

【引文格式】陈教全, 梁碧华, 李华平, 等. 奥马珠单抗在慢性荨麻疹治疗中的应用[J]. 皮肤性病诊疗学杂志, 2019, 26(3): 195-198. DOI:10.3969/j.issn.1674-8468.2019.03.020.

192PF04

· 综述 ·

奥马珠单抗在慢性荨麻疹治疗中的应用

陈教全^{1,2}, 梁碧华², 李华平², 莫子茵^{1,2}, 代歆悦^{2,3}, 朱慧兰²

(1. 广州医科大学, 广东 广州 511436; 2. 广州市皮肤病防治所, 广东 广州 510095; 广东医科大学, 广东 湛江 524023)

【摘要】慢性荨麻疹目前发病机制尚不明确, 反复发作, 严重影响患者的生活质量。目前指南推荐使用的抗组胺药物在部分患者中治疗效果并不理想。奥马珠单抗是一种新型的生物制剂, 其治疗慢性荨麻疹的疗效已经在临床试验中得到证实, 并已应用到难治性慢性荨麻疹的治疗中, 但关于其具体机制、用法用量以及不良反应等问题仍没有达成共识。本文对奥马珠单抗在慢性荨麻疹治疗中的作用机制、用法用量、治疗效果以及不良反应进行综述。

【关键词】奥马珠单抗; 慢性荨麻疹; 作用机制; 疗效; 不良反应

【中图分类号】R758.24 【文献标识码】A DOI:10.3969/j.issn.1674-8468.2019.03.020

慢性荨麻疹是一种以反复发作的风团、瘙痒, 伴或不伴血管性水肿为特征的持续 6 周以上的常见疾病。通常分为两类: 慢性自发性荨麻疹和慢性诱导性荨麻疹。目前慢性荨麻疹的发病机制仍不清楚。有研究提出, 自身免疫、炎症、凝血功能失常等在其发病机制中可能起重要作用^[1-2]。2018 年 EAACI/GA2LEN/EDF/WAO 指南指出, 治疗慢性荨麻疹的目标是彻底缓解症状^[3]。目前首选的治疗方案是使用第二代 H₁ 受体拮抗剂 (second-generation H₁-antihistamines, sgAH), 治疗无效时剂量可以增加至 4 倍。然而, 只有不到 1/2 的患者对标准剂量有反应, 1/4 至 1/3 的患者服用 4 倍剂量的 sgAH 后仍有症状^[4]。奥马珠单抗是一种人源化的抗 IgE 单克隆抗体, 它对慢性荨麻疹患者治疗有效且患者耐受性好。已经有三期临床试验证明奥马珠单抗治疗慢性荨麻疹的有效性与安全性^[5], 并在 2014 年被欧盟和美国批准用于治疗 sgAH 耐药的慢性荨麻疹患者。后有大量的回顾性分析证明奥马珠单抗具有疗效好、副作用小的特点。最新的 2018 年 EAACI/GA2LEN/EDF/WAO 指南已经将奥马珠单抗列为慢性荨麻疹的三线治疗。本文对奥马珠单抗在慢性荨麻疹治疗中的作用机制、临床疗效和安全性进行综述, 为慢性荨麻疹的治疗提供参考。

1 奥马珠单抗的作用机制

慢性荨麻疹的发病机制目前仍不明确, 但普遍认为与自体免疫相关。这类患者大多数 IgG 型自身抗体呈阳性且通过直接与高亲和力 IgE 受体 (highaffinity IgE receptor,

