

儿童过敏性哮喘SCIT治疗前后2型炎症关键基因的表达变化与疗效分析

史晓萌¹, 林航², 高翔^{2*}, 于方正², 祝瑜徽², 周慧敏², 刘文宏³, 许晓佩⁴, 张琍凤²

¹青岛大学青岛医学院, 山东 青岛

²青岛大学附属医院变态(过敏)反应科, 山东 青岛

³青岛市城阳区流亭街道卫生院, 山东 青岛

⁴菏泽市鄄城县人民医院, 山东 菏泽

收稿日期: 2026年4月7日; 录用日期: 2026年4月28日; 发布日期: 2026年5月8日

摘要

目的: 本研究旨在探讨皮下特异性免疫治疗(subcutaneous immunotherapy, SCIT)对哮喘患儿外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMC)中2型炎症通路关键基因表达的影响, 并分析其与临床疗效的相关性, 筛选潜在疗效评估生物标志物。方法: 本研究纳入了30例接受SCIT的过敏性哮喘患儿, 于治疗前及治疗16周后收集其临床资料及PBMCs, 通过qRT-PCR检测PBMCs中IL-4、IL-5、IL-13等13个2型炎症通路关键基因的mRNA表达水平, 通过配对t检验、Spearman秩相关分析等方法, 分析基因表达与临床评分、肺功能指标的相关性。结果: 与基线组相比, SCIT治疗16周组患儿ACQ、CSMS评分下降、C-ACT评分上升、PEF上升($P < 0.05$), FEV₁无显著变化($P > 0.05$); PBMCs中GATA3、IL-13的mRNA表达水平下降($P < 0.05$), 其余11个基因表达水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。相关性分析进一步表明, 基线期GATA3、IL-13 mRNA表达水平与治疗16周后临床指标的改善程度 Δ ACQ、 Δ CSMS评分呈正相关, Δ C-ACT评分、 Δ PEF及 Δ FEV₁呈负相关($P < 0.05$)。结论: SCIT可通过抑制尘螨过敏性哮喘患儿PBMC中2型炎症通路转录调控因子GATA3及效应因子IL-13的基因表达发挥早期治疗作用, 且该基因变化与临床症状、肺功能改善密切相关, 提示GATA3、IL-13有望成为评估SCIT早期疗效的潜在候选生物标志物。未来需扩大样本量、开展长期随访并补充蛋白水平验证, 以完善机制阐释并验证其远期预测价值与临床应用。

关键词

哮喘, 儿童, 生物标志物

Expression Changes and Efficacy Analysis of Key Genes Related to Type 2 Inflammation in Children with Allergic Asthma before and after SCIT Treatment

*通讯作者。

文章引用: 史晓萌, 林航, 高翔, 于方正, 祝瑜徽, 周慧敏, 刘文宏, 许晓佩, 张琍凤. 儿童过敏性哮喘 SCIT 治疗前后 2 型炎症关键基因的表达变化与疗效分析[J]. 临床医学进展, 2026, 16(5): 397-407. DOI: 10.12677/acm.2026.1651830

Xiaomeng Shi¹, Hang Lin², Xiang Gao^{2*}, Fangzheng Yu², Yuhui Zhu², Huimin Zhou²,
Wenhong Liu³, Xiaopei Xu⁴, Lifeng Zhang²

¹Qingdao Medical College, Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Allergy and Immunology, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

³Liuting Street Health Center, Chengyang District, Qingdao Shandong

⁴Yuncheng County People's Hospital, Heze Shandong

Received: April 7, 2026; accepted: April 28, 2026; published: May 8, 2026

Abstract

Objective: This study aims to investigate the impact of subcutaneous immunotherapy (SCIT) on the expression of key genes in the type 2 inflammation pathway in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) of children with asthma, analyze its correlation with clinical efficacy, and screen potential biomarkers for evaluating therapeutic effectiveness. **Methods:** This study included 30 children with allergic asthma undergoing SCIT. Clinical data and PBMCs were collected before and after 16 weeks of treatment. The mRNA expression levels of 13 key genes in the type 2 inflammation pathway, including IL-4, IL-5, and IL-13, in PBMCs were detected by qRT-PCR. The correlation between gene expression and clinical scores, pulmonary function indicators was analyzed using paired t-tests and Spearman rank correlation analysis. **Results:** Compared with the baseline group, the 16-week SCIT group showed decreased ACQ and CSMS scores, increased C-ACT score, and increased PEF ($P < 0.05$), while FEV₁ showed no significant change ($P > 0.05$). The mRNA expression levels of GATA3 and IL-13 in PBMCs decreased ($P < 0.05$), while there were no statistically significant differences in the expression levels of the remaining 11 genes ($P > 0.05$). Further correlation analysis indicated that the baseline mRNA expression levels of GATA3 and IL-13 were positively correlated with the improvement in clinical indicators after 16 weeks of treatment, specifically Δ ACQ and Δ CSMS scores, and negatively correlated with Δ C-ACT score, Δ PEF, and Δ FEV₁ ($P < 0.05$). **Conclusion:** SCIT exerts early therapeutic effects by inhibiting the gene expression of GATA3, a transcriptional regulator of the type 2 inflammation pathway, and IL-13, an effector factor, in PBMCs of children with dust mite allergic asthma. These gene changes are closely related to clinical symptom improvement and pulmonary function enhancement, suggesting that GATA3 and IL-13 may serve as potential biomarkers for evaluating the early efficacy of SCIT. Future studies should expand the sample size, conduct long-term follow-up, and supplement protein level verification to improve mechanistic interpretation and verify their long-term predictive value and clinical application.

