

• 专题报道 •

特发性肺纤维化抗体药物研发进展

苗 洋, 李霄鹤, 翟芸芊, 白佳坤, 马晓阳, 希布日, 张建伟, 周红刚*, 杨 诚*

(南开大学药学院, 药物化学生物学国家重点实验室, 天津市分子药物研究重点实验室, 天津 300350)

摘要: 特发性肺纤维化是一种纤维化疾病。目前其发病机制尚未被完全阐明, 而且没有确切治疗效果的药物用于此疾病。抗体药物经过4个阶段的发展, 以其自身优势正成为药物研发的新热点。目前, 已有多款药物进入临床试验研究阶段。基于此, 本文总结了针对特发性肺纤维化临床试验研究阶段的抗体药物, 以期对抗体药物的发展进行总结, 为抗体药物的研发提供一定的依据与思路。

关键词: 特发性肺纤维化; 发病机制; 抗体药物; 靶点; 临床试验

中图分类号: R967 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2021)11-2881-06

Research and development progress of antibody drugs for idiopathic pulmonary fibrosis

MIAO Yang, LI Xiao-he, ZHAI Yun-qian, BAI Jia-kun, MA Xiao-yang, XI Bu-ri, ZHANG Jian-wei, ZHOU Hong-gang*, YANG Cheng*

(State Key Lab of Medicinal Chemical Biology, Tianjin Key Lab of Molecular Drug Research, College of Pharmacy, Nankai University, Tianjin 300350, China)

Abstract: Idiopathic pulmonary fibrosis is a fibrous disease. At present, its pathogenesis has not been fully elucidated and there is no drug with definite therapeutic effect. After four stages of development, antibody drugs are becoming a new hotspot in drug research and development with their own advantages. A number of drugs have entered the stage of clinical trials. Based on this, this review summarizes the antibody drugs for the clinical stage of clinical research of idiopathic pulmonary fibrosis, in order to summarize the development of antibody drugs, and provide certain bases and ideas for the development of antibody drugs.

Key words: idiopathic pulmonary fibrosis; pathogenesis; antibody drug; target; clinical trial

特发性肺纤维化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 是一种病因未明的慢性间质性肺疾病 (interstitial lung diseases, ILD), 进行性的纤维化过程引起肺结构和功能的广泛改变^[1]。临床上表现为进行性呼吸困难伴刺激性干咳, 病情常持续进展, 中位生存期约 2.5~3.5 年, 5 年生存率不足 50%, 患者多死于呼吸衰竭和继发肺部感染。世界各地均有报道, 近年来其发病率呈

不断上升趋势且无明显地理和种族差别, 多为中老年人, 常在 50~70 岁发病, 儿童发病罕见。目前 IPF 的诊断主要根据其临床症状, 并结合胸部高分辨率 CT、血清学检测等进行综合诊断^[2]。

2018 年 5 月 11 日, 国家卫生健康委员会等五部门联合制定了《第一批罕见病目录》, 特发性肺纤维化被收录其中。国外临床指南指出^[3], IPF 的致死率极高, 患者确诊后的中位生存期小于 3 年。IPF 的发病机制还远未被完全认识和阐明, 目前缺乏可针对病因、具有确切治疗效果的药物。近年来, 临床仅有吡非尼酮、尼达尼布两种药物作为推荐药物使用。IPF 的发病机制涉及多种学说, 包括损伤修复学说、上皮细胞-间叶样

收稿日期: 2021-02-22; 修回日期: 2021-04-21.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82070060).

*通讯作者 Tel: 15022206769, E-mail: honggang.zhou@nankai.edu.cn;

Tel: 15901351388, E-mail: cheng.yang@nankai.edu.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2021-0247

细胞转化 (EMT) 学说、自噬不足、端粒缩短及表观遗传学改变等。因此, 归纳总结目前特发性肺纤维化在研药物, 对于更好地理解此疾病的研究方向与热点, 具有重要的指导意义。

