

# 支气管哮喘治疗药物的研究进展

宫裕娜<sup>1</sup>, 冯传杰<sup>2</sup>

<sup>1</sup>延安大学附属医院, 陕西 延安

<sup>2</sup>延安大学附属医院急诊内科, 陕西 延安

收稿日期: 2022年3月26日; 录用日期: 2022年4月21日; 发布日期: 2022年4月28日

## 摘要

支气管哮喘是全球常见的慢性呼吸道疾病。随着对哮喘有关生理、病理等机制的深入研究, 用于治疗该疾病的药物不断被研发出来。现本文对治疗支气管哮喘药物进行概述, 从药物种类、作用机制及治疗中出现的不良反应进行总结。

## 关键词

支气管哮喘, 药物治疗, 不良反应

# Research Progress on Drugs for the Treatment of Bronchial Asthma

Yuna Gong<sup>1</sup>, Chuanjie Feng<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

<sup>2</sup>Emergency Internal Medicine, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Mar. 26<sup>th</sup>, 2022; accepted: Apr. 21<sup>st</sup>, 2022; published: Apr. 28<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

Bronchial asthma is a common chronic respiratory disease worldwide. With the in-depth research on the physiological and pathological mechanisms related to asthma, a variety of different drugs have been developed for the treatment of asthma. This article now provides an overview of the drugs used in the treatment of bronchial asthma, summarizes the types of drugs, their mechanisms of action, and their adverse effects in treatment.

## Keywords

Bronchial Asthma, Drug Treatment, Adverse Effects

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. 前言

支气管哮喘(哮喘)是一种由多基因-环境因素相互作用引起的复杂异质性呼吸道疾病,易在各种刺激因素作用下诱发或进一步加重。哮喘全世界发病率高,分布范围广,且受环境恶化的影响发病率呈上涨趋势。目前,不同种类的药物针对哮喘相关发病机制的不同环节进行干预,以达到治疗目的。

## 2. 糖皮质激素

### 2.1. 吸入性糖皮质激素(Inhaled Glucocorticoids, ICS)

ICS 是临床上最常用、最有效的抗炎平喘药物,具有较高脂溶性,易于支气管细胞内糖皮质激素受体(GR)结合,进而调节相关炎症基因的转录,可以有效抑制并减少气道炎症反应[1]。同时 ICS 可以通过非基因组效应迅速收缩血管,减少组织的高血流量,短时间内快速达到抗炎作用[2]。ICS 吸入给药方式可以使其在气管内形成较高的药物浓度,使其滞留时间延长、抗炎作用可以得到充分地发挥。临床研究表明 ICS 可以有效预防和减少哮喘加重,有效控制哮喘症状和改善肺功能[3],但常可因吸入方法不正确或雾化结束后未及时漱口导致药物在口腔及咽喉部过多残留,长期或大剂量使用可引起声音嘶哑、真菌感染等不良反应[4]。目前临床上常见的 ICS 制剂有:布地奈德、丙酸倍氯米松、丙酸氟替卡松。

### 2.2. 口服或静脉糖皮质激素

该类药物主要用于 ICS 治疗无效的哮喘患者。口服用药治疗优于静脉给药治疗,但两者均属于全身性给药范畴,较吸入给药会出现更多的不良反应,如痤疮、体重增加、脂肪重新分布、糖尿病、肾上腺皮质抑制、骨质疏松症等,且研究表明并发症的发生随治疗剂量和治疗疗程的增加而呈线性增加[3]。泼尼松龙、甲泼尼龙、琥珀酸氢化可的松等药物是临床上常用的药物。

## 3. $\beta_2$ -受体激动剂

此类药物属于支气管扩张剂,它作用于气道平滑肌上  $\beta_2$ -受体,激活腺苷酸环化酶,使细胞内 CAMP 水平升高,降低  $Ca^{2+}$ 浓度,达到松弛平滑肌、减轻气道阻塞的作用;同时还可以与肥大细胞膜表面的  $\beta_2$ 受体结合,抑制相关介质释放,起到抗炎作用[5]。根据药物作用持续时间临床上常分为 LABA 和 SABA 两类。

