

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.13.032

美泊利单抗适应证研究进展*

钟思雨, 田燕, 肖桂荣, 徐珽[△]

(四川大学华西医院临床药学部, 四川 成都 610041)

摘要:目的 归纳美泊利单抗的适应证。方法 查阅国内外美泊利单抗的相关文献, 从其作用机制和适应证方面进行总结。结果 美泊利单抗是以抗白细胞介素5为靶点的生物制剂, 通过降低血液中嗜酸性粒细胞的水平而治疗重度嗜酸性粒细胞性哮喘、嗜酸性肉芽肿性多血管炎、高嗜酸性粒细胞增多综合征和慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉。结论 美泊利单抗临床药效强, 患者耐受性良好, 有望成为治疗由嗜酸性粒细胞增多引起的炎症疾病的靶向制剂。

关键词:美泊利单抗; 白细胞介素5; 嗜酸性粒细胞; 适应证; 进展

中图分类号: R969; R974 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2022)13-0128-06

Research Progress on Indications of Mepolizumab

ZHONG Siyu, TIAN Yan, XIAO Guirong, XU Ting

(Department of Clinical Pharmacy, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China 610041)

Abstract: Objective To summarize the indications of mepolizumab. **Methods** The relevant studies of mepolizumab at home and abroad were searched and summarized from aspects of mechanism and indications of mepolizumab. **Results** Mepolizumab is a biological agent targeting anti-interleukin-5, which was used to treat severe eosinophilic asthma (SEA), eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA), hypereosinophilic syndrome (HES) and chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) by decreasing the level of eosinophils in the blood. **Conclusion** Mepolizumab has the advantages of strong clinical efficacy and good tolerance, which may be a targeted agent for the treatment of inflammatory diseases caused by eosinophilia.

Key words: mepolizumab; interleukin-5; eosinophil; indication; progress

2021年7月29日,葛兰素史克公司宣布美国食品药品监督管理局(FDA)批准了美泊利单抗(Mepolizumab,商品名Nucala)新的适应证,可用于对鼻内皮质类固醇应答不足的18岁及以上成年慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉(CRSwNP)患者的附加维持治疗。美泊利单抗是美国批准的第1个用于治疗CRSwNP的抗白细胞介素5(anti-IL5)靶向药物,也是其在美国获批用于嗜酸性粒细胞驱动疾病的第4个适应证。其最早于2015年11月4日在美国批准上市,是第1个用于治疗重度嗜酸性粒细胞性哮喘(SEA)的anti-IL5单克隆抗体(简称单抗);2017年12月12日,FDA批准其第2个适应证,用于治疗成人嗜酸性肉芽肿性多血管炎(EGPA),这也是FDA批准的第1个用于治疗EGPA的生物靶向药物;2020年9月25日,FDA批准美泊利单抗用于治疗高嗜酸性粒细胞增多综合征(HES)^[1]。HES是一种罕见、危及生命、与血液中嗜酸性粒细胞持续性增多相关的疾病,治疗方案非常有限。美泊利单抗是第1个也是唯一一个被批准用于治疗这种嗜酸性粒细胞驱动疾病的靶向生物疗法,目前已

在41个临床试验、超过4000例患者、多种嗜酸性粒细胞适应证中进行了评估,并取得了显著成效。现将美泊利单抗的作用机制和适应证总结如下。

1 作用机制

美泊利单抗源于中国仓鼠的卵巢细胞,是通过DNA重组技术产生的一种白细胞介素5(IL-5)拮抗剂单抗。IL-5是一种能调节嗜酸性粒细胞增殖、成熟、活化的细胞因子,为嗜酸性粒细胞从骨髓迁移至肺部及其他器官提供重要信号。美泊利单抗以IL-5为靶点,与人的IL-5结合,阻断IL-5的 α 链与嗜酸性粒细胞表面受体结合,抑制IL-5对受体的结合作用,以降低嗜酸性粒细胞在血液、组织、痰液中的浓度,减少嗜酸性粒细胞所介导的炎症反应^[2-3]。

