

·变态反应性疾病专题·

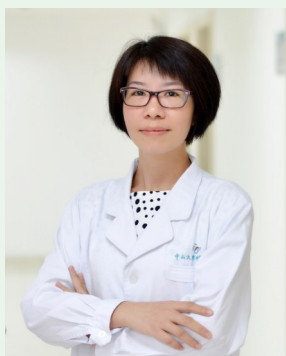
专题介绍:变态反应性疾病又称过敏性疾病,是机体对环境中原本无害的物质的不适当的免疫反应而引发的一组疾病,涉及全身多个系统和器官,受环境、遗传、过敏原等多方面影响。全世界有30%至40%的人被过敏困扰,其中约有2.5亿人有食物过敏症,3亿人患有哮喘,4亿人有鼻炎,因此,过敏被列为全球第六大慢性疾病,是21世纪重点研究和防治的疾病之一。鉴于过敏是影响广泛的公共卫生安全事件,WAO将每年的7月8日定为“世界过敏日”,后又设立“世界过敏周”,通过增强全民对过敏性疾病的认识,共同来预防和对抗过敏。为落实《健康中国行动(2019-2030)》计划,加快国内过敏性疾病防治研究制定,学报医学科学版特约我组织有关专家,特设变态反应性疾病专题,在本期集中发表变态反应性相关文章4篇,内容包括广州地区致敏花粉植物的调查、变应性鼻炎患者变应原谱特征分析、过敏患者皮下特异性免疫治疗依从性研究以及生物制剂在过敏性疾病的研究进展。在此,本人对所有参与本项工作的作者和编审专家表示衷心的感谢!也期待过敏难题可早日破解,造福过敏患者!

专题主持人:杨钦泰

生物制剂治疗特应性皮炎和特应性共病的研究进展

冯佩英^{1,2}

(1. 中山大学附属第三医院变态反应(过敏)科,广东 广州 510630; 2. 中山大学附属第三医院皮肤科,广东 广州 510630)



作者简介:冯佩英,主任医师,博士生导师,中山大学附属第三医院变态反应科副主任。中国菌物学会医学真菌专业委员会委员兼秘书;世界华人医师协会皮肤科医师协会委员;广东省医师协会变态反应工作委员会青年医师专业学组组长;广东省中华医学会皮肤分会真菌组副组长。JAAD中文版青年编委。主持国家自然科学基金、广东省自然科学基金、中山大学青年教师基金各1项。在国内外核心学术期刊发表学术论文70余篇,其中第一/通讯作者文章30多篇,SCI文章18篇。副主编出版《常见真菌感染新疾病直接镜检图谱》《简明皮肤性病学教学图谱》。研究方向为真菌生物多样性与临床研究、真菌感染与变态反应性疾病。E-mail: fengpy@mail.sysu.edu.cn。

摘要:特应性皮炎是一种慢性复发性、瘙痒性、炎症性皮肤病,其临床表现多样,常合并食物过敏、变应性鼻炎、变应性哮喘、变应性结膜炎等其他特应性共病,严重影响患者的生活质量。特应性皮炎的发病与遗传因素、皮肤屏障功能障碍、环境因素和免疫异常等有关。由于特应性皮炎及特应性共病之间可能存在共同的致病途径,生物制剂可以通过改变全身炎症状态而对其共病产生影响。本文旨在回顾特应性皮炎及特应性共病发病机制的基础上,对生物制剂治疗特应性皮炎及特应性共病的应用进展进行综述。

关键词:特应性皮炎;过敏进程;特应性共病;生物制剂

中图分类号:R781.6+7

文献标志码:A

文章编号:1672-3554(2022)01-0001-09

DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2022.0101

Biological Agents in the Treatment of Atopic Dermatitis and Atopic Comorbidities: A Review and Update

FENG Pei-ying^{1,2}

(1. Department of Allergy, The Third Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China; 2. Department of Dermatology, The Third Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China)

Correspondence to: FENG Pei-ying; E-mail: fengpy@mail.sysu.edu.cn

收稿日期:2021-08-16

基金项目:广东省自然科学基金(2020A1515011183)

Abstract: Atopic dermatitis (AD) is the most common chronic inflammatory skin disease characterized by relapsing pruritic eczema-like lesion and induced by genetic predisposition, epidermal barrier disruption and dysregulation of the immune system. AD is a complex and systemic disorder associated with a variety of clinical features. Patients with AD are at risk of developing atopic comorbidities, such as food allergy, allergic rhinitis, asthma and allergic conjunctivitis etc. AD and its comorbidities may share a common pathogenic pathway, so biological agents designed to inhibit specific molecular targets of immune responses can have an impact on comorbidities by changing inflammatory state. This review summarizes the research progress of the biotherapy in the treatment of AD and atopic comorbidities.

Key words: atopic dermatitis; atopic march; atopic comorbidities; biological agents

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2022, 43(1): 1-9]

