

## 生物靶向药物在老年哮喘治疗中应用的研究进展\*

甘家琦 李超乾\*\*

广西医科大学第一附属医院呼吸内科, 南宁 530021

**[摘要]** 哮喘是一类复杂的慢性呼吸系统疾病, 与年轻人相比, 老年人的哮喘管理更具挑战性, 主要源于其病程长、共病多、药物耐受性差等因素。生物靶向药物的出现为老年哮喘的精准治疗带来了新希望, 尤其是针对难治性或重度哮喘患者。本文回顾近年来生物靶向药物治疗老年哮喘的主要进展, 以期为老年哮喘患者安全、高效使用生物靶向药物提供一定的参考价值。

**[关键词]** 生物靶向药物; 老年; 哮喘; 治疗

doi: 10.3969/j.issn.1674-7593.2025.06.020

## The evolving role of biologic targeted drugs in managing asthma in elderly

Gan Jiaqi, Li Chaoqian\*\*

Department of Respiratory Medicine, First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021

\*\* Corresponding author: Li Chaoqian, email: lichaoqiangood@163.com

**[Abstract]** Asthma in the elderly is a multifaceted chronic respiratory condition. Asthma management in the elderly is more complex than in young individuals, mostly due to the prolonged disease duration, increased comorbidities, diminished drug tolerance, and other contributing variables. The advent of biologic targeted pharmaceuticals has introduced renewed optimism for the precision management of asthma in the elderly, particularly for individuals with resistant or severe cases. This review examines recent significant advancements in the treatment of senile asthma using biologic targeted drugs, aiming to offer a reference for the safe and effective application of these treatments in elderly asthma patients.

**[Key words]** Biologic targeted drugs; Elderly; Asthma; Treatment

衰老是一个自然过程, 伴随着肺功能和免疫力的改变, 影响肺部疾病的易感性和进展<sup>[1]</sup>。在健康个体中, 肺功能在 25~30 岁达到峰值, 随后自然下降<sup>[2]</sup>。环境暴露和合并症 (如吸烟、肥胖和糖尿病) 会加剧肺功能衰弱<sup>[3]</sup>。老年人群患慢性呼吸道疾病, 如慢性阻塞性肺疾病 (Chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 和哮喘等的风险增加。哮喘是一种慢性呼吸系统疾病, 根据临床表型主要分为 2 型炎症性哮喘和非 2 型炎症性哮喘。在 2 型炎症性哮喘中, 辅助性 T 细胞 2 型 (T helper 2, Th2) 细胞过度激活, 释放白细胞介素-4 (Interleukin 4, IL-4)、IL-5、IL-13 等细胞因子, 导致嗜酸性粒细胞增多, 常与过敏体质相关联。非 2 型炎症性哮喘包括 Th1 型炎症和 Th17 型炎症, 前者以血清干扰素- $\gamma$  (Interferon, IFN- $\gamma$ ) 升高为主要特点, 后者以 IL-17A、IL-17F 分泌增加为特点, 这两种炎症因子分别涉及中性粒细胞和 T 辅助细胞的不同亚型, 展现出更为复杂的免疫应答模式<sup>[4]</sup>。

全球范围内老年人口数量不断攀升, 如今, 65 岁以上哮喘患者占总哮喘人群的比例超过了

8%<sup>[5]</sup>。老年哮喘发病机制复杂, 涉及先天性和适应性免疫途径, 还受肺功能衰退、长期环境暴露及合并症等多重因素影响, 使得哮喘症状更为顽固, 难以有效控制。在过去 30 年中, 吸入皮质类固醇药物一直是哮喘治疗的主要手段, 但无法改变哮喘的自然进程。基于精准医疗, 全球哮喘倡议组织 (Global Initiative for Asthma, GINA) 倡导的最新哮喘管理指南推荐基于哮喘表型和内型使用生物制剂治疗<sup>[6]</sup>。虽然生物制剂对于 65 岁及以上的 2 型炎症性哮喘患者安全有效, 但非 2 型炎症性哮喘不太可能受益于抗 2 型生物制剂, 甚至可能使其治疗更加困难<sup>[7-8]</sup>。本文对生物靶向药物在老年哮喘治疗中的应用研究进展进行回顾性分析, 以期为其安全高效治疗提供参考价值。

