

哮喘领域

哮喘研究：从基础到临床

▲ 浙江大学医学院附属第二医院呼吸内科 赖天文 应颂敏 沈华浩

哮喘发病机制



IL-33 与哮喘

既往研究发现，上皮来源的细胞因子 IL-33 是急性哮喘 2 型 T 辅助细胞（Th2）炎症主要原因。然而近期研究发现，IL-33 亚型能激活嗜碱性粒细胞和肥大细胞促使长期稳定期哮喘患者 Th2 型炎症反应，提示新型的 IL-33 抑制剂需要阻断其所有生物活性（包括所有亚型）。流感病毒是重度哮喘急性发作的常见触发因素之一。研究者建立了一种以甲型流感病毒/X31 感染屋尘螨（HDM）提取物致敏小鼠的急性发作的小鼠模型。研究发现，阻断 IL-33 可抑制 HDM 致敏小鼠的气道炎症和病毒诱导的改变，提示 IL-33 可驱动体液及细胞免疫应答。

揭示屋尘螨触发哮喘机制

在一项新研究中，通过吸入到肺部，首次接触到这种常见的过敏原会导致寿命长的被称作滤泡辅助性 T 细胞（Tfh 细胞）的记忆免疫细胞在 B 细胞的协助下形成，但不会导致典型的哮喘过敏反应产生。在首次致敏接触后，这些 Tfh 细胞就停驻在肺部的引流纵隔淋巴结中。这一发现真正地改变了治疗过敏性疾病的方法，尤其是对于首次接触过敏原和产生致敏反应的年幼儿童，具有重要的意义。

哮喘相关 IL4R 变异

调节性 T 细胞（Treg）无法控制哮喘炎症的具体机制仍然知之甚少。一项新研究发现，严重哮喘相关基因编码的白细胞介素（IL）-4 受体 α 链多态性（il4rar576）能促进诱导性 Treg（iTreg）细胞向 T 辅助细胞 17（Th17）细胞转换命运。该研究确认了具有遗传倾向的人发生 TH2-Th17 混合型细胞炎症的相关机制，同时指出稳定 iTreg 细胞具有潜在有效的治疗策略。

基质金属蛋白酶 -1

既往研究表明，哮喘患者气道中基质金属蛋白酶 -1（MMP-1）和肥大细胞表达增高。最近研究表明 MMP-1 被肥大细胞类胰蛋白酶激活，导致细胞外基质细胞增殖。肥大细胞与气道平滑肌的生长有关，MMP-1 表达水平与气道高反应性，基质金属蛋白酶的激活及急性发作的严重程度相关。提示气道平滑肌/肥大细胞的相互作用能增加基质金属蛋白酶的激活，气道平滑肌的生长和气道反应性，从而导致重症哮喘。

IL-25 与哮喘

IL-25 是上皮来源的细胞因子，其作用是通过受体介导的 IL-25（IL-17RB），参与过敏性疾病及呼吸道病毒反应的发病机制。最近一项研究发现在吸入过敏原 24 h 后，痰和血清中 IL-17RB、mDCs/pDC 的比例明显增高。IL-25 通过调节 pDC 功能而上调 TLR9 表达。

CysLT1 受体拮抗剂抑制肥大细胞活化

最近一项体内试验发现，吸入白三烯 E4（LTE4）增加支气管收缩介质前列腺素 D2（PGD2）主要代谢产物的尿排泄。该作用通过半胱氨酰白三烯 1（CysLT1）受体介导。CysLTs 既可直接作用于平滑肌，也可间接促进肥大细胞介质的进一步释放，应被重新归类至双相支气管收缩剂。

哮喘靶向治疗的新方向

Bcl-2 抑制剂 治疗激素不敏感哮喘

重症哮喘患者虽然只占整个哮喘群体的 5%~10%，但其所花费的医疗资源占据 50% 以上，是导致哮喘治疗费用增加的主要原因之一。最近一项研究发现，在哮喘动物模型中，研究人员用激素治疗中性粒细胞型气道炎症的小鼠，气道周围的炎症细胞并没有减少。而当使用 Bcl-2 的抑制剂 ABT-737 或 ABT-199 治疗这些小鼠时，不仅能够诱导炎症细胞凋亡，气道周围的中性粒细胞明显变少了。虽然目前离临床应用还很远，但通过进一步临床试验，这一小分子将来有望成为治疗人类重症哮喘的一种靶向新药。

Benralizumab 治疗未控制的重症哮喘

Benralizumab 是一种单克隆抗体，能够与白细胞介素 5 受体的 α 亚基（IL-5R α ）靶向结合，通过抗体依赖的细胞介导的细胞毒性，消耗嗜酸性粒细胞。嗜酸性粒细胞在引发哮喘、哮喘严重程度中发挥了关键作用。CALIMA 试验和 SIROCCO 研究

