

生物制剂在慢性自发性荨麻疹治疗中的应用进展

黄雪梅¹, 欧珊珊¹, 陈教全¹, 邹荟^{1,2}, 陈紫嫣^{1,2}, 吴伟鸿^{1,2}, 吴慧^{1,2}, 李润祥¹, 朱慧兰¹

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

[摘要] 慢性自发性荨麻疹(CSU)是一种临床常见的免疫反应性皮肤病,其发病的关键效应细胞是肥大细胞。随着近年来对CSU发病机制的不断认识,不少新型生物制剂被应用于CSU患者的治疗。生物制剂可通过靶向作用于肥大细胞的活化过程的不同阶段,阻断肥大细胞的活化、脱颗粒,从而有效治疗CSU;根据作用靶点和作用机制,可分为抑制肥大细胞激活、抑制胞内信号转导、激活抑制性受体的药物。本文对生物制剂在CSU治疗中的应用展开综述。

[关键词] 慢性自发性荨麻疹; 生物制剂; 治疗

Advances in the applications of biologics in the treatment of chronic spontaneous urticaria

HUANG Xuemei¹, OU Shanshan¹, CHEN Jiaoquan¹, ZOU Hui^{1,2}, CHEN Ziyang^{1,2}, WU Weihong^{1,2}, WU Hui^{1,2}, LI Runxiang¹, ZHU Huilan¹

1. Guangzhou Institute of Dermatology, Guangzhou 510095, China; 2. Guangzhou Medical University, Guangzhou 511436, China

Corresponding author: ZHU Huilan, E-mail: zhluilan@126.com

[Abstract] Chronic spontaneous urticaria (CSU) is a common immune skin disease in clinic. Mast cells are the key effector cells in the pathogenesis of CSU. With the continuous understanding of the pathogenesis of CSU in recent years, many new biologics have been used to treat CSU. Biologics can effectively treat CSU by targeting different stages of mast cell activation, blocking their activation and degranulation. According to the target and mechanisms of their action, biologics can be classified into inhibition of mast cell activation and intracellular signaling transduction, and activation of inhibitory receptor. This article will review the applications of biologics in the treatment of CSU.

[Keywords] chronic spontaneous urticaria; biologics; treatment

荨麻疹是由于皮肤、黏膜小血管扩张及渗透性增加出现的一种局限性水肿反应^[1],根据有无明确的诱发因素可分为诱导性荨麻疹和自发性荨

麻疹,而自发性荨麻疹根据病程是否超过6周,可分为急性自发性荨麻疹和慢性自发性荨麻疹(chronic spontaneous urticaria,CSU)。CSU是一种临床上常见的免疫相关性皮肤病,我国患病率可达1.29%~2.70%^[2]。CSU具有反复发作的特点,可严重干扰患者的学习、工作及生活等。治疗上,《中国荨麻疹诊疗指南(2022版)》推荐以第二代H₁受体拮抗剂(second-generation H₁-antihistamine,sgAH)作为一线药物,若标准剂量下

sgAH 治疗 1~2 周后仍未控制症状,可将 sgAH 增至最高 4 倍标准剂量或更换抗组胺药种类,或联合其他二代或一代抗组胺药;若治疗 2~4 周后患者仍无应答,推荐使用奥马珠单抗治疗^[1]。奥马珠单抗是目前唯一获批用于抗组胺治疗不佳 CSU 的生物制剂^[3],但并不是所有患者都对奥马珠单抗应答。对于使用奥马珠单抗治疗后仍未控制症状的患者,指南推荐可使用环孢素、糖皮质激素等药物治疗^[1]。此外,近年来不少针对 CSU 发病过程的新型生物制剂陆续出现。因此,本文就 CSU 治疗相关生物制剂进行综述。