### 1 老年哮喘概述

哮喘是重大的全球性健康问题, 老年人哮喘的患病率为 4%~13%<sup>[9-10]</sup>。其发病率和死亡率均高于年轻人<sup>[11]</sup>。老年哮喘患者痰液中中性粒细胞、嗜酸性粒细胞数量及 IL-6、IL-1 $\beta$  水平均高于年轻哮喘患者, 可能增加与哮喘相关的住院风险<sup>[12]</sup>。另外一项类似的研究中, 痰液 IFN- $\gamma$ 、IL-17A 和

收稿日期: 2025-01-08 修回日期: 2025-05-22 录用日期: 2025-02-14

\* 国家自然科学基金项目 (82360024)

\*\* 通信作者: 李超乾, 电子邮箱 lichaoqiangood@163.com

IL-8 等水平显著升高,且痰液的中性粒细胞总数和百分比大于嗜酸性粒细胞<sup>[13]</sup>。老年哮喘患者痰液中 IFN $\gamma$  和 IL-17 水平升高,而患者血清中免疫球蛋白 E (Immunoglobulin E, IgE) 和呼出气一氧化氮低于年轻哮喘患者,嗜中性粒细胞/Th17 表型与年龄增加和吸入皮质类固醇剂量相关,提示老年人炎症水平与哮喘严重程度呈正相关<sup>[14]</sup>。上述研究表明,老年哮喘可能具有不同于年轻哮喘的炎症特征,并且目前的皮质类固醇对老年哮喘的治疗效果欠佳。

## 2 生物靶向药在老年哮喘患者中的治疗应用现状

目前获批上市的治疗哮喘的生物靶向制剂包括:抗 IgE 单克隆抗体,如奥马珠单抗,通过中和游离的 IgE,减少过敏反应,适用于 Th2 型高度活化的哮喘患者;抗 IL-4 受体单克隆抗体,如度普利尤单抗,通过阻断 IL-4 和 IL-13 信号传导,减少 Th2 型炎症,适用于广泛 Th2 表型的重度哮喘患者;抗 IL-5 及其受体单克隆抗体,如美泊利珠单抗和瑞利珠单抗,靶向 IL-5,减少嗜酸性粒细胞的生存和活性,适合嗜酸性粒细胞性哮喘;抗胸腺基质淋巴细胞生成素 (Thymic stromal lymphopoietin, TSLP) 单克隆抗体,如特泽利尤单抗,通过抑制早期炎症阶段的关键调节因子 TSLP,阻止下游炎症级联反应。此外,目前仍有其他生物制品正在开发中。

### 2.1 2 型炎症性哮喘生物靶向药

**2.1.1 抗 IgE 单克隆抗体** 奥马珠单抗是重度过敏性哮喘治疗领域的重要里程碑<sup>[15]</sup>。2020 年 GINA 指南建议在适当的表型评估后,使用奥马珠单抗是重度持续性哮喘患者第 5 步护理的首选疗法<sup>[6]</sup>。奥马珠单抗适用于血清总 IgE 水平为 30~1 500 IU/mL,体质量在指定范围内的重度过敏性哮喘患者,使用该药物后,血清游离 IgE 水平降低,炎症反应减少,气道高反应性得到改善<sup>[16]</sup>。其在依赖皮质类固醇仍无法得到良好症状控制的重度哮喘患者中展现了卓越的疗效。与传统布地奈德福莫特罗粉吸入剂治疗相比较,奥马珠单抗显著降低了血管内皮生长因子、单核细胞趋化蛋白 1,且对气道结构有正面修复作用;同时核因子- $\kappa$ B、IL-8、IL-6、IgE 和嗜酸粒细胞计数也明显降低,提示更强的抗炎效果<sup>[17]</sup>。一项研究针对平均年龄 67.18 岁的老年严重过敏性哮喘合并 COPD 患者,经基线体质量和总 IgE 水平计算后,对每个患者皮下注射最大剂量为 600 mg 奥马珠单抗,2 次/月,随访 2 年<sup>[18]</sup>。在治疗前,治疗后第 1 年和第 2 年,根据哮喘控制测试 (Asthma control test, ACT) 评分,恶化次数,第 1 秒用力呼气量 (Forced expiratory volume in the first second, FEV1), FEV1/用力肺活量 (Forced vital capacity, FVC) 和哮喘生活质量问卷 (Asthma quality of life questionnaire, AQLQ) 评分对其疗效进行评估。结果显示,第 1 年患者均出现显著的

