

生物制剂在儿童难治性哮喘中的应用研究进展

秦凤媛, 舒 畅*

重庆医科大学附属儿童医院呼吸科/儿童发育疾病研究教育部重点实验室/国家儿童健康与疾病临床医学研究中心/儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地/儿科学重庆市重点实验室, 重庆

收稿日期: 2022年5月13日; 录用日期: 2022年6月1日; 发布日期: 2022年6月15日

摘 要

哮喘是一种常见的多种炎症性细胞参与的慢性气道炎症性疾病, 发病率呈逐年增高的趋势。生物制剂是一种单克隆抗体, 通过靶向结合炎症中的特定细胞因子及其受体, 减轻哮喘炎症反应。难治性哮喘患儿经常性全身性使用类固醇激素副作用大, 给家庭和社会带来沉重负担。研究表明, 生物制剂可作为儿童难治性哮喘辅助治疗药物, 能够改善患儿肺功能, 提高患儿生活质量。本文就生物制剂在儿童难治性哮喘中应用最新临床研究作一综述。

关键词

难治性哮喘, 生物制剂, 儿童

Research Progress on the Application of Biological Agents in Children with Refractory Asthma

Fengyuan Qin, Chang Shu*

Children's Hospital of Chongqing Medical University/Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders/National Clinical Research Center for Child Health and Disorders/China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders/Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing

Received: May 13th, 2022; accepted: Jun. 1st, 2022; published: Jun. 15th, 2022

Abstract

Asthma is a common chronic airway inflammatory disease involving a variety of inflammatory

*通讯作者。

cells. The incidence is increasing year by year. A biologic is a monoclonal antibody that reduces the asthmatic inflammatory response by targeting specific cytokines and their receptors in inflammation. Frequent systemic use of steroids in children with refractory asthma has serious side effects and brings a heavy burden to the family and society. Studies have shown that biological agents can be used as adjuvant drugs for the treatment of children with refractory asthma, which can improve the lung function of children and the quality of life of children. This article reviews the latest clinical research on the application of biological agents in children with refractory asthma.

Keywords

Refractory Asthma, Biologics, Children

Copyright © 2022 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

哮喘是一种常见的多种炎症性细胞参与的慢性气道炎症,病理生理学机制复杂,在儿童中发病率高。在全球人口中,10%~12%的6~7岁以下儿童以及14%的7~14岁青少年患有哮喘[1]。我国主要城市0~14岁儿童哮喘患病率流行病学调查显示,1990年、2001年、2010年哮喘总体患病率分别为0.96%、1.66%和2.38%,总体患病率呈显著上升趋势[2]。2020年全球哮喘防治倡议(Global Initiative for Asthma,GINA)调查显示重症或难治性哮喘约占哮喘患者总数的3%~10% [3],儿童难治性哮喘约占哮喘儿童的5%。哮喘的经济负担主要出现在这些严重哮喘患者中,难治性哮喘的医疗负担是轻症哮喘的6倍[4]。另有研究表明儿童难治性哮喘与成年期加重的可能性以及死亡及慢性阻塞性肺病的风险增加有关[5],严重影响儿童身心健康发展。目前研究表明,生物制剂治疗可改善难治性哮喘,本文就生物制剂在儿童难治性哮喘中应用最新临床研究作一综述。