特应性皮炎(atopic dermatitis, AD)是一种慢性复发性、瘙痒性、炎症性皮肤病,常合并食物过敏、变应性哮喘、变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)等其他过敏性疾病,故现被认为是一种系统性疾病。目前全世界至少有2.3亿AD患者,其中发达国家儿童AD患病率达10%~20%。2014年我国12个城市AD的临床流调显示,1~7岁儿童AD患病率接近13%,1~12月婴儿AD患病率高达30%^[1-2]。AD可严重影响患儿的生长发育和成人的生活质量,给患者、家庭和社会带来沉重的负担。虽然国内外缺乏对特应性(atopic)精确的定义,普遍认为特应性是指个人和/或家族史有一种或多种过敏性疾病(包括AD、变应性哮喘、AR、食物过敏等),且常伴有IgE升高。流行病学调查显示,特应性体质患者早年罹患AD、食物过敏,随后青少年或成人期发展为AR、哮喘等,该现象被称为特应性进程(atopic march)或过敏进程(allergic march)^[3]。特应性进程中的过敏性疾病可以序贯发生,也可以同时发生。我国研究数据显示,16.7% AD患者同时罹患哮喘,33.7%同时罹患AR和变应性结膜炎^[4];超过85%哮喘患者同时罹患AR,有20%~30%AR患者同时罹患哮喘^[5]。AD还可同时罹患荨麻疹、嗜酸性慢性鼻炎鼻窦炎伴鼻息肉(chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP)、嗜酸性慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、嗜酸性食管炎等其他多种过敏性疾病。因此,有学者提出将特应性患者同时患有超过1种以上的过敏性疾病统称为特应性共病(atopic comorbidities)或过敏性共病(allergic comorbidities)^[6-7]。此外,AD患者合并发生感染性疾病、炎症肠病、类风湿性关节炎、心血管疾病、精神障碍性疾病和淋巴瘤风险明显增高^[8]。AD作为特应性进程的起点,而AD及特

应性共病之间可能存在共同的致病途径,生物制剂可以通过改变全身炎症状态而对其共病产生影响。本文旨在回顾AD及常见的特应性共病发病机制的基础上,对生物制剂治疗AD及特应性共病的应用进展进行综述。

1 特应性皮炎及特应性共病的发病机制

尽管AD的临床诊断是基于皮肤病变的形态特征、临床分布体征及特应性病史,但AD在年龄、种族、地理位置和特应性病史等多方面存在明显的异质性,这可能与AD的内表型(endophenotype)有关^[9]。根据IgE水平,AD可分为内源型和外源型。外源型AD多于2岁以内发病,有个人或家族过敏史,外周血IgE水平和嗜酸性粒细胞水平增高。根据皮肤炎症模式,AD分为以Th2、Th22、Th17和Th1为主,或者几种混合的炎症模式。Th2型炎症多见于儿童期AD,而Th2/Th22型混合炎症多见于成人期AD,亚裔则以Th2/Th17混合炎症为主^[10]。

尽管AD确切发病机制尚未完全阐明,目前研究认为遗传因素、皮肤屏障功能障碍、环境因素和免疫异常等是重要的因素^[11]。其中,Th2型炎症是AD的基本特征,由Th2细胞、嗜碱性粒细胞和2型固有淋巴样细胞等产生的IL-4和IL-13是介导AD发病的核心驱动因子,可通过直接作用于皮肤上皮细胞加重皮肤屏障功能障碍,受损的上皮细胞生成IL25、IL33和胸腺基质淋巴生成素(thymic stromal lymphopoietin, TSLP)等细胞因子,共同招募并激活固有免疫细胞,促进过敏原特异性T细胞和B细胞的形成,产生特异性IgE。*Filaggrin*等基因突变导致的皮肤屏障功能障碍使外界环境过敏原易于侵

入表皮而启动 Th2 型炎症,同时 AD 皮损中金黄色葡萄球菌或马拉色菌定植增加和菌群多样性下降,促进了皮肤炎症的进展。神经-内分泌等非免疫性因素可参与皮肤炎症的发生和发展,2型炎症因子可加强神经元对多种瘙痒原的敏感性,而瘙痒因子 IL-31、TSLP 等可加重慢性瘙痒。反复搔抓促使角质形成细胞产生炎症介质,也会导致自身抗原释放,导致皮肤炎症加重和持续,从而形成“瘙痒-搔抓-瘙痒”的恶性循环。此外,在 AD 慢性期皮损中还可可见 Th1、Th17 和 Th22 的混合炎症浸润,此类内在型 AD 主要的发病机制仍有待进一步研究。

研究表明,特应性共病具有相似的易感基因/内表型,其发生发展以 2 型炎症级联反应为主要特征^[12]。2 型炎症反应主要涉及 Th2 细胞、2 型固有淋巴样细胞及其分泌的细胞因子,包括 IL-4、IL-5、IL-9 和 IL-13,主要功能为刺激 B 细胞增殖并产生抗体,参与黏膜表面的屏障免疫^[13]。IL-5 可促进骨髓中嗜酸性粒细胞分化;IL-4、IL-13 可促使嗜酸性粒细胞转移到特定组织,激活 B 细胞产生 IgE;IL-13 还在黏液分泌、杯状细胞增生等方面有重要作用。

Th2 细胞分泌的细胞因子还可通过表达 CC 趋化因子受体、皮肤淋巴细胞抗原等在皮肤局部发挥作用,或通过循环作用于全身,导致多系统过敏性疾病的发生。Bousquet 等^[14]通过基于蛋白质相互作用网络拓扑结构计算(MeDALL)分析,建立 AD、哮喘和 AR 等特应性共病分子机制的生物信息学模型,结果显示这些疾病之间存在高度相似类群,2 型炎症通路是主要的相关发病机制,且有 38% 特应性共病是由 IgE 介导。此外,2 型炎症反应在哮喘、嗜酸性 COPD、CRSwNP、嗜酸性食管炎等过敏性疾病中均发挥作用^[15-17]。

因此,针对 2 型炎症的靶向治疗不但可用于 AD,还可扩展至相关的特应性共病。近年来,针对 AD 致病过程中关键细胞因子的生物制剂主要有抗 IL-4/13 单抗、抗 IL-13 单抗、抗 IgE 单抗、抗 IL-33 单抗等,临床试验显示出显著疗效和良好的安全性。下面本文对生物制剂治疗 AD 及特应性共病进行列举(表 1),为临床治疗更多 Th2 介导的炎症疾病提供新的选择和依据。

