

生物靶向药物在哮喘气道黏液栓治疗中的价值

牟朵¹, 刘可欣^{1,2}, 常春¹¹北京大学第三医院呼吸与危重症医学科, 北京 100080;²武汉市第一医院呼吸与危重症医学科, 武汉 430030

摘要 气道黏液栓是哮喘中常见的一种表型, 通过引起气流阻塞加重而使哮喘急性发作风险增高。鉴于其在哮喘中的重要作用, 针对气道黏液栓的治疗或将成为控制哮喘进展、预防或解除致死性哮喘发作的策略。既往研究表明, 嗜酸性粒细胞、T2型炎症等与黏液栓的形成有关, 针对上述通路的生物靶向药物可能在治疗气道黏液栓方面发挥疗效。

关键词 气道黏液栓; 哮喘; 生物靶向药物

中图分类号: R593.1; R256.12

文献标志码: A

文章编号: 1009-2501(2024)04-0423-04

doi: 10.12092/j.issn.1009-2501.2024.04.009

支气管哮喘是世界上最常见的慢性气道疾病之一, 近年来哮喘在我国发病率逐年攀升。最新的流行病学调查显示, 我国成人哮喘的患病率已高达4.2%^[1], 患者总数约4 570万。哮喘病死率在(1.6~36.7)/10万, 多与哮喘长期控制不佳、急性发作治疗不及时有关。我国已成为全球哮喘病死率最高的国家之一。

气道黏液栓和哮喘密切相关。既往研究表明, 哮喘患者中约有59%的患者存在气道黏液栓^[2]。在重度哮喘中, 黏液栓与气流阻塞之间的联系已经建立, 有黏液栓的患者肺功能降低、气道阻力增加^[3]。在最新的研究中, 气道黏液栓评分被证实是哮喘急性发作的危险因素^[4]。因此,

针对气道黏液栓的治疗或将成为控制哮喘进展、预防或解除致死性哮喘发作的新策略。

1 气道黏液栓形成的机制

哮喘患者黏液栓的形成机制尚不明确。有研究观察到嗜酸性粒细胞及其产物在黏液栓形成中的作用。Dunican等^[2]使用气道黏液凝胶模型来探索嗜酸性粒细胞过氧化物酶(EPO)产生的氧化剂是否通过氧化半胱氨酸巯基以促进黏液栓的形成。结果发现, 高痰液栓评分与痰中嗜酸性粒细胞和EPO显著增加相关。EPO产生的氧化剂可能介导黏液栓的形成。EPO通过H₂O₂催化硫氰酸盐和溴化物的氧化, 生成交联半胱氨酸硫醇基团和硬化硫代水凝胶。Oguma等^[5]研究了气道炎症如何影响CT黏液栓评分与哮喘加重频率和气流受限指标的相关性, 结果显示嗜酸性哮喘(EA; n=103)比非嗜酸性哮喘(NEA; n=65)组检测到更多的黏液栓; EA组的黏液栓评分和入组后一年加重频率显著相关, 而NEA组则不相关。Svenningsen等^[6]的研究发现, 痰嗜酸性粒细胞增高的哮喘患者100%存在黏液栓, 痰嗜酸性粒细胞不高的哮喘患者36%存在黏液栓(P=0.006); 痰黏液栓评分高的哮喘患者呼出气一氧化氮(FENO)和IL-4水平更高。刘可欣等^[4]的研究亦发现, 外周血嗜酸性粒细胞计数增加与黏液栓独立相关。

2 气道黏液栓在哮喘中的重要性

气道黏液栓和哮喘密切相关。Dunican等^[2]开发并应用了一种基于支气管肺段的评分系统, 对146名哮喘患者和22名对照组的多探测器计算机断层扫描(MDCT)肺扫描中的黏液栓进行量化, 并分析了黏液栓评分、第1秒用力呼气量(FEV1)和气道嗜酸性粒细胞之间的关系。结果发现, 58%的哮喘患者在20个肺段中至少有一个

2023-09-04 收稿 2023-11-02 修回

国家自然科学基金面上项目(82170028)

