

·特约综述·

2型生物制剂和亚洲慢性鼻窦炎

白瑜蓉^{1,2}, 张雅娜^{1,2}

(中山大学附属第三医院, 1.耳鼻咽喉头颈外科; 2.变态反应科, 广东 广州 510630)



作者简介:中山大学附属第三医院博士生导师, 中山大学“百人计划”引进人才。聚焦于鼻黏膜慢性炎症疾病发病机制和治疗策略的研究。研究成果发表在 *J Exp Med*, *J Allergy Clin Immunol*, *Am J Respir and Crit Care Med* 和 *J Immunol* 等期刊。张雅娜教授目前担任教育部学位论文评审专家及包括《中山大学学报(医学科学版)》在内的多个杂志审稿人, 主持国家自然科学基金等项目。E-mail: zhangyn95@mail.sysu.edu.cn。白瑜蓉, 博士生, 研究方向: 鼻黏膜炎症发病机制和治疗研究。

摘要:慢性鼻窦炎(CRS)是一种高异质性疾病, 不同种族和地域的CRS患者表现为不同的流行病学和内在型特征。尽管经历了充分和规律的药物和手术治疗, 仍有相当比例的CRS患者治疗后复发。复发性、难治性CRS为CRS的临床治疗提出了严峻挑战。2型生物制剂的问世, 为难治性、复发性CRS的治疗带来了曙光。近年来, 靶向2型炎症的生物制剂在治疗西方国家患者的难治性CRS方面表现出了令人鼓舞的治疗效果。但是由于炎症特征存在异质性, 西方CRS患者以嗜酸粒细胞性2型炎症为主, 而亚洲CRS患者更多地表现为1型炎症、3型炎症及混合性2型炎症。因此, 2型生物制剂对于亚洲CRS患者的治疗效果仍需进一步验证。此外, 针对亚洲CRS患者特有炎症分型的新型生物制剂研发将是未来重要的研究方向。在这篇综述中, 我们将讨论2型生物制剂的研究回顾、亚洲CRS患者的炎症内在型特征、目前生物制剂的治疗现状和问题, 以及未来的治疗展望。

关键词:亚洲慢性鼻窦炎; 生物制剂; 2型炎症; 内在分型; 治疗。

中图分类号: R765.4

文献标志码: A

文章编号: 1672-3554(2022)05-0720-10

DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2022.0505

Type 2 Biologics and Asian Chronic Rhinosinusitis

BAI Yu-rong^{1,2}, ZHANG Ya-na^{1,2}

(1. Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510630, China; 2. Department of Allergy, The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510630, China)

Correspondence to: ZHANG Ya-na; E-mail: zhangyn95@mail.sysu.edu.cn

Abstract: Chronic rhinosinusitis (CRS) is a highly heterogeneous disease with various epidemiological and immunopathological characteristics among patients of distinct races and regions. Despite adequate and proper medical and endoscopic surgical treatment, a significant proportion of patients with CRS still experience postoperative recurrence. Difficult-to-treat severe CRS represents a number of management challenges to the practicing clinician. The advent of type 2 biologics provides a new option for the treatment of refractory and relapsed CRS. Currently, biologics targeting type 2 inflammation have been shown to be effective in improving clinical outcomes, and become a promising therapy of refractory nasal

收稿日期: 2022-08-02

基金项目: 国家自然科学基金(82171114); 广州市基础研究联合计划市院联合项目(202201020402); 广东省自然科学基金(2022A1515011787)

polyps in patients from western countries. However, the therapeutic effect of biologics targeting type 2 inflammation still needs to be further verified in Asian CRS patients since patients with CRS in Asia present more type 1 and type 3 inflammatory endotype as well as mixed type 2 inflammation. In addition, the development of new biologics targeting the specific endotype of Asian CRS patients will be an important research orientation in the future. In this review, we discuss the historical perspective of type 2 biologics, the inflammatory endotype characteristics of CRS in Asian, current treatment status and potential therapeutic prospects.

Key words: Asian chronic rhinosinusitis; biologics; type 2 inflammation; endotype; treatment

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2022, 43(5): 720-729]

慢性鼻窦炎 (chronic rhinosinusitis, CRS) 是一种鼻腔-鼻窦黏膜的高度异质性慢性炎症,即不同的人种背景和地理环境下,CRS具有不同的流行病学和内在分型特征。流行病学显示 CRS 发病率约 8%~12%,我国约有 1.2 亿人受累^[1-3]。CRS 严重影响了人们的生活质量,并给个人和社会造成了沉重的经济和医疗负担。根据内镜下息肉的有无可以将 CRS 分类为不伴息肉的 CRS (chronic rhinosinusitis without nasal polyps, CRSsNP) 和伴有息肉的 CRS (chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP) 两种表型。根据炎症组织的免疫病理特征可以将其分为 1 型炎症 (高表达 IFN- γ ; 主要炎症细胞是中性粒细胞,自然杀伤细胞)、2 型炎症 (高表达 IL-4、IL-5、IL-13 和 IgE; 主要炎症细胞是 B 细胞,肥大细胞和嗜酸粒细胞) 和 3 型炎症 (高表达 IL-17A; 主要炎症细胞是中性粒细胞) 三种内在分型^[2]。目前针对 CRS 的药物治疗主要是局部或全身应用糖皮质激素,当药物治疗无效时考虑鼻内镜手术治疗。尽管经过充分和规律的药物和手术治疗,仍有相当比例的 CRS 患者术后 1~2 年复发,据报道经历功能性鼻内镜鼻窦手术 (functional endoscopic sinus surgery, FESS) 后 18 月约有 60% CRSwNP 患者复发^[4],而嗜酸粒细胞性鼻息肉术后 2 年的复发率高达 98.5%^[5]。2 型生物制剂的问世,成为这部分难治性和复发性 CRS 患者的极具潜力的治疗选择^[6]。以嗜酸性粒细胞浸润为主要特征的 2 型炎症是 CRS 术后复发及其难治的重要危险因素^[7-8],因此 2 型生物制剂在以 2 型炎症为主要内在型的白种人 CRS 患者中展示出极大的应用前景,其中奥马丽珠单抗 (抗 IgE)、度普利尤单抗 (抗 IL-4R α)、美泊利单抗 (抗 IL-5) 和贝那利珠单抗 (抗 IL-5R α) 的 III 期临床试验已经在难治性 CRS 患者中开展,并且显示出缩小鼻息肉体积和减轻临床症