抗体 (antibody) 是指机体由于抗原的刺激而产生的具有保护作用的蛋白质。它是一种由浆细胞 (效应 B 细胞) 分泌, 被免疫系统用来鉴别与中和外来物质如细菌、病毒等的大型 Y 形蛋白质, 仅被发现存在于脊椎动物的血液等体液中及其 B 细胞的细胞膜表面^[4]。抗体药物无疑成为当前药物研发的热点, 其中单克隆抗体药物因其特异性及有效性高等特色, 成为目前全球抗体类药物的主流, 科研技术的发展不断推动单克隆抗体的进化。单克隆抗体人源化进程经历了鼠源性、人鼠嵌合性、人源化和全人源 4 个阶段。鼠源性单克隆抗体利用杂交瘤制备技术, 易引起人抗小鼠抗体反应 (human anti-mouse antibody, HAMA), 其不仅会降低单克隆抗体的效价、削弱疗效, 还会给患者带来严重的不良反应^[5]。鼠嵌合性和人源化单克隆抗体降低了鼠源比例, 同时也降低了 HAMA 的发生率, 增强了抗体特异性和亲和力^[6]。随着人源化研究的不断深入, 单克隆抗体进入全人源阶段。全人源筛选技术采用噬菌体抗体库、核糖体展示、转基因小鼠等手段^[7]。目前, 针对特发性肺纤维化抗体药物的研发也在进行中, 已有多款在研药物处在临床试验的不同阶段, 同时, 临床试验过程中也不乏失败的案例。因此, 研究人员应该对当前处于临床试验阶段的抗体药物做出总结, 以更好地指导基础实验研究与临床药物应用。基于此, 本文将对 2010~2020 年 IPF 临床试验阶段的抗体药物进行系统总结。

1 临床试验结果阳性项目总结

结缔组织生长因子 (CTGF) 是一种富含半胱氨酸的分泌性多肽, 主要由皮肤成纤维细胞、肾小球系膜细胞、肝星状细胞、肺成纤维细胞和血管平滑肌细胞等间质细胞分泌合成。CTGF 是一种分泌的细胞蛋白, 生物学功能非常复杂。已有研究表明, 它可以调节许多信号通路, 导致细胞黏附和迁移、血管生成、肌成纤维细胞激活、细胞外基质沉积和重塑, 这些共同导致组织重塑和纤维化^[8]。

Pamrevlumab (FG-3019) 是由珐博进 (FibroGen) 公司研发的一种针对 CTGF 的全人源重组单克隆抗体。在 2013 年 8 月至 2017 年 7 月期间进行了 II 期临床试验, 103 名患者被随机分配 (50 人使用 pamrevlumab, 53 人使用安慰剂) 至两组。结果显示, 48 周时 pamrevlumab 组的疾病进展比例低于安慰剂组。Pamrevlumab 组耐受性良好, 安全性与安慰剂组相似。由此可知,

pamrevlumab 可减轻特发性肺纤维化的进展, 且耐受性良好。Pamrevlumab 目前已处于 III 期临床试验阶段, 有望成为一种新型、安全、有效的特发性肺纤维化治疗药物^[9]。

CTGF 是组织重塑和纤维化的中心介质, 涉及广泛的纤维化和增生性疾病, 影响全身器官系统。这些疾病的特征是持续的过度瘢痕化, 导致器官功能障碍和衰竭, 其中许多疾病几乎没有有效的治疗方法, 包括 IPF、胰腺癌、杜氏肌营养不良 (DMD) 等。现在, pamrevlumab 正在进行治疗 IPF 和胰腺癌的 III 期临床试验和治疗杜氏肌营养不良 (DMD) 的 II 期临床试验。目前, pamrevlumab 已经获得治疗 IPF、胰腺癌和 DMD 的孤儿药资格认定, 还获得了美国食品药品监督管理局 (FDA) 授予治疗 IPF 和局部晚期不可切除胰腺癌患者的快速通道资格认定。在以上临床试验中, pamrevlumab 始终表现出了良好的安全性和耐受性。

2 临床试验结果阴性项目 (包括终止项目) 总结

2.1 GS-6624 (simtuzumab)

赖氨酰氧化酶样蛋白 2 (lysyl oxidase-like 2, LOXL2) 是赖氨酰氧化酶家族成员之一, 其在细胞外主要参与基质胶原蛋白和弹性蛋白交联产物的形成, 在细胞内主要通过 Snail 途径调节 EMT 过程。LOXL2 作为药物靶点正在被广泛研究。在 IPF 患者中发现 LOXL2 的水平升高, 目前被认为在纤维化中发挥重要作用。

