

贝那利珠单抗治疗重度嗜酸粒细胞性哮喘疗效和安全性的Meta分析[△]

王华玉^{1*},李艳奎²,王凯强²,王荣环^{1#}(1.天津医科大学第二医院药学部,天津 300211;2.天津医科大学第二医院血管外科,天津 300211)

中图分类号 R956;R562 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)14-1770-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.14.18

摘要 目的:系统评价贝那利珠单抗治疗重度嗜酸粒细胞性哮喘的疗效和安全性,为临床用药提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、Embase、Cochrane图书馆、ClinicalTrials.gov、中国知网、维普网和万方数据等,收集贝那利珠单抗+常规治疗(试验组)对比安慰剂+常规治疗(对照组)的随机对照试验,检索时限均为建库起至2020年12月,并同时手工检索相关研究的参考文献。对符合纳入标准的研究进行资料提取后,采用Cochrane系统评价员手册6.1推荐的偏倚评估工具2.0版本对纳入文献的质量进行评价。采用Rev Man 5.4软件进行Meta分析。结果:共纳入5项研究,合计2 646例患者。Meta分析结果显示,试验组患者的哮喘急性发作率[RR=0.67,95%CI(0.61,0.74), $P<0.000\ 01$]、哮喘控制问卷评分[MD=-0.29,95%CI(-0.37,-0.21), $P<0.000\ 01$]、严重不良事件发生率[RR=0.67,95%CI(0.53,0.84), $P=0.000\ 6$]均显著低于对照组,第1秒用力呼气量[MD=0.13,95%CI(0.09,0.17), $P<0.000\ 01$]、哮喘生活质量问卷评分[MD=0.23,95%CI(0.13,0.33), $P<0.000\ 01$]均显著高于对照组,而两组患者的不良事件发生率比较差异无统计学意义[RR=0.97,95%CI(0.92,1.02), $P=0.28$]。结论:贝那利珠单抗治疗重度嗜酸粒细胞性哮喘患者安全、有效。但因数据相对有限,该结论还有待更多的研究来证实。

关键词 贝那利珠单抗;嗜酸粒细胞性哮喘;疗效;安全性;Meta分析

Efficacy and Safety of Benralizumab for Severe Eosinophilic Asthma: A Meta-analysis

WANG Huayu¹, LI Yankui², WANG Kaiqiang², WANG Ronghuan¹(1. Dept. of Pharmacy, the Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China; 2. Dept. of Vascular Surgery, the Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically evaluate the efficacy and safety of benralizumab in the treatment of severe eosinophilic asthma, and to provide evidenced-based reference for clinical treatment. METHODS: Retrieved from PubMed, Embase, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov, CNKI, VIP and Wanfang database, randomized controlled trials (RCTs) about benralizumab+routine treatment (trial group) versus placebo+routine treatment (control group) were collected during the inception to Dec. 2020. The relevant references were also retrieved manually. After data extraction, the quality of included literatures was evaluated with bias risk evaluation tool 2.0 recommended by Cochrane systematic evaluator manual 6.1. Meta-analysis was conducted by using Rev Man 5.4 software. RESULTS: Totally 5 studies involving 2 646 patients were included. Results of Meta-analysis showed that acute exacerbation rate of asthma [RR=0.67, 95% CI (0.61, 0.74), $P<0.000\ 01$], asthma control questionnaire score [MD=-0.29, 95% CI (-0.37, -0.21), $P<0.000\ 01$] and the incidence of severe adverse event [RR=0.67, 95% CI (0.53, 0.84), $P=0.000\ 6$] in trial group were significantly lower than control group. FEV₁[MD=0.13, 95% CI (0.09, 0.17), $P<0.000\ 01$] and asthma quality of life questionnaire score [MD=0.23, 95% CI (0.13, 0.33), $P<0.000\ 01$] in trial group were significantly higher than control group. There was no statistical significance in the incidence of adverse event between 2 groups [RR=0.97, 95% CI (0.92, 1.02), $P=0.28$]. CONCLUSIONS: Benralizumab is effective and safe in the treatment of severe eosinophilic asthma. Due to the relatively limited data, this conclusion needs to be confirmed by more studies.

