

· 中青年学者论坛 ·



商 艳 医学博士, 海军军医大学(第二军医大学)第一附属医院全科医学科主任, 教授、主任医师, 博士生导师, 美国约翰霍普金斯大学博士后。兼任中国医学救援协会全科医学分会副会长、上海市中西医结合全科分会副主任委员、上海医师协会变态反应分会及全科分会委员、上海基层呼吸联盟委员。主要从事全科医学及呼吸系统疾病临床、科研和教学工作, 先后主持国家自然科学基金青年科学基金及面上项目、上海市自然科学基金、上海市浦江人才计划、教育部回国基金等各类项目 20 项。作为第一作者或通信作者发表论文 80 余篇, 其中在 SCI 收录期刊发表论文 38 篇。获实用新型专利授权 5 项。

主编、副主编专著 3 部, 参编专著 10 余部。作为负责人或主要参与者获军队医疗成果奖二、三等奖, 军队科技进步奖三等奖, 上海市科技进步奖二等奖, 教育部科技进步奖一等奖, 军队科技进步奖一等奖等奖项。入选 2019 年上海市优秀青年呼吸医师, 2021 年上海市青年呼吸医师首届“明日之星”及上海市医学会优秀青年委员, 2021 年上海市优秀住培教师, 2023 年上海市优秀教学团队队长, 2024 年上海市优秀基地主任。

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230345

重度哮喘诊治新进展

倪灏然¹, 樊 剑², 朱星星³, 商 艳^{1,2*}

1. 海军军医大学(第二军医大学)第一附属医院呼吸与危重症医学科, 上海 200433

2. 海军军医大学(第二军医大学)第一附属医院全科医学科, 上海 200433

3. 海宁市人民医院呼吸与危重症医学科, 海宁 314400

【摘要】 重度哮喘在总体哮喘人群中占比为 5%~10%, 导致患者生活质量显著下降、医疗支出明显增加。尽管目前对重度哮喘患者给予高剂量吸入性糖皮质激素联合长效 β_2 受体激动剂或口服糖皮质激素治疗, 但仍有部分患者难以控制症状, 且长期大量使用激素会带来许多不良反应。近年来针对重度哮喘的诊断和治疗手段不断进步, 为临床应用提供了很多新选择。本文就重度哮喘的病情评估、生物制剂治疗、经支气管镜介入治疗等方面的研究进展进行综述。

【关键词】 重度哮喘; 呼吸系统疾病; 分子靶向治疗; 肺部成像技术; 支气管热成型术

【引用本文】 倪灏然, 樊剑, 朱星星, 等. 重度哮喘诊治新进展[J]. 海军军医大学学报, 2024, 45(11): 1327-1335.

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230345.

Diagnosis and treatment of severe asthma: an update

NI Haoran¹, FAN Jian², ZHU Xingxing³, SHANG Yan^{1,2*}

1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

2. Department of General Practice, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

3. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Haining People's Hospital, Haining 314400, Zhejiang, China

【收稿日期】 2023-06-20

【接受日期】 2024-09-30

【基金项目】 国家自然科学基金(82170033), 海军军医大学(第二军医大学)第一附属医院破浪创新人才计划, 上海市“社区医学与健康管理科研课题研究”专项基金(2023SQ01), 上海市虹口区卫生健康委员会医学科科研课题(虹卫 2302-43), 浙江省基础公益研究计划项目(LQ22H010001). Supported by National Natural Science Foundation of China (82170033), Chang-Feng Talent Fund of The First Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Special Fund for “Research on Community Medicine and Health Management” in Shanghai (2023SQ01), Medical Research Project of Health Commission of Shanghai Hongkou District (HW2302-43), and Basic Public Welfare Research Project of Zhejiang Province (LQ22H010001).

【作者简介】 倪灏然, 硕士生. E-mail: 13616572005@163.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-31161319, E-mail: shangyan751200@163.com

[Abstract] Severe asthma accounts for 5%-10% of the overall asthma population, resulting in a substantial decline in patients' quality of life and a significant financial burden. Despite there are some treatment options, such as combining high-dose inhaled corticosteroids with long-acting β_2 agonists or oral corticosteroids, some patients continue to struggle with symptom control; in addition, prolonged steroid use can lead to various adverse effects. Recent years have witnessed continuous advancements in the diagnosis and treatment approaches for severe asthma, offering clinicians numerous novel alternatives. This article reviews their research progress encompassing disease assessment, medication therapy, and bronchoscopic interventions.

[Key words] severe asthma; respiratory diseases; molecular targeted therapy; pulmonary imaging techniques; bronchial thermoplasty

[Citation] NI H, FAN J, ZHU X, et al. Diagnosis and treatment of severe asthma: an update[J]. Acad J Naval Med Univ, 2024, 45(11): 1327-1335. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230345.

重度哮喘是哮喘患者致残、致死的主要原因,疾病恶化的风险极高,对家庭和社会造成了沉重的经济负担。根据全球疾病负担研究(Global Burden of Disease Study, GBD)统计结果,目前全球哮喘患者达3.58亿人,其中重度哮喘患者占5%~10%^[1]。国内流行病学调查结果显示,我国14岁以上青少年和成人哮喘患病率为1.24%,其中重度哮喘占7.1%^[2]。虽然重度哮喘在总体哮喘人群中占比不高,但这部分患者病情复杂,症状波动大,用药级别高。有调查显示,重度哮喘急性加重风险较轻度哮喘高出5倍,医疗支出占全体哮喘患者医疗支出的60%以上^[2]。本文聚焦于近年来重度哮喘诊断和评估方式的发展,以及生物靶向治疗和支气管介入治疗的新进展,对利用生物标志物判断重度哮喘内型和靶向治疗的现状及未来发展趋势进行综述。

