

综述

嗜酸性粒细胞性支气管扩张症：一种新炎症类型的研究进展

石磊, 夏茸, 王丹, 李芳伟, 魏海东*

兰州大学第二医院呼吸科, 甘肃兰州 730030

[中图分类号] R562.1 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.1949.2025.0428

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 石磊, 夏茸, 王丹, 等. 嗜酸性粒细胞性支气管扩张症: 一种新炎症类型的研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2025, 50(8): 1022-1028.

[收稿日期] 2024-11-27 [录用日期] 2025-01-31 [上线日期] 2025-04-28

[摘要] 非囊性纤维化支气管扩张症(简称支气管扩张症)是常见的慢性气道疾病。中性粒细胞历来被认为在支气管扩张气道炎症中占主导地位, 但近年研究显示, 20%~30%的支气管扩张症患者痰液和血液样本中嗜酸性粒细胞数量或百分比增加(痰嗜酸性粒细胞比例>3%或血嗜酸性粒细胞计数>300/ μ l), 被称为嗜酸性粒细胞性支气管扩张症(EB)。基于这一新的炎症类型, 有学者呼吁将支气管扩张症作为“炎症性疾病”而非“感染性疾病”进行治疗。本文综述EB的发现及其病理生理学基础、临床特征与治疗, 旨在促进对这一疾病的理解和管理。

[关键词] 支气管扩张症; 嗜酸性粒细胞性支气管扩张症; 血嗜酸性粒细胞计数; 炎症类型

Research progress on eosinophilic bronchiectasis: a new inflammatory phenotype

Shi Lei, Xia Rong, Wang Dan, Li Fang-Wei, Wei Hai-Dong

Department of Respiratory Medicine, the Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730030, China

*Corresponding author, E-mail: weihd@lzu.edu.cn

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81960014)

[Abstract] Non-cystic fibrosis bronchiectasis (referred to as bronchiectasis) is a common chronic airway disease. Neutrophils have traditionally been considered to play a dominant role in the airway inflammation of bronchiectasis. However, it has been discovered that approximately 20% to 30% of bronchiectasis patients exhibited elevated eosinophil counts (Sputum eosinophil ratio >3% or blood eosinophil count >300/ μ l) in their sputum and blood samples, referred to as eosinophilic bronchiectasis (EB). Based on this novel discovery of the inflammatory phenotype, some scholars have advocated treating bronchiectasis as an "inflammatory disease" rather than an "infectious disease" in a novel therapeutic approach. This article reviews the discovery and the latest research advancements of EB, exploring its pathophysiological basis, clinical characteristics, and treatment, with the aim to facilitate the understanding and management of EB.

[Key words] bronchiectasis; eosinophilic bronchiectasis; blood eosinophil count; inflammatory type

非囊性纤维化支气管扩张症(以下简称支气管扩张症)曾经被认为是罕见病, 由于其患病率、医疗负担和发病率的增高, 已受到广泛关注^[1-5]。近期一项荟萃分析报道, 成人支气管扩张症的患病率为680/10万; 亚洲国家支气管扩张症的患病率较高^[6], 其经济负担值得注意^[3,7]。流行病学数据显示, 中国支气管扩张症患者的人均医疗费用为7697美元^[8]。支气管扩张症是继慢性阻塞性肺疾病(COPD)和哮喘之

后的常见慢性气道疾病, 其防治目前仍有许多悬而未决的问题。2022年开始, 每年7月1日被定为“世界支气管扩张症日”^[9]。一些国家先后建立了疾病特异性登记处, 如支气管扩张症研究登记处(BRR)、欧洲多中心支气管扩张症审核和研究合作组织(EMBARC)、西班牙在线支气管扩张症登记处(RIBRON), 以及中国支气管扩张症登记与研究合作项目(BE-China)等^[10-13], 提高了全球对该疾病的关注

[基金项目] 国家自然科学基金(81960014)

[作者简介] 石磊, 硕士研究生, 主要从事慢性呼吸系统疾病的临床研究

[通信作者] 魏海东, E-mail: weihd@lzu.edu.cn

和研究热度。近年来相关的转化研究增进了对该疾病在气道炎症、微生物组和黏膜纤毛功能障碍等领域理解^[4]。此外,近年来发表了多项关于支气管扩张症治疗的随机对照试验(RCT)^[4],为其临床治疗提供了更高级别的证据,特别是在支气管扩张症及其不同炎症类型方面取得了较多进展,但国内对嗜酸性粒细胞性支气管扩张症(eosinophilic bronchiectasis, EB)的研究报道较少。本文综述EB的提出及其病理生理基础、临床特征和治疗等方面的研究进展,旨在提高对这一新的炎症类型的认识,促进其诊断和个性化治疗策略的开发,推动该病的精准医疗。

