· 综述 ·

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2024.11.012

2型炎症型支气管哮喘的生物靶向治疗

张明强, 牟向东✉

(清华大学附属北京清华长庚医院呼吸与危重症医学科 清华大学临床医学院, 北京 102218)

【摘要】 支气管哮喘是由多种炎症细胞及细胞因子参与的气道慢性炎症性疾病。重度哮喘表现为反复发作、迁延不愈, 咳嗽、胸闷、气短、喘憋等症状较难缓解, 对患者的生活质量造成重大的影响。目前标准治疗为吸入大剂量皮质类固醇联合长效支气管舒张剂, 但仍有部分患者哮喘症状不能得到充分控制, 往往与持续性2型炎症有关。对于持续性2型炎症的重度哮喘患者, 可选择使用生物靶向药物治疗。生物靶向药物治疗可显著改善症状, 降低急性加重频率, 减少口服糖皮质激素的使用, 为2型炎症型重度哮喘患者带来了新的希望, 在此文章对2型炎症型支气管哮喘的生物靶向治疗进行综述。

【关键词】 支气管哮喘; 2型炎症; 生物靶向治疗

Biological targeted therapy for type 2 inflammation bronchial asthma

ZHANG Mingqiang, MU Xiangdong✉

(Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Beijing Tsinghua Changgung Hospital, School of Clinical Medicine, Tsinghua University, Beijing 102218, China)

Corresponding author: MU Xiangdong, E-mail: mxda02600@btch.edu.cn

【Abstract】 Bronchial asthma is a chronic inflammatory disease of the airway involving multiple inflammatory cells and cytokines. Severe asthma is characterized by recurrent attacks and persistent symptoms such as coughing, chest tightness, shortness of breath, and wheezing, etc., which are difficult to be alleviated and have a significant impact on the quality of life of patients. At present, the standard therapy of combining high-dose inhaled corticosteroids and long-acting bronchodilators is recommended, but asthma symptoms of certain patients cannot be fully controlled, which is primarily related to persistent type 2 inflammation. For severe asthma patients with persistent type 2 inflammation, biological targeted drugs can be chosen. Biological targeted therapy can significantly mitigate symptoms, reduce the frequency of acute exacerbations and oral use of corticosteroids, bringing new hope to asthma patients with severe type 2 inflammation. This article reviews the research progress in biological targeted therapy for type 2 inflammation in patients with bronchial asthma.

【Key words】 Bronchial asthma; Type 2 inflammation; Biological targeted therapy

支气管哮喘(哮喘)影响全球超过3亿人^[1], 其特征是反复发作的呼吸急促、咳嗽和胸闷等症状的变异性, 与慢性气道炎症、可逆的呼气气流限制和气道高反应性有关。目前推荐联合使用大剂量吸入性皮质类固醇及长效支气管舒张剂(inhaled corticosteroids-long-acting beta2-agonists, ICS-LABA), 但仍有部分患者不能得到充分控制, 称之为重度哮喘。约10%的成人和2.5%的儿童患有重度哮喘^[2], 这类患者往往生活质量低, 肺功

能差, 医疗负担重, 住院和死亡的风险高。因此, 重度哮喘患者需额外的治疗, 如生物靶向治疗等, 以减轻疾病负担。

驱动哮喘的炎症细胞及细胞因子种类是不同的, 根据哮喘患者的嗜酸性粒细胞性气道炎症、呼出气一氧化氮(fractional exhaled nitric oxide, FeNO)、免疫球蛋白E(immunoglobulin E, IgE)等生物标志物的表达水平, 可将哮喘分为2型炎症型哮喘与非2型炎症型哮喘^[3]。2型炎症型哮喘

收稿日期: 2024-08-08

基金项目: 国家自然科学基金(81900021); 北京市临床重点专科项目(XKB2022B1002); 北京市医院管理中心“扬帆”计划临床技术创新项目(ZLRK202323)

作者简介: 张明强, 主治医师, 研究方向: 哮喘的基础及临床研究, E-mail: zmqa01681@btch.edu.cn; 牟向东, 通信作者, 主任医师, 博士生导师, 研究方向: 侵袭性肺真菌感染、慢性气道疾病、间质性肺疾病等, E-mail: mxda02600@btch.edu.cn

