

文献综述

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.003403

非嗜酸性粒细胞哮喘诊治进展

张心悦¹, 邵子建², 练康², 吴德美², 袁斌², 吴芳¹, 唐兰芳³

(1. 浙江大学医学院附属儿童医院中医科、国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 杭州 310005;

2. 南京中医药大学第一临床医学院、南京中医药大学附属医院儿科, 南京 210028;

3. 浙江大学医学院附属儿童医院呼吸内科、国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 杭州 310005)

【摘要】哮喘是全球最常见的慢性呼吸系统疾病之一, 非嗜酸性粒细胞哮喘(non-eosinophilic asthma, NEA)是哮喘的一种特殊表型, 其气道炎症的特征是细胞浸润以中性粒细胞为主, 缺乏嗜酸性粒细胞。NEA 发病与环境及宿主因素均有关, 例如职业暴露、环境污染、吸烟、感染和肥胖, 上述风险因素单独或联合作用可以激活特定的细胞和分子途径, 导致 NEA 发生。NEA 的临床特征是对标准哮喘治疗的反应不佳, 尤其是对吸入性皮质类固醇, 导致疾病更严重和难以控制的哮喘。虽然 NEA 不是最普遍的哮喘表型, 但重度哮喘患者中 NEA 比例高, 其重要性不容忽视。本文就近年来 NEA 的流行病学现状、致病因素、发病机制和治疗现状作一综述。

【关键词】哮喘; 非嗜酸性粒细胞型; 诊断; 治疗**【中图分类号】**R114**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2023-05-22

Research progress in the diagnosis and treatment of non-eosinophilic asthma

Zhang Xinyue¹, Shao Zijian², Lian Kang², Wu Demei², Yuan Bin², Wu Fang¹, Tang Lanfang³

(1. Department of Traditional Chinese Medicine, Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine/National Clinical Research Center for Child Health; 2. Department of Pediatrics, The Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, The First Clinical Medical College of Nanjing University of Chinese Medicine; 3. Department of Respiratory Medicine, Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine/National Clinical Research Center for Child Health)

【Abstract】Asthma is one of the most common chronic respiratory diseases in the world. Non-eosinophilic asthma (NEA) is a special type of asthma. NEA is characterized by airway inflammation with the absence of eosinophils, and the cellular infiltration is dominated by neutrophils. NEA is associated with environmental and host factors, such as occupational exposure, environmental pollution, smoking, infection, and obesity, which can, alone or in combination, activate specific cellular and molecular pathways to result in NEA. NEA features a poor response to standard asthma treatments, especially inhaled corticosteroids, which can lead to more serious and unmanageable asthma. Although NEA is not the most common type of asthma, it cannot be ignored because of a high proportion in patients with severe asthma. This article reviews the epidemiology, pathogenic factors, pathogenesis, and treatment of NEA in recent years.

【Key words】asthma; non-eosinophilic; diagnosis; treatment

支气管哮喘(bronchial asthma, BA), 简称哮喘, 是全球最常见的慢性呼吸系统疾病之一, 以慢性气道炎症和气道高反应性为主要特征, 其发病机制复杂, 目前认为哮喘发生涉

及宿主遗传、外部环境、肠道菌群和免疫反应的复杂相互作用^[1-2]。迄今为止, 尚无根治哮喘的药物, 抗炎是治疗哮喘的主要方法^[3], 糖皮质激素仍是目前哮喘治疗的一线药物。近年来, 较多研究者提出根据哮喘的不同临床、病理特征、诱发因素及对治疗的反应将哮喘简要分型为嗜酸性粒细胞哮喘(eosinophilic asthma, EA)和非嗜酸性粒细胞哮喘(non-eosinophilic asthma, NEA)^[4], 其中中性粒细胞哮喘、混合粒细胞性哮喘和少粒细胞性哮喘均属于 NEA^[5]。NEA 患者使用吸入糖皮质激素治疗效果不佳, 且常常发展为重度哮喘, 所以针对哮喘的不同分型选择治疗方式尤为重要。

作者简介:张心悦, Email: cicelyxyz@zju.edu.cn,

研究方向: 儿童肺系疾病的研究和治疗。

通信作者:唐兰芳, Email: 6195007@zju.edu.cn。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号: 82070028, 81873340);

浙江省科技计划资助项目(编号: 2023C3042)。

优先出版: <https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20240119.1436.008>

(2024-01-22)

1 NEA 的流行病学现状及致病因素

据不完全统计,全球约有 3.6 亿哮喘患者,每年约 25 万患者死于哮喘,其中重度哮喘约 10%,即 3.6 千万,重度哮喘中超过 50% 的患者为 NEA^[6]。NEA 在与工作相关的哮喘患者及吸烟者中更为常见,其发生与环境的关系较为密切。来自欧洲的流行病学研究表明,25% 未经治疗的哮喘患者痰液中嗜酸性粒细胞计数正常,40%~50% 接受高剂量吸入性糖皮质激素 (inhaled corticosteroids, ICS) 治疗的哮喘患者痰中嗜酸性粒细胞计数正常,在儿童哮喘患儿中,嗜酸性粒细胞哮喘占比 62%,非嗜酸性粒细胞哮喘占比为 38%^[7],并且 NEA 越来越多地出现在合并感染的重度哮喘患者中。综合不同国家及地区的 NEA 相关报道后,可以发现低收入和中等收入国家的 NEA 患病率明显高于高收入国家,且大部分重度哮喘患者表现为 NEA^[8-9]。NEA 的致病与环境污染、职业暴露、吸烟、呼吸道感染及肥胖等危险因素相关。

