

度普利尤单抗用于重度支气管哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠的疗效评价^Δ

季红华*, 纪王斐, 朱麒麟(南通市第三人民医院/南通大学附属南通第三医院呼吸内科, 江苏 南通 226000)

中图分类号 R974;R969.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)20-2571-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.20.15



摘要 **目的** 探讨度普利尤单抗用于重度支气管哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠(ACO)的临床疗效与安全性。**方法** 回顾性收集2022年1月至2023年12月在南通市第三人民医院接受治疗的150例重度ACO患者的临床资料,按治疗方式的不同将其分为对照组[吸入型糖皮质激素(ICS)+长效 β_2 受体激动剂(LABA)+长效抗胆碱能药(LAMA)常规治疗,90例]和观察组(常规治疗+度普利尤单抗,60例),按1.5:1的比例进行倾向性评分匹配。比较两组患者治疗前及治疗后1、3、12个月时的症状控制评分[哮喘控制问卷(ACT)、慢性阻塞性肺疾病评估测试(CAT)评分]、肺功能指标[用力肺活量(FVC)、第1秒用力呼气容积(FEV₁)、第1秒用力呼气容积占预计值的百分比(FEV₁%pred)、FEV₁与FVC比值(FEV₁/FVC)、呼气峰流速(PEF)、最大中段呼气流速(MMEF)],以及治疗前及治疗后12个月时的生物标志物[外周血嗜酸性粒细胞(EOS)计数、免疫球蛋白E(IgE)、C反应蛋白(CRP)、呼出气一氧化氮(FeNO)]水平、年度急性加重次数、生活质量评分[哮喘生活质量问卷(AQLQ)、圣乔治呼吸问卷(SGRQ)、简明医学研究健康调查表(SF-36)评分],以及不良反应发生情况。**结果** 匹配后,共纳入患者120例,其中对照组72例、观察组48例。与治疗前比较,两组患者治疗后1、3、12个月时的ACT评分,治疗后3、12个月时的FVC、FEV₁、FEV₁%pred(对照组治疗后3个月除外)、FEV₁/FVC(对照组治疗后3个月除外)、PEF(对照组治疗后3、12个月除外)、MMEF(还包括观察组治疗后1个月),以及治疗后12个月时的AQLQ、SF-36评分均显著升高($P<0.05$);两组患者治疗后1、3、12个月时CAT评分,治疗后12个月时的年度急性加重次数和SGRQ评分,对照组患者治疗后12个月时的FeNO水平,以及观察组患者治疗后12个月时的EOS计数和IgE、CRP、FeNO水平均显著降低($P<0.05$);且观察组上述指标的改善大多优于同期对照组($P<0.05$)。两组患者总不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 与常规治疗方案相比,加用度普利尤单抗在改善重度ACO患者临床症状、肺功能、生活质量和降低相关生物标志物水平方面的效果更优,且安全性与常规治疗方案相当。

关键词 度普利尤单抗;支气管哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠;疗效;安全性;肺功能;生活质量

Clinical observation of dupilumab in the treatment of severe asthma-COPD overlap

Ji Honghua, Ji Wangfei, Zhu Qilin (Dept. of Respiratory, Nantong Third People's Hospital/Nantong Third Hospital Affiliated to Nantong University, Jiangsu Nantong 226000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To investigate the clinical efficacy and safety of dupilumab in patients with severe asthma-chronic obstructive pulmonary disease (COPD) overlap (ACO). **METHODS** A retrospective analysis was conducted on 150 patients with severe ACO treated at Nantong Third People's Hospital during Jan. 2022-Dec. 2023. Patients were divided into the control group [conventional therapy with inhaled corticosteroids (ICS)+long-acting beta-2 agonists (LABA)+long-acting muscarinic anticholinergic (LAMA), $n=90$] and the observation group (conventional therapy plus dupilumab, $n=60$) based on different treatment regimens. Propensity score matching (PSM) was performed at a ratio of 1.5:1. Symptom control scores [Asthma Control Test (ACT) score, COPD Assessment Test (CAT) score] and pulmonary function parameters [forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in 1 second (FEV₁), the FEV₁ in percentage of predicted value (FEV₁%pred), the ratio of FEV₁ and FVC (FEV₁/FVC), peak expiratory flow (PEF) and maximal mid-expiratory flow (MMEF)] before treatment and at 1, 3, and 12 months after treatment, as well as the levels of biomarkers [peripheral blood eosinophil (EOS) count, immunoglobulin E (IgE), C-reactive protein (CRP), fractional exhaled nitric oxide (FeNO)], annual acute exacerbation frequency, quality-of-life scores [Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) score, St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) score, and Medical Outcomes Study 36-item Short Form Health Survey (SF-36) score] before treatment and 12 months after treatment, and the occurrence of adverse reactions were compared. **RESULTS** After PSM, 120 patients were included, involving 72 cases in the control group and 48 cases in the observation group. Compared with before treatment, both groups showed significant improvements in ACT scores at 1, 3, and 12