### 3.1. 长效 $\beta_2$ -受体激动剂(LABA)

LABA 是临床上常用的哮喘控制性药物,其作用维持时间较长,多在 10 小时以上。它的主要作用是舒张支气管平滑肌,同时也具有一定的抗炎作用,其抗炎作用较 SABA 强大,主要通过稳定肥大细胞膜产生膜保护作用,抑制炎症介质的释放[5]。有研究发现单独应用 LABA 治疗,会加重哮喘患者病情,使死亡率升高[6],因此不推荐单独应用 LABA 制剂,常常与糖皮质激素联合应用。此外,研究发现 LABA 可以通过激活丝氨酸-苏氨酸蛋白磷酸酶 2A (PP2A)增加糖皮质激素的敏感性和抗炎作用[7],二者联合用药可以表现出较强的抗炎和解痉效果。LABA 常见的不良反应有心悸、肌肉震颤、头痛等。其代表药有沙美特罗、福莫特罗等。

### 3.2. 短效 $\beta_2$ -受体激动剂(SABA)

SABA 属于解痉平喘药物, 起效快, 作用时间较短, 一般可持续 4~6 小时。SABA 需要按需使用, 因为有研究表明 SABA 可引起异常的支气管收缩、加重气道炎症反应, 长期应用或滥用会导致支气管  $\beta$  受体脱敏, 造成对 SABA 药物的反应性和敏感性下降, 疗效变差, 需要使用更大剂量的 SABA, 反复恶性循环易加重哮喘病情恶化, 增加哮喘相关死亡风险[8]。SABA 类药物常见不良反应有震颤、心悸、恶心等, 代表药物为沙丁胺醇、特布他林等。

## 4. 胆碱能受体阻断药

此类药物作用于气道平滑肌上的 M 受体, 不仅可以抑制迷走神经元乙酰胆碱(Ach)与之结合, 降低迷走神经张力, 起到舒张气道、减少腺体分泌的作用; 同时, 还可抑制成纤维细胞及 MC 等释放的非神经源性 Ach 发挥作用, 抑制平滑肌的收缩并且减少局部炎症, 延缓气道重塑[9] [10]。根据药物作用时间将胆碱能受体阻断药分为 LAMA 和 SAMA 两类。

### 4.1. 长效毒蕈碱拮抗剂(LAMA)

2021 年 GINA 建议, 对于年龄 $\geq$ 18 岁的 5 级哮喘患者, 在应用中/高剂量 ICS-LABA 后症状不能很好控制时应选择增加 LAMA 类药物[4]。其代表药物有噻托溴铵和格隆铵等, 其中噻托溴铵是第一个被 FDA 批准用于哮喘治疗的 LAMA 类药物。多个临床研究表明 ICS + LABA + LAMA (噻托溴铵)三联方案可提供温和且持续的支气管扩张作用, 可以延长哮喘恶化的时间且发生不良反应的情况更少[11] [12], 口干是其常见的不良反应。格隆铵属于季铵类抗胆碱能药物, 可以抑制气道平滑肌的收缩, 减少炎性细胞的浸润和气道炎症因子的表达[13]。Papi 等人研究表明格隆铵可以显著减少哮喘季节性(特别是冬季)恶化, 减轻急性加重并改善肺功能[14]。其常见的不良反应是口干、消化道反应及尿路感染等[15]。

### 4.2. 短效毒蕈碱拮抗剂(SAMA)

SAMA 属于解痉平喘类药物, 研究发现联合应用 SAMA 与  $\beta_2$ -受体激动剂, 可以明显增加气道扩张效应, 改善通气, 减少哮喘患者急性发作期的住院风险[16]。异丙托溴铵是 SAMA 药物的代表, 虽然是短效制剂, 但起效时间较 SABA 慢, 大约需 15 分钟左右, 作用可维持 4~6 小时。口干、恶心、头痛是 SAMA 类药物常见的不良反应[17]。