状的效果^[9-12]。但是这些 2 型生物制剂的 III 期临床试验主要在欧美国家的 CRS 患者中开展,其对于亚洲 CRS 患者的疗效尚需进一步验证。鉴于亚洲患者中不同的 CRS 内在分型特征,2 型生物制剂对亚洲患者的疗效可能与西方患者并不完全一致。因此,在这篇综述中,我们将重点讨论 2 型生物制剂的历史回顾、亚洲人群 CRS 内在型特征、目前的治疗现状和存在的问题以及未来的治疗展望。

1 2 型生物制剂的历史回顾

2 型生物制剂新纪元的开启,为难治性 CRS 带来了曙光,目前生物制剂的应用主要针对未控制、严重的以 2 型炎症为主导的 CRSwNP^[13-14]。2 型细胞因子及效应因子 (IL-4、IL-5、IL-13、IgE 等) 在气道高反应性,组织重塑,粘液产生及嗜酸粒细胞性炎症中均发挥了重要的作用^[15-16]。目前已完成 III 期临床试验的 2 型生物制剂,主要包括奥马丽珠单抗 (抗 IgE)、度普利尤单抗 (抗 IL-4R α)、美泊利单抗 (抗 IL-5) 和贝那利珠单抗 (抗 IL-5R α)^[10-12,17-18] 四种生物制剂。

1.1 靶向 IgE 的生物制剂

IgE 升高是 2 型炎症的重要特征和嗜酸性粒细胞炎症的主要驱动因素^[19-20]。奥马丽珠单抗和游离型及膜结合型 IgE 结合,阻断 IgE 和肥大细胞及嗜碱粒细胞上面的高亲和性受体 Fc ϵ RI 结合^[21-23]。一项 2010 年随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 研究发现,奥马丽珠单抗仅对鼻腔鼻窦结局测试 (sino-nasal outcome test 22, SNOT-22) 有所改善^[24],2020 年 5 月发表的关于奥马丽珠单抗使用安全性和有效性的 III 期临床试验 POLYP 1 和 POLYP 2 显示,在治疗终点 24 周,奥马丽珠单抗组鼻息肉评分 (nasal polyp score, NPS) 显著降低

(0.9~1.1),评分改善大于或等于1和大于或等于2的比例分别达到了56%和31%,同时,嗅觉减退、鼻后滴漏和流涕等鼻部症状显著改善,生活质量评分SNOT22也显著改善^[10]。延长临床试验时间后发现,持续使用奥马丽珠单抗治疗的患者一年后症状进一步改善,中途停用单抗后,症状改善的程度也随之降低^[25]。一项基于POLYP1和POLYP2的药代动力学研究发现,奥马丽珠单抗使用浓度和NPS改善呈正相关,血清游离IgE水平和单抗治疗反应之间未发现明确的相关性^[26]。

1.2 靶向IL-4R α 的生物制剂

IL-4和IL-13是介导鼻黏膜2型炎症的重要效应因子。IL-4和IL-13可促进B细胞IgE抗体类别转化、2型T细胞的定向分化、2型先天淋巴细胞聚集^[27],肥大细胞活化、嗜酸性粒细胞募集及气道重塑^[28-29]。鼻息肉微环境下,IL-4和IL-13的主要来源为CD4+的2型T辅助细胞,2型固有淋巴细胞,嗜碱细胞和肥大细胞。IL4-R α 表达于与CRSwNP相关的多种细胞类型,如肥大细胞、嗜酸性粒细胞、B细胞和上皮细胞。IL-4和IL-13共用受体复合体IL-13R α 1/IL-4R α ^[30],因此靶向IL-4R α 的度普利尤单抗可以同时阻断IL4和IL-13的信号,提示其对于炎症因子信号转导的抑制作用有一靶双抗和事半功倍的作用。度普利尤单抗是美国和欧盟批准的第一个治疗CRSwNP的单克隆抗体^[31]。度普利尤单抗可显著降低息肉组织和鼻分泌物中的2型炎症因子及效应因子,如:ECP、eotaxin-2、eotaxin-3、IgE和IL-13^[8]。2019年9月度普利尤单抗的2项III期临床试验(SINUS-24和SINUS-52)发表,在这一研究中,亚洲日本患者也被纳入其中,结果表明,在治疗4到8周后,患者的鼻息肉评分和症状评分就可以观察到改善,提示这部分患者对于度普利尤单抗的治疗反应快,在24周或52周生活质量评分显著改善^[9,32-34]。度普利尤单抗治疗的快速反应性在阿司匹林加重的呼吸道疾病(aspirin exacerbated respiratory disease, AERD)中也有报道^[29]。一项加拿大真实世界研究显示,度普利尤单抗可以显著改善临床症状,治疗16周后,SNOT-22评分改善超过一半,一年后SNOT-22评分约为14分,但是超过一年的临床观察期后度普利尤单抗的临床有效性还有待进一步研究^[35]。在血清或尿液中尚未发现与度普利尤单抗有效性呈强相关性的生物标

