

· 学术前沿 ·

重症哮喘的治疗进展

郭秦星, 刘婉莹, 姚欣

南京医科大学第一附属医院呼吸与危重症医学科, 江苏 南京 210029



姚欣教授 主任医师, 教授, 博士生导师, 南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院)呼吸与危重症医学科副主任(主持工作), 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组委员、中国医师协会变态反应学医师分会委员; 江苏省医学会变态反应学分会候任主任委员、呼吸病学分会副主任委员兼哮喘学组组长。曾两次在英国帝国理工学院研修。主持国家自然科学基金5项, 多次受邀美国胸科年会、欧洲呼吸年会报告/主持。在美国呼吸与危重症医学杂志(AJRCCM)、Chest、Clin Sci及JBC等杂志发表SCI收录论著(第一/通讯作者)30余篇, 参编专著近10部, 担任Journal of Inflammation杂志的资深编委及其他3本杂志编委。

摘要: 重症哮喘在所有哮喘患者中仅占一小部分, 但却是其致残、致死的主要原因, 给社会带来沉重的社会及经济负担。重症哮喘通常需要给予高剂量吸入皮质激素(ICS)和口服糖皮质激素治疗, 上述治疗方法长期大量使用可引起一系列副作用。近年来, 生物靶向治疗、支气管热成形术等新疗法不断发展, 本文聚焦于重症哮喘治疗的现状及前景, 以为重症哮喘患者的个体化治疗提供参考依据。

关键词: 重症哮喘; 细胞因子; 生物靶向治疗; 支气管热成形术

中图分类号: R562.2⁺5 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2023)04-0487-05

Advances in research on treatment of severe asthma

GUO Qinxing, LIU Wanying, YAO Xin

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The First Affiliated Hospital with
Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210029, China

Corresponding author: YAO Xin, E-mail: yaoxin@njmu.edu.cn

Abstract: Severe asthma accounts for only a small proportion of all asthmatic patients, but it's the main cause of disability and death of them, and brings heavy social and economic burden to the society. Severe asthma usually requires high-dose inhaled corticosteroid(ICS) and oral corticosteroids, which can cause a series of side effects. In recent years, new therapies such as biotargeted therapy and bronchial thermoplasty have continued to develop. This review summarizes status and prospects in treatment of severe asthma, aiming to provide a reference for personalized treatment and improvement of quality of life in severe asthma patients.

Keywords: Severe asthma; Cytokines; Biotargeted therapy; Bronchial thermoplasty

重症哮喘在所有哮喘患者中仅占一小部分, 但却是其致残、致死的主要原因。传统疗法中糖皮质激素的长期大量使用可引起一系列副作用。近年来, 生物

靶向治疗、支气管热成形术(bronchial thermoplasty, BT)等新疗法不断发展, 本文对重症哮喘治疗中的应用现状及前景作一介绍。

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2023.04.002

通信作者: 姚欣, E-mail: yaoxin@njmu.edu.cn

出版日期: 2023-04-20

1 重症哮喘

2022年全球哮喘倡议(Global Initiative for Asthma, GINA)将重症哮喘(severe asthma)定义为使用了大剂量吸入皮质激素(inhaled corticosteroid, ICS)+长效 β_2 受体激动剂(long-acting β_2 agonist, LABA)哮喘控制仍不理想,或需要大剂量ICS+LABA才能维持控制的哮喘。国内专家共识中将其定义为:在过去的一年中,需要使用GINA建议的第4级或第5级哮喘药物治疗,才能够维持控制或即使在上述治疗下仍表现为“未控制”哮喘。分为以下2种情况:一种为第4级治疗能够维持控制,但降级治疗会失去控制;另一种为第4级治疗不能维持控制,而需要采用第5级治疗。

2 重症哮喘的诊断

重症哮喘可按照以下4个步骤进行诊断及评估。(1)明确哮喘诊断:诊断重症哮喘必须符合GINA和我国哮喘诊治指南的标准。特别强调可逆性气流受限的依据,包括肺通气功能及峰流速监测等;此外,胸部影像学检查,如高分辨率CT,在鉴别诊断中具有很高的价值,但不推荐作为常规的诊断工具。(2)明确是否属于重症哮喘:如症状控制差、频繁急性发作、严重急性发作、持续性气流受限,或者高剂量ICS或全身性激素(或其他生物制剂)可维持控制,但只要减量哮喘就会加重。(3)明确共存疾病和危险因素:主要包括患者依从性和吸入技术,明确与重症哮喘有关的共存疾病是否得到有效治疗。此外,评估是否存在吸烟及空气污染等影响因素。(4)区分哮喘的表型:有助于对患者进行更有针对性的治疗。

