

## 生物制剂治疗慢性鼻-鼻窦炎的进展

刘燕<sup>1</sup> 袁芳<sup>2△</sup>

[关键词] 鼻窦炎; II 型炎症; 生物制剂; 免疫特定靶点

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2018.19.020

[中图分类号] R765.4 [文献标志码] A

### Research progress of biologics in the treatment of chronic rhinosinusitis

**Summary** Chronic rhinosinusitis (CRS) is an inflammatory disease of the nasal airways and paranasal sinuses. The condition is defined by more than 12 weeks of nasal obstruction, nasal discharge, facial pain/pressure, and reduced/lost smell. CRS is commonly further classified into 2 subsets based on its clinical phenotype: those with polyps (CRSwNP) and those without (CRSsNP). The incidence of CRS increases year by year. Due to its persistent, intractable and easy to relapse, CRS seriously affects patient's daily work and life. In addition, CRS also increases the patient's financial burden. However, the etiology and pathogenesis of CRS is complex, which limited the clinical treatment in CRS. This review summarizes the latest advances in inflammatory pathways and biologics therapies of CRS based on the latest research results.

**Key words** sinusitis; Type 2 inflammation; biologics; immune specific targeting

慢性鼻-鼻窦炎(chronic rhinosinusitis, CRS)是鼻气道及鼻窦的慢性炎症性疾病,主要表现为超过 12 周的鼻塞、流脓涕、面部疼痛及嗅觉减退或丧失,其病程长、病情顽固,严重影响患者的正常生活及工作<sup>[1]</sup>。通过计算机断层扫描(computed tomography, CT)或鼻内镜检查证实,CRS 是炎症、息肉或脓性分泌物的综合结果<sup>[2]</sup>。一项流行病学调查显示,在欧洲和美国的人口调查中,10.9%~11.9%的人群具有 CRS 症状,然而这些患者的 CT 或鼻内镜检查无法确定有无炎症存在<sup>[3]</sup>。最新的研究表明,CRS 是一种慢性炎症过程,病因复杂,发病机制仍存在争议,还存在感染、超抗原、过敏反应、免疫系统、组织重塑及骨炎等多种假说。CRS 根据临床表型不同可分为 2 大类:CRS 不伴鼻息肉(CRS without nasal polyps, CRSsNP)和 CRS 伴鼻息肉(CRS with nasal polyps, CRSwNP)。虽然临床实践中这种分类方法很方便,但在目前看来太过于简单,因为它并没有完全反映疾病的过程。为了定义 CRS 病理学相关的疾病亚型,必须经历从临床特征(息肉、遗传性过敏疾病或哮喘)分型到驱动该疾病的特定免疫通路分型的发展<sup>[4-5]</sup>。目前,CRS 治疗主要以药物及功能性鼻内镜手术为主,其中药物治疗包括激素、抗生素、白三烯拮抗剂、黏液促排剂以及中药制剂等<sup>[6]</sup>,术后患者经此治疗后均能取得良好疗效,但仍有部分患者,尤其是难治性

及复发性鼻息肉患者需要频繁接受药物及手术治疗,如 CRSwNP 合并阿司匹林不耐受综合征(aspirin-exacerbated respiratory disease, AERD)<sup>[7]</sup>。若不能控制病情,将给患者造成巨大的经济及精神负担。生物制剂,也被称为“免疫生物制剂”,是指利用微生物(如细菌、立克次体、病毒等)及其代谢产物的有效抗原成分、动物毒素、人或动物的血液或组织等加工而成,作为预防、治疗、诊断相应传染病或其他有关疾病的生物制品。一些研究表明,生物制剂对 CRS 的疗效显著,因此,生物制剂的应用有望开创一种对 CRS 的全新治疗方式。本文就目前最新的研究成果,总结 CRS 最新的炎症途径及生物制剂治疗方面的最新进展。

