·综 述·

美泊利单抗在嗜酸性粒细胞增多疾病的治疗进展

张学兰，叶小萌，赵 健，孟 静
（武警安徽省总队医院呼吸内科，安徽合肥 230041）

摘要：嗜酸性粒细胞增多相关疾病较多，其病因不同，治疗方案也不相同，非感染和非肿瘤嗜酸性粒细胞增多相关疾病的一线治疗大多为糖皮质激素，根据病情轻重可联合免疫抑制剂治疗。美泊利单抗（mepolizumab）是一种人源抗白介素 -5 单克隆抗体，目前已被美国 FDA 批准用于慢性鼻 - 鼻窦炎伴鼻息肉（Chronic sinusitis with nasal polyps）、嗜酸性肉芽肿多血管炎（eosinophilic granulomatosis with polyangiitis）及高嗜酸性粒细胞综合征（hypereosinophilic syndrome）的二线治疗。现就美泊利单抗治疗除支气管哮喘（bronchial asthma）外相关嗜酸性粒细胞的应用研究进展作综述。

关键词：嗜酸性粒细胞增多；美泊利珠单抗；临床应用
中图分类号：R979.9 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2024）05-0549-06
DOI：10.13683/j.wph.2024.05.017

Advances in the treatment of eosinophilia related diseases with mepolizumab

ZHANG Xuelan, YE Xiaomeng, ZHAO Jian, MENG Jing
(*Department of Respiratory, Armed Police Force Anhui Provincial Corps Hospital, Hefei 230041, Anhui Province, China*)

Abstract: There are many eosinophilia-related diseases, with different etiologies and different therapeutic programs. The first-line treatment for non-infectious and non-tumor-related eosinophilia-related diseases is mostly glucocorticoids, which can be combined with immunosuppressive agents according to the severity of the disease. Mepolizumab is a human anti-interleukin-5 monoclonal antibody which has been approved by the FDA for second-line treatment for chronic sinusitis with nasal polyps, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, and hypereosinophilic syndrome. This article reviewed the research progress of mepolizumab in the application of eosinophilia-related diseases except bronchial asthma.

Key words: eosinophilia; mepolizumab; clinical application

引起嗜酸性粒细胞增多的原因很多，包括变态反应性疾病［如支气管哮喘（bronchial asthma）、荨麻疹（urticaria）以及药物过敏等］、感染性疾病（寄生虫、某些真菌、部分病毒、结核等）、肿瘤、结缔组织 / 风湿性疾病、肾上腺皮质功能减退及高嗜酸粒细胞综合征（hypereosinophilic syndrome）等。针对此类疾病，不同病因的治疗方案亦不同。通常首先治疗原发病，当因嗜酸性粒细胞浸润而出现严重或致命器官损害时，则需要静脉注射甲泼尼龙（methylprednisolone）或者口服泼尼松（metacortandracin）[1]。美泊利单抗（mepolizumab）能降低组织及血液中嗜酸性粒细胞水平，从而阻止嗜酸性粒细胞介导的靶器官损害。该药于 2015 年 11 月首次被批准用于治疗严重嗜酸性粒细胞支气管哮喘（bronchial asthma）。近年来，美泊利单抗的适应证被多次补充，包括嗜酸性肉芽肿多血管炎（eosinophilic granulomatosis with polyangiitis，EGPA）、慢性鼻 - 鼻窦炎伴鼻息肉（chronic sinusitis

收稿日期：2023-11-23
作者简介：张学兰，主治医生，研究方向：呼吸系统疾病的诊治。

with nasal polyps，CRSwNP）及高嗜酸性粒细胞综合征（hypereosinophilic syndrome，HES）等[2]。已有多项研究证实，美泊利单抗不仅能明显降低上述疾病患者血液中嗜酸性粒细胞水平，减少急性发作次数，且无严重不良事件发生[3—5]。本文就美泊利单抗治疗除支气管哮喘外的其他嗜酸性粒细胞增多相关疾病的应用研究进展作综述。

1 作用机制

美泊利单抗是一种人源抗白介素（interleukin，IL）-5 单克隆抗体。IL-5 是一种调节嗜酸性粒细胞生长、分化、募集、激活、成熟及存活的重要细胞因子，为嗜酸性粒细胞从骨髓迁移至组织器官提供重要信号。美泊利单抗通过阻断 IL-5 与嗜酸粒性细胞表面表达的 IL-5 受体复合物 a 链结合，抑制嗜酸粒细胞生物活动并使其数量降低至正常水平，从而阻止嗜酸性粒细胞所介导的炎症及组织损伤，以发挥治疗作用[6]。

