

# 奥马珠单抗治疗过敏性疾病及其相关进展

孙康悦<sup>1\*</sup>, 陈晓红<sup>2#</sup> (1. 中南大学湘雅医学院 2013 级, 长沙 410012; 2. 广州呼吸疾病研究所呼吸疾病国家重点实验室, 广州 510120)

中图分类号 R967; R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)22-2083-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.22.25

**摘要** 目的: 归纳 IgE 单克隆抗体——奥马珠单抗在过敏性疾病治疗中的应用进展, 同时介绍阻断 IgE 信号转导以治疗过敏性疾病的研究新进展。方法: 查阅美国国立生物技术信息中心 (NCBI) 和相关专业学术期刊全文数据库 1993—2013 年有关奥马珠单抗以及阻断 IgE 信号转导以治疗过敏性疾病的研究文献, 对相关研究进展作一整理归纳。结果与结论: 奥马珠单抗抑制 IgE 和相关变应原介导的免疫反应, 在哮喘、变应性鼻炎、过敏性皮肤疾病等过敏性疾病治疗中发挥了良好作用, 具有良好的应用前景。通过阻断 IgE 信号转导以治疗过敏性疾病的策略也值得期待。

**关键词** IgE; 过敏性疾病; 奥马珠单抗; 信号转导

IgE 在过敏性疾病中起着关键作用, 奥马珠单抗是人源性抗 IgE 单克隆抗体, 通过与游离 IgE 结合而显著降低游离 IgE 水平, 阻断 IgE 与肥大细胞、嗜酸粒细胞结合, 从而抑制肥大细胞和嗜酸粒细胞的活化, 减少和防止炎症介质的释放。本文综述近年应用奥马珠单抗的临床研究报告和其他阻断 IgE 信号转导以治疗过敏性疾病的一些研究新进展。

## 1 奥马珠单抗用于哮喘治疗的 Meta 分析

难治性哮喘常规治疗效果欠佳, 发病机制复杂, 涉及持续性气道炎症、气道重塑、遗传、糖皮质激素抵抗等多种因素。刘长智等<sup>[1]</sup>通过检索 PubMed、Cochrane、CBM、CNKI 以及万方数据库, 纳入奥马珠单抗治疗难治性哮喘的随机双盲对照试验, 研究对象为难治性哮喘患者。使用 RevMan 5.0.24 软件对数据进行 Meta 分析, 研究共纳入 12 项临床对照试验, 共入选 4 987 例患者, 该 12 项研究资料漏斗图左右对称, 不存在发表偏倚。Meta 分析显示, 与安慰剂组比较, 在吸入性激素 (ICS) 恒定期、ICS 减量期, 奥马珠单抗分别减少 36%、43% 的哮喘急性发作风险。在激素减量期, 奥马珠单抗组完全停用 ICS 的人数及 ICS 减量 > 50% 的人数均较安慰剂组为多, 提示奥马珠单抗有利于减少 ICS 的用量。安全性方面, 与安慰剂组比较, 奥马珠单抗组未增加总不良反应及严重不良反应率。但奥马珠单抗组注射部位不良反应发生率高于安慰剂组, 注射部位反应包括皮肤红斑、瘙痒、水肿、疼痛等, 多为轻中度局部一过性反应, 大多不需特殊治疗。合并研究提示, 奥马珠单抗组过敏反应发生率低 (0.3%), 与安慰剂组相比差异无统计学意义

( $P=0.07$ )。研究者认为奥马珠单抗使用安全, 不良反应发生率低。对于难治性哮喘, 在常规方案的基础上加用奥马珠单抗治疗, 可降低哮喘急性发作风险、减少激素用量、改善症状、减少缓解药物用量, 但对肺功能 (FEV<sub>1</sub>、PEF) 改善无明显效果。奥马珠单抗治疗难治性哮喘的合适疗程尚需进一步研究确定。