1 支气管扩张症的分型

支气管扩张症是一种复杂的异质性疾病,涉及临床、病因、病理生理、治疗和预后等多个方面^[14-15];根据不同的炎症机制可将患者分为不同的炎症类型^[1,16]。过去普遍认为中性粒细胞在支气管扩张症的气道炎症中占主导地位^[17]。随着对该病研究热度的升高,有研究发现,在不合并经典嗜酸性粒细胞驱动疾病[如哮喘、变应性支气管肺曲霉病(ABPA)等]的情况下,20%~30%支气管扩张症患者的呼吸道黏膜和外周血样本中嗜酸性粒细胞数量或百分比增高[痰嗜酸性粒细胞占比>3%或血嗜酸性粒细胞计数(BEC)>300/ μl],这标志着EB这一新炎症类型的发现^[13,18-19]。回顾国内外文献,目前支气管扩张症的炎症类型可分为中性粒细胞型、嗜酸性粒细胞型、淋巴细胞功能受损型、混合细胞型及其他潜在的炎症类型^[1,4,20]。为此,有学者呼吁将支气管扩张症作为“炎症性疾病”进行新的治疗^[2]。结合这些不同的炎症类型,可根据支气管扩张症发展的生物学机制和专门针对特定炎症途径的不同治疗方式对患者进行分型。

研究显示,嗜酸性粒细胞是支气管扩张症的主要效应细胞之一,可将其作为新的内在表型的生物标志物^[14,21-24]。近期发表的《成人支气管扩张症病因学诊断中国专家共识》指出,在支气管扩张症的基础病因学检查中,血嗜酸性粒细胞增多提示可能存在影响治疗的类型(嗜酸性粒细胞相关支气管扩张症)^[25]。在精准医学时代,确定可治疗的特征(如嗜酸性粒细胞性炎症)已成为支气管扩张症治疗领域的优先事项^[15]。

2 EB的发现与相关研究

1998年Gaga等^[26]发现,与健康对照者相比,支气管扩张症患者支气管活检样本中嗜酸性粒细胞增多。2017年Tsirikas等^[27]在希腊进行的一项针对痰细胞计数的小型研究显示,支气管扩张症患者痰中嗜

酸性粒细胞增多。随后,Abo-Leyae等^[28]和Viana等^[29]确定了外周嗜酸性粒细胞增多的阈值,发现30%的支气管扩张症患者 $\text{BEC} > 300/\mu\text{l}$;Abo-Leyah等^[28]的单中心队列研究发现, $\text{BEC} > 300/\mu\text{l}$ 的患者更可能出现严重的急性发作。Martinez-García等^[30]在对两项RCT的事后综合分析中发现,嗜酸性粒细胞计数较高(痰嗜酸性粒细胞比例 $\geq 3\%$ 或 $\text{BEC} \geq 150/\mu\text{l}$)的支气管扩张症患者在皮质类固醇(ICS)吸入治疗后,圣乔治呼吸问卷(SGRQ)评分降低;此外,ICS治疗6个月后,这些患者的病情恶化率和住院率降低,生活质量提高。这意味着可通过BEC识别支气管扩张症患者中对ICS治疗有效的亚组。随后,Shoemark等^[18]一项涉及5个欧洲国家的多中心队列研究结果显示,在排除哮喘和ABPA后,18.0%~29.5%的支气管扩张症患者表现为嗜酸性粒细胞性气道炎症($\text{BEC} > 300/\mu\text{l}$ 或痰嗜酸性粒细胞比例 $> 3\%$),并将这组患者定义为EB;该研究还发现EB患者的血液与痰液嗜酸性粒细胞计数具有相关性,提出BEC可作为EB的生物标志物。

随后,多项研究支持EB的存在,并将其视为支气管扩张症疾病谱中的一种独特亚型^[21-24,31-35]。Chen等^[21]的回顾性病例对照研究显示,22%(38/169)的支气管扩张症住院患者为EB($\text{BEC} \geq 300/\mu\text{l}$),具有独特的临床特征。Kwok等^[36]在中国香港进行的一项回顾性队列研究调查了BEC在支气管扩张症急性加重住院治疗中的作用,以 $\text{BEC} < 250/\mu\text{l}$ 作为判断住院风险较高的阈值。Lei等^[34]的大型回顾性队列研究显示,中国华南地区的支气管扩张症患者中EB患者($\text{BEC} \geq 300/\mu\text{l}$)占11.7%(156/1332),而EB患者的住院时间更长、费用更高。

另外,还发现了一种以2型炎症为特征的EB亚型(T2高型)。Oriano等^[37]的单中心观察性横断面研究报告,249例支气管扩张症患者中,88例(35.3%) $\text{BEC} \geq 300/\mu\text{l}$ 且呼出一氧化氮(NO) ≥ 25 ppb,被称为T2高型EB。这些患者的呼吸困难更重、呼吸功能及生活质量更差。Campisi等^[33]对支气管扩张症的前瞻性队列研究中,EB占比为27%(42/153),T2高型EB占比为20%(31/153)。

3 EB的病理生理基础

3.1 支气管扩张症的发病机制

传统上,Cole^[38]将支气管扩张症的病理生理学描述为“恶性循环”模型,即扩张的支气管中黏液清除功能障碍,导致气道分泌物积聚,进而破坏正常的宿主防御,使气道更易发生慢性感染;而病原体的持续存在会引发炎症反应(主要是中性粒细胞),进一步导致气道结构损伤和异常的气道重塑。然而,在临床实践中针对