2. 难治性哮喘的定义

目前难治性哮喘定义仍存在争议,1999年欧洲呼吸学会(European Respiratory Society,ERS)首先提出了难治性哮喘(difficult/therapy-resistant asthma)这一概念,定义为有效的高剂量吸入糖皮质激素治疗仍未得到控制的患者。由于学龄前儿童哮喘缺乏特征性,故难治性哮喘诊断主要是针对5岁以上儿童[6]。2000年美国胸科学会(American Thoracic Society,ATS)根据药物需求、哮喘症状、哮喘发作频率和气流受限程度综合评估来定义难治性哮喘(refractory asthma)。若患者存在该会议在难治性哮喘两项主要特征中一项和七项次要特征中两项及以上,诊断难治性哮喘。提出难治性哮喘包含“重症哮喘(severe asthma)”“皮质激素依赖/抵抗”“控制效果不佳”“不可逆性哮喘”等以上一种或多种情况重叠[7]。2010年世界卫生组织(WHO)将难治性哮喘分以下三种情况:1) 未经治疗的重症哮喘(只有通过最高水平治疗才能得到控制);2) 难以治疗的重症哮喘(经过最高水平治疗仍未得到控制);3) 难治性重症哮喘(真正难治患者和皮质类固醇激素抵抗) [8]。2020年GINA和我国支气管哮喘规范化诊疗建议,难治性哮喘指接受GINA方案4到5阶(即中等剂量或高剂量的吸入性糖皮质激素与第二种控制药物联用或需要加用口服糖皮质激素维持治疗)治疗3~6个月评估:1) 仍未得到控制的哮喘;2) 需要维持以上治疗使哮喘良好控制或进行降阶治疗病情再次加重。确诊难治性哮喘无误后,除外以下因素可诊断重症哮喘:1) 用药方案合理性、用药依从

性、正确使用吸入器; 2) 是否存在环境和触发因素, 如致敏原接触、被动吸烟、使用阿司匹林等特殊药物; 3) 除外影响治疗效果的共患病, 如肥胖、胃食管反流、慢性鼻窦炎伴鼻息肉; 4) 导致哮喘加重的心理因素。难治性哮喘定义范围更广, 包括重症哮喘, 是哮喘患者中真正难治的部分[3] [9]。重症哮喘是“治疗-评估-再治疗-再评估”连续监测的过程, 区别于重度哮喘, 重度哮喘是描述患儿急性发作期的严重程度。

3. 难治性哮喘的治疗进展

难治性哮喘治疗包括药物治疗和非药物治疗。药物治疗包括缓解药物、控制药物、生物制剂、阿奇霉素; 非药物治疗主要是支气管热成形术。其中阿奇霉素被证明在治疗成人非嗜酸性粒细胞性哮喘有效, 可以抑制气道重塑, 改善重症哮喘患者生活质量[10]。支气管热成形术又称支气管镜下射频消融术, 2010年获得美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准, 2014年我国正式批准可用于 ≥ 18 岁重症哮喘患者。研究证明支气管热成形术可以通过减少平滑肌数量和基底膜下胶原纤维沉积, 改善严重嗜酸性粒细胞哮喘症状和肺功能[11]。但以上两项治疗尚未用于儿童。

目前, 高剂量吸入性糖皮质激素(Inhaled Corticosteroid, ICS)联合长效 β_2 受体激动剂(Long acting β_2 -agonists, LABA)仍是治疗儿童难治性哮喘最主要方案。对高剂量 ICS/LABA 治疗效果欠佳, 并且过敏原检测阳性或嗜酸性标志物升高或需要使用口服糖皮质激素维持治疗的难治性哮喘患者, GINA2020 推荐可用生物制剂作为附加治疗[3]。根据哮喘不同炎症类型, 难治性哮喘包含严重嗜酸性粒细胞性哮喘(高 T2 型)和非嗜酸性粒细胞性哮喘(低 T2 型)治疗, 高 T2 型哮喘根据可检测的细胞因子水平, 有白细胞介素 4 (Interleukin-4, IL-4)、白细胞介素 5 (Interleukin-5, IL-5)、白细胞介素 13 (Interleukin-13, IL-13)及其受体靶向结合药物。研究表明多数难治性哮喘为低 T2 型哮喘, 其原因尚不清楚, 表现出较低的 Th2 细胞性反应, 缺乏可靠的生物标志物。低 T2 型哮喘中 Th17 细胞偏高, 产生 IL-17 刺激中性粒细胞活化聚集, 针对 IL-17A 受体抗 Brodalumab (布罗达鲁单抗), 主要用于成人。目前, 可用于儿童难治性哮喘生物制剂主要有 Omalizumab (奥马珠单抗)、Mepolizumab (美泊利珠)、Benralizumab (贝那利珠)、Dupilumab (杜普利尤单抗)。