麦琳等<sup>[2]</sup>对 13 个随机对照试验 (RCT) 的 4 195 例患者进行 Meta 分析, 结果显示: (1) 试验组与对照组比较, 治疗期间发生哮喘急性加重率降低; 哮喘全球疗效评估 (GETE) 达优/良的患者比例更高; 奥马珠单抗组在治疗期和之后的 24 周随访期其 ICS 减量大于 50%; 哮喘相关生存质量 (AQLQ) 总分提高 0.5 分和 1.5 分的患者比例也均明显增高。(2) 两组间总不良反应发生率相似, 且严重不良反应发生率也无差异。(3) 对于减少急救药物的使用和肺功能的改善, 可能有一定作用, 但目前观察到的效果不明显。该研究存在一定的局限性, 纳入的 13 个 RCT, 其治疗周期从 16~52 周不等, 观察终点不统一, 可能对试验结果造成影响。作者认为奥马珠单抗在哮喘治疗中可降低哮喘急性加重率, 减少 ICS 的用量, 提高疗效评估和生活质量, 且有较好的安全性。

## 2 奥马珠单抗用于儿童哮喘和重度哮喘治疗

有作者对奥马珠单抗治疗儿童过敏性哮喘的效果进行了报道<sup>[3]</sup>。当中、高剂量的皮质类固醇无法控制儿童过敏性哮喘时, 加用奥马珠单抗可以安全、有效地控制病情。将 627 例患儿随机分组, 在他们目前的哮喘治疗用药中加入奥马珠单抗

(1): 59.

- [27] Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(6): 521.
- [28] Brugger W, Triller N, Blasinska-Morawiec M, et al. Pro-

\* 本科生。研究方向: 分子生物学与疾病。E-mail: xymedisky@csu.edu.cn

# 通信作者: 教授, 博士。研究方向: 药理学。电话: 020-68752364。E-mail: pharma3061@163.com

spective molecular marker analyses of EGFR and KRAS from a randomized, placebo-controlled study of erlotinib maintenance therapy in advanced non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(31): 4 113.

- [29] Zhang L, Ma S, Song X, et al. Gefitinib versus placebo as maintenance therapy in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (INFORM; C-TONG 0804): a multicentre, double-blind randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(5): 466.

(收稿日期: 2014-03-09 修回日期: 2014-04-01)

或安慰剂,所有患儿都存在使用中等剂量以上吸入性皮质类固醇无法控制哮喘病情的现象。奥马珠单抗的剂量根据体质量由75 mg至375 mg不等,每个月1~2次皮下注射,共使用52周。在研究的前24周,吸入性皮质类固醇的剂量保持不变,在后28周,如果临床症状得到改善,则皮质类固醇的剂量可以减少。研究人员分析了576例受试者的药物疗效性:在前24周,与对照组相比,奥马珠单抗组受试者的哮喘加重情况减少了31%;在52周内,奥马珠单抗使总的哮喘加重率降低了43%、哮喘严重加重率降低了50%,耐受性良好,总的不良事件发生率与安慰剂组相当。作者认为在目前的儿童哮喘治疗方案中增加奥马珠单抗可起到明显的临床改善作用。

Busse WW等<sup>[9]</sup>报道了一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照、平行组的研究结果。选择有持续性哮喘的市中心区儿童、青少年和年轻人,以评估基础治疗上加用奥马珠单抗的有效性。该试验进行了60周。419例随机分组(其中73%为中~重度哮喘患者),与安慰剂组相比,奥马珠单抗显著减少了有哮喘症状的天数,从每2周的1.96 d减至1.48 d,减少了24.5%。与之相似,奥马珠单抗显著减少了急性发作患者的比例,从48.8%降至30.3%。奥马珠单抗组患者吸入性糖皮质激素和长效 $\beta$ 受体激动药(LABA)的使用有所减少,但其病情仍有改善。研究结果认为,基础治疗加用奥马珠单抗,可以进一步改善哮喘控制状况,几乎消除了急性发作的季节性高峰,并减少了对其他哮喘控制药物的需求。