Keywords

Asthma, Children, Biomarker

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

哮喘是一种以慢性气道炎症为特征的异质性疾病，其核心发病机制涉及复杂的2型免疫反应[1][2]，由多种关键基因共同介导。该过程由上皮警报素 TSLP、IL-33 和 IL-25 作为重要启动信号[3]：TSLP 在哮喘患者气道中水平升高，与 MUC5AC 表达上调及气道重塑密切相关[4]；IL-33 的稳定性影响炎症强度，

其水平失衡会加剧 2 型炎症[5] [6]。在 IL-13/JAK-STAT6 通路的主导下[7]，转录因子 GATA3 受 IL-4-STAT6 通路诱导，直接调控 IL-4、IL-5、IL-13 等效应分子[8]；IL-4 促进 Th2 细胞分化，IL-5 负责嗜酸性粒细胞浸润，IL-13 主导 MUC5AC 上调所致的黏液高分泌，IL-9 参与肥大细胞活化[3] [9]。此外，趋化因子 CCL22 和 CCL18 通过招募免疫细胞放大炎症[10]；FCER1A 激活可触发肥大细胞脱颗粒导致气道痉挛[9]。FLG 作为屏障蛋白，其表达受 IL-4/IL-13 抑制，屏障破坏是炎症启动的核心环节[10]。上述基因共同构成哮喘 2 型炎症的调控网络[10]。

特异性免疫治疗(SCIT)被认为是改变过敏性疾病自然进程的潜在疗法[11]，儿童是过敏性哮喘的高发人群，目前研究多集中于 SCIT 对下游效应(如 IgE 水平、嗜酸性粒细胞的变化)的影响，而对上游关键调控基因(如 TSLP、IL33、GATA3)在 SCIT 过程中的动态变化及其与临床疗效的关联研究却相对缺乏[4]。

基于上述 2 型炎症通路关键基因在哮喘发病中的明确作用，本研究以尘螨致敏的儿童过敏性哮喘为研究对象，检测 PBMC 中上述关键基因的表达变化，分析其与临床疗效的相关性，旨在为儿童 SCIT 的早期疗效预测和个体化治疗提供潜在的分子靶点。

2. 对象及方法

2.1. 研究对象

本研究选取 2023 年 9 月至 2024 年 12 月就诊于青岛大学附属医院变态(过敏)反应科儿童支气管哮喘患者。

纳入标准：(1) 符合中华医学会《儿童支气管哮喘规范化诊治建议(2020 年版)》[12]，病程 ≥ 1 年。(2) 年龄范围为 6 至 11 岁。(3) 经变应原皮肤点刺试验及特异性免疫球蛋白 E (specific immunoglobulin E, sIgE)检测确认，尘螨(包括户尘螨和/或粉尘螨)为其主要致敏原；(4) 不属于免疫治疗禁忌证。(5) 患儿父母或其他法定监护人自愿同意参与本研究，并签署知情同意书。

排除标准：(1) 存在严重或未控制的哮喘，就诊时第一秒用力呼气容积(FEV₁)低于预计值的 70% [12]；(2) 目前正在使用 β 受体阻滞剂或血管紧张素转化酶抑制剂；(3) 合并严重心脑血管疾病、免疫性疾病(包括自身免疫性疾病和免疫缺陷性疾病)、恶性肿瘤或慢性感染性疾病；(4) 患有严重心理疾病、依从性差，或无法理解治疗的风险与局限性；(5) 既往曾发生严重过敏反应，接受免疫治疗可能存在风险者。

2.2. 哮喘严重程度分级

所有纳入患儿均处于哮喘非急性发作期。哮喘严重程度分级依据全球哮喘防治倡议(GINA)指南[13]及中华医学会儿科学分会呼吸学组制定的《儿童支气管哮喘诊断与防治指南》[14]进行判定：轻度持续定义为日间症状每周 > 1 次但 < 1 次/天，夜间症状每月 > 2 次，第一秒用力呼气容积占预计值% $\geq 80\%$ ；中度持续定义为日间症状每日发生，夜间症状每周 > 1 次，FEV₁ 占预计值% 60%~79%。

2.3. 治疗方案

采用屋尘螨变应原制剂(安脱达，丹麦 ALK 公司)进行皮下注射，治疗方案分两个阶段：起始治疗阶段共 15 周，剂量从 20 SQ-U 逐步递增至 100,000 SQ-U；第 17 周起进入维持治疗阶段，剂量固定为 100,000 SQ-U，注射间隔逐渐延长至 4~8 周。每次注射后需留观 30 分钟。

2.4. 肺功能

使用瑞士 NDD 公司 EasyOne 肺功能仪测定肺功能，通气功能指标主要为第一秒用力呼气容积(forced expiratory volume in first second, FEV₁)和呼气流量峰值(peak expiratory flow, PEF)。初诊肺通气功能异常者

行支气管舒张试验,阳性标准为吸入支气管舒张剂后,FEV₁增加 >12%,且 FEV₁绝对值增加 >200 ml,提示可变气流受限。

2.5. 临床评估与方法

对基线组、治疗 16 周组所有患儿进行规范化临床评估,采用以下三项核心工具:

(1) 哮喘控制问卷(asthma control test, ACQ) [15]: 根据平均分评估哮喘控制状况: <0.75 分为理想控制; 0.75~1.5 分为部分控制; >1.5 分为未控制。

(2) 儿童哮喘控制测试量表(childhood asthma control test, C-ACT) [16]: 根据总分评价: ≥24 分为控制良好; 20~23 分为部分控制; ≤19 分为控制不足。

(3) 症状用药评分(combined symptom and medication score, CSMS) [17]: 综合评估鼻部症状与用药情况。计算公式为 CSMS = TNSS/4 + MS。CSMS 总分越低,表明症状及用药需求改善越显著。鼻部症状评分(TNSS),用于衡量鼻塞、流涕、鼻痒和喷嚏的严重程度(如 0 分为无症状; 1 分为轻微,易于忍受; 2 分为中度,令人厌烦,可以忍受; 3 分为重度,不能忍受,影响日常生活和睡眠),评分范围为 0~12 分,分值下降表示症状减轻。药物评分(MS),依据药物使用类型计分(如抗组胺药计 1 分,鼻用或吸入糖皮质激素计 2 分,口服糖皮质激素计 3 分),分值降低提示药物依赖性减少。