1 重度哮喘的定义

过去很长时间国内外学术界对重度哮喘的定义并不统一,曾出现许多描述重度哮喘病情的术语,如severe asthma、refractory asthma、difficult to control asthma等,国内则使用重症哮喘、重度哮喘、难治性哮喘、重症难治性哮喘等名词^[2]。

根据2024年全球哮喘防治倡议(Global Initiative for Asthma, GINA)的定义^[3],重度哮喘是指在妥善管理哮喘的影响因素,并使用大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 agonist, LABA)优化治疗后仍无法控制症状,或在减少药物剂量时病情恶化的哮喘。在2017年版《重度哮喘诊断与处理中国专家共识》的基础上,结合国内外最新研究进展,我国学者在2024年版《重度哮喘诊断与处理

中国专家共识》中将重度哮喘定义为在排除患者依从性及药物吸入技术因素外,规律联合吸入高剂量ICS和LABA治疗3个月或以上,并在充分管理影响哮喘控制各种因素后,不能达到控制,或上述治疗降级后失去控制的哮喘^[2]。与2017年版的专家共识相比,目前国内对重度哮喘的定义不再依赖于哮喘治疗阶梯图,只需根据ICS治疗强度与治疗反应评估就可做出重度哮喘的诊断,在临床实践中更加简便易行。

2 重度哮喘的诊断

当哮喘患者接受与病情相应的药物治疗仍无法获得症状控制时,临床医师首先应明确其哮喘诊断,这一点十分重要。因为有12%~50%的患者起初被认为是重度哮喘,但最终诊断并非哮喘^[3]。医师在排除类似哮喘的疾病,确保诊断无误后,接下来需要评估患者是否具备以下1个或多个未控制哮喘的特征:(1)患者症状控制差,哮喘控制问卷(asthma control questionnaire, ACQ)评分>1.5分,哮喘控制测试(asthma control test, ACT)评分<20分,或符合GINA定义的未控制;(2)患者急性发作频繁,前一年使用2次或以上全身性激素(每次连续使用时间>3d);(3)患者曾有严重急性发作,前一年出现住院、进入ICU或需要机械通气次数 ≥ 1 次;(4)尽管给予充分的支气管舒张剂治疗,患者仍存在持续气流受限状况[第一秒用力呼气量(forced expiratory volume in first second, FEV₁)<80%预计值,FEV₁/用力肺活量<正常值下限]^[4,5];(5)大剂量ICS或全身性激素(或其他生物制剂)可以维持症状控制,一旦减量哮喘即加重^[6]。之后应评估患者的治疗依从性和吸入技术,询问患者

是否按医嘱使用治疗药物,并检查其使用吸入装置的正确性。最后确定患者哮喘相关共患疾病是否得到有效诊治,常见的共患疾病包括慢性阻塞性肺疾病、支气管扩张症、阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征、胃食管反流病、鼻窦炎、鼻息肉等,吸烟、肥胖、过度使用短效 β_2 受体激动剂(short-acting β_2 agonist, SABA)等危险/触发因素是否得到纠正也是诊断重度哮喘的重要内容。在治疗患者共患疾病,纠正危险/触发因素后,若哮喘症状依然无法控制或治疗降级后失去控制则可诊断为重度哮喘。

3 重度哮喘评估的进展

3.1 生物标志物的评估 2型炎症生物标志物是目前临床中应用最广的标志物。根据GINA 2024,重度哮喘出现下列任一情况即属于2型炎症:(1)血嗜酸性粒细胞(eosinophil, EOS) $\geq 150/\mu\text{L}$; (2)痰EOS $\geq 2\%$; (3)呼出气一氧化氮(fractional exhaled nitric oxide, FeNO) $\geq 20 \times 10^{-9}$; (4)哮喘由过敏原引起^[3]。大多数重度哮喘患者存在2型炎症标志物升高的情况,并且这种升高存在异质性^[7]。目前可通过2型炎症标志物初步确定患者的表型/内型,并作为患者选择生物制剂的重要参考,因此评估2型炎症生物标志物对于指导重度哮喘的治疗意义重大。生物标志物可能在预测哮喘严重程度中也发挥作用。Zhu等^[8]比较了患有重度和非重度哮喘的非洲裔美国儿童鼻上皮细胞DNA甲基化水平,发现存在显著差异。Zounemat Kermani等^[9]发现重度哮喘患者痰液中的肿瘤坏死因子受体(tumor necrosis factor receptor, TNFR) 1、TNFR2水平增加提示更差的肺功能与哮喘控制水平,并且频繁发作的重度哮喘患者血清和痰液中TNFR2水平均升高。

生物标志物在2型哮喘领域已得到广泛应用,但仍有大量工作需要开展。目前还没有能够指导生物制剂靶向应用的特定标志物。常用的标志物如血EOS或FeNO,并没有提升判断2型哮喘内型的能力,对于非2型哮喘生物标志物的探索尚存在较多空白。因此,未来需要进一步拓展对哮喘生物标志物的认识,使重度哮喘的治疗更为精准和个体化。

