【应用评价】 ·综 述·

奥马珠单抗治疗变应性支气管肺曲霉病的研究进展

许 洋[1,2]，刘凯雄[1,2]，瞿介明[1,2*]
（1. 上海交通大学医学院附属瑞金医院呼吸与危重症医学科，上海 200025；2. 上海交通大学医学院呼吸病研究所，上海 200025）

摘要：血清免疫球蛋白 E（IgE）是变应性支气管肺曲霉菌病（ABPA）的重要检测指标。ABPA 的激素联合抗真菌药物传统治疗方案疗效有限且毒副作用大。重组人源化 IgE 单克隆抗体奥马珠单抗可有效调节细胞因子，降低患者 IgE 表达，可进一步改善 ABPA 患者症状，减少不良反应。本文综述近年来国内外奥马珠单抗治疗 ABPA 的相关研究，以期为奥马珠单抗的临床应用，以及 ABPA 的标准化治疗提供依据。

关键词：奥马珠单抗；变应性支气管肺曲霉病（ABPA）；治疗
中图分类号：R562.2；R974 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2018）10-0712-04
DOI：10.13683/j.wph.2018.10.013

Clinical research progress of omalizumab in the treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis

XU Yang[1,2], LIU Kai-xiong[1,2], QU Jie-ming[1,2*]
(*1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025; 2. Institute of Respiratory Diseases, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China*)

Abstract: Serum immunoglobulin E (IgE) is an important marker for allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA). The traditional treatment with steroids and antifungal drugs has limited efficacy and several side effects. Omalizumab, as a recombinant humanized IgE monoclonal antibody, can effectively regulate cytokines and reduce IgE expression to improve ABPA patients' symptoms with fewer side effects. This article summarizes the recent research in the treatment of ABPA with omalizumab to provide a clinical reference for ABPA treatment.

Key words: omalizumab; allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA); treatment

变应性支气管肺曲霉菌病（ABPA）是一种由曲霉菌诱导的肺部过敏性疾病，疾病的进展将导致呼吸道症状加重，伴随肺功能的进行性恶化，危及生命[1]。糖皮质激素（以下简称激素）治疗是 ABPA 的基础治疗，与伊曲康唑等抗真菌药物联合使用可进一步降低真菌抗原负担[2]。但传统治疗方案疗效有限，不良反应多，且对于激素耐药、依赖或存在严重不良反应的患者，临床尚缺乏有效的药物。在 ABPA 的各项指标中，血清免疫球蛋白 E（IgE）在病程中多成倍增加，其变化也是 ABPA 疗效的指标[3]。2017 年 8 月全球首个哮喘靶向治疗药物奥马珠单抗正式获得国家食品药品监督管理局批准进入中国大陆。作为重组人源化 IgE 单克隆抗体，近几年奥马珠单抗对 ABPA 的治疗研究报道也日益增多。本文综述近年来国内外对于奥马珠单抗治疗 ABPA 的研

收稿日期：2018-07-05；**修回日期：**2018-08-06
作者简介：许 洋，博士研究生，研究方向：真菌感染的机制与干预研究。
通信作者：瞿介明，主任医师，教授，博士生导师，研究方向：肺部感染与炎症损伤的机制和干预研究。
基金项目：上海市重中之重临床重点学科建设项目（2017ZZ02014）。

究，供奥马珠单抗的相关临床治疗研究参考。

1　奥马珠单抗与传统治疗药物的比较

1.1　患者症状改善情况

奥马珠单抗可进一步改善 ABPA 患者症状，而传统的激素联合抗真菌药物的 ABPA 治疗往往不足以控制症状。Emiralioglu 等 [1] 研究观察 6 例肺囊性纤维化（CF）合并 ABPA 患者使用奥马珠单抗治疗的疗效，所有患者的 IgE 水平均下降，其中 4 例患者治疗期间肺部症状好转，且治疗期间未见不良反应。Greenberger 等 [4] 对使用奥马珠单抗治疗的 ABPA 患者进行分析，发现治疗后患者 IgE 水平降低，症状得到改善。因此，奥马珠单抗对改善 ABPA 症状具有积极作用。