该循环中某一个环节的治疗策略往往会失败^[4]。为此,有学者将“恶性循环”更新为“恶性漩涡”模型,提出支气管扩张症是病原体感染、黏膜纤毛清除受损、炎症和肺损伤之间复杂相互作用的结果^[39]。支气管扩张症是一种炎症性疾病,当促炎和抗炎信号失衡后,会出现炎症细胞的募集,最终导致炎症的无限循环^[40]。慢性炎症在支气管扩张症的病理生理学机制中意义重大,传统上认为中性粒细胞是慢性炎症中最重要的炎性细胞之一^[1]。中性粒细胞在各种炎症趋化因子的作用下,迁移并募集到患病组织中,除了吞噬病原体外,还释放多种蛋白酶,如中性粒细胞弹性蛋白酶(NE)、基质金属蛋白酶(MMP)、胶原酶和组织蛋白酶G。这些蛋白酶持续大量释放会破坏局部蛋白酶抑制系统,导致肺组织过度损害和炎症迁移。蛋白酶可通过促进黏液分泌、降解细胞外基质和影响细胞凋亡,参与支气管扩张症的“恶性漩涡”模型^[40]。中性粒细胞还可释放解压缩的DNA链,后者再通过组装组蛋白和各种蛋白水解酶形成复合物中性粒细胞胞外陷阱(NETs)。NETs除了直接捕获和杀死病原体外,还会释放大量的蛋白酶(包括中性粒细胞弹性蛋白酶)。这些酶会导致组织脱颗粒、细菌清除受损和黏液产生增加。此外,过量的NETs会激活获得性免疫,直接损伤肺组织和支气管黏膜^[41-42]。

3.2 EB的炎症机制 目前对导致EB的炎症机制的理解有限。BEC被认为可作为支气管扩张中嗜酸性气道炎症的替代生物标志物;在调整感染状态后,BEC升高被确定为EB加重的危险因素^[18]。嗜酸性粒细胞疾病还与支气管扩张症的严重程度、肺功能受损和生活质量下降有关^[37]。此外,Pollock等^[43]发现,痰液蛋白质组学可识别支气管扩张气道中的嗜酸性粒细胞炎症,且嗜酸性粒细胞颗粒蛋白[特别是嗜酸性粒细胞过氧化物酶(eosinophil peroxidase, EPX)]与EB严重程度增加之间存在关联,提示嗜酸性粒细胞参与了EB的发病机制。

嗜酸性粒细胞是促炎和免疫活性细胞,能够触发与支气管扩张症的形成或进展相关的多种病理生理机制。首先,嗜酸性气道炎症是由T辅助细胞2(Th2)和2型先天淋巴样细胞驱动的,2型炎症相关的细胞因子白细胞介素(interleukin, IL)-4、IL-13和IL-5有助于气道中黏液的产生和嗜酸性粒细胞的募集^[37]。其中IL-5对于嗜酸性粒细胞的分化、成熟和募集及其激活至关重要,而IL-13信号转导导致支气管上皮细胞分化为产生黏液的杯状细胞^[29]。Frössing等^[44]的横断面分子分析支持EB的炎症反应是由IL-5驱动的;同时,IL-13驱动的黏液分泌过多可能是EB发病的一个关键机制。

其次,嗜酸性粒细胞在气道炎症刺激下活化并释放一系列引起氧化应激反应的颗粒蛋白,包括主要碱性蛋白(MBPs)、嗜酸性粒细胞过氧化物酶、嗜酸性粒细胞阳离子蛋白(ECP)以及嗜酸性粒细胞衍生的神经毒素(EDN)、外泌体和夏科-莱登结晶(Charcot-Leyden crystal, CLC)/半乳糖凝集素-10(galectin-10)^[45]。这些分泌产物具有多效性,包括杀死病原体、激活气道炎症细胞、反复形成黏液栓,最终导致气道结构损伤和支气管扩张症发展^[46]。在多种假设机制中,上皮-间充质转化(EMT)和转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)表达增强是气道重塑的关键因素。嗜酸性粒细胞通过释放促纤维化因子(尤其是TGF- β_1)促进成纤维细胞向肌成纤维细胞的转化,还可诱导基质金属蛋白酶-2(MMP-2)的分泌,促进EMT,加速气道重塑的发生^[45]。

另外,嗜酸性粒细胞也可与线粒体DNA和嗜酸性粒细胞颗粒蛋白形成嗜酸性粒细胞胞外陷阱(EETs)。EETs是嗜酸性粒细胞固有免疫功能的介质,可捕获病原体;但过量EETs可增强和放大2型炎症反应。EETs的形成可能伴随着弹性蛋白酶、嗜酸性粒细胞阳离子蛋白和外泌体等颗粒蛋白的过度释放,增加气道分泌物的黏稠性,反复形成气道黏液栓,最终造成气道壁损伤和支气管扩张症^[46]。而气道壁损伤和气道重塑可能会反过来促进嗜酸性粒细胞募集到气道上皮,导致“恶性漩涡”。