1 CSU 的发病机制

CSU 发病机制尚未完全清楚,目前研究认为肥大细胞是荨麻疹发病过程中关键的效应细胞^[1]。肥大细胞表面表达有一系列受体,包括 IgE 高亲和力受体 (FcεR I)、IgE 低亲和力受体 (FcεR II, 又称 CD23)、细胞因子受体等活化性受体和唾液酸结合的免疫球蛋白样凝集素 8 (Siglec 8) 等抑制性受体^[4]。免疫、炎症及凝血级联反应等机制可通过各种方式激活肥大细胞表面受体,进而转导信号,诱导肥大细胞活化、脱颗粒^[5-6]。

高达 45% 的 CSU 被认为是自身免疫机制所介导,其中的重要步骤是 FcεR I 的激活^[5]。自身抗体与肥大细胞表面的活化性受体交联可激活 FcεR I 信号通路,使 FcεR I 的 β、γ 亚基上的 ITAMs 结构域磷酸化,促进脾酪氨酸激酶 (spleen tyrosine kinase, SYK) 的激活并启动一系列二级分子的下游募集,进而导致肥大细胞脱颗粒等,释放组胺、白三烯等,从而导致荨麻疹发作^[7-8]。此外,Bruton's 酪氨酸激酶 (Bruton tyrosine kinase, BTK) 和含 SH2 结构域的肌醇 5'-磷酸酶分别作为正向和负向调控分子参与通路 FcεR I 信号通路的调控^[8]。活化的肥大细胞还可释放肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor-α, TNF-α) 及白细胞介素 (interleukin, IL)-2、3、5、13 等多种炎症因子,产生趋化作用,使皮损处 T 淋巴细胞、嗜碱性粒细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞增多,同时这些细胞又可释放 TNF-α、血小板活化因子、嗜酸性粒细胞趋化因子及 IL-4、5、10、13、17、23 等因子作用于肥大细胞,相互维持了募集和活化,从而影

响荨麻疹的治疗反应等^[9]。

因此,CSU 的治疗可通过阻断肥大细胞活化过程发挥作用,研究者们提出了通过靶向其发病过程中各环节的不同介质以达到治疗目的。近年来多种新型生物制剂陆续进入研究。

2 生物制剂在 CSU 中的应用

根据生物制剂作用于肥大细胞致病机制的靶点及其作用机制,将药物作用机制大致分为抑制肥大细胞激活、抑制胞内信号转导、激活抑制性受体。抑制肥大细胞激活的药物包括抗 IgE 抗体、抗细胞因子抗体/抗细胞因子受体抗体;抑制胞内信号转导的药物主要包括 Bruton's 酪氨酸激酶抑制剂及脾酪氨酸激酶抑制剂;激活抑制性受体的药物为抗 Siglec-8 抗体 (表 1)。

表 1 慢性自发性荨麻疹潜在生物制剂及作用靶点
Table 1 Potential biological agents and targets of action for chronic spontaneous urticaria

药物名称	治疗靶点	已开展临床试验分期
Ligelizumab	IgE	I、II、III
Quilizumab	IgE	II
UB-221	IgE	I、II
度普利尤单抗	IL-4Rα	II、III
美泊利珠单抗	IL-5	I
贝那利珠单抗	IL5Rα	II、IV
依那西普	TNF-α	II-III
Fenebrutinib	BTK	II
Remibrutinib	BTK	II、III
GSK2646264	SYK	I
Lirentelimab	Siglec8	II

2.1 抑制肥大细胞激活的药物

2.1.1 抗 IgE 抗体 IgE 是介导免疫途径活化肥大细胞的重要分子;而抗 IgE 疗法以 IgE 及其介导的免疫通路为靶点,通过中和并阻断 IgE 与其受体结合等方式达到靶向治疗作用^[3]。目前的该类型的药物有奥马珠单抗、Ligelizumab、Quilizumab 及 UB-221。

奥马珠单抗是一种重组的人源化抗 IgE 单克隆抗体,其主要通过选择性地与游离 IgE 重链上的 C3 结构域结合,形成三聚体或六聚体,直接抑制游离 IgE 与肥大细胞和嗜碱性粒细胞表面 FcεR I 结合,抑制细胞活化;同时下调肥大细胞