是两项分别为期 56 周和 48 周的随机、安慰剂对照的 III 期试验，纳入使用中高/高剂量吸入糖皮质激素（ICS）和长效 β_2 受体激动剂治疗的重症哮喘患者。结果发现，Benralizumab 显著降低重度嗜酸性粒细胞性哮喘患者的年急性发作率，改善肺功能，减少哮喘症状。

孕期适补维 D 可减少儿童哮喘发作

目前，对孕妇维生素 D 水平与子代儿童期哮喘相关的结果不完全一致。最近一项研究通过进行复杂的分层分析、合理权重估算等方法，结果表明，孕妇孕期维生素 D 水平高与子

代发生哮喘或喘息呈反比。该发现与最近发表的 2 项孕期维生素 D 随机临床试验结果一致，提示重视孕妇孕期维生素 D 的合理补充及定期监测，具有深远的临床价值。

慢阻肺领域

诊治前移是防控的突破

▲ 北京大学第三医院呼吸科 陈亚红

慢性阻塞性肺疾病（慢阻肺）全球倡议（GOLD）2017 第 4 次全面修订，于 2016 年 11 月 16 日在美国费城举行的 GOLD 慢阻肺全程管理会议上发布。

作为慢阻肺重要的研究——SPIROMICS，“吸烟肺功能正常人群症状的临床意义”一文发表于 2016 年《新英格兰医学杂志》。结果发现，现正吸烟者或戒烟者肺功能正常但有症状的人群存在急性加重、活动受限、高分辨率 CT 下气道增厚以及第一秒用力呼气量、用力肺活量轻度降低的证据，在目前没有任何循证医学证据支持的情况下，这部分患者使用一些治疗呼吸道疾病的药物。

慢阻肺的诊断和治疗前移，是将来慢阻肺防控的突破。单一肺功能检测手段对慢阻肺的诊断远远不够，如何全面地诊断、评估慢阻肺以及药物干预对 GOLD 0 期的临床意义如何，在原有 GOLD 0 期定义的基础上丰富其内容，可能更具有临床价值。当然，这些问题需要更多的研究来解决。

GOLD 2017 在急性加重风险的判断中，通过几项临床研究的事后分析，明确了嗜酸性细胞在急性加重发生风险判断中的价值，作为一种重要的生物标志物。

其中一项研究是 WISDOM 研究的事后分析，这项研究入选重度以上稳定期慢阻肺患者分别接受噻托溴铵、沙美特罗和氟替卡松（1000 μ g/d）三药联合吸入治疗 6 周后，在 12 周内逐渐停用氟替卡松，以沙美特罗和噻托溴铵双重支气管扩张剂为后盾，不会增加中重度慢阻肺急性发作风险。然而，临床上需要鉴别哪些患者能够安全地撤除糖皮质激素（降阶梯），哪些患者更能从糖皮质激素获益（升阶梯）。

WISDOM 研究事后分析发现，嗜酸性细胞 ≥ 300 cells/ μ l 或 $\geq 4\%$ 的患者占 20%，继续使用吸入激素可以降低这些患者的中或重度急性加重发生率，80% 的患者嗜酸性细胞 $< 4\%$ 或 < 300 cells/ μ l，并未因为使用吸入激素而使急性加重风险降低。今后应进行前瞻性研究来验证嗜酸性细胞对 ICS 效应的预测作用，以及嗜酸性细胞预测急性加重发生风险的阈值。

（下转第 22 版）

呼吸专栏编委会

名誉主编：钟南山 王辰
指导专家：

林江涛 康健 白春学
沈华浩 陈荣昌 孙铁英
陈良安 王娟 代华平

主 编：曹彬

执行主编：

白冲 黄克武 李海潮
王玮 宋元林 应颂敏
张琅 冯靖 陈亚红

本期轮值主编：曹彬

编委（按姓氏拼音排序）：

边玛措	蔡志刚	曹孟淑
陈成	陈虹	陈娟
陈磊	陈燕	陈湘琦
范晔	郭强	郭岩斐
何晓琳	何志义	何忠明
胡毅	季颖群	解立新
李和权	李敏超	李燕明
刘晶	刘国梁	刘维佳
刘先胜	卢文菊	卢献灵
马德东	孟莹	苗丽君
庞敏	苏楠	苏欣
孙加源	唐昊	田庆
王琪	王凯	王佳烈
王晓平	王效静	吴司南
肖丹	邢西迁	徐金富
许小毛	叶小群	翟振国
詹庆元	张静	张晓菊
赵俊	赵丽敏	周为
周林福	朱玲	



第一三共

