

抗 IgE 抗体在儿童支气管哮喘中的应用及研究进展

张晶鑫, 刘传合*

(首都儿科研究所附属儿童医院 哮喘防治中心与肺功能室, 北京 100020)

【摘要】 支气管哮喘是一种以慢性气道炎症为主要特征的异质性疾病, IgE 在其发病机制中起至关重要的作用。随着对哮喘的分子生物学和单克隆抗体的研究深入, 抗 IgE 抗体在哮喘的治疗上已经取得了重大突破。奥马珠单抗是一种重组人源化抗 IgE 单克隆抗体, 作为治疗中-重度过敏性哮喘的药物已在临床应用十余年。临床研究表明, 奥马珠单抗可以明显改善哮喘症状, 减少哮喘急性发作, 改善哮喘患儿的生活质量, 从而提高哮喘控制水平。除奥马珠单抗之外, 其他新型抗 IgE 抗体也开始进入研发和临床试验阶段, 期望为哮喘患儿提供更多治疗的选择。

【关键词】 抗 IgE 治疗; 奥马珠单抗; 免疫球蛋白 E; 儿童哮喘

【中图分类号】 R562.25; R725.6

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2018)06-0016-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.06.005

Application and progress of anti-IgE antibody in children with bronchial asthma

ZHANG Jing-xin, LIU Chuan-he

(Department of Asthma Prevention Center and Lung Function Laboratory, Children's Hospital Affiliated to Capital Institute of Pediatrics, Beijing 100020, China)

【Abstract】 Bronchial asthma is a heterogeneous disease characterized by chronic airway inflammation, in which IgE plays a vital pathogenesis role. With the deepened research on the molecular biology and monoclonal antibody of asthma, anti-IgE therapy has represented a major breakthrough in the treatment of asthma. Omalizumab is a recombinant humanized anti-IgE monoclonal antibody, which is used in clinical practice more than a decade years. Many studies demonstrate that omalizumab can significantly improve asthma symptoms, reduce the incidence and the frequency of asthma exacerbations, and improve the quality of life in children with allergic asthma. Moreover, many novel anti-IgE monoclonal antibodies are in the stage of research or clinical trials, to provide more therapeutic options for children with asthma.

【Key words】 anti-IgE therapy; omalizumab; IgE; pediatric asthma

支气管哮喘(简称哮喘)是一种由多种炎症细胞和细胞组分共同参与的以慢性气道炎症和气道高反应性为特征的异质性疾病。其主要临床表现为反复发作的喘息、咳嗽、胸闷和(或)气促,常在夜间和(或)凌晨发作或加重。呼吸道症状的具体表现形式和严重程度可随时间而变化,并伴有可逆性的气流受限^[1-2]。哮喘是儿童时期最常见的慢性气道疾病。根据全国流行病学调查显示,我国儿童哮喘的患病率呈明显上升趋势:2010年全国城市14岁及14岁以下儿童哮喘的累积患病率达到

3.02%^[3]。哮喘严重影响着患儿的学习生活和身心健康,随着吸入性糖皮质激素(ICS)的应用,越来越多的患儿开始接受规律的抗哮喘药物治疗,但是我国仍有很多患儿经治疗后哮喘控制不佳^[4]。近年来,关于分子靶向药物的研究越来越多,本文主要介绍抗IgE抗体在儿童哮喘中的应用及研究进展。

1 哮喘的发病机制及 IgE 病理生理学

哮喘的发病机制中涉及多种炎症细胞及细胞因

[收稿日期] 2018-05-18

[基金项目] 卫生部公益性行业科研专项(201502025)

