

过敏性哮喘治疗方法的研究进展

吾丽凡·吾汗^{1*}, 茹凉^{2#}

¹新疆医科大学儿科学院, 新疆 乌鲁木齐

²新疆医科大学第一附属医院儿科中心, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年6月11日; 录用日期: 2023年7月5日; 发布日期: 2023年7月12日

摘要

支气管哮喘的发病机制是复杂而多面的, 尽管在临床表型上有明显的相似性, 但哮喘患者具有多种潜在的显性疾病过程和途径。本文主要讨论过敏性哮喘作为支气管哮喘最常见的表型, 总结过敏性哮喘目前的治疗进展, 达到未来最佳过敏性哮喘管理所需的靶向治疗方案。

关键词

过敏性哮喘, 传统治疗, 变应原治疗, 生物制剂

Research Progress in the Treatment Methods of Allergic Asthma

Wulifan Wuhan^{1*}, Liang Ru^{2#}

¹College of Pediatrics, Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

²Pediatric Center, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Jun. 11th, 2023; accepted: Jul. 5th, 2023; published: Jul. 12th, 2023

Abstract

The pathogenesis of bronchial asthma is complex and multifaceted. Although there are obvious similarities in clinical phenotypes, patients with asthma have a variety of potential dominant disease processes and pathways. This article mainly discusses allergic asthma as the most common phenotype of bronchial asthma, and summarizes the current progress in the treatment of allergic asthma, so as to achieve the future optimal management of allergic asthma required for targeted therapy.

*第一作者。

#通讯作者。

Keywords

Allergic Asthma, Traditional Treatment, Allergen Therapy, Biological Agents

Copyright © 2023 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

支气管哮喘(简称哮喘)通常以慢性气道炎症为特征,具有呼吸困难、胸闷、喘息和咳嗽等症状。目前全球范围内影响超过 3.5 亿人的健康,而且人数还在增加,据全球哮喘防治倡议委员会公布数据(Global Initiative for Asthma, GINA)预计,到 2025 年,世界上哮喘病人将超过 4 亿人。2010~2011 年,通过随机抽样方式对中国 14 岁以上哮喘患者进行流行病学调查研究,哮喘发病率为 1.24%,并逐渐呈现上涨趋势。2019 年利用全球疾病负担分析中国分省研究结果显示,2019 年儿童青少年哮喘发病率和患病率均上升(变化率为 3.28% (95%UI: -0.66%~7.27%) 和 0.58% (95%UI: -3.33%~4.18%),死亡率下降[1]。尽管大多数哮喘死亡是可以预防的但 2015 年仍有近 40 万人死于哮喘[2]。GINA 报告将哮喘描述为一种异质性疾病,由许多不同的临床表型和分子内型组成的复杂性疾病,最常见的哮喘表型为过敏性哮喘(Allergic Asthma, ASS),在国外 ASS 占 60%~80%不等,在中国 ASS 占三分之二以上[3],占儿童哮喘的 80%,成人哮喘的 50%以上[4] [5]。其病理特征包括气道嗜酸性粒细胞炎症、引起气道炎症、气道上皮黏液分泌增加,进而发生气道重塑。本文我们着重讨论过敏性哮喘的治疗研究进展。

2. 传统药物

哮喘治疗的传统药物主要分为缓解性药物和控制性两大类药物,缓解性药物是指按需使用的药物,通过解除支气管痉挛而缓解哮喘的症状,静脉使用或口服糖皮质激素,短效的茶碱,短效的抗胆碱能药(SAMA)、短效 β_2 受体激动剂(SABA)。另一种控制性药物是指需要长期每天使用的药物,包括吸入性糖皮质激素(ICS)、白三烯调节药物(LTRA)、长效的 β_2 受体激动剂(LABA),长效抗胆碱能药(LAMA)、缓释茶碱、色甘酸钠及其他药物可有助于减少使用全身糖皮质激素剂量的药物。

在过去的 30 年中,ICS 一直是哮喘治疗的主要手段[6],然而,由于它们可以在不改变基础疾病的情况下预防或减轻哮喘症状,不会改变哮喘的潜在病理生理,仅为缓解病情,不能彻底治愈疾病。尽管 ICS 在大多数哮喘患者中具有临床疗效,但尽管有最佳的治疗依从性和适当的雾化器,仍有相当一部分患者(3%~10%)未得到控制[7]。即使使用最高剂量的 ICS 后,这些个体也无法控制自己的症状,并且通常需要加紧口服皮质类固醇(OCS)进行治疗,以避免病情加重危及生命。