以嗜酸性粒细胞性气道炎症为特征，这类患者伴有血或诱导痰中嗜酸性粒细胞（eosinophil, EOS）计数增加或 FeNO 升高，而非 2 型炎症型哮喘则包括中性粒细胞性哮喘和寡粒细胞性哮喘。约 50% 的轻度至中度哮喘属于 2 型炎症型哮喘，而重度哮喘中 2 型炎症型哮喘的比例接近 80%^[4]。

1 2 型炎症型哮喘

2 型炎症细胞因子包括白介素（interleukin, IL）-5、IL-4、IL-13、IL-25、IL-33 和胸腺基质淋巴细胞生成素（thymic stromal lymphopoietin, TSLP）等^[5]。IL-5 促进 EOS 的增殖、分化、激活和存活，而外周血液中的 EOS 数量、支气管肺泡灌洗液和支气管活检标本中的 EOS 数量与哮喘的严重程度直接相关。IL-4 和 IL-13 共享 IL-4 受体 α （IL-4R α ），从多方面参与了哮喘的炎症：IL-4 在 CD4⁺2 型辅助性 T 细胞（Th2）的分化中起关键作用，并在 B 细胞中驱动 IgE 同种型转换；IL-13 诱导气道平滑肌细胞收缩，并在支气管上皮细胞中刺激诱导型一氧化氮合酶，导致 FeNO 增加。TSLP 属警报素的一种，由气道上皮细胞在受到过敏原、空气污染物和病毒等因素刺激后分泌。TSLP 受体广泛表达于多种炎症细胞（如 EOS、嗜碱性粒细胞、肥大细胞、淋巴细胞、树突状细胞等），TSLP 可与其他上皮来源的警报素细胞因子（如 IL-25 和 IL-33）共同作用，通过促进激活树突状细胞、促进 Th2 细胞分化、激活 2 型固有淋巴细胞、增强嗜酸性粒细胞和肥大细胞的活化等多种机制，参与启动和放大 2 型炎症反应。

2 型炎症型哮喘可以进一步分为过敏性哮喘和嗜酸性非过敏性哮喘^[6]。过敏性哮喘患者的特征是哮喘症状由过敏原驱动，伴血清过敏原特异性和（或）血清总 IgE 升高。过敏性哮喘患者通常在儿童时期发病，通常同时患有特应性皮炎或过敏性鼻炎。嗜酸性非过敏性哮喘则独立于过敏反应，通常出现在成年后的人群。全球哮喘防治倡议（Global Initiative for Asthma, GINA）指出，哮喘患者若具有 1 个或多个以下特征，则可诊断为 2 型炎症型哮喘：①痰 EOS 百分比 $\geq 2\%$ ；②血 EOS 计数 $\geq 150/\mu\text{L}$ ；③ FeNO 水平 ≥ 20 ppb（part per billion，十亿之一，非国际单位，为与原文统一，本文仍使用此表达方法）；④哮喘由过敏原驱动^[7]。

糖皮质激素往往可抑制哮喘的 2 型炎症：哮

喘患者经 ICS 治疗后 FeNO 可快速降低，口服糖皮质激素（oral corticosteroids, OCS）后血液中 EOS 计数也会显著降低。然而，部分严重哮喘患者在使用高剂量 ICS 或 OCS 后，哮喘症状仍不能得到有效控制，气道 EOS 仍然持续存在^[8]。GINA 建议：对使用大剂量 ICS-LABA 后哮喘仍控制欠佳，或需要维持 OCS 的患者，在具有过敏或 EOS 等生物标志物升高的情况下，可考虑加用 2 型靶向生物制剂^[7]。因此，针对 2 型炎症的重度哮喘患者，抗 IgE 和抗 2 型细胞因子治疗可作为新的治疗方法。

2 抗 IgE 单克隆抗体

抗 IgE 单克隆抗体（奥马珠单抗）是被批准用于治疗哮喘的第一种生物制剂。奥马珠单抗通过靶向 IgE 的 Fc 片段，降低血清中游离 IgE 水平，并抑制 IgE 与其在肥大细胞和嗜碱性粒细胞上的高亲和力受体的结合。在轻度过敏性哮喘患者的过敏原激发试验中，奥马珠单抗抑制了过敏原诱导的早期和晚期哮喘反应。奥马珠单抗为皮下注射制剂，适用于 6 岁及以上的人群，经 ICS 治疗后哮喘症状仍不能控制的过敏性重度哮喘患者。在多项随机对照试验中，奥马珠单抗显示出良好的治疗效果。目前已有多项循证医学研究证实，奥马珠单抗可显著减少重度过敏性哮喘患者的哮喘急性加重频率，降低住院率，减少 ICS 的用量^[9]。在药物安全性方面，约 0.1%~0.2% 使用奥马珠单抗的患者发生了过敏反应，绝大部分出现在前 3 次给药中^[9]。