1.2　激素使用情况

ABPA 患者长期使用激素可存在抵抗或依赖，亦可产生诸多不良反应，而给予奥马珠单抗治疗可减少激素的使用量。Pérez-de-Llano 等 [5] 跟踪了 18 例 ABPA 患者，奥马珠单抗组中位随访 16 周，结果显示，其口服激素病例人数比例较前减少（33% 对 94%，$P < 0.001$）。Tillie-Leblond 等 [6] 随访 16 例伴 ABPA 的成年哮喘患者，其接受奥马珠单抗治疗 12 个月后，哮喘急性发作减少（0 次 / 年对 4 次 / 年，$P < 0.001$），激素使用量减少（0 mg/d 对 8.5 mg/d，$P < 0.01$）。此外，尚有多篇关于奥马珠单抗治疗 ABPA 的个案报道 [7-10]，均显示奥马珠单抗治疗后，患者激素使用剂量出现不同程度的降低。

1.3　不良反应

任何一个新药的上市，其安全性方面的考量尤为重要。美国食品药品管理局咨询委员会指出，使用奥马珠单抗的患者可能会出现心脏和血栓事件 [11]。但 Prieto 等 [12] 研究发现，奥马珠单抗治疗耐受性良好，18 例使用奥马珠单抗的患者均未见严重不良事件，也未发现血小板严重异常。Nové-Josserand 等 [13] 回顾性研究了 32 例使用奥马珠单抗患者的安全性，其最常见不良反应主要是注射部位疼痛和局部皮疹。仅 1 例成年患者出现严重头痛和关节痛，而此类结果与使用奥马珠单抗治疗哮喘患者的不良反应报道相似 [14]。故考虑奥马珠单抗药物不良反应较小，且可以控制。

2　奥马珠单抗治疗 ABPA 的机制

2.1　减少 IgE 的高表达

曲霉菌在患者气道的定植，可破坏气道的黏膜纤毛清除能力，加重上皮表面的过敏原负荷 [15]。这将进一步诱导支气管肺泡淋巴组织的激活和增殖，致使免疫母细胞产生大量针对特定曲霉蛋白的 IgE。奥马珠单抗特异性结合 IgE 的 Cβ3 结构域的相同部分，从而阻断肥大细胞和嗜碱性粒细胞上特异性 IgE 的结合 [16]。治疗过程中，患者血清中游离 IgE 水平迅速下降，从而可提高疗效，改善症状。

2.2　参与细胞因子的表达

在 ABPA 的患者中，曲霉孢子的定植会导致抗原及蛋白酶的释放，产生大量炎症介质及抗原提呈细胞，引起速发及迟发变态反应，导致嗜酸性粒细胞等增加，在这一过程中，白介素（IL）-10、IL-4 等细胞因子，以及趋化因子和生长因子等参与了炎症 [2]，然而，疾病的发生机制和相关炎症反应等尚有待进一步考证。有研究认为，奥马珠单抗的使用伴随着气道嗜酸性粒细胞减少和过敏性 IL-4β 细胞减少，这样的作用机制可能在 ABPA 的治疗中具有一定作用 [17]。

3　奥马珠单抗治疗 ABPA 的使用指征

3.1　存在激素抵抗的 ABPA 患者

长期使用激素会产生抵抗，从而降低疗效，此类患者接受奥马珠单抗治疗可获益。Lebecque 等 [18] 研究了 2 例肺 CF 合并 ABPA 的患者，其临床表现、实验室指标及影像学均提示病情加重，经奥马珠单抗治疗，患者症状迅速改善，2 例患者治疗 3 周和 2 周时的一秒钟用力呼气容积占用力肺活量比（FEV_1%）分别为 103% 和 91%，且治疗期间未见明显不良反应。Homma 等 [8] 发现，对于经常使用激素及抗真菌药物治疗症状仍然控制不佳的 ABPA 患者，奥马珠单抗治疗是有效的，其可进一步降低 IgE 水平和改善呼吸系统症状。这些研究虽然案例数均较小，但可提示，奥马珠单抗可成为传统治疗无效时

ABPA 患者的替代疗法。

3.2 需改善激素依赖的 ABPA 患者

对激素的依赖也会影响 ABPA 的预后，奥马珠单抗可减少激素治疗，从而减少依赖。Kanu 等 [7] 报道 1 例 ABPA 患者，减药后病情反复，4 年内 3 次发作，IgE 上升大于 2 倍，FEV_1% 为 57% ～ 80%，使用奥马珠单抗后，症状改善明显，且在不使用激素及多种抗菌药物的情况下，其 FEV_1% 仍超过 90%。Zirbes 等 [15] 介绍 3 例长期接受激素治疗的 ABPA 患儿使用奥马珠单抗后的情况，患儿激素用量逐渐减少，症状也得到显著改善。Tanou 等 [19] 报道长期接受激素治疗的 13 例 ABPA 患儿，给予奥马珠单抗治疗 1 周至 15 个月后，患儿 FEV_1% 改善，呼吸道症状减轻，13 例患儿中仅 1 例因症状复发而增加激素剂量。