1.1 职业暴露

职业暴露是引起 NEA 的一个重要因素,暴露于高分子/低分子药物相关行业的哮喘患者中,NEA 比 EA 患者更为常见^[10]。吸入的药物可诱导机体氧化应激反应,导致呼吸道上皮损伤,大量释放中性粒细胞等炎症介质。NEA 不仅可以由单一的大量刺激物暴露引起,也可以由低/中度重复刺激物暴露引起^[11],比如使用贝那利珠单抗后的哮喘加重主要是 NEA^[12],吸入有毒低分子化合物所致的 NEA 通常预后不佳^[13],痰液的中性粒细胞和白细胞介素 8 (interleukin-8, IL-8) 水平显著上调^[14],而在停止持续接触刺激源后,患者的哮喘症状往往逐渐减弱。职业暴露导致的 NEA 往往因为诊治不及时而拖延至严重哮喘。

1.2 环境污染

环境污染既是导致哮喘的原因,也是诱发哮喘加重的因素。臭氧、氮氧化物、空气颗粒物、汽车尾气等空气污染物通过刺激表面巨噬细胞和上皮细胞的核因子 κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B) 的激活及促炎介质如白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6)、白细胞介素 8 (interleukin-8, IL-8)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 的产生,诱发中性粒细胞炎症浸润,重塑气道,导致 NEA 的发生^[15]。同时哮喘患者更容易受污染物的有害影响,所以空气污染可使原有哮喘加剧。动物实验表明,直径 $<2.5 \mu\text{m}$ 的颗粒物 (PM_{2.5}) 可加重过敏性哮喘模型小鼠炎症反应,降低自噬^[16]。美国华盛顿州 PM_{2.5} 与儿童哮喘的调查研究显示,环境 PM_{2.5} 浓度为 $6.7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 时,儿童哮喘症状明显增加,其中喘息、活动受限和夜间清醒表现出最强的相关性^[17]。

1.3 吸烟

吸烟损害人类气道上皮细胞的功能,减少纤毛细胞的数量和纤毛形成,并降低纤毛功能,导致哮喘发生^[18]。主动吸烟与哮喘严重程度之间存在强关联,戒烟可以明确改善哮喘患者的肺功能以及哮喘严重程度。临床观察证明,吸烟的哮喘患者痰中嗜酸性粒细胞比例、1 秒用力呼气容积 (forced expiratory volume in one second, FEV₁) 和用力肺活量 (forced

vital capacity, FVC) 的比例和呼出气一氧化氮 (nitric oxide, NO) 均更低^[19],中性粒细胞比例更高,气道高反应性增加,对此有研究认为 NO 可直接反映气道的炎症状况,在诊断 NEA 具有较高的特异性及敏感性^[20]。电子烟气溶胶,已被证明可以降低中性粒细胞功能^[21],诱导氧化应激,增加与呼吸道疾病相关的蛋白酶和炎症细胞因子的释放^[22],促使 NEA 发作。二手烟和被动接触烟草也与哮喘的发生有关,观察性研究证实二手烟也是哮喘的危险因素之一,同时,子宫内和(或)生命早期被动接触烟草则与接触者一生中呼吸系统的各种不利影响有关^[23]。由此可见,不论传统烟草还是电子烟,不论自吸还是被动吸烟,都是导致 NEA 发生的影响因素。

1.4 呼吸道感染

紊乱的细菌微生物群与哮喘的发病机制之间可能存在关联,病毒、细菌和真菌与哮喘发作、哮喘严重程度、哮喘加重和预后呈正相关。Th1 和 Th17 在宿主防御和超免疫反应发挥作用,长期细菌感染与 Th1 和 Th17 反应相关,从而诱发中性粒细胞炎症,导致 NEA 的发生。Hadebe S 等^[24]观察到室内尘螨和脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 对小鼠存在致敏作用,与单独用屋尘螨致敏的小鼠相比,紊乱的细菌微生物群可诱导哮喘发病。此外,病毒感染,如鼻病毒、流感病毒、呼吸道合胞病毒感染^[25],也可诱发 NEA,呼吸道上皮表面的病毒感染促进了强烈的趋化因子反应,增加了 IL-8 分泌^[26],这被认为是病毒诱导中性粒细胞炎症的原因;再如使用甲型流感病毒诱导 Oas1^{-/-}小鼠,可在气道中检出免疫细胞浸润和树突状细胞 (dendritic cell, DC) 升高^[27]。

1.5 肥胖

哮喘与肥胖研究已经超过了 20 年,早在 1999 年,Camargo CA 等^[28]进行了一项前瞻性研究,发现体质指数 (body mass index, BMI) 与成人哮喘之间存在强、独立和正相关关系,随后不断有学者参与此研究方向。现有研究证明,肥胖对 EA 和 NEA 的影响不同,肥胖只与 NEA 患者 FEV₁% 降低相关,高 BMI 患者常表现为 NEA^[29]。肥胖会诱导 CD4 细胞中的 Th1 极化^[30],导致 NEA 占主导地位。年轻受试者的 Th1 和 Th2 细胞与代谢谱的关系的研究表明,在血糖和低密度胆固醇水平升高的情况下,Th1 细胞明显增加^[31]。Th1 细胞主要分泌干扰素 γ (interferon γ , IF- γ)、白细胞介素 2 (interleukin-2, IL-2)、TNF- α ,促进巨噬细胞的活化,引起 T 淋巴细胞介导的细胞免疫,与 NEA 的非 2 型类免疫通路密切相关。这些证据表明了肥胖与 NEA 之间的关联,但具体机制仍需进一步探讨。

2 NEA 的发病机制

哮喘发病机制复杂,NEA 的发病也是由多种因素共同作用的结果,其发病与细菌感染、神经反应、持续气道炎症和气道重塑等多种因素相关联。

2.1 细菌感染

Berry M 等^[4]对严重哮喘的回顾性研究表明,严重哮喘以 NEA 为主,中性粒细胞计数的升高和哮喘的严重程度关系密切,并且 NEA 患者的气道微生物学与 EA 患者有明显的不同