4 EB的临床特征与疾病负担

4.1 疾病严重程度与肺功能 关于EB的临床特征,既往研究报告了相互矛盾的结果。一项观察性研究显示,BEC $\geq 100/\mu\text{l}$ 的支气管扩张症患者病情较轻,临床预后、肺功能参数和营养状况较好,全身炎症水平同时显示较低^[47];与之相反,Chen等^[21]发现,嗜酸性粒细胞浸润显著影响气道重塑,进而影响肺功能水平,EB患者的疾病严重程度更高,表现为肺功能较差、糖皮质激素药物使用量较大,同时支气管扩张严重程度指数(BSI)和改良支气管扩张严重程度分级评分(E-FACED)更差。Ren等^[32]发现,血清总IgE和BEC水平与支气管扩张症患者的放射学范围和严重程度呈正相关。Oriano等^[37]发现,T2高型EB病情更重,表现为呼吸困难程度高、肺功能低、生活质量差。这些发现与Campisi等^[33]报道的结果一致,相较于非EB患者,EB患者肺功能更差、放射学严重程度更高,同时严重程度评分及中位恶化率更高;进一步的类型分析显示,与非T2高型EB患者相比,T2高型EB患者表现为严重程度评分较高和肺功能参数较差;此外,呼吸困难评分(mMRC) ≥ 1 、急性加重次数/年 ≥ 1 的患者是EB的可能性明显增加。

这些相互矛盾的研究结果可能归因于支气管扩张症的异质性和复杂的并发症。为此,有研究使用倾向评分匹配(propensity score matching, PSM)评估嗜酸性粒细胞对支气管扩张症临床特征的影响,结果显示,EB组($\text{BEC} \geq 300/\mu\text{l}$)较非EB组($\text{BEC} < 300/\mu\text{l}$)患者的中位用力肺活量百分比(FVC%)预测值更高;但其他临床特征差异不明显,包括体重指数(BMI)、吸烟史、第一秒用力呼气容积占预计值的百分比(FEV1\%Pred)、一秒率(FEV1/FVC\%)、年龄、mMRC呼吸困难评分、放射学严重程度、过去一年的恶化和支气管扩张症严重程度分级(FACED)评分^[34]。这与前面的多数研究的结果不一致。因此,关于EB患者的临床特征仍需进一步的大型研究去验证。

4.2 气道微生物与炎症水平 Shoemark等^[18]发现,EB患者与一种独特的气道微生物组相关,其特征是由慢性铜绿假单胞菌(PA)和链球菌引起的慢性支气管感染的患病率较高。Campisi等^[33]发现,在支气管扩张症患者中,EB患者发生PA定植的可能性更高。然而,一项使用PSM分析的研究显示,与非EB患者相比,EB患者发生PA和其他病原体定植的概率差异不明显^[34];这与Chen等^[21]的研究结果一致。这些研究结果不一致可能与上述研究样本量小等因素有关,未来尚须开展相关的RCT研究去验证。研究显示,PA定植与支气管扩张症急性加重和死亡风险增高相关^[48-49]。有趣的是,在控制了感染的混杂因素后(接受抗PA的抗感染治疗后),EBC升高仍然与急性加重时间缩短有关^[18]。研究者还发现,EB患者的白细胞计数、淋巴细胞计数、血小板(PLT)和C反应蛋白(CRP)水平升高,同时PLT的数量与BEC水平呈正比,这意味着EB患者的炎症反应更强^[34]。这些结果表明,活化的嗜酸性粒细胞可释放促炎介质,导致持续的组织炎症和损伤,可能是EB患者临床预后较差的机制之一。

4.3 EB的疾病负担 国内一项研究评估了嗜酸性粒细胞对支气管扩张症临床结局和医疗负担的影响,结果显示,EB组($\text{BEC} \geq 300/\mu\text{l}$)较非EB组($\text{BEC} < 300/\mu\text{l}$)患者的住院时间更长[9.0(6.0~12.5) d vs. 5.0(4.0~6.0) d, $P < 0.0001$]、住院医疗费用更高[15 011(9753~27 404)元 vs. 9109(6402~12 287)元, $P < 0.0001$];两组患者的ICU入住率(1.3% vs. 0, $P = 0.156$)、发生呼吸衰竭的比例(4.5% vs. 7.1%, $P = 0.331$)差异不明显。该研究报道了中国EB患者急性加重期住院治疗的经济成本(15 011元)是非EB患者(9109元)的1.5倍以上^[34]。Chen等^[21]也发现,EB患者的住院费用更高[(15 780±5953)元 vs. (19 056±11 811)元, $P < 0.01$]。这意味着EB患者的疾病负担更重。