4. 药物治疗

4.1. 缓解药物和控制药物

难治性哮喘缓解治疗药物包括速效吸入 β_2 受体激动剂(Short-Acting β_2 -Agonist, SABA)、吸入抗胆碱能药物(Short-Acting Muscarine Anticholinergic, SAMA)、短效口服 β_2 受体激动剂、静脉使用糖皮质激素、茶碱类、硫酸镁等能快速缓解症状; 控制药物包括吸入和全身使用糖皮质激素、白三烯调节剂、长效 β_2 受体激动剂等, 主要通过抗炎作用控制哮喘[6]。速效 β_2 受体激动剂是儿童哮喘最主要缓解药物, 通过作用于气道平滑肌上的 β_2 受体扩张支气管, 迅速缓解症状。一项来自德国的回顾性研究表明中重度哮喘患者更有可能过度使用短效 β_2 受体激动剂[12], 过度使用会导致 β_2 受体下调和对 SABA 药物反应降低, 增加恶化及死亡风险[13], 同时过度使用 SABA 会带来更大医疗卫生成本, 且随哮喘严重程度而增加。最主要控制药物糖皮质激素, 具有抗炎作用, 能有效减轻平滑肌的收缩作用。哮喘大鼠模型发现糖皮质激素还可以通过调控 Bcl-2、Bax 和 Caspase-3 的表达促进气道平滑肌其凋亡, 抑制平滑肌厚度增加, 改善气管重塑[14]。目前难治性哮喘患者口服糖皮质激素使用时程尚未达成共识, GINA2020 建议哮喘急性恶化患者应短期使用口服糖皮质激素: 1) 加大控制药物剂量治疗 2~3 天症状无缓解; 2) 肺功能的呼气峰流量(Peak Expiratory Flow, PEF)、第一秒用力呼气容积(Forced Expiratory Volume in one second, FEV1)快速恶化; 3) 既往有突发性恶化病史患者。半胱氨酰白三烯受体拮抗剂哮喘控制一线备用药物[9], 与其他

抗炎药物联用可抑制气道重塑。应延风等[15]研究表明白三烯受体拮抗剂可降低儿童难治性哮喘气道高反应性,改善肺功能,减少发作次数。以上药物在轻中度哮喘患者中效果良好,部分难治性哮喘儿童仍控制欠佳。巴西一项为期3年的重症哮喘儿童肺功能随访研究,65名6~18岁难治性哮喘儿童分两组,分别吸入类固醇激素800 μg/天和>800 μg/天,类固醇激素>800 μg/天组中FEV1无变化,但支气管扩张剂给药后的用力肺活量(Forced Vital Capacity, FVC)、FEV1反应显著降低。同时吸入剂量>800 μg/天组中观察到PEF 25%~75% (Z分数)下降,表明存在不可逆的小气道损伤[16]。目前已有部分研究显示生物制剂可改善难治性哮喘儿童肺功能,因此对长期规范化治疗哮喘控制仍欠佳者,可考虑进一步加用生物制剂。

4.2. 生物制剂

4.2.1. 抗IgE抗体

2003年和2005年美国食品药品监督管理局(FDA)和欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)先后批准奥马珠单抗用于≥12岁中重度持续性过敏性鼻炎哮喘,2009年和2016年先后批准可用于≥6岁中重度过敏性鼻炎哮喘患者。奥马珠单抗是一种人源化重组免疫球蛋白G1 (ImmunoglobulinG1, IgG1)单克隆抗体,是最早用于治疗儿童哮喘的生物制剂,2017年8月中国食品药品监督管理局国内首个批准用于12岁以上,有不可控中度至重度持续性过敏性鼻炎哮喘且至少一种吸入性过敏原致敏或血清免疫球蛋白E (ImmunoglobulinE, IgE)水平升高,使用吸入糖皮质激素对症状控制不足哮喘患儿。其机制是通过高亲和力结合IgE抗体,阻断IgE抗体与嗜酸性粒细胞上IgE抗体受体结合,抑制其与肥大细胞、嗜碱性粒细胞上高亲和力受体FcεRI结合后的活化与脱颗粒,通过减少过敏级联反应并影响整个炎症过程炎症细胞的激活和促炎因子释放的减少。此外,通过与B细胞表面上的低亲和力受体CD23结合,影响其抗原呈递作用,从而调节B细胞和T细胞之间的相互作用并诱导IgE受体下调和快速减少游离IgE水平,从而阻断炎症反应的Th2放大[17]。奥马珠单抗还可以调节气道重塑过程,从而有效改善症状的控制和延缓哮喘的进展[18]。

