

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research奥马珠单抗联合沙美特罗替卡松治疗
胸闷变异性哮喘患者的临床研究Clinical trial of omalizumab combined with salmetero ticasone in the treatment of
patients with chest tightness variant asthma施烨汀^{1,2}, 陈芳²(1. 浙江中医药大学 第一临床医学院, 浙江
杭州 310000; 2. 浙江中医药大学 附属第一医院
肺功能室, 浙江 杭州 310006)SHI Ye-ting^{1,2}, CHEN Fang²(1. The First Clinical College, Zhejiang
Chinese Medicine University, Hangzhou
310000, Zhejiang Province, China; 2.
Department of Pulmonary Function, The
First Affiliated Hospital of Zhejiang
Chinese Medicine University, Hangzhou
310006, Zhejiang Province, China)

作者简介: 施烨汀(1998-), 男, 硕士研究生, 主
要从事呼吸病学方面的相关研究
通信作者: 陈芳, 主任中医师, 硕士生导师
MP: 13867130008
E-mail: funchen@163.com

摘要:目的 观察注射用奥马珠单抗联合沙美特罗替卡松吸入粉雾剂治疗胸闷
变异性哮喘(CTVA)患者的临床疗效及安全性。方法 将CTVA患者随机分为
试验组和对照组。对照组予以沙美特罗替卡松吸入粉雾剂每次1吸, 每天2次;
试验组在对照组治疗的基础上, 予以注射用奥马珠单抗皮下注射, 根据症状予以
每天150~600 mg, 每4周给药1次, 持续治疗12周。比较2组患者的临床疗
效、相关症状改善情况、气道阻力和肺功能指标变化, 以及安全性。结果 试
验过程中脱落10例, 最终对照组和试验组分别纳入49例和48例。治疗后, 对
照组和试验组的总有效率分别为79.59%(39例/49例)和93.75%(45例/
48例), 在统计学上差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 对照组和试验组的
日间咳嗽评分分别为(0.51 ± 0.17)和(0.42 ± 0.13)分, 夜间咳嗽评分分别为
(0.72 ± 0.20)和(0.54 ± 0.18)分, 胸闷评分分别为(0.44 ± 0.12)和
(0.37 ± 0.09)分, 第1秒用力呼气容积分别为(2.44 ± 0.33)和(2.60 ± 0.37)L、
呼气高峰流量分别为(4.72 ± 0.45)和(4.95 ± 0.39)L·s⁻¹, 总气道阻力实测
值/预计值分别为 126.34 ± 10.77 和 121.94 ± 9.28 , 中心气道阻力实测值/预计
值分别为 86.47 ± 6.20 和 82.16 ± 7.33 , 在统计学上差异均有统计学意义(均
 $P < 0.05$)。试验组的药物不良反应主要有轻度口咽水肿、头痛、注射部位肿胀
和上腹痛, 对照组的药物不良反应主要有轻度口咽水肿、主观性心悸和头痛。试
验组和对照组的总药物不良反应发生率分别为10.42%(5例/48例)和8.16%
(4例/49例), 在统计学上差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 注射用奥马珠
单抗联合沙美特罗替卡松吸入粉雾剂较单一用药治疗CTVA患者的临床疗效更
佳, 且不增加药物不良反应发生率。

关键词: 注射用奥马珠单抗; 胸闷变异性哮喘; 炎症; 气道阻力; 气道重塑

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.08.002

中图分类号: R974.3

文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2025)08-1056-06

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy and safety of
omalizumab injection combined with salmeterol ticasone inhalation powder
in the treatment of patients with chest tightness variant asthma (CTVA).

Methods Patients with CTVA were randomly divided into treatment
group and control group. Patients in the control group were given
salmeterol ticasone inhalation powder one puff each time, twice a day.
Treatment group was given subcutaneous injection of omalizumab injection
on the basis of control group, 150-600 mg per time according to
symptoms, once every 4 weeks, continuous treatment for 12 weeks.
Clinical efficacy, improvement of symptoms, airway resistance and lung
function and safety were compared between the two groups.

