analyzed, and clinical characteristics and IgE levels were compared between the two years. Independent risk factors for total serum IgE elevation were identified by performing multiple linear regression analyses. **Results** Compared with asthmatic children in 2008, asthmatic children had a significantly higher proportion of allergic sensitization to fungal spores (29.79% vs. 43.74%, $\chi^2 = 17.45$, $P < 0.001$), and a significantly lower proportion of allergic sensitization to tree pollens (33.22% vs. 17.89%, $\chi^2 = 23.60$, $P < 0.001$), house dust mites (HDMs) (53.08% vs. 39.36%, $\chi^2 = 13.02$, $P < 0.001$), and dermatophagoides farina (DF) (54.11% vs. 42.35%, $\chi^2 = 10.17$, $P = 0.001$) in 2019. Meanwhile, the level of total serum IgE was significantly lower in 2019 than that in 2008 (184 IU/mL vs. 108 IU/mL, $Z = -9.32$, $P < 0.001$). The independent risk factors for IgE elevation in 2008 included a history of allergic diseases and allergic sensitization to fungal spores, tree pollens, and DF, and in 2019 included age and allergic sensitization to fungal spores, tree pollens, and HDM. Meanwhile, the standardized regression coefficient of allergic sensitization to dust mites was highest whether in 2008 or 2019 among those of independent risk factors. **Conclusion** The level of IgE significantly decreased in asthmatic patients over 11 years, which was associated with a decline in the proportion of patients sensitized to dust mites.

Key words: Childhood asthma; Immunoglobulin E; Allergen; Risk factors; Cross-sectional study

儿童哮喘是最常见的慢性气道炎性疾病之一^[1]。几十年来,中国儿童哮喘患病率呈上升趋势,2000 年达到 1.97%,2010 年达到 3.02%^[2-3]。尽管近年来针对哮喘的管理和治疗均取得了进展,诱发或致使哮喘加重的危险因素仍有诸多未阐明之处。空气中的烟尘、废气、微生物群等,特别是过敏原,都会阻碍哮喘的有效改善^[4]。

儿童哮喘主要与过敏原相关,通常是由于对常见环境过敏原免疫球蛋白 E (immunoglobulin E, IgE) 依赖性致敏所诱发^[4]。IgE 已被广泛认为是 Th2 炎症主导的过敏性哮喘的重要生物标志物,IgE 水平可能提示特定的哮喘亚型或哮喘的严重程度^[4-5]。因此,检测儿童哮喘患者的 IgE 水平具有重要意义。本研究对 2008 年和 2019 年收集的儿童哮喘患者临床资料进行横断面研究,探讨 IgE 水平的变化及其危险因素,以期儿童哮喘患者提供预防和治疗策略。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析了烟台毓璜顶医院 2008 年和 2019 年被耳鼻喉科和变态反应科诊断为哮喘的小于 12 岁的儿童病历资料,其中,2008 年纳入 292 例患儿,2019 年纳入 503 例患儿。临床资料包括性别、年龄、被动吸烟、父母和祖父母的哮喘史、合并变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)、过敏性疾病史(定义为至少有一次过敏性结膜炎、湿疹或荨麻疹的病史)、吸入性过敏原(霉菌、草花粉、树花粉、屋尘螨和粉尘螨)、食物过敏史和血清总 IgE 值。哮喘的诊断符合国际哮喘诊断 GINA 标准;患者患有发作性喘息、咳嗽、呼吸短促、胸闷和可逆性病史^[6]。排除标准:患者中有寄生虫感染或其他感染性疾病、血液系统疾病、嗜酸细胞增多症、特发性高 IgE 综合征等病史,或临床检测结果显示可能存在相关诊断。本研究方案已获得青岛大学烟台毓璜顶医院伦理委员会批准(批准号:2024-370 号)。本回顾性研