Hanania NA等<sup>[9]</sup>评价了奥马珠单抗对应用高剂量ICS和LABA及未能有效控制的重度哮喘患者的有效性和安全性。其研究为前瞻性、多中心、随机、平行分组、双盲、安慰剂对照临床研究。850例患者参加了本研究,年龄12~75岁,均为使用高剂量ICS加LABA治疗或加用其他控制药物而未能有效控制的哮喘患者。干预方法为在已有治疗方案基础上加用奥马珠单抗(427例)或安慰剂(423例)治疗48周。在治疗48周期间,奥马珠单抗治疗组哮喘急性加重率低于安慰剂组(分别为0.66和0.88,  $P=0.006$ ),哮喘急性发生率降低25%。与安慰剂组相比,奥马珠单抗治疗48周可提高标准哮喘生命质量评分问卷(AQLQ[S])、减少每天沙美特罗用量和降低哮喘症状评分(0.42~0.10分,平均0.26分)。奥马珠单抗治疗组和安慰剂组有相似的不良事件发生率(分别为80%和79.5%)及严重不良事件率(分别为9.3%和10.5%)。研究者得出结论,认为对应用高剂量ICS和LABA治疗未能有效控制的重度哮喘患者,奥马珠单抗可增加临床疗效。

### 3 奥马珠单抗用于变应性鼻炎治疗

变应性鼻炎(AR)是指接触变应原后引起的一种常见的上呼吸道变应性疾病。Casale TB等<sup>[9]</sup>选择有中、重度豚草花粉季节过敏性鼻炎病史的患者,进行了一项随机、双盲、安慰剂对照的研究。共536例入选,年龄12~75岁,患者病史至少2年,基础IgE水平在30~700 IU/ml之间。研究将患者随机分为奥马珠单抗50、150、300 mg和安慰剂组,在豚草花粉季节前开始治疗。基础IgE水平在151~700 IU/ml之间每3周皮下给药一次(共计给药4次),基础IgE水平在30~150 IU/ml之间每4周皮下给药一次(共计给药3次)。12周后发现,与安慰剂对照组相比,奥马珠单抗300 mg治疗组患者的鼻部症状计分、生活质量均明显改善,并且减少了抗组胺药的用量。Chervinsky P等<sup>[7]</sup>

选择289例12~70岁的中、重度常年过敏性鼻炎患者,进行了随机、双盲、安慰剂对照研究。治疗组(144例)给予奥马珠单抗0.016 mg/kg,皮下注射,每4周1次。治疗16周后,治疗组每日鼻症状评分显著低于对照组( $P<0.01$ ),抗组胺药的用量也显著降低( $P<0.005$ ),与疾病相关的生活质量显著改善,患者自我评价也显著优于对照组( $P<0.01$ )。

### 4 奥马珠单抗用于慢性荨麻疹治疗

奥马珠单抗对慢性荨麻疹的治疗效果最早由Spector SL等<sup>[8]</sup>报道。作者选择3例经过抗组胺、抗白三烯、组胺2-阻滞药不能控制的慢性荨麻疹患者,其中1例IgE水平低下,抗IgE受体的抗体水平升高;1例IgE水平升高但抗IgE受体的抗体水平正常;另外1例IgE水平非常高,抗IgE受体的抗体水平也高。3例均按推荐方案给予奥马珠单抗,每2周1次。结果显示2例在治疗1周后症状完全消失,另1例在6周内消失,治疗后异常的抗IgE受体的抗体水平均恢复正常。随后Kaplan AP等<sup>[9]</sup>报道了奥马珠单抗对12例抗组胺药无效的慢性荨麻疹患者的治疗效果。给患者每隔2~4周使用1次奥马珠单抗,共治疗16周。治疗后,7例患者的症状完全缓解,4例患者虽然仍有症状,但是荨麻疹活动计分较治疗前下降,仅1例患者对奥马珠单抗治疗无明显反应。

近来,美国的一项多中心、双盲、对照研究探讨了奥马珠单抗对323例慢性难治性特发荨麻疹的效果<sup>[10]</sup>。患者12~75岁,患应用抗组胺药无效的中、重度慢性难治性特发荨麻疹。研究中受试者随机分为4组,分别皮下注射75、150、300 mg奥马珠单抗或安慰剂治疗,用药间隔为4周,共用药3次。治疗效果用每周瘙痒严重程度分值进行判断。分值范围为0~21分,值越大,瘙痒程度越严重。结果显示,在第12周时,各组评分均有所下降,安慰剂组平均下降5.1,而75、150、300 mg奥马珠单抗治疗组评分分别下降5.9、8.1、9.8,后两组与安慰剂组比较差异均有统计学意义( $P<0.001$ )。研究者也发现,12周后,评分重新回升。所以,研究者认为,奥马珠单抗对于慢性难治性特发荨麻疹是一个良好的选择,能使症状得到一定缓解。