^Δ基金项目 江苏科技智库计划(青年)项目(No.JSKX24017)
*第一作者 副主任医师。研究方向:机械通气在慢性阻塞性肺疾病合并呼吸衰竭中的应用。E-mail:ech706040103@163.com

months after treatment, FVC, FEV₁, FEV₁%pred (except at 3 months after treatment in the control group), FEV₁/FVC (except at 3 months after treatment in the control group), PEF

(except at 3 and 12 months after treatment in the control group) and MMEF (including at 1 month after treatment in the observation group) at 3 and 12 months after treatment, as well as AQLQ and SF-36 scores at 12 months after treatment ($P<0.05$). CAT scores at 1, 3 and 12 months after treatment, annual acute exacerbation frequency and SGRQ score at 12 months after treatment, FeNO levels at 12 months after treatment in the control group, as well as EOS count, IgE, CRP and FeNO levels at 12 months after treatment in the observation group were significantly reduced ($P<0.05$). The improvements of above indicators in the observation group were mostly greater than in the control group ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions did not differ significantly between the two groups ($P>0.05$). **CONCLUSIONS** Dupilumab provides superior efficacy over conventional therapy in improving clinical symptoms, pulmonary function, and quality of life, while reducing biomarker levels in patients with severe ACO, with a comparable safety profile to standard therapy.

KEYWORDS dupilumab; asthma-COPD overlap; efficacy; safety; pulmonary function; quality of life

支气管哮喘(简称“哮喘”),是一种慢性气道炎症性疾病,以反复发作的喘息、气促、胸闷和咳嗽为主要表现,全球患病率为5%~10%^[1]。慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种以不可逆气流受限为特征的慢性气道疾病,以持续性咳嗽、咳痰和气促为主要症状,是全球第三大致死性疾病^[2]。尽管二者病理生理特征和治疗策略不同,但部分患者兼有哮喘和COPD特征,此类情况被定义为哮喘-COPD重叠(asthma-COPD overlap, ACO)^[3]。与单纯哮喘或COPD患者相比,ACO患者常具有更高的疾病负担、更频繁的急性加重发作及更快的肺功能下降,亟需更加精准、有效的治疗手段。

ACO的病理机制复杂,其中2型炎症是关键发病机制。该类炎症主要由Th2细胞和2型固有淋巴样细胞介导,由白细胞介素4(interleukin-4, IL-4)、IL-5、IL-13等细胞因子驱动,以嗜酸性粒细胞(eosinophil, EOS)浸润和免疫球蛋白E(immunoglobulin E, IgE)介导的过敏反应为特征^[4]。在哮喘中,2型炎症是主要的免疫表型,通常与患者过敏史、高EOS和呼出气一氧化氮(fractional exhaled nitric oxide, FeNO)水平密切相关;在COPD中,也有部分患者表现出以EOS水平升高为特征的2型炎症^[5]。ACO作为两种疾病的重叠综合征,其病理机制兼具以2型炎症为主的过敏性炎症反应(哮喘)和以中性粒细胞为主的慢性气道重塑(COPD),两种炎症通路在同一患者体内共存,表现为更高水平的EOS、IgE、FeNO^[6]。此外,ACO患者对传统吸入型糖皮质激素(inhaled corticosteroids, ICS)、长效 β_2 受体激动剂(long-acting beta-2 agonist, LABA)、长效抗胆碱能药(long-acting muscarine anticholinergic, LAMA)方案的反应不一,获益有限^[7]。因此,靶向2型炎症的新型生物制剂可能成为ACO的治疗选择之一。

度普利尤单抗是一种靶向抑制IL-4/IL-13信号通路的全人源化单克隆抗体,对于重度哮喘、COPD及嗜酸性炎症相关性疾病(如特应性皮炎)具有显著疗效^[8]。临床试验表明,度普利尤单抗能显著改善哮喘患者的肺功能

及相关症状,并减少急性加重次数^[9]。尽管哮喘和某些表型的COPD已被纳入度普利尤单抗治疗的适应证范围,但ACO作为一种异质性强、炎症表型复杂的疾病亚型,其对生物制剂的响应情况仍不明确。为此,本研究以常规治疗为参照,评估加用度普利尤单抗用于重度支气管哮喘合并COPD(即ACO)的疗效与安全性,以期为该类疾病的临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入标准与排除标准