3 重症哮喘的治疗

3.1 生物靶向治疗 重症哮喘首选使用大剂量ICS/LABA,长效胆碱能拮抗剂(LAMA)和/或生物制剂可以作为相应的后续治疗。目前抗IgE单抗(Omalizumab,奥马珠单抗),抗白细胞介素(IL)-5/IL-5受体(R)单抗(Mepolizumab、Reslizumab、Benralizumab),抗IL-4R α 单抗(Dupilumab),抗胸腺基质淋巴细胞生成素(TSLP)单抗(Tezepelumab)已经在国际上获批。我国目前仅有奥马珠单抗获批用于哮喘治疗,Mepolizumab及Dupilumab分别获批用于嗜酸性肉芽肿性多血管炎及特应性皮炎治疗。此外,针对TSLP、白细胞介素(IL)-17、肿瘤坏死因子(TNF)等分子的生物制剂也具有应用于重症哮喘的前景。

3.1.1 抗免疫球蛋白(Ig)E单抗 当受到过敏原刺激时,B细胞产生的IgE与肥大细胞和嗜碱性粒细胞上的I型高亲和力IgE受体(Fc ϵ RI)结合,导致细胞激活,释放组织胺、白三烯等活性物质,从而诱发哮喘急性发作。奥马珠单抗是一种抗IgE抗体,2003年首次被FDA批准用于哮喘的生物治疗。奥马珠单抗可以改善中重度哮喘患者哮喘控制测试表(ACT)评分、肺功能,减少急性加重次数及口服糖皮质激素(OCS)剂量,且在过敏性哮喘患者有效率更高。既往认为奥马珠单抗可以减少儿童和成人严重过敏性哮喘的急性发作,适用T2型哮喘。近期研究提示其似乎对非T2型哮喘也有益处,一项真实世界研究显示,奥马珠单抗可以改善非特应性重度哮喘患者的肺功能,减少OCS剂量及非严重的哮喘急性加重次数,与过敏性哮喘患者疗效相似^[1];此外,重症哮喘中高、低血嗜酸性粒细胞(EOS)亚组对奥马珠单抗治疗的应答率相似^[2-3]。其安全性及耐受性在一项为期9年的回顾性研究中得到证实^[4]。目前奥马珠单抗已经被GINA纳入重症哮喘的第5级治疗。其他IgE抗体如Ligelizumab^[5]和Quilizumab^[6]仍需进一步临床实验以明确其疗效及安全性。

3.1.2 抗IL-5/IL-5R单抗 IL-5是一种参与EOS分化、募集、成熟、激活和脱颗粒的细胞因子。目前FDA获批IL-5及其受体的单克隆抗体有Mepolizumab、Reslizumab和Benralizumab。Mepolizumab可减少哮喘加重次数,改善肺功能及ACT评分,这在临床试验及真实世界研究中均得到证实。并且Mepolizumab对于重症EOS性哮喘患者具有长期疗效和安全性,COMET研究发现,与继续使用Mepolizumab的患者相比,停用Mepolizumab后哮喘恶化加重,控制较差^[7]。此外对接受抗IL-5治疗后仍然存在OCS依赖性的患者继续使用OCS改善了小气道功能障碍,减轻了2型炎症,但对患者症状或生活质量无显著影响^[8]。一项回顾性研究证实对于重症EOS性哮喘患者,Reslizumab治疗后急性加重比例下降大于50%,肺功能、ACT评分均有所改善,10月后半数以上患者停用OCS^[9]。Benralizumab与IL-5R的 α 亚基具有高亲和力,可快速耗尽血液及痰液中的EOS,用于治疗严重、不受控制的EOS性哮喘。研究证明,其可改善包括年急性加重率、肺功能、哮喘控制问卷(ACQ)6、哮喘生活质量问卷(AQLQ)评分及OCS剂量等所有临床指标^[10];并且长期Reslizumab^[11]及Benralizumab治疗^[12]是安全的,耐受性良好。

