



吴优倩,博士,浙江大学“一带一路”国际医学院、浙江大学国际健康医学研究院、浙江大学医学院附属第四医院副研究员,青年PI。博士毕业于浙江大学,主要研究方向包括肿瘤、呼吸系统疾病的新免疫治疗方法、呼吸系统疾病 CAR-T 细胞治疗的临床转化。

近年来,深入研究免疫检查点蛋白 PD-L1 的降解通路,建立了基于 PD-L1 膜蛋白的高通量药物筛选模型,筛选到了一系列能降低 PD-L1 膜蛋白水平的先导化合物,鉴定了 PD-L1 蛋白新的 E3 泛素连接酶 ARIH1,揭示了 EGFR-GSK3 α -ARIH1 通路调控肿瘤免疫的新机制,首次提出 ARIH1 有望成为肿瘤免疫治疗的新靶点;针对实体肿瘤的治疗,通过改善肿瘤微环境促进免疫细胞浸润,显著增强肺癌对免疫检查点抑制剂的响应性。

在《Nature Communications》《Organic Chemistry Frontiers》《American Journal of Translational Research》、《Journal of Chromatography A》等权威期刊发表原创成果,并获得发明专利1项。主持国家自然科学基金-面上项目1项;国家自然科学基金-青年项目1项;主持金华市科技局第一批重点项目;作为子课题负责人主持浙江省“尖兵”研发攻关计划项目;作为项目骨干参与浙江省“领雁”研发攻关计划项目。

重度哮喘的生物与细胞疗法研究进展

徐芳¹, 田国雄^{1,2}, 孙倍倍¹, 陈馨怡¹, 陈高莹^{1,2}, 张睿琦²,
应颂敏^{1,2}, 吴妙莲², 张超¹, 吴优倩²

(1.浙江省呼吸疾病诊治及研究重点实验室,浙江大学医学院附属二院呼吸与危重症医学科,浙江 杭州 310009;
2.浙江-丹麦再生与衰老医学联合实验室,浙江大学医学院附属第四医院药剂科,浙江大学“一带一路”国际医学院,
浙江大学国际健康医学研究院再生与衰老医学中心,浙江 义乌 322000)

摘要:哮喘是一种高度异质性疾病,多种效应细胞与细胞因子参与其发生发展。对于重度哮喘,传统的高剂量吸入性糖皮质激素治疗通常难以控制症状,患者可表现为持续的气流受限与症状恶化,伴随生存质量下降及医疗负担增加。目前,靶向阻断效应细胞或细胞因子的生物制剂作为附加疗法为重度哮喘患者提供了新的选择。近年来也有研究开创性地将新型细胞疗法,如干细胞疗法或嵌合抗原受体 T(chimeric antigen receptor T, CAR-T) 细胞疗法应用于重度哮喘的治疗。本文将对治疗重度哮喘的生物制剂以及目前作为潜在治疗策略的新型细胞疗法的研究进展进行综述,阐述目前具有应用前景的生物疗法及其作用机制、疗效和安全性等,并在此基础上,从长期疗效和安全性、精准医疗、患者可及性、跨学科合作等方面展望生物疗法与细胞疗法作为重度哮喘治疗策略的未来发展趋势。

关键词:重度哮喘;生物疗法;细胞疗法;单克隆抗体;干细胞疗法;CAR-T 细胞疗法

中图分类号:R256.12 **文献标志码:**A

收稿日期:2024-02-01

基金项目:浙江省“尖兵”“领雁”研发攻关计划(2023C03009);国家自然科学基金(82370026,82203508,82170020)

通信作者:吴妙莲。E-mail:chawml@zju.edu.cn

张超。E-mail:zhangchao001@zju.edu.cn

吴优倩。E-mail:youqianw@zju.edu.cn

Research progress on biological and cellular therapies for severe asthma

XU Fang¹, TIAN Guoxiong^{1,2}, SUN Beibei¹, CHEN Xinyi¹, CHEN Gaoying^{1,2}, ZHANG Ruiqi²,
YING Songmin^{1,2}, WU Miaolian², ZHANG Chao¹, WU Youqian²

(1. Key Laboratory of Respiratory Disease of Zhejiang Province, Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, Zhejiang, China;

2. Zhejiang-Denmark Joint Laboratory of Regeneration and Aging Medicine, Department of Pharmacy, Center for Regeneration and Aging Medicine, the Fourth Affiliated Hospital of School of Medicine, and International School of Medicine, International Institutes of Medicine, Zhejiang University, Yiwu 322000, Zhejiang, China)

Abstract: Asthma is a highly heterogeneous disease with multiple effector cells and cytokines involved in its development. In severe asthma, conventional high-dose inhaled glucocorticoid therapy is usually difficult to control symptoms, and patients may present with persistent airflow limitation and worsening symptoms, leading to decreased quality of life and increased healthcare burden. Currently, the exploration of biological therapies targeting effector cells or cytokines offers novel treatment options as add-on therapies for severe asthma. In recent years, studies have also pioneered the application of novel cellular therapies, such as stem cell therapy or chimeric antigen receptor T (CAR-T) cell therapy, to the treatment of severe asthma. In this article, we will review the research progress of biological agents for severe asthma and novel cellular therapies as potential therapeutic strategies, describe promising biological therapies and their mechanisms of action, efficacy and safety, and on the basis of which, we will look forward to the future development of biological and cellular therapies as a strategy for the treatment of severe asthma in terms of long-term efficacy and safety, precision medicine, patient accessibility, and interdisciplinary cooperation.