患者的纳入标准包括——(1)年龄 ≥ 18 岁;(2)符合全球哮喘防治倡议(Global Initiative for Asthma, GINA)中支气管哮喘的诊断标准^[10]及全球慢性阻塞性肺疾病倡议(Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD)中COPD的诊断标准^[11];(3)符合ACO诊断标准^[12],即病程 ≥ 1 年,目前处于临床稳定期(过去4周内无急性加重),且同时满足“重度”界定标准[参照GINA,经高剂量ICS联合LABA治疗后,症状仍控制不佳^[10];参照GOLD,第1秒用力呼气容积占预计值的百分比(first second forced expiratory volume in percent of predicted value, FEV₁%pred) $< 50\%$,每年至少2次急性加重或至少1次因急性加重住院^[11]];(4)接受LAMA+ICS+LABA或LAMA+ICS+LABA联合度普利尤单抗治疗 ≥ 1 年;(5)各指标相关数据完整。

患者的排除标准包括:(1)对本研究药物过敏者;(2)当前处于哮喘或COPD急性发作期者;(3)合并活动性感染、自身免疫性疾病、恶性肿瘤或其他严重系统性疾病者;(4)妊娠或哺乳期妇女;(5)依从性差或无法配合随访、问卷调查者。

1.2 研究对象与分组

回顾性收集2022年1月至2023年12月在南通市第三人民医院接受治疗的150例重度ACO患者的临床资料,按治疗方式的不同将患者分为对照组(90例)和观察组(60例)。本研究方案经该院医学伦理委员会批准通过(审查意见号EL2024043)。

为排除混杂因素的影响,本研究进一步采用倾向性

评分匹配方法对两组患者进行最近邻匹配(匹配容差设为0.2),匹配变量包括性别、年龄、体重指数(body mass index, BMI)、吸烟史、慢性病史(如高血压、糖尿病、鼻炎、胃食管反流病等)、哮喘控制水平、COPD分级及基线FEV₁%pred等临床特征。考虑到两组样本量不等,为尽可能保留有效样本,本研究采用可变比匹配策略,即允许1例观察组患者匹配多例对照组患者(实际匹配比例为1:1.5),最终纳入观察组48例、对照组72例(共120例)。

1.3 治疗方法

对照组患者接受LAMA+ICS+LABA常规治疗,观察组患者在对照组基础上额外接受度普利尤单抗治疗;必要时两组均可联用口服皮质类固醇(oral corticosteroids, OCS)、茶碱类药物及抗白三烯药物。两组患者的治疗周期均为12个月,其具体药物及用法用量如下——(1)LAMA:噻托溴铵吸入粉雾剂[国药准字HJ20140954,德国Boehringer Ingelheim International GmbH,每粒含噻托溴铵18 μg(按C₁₉H₂₂NO₄S₂计),递送剂量为10.2 μg(按C₁₉H₂₂NO₄S₂计)],吸入,每次18 μg,每天1次;(2)ICS+LABA:布地奈德福莫特罗吸入粉雾剂(Ⅱ)(国药准字HJ20140457,瑞典AstraZeneca AB,每支120吸,每吸含布地奈德160 μg和富马酸福莫特罗4.5 μg),吸入,每次2~4吸,每天2次;(3)生物制剂:度普利尤单抗注射液[国药准字SJ20235004,法国Sanofi-aventis Groupe,规格300 mg(2.0 mL)/支(预充式注射笔)],皮下注射,首剂600 mg,随后每2周注射300 mg;(4)OCS:醋酸泼尼松片(国药准字H41020636,国药集团容生制药有限公司,规格5 mg),口服,每次5~10 mg,每天20~40 mg;(5)茶碱类药物:氨茶碱片[国药准字H41020020,上海玉瑞生物科技(安阳)药业有限公司,规格0.1 g],口服,每次0.1~0.2 g,每天3次;(6)抗白三烯药物:孟鲁司特钠片[国药准字H20203046,石药集团欧意药业有限公司,规格10 mg(按C₃₅H₃₆ClNO₃S计)],口服,每次10 mg,每晚1次。

1.4 观察指标

从南通市第三人民医院电子病历系统及标准化ACO随访平台中收集患者各指标相关数据。所有数据均由两名研究人员独立核对,必要时通过电话随访补充缺失信息,以最大程度提升数据的准确性和完整性。

1.4.1 临床基线资料

收集两组患者的性别、年龄、体重、BMI、吸烟史、过敏史、哮喘及COPD病程、既往急性加重次数、既往住院次数、共存疾病及并发症(支气管扩张、慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉、过敏性鼻炎、特应性皮炎、过敏性结膜炎、阻塞性睡眠呼吸暂停、声带功能障碍、胃食管反流)、相关

