

2型炎症介导的重度哮喘合并 CRSwNP 和特应性皮炎患者综合治疗后转归良好 1 例报告

梁怡然 相晔 金美玲[△]

(复旦大学附属中山医院变态(过敏)反应科 上海 200032)

【摘要】 连续3个月及以上规范使用中-高剂量吸入糖皮质激素(inhaled corticosteroids, ICS)/长效 β_2 受体激动剂(long-acting beta2 agonists, LABA)治疗方案,并且针对共患疾病和环境因素等进行处理后仍未得到控制,或者在高剂量 ICS/LABA 治疗方案降级时出现加重的哮喘被定义为重度哮喘。慢性鼻窦炎伴鼻息肉(chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP)和特应性皮炎是重度哮喘常见的共患疾病,2型炎症是重度哮喘、CRSwNP、特应性皮炎共同的病理生理机制。本文报道了1例重度哮喘合并 CRSwNP 和特应性皮炎的患者,吸入 ICS+支气管扩张剂后控制不佳,先后应用奥马珠单抗、度普利尤单抗治疗,并进行鼻窦手术等综合治疗。重点阐述其诊疗过程及治疗效果,旨在为临床治疗2型炎症共病提供参考和借鉴。

【关键词】 重度哮喘; 慢性鼻窦炎并鼻息肉(CRSwNP); 特应性皮炎; 2型炎症

【中图分类号】 R562 **【文献标志码】** A **doi:**10.3969/j.issn.1672-8467.2026.02.006

Patient with type-2 inflammation-mediated severe asthma complicated by CRSwNP and atopic dermatitis achieving good outcome after comprehensive treatment: a case report

LIANG Yi-ran, XIANG Ye, JIN Mei-ling[△]

(Department of Allergy, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China)

【Abstract】 Severe asthma is defined as asthma that remains uncontrolled after continuous, standardized treatment with medium-to-high-dose inhaled corticosteroids (ICS) plus long-acting β_2 -agonists (LABA) for three months or more, together with management of comorbidities and environmental factors, or that worsens when the high-dose ICS/LABA regimen is stepped down. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) and atopic dermatitis are common comorbidities of severe asthma, and type-2 inflammation is the common pathophysiology of all three disorders. We present a patient with severe asthma, CRSwNP and atopic dermatitis whose disease was inadequately controlled by topical ICS plus bronchodilators. Sequential therapy with omalizumab and dupilumab, together with endoscopic sinus surgery, was required. The diagnostic and therapeutic course and its outcomes are described in detail to provide clinicians with a reference for managing co-existing type-2 inflammation.

【Key words】 severe asthma; chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP); atopic dermatitis; type-2 inflammation

[△]Corresponding author E-mail: jin.meiling@zs-hospital.sh.cn

重度哮喘严重影响患者的生命质量、情绪和心理健康,并且占哮喘整体治疗花费的60%以上^[1]。2型炎症在重度哮喘及其共患病的作用机制中发挥重要作用,高达80%的重度哮喘患者表现出由2型炎症驱动的表型^[2]。一项来自22个国家的国际重度哮喘登记数据的横断面研究表明,69%的重度哮喘患者患有至少一种潜在的2型炎症相关合并症,如过敏性鼻炎、慢性鼻窦炎伴鼻息肉(chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP)、食物过敏、特应性皮炎、嗜酸性粒细胞性食管炎等,进一步加重患者整体症状和哮喘结局^[3]。针对2型炎症关键靶点的生物制剂研发取得了显著进展,为多种2型炎症性疾病的治疗提供了新的选择。本文介绍复旦大学附属中山医院变态(过敏)反应科就诊的1例重度哮喘合并CRSwNP和特应性皮炎患者的诊疗过程和生物靶向药物的转换,旨在提供重度哮喘综合管理和生物靶向药物选择经验。