KEYWORDS Benralizumab; Eosinophilic asthma; Efficacy; Safety; Meta-analysis

[△] 基金项目:天津医科大学第二医院青年科研基金项目(No.2019ydey17)

* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。E-mail: wanghuayu001@126.com

通信作者:副主任药师。研究方向:药物临床研究。E-mail: wrh1964@126.com

哮喘是一种慢性气道炎症性疾病,由多种细胞(嗜酸性粒细胞、肥大细胞、T淋巴细胞、气道上皮细胞等)和细胞组分共同参与^[1]。2019年全球疾病负担研究结果显示,全球约有2.62亿人患有哮喘,其中3.7%为重度哮喘^[2-3]。重度哮喘是指在过去1年中,需要使用全球哮喘

防治倡议(GINA)推荐的第4级或第5级药物治疗,才能够维持控制或即使在上述治疗下仍表现为未控制的哮喘^[4]。对于许多患者来说,嗜酸性粒细胞增多是重度哮喘的常见标志,与哮喘急性发作和肺功能受损密切相关^[5-6]。通过减少或耗尽嗜酸性粒细胞,可有效控制哮喘症状,并减少其急性发作^[7]。白细胞介素5(IL-5)是嗜酸性粒细胞增殖、成熟和激活的主要驱动因子,其通过与嗜酸性粒细胞表面的IL-5受体的 α 亚基(IL-5R α)结合,刺激气道嗜酸粒细胞的分化与成熟^[8]。因此,作用于IL-5R α 的药物有望成为治疗重度哮喘的重要靶点。

贝那利珠单抗(benralizumab)是一种人源化的单克隆抗体,可以直接与IL-5R α 结合,阻止IL-5与受体的相互作用,从而降低嗜酸性粒细胞水平,改善患者哮喘症状,以达到治疗哮喘的目的^[8]。目前,国外已有多项临床试验评估了贝那利珠单抗治疗重度嗜酸粒细胞性哮喘的疗效和安全性^[9-18]。Fitzgerald等^[13]的研究结果显示,贝那利珠单抗可以显著降低哮喘急性发作率,并改善第1秒用力呼气量(FEV₁);而Nair等^[15]的研究结果显示,贝那利珠单抗可以降低哮喘急性发作率,但是FEV₁并无明显改善。由此可见,贝那利珠单抗治疗重度嗜酸粒细胞性哮喘的疗效仍然存在一些争议。基于此,本研究拟采用Meta分析的方法评估贝那利珠单抗对重度嗜酸粒细胞性哮喘的疗效与安全性,为其临床应用提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(RCT),语种为中文和英文。

1.1.2 研究对象 根据欧洲呼吸学会/美国胸科学会(ESR/ATS)指南的诊断标准^[19],诊断为重度嗜酸粒细胞性哮喘的成人和青少年(12岁及以上)。

1.1.3 干预措施 试验组患者给予常规治疗+皮下注射贝那利珠单抗,对照组患者给予常规治疗+皮下注射安慰剂。常规治疗主要包括糖皮质激素、 β_2 受体激动剂、胆碱能受体拮抗药、白三烯受体拮抗药和茶碱等。皮下注射的剂量为30 mg/次,给药频次和疗程不限。

1.1.4 结局指标 ①哮喘急性发作率;②FEV₁;③哮喘控制问卷(ACQ)评分;④哮喘生活质量问卷(AQLQ)评分;⑤不良事件发生率,包括总体不良事件(AE)发生率和严重不良事件(SAE)发生率。

1.1.5 排除标准 ①存在除哮喘外的其他肺部疾病;②针对重复发表文献,只纳入质量更好、信息更全面或者研究周期更长的报道。

1.2 检索策略

计算机检索PubMed、Embase、Cochrane图书馆、

ClinicalTrials.gov、中国知网(CNKI)、维普网和万方数据等,检索时限均为建库起至2020年12月。检索策略采用主题词加自由词的方式,检索词之间用运算符连接。英文数据库使用[“benralizumab” OR “MEDI-563” OR “anti-interleukin-5” OR “anti-IL-5” OR “interleukin-5 receptor” OR “anti-interleukin-5 alpha receptors” OR “monoclonal antibody” OR “humanized monoclonal antibody”]AND[“eosinophilia” OR “eosinophilic” OR “eosinophil*” OR “acidophil*”]AND[“asthma” OR “asthma*”]进行检索,中文数据库使用(贝那利单抗 OR 贝那利珠单抗 OR 本拉珠单抗 OR 单克隆抗体 OR 抗白细胞介素5 α 受体 AND 哮喘)进行检索。此外,笔者还对临床试验报告或评论文章中的参考文献进行了手工检索。

