

综述

气道上皮细胞在哮喘发病机制中的作用研究进展

徐瀛瀛, 田 静, 张 翔, 赵顺英

国家儿童医学中心, 首都医科大学附属北京儿童医院呼吸二科, 北京 100045

[摘要] 哮喘是一种常见的慢性呼吸道疾病。作为一种异质性疾病, 其发病机制由免疫、遗传、环境等多种因素共同驱动, 由多种细胞共同参与。近些年越来越多的证据表明, 气道上皮细胞在哮喘发病中发挥核心作用。气道上皮细胞作为机体呼吸系统抵御外界环境的第一道防线, 主要通过细胞间各种连接阻止有害刺激进入, 并通过黏液纤毛系统和抗菌肽清除变应原、病毒等外来有害因素。气道黏膜受到外来有害刺激时, 气道上皮细胞屏障可能被破坏, 上皮细胞释放各种上皮源性细胞因子, 有效激活树突状细胞 (dendritic cell, DC) 和Ⅱ型固有免疫淋巴细胞 (type II innate lymphoid cell, ILC), 从而引发后续辅助性T细胞2免疫级联反应, 导致哮喘发生。鉴于气道上皮细胞在哮喘中的上述作用, 针对气道上皮细胞来源的细胞因子, 如胸腺基质淋巴细胞生成素 (thymic stromal lymphopoietin, TSLP) 等的靶向治疗药物也逐渐投入临床应用。该文针对气道上皮细胞在哮喘发病机制中的作用, 及以气道上皮细胞为潜在靶点的治疗在未来的临床应用进行综述。

[关键词] 哮喘; 气道上皮细胞; 细胞因子; 靶向治疗

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2023.05.013 **[中图分类号]** R562.2 **[文献标志码]** A

Research progress in the roles of airway epithelial cells in the pathogenesis of asthma

XU Yinglian, TIAN Jing, ZHANG Xiang, ZHAO Shunying

National Center for Children's Health, China; Department No. 2 of Respiratory Medicine, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China

[Abstract] Asthma is a common chronic respiratory disease, and as a heterogeneous disease, it is driven by a combination of immune, genetic, and environmental factors and involves multiple cells. In recent years, there has been increasing evidence that airway epithelial cells play a core role in the pathogenesis of asthma. As the first line of defense of the respiratory system against the external environment, airway epithelial cells mainly prevent harmful stimuli from entering through various intercellular connections and remove harmful foreign factors such as allergens and viruses through the mucus and cilia system and the antimicrobial peptides. The airway epithelial barrier can be disrupted when the airway mucosa is exposed to foreign harmful stimuli, and epithelial cells can release various epithelial-derived cytokines that effectively activate dendritic cells and type II innate lymphoid cells, thereby triggering a subsequent helper T cell 2 immune cascade response that leads to the development of asthma. In view of these roles of airway epithelial cells in asthma, targeted therapeutic agents targeting the cytokines from airway epithelial cells such as thymic stromal lymphopoietin, are gradually coming into clinical use. This article reviews the role of airway epithelial cells in the pathogenesis of asthma and the future clinical applications of therapies targeting airway epithelial cells as potential targets.

[Key words] asthma; airway epithelium; cytokine; targeted therapy

哮喘是一种常见的慢性呼吸道疾病; 既往研究^[1]表明, 免疫系统过度反应是哮喘发病的中心事件。在致敏个体中, 辅助性T细胞2 (helper T cell 2, Th2细胞) 通过释放特征性细胞因子引起过敏性炎症, 诱导特异性免疫球蛋白E (IgE) 产生, 刺激Th2细胞发育和杯状细胞分化, 并促进黏膜下腺体活动, 促进嗜酸

性粒细胞及其前体的募集、成熟和激活, 诱发哮喘相关的病理改变和临床症状^[2], 这些过程最终会导致气道重塑。近年来的研究发现, 除了免疫细胞外, 以气道上皮细胞为代表的结构细胞在哮喘的发生中也发挥重要作用。气道上皮细胞位于机体和外部环境之间, 是抵御外界刺激物的第一道防线^[3], 可显著影响哮喘