牟朵, 女, 硕士, 研究方向: 慢性气道疾病。

E-mail: 937107213@qq.com

常春, 通信作者, 女, 博士, 主任医师, 博士生导师, 研究方向: 哮喘的多组学与免疫学机制。

E-mail: doudou_1977@163.com

出现黏液栓,而对照组只有4.5%^[2]。在严重哮喘研究计划(SARP)-3中,CT肺扫描的分析结果显示有较高比例的患者存在气道黏液栓^[7]。另一项研究中,44例患者(19例轻中度哮喘,25例重度哮喘)中有8例在49个支气管肺段观察到黏液栓^[8]。刘可欣等^[4]的研究亦发现,重度哮喘患者中的气道黏液栓发生率为58.3%。

重度哮喘患者中,气道黏液栓的重要性日益得到重视。重度哮喘中黏液栓与气流阻塞之间的联系已经建立。Dunican等^[2]的研究显示,FEV1%pred小于60%的哮喘者中出现高黏液评分(黏液栓出现在4个肺段以上)的患者比例为67%,FEV1%pred在60%~80%之间者为19%,FEV1%pred大于80%为6%^[2]。在对SARP-3参与者的基线和第3年CT肺扫描的分析中,Tang等^[7]分析了黏液栓评分的变化与肺功能变化及CT气体陷闭的关系。从基线到第3年,黏液栓评分的变化与FEV1%pred和CT气体陷闭的变化呈显著相关。Mummy等^[8]分析了SARP-3的参与者CT黏液栓评分与超极化氦3(³He)MRI上相应的节段通气缺损百分率(VDP)之间的区域相关性。含有黏液栓的肺段VDP中位数为25.9%,而无黏液栓的肺段为1.4%($P<0.001$);有一个或多个黏液栓的患者全肺VDP中位数为11.1%,而没有黏液栓的患者为3.1%($P<0.001$),提示黏液栓可能是哮喘通气障碍的重要原因。关于黏液栓与小气道功能障碍(SAD)之间的关系亦有少量报道。Tamura等^[3]在一项回顾性研究中评估了哮喘、慢性阻塞性肺疾病(COPD)和哮喘-COPD重叠(ACO)患者的黏液栓与肺功能之间的关系,并调查了其SAD和2型炎症的相关性。受试者包括49例哮喘患者,40例ACO患者和41例COPD患者。有黏液栓的患者肺功能降低,通过强迫振荡技术测量的气道阻力增加。多因素Logistic回归分析显示,在整个研究人群中,SAD参数,包括共振频率(呼吸阻抗参数),与黏液栓的存在显著相关。Svenningsen等^[6]的研究发现,黏液栓有助于预测支气管扩张剂后核磁通气异常比($R^2=0.75$; $P<0.0001$)。刘可欣等^[4]的研究也发现,除了与气流阻塞相关,Logistic回归分析显示,气道黏液栓评分是哮喘急性发作的危险因素($OR=1.269$, $95\%CI:1.031\sim1.562$; $P=0.024$)。

一些研究者推测气道黏液栓是一种持续的哮喘表型。Dunican等^[2]发现哮喘患者的黏液栓在同一肺段持续数年。刘可欣等^[4]也评价了气道黏液栓的稳定性:评估哮喘患者入组前后1年胸部CT中气道黏液栓的变化情况,结果发现,有黏

液栓组中,96%的患者入组前后1年胸部CT中黏液栓的位置和评分均无变化。

3 生物靶向药物治疗气道黏液栓的研究现状

目前尚缺乏针对气道黏液栓的特异性治疗。一些学者认为,单纯应用支气管扩张剂和皮质类固醇等常规药物,无法使得某些被气道黏液栓完全阻塞的气道恢复通气^[9]。生物靶向药物[抗IgE、抗IL-5/抗IL-5R、抗IL-4R、抗IL-33、抗细胞因子胸腺基质淋巴细胞生成素(TSLP)单克隆抗体等]已成为重度哮喘治疗的主要手段之一,可减轻症状、减少急性发作、改善气流阻塞、减少口服糖皮质激素的应用。但其对重度哮喘患者气道黏液栓的作用尚无系统性研究。

