

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202221163

· 论著 ·

度普利尤单抗治疗慢性鼻窦炎伴鼻息肉的疗效分析

李游¹, 林慧敏¹, 张筱娴¹, 欧昌星¹, 谢佳星^{1,2,3}, 张清玲¹

(1. 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心 呼吸疾病国家重点实验室 广州呼吸健康研究院 广州医科大学附属第一医院 呼吸与危重症医学科, 广东 广州 510120; 2. 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心 呼吸疾病国家重点实验室 广州呼吸健康研究院 广州医科大学附属第一医院 变态反应科, 广东 广州 510120; 3. 广东医科大学附属阳江医院 阳江市人民医院 呼吸与危重症医学科, 广东 阳江 529500)

摘要: **目的** 分析临床中 IL-4R α 单克隆抗体(度普利尤单抗)治疗慢性鼻窦炎伴鼻息肉(CRSwNP)的疗效。**方法** 回顾性分析2020年8月—2021年4月使用度普利尤单抗治疗4例CRSwNP患者前后的临床疗效、实验室数据、主观及客观评分以及不良事件等情况,初步评价度普利尤单抗治疗CRSwNP的效果。**结果** 对4例CRSwNP患者随访4个月。在接受度普利尤单抗治疗前,4例患者慢性鼻-鼻窦炎急性加重次数平均为(3.25 ± 1.50)次/年,在随访期间4例患者均未出现慢性鼻-鼻窦炎急性加重,其中3例患者的鼻窦炎症得到完全控制。度普利尤单抗治疗前4例患者平均鼻腔鼻窦结局测试-22(SNOT-22)、宾夕法尼亚大学的嗅觉测试(UPSIT)及副鼻窦CT扫描Lund-Mackay评分分别为52.00 ± 9.42、7.25 ± 1.26、14.50 ± 5.45;治疗4个月后上述评分分别为8.25 ± 5.74、29.25 ± 6.34、7.00 ± 6.38,治疗前后对比差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。使用单抗治疗后4例患者平均口服糖皮质激素(OCS)量为(5.00 ± 7.07)mg/d,对比治疗前(18.75 ± 4.79)mg/d,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 通过特异性抑制白介素-4(IL-4)和白介素-13(IL-13)通路,度普利尤单抗可以显著改善CRSwNP患者鼻窦炎症症状以及嗅觉水平,减少患者慢性鼻-鼻窦炎急性加重次数、鼻窦病变范围和全身糖皮质激素用量。

关键词:慢性鼻窦炎伴鼻息肉;度普利尤单抗;哮喘;2型炎症

中图分类号:R765.4

Efficacy of duplizumab for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps

LI You¹, LIN Huimin¹, ZHANG Xiaoxian¹, OU Changxing¹, XIE Jiaying^{1,2,3}, ZHANG Qingling¹

(1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Guangzhou Institute of Respiratory Health, State Key Laboratory of Respiratory Disease, the First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510120, China; 2. Department of Allergy and Clinical Immunology, Guangzhou Institute of Respiratory Health, State Key Laboratory of Respiratory Disease, the First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510120, China; 3. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Yangjiang People's Hospital, the Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Yangjiang 529500, China)

Abstract: **Objective** To analyze the therapeutic effect of interleukin (IL)-4R α monoclonal antibody (duplizumab) for chronic sinusitis with nasal polyps (CRSwNP). **Methods** The clinical efficacy, laboratory data, subjective and objective scores as well as adverse events before and after treatment in 4 patients with CRSwNP treated with duplizumab in our hospital from Aug 2020 to April 2021 were retrospectively analyzed, and the effect of duplizumab for the treatment of CRSwNP was preliminarily evaluated. **Results** All the 4 patients were followed up for 4 months. Before duplizumab treatment, their average number of acute episodes of sinusitis was 3.25 ± 1.50 times per year. During the follow-up period, none of them showed acute episode of chronic sinusitis symptoms, and sinusitis was completely controlled in 3. Before treatment, the average scores of sino-nasal outcome test-22 (SNOT-22), University of Pennsylvania smell identification test