国外,美国和加拿大一项多中心研究,850名12~75岁高剂量ICS/LABA治疗控制欠佳的重症哮喘患者随机分2组,安慰剂对照,治疗48周,发现奥马珠单抗组哮喘发作率较安慰剂组相对降低了25%,改善平均生活质量评分,减少每日沙丁胺醇用量[19]。波兰一项回顾性研究显示,奥马珠单抗治疗儿童未控制过敏性鼻炎哮喘,可显著减少口服皮质类固醇和白三烯受体拮抗剂的使用,改善哮喘控制,减少患有严重未控制过敏性鼻炎哮喘的儿童和青少年的恶化[20]。另一项研究显示奥马珠单抗治疗6~18岁严重哮喘儿童随访3年期间,哮喘控制评分(Asthma Control Test, ACT)中位数有所提高(从入学时的15.5增加到入学时的22研究结束),严重的频率减少,随访期间患儿无重症监护病房入院[16]。罗马尼亚奥马珠单抗作为附加治疗12名严重过敏性鼻炎哮喘患者,在治疗的第一年,哮喘症状的控制得到明显改善。治疗一年后重新评估中75%的病例被评为控制,25%的病例被部分控制。在均为控制的患者中观察到严重急性发作的平均发生率有所下降,严重恶化的平均发生率从前一年的每名患者 4.1 ± 2.8 下降到治疗年期间的 1.15 ± 0.78 ($P < 0.0001$)。治疗前后FEV1 (平均FEV1_{治疗前} = 86.74%, FEV1_{治疗后} = 105.03%)和最大呼气流量(平均MEF50_{治疗前} = 76.30%, MEF50_{治疗后} = 102.13%)均改善,嗜酸性粒细胞减少,75%患者减少药物维持剂量,所有患者类固醇激素用量均减少[21]。用药安全性:日本一项关于奥马珠单抗治疗儿童严重过敏性鼻炎哮喘患者104周期间安全性和有效性研究显示,最常见药物不良反应是荨麻疹和发热[22]。另外一项为期24周的研究显示,最常见的药物相关不良反应是鼻咽炎、上呼吸道感染、头痛、注射部位疼痛、红斑、肿胀和荨麻疹。监测中未报告恶性肿瘤、出血倾向、自身免疫性疾病、感染寄生虫和嗜酸性粒细胞综合征等不良事件[23]。

4.2.2. 抗 IL-5/IL-5R 抗体

IL-5 参与嗜酸性粒细胞分化、增殖。美泊利珠是一种靶向 IL-5 的人源化单克隆抗体, FDA 批注可用于 6 岁以上儿童, 2021 年 11 月 19 日在中国获批上市, 适用于治疗 12 岁或以上儿童的嗜酸性粒细胞哮喘。IL-5 是 Th2 细胞释放的一种细胞因子, 与嗜酸性粒细胞上的 IL-5R α 结合, 促进其产生、激活和存活。美泊利珠单抗通过特异性结合游离 IL-5, 阻断其与嗜酸性粒细胞表面 IL-5 受体结合, 抑制嗜酸性粒细胞增殖、存活、分化, 促进程序性死亡, 减轻嗜酸性粒细胞性气道炎症。研究表明美泊利单抗将重度持续性嗜酸性粒细胞性哮喘发作减少约 50%, 肺功能和健康状况也有改善。在依赖口服皮质类固醇的患者中, 与安慰剂相比, 美泊利单抗将口服皮质类固醇治疗的需求减少了 50%。韩国一项多中心、双盲、III 期临床试验, 评估美泊利单抗治疗 ≥ 12 岁重症嗜酸性粒细胞哮喘患者中的疗效和安全性, 观察到美泊利单抗可显著降低哮喘恶化的发生率。与安慰剂相比, 相对低剂量美泊利单抗静脉注射组(75 mg、250 mg 组)相比相对高剂量静脉注射(750 mg)和安慰剂组年恶化率显著降低。75 mg 静脉注射和 100 mg 等效剂量使用皮下注射方法相比, 静脉注射 FEV1 改善更显著, 两种治疗方法嗜酸性粒细胞计数均下降, 肺功能和哮喘症状控制评分均改善[24], 但该研究未对年龄进行分层分析。Tosca MA 等[25]报道了美泊利单抗在两名患有严重嗜酸性粒细胞性非过敏性鼻炎的女童中有效, 治疗后嗜酸性粒细胞减少、减少哮喘发作并改善了肺功能。美泊利单抗最常见副作用是头痛, 注射部位的反应和背痛也很常见。同时美泊利珠单抗和其他抗 IL-5 药物使用前需常规排除寄生虫感染[26]。

