

## 小冊子 #11：治療哮喘的「生物製劑」

半個多世紀以來，皮質類固醇（「類固醇」）一直是治療哮喘以及身體其他部位的許多發炎性疾病的主藥，例如用在關節有類風濕性關節炎、在皮膚有牛皮癬、在眼睛有葡萄膜炎、在腸道有潰瘍性結腸炎和許多其他疾病。類固醇可以「大範圍」治療炎症，對全身的許多化學物質產生效果，其中一些是我們了解的，其中一些是未知的。結果是非常有效地抑制了多種類型的炎症，但當透過血液輸送到全身時，也會產生許多不良和有害的副作用。那些需要服用類固醇片劑或長或短時段的人都知道，它們是一把「雙刃劍」，既有好處也有壞處（參看[小冊子#6](#)：由 Mass General Brigham 哮喘治療中心編寫的「[類固醇片劑](#)」）。

正如許多藥物，類固醇的使用是經驗觀察的結果。據觀察所得，牛腎上腺萃取物效益良多；將其活性物質純化和化學合成，這種純化的衍生物成為醫療應用裝備庫存的一部分。隨著時間的推移及科學的進步，類固醇發揮作用的一些化學途徑已經被確定。

假如能夠以不同的方式治療哮喘呢？假如透過細胞和分子生物學的現代技術，我們先識別對哮喘很重要的化學物質，特別是那些對引起哮喘特徵性發炎很重要的化學物質，然後開發藥物來阻止這些化學物質的活性，結果會怎樣呢？據推測，藥物越有針對性，所產生的不良（「脫靶」）副作用就越少。這就是現代醫學許多領域的顯著革新，包括隨著靶向單株抗體的廣泛使用來治療嚴重、持續性哮喘。

### 單株抗體(又稱單克隆抗體)

製造一種對其目標非常特定且不具有廣泛活性（如類固醇）的藥物的一種方法是製造一種蛋白質，特別是一種抗體，專門針對試圖阻斷的重要分子而設計。您可能已經從閱讀材料中了解有關過敏性哮喘，身體會自然地產生這些對抗環境中致敏原的狹窄定向抗體。這些抗體非常特定：那些附著在貓皮屑致敏原上的抗體不會與塵蟎致敏原聯結，反之亦然。醫學治療的一大進步是能夠在實驗室合成類似的標靶抗體。這些製造的抗體都具有完全相同的大小和形狀；它們是在實驗室中僅由一組產生抗體的細胞製成的。因此，它們是「單株」。當單株抗體被施用並分佈在全身時，它們會「尋找」並附著在特定分子（此單株抗體是專為這些分子設計的）上，阻止它們與體內的其他化學物質發生反應，從而抑制它們本來會引起的生物進程（在這種情況下是哮喘性發炎）。由於這些藥物是由培養中的細胞分泌的，而不是透過化學方法由原子組裝而成，因此它們被稱為「生物製劑」。

## 哮喘單株抗體的標靶是什麼

哮喘是一種複雜的疾病，其引起的機制因人而異。尚未發現或可能存在單一的「關鍵哮喘分子」。然而，對於一些哮喘患者，特別是患有某類過敏性哮喘患者，單株抗體的關鍵分子標靶已經確定。迄今為止，這些標靶對於某類過敏性哮喘患者來說是最重要的，其哮喘的特徵是過量的過敏蛋白（免疫球蛋白 E - IgE）或過量的過敏細胞（稱為嗜酸性粒細胞的白細胞），或兩者都有。特別是，現存的單株抗體可附著免疫球 E 蛋白（無論其設計用於識別哪種致敏原）；可附著從一個細胞向下一個細胞發出訊號的蛋白質，稱為白細胞介素 (interleukins)；亦可附著由氣道內壁細胞產生的免疫活化蛋白，稱為胸腺基質淋巴細胞生成素（簡稱 TSLP）。在眾多白細胞介素中，治療哮喘有效的單株抗體靶向白細胞介素 5（簡稱 IL-5）、白細胞介素 4 (IL-4) 及白細胞介素 13 (IL-13)。白細胞介素 4、5 和 13 以及 TSLP 在激活嗜酸性粒細胞並將其引入氣道方面都發揮著重要作用，而嗜酸性粒細胞正是許多患者出現哮喘性發炎的關鍵。