基金项目:广州市科技局市校(院)联合资助项目基础与应用基础研究项目(南山基金项目,ZNSA-2020003)。

第一作者简介:李游,男,在读硕士研究生,住院医师。

通信作者:谢佳星, Email:jiayingxie@126.com

(UPSIT) and Lund-Mackay of paranasal sinuses CT were 52.00 ± 9.42 , 7.25 ± 1.26 and 14.50 ± 5.45 respectively. After 4 months of treatment, the above scores were 8.25 ± 5.74 , 29.25 ± 6.34 and 7.00 ± 6.38 respectively, which were statistically significant compared with those before treatment ($P < 0.05$). The average dose of oral glucocorticoid in the 4 patients after duplizumab treatment was 5.00 ± 7.07 mg/day, which was significantly lower than that before treatment (18.75 ± 4.79 mg/d) ($P < 0.05$). **Conclusion** By specifically inhibiting IL-4 and IL-13 pathways, dupilumab can significantly improve sinusitis symptoms and olfactory level, reduce the number of acute episode of sinusitis symptoms, the lesion extent of sinusitis and systemic glucocorticoid dosage in patients with CRSwNP.

Keywords: Duplizumab; Chronic sinusitis; Asthma; Type 2 inflammation

慢性鼻-鼻窦炎 (chronic rhinosinusitis, CRS) 是指累及鼻旁窦和鼻道内黏膜、持续 12 周或更长时间的炎性疾病。CRS 常分为 2 种临床亚型:慢性鼻-鼻窦炎不伴鼻息肉 (chronic rhinosinusitis without nasal polyposis, CRSsNP);慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉 (chronic rhinosinusitis with nasal polyposis, CRSwNP)^[1]。既往治疗 CRS 主要依靠鼻腔用糖皮质激素 (intranasal corticosteroids, INCS) 为代表的药物治疗,以及药物治疗无效时以鼻内镜手术 (endoscopic-sinussurgery, ESS) 为代表的手术治疗。由于目前的药物治疗效果有限,手术治疗复发率高,因此对新型药物需求极高。美国食品和药物管理局 (FDA) 已批准度普利尤单抗治疗成人 CRSwNP,但国内尚未有与此相关的报道。本文率先报道了 4 例度普利尤单抗成功治疗 CRSwNP 患者的临床资料,初步总结度普利尤单抗治疗 CRSwNP 的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2020 年 8 月—2021 年 4 月广州医科大学附属第一医院 4 例使用度普利尤单抗治疗 CRSwNP 患者的临床资料,男 2 例,女 2 例,平均年龄 43.5 岁,平均起病年龄 19.25 岁。临床表现均有反复鼻塞、脓性鼻涕、嗅觉下降,其中 2 例合并头面部胀痛。4 例均合并有支气管哮喘,其中有 2 例有变应性鼻炎病史。来我院前均于外院行鼻内镜检查证实伴鼻息肉,其中 2 例患者就诊时行鼻窦 CT 示全组鼻窦炎,其中 1 例曾因使用阿司匹林诱发哮喘急性发作。

4 例 CRSwNP 患者于我院就诊时均行“INCS、鼻腔等渗盐水冲洗以及鼻用抗组胺药”规律充分治疗,其中 2 例因哮喘症状控制不佳而加用白三烯受体拮抗剂 (LTRAs),但疗效均不显著。4 例患者中有 1 例曾行 2 次 ESS,但术后均复发。因 CRS 症状反复加重,4 例患者均行口服糖皮质激素 (oral corti-

costeroid, OCS) 治疗,其中 2 例为减量 OCS 至停用后 CRS 症状复发,1 例为 OCS 减量时哮喘和 CRS 症状出现急性加重,且出现糖皮质激素副作用。1 例为维持 OCS 15 mg/d 治疗剂量下 CRS 症状仍逐年加重,数次复查副鼻窦 CT 均较前进展。具体资料见表 1。