Results A total of 10 cases dropped out during the trial, and 49 cases and 48 cases were included in the final control group and treatment group, respectively. After treatment, the total effective rates of the control group and treatment group were 79.59% (39 cases/49 cases) and 93.75% (45 cases/48 cases), respectively, with statistical significance ($P < 0.05$). After treatment, the daytime cough scores of the control group and the treatment group were (0.51 ± 0.17) and (0.42 ± 0.13) score, the nighttime cough scores were (0.72 ± 0.20) and (0.54 ± 0.18) score, and the chest tightness scores were (0.44 ± 0.12) and (0.37 ± 0.09) score, forced expiratory volume in one second was (2.44 ± 0.33) and (2.60 ± 0.37) L, peak expiratory flow rates were (4.72 ± 0.45) and (4.95 ± 0.39) $L \cdot s^{-1}$, total airway resistance measured value/predicted values were 126.34 ± 10.77 and 121.94 ± 9.28 , central airway resistance measured value/predicted values were 86.47 ± 6.20 and 82.16 ± 7.33 , and the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). The adverse drug reactions in the treatment group mainly included mild oropharyngeal edema, headache, swelling at the injection site, and epigastric pain, while those in the control group mainly included mild oropharyngeal edema, subjective palpitation, and headache. The total incidences of adverse drug reactions in the treatment group and the control group were 10.42% (5 cases/48 cases) and 8.16% (4 cases/49 cases), respectively. There was no statistically significant difference ($P > 0.05$). **Conclusion** Omalizumab injection combined with salmeterol ticasone inhalation powder is more effective than monotherapy in the treatment of patients with CTVA, without increasing the incidences of adverse drug reactions.

Key words: omalizumab injection; chest tightness variant asthma; inflammation; airway resistance; airway remodeling

胸闷变异性哮喘 (chest tightness variant asthma, CTVA) 是以胸闷为唯一症状的哮喘变异类型, 并伴有可逆性气流受限和气道高反应性, 常被误诊为慢性支气管炎及精神心理等其他疾病。目前, 常规治疗方案为使用抗哮喘药物^[1]。沙美特罗替卡松吸入粉雾剂是一种复合制剂, 是治疗支气管哮喘的常见药物^[2], 但该治疗方法并不适用于所有哮喘患者。奥马珠单抗为重组人源化抗免疫球蛋白 (immunoglobulin, Ig) E 单克隆抗体, 是首个用于治疗哮喘的生物靶向药物, 可以减轻中至重度过敏性哮喘患者的哮喘症状, 降低哮喘急性发作频率^[3]。本研究旨在观察注射用奥马珠单抗联合沙美特罗替卡松吸入粉雾剂治疗 CTVA 患者的临床疗效及安全性, 为临床治疗提供参考。

材料、对象与方法

1 研究设计

本方案按前瞻性、随机、开放、对照、单中心临床试验研究设计。

2 病例选择

2020 年 3 月至 2023 年 12 月以浙江中医药大学附属第一医院就诊的 CTVA 患者入选为研究对象。本研究经浙江中医药大学附属第一医院伦理委员会批准 (伦理批号: 2020-KL-007-01)。所有患者均签署知情同意书。

诊断与入选标准 符合《支气管哮喘防治指南

(2016 年版)》^[4] 中关于 CTVA 的诊断标准。①明确存在胸闷症状, 程度为轻、中度; ②年龄 > 18 岁; ③依从性好, 治疗期间自愿戒烟或自觉避免暴露于易诱发过敏的环境中; ④对本研究涉及的药物耐受。

排除标准 ①呼吸道病原体感染者; ②其他原因引起的胸闷、咳嗽等症状者; ③就诊前半年内曾用糖皮质激素或免疫促进、抑制相关治疗者; ④重要脏器功能不全者; ⑤呼吸系统结构畸形、肺部感染、肺纤维化等患者; ⑥精神病史、意识障碍者; ⑦恶性肿瘤或心血管病史、卒中史者。

