

?

?

ASK ME  
ANYTHING

?

达必妥 · COPD

# 区域问询手册



医学能力



【更新日期】

2025年2月28日



改变!科学!专业!

Science



仅供公司内部培训或交流使用，  
严禁以任何形式翻印及对外传播

## COPD Q & A 汇总

|  |           |
|--|-----------|
| 常见缩写 .....                                 | 5         |
| <b>COPD 疾病背景篇 .....</b>                    | <b>6</b>  |
| Q1: 什么是 COPD? .....                        | 6         |
| Q2: COPD 的病理生理学是什么? .....                  | 6         |
| Q3: 肺功能在 COPD 评估中的重要性? .....               | 7         |
| Q4: 如何定义 COPD 患者气流受限的严重程度? .....           | 8         |
| Q5: 如何测量 COPD 症状的严重程度? .....               | 9         |
| Q6: 什么是 COPD 急性加重 (ECOPD)? .....           | 10        |
| Q7: ECOPD 的严重程度如何定义? .....                 | 10        |
| Q8: COPD 和哮喘的临床特征有何异同性? .....              | 11        |
| Q9: COPD 急性加重和哮喘急性发作有何异同? .....            | 12        |
| Q10: 哮喘和 COPD 的气道病理生理效应是否存在差异? .....       | 13        |
| Q11: COPD 有哪些不同的表型和内型? .....               | 13        |
| Q12: COPD 是否有任何预测或预后生物标志物? .....           | 15        |
| Q13: 如何定义 COPD 伴 2 型炎症? .....              | 16        |
| Q14: 哪些生物标志物可用于识别 COPD 伴 2 型炎症患者? .....    | 16        |
| Q15: IL-4 和 IL-13 在 COPD 中的意义? .....       | 17        |
| Q16: IL-5 在 COPD 中的意义? .....               | 18        |
| Q17: IL-33 在 COPD 中的意义? .....              | 19        |
| Q18: COPD 既往吸烟者与当前吸烟者对治疗的应答是否存在差异? .....   | 20        |
| Q19: 普通人群中哮喘和 COPD 的患病率是多少? .....          | 20        |
| Q20: FeNO 在 COPD 中的作用是什么? .....            | 21        |
| Q21: 高 EOS 在哮喘或 COPD 患者中的作用是什么? .....      | 22        |
| Q22: 什么是慢阻肺病患者自我评估测试 (CAT™ 评分)? .....      | 22        |
| Q23: 什么是改良版英国医学研究委员会 (mMRC) 呼吸困难问卷? .....  | 23        |
| <b>GOLD 2025 指南篇 .....</b>                 | <b>24</b> |
| Q24: GOLD2025 什么情况需要考虑诊断 COPD? .....       | 24        |
| Q25: GOLD2025 如何定义 pre-COPD (PRISm)? ..... | 25        |

|  |           |
|--|-----------|
| Q26: GOLD2025 哪些参数可以支持 COPD 的诊断？ .....   | 25        |
| Q27: GOLD2025 哪些 COPD 患者被认为存在高风险？ .....  | 26        |
| Q28: GOLD2025 COPD 有哪些病因学分型？ .....   | 26        |
| Q29: GOLD2025 COPD 中的炎症描述？ .....   | 27        |
| Q30: GOLD2025 如何描述 COPD 的病理生理学？ .....  | 27        |
| Q31: GOLD2025 指南中如何描述生物标志物在 COPD 中的应用？ .....   | 28        |
| Q32: GOLD2025 指南中如何描述“可治疗特质”？ .....  | 29        |
| Q33: GOLD2025 哪些传统药物可以用于治疗 COPD？ .....   | 29        |
| Q34: GOLD2025 COPD 稳定期初始药物治疗的建议是什么？ .....  | 30        |
| Q35: GOLD2025 COPD 急性加重期药物治疗的建议是什么？ .....  | 31        |
| Q36: GOLD2025 度普利尤单抗在新指南中有哪些方面提及？ .....  | 31        |
| Q37: GOLD2025 戒烟在 COPD 的管理中起什么作用？ .....  | 34        |
| Q38: GOLD2025 合并哮喘的患者应如何管理 COPD？ .....   | 34        |
| <b>度普利尤单抗 BOREAS 研究 .....</b>  | <b>35</b> |
| Q39: 度普利尤单抗治疗 COPD 的 III 期 BOREAS 研究的研究设计如何？ .....   | 35        |
| Q40: III 期 BOREAS 研究的关键入组和排除标准是什么？ .....   | 35        |
| Q41: 儿童期哮喘患者是否从 BOREAS 和 NOTUS 中排除？ .....  | 36        |
| Q42: BOREAS 研究排除了嗜酸性粒细胞>1500 个细胞/ $\mu$ L 的 COPD 患者？ .....                                     | 36        |
| Q43: III 期 BOREAS 的研究目的是什么？ .....  | 37        |
| Q44: III 期 BOREAS 研究的主要和次要疗效和安全性终点是什么？ .....   | 37        |
| Q45: BOREAS 什么是 COPD 评分（E-RS: COPD）？ .....   | 38        |
| Q46: III 期 BOREAS 研究中 FeNO>20ppb 的 ITT 人群百分比是多少？ .....   | 39        |
| Q47: III 期 BOREAS 研究中度普利尤单抗的主要疗效终点是什么？ .....   | 40        |
| Q48: III 期 BOREAS 研究中度普利尤单抗的重要安全性结果如何？ .....   | 41        |
| Q49: III 期 BOREAS 研究中肺功能差异何时即可观察到？（起效速度） .....   | 41        |
| Q50: 入组 BOREAS 的患者在开始度普利尤单抗治疗时是否发生嗜酸性粒细胞增多？ .....  | 42        |
| Q51: BOREAS 是否会有慢性支气管炎与肺气肿数据分析？ .....  | 42        |
| Q52: 当靶向 IL-5 的生物制剂结果不一旦为阴性时，为什么度普利尤单抗在 COPD 治疗中表现出疗效？ .....                                   | 43        |
| Q53: 与之前 COPD 治疗的增量改善相比，例如 ICS/LABA 加用 LAMA 相比，在 BOREAS 中度普利尤单抗加用至标准治疗时观察到的急性加重减少 30%如何？ ..... | 44        |
| <b>度普利尤单抗 NOTUS 研究 .....</b>   | <b>45</b> |



|  |           |
|--|-----------|
| Q54: III 期 NOTUS 的研究设计和主要目的是什么？                        | 45        |
| Q55: III 期 NOTUS 研究中的研究终点有哪些？                          | 46        |
| Q56: III 期 NOTUS 研究的关键入组标准有哪些？                         | 46        |
| Q57: III 期 NOTUS 研究的关键排除标准有哪些？                         | 47        |
| Q58: NOTUS 研究中肺气肿是否为排除标准？                              | 48        |
| Q59: 哪些国家参与了 BOREAS 和 NOTUS 研究？                        | 48        |
| Q60: BOREAS 和 NOTUS 研究纳入了多少肺气肿患者？                      | 49        |
| Q61: III 期 NOTUS 研究中度普利尤单抗的主要疗效终点是什么？                  | 49        |
| Q62: III 期 NOTUS 研究中肺功能改善的次要终点结果如何？                    | 50        |
| Q63: NOTUS 数据中是否出现了新的安全性信号？                            | 50        |
| <b>COPD 说明书篇</b>                                       | <b>51</b> |
| Q64: 度普利尤单抗中成分包括哪些？                                    | 51        |
| Q65: 度普利尤单抗中 COPD 适应症如何说明？                             | 52        |
| Q66: 度普利尤单抗中 COPD 患者如何应用？                              | 52        |
| Q67: 度普利尤单抗错过用药时间怎么办？                                  | 52        |
| Q68: 度普利尤单抗说明书中中国受试者药代动力学数据如何？                         | 53        |
| Q69: 度普利尤单抗贮存条件如何？                                     | 53        |
| Q70: 度普利尤单抗有效期多久？                                      | 53        |
| Q71: 度普利尤单抗使用说明？                                       | 53        |
| Q72: 如何存储度普利尤单抗？                                       | 54        |
| Q73: 度普利尤单抗说明书中如何描述孕妇及哺乳期的应用？                          | 55        |
| Q74: 度普利尤单抗说明书中如何描述肝肾损害？                               | 55        |
| <b>COPD 实用篇</b>  | <b>56</b> |
| Q75: 度普利尤单抗不良反应报告的联系方式是什么？                             | 56        |
| Q76: 度普利尤单抗说明书可以从哪里查询到？                                | 56        |
| Q77: 度普利尤单抗 COPD 说明书为何不以血 EOS 大于 300 作为获批适应症？          | 56        |
| Q78: 如何看待度普利尤单抗 COPD 研究中 FEV1 改善幅度？                    | 57        |
| Q79: 为什么度普利尤单抗治疗 COPD 首剂 300mg 且无负荷剂量（加倍）？             | 58        |
| Q80: 度普利尤单抗治疗在临床试验中基线 FeNO $\geq$ 20ppb 的 COPD 患者结果如何？ | 60        |

### 常见缩写

|            |  |                    |
|------------|--|--------------------|
| ACCP       | American College of Chest Physicians                   | 美国胸科医师学会           |
| ACO        | Asthma and COPD overlap                                | 哮喘和COPD重叠          |
| ATS        | American Thoracic Society                              | 美国胸科学会             |
| BD         | bronchodilator   | 支气管扩张剂             |
| CAT        | COPD Assessment Test                                   | COPD评估测试           |
| COPD       | Chronic Obstructive Pulmonary Disease                  | 慢性阻塞性肺部疾病          |
| CCQ        | Clinical COPD Questionnaire                            | 临床COPD问卷           |
| CRP        | C-reactive protein                                     | C反应蛋白              |
| E-RS™:COPD | Evaluating Respiratory Symptoms in COPD                | COPD呼吸系统症状评价       |
| EOS        | eosinophils  | 嗜酸性粒细胞             |
| ERS        | European Respiratory Society                           | 欧洲呼吸学会             |
| EXACT      | Exacerbations of COPD Tool                             | COPD加重评估工具         |
| FEV1       | forced expiratory volume in 1 second                   | 第1秒用力呼气量           |
| FVC        | forced vital capacity                                  | 用力肺活量              |
| GOLD       | Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease | 慢性阻塞性肺疾病全球倡议       |
| ICS        | inhaled corticosteroids                                | 吸入性糖皮质激素           |
| IL         | interleukin  | 白细胞介素              |
| ILC        | innate lymphoid cell                                   | 固有淋巴细胞             |
| LABA       | long-acting $\beta_2$ -agonist                         | 长效 $\beta_2$ 受体激动剂 |
| LAMA       | long-acting muscarinic antagonist                      | 长效抗胆碱能药物           |
| mMRC       | modified British Medical Research Council              | 改良版英国医学研究委员会       |
| OCS        | oral corticosteroids                                   | 口服糖皮质激素            |
| PDE        | phosphodiesterase                                      | 磷酸二酯酶              |
| QoL        | quality of life  | 生活质量               |
| SABA       | short-acting $\beta_2$ -agonist                        | 短效 $\beta_2$ 受体激动剂 |
| SABD       | short-acting bronchodilator                            | 短效支气管扩张剂           |
| SAMA       | short-acting muscarinic antagonist                     | 短效抗胆碱能药物           |
| SCS        | systemic corticosteroids                               | 全身性糖皮质激素           |
| SGRQ       | St George's Respiratory Questionnaire                  | 圣乔治呼吸问卷            |
| Th         | T helper cell  | 辅助性T细胞             |
| TSLP       | thymic stromal lymphopoietin                           | 胸腺基质淋巴细胞生成素        |

## COPD 疾病背景篇

### Q1: 什么是 COPD?

慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 是一种异质性肺部疾病，其特征为气道（支气管炎、毛细支气管炎）和/或肺泡（肺气肿）异常引起的慢性呼吸道症状（呼吸困难、咳嗽、咳痰和/或加重），从而导致持续的、进行性的气流阻塞。

AECOPD（COPD 急性加重）可危及生命，通常导致肺功能加速下降、未来重度 COPD 急性加重的风险增加、QoL 降低、高住院率和死亡率以及医疗费用增加。

COPD 通常由暴露于有害颗粒或气体（例如烟草烟雾、生物燃料、职业暴露）引起。

以上检索目前发表的研究数据，仅限于以学术/医学交流为目的的个人使用，不构成医疗建议。

参考文献：

1. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2025 report). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.

### Q2: COPD 的病理生理学是什么？

COPD 患者气道炎症通常是长期暴露于刺激物（如香烟烟雾）的结果。

烟草烟雾和其他有害颗粒可损伤气道上皮细胞，触发释放可刺激炎症反应的介质。这可能损害上皮屏障，增加上皮通透性。

COPD 气道炎症的基础包括 1 型（以 Th1、ILC1、巨噬细胞、NK 细胞、肥大细胞为特征），3 型（Th17、ILC3、中性粒细胞为特征）介导的炎症，以及 2 型炎症（以 Th2、ILC2、Tfh、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、肥大细胞和 2 型细胞因子为特征）。

肺中氧化应激和过量蛋白酶活性的共同作用进一步促进了 COPD 中的气道炎症。

作为炎症级联反应组分的免疫细胞浸润可能促发小气道狭窄、粘液产生，导致气道阻塞、组织重塑，并经常导致实质破坏。

- 受损的上皮细胞和活化的巨噬细胞分泌转化生长因子- $\beta$ ，并刺激小气道纤维化和重塑。
- 中性粒细胞分泌中性粒细胞弹性蛋白酶，促进粘液分泌过多和杯状细胞增生。
- 实质破坏可能由中性粒细胞和巨噬细胞分泌蛋白酶介导，例如中性粒细胞弹性蛋白酶，其破坏弹性蛋白并导致终末细支气管损伤。

- 2 型炎症细胞因子 (IL-4、IL-13 和 IL-5) 导致杯状细胞增生、粘液产生、巨噬细胞和 EOS 募集、嗜酸性粒细胞增多、上皮细胞分裂/细胞更新和气道阻塞。

以上检索目前发表的研究数据，仅限于以学术/医学交流为目的的个人使用，不构成医疗建议。

参考文献：

1. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2025 report). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.
2. Barnes JP, et al. Allergy. 2019;74:1249–1256. doi: 10.1111/all.13760
3. Linden D, et al. Eur Respir Rev. 2019;28:180063. doi:10.1183/16000617.0063-2018B
4. Aghapour M, et al. Am J Respir Cell Mol Biol. 2018;58:157–169. doi:10.1165/rcmb.2017-0200TR
5. Oishi K, et al. J Clin Med. 2020;9:2670. doi:10.3390/jcm9082670
6. Annunziato F, et al. J Allergy Clin Immunol. 2015;135:626–635. doi:10.1016/j.jaci.2015.05.011
7. Barnes PJ. Allergy Clin Immunol. 2016;138:16–27. doi: 10.1016/j.jaci.2016.05.011
8. Yousuf A, et al. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019;7:1405–1416. doi: 10.1016/j.jaip.2019.01.036
9. Grumelli S, et al. PLoS Med. 2004;1:e8. doi:10.1371/journal.pmed.0010008
10. Churg A, et al. EThorax. 2007;62(8):706–713. doi:10.1136/thx.2006.068353
11. Chung KF, et al. Eur Respir J. 2008;31:1334–1356. doi:10.1183/09031936.00018908
12. Alevy YG, et al. IL-13-induced airway mucus production