2 适应证

2.1 SEA

哮喘是由嗜酸性粒细胞、气道上皮细胞、中性粒细胞、T淋巴细胞等多种细胞共同参与的慢性气道炎症性疾病^[4]。2019年,全球疾病负担研究结果显示,全球约有

*基金项目:2020年四川省科技计划项目[2020YFS0138]。

第一作者:钟思雨,女,硕士,药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)zhongsiyusisi@163.com。

[△]通信作者:徐珽,男,博士,主任药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)tingx2009@163.com。

2. 62亿人患有哮喘,其中3.7%为重度哮喘^[5-6]。嗜酸性粒细胞增多是重度哮喘的常见体征,与哮喘急性发作和肺功能受损密切相关,通过减少嗜酸性粒细胞可减少哮喘的急性发作,并控制其症状^[7-9]。

2009年,HALDAR等^[10]对61例患有难治性嗜酸性哮喘和复发性严重哮喘发作史的受试者进行了随机、双盲研究(试验编号为ISRCTN75169762)。受试者每月接受美泊利单抗(750 mg, 29例,美泊利单抗组)或安慰剂(150 mL 0.9%氯化钠注射液, 32例,安慰剂组)治疗,为期1年。主要结果为在50周的治疗阶段测量每个受试者严重恶化的次数;次要结果包括哮喘症状的变化,哮喘生活质量问卷(AQLQ)评分,使用支气管扩张剂后第1秒用力呼气容积(FEV₁),血液和痰中嗜酸性粒细胞计数。结果显示,与安慰剂组相比,美泊利单抗组在50周内的哮喘严重急性发作次数显著减少,每个受试者的平均急性发作次数分别为2.0次和3.4次($P = 0.02$); AQLQ得分显著提高($P = 0.02$);血液和痰中的嗜酸性粒细胞计数均显著降低($P < 0.001, P = 0.002$);哮喘症状和使用支气管扩张剂后的FEV₁无显著差异($P > 0.05$)。可见,美泊利单抗可防止难治性嗜酸性哮喘患者的病情恶化,并改善其生活质量。

2012年,一项美泊利单抗的多中心、随机、双盲、II期临床研究(DREAM)试验(试验编号为NCT01000506)^[11]展开。2009年11月9日至2011年12月5日,共纳入来自13个国家、81个中心的621例有嗜酸性粒细胞性炎症证据的患者,入组条件为年龄12~74岁,有反复严重哮喘病史且病情恶化,并有嗜酸性粒细胞浸润迹象。621例入组患者被随机分配接受静脉注射美泊利单抗(75 mg 154例, 250 mg 152例, 750 mg 156例,美泊利单抗组)或安慰剂(100 mL 0.9%氯化钠注射液 159例,安慰剂组),每4周输注1次,共13次。结果显示,安慰剂组患者临床显著恶化每年2.40例,75, 250, 750 mg美泊利单抗组分别为每年1.24例(减少48%, $P < 0.0001$), 1.46例(减少39%, $P = 0.0005$), 1.15例(减少52%, $P < 0.0001$),研究期间有3例患者死亡,但死亡与治疗无关。可见,美泊利单抗较安全,可降低严重、顽固性、嗜酸性粒细胞哮喘加重发生率,但症状和肺功能未持续改善。

2014年,一项美泊利单抗治疗135例SEA患者的随机、双盲、III期临床研究SIRIUS试验展开(试验编号为NCT01691508),比较了美泊利单抗(剂量为100 mg,美泊利单抗组)与安慰剂(安慰剂组)每4周皮下注射1次,持续20周的糖皮质激素节约情况^[12]。主要终点为

糖皮质激素剂量的减少程度,包括减少90%~100%,减少75%~<90%,减少50%~<75%,减少0~<50%,或口服剂量未减少;其他结果包括哮喘发作率、哮喘控制情况和安全性。结果显示,美泊利单抗组糖皮质激素剂量减少的可能性是安慰剂组的2.39倍($P = 0.008$),其较基线平均降低50%($P = 0.007$),而安慰剂组未降低;尽管糖皮质激素剂量减少,但美泊利单抗组患者的年哮喘急性发作次数相对安慰剂组减少了32.08%(1.44次比2.12次, $P = 0.04$);根据哮喘控制问卷-5(ACQ-5)评分,哮喘症状降低了0.52分($P = 0.004$);美泊利单抗的安全性及与安慰剂相似。可见,对于需要每日口服糖皮质激素以控制哮喘症状的患者,美泊利单抗具有显著节约糖皮质激素的作用,同时可减少急性发作次数,控制哮喘症状。