3 药品、试剂与仪器

注射用奥马珠单抗, 规格: 每瓶 150 mg, 批号: SAHF3、SCLH5、SFAP4、SKDP4, 注册证号: 国药准字 SJ20170042, 瑞士 Novartis Pharma Stein AG 生产; 沙美特罗替卡松吸入粉雾剂, 规格: 每泡含沙美特罗 50 μg /丙酸氟替卡松 500 μg , 批号: 629X、A44B、4E6K、7T7B, 注册证号: 国药准字 HJ20150325, 法国 Glaxo Wellcome Production 生产。NOD 样受体蛋白 3 炎症小体 (Nod-like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3)、细胞间黏附因子-1 (intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)、嗜酸性粒细胞趋化因子 (eosinophil chemotactic protein, eotaxin)、核因子- κB (nuclear factor kappa-B, NF- κB)、基质金属蛋白酶组织抑制剂-1 (tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1, TIMP-1)、基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 酶联免疫吸附

试验试剂盒,均为上海江莱生物科技有限公司生产。

BNII 特定蛋白分析仪,德国西门子公司产品;Mo FloAstrios EQ 流式细胞仪,美国 Beckman Coulter 公司产品;AS500 肺功能检查仪,日本 MINATO 公司产品。

4 分组与治疗方法

将 CTVA 患者按随机数表法分为试验组和对照组。对照组患者予以沙美特罗替卡松吸入粉雾剂,每次 1 吸,每天 2 次;试验组患者在对照组治疗的基础上,予以注射用奥马珠单抗皮下注射,根据症状每次予以 150~600 mg,每 4 周给药 1 次,持续治疗 12 周。

5 观察指标与疗效判定

一般资料 比较 2 组患者的性别、年龄、病程、胸闷程度、修订版哮喘控制问卷(revised - asthma control questionnaire, r - ACQ)^[5]量表评分、哮喘家族史、吸烟史、过敏史(包含药物、食物、环境等引起的皮肤、呼吸道等过敏反应)。

症状改善情况 于治疗前和治疗 4、8、12 周,统计 2 组患者的日间咳嗽评分、夜间咳嗽评分^[6]、胸闷评分^[7],评分均按症状无、轻、中、重分别计 0、1、2、3 分。

气道阻力及肺功能 于治疗前和治疗后,所有患者均进行脉冲振动肺功能检查与常规肺功能检查,统计 2 组患者的呼气高峰流量(peak expiratory flow rate, PEFR)、第 1 秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV1)、第 1 秒用力呼气容积与用力肺活量比值(FEV1/forced vital capacity, FEV1/FVC)、总气道阻力实测值/预计值(total airway resistance measured value/predicted value, R5% pre)和中心气道阻力实测值/预计值(central airway resistance measured value/predicted value, R20% pre)。

气道炎症反应及气道重塑相关因子 于治疗前和治疗后,抽取 2 组患者晨起空腹静脉血 3 mL,离心处理后,取上清液,用酶联免疫吸附试验法检测 NLRP3、ICAM - 1、eotaxin、NF - κ B、TIMP - 1 和 MMP - 9 水平。

体液与细胞免疫因子水平 于治疗前和治疗后,抽取 2 组患者晨起空腹静脉血 3 mL,离心处理,用散射比浊法检测血清中 IgE 和 IgM 含量,用流式细胞仪检测血细胞中辅助 T 细胞(T helper cell, Th)1、2 比值(Th1/Th2)。

临床疗效评价 参照文献[8]的方法进行临床疗效评价,分为缓解、部分缓解和未缓解。缓解:胸闷症状消失或每周发生不超过 2 次,无活动受限,不使用或每周使用不超过 2 次缓解药物;部分缓解:胸闷发生减少;未缓解:胸闷症状无改善或加重。总有效