4.4 BEC与临床特征的关系 Martínez-García等^[23]按

BEC水平对患者分组后发现,BEC与EB患者的恶化频率、严重程度、肺功能和ICS治疗效果之间存在U形相关性,即与BEC正常($51 \sim 300/\mu\text{l}$)的患者相比,嗜酸性粒细胞减少症($\text{BEC} < 50/\mu\text{l}$)和嗜酸性粒细胞增多症($\text{BEC} > 300/\mu\text{l}$)患者的疾病严重程度及恶化率均较高;BEC水平较高的铜绿假单胞菌感染患者首次恶化的时间较短;嗜酸性粒细胞减少症患者在各组中的疾病严重程度最高。这与之前的一项研究结果一致,该研究以 $\text{BEC} \geq 100/\mu\text{l}$ 为阈值,结果显示,低于阈值的患者病情较轻,临床预后、肺功能参数和营养状况较差,同时全身炎症水平较高^[47]。这在一定程度上暗示了嗜酸性粒细胞在支气管扩张症中的部分保护作用;提示BEC水平有助于风险分层和治疗决策的制定,可作为评估EB严重程度的潜在生物标志物。在另一项研究中,Martínez-García等^[35]评估了BEC随时间推移的稳定性,结果显示,EB患者的BEC水平与基线值的相关性只在第一年的测量周期内趋于稳定。因此,EB患者应每年监测BEC水平,以便更可靠地评估其效用。

5 EB的治疗

目前,支气管扩张症的治疗方法主要为感染管理和加强黏液清除,包括气道清除技术、抗生素吸入和长期大环内酯类药物治疗。然而,这些治疗策略在临床试验中取得的疗效有限。不同炎症类型的识别意味着需要开辟新的“抗炎疗法”。基于越来越多的证据,嗜酸性粒细胞增多可能代表了支气管扩张症中可治疗的特征。因此,抗嗜酸性粒细胞疗法(包括吸入ICS和抗IL-5/抗IL-5受体生物制剂)可能是对EB有效的潜在治疗方法^[22]。

5.1 ICS Martínez-García等^[30]对两项RCT的事后分析显示,嗜酸性粒细胞增多的患者在吸入ICS(氟替卡松 $500 \sim 1000 \mu\text{g/d}$)治疗6个月后,病情恶化率和住院率明显降低。同样,Aliberti等^[50]观察到EB患者吸入氟替卡松(而不是布地奈德)治疗后生活质量明显改善,并提出BEC是预测ICS对支气管扩张症治疗反应的生物标志物。Martínez-García等^[23]在一项前瞻性观察性研究中发现,ICS治疗仅在 $\text{BEC} > 300/\mu\text{l}$ 的支气管扩张症患者中明显降低了恶化率和疾病严重程度,而对BEC正常或较低的患者无效。此外,嗜酸性粒细胞计数在6个月内保持稳定,且不受ICS维持治疗的影响^[18,51]。这些数据突出显示了新的RCT研究的必要性,特别是ICS在EB患者中的应用,以及使用BEC作为ICS反应的生物标志物的重要性^[22]。总之,ICS可有效改善EB患者的生活质量,并减轻发作频率和严重程度。

5.2 Th2炎症靶向生物制剂

5.2.1 抗IL-5/抗IL-5受体生物制剂 鉴于支气管扩张症的异质性,专家建议采用类型靶向方法来治疗^[52]。嗜酸性粒细胞参与并调节2型免疫炎症反应,目前针对嗜酸性粒细胞炎症的策略可能是EB患者的新型且有效的治疗方法,例如抗IL-5或抗IL-5受体的单克隆抗体(如美泊利单抗和贝那利珠单抗)^[53]。美泊利单抗是一种人源化单克隆抗体,可阻断嗜酸性粒细胞的关键细胞因子IL-5并阻止其与嗜酸性粒细胞表面受体结合,降低血液和组织中的嗜酸性粒细胞计数。贝那利珠单抗是一种可阻断IL-5受体 α 链(IL5- α)的生物制剂,可产生抗体依赖性细胞介导的细胞毒性^[54]。Radermarker等^[53]的一项RCT显示,使用美泊利单抗或贝那利珠单抗可改善EB患者的肺功能、提高生活质量、降低恶化频率,且耐受性和安全性良好,不良反应较少。Oriano等^[37]观察到美泊利单抗或贝那利珠单抗对少数患有严重哮喘的支气管扩张症患者有益,可明显降低患者2年内的恶化率。Kudlaty等^[55]发现,使用IL-5/IL-5R α 拮抗剂(瑞利珠单抗或贝那利珠单抗)可降低患有严重哮喘的支气管扩张症患者的恶化频率,缩短ICS和全身性抗生素的使用疗程。因此,抗IL-5或抗IL-5受体的单克隆抗体可能成为T2高型EB患者的治疗措施^[37]。