2014年,一项研究美泊利单抗的多中心、随机、双盲、III期临床研究MENSA试验(试验编号为NCT01691521),纳入了576例接受大剂量吸入性糖皮质激素(联用或未联用全身性糖皮质激素)后仍有嗜酸性粒细胞性气道炎症(筛查时外周血嗜酸性粒细胞计数为150个/ μL ,或前1年的某个时间该计数为300个/ μL 的重度哮喘患者^[13]。所有患者随机分配接受静脉注射美泊利单抗(75 mg)、皮下注射美泊利单抗(100 mg)或安慰剂,每4周1次,治疗32周,分别从FEV₁、ACQ-5评分、圣乔治呼吸问卷(SGRQ)评分等方面评估疗效。结果显示,与接受安慰剂的患者相比,静脉注射美泊利单抗和皮下注射美泊利单抗患者的哮喘发作率分别降低了47%和53%(P 均 < 0.001);第32周,静脉注射美泊利单抗和皮下注射美泊利单抗患者FEV₁从基线增加的平均值分别提高了100 mL和98 mL($P = 0.02, 0.03$);静脉注射美泊利单抗和皮下注射美泊利单抗患者的SGRQ评分分别提高了6.4分和7.0分(最小临床重要变化,4分),ACQ-5评分分别增加了0.42分和0.44分(P 均 < 0.001)。可见,静脉注射或皮下注射美泊利单抗可显著减少哮喘发作次数,且与哮喘控制标志物的改善相关。

2009年的研究中,美泊利单抗的给药方式为经静脉给药,剂量为750 mg,每月1次;经过后期试验,FDA批准用于SEA的剂量为100 mg,皮下给药,每4周1次。但哪些患者接受美泊利单抗可能有长期获益而应继续用药,最佳确定方法尚不明确。PAVORD等^[11]和ORTEGA等^[13]分别对2项大规模试验进行了事后分析,发现第16周时临床医师评估的疗效、哮喘症状控制、FEV₁改善等指标均无法预测接下来的16周(MENSA研究)或36周(DREAM研究)中哪些患者会出现哮喘发作。MENSA研

究结果显示,外周血嗜酸性粒细胞减少可预测哮喘发作减少,而DREAM研究未得出上述结论,表明美泊利单抗可降低严重、顽固、嗜酸性粒细胞哮喘患者加重的发生率,或可作为预测接下来36周是否会出现哮喘发作的有效指标。在新的指南发布前,一般会根据3个月和6个月时患者的症状、类固醇助减效果和哮喘发作频率评估疗效,以确定是否继续治疗。

2.2 EGPA

EGPA是一种以中小型血管受累为主,病理表现为坏死性血管炎和嗜酸性肉芽肿形成的疾病,临床表现为哮喘、嗜酸性粒细胞增多、鼻窦炎等^[14]。临床多采用糖皮质激素治疗方案,对于严重程度较高的患者还需配合免疫抑制剂治疗^[15],多数患者的病情可得到控制,但停用免疫抑制剂和(或)糖皮质激素减量后易复发,病情甚至加重。长期应用糖皮质激素会出现感染、骨质疏松、内分泌紊乱等药品不良反应,免疫抑制剂虽在治疗EGPA中的应用普遍,但不能降低复发率。美泊利单抗可减少血嗜酸性粒细胞计数,对治疗EGPA有临床价值。

2010年,KIM等^[16]为评估美泊利单抗是否可以安全地减少激素依赖性EGPA患者皮质类固醇的用量,且同时降低疾病活动的血清标志物水平,纳入7例EGPA患者并进行4个月剂量的美泊利单抗治疗(每月1次)。结果显示,美泊利单抗减少了7例受试者的嗜酸性粒细胞计数,并减少了60%的泼尼松用量;停用美泊利单抗20周后,外周血嗜酸性粒细胞回升至使用前的水平,且哮喘加重时全身性糖皮质激素用量也几乎升至使用前水平。可见,美泊利单抗治疗EGPA安全,且耐受性良好,在维持临床病情稳定性的同时可逐渐减少皮质类固醇用量。