2.6. PBMC 分离及 RNA 提取

采集 SCIT 基线组及治疗 16 周组患儿清晨空腹外周血 EDTA 抗凝样本,获取 PBMCs。具体方法如下:参考 Ficoll-Paque 淋巴细胞分离液(美国 GE Healthcare)说明书分离获得外周血单个核细胞(PBMC);分离后采用台盼蓝染色法检测细胞活力,确保活力 ≥90%。合格细胞加入 1 ml TRizol 试剂(ambion, Thermo Fisher Scientific)裂解,并按说明书提取总 RNA。对所得 RNA 进行系统性质控: Qubit 精确定量浓度, Nanodrop 检测纯度(OD260/280 1.8~2.0、OD260/230 ≥2.0),琼脂糖凝胶电泳与 Agilent 2100 Bioanalyzer 检测完整性(RIN ≥7.0),合格 RNA 用于后续实验。

2.7. qRT-PCR 检测

本研究选取的 13 个 2 型炎症通路关键基因进行实时荧光定量聚合酶链反应(quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR)进行检测, PBMC 提取的 RNA 按逆转录试剂盒(24 反应/盒)操作说明书逆转录为 cDNA,并参考 qRT-PCR 试剂盒说明书进行 qRT-PCR,使用 MA-6000 系统进行检测。经 geNorm 和 NormFinder 算法评估, GAPDH 为表达最稳定的内参基因(稳定性值 M < 0.5)。以 GAPDH 为内参照,采用 2^{-ΔΔCt} 法计算基因相对表达量,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。具体步骤如下:根据筛选出的关键基因设计特异性引物(见表 1),将 RNA 逆转录为 cDNA 后,每个样本设 3 个复孔进行 qPCR 检测。将验证得到的基因与临床指标进行分析,以评估其作为 SCIT 疗效预测的潜力。

Table 1. Validation of gene primer sequence

表 1. 验证基因引物序列

基因	正向引物序列	反向引物序列
TSLP	TATCTGGTGCCAGGCTATTCTG	TGAAGCGACGCCACAATCCTTG
IL33	GCCTGTCAACAGCAGTCTACTG	TGTGCTTAGAGAAGCAAGATACTC
GATA3	ACCACAACCACACTCTGGAGGA	TCGGTTTCTGGTCTGGATGCCT
IL-13	ACGGTCATTGCTCTCACTTGCC	CTGTTCAAGTTGATGCTCCATACC
IL4	CCGTAACAGACATCTTTGTGTGCC	GAGTCCTTCTCATGGTGGCT

续表

IL5	GGAATAGGCACACTGGAGAGTC	CTCTCCGTCTCTCTCTCCACAC
FLG	GCTGAAGGAACCTTCTGGAAAG	GTTGTGTGTCTATATCCAAGTGATC
FCER1A	GTGGAGAATACAAATGTCAGCACC	CTCCATCACCACCACCACCAGAG
MUC5AC	CCACTGGTCTATGGCAACACC	GCCGAAGTCCAGGCTGTGCG
IL9	GACCAGTCTCTCTGTGTGTGGC	TTTACCCGACTGAAATCAGTGG
CCL22	TCCTGGGTTCAAGCGATTCTCC	GTCAGGAGTTCAAGACCACCCCT
IL25	AACCGCCACCCAGAGTCCTGT	ACAGGCAACGGGCGTGGTACA
CCL18	GTTGACTATTCTGAAACCACCCCC	GTCGCTGATGTATTTTTTCTGGACCC

2.8. 统计学分析

本研究采用 SPSS 24.0 和 GraphPad Prism 7.0 软件进行统计分析, 以 $P < 0.05$ 判断差异具有统计学意义。首先对计量资料进行正态性检验: 若数据符合正态分布, 则以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用 t 检验(配对或独立样本); 若不符合正态分布, 则以中位数(范围)表示, 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验或 Wilcoxon 检验。对于分类变量, 采用频数(百分比)进行描述, 组间比较使用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。此外, 由于部分计量资料不符合正态分布, 变量间的相关性分析统一采用 Spearman 秩相关检验。

3. 结果

3.1. 研究对象一般情况

本研究共纳入哮喘患儿 30 例, 其中男性 13 例, 平均年龄为(9.00 \pm 1.31)岁。所有患儿的哮喘病程为(2.07 \pm 0.74)年。根据哮喘严重程度分级标准, 本组患儿中轻度持续 18 例, 中度持续 12 例。与基线组相比, 治疗 16 周组 tIgE、屋尘螨 sIgE、粉尘螨 sIgE 差异无统计学意义, 具体详见表 2。

Table 2. Basic characteristics of research subjects

表 2. 研究对象的基本特征

特征	基线组(n = 30)	治疗 16 周组(n = 30)	P 值
性别(男/女)	13/17	13/17	-
年龄(岁)	9.00 \pm 1.31	9.00 \pm 1.31	-
tIgE (kU/L)	477.50 (261.50, 937.25)	396.50 (259.00, 738.75)	0.89
屋尘螨 sIgE (kU/L)	44.00 (19.98, 66.48)	38.00 (29.40, 73.95)	0.92
粉尘螨 sIgE (kU/L)	72.25 (39.48, 100.00)	68.50 (32.93, 100.00)	0.93

3.2. 临床疗效

Table 3. Changes in scores of various indicators in pediatric patients before and after SCIT treatment

表 3. 患儿 SCIT 治疗前后各项指标评分变化

量表	基线期	治疗 16 周	P 值
ACQ	2.62 \pm 0.67	1.50 \pm 0.58	<0.01
C-ACT	17.03 \pm 2.53	22.90 \pm 1.90	<0.01
CSMS	4.24 \pm 1.90	2.72 \pm 1.31	<0.01

续表

PEF (预计值%)	93.50 ± 4.03	102.40 ± 3.69	<0.01
FEV ₁ (预计值%)	96.33 ± 4.73	98.13 ± 5.97	0.20

本研究在 30 例哮喘患儿基线组和治疗 16 周组中分析 SCIT 的临床疗效(表 3, 图 1)。与 SCIT 基线组相比, ACQ 评分与 CSMS 评分在治疗 16 周后下降, C-ACT 评分在治疗 16 周后上升, PEF 较前上升, 差异具有统计学意义($P < 0.05$), 提示特异性免疫治疗有效; FEV₁ 治疗前后差异无统计学意义($P > 0.05$), 提示 SCIT 治疗 16 周气道通气功能较基线期没有明显改善。