FCεRI) 的 α 亚基结合, 使肥大细胞、嗜碱性粒细胞、B 淋巴细胞等脱颗粒并释放化学介质, 此过程被认为是慢性荨麻疹自身免疫发病机制中的关键。虽然在慢性荨麻疹的治疗中, 奥马珠单抗的疗效得到了很好的证实, 但其作用机制尚不清楚。目前有一些假说认为: ①奥马珠单抗治疗慢性荨麻疹的快速反应机制可能是将已存在的 IgE 消除, 而不是直接抑制 IgE 的生成^[6]。②奥马珠单抗与游离的 IgE 分子的恒定区结合, 抑制后者与 FCεRI 受体的结合, 使外周血总 IgE 水平升高, 而游离 IgE 降低到非常低的水平, 最后导致肥大细胞和嗜碱性细胞上的 FCεRI 受体密度降低, 不足以引起荨麻疹^[7]。③奥马珠单抗可以作用于 IgE + B 细胞表面的膜 IgE (mIgE), 诱导 B 细胞的无反应性, 进而抑制 IL-6、IL-31、IL-4R 和 FCεmRNA 在 B 细胞中的表达水平, 减少 IgE 的合成, 达到控制炎症的作用^[8]。④奥马珠单抗与 IgE 结合, 使皮肤肥大细胞的 FCεRI 减少, 同时降低 IgG 自身抗体对 IgE、FCεRI 以及 IgE 自身抗体对甲状腺过氧化物酶的敏感性^[9]。⑤奥马珠单抗通过阻断慢性荨麻疹患者的嗜碱性细胞转运到皮肤的过程, 改善嗜碱性细胞减少的情况, 并降低异常 IgE 的活性, 达到控制病情的作用^[10]。⑥奥马珠单抗可以通过抑制外源性凝血途径以缓解慢性荨麻疹的症状^[11]。值得注意的是, 上述假说暂时不能完全解释奥马珠单抗治疗慢性荨麻疹的有效性, 因此需要进一步实验来探究各种潜在的作用机制以及它们相互之间的关系。

2 奥马珠单抗的治疗

2.1 奥马珠单抗的治疗效果

奥马珠单抗一直应用于呼吸道过敏反应的治疗, 并取

得良好的效果,但临床试验发现奥马珠单抗对欧洲以及美国的慢性荨麻疹患者也有很好的疗效,目前欧盟和美国推荐用法是每4周300 mg,持续3个月或者6个月。

有研究发现,患者对奥马珠单抗的反应速度不一样,较快的1周内有效果,较慢的需1周~3个月,很慢的则需要12~24周才出现反应^[12]。原因可能与患者血清IgE水平和基线FcεRI受体密度等的差异有关。

2018年EAACI/GA2LEN/EDF/WAO指南所推荐的奥马珠单抗治疗方案主要针对欧洲与美国患者,但事实上,奥马珠单抗对亚洲慢性荨麻疹患者的治疗也有明显效果。在2017年,Hide等^[13]在日本和韩国地区进行了随机、双盲、对照的奥马珠单抗治疗慢性荨麻疹患者的三期临床试验,将218名患者分别给予奥马珠单抗300 mg、150 mg和安慰剂进行治疗,每4周1次,然后进行12周的随访,发现在第12周,与安慰剂组相比,奥马珠单抗组每周瘙痒严重程度评分(itch severity score of 7 days, ISS7)的基线变化较大(奥马珠单抗300 mg和150 mg,分别为-9.54和-7.29,而安慰剂为-5.17),同样每周荨麻疹活动评分(urticaria activity score of 7 days, UAS7)的变化分别为-21.61和-15.59,而安慰剂为-10.88,表明奥马珠单抗对日本和韩国慢性荨麻疹患者的治疗有效且耐受性好。在土耳其进行的一项包含25名患者的回顾性分析中也得到了类似的结果,连续24个月每月使用奥马珠单抗300 mg后,患者的UAS7评分由原来的6(5.5~6)降到1(0~1),14名患者完全缓解,11名患者停药后症状复发,其中10例复发患者再次使用奥马珠单抗进行后续治疗,5名完全缓解,另5名部分缓解^[14]。与此同时,一项泰国的回顾性研究显示^[15],每月150 mg的奥马珠单抗治疗的15例患者中,有11名完全缓解,其余患者需要每月300 mg才能控制疾病。治疗12个月后,其中3名患者在6个月内未出现明显症状,4名患者需每6个月注射一次300 mg奥马珠单抗维持治疗,而其余患者仍然需要每月注射300 mg奥马珠单抗来控制症状。梁韵婷等^[16]选取了7个关于奥马珠单抗治疗CSU疗效和安全性的随机对照临床试验,共1365例慢性荨麻疹病例,比较奥马珠单抗75、150、300、600 mg(1个月)剂量亚组与安慰剂组之间及合并剂量后的疗效组与安慰剂组之间的疗效及安全性,发现皮下注射50 mg/月或300 mg/月奥马珠单抗改善慢性自发性荨麻疹(chronic spontaneous urticaria, CSU)患者临床症状及生活质量的效果最佳。上述研究说明运用每4周150~300 mg的奥马珠单抗治疗慢性荨麻疹有明显的效果,并各区域的患者疗效相当。2017年3月奥马珠单抗被日本药品医疗设备机构批准用于慢性荨麻疹的治疗,并将在新版的日本皮肤科协会(Japanese Dermatological Association, JDA)指南中作为推荐使用^[13]。