2011年,一项评估美泊利单抗在复发性和难治性EGPA患者疗效的Ⅱ期临床试验(试验编号为NCT00716651)中,纳入10例难治性或复发性EGPA患者,纳入标准为伯明翰系统性血管炎活动评分量表(BVAS)评分大于3分,接受免疫抑制剂加糖皮质激素12.5 mg/d或更高剂量治疗^[17]。停止既往免疫抑制剂治疗后,患者输注了9次美泊利单抗,每次750 mg,每4周1次;之后,给予甲氨蝶呤维持治疗,每周皮下注射0.3 mg/kg,在耐受的情况下逐渐减少糖皮质激素的剂量。主要终点为第32周时BVAS评分为0分,糖皮质激素剂量小于7.5 mg/d;观察指标为BVAS评分、血管炎损伤指数、疾病程度指数、糖皮质激素剂量、嗜酸性粒细胞计数和不良事件。结果显示,8例患者达到主要

终点,即BVAS评分为0分,且糖皮质激素剂量小于7.5 mg/d;1例患者BVAS评分为0分,但糖皮质激素未减量至7.5 mg/d以下;所有患者糖皮质激素每日剂量基线时为19 mg,第32周时为4 mg($P = 0.006$),第1次输注美泊利单抗后,嗜酸性粒细胞计数迅速下降,并一直维持在0附近,直到积极治疗期结束;发病程度指数从第0周的4降至第32周的0($P = 0.009$);血管炎损伤指数无变化。改用甲氨蝶呤维持治疗后,中位随访10个月,发生2例严重复发和5例轻微复发。

2017年,一种针对变应性肉芽肿性血管炎的多中心、双盲、Ⅲ期临床试验(试验编号为NCT02020889)纳入136例患有复发性或难治性EGPA的受试者,其已接受至少4周的治疗,且正在服用稳定剂量的泼尼松龙或泼尼松,上述受试者按1:1随机分配接受300 mg美泊利单抗(美泊利单抗组)或安慰剂(安慰剂组),每4周皮下给药1次,加上标准护理,持续52周^[18]。主要终点为52周期间累积的缓解周数,以及第36周和第48周缓解的受试者比例;次要终点包括首次复发时间和平均每日糖皮质激素剂量(第48周至第52周)。结果显示,美泊利单抗组 ≥ 24 周的缓解率大于安慰剂组(28%比3%, $P < 0.001$),以及在第36周和第48周获得缓解的受试者比例均高于安慰剂组(32%比3%, $P < 0.001$)。47%的美泊利单抗组受试者未缓解,安慰剂组有81%未缓解。第48周至第52周,44%的美泊利单抗组受试者泼尼松龙或泼尼松的剂量 ≤ 4.0 mg/d,安慰剂组受试者为7%($P < 0.001$)。可见,美泊利单抗可延长缓解周数,提高受试者的缓解比例,减少糖皮质激素的用量。但接受美泊利单抗治疗的受试者中,仅约1/2获得了方案定义的缓解。

从目前的研究结果来看,美泊利单抗可作为EGPA的辅助治疗,可减少激素的用量,但其最佳剂量及疗程仍有待确定,未来需要进行更大样本的国际多中心试验,以及更长时间的随访。

2.3 HES

HES是一种以慢性鼻-鼻窦炎、哮喘和明显外周血嗜酸性粒细胞增多为特征的多系统疾病,其临床特征为嗜酸性粒细胞计数持续升高和嗜酸性粒细胞介导的器官损伤^[19],HES可进一步引起心血管系统、神经系统和血液系统异常^[20]。目前,常用治疗方法包括糖皮质激素、细胞毒药物、 α -干扰素、生物制剂等。美泊利单抗用于治疗HES被FDA授予“孤儿药”地位,并在审批时采用了快速审批通道和优先评审审批程序^[2]。