同。1 项中国成年哮喘患者的气道微生物群研究显示,NEA 患者呼吸道内拟杆菌门、梭杆菌门及假单胞菌属、嗜血杆菌属、葡萄球菌属丰度明显高于 EA 患者^[32]。多因素分析显示,痰液中中性粒细胞计数是微生物群组成的最强相关因素^[33],NEA 患者的细菌致病菌群的出现频率与相对丰度均更高。已有研究证明,重组耻垢分枝杆菌干预后的 NEA 小鼠的气道炎症明显减轻^[34]。流感嗜血杆菌、葡萄球菌等细菌则可能诱导 Th17 反应,与 NEA 的发病关系密切^[35]。对于上述文献报道,也存在一种临床现象,即部分 NEA 患者采用抗中性粒细胞治疗疗效欠佳,但采用抗生素治疗具有一定效果^[36],这一点说明细菌感染继发性炎症是气道炎症的可能机制之一,对此,一方面,这类患者受益于抗生素的抗菌或抗炎还有待大样本验证,另一方面,对于没有其他治疗选择的 NEA 患者,抗生素维持治疗 NEA 可能存在安全风险、不良反应并导致抗生素耐药性。

2.2 感觉神经反应

研究显示,气道在过敏性炎症环境下,炎症介质可促进气道感觉神经的瞬时受体电位香草酸亚型 1(transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1)的表达增高,造成 NEA 患者可因中央气道 TRPV1 的咳嗽受体表达增强且持续兴奋而发生频繁的咳嗽,同期炎症细胞分泌如前列腺素 E₂、血栓素 A₂ 与白三烯等多种炎症介质引发气道高反应,增强气道对辣椒素的咳嗽敏感性。Ali H 等^[37]采用辣椒素刺激法,比较了 EA、NEA 和非哮喘患者的气道感觉神经反应,结果证明与非哮喘患者相比,NEA 对辣椒素的敏感性增强,而 EA 则没有。因此,感觉神经反应可能在 NEA 的病理生理中起着重要作用,这也是部分学者研究通过抑制 NEA 的感觉神经反应达到治疗的目的,但鉴于 TRPV1 活化导致 NEA 的感觉神经反应增强的确切机制尚未完全明了,且大部分研究限于动物研究及个别患者样本,TRPV1 受体拮抗剂或抑制感觉神经反应性的药物对人体的安全性及有效性还需深入探讨^[38]。

2.3 气道炎症与气道重塑

NEA 患儿的临床研究表明,即使在没有明显嗜酸性粒细胞浸润的情况下,患儿也会发生典型的哮喘结构变化^[39],这表明除了嗜酸性粒细胞炎症,其他机制可能促进气道重塑诱导 NEA 发生。吸烟、污染、病原微生物、毒性物质等都能够触发气道损伤,同时刺激 Toll 样受体(toll-like receptors, TLR)信号传导并引发炎症反应,诱导其向 Th17 以及 Th1 的响应。

主要来自于 Th17 细胞的 IL-17 在 NEA 中发挥重要作用,研究证实 NEA 患者的血清、痰液和支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)中的 IL-17 水平较高,并且与哮喘严重程度相关^[40]。Th17 细胞释放的 IL-17A 和 IL-17F 等可刺激上皮细胞和成纤维细胞释放中性粒细胞趋化剂 CXCL1/5/8(CXC-chemokine ligand, CXCL)和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子,促使 IL-8、IL-6、IL-1 β 等细胞因子增加,将中性粒细胞招募到肺部。此外,IL-17A 而非 IL-17F 会增强气道平滑肌收缩、迁移和增殖,从而促进气道高反应性(airway hyperresponsiveness, AHR)和气道重塑,这一系列反应产生持续的气道炎症,是哮喘形成的关键特征。

TNF- α 是 1 种多效 Th1 细胞因子,其与 IL-17 细胞因子协同促进中性粒细胞募集^[41],TNF- α 可增强气道平滑肌收缩^[35],从而促进 AHR^[42]。同时,Th1 细胞也可通过释放 IL-2、IFN- γ 等参与重度哮喘相关的中性粒细胞炎症反应过程^[43],持续的气道炎症刺激中性粒细胞的募集和激活,使气道上皮细胞内的中性粒细胞弹性蛋白酶、髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)和一些种类的基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)^[44]合成增加,破坏远端气道中弹性蛋白纤维,致使肺气肿样形态学变化,对支气管上皮细胞产生不可逆损伤^[45],改变气道结构,重塑气道,见图 1。

3 NEA 的诊断

NEA 的诊断需要考虑多方面的因素,包括患者年龄、痰细胞计数、嗜酸性粒细胞计数低、无特异性及持续性气流受限等^[46],目前国际上大部分学者将嗜酸性粒细胞 $<3\%$ 作为诊断 NEA 的金标准^[47],也有部分学者将 NEA 定义为痰中嗜酸性粒细胞 $<2\%$ ^[48]。通过支气管冲洗液、BALF、痰细胞学检测和支气管活检等,均可获得相对准确的嗜酸性粒细胞占比。如 Hilvering B 等^[49]研究显示,将嗜酸性粒细胞用于诊断的 NEA 的准确率达 95.7%。

此外,血液中的呼出气一氧化氮(Fractional exhaled nitric oxide, FeNO)、正五聚蛋白(穿透素)也有助于辅助诊断 NEA。FeNO 测定具有简便、快捷且无创的优势,同时 FeNO 测定敏感性和特异性均较高,Murphy VE 等^[50]的对照试验表明,通过动态检测外周血 FeNO 辅助诊断 NEA,采取针对 NEA 的治疗,可使治疗更具有针对性。Xu I 等^[51]回顾性横断面研究表明,NEA 患者 FeNO 表达显著高于 EA 患者,提示 FeNO 测定具有作为 NEA 辅助诊断的潜力。穿透素是一种可溶性模式识别分子,在体液先天免疫中发挥着重要作用。Gao P 等^[52]研究表明,血清穿透素在 NEA 和 EA 患者之间存在明显差异,穿透素表达上调提示非嗜酸性粒细胞性气道炎症,因此血清穿透素检测也可以作为 NEA 的辅助诊断之一。进一步,Wagener AH 等^[53]分析了哮喘受试者血液嗜酸性粒细胞计数、FeNO 和穿透素,结果表明 3 者联合后可以提高鉴别诊断 EA 和 NEA 的效能。