1.2 治疗方法

4 例患者在开始度普利尤单抗治疗前 1 周内均行副鼻窦 CT 重新评估患者鼻窦炎病变范围及程度。4 例患者在行度普利尤单抗治疗期间均规律且充分行 INCS、鼻腔等渗盐水冲洗以及鼻腔内抗组胺药治疗 CRS,其中 2 例患者加用 LTRAs。4 例患者行度普利尤单抗治疗时均以原 OCS 剂量维持治疗。度普利尤单抗治疗 CRSwNP 的用法是每 2 周 300 mg 皮下注射 (腹部或大腿),但本研究中 4 例患者均同时合并有哮喘,所以首次注射剂量为 600 mg 皮下注射,之后每 2 周 300 mg 皮下注射,4 例患者均为足剂量,规律全程注射,至随访 4 个月时所有患者均未停止注射。所有患者均签署知情同意书。医生可根据患者病情需要选择增加或减少鼻部或 OCS 用量以及其他药物用量。

1.3 观察指标

观察并记录治疗前 1 周内以及治疗 4 个月时前后 1 周内患者的 2 型炎症实验室指标:总 IgE (kU/L)、诱导痰嗜酸粒细胞占比 (%)、外周血嗜酸粒细胞绝对值 (10^3 /mL)、FeNO (ppb)。肺功能:第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比 (FEV_1 /预计值%)、第 1 秒用力呼气容积占用力肺活量百分比 (FEV_1 /FVC%)。评估患者病情问卷:用哮喘控制问卷-5 (asthma control questionnaire-5, ACQ-5) 对患者治疗前后哮喘控制水平评估,得分越低哮喘控制越稳定;鼻腔鼻窦结局测试-22 (sino-nasal outcome test-22, SNOT-22) 对患者治疗前后生活质量进行评价, SNOT-22 得分越低,患者生活质量越高;宾夕法尼亚大学的嗅觉测试 (university of pennsylvania smell identification test, UPSIT) 患者治疗前后嗅觉功能进行评价,得分越低嗅觉功能丧失越严重;鼻窦

表1 4例 CRSwNP 患者行度普利尤单抗治疗前临床资料

项目	患者1	患者2	患者3	患者4
年龄(岁)	41	47	32	53
性别	女	男	男	女
CRS 相关并发症	哮喘	变应性鼻炎、哮喘 阿司匹林三联征	哮喘	变应性鼻炎、哮喘
外周血嗜酸粒细胞百分比 峰值(%)	23.3	12.0	32.8	30.7
总 IgE 峰值(kU/L)	430	597	3 256	1 108
特异性 IgE(kU/L)	—	屋尘螨:7.68 粉尘螨:16.2	—	屋尘螨:2.94 粉尘螨:3.01
启用度普利尤单抗前1周 内副鼻窦 CT	两侧上颌窦、筛窦炎症;左 侧蝶窦及右侧额窦炎症	全组鼻窦炎	两侧上颌窦、筛窦炎症	全组鼻窦炎
启用度普利尤单抗前一般 治疗措施	INCS、鼻腔等渗盐水冲 洗、鼻腔内抗组胺药	ESS(2次)、INCS、鼻腔等 渗盐水冲洗、鼻腔内抗组 胺药、LTRAs	INCS、鼻腔等渗盐水冲 洗、鼻腔内抗组胺药	INCS、鼻腔等渗盐水冲 洗、鼻腔内抗组胺药、 LTRAs
启用度普利尤单抗治疗时 OCS 剂量(mg/d)	15	20	25	15
启用度普利尤单抗事件	减量 OCS 至停用后 CRS 症状复发	减量 OCS 至停用后哮喘 及 CRS 症状均复发	数次减量 OCS 时均诱发哮 喘和 CRS 症状急性加重; OCS 治疗期间骨密度测定 示多处骨密度重度下降, 骨折危险程度为高度	维持 OCS 15 mg/d 治疗剂 量下 CRS 症状及副鼻窦 CT 仍较前加重

注:INCS:鼻用糖皮质激素;OCS:口服糖皮质激素;LTRAs:白三烯受体拮抗剂。

CT 扫描 Lund-Mackay 评分法对患者治疗前后副鼻窦 CT 进行评分,得分越低表明鼻窦炎病变范围越小。CRS 急性加重次数以及维持稳定控制患者 CRS 症状所需 OCS 最低剂量(mg/d)。