[基金项目] 国家自然科学基金 (81370124)。

[作者简介] 徐瀛瀛 (1997—), 女, 硕士生; 电子信箱: kl09210622@163.com。

[通信作者] 赵顺英, 电子信箱: Zhaoshunying2001@163.com。

[Funding Information] National Natural Science Foundation of China (81370124)。

[Corresponding Author] ZHAO Shunying, E-mail: Zhaoshunying2001@163.com。



的发生与发展。目前,上皮细胞屏障已成为气道炎症在病理生理学研究方向的前沿之一,多种针对气道上皮细胞及相关细胞因子的靶向治疗药物也逐渐投入临床应用。因此,本文就气道上皮细胞及其作用的研究进展作一综述,旨在进一步揭示气道上皮细胞在哮喘发病机制中的作用,为疾病的治疗提供线索。

1 气道上皮细胞的屏障作用

正常气道由黏膜层、黏膜下层及含有C形透明软骨环的外膜组成,其中黏膜层又包括气道上皮细胞和结缔组织(即固有层)。气道上皮细胞作为气道的机械屏障和生化屏障,抵御外界环境中的变应原和有害物质。其机械屏障功能主要通过细胞间的连接机制实现,如紧密连接、黏附连接、桥粒等。细胞通过相互之间的蛋白连接或锚定细胞膜附近的蛋白形成致密的屏障,在保证气道气体运输的同时,阻止外界病原体 and 变应原进入循环或其他细胞和器官,其中起主要作用的蛋白包括密封蛋白(claudin)、闭合蛋白(occludin)、闭锁小带蛋白-1(zonula occludens-1, ZO-1)和E-钙黏蛋白等^[4]。在健康个体的气道中,紧密连接和黏附连接形成了致密的蛋白质网络,使上皮细胞的基底外侧相互连接,调节细胞极性。紧密连接位于上皮细胞的侧面顶端,由跨膜的闭合蛋白和密封蛋白成员,以及来自免疫球蛋白超家族的连接黏附分子(junctional adhesion molecule, JAM)组成。这些蛋白锚定在细胞质蛋白和ZO-1蛋白上,并借此与肌动蛋白丝相连。黏附连接位于紧密连接的下方,以黏着斑或黏着带(环绕细胞的条带)的形式出现;其通过跨膜的E-钙黏蛋白与细胞内的锚定蛋白结合,将细胞和细胞外基质相连。在气道中,紧密连接和黏附连接可以阻止水、离子、病原体以及其他吸入颗粒等物质的进入^[5]。气道上皮细胞基底外侧与固有层之间是由细胞外基质组成的基底膜,包括透明板、致密板和网状层3层结构。半桥粒利用整联蛋白等将细胞外基质中的纤连蛋白和层粘连蛋白与细胞骨架的中间丝相连,在上皮细胞的细胞骨架和透明板之间进行黏附固定,使上皮细胞牢固地锚定在基底膜上^[6],防止细胞在受外力时与基底膜分离。这些连接蛋白的表达大多都会受外界环境因素和内部炎症信号的调节,使机械屏障在外界环境变化时和特定内部需求下有所变化。

气道上皮细胞还具有自我清洁的生化屏障功能,主要依靠黏液纤毛系统发挥作用^[7-8]。此外,抗菌肽也是上皮细胞生化屏障的组成部分。抗菌肽由上皮细胞直接产生并在顶部分泌,可抵抗细菌及真菌等。大量抗菌肽的释放可对免疫细胞产生趋化活性,协同上皮细胞释放的细胞因子,启动相应的免疫过程^[9]。

2 哮喘中气道上皮细胞的屏障功能损伤及其影响

2.1 哮喘急性发作/加重过程中的气道改变

外界的变应原与病毒侵袭是导致哮喘急性发作或加重的主要原因,也是影响气道上皮细胞屏障完整性的重要因素^[10]。在正常情况下,气道上皮细胞通过生化屏障维持气道环境的动态平衡,同时也限制了机体的免疫反应。但当气道屏障受损时,变应原渗透增加引起过度的免疫反应,从而损害气道结构和相关蛋白质、脂质,及底层组织的DNA,最终导致哮喘的发生或恶化^[11]。在与变应原接触的过程中,呼吸道上皮细胞通过一系列模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)感受吸入性介质。研究^[12]表明,含有蛋白酶的变应原(如屋尘螨)能够直接或间接激活气道上皮细胞的蛋白酶激活受体2(protease activated receptor-2, PAR-2),进而破坏气道上皮细胞的屏障功能。体外实验显示,真菌^[13]和许多花粉提取物^[14]影响连接蛋白的表达,使上皮细胞的屏障通透性增加。目前还发现白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)和IL-13可以通过抑制支气管上皮细胞表面ZO-1蛋白、E-钙黏蛋白等表达来诱导气道上皮细胞屏障功能的损伤^[15]。