和嗜碱性粒细胞表面 FcεR I 的表达等,直接或间接阻断 IgE 介导的免疫炎症反应^[10];此外,奥马珠单抗还可通过作用于嗜酸性粒细胞及 B 细胞等,阻断多种途径的活化,从而迅速、有效地控制患者的症状^[3]。Tharp 等^[11]的真实世界研究表明,奥马珠单抗治疗 CSU 应答率大于 90%。常见的不良反应为注射部位反应、鼻咽炎、上呼吸道感染及荨麻疹等^[3]。

Ligelizumab 作为新一代人源化抗 IgE 单克隆抗体,在抑制游离 IgE 水平和降低嗜碱性粒细胞上 FcεRI 和 IgE 表达方面比奥马珠单抗更有效^[12]。研究数据表明,与奥马珠单抗相比,Ligelizumab 与 IgE 的体外亲和力高 50 倍,转化为体内效力高 6~9 倍^[12]。2021 年 1 月,美国 FDA 授予了 Ligelizumab 突破性药物资格,用于治疗对 H₁ 抗组胺治疗应答不佳的 CSU 患者。研究提示,Ligelizumab 可快速和持续控制 CSU 的症状,在第 12 周时,使用 24 mg、72 mg 及 240 mg Ligelizumab 治疗达到症状完全控制的患者百分比分别达到了 30%、44% 及 40%,比奥马珠单抗组中 26% 更高^[13];且 CSU 患者每 4 周皮下注射 240 mg Ligelizumab 治疗 52 周仍可产生持续的临床疗效^[14]。此外,Metz 等^[15]进行的一项 II b 期研究结果显示,Ligelizumab 还可减轻 CSU 患者血管性水肿症状,提高患者生活质量;并在改善 CSU 患者的睡眠方面显示出有效和持续的反应^[16]。Ligelizumab 具有良好的安全性,最常见的不良事件为鼻咽炎、注射部位反应、头痛、上呼吸道感染及荨麻疹,且大多数为轻度或中度不良事件,可自行消退^[13-14]。虽然 Ligelizumab 治疗 CSU 的各项 II 期研究显示出了其较奥马珠单抗更好的效果,但 III 期研究结果并不如意^[17]。

Quilizumab 是一种人源化单克隆抗体,靶向 B 细胞和浆细胞上膜 IgE 的 M1 片段,并通过细胞凋亡和抗体依赖性细胞介导的细胞毒性将细胞耗尽,从而降低血清 IgE 水平;尽管 Quilizumab 使 CSU 患者的中位血清 IgE 水平降低约 30%,但其在改善患者每周 ISS 或 UAS7 评分上未见显著性差异^[18]。

UB-221 是一种人源化 IgG 型单克隆抗体,游离形式下可与 CD23 占据的 IgE 大量结合,且寡

聚 mAb-IgE 复合物形式的 UB-221 也可与 CD23 自由结合,而 Ligelizumab 与 CD23 反应有限,奥马珠单抗对 CD23 呈惰性^[19]。此外,UB-221 以强亲和力和力结合 IgE,可防止 FcεR I 介导的嗜碱性粒细胞活化和脱粒,显示出较奥马珠单抗更强的 IgE 中和活性^[19]。

2.1.2 抗 IL-4Rα 抗体 度普利尤单抗是一种全人源单克隆抗体,可特异性结合 IL-4Rα 亚基,从而抑制 IL-4 和 IL-13 的信号转导,阻断 Th2 介导的炎症反应^[20]。据报道,奥马珠单抗耐药 CSU 患者对度普利尤单抗治疗应答^[20-22]。目前度普利尤单抗治疗 CSU 的机制尚不清楚,可能通过其抑制 IL-4,抑制 IgE 驱动的肥大细胞脱颗粒,限制 IL-13 炎症级联反应导致的瘙痒,从而改善 CSU 的症状^[20]。目前已有 III 期临床试验对度普利尤单抗在 CSU 中的安全性和疗效展开研究。