3.3 对传统治疗方案有严重不良反应的 ABPA 患者

尽管没有关于 ABPA 患者口服激素不良反应发生率的数据，但糖尿病、免疫抑制及胃肠道不适等不良反应是激素治疗的重要问题 [16]。Lehmann 等 [17] 报道 1 例 4 岁 ABPA 患儿，接受激素治疗 4 周，患儿出现了类固醇糖尿病，糖化血红蛋白从 6.0% 升至 6.9%，患儿遂开始使用奥马珠单抗，激素逐渐减量，7 个月后其糖化血红蛋白降至 5.7%。

4 奥马珠单抗治疗 ABPA 的研究热点

4.1 标准使用剂量

目前奥马珠单抗主要用于中重度哮喘患者，根据体质量与 IgE 的结果，推荐剂量为 75 ～ 600 mg，每 2 ～ 4 周 1 次 [20]，而对 ABPA 研究大多使用每 2 周 300 ～ 375 mg 的剂量 [7, 9, 16, 21]。由于治疗标准尚未统一，亦有学者提出可根据 IgE 的结果调整用药。Sastre 等 [22] 仅通过每 4 周使用 300 mg 的奥马珠单抗亦可使疾病得到缓解。而 Beam 等 [23] 回顾分析 1 例罹患 ABPA 13 年的 42 岁女性病例，该患者血清 IgE 达 5 236 IU/ml，远超出药物适应证的上限 [20]，接受每 2 周 450 mg 奥马珠单抗治疗后病情稳定，2 年来患者激素使用量减少了近 80%。因此，奥马珠单抗还需要建立一个针对 APBA 的剂量标准，从而规范化其使用。

4.2 疗程

Kanu 等 [7] 报道 1 例 CF 合并 ABPA 的患者，Lebecque 等 [18] 报道 2 例 ABPA 青少年患者，分别在使用奥马珠单抗 3 周和 2 周后症状出现显著改善。然而，Zicari 等 [9] 报道的病例在使用奥马珠单抗治疗 12 个月呼吸症状明显改善，12 个月后测得 FEV_1% 为 99%，全身抗真菌药物及激素治疗显著减少，并于 30 个月后停用激素。Wong 等 [3] 进一步延长了药物的使用时间，证明在使用奥马珠单抗 15 个月后，ABPA 患者的激素依赖性成功戒断，FEV_1% 和血清 IgE 水平持续稳定，明显改善激素的不良反应。然而，奥马珠单抗治疗的每例患者中位费用每月高达 3 620 欧元 [13]，因此，用药疗程的选择必须谨慎。

4.3 疗效

目前奥马珠单抗临床治疗评价大多为回顾性研究，数据大多都来自非随机、非盲处理的比较，又由于药品费用高等原因，尚缺乏安慰剂组对照。多个欧洲及北美中心曾于 2008 年 11 月开展了针对 ABPA 患者的前瞻性奥马珠单抗研究，旨在通过随机、双盲研究评估奥马珠单抗的疗效差异。但最终由于研究对象的脱落，研究被迫终止。由于缺乏双盲研究，医患双方对于奥马珠单抗的疗效存在主观理解，其真实疗效可能产生偏倚。另外，由于缺乏控制变量，尚不能排除治疗中激素、抗真菌药物及其他各类药物对奥马珠单抗疗效的干扰。

5 结语

综上所述，奥马珠单抗在 ABPA 的治疗中地位正逐渐提升，通过调节 IgE 及其他各类细胞因子，可进一步改善患者症状，减少激素的使用，且不良反应较小，可用于激素不敏感、激素依赖和传统治疗后出现严重不良反应的患者。目前奥马珠单抗对 ABPA 治疗方案的标准化任重而道远，对其疗效的更具有统计学意义的研究将成为进一步研究的方向，也有待进一步探索奥马珠单抗对 ABPA 的治疗作用及机制，为 ABPA 的相关治疗提供更为可靠的循证依据。

参考文献：

[1] Emiralioglu N, Dogru D, Tugcu GD, *et al*. Omalizumab treatment for allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis[J]. Ann Pharmacother, 2016, 50(3): 188-193.

[2] Agarwal R, Chakrabarti A, Shah A, *et al*. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria[J]. Clin Exp Allergy, 2013, 43(8): 850-873.