记物,提示单抗的治疗作用更多表现在炎症局部,而在系统循环水平表现欠佳,因此CRSwNP特异性的预测单抗有效性的客观标记物尚需进一步研究^[36]。

1.3 靶向IL-5或IL-5R α 的生物制剂

CRS患者鼻黏膜局部有大量产生IL-5的炎症细胞浸润,如CD4+T细胞、肥大细胞,嗜酸粒细胞和固有淋巴细胞^[37-38],产生的IL-5可以和高亲和力的IL-5R α 结合,进而促进嗜酸粒细胞活化,延长其在炎症微环境的存活时间^[39]。美泊利单抗,是一种人源化的抗IL-5单克隆抗体,早期临床研究表明对于难治性CRSwNP,美泊利单抗可显著改善息肉评分,减少手术的需要^[40]。2021年美泊利单抗治疗重度CRSwNP的多中心III期临床试验SYNAPSE发表,参与国家包括阿根廷、澳大利亚、加拿大、德国、荷兰、韩国、罗马尼亚、俄罗斯、瑞典、英国和美国,其中亚洲人约占研究总人数的5%。在这一研究中患者的入组标准为:18岁以上严重难治性的双侧鼻息肉患者,患者在过去10年间至少有1次鼻手术史,鼻阻塞症状视觉模拟量表(visual analog scale, VAS)评分大于5分,对于多次鼻手术史患者,VAS评分需大于7分,内镜NPS评分大于等于5分。分组及给药方案为:206个患者纳入单抗组,201个患者纳入对照组,分别给予美泊利单抗100 mg或安慰剂皮下注射,给药频率为4周1次,研究开始前8周及整个研究期间使用局部鼻喷激素辅助治疗。经过52周单抗治疗后,约一半患者的内镜鼻息肉评分改善大于等于1分,60%患者的鼻阻塞VAS评分改善大于3分^[11,41]。在一项持续12个月的真实世界研究中,美泊利单抗可以显著改善CRSwNP合并哮喘患者的鼻窦症状和哮喘控制情况^[42],但合并哮喘对于CRSwNP的美泊利单抗治疗反应的预测价值并不高,对SYNAPSE临床试验事后分析显示,美泊利单抗的治疗反应独立于哮喘、AERD合并症以及外周血嗜酸性粒细胞水平^[43-44]。有趣的是,在哮喘中,外周血嗜酸性粒细胞与其疗效表现出紧密的相关性,即外周血嗜酸性粒细胞计数越高,美泊利单抗的反应疗效越好^[45],因此,美泊利单抗治疗在上下气道炎症疾病中的相对有效性还有赖于在真实世界中进一步评估。在最新一项前瞻性II期临床试验中,成年嗜酸性CRS患者接受100 mg美泊利单抗皮下注射,每4周1次,24周后

鼻窦组织中嗜酸性粒细胞数目显著降低,但是2型炎症因子IL-4/IL-5/IL-13/GM-CSF显著升高,提示IL-5的拮抗作用可以抑制嗜酸粒细胞的趋化,但是随着组织嗜酸粒细胞的减少,局部炎症微环境可能会发生2型炎症环路的反馈调节^[46]。因此,美泊利单抗的治疗作用并非一劳永逸,潜在动态的炎症微环境调控机制可能是导致美泊利单抗疗效不佳的原因之一。值得注意的是,嗜酸性粒细胞并不是唯一表达IL-5R α 的细胞,提示美泊利单抗的作用机制并不完全依赖于抗嗜酸性粒细胞,研究表明在AERD患者中应用美泊利单抗后,降低的IL-5信号对组织嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、肥大细胞和上皮细胞都会产生作用^[47]。

贝那利珠单抗,是一种靶向IL-5R α 的单抗。IL-5R α 由嗜酸粒细胞或嗜碱粒细胞表达,也有部分以剪切后可溶性形式存在,可溶性IL-5R α 并不引起IL-5信号转导,并且可以拮抗IL-5信号^[48-49]。在欧美102个地区进行的多中心III期临床试验OS-TRO中,纳入研究中的难治性CRSwNP患者接受皮下注射贝那利珠单抗30 mg,每4周1次,8周后给药频率变更为每8周1次,持续到40周,和对照组相比,单抗组的内镜鼻息肉评分和鼻阻塞、嗅觉症状评分显著改善,另外,合并哮喘、鼻息肉手术的次数、性别、体重指数和外周血嗜酸粒细胞计数都会对单抗的治疗效果产生影响^[12],提示这些因素对于贝那利珠单抗的治疗反应有潜在的预测价值。前期一项单中心RCT研究也表明贝那利珠单抗对于严重CRSwNP的治疗有效性^[18]。在日本CRSwNP患者中,贝那利珠单抗治疗反应与外周血的嗜酸粒细胞水平呈正相关^[50]。对严重的嗜酸性哮喘合并鼻息肉的亚组患者进行分析发现,贝那利珠单抗治疗组SNOT-22显著改善,且治疗作用与SNOT-22的基线水平呈正相关,即SNOT-22的基线水平越高,贝那利珠单抗的治疗反应性越好^[51]。一项来自意大利的真实世界多中心研究显示,和单纯哮喘患者相比,贝那利珠单抗对于合并CRSwNP的哮喘患者的作用更加明显^[52]。类似地,日本这一类患者也表现出更迅速的贝那利珠单抗治疗反应性^[53],提示贝那利珠单抗对严重哮喘合并CRSwNP患者的靶向治疗效果较好。

