

生物制剂在儿童哮喘治疗中应用进展

黄海燕^{1,2} 综述 卢根¹ 审校

1. 广州医科大学附属妇女儿童医疗中心呼吸科, 广东 广州 510120;

2. 广州市荔湾中心医院儿科, 广东 广州 510175

【摘要】 支气管哮喘(asthma)是一种以气流受限和气道高反应性为特征的气道慢性炎症性疾病,主要表现为反复发作的咳嗽、喘息、气促和胸闷,多数患儿可自行缓解或经抗哮喘治疗缓解。少数严重难治性哮喘患儿,经常规治疗方案不能缓解,哮喘反复发作加重可导致肺功能受损,生活质量下降。生物疗法是治疗这类严重哮喘的有效附加疗法,可显著降低哮喘的恶化发生率,改善患者的生活质量和哮喘控制率。本文将阐述目前临床治疗儿童严重哮喘的生物制剂。

【关键词】 儿童;支气管哮喘;单克隆抗体;生物疗法;临床应用

【中图分类号】 R725.6 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2024)03-0453-04

Research progress on the application of biologics in children with asthma. HUANG Hai-yan^{1,2}, LU Gen¹. 1. Department of Respiratory, Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou Medical University, Guangzhou 510120, Guangdong, CHINA; 2. Department of Pediatrics, Guangzhou Liwan Central Hospital, Guangzhou 510175, Guangdong, CHINA

【Abstract】 Bronchial asthma is a chronic inflammatory disease of the airway characterized by airflow restriction and airway hyperresponsiveness. It is mainly manifested by recurrent cough, wheezing, shortness of breath, and chest tightness. Most children can be relieved by themselves or by anti-asthma treatment. A small number of children with severe refractory asthma can not be relieved by conventional treatment, and repeated exacerbation of asthma can lead to impaired lung function and decreased quality of life. Biotherapy is an effective additional treatment for this type of severe asthma, which can significantly reduce the incidence of asthma exacerbation and improve the quality of life and asthma control rate of patients. This article will describe the current clinical biologics for the treatment of severe asthma in children.

【Key words】 Children; Bronchial asthma; Monoclonal antibodies; Biotherapy; Clinical application

哮喘是目前临床儿科常见的一种疾病,表现为慢性或反复发作的咳嗽和喘息。据统计,全球患病率为5%~10%,不同地区患病率差异较大,但整体患者数呈现上升趋势^[1]。临床常予以剂量范围在低至中度的吸入性糖皮质激素(inhaled corticosteroids, ICS)以及避免接触诱发因素的治疗方式,达到有效地控制病情的发展。对于使用临床常用治疗方式未见疗效的患儿则采用大剂量的ICS-长效 β_2 受体激动剂(long-acting β_2 agonist, LABA),如果仍然难以控制,发作频繁,从而导致病情进展,肺功能受损,患儿可被诊断为严重哮喘,多见于12~15岁男童^[2-3]。儿童严重哮喘的危险性在于会经常出现哮喘急性加重情况,以及极高的药物相关副作用风险,使患儿处于较低的生活质量水平^[4-5]。随着科技的进步及治疗方案的改进,关注哮喘患者的气道炎症,并对气道炎症进行干预可得到较好的临床效果,一些能够对气道炎症中的各个环节起到靶点作用的药物成为治疗哮喘的新方案。目前,对于重症哮喘患儿人群需要进行详细评估,通过血清生物标志物、呼吸生物标志物及诱导痰、支气管肺泡灌洗或支气管活检等来评估炎症途径,从而明确哮喘的类型,并提