率 = (缓解例数 + 部分缓解例数)/总例数 $\times$ 100%。

安全性评价 记录 2 组患者在治疗期间的药物不良反应发生情况。

6 统计学处理

用 SPSS 20.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内比较用配对样本 t 检验,组间比较用独立样本 t 检验;计数资料用 $n(\%)$ 表示,比较用 χ^2 检验。

结 果

1 一般资料

本研究共筛选 170 例,入组 107 例,其中,试验组 53 例、对照组 54 例。试验组因未完成治疗脱落 3 例,失访 2 例,最终有 48 例纳入统计分析;对照组因自行服用其他药物剔除 3 例,主动退出试验 2 例,最终有 49 例纳入统计分析。2 组患者的性别、年龄、病程、胸闷程度、r - ACQ 量表评分、哮喘家族史、吸烟史和过敏史等比较,在统计学上差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),组间有可比性,见表 1。

2 2 组患者症状改善情况的比较

治疗 4 周,试验组的日间咳嗽评分显著低于对照组($P < 0.05$),夜间咳嗽评分及胸闷评分在统计学上差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);治疗 8 周,试验组的日间咳嗽评分及胸闷评分均显著低于对照组(均 $P < 0.05$),夜间咳嗽评分在统计学上差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗 12 周,试验组的上述评分均显著低于对照组(均 $P < 0.05$)。结果见表 2。

3 2 组患者气道阻力及肺功能比较

治疗前和治疗后,2 组患者的 FEV1、PEFR、FEV1/FVC、R5% pre 和 R20% pre 比较,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);治疗后,试验组的

表 1 2 组患者一般资料的比较

Table 1 Comparison of the general data between two groups

Item	Control ($n = 49$)	Treatment ($n = 48$)
Gender (male/female)	21/28	25/23
Age (year, $\bar{x} \pm s$)	51.37 $\pm$ 12.66	52.16 $\pm$ 14.35
Duration of disease (month, $\bar{x} \pm s$)	3.83 $\pm$ 0.63	3.65 $\pm$ 0.57
Chest tightness (mild/moderate)	29/20	29/19
r - ACQ score (score, $\bar{x} \pm s$)	1.79 $\pm$ 0.14	1.76 $\pm$ 0.12
Family history of asthma ($n, \%$)	11 (22.45)	8 (16.67)
Smoking history ($n, \%$)	15 (30.61)	19 (39.58)
Allergic history ($n, \%$)	29 (59.18)	27 (56.25)

Control group was given 1 dose of salmeterol ticasone/time, 2 doses/day. Treatment group was given subcutaneous injection of omalizumab on the basis of control group, 150~600 mg/time according to symptoms, once every 4 weeks, continuous treatment for 12 weeks.

FEV1、PEFR 和 FEV1/FVC 均显著高于对照组, R5% pre和 R20% pre 均显著低于对照组,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。结果见表3。

4 2 组患者气道炎症反应的比较

治疗前和治疗后,2 组患者的 NLRP3、ICAM-1 和 Eotaxin 水平比较,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);治疗后,试验组的上述指标均显著低于对照组,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。结果见表4。

5 2 组患者气道重塑相关因子的比较

治疗前和治疗后,2 组患者的 NF- κ B、TIMP-1 和 MMP-9 水平比较,在统计学上差异均有统计学意

义(均 $P < 0.05$);治疗后,试验组的上述指标均显著低于对照组,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。结果见表5。

6 2 组患者体液与细胞免疫因子水平的比较

治疗前和治疗后,2 组患者的 IgE、IgM 和 Th1/Th2 水平比较,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P > 0.05$);治疗后,试验组的上述指标均显著低于对照组,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表5。

7 2 组患者的临床疗效评价

治疗后,试验组的总有效率为 93.75% (45 例/48 例),显著高于对照组的 79.59% (39 例/49 例),在

表2 2 组患者症状改善情况的比较(分, $\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of symptom improvement between two groups (score, $\bar{x} \pm s$)