贝那利珠单抗是一种人源化白细胞介素-5 受体 α (Interleukin-5 receptor subunit alpha, IL-5R α)单克隆抗体, 作为 12 岁以上哮喘患者附加疗法。与靶向因子受体结合, 阻止信号转导激活; 介导细胞毒性, 促进细胞凋亡因子释放介导细胞凋亡等诱导嗜酸性粒细胞直接、快速和几乎完全消耗。一项多中心、III 期临床试验研究, 其中 1306 名患者被随机分 3 组, 贝那利珠单抗 30 mg、每 4 周/次皮下给药治疗, 30 mg、每 8 周/次治疗和安慰剂治疗。研究发现每 4 周/次贝那利珠单抗治疗方案的年加重率显著降低, 血液嗜酸性粒细胞 300 个细胞/ μL 或更高的严重、不受控制的哮喘患者通常耐受良好。同时显著改善了支气管扩张剂前 FEV1, 每 8 周/次皮下注射总哮喘症状评分改善更明显[27]。Nair P 等[28]对比接受不同剂量贝那利珠单抗皮下注射和安慰剂相比在减少重症哮喘患者糖皮质激素用量方面研究显示, 30 mg 每 4 周/次和每 8 周/次与安慰剂组对比均可显著减少口服糖皮质激素用量每 8 周/次皮下注射每年恶化率较安慰剂降低更明显。贝那利珠单抗最常见的不良反应是鼻咽炎、支气管炎和流感、过敏性鼻炎和细菌性肺炎[29]。

4.2.3. 抗 IL-4R α /IL-13

IL-4 和 IL-13 与组织迁移、平滑肌收缩、基底膜增厚、重塑、粘液产生和 B 细胞类别转换有关。杜普利尤单抗是一种全人源抗白细胞介素 4 受体 α (IL-4R α)单克隆抗体, 2021 年 10 月 21 日美国批准用于 12 岁以上严重哮喘患者。通过阻断 IL-4、IL-13 传导, 下调 B 淋巴细胞产生类别转换为 IgE, 减少炎症细胞聚集, 改善哮喘患者 FEV1。一项随机、双盲试验, 1902 名 12 岁以上严重未控制哮喘的患者随机分配 4 组, 分别接受杜普利尤单抗 200 mg、300 mg 皮下注射(2 周/次)和等剂量匹配安慰剂组治疗 52 周。与接受安慰剂的患者相比, 接受杜普利尤单抗的患者严重哮喘发作的发生率显著降低。根据基线嗜酸性粒细胞不同进行分组对比(≥ 300 个/ mm^3 、150~300 个/ mm^3 、 ≤ 150 个/ mm^3), 在嗜酸性粒细胞基线较高的 2 组(≥ 300 个/ mm^3 、150~300 个/ mm^3)中, 加用杜普利尤单抗治疗后嗜酸性粒细胞较匹配安慰剂组明显降低, 同时在嗜酸性粒细胞更高组(≥ 300 个/ mm^3)中使用支气管扩张剂前 FEV1 改善更明显。患者 FeNO 值较高组(≥ 50 ppb)中使用杜普利尤单抗患者获益更大(≥ 25 ppb、25~50 ppb、 ≥ 50 ppb)。哮喘控制评分、生活质量评估及早晚哮喘症状评分、因恶化导致急诊或住院均优于安慰剂组[30]。另一项研究, 杜普利尤单抗治疗糖皮质激素依赖型严重哮喘 III 期临床试验研究发现, 与安慰剂组相比, 加用杜普利尤单抗后可显著降低