Simtuzumab 是吉利德 (Gilead) 研发的一种抗 LOXL2 的人源化单克隆抗体, 早期的研究数据显示具有逆转肺纤维化的潜力。IPF 患者于 2013 年 1 月至 2015 年 6 月招募。意向治疗人群包括 544 名随机分配的患者 (两组各 272 名患者)。但是在 2016 年公布的 II 期临床研究结果显示, simtuzumab 治疗 IPF 缺乏疗效, 因此研究终止^[10]。

吉利德公司针对 simtuzumab 先后开展 5 个 II 期临床试验研究, 探讨 simtuzumab 治疗胰腺癌、结直肠癌、骨髓纤维化、IPF、肝脏纤维化的潜力。截至目前, 胰腺癌和 IPF 的 2 个 II 期临床试验已经失败, 剩余临床试验结果仍有待观察。

2.2 STX-100 (BG00011)

整合素 (integrin) 是一种跨膜蛋白, 可以介导细胞-细胞或细胞-细胞外基质 (ECM) 的黏附。整合素通过与 ECM 配体结合, 从而活化特定的信号转导途径, 介导细胞的黏附、迁移和增生等多种生物学功能。正常肺组织的 $\alpha\beta6$ 整合素表达不高, 但损伤后表达会迅速升高, 通过 $\alpha\beta6$ 整合素介导的 TGF- β 激活对肺纤维化的发展至关重要。

美国百健制药 (Biogen) 开发的 BG00011 是一款

靶向 $\alpha v\beta 6$ 的人源化单克隆抗体药物,可以选择性地抑制TGF- β 通路,其在动物模型和I期临床试验研究中显示出良好的抗纤维化潜力。II期临床研究共招募了109名患者,参与者随机接受每周1次的皮下注射BG00011或安慰剂,共治疗52周。除评估BG00011与安慰剂疗效的主要终点外,该试验的次要目标还包括预测用力肺活量(FVC)、无进展生存率、IPF恶化的发生率和FVC绝对下降率达10%以上的概率。遗憾的是,因存在安全性问题,百健制药于2019年9月宣布终止II期临床试验。

2.3 抗IL-4/13单克隆抗体

白介素(IL)-13是一个辅助性2(Th2)细胞因子,在动物模型的研究中被认为与促进肺纤维化有关^[11,12]。体外研究显示,IL-13和IL-4在上皮-成纤维细胞交互中都起着重要作用。

2.3.1 Lebrikizumab Lebrikizumab是罗氏(Roche)公司研发的一种靶向IL-13的人源化单克隆抗体。在II期临床试验中,每4周皮下注射lebrikizumab 250 mg,共进行52周。结果显示,与安慰剂比较,lebrikizumab单药对于IPF患者FVC占预计值的百分比下降无明显差异,对死亡率也无影响。

2.3.2 QAX576 (dectrekumab) Dectrekumab是诺华(Novartis)公司研发的一种靶向IL-13的人源化单克隆抗体,可抑制肺纤维母细胞释放嗜酸性粒细胞趋化因子(该因子具有募集嗜酸性粒细胞和Th2细胞以及炎症过程的放大作用)以及降低Th2细胞的活性^[13]。其进行了一项II期随机双盲临床试验,观察dectrekumab在IPF急性加重患者的安全性、耐受性及有效性,但该研究被提前终止,原因未见报道^[14]。

2.3.3 CAT-354 (tralokinumab) Tralokinumab是阿斯利康(AstraZeneca)公司研发的一种靶向IL-13的全人源单克隆抗体,其II期临床试验结果显示,药物在毒副作用方面表现良好,但对肺纤维化疗效不佳,因此阿斯利康宣布终止tralokinumab在IPF领域的进一步研究^[15]。