临床改善;ACT 评分显著增加;急性加重的次数、恶化次数与 ACT 评分、AQLQ 评分、FEV1 和 FEV1/FVC 显著降低。在治疗的第 2 年,所有参数持续改善。提示奥马珠单抗可作为老年重度哮喘患者合并 COPD 治疗的安全选择。

此外,虽然对于 IgE <30 IU/mL 的重症哮喘患者,奥马珠单抗的适用性尚未明确,但仍有少数病例报告提示其有临床益处。研究表明,疾病相关的过敏原特异性 IgE 部分 (过敏原特异性 IgE 抗体/血清总 IgE 的百分比) 的比例是抗 IgE 治疗成功的预测因子,而不是总血清 IgE 水平。如果 IgE 小于总 IgE 的 1%,推荐剂量的奥马珠单抗可有效地消除 IgE 抗体,但如果大于 3%~4%,则临床效果不佳<sup>[19]</sup>。有研究报告了 1 例 58 岁患有严重的类固醇依赖性和低血清 IgE 水平的哮喘患者,给予 50 mg 奥马珠单抗皮下注射,2 次/月,9 个月后成功控制了哮喘发作。在抗 IgE 治疗 9 个月期间已成功停用全身性类固醇,且治疗后仍然停用<sup>[20]</sup>。这提示未来需探索奥马珠单抗在哮喘中应用的 IgE 适用范围。

**2.1.2 IL-5 单克隆抗体** IL-5 由 Th2 细胞产生,主要负责嗜酸性粒细胞的存活、增殖和活化<sup>[21]</sup>。在哮喘患者中,尤其是嗜酸性粒细胞性哮喘,IL-5 水平往往异常升高,导致嗜酸性粒细胞数量增加,加剧气道炎症和过敏反应,加重哮喘症状。IL-5 单克隆抗体通过靶向 IL-5 或其受体 IL-5R,减少嗜酸性粒细胞的数量和活性,从而缓解哮喘症状,改善患者的生活质量和疾病控制状态<sup>[22]</sup>。其代表药物为美泊利珠、贝那利珠和瑞利珠单抗。1 例 60 岁的奥马珠单抗治疗无效的重度哮喘患者,使用美泊利珠单抗联合度普利尤单抗治疗 7 个月,ACT 评分达满分 25 分,哮喘及鼻窦炎症控制稳定,在此期间,患者的肝肾功能、心脏超声检查以及外周血嗜酸性粒细胞水平均维持在正常范围内,说明了治疗的安全性。此外,气道通气功能检查结果也显示出良好的肺功能保持<sup>[23]</sup>。一项多中心队列研究美泊利珠单抗嗜酸性粒细胞分层哮喘患者中的有效性和安全性,该研究对西班牙 24 个专科医院哮喘病房使用美泊利单抗治疗的重度嗜酸性粒细胞性哮喘 (Severe eosinophilic asthma, SEA) 患者按基线血嗜酸性粒细胞计数进行分层。结果显示,纳入的 318 例患者 (平均年龄 66.6 岁) 中,50.6% 在 12 个月的治疗期间未发生任何恶化,其 FEV1 显著提升,所有嗜酸性粒细胞亚群患者的恶化减少且肺功能显著改善。在 98 例口服类固醇皮质激素 (Oral corticosteroids, OCS) 患者中,47.8% 的患者能够停止治疗,平均每日剂量减少 59.9%。基线 ACT 评分为 14.1,在 12 个月时平均增加 6.7 分。与美泊利珠单抗相关的不良事件也不常见<sup>[24]</sup>。该研究说明无论基线嗜酸性粒细胞计数如何,美泊利珠单抗在降低 SEA 哮喘恶化,改