## 5. 茶碱类(Theophylline)

茶碱属于磷酸二酯酶(PDE)抑制剂, 通过抑制 PDE 增加胞内 CAMP 水平, 松弛支气管平滑肌[18]。同时茶碱类药物可以通过激活组蛋白去乙酰化酶(HDAC), 发挥抑制炎症基因的转录表达的作用, 逆转机体对糖皮质激素的耐药性, 增强其抗炎作用[19]。根据药物作用时间长短分短效茶碱类和缓释茶碱类。

### 5.1. 缓释茶碱类

该类属于缓释制剂, 口服给药(不可压碎或咀嚼), 其血药浓度平稳, 作用维持时间长。在夜间可以抑制中性粒细胞的渗出[20], 有效改善患者夜间症状。2020 年《中国支气管哮喘防治指南》指出: 可以在使用 ICS 或 ICS + LABA 控制效果不佳时加用缓释茶碱制剂[21]。代表药物有茶碱缓释片、氨茶碱缓释片等, 其常见不良反应有恶心、呕吐、头痛、心悸等。

### 5.2. 短效茶碱类

该类药物包括口服制剂和静脉制剂, 其起效时间快, 可用于哮喘急性发作的治疗。给药时应注意药

物剂量和给药速度,有研究显示不良反应发生情况与血药浓度有直接关系[18],过快速度给药也会引起心律失常、呼吸心跳停止等严重不良反应。常用药物包括:氨茶碱、多索茶碱等。小剂量短效茶碱药物常见的不良反应是恶心、呕吐、头痛、心动过速等。

## 6. 白三烯受体拮抗剂(LTRA)

LTRA 属于哮喘控制性药物,它通过作用于半胱氨酸白三烯(CysLT)受体,选择性与之结合,阻断其激活,抑制炎症反应,同时可抑制白三烯产生的持续且有力的收缩支气管的作用,缓解气道阻塞[22]。常用的白三烯受体拮抗剂有孟鲁司特和扎鲁司特等,轻度头痛、胃肠道反应、鼻炎、咽炎等是其常见的不良反应。

## 7. 靶向药物治疗

生物靶向治疗的目标是炎症调节因子,靶向药物可以针对不同的表型和发病机制,特异性地抑制哮喘相关的途径,使哮喘治疗朝着个性化的治疗方向发展。2021年GINA建议在经济条件允许的情况下,考虑为已使用大剂量的ICS-LABA药物但病情仍有恶化或症状不能很好控制的哮喘患者,以及过敏或嗜酸性粒细胞升高或需要长期口服糖皮质激素的患者使用生物靶向制剂作为附加治疗[4]。但因靶向药物临床应用时间不长,且其中部分药物在我国还未批准上市,可提供的临床证据有限,药物的有效性和长期安全性还要需进一步观察。目前生物靶向药物主要有抗IgE抗体、抗IL-5抗体、抗IL-4抗体及抗TSLP抗体等制剂。

### 7.1. 奥马珠单抗(Omalizumab)

是第一个批准可用于治疗中重度过敏性哮喘的生物制剂,属于抗IgE的单克隆抗体。它通过与肥大细胞、嗜碱性粒细胞上的FcεR1受体竞争性结合游离的IgE,抑制促炎介质的释放,以降低过敏反应,同时可以下调肥大细胞上IgE受体的表达,进一步达到抗炎作用[23][24][25]。多个临床研究显示奥马珠单抗可降低哮喘急性发病率和恶化率,有效控制症状并改善生活质量[26][27][28][29]。现我国已批准奥马珠单抗用于年龄≥6岁、症状控制不佳的中重度持续性哮喘的患者,每2~4周皮下注射一次[30]。临床研究显示奥马珠单抗具有良好的安全性与耐受性[31],但需注意它可能会引起过敏反应,应在注射后进行相应的临床观察[23]。

