

- [13] 马纪平.我国厌氧菌检验现状 & 改进措施.中华医学检验杂志,1999,22(Suppl.):S9~S11
- [14] Zhang Y, Xiao G, Qin X, Li A. Anaerobic infection and its rapid detection in surgical patients. Zhonghua Wai Ke Za Zhi. 1999,37(12):765~767
- [15] Suzuki Y, Yoshimura F, Takahashi K, Tani H, Suzuki T. Detection of fimbriae and fimbrial antigens on the oral anaerobe Bacteroides gingivalis by negative staining and serological methods J Gen Microbiol. 1988,134(10):2713~2720
- [16] Price MF. Antimicrob Agents Chemother, 1994,38(6):1422~1424
- [17] 苏丹虹, 邹全会, 王华诚. Rosco 真菌药敏试验与其他方法的比较研究. 检验医学, 2004,19:291~294
- [18] 傅卫军, 陈仲清. 1 例神经外科术后抗生素相关性肠炎致中毒性巨结肠的诊治. 中华医学会全国麻醉学术年会论文汇编, 2005
- [19] 龚文明, 姚秋生. 临床抗菌药物实用分析. 药物流行病学杂志, 2001,8(2):109
- [20] 邓建强, 李爱光. 抗生素诱发真菌感染的调查及因素分析. 中华现代中西医杂志, 2004,2(8):739~740
- [21] 冯美珍, 戴光华. 抗生素的合理应用. 井冈山医学专报, 2000,7(3):33~34

文章编号:1672-3384(2005)-06-0027-05

## 支气管哮喘治疗的现状及新进展

【作者】 王华光<sup>1</sup> 王鹤尧<sup>1</sup> 龙江<sup>2</sup>

1 首都医科大学附属北京朝阳医院 (北京 100020)

2 首都医科大学附属北京佑安医院 (北京 100054)

【中图分类号】 R974.3

【文献标识码】 B

支气管哮喘 (bronchial asthma) 是一种呼吸道慢性炎症性疾病, 基因、环境因素、呼吸道细胞及其释放的细胞因子均参与哮喘的发病, 导致呼吸道阻塞。其表现为发作性喘息、咳嗽、呼吸困难、胸闷等症状。目前, 全球已有约 1 亿哮喘病人, 尽管已有多种治疗哮喘的方法, 但仍有近 40% 的成人哮喘病人有症状性发作, 且有近 50% 为难以控制的哮喘, 这可能与其复杂、多因素的发病机制有关<sup>[1]</sup>。因此, 开发和设计针对哮喘发病机制中不同环节的新药实有必要, 且已为哮喘治疗拓宽了新视野。本文拟就哮喘治疗的现状及新策略加以概述。

### 1 抗炎药 (anti-inflammatory agents)

#### 1.1 吸入性糖皮质激素 (inhaled corticosteroids, ICS)

ICS 是当今哮喘抗炎治疗的一线药物, 可通过多个环节发挥抗炎作用, 如糖皮质激素可调控 mRNA 的产物, 减少致炎细胞因子 (如 IL-1、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8 及 GM-CSF) 的生成,

结果减少了炎症细胞的激活、向呼吸道的游走和浸润; 糖皮质激素可直接诱导嗜酸性粒细胞 (EOS) 的凋亡, 抑制 EOS 存活因子 (如 IL-5) 的合成和效应, 还能刺激吞噬细胞的吞噬功能<sup>[2]</sup>; 此外, 体外研究还发现 ICS 治疗能刺激  $\beta_2$  受体的上调<sup>[3]</sup>。现已证实, ICS 可改善肺功能、减轻哮喘的症状和恶化、减少因哮喘发作而再次入院治疗的次数, 并能减少哮喘相关性死亡。目前可供选择的 ICS 品种有丙酸倍氯米松、布地奈德和丙酸氟替卡松, 以干粉剂或溶液雾化吸入等方式使用。然而, 持续应用 ICS 会带来长期的不良反应, 如青光眼、视敏度改变、生长抑制、与剂量相关的骨质疏松, 甚至骨折<sup>[4]</sup>, 这些不良反应主要是因为 ICS 吸收进入体循环所致。因此, 开发理想的 ICS 应具有肺内沉积率高、亲脂性、口腔吸收少和机体清除快等药代动力学特征。新型 ICS 类药物环索奈德 (ciclesonide) 具有上述药代特征, 不良反应明显减少。此药拓宽了 ICS 的剂