4 NEA 的治疗

NEA 治疗分为非药物治疗、超处方药物治疗、新型小分子药物、生物制剂及中医药。

4.1 非药物治疗

过敏原持续暴露及肥胖是 NEA 发病的重要诱因,因此 NEA 患者的健康管理至少包括避免接触烟草、控制体重、避免职业接触、避免使用阿司匹林和其他非甾体等可能加重患者呼吸系统疾病的药物,对某些存在如鼻窦炎等合并症的 NEA 患者有必要增加免疫治疗。去除诱发因素的多项管理建议中,避免接触职业污染物和戒烟尤为重要,可有效降低哮喘中的中性粒细胞炎症^[54]。自我教育也是非药物治疗的重要组成部分,自我监测、哮喘治疗计划制定、规律生活作

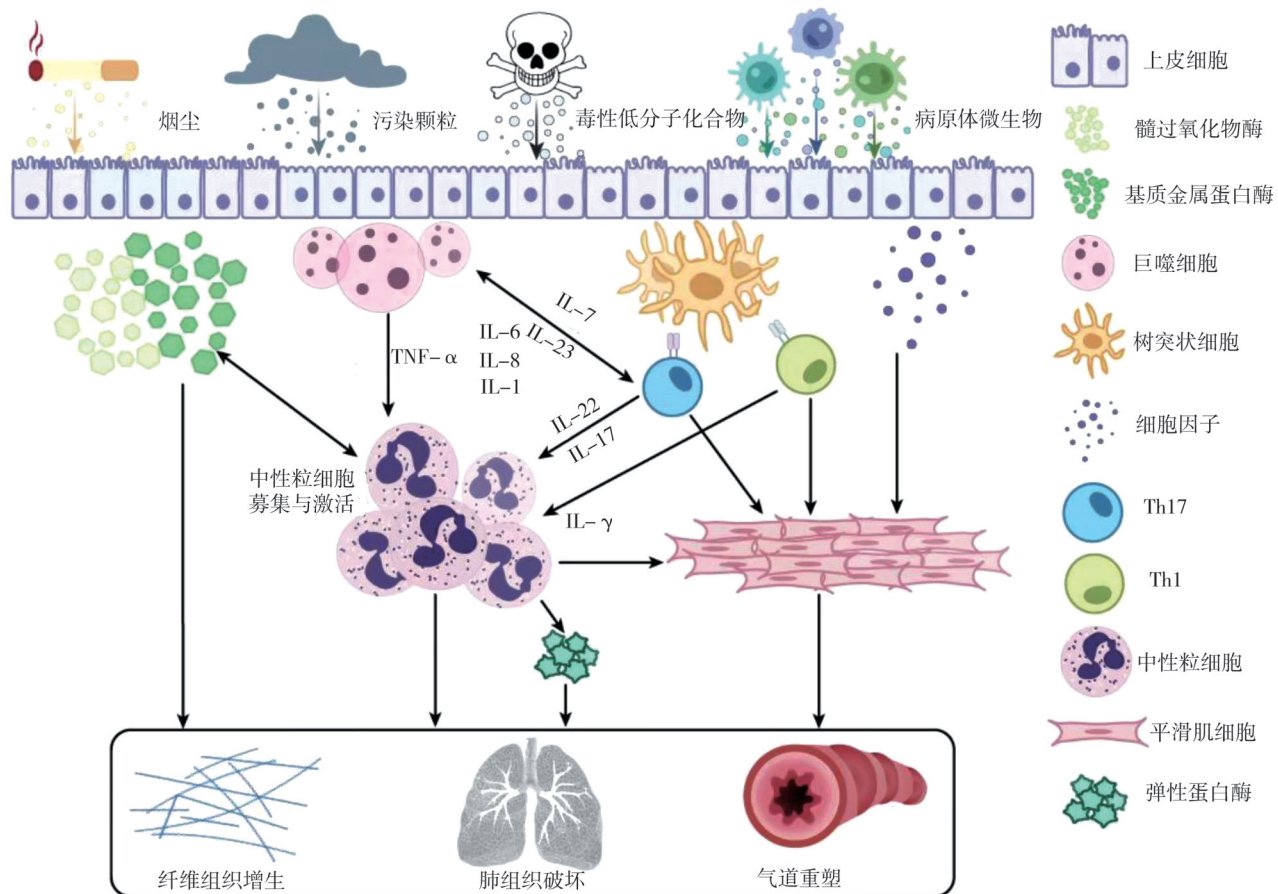


图1 NEA的气道炎症与重塑

息以及定期临床检查,可有效减少哮喘的紧急医疗救助的发生^[55]。

4.2 超处方药物治疗

有研究表明超 60%NEA 患者,在停用或减少使用 ICS 后,其哮喘的控制情况较前并无差异^[56]。当哮喘无法通过大剂量吸入 ICS 和长效 β -激动剂控制时,应考虑针对炎症的治疗^[57],如大环内酯类药物、茶碱类药物、他汀类药物等超处方药物治疗。