表 1 用于治疗特应性皮炎及特应性共病的生物制剂

Table 1 Biological agent for treating atopic dermatitis and atopic comorbidity

生物制剂	作用靶点	用药指征
Dupilumab (度普利尤单抗)	IL4/IL13	AD/哮喘/COPD/CRSwNP/食物过敏/嗜酸性食管炎
Lebrikizumab (来瑞组单抗)	IL-13	AD/哮喘/COPD/嗜酸性食管炎
Tralokinumab (曲罗芦单抗)		
Etokimab (艾托奇单抗)	IL-33	AD/CRSwNP/食物过敏
Omalizumab (奥马珠单抗)	IgE	AD/哮喘/CRSwNP/嗜酸性食管炎/食物过敏/慢性荨麻疹
Mepolizumab (美泊利单抗)	IL-5	哮喘/CRSwNP/COPD/嗜酸性食管炎
Reslizumab (瑞利珠单抗)		
Benralizumab (贝纳利珠单抗)	IL-5Ra	哮喘/COPD/CRSwNP/嗜酸性食管炎/慢性荨麻疹

2 靶向特应性皮炎及特应性共病的生物制剂

2.1 靶向 IL-4 /IL-13 的生物制剂

IL-4 和 IL-13 是 Th2 细胞主要分泌的细胞因子,可诱导树突状细胞的分化和活化,激活 B 细胞,刺激 IgE 类转化和嗜酸性粒细胞的募集,且可诱导 IL-31 表达,进而诱导瘙痒的产生^[18]。Dupilumab 为

完全人源化单克隆抗体,通过与 IL4R、IL-13R 共有的 IL-4 R α 亚单位结合,抑制 IL-4/IL-13 信号转导,减轻 Th2 细胞的免疫应答,继而减少嗜酸性粒细胞、单核细胞等炎症细胞聚集。目前在国际上已被批准用于中重度 AD、伴嗜酸性粒细胞增多性或糖皮质激素依赖的中重度哮喘、常规治疗无效的 CRSwNP 治疗。在 AD 方面,Dupilumab 适应人群覆盖了年龄在 6 岁以上的患者,目前针对 6 个月至 5 岁 AD 患者的临床试验已进展至 II/III 期阶段

(NCT03346434、NCT 02612454)。此外,支气管肺曲霉病、COPD、嗜酸性粒细胞性食管炎、慢性特发性荨麻疹、大疱性类天疱疮、结节性痒疹、手部湿疹、阿司匹林性哮喘、阿司匹林不耐受和花生过敏等Ⅱ至Ⅳ期临床试验正在进行中(NCT04442269、NCT03930732、NCT03678545、NCT03749135、NCT04206553、NCT04256759、NCT04512339、NCT04442256)。

目前 Dupilumab 共有 6 项治疗成人 AD 的Ⅲ期临床研究,分别是 SOLO 1、SOLO 2、CHRONOS、CAFÉ、SOLO-CONTINUE 和 OLE^[19],共纳入超过 2 900 例受试者。研究^[20]数据显示,Dupilumab 治疗组均达到了主要终点和次要终点,显著改善了 AD 患者的皮损和瘙痒,明显减少急性发作的频率,同时还改善了患者焦虑、抑郁症状以及生活质量等。而 Dupilumab 在治疗 12 岁以上中重度哮喘方面,共有 3 项Ⅲ期临床研究(QUEST、VENTURE、TRAVERSE),纳入 2 900 例受试者,Dupilumab 可明显减少哮喘发作并改善肺功能,且嗜酸性粒细胞计数越高的患者疗效越明显;同时,Dupilumab 明显降低患者口服糖皮质激素使用量,超过 50% 患者完全停用糖皮质激素。LIBERTY NP SINUS-24 和 LIBERTY NP SINUS-52 是两项评估 Dupilumab 治疗成人 CRSwNP 的Ⅲ期临床研究^[21],SINUS-24 纳入 276 例受试者,SINUS-52 纳入 448 名受试者,结果显示,Dupilumab 联合糖皮质激素鼻腔喷雾剂标准疗法可显著改善患者的鼻息肉评分、鼻充血严重程度、Lund-Mackay CT 评分及症状评分,还可显著降低患者使用系统性糖皮质激素和手术的需求。

一项 Dupilumab 治疗 AD 的真实世界研究报告显示^[22],1 963 例 AD 患者存在特异性共病的有 977 例(49.8%),其中 AR 681 例(34.7%)、哮喘 521 例(26.5%)、变应性结膜炎 131 例(6.7%)、食物过敏 132 例(6.7%)和慢性鼻窦炎 84 例(4.3%)。Boguniewicz 等^[23]回顾分析了入组 SOLO 1、SOLO 2、CHRONOS 和 CAFÉ 临床研究中 2 444 例中重度 AD 患者,其中 463 例(19%)合并哮喘,1 171 例(48%)合并鼻窦疾患,而 311 例(13%)合并哮喘和鼻窦疾患。在治疗 16 周时,Dupilumab 除了明显改善 AD 患者的临床症状和体征外,合并哮喘患者的 ACQ-5 评分以及合并鼻窦疾患患者的 SNOT-22 评分均显著下降。Laidlaw 等^[24]回顾分析入组 SINUS-24 和 SINUS-52 临床研究中 724 例 CRSwNP 患者,其中 428 例(59.1%)合并哮喘。在治疗 24 周时,Dupilumab