3.1.3 抗 IL-4/13 单抗 IL-4 和 IL-13 是 T2 炎症的关键细胞因子,IL-4 在 Th2 细胞增殖、产生细胞因子和 IgE 合成中起重要作用。IL-4 和 IL-13 可降低中性粒细胞的趋化和效应功能。针对 IL-4/13、IL-4 α 的单抗有 Tralokinumab、Dupilumab 及 Pitrakinra。一项临床试验表明与对照组相比,接受 Dupilumab 的患者严重哮喘发作率显著降低,肺功能和哮喘控制也更好,其中 EOS 基线水平较高的患者获益更大^[13]。TRAV-ERSE 研究则进一步确认了其对中-重度哮喘患者的长期安全性和有效性^[14]。GINA 推荐在过去一年内有发作史且血 EOS 计数 ≥ 150 个/mL 或呼出气一氧化氮(FeNO) > 25 ppb 的重症 EOS 性哮喘患者使用 Dupilumab。Tralokinumab 可特异性中和 IL-13,经荟萃分析提示其可以适度改善中重度哮喘患者的第一秒用力呼气容积(FEV₁)和用力肺活量,但对生活质量及急性发作无显著改善^[15]。Pitrakinra 只对含 rs8832GG 基因型的重症哮喘亚群有效^[16]。研究发现,EOS 计数为 ≥ 150 个/ μ L 且 IgE 水平为 30~700 kU/L 的哮喘患者中,Dupilumab 与 Omalizumab 和 Mepolizumab 相比,急性加重和 FEV₁ 的改善更大^[17]。

3.1.4 抗 TSLP 单抗 TSLP 是一种关键的上皮警报蛋白,参与作用于抗原呈递细胞,进而激活下游 T2 炎症信号通路;此外,TSLP 还参与气道上皮细胞与其他免疫细胞之间的相互作用^[18]。Tezepelumab 可特异性结合 TSLP 配体,进而阻断受体激活。PATHWAY 试验汇总分析提示 Tezepelumab 治疗可以降低年化哮喘加重率(AAER)、改善肺功能和降低 T2 生物标志物水平^[19]。III 期临床试验发现 Tezepelumab 可以有效缓解各种类型的重度哮喘,改善患者的肺功能、哮喘控制和生活质量,可将哮喘急性发作降低 56%^[20]。GINA 2022 推荐 Tezepelumab 用于年龄 ≥ 12 岁、高血 EOS 或高 FeNO 水平的重度哮喘患者。

3.1.5 抗 IL-17 单抗 IL-17 参与重症哮喘气道炎症、气道高反应性及气道重塑过程,血清 IL-17 水平与哮喘的严重程度正相关,是重症哮喘的独立危险因素。目前针对 IL-17 信号通路靶向药物正在研发中,包括抗 IL-17A 抗体 Secukinumab 和 IL-17RA Brodalumab。一项随机对照研究发现接受 Brodalumab 治疗的中重度哮喘患者 ACQ 评分、无症状持续时间及肺功能等方面均无改善,仅在高可逆性亚组(使用支气管扩张剂后 FEV₁ 改善 $\geq 20\%$)观察到 ACQ 评分的改变^[21]。Secukinumab 是 IL-17A 的中和抗体,目前在欧盟获批用于治疗银屑病,但在哮喘领域的研究终止于 II 期临床。

3.1.6 抗 TNF 单抗 TNF- α 在哮喘患者气道中高表达,其能诱导气道高反应性,刺激成纤维细胞增殖,促进上皮细胞和内皮细胞黏附分子的表达。在小鼠模型中,吸入 TNF- α 会产生中性粒细胞炎症和支气管高反应性。此外,研究还证实痰液和血清 TNF 标志物的增加与中性粒细胞性哮喘、重症哮喘和频繁加重病史有关^[22]。目前有 3 种生物制剂可抑制 TNF- α : Etanercept、Infliximab 和 Golimumab。Etanercept 对于重症哮喘的疗效在多项临床试验中结果并不一致。在一项评估 Etanercept 治疗中重度哮喘的随机对照试验中发现,治疗组的肺功能及哮喘控制以及生活质量等方面无显著改善^[23]。Infliximab 及 Golimumab 在重症哮喘治疗上的安全性仍有待进一步确认。