2.1.3 抗 IL-5/IL-5Rα 抗体 研究表明,CSU 患者皮损中存在嗜酸性粒细胞浸润,嗜酸性粒细胞可通过释放嗜酸性粒细胞颗粒蛋白等刺激肥大细胞活化,或通过产生组织因子激活凝血级联反应,从而参与 CSU 的发病;而 IL-5 是嗜酸性粒细胞向皮肤募集的重要驱动因子,参与了嗜酸性粒细胞的发育、迁移和活化^[23]。抗 IL-5 可通过减少嗜酸性粒细胞募集、活化,减少 CSU 症状^[9]。主要药物为:作用于 IL-5 受体(IL-5Rα)的贝那利珠单抗(benralizumab)、与 IL-5 结合的美泊利珠单抗(mepolizumab)和瑞利珠单抗(reslizumab)。

Magerl^[24]和 Maurer 等^[25]分别报道了使用美泊利珠单抗、瑞利珠单抗成功治疗了哮喘合并 CSU 的患者;Bernstein 等^[26]用贝那利珠单抗治疗 12 例 sgAH 治疗无效的 CSU 患者,其中 9 例完成 3 个月治疗的患者中有 5 例达到完全缓解(UAS = 0),治疗期间均无严重不良反应事件。因此,上述文献报道支持靶向 IL-5 或其受体以治疗 CSU,并在一定程度上证明了嗜酸性粒细胞的致病作用,但未来还需更多研究进一步探讨。

2.1.4 抗 IL-17 抗体 CSU 患者血清 IL-17 水平升高,且血清 IL-17 与 CSU 的严重程度呈正相关^[27-28];这提示了 IL-17 可能参与 CSU 的发病机制。Sabag 等^[29]研究显示,与健康对照组相比,CSU 患者皮损区和非皮损区的 CD4⁺ T 细胞和肥

大细胞均明显增多,且两种类型的细胞均显示出IL-17A的强表达;此外,8例重度抗组胺和奥马珠单抗耐药CSU患者在使用司库奇尤单抗治疗后症状明显改善。因此,IL-17应作为一个治疗靶点展开更全面的研究。

2.1.5 肿瘤坏死因子(TNF)- α 抑制剂 TNF- α 是一种刺激性细胞因子,具有多种生物学效应。肥大细胞活化释放TNF- α ,可趋化其他免疫细胞并在荨麻疹反应中发挥作用^[30]。CSU患者皮肤及血清TNF- α 水平均升高,且血清TNF- α 与CSU的严重程度呈正相关^[28, 31];TNF- α 抑制剂可通过与TNF- α 结合抑制其活性,从而缓解荨麻疹症状。Sand等^[32]对阿达木单抗和依那西普治疗成人慢性荨麻疹的疗效和安全性展开的研究结果显示,在18例CSU患者中,12例使用阿达木单抗或依那西普治疗后获得了缓解,另外3例出现部分缓解;其中1例出现严重的中枢神经系统毒性,这可能与TNF- α 抑制剂的治疗有关。有研究纳入9例对sgAH抵抗的CSU患者,并遵循阿达木单抗治疗银屑病的方案治疗16周,结果示3例完全缓解,4例部分缓解;在研究期间,无报告任何不良反应^[31]。因此,TNF- α 抑制剂可能是抗IgE抗体耐药的CSU患者的潜在治疗药物,但TNF- α 抑制剂相对其他药物不良反应较重,治疗过程中需警惕严重感染、淋巴瘤和其他恶性肿瘤的风险。

2.2 抑制胞内信号转导的药物

2.2.1 Bruton's酪氨酸激酶抑制剂 BTK是Fc ϵ R I和B细胞受体下游信号通路的重要蛋白,是人肥大细胞和嗜碱性粒细胞中通过Fc ϵ R I进行信号传导的必需激酶^[33]。BTK抑制剂可通过与BTK靶向结合阻断Fc ϵ R I信号传导途径,从而抑制该途径对肥大细胞等的活化^[34]。因此,与抗IgE疗法相比,靶向BTK途径的药物不仅对I型CSU患者有效,还可能对患有IIb型CSU患者同样有效^[34]。目前研究中的潜在治疗CSU的BTK抑制剂主要有Fenebrutinib、Remibrutinib。

