·综 述·

# 靶向白介素 -4 受体的抗体类药物研究进展

张　澳，谢丽萍*
（中国医药工业研究总院，上海 201203）

**摘要：**白介素（interleukin，IL）-4 是一种多效细胞因子，特异性地与细胞表面的 IL-4 受体（IL-4 receptor，IL-4R）结合后发挥其生物学效应。正常情况下细胞表面 IL-4R 表达水平较低，当受到激素、应激及炎症等刺激后表达量增高。目前发现 IL-4/IL-4R 在特应性皮炎（atopic dermatitis）、哮喘（asthma）及恶性肿瘤等疾病的发生、发展中起重要作用。当前，已有针对 IL-4Rα 靶点的抗体药物用于临床治疗，对于 2 型炎症疗效尤为突出，超过 8 个治疗型药物处在临床研究阶段。该文主要对 IL-4/IL-4R 信号通路及其相关疾病、靶向 IL-4R 的治疗性抗体药物研究现状及其临床应用作综述。

**关键词：**白介素 -4 受体；靶向治疗；抗体药物
**中图分类号：**R979.9　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188(2024)01-0071-06
DOI：10.13683/j.wph.2024.01.012



# Research progress of antibody drugs targeting interleukin-4 receptor

ZHANG Ao, XIE Liping*
(*China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203, China*)

**Abstract:** Interleukin(IL)-4 is a multipotent cytokine that specifically binds to IL-4 receptor(IL-4R) on the cell surface to exert its biological effects. The expression level of IL-4R on the cell surface is relatively low under normal conditions and increases after being stimulated by hormones, stress and inflammation. At present, it has been found that IL-4/IL-4R plays an important role in the occurrence and development of atopic dermatitis, asthma, malignant tumor and other diseases. Currently, monoclonal antibody drugs targeting IL-4Rα have been used for clinical treatment, particularly for type 2 inflammation, and more than 8 therapeutic agents are in clinical research phase. This article reviewed the IL-4/IL-4R signaling pathway and related diseases, and the current status of research on therapeutic monoclonal antibody drugs targeting IL-4R and their clinical applications.

**Key words:** interleukin-4 receptor; targeted therapy; antibody drug

1982 年 Howard 报道 T 细胞培养上清中存在一种促进 B 细胞增殖的因子，命名为 B 细胞生长因子，1986 年国际统一命名为白介素（interleukin，IL）-4。IL-4 的经典功能主要有诱导辅助性 T 细胞（helper T cell，Th）0 分化为 Th2，调节 B 细胞介导的 IgE 的类别转换，以及促进组胺等炎症相关介质的释放等多个免疫应答反应[1—2]。IL-4 还可诱导肿瘤微环境中的巨噬细胞向 M2 型分化，在肿瘤细胞的迁移、侵袭中起重要作用[3]。此外，越来越多的研究显示，IL-4 在新陈代谢、组织再生，甚至在维持脑功能、学习和记忆中均发挥重要作用[4—5]。

IL-4 需与 IL-4 受体（IL-4 receptor，IL-4R）结合后方可发挥其生物学功能。近年来，国内外学者通过对 IL-4/IL-4R 信号通路的深入研究，发现其参与多种疾病的发生过程，以 IL-4R 为靶点开发药物有广泛的应用前景。本文综述 IL-4R 相关疾病，并对国内外靶向 IL-4R 的治疗型抗体类药物的研发现状

收稿日期：2023-05-19
作者简介：张澳，硕士研究生，研究方向：生物大分子药物研发。
通信作者：谢丽萍，研究员，研究方向：生物大分子药物研发。

及其临床应用进行总结与展望。

## 1 IL-4/IL-4R 相关信号通路

IL-4R 有 2 种类型，其中Ⅰ型 IL-4R 由 IL-4Rα(CD124) 与 γc 亚基 (CD132) 组成，在 T 细胞及 B 细胞等免疫细胞表面表达，并特异性结合 IL-4；Ⅱ型受体由 IL-4Rα 与 IL-13Rα1 组成，常在非造血细胞如平滑肌细胞及肿瘤细胞表面表达，既可与 IL-4 结合，又可与 IL-13 结合，但与 IL-4 结合的亲和力大于 IL-13[6]。