### 7.2. 美泊利珠单抗(Mepolizumab)

该药是第一个抗IL-5的单克隆抗体,已被美国FDA批准用于重度嗜酸性粒细胞哮喘患者的附加治疗[4]。它选择性与IL-5结合,减少该炎症因子与其受体的α链作用,降低嗜酸性粒细胞水平,抑制炎症反应[32][33]。2021年GINA建议对于年龄≥12岁的患者,100mg,皮下注射,每4周一次;对于6~11岁的儿童,40mg,皮下注射,每4周一次[4]。临床试验表明美泊利珠单抗可减少哮喘病情恶化、改善肺功能[33][34][35],降低哮喘急性加重率[36],提高生活质量[37],并可以减少OCS服用[29]。其最常见的不良反应是头痛、呼吸道感染、支气管炎[38]。

### 7.3. 瑞利珠单抗(Reslizumab)

它是第二个抗IL-5的单克隆抗体,通过干扰IL-5相关作用途径,有效抑制嗜酸性粒细胞介导的气道炎症反应。2021年GINA建议对于年龄≥18岁的重度嗜酸性哮喘患者可以选择瑞利珠单抗作为哮喘的附加维持治疗,3mg/kg,静脉滴注,4周一次[4]。多个临床随机、双盲、对照试验研究发现瑞利珠单抗可以降低哮喘急性发作率和恶化率,改善肺功能[39][40][41][42]。在临床试验中最常见的不良反应是鼻咽

炎和上呼吸道感染, 与对照组比较无明显差异[40] [43], 显示其有良好的安全性。

#### 7.4. 贝那利珠单抗(Benralizumab)

该药是作用于 IL-5 受体  $\alpha$  亚基的另一种单克隆抗体, 它可阻止 IL-5 与 IL-5 受体结合抑制嗜酸性粒细胞的激活, 并通过与 NK 细胞膜上的 Fc $\gamma$  RIIIa 受体结合, 激活 NK 细胞介导嗜酸性粒细胞凋亡, 进一步减轻气道炎症反应[44]。2021 年 GINA 建议对于年龄 $\geq$ 12 岁重度嗜酸性哮喘患者可以选择贝那利珠单抗进行治疗, 皮下注射, 30 mg/次, 1 周/次, 共 3 次, 之后 8 周/次[4]。多个临床试验表明贝那利珠单抗可减少哮喘急性发病率, 减缓哮喘病情恶化, 改善肺功能, 减少口服糖皮质激素的日剂量, 提高生活质量[45] [46] [47]。但因其作用机制可引起嗜酸性粒细胞耗竭, 可能会导致免疫功能异常造成严重不良反应, 其长期安全性需要长时间进一步研究观察。在目前临床试验中常见的不良事件是鼻咽炎和哮喘恶化、过敏反应、血管性水肿和荨麻疹[48]。

#### 7.5. 杜普鲁单抗(Dupilumab)

它是一种针对 IL-4 受体  $\alpha$  亚单位的单克隆抗体, 它已被美国 FDA 批准用于 2 型哮喘的附加治疗。其主要作用机制是与 IL-4 受体结合, 阻断 IL-4 和 IL-13 与 IL-4 受体  $\alpha$  亚单位作用来抑制其信号传导, 减轻炎症反应[49]。对于年龄 $\geq$ 12 岁患者, GINA 建议 200 mg 或 300 mg, 皮下注射, 每 2 周一次[4]。多项临床试验表明杜普鲁单抗可降低哮喘恶化程度, 减少急性加重, 改善肺功能, 减少口服糖皮质激素剂量[50] [51] [52]。其不良反应有血嗜酸性粒细胞增多症[50]。