Item	Control($n = 49$)			
	Before treatment	4 weeks	8 weeks	12 weeks
Daytime cough score	2.29 $\pm$ 0.36	1.23 $\pm$ 0.31 [#]	0.96 $\pm$ 0.25 [#]	0.51 $\pm$ 0.17 [#]
Nocturnal cough score	2.46 $\pm$ 0.34	1.31 $\pm$ 0.27 [#]	1.03 $\pm$ 0.24 [#]	0.72 $\pm$ 0.20 [#]
Chest tightness score	1.90 $\pm$ 0.24	1.23 $\pm$ 0.28 [#]	0.90 $\pm$ 0.24 [#]	0.44 $\pm$ 0.12 [#]
Item	Treatment($n = 48$)			
	Before treatment	4 weeks	8 weeks	12 weeks
Daytime cough score	2.24 $\pm$ 0.32	1.06 $\pm$ 0.28 ^{*#}	0.84 $\pm$ 0.22 ^{*#}	0.42 $\pm$ 0.13 ^{*#}
Nocturnal cough score	2.51 $\pm$ 0.37	1.22 $\pm$ 0.24 [#]	0.96 $\pm$ 0.23 [#]	0.54 $\pm$ 0.18 ^{*#}
Chest tightness score	1.84 $\pm$ 0.29	1.16 $\pm$ 0.19 [#]	0.76 $\pm$ 0.19 ^{*#}	0.37 $\pm$ 0.09 ^{*#}

Compared with control group at the same time, ^{*} $P < 0.05$; Compared with before treatment in the same group, [#] $P < 0.05$.

表3 2 组患者气道阻力及肺功能的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of airway resistance and lung function between two groups ($\bar{x} \pm s$)

Item	Control($n = 49$)		Treatment($n = 48$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
FEV1(L)	1.48 $\pm$ 0.27	2.44 $\pm$ 0.33 [#]	1.54 $\pm$ 0.23	2.60 $\pm$ 0.37 ^{*#}
PEFR(L $\cdot$ s ⁻¹)	3.64 $\pm$ 0.48	4.72 $\pm$ 0.45 [#]	3.51 $\pm$ 0.54	4.95 $\pm$ 0.39 ^{*#}
FEV1/FVC(%)	55.39 $\pm$ 7.35	68.98 $\pm$ 7.57 [#]	56.44 $\pm$ 6.38	73.34 $\pm$ 8.20 ^{*#}
R5% pre	144.72 $\pm$ 13.65	126.34 $\pm$ 10.77 [#]	143.20 $\pm$ 12.84	121.94 $\pm$ 9.28 ^{*#}
R20% pre	95.67 $\pm$ 9.08	86.47 $\pm$ 6.20 [#]	93.16 $\pm$ 8.25	82.16 $\pm$ 7.33 ^{*#}

FEV1: Forced expiratory volume in one second; PEFR: Peak expiratory flow rate; FVC: Forced vital capacity; R5% pre: Total airway resistance measured value/predicted value; R20% pre: Central airway resistance measured value/predicted value; Compared with control group at the same time, ^{*} $P < 0.05$; Compared with before treatment in the same group, [#] $P < 0.05$.

表4 2 组患者气道炎症反应的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of airway inflammatory response between two groups ($\bar{x} \pm s$)

Item	Control($n = 49$)		Treatment($n = 48$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
NLRP3(pg $\cdot$ mL ⁻¹)	133.61 $\pm$ 25.17	104.85 $\pm$ 14.19 [#]	129.26 $\pm$ 27.83	96.55 $\pm$ 12.30 ^{*#}
ICAM-1(μ g $\cdot$ L ⁻¹)	322.18 $\pm$ 36.74	237.19 $\pm$ 34.68 [#]	315.02 $\pm$ 34.68	221.95 $\pm$ 28.34 ^{*#}
Eotaxin(ng $\cdot$ L ⁻¹)	282.43 $\pm$ 58.04	204.53 $\pm$ 42.52 [#]	276.45 $\pm$ 58.39	188.67 $\pm$ 32.05 ^{*#}

NLRP3: Nod-like receptor family pyrin domain containing3; ICAM-1: Intercellular cell adhesion molecule-1; Compared with control group at the same time, ^{*} $P < 0.05$; Compared with before treatment in the same group, [#] $P < 0.05$.