大多数奥马珠单抗的研究针对正在接受 ICS 治疗的中至重度哮喘患者，仅有少数研究仅针对重度哮喘患者。几乎所有研究对象均为过敏性哮喘患者，并使用血清总 IgE 的阈值水平作为入选标准。尽管奥马珠单抗的剂量基于体质量和治疗前血清总 IgE 水平，但总 IgE 的绝对水平并不能准确预测治疗反应。一项回顾性研究的结果提示，在使用奥马珠单抗的人群中，高 FeNO、血 EOS 计数和血清骨桥蛋白水平的患者，其哮喘急性加重频率更低，获益更多^[10]。然而，仍然需更佳的生物标志物以更加准确地预测奥马珠单抗的治疗反应^[11]。

3 抗 IL-5 与 IL-5 受体抗体

美泊利珠单抗和瑞利珠单抗是针对 IL-5 的人

源化单克隆抗体，本瑞利珠单抗则可与 IL-5 受体 (IL-5 receptor, IL-5R) 结合。这 3 种抗体均通过抑制 IL-5 信号，减少 EOS 的生成和存活，缓解哮喘患者的嗜酸性炎症，改善哮喘。

一项 3 期临床研究结果显示，无论患者是否为过敏性哮喘，加用美泊利珠单抗（皮下注射）或瑞利珠单抗（静脉注射）均降低了重度嗜酸性粒细胞性哮喘患者的急性加重频率（约 50%），并显著改善了患者的生活质量^[12-13]。在一项真实世界观察性研究中，接受美泊利珠单抗治疗（每 4 周皮下注射 100 mg）的重度嗜酸性粒细胞性哮喘的青少年和成人，相比前一年，急性加重和住院次数降低，OCS 用量减少，症状控制和生活质量更佳^[14]。随机对照试验与真实世界研究均提示，瑞利珠单抗治疗（每 4 周静脉注射，3 mg/kg 体质量）可显著减少未控制的重度嗜酸性粒细胞性哮喘患者的急性加重频率^[12, 15]。美泊利珠单抗和瑞利珠单抗长期安全性研究报告中最常见的不良事件是呼吸道感染、头痛和哮喘加重^[16-17]。研究显示，在接受静脉注射瑞利珠单抗的 1 028 例患者中，有 3 例患者出现了过敏反应^[17]。

本瑞利珠单抗是一种针对 EOS 细胞 IL-5R α 亚单位的人源化单克隆抗体，该抗体通过抗体依赖性细胞介导的细胞毒性诱导 EOS 凋亡。有研究显示，本瑞利珠单抗可降低支气管哮喘患者的气道黏膜和痰中的 EOS 计数 90% 以上，同时也显著减少了哮喘患者外周血液中的 EOS 数量^[18]。在两项关键的 3 期临床试验中，对血 EOS 计数 $\geq 300/\mu\text{L}$ 的重度哮喘患者加用本瑞利珠单抗（每 4 周或 8 周皮下注射 30 mg），显著减少了该类患者的哮喘急性加重次数，并改善了第 1 秒用力呼气容积 (FEV₁)、哮喘症状和生活质量^[19-20]。此外，真实世界和开放性扩展研究也已证实了本瑞利珠单抗在重度嗜酸性粒细胞性哮喘患者中的有效性和长期安全性^[21-22]。

4 抗 IL-4R α 抗体

度普利尤单抗是一种全人源化单克隆抗体，通过结合 IL-4R α 链 (IL-4R α)，从而抑制 IL-4 和 IL-13 的信号通路 (IL-4R α 可与 IL-4 和 IL-13 结合)。在 3 期临床试验中，与安慰剂相比，度普利尤单抗显著降低了中重度哮喘患者的急性加重风险，急诊就诊及住院治疗的频率，改善了哮喘控制及肺功能^[23]。进一步的研究分析显示，基线血 EOS 计数