除了明显改善 CRSwNP 患者的鼻息肉评分、鼻塞评分、鼻吸气流量峰值、Lund-Mackay CT 评分外,合并哮喘患者的 FEV1 和 ACQ-6 评分也明显改善。

Dupilumab 治疗与安慰剂组的总体不良事件发生率相似,但在不同过敏性疾病患者中有同的报道,在 AD 患者为注射部位反应、眼睑炎症、结膜炎、角膜炎、鼻咽炎等,在哮喘患者中是注射部位反应、喉咙痛、嗜酸性粒细胞数量的增加,而 CRSwNP 患者中为鼻咽炎、鼻息肉、哮喘恶化、头痛、鼻出血和注射部位红斑等。

2.2 靶向 IL-13 的生物制剂

IL-13 是由 Th2 细胞、树突状细胞、肥大细胞和单核细胞产生的多效性细胞因子,通过与 IL-13/IL-4 α 复合物结合而诱导激活并促进过敏性疾病的发展。IL-13 在 AD 急性期占主导地位,上调树突状细胞表达趋化因子 CCL17、CCL18 和 CCL22 以及内皮细胞表达 CCL26,这些细胞因子协同 IL-5 可进一步募集 Th2 细胞和嗜酸性粒细胞,加重皮肤局部炎症反应。Tralokinumab 和 Lebrikizumab 是人源化免疫球蛋白 IgG4 单抗,其通过与 IL-13 α 受体结合,从而防止 IL-13 R α 1/IL-4 R α 复合体的形成,并抑制这一受体复合体介导的信号通路^[25]。目前 Tralokinumab 已获得欧盟委员会上市批准治疗中重度 AD,美国 FDA 的上市批准正在进行中。

有 3 项随机、双盲、安慰剂对照的Ⅲ期临床试验(ECZTRA 1、ECZTRA 2 和 ECZTRA 3)^[26-27],评估了 Tralokinumab 作为单一用药和联合局部外用糖皮质激素在 1 900 多例中重度成人 AD 中的疗效和安全性,结果显示,在第 16 周时,Tralokinumab 组分别有 25% 和 33.2% 的患者获得 EASI-75,有 15.8% 和 22.2% IGA 评分达到 0 或 1,而且受试者的 NRS、DLQI、SCORAD 和 POEM 评分均有改善。

Lebrikizumab 治疗成人中重度 AD 的 2b 期临床试验(NCT03443024)结果显示^[28],在第 16 周时,不同治疗剂量的 3 组 Lebrikizumab 组的 EASI 评分均明显高于安慰剂组(45.8%),其 EASI-50 的比例分别为 66.4%、77% 和 81%。提示每 2 周注射 1 次 250 mg Lebrikizumab 组的患者症状改善最为显著;高剂量组瘙痒评分改善较其他组明显,且最早在用药第 2 天起效。该药在 AD 治疗中提供了快速、剂量依赖性的疗效。治疗组的不良反应发生率低,多主要为注射部位反应(5.7%)、疱疹病毒感染(3.5%)和结膜炎(2.6%)。另一项评估 Lebrikizumab 疗效和安全性的随机、双盲、安慰剂对照临床Ⅱ期临床试

验^[29],纳入209例成人中重度AD患者,获得类似研究结果。

近期两项随机、双盲、安慰剂对照的Ⅲ期临床研究(STRATOS 1和STRATOS 2)评估了Tralokinumab对于重度难治性哮喘的疗效和安全性^[30],共纳入2 000多例受试者,结果显示,在STRATOS 1研究中Tralokinumab可降低FeNO \geq 37 ppb患者的年度哮喘急性发作频率44%,但在STRATOS 2研究有不一致的结果,Tralokinumab并不能明显减少FeNO \geq 37 ppb患者的年度哮喘急性发作频率,提示IL-13不是引发重度哮喘的急性加重的重要因子。一项纳入6项随机临床试验的荟萃分析表明,Tralokinumab耐受性良好,FEV₁略有改善,但不能减少重度未控制哮喘的病情恶化^[31]。国内学者也通过Meta分析系统评价抗IL-13单抗治疗中重度难治性哮喘的疗效与安全性,纳入8项随机对照试验,结果显示抗IL-13单抗可改善患者肺功能及生活质量,降低患者急性加重发生率^[32]。评估Lebrikizumab对重度难治性哮喘的疗效和安全性的Ⅱ期临床试验(NCT00873860、NCT01402986、NCT02449473)和Ⅲ期临床试验(NCT01867125、NCT01868061),研究结果表明Lebrikizumab在降低患者哮喘恶化率方面结果存在不一致,也未显著降低支气管嗜酸性粒细胞计数^[33]。

2.3 抗IgE单抗

IgE是引起I型变态反应的主要因子,可通过高亲和力IgE受体Fc ϵ RI结合肥大细胞、嗜碱性粒细胞以及树突状细胞促使它们在过敏原暴露的情况下被激活,释放促炎症因子参与2型炎症通路等多种生物效应。Omalizumab为第一个成功开发的人源化的抗IgE单克隆抗体,靶向结合IgE,减少游离IgE的水平,可阻断IgE与嗜碱性粒细胞和肥大细胞上的高亲和力Fc ϵ RI受体结合,稳定肥大细胞、嗜碱性粒细胞和树突状细胞并抑制细胞激活,减少炎症细胞的激活和炎症介质的释放,从而阻断诱发气道或皮肤的炎症级联反应。此外,研究表面抑制IgE可以减少气道上皮和平滑肌细胞释放的生长因子来缓解气道重塑,并且可以抑制T细胞成熟,减少浆细胞IgE的产生。Omalizumab先后被FDA批准用于中重度持续性变应性哮喘、慢性特发性荨麻疹和重度CRSwNP的治疗。