口服糖皮质激素剂量,降低严重恶化率,增加了 FEV1,在嗜酸性粒细胞计数和 FeNO 高的严重哮喘患者中更明显[31]。目前杜普利尤单抗治疗儿童难治性哮喘方面研究有限,以上两项研究均未进行年龄分层分析,但研究显示杜普利尤单抗治疗儿童严重特应性皮炎耐受性良好且有效,未来还需进一步研究其在儿童难治性哮喘治疗中的临床研究。安全性上,Rabe KF 等对杜普利尤单抗安全性评估,常规治疗方案上加用杜普利尤单抗持续治疗 24 周最常见的不良事件是病毒性上呼吸道感染、支气管炎、鼻窦炎、流感、一过性嗜酸性粒细胞增多和局部注射反应[31]。

4.2.4. 抗胸腺基质淋巴细胞生成素抗体

胸腺基质淋巴细胞生成素是气道上皮细胞分泌的一种炎性介质,可激活树突状细胞(Dendritic Cells, DC)诱导原始淋巴细胞向 Th17 细胞分化,Th17 细胞直接或间接分泌趋化因子使气道中性粒细胞募集。同时 IL-17 细胞因子还可上调糖皮质激素受体 β (Glucocorticoid Receptor- β , GR β),使 GR β /GR α 失调,导致糖皮质激素抵抗。Tezepelumab 是一种抗胸腺基质淋巴细胞生成素抗体,可阻断胸腺基质淋巴细胞生成素,于 2021 年 12 月 17 日首次获得批准可作为美国 12 岁以上严重哮喘患者附加维持治疗,它是唯一被批准用于没有表型(例如嗜酸性粒细胞或过敏)或生物标志物限制的严重哮喘的生物制剂。一项 Tezepelumab 治疗严重未控制哮喘多中心、III 期临床研究,患者年龄 12 至 80 岁,随机分组,与安慰剂组相比 Tezepelumab 治疗组,结果显示 Tezepelumab 组的哮喘发作年率更低,在血液嗜酸性粒细胞计数高和嗜酸性粒细胞计数低的哮喘患者中,Tezepelumab 的年化率较安慰剂组均有明显改善,同时肺功能、哮喘控制、健康相关的生活质量更好[32]。Ando K 等研究表明 Tezepelumab 其疗效与 2 型炎症状态无关,对非 2 型和 2 型支气管哮喘均显示有一定疗效[33]。

5. 展望

已有的研究结果均显示生物制剂(Omalizumab, Mepolizumab, Benralizumab, Dupilumab, Tezepelumab)可以显著改善难治性哮喘患者肺功能,改善哮喘控制和生活质量,减少口服糖皮质激素,降低难治性哮喘恶化率。但这些免疫制剂长期免疫调节机制尚不完全清楚,安全性和有效性还待进一步研究。同时目前生物制剂在儿童难治性哮喘临床应用中仍然存在着种种不足和问题,临床研究数据尚有限,未来还需更多探索,逐步满足难治性哮喘儿童的医疗需求和提高患者生活质量。

基金项目

儿童过敏原检测与脱敏治疗的推广应用,重庆市科学技术委员会社会民生面上项目(cstc2017shmsA130032);肺康复技术在儿童支气管哮喘中的应用前瞻性队列研究,重庆市科卫联合医学科研项目(2019MSXM00)。

参考文献

- [1] Mallol, J., Crane, J., von Mutius, E., *et al.* (2013) The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: A Global Synthesis. *Allergologia et Immunopathologia (Madr)*, **41**, 73-85. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2012.03.001>
- [2] 刘传合,洪建国,尚云晓,等.中国 16 城市儿童哮喘患病率 20 年对比研究[J].中国实用儿科杂志,2015,30(8):596-600.
- [3] Global Initiative for Asthma (2020) Global Strategy for Asthma Management and Prevention. https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report_20_06_04-1-wms.pdf
- [4] Cloutier, M.M., Dixon, A.E., Krishnan, J.A., *et al.* (2020) Managing Asthma in Adolescents and Adults: 2020 Asthma Guideline Update from the National Asthma Education and Prevention Program. *JAMA*, **324**, 2301-2317. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.21974>