IL-4 与 IL-4Rα 以极高的亲和力结合后，促使 IL-4Rα 与另一个受体亚基 (γc 或 IL-13Rα1) 二聚化形成Ⅰ型或Ⅱ型受体复合物。IL-4R 自身无激酶活性，Ⅰ型和Ⅱ型 IL-4R 均通过 Janus 激酶 (Janus kinase，JAK)/ 信号传导及转录激活因子 (signal transducers and activators of transcription，STAT) 级联传递信号，其中 IL-4Rα 激活 JAK1，γc 激活 JAK3，IL-13Rα1 激活酪氨酸激酶 2。活化后的 JAK 磷酸化胞质结构域的酪氨酸残基促使转录因子 STAT6 的募集，2 个 STAT6 分子形成同源二聚体，迁移至细胞核中，进一步结合 IL-4/IL-13 靶基因的启动子序列，诱导其转录。IL-4 与 IL-13 虽然只有 25% 的序列同源，但共享相同的受体系统，且均可通过 STAT6 激活途径转导信号，故两者生物学功能密切相关[2,7]。

IL-4 的大部分功能通过 JAK/STAT 信号通路实现，除此以外，IL-4 还可以通过Ⅰ型受体介导胰岛素受体底物 (insulin receptor substrate，IRS)1/2 的磷酸化，募集磷脂酰肌醇 3- 激酶 (phosphatidylinositol 3 kinase，PI3K)，激活 PI3K/ 蛋白激酶 B、IRS1/2，参与有丝分裂，抑制细胞凋亡[8]。这些通路并不完全独立，而是互相交叉，形成一个复杂的调节网络。

## 2 IL-4R 与疾病

IL-4 属于多效免疫细胞因子，在调节免疫细胞功能、驱动体液免疫方面起重要作用，也是肿瘤发生及转移的关键调节因子，IL-4/IL-4R 信号通路失调与特应性皮炎 (atopic dermatitis，AD)、哮喘 (asthma) 及恶性肿瘤等多种疾病进程有关。

### 2.1 IL-4R 与 AD

AD 是一种常见的炎症性皮肤病，被认为由 Th2 通路主导。对 AD 患者皮损进行免疫组学分析，发现 IL-4、IL-13 的基因表达显著增加，具体作用包括上调趋化因子 (CCL17、CCL26)、将炎症细胞募集至表皮以及抑制角质形成细胞的分化等[9—10]。同时，AD 患者的皮损和正常皮肤组织金黄色葡萄球菌检出率均明显高于正常人群，IL-4、IL-13 也被证明能诱导细菌的结合及定植，最终导致 AD 患者的免疫及屏障功能失调[11]。

IL-4R 是 IL-4 与 IL-13 的共同受体，亦是治疗 AD 的理想靶点。目前已上市的度普利尤单抗 (dupilumab) 为靶向 IL-4Rα 的全人源单克隆抗体。研究证实，度普利尤单抗能抑制炎症，降低 Th2 趋化因子相关基因表达，逆转相关的表皮异常[12]。Callewaert 等[13] 还发现度普利尤单抗可增加皮肤的微生物多样性，减少金黄色葡萄球菌在 AD 患者皮肤的定植。国内外多项III期临床研究已经证实，度普利尤单抗能有效治疗中重度 AD，且安全性佳[14—16]。