药物(LAMA、ICS+LABA、OCS、茶碱类药物、抗白三烯类药物)使用情况。

1.4.2 症状控制评分和肺功能指标

收集两组患者治疗前及治疗后1、3、12个月的哮喘控制问卷(Asthma Control Test, ACT)评分和COPD评估测试(COPD Assessment Test, CAT)评分。其中,ACT评分用于评估哮喘或ACO患者的症状控制水平,共包括5个条目,涵盖日常活动受限、呼吸困难、夜间症状、缓解药物使用情况及自我控制评估;每项按1~5分计,总分为5~25分,得分越高表明哮喘症状控制越好^[13]。CAT评分用于评估COPD患者的健康状态和症状影响程度,共包括8个条目,涵盖咳嗽、咳痰、胸闷、爬坡或上楼时的气促、居家活动受限、因肺部状况不敢离家、睡眠障碍、精力缺乏;每项按0~5分计,总分为0~40分,得分越高提示症状负担越重、健康状态越差^[14]。

收集两组患者治疗前及治疗后1、3、12个月的肺功能指标,包括用力肺活量(forced vital capacity, FVC)、第1秒用力呼气容积(forced expiratory volume in 1 second, FEV₁)、FEV₁%pred、FEV₁与FVC比值(FEV₁/FVC)、呼气峰流速(peak expiratory flow, PEF)、最大中段呼气流速(maximal mid-expiratory flow, MMEF)。

1.4.3 生物标志物

收集两组患者治疗前及治疗后12个月的外周血EOS计数和IgE、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、FeNO水平。

1.4.4 急性加重次数和生活质量评分

收集两组患者治疗前及治疗后12个月的年度急性加重次数以及哮喘生活质量问卷(Asthma Quality of Life Questionnaire, AQLQ)、圣乔治呼吸问卷(St George's Respiratory Questionnaire, SGRQ)评分、简明医学研究健康调查表(Medical Outcomes Study 36-item Short Form Health Survey, SF-36)评分。其中,AQLQ评分用于评估哮喘或ACO患者的生活质量,涵盖症状、功能、环境和情绪等方面,总分为1~7分,得分越高表明患者生活质量越高^[15];SGRQ评分用于评估COPD患者的生活质量,包括呼吸症状、活动受限、心理状态等方面,总分为0~100分,得分越低表明患者生活质量越高^[16];SF-36评分从身体功能、身体角色、疼痛、一般健康、活力、社会功能、情感角色、精神健康8个领域对患者健康状况进行综合评估,总分为0~100分,得分越高表明患者健康状况越好、生活质量越高^[17]。

1.4.5 不良反应发生情况

收集两组患者治疗过程中不良反应的发生情况,包括超敏反应(过敏性休克、过敏性皮疹、呼吸道过敏反应、免疫介导的过敏反应、胃肠道过敏反应等)、注射部

位反应(红斑、水肿、瘙痒、疼痛和肿胀)、感染(上呼吸道感染、口腔念珠菌感染等)、EOS增多、头痛、心悸、口干、结膜炎、关节痛等。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件对数据进行统计分析。采用 Kolmogorov-Smirnov 检验进行正态性评估,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内前后比较采用配对 t 检验,组间比较采用独立样本 t 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用 Wilcoxon 符号秩和检验;对于涉及多个时间点重复测量的计量资料(如症状评分、肺功能指标等)采用重复测量方差分析,并通过 Bonferroni 检验进行事后两两比较校正,以控制多重比较所致的第二类错误风险。计数资料以例数或率表示,采用 χ^2 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组患者人口学及基线特征的比较

两组患者的性别、年龄、体重、BMI、吸烟史、过敏史、哮喘及 COPD 病程、既往急性加重次数及住院次数、共存疾病及并发症、相关药物使用情况比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。结果见表 1。

2.2 两组患者治疗前后症状控制评分及肺功能指标的比较

治疗前,两组患者的症状控制评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);与治疗前比较,两组患者治疗后 1、3、12 个月时的 ACT 评分均显著升高,CAT 评分均显著降低,且观察组治疗后 3、12 个月时上述评分的改善均显著优于同期对照组($P<0.05$)。治疗前,两组患者的肺功能指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);与治疗前比较,两组患者治疗后 3、12 个月时的 FVC、FEV₁、FEV₁%pred(对照组治疗后 3 个月除外)、FEV₁/FVC(对照组治疗后 3 个月除外)、PEF(对照组治疗后 3、12 个月除外)、MMEF 和观察组患者治疗后 1 个月时的 MMEF 均显著升高,且观察组治疗后 3、12 个月时各肺功能指标(治疗后 12 个月时的 FEV₁、治疗后 3 个月时的 MMEF 除外)的改善均显著优于同期对照组($P<0.05$)。结果见表 2。