1.3 资料提取与质量评价

1.3.1 资料提取 由2名研究者按照上述标准独立筛选文献,通过阅读文献题目和摘要进行初筛,进而阅读全文进行复筛。若2名研究者的意见不同,则由第3名研究者协助裁定。对纳入文献进行数据提取,包括题目、第一作者、发表期刊、发表时间、研究对象、样本量、研究方法、干预措施、用法用量、疗程、随访时间、疗效及安全性评估指标等。

1.3.2 质量评价 按照Cochrane系统评价员手册6.1推荐的偏倚评估工具2.0版本(RoB 2.0),由2位研究者分别对纳入研究的随机化过程、偏离既定干预、结局数据缺失、结局测量过程和结果选择性报告等5个方面可能产生的偏倚逐一进行评价,汇总偏倚风险评估结果;如遇分歧,则讨论协商决定。

1.4 统计学方法

采用Rev Man 5.4软件进行系统评价。采用 χ^2 检验对研究的异质性进行检验。当 $P \geq 0.1$ 、 $I^2 \leq 50\%$ 时,认为各研究间无异质性,采用固定效应模型进行分析;否则,认为存在异质性,采用随机效应模型进行分析。计数资料和计量资料分别采用相对危险度(RR)和加权均数差(WMD)作为评价指标,各效应量均以95%置信区间(CI)表示。通过逐篇剔除文献进行敏感性分析。采用Stata 16.0软件,以Egger's检验和Begg's检验分析发表偏倚。 $P > 0.05$ 提示无明显发表偏倚, $P < 0.05$ 提示存在一定的发表偏倚。若二者结果矛盾,则优先考虑Egger's检验结果^[20-21]。

2 结果

2.1 文献检索流程与纳入研究的基本信息

通过计算机初检出相关文献1 461篇,手工检索获得文献16篇,最初共检索到文献1 477篇。经排除重复文献后,获得文献1 240篇。随后经阅读标题、摘要及全

文进行逐层筛选,最终纳入5项RCT研究^[13-15,17-18],共2 646例患者,包括试验组1712例、对照组934例。文献筛选流程及结果见图1,纳入研究的基本信息见表1。