3. 变应原治疗

过敏原免疫疗法(Allergen immunotherapy, AIT)是诱导过敏原特异性免疫耐受性,并且是唯一可用的过敏性疾病修饰疗法。哮喘患儿大多数与过敏原触发的 1 型变态反应密切相关,AIT 被认为是一种可供选择的治疗方法。AIT 在过敏性鼻炎(AR)、过敏性哮喘、过敏性鼻炎结膜炎疾病中已经开始应用,这种方法被认为是疾病的改变,因为其效果在停止治疗后仍有效。传统 AIT 治疗方法是通过皮下免疫治疗(SCIT)或舌下免疫治疗(SLIT)途径给药,目前认为 SCLT 比 SLIT 更为有效,SLIT 使用方法简单、安全性更高更容易被 ASS 患者及家属接受,但同时也有弊端,如治疗疗程较长,缺乏疗效评估客观指标等。因此近几

年新的给药方式表皮免疫治疗(EPIT)和淋巴结内免疫治疗(ILIT)在临床上开始应用[8],减少免疫治疗次数及时间。

M. J. Abramson 等发现 75 例接受 AIT 治疗的患者通过比较哮喘症状评分、药物需求、气道高反应性与安慰剂组有显著降低。近年来越来越多的研究证实 AIT 对哮喘的影响,46 例轻度哮喘患者中直接比较使用 SLIT 或布地奈德治疗 3 年,临床症状有所减轻,气道高反应性更少。AIT 治疗目的是为了恢复对非感染性、过敏原的免疫耐受,免疫系统一直从婴儿期调节到老年期,故 AIT 对所有吸入性变应原 IgE 致敏有临床意义的患者都是有益的[9]。目前的研究结果来看,免疫治疗也并不局限与单一过敏原致敏的患者,已有研究显示,对于接受单一过敏原治疗的患者,有预防新过敏原的作用。AIT 在过敏性哮喘中治疗和预防的作用机制仍然需要未来不断的深入研究。

4. 生物制剂

4.1. 抗 IgE 单克隆抗体治疗

奥马珠单抗(Omalizumab)是一种重组人源化 IgE 单抗,是欧盟和美国批准第一个适用于过敏性哮喘治疗的生物靶向制剂,Omalizumab 被批准用于大于 6 岁以上严重过敏性哮喘并伴有 IgE 升高的患者,通过结合并降低游离 IgE,使其与嗜碱性粒细胞、肥大细胞和树突状细胞中高亲和力 IgE 受体表达的降低密切相连。从而使与气道重构相关的炎症标志物(如 IL-4、IL-5 和 IL-13)表达水平下降。

一些研究表明,使用 Omalizumab 可减少病情恶化,也显示了肺功能的改善[10]。有证据表明,停药后 Omalizumab 仍有效,暗示了疾病修饰的潜力。Omalizumab 还被证明可以降低气道壁厚度,以及降低与气道重构相关的蛋白水平。最近的一项研究表明,在阿司匹林加重呼吸道疾病患者中,Omalizumab 导致尿中位白三烯 E4 快速降低,白三烯和其他炎症介质受到抑制,这可能是由于肥大细胞的解除。这些发现表明对阿司匹林的改良反应可能已经实现。综上所述,这些结果表明 Omalizumab 可能具有疾病修饰特性;然而,需要更大规模、更长的随访期的研究来充分调查是否能够维持疾病修饰效应。正在进行的二期研究(PARK; NCT02570984, 预计于 2025 年 11 月完成)正在研究 2 年的奥马珠单抗治疗是否可以防止 2~3 岁的 250 名高危儿童发生儿童哮喘[11]。

