

(上接第21版)

大会报告

国人哮喘研究进展：从临床到基础

▲ 浙江大学医学院附属第二医院 沈华浩 陈志华



沈华浩 教授

哮喘是最常见，也是发病率增长最快的慢性呼吸系统疾病之一，目前全球共有约3亿哮喘患者，其中我国约有3000万。

哮喘临床相关研究

胸闷变异性哮喘（CTVA）的临床特征、发病机制、对ICS/LABA治疗的反应、转归及预后尚不明确；我们正在开展一项全国多中心的临床研究，探讨CTVA患者的临床特征、治疗和预后转归情况。本研究为全国多中心、横断面及前瞻性的观

察性真实世界研究，拟明确CTVA的临床特征及其有效的治疗方案，对减少CTVA的漏诊及误诊，规范其诊断及治疗，具有重要的临床意义。

研究结果发现，在CTVA研究的基础上，与健康对照相比，哮喘患者血清总IgE、诱导痰嗜酸性粒细胞百分比、FeNO、焦虑评分、抑郁评分均显著增高，然而在CA、CVA与CTVA之间均无明显的统计学差异；诱导痰蛋白质组学分析发现，CA、CVA、CTVA中蛋白表达较健康有明显差异，而三组哮喘患者之间比较接近。CA、CVA、CTVA均存在嗜酸性粒细胞性气道炎症，三组之间气道炎症严重程度无明显差异，气道分泌的蛋白表达谱接近。这些结果提示，CVA、CTVA可能需采取与CA相同的诊疗方案！

哮喘发病机制研究

上皮损伤机制研究：

激活mTOR或者阻断细胞自噬能有效保护过敏原诱导的气道损伤，从而缓解哮喘气道炎症。越来越多的研究发现细胞自噬和mTOR在造血干细胞分化和增殖中起到重要作用。

研究发现，mTOR上皮特异性敲除加重哮喘小鼠气道嗜酸性粒细胞性炎症和黏液高分泌，而细胞自噬敲除可以明显缓解上述表型；体外机制研究发现，髓系特异性敲除mTOR，能够促进嗜酸性粒细胞的分化，从而加重哮喘小鼠的嗜酸性粒细胞浸润。

HDAC2-IL-17通路哮喘：通过研究显示，HDAC2在哮喘患者及哮喘模型小鼠肺组织表达下降，而IL-17A表达增高，且存在负相关；利用HDAC2、IL-17A基因敲除小鼠及人气管上皮细胞构建了哮喘模型，发现HDAC2-IL-17A轴形成恶性循环调控哮喘气道炎症，提示阻断HDAC2-IL-17A相互作用



或能缓解重症哮喘。

粒细胞分化与哮喘：研究发现，细胞因子信号抑制家族的一个蛋白CIS在T细胞表面表达并能抑制CD4⁺T细胞中的STAT信号通路而调控哮喘气道炎症；细胞外基质蛋白ECM1特异性表达于Th2细胞并调控这些细胞往哮喘气道炎症部位的迁移；阻断嗜酸性粒细胞CCR3能有效缓解哮喘气道炎症；在髓系特异性敲除SHP2降低哮喘气道炎症；外源性IL-17能通过抑制嗜酸性粒细胞分化从而缓解哮喘气道炎症；Bcl-2抑制剂ABT-737能通过诱导粒细胞凋亡从而抑制气道炎症等。

维生素D缺乏与哮喘表型

▲ 南方医科大学南方医院 蔡绍曦



蔡绍曦 教授

维生素D（VD）是调节体内钙盐平衡和骨健康的多效性因子。进一步的研究发现，VD也调控细胞分化、胰岛素敏感和血压等的作用。

越来越多的研究表明，足够的VD水平维持是肺部健康的重要因素，而大部分哮喘患者存在VD缺乏。并且，相关研究也表明，在哮喘不同表型中，VD水平也不尽相同。中性粒细胞及少粒细胞表型的哮喘患者血清中VD水平显著低于嗜酸性粒细胞表型哮喘患者，而中性粒细胞与少粒细胞表型患者之间血清中VD水平无明显差异。单纯哮喘患者血清VD水平显著低于ACOS患者。

研究证明，VD缺乏是哮喘发病的危险因素之一。哮喘患者VD缺乏程度与肺功能损伤程度呈正相关。VD缺乏可增加哮喘气道高反应性、气道阻力、哮喘控制的难度和药物耐受，甚至增加急性发作和住院的时间。儿童期存在VD缺乏可增加哮喘发病的概率和严重程度。