Fenebrutinib是一种强效、高选择性、可逆BTK抑制剂,可与BTK非共价结合并抑制BTK^[34]。Metz等^[34]的II期RCT研究结果显示,与安慰剂相比,使用150 mg和200 mg Fenebrutinib的CSU患者UAS7显著降低,且无严重不良反

应事件发生,最常见的不良反应事件为荨麻疹、鼻咽炎和头痛,部分患者出现了无症状性的肝酶升高,在停药后可逐渐下降。

Remibrutinib是一种强效、高选择性BTK共价抑制剂^[35]。Gimeno等^[35]对sgAH抵抗的311例CSU患者进行了一项多中心、剂量探索、随机对照的IIb期临床研究,结果显示,在整个剂量范围内,Remibrutinib治疗CSU非常有效,起效迅速,在第1周就可观察到症状的改善,并维持至治疗期结束,且安全性良好,大多数不良事件为轻度或中度,无剂量依赖性模式。

2.2.2 脾酪氨酸激酶抑制剂 SYK是一种细胞内酪氨酸激酶,在B淋巴细胞、肥大细胞和巨噬细胞等多种细胞中参与信号转导,可促进组胺的释放和细胞因子、白三烯和前列腺素等的合成^[36-37]。GSK2646264是一种高效的、选择性的SYK抑制剂。研究表明,GSK2646264局部给药或直接给药于真皮,可阻断离体皮肤肥大细胞释放组胺,表明该疗法可能用于治疗CSU患者^[36]。一项I期研究对GSK2646264在健康志愿者、冷性荨麻疹和CSU患者中进行评估,证实了局部应用GSK2646264乳膏可以穿透皮肤,到达体循环,但由于招募的CSU患者数量较少,无法对荨麻疹活动性评分的变化做出结论^[37]。

2.3 激活抑制性受体的药物

Siglec是一组对免疫细胞具有抑制活性的单通路细胞表面受体,在人肥大细胞和嗜酸性粒细胞上选择性表达,在嗜碱性粒细胞上低水平表达;抗Siglec-8抗体与Siglec-8结合可诱导嗜酸性粒细胞死亡和抑制肥大细胞介质释放^[38]。Lirentelimab是一种人源化抗Siglec-8的IgG1抗体。Altrichter等^[39]的IIa期研究结果显示,经过22周治疗,未接受过奥马珠单抗治疗及奥马珠单抗耐药的CSU患者完全缓解率分别为92%和36%;常见的副作用包括注射部位反应、鼻咽炎和头痛。

3 结语及展望

近年来,随着对CSU发病机制的不断探索,CSU潜在的治疗靶点不断地被扩增,生物制剂以发病的关键因子为靶点,为患者带来了更精准、更高效的治疗选择,使更多的CSU患者有机会实现

症状完全控制。新型生物制剂通过抑制肥大细胞激活、阻断胞内信号转导及激活抑制性受体等阻断肥大细胞活化、脱颗粒等,可为 CSU 带来更加精准的治疗。但目前研究中大部分生物制剂在治疗 CSU 上仍缺乏高质量或高推荐等级临床循证学证据,其有效性和安全性仍需进一步评估。未来对 CSU 机制的不断探索将为新药物的探寻奠定基础。

[参考文献]