出针对性的治疗方案。本研究将对目前临床治疗儿童严重哮喘的生物制剂进行综述。

1 治疗儿童严重哮喘的生物制剂

1.1 奥马珠单抗(omalizumab) 奥马珠单抗是全球首个适用于儿童的靶向治疗药物,于2003年在国外批准上市,属于人源化的抗IgE单克隆抗体,可用于 ≥ 6 岁的中重度过敏性哮喘、高剂量ICS联合LABA无法控制、过敏原致敏性呈阳性,以及血清中总免疫球蛋白E(IgE)水平 >30 IU/mL且 <1500 IU/mL的患儿^[6]。当人体与过敏原接触后,体内总IgE可升高,肥大细胞和嗜碱性粒细胞表面的IgE高亲和力受体(Fc ϵ RI)可与IgE抗体相结合;此后当人体再次接触过敏原时,过敏原可与此复合物相结合,能够通过释放大量组织因子(如组胺、白三烯等)介导I型变态反应^[7]。此外,IgE通过与树突状细胞结合,加强其抗原提呈作用,上调肥大细胞与嗜碱性粒细胞表面Fc ϵ RI受体的表达^[8]。奥马珠单抗的主要机制是阻止IgE与肥大细胞及嗜碱性粒细胞上的受体Fc ϵ RI相结合,竞争性地与IgE Fc ϵ 3段结合来完成的,从而使血清游离IgE浓度降低;另外奥马珠单抗还能够大量减少效应细胞表面Fc ϵ RI数

第一作者:黄海燕(1985—),女,主治医师,主要从事呼吸系统疾病的诊断治疗。

通讯作者:卢根(1971—),男,博士,主任医师,主要从事儿科呼吸系统疾病的临床诊治工作,E-mail:lugen5663330@sina.com。

量,从而抑制炎症反应。在使用时需注意奥马珠单抗用量需根据患儿的 IgE 水平及体质量进行估算,范围为 75~375 mg,每 2~4 周进行一次皮下注射。Odajima 等^[9]观察了 38 例日本严重过敏性哮喘患儿,在使用吸入糖皮质激素及 2 种或以上控制疗法的基础上加用奥马珠单抗治疗,结果发现与基线水平相比 24 周时患儿的血清游离 IgE 水平、哮喘症状总评分、日常活动评分和夜间睡眠评分均有显著改善,哮喘加重率和哮喘所致住院率分别降低了 69.2% 和 78.2%。Licari 等^[10]对 47 例接受奥马珠单抗补充治疗的严重过敏性哮喘患儿进行了为期一年的观察发现,与前一年相比在治疗期间,哮喘发作次数显著减少、1 s 内用力呼气量改善,以及接受基线维持治疗的儿童均停用口服皮质类固醇。研究显示具有多重过敏史阳性、总 IgE 水平高、呼出一氧化氮(FeNO)值升高以及血液嗜酸性粒细胞增多的患儿对奥马珠单抗治疗反应临床效果更佳^[10]。目前,奥马珠单抗对于中重度顽固性哮喘患儿的疗效及安全性均已得到证实。不良反应方面,注射部位疼痛、皮肤反应等较轻的局部副反应则较为多见,出现过敏性休克少见。但一研究显示仍有 34% 的患儿在接受奥马珠单抗治疗后可能存在病情控制不佳的情况^[11]。

1.2 美泊利单抗(mepolizumab) 美泊利单抗是首个人源化 IL-5 单克隆抗体,2019 年被批准用于重症嗜酸性粒细胞表型哮喘患儿^[12]。白介素-5 (interleukin 5, IL-5) 是一种糖蛋白,归属细胞因子超家族,与白介素-5 受体(IL-5R)的 α 亚基结合,通过 JAK/STAT、Btk 和 Ras/Raf-ERK 信号通路作用于嗜酸性粒细胞,主要调控嗜酸性粒细胞在血液及局部组织中的分化、成熟及迁移,对于防止嗜酸性粒细胞的凋亡也起到重要作用^[13]。嗜酸性粒细胞是参与哮喘气道炎症反应主要环节的关键细胞,可产生大量的碱性蛋白、半胱氨酰、白三烯、细胞因子以及趋化因子。哮喘患者体内嗜酸性粒细胞激活后能够释放大量的嗜酸性粒细胞神经毒素(eosinophil-derived neurotoxin, EDN)造成严重的气道损伤;嗜酸性粒细胞分泌的嗜酸性粒细胞阳离子蛋白(eosinophil cationic protein, ECP)能够介导气道上皮和细胞的破坏,诱导肥大细胞释放组胺等造成气道炎症。因此,抑制嗜酸粒细胞数量及其生物活性是治疗严重嗜酸粒细胞性哮喘的主要手段。IL-5 具有调控嗜酸性粒细胞招募、激活、生长、分化和存活的能力,抑制 IL-5 可能是治疗哮喘特别是严重哮喘的有效方法^[14]。美泊利单抗的主要作用机制是通过特异性结合 IL-5R,防止其与嗜酸性粒细胞表面上的 IL-5 受体相结合,使血液及气道中嗜酸性粒细胞数量降低^[15]。在使用时对于不同年龄的患儿剂量不同:年龄>12 岁且体质量 ≥ 40 kg 的患儿建议皮下注射 100 mg,年龄在 6~11 岁且体质量<40 kg 的患儿皮下注射 40 mg,每