5.2.2 抗IgE抗体、IL-4/IL-13拮抗剂 Kudlaty等^[55]还发现,包括IL-4/IL-13拮抗剂(度普利尤单抗)、抗IgE抗体(奥马珠单抗)也可降低患有严重哮喘的支气管扩张症患者的恶化频率、缩短ICS和全身性抗生素的使用疗程。度普利尤单抗是一种全人源IL-4受体 α 亚基(IL-4R α)的单克隆抗体,可通过抑制IL-4和IL-13双信号通路阻断2型炎症的发展,导致嗜酸性粒细胞迁移减少,从而减少肺和血液嗜酸性粒细胞的募集。奥马珠单抗可靶向结合IgE的Fc片段,降低其在血清中的水平,并抑制其与肥大细胞和嗜碱性粒细胞上的高亲和力受体的结合^[56]。由于该研究的对象是合并严重哮喘的支气管扩张症患者,因此,其研究结果尚不能充分说明这些治疗对EB患者的有效性,未来需要更多的精细化研究来进一步验证这些生物制剂用于EB患者的有效性。目前测试EB (ClinicalTrials.gov: NCT05006573)和非EB患者 (ClinicalTrials.gov: NCT06280391)生物治疗的RCT正在进行^[4]。尽管如此,现有的证据显示,Th2炎症靶向生物制剂是经标准治疗后仍未控制的T2高型EB患者的附加治疗选择。

5.3 EB治疗的异质性特点 支气管扩张症的异质性排除了一刀切的管理策略。支气管扩张症的各种炎症类型并不一定是独立存在的。实际上,在支气管扩张症队列中,超过1/3的患者(37.5%)表现为中性

粒细胞和嗜酸性粒细胞炎症混合存在^[27]。与轻度炎症亚型患者相比,这种混合炎症亚型与风险增加相关。由于Th2炎症靶向生物制剂可完全抑制嗜酸性粒细胞,而嗜酸性粒细胞具有抗病毒和杀菌特性^[41];因此,未来研究还应评估支气管感染是否影响生物制剂的使用。未来需要开展针对EB和T2高型EB患者生物治疗的更大规模研究,以期制定个体化治疗方案。总之,中性粒细胞和嗜酸性粒细胞炎症并非相互排斥,可能共存于同一患者,临床医师在决定治疗时应考虑这一点^[4,54]。关于EB的异质性研究目前仍有许多悬而未决的问题,或许这是未来研究的一个方向和热点。

6 总结与展望

EB作为一种新发现的炎症类型,呈现出独特的预后因素和治疗注意事项,可将其鉴定为支气管扩张症中一种独特的临床表型。这对支气管扩张症的个性化治疗策略具有重要意义。支气管扩张症不再被认为是一种纯粹由中性粒细胞驱动的疾病,其管理方式需要作出相应改变。外周血嗜酸性粒细胞增多有助于识别具有独特特征、预后更好、对靶向治疗有潜在反应的EB患者。随着精准医学策略在支气管扩张症管理中的广泛应用,未来可能建议对EB患者使用ICS及对气道炎症中的特定可治疗特征进行靶向治疗。关于EB的异质性研究(T2高型EB和非T2高型EB),目前仍有许多悬而未决的问题,这将是未来研究的方向和热点。

总之,支气管扩张症的新炎症类型是推动精准医学实施和解决其异质性的关键。在当今的精准医学时代,炎症治疗的发展已超越抗生素,转向内表型驱动的精准医学方法。EB的治疗转变意味着这是一个临床见解和疗法无缝衔接的时代。然而,目前针对EB的研究较少且存在诸多不足,如样本量小、研究方式多样化、部分研究对象未排除哮喘或ABPA等其他并发症,这无疑会导致研究结果的不一致。关于EB的发病机制、临床特征和治疗方面还有很多问题亟待深入研究。未来需要更多专门研究ICS和其他抗嗜酸性粒细胞疗法在EB中应用的RCT,并探讨使用BEC作为ICS反应的生物标志物的价值。此外,关于EB的异质性和相应的病理生理基础和针对不同类型的治疗差异仍需验证,并扩大样本量,以期进一步揭示疾病的发生机制,为疾病预后评估和靶向治疗提供理论参考,为患者的个体化和精准化治疗指明方向。