#### 1 CRS 的炎症途径

国外学者报道,CRSwNP 与以嗜酸粒细胞、肥大细胞及嗜碱粒细胞为特征的 II 型炎症有关,并与总免疫球蛋白 E(immunoglobulin E, IgE)、细胞因子(IL-5、IL-4 及 IL-13)升高有关<sup>[4,5,8-10]</sup>。目前的研究表明,II 型炎症始于树突细胞对过敏原或抗原的摄取,树突细胞通过产生细胞因子(IL-4)处理抗原并影响 T 细胞应答,并将 Th0 细胞诱导分化成 Th2 淋巴细胞<sup>[11-12]</sup>。有研究显示,上皮细胞具有天然应答能力,可直接激活一类淋巴细胞,这类淋巴细胞被称为天然淋巴细胞,能够产生属于 T 细胞家族的细胞因子。例如,上皮暴露于刺激物或抗原后能诱导产生 IL-25、IL-33 及胸腺基质淋巴细胞生成素(thymic stromal lymphopoietin, TSLP),这些生成物可直接激活天然淋巴样 2 细胞(innate lymphoid 2, ILC 2),并产生对致病至关重要的 2 型细胞

<sup>1</sup> 青海大学(西宁,810016)

<sup>2</sup> 青海省人民医院耳鼻咽喉科

△ 审校者

通信作者:袁芳, E-mail: yuanfang8866@163.com

因子(IL-5、IL-13 及少量 IL-4)<sup>[11-12]</sup>。IL-5 主要促进嗜酸粒细胞、B 细胞及嗜碱粒细胞的分化、迁移、激活和存活<sup>[13]</sup>。与 IL-4 有共同受体的 IL-13 对结构细胞有较大影响,并可导致上皮细胞产生黏液并使平滑肌呈现高反应性。IL-4 影响适应性免疫系统的细胞,这些细胞能驱动 Th0 细胞到 Th2 细胞的分化、B 细胞同型转换及抗体的产生和分泌。在上述因素中,IL-5、IL-13 及启动子 TSLP 在 CRSwNP 的鼻腔组织中呈现持续升高,而 IL-4、IL-33 及 IL-25 升高在 CRSwNP 患者中少见<sup>[14-15]</sup>。然而,这可能会因为种族或地域的不同而有所不同,因为超过半数的中国患者被认为属于非嗜酸性炎症<sup>[5,8]</sup>。

传统认为,CRSsNP 是一种 I 型炎症反应,其特征是嗜中粒细胞升高、嗜酸粒细胞呈较低水平,但是最近有研究发现 CRSsNP 具有 I 型、II 型及 III 型炎症特征的异质性炎症反应<sup>[5,8]</sup>。在欧美国家,30%~50%的 CRSsNP 患者会出现 II 型炎症标志物升高,这是在 CRSsNP 中发现的最常见的内源性炎症。其次,CRSsNP 重要亚组的鼻黏膜中 IL-17 (4%~25%) 和 IFN- $\gamma$  (6%~21%) 显著升高。因此,还需进一步研究来解释这些途径与疾病表型、治疗反应性及预后的关系。

## 2 CRS 的生物制剂治疗

### 2.1 IL-5 通路

**2.1.1 瑞利珠单抗** 最早使用的生物制剂是瑞利珠单抗(Reslizumab),是一种人源性抗 IL-5,用于治疗双侧 3、4 级鼻息肉或术后复发型鼻息肉。2016 年开始用于严重嗜酸细胞性哮喘的维持治疗。瑞利珠单抗在患者中耐受性良好,最常见的不良反应是上呼吸道感染。在一项纳入 24 例患者的研究中,对其分别给予安慰剂、瑞利珠单抗 1mg/kg 或 3mg/kg 静脉点滴治疗,研究人员发现,实验组中约 50% 患者的息肉大小在第 4 周时有所改善,但有 4 例患者的息肉在第 12 周时出现恶化。在任何时间点,鼻峰吸气流速(nasal peak inspiratory flow rates, NPIF)和症状无显著差异。生物活性分析显示外周嗜酸粒细胞数量、外周和局部 IL-5 水平及嗜酸粒细胞阳离子蛋白(eosinophil cationic protein, ECP)水平在 8 周时下降,但外周嗜酸粒细胞计数在 24 周和 32 周时反弹至较高水平。作为第 1 阶段的试验,该研究不足以检测息肉大小或症状的差异。然而,在比较有反应者与无反应者的基本特征时,他们指出有反应者鼻腔 IL-5 初始水平较高,意味着鼻腔 IL-5 可能在预测有反应者中发挥重要作用<sup>[16]</sup>。