[作者简介] 张晶鑫,女,硕士在读;研究方向:儿童哮喘与变态反应性疾病;E-mail: zhangjingxin0705@163.com

[通讯作者] *刘传合,男,医学博士,研究员,主任医师;研究方向:儿科呼吸、哮喘与过敏性疾病以及儿童肺功能;E-mail: liuchep@126.com

子。慢性气道炎症是哮喘的核心特征, 根据气道粘膜粒细胞浸润的类型可以定义哮喘的炎症表型, 将哮喘分为嗜酸性粒细胞型、中性粒细胞型、混合粒细胞型及粒细胞缺乏型。根据发病过程中涉及的不同分子机制可以定义哮喘的分子表型, 将哮喘分为 Th2 高表达型和 Th2 低表达型 (即非 Th2 型)^[5], 其中 Th2 高表达型所对应的炎症表型即为嗜酸性粒细胞型。有研究指出, 当机体受到外部刺激时, 气道上皮细胞和树突状细胞可以促进初始 T 淋巴细胞向 Th1 或 Th2 细胞分化。Th1 细胞分泌的细胞因子可以抑制 Th2 的分化, 并激活细胞免疫; 而 Th2 细胞分泌的细胞因子可以抑制 Th1 的分化, 并激活体液免疫, 引起炎症级联反应^[6]。除此之外, Th2 高表达型通常还表现为血清 IgE 的增高及过敏原的致敏, 亦即所谓的过敏性哮喘^[5,7-8]。研究结果表明, 大多数哮喘与长期或大量过敏原暴露有关, IgE 介导的 I 型变态反应在其发病机制中起至关重要的作用^[9]。

IgE 由两条相同的重链和两条相同的轻链构成。其中, 轻链的 1/2 和重链的 1/5 为可变区 (V 区), 共同组成抗原结合位点, 轻链剩余的 1/2 和重链剩余的 4/5 为恒定区 (C 区), 重链的恒定区的 C ϵ 3 区上存在与效应细胞表面 IgE 受体结合的位点。IgE 有两种受体, 分别为高亲和力受体 (high affinity receptor, Fc ϵ RI) 和低亲和力受体 (low affinity receptor, Fc ϵ R2), 其中 Fc ϵ R2 又称为 CD23。前者主要表达在肥大细胞及嗜碱性粒细胞上, 在树突状细胞、淋巴细胞、上皮细胞等表面也有少量表达; 后者则主要在巨噬细胞、嗜酸性粒细胞、B 细胞和 T 细胞表面表达^[10]。IgE 主要与肥大细胞及嗜碱性粒细胞表面的 Fc ϵ RI 结合, 使细胞处于致敏状态。当同种过敏原再次进入机体时, IgE 与过敏原结合形成复合物, 使效应细胞脱颗粒, 释放组胺、前列腺素等炎性介质发生速发相反应, 引起气道平滑肌收缩、血管通透性增加、细胞分泌黏液等, 导致患者出现喘息、咳嗽、胸闷和气促等表现。此外, IgE 还与树突状细胞的 Fc ϵ RI 结合, 促使 Th2 的分化, 同时分泌细胞因子如白介素 4 (IL-4), 白介素 5 (IL-5) 和白介素 13 (IL-13) 等, 可级联扩大 IgE 的生成, 致使患者发生迟发相反应^[11]。IgE 在循环中的半衰期很短, 通常只有 1d, 然而, 通过与 Fc ϵ RI 的结合和肥大细胞的调理作用, IgE 能持续存

