·综 述·

重症哮喘新疗法的研究进展

周建,鲍永霞*,迟春天
(哈尔滨医科大学附属二院呼吸内科,黑龙江 150000)

【摘 要】 长期吸入糖皮质激素(ICS)是治疗持续性哮喘最主要的方式。然而,在治疗重症哮喘时其疗效是有限的。目前,几种新疗法已被批准用于治疗重症哮喘,本文对其进行了归纳总结,包括长效抗胆碱药物(LAMAs)、支气管热成型术、靶向治疗药物、生物制剂以及免疫抑制剂等,以期为临床医师提供参考。

【关键词】 重症哮喘;支气管热成型术;生物治疗
【中图分类号】 R256.13 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.07.129

Progress of new therapy for severe asthma

ZHOU Jian, BAO Yong-Xia*, CHI Chun-Tian
(Department of Respiratory Diseases, Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, China)

【Abstract】 Inhaled corticosteroids (ICS) is the mainstay of therapy for persistent asthma. However, its effect in the treatment of severe asthma is limited. At present, several new therapies have been approved for the treatment of severe asthma, including long-acting anticholinergic drugs (LAMAs), bronchial thermoplasty, targeted therapy, biological agents and immunosuppressive agents. We gave a summarization in order to provide reference for clinicians.

【Key words】 severe asthma; bronchial thermoplasty; biological therapies

Corresponding author: *BAO Yong-Xia*, *E-mail*: *baoyongxia@126.com*

哮喘已被广泛描述为气道慢性炎症性疾病,各种刺激导致气道高反应性和可变的气流阻塞,其发病与治疗往往是可逆的。作为一种炎症性疾病,其治疗方法主要为吸入和全身应用糖皮质激素。近年来,对于哮喘的研究表明,重症哮喘不仅仅是难以控制的哮喘,而且有可能是一种不同形式的哮喘。2014年欧洲呼吸学会/美国胸科学会(European Respiratory Society/American Thoracic Society,ERS/ATS)将重症哮喘定义为:过去1年需要全球哮喘防治倡议(Global Initiative for Asthma,GINA)4~5级治疗[高剂量吸入糖皮质激素(inhaled corticosteroids,ICS)加长效β2受体激动剂(long acting beta-agonists,LABA)或白三烯调节剂或茶碱]的哮喘,或使用全身性激素的时间>50%以防止成为"未控制"的哮喘,或者尽管经上述治疗仍"未控制"的哮喘[1]。本文主要总结几种目前最前沿的治疗重症哮喘的疗法,包括:长效抗胆碱药物(long-acting anticholinergic drugs,LAMAs)、支气管热成型术、免疫球蛋白(immunoglobulin E,IgE)靶向治疗、生物制剂靶向治疗、针对2型炎症因子的新型药物、干扰趋化G蛋白偶联受体-同源分子在Th2细胞表达(prostaglandin D2 acts through its G-protein coupled receptor,chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on TH2 lymphocytes,CRTH2/DP2)以及免疫抑制剂治疗等,从而改变我们对重症哮喘治疗方式的认识。

1 LAMAs

β-肾上腺素能受体激动剂已作为支气管扩张剂用于治疗重症哮喘。虽然毒蕈碱受体拮抗剂已成功地用于治疗慢性阻塞性肺疾病,但是对于哮喘的治疗仅局限于哮喘急性发作时或短效β-肾上腺素能受体激动剂出现副作用时。LAMAs,如噻托溴铵,竞争性抑制3型支气管平滑肌受体乙酰胆碱的毒蕈碱作用,降低基础气道张力,还可以提高重症哮喘1 s用力呼气容积(forced expiratory volume in the first second,FEV1)。在一项噻托溴铵治疗重症哮喘患者的随机双盲、安慰剂对照(randomized double-

收稿日期:2017-01-06;修回日期:2017-02-04
通信作者:鲍永霞,E-mail:baoyongxia@126.com

blind and placebo-controlled, RDBPC) 的研究(n = 107) 中发现,吸入噻托溴铵(1 次/d) 加入大剂量 ICS 和 LABA 治疗组与安慰剂对照组相比,可以提高 FEV1 和呼气峰流速的低谷和峰值[2]。在随后进行的 912 例噻托溴铵治疗重症哮喘患者的平行组试验研究中发现[3],与安慰剂对照组相比,吸入噻托溴铵(1 次/d) 可再次改善肺功能,并可延长重症哮喘的发作间隔时间,但对哮喘急性发作影响较小。自 2014 年以来,噻托溴铵的软雾吸入器已在欧盟和日本被批准用于治疗重症哮喘。2015 年 11 月,美国食品和药物管理局(FDA) 批准噻托溴铵(1 次/d, 2 喷/次,1.25 μg/喷) 用于≥12 岁重症哮喘患者的长期维持性治疗[4]。同年,噻托溴铵被添加到GINA 的治疗指南,作为重症哮喘患者在 4 或 5 级加重期的附加治疗[5]。