病毒对气道上皮细胞屏障功能的影响甚至比变应原更加显著^[16]。呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV)、人偏肺病毒(human metapneumovirus, HMPV)、人鼻病毒(human rhinovirus, HRV)、流行性感病毒和副流感病毒等进入人体后与相应受体结合,在内吞作用下进入细胞^[17]。被感染的细胞产生干扰素以减缓胞内病毒的复制并激活细胞免疫反应。但与此同时,由于致细胞病变效应(cytopathic effect, CPE),细胞会在病毒诱导下发生凋亡或坏死,从而使上皮屏障受损。

由此可见,外界有害物质或变应原的侵袭可直接

或间接地损伤气道上皮细胞的屏障功能,使患者对外界环境刺激更加敏感,进而增加了哮喘发生和恶化的可能^[18]。

2.2 慢性哮喘过程中的气道重塑

从疾病进展的角度来看,过敏性哮喘反复发作会导致气道上皮细胞屏障的持续破坏和重塑,最终发展为慢性哮喘^[19]。在气道基底膜下的间充质细胞中存在一些成纤维细胞,其与上皮细胞经细胞间连接可直接进行信息交流,从而调控气道的生长发育。两者由于其间的密切交互作用,被称为上皮间充质营养单位(epithelial mesenchymal trophic unit, EMTU)。此结构在保护组织免疫信号的完整性中起着重要作用,是固有免疫中必不可少的一部分。在正常情况下,EMTU在气道发育成熟后即进入静止状态。哮喘发生时,气道上皮细胞受到环境刺激启动免疫反应,转化为肌成纤维细胞或成纤维细胞^[20],触发细胞外基质沉积和上皮纤维化,放大炎症反应并导致组织修复不完全,进一步引起底层组织损伤,诱导气道结构变化。上皮细胞这一经历分子重编程转化为常驻成纤维细胞的过程,即为上皮细胞间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)^[21]。这种病理性转化被认为有助于哮喘患者上皮成纤维细胞的积聚和激活及黏膜损伤的修复,形成暂时的保护屏障。但此过程会削弱受损上皮的再生能力和屏障恢复功能,使上皮-间质稳态失衡。气道重塑过程中伴随的基底膜增厚、黏膜下纤维化、新血管形成,以及黏液细胞增生,很大程度上是由EMT导致的^[22]。其中,转化生长因子- $\beta 1$ (transforming growth factor- $\beta 1$, TGF- $\beta 1$)是哮喘过程中上皮细胞异常间质转化最有潜力的诱发因素,它可以由包括嗜酸性粒细胞在内的多种细胞分泌。在哮喘的发生过程中,气道上皮细胞产生TGF- $\beta 1$,诱发EMT,这可能是导致气道重塑的主要原因^[23]。由此可见,气道上皮细胞在哮喘的发生发展过程起到了重要作用,其在修复组织缺损的同时,引起气道稳态失衡。

3 哮喘过程中气道上皮细胞来源的细胞因子的产生与作用

过敏性哮喘中,气道上皮细胞改变和Th2型炎症反应2种机制共同发展^[24],其中Th2型炎症反应

是过敏性哮喘发生的病理生理基础。外来有害物质损伤气道上皮细胞,激活机体固有免疫反应,从而引起后续的适应性免疫反应。这一过程是通过上皮细胞释放各种上皮源性细胞因子来实现的,其中发挥主要作用的是被称为“警报素”的IL-25、胸腺基质淋巴细胞生成素(thymic stromal lymphopoietin, TSLP)和IL-33 3种细胞因子^[25],其可以有效激活树突状细胞(dendritic cell, DC)和II型固有免疫淋巴细胞(type II innate lymphoid cell, ILC2),在Th2免疫级联反应上游发挥作用,直接或间接地损害气道上皮细胞的屏障功能。