**2.1.2 美泊利单抗** 美泊利单抗(mepolizumab)是从 2015 年开始用于治疗严重嗜酸细胞性哮喘的另一种抗 IL-5 的人源性抗体,目前已在 CRS 中进行了相关研究。在一项纳入 20 例 CRSwNP 患者

(3、4 级或术后复发)的研究中,分别给予患者该药物 750 mg, 2 次/d, 然后间隔 28 d; 并将 10 例接受安慰剂的患者作为对照组。与先前瑞利珠单抗的研究相比,该试验更有效地评估了抗 IL-5 治疗的疗效。在第 8 周,与安慰组相比,治疗组中 60% 的患者鼻息肉评分有所改善,而安慰组的缓解率仅为 10%; 并且治疗组患者血液中嗜酸粒细胞水平、ECP 和血液 IL-5 水平也有显著改善。第 8 周时患者自感鼻涕倒流减少、嗅觉及鼻塞症状有所改善,但流涕未受影响。有趣的是,研究并没有发现有反应者鼻腔 IL-5 水平升高,也没有反弹性嗜酸粒细胞增多<sup>[17]</sup>。在对临床试验人群纳入研究的回顾中发现,在涉及美泊利单抗的另一项研究中,Glaxo 等(2017)已经完成了对 105 例难治性 CRSwNP 患者的纳入,这些患者的特点是药物及外科手术治疗效果皆不理想,而这些患者的主要结局是在进行美泊利单抗治疗后仍需要手术治疗。

**2.1.3 Benralizumab** 另一种对抑制 CRS 中 IL-5 途径具有一定潜力的药物是 benralizumab。最近一项关于难治性嗜酸细胞性哮喘的随机临床试验(randomized clinical trial, RCT)显示,接受治疗的患者使用支气管扩张剂后 1 s 用力呼气量(forced expiratory volume in 1 second, FEV1)较高,且每年哮喘急性加重发生率较低<sup>[18]</sup>。该药物通过竞争性抑制 IL-5 受体而起作用。由于单克隆抗体的岩藻糖基化作用,使其能够更强地结合自然杀伤细胞受体,引起效应细胞(包括嗜酸粒细胞、嗜碱粒细胞)产生抗体,依赖细胞介导作用对细胞产生毒性作用,这也牵涉到 CRSwNP。目前, Kyowa 等(2017)皮下注射 benralizumab 治疗嗜酸粒细胞性 CRS 的 RCT 正在进行中。

### 2.2 IgE 途径

奥马珠单抗(omalizumab)是一种能够结合游离 IgE 的人源性抗 IgE 单克隆抗体,可防止与肥大细胞和嗜碱粒细胞的受体结合。先前的研究表明,该药物还可减少效应细胞上的 IgE 受体。2003 年奥马珠单抗开始用于治疗严重过敏性哮喘。有关奥马珠单抗的疗效在 CRSwNP 合并哮喘患者中已有报道。上述研究表明,在 16 周时鼻息肉评分显著降低,且在随访结束时鼻内使用类固醇率从 95% 降至 42%。值得注意的是,这些病例中的奥马珠单抗通常是 CRSwNP 患者在药物和手术治疗失败的情况下用于“补救”治疗。