4.2.1 大环内酯类药物 临床试验已证实大环内酯类药物阿奇霉素对哮喘及 NEA 均有明显的效果^[58]。哮喘和大环内酯类药物:阿奇霉素的疗效及安全研究 (Asthma and Macrolides: the Azithromycin Efficacy and Safety Study, AMAZES) 临床试验评估低剂量阿奇霉素对 420 例严重哮喘患者治疗 48 周的效果,结果显示接受安慰剂治疗的患者每年人均发作 1.98 次,而接受阿奇霉素治疗的患者每年人均发作 0.96 次,阿奇霉素对 NEA 患者下呼吸道感染有积极作用,且明显改善与哮喘相关的生活质量,由此可见阿奇霉素是一种潜在治疗 NEA 的方法。Shukla SD 等^[58]研究表明 AMAZES 方案 (500 mg,每周 3 次,持续 48 周)的阿奇霉素治疗 NEA 可明显降低外周血 IL-6、IL-1 β 和细胞外 DNA,同时阿奇霉素还降低了 NEA 中流感嗜血杆菌的载量,可见阿奇霉素治疗对控制不良的哮喘具有明显的抗炎作用。大环内酯治疗 NEA 的

可能机制尚不明确,有研究认为大环内酯可能通过抑制磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)、恢复组蛋白脱乙酰酶 2 (histone deacetylase 2, HDAC2) 及减弱 TNF- α 和 IL-17 免疫反应来恢复 NEA 对皮质类固醇类药物的敏感性^[59],也有研究认为大环内酯具有抑制 NF- κ B、转录因子及中性粒细胞迁移等作用^[60]。

4.2.2 茶碱类药物 茶碱类药物是一种应用于哮喘治疗的磷酸二酯酶抑制剂,具有舒张支气管平滑肌、强心、兴奋呼吸中枢及呼吸肌等缓解哮喘症状,其可能机制在于通过降低 MMP-2 和 MMP-9 mRNA 保护细胞外基质,较为典型的茶碱类药物包括多索茶碱和双羟丙茶碱。非嗜酸性粒细胞性炎症对皮质类固醇不敏感,体外细胞试验证明低剂量茶碱增加组蛋白去乙酰化酶 2 (Histone deacetylase2, HDAC2) 活性恢复细胞对激素的敏感^[61],有益于 NEA 患者。有多项研究评估了茶碱类药物对 ICS 不敏感哮喘患者的作用,结果证明当 ICS 不足以减轻症状时,茶碱类药物有助于哮喘症状的控制^[62]。1 项面对吸烟哮喘患者的研究表明,小剂量茶碱联合糖皮质激素吸入治疗,可改善呼气峰流量和 FEV1^[63]。但服用茶碱还需关注以下 2 点:①茶碱代谢存在种族差异,和白人相比,黄种人血浆浓度较高,肾清除率较低,这也是黄种人给予小剂量茶碱的效果较好的原因;②茶碱的作用靶点较多,因此其治疗的不良反应也较为普遍且存在个体差异性,

其不良反应至少包括心律失常、恶心呕吐及血压下降,基于上述原因,采用茶碱治疗 NEA 患者时,小剂量起步,临床密切观察疗效及不良反应。

4.2.3 他汀类药物 他汀类药物具有长效免疫调节作用,可以抑制慢性炎症,Thomson NC 等^[64]认为他汀类药物通过抑制炎症来控制哮喘的发展,同时他汀类药物还可恢复哮喘患者对皮质类固醇敏感性,随机双盲平行组试验在 71 名 NEA 合并轻度至中度吸烟进行,分为 2 组,其中 1 组给予阿托伐他汀 40 g/d 治疗,治疗 4 周后,给予吸入倍氯米松 400 g/d,再治疗 4 周,结果显示哮喘生活质量 (asthma quality of life questionnaire, AQLQ) 和哮喘控制问卷 (asthma control questionnaire, ACQ) 评分明显提高,但肺功能无明显变化,与单用倍氯米松相比,阿托伐他汀可降低一系列细胞因子、趋化因子和生长因子,如痰液的趋化因子 CCL7、IL-12p70、可溶性 CD40 配体 (soluble CD40 ligand, sCD40L)、成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor 2, FGF-2)、CCL4、转化生长因子 α (transforming growth factor α , TGF- α) 和基质金属蛋白酶-8 (matrix metalloproteinase-8, MMP-8)、IL-1 β 、IL-10、MMP-9、FGF-2、IL-7、粒细胞集落刺激因子 (granulocyte-colony stimulating, G-CSF)。

4.3 新型小分子药物

4.3.1 趋化因子受体 2 (CXC Chemokine receptor 2, CXCR2) 拮抗 CXCR2 是中性粒细胞迁移的关键介质,又与免疫关系密切,在肿瘤发展中也发挥作用^[65]。在严重哮喘中,抑制 CXCR2 可降低血液循环中性粒细胞,但对肺功能或生活质量无明显影响。Nair P 等^[66]开展的随机、安慰剂在试验中评估 CXCR2 受体拮抗剂 SCH527123 治疗重度哮喘伴痰中性粒细胞增多患者的安全性和有效性,结果显示连续口服 5 周 SCH527123 是安全的,与安慰剂组比,有效降低重症哮喘患者的痰中性粒细胞 14%,第 5 周患者痊愈。此外还有一些用于治疗 NEA 的 CXCR2 拮抗剂 SCH527123 及 AZD5069 在进行或完成了第 2 阶段临床试验^[67],将来有可能用于临床治疗。

4.3.2 其他小分子药物 吸入式磷酸二酯酶 4 (phosphodiesterase 4, PDE4) 抑制剂、双 PDE3 和 PDE4 抑制剂、丝裂原活化蛋白激酶 (p38MAPK) 抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂和磷酸肌苷激酶抑制剂 (phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor, PI3KI) 正在开发中,这些化合物可能对非嗜酸性粒细胞炎症有益。