量空间,更有利于哮喘的完全控制。

## 1.2 色甘酸钠

色甘酸钠在治疗哮喘方面是惟一未经前期动物实验而在人体上首次证明其有效性的药物。它是通过抑制肥大细胞释放炎性介质而起到抗炎作用,因此被称为“肥大细胞稳定剂”(mast cell stabilizing agent)。预防性给予色甘酸钠可防止速发相和迟发相哮喘反应,对抗原诱发和运动诱发的哮喘均有效,通常儿童对其反应较好,因此成为儿童抗炎的首选药。持续给予色甘酸钠可减轻气道高反应性(AHR)。

## 1.3 组胺 $H_1$ 受体阻断药<sup>[5,6]</sup>

抗组胺药的抗炎作用除了阻断组胺受体外,还能抑制细胞黏附分子的表达。第二代组胺  $H_1$  受体阻断药(如西替利嗪)不仅是治疗特异性反应性疾病(atopic disease)的重要工具,也可作为合并过敏性鼻炎的哮喘病人的辅助用药,其安全性、特异性及药效都有所增强,并且现有将第二代  $H_1$  受体阻断药作为过敏性疾病的长期治疗药物的趋势。盐酸奥罗他定(olopatadine hydrochloride)是一种新型的选择性抗组胺  $H_1$  受体药,它能抑制人类多形核白细胞和EOS释放炎性介质(如白三烯、血栓素),抑制速激肽对豚鼠支气管的收缩作用。近来发现,联用抗组胺药和白三烯受体拮抗剂比单用其中任何一种药物具有更好的抗哮喘作用,并且可与吸入性糖皮质激素相比。

## 1.4 白三烯拮抗剂(leukotriene modifiers)

白三烯是白细胞产生的可致呼吸道炎症的脂质介质,基于白三烯在哮喘发病机制中的重要作用,而诞生了白三烯拮抗剂,主要包括白三烯受体拮抗剂,如扎鲁司特(zafirlukast)、孟鲁司特(montelukast);白三烯合成抑制剂(即5-脂氧合酶抑制剂),如齐留通(zileuton),它们发挥抗炎作用,减少了细胞浸润和AHR,从而有效地改善哮喘的症状和肺功能,减少夜间发作和对援救药物的需求,同时还能减少ICS的用量。白三烯拮抗剂还对运动性哮喘、阿司匹林哮喘和过敏性鼻炎有良好的改善症

状作用<sup>[7]</sup>。有研究表明,对于ICS不能控制的哮喘病人加用白三烯拮抗剂可改善其肺功能和哮喘症状;而且对于不能或不愿使用糖皮质激素的病人,可使用白三烯拮抗剂来控制其哮喘恶化,与糖皮质激素能减少哮喘恶化55%相比,白三烯受体拮抗剂可减少41%,高于长效 $\beta_2$ 受体激动剂的25%<sup>[8]</sup>。

## 2 支气管扩张药

### 2.1 $\beta_2$ 肾上腺素受体激动剂

$\beta_2$ 受体激动剂是治疗哮喘发作速发相的首选药物,其作用机制是双重的,除了主要作用于支气管平滑肌上的 $\beta_2$ 受体而松弛可逆性支气管痉挛外,还可抑制肥大细胞释放炎性介质和抑制迷走神经的张力。常用的有短效 $\beta_2$ 受体激动剂,如沙丁胺醇、特布他林,它们具有亲水性,能直接作用于细胞膜上的 $\beta_2$ 受体,起效快,但不能穿过细胞膜,故作用时间短。它们可以气雾剂、干粉或雾化吸入的方式给药,有良好的平喘作用。近年来,长效 $\beta_2$ 受体激动剂(long-acting  $\beta_2$ -agonist, LABA)如沙美特罗、福莫特罗,具有较高的亲脂性和 $\beta_2$ 受体选择性,故作用时间持久,已引起广泛关注。特别是福莫特罗兼有亲水和中度亲脂性,起效快,作用时间长,可用于哮喘急性发作的治疗<sup>[9]</sup>。目前,对于中到重度持续性哮喘病人推荐联合使用ICS和LABA,两者有协同作用,单独使用其效果好于高剂量的ICS<sup>[10]</sup>。近年来发现LABA可用于哮喘恶化的治疗,如已证实福莫特罗具有和沙丁胺醇相似的作用,可作为哮喘轻度恶化时的缓解治疗药物<sup>[11]</sup>。