3.2 肺部成像技术的评估 肺部成像技术如CT、MRI等可以对肺功能进行区域性量化评估,了解包括通气、灌注和气体交换等肺生理参数的分布。这是

传统肺功能测定无法完成的,因为后者只能测量总体的肺功能,而无法观察具体某个区域的分布状况,但这对于哮喘炎症和气道重塑异质性分布的检测非常重要。

有研究报道哮喘患者支气管壁峰值衰减程度与肺功能存在相关性,即通过CT测定支气管壁的特定参数来帮助医师评估哮喘严重程度^[10]。哮喘患者的CT总气道计数(CT total airway count, TAC)也与病情严重程度有关,研究发现重度哮喘患者的TAC显著降低,并且与气道壁厚度和通气缺陷相关^[11]。Huang等^[12]使用CT扫描量化哮喘患者气道内黏液栓的大小并确定其位置,发现近端气道中持续存在的黏液栓是造成患者持续气流受限的重要原因。Benlala等^[13]利用MRI超短回波序列技术准确测量了支气管壁的厚度和直径。该方法提供了一种无辐射手段,用于区分重度哮喘与非重度哮喘。肺通气-灌注单光子发射计算机断层扫描是一种可以同时测量肺部通气和灌注情况的成像技术,McDonald等^[14]发现可以用它来观察和评价患者对美泊利单抗(mepolizumab)的反应,从而更加精确地判断治疗效果。有研究在哮喘儿童中利用氦气超极化(hyperpolarized gas with helium, HHe-3)MRI测定肺部通气异质性指数,发现该指数越大,患者属于2型重度哮喘的可能性越大^[15]。该研究指出肺部通气异质性指数可能是评估哮喘严重程度和类型的重要指标,可以帮助医师更好地了解患者病情并制定治疗方案。HHe-3 MRI测定的通气缺陷百分比被认为可能是预测哮喘加重的客观指标^[16]。同样是MRI,使用超极化氦-129 MRI可以测定重度哮喘患儿肺部通气的均匀性和扩散能力,并希望用于评估疾病进展及治疗后反应^[17]。

4 重度哮喘生物制剂治疗新进展

哮喘靶向治疗药物目前主要分为抗IgE单抗、抗IL-5单抗、抗IL-5受体(IL-5 receptor, IL-5R)单抗、抗IL-4受体 α 亚基(interleukin-4 receptor α subunit, IL-4R α)单抗和抗人胸腺基质淋巴细胞生成素(thymic stromal lymphopoietin, TSLP)单抗等几类,它们多用于使用糖皮质激素和 β_2 受体激动剂后的附加治疗。近年有关哮喘生物治疗的研究成果丰富,为治疗重度哮喘翻开新的篇章。

4.1 抗IgE单抗 这类药物的代表是奥马珠单抗

(omalizumab),它是第1款获得许可的哮喘生物治疗药物,通过与IgE结合,阻止IgE与EOS、嗜碱性粒细胞和肥大细胞的FC-ε受体I结合,从而减轻过敏性哮喘的免疫及炎症反应。Cabrejos等^[18]进行的一项多中心、回顾性研究发现,345例重度哮喘患者在经过奥马珠单抗治疗1年后,白天出现症状的比例从97.7%下降至43.3%,有49.6%的患者可停止使用口服糖皮质激素,且肺功能水平及生活质量评分较前提升。2021年Zhang等^[19]首次探究了奥马珠单抗在中国重度过敏性哮喘患者中的治疗作用。结果表明,使用奥马珠单抗可减少患者吸入或口服激素用量,改善ACT评分和FeNO水平。Wang等^[20]开展的研究对比了奥马珠单抗治疗前后1年患者发生急性加重的比例,结果提示治疗后患者病情恶化频率显著减少,说明奥马珠单抗对重度哮喘患者具有良好的控制效果。尽管目前发布的一些研究数据认为奥马珠单抗对肺功能的影响还不能确定^[21],但有几项临床研究指出奥马珠单抗可使FEV₁显著增加,并持续多年。如Pace等^[22]进行的一项长达7年的回顾性研究发现,奥马珠单抗治疗显著改善了重度哮喘患者的FEV₁,并且这种治疗效果直到观察后的第7年依然存在甚至更加明显。另一项为期9年的随访研究显示,接受奥马珠单抗治疗的重度哮喘患者获得FEV₁持续改善,在第9年随访时仍优于第4年随访时的水平,且没有患者表现出与奥马珠单抗相关的安全问题^[23]。除此之外,有研究表明奥马珠单抗应用于重度哮喘合并慢性鼻窦炎患儿时,可同时改善哮喘和鼻窦炎的症狀^[24]。Tiotiu等^[25]进行的一项回顾性研究发现,经过6个月奥马珠单抗治疗后,虽内镜下鼻息肉评分无明显改善,但重度哮喘患者鼻窦炎、鼻息肉的相关临床症状和CT检查结果均获得改善。此外,过去多篇综述中对奥马珠单抗长期安全性的描述均为有待进一步观察,但近年几项长期随访结果表明,使用奥马珠单抗长期治疗较为安全,且患者耐受性良好,连续多年奥马珠单抗治疗并没有使相关不良反应的发生率增加^[26-28]。

4.2 抗IL-5单抗 这类药物的代表是美泊利珠单抗和瑞利珠单抗(reslizumab),它们都是通过与人体IL-5高度结合从而阻止其与IL-5受体α亚基相互作用^[29]。Pavord等^[30]进行的一项多中心研究结果显示,750 mg美泊利珠单抗治疗组急性加重

次数较安慰剂组下降了52%。Ortega等^[31]验证了静脉或皮下注射美泊利珠单抗的疗效,接受这2种途径美泊利珠单抗治疗的重度哮喘患者在急性加重次数上均较安慰剂组减少,且圣乔治呼吸问卷(St-George's respiratory questionnaire,SGRQ)评分改善程度具有统计学意义,此外美泊利珠单抗治疗的安全性与安慰剂相似。还有研究聚焦于美泊利珠单抗治疗是否可以减少重度哮喘患者使用口服糖皮质激素的剂量,结果显示治疗组应用糖皮质激素剂量与安慰剂组相比下降的中位数为50%,急性发作次数较安慰剂组下降32%^[32]。在肺功能方面,Sposato等^[33]发现美泊利珠单抗不仅可以提升FEV₁,还可改善小气道阻塞。重度EOS性哮喘患者常合并严重鼻息肉,有研究表明美泊利珠单抗对其也有治疗作用,不仅可改善视觉模拟量表评分,还降低了需要手术治疗的患者比例^[34]。EOS是抗IL-5单抗治疗重度哮喘的关键靶点,Fricke等^[35]通过比较美泊利珠单抗治疗前后重度哮喘患者EOS亚群比例,发现美泊利珠单抗治疗在显著降低炎症性EOS活力和比例的同时,还保留了一定量的常驻EOS。并且治疗后炎症性EOS的活力和比例与症状改善呈负相关。Wilson等^[36]发现经美泊利珠单抗治疗后,部分患者即使总体EOS水平下降,但仍出现急性发作,分析表明这些患者体内CD62L^{int}和CD62L^{hi} EOS水平显著增多。以上2项研究提示监测EOS亚群类型及其活力可能有助于预测抗IL-5单抗的治疗效果。