【参考文献】

- [1] Raboso B, Pou C, Abril R, et al. Bronchiectasis[J]. Open Respir

- Arch, 2024,6(3): 100339.
- [2] Long MB, Chotirmall SH, Shteinberg M, *et al.* Rethinking bronchiectasis as an inflammatory disease[J]. *Lancet Respir Med*, 2024, 12(11): 901-914.
- [3] Choi H, Xu JF, Chotirmall SH, *et al.* Bronchiectasis in Asia: a review of current status and challenges[J]. *Eur Respir Rev*, 2024, 33(173): 240096.
- [4] Choi H, McShane PJ, Aliberti S, *et al.* Bronchiectasis management in adults: state of the art and future directions[J]. *Eur Respir J*, 2024, 63(6): 2400518.
- [5] The Lancet Respiratory Medicine. New developments in bronchiectasis[J]. *Lancet Respir Med*, 2023,11(9): 755.
- [6] Wang L, Wang J, Zhao G, *et al.* Prevalence of bronchiectasis in adults: a meta-analysis[J]. *BMC Public Health*, 2024, 24(1): 2675.
- [7] Choi H, Yang B, Nam H, *et al.* Population-based prevalence of bronchiectasis and associated comorbidities in South Korea[J]. *Eur Respir J*, 2019, 54(2): 1900194.
- [8] Feng J, Sun L, Sun X, *et al.* Increasing prevalence and burden of bronchiectasis in urban Chinese adults, 2013-2017: a nationwide population-based cohort study[J]. *Respir Res*, 2022, 23(1): 111.
- [9] Chalmers JD, Aksamit T, Aliberti S, *et al.* World Bronchiectasis Day 2022[J]. *Eur Respir J*, 2022, 59(6): 2201249.
- [10] Aksamit TR, O'Donnell AE, Barker A, *et al.* Adult patients with bronchiectasis: a first look at the US bronchiectasis research registry [J]. *Chest*, 2017,151(5): 982-992.
- [11] Gao YH, Lu HW, Mao B, *et al.* The establishment of China bronchiectasis registry and research collaboration (BE-China): protocol of a prospective multicenter observational study[J]. *Respir Res*, 2022, 23(1): 328.
- [12] Chalmers JD, Aliberti S, Polverino E, *et al.* The EMBARC European Bronchiectasis Registry: protocol for an international observational study[J]. *ERJ Open Res*, 2016,2(1): 00081-2015.
- [13] Martínez-García MA, Villa C, Dobarganes Y, *et al.* RIBRON: the Spanish online bronchiectasis registry, characterization of the first 1912 patients[J]. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*, 2021, 57(1): 28-35.
- [14] Martínez-García M. Bronchiectasis and eosinophils[J]. *Arch Bronconeumol*, 2021, 57(11): 671-672.
- [15] Pembroke T, Chalmers JD. Precision medicine in bronchiectasis [J]. *Breathe (Sheff)*, 2021, 17(4): 210119.
- [16] Fraser CS, José RJ. Insights into personalised medicine in bronchiectasis[J]. *J Pers Med*, 2023,13(1): 133.
- [17] Solarat B, Perea L, Faner R, *et al.* Pathophysiology of chronic bronchial infection in bronchiectasis[J]. *Arch Bronconeumol*, 2023, 59(2): 101-108.
- [18] Shoemark A, Shteinberg M, de Soyza A, *et al.* Characterization of eosinophilic bronchiectasis: a European multicohort study[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2022, 205(8): 894-902.
- [19] Chalmers JD, Polverino E, Crichton ML, *et al.* Bronchiectasis in Europe: data on disease characteristics from the European Bronchiectasis registry (EMBARC) [J]. *Lancet Respir Med*, 2023, 11(7): 637-649.
- [20] Oscullo G, de la Rosa D, García Clemente M, *et al.* The role of precision medicine in bronchiectasis: emerging data and clinical implications[J]. *Expert Rev Respir Med*, 2023, 17(4): 279-293.
- [21] Chen W, Ran S, Li C, *et al.* Elevated eosinophil counts in acute exacerbations of bronchiectasis: unveiling a distinct clinical phenotype[J]. *Lung*, 2024, 202(1): 53-61.
- [22] Pollock J, Goeminne PC. Eosinophils in bronchiectasis: a U-turn for bronchiectasis management[J]. *Chest*, 2023,164(3): 561-563.
- [23] Martínez-García M, Méndez R, Oliveira C, *et al.* The U-shaped relationship between eosinophil count and bronchiectasis severity: the effect of inhaled corticosteroids[J]. *Chest*, 2023, 164(3): 606-613.
- [24] Guan WJ, Oscullo G, He MZ, *et al.* Significance and potential role of eosinophils in non-cystic fibrosis bronchiectasis[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2023, 11(4): 1089-1099.
- [25] 中国支气管扩张症临床诊治与研究联盟, 中华医学会呼吸病学分会. 成人支气管扩张症病因学诊断专家共识[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2024, 47(10): 921-932.
- [26] Gaga M, Bentley AM, Humbert M, *et al.* Increases in CD4⁺ T lymphocytes, macrophages, neutrophils and interleukin 8 positive cells in the airways of patients with bronchiectasis[J]. *Thorax*, 1998, 53(8): 685-691.
- [27] Tsirikla S, Dimakou K, Papaioannou AI, *et al.* The role of non-invasive modalities for assessing inflammation in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis[J]. *Cytokine*, 2017, 99: 281-286.
- [28] Abo-Leyah H, Finch S, Keir H, *et al.* Peripheral blood eosinophilia and clinical phenotype in Bronchiectasis[J]. *Eur Respir J*, 2018, 52 (Suppl 62): PA2665.
- [29] Viana R, Cordeiro da Costa J, Gomes E, *et al.* Eosinophils: a biological marker for bronchiectasis exacerbations? [J]. *Eur Respir J*, 2019, 54(Suppl 63): PA2873.
- [30] Martínez-García MA, Posadas T, Sotgiu G, *et al.* Role of inhaled corticosteroids in reducing exacerbations in bronchiectasis patients with blood eosinophilia pooled post-hoc analysis of 2 randomized clinical trials[J]. *Respir Med*, 2020, 172: 106127.
- [31] Singh D, Brightling C. Bronchiectasis, the latest eosinophilic airway disease: what about the microbiome? [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2022, 205(8): 860-862.
- [32] Ren J, Chen A, Wang J, *et al.* Association of blood total immunoglobulin E and eosinophils with radiological features of bronchiectasis[J]. *BMC Pulm Med*, 2023, 23(1): 316.
- [33] Campisi R, Nolasco S, Mancuso M, *et al.* Eosinophilic bronchiectasis: prevalence, severity, and associated features -- a cohort study[J]. *J Clin Med*, 2024, 13(16): 4932.
- [34] Lei C, Zeng Z, Chen F, *et al.* Eosinophilic bronchiectasis increases length and cost of hospitalization: a retrospective analysis in a hospital of southern China from 2012 to 2020[J]. *BMC Pulm Med*, 2024, 24(1): 98.
- [35] Martínez-García MA, Oliveira C, Giron R, *et al.* Reliability of blood eosinophil count in steady-state bronchiectasis[J]. *Pulmonology*, 2025, 31(1): 2416836.
- [36] Kwok WC, Ho JCM, Ma TF, *et al.* Risk of hospitalised bronchiectasis exacerbation based on blood eosinophil counts[J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2023, 27(1): 61-65.
- [37] Oriano M, Gramegna A, Amati F, *et al.* T2-high endotype and response to biological treatments in patients with bronchiectasis[J]. *Biomedicine*, 2021, 9(7): 772.
- [38] Cole PJ. Inflammation: a two-edged sword--the model of bronchiectasis[J]. *Eur J Respir Dis Suppl*, 1986, 147: 6-15.
- [39] Flume P, Chalmers JD, Olivier KN. Advances in bronchiectasis: endotyping, genetics, microbiome, and disease heterogeneity[J]. *Lancet*, 2018, 392(10150): 880-890.