2.3.4 SAR156597 (romilkimab) SAR156597是赛诺菲(Sanofi)研发的针对IL-4和IL-13的人源化双特异性抗体。SAR156597为2种IgGs相结合的异四聚体,能特异性地抑制IL-4和IL-13,因而被称为四价双特异性串联Ig(tetravalent bispecific tandem Ig, TBTI)。研究显示,同步阻滞这2种细胞因子会抑制Th2型细胞介导的胸腺和活化调节因子(TARC)释放,还会影响Th2型细胞在肺内募集及IL-13和IL-4的生成^[16]。赛诺菲于2017年完成了SAR156597治疗IPF的II期试验(NCT02345070)。在完成II期临床研究后,其结果

并未披露,并于2018年初终止了IL-4/IL-13抗体药物SAR156597的开发项目。

3 临床试验未公布结果项目总结

3.1 利妥昔单抗(rituximab)

研究认为IPF的发病可能和B细胞有关。相关研究显示IPF患者的血清、肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)和肺实质中存在B细胞异常,如血浆B淋巴细胞刺激因子(B lymphocyte stimulating factor, BlyS)浓度明显高于正常对照组和其他阻塞性肺疾病患者。而且,BlyS高浓度的IPF患者的1年生存率低于BlyS低浓度的IPF患者。因此,抑制B细胞功能被认为是IPF的治疗方向之一。

利妥昔单抗由百健制药和罗氏公司联合研发,是一种人鼠嵌合性抗CD20的单克隆抗体,其与B细胞上的CD20抗原结合后,启动介导B细胞溶解的免疫反应。利妥昔单抗由2个重链和2种氨基酸链组成,包括人类IgG同型1/kappa恒定区域和鼠可变区域,利妥昔单抗将其Fab域与CD20⁺B淋巴细胞结合,通过对补体依赖性细胞毒性和抗体依赖性细胞不良反应引起B细胞溶解,引发细胞凋亡和抑制细胞增殖。最近,它被建议作为非IPF间质性肺病患者补救性措施^[17]。

2014年1月,一项双盲II期临床试验,在4个医疗中心(匹兹堡大学、芝加哥大学、盖辛格医疗中心和天普大学)中的58个门诊IPF患者中展开,该研究仅纳入对上皮细胞具有循环自主抗体的患者,通过14天连续服用利妥昔单抗,评估是否会给这一类IPF患者带来获益,目前II期临床试验正在进行中,相关试验结果还未公布。

急性加重(AE)是IPF的表现,在数天至数周内呼吸功能迅速恶化。不良反应约占IPF患者死亡人数的1/2,并且对迄今为止尝试的所有药物治疗均无效。大量的初步数据显示,AE-IPF中存在病理性B细胞异常和自身抗体,并与疾病严重程度相关。来自美国匹兹堡大学的研究者开展了一项小样本探索性的临床研究,给予11例AE-IPF患者治疗性血浆置换(TPE)和利妥昔单抗治疗,并补充静脉注射免疫球蛋白(IVIG)。研究者将这个试验结果与历史上20例AE-IPF患者接受常规糖皮质激素治疗的临床试验结果进行了比较(NCT01266317)。结果显示,试验组的82%(9例)患者治疗后肺部气体交换得到改善,而历史对照组的改善率只有5%^[18]。同时,利妥昔单抗针对全身硬化症、系统性硬化症和结缔组织病等疾病的临床试验也在开展。

3.2 VAY736 (ianalumab)

肿瘤坏死因子家族B细胞活化因子(B cell activators of the family, BAFF)在B淋巴细胞发育和存活中

起着关键作用。BAFF由单核细胞、巨噬细胞、树突细胞和中性粒细胞产生,一些T淋巴细胞也可能产生BAFF。BAFF作用于外周B淋巴细胞,调节B淋巴细胞池的大小和功能,促进B淋巴细胞存活、增殖、抗原呈递以及Ig类别转换和重组,也是自身免疫病中B淋巴细胞增生和抗体产生的潜在驱动因子。BAFF主要通过其受体-B细胞活化因子受体(BAFF-R)来激活与细胞生长和存活密切相关的磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/Akt/mTOR信号通路,调节B淋巴细胞活化、增殖、存活和抗体产生等功能,在B淋巴细胞发育和B淋巴细胞瘤发展中起到重要作用。

