

• 共识 •

白细胞介素-4 受体靶向治疗 2 型炎症性疾病临床应用中国专家共识(2023 年版)

中华医学会变态反应学分会过敏性疾病基础研究与转化医学学组(筹)

通信作者:谢华,北部战区总医院呼吸与危重症医学科,沈阳 110000, Email: 13309885483@163.com; 何韶衡,锦州医科大学附属第一医院变态反应与临床免疫研究中心,锦州 121001, Email: shoahenghe@hotmail.com

【摘要】 2 型炎症性疾病病种繁多,严重影响患者生存质量。由于 2 型炎症这一共同的内在机制,患者常合并多种 2 型炎症性疾病。近年来,新兴的靶向治疗已成为 2 型炎症性疾病有效的治疗手段,尤其是针对白细胞介素-4 受体 α 的治疗靶点在特应性皮炎、哮喘、慢性鼻窦炎伴鼻息肉等疾病中均取得了长足进展。本共识阐述了主要 2 型炎症性疾病的发病机制,总结了近年来白细胞介素-4 受体(IL-4R)抗体针对 2 型炎症性疾病靶向治疗的关键循证医学证据和专家观点,为我国临床医师合理应用 IL-4R 抗体治疗 2 型炎症性疾病提供参考。

【关键词】 炎症; 2 型炎症性疾病; 靶向治疗; 白细胞介素-4 受体 α ; 度普利尤单抗

基金项目: 辽宁省民生科技计划项目(2021JH2/10300022)

实践指南注册: 国际实践指南注册与透明化平台(PREPARE-2022CN720)

DOI:10.3760/cma.j.cn115570-20230613-00919

Chinese expert consensus on clinical application of interleukin-4 receptor targeting therapy for type 2 inflammatory diseases(2023 version)

Group of Basic Research and Translational Medicine of Allergic Diseases, Society of Allergy, Chinese Medical Association(Preparation)

Corresponding author: Xie Hua, Department of Respiratory and Critical Care Medicine, General Hospital of Northern Theater Command, Shenyang 110000, China, Email: 13309885483@163.com; He Shaoheng, Centre for Allergy and Clinical Immunology, the First Affiliated Hospital of Jinzhou Medical University, Jinzhou 121001, China, Email: shoahenghe@hotmail.com

【Abstract】 Type 2 inflammation contributes to a range of different diseases, which seriously affect patient's quality of life. Patients often suffer from multiple type 2 inflammatory diseases due to the common intrinsic mechanism of type 2 inflammation. In recent years, emerging targeted therapies have become effective treatments for type 2 inflammatory diseases, especially the therapeutic target for interleukin-4 receptor α has made considerable progress in atopic dermatitis, asthma, chronic sinus with nasal polyps and other diseases. This consensus expounds the pathogenesis of major type 2 inflammatory diseases, summarizes the key evidence-based medical evidence and expert opinions of anti-interleukin-4 receptor(IL-4R) targeting type 2 inflammatory diseases in recent years, and provides guidance for the rational use of anti-IL-4R in type 2 inflammatory diseases for Chinese clinicians.

【Key words】 Inflammation; Type 2 inflammatory diseases; Targeted therapy; Interleukin-4 receptor α ; Dupilumab

Fund program: Liaoning Provincial People's Livelihood Science Technology Program (2021JH2/10300022)

Practice guideline registration: Practice Guideline Registration For Transparency (PREPARE-2022CN720)

DOI:10.3760/cma.j.cn115570-20230613-00919

2 型炎症是以 2 型辅助性 T 细胞(T helper 2 cell, Th2)、2 型固有淋巴细胞(type 2 innate lymphoid cell, ILC2)及相关细胞因子[如白细胞介素(interleukin, IL)-4、IL-5 和 IL-13]为主介导的炎症^[1-2]。2 型炎症性疾病是 2 型免疫应答过强所导致的一类炎症性疾病,涉及多个系统,病种繁多^[1]。常见的 2 型炎症性疾病涉及特应性皮炎(atopic dermatitis, AD)、哮喘、慢性阻塞性肺疾病(简称慢阻肺)、慢性鼻窦炎(chronic rhinosinusitis, CRS)、嗜酸性粒细胞性食管炎(eosinophilic esophagitis, EoE)等^[1],影响人群广泛。2014 年一项以临床医师诊断为标准的流行病学调查显示,我国 12 个城市 1~7 岁儿童 AD 患病率达到 12.94%,1~12 个月婴儿 AD 患病率达 30.48%^[3-4]。中国成人肺部健康研究(China pulmonary health, CPH)结果显示,我国 20 岁及以上成年人哮喘患病率为 4.2%,这些哮喘患者中 26.2%已经存在气流受限^[5]。同时 CPH 表明,我国 20 岁及以上成人慢阻肺患病率为 8.6%,40 岁以上人群患病率高达 13.7%,估算我国慢阻肺患者约 1 亿^[6]。一项全国多中心 CRS 流行病学调查数据表明,我国人群 CRS 总体患病率为 8%^[7]。2015 年一项大型流行病学研究表明,我国普通成年人群 EoE 总体患病率为 0.4%^[8]。由于以上多种疾病有着共通的炎症机制,部分患者多种 2 型炎症性疾病同时发生,给患者带来沉重负担^[9]。

近年来,新兴的靶向治疗已成为 2 型炎症性疾病有效的治疗手段。其中,针对 IL-4 和 IL-13 受体复合物共享的 IL-4 受体 α (IL-4 receptor α , IL-4R α) 亚基的单克隆抗体(如度普利尤单抗)能特异性地结合 IL-4R α ,从而阻断 IL-4 和 IL-13 与其结合并抑制二者的信号传导,因此也可同时阻断两种 2 型炎症因子相关的信号通路^[10]。该单克隆抗体在治疗 AD、哮喘、CRS、慢阻肺等 2 型炎症性疾病中均取得了长足进展。本共识结合 2 型炎症性疾病的机制更

新,总结了近年来 IL-4R 抗体针对 2 型炎症性疾病靶向治疗的循证医学证据和应用中的专家观点,期望能为临床医师使用 IL-4R 抗体靶向治疗 2 型炎症性疾病提供参考依据。

一、共识形成方法

(一)证据分级与推荐强度

本共识采用推荐意见分级的评估、制订及评价分级体系对证据质量和推荐强度进行分级(表 1)^[11-12]。

(二)推荐意见的形成

本共识专家组基于国内外证据,同时考虑我国干预措施的成本和利弊后,提出了符合我国临床诊疗实践的推荐意见,分别于 2023 年 4 月和 2023 年 5 月开展两轮意见调查,基于反馈建议对推荐意见和支持证据进行修改完善。

二、2 型炎症性疾病概述

(一)2 型炎症性疾病的机制

2 型炎症的发生以机体暴露在不同环境或动植物过敏原中作为触发点,通过树突状细胞等抗原提呈细胞,促使初始 T 细胞分化为 Th2 并分泌 2 型细胞因子;或通过激活上皮细胞分泌预警素,活化 ILC2 产生 IL-4、IL-5 和 IL-13 等 2 型细胞因子,激活相关免疫细胞分泌炎症介质及趋化因子,使固有和适应性免疫系统应答过度,最终导致 2 型炎症的发生、发展(图 1)^[1,13]。度普利尤单抗通过竞争性结合 IL-4 与 IL-13 受体共享的亚基 IL-4R α ,抑制 IL-4/IL-13 信号传导^[10],进而抑制 2 型炎症与其驱动的病理生理反应,从而显著改善 2 型炎症相关的症状。

(二)2 型炎症常见疾病

2 型炎症可累及皮肤和呼吸、消化等多个系统,表现为受累器官局部微循环扩张,通透性增加,渗出增多,相关细胞浸润等炎症反应^[1]。常见的 2 型炎症性疾病包括 AD、结节性痒疹、慢性自发性荨麻疹、CRS 伴或不伴鼻息肉、过敏性鼻炎、哮喘、慢阻肺、EoE(表 2)^[1]。除以上常见疾病外,2 型炎症

表 1 证据质量与推荐强度等级

项目	具体描述
证据质量等级	
高(A)	我们非常有把握预测值接近真实值
中(B)	我们对预测值有中等把握;预测值有可能接近真实值,但也有可能差别很大
低(C)	我们对预测值的把握有限;预测值与真实值可能有很大差别
极低(D)	我们对预测值几乎没有把握;预测值与真实值极可能有很大差别
推荐强度等级	
强(1)	明确显示干预措施利大于弊或弊大于利
弱(2)	利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当

性疾病还包括过敏性结膜炎及部分嗜酸性粒细胞 (eosinophilic granulocyte, EOS) 增多性疾病^[1], 如 EOS 增多性皮炎^[14]、EOS 胃肠炎^[15]、EOS 肺部浸润^[16]、嗜酸性肉芽肿性多血管炎^[17]等。

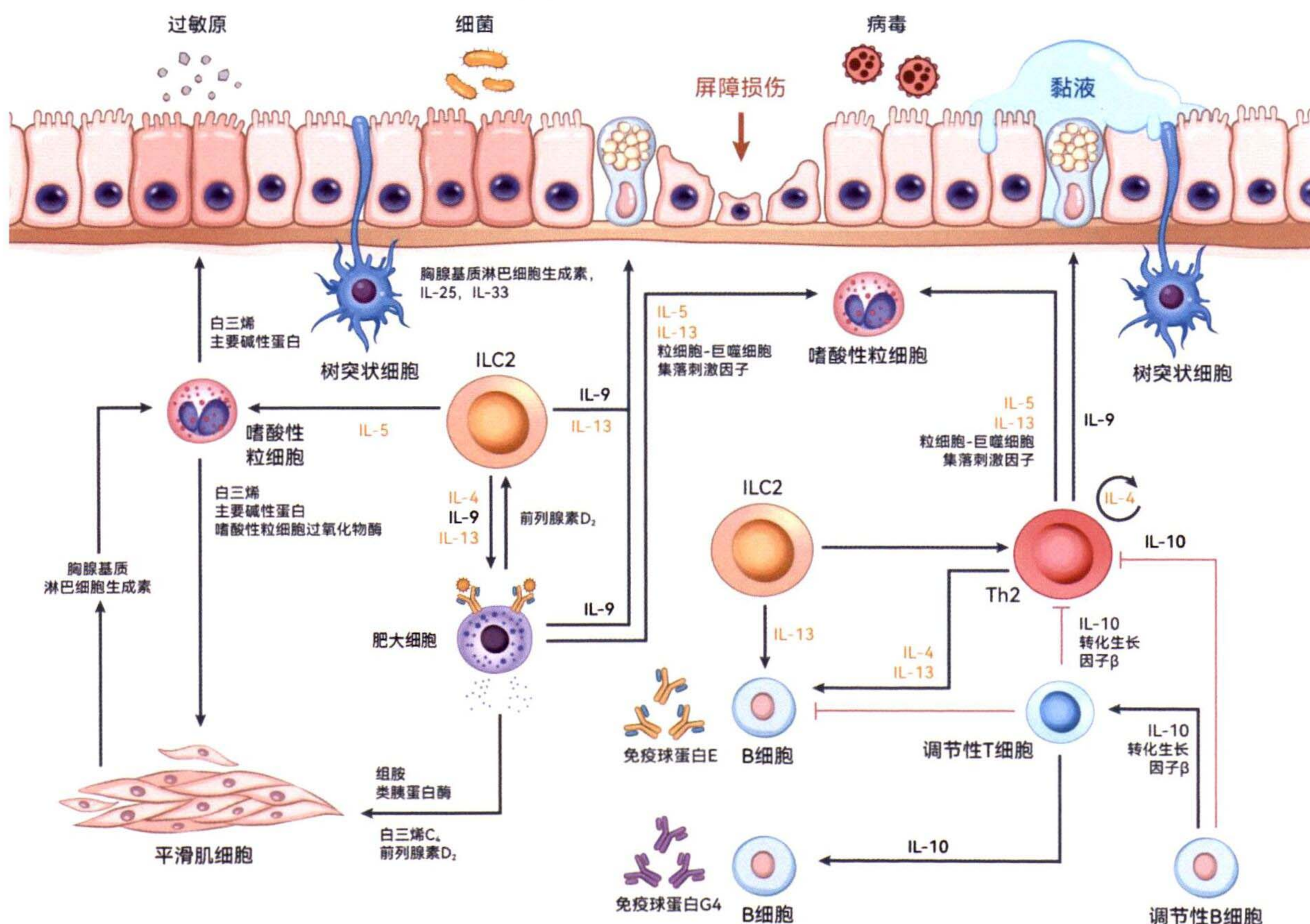
(三) IL-4R 靶向药物作用机制

Th2、ILC2 等介导的 2 型炎症已被证明参与黏膜表面和皮肤的屏障免疫, 与 AD 等 2 型炎症性疾病息息相关^[1]。Th2 与 ILC2 主要通过分泌 IL-4、IL-5 和 IL-13 发挥作用, 其中 IL-4 与 IL-13 是 2 型炎症的关键启动和驱动因子^[2]。因此, 双重阻断 IL-4 和 IL-13 是抑制 2 型免疫反应的有效方式^[23]。

IL-4 受体和 IL-13 受体共享的亚基 IL-4R α 与不同的辅助亚基配对, 组成 IL-4 受体复合物: I 型 IL-4 受体由 IL-4R α 与共同 γ 链二聚化组成, 可特异性结合 IL-4; II 型 IL-4 受体由 IL-4R α 与 IL-13 受体 IL-13R α 1 二聚化组成, 可同时结合 IL-4 与 IL-13^[10]。IL-4 和 IL-13 通过 2 条主要途径[信号传导转录激活因子 6 (signal transducers and activators of transcription 6, STAT6) 途径和胰岛素受体底物-2 (insulin receptor substrate 2, IRS-2) 途径]激活基因转录^[40]。IL-4/IL-13 与对应的受体复合物结合后使非受体型酪氨酸蛋白激酶 (Janus family protein

kinases, JAK) 中 JAK1/JAK3/Tyk2 活化, 进而使 STAT6 磷酸化^[10], 磷酸化的 STAT6 二聚化并转运至细胞核, 激活基因转录, 进而参与细胞增殖、炎症、免疫球蛋白的类别转换等^[40]; IRS-2 的酪氨酸磷酸化导致磷脂酰肌醇-3-羟基激酶 (phosphatidylinositol 3-hydroxy kinase, PI3K)、蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB) 驱动的基因转录激活, 进一步激活细胞周期、增殖与存活 (图 2)^[40]。I 型 IL-4 受体主要在 T 细胞、肥大细胞、EOS 等细胞中表达, II 型 IL-4 受体主要在上皮细胞、平滑肌细胞中表达, 而单核细胞、成纤维细胞、B 细胞等细胞可同时表达 I 型和 II 型 IL-4 受体^[9]。

因此, 以 IL-4、IL-13 等细胞因子、以及下游的 JAK1/JAK3/Tyk2 等小分子为靶点的抑制剂受到了广泛关注。目前国内已受理 20 余种 IL-4R 靶向药物, 涵盖了多种 2 型炎症性疾病, 如哮喘、AD、慢性鼻窦炎伴鼻息肉 (chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP)、结节性痒疹、慢性自发性荨麻疹、过敏性鼻炎等。以针对 IL-4R α 的全人源单克隆抗体度普利尤单抗为例, 抗 IL-4R α 靶向药物通过与 IL-4R α 特异性结合, 抑制 IL-4R α 与 IL-4 结合, 并阻止 γ 链和 IL-13R α 1 与 IL-4R α 的二聚化, 从



注: IL 为白细胞介素, ILC2 为 2 型固有淋巴细胞, Th2 为 2 型辅助性 T 细胞

图 1 2 型炎症反应的机制

而影响 IL-4R 的信号传导(图 3)^[10],同时阻断 IL-4 和 IL-13 两条通路,显著抑制炎症性 Th2、以及参与炎症反应的 EOS、肥大细胞、嗜碱性粒细胞等细胞的活性,达到改善 2 型炎症性疾病的目的。

目前,度普利尤单抗已被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)与欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)批准用于 AD、哮喘、CRSwNP、EoE、结节性痒疹等适应证(表 3)。在我国,度普利尤单抗被批准用于 6 个月及以上儿童和成人中重度 AD 的治疗。

三、IL-4R 靶向治疗 2 型炎症性常见疾病

(一)AD

1. IL-4R 抗体治疗 AD 的机制:AD 是一种慢性、复发性、炎症性皮肤病。皮肤屏障功能障碍、免疫异常、皮肤菌群紊乱等因素是发病的重要环节,由于患者常合并过敏性鼻炎、哮喘等其他特应性疾病,故被认为是一种系统性疾病。2 型炎症反应是 AD 免疫异常的基本特征^[1]。表皮屏障的破坏、树突状