2 临床应用研究进展

2.1 CRSwNP

CRSwNP 是慢性鼻窦炎的一种亚型，发病率为 2% ～ 4%，特点是鼻腔局部嗜酸性粒细胞浸润，IL-5 起关键致病作用[7]。Bachert 等[8]给予 CRSwNP 患者美泊利单抗（每 4 周 1 次，每次 750 mg，皮下注射）治疗 52 周，结果发现，美泊利单抗组及安慰剂组患者鼻息肉严重程度视觉模拟量表评分、内镜下鼻息肉评分及症状等均显著改善，且美泊利单抗组不需接受手术治疗的患者多于安慰剂组（30% *vs* 10%，$P = 0.006$）。表明美泊利单抗不仅能改善 CRSwNP 患者鼻部症状，还可降低需手术治疗患者的比例。另一项随机、双盲、对照、平行III期临床研究亦得出相似结论[3]。此外，该研究还显示，患者在接受美泊利单抗治疗后鼻息肉（nasal polyps，NP）体积减小、鼻塞症状的改善与是否存在哮喘及阿司匹林（aspirin）加重呼吸系统疾病（aspirin-exacerbated respiratory disease，AERD）无关[8]。对于复发性、难治性重度 CRSwNP 患者，美泊利单抗治疗不仅能显著降低进一步行手术治疗的风险[9]，且随着治疗周期的延长，患者获益愈发明显[10]。上述研究表明，美泊利单抗不仅能降低难治性、重度 CRSwNP 患者的手术风险，减轻患者临床症状，改善生活质量，且患者临床获益随治疗周期延长而增加。

2.2 EGPA

EGPA 是一种可累及全身多系统的自身免疫性疾病，主要表现为外周血及组织嗜酸性粒细胞的增多、浸润及中小血管的坏死性肉芽肿炎症，属于抗中性粒细胞胞质抗体相关性血管炎[11]。目前，美泊利单抗已被批准用于治疗复发性、难治性 EGPA[12]。一项多中心、双盲、随机III期临床研究显示，美泊利单抗组的累积缓解周期（≥ 24 周）明显多于安慰剂组，且第 36 及 48 周时缓解患者比例更高，基线嗜酸粒细胞计数＞ 150 个 /μl 的患者疗效更明显；此外，美泊利单抗组的年复发率低于安慰剂组为 2.27（风险比＝ 0.50，95% 的置信区间：0.36 ～ 0.70，$P < 0.001$）[11]。上述结果表明，美泊利单抗能明显减少 EGPA 患者复发，且疗效与嗜酸性粒细胞计数水平有关。Vultaggio 等[13]给予 18 例 EGPA 患者低剂量美泊利单抗（每 4 周 1 次，每次 100 mg）皮下注射 12 个月，结果发现，77.7% 的患者口服糖皮质激素（oral corticosteroids，OCS）的日剂量减少至少 50%，其中 4 例患者在研究期间停用环孢素（cyclosporine）A，94.3% 的患者达到临床缓解，且疗效与嗜酸性粒细胞水平有关。但由于该研究纳入病例数较少，且未设置对照组，也未进行不同剂量亚组分析，存在较多不足之处，参考意义有限。

欧洲开展的一项多中心观察性研究评估不同剂量美泊利单抗治疗 EGPA 的有效性及安全性[14]。结果显示，美泊利单抗组在治疗 3、12 及 24 个月时的完全缓解率分别为 12.3%、30.4% 和 35.7%，且患者伯明翰血管炎评分、每日 OCS 用量及嗜酸性

粒细胞计数均显著降低；亚组分析显示，低剂量组（100 mg）缓解率及其他观察指标改善情况与高剂量组（300 mg）相当。该研究结果提示，低剂量美泊利单抗亦可有效治疗 EGPA。此外有学者发现，虽然美泊利单抗治疗 EGPA 的效果优于利妥昔单抗（rituximab），但利妥昔单抗预防 EGPA 复发的效果优于美泊利单抗 [15]。