2 支气管热成形术

气道平滑肌(airway smooth muscle, ASM) 肥大或增生已被认为是重症哮喘的标志。因此,通过施加过量的热量在气道可能会降低平滑肌质量。通过以支气管镜为基础的手术,使用射频能量减少过多的 ASM 肥大或增生,并限制 ASM 收缩气道的能力,被称为支气管热成形术。一项 > 12 个月的单一多中心对照随访试验研究对 288 例成人重症哮喘患者进行支气管热成形术治疗,结果发现支气管热成形术对提高重症哮喘患者的生活质量影响很小,卫生服务利用低,并有严重的病情恶化发生,且在治疗阶段哮喘发作也明显增加[6]。重要的是,因为没有安慰剂对照组,所以支气管热成形术对于非实验组的重症哮喘患者(FEV1 < 60% 的危及生命的哮喘、慢性鼻窦疾病、使用免疫抑制剂等) 的长期安全性和有效性尚不清楚[6]。然而,2 ~ 5 年后支气管热成形术后的重症哮喘患者在加重程度上与第 1 年相比显著降低[7],表明支气管热成型术可以提高一些重度哮喘的长期效益。一项采用支气管热成形术(n = 10) 治疗重症哮喘的观察研究显示,以 ASM 面积≥15% 为基线,重症哮喘患者在接受支气管热成形术治疗 3 个月后,ASM 面积为 12.9%,较基线减少[8]。另一项类似的前瞻性研究(n = 17) 发现,经过支气管热成形术治疗的气道段有胶原沉积和 ASM 质量下降(绝对减少 8.3%)[9]。以上研究表明 ASM 质量下降可能是支气管热成形术治疗后的结果。2015 年, Denner 等[10] 采用支气管热成形术对 11 例重症哮喘患者进行了治疗(前瞻性研究),发现有 7 例患者的 α - 平滑肌肌动蛋白表达下降,一些炎症介质,包括转化生长因子 - β 和趋化因子(C-C基元) 配体 5[chemokine(C-C motif) ligand 5, CCL5],在支气管肺泡灌洗 6 周后减少。因此, ERS/ATS 指南不推荐 FDA 批准支气管热成形术对重症哮喘的治疗,因为其潜在的益处和危害均可能很大,这种侵入性治疗方法的长期后果是未知的,但是他们强烈建议 2 型炎症和严重阻塞的哮喘患者使用支气管热成形术治疗。

3 IgE 靶向治疗

奥马珠单抗是治疗重症哮喘的第 1 个单克隆抗体。奥马珠单抗能结合游离 IgE 并阻止 IgE 与其高亲和力受体结合,最初被批准用于治疗中度至重度过敏性哮喘、遗传性过敏症和血清总 IgE 水平在 30 ~ 700 IU/ml 之间的患者。一项使用奥马珠单抗治疗重度哮喘的 RDBPC 研究(n = 850)[11] 发现, 25% 的患者治疗 48 周后降低了哮喘急性加重,并改善了哮喘生活质量评分,但对症状和肺功能没有影响。通过观察 IgE 治疗重症哮喘过程中生物标志物的改变,并分析这项研究,将患者的 2 型炎性标志物设定为基线水平,特别是血嗜酸性粒细胞和血清蛋白,发现生物标志物水平高于基线的患者比没有超过基线的患者重症哮喘的急性发作大大降低,但其他结果(症状或肺功能) 并没有显著性差异[12]。ERS/ATS 指南建议抗 IgE 抗体可以考虑在重症过敏性哮喘中使用,尽管改善的程度和支持治疗重症哮喘的证据尚不充分[1]。