VAY736 (ianalumab)是一种耗竭B细胞、阻断B细胞活化因子受体的全人源单克隆抗体,此抗体由诺华公司研究开发。Ianalumab可以通过直接裂解B细胞和阻断BAFF及其受体信号通路两种机制来更彻底地清除致病性B细胞,显著改善患者的临床指标和实验室指标。一项关于VAY736在IPF患者中的药效学、药代动力学、安全性和耐受性研究在2017年12月启动,此II期临床试验研究招募了84位IPF患者,这项研究将调查每4周皮下(subcutaneous, sc)施用VAY736的安全性和有效性,持续48周。相关结果还未发布。与此同时,ianalumab针对类风湿关节炎、原发性干燥综合征(primary sjogren syndrome, PSS)、慢性淋巴细胞白血病和系统性红斑狼疮的临床试验也在同步进行中。

在此之前,一项双盲、安慰剂对照的II期单中心研究已开展,旨在评估ianalumab对活动性PSS患者的疗效和安全性。其结果表明,ianalumab有效且持续的B细胞耗竭可为PSS患者提供治疗益处,且无重大不良反应^[19]。

上述所有抗体研发项目是2010~2020十年间所有临床试验的总结(表1),从上面的结果可以看出,针对IPF抗体药物的研发难度是比较大的。迄今为止,

只有FibroGen公司研发的FG-3019 (pamrevlumab)进入了III期临床试验阶段。根据以上信息,研究者可以尝试总结其中的规律,以更好地为基础科研和临床应用做出指导。

4 总结

IPF的发病机制以肺泡上皮的反复亚临床损伤为特征,导致肺泡损伤、肌成纤维细胞募集和激活,进而导致异常的损伤愈合和失控的基质沉积和进行性纤维化。炎症和免疫也被认为在IPF的发病机制中起调节作用。在IPF患者和实验动物模型中显示,肺纤维化中2型炎症过程被激活。2型细胞因子主要是由Th2细胞和2型先天淋巴细胞产生的白细胞介素IL-13和IL-4,两者都被认为在纤维化中起重要作用^[11,20]。由于2型免疫在变态反应性哮喘的免疫病理中处于中心地位,因此化合物靶向IL-13和IL-4已被开发用于哮喘^[21-24]。但在IPF中,靶向IL-4/13的单克隆抗体药物研发项目均遭遇了失败,可能因为炎症因素对IPF患者后期的影响较小,导致针对炎症靶点的药物作用有限。可见,在研发立项上尽量规避炎症发展过程中的靶点,可能更容易获得成功。

针对同一靶点不同疾病的单克隆抗体的临床试验往往是同时开展的。以FG-3019 (pamrevlumab)为例,DMD是由缺乏抗肌营养不良蛋白引起的,肌纤维分解导致肌成纤维细胞的持续活化和ECM蛋白的异常产生,导致骨骼肌中的广泛纤维化。胰腺导管腺癌(PDAC)通常表现出高度的纤维增生,其特征在于广泛的结缔组织间质和升高的CTGF水平。这两种疾病与IPF的相似之处在于,3种疾病中CTGF均高表达且发挥了促纤维化作用。因此,FibroGen公司同时开展了FG-3019 (pamrevlumab)对3种疾病的临床试验。令人欣喜的是,3项临床试验均进展顺利,在已完成的II/III期临床试验中,均为阳性结果。本案例给抗体药

Table 1 idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) antibody drugs under development are summarized

Antibody name	Antibody target	Research status	Classification
FG-3019 (pamrevlumab)	Connective tissue growth factor (CTGF)	Phase II result is positive Phase III in progress	Fully human antibody
GS-6624 (simtuzumab)	Lysyl oxidase like 2 (LOXL2)	The results of phase II showed lack of efficacy and ended	Humanized antibody
STX-100 (BG00011)	Integrin $\alpha v \beta 6$	The results of phase II showed the termination due to security issues	Humanized antibody
Lebrikizumab	Interleukin-13 (IL-13)	The results of phase II showed lack of efficacy	Humanized antibody
QAX576 (dectrekumab)	IL-13	Phase II experiment was terminated, the reason has not been reported	Humanized antibody
CAT-354 (tralokinumab)	IL-13	The results of phase II showed lack of efficacy and ended	Fully human antibody
SAR156597 (romilkimab)	Interleukin-4,13 (IL-4,13)	Phase II experiment was terminated, the reason has not been reported	Humanized antibody
Rituximab	B lymphocyte	Phase II results have not been announced	Human mouse chimeric antibody
VAY736 (ianalumab)	B lymphocyte	Phase II results have not been announced	Fully human antibody