另一种抗IL-5单抗为瑞利珠单抗,它在晚发性哮喘患者中具有更好的疗效,使该类患者急性加重次数下降75%,肺功能指标如FEV₁,也明显改善^[37]。还有研究发现瑞利珠单抗可改善患者最大呼气中段流量水平,说明它的治疗作用不局限于大气道,还可作用于小气道^[38]。

4.3 抗IL-5R单抗 这类药物的代表是本瑞利珠单抗(benralizumab),它通过与IL-5受体α亚基之间的高亲和作用阻止IL-5与其受体的结合,以及接下来α和βc亚基的异源二聚化^[39],从而使IL-5无法对其目标细胞如EOS、嗜碱性粒细胞、Ⅱ型固有淋巴细胞等发挥生物学作用。本瑞利珠单抗还能与自然杀伤细胞相互作用介导EOS凋亡^[39-40]。多项研究表明,本瑞利珠单抗在减少重度EOS性哮喘患者急性加重次数、减少口服激素剂量及改善哮喘控

制评分方面均有显著作用^[41-43]。本瑞利珠单抗治疗重度EOS性哮喘伴有鼻窦炎或鼻息肉的患者时可同时改善2种疾病的预后^[44-45]。还有研究发现重度EOS性哮喘患者表达CD125的嗜碱性粒细胞比例与抗IL-5、抗IL-5R药物治疗效果呈负相关^[46]。因此,嗜碱性粒细胞激活试验可作为筛选该类型哮喘患者进行靶向生物治疗的一种手段。

4.4 抗IL-4R α 抗体 度普利尤单抗(dupilumab)能够特异性识别并占据IL-4 α ,由于IL-4和IL-13共用这一亚基,度普利尤单抗因此能够同时抑制IL-4和IL-13的生物学作用,成为一种双重受体拮抗剂^[47-48]。有研究显示,在停止使用ICS联合LABA基础治疗的情况下,度普利尤单抗治疗也能改善患者急性加重率和肺功能水平,在EOS水平较高的患者群体中,这种改善作用尤为显著^[49-50]。度普利尤单抗在EOS ≥ 300 个/mL的哮喘患者中可降低65%的急性加重率,同时提升FEV₁ 200 mL以上^[51-52]。对激素依赖性重度哮喘患者,度普利尤单抗可减少口服激素用量^[53]。另外,治疗前较低的总IgE、FeNO水平可能提示治疗反应性不佳^[54]。在安全性方面,TRAVERSE试验证实了度普利尤单抗在148周内持续给药的安全性和有效性^[55]。虽然有报道称某些患者使用度普利尤单抗会出现结膜炎或血EOS增多,但这种表现多在几个月内自行消失^[56-58]。真实世界的ADVANTAGE研究提示,接受度普利尤单抗治疗的患者相比使用奥马珠单抗治疗者1年内急性加重和使用全身性糖皮质激素治疗的次数均显著减少^[59]。总体而言,度普利尤单抗是一种相对安全有效且患者耐受性良好的药物。

4.5 抗TSLP抗体 特泽鲁单抗(tezepelumab)是一种人源性IgG2 λ 单克隆抗体,具有抑制TSLP生理作用的效果,在干预非2型哮喘通路中发挥作用^[60]。它是目前唯一一款没有哮喘表型或生物标志物要求即可使用的生物制剂。已开展的多项临床研究,如PATHWAY、NAVIGATOR、SOURCE、DESTINATION等,均证明特泽鲁单抗可以明显降低高EOS或高FeNO水平哮喘患者的急性加重率,对低EOS或低FeNO水平哮喘患者也有效,同时具有良好的安全性^[61-64]。另外DESTINATION试验的延长随访结果显示,重度哮喘患者在使用特泽鲁单抗治疗2年后停药的40周内,血EOS、总IgE和FeNO水平逐渐升高,FEV₁逐渐下降,最终均回

到与安慰剂组相当的水平,但仍较基线水平改善。这表明继续使用特泽鲁单抗控制重度哮喘效果更佳^[65]。Chin-Sec-Chong等^[60]则第1次明确了特泽鲁单抗在非2型哮喘患者中的临床效果,治疗后大多数患者的肺功能水平和生活质量改善,哮喘症状得到控制。