Omalizumab是第一个获批用于治疗哮喘的靶向生物制剂,目前被批准用于6岁以上中重度持续

变应性哮喘的患者。临床实践^[34]表明Omalizumab可有效减少哮喘症状、哮喘急性发作及严重程度,以及减少ICS等药物使用时间及剂量,改善患者的整体生活质量。短期季节性靶向治疗可以预防儿童哮喘急性发作,而长期治疗可预防哮喘急性发作的持久性。同时,Omalizumab适用于变应性哮喘合并AR、慢性鼻窦炎或变应性结膜炎等有严重特应性共病的儿童。一项来自捷克的真实世界研究显示^[35],229例重度哮喘患者合并慢性荨麻疹(85.7%)、AR(82.2%)、AD(82.1%)和食物过敏(67.3%)是常见的,应用Omalizumab治疗12个月后,不但在哮喘的ACT评分、FeNO水平和FEV₁等方面显著改善,而且合并的特应性共病也获得相应的症状和体征改善。Velling等^[36]报道12例重度哮喘患者应用Omalizumab治疗12个月,其中合并AD的3例患者对疗效更佳,哮喘的口服激素用量较少,AD的症状和体征也改善。

新近两项随机、多中心、双盲、安慰剂对照的Ⅲ期临床研究(POLYP 1,POLYP 2)发现^[37],Omalizumab对以Th2型炎症反应为主、具有明显高嗜酸性粒细胞息肉和高血清IgE水平的CRSwNP患者有显著疗效。POLYP 1研究入组了138例患者,POLYP 2研究入组了127例患者,结果显示,Omalizumab治疗组患者在治疗第24周平均鼻息肉评分和平均每日鼻充血评分均取得了显著的改善,而且在第4周时已表现出显著改善。此外,Omalizumab治疗组在SNOT-22量表评分、嗅觉识别测试评分、鼻部症状总评分等方面明显改善。肥大细胞分泌的骨膜蛋白可能是嗜酸性CRSwNP对Omalizumab产生治疗反应的生物标志物。

临床上,越来越多的CRSwNP合并有哮喘、AR、阿司匹林不耐受三联征等疾病,尤其在嗜酸性CRSwNP亚型中。既往研究表明,Omalizumab可减轻合并哮喘的CRSwNP患者的气道症状,降低鼻内镜下鼻息肉评分和Lund-Mackay CT评分,改善生活质量,并减少手术治疗的需要^[38-39]。CRSwNP具有高度异质性特征,其内在型通常有许多特应性共病,如变应性哮喘、变应性真菌性鼻窦炎、阿司匹林性哮喘、多血管炎性的嗜酸性肉芽肿病、原发性纤毛运动障碍、囊性纤维化疾病等。除哮喘以外,临床上仅有个别关于Omalizumab治疗上述特应性共病的病例报道^[40],样本量小、缺乏长期随访等缺点,目前缺乏相关临床大样本研究。

在皮肤病方面,大量国内外临床研究以及系统

评价和荟萃分析证实了Omalizumab对慢性特发性荨麻疹的疗效及安全性,应答率为52%~90%,而对于皮肤划痕症、寒冷性和日光性荨麻疹等诱发性荨麻疹也有一定疗效^[41]。对于AD,既往的验证性或随机性试验提示Omalizumab在改善AD患者症状和体征方面与安慰剂组相当。有Meta分析表明Omalizumab对AD无显著疗效^[42]。然而,Chan等^[43]报道一项评估Omalizumab治疗4~19岁重度儿童AD的随机、双盲安慰剂对照Ⅳ期临床试验(NCT02300701),纳入62例患儿,结果显示,在治疗24周时,Omalizumab治疗组(30例)可显著改善患儿的SCORAD评分和改善其瘙痒症状,提高患儿生活质量,作者认为Omalizumab对儿童AD比成人AD疗效更好。

Omalizumab的安全性良好,目前的安全性数据显示未检测到抗Omalizumab抗体,不良反应在多数研究中与对照组相当,常见不良反应为注射部位局部反应、上呼吸道感染、头痛、关节痛、鼻咽炎、鼻窦炎、咳嗽、恶心等,但也有个别报道注射后出现严重过敏反应。除了Omalizumab之外,其他抗IgE单抗例如Ligelizumab(QGE031)和Quilizumab(MEDI4212)正在临床试验进行中。

2.4 靶向IL-5的生物制剂

IL-5属于造血生长因子细胞因子家族,主要由活化的Th2细胞及肥大细胞分泌,在嗜酸性粒细胞的增殖、迁移和分化中起十分重要的作用。Mepolizumab和Reslizumab是高亲和力的人源化抗IL-5单克隆抗体,通过阻断IL-5的作用,抑制体内的嗜酸性粒细胞增多。而Benralizumab抗IL-5R单克隆抗体,直接作用于嗜酸性粒细胞表面的IL-5R α ,通过强化抗体依赖的细胞毒作用快速清除体内的嗜酸性粒细胞。这三种靶向IL-5的生物制剂已先后被FDA和欧洲药品管理局批准用于治疗重度嗜酸性粒细胞性哮喘。此外,Mepolizumab和Benralizumab也获批用于嗜酸性粒细胞性肉芽肿性多血管炎和嗜酸性粒细胞增多综合征的治疗,而Mepolizumab于2021年新增加了CRSwNP的适应症。