在 2010 年进行的一项评估奥马珠单抗治疗 CRS 疗效的 RCT, 14 例患者(12 例 CRSwNP、2 例 CRSsNP)随机接受安慰剂或皮下注射奥马珠单抗(4 周 1 次,持续 6 个月)。这项研究发现,在进行奥马珠单抗治疗后, X 线浑浊影明显减少,从 76.1% 降至 60.0%,但在对照组中未观察到类似变化。然

而,其他次要指标无显著差异,包括鼻内镜评分、SNOT-20 评分、UPSIT 嗅觉测试、NPIF 测试及鼻腔灌洗液中的嗜酸粒细胞水平。实验发现,奥马珠单抗组的类固醇用量更少<sup>[19]</sup>。

2014 年进行的奥马珠单抗 RCT,一共纳入 24 例 CRSwNP 合并哮喘的患者(其中变应性 16 例,非变应性 8 例),随机接受 4~8 次皮下注射奥马珠单抗或安慰剂。与之前的研究不同,实验组的内镜评分和 Lund-Mackay 评分明显下降。实验组患者的哮喘生活质量和鼻症状得到显著改善。有趣的是,变应性和非变应性患者的预后均显著改善,这表明局部 IgE 可能在介导非变应性患者的炎症过程中发挥重要作用<sup>[20]</sup>。Chandra 等<sup>[21]</sup> 回顾性研究了 25 例 CRS 合并哮喘的患者(其中 8 例为 CRSwNP),结果发现,应用奥马珠单抗后其抗生素使用率减少 60%,类固醇使用率减少 42%。

### 2.3 IL-4/13 途径

Dupilumab 是一种用于特应性皮炎的抗 IL-4/13 的  $\alpha$  亚基受体抗体。在最近的一项 RCT 中,纳入 60 例 CRSwNP 患者,其中 35 例合并哮喘,按 1:1 随机给予 dupilumab 或安慰剂,持续治疗 16 周,同时进行鼻内类固醇治疗。在第 16 周时,实验组中 70% 的患者息肉评分(Lund-Kennedy 评分)有所改善,但安慰组仅有 20% 的患者有所改善,而这种差异在第 4 周表现明显。与安慰组患者相比,实验组患者的 Lund-Mackay 评分、上颌窦混浊率、NPIF 评分、症状评分、SNOT-22 评分及 UPSIT 嗅觉评分均得到显著改善。接受 dupilumab 治疗的患者血清总 IgE 和 IL-3 水平降低。其中,最常见的副作用是鼻咽炎、头痛及注射部位的局部反应<sup>[22]</sup>。

## 3 CRS 的靶向治疗

### 3.1 Siglecs-8 靶向治疗

Siglecs 是一种唾液酸结合免疫球蛋白样凝集素的跨膜糖蛋白,可激活细胞内途径。Siglecs-8 在人类嗜酸粒细胞、肥大细胞和嗜碱粒细胞表面特异性表达。抗体与 siglecs-8 的结合已在体外研究中证实,能诱导细胞因子的激活、嗜酸粒细胞的凋亡以及阻止肥大细胞释放递质。这提供了抑制 CRS 中靶细胞的唯一方法<sup>[23]</sup>。目前,正在进行 CRSwNP 患者 AK001 药物的 RCT 第 2 阶段研究。

### 3.2 IL-33 靶向治疗

在基因表达水平上的研究显示,鼻息肉中的另一种上皮细胞源性细胞因子 IL-33 也出现升高<sup>[24]</sup>。IL-33 影响 Th2 细胞、ILC2 细胞、肥大细胞、嗜碱粒细胞及细胞因子 IL-13 的分化和活化。有 41 例 CRSwNP 患者与健康志愿者接受 AMG 282(一种抑制 IL-33 结合的单克隆抗体)治疗,目前第 1 阶段 RCT 研究结果尚未确定(Angen,2017)。