在几周甚至几个月^[12]。

2 奥马珠单抗及其作用机制

奥马珠单抗是第一个重组人源化抗 IgE 单克隆抗体, 也是目前被批准用于临床治疗哮喘的唯一抗体^[13]。奥马珠单抗为皮下注射制剂, 生物利用度大约为 62%, 在哮喘患者体内半衰期约为 26d, 注射后通常在 7~8d 后达到血清峰值浓度, 但是在注射后的 1h 内就可以检测到血清中的 IgE 呈剂量依赖性下降^[14]。奥马珠单抗结合 IgE 的能力远高于效应细胞上的 Fc ϵ RI, 可竞争性结合血清中游离 IgE 的 C ϵ 3 区, 降低血清中游离 IgE 的水平。同时, 奥马珠单抗可以抑制 IgE 与细胞表面 Fc ϵ RI 和 Fc ϵ R2 的相互作用, 阻止嗜碱性粒细胞和肥大细胞的致敏, 减少炎症细胞的激活和炎性介质的释放^[15-17]。此外, 由于 Fc ϵ RI 的稳定需要 IgE 的存在, 而奥马珠单抗减少了血清中游离 IgE 的浓度, 因此可以下调细胞表面 Fc ϵ RI 受体的表达^[18]。但是, 奥马珠单抗不能作用于那些已经和肥大细胞或嗜碱性粒细胞表面受体结合的 IgE。因为 IgE 上被奥马珠单抗识别的抗原表位与 Fc ϵ RI 的结合位点是相同的, 同时这个位点也与 Fc ϵ R2 的结合位点接近。尽管 IgE 同时包含 Fc ϵ RI 和 Fc ϵ R2 两个结合位点, 但是当 IgE 已经与细胞表面的其中一个位点结合后, 其构象就会发生改变, 奥马珠单抗将不能再与 IgE 上的另一个位点结合^[19]。体外研究表明, 奥马珠单抗以经典二价抗体的方式与 IgE 形成三聚体或六聚体。这些复合物的分子量较小, 具有可溶性, 生物功能不活跃, 不能激活补体系统, 因此不会产生溶细胞作用。它们在血液中的半衰期大约为 10~14d, 最终被肝网状内皮系统清除^[14-16]。

3 奥马珠单抗治疗儿童哮喘的有效性和安全性

早在 20 世纪末, 国外就有临床研究显示奥马珠单抗能够同时抑制吸入过敏原引发的速发相和迟发相反应, 减少痰中的嗜酸性粒细胞计数, 降低气道高反应性, 同时改善哮喘患者的症状及肺功能, 减少哮喘药物的使用^[20-21]。随后, 奥马珠单抗于 2003 年和 2005 年分别通过 FDA 和 EMA 的审核在美国和欧洲上市, 用于 12 岁以上过敏性哮喘患者的治疗。

2001 年, Milgrom 等^[22]发表了一项包含 334 名

6~12岁中到重度过敏性哮喘儿童的随机, 双盲, 安慰剂对照研究, 研究结果显示奥马珠单抗治疗组患者激素的减少率和停用率均高于安慰剂组 (100% vs 66.7%, $P=0.001$; 55% vs 39%, $P=0.004$), 研究期间哮喘急性发作率和平均每个患者的发作次数均低于安慰剂组 (18.2% vs 38.5%, $P<0.001$; 0.42 vs 2.72, $P<0.001$)。此外, 仅观察到轻至中度的不良反应 (如头痛、咽炎、上呼吸道感染), 其发生频率差异在两组间无统计学意义。2002年, Lemanske等^[23]对上述研究人群入组时、第16周和第28周的哮喘儿童生活质量问卷 (PAQLQ) 进行了分析, 证明奥马珠单抗能够改善过敏性哮喘患儿的生活质量。2003年, Berger等^[24]的研究结果显示, 使用奥马珠单抗治疗52周后不良反应的发生率与前28周以及与安慰剂组差异无统计学意义, 且大部分不良反应为轻至中度。在长达52周的治疗中, 没有发现患者体内出现抗奥马珠单抗的抗体, 提示长期使用奥马珠单抗亦具有良好安全性。

Busse等^[25]报道了一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究的结果。该研究为期60周, 选择419名患有持续性哮喘的市中心区域儿童、少年和青年患者 (6~20岁), 以评估基础治疗上加用奥马珠单抗的有效性。与安慰剂组比较, 奥马珠单抗治疗组患者有哮喘症状的天数显著减少, 从平均每2周的1.96d减少至1.48d, 减少了24.5% ($P<0.001$)。同时, 奥马珠单抗治疗组哮喘急性发作的比例从48.8%降至30.0% ($P<0.001$)。奥马珠单抗治疗组不良事件和严重不良事件的发生率均低于安慰剂组 (39.4% vs 47.4%, 6.3% vs 13.7%)。研究认为在传统治疗的基础上加用奥马珠单抗, 可以进一步改善哮喘症状控制, 几乎消除了急性发作的季节性高峰, 减少了对哮喘控制药物的需求。此外, 还有很多其他学者的研究结果也支持上述发现, 于是FDA和EMA分别在2009年和2016年将奥马珠单抗的治疗对象扩大为6岁以上的哮喘患者。