最近研究^[26]发现,上呼吸道上皮组织来源的IL-25主要来自一组被称为孤立化学感觉细胞的特殊上皮细胞,并在有变应原的环境中表达显著增加。环境中的变应原及其蛋白酶活性会导致细胞中储存的IL-25快速释放及IL-25 mRNA转录增加。IL-25介导固有免疫和适应性免疫应答,持续诱导Th2型炎症反应,导致变态反应增强^[27]。有研究^[28]发现,在哮喘个体中高IL-25亚群有气道嗜酸性粒细胞明显增多、上皮显著纤维化,及IgE水平升高等表现。

无论在稳态还是在炎症条件下,气道上皮细胞都是产生TSLP的主要细胞。TSLP作为IL-2细胞因子家族的成员,是驱动Th2型炎症反应的关键上游细胞因子。病毒感染或变应原均会导致TSLP产生及释放增加,且其水平与哮喘晚期气道重塑程度相关^[29]。TSLP可能通过与IL-33结合,激活IL-33/致癌抑制因子2(ST2,又称IL-33R)-IL-13应答轴,增加IL-5和IL-13的生成,引起嗜酸性粒细胞的迁移,促进Th2型炎症反应。因此,TSLP被认为是触发、延续和放大哮喘炎症反应的一个关键因素^[30]。

IL-33同样主要由气道上皮细胞表达,其作为另一种“警报素”在哮喘病理生理学中起关键作用。当气道上皮组织损伤或暴露于环境刺激因素时,IL-33的产生迅速增加。目前多个研究^[31-33]表明,IL-33可以激活Th2型炎症相关的免疫细胞,具有显著放大免疫应答的能力。

4 针对气道上皮细胞作用的靶向哮喘治疗药物

目前,治疗哮喘的主要方式是联合应用吸入性糖皮质激素和长效 β 受体激动剂。但治疗过程中类固醇

药物会出现各种短期或长期的不良反应,且随着治疗时间的延长而复杂化。因此,除了经典药物以外,现在临床上已逐渐开始使用靶向免疫调节剂进行治疗^[34]。

近年来,除了针对Th2炎症途径的靶向治疗药物(如奥马利珠单抗)外,以气道上皮细胞源性细胞因子为靶点的治疗药物也在逐渐投入临床应用。现已发现针对TSLP的靶向药物——特泽鲁单抗对严重且难以控制的哮喘治疗效果较为显著,可以明显减少恶化并增强肺功能,提高患者生活质量,目前已被批准用于12岁以上的2型或非2型哮喘人群。研究^[35]发现,特泽鲁单抗可以同时减少嗜酸性粒细胞计数,降低呼出气一氧化氮(fractional exhaled nitric oxide, FeNO)及血清IgE水平,这可能与IL-5和IL-13水平降低有关。这些结果表明该药物对多种炎症通路均有抑制作用,且抑制TSLP可能比靶向单个Th2细胞因子(IL-4、IL-5等)具有更广泛的生理效应^[36]。此外,在安全性方面,临床试验证明特泽鲁单抗与安慰剂无显著差异。除TSLP外,目前针对IL-33的靶向抑制剂(REGN3500和艾托奇单抗)的研究也逐渐增多,这类药物有望在不远的将来投入临床应用^[37-38]。

5 结语

总之,气道上皮细胞不仅是一道简单的机械屏障,还是气道局部免疫反应的重要组成部分;其由各

种高度分化且功能特异的细胞组成,在哮喘疾病的发生、发展和恶化中起关键作用。正常情况下,上皮细胞与免疫细胞共同维持着生物体的局部完整性和稳定性。但在病理条件下,外来变应原及其他刺激因素通过破坏细胞连接和削弱生化防御破坏气道屏障,使气道结构完整性降低,特别是某些病毒,如RSV、HMPV等,是导致早期哮喘发生发展的重要因素之一。在接触病毒和变应原等时,气道上皮细胞释放各种细胞因子以激活固有免疫和适应性免疫系统,成为哮喘Th2型炎症级联反应的关键上游驱动因素。综上所述,气道上皮细胞在哮喘发病机制中发挥重要作用,进一步了解气道屏障功能障碍潜在的调节机制可以为未来哮喘的治疗确定新的靶点。

利益冲突声明/Conflict of Interests

所有作者声明不存在利益冲突。

All authors disclose no relevant conflict of interests.

