

生物制剂治疗过敏性支气管肺曲霉病的研究进展

王 朵 龚建化 (通讯作者)

长江大学附属荆州医院, 湖北 荆州 434000

摘要: 过敏性支气管肺曲霉病 (Allergic bronchopulmonary aspergillosis, ABPA) 是一种复杂肺部疾病, 它们在慢性肺病患者的气道中定植。其常规治疗方法是使用皮质醇激素加抗真菌药, 这种治疗虽旨在减缓疾病进展和控制炎症, 但会使许多患者依赖激素并受其长期使用的不良影响, 在过去的两年间, 新型生物制剂, 被医生超说明书运用, 这主要是依据它们对于炎症细胞和介质的作用, 而这些细胞和介质在和 ABPA 相关的免疫路径里有着关键作用。本研究致力于概述针对 ABPA 的新型生物制剂靶向疗法的最新研究动态。

关键词: 过敏性支气管肺曲霉病; 奥马珠单抗; 度普利尤单抗; 美泊利单抗; 特泽鲁单抗

0 引言

过敏性支气管肺曲霉病是一种针对烟曲霉的极端过敏性肺部疾患, 常见于哮喘和囊性纤维化 (CF) 患者。在囊性纤维化患者群体中, 大约有 0.02 至 0.15 的个体遭受此病侵袭, 而在哮喘患者群体中, 受影响的比例约为 0.01 至 0.05^[1]。患者在临床上主要呈现出持续性咳嗽并伴有痰液分泌的症状, 在受影响的个体中, 大约有一分之一的病例会排出呈棕褐色的粘性痰栓^[2], 皮质醇激素与抗真菌药物的联合应用构成 ABPA 治疗的核心策略。然而, 皮质醇激素的长期应用可能诱发多种不良反应, 包括生长发育受阻、糖尿病、高血压、白内障以及骨质疏松等并发症, 因此对于类固醇依赖性疾病的长期治疗需求引发顾虑^[3]。探寻新的治疗策略以降低皮质醇激素依赖性的必要性刻不容缓。近期, 在众多临床治疗中, 生物制剂的运用日渐广泛。依据病理学报告及小规模临床回顾性研究的数据显示, 生物制剂在治疗 ABPA 依赖性病症方面展现出潜在的治疗效益^[4,5]。诸如奥马珠单抗、度普利尤单抗 (针对 IL-4R α)、美泊利单抗 (针对 IL-5) 以及特泽鲁单抗 (针对 TSLP) 等生物制剂, 同样被应用于治疗 ABPA 患者的治疗方案之中。

1 发病机制

目前, ABPA 的发病机制尚不清楚。有研究表明有两个方面在其中起重要作用, 一是由于异常清除, 真菌在气道中持续存在, 烟曲霉在空气中无处不在, 因此, 接触曲霉孢子不可避免, 烟曲霉的直径约为 3-5 μ m, 容易沉积在下支气管中^[6], 然而, 患有囊性纤维化和哮喘的个体, 其气道黏膜屏障功能受损, 包括纤毛清洁功能和上皮细胞功能^[7], 因此烟曲霉容易在其气道中停留。二是倾斜的超

免疫 Th2 反应^[8], Th2 反应不仅不会根除真菌, 反而会引发强烈的炎症反应, 释放 IL-4、IL-5、IL-13、CCL17、IL-9 等, 这些炎症介质增强嗜酸性粒细胞的活性和成熟, 促使肥大细胞脱颗粒^[9], 最终导致 ABPA 特征性气道粘液产生、气道高反应性、支气管扩张。