#### 7.6. 替西普鲁单抗(Tezepelumab)

该药是针对胸腺基质淋巴生成素(TSLP)的单克隆抗体, 2021 年美国首次批准替西普鲁单抗可以作为年龄 $\geq$ 12 岁的严重哮喘患者的附加维持治疗, 也是目前唯一被批准用于严重哮喘但没有表型或生物标志物限制的生物制剂[53]。它可降低哮喘发作频率[54], 减少急性加重, 有效控制哮喘症状并改善肺功能, 提高生活质量[55] [56], 目前多中心、随机对照试验研究未发现不良事件的发生情况与安慰剂组有明显差异[57], 但由于替西普鲁单抗应用在临床的时间比较短, 需要大量临床研究进一步确定其长期安全性。

### 8. 阿奇霉素

它属于大环内酯类药物, 2021 年 GINA 建议对于成人重度哮喘患者可以选择阿奇霉素作为附加治疗, 250~500 mg, 口服, 一周 3 次, 持续服用 26~48 周[4]。Gibson PG, Yang IA 等研究发现用阿奇霉素作为附加治疗可减少哮喘发作, 改善生活质量, 其常见的不良反应腹泻[58]。

总之, 上述药物通过不同的作用机制用于支气管哮喘的治疗。此外, 针对哮喘还有非药物治疗, 如健康饮食、体育锻炼、控制体重、戒烟、避免相关暴露(烟草烟雾、污染、致敏的过敏原)、心理精神治疗以及支气管热成形术等方法。

### 9. 研究展望

目前虽然无法根治哮喘疾病, 但经健康的生活方式、合理的应用药物, 可以有效控制大部分临床症状, 减慢疾病进展。随着医学研究的进步, 现更多针对难治性哮喘的生物制剂正在研发中, 以期新的靶向药物可以达到更好的疗效。

### 参考文献

[1] 卞如濂. 吸入型糖皮质激素的药理学特性[J]. 中国实用儿科杂志, 2000(7): 440-441.