1.4 疗效评价

参照 2020 欧洲鼻窦炎和鼻息肉意见书(European position paper on rhinosinusitis and nasal polyposis 2020, EPOS 2020)的疗效评定方法^[2],将治疗结果分为:完全控制、部分控制、未控制 3 种。其中临床参考评价指标为:鼻塞、鼻后滴漏、面部疼痛或压迫、嗅觉减退、睡眠障碍、鼻内镜检查异常、需要抢救治疗,具备上述任意 1 项为病情部分控制,具备 3 项及以上为病情未控制,不具备任何 1 项为病情完全控制。

1.5 统计学处理

统计分析由 GraphPad Prism 软件 5.03 版进行。连续变量表示为 $\bar{x} \pm s$ 。分类变量表示为频率和百分比。 t 检验用于比较基线和最后 1 次随访之间的肺功能值和各类问卷评分。使用非参数 Wilcoxon 秩和检验比较基线和最后 1 次随访之间的血液和诱导痰嗜酸粒细胞浸润水平。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

对患者治疗 4 个月后的结果与基线相比较,发

现所有患者在随访期间均未出现 CRS 急性加重,4 例患者的鼻窦炎症状及嗅觉的主观评分较基线明显好转。4 例患者的鼻窦 CT 的影像改变(图 1)、主观及客观评分较治疗前明显好转(表 2),此外患者 OCS 剂量在病情稳定下逐渐减量(图 2)。以上统计值与基线相比均有显著差异($P < 0.05$)。最后,在随访结束时仅有 1 位患者因哮喘症状及持续性鼻塞症状还在使用 OCS 以及 INCS。本组 3 例患者为完全控制,1 例患者为部分控制。随访期间 4 例患者均未出现 CRS 急性加重,均无度普利尤单抗相关不良症状,但治疗过程中有 2 例患者出现外周血嗜酸性粒细胞增高,但嗜酸性粒细胞增高期间均无 CRS 急性加重。

图 1 分别对 4 例患者使用度普利尤单抗治疗前、治疗后影像学进行对比,可见患者 1 双侧上颌窦、筛窦以及左侧蝶窦炎症均明显好转;患者 2 上颌窦炎症较治疗前明显好转、筛窦较治疗前稍好转,蝶窦与治疗前无明显改善;患者 3 以筛窦炎症显著,度普利尤单抗治疗后患者筛窦炎症改善明显;患者 4 治疗后以筛窦炎症改善最为明显,上颌窦及蝶窦也较治疗前好转。