细胞和 ILC2 等激活引起 AD 的 2 型炎症反应,包括来自 ILC2 的 IL-4、IL-5 和 IL-13,来自嗜碱性粒细胞的 IL-4,以及来自上皮细胞的 IL-25、IL-33 和胸腺基质淋巴细胞生成素(thymic stromal lymphopoietin, TSLP)。这些因素引起了 Th2 募集并激活 Th2 介导的免疫反应^[1]。此外,IL-4 和 IL-13 等 2 型细胞因子可抑制角质形成细胞聚丝蛋白(filaggrin)的合成,损伤皮肤屏障^[41]。度普利尤单抗是 IL-4R α 亚基的全人源单克隆抗体(免疫球蛋白 G4 型),能够抑制 IL-4/IL-13 信号传导,是我国首个批准上市治疗中重度 AD 的生物制剂^[1]。

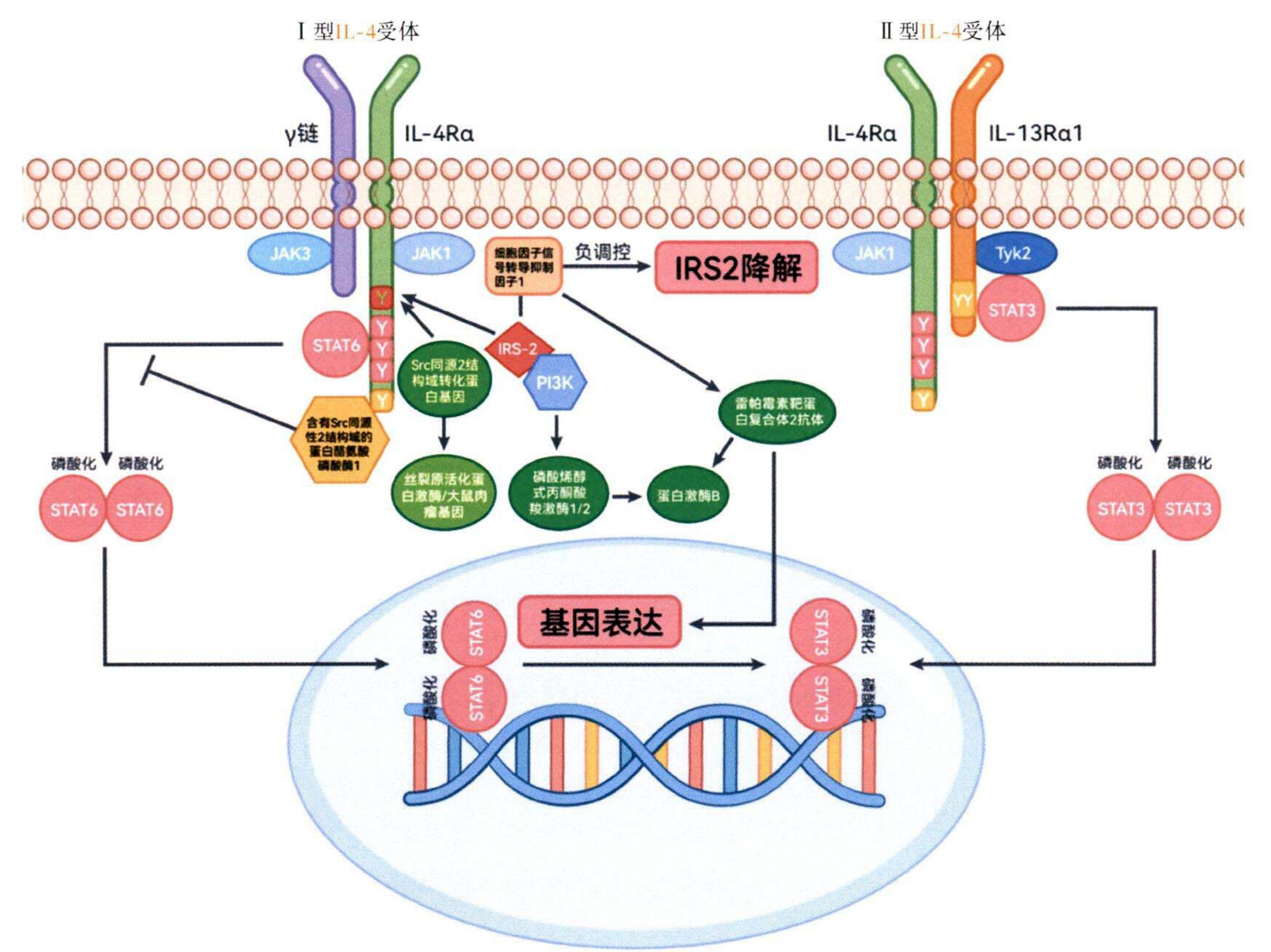
2. 度普利尤单抗用于 AD 的靶向治疗

(1)度普利尤单抗的关键循证医学证据:度普利尤单抗全球Ⅲ期临床研究(LIBERTY AD SOLO1, LIBERTY AD SOLO2 研究)评估了单药治疗中重度成人 AD 的效果和安全性,因此,度普利尤单抗在 AD 治疗的决策路径十分清晰(图 4),“AD 治疗的决策路径图”参考自《AD 的全程管理共识》^[42]。

表 2 常见 2 型炎症性疾病及关键细胞因子

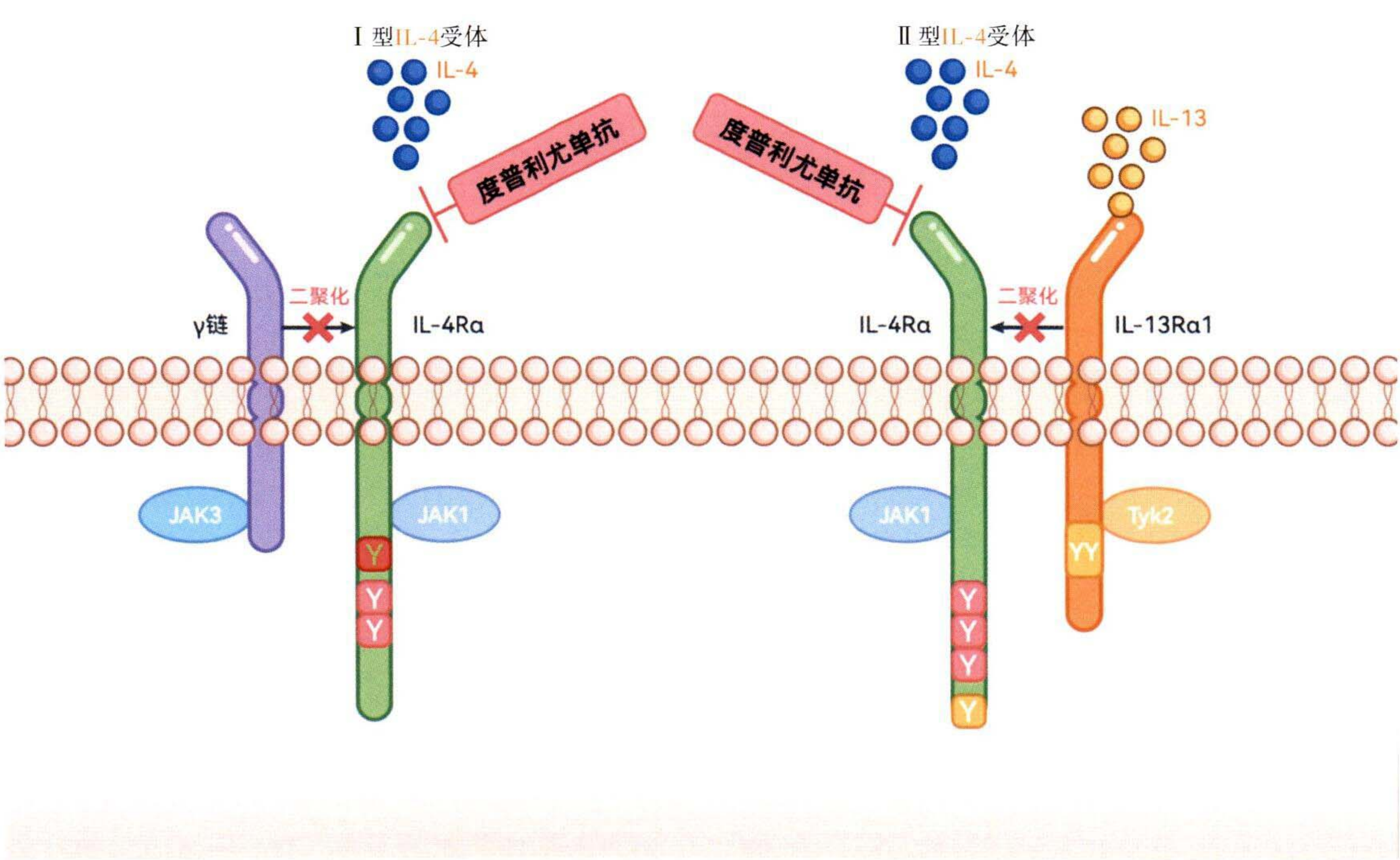
系统	疾病	2 型炎症关键细胞因子参与疾病病理生理变化
皮肤	AD	角质形成细胞等非造血性细胞表达Ⅱ型 IL-4 受体 ^[18] 。IL-4、IL-5、IL-13 和 IL-31 等通过影响角质形成细胞屏障相关蛋白的表达,进一步破坏皮肤屏障功能 ^[19] 。IL-4 和 IL-13 与感觉神经元上的 IL-4R α 亚基结合,诱导慢性瘙痒 ^[20] ,搔抓促使角质形成细胞产生炎症介质,导致自身抗原释放,产生针对自身抗原的免疫球蛋白 E,加重皮肤炎症,形成瘙痒—搔抓—循环 ^[21] 。
	结节性痒疹	角质形成细胞等非造血性细胞表达Ⅱ型 IL-4 受体 ^[18] 。角质形成细胞通过 IL-31 在皮肤损伤期间诱导基底细胞的增殖和分化 ^[22] 。T 细胞、肥大细胞、EOS 通过释放 IL-31、胰蛋白酶、EOS 阳离子蛋白、组胺、前列腺素和神经肽等,产生强烈的炎症反应和瘙痒 ^[1] ;此外,IL-4 和 IL-13 与感觉神经元上的 IL-4R α 结合,诱导瘙痒 ^[20] 。
	慢性自发性荨麻疹	I 型 IL-4 受体与Ⅱ型 IL-4 受体在 B 细胞上均有表达 ^[23] 。IL-4、IL-13 等 2 型细胞因子诱导免疫球蛋白的类别转换,当过敏原存在时,刺激 B 细胞产生特异性免疫球蛋白 E 抗体,免疫球蛋白 E 抗体与肥大细胞或嗜碱性粒细胞上的高亲和力受体(Fc ϵ R I)结合 ^[24] ,进而引发风团和瘙痒等症状 ^[25] 。
上呼吸道	CRS 伴或不伴鼻息肉	鼻部上皮细胞、平滑肌细胞、成纤维细胞等非造血性细胞表达Ⅱ型 IL-4 受体 ^[18] 。IL-4 和 IL-13 与编码黏蛋白生成的基因表达相关,导致黏液生成增加,炎症反应加重,黏液纤毛清除作用降低 ^[26] 。IL-13 引起 EOS 增加、黏液腺增生和黏液分泌过多 ^[27] 。在 CRS 伴鼻息肉中,IL-4 和 IL-13 降低支气管上皮细胞中组织纤维溶酶原激活物的表达,从而减缓病变周围区域的纤维降解 ^[28] 。
	过敏性鼻炎	B 细胞可同时表达 I 型 IL-4 受体与Ⅱ型 IL-4 受体 ^[23] ;此外,上皮细胞仅表达Ⅱ型 IL-4 受体 ^[18] 。IL-4 与 IL-13 诱导 Th2 的活化和分化,促进 B 细胞产生免疫球蛋白 E ^[29] 。此外,IL-4 参与气道上皮黏液分泌过多 ^[30] ;IL-4 和 IL-13 驱动杯状细胞化生,进而参与黏液分泌过多 ^[31] 。
下呼吸道	哮喘	鼻部和支气管上皮细胞、平滑肌细胞、成纤维细胞等非造血性细胞表达Ⅱ型 IL-4 受体 ^[18] 。IL-4 和 IL-13 导致气道上皮屏障功能的破坏和气道上皮细胞通透性增加 ^[32] 。IL-13 在改变气道平滑肌功能 ^[33] 、黏液高分泌以及气道重塑 ^[34] 上发挥重要作用。IL-5 诱导 EOS 在骨髓中成熟并向炎症部位迁移,进而参与气道重塑等病理改变 ^[35] 。IL-4 和 IL-13 诱导免疫球蛋白的类别转换 ^[29] 。
	慢阻肺	EOS、Th2 或 ILC2 在部分慢阻肺患者中表达可能增加 ^[1] 。EOS 来源的 IL-13 可促进肺泡巨噬细胞基质金属蛋白酶 12 的产生并导致肺泡腔增大,进而参与慢阻肺的肺气肿进展 ^[36] 。
消化道	EoE	EOS 主要分布在胃肠道 ^[37] ,表达 I 型 IL-4 受体 ^[9] 。IL-4、IL-13 等关键的 2 型细胞因子引起 EOS 趋化因子-3 的释放,从而刺激 EOS 分泌 IL-5 ^[38] 。IL-5 是 EOS 活化的关键细胞因子,可能会介导 EOS 诱导的食管重塑和胶原沉积 ^[39] 。Th2 还诱导 IL-13 的释放,导致屏障功能受损和组织改变 ^[38] 。

注:AD 为特应性皮炎,IL 为白细胞介素,CRS 为慢性鼻窦炎,EOS 为嗜酸性粒细胞,Th2 为 2 型辅助性 T 细胞,ILC2 为 2 型固有淋巴细胞,EoE 为嗜酸性粒细胞性食管炎



注:IL 为白细胞介素,STAT6 为信号传导转录激活因子 6,STAT3 为信号传导转录激活因子 3,JAK 为非受体型酪氨酸蛋白激酶,IRS-2 为胰岛素受体底物 2,PI3K 为磷脂酰肌醇-3-羟基激酶

图 2 通过 I 型和 II 型 IL-4 受体复合物进行信号转导



注:IL 为白细胞介素,JAK 为非受体型酪氨酸蛋白激酶

图 3 度普利尤单抗的潜在作用机制

表 3 美国 FDA 与 EMA 批准的适应证

适应证	美国 FDA	EMA
AD	用于成人与 6 个月及以上儿童的外用处方药控制不佳或不建议使用外用处方药的中重度 AD 患者	用于适合系统性治疗的成人与 12 岁及以上青少年中重度 AD 患者、6 个月至 11 岁儿童重度 AD 患者
哮喘	用于成人与 6 岁及以上儿童 EOS 表型的中重度哮喘患者或口服糖皮质激素依赖型哮喘患者的附加维持治疗	用于 12 岁及以上经高剂量吸入性糖皮质激素联合另一种维持治疗药物治疗后仍控制不佳的重度 2 型哮喘患者的附加维持治疗、6 ~ 11 岁经中高剂量吸入性糖皮质激素联合另一种维持治疗药物治疗后仍控制不佳的重度 2 型哮喘患者的附加维持治疗
CRSwNP	用于控制不佳的成人 CRSwNP 患者的附加维持治疗	用于经全身性糖皮质激素治疗和/或手术治疗控制不佳的、接受鼻内糖皮质激素治疗的成人重度 CRSwNP 患者的附加维持治疗
EoE	用于体质量≥40 kg 的成人与 12 岁及以上儿童 EoE 患者	用于体质量≥40 kg 且常规药物治疗不耐受、不适合或控制不佳的成人与 12 岁及以上青少年 EoE 患者
结节性痒疹	用于成人结节性痒疹患者	用于适合系统性治疗的成人中重度结节性痒疹患者