IL-5是介导嗜酸性粒细胞动员、成熟、活化和存活的主要细胞因子,而嗜酸性粒细胞在气道黏液栓的形成中有重要作用,以美泊利单抗、贝那利珠单抗为代表的IL-5靶向药物已经被证实在哮喘患者中针对嗜酸性粒细胞的治疗和气道黏液栓的改善中发挥作用。在McIntosh等^[10]的研究中,未控制的嗜酸性粒细胞性哮喘患者在贝那利珠单抗治疗后28d、1年和2.5年完成了肺功能测定、ACQ-6和MRI检查;入组时及2.5年后进行胸部CT检查。与基线相比,贝那利珠单抗治疗后2.5年,黏液评分明显改善(3 ± 4 vs. 1 ± 1 , $P=0.03$; $95\%CI:0.3\sim5.5$)。在8名基线有黏液栓的患者中,有6名在治疗2.5年后黏液栓消失或大幅减少。基线黏液栓评分是治疗2.5年后的ACQ评分的独立预测因子之一。除哮喘之外,由嗜酸性粒细胞和气道黏液栓介导的其他疾病也能被IL-5单抗缓解和改善。例如,嗜酸性细支气管炎是一种罕见的过敏性疾病,由肺细支气管炎嗜酸性炎症引起。对类固醇有耐药性的病例需要有效的治疗策略。1例31岁的男子患有嗜酸性细支气管炎,支气管镜显示支气管亚段梗阻,黏液阻塞。贝那利珠单抗成功地控制了该患者的病情,并减少了全身皮质类固醇的用量。该病例报道还提示贝那利珠单抗可能通过干预嗜酸粒细胞胞外陷阱驱动细胞死亡(EETosis)治疗黏液栓^[11]。EETosis被认为在黏液栓形成中起关键作用,尤其是在过敏性支气管曲菌病(ABPA)中^[12],IL-5和血小板激活因子刺激嗜酸性粒细胞已被证明可导致快速EETosis^[13]。美泊利单抗亦可通过抑制EETosis治疗ABPA黏液嵌塞^[14],在ABPA病例中,从美泊利单抗更换为贝那利珠单抗导致黏液栓迅速消失^[15]。然而,一个哮喘患者在

抗 IL-5 受体抗体治疗期间黏液嵌塞发展为大面积肺不张的情况已被报道^[16]。

除 IL-5 靶向药物之外, IL-4 能够调节启动过敏性气道反应至关重要的 Th2 样细胞的增殖和 IgE 产生,被认为足以诱导 AHR、黏液产生、纤维化和平滑肌改变^[17]。因此, IL-4 生物靶向药物(如度匹鲁单抗)也可能存在对气道黏液栓及哮喘的治疗价值。一些病例报道提示了度匹鲁单抗对气道黏液栓的治疗作用。一位 81 岁女性,诊断为 ABPA,给予泼尼松龙 30 mg/d 治疗后血液嗜酸性粒细胞计数和左 B3b 气管黏液嵌塞显著改善,类固醇在一年后停止使用。停止泼尼松龙治疗 16 个月,外周嗜酸性粒细胞增多、左 B3b 气管黏液嵌塞复发。对于复发性 ABPA,开始使用美泊利单抗治疗。随后,尽管其外周嗜酸性粒细胞减少,但胸部 CT 显示黏液嵌塞扩大, IgE 升高。从美泊利单抗改为度匹鲁单抗后,患者的症状、肺功能、黏液嵌塞明显改善,无需再次给予口服强的松龙^[18]。

现有唯一在使用的抗 IgE 靶向药物——奥马珠单抗,已被证实了在哮喘治疗中的作用。对于中度至重度哮喘患者,奥马珠单抗治疗可降低哮喘急性发作的发生率,并显著减少控制症状所需的吸入性或口服糖皮质激素剂量^[19]。一项针对哮喘患者的研究发现,与对照组相比,使用奥马珠单抗的哮喘患者血液嗜酸性粒细胞减少^[20]。但奥马珠单抗是否对气道黏液栓产生作用,目前尚缺乏高质量研究资料。