4.6 其他新型靶向药物 除了上述几种已获批上市的生物制剂,目前还有多种可能对哮喘具有靶向治疗作用的制剂。达利珠单抗(daclizumab)可以靶向结合IL-2受体的 α 链,起到抑制IL-2活性的作用。目前达利珠单抗多用于治疗多发性硬化症。有研究表明,接受达利珠单抗治疗的重度哮喘患者不能降低对口服激素的依赖性,也未获得明显肺功能改善^[66]。IL-17A抗体苏金单抗(secukinumab)可降低患者IgE水平,减轻IgE介导的炎症,但未改善ACQ评分^[67]。布罗利尤单抗(brodalumab)是一种抗IL-17受体单抗。关于该药物的一项II期试验显示,布罗利尤单抗治疗组与安慰剂组相比,患者ACQ评分、肺功能及SABA使用频率差异无统计学意义^[68]。既往研究提示阻断IL-33可改变2型和非2型炎症,依特吉单抗(itepekimab)是一种抗IL-33单抗,有研究表明该药物可减少中重度哮喘患者急性加重次数^[69]。肥大细胞产生的前列腺素D2(prostaglandin D2, PGD2)在2型哮喘中也扮演着重要角色,通过刺激Th2细胞趋化因子受体同源分子(chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on Th2 cell, CCR2)发挥其促炎作用。非维匹仑(fevipirant)能阻断PGD2与CCR2的结合。LUSTER-1和LUSTER-2试验探究了非维匹仑在重度哮喘患者中的治疗作用,结果显示非维匹仑在改善哮喘急性加重方面具有一定的作用^[70]。

5 重度哮喘非药物治疗新进展

5.1 支气管热成型术(bronchial thermoplasty, BT) BT是一种经支气管镜介入治疗重度哮喘的方法。哮喘患者的支气管平滑肌的质量和数量通常会增加,从而导致气道反应性升高,BT通过Alair导管电极将射频热能传导至气管壁,以达到减少支气管平滑肌数量的目的。多项研究表明BT可改善重度哮喘患者症状控制水平及生活质量^[71-72],长期随访研究证实其治疗效果可持续10年

或更久,且疗效并未随时间延长明显衰减^[73]。除此之外,BT治疗具有良好的安全性,术后患者可能会出现咳嗽、咳痰、呼吸困难、胸闷、上呼吸道感染等不良事件^[74-75],但这些不良事件多在术后7 d内自行缓解或经对症处理后消失^[75]。高分辨率CT扫描显示仅有极少部分患者出现支气管扩张,且研究者认为这一现象不一定归因于BT治疗,而与近年CT硬件和图像处理算法改进相关^[73]。既往研究尚未明确BT能使哪一类患者获益更多。Goorsenberg等^[76]发现重度哮喘患者血EOS和总IgE水平与BT疗效之间存在显著相关性,这一研究结果提示具有较高EOS或IgE水平的患者可能是接受BT治疗的最佳人选。

5.2 支气管腔内冷冻去神经术(bronchial cryodenervation, BCD) BCD是介入治疗重度哮喘的新手段^[77]。肺部迷走神经通过乙酰胆碱调节平滑肌和腺体,进而维持气道正常张力、黏液分泌和纤毛摆动。重度哮喘患者体内的迷走神经一般处于兴奋性异常升高的状态,BCD使用冷冻球囊对支配支气管和肺部的迷走神经进行冷冻消融,阻滞其兴奋传导,从而治疗重度哮喘。相比BT,BCD对周围组织的损伤更小,且不易形成瘢痕,可能更为安全和高效。根据一项纳入15例重度哮喘患者的临床预试验报道,在接受BCD治疗后,患者ACQ和ACT评分明显改善,提示患者生活质量提升,哮喘急性发作次数减少^[78]。但该技术目前尚无更多报道,其长期有效性和安全性仍有待考证。

6 结 语

近年来,随着哮喘基础研究的不断深入,人们发现了越来越多的潜在治疗靶点,对哮喘表型/内型也有了更为深刻的认识。同时,生物靶向治疗的临床应用证据也日趋完善,重度哮喘诊治跨入了生物治疗的新时代。然而重度哮喘治疗依然是哮喘研究领域中的重大难题,目前批准的生物治疗方法大都侧重于2型哮喘。探索非2型哮喘的特异性靶点及有效治疗措施是未来研究的重要领域。目前已开展的2型哮喘生物治疗及支气管介入干预也需要更多长期随访的临床证据。

[参 考 文 献]

[1] 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, 43:1023-1048. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20200618-00721.

- [2] 中国医药教育协会慢性气道疾病专业委员会,中国哮喘联盟. 重度哮喘诊断与处理中国专家共识(2024)[J]. 中华医学杂志, 2024, 104(20): 1759-1789. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20231117-01120.
- [3] Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention[EB/OL]. (2024-05-07) [2024-08-28]. https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24_05_22_WMS.pdf.
- [4] 杨雯娟,刘春涛. 支气管哮喘不可逆气流受限相关因素的研究进展[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(9): 691-693. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2013.09.014.
- [5] ZHANG L, JIN G, CAO Z, et al. Irreversible airway obstruction assessed by high-resolution computed tomography (HRCT), exhaled nitric oxide (FENO), and biological markers in induced sputum in patients with asthma[J]. Wien Klin Wochenschr, 2014, 126(17/18): 515-523. DOI: 10.1007/s00508-014-0568-7.
- [6] JACKSON D J, BUSBY J, PFEFFER P E, et al. Characterisation of patients with severe asthma in the UK Severe Asthma Registry in the biologic era[J]. Thorax, 2021, 76(3): 220-227. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-215168.
- [7] FRØSSING L, SILBERBRANDT A, VON BÜLOW A, et al. The prevalence of subtypes of type 2 inflammation in an unselected population of patients with severe asthma[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2021, 9(3): 1267-1275. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.09.051.
- [8] ZHU T, ZHANG X, CHEN X, et al. Nasal DNA methylation differentiates severe from non-severe asthma in African-American children[J]. Allergy, 2021, 76(6): 1836-1845. DOI: 10.1111/all.14655.
- [9] ZOUNEMAT KERMANI N, SAQI M, AGAPOW P, et al. Type 2-low asthma phenotypes by integration of sputum transcriptomics and serum proteomics[J]. Allergy, 2021, 76(1): 380-383. DOI: 10.1111/all.14573.
- [10] MATSUSHITA S, YAMASHIRO T, MATSUOKA S, et al. The association between bronchial wall CT attenuation and spirometry in patients with bronchial asthma[J]. Acad Radiol, 2019, 26(7): 960-966. DOI: 10.1016/j.acra.2018.09.023.
- [11] EDDY R L, SVENNINGSEN S, KIRBY M, et al. Is computed tomography airway count related to asthma severity and airway structure and function?[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2020, 201(8): 923-933. DOI: 10.1164/rccm.201908-1552OC.
- [12] HUANG B K, ELICKER B M, HENRY T S, et al. Persistent mucus plugs in proximal airways are consequential for

