【临床经验】

奥马珠单抗联合 CPAP 治疗 1 例重度哮喘合并 OSAHS 并文献复习

郁 飞，叶 亮，谷 伟*
（南京医科大学附属南京医院，南京市第一医院呼吸与危重症医学科，江苏南京 210006）

摘要：阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征（obstructive sleep apnea hypopnea syndrome，OSAHS）是哮喘常见合并症之一，常导致哮喘症状控制不佳。该文报道 1 例重度哮喘患者，加用奥马珠单抗治疗后，哮喘仍然难以完全控制，行多导睡眠监测后明确合并重度 OSAHS，在联合持续气道正压通气治疗后哮喘症状得到良好控制。

关键词：奥马珠单抗；重度哮喘；阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征；持续正压通气
中图分类号：R562.2 ＋ 5　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2024）04-0420-04
DOI：10.13683/j.wph.2024.04.013

Omalizumab combined with CPAP in the treatment of severe asthma complicated with OSAHS: one case and literature review

YU Fei, YE Liang, GU Wei*
(*Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing First Hospital, Nanjing 210006, Jiangsu Province, China*)

Key words: omalizumab; severe asthma; obstructive sleep apnea hypopnea syndrome; continuous positive airway pressure

重度哮喘是指需使用全球哮喘防治创议（global initiative for asthma，GINA）建议的第 4 或第 5 级哮喘药物治疗才能维持控制或仍控制不佳的哮喘[1]。阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征（obstructive sleep apnea hypopnea syndrome，OSAHS）是以夜间反复气道阻塞、间歇性低氧血症为特点的一种临床常见疾病。哮喘与 OSAHS 常合并存在、相互影响，使疾病进一步发展、恶化。本文结合相关文献报道 1 例重度哮喘合并重度 OSAHS，在加用奥马珠单抗联合持续气道正压通气（continuous positive airway pressure，CPAP）治疗后哮喘症状得到控制，以提高临床医生对哮喘合并 OSAHS 的认识。

1 病例资料

患者，男，36 岁。因“反复发作性咳嗽气喘 10 余年，加重 3 个月”于 2022 年 9 月 8 日来我院门诊就诊。患者 10 年前无明显诱因下出现反复气喘，夜间及凌晨多发，于我院就诊行肺功能检查，诊断为支气管哮喘。每年平均因急性发作至急诊或住院治疗 2 次，每次均需使用静脉糖皮质激素治疗。既往长期服用孟鲁司特钠片（每晚 1 次，每次 10 mg），布地奈德福莫特罗粉吸入剂Ⅱ（160 μg ∶ 4.5 μg，一日 2 次，每次 2 吸）。半年前因气喘较前频发，吸入剂调整为布地奈德福莫特罗粉吸入剂Ⅱ（320 μg ∶ 9 μg，一日 2 次，每次 2 吸），按需使用硫酸沙丁胺醇吸入气雾剂。近 3 个月，患者咳嗽气喘、呼吸

收稿日期：2023-07-12
作者简介：郁飞，硕士研究生，研究方向：阻塞性睡眠呼吸暂停。
通信作者：谷伟，主任医师，教授，研究方向：慢性气道疾病及肺癌。

困难症状加重，尤以夜间显著，严重影响工作及睡眠。既往史：有变应性鼻炎病史 10 余年，表现为鼻塞、流涕，间断使用氯雷他定、西替利嗪、布地奈德鼻喷剂，效果不佳。既往检测显示对尘螨、花粉过敏，接触过敏原易诱发剧烈瘙痒伴风团样皮疹。个人史：否认吸烟、饮酒嗜好。家族史：患者母亲有变应性鼻炎病史。查体：身高 167 cm，体质量 80 kg，体质量指数（body mass index，BMI）28.7 kg/m^2；体型肥胖，腹部膨隆，咽部稍红，两肺呼吸音增粗，两肺可闻及散在哮鸣音。诊断为重度哮喘合并变应性鼻炎、肥胖。

2 诊疗经过

就诊后完善评估及相关检查。患者吸入药物依从性良好，使用方法规范。哮喘控制测试（asthma control test，ACT）得分 13 分。血清总免疫球蛋白（immunoglobulin，Ig）E 水平为 325 IU/ml。肺功能检查显示，第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比（forced expiratory volume in 1 second percent predicted，FEV_1%Pre）为 36.4%，支气管舒张试验阴性，呼出气一氧化氮（fractional exhaled nitric oxide，FeNO）为 78 ppb。胸部 CT 示两肺纹理增多、增粗。心脏彩超未显示心脏结构异常。