AD患者的外周血和组织中嗜酸性粒细胞水平通常有升高,且与疾病的活动和严重程度相关。学者们认为靶向嗜酸性粒细胞活性的抗IL-5生物制剂可能有助于AD的治疗。但是,两项小样本评价Mepolizumab治疗中重度AD疗效和安全性研究结果提示,AD患者外周血嗜酸性粒细胞计数明显下降了,但其症状、医师总体评分和SCORAD评分等

未获得显著改善^[44]。Pham等^[45]报道一例重度哮喘合并AD的14岁亚洲女患者经过Benralizumab治疗后,不但哮喘症状和体征明显改善,AD的症状也获得显著缓解。鉴于AD的异质性,靶向IL-5的生物制剂是否对合并嗜酸性粒细胞性哮喘的AD或合并CRSwNP的AD更有效,有待进一步临床大样本研究。

2.5 靶向TSLP的生物制剂

TSLP是一种上皮细胞衍生的细胞因子,与由IL-7受体 α 链和TSLPR链组成的受体结合,可利用JAK1和JAK2的结合来激活STAT5蛋白,通过激活树突状细胞、肥大细胞、自然杀伤细胞、嗜碱性粒细胞而产生Th2型细胞因子。Tezepelumab是一种全人源化IgG2 λ 单抗,能特异性的结合人TSLP,阻止TSLP与TSLP受体复合物结合,从而抑制多种下游炎症途径。

一项Ⅱa期临床研究(NCT02525094)评估Tezepelumab联合外用糖皮质激素治疗中重度AD的疗效和安全性^[46],纳入113例受试者,结果显示,在治疗12周时,Tezepelumab组有64.7%的患者达到EASI-50,而安慰剂组仅有48.2%,但差异无统计学意义。Ⅱb期试验(NCT03809663)也因未获得治疗终点而被终止。此外,另一个靶向TSLP的单克隆抗体MK-8226也因业务原因其临床试验(NCT01732510)被终止。

TSLP被认为是启动气道过敏性炎症的重要因子和必要条件,在哮喘患者气道中的表达增加,并与疾病严重程度相关,且TSLP的表达水平与鼻窦粘膜中Th2细胞因子的表达呈正相关。目前Tezepelumab有多项针对难治性哮喘和CRSwNP的临床试验(NCT03927157、NCT03347279、NCT03347279、NCT03706079、NCT02054130、NCT04048343、NCT04851964)已完成或正在进行中。初步研究结果显示,Tezepelumab可以有效缓解各种原因引起的严重哮喘,降低哮喘急性发作率,还可减少血嗜酸性粒细胞计数,降低FeNO和IgE水平,提示该单抗药物可以抑制多个炎症通路^[47]。Emson等^[48]采用事后分析PATHWAY临床试验中(NCT02054130)合并和不合并鼻窦炎的严重哮喘患者对Tezepelumab治疗的差异,结果显示,合并鼻窦炎的哮喘患者血清嗜酸性粒细胞计数、IL-5、IL-13和FeNO水平均高于不合并鼻窦炎组;与安慰剂组相比,210 mg Tezepelumab治疗可明显降低哮喘患者AAER评分,在合并和不合并鼻窦炎患者中分

别为75%和73%,提示无论合并鼻息肉与否,Tezepelumab有广泛的抗2型炎症作用。因此,Tezepelumab有望成为治疗难治性哮喘和CRSwNP的新选择。

2.6 靶向IL-33的生物制剂

Etokimab(ANB020)是一种人类单克隆IgG1抗体,可高效的中和IL-33。目前在AD、哮喘和食物过敏有初步的临床研究报道。Chen等^[49]报道12例中重度AD患者静脉注射单剂量Etokimab后可获得快速和持续的临床疗效。在治疗第29天,有83%受试者达到EASI-50和33%受试者达到EASI-75,且受试者外周嗜酸性粒细胞较对照组明显下降。所有受试者对Etokimab的耐受性良好,最常见的不良反应是头痛、上呼吸道感染、尿路感染和局部肿胀。

AnaptysBio网站报道了Etokimab治疗25例严重嗜酸性哮喘的Ⅱa期临床研究(NCT03469934),结果显示Etokimab治疗组FEV₁得到迅速改善,血液中嗜酸性粒细胞下降持续减少。在一项成人花生过敏的Ⅱa期药物临床研究中(NCT02920021)中,15例患者接受Etokimab治疗2周后有73%(11/15)可以耐受275 mg花生蛋白而不会引起过敏反应^[50]。目前针对成人CRSwNP的Ⅱ期研究(NCT03614923)已完成,但尚未见相关报道。REGN3500(SAR440340)是赛诺菲与再生元共同开发的一种全人源抗IL-33单抗药物,针对AD、哮

喘、COPD的Ⅱ期多中心临床药物安全性试验正在进行(NCT03736967、CT03738423、NCT03387852、NCT03546907);另外有两项COPD患者的Ⅲ期药物临床试验在招募受试者(NCT04701983、NCT04751487)。

2.7 其他靶向生物制剂

除了上述靶点外,针对Th2型炎症反应和瘙痒因子的生物制剂还有抗IL-22的单克隆抗体Fezakinumab、IL-31 R α 的单克隆抗体Nemolizumab、抗IL-17A的单克隆抗体Secukinumab、抗IL-12/23的单克隆抗体Ustekinumab、抗OX40的单克隆抗体(GBR 830)均有应用于AD治疗的个案报道或I/Ⅱ临床试验,未来有望应用于其他特应性共病的治疗中。