### 5 奥马珠单抗治疗其他疾病

Belloni B等<sup>[11]</sup>报道了奥马珠单抗对伴有高总IgE水平的湿疹患者的治疗结果。入选的11例患者血清总IgE水平均在1 000 IU/ml以上,同时还伴有过敏性哮喘和鼻炎等情况。患者均经过规则治疗,但是症状无缓解超过6周。经奥马珠单抗治疗后,11例患者中,2例症状评分减少50%以上,4例评分减少25%~50%,显示有满意的疗效。

大疱性类天疱疮是一种自身免疫性大疱性疾病,皮损除有大疱外,还伴有剧烈瘙痒和荨麻疹样皮损。最近,有作者报道了奥马珠单抗治疗1例糖皮质激素抵抗的大疱性类天疱疮病例<sup>[12]</sup>。该患者为女性,外周血嗜酸粒细胞百分比为32%(正常值为0~7%),嗜酸粒细胞计数为 $1.64 \times 10^3 \mu\text{l}^{-1}$ (正常值为 $0 \sim 0.8 \times 10^3 \mu\text{l}^{-1}$ ),血清IgE抗体滴度为881  $\mu\text{g/L}$ (正常值 $<100 \mu\text{g/L}$ ),不断有新发的大疱及剧烈的瘙痒。给予奥马珠单抗300 mg皮下注射,1 d后患者外周血嗜酸粒细胞百分比下降至0.8%,嗜酸粒细胞计数为 $0.13 \times 10^3 \mu\text{l}^{-1}$ ;2 d后无新发大疱,瘙痒明显减轻;病情稳定后泼尼松逐渐减量,每周减2.5 mg。治疗初2个月内奥马珠单抗每6~8周皮下注射300 mg,当泼尼松减量至15 mg、隔日1次口服时,患者背部出现荨麻疹样瘙痒

性斑块,奥马珠单抗改为每4周皮下注射300 mg。治疗10个月,泼尼松和硫唑嘌呤停止使用,患者无新发皮损和瘙痒,奥马珠单抗继续每月皮下注射300 mg至18个月。患者躯干和四肢皮损消退后,局部出现炎症后色素沉着,7个月后消退,但无其他不良反应发生。研究者认为奥马珠单抗可结合游离IgE,阻断IgE与肥大细胞、嗜酸粒细胞结合,抑制炎症递质的释放,降低嗜酸粒细胞水平和减少水疱形成,缓解患者临床症状。本例患者经奥马珠单抗治疗,病情得到控制,但对IgE滴度正常或嗜酸粒细胞增多的患者是否有效尚需进一步研究。

## 6 关于阻断IgE介导过敏反应的其他新进展

除了用抗IgE单克隆抗体结合游离的IgE以阻断高亲和力IgE受体聚合后肥大细胞和嗜酸粒细胞的激活外,其他阻断细胞信号转导以治疗过敏性疾病的一些研究也取得了突破性的进展,尽管它们都还没有正式进入临床使用<sup>[3]</sup>。关于哮喘治疗的新方法包括抗Fas抗体和抗Fas受体相关激酶抑制剂。这两种分子均可下调肥大细胞分化和激活,它们在风湿病治疗方面已有成功的临床试验证据,但关于哮喘的临床试验仍在进行中。关于糖皮质激素的几种模拟肽已经合成并获得专利授权。他们为阻止激活蛋白1(AP-1)或NF- $\kappa$ B转录因子与前炎症因子启动子的结合,降低其转录,因此,这些肽具有抗炎活性。尚没有关于AP-1和NF- $\kappa$ B拮抗药关于其有效性和临床耐受性的报告。同样,由于G $\beta$  $\gamma$ 抑制肽具有增加平滑肌细胞内cAMP水平、降低平滑肌收缩的作用,它也可能是一种新型的抗哮喘药物。新近发现在慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者,磷脂酶4抑制剂(PDE4)也具有类似舒张平滑肌的作用,针对数种新的PDE4抑制剂正在研发和临床试验中。其他取得进展的抑制炎症的分子还有抗肿瘤坏死因子(TNF)抗体,其在临床上已证明对风湿性关节炎和关节型银屑病具有明确疗效,也有报道对严重哮喘的肯定疗效。这些结果指引研究人员去使用一些类似的方法以对过敏性鼻炎和过敏性结膜炎进行治疗。譬如,局部使用antiTNF抗体(鼻喷雾或眼药水)再加之局部使用第二代抗组胺药,可能是针对过敏性鼻炎和结膜炎新的治疗方式。Th17细胞和白介素(IL)17不仅在自身免疫病中充当了重要角色,还在肥大细胞激活及黏膜炎症中发挥了重要作用。最近,一些抗IL-17抗体已经产生,目前正在针对COPD的实验室研究。理论上,Toll样受体激动药大多为CpG鸟核苷酸,可以逆转过敏性疾病的Th1/Th2失衡,但实验研究的结果并不理想,因此新型安全、有效的Toll样受体激动药仍在期待中<sup>[14-16]</sup>。