2.2 奥马珠单抗疗效的预测

由上述机制可知,慢性荨麻疹患者经过奥马珠单抗治疗后,血清中游离IgE迅速减少,而总IgE水平增加了2至

11倍,而总IgE水平增加的原因是,患者血清总IgE由游离IgE和IgE-奥马珠单抗复合物组成,后者的半衰期比游离IgE长^[7],因此将治疗前后总的IgE水平作为对奥马珠单抗治疗慢性荨麻疹疗效的预测。Jorg等^[5]进行双盲对照实验发现经过奥马珠单抗治疗后完全缓解的患者血清总IgE值有明显的升高。Ertas等^[7]研究发现对奥马珠单抗无反应的患者在使用奥马珠单抗治疗前测量的总IgE基线水平平均比有反应的患者低很多,且经过4周的治疗后无反应的患者总IgE水平无明显变化或升高不明显。因此,Jorg^[5]和Ertas等^[7]都提出监测奥马珠单抗疗效的最佳预测因子是血清基线IgE/第4周IgE的比率,并提出患者接受4周的奥马珠单抗治疗后,血清IgE水平未达到基线值的2倍,则该患者对奥马珠单抗无反应。此外,基线碱性粒细胞FcεRI受体密度也是预测对奥马珠单抗无应答者和有反应者可靠的生物标志物,前者的碱性粒细胞FcεRI受体密度明显低于后者。值得注意的是,对于上述两种标记物的临床应用,需要排除因为使用类固醇而引起的偏差^[17]。

2.3 疗效不佳的可能原因以及对策

目前指南推荐的奥马珠单抗治疗方案是每4周300 mg,取得明显疗效,但仍有部分患者效果不佳,甚至无效。对此,Kocatürk等^[18]进行一项回顾性分析,第一组患者分别接受了每月300 mg和600 mg的奥马珠单抗治疗,第二组患者分别按每月150、300、450和600 mg的奥马珠单抗治疗,结果发现仍是每月300 mg的方案治疗效果最好。但有趣的是,当患者身体质量指数(body mass index, BMI)大于30的时候,与推荐治疗量每月300 mg相比,从每月450 mg逐步增加到每月600 mg的治疗方案能更快控制病情并减少血管水肿情况的出现。Syrgis等^[19]对奥马珠单抗治疗无效的慢性荨麻疹患者连续使用9天,共188 mg的甲基强的松龙治疗,获得了即时和持续的疗效,这可能是奥马珠单抗与甲强龙相互作用引起的效果。之前也有研究报道在严重的慢性荨麻疹患者两次注射奥马珠单抗间,系统使用短期糖皮质激素作为过渡干预治疗,发现患者症状得到明显缓解^[20]。