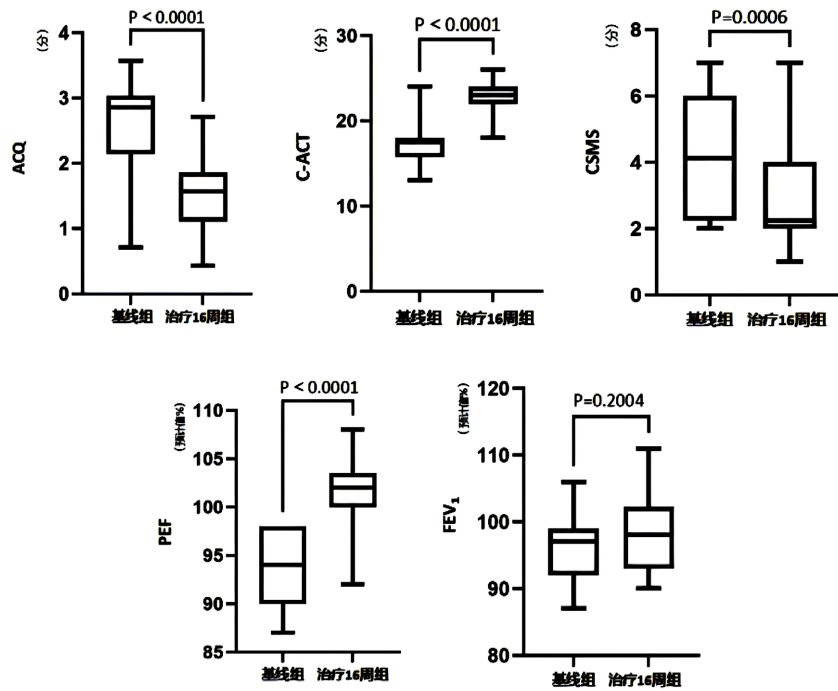
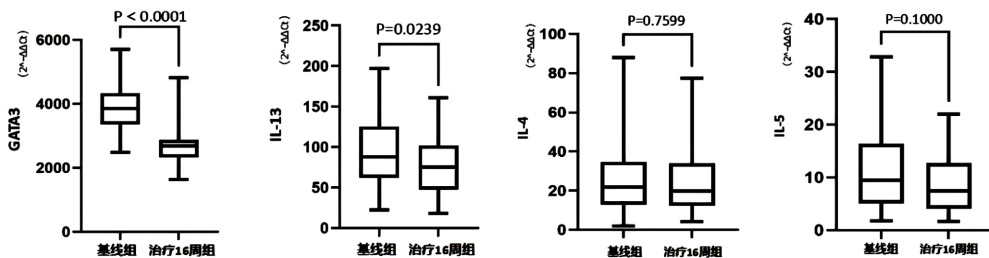


Figure 1. Comparison of scores for various indicators before and after SCIT treatment
图 1. SCIT 治疗前后各项指标评分对比

3.3. qRT-PCR 检测治疗前后基因表达量

在 30 例哮喘患儿 SCIT 治疗前后的样本中, 针对 IL-4、IL-5、IL-13、GATA3、FLG、FCER1A、IL-33、TSLP、MUC5AC、IL-9、CCL22、IL-25、CCL18 候选基因, 进行 qRT-PCR 检测, 结果显示与基线组相比, 治疗 16 周组 IL-4、IL-5、FLG、FCER1A、MUC5AC、IL-9、CCL22、IL-25、CCL18、TSLP、IL-33 基因差异无统计学意义($P > 0.05$), GATA3、IL-13 基因显著下降($P < 0.05$), 见图 2。