4 新型生物制剂:白细胞介素 -5 的靶向治疗

研究表明,约 50% 的重症哮喘患者嗜酸性粒细胞增多。然而,尽管重症哮喘与高剂量 ICS 和传统过敏标志物相关的证据较少,但是一般成人哮喘发病的严重程度与嗜酸性粒细胞的持续升高是密切相关的[13]。白细胞介素 - 5(interleukin-5, IL-5) 及其受体(IL-5R) 是有效的亲嗜酸性细胞的因子,目前已应用于重症哮喘的治疗。IL-5 单克隆抗体虽然在早期对轻中度哮喘患者没有显示出效果,但是后续的研究表明其对重症哮喘嗜酸性粒细胞的表型治疗是成功的[14]。一项 RDBPC 试验(n = 61)[14] 表明,每月静脉注射美泊利单抗(抗 IL-5 单克隆抗体) 能减少重度哮喘的急性发作,改善哮喘生活质量问卷(asthma quality of life questionnaire, AQLQ),并通过 CT 断层扫描发现患者的气道壁增厚减少。尽管持续使用高剂量 ICS 和 LABA,但是静脉注射美泊利单抗仍能减少 52% 重症哮喘患者的发作[15]。在随

后针对重症哮喘的研究($n=61$)[16]中发现,对于上一年有≥2次加重病史的嗜酸性细胞重度哮喘患者,在使用高剂量ICS情况下,皮下给药(subcutaneous,SQ)或静脉注射美泊利单抗,仍然能降低53%或47%重症哮喘患者的病情加重。

人工合成的抗IL-5,如reslizumab,也被应用于重症哮喘患者。在早期的研究中发现[17],对于使用高剂量ICS和额外的控制药物仍控制不佳的嗜酸性粒细胞性哮喘(痰嗜酸性粒细胞≥3%)患者,每月静脉注射reslizumab仍能小幅提高ACQ评分和FEV1水平,而在痰和血中嗜酸性粒细胞计数下降。2015年的一项研究发现[18],与美泊利单抗很相似,reslizumab能显著降低哮喘发作的频率。

目前针对治疗重症哮喘已使用的人工合成单克隆抗体还有benralizumab。与美泊利单抗和reslizumab不同,benralizumab主要通过绑定到IL-5R后,破坏嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞[19]。2015年的一项针对急性加重哮喘患者的RDBPC试验($n=110$)发现,与安慰剂相比,benralizumab能降低哮喘发作率和因加重导致住院的次数[20]。虽然这些药物的靶点均为IL-5通路,但是还需要更多的研究来确定这3种药物是否都具有相同的效果。2015年11月,美国FDA批准年龄≥12岁的嗜酸性粒细胞性重症哮喘患者使用美泊利单抗(100 mg/4周,SQ)作为附加的维持治疗[21]。

5 针对2型炎症因子的新型药物

IL-4和IL-13是Th2型和2型炎症的主要因子。Corren等[22]的RDBPC研究显示,对于中度到重度的非2型炎症哮喘患者,使用IL-4受体(IL-4R)合成的单克隆抗体(SQ),未能改善ACQ评分,也未能减少血清中IgE水平。一项使用抗IL-13单克隆抗体(lebrikizumab)治疗重症哮喘的研究($n=219$)发现,lebrikizumab能增加FEV1水平[23]。另一项使用抗IL-13单克隆抗体(tralokinumab)治疗中重度哮喘的研究($n=194$)发现,tralokinumab能适度降低β-受体激动剂的使用和改善FEV1水平[24]。Wenzel等[25]使用2型细胞因子IL-4R单克隆抗体(dupilumab)治疗重症哮喘,结果发现,与安慰剂相比,每周SQ dupilumab可以减少87%哮喘患者因哮喘控制后撤退LABA和ICS后出现的复发,与IL-13对比研究发现,肺功能和症状评分均有改善。这些研究证实,IL-4和IL-13或IL-4R是气道炎症和气道高反应性的中心2型细胞因子,能够有效地治疗重症哮喘。

6 CRTH2通路

前列腺素D2(prostaglandin D2,PGD2)可以在被激活的肥大细胞中产生过敏反应。研究表明[26],在近期重症哮喘发作患者的支气管肺泡灌洗液中,PGD2增加。PGD2通过G蛋白偶联受体趋化CRTH2/DP2细胞表达,包括Th2淋巴细胞、嗜酸性粒细胞和2型先天淋巴细胞(type 2 innate lymphoid cells,ILC2)[27]。PGD2通过激活CRTH2或ILC2刺激2型细胞因子的产生[28]。一项使用CRTH2拮抗剂(OC000459)治疗重症哮喘的RDBPC试验发现[29],与安慰剂相比,OC000459可以改善哮喘患者的生活质量、夜间觉醒以及增加FEV1水平。Pettipher等[30]的类似研究($n=519$)发现,与安慰剂对照组相比,口服12周OC000459可以使血中嗜酸细胞计数≥250/μl患者的FEV1升高,而该药对血中嗜酸细胞计数<250/μl患者的FEV1没有显著改善。研究发现[31],对于OC000459控制不佳的哮喘患者,CRTH2拮抗剂(bi671800)仍能小幅度改善FEV1水平。Berair等[32]对61例重症哮喘患者给予CRTH2受体拮抗剂(qaw039)治疗(口服12周),结果发现,与安慰剂对照组相比,qaw039可以减少痰液和支气管黏膜下层中的嗜酸性粒细胞,改善患者生活质量,以及提高FEV1水平。CRTH2受体拮抗剂尚需进一步研究,但是对于重症哮喘可将其作为辅助性治疗。