注: FDA 为食品药品监督管理局, EMA 为欧洲药品管理局, AD 为特应性皮炎, CRSwNP 为慢性鼻窦炎伴鼻息肉, EoE 为嗜酸性粒细胞性食管炎

度普利尤单抗(300 mg, 每 2 周 1 次)组治疗 16 周, 研究者整体评分法(investigator's global assessment, IGA) 0/1 应答率(SOLO1 为 37.9%, SOLO2 为 36.1%) 显著高于安慰剂组(SOLO1 为 10.3%, SOLO2 为 8.5%); 湿疹面积和严重程度指数(eczema area and severity index, EASI)-75 应答率(SOLO1 为 51.3%, SOLO2 为 44.2%) 显著高于安慰剂组(SOLO1 为 14.7%, SOLO2 为 11.9%)^[43]。针对我国人群的Ⅲ期临床研究评估了度普利尤单抗单药治疗中重度 AD 成年患者的治疗效果和安全性, 与安慰剂组相比, 度普利尤单抗组显著降低疾病总体严重程度并减少了皮损范围和严重程度, 达到 IGA 0/1 且评分减少≥2 分患者比例以及达到 EASI-75 的患者比例显著增加; 度普利尤单抗组显著缓解瘙痒症状, 峰值瘙痒数字评定量表(peak pruritus numerical rating scale, PP-NRS) 评分改善≥3 分和 4 分患者比例显著更高; 同时显著改善患者皮肤病生活质量指数(dermatology life quality index, DLQI) 评分^[44]。此外, 我国华山医院真实世界研究结果显示, 度普利尤单抗组治疗 16 周, EASI-75 应答率与 IGA 0/1 应答率分别达 64.5% 与 60.9%, 表明度普利尤单抗在我国真实世界研究 AD 患者中表现出良好的治疗效果^[45]。

度普利尤单抗针对 12 ~ 17 岁中重度青少年 AD 的Ⅲ期临床研究(LIBERTY AD ADOL) 结果显示, 度普利尤单抗(200/300 mg, 每 2 周 1 次) 组治疗 16 周后, EASI-75 应答率(41.5%) 显著高于安慰剂组(8.2%), 度普利尤单抗(300 mg, 每 4 周 1 次) 组治疗 16 周后, EASI-75 应答率(38.1%) 同样显著高于安慰剂组^[46]; 针对 6 ~ 11 岁重度儿童 AD 的Ⅲ期临床研究(LIBERTY AD PEDS) 结果显

示, 度普利尤单抗(100/200 mg, 每 2 周 1 次) + 外用糖皮质激素(topical corticosteroids, TCS) 组治疗 16 周后, IGA 0/1 应答率(29.5%) 与 EASI-75 应答率(67.2%) 显著高于安慰剂 + TCS 组的 IGA 0/1 应答率(11.4%) 与 EASI-75 应答率(26.8%), 度普利尤单抗(300 mg, 每 4 周 1 次) + TCS 组治疗 16 周后, IGA 0/1 应答率(32.8%) 与 EASI-75 应答率(69.7%) 同样显著高于安慰剂 + TCS 组^[47]。针对 6 个月至 6 岁以下中重度儿童 AD 的Ⅲ期临床研究(LIBERTY AD PRESCHOOL) 结果显示, 度普利尤单抗组治疗 16 周后, IGA 0/1 应答率(27.7%) 显著高于安慰剂组(3.9%), EASI-75 应答率(53.0%) 显著高于安慰剂组(10.7%)^[48]。

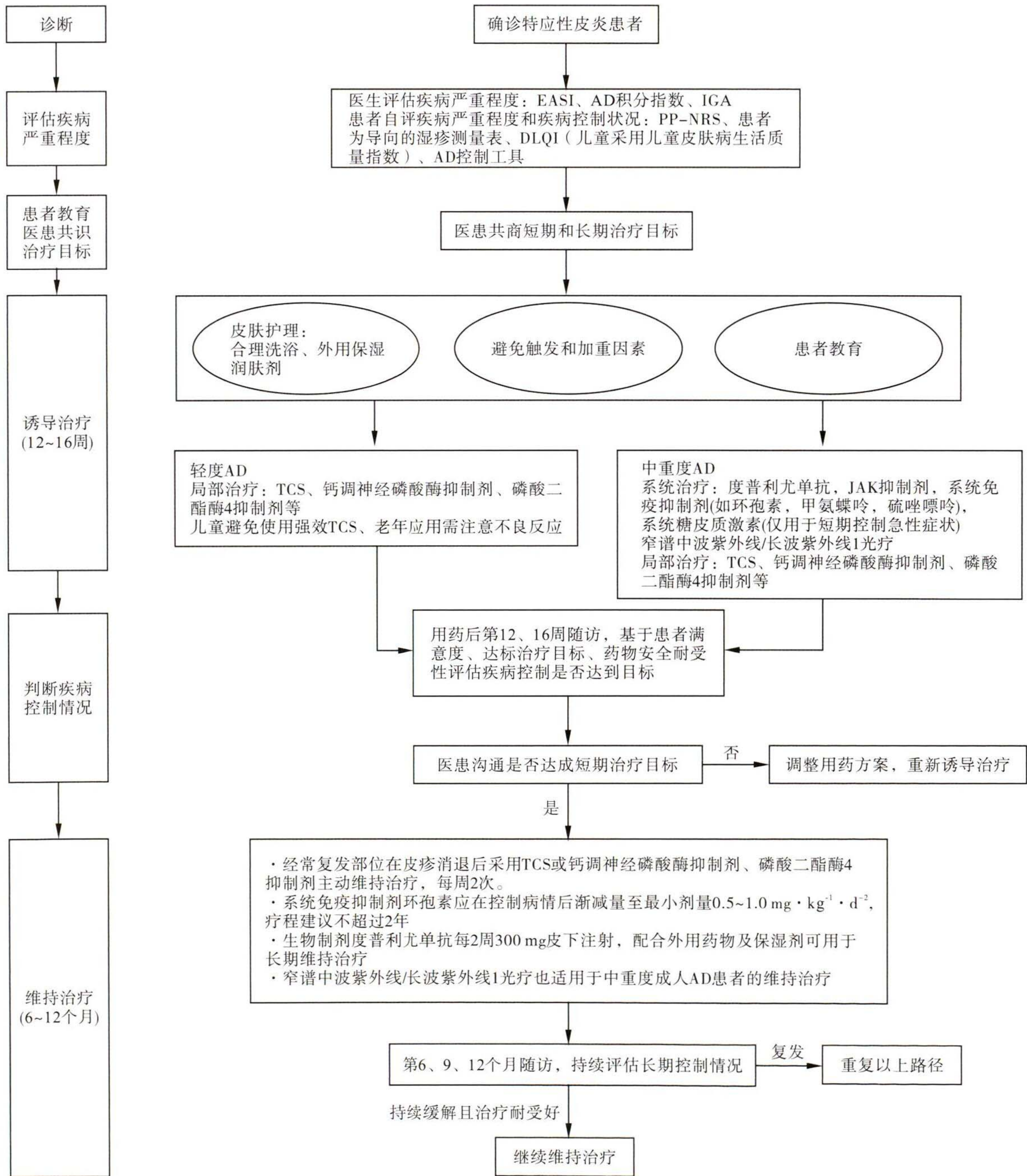
临床研究结果证实, 度普利尤单抗的总体安全性良好。在一项Ⅲ期、多中心、开放性延长临床研究中, 观察到度普利尤单抗长达 4 年治疗成人中重度 AD 的长期安全性良好, 这一结果和既往研究中的已知安全性一致, 度普利尤单抗长期治疗全身或皮肤感染风险未升高, 常见的不良反应包括结膜炎、口腔疱疹、EOS 增多症等, 且发生结膜炎的患者中超过 95% 报道其严重程度为轻度/中度^[49]。度普利尤单抗治疗我国成人中重度 AD 的安全性特征与全球研究相似, 不良反应包括注射部位反应、结膜炎等, 在治疗期间出现的治疗相关不良事件发生率与安慰剂组相似^[45]。度普利尤单抗治疗 6 ~ 17 岁儿童、青少年的 52 周长期安全性特征与短期治疗(16 周) 一致, 且与成人相比未观察到新的风险信号^[46-47]。同样, 在 6 个月至 6 岁以下儿童中重度 AD 患者的Ⅲ期研究也与既往研究相似, 表现出良好的安全性特征^[48]。

临床实践中, 药物的长期有效性与治疗的持续

性有关,通常定义为“从开始治疗到停止治疗的持续时间”,停止治疗可能导致患者预后不佳并增加医疗保健资源利用率和成本。治疗持续性可能取决于药物的有效性和耐受性^[49]。在一项真实世界研究中,度普利尤单抗在 6 个月和 12 个月时的治疗持续性分别为 91.9% 和 77.3%,且大多数停药患者(约 75%)平均停药不到 4 个月又重新开始治疗,该研究结果表明,度普利尤单抗的治疗持久性长,耐受

性好,患者对其有效性感到满意^[50]。

(2)度普利尤单抗的适用人群:目前美国 FDA 已批准度普利尤单抗用于外用处方药控制不佳或不建议使用外用处方药的 6 个月及以上的儿童和成人中重度 AD 患者。在我国,度普利尤单抗获批用于治疗外用药物控制不佳或不建议使用外用药物的 6 个月及以上儿童和成人中重度 AD,可与或不与外用皮质类固醇联合使用。



注:AD 为特应性皮炎,EASI 为湿疹面积和严重程度指数,IGA 为研究者整体评分法,PP-NRS 为峰值瘙痒数字评定量表,DLQI 为皮肤病生活质量指数,JAK 为非受体型酪氨酸蛋白激酶,TCS 为外用糖皮质激素

图 4 AD 治疗的决策路径

(3)度普利尤单抗用药前筛查与评估:基于迄今为止 AD 中所有度普利尤单抗临床项目的结果均未提示感染风险增加,在美国处方信息、EMA 产品特征概要及我国说明书中,均未要求在开始度普利尤单抗治疗前进行血液检查、肝炎、人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)、结核病检测或肿瘤筛查。同时,因度普利尤单抗预计不会发生显著的肝和肾消除,治疗期间血液学、血清生化学和尿液分析参数未发现显著变化,因此说明书未要求使用前额外进行肝肾功能等实验室检查。建议在开始使用度普利尤单抗治疗前先治疗既往存在的蠕虫感染。如果患者在接受度普利尤单抗治疗期间感染蠕虫,并且对抗蠕虫治疗无反应,则应停止用药直至感染消除。

(4)度普利尤单抗的用法用量:度普利尤单抗治疗成人中重度 AD 的初始剂量为 600 mg(300 mg 注射 2 次),后续以每 2 周 1 次给予 300 mg,皮下注射给药。6~17 岁儿童(基于我国获批说明书)AD 的度普利尤单抗注射液皮下给药剂量如下:体质量 ≥ 15 kg 且 < 30 kg,初始剂量 600 mg(两剂 300 mg 注射液),后续给药 300 mg(每 4 周 1 次);体质量 ≥ 30 kg 且 < 60 kg,初始剂量 400 mg(两剂 200 mg 注射液),后续给药 200 mg(每 2 周 1 次);体质量 ≥ 60 kg,初始剂量 600 mg(两剂 300 mg 注射液),后续给药 300 mg(每 2 周 1 次)。6 个月至 5 岁儿童(基于我国获批说明书)AD 的度普利尤单抗注射液皮下给药剂量如下:体质量 ≥ 5 kg 且 < 15 kg,初始剂量 200 mg(一剂 200 mg 注射液),后续给药每 4 周 1 次;体质量 ≥ 15 kg 且 < 30 kg,初始剂量 300 mg(一剂 300 mg 注射液),后续给药每 4 周 1 次。

推荐意见 1:使用度普利尤单抗进行治疗前,不需要额外进行肺结核和肝炎的筛查(1B)。

推荐意见 2:度普利尤单抗可用于外用控制不佳或不建议使用外用药的 6 个月及以上儿童与成人中重度 AD 患者的治疗(1A)。

推荐意见 3:除了 IL-4R 单抗外,其他治疗 AD 的 IL-4R 靶向药物正在积极研发中(1B)。

(二)哮喘

1. IL-4R 抗体治疗 2 型哮喘的机制

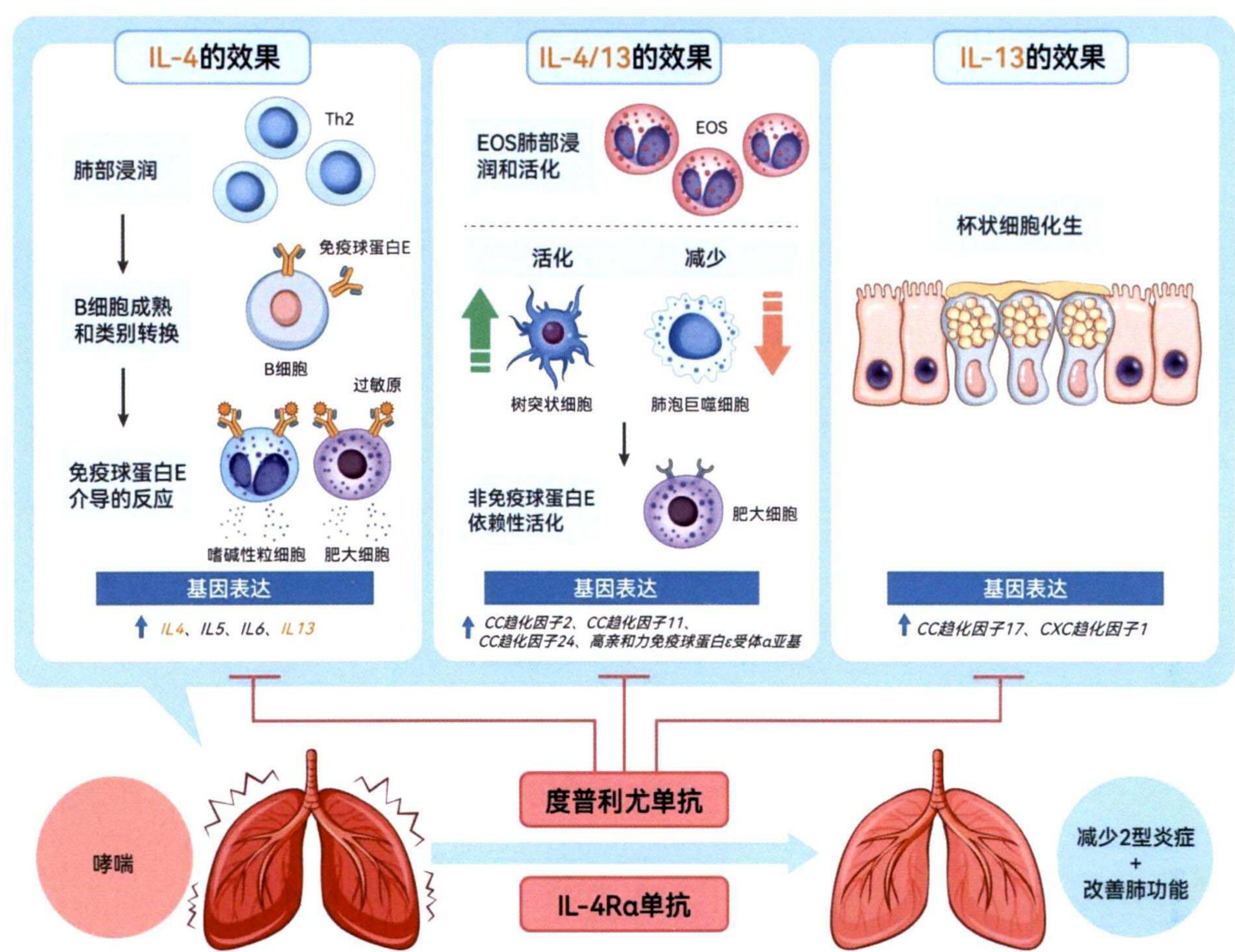
哮喘是一种以慢性气道炎症及气道高反应性为特征的异质性疾病,气道黏膜下炎症细胞浸润—气道重塑是其特征性病理生理学表现^[1]。有高达 50%~70% 的哮喘患者中具有 2 型炎症特征^[51]。2 型哮喘是一类以气道 2 型炎症为特征的哮喘,其气道炎症由 Th2 及 ILC2 产生的 2 型细胞因子

(IL-4、IL-5、IL-13 等)介导,通常以 EOS 或呼出气一氧化氮(fractional exhaled nitric oxide, FeNO)升高为特征,伴或不伴有特应性^[52]。IL-4 及 IL-13 是 2 型哮喘的关键核心细胞因子。IL-4 促进初始 CD4⁺ T 细胞(naive CD4⁺ T cell, Th0)细胞分化为 Th2,产生 IL-4、IL-13 和 IL-5,由此形成正反馈循环^[53]。IL-13 在改变气道平滑肌功能、黏液高分泌以及气道重塑上发挥重要作用^[1]。IL-13 明显增强了气道平滑肌的收缩性,导致气道平滑肌的高反应性和功能改变^[33]。IL-13 促使杯状细胞增生,导致气道黏膜表面上皮黏蛋白分泌增多;IL-13 诱导成纤维细胞增殖并促进胶原合成,进而促进气道纤维化,参与气道重塑^[1]。