Key words: Severe asthma; Biological therapy; Cellular therapy; Monoclonal antibody; Stem cell therapy; CAR-T cell therapy

哮喘是一种高度异质性呼吸慢病,目前全球患病人数已接近4亿。据统计,约10%的成人和2.5%的儿童患者会进展为重度哮喘,常规治疗控制不佳,伴随患者生存质量下降、恶化风险以及医疗负担增加^[1]。近年来,研究人员针对参与重度哮喘发生发展的细胞及细胞因子开发了多种生物疗法与细胞疗法,精准靶向效应细胞与效应细胞因子,阻断重度哮喘病理过程中的免疫炎症级联反应。目前获批进入临床应用的附加疗法均为单克隆抗体制剂^[2]。基于细胞疗法在血液瘤中的显著效果,已有研究尝试将干细胞疗法^[3]与CAR-T细胞疗法^[4-5]应用于重度哮喘治疗。生物疗法与细胞疗法的应用研究带动了哮喘精准医疗的发展,特别是在高度异质性哮喘中,开发表型特异性疗法尤为重要,患者更能从中获益。本文将对重度哮喘生物与细胞疗法研究进展进行综述,并展望其未来发展趋势。

1 重度哮喘概述

重度哮喘是指第4或第5级治疗依从性好,使用高剂量吸入性糖皮质激素/长效 β_2 受体激动剂(inhaled corticosteroid/long-acting β_2 -agonists, ICS/

LABA)进行优化治疗后仍无法控制,或需高剂量ICS/LABA才能维持控制的哮喘^[2]。重度哮喘具有高度异质性,表现为不同类型免疫反应引起的气道炎症,可将其分为高Th2型和非/低Th2型。高Th2型哮喘以嗜酸性粒细胞(eosinophils, Eos)气道炎症为主,而非/低Th2型以中性粒细胞和寡粒细胞气道炎症为主^[6]。

高Th2型哮喘患者的气道、痰液和外周血中增多的Eos与过敏原特异性Th2细胞及相关细胞因子水平密切相关^[7-8]。气道上皮细胞接受过敏原刺激,释放警报素胸腺基质淋巴生成素(thymic stromal lymphopoietin, TSLP)、白细胞介素(interleukin, IL)-25、IL-33和其他细胞因子^[9],促进初始T细胞活化为Th2细胞,释放IL-4、IL-5、IL-13等2型细胞因子。IL-4和IL-13激活B细胞,释放过敏原特异性的免疫球蛋白E(immunoglobulin E, IgE),进一步促进肥大细胞、嗜碱性粒细胞活化和脱颗粒^[9-10],加剧炎症反应。IL-5的持续刺激促进骨髓中Eos祖细胞分化成Eos,募集至气道并大量释放碱性结合蛋白,嗜酸性粒细胞过氧化物酶,急性促炎因子IL-6、IL-8、IL-1 β 等,持续损伤气道结构细胞,加重哮喘症状^[11]。

低 Th2 型或非 Th2 型哮喘主要由 Th17 细胞、中性粒细胞及其分泌的细胞因子介导^[12]。TSLP 活化树突状细胞并产生 IL-23,促进初始 T 细胞重编程为 Th17 细胞。Th17 细胞释放 IL-17A,刺激上皮细胞释放趋化因子 IL-8,招募、活化中性粒细胞,其释放的弹性蛋白酶、髓过氧化物酶和活性氧损伤上皮细胞,加剧气道局部炎症反应^[13],加重咳嗽、喘息、呼吸困难等症状^[14]。

目前哮喘治疗仍以 ICS 联合支气管扩张剂为主,重度哮喘患者即使联合使用 ICS、LABA 和长效抗胆碱能受体拮抗剂(long-acting muscarinic antagonists, LAMA),依然出现症状持续或频繁恶化,需反复使用高剂量 ICS、维持口服糖皮质激素治疗或两者兼之^[15]。对于这些患者,需进行抗体药物等附加治疗,新兴在研的细胞疗法也为附加疗法提供新的可能。

2 重度哮喘生物疗法研究进展

2.1 抗 IgE 单抗

在高 Th2 型哮喘发生过程中,IgE 与高亲和力 IgE 受体(high-affinity IgE receptor Fc epsilon RI, FcεRI)结合,诱导肥大细胞和嗜碱性粒细胞活化脱颗粒,促进炎症反应,导致哮喘的急性加重^[9-10]。

