

重症哮喘的靶向治疗进展

Progress in targeted therapy for severe asthma

邹小青, 张秀峰*

ZOU Xiaoqing, ZHANG Xiufeng*

(南华大学附属第二医院呼吸与危重症医学科, 湖南 衡阳 421000)

摘要: 部分哮喘患者控制不佳进展为重症哮喘。靶向治疗旨在通过抑制炎症反应环节中的某些细胞因子发挥抗炎作用, 是重症哮喘治疗的主要手段。不同表型的哮喘靶点不同, 嗜酸性粒细胞性哮喘的靶向治疗主要集中在 IgE、IL-5 及其受体、IL-4 α 受体、PGD2 受体 (CRTH2/DP2)、TSLP 和 IL-25; 中性粒细胞性哮喘靶向治疗主要集中在 IL-17 受体、TNF- α 及其受体、CXCR2。本文就上述靶向治疗进展进行了综述。

关键词: 重症哮喘; 靶向治疗; 免疫细胞; 细胞因子

Key words: severe asthma; targeted therapy; immune cells; cytokine

中图分类号: R562.25

文献标识码: A

哮喘是多种炎症细胞参与的慢性气道疾病, 其特征是炎症、可逆性气流阻塞和气道高反应性。部分哮喘患者可通过避免接触过敏原、抗炎、解痉、平喘等治疗达到哮喘控制的目标。部分哮喘患者在过去一年中 $\geq 50\%$ 的时间, 需要吸入高剂量激素联合长效 β_2 受体激动剂和 (或) 白三烯调节剂/缓释茶碱, 或全身激素治疗才能维持哮喘控制状态或上述治疗下仍不能控制, 临床上称为重症哮喘或激素抵抗性哮喘。重症哮喘根据其病理机制不同可分为嗜酸性粒细胞性哮喘和中性粒细胞性哮喘。靶向治疗是在细胞分子水平上, 针对已经明确参与哮喘发病的细胞因子进行的治疗。针对不同表型重症哮喘炎症反应机制, 靶向治疗能中和炎症反应中特异性的细胞因子, 阻断炎症进展, 使哮喘得到控制。以下将分别阐述参与不同类型哮喘发病的细胞因子及其药物作用靶点。

1 不同重症哮喘的相关细胞因子

不同表型的重症哮喘因参与的细胞有别, 其细胞因子也各异。关于嗜酸性粒细胞性哮喘的发病机制大体如下: 吸入的过敏原、微生物和污染物等与气道上皮细胞相互作用, 导致胸腺基质淋巴细胞生成素 (thymic stromal lymphopoietin, TSLP)、白细胞

介素 25 (interleukin-25, IL-25) 和白细胞介素 33 (interleukin-33, IL-33) 等介质的激活, 促进以辅助性 T 细胞 2 (T Helper cell 2, Th2) 为核心的炎症激活, 进一步导致白细胞介素 4 (interleukin-4, IL-4)、白细胞介素 5 (interleukin-5, IL-5)、白细胞介素 13 (interleukin-13, IL-13)、前列腺素 D2 (prostaglandin D2, PGD2) 等释放, 表现为气道嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞和肥大细胞的吸引和活化、浆细胞分泌 IgE, 从而表现为气道高反应性、支气管收缩、黏液分泌及气道重塑。血和痰嗜酸性粒细胞水平、呼出气中的一氧化氮 (fractional exhaled nitric oxide, FeNO)、骨膜素与此炎症反应的程度相关。

中性粒细胞性哮喘的发病机制目前尚不完全明确, 普遍认为如下: 在复杂的炎症网络中, 在转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)、白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6) 和白细胞介素 23 (interleukin-23, IL-23) 的作用下, 幼稚 T 细胞分化为辅助性 T 细胞 17 (T Helper cell 17, Th17), 其分泌白细胞介素 17 (interleukin-17, IL-17 or IL-17A)、白细胞介素 17F (interleukin-17F, IL-17F) 和白细胞介素 22 (interleukin-22, IL-22) 通过上皮细胞和成纤维细胞激活 IL-6、白细胞介素 8 (interleukin-8, IL-8 or CXCR8) 和粒细胞集落刺激因子 (granulocyte colony stimulating factor, G-CSF) 的产生。此外, 白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、 γ -干扰素 (interferon- γ , IFN- γ) 协同, 诱导细胞因子和趋化因子的产生, 也与中