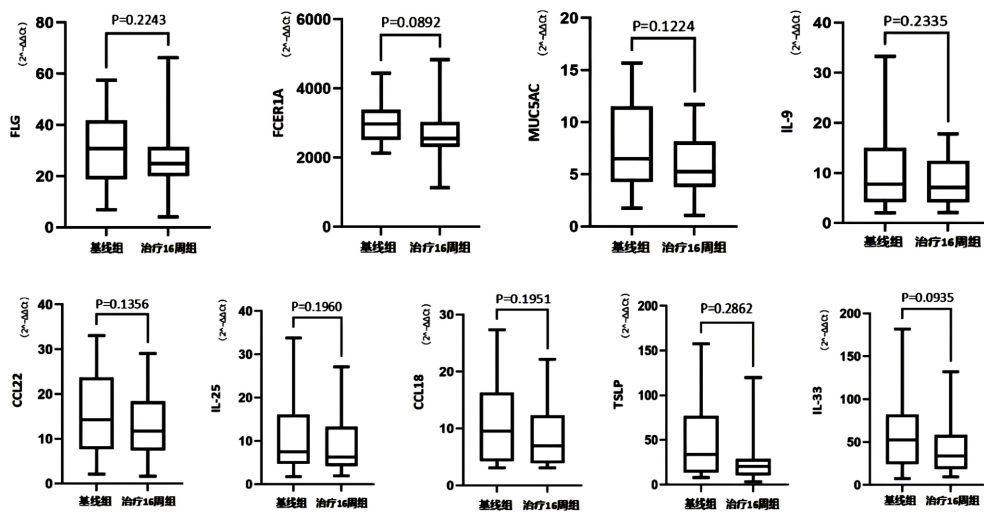


Figure 2. Key genes detected by Real-time PCR
图 2. Real-time PCR 检测的关键基因

3.4. GATA3、IL-13 和 Δ ACQ、 Δ CSMS、 Δ C-ACT 评分的相关性分析

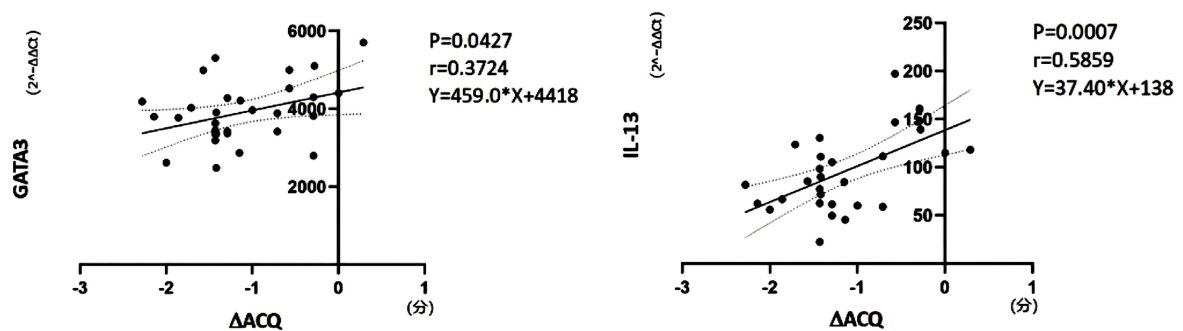
Spearman 相关分析显示(表 4, 图 3), 30 例哮喘患儿基线期 GATA3 及 IL-13 基因的表达水平, 与治疗 16 周后临床症状的改善程度(以治疗前后差值 Δ 表示, Δ = 治疗后值 - 治疗前值)均呈显著相关性。具体而言, 基线 GATA3、IL-13 表达水平与 Δ ACQ、 Δ CSMS 呈正相关($P < 0.05$), 与 Δ C-ACT 呈负相关($P < 0.05$)。提示基线表达水平较高的患儿在治疗后症状改善更为明显。

Table 4. Correlation between baseline GATA3 and IL-13 gene expression levels and clinical symptom improvement in children with asthma (Δ)

表 4. 基线期 GATA3 与 IL-13 基因表达水平与哮喘患儿临床症状改善程度(Δ)的相关性

基因	临床症状改善评估指标	相关系数 r	P 值
GATA3	Δ ACQ	0.37	0.04
GATA3	Δ C-ACT	0.60	<0.01
GATA3	Δ CSMS	0.46	<0.01
IL-13	Δ ACQ	0.59	<0.01
IL-13	Δ C-ACT	0.46	0.01
IL-13	Δ CSMS	0.44	0.01

注: Δ 表示治疗 16 周后值与基线值的差值(Δ = 治疗后 - 治疗前)。



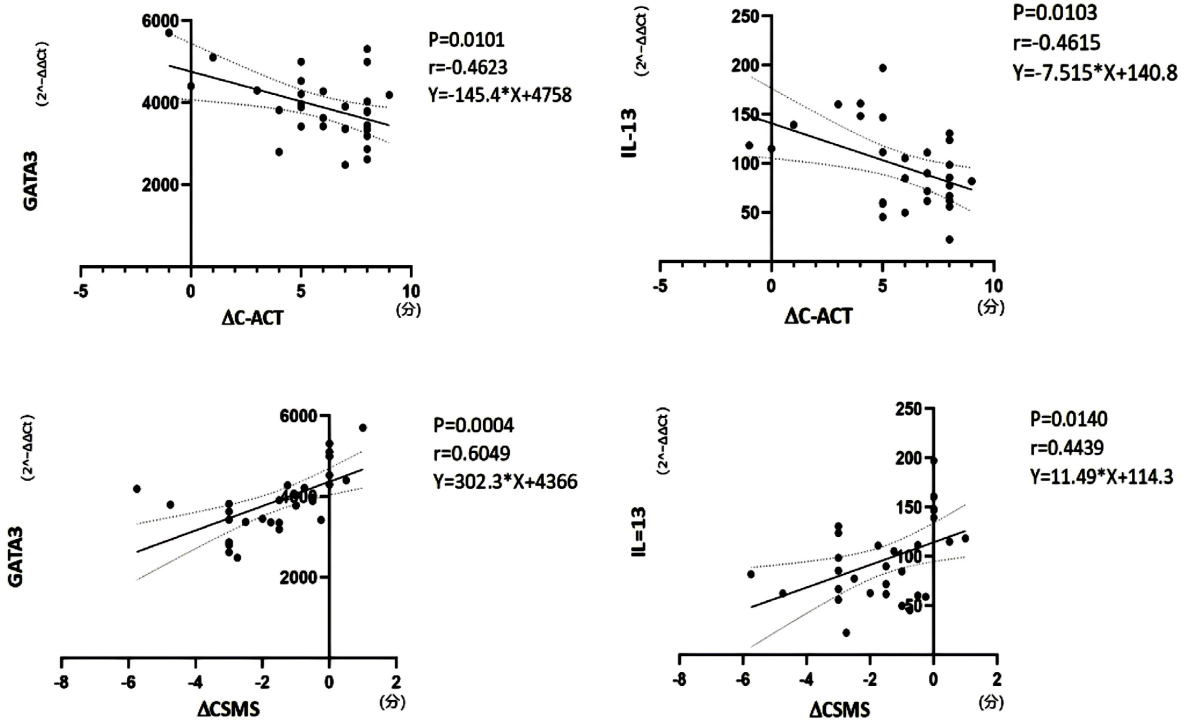


Figure 3. Correlation analysis between GATA3, IL-13 and Δ ACQ, Δ CSMS, Δ C-ACT
图 3. GATA3、IL-13 和 Δ ACQ、 Δ CSMS、 Δ C-ACT 的相关性分析