四周 1 次^[12,16]。Jackson 等^[17]将 248 例嗜酸性粒细胞性哮喘儿童随机分为美泊利单抗组与安慰剂组,在干预 52 周后发现美泊利单抗治疗患儿病情恶化次数有效减少、具有较高的安全性。Gupta 等^[16,18]对 6~11 岁患有严重嗜酸性粒细胞性哮喘的儿童使用了美泊利单抗,并评估了长期安全性、有效性和药效学,结果显示患儿的血液嗜酸性粒细胞计数的显著减少,并缓解了哮喘加重程度。美泊利单抗最常见不良反应有哮喘发生恶化、呼吸道感染、注射部位过敏、头部及背部疼痛和劳累。

1.3 贝那利珠单抗(benralizumab) 贝那利珠单抗本质上是一种人源化的 IL-5R α 的单克隆抗体,2017 年于美国被批准用于青少年和成人严重嗜酸性哮喘患者^[19]。IL-5R 是一种由成熟的嗜酸性粒细胞、嗜酸性粒细胞前体细胞和嗜碱性粒细胞表达的受体。贝那利珠单抗主要作用机制是通过与 IL-5R 的 α 亚基结构域内的异亮氨酸-61 结合,阻止 IL-5 与受体相结合,能阻断嗜酸性粒细胞的募集、激活和动员,通过抗体依赖细胞介导的细胞毒作用(ADCC)作用于 IL-5R,直接快速耗尽呼吸道中的嗜酸性粒细胞及嗜碱性粒细胞,进而降低体内嗜酸性粒细胞水平,发挥改善哮喘的作用^[20];此外,贝那利珠单抗还可调节嗜酸性粒细胞或嗜碱性粒细胞相关蛋白和/或基因的表达^[21]。前三次使用时,皮下注射 30 mg,每四周 1 次,此后使用时皮下注射 30 mg,每 8 周 1 次^[22]。SIROCCO 研究^[23]是一项包含 17 个国家的 374 个地区的随机双盲对照的 3 期研究,招募年龄在 12~75 岁使用高剂量吸入糖皮质激素和长效 β_2 激动剂的患者,研究结果发现,与安慰剂相比贝那利珠单抗能够降低严重哮喘和嗜酸性粒细胞升高患者的年哮喘加重率,并显著改善第 1 秒用力呼气容积(FEV₁)值;发生哮喘恶化的不良事件数较安慰剂组少。CALIMA 研究^[24]是一项包含 11 个国家、303 个地区的随机双盲对照的 3 期研究,招募的患者年龄与 SIROCCO 研究相似,结果发现贝那利珠单抗显著降低了哮喘患者的年加重率,对于嗜酸性粒细胞水平较高的严重哮喘患者,通常具有良好的耐受性。以上两项大型临床研究纳入患者均包括 12 岁以上儿童,而 12 岁以下儿童的临床疗效尚未有研究进行报道。不良反应方面,贝那利珠单抗最常见的不良事件是上呼吸道感染和哮喘恶化^[25]。

1.4 度普利尤单抗(dupilumab) 度普利尤单抗是一种全人源 IgG4 单克隆抗体,于 2017 年美国批准用于大于 12 岁的青少年以及中重度哮喘和嗜酸性粒细胞增多的成人患者^[26]。白介素-4 (IL-4) 是一种糖基化的 I 型细胞因子,主要通过由白介素-4 受体(IL-4R α) 亚基和 γ c 亚基组成的 I 型受体与由 IL-4R α 亚基和白介素-13 受体(IL-13R α 1)亚基组成的 II 型受体中的启动信号进行转导,诱导初始 CD4⁺T 细胞分化成 Th2 细