以下是目前用於治療過敏性/嗜酸性粒細胞性哮喘的單株抗體：

通用名	品牌名	標靶
Omalizumab	<i>Xolair</i> ®	免疫球蛋白 E
Benralizumab	<i>Fasenra</i> ®	白細胞介素 5
Mepolizumab	<i>Nucala</i> ®	白細胞介素 5
Reslizumab	<i>Cinqair</i> ®	白細胞介素 5
Dupilumab	<i>Dupixent</i> ®	白細胞介素 4 和 13
Tezepelumab	<i>Tezspire</i> ®	胸腺基質淋巴細胞生成素 (TSLP)

您可以看到單株抗體的命名協定：它們都以 *-mab* 結尾。隨著更多與哮喘性發炎相關的關鍵蛋白被識別出來，並且更多的單株抗體生產用以抑制其作用，用於治療哮喘的新型「生物製劑」的清單很可能會越來越長。現今已經存在用於治療其他炎症(因不同的分子驅動其發炎過程)的單株抗體，包括上面引用的炎症例子：類風濕性關節炎、牛皮癬、葡萄膜炎、潰瘍性結腸炎等等。

## 誰可能從這些生物製劑中受益？

並非所有哮喘患者都會受益於或認為有必要使用生物製劑療法。這些藥物發揮最大效果是對那些反覆嚴重發作及需要類固醇片劑的嚴重哮喘患者。這些藥物大部分是用於血液含有過多嗜酸性粒細胞或證實其過敏症帶有大量免疫球蛋白 E 的患者。在這些情況下，生物製劑已證明是「扭轉局面的要素」。在大多數情況下，它們顯著減輕了症狀，降低了哮喘發作的次數，並減少了對口服或高劑量吸入類固醇的需求。對於那些經常依賴甚至每天服用類固醇片劑來控制哮喘的患者來說，擺脫這些口服類固醇藥會感到十分奇妙。

## 生物製劑如何給藥？

幾乎所有生物製劑均透過皮下注射給藥，有一種除外。此例外情況是，**reslizumab (Cinqair®)** 透過靜脈直接給藥。有些每 2 週給藥一次，有些每 4 週給藥一次（其中一種是 **benralizumab [Fasenra®]** 在最初 3 個月的治療後每 8 週給藥一次）。為了安全起見，第一劑通常是在醫務所給藥的，並要求您等待 30-60 分鐘接受觀察，以確保您不會立即出現不良反應。然而，所有用於哮喘的生物製劑都已被批准可以在家中自行給藥。所有注射劑均採用易於使用的「自動注射器」，方便您自己在腹部或大腿皮膚施藥，或者您也可以找家人或朋友幫忙為您注射。

## 副作用

令人不快的副作用相對較少。根據您的醫生為您選擇的生物製劑，副作用可能包括全身疼痛、水痘帶狀皰疹感染（帶狀皰疹）風險略有增加、炎性結膜炎和（使用 **omalizumab/Xolair®** 而產生）非常罕見的過敏反應。這些新藥在懷孕和母乳哺育期間的安全性大部分是未知的（目前只收集到關於 **omalizumab/Xolair®** 在懷孕期間安全性的最多證據）。

生物製劑的成本非常高，比最昂貴的哮喘吸入器貴幾倍。

從好的方面來說，其中幾種旨在治療哮喘的生物製劑已被證明對其他炎症有療效，如下所述。它們旨在阻斷的特定分子不僅在哮喘病中具有活性，而且在其他相關的炎症中也具有活性。在選擇生物製劑來治療哮喘時，您的醫生可能會考慮您是否會從該藥物的任何其他有利作用中受益。

通用名	品牌名	也批准用於：
Omalizumab	<b>Xolair®</b>	食物過敏、慢性蕁麻疹、帶有鼻息肉的鼻竇炎
Mepolizumab	<b>Nucala®</b>	帶有過敏性血管炎的哮喘；帶有鼻息肉的鼻竇炎
Dupilumab	<b>Dupixent®</b>	嗜酸性粒細胞性食道炎、濕疹、帶有鼻息肉的鼻竇炎