性粒细胞性哮喘的发病相关。

基于前期对于参与重症哮喘的细胞和细胞因子的研究,目前靶向治疗成为研究的热点,针对不同表型的重症哮喘,靶向药物治疗需要选择不同的靶点。

2 嗜酸性粒细胞性哮喘的靶点

嗜酸性粒细胞性哮喘的靶向治疗目前主要集中在 IgE、IL-5 及其受体、IL-4 α 受体、PGD2 受体 (CRTH2/DP2)、TSLP 和 IL-25 等。目前已经上市的包括下面 4 种生物制剂: Omalizumab、mepolizumab、reslizumab 和 benralizumab,其他靶点治疗药物正在处于药物研发阶段。

2.1 抗 IgE

当受到过敏原刺激时, B 细胞产生的 IgE 与肥大细胞和嗜碱性粒细胞上的 I 型高亲和力 IgE 受体 (Fc ϵ RI) 结合, 导致细胞激活, 释放组织胺、前列腺素 D (prostaglandin D, PGD)、白三烯等活性物质, 从而诱发哮喘急性发作。抗 IgE 可减少血液和间质空间中的循环 IgE, 并抑制 IgE 与肥大细胞、嗜碱性粒细胞和树突状细胞上的高亲和力和低亲和力受体结合, 从而导致受体下调和下游炎症细胞的募集减少, 减轻下游过敏反应。Omalizumab 是一种抗 IgE 抗体, 于 2003 年获得美国食品和药物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 的批准, 是第一种获批的哮喘生物治疗药物。Yalcin 等^[1]认为, Omalizumab 在治疗哮喘方面是多因素综合作用的结果, 包括改变氧化还原反应、血管内皮生长因子系统、外源性凝血途径等。Walker 等^[2]进行的一项荟萃分析发现, 与对照组相比, 使用 Omalizumab 的实验组游离 IgE 水平显著降低, 且对糖皮质激素的需求减少, 随后进一步的分析发现, omalizumab 还可减少哮喘急性发作次数、降低住院率。Omalizumab 通常为皮下注射, 剂量和频率取决于治疗前总 IgE 水平和体重, 最常见的不良反应是注射部位反应, 一项长达 9 年的回顾性研究^[3]发现 Omalizumab 安全性高且耐受性良好; 目前已被哮喘全球倡议指南认可作为针对重症哮喘的附加疗法。其他抗 IgE 抗体有 Ligelizumab 和 Quilizumab 等, 目前研究尚不充分, 需进一步临床实验以明确其疗效及安全性。

2.2 抗 IL-5 及其受体

IL-5 与嗜酸性粒细胞上 IL-5 受体的 α 亚基 (IL-5R α) 结合, 促进其和 $\beta\gamma$ 亚基的异二聚化, 激活 Lyn、Syk 和 JAK2 激酶并通过 Ras/丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 和贾

纳斯激酶信号传导及转录激活因子 (janus kinase signal transducer and activator of transcription pathway, JAK/STAT) 两条信号传导途径促进嗜酸性粒细胞主导分化、存活、脱粒、粘附和募集等关键基因的表达, 由此加剧嗜酸性粒细胞气道炎症的发展。因此抑制 IL-5 信号传导途径可减轻炎症反应, IL-5 及其受体是目前治疗重症哮喘的重要靶点之一。