善肺功能以及在 12 个月时降低 OCS 依赖性和平均 OCS 剂量方面是安全有效的。

**2.1.3 IL-4/IL-13 单克隆抗体** IL-4 和 IL-13 可共同驱动 Th2 型炎症反应, 两者不仅促进 IgE 的合成, 还直接作用于气道平滑肌细胞和上皮细胞, 引起气道重构, 加重气道炎症<sup>[25]</sup>。IL-4 与 IL-13 的单克隆抗体旨在通过中断 IL-4 与 IL-13 信号传导通路以减少炎症反应<sup>[26]</sup>。其中代表性药物为度普利尤单抗。作为靶向 IL-4 受体  $\alpha$  亚单位的人源化单克隆抗体, 度普利尤单抗能有效阻断 IL-4 和 IL-13 的信号传递, 用于治疗重度哮喘, 尤其是对于无法通过常规治疗控制的嗜酸性粒细胞性哮喘尤为有效<sup>[27]</sup>。在老年人和非老年人的基线特征和 Th2 生物标志物 (血嗜酸性粒细胞水平、总 IgE、空气过敏原敏感性) 相似情况下, IgE 和嗜酸性粒细胞水平高的受试者对度普利尤单抗治疗反应更好, 且两组无年龄差异, 提示老年哮喘患者使用度普利尤单抗与年轻人无明显差异<sup>[28]</sup>。另一项对度普利尤单抗在老年和非老年伴有鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎患者的治疗效果显示, 度普利尤单抗在两组患者中有相同程度的有效性<sup>[29]</sup>。提示度普利尤单抗是治疗老年哮喘的安全、可靠的选择。

## 2.2 非 2 型炎症性哮喘生物靶向药

### 2.2.1 IL-17 单克隆抗体、抗 IL-23 单克隆抗体

Th17 细胞, 因分泌高水平的 IL-17、IL-17F 等细胞因子在介导非 2 型炎症性哮喘中起着关键作用<sup>[30]</sup>。与传统的 2 型炎症性哮喘不同, 非 2 型炎症性哮喘涉及复杂的炎症网络, 其中, 中性粒细胞浸润和过度活化是一个突出特点, 而不是嗜酸性粒细胞为主的炎症模式<sup>[31]</sup>。IL-17A 和 IL-17F 能够吸引和激活中性粒细胞, 增强气道上皮屏障破坏, 促进气道重塑, 加剧气道炎症反应, IL-23 与 Th17 细胞表面的受体结合, 促进 Th17 细胞的终末分化, 加强其炎症效应能力<sup>[32]</sup>。因此, 针对非 2 型炎症性哮喘的治疗策略聚焦于阻断这一炎症级联反应, 尤其是在 IL-17 和 IL-23 轴上的干预。如瑞莎珠单抗已经在多个临床研究中展示出一定疗效, 为非 2 型炎症性哮喘患者带来了希望<sup>[33]</sup>。但该单抗在老年人群中的对比研究尚无报道。

**2.2.2 抗警报素单抗** 警报素是组织损伤或感染时释放的内源性分子, 通过激活先天免疫系统的传感器启动并放大炎症因子<sup>[34]</sup>。其中 TSLP 单克隆抗体特泽利尤单抗, 通过抑制早期炎症阶段的关键调节因子 TSLP, 阻止下游炎症级联反应, 对多种哮喘具有良好疗效<sup>[35]</sup>。日本一项为期 52 周的 III 期开放、单中心研究纳入了 65 例严重且常规药物无法控制的哮喘患者 (中位年龄 62 岁), 每 4 周评估 1 次注射特泽利尤单抗 210 mg 的安全性及耐受性。结果显示, 特泽利尤单抗可有效缓解哮喘, 改善肺功能, 但 60% 的患者出现了不同程度的不良反应<sup>[36]</sup>。另一项纳入了 1 334 例严重哮喘患者的

临床研究结果表明, 特泽利尤单抗治疗哮喘病恶化次数较安慰剂相比降低了 60%, 但不良事件发生率仍较高<sup>[37]</sup>。如果使用特泽利尤单抗治疗老年哮喘需要警惕不良事件的发生。