IL-33 是一种 IL-1 细胞因子,通常在气道上皮细胞、肥大细胞等受到刺激时(如吸入过敏原)分泌,可激活一些效应细胞,如嗜酸性粒细胞和 Th2 淋巴细胞等,释放细胞因子如 TNF- α 、IFN- γ 、IL-5、IL-6、IL-9 和 IL-13,因此 IL-33 的激活可能促进气道黏液栓的形成,针对 IL-33 的靶向治疗可能对哮喘和气道黏液栓有作用。IL-33R 单克隆抗体对哮喘患者的治疗作用在一项 IIb 期多中心随机试验(ZENYATTA)^[21]中得到证实,将 502 例控制不佳的重度哮喘成人患者分至 3 个艾特利单抗剂量组(70 mg、210 mg 或 490 mg)或安慰剂组中,每 4 周皮下注射 1 次。治疗 52 周后,相对于安慰剂组,艾特利单抗 490 mg 组、210 mg 组和 70 mg 组中,哮喘发作年化发生率分别降低 43%($P=0.005$), 22%($P=0.18$)和 37%($P=0.01$),所有艾特利单抗组患者的血液嗜酸性粒细胞计数均降低。艾特利单抗的作用途径可能与嗜酸性粒细胞、T2 型炎症相关,但对哮喘患者气道黏液栓的治疗价值仍缺

乏相关研究资料。

综上所述,目前仍缺乏针对气道黏液栓的特异性治疗,嗜酸粒细胞、T2 型炎症与黏液栓的形成有关,针对上述通路的生物靶向药物在治疗气道黏液栓方面的疗效尚缺乏系统性研究。

4 总结与展望

支气管哮喘是最常见的慢性气道疾病之一,近年来在我国发病率逐年攀升,不但影响人们的生活质量、加重经济负担,也是导致死亡的重要原因。因此,寻找改善哮喘长期控制和预防急性发作的新策略是当前的重要任务。

气道黏液栓是哮喘中常见的一种表型,具有持续稳定存在的特点,并被证明与肺功能下降、气流阻塞和通气障碍有关。气道黏液栓在哮喘患者尤其是重度哮喘患者中的重要性不可忽视,可能因导致气流阻塞加重而使哮喘急性发作风险增高。因此,针对气道黏液栓的治疗或将成为控制哮喘的新策略。但目前气道黏液栓形成的机制尚不明确,尚缺乏特异性治疗手段。近年来,生物靶向药物已经成为临床上治疗重度哮喘的主要手段之一,但其对哮喘患者气道黏液栓的作用尚无系统性研究。目前已有少量生物靶向药物治疗黏液栓的报道。既往研究表明,嗜酸粒细胞、T2 型炎症等与黏液栓的形成有关,针对上述通路的生物靶向药物可能在治疗气道黏液栓方面发挥疗效,成为哮喘控制的新策略。未来,气道黏液栓的形成机制和生物靶向药物的疗效仍需更多的高质量研究。

参考文献

- [1] Huang K, Yang T, Xu J, et al. Prevalence, risk factors, and management of asthma in China: a national cross-sectional study [J]. *Lancet*, 2019, 394(10196): 407-418.
- [2] Dunican EM, Elicker BM, Gierada DS, et al. Mucus plugs in patients with asthma linked to eosinophilia and airflow obstruction [J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(3): 997-1009.
- [3] Tamura K, Shirai T, Hirai K, et al. Mucus plugs and small airway dysfunction in asthma, COPD, and Asthma-COPD overlap [J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2022, 14(2): 196-209.
- [4] 刘可欣, 葛莹莹, 常春, 等. 气道黏液栓对支气管哮喘患者的影响及管理要点 [J]. *中华健康管理学杂志*, 2023, 17(1): 29-35.
- [5] Oguma A, Shimizu K, Kimura H, et al. Differential role