3.5. GATA3、IL-13 和 Δ PEF、 Δ FEV₁ 的相关性分析

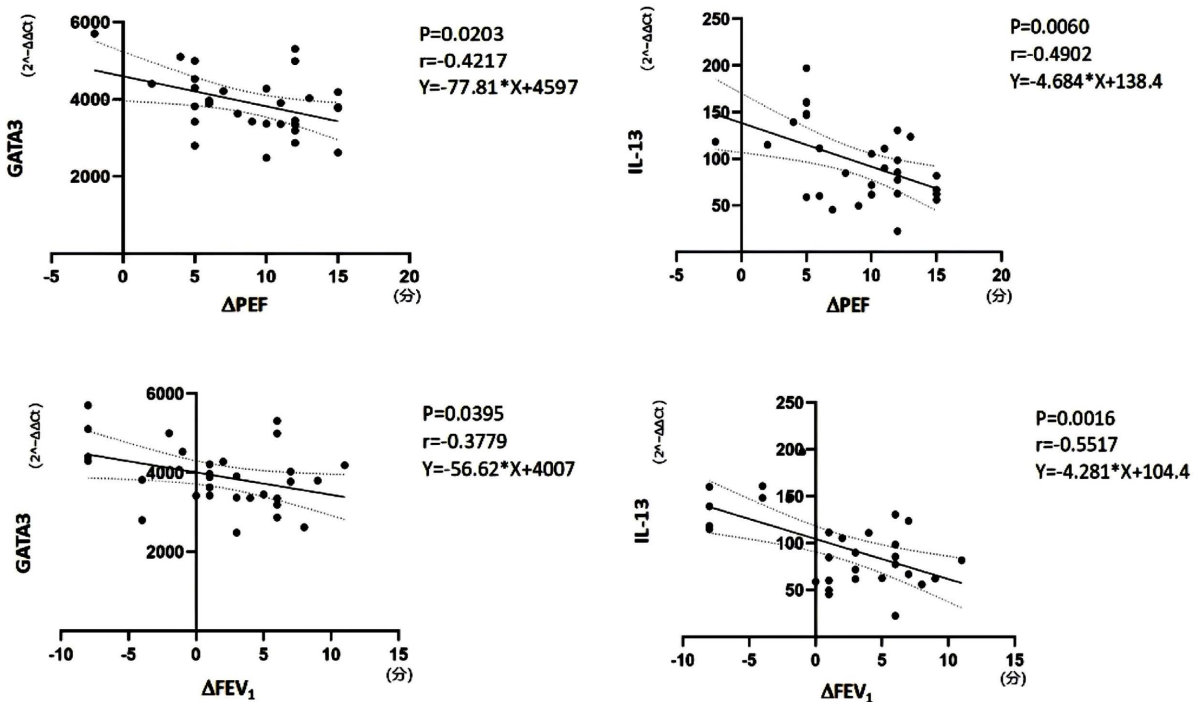


Figure 4. Correlation analysis of GATA3, IL-13 and Δ PEF, Δ FEV₁
图 4. GATA3、IL-13 和 Δ PEF、 Δ FEV₁ 的相关性分析

Table 5. The correlation between baseline GATA3 and IL-13 gene expression levels and the degree of improvement in lung function (Δ) in children with asthma**表 5.** 基线期 GATA3 与 IL-13 基因表达水平与哮喘患儿肺功能改善程度(Δ)的相关性

基因	临床症状改善评估指标	相关系数 r	P 值
GATA3	Δ PEF	0.42	0.02
GATA3	Δ FEV ₁	0.38	0.04
IL-13	Δ PEF	0.49	<0.01
IL-13	Δ FEV ₁	0.55	<0.01

注: Δ 表示治疗 16 周后值与基线值的差值($\Delta = \text{治疗后} - \text{治疗前}$)。

Spearman 相关分析显示(表 5, 图 4), 30 例哮喘患儿基线期 GATA3 及 IL-13 基因的表达水平与 PEF、FEV₁ 的变化值(即治疗后 - 治疗前的差值, Δ PEF、 Δ FEV₁)均呈显著负相关($P < 0.05$)。

4. 讨论

为探究哮喘患儿 SCIT 疗效的潜在生物标志物, 本研究选取 30 例哮喘患儿, 采用 qRT-PCR 检测其外周血单个核细胞中 2 型炎症通路关键基因的表达。结果显示, SCIT 治疗 16 周后, GATA3、IL-13 的 mRNA 表达水平均显著下调($P < 0.05$), 与治疗 16 周后临床指标(ACQ、C-ACT、CSMS、PEF、FEV₁)的改善程度显著相关, 提示基线水平较高的患儿在 SCIT 治疗后获得更显著的临床改善, 这一发现表明, GATA3、IL-13 可作为评估 SCIT 早期疗效的潜在分子生物标志物, 为儿科临床中 SCIT 疗效的早期筛查、过敏性哮喘患儿的个体化免疫治疗指导提供了新的分子靶点和实验依据。

GATA3 的下调, 反映了 SCIT 对 Th2 细胞分化的源头抑制。研究表明, SCIT 可上调调节性 T 细胞的比例及 IL-10 水平[18]。Treg 可能通过分泌抑制性细胞因子负向调控 GATA3 表达及 Th2 分化[18]。IL-13 的下调是 Th2 免疫应答被抑制的直接结果。多项研究支持: SCIT 诱导产生的特异性免疫球蛋白 G4 水平, 与 Th2 细胞因子分泌减少呈负相关[19]; 从 SCIT 患者血清纯化的特异性 IgG 及其 F(ab)2、Fab 片段能阻断过敏原与 IgE 的结合, 并显著抑制 IL-5、IL-13 等细胞因子的释放[20]。这表明 SCIT 产生的“阻断性抗体”可能在体液免疫和淋巴细胞功能调节层面共同抑制 IL-13 产生。这与儿童免疫系统的发育特点密切相关[21]: 儿童 Th1/Th2 平衡尚未建立, Th2 型免疫占优势, 而 SCIT 可通过诱导调节性 T 细胞增殖, 从源头抑制 Th2 细胞的分化, 下调 GATA3 的表达, 而 GATA3 作为 2 型免疫的核心转录因子, 其下调又进一步降低 IL-13 的表达, 最终抑制 2 型炎症反应、改善哮喘症状的效果。这一机制也印证了 SCIT 在儿童过敏性哮喘治疗中对免疫系统的正向调节作用[21]。本研究也发现, SCIT 治疗后 GATA3、IL-13mRNA 表达显著下调, 且与哮喘控制水平及肺功能改善相关, 为 SCIT 通过调节 2 型免疫通路实现临床获益提供了依据[22]。提示上述基因可能作为评估 SCIT 早期疗效的潜在生物标志物。