2.3 HES

HES 是一种罕见的血液系统异质性疾病，其特征是外周血和（或）组织中嗜酸性粒细胞计数水平升高，以及嗜酸性粒细胞介导的器官损伤 [16]。一项多中心、随机、双盲Ⅲ期临床研究显示，美泊利单抗组的急性发作次数、暴发率及年发作率均低于安慰剂组 [17]，两组安全性相当，美泊利单抗常见不良反应为支气管炎（bronchitis）、腹泻、头痛、鼻咽炎、四肢疼痛及瘙痒等 [5]。此外，有研究显示，在不考虑基线嗜酸粒细胞计数的情况下，美泊利单抗能改善 HES 患者简易疲量表评分 [18]，且美泊利单抗组急性发作持续时间明显短于对照组（10 天 *vs* 26 天）[19]。上述研究表明，美泊利单抗不仅能改善 HES 患者疲劳评分，还可用于 HES 急性发作的治疗。另有Ⅲ期临床研究显示，延长美泊利单抗疗程能持续改善 fip1 样 -1 血小板源性生长因子受体 α 阴性 HES 患者疾病发作情况、血嗜酸性粒细胞计数水平，并能减少 OCS 用量 [20]。提示对于难治性或高嗜酸性粒细胞水平 HES 患者，在常规治疗效果不理想的情况下，可联合美泊利单抗治疗。

2.4 嗜酸粒细胞表型的慢性阻塞性肺疾病（chronic obstructive pulmonary disease，COPD）

COPD 是呼吸系统常见病之一，以进行性气流受限、肺部慢性炎症、持续症状和急性加重发生为特征。大约 40%COPD 患者为嗜酸粒细胞表型 [21]。一项Ⅲ期临床研究显示，嗜酸粒细胞表型 COPD 患者接受美泊利单抗（100 mg）后年中重度恶化率较安慰剂组低 18% ～ 20%，且增加美泊利单抗给药剂量后疗效并未增加；与安慰剂组相比，100 mg 美泊利单抗组首次出现中重度恶化的时间显著延长 [22]。由此可见，嗜酸性粒细胞表型 COPD 患者可从美泊利单抗治疗获益，且患者对美泊利单抗治疗反应与遗传因素无关 [23]。Angira 等 [24] 等研究发现，与安慰剂组相比，美泊利单抗能显著降低 COPD 患者痰液及血液中嗜酸粒细胞计数水平，但两者在改善残气量及肺总量方面无显著差异。由于该纳入研究患者数较少，研究本身可能存在偏差，故仍需更多临床研究评估美泊利单抗对嗜酸性粒细胞表型 COPD 患者肺功能的作用效果。Shok 等 [25] 发现，美泊利单抗虽能显著减少哮喘 -COPD 重叠综合征患者急性加重次数，但却无法改善患者肺功能。鉴于多项研究均证实美泊利单抗虽能减少嗜酸粒细胞表型 COPD 患者急性发作次数，但无法改善肺功能，故仍需更多研究观察此类患者接受美泊利单抗治疗后的长期生存获益情况。

2.5 AERD

AERD 是以 CRSwNP、哮喘及环氧合酶 -1 抑制剂（包含阿司匹林及其他非甾体抗炎药）不耐受为临床特征的一种慢性炎症性疾病。目前其治疗方案主要包括手术、全身或者局部应用糖皮质激素及阿司匹林脱敏治疗等。美泊利单抗治疗 AERD 相关报道不多。Tuttle 等 [26] 的回顾性分析结果显示，美泊利单抗能有效改善 AERD 患者临床症状。但该研究样本量较小且为回顾性分析，存在较大局限性。Mahdavinia 等 [27] 报道 1 例 AERD 患者在接受阿司匹林脱敏治疗后哮喘及鼻部症状加剧，在接受多种治疗方案后患者鼻咽部症状仍持续恶化，后联合美泊利单抗治疗，病情趋于平稳，并继续口服阿司匹林脱敏治疗。提示美泊利单抗对 AERD 具有一定改善作用。然而 Hannah 等 [28] 报道 3 例 AERD 患者接受阿司匹林脱敏治疗同时给予美泊利单抗治疗，但美泊利单抗并未改善 AERD 患者临床症状，且部分患者出现皮疹和腹部不适等不良反应。上述关于

美泊利单抗治疗 AERD 的研究均为个案报道，且结果并不一致，后续还需开展更多临床对照研究以评估美泊利单抗治疗 AERD 的效果。

2.6 其他嗜酸性粒细胞增多相关疾病

Straumann 等[29] 开展一项随机双盲安慰剂对照研究以评估美泊利单抗治疗嗜酸细胞性食管炎（eosinophilic esophagitis，EoE）的效果。结果发现，美泊利单抗组嗜酸性粒细胞较安慰剂组显著减少（−54% *vs* −5%，$P = 0.03$），但患者临床症状改善有限。该结果表明 EoE 并非美泊利单抗适应证。相类似，有其他学者尝试应用美泊利单抗治疗大疱性类天疱疮（bullous pemphigoid，BP）及中重度特应性皮炎（atopic dermatitis，AD），但结果均显示美泊利单抗未能有效改善疾病临床症状[30—31]。