表 1 两组患者基线特征的比较

指标	对照组($n=72$)	观察组($n=48$)	t/χ^2	P
性别(男/女)/例	38/34	25/23	0.012	0.912
年龄($\bar{x} \pm s$)/岁	62.98 \pm 8.77	63.20 \pm 9.81	0.125	0.901
体重($\bar{x} \pm s$)/kg	67.40 \pm 12.63	65.73 \pm 14.19	0.660	0.512
BMI($\bar{x} \pm s$)/(kg/m ²)	26.35 \pm 4.94	25.91 \pm 3.32	0.583	0.561
吸烟史/例(%)	20(27.78)	14(29.17)	0.028	0.868
过敏史/例(%)	54(75.00)	35(72.92)	0.065	0.798
哮喘病程($\bar{x} \pm s$)/年	6.01 \pm 2.03	5.83 \pm 2.13	0.462	0.645
COPD 病程($\bar{x} \pm s$)/年	7.63 \pm 2.94	7.92 \pm 3.12	0.510	0.611
既往急性加重次数($\bar{x} \pm s$)/(次/年)	2.89 \pm 1.32	3.01 \pm 1.24	0.506	0.613
既往住院次数($\bar{x} \pm s$)/(次/年)	3.04 \pm 1.31	3.23 \pm 1.10	0.859	0.393
共存疾病及并发症 ^a /例(%)				
支气管扩张	21(29.17)	15(31.25)	0.060	0.807
慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉	16(22.22)	10(20.83)	0.033	0.858
过敏性鼻炎	40(55.56)	27(56.25)	0.034	0.854
特应性皮炎	15(20.83)	9(18.75)	0.078	0.780
过敏性结膜炎	8(11.11)	4(8.33)	0.247	0.620
阻塞性睡眠呼吸暂停	58(80.56)	39(81.25)	0.106	0.745
声带功能障碍	20(27.78)	13(27.08)	0.216	0.642
胃食管反流	13(18.06)	8(16.67)	0.038	0.844
相关药物使用情况 ^a /例(%)				
LAMA	33(45.83)	21(43.75)	0.051	0.822
ICS+LABA	61(84.72)	42(87.50)	2.574	0.109
OCS	29(40.28)	19(39.58)	0.006	0.939
茶碱类药物	22(30.56)	15(31.25)	0.026	0.872
抗白三烯类药物	45(62.50)	29(60.42)	0.053	0.818

a: 同一患者可能同时罹患多种共存疾病/并发症,或同时使用多种药物,故合计值>该组患者总数。

2.3 两组患者治疗前后生物标志物水平的比较

治疗前,两组患者各生物标志物水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。与治疗前比较,对照组患者治疗后 12 个月时的 FeNO 水平以及观察组患者治疗后 12 个月时的 EOS 计数和 IgE、CRP、FeNO 水平均显著降低,且观察组患者 IgE、CRP、FeNO 的改善均显著优于同期对照组($P<0.05$)。结果见表 3。

2.4 两组患者治疗前后急性加重次数及生活质量评分的比较

治疗前,两组患者的年度急性加重次数比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);与治疗前比较,两组患者治疗后 12 个月时的年度急性加重次数均显著减少($P<0.05$),但组间比较的差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗前,两组患者各生活质量评分比较,差异均无统计学