- airflow limitation in asthma[J]. JCI Insight, 2024, 9(3): e174124. DOI: 10.1172/jci.insight.174124.
- [13] BENLALA I, DOURNES G, GIRODET P O, et al. Evaluation of bronchial wall thickness in asthma using magnetic resonance imaging[J]. Eur Respir J, 2022, 59(1): 2100329. DOI: 10.1183/13993003.00329-2021.
- [14] MCDONALD V M, URROZ P D, BAJC M, et al. Imaging for precision medicine: can V-P SPECT measure mepolizumab response in asthma?[J]. Respir Case Rep, 2021, 9(3): e00717. DOI: 10.1002/rcr.2.717.
- [15] GERALD TEAGUE W, MATA J, QING K, et al. Measures of ventilation heterogeneity mapped with hyperpolarized helium-3 MRI demonstrate a T2-high phenotype in asthma[J]. Pediatr Pulmonol, 2021, 56(6): 1440-1448. DOI: 10.1002/ppul.25303.
- [16] MUMMY D G, CAREY K J, EVANS M D, et al. Ventilation defects on hyperpolarized helium-3 MRI in asthma are predictive of 2-year exacerbation frequency[J]. J Allergy Clin Immunol, 2020, 146(4): 831-839.e6. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.02.029.
- [17] SAFAVI S, MUNIDASA S, ZANETTE B, et al. Evaluating post-bronchodilator response in well-controlled paediatric severe asthma using hyperpolarised 129Xe-MRI: a pilot study[J]. Respir Med, 2021, 180: 106368. DOI: 10.1016/j.rmed.2021.106368.
- [18] CABREJOS S, MOREIRA A, RAMIREZ A, et al. FENOMA study: achieving full control in patients with severe allergic asthma[J]. J Asthma Allergy, 2020, 13: 159-166. DOI: 10.2147/JAA.S246902.
- [19] ZHANG M, JIN M, ZHOU X, et al. Effectiveness of omalizumab in patients with severe allergic asthma: a retrospective study in China[J]. Respir Med, 2021, 186: 106522. DOI: 10.1016/j.rmed.2021.106522.
- [20] WANG W, LI J, ZOU C, et al. Omalizumab for Chinese patients with moderate-to-severe allergic asthma in real-world clinical setting: a prospective, observational study[J]. BMJ Open Respir Res, 2023, 10(1): e001549. DOI: 10.1136/bmjresp-2022-001549.
- [21] KRINGS J G, MCGREGOR M C, BACHARIER L B, et al. Biologics for severe asthma: treatment-specific effects are important in choosing a specific agent[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2019, 7(5): 1379-1392. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.03.008.
- [22] PACE E, FERRARO M, BRUNO A, et al. Clinical benefits of 7 years of treatment with omalizumab in severe uncontrolled asthmatics[J]. J Asthma, 2011, 48(4): 387-392. DOI: 10.3109/02770903.2011.561512.
- [23] MENZELLA F, GALEONE C, FORMISANO D, et al. Real-life efficacy of omalizumab after 9 years of follow-up[J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2017, 9(4): 368-372. DOI: 10.4168/aa.2017.9.4.368.
- [24] 崇维琨,王娟.联合应用奥马珠单抗在儿童中重度变应性哮喘合并慢性鼻窦炎中的疗效观察[J].山东大学耳鼻喉眼学报,2024,38(1):21-26. DOI: 10.6040/j.issn.1673-3770.0.2022.544.
- [25] TIOTIU A, OSTER J P, ROUX P R, et al. Effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma and nasal polyposis: a real-life study[J]. J Invest Allergol Clin Immunol, 2020, 30(1): 49-57. DOI: 10.18176/jiaci.0391.
- [26] BONA D D, FIORINO I, TAURINO M, et al. Long-term “real-life” safety of omalizumab in patients with severe uncontrolled asthma: a nine-year study[J]. Respir Med, 2017, 130: 55-60. DOI: 10.1016/j.rmed.2017.07.013.
- [27] CAMPISI R, CRIMI C, INTRAVALIA R, et al. Adherence to omalizumab: a multicenter “real-world” study[J]. World Allergy Organ J, 2020, 13(2): 100103. DOI: 10.1016/j.waojou.2020.100103.
- [28] 李建英,刘毅,罗岚,等.奥马珠单抗治疗中重度过敏性哮喘的临床效果及安全性研究[J].中国医药,2022(11):1638-1642. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2022.11.009.
- [29] PELAIA C, VATRELLA A, BUSCETI M T, et al. Severe eosinophilic asthma: from the pathogenic role of interleukin-5 to the therapeutic action of mepolizumab[J]. Drug Des Devel Ther, 2017, 11: 3137-3144. DOI: 10.2147/DDDS.150656.
- [30] PAVORD I D, KORN S, HOWARTH P, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Lancet, 2012, 380(9842): 651-659. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60988-X.
- [31] ORTEGA H G, LIU M C, PAVORD I D, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma[J]. N Engl J Med, 2014, 371(13): 1198-1207. DOI: 10.1056/NEJMoa1403290.
- [32] BEL E H, WENZEL S E, THOMPSON P J, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma[J]. N Engl J Med, 2014, 371(13): 1189-1197. DOI: 10.1056/NEJMoa1403291.
- [33] SPOSATO B, CAMICIOTTOLI G, BACCI E, et al. Mepolizumab effectiveness on small airway obstruction, corticosteroid sparing and maintenance therapy step-down in real life[J]. Pulm Pharmacol Ther, 2020, 61: 101899. DOI: 10.1016/j.pupt.2020.101899.
- [34] HAN J K, BACHERT C, FOKKENS W, et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet Respir Med, 2021, 9(10): 1141-1153. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00097-7.
- [35] FRICKER M, HARRINGTON J, HILES S A, et al. Mepolizumab depletes inflammatory but preserves homeostatic eosinophils in severe asthma[J]. Allergy, 2024. DOI: 10.1111/all.16267.
- [36] WILSON G E, KNIGHT J, LIU Q, et al. Activated