该患者目前使用大剂量布地奈德福莫特罗粉吸入剂，哮喘症状仍控制不佳，且该患者血清 IgE 水平显著升高，依据《奥马珠单抗治疗过敏性哮喘的中国专家共识（2021 版）》[2] 以及《支气管哮喘防治指南（2020 年版）》[1]，予以抗 IgE 治疗。在原方案基础上，根据患者体质量及血清 IgE 水平，参考奥马珠单抗使用说明书，于 2022 年 9 月 8 日开始给予奥马珠单抗治疗（每 4 周 1 次，每次 600 mg，皮下注射）。

奥马珠单抗治疗 4 个月后（2023 年 1 月 9 日）评估。治疗期间患者未出现头痛、注射部位疼痛及肿胀等奥马珠单抗治疗相关不良反应。鼻塞、流涕等变应性鼻炎症状显著改善，治疗期间无荨麻疹发作，咳嗽、气喘症状稍有改善，白天症状改善较明显，但夜间仍有明显咳喘症状。ACT 评分 16 分，FeNO 为 35 ppb，FEV_1%Pre 为 65.2%。考虑患者症状部分缓解，但仍未达到哮喘控制状态，继续使用奥马珠单抗治疗，同时吸入用药按原剂量维持。

奥马珠单抗治疗 6 个月后（2023 年 3 月 10 日）再次评估。患者鼻塞、流涕等变应性鼻炎症状完全缓解，咳嗽、气喘较前改善，但夜间仍有明显气喘症状。ACT 评分 19 分，FeNO 为 24 ppb，FEV_1%Pre 为 71.3%。经评估，患者哮喘症状改善，但仍未达到完全控制。追问病史，患者自诉有夜间打鼾症状，曾行多导睡眠监测（polysomnography，PSG），诊断为 OSAHS，曾试行 CPAP 治疗，但由于严重的鼻部不适而放弃治疗。故此次再予以完善 PSG 检查。结果显示，患者的睡眠呼吸暂停低通气指数（apnea hypopnea index，AHI）为 56 次 /h，最低血氧饱和度为 72%，提示存在重度 OSAHS 停伴重度低氧血症。CPAP 是 OSAHS 的一线治疗方案，而未控制的鼻炎症状常导致 CPAP 依从性降低，降低疗效，是 CPAP 的相对禁忌证之一。笔者评估患者目前变应性鼻炎症状已完全缓解，使用自动 CPAP 进行压力滴定，患者当晚呼吸机使用良好，AHI 为 4.5 次 /h，最低血氧饱和度 93%，平均治疗压 10 cmH_2O，后期患者继续使用自动 CPAP 治疗，治疗期间通过下载分析呼吸机使用参数进行跟踪随访，患者无鼻部不适，依从性良好，每日 CPAP 治疗时间＞ 4 h。

联合 CPAP 治疗 1 个月后（2023 年 4 月 12 日）评估。患者咳嗽气喘症状明显改善，ACT 评分 23 分，哮喘得到控制。联合 CPAP 治疗 3 个月后（2023 年 6 月 13 日）评估，ACT 评分 24 分。患者自接受联合 CPAP 治疗后，哮喘症状控制已达 3 个月，予以吸入药物减量，调整为布地奈德福莫特罗粉吸入剂Ⅱ（160 μg ∶ 4.5 μg，一日 2 次，每次 2 吸），随访过程中患者哮喘症状控制良好。