2 亚洲 CRS 患者的炎症内在型特征

CRS是高度异质性的疾病,表现为不同人种背景和地理环境的患者有不同的流行病学和免疫病理分型特征^[54-55]。欧美国家,约80% CRSwNP患者和50% CRSsNP患者表现为嗜酸粒细胞性炎症;但是在亚洲国家,嗜酸粒细胞性炎症在CRSwNP和CRSsNP的占比只有40%和12%^[56]。此外,亚洲CRSwNP患者炎症组织中罕见中性粒细胞和嗜酸性粒细胞百分比和绝对值双高的病例^[57-59],提示嗜酸粒细胞和中性粒细胞之间存在着某种相互拮抗的作用。有趣的是,最近有研究表明,部分西方CRSwNP患者表现为嗜酸粒细胞和中性粒细胞同时在鼻息肉局部广泛浸润的内在型^[60],中性粒细胞炎症与嗜酸粒细胞性胞外捕获和嗜酸粒细胞性炎症产物夏克-莱登结晶(Charcot Leyden Crystals, CLCs)形成密切相关,在体外实验中,CLCs可以促进IL-8生成和中性粒细胞趋化募集^[61],这提示嗜酸粒细胞和中性粒细胞之间可能存在一种协同作用,并且嗜酸粒细胞性炎症的强弱和CLCs的形成可能影响嗜酸粒细胞和中性粒细胞之间的相互作用模式,这一相互作用在亚洲CRSwNP患者中表现如何仍需进一步研究。值得注意的是,在过去十年中亚洲人群CRS患者“嗜酸性粒细胞化”的趋势增高,嗜酸粒细胞性炎症比例升高^[62-65],而这一变化会如何影响亚洲患者中嗜酸粒细胞与中性粒细胞之间的相互作用需进一步研究。

2型炎症与嗜酸性粒细胞密切相关,与嗜酸粒细胞性炎症在亚洲人群的分布趋势相似,2型炎症在CRSsNP和CRSwNP患者中分别仅占20%和40%,这一占比远低于西方国家的40%和80%^[56]。与西方患者相比,亚洲CRS患者表现为更高比例的1型炎症和3型炎症^[59,66-67]。其中,亚洲CRSsNP患者中1型炎症和3型炎症的比例分别约为60%和30%,而西方患者约为25%和15%。类似地,亚洲CRSwNP患者的1型和3型炎症占比约为45%和40%,而西方CRSwNP患者这一比例分别约为15%和20%。值得注意的是,亚洲CRS患者除在2型炎症的比例上与欧美CRSwNP迥然不同,2型炎症构成也不同。如欧美CRS患者主要为单纯性2型炎症,而亚洲CRS患者则表现为相当比例的1型、2型和3型共存的混合性2型炎症^[54,56],其2型炎症与1

型/3型炎症共存的特征可能会影响2型生物制剂使用的有效性。另外,也有部分CRS患者表现为1型/2型/3型炎症全阴反应^[56],提示目前的内在分型标准对这部分患者仍存在局限性。

3 2型生物制剂在亚洲CRS患者应用及面临的问题

3.1 非2型炎症及混合性2型炎症与2型生物制剂

最近一项来自日本的研究表明,度普利尤单抗表现出降低息肉体积和改善鼻腔通气的作用,但是由于这部分患者表现出类似于西方患者的嗜酸粒细胞性CRS炎症比例^[32],故其对于亚洲患者的治疗参考意义还需进一步验证。超过一半的亚洲CRS患者表现为1型炎症和3型炎症,这说明2型生物制剂在亚洲人群中的应用范围可能并没有欧美国家那样广泛,即便是难治性鼻窦炎,也应在明确CRS内在型的基础上谨慎使用。据报道,CRSwNP患者的IL-17A表达升高与疾病严重程度、糖皮质激素耐药性和急性加重相关^[59,68-69]。需要注意的是,在亚洲人群IL-17A诱发的难治性CRSwNP中生物制剂的应用疗效尚还未见报道。

考虑到亚洲患者中2型炎症的流行病学特征,2型生物制剂的亚洲临床试验可能需要更多地考虑到患者是否存在嗜酸粒细胞性炎症和2型炎症。需要注意的是,即使是2型炎症的亚洲CRS患者,其对于2型生物制剂的治疗反应性也可能与西方患者不同,因为西方患者大多表现为单纯性2型炎症,而亚洲患者则有很大比例的混合性2型炎症。在混合性2型炎症中,嗜酸性粒细胞和中性粒细胞可以相互作用,从而进一步增加疾病的难治性,并且降低单一靶向治疗的有效性。因此,不同类型生物制剂的联合应用可能会有助于难治性混合性炎症的治疗。此外,真实世界的患者治疗反应也可以带给我们一些启发。在严重的嗜酸性哮喘合并嗜酸性CRS和嗜酸性中耳炎患者中,交替使用度普利尤单抗和贝那利珠单抗可以更好控制患者症状,提示在部分难治性病例中同时靶向IL-4/IL-5/IL-13的治疗效果最好^[70]。值得注意的是,高频的有创注射治疗方式可能会降低患者治疗的依从性。此外,使用2型生物制剂所带来的高昂的自付费用也可