尽管奥马珠单抗治疗慢性荨麻疹的效果明显,世界过敏组织也给出了推荐的剂量,但在使用奥马珠单抗治疗慢性荨麻疹中仍存在许多问题,比如说目前尚没有关于何时以及如何停止使用奥马珠单抗的共识。同时,某些患者对奥马珠单抗的治疗可能会出现慢反应,即12~24周才出现反应,要避免将这一类患者视为对奥马珠单抗无反应者,否则会影响患者的诊治。一项历时9年的奥马珠单抗治疗慢性荨麻疹的回顾性研究,发现23例患者达到完全缓解所需的时间为12~48个月,期间有7例患者当症状缓解后便停药,直到研究结束也没有出现复发,因此若患者症状在预期时间内得到缓解,可以尝试停用奥马珠单抗^[4]。如果病人停药不能耐受,而出现症状复发或加重,可以重新应用奥马珠单抗进行治疗,通常12周内可再次

达到临床控制^[12, 21]。

3 奥马珠单抗的不良反应

虽然奥马珠单抗在治疗慢性荨麻疹中表现出良好的疗效,但仍有研究报道患者在奥马珠单抗治疗后出现不良反应,如轻微和暂时性的发热、头痛、鼻窦炎和注射部位的不适等^[22]。在意大利一项回顾性分析^[12]中发现,在使用奥马珠单抗治疗慢性荨麻疹期间,有3例患者出现了轻微的不良反应:轻度关节痛和轻度高血氨症,但这些不良反应对奥马珠单抗疗效没有明显的影响。同样,Hide等^[23]报道了一例患者,在使用奥马珠单抗150 mg治疗的第1天出现咽部水肿,并在第4天症状缓解,期间未服用其他药物治疗。同时他们还发现每月300 mg奥马珠单抗治疗的患者出现湿疹、粟丘疹、嗜睡症、痤疮和支气管炎情况高于150 mg组和安慰剂组。相对于上述较轻的不良反应,2016年Ertas等^[24]报告了4例严重抗组胺耐药的慢性荨麻疹患者,他们在接受奥马珠单抗治疗后出现了血管水肿、过敏和或爆发性荨麻疹等症状。曾有报道一名46岁的女性在第一次使用奥马珠单抗治疗9小时后出现头痛、荨麻疹加重、喉咙发痒、胃痉挛、喘息和咳嗽加重,经注射肾上腺素等急救治疗后症状完全缓解,未留下后遗症^[25]。也有报道^[26]显示在接受奥马珠单抗治疗的荨麻疹患者中,4名女性患者出现暂时性的脱发^[26]。有人提出假设,治疗过程中患者出现原有荨麻疹的加重和并发症的情况可能与奥马珠单抗的辅料有关,如多聚山梨醇和组氨酸等^[22],但具体机制仍不明确。同样值得我们留意的是,奥马珠单抗对于人体来说属于异种蛋白,不能排除人体出现抗奥马珠单抗抗体,进而影响其药效以及出现不良反应的情况,但这仍有待相关实验证明。因此,虽然奥马珠单抗的疗效佳,但是不能忽略其引起的不良反应,即使出现的概率很低,也应准备好急救的措施。

4 结语

目前慢性荨麻疹的病因仍不明确,其中很大一部分患者接受指南所推荐的第二代H₁受体拮抗剂治疗后效果并不理想,而奥马珠单抗对这些难治性慢性荨麻疹患者有很好的疗效,且不良反应少。但是目前对于奥马珠单抗治疗慢性荨麻疹的机制仍不明确,欧洲指南所推荐的用药剂量并不能满足所有患者,奥马珠单抗持续使用的时间、以及何时停药等问题仍需要进一步研究,并且医师在使用奥马珠单抗治疗患者时也需注意不良反应的发生。

[参考文献]

[1] ASERO R, TEDESCHI A, MARZANO A V, et al. Chronic urticaria: a focus on pathogenesis [J]. *F1000Res*, 2017, 6:1095.
[2] 平杰丹,赵俊伟,孙晓旭,等. 慢性荨麻疹相关血液标志物的研究进展[J]. *皮肤性病诊疗学杂志*, 2018, 25(1):50-52.