本研究中 IL-4、IL-5、TSLP 等其余 11 个 2 型炎症通路基因无显著变化, 可能与以下因素有关: 一是本研究观察周期仅 16 周, 为 SCIT 早期治疗阶段, SCIT 对 2 型炎症通路的调控可能具有时间依赖性; 二是 SCIT 的调控可能具有靶点特异性, 主要作用于 GATA3-IL-13 调控轴[21], 而 IL-4、IL-5 等效应基因受多通路共同调控, 早期变化幅度较小, 难以在转录水平检出显著差异[23], 这也提示该轴是 SCIT 治疗儿童尘螨过敏性哮喘的关键靶点; 三是不同基因的表达变化存在时间窗口差异, TSLP、IL-33 等上皮源性警报素的波动多出现于过敏原暴露急性期或 SCIT 更早期/更长疗程阶段, 16 周检测时点未能覆盖其变化峰值; 此外, 本研究以 PBMC 为检测对象, 而 IL-4、IL-5、TSLP 主要在气道局部组织高表达, 外周血与局部气道的基因表达不同步, 可能导致部分基因变化被稀释或滞后显现[23]; 同时, 6~11 岁儿童免疫环境尚未完全成熟, 基础炎症水平相对较低, 部分基因基线表达量偏低, SCIT 诱导的变化幅度有限,

在小样本中难以达到统计学差异[24]，上述因素共同导致本研究中多数经典 2 型炎症基因未呈现显著改变。

然而，本研究存在一定局限性：首先，样本量小、观察周期短，且未设安慰剂组，可能无法完全排除自然病程的影响。其次，仅检测 mRNA 水平，未验证蛋白表达。真核生物普遍存在转录后调控、翻译调控及翻译后修饰，mRNA 水平变化不能完全等同于功能性蛋白的表达与生物学活性，仅依靠转录水平数据使得机制阐释仍处于推测阶段[25] [26]，尚需补充血清细胞因子浓度、细胞内蛋白表达等数据完善证据链[27]。此外，缺乏长期随访，GATA3 及 IL-13 基因对远期疗效的预测价值尚不明确。未来需开展大样本、前瞻性对照研究并结合长期随访，同时采用 ELISA、Western blot、流式细胞术等技术完成 mRNA-蛋白-功能的多层次验证，深入阐明 SCIT 治疗儿童过敏性哮喘的分子机制，并验证上述标志物对远期疗效的预测价值，完成临床转化层面的验证。

综上所述，本研究从基因层面系统揭示了 SCIT 对 2 型炎症通路多层次、上游至下游的抑制作用。这种作用可能与诱导 sIgG4 [28]、调节 Treg/Th2 平衡[29]等多重机制相关。

声 明

所有研究对象均签订知情同意书，该研究得到了青岛大学附属医院伦理委员会的批准(QYFYWZLL42268)，并符合赫尔辛基宣言原则。

参考文献

- [1] Delemarre, T., Holtappels, G., De Ruyck, N., Zhang, N., Nauwynck, H., Bachert, C., *et al.* (2020) Type 2 Inflammation in Chronic Rhinosinusitis without Nasal Polyps: Another Relevant Endotype. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **146**, 337-343.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.040>
- [2] Choi, Y., Sim, S. and Park, H. (2020) Distinct Functions of Eosinophils in Severe Asthma with Type 2 Phenotype: Clinical Implications. *The Korean Journal of Internal Medicine*, **35**, 823-833. <https://doi.org/10.3904/kjim.2020.022>
- [3] Zhang, Y., Qu, L., Sun, Y., Lin, Y., Zeng, J., He, L., *et al.* (2022) Daphnetin Contributes to Allergen-Induced Th2 Cytokine Expression and Type 2-Immune Responses in Atopic Dermatitis and Asthma. *Food & Function*, **13**, 12383-12399. <https://doi.org/10.1039/d2fo02518c>
- [4] Khanna, K., Tang, M., Jackson, N.D., Johansson, M.W., Bleecker, E.R., Castro, M., *et al.* (2026) High Airway Thymic Stromal Lymphopoietin in Asthma Is Associated with Type 2 Inflammation, Mucus Plugging, and Airway Remodeling. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **157**, 616-626. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2025.11.014>
- [5] Zhu, S., Zhong, S., Cheng, K., Zhang, L., Bai, J., Cao, Z., *et al.* (2023) Vitamin B6 Regulates IL-33 Homeostasis to Alleviate Type 2 Inflammation. *Cellular & Molecular Immunology*, **20**, 794-807. <https://doi.org/10.1038/s41423-023-01029-6>
- [6] Iijima, K., Kobayashi, T., Matsumoto, K., Ohara, K., Kita, H. and Drake, L.Y. (2021) Transient IL-33 Upregulation in Neonatal Mouse Lung Promotes Acute but Not Chronic Type 2 Immune Responses Induced by Allergen Later in Life. *PLOS ONE*, **16**, e0252199. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0252199>
- [7] Pérez-Diego, M., Angelina, A., Pat, Y., Maldonado, A., Sevilla-Ortega, C., Martín-Cruz, L., *et al.* (2025) Cannabinoid WIN55,212-2 Restores Bronchial Epithelium by Regulating Oxidative Stress and STAT6 Phosphorylation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **156**, 651-667. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2025.05.002>
- [8] Chen, Y., Huang, A., Tan, G. and Liu, H. (2023) Antagonism of M3 Alleviates Type 2 Inflammation in Allergic Rhinitis Mice. *American Journal of Rhinology & Allergy*, **37**, 264-272. <https://doi.org/10.1177/19458924221137977>
- [9] Jeong, S., Kim, Y., Lee, D., Kim, S. and Lee, S. (2024) Hispidulin Alleviates Mast Cell-Mediated Allergic Airway Inflammation through FcεR1 and Nrf2/HO-1 Signaling Pathway. *Antioxidants*, **13**, Article 528. <https://doi.org/10.3390/antiox13050528>
- [10] Komlósi, Z.I., van de Veen, W., Kovács, N., Szűcs, G., Sokolowska, M., O'Mahony, L., *et al.* (2022) Cellular and Molecular Mechanisms of Allergic Asthma. *Molecular Aspects of Medicine*, **85**, Article 100995. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2021.100995>
- [11] Pfaar, O., Bousquet, J., Durham, S.R., Kleine-Tebbe, J., Larché, M., Roberts, G., *et al.* (2022) One Hundred and Ten Years of Allergen Immunotherapy: A Journey from Empiric Observation to Evidence. *Allergy*, **77**, 454-468.