多篇个案报道美泊利单抗单药或联合奥马珠单抗（omalizumab）能改善过敏性支气管肺曲霉菌病（allergic bronchopulmonary aspergillosis，ABPA）患者临床症状及肺功能，且安全性良好，但无法完全清除支气管黏液栓[32—33]。可见美泊利单抗治疗 ABPA 存在不足，但现有研究仍较少，且以个案报道为主，今后还需开展更多随机双盲对照研究以进一步评估疗效。

此外，有研究显示，1 例难治性哮喘患者在接受常规治疗基础上联合奥马珠单抗及支气管热成形术病情仍未缓解，明确诊断为嗜酸性细支气管炎（acidophilic bronchiolitis）后给予美泊利单抗皮下注射，患者病情迅速得到控制[34]。To 等[35] 则报道 1 例慢性嗜酸性细胞肺炎（chronic eosinophilic pneumonia）患者接受美泊利单抗治疗 3 个月后，胸部 CT 提示病灶几乎吸收，且治疗期间患者病情未有反复。上述研究提示美泊利单抗对嗜酸性细支气管炎及慢性嗜酸性细胞肺炎均有治疗作用，但鉴于两项研究均为个案报道，存在一定局限性，仍需更多随机对照研究验证其结果。

3 结语

美泊利单抗已被证实在多种嗜酸性粒细胞增多疾病中具有较好的疗效，如 CRSwNP、EGPA 及 HES 等。但对于部分疾病，如 EoE、BP 及 AD 等无效；此外，美泊利单抗治疗 ABPA、AERD 尚存争议。造成这种治疗效果差异的原因可能是除 IL-5 参与嗜酸性粒细胞增殖、募集、浸润过程及对组织损害外，还有其他多种细胞因子如 IL-13、IL-4 及嗜酸性粒细胞趋化因子等参与这一过程，在难治性嗜酸粒细胞增多相关疾病中，多种治疗靶点或能成为新的研究方向。

参考文献：

[1] 王子熹. 嗜酸性粒细胞增多综合征的诊断与治疗[J]. 中华临床免疫与变态反应杂志, 2021, 15(1): 108-109.

[2] 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综合征[J]. 广东药科大学学报, 2020, 36(5): 746.

[3] 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]. Lancet Respir Med, 2021, 9(10): 1141-1153.

[4] Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, *et al*. Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis[J]. N Engl J Med, 2017, 376(20): 1921-1932.

[5] Roufosse F, Kahn JE, Rothenberg ME, *et al.* Efficacy and safety of mepolizumab in hypereosinophilic syndrome: a phaseIII, randomized, placebo-controlled trial[J]. J Allergy Clin Immunol, 2020, 146(6): 1397-1405.

[6] Pavord ID, Bel EH, Bourdin A, *et al*. From DREAM to REALITI-A and beyond: mepolizumab for the treatment of eosinophil-driven diseases[J]. Allergy, 2022, 77(3): 778-797.

[7] Fokkens WJ, Viskens AS, Backer V, *et al*. EPOS/EUFOREA update on indication and evaluation of biologics in chronic rhinosinusitis with nasal polyps 2023[J]. Rhinology, 2023, 61(3): 194-202.

[8] Bachert C, Sousa AR, Han JK, *et al*. Mepolizumab for

chronic rhinosinusitis with nasal polyps: treatment efficacy by comorbidity and blood eosinophil count[J]. J Allergy Clin Immunol, 2022, 149(5): 1711-1721.

[9] Fokkens WJ, Mullol J, Kennedy D, *et al*. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): in-depth sinus surgery analysis[J]. Allergy, 2023, 78(3): 812-821.

[10] Hopkins C, Han JK, Lund VJ, *et al*. Evaluating treatment response to mepolizumab in patients with severe CRSwNP[J]. Rhinology, 2023, 61(2): 108-117.

[11] Yates M, Watts RA, Bajema IM, *et al*. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis[J]. Ann Rheum Dis, 2016, 75(9): 1583-1594.

[12] Ennis D, Lee JK, Pagnoux C. Mepolizumab for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis[J]. Expert Opin Biol Ther, 2019, 19(7): 617-630.

[13] Vultaggio A, Nencini F, Bormioli S, *et al*. Low dose mepolizumab effectiveness in patients suffering from eosinophilic granulomatosis with polyangiitis[J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2020, 12(5): 885-893.