7 免疫抑制剂

免疫抑制剂(如甲氨蝶呤)虽然已用于治疗哮喘多年,但其适用性目前仍然不清楚。在Cochrane数据库的10个随机试验中,185例成人哮喘患者使用甲氨蝶呤加常规治疗≥12周后发现,加入甲氨蝶呤治疗的患者可以减少糖皮质激素的使用剂量,但是FEV1水平无显著改变,且应用甲氨蝶呤治疗的患者大多出现了肝脏损伤[33]。基于研究数据较少,ERS/ATS指南不推荐对重症哮喘的成年人使用甲氨蝶呤,如果使用甲氨蝶呤,指南建议患者应在专门中心内使用[1]。因此,对于免疫抑制剂治疗重症哮喘尚需进一步研究。

综上所述,随着科技的进步和人们对疾病认识的深入,多种新方法被应用于重症哮喘的治疗,几种新疗法已得到了FDA批准。但是,有些药物的治疗机制尚未明确,仍需我们进一步研究。

【参考文献】

[1] Chung KF, Wenzel S. European Respiratory Society/American Thoracic Society Severe Asthma International Guidelines Task

Force. From the authors: International European Respiratory Society/American Thoracic Society guidelines on severe asthma[J]. Eur Respir J, 2014, 44(5): 1378 - 1379. DOI: 10.1183/09031936.00120714.

[2] Kerstjens HA, Disse B, Schröder-Babo W, *et al*. Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: a randomized controlled trial[J]. Allergy Clin Immunol, 2011, 128(2): 308 - 314. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.04.039.

[3] Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, *et al*. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy[J]. N Engl J Med, 2012, 367(25): 1198 - 1207. DOI: 10.1056/NEJMoa1208606.

[4] Boehringer Ingelheim. FDA approves new indication for SPIRIVA® Respimat®[EB/OL]. [2015 - 11]. http://us.boehringer-ingelheim.com/news_events/press_releases/press_release_archive/2015/fda-approves-boehringer-ingelheims-spiriva-respimat-maintenance-treatment-asthma-adults-adolescents.html.

[5] Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention[EB/OL]. [2015 - 10 - 17]. http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2015.pdf.

[6] Castro M, Rubin AS, Laviolette M, *et al*. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2010, 181(2): 116 - 124. DOI: 10.1164/rccm.200903-0354OC.

[7] Wechsler ME, Laviolette M, Rubin AS, *et al*. Bronchial thermoplasty: long-term safety and effectiveness in patients with severe persistent asthma[J]. Allergy Clin Immunol, 2013, 132(6): 1295 - 1302. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.08.009.

[8] Pretolani M, Dombret MC, Thabut G, *et al*. Reduction of airway smooth muscle mass by bronchial thermoplasty in patients with severe asthma[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2014, 190(12): 1452 - 1454. DOI: 10.1164/rccm.201407-1374LE.

[9] Chakir J, Haj-Salem I, Gras D, *et al*. Effects of bronchial thermoplasty on airway smooth muscle and collagen deposition in asthma[J]. Ann Am Thorac Soc, 2015, 12(11): 1612 - 1618. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201504-208OC.

[10] Denner DR, Doeing DC, Hogarth DK, *et al*. Airway inflammation after bronchial thermoplasty for severe asthma[J]. Ann Am Thorac Soc, 2015, 12(9): 1302 - 1309. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201502-082OC.

[11] Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, *et al*. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial[J]. Ann Intern Med, 2011, 154(9): 573 - 582. DOI: 10.7326/0003-4819-154-9-201105030-00002.

[12] Hanania NA, Wenzel S, Rosén K, *et al*. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 187(8): 804 - 811. DOI: 10.1164/rccm.201208-1414OC.

[13] Amelink M, de Groot JC, de Nijs SB, *et al*. Severe adult-onset asthma: a distinct phenotype[J]. Allergy Clin Immunol, 2013, 132(2): 336 - 341. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.04.052.