3.1.7 其他靶向药物 IL-33 是一种在组织损伤过程中主要从上皮释放的警报蛋白,主要通过 IL-33/ST2 信号通路参与气道 2 型炎症。一项为期 54 周的二期临床试验发现,抗 ST2 抗体 Astegolimb 可减少包括低血 EOS 的成人重症哮喘患者的年急性发作率,并且具有良好的安全性及耐受性^[24]。趋化因子受体同源分子(CRTH2)可以与前列腺素 D2(PGD2)结合,从而诱导 Th2 细胞和 EOS 的趋化,介导 2 型炎症进一步发展。Fevipirant 是 CRTH2 受体拮抗剂,研究表明其能减少 EOS 气道炎症,对于中度至重度哮喘患者耐受性良好^[25],然而 Fevipirant 的 III 期临床研究没有取得满意的结果。IL-8 通过高亲和力 CXCR2 介导中性粒细胞活化和迁移至炎症部位。CXCR2 拮抗剂可以减少中性粒细胞从骨髓进入血液和从体循环进入组织,在重症哮喘急性炎症的中性粒细胞浸润中起关键作用。在一项随机、双盲研究中,CXCR2 拮抗剂(AZD5069)未能降低重症哮喘患者急性加重的频率,哮喘控制问卷评分、FEV₁、症状评分也没有改善^[26]。因而 CXCR2 拮抗剂在重度难治性哮喘中的作用尚未得到证实。

此外尚有针对肥大细胞、Toll 样受体等的生物制剂正在研究中。关于各种生物制剂用于重度哮喘头对头比较的研究很少,因此,需要更多的临床研究及高质量的回顾分析。

3.2 BT BT 是通过支气管镜导入特质的导管,对支气管壁进行热消融,导致支气管平滑肌数量及体积减少,从而使支气管平滑肌的收缩力下降,支气管高反应性下降。目前推荐用于 ≥ 18 岁用 ICS 及长效 β 受体激动剂无法有效控制的重度持续性哮喘患者。研究证明 BT 治疗可以持续改善重症哮喘患者的临床症状,并减少哮喘药物使用^[27]。此外,一项对重症哮

喘患者行 BT 治疗 5 年后研究发现,其严重恶化、急诊就诊和住院、OCS 的患者比例均减少,具有良好的安全性^[28];有研究证实其疗效可维持 10 年或更长时间^[29]。国外有研究提出基线具有较高 ACQ 评分、急性加重频率及 OCS 剂量的患者,对 BT 治疗具有较好的治疗反应^[30];此外,也有研究证实血清 IgE 和 EOS 水平与患者的治疗反应相关^[31]。BT 治疗导致临床获益的具体作用机制尚未完全阐明,目前认为可能与改善气道重塑有关,包括气道平滑肌质量、上皮神经内分泌细胞、网状基底膜厚度和支气管神经末梢减少^[32]。

3.3 其它治疗

3.3.1 间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 在动物实验中, MSC 治疗可以有效地减少重症哮喘的气道炎症和重塑。研究证明在重症哮喘小鼠模型中, MSC 治疗可以抑制 Th2 细胞和 ILC2 细胞产生细胞因子如 IL-5 及 IL-13, 从而改善气道炎症^[33];此外, MSC 外泌体可以通过重塑巨噬细胞极化来减弱炎症^[34]。但其对于氧化应激和激素抵抗的作用及其具体机制尚不明确。综上, MSC 对于重症哮喘来说是一个有前景的治疗手段,但其在临床应用中的有效性和安全性仍需更多临床试验来证实。

3.3.2 抗真菌药物 目前抗真菌药物仅推荐用于重症哮喘合并反复加重的过敏性支气管肺曲霉病。此外,有研究探讨抗真菌治疗对重症哮喘治疗的影响,发现抗真菌治疗可有效改善部分重症激素抵抗性哮喘患者的临床状况^[35]。

3.3.3 大环内酯类 长期、低剂量的阿奇霉素治疗可减少重症哮喘患者的哮喘急性发作,改善患者的生活质量^[36]。此外,国内有荟萃分析发现大环内酯类药物可以改善 FEV₁、FEV₁/FVC、气道高反应性、痰标本中的细胞计数^[37]。但是其长期使用可出现胃肠道不适、听力减退等不良反应并导致耐药。目前欧洲呼吸学会/美国胸科学会 (ESR/ATS) 建议其应用于 5 级治疗时仍然哮喘控制不佳的患者,不建议用于儿童及青少年。