美泊利单抗可减少HES患者的血液嗜酸性粒细胞

计数和口服皮质类固醇的用量。2020年,基于一项多中心、随机、双盲、Ⅲ期临床试验(试验编号为NCT02836496)的阳性结果,FDA批准了新适应证HES,纳入104例FIP1L1 - PDGFRA阴性HES患者^[21]。该研究中,符合条件的患者中,年龄 ≥ 12 岁,诊断为HES时间 ≥ 6 个月,且在过去12个月内发作次数不少于2次,血液嗜酸性粒细胞计数 $\geq 1\ 000$ 个/ μL 。患者按1:1随机接受皮下注射美泊利单抗(300 mg,美泊利单抗组)或安慰剂(安慰剂组),同时继续接受其当前的HES治疗,每4周1次,持续32周。主要终点为32周治疗期间经历1次HES耀斑的患者比例;次要终点包括发生首次HES耀斑的时间、治疗第20周至第32周期间经历1次HES耀斑的患者比例、HES耀斑年化率、根据简易疲劳量表(BFI)第3项评估的疲劳严重程度相对基线的变化。结果显示,与安慰剂组相比,美泊利单抗组患者出现 ≥ 1 次复发或退出研究的比例降低50%(27.78%比55.56%, $P = 0.002$),美泊利单抗组治疗期间的年复发率和首次复发率均降低66%($P \leq 0.001$);美泊利单抗组治疗期间不良事件和严重不良事件的患者比例与安慰剂组相当(88.89%比87.04%,18.52%比14.81%, $P > 0.05$)。故复发性HES患者可能受益于美泊利单抗治疗。

2.4 CRSwNP

CRSwNP患者一般会出现鼻充血、不明确的面部或鼻窦胀满感、鼻后滴漏及嗅觉减退等症状^[22-23],对患者日常活动、睡眠、进食等产生不良影响。2019年,度匹利尤单抗(Dupilumab,商品名dupilumab)获美国和欧盟批准,成为首个治疗CRSwNP的生物制剂。2020年,奥马珠单抗(Xolair,商品名omalizumab)获批作为鼻内皮质类固醇(INC)的附加疗法,用于治疗采用INC不能充分控制病情的严重CRSwNP成年(≥ 18 岁)患者,使其成为首个专门靶向和阻断免疫球蛋白E(IgE)治疗鼻息肉的生物制剂。美泊利单抗是FDA批准的第1个用于治疗CRSwNP的anti-IL5药物。

2011年,一项试验纳入了30例皮质类固醇治疗无效的严重鼻息肉(3级或4级或术后复发)患者^[24],以双盲方式随机接受2次单次静脉注射(间隔28 d)750 mg美泊利单抗(20例)或安慰剂(10例)。每月评估鼻息肉评分从基线的变化,直至最后1次给药后1个月(第8周),且在第8周行计算机断层扫描评分。结果显示,与基线相比,第8周时接受美泊利单抗的20例患者中,12例患者的鼻息肉评分和计算机断层扫描评分均显著改善,接受安慰剂的10例患者中仅1例显著改善。提示IL-5抑制

剂是治疗重度嗜酸性粒细胞鼻息肉的潜在疗法。

2016年,一项随机、双盲试验纳入了105例18~70岁的复发性鼻息肉需手术治疗的患者,除每日局部予皮质类固醇治疗外,患者随机接受每4周静脉注射750 mg美泊利单抗(54例)或安慰剂(51例),共6剂^[25]。主要终点为基于内窥镜鼻息肉评分、鼻息肉病严重程度视觉模拟评分量表(VAS)评分的复合终点,第25周不再需要手术的患者数量;次要终点包括鼻息肉病严重程度VAS评分的变化、内窥镜鼻息肉评分、个体VAS症状(鼻漏、喉咙黏液、鼻塞和嗅觉)的改善、患者报告的结果和安全性。结果显示,与接受安慰剂的患者相比,接受美泊利单抗的患者在鼻息肉病严重程度VAS评分、内镜鼻息肉评分、个体VAS症状评分等方面均显著改善,且在第25周不再需要手术患者的比例显著增加[29.63%(16/54)比9.80%(5/51), $P = 0.006$];安全性与安慰剂相当。因此,对于接受局部类固醇皮质激素治疗且需要手术的复发性鼻息肉患者,美泊利单抗能减少手术需求,更好地改善症状。