表 2 两组患者治疗前后症状控制评分及肺功能指标的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间点	症状控制评分/分		肺功能指标					
		ACT 评分	CAT 评分	FVC/L	FEV ₁ /L	FEV ₁ %pred/%	(FEV ₁ /FVC)/%	PEF/(L/s)	MMEF/(L/s)
对照组($n=72$)	治疗前	13.98 \pm 3.48	25.97 \pm 4.01	2.12 \pm 0.17	1.23 \pm 0.61	49.94 \pm 17.90	56.57 \pm 15.21	4.61 \pm 1.28	2.17 \pm 1.19
	治疗后 1 个月	16.31 \pm 2.49 ^a	22.14 \pm 3.57 ^a	2.15 \pm 0.23	1.34 \pm 0.21	52.54 \pm 3.81	58.45 \pm 14.15	4.63 \pm 0.45	2.19 \pm 1.37
	治疗后 3 个月	19.06 \pm 4.56 ^a	19.58 \pm 3.81 ^a	2.19 \pm 0.24 ^a	1.56 \pm 0.72 ^a	53.16 \pm 12.97	59.07 \pm 13.83	4.70 \pm 0.56	2.23 \pm 1.39 ^a
	治疗后 12 个月	19.76 \pm 3.11 ^a	18.25 \pm 3.74 ^a	2.30 \pm 0.58 ^a	2.08 \pm 1.08 ^a	56.63 \pm 19.02 ^a	63.67 \pm 12.27 ^a	4.83 \pm 0.41	2.31 \pm 1.63 ^a
观察组($n=48$)	治疗前	14.22 \pm 3.17	26.45 \pm 3.22	2.18 \pm 0.25	1.19 \pm 0.53	50.42 \pm 19.51	57.81 \pm 15.19	4.59 \pm 1.23	2.18 \pm 1.12
	治疗后 1 个月	17.13 \pm 3.34 ^a	21.23 \pm 2.81 ^a	2.21 \pm 0.31	1.29 \pm 0.19	54.61 \pm 17.71	60.23 \pm 18.34	4.77 \pm 0.89	2.26 \pm 1.26 ^a
	治疗后 3 个月	21.19 \pm 2.96 ^{ab}	17.31 \pm 2.85 ^{ab}	2.28 \pm 0.19 ^{ab}	1.93 \pm 1.12 ^{ab}	59.18 \pm 8.55 ^{ab}	67.29 \pm 9.86 ^{ab}	5.14 \pm 0.97 ^{ab}	2.43 \pm 1.19 ^a
	治疗后 12 个月	22.35 \pm 2.87 ^{ab}	15.17 \pm 3.06 ^{ab}	2.84 \pm 0.27 ^{ab}	2.41 \pm 1.25 ^a	75.41 \pm 10.89 ^{ab}	72.21 \pm 5.96 ^{ab}	5.79 \pm 0.52 ^{ab}	2.71 \pm 0.98 ^{ab}

a: 与同组治疗前比较, $P<0.05$; b: 与同期对照组比较, $P<0.05$ 。

表3 两组患者治疗前后生物标志物水平的比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	时间点	EOS计数/ μL^{-1}	IgE/(IU/mL)	CRP/(mg/L)	FeNO($\times 10^{-9}$)
对照组($n=72$)	治疗前	798(523, 1 073)	438(339, 537)	56.83(40.34, 73.32)	58.84(35.31, 82.37)
	治疗后12个月	647(312, 982)	392(325, 459)	42.43(30.36, 64.50)	39.21(26.12, 52.30) ^a
观察组($n=48$)	治疗前	820(565, 1 075)	430(310, 550)	53.21(36.84, 69.58)	60.78(37.69, 83.87)
	治疗后12个月	567(271, 863) ^a	187(154, 220) ^{ab}	28.15(15.64, 40.66) ^{ab}	28.96(20.70, 37.22) ^{ab}

a: 与同组治疗前比较, $P<0.05$; b: 与同期对照组比较, $P<0.05$ 。
意义($P>0.05$); 与治疗前比较, 两组患者治疗后12个月时的AQLQ、SF-36评分均显著升高, SGRQ评分均显著降低, 且观察组患者上述评分的改善均显著优于同期对照组($P<0.05$)。结果见表4。

表4 两组患者治疗前后年度急性加重次数及生活质量评分的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间点	年度急性加重次数	生活质量评分/分		
			AQLQ评分	SGRQ评分	SF-36评分
对照组($n=72$)	治疗前	2.89 \pm 1.32	3.68 \pm 1.04	74.29 \pm 21.35	54.87 \pm 11.97
	治疗后12个月	1.84 \pm 1.27 ^a	4.61 \pm 0.75 ^a	65.90 \pm 16.51 ^a	64.75 \pm 13.09 ^a
观察组($n=48$)	治疗前	3.01 \pm 1.24	3.75 \pm 1.17	76.46 \pm 19.32	53.51 \pm 12.67
	治疗后12个月	1.62 \pm 1.12 ^a	4.89 \pm 1.09 ^{ab}	58.48 \pm 14.95 ^{ab}	72.14 \pm 25.89 ^{ab}

a: 与同组治疗前比较, $P<0.05$; b: 与同期对照组比较, $P<0.05$ 。

2.5 两组患者不良反应发生情况的比较

治疗期间, 对照组患者常见不良反应包括超敏反应(1.39%)、感染(6.94%)、头痛(4.17%)、心悸(2.78%)、口干(4.17%)、关节痛(2.78%), 总不良反应发生率为22.22%(16/72); 观察组患者常见不良反应包括超敏反应(4.17%)、注射部位反应(6.25%)、感染(2.08%)、EOS增多(2.08%)、结膜炎(6.25%)、关节痛(2.08%), 总不良反应发生率为22.92%(11/48)。两组患者均未发生严重的药品不良反应, 其总不良反应发生率比较的差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