究不涉及患者隐私或商业利益,青岛大学烟台毓璜顶医院伦理委员会批准豁免知情同意。

1.2 方法

过敏原检测结果通过特异性皮肤点刺试验(skin prick tests, SPTs)或血清特异性 IgE 检测方法获得。其中 SPTs 是由一组专业技术人员根据标准化流程进行操作。所有患者在 SPTs 前至少 72 h 未服用抗组胺药或局部/全身类固醇药物,检测使用试剂为一组标准化空气过敏原提取物(Allergo pharma GmbH & Co.KG, Reinbek, 德国)。组胺和生理盐水分别作为阳性对照和阴性对照。皮肤对每种过敏原的反应以 15 min 后产生的风团直径来衡量。结果由皮肤指数(skin index, SI) ($SI = \text{实验风团直径} / \text{阳性对照风团直径}$)判定; $SI \geq 0.5$ 被确认为 SPT 阳性^[7]。血清特异性 IgE 采用自动免疫测定系统(ImmunoCap TM100, Pharmacia 公司,瑞典)进行检测。

1.3 统计学处理

采用 IBM SPSS 24.0 软件进行统计学处理。采用 Shapiro-Wilk 检验计量资料是否为正态性分布,非正态分布数据使用 $M(P_{25}, P_{75})$ 形式表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。使用 χ^2 检验确定二分类变量组间差异。采用多元线性回归分析不同年份促使血清总 IgE 升高的危险因素。由于血清总 IgE 值呈非正态分布,故采用 $\log_2 \text{IgE}$ 作为因变量。回归分析采用逐步法,确定血清总 IgE 升高的独立危险因素。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 2008 年与 2019 年患儿临床特征比较

2019 年哮喘患儿被动吸烟史、合并 AR、食物过敏原和霉菌致敏比例明显高于 2008 年 (P 均 < 0.05);2019 年患者中男性比例,对树花粉、屋尘螨、粉尘螨致敏比例以及血清总 IgE 水平均明显低于 2008 年 (P 均 < 0.05)。见表 1。

表 1 2008 年和 2019 年哮喘患儿临床特征

Table 1 Clinical characteristics of children with asthma in 2008 and 2019

临床特征	2008 年 ($n = 292$)	2019 年 ($n = 503$)	χ^2/Z	P
男性	199 (68.15)	306 (60.83)	4.26	0.039
年龄/岁	5.00 (4.00, 8.00)	5.00 (4.00, 6.50)	-1.38	0.167
被动吸烟史	93 (31.85)	200 (39.76)	4.95	0.026
父母哮喘史	23 (7.88)	31 (6.16)	0.85	0.355
祖母哮喘史	57 (19.52)	76 (15.11)	2.60	0.108
AR	110 (37.67)	283 (56.26)	28.10	< 0.001

续表

临床特征	2008年(<i>n</i> =292)	2019年(<i>n</i> =503)	χ^2/Z	<i>P</i>
过敏性疾病史/ <i>n</i> (%)	200(68.49)	338(67.20)	0.14	0.706
食物过敏原/ <i>n</i> (%)	25(8.56)	75(14.91)	6.84	0.009
气道过敏原/ <i>n</i> (%)				
霉菌	87(29.79)	220(43.74)	17.45	<0.001
草花粉	78(26.71)	115(22.86)	1.50	0.222
树花粉	97(33.22)	90(17.89)	23.60	<0.001
屋尘螨	155(53.08)	198(39.36)	13.02	<0.001
粉尘螨	158(54.11)	213(42.35)	10.17	0.001
总 IgE/(IU/mL)	184.00(64.00,583.00)	108.00(35.70,319.00)	-9.32	<0.001

注:临床特征数据以 *n*(%) 或 $M(P_{25}, P_{75})$ 形式表示。

2.2 不同年份血清总 IgE 水平升高的独立危险因素

多元线性回归结果表明,合并 AR,霉菌、草花粉和粉尘螨致敏是 2008 年诱发儿童哮喘患者总 IgE 产生的独立危险因素;年龄,霉菌、树花粉、屋尘螨致敏是 2019 年诱发儿童哮喘患者总 IgE 产生的

独立危险因素。进一步比较多元线性回归结果中不同独立危险因素的标准化回归系数,结果显示在 2008 年和 2019 年系数最大的分别是粉尘螨和屋尘螨,表明尘螨类过敏原在两个年份诱导 IgE 水平方面发挥着最主要作用。见表 2。

表 2 2008 年和 2019 年哮喘患儿血清总 IgE 升高的独立危险因素

Table 2 Independent risk factors for elevated serum total IgE levels in children with asthma in 2008 and 2019