- sputum eosinophils associated with exacerbations in children on mepolizumab[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2024, 154(2): 297-307.e13. DOI: 10.1016/j.jaci.2024.01.031.
- [37] BRUSSELLE G, GERMINARO M, WEISS S, et al. Reslizumab in patients with inadequately controlled late-onset asthma and elevated blood eosinophils[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2017, 43: 39-45. DOI: 10.1016/j.pupt.2017.01.011.
- [38] BJERMER L, LEMIERE C, MASPERO J, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil levels: a randomized phase 3 study[J]. *Chest*, 2016, 150(4): 789-798. DOI: 10.1016/j.chest.2016.03.032.
- [39] PELAIA C, CALABRESE C, VATRELLA A, et al. Benralizumab: from the basic mechanism of action to the potential use in the biological therapy of severe eosinophilic asthma[J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 4839230. DOI: 10.1155/2018/4839230.
- [40] PELAIA C, VATRELLA A, BRUNI A, et al. Benralizumab in the treatment of severe asthma: design, development and potential place in therapy[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 12: 619-628. DOI: 10.2147/DDDT.S155307.
- [41] KAVANAGH J E, HEARN A P, DHARIWAL J, et al. Real-world effectiveness of benralizumab in severe eosinophilic asthma[J]. *Chest*, 2021, 159(2): 496-506. DOI: 10.1016/j.chest.2020.08.2083.
- [42] JACKSON D J, PELAIA G, EMMANUEL B, et al. Benralizumab in severe eosinophilic asthma by previous biologic use and key clinical subgroups: real-world XALOC-1 programme[J]. *Eur Respir J*, 2024, 64(1): 2301521. DOI: 10.1183/13993003.01521-2023.
- [43] LI X, NEWBOLD P, KATIAL R, et al. Multivariate cluster analyses to characterize asthma heterogeneity and benralizumab responsiveness[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2024: S2213-S2198(24)00411-2. DOI: 10.1016/j.jaip.2024.04.026.
- [44] CANONICA G W, HARRISON T W, CHANEZ P, et al. Benralizumab improves symptoms of patients with severe, eosinophilic asthma with a diagnosis of nasal polyposis[J]. *Allergy*, 2022, 77(1): 150-161. DOI: 10.1111/all.14902.
- [45] BACHERT C, HAN J K, DESROSIERS M Y, et al. Efficacy and safety of benralizumab in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a randomized, placebo-controlled trial[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2022, 149(4): 1309-1317.e12. DOI: 10.1016/j.jaci.2021.08.030.
- [46] CARUSO C, COLANTUONO S, TOLUSSO B, et al. Basophil activation and serum IL-5 levels as possible monitor biomarkers in severe eosinophilic asthma patients treated with anti-IL-5 drugs[J]. *Allergy*, 2021, 76(5): 1569-1571. DOI: 10.1111/all.14643.
- [47] PELAIA C, VATRELLA A, GALLELLI L, et al. Dupilumab for the treatment of asthma[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2017, 17(12): 1565-1572. DOI: 10.1080/14712598.2017.1387245.
- [48] HARB H, CHATILA T A. Mechanisms of dupilumab[J]. *Clin Exp Allergy*, 2020, 50(1): 5-14. DOI: 10.1111/cea.13491.
- [49] WENZEL S, FORD L, PEARLMAN D, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(26): 2455-2466. DOI: 10.1056/NEJMoa1304048.
- [50] WENZEL S, CASTRO M, CORREN J, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β_2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial[J]. *Lancet*, 2016, 388(10039): 31-44. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30307-5.
- [51] CASTRO M, CORREN J, PAVORD I D, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(26): 2486-2496. DOI: 10.1056/NEJMoa1804092.
- [52] CORREN J, CASTRO M, O'RIORDAN T, et al. Dupilumab efficacy in patients with uncontrolled, moderate-to-severe allergic asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2020, 8(2): 516-526. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.08.050.
- [53] RABE K F, NAIR P, BRUSSELLE G, et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(26): 2475-2485. DOI: 10.1056/NEJMoa1804093.
- [54] BULT L, THELEN J C, RAUH S P, et al. Dupilumab responder types and predicting factors in patients with type 2 severe asthma: a real-world cohort study[J]. *Respir Med*, 2024, 231: 107720. DOI: 10.1016/j.rmed.2024.107720.
- [55] WECHSLER M E, FORD L B, MASPERO J F, et al. Long-term safety and efficacy of dupilumab in patients with moderate-to-severe asthma (TRAVERSE): an open-label extension study[J]. *Lancet Respir Med*, 2022, 10(1): 11-25. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00322-2.
- [56] PETERS M C, WENZEL S E. Intersection of biology and therapeutics: type 2 targeted therapeutics for adult asthma[J]. *Lancet*, 2020, 395(10221): 371-383. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)33005-3.
- [57] BACHERT C, HELLINGS P W, MULLOL J, et al. Dupilumab improves health-related quality of life in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis[J]. *Allergy*, 2020, 75(1): 148-157. DOI: 10.1111/all.13984.
- [58] SEEGRÄBER M, SROUR J, WALTER A, et al. Dupilumab for treatment of atopic dermatitis[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2018, 11(5): 467-474. DOI: 10.1080/