能会影响患者治疗的意愿^[71]。

伴随工业化进展和生活方式的改变,世界各国肥胖人口逐年增加。肥胖可通过特定机制影响免疫系统。肥胖可以使经典的优势2型炎症转变为2/3型混合性炎症,从而导致靶向IL-4/IL-13的抗体使用后,不但没有改善原有的2型炎症,反而加重了局部炎症^[72]。贝那利珠Ⅲ期临床试验表明较低体重指数的CRS患者(源于欧美国家)可获得较大程度的鼻塞评分和鼻息肉评分的改善^[12],提示肥胖可能是调控CRSwNP表型的重要因素,因此体重指数可能是预测生物制剂疗效的潜在靶标。但有关肥胖对生物制剂疗效的影响目前只在贝那利珠的Ⅲ期临床试验有报道,而对另外3种生物制剂应用效果的影响尚未见报道。肥胖如何影响于亚洲CRS患者的内在分型及肥胖CRS患者对上述四种生物制剂的治疗反应还有待更多高质量RCT进一步验证。

3.2 2型生物制剂的选择

虽然已经明确靶向2型炎症的生物制剂主要用于针对常规抗炎和手术治疗效果不佳的难治性CRSwNP患者。但2型生物制剂靶向的具体生物指标并不相同,如何选取合适的生物制剂对CRS患者进行量体裁衣式的治疗呢?最直接的方式是在开始治疗前进行活检,分析组织标本的炎症类型。但常规组织形态学随机抽样计数目的细胞的方法存在抽样误差^[73-74]。此外,全玻片计数目的细胞的方法虽可避免抽样误差的缺陷,但耗时费力,导致该方法在临床工作中非常难开展^[73-74]。基于上述问题,杨钦泰教授团队利用人工智能深度学习和全片扫描技术研发了AICEP 1.0和AICEP 2.0,可以准确、快速、高效地诊断CRSwNP内在型^[73,75]。但AICEP 1.0和AICEP 2.0是基于细胞亚型诊断CRS内在型的人工智能平台,应对生物制剂新纪元的到来,基于不同2型细胞因子和效应因子的AICEP 3.0人工智能平台呼之欲出。需要注意的是,基于组织细胞内在型或分子内在型的方法虽然可靠,但是由于依赖组织有创性活检,其在临床实践中难以普及。因此,寻找无创、方便、易于标准化的客观指标指导2型炎症的精准治疗势在必行。

3.3 2型生物制剂的安全性和有效性横向评估

尽管2型生物制剂治疗CRSwNP可出现头痛、头晕、关节痛、上腹部疼痛和注射部位不良反应等不良事件^[24],但和安慰剂相比并没有统计学差异,

提示其临床试验的短期安全性已得到验证。需要谨慎的是,最近一项真实世界研究表明,奥马丽珠单抗可能会显著增加恶性肿瘤的风险^[76],这与IgE在肿瘤免疫监视方面发挥了重要作用有关,因此2型生物制剂的长期使用安全性还需进一步评估。值得注意的是,在度普利尤单抗治疗过程中可能会出现嗜酸粒细胞增多症^[77]和细胞因子IL-4和IL-18增加的效应^[78];此外,2型炎症抑制后,1型和3型炎症会被放大^[79],这一此消彼长的炎症过程如何影响患者的主观或客观治疗结局还需进一步研究。尽管上述四种2型生物制剂在不同程度上改善了鼻息肉评分和/或鼻窦炎症评分,但横向对比它们的相对有效性时,来自7项RCTs (Bachert 2017, OSTRO, POLYP 1, POLYP 2, SINUS-24, SINUS-52和SYNAPSE)包含1913例患者的meta分析发现度普利尤单抗在改善鼻息肉评分、SNOT-22、嗅觉评分和鼻塞症状评分方面效果最佳,贝那利珠单抗的治疗有效性在四种单抗中最差^[24,80-81]。值得注意的是,由于不同的临床试验的参数并非完全一致,所以在解读各种2型生物制剂之间的相对有效性时需小心谨慎。比如,在POLYP和SINUS临床试验中,鼻喷激素作为支持治疗方式使用,而在SYNAPSE中,除了鼻喷激素,系统性糖皮质激素也会视情况使用,因此美泊利单抗的有效性可能会因对照组使用更多的糖皮质激素而被低估^[81]。西班牙一项真实世界研究显示,合并哮喘的CRSwNP患者的嗅觉可以被不同的单抗治疗(未纳入度普利尤单抗)所改善,但是不同单抗的改善效果并没有显

著的统计学差异^[82]。

综上,基于亚洲CRS患者的炎症内在分型特征的不同,亚洲难治性CRS的生物制剂治疗,不能完全照搬欧美的治疗策略,明确2型生物制剂在亚洲CRS患者的治疗效果还需要更多的高质量RCT验证。

4 结语和展望

2型生物制剂开启了CRS,特别是难治性CRS治疗的新纪元,但由于CRS的高异质性,对于不同的CRS内在型,2型生物制剂的有效性也将不同。如何为个体患者选择最有效的生物制剂,生物制剂如何与支持治疗相结合还有待于进一步研究。亚洲CRS患者有更多的1型炎症、3型炎症和中性粒细胞炎症,因此筛选合适的治疗人群是2型生物制剂在亚洲CRS患者展现疗效的关键因素。当然,靶向2型炎症的生物制剂对亚洲CRS患者的疗效还需更严谨和高质量的临床试验验证。未来,靶向1型炎症、3型炎症和混合性2型炎症的生物制剂对于亚洲CRS患者的精准治疗可能更具临床意义。

值得注意的是,近年来亚洲CRS患者中2型炎症比例逐年增加,这一变化是否会影响嗜酸粒细胞和中性粒细胞之间的相互作用,还需要进一步的临床前研究。此外,对于混合性2型CRS患者的治疗,单一2型生物制剂的疗效也具有不确定性。令人鼓舞的是,探索这些问题的答案,此时正当时。