度普利尤单抗通过特异性结合 IL-4R α 亚基,竞争性结合 IL-4 和 IL-13/IL-13R $\alpha 1$ 复合物,阻断 IL-4 和 IL-13 诱导的 IL-4R α 介导的信号转导,抑制 2 型哮喘的炎症反应(图 5)^[23]。

2. 度普利尤单抗用于哮喘的靶向治疗

(1)度普利尤单抗的关键循证医学证据:Ⅲ期临床研究(QUEST)结果显示,度普利尤单抗对于 12 岁以上使用中高剂量吸入性糖皮质激素(inhaled corticosteroids, ICS)/长效 β_2 受体激动剂(long-acting β_2 -agonists, LABA)治疗且哮喘控制不佳的患者,度普利尤单抗组治疗第 2 周即可显著改善第 1 秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV₁),治疗效果持续 52 周;同时,重度哮喘年急性发作次数下降至 0.46 次/年^[54]。外周血 EOS 计数 ≥ 150 个/ μ l 或 FeNO ≥ 25 ppb 的患者,接受度普利尤单抗治疗后重度哮喘年急性发作率改善效果更佳^[55]。度普利尤单抗能够快速、持续抑制哮喘炎症生物标志物,包括 FeNO、血清总免疫球蛋白 E(immunoglobulin E, IgE)和血浆 EOS 趋化因子-3(Eotaxin-3),证实了度普利尤单抗可减轻 2 型炎症^[54]。且无论患者是否为过敏性哮喘,度普利尤单抗均降低了重度哮喘年急性发作率和 FeNO^[56]。口服糖皮质激素(oral corticosteroid, OCS)减量Ⅲ期临床研究(VENTURE)结果显示,在口服激素治疗的患者中,度普利尤单抗治疗 24 周可以减少 OCS 用量,并降低重度哮喘患者年急性发作率^[57]。在开放性延长临床研究(TRAVERSE)中,度普利尤单抗组外周血 EOS 与血清总 IgE 呈进行性下降;对于非 OCS 依赖型重度哮喘,度普利尤单抗改善并维持 FEV₁ 长达 96 周^[58]。度普利尤单抗也被证实在儿童哮喘患者中具有较好的治疗效果和安全性。



注:IL 为白细胞介素,Th2 为 2 型辅助性 T 细胞,EOS 为嗜酸性粒细胞
图 5 度普利尤单抗作用于 IL-4 和 IL-13,阻断 2 型哮喘炎症反应

表 4 度普利尤单抗治疗重度哮喘患者的真实世界研究

研究	患者	样本量	治疗时长	主要结果	发表年份
Dupin 等 ^[62]	重度哮喘	64	12 个月	减少急性发作:4 次/年减少至 1 次/年;哮喘控制测试:14 分改善至 22 分;FEV ₁ % :58% 改善至 68% ;OCS 剂量:20 mg/d 减少至 5 mg/d	2020
Kimura 等 ^[63]	重度哮喘	85	12 个月	减少急性发作;OCS 剂量:患者每年泼尼松龙 75.0 mg 减少至 0 mg	2021
Numata 等 ^[64]	重度哮喘	26	12.6 个月	减少急性发作:3.5 次/年减少至 1.6 次/年;哮喘控制测试:18.2 分改善至 21.5 分;OCS 剂量:11.3 mg/d 减少至 5.3 mg/d;肺功能:无明显变化	2022
Campisi 等 ^[65]	重度哮喘	18	12 个月	减少急性发作:2 次/年减少至 1 次/年;哮喘控制测试:15.7 分改善至 22.4 分;FEV ₁ % :73.5% 改善至 87.1% ;OCS 剂量:10.0 mg/d 减少至 0 mg/d	2021
Pelaia 等 ^[66]	重度哮喘合并 CRSwNP	20	4 周	哮喘控制测试:11.9 分改善至 21.3 分;FEV ₁ :2.04 L 改善至 2.30 L;OCS 剂量:12.5 mg/d 减少至 0 mg/d;FeNO:27.5 ppb 改善至 2.5 ppb;鼻腔-鼻窦结局测试 22 项量表:58.3 分改善至 18.9 分	2021
Koya 等 ^[67]	哮喘合并嗜酸粒细胞性 CRS	31	4 个月	改善抑郁症状	2022

注:FEV₁ 为第 1 秒用力呼气容积,OCS 为口服糖皮质激素,CRS 为慢性鼻窦炎,CRSwNP 为慢性鼻窦炎伴鼻息肉,FeNO 为呼出气一氧化氮

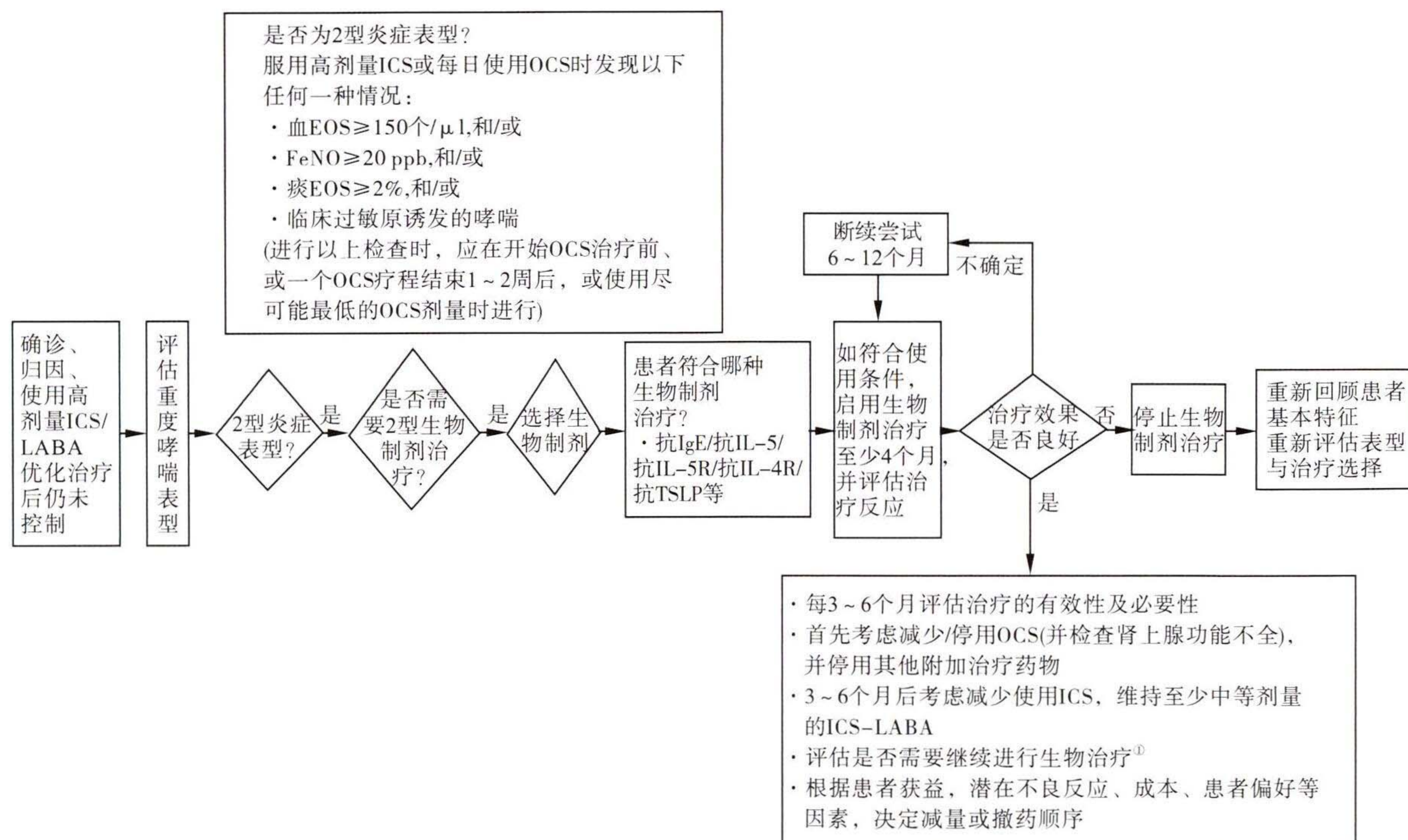
Ⅲ期研究结果显示,在 6~11 岁控制不佳的中重度哮喘患儿中,与安慰剂组相比,度普利尤单抗组显著降低患者重度急性发作的风险,改善肺功能和哮喘控制情况^[59]。此外,针对亚太地区 12 岁及以上青少年与成人哮喘的Ⅲ期临床研究(NCT03782532)已完成,该研究结果显示,与安慰剂组相比,度普利尤单抗组治疗 12 周显著改善肺功能,FEV₁ 提高 0.46 L;度普利尤单抗组治疗 24 周显著改善哮喘控制和 5 项哮喘控制问卷(asthma control questionnaire-5, ACQ-5)评分,降低重度哮喘年急性发作率达 74%。在安全性方面,度普利尤单抗组整体安全性与耐受性良好,其安全性特征与全球关键研究及既往获批适应证中已知的安全性特征一致^[60]。目前已有多项关于度普利尤单抗治疗重度哮喘患者的真实世界研究报道(表 4),这些研究表明度普利尤单抗在真实世界对重度哮喘患者具有较好的治疗效果与安全性^[61]。

度普利尤单抗已在多种类型的哮喘人群中进行了治疗效果及安全性的探索,在非 OCS 依赖型重度

哮喘,度普利尤单抗维持 FEV₁ 改善更是长达 96 周^[58]。也期待后续有更长时间的治疗效果及安全性数据的更新。大多数度普利尤单抗的临床研究设置了安全性终点,已报道常见的不良反应包括上呼吸道感染、注射部位反应、血 EOS 增多等,多数不良反应与安慰剂组相比无显著性差异^[68]。

(2)度普利尤单抗的适用人群:目前,度普利尤单抗已被美国 FDA 批准用于 6 岁及以上儿童与成人 EOS 表型的中重度哮喘患者或 OCS 依赖型哮喘患者的附加维持治疗方案。全球哮喘防治倡议组织(global initiative for asthma,GINA)2023 年版指南推荐阶梯用药方案作为治疗哮喘的基础,重度且难以控制的哮喘患者建议根据哮喘炎症表型(phenotype)选择生物制剂治疗,如 IL-4R 单抗(图 6)^[52]。支气管哮喘防治指南(2020 版)亦有同样的推荐^[69]。

(3)度普利尤单抗用药前筛查与评估:基于迄今为止所有度普利尤单抗哮喘临床研究的安全性结果,美国处方信息、EMA 产品特征概要均未要求在开始度普利尤单抗治疗前进行血液检查、肝炎、



GINA 2023指南建议:

^①对于生物制剂治疗,在接受至少12个月的生物制剂治疗后,如果患者使用中等剂量ICS治疗仍能得到很好的控制,且没有再次接触到既往有暴露史的过敏原,可以考虑尝试停止使用生物制剂。

注:ICS 为吸入性糖皮质激素,LABA 为长效 β_2 受体激动剂,OCS 为口服糖皮质激素,EOS 为嗜酸性粒细胞,FeNO 为呼出气一氧化氮,IgE 为免疫球蛋白 E,IL 为白细胞介素,TSLP 为胸腺基质淋巴细胞生成素,GINA 为全球哮喘防治倡议组织

图 6 推荐根据表型选择生物制剂的决策路径

HIV、结核病检测或肿瘤筛查。

(4)度普利尤单抗的用法用量:12岁及以上哮喘患者的度普利尤单抗注射液皮下给药剂量:初始剂量400 mg(两剂200 mg注射液)后续给药200 mg(每2周1次)或600 mg(两剂300 mg注射液)后续给药300 mg(每2周1次);OCS依赖型哮喘患者或合并中重度AD患者或合并CRSwNP的成人患者的剂量:600 mg(两剂300 mg注射液)后续给药300 mg(每2周1次)。6~11岁哮喘患儿的度普利尤单抗注射液皮下给药剂量:体质量 ≥ 15 kg且 < 30 kg,100 mg(每2周1次)或300 mg(每4周1次);体质量 ≥ 30 kg,200 mg(每2周1次)。

推荐意见 1:度普利尤单抗可用于 ≥ 12 岁以上使用中到高剂量ICS联合LABA等其他控制药物治疗但控制不佳的哮喘患者,作为附加治疗与长期管理(1A)。

推荐意见 2:度普利尤单抗可用于6~11岁使用中到高剂量ICS联合LABA等其他控制药物治疗但控制不佳的哮喘患者的附加治疗(1A)。

(三)慢阻肺

1. IL-4R 抗体治疗 2 型炎症型慢阻肺的机制

根据慢阻肺全球倡议组织(global initiative for chronic obstructive lung disease, GOLD)2023版指南(以下简称GOLD 2023),慢阻肺是一种异质性肺部状态,其特征是由于气道异常(支气管炎、细支气管炎)和/或肺泡异常(肺气肿)引起持续的、通常是进行性的气流阻塞,导致慢性呼吸系统症状(呼吸困难、咳嗽、咳痰)^[70]。根据2010年全球疾病负担发布的数据,慢阻肺是全球第3大死亡原因^[71]。

慢阻肺的发病机制复杂、尚未完全阐明。吸入烟草烟雾等有害颗粒或气体可引起气道氧化应激炎症反应以及蛋白酶/抗蛋白酶失衡等多种途径参与慢阻肺发病^[72]。多种炎症细胞参与慢阻肺的气道炎症,包括巨噬细胞、中性粒细胞,以及1型细胞毒性T细胞、1型辅助性T细胞、17型辅助性T细胞和3型固有淋巴细胞等^[72]。还有约30%~40%的慢阻肺患者为2型炎症型^[73]。当气道受外界刺激时,各类致病因子刺激Th2与ILC2产生IL-4、IL-5和IL-13等2型细胞因子^[74]。IL-4和IL-13通过下调表皮分化复合物的表达导致表皮屏障功能障碍^[75]。IL-13促进气道上皮杯状细胞与平滑肌细胞增殖,进而参与气道重塑、黏液高分泌与平滑肌功能改变^[1];而IL-4也能诱导杯状细胞增生和黏液分泌过多^[76]。