物的研发提供了很好的思路,寻找发病机制类似的不同疾病,用同一抗体药物开展不同的临床试验,可能是一种较好的临床试验设计方案。

5 展望

目前普遍认为一个创新化学药需要耗费至少10亿美元,研发周期长达10~20年。抗体药相较化学药来说,其开发周期更长,耗费的研发资金更多。由此可见抗体药的研发需要耗费巨大的人力物力。但同时值得注意的是,抗体药物的研发热度正在持续上升。从近十年抗体药物的发展来说,全球抗体药物产业已达到千亿美元级别。据不完全统计,2019年抗体药物销售总额达到1 592.7亿美元。2018年销量前十的药物中有8个是生物药,其中抗体药物有6个。以上数据说明,抗体药物会在未来的药物研发板块中占据越来越重要的地位。

总结目前在研的IPF抗体药物会发现,绝大多数药物会在II期临床试验中失败,原因一般是安全性和疗效问题。这两个问题是目前抗体研发过程中最常遇到的障碍。对安全性问题来说,单克隆抗体针对靶点单一、靶向性强,针对性地中和靶点的同时会不可避免地影响此靶点在体内的其他功能,这可能是安全性问题产生的主要原因。因此,靶点的选择成为了药物研发的重要一环。以上所列出的临床试验中有4个是以白细胞介素4/13为靶点开展研究的,无一例外的是,这些临床试验均未取得成功。由此可见,靶点的选择在IPF新药开发的过程中是很重要的。对有效性来说,由于目前无法对IPF的病因形成足够的认知,导致针对单一靶点的药物很难被开发。以白细胞介素4/13为靶点的药物研发失败提示,经典的抗炎领域不适合作为IPF新药研发的靶点。以CTGF为靶点的药物研发已经取得了阶段性的成功,提示研究者在以TGF- β 为核心的通路上下游,可能存在合适的靶点进行下一步的研究,其II期试验的阳性结果也给抗体药物的研发带来了希望。同时值得注意的是,在肿瘤治疗的研究中,基于抗体的肿瘤免疫治疗发展最快,过去20多年里已有30多种治疗性抗体药物批准上市,单克隆抗体已成为针对人类恶性肿瘤疗效显著且类型新颖的药物之一^[25]。毫无疑问,在IPF抗体药物开发中,正有越来越多的开发者参与进来,这也是药物研发的大趋势。随着双特异性抗体、抗体偶联药物等新方法的逐渐成熟,会有越来越多的解决方案和新靶点被提出和发现。相信在不远的将来,IPF抗体药物的成功研制会给更多的患者带来福音。

作者贡献: 苗洋撰写正文大部分;李霄鹤撰写中英文摘

要及部分正文;翟芸芊查询临床试验在研项目;白佳坤查询在研药物对应靶点;马晓阳查询IPF的发病机制;希布日查询抗体的基本情况;张建伟负责全文校正及格式修改;周红刚、杨诚提出统计IPF抗体在研药物的必要性,提供综述的全文思路和写作结构。