### Q3: 肺功能在 COPD 评估中的重要性?

如果患者有呼吸困难、慢性咳嗽或咳痰和/或疾病风险因素暴露史，**应考虑** COPD 的诊断。

COPD 的诊断金标准是肺功能，确诊慢阻肺病的必备条件为**支气管舒张后 FEV1/FVC < 0.7**，呈现**非完全可逆气流阻塞**。

肺功能损害与慢性呼吸道症状增加相关，对 QoL 产生不利影响。

肺功能受损是重度 AECOPD 的危险因素，COPD 急性加重后肺功能可能无法完全恢复，这可能导致肺功能加速下降并进一步增加死亡风险。

以上仅限于以学术/医学交流为目的的个人使用，不构成医疗建议。

参考文献：

1. Weatherall M, et al. Eur Respir J. 2009;34: 812–818. doi: 10.1183/09031936.00174408

2. Seemungal TA, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2000;161:1608–1613.  
doi:10.1164/ajrccm.161.5.9908022

3. Donaldson GC,et al. Am J Respir Crit Care Med. 2015;192:943–950.  
doi:10.1164/rccm.201412-2269OC

4. Garcia-Aymerich J, et al. Thorax. 2011;66:430–437. doi:10.1136/thx.2010.154484

5. Suissa S, et al. Thorax. 2012;67:957–963. doi:10.1136/thoraxjnl-2011-201518

6. Flattet Y, et al. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017;12:467–475.  
doi:10.2147/COPD.S122382

Q4: 如何定义 COPD 患者气流受限的严重程度？

肺功能检查是目前检测气流受限公认的客观指标，是慢阻肺诊断的“金标准”，也是慢阻肺的严重程度评价、疾病进展监测、预后及治疗反应评估中最常用的指标。

使用 GOLD 分级，按照气流受限严重程度进行肺功能受损评估，即以 FEV1 占预计值%为分级标准分为 1~4 级：①1 级：FEV<sub>1</sub> 占预计值%≥80%；②2 级：50%≤FEV1 占预计值%<80%；③3 级：30%≤FEV1 占预计值%<50%；④4 级：FEV1 占预计值%<30%。

| GOLD Grades and Severity of Airflow Obstruction in COPD<br>(based on post-bronchodilator FEV1) |             |                            | Figure 2.8 |
|--|-------------|----------------------------|------------|
| In COPD patients (FEV1/FVC < 0.7):   |             |                            |            |
| GOLD 1:  | Mild        | FEV1 ≥ 80% predicted       |            |
| GOLD 2:  | Moderate    | 50% ≤ FEV1 < 80% predicted |            |
| GOLD 3:  | Severe      | 30% ≤ FEV1 < 50% predicted |            |
| GOLD 4:  | Very Severe | FEV1 < 30% predicted       |            |

气流受限患者通常伴有呼吸系统症状（例如，呼吸急促、慢性咳嗽、咳痰过多），也可能发生 AECOPD，导致 QoL 降低以及肺功能加速和潜在不可逆下降。

以上检索目前发表的研究数据，仅限于以学术/医学交流为目的的个人使用，不构成医疗建议。

参考文献：

1. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2025 report). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.

2.Hansel TT, Barnes PJ. Lancet. 2009;374:744–755. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61342-8.



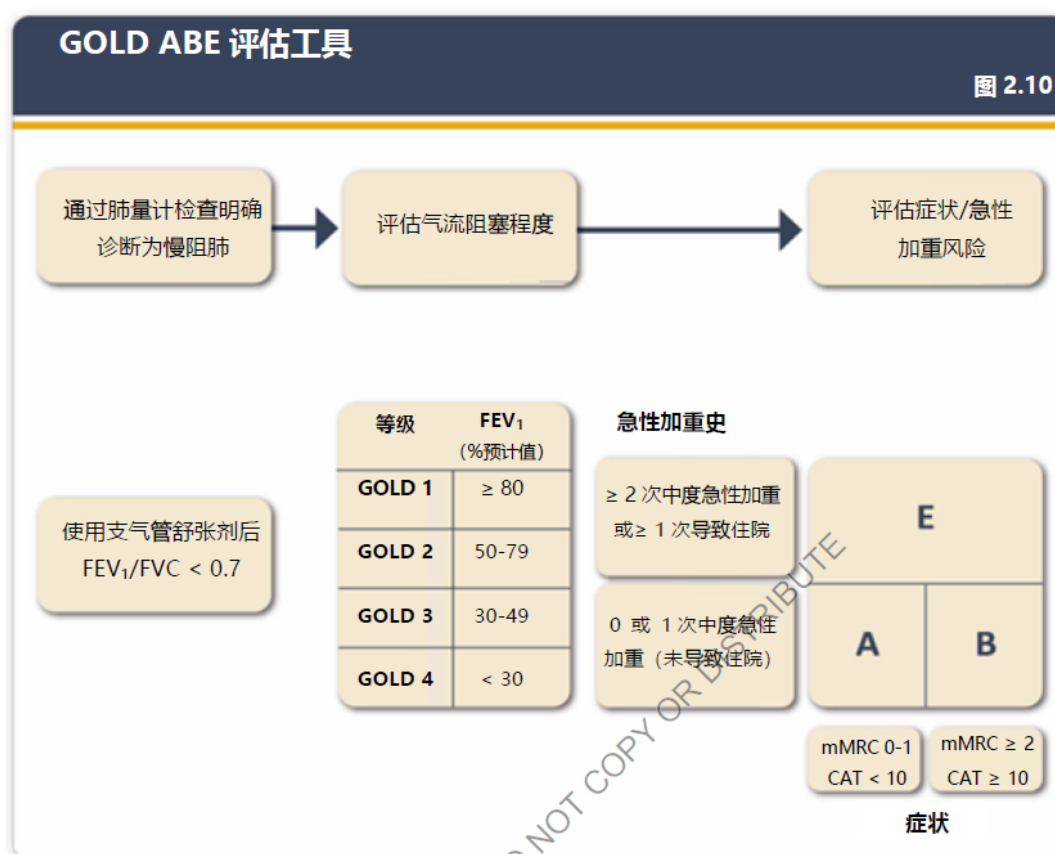
3. Donaldson GC, et al. Thorax. 2002;57:847–852. doi: 10.1136/thorax.57.10.847

### Q5: 如何测量 COPD 症状的严重程度?

**mMRC** 问卷评估呼吸困难严重程度（呼吸急促），评分范围为 0-4 级；0 级：仅在剧烈运动时出现呼吸困难；1 级：平地快步行走或爬缓坡时出现呼吸困难；2 级：平地快步行走/爬缓坡比同龄人慢，需要休息；3 级：平地行走 100 米或数分钟后需停下喘气；4 级：因严重呼吸困难无法离家/穿脱衣服时即出现呼吸困难。

**CAT** 是用于测量 COPD 综合症状评估的另一个调查问卷，CAT 由 8 个问题组成，总分范围为 0-40；评分越高表明疾病症状对患者生活的影响越大。

**ABE 评估工具**结合肺功能检测（GOLD 1-4 级）与临床症状（mMRC 和 CAT）和加重史，可以将患者分为以下 ABE 三组：A 组：mMRC 0-1 或 CAT < 10 和 0 或 1 次中度急性加重（未导致入院）；B 组：mMRC ≥ 2 或 CAT ≥ 10 和 0 或 1 次中度急性加重（未导致入院）；E 组（高风险）：≥ 2 次中度急性加重或 ≥ 1 次导致入院的急性加重。



以上检索目前发表的研究数据，仅限于以学术/医学交流为目的的个人使用，不构成医疗建议。

参考文献：

1. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2025 report). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.

#### Q6: 什么是 COPD 急性加重 (ECOPD)?

GOLD2025 报告将 **ECOPD** 定义为指以 **14 天内呼吸困难和/或咳嗽、咳痰加重为特征的事件**，可伴有呼吸急促和/或心动过速，通常和呼吸道感染、空气污染或其他原因造成的局部或全身炎症反应加重相关。

以上检索目前发表的研究数据，仅限于以学术/医学交流为目的的个人使用，不构成医疗建议。

参考文献：

- 1.GOLD. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2023. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2025 report). Global Initiative for

#### Q7: ECOPD 的严重程度如何定义？

在 GOLD 2023 指南更新之前，AECOPD 的严重程度基于在事件发生后的治疗干预措施，被分为以下几种情况：

- ① 轻度 AECOPD：仅接受短效 BD（SABD）治疗；
- ② 中度 AECOPD：接受 SABD+口服激素和/或抗生素治疗；
- ③ 重度 AECOPD：需要住院或急诊。一些恶化可能与急性呼吸衰竭相关。

在 GOLD 2023 指南更新后至目前的 GOLD 2025 指南，引用了“罗马提议”中关于急性加重诊断和评估流程：

| 严重程度          | 评估严重程度的多项阈值  |
|---------------|--|
| 轻度（默认）        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 呼吸困难 VAS &lt; 5</li> <li>• RR &lt; 24 次/分</li> <li>• HR &lt; 95 次/分</li> <li>• 静息状态呼吸环境空气 SaO<sub>2</sub> ≥ 92%（或患者常规氧疗）和/或变化 ≤ 3%（已知时）</li> <li>• CRP &lt; 10mg/L（如可获取）</li> </ul>   |
| 中度（符合5项中至少3项） | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 呼吸困难 VAS ≥ 5</li> <li>• RR ≥ 24 次/分</li> <li>• HR ≥ 95 次/分</li> <li>• 静息状态呼吸环境空气 SaO<sub>2</sub> &lt; 92%（或患者常规氧疗）和/或变化 &gt; 3%（已知时）</li> <li>• CRP ≥ 10mg/L</li> <li>* 如可获取，血气分析可能显示低氧血症（PaO<sub>2</sub> ≤ 60mmHg）和/或高碳酸血症（PaCO<sub>2</sub> &gt; 45mmHg）但无酸中毒</li> </ul> |
| 重度            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 呼吸困难、RR、HR、SaO<sub>2</sub>以及CRP与中度相同</li> <li>• 血气分析显示发生低氧血症或恶化伴酸中毒（PaCO<sub>2</sub> &gt; 45mmHg且pH &lt; 7.35）</li> </ul>   |

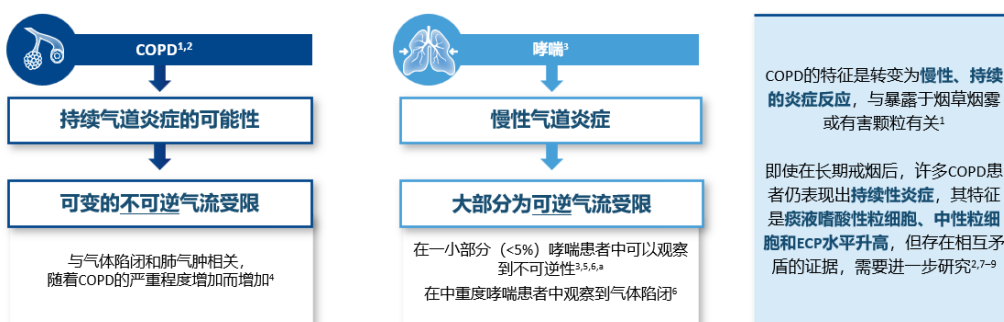
以上检索目前发表的研究数据，仅限于以学术/医学交流为目的的个人使用，不构成医疗建议。

参考文献：

1. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2025 report). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.

## Q8: COPD 和哮喘的临床特征有何异同性？

COPD 和哮喘均与慢性呼吸道炎症相关，二者具有多个重叠特征（例如，肺功能低下、发作性哮喘、呼吸短促），持续性炎症和进行性、可变的不可逆气流受限是区分 COPD 和哮喘的关键特征。



以上检索目前发表的研究数据，仅限于以学术/医学交流为目的的个人使用，不构成

成医疗建议。

参考文献：

1. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2025 report). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.

2. Donohue JF. COPD. 2005;2:111–124. doi: 10.1081/copd-200053377.

3. Cazzola M,et al. Eur Respir J. 2022;59:2103127. doi: 10.1183/13993003.03127-2021

4. Ke X, et al. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2016;11:1689–1703. doi: 10.2147

5. Halpin DM,et al.Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2012;7:653–661. doi: 10.2147

6. de la Loge C, et al. Chronic Obstr Pulm Dis. 2016;3:519–538. doi: 10.15326

Q9: COPD 急性加重和哮喘急性发作有何异同？

表1.COPD和哮喘发作的异同点

| 特征        | COPD 加重  | 哮喘发作   |
|-----------|--|--|
| 定义        | 导致需要额外治疗的呼吸道症状急性恶化   | 症状和肺功能的急性/亚急性恶化，足以需要改变治疗（这可能是哮喘的首次表现）  |
| 风险因素      | 细菌/病毒感染、胃食管反流和吞咽功能障碍、污染物、吸烟、天气变化   | 病毒感染、香烟烟雾暴露、过敏原暴露、特应性湿疹、环境刺激物、室内空气质量差、胃食管反流病、哮喘病史、使用SCS、不依从哮喘药物                                    |
| 症状        | <div><div>● 典型症状：呼吸困难（特别是在用力时）、咳嗽、咳痰增多</div><div>● 其他症状：哮鸣、胸闷、呼吸急促、心动过速、不适和疲乏、精神状态改变、呼吸衰竭体征、发热</div></div>     | <div><div>● 典型症状：咳嗽加重，然后喘息和呼吸短促进行性恶化（“典型三联征”）</div><div>● 其他症状：胸闷、肺功能指标客观下降、呼吸急促</div></div>       |
| 急性加重的典型时程 | 在大多数患者中，COPD或哮喘急性加重症状增加，呼气峰流量在治疗前约1周减少，恢复需要约1周；COPD急性加重可能更突然开始，恢复期更长   |  |
| 关键急性治疗建议  | <div><div>● 一线治疗：SABA（联合或不联合毒蕈碱拮抗剂）<sup>31</sup></div><div>● 还应考虑（取决于严重程度）：SCS、吸氧、通气、抗生素治疗、补充治疗、监测</div></div> | <div><div>● 一线治疗：SABA（联合或不联合毒蕈碱拮抗剂）</div><div>● 还应考虑（取决于严重程度）：吸氧、SCS、监测、支持治疗、抗生素治疗、硫酸镁</div></div> |



以上检索目前发表的研究数据，仅限于以学术/医学交流为目的的个人使用，不构成医疗建议。

参考文献：

1. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2025 report). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.
- 2.BMJ Best Practice. <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000086>. Accessed March 2022.
- 3.BMJ Best Practice. Acute asthma exacerbation in adults. Accessed March 2022.

### Q10: 哮喘和 COPD 的气道病理生理效应是否存在差异？

哮喘主要是一种大气道疾病,而 COPD 通常影响小气道、肺实质和肺血管。

哮喘气道高反应性相关慢性炎症可导致哮喘、呼吸急促、胸闷和咳嗽反复发作。

COPD 的特征是**不完全可逆的进行性气流受限**，肺泡壁破坏、永久性气腔扩大、弹性回缩丧失、过度充气和呼气流量受限均可导致肺功能随时间下降并加速疾病进展。

哮喘通常表现为**可逆性发作性气流阻塞**，发生急性发作的不受控制的重度哮喘患者可能会出现固定的气流阻塞，其特征为不可逆的持续呼气流量受限。

以上检索目前发表的研究数据，仅限于以学术/医学交流为目的的个人使用，不构成医疗建议。

参考文献：

- 1.Barnes PJ. J Clin Invest. 2008;118(11):3546–3556.
- 2.Cukic V, et al. Mat Soc Med. 2012;24(2):100–105.
- 3.Rutting S, et al. Frontiers in Physiology. 2022; 13:898208.