表5 2组患者气道重塑相关因子和免疫因子水平的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of factors associated with airway remodeling and immune factor between two groups ($\bar{x} \pm s$)

Item	Control($n=49$)		Treatment($n=48$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
NF- κ B($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)	1.81 $\pm$ 0.28	1.39 $\pm$ 0.37 [#]	1.76 $\pm$ 0.23	1.23 $\pm$ 0.34 ^{*#}
TIMP-1($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	243.50 $\pm$ 28.63	132.68 $\pm$ 12.34 [#]	236.91 $\pm$ 24.58	125.76 $\pm$ 11.40 ^{*#}
MMP-9($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	3.47 $\pm$ 0.38	2.37 $\pm$ 0.30 [#]	3.59 $\pm$ 0.34	2.21 $\pm$ 0.24 ^{*#}
IgE($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	204.37 $\pm$ 25.29	98.10 $\pm$ 13.23 [#]	201.31 $\pm$ 20.26	91.98 $\pm$ 12.17 ^{*#}
IgM($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	1.63 $\pm$ 0.24	1.28 $\pm$ 0.24 [#]	1.56 $\pm$ 0.21	1.17 $\pm$ 0.19 ^{*#}
Th1/Th2	6.70 $\pm$ 1.24	5.58 $\pm$ 0.97 [#]	6.63 $\pm$ 1.15	5.19 $\pm$ 0.85 ^{*#}

NF- κ B; Nuclear factor kappa-B; TIMP-1; Tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1; MMP-9; Matrix metalloproteinase-9; IgE; Immunoglobulin E; Th; T helper cell; Compared with control group at the same time, ^{*} $P < 0.05$; Compared with before treatment in the same group, [#] $P < 0.05$.

表6 2组患者临床疗效的比较($n, \%$)

Table 6 Comparison of clinical efficacy between two groups ($n, \%$)

Item	Control($n=49$)	Treatment($n=48$)
Well controlled	8(16.33)	13(27.08)
Partly controlled	31(63.27)	32(66.67)
Uncontrolled	10(20.41)	3(6.25)
Total effective rate	39(79.59)	45(93.75) [*]

Compared with control group, ^{*} $P < 0.05$.

统计学上差异有统计学意义($P < 0.05$),见表6。

8 安全性评价

治疗期间,试验组患者发生头痛2例、轻度口咽水肿1例、注射部位肿胀1例、上腹痛1例,总发生率为10.42%(5例/48例);对照组患者发生主观性心悸2例、头痛1例、轻度口咽水肿1例,总发生率为8.16%(4例/49例)。2组患者的药物不良反应总发生率比较,在统计学上差异无统计学意义($P > 0.05$)。

讨 论

CTVA是近年来新发现的哮喘亚型,与哮喘的发病机制一致,临床症状单一,诊断较难,但在确诊后经规范治疗后患者预后较好,胸闷及肺功能均有所改善^[9]。虽然临床症状与典型哮喘差异较大,但CTVA同样具有气道高反应性、可逆性气流受限的特征,可以用糖皮质激素、支气管扩张药等抗哮喘药物治疗^[10],但部分患者经治疗后,症状没有得到改善,或因为确诊较晚,病情顽固,同时长期使用激素会给患者造成心理负担。沙美特罗替卡松作为一种沙美特罗和丙酸氟替卡松的复方制剂,兼具 β_2 受体激动药