胞,产生 II 型炎症反应。度普利尤单抗是一种双重拮抗剂,特异性地与 IL-4R α 结合,阻断由 IL-4 和 IL-13 依赖激活的信号转导通路,从而阻断 II 型炎症。 >12 岁青少年 $30\text{ kg}\leq$ 体质量 $<60\text{ kg}$, 一次皮下注射 400 mg , 然后每两周 200 mg ; $\geq 60\text{ kg}$, 一次皮下注射 600 mg , 然后每两周 300 mg [27]。Bacharier 等 [28] 将 408 例 6~11 岁的中重度哮喘儿童,在接受稳定剂量的标准治疗背景下随机分配到度普利尤单抗组(体质量 $\leq 30\text{ kg}$ 者为 100 mg , 体质量 $>30\text{ kg}$ 者为 200 mg) 和安慰剂组。52 周后结果显示,在严重哮喘发作率方面,度普利尤单抗组发作率明显低于安慰剂组;两组患者在不良事件发生率方面是相似的,度普利尤单抗组为 83.0% , 安慰剂组为 79.9% 。Castro 等 [29] 对 1 902 例 12 岁及以上的哮喘患者进行研究,接受度普利尤单抗治疗的患者严重哮喘发作率明显低于接受安慰剂的患者,同时肺功能和哮喘控制更好。不良反应方面,注射部位过敏、上呼吸道感染以及头痛是度普利尤单抗最常见的不良反应;度普利尤单抗抑制 IL-4 和 IL-13 信号传导,从而抑制嗜酸细胞趋化因子(即 eotaxin)的产生,阻断了嗜酸细胞向外周组织的迁移;故少数患者会因度普利尤单抗间接抑制了嗜酸细胞趋化因子的产生,在治疗过程中会出现嗜酸性粒细胞计数暂时性升高的情况 [29-30]。

1.5 瑞利珠单抗(reslizumab) 瑞利珠单抗是一种结合循环 IgG4 κ 结合 IL-5 的单克隆抗体,于 2016 年美国批准用于 18 岁及以上的严重嗜酸细胞性哮喘患者的附加疗法。IL-5 是由 Th2 型细胞分泌的炎症因子,在嗜酸粒细胞的成熟、分化、募集和活化中起重要作用,引起外周血和气道中嗜酸粒细胞聚集,导致慢性炎症和气道高反应性。瑞利珠单抗主要作用机制是通过与 IL-5 相结合,抑制其与嗜酸粒细胞表面受体复合物 α 链的结合,抑制 IL-5 介导的信号转导,从而减轻哮喘的症状 [31]。使用剂量为每千克体质量剂量为 3.0 mg , 静脉注射,每 4 周 1 次。Bjerner 等 [32] 将 923 例 12~75 岁嗜酸粒细胞较高的中重度哮喘患者随机分配到瑞利珠单抗组和安慰剂组,16 周后结果显示,瑞利珠单抗组 FEV₁、用力肺活量(FVC)和最大呼气中期流量(MMEF)较安慰剂组有所改善。瑞利珠单抗最常见的药物不良反应是口咽部疼痛;如在瑞利珠单抗静脉注射期间或完成后发生过敏反应,视为禁忌证,建议立即永久停药 [33]。

1.6 特泽利尤单抗(Tezepelumab) 特泽利尤单抗是唯一不受表型或生物标志物限制的用于 12 岁及以上儿童和成人重症哮喘的一种人源性单克隆抗体,于 2021 年美国批准上市。胸腺基质淋巴细胞生成素(thymic stromal lymphoprotein, TSLP)是一种由上皮细胞来源的细胞因子,受变应原、病毒、细菌、空气污染物等刺激后释放,导致 T2 下游炎症和呼吸道嗜酸性粒