### Q11: COPD 有哪些不同的表型和内型？

虽然 GOLD 2025 报告未识别不同的 COPD 表型或内型，但西班牙指南 (GesEPOC) 根据疾病表型（非加重者、非嗜酸性粒细胞加重者、嗜酸性粒细胞加重者）对高危疾病患者进行分层，以便进行治疗选择。

COPD 可根据以下表型分类：症状；临床、影像学或生理学体征；共存疾病；以及生物分子标志物。COPD 的表型包括气道为主型、肺气肿为主型、快速下降型、支气管炎为主型、激素耐药型、和急性加重型。

ECLIPSE 研究中定义 COPD 亚型的主要发现：

#### 1. 基于临床特征的亚型

ECLIPSE 研究将 COPD 患者分为不同的临床亚型，主要包括以下几种：

慢性支气管炎型：以咳嗽、咳痰为主要特征，常伴有气道炎症和黏液分泌增加。

肺气肿型：以呼吸困难和肺功能下降为主要特征，通常与肺泡结构破坏有关。

频繁急性加重型：定义为每年至少发生两次急性加重的患者，这类患者通常具有较高的炎症水平和较差的预后。

哮喘-COPD 重叠综合征（ACOS）型：具有哮喘和 COPD 的双重特征，如气道高反应性和气流受限。

#### 2. 基于生物标志物的亚型

ECLIPSE 研究通过分析血液、痰液、尿液和呼出气冷凝液中的生物标志物，识别了与不同 COPD 亚型相关的生物标志物：

炎症标志物：如 C 反应蛋白（CRP）、白细胞介素-6（IL-6）和肿瘤坏死因子- $\alpha$ （TNF- $\alpha$ ）等，这些标志物与炎症相关的 COPD 亚型相关。

代谢标志物：通过代谢组学分析，识别了与肺功能损害相关的代谢途径和分子亚型

**目前被慢阻肺病用于指导临床治疗的表型特征仅有：急性加重、EOS 水平。**

由于大多数 COPD 患者存在一定程度的 1 型和 3 型/Th17 介导的炎症，因此 COPD 中的炎症内型可以通过是否存在 2 型炎症来定义。**COPD 伴 2 型炎症的特征是血液或痰液中 EOS 水平升高。**血液/痰液 EOS 升高可能仅代表更广泛的 2 型炎症反应的组成部分。

以上检索目前发表的研究数据，仅限于以学术/医学交流为目的的个人使用，不构成医疗建议。

参考文献：

1. Carolan BJ, Sutherland ER. J Allergy Clin Immunol. 2013;131:627–634.
2. Bafadhel M, et al. Am J Crit Care Respir Med. 2011;184:662–671. doi: 10.1164
3. Kakavas S, et al. NPJ Prim Care Respir Med. 2021;31:23. doi: 10.1038

4. Leigh R, et al. Eur Respir J. 2006;27:964–971. doi: 10.1183/09031936.06.00072105
5. Vestbo J, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2014;189:1022–1030. doi: 10.1164
6. Castaldi PJ, et al. Thorax. 2014;69:415–422. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-203601

## Q12: COPD 是否有任何预测或预后生物标志物？

美国 FDA 认可的 COPD 中唯一的炎症生物标志物是纤维蛋白原，其仅限于临床试验。

COPD 患者中其他循环炎症生物标志物（包括 C 反应蛋白、IL-6 和 IL-8）与健康对照者相比升高，但这些生物标志物与 COPD 的相关性较弱且缺乏重复性。

- 中性粒细胞与淋巴细胞比值是以 1 型和 3 型/Th17 介导的炎症为特征的 COPD 内型的潜在生物标志物。
- **血/痰 EOS 升高是以 2 型炎症为特征的 COPD 内型的潜在生物标志物。**然而，血/痰 EOS 升高的 COPD 患者比例可能因患者人群、样本量、使用的 EOS 阈值和糖皮质激素的潜在混杂效应而异。

根据 GOLD 2024 报告，血液 EOS $\geq$ 300 个细胞/ $\mu$ L 可用作识别最大可能从 ICS 治疗中获益的生物标志物，以预防急性加重。

以上检索目前发表的研究数据，仅限于以学术/医学交流为目的的个人使用，不构成医疗建议。

## 参考文献：

1. Miller BE, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2016;193:607–613. doi: 10.1164
2. Stockley RA, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2019;199:1195–1204. doi: 10.1164
3. Su X, et al. PLoS One. 2016; 11:e0165596. doi: 10.1371/journal.pone.0165596
4. Celli B, et al. Eur Resp J. 2021;57:2001339. doi: 10.1183/13993003.01339-2020
5. Keene JD, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2017;195:473–481. doi: 10.1164
6. Cazzola M, et al. Mol Diagn Ther. 2019;23:603–614. doi: 10.1007
7. Pascual-Gonzalez Y, et al. Int J Chron Obstruct Pulm Dis. 2018;13:3651–3662. doi: 10.2147
8. Vedel-Krogh S, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2016;193:965–974. doi: 10.1164

### Q13: 如何定义 COPD 伴 2 型炎症?

目前尚无关于伴 2 型炎症 COPD 的统一判定标准，且不同研究采用 EOS 或 FeNO 等生物标志物作为 2 型炎症的参考。

GOLD 2025 指出，COPD 患者平均血 EOS 计数较正常人升高，较高的血 EOS 计数与肺部 EOS 计数及气道 2 型炎症标志物的表达升高相关。

COPD 伴 2 型炎症由 2 型细胞因子 IL-4、IL-13 和 IL-5 介导，可表现为血液和痰液 EOS、Th2 细胞和 ILC2 升高。

2 型炎症可影响 COPD 患者的粘液分泌和气道重塑。

COPD 伴 2 型炎症患者的急性加重风险增加，急性加重与肺功能加速下降相关。

以上检索目前发表的研究数据，仅限于以学术/医学交流为目的的个人使用，不构成医疗建议。

参考文献：

1. Higham A, et al. 2021;76:1861–1864. doi: 10.1111/all.14661
2. Jo YS, et al. BMC Pulm Med. 2022;22:91. doi: 10.1186/s12890-022-01873-8
3. Hastie AT, et al. Lancet Respir Med. 2017;5:956–967. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30432-0
4. Siva R, et al. Eur Respir J. 2007;29:906–913. doi: 10.1183/09031936.00146306

### Q14: 哪些生物标志物可用于识别 COPD 伴 2 型炎症患者?

**EOS 增高是检测疾病活动度的生物标志物，2 型炎症可导致 EOS 增加。**

- EOS 水平升高可用于识别发病和死亡风险增加的患者，研究发现 EOS 水平高的患者发生急性加重和肺功能下降加速的比例更高。
- meta 分析显示 EOS 水平升高和 ICS 应答呈正相关；血液 EOS $\geq$ 2%的患者中，ICS 治疗显著减少急性加重。
- 尽管尚未就识别 COPD 伴 2 型炎症的合适 EOS 水平达成共识，但研究中已使用血液 **EOS 计数 $>300/\mu\text{L}$**  或痰 EOS $>2\%$ 或者 $>3\%$ 来识别 2 型炎症的 COPD 患者。
- 根据 BOREAS 研究 protocol 的描述，研究采用血 EOS $\geq 300 \text{ cells}/\mu\text{L}$  作为 2 型炎症标志物，这类患者急性加重和死亡风险更高，且对 ICS 的应答更佳。

**FeNO 在 2 型炎症中被诱导产生，是哮喘的预测和预后生物标志物。**

- 当前吸烟者和重度 COPD 患者的 FeNO 水平较低。FeNO 作为激素应答的生物标志物在 COPD 患者中的相关性不如哮喘患者强。此外，COPD 潜在气道炎症诱导的氧化应激可能导致气道 NO 减少，表明 COPD 和哮喘中的 NO 来源不同，或者



由于吸烟状态或 COPD 严重程度而人为降低 FeNO 水平。

### FeNO用于COPD 疾病管理的潜在临床价值：

- **FeNO 水平与 COPD 患者的多种临床结局相关：**COPD 患者中，FeNO 水平持续升高或变异性增加与急性加重风险增加相关；较高的 FeNO 水平与肺功能加速下降相关；此外，FeNO 水平较高的患者症状负担更重，因急性加重住院率和总死亡率更高。
- **FeNO 可预测 ICS 治疗效果指导 ICS 的使用：**FeNO 水平较高的 COPD 患者接受 ICS 治疗 12 周后气道 2 型炎症（痰 EOS 水平）显著改善；有研究表明，治疗前 FeNO 水平较高的 COPD 患者对 ICS 治疗应答更佳，提示 FeNO 可用于指导 ICS 的使用。
- **FeNO 可预测生物制剂治疗效果：**BOREAS 研究事后分析显示，基线 FeNO 水平  $\geq 20$  ppb 和  $\geq 40$  ppb 的患者中，与安慰剂组相比，度普利尤单抗组中重度急性加重发生率分别降低 29% 和 42%，提示基线 FeNO 升高的患者可能对度普利尤单抗具有更好的疗效反应，或可作为度普利尤单抗治疗反应的预测指标。

以上检索目前发表的研究数据，仅限于以学术/医学交流为目的的个人使用，不构成医疗建议。

### 参考文献：

1. Kerkhof M, Voorham J, Dorinsky P, et al. Thorax. 2020;75:744–753. doi: 10.1136/thoraxjnl-2019-214457
2. Harries TH, Rowland V, Corrigan CJ, et al. Respir Res. 2020;21:1–15. doi: 10.1186/s12931-019-1268-7
3. Malerba M, Radaeli A, Olivini A, et al. Biomed Res Int. 2014;2014:271918. doi: 10.1155/2014/271918
4. Bhatt SP, et al Respir Med. 2025 Jan;236:107846.

### Q15: IL-4 和 IL-13 在 COPD 中的意义？

**IL-4 和 IL-13 是 2 型炎症级联反应中的关键和中心细胞因子。**IL-4 和 IL-13 通过下调表皮分化复合物的表达导致表皮屏障功能障碍；IL-13 促进气道上皮杯状细胞与平滑肌细胞增殖，进而参与气道重塑、黏液高分泌与平滑肌功能改变；IL-4 诱导上皮细胞和成纤维细胞产生 EOS 趋化因子，IL-4、IL-13 等 2 型细胞因子进一步促进 IgE 生成和 EOS 浸润，与形成黏液栓并堵塞气道相关；此外，EOS 来源的 IL-13 可促进肺泡巨噬细胞基质金属蛋白酶的产生并导致肺泡腔增大、破坏肺泡壁，参与肺气肿形成。

IL-4 和 IL-13 由多种固有和适应性免疫细胞产生，分别包括 ILC2 和 Th2 细胞。IL-4 和 IL-13 在 2 型炎症中具有独特但重叠的作用。

总之，IL-4 和 IL-13 可能导致 COPD 伴 2 型炎症的体征和症状，包括粘液分泌、杯状细胞增生、固定气道阻塞和重塑以及肺泡破坏；阻断 IL-4 和 IL-13 可改善症状并减少加重。

|                   |  IL-4 |  IL-13 |  IL-5 |
|-------------------|--|---|--|
| Th0细胞分化为Th2细胞     | ✓  |   |  |
| 杯状细胞增生和MUC5AC表达增加 |  | ✓   |  |
| MMP产生             | ✓  | ✓   |  |
| 平滑肌增生/气道收缩增加      |  | ✓   |  |
| 嗜酸性粒细胞活化          |  |   | ✓  |
| 肥大细胞激活和转运至组织      | ✓  | ✓   |  |
| 气道重塑和纤维化          | ✓  | ✓   |  |
| B细胞同型转换和IgE产生     | ✓  | ✓   |  |
| 肥大细胞和嗜碱性粒细胞脱颗粒    | ✓  | ✓   |  |
| 嗜酸性粒细胞募集和迁移至组织    | ✓  | ✓   | ✓  |

Th0: 初始T细胞; Th2: 2型辅助T细胞; IL: 白细胞介素; MUC5AC: 黏蛋白5AC, 呼吸道黏液中重要的黏蛋白; MMP: 基质金属蛋白酶; IgE: 免疫球蛋白E

以上检索目前发表的研究数据，仅限于以学术/医学交流为目的的个人使用，不构成医疗建议。

参考文献：

1. Leon B, Ballesteros-Tato A. Front Immunol. 2021;12:637948. doi: 10.3389
2. Le Floc'h A, et al. Allergy. 2020;75:1188-1204. doi: 10.1111/all.14151

## Q16: IL-5 在 COPD 中的意义？

在 2 型炎症反应过程中，多种固有和适应性免疫细胞产生 IL-5，分别包括 ILC2 和 Th2 细胞。

**IL-5 在外周组织的 EOS 激活、转运和分化/存活中发挥关键作用。**

在 COPD 伴 2 型炎症中，IL-5 和 EOS 水平升高。

在靶向 IL-5 细胞因子或其受体可改善 COPD 伴 2 型炎症患者的结局中，临床研究结果并不一致表明 EOS 不是疾病的主要驱动因素。（美泊利珠单抗在 METREX 和 METREO 临床试验中表现出不一致的疗效）。

以上检索目前发表的研究数据，仅限于以学术/医学交流为目的的个人使用，不构成医疗建议。

参考文献：

1. Ghebre MA, et al. J Allergy Clin Immunol. 2018;141:2027–2036.e12. doi: 10.1016
2. Barczyk A, et al. J Allergy Clin Immunol. 2006;117:1484–1492. doi: 10.1016/j.jaci.2006.02.013
3. Christenson SA, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2015;191:758–766. doi: 10.1164
4. Criner GJ, et al. Lancet Respir Med. 2020;8:158–170. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30338-8.