EOS和FeNO均是2型炎症的生物标记物。有研究表明,IL-4/IL-13可能促进上皮细胞产生一氧

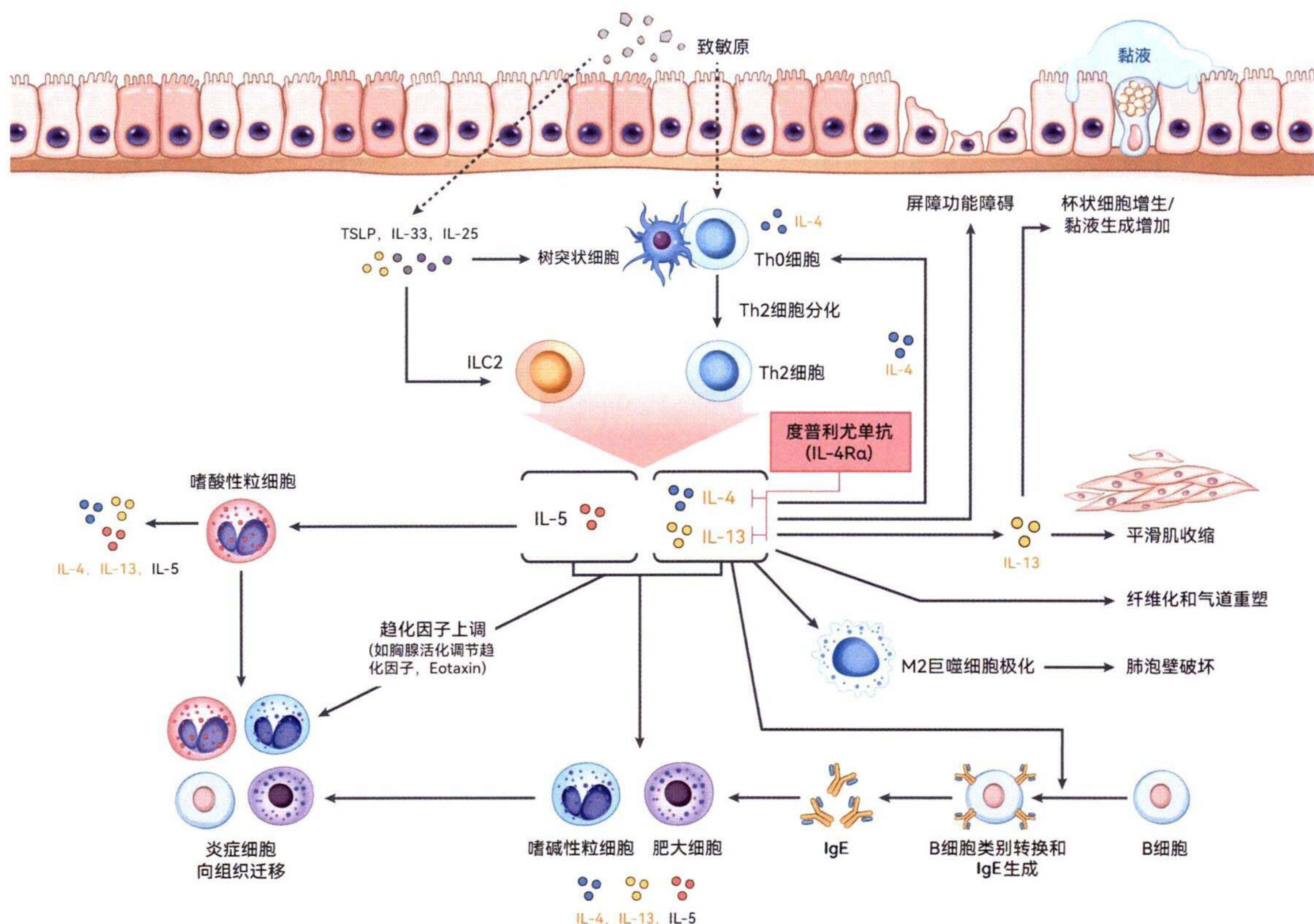
化氮,因此FeNO水平可作为IL-4/IL-13升高的指标^[76]。EOS增高会导致肺功能下降和慢阻肺急性加重;另外,EOS增高可能与更高的慢阻肺急性加重的频率有关^[74]。IL-4诱导鼻上皮细胞和成纤维细胞产生EOS趋化因子^[75]。IL-4、IL-13等2型细胞因子进一步导致IgE产生过量和EOS过度浸润,与形成黏液栓并堵塞气道相关^[77]。此外,EOS来源的IL-13可促进肺泡巨噬细胞基质金属蛋白酶12的产生并导致肺泡腔增大、破坏肺泡壁,参与慢阻肺的肺气肿进展^[36]。度普利尤单抗通过阻断IL-4R α 亚基同时抑制IL-4和IL-13信号传导,抑制EOS活化^[74];还可以减少黏液栓,从而改善肺功能^[75]。因此,度普利尤单抗可能在2型炎症型慢阻肺治疗中发挥作用(图7)^[74]。

2. 度普利尤单抗用于慢阻肺的靶向治疗

(1)度普利尤单抗的关键循证医学证据:度普利尤单抗QUEST研究与VENTURE研究显示,对于哮喘控制不佳的患者,无论基线EOS计数如何,度普利尤单抗显著改善FEV₁,急性哮喘年发生率显著下降^[54,57];在QUEST研究中,度普利尤单抗能够快速、持续抑制2型炎症生物标志物,包括FeNO、血清IgE和血浆Eotaxin-3^[54]。考虑到2型炎症型慢阻肺和2型哮喘有同样的细胞和因子参与,且度普利尤单抗在哮喘患者中治疗效果与安全性良好,因此度普利尤单抗可能同样适用于慢阻肺患者^[78]。

度普利尤单抗在伴有2型炎症特征(外周血EOS ≥ 300 个/ μ l)的中重度慢阻肺患者进行为期52周的Ⅲ期临床研究NCT03930732(BOREAS)与NCT04456673(NOTUS,正在进行中),将为度普利尤单抗用于慢阻肺患者提供关键性证据^[79-80]。根据近期公布的Ⅲ期临床研究(BOREAS)结果,与安慰剂组相比,度普利尤单抗组治疗52周时,中重度慢阻肺的急性加重年发作率降低了30%;治疗12周时,度普利尤单抗组显著改善FEV₁,且持续至52周;此外,呼吸系统健康状况/健康相关生活质量与呼吸道症状均有改善,试验中安全性结果与度普利尤单抗在获批适应证中的已知安全性特征一致。度普利尤单抗可以显著改善慢阻肺急性加重、改善肺功能、患者生活质量与呼吸道症状的生物制剂,有望成为获批用于治疗慢阻肺的靶向生物制剂^[78]。

推荐意见:针对有急性加重高风险的中重度慢阻肺患者,且伴有2型炎症特征(外周血EOS ≥ 300 个/ μ l),可在已有吸入药物基础上加用度普利尤单抗进行治疗(1B)。



注:IL 为白细胞介素,TSLP 为胸腺基质淋巴细胞生成素,Th0 为初始 $CD4^+$ T 细胞,Th2 为 2 型辅助性 T 细胞,ILC2 为 2 型固有淋巴细胞,Eotaxin 为 EOS 趋化因子,IgE 为免疫球蛋白 E

图 7 度普利尤单抗靶向 IL-4R α 阻断慢阻肺中 EOS 炎症

(四)CRSwNP

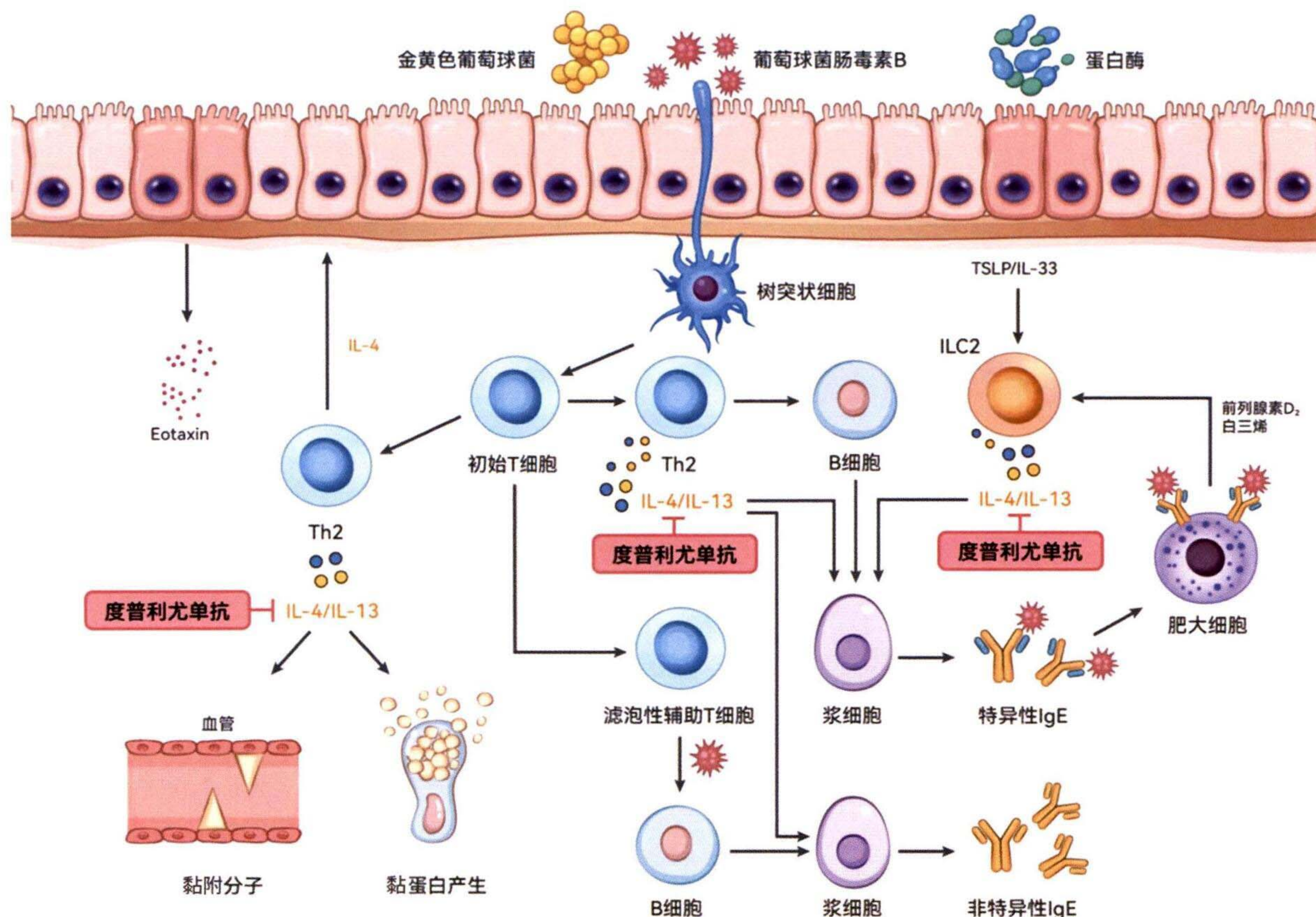
1. IL-4R 抗体治疗 CRSwNP 的机制

CRS 是发生于鼻窦黏膜的慢性炎症性疾病^[1]。以 2 型炎症反应为主的 CRS 大多数为 CRSwNP^[1]；数据显示,在西方国家,80% ~ 90% 的 CRSwNP 患者为 2 型炎症型^[81]；而中国、韩国、日本、泰国、马来西亚等亚洲国家中,2 型炎症型 CRSwNP 患者占 20% ~ 60%,少于西方国家^[82]。当鼻腔黏膜上皮细胞受到刺激时分泌释放上皮源性细胞因子—预警素(如 TSLP、IL-25 和 IL-33),驱动 ILC2 活化并释放 2 型细胞因子 IL-4、IL-5 和 IL-13 等(图 8)^[83]。IL-4 和 IL-13 是参与 CRSwNP 发病机制的关键细胞因子。IL-4 促进 Th0 细胞分化为 Th2,并参与肥大细胞活化。IL-13 有助于 EOS 迁移、黏液腺增生和黏液分泌过多^[84]。黏液生成增加诱导局部组织缺氧,继续加重局部炎症反应^[1]。因此,针对 IL-4 和 IL-13 信号传导的双重抑制可能是治疗 CRSwNP 的重要策略^[84]。度普利尤单抗通过特异性结合 IL-4R α 亚基,从而阻断关键细胞因子 IL-4 和 IL-13 的信号转导,

抑制 IL-4 与 IL-13 诱导的 2 型炎症反应通路,降低 CRSwNP 的 2 型炎症,达到治疗目的^[84]。

2. 度普利尤单抗用于 CRSwNP 的靶向治疗

(1)度普利尤单抗的关键循证医学证据:在两项关键性 III 期研究(LIBERTY NP SINUS-24 与 SINUS-52)中,纳入 18 岁及以上的重度 CRSwNP 患者,接受过鼻内糖皮质激素治疗但仍有双侧鼻息肉,且在过去 2 年内接受过全身性糖皮质激素(systemic corticosteroid, SCS)治疗或对 SCS 禁忌/不耐受、或接受过鼻窦手术。研究主要终点为 24 周时鼻息肉评分与鼻塞严重程度,关键次要终点为 CRS 的 CT 半定量评分 Lund-Mackay CT 评分、患者症状(如嗅觉丧失等)、鼻腔-鼻窦结局测试 22 项量表(22-item sino-nasal outcome test, SNOT-22)评分等。24 周时,与安慰剂组相比,度普利尤单抗组显著改善了鼻息肉评分与鼻塞评分、Lund-Mackay CT 评分、嗅觉丧失评分以及 SNOT-22 评分(表 5)^[85]。该结果与该研究团队的既往结论一致:16 周时,与安慰剂组相比,度普利尤单抗组显著改善了鼻息肉评分、



注:CRSwNP 为慢性鼻窦炎伴鼻息肉,IL 为白细胞介素,Th2 为 2 型辅助性 T 细胞,ILC2 为 2 型固有淋巴细胞,EOS 为嗜酸性粒细胞,Eotaxin 为 EOS 趋化因子,TSLP 为胸腺基质淋巴细胞生成素,IgE 为免疫球蛋白 E

图 8 度普利尤单抗靶向 IL-4R α 阻断 CRSwNP 中的 2 型炎症反应

Lund-Mackay CT 评分、鼻腔吸气流量峰值、SNOT-22 评分、嗅觉丧失评分等;此外,血清 IgE、血清胸腺和活化调节趋化因子、血浆 Eotaxin-3、血 EOS 等与 2 型炎症相关的生物标志物也有不同程度地改善^[86]。

在 SINUS-24 和 SINUS-52 研究中,与安慰剂组相比,度普利尤单抗组显著减少了控制不佳的 CRSwNP 患者对 SCS 治疗和/或鼻腔手术的需求,需要 SCS 治疗的患者比例减少了 74%,需要进行手术的患者比例减少了 83%^[85]。在对 SINUS-52 研究按照 EOS 性 CRS 进行亚组分析后,研究结果证实了度普利尤单抗治疗效果不受 EOS 状态的影响,在所有亚组中,与安慰剂组相比,度普利尤单抗组治疗 24 周均能显著改善鼻息肉评分、鼻塞和 Lund-Mackay CT 评分^[87]。

一项网络分析纳入 7 项真实世界研究,对 4 种生物制剂贝那利珠单抗、度普利尤单抗、美泊利珠单抗与奥马珠单抗进行了间接治疗效果比较,与其他 3 种生物制剂相比,度普利尤单抗在减少鼻息肉评

分和鼻塞严重程度方面具有更好的治疗效果,4 种生物制剂治疗的严重不良反应之间无显著性差异^[88]。度普利尤单抗组的不良反应发生率低于安慰剂组,治疗引起的不良事件(包括鼻咽炎、头痛、注射部位红斑、鼻出血等)更少见^[85]。第 24 周时,度普利尤单抗组常见不良反应为注射部位反应、结膜炎、关节痛、胃炎、失眠、EOS 增多与牙痛。度普利尤单抗治疗 CRSwNP 至 52 周的安全性与 24 周观察到的安全性一致。

(2)度普利尤单抗的适用人群:目前,度普利尤单抗已被美国 FDA 批准用于 CRSwNP 成人患者的附加维持治疗方案;EMA 批准用于接受鼻内糖皮质激素治疗的重度 CRSwNP 成人患者的附加治疗,重度 CRSwNP 定义为 SCS 和/或手术治疗后疾病控制不佳。“欧洲鼻窦炎及鼻息肉意见书 2020 年版”建议对符合生物制剂治疗标准的 CRSwNP 患者使用已获批的生物制剂,包括度普利尤单抗(指南推荐证据级别:1A,表 6)^[89]。

(3)度普利尤单抗用药前筛查与评估:基于迄

表 5 两项临床试验第 24 周时主要终点与关键次要终点

评分	SINUS-24 (n = 143)	SINUS-52 (n = 295)
鼻息肉	-2.06 (95% CI: -2.43 ~ -1.69)	-1.80 (95% CI: -2.10 ~ -1.51)
鼻塞	-0.89 (95% CI: -1.07 ~ -0.71)	-0.87 (95% CI: -1.03 ~ -0.71)
Lund-Mackay CT	-7.44 (95% CI: -8.35 ~ -6.53)	-5.13 (95% CI: -5.80 ~ -4.46)
嗅觉丧失	-1.12 (95% CI: -1.31 ~ -0.93)	-0.98 (95% CI: -1.15 ~ -0.81)
SNOT-22	-21.12 (95% CI: -25.17 ~ -17.06)	-17.36 (95% CI: -20.87 ~ -13.85)

注:SNOT-22 为鼻腔-鼻窦结局测试 22 项量表

表 6 欧洲鼻窦炎及鼻息肉意见书 2020 年版对 CRSwNP 患者应用生物制剂的评估标准

项目	评估指标
2 型炎症证据	组织 EOS≥10/高倍视野,或血 EOS≥250 个/μl,或总 IgE≥100 IU/ml
糖皮质激素应用	每年使用 2 个以上疗程的 SCS,或长期(>3 个月)使用低剂量 SCS,或 SCS 的禁忌证
生活质量	SNOT-22≥40 分
明确的嗅觉丧失	取决于嗅觉丧失试验评分
哮喘共病情况	需要定期吸入糖皮质激素的哮喘患者

注:CRSwNP 为慢性鼻窦炎伴鼻息肉,EOS 为嗜酸性粒细胞,IgE 为免疫球蛋白 E,SCS 为全身性糖皮质激素,SNOT-22 为鼻腔-鼻窦结局测试 22 项量表

今为止所有度普利尤单抗 CRSwNP 临床项目的安全性结果,美国处方信息、EMA 产品特征概要均未要求在开始度普利尤单抗治疗前进行血液检查、肝炎、HIV、结核病检测或肿瘤筛查。