3 讨论

重度哮喘多存在影响哮喘控制的共患疾病或危险因素。OSAHS 以夜间反复气道阻塞、间歇性低氧血症为特点，是一种常见的哮喘共患疾病。患有 OSAHS 的哮喘患者常出现哮喘症状控制不佳。OSAHS 可通过神经反射机制、胃食管反流、炎症、睡眠结构紊乱及肥胖等多种机制使哮喘控制不佳的风险增加 2.7 倍 [3—4]，是哮喘控制不佳的独立危险因素 [5]。同时，共患 OSAHS 会降低哮喘患者对支气管扩张剂治疗的反应，增加急诊入院治疗的风险 [6]。Taillé 等 [7] 发现，合并 OSAHS 的哮喘患者痰液、气道灌洗液及气道黏膜组织中中性粒细胞、巨噬细胞水平明显上升，提示 OSAHS 将哮喘的辅助性 T 细胞（helper T cell，Th）2 型炎症向 Th1 型转化，减弱吸入性糖皮质激素（inhaled corticosteroids，ICS）的治疗反应，且会加快哮喘患者气道重塑、肺功能下降速度，使得患者预后更差。

哮喘疾病本身可通过多种机制增加 OSAHS 的发生风险。变应性鼻炎等鼻部疾病不仅是哮喘的常见共患疾病，还会增加 OSAHS 的患病风险 [8]。哮喘患者长期使用 ICS 还会引起上气道扩张肌萎缩，并增加肥胖风险，导致 OSAHS 的发生 [9]。不仅如此，研究显示，超重人群哮喘发病率是体质量正常者的 1.5 倍，肥胖人群则为 1.9 倍。这可能与肥胖引起的肺容量以及气道顺应性改变、非 Th2 型的气道炎症、肠道微生态紊乱及 OSAHS 发病率升高等相关 [10]。总之，OSAHS 与哮喘常合并存在、相互影响。

奥马珠单抗是哮喘治疗领域首个靶向药物，通过降低 IgE 水平、抑制 IgE 与其效应细胞（肥大细胞、嗜碱性粒细胞等）表面高亲和力受体的结合限制炎症介质的释放，阻断炎症反应 [11]。研究显示，应用奥马珠单抗治疗重度哮喘不仅能改善哮喘症状及肺功能，减少糖皮质激素使用量，且从长期来看，还可减少哮喘的急性发作及病住院次数，改善重度哮喘患者的预后 [2]。此外，奥马珠单抗治疗对于控制变应性鼻炎症状亦有良好效果。指南推荐将奥马珠单抗用于由 IgE 介导的变应性鼻炎治疗 [12—13]。对于合并 OSAHS 的哮喘患者，常规 ICS 及支气管扩张剂往往效果欠佳，而奥马珠单抗对于改善此类患者的哮喘症状有积极作用。Scioscia 等 [14] 曾报道 1 例重度 OSAHS 合并重度哮喘患者，在 ICS 基础上联用奥马珠单抗后，哮喘症状得到改善，且 AHI 大幅降低，提示奥马珠单抗对 OSAHS 或有改善作用。

CPAP 通过持续的气道正压缓解气道阻塞，消除因气道阻塞带来的间歇性低氧发作，能够提高患者睡眠及生活质量，降低 OSAHS 病死率及相关并发症发生率，是目前 OSAHS 的一线治疗方案 [15]。研究表明，对于合并哮喘的 OSAHS 患者，CPAP 治疗可通过改善包括气道炎症在内的全身炎症、增强对支气管扩张剂的反应及改善胃食管反流等机制改善哮喘症状 [16]。但我国哮喘患者合并变应性鼻炎的比例为 59.5% ～ 69.9%[17]，合并变应性鼻炎的患者常因鼻部不适而导致 CPAP 治疗的依从性下降，进而影响哮喘症状的控制。

本例患者同时合并变应性鼻炎、肥胖和 OSAHS，导致哮喘症状难以控制。在应用奥马珠单抗治疗哮喘的同时，患者变应性鼻炎症状得到有效控制，故能耐受 CPAP 治疗，以减轻 OSAHS 对哮喘控制产生的负面影响。此外，CPAP 治疗还能同时改善因肥胖引起的肺容积及气道顺应性改变，从而减轻肥胖对哮喘控制产生的不利影响。综合应用奥马珠单抗与 CPAP 治疗，患者的哮喘症状得到有效控制。

GINA 指出，大约 3% ～ 10% 的哮喘患者为重度哮喘，给患者带来巨大的身体、精神、情感、社会和经济负担，而重度哮喘往往存在有影响哮喘控制的不良因素或共患疾病 [18]。因此对于重度哮喘患者，临床医生需更加仔细地评估，积极寻找导致重度哮喘的潜在因素，并给予针对性治疗，从而改善患者预后。