## 3 小结

生物靶向药物让老年哮喘治疗迈入精准医疗时代, 为患者提供了治疗新选择, 但未来仍需要更多大规模、长期跟踪研究以验证其长期疗效与安全性。同时, 需结合老年患者的合并症管理、成本效益等独特需求, 定制个性化治疗方案, 以提高他们的生活质量和预期寿命。

## 参考文献

- [1] Ford M L, Ruwanpathirana A, Lewis B W, et al. Aging-related mechanisms contribute to corticosteroid insensitivity in elderly asthma [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (7):6347.
- [2] Jia M, Agudelo Garcia P A, Ovando-Ricardez J A, et al. Transcriptional changes of the aging lung [J]. *Aging Cell*, 2023, 22(10):e13969.
- [3] Chung Y, Huang T Y, Liao Y H, et al. 12-week inspiratory muscle training improves respiratory muscle strength in adult patients with stable asthma: a randomized controlled trial [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(6):3267.
- [4] Woo S D, Park H S, Yang E M, et al. 8-Iso-prostaglandin F<sub>2</sub> $\alpha$  as a biomarker of type 2 low airway inflammation and remodeling in adult asthma [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2024, 133(1):73-80. e2.
- [5] Laranjeira C, Jácome C, Amaral R, et al. Validation of the adult asthma epidemiological score: a secondary analysis of the EPI-ASTHMA population-based study [J]. *BMJ Open*, 2024, 14(11):e086493.
- [6] Levy M L, Bacharier L B, Bateman E, et al. Key recommendations for primary care from the 2022 Global Initiative for Asthma (GINA) update [J]. *NPJ Prim Care Respir Med*, 2023, 33(1):7.
- [7] Isoyama S, Ishikawa N, Hamai K, et al. Efficacy of mepolizumab in elderly patients with severe asthma and overlapping COPD in real-world settings: a retrospective observational study [J]. *Respir Investig*, 2021, 59(4):478-486.
- [8] Patruno C, Napolitano M, Argenziano G, et al. Dupilumab therapy of atopic dermatitis of the elderly: a multicentre, real-life study [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021, 35(4):958-964.
- [9] Mahdaviyazad H, Shahrokhi S, Masoompur S M. Socioeconomic-related determinants of asthma in the elderly [J]. *J Prev Med Hyg*, 2020, 61(4):E578-E583.
- [10] Zein J G, Denson J L, Wechsler M E. Asthma over the adult life course: gender and hormonal influences [J]. *Clin Chest Med*, 2019, 40(1):149-161.
- [11] Mattila T, Vasankari T, Herse F, et al. Contrasting healthcare costs of COPD and asthma in elderly [J]. *Respir Med*, 2023, 220:107477.