### Q17: IL-33 在 COPD 中的意义？

损伤、应激、暴露于毒性损伤（例如香烟烟雾、污染、感染）或炎性细胞死亡后，气道上皮细胞、内皮细胞、肥大细胞和成纤维细胞分泌 IL-33。

IL-33 是广泛炎症级联反应的启动因子和放大器，可促进炎症介质（如 IL-6、IL-1 $\beta$ 、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、IL-4、IL-13、IL-5）的释放并激活炎症细胞（如中性粒细胞、CD8 + T 细胞、ILC2、Th2 细胞）。

IL-33 具有多种作用：IL-33 激活免疫细胞和非造血肺细胞，促进免疫反应、气道高反应性和气道重塑。

IL-33 可能在 COPD 中发挥作用；COPD 患者血清和支气管活检样本中 IL-33 水平升高，血清 IL-33 水平与 AECOPD 风险增加相关。

烟草烟雾刺激 IL-33 的上调并改变 IL-33 受体 ST2 的表达，最终导致 COPD 中的非 2 型炎症反应。既往吸烟者的支气管活检样本显示戒烟 12 个月后 IL-33 水平升高。相比之下，当前吸烟者和从不吸烟个体的 IL-33 水平显著降低 ( $P < 0.05$ )。

综上所述，IL-33 水平升高是暴露于香烟烟雾的长期结果，IL-33 能够引发和放大 COPD 的体征和症状；IL-33 水平的靶向治疗随后可能影响 COPD 的病程。

以上检索目前发表的研究数据，仅限于以学术/医学交流为目的的个人使用，不构成医疗建议。

参考文献：

1. Vasanthakumar A, et al. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2019;11:a028506. doi: 10.1101/cshperspect.a028506
2. Kurowska-Stolarska M, et al. J Immunol. 2009;183:6469–6477. doi: 10.4049
3. Allinne J, et al. J Allergy Clin Immunol. 2019;144:1624–1637.e10. doi: 10.1016

4. Yang Q, et al. Eur J Immunol. 2011;412:3351–3360. doi: 10.1002/eji.201141629
5. Jiang M, et al. Exp Ther Med. 2019;18:3109–3116. doi: 10.3892/etm.2019.7924
6. Gorska K, et al. 2018;15:36–45. doi: 10.1080/15412555.2017.1416074
7. Joo H, et al. BMC Pulm Med. 2021;21:86. doi: 10.1186/s12890-021-01423-8
8. Rabe KF, et al. Lancet Respir Med. 2021;9:1288–1298. doi: 10.1016

### Q18: COPD 既往吸烟者与当前吸烟者对治疗的应答是否存在差异？

III 期 SUMMIT 研究的事后分析发现，接受 ICS 或 LABA/ICS 治疗的既往吸烟者的 FEV1 改善显著大于当前吸烟者；中度至重度 COPD 急性加重的年发生率在既往吸烟者中降低 36%，在当前吸烟者中降低 19%( $P = 0.013$ )。

在 III 期 IMPACT 试验中，与 LAMA/LABA 相比，LAMA/LABA/ICS 联合治疗使既往 COPD 吸烟者中重度 COPD 急性加重的年发生率降低 30%，但在当前 COPD 吸烟者中仅降低 14%( $P = 0.001$ )。

在接受标准治疗的 COPD 患者的前瞻性试验中，加用阿奇霉素显著延长了既往吸烟者的至首次急性加重时间 ( $P < 0.0001$ )，但对当前吸烟者无影响 ( $P = 0.95$ )。

以上检索目前发表的研究数据，仅限于以学术/医学交流为目的的个人使用，不构成医疗建议。

#### 参考文献：

1. Han MK, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2014;189:1503–1508. doi: 10.1164/rccm.201402-0207OC
2. Bhatt SP, et al. Eur Respir J. 2018;51:1701393. doi: 10.1183/13993003.01393-2017
3. Lipson DA, et al. N Engl J Med. 2018;378:1671–1680. doi: 10.1056/NEJMoa1713901
4. Pascoe S, et al. Lancet Respir Med. 2019;7:745–756. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30190-0
5. Rennard SI, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2015;191:1001–1011. doi:10.1164

### Q19: 普通人群中哮喘和 COPD 的患病率是多少？

各研究中阻塞性气道疾病患者的患病率差异很大，范围为 15%至 45%。



2019 年对 27 项研究进行的 Meta 分析发现哮喘和 COPD 共存的一般人群患病率为 2%，哮喘患者中共病 COPD 的患病率为 26.5%，COPD 患者中共病哮喘的患病率为 29.6%。

2013 年的有关意大利一般人群的调查问卷显示在年龄为 20-44 岁 (n = 5163)、45-64 岁 (n = 2167) 和 65-84 岁 (n = 1030) 中，仅哮喘的患病率分别为 8.2%、4.9% 和 2.9%，仅 COPD 的患病率分别为 3.3%、5.7% 和 13.3%，哮喘 & COPD 的患病率分别为 1.6%、2.1% 和 4.5%。

以上检索目前发表的研究数据，仅限于以学术/医学交流为目的的个人使用，不构成医疗建议。

参考文献：

- 1.Hosseini M, et al. Respir Res. 2019;20(1):229.
- 2.de Marco R,et al. PLoS ONE. 2013;8(5): e62985.

## Q20: FeNO 在 COPD 中的作用是什么？

FeNO 目前尚未在 2 型炎症 COPD 中获得临床使用，IL-4 和 IL-13 上调一氧化氮合酶，导致上皮细胞产生的 NO 增加，检测为 FeNO。

**FeNO 水平与 COPD 患者的多种临床结局相关：**COPD 患者中，FeNO 水平持续升高或变异性增加与急性加重风险增加相关；较高的 FeNO 水平与肺功能加速下降相关；此外，FeNO 水平较高的患者症状负担更重，因急性加重住院率和总死亡率更高。

**FeNO 可预测 ICS 治疗效果指导 ICS 的使用：**FeNO 水平较高的 COPD 患者接受 ICS 治疗 12 周后气道 2 型炎症（痰 EOS 水平）显著改善；有研究表明，治疗前 FeNO 水平较高的 COPD 患者对 ICS 治疗应答更佳，提示 FeNO 可用于指导 ICS 的使用。

**FeNO 可预测生物制剂治疗效果：**BOREAS 研究事后分析显示，基线 FeNO 水平  $\geq 20$  ppb 和  $\geq 40$  ppb 的患者中，与安慰剂组相比，度普利尤单抗组中重度急性加重发生率分别降低 29% 和 42%，提示基线 FeNO 升高的患者可能对度普利尤单抗具有更好的疗效反应，或可作为度普利尤单抗治疗反应的预测指标。

以上检索目前发表的研究数据，仅限于以学术/医学交流为目的的个人使用，不构成医疗建议。

参考文献：

1. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, et al. Dupilumab for COPD with type 2 inflammation indicated by eosinophil counts. NEJM. 2023;389:205–214.

## Q21: 高 EOS 在哮喘或 COPD 患者中的作用是什么？

血液 EOS 水平是识别 2 型炎症患者的有用生物标志物。在 dupi 相关临床试验中，将哮喘患者的血液 EOS $\geq$ 150 个细胞/ $\mu$ L 和 COPD 患者的血液 EOS $\geq$ 300 个细胞/ $\mu$ L 用作入选标准。

伴有 2 型炎症和高血 EOS 计数 ( $\geq$ 300 个细胞/ $\mu$ L) 的 COPD 患者发生加重的风险更高。

血液 EOS 计数较高的哮喘患者疾病严重程度增加、急性加重风险增加、肺功能受损和症状负担增加的风险升高。

在 COPD 患者中，抗 IL-5 生物制剂在减少急性加重次数方面结果不一，尽管血液 EOS 水平降低，但未提供肺功能改善的证据。

以上检索目前发表的研究数据，仅限于以学术/医学交流为目的的个人使用，不构成医疗建议。

### 参考文献：

- 1.Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, et al. Dupilumab for COPD with type 2 inflammation indicated by eosinophil counts. NEJM. 2023;389:205–214.
- 2.Solomon Y, Malkamu B, Berhan A, et al. Peripheral blood eosinophilia in adult asthmatic patients and its association with the severity of asthma. BMC Pulmonary Medicine. 2023;23:96.
- 3.Pavord ID, Chanez P, Criner GJ, et al. Mepolizumab for eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease. NEJM. 2017;377:1613–1629.
- 4.Criner GJ, Celli BR, Brightling CE, et al. Benralizumab for the prevention of COPD exacerbations. NEJM. 2019;381:1023–1034.

## Q22: 什么是慢阻肺病患者自我评估测试（CAT™评分）？

该调查问卷旨在评估慢阻肺病对患者生活的影响，以及这种影响随时间如何变化。患者对 8 个项目进行评分，每项得分从 0 到 5，主要用于临床实践。评分越高表明疾病症状对患者生活质量的影响越大。

CAT<sup>TM</sup> 评估<sup>2</sup>

如：我很愉快

012345

我很伤心

评分

|                      |        |                      |  |
|----------------------|--------|----------------------|--|
| 我从不咳嗽                | 012345 | 我总是咳嗽                |  |
| 我肺里一点痰都没有            | 012345 | 我有很多痰                |  |
| 我一点也没有胸闷的感觉          | 012345 | 我有很严重的胸闷感觉           |  |
| 当我在爬坡或爬一层楼时没有喘不过气的感觉 | 012345 | 当我上坡或爬一层楼时，会感觉严重喘不上气 |  |
| 我在家里的任何活动都不受慢阻肺的限制   | 012345 | 我在家里的任何活动都很受慢阻肺的影响   |  |
| 尽管有肺病我仍有信心外出         | 012345 | 因为我有肺病，我没有信心外出       |  |
| 我睡得好                 | 012345 | 因为我有肺病我睡得不好          |  |
| 我精力旺盛                | 012345 | 我一点精力都没有             |  |

参考文献：Jones et al. ERJ open research. 2009 34(3) 648-654.  
慢阻肺病评估测试由葛兰素史克(GSK)支持的一个多学科国际慢阻肺病专家小组开发。慢阻肺病  
评估测试和CAT<sup>TM</sup>商标是葛兰素史克集团公司的注册商标

总评分：

保密。仅供内部使用。本课程仅供内部培训用途，不可复制、分发或用作推广用途

以上检索目前发表的研究数据，仅限于以学术/医学交流为目的的个人使用，不构成医疗建议。

参考文献：

1. Catestonline.The COPD assessment test.2023/p1/para1
2. GOLD.Guidelines.2024/p33(PDF p44)/figure2.9
3. GOLD.Guidelines.2024/p32(PDF p43)/last para

Q23: 什么是改良版英国医学研究委员会（mMRC）呼吸困难问卷？

mMRC 问卷评估**呼吸困难（呼吸急促）**，评分范围为 0-4；0 至 4 级表示呼吸困难的严重程度不断增加。临床实践中也比较常用。

| 呼吸困难<br>评价等级 | 呼吸困难严重程度?  |
|--------------|--|
| 0            | <input type="checkbox"/> 只有在剧烈活动时才感到呼吸困难               |
| 1            | <input type="checkbox"/> 在平地快步行走或步行爬小坡时出现气短            |
| 2            | <input type="checkbox"/> 由于气短，平地行走时比同龄人慢或需要停下来休息       |
| 3            | <input type="checkbox"/> 我在平地行走100m左右或数分钟后需要停下来喘气      |
| 4            | <input type="checkbox"/> 我因喘不过气以致于不能离开家，或在穿、脱衣服时感觉喘不过气 |

以上检索目前发表的研究数据，仅限于以学术/医学交流为目的的个人使用，不构成医疗建议。

参考文献：

1. Catestonline.The COPD assessment test.2023/p1/para1
2. GOLD.Guidelines.2024/p33(PDF p44)/figure2.8

GOLD 2025 指南篇

**Q24: GOLD2025|什么情况需要考虑诊断 COPD?**

根据 GOLD 2025 报告，任何呼吸困难、慢性咳嗽或咳痰、复发性下呼吸道感染病史或 COPD 风险因素暴露史的患者均应考虑 COPD；但肺功能检查显示使用支气管舒张剂后 FEV 1/FVC < 0.7 是确诊 COPD 的必要条件。

以上检索目前发表的研究数据，仅限于以学术/医学交流为目的的个人使用，不构成医疗建议。

参考文献：

- 1.Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2025 report). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.



Q25: GOLD2025|如何定义 pre-COPD（PRISm）？

根据 GOLD 2025 报告，pre-COPD 定义为任何年龄的个体，具有呼吸道症状或其他可检测的结构或功能异常，肺功能检测无气道阻塞。这些患者随时间推移可能会/不会发生持续性气道阻塞（即 COPD）。

PRISm 描述的患者为 BD 后 FEV1/FVC≥0.7，但 BD 后 FEV1 或 FEC < 80%参考值。

以上检索目前发表的研究数据，仅限于以学术/医学交流为目的的个人使用，不构成医疗建议。

参考文献：

1.Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2025 report). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.

Q26: GOLD2025|哪些参数可以支持 COPD 的诊断？

根据 GOLD 2025 报告，肺功能检测存在不完全可逆的气流受限（BD 后 FEV1/FVC < 0.7）支持诊断为 COPD。

间接和生理学指标，包括成像、肺功能等均可支持 COPD 的诊断。

| 临床特征 | 措施                            | COPD 患者中的结果 <sup>1</sup>   |
|------|-------------------------------|--|
| 患者病史 | 临床指标                          | <ul style="list-style-type: none"><li>• 随时间进展的呼吸困难，运动时加重，或持续</li><li>• 复发性喘息</li><li>• 慢性咳嗽，可能是间歇性的，可能无痰</li><li>• 复发性下呼吸道感染</li><li>• 疲劳</li></ul>                    |
|      | 风险因素                          | <ul style="list-style-type: none"><li>• 烟草烟雾（包括当地流行的制剂）</li><li>• 家庭烹饪和加热燃料产生的烟雾</li><li>• 职业性粉尘、蒸汽、烟雾、气体和其他化学品</li><li>• 宿主因素（遗传因素、发育异常、低出生体重、早产、儿童呼吸道感染等）</li></ul>  |
| 肺功能  | FEV1/FVC <sup>a</sup> （肺量计检测） | 持续气流受限：BD 后 FEV1/FVC<0.7   |
|      | DLCO                          | <ul style="list-style-type: none"><li>• 预测值降低 &lt; 60%与症状增加相关</li><li>• 预测值降低 &lt; 80%与随时间推移发生 COPD 的风险增加相关</li></ul>  |
| 成像   | 胸片                            | 主要用于排除替代诊断和确定合并症   |
|      | 高分辨率 CT 扫描                    | 提供结构和病理生理学异常的见解： <ul style="list-style-type: none"><li>• 识别肺气肿的分布和严重程度</li><li>• 30%的患者可见支气管扩张</li><li>• 当 BD 后 FEV1 为 15%-45%且体积描记法显示明显过度充气时，可告知支气管内瓣膜治疗的使用</li></ul> |

|   |                                      |
|---|--------------------------------------|
| 功能能力  | • 识别小气道异常和合并症                        |
|   | 定时 6 min 步行试验/往返步行试验 提示预后并可为治疗决策提供信息 |
|   | 体力活动（加速计/多感觉仪器） 主要用于判断预后，而不是评估运动能力   |
| <sup>a</sup> 正常 FEV1/FVC 被认为是成人≥0.80，儿童 > 0.80 - 0.90 |                                      |

以上检索目前发表的研究数据，仅限于以学术/医学交流为目的的个人使用，不构成医疗建议。

参考文献：

1.Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2025 report). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.

Q27: GOLD2025|哪些 COPD 患者被认为存在高风险？

根据 GOLD 2025 报告，**GOLD E 组患者为高危患者**，定义为出现频繁中度加重和/或需要住院的重度加重。

高危频繁急性加重的 COPD 表型随时间推移持续存在，占 COPD 人群的 1/3。

以上检索目前发表的研究数据，仅限于以学术/医学交流为目的的个人使用，不构成医疗建议。

参考文献：

1. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2025 report). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.