- [40] Keir HR, Chalmers JD. Pathophysiology of bronchiectasis[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2021, 42(4): 499-512.
- [41] Keir HR, Shoemark A, Dicker AJ, *et al.* Neutrophil extracellular traps, disease severity, and antibiotic response in bronchiectasis: an international, observational, multicohort study[J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9(8): 873-884.
- [42] King PT, Dousha L. Neutrophil extracellular traps and respiratory disease[J]. *J Clin Med*, 2024, 13(8): 2390.
- [43] Pollock J, Keir H, Shoemark A, *et al.* Proteomic markers of eosinophilic inflammation and disease severity in bronchiectasis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2022, 205: A2004.
- [44] Frøssing L, von Bülow A, Porsbjerg C. Bronchiectasis in severe asthma is associated with eosinophilic airway inflammation and activation[J]. *J Allergy Clin Immunol Glob*, 2023, 2(1): 36-42.
- [45] Kuwabara Y, Kobayashi T, D'Alessandro-Gabazza CN, *et al.* Role of matrix metalloproteinase-2 in eosinophil-mediated airway remodeling [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2163.
- [46] Fukuchi M, Kamide Y, Ueki S, *et al.* Eosinophil etosis-mediated release of galectin-10 in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2021, 73(9): 1683-1693.
- [47] Wang X, Villa C, Dobarganes Y, *et al.* Phenotypic clustering in non-cystic fibrosis bronchiectasis patients: the role of eosinophils in disease severity[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(16): 8431.
- [48] Finch S, McDonnell MJ, Abo-Leyah H, *et al.* A comprehensive analysis of the impact of pseudomonas aeruginosa colonization on prognosis in adult bronchiectasis[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2015, 12(11): 1602-1611.
- [49] Araújo D, Shteinberg M, Aliberti S, *et al.* The independent contribution of *Pseudomonas aeruginosa* infection to long-term clinical outcomes in bronchiectasis[J]. *Eur Respir J*, 2018, 51(2): 1701953.
- [50] Aliberti S, Sotgiu G, Blasi F, *et al.* Blood eosinophils predict inhaled fluticasone response in bronchiectasis[J]. *Eur Respir J*, 2020, 56(2): 2000453.
- [51] Martinez-Garcia MA, Posadas T, Sotgiu G, *et al.* Repetability of circulating eosinophil measures and inhaled corticosteroids effect in bronchiectasis, a post hoc analysis of a randomized clinical trial[J]. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*, 2020, 56(10): 681-683.
- [52] Chalmers JD, Chotirmall SH. Bronchiectasis: new therapies and new perspectives[J]. *Lancet Respir Med*, 2018, 6(9): 715-726.
- [53] Rademacher J, Konwert S, Fuge J, *et al.* Anti-IL5 and anti-IL5R α therapy for clinically significant bronchiectasis with eosinophilic endotype: a case series[J]. *Eur Respir J*, 2020, 55(1): 1901333.
- [54] Campisi R, Nolasco S, Pelaia C, *et al.* Benralizumab effectiveness in severe eosinophilic asthma with co-presence of bronchiectasis: a real-world multicentre observational study[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(12): 3953.
- [55] Kudlaty E, Patel GB, Prickett ML, *et al.* Efficacy of type 2-targeted biologics in patients with asthma and bronchiectasis[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2021, 126(3): 302-304.
- [56] Quirce S, Cosío BG, España A, *et al.* Management of eosinophil-associated inflammatory diseases: the importance of a multidisciplinary approach[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1192284.

(责任编辑: 蒋铭敏)

解放军医学杂志®