哮喘和COPD是全球范围内对患者健康具有重大影响的两大呼吸系统疾病, 具有较高的治疗需求和管理难度。近年来, 度普利尤单抗作为一种新型免疫药物, 用于多种呼吸系统疾病的疗效显著。现有研究主要聚焦该药用于单纯哮喘或COPD的疗效评价, 而用于ACO患者的临床证据仍有不足。为此, 本研究评估了度普利尤单抗用于重度ACO患者的疗效与安全性, 以期为该类疾病的临床治疗提供新的选择。

症状控制评分和肺功能指标的改善是评估ACO治疗效果的重要标准。本研究结果表明, 在常规治疗基础上加用度普利尤单抗可显著提高重度ACO患者的ACT评分, 显著降低其CAT评分, 并可显著改善患者的FVC、FEV₁、PEF等肺功能指标, 表明该药不仅能有效控制患者哮喘症状, 还能改善其气道功能。既往研究也表明, 度普利尤单抗能有效改善重度哮喘患者的临床评分和肺功能, 并降低患者急性加重发生率^[18]。

ACO患者兼具哮喘的2型炎症特征与COPD的气流受限表现, 使得慢性气道炎症更为复杂且更难控制^[19]。本研究结果显示, 观察组患者治疗后12个月时的EOS计数和IgE、CRP、FeNO水平均较基线显著下降, 且该组患者IgE、CRP、FeNO的改善均显著优于同期对照组。IgE作为2型炎症的重要介质, 在ACO患者体内常因过敏反应及EOS活化而明显升高, 从而促进气道炎症及高反应性^[20]。度普利尤单抗可有效抑制IgE介导的炎症反应, 减少过敏介导的气道损伤, 从而改善患者的气道功能及临床症状^[20]。CRP作为非特异性炎症标志物, 在ACO患者体内常因慢性气道炎症及感染倾向而明显升高^[21]。度普利尤单抗可通过阻断IL-4/IL-13信号通路来减少气道黏膜的炎症细胞浸润, 从而间接抑制系统炎症反应, 使得CRP水平下降^[22]。此外, 外周血EOS计数和FeNO水平被广泛认为是2型炎症的特征指标, 前者可反映外周血及气道中EOS的活性, 后者则可反映气道黏膜上皮细胞中IL-13诱导的一氧化氮合酶2的表达水平^[23]。度普利尤单抗可通过靶向2型炎症通路上游关键因子来有效降低EOS计数和FeNO水平, 提示该药可精准抑制ACO患者体内EOS介导的炎症反应, 从而达到改善患者肺功能、控制相关症状的目的^[24]。然而本研究结果显示, 对照组患者虽然接受了LAMA+ICS+LABA治疗, 但其外周血EOS计数和IgE、CRP水平的改善却不明显, 提示常规治疗对ACO患者系统性炎症的抑制作用有限, 可能难以逆转由气道-系统炎症相互作用所导致的持续性慢性炎症状态。

在生活质量和年度急性加重次数方面, 相较于常规治疗方案, 加用度普利尤单抗可进一步改善患者的AQLQ、SGRQ、SF-36评分, 但两种方案对患者年度急性加重次数的改善作用相当。现有研究显示, 相较于常规治疗, 加用度普利尤单抗在哮喘患者生活质量、心理和社交功能等方面的改善更为显著^[25]。此外, 本研究结果还显示, 观察组患者的总不良反应发生率与对照组相当。已有临床试验结果表明, 度普利尤单抗治疗最常见的不良反应是注射部位反应和结膜炎^[26], 与本研究结果(注射部位反应、结膜炎发生率均为6.25%)基本一致。

本研究存在如下局限性: (1)作为单中心回顾性研究, 虽采用倾向性评分匹配方法以控制混杂因素, 但仍可能存在选择偏倚; (2)样本量相对有限, 部分指标的统计效力或受影响, 结果需经大样本、多中心研究进一步验证; (3)此外, 随访周期为12个月, 尚不足以评估患者的远期预后, 仍需长期随访支持。

综上所述, 度普利尤单抗联合常规治疗方案在改善重度哮喘合并COPD(即ACO)患者临床症状、肺功能、生活质量和降低相关生物标志物水平方面的效果普遍优于常规治疗方案, 且安全性与常规治疗方案相当。