Q28: GOLD2025|COPD 有哪些病因学分型？

COPD 可根据以下方面分为不同的表型，包括症状；临床、放射学或生理学特征；共病；以及生物学或分子标志物。

COPD 的表型包括气道显性型、肺气肿为主型、快速下降型、支气管炎为主型、激素耐药型、和急性加重型。

**GOLD 2025** 根据已知的疾病病因定义 COPD 类型：

| 分类 | 描述 |
|----|----|
|----|----|

|                           |                                   |
|---------------------------|-----------------------------------|
| 遗传性 COPD (COPD-G)         | $\alpha$ -1 抗胰蛋白酶缺乏症，其他微效基因突变共同作用 |
| 异常肺发育导致 COPD (COPD-D)     | 生命早期事件，包括早产和低出生体重等                |
| 环境 COPD                   |                                   |
| • 吸烟 COPD (COPD-C)        | • 暴露于烟草烟雾，包括子宫内或通过被动吸烟、电子烟、大麻     |
| • 生物燃料与污染暴露 COPD (COPD-P) | • 暴露于家庭污染、环境空气污染、野火烟雾、职业危害        |
| 感染 COPD (COPD-I)          | 儿童感染、结核病相关 COPD、HIV 相关 COPD       |
| COPD 和哮喘 (COPD-A)         | 尤其是儿童哮喘                           |
| 不明原因 COPD (COPD-U)        |                                   |

以上检索目前发表的研究数据，仅限于以学术/医学交流为目的的个人使用，不构成医疗建议。

参考文献：

1.Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2025 report). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.

Q29: GOLD2025|COPD 中的炎症描述？

根据 GOLD 2025 报告，在 COPD 患者呼吸道中观察到的炎症是对慢性刺激物的正常炎症应答的改变。慢性炎症导致结构改变、小气道狭窄、小气道管腔渗出和实质破坏，从而导致肺泡附着物丢失，肺弹性回缩减少。

以上检索目前发表的研究数据，仅限于以学术/医学交流为目的的个人使用，不构成医疗建议。

参考文献：

1.Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2025 report). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.

Q30: GOLD2025|如何描述 COPD 的病理生理学？

根据 GOLD 2024 报告，COPD 的病理生理学被描述为由小气道疾病（增加气道阻

力)和实质破坏(肺气肿,减少肺实质的正常弹性回缩)混合引起的气流阻塞。

慢性炎症引起结构变化,进而降低气道在呼气期间保持开放的能力,导致 FEV<sub>1</sub> 和 FEV<sub>1</sub>/FVC 比值降低、气体潴留和肺过度充气。

COPD 还与肺气体交换异常、肺动脉高压、急性加重和多种疾病相关。

以上检索目前发表的研究数据,仅限于以学术/医学交流为目的的个人使用,不构成医疗建议。

参考文献:

1.Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2025 report). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.

### **Q31: GOLD2025|指南中如何描述生物标志物在 COPD 中的应用?**

根据 GOLD 2025 报告,EOS 增加是检测疾病活动度的有用生物标志物,因为 2 型炎症可增加 EOS 生成。

GOLD 2025 指出,COPD 患者平均血 EOS 计数较正常人升高,较高的血 EOS 计数与肺部 EOS 计数及气道 2 型炎症标志物的表达升高相关。

目前 GOLD 推荐外周血 EOS 计数作为预测急性加重风险和 ICS 疗效的生物标志物,对于血 EOS $\geq 300/\mu\text{L}$  的急性加重高风险患者,强烈推荐使用 ICS。

**GOLD 2025 指出,对于使用 LABA+LAMA+ICS 后仍发生急性加重的慢阻肺病患者,可根据患者的临床特征如血 EOS $\geq 300\mu\text{L}$  和慢性支气管炎的症状,考虑加用度普利尤单抗。**

以上检索目前发表的研究数据,仅限于以学术/医学交流为目的的个人使用,不构成医疗建议。

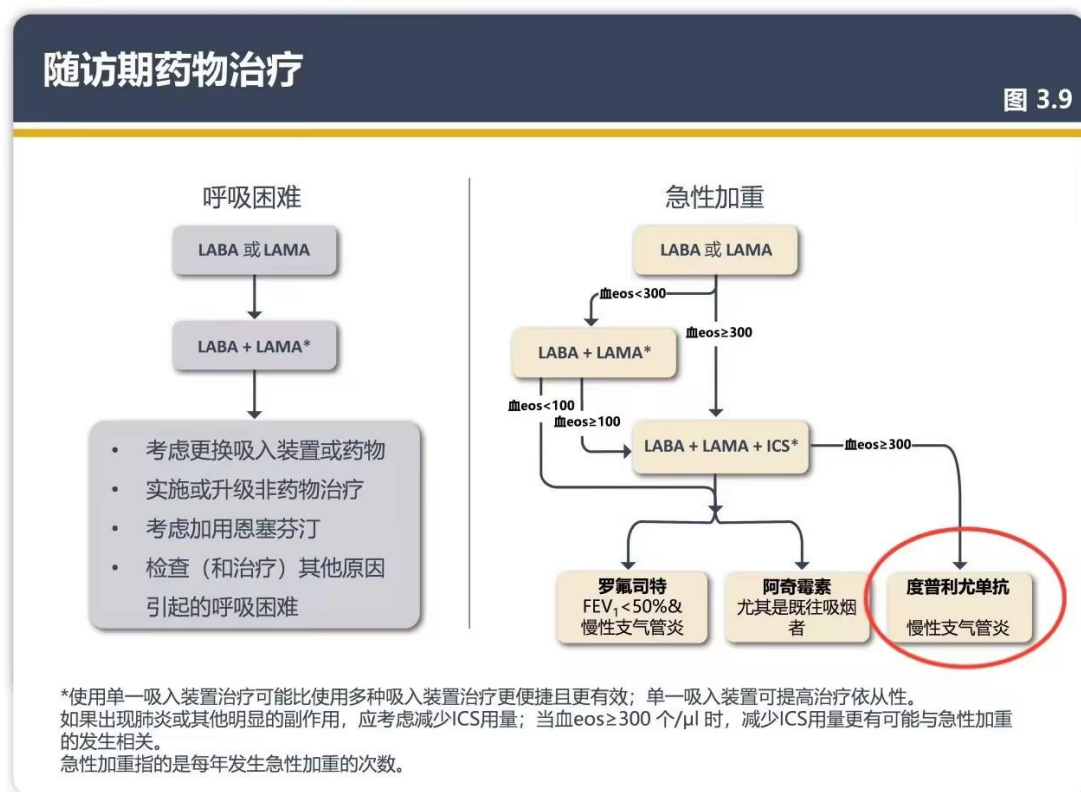
参考文献:

1.Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2025 report). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.

### Q32: GOLD2025|指南中如何描述“可治疗特质”？

根据 GOLD 2025 报告，为了解决临床实践中 COPD 的异质性和复杂性，提出了一种基于所谓“可治疗特质”(TTs) 的策略。TTs 可以基于表型识别和/或通过经验证的生物标志物深入了解关键因果途径（内型）来识别（例如，高循环嗜酸性粒细胞水平（生物标志物）可识别吸入性糖皮质激素治疗最有效的有急性加重风险（TT）的 COPD 患者）。

GOLD 中强调了 2 种关键 TT（持续性呼吸困难和急性加重）在药物治疗随访算法中的作用：



### Q33: GOLD2025|哪些传统药物可以用于治疗 COPD？

SABD（短效β2-激动剂（SABA）和/或短效抗胆碱能药物（SAMA））和长效 BD（包括 β 激动剂 LABA 和抗毒蕈碱药物 LAMA）用于改善肺功能（如增加 FEV<sub>1</sub>）。他们通过改变气道平滑肌张力发挥作用，减少过度肺充气。与单一药物相比，联用效果更加且安全性良好。

在 COPD 患者中，常规治疗联合 ICS 未显示出针对 FEV<sub>1</sub> 降低或死亡率的长期改变。

OCS 在急性加重的管理中发挥作用，但由于缺乏获益或全身并发症风险，不用于长期每日应用。



PDE-4 抑制剂无直接 BD 功能，但与 SCS 联用可以减少中度和重度急性加重。

联用抗生素可能可以降低急性加重率。

在未接受 ICS 的 COPD 患者中，粘液溶解剂可减少急性加重并适度改善健康状况。

以上检索目前发表的研究数据，仅限于以学术/医学交流为目的的个人使用，不构成医疗建议。

参考文献：

1.Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2025 report). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.

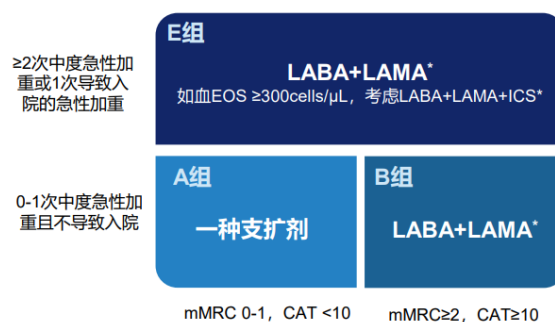
### Q34: GOLD2025|COPD 稳定期初始药物治疗的建议是什么？

稳定期 COPD 的药物管理由呼吸道症状的严重程度和加重史决定：

1.A 组：0-1 次中度加重 [未导致住院]，mMRC 0-1，CAT < 10)：BD

2.B 组（0-1 次中度加重 [未导致住院]，mMRC ≥ 2，CAT ≥ 10)：LABA 或 LAMA

3.E 组（≥ 2 次中度加重或 ≥ 1 次加重导致住院）：LAMA+LABA（如果血液 EOS ≥ 300 个细胞/μL，则考虑 LABA+LAMA+ICS）



以上检索目前发表的研究数据，仅限于以学术/医学交流为目的的个人使用，不构成医疗建议。

参考文献：

1. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2025 report). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.

### Q35: GOLD2025|COPD 急性加重期药物治疗的建议是什么？

根据 GOLD 2025 报告，推荐 SABA±短效抗胆碱能药物、SCS 和抗生素。

以上检索目前发表的研究数据，仅限于以学术/医学交流为目的的个人使用，不构成医疗建议。

参考文献：

1. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2025 report). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.

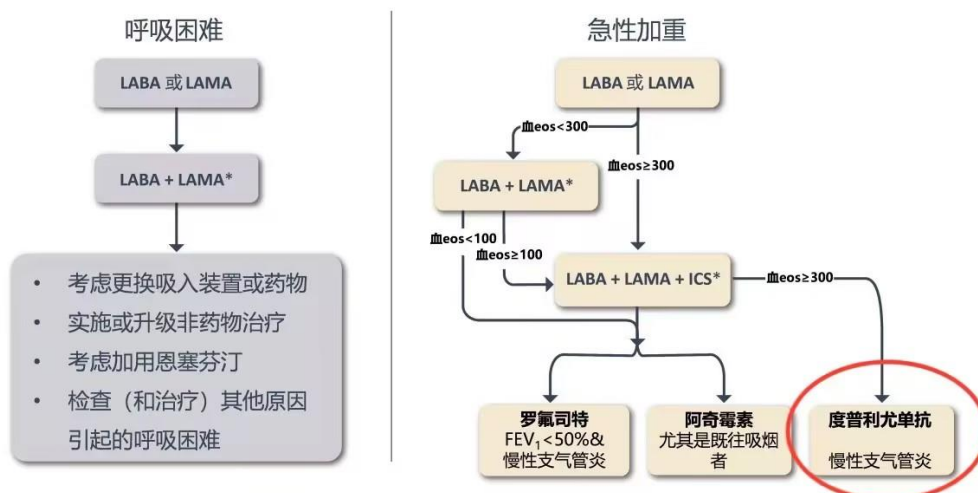
### Q36: GOLD2025|度普利尤单抗在新指南中有哪些方面提及？

GOLD 2025 首次在“随访药物治疗”和“维持用药”方面正式纳入度普利尤单抗，也是目前唯一一个被纳入用于治疗 COPD 的生物制剂。更新关键点如下：

- 更新了图 3.9“随访药物治疗”，增加度普利尤单抗相关治疗；
- 更新了图 3.18“COPD 的维持用药”，纳入度普利尤单抗；
- 图 4.11 中“降低 COPD 加重频率的干预措施”已经添加度普利尤单抗；
- 第 91 页纳入有关度普利尤单抗两项大型 III 期研究：BOREAS 和 NOTUS 研究；

## 随访期药物治疗

图 3.9



\*使用单一吸入装置治疗可能比使用多种吸入装置治疗更便捷且更有效；单一吸入装置可提高治疗依从性。如果出现肺炎或其他明显的副作用，应考虑减少ICS用量；当血eos≥300个/μl时，减少ICS用量更有可能与急性加重的发生相关。  
急性加重指的是每年发生急性加重的次数。

GOLD 中指出在随访药物治疗方案中，如果接受 LABA+LAMA+ICS 治疗的患者仍发生急性加重，且 EOS $\geq$ 300/uI 且具有慢性支气管炎症状的患者中考虑添加度普利尤单抗。

## Maintenance Medications in COPD\*

Figure 3.18

| Generic Drug Name   | Inhaler Type  | Nebulizer | Oral/Injectable Delivery                      | Duration of Action |
|---|---------------|-----------|---|--------------------|
| <b>BETA<sub>2</sub>-Agonists</b>  |               |           |   |                    |
| <b>Short-acting (SABA)</b>  |               |           |   |                    |
| Fenoterol   | MDI           | ✓         | tablet, solution                              | variable           |
| Levalbuterol  | MDI           | ✓         |   | variable           |
| Salbutamol (albuterol)  | MDI & DPI     | ✓         | syrup, tablet                                 | variable           |
| Terbutaline   | DPI           |           | tablet  | variable           |
| <b>Long-acting (LABA)</b>   |               |           |   |                    |
| Arformoterol  |               | ✓         |   | 12 hours           |
| Formoterol  | DPI           | ✓         |   | 12 hours           |
| Indacaterol   | DPI           |           |   | 24 hours           |
| Olodaterol  | SMI           |           |   | 24 hours           |
| Salmeterol  | MDI & DPI     |           |   | 12 hours           |
| <b>Anticholinergics</b>   |               |           |   |                    |
| <b>Short-acting (SAMA)</b>  |               |           |   |                    |
| Ipratropium bromide   | MDI           | ✓         |   | 6-8 hours          |
| Oxipropium bromide  | MDI           | ✓         |   | 7-9 hours          |
| <b>Long-acting (LAMA)</b>   |               |           |   |                    |
| Aclidinium bromide  | DPI           |           |   | 12 hours           |
| Glycopyrronium bromide  | DPI           |           | solution                                      | variable           |
| Tiotropium  | DPI, SMI, MDI |           |   | 24 hours           |
| Umeclidinium  | DPI           |           |   | 24 hours           |
| Glycopyrronium  |               | ✓         |   | 12 hours           |
| Revefenacin   |               | ✓         |   | 24 hours           |
| <b>Combination Short-Acting Beta<sub>2</sub>-Agonist Plus Anticholinergic in One Device (SABA+SAMA)</b> |               |           |   |                    |
| Fenoterol/ipratropium   | SMI           | ✓         |   | 6-8 hours          |
| Salbutamol/ipratropium  | SMI, MDI      | ✓         |   | variable           |
| <b>Combination Long-Acting Beta<sub>2</sub>-Agonist Plus Anticholinergic in One Device (LABA+LAMA)</b>  |               |           |   |                    |
| Formoterol/acclidinium  | DPI           |           |   | 12 hours           |
| Formoterol/glycopyrronium   | MDI           |           |   | 12 hours           |
| Indacaterol/glycopyrronium  | DPI           |           |   | 12-24 hours        |
| Vilanterol/umeclidinium   | DPI           |           |   | 24 hours           |
| Olodaterol/tiotropium   | SMI           |           |   | 24 hours           |
| <b>Methylxanthines</b>  |               |           |   |                    |
| Aminophylline   |               |           | solution, injectable                          | variable           |
| Theophylline (SR)   |               |           | tablet, capsule, elixir, solution, injectable | variable           |
| <b>Combination of Long-Acting Beta<sub>2</sub>-Agonist Plus Corticosteroid in One Device (LABA+ICS)</b> |               |           |   |                    |
| Formoterol/beclomethasone   | MDI, DPI      |           |   | 12 hours           |
| Formoterol/budesonide   | MDI, DPI      |           |   | 12 hours           |
| Formoterol/mometasone   | MDI           |           |   | 12 hours           |
| Salmeterol/fluticasone propionate   | MDI, DPI      |           |   | 12 hours           |
| Vilanterol/fluticasone furoate  | DPI           |           |   | 24 hours           |
| <b>Triple Combination in One Device (LABA+LAMA+ICS)</b>   |               |           |   |                    |
| Fluticasone/umeclidinium/vilanterol   | DPI           |           |   | 24 hours           |
| Beclomethasone/formoterol/glycopyrronium  | MDI, DPI      |           |   | 12 hours           |
| Budesonide/formoterol/glycopyrronate  | MDI           |           |   | 12 hours           |
| <b>Phosphodiesterase-3 and/or -4 Inhibitors</b>   |               |           |   |                    |
| Roflumilast   |               |           | tablet  | 24 hours           |
| Enfentrine  |               | ✓         |   | 12 hours           |
| <b>Mucolytic Agents</b>   |               |           |   |                    |
| Erdosteine  |               |           | capsule, suspension                           | 12 hours           |
| Carbocysteine†  |               |           | capsule, packet, solution, syrup              | 6-8 hours          |
| N-acetylcysteine†   |               | ✓         | solution, tablet                              | 2-6 hours          |
| <b>Biologics</b>  |               |           |   |                    |
| Dupilumab   |               |           | injectable                                    | 2 weeks            |