[3] Wong R, Wong M, Robinson PD, *et al*. Omalizumab in the management of steroid dependent allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) complicating cystic fibrosis[J]. Paediatr Respir Rev, 2013, 14(1): 22-24.

[4] Greenberger PA, Bush RK, Demain JG, *et al*. Allergic bronchopulmonary aspergillosis[J]. Allergy Clin Immunol Pract, 2014, 2(6): 703-708.

[5] Pérez-de-Llano LA, Vennera MC, Parra A, *et al*. Effects of omalizumab in *Aspergillus*-associated airway disease[J]. Thorax, 2011, 66(6): 539-540.

[6] Tillie-Leblond I, Germaud P, Leroyer C, *et al*. Allergic bronchopulmonary aspergillosis and omalizumab[J]. Allergy, 2011, 66(9):1254-1256.

[7] Kanu A, Patel K. Treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) in CF with anti-IgE antibody (omalizumab)[J]. Pediatr Pulmonol, 2008, 43(12): 1249-1251.

[8] Homma T, Kurokawa M, Matsukura S, *et al*. Anti-IgE therapy for allergic bronchopulmonary aspergillosis[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2016, 49(3): 459-463.

[9] Zicari AM, Celani C, De Castro G, *et al*. Anti IgE antibody as treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis in a patient with cystic fibrosis[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2014, 18(13): 1839-1841.

[10] Elmallah MK, Hendeles L, Hamilton RG, *et al*. Management of patients with cystic fibrosis and allergic bronchopulmonary aspergillosis using anti-immunoglobuline therapy (omalizumab)[J]. J Pediatr Pharmacol Ther, 2012, 17(1): 88-92.

[11] Limb SL, Starke PR, Lee CE, *et al*. Delayed onset and protracted progression of anaphylaxis after omalizumab administration in patients with asthma[J]. J Allergy Clin Immunol, 2007, 120(6): 1378-1381.

[12] Prieto L, Gutiérrez V, Colás C, *et al*. Effect of omalizumab on adenosine 5'-monophosphate responsiveness in subjects with allergic asthma[J]. Int Arch Allergy Immunol, 2006, 139(2): 122-131.

[13] Nové-Josserand R, Grard S, Auzou L, *et al*. Case series of omalizumab for allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis patients[J]. Pediatr Pulmonol, 2017, 52(2): 190-197.

[14] Bousquet J, Siergiejko Z, Swiebocka E, *et al*. Persistency of response to omalizumab therapy in severe allergic (IgE-mediated) asthma[J]. Allergy, 2011, 66(5): 671-678.

[15] Zirbes JM, Milla CE. Steroid-sparing effect of omalizumab for allergic bronchopulmonary aspergillosis and cystic fibrosis[J]. Pediatr Pulmonol, 2008, 43(6): 607-610.

[16] Collins J, Devos G, Hudes G, *et al*. Allergic bronchopulmonary aspergillosis treated successfully for one year with omalizumab[J]. J Asthma Allergy, 2012, 5: 65-70.

[17] Lehmann S, Pfannenstiel C, Friedrichs F, *et al*. Omalizumab: a new treatment option for allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis[J]. Ther Adv Respir Dis, 2014, 8(5): 141-149.

[18] Lebecque P, Leonard A, Argaz M, *et al*. Omalizumab for exacerbations of allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis[J]. Br Med J Case Rep, 2009, doi: 10.1136/bcr.07.2008.0379.

[19] Tanou K, Zintzaras E, Kaditis AG. Omalizumab therapy for allergic bronchopulmonary aspergillosis in children with cystic fibrosis: a synthesis of published evidence[J]. Pediatr Pulmonol, 2014, 49(5): 503-507.

[20] Li J, Kang J, Wang C, *et al*. Omalizumab improves quality of life and asthma control in Chinese patients with moderate to severe asthma: a randomized phase Ⅲ study[J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2016, 8(4): 319-328

[21] Lin RY, Sethi S, Bhargave GA. Measured immunoglobulin E in allergic bronchopulmonary aspergillosis treated with omalizumab[J]. J Asthma, 2010, 47(8): 942-945.

[22] Sastre I, Blanco J, Mata H, *et al*. A case of allergic bronchopulmonary aspergillosis treated with omalizumab[J]. J Investig Allergol Clin Immunol, 2012, 22(2): 145-147.

[23] Beam KT, Coop CA. Steroid sparing effect of omalizumab in seropositive allergic bronchopulmonary aspergillosis[J]. Allergy Rhinol (Providence), 2015, 6(2): e143-e145.

（责任编辑：王　佳）