临床特征	2008年(<i>n</i> =292)						2019年(<i>n</i> =503)					
	偏回归系数	95%CI	SE	标准化回归系数	<i>t</i>	<i>P</i>	偏回归系数	95%CI	SE	标准化回归系数	<i>t</i>	<i>P</i>
年龄	—	—	—	—	—	—	0.103	0.027~0.179	0.039	0.101	2.64	0.008
AR	0.300	0.051~0.549	0.126	0.109	2.38	0.018	—	—	—	—	—	—
霉菌	0.637	0.203~1.071	0.220	0.136	2.89	0.004	1.058	0.719~1.397	0.173	0.251	6.12	<0.001
草花粉	0.521	0.061~0.981	0.233	0.108	2.24	0.026	—	—	—	—	—	—
树花粉	—	—	—	—	—	—	0.644	0.204~1.084	0.224	0.118	2.88	0.004
屋尘螨	—	—	—	—	—	—	1.562	1.234~1.890	0.167	0.364	9.36	<0.001
粉尘螨	2.204	1.788~2.619	0.211	0.516	10.44	<0.001	—	—	—	—	—	—

3 讨论

儿童哮喘是一种常见慢性气道疾病,其中过敏性哮喘在儿童哮喘中占比近 80%^[8]。儿童哮喘是一种 Th2 型免疫反应驱动的炎症,主要特征为 IgE 水平升高^[6,9]。随着对哮喘的治疗及治疗后综合性管理的进步,儿童哮喘相关的恶性进展及哮喘相关死亡率在过去 30 年间明显下降^[10]。但与之相反,儿童哮喘的患病率却在逐年持续增加^[11]。随着时间的推移,儿童哮喘关键临床指标(血清 IgE 水平)的危险因素是否已发生改变并不清楚。本研究分别调查了 2008 年及 2019 年儿童哮喘患者群体的临床特征变化,并对两个年份促进患儿血清总 IgE 水平升高的独立危险因素进行分析。

本研究发现,2019 年女性患儿比率升高,但仍然以男性患病为主。这一发现与之前普遍认可的儿童哮喘的性别分布相一致。男性患儿为主体,可能

原因是与女性患儿相比,他们的气道相对于肺的尺寸比例更小^[12]。2019 年被动吸烟患者比例升高,提示在患儿接受治疗时,需要对父母进行更进一步的吸烟相关教育工作以辅助治疗效果。既往研究已证实,主动吸烟与被动吸烟都是哮喘症状控制不佳及预后不良的危险因素^[6]。2019 年合并 AR 的患儿比例更高。近年来,AR 的全球患病率持续增加^[13],或可归因于气候和生活方式等多方面因素的变化,例如长时间在室内、抗生素的使用、加工食品的消费以及与农场动物和宠物接触的减少^[14]。2019 年受食物过敏影响的儿童患者比例较 2008 年增多,可能是因为随着城市化发展,儿童早期接触过敏原并获得相应免疫耐受的机会减少,儿童获得的食物种类比过去更加多样化,另外接触农业活动的机会较少^[15-16]。因此,2019 年诊断出的儿童哮喘患者更容易发生食物过敏。

环境过敏原包括真菌、花粉(草花粉和树花粉)及尘螨(粉尘螨和屋尘螨),这些都是哮喘患者 Th2

型炎症的常见诱发或刺激因素^[4]。本研究中的 2008 年和 2019 年,患者对不同种类的气道过敏原致敏反应表现出不同的变化趋势。多年来,人们对哮喘的危险性及危害性认识不断提高,对应的哮喘管理水平及治疗手段也在不断改善,患者群体也有意识地避免接触过敏原。对树花粉、粉尘螨和屋尘螨的致敏比率下降可能与哮喘管理的改善及群体意识的提高相关。本研究结果表明,2019 年儿童患者对霉菌致敏的比例较高,推测是由于真菌的广泛分布和多样性造成的。霉菌在室内和室外普遍广泛分布且种类繁多^[17]。因此,儿童患者可能更容易出现霉菌致敏的情况。既往研究也报告了儿童哮喘患者对霉菌过敏原的高致敏比率(50%和 76%)^[18-19]。这表明由霉菌诱发的致敏较易发生,需要进一步加强管理及治疗水平。