病例资料 患者,男,61岁,因“全身皮疹伴瘙痒20年,反复鼻塞10年、胸闷气促发作5年”就诊。患者20年来全身皮疹伴瘙痒,10年来反复喷嚏增多、流涕涕伴鼻塞,伴嗅觉减退,2021年初出现反复发作性胸闷气促,伴发哮鸣音。患者吸烟史30年,20支/天。发病当年于我院就诊,肺功能检查示:中度阻塞性通气功能障碍,支气管舒张试验阳性,呼出气一氧化氮(fraction of exhaled nitric oxide, FeNO)水平(体积分数)为 140×10^{-9} 。诊断为哮喘合并慢性阻塞性肺病,予布地奈德福莫特罗 $320 \mu\text{g}/9 \mu\text{g}/\text{d}$ 治疗,同时每日坚持海盐水洗鼻。2023年9月复查肺功能示中度阻塞性通气功能障碍,第一秒用力呼气容积(forced expiratory volume in the first

second, FEV1)较前明显升高,支气管舒张试验阳性, FeNO水平降至 43×10^{-9} 。此后,患者在吸入性糖皮质激素/长效 β_2 受体激动剂(inhaled corticosteroid/long-acting β_2 -agonist, ICS/LABA)规律治疗过程中,仍有胸闷气促发作。确诊近3年后我院肺功能检查示中度阻塞性通气功能障碍(FEV1%:69.17%),支气管舒张试验阳性, FeNO水平为 41×10^{-9} (表1)。过敏原检测提示:总免疫球蛋白E(immunoglobulin E, IgE)水平为300 IU/mL,吸入物混合物为2.09 kU/L,屋尘混合物为3.71 kU/L,血常规检查示嗜酸性粒细胞(Eosinophil, EOS)绝对计数为 $270/\mu\text{L}$ (表1)。诊断为过敏性哮喘(重度,未控制),于2023年12月开始予抗IgE单克隆抗体奥马珠单抗300 mg q4w治疗,联合布地奈德 $320 \mu\text{g}$ bid,孟鲁司特10 mg qn维持治疗,患者胸闷、气喘症状有改善,但仍时有发作,哮喘控制测试(Asthma Control Test, ACT)评分在奥马珠治疗3、8个月时稍有改善(表2)。患者使用奥马珠单抗治疗3个月后肺功能曾有显著改善(FEV1由2.79 L升至3.22 L)(表1),但治疗超过半年后FEV1再次下降至2.47 L。患者鼻塞症状及全身瘙痒性皮肤病症状改善不明显,鼻腔鼻窦结局测试22(Sinonasal Outcome Test-22, SNOT22)评分在奥马珠治疗3个月后仍有58分(表2)。患者因嗅觉减退、反复鼻塞于我院经鼻窦CT检查示全组副鼻窦炎伴鼻息肉(图1:A1~A3),2024年4月于我院耳鼻喉科行鼻内镜下双侧鼻息肉摘除术+双鼻窦全组开窗术。术后复查鼻窦CT示全组副鼻窦炎、鼻息肉较前好转(图1:B1~B3),嗅觉较前恢复。术后予倍氯米松鼻喷雾剂 $100 \mu\text{g}$ bid,桉柠蒎胶囊0.3 g bid治疗。

表1 患者不同时间哮喘相关评估指标情况

Tab 1 Asthma-related assessment parameters at different time points

Time	FEV1 (L)	FEV1% pred	FEV1/FVC	EOS (/ μL)	IgE (IU/mL)	FeNO ($\times 10^{-9}$)	Medication
Dec 2023 (initiation of omalizumab therapy)	2.79	69.17	56.47	220	300	41	ICS/LABA, antihistamine, intranasal corticosteroid, topical corticosteroid, omalizumab
Mar 2024 (pre-sinus surgery)	3.22	81.41	58.42	360		33	ICS/LABA, antihistamine, intranasal corticosteroid, topical corticosteroid, omalizumab
Aug 2024 (switching to dupilumab)	2.47	61.56	52.61	290		16	ICS/LABA, antihistamine, intranasal corticosteroid, topical corticosteroid, dupilumab,
Oct 2024	2.47	61.30	53.29	270	350	18	ICS/LABA, antihistamine, topical corticosteroid, dupilumab
Apr 2025	2.91	72.37	56.31	900		17	ICS/LABA, antihistamine, dupilumab, topical corticosteroid