### 2.2 IL-4R 与哮喘

哮喘是一种慢性气道炎症性疾病，其常见的发病机制是 2 型炎症通路的激活。IL-4 不仅会促进 T 细胞向 Th2 转化，还可诱导血管内皮细胞黏附分子的表达以及嗜酸性粒细胞趋化因子的释放，引发支气管痉挛或气道高反应性等病理反应；而 IL-13 能调节呼吸道上皮中平滑肌细胞的收缩以及黏液的产生。度普利尤单抗能阻断 IL-4 及 IL-13 与 IL-4Rα 的结合及其下游信号转导，从而抑制哮喘的发生、发展，对于哮喘的治疗具有重要意义[17]。

### 2.3 IL-4R 与恶性肿瘤

IL-4Rα 在乳腺癌 (breast cancer)、肾细胞癌 (renal cell carcinoma) 及胰腺癌 (pancreatic cancer) 等多种肿瘤细胞表面呈高表达[18—20]。Joshi 等[21] 发现 IL-4Rα 在膀胱癌 (bladder cancer) 中的过表达与恶性肿瘤的分级、分期有关。Melo-Cardenas 等[22] 发现 IL-13/IL-4 信号传导会促进骨髓增生性肿瘤的纤维化进

展。肿瘤组织中 IL-4R 高表达状态可能与肿瘤的免疫逃逸机制相关。

靶向 IL-4R 不仅能直接杀伤肿瘤细胞，还可改善肿瘤微环境 [23]。M2 型巨噬细胞是肿瘤微环境的重要组成部分，由 IL-4 和 IL-13 刺激活化，通过促进血管生成、修复免疫抑制反应，促进肿瘤生长，并最终引起肿瘤转移。因此，IL-4R 抑制剂有抗肿瘤，特别是转移性肿瘤的潜力。多种靶向 IL-4R 的药物已被证明能有效治疗恶性肿瘤 [24—26]，这为肿瘤的治疗提供新思路，但其对于正常组织细胞的毒性和安全性还需进一步验证。

**2.4** IL-4R 与慢性阻塞性肺疾病（chronic obstructive pulmonary disease，COPD）

COPD 是一种以非可逆性气道阻塞为特征的炎症性气道疾病，其发病机制复杂，IL-4 参与 COPD 嗜酸性粒细胞气道炎症反应的形成过程 [27]。再生元和赛诺菲公司开展一项Ⅲ期临床研究（NCT03930732），以评估度普利尤单抗治疗中重度 COPD 伴 2 型炎症患者的有效性、安全性和耐受性，结果显示，接受度普利尤治疗后，患者肺功能及生活质量获得改善，呼吸道症状减轻，达到主要终点和所有关键次要终点 [28]。

## 3 靶向 IL-4R 治疗性抗体类药物临床开发进展

IL-4Rα 抑制剂在各类炎症及肿瘤等疾病的治疗中具有广阔的应用前景。现就已进入临床阶段的靶向 IL-4R 抗体或蛋白药物的研发进展作介绍。

**3.1** 度普利尤单抗

度普利尤单抗是由赛诺菲与再生元合作研发的全人源免疫球蛋白（immunoglobulin，Ig）G4 抗体，于 2017 年首次获美国 FDA 批准用于中重度成年 AD 患者，是全球首款也是目前唯一上市的 IL-4Rα 单抗。其现已被美国 FDA 批准用于治疗 AD、哮喘、慢性鼻窦炎（sinusitis）伴鼻息肉病（nasal polyposis）、嗜酸细胞性食管炎（eosinophilic esophagitis）及结节性痒疹（prurigo nodularis）。SOLO1 和 SOLO2 研究显示，对于中重度 AD 成年患者，度普利尤单抗治疗 1 ～ 3 天后瘙痒显著改善，第 16 周时，接受度普利尤单抗治疗的患者湿疹面积和严重程度指数改善至少 75%[15]。国外对于其长期疗效及安全性评估已达 76 周，结果支持连续长期应用度普利尤单抗开展治疗 [29]。在中国开展的Ⅲ期临床研究（NCT03912259）结果显示，AD 患者的湿疹面积、严重程度以及瘙痒程度均获得显著改善，基于此，度普利尤单抗 2020 年经中国国家药品监督管理局批准上市，用于治疗成人中重度 AD。目前度普利尤单抗还在开发更多适应证，如 COPD 及大疱性类天疱疮（bullous pemphigoid）等。