$\geq 150/\mu\text{L}$ ，或 FeNO ≥ 25 ppb 或更高的患者中，哮喘急性加重频率的降低和肺功能的改善则最为显著^[23-24]。在一项纳入成年人重度哮喘的真实世界回顾性队列研究中，加用度普利尤单抗治疗可改善哮喘控制和肺功能，减少 OCS 的使用，降低急性加重风险^[25]。

度普利尤单抗最常见的不良事件是局部注射部位反应（发生率约 15%）^[23, 25]。超过 4%~25% 的患者出现了高嗜酸性粒细胞症，其中，约 14% 的患者症状持续 6 个月以上。往往由度普利尤单抗引起的高嗜酸性粒细胞症通常无症状，罕有报道使用该药后出现嗜酸性粒细胞性肉芽肿性血管炎的病例^[26]。此外，度普利尤单抗针对 2 型炎症驱动的特应性皮炎和伴有鼻窦炎的慢性鼻窦炎也是有效的^[27-28]，因此，对于重度哮喘合并特应性皮炎或伴有鼻窦炎的慢性鼻窦炎可考虑优选该药。

5 抗 TSLP 抗体

TSLP 是气道上皮细胞分泌的一种警报素，参与了哮喘病理生理学炎症通路的活化。特泽鲁单抗可与循环的 TSLP 结合，从而阻断 TSLP 介导的气道炎症反应。TSLP 不仅参与介导了哮喘的 2 型炎症，同时也参与了非 2 型炎症，因此特泽鲁单抗也可以改善非 2 型炎症重度哮喘患者的预后^[29-30]。

纳入青少年和成年重度哮喘患者的 3 期随机对照试验结果显示，与安慰剂比较，加用特泽鲁单抗可减少 66%~78% 的哮喘年化急性发作频率，改善肺功能，降低血 EOS、FeNO 等生物标志物水平^[31-32]。此外，高水平血 EOS 和 FeNO 患者具有更好的临床治疗反应，但是低血 EOS 患者也可以临床获益^[31]。因此，GINA 推荐 2 型或非 2 型炎症重度哮喘患者均可考虑抗 TSLP 单抗的附加治疗^[7]。特泽鲁单抗的不良反应主要为局部注射部位反应，过敏性休克罕见，总体的安全性与安慰剂的安全性结果相似^[31]。

6 生物靶向药物的选择及疗效监测

目前尚缺乏头对头的随机对照试验研究来比较这些单克隆抗体在重度哮喘患者中的疗效和长期安全性，因此需高水平的循证医学证据来指导临床决策。

总体而言，目前上市的生物制剂均可降低重

度哮喘患者的急性发作频率,改善肺功能及生活质量。首先,基于过敏性哮喘发病率较高,奥马珠单抗进入临床应用早、积累循证医学证据更多及费用等因素,奥马珠单抗可以考虑作为对IgE介导的过敏性哮喘患者的首选用药。其次,由于抗IL-4R α 单抗具有同时阻断IL-4和IL-13双信号的作用,所以度普利尤单抗的抗炎作用相对更广泛(可抑制Th2的活化、IgE生成、气道杯状细胞增生、黏液分泌和气道高反应性等),因此对于非过敏性的2型炎症哮喘患者可选择度普利尤单抗。而抗IL-5/IL-5R单抗生物学作用主要是拮抗EOS,因此对于合并EOS计数升高的并发症(如嗜酸粒细胞性鼻息肉等)的患者更加适合。最后,特泽鲁单抗是目前唯一获批对非2型重度哮喘也可以使用的生物制剂,因此对于非2型炎症的重度哮喘患者可选用该药作为附加治疗。

在开始生物制剂治疗之前,需要记录过去一年中的急性加重次数、OCS使用情况、生物标志物(血EOS计数、FeNO、血清总IgE和特异性IgE)、FEV₁、哮喘控制情况和生活质量^[33]。在选择生物靶向药物时需要考虑剂量频率、给药途径(皮下或静脉)、是否需要医疗人员监测给药、哮喘发病年龄、生物标志物、合并疾病(例如特应性皮炎和鼻息肉等)、保险覆盖范围、成本和患者偏好等因素。生物标志物和合并疾病应该与临床表型结合,以决定初始生物制剂治疗的选择(表1)。