## 7 结语

目前,大量的临床试验已经显示奥马珠单抗在过敏性疾病治疗中的良好疗效,尽管存在着药物比较昂贵(每个患者每年用于该药物的花费为1 665~26 640英镑)、治疗及起效周期偏长,同时在临床使用中仍有一些尚未解决的问题,但是随着科学技术的发展,这些问题可以逐步解决。目前,国产奥马珠单抗已经问世,正在开展全国多中心临床试验。这将会提供我国奥马珠单抗治疗哮喘患者有力的研究数据,并有望为今后难治性哮喘和其他过敏性疾病的免疫治疗带来新的前景。

## 参考文献

[1] 刘长智,郑晓滨,刘茂,等.奥马珠单抗治疗难治性哮喘疗效与安全性的Meta分析[J].中华临床医师杂志:电子版,

2013,7(14):6 519.

- [2] 麦琳,孙蓉菲,李为民.奥马佐单抗治疗过敏性支气管哮喘疗效与安全性的系统评价[J].中国循证医学杂志,2013,13(6):709.
- [3] Lanier B, Bridges T, Kulus M, et al. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2009,124(6):1 210.
- [4] Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children[J]. *N Engl J Med*, 2011,364(11):1 005.
- [5] Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial[J]. *Ann Intern Med*, 2011, 154(9):573.
- [6] Casale TB, Condemi J, LaForce C, et al. Effect of omalizumab on symptoms of seasonal allergic rhinitis: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2001,286(23):2 956.
- [7] Chervinsky P, Casale T, Townley R, et al. Omalizumab, an anti-IgE antibody, in the treatment of adults and adolescents with perennial allergic rhinitis[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2003,91(2):160.
- [8] Spector SL, Tan RA. Effect of omalizumab on patients with chronic urticaria[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2007, 99(2):190.
- [9] Kaplan AP, Joseph K, Maykut RJ, et al. Treatment of chronic autoimmune urticaria with omalizumab[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2008,122(3):569.
- [10] Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria[J]. *N Engl J Med*, 2013,368(10):924.
- [11] Belloni B, Ziai M, Lim A, et al. Low-dose anti-IgE therapy in patients with atopic eczema with high serum IgE levels [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2007,120(5):1 223.
- [12] London VA, Kim GH, Fairley JA, et al. Successful treatment of bullous pemphigoid with omalizumab[J]. *Arch Dermatol*, 2012,148(11):1 241.
- [13] Pawliczak R. New horizons in allergy diagnostics and treatment[J]. *Pol Arch Med Wewn*, 2013,123(5):246.
- [14] El-Qutob López D. New methods of prevention and treatment of allergic diseases[J]. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*, 2012,6(1):46.
- [15] Mizutani N, Goshima H, Nabe T, et al. Complement C3a-induced IL-17 plays a critical role in an IgE-mediated late-phase asthmatic response and airway hyperresponsiveness via neutrophilic inflammation in mice[J]. *J Immunol*, 2012,188(11):5 694.
- [16] Wang LL, Tang HP, Shi GC, et al. CD39/CD73 and the imbalance of Th17 cells and regulatory T cells in allergic asthma [J]. *Mol Med Rep*, 2013,8(5):1 432.

(收稿日期:2014-02-05 修回日期:2014-04-01)