**3.2** CM310

CM310 由康诺亚生物医药科技（成都）有限公司研制，是首款由国内研发进入临床研究阶段的 IL-4Rα 单抗。临床前研究结果表明，CM310 具有较度普利尤单抗更优异的 IL-4Rα 结合能力以及下游信号通路抑制活性 [30]。针对中重度 AD 患者的Ⅱ期临床研究结果显示，治疗 16 周时，高剂量组湿疹面积和严重程度指数（eczema area and severity index，EASI）改善超过 75% 的受试者百分比为 73.1%，低剂量组为 70.6%，而安慰剂组仅为 18.2%；同时，高、低剂量组与研究药物相关的治疗期间不良事件（treatment emerged adverse event，TEAE）发生率分别为 20.0% 和 12.5%，与安慰剂组（12.5%）相当，提示 CM310 具有良好的安全性 [31]。

2022 年 6 月，CM310 获国家药品监督管理局药品审评中心突破性治疗药物认定。目前，CM310 针对慢性鼻窦炎和中重度 AD 的适应证研发进展较快，均推进至临床Ⅲ期研究阶段，此外，其他适应证的临床研究也正在推动中 [32]。

**3.3** CBP-201

CBP-201 是苏州康乃德生物医药有限公司经计算机工程技术最小化免疫原性后获得的人源化单抗。国内开展的Ⅱ期临床研究（NCT05017480）纳入中重度 AD 成年患者，探究 CBP-201 的有效性、耐受性及安全性。结果显示，治疗组（每两周 1 次，每次

300 mg）在第 16 周时达到主要有效终点；该研究结果还显示，CBP-201 总体耐受性良好，没有因药物导致治疗中断的 TEAE 发生[33]。国际多中心Ⅱb 期临床研究（NCT04444752）显示，不同给药方案治疗组均达到有效性终点，且耐受性良好[34]。目前该药在全球多地开展的多项Ⅲ期临床研究仍在进行中。

**3.4** elarekibep

Elarekibep 是 Pieris 制药与阿斯利康合作开发的基于 Anticalin 蛋白的吸入型干粉药物。Anticalin 蛋白是以脂质运载蛋白骨架通过定向蛋白诱变修饰而成，具备与抗体类似的靶向性及亲和力，同时具有给药便利、免疫原性低等优势。由于人 IL-4Rα 具有高度特异性，与啮齿类、灵长类动物无交叉反应，研究者们将小鼠的 IL-4Rα、IL-4 和 IL-13 与相应的人类基因进行同线替换，创建一种新型三重人源化小鼠模型来模拟临床用药，临床前研究证实吸入 elarekibep 能有效抑制急性过敏性炎症指标[35]，有潜力成为哮喘吸入疗法，目前该药处于Ⅱ期临床研究阶段[36]。

**3.5** 其他处于临床阶段的 IL-4R 抗体药物

SSGJ-611 由三生国健研发，目前其已进入Ⅲ期临床研究，对 AD 患者的皮损面积、瘙痒改善程度明显优于度普利尤单抗[37]。LQ036 由上海洛启生物医药技术有限公司研发，是全球首个进入临床研究阶段的靶向 IL-4R 的纳米抗体药物，采用雾化吸入给药以直达肺部，具有分子量小、组织穿透性好及毒性低等优势[38]。融捷康研发的重组抗人 IL-4Rα 和 IL-5 单域抗体注射液（RC1416）能够同时特异性结合 IL-5 和 IL-4Rα。IL-5 也是 Th2 通路的关键驱动因子之一。人源化后的双抗在抑制 IL-4 和 IL-5 诱导的 TF-1 细胞增殖方面与度普利尤单抗基本相当[39]。将 IL-4R 作为靶点之一开发成双特异性抗体药物是否能取得更好的临床疗效，还有待进一步探索。