### 2.2 茶碱类药物

茶碱和氨茶碱普遍应用于哮喘的治疗,最初对茶碱类平喘机制的认识是,它能抑制磷酸二酯酶(PDE),提高cAMP的水平,舒张支气管平滑肌;随着人们对茶碱治疗哮喘机制的不断研究发现,它还能抑制肥大细胞、嗜碱(酸性)粒细胞等的活化和释放炎性介质(如组胺、LTs、血小板活化因子等)、诱导EOS凋亡、阻断腺苷受体、拮抗腺苷的致哮喘作用等。由于茶碱类是非选择性PDE抑制剂,在治疗哮喘时其对中枢神经系统(兴奋呼吸中枢)、

心血管系统(强心、扩张冠状动脉)、胃肠道系统的作用将成为副作用。因此,近来报道的选择性 PDE4 抑制剂在治疗哮喘的同时可避免上述副作用的发生。已进行Ⅲ期临床试验的两种口服活性 PDE4 抑制剂如西洛司特(cilomilast)和罗氟司特(roflumilast),它们的治疗比率由其对 PDE4 受体亚型 PDE4B(抗炎)和 PDE4D(呕吐)的选择性决定,后者具有更高的选择性和治疗比率,且罗氟司特比西洛司特具有更好的安全性和耐受性<sup>[12]</sup>。

### 2.3 抗胆碱能药物

异丙托溴铵吸入剂(爱喘乐)是常用治疗哮喘的抗胆碱能药物,可选择性阻断气道  $M_1$ 、 $M_3$  型毒蕈碱受体,通过降低迷走神经张力介导支气管扩张,减少腺体的分泌;但其起效慢,作用时间短,且对  $M_2$  受体(抑制乙酰胆碱释放,作用与  $M_1$ 、 $M_3$  受体相反)也有阻断作用,可减弱支气管扩张作用。新问世的塞托溴铵(tiotropium)对  $M_1$ 、 $M_3$  受体的选择性更强,作用持久,抗胆碱能作用可维持 3d,每天吸入 1 次塞托溴铵比吸入 4 次异丙托溴铵更有效<sup>[13]</sup>。抗胆碱能药物与  $\beta_2$  受体激动剂联用(如塞托溴铵+沙美特罗或福莫特罗)有协同作用,支气管扩张作用明显增强,尤适用于重症和夜间哮喘患者。

## 3 免疫治疗(immunotherapy)

### 3.1 抗 IgE 抗体(anti-IgE antibodies)

IgE 在抗原介导的过敏性哮喘炎症级联反应的激发和传播中起着重要作用,因此出现了以 IgE 为靶点的哮喘治疗新策略,即抗 IgE 的单克隆抗体——柯耐尔(xolair, omalizumab, 由诺华、基因泰克和 Tanox 公司共同开发)。它是由 95% 人的 IgG 和 5% 鼠抗人 IgE 片段组成,可在高亲和力 IgE 受体( $Fc\epsilon RI$ )位点结合游离的 IgE,减少血清中 IgE 水平和下调  $Fc\epsilon RI$  水平,因此可阻断 Ag 与 IgE 的交联和继发细胞因子的释放。最近研究表明,omalizumab 能减少鼻和支气管组织中的 EOS 和支气管中的 IgE(+)细胞(如肥大细胞等)。实践证明,omalizumab 对中到重度的哮喘治疗均有效,对高剂量 ICS 控

制不好的哮喘亦有效;在重症哮喘治疗时,它可作为 ICS 的辅助治疗,并能减少 ICS 的用量<sup>[14]</sup>。omalizumab 的使用剂量由病人基础 IgE 水平(IU/mL)和体重决定,从 150~375mg 不等,可间隔 2 周或 4 周给予<sup>[15]</sup>。