### 3.3 CRS 的其他潜在靶点

**3.3.1 TSLP 定位** 胸腺基质淋巴细胞生成素(TSLP)是一种有效的上皮细胞来源的细胞因子,可刺激树突状细胞,进而使 Th2 极化和 ILC2 激活,而 Th2 和 ILC2 在息肉组织中呈现升高趋势<sup>[24-25]</sup>。最近,用人源性单克隆抗体 AMG-157 治疗哮喘的研究显示,抗 TSLP 靶向治疗的前景良好。该研究还发现,在 AMG-157 治疗组患者中,其哮喘发作的严重程度、血液和痰液嗜酸粒细胞数明显下降。虽然目前正在进行特应性皮炎和哮喘 AMG-157 治疗的临床实验,但针对 CRS 的临床试验尚未开展。

**3.3.2 Th2 通路的小分子抑制剂** 一些小分子专门针对 Th2 通路 GATA-3、CRTH2 及 dex-pramipexole。GATA-3 是一种转录因子,可控制产生 IL-4、IL-13 及 IL-5 的 Th2 和 ILC2 细胞的分化。GATA-3 脱氧核糖核酸酶旨在穿透细胞并靶向切割 GATA-3 RNA<sup>[26-27]</sup>。最近的 SB010(GATA-3 脱氧核糖核酸酶)RCT(用于轻度过敏性哮喘伴痰嗜酸细胞增多症的患者)显示,该药可减轻过敏原暴露后的早期和晚期哮喘反应。生物学上,该研究还发现,肥大细胞活化减少,气道嗜酸粒细胞增多和血清 IL-5 水平降低<sup>[27]</sup>。在 CRS 患者中尚未对该药物进行任何研究。

在患有哮喘的患者中进行 CRTH2 拮抗剂 OC000459 的研究显示,其有阻断前列腺素 D2 的作用,而前列腺素 D2 有助于 Th2 细胞、嗜酸粒细胞及嗜碱粒细胞在组织中的聚集和活化。最后,dexpramipexole 是一种主要用于治疗肌萎缩侧索硬化的小分子药物,偶然发现其可显著降低嗜酸粒细胞水平;目前认为 dexpramipexole 可降低 CRSwNP 患者嗜酸粒细胞水平,相关研究正在进行中,定会有较好的研究前景<sup>[28]</sup>。

## 4 展望

CRS 是由不确定因素导致的鼻腔黏膜慢性炎症。CRS 伴息肉、大部分 CRS 不伴息肉都与白细胞介素(IL)C2 细胞、Th2 细胞、嗜酸粒细胞、嗜碱粒细胞和肥大细胞以及细胞因子 IL-4、IL-5 和 IL-13 介导的 2 型炎症有关。治疗哮喘的新型生物制剂已用于 CRS 的治疗,并在很大程度上是有效的。

虽然这些新型生物制剂具有较好的应用前景,其新颖应用可能是作为佐剂,以提高鼻内镜手术的长期疗效,但在治疗结束后似乎不能持久地解决 CRS 的症状。此外,目前的药物价格昂贵,且应用这些生物制剂亦会出现很多的不良反应。因此,还需要大幅度增加对 CRS 研究的投资,以确定这些新型药物的安全性、有效性及作用。