4.4 生物制剂

TNF- α 单克隆抗体阻断剂可使多形核中性粒细胞表面受体激活,控制哮喘的发作。IL-17 信号传导与 NEA 的发展和持续存在有关,因此阻断 IL-17 受体信号传导可能是有益的。然而,针对 IL-17 和 TNF- α 等非嗜酸性炎症相关介质的生物制剂的临床试验结果均令人失望。戈利木单抗临床研究^[68]对 308 例严重哮喘患者进行了安全性和有效性评估,结果显示其与安慰剂并无明显差异,还出现了包括 1 例死亡和 8 例恶性肿瘤在内的严重不良反应。Busse WW 等^[69]对接受布罗达鲁单抗或安慰剂治疗的 302 例中度至重度哮喘患者进行的研究显示抑制 IL-17 受体对哮喘患者没有治疗效果。

4.5 中医药治疗

NEA 属于中医哮喘,中药治疗能改善 NEA 的症状,并减少复发率。美国过敏、哮喘和免疫学学会 (American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, ACAAI) 调查了美国成人和儿童哮喘患者中草药和膳食补充剂使用与哮喘发作和哮喘相关急诊就诊的关系,结果发现,在美国哮喘患者中,草药松果菊的使用率很高^[70],它的使用减少了与哮喘相关的急诊科就诊。中医药 2002–2010 年在中国台湾地区的研究显示,<18 岁哮喘患儿中 57.95% 使用中药,最常见的中药处方是定喘汤或单味药杏仁^[71]。但是中药辅助疗法仍需要严格设计的大样本研究来证实疗效。儿童哮喘中医诊疗指南建议根据中医辨证论开展中医治疗^[72],如为气虚痰黏者以健脾益气,肾虚痰黏者以补肾纳气,肺肾阴虚者以补肾敛肺。

5 结 语

NEA 是一种特殊的哮喘表型,具有与 EA 不同的临床和病理生理特征。NEA 的致病与环境污染、职业暴露、吸烟、呼吸道感染及肥胖等危险因素相关,其发生机制尚不明确,可能与致病菌定植、神经反应、持续气道炎症和气道重塑等多种因素相关联。痰中嗜酸性粒细胞计数低于 2%~3% 是目前 NEA 的诊断金标准。NEA 治疗尚无特效药,采用 ICS 治疗 NEA 往往效果欠佳,导致难以治疗发展到无法控制的严重哮喘。现有的研究除了切断或避免患者与过敏原的接触,控制体质量等非药物干预手段,还包括超处方药物治疗、新型小分子药物、生物制剂及中医药,其中大环内酯类药物、茶碱类药物、他汀类药物等超处方药物治疗在临床较为常用,但 NEA 的治疗仍缺乏足够的循证医学证据。

参 考 文 献

- [1] Michaeloudes C, Abubakar-Waziri H, Lakhdar R, et al. Molecular mechanisms of oxidative stress in asthma[J]. Mol Aspects Med, 2022, 85:101026.
- [2] Komlósi ZI, van de Veen W, Kovács N, et al. Cellular and molecular mechanisms of allergic asthma[J]. Mol Aspects Med, 2022, 85:100995.
- [3] Singh D, Garcia G, Maneechotesuwan K, et al. New versus old: the impact of changing patterns of inhaled corticosteroid prescribing and dosing regimens in asthma management[J]. Adv Ther, 2022, 39 (5): 1895–1914.
- [4] Berry M, Morgan A, Shaw DE, et al. Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosinophilic and non-eosinophilic asthma[J]. Thorax, 2007, 62 (12): 1043–1049.
- [5] Simpson JL, Scott R, Boyle MJ, et al. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum[J]. Respirology, 2006, 11 (1): 54–61.
- [6] Gibson PG, Simpson JL, Salto N. Heterogeneity of airway inflammation in persistent asthma: evidence of neutrophilic inflammation and increased sputum interleukin-8[J]. Chest, 2001, 119 (5): 1329–1336.
- [7] Hinks TSC, Levine SJ, Brusselle GG. Treatment options in type-2