3 讨论

CRS 是一种严重影响生活质量的疾病,中国人

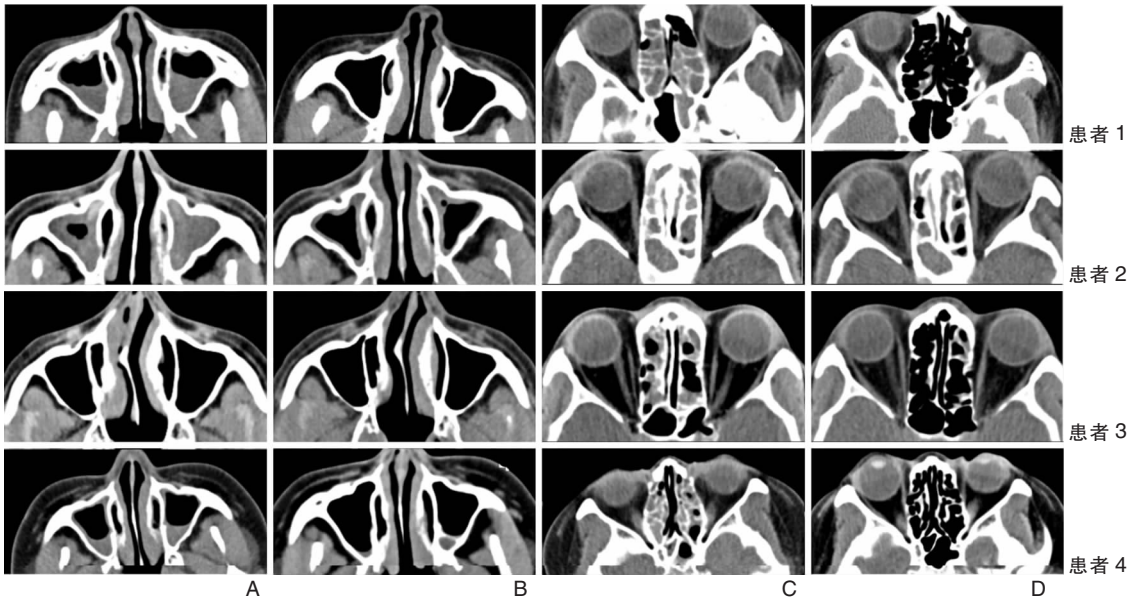


图1 4例 CRSwNP 患者使用度普利尤单抗治疗前后鼻窦 CT 对比 A:治疗前上颌窦; B:治疗后上颌窦; C:治疗前筛窦、蝶窦; D:治疗后筛窦、蝶窦

表2 4例 CRSwNP 患者使用度普利尤单抗治疗结果疗效分析 ($\bar{x} \pm s$)

项目	治疗前	治疗4个月后	t	P
过去1年 CRS 急性加重次数(次/年)	3.25 ± 1.50	-	-	-
总 IgE(kU/L)	484.90 ± 478.57	153.35 ± 188.05	2.21	0.11
FEV ₁ /预计值(%)	88.53 ± 29.41	77.27 ± 32.76	0.54	0.63
FEV ₁ /FVC(%)	67.66 ± 14.82	62.16 ± 19.19	0.51	0.65
诱导痰嗜酸性粒细胞(%)	31.60 ± 22.80	2.75 ± 1.71	2.45	0.09
外周血嗜酸性粒细胞绝对值(10 ³ /mL)	342.50 ± 255.39	1 052.50 ± 855.39	-1.28	0.29
FeNO(ppb)	53.75 ± 29.98	24.25 ± 6.02	1.90	0.15
OCS(泼尼松)用量(mg/d)	18.75 ± 4.79	5.00 ± 7.07	5.74	<0.05
ACQ-5(分)	2.65 ± 1.73	0.80 ± 0.63	2.85	<0.07
SNOT-22(分)	52.00 ± 9.42	8.25 ± 5.74	11.03	<0.05
UPSIT(分)	7.25 ± 1.26	29.25 ± 6.34	-6.31	<0.05
鼻窦 CT L-M 评分(分)	14.50 ± 5.45	7.00 ± 6.38	3.38	<0.05

注:ACQ-5:哮喘控制问卷-5;BMI:体重指数;FeNO:呼出气一氧化氮;FEV₁:第一秒用力呼气容积;FVC:用力肺活量;OCS:口服糖皮质激素;SNOT-22:鼻腔鼻窦结局测试-22;UPSIT:宾夕法尼亚大学的嗅觉测试;鼻窦 CT L-M 评分:鼻窦 CT 扫描 Lund-Mackay 评分。

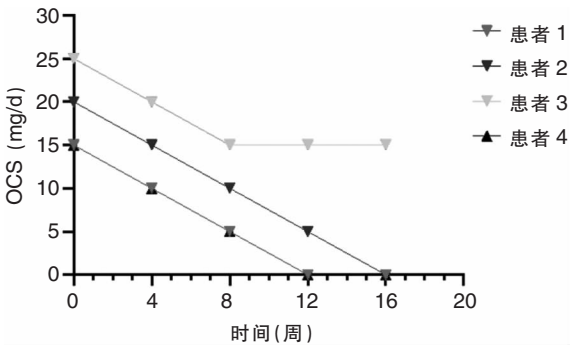


图2 4例 CRSwNP 患者使用度普利尤单抗治疗前及治疗4个月时所需 OCS 剂量

一种更严重的表型,尤其当合并哮喘时,因为这类患者一般对常规治疗措施(包括 INCS 或手术)没有反应^[4]。大多数 CRSwNP 是 2 型炎症相关疾病,白介素-4(IL-4)、白介素-13(IL-13)是 2 型炎症信号转导的关键“驱动因子”,导致 CRSwNP 的上皮屏障功能的障碍,降低上皮连接完整性并增加上皮通透性。IL-4 和 IL-13 也是 CRSwNP 息肉形成重塑过程的核心,通过诱导巨噬细胞向 M2 巨噬细胞的交替激活并抑制纤维蛋白降解 IL-13 促进 CRSwNP 中的重塑和鼻息肉形成^[5]。目前的治疗方案包括 INCS 作为标准治疗,以及在失败的情况下进行鼻窦手术。对于有严重复发性鼻息肉的 CRSwNP 患者可短期行 OCS 治疗以迅速缩小鼻息肉体积,但其临床疗效难