- of mucus plugs in asthma: Effects of smoking and association with airway inflammation [J]. *Allergol Int*, 2023, 72(2): 262-270.
- [6] Svenningsen S, Nair P. CT and functional MRI to evaluate airway mucus in severe asthma response [J]. *Chest*, 2019, 156(4): 808-809.
- [7] Tang M, Elicker BM, Henry T, et al. Mucus plugs persist in asthma, and changes in mucus plugs associate with changes in airflow over time [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2022, 205(9): 1036-1045.
- [8] Mummy DG, Dunican EM, Carey KJ, et al. Mucus plugs in asthma at CT associated with regional ventilation defects at 3He MRI [J]. *Radiology*, 2022, 303(1): 184-190.
- [9] Dunican EM, Watchorn DC, Fahy JV. Autopsy and imaging studies of mucus in asthma. Lessons learned about disease mechanisms and the role of mucus in airflow obstruction [J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2018, 15(3): S184-S191.
- [10] McIntosh MJ, Kooner HK, Eddy RL, et al. CT mucus score and 129Xe MRI ventilation defects after 2.5 years' anti-IL-5R α in eosinophilic asthma [J]. *Chest*, 2023, 164(1): 27-38.
- [11] Nagase H, Ueki S, Fujieda S. The roles of IL-5 and anti-IL-5 treatment in eosinophilic diseases: Asthma, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, and eosinophilic chronic rhinosinusitis [J]. *Allergol Int*, 2020, 69(2): 178-186.
- [12] Ueki S, Hebisawa A, Kitani M, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis-A luminal hypereosinophilic disease with extracellular trap cell death [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2346-2346.
- [13] Nagase H, Ueki S, Fujieda S. The roles of IL-5 and anti-IL-5 treatment in eosinophilic diseases: Asthma, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, and eosinophilic chronic rhinosinusitis [J]. *Allergol Int*, 2020, 69(2): 178-186.
- [14] Tolebeyan A, Mohammadi O, Vaezi Z, et al. Mepolizumab as possible treatment for allergic bronchopulmonary aspergillosis: A review of eight cases [J]. *Curēus (Palo Alto, CA)*, 2020, 12(8): e9684-e9684.
- [15] Tomomatsu K, Sugino Y, Okada N, et al. Rapid clearance of mepolizumab-resistant bronchial mucus plugs in allergic bronchopulmonary aspergillosis with benralizumab treatment [J]. *Allergol Int*, 2020, 69(4): 636-638.
- [16] Takimoto T, Kagawa T, Tachibana K, et al. Massive atelectasis by mucoid impaction in an asthma patient during treatment with anti-interleukin-5 receptor antibody [J]. *Respirol Case Rep*, 2020, 8(6): e00599.
- [17] Gour N, Wills-Karp M. IL-4 and IL-13 signaling in allergic airway disease [J]. *Cytokine*, 2015, 75(1): 68-78.
- [18] Kai Y, Yoshikawa M, Matsuda M, et al. Successful management of recurrent allergic bronchopulmonary aspergillosis after changing from mepolizumab to dupilumab: A case report [J]. *Respir Med Case Rep*, 2022, 39: 101723.
- [19] Lanier B, Bridges T, Kulus M, et al. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 124: 1210.
- [20] Massanari M, Holgate ST, Busse WW, et al. Effect of omalizumab on peripheral blood eosinophilia in allergic asthma [J]. *Respir Med*, 2010, 104: 188.
- [21] Kelsen SG, Agache IO, Soong W, et al. Astegolimab (anti-ST2) efficacy and safety in adults with severe asthma: A randomized clinical trial [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 148: 790.

Value of biotargeted drugs in airway mucus therapy of asthma

MOU Duo¹, LIU Kexin^{1,2}, CHANG Chun¹

¹Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Peking University Third Hospital, Beijing 100080, China; ²Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Wuhan First Hospital, Wuhan 430030, Hubei, China

ABSTRACT Airway mucus plug is a common phenotype in asthma that increases the risk of acute asthma attacks by causing aggravation of airflow obstruction. Given its important role in asthma, treatment targeting airway mucus plugs may be a strategy to control asthma progression and prevent fatal asthma exacerbations. Previous studies have

shown that acidophils and T2 type inflammation are related with the formation of mucus plugs, and biotargeted drugs targeting the above pathways may be effective in the treatment of airway mucus plugs.

KEYWORDS airway mucus; asthma; biotargeted drugs