- low asthma[J]. *Eur Respir J*, 2021, 57(1):2000528.
- [8] Wang F, He XY, Baines KJ, et al. Different inflammatory phenotypes in adults and children with acute asthma[J]. *Eur Respir J*, 2011, 38(3):567-574.
- [9] Pembrey L, Brooks C, Mpairwe H, et al. Asthma inflammatory phenotypes on four continents: most asthma is non-eosinophilic[J]. *Int J Epidemiol*, 2023, 52(2):611-623.
- [10] Hosoki K, Aguilera-Aguirre L, Brasier AR, et al. Facilitation of allergic sensitization and allergic airway inflammation by pollen-induced innate neutrophil recruitment[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2016, 54(1):81-90.
- [11] Maestrelli P, Henneberger PK, Tarlo S, et al. Causes and phenotypes of work-related asthma[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(13):4713.
- [12] Poznanski SM, Mukherjee M, Zhao N, et al. Asthma exacerbations on benralizumab are largely non-eosinophilic[J]. *Allergy*, 2021, 76(1):375-379.
- [13] Anees W, Huggins V, Pavord ID, et al. Occupational asthma due to low molecular weight agents: eosinophilic and non-eosinophilic variants[J]. *Thorax*, 2002, 57(3):231-236.
- [14] Dominguez-Ortega J, Barranco P, Rodríguez-Pérez R, et al. Biomarkers in occupational asthma[J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2016, 16(9):63.
- [15] Bontinck A, Maes T, Joos G. Asthma and air pollution: recent insights in pathogenesis and clinical implications[J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2020, 26(1):10-19.
- [16] Wang YH, Lin ZY, Yang LW, et al. PM2.5 exacerbate allergic asthma involved in autophagy signaling pathway in mice[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2016, 9(12):12247-12261.
- [17] Loftus C, Yost M, Sampson P, et al. Regional PM2.5 and asthma morbidity in an agricultural community: A panel study[J]. *Environmental Research*, 2015, 136:505-512.
- [18] Park HR, O'Sullivan M, Vallarino J, et al. Transcriptomic response of primary human airway epithelial cells to flavoring chemicals in electronic cigarettes[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):1400.
- [19] Shimoda T, Obase Y, Kishikawa R, et al. Influence of cigarette smoking on airway inflammation and inhaled corticosteroid treatment in patients with asthma[J]. *Allergy Asthma Proc*, 2016, 37(4):50-58.
- [20] Scott Downen R, Dong Q, Chorvinsky E, et al. Personal NO2 sensor demonstrates feasibility of in-home exposure measurements for pediatric asthma research and management[J]. *J Expo Sci Environ Epidemiol*, 2022, 32(2):312-319.
- [21] Hua M, Sadah S, Hristidis V, et al. Health effects associated with electronic cigarette use: automated mining of online forums[J]. *J Med Internet Res*, 2020, 22(1):e15684.
- [22] Corriden R, Moshensky A, Bojanowski CM, et al. E-cigarette use increases susceptibility to bacterial infection by impairment of human neutrophil chemotaxis, phagocytosis, and NET formation[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2020, 318(1):C205-C214.
- [23] Bellou V, Gogali A, Kostikas K. Asthma and tobacco smoking[J]. *J Pers Med*, 2022, 12(8):1231.
- [24] Hadebe S, Kirstein F, Fierens K, et al. Microbial ligand costimulation drives neutrophilic steroid-refractory asthma[J]. *PLoS One*, 2015, 10(8):e0134219.
- [25] Edwards MR, Walton RP, Jackson DJ, et al. The potential of anti-infectives and immunomodulators as therapies for asthma and asthma exacerbations[J]. *Allergy*, 2018, 73(1):50-63.
- [26] Norzila MZ, Fakes K, Henry RL, et al. Interleukin-8 secretion and neutrophil recruitment accompanies induced sputum eosinophil activation in children with acute asthma[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 161(3 Pt 1):769-774.
- [27] Chang YN, Kang JS, Jung K, et al. OASL1-mediated inhibition of type I IFN reduces influenza A infection-induced airway inflammation by regulating ILC2s[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2022, 14(1):99-116.
- [28] Camargo CA Jr, Weiss ST, Zhang S, et al. Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult-onset asthma in women[J]. *Arch Intern Med*, 1999, 159(21):2582-2588.
- [29] Mukadam S, Zacharias J, Henao MP, et al. Differential effects of obesity on eosinophilic vs. non-eosinophilic asthma subtypes[J]. *J Asthma*, 2018, 55(7):720-725.
- [30] Peters U, Dixon AE, Forno E. Obesity and asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(4):1169-1179.
- [31] Matia-Garcia I, Vadillo E, Pelayo R, et al. Th1/Th2 balance in young subjects: relationship with cytokine levels and metabolic profile[J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14:6587-6600.
- [32] 汪群智, 盛美玲, 郭安. 非嗜酸性粒细胞与嗜酸性粒细胞炎症表型的支气管哮喘患者下呼吸道微生物群的差异[J]. *中国现代医生*, 2021, 59(31):31-35, 193.
- Wang QZ, Sheng ML, Guo A. Differential analysis of lower respiratory tract microbiota in bronchial asthma patients with non-eosinophil and eosinophil inflammatory phenotypes[J]. *China Mod Dr*, 2021, 59(31):31-35, 193.
- [33] Taylor SL, Leong LEX, Choo JM, et al. Inflammatory phenotypes in patients with severe asthma are associated with distinct airway microbiology[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(1):94-103. e15.
- [34] 徐婉婷. 重组耻垢分枝杆菌 rMS-Ag85a-IL-17a 在非嗜酸性粒细胞型哮喘中的作用与机制[D]. 上海: 上海交通大学, 2016.
- Xu WT. Function and mechanism of recombinant *Mycobacterium smegmatis* expressing Ag85a-IL-17a protein in a murine model of neutrophilic asthma[D]. Shanghai: Shanghai Jiao Tong University, 2016.
- [35] Hynes GM, Hinks TSC. The role of interleukin-17 in asthma: a protective response[J]. *ERJ Open Res*, 2020, 6(2):00364-02019.
- [36] Braunstahl GJ. Azithromycin to prevent asthma exacerbations: only for patients with non-eosinophilic asthma[J]. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2020, 164:D4756.
- [37] Ali H, Brooks C, Crane J, et al. Enhanced airway sensory nerve reactivity in non-eosinophilic asthma[J]. *BMJ Open Respir Res*, 2021, 8(1):e000974.
- [38] Choi JY, Lee HY, Hur J, et al. TRPV1 blocking alleviates airway inflammation and remodeling in a chronic asthma murine model[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2018, 10(3):216-224.
- [39] Baraldo S, Turato G, Bazzan E, et al. Noneosinophilic asthma in children: relation with airway remodelling[J]. *Eur Respir J*, 2011, 38(3):575-583.
- [40] Silva MJ, de Santana MBR, Tosta BR, et al. Variants in the IL17 pathway genes are associated with atopic asthma and atopy makers in a South American population[J]. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2019, 15:28.