参考文献

- [1] DENTON E, O' HEHIR R E, HEW M. The changing global prevalence of asthma and atopic dermatitis[J]. *Allergy*, 2023, 78(8):2079-2080.
- [2] 王凤燕, 梁振宇, 何文强, 等. 慢性阻塞性肺疾病年度进展2024[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2025, 48(1):60-65.
- [3] LEUNG C, SIN D D. Asthma-COPD overlap: what are the important questions? [J]. *Chest*, 2022, 161 (2) : 330-344.
- [4] MORISSETTE M, GODBOUT K, CÔTÉ A, et al. Asthma COPD overlap: insights into cellular and molecular mechanisms[J]. *Mol Aspects Med*, 2022, 85:101021.
- [5] PETOUSHI N, PAVORD I D, KENT B D. Type-2 inflammation: a key treatable trait associated with lung function decline in chronic airways disease[J]. *Thorax*, 2024, 79 (4):291-292.
- [6] TU X F, DONOVAN C, KIM R Y, et al. Asthma-COPD overlap: current understanding and the utility of experimental models[J]. *Eur Respir Rev*, 2021, 30 (159) : 190185.
- [7] BUSSE W W, KRAFT M, RABE K F, et al. Understanding the key issues in the treatment of uncontrolled persistent asthma with type 2 inflammation[J]. *Eur Respir J*, 2021, 58(2):2003393.
- [8] MATSUNAGA K, KATOH N, FUJIEDA S, et al. Dupilumab: basic aspects and applications to allergic diseases [J]. *Allergol Int*, 2020, 69(2):187-196.
- [9] NUMATA T, ARAYA J, MIYAGAWA H, et al. Real-world effectiveness of dupilumab for patients with severe asthma: a retrospective study[J]. *J Asthma Allergy*, 2022, 15:395-405.
- [10] 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]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2022, 205(1):17-35.
- [11] AGUSTÍ A, CELLI B R, CRINER G J, et al. Global initiative for chronic obstructive lung disease 2023 report: gold executive summary[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2023, 207(7):819-837.
- [12] SIN D D, MIRAVITLLES M, MANNINO D M, et al. What is asthma-COPD overlap syndrome: towards a consensus definition from a round table discussion? [J]. *Eur Respir J*, 2016, 48(3):664-673.
- [13] SCHATZ M, SORKNESS C A, LI J T, et al. Asthma control test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2006, 117(3):549-556.
- [14] JONES P W, HARDING G, BERRY P, et al. Development and first validation of the COPD assessment test[J]. *Eur Respir J*, 2009, 34(3):648-654.
- [15] MARKS G B, DUNN S M, WOOLCOCK A J. An evaluation of an asthma quality of life questionnaire as a measure of change in adults with asthma[J]. *J Clin Epidemiol*, 1993, 46(10):1103-1111.
- [16] JONES P W, QUIRK F H, BAVEYSTOCK C M. The St George's respiratory questionnaire[J]. *Respir Med*, 1991, 85:25-31.
- [17] LINS L, CARVALHO F M. SF-36 total score as a single measure of health-related quality of life: scoping review [J]. *SAGE Open Med*, 2016, 4:2050312116671725.
- [18] CASTRO M, CORREN J, PAVORD I D, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(26):2486-2496.
- [19] HUDLER A, HOLGUIN F, SHARMA S. Pathophysiology of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap[J]. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2022, 42 (3):521-532.
- [20] LE FLOC' H A, ALLINNE J, NAGASHIMA K, et al. Dual blockade of IL-4 and IL-13 with dupilumab, an IL-4R α antibody, is required to broadly inhibit type 2 inflammation[J]. *Allergy*, 2020, 75(5):1188-1204.
- [21] LEUZZI G, GALEONE C, TAVERNA F, et al. C-reactive protein level predicts mortality in COPD: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur Respir Rev*, 2017, 26 (143):160070.
- [22] SHIM J S, KIM H, KWON J W, et al. A comparison of treatment response to biologics in asthma-COPD overlap and pure asthma: findings from the PRISM study[J]. *World Allergy Organ J*, 2023, 16(12):100848.
- [23] LI H W, ZHANG Q, WANG J R, et al. Variability of type 2 inflammatory markers guiding biologic therapy of severe asthma: a 5-year retrospective study from a single tertiary hospital[J]. *World Allergy Organ J*, 2021, 14 (9) : 100547.
- [24] 胡建, 许丽, 王雪艳, 等. 度普利尤单抗对儿童支气管哮喘及其2型炎症共病的疗效分析[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2023, 38(7):521-527.
- [25] BOURDIN A, PAPI A A, CORREN J, et al. Dupilumab is effective in type 2-high asthma patients receiving high-dose inhaled corticosteroids at baseline[J]. *Allergy*, 2021, 76(1):269-280.
- [26] KYCHYGINA A, CASSAGNE M, TAUBER M, et al. Dupilumab-associated adverse events during treatment of allergic diseases[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2022, 62 (3):519-533.

(收稿日期:2025-04-10 修回日期:2025-08-28)

(编辑:张元媛)