\*This list is not exhaustive. Not all formulations are available in all countries. In some countries other formulations and dosages may be available. †Dosing regimens are under discussion. MDI = metered dose inhaler; DPI = dry powder inhaler; SMI = soft mist inhaler. Note that glycopyrronate & glycopyrronium are the same compound.

| Interventions that Reduce the Frequency of COPD Exacerbations |  |
|---|--|
| Figure 4.11   |  |
| Intervention Class  | Intervention   |
| Bronchodilators   | LABAs<br>LAMAs<br>LABA + LAMA  |
| Corticosteroid-containing regimens                            | LABA + ICS<br>LABA + LAMA + ICS  |
| Anti-inflammatory (non-steroid)                               | Roflumilast<br>Dupilumab   |
| Anti-infectives   | Vaccines<br>Long Term Macrolides   |
| Mucoregulators  | N-acetylcysteine<br>Carbocysteine<br>Erdosteine  |
| Various others  | Smoking Cessation<br>Rehabilitation<br>Lung Volume Reduction<br>Vitamin D<br>Shielding measures (e.g., mask wearing, minimizing social contact, frequent hand washing) |

第 91 页：纳入有关度普利尤单抗两项大型 III 期研究：BOREAS 和 NOTUS 研究

可能减少急性加重的其他药物

4项大型 III 期研究考察了抗 IL-5 单克隆抗体美泊利单抗<sup>(1038)</sup> 和抗 IL-5 受体抗体 benralizumab<sup>(1039)</sup> 在过去一年有两次或两次以上急性加重史和血嗜酸性粒细胞计数增加的 COPD 患者中的疗效。这些研究显示对减少急性加重的作用不一致，均未获得治疗 COPD 的监管批准。目前，已经进行了大型随机试验，以研究这些和其他生物治疗在有更令人信服的嗜酸性粒细胞增多或 II 型气道炎症证据的人群中是否有效。<sup>(701)</sup>

Dupilumab 是一种全人源单克隆抗体，阻断白介素-4和白介素-13的共享受体成分。在两项大型、III期、双盲、随机试验中，接受 dupilumab 治疗的COPD、慢性支气管炎、尽管接受LABA + LAMA + ICS治疗但在过去一年有两次或两次以上中度加重或一次或一次以上重度加重病史、血嗜酸性粒细胞计数≥300个细胞/μL的患者在52周内加重更少、肺功能更好和健康状况改善。<sup>(700,701)</sup>

以上检索目前发表的研究数据，仅限于以学术/医学交流为目的的个人使用，不构成医疗建议。

参考文献：

1. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2025 report). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.

### Q37: GOLD2025|戒烟在 COPD 的管理中起什么作用？

GOLD 2025 介绍了戒烟的药物治疗，包括旨在实现长期戒烟的控制性药物（尼古丁贴剂、安非他酮和伐尼克兰）和快速缓解急性戒断症状的药物（短效尼古丁）。

人们认为使用电子烟比吸烟更安全，作为尼古丁替代品也更有效；然而，电子烟在戒烟中的作用存在争议。

以上检索目前发表的研究数据，仅限于以学术/医学交流为目的的个人使用，不构成医疗建议。

参考文献：

1. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2025 report). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.

### Q38: GOLD2025|合并哮喘的患者应如何管理 COPD？

GOLD 2025 未提及 ACO/ACOS，并**强调哮喘和 COPD 是不同的疾病，但它们可能具有共同的可治疗特征和临床特征**（例如，嗜酸性粒细胞增多、一定程度的可逆性）。

同时诊断为哮喘和 COPD 的患者的管理应遵循哮喘治疗指南。

对于 GOLD E 组并发哮喘的患者，强制使用 ICS。

以上检索目前发表的研究数据，仅限于以学术/医学交流为目的的个人使用，不构成医疗建议。

参考文献：

1. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2025 report). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.



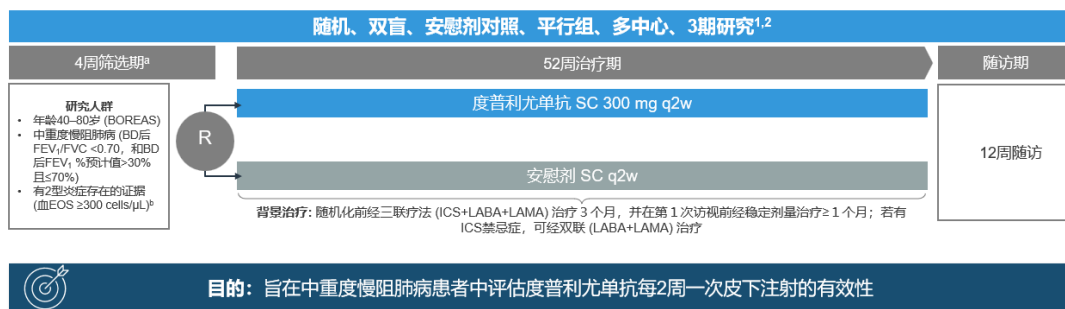
## 度普利尤单抗|BOREAS 研究

### Q39: 度普利尤单抗治疗 COPD 的 III 期 BOREAS 研究的研究设计如何？

BOREAS 是一项随机、双盲、安慰剂对照、平行组、52 周关键性研究，包括 4 周筛选期、52 周治疗期和 12 周随访期（总计约 68 周）。

在 52 周治疗期内，每 2 周一次皮下给予度普利尤单抗 300 mg 或安慰剂。

所有患者继续接受已确定的三联治疗作为背景治疗（LABA+LAMA+ICS 或 LAMA+LABA，如果 ICS 有禁忌症）。



以上检索目前发表的研究数据，仅限于以学术/医学交流为目的的个人使用，不构成医疗建议。

参考文献：

1. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04456673>. Accessed March 2024

### Q40: III 期 BOREAS 研究的关键入组和排除标准是什么？

主要入组标准：

- 40-80 岁成人
- 随机分组前医生已诊断为 COPD ≥ 12 个月，并符合以下标准
  - 当前或既往吸烟者，吸烟史 ≥ 10 包-年
  - 中重度 COPD（BD 后 FEV<sub>1</sub>/用力肺活量 [FVC] < 0.70 和使用支气管扩张剂后 [BD]FEV<sub>1</sub>% 预测值 > 30% 且 ≤ 70%）
  - 医学研究委员会 (MRC) 呼吸困难量表 ≥ 2 级
  - 筛选前 1 年内有 3 个月患者报告的慢性支气管炎（慢性咳嗽）体征和症状史
- 有记录的高加重风险史，定义为过去 1 年 ≥ 2 次中度（需要全身性糖皮质激素和/或抗生素治疗；其中一次必须使用全身性糖皮质激素 [SCS]）或 ≥ 1 次重度急性加重（需要住院或在急诊科/紧急护理机构观察 ≥ 1 天）
- 随机化前接受三联治疗 (ICS + LABA + LAMA) 3 个月；如果 ICS 禁忌，允许使用双联治疗 (LABA + LAMA)
- 2 型炎症证据（第一次访视中嗜酸性粒细胞 ≥ 300 个细胞/μL）

关键排除标准：

- 随机化前诊断为 COPD <12 个月
- 诊断为哮喘或具有哮喘史
- 除 COPD 以外的显著肺部疾病或与外周嗜酸性粒细胞升高相关的其他诊断的肺部或全身性疾病
- 诊断为  $\alpha$ -1 抗胰蛋白酶缺乏症
- 肺心病，右心衰竭证据
- 每天吸氧 > 12 小时
- 需要双水平通气的高碳酸血症
- 筛选前 4 周内或筛选期间 COPD 急性加重 (AECOPD) 或呼吸道感染
- 曾行或计划行肺切除术或肺减容术

以上检索目前发表的研究数据，仅限于以学术/医学交流为目的的个人使用，不构成医疗建议。

参考文献：

1. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03930732>. Accessed March 2023.6.

#### **Q41: 儿童期哮喘患者是否从 BOREAS 和 NOTUS 中排除？**

BOREAS 和 NOTUS 排除了当前诊断或记录有哮喘病史的患者。

以上仅限于以学术/医学交流为目的的个人使用，不构成医疗建议。

参考文献：

1. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04456673>. Accessed March 2023.
2. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03930732>. Accessed March 2023.

#### **Q42: BOREAS 研究排除了血嗜酸性粒细胞 >1500 个细胞/ $\mu$ L 的 COPD 患者？**

BOREAS 没有嗜酸性粒细胞的上限。

以上检索目前发表的研究数据，仅限于以学术/医学交流为目的的个人使用，不构成医疗建议。

参考文献：

1. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03930732>. Accessed March 2023.

#### Q43: III 期 BOREAS 的研究目的是什么？

BOREAS 的主要目的是通过测量中度和重度 AECOPD 的年发生率，评价度普利尤单抗每 2 周给药一次的疗效。

BOREAS 的次要目的评价：

- 度普利尤单抗对以下指标的影响：
  - 安慰剂相比，12 周内支气管扩张剂给药前的 FEV<sub>1</sub>
  - 健康相关生活质量 (HRQOL)，通过第 52 周圣乔治呼吸问卷 (SGRQ) 相对于基线的变化评估
  - 与安慰剂相比，持续 52 周的 BD 前 FEV<sub>1</sub>
  - 其他肺功能评估
  - 中度/重度 COPD 加重
- 度普利尤单抗的安全性和耐受性
- 度普利尤单抗全身暴露和抗药抗体 (ADA) 发生率

以上检索目前发表的研究数据，仅限于以学术/医学交流为目的的个人使用，不构成医疗建议。

参考文献：

1. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03930732>. Accessed March 2023.
2. Dupixent demonstrates potential to become first biologic to treat COPD by showing significant reduction in exacerbations in pivotal trial. News release. Sanofi and Regeneron. March 23, 2023. Accessed March 23, 2023.

#### Q44: III 期 BOREAS 研究的主要和次要疗效和安全性终点是什么？

BOREAS 的主要终点是与安慰剂相比，52 周治疗期间中度或重度 COPD 急性加重 (AECOPD) 的年发生率。

- 中度加重定义为需要全身性糖皮质激素和/或抗生素治疗的事件
- 重度加重定义为需要住院；在急诊科或紧急护理中观察 ≥1 天；或导致死亡的事件

BOREAS 的关键次要和其他结局如下：

- 与安慰剂相比，12 周内支气管扩张剂给药前 (BD)FEV<sub>1</sub> 的变化

- 与安慰剂相比，圣乔治呼吸问卷 (SGRQ) 从基线至第 52 周的变化
- 第 52 周 SGRQ 总分改善  $\geq 4$  分的患者比例
- 与安慰剂相比，52 周内 BD 前 FEV<sub>1</sub> 的变化
- 第 52 周时呼吸系统症状评价：COPD(E-RS: COPD) 评分的变化
- 其他结局包括：
  - 第 2、4、8、24、36、44 周 BD 前 FEV<sub>1</sub> 相对于基线的变化
  - 与安慰剂相比，BD 后 FEV<sub>1</sub> 从基线至第 52 周时间点的变化
  - 从基线至第 52 周时间点用力呼气流量 (FEF)<sub>25-75%</sub> 的变化
  - 与安慰剂相比，52 周治疗期内重度 AECOPD 的年发生率
  - 与安慰剂相比，52 周治疗期内至首次发生中度或重度 AECOPD 的时间
  - 从基线至第 64 周的不良事件 (AE)/治疗中出现的不良事件 (TEAE) 数量
  - 自基线至第 64 周实验室检查至少发生一次有潜在临床意义的异常 (PCSA) 的患者百分比
  - 自基线至第 64 周抗 dupilumab 抗药抗体 (ADA) 的发生率

以上检索目前发表的研究数据，仅限于以学术/医学交流为目的的个人使用，不构成医疗建议。

#### 参考文献：

1. Dupixent demonstrates potential to become first biologic to treat COPD by showing significant reduction in exacerbations in pivotal trial. News release. Sanofi and Regeneron. March 23, 2023. Accessed March 23, 2023. <https://www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2023/2023-03-23-06-00-00-2632822>
2. Data on file. BOREAS protocol. Sanofi-Regeneron.

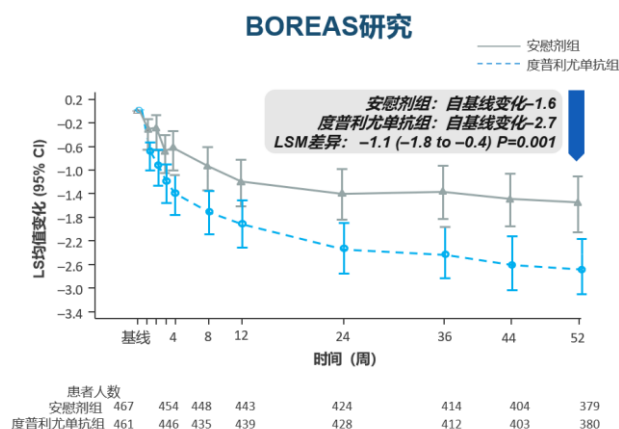
### Q45: BOREAS|什么是 COPD 评分 (E-RS: COPD) ?