FEV1: Forced expiratory volume in the first second; FEV1%pred: Percentage of predicted FEV1; FVC: Forced vital capacity; EOS: Eosinophil; IgE: Immunoglobulin E; FeNO: Fraction of exhaled nitric oxide; ICS: Inhaled corticosteroid; LABA: Long-acting beta agonist.

表2 患者ACT、SNOT-22和鼻炎症状评分
Tab 2 ACT, SNOT-22, and rhinitis symptom scores of patients

Time points	ACT	Rhinitis symptom score	SNOT-22
Dec 2023 (initiation of omalizumab therapy)	14	11	58
Mar 2024 (pre-sinus surgery)	19	11	58
Aug 2024 (switching to dupilumab)	19	9	27
1 month after switching	25	1	2
2 months after switching	24	0	0
6 months after switching	24	0	0
10 months after switching	25	0	0

ACT: Asthma Control Test; SNOT-22: Sinonasal Outcome Test-22.

患者曾全身瘙痒性皮炎反复发作20年,2024年6月开始皮疹有加重,查体示腰背部大片红斑,不伴脱屑,部分色素沉着斑片,下肢丘疹伴有毛细血管扩张,可见抓痕;手背、肘窝处对称性白色斑片,诊断为特应性皮炎(中重度)、白癜风,予外用丙咪氯

苯乳膏 bid、硫酸羟氯喹片 200 mg bid、复方甘草酸苷片 2片 tid、依巴斯汀 10 mg qn、沙利度胺 50 mg qd、甲钴胺片 0.5 mg tid 联合治疗,但特应性皮炎仍控制不好,严重影响睡眠及生活质量。

患者因多个2型炎症性疾病共存,长期在我院变态(过敏)反应科就诊随访。患者特应性皮炎(中重度)、哮喘控制不佳,且CRSwNP、过敏性鼻炎等多病共存,于2024年8月停用奥马珠单抗,加用度普利尤单抗 300 mg q2w 治疗(首剂加倍),同时继续吸入布地格福及倍氯米松鼻喷雾剂局部用药。加用度普利尤单抗治疗后,患者皮疹较前明显改善;胸闷气喘症状较前改善;嗅觉功能明显恢复。SNOT-22评分自27分改善至0分、鼻炎症状评分自9分改善至0分;胸闷气促较前明显改善、ACT评分改善至24分(表2)。患者继续前药维持治疗,2025年4月复查肺功能检查示轻度阻塞性通气功能障碍($FEV_1\%$: 72.37%),支气管舒张试验阳性,FeNO为 17×10^{-9} ,较前明显改善(表1)。