- [12] Schleich F, Graff S, Guissard F, et al. Asthma in elderly is characterized by increased sputum neutrophils, lower airway caliber variability and air trapping [J]. *Respir Res*, 2021,22(1):15.
- [13] Wang J, Zhang X, Zhang L, et al. Age-related clinical characteristics, inflammatory features, phenotypes, and treatment response in asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2023,11(1):210-219. e3.
- [14] Dwyer D F, Ordovas-Montanes J, Allon S J, et al. Human airway mast cells proliferate and acquire distinct inflammation-driven phenotypes during type 2 inflammation [J]. *Sci Immunol*, 2021,6(56):eabb7221.
- [15] Chen M, Choo E, Yoo B, et al. No difference in omalizumab efficacy in patients with asthma by number of asthma-related and allergic comorbidities [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2021,126(6):666-673.
- [16] Soong W, Yoo B, Pazwash H, et al. Omalizumab response in patients with asthma by number and type of allergen [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2021, 127(2):223-231.
- [17] Zhou J, Wang W J, Ding J, et al. Effect of Jingjiang Baiguo Ointment combined with omalizumab in the treatment of elderly patients with bronchial asthma and its impact on airway remodeling and airway inflammation [J]. *Pract J Cardiac Cerebral Pneumal Vascular Dis*, 2024,32(7):101-105.
- [18] Ricciardi L, Papia F, Liotta M, et al. Omalizumab in middle-aged or older patients with severe allergic asthma-COPD overlap [J]. *Postepy Dermatol Alergol*, 2022, 39(1):88-93.
- [19] Johansson S, Nopp A, Öman H, et al. The size of the disease relevant IgE antibody fraction in relation to 'total-IgE' predicts the efficacy of anti-IgE (Xolair) treatment [J]. *Allergy*, 2009,64(10):1472-1477.
- [20] R D, Venkitakrishnan R, Augustine J, et al. Efficacy of omalizumab therapy in an asthmatic with low IgE [J]. *Case Rep Pulmonol*, 2020,2020:8898454.
- [21] Lombardi C, Comberiati P, Ridolo E, et al. Anti-IL-5 pathway agents in eosinophilic-associated disorders across the lifespan [J]. *Drugs*, 2024,84(6):661-684.
- [22] Soendergaard M B, Bjerrum A S, Rasmussen L M, et al. Titration of anti-IL-5 biologics in severe asthma: an open-label randomised controlled trial (the OPTIMAL study) [J]. *Eur Respir J*, 2024,64(2):2400404.
- [23] Xu Y H, Wang Y W, Guo Y S, et al. A case report of dupilumab combined with mepolizumab in the treatment of asthma with chronic sinusitis and nasal polyps uncontrolled by omalizumab [J]. *Chin J Allergy Clin Immunol*, 2023, 17(5): 444-449.
- [24] Domingo Ribas C, Carrillo Díaz T, Blanco Aparicio M, et al. REal world effectiveness and safety of mepolizumab in a multicentric spanish cohort of asthma patients stratified by eosinophils: the REDES study [J]. *Drugs*, 2021, 81(15):1763-1774.
- [25] Gall R, Jain N, Soong W, et al. Dupilumab-treated patients with asthma in the real world: the RAPID Global Registry [J]. *Adv Ther*, 2023,40(3):1292-1298.
- [26] Rosso C, De Corso E, Conti V, et al. Switching of biological therapy to dupilumab in comorbid patients with severe asthma and CRSwNP [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2024,281(6):3017-3023.
- [27] Bult L, Thelen J C, Rauh S P, et al. Dupilumab responder types and predicting factors in patients with type 2 severe asthma: a real-world cohort study [J]. *Respir Med*, 2024,231:107720.
- [28] Prokunina O, Ishmael F T. Identification of biologic-responsive phenotypes in elderly people with eosinophilic asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol Glob*, 2024, 3(1):100196.
- [29] Ottaviano G, De Corso E, Saccardo T, et al. Effectiveness of dupilumab in the treatment of adult and older adult patients with severe, uncontrolled CRSwNP [J]. *J Pers Med*, 2023,13(8):1241.
- [30] Ramakrishnan R K, Bajbouj K, Al Heialy S, et al. IL-17 induced autophagy regulates mitochondrial dysfunction and fibrosis in severe asthmatic bronchial fibroblasts [J]. *Front Immunol*, 2020,11:1002.
- [31] Lamb D, De Sousa D, Quast K, et al. ROR $\gamma$ t inhibitors block both IL-17 and IL-22 conferring a potential advantage over anti-IL-17 alone to treat severe asthma [J]. *Respir Res*, 2021,22(1):158.
- [32] Paplinska-Goryca M, Misiukiewicz-Stepien P, Proboszcz M, et al. The expressions of TSLP, IL-33, and IL-17A in monocyte derived dendritic cells from asthma and COPD patients are related to epithelial-macrophage interactions [J]. *Cells*, 2020,9(9):1944.
- [33] Brightling C E, Nair P, Cousins D J, et al. Risankizumab in severe asthma—a phase 2a, placebo-controlled trial [J]. *N Engl J Med*, 2021,385(18):1669-1679.
- [34] 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.
- [35] 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.
- [36] Shinkai M, Ebisawa M, Fukushima Y, et al. One-year safety and tolerability of tezepelumab in Japanese patients with severe uncontrolled asthma: results of the NOZOMI study [J]. *J Asthma*, 2023,60(3):616-624.
- [37] Corren J, Menzies-Gow A, Chupp G, et al. Efficacy of tezepelumab in severe, uncontrolled asthma: pooled analysis of the PATHWAY and NAVIGATOR clinical trials [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2023,208(1):13-24.