- [5] Denlinger, L.C., Phillips, B.R., Ramratnam, S., *et al.* (2017) Inflammatory and Comorbid Features of Patients with Severe Asthma and Frequent Exacerbations. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **195**, 302-313. <https://doi.org/10.1164/rccm.201602-0419OC>
- [6] Chung, K.F., Godard, P., Adelroth, E., *et al.* (1999) Difficult/Therapy-Resistant Asthma: The Need for an Integrated Approach to Define Clinical Phenotypes, Evaluate Risk Factors, Understand Pathophysiology and Find Novel Therapies. ERS Task Force on Difficult/Therapy-Resistant Asthma. European Respiratory Society. *European Respiratory Journal*, **13**, 1198-1208. <https://doi.org/10.1183/09031936.99.13511989>
- [7] American Thoracic Society (2000) Proceedings of the ATS Workshop on Refractory Asthma: Current Understanding, Recommendations, and Unanswered Questions. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **162**, 2341-2351. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.162.6.ats9-00>
- [8] Bousquet, J., Mantzouranis, E., Cruz, A.A., *et al.* (2010) Uniform Definition of Asthma Severity, Control, and Exacerbations: Document Presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **126**, 926-938. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.07.019>
- [9] 支气管哮喘防治指南(2020年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43(12): 1023-1048.
- [10] Gibson, P.G., Yang, I.A., Upham, J.W., *et al.* (2017) Effect of Azithromycin on Asthma Exacerbations and Quality of Life in Adults with Persistent Uncontrolled Asthma (AMAZES): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *The Lancet*, **390**, 659-668. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31281-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31281-3)
- [11] Chakir, J., Haj-Salem, I., Gras, D., *et al.* (2015) Effects of Bronchial Thermoplasty on Airway Smooth Muscle and Collagen Deposition in Asthma. *Annals of the American Thoracic Society*, **12**, 1612-1618. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201504-208OC>
- [12] Worth, H., Criée, C.P., Vogelmeier, C.F., *et al.* (2021) Prevalence of Overuse of Short-Acting Beta-2 Agonists (SABA) and Associated Factors among Patients with Asthma in Germany. *Respiratory Research*, **22**, Article No. 108. <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01701-3>
- [13] Canonica, G.W., Paggiaro, P., Blasi, F., *et al.* (2021) Manifesto on the Overuse of SABA in the Management of Asthma: New Approaches and New Strategies. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, **15**, 1-6. <https://doi.org/10.1177/17534666211042534>
- [14] 亓玉心, 杨文平, 刘爽, 等. 布地奈德对哮喘大鼠气道平滑肌细胞增殖及凋亡的影响[J]. 解剖学报, 2021, 52(5): 795-802.
- [15] 应延凤, 姚静婵, 胡国华. 孟鲁司特治疗儿童难治性哮喘效果研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2007(25): 3617-3619.
- [16] Versiani Nunes Pinheiro de Queiroz, M., Gonçalves Alvim, C., Cruz, Á.A., *et al.* (2017) Lung Function in Severe Pediatric Asthma: A Longitudinal Study in Children and Adolescents in Brazil. *Clinical and Translational Allergy*, **7**, Article No. 48. <https://doi.org/10.1186/s13601-017-0183-6>
- [17] Engeroff, P. and Vogel, M. (2021) The Role of CD23 in the Regulation of Allergic Responses. *Allergy*, **76**, 1981-1989. <https://doi.org/10.1111/all.14724>
- [18] Palomares, Ó., Sánchez-Ramón, S., Dávila, I., *et al.* (2017) How IgE Axis Contributes to the Continuum of Allergic Asthma and Anti-IgE Therapies. *International Journal of Molecular Sciences*, **18**, 1328. <https://doi.org/10.3390/ijms18061328>
- [19] Hanania, N.A., Alpan, O., Hamilos, D.L., *et al.* (2011) Omalizumab in Severe Allergic Asthma Inadequately Controlled with Standard Therapy: A Randomized Trial. *Annals of Internal Medicine*, **154**, 573-582. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-154-9-201105030-00002>
- [20] Sztafińska, A., Gwardys, M., Podlecka, D., *et al.* (2021) Effectiveness of Omalizumab in Children and Adolescents with Uncontrolled Allergic Asthma: A Case Series from Poland. *Postępy Dermatologii i Alergologii*, **38**, 427-432. <https://doi.org/10.5114/ada.2021.107929>
- [21] Berghea, E.C., Balgradean, M., Pavelescu, C., *et al.* (2021) Clinical Experience with Anti-IgE Monoclonal Antibody (Omalizumab) in Pediatric Severe Allergic Asthma—A Romanian Perspective. *Children (Basel)*, **8**, 1141. <https://doi.org/10.3390/children8121141>
- [22] Nakamura, N., Kashitani, Y., Yoshisue, H., *et al.* (2021) Real-Life Long-Term Safety and Effectiveness of Omalizumab in Japanese Pediatric Patients with Severe Allergic Asthma: A Post-Marketing Surveillance. *Allergology International*, **70**, 319-326. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2021.01.001>
- [23] Odajima, H., Ebisawa, M., Nagakura, T., *et al.* (2015) Omalizumab in Japanese Children with Severe Allergic Asthma Uncontrolled with Standard Therapy. *Allergology International*, **64**, 364-370. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2015.05.006>
- [24] Kim, M.K., Park, H.S., Park, C.S., *et al.* (2021) Efficacy and Safety of Mepolizumab in Korean Patients with Severe Eosinophilic Asthma from the DREAM and MENSA Studies. *Korean Journal of Internal Medicine*, **36**, 362-370. <https://doi.org/10.3904/kjim.2019.198>