群 CRS 总体患病率为 8%^[3]。而 CRSwNP 被认为是

以维持^[6]。此外 OCS 治疗可能导致与治疗相关的严重不良反应,甚至短期使用皮质类固醇也会增加急性并发症(如脓毒症、静脉血栓栓塞和骨折)的风险^[7-8],如患者3。ESS 是首选的外科治疗手段,但据统计手术后患者18个月至4年鼻息肉复发率为20%~60%,12年复发率为79%^[9-10],如患者2。

度普利尤单抗拮抗 IL-4Rα 信号,可特异性抑制 IL-4 和 IL-13 通路,减少 CRSwNP 患者鼻分泌物和息肉组织中 2 型炎症的多种生物标志物^[11]。多个大型临床对照研究均证实度普利尤单抗治疗 CRSwNP 的疗效和安全性^[12-14],因此美国和欧盟批准其用于控制不佳的 CRSwNP 成人患者的加用维持治疗,度普利尤单抗也是第一个被批准治疗 CRSwNP 的生物制剂,目前美国的指南^[15]以及 EP-OS2020^[2]均推荐使用。

本研究4例患者在使用度普利尤单抗治疗前均曾行 OCS 治疗,其中3例为减量或停用 OCS 时症状加重或复发,1例为维持 OCS 15 mg/d 治疗剂量下 CRS 症状仍不能稳定控制。此外其中有1例患者曾行两次 ESS 治疗,但术后鼻息肉均复发。4例患者在度普利尤单抗治疗期间 CRS 症状迅速改善呢,并于病情稳定下逐渐减量 OCS。治疗第4个月时有3例患者于停用 OCS 下仍无 OCS 急性发作,为完全控制,剩余1例患者 OCS 10 mg/d 下无 OCS 急性发作,仅有鼻塞症状持续存在,为部分控制。4例患者的生活质量及嗅觉水平均得以显著的改善。通过副鼻窦 CT 及 Lund-Mackay 评分也证实患者鼻窦炎病变范围以及鼻窦黏膜水肿均较治疗前显著减轻($P < 0.05$)。在 2 型炎症标记物中,本研究发现有2例患者的外周血嗜酸性粒细胞在治疗后增高明显(治疗前 vs 治疗后: $570 \times 10^3/\text{mL}$ vs $2\ 100 \times 10^3/\text{mL}$; $300 \times 10^3/\text{mL}$ vs $1\ 400 \times 10^3/\text{mL}$),但是这2例患者并未出现嗜酸性粒细胞增高所导致的鼻窦炎或哮喘的症状加重或者其他器官受累。查阅文献发现国外有研究报道^[16]在度普利尤单抗使用过程中出现嗜酸性粒细胞增多症($\geq 500 \times 10^3/\text{mL}$),但其比例 $< 1\%$,并且在治疗16周后恢复到基线水平,也未发生与嗜酸性粒细胞升高相关的不良事件。度普利尤单抗也不会增加骨髓嗜酸性粒细胞的水平^[17]。虽然本研究暂时未观察到度普利尤单抗治疗后与嗜酸性粒细胞增多相关的不良反应,但仍然建议密切观察治疗后外周血嗜酸性粒细胞变化情况。

本研究存在一定的局限性:①由于时间以及研

究对象数量的限制,本研究对于使用度普利尤单抗的 CRSwNP 患者长期预后以及不良反应均未深入研究;②本研究属于回顾性研究,缺乏空白对照。

本文报道了国内度普利尤单抗成功治疗 CRSwNP 患者的经验,发现度普利尤单抗短期疗效肯定、不良反应小。对于 INCS、短期 OCS 均无法缓解的 CRSwNP 患者,或者是 ESS 术后复发的,临床医生还可以选择生物制剂缓解此类患者症状,其中度普利尤单抗可以显著改善 CRSwNP 患者鼻窦炎症状以及嗅觉水平,减少患者 OCS 急性发作、鼻窦炎病变范围和 OCS 用量。但该药治疗 CRSwNP 的远期疗效及不良反应仍需随机对照试验和长期随访进一步明确。