## 4 结语

自 2017 年首个 IL-4Rα 抗体药物度普利尤单抗获批上市以来，表现出良好的临床效果，IL-4Rα 靶向药物受到广泛关注。鉴于 IL-4R 在 IL-4/IL-13/IL-4R 信号转导中处于上游的关键地位，封闭 IL-4Rα 可同时阻断 IL-4 及 IL-13 两条途径，相较于其他 Th2 通路靶点来说具有一定优势，因此，过去药物研发多集中在自身免疫性疾病和过敏性疾病上，且取得显著性成果，证明抑制 IL-4R 可减轻 Th2 免疫反应强度，恢复免疫系统平衡等。

一般来说，细胞因子在疾病的发生、发展中具有复杂、多变的功能。IL-4 作为一种重要的细胞因子，在不同的生理和病理状态下，其作用也有差别。除驱动 Th2 分化等在免疫系统中的经典功能外，IL-4 也直接或间接作用于非免疫细胞，例如，T 细胞来源的 IL-4 可促进中枢神经系统损伤的动物模型中表达 IL-4Rα 的神经元再生[40]；在脂肪组织中，IL-4 可以促进 M2 型巨噬细胞分化，维持稳态平衡，促进脂肪分解[41]；IL-4 还与肿瘤的侵袭、转移相关，将 IL-4R 抑制剂与细胞毒素或免疫检查点抑制剂相结合，有望为转移性恶性肿瘤提供新的治疗方案。

目前，关于 IL-4 在其他疾病中的病理机制研究较少，治疗 Th2 介导的疾病如 AD、哮喘及嗜酸性粒细胞性食管炎等需要抑制 IL-4/IL-4R 信号通路，但治疗如骨质疏松症（osteoporosis）、糖尿病（diabetes mellitus）或神经退行性疾病等疾病可能需要增强 IL-4、IL-13 活性，这取决于该通路在疾病病理机制中的具体功能[42]。

由于 2 种亚型 IL-4R 在不同疾病和组织中的表达存在差异，要彻底了解其与疾病的关系还需更多研究的探索。此外，靶向 IL-4R 的抗体类药物更多适应证也在不断探究中，有望为更多疾病的治疗提供新选择。

**参考文献：**

[1] Stark JM, Tibbitt CA, Coquet JM. The metabolic requirements of Th2 cell differentiation[J]. Front Immunol, 2019, 10: 2318.

[2] Junttila IS. Tuning the cytokine responses: an update on interleukin(IL)-4 and IL-13 receptor complexes[J]. Front Immunol, 2018, 9: 888.

[3] Kerneur C, Cano CE, Olive D. Major pathways involved in macrophage polarization in cancer[J]. Front Immunol, 2022, 13: 1026954.

[4] Daines JM, Schellhardt L, Wood MD. The role of the IL-4 signaling pathway in traumatic nerve injuries[J]. Neurorehabil Neural Repair, 2021, 35(5): 431-443.

[5] Zipp F, Bittner S, Schafer DP. Cytokines as emerging regulators of central nervous system synapses[J]. Immunity, 2023, 56(5): 914-925.

[6] Gandhi H, Worch R, Kurgonaite K, *et al*. Dynamics and interaction of interleukin-4 receptor subunits in living cells[J]. Biophys J, 2014, 107(11): 2515-2527.

[7] Bernstein ZJ, Shenoy A, Chen A, *et al*. Engineering the IL-4/IL-13 axis for targeted immune modulation[J]. Immunol Rev, 2023, 320(1): 29-57.

[8] Keegan AD, Zamorano J, Keselman A, *et al*. IL-4 and IL-13 receptor signaling from 4PS to insulin receptor substrate 2: there and back again, a historical view[J]. Front Immunol, 2018, 9: 1037.