2017年,开展了针对CRSwNP的Ⅲ期临床试验SYNAPSE(试验编号为NCT03085797),共在11个国家的93个中心进行多中心、随机试验^[26]。入组条件为年龄 ≥ 18 岁,具有复发性、难治性、重度、双侧鼻息肉症状(鼻塞症状VAS评分 > 5 分),符合再次鼻腔手术条件(总体症状VAS评分 > 7 分和内窥镜检查鼻息肉评分 ≥ 5 分,每个鼻腔的最低评分为2分),过去10年中至少进行过1次鼻部手术。患者按1:1随机分组,除标准护理(筛选前和研究期间至少给予8周糠酸莫米松鼻内喷雾剂、盐水鼻冲洗、全身皮质类固醇或/和抗菌药物用药)外,皮下注射100 mg美泊利单抗或安慰剂,每4周1次,根据需要,持续52周。主要终点为第52周的内窥镜鼻息肉总评分和第49~52周平均鼻塞VAS评分相对于基线的变化。纳入符合标准的407例患者中,206例接受美泊利单抗治疗,201例接受安慰剂。结果显示,与接受安慰剂的患者相比,接受美泊利单抗的患者第52周内窥镜鼻息肉VAS总评分较基线降低0.73分,鼻塞VAS评分在第49~52周也降低3.14分,差异显著($P < 0.0001$)。

2.5 慢性阻塞性肺疾病(COPD)

目前,中国20岁以上人群COPD的发病率为8.6%,40岁以上为13.7%,60岁以上为27.0%,据此估算全国COPD总患病人数约1亿^[27]。COPD患者的主要症状为呼吸困难、咳嗽、多痰等,且并发心脏病、肺癌和其他疾病的风险显著升高。2020年,美泊利单抗在中国获批了适应证为COPD的临床试验。

2017年5月,葛兰素史克公司出资进行了2项名为METREX和METREO的Ⅲ期临床试验(试验编号分别为NCT02105948和NCT02105961)。在这2项随机、安慰剂对照、双盲试验中,比较了美泊利单抗(METREX为100 mg, METREO为100 mg或300 mg)与安慰剂治疗中重度哮喘的疗效^[28]。试验入组条件为中度或重度加重病史的COPD患者;在过去1年中有不少于2次中度加重史(需糖皮质激素或抗菌药物单用或两药联用)或不少于1次严重史(需住院)的病史;筛查前3个月接受以糖皮质激素为基础的吸入性三联维持治疗(ICS/LABA/LAMA)的同时,每4周皮下注射1次,持续52周。METREX研究中,患者包括嗜酸性表型(血嗜酸性粒细胞计数 $\geq 150 \text{ mm}^3$,或过去一年任何时候 $\geq 300 \text{ mm}^3$)或非嗜酸性表型(血嗜酸性粒细胞计数 $< 150 \text{ mm}^3$,或无证据表明去年有过 $\geq 300 \text{ mm}^3$)。METREO研究中,患者只包括嗜酸性表型。治疗13个月期间, METREX研究中,患者每月皮下注射美泊利单抗100 mg, METREO研究中,患者分别每月皮下注射100 mg或300 mg。主要终点为中度或重度病情恶化的年发病率。METREX研究中,美泊利单抗组改良意向治疗人群(462例)中度或重度恶化的平均年发生率为1.40年,安慰剂组为1.71年($P = 0.04$);在整体改良意向治疗人群(836例)中未发现组间差异($P > 0.99$)。不论是在有嗜酸性粒细胞表型的改良意向治疗人群中,还是在总体改良意向治疗人群中,美泊利单抗组与安慰剂组在导致急诊就诊或住院的年恶化率方面均无显著差异。METREO研究中,入组674例患者,其中100 mg美泊利单抗组患者中度或重度急性发作的平均年发生率为1.19年,300 mg美泊利单抗组为1.27年,安慰剂组为1.49年。100 mg和300 mg美泊利单抗组与安慰剂组的急性加重率分别为80%和86%,差异均不显著($P = 0.07, 0.14$)。筛选时,血液嗜酸性粒细胞计数较高的患者中,与安慰剂组相比,美泊利单抗组对中度或重度恶化的年发生率的影响更大。