E-RS 是一种患者报告结果 (PRO) 工具，旨在收集数据以量化 COPD 稳定期门诊患者呼吸道症状的严重程度，来评估治疗获益。E-RS 被概念化为 11 个呼吸项目，来自于 EXACT 中 14 个项目的子集，不包括仅存在于 EXACT 中的 3 个全身症状项目。以下是 E-RS: COPD 的领域：

- 呼吸急促
- 咳嗽和咳痰
- 胸部症状

| E-RS: COPD 量表 | 评分范围 | 有意义阈值      |
|---------------|------|------------|
| 总评分           | 0-40 | $\geq 2.0$ |
| 呼吸急促          | 0-17 | $\geq 1.0$ |
| 咳嗽和咳痰         | 0-11 | $\geq 0.7$ |
| 胸部症状          | 0-12 | $\geq 0.7$ |

研究表明，与安慰剂相比，在吸入药三联疗法的基础上加用度普利尤单抗可使伴有 2 型炎症的 COPD 患者的呼吸道症状（即呼吸急促、咳嗽和咳痰、胸部）严重程度出现显著降低。



以上检索目前发表的研究数据，仅限于以学术/医学交流为目的的个人使用，不构成医疗建议。

#### 参考文献：

1. Dupixent demonstrates potential to become first biologic to treat COPD by showing significant reduction in exacerbations in pivotal trial. News release. Sanofi and Regeneron. March 23, 2023. Accessed March 23, 2023. <https://www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2023/2023-03-23-06-00-00-2632822>
2. Bushnell DM, et al. Use of the Evaluating Respiratory Symptoms™ in COPD as an Outcome Measure in Clinical Trials: A Rapid Systematic Review. Chronic Obstr Pulm Dis. 2021 Oct 28;8(4):551-571.

#### Q46: III 期 BOREAS 研究中 FeNO>20ppb 的 ITT 人群百分比是多少？

筛选时 44%受试者的 FeNO $\geq$ 20ppb。

以上检索目前发表的研究数据，仅限于以学术/医学交流为目的的个人使用，不构成医疗建议。

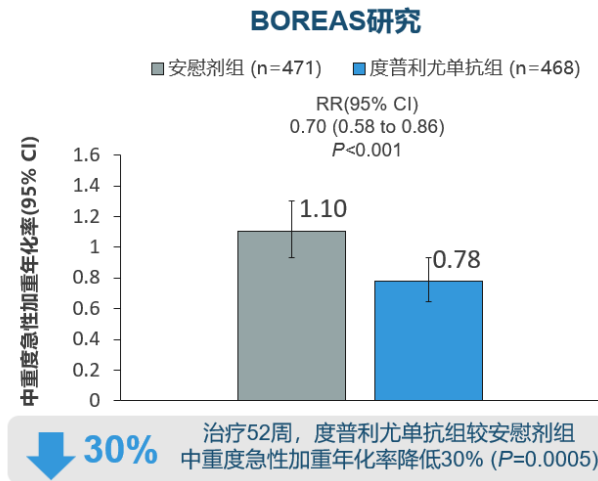
#### 参考文献：

3. Dupixent demonstrates potential to become first biologic to treat COPD by showing significant reduction in exacerbations in pivotal trial. News release. Sanofi and Regeneron. March 23, 2023. Accessed March 23, 2023. <https://www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2023/2023-03-23-06-00-00-2632822>

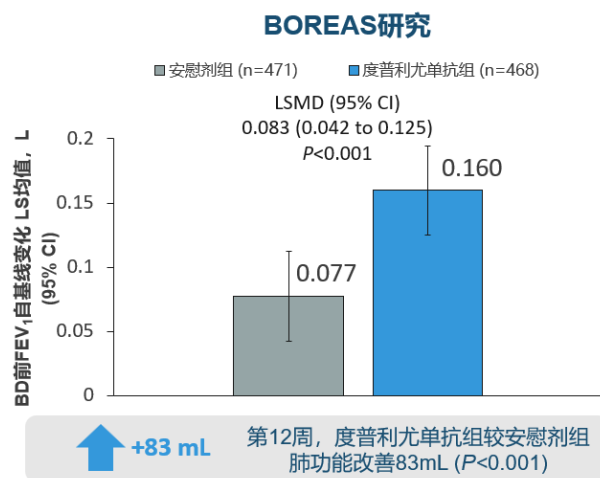


#### Q47: III 期 BOREAS 研究中度普利尤单抗的主要疗效终点是什么？

BOREAS 研究达到主要临床终点。与安慰剂相比，52 周内 Dupilumab 使中度或重度 COPD 急性加重减少 30%( $P = 0.0005$ )。



BOREAS 研究达到关键次要肺功能终点。dupilumab 组第 12 周 BD 前 FEV<sub>1</sub> 的变化为 160 mL，安慰剂组为 77 mL( $P < 0.0001$ )；该获益持续至第 52 周 ( $P = 0.0003$ )。



其他临床终点也达到，包括根据 SGRQ 评分的 HRQOL 改善和根据 ERS: COPD 量表的呼吸道症状严重程度的降低。

以上检索目前发表的研究数据，仅限于以学术/医学交流为目的的个人使用，不构成医疗建议。

#### 参考文献：

1. Dupixent demonstrates potential to become first biologic to treat COPD by showing significant reduction in exacerbations in pivotal trial. News release. Sanofi and Regeneron.

March 23, 2023. Accessed March 23, 2023. <https://www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2023/2023-03-23-06-00-00-2632822>

#### Q48: III 期 BOREAS 研究中度普利尤单抗的重要安全性结果如何？

BOREAS 中 dupilumab 的安全性结果与其他批准适应症中的安全性结果一致。

Dupilumab 组 AE 的总体发生率为 77%，安慰剂组为 76%。

- Dupi 组比安慰剂组更常见的 AE 包括头痛（8.1%vs6.8%）、腹泻（5.3%vs3.6%）和背痛（5.1%vs3.4%）。
- 安慰剂组比 Dupi 组常见的 AE 包括上呼吸道感染（9.8%vs7.9%）、高血压（6.0%vs3.6%）和 COVID-19（5.7%vs4.1%）。
- 两组间因 AE 导致的死亡比例均衡（安慰剂组 1.7%vsdupilumab 组 1.5%）。

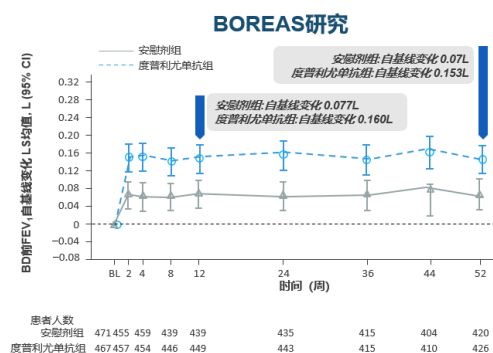
以上检索目前发表的研究数据，仅限于以学术/医学交流为目的的个人使用，不构成医疗建议。

#### 参考文献：

1. Dupixent demonstrates potential to become first biologic to treat COPD by showing significant reduction in exacerbations in pivotal trial. News release. Sanofi and Regeneron. March 23, 2023. Accessed March 23, 2023. <https://www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2023/2023-03-23-06-00-00-2632822>

#### Q49: III 期 BOREAS 研究中肺功能差异何时即可观察到？（起效速度）

从第 2 周开始，肺功能首次开始在 dupilumab 和安慰剂之间存在差异。



以上检索目前发表的研究数据，仅限于以学术/医学交流为目的的个人使用，不构成医疗建议。

参考文献：

1. Bhatt SP, et al. N Eng J Med. 2024. In press. 2. Bhatt SP, et al. N Engl J Med. 2023;389:205–214

### Q50: 入组 BOREAS 的患者在开始度普利尤单抗治疗时是否发生嗜酸性粒细胞增多？

研究中未报告临床相关的嗜酸性粒细胞增多病例。在与临床开发团队的讨论中，4-12 周时在一些患者中观察到嗜酸性粒细胞一过性升高。第 12 周，度普利尤单抗组和安慰剂组血 EOS 水平中位值较基线分别降低 0.00%和 5.44%；第 52 周，度普利尤单抗和安慰剂组血 EOS 水平中位值较基线分别降低 11.95%和 9.45%。

与其他 dupilumab 试验中观察到的结果一致。也未报告角膜炎、重度结膜炎、睑缘炎或寄生虫感染。

目前尚未明确度普利尤单抗治疗后血 EOS 一过性升高的机制。推测与度普利尤单抗抑制 IL-4/IL-13 信号通路后，抑制 EOS 向炎症组织转运，而暂时引起血液中 EOS 升高有关。

以上检索目前发表的研究数据，仅限于以学术/医学交流为目的的个人使用，不构成医疗建议。

参考文献：

- 1.Bhatt SP, et al. N Eng J Med. 2024. In press.
2. Bhatt SP, et al. N Engl J Med. 2023;389:205–214
- 3.Wechsler ME, Klion AD, Paggiaro P, et al. J Allergy Clin Immunol Pract. 2022;10(10):2695-2709
4. Olaguibel JM, et al. J Investig Allergol Clin Immunol. 2022;32(3):165-180
5. Rothenberg ME, Hogan S. Annu Rev Immunol, 2006, 24: 147-174 .

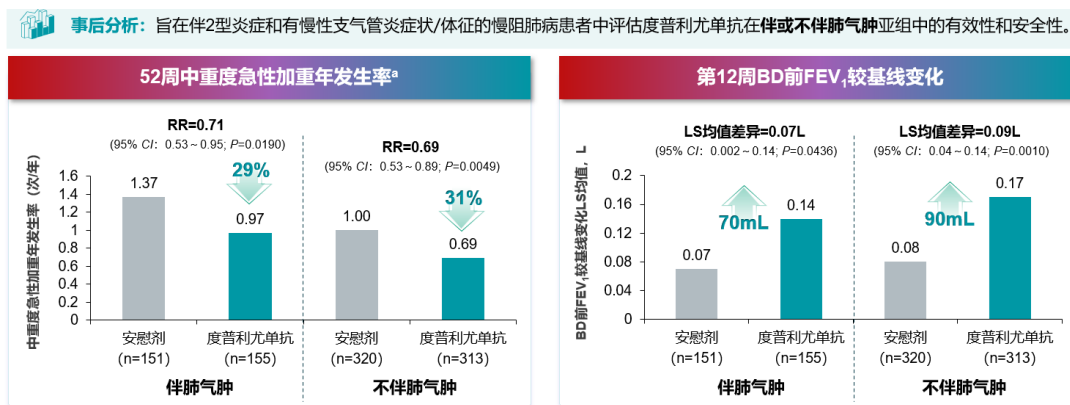
### Q51: BOREAS 是否会有慢性支气管炎与肺气肿数据分析？

慢性支气管炎和肺气肿不是二分临床表型，而是大量重叠的一系列COPD。研究甚至表明，CT扫描显示具有和不具有慢性支气管炎表型的患者的肺气肿程度相似。根据入选标准，要求所有患者在筛选前一年内有患者报告的慢性支气管炎（慢性咳嗽）体征和症状史至少 3 个月，且无其他已知的慢性咳嗽原因。慢性支气管炎的症状与加重

风险增加相关，因此可用于针对加重风险高的患者人群。

在基线时，306/939 名患者（32.6%）有研究者报告的肺气肿。度普利尤单抗与安慰剂相比，在有肺气肿和无肺气肿的患者中急性加重率分别减少了 31%和 29%。度普利尤单抗与安慰剂相比，在有肺气肿和无肺气肿的患者中，第 12 周支气管舒张剂前 FEV1 较基线变化的最小二乘均值差异分别为 70ml 和 90ml。

结果表明，度普利尤单抗与安慰剂相比，在伴 2 型炎症的 COPD 患者中，无论是否存在肺气肿，都能减少急性加重和改善肺功能。



以上检索目前发表的研究数据，仅限于以学术/医学交流为目的的个人使用，不构成医疗建议。

#### 参考文献：

1. Kim V, et al. Clinical and computed tomographic predictors of chronic bronchitis in COPD: a cross sectional analysis of the COPDGene study. *Respir Res*. 2014;15(1):52.
2. Kim V, et al. The chronic bronchitic phenotype of COPD: an analysis of the COPDGene Study. *Chest*. 2011;140(3):626-633.
3. Bhatt, Surya P et al. Respiratory medicine, 107846. 29 Oct. 2024, doi:10.1016/j.rmed.2024.107846

**Q52: 当靶向 IL-5 的生物制剂结果不一旦为阴性时，为什么度普利尤单抗在**

#### **COPD 治疗中表现出疗效？**

BOREAS 中所有患者的血嗜酸性粒细胞均  $\geq 300$  个细胞/ $\mu\text{L}$ ，这是 2 型炎症的证据，且与 GOLD 中概述的生物标志物指南一致。

鉴于 dupilumab 在 BOREAS 研究中达到了所有主要和关键次要终点，而之前的抗 IL-5 COPD 研究结果不一，BOREAS 的数据表明，在有 2 型炎症证据的 COPD 患者中，IL-4 和 IL-13 在 COPD 病理生理学中的作用大于 IL-5 单药。

| 生物制剂         | 靶点     | 研发状态      | 主要结果  |
|--------------|--------|-----------|---|
| 度普利尤单抗       | IL-4Rα | III期, 已完成 | <b>两项III期研究均达到主要终点:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>52周中重度急性加重年发生率较安慰剂组分别显著降低30% (BOREAS)、34% (NOTUS)</li> <li>关键次要终点12周/52周BD前FEV<sub>1</sub>、至52周SGRQ评分、E-RES评分等均较安慰剂组显著改善</li> </ul> <b>是目前首个达到关键3期研究主要终点的生物制剂</b>  |
| 本瑞利珠单抗       | IL-5Rα | III期, 已完成 | <b>两项III期研究均未达到主要终点</b><br><b>基线血EOS≥220/μL 患者56周急性加重年发生率:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>与安慰剂相比, 本瑞利珠单抗各剂量组均未显著降低急性加重率</li> </ul> 新的III期研究正在进行中  |
| 美泊利珠单抗       | IL-5   | III期, 已完成 | <b>主要终点 52周中重度急性加重年发生率: 研究结果不一致:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>METREX显示美泊利珠单抗未显著降低ITT人群中重度急性加重率, EOS表型患者急性加重率降低18%</li> <li>METREO显示美泊利珠单抗各剂量组均未显著降低EOS表型患者急性加重率</li> <li>MATINEE研究达到主要终点, 临床结果将在后续的大会中展示</li> </ul> |
| Lebrikizumab | IL-13  | II期, 已完成  | 主要终点: 第12周Pre-BD FEV <sub>1</sub> 自基线变化<br>次要终点: <b>初步结果显示对慢阻肺病急性加重无影响, 开发无限期中止</b>   |

以上检索目前发表的研究数据，仅限于以学术/医学交流为目的的个人使用，不构成医疗建议。

#### 参考文献:

- 1.Dupixent demonstrates potential to become first biologic to treat COPD by showing significant reduction in exacerbations in pivotal trial. News release. Sanofi and Regeneron. March 23, 2023. Accessed March 23, 2023. <https://www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2023/2023-03-23-06-00-00-2632822>
- 2.Pavord ID, et al. Mepolizumab for eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2017;377(17):1613–1629. doi: 10.1056/NEJMoa1708208.
- 3.Criner GJ, et al. Benralizumab for the prevention of COPD exacerbations. N Engl J Med. 2019;381(11):1023–1034. doi: 10.1056/NEJMoa1905248.