Sztafińska等^[26]进行的前瞻性队列研究通过使用哮喘儿童生活质量问卷 (PAQLQ) 和哮喘儿童照护者生活质量问卷 (PACQLQ) 对奥马珠单抗在真实世界的疗效进行了评估。结果显示, 奥马珠单抗能够同时改善哮喘患儿和他们的照护者的生活质

量, 减少ICS的使用剂量。

4 奥马珠单抗的适应症及用法用量

根据FDA和EMA的规定, 奥马珠单抗适用于6岁以上, 对常年过敏原过敏或皮肤点刺试验 (SPT) 阳性, 规律使用ICS症状依然控制不佳的中、重度持续性哮喘患者^[27-28]。按照我国有关共识, 奥马珠单抗的适应症为: 年龄 ≥ 12 岁, 通过SPT、血清总IgE或特异性IgE检测确诊过敏的中、重度哮喘的患者^[29]。由于奥马珠单抗的药代动力学特性, FDA及EMA均推荐根据患者治疗前测定的血清总IgE水平和体重, 确定奥马珠单抗合适的给药剂量和给药频率 (每2周或4周给药一次), 具体剂量表可在其官网上查询。其中, FDA的最大推荐剂量为375mg, 而EMA最大推荐剂量为600mg^[27-28]。我国共识里的最大推荐用量与EMA基本相同^[29]。由于可能的不良反应, 奥马珠单抗每次注射后均需注意密切观察患者的症状。

5 其他抗IgE抗体的研究进展

随着研究的深入和奥马珠单抗在临床的成功应用, 越来越多的抗IgE抗体进入临床试验或研发阶段。Ligelizumab (QGE031) 是一种新型的人源化单克隆IgG1抗IgE抗体, 它能够以比奥马珠单抗更高的亲和力与IgE的Cε3区结合 (体外高50倍, 体内高6~9倍)^[30]。另外一项多中心, 随机, 双盲, 安慰剂对照II期临床试验的结果也表明, 相较于奥马珠单抗, ligelizumab能更有效地抑制轻度过敏性哮喘患者对于过敏原的反应^[31]。与前两者不同, quilizumab的作用靶点是能够表达IgE的B细胞的膜型IgE (mIgE, 即BCR) 上的M1prime片段, 而不直接作用于血清中游离的IgE。Quilizumab与M1prime片段结合后, 通过诱导细胞凋亡和抗体依赖性的细胞毒作用消耗那些能够表达IgE的B细胞, 导致IgE型浆细胞和血清中IgE生成的减少^[32]。一项随机, 双盲, 安慰剂对照II期临床试验对quilizumab的疗效、安全性及药代动力学等进行了评估, 研究结果显示其安全性较好, 然而对于哮喘的急性发作率, 肺功能及生活质量的改善没有明显的临床意义^[33], 因此仍需进一步评估其有效性。另一种新的抗IgE抗体MEDI4212也已进入临床试验阶段。MEDI4212可以中和血清中游离的IgE, 并且

通过抗体依赖性的细胞毒作用消除能够表达 IgE 的 B 细胞。这使得 MEDI4212 也许可以打破奥马珠单抗目前的使用限制 (基线血清总 IgE 水平的范围为 $30 \sim 1\ 500\ \text{IU} \cdot \text{mL}^{-1}$), 拓宽治疗的目标人群, 包括那些基础 IgE 水平很高的哮喘患者^[34]。但是, 一项关于 MEDI4212 的 I 期临床试验表明其在注射时间方面存在限制: 由于 MEDI4212 在人体内很快就会被清除, 所以研究对象的 IgE 水平很快就会恢复至基线水平。因此, 为了维持疗效, MEDI4212 所需的注射间隔比奥马珠单抗更短^[35]。有分析显示, 我国研制的 CMAB007 具有与奥马珠单抗一致的一级序列和类似的结构^[36]。在中国健康男性志愿者上进行的 I 期临床试验结果显示 CMAB007 的耐受性和安全性较好, 其药代动力学和药效动力学都与奥马珠单抗既往研究资料中的数据类似^[37]。但是目前还缺乏其相关的 II 期临床试验资料。