生物制剂的疗效评估一般需要在4~6个月的治疗后进行;而生物靶向药物的安全性问题可能早期出现(例如注射部位反应,使用度普利尤单抗后血EOS计数升高)。目前还没有明确定义对生物制剂反应良好的标准,但减少加重次数和改善哮喘症状及生活质量是关键参考结果^[34]。

在依赖OCS的重度哮喘患者中,哮喘症状的改善及糖皮质激素使用剂量的减少是关键的结果指标^[34]。此外,需要考虑肺功能改善程度、对并发症的改善情况、不良反应和患者满意度等因素。若疗效不佳,持续出现症状或症状加重,应评估患者对基本控制治疗或生物制剂本身的依从性。并发症未得到良好控制(例如肥胖、慢性鼻窦炎等)以及中和抗体的出现也可能是患者对生物治疗反应不佳的原因。最后,在更换另一种生物制剂之前,应再次复查生物标志物(血EOS计数、FeNO和血清IgE水平等),以重新评估哮喘表型^[33]。

7 结语与展望

针对2型炎症型重度哮喘患者,经常规治疗无效时可选用生物靶向治疗。目前,生物靶向制剂治疗哮喘已取得了突破性进展。现有的循证医学证据显示,抗IgE、抗IL-5或IL-5R、抗IL-4R α 及抗TSLP治疗可显著改善该类患者的哮喘控制

表1 重度2型炎症哮喘的生物靶向药物的比较

Table 1 Comparison of biological targeted agents in severe asthma with type 2 inflammation

指标	抗IgE抗体	抗IL-5/IL-5R抗体	抗IL-4R α 抗体	抗TSLP抗体
适应证	过敏性哮喘	嗜酸性粒细胞型哮喘	2型炎症哮喘	重度哮喘
年龄	儿童,青少年,成年	儿童,青少年,成年	儿童,青少年,成年	青少年,成年
是否为过敏性哮喘	仅适用于过敏性哮喘,特异性IgE阳性	适用于过敏性/非过敏性哮喘	适用于过敏性/非过敏性哮喘	适用于过敏性/非过敏性哮喘
主要生物标志物	血总IgE(药物定量用)	血EOS升高	FeNO升高	无
血EOS计数升高	升高则预测疗效良好	为使用必备条件,>150/ μ L	升高则预测疗效良好	升高则预测疗效良好
FeNO	升高则预测疗效良好	不适用	>25 ppb则预测疗效良好	升高则预测疗效良好
其他适应证	鼻窦炎伴鼻息肉,慢性自发性荨麻疹,食物过敏 ^[35-36]	鼻窦炎伴鼻息肉、嗜酸性肉芽肿伴多发性血管炎、嗜酸细胞增多综合征 ^[37]	鼻窦炎伴鼻息肉、特应性皮炎、嗜酸性粒细胞食管炎 ^[38]	无
哮喘急性加重风险获益情况	减少59% ^[22]	减少41%~55% ^[39]	减少56% ^[42]	减少66%~78% ^[31-32]
肺功能FEV ₁ 改善情况	0.25 L ^[22]	0.09~0.11 L ^[39]	0.14 L ^[42]	0.13~0.23 L ^[31-32]
OCS减量情况	41%患者减少 $\geq$ 20% OCS用量 ^[22]	54%~66%患者减少 $\geq$ 50% OCS用量 ^[40-41]	80%患者减少 $\geq$ 50% OCS用量 ^[43]	未能减少OCS用量 ^[31]

情况,降低急性加重风险,改善肺功能及生活质量。而如何针对重度哮喘患者优选生物靶向药物,选择预测及监测疗效的生物标志物,以及长期治疗的获益与风险,则需要更大规模的临床研究来探索。