- [2] Kearns, N., Majjers, I., Harper, J., *et al.* (2020) Inhaled Corticosteroids in Acute Asthma: A Systemic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, **8**, 605-617.E6. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.08.051>
- [3] Ora, J., Calzetta, L., Matera, M.G., *et al.* (2020) Advances with Glucocorticoids in the Treatment of Asthma: State of the Art. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, **21**, 2305-2316. <https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1807514>
- [4] Global Initiative for Asthma (2021) Global Strategy for Asthma Management and Prevention. <https://www.ginasthma.org/>
- [5] 陈萍, 赵海涛.  $\beta_2$ 受体激动剂在支气管哮喘治疗中的合理应用[J]. 中华哮喘杂志(电子版), 2008, 2(3): 220-223.
- [6] Nelson, H.S., Weiss S.T., Bleecker E.R., *et al.* (2006) The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: A Comparison of Usual Pharmacotherapy for Asthma or Usual Pharmacotherapy Plus Salmeterol. *Chest*, **129**, 15-26. <https://doi.org/10.1378/chest.129.1.15>
- [7] Kobayashi, Y., Mercado, N., Miller-Larsson, A., *et al.* (2012) Increased Corticosteroid Sensitivity by a Long Acting  $\beta_2$  Agonist Formoterol via  $\beta_2$  Adrenoceptor Independent Protein Phosphatase 2A Activation. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, **25**, 201-207. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2012.02.005>
- [8] Nwaru, B.I., Ekström, M., Hasvold, P., *et al.* (2020) Overuse of Short-Acting  $\beta_2$ -Agonists in Asthma Is Associated with Increased Risk of Exacerbation and Mortality: A Nationwide Cohort Study of the Global SABINA Programme. *European Respiratory Journal*, **55**, Article ID: 1901872. <https://doi.org/10.1183/13993003.01872-2019>
- [9] 黄娟, 陈颖, 龙珍, 等. 抗胆碱能药物——噻托溴铵治疗儿童哮喘疗效观察[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(13): 2005-2008.
- [10] Cazzola, M., Calzetta, L. and Matera, M.G. (2021) Long-Acting Muscarinic Antagonists and Small Airways in Asthma: Which Link? *Allergy*, **76**, 1990-2001. <https://doi.org/10.1111/all.14766>
- [11] Cazzola, M., Ora, J., Rogliani, P., *et al.* (2017) Role of Muscarinic Antagonists in Asthma Therapy. *Expert Review of Respiratory Medicine*, **11**, 239-253. <https://doi.org/10.1080/17476348.2017.1289844>
- [12] Kew, K.M. and Dahri, K. (2016) Long-Acting Muscarinic Antagonists (LAMA) Added to Combination Long-Acting Beta<sub>2</sub>-Agonists and Inhaled Corticosteroids (LABA/ICS) versus LABA/ICS for Adults with Asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **6**, CD011721. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011721.pub2>
- [13] 江波. 格隆溴铵临床前药效学和药代动力学研究[D]: [博士学位论文]. 杭州: 浙江大学, 2018.
- [14] Papi, A., Virchow, J.C., Singh, D., *et al.* (2021) Extrafine Triple Therapy and Asthma Exacerbation Seasonality: TRIMARAN and TRIGGER *post hoc* Analyses. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **148**, 262-265.E2. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.01.007>
- [15] 郭海英, 周新. 新抗胆碱能药物格隆溴铵[J]. 上海医药, 2013(15): 10-12.
- [16] Kirkland, S.W., Vandenberghe, C., Voaklander, B., *et al.* (2017) Combined Inhaled Beta-Agonist and Anticholinergic Agents for Emergency Management in Adults with Asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **1**, CD001284. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001284.pub2>
- [17] 朱珍丽. 抗胆碱能药物在儿童哮喘治疗中的研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2020, 47(8): 561-564.
- [18] Barnes, P.J. (2013) Theophylline. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **188**, 901-906. <https://doi.org/10.1164/rccm.201302-0388PP>
- [19] 叶伶, 金美玲. 茶碱类药物的研究进展及其临床应用[J]. 世界临床药物, 2009, 30(1): 23-26.
- [20] 贺金莲. 茶碱类药治疗哮喘作用评价[J]. 中国医院用药评价与分析, 2008, 8(3): 176-177.
- [21] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 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.
- [22] 刘锋, 钟丽球. 孟鲁司特钠药理作用及临床应用研究[J]. 临床合理用药杂志, 2017, 10(12): 83-84.
- [23] McGregor, M.C., Krings, J.G., Nair, P., *et al.* (2019) Role of Biologics in Asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **199**, 433-445. <https://doi.org/10.1164/rccm.201810-1944CI>
- [24] Manka, L.A. and Wechsler, M.E. (2018) Selecting the Right Biologic for Your Patients with Severe Asthma. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, **121**, 406-413. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.07.033>
- [25] McCracken, J.L., Tripple, J.W. and Calhoun, W.J. (2016) Biologic Therapy in the Management of Asthma. *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology*, **16**, 375-382. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000284>
- [26] Hanania, N.A., *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>
- [27] Niven, R.M., Saralaya, D., Chaudhuri, R., *et al.* (2016) Impact of Omalizumab on Treatment of Severe Allergic Asth-