2 奥马珠单抗

奥马珠单抗 (Omalizumab) 是一种人源化的单克隆抗体, 它能够与 CH3 结构域结合, 并且靠近人体 IgE 的高亲和力 Fc 受体 I 型的结合位点。这种抗体可以中和血液中的游离 IgE, 并阻止 IgE 介导的过敏反应路径, 同时避免了肥大细胞和嗜碱性粒细胞的激活^[10], 自 2003 年美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准奥马珠单抗用于治疗过敏性哮喘以来, 针对其作用机制的研究不断深入。鉴于过敏性哮喘和 ABPA 均可引起血清 IgE 水平升高, 奥马珠单抗已成为用于治疗 ABPA 最常用的生物制剂。陈晓英等人对 16 项关于奥马珠单抗的研究进行常规荟萃分析, 结果显示奥马珠单抗治疗不仅使恶化率降低 (-2.29 [95%CI -3.32, -1.26]), 口服糖皮质激素剂量减少 (-10.91 mg [95%CI -18.98, -2.85]), 还使总 IgE 水平下降 (-273.07 IU/mL [95%CI -379.30, -166.84]), 同时显著提高了 FEV1% 预测值^[11], 国内研究学者显示使用奥马珠单抗后 ABPA 患者的嗜酸性粒细胞、总 IgE、烟曲霉特异性 IgE 显著低于对照组^[12], 然而史婧团队开展的一项回顾性研究纳入了 26 例接受奥马珠单抗治疗的 ABPA 合并哮喘的患者, 研究结果表明, 该药物显著降低了患者的急性发作频率, 并同步减少了激素类药物的用量, 但血清总 IgE 未见明显下降^[13], 针对这一不同结果, 有研究解释奥马珠单抗与游离 IgE 结合后, 半衰期从原来的 2-3 天延长为 26 天^[14], 因此

单独使用总 IgE 可能无法全面评估奥马珠单抗治疗效果, 需要结合临床及其他指标综合反映。

多项荟萃分析提示使用奥马珠单抗能减少患者急性加重次数、降低皮质类固醇的使用剂量和频次, 改善肺功能并减少患者报告的症状^[15,16]。目前, 全身性皮质类固醇激素仍是 ABPA 合并囊性纤维化 (CF) 患者的一线治疗方案。尽管抗真菌药物可能通过减少真菌抗原负荷而辅助降低激素用量, 但其临床获益有限, 疗效尚未达到显著水平。近年来, 生物靶向治疗如抗 IgE 单抗在 ABPA-CF 患者中展现出潜在价值。Rachel Wong 报道了 2 例青年患者在接受奥马珠单抗治疗后成功实现糖皮质激素撤药, 且在停药后 15 个月的随访中, FEV1 和血清总 IgE 水平均维持稳定, 提示该疗法可能有助于长期疾病控制^[17]。Koutsokera 等人回顾性分析研究表明在难以控制的 ABPA 合并 CF 患者, 使用奥马珠单抗可能有助于改善 FEV1, 并有助于减少一部分患者的类固醇激素的使用^[18]。

有关奥马珠单抗的使用剂量, 在 I/II 期临床试验中, 基于奥马珠单抗的剂量探索研究显示, 为达到最佳血清免疫球蛋白 E (IgE) 水平降低效果, 推荐给药方案为每 4 周皮下注射一次, 剂量按 0.016 mg/kg/(IU/mL) 的比例进行计算和调整^[19]。然而针对奥马珠单抗的应用周期, 目前存在认知上的模糊性, 鉴于此, 进一步的研究工作显得尤为必要, 以确立奥马珠单抗治疗的最佳持续时间。

有关奥马珠单抗安全性, 多项研究显示奥马珠单抗未出现明显的副作用^[5,12], 然而有研究提示使用奥马珠单抗后出现轻微的肝功能损害^[13,16], 这一现象不能完全排除抗真菌药物联合使用的潜在影响。因此, 未来需要通过大规模样本的随机、对照、多中心临床试验, 进一步验证和明确奥马珠单抗的安全性及不良反应特征。

3 其他生物制剂

3.1 度普利尤单抗 (IL-4R α)