目前 FDA 获批的 IL-5 及其受体的单克隆抗体包括 Mepolizumab、Reslizumab 和 Benralizumab。Mepolizumab 是一种抗 IL-5 的单克隆抗体, 于 2015 年 11 月获得 FDA 的批准。DREAM 试验^[4]将 621 名重症哮喘患者随机分为四组, 分别每月静脉注射 Mepolizumab 的剂量为 75 mg、250 mg、750 mg 以及安慰剂, 与对照组相比, 实验组恶化率分别减少 48%、39%、52%。Bel 等^[5]研究发现, Mepolizumab 能减少 50% 口服糖皮质激素剂量, 并且同时使恶化率下降 32%。MENSA 试验^[6]发现 Mepolizumab 能减少重症哮喘患者急性加重次数, 改善肺功能, 使疾病得到控制、生活质量得到改善, 皮下注射比静脉注射效果更为明显。一项多中心的 IIIB 研究^[7]发现 Mepolizumab 在重症嗜酸性哮喘患者中安全性良好, 不良反应发生低。Sahota 等^[8]报道, Reslizumab 在 III 期研究发现能将恶化率降低 50%, 同时能改善患者肺功能, 使哮喘得到控制, 生活质量得到改善, 每 4 周按 3.0 mg/kg 静脉用于外周血嗜酸性粒细胞计数 ≥ 400 个/ μ L 的患者; 最常见的不良反应是头痛、哮喘未控制和上呼吸道感染等, 发生率较低。Benralizumab 是一种单克隆 IL-5 受体拮抗剂, 于 2017 年 11 月获得 FDA 的批准用于 12 岁及以上患有嗜酸性粒细胞增多的重症哮喘, 其通过与嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞上 IL-5 受体的 α 亚基结合阻断信号传导, 并通过抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC) 诱导细胞凋亡, SIROCCO^[9] 和 CALIMA^[10] 两项分别以 1 205 个和 1 306 个中重度哮喘患者为目标人群进行的研究表明, Benralizumab 可使外周血嗜酸性粒细胞计数 ≥ 300 个/ μ L 的患者哮喘急性发作减少 45%~51%, 第一秒用力呼气容积 (forced expiratory volume in one second, FEV1) 也得到显著改善; 有诸如鼻咽炎、哮喘恶化、过敏性肉芽肿性血管炎等副作用。

三种 IL-5 拮抗剂均显示出临床疗效; 不同的给药途径及频率、血液嗜酸性粒细胞计数差异导致疗效差异, 为临床医生根据药物特征和患者需求提供选择药物的机会。

2.3 抗 IL-4 α 受体

IL-4 参与 IgE 的分泌、细胞表面 IgE 受体的上调和肥大细胞的活化,并能促进支气管黏液的分泌和 T 辅助细胞分化为 Th2 细胞;IL-13 能促进支气管成纤维细胞的增殖,增强支气管高反应性,并刺激嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞向肺部募集,抑制 IL-4 和 IL-13 信号途径的传导能减少炎症介质的分泌,延缓哮喘的进展。

单独靶向 IL-4 及 IL-13 的结果一直不甚满意。IL-4 α 是 IL-4 和 IL-13 的共同受体结构域,Dupilumab 是针对 IL-4 α 的完全人源化单克隆抗体。Castro 等^[11]研究显示:Dupilumab 能减少患者急性加重次数、改善肺功能,嗜酸性粒细胞计数较高的患者具有更理想的治疗效果。Dupilumab 耐受性良好,目前正在等待 FDA 的批准用于治疗哮喘,最常见的副作用包括注射部位反应和上呼吸道感染。其他抗 IL-4 α 受体还有 pitrakinra,但其只对含 rs8832GG 基因型的重症哮喘亚群有效。

2.4 抗 CRTH2

CRTH2 是 PGD2 的 G 蛋白偶联受体,能诱导 Th2 细胞和嗜酸性粒细胞的趋化,介导炎症进一步发展。Fevipiprant (QAW039) 是 CRTH2 的选择性的、可逆的拮抗剂,一项 II 期多中心的随机双盲研究^[12]发现,在轻度至中度未控制的哮喘患者中,使用 Fevipiprant 未观察到 FEV1 和症状的改善,但对于气流受限严重程度较高的患者,它却能在一定程度上改善肺功能,使哮喘得到控制。另一项研究^[13]表明 Fevipiprant 能减少嗜酸性粒细胞气道炎症,对于中度至重度哮喘患者耐受性良好。其他抗 CRTH2 有 OC000459 和 ARRY-602,目前正进行 II 期临床研究以确认其疗效,AMG853 和 setipiprant 因其疗效差已经停产。

2.5 抗 TSLP

TSLP 由肺上皮细胞产生,介导先天和适应性免疫应答;其主要通过 TSLPR/IL-7R 复合体激活下游信号传导及转录激活 3 (Signal transducers and activators of transcription 3, STAT3) 和 STAT5,诱导树突状细胞 (Dendritic cells, DC) 活化,从而促进幼稚 T 细胞分化成 Th2 细胞,导致嗜酸性粒细胞炎症过程的激活及细胞因子的释放。Tezepelumab (AMG 157/MED19929) 是一种研究性的 IgG2 单克隆抗体,与 TSLP 结合阻止其与 TSLP 受体复合物的相关作用。PATHWAY^[14] 研究发现,Tezepelumab 不仅能降低哮喘急性发作次数,而且能降低血液嗜酸性粒细胞计数、FeNO 水平和总血清 IgE 水平,另外此研究