- 17512433.2018.1449642.
- [59] BLEECKER E, BLAISS M, JACOB-NARA J, et al. Comparative effectiveness of dupilumab and omalizumab on asthma exacerbations and systemic corticosteroid prescriptions: real-world US ADVANTAGE study[J]. J Allergy Clin Immunol, 2024: S0091-S6749(24)00865-0. DOI: 10.1016/j.jaci.2024.07.029.
- [60] CHIN-SEE-CHONG T C T, VALK J P M J V, LAYHADI J A J, et al. Clinical efficacy of tezepelumab in pre-selected non-type 2 asthma patients[J]. Allergy, 2024, 79(10): 2867-2870. DOI: 10.1111/all.16237.[LinkOut]
- [61] MENZIES-GOW A, CORREN J, BOURDIN A, et al. Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma[J]. N Engl J Med, 2021, 384(19): 1800-1809. DOI: 10.1056/NEJMoa2034975.
- [62] CORREN J, PARNES J R, WANG L, et al. Tezepelumab in adults with uncontrolled asthma[J]. N Engl J Med, 2017, 377(10): 936-946. DOI: 10.1056/NEJMoa1704064.
- [63] WECHSLER M E, MENZIES-GOW A, BRIGHTLING C E, et al. Evaluation of the oral corticosteroid-sparing effect of tezepelumab in adults with oral corticosteroid-dependent asthma (SOURCE): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study[J]. Lancet Respir Med, 2022, 10(7): 650-660. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00537-3.
- [64] CARRIERA L, FANTÒ M, MARTINI A, et al. Combination of biological therapy in severe asthma: where we are?[J]. J Pers Med, 2023, 13(11): 1594. DOI: 10.3390/jpm13111594.
- [65] BRIGHTLING C E, CAMINATI M, LLANOS J P, et al. Biomarkers and clinical outcomes after tezepelumab cessation: extended follow-up from the 2-year DESTINATION study[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2024, 133(3): 310-317.e4. DOI: 10.1016/j.anai.2024.04.031.
- [66] BERGANTINI L, CAMELI P, D'ALESSANDRO M, et al. Regulatory T cells in severe persistent asthma in the era of monoclonal antibodies target therapies[J]. Inflammation, 2020, 43(2): 393-400. DOI: 10.1007/s10753-019-01157-0.
- [67] KARDAS G, PANEK M, KUNA P, et al. Monoclonal antibodies in the management of asthma: dead ends, current status and future perspectives[J]. Front Immunol, 2022, 13: 983852. DOI: 10.3389/fimmu.2022.983852.
- [68] BUSSE W W, HOLGATE S, KERWIN E, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab, a human anti-IL-17 receptor monoclonal antibody, in moderate to severe asthma[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 188(11): 1294-1302. DOI: 10.1164/rccm.201212-2318OC.
- [69] WECHSLER M E, RUDDY M K, PAVORD I D, et al. Efficacy and safety of itepekimab in patients with moderate-to-severe asthma[J]. N Engl J Med, 2021, 385(18): 1656-1668. DOI: 10.1056/NEJMoa2024257.
- [70] BRIGHTLING C E, GAGA, INOUE H, et al. Effectiveness of fevipiprant in reducing exacerbations in patients with severe asthma (LUSTER-1 and LUSTER-2): two phase 3 randomised controlled trials[J]. Lancet Respir Med, 2021, 9(1): 43-56. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30412-4.
- [71] CHUPP G, LAVIOLETTE M, COHN L, et al. Long-term outcomes of bronchial thermoplasty in subjects with severe asthma: a comparison of 3-year follow-up results from two prospective multicentre studies[J]. Eur Respir J, 2017, 50(2): 1700017. DOI: 10.1183/13993003.00017-2017.
- [72] 梁志狮,刘雪霞. 支气管热成型术治疗难治性哮喘的临床效果[J]. 慢性病学杂志, 2020, 21(10): 1504-1506. DOI: 10.16440/j.cnki.1674-8166.2020.10.018.
- [73] CHAUDHURI R, RUBIN A, SUMINO K, et al. Safety and effectiveness of bronchial thermoplasty after 10 years in patients with persistent asthma (BT10+): a follow-up of three randomised controlled trials[J]. Lancet Respir Med, 2021, 9(5): 457-466. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30408-2.
- [74] COX G, THOMSON N C, RUBIN A S, et al. Asthma control during the year after bronchial thermoplasty[J]. N Engl J Med, 2007, 356(13): 1327-1337. DOI: 10.1056/NEJMoa064707.
- [75] 农英,林江涛,苏楠,等. 183 例次支气管热成型术后近期呼吸不良事件分析[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2017, 40(3): 176-181. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2017.03.007.
- [76] GOORSENBERG A W M, D'HOOGHE J N S, SRIKANTHAN K, et al. Bronchial thermoplasty induced airway smooth muscle reduction and clinical response in severe asthma. The TASMA randomized trial[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2021, 203(2): 175-184. DOI: 10.1164/rccm.201911-2298OC.
- [77] 姜娜娜,陈丽娜,陈晨,等. 重度哮喘患者行支气管腔内冷冻去神经术治疗患者一例的围术期护理[J]. 军事护理, 2023, 40(1): 106-108. DOI: 10.3969/j.issn-2097-1826.2023.01.025.
- [78] WANG K, GAO S, SUN J, et al. Bronchial cryodenervation for severe asthma: a pilot study[J]. Respiration, 2024, 103(3): 155-165. DOI: 10.1159/000536519.

[本文编辑] 商素芳