度普利尤单抗 (dupilumab) 是一种全人源单克隆抗体, 通过特异性靶向白细胞介素-4 受体 α 亚基 (IL-4R α), 阻断 IL-4 和 IL-13 的共同信号传导通路而发挥治疗作用。抑制 IL-4 的活性能够有效遏制 B 细胞引发的 IgE 合成, 此外, IL-13 的阻断作用亦能显著降低气道平滑肌的收缩活性及上皮细胞的过度分泌现象^[20], 在 2024 年的临床研究中, Kawasaki 等研究人员追踪了一例 62 岁女性患者, 该患者患有哮喘并伴有 ABPA, 在治疗初期, 美泊利单抗能够有效控制病情, 但在治疗过程中却导致患者的 ABPA 症状加重。随后, 治疗方案调整为使用 dupilumab, 患者

的临床症状和影像学检查结果均显著改善^[21]。在 Ramonell 及其同事所发表的病例报告中, 涉及 3 例应用度普利尤单抗治疗 ABPA 患者的案例, 研究结果显示, 该药物在疾病控制过程中有效缓解了患者的临床症状, 并显著降低了类固醇激素的依赖性, 在 3 例患者中, 有 2 例在治疗初期出现了嗜酸性粒细胞增多症的病情加重^[22], 剩下的 1 例可能因与皮质醇激素使用重叠有关, 抑制了嗜酸性粒细胞增多症的发展, 这可能提示我们应用 dupilumab 治疗初期需联合皮质醇激素的使用。此外, Lamothe 等开展的一项纳入 21 例患者的回顾性研究显示, dupilumab 在治疗 ABPA 方面优于其他生物制剂, 具体表现为显著降低急性加重发生频率并减少 OCS 的使用需求, 可能与其抑制 IL-4, 从而阻断 B 细胞合成 IgE, 降低全身 IgE 水平有关, 相反, 尚无生物学依据表明奥马珠单抗可以抑制 IgE 浆细胞的产生或抑制浆细胞分泌 IgE^[23]。目前有关 dupilumab 的研究仅限于小样本、回顾性、观察性研究, 未来需大规模随机对照试验 (RCT) 进一步验证其疗效与安全性。

3.2 美泊利单抗 (抗 IL-5)

美泊利单抗可特异性靶向白细胞介素-5, 通过高亲和力结合 IL-5 分子, 阻断 IL-5 与嗜酸性粒细胞表面受体复合体 α 亚基的结合, 从而有效抑制 IL-5 介导的生物学效应。在该机制作用下, 嗜酸性粒细胞的产生及生存率降低, 进而有效缓解炎症的进程。Matthew 等人报道了一例 58 岁女性患者, 尽管接受了最大剂量的奥马珠单抗治疗, 但其症状未能完全控制, 且无法实现皮质类固醇的完全减量。随后, 在其治疗方案中联合使用了美泊利单抗, 经过 3 个月的治疗, 患者成功减少了皮质类固醇的使用剂量, 临床症状也得到了显著改善, 同时嗜酸性粒细胞计数变得检测不到, 血清总 IgE 从 1730 IU/mL 降至 298 IU/mL^[24]。Talebeyan 等人对 8 例采用美泊利单抗治疗的 ABPA 患者进行了回顾性研究。研究结果显示, 美泊利单抗治疗显著提升了这些患者的 FEV1 (第一秒用力呼气容积) 指标、改善了放射学检查结果, 并且提高了他们的生活质量^[25]。Toru Hamada 等人报道了一例 71 岁 ABPA 合并多种病原菌感染的患者, 由于使用类固醇激素会加重原有感染, 于是在患者诊断 ABPA 的 21 天后引入美泊利单抗治疗, 平均每 4 周使用 100mg, 4 个月后, 患者已停用类固醇激素, 此外, 在美泊利单抗维持给药下, 患者的气道症状、嗜酸性粒细胞计数、FEV1 及血清抗 IgE 水平明显改善, 同时防止了感染的恶化^[26], 该病例体现了早期干预的好处, 在疾病早期阶段应用美泊利单抗可能构成一种具有潜在临