-
- [25] Tosca, M.A., Girosi, D., Sacco, O., *et al.* (2021) Steroid-sparing Effect of Mepolizumab in Children with Severe Eosinophilic Nonallergic Asthma. *Allergologia et Immunopathologia (Madr)*, **49**, 113-116. <https://doi.org/10.15586/aei.v49i5.466>
- [26] Giovannini, M., Mori, F., Barni, S., *et al.* (2019) Omalizumab and Mepolizumab in the Landscape of Biological Therapy for Severe Asthma in Children: How to Choose? *Italian Journal of Pediatrics*, **45**, Article No. 151. <https://doi.org/10.1186/s13052-019-0737-4>
- [27] FitzGerald, J.M., Bleecker, E.R., Nair, P., *et al.* (2016) Benralizumab, an Anti-Interleukin-5 Receptor α Monoclonal Antibody, as Add-On Treatment for Patients with Severe, Uncontrolled, Eosinophilic Asthma (CALIMA): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Trial. *The Lancet*, **388**, 2128-2141. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31322-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31322-8)
- [28] Nair, P., Wenzel, S., Rabe, K.F., *et al.* (2017) Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *New England Journal of Medicine*, **376**, 2448-2458. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703501>
- [29] Ohta, K., Adachi, M., Tohda, Y., *et al.* (2018) Efficacy and Safety of Benralizumab in Japanese Patients with Severe, Uncontrolled Eosinophilic Asthma. *Allergology International*, **67**, 266-272. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2017.10.004>
- [30] Castro, M., Corren, J., Pavord, I.D., *et al.* (2018) Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *New England Journal of Medicine*, **378**, 2486-2496. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804092>
- [31] Rabe, K.F., Nair, P., Brusselle, G., *et al.* (2018) Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *New England Journal of Medicine*, **378**, 2475-2485. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804093>
- [32] Menzies-Gow, A., Corren, J., Bourdin, A., *et al.* (2021) Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. *New England Journal of Medicine*, **384**, 1800-1809. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034975>
- [33] Ando, K., Fukuda, Y., Tanaka, A. and Sagara, H. (2022) Comparative Efficacy and Safety of Tezepelumab and Other Biologics in Patients with Inadequately Controlled Asthma According to Thresholds of Type 2 Inflammatory Biomarkers: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Cells*, **11**, 819. <https://doi.org/10.3390/cells11050819>