- <https://doi.org/10.1111/all.15023>
- [12] 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.
- [13] Santamaria, F., Baraldi, E., Cavalieri, L., Cutrera, R., La Grutta, S., Piacentini, G., *et al.* (2026) An Expert Opinion on the Management of Pediatric Patients with Wheezing and Mild Asthma: Translating 2025 GINA Strategy Report into Clinical Practice in Italy. *Italian Journal of Pediatrics*, **52**, Article No. 34. <https://doi.org/10.1186/s13052-026-02206-9>
- [14] 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 中华儿科杂志编辑委员会, 中国医药教育协会儿科专业委员会, 等. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2025)[J]. 中华儿科杂志, 2025, 63(4): 324-337.
- [15] Juniper, E.F., Gruffydd-Jones, K., Ward, S. and Svensson, K. (2010) Asthma Control Questionnaire in Children: Validation, Measurement Properties, Interpretation. *European Respiratory Journal*, **36**, 1410-1416. <https://doi.org/10.1183/09031936.00117509>
- [16] 李惠娟, 许淑娟, 杨洋, 等. 支气管哮喘急性发作期患儿血清 CRP 水平及与 C-ACT 评分、肺功能相关性[J]. 临床误诊误治, 2023, 36(6): 53-56.
- [17] Palathumpattu, B., Pieper-Fürst, U., Acikel, C., Sahin, H., Allekotte, S., Singh, J., *et al.* (2022) Correlation of the Combined Symptom and Medication Score with Quality of Life, Symptom Severity and Symptom Control in Allergic Rhinoconjunctivitis. *Clinical and Translational Allergy*, **12**, e12191. <https://doi.org/10.1002/ct2.12191>
- [18] Dai, H., Zheng, R., Wang, L., Wan, J., Tong, Y., Zhao, W., *et al.* (2022) ICS/LABA Combined with Subcutaneous Immunotherapy Modulates the Th17/Treg Imbalance in Asthmatic Children. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 779072. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.779072>
- [19] Su, Q., Ren, N., Feng, M., Zeng, X., Dong, Y., Xian, M., *et al.* (2023) Specific Immunoglobulin G4 Correlates with Th2 Cytokine Reduction in Patients with Allergic Asthma Treated by Dermatophagoides Pteronyssinus Subcutaneous Immunotherapy. *World Allergy Organization Journal*, **16**, Article 100715. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2022.100715>
- [20] Zhang, H., Xian, M., Shi, X., Luo, T., Su, Q., Li, J., *et al.* (2022) Blocking Function of Allergen-Specific Immunoglobulin G, F(ab')₂, and Fab Antibodies Prepared from Patients Undergoing Dermatophagoides Pteronyssinus Immunotherapy. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, **128**, 689-696. <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2022.03.031>
- [21] Peng, Y., Zhang, T., Liu, X., Ogulur, I., Sun, Q., Ruckert, B., *et al.* (2025) Characterization of Human Group 9 Innate Lymphoid Cells in Response to Allergen Immunotherapy in Patients with Allergic Rhinitis. *Allergy*, Online ahead of Print. <https://doi.org/10.1111/all.70202>
- [22] Nakagome, K. and Nagata, M. (2021) Allergen Immunotherapy in Asthma. *Pathogens*, **10**, Article 1406. <https://doi.org/10.3390/pathogens10111406>
- [23] Wipperman, M.F., Gayvert, K.M., Atanasio, A., Wang, C.Q., Corren, J., Covarrubias, A., *et al.* (2024) Differential Modulation of Allergic Rhinitis Nasal Transcriptome by Dupilumab and Allergy Immunotherapy. *Allergy*, **79**, 894-907. <https://doi.org/10.1111/all.16001>
- [24] Corren, J., Saini, S.S., Gagnon, R., Moss, M.H., Sussman, G., Jacobs, J., *et al.* (2021) Short-Term Subcutaneous Allergy Immunotherapy and Dupilumab Are Well Tolerated in Allergic Rhinitis: A Randomized Trial. *Journal of Asthma and Allergy*, **14**, 1045-1063. <https://doi.org/10.2147/jaa.s318892>
- [25] Pola, I., Ashton, N.J., Antônio de Bastiani, M., *et al.* (2025) Exploring Inflammation-Related Protein Expression and Its Relationship with TSPO PET in Alzheimer's Disease. *Alzheimer's & Dementia*, **21**, e70171.
- [26] Saez, A., Herrero-Fernandez, B., Gomez-Bris, R., Somovilla-Crespo, B., Rius, C. and Gonzalez-Granado, J.M. (2020) Lamin A/C and the Immune System: One Intermediate Filament, Many Faces. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 6109. <https://doi.org/10.3390/ijms21176109>
- [27] Yao, C., Wang, H., Sun, L., Ren, K., Dong, J., Wang, H., *et al.* (2022) The Biological Effects of Compound Microwave Exposure with 2.8 GHz and 9.3 GHz on Immune System: Transcriptomic and Proteomic Analysis. *Cells*, **11**, Article 3849. <https://doi.org/10.3390/cells11233849>
- [28] Kamal, M.A., Franchetti, Y., Lai, C., Xu, C., Wang, C.Q., Radin, A.R., *et al.* (2022) Pharmacokinetics and Concentration-Response of Dupilumab in Patients with Seasonal Allergic Rhinitis. *The Journal of Clinical Pharmacology*, **62**, 689-695. <https://doi.org/10.1002/jcph.2004>
- [29] Corren, J., Larson, D., Altman, M.C., Segnitz, R.M., Avila, P.C., Greenberger, P.A., *et al.* (2023) Effects of Combination Treatment with Tezepelumab and Allergen Immunotherapy on Nasal Responses to Allergen: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **151**, 192-201. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.08.029>