[14] Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, *et al*. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma[J]. N Engl J Med, 2009, 360(10): 973 - 984. DOI: 10.1056/NEJMoa0808991.

[15] Pavord ID, 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.

[16] Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, *et al*. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma[J]. N Engl J Med, 2014, 371(13): 1198 - 1207. DOI: 10.1056/NEJMoa1403290.

[17] Castro M, Mathur S, Hargreave F, *et al*. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 184(10): 1125 - 1132. DOI: 10.1164/rccm.201103-0396OC.

[18] Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, *et al*. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials[J]. Lancet Respir Med, 2015, 3(5): 355 - 366. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00042-9.

[19] Kolbeck R, Kozhich A, Koike M, *et al*. MEDI-563, a humanized anti-IL-5 receptor alpha mAb with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity function[J]. Allergy Clin Immunol, 2010, 125(6): 1344 - 1353.e2. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.04.004.

[20] Nowak RM, Parker JM, Silverman RA, *et al*. A randomized trial of benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor α monoclonal antibody, after acute asthma[J]. Am J Emerg Med, 2015, 33(1): 14 - 20. DOI: 10.1016/j.ajem.2014.09.036.

[21] GlaxoSmithKline LLC. Nucala (mepolizumab): highlights of prescribing information[EB/OL]. [2015 - 12 - 01]. https://www.gsksource.com/pharma/content/dam/GlaxoSmithKline/US/en/Prescribing_Information/Nucala/pdf/NUCALA-PI-PIL.PDF.

[22] Corren J, Busse W, Meltzer EO, *et al*. A randomized, controlled, phase 2 study of AMG 317, an IL-4Ralpha antagonist, in patients with asthma[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2010, 181(8): 788 - 796. DOI: 10.1164/rccm.200909-1448OC.

[23] Corren J, Lemanske RF, Jr, Hanania NA, *et al*. Lebrikizumab treatment in adults with asthma[J]. N Engl J Med, 2011, 365(12): 1088 - 1098. DOI: 10.1056/NEJMoa1106469.

[24] Piper E, Brightling C, Niven R, *et al*. A phase II placebo-controlled study of tralokinumab in moderate-to-severe asthma[J]. Eur Respir J, 2013, 41(2): 330 - 338. DOI: 10.1183/09031936.00223411.

[25] 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.

[26] Fajt ML, Gelhaus SL, Freeman B, *et al*. Prostaglandin D2 pathway upregulation: relation to asthma severity, control, and TH2 inflammation[J]. Allergy Clin Immunol, 2013, 131(6): 1504 - 1512. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.01.035.

[27] Pettipher R, Hansel TT, Armer R. Antagonism of the prostaglandin D2 receptors DP1 and CRTH2 as an approach to treat allergic diseases[J]. Nat Rev Drug Discov, 2007, 6(4): 313 - 325. DOI: 10.1038/nrd2266.

[28] Licona-Limón P, Kim LK, Palm NW, *et al*. TH2, allergy and group 2 innate lymphoid cells[J]. Nat Immunol, 2013, 14(6): 536 - 542. DOI: 10.1038/ni.2617.

[29] Barnes N, Pavord I, Chuchalin A, *et al*. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the CRTH2 antagonist OC000459 in moderate persistent asthma[J]. Clin Exp Allergy, 2012, 42(1): 38 - 48. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2011.03813.x.

[30] Pettipher R, Hunter MG, Perkins CM, *et al*. Heightened response of eosinophilic asthmatic patients to the CRTH2 antagonist OC000459[J]. Allergy, 2014, 69(9): 1223 - 1232. DOI: 10.1111/all.12451.

[31] Hall IP, Fowler AV, Gupta A, *et al*. Efficacy of BI 671800, an oral CRTH2 antagonist, in poorly controlled asthma as sole controller and in the presence of inhaled corticosteroid treatment[J]. Pulm Pharmacol Ther, 2015, 32: 37 - 44. DOI: 10.1016/j.pupt.2015.03.003.

[32] ATS J. Effect of Qaw039, an oral prostaglandin D2 receptor (DP2/CrTh2) antagonist, upon sputum and bronchial eosinophilic inflammation and clinical outcomes in treatment-resistant asthma: a phase 2a randomized placebo-controlled trial [EB/OL]. [2015 - 05 - 18]. http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2015.191.1_MeetingAbstracts.A6361.

[33] Davies H, Olson L, Gibson P. Methotrexate as a steroid sparing agent for asthma in adults[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2000, (2): CD000391. DOI: 10.1002/14651858.CD000391.

(编辑: 吕青远)