奥马珠单抗(Omalizumab)是一种人源化抗 IgE 单克隆抗体,于 2003 年获美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于治疗 IgE 阳性且 ICS 治疗症状无法控制的 6 岁及以上儿童和成人中重度过敏性哮喘患者^[16]。Omalizumab 通过中和游离 IgE,减少 IgE 与 FcεRI 的结合,阻断 IgE 与效应细胞偶联^[17]。多项临床研究报道了 Omalizumab 的有效性,在高剂量 ICS 和 LABA 控制不佳的哮喘患者中,Omalizumab 治疗显著降低哮喘发作率和病情恶化风险^[18],并缓解患者对于 ICS 等药物的依赖^[19]。随访中,70%的成年患者和 76%的儿童患者在停药一年后依然保持对哮喘症状的有效控制^[20]。

奎利珠单抗(Quilizumab)是一种特异性靶向 B 细胞表面膜结合形式 IgE(membrane IgE, mIgE)的单克隆抗体。在针对中重度哮喘患者的临床试验中,Quilizumab 治疗未能显著降低哮喘症状恶化率,可能的原因是患者体内 mIgE⁺ B 细胞水平相对较低^[21]。利格利珠单抗(Ligelizumab)也是一种人源化抗 IgE 单克隆抗体,与 Omalizumab 相比,Ligelizumab 与 IgE 具有更高的亲和力,然而在针对重度哮喘患

者的 II 期临床实验中,Ligelizumab 并未显示出优于 Quilizumab 或安慰剂的疗效^[22]。

2.2 抗警报素单抗(抗 TSLP、IL-33、IL-25 单抗)

气道上皮细胞响应入侵的过敏原并释放警报素 TSLP、IL-33、IL-25,驱动下游炎症级联反应,与哮喘严重程度密切相关^[23]。与针对 Th2 型细胞因子的特异性抗体相比,靶向上游警报素的生物制剂具有改善更广泛哮喘患者群体预后的潜力^[24]。

特泽鲁单抗(Tezepelumab)是一种人源化抗 TSLP 单克隆抗体,通过与 TSLP 结合,阻断其与受体的相互作用^[25]。在 II 期临床试验中,Tezepelumab 治疗显著降低患者哮喘恶化率、减少气道和血液中的 Eos 数量,降低血清 Th2 细胞因子和呼出气一氧化氮(fractional exhaled nitric oxide, FeNO)水平,显著改善气道高反应性^[25-26]。在针对重度哮喘患者的 III 期临床试验中,Tezepelumab 治疗降低恶化率,改善患者肺功能,提高哮喘控制率和患者生活质量^[27]。2021 年 12 月,Tezepelumab 获 FDA 批准用于哮喘常规药物无法控制的 12 岁及以上儿童和成人重度哮喘的附加治疗,是首个不局限于哮喘类型的生物制剂^[28]。

依特吉单抗(Itepekimab)是一种抗 IL-33 单克隆抗体,在一项覆盖 296 例中重度哮喘患者的 II 期临床试验中,Itepekimab 单药治疗有效减少患者血液 Eos 数量,降低哮喘恶化率^[29]。2021 年,首个 IL-25 单抗获批开展临床试验,然而目前尚未公开相关试验数据(NCT05128409)。

2.3 抗 IL-5/IL-5Rα 单抗

IL-5 是哮喘发生过程中的关键因子,促进 Eos 分化和成熟,并延长其在炎症部位的存活时间^[1]。目前 FDA 批准的靶向 IL-5/IL-5Rα 用于治疗严重嗜酸性粒细胞性哮喘(severe eosinophil asthma, SEA)的生物制剂包括美泊利珠单抗(Mepolizumab)、瑞丽珠单抗(Reslizumab)和贝那利珠单抗(Benralizumab)。

Mepolizumab 和 Reslizumab 是靶向 IL-5 的人源化单克隆抗体,在 III 期临床试验中,Mepolizumab 或 Reslizumab 的附加治疗可使反复加重的 SEA 患者恶化率降低约 50%,同时显著提高患者生活质量^[30-32]。在观察性研究中,患有 SEA 的青少年和成人接受 Mepolizumab 治疗后,发作和住院次数较前一年减少,口服糖皮质激素剂量降低,哮喘症状控制效果更佳^[33]。

Benralizumab 是一种靶向 Eos 表面 IL-5Rα 的人源化单克隆抗体,通过抗体依赖的细胞介导的细

胞毒性诱导细胞凋亡,减少90%以上的气道黏膜和痰液中的Eos^[34]。有两项Ⅲ期临床试验涉及易加重的青少年和成人重度哮喘,结果表明在血液Eos基线计数为300/ μL 或更高的患者中,Benralizumab的附加治疗可显著降低哮喘恶化率^[35-36],后续研究也表明了Benralizumab对SEA患者的长期有效性和安全性^[37-38]。