3 总结与展望

随着生物制剂的兴起和临床使用,给AD患者尤其是中重度AD的治疗带来了希望。如今,人们逐渐意识到AD是一种系统性炎症性疾病,并与特应性共病之间可能存在共同的2型炎症通路,目前有证据表明生物制剂治疗可以防治特应性共病相关的炎性损害。期望随着研究的进一步深入,AD的发病机制更加明确,针对AD的不同内表型,挖掘更灵敏的生物标志物,开发更高效、安全的生物制剂应用于临床中,使AD及特应性共病的治疗方案不断优化,以达到更精准、更安全的治疗效果。

参考文献

- [1] Guo Y, Li P, Tang J, et al. Prevalence of atopic dermatitis in Chinese children aged 1-7 ys [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 29751.
- [2] Guo Y, Zhang H, Liu Q, et al. Phenotypic analysis of atopic dermatitis in children aged 1-12 months: elaboration of novel diagnostic criteria for infants in China and estimation of prevalence [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019, 33(8): 1569-1576.
- [3] Bantz SK, Zhu Z, Zheng T. The atopic march: progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma [J]. *J Clin Cell Immunol*, 2014, 5(2): 202.
- [4] Shi M, Zhang H, Chen X, et al. Clinical features of atopic dermatitis in a hospital - based setting in China [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2011, 25(10): 1206-1212.
- [5] Amaral R, Fonseca JA, Jacinto T, et al. Having concomitant asthma phenotypes is common and independently relates to poor lung function in NHANES 2007-2012 [J]. *Clin Transl Allergy*, 2018, 8: 13.
- [6] Carrascosa JM, Morillas-Lahuerta V. Comorbidities in atopic dermatitis: an update and review of controversies [J]. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*, 2020, 111(6): 481-486.
- [7] Paller A, Jaworski JC, Simpson EL, et al. Major comorbidities of atopic dermatitis: beyond allergic disorders [J]. *Am J Clin Dermatol*, 2018, 19(6): 821-838.
- [8] 中华医学会皮肤性病学分会免疫学组、特应性皮炎协作研究中心. 中国特应性皮炎诊疗指南(2020版) [J]. *中华皮肤科杂志*, 2020, 53(2): 81-88. Atopic Dermatitis Working Group Immunology Group, Chinese Society of Dermatology. Chinese guideline for diagnosis and treatment of atopic der-

- matitis (2020)[J]. *Chin J Dermatol*, 2020, 53(2): 81-88.
- [9] Brunner PM, Guttman-Yassky E. Racial differences in atopic dermatitis [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2019, 122(5): 449-455.
- [10] Noda S, Suárez-Fariñas M, Ungar B, et al. The Asian atopic dermatitis phenotype combines features of atopic dermatitis and psoriasis with increased Th17 polarization [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 136(5): 1254-1264.
- [11] Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis [J]. *Lancet*, 2016, 387(10023): 1109-1122.
- [12] Davidson WF, Leung DYM, Beck LA, et al. Report from the National Institute of Allergy and Infectious Diseases workshop on "Atopic dermatitis and the atopic march: Mechanisms and interventions" [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 143(3): 894-913.
- [13] 梁云生, 刘钊. 特应性皮炎与2型炎症反应[J]. *中华皮肤科杂志*, 2021, 54(1): 84-88.
Liang YS, Liu Z. Type 2 inflammatory responses in atopic dermatitis [J]. *Chin J Dermatol*, 2021, 54(1): 84-88.
- [14] Bousquet J, Anto JM, Akdis M, et al. Paving the way of systems biology and precision medicine in allergic diseases; the MeDALL success story: Mechanisms of the Development of ALLergy; EU FP7-CP-IP; Project No: 261357; 2010-2015 [J]. *Allergy*, 2016, 71(11): 1513-1525.
- [15] Ravnborg N, Ambikaibalan D, Agnihotri G, et al. Prevalence of asthma in patients with atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2020, 23(4): 742-751.
- [16] Yousuf A, Ibrahim W, Greening NJ, et al. T2 biologics for chronic obstructive pulmonary disease [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019, 7(5): 1405-1416.
- [17] 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.
- [18] Han Y, Chen Y, Liu X, et al. Efficacy and safety of dupilumab for the treatment of adult atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized clinical trials [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 140(3): 888-891.
- [19] Seegräber M, Srour J, Walter A, et al. Dupilumab for treatment of atopic dermatitis [J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2018, 11(5): 467-474.
- [20] Castro M, Corren J, Pavord ID, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(26): 2486-2496.
- [21] 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 multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials [J]. *Lancet*, 2019, 394(10209): 1638-1650.
- [22] Silverberg JI, Guttman-Yassky E, Gadhari A, et al. Real-world persistence with dupilumab among adults with atopic dermatitis [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2021, 126(1): 40-45.
- [23] Boguniewicz M, Beck LA, Sher L, et al. Dupilumab improves asthma and sinonasal outcomes in adults with moderate to severe atopic dermatitis [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021, 9(3): 1212-1223.
- [24] Laidlaw TM, Bachert C, Amin N, et al. Dupilumab improves upper and lower airway disease control in chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2021, 126(5): 584-592.
- [25] Nakamura Y, Sugano A, Ohta M, et al. Docking analysis and the possibility of prediction efficacy for an anti-IL-13 biopharmaceutical treatment with tralokinumab and lebrikizumab for bronchial asthma [J]. *PLoS One*, 2017, 12(11): e0188407.
- [26] Wollenberg A, Blauvelt A, Guttman-Yassky E, et al. Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2) [J]. *Br J Dermatol*, 2021, 184(3): 437-449.
- [27] Silverberg JI, Toth D, Bieber T, et al. Tralokinumab plus topical corticosteroids for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis: results from the double-blind, randomized, multicentre, placebo-controlled phase III ECZTRA 3 trial [J]. *Br J Dermatol*, 2021, 184(3): 450-463.
- [28] Guttman-Yassky E, Blauvelt A, Eichenfield LF, et al. Efficacy and safety of Lebrikizumab, a high-affinity interleukin 13 inhibitor, in adults with moderate to severe atopic dermatitis: A phase 2b randomized clinical trial [J]. *JAMA Dermatol*, 2020, 156(4): 411-420.
- [29] Simpson EL, Flohr C, Eichenfield LF, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab (an anti-IL-13 monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical corticosteroids: A randomized, placebo-controlled phase II trial (TREBLE) [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2018, 78