参考文献

- [1] Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020 [J]. *Rhinology*, 2020, 58(Suppl S29): 1-464.
- [2] Bachert C, Marple B, Schlosser RJ, et al. Adult chronic rhinosinusitis [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6(1): 86.
- [3] Shi JB, Fu QL, Zhang H, et al. Epidemiology of chronic rhinosinusitis: results from a cross-sectional survey in seven Chinese cities [J]. *Allergy*, 2015, 70(5): 533-539.
- [4] Deconde AS, Mace JC, Levy JM, et al. Prevalence of polyp recurrence after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis [J]. *Laryngoscope*, 2017, 127(3): 550-555.
- [5] Lou H, Meng Y, Piao Y, et al. Cellular phenotyping of chronic rhinosinusitis with nasal polyps [J]. *Rhinology*, 2016, 54(2): 150-159.
- [6] Bachert C, Zhang N, Cavaliere C, et al. Biologics for chronic rhinosinusitis with nasal polyps [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 145(3): 725-739.
- [7] Alsharif S, Jonstam K, Van Zele T, et al. Endoscopic sinus surgery for Type-2 CRS wNP: an endotype-based retrospective study [J]. *Laryngoscope*, 2019, 129(6): 1286-1292.

- [8] Jonstam K, Swanson BN, Mannent LP, et al. Dupilumab reduces local type 2 pro-inflammatory biomarkers in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis [J]. *Allergy*, 2019, 74(4): 743-752.
- [9] Bachert C, Han JK, Desrosiers M, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials [J]. *Lancet*, 2019, 394(10209): 1638-1650.
- [10] Gevaert P, Omachi TA, Corren J, et al. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 146(3): 595-605.
- [11] Han JK, Bachert C, Fokkens W, et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9(10): 1141-1153.
- [12] Bachert C, Han JK, Desrosiers MY, et al. Efficacy and safety of benralizumab in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a randomized, placebo-controlled trial [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2022, 149(4): 1309-1317.e1312.
- [13] Bachert C, Han JK, Wagenmann M, et al. EUFOREA expert board meeting on uncontrolled severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) and biologics: definitions and management [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 147(1): 29-36.
- [14] 姚银, 曾明, 刘争. 慢性鼻窦炎伴鼻窦息肉的生物靶向治疗 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2022, 57(2): 231-236.
Yao Y, Zeng M, Liu Z. Biologics in chronic rhinosinusitis with nasal polyps [J]. *Chin J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*, 2022, 57(2): 231-236.
- [15] Manson ML, S fholm J, James A, et al. IL-13 and IL-4, but not IL-5 nor IL-17A, induce hyperresponsiveness in isolated human small airways [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 145(3): 808-817.e802.
- [16] Wynn TA. Type 2 cytokines: mechanisms and therapeutic strategies [J]. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15(5): 271-282.
- [17] Mullol J, Laidlaw TM, Bachert C, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with uncontrolled severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps and a clinical diagnosis of NSAID-ERD: results from two randomized placebo-controlled phase 3 trials [J]. *Allergy*, 2022, 77(4): 1231-1244.
- [18] Tversky J, Lane AP, Azar A. Benralizumab effect on severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP): a randomized double-blind placebo-controlled trial [J]. *Clin Exp Allergy*, 2021, 51(6): 836-844.
- [19] Zhang YN, Song J, Wang H, et al. Nasal IL-4(+) CXCR5(+)CD4(+) T follicular helper cell counts correlate with local IgE production in eosinophilic nasal polyps [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 137(2): 462-473.
- [20] Cao PP, Zhang YN, Liao B, et al. Increased local IgE production induced by common aeroallergens and phenotypic alteration of mast cells in Chinese eosinophilic, but not non-eosinophilic, chronic rhinosinusitis with nasal polyps [J]. *Clin Exp Allergy*, 2014, 44(5): 690-700.
- [21] Chan MA, Gigliotti NM, Dotson AL, et al. Omalizumab may decrease IgE synthesis by targeting membrane IgE+ human B cells [J]. *Clin Transl Allergy*, 2013, 3(1): 29.
- [22] Holgate ST. New strategies with anti-IgE in allergic diseases [J]. *World Allergy Organ J*, 2014, 7(1): 17.
- [23] Mitchell PD, El-Gammal AI, O'byrne PM. Anti-IgE and biologic approaches for the treatment of asthma [J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2017, 237: 131-152.
- [24] Wu Q, Zhang Y, Kong W, et al. Which is the best biologic for nasal polyps: dupilumab, omalizumab, or mepolizumab? a network Meta-analysis [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2022, 183(3): 279-288.
- [25] Gevaert P, Saenz R, Corren J, et al. Long-term efficacy and safety of omalizumab for nasal polyposis in an open-label extension study [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2022, 149(3): 957-965.e953.
- [26] Zhu R, Owen R, Wilkins J, et al. Pharmacokinetics and exposure-efficacy relationships of omalizumab in patients with nasal polyps [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2021, 71: 102080.
- [27] Symowski C, Voehringer D. Th2 cell-derived IL-4/IL-13 promote ILC2 accumulation in the lung by