### 3.2 变应原特异性免疫疗法(AIT)

1911 年,英国的 Noon 和 Freeman 应用变应原特异性免疫疗法治疗枯草热和过敏性鼻炎获得成功,今天许多国家将其应用于包括哮喘在内的过敏性疾病的治疗。AIT 是通过皮下注射或舌下给予变应原(如花粉、豚草、螨等)提取物(后更名为变应原疫苗,AV),降低气道对变应原的特异反应性(通常不能完全阻断这一反应,但可提高其反应阈值)。AIT 治疗成功的关键在于选择合适的患者,应用标准化的 AV,坚持足够疗程(2~3 年)并与抗炎对症药物联合应用。治疗哮喘安全的 AV 是具有 MHC-II 类分子限制性的变应原肽类片段,它可以灭活 T 细胞,但不与 IgE 发生交联,同时可增加血清中的 IL-10 浓度,降低 IL-4、IL-13、IFN- $\gamma$ <sup>[16]</sup>。AV 注射后的 20~30min 内应密切观察病人的反应,如患者的 1 秒钟用力呼气容积(FEV1)或最大呼气流(PEF)<预计值的 70% 时,应暂停 AIT 治疗。行 AIT 治疗的病人不应使用  $\beta$  受体阻断剂,因此类药物可掩盖过敏的症状和体征。

也有报道,用可编码抗原的分枝杆菌或细菌的 pDNA(质粒 DNA)片段来进行免疫治疗,此法可诱导 Th2 向 Th1 转化,同时可刺激 IL-10、TGF- $\beta$  的生成。

### 3.3 细胞因子调节剂(cytokine modulators)

2 型辅助 T 细胞(Th2)分泌的细胞因子在哮喘气道炎症的发生和发展中扮演着重要角色,因此大量的调节细胞因子活性的新治疗策略发展起来,其治疗靶向主要是:减少细胞因子的合成和释放;使用抗体或可溶性受体阻断细胞因子的作用;给予抗炎的细胞因子等<sup>[15,17]</sup>。

3.3.1 Th2 细胞因子抑制剂 甲磺司特(suplatast tosilate)是选择性 Th2 细胞抑制剂,它在体外可抑

制 IL-4、IL-5 的合成,减少 AHR 和痰中 EOS 数。一项随机双盲安慰剂对照的平行试验中,在吸入倍氯米松的同时给予 suplastat 口服, tid, 共 4 周,可明显改善哮喘病人的肺功能和控制症状,并且在第二个 4 周的治疗中,倍氯米松的量减少一半时合用 suplastat 仍可防止哮喘恶化。据报导糖皮质激素、环孢素 A、他克莫司也有抑制细胞因子合成的作用。

3.3.2 CDP840 是第二代选择性 PDE4 抑制剂,可减少 EOS 和 Th2 淋巴细胞释放细胞因子。一项双盲安慰剂对照的交叉试验中,口服给予 CDP840, bid, 共 9d,与安慰剂组相比,CDP840 可使变应原所致的迟发反应减轻 30%。

3.3.3 IL-4 拮抗剂 altrakincept 是一种重组人可溶性 IL-4 受体 (sIL-4R),能中和内源性产生的 IL-4。ICS 依赖者每周雾化吸入 altrakincept,可防止突然撤掉 ICS 时的肺功能下降和哮喘的恶化;Zavorotinskaya 等<sup>[18]</sup>报道了应用重组人 IL-4 受体拮抗剂静脉给药,可减少 IL-4、IL-13 介导的炎症反应和变应原诱导的 AHR,还可减少呼吸道黏液的分泌。

3.3.4 IL-5 拮抗剂 IL-5 是 Th2 分泌的细胞因子,对气道慢性炎症的主要效应细胞 EOS 的分化、成熟、黏附、浸润及存活有一定促进作用。已开发的 IL-5 拮抗剂包括 IL-5 受体拮抗剂,如维 A 酸 (retinoic acid) 和抗 IL-5 的单克隆抗体,如 SCH55700 和美泊利单抗 (mepolizumab)。前者可选择性抑制骨髓祖细胞表面 IL-5 受体的表达,抑制 EOS 的气道浸润;后者可减少 EOS 在哮喘患者肺部的聚集、抑制浸润细胞的活化、减少循环中 EOS 增加的水平等。