2017年,一项单中心、随机对照临床试验(试验编号为NCT01463644)中,探讨了美泊利单抗对患有持续性痰嗜酸性粒细胞增多的香烟烟雾相关COPD患者的痰嗜酸性粒细胞百分比、血液嗜酸性粒细胞计数、痰液透明质酸、多功能蛋白聚糖、肺功能、恶化率、症状和生活质量的影响^[29-30]。纳入18例40~80岁患有中重度COPD(支气管扩张剂治疗后 FEV_1 与用力肺活量之比 $< 70\%$,预测 $\text{FEV}_1 < 60\%$,高剂量吸入皮质类固醇和长效支气管扩张剂 β -激动剂或两者兼有)患者,每年平均吸烟39包,随机分配为美泊利单抗组(8例)或安慰

剂组(10例)。患者除每月接受静脉输液和吸入药物外,还接受美泊利单抗(750 mg)或安慰剂。结果显示,痰嗜酸性粒细胞百分率和血嗜酸性粒细胞计数在基线至6个月期间有显著差异($P < 0.05$),但美泊利单抗组和安慰剂组在支气管扩张剂使用前后的肺活量、残气量、肺总量、残气量/肺总量、一氧化碳值、痰透明质酸、多能聚糖等相关结局方面均无显著差异($P > 0.05$)。可见,吸烟史或相关的肺气肿不会降低美泊利单抗在COPD中的抗嗜酸性粒细胞作用;痰和血嗜酸性粒细胞计数的减少与其他结果的显著改善无关,如肺功能参数、恶化率、痰重塑标志物和健康相关的生活质量评分。与哮喘不同,气道中存在的嗜酸性粒细胞可能不会在吸烟者的支气管炎或肺气肿导致的吸烟相关COPD患者中发挥主要的病理生物学作用。

从目前的研究结果来看,针对IL-5途径的单抗治疗似乎对嗜酸性COPD患者有一定疗效,但完成的临床试验较少,其临床疗效还需进一步研究。

3 展望

美泊利单抗被认为通过降低血液中嗜酸性粒细胞水平而起作用,有可能成为一系列由嗜酸性粒细胞增多引起的炎性疾病的靶向治疗选择。目前,全球还有一款IL-5单抗(瑞利珠单抗,商品名Cinqair)获批上市,国内三生制药集团的IL-5单抗正处于I期临床试验阶段,迈博药业有限公司的美泊利单抗生物类似药处于临床前研究阶段。

参考文献

- [1] 夏训明. 美国FDA批准Nucala(mepolizumab/美泊利单抗)用于治疗嗜酸性粒细胞增多综合征[J]. 广东药科大学学报, 2020, 36(5): 746.
- [2] BUSSE WW, RING J, HUSS - MARP J, et al. A review of treatment with mepolizumab, an anti-IL-5 mAb, in hypereosinophilic syndromes and asthma [J]. J Allergy Clin Immunol, 2010, 125(4): 804 - 813.
- [3] TAN LD, BRATT JM, GODOR D, et al. Benralizumab: a unique IL-5 inhibitor for severe asthma [J]. J Asthma Allergy, 2016, 9: 71 - 81.
- [4] 陈菲, 虞敏, 钟永红, 等. 中性粒细胞在哮喘中的地位和作用[J]. 浙江大学学报(医学版), 2021, 50(1): 123 - 130.
- [5] GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990 - 2019: a systematic analysis for the global burden of disease study 2019 [J]. Lancet, 2020, 396(10258): 1204 - 1222.
- [6] 袁胜芳, 宋宁, 王布, 等. 成人重度支气管哮喘生物靶向治疗研究进展[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43(4): 376 - 379.
- [7] LOUIS R, LAU LC, BRON AO, et al. The relationship between