2.4 抗IL-4、IL-13单抗

IL-4和IL-13均可通过结合IL-4R α ,激活下游信号通路,介导2型炎症反应,刺激杯状细胞增生,导致气道黏液的过度产生^[39]。

度普利尤单抗(Dupilumab)是一种靶向IL-4R α 的人源化单克隆抗体,抑制IL-4和IL-13的信号传导,减少炎性细胞招募,缓解气道高反应性。在涉及未控制的中重度哮喘患者的Ⅲ期临床试验中,Dupilumab显著减少哮喘症状恶化程度^[40-41]。在外周血Eos计数 $\geq 150/\mu\text{L}$ 或FeNO水平 ≥ 25 ppb的患者中,哮喘恶化率的降低和肺功能的改善最为明显^[41]。一项涉及成人重度哮喘的现实回顾性队列研究发现,Dupilumab的附加治疗与哮喘控制相关^[42]。来瑞组单抗(Lebrikizumab)和曲罗芦单抗(Tralokinumab)是靶向IL-13/IL13-R α 的单抗药物,Ⅲ期临床试验数据未表现出对哮喘急性加重患者的显著治疗效果^[9, 43]。

2.5 抗IL-17/IL-17RA单抗、抗IL-23单抗

Th17细胞释放的IL-17A和IL-17F通过与气道上皮细胞的IL-17RA和IL-17RC结合,促进IL-8等趋化因子的释放并招募中性粒细胞,介导中性粒细胞气道炎症反应的发生^[44]。

布罗达单抗(Brodalumab)是一种抗IL-17RA单抗,已被批准用于中重度斑块状银屑病治疗^[45-46]。然而,一项涵盖300余例患者的临床试验结果显示,Brodalumab对中重度哮喘症状无明显改善^[47],可能的原因是未对入组患者的粒细胞水平进行严格区分。抗IL-17A司库奇尤单抗(Secukinumab)在重度哮喘Ⅱ期临床试验中也并未展现预期疗效(NCT01478360)。

IL-23对于Th17细胞分化尤为重要,而具有阻断Th17分化功能的抗IL-23p19亚基的利生奇珠单抗(Risankizumab)在Ⅱ期临床试验中反而恶化了重度哮喘症状^[48]。目前,可能因为存在不同通路的代偿效应,针对中性粒细胞性哮喘的单靶点治疗并未取得显著进展^[49]。此外,在策略选择上不仅要阻断中性粒细胞的募集,还需考虑同时降低中性粒细胞产物的水平^[50]。

然而,近年来学术界对非/低Th2型哮喘中性粒细胞水平的升高是病理成因或仅是上皮损伤带来的结果存在争议^[12, 50],还需进一步研究明确中性粒细胞、Th17细胞、IL-17A、IL-23等细胞及细胞因子在激素抵抗型低Th2型哮喘中的作用,完善对低Th2型哮喘的病理机制研究,为开发新疗法提供靶标。

3 重度哮喘细胞疗法研究进展

3.1 干细胞疗法

间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)属于多能细胞,具有自我更新和分化为多类细胞的潜能^[51-52]。由于其广泛的免疫调节活性,MSCs被作为一种潜在的细胞疗法应用于哮喘治疗^[53]。MSCs通过调控CD4⁺T细胞和CD8⁺T细胞,抑制Eos增殖及分化并进行免疫调节,从而减轻哮喘症状。此外,MSCs还可通过抑制细胞外胶原沉积,改善哮喘引起的气道上皮损伤等^[53]。

MSCs可从多种组织中获得,根据来源的不同,功能也有所差异。骨髓来源的MSCs(bone marrow-derived MSCs, BM-MSCs)已被广泛使用,可在卵清蛋白(ovalbumin, OVA)诱导的哮喘模型中降低Eos、淋巴细胞数量及炎症因子IL-13/IL-17A的表达,并显著缓解胶原沉积、上皮增厚等组织损伤^[54]。脂肪来源的MSCs(adipose-derived MSCs, AD-MSCs)在哮喘治疗中也备受关注,多项研究表明,AD-MSCs抑制促炎细胞因子IL-4、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、转化生长因子 β (transforming growth factor beta, TGF- β)的表达,介导Th1/Th2细胞平衡的恢复^[55-56]。

然而,来源于成人组织MSCs的获得存在伦理问题,供体的不同也会引起疗效的差异;人胎盘被认为是理想的MSCs来源,避免了上述风险。研究表明,在OVA诱导的哮喘模型中,人胎盘MSCs可降低氧化应激、IgE、IL-4、TGF- β 水平,并提高干扰素(interferon, IFN)- γ 和IL-10水平^[57]。此外,诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cell, iPSC)具有类似胚胎干细胞的全能性,无伦理争议,避免了免疫排斥和分化潜能受限等问题,是极富潜力的MSCs来源。在慢性哮喘模型中,iPSC-MSCs减少胶原沉积,从而缓解气道损伤^[58]。然而,iPSCs具有潜在致癌性等风险,在临床治疗应用前仍需进一步研究^[59]。此外,在OVA诱导的哮喘模型中,AD-MSCs和BM-MSCs均可用于治疗,然而两者的双重处理反