参 考 文 献

- [1] PORSEBJERG C, MELÉN E, LEHTIMÄKI L, et al. Asthma [J]. *Lancet*, 2023, 401 (10379): 858-873. DOI: 10.1016/S0140-6736 (22) 02125-0.
- [2] SETTIPANE R A, KREINDLER J L, CHUNG Y, et al. Evaluating direct costs and productivity losses of patients with asthma receiving GINA 4/5 therapy in the United States [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2019, 123 (6): 564-572.e3. DOI: 10.1016/j.anaai.2019.08.462.
- [3] FAHY J V. Type 2 inflammation in asthma-present in most, absent in many [J]. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15 (1): 57-65. DOI: 10.1038/nri3786.
- [4] FRØSSING L, SILBERBRANDT A, VON BÜLOW A, et al. The prevalence of subtypes of type 2 inflammation in an unselected population of patients with severe asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021, 9 (3): 1267-1275. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.09.051.
- [5] HAMMAD H, LAMBRECHT B N. The basic immunology of asthma [J]. *Cell*, 2021, 184 (9): 2521-2522. DOI: 10.1016/j.cell.2021.04.019.
- [6] CHANDRASEKARA S, WARK P. Biologic therapies for severe asthma with persistent type 2 inflammation [J]. *Aust Prescr*, 2024, 47 (2): 36-42. DOI: 10.18773/austprescr.2024.015.
- [7] ASTHMA G I. Global strategy for asthma management and prevention [EB/OL]. [2024-08-20]. <https://ginasthma.org/2024-report/>.
- [8] NAIR P, PIZZICHINI M M, KJARSGAARD M, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360 (10): 985-993. DOI: 10.1056/NEJMoa0805435.
- [9] National Institute for Health and Care Excellence. Omalizumab for treating severe persistent allergic asthma [EB/OL]. [2024-08-20]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta278>.
- [10] HANANIA N A, WENZEL S, ROSÉN K, et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187 (8): 804-811. DOI: 10.1164/rccm.201208-1414OC.
- [11] CASALE T B, LUSKIN A T, BUSSE W, et al. Omalizumab effectiveness by biomarker status in patients with asthma: evidence from PROSPERO: a prospective real-world study [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019, 7 (1): 156-164.e1. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.04.043.
- [12] CASTRO M, ZANGRILLI J, WECHSLER M, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials [J]. *Lancet Respir Med*, 2015, 3 (5): 355-366. DOI: 10.1016/S2213-2600 (15) 00042-9.
- [13] CHUPP G L, BRADFORD E S, ALBERS F C, et al. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2017, 5 (5): 390-400. DOI: 10.1016/S2213-2600 (17) 30125-X.
- [14] HARVEY E S, LANGTON D, KATELARIS C, et al. Mepolizumab effectiveness and identification of super-responders in severe asthma [J]. *Eur Respir J*, 2020, 55 (5): 1902420. DOI: 10.1183/13993003.02420-2019.
- [15] WECHSLER M E, PETERS S P, HILL T D, 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. DOI: 10.1016/j.chest.2020.11.060.
- [16] KHATRI S, MOORE W, GIBSON P G, et al. Assessment of the long-term safety of mepolizumab and durability of clinical response in patients with severe eosinophilic asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 143 (5): 1742-1751.e7. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.09.033.
- [17] VIRCHOW J C, KATIAL R, BRUSSELLE G G, 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. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.07.038.
- [18] LAVIOLETTE M, GOSSAGE D L, GAUVREAU G, et al. Effects of benralizumab on airway eosinophils in asthmatic patients with sputum eosinophilia [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 132 (5): 1086-1096.e5. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.05.020.
- [19] FITZGERALD J M, BLEECKER E R, NAIR P, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2016, 388 (10056): 2128-2141. DOI: 10.1016/S0140-6736 (16) 31322-8.
- [20] BLEECKER E R, FITZGERALD J M, CHANEZ P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β 2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2016, 388 (10056): 2115-2127. DOI: 10.1016/S0140-6736 (16) 31324-1.
- [21] BUSSE W W, BLEECKER E R, FITZGERALD J M, et al. Long-term safety and efficacy of benralizumab in patients with severe, uncontrolled asthma: 1-year results from the BORA phase 3 extension trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2019, 7 (1):