(4)度普利尤单抗的用法用量:度普利尤单抗治疗 CRSwNP 成年患者的推荐剂量为每 2 周 1 次给予 300 mg。

推荐意见:度普利尤单抗可用于成人 CRSwNP 患者的附加维持治疗(1A)。

(五)EoE

1. IL-4R 抗体治疗 EoE 的机制

EoE 是一种慢性、由来自食物或吸入的过敏源触发、Th2 介导的食管疾病,临床上以食管功能障碍相关症状为主要临床表现^[1]。EoE 的发病机制被认为涉及遗传、免疫、环境等多种因素^[1]。过敏原通过诱导 TSLP 和 IL-33 刺激食管上皮细胞,从而刺激 Th2、自然杀伤细胞、肥大细胞、ILC2,进而诱导产生 IL-4,诱导 Th2 分化,Th2 诱导释放的 IL-4、IL-13 等关键的 2 型细胞因子将引起 Eotaxin-3 的释放,招募更多的 EOS^[38]。IL-5 是 EOS 活化的关键细胞因子,可能参与 EOS 诱导的食管重塑和胶原沉积^[1]。Th2 还诱导 IL-13 的释放,导致屏障功能受损和组织改变^[38]。英国胃肠病学会(British Society of Gastroenterology,BSG)联合英国儿科胃肠病学、肝病学和营养协会(British Society of Paediatric Gastroenterology,Hepatology and Nutrition,BSPGHAN)共同发布的儿童和成人嗜酸性粒细胞性食管炎的诊

断和治疗指南(2022 版),简称“BSG&BSPGHAN-2022”中建议,从机制上讲,靶向 IL-4 与 IL-13 通路的治疗是管理 EoE 患者的潜在治疗策略^[90]。

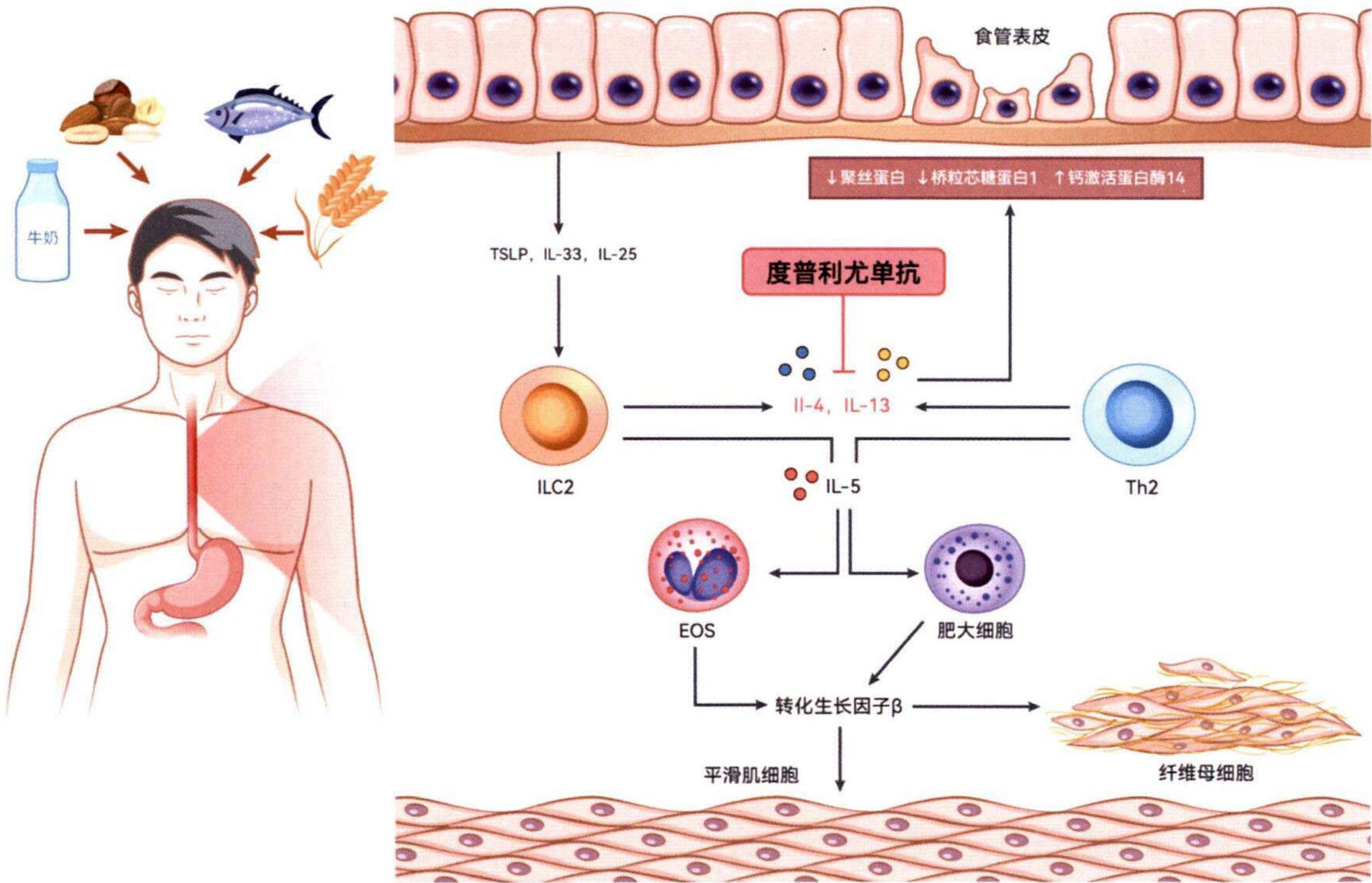
度普利尤单抗特异性结合 IL-4Rα 亚基,从而抑制 IL-4 与 IL-13 的信号转导,阻断由 IL-4 和 IL-13 介导的炎症反应,显著抑制 2 型炎症生物标志物(如血浆 Eotaxin-3、血清骨膜蛋白、总 IgE)^[91],达到改善 EoE 的目的(图 9)^[92]。

2. 度普利尤单抗用于 EoE 的靶向治疗

(1)度普利尤单抗的关键循证医学证据:度普利尤单抗Ⅲ期临床试验(LIBERTY EoE TREET)包含 3 部分:将 12 岁及以上的 EoE 患者以 1:1 的比例随机分为度普利尤单抗(300 mg,每周 1 次)组或安慰剂组治疗(A 部分);患者以 1:1:1 的比例分为度普利尤单抗(300 mg,每 2 周 1 次)组、度普利尤单抗(300 mg,每周 1 次)组或安慰剂组(B 部分),直到第 24 周。完成 A 或 B 部分的患者继续进行 C 部分。A 部分和 B 部分结果显示,第 24 周时,与安慰剂组相比,度普利尤单抗(300 mg,每周 1 次)组达到组织学疾病缓解[EOS 计数峰值≤6 个 EOS/高倍视野(high power field,hpf)]的患者比例显著升高;从基线到第 24 周的吞咽困难症状问卷评分绝对变化也有显著改善(P<0.001),表明度普利尤单抗在 EoE 成人和青少年患者中具有良好的治疗效果。度普利尤单抗(300 mg,每 2 周 1 次)组中 EOS 计数峰值≤6 EOS/hpf 的患者比例(59%)与度普利尤单抗(300 mg,每周 1 次)组(60%)相似,但从基线

到第 24 周的吞咽困难症状问卷评分的绝对变化 (- 14.4 分)较度普利尤单抗(300 mg,每周 1 次)组 (- 23.8 分)明显较少(表 7)^[93]。参与 A 部分的患者中,完成双盲期试验的 77 例患者[4 例患者因新型冠状病毒 (Coronavirus Disease 2019, COVID-19) 感染相关原因未进入下一部分治疗期,包括度普利尤单抗组 3 例、安慰剂组 1 例]进入 28 周扩展治疗期 C 部分,且所有患者(包括安慰剂组)接受度普利

尤单抗治疗。研究结果显示,直至 52 周,EoE 患者从度普利尤单抗治疗中持续获益:52 周持续接受度普利尤单抗治疗的患者的 EOS 计数峰值≤6 EOS/hpf(55.9%)与吞咽困难症状问卷评分(- 23.4 分)较 24 周后接受度普利尤单抗治疗的安慰剂组 (60.0%、 - 21.7 分)获得持续改善,内镜参考评分 (EoE-EREFS, - 4.1 分)较 24 周后接受度普利尤单抗治疗的安慰剂组 (- 3.9 分)减少,数据表明度普利



注:IL 为白细胞介素,EoE 为嗜酸性粒细胞性食管炎,TSLP 为胸腺基质淋巴细胞生成素,ILC2 为 2 型固有淋巴细胞,Th2 为 2 型辅助性 T 细胞,EOS 为嗜酸性粒细胞

图 9 度普利尤单抗作用于 IL-4 和 IL-13,改善 EoE

表 7 LIBERTY EoE TREET 研究 A 部分与 B 部分的 24 周共同终点

研究主要终点	A 部分			B 部分				安慰剂组 (n = 79)
	度普利尤单抗 (300 mg,每周 1 次)组(n = 42)	安慰剂组 (n = 39)	与安慰剂组的 差异(95% CI)	度普利尤单抗 (300 mg,每 2 周 1 次)组(n = 81)	与安慰剂 组的差异 (95% CI)	度普利尤单抗 (300 mg,每周 1 次)组(n = 80)	与安慰剂 组的差异 (95% CI)	
食管上皮内 EOS 计 数峰值≤6 EOS/hpf [例(%)]	25(60)	2(5)	55 个百分点 (40 ~ 71)	49(60)	56 个百分点 (43 ~ 69)	47(59)	54 个百分点 (41 ~ 66)	5(6)
吞咽困难症状问卷 评分从基线到第 24 周的绝对变化, 最小二乘法平均 (95% CI)	-21.9 (- 26.87 ~ -16.97)	-9.6 (- 15.06 ~ -4.12)	-12.32 (- 19.11 ~ -5.54)	-14.4 (- 18.02 ~ -10.72)	-0.51 (- 5.42 ~ -4.41)	-23.8 (- 27.43 ~ -20.13)	-9.92 (- 14.81 ~ -5.02)	-13.9 (- 17.61 ~ -10.12)

注:EOS 为嗜酸性粒细胞,hpf 为高倍视野

尤单抗改善 EoE 患者治疗效果长达 52 周,且持续改善内径指标^[94]。

度普利尤单抗组的不良反应发生率与安慰剂组相差不大,A 部分与 B 部分研究结果中常见的治疗相关不良反应包括注射部位反应(38%、33%)、上呼吸道感染(18%、10%)、关节痛(2%、1%)与疱疹病毒感染(2%、1%)。C 部分研究结果中持续接受度普利尤单抗治疗的患者的不良反应发生率与 24 周后接受度普利尤单抗治疗的安慰剂组相似,常见的不良反应包括注射部位反应(10.0%、21.6%)与注射部位红斑(10.0%、13.5%),且没有新患者使用急救药品^[94]。

(2)度普利尤单抗的适用人群:目前,度普利尤单抗已被美国 FDA 批准用于体质量 ≥ 40 kg 的 12 岁以上儿童与成人 EoE 患者。BSG&BSPGHAN-2022 建议,度普利尤单抗可能是 EoE 合并其他过敏性疾病患者的治疗方案,需要进一步的随机对照试验验证^[90]。美国变态反应、哮喘及免疫学会和美国胃肠病学协会的联合工作组指南(2022)建议,度普利尤单抗可作为重度 EoE 患者的一线治疗^[95]。

(3)度普利尤单抗用药前筛查与评估:基于迄今为止所有度普利尤单抗 EoE 临床项目的安全性结果,美国处方信息未要求在开始度普利尤单抗治疗前进行血液检查、肝炎、HIV 或结核病检测或肿瘤筛查。度普利尤单抗治疗期间,需要定期进行内窥镜检查监测治疗反应^[95]。

(4)度普利尤单抗的用法用量:度普利尤单抗治疗体质量 ≥ 40 kg 的 12 岁以上儿童与成人 EoE 患者的推荐剂量为每周 1 次给予 300 mg。

推荐意见 1:度普利尤单抗可用于体质量 ≥ 40 kg 的 12 岁以上儿童与成人 EoE 患者(1A)。

推荐意见 2:度普利尤单抗可作为重度 EoE 患者的一线治疗(1A)。

(六)共病

过度的 2 型炎症反应是多种炎症性疾病(包括 AD、哮喘、慢阻肺、CRSwNP、EoE 等)共同的病理生理学基础^[96]。患有一种 2 型炎症性疾病的患者,共患其他 2 型炎症性疾病的风险会增加。例如约 25% AD 患者共患哮喘^[97];2% ~ 66% CRSwNP 患者共患哮喘^[98]。度普利尤单抗同时靶向阻断 IL-4 和 IL-13 通路,从而抑制 2 型炎症反应,目前已被美国 FDA 批准用于治疗 AD、哮喘、CRSwNP、EoE 和结节性痒疹。美国变态反应、哮喘及免疫学会和美国胃肠病学协会的联合工作组指南(2022)建议,在多种特应性疾病中,度普利尤单抗可作为一线治疗

药物^[95]。

1. 度普利尤单抗用于哮喘合并 CRSwNP 的靶向治疗

在 TRAVERSE 研究中,纳入的 QUEST 研究与 VENTURE 研究分别有 317 例(21%)与 61 例(48%)哮喘合并 CRSwNP 患者^[99]。哮喘合并 CRSwNP 患者比仅哮喘患者在上一年经历了更严重的哮喘严重发作,基线 EOS、FeNO 水平更高;基线 OCS 剂量、FEV₁ 更高。无论伴或不伴 CRSwNP,接受度普利尤单抗治疗的哮喘患者(包括 OCS 依赖型重度哮喘)的肺功能、哮喘控制和生活质量评分均有所改善;无论伴或不伴 CRSwNP,治疗相关的不良事件发生率相似^[99]。

在 LIBERTY NP SINUS-24 与 SINUS-52 两项关键性 III 期汇总研究中,59.1% 重度 CRSwNP 患者合并哮喘^[100]。与安慰剂组相比,度普利尤单抗组治疗 24 周显著改善了患者的上气道结果指标(包括鼻息肉评分、患者报告的鼻塞评分、Lund-Mackay CT 评分、鼻腔吸气流量峰值)和健康相关生活质量;度普利尤单抗显著改善患者哮喘相关临床结局:FEV₁、6 项哮喘控制问卷评分等。度普利尤单抗组常见的不良反应包括鼻咽炎、鼻窦炎、头痛、鼻出血、鼻息肉以及注射部位红斑,发生率均低于安慰剂组^[100]。

一项针对重度哮喘合并 CRSwNP 的回顾性分析纳入 50 例患者,分别接受奥马珠单抗治疗(9 例)、美泊利珠单抗或贝那利珠单抗治疗(26 例)以及度普利尤单抗治疗(15 例),6 个月后,3 组鼻腔-鼻窦结局测试 20 项量表、鼻部症状视觉模拟量表评分均有显著改善,度普利尤单抗组的改善幅度均高于其他 2 组,证实 3 种生物制剂均可应用于重度哮喘合并 CRSwNP 患者,其中度普利尤单抗在本研究中对 CRSwNP 相关症状评分改善最佳^[101]。

EVEREST 是一项比较度普利尤单抗与奥马珠单抗在治疗重度 CRSwNP 合并哮喘的随机、双盲、多中心 IV 期研究,目前正在进行中,预期 2024 年 7 月完成。该研究纳入了 15 个国家 422 例重度 CRSwNP 合并哮喘、同时伴有鼻塞与嗅觉丧失症状的成年患者,评估了 24 周鼻息肉缩小程度与嗅觉改善程度,以及 CRSwNP 症状与肺功能改善程度^[102]。

2. 度普利尤单抗用于 AD 合并哮喘和/或慢性鼻腔疾病的靶向治疗

在 4 项随机、双盲、安慰剂对照试验中评估了度普利尤单抗对中重度 AD 成年患者合并哮喘和/或慢性鼻腔疾病的影响,4 项研究共纳入 2 444 例患

者,83.4%的患者至少共患了一种 2 型炎症性疾病,其中 39.6% AD 患者合并哮喘、47.9% AD 患者合并过敏性鼻炎。根据治疗方案将患者分为安慰剂组、度普利尤单抗(300 mg,每 2 周 1 次)组与度普利尤单抗(300 mg,每周 1 次)组。与安慰剂组相比,所有度普利尤单抗组患者的 AD 相关评分均有所改善,包括 EASI-75、PP-NRS、DLQI,度普利尤单抗组治疗 16 周后的哮喘和慢性鼻腔疾病相关评分(ACQ-5 评分、SNOT-22 评分)也有显著改善^[103]。3 个治疗组总体不良反应发生率相似,度普利尤单抗组的皮肤感染率低于安慰剂组,存在共病的患者中未发现不良事件发生率升高^[103]。