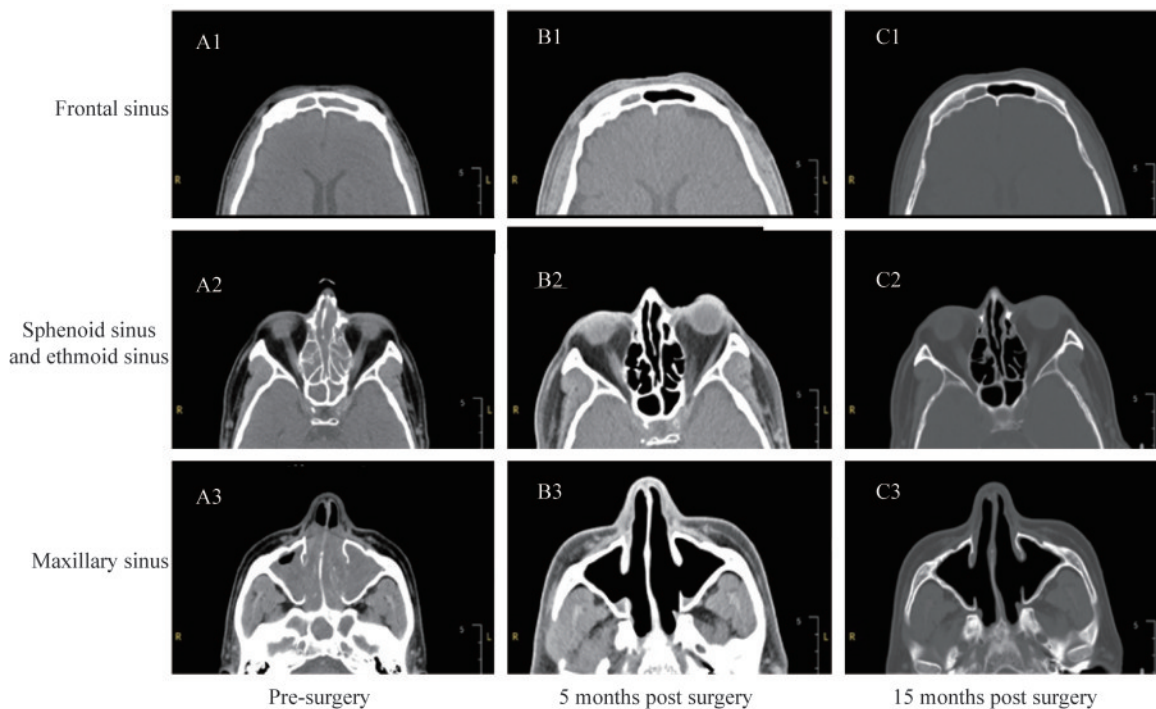


图1 患者治疗过程中鼻窦计算机断层扫描示意图

Fig 1 Schematic computed tomography image of the paranasal sinuses during patient treatment

讨论 重度哮喘临床表型多样,需依表型精准选择生物制剂。嗜酸性粒细胞计数是抗IL-5治疗的关键生物标志物,FeNO及嗜酸粒细胞水平可预测度普利尤单抗疗效,然而奥马珠单抗尚缺乏稳

定可靠的预测指标^[4-5]。现有研究显示,最常用的一线生物制剂为奥马珠单抗;因疗效不佳而换药者,基线嗜酸粒细胞计数更高,且即使依赖口服激素,急性加重率仍高。治疗选择应结合临床病史、

内型生物标志物(主要为嗜酸粒细胞及FeNO)及共病(如CRSwNP)^[6]。由于适应证重叠,亟需大规模研究明确不同单克隆抗体中获益患者的临床特征。本例患者因中高剂量ICS/LABA哮喘症状控制不佳,于哮喘确诊2年后启动奥马珠单抗治疗,但除总IgE升高外,患者FeNO水平 $>25 \times 10^{-9}$ 、多次查血EOS $>150/\mu\text{L}$,合并有慢性鼻窦炎伴鼻息肉、特应性皮炎,同样具有IL-4/13单抗和IL-5/5R单抗的使用指征。奥马珠单抗治疗疗程8个月,期间虽有症状和肺功能的短暂改善,但哮喘症状控制不稳定,肺功能波动大,且2型炎症共病症状无改善,暴露初期诊疗过程中缺乏对2型炎症共病的整体把控。提示对重度哮喘生物制剂的选择需要有更全面细致的评估。