[14] Bettiol A, Urban ML, Dagna L, *et al*. Mepolizumab for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a European multicenter observational study[J]. Arthritis Rheumatol, 2022, 74(2): 295-306.

[15] Canzian A, Venhoff N, Urban ML, *et al*. Use of biologics to treat relapsing and/or refractory eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: data from a European collaborative study[J]. Arthritis Rheumatol, 2021, 73(3): 498-503.

[16] Curtis C, Ogbogu P. Hypereosinophilic syndrome[J].Clin Rev Allergy Immunol, 2016, 50(2):240-251.

[17] Reiter A, Lefevre G, Cid MC, *et al*. Association between baseline therapy and flare reduction in mepolizumab-treated patients with hypereosinophilic syndrome[J]. Front Immunol, 2022, 13: 840974.

[18] Rothenberg ME, Roufosse F, Faguer S, *et al*. Mepolizumab reduces hypereosinophilic syndrome flares irrespective of blood eosinophil count and interleukin-5[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2022, 10(9): 2367-2374.

[19] Pane F, Lefevre G, Kwon N, *et al*. Characterization of disease flares and impact of mepolizumab in patients with hypereosinophilic syndrome[J]. Front Immunol, 2022, 13: 935996.

[20] Gleich GJ, Roufosse F, Chupp G, *et al*. Safety and efficacy of mepolizumab in hypereosinophilic syndrome: an open-label extension study[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2021, 9(12): 4431-4440.

[21] Singh D, Kolsum U, Brightling CE, *et al*. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics[J]. Eur Respir J, 2014, 44(6): 1697-1700.

[22] 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.

[23] Condreay LD, Gao C, Bradford E, *et al*. No genetic associations with mepolizumab efficacy in COPD with peripheral blood eosinophilia[J]. Respir Med, 2019, 155: 26-28.

[24] 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(3): 1602486.

[25] Isoyama S, Ishikawa N, Hamai K, *et al*. Efficacy of mepolizumab in elderly patients with severe asthma and overlapping COPD in real-world settings: a retrospective observational study[J]. Respir Investig, 2021, 59(4): 478-486.

[26] Tuttle KL, Buchheit KM, Laidlaw TM, *et al*. A retrospective analysis of mepolizumab in subjects with aspirin-exacerbated respiratory disease[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2018, 6(3): 1045-1047.

[27] Mahdavinia M, Batra PS, Codispoti C. Mepolizumab utility in successful aspirin desensitization in aspirin-exacerbated respiratory disease in a refractory case[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2019, 123(3): 311-312.

[28] Martin H, Barrett NA, Laidlaw T. Mepolizumab does not prevent all aspirin-induced reactions in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease: a case series[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2021, 9(3): 1384-1385.

[29] Straumann A, Conus S, Grzonka P, *et al*. Anti-interleukin-5 antibody treatment (mepolizumab) in active eosinophilic oesophagitis: a randomised, placebo-controlled, double-blind trial[J]. Gut, 2010, 59(1): 21-30.

[30] Simon D, Yousefi S, Cazzaniga S, *et al*. Mepolizumab failed to affect bullous pemphigoid: a randomized, placebo-controlled, double-blind phase 2 pilot study[J]. Allergy,

2020, 75(3): 669-672.

[31] Kang EG, Narayana PK, Pouliquen IJ, *et al*. Efficacy and safety of mepolizumab administered subcutaneously for moderate to severe atopic dermatitis[J]. Allergy, 2020, 75(4): 950-953.

[32] Altman MC, Lenington J, Bronson S, *et al*. Combination omalizumab and mepolizumab therapy for refractory allergic bronchopulmonary aspergillosis[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2017, 5(4): 1137-1139.

[33] Tomomatsu K, Sugino Y, Okada N, *et al*. Rapid clearance of mepolizumab-resistant bronchial mucus plugs in allergic bronchopulmonary aspergillosis with benralizumab treatment[J]. Allergol Int, 2020, 69(4): 636-638.

[34] Takeshita Y, Nobuyama S, Kanetsuna Y, *et al*. Eosinophilic bronchiolitis successfully treated with mepolizumab[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2020, 8(3): 1159-1161.

[35] To M, Kono Y, Yamawaki S, *et al*. A case of chronic eosinophilic pneumonia successfully treated with mepolizumab[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2018, 6(5): 1746-1748.

（编辑：王　佳）

广 告 索 引

封二　石药集团恩必普有限公司
封三　山东罗欣药业集团股份有限公司
封底　中国医药工业信息中心
前彩插1　山东齐鲁制药集团有限公司
前彩插2　《世界临床药物》杂志征订信息
566页：公益广告