那么，VD如何影响哮喘？

首先，VD可以减轻哮喘气道慢性炎症。气道慢性炎症是哮喘发生发展的基础，大量研究表明，VD通过改变Th1和Th2细胞的分化调控机体固有和选择性免疫功能，减轻气道慢性炎症。我们的研究发现，VD通过减少HDM诱导的TSLP生成，抑制Th2炎症反应和炎症因子的释放。同时，VD也可诱导出具有致耐受性表型和功能的未成熟DCs，并以IL-10依赖的方式将致耐受性传递给抗原诱导性T淋巴细胞。VD还能提高正常人及激素抵抗型哮喘患者CD4⁺T细胞在地塞米松作用下分泌IL-10的能力，目前它已被推荐为临床上治疗激素抵抗型哮喘的重要辅助药物。

其次，VD抑制气道高反应性。VD改变气道平滑肌细胞细胞因子的分泌，并抑制对治疗药物耐受的基因表达，增加药物治疗的效果。并且，VD能抑制平滑肌细胞的增殖和收缩，减少气道高反应性。

最后，VD可以抑制哮喘气道重构。哮喘气道重构是哮喘导致患者肺功能持续恶化和难以控制的病理基础。VD通过抑制气道炎症，减少成纤维细胞的活化；也可以抑制TGF-β1诱导的成纤维细胞增殖活化及EMT的发生等减少哮喘气道重塑。

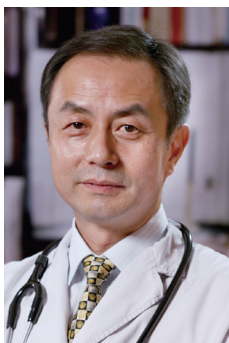
VD缺乏是哮喘发病的危险因素之一，在临床上应注重哮喘患者VD水平，对VD缺乏患者可适当予补充。

(下转第23版)

哮喘 - 慢阻肺重叠综合征新认识

2016年欧美专家共识解读

▲ 上海交通大学附属第一人民医院 周新



周新 教授

2014年慢阻肺全球防治倡议（GOLD）首次提出了哮喘-慢阻肺重叠综合征（ACOS），ACOS被定义为同时存在哮喘和慢阻肺的临床特征，并伴有持续气流受限的综合征。但在临床诊断时还存在很多问题，概念比较模糊。

部分慢性气道疾病患者同时具有哮喘和慢阻肺的特点，这类患者尚无普遍认同的术语或特征性定义。由于诊断标准不一，报告的发病率也不一致，为15%~55%。ACOS患者

急性加重更频繁，生活质量更差，肺功能下降更快，且死亡率更高，消耗更多的医疗资源。

为此欧美和亚洲的专家对ACOS有争论的话题进行了专题讨论，并达成了专家共识，于2016年9月在《欧洲呼吸杂志》发表。

专家共识提出ACOS的诊断标准 符合以下3项主要指标和至少1项次要指标。

主要指标：（1）持续气流受限（吸入支气管舒张剂后FEV1/FVC < 70%，或低于40岁及以上者最低的正常值）；（2）至少10包年吸烟史，或有室内外空气污染暴露（如生物燃料）；（3）40岁以前有明确的哮喘史，或支气管舒张试验FEV1增加>400ml。

次要指标：（1）有特应质或过敏性鼻炎；（2）2次或2次以上就诊时行支气管舒张试验FEV1 > 200ml和>12%；（3）外周血嗜

酸性细胞>300/μl。

在诊断标准中突出了ACOS应有的三大特征：

（1）40岁及以上人群存在持续的气流受限；（2）有烟雾及生物燃料暴露史；（3）有哮喘史或有特应质。

关于肺功能的解读 根据美国胸科学会（ATS）标准：FEV1或FVC增加12%和200ml并不足以鉴别哮喘和慢阻肺；西班牙呼吸学会推荐ACOS标准：1次肺功能测定FEV1或FVC增加15%和400ml，或多次肺功能检查都满足增加FEV112%和200ml；GINA/GOLD诊断ACOS推荐FEV1增加15%和400ml的标准。

关于香烟和生物燃料暴露解读 高收入国家60%~80%慢阻肺是由于吸烟致病。哮喘和吸烟都会加剧慢阻肺患者肺功能减退。女性吸烟患慢阻肺的风险更高。发展中国家室内环境污染（生物燃料）

是女性慢阻肺的高危因素之一。生物燃料导致的表型（气道炎症为主）与吸烟引起的（肺气肿和气道炎症混合）表型不同。非洲和东南亚地区环境污染是不吸烟患者发生哮喘和慢阻肺的主要危险因素。

过敏病史或鼻炎病史并不作为ACOS的主要依据。有哮喘史的慢阻肺患者血IgE水平升高，约1/3的ACOS患者血IgE水平>100IU/ml。血液和痰液中嗜酸粒细胞升高，这些患者对吸入糖皮质激素更加敏感。

ACOS患者建议3联药物治疗，包括吸入长效抗胆碱药物，长效β₂受体阻滞剂和吸入糖皮质激素，但此方案的疗效还缺乏足够数量的临床试验来证实。

ACOS今后关注的问题 ACOS生物标志物、ACOS表型和发生机制、ACOS的治疗反应和预后，以及ACOS的诊断标准等方面还需要进一步完善。