3.3.5 IL-2 受体拮抗剂 达克珠单抗 (daclizumab) 是一种具有免疫抑制作用的人体化了的 IgG 单抗,已被用于预防肾移植后移植物排斥反应的发生,目前用于哮喘治疗还仅限于临床 II 期和 III 期试验,它能特异性地与活化淋巴细胞表面上的 IL-2 受体结合,再与 IL-2 形成复合物,可阻止免疫级联反应所致的气道炎症。

#### 4 基因治疗<sup>[19]</sup>

##### 4.1 IL-12 和 IFN- $\gamma$

IL-12 和 IFN- $\gamma$  不仅可诱导 Th1 的分化和功能的产生,且能下调 Th2 产生的细胞因子,限制 EOS 的浸润、激活和减轻 AHR。有研究表明,由脂质体介导将质粒编码的 IL-12 转移至有过敏性气道炎症的小鼠气道上皮细胞内 (此炎症是由尘螨抗原致敏所致),结果使 IL-5 水平下降,IFN- $\gamma$  水平上升,而且 EOS 在肺内的浸润减少,同时还发现变应原诱导的 AHR 减轻。其他研究还证实了使用腺病毒介导的 IL-12 基因转移可对抗 GM-CSF 诱导的气道炎症。Behera 等<sup>[20]</sup>向卵清蛋白致敏的小鼠的气道上皮细胞转导了表达鼠 IFN- $\gamma$  的腺病毒,结果发现小鼠 AHR 明显减轻,IL-4、IL-5 有所减少,支气管肺泡灌洗液 (BALF) 中的 EOS 数亦减少。

##### 4.2 IL-10

IL-10 既具有免疫抑制作用 (通过抑制 Th1 和 Th2 产生细胞因子) 又具有抗炎作用。研究表明,将携带鼠 IL-10 的逆转录病毒转入抗原特异性 T 细胞,可减轻用卵清蛋白致敏和再次攻击的 BALB/C 小鼠的气道炎症和 AHR。此外,IL-10 还可对抗 GM-CSF 的致炎作用。

##### 4.3 糖皮质激素受体

研究者将高表达大鼠全长糖皮质激素受体 (GR) 的腺病毒转染人肺癌细胞 (A549),结果发现,在不增加糖皮质激素的情况下,此法可明显抑制致炎转录调节因子 (如 AP-1、NK- $\kappa$ B) 的活性,这为治疗激素抵抗的哮喘病人提供了一线契机。

##### 4.4 CpG 寡脱氧核苷酸

现已发现,DNA 结构中的非甲基化 CpG 序列有免疫调节作用。Kline 等<sup>[21]</sup>研究证实,CpG 寡脱氧核苷酸可诱导 Th1 反应,防止和逆转卵清蛋白诱发的小鼠哮喘,此效应可能由 IL-5 的生成减少和 Th1 细胞因子 (IL-10、IL-12、IFN- $\gamma$ ) 的增多介导的。因此将整合了 CpG 序列的质粒转入气道细胞内,可能对哮喘有一定的治疗作用。

##### 4.5 $\beta_2$ 肾上腺素受体

最近,对于过度表达  $\beta_2$  肾上腺素受体的转基因

小鼠的研究表明,这种小鼠对臭氧诱导的气道反应有很强的抵抗能力,从而暗示可能是由儿茶酚胺受体上调,加强了 $\beta$ 受体激动剂介导的支气管扩张作用所致;还有研究表明,将过度表达 $\beta_2$ 受体的腺病毒转染正常小鼠的支气管上皮细胞,可减弱醋甲胆碱诱发的支气管痉挛作用。

## 5 展望

基因治疗尽管为免疫性和非免疫性疾病过程的持续性调节提供了可能的治疗干预,但其也面临巨大的困难。首先是将有效的基因转入气道上皮细胞,因为腺病毒或其他相关病毒的转导作用是有限的;此外,哮喘时气道上皮细胞缺失、黏膜水肿等都会限制基因转导的效率,因此,基因治疗与临床应用仍有距离,但值得期待。