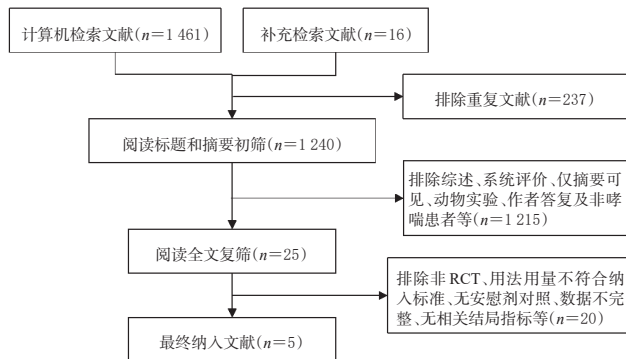


图1 文献筛选流程及结果

Fig 1 Flow chart and results of literature screening

表1 纳入研究的基本信息

Tab 1 General information of included studies

第一作者(发表年份)	组别	例数	年龄,岁	干预措施	疗程,周	随访时间,周	结局指标
Fitzgerald(2016) ^[13]	试验组	480	12~75	常规治疗+贝那利珠单抗30 mg,每4周1次(Q4W)或每8周1次(Q8W,前3剂为Q4W)	52	56	①②③④⑤
	对照组	248		常规治疗+安慰剂			
Bleecker(2016) ^[14]	试验组	542	12~75	常规治疗+贝那利珠单抗30 mg,Q4W或Q8W(前3剂为Q4W)	44	48	①②③④⑤
	对照组	267		常规治疗+安慰剂			
Nair(2017) ^[15]	试验组	145	18~75	常规治疗+贝那利珠单抗30 mg,Q4W或Q8W(前3剂为Q4W)	28	36	①②③④⑤
	对照组	75		常规治疗+安慰剂			
Panettieri(2020) ^[17]	试验组	118	18~75	常规治疗+贝那利珠单抗30 mg,Q4W	12	12	②③⑤
	对照组	115		常规治疗+安慰剂			
Harrison(2021) ^[18]	试验组	427	18~75	常规治疗+贝那利珠单抗30 mg,Q8W(前3剂为Q4W)	16	24	①②③⑤
	对照组	229		常规治疗+安慰剂			

2.2 方法学质量评价结果

纳入的5项研究均为英文文献,均在ClinicalTrials.gov进行了注册,并发布了完整的结果。在5项研究中,各组间基线指标差异均无统计学意义($P>0.05$)。纳入研究经RoB 2.0进行评价,所有研究均为低偏倚风险,结果见图2、图3。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 哮喘急性发作率 4项研究(2 413例患者)报道了哮喘急性发作率^[13-15,18],其中试验组1 594例、对照组819例。各研究间无统计学异质性($P=0.38, I^2=6%$),采用固定效应模型进行合并效应量分析。Meta分析结果显示,试验组患者的哮喘急性发作率显著低于对照组,差异有统计学意义[RR=0.67,95%CI(0.61,0.74), $P<0.000 01$],详见图4。

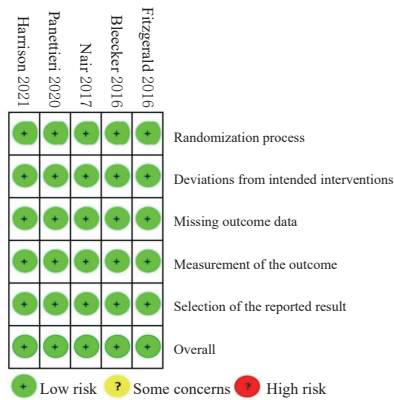


图2 偏倚风险总图

Fig 2 Risk summary of bias

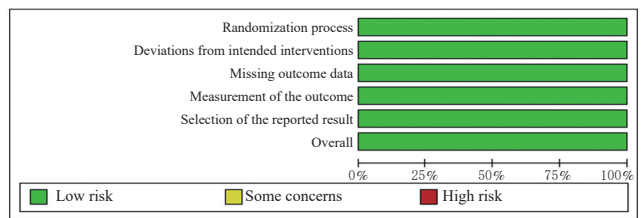


图3 偏倚风险条图

Fig 3 Risk bar plot of bias

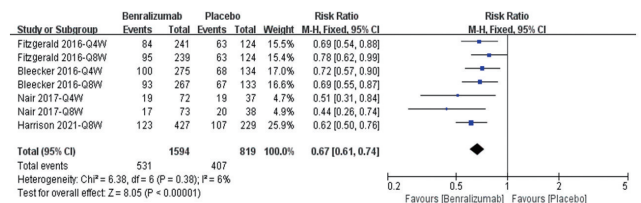


图4 两组患者哮喘急性发作率的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis for acute exacerbation rate of asthma in 2 groups

2.3.2 FEV₁ 5项研究(2 646例患者)均报道了FEV₁的变化情况^[13-15,17-18],其中试验组1 712例、对照组934例。各研究间无统计学异质性($P=0.87, I^2=0$),采用固定效应模型进行合并效应量分析。Meta分析结果显示,试验组患者的FEV₁显著高于对照组,差异有统计学意义[MD=0.13,95%CI(0.09,0.17), $P<0.000 01$],详见图5。

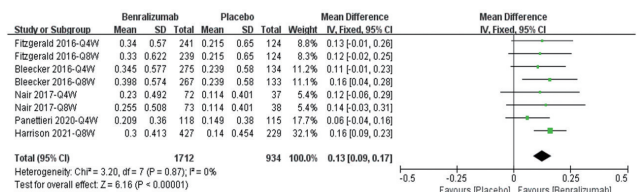


图5 两组患者FEV₁的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of FEV₁ in 2 groups