- ILC2-intrinsic STAT6 signaling in mice[J]. *Eur J Immunol*, 2019, 49(9): 1421-1432.
- [28] Vatrella A, Fabozzi I, Calabrese C, et al. Dupilumab: a novel treatment for asthma[J]. *J Asthma Allergy*, 2014, 7: 123-130.
- [29] Buchheit KM, Sohail A, Hacker J, et al. Rapid and sustained effect of dupilumab on clinical and mechanistic outcomes in aspirin-exacerbated respiratory disease[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2022, S0091-6749(22)00542-5.
- [30] Laporte SL, Juo ZS, Vaclavikova J, et al. Molecular and structural basis of cytokine receptor pleiotropy in the interleukin-4/13 system[J]. *Cell*, 2008, 132(2): 259-272.
- [31] Lelegren MJ, Son SY, Han JK, et al. A review of phase III clinical trials of US FDA-approved biologic therapies for chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *Immunotherapy*, 2022, 14(8): 655-662.
- [32] Fujieda S, Matsune S, Takeno S, et al. The effect of dupilumab on intractable chronic rhinosinusitis with nasal polyps in Japan[J]. *Laryngoscope*, 2021, 131(6): E1770-e1777.
- [33] Lee SE, Hopkins C, Mullol J, et al. Dupilumab improves health related quality of life: results from the phase 3 SINUS studies[J]. *Allergy*, 2022, 77(7): 2211-2221.
- [34] Bachert C, Khan AH, Hopkins C, et al. Rapid and continuing improvements in nasal symptoms with dupilumab in patients with severe CRSwNP[J]. *J Asthma Allergy*, 2022, 15: 557-563.
- [35] Kilty SJ, Lasso A. Canadian real-world study of access and clinical results using dupilumab for chronic rhinosinusitis with polyps[J]. *J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2022, 51(1): 17.
- [36] Bachert C, Corren J, Lee SE, et al. Dupilumab efficacy and biomarkers in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: association between dupilumab treatment effect on nasal polyp score and biomarkers of type 2 inflammation in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps in the phase 3 SINUS-24 and SINUS-52 trials[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2021, 10.1002/alr.22964.
- [37] Derycke L, Eyerich S, Van Crombruggen K, et al. Mixed T helper cell signatures in chronic rhinosinusitis with and without polyps[J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e97581.
- [38] Van Crombruggen K, Taveirne S, Holtappels G, et al. Innate lymphoid cells in the upper airways: importance of CD117 and IL-1RI expression[J]. *Eur Respir J*, 2018, 52(6): 1800742.
- [39] Simon HU, Yousefi S, Schranz C, et al. Direct demonstration of delayed eosinophil apoptosis as a mechanism causing tissue eosinophilia[J]. *J Immunol*, 1997, 158(8): 3902-3908.
- [40] Bachert C, Sousa AR, Lund VJ, et al. Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: randomized trial[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 140(4): 1024-1031.e1014.
- [41] Brusselle GG, Gevaert P. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9(10): 1081-1082.
- [42] Detoraki A, Tremante E, D'amato M, et al. Mepolizumab improves sino-nasal symptoms and asthma control in severe eosinophilic asthma patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyps: a 12-month real-life study[J]. *Ther Adv Respir Dis*, 2021, 15: 17534666211009398.
- [43] Bachert C, Sousa AR, Han JK, et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps: Treatment efficacy by comorbidity and blood eosinophil count[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2022, 149(5): 1711-1721.e1716.
- [44] Lipworth B, Chan R, Misirovs R, et al. Mepolizumab response in severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps is dissociated from blood eosinophil levels[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2022, 149(5): 1817.
- [45] Ortega HG, Yancey SW, Mayer B, et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies[J]. *Lancet Respir Med*, 2016, 4(7): 549-556.
- [46] Walter S, Ho J, Alvarado R, et al. Mepolizumab decreases tissue eosinophils while increasing type-2 cytokines in eosinophilic chronic rhinosinusitis[J]. *Clin Exp Allergy*, 2022, 10.1111/cea.14152.
- [47] Buchheit KM, Lewis E, Gakpo D, et al. Mepolizumab targets multiple immune cells in aspirin-exacerbated respiratory disease[J]. *J Allergy Clin Immunol*,