- (5): 863–871.
- [30] Panettieri RA Jr, Sjöbring U, Péterffy A, et al. Tralokinumab for severe, uncontrolled asthma (STRATOS 1 and STRATOS 2): two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 clinical trials [J]. *Lancet Respir Med*, 2018, 6(7): 511–525.
- [31] Zhang Y, Cheng J, Li Y, et al. The safety and efficacy of anti-IL-13 treatment with Tralokinumab (CAT-354) in moderate to severe asthma: a systematic review and Meta-analysis [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019, 7(8): 2661–2671.e3.
- [32] 苏建, 李忠城, 曾林祥. 抗白细胞介素13单抗治疗中至重度未控制哮喘的疗效与安全性的Meta分析 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2020, 39(5): 313–320.
Su J, Li ZC, Zeng LX. Efficacy and safety of anti-interleukin-13 monoclonal antibodies in treatment of moderate-to-severe uncontrolled asthma: a meta-analysis [J]. *Chin J New Drugs Clin Rem*, 2020, 39(5): 313–320.
- [33] Hanania NA, Korenblat P, Chapman KR, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab in patients with uncontrolled asthma (LAVOLTA I and LAVOLTA II): replicate, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trials [J]. *Lancet Respir Med*, 2016, 4(10): 781–796.
- [34] 陈宁, 贺建新, 卢根, 等. 奥马珠单抗治疗儿童过敏性哮喘的临床实践指南 [J]. *国际儿科学杂志*, 2019, 46(11): 773–781.
Chen N, He JX, Lu G, et al. Clinical practice guideline on the use of omalizumab for the treatment in children with allergic asthma [J]. *Intern J Pediatr*, 2019, 46(11): 773–781.
- [35] Hutyrová B, Bystroň J, Czech Anti-IgE Registry collaborators. The effect of omalizumab treatment on severe allergic asthma and allergic comorbidities: real-life experience from the Czech Anti-IgE Registry [J]. *Postepy Dermatol Alergol*, 2018, 35(5): 510–515.
- [36] Velling P, Skowasch D, Pabst S, et al. Improvement of quality of life in patients with concomitant allergic asthma and atopic dermatitis: one year follow-up of omalizumab therapy [J]. *Eur J Med Res*, 2011, 16(9): 407–410.
- [37] 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.
- [38] Gevaert P, Calus L, Van Zele T, et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 131(1): 110–116.
- [39] Armengot-Carceller M, Gómez-Gómez MJ, García-Navalón C, et al. Effects of Omalizumab treatment in patients with recalcitrant nasal polyposis and mild asthma: a multicenter retrospective study [J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2021, 35(4): 516–524.
- [40] El-Qutob D. Off-Label uses of Omalizumab [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2016, 50(1): 84–96.
- [41] Metz M, Vadasz Z, Kocattürk E, et al. Omalizumab up dosing in chronic spontaneous urticaria: an overview of real-world evidence [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2020, 59(1): 38–45.
- [42] Wang HH, Li YC, Huang YC. Efficacy of omalizumab in patients with atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 38(6): 1719–1722.
- [43] Chan S, Cornelius V, Cro S, et al. Treatment effect of Omalizumab on severe pediatric atopic dermatitis: the ADAPT randomized clinical trial [J]. *JAMA Pediatr*, 2020, 174(1): 29–37.
- [44] Kang EG, Narayana PK, Pouliquen IJ, et al. Efficacy and safety of mepolizumab administered subcutaneously for moderate to severe atopic dermatitis [J]. *Allergy*, 2020, 75(4): 950–953.
- [45] Pham DN. Spontaneous resolution of atopic dermatitis incidental to participation in benralizumab clinical trial for severe, uncontrolled asthma: a case report [J]. *J Med Case Rep*, 2021, 15(1): 103.
- [46] Simpson EL, Parnes JR, She D, et al. Tezepelumab, an anti-thymic stromal lymphopoietin monoclonal antibody, in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis: a randomized phase 2a clinical trial [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2019, 80(4): 1013–1021.
- [47] Li J, Jiao J, Gao Y, et al. Association between methylation in nasal epithelial TSLP gene and chronic rhinosinusitis with nasal polyps [J]. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2019, 15: 71.
- [48] Emson C, Corren J, Sařapa K, et al. Efficacy of Tezepelumab in patients with severe, uncontrolled asthma with and without nasal polyposis: a Post Hoc analysis of the phase 2b pathway study [J]. *J Asthma Allergy*, 2021, 14: 91–99.
- [49] Chen YL, Gutowska-Owsiak D, Hardman CS, et al. Proof-of-concept clinical trial of etokimab shows a key role for IL-33 in atopic dermatitis pathogenesis [J]. *Sci Transl Med*, 2019, 11(515): eaax2945.
- [50] Chinthrajah S, Cao S, Liu C, et al. Phase 2a randomized, placebo-controlled study of anti-IL-33 in peanut allergy [J]. *JCI Insight*, 2019, 4(22): e131347.