本研究发现,2019 年患者血清总 IgE 水平明显低于 2008 年,推测随着时间的推移,诱发血清 IgE 升高的危险因素发生了变化。通过多元线性逐步回归分析发现,2008 年和 2019 年,诱发儿童哮喘患者血清总 IgE 升高的独立危险因素以霉菌、花粉类及尘螨类过敏原为主体。霉菌暴露长期以来都是诱发哮喘的一个重要危险因素,其可以通过募集和激活 2 型固有淋巴细胞诱导 Th2 炎症和 IgE 的产生^[20-21]。由于霉菌的广泛分布和多样性,霉菌在不同年份均发挥作用。树花粉是常见的室外花粉,在炎症诱发过程中具有诱导 IgE 产生的作用,且不同树木花粉可通过交叉影响刺激 IgE 生成^[22-23]。树花粉来源多样,在同一地区可能出现季节性更替模式^[24]。因此,与这些树花粉相关的哮喘症状可能在特定地区的每年大致相同时间发生。此外,尘螨(包括屋尘螨和粉尘螨)是常见的过敏原,在温带气候下,高达 85%的儿童哮喘患者会对至少一种螨虫产生致敏反应^[25]。本研究也发现,儿童患者对粉尘螨或屋尘螨的致敏率较高。年龄和合并的 AR 在不同年份及不同生活环境中可能分别发挥着不同的作用。血清总 IgE 水平会随年龄增长呈现特征性生理变化,从出生到 10 岁左右呈现稳定上升的模式^[26]。因此,年龄对 IgE 水平的影响更可能是生理性的。

多元线性回归分析表明,无论是 2008 年还是 2019 年,尘螨类过敏原的标准化回归系数在各年份都是最高的,表明尘螨类过敏原诱发血清总 IgE 升高的影响高于其他独立危险因素。2019 年血清总 IgE 水平低于 2008 年的主要原因可能是儿童哮喘患者对尘螨类过敏原的致敏比例下降。

综上所述,本研究发现不同年份儿童哮喘患者

群体的 IgE 水平明显下降,或与尘螨类过敏原致敏比例下降有关,为儿童哮喘患者的预防和治疗提供了新的探索方向。但是,本研究是一项单中心研究,在纳入危险因素方面存在局限性,后续将继续探索地理、气候和种族特征等因素对儿童哮喘不同临床特征的影响。

参考文献:

- [1] Innes Asher M, Montefort S, Björkstén B, et al. World-wide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys [J]. *Lancet*, 2006, 368(9537): 733-743.
- [2] 全国儿童哮喘防治协作组, 中国城区儿童哮喘患病率调查 [J]. *中华儿科杂志*, 2003, 41(2): 123-127. National Cooperation Group On Childhood Asthma. A nationwide survey in China on prevalence of asthma in urban children [J]. *Chinese Journal of Pediatrics*, 2003, 41(2): 123-127.
- [3] 全国儿科哮喘协作组, 中国疾病预防控制中心环境与健康相关产品安全所. 第三次中国城市儿童哮喘流行病学调查 [J]. *中华儿科杂志*, 2013, 51(10): 729-735. The National Cooperative Group on Childhood Asthma, Institute of Environmental Health and Related Product Safety, Chinese Center for Disease Control and Prevention. Third nationwide survey of childhood asthma in urban areas of China [J]. *Chinese Journal of Pediatrics*, 2013, 51(10): 729-735.
- [4] Holgate ST, Wenzel S, Postma DS, et al. Asthma [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2015, 1(1): 15025. doi:10.1038/nrdp.2015.25
- [5] Narendra D, Blixt J, Hanania NA. Immunological biomarkers in severe asthma [J]. *Semin Immunol*, 2019, 46: 101332. doi:10.1016/j.smim.2019.101332
- [6] 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*, 2021, 59(1): 2102730. doi:10.1183/13993003.02730-2021
- [7] Ueno H, Yoshioka K, Matsumoto T. Usefulness of the skin index in predicting the outcome of oral challenges in children [J]. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2007, 17(4): 207-210.
- [8] 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心, 中华医学会儿科学分会呼吸学组哮喘协作组, 中国医药教育协会儿科专业委员会, 等. 奥马珠单抗在儿童过敏性哮喘临床应用专家共识 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2021, 36(12): 881-890.