而会引起炎症细胞的过度浸润和气道炎症的加剧^[60]。

动物模型和临床试验数据表明,基于干细胞的治疗方法目前还处于早期研究阶段。尽管多项动物实验获得了良好的结果,但在人类受试者中进行的研究还相对有限^[61]。近期一项临床研究报道,以哮喘患者为对象的 MSCs 治疗取得了显著且安全的控制效果,疗效长达 6 个月^[62]。初步研究表明, MSCs 疗法是一种极具应用前景的新型哮喘干预策略。当前阶段的试验成果为未来深入研究 MSCs 在哮喘治疗中的应用提供了有益的初步参考,但尚需通过更广泛的临床试验进一步探索其长期有效性和安全性,并为患者筛选标准及最佳治疗方案的制定提供依据。

3.2 CAR-T 细胞疗法

CAR-T 细胞疗法是一种对 T 细胞进行基因修饰,使其携带抗原识别结构域和 T 细胞激活信号的新兴免疫治疗方法^[63]。目前, CAR-T 细胞疗法已在血液瘤及自身免疫性疾病的临床试验中取得了良好的效果^[64-65],随着基因工程技术的不断改进和对细胞疗法长期有效性和安全性的深化理解, CAR-T 细胞疗法有望为更广泛的疾病类型提供创新和高效的治疗策略。

调节性 T 细胞(regulatory T cells, Treg)在生理过程中主要通过分泌抑制性细胞因子(如 TGF- β 、IL-10 和 IL-35 等)抑制 Th2 型炎症反应,维持免疫反应的平衡。然而哮喘患者体内的 Treg 细胞数量显著减少且功能受损^[66],因此将 Treg 细胞“导航”到气道炎症部位是治疗哮喘的潜在策略, Skuljec 等^[5]发现,针对癌胚抗原的 CAR-Treg 细胞可减少小鼠哮喘模型中 IgE、Th2 细胞因子并降低气道高反应性。

不同于发挥炎症抑制作用的 Treg 细胞,通过 CAR-T 细胞技术靶向并清除 Eos 也是治疗 SEA 的潜在策略。鉴于 IL-5 维持 Eos 的生存并促进其活化的重要性以及 IL-5R α 在 Eos 表面的表达特异性,近期有研究报道了一种新型细胞因子锚定的低免疫原性 IL-5-CAR-T 细胞,并揭示了其在体内外对 Eos 的靶向杀伤作用以及对过敏性气道炎症的缓解作用^[4]。

除了 IL-5, TSLP、IL-4、IL-13 和 IgE 等效应分子在哮喘的发生发展过程中也发挥重要作用^[6,9],根据以上靶点设计新的单靶或多靶 CAR-T,可为重度哮喘提供潜在的治疗方法。如 Ward 等^[67]设计了靶向 mIgE 阳性细胞的 CAR-T 细胞,并在体外实验中验证了其细胞毒性,体内实验的进一步探索将为严

重过敏性疾病细胞疗法的开发和应用提供参考。

尽管 CAR-T 细胞疗法愈发成熟,但也应充分认识其可能存在的不良反应,如细胞因子风暴、神经毒性、心脏和肺血管毒性及由 CAR 的免疫原性引起的免疫排斥甚至过敏性休克等。细胞因子风暴是最常见的不良反应,表现为血清中 IFN- γ 、IFN- α 、IL-1、IL-2、IL-6 等炎症因子异常升高和免疫系统的过度激活^[68]。预防和治疗 CAR-T 细胞疗法不良反应的研究也将成为未来科学研究和临床试验的关键组成部分。

4 发展趋势

新兴生物疗法与细胞疗法在治疗重度哮喘中具有极大的应用前景,两者各有优劣,将在重度哮喘治疗中发挥互补作用,带动重度哮喘治疗进入精准医疗时代。生物疗法在患者可及性上具有显著优势,但其长期疗效受限于抗体半衰期,且多次重复给药会降低患者依从性,从而限制疗效。相较而言,细胞疗法在长期疗效上具有更大潜力,然而细胞疗法应用于重度哮喘还处于早期研究阶段,仍需进一步发展和优化,提高有效性、安全性和患者可及性。

应用于重度哮喘的生物疗法未来发展趋势主要在于:①从长期疗效角度,进一步研究抗体药物修饰,如开发哮喘微环境响应型单抗缓释制剂,延长药物半衰期,增强单次给药疗效,降低给药频次。②从有效性角度,单抗药物在治疗重度哮喘中的免疫原性相关数据需进一步完善,如特别关注疗效欠佳患者的单抗药物效应浓度、抗单抗药物抗体的产生等,并进一步降低潜在免疫原性。同时,进一步开发指示药物疗效的生物标志物,为临床精准用药提供依据。③从重度哮喘患者个体角度,需进一步开展抗体药物在患者个体中疗效的长期研究,探索抗体药物对重度哮喘疾病进程的影响,重点关注患者个体潜在的哮喘内型改变,进而指导临床用药。④从重度哮喘患者群体角度,进一步完善特殊群体(如儿童、青少年、孕妇、老年患者)抗体药物有效性与安全性数据,以期更广泛的患者从中受益。⑤从重度哮喘异质性角度,进一步开发新靶点,目前单抗药物多用于治疗高 Th2 型重度哮喘,低 Th2 型相关靶点以及上游信号靶点的开发有助于丰富重度哮喘治疗图谱。⑥从药物开发角度,进一步完善重度哮喘特别是低 Th2 型哮喘病理机制研究及生物工程新技术开发,为重度哮喘治疗提供新策略。