和糖皮质激素作用,具有抗炎、支气管扩张、降低气道高反应性及改善气道炎症等功效,临床上常与其他药物联用^[11]。奥马珠单抗作为第1种哮喘靶向药物,可以减轻过敏性哮喘患者的临床症状,改善肺功能,并降低糖皮质激素的使用量,对患者并发的其他过敏性疾病也有一定的改善作用,在减量后患者的哮喘仍可以得到有效控制,适用于经常规治疗后仍不能有效控制症状的中重度支气管哮喘^[12]。CTVA患者气道多存在潜在病理生理改变,但呼吸功能异常是导致胸闷的主要原因,常用的肺功能检查往往不能发现异常,因此通气功能检查是评估哮喘的重要指标之一^[13]。在本研究中,经奥马珠单抗联合沙美特罗替卡松治疗后,CTVA患者的日间/夜间咳嗽及胸闷评分、通气功能指标(FEV1、PEFR、FEV1/FVC)及气道阻力值(R5%pre、R20%pre)水平均得到改善,且改善效果及总有效率均显著优于单用沙美特罗替卡松治疗的患者,同时药物不良反应较少,说明奥马珠单抗联合沙美特罗替卡松可以显著改善CTVA患者的临床症状、气道阻力及肺功能,且安全性较好。

气道炎症反应是哮喘的病理基础,控制气道炎症反应可以有效缓解气道高反应性。MA等^[14]研究表明,NLRP3以炎性小体依赖性方式促进屋尘螨诱导的过敏性哮喘的炎症反应,参与小鼠过敏性哮喘的发生和进展。高仑等^[15]研究发现,氨茶碱联合沙美特罗替卡松治疗可以降低患者ICAM-1和NLRP3水平,减轻患者的临床症状。本研究发现,经奥马珠单抗联合沙美特罗替卡松治疗后,CTVA患者的NLRP3、ICAM-1和Eotaxin水平均较治疗前和对照组显著降低,且其水平均显著低于单独使用沙美特罗替卡松治疗患者,这说明奥马珠单抗有利于降低CTVA患者的炎性因子水平,改善气道炎症反应。TIMP-1和MMP-9在支气管哮喘患儿气道重塑中发挥着重要作

用,在病理状态下,其在支气管上皮细胞、成纤维细胞中呈现异常表达水平。NF- κ B 的激活与过敏原、环境刺激等因素密切相关,可以选择性结合 B 细胞 κ -轻链增强子调控多种基因表达,参与免疫应答、炎症反应、细胞因子调控等过程。本研究发现,2 组患者治疗后的 NF- κ B、TIMP-1 和 MMP-9 水平均较治疗前显著降低,且联合用药治疗后患者的上述指标水平均更低,这说明奥马珠单抗联合沙美特罗替卡松可以改善患者的气道重塑,有利于长期疗效。研究证明,体液与细胞免疫失衡同样与哮喘发病有关,其中以机体免疫功能 Th1/Th2 平衡障碍为主要特征,而 IgE 水平反映机体对过敏刺激的免疫强度,IgM 与补体激活、细胞清除密切相关^[16]。奥马珠单抗是一种人源克隆抗 IgE 抗体,在难治性哮喘伴鼻炎患儿^[17]、重度过敏性哮喘患者^[18]中使用均能使患者的 IgE 水平降低,临床症状改善。本研究发现,2 组患者治疗后 IgE、IgM 和 Th1/Th2 水平均显著下降,且联合用药下降得更多,这说明联合用药有助于恢复患者的正常免疫功能。

本研究提示:注射用奥马珠单抗联合沙美特罗替卡松吸入粉雾剂可以显著改善 CTVA 患者的临床症状、气道阻力及肺功能,安全性好,这可能与改善患者的气道炎症、气道重塑及机体免疫有关。

参考文献:

- [1] 车鸾卿,赖建幸,黄华琼,等. 以胸闷为特点的胸闷变异性哮喘发病机制研究进展[J]. 浙江大学学报(医学版),2024,53(2): 213—220.
- [2] 尚燕春,孙丽娜,马静,等. 沙美特罗替卡松吸入粉雾剂的临床应用及仿制药研发现状[J]. 中国临床药理学杂志,2020,36(22):3818—3822.
- [3] 罗明鑫,华山,魏文. 奥马珠单抗治疗血清总 IgE > 1500 IU/mL 的中重度过敏性哮喘儿童的前瞻性研究[J]. 中国当代儿科杂志,2023,25(9):959—965.
- [4] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(2016 年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志,2016,39(9): 675—697.
- [5] 林诗画,曹渊,祝丁,等. 修订版哮喘控制问卷在胸闷变异性哮喘患者中可信效度和反应度评价研究[J]. 中国实用内科杂志,2018,38(5):451—454.
- [6] 王春林,王丽萍,毛志远,等. 桂枝麻黄各半汤对呼吸道感染后咳嗽气道炎症介质的影响[J]. 中华中医药学刊,2019,37(4): 981—984.
- [7] 任莹,杨蕾,赵平凡,等. 益气复脉通络方加减对不稳定型心绞痛心肌酶谱、sICAM-1 和 MMPs-9 水平影响[J]. 中华中医药学刊,2019,37(11):2719—2722.
- [8] REDDEL H K, BACHARIER L B, BATEMAN E D, et al. Global Initiative for Asthma Strategy 2021: Executive summary and rationale for key changes [J]. *Eur Respir J*, 2021, 59(1):2102730.
- [9] 华雯,沈华浩. 中国胸闷变异性哮喘诊治实践[J]. 诊断学理论与实践,2023,22(6):513—519.
- [10] 张明强,郭文佳,徐文帅,等. 胸闷变异性哮喘患者肺功能及炎症特点[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2023,43(2): 225—229, 262.
- [11] 冯文涛,易红,袁浩宇. 沙美特罗替卡松联合孟鲁司特对比沙美特罗替卡松治疗咳嗽变异性哮喘疗效和安全性的 Meta 分析[J]. 中国药房,2018,29(5):699—703.
- [12] 苏楠. 奥马珠单抗治疗过敏性哮喘长期疗效和减量方案的探索[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志,2024,18(4):364—369.
- [13] 周伟,李海霞,肖少波,等. 呼气一氧化氮联合肺功能检测在儿童胸闷变异性哮喘诊断中的价值[J]. 临床肺科杂志,2021, 26(7):993—996, 1003.
- [14] MA M, LI G, QI M, et al. Inhibition of the inflammasome activity of NLRP3 attenuates HDM-induced allergic asthma[J/OL]. *Front Immunol*, 2021, 12: e718779. 2021-08-03 [2024-10-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34413860/>.
- [15] 高仑,贺外信. 氨茶碱注射液联合沙美特罗替卡松吸入粉雾剂对老年支气管哮喘患者通气状态及 NGF、IL-25、ICAM-1 水平的影响[J]. 临床医学研究与实践,2022,7(33):52—55, 82.
- [16] 努尔阿米娜·铁力瓦尔迪,热依拉·牙合甫,韩利梅,等. 支气管哮喘气道炎症表型与 Th1/Th2 和 IgE 的相关研究[J]. 国际检验医学杂志,2020,41(1):33—36.
- [17] 钟志娟,王灵,冯小伟,等. 奥马珠单抗对儿童难治性过敏性哮喘伴鼻炎的疗效及其外周血 tIgE 和 EOS 计数的影响[J]. 中国免疫学杂志,2022,38(4):469—473.
- [18] GON Y, MARUOKA S, MIZUMURA K. Omalizumab and IgE in the control of severe allergic asthma[J/OL]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: e839011. 2022-03-10 [2024-10-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35359867/>.

(收稿日期 2024-11-10)