- [41] Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic therapies for severe asthma[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(2): 157–171.
- [42] Sieck GC, Dogan M, Young-Soo H, et al. Mechanisms underlying TNF α -induced enhancement of force generation in airway smooth muscle[J]. *Physiol Rep*, 2019, 7(17): e14220.
- [43] Raundhal M, Morse C, Khare A, et al. High IFN- γ and low SLPI mark severe asthma in mice and humans[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(8): 3037–3050.
- [44] Poon AH, Eidelman DH, Martin JG, et al. Pathogenesis of severe asthma[J]. *Clin Exp Allergy*, 2012, 42(5): 625–637.
- [45] Chang HS, Lee TH, Jun JA, et al. Neutrophilic inflammation in asthma: mechanisms and therapeutic considerations[J]. *Expert Rev Respir Med*, 2017, 11(1): 29–40.
- [46] Gao J, Wu F. Association between fractional exhaled nitric oxide, sputum induction and peripheral blood eosinophil in uncontrolled asthma[J]. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2018, 14: 21.
- [47] Furukawa T, Sakagami T, Koya T, et al. Characteristics of eosinophilic and non-eosinophilic asthma during treatment with inhaled corticosteroids[J]. *J Asthma*, 2015, 52(4): 417–422.
- [48] Simpson JL, McElduff P, Gibson PG. Assessment and reproducibility of non-eosinophilic asthma using induced sputum[J]. *Respiration*, 2010, 79(2): 147–151.
- [49] Hilvering B, Vijverberg SJH, Jansen J, et al. Diagnosing eosinophilic asthma using a multivariate prediction model based on blood granulocyte responsiveness[J]. *Allergy*, 2017, 72(8): 1202–1211.
- [50] Murphy VE, Porsbjerg CM, Robijn AL, et al. Biomarker-guided management reduces exacerbations in non-eosinophilic asthma in pregnancy: a secondary analysis of a randomized controlled trial[J]. *Respirology*, 2020, 25(7): 719–725.
- [51] Xu I, Boulay ME, Bertrand M, et al. Comparative features of eosinophilic and non-eosinophilic asthma[J]. *Clin Exp Allergy*, 2022, 52(1): 205–208.
- [52] Gao PF, Tang K, Wang MJ, et al. Pentraxin levels in non-eosinophilic versus eosinophilic asthma[J]. *Clin Exp Allergy*, 2018, 48(8): 981–989.
- [53] Wagener AH, de Nijs SB, Lutter R, et al. External validation of blood eosinophils, FE (NO) and serum periostin as surrogates for sputum eosinophils in asthma[J]. *Thorax*, 2015, 70(2): 115–120.
- [54] Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, et al. Effects of smoking cessation on lung function and airway inflammation in smokers with asthma[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 174(2): 127–133.
- [55] Pinnock H, Parke HL, Panagioti M, et al. Systematic meta-review of supported self-management for asthma: a healthcare perspective[J]. *BMC Med*, 2017, 15(1): 64.
- [56] Demarche S, Schleich F, Henket M, et al. Step-down of inhaled corticosteroids in non-eosinophilic asthma: a prospective trial in real life [J]. *Clin Exp Allergy*, 2018, 48(5): 525–535.
- [57] Côté A, Godbout K, Boulet LP. The management of severe asthma in 2020[J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 179: 114112.
- [58] Shukla SD, Taylor SL, Gibson PG, et al. Add-on azithromycin reduces sputum cytokines in non-eosinophilic asthma: an AMazes study[J]. *Thorax*, 2021, 76(7): 733–736.
- [59] Essilfie AT, Horvat JC, Kim RY, et al. Macrolide therapy suppresses key features of experimental steroid-sensitive and steroid-insensitive asthma[J]. *Thorax*, 2015, 70(5): 458–467.
- [60] Kobayashi Y, Wada H, Rossios C, et al. A novel macrolide/fluoroketolide, solithromycin (CEM-101), reverses corticosteroid insensitivity via phosphoinositide 3-kinase pathway inhibition[J]. *Br J Pharmacol*, 2013, 169(5): 1024–1034.
- [61] Thomson NC. Novel approaches to the management of noneosinophilic asthma[J]. *Ther Adv Respir Dis*, 2016, 10(3): 211–234.
- [62] Fierro V, Piscitelli AL, Battaglia E, et al. Doxofylline for pediatric asthma steps 1–4. pediatric asthma: new role for an old drug[J]. *Front Pediatr*, 2022, 10: 772704.
- [63] Spears M, Donnelly I, Jolly L, et al. Effect of low-dose theophylline plus beclometasone on lung function in smokers with asthma: a pilot study[J]. *Eur Respir J*, 2009, 33(5): 1010–1017.
- [64] Thomson NC, Charron CE, Chaudhuri R, et al. Atorvastatin in combination with inhaled beclometasone modulates inflammatory sputum mediators in smokers with asthma[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2015, 31: 1–8.
- [65] Jung JH, Lee SJ, Kim J, et al. CXCR2 and its related ligands play a novel role in supporting the pluripotency and proliferation of human pluripotent stem cells[J]. *Stem Cells Dev*, 2015, 24(8): 948–961.
- [66] Nair P, Gaga 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): 1097–1103.
- [67] Xie YS, Kuang WB, Wang DW, et al. Expanding role of CXCR2 and therapeutic potential of CXCR2 antagonists in inflammatory diseases and cancers[J]. *Eur J Med Chem*, 2023, 250: 115175.
- [68] 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): 549–558.
- [69] Busse WW, Holgate S, Kerwin E, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab, a human anti-IL-17 receptor monoclonal antibody, in moderate to severe asthma[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 188(11): 1294–1302.
- [70] Huo N, Qian JJ. Associations of herbs and nonvitamin dietary supplements use with clinical outcomes among adult and pediatric patients with asthma in the United States[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2018, 6(3): 936–943.
- [71] Huang TP, Liu PH, Lien AS, et al. Characteristics of traditional Chinese medicine use in children with asthma: a nationwide population-based study[J]. *Allergy*, 2013, 68(12): 1610–1613.
- [72] 赵霞, 秦艳虹, 王有鹏, 等. 儿童哮喘中医诊疗指南(修订)[J]. *南京中医药大学学报*, 2022, 38(6): 476–482.
- Zhao X, Qin YH, Wang YP, et al. The guideline for the diagnosis and treatment of pediatric asthma in Chinese medicine (revised)[J]. *J Nanjing Univ Tradit Chin Med*, 2022, 38(6): 476–482.

(责任编辑: 曾玲)