4.2. 抗 IL-5 治疗

哮喘的核心病理特征之一是支气管粘膜和气道嗜酸性细胞浸润。嗜酸性粒细胞通过分泌促炎介质导致上皮损伤,从而使血管扩张、平滑肌收缩以及粘液分泌增加,这反过来又与气道高反应性增加、哮喘有关。IL-5 参与了嗜酸性粒细胞的成熟并使嗜酸性粒细胞向肺部的迁移,到达肺部引发炎症并引起机体的气道的高反应性。嗜酸性粒细胞的增殖、成熟、激活,招募和存活的每个关键步骤都是在 IL-5 的控制下,IL-5 受体在嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞上选择性表达。研究表明,在哮喘患者支气管活检样本中可见到 IL-5mRNA 水平升高,并发现其与疾病严重程度相关。因此普遍认为靶向 IL-5 的单克隆抗体可能通过阻断以嗜酸性粒细胞为中心的 2 型炎症反应通路来达到控制哮喘的目的[12]。

因此,IL-5 信号在哮喘中是一个有吸引力的靶点,因此产生了三种单克隆抗体分别为美泊利单抗(Mepolizumab)、瑞丽珠单抗(Reslizumab)和贝纳利单抗(Benralizumab)。Mepolizumab 和 Reslizumab 是最初人源化 IL-5 抗体,都通过结合 IL-5,并干扰 IL-5 与嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞上 IL-5 受体的连接。两者可以通过降低痰液中、下呼吸道粘液及血液中的嗜酸性粒细胞计数。而 Benralizumab 是通过针对 IL-5 受体的人源化单抗,结合 IL-5R α 以抑制其活化途径,并通过抗体依赖性细胞介导的细胞毒性诱导自然杀伤细胞的嗜酸性粒细胞凋亡。研究表明 Benralizumab 也可以减少痰液、血液中的嗜酸性粒细胞计数。

多项研究表明, Mepolizumab 可以减少哮喘急性发作次数和 FeNO 减少,并降低重症嗜酸性粒细胞性

哮喘患儿急性发作的风险。Reslizumab 也有相似结果, 一项针对哮喘控制不良患者的研究结果显示, 与安慰剂组相比, 使用 Reslizumab 能够明显降低哮喘的急性加重率。第 1 秒用力呼气容积(FEV₁)、哮喘控制问卷(ACQ)评分和儿童哮喘生活质量(PAQLQ)评分均有所改善。也有研究显示, 以上三种抗 IL-5 单抗在阻止病情恶化和改善哮喘症状方面均有效, 但 Mepolizumab 在嗜酸性粒细胞计数相似的患者中的疗效更显著。

抗 IL-5 治疗在理论上也可能对嗜酸性粒细胞增多定义更宽松的患者有效, 或根据其血液嗜酸性粒细胞计数定义为“非嗜酸性”的患者有效。但这些患者可能在气道中有孤立的嗜酸性粒细胞升高(即痰嗜酸性粒细胞增多), 或有被 ICS 治疗抑制的嗜酸性细胞增多, 或两者兼而有之[13]。

4.3. 抗 IL-4、抗 IL-13 治疗

IL-4 和 IL-13 作为 Th2 型细胞因子, IL-4 被认为通过招募 CD4⁺Th2 细胞作为 2 型免疫的关键放大器起作用, 而 IL-13 已被证明可驱动哮喘患者的气道嗜酸性粒细胞增多症并增加气道炎症。IL-4 和 IL-13 可激活 Th2 细胞, 诱导骨髓和树突状细胞分化, 激活 B 细胞, 刺激 IgE 类转换, 促进嗜酸性粒细胞募集。

度匹鲁单抗(Dupilumab)是一种全人单抗 IgG4 抗体, 通过结合 IL4 受体的共享 α 亚基来抑制 IL-4 和 IL-13 信号转导。2017 年度 Dupilumab 在美国及欧洲获得批准治疗中度 - 重度哮喘的成人和儿童哮喘。Castro 等人发现, 在哮喘患者中, 接受 Dupilumab 治疗的患者的总 IgE 水平下降比接受安慰剂的患者更明显。一项多中心随机对照试验(RCT)通过纳入 12 岁以上持续哮喘患者 1902 例, 来评估 Dupilumab 对中重度哮喘患者的治疗效果, 结果显示, 与安慰剂组对比, Dupilumab 治疗可以明显改善哮喘患者肺功能, 并且减少哮喘急性发作次数。因此基于 Dupilumab 的有效性及其安全性, 2020 年 EAACI 建议将其作为 12 岁以上中至重度嗜酸性哮喘或 OCS 依赖哮喘患者的附加维持治疗。Dupilumab 抑制 IL-4 通路也被证明可降低持续性中度至重度哮喘患者中 TH2-4 相关炎症标志物的水平, 在停用长效 β -肾上腺素和糖皮质激素治疗后。