一项回顾性队列研究探讨了共病对接受度普利尤单抗治疗的 AD 患者的影响。347 例重度 AD 患者接受度普利尤单抗治疗,其中 77 例(22.2%)合并哮喘,54 例(15.6%)合并过敏性鼻炎,20 例(5.7%)合并哮喘与过敏性鼻炎,4 例(1.1%)合并 CRSwNP。随访 36 个月时,无论有或无共病,AD 相关预后(EASI、PP-NRS、DLQI)的改善均无显著性差异,度普利尤单抗具有相似的治疗效果与安全性。与没有共病的患者相比,有共病的患者重度结膜炎发生率更高,可导致治疗中断,但由于样本量较小,难以确定治疗中断与度普利尤单抗治疗相关;此外,特应性共病(如哮喘、过敏性鼻炎等)的不良反应并不导致治疗中断。因此研究得出结论,无论是否患有共病,度普利尤单抗治疗的有效性与安全性均未受影响^[104]。

3. 度普利尤单抗用于 AD 合并其他疾病的靶向治疗

2021 年国际湿疹理事会建议,当老年 AD 患者(≥ 65 岁)或者成人 AD 合并其他疾病包括肝病、肾病、病毒性肝炎、HIV 或恶性肿瘤,需进行系统治疗时,度普利尤单抗可以作为一线治疗^[105]。

在一项中重度 AD 患者接受度普利尤单抗后 COVID-19 感染率与严重性的观察性研究中,患者根据其接受的 AD 治疗方案进行分组:度普利尤单抗组 632 例、其他系统治疗 107 例、有限治疗/未治疗组 498 例,与其他组相比,度普利尤单抗组患者的 COVID-19 症状的发生率和严重性更低、中重度症状更少,COVID-19 临床表现症状较轻,提示调节 Th2 可能对 AD 患者的抗病毒免疫反应具有保护作用^[106]。

推荐意见 1:度普利尤单抗可作为患有 2 种或以上 2 型炎症性疾病患者系统性治疗的一线选择(1A)。

推荐意见 2:度普利尤单抗可作为哮喘共病 CRSwNP 的一线治疗(1B)。

推荐意见 3:度普利尤单抗可作为降低 AD 患者共患其他疾病的一线治疗,并能改善 AD 患者的 COVID-19 症状(1A)。

四、展望

(一)其他抗 IL-4R 正在进行的研究及进展

除以上常见的 2 型炎症性疾病外,度普利尤单抗多项临床试验均在进行中。度普利尤单抗治疗控制不佳的结节性痒疹成人患者的 III 期临床试验的初步结果显示,度普利尤单抗组较安慰剂组显著改善患者的峰值瘙痒评分,且达到皮损完全清除或几乎完全清除的患者比例为 45%^[1]。目前,度普利尤单抗已被 FDA 批准用于成年结节性痒疹患者,推荐剂量为初始 600 mg,后续以每 2 周 1 次给予 300 mg。

度普利尤单抗治疗慢性自发性荨麻疹和慢性诱导性寒冷性荨麻疹的 III 期研究(NCT05526521)^[107]以及治疗不明原因慢性瘙痒的 III 期临床试验(NCT05263206)^[108]正在进行中,治疗效果和耐受性的研究结果仍待发布。

过敏性真菌性鼻窦炎(allergic fungal rhinosinusitis, AFRS)作为 CRSwNP 的一个亚型,度普利尤单抗治疗 AFRS 的 III 期临床试验(NCT04684524)^[109]以及用于 AFRS 术后附加治疗的 III 期临床试验(NCT05545072)^[110]均在进行中,将为 AFRS 的靶向治疗提供关键性证据。此外,度普利尤单抗治疗 CRS 不伴鼻窦炎的 III 期临床试验(NCT04678856)也在进行中^[111]。

(二)抗 IL-4R 需要探索的方向

2 型炎症途径中,基于 IL-4R 对 IL-4 和 IL-13 的信号传导作用,将其确定为治疗 2 型炎症性疾病的潜在靶标。与只针对单个靶点 IL-4 或者 IL-13 的药物不同,IL-4R 抗体同时阻断 IL-4 和 IL-13,具有“双特异性”靶点的新机制。因此,针对 IL-4R 的靶向药物研究受到了广泛关注,目前已有多项研究探索 IL-4R 抗体在 2 型炎症性疾病中的治疗结果。未来随着对 2 型炎症性疾病以及 IL-4R 抗体的深入研究,可能会有新的探索方向:(1)按基因型研究度普利尤单抗对特定 2 型炎症性疾病的影响。目前已有 IV 期临床试验(NCT03694158)探索携带 IL-4R α R576 基因变异的哮喘患者是否对直接作用于 IL-4R 的治疗有更好的应答^[112]。(2)针对不同种族人群的研究。已有 IV 期临床试验(NCT05268107)探索高加索人、亚洲人和非裔美国人 AD 患者对度普利尤单抗的炎症应答差异^[113]。(3)建立新的生物标志物,如尿白三烯 E4 水平、血液 EOS 计数、IgE 水平等,确定度普利尤单抗在患

者中的生物学效应^[114]。(4)与其他治疗 2 型炎症性疾病的生物制剂(如奥马珠单抗)的临床效果对比^[102]。(5)与新兴的小分子药物如 JAK 抑制剂的临床治疗效果对比^[115]。这些将为 2 型炎症性疾病或共病的临床治疗、疾病管理和预后评估带来巨大获益。

顾问(按姓氏拼音排序):陈萍(北部战区总医院);林江涛(中日友好医院);孙英(首都医科大学基础学院免疫学系);王良录(中国医学科学院北京协和医院);周新(上海交通大学附属第一人民医院)

发起人:谢华(北部战区总医院)

讨论专家组成员(按姓氏拼音排序):杜红阳(锦州医科大学附属第一医院);何巧洁(大连医科大学附属第二医院);华丽(上海交通大学附属新华医院);黄茂(江苏省人民医院);黄勇(重庆市人民医院);蒋萍(天津市第一中心医院);焦娇(空军军医大学第二附属医院);赖荷(广州医科大学附属第二医院);李满祥(西安交通大学第一附属医院);刘斌(青岛大学附属医院);刘春涛(四川大学华西医院);骆肖群(复旦大学附属华山医院);马婷婷(北京世纪坛医院);宋丽新(北部战区总医院);苏新明(中国医科大学附属第一医院);孙劲旅(中国医学科学院北京协和医院);佟训靓(北京医院);汪慧英(浙江大学医学院附属第二医院);魏继福(江苏省肿瘤医院);杨敬平(内蒙古包钢医院);张焕萍(山西白求恩医院);张慧云(沈阳医学院附属中心医院);赵岩(哈尔滨医科大学附属第一医院);支玉香(中国医学科学院北京协和医院)

执笔人(按姓氏拼音排序):曹志伟(中国医科大学附属盛京医院);陈丽萍(中国医科大学附属盛京医院沈阳雍森医院);程哲(郑州大学第一附属医院);顾晓虹(江南大学附属儿童医院);郭胤仕(上海交通大学医学院附属仁济医院);何韶衡(锦州医科大学附属第一医院变态反应与临床免疫研究中心);李靖(广州医科大学附属第一医院);李莉(上海交通大学附属第一人民医院);吕成志(大连市皮肤病医院);孟娟(四川大学华西医院);汤建萍(湖南省儿童医院);陶爱林(广州医科大学附属第二医院);王俐(深圳大学总医院);王雯(首都医科大学附属北京朝阳医院);王向东(首都医科大学附属北京同仁医院);谢华(北部战区总医院);张晓军(中国人民解放军总医院第一医学中心);郑长清(中国医科大学附属盛京医院);祝戎飞(华中科技大学同济医学院附属同济医院)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参考文献

- [1] 中华医学会变态反应学分会. 2 型炎症性疾病机制及靶向治疗专家共识[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(42): 3349-3373. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20220628-01431.
- [2] Busse WW, Kraft M, Rabe KF, et al. Understanding the key issues in the treatment of uncontrolled persistent asthma with type 2 inflammation[J]. Eur Respir J, 2021, 58(2): 2003393. DOI: 10.1183/13993003.03393-2020.
- [3] 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. DOI: 10.1038/srep29751.
- [4] 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. DOI: 10.1111/jdv.15618.
- [5] Huang K, Yang T, Xu J, et al. Prevalence, risk factors, and management of asthma in China: a national cross-sectional study[J]. Lancet, 2019, 394(10196): 407-418. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31147-X.
- [6] 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30841-9.
- [7] 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. DOI: 10.1111/all.12577.
- [8] Ma X, Xu Q, Zheng Y, et al. Prevalence of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis in adults: a population-based endoscopic study in Shanghai, China[J]. Dig Dis Sci, 2015, 60(6): 1716-1723. DOI: 10.1007/s10620-014-3512-9.
- [9] Gandhi NA, Bennett BL, Graham NM, et al. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease[J]. Nat Rev Drug Discov, 2016, 15(1): 35-50. DOI: 10.1038/nrd4624.
- [10] Harb H, Chatila TA. Mechanisms of dupilumab[J]. Clin Exp Allergy, 2020, 50(1): 5-14. DOI: 10.1111/cea.13491.
- [11] Holger Schünemann, Jan Brožek, Gordon Guyatt, et al. Handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach. Updated October 2013 [EB/OL]. (2013-10-01) [2023-05-31]. <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html#h.w29yp7vuyzwo:%20GRADE%20working%20Group;%202013>.
- [12] 陈耀龙, 姚亮, 杜亮, 等. GRADE 在诊断准确性试验系统评价中应用的原理、方法、挑战及发展趋势[J]. 中国循证医学杂志, 2014, 14(11): 1402-1406. DOI: 10.7507/1672-2531.20140225.
- [13] Akdis CA, Arkwright PD, Brüggemann MC, et al. Type 2 immunity in the skin and lungs[J]. Allergy, 2020, 75(7): 1582-1605. DOI: 10.1111/all.14318.
- [14] Jiang X, Ye J, Wu X, et al. A case of complete recovery in a hypereosinophilic dermatitis patient with dupilumab[J]. Inflamm Res, 2023, 72(4): 875-878. DOI: 10.1007/s00011-023-01715-1.
- [15] Vuyyuru SK, Kedia S, Sahu P, et al. Immune-mediated inflammatory

- diseases of the gastrointestinal tract; Beyond Crohn's disease and ulcerative colitis[J]. JGH Open, 2022, 6(2): 100-111. DOI: 10. 1002/ jgh3. 12706.
- [16] Schettters STT, Schuijs MJ. Pulmonary eosinophils at the center of the allergic space-time continuum[J]. Front Immunol, 2021, 12: 772004. DOI: 10. 3389/ fimmu. 2021. 772004.
- [17] Raffray L, Guillevin L. Updates for the treatment of EGPA[J]. Presse Med, 2020, 49(3): 104036. DOI: 10. 1016/ j. lpm. 2020. 104036.
- [18] Akaiwa M, Yu B, Umeshita-Suyama R, et al. Localization of human interleukin 13 receptor in non-haematopoietic cells [J]. Cytokine, 2001, 13(2): 75-84. DOI: 10. 1006/ cyto. 2000. 0814.
- [19] Beck LA, Cork MJ, Amagai M, et al. Type 2 inflammation contributes to skin barrier dysfunction in atopic dermatitis[J]. JID Innov, 2022, 2(5): 100131. DOI: 10. 1016/ j. xjidi. 2022. 100131.
- [20] Oetjen LK, Mack MR, Feng J, et al. Sensory neurons co-opt classical immune signaling pathways to mediate chronic itch[J]. Cell, 2017, 171(1): 217-228, e13. DOI: 10. 1016/ j. cell. 2017. 08. 006.
- [21] Mack MR, Kim BS. The itch-scratch cycle; a neuroimmune perspective[J]. Trends Immunol, 2018, 39(12): 980-991. DOI: 10. 1016/ j. it. 2018. 10. 001.
- [22] Singh B, Jegga AG, Shanmukhappa KS, et al. IL-31-driven skin remodeling involves epidermal cell proliferation and thickening that lead to impaired skin-barrier function [J]. PLoS One, 2016, 11(8): e0161877. DOI: 10. 1371/ journal. pone. 0161877.
- [23] Le Floc'h A, Allinne J, Nagashima K, et al. Dual blockade of IL-4 and IL-13 with dupilumab, an IL-4R α antibody, is required to broadly inhibit type 2 inflammation[J]. Allergy, 2020, 75(5): 1188-1204. DOI: 10. 1111/ all. 14151.
- [24] Belmesk L, Muntyanu A, Cantin E, et al. Prominent role of type 2 immunity in skin diseases; beyond atopic dermatitis [J]. J Cutan Med Surg, 2022, 26(1): 33-49. DOI: 10. 1177/ 12034754211027858.
- [25] 中华医学会皮肤性病学分会, 中国医师协会皮肤科医师分会. 慢性自发性荨麻疹达标治疗专家共识(2023) [J]. 中华皮肤科杂志, 2023, 56(6): 489-495. DOI: 10. 35541/ cjd. 20230004.
- [26] Seshadri S, Lu X, Purkey MR, et al. Increased expression of the epithelial anion transporter pendrin/SLC26A4 in nasal polyps of patients with chronic rhinosinusitis [J]. J Allergy Clin Immunol, 2015, 136(6): 1548-1558, e7. DOI: 10. 1016/ j. jaci. 2015. 05. 024.
- [27] Zhu Z, Homer RJ, Wang Z, et al. Pulmonary expression of interleukin-13 causes inflammation, mucus hypersecretion, subepithelial fibrosis, physiologic abnormalities, and eotaxin production [J]. J Clin Invest, 1999, 103(6): 779-788. DOI: 10. 1172/ JCI5909.
- [28] Takabayashi T, Kato A, Peters AT, et al. Excessive fibrin deposition in nasal polyps caused by fibrinolytic impairment through reduction of tissue plasminogen activator expression [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 187(1): 49-57. DOI: 10. 1164/ rccm. 201207-1292OC.
- [29] Gould HJ, Sutton BJ. IgE in allergy and asthma today [J]. Nat Rev Immunol. 2008, 8(3): 205-217. DOI: 10. 1038/ nri2273.
- [30] Kang JW, Lee YH, Kang MJ, et al. Synergistic mucus secretion by histamine and IL-4 through TMEM16A in airway epithelium [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2017, 313(3): L466-L476. DOI: 10. 1152/ ajplung. 00103. 2017.
- [31] Gorrieri G, Scudieri P, Caci E, et al. Goblet cell hyperplasia requires high bicarbonate transport to support mucin release [J]. Sci Rep, 2016, 6: 36016. DOI: 10. 1038/ srep36016.
- [32] Saatian B, Rezaee F, Desando S, et al. Interleukin-4 and interleukin-13 cause barrier dysfunction in human airway epithelial cells [J]. Tissue Barriers, 2013, 1(2): e24333. DOI: 10. 4161/ tisb. 24333.
- [33] Chiba Y, Nakazawa S, Todoroki M, et al. Interleukin-13 augments bronchial smooth muscle contractility with an up-regulation of RhoA protein [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2009, 40(2): 159-167. DOI: 10. 1165/ rcmb. 2008-0162OC.
- [34] Tomlinson KL, Davies GC, Sutton DJ, et al. Neutralisation of interleukin-13 in mice prevents airway pathology caused by chronic exposure to house dust mite [J]. PLoS One, 2010, 5(10): e13136. DOI: 10. 1371/ journal. pone. 0013136.
- [35] Hammad H, Lambrecht BN. The basic immunology of asthma [J]. Cell, 2021, 184(6): 1469-1485. DOI: 10. 1016/ j. cell. 2021. 02. 016.
- [36] Doyle AD, Mukherjee M, LeSuer WE, et al. Eosinophil-derived IL-13 promotes emphysema [J]. Eur Respir J, 2019, 53(5): 1801291. DOI: 10. 1183/ 13993003. 01291-2018.
- [37] Rosenberg HF, Dyer KD, Foster PS. Eosinophils: changing perspectives in health and disease [J]. Nat Rev Immunol, 2013 Jan, 13(1): 9-22. DOI: 10. 1038/ nri3341.
- [38] Zhernov YV, Vysochanskaya SO, Sukhov VA, et al. Molecular mechanisms of eosinophilic esophagitis [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(24): 13183. DOI: 10. 3390/ ijms222413183.
- [39] Mishra A, Wang M, Pemmaraju VR, et al. Esophageal remodeling develops as a consequence of tissue specific IL-5-induced eosinophilia [J]. Gastroenterology, 2008, 134(1): 204-214. DOI: 10. 1053/ j. gastro. 2007. 10. 002.
- [40] McCormick SM, Heller NM. Commentary: IL-4 and IL-13 receptors and signaling [J]. Cytokine, 2015, 75(1): 38-50. DOI: 10. 1016/ j. cyto. 2015. 05. 023.
- [41] 中华医学会皮肤性病学分会特应性皮炎研究中心, 中华医学会皮肤性病学分会儿童学组. 度普利尤单抗治疗特应性皮炎专家共识 [J]. 中华皮肤科杂志, 2022, 55(6): 465-470. DOI: 10. 35541/ cjd. 20210885.
- [42] 中华医学会皮肤性病学分会免疫学组. 特应性皮炎的全程管理共识 [J]. 中华皮肤科杂志, 2023, 56(1): 5-15. DOI: 10. 35541/ cjd. 20220618.
- [43] Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, et al. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis [J]. N Engl J Med, 2016, 375(24): 2335-2348. DOI: 10. 1056/ NEJMoa1610020.
- [44] Zhao Y, Wu L, Lu Q, et al. The efficacy and safety of dupilumab in Chinese patients with moderate-to-severe atopic dermatitis; a randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. Br J Dermatol, 2022, 186(4): 633-641. DOI: 10. 1111/ bjd. 20690.
- [45] Gu C, Wu Y, Luo Y, et al. Real-world efficacy and safety of dupilumab in Chinese patients with atopic dermatitis; a single-centre, prospective, open-label study [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2022, 36(7): 1064-1073. DOI: 10. 1111/ jdv. 18109.