应用于重度哮喘的细胞疗法的未来发展趋势主

要在于:①从长期疗效角度,进一步监测细胞疗法有效性及持久性并完善功能细胞设计,如设计代谢增强型、智能调控型和低免疫原性 CAR-T 细胞等。②从安全性角度,进一步监测细胞疗法可能涉及的细胞因子风暴、神经毒性等风险,并优化细胞设计以降低免疫原性,如在功能细胞上加装安全开关;设计哮喘微环境响应型 CAR-T 细胞、双靶/多靶 CAR-T 细胞等。③从长期疗效与安全性平衡角度,进一步比较不同免疫细胞(T 细胞、NK 细胞、巨噬细胞、中性粒细胞等)疗法的优劣势,探寻最优解。④从重度哮喘异质性角度,进一步针对 Eos 上游及低 Th2 型哮喘相关病原性细胞开发新的细胞疗法,或构建针对混合型重度哮喘的通用型细胞疗法。⑤从患者可及性角度,进一步优化细胞疗法设计与递送方式,如构建同种异体通用 CAR-T 细胞或在体原位生成 CAR-T 细胞等。⑥从药物开发与临床转化角度,进一步加强跨学科合作,密切协同细胞生物学、免疫学、合成生物学、材料学、生物信息学和临床医学等学科,共同为重度哮喘治疗提供新思路。

参考文献:

- [1] Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic therapies for severe asthma[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(2): 157-171.
- [2] Global Initiative for Asthma. GINA report, global strategy for asthma management and prevention (2023 update) [EB/OL]. (2023-07-10) [2024-02-01], <https://ginas-thma.org/reports/>.
- [3] Yu X, Yu L, Guo BX, et al. A narrative review of research advances in mesenchymal stem cell therapy for asthma[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(21): 1461. doi: 10.21037/atm-20-6389.
- [4] Chen SS, Chen GY, Xu F, et al. Treatment of allergic eosinophilic asthma through engineered IL-5-anchored chimeric antigen receptor T cells[J]. *Cell Discov*, 2022, 8(1): 80. doi:10.1038/s41421-022-00433-y.
- [5] Skuljec J, Chmielewski M, Happel C, et al. Chimeric antigen receptor-redirected regulatory T cells suppress experimental allergic airway inflammation, a model of asthma[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1125. doi:10.3389/fimmu.2017.01125.
- [6] Hammad H, Lambrecht BN. The basic immunology of asthma[J]. *Cell*, 2021, 184(6): 1469-1485.
- [7] Coquet JM, Schuijs MJ, Smyth MJ, et al. Interleukin-21-producing CD4(+) T cells promote type 2 immunity to house dust mites[J]. *Immunity*, 2015, 43(2): 318-330.
- [8] Peters MC, Ringel L, Dyjack N, et al. A transcriptomic method to determine airway immune dysfunction in T2-high and T2-low asthma[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 199(4): 465-477.
- [9] Lambrecht BN, Hammad H, Fahy JV. The cytokines of asthma[J]. *Immunity*, 2019, 50(4): 975-991.
- [10] Cardet JC, Casale TB. New insights into the utility of omalizumab[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 143(3): 923-926.e1.
- [11] Kanda A, Yasutaka Y, van Bui D, et al. Multiple biological aspects of eosinophils in host defense, eosinophil-associated diseases, immunoregulation, and homeostasis: is their role beneficial, detrimental, regulator, or bystander? [J]. *Biol Pharm Bull*, 2020, 43(1): 20-30.
- [12] Porsbjerg C, Melén E, Lehtimäki L, et al. Asthma[J]. *Lancet*, 2023, 401(10379): 858-873.
- [13] Gauvreau GM, Sehmi R, Ambrose CS, et al. Thymic stromal lymphopoietin: its role and potential as a therapeutic target in asthma[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2020, 24(8): 777-792.
- [14] Raundhal M, Morse C, Khare A, et al. High IFN- γ and low SLPI mark severe asthma in mice and humans[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(8): 3037-3050.
- [15] Reddel HK, Bacharier LB, Bateman ED, 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.
- [16] Mavissakalian M, Brady S. The current state of biologic therapies for treatment of refractory asthma[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2020, 59(2): 195-207.
- [17] MacGlashan DW Jr, Bochner BS, Adelman DC, et al. Down-regulation of Fc(ϵ)RI expression on human basophils during in vivo treatment of atopic patients with anti-IgE antibody[J]. *J Immunol*, 1997, 158(3): 1438-1445.
- [18] Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial [J]. *Ann Intern Med*, 2011, 154(9): 573-582.
- [19] Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(11): 1005-1015.
- [20] Humbert M, Bourdin A, Taillé C, et al. Real-life omalizumab exposure and discontinuation in a large nationwide population-based study of paediatric and adult asthma patients[J]. *Eur Respir J*, 2022, 60(5): 2103130. doi: 10.1183/13993003.03130-2021.
- [21] Harris JM, Maciucă R, Bradley MS, et al. A randomized trial of the efficacy and safety of quilizumab in adults with inadequately controlled allergic asthma[J].