4.4. 胸腺基质淋巴细胞生成素(TSLP)治疗

Thymic stromal lymphopoietin (TSLP)主要是一种上皮衍生的报警蛋白, 在 2 型驱动的免疫应答的启动中起上游作用[14], 响应于促炎刺激(如病毒、过敏原和刺激物)而产生, 是通过其对树突状细胞、T 细胞和 B 细胞以及先天免疫细胞的活性来调节 2 型免疫的关键因素。从而引发靶向免疫球蛋白 E (IgE)或 2 型效应细胞因子(IL-5、IL-4 或 IL-13)等炎症因子介导的一系列下游炎症反应, TSLP 可以更广泛, 通过更多样化的途径调节 2 型炎症反应通路[15]。TSLP 通过表达 TSLPR 的树突状细胞促进 Th0 细胞分化成 Th2 细胞[16], Th2 细胞和细胞因子(如白细胞介素 IL-4、IL-13 和 IL-5)在 2 型炎症中起核心作用[17]。TSLP 还通过 IL-1 β , TGF- β 和 IL-6 促进 Th0 细胞分化为 Th17 细胞。TSLP 还通过 IL-1 β , TGF- β 和 IL-6 促进 Th0 细胞分化为 Th17 细胞。Th17 细胞作用于气道上皮细胞, 诱导中性粒细胞性气道炎症, 并在非 2 型支气管哮喘的发病机制中发挥核心作用[15] [18]。TSLP 深深参与 2 型和非 2 型支气管哮喘的发病机制。

Tezepelumab 是一种人免疫球蛋白 G2 (IgG2)单克隆抗体, 靶向胸腺基质淋巴生成素, 可阻止其与异源二聚体 TSKP 受体相互作用, 并影响 2 型与非 2 型炎症通路。研究表明, Tezepelumab 可以明显降低哮喘的急性发作率, II、III 期临床研究证实, Tezepelumab 不仅可以降低血和痰液内嗜酸性粒细胞, 还可以降低 FeNO, 改善肺功能和远期预后[19]。此外, TSLP 还作用于 2 型炎症通路以外的免疫细胞或非免疫细胞, 驱动非嗜酸性炎症和气道重塑[19]。未限制入组患者为 2 型哮喘患者的临床研究也得出了 Tezepelumab 对哮喘的治疗作用[20], 表明 Tezepelumab 可能对非 2 型哮喘也有作用, 但目前仍需更多临

床研究验证。2021年12月, Tezepelumab 被 FDA 批准用于治疗严重哮喘, 并且是唯一一种被批准用于严重哮喘的生物制剂[21]。

5. 总结与展望

以往的研究揭示了诸多过敏性哮喘的机制, 显著降低了过敏性哮喘的患者死亡率, 我们目前对过敏性哮喘发病机制的深入了解, 使得一系列新的、有针对性的治疗方案得以开发, 在未来的研究当中将会有更多过敏性哮喘发病机制被探明, 过敏性哮喘的治疗将伴随疾病发生机制研究的深入得到更多改善。