3.3.4 维生素 D 既往研究认为维生素 D 缺乏促进气道炎症,参与气道重塑,与重症哮喘遗传易感性相关;哮喘常规治疗的基础上,补充维生素 D 可减少重症哮喘急性加重风险,而且不增加副作用^[38]。但近期一项国外荟萃分析表明,补充维生素 D 或其羟化代谢物尚无证据支持可以减少哮喘急性发作的风险或改善哮喘控制^[39]。因此,维生素 D 治疗在重症哮喘的有效性及其安全性尚需更多的循证医学证据。

3.3.5 无创通气 无创呼吸机辅助通气可以有效改善患者的动脉血气分析,降低需要有创机械通气的几率和死亡率,改善预后^[40]。由于目前相关研究数据较少,其长期疗效以及安全性尚不能确定。

重症哮喘治疗属于哮喘治疗领域重点攻坚的对象,但是随着各种生物制剂和 BT 等新技术的投入使用,重症哮喘控制差的状况已较前改善。尽管目前部分生物制剂已经初步显示疗效,但是给药方式、用药剂量、安全性仍然需要进一步的研究来确认。此外,进一步针对非 Th2 型哮喘的基础及临床转化研究,则是重症哮喘患者研究的重要新领域。

利益冲突 无

参考文献

- [1] Campo P, Soto Campos G, Moreira A, et al. Real-life study in non-atopic severe asthma patients achieving disease control by omalizumab treatment[J]. *Allergy*, 2021, 76(6): 1868-1872.
- [2] Busse WW. Are peripheral blood eosinophil counts a guideline for omalizumab treatment? STELLAIR says no! [J]. *Eur Respir J*, 2018, 51(5): 1800730.
- [3] Bousquet J, Siergiejko Z, Swiebocka E, et al. Persistency of response to omalizumab therapy in severe allergic (IgE-mediated) asthma [J]. *Allergy*, 2011, 66(5): 671-678.
- [4] Di Bona D, Fiorino I, Taurino M, et al. Long-term "real-life" safety of omalizumab in patients with severe uncontrolled asthma: a nine-year study[J]. *Respir Med*, 2017, 130: 55-60.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] Moore WC, Kornmann O, Humbert M, et al. Stopping versus continuing long-term mepolizumab treatment in severe eosinophilic asthma (COMET study)[J]. *Eur Respir J*, 2022, 59(1): 2100396.
- [8] Yang F, Busby J, Heaney LG, et al. Corticosteroid responsiveness following mepolizumab in severe eosinophilic asthma—a randomized, placebo-controlled crossover trial (MAPLE)[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2022, 10(11): 2925-2934.e12.
- [9] Wechsler ME, Peters SP, Hill TD, et al. Clinical outcomes and health-care resource use associated with reslizumab treatment in adults with severe eosinophilic asthma in real-world practice[J]. *Chest*, 2021, 159(5): 1734-1746.
- [10] Kavanagh JE, Hearn AP, Dhariwal J, et al. Real-world effectiveness of benralizumab in severe eosinophilic asthma [J]. *Chest*, 2021, 159(2): 496-506.
- [11] Virchow JC, Katial R, Brusselle GG, et al. Safety of reslizumab in uncontrolled asthma with eosinophilia: a pooled analysis from 6 trials [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2020, 8(2): 540-548.e1.