利益冲突: 无利益冲突。

References

- [1] Sköld CM, Bendstrup E, Myllärmiemi M, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a position paper from a Nordic expert group [J]. *J Intern Med*, 2016, 281: 149-166.
- [2] Nie LP, Liu GT. New progress in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *J Clin Pulm Med (临床肺科杂志)*, 2016, 21: 743-745.
- [3] Raghu G, Rochwerg B, Zhang Y, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline: treatment of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 192: e3-e19.
- [4] Yang WS, Gao MY, Bai YB, et al. *Nanomaterials and biotechnology [M]*// Chemical Industry Press 1st Edition (化学工业出版社第1版). Beijing: Chemical Industry Press, 2005: 123.
- [5] Thorpe SJ, Turner C, Heath A, et al. Clonal analysis of a human antimouse antibody (HAMA) response [J]. *Scand J Immunol*, 2003, 57: 85-92.
- [6] Buss NA, Henderson SJ, Mcfarlane M, et al. Monoclonal antibody therapeutics: history and future [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2012, 12: 615-622.
- [7] Nelson AL, Dhimole AE, Reichert JM. Development trends for human monoclonal antibody therapeutics [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2010, 9: 767-774.
- [8] Lipson KE, Wong C, Teng Y, et al. CTGF is a central mediator of tissue remodeling and fibrosis and its inhibition can reverse the process of fibrosis [J]. *Fibrogenesis Tissue Repair*, 2012, 5: S24.
- [9] Richeldi L, Fernández Pérez ER, Costabel U, et al. Pamrevlumab, an anti-connective tissue growth factor therapy, for idiopathic pulmonary fibrosis (PRAISE): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2019. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30262-0.
- [10] Raghu G, Brown KK, Collard HR, et al. Efficacy of simtuzumab versus placebo inpatients with idiopathic pulmonary fibrosis: a randomised, double-blind, controlled, phase 2 trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2017, 5: 22-32.
- [11] 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: 779-788.
- [12] Belperio JA, Dy M, Burdick MD, et al. Interaction of IL-13 and C10 in the pathogenesis of bleomycin-induced pulmonary fibrosis [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2002, 27: 419-427.

- [13] Rothenberg ME, Wen T, Greenberg A, et al. Intravenous anti-IL-13 mAb QAX576 for the treatment of eosinophilic esophagitis [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 135: 500-507.
- [14] Clarke DL, Murray LA, Crestani B, et al. Is personalised medicine the key to heterogeneity in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Pharmacol Ther*, 2017, 169: 35-46.
- [15] Parker JM, Glaspole IN, Lancaster LH, et al. A phase 2 randomized controlled study of tralokinumab in subjects with idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 197: 94-103.
- [16] Faffe DS, Whitehead T, Moore PE, et al. IL-13 and IL-4 promote TARC release in human airway smooth muscle cells: role of IL-4 receptor genotype [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2003, 285: L907-L914.
- [17] Keir GJ, Maher TM, Ming D, et al. Rituximab in severe, treatment-refractory interstitial lung disease [J]. *Respirology*, 2014, 19: 353-359.
- [18] Donahoe M, Valentine VG, Chien N, et al. Autoantibody-targeted treatments for acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *PLoS One*, 2015, 10: e0127771.
- [19] Dörner T, Posch MG, Li Y, et al. Treatment of primary Sjögren's syndrome with ivalumab (VAY736) targeting B cells by BAFF receptor blockade coupled with enhanced, antibody-dependent cellular cytotoxicity [J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78: 641-647.
- [20] Kolodsick JE, Toews GB, Jakubzick CV, et al. Protection from fluorescein isothiocyanate-induced fibrosis in IL-13-deficient, but not IL-4-deficient, mice results from impaired collagen synthesis by fibroblasts [J]. *J Immunol*, 2004, 172: 4068-4076.
- [21] 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: 2486-2496.
- [22] Russell RJ, Chachi L, FitzGerald JM, et al. Effect of tralokinumab, an interleukin-13 neutralising monoclonal antibody, on eosinophilic airway inflammation in uncontrolled moderate-to-severe asthma (MESOS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2018, 6: 499-510.
- [23] Panettieri RA, Sjöbring U, Péterffy A, et al. Tralokinumab for severe, uncontrolled asthma (STRATOS1 and STRATOS2): two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 clinical trials [J]. *Lancet Respir Med*, 2018, 6: 511-525.
- [24] Hanania NA, Korenblat P, Chapman KR, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab in patients with uncontrolled asthma (LAVOLTA I and LAVOLTA II): replicate, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trials [J]. *Lancet Respir Med*, 2016, 4: 781-796.
- [25] Shao RG. Tumor immunotherapy based on monoclonal antibody [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2020, 55: 1110-1118.