- ma in UK Clinical Practice: A UK Multicentre Observational Study (the APEX II Study). *BMJ Open*, **6**, e11857. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-011857>
- [28] Pelaia, C., Calabrese, C., Barbuto, S., *et al.* (2019) Omalizumab Lowers Asthma Exacerbations, Oral Corticosteroid Intake and Blood Eosinophils: Results of a 5-YEAR Single-Centre Observational Study. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, **54**, 25-30. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2018.11.002>
- [29] Agache, I., Beltran, J., Akdis, C., *et al.* (2020) Efficacy and Safety of Treatment with Biologicals (Benralizumab, Dupilumab, Mepolizumab, Omalizumab and Reslizumab) for Severe Eosinophilic Asthma. A Systematic Review for the EAACI Guidelines—Recommendations on the Use of Biologicals in Severe Asthma. *Allergy*, **75**, 1023-1042. <https://doi.org/10.1111/all.14221>
- [30] 李靖. 奥马珠单抗治疗过敏性哮喘的中国专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(3): 179-185.
- [31] Di Bona, D., Fiorino, I., Taurino, M., *et al.* (2017) Long-Term Real-Life Safety of Omalizumab in Patients with Severe Uncontrolled Asthma: A Nine-Year Study. *Respiratory Medicine*, **130**, 55-60. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.07.013>
- [32] Hillas, G., Fouka, E. and Papaioannou, A.I. (2020) Antibodies Targeting the Interleukin-5 Signaling Pathway Used as Add-On Therapy for Patients with Severe Eosinophilic Asthma: A Review of the Mechanism of Action, Efficacy, and Safety of the Subcutaneously Administered Agents, Mepolizumab and Benralizumab. *Expert Review of Respiratory Medicine*, **14**, 353-365. <https://doi.org/10.1080/17476348.2020.1718495>
- [33] Khurana, S., Brusselle, G.G., Bel, E.H., *et al.* (2019) Long-Term Safety and Clinical Benefit of Mepolizumab in Patients with the Most Severe Eosinophilic Asthma: The COSMEX Study. *Clinical Therapeutics*, **41**, 2041-2056. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2019.07.007>
- [34] Ortega, H.G., Liu, M.C., Pavord, I.D., *et al.* (2014) Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma. *The New England Journal of Medicine*, **371**, 1198-1207. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1403290>
- [35] Harvey, E.S., Langton, D., Katelaris, C., *et al.* (2020) Mepolizumab Effectiveness and Identification of Super-Responders in Severe Asthma. *The European Respiratory Journal*, **55**, Article ID: 1902420. <https://doi.org/10.1183/13993003.02420-2019>
- [36] Pavord, I.D., Korn, S., Howarth, P., *et al.* (2012) Mepolizumab for Severe Eosinophilic Asthma (DREAM): A Multicentre, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *The Lancet*, **380**, 651-659. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60988-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60988-X)
- [37] Chupp, G.L., Bradford, E.S., Albers, F.C., *et al.* (2017) Efficacy of Mepolizumab Add-On Therapy on Health-Related Quality of Life and Markers of Asthma Control in Severe Eosinophilic Asthma (MUSCA): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicentre, Phase 3b Trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, **5**, 390-400. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30125-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30125-X)
- [38] Khatri, S., Moore, W., Gibson, P.G., *et al.* (2019) Assessment of the Long-Term Safety of Mepolizumab and Durability of Clinical Response in Patients with Severe Eosinophilic Asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **143**, 1742-1751. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.09.033>
- [39] Wechsler, M.E., Hickey, L., Garin, M. *et al.* (2020) Efficacy of Reslizumab Treatment in Exacerbation-Prone Patients with Severe Eosinophilic Asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, **8**, 3434-3442. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.06.009>
- [40] Murphy, K., Jacobs, J., Bjermer, L., *et al.* (2017) Long-Term Safety and Efficacy of Reslizumab in Patients with Eosinophilic Asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, **5**, 1572-1581.E3. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.08.024>
- [41] Castro, M., Zangrilli, J., Wechsler, M.E., *et al.* (2015) Reslizumab for Inadequately Controlled Asthma with Elevated Blood Eosinophil Counts: Results from Two Multicentre, Parallel, Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled, Phase 3 Trials. *The Lancet Respiratory Medicine*, **3**, 355-366. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00042-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00042-9)
- [42] Bjermer, L., Lemiere, C., Maspero, J., *et al.* (2016) Reslizumab for Inadequately Controlled Asthma with Elevated Blood Eosinophil Levels: A Randomized Phase 3 Study. *Chest*, **150**, 789-798. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.03.032>
- [43] Virchow, J.C., Katial, R., Brusselle, G.G., *et al.* (2020) Safety of Reslizumab in Uncontrolled Asthma with Eosinophilia: A Pooled Analysis from 6 Trials. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, **8**, 540-548. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.07.038>
- [44] Pelaia, C., Calabrese, C., Vatrella, A., *et al.* (2018) Benralizumab: From the Basic Mechanism of Action to the Potential Use in the Biological Therapy of Severe Eosinophilic Asthma. *BioMed Research International*, **2018**, Article ID: 4839230. <https://doi.org/10.1155/2018/4839230>
- [45] Harrison, T.W., Chanez, P., Menzella, F., *et al.* (2021) Onset of Effect and Impact on Health-Related Quality of Life, Exacerbation Rate, Lung Function, and Nasal Polyposis Symptoms for Patients with Severe Eosinophilic Asthma