- 2021, 148(2): 574–584.
- [48] Yasruef Z, Humbert M, Kotsimbos TC, et al. Membrane-bound and soluble alpha IL-5 receptor mRNA in the bronchial mucosa of atopic and nonatopic asthmatics [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997, 155(4): 1413–1418.
- [49] Gevaert P, Bachert C, Holtappels G, et al. Enhanced soluble interleukin-5 receptor alpha expression in nasal polyposis[J]. *Allergy*, 2003, 58(5): 371–379.
- [50] Takabayashi T, Asaka D, Okamoto Y, et al. A Phase II, multicenter, randomized, placebo-controlled study of benralizumab, a humanized anti-IL-5R Alpha monoclonal antibody, in patients with eosinophilic chronic rhinosinusitis [J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2021, 35(6): 861–870.
- [51] Canonica GW, Harrison TW, Chanez P, et al. Benralizumab improves symptoms of patients with severe, eosinophilic asthma with a diagnosis of nasal polyposis [J]. *Allergy*, 2022, 77(1): 150–161.
- [52] Nolasco S, Crimi C, Pelaia C, et al. Benralizumab effectiveness in severe eosinophilic asthma with and without chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a real-world multicenter study [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021, 9(12): 4371–4380.e4374.
- [53] Matsuno O, Minamoto S. Rapid effect of benralizumab for severe asthma with chronic rhinosinusitis with nasal polyps [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2020, 64: 101965.
- [54] Wang X, Zhang N, Bo M, et al. Diversity of T(H) cytokine profiles in patients with chronic rhinosinusitis: a multicenter study in Europe, Asia, and Oceania [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 138(5): 1344–1353.
- [55] Tomassen P, Vandeplass G, Van Zele T, et al. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 137(5): 1449–1456.e1444.
- [56] Yao Y, Zeng M, Liu Z. Revisiting Asian chronic rhinosinusitis in the era of type 2 biologics [J]. *Clin Exp Allergy*, 2022, 52(2): 231–243.
- [57] Ma J, Shi LL, Deng YK, et al. CD8(+) T cells with distinct cytokine-producing features and low cytotoxic activity in eosinophilic and non-eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps [J]. *Clin Exp Allergy*, 2016, 46(9): 1162–1175.
- [58] Shi LL, Xiong P, Zhang L, et al. Features of airway remodeling in different types of Chinese chronic rhinosinusitis are associated with inflammation patterns [J]. *Allergy*, 2013, 68(1): 101–109.
- [59] Wang H, Li ZY, Jiang WX, et al. The activation and function of IL-36 γ in neutrophilic inflammation in chronic rhinosinusitis [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(5): 1646–1658.
- [60] Delemarre T, Bochner BS, Simon HU, et al. Rethinking neutrophils and eosinophils in chronic rhinosinusitis [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 148(2): 327–335.
- [61] Delemarre T, Holtappels G, De Ruyck N, et al. A substantial neutrophilic inflammation as regular part of severe type 2 chronic rhinosinusitis with nasal polyps [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 147(1): 179–188. e172.
- [62] Katotomichelakis M, Tantilipikorn P, Holtappels G, et al. Inflammatory patterns in upper airway disease in the same geographical area may change over time [J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2013, 27(5): 354–360.
- [63] Jiang WX, Cao PP, Li ZY, et al. A retrospective study of changes of histopathology of nasal polyps in adult Chinese in central China [J]. *Rhinology*, 2019, 57(4): 261–267.
- [64] Shin SH, Ye MK, Kim JK, et al. Histological characteristics of chronic rhinosinusitis with nasal polyps: recent 10-year experience of a single center in Daegu, Korea [J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2014, 28(2): 95–98.
- [65] Kim SJ, Lee KH, Kim SW, et al. Changes in histological features of nasal polyps in a Korean population over a 17-year period [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2013, 149(3): 431–437.
- [66] Cao PP, Li HB, Wang BF, et al. Distinct immunopathologic characteristics of various types of chronic rhinosinusitis in adult Chinese [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 124(3): 478–484, 484.e471–472.
- [67] Wang BF, Cao PP, Long XB, et al. Distinct mucosal immunopathologic profiles in atopic and nonatopic chronic rhinosinusitis without nasal polyps in Central China [J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2016, 6(10): 1013–1019.
- [68] Makihara S, Okano M, Fujiwara T, et al. Regulation

- and characterization of IL-17A expression in patients with chronic rhinosinusitis and its relationship with eosinophilic inflammation [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 126(2): 397-400, 400. e391-311.
- [69] Wang ZZ, Song J, Wang H, et al. Stromal cells and B cells orchestrate ectopic lymphoid tissue formation in nasal polyps [J]. *Allergy*, 2021, 76(5): 1416-1431.
- [70] Hamada S, Ogino E, Yasuba H. Cycling therapy with benralizumab and dupilumab for severe eosinophilic asthma with eosinophilic chronic rhinosinusitis and eosinophilic otitis media [J]. *Allergol Int*, 2021, 70(3): 389-391.
- [71] Rathi VK, Scangas GA, Metson RB, et al. Out-of-pocket costs of biologic treatments for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis in the medicare population [J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2022. Doi: 10.1002/alr.22976.
- [72] Bapat SP, Whitty C, Mowery CT, et al. Obesity alters pathology and treatment response in inflammatory disease [J]. *Nature*, 2022, 604(7905): 337-342.
- [73] Wu Q, Chen J, Deng H, et al. Expert-level diagnosis of nasal polyps using deep learning on whole-slide imaging [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 145(2): 698-701.e696.
- [74] 张雅娜, 吴庆武, 黄雪琨, 等. 基于人工智能的慢性鼻窦炎内在型诊断助力精准医学 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2022, 57(2): 222-226.
- Zhang YN, Wu QW, Huang XK, et al. Chronic rhinosinusitis endotype diagnosis based on artificial intelligence facilitates precision medicine [J]. *Chin J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*, 2022, 57(2): 222-226.
- [75] Wu Q, Chen J, Ren Y, et al. Artificial intelligence for cellular phenotyping diagnosis of nasal polyps by whole-slide imaging [J]. *EBioMedicine*, 2021, 66: 103336.
- [76] Mota D, Rama TA, Severo M, et al. Potential cancer risk with omalizumab? a disproportionality analysis of the WHO's VigiBase pharmacovigilance database [J]. *Allergy*, 2021, 76(10): 3209-3211.
- [77] Vinciguerra A, Rampi A, Yacoub MR, et al. Hypereosinophilia management in patients with type 2 chronic rhinosinusitis treated with dupilumab: preliminary results [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2022, 10.1007/s00405-022-07389-5.
- [78] Morris J, Olonisakin TF, Moore JA, et al. Inhibiting the type 2 inflammatory pathway with dupilumab is associated with an increase in interleukin-4 and interleukin-18 production [J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2022, 10.1002/alr.23003.
- [79] Kychygina A, Cassagne M, Tauber M, et al. Dupilumab-associated adverse events during treatment of allergic diseases [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2022, 62(3): 519-533.
- [80] Oykhman P, Paramo FA, Bousquet J, et al. Comparative efficacy and safety of monoclonal antibodies and aspirin desensitization for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: a systematic review and network meta-analysis [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2022, 149(4): 1286-1295.
- [81] Cai S, Xu S, Lou H, et al. Comparison of different biologics for treating chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a network analysis [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2022, S2213-2198(22)00235-5.
- [82] Barroso B, Valverde-Monge M, Alobid I, et al. Smell improvement by anti-IgE and anti-IL-5 biologics in patients with CRSwNP and severe asthma. A real life study [J]. *J Invest Allergol Clin Immunol*, 2022, 0. Doi:10.18176/jiaci.0812.

(编辑 祁方昉)