2.3.3 ACQ评分 5项研究(2 646例患者)均报道了ACQ评分情况^[13-15,17-18],其中试验组1 712例、对照组934例。各研究间无统计学异质性($P=0.31, I^2=16%$),

采用固定效应模型进行合并效应量分析。Meta分析结果显示,试验组患者的ACQ评分显著低于对照组,差异有统计学意义[MD=-0.29, 95% CI(-0.37, -0.21), $P<0.000\ 01$],详见图6。

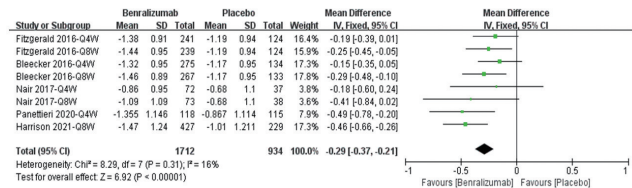


图6 两组患者ACQ评分的Meta分析森林图

Fig 6 Forest plot of Meta-analysis of ACQ scores in 2 groups

2.3.4 AQLQ评分 3项研究(1 757例患者)报道了AQLQ评分情况^[13-15],其中试验组1 167例、对照组590例。各研究间无统计学异质性($P=0.90, I^2=0$),采用固定效应模型进行合并效应量分析。Meta分析结果显示,试验组患者的AQLQ评分显著高于对照组,差异有统计学意义[MD=0.23, 95% CI(0.13, 0.33), $P<0.000\ 01$],详见图7。

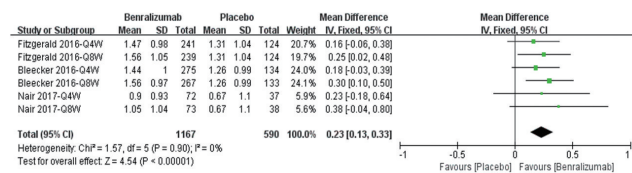


图7 两组患者AQLQ评分的Meta分析森林图

Fig 7 Forest plot of Meta-analysis of AQLQ scores in 2 groups

2.3.5 不良事件发生率 5项研究(2 646例患者)均报道了AE和SAE发生率^[13-15, 17-18],其中试验组1 712例、对照组934例。各研究间无统计学异质性($P=0.59, I^2=0; P=0.55, I^2=0$),采用固定效应模型进行合并效应量分析。Meta分析结果显示,试验组患者与对照组患者的AE发生率相当,差异无统计学意义[RR=0.97, 95% CI(0.92, 1.02), $P=0.28$];但试验组患者SAE的发生率显著低于对照组,差异有统计学意义[RR=0.67, 95% CI(0.53, 0.84), $P=0.000\ 06$],详见图8、图9。

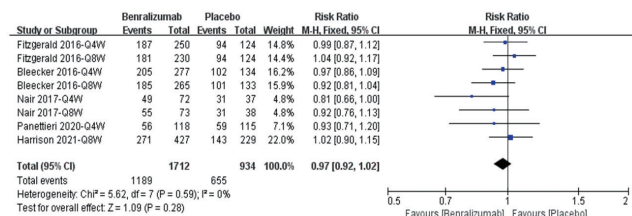


图8 两组患者AE发生率的Meta分析森林图

Fig 8 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of AE in 2 groups

2.4 敏感性分析

以哮喘急性发作率为指标进行敏感性分析,逐一剔

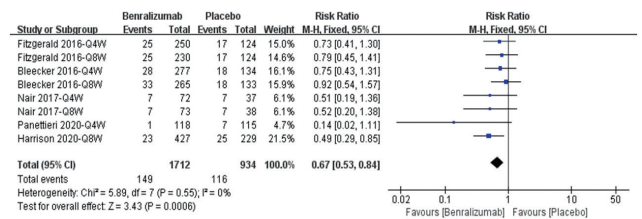


图9 两组患者SAE发生率的Meta分析森林图

Fig 9 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of SAE in 2 groups

除各项研究,结果分别为[RR=0.64, 95% CI(0.57, 0.72), $P<0.000\ 01$]、[RR=0.65, 95% CI(0.58, 0.74), $P<0.000\ 01$]、[RR=0.69, 95% CI(0.62, 0.76), $P<0.000\ 01$]、[RR=0.69, 95% CI(0.61, 0.77), $P<0.000\ 01$],结论并无明显改变,详见图10~图13。依次对其他结局指标进行敏感性分析,结果均未发生明显变化,说明本结果比较稳健、可信^[22]。