- [1] 中华医学会皮肤性病学分会荨麻疹研究中心. 中国荨麻疹诊疗指南(2022 版)[J]. 中华皮肤科杂志, 2022, 55(12):1041 - 1049.
- [2] LI J, MAO D, LIU S, et al. Epidemiology of urticaria in China: a population-based study[J]. Chin Med J (Engl), 2022, 135(11):1369 - 1375.
- [3] 中华医学会皮肤性病学分会荨麻疹研究中心. 抗 IgE 疗法——奥马珠单抗治疗慢性荨麻疹专家共识[J]. 中华皮肤科杂志, 2021, 54(12):1057 - 1062.
- [4] KOLKHIR P, GIMÉNEZ-ARNAU A M, KULTHANAN K, et al. Urticaria[J]. Nat Rev Dis Primers, 2022, 8(1):61.
- [5] BRACKEN S J, ABRAHAM S, MACLEOD A S. Autoimmune theories of chronic spontaneous urticaria[J]. Front Immunol, 2019, 10:627.
- [6] ALTMAN K, CHANG C. Pathogenic intracellular and autoimmune mechanisms in urticaria and angioedema[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2013, 45(1):47 - 62.
- [7] ROSSI A B, HERLAAR E, BRASELMANN S, et al. Identification of the syk kinase inhibitor R112 by a human mast cell screen[J]. J Allergy Clin Immunol, 2006, 118(3):749 - 755.
- [8] GILFILLAN A M, TKACZYK C. Integrated signalling pathways for mast-cell activation[J]. Nat Rev Immunol, 2006, 6(3):218 - 230.
- [9] GIMÉNEZ-ARNAU A M, DEMONTOJOYE L, ASERO R, et al. The pathogenesis of chronic spontaneous urticaria: the role of infiltrating cells[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2021, 9(6):2195 - 2208.
- [10] 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.
- [11] THARP M D, BERNSTEIN J A, KAVATI A, et al. Benefits and harms of omalizumab treatment in adolescent and adult patients with chronic idiopathic (spontaneous) urticaria: a meta-analysis of "real-world" evidence[J]. JAMA Dermatol, 2019, 155(1):29 - 38.
- [12] 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.
- [13] MAURER M, GIMÉNEZ-ARNAU A M, SUSSMAN G, et al. Ligelizumab for chronic spontaneous urticaria[J]. N Engl J Med, 2019, 381(14):1321 - 1332.
- [14] MAURER M, GIMÉNEZ-ARNAU A, BERNSTEIN J A, et al. Sustained safety and efficacy of ligelizumab in patients with chronic spontaneous urticaria: a one-year extension study[J]. Allergy, 2022, 77(7):2175 - 2184.
- [15] METZ M, BERNSTEIN J A, GIMÉNEZ-ARNAU A M, et al. Ligelizumab improves angioedema, disease severity and quality-of-life in patients with chronic spontaneous urticaria[J]. World Allergy Organ J, 2022, 15(11):100716.
- [16] GIMÉNEZ-ARNAU A, MAURER M, BERNSTEIN J, et al. Ligelizumab improves sleep interference and disease burden in patients with chronic spontaneous urticaria[J]. Clin Transl Allergy, 2022, 12(2):e12121.
- [17] MAURER M, ENSINA L F, GIMENEZ-ARNAU A M, et al. Efficacy and safety of ligelizumab in adults and adolescents with chronic spontaneous urticaria: results of two phase 3 randomised controlled trials[J]. Lancet, 2024, 403(10422):147 - 159.
- [18] HARRIS J M, CABANSKI C R, SCHEERENS H, et al. A randomized trial of quilizumab in adults with refractory chronic spontaneous urticaria[J]. J Allergy Clin Immunol, 2016, 138(6):1730 - 1732.
- [19] KUO B S, LI C H, CHEN J B, et al. IgE-neutralizing UB-221 mAb, distinct from omalizumab and ligelizumab, exhibits CD23-mediated IgE downregulation and relieves urticaria symptoms[J]. J Clin Invest, 2022, 132(15):e157765
- [20] ERRICETTI E, STINCO G. Recalcitrant chronic urticaria treated with dupilumab: report of two instances refractory to H1 - antihistamines, omalizumab and cyclosporine and brief literature review [J]. Dermatol Ther, 2021, 34(2):e14821
- [21] ZHU C, FOK J S, LIN L, et al. Complete response to dupilumab in a patient with chronic spontaneous urticaria who did not tolerate omalizumab[J]. JAAD Case Rep,