参考文献:

- [1] Bachert C, Pawankar R, Zhang L, et al. ICON: chronic rhinosinusitis[J]. World Allergy Organ J,2014,7(1):25.
- [2] Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020 [J]. Rhinology, 2020,58(Suppl S29):1-464.
- [3] Shi JB, Fu QL, Zhang H, et al. Epidemiology of chronic rhinosinusitis: results from a cross-sectional survey in seven Chinese cities[J]. Allergy,2015,70(5):533-539.
- [4] Pauwels B, Jonstam K, Bachert C. Emerging biologics for the treatment of chronic rhinosinusitis[J]. Expert Rev Clin Immunol, 2015,11(3):349-361.
- [5] Delemarre T, Holtappels G, De Ruyck N, et al. Type 2 inflammation in chronic rhinosinusitis without nasal polyps: Another relevant endotype[J]. J Allergy Clin Immunol,2020,146(2):337-343.
- [6] Hissaria P, Smith W, Wormald PJ, et al. Short course of systemic corticosteroids in sinonasal polyposis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial with evaluation of outcome measures [J]. J Allergy Clin Immunol,2006,118(1):128-133.
- [7] Hox V, Lourijsen E, Jordens A, et al. Benefits and harm of systemic steroids for short- and long-term use in rhinitis and rhinosinusitis: an EAACI position paper[J]. Clin Transl Allergy,2020,10:1.
- [8] Waljee AK, Rogers MA, Lin P, et al. Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study[J]. BMJ,2017,357:j1415.
- [9] Bhattacharyya N, Villeneuve S, Joish VN, et al. Cost burden and resource utilization in patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyps[J]. Laryngoscope,2019,129(9):1969-1975.
- [10] Calus L, Van Bruaene N, Bosteels C, et al. Twelve-year follow-up study after endoscopic sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis[J]. Clin Transl Allergy,2019,9:30.

- [11] Kariyawasam HH, James LK, Gane SB. Dupilumab; Clinical efficacy of blocking IL-4/IL-13 signalling in chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 1757 - 1769.
- [12] Bachert C, Han JK, Desrosiers M, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials[J]. *Lancet*, 2019, 394 (10209): 1638 - 1650.
- [13] Bachert C, Hellings PW, Mullol J, et al. Dupilumab improves patient-reported outcomes in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps and comorbid asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019, 7(7): 2447 - 2449.
- [14] Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, et al. Effect of subcutaneous dupilumab on nasal polyp burden in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis: A randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2016, 315(5): 469 - 479.
- [15] Anonymous. Adult chronic rhinosinusitis[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6(1): 87.
- [16] Wollenberg A, Beck LA, Blauvelt A, et al. Assessing the need for routine safety testing for patients being treated with dupilumab for moderate-to-severe atopic dermatitis[J]. *Br J Dermatol*, 2020, 182(6): e186 - e209.
- [17] Le Floc H A, Allinne J, Nagashima K, et al. Dual blockade of IL-4 and IL-13 with dupilumab, an IL-4Ralpha antibody, is required to broadly inhibit type 2 inflammation[J]. *Allergy*, 2020, 75(5): 1188 - 1204.

(收稿日期: 2021 - 05 - 17)

本文引用格式: 李游, 林慧敏, 张筱娴, 等. 度普利尤单抗治疗慢性鼻窦炎伴鼻息肉的疗效分析[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2022, 28(2): 61 - 66. DOI: 10. 11798/j. issn. 1007 - 1520. 202221163

Cite this article as: LI You, LIN Huimin, ZHANG Xiaoxian, et al. Efficacy of duplizumab for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2022, 28(2): 61 - 66. DOI: 10. 11798/j. issn. 1007 - 1520. 202221163