[3] ZUBERBIER T, ABERER W, ASERO R, et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria[J]. *Allergy*, 2018, 73(7):1393-1414.
[4] MARCELINO J, COSTA A C, MENDES A, et al. Omalizumab in chronic spontaneous and inducible urticaria: a 9 year retrospective study in Portugal[J]. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*, 2018, 50(4):169-176.
[5] JORG L, PECARIC-PETKOVIC T, REICHENBACH S, et al. Double-blind placebo-controlled trial of the effect of omalizumab on basophils in chronic urticaria patients[J]. *Clin Exp Allergy*, 2018, 48(2):196-204.
[6] GERICKE J, OHANYAN T, CHURCH M K, et al. Omalizumab may not inhibit mast cell and basophil activation in vitro[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015, 29(9):1832-1836.
[7] ERTAS R, OZYURT K, ATASOY M, et al. The clinical response to omalizumab in chronic spontaneous urticaria patients is linked to and predicted by IgE levels and their change[J]. *Allergy*, 2018, 73(3):705-712.
[8] 陈玉迪,胡艳,隋海晶,等. 抗IgE单克隆抗体在变态反应性疾病治疗中的应用[J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2018, 12(3):302-307.
[9] PEROTIN J M, BARNIG C. Omalizumab: beyond anti-IgE properties[J]. *Rev Mal Respir*, 2017, 34(2):121-133.
[10] GATTA A, DELLA VALLE L, FARINELLI A, et al. Omalizumab in chronic spontaneous urticaria: steroid sparing effect[J]. *J Dermatolog Treat*, 2018, 24:1-13.
[11] KAPLAN A P, GIMENEZ-ARNAU A M, SAINI S S. Mechanisms of action that contribute to efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticaria [J]. *Allergy*, 2017, 72(4):519-533.
[12] MANDEI V D, GUANTI M B, LIBERATI S, et al. Omalizumab in chronic spontaneous urticaria refractory to conventional therapy: an italian retrospective clinical analysis with suggestions for long-term maintenance strategies[J]. *Dermatol Ther(Heidelb)*, 2018, 8(2):291-301.
[13] HIDE M, PARK H S, IGARASHI A, et al. Efficacy and safety of omalizumab in Japanese and Korean patients with refractory chronic spontaneous urticaria [J]. *J Dermatol Sci*, 2017, 87(1):70-78.
[14] TÜRK M, YILMAZ I, BAHCEÇIOĞLU S N. Treatment and retreatment with omalizumab in chronic spontaneous urticaria: real life experience with twenty-five patients [J]. *Allergol Int*, 2018, 67(1):85-89.
[15] KULTHANAN K, TUCHINDA P, LIKITWATTANANUR-AK C, et al. Does omalizumab modify a course of recalcitrant chronic spontaneous urticaria?: a retrospective study in Asian patients[J]. *J Dermatol*, 2018, 45(1):17-23.

- [16] 梁韵婷, 苏向阳, 卢荣标, 等. 奥马珠单抗治疗慢性自发性荨麻疹疗效与安全性的 Meta 分析[J]. 中华皮肤科杂志, 2018, 51(6):472-475.
- [17] BACHERT C, GEVAERT P, HELINGS P. Biotherapeutics in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2017, 5(6):1512-1516.
- [18] KOCATÜRK E, DEZA G, KIZILTAÇ K, et al. Omalizumab up dosing for better disease control in chronic spontaneous urticaria patients[J]. Int Arch Allergy Immunol, 2018, 177(4):360-364.
- [19] SYRIGOS N, GRAPSA D, ZANDE M, et al. Treatment response to omalizumab in patients with refractory chronic spontaneous urticaria[J]. Int J Dermatol, 2018, 57(4):417-422.
- [20] SUSSMAN G, HÉBERT J, BARRON C, et al. Real-life experiences with omalizumab for the treatment of chronic urticaria[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2014, 112(2):170-174.
- [21] TÜRK M, YILMAZ I, BAHÇECIOĞLU S N. Treatment and retreatment with omalizumab in chronic spontaneous urticaria: real life experience with twenty-five patients[J]. Allergol Int, 2018, 67(1):85-89.
- [22] OZBAGCIVAN O, AKARSU S, ILKNUR T, et al. Urticaria and angioedema as possible reactions of omalizumab[J]. An Bras Dermatol, 2018, 93(2):304-305.
- [23] HIDE M, IGARASHI A, YAGAMI A, et al. Efficacy and safety of omalizumab for the treatment of refractory chronic spontaneous urticaria in Japanese patients: subgroup analysis of the phase 3 POLARIS study[J]. Allergol Int, 2018, 67(2):243-252.
- [24] ERTAS R, ÖZYURT K, YILDIZ S, et al. Adverse reaction to omalizumab in patients with chronic urticaria: flare up or ineffectiveness? [J]. Iran J Allergy Asthma Immunol, 2016, 15(1):82-86.
- [25] MAURER M, KAPLAN A, ROSÉN K, et al. The XTEND-CIU study: Long-term use of omalizumab in chronic idiopathic urticaria[J]. J Allergy Clin Immunol, 2018, 141(3):1138-1139.
- [26] NOSHELA GHAZANFAR M, THOMSEN S F. Transient hair loss in patients with chronic spontaneous urticaria treated with omalizumab[J]. Eur Ann Allergy Clin Immunol, 2017, 49(6):284-285.