[9] Furue M. Regulation of filaggrin, loricrin, and involucrin by IL-4, IL-13, IL-17A, IL-22, AHR, and NRF2: pathogenic implications in atopic dermatitis[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(15): 5382.

[10] 陈嘉雯, 姚志荣. 特应性皮炎的生物学分型及靶向治疗进展[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2019, 35(3): 184-188.

[11] Bjerre RD, Holm JB, Palleja A, *et al*. Skin dysbiosis in the microbiome in atopic dermatitis is site-specific and involves bacteria, fungus and virus[J]. Bio Med Central Microbiol, 2021, 21(1): 256.

[12] Guttman-Yassky E, Bissonnette R, Ungar B, *et al*. Dupilumab progressively improves systemic and cutaneous abnormalities in patients with atopic dermatitis[J]. J Allergy Clin Immunol, 2019, 143(1): 155-172.

[13] Callewaert C, Nakatsuji T, Knight R, *et al*. IL-4Rα blockade by dupilumab decreases staphylococcus aureus colonization and increases microbial diversity in atopic dermatitis[J]. J Invest Dermatol, 2020, 140(1): 191-202.

[14] Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, *et al*. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet, 2017, 389(10086): 2287-2303.

[15] 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.

[16] 顾建青, 高翔, 孙劲旅, 等. 度普利尤单抗治疗中重度特应性皮炎初步临床观察[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2021, 15(4): 370-375.

[17] Pelaia C, Pelaia G, Crimi C, *et al*. Biological therapy of severe asthma with dupilumab, a dual receptor antagonist of interleukins 4 and 13[J]. Vaccines (Basel), 2022, 10(6): 974.

[18] Guruprasath P, Kim J, Gunassekaran GR, *et al*. Interleukin-4 receptor-targeted delivery of Bcl-xL siRNA sensitizes tumors to chemotherapy and inhibits tumor growth[J]. Biomaterials, 2017, 142: 101-111.

[19] Kang MA, Lee J, Ha SH, *et al*. Interleukin-4Rα (IL-4Rα) and IL-13Rα1 are associated with the progress of renal cell carcinoma through Janus kinase 2 (JAK2)/forkhead box O3 (FOXO3) pathways[J]. Cancers (Basel), 2019, 11(9): 1394.

[20] Shi J, Song X, Traub B, *et al*. Involvement of IL-4, IL-13 and their receptors in pancreatic cancer[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(6): 2998.

[21] Joshi BH, Leland P, Lababidi S, *et al*. Interleukin-4 receptor alpha overexpression in human bladder cancer correlates with the pathological grade and stage of the disease[J]. Cancer Med, 2014, 3(6): 1615-1628.

[22] Melo-Cardenas J, Bezavada L, Crawford JC, *et al*. IL-13/IL-4 signaling contributes to fibrotic progression of the myeloproliferative neoplasms[J]. Blood, 2022, 140(26): 2805-2817.

[23] Rahal OM, Wolfe AR, Mandal PK, *et al*. Blocking interleukin (IL) 4- and IL13-mediated phosphorylation of STAT6 (Tyr641) decreases M2 polarization of macrophages and protects against macrophage-mediated radioresistance of inflammatory breast cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2018, 100(4): 1034-1043.

[24] Gangadaran P, Gunassekaran GR, Rajendran RL, *et al*. Interleukin-4 receptor targeting peptide decorated extracellular vesicles as a platform for *in vivo* drug delivery to thyroid cancer[J]. Biomedicines, 2022, 10(8): 1978.

[25] Sarangthem V, Yi A, Kim Y, *et al*. Therapeutic effect of IL-4 receptor-targeting pro-apoptotic peptide (AP1-ELP-KLAK) in glioblastoma tumor model[J]. Int J Nanomedicine, 2021, 16: 5039-5052.