- airways inflammation and asthma severity [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 161(1):9 - 16.
- [8] TALINI D, NOVELLI F, BACCI E, et al. Sputum eosinophilia is a determinant of FEV1 decline in occupational asthma; results of an observational study [J]. *BMJ Open*, 2015, 5(1):e005748.
- [9] BHALLA A, MUKHERJEE M, NAIR P. Airway eosinophilopoietic and autoimmune mechanisms of eosinophilia in severe asthma [J]. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2018, 38(4):639 - 654.
- [10] HALDAR P, BRIGHTLING CE, HARGADON B, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma [J]. *New England Journal of Medicine*, 2009, 360(10):973 - 984.
- [11] PAVORD ID, KORN S, HOWARTH P, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2012, 380(9842):651 - 659.
- [12] BEL EH, WENZEL SE, THOMPSON PJ, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(13):1189 - 1197.
- [13] ORTEGA HG, LIU MC, PAVORD ID, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(13):1198 - 1207.
- [14] 张婷, 王芊霖, 彭敏, 等. 老年嗜酸性肉芽肿性多血管炎患者临床特点及预后 [J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2021, 20(4):278 - 284.
- [15] 嗜酸性肉芽肿性多血管炎诊治规范多学科专家共识编写组. 嗜酸性肉芽肿性多血管炎诊治规范多学科专家共识 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2018, 41(7):514 - 521.
- [16] KIM S, MARIGOWDA G, OREN E, et al. Mepolizumab as a steroid-sparing treatment option in patients with Churg-Strauss syndrome [J]. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2010, 125(6):1336 - 1343.
- [17] MOOSIG F, GROSS WL, HERRMANN K, et al. Targeting Interleukin-5 in Refractory and Relapsing Churg-Strauss Syndrome [J]. *Annals of Internal Medicine*, 2011, 155(5):341 - 343.
- [18] WECHSLER ME, AKUTHOTA P, JAYNE D, et al. Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis [J]. *The New England Journal of Medicine*, 2017, 376(20):1921 - 1932.
- [19] SCHUSTER B, ZINK A, EYERICH K. Medical algorithm: Diagnosis and treatment of hypereosinophilic syndrome [J]. *Allergy*, 2020, 75(11):3003 - 3006.
- [20] 麻恒, 庄起东, 张巧丽, 等. 嗜酸性粒细胞增多综合征 1 例报道 [J]. *中国现代医生*, 2021, 59(13):151 - 154.
- [21] ROUFOSSE F, KAHN JE, ROTHENBERG ME, et al. Efficacy and safety of mepolizumab in hypereosinophilic syndrome: A phase III, randomized, placebo-controlled trial [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 146(6):1397 - 1405.
- [22] 李莉, 杨立新, 周宁. 外周血嗜酸粒细胞联合鼻窦 CT 在慢性鼻窦炎伴鼻息肉诊断中的应用价值 [J]. *安徽医学*, 2021, 42(2):162 - 165.
- [23] 赵宁, 王亚莉, 祁顺来. 慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉患者鼻内镜术后炎症细胞及因子表达与术后复发的关系 [J]. *中国医刊*, 2021, 56(2):173 - 177.
- [24] GEVAERT P, VAN BRUAENE N, CATTART T, et al. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 128(5):989 - 995.
- [25] BACHERT C, SOUSA AR, LUND VJ, et al. Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: Randomized trial [J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2017, 140(4):1024 - 1031.
- [26] 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]. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2021, 9(10):1141 - 1153.
- [27] WANG C, XU J, YANG L, et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): a national cross-sectional study [J]. *Lancet*, 2018, 391(10131):1706 - 1717.
- [28] PAVORD ID, CHANEZ P, CRINER GJ, et al. Mepolizumab for Eosinophilic Chronic Obstructive Pulmonary Disease [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(17):1613 - 1629.
- [29] DASGUPTA A, KJARSGAARD M, CAPALDI D, et al. A pilot randomised clinical trial of mepolizumab in COPD with eosinophilic bronchitis [J]. *Eur Respir J*, 2017, 49:1602486.
- [30] 谭万梅, 李娜. IL-5 相关单克隆抗体治疗慢性阻塞性肺疾病的研究与进展 [J]. *世界最新医学信息文摘*, 2021, 21(8):84 - 86.

(收稿日期:2021-09-06;修回日期:2021-11-24)

中国科技核心期刊 中国科技论文统计源期刊

《中国药业》杂志 欢迎投稿! 欢迎订阅!

邮发代号:78-130,各地邮局均可订阅;补订、破月订可向本刊办理。电话兼传真:(023) 86592565
网上投稿: <http://www.zhongguoyaoye023.com> 或 中国药业在线投稿系统