重度哮喘的免疫机制可归纳为2型验证与非2型炎症两大范畴,其中2型炎症又细分为过敏原驱动的辅助性T细胞2(T helper 2 cell, Th2)-IL-4/IL-5-IgE轴及警报素-固有淋巴细胞2-嗜酸粒细胞轴。本例兼具过敏与嗜酸粒细胞表型,并伴嗜酸粒细胞介导的2型共病;在基础治疗(ICS/LABA、鼻用激素、抗组胺药)基础上,切换至IL-4/13双靶点抑制剂后,ACT、肺功能、CRSwNP及特应性皮炎均获持续显著改善。值得注意的是,CRSwNP作为术后高复发率的嗜酸粒细胞性炎症疾病^[7],鼻用激素联合度普利尤单抗治疗后症状与影像均维持长期稳定。生物靶向治疗从根本上改变了2型炎症性疾病的治疗现状,但在合并多种2型炎症性疾病的患者中,生物靶向治疗协同局部糖皮质激素(气道吸入性激素、鼻部局喷激素、皮肤外用激素)、手术治疗和全身用药联合作用,才能发挥令人满意的临床疗效。

生物靶向治疗药物有多种不良反应的报道,也需要临床医师进行详尽的病史询问和相关指标的随访。嗜酸性粒细胞升高是度普利尤单抗治疗的常见不良反应之一^[8],潜在机制包括:度普利尤单抗通过抑制IL-4和IL-13信号传导,减少这些趋化因子的表达,使嗜酸性粒细胞无法有效向组织迁移,从而在血液中积聚;度普利尤单抗阻断IL-4信号后,血管细胞黏附分子表达减少,嗜酸性粒细胞黏附和迁移至组织的能力下降,导致血液中嗜酸性粒细胞增多^[8]。嗜酸性粒细胞水平 $>1500/\mu\text{L}$ 时相关临床不良风险明显升高:如心肌炎、血栓形成、肺部

炎症渗出、神经损害等^[9]。本例患者在启动度普利尤单抗治疗后,EOS最高水平为 $900/\mu\text{L}$,治疗期间有轻度关节不适伴下肢乏力,未诉其他明显不良反应。

2型炎症共病的哮喘患者常就诊于多个科室,如呼吸科、耳鼻喉头颈外科、皮肤科、变态反应科,由于2型炎症共病涉及多个器官和系统,治疗方案需要各学科共同调整制定,并对患者进行宣教,以进行规律的随访和评估。2型炎症相关疾病的精准诊疗离不开多学科的综合管理,在耳鼻喉头颈外科专科、皮肤科的协同诊疗中,度普利尤单抗联合哮喘、鼻炎、CRSwNP、特应性皮炎的基础治疗药物和手术治疗共同发挥出较好的疗效。重度哮喘需要个体化治疗,根据临床表型选择生物靶向药物,兼顾合并症的处理,才能取得比较满意的治疗效果。

作者贡献声明 梁怡然 数据收集和分析,论文撰写和修订。相晔 数据整理,文献检索和整理,论文修订。金美玲 论文构思和指导。

利益冲突声明 所有作者均声明不存在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] SADATSAFAVI M, LYND L, MARRA C, *et al.* Direct health care costs associated with asthma in British Columbia[J]. *Can Respir J*, 2010, 17(2):74-80.
- [2] KAUR R, CHUPP G. Phenotypes and endotypes of adult asthma: moving toward precision medicine [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 144(1):1-12.
- [3] SCELO G, TORRES-DUQUE CA, MASPERO J, *et al.* Analysis of comorbidities and multimorbidity in adult patients in the International Severe Asthma Registry [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2024, 132(1):42-53.
- [4] NAGASE H, SUZUKAWA M, OISHI K, *et al.* Biologics for severe asthma; the real-world evidence, effectiveness of switching, and prediction factors for the efficacy [J]. *Allergol Int*, 2023, 72(1):11-23.
- [5] BRUSSELLE GG, KOPPELMAN GH. Biologic therapies for severe asthma [J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(2):157-171.
- [6] SCIOSCIA G, NOLASCO S, CAMPISI R, *et al.* Switching biological therapies in severe asthma [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(11):9563.