- [12] Korn S, Bourdin A, Chupp G, et al. Integrated safety and efficacy among patients receiving benralizumab for up to 5 years [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021, 9(12): 4381-4392.e4.
- [13] 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.
- [14] Wechsler ME, Ford LB, Maspero JF, et al. Long-term safety and efficacy of dupilumab in patients with moderate-to-severe asthma (TRaverse): an open-label extension study [J]. *Lancet Respir Med*, 2022, 10(1): 11-25.
- [15] Zhang Y, Cheng J, Li Y, et al. The safety and efficacy of anti-IL-13 treatment with tralokinumab (CAT-354) in moderate to severe asthma: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019, 7(8): 2661-2671. e3.
- [16] Slager RE, Otulana BA, Hawkins GA, Rebecca E, et al. IL-4 receptor polymorphisms predict reduction in asthma exacerbations during response to an anti-IL-4 receptor α antagonist [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 130(2): 516-522.e4.
- [17] Akenroye AT, Segal JB, Zhou G, et al. Comparative effectiveness of omalizumab, mepolizumab, and dupilumab in asthma: a target trial emulation [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2023 Feb 3, Online ahead of print.
- [18] Gauvreau GM, Schmi 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.
- [19] Corren J, Ambrose CS, Salapa K, et al. Efficacy of tezepelumab in patients with severe, uncontrolled asthma and perennial allergy [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021, 9(12): 4334-4342.e6.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] Niessen NM, Gibson PG, Baines KJ, et al. Sputum TNF markers are increased in neutrophilic and severe asthma and are reduced by azithromycin treatment [J]. *Allergy*, 2021, 76(7): 2090-2101.
- [23] Holgate ST, Noonan M, Chanez P, et al. Efficacy and safety of etanercept in moderate-to-severe asthma: a randomised, controlled trial [J]. *Eur Respir J*, 2011, 37(6): 1352-1359.
- [24] Steven G, Kelsen, MD, et al. Astegolimab (anti-ST2) efficacy and safety in adults with severe asthma: a randomized clinical trial [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 148(3): 790-798.
- [25] Gonem S, Berair R, Singapuri A, et al. Fevipiprant, a prostaglandin D₂ receptor 2 antagonist, in patients with persistent eosinophilic asthma: a single-centre, randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2016, 4(9): 699-707.
- [26] O'Byrne PM, Metev H, Puu M, et al. Efficacy and safety of a CXCR2 antagonist, AZD5069, in patients with uncontrolled persistent asthma: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2016, 4(10): 797-806.
- [27] Torrego A, Herth FJ, Munoz-Fernandez AM, et al. Bronchial thermoplasty global registry (BTGR): 2-year results [J]. *BMJ Open*, 2021, 11(12): e053854.
- [28] Chupp G, Kline JN, Khatri SB, et al. Bronchial thermoplasty in patients with severe asthma at 5 years: the post-FDA approval clinical trial evaluating bronchial thermoplasty in severe. Persistent Asthma Study [J]. *Chest*, 2022, 161(3): 614-628.
- [29] Chaudhuri R, Rubin A, Sumino K, et al. Safety and effectiveness of bronchial thermoplasty after 10 years in patients with persistent asthma (BT10+): a follow-up of three randomised controlled trials [J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9(5): 457-466.
- [30] Langton D, Wang W, Sha J, et al. Predicting the response to bronchial thermoplasty [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2020, 8(4): 1253-1260.e2.
- [31] Goorsenberg AWM, D'Hooghe JNS, Srikanthan K, et al. Bronchial thermoplasty induced airway smooth muscle reduction and clinical response in severe asthma. the TASMA randomized trial [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 203(2): 175-184.
- [32] Salem IH, Boulet LP, Biardel S, et al. Long-term effects of bronchial thermoplasty on airway smooth muscle and reticular basement membrane thickness in severe asthma [J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2016, 13(8): 1426-1428.
- [33] Shin JW, Ryu S, Ham J, et al. Mesenchymal stem cells suppress severe asthma by directly regulating Th2 cells and type 2 innate lymphoid cells [J]. *Mol Cells*, 2021, 44(8): 580-590.
- [34] Dong B, Wang C, Zhang J, et al. Exosomes from human umbilical cord mesenchymal stem cells attenuate the inflammation of severe steroid-resistant asthma by reshaping macrophage polarization [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 204.
- [35] Mirsadraee M, Dehghan S, Ghaffari S, et al. Long-term effect of antifungal therapy for the treatment of severe resistant asthma: an active comparator clinical trial [J]. *Curr Med Mycol*, 2019, 5(4): 1-7.
- [36] Gibson PG, Yang IA, Upham JW, et al. Efficacy of azithromycin in severe asthma from the AMAZES randomised trial [J]. *ERJ Open Res*, 2019, 5(4): 00056-02019.
- [37] Tong X, Guo T, Liu S, et al. Macrolide antibiotics for treatment of asthma in adults: a meta-analysis of 18 randomized controlled clinical studies [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2015, 31: 99-108.
- [38] Mayor S. Taking vitamin D in addition to drugs reduces severe asthma attacks, finds review [J]. *BMJ*, 2016, 354: i4809.
- [39] Williamson A, Martineau AR, Sheikh A, et al. Vitamin D for the management of asthma [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2023, 2(2): CD011511.
- [40] Althoff MD, Holguin F, Yang F, et al. Noninvasive ventilation use in critically ill patients with acute asthma exacerbations [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 202(11): 1520-1530.