- 2022, 32:109 – 112.
- [22] SUN Y, LIN S Y, LAN C C E. Dupilumab as a rescue therapy for a chronic urticaria patient who showed secondary failure to omalizumab [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2022, 38(6):610 – 611.
- [23] ALTRICHTER S, FRISCHBUTTER S, FOK J S, et al. The role of eosinophils in chronic spontaneous urticaria [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 145(6):1510 – 1516.
- [24] MAGERL M, TERHORST D, METZ M, et al. Benefit of mepolizumab treatment in a patient with chronic spontaneous urticaria [J]. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2018, 16(4):477 – 478.
- [25] MAURER M, ALTRICHTER S, METZ M, et al. Benefit from reslizumab treatment in a patient with chronic spontaneous urticaria and cold urticaria [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018, 32(3):e112 – e113.
- [26] BERNSTEIN J A, SINGH U, RAO M B, et al. Benralizumab for chronic spontaneous urticaria [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(14):1389 – 1391.
- [27] GRZANKA A, DAMASIEWICZ-BODZEK A, KASPERSKA-ZAJAC A. The relationship between circulating concentrations of interleukin 17 and C reactive protein in chronic spontaneous urticaria [J]. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2017, 13:25
- [28] SHARMA P, SHARMA P K, CHITKARA A, et al. To evaluate the role and relevance of cytokines IL-17, IL-18, IL-23 and TNF- α and their correlation with disease severity in chronic urticaria [J]. *Indian Dermatol Online J*, 2020, 11(4):594 – 597.
- [29] SABAG D A, MATANES L, BEJAR J, et al. Interleukin-17 is a potential player and treatment target in severe chronic spontaneous urticaria [J]. *Clin Exp Allergy*, 2020, 50(7):799 – 804.
- [30] WILSON L H, ELIASON M J, LEIFERMAN K M, et al. Treatment of refractory chronic urticaria with tumor necrosis factor- α inhibitors [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2011, 64(6):1221 – 1222.
- [31] BANGSGAARD N, SKOV L, ZACHARIAE C. Treatment of refractory chronic spontaneous urticaria with adalimumab [J]. *Acta Derm Venereol*, 2017, 97(4):524 – 525.
- [32] SAND F L, THOMSEN S F. TNF-alpha inhibitors for chronic urticaria; experience in 20 patients [J]. *J Allergy (Cairo)*, 2013:130905.
- [33] DISPENZA M C. The use of bruton's tyrosine kinase inhibitors to treat allergic disorders [J]. *Curr Treat Options Allergy*, 2021, 8(3):261 – 273.
- [34] METZ M, SUSSMAN G, GAGNON R, et al. Fenebrutinib in H₁ antihistamine-refractory chronic spontaneous urticaria; a randomized phase 2 trial [J]. *Nat Med*, 2021, 27(11):1961 – 1969.
- [35] GIMENO R, RIBAS-LLAURADÓ C, PESQUE D, et al. Remibrutinib inhibits hives effector cells stimulated by serum from chronic urticaria patients independently of Fc ϵ R1 expression level and omalizumab clinical response [J]. *Clin Transl Allergy*, 2023, 13(3):e12227.
- [36] MOLINA C R, FALKENCRONE S, SKOV P S, et al. GSK2646264, a spleen tyrosine kinase inhibitor, attenuates the release of histamine in ex vivo human skin [J]. *Br J Pharmacol*, 2019, 176(8):1135 – 1142.
- [37] DICKSON M C, WALKER A, GRATTAN C, et al. Effects of a topical treatment with spleen tyrosine kinase inhibitor in healthy subjects and patients with cold urticaria or chronic spontaneous urticaria; results of a phase 1a/b randomised double-blind placebo-controlled study [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2021, 87(12):4797 – 4808.
- [38] KIWAMOTO T, KAWASAKI N, PAULSON J C, et al. Siglec-8 as a drugable target to treat eosinophil and mast cell-associated conditions [J]. *Pharmacol Ther*, 2012, 135(3):327 – 336.
- [39] ALTRICHTER S, STAUBACH P, PASHA M, et al. An open-label, proof-of-concept study of lircatelimab for antihistamine-resistant chronic spontaneous and inducible urticaria [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2022, 149(5):1683 – 1690.

[收稿日期] 2023 – 09 – 04
(编辑:曾倩)



微信公众号