- [46] Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC, et al. Efficacy and safety of dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate to severe atopic dermatitis: a phase 3 randomized clinical trial [J]. *JAMA Dermatol*, 2020, 156(1):44-56. DOI:10.1001/jamadermatol.2019.3336.
- [47] Paller AS, Siegfried EC, Thaçi D, et al. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2020, 83(5):1282-1293. DOI:10.1016/j.jaad.2020.06.054.
- [48] Paller AS, Simpson EL, Siegfried EC, et al. Dupilumab in children aged 6 months to younger than 6 years with uncontrolled atopic dermatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2022, 400(10356):908-919. DOI:10.1016/S0140-6736(22)01539-2.
- [49] Beck LA, Deleuran M, Bissonnette R, et al. Dupilumab provides acceptable safety and sustained efficacy for up to 4 years in an open-label study of adults with moderate-to-severe atopic dermatitis [J]. *Am J Clin Dermatol*, 2022, 23(3):393-408. DOI:10.1007/s40257-022-00685-0.
- [50] Silverberg JI, Guttman-Yassky E, Gadkari A, et al. Real-world persistence with dupilumab among adults with atopic dermatitis [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2021, 126(1):40-45. DOI:10.1016/j.anai.2020.07.026.
- [51] Canonica GW, Blasi F, Crimi N, et al. Defining type 2 asthma and patients eligible for dupilumab in Italy: a biomarker-based analysis [J]. *Clin Mol Allergy*, 2021, 19(1):5. DOI:10.1186/s12948-021-00146-9.
- [52] GINA. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention, 2023. Updated May 2023 [EB/OL]. (2023-05-02) [2023-05-31]. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/05/GINA-2023-Full-Report-2023-WMS.pdf>.
- [53] Jia F, Zhao Q, Shi P, et al. Dupilumab: advances in the off-label usage of IL4/IL13 antagonist in dermatoses [J]. *Dermatol Ther*, 2022, 35(12):e15924. DOI:10.1111/dth.15924.
- [54] 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. DOI:10.1056/NEJMoa1804092.
- [55] Bourdin A, Papi AA, Corren J, et al. Dupilumab is effective in type 2-high asthma patients receiving high-dose inhaled corticosteroids at baseline [J]. *Allergy*, 2021, 76(1):269-280. DOI:10.1111/all.14611.
- [56] Brusselle G, Quirce S, Papi A, et al. Dupilumab efficacy in patients with uncontrolled or oral corticosteroid-dependent allergic and nonallergic asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2023, 11(3):873-884, e11. DOI:10.1016/j.jaip.2022.11.044.
- [57] 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. DOI:10.1056/NEJMoa1804093.
- [58] Wechsler ME, Ford LB, Maspero JF, et al. Long-term safety and efficacy of dupilumab in patients with moderate-to-severe asthma (TRAV-ERSE): an open-label extension study [J]. *Lancet Respir Med*, 2022, 10(1):11-25. DOI:10.1016/S2213-2600(21)00322-2.
- [59] 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. DOI:10.1056/NEJMoa2106567.
- [60] Qingling Zhang, Zhong Nanshan, Haohui Fang, et al. ATS 2023 [EB/OL]. Poster#14111.
- [61] Nagase H, Suzukawa M, Oishi K, et al. Biologics for severe asthma: The real-world evidence, effectiveness of switching, and prediction factors for the efficacy [J]. *Allergol Int*, 2023, 72(1):11-23. DOI:10.1016/j.alit.2022.11.008.
- [62] 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.
- [63] Kimura Y, Suzukawa M, Inoue N, et al. Real-world benefits of biologics for asthma: Exacerbation events and systemic corticosteroid use [J]. *World Allergy Organ J*, 2021, 14(11):100600. DOI:10.1016/j.waojou.2021.100600.
- [64] Numata T, Araya J, Miyagawa H, et al. Real-world effectiveness of dupilumab for patients with severe asthma: a retrospective study [J]. *J Asthma Allergy*, 2022, 15:395-405. DOI:10.2147/JAA.S357548.
- [65] Campisi R, Crimi C, Nolasco S, et al. Real-world experience with dupilumab in severe asthma: one-year data from an Italian named patient program [J]. *J Asthma Allergy*, 2021, 14:575-583. DOI:10.2147/JAA.S312123.
- [66] Pelaia C, Lombardo N, Busceti MT, et al. Short-term evaluation of dupilumab effects in patients with severe asthma and nasal polypsis [J]. *J Asthma Allergy*, 2021, 14:1165-1172. DOI:10.2147/JAA.S328988.
- [67] Koya T, Sakai N, Sasaki T, et al. Effect of dupilumab on depression in asthma with eosinophilic chronic rhinosinusitis in the Japanese population [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2022, 183(3):289-297. DOI:10.1159/000519296.
- [68] Zaazouee MS, Alwarraqi AG, Mohammed YA, et al. Dupilumab efficacy and safety in patients with moderate to severe asthma: a systematic review and meta-analysis [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:992731. DOI:10.3389/fphar.2022.992731.
- [69] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(2020年版) [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2020, 43(12):1023-1048. DOI:10.3760/cma.j.cn112147-20200618-00721.
- [70] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD; 2023 Report [EB/OL]. (2022-11-14) [2023-05-31]. <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>.
- [71] Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 [J]. *Lancet*, 2012, 380(9859):2095-2128. DOI:10.1016/S0140-6736(12)61728-0.
- [72] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组, 中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021年修订版) [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2021,

- 44(3):170-205. DOI:10.3760/cma.j.cn112147-20210109-00031.
- [73] Agustí A, Christenson S, Han ML, et al. New frontiers in chronic obstructive pulmonary disease; where are we heading? [J]. *EMJ*, 2022, 10[Suppl 1]:2-10. DOI:10.33590/emjrespir/10038710.
- [74] Fieldes M, Bourguignon C, Assou S, et al. Targeted therapy in eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease [J]. *ERJ Open Res*, 2021, 7(2):00437-2020. DOI:10.1183/23120541.00437-2020.
- [75] Matsunaga K, Katoh N, Fujieda S, et al. Dupilumab: basic aspects and applications to allergic diseases [J]. *Allergol Int*, 2020, 69(2):187-196. DOI:10.1016/j.alit.2020.01.002.
- [76] Svenningsen S, Haider E, Boylan C, et al. CT and functional MRI to evaluate airway mucus in severe asthma [J]. *Chest*, 2019, 155(6):1178-1189. DOI:10.1016/j.chest.2019.02.403.
- [77] 刘婷婷, 殷菊, 郭琰, 等. 支气管哮喘气道黏液栓的研究进展 [J]. *国际儿科学杂志*, 2022, 49(9):582-586. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4408.2022.09.002.
- [78] Sponsor. Pivotal study to assess the efficacy, safety and tolerability of dupilumab in patients with moderate-to-severe COPD with type 2 inflammation (BOREAS) [EB/OL]. (2023-05-23) [2023-05-31]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03930732?term=NCT03930732&rank=1>.
- [79] Sponsor. Pivotal study to assess the efficacy, safety and tolerability of dupilumab in patients with moderate to severe COPD with type 2 inflammation (NOTUS) [EB/OL]. (2023-06-05) [2023-05-31]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04456673>.
- [80] Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, et al. Dupilumab for COPD with type 2 inflammation indicated by eosinophil counts [J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(3):205-214. DOI:10.1056/NEJMoa2303951.
- [81] Racette SD, Schneider AL, Ganesh M, et al. CRS-PRO and SNOT-22 correlations with type 2 inflammatory mediators in chronic rhinosinusitis [J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2022, 12(11):1377-1386. DOI:10.1002/alr.23002.
- [82] 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. DOI:10.1111/cea.14065.
- [83] Takabayashi T, Schleimer RP. Formation of nasal polyps: The roles of innate type 2 inflammation and deposition of fibrin [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 145(3):740-750. DOI:10.1016/j.jaci.2020.01.027.
- [84] Tai J, Han M, Kim TH. Therapeutic strategies of biologics in chronic rhinosinusitis: current options and future targets [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(10):5523. DOI:10.3390/ijms23105523.
- [85] 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. DOI:10.1016/S0140-6736(19)31881-1.
- [86] Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, 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.
- [87] Fujieda S, Matsune S, Takeno S, et al. Dupilumab efficacy in chronic rhinosinusitis with nasal polyps from SINUS-52 is unaffected by eosinophilic status [J]. *Allergy*, 2022, 77(1):186-196. DOI:10.1111/all.14906.
- [88] 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, 10(7):1876-1886, e7. DOI:10.1016/j.jaip.2022.02.034.
- [89] 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. DOI:10.4193/Rhin20.600.
- [90] Dhar A, Haboubi HN, Attwood SE, et al. British Society of Gastroenterology (BSG) and British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (BSPGHAN) joint consensus guidelines on the diagnosis and management of eosinophilic oesophagitis in children and adults [J]. *Gut*, 2022, 71(8):1459-1487. DOI:10.1136/gutjnl-2022-327326.
- [91] Lam AY, Ma C, Lee JK, et al. Eosinophilic esophagitis: New molecules, better life? [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2022, 63:102183. DOI:10.1016/j.coph.2022.102183.
- [92] Racca F, Pellegatta G, Cataldo G, et al. Type 2 Inflammation in eosinophilic esophagitis: from pathophysiology to therapeutic targets [J]. *Front Physiol*, 2022, 12:815842. DOI:10.3389/fphys.2021.815842.
- [93] Dellon ES, Rothenberg ME, Collins MH, et al. Dupilumab in adults and adolescents with eosinophilic esophagitis [J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(25):2317-2330. DOI:10.1056/NEJMoa2205982.
- [94] Dellon ES, Rothenberg ME, Collins MH, et al. Dupilumab efficacy and safety up to 52 weeks in adult and adolescent patients with eosinophilic esophagitis: results from part A and C of a randomized, placebo-controlled, three-part, phase 3 LIBERTY EoE TREET study [J]. *Rev Fr Allergol*, 2022, 62(3):372. DOI:10.1016/j.reval.2022.02.199.
- [95] Aceves SS, Dellon ES, Greenhawt M, et al. Clinical guidance for the use of dupilumab in eosinophilic esophagitis: a yardstick [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2023, 130(3):371-378. DOI:10.1016/j.anai.2022.12.014.
- [96] Senna G, Micheletto C, Piacentini G, et al. Multidisciplinary management of type 2 inflammatory diseases [J]. *Multidiscip Respir Med*, 2022, 17(1):813. DOI:10.4081/mrm.2022.813.
- [97] 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*, 2021, 84(2):471-478. DOI:10.1016/j.jaad.2020.02.055.
- [98] Orlandi RR, Kingdom TT, Smith TL, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis 2021 [J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2021, 11(3):213-739. DOI:10.1002/alr.22741.
- [99] Berger P, Menzies-Gow A, Peters AT, et al. Long-term efficacy of dupilumab in asthma with or without chronic rhinosinusitis and nasal polyps [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2023, 130(2):215-224. DOI:10.1016/j.anai.2022.11.006.
- [100] 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, e1. DOI:10.1016/j.anai.2021.01.012.
- [101] Mümmler C, Dünzelmann K, Kneidinger N, et al. Real-life effectiveness of biological therapies on symptoms in severe asthma with comorbid CRSwNP [J]. *Clin Transl Allergy*, 2021, 11(5): e12049. DOI:10.1002/ct2.12049.
- [102] De Prado Gomez PharmD MSc L, Khan Mbbs Mph AH, Peters Md AT, et al. Efficacy and safety of dupilumab versus omalizumab in chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma: everest trial design[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2022, 36(6): 788-795. DOI: 10.1177/19458924221112211.
- [103] 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, e6. DOI:10.1016/j.jaip.2020.12.059.
- [104] Mastorino L, Cantafio Duò VL, Vecco C, et al. Impact of comorbidities in the response of atopic patients treated with dupilumab: a real-life study up to 36 weeks[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2022, 36(12): e1021-e1023. DOI:10.1111/jdv.18427.
- [105] Drucker AM, Lam M, Flohr C, et al. Systemic therapy for atopic dermatitis in older adults and adults with comorbidities: a scoping review and international eczema council survey[J]. *Dermatitis*, 2022, 33(3): 200-206. DOI:10.1097/DER.0000000000000845.
- [106] Ungar B, Glickman JW, Golant AK, et al. COVID-19 symptoms are attenuated in moderate-to-severe atopic dermatitis patients treated with dupilumab[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2022, 10(1): 134-142. DOI:10.1016/j.jaip.2021.10.050.
- [107] Sanofi. A study to investigate the pharmacokinetics and safety of dupilumab in participants ≥ 2 years to < 12 years of age with uncontrolled chronic spontaneous urticaria (CSU) or chronic inducible cold urticaria (CICU) (LIBERTY-CSU/CINDU CUPIDKids) [EB/OL]. (2022-09-02) [2023-05-31]. <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05526521?term=dupilumab&cond=chronic+spontaneous+urticaria&draw=2>
- [108] Sanofi. Efficacy and safety of subcutaneous dupilumab for the treatment of adult participants with chronic pruritus of unknown origin (CPUO) (LIBERTY-CPUO-CHIC) [EB/OL]. (2022-03-02) [2023-05-31]. <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05263206?term=dupilumab&cond=CPUO&draw=2>.
- [109] Sanofi. Dupilumab in allergic fungal rhinosinusitis (AFRS) (LIBERTY-AFRS-AI) [EB/OL]. (2020-12-24) [2023-05-31]. <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04684524?term=dupilumab&cond=AFRS&draw=2>.
- [110] Emory University. Add-on dupilumab for AFRS as postoperative therapy (ADAPT) (ADAPT) [EB/OL]. (2022-09-19) [2023-05-31]. <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05545072?term=dupilumab&cond=AFRS&draw=2>.
- [111] Sanofi. Dupilumab in CRSsNP (Liberty CRSsNP) [EB/OL]. (2020-12-22) [2023-05-31]. <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04678856?term=dupilumab&cond=CRSsNP&draw=2>.
- [112] Boston Children's Hospital. Investigating dupilumab's effect in asthma by genotype (IDEA) [EB/OL]. (2018-10-03) [2023-05-31]. <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03694158?term=dupilumab&recrs=ab&draw=2>.
- [113] University of Michigan. Ethnic differences in mechanisms of action of dupilumab [EB/OL]. (2022-03-07) [2023-05-31]. <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05268107?term=dupilumab&recrs=ab&draw=2>.
- [114] Montefiore Medical Center. Dupilumab treatment effects in an ethnically diverse population with chronic rhinosinusitis with nasal polypsis [EB/OL]. (2022-12-08) [2023-05-31]. <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05246267?term=dupilumab&recrs=ab&draw=2>.
- [115] AbbVie. A study to compare safety and efficacy of upadacitinib to dupilumab in adult participants with moderate to severe atopic dermatitis (Heads Up) [EB/OL]. (2022-02-02) [2023-05-31]. <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03738397?term=dupilumab&draw=2>.

(收稿日期:2023-06-13)

(本文编辑:张同歆)