- Treated with Benralizumab (ANDHI): A Randomised, Controlled, Phase 3b Trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, **9**, 260-274.
- [46] Bleecker, E.R., FitzGerald, J.M., Chanez, P., *et al.* (2016) Efficacy and Safety of Benralizumab for Patients with Severe Asthma Uncontrolled with High-Dosage Inhaled Corticosteroids and Long-Acting  $\beta_2$ -Agonists (SIROCCO): A Randomised, Multicentre, Placebo-Controlled Phase 3 Trial. *The Lancet*, **388**, 2115-2127. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31324-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31324-1)
- [47] Nair, P., Wenzel, S., Rabe, K.F., *et al.* (2017) Oral Glucocorticoid—Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *The New England Journal of Medicine*, **376**, 2448-2458. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703501>
- [48] Busse, W.W., Bleecker, E.R., FitzGerald, J.M., *et al.* (2019) Long-Term Safety and Efficacy of Benralizumab in Patients with Severe, Uncontrolled Asthma: 1-Year Results from the BORA Phase 3 Extension Trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, **7**, 46-59.
- [49] 王艳泓, 邱玉英. 支气管哮喘的生物靶向治疗机制、现状及展望[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2019, 12(6): 790-793.
- [50] Castro, M., Corren, J., Pavord, I.D., *et al.* (2018) Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *The New England Journal of Medicine*, **378**, 2486-2496. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804092>
- [51] Rabe, K.F., Nair, P., Brusselle, G., *et al.* (2018) Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *The New England Journal of Medicine*, **378**, 2475-2485. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804093>
- [52] Corren, J., Castro, M., O’Riordan, T., *et al.* (2020) Dupilumab Efficacy in Patients with Uncontrolled, Moderate-to-Severe Allergic Asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, **8**, 516-526.
- [53] Hoy, S.M. (2022) Tezepelumab: First Approval. *Drugs*, **82**, 461-468. <https://doi.org/10.1007/s40265-022-01679-2>
- [54] Corren, J., Parnes, J.R., Wang, L., *et al.* (2017) Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma. *The New England Journal of Medicine*, **377**, 936-946. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1704064>
- [55] Menzies-Gow, A., Corren, J., Bourdin, A., *et al.* (2021) Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. *The New England Journal of Medicine*, **384**, 1800-1809. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034975>
- [56] Corren, J., Ambrose, C.S., Salapa, K., *et al.* (2021) Efficacy of Tezepelumab in Patients with Severe, Uncontrolled Asthma and Perennial Allergy. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, **9**, 4334-4342.E6. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.07.045>
- [57] Diver, S., Khalfaoui, L., Emson, C., *et al.* (2021) Effect of Tezepelumab on Airway Inflammatory Cells, Remodelling, and Hyperresponsiveness in Patients with Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma (CASCADE): A Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled, Phase 2 Trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, **9**, 1299-1312. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00226-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00226-5)
- [58] 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)