床应用价值的治疗策略。该患者经过 12 个月的治疗后,未见相关不良反应的发生,此外有研究表明美泊利单抗在长期治疗中展现出良好的安全性和有效性特征。然而仍需通过更大样本量的长期随访研究和真实世界数据来进一步验证和阐明^[27]。

3.3 特泽鲁单抗 (Tezepelumab)

胸腺基质淋巴细胞生成素 (TSLP) 最早于 1994 年从鼠胸腺基质细胞系的上清液中分离得到,随后的研究表明,TSLP 能够诱导下游 2 型细胞因子的释放,进而引发炎症和哮喘等病理反应。Tezepelumab 是一种靶向 TSLP 上游炎症通路新型生物制剂,于 2021 年 12 月获得美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准用于哮喘治疗。然而,鉴于其获批时间较短,在 ABPA 患者中的临床应用经验十分有限,导致目前关于该生物制剂在 ABPA 治疗中的应用研究数据极为匮乏。仅在 2023 年 Kotetsu 等人报道了一例 82 岁男性病例,该患者在持续接受美泊利单抗治疗达 15 个月时发生阻塞性肺炎合并肺不张。由于存在全身应用糖皮质激素的禁忌,临床团队选择采用 Tezepelumab 进行替代治疗。经过为期 3 个月的用药观察,患者肺部影像学显示的黏液栓子及炎性渗出均呈现进行性吸收,且哮喘相关临床症状获得明显缓解。实验室指标监测显示,血清总 IgE 浓度较基线值(1426 IU/mL)降低约 0.5,达到 722 IU/mL。在整个治疗过程中,未观察到与 Tezepelumab 相关的不良反应发生^[28],然而,现有证据仅限于个案报告水平,有关 Tezepelumab 的安全性及疗效需进一步研究。

4 总结

近年来,随着对 ABPA 发病机制的深入认识,生物制剂已成为对传统糖皮质激素治疗反应不佳或激素依赖性患者的潜在治疗选择。然而,要实现 ABPA 治疗的个体化精准优化,仍需基于大样本临床研究和长期随访数据,建立以患者临床特征和分子标志物为指导的精准治疗体系。这一目标的实现将有助于为不同临床表型的 ABPA 患者制定最优化的治疗策略。

参考文献:

[1]Patel A R, Patel A R, Singh S, et al. Diagnosing Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis: A Review [J]. Cureus, 2019, 11(4).

[2]施静,刘先胜.变应性支气管肺曲霉病的诊治进展[J].临床内科杂志,2023,40(08):508-512.

[3]Elphick H E, Southern K W. Antifungal therapies for allergic bronchopulmonary aspergillosis in people with cystic

fibrosis [J]. The Cochrane database of systematic reviews, 2014, (11): Cd002204.

[4]Moss R B. Severe Fungal Asthma: A Role for Biologics and Inhaled Antifungals [J]. Journal of fungi (Basel, Switzerland), 2023, 9(1).

[5]Jin M, Douglass J A, Elborn J S, et al. Omalizumab in Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. The journal of allergy and clinical immunology In practice, 2023, 11(3): 896-905.

[6]Tracy M C, Okorie C U A, Foley E A, et al. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis [J]. Journal of fungi (Basel, Switzerland), 2016, 2(2).

[7]Chaudhary N, Datta K, Askin F B, et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator regulates epithelial cell response to Aspergillus and resultant pulmonary inflammation [J]. American journal of respiratory and critical care medicine, 2012,185(3):301-310.

[8]Agarwal R, Sehgal I S, Dhoooria S, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis [J]. The Indian journal of medical research, 2020, 151(6): 529-549.

[9]Schuyler M. The Th1/Th2 Paradigm in Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis [J]. Journal of Laboratory and Clinical Medicine, 1998, 131(3).

[10]Easthope S, Jarvis B. Omalizumab [J]. Drugs, 2001, 61(2): 253-260; discussion 261.