6 总结与展望

奥马珠单抗是治疗哮喘的第 1 个分子靶向药物, 国外临床应用已有十余年, 其疗效和安全性均已获得充分验证, GINA 和我国指南中对其应用均作了推荐。奥马珠单抗已于 2017 年在我国上市, 为我国哮喘患者的治疗提供了一种新的选择。然而, 作为一种长期治疗药物, 奥马珠单抗所需要的确切治疗时间及能够评估治疗效果的相关生物学指标目前依旧不明确, 仍需进行进一步的研究和观察。此外, 越来越多的新型抗 IgE 抗体也正在研制和评估中, 例如 ligelizuman、quilizumab 等。虽然对于这些新型抗体还需要长期评估其有效性和安全性, 但相信未来它们将会为哮喘患者的治疗带来新的希望。

【参考文献】

- [1] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华儿科杂志》编辑委员会.儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016年版)[J].中华儿科杂志, 2016, 54(3):167-181.
- [2] Global Initiative for Asthma(GINA).Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2017[EB/OL].(2017-02-01)[2018-05-06].<http://www.ginasthma.org/>.
- [3] 全国儿科哮喘防治协作组, 中国疾病预防控制中心环境与健康相关产品安全所.第三次中国城市儿童哮喘流行病学调查[J].中华儿科杂志, 2013, 51(10):729-735.
- [4] Wang G W, Kwon N, Hang J G, et al.Pediatric asthma control in Asia:phase 2 of the Asthma Insights and Reality in Asia-Pacific(AIRIAP 2)survey[J].Allergy, 2013, 68(4):524-530.
- [5] Svenningsen S, Nair P.Asthma endotypes and an overview of targeted therapy for asthma [J].Frontiers in Medicine, 2017, 4(9):158.
- [6] Robinson D, Humbert M, Buhl R, et al.Revisiting type 2-high and type 2-low airway inflammation in asthma:current knowledge and therapeutic implications [J].Clin Exp Allergy, 2017, 47(2):161-175.
- [7] Harper R W, Zeki A A.Immunobiology of the critical asthma syndrome[J].Clin Rev Allergy Immunol, 2015, 48(1):54-65
- [8] Papi A, Brightling C, Pedersen S E, et al.Asthma [J].Lancet, 2018, 391(10122):783-800.
- [9] Palomares ó, Sánchez-Ramón S, Dávila I, et al.dIvergEnt:How IgE Axis Contributes to the Continuum of Allergic Asthma and Anti-IgE Therapies[J].Int J Mol Sci, 2017, 18(6):1328-1341.
- [10] Gould H J, Sutton B J.IgE in allergy and asthma today[J].Nat Rev Immunol, 2008, 8(3):205-217.
- [11] Galowitz S, Chang C.Immunobiology of critical pediatric asthma [J].Clin Rev Allergy Immunol, 2015, 48(1):84-96.
- [12] Oettgen H C, Burton O T.IgE and Mast Cells:The Endogenous Adjuvant[J].Adv Immunol, 2015(127):203-256.
- [13] Aryan Z, Compalati E, Canonica GW, et al.Allergen-specific immunotherapy asthmatic children:from the basis to clinical applications[J].Expert Rev Vaccines, 2013, 12(6):639-659.
- [14] Romano C.Omalizumab therapy for children and adolescents with severe allergic asthma [J].Expert Rev Clin Immunol, 2015, 11(12):1309-1319.
- [15] Licari A, Marseglia G, Castagnoli R, et al.The discovery and development of omalizumab for the treatment of asthma[J].Expert Opin Drug Discov, 2015, 10(9):1033-1042.
- [16] Incorvaia C, Mauro M, Russello M, et al.Omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody:state of the art [J].Drug Des Devel Ther, 2014, 8:197-207
- [17] Holgate S T.New strategies with anti-IgE in allergic diseases [J].World Allergy Organ J, 2014, 7(1):17-22.
- [18] Beck L A, Marcotte G V, Mac Glashan D, et al.Omalizumab-induced reductions in mast cell FcεRI expression and function[J].J Allergy Clin Immunol, 2004, 114(3):527-530.
- [19] Patel T R, Sur S.IgE and eosinophils as therapeutic targets in asthma[J].Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2017, 17(1):42-49.
- [20] Fahy J V, Fleming H E, Wong H H, et al.The effect of an anti-IgE monoclonal antibody on the early- and late-phase responses to allergen inhalation in asthmatic subjects [J].Am J Respir Crit Care Med, 1997, 155(6):1828-1834.
- [21] Milgrom H, Fick R B Jr, Su J Q, et al.Treatment of allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody.rhuMAB-E25 Study Group [J].N Engl J Med, 1999, 341(26):1966-1973.
- [22] Milgrom H, Berger W, Nayak A, et al.Treatment of childhood

- asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) [J]. *Pediatrics*, 2001, 108(2):E36.
- [23] Lemanske R F Jr, Nayak A, Mc Alary M, et al. Omalizumab improves asthma-related quality of life in children with allergic asthma [J]. *Pediatrics*, 2002, 110(5):e55.
- [24] Berger W, Gupta N, Mc Alary M, et al. Evaluation of long-term safety of the anti-IgE antibody, omalizumab, in children with allergic asthma [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2003, 91(2):182-188.
- [25] Busse W W, Morgan W J, Gergen P J, et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(11):1005-1015.
- [26] Sztafińska A, Jerzyńska J, Stelmach W, et al. Quality of life in asthmatic children and their caregivers after two-year treatment with omalizumab, a real-life study [J]. *Postepy Dermatol Alergol*, 2017, 34(5):439-447.
- [27] US Food and Drug Administration [EB/OL]. (2016-07-07) [2018-05-15]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/103976s52251bl.pdf.
- [28] European Medicines Agency. Xolair, INN-omalizumab [EB/OL]. (2017-09-07) [2018-05-15]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000606/WC500057298.pdf.
- [29] 奥马珠单抗治疗过敏性哮喘专家组, 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 奥马珠单抗治疗过敏性哮喘的中国专家共识 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2018, 41(3):179-185.
- [30] Arm J P, Bottoli I, Skerjanec A, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of QGE031 (ligelizumab), a novel high-affinity anti-IgE antibody, in atopic subjects [J]. *Clin Exp Allergy*, 2014, 44(11):1371-1385.
- [31] Gauvreau G M, Arm J P, Boulet L P, et al. Efficacy and safety of multiple doses of QGE031 (ligelizumab) versus omalizumab and placebo in inhibiting allergen-induced early asthmatic responses [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 138(4):1051-1059.
- [32] Gauvreau G M, Harris J M, Boulet L P, et al. Targeting membrane-expressed IgE B cell receptor with an antibody to the M1 prime epitope reduces IgE production [J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6(243):243.
- [33] Harris J M, Maciuga R, Bradley M S, et al. A randomized trial of the efficacy and safety of quilizumab in adults with inadequately controlled allergic asthma [J]. *Respir Res*, 2016, 17(1):29-39.
- [34] Nyborg A C, Zacco A, Ettinger R, et al. Development of an antibody that neutralizes soluble IgE and eliminates IgE expressing B cells [J]. *Cell Mol Immunol*, 2016, 13(3):391-400.
- [35] Sheldon E, Schwickart M, Li J, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of MEDI4212, an anti-IgE monoclonal antibody, in subjects with atopy: A phase I study [J]. *Adv Ther*, 2016, 33(2):225-251.
- [36] 徐璐, 张大鹏, 王皓, 等. LC-MS 对奥马珠单抗与其生物类似物 CMAB007 的分析与结构特征 [J]. *生物工程学报*, 2016, 32(4):497-506.
- [37] Zhou B, Lin B, Li J, et al. Tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of CMAB007, a humanized anti-immunoglobulin E monoclonal antibody, in healthy Chinese subjects [J]. *Mabs*, 2012, 4(1):110-119.