[26] De Groot AE, Myers KV, Krueger TEG, *et al*. Targeting

interleukin 4 receptor α on tumor-associated macrophages reduces the pro-tumor macrophage phenotype[J]. Neoplasia, 2022, 32: 100830.

[27] 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.

[28] 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.

[29] Deleuran M, Thaçi D, Beck LA, *et al*. Dupilumab shows long-term safety and efficacy in patients with moderate to severe atopic dermatitis enrolled in a phase 3 open-label extension study[J]. J Am Acad Dermatol, 2020, 82(2): 377-388.

[30] 康诺亚生物医药科技(成都)有限公司. 一种自免疫抑制剂及其应用: 中国, WO2019228405A1[P]. 2019-12-05.

[31] Zhao Y, Zhang J, Yang B, *et al*. Efficacy and safety of CM310 in moderate-to-severe atopic dermatitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial[J]. Chin Med J(Engl), 2023, doi: 10.1097/CM9.0000000000002747.

[32] Zhang Y, Yan B, Shen S, *et al*. Efficacy and safety of CM310 in severe eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps(CROWNS-1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 clinical trial[J]. E Clin Med, 2023, 61: 102076.

[33] Zhang J, Li P, Guo J, *et al*. CBP-201, a next-generation IL-4Rα antibody, achieved all primary and sec-ondary efficacy endpoints in the treatment of adults with moderate-to-severe atopic dermatitis(AD): a randomized, double-blind, pivotal trial in China(CBP-201-CN002)[C]//Proceedings of the American Academy of Dermatology 2023 Annual Meeting, New Orleans: American Academy of Dermatology, 2023: 17-21.

[34] Silverberg JI, Strober B, Feinstein B, *et al*. Efficacy and safety of rademikibart(CBP-201), a next-generation monoclonal antibody targeting IL-4Rα, in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a phase 2 randomized trial(CBP-201-WW001)[J]. J Allergy Clin Immunol, 2023, doi: 10.1016/j.jaci.2023.11.924.

[35] Matschiner G, Fitzgerald MF, Moebius U, *et al*. Elarekibep(PRS-060/AZD1402), a new class of inhaled Anticalin medicine targeting IL-4Ra for type 2 endotype asthma[J]. J Allergy Clin Immunol, 2023, 151(4): 966-975.

[36] BioSpace. Pieris pharmaceuticals announces successful completion of safety milestone and initiation of efficacy portion of phase 2a trial of PRS-060/AZD1402[EB/OL]. [2023-08-01]. https://www.biospace.com/article/releases/pieris-pharmaceuticals-announces-successful-completion-of-safety-milestone-and-initiation-of-efficacy-portion-of-phase-2a-trial-of-prs-060-azd1402/?keywords=PRS-060%2fAZD1402.

[37] 新药情报库. 重组抗IL-4Rα人源化单克隆抗体(上海三生国健)[EB/OL]. [2023-08-01]. https://synapse.zhihuiya.com/drug/1dc16e5e570d42b7b8d5bfd78969392b.

[38] 洛启生物. 抗IL-4R单域抗体雾化液[J]. [EB/OL]. [2023-08-01]. http://www.novamab.com/product/1.html.

[39] 南京融捷康生物科技有限公司. 一种稳定的抗体制剂: 中国, WO2023226617A1[P]. 2023-11-30

[40] Walsh JT, Hendrix S, Boato F, *et al*. MHCⅡ-independent $CD4^+$ T cells protect injured CNS neurons via IL-4[J]. J Clin Invest, 2015, 125(2): 699-714.

[41] Chylikova J, Dvorackova J, Tauber Z, *et al*. M1/M2 macrophage polarization in human obese adipose tissue[J]. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub, 2018, 162(2): 79-82.

[42] Karo-Atar D, Bitton A, Benhar I, *et al*. Therapeutic targeting of the interleukin-4/interleukin-13 signaling pathway: in allergy and beyond[J]. BioDrugs, 2018, 32(3): 201-220.

(编辑：王 佳)