- China National Clinical Medical Research Center for Respiratory Diseases; Cooperative Group of Asthma, the Subspecialty Group of Respiratory, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; China Medicine Education Association Committee on Pediatrics, et al. Expert consensus on the clinical application of Omalizumab in children with allergic asthma[J]. Chinese Journal of Applied Clinical Pediatrics, 2021, 36(12): 881-890.
- [9] Wenzel SE. Asthma phenotypes; the evolution from clinical to molecular approaches[J]. Nat Med, 2012, 18(5): 716-725.
- [10] Zhang DQ, Zheng JX. The burden of childhood asthma by age group, 1990-2019: a systematic analysis of global burden of disease 2019 data[J]. Front Pediatr, 2022, 10: 823399. doi:10.3389/fped.2022.823399
- [11] Mattiuzzi C, Lippi G. Worldwide asthma epidemiology: insights from the Global Health Data Exchange database [J]. Int Forum Allergy Rhinol, 2020, 10(1): 75-80.
- [12] Papi A, Brightling C, Pedersen SE, et al. Asthma[J]. Lancet, 2018, 391(10122): 783-800.
- [13] Ma TT, Wang XD, Zhuang Y, et al. Prevalence and risk factors for allergic rhinitis in adults and children living in different grassland regions of Inner Mongolia [J]. Allergy, 2020, 75(1): 234-239.
- [14] Zhang Y, Lan F, Zhang L. Advances and highlights in allergic rhinitis[J]. Allergy, 2021, 76(11): 3383-3389.
- [15] von Hertzen L, Haahtela T. Disconnection of man and the soil: reason for the asthma and atopy epidemic? [J]. J Allergy Clin Immunol, 2006, 117(2): 334-344.
- [16] Platts-Mills TAE, Cooper PJ. Differences in asthma between rural and urban communities in South Africa and other developing countries[J]. J Allergy Clin Immunol, 2010, 125(1): 106-107.
- [17] Ahluwalia SK, Matsui EC. Indoor environmental interventions for furry pet allergens, pest allergens, and mold: looking to the future[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2018, 6(1): 9-19.
- [18] Pongracic JA, O'Connor GT, Mulienberg ML, et al. Differential effects of outdoor versus indoor fungal spores on asthma morbidity in inner-city children[J]. J Allergy Clin Immunol, 2010, 125(3): 593-599.
- [19] Ronan O'Driscoll B, Hopkinson LC, Denning DW. Mold sensitization is common amongst patients with severe asthma requiring multiple hospital admissions[J]. BMC Pulm Med, 2005, 5: 4. doi:10.1186/1471-2466-5-4
- [20] Daines M, Pereira R, Cunningham A, et al. Novel mouse models of fungal asthma[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11: 683194. doi: 10.3389/fcimb.2021.683194
- [21] Hernandez-Ramirez G, Barber D, Tome-Amat J, et al. Alternaria as an inducer of allergic sensitization [J]. J Fungi, 2021, 7(10): 838. doi:10.3390/jof7100838
- [22] Ansotegui IJ, Melioli G, Canonica GW, et al. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper[J]. World Allergy Organ J, 2020, 13(2): 100080. doi:10.1016/j.waojou.2019.100080
- [23] Xu YY, Guan K, Sha L, et al. Sensitization profiles of timothy grass pollen in northern China [J]. J Asthma Allergy, 2021, 14: 1431-1439. doi: 10.2147/JAA.S334183
- [24] Xie ZJ, Guan K, Yin J. Advances in the clinical and mechanism research of pollen induced seasonal allergic asthma[J]. Am J Clin Exp Immunol, 2019, 8(1): 1-8.
- [25] Gray-Ffrench M, Fernandes RM, Sinha IP, et al. Allergen management in children with type 2-high asthma[J]. J Asthma Allergy, 2022, 15: 381-394. doi:10.2147/JAA.S276994
- [26] Nickel R, Illi S, Lau S, et al. Variability of total serum immunoglobulin E levels from birth to the age of 10 years. A prospective evaluation in a large birth cohort (German Multicenter Allergy Study) [J]. Clin Exp Allergy, 2005, 35(5): 619-623.

(编辑:相峰)