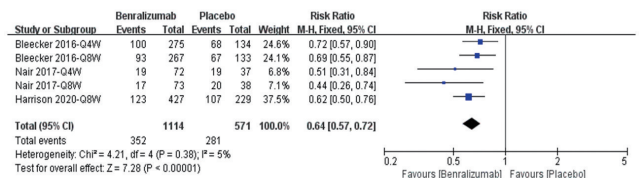


图10 哮喘急性发作率的敏感性分析图(剔除文献[13])

Fig 10 Sensitivity analysis plot of acute exacerbation rate of asthma (excluded literature [13])

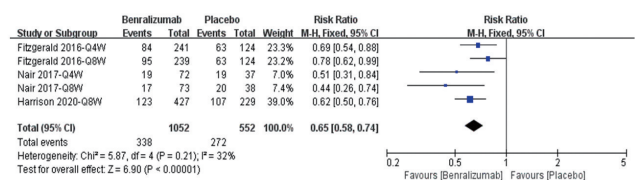


图11 哮喘急性发作率的敏感性分析图(剔除文献[14])

Fig 11 Sensitivity analysis plot of acute exacerbation rate of asthma (excluded literature [14])

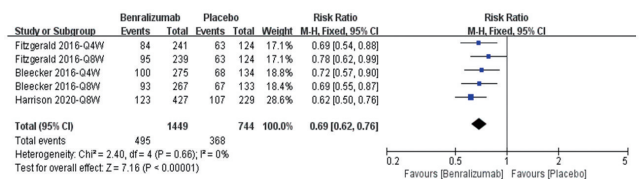


图12 哮喘急性发作率的敏感性分析图(剔除文献[15])

Fig 12 Sensitivity analysis plot of acute exacerbation rate of asthma (excluded literature [15])

2.5 发表偏倚分析

分别以纳入研究最多的FEV₁、ACQ评分、AE发生率和SAE发生率为指标进行发表偏倚分析。Egger's检验和Begg's检验结果显示,FEV₁的P值分别为0.405、0.536, ACQ评分的P值分别为0.798、1.000, AE发生率的P值分别为0.100、0.174, SAE发生率的P值分别为

0.052、0.063,均大于0.05,提示本研究存在发表偏倚的可能性较小。

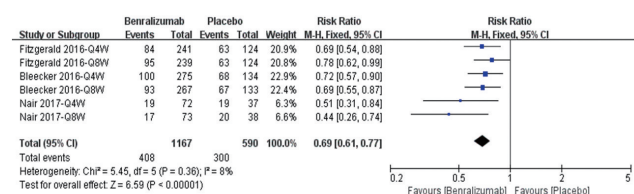


图13 哮喘急性发作率的敏感性分析图(剔除文献[18])
Fig 13 Sensitivity analysis plot of acute exacerbation rate of asthma (excluded literature[18])

3 讨论

在2项多中心的Ⅱ期临床试验中,研究者比较了不同剂量(2、20、100 mg)贝那利珠单抗在未控制的嗜酸粒细胞性哮喘成年患者中的疗效和安全性^[10,12],并通过对试验数据进行暴露-反应分析,确定了贝那利珠单抗的最佳给药剂量为30 mg^[23],后续的Ⅲ期临床试验便采用了该剂量。因此,本研究仅纳入给药剂量为30 mg的研究。