作者贡献/Authors' Contributions

赵顺英、田静、徐瀛濂参与文章构思;赵顺英、徐瀛濂参与论文写作;赵顺英、张翔、徐瀛濂参与论文修改。所有作者均阅读并同意了最终稿件的提交。

The review was conceived by ZHAO Shunying, TIAN Jing and XU Yinglian. The manuscript was drafted by ZHAO Shunying and XU Yinglian and revised by ZHAO Shunying, ZHANG Xiang and XU Yinglian. All the authors have read the last version of paper and consented for submission.

- Received: 2022-12-12
- Accepted: 2023-03-17
- Published online: 2023-05-28

参·考·文·献

- [1] REDDEL H K, BACHARIER L B, BATEMAN E D, et al. Global Initiative for Asthma Strategy 2021: executive summary and rationale for key changes[J]. Eur Respir J, 2022, 59(1): 2102730.
- [2] MILLER R L, GRAYSON M H, STROTHMAN K. Advances in asthma: new understandings of asthma's natural history, risk factors, underlying mechanisms, and clinical management[J]. J Allergy Clin Immunol, 2021, 148(6): 1430-1441.
- [3] GOHY S, HUPIN C, LADJEMI M Z, et al. Key role of the epithelium in chronic upper airways diseases[J]. Clin Exp Allergy, 2020, 50(2): 135-146.
- [4] CALVÉN J, AX E, RÅDINGER M. The airway epithelium: a central player in asthma pathogenesis[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(23): E8907.
- [5] NOUREDDINE N, CHALUBINSKI M, WAWRZYNIAK P. The role of defective epithelial barriers in allergic lung disease and asthma development[J]. J Asthma Allergy, 2022, 15: 487-504.
- [6] HELTINGS P W, STEELANT B. Epithelial barriers in allergy and asthma[J]. J Allergy Clin Immunol, 2020, 145(6): 1499-1509.
- [7] LEGENDRE M, ZARAGOSI L E, MITCHISON H M. Motile cilia and airway disease[J]. Semin Cell Dev Biol, 2021, 110: 19-33.
- [8] GHEZZI M, POZZI E, ABBATTISTA L, et al. Barrier impairment and type 2 inflammation in allergic diseases: the pediatric perspective[J]. Children (Basel), 2021, 8(12): 1165.
- [9] MORETTA A, SCIEUZO C, PETRONE A M, et al. Antimicrobial peptides: a new hope in biomedical and pharmaceutical fields[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11: 668632.
- [10] VON MUTIUS E, SMITS H H. Primary prevention of asthma: from risk and protective factors to targeted strategies for prevention[J]. Lancet, 2020, 396(10254): 854-866.
- [11] GON Y, HASHIMOTO S. Role of airway epithelial barrier dysfunction in pathogenesis of asthma[J]. Allergol Int, 2018, 67(1): 12-17.
- [12] LI B, ZOU Z, MENG F, et al. Dust mite-derived Der f 3 activates a pro-inflammatory program in airway epithelial cells via PAR-1 and PAR-2[J]. Mol Immunol, 2019, 109: 1-11.
- [13] REDES J L, BASU T, RAM-MOHAN S, et al. *Aspergillus fumigatus*-