随着对哮喘机制不断的深入研究我们认识到,哮喘的治疗要求针对多个致病环节,而不是针对某一个因素的治疗,这样才能取得良好的疗效。ICS仍是当今治疗哮喘的一线药物,但由于其无特异的器官选择性,长期应用会导致全身不良反应的发生。因此,我们期望在广泛宣传哮喘防治指南的同时,能够研制出更多安全、有效的新药。

## 【参考文献】

- [1] Heaney LG, Robinson DS. Severe asthma treatment: need for characterizing patients. *Lancet*, 2005, 365 (9463): 974 ~ 976
- [2] Bloom JW, Chacho J, Lohman IC, et al. Differential control of eosinophil survival by glucocorticoids. *Apoptosis*, 2004, 9 (1): 97 ~ 104
- [3] Bhalay G, Sandham DA. Recent advances in corticosteroids for the treatment of asthma. *Curr Opin Investig Drugs*, 2002, 3 (8): 1149 ~ 1156
- [4] Mortimer KJ, Harrison TW, Tattersfield AE. Effects of inhaled corticosteroids on bone. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2005, 94 (1): 15 ~ 21
- [5] Wilson AM. Are antihistamines useful in managing asthma? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2002, 2 (1): 53 ~ 59
- [6] Ohmori K, Hayashi K, Kaise T, et al. Pharmacological, pharmacokinetic and clinical properties of olopatadine hydrochloride, a new antiallergic drug. *Jpn J Pharmacol*, 2002, 88 (4): 379 ~ 397
- [7] Bjerner L, Diamant Z. Current and emerging nonsteroidal anti-inflammatory therapies targeting specific mechanisms in asthma and allergy. *Treat Respir Med*, 2004, 3 (4): 235 ~ 246
- [8] Sin DD, Man J, Sharpe H, et al. Pharmacological management to reduce exacerbations in adults with asthma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2004, 292 (3): 367 ~ 376
- [9] 崔德健. 支气管哮喘治疗的进展. *中华结核和呼吸杂志*, 2004, 27 (7): 474 ~ 476
- [10] Remington TL, Digiovine B. Long-acting beta-agonists: anti-inflammatory properties and synergy with corticosteroids in asthma. *Curr Opin Pulm Med*, 2005, 11 (1): 74 ~ 78
- [11] Hoshenthal MA, Peters JL. Long-acting beta (2)-agonists in the management of asthma exacerbations. *Curr Opin Pulm Med*, 2005, 11 (1): 69 ~ 73
- [12] Lipworth BJ. Phosphodiesterase-4 inhibitors for asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*, 2005, 365 (9454): 167 ~ 175
- [13] Rees PJ. Tiotropium in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*, 2002, 19 (2): 205 ~ 206
- [14] Holgate ST, Djukanovic R, Casale T, et al. Anti-immunoglobulin E treatment with omalizumab in allergic diseases: an update on anti-inflammatory activity and clinical efficacy. *Clin Exp Allergy*, 2005, 35 (4): 408 ~ 416
- [15] Carrie J. Current and emerging therapies for the management of chronic inflammation in asthma. *Am J Health-Syst Pharm*, 2003, 60 (1): 1949 ~ 1959
- [16] Kay AB. Immunomodulation in asthma: mechanisms and possible pitfalls. *Current Opinion in Pharmacology*, 2003, 3 (3): 220 ~ 226
- [17] Hendeles L, Asmus M, Chesrown S. Evaluation of cytokine modulators for asthma. *Paediatr Respir Rev*, 2004, 5 (Suppl. A): S107 ~ S112
- [18] Zavorotinskaya T, Tomkinson A, Murphy JE. Treatment of experimental asthma by long-term gene therapy directed against IL-4 and IL-13. *Mol Ther*, 2003, 7 (2): 155 ~ 162
- [19] Phillip Factor. Gene therapy for asthma. *Molecular Therapy*, 2003, 7 (2): 148 ~ 152
- [20] Behera AK, Kumar M, Lochey RF, et al. Adenovirus-mediated interferon gamma gene therapy for allergic asthma: involvement of interleukin 12 and STAT4 signaling. *Hum Gene Ther*, 2002, 13 (14): 1697 ~ 1709
- [21] Kline JN, Kitagaki K, Businga TR, et al. Treatment of established asthma in a murine model using CpG-oligodeoxynucleotides. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2002, 283 (1): L170 ~ L179