- 46-59. DOI: 10.1016/S2213-2600 (18) 30406-5.
- [22] KAVANAGH J E, HEARN A P, DHARIWAL J, et al. Real-world effectiveness of benralizumab in severe eosinophilic asthma [J]. *Chest*, 2021, 159 (2): 496-506. DOI: 10.1016/j.chest.2020.08.2083.
- [23] CASTRO M, CORREN J, PAVORD I D, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378 (26): 2486-2496. DOI: 10.1056/NEJMoa1804092.
- [24] MENZIES-GOW A, MANSUR A H, BRIGHTLING C E. Clinical utility of fractional exhaled nitric oxide in severe asthma management [J]. *Eur Respir J*, 2020, 55 (3): 1901633. DOI: 10.1183/13993003.01633-2019.
- [25] DUPIN C, BELHADI D, GUILLEMINAULT L, et al. Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of severe asthma in a real-life French multi-centre adult cohort [J]. *Clin Exp Allergy*, 2020, 50 (7): 789-798. DOI: 10.1111/cea.13614.
- [26] EGER K, PET L, WEERSINK E J M, et al. Complications of switching from anti-IL-5 or anti-IL-5R to dupilumab in corticosteroid-dependent severe asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021, 9 (7): 2913-2915. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.02.042.
- [27] BACHERT C, MANNENT L, NACLERIO R M, et al. Effect of subcutaneous dupilumab on nasal polyp burden in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2016, 315 (5): 469-479. DOI: 10.1001/jama.2015.19330.
- [28] THAÇI D, SIMPSON E L, BECK L A, et al. Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: a randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial [J]. *Lancet*, 2016, 387 (10013): 40-52. DOI: 10.1016/S0140-6736 (15) 00388-8.
- [29] PORSEBJERG C M, SVERRILD A, LLOYD C M, et al. Anti-alarmins in asthma: targeting the airway epithelium with next-generation biologics [J]. *Eur Respir J*, 2020, 56 (5): 2000260. DOI: 10.1183/13993003.00260-2020.
- [30] GAUVREAU G M, SEHMI R, AMBROSE C S, 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. DOI: 10.1080/14728222.2020.1783242.
- [31] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa2034975.
- [32] CORREN J, AMBROSE C S, SAŁAPA 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. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.07.045.
- [33] BRUSSELLE G G, KOPPELMAN G H. Biologic therapies for severe asthma [J]. *N Engl J Med*, 2022, 386 (2): 157-171. DOI: 10.1056/NEJMra2032506.
- [34] PEPPER A N, HANANIA N A, HUMBERT M, et al. How to assess effectiveness of biologics for asthma and what steps to take when there is not benefit [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021, 9 (3): 1081-1088. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.10.048.
- [35] OKAYAMA Y, MATSUMOTO H, ODAJIMA H, et al. Roles of omalizumab in various allergic diseases [J]. *Allergol Int*, 2020, 69 (2): 167-177. DOI: 10.1016/j.alit.2020.01.004.
- [36] WOODD R A, TOGIAS A, SICHERER S H, et al. Omalizumab for the treatment of multiple food allergies [J]. *N Engl J Med*, 2024, 390 (10): 889-899. DOI: 10.1056/NEJMoa2312382.
- [37] NAGASE H, UEKI S, FUJIEDA S. The roles of IL-5 and anti-IL-5 treatment in eosinophilic diseases: asthma, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, and eosinophilic chronic rhinosinusitis [J]. *Allergol Int*, 2020, 69 (2): 178-186. DOI: 10.1016/j.alit.2020.02.002.
- [38] HAMILTON J D, HAREL S, SWANSON B N, et al. Dupilumab suppresses type 2 inflammatory biomarkers across multiple atopic, allergic diseases [J]. *Clin Exp Allergy*, 2021, 51 (7): 915-931. DOI: 10.1111/cea.13954.
- [39] FARNE H A, WILSON A, MILAN S, et al. Anti-IL-5 therapies for asthma [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022, 7 (7): CD010834. DOI: 10.1002/14651858.CD010834.pub4.
- [40] BEL E H, WENZEL S E, THOMPSON P J, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371 (13): 1189-1197. DOI: 10.1056/NEJMoa1403291.
- [41] NAIR P, WENZEL S, RABE K F, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376 (25): 2448-2458. DOI: 10.1056/NEJMoa1703501.
- [42] ZAYED Y, KHEIRI B, BANIFADEL M, et al. Dupilumab safety and efficacy in uncontrolled asthma: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials [J]. *J Asthma*, 2019, 56 (10): 1110-1119. DOI: 10.1080/02770903.2018.1520865.
- [43] RABE K F, NAIR P, BRUSSELLE G, et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378 (26): 2475-2485. DOI: 10.1056/NEJMoa1804093.

(责任编辑:郑巧兰)