还发现 Tezepelumab 的作用与嗜酸性粒细胞计数无关,由此突出了靶向上游细胞因子的潜在优势,其可能比单一抑制下游途径更能影响疾病活动。

3 中性粒细胞性哮喘的靶点

与嗜酸性粒细胞性哮喘相比,糖皮质激素在中性粒细胞性哮喘中的效果较差,而目前特异性的生物制剂相对较少,主要集中在 IL-17 受体、TNF- α 及其受体、CXCR2。

3.1 抗 IL-17 受体

IL-17 具有强大的招募中性粒细胞的能力,其可以直接影响 IL-8 的产生或间接诱导气道上皮细胞、支气管平滑肌细胞的活化,刺激这些细胞释放中性粒细胞趋化因子。血清 IL-17 与哮喘的严重程度正相关,可用于预测哮喘严重程度,是重症哮喘的独立危险因素。

Brodalumab (AMG827) 是一种人单克隆抗体,以高亲和力结合人 IL-17 受体 A,阻断 IL-17A、IL-17F 或 IL-17A/F 异二聚体的生物学活性。Busse 等^[15]对 302 名中重度哮喘患者进行的一项随机、双盲、安慰剂对照研究发现接受 Brodalumab 治疗的实验组在哮喘控制测试评分、无症状持续时间及肺功能等方面均无改善,仅在运用支气管扩张剂后 FEV1 改善 $\geq 20\%$ 的高可逆性亚组观察到哮喘控制测试评分的微小改善。最近有研究^[16]报道,抑制 IL-17 信号传导途径具有损害患者防御功能,增加肿瘤患病率的潜在风险,故针对 Brodalumab 治疗重症哮喘还需作进一步的临床研究。

3.2 抗 TNF- α 及其受体

TNF- α 是哮喘发病过程中重要的促炎细胞因子,能诱导气道高反应性,刺激成纤维细胞增殖,促进上皮细胞和内皮细胞粘附分子的表达,导致 TGF- β 的合成释放及炎症细胞的激活。在小鼠模型中,吸入 TNF- α 会产生中性粒细胞炎症和支气管高反应性,导致黏液分泌过多和巨噬细胞的活化。

Etanercept 是一种可溶性的 TNF- α 受体阻滞剂,其对于重症哮喘的疗效在多项临床实验中取得了不一致的结果;其他抗 TNF- α 受体还有 Infliximab 和 Erin 等^[17] 研究发现其中度哮喘患者肺功能方面未能显示明显改善,但与对照组相比,Infliximab 显著减少了患者急性加重次数。golimumab 是针对 TNF- α 的单克隆抗体,在一项以重症哮喘患者为目标人群的研究^[18]中,golimumab 未能显示临床改善。

3.3 抗 CXCR2

IL-8, 又称趋化因子 CXCL8, 通过与中性粒细胞上低亲和力趋化因子受体 CXCR1 和高亲和力趋化因子受体 CXCR2 结合, 特异性地趋化中性粒细胞进入炎症组织, 在重症哮喘急性炎症的中性粒细胞浸润中起关键作用。

Nair 等^[19]在痰液总细胞计数 $<10 \times 10^6/g$ 但中性粒细胞数 $>40\%$ 的重症哮喘患者中进行了一项研究, CXCR2 受体拮抗剂 SCH527123 导致痰中性粒细胞计数平均降低 36.3%, 血液中的平均绝对中性粒细胞计数在 4 周结束时减少了 14%, 但在第 5 周恢复, 症状控制评分有改善的趋势。随后 O'Byrne^[20]等评估了 CXCR2 拮抗剂 AZD5069 对重症哮喘患者的疗效和安全性, 结果表明 AZD5069 并未降低急性加重频率, 但耐受性良好, 最常见的副作用是鼻咽炎。对于中性粒细胞哮喘而言, CXCR2 和 CXCR1 的联合阻断可能是更有效的方法。