- Respir Res, 2016, 17: 29. doi: 10.1186/s12931-016-0347-2.
- [22] Trischler J, Bottoli I, Janocha R, et al. Ligelizumab treatment for severe asthma: learnings from the clinical development programme [J]. Clin Transl Immunology, 2021, 10(3): e1255. doi:10.1002/cti2.1255.
- [23] Mitchell PD, O'Byrne PM. Epithelial-derived cytokines in asthma [J]. Chest, 2017, 151(6): 1338-1344.
- [24] Porsbjerg CM, Sverrild A, Lloyd CM, et al. Anti-alarm-ins in asthma: targeting the airway epithelium with next-generation biologics [J]. Eur Respir J, 2020, 56(5): 2000260. doi:10.1183/13993003.00260-2020.
- [25] Corren J, Parnes JR, Wang LW, et al. Tezepelumab in adults with uncontrolled asthma [J]. N Engl J Med, 2017, 377(10): 936-946.
- [26] Diver S, Khalfaoui L, Emson C, et al. Effect of tezepelumab on airway inflammatory cells, remodelling, and hyperresponsiveness in patients with moderate-to-severe uncontrolled asthma (CASCADE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial [J]. Lancet Respir Med, 2021, 9(11): 1299-1312.
- [27] Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, et al. Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma [J]. N Engl J Med, 2021, 384(19): 1800-1809.
- [28] Hoy SM. Tezepelumab: first approval [J]. Drugs, 2022, 82(4): 461-468.
- [29] Wechsler ME, Ruddy MK, Pavord ID, et al. Efficacy and safety of itepekimab in patients with moderate-to-severe asthma [J]. N Engl J Med, 2021, 385(18): 1656-1668.
- [30] Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma [J]. N Engl J Med, 2014, 371(13): 1198-1207.
- [31] Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME. Corrections. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials [J]. Lancet Respir Med, 2015, 3(4): e15. doi:10.1016/S2213-2600(15)00119-8.
- [32] Chupp GL, Bradford ES, Albers FC, et al. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial [J]. Lancet Respir Med, 2017, 5(5): 390-400.
- [33] Khatri S, Moore W, Gibson PG, et al. Assessment of the long-term safety of mepolizumab and durability of clinical response in patients with severe eosinophilic asthma [J]. J Allergy Clin Immunol, 2019, 143(5): 1742-1751.
- [34] Lavolette M, Gossage DL, Gauvreau G, et al. Effects of benralizumab on airway eosinophils in asthmatic patients with sputum eosinophilia [J]. J Allergy Clin Immunol, 2013, 132(5): 1086-1096.e5.
- [35] FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial [J]. Lancet, 2016, 388(10056): 2128-2141.
- [36] Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial [J]. Lancet, 2016, 388(10056): 2115-2127.
- [37] Busse WW, Bleecker ER, FitzGerald JM, et al. Long-term safety and efficacy of benralizumab in patients with severe, uncontrolled asthma: 1-year results from the BO-RA phase 3 extension trial [J]. Lancet Respir Med, 2019, 7(1): 46-59.
- [38] Kavanagh JE, Hearn AP, Dhariwal J, et al. Real-world effectiveness of benralizumab in severe eosinophilic asthma [J]. Chest, 2021, 159(2): 496-506.
- [39] Scott G, Asrat S, Allinne J, et al. IL-4 and IL-13, not eosinophils, drive type 2 airway inflammation, remodeling and lung function decline [J]. Cytokine, 2023, 162: 156091. doi:10.1016/j.cyto.2022.156091.
- [40] Castro M, Corren J, Pavord ID, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma [J]. N Engl J Med, 2018, 378(26): 2486-2496.
- [41] Castro M, Rabe KF, Corren J, et al. Dupilumab improves lung function in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma [J]. ERJ Open Res, 2020, 6(1): 00204-02019.
- [42] Dupin C, Belhadi D, Guilleminault L, et al. Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of severe asthma in a real-life French multi-centre adult cohort [J]. Clin Exp Allergy, 2020, 50(7): 789-798.
- [43] Busse WW, Brusselle GG, Korn S, et al. Tralokinumab did not demonstrate oral corticosteroid-sparing effects in severe asthma [J]. Eur Respir J, 2019, 53(2): 1800948. doi:10.1183/13993003.00948-2018.
- [44] Xie Y, Abel PW, Casale TB, et al. TH17 cells and corticosteroid insensitivity in severe asthma [J]. J Allergy Clin Immunol, 2022, 149(2): 467-479.
- [45] Nakagawa H, Niuro H, Ootaki K, et al. Brodalumab, a human anti-interleukin-17-receptor antibody in the treatment of Japanese patients with moderate-to-severe plaque