参考文献：
[1] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(2020年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43(12): 1023-1048.
[2] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 奥马珠单抗治疗过敏性哮喘的中国专家共识(2021版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2022, 45(4): 341-354.
[3] 崔小川, 张希龙. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与支气管哮喘[J]. 内科理论与实践, 2021, 16(2): 93-96.
[4] Prasad B, Nyenhuis SM, Imayama I, *et al*. Asthma and obstructive sleep apnea overlap: what has the evidence taught us?[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2020, 201(11): 1345-1357.
[5] Teodorescu M, Polomis DA, Gangnon RE, *et al*. Asthma control and its relationship with obstructive sleep apnea(OSA) in older adults[J]. Sleep Disord, 2013, 2013: 251567.
[6] Wang Y, Liu K, Hu K, *et al*. Impact of obstructive sleep apnea on severe asthma exacerbations[J]. Sleep Med, 2016, 26: 1-5.
[7] Taillé C, Rouvel-Tallec A, Stoica M, *et al*. Obstructive sleep apnoea modulates airway inflammation and remodelling in severe asthma[J]. PloS One, 2016, 11(3): e0150042.
[8] Wilhelm CP, de Shazo RD, Tamanna S, *et al*. The nose, upper airway, and obstructive sleep apnea[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2015, 115(2): 96-102.
[9] Porsbjerg C, Menzies-Gow A. Co-morbidities in severe asthma: clinical impact and management[J]. Respirology, 2017, 22(4): 651-661.
[10] Bonsignore MR. Obesity and obstructive sleep apnea[J]. Handb Exp Pharmacol, 2022, 274: 181-201.
[11] Chang TW. The pharmacological basis of anti-IgE therapy[J]. Nat Biotechnol, 2000, 18(2): 157-162.
[12] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组. 中国变应性鼻炎诊断和治疗指南(2022年，修订版)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2022, 57(2): 106-129.
[13] Tsabouri S, Ntritsos G, Koskeridis F, *et al*. Omalizumab for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis[J]. Rhinology, 2021, 59(6): 501-510.
[14] Scioscia G, Buonamico E, Foschino Barbaro MP, *et al*. Omalizumab as add-on therapy in a patient with severe asthma and OSA[J]. Respirol Case Rep, 2020, 8(2): e0518.
[15] 中国医师协会睡眠医学专业委员会. 成人阻塞性睡眠呼吸暂停多学科诊疗指南[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(24): 1902-1914.
[16] 肖毅. 难治性哮喘合并阻塞性睡眠呼吸暂停[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(38): 3096-3098.
[17] Lin J, Su N, Liu G, *et al*. The impact of concomitant allergic rhinitis on asthma control: a cross-sectional nationwide survey in China[J]. J Asthma, 2014, 51(1): 34-43.
[18] Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention(2023 update)[EB/OL]. [2023-07-11]. https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/05/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-05-03-WMS.pdf.

(编辑：王 佳)

(上接第407页)

[12] 王彧, 高腾君, 苗有泉, 等. 分析塞来昔布与不同剂量艾瑞昔布治疗axSpA的效果及对骨代谢的影响[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(3): 553-557.
[13] 倪凌雁, 任超, 陈士炯, 等. 瘀血痹胶囊联合艾瑞昔布治疗膝骨关节炎的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2023, 38(5): 1198-1202.
[14] 胡恒, 彭伟, 张忠. 双醋瑞因胶囊结合艾瑞昔布片对膝骨关节炎患者的治疗效果及对COX-2、Wnt-3α、骨代谢水平的影响[J]. 河北医科大学学报, 2022, 43(2): 223-228.
[15] 杨西瑞, 张磊, 张旗, 等. 强直性脊柱炎患者甲襞微循环与BASDAI积分和血清VEGF水平的关系[J]. 山东医药, 2020, 60(22): 69-72.
[16] 韩武臣, 向永国. 阳和汤加减联合依那西普对阳虚寒湿型强直性脊柱炎患者骨密度、骨代谢指标及ESR、CRP水平的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(13): 1405-1409.
[17] Mauro D, Thomas R, Guggino G, *et al*. Ankylosing spondylitis: an autoimmune or autoinflammatory disease[J]. Nat Rev Rheumatol, 2021, 17(7): 387-404.

(编辑：虞 瑛)