细胞增多;TSLP 受体(TSLPR)主要分布在一些参与气道炎症反应的细胞表面,如 2 型先天淋巴细胞(ILC2)、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、肥大细胞、巨噬细胞、淋巴细胞、树突状细胞及气道平滑肌细胞等。研究证明,TSLP 位于多种炎症级联反应的顶端,对于 2 型炎症的发生起到关键推动作用,也可介导气道结构细胞和免疫细胞之间的相互作用,参与非 2 型炎症过程 [34-35]。特泽利尤单抗是人源性单克隆抗体(IgG2 λ),通过与 TSLP 特异性结合发挥作用,阻止 TSLPR 的结合和抑制信号传递,从而抑制一系列炎症反应,显著降低哮喘恶化,改善肺功能,并减少多种炎症生物标志物。特泽利尤单抗推荐剂量为每 4 周 210 mg 皮下注射 [36-37]。Sarah Diver 等 [37] 报道了 CASCADE 研究结果,此研究是一项双盲、随机对照试验,包含了位于加拿大、丹麦、德国、英国和美国 27 个医疗中心的 116 例 18~75 岁且患有不受控制的中度至重度哮喘的成年人,随机分配到特泽利尤单抗组(剂量 210 mg , 每 4 周皮下注射)和安慰剂组,持续 28 周;结果显示,特泽利尤单抗组患者的气道黏膜下嗜酸性粒细胞比安慰剂组的患者显著降低,特泽利尤单抗组患者呼出一氧化氮(FeNO)、IL-5 及 IL-13 水平较用药前也显著降低,提示气道高反应得到缓解。Corren 等 [38] 将 584 例中、重度哮喘患者随机分为特泽鲁单抗低剂量组(70 mg , 145 例)、中剂量组(210 mg , 145 例)、高剂量组(280 mg , 146 例)以及安慰剂组(148 例),治疗持续 52 周,结果显示特泽利尤单抗组的哮喘加重率比安慰剂组低,且与基线血液嗜酸性粒细胞计数无关。最常见的不良事件包括鼻咽炎、上呼吸道感染、头痛等。

2 小结

针对哮喘的治疗已跨入生物靶向治疗时代,奥马珠单抗作为第一个批准上市的治疗哮喘的生物制剂,主要针对 IgE,为大众所熟知,应用较为广泛;继而出现了美泊利单抗、贝那利珠单抗以及瑞利珠单抗等抗 IL-5/IL-5R 药物,度普利尤单抗抗 IL-4 和 IL-13 药物,特泽利尤单抗抗 TSLP 药物。生物制剂基于患者哮喘炎症类型、合并症以及结合年龄等进行选择。目前,仍缺乏对各类生物制剂之间的疗效和安全性进行对比,以及治疗选择策略的研究,也缺乏应用于 <6 岁的严重哮喘患儿的临床研究。随着越来越多不同靶点的生物制剂研发以及更多的临床研究,有望对严重哮喘的儿童行更有效合适的个体化治疗。

参考文献

- [1] Zahran HS, Bailey CM, Damon SA, et al. Vital signs: asthma in Children-United States, 2001—2016 [J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2018, 67(5): 149-155.
- [2] Pijnenburg M W, Fleming L. Advances in understanding and reducing the burden of severe asthma in children [J]. Lancet Respir Med, 2020, 8(10): 1032-1044.