- psoriasis: efficacy and safety results from a phase II randomized controlled study[J]. *J Dermatol Sci*, 2016, 81(1): 44-52.
- [46] Papp KA, Leonardi C, Menter A, et al. Brodalumab, an anti-interleukin-17-receptor antibody for psoriasis[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(13): 1181-1189.
- [47] Busse WW, Holgate S, Kerwin E, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab, a human anti-IL-17 receptor monoclonal antibody, in moderate to severe asthma[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 188(11): 1294-1302.
- [48] Brightling CE, Nair P, Cousins DJ, et al. Risankizumab in severe asthma - a phase 2a, placebo-controlled trial [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(18): 1669-1679.
- [49] Choy DF, Hart KM, Borthwick LA, et al. TH2 and TH17 inflammatory pathways are reciprocally regulated in asthma [J]. *Sci Transl Med*, 2015, 7(301): 301ra129. doi:10.1126/scitranslmed.aab3142.
- [50] Nair P, Surette MG, Virchow JC. Neutrophilic asthma: misconception or misnomer? [J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9(5): 441-443.
- [51] Kimbrel EA, Lanza R. Next-generation stem cells—ushering in a new era of cell-based therapies[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19(7): 463-479.
- [52] Mazid MA, Ward C, Luo ZW, et al. Rolling back human pluripotent stem cells to an eight-cell embryo-like stage[J]. *Nature*, 2022, 605(7909): 315-324.
- [53] Weiss DJ. Cell-based therapy for chronic obstructive pulmonary disease. rebuilding the lung[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2018, 15(Suppl 4): S253-S259.
- [54] Boldrini-Leite LM, Michelotto PV Jr, de Moura SAB, et al. Lung tissue damage associated with allergic asthma in BALB/c mice could be controlled with a single injection of mesenchymal stem cells from human bone marrow up to 14 d after transplantation[J]. *Cell Transplant*, 2020, 29: 963689720913254. doi:10.1177/0963689720913254.
- [55] Dai RR, Yu YC, Yan GF, et al. Intratracheal administration of adipose derived mesenchymal stem cells alleviates chronic asthma in a mouse model[J]. *BMC Pulm Med*, 2018, 18(1): 131. doi:10.1186/s12890-018-0701-x.
- [56] Halim NSS, Ch'ng ES, Kardia E, et al. Aerosolised mesenchymal stem cells expressing angiopoietin-1 enhances airway repair[J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2019, 15(1): 112-125.
- [57] Dalouchi F, Falak R, Bakhshesh M, et al. Human amniotic membrane mesenchymal stem cell-conditioned medium reduces inflammatory factors and fibrosis in ovalbumin-induced asthma in mice [J]. *Exp Physiol*, 2021, 106(2): 544-554.
- [58] Zhong H, Fan XL, Fang SB, et al. Human pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cells prevent chronic allergic airway inflammation via TGF- β 1-Smad2/Smad3 signaling pathway in mice [J]. *Mol Immunol*, 2019, 109: 51-57. doi:10.1016/j.molimm.2019.02.017.
- [59] Yamaguchi S, Marumoto T, Nii T, et al. Characterization of common marmoset dysgerminoma-like tumor induced by the lentiviral expression of reprogramming factors[J]. *Cancer Sci*, 2014, 105(4): 402-408.
- [60] Hur J, Kang JY, Kim YK, et al. Evaluation of human MSCs treatment frequency on airway inflammation in a mouse model of acute asthma [J]. *J Korean Med Sci*, 2020, 35(23): e188. doi:10.3346/jkms.2020.35.e188.
- [61] Zhang LB, He M. Effect of mesenchymal stromal (stem) cell (MSC) transplantation in asthmatic animal models: a systematic review and meta-analysis[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2019, 54: 39-52. doi:10.1016/j.pupt.2018.11.007.
- [62] Sharan J, Barmada A, Band N, et al. First report in a human of successful treatment of asthma with mesenchymal stem cells: a case report with review of literature [J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2023, 18(7): 1026-1029.
- [63] June CH, Sadelain M. Chimeric antigen receptor therapy [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(1): 64-73.
- [64] Schett G, Mackensen A, Mougiakakos D. CAR T-cell therapy in autoimmune diseases[J]. *Lancet*, 2023, 402(10416): 2034-2044.
- [65] Qu CR, Zhang H, Cao H, et al. Tumor buster - where will the CAR-T cell therapy 'missile' go? [J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 201. doi:10.1186/s12943-022-01669-8.
- [66] Seumois G, Ramírez-Suástegui C, Schmiedel BJ, et al. Single-cell transcriptomic analysis of allergen-specific T cells in allergy and asthma[J]. *Sci Immunol*, 2020, 5(48): eaba6087. doi:10.1126/sciimmunol.aba6087.
- [67] Ward DE, Fay BL, Adejuwon A, et al. Chimeric antigen receptors based on low affinity mutants of Fc ϵ R1 redirect T cell specificity to cells expressing membrane IgE [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2231. doi:10.3389/fimmu.2018.02231.
- [68] Schubert ML, Schmitt M, Wang L, et al. Side-effect management of chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(1): 34-48.