哮喘的治疗目标在于控制哮喘症状,维持患者正常的活动水平,同时尽可能减少急性发作、肺功能的不可逆损害和药物相关不良反应的发生风险,并降低病死率^[4,24]。在本研究的结局指标中,哮喘急性发作是指哮喘症状加重,需要额外使用全身性糖皮质激素至少3 d以上,或增加口服激素的剂量,或急诊或入院治疗^[13-15,18]。FEV₁是肺通气功能指标,可反映气道阻塞的严重程度,是客观评估哮喘病情最常用的指标之一^[25];ACQ是哮喘控制的评分量表,评分低表示过去1周内哮喘控制更好^[26];而AQLQ是哮喘患者生活质量的评分量表,得分越高说明过去2周内哮喘控制越好^[27]。本项Meta分析结果显示,贝那利珠单抗可减少重度嗜酸粒细胞性哮喘患者的哮喘急性发作率、增加FEV₁和AQLQ评分、降低ACQ评分。而Tian等^[28]所做的Meta分析结果表明,贝那利珠单抗可降低哮喘急性发作率,但FEV₁、ACQ评分、AQLQ评分与对照组无显著性差异。关于本研究结果与上述文献不一致的原因,笔者认为主要包括两点:一是本研究纳入了新的RCT研究;二是本研究限定了给药剂量和给药方式,从而排除了药物用法、用量等因素的影响,使研究结果更加可靠。

使用贝那利珠单抗最常见的AE包括鼻咽炎、哮喘加重、上呼吸道感染、注射部位反应、头痛和发热等。最常见的SAE是哮喘加重和肺炎。Busse等^[29]对既往2项研究中纳入的患者继续进行研究,以评估使用贝那利珠单抗治疗2年的安全性^[13-14]。结果显示,AE发生率和SAE发生率与之前的研究相似,从而验证了贝那利珠单抗的长期安全性。本研究结果也显示,使用贝那利珠单

抗的AE发生率与使用安慰剂相当,且使用贝那利珠单抗者的SAE发生率较对照组更低。由于临床试验中对于统计分析集的确定,安全性指标和疗效指标有所不同,因此,有2项研究——文献[13-14]的安全性指标的样本量与疗效指标的样本量稍有不同。在本文所纳入的研究中,对于疗效指标哮喘急性发作率、FEV₁、ACQ评分和AQLQ评分等采用意向性原则,使用全分析集进行分析;而对于安全性指标AE和SAE则采用暴露原则,使用安全数据集进行分析。

本研究也存在一定的局限性:(1)仅纳入了5项RCT研究,共2 646例患者,样本量偏小。(2)由于数据相对有限,无法基于性别、种族和年龄等进行进一步探索分析。(3)虽然纳入的研究有很多共同点,也无明显发表偏倚,但也存在一些异质性,例如研究设计、治疗持续时间和随访时间等。鉴于上述原因,应谨慎解读本文结论。

综上所述,贝那利珠单抗用于重度嗜酸粒细胞性哮喘疗效显著,可改善患者症状、肺功能和生活质量,具有良好的耐受性。然而,该药上市时间尚短(最早于2017年11月在美国获批上市),且尚未在我国上市,该结论还有待更多的大样本、多中心研究来证实。

参考文献

- [1] 黄丹,王蕾,王刚. 2016年美国胸科学会年会重症哮喘最新研究进展[J].中国呼吸与危重监护杂志,2017,16(2):196-203.
- [2] GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019; a systematic analysis for the global burden of disease study 2019[J]. Lancet, 2020, 396(10258):1204-1222.
- [3] 袁胜芳,宋宁,王布,等.成人重度支气管哮喘生物靶向治疗研究进展[J].中华结核和呼吸杂志,2020,43(4):376-379.
- [4] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组.支气管哮喘防治指南:2020年版[J].中华结核和呼吸杂志,2020,43(12):1023-1048.
- [5] LOUIS R, LAU L C, BRON A O, et al. The relationship between airways inflammation and asthma severity[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2000, 161(1):9-16.
- [6] TALINI D, NOVELLI F, BACCI E, et al. Sputum eosinophilia is a determinant of FEV1 decline in occupational asthma: results of an observational study[J]. BMJ Open, 2015, 5(1):e005748.
- [7] BHALLA A, MUKHERJEE M, NAIR P. Airway eosinophilopoietic and autoimmune mechanisms of eosinophilia in severe asthma[J]. Immunol Allergy Clin North Am,