- [3] Fleming L, Murray C, Bansal AT, et al. The burden of severe asthma in childhood and adolescence: results from the paediatric U-BIO-PRED cohorts [J]. *Eur Respir J*, 2015, 46(5): 1322-1333.
- [4] Fleming M, Fitton C A, Steiner M, et al. Educational and health outcomes of children treated for asthma: Scotland-wide record linkage study of 683-716 children [J]. *Eur Respir J*, 2019, 54(3): 1802309.
- [5] Montalbano L, Ferrante G, Montella S, et al. Relationship between quality of life and behavioural disorders in children with persistent asthma: a Multiple Indicators Multiple Causes (MIMIC) model [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 6957.
- [6] Saco TV, Pepper A, Casale TB. Uses of biologics in allergic diseases: What to choose and when [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2018, 120(4): 357-366.
- [7] Palomares Ó, Sánchez-Ramón S, Dávila I, et al. dIvergEnt: how IgE axis contributes to the continuum of allergic asthma and anti-IgE therapies [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(6): 1328.
- [8] Djukanovic R, Hanania N, Busse W, et al. IgE-mediated asthma: new revelations and future insights [J]. *Respir Med*, 2016, 112: 128-129.
- [9] Odajima H, Ebisawa M, Nagakura T, et al. Omalizumab in Japanese children with severe allergic asthma uncontrolled with standard therapy [J]. *Allergol Int*, 2015, 64(4): 364-370.
- [10] Licari A, Castagnoli R, Denicolò C, et al. Omalizumab in children with severe allergic asthma: the italian real-life experience [J]. *Curr Respir Med Rev*, 2017, 13(1): 36-42.
- [11] Licari A, Manti S, Marseglia A, et al. Biologics in children with allergic diseases [J]. *Curr Pediatr Rev*, 2020, 16(2): 140-147.
- [12] Prazma CM, Idzko M, Douglass JA, et al. Response to mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma and atopic phenotypes [J]. *J Asthma Allergy*, 2021, 14: 675-683.
- [13] Morjaria JB, Emma R, Fuochi V, et al. An evaluation of mepolizumab for the treatment of severe asthma [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2019, 19(6): 491-500.
- [14] Ji T, Li H. T-helper cells and their cytokines in pathogenesis and treatment of asthma [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1149203.
- [15] Tan R, Liew MF, Lim HF, et al. Promises and challenges of biologics for severe asthma [J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 179: 114012.
- [16] Gupta A, Ikeda M, Geng B, et al. Long-term safety and pharmacodynamics of mepolizumab in children with severe asthma with an eosinophilic phenotype [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 144(5): 1336-1342.
- [17] Jackson DJ, Bacharier LB, Gergen PJ, et al. Mepolizumab for urban children with exacerbation-prone eosinophilic asthma in the USA (MUPPITS-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial [J]. *Lancet*, 2022, 400(10351): 502-511.
- [18] Gupta A, Pouliquen I, Austin D, et al. Subcutaneous mepolizumab in children aged 6 to 11 years with severe eosinophilic asthma [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2019, 54(12): 1957-1967.
- [19] Matera MG, Calzetta L, Rinaldi B, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic drug evaluation of benralizumab for the treatment of asthma [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2017, 13(9): 1007-1013.
- [20] 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.
- [21] Sridhar S, Liu H, Pham TH, et al. Modulation of blood inflammatory markers by benralizumab in patients with eosinophilic airway diseases [J]. *Respir Res*, 2019, 20(1): 14.
- [22] Astra Zeneca. Fasentra benralizumab summary [EB/OL]. [0601-01-01]. http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180108139598/anx_139598_en.pdf.
- [23] Bleecker ER, FitzGerald JM, 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.
- [24] FitzGerald JM, Bleecker ER, 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.
- [25] Busse WW, Bleecker ER, FitzGerald JM, 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.
- [26] Wenzel S, Castro M, Corren J, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β_2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial [J]. *Lancet*, 2016, 388(10039): 31-44.
- [27] Pelaia C, Vatrella A, Gallelli L, et al. Dupilumab for the treatment of asthma [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2017, 17(12): 1565-1572.
- [28] Bacharier LB, Maspero JF, Katelaris CH, et al. Dupilumab in children with uncontrolled moderate-to-severe asthma [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(24): 2230-2240.
- [29] 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.
- [30] Rabe KF, 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.
- [31] Corren J, Weinstein S, Janka L, et al. Phase 3 study of reslizumab in patients with poorly controlled asthma: effects across a broad range of eosinophil counts [J]. *Chest*, 2016, 150(4): 799-810.
- [32] Bjermer L, Lemiere C, Maspero J, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil levels: a randomized phase 3 study [J]. *Chest*, 2016, 150(4): 789-798.
- [33] Teva. Cinqair (reslizumab) prescribing information[EB/OL]. [10 Apr]. <https://www.cinqair.com/globalassets/cinqair/prescribinginformation.pdf>.
- [34] Gauvreau GM, Sehmi R, Ambrose CS, 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.
- [35] Liang Y, Yu B, Chen J, et al. Thymic stromal lymphopoietin epigenetically upregulates Fc receptor γ subunit-related receptors on antigen-presenting cells and induces T(H)2/T(H)17 polarization through dectin-2 [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 144(4): 1025-1035.
- [36] 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.
- [37] Diver S, Khalifaoui L, Emson C, et al. Effect of tezepelumab on airway inflammatory cells, remodelling, and hyperresponsiveness in patients with moderate-to-severe uncontrolled asthma (CASCADE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9(11): 1299-1312.
- [38] Corren J, Parnes JR, Wang L, et al. Tezepelumab in adults with uncontrolled asthma [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(10): 936-946.

(收稿日期: 2023-09-25)