## 参考文献

[1] MACRI G F, GRECO A, MARINELLI C, et al. Evi-

- dence and role of autoantibodies in chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2014, 27:155–161.
- [2] ORLANDI R R, KINGDOM T T, HWANG P H, et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis [J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2016, 6(Suppl 1):S22–209.
- [3] HIRSCH A G, STEWART W F, SUNDARESAN A S, et al. Nasal and sinus symptoms and chronic rhinosinusitis in a population-based sample [J]. *Allergy*, 2017, 72:274–281.
- [4] TOMASSEN P, VANDEPLAS G, VAN ZELE T, et al. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 137:1449–1456. e4.
- [5] WANG X, ZHANG N, BO M, et al. Diversity of TH cytokine profiles in patients with chronic rhinosinusitis: A multicenter study in Europe, Asia, and Oceania[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 138:1344–1353.
- [6] 王晨霞, 袁芳. 复发性鼻息肉的治疗新进展[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2016, 30(19):1581–1584.
- [7] LAM K, KERN RC, LUONG A. Is there a future for biologics in the management of chronic rhinosinusitis [J]? *Int Forum Allergy Rhinol*, 2016, 6:935–942.
- [8] LIDDER A K, DETWILLER K Y, PRICE C P, et al. Evaluating metrics of responsiveness using patient-reported outcome measures in chronic rhinosinusitis[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2017, 7:128–134.
- [9] MIN J Y, OCAMPO C J, STEVENS W W, et al. Proton pump inhibitors decrease eotaxin-3/CCL26 expression in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps: Possible role of the nongastric H, K-ATPase[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 139:130–141.
- [10] SCHLEIMER R P. Immunopathogenesis of Chronic Rhinosinusitis and Nasal Polyposis [J]. *Annu Rev Pathol*, 2017, 12:331–357.
- [11] ARTIS D, SPITS H. The biology of innate lymphoid cells[J]. *Nature*, 2015, 517:293–301.
- [12] SALUJA R, KHAN M, CHURCH M K, et al. The role of IL-33 and mast cells in allergy and inflammation[J]. *Clin Transl Allergy*, 2015, 5:33.
- [13] MAHDAVINIA M, CARTER R G, OCAMPO C J, et al. Basophils are elevated in nasal polyps of patients with chronic rhinosinusitis without aspirin sensitivity [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 133:1759–1763.
- [14] KATO A. Immunopathology of chronic rhinosinusitis [J]. *Allergol Int*, 2015, 64:121–130.
- [15] STEVENS W W, OCAMPO C J, BERDNIKOV S, et al. Cytokines in chronic rhinosinusitis. Role in eosinophilia and aspirin-exacerbated respiratory disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 192:682–694.
- [16] GEVAERT P, LANG-LOIDOLT D, LACKNER A, et al. Nasal IL-5 levels determine the response to anti-IL-5 treatment in patients with nasal polyps[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2006, 118:1133–1141.
- [17] 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, 128:989–995.
- [18] BLEECKER E R, FITZGERALD J M, CHANEZ P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting beta2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2016, 388:2115–2127.
- [19] PINTO J M, MEHTA N, DITINEO M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of anti-IgE for chronic rhinosinusitis[J]. *Rhinology*, 2010, 48:318–324.
- [20] 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, 131:110–116. e1.
- [21] CHANDRA R K, CLAVENNA M, SAMUELSON M, et al. Impact of omalizumab therapy on medication requirements for chronic rhinosinusitis[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2016, 6:472–477.
- [22] BACHERT C, MANNENT L, NACLERIO R M, 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, 315:469–479.
- [23] SCHLEIMER R P, SCHNAAR R L, BOCHNER B S. Regulation of airway inflammation by Siglec-8 and Siglec-9 sialoglycan ligand expression [J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2016, 16:24–30.
- [24] KOUZAKI H, MATSUMOTO K, KATO T, et al. Epithelial Cell-Derived Cytokines Contribute to the Pathophysiology of Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis [J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2016, 36:169–179.
- [25] BOITA M, GARZARO M, RAIMONDO L, et al. Eosinophilic inflammation of chronic rhinosinusitis with nasal polyps is related to OX40 ligand expression [J]. *Innate Immun*, 2015, 21:167–174.
- [26] SEL S, WEGMANN M, DICKE T, et al. Effective prevention and therapy of experimental allergic asthma using a GATA-3-specific DNase [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2008, 121:910–916.
- [27] KRUG N, HOHLFELD J M, KIRSTEN A M, et al. Allergen-induced asthmatic responses modified by a GATA3-specific DNase [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372:1987–1995.
- [28] DWORETZKY S I, HEBRANK G T, ARCHIBALD D G, et al. The targeted eosinophil-lowering effects of dexpropipexole in clinical studies [J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2017, 63:62–65.