4 展 望

重症哮喘与嗜酸性粒细胞和中性粒细胞相关, 基础研究提供了大量的免疫治疗靶点, 目前部分的靶向治疗已经显示出疗效, 但是给药方式, 用药剂量, 安全性仍然需要进一步的研究来调整, 加大免疫基础研究及相关基础研究的临床转化有望提高重症哮喘患者的救治率, 这不仅能加速推进精准医疗的发展, 而且能达到治疗或辅助治疗哮喘疾病的目的, 逐步满足重症哮喘病患群体的医疗需求和提高重症哮喘患者的生活质量。

参考文献:

- [1] YALCIN AD. An overview of the effects of anti-IgE therapies[J]. Med Sci Monit, 2014, 20: 1691-9.
- [2] WALKER S, MONTEIL M, PHELAN K, et al. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2006, (2): CD003559.
- [3] DI BONA D, FIORION 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.
- [4] 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): 651-9.
- [5] BEL EH, WENZEL SE, THOMPSON PJ, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma[J]. N Engl J Med, 2014, 371(13): 1189-97.
- [6] ORTEGA HG, LIU MC, PAVORD ID, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma[J]. N Engl J Med, 2014, 371(13): 1198-207.
- [7] LUGOGO N, DOMINGO C, CHANEZ P, et al. Long-term efficacy and safety of mepolizumab in patients with severe eosinophilic asthma: a multi-center, open-label, phase IIIb study[J]. Clin Ther, 2016, 38(9): 2058-70.
- [8] SAHOTA J, ROBINSON DS. Update on new biologics for intractable eosinophilic asthma: impact of reslizumab[J]. Drug Des Devel Ther, 2018, 12: 1173-81.
- [9] BLEECKER ER, FITZGERALD JM, CHANEZ P, et al. Efficacy and safety of Benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial[J]. Lancet, 2016, 388(10056): 2115-27.
- [10] FITZGERALD JM, BLEECKER ER, NAIR P, et al. Benralizumab, an anti-Interleukin-5 receptor monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial[J]. Lancet, 2016, 388(10056): 2128-41.
- [11] CASTRO M, CORREN J, PAVORD ID, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma[J]. N Engl J Med, 2018, 378(26): 2486-96.
- [12] ERPENBECK VJ, POPOV TA, MILLER D, et al. The oral CRTH2 antagonist QAW039 (Feviprant): a phase II study in uncontrolled allergic asthma[J]. Pulm Pharmacol Ther, 2016, 39: 54-63.
- [13] GONEM S, BERAIR R, SINQAPURI A, et al. Feviprant, a prostaglandin D2 receptor 2 antagonist, in patients with persistent eosinophilic asthma: a single-centre, randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial[J]. Lancet Respir Med, 2016, 4(9): 699-707.
- [14] CORREN J, PARNES JR, WANG L, et al. Tezepelumab in adults with uncontrolled asthma[J]. N Engl J Med, 2017, 377(10): 936-46.
- [15] BUSSE WW, HOLQATE S, KERWIN E, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of bomalumab, a human anti-IL-17 receptor monoclonal antibody, in moderate to severe asthma[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 188(11): 1294-302.
- [16] PARK SJ, LEE YC. Interleukin-17 regulation: an attractive therapeutic approach for asthma[J]. Respir Res, 2010, 11: 78.
- [17] ERIN EM, LEAKER BR, NICHOLSON GC, et al. The effects of a monoclonal antibody directed against tumor necrosis factor- α in asthma[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2006, 174(7): 753-62.
- [18] WENZEL SE, BARNES PJ, BLEECKER ER, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of tumor necrosis factor- α blockade in severe persistent asthma[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2009, 179(7): 549-58.
- [19] NAIR P, GAQA M, ZERVAS E, et al. Safety and efficacy of a CXCR2 antagonist in patients with severe asthma and sputum neutrophils: a randomized, placebo-controlled clinical trial[J]. Clin Exp Allergy, 2012, 42(7): 1097-103.
- [20] O'BYRNE PM, METEV H, PUU M, et al. Efficacy and safety of a CXCR2 antagonist, AZD5069, in patients with uncontrolled persistent asthma: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Lancet Respir Med, 2016, 4(10): 797-806.

(本文编辑: 蒋湘莲)