[11]Chen X, Zhi H, Wang X, et al. Efficacy of Biologics in Patients with Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. Lung,2024,202(4): 367-383.

[12]肖幸幸,韩国敬.奥马珠单抗治疗变应性支气管肺曲霉菌病的临床疗效分析 [J]. 临床肺科杂志,2018,23(12):2219-2221.

[13]史婧,孜丽努尔·阿不都许库尔,蔡慧,etal.奥马珠单抗治疗变应性支气管肺曲霉病的疗效与安全性:一项真实世界研究[J].中国临床医学,2024,31(02):161-168.

[14]Eckl-Dorna J. Omalizumab's Impact on Total and Allergen-Specific IgE Levels: A Polyclonal Story [J]. International archives of allergy and immunology, 2016, 169(2): 69-70.

[15]Greenberger P A. Defining the Outcome Markers and Therapeutic Role for Omalizumab in Treatment of Allergic

Bronchopulmonary Aspergillosis [J]. The Journal of Allergy and Clinical Immunology In Practice, 2023, 11(3).

[16]Chen P, Yu Y, He L, et al. Efficacy of omalizumab in adult patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis: a multicentre study in China [J]. Clinical and experimental medicine, 2024, 24(1): 6.

[17]Wong R, Wong M, Robinson P D, et al. Omalizumab in the Management of Steroid Dependent Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis (ABPA) Complicating Cystic Fibrosis [J]. Paediatric Respiratory Reviews, 2013, 14(1): 22–24.

[18]Koutsokera A, Corriveau S, Sykes J, et al. Omalizumab for Asthma and Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in Adults with Cystic Fibrosis [J]. Journal of Cystic Fibrosis, 2019, 19(1): 119–124.

[19]Jaffe J S, Massanari M. In response to dosing omalizumab in allergic asthma [J]. The Journal of allergy and clinical immunology, 2007, 119(1): 255–256.

[20]Walford H H, Doherty T A. Diagnosis and Management of Eosinophilic Asthma: A Us Perspective [J]. Journal of asthma and allergy, 2014, 7.

[21]Kawasaki Y, Nishiki K, Ishizaki T. Successful Treatment with Dupilumab in Mepolizumab-Resistant Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis [J]. Respiratory Medicine Case Reports, 2023, 47: 101964–101964.

[22]Ramonell R P, Lee F E-H, Swenson C, et al. Dupilumab Treatment for Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis: A Case Series [J]. The Journal of Allergy and Clinical Immunology In Practice, 2019, 8(2): 742–743.

[23]Lamothe P A, Pruett C L H, Smirnova N, et al. Anti-IL-4Ra therapy is superior to other biologic classes in treating allergic bronchopulmonary aspergillosis [J]. The journal of allergy and clinical immunology Global, 2025, 4(1): 100369.

[24]Altman M C, Lenington J, Bronson S, et al. Combination omalizumab and mepolizumab therapy for refractory allergic bronchopulmonary aspergillosis [J]. The journal of allergy and clinical immunology In practice, 2017, 5(4): 1137–1139.

[25]Tolebeyan A, Mohammadi O, Vaezi Z, et al. Mepolizumab As Possible Treatment for Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis: A Review of Eight Cases [J]. Cureus, 2020, 12.

[26]Hamada T, Katsuta T, Aibara K, et al. Mepolizumab in Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis Complicated by Infection [J]. Respiratory medicine case reports, 2023, 45: 101890–101890.

[27]Khatri S, Moore W, Gibson P G, et al. Assessment of the Long-Term Safety of Mepolizumab and Durability of Clinical Response in Patients with Severe Eosinophilic Asthma [J]. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2018, 143(5): 1742–1751.e1747.

[28]Ogata H, Sha K, Kotetsu Y, et al. Tezepelumab Treatment for Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis [J]. Respiratory Case Reports, 2023, 11(5).

作者简介: 王朵(2000—), 女, 汉族; 湖北荆州人, 研究生在读; 职称: 住院医师, 研究方向: 呼吸与危重症医学。