- 2018, 38(4):639-654.
- [8] TAN L D, BRATT J M, GODOR D, et al. Benralizumab: a unique IL-5 inhibitor for severe asthma[J]. *J Asthma Allergy*, 2016, 9(4):71-81.
- [9] LAVIOLETTE M, GOSSAGE D L, GAUVREAU G, et al. Effects of benralizumab on airway eosinophils in asthmatic patients with sputum eosinophilia[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 132(5):1086-1096.
- [10] CASTRO M, WENZEL S E, BLEECKER E R, et al. Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor α monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomised dose-ranging study[J]. *Lancet Respir Med*, 2014, 2(11):879-890.
- [11] NOWAK R M, PARKER J M, SILVERMAN R A, et al. A randomized trial of benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor α monoclonal antibody, after acute asthma[J]. *Am J Emerg Med*, 2015, 33(1):14-20.
- [12] PARK H S, KIM M K, IMAI N, et al. A phase 2a study of benralizumab for patients with eosinophilic asthma in South Korea and Japan[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2016, 169(3):135-45.
- [13] FITZGERALD J M, BLEECKER E R, NAIR P, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2016, 388(10056):2128-2141.
- [14] BLEECKER E R, FITZGERALD J M, CHANEZ P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2016, 388(10056):2115-2127.
- [15] NAIR P, WENZEL S, RABE K F, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(25):2448-2458.
- [16] FERGUSON G T, FITZGERALD J M, BLEECKER E R, et al. Benralizumab for patients with mild to moderate, persistent asthma (BISE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2017, 5(7):568-576.
- [17] PANETTIERI R A, Jr, WELTE T, SHENOY K V, et al. Onset of effect, changes in airflow obstruction and lung volume, and health-related quality of life improvements with benralizumab for patients with severe eosinophilic asthma: phase III b randomized, controlled trial (SOLANA) [J]. *J Asthma Allergy*, 2020, 13(2):115-126.
- [18] HARRISON T W, CHANEZ P, MENZELLA F, et al. Onset of effect and impact on health-related quality of life, exacerbation rate, lung function, and nasal polyposis symptoms for patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (ANDHI): a randomised, controlled, phase 3b trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9(3):260-274.
- [19] CHUNG K F, WENZEL S E, BROZEK J L, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma[J]. *Eur Respir J*, 2014, 43(2):343-373.
- [20] HAYASHINO Y, NOGUCHI Y, FUKUI T. Systematic evaluation and comparison of statistical tests for publication bias[J]. *J Epidemiol*, 2005, 15(6):235-243.
- [21] KASSA G M. Mother-to-child transmission of HIV infection and its associated factors in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Infect Dis*, 2018, 18(1):1-9.
- [22] 王吉耀.循证医学与临床实践[M]. 4版.北京:科学出版社,2019:122.
- [23] WANG B, YAN L, HUTMACHER M, et al. Exposure-response analysis for determination of benralizumab optimal dosing regimen in adults with asthma[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 189(9):A1324.
- [24] PAPI A, BLASI F, CANONICA G W, et al. Treatment strategies for asthma: reshaping the concept of asthma management[J]. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2020, 16(3):75-85.
- [25] KITCH B T, PALTIEL A D, KUNTZ K M, et al. A single measure of FEV₁ is associated with risk of asthma attacks in long-term follow-up[J]. *Chest*, 2004, 126(6):1875-1882.
- [26] JUNIPER E F, SVENSSON K, MORK A C, et al. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire[J]. *Respir Med*, 2005, 99(5):553-558.
- [27] 齐军,吴倩,李森,等.哮喘控制问卷与哮喘生命质量问卷在哮喘患者中的应用价值研究[J].*国际呼吸杂志*, 2014, 34(3):174-176.
- [28] TIAN B P, ZHANG G S, LOU J, et al. Efficacy and safety of benralizumab for eosinophilic asthma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Asthma*, 2018, 55(9):956-965.
- [29] BUSSE W W, BLEECKER E R, FITZGERALD J M, et al. Long-term safety and efficacy of benralizumab in patients with severe, uncontrolled asthma: 1-year results from the BORA phase 3 extension trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2019, 7(1):46-59.

(收稿日期:2021-02-01 修回日期:2021-05-15)

(编辑:林 静)