- secreted alkaline protease 1 mediates airways hyperresponsiveness in severe asthma[J]. *ImmunoHorizons*, 2019, 3(8): 368-377.
- [14] GASPAR R, DE MATOS M R, CORTES L, et al. Pollen proteases play multiple roles in allergic disorders[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(10): 3578.
- [15] GODBOLD G D, KAPPELL A D, LESASSIER D S, et al. Categorizing sequences of concern by function to better assess mechanisms of microbial pathogenesis[J]. *Infect Immun*, 2022, 90(5): e0033421.
- [16] LOOI K, BUCKLEY A G, RIGBY P J, et al. Effects of human rhinovirus on epithelial barrier integrity and function in children with asthma[J]. *Clin Exp Allergy*, 2018, 48(5): 513-524.
- [17] MILLS J T, SCHWENZER A, MARSH E K, et al. Airway epithelial cells generate pro-inflammatory tenascin-C and small extracellular vesicles in response to TLR3 stimuli and *Rhinovirus* infection[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1987.
- [18] BOULET L P. Airway remodeling in asthma: update on mechanisms and therapeutic approaches[J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2018, 24(1): 56-62.
- [19] MIETHE S, GUARINO M, ALHAMDAN F, et al. Effects of obesity on asthma: immunometabolic links[J]. *Pol Arch Intern Med*, 2018, 128(7/8): 469-477.
- [20] MICHALIK M, WÓJCIK-PSZCZOŁA K, PAW M, et al. Fibroblast-to-myofibroblast transition in bronchial asthma[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2018, 75(21): 3943-3961.
- [21] ROUT-PITT N, FARROW N, PARSONS D, et al. Epithelial mesenchymal transition (EMT): a universal process in lung diseases with implications for cystic fibrosis pathophysiology[J]. *Respir Res*, 2018, 19(1): 136.
- [22] ANDERSON E D, ALISHAHEDANI M E, MYLES I A. Epithelial-mesenchymal transition in atopy: a mini-review[J]. *Front Allergy*, 2020, 1: 628381.
- [23] YÜKSEL H, TUNCA S. Destiny of airway disease: interplay between epithelial barrier and the innate immune system[J]. *Tissue Barriers*, 2022, 10(4): 2020706.
- [24] DAVIS J D, WYPYCH T P. Cellular and functional heterogeneity of the airway epithelium[J]. *Mucosal Immunol*, 2021, 14(5): 978-990.
- [25] WHETSTONE C E, RANJBAR M, OMER H, et al. The role of airway epithelial cell alarmins in asthma[J]. *Cells*, 2022, 11(7): 1105.
- [26] KLIMOV V, CHEREVKO N, KLIMOV A, et al. Neuronal-immune cell units in allergic inflammation in the nose[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(13): 6938.
- [27] BOROWCZYK J, SHUTOVA M, BREMBILLA N C, et al. IL-25 (IL-17E) in epithelial immunology and pathophysiology[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 148(1): 40-52.
- [28] DENG C, PENG N, TANG Y, et al. Roles of IL-25 in type 2 inflammation and autoimmune pathogenesis[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 691559.
- [29] WANG W, LI Y, LV Z, et al. Bronchial allergen challenge of patients with atopic asthma triggers an alarmin (IL-33, TSLP, and IL-25) response in the airways epithelium and submucosa[J]. *J Immunol*, 2018, 201(8): 2221-2231.
- [30] HARTUNG F, ESSER-VON BIEREN J. Trained immunity in type 2 immune responses[J]. *Mucosal Immunol*, 2022, 15(6): 1158-1169.
- [31] SAIKUMAR JAYALATHA A K, HESSE L, KETELAAR M E, et al. The central role of IL-33/IL-1RL1 pathway in asthma: from pathogenesis to intervention[J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 225: 107847.
- [32] HUANG R F, MAO W, WANG G L, et al. Synergistic relationship between TSLP and IL-33/ST2 signaling pathways in allergic rhinitis and the effects of hypoxia[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2020, 10(4): 511-520.
- [33] YAO X J, LIU X F, WANG X D. Potential role of interleukin-25/interleukin-33/thymic stromal lymphopoietin-fibrocyte axis in the pathogenesis of allergic airway diseases[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2018, 131(16): 1983-1989.
- [34] AKAR-GHIBRIL N, CASALE T, CUSTOVIC A, et al. Allergic endotypes and phenotypes of asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2020, 8(2): 429-440.
- [35] 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.
- [36] BACHARIER L B, JACKSON D J. Biologics in the treatment of asthma in children and adolescents[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2023, 151(3): 581-589.
- [37] WECHSLER M E, RUDDY M K, PAVORD I D, et al. Efficacy and safety of itepekimab in patients with moderate-to-severe asthma[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(18): 1656-1668.
- [38] AnaptysBio, Inc. Efficacy, safety, and pharmacokinetic profile of etokimab (ANB020) in adult participants with moderate-to-severe atopic dermatitis (ATLAS)[EB/OL]. [2022-11-20]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03533751>.

[本文编辑] 瞿麟平