参考文献

- [1] 伊娜, 刘婷婷, 周宇畅, 等. 1990-2019年中国儿童青少年哮喘疾病负担分析[J]. 中华流行病学杂志, 2023, 44(2): 235-242.
- [2] (2017) Global, Regional, and National Deaths, Prevalence, Disability-Adjusted Life Years, and Years Lived with Disability for Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asthma, 1990-2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet. Respiratory Medicine*, **5**, 691-706.
- [3] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 奥马珠单抗治疗过敏性哮喘的中国专家共识(2021版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2022, 45(4): 341-354.
- [4] Walter, C.G. (2022) Corrigendum to “Manifesto on Small Airway Involvement and Management in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: An Interasma (Global Asthma Association—GAA) and World Allergy Organization (WAO) Document Endorsed by Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (Aria) and Global Allergy and Asthma European Network (ga2len)” [World Allergy Organ (2016) 9-37]. *The World Allergy Organization Journal*, **15**, Article ID: 100596. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2021.100596>
- [5] Akar-Ghibril, N., Casale, T., Custovic, A., et al. (2020) Allergic Endotypes and Phenotypes of Asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology. In Practice*, **8**, 429-440. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.11.008>
- [6] Singh, D., Garcia, G., Manechotesuwan, K., et al. (2022) New versus Old: The Impact of Changing Patterns of Inhaled Corticosteroid Prescribing and Dosing Regimens in Asthma Management. *Advances in Therapy*, **39**, 1895-1914. <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02092-7>
- [7] Hekking, P.W., Wener, R.R., Amelink, M., et al. (2015) The Prevalence of Severe Refractory Asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **135**, 896-902. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.08.042>
- [8] 张萍萍, 杨丽芬, 梁英, 等. 儿童变应原免疫治疗的临床应用进展[J]. 新医学, 2022, 53(2): 87-92.
- [9] Abramson, M.J., Puy, R.M. and Weiner, J.M. (2010) Injection Allergen Immunotherapy for Asthma. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, No. 8, Cd001186. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001186.pub2>
- [10] Hanania, N.A., Fortis, S., Haselkorn, T., et al. (2022) Omalizumab in Asthma with Fixed Airway Obstruction: Post Hoc Analysis of Extra. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology. In Practice*, **10**, 222-228. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.08.006>
- [11] Phipatanakul, W., Mauger, D.T., Guilbert, T.W., et al. (2021) Preventing Asthma in High Risk Kids (Park) with Omalizumab: Design, Rationale, Methods, Lessons Learned and Adaptation. *Contemporary Clinical Trials*, **100**, Article ID: 106228.
- [12] Hammad, H. and Lambrecht, B.N. (2021) The Basic Immunology of Asthma. *Cell*, **184**, 2521-2522. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.04.019>
- [13] Farne, H.A., Wilson, A., Milan, S., et al. (2022) Anti-IL-5 Therapies for Asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **7**, CD010834. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010834.pub4>
- [14] Kabata, H., Flamar, A.L., Mahlaköiv, T., et al. (2020) Targeted Deletion of the TSLP Receptor Reveals Cellular Mechanisms That Promote Type 2 Airway Inflammation. *Mucosal Immunology*, **13**, 626-636. <https://doi.org/10.1038/s41385-020-0266-x>
- [15] Gauvreau, G.M., Sehmi, R., Ambrose, C.S., et al. (2020) Thymic Stromal Lymphopoietin: Its Role and Potential as a Therapeutic Target in Asthma. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, **24**, 777-792. <https://doi.org/10.1080/14728222.2020.1783242>
- [16] Paplinska-Goryca, M., Misiukiewicz-Stepien, P., Proboszcz, M., et al. (2020) The Expressions of TSLP, IL-33, and IL-17a in Monocyte Derived Dendritic Cells from Asthma and COPD Patients Are Related to Epithelial-Macrophage Interactions. *Cells*, **9**, Article No. 1944. <https://doi.org/10.3390/cells9091944>
- [17] Chiu, C.J. and Huang, M.T. (2021) Asthma in the Precision Medicine Era: Biologics and Probiotics. *International*

-
- Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 4528. <https://doi.org/10.3390/ijms22094528>
- [18] Pelaia, C., Pelaia, G., Longhini, F., *et al.* (2021) Monoclonal Antibodies Targeting Alarmins: A New Perspective for Biological Therapies of Severe Asthma. *Biomedicines*, **9**, Article No. 1108. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9091108>
- [19] Corren, J., Chen, S., Callan, L., *et al.* (2020) The Effect of Tezepelumab on Hospitalizations and Emergency Department Visits in Patients with Severe Asthma. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, **125**, 211-214. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.05.020>
- [20] Menzies-Gow, A., Colice, G., Griffiths, J.M., *et al.* (2020) Navigator: A Phase 3 Multicentre, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. *Respiratory Research*, **21**, Article No. 266. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01526-6>
- [21] Hoy, S.M. (2022) Tezepelumab: First Approval. *Drugs*, **82**, 461-468. <https://doi.org/10.1007/s40265-022-01679-2>