[收稿日期] 2019-01-21

[修回日期] 2019-03-13

(上接第 190 页)

- [17] EK M, POPVIC K, HARRIS H E, et al. Increased extracellular levels of the novel proinflammatory cytokine high mobility group box chromosomal protein 1 in minor salivary glands of patients with Sjögren's syndrome[J]. Arthritis Rheum, 2006, 54(7):2289-2294.
- [18] CHEN T, GUO Z P, LI L, et al. Increased HMGB1 serum levels and altered HMGB1 expression in patients with psoriasis vulgaris [J]. Arch Dermatol Res, 2013, 305(3):263-267.
- [19] STROHBUECKER L, KOENEN H, VAN RIJSEN E, et al. Increased dermal expression of chromatin-associated protein HMGB1 and concomitant T-cell expression of the DNA RAGE in patients with psoriasis vulgaris[J]. Psoriasis, 2019, 9:7-17.
- [20] CHEN T, FU L X, GUO Z P, et al. Involvement of high mobility group box-1 in imiquimod-induced psoriasis-like mice model[J]. J Dermatol, 2017, 44(5):573-581.
- [21] MORI H, MURAKAMI M, TSUDA T, et al. Reduced-HMGB1 suppresses poly(I:C)-induced inflammation in keratinocytes[J]. J Dermatol Sci, 2018, 90(2):154-165.
- [22] ZHANG W, GUO S, LI B, et al. Proinflammatory effect of high-mobility group protein B1 on keratinocytes: an autocrine mechanism underlying psoriasis development[J]. J Pathol, 2017, 241(3):392-404.
- [23] XIONG H, XU Y, TAN G, et al. Glycyrrhizin ameliorates imiquimod-induced psoriasis-like skin lesions in BALB/c mice and inhibits TNF- α -induced ICAM-1 expression via NF- κ B/MAPK in HaCaT cells [J]. Cell Physiol Biochem, 2015, 35(4):1335-1346.
- [24] LIU X, WANG X, DUAN X, et al. Lipoxin A4 and its analog suppress inflammation by modulating HMGB1 translocation and expression in psoriasis [J]. Sci Rep, 2017, 7(1):7100.
- [25] WATANABE T, YAMAGUCHI Y, KOMITSU N, et al. Increased levels of high mobility group box-1 in the serum and skin in patients with generalized pustular psoriasis [J]. J Dermatol Sci, 2016, 84(1):e105.
- [26] YAMAOKA S, SHIMBO T, TING H, et al. Systemic delivery of HMGB1 peptide ameliorates imiquimod-induced psoriasis-like dermatitis [J]. J Invest Dermatol, 2018, 138(Suppl):S177.
- [27] WANG Y, ZHANG Y, PENG G, et al. Glycyrrhizin ameliorates atopic dermatitis-like symptoms through inhibition of HMGB1 [J]. Int Immunopharmacol, 2018, 60:9-17.

[收稿日期] 2019-05-07

[修回日期] 2019-05-22