**Q53: 与之前 COPD 治疗的增量改善相比，例如 ICS/LABA 加用 LAMA 相比，在 BOREAS 中度普利尤单抗加用至标准治疗时观察到的急性加重减少 30%如何?**

在 COPD IMPACT 研究中，与 ICS/LABA 组相比，接受 ICS/LAMA/LABA 的频繁中度加重患者的加重风险减少 13%。使用 ICS/LAMA/LABA 的重度加重患者的加重风险比



ICS/LABA 少 21%。

以上检索目前发表的研究数据，仅限于以学术/医学交流为目的的个人使用，不构成医疗建议。

参考文献：

1. Halpin DMG, Dransfield MT, Han MK, et al. The effect of exacerbation history on outcomes in the IMPACT trial. Eur Respir J. 2020;55(5):1901921.2. Bafadhel M, et al. Am J Crit Care Respir Med. 2011;184:662–671. doi: 10.1164

### 度普利尤单抗|NOTUS 研究

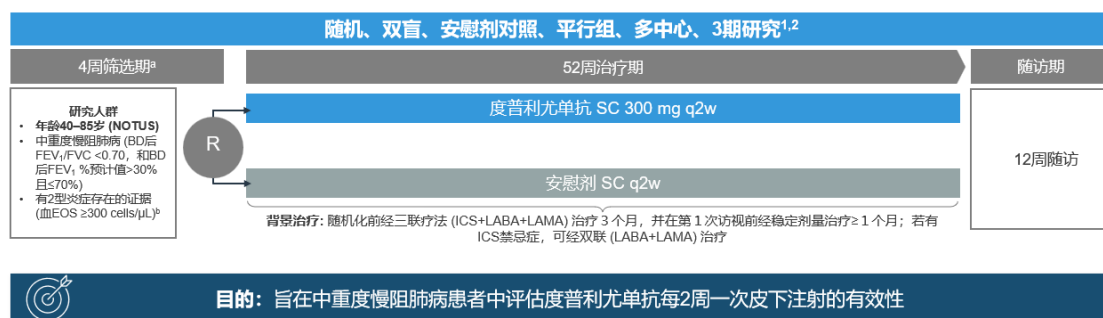
#### Q54: III 期 NOTUS 的研究设计和主要目的是什么？

**NOTUS** 是一项随机、双盲、安慰剂对照、平行组、52 周关键性研究，包括 4 周筛选期、52 周治疗期和 12 周随访期（总计约 68 周）。

在原始研究方案中，dupilumab 300 mg 或安慰剂在 52 周治疗期内 q2w 给药。

所有患者继续接受 LABA、LAMA 和/或 ICS 背景治疗（三联治疗，除非 ICS 禁忌）。

NOTUS 的主要目的是评价 dupilumab 每 2 周/1 次给药在 GOLD 2/3、严重程度为 E 的 2 型炎症 COPD 患者中的疗效，并通过中度或重度 AECOPD 的年化发生率评估。



以上检索目前发表的研究数据，仅限于以学术/医学交流为目的的个人使用，不构成医疗建议。

参考文献：

1. Pivotal Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Dupilumab in Patients With Moderate to Severe COPD With Type 2 Inflammation (NOTUS). ClinicalTrials.gov identifier: NCT04456683. Updated June 5, 2023. Accessed December 2023.

### Q55: III 期 NOTUS 研究中的研究终点有哪些？

NOTUS 的主要终点是与安慰剂相比，52 周治疗期内中度或重度 AECOPD 的年化发生率。

NOTUS 的次要结局如下：

- 与安慰剂相比，BD 前 FEV1 从基线至第 12 周的变化
- 与安慰剂相比，第 52 周 SGRQ 总评分较基线的变化
- 第 52 周时 SGRQ 改善 $\geq 4$ 的患者比例
- 与安慰剂相比，BD 前 FEV 1 从基线至第 52 周的变化
- 与安慰剂相比，BD 前 FEV1 从基线至第 44 周时间点的变化
- 与安慰剂相比，BD 后 FEV 1 从基线至第 52 周时间点的变化
- 与安慰剂相比，52 周治疗期内重度 AECOPD 的年发生率
- 与安慰剂相比，52 周治疗期内至首次发生中度或重度 AECOPD 的时间
- AE/TEAE 数量
- 实验室检查中至少发生一次 PCSA 的患者百分比
- 自基线至第 64 周抗 dupilumab ADA 的发生率

以上检索目前发表的研究数据，仅限于以学术/医学交流为目的的个人使用，不构成医疗建议。

参考文献：

1. Pivotal Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Dupilumab in Patients With Moderate to Severe COPD With Type 2 Inflammation (NOTUS). ClinicalTrials.gov identifier: NCT04456683. Updated June 5, 2023. Accessed December 2023.

### Q56: III 期 NOTUS 研究的关键入组标准有哪些？

NOTUS 的主要入组标准包括以下内容：

- 40-85 岁成人
- 随机分组前医生诊断为 COPD $\geq 12$  个月，并符合以下标准：
  - 当前或既往吸烟者，吸烟史 $\geq 10$  包-年
  - 中重度 COPD (BD 后 FEV 1/FVC  $< 0.70$  且 BD 后 FEV1pp $> 30\%$ 且 $\leq 70\%$ )

- MRC 呼吸困难量表等级  $\geq 2$  级
- 有记录的高加重风险史，定义为过去 1 年  $\geq 2$  次中度（需要全身性糖皮质激素和/或抗生素治疗；其中一次必须使用全身性糖皮质激素 [SCS]）或  $\geq 1$  次重度急性加重（需要住院或在急诊科/紧急护理机构观察  $\geq 1$  天）
- 随机化前接受三联治疗 (ICS + LABA + LAMA) 3 个月；如果 ICS 禁忌，允许使用双联治疗 (LABA + LAMA)
- 2 型炎症证据（第一次访视中嗜酸性粒细胞  $\geq 300$  个细胞/ $\mu\text{L}$ ）

以上检索目前发表的研究数据，仅限于以学术/医学交流为目的的个人使用，不构成医疗建议。

参考文献：

1. Pivotal Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Dupilumab in Patients With Moderate to Severe COPD With Type 2 Inflammation (NOTUS). ClinicalTrials.gov identifier: NCT04456683. Updated June 5, 2023. Accessed December 2023.

### Q57: III 期 NOTUS 研究的关键排除标准有哪些？

NOTUS 的关键排除标准包括：

- 随机化前诊断为 COPD  $< 12$  个月
- 诊断为哮喘或具有哮喘史
- 除 COPD 以外的显著肺部疾病或与外周嗜酸性粒细胞升高相关的其他诊断的肺部或全身性疾病
- 诊断为  $\alpha$ -1 抗胰蛋白酶缺乏症
- 肺心病，右心衰竭证据
- 需要双水平通气的高碳酸血症
- 筛选前 4 周内或筛选期间 COPD 急性加重 (AECOPD) 或呼吸道感染
- 曾行或计划行肺切除术或肺减容术
- 氧气  $> 4.0$  L/min 的长期治疗或如果受试者需要超过 2.0 L/min 以维持氧饱和度  $> 88\%$

以上检索目前发表的研究数据，仅限于以学术/医学交流为目的的个人使用，不构成医疗建议。

参考文献：

1. Pivotal Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Dupilumab in Patients With Moderate to Severe COPD With Type 2 Inflammation (NOTUS). ClinicalTrials.gov identifier: NCT04456683. Updated June 5, 2023. Accessed December 2023.

### Q58: NOTUS 研究中肺气肿是否为排除标准？

否，肺气肿不是 NOTUS 排除标准的一部分。

以上检索目前发表的研究数据，仅限于以学术/医学交流为目的的个人使用，不构成医疗建议。

参考文献：

1.Pivotal Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Dupilumab in Patients With Moderate to Severe COPD With Type 2 Inflammation (NOTUS). ClinicalTrials.gov identifier: NCT04456683. Updated June 5, 2023. Accessed December 2023.

### Q59: 哪些国家参与了 BOREAS 和 NOTUS 研究？

BOREAS：美国、阿根廷、保加利亚、加拿大、智利、**中国**、捷克、丹麦、芬兰、德国、匈牙利、以色列、意大利、日本、大韩民国、墨西哥、波兰、罗马尼亚、俄罗斯、斯洛伐克、西班牙、瑞典、土耳其和乌克兰。

NOTUS：美国、阿根廷、澳大利亚、比利时、巴西、保加利亚、加拿大、智利、哥伦比亚、捷克、法国、德国、希腊、匈牙利、拉脱维亚、立陶宛、墨西哥、荷兰、秘鲁、波兰、葡萄牙、罗马尼亚、俄罗斯、塞尔维亚、斯洛伐克、南非、西班牙、乌克兰和英国。

以上检索目前发表的研究数据，仅限于以学术/医学交流为目的的个人使用，不构成医疗建议。

参考文献：

1.Pivotal Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Dupilumab in Patients With Moderate to Severe COPD With Type 2 Inflammation (NOTUS). ClinicalTrials.gov identifier: NCT04456683. Updated June 5, 2023. Accessed December 2023.

Q60: BOREAS 和 NOTUS 研究纳入了多少肺气肿患者？

在 BOREAS 中，除慢性排痰性咳嗽症状外，研究者还认为 30%的患者有肺气肿证据。  
在 NOTUS 中共纳入 284 名肺气肿患者，其中度普利尤单抗组 134 名。

| 特征  | NOTUS研究 <sup>1</sup> |                    |                | BOREAS研究 <sup>2</sup> |                    |                |
|---|----------------------|--------------------|----------------|-----------------------|--------------------|----------------|
|   | 安慰剂组<br>(N=465)      | 度普利尤单抗组<br>(N=470) | 总人群<br>(N=935) | 安慰剂组<br>(N=471)       | 度普利尤单抗组<br>(N=468) | 总人群<br>(N=939) |
| 吸烟状态                                      |                      |                    |                |                       |                    |                |
| 既往吸烟者, n (%)                              | 331 (71.2)           | 328 (69.8)         | 659 (70.5)     | 323 (68.6)            | 334 (71.4)         | 657 (70.0)     |
| 当前吸烟者, n (%)                              | 134 (28.8)           | 142 (30.2)         | 276 (29.5)     | 148 (31.4)            | 134 (28.6)         | 282 (30.0)     |
| 包-年, 均值 (SD)                              | 42.1 (30.2)          | 38.6 (23.7)        | 40.3 (27.2)    | 41.4 (24.4)           | 39.6 (22.3)        | 40.5 (23.4)    |
| 肺气肿 <sup>b</sup> , n (%)                  | 150 (32.3)           | 134 (28.5)         | 284 (30.4)     | 未报告                   | 未报告                | 未报告            |
| BMI, 均值 (SD) – kg/m <sup>2</sup>          | 27.8 (5.6)           | 28.1 (5.3)         | 27.9 (5.4)     | 27.6 (5.7)            | 27.5 (5.4)         | 27.6 (5.6)     |
| 背景治疗药物                                    |                      |                    |                |                       |                    |                |
| 三联疗法 (ICS+LAMA+LABA) <sup>c</sup> , n (%) | 458 (98.5)           | 466 (99.1)         | 924 (98.8)     | 461 (97.9)            | 455 (97.2)         | 916 (97.6)     |
| 高剂量吸入性糖皮质激素, n (%)                        | 134 (28.8)           | 127 (27.0)         | 261 (27.9)     | 126 (26.8)            | 131 (28.0)         | 257 (27.4)     |

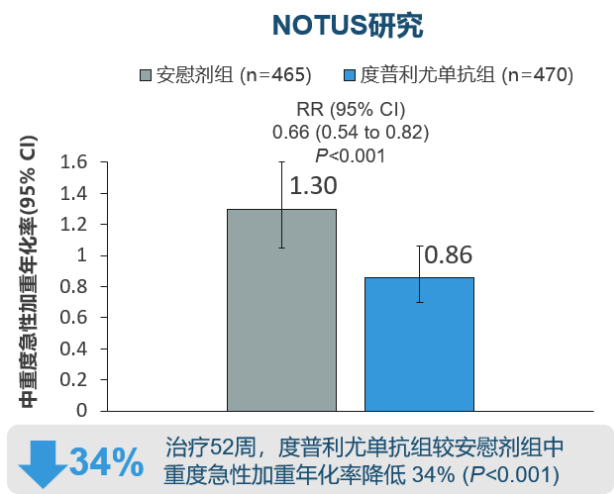
以上检索目前发表的研究数据，仅限于以学术/医学交流为目的的个人使用，不构成医疗建议。

参考文献：

- 1. Bhatt SP, et al. *N Eng J Med*. 2024.
- 2. Bhatt SP, et al. *N Engl J Med*. 2023;389:205–214.

Q61: III 期 NOTUS 研究中度普利尤单抗的主要疗效终点是什么？

NOTUS 试验达到其主要终点，证明与安慰剂相比，dupilumab 在 52 周内显著减少中度或重度 COPD 急性加重 34%(p = 0.0002)。



以上检索目前发表的研究数据，仅限于以学术/医学交流为目的的个人使用，不构成

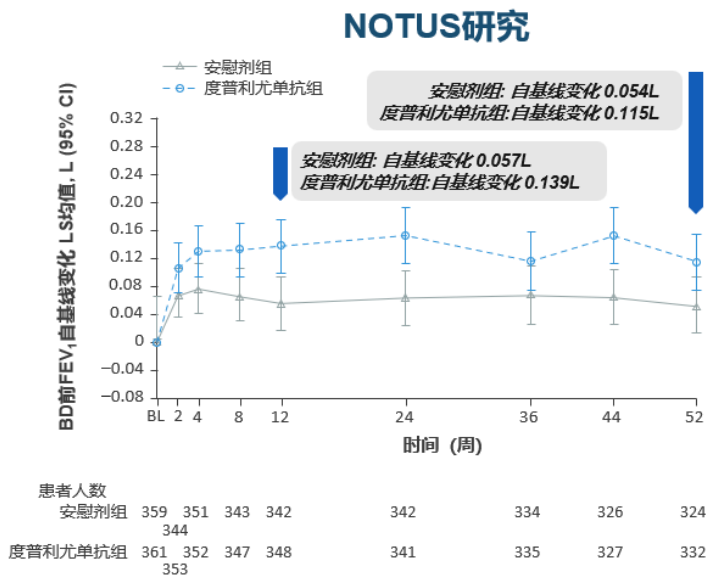
成医疗建议。

参考文献：

1. Bhatt SP, et al. *N Eng J Med*. 2024.

Q62: III 期 NOTUS 研究中肺功能改善的次要终点结果如何？

第 12 周时，Dupilumab 使肺功能较基线改善 139 mL，安慰剂改善 57 mL( $p = 0.0001$ )。与安慰剂相比的获益在第 52 周持续，dupilumab 组改善 115 mL，安慰剂组改善 54 mL( $p = 0.0182$ )。二者均为关键次要终点。



以上检索目前发表的研究数据，仅限于以学术/医学交流为目的的个人使用，不构成医疗建议。

参考文献：

1. Bhatt SP, et al. *N Eng J Med*. 2024.

Q63: NOTUS 数据中是否出现了新的安全性信号？

NOTUS 中的安全性结果与 dupilumab 在其批准适应症中的已知安全性特征和之前在 BOREAS 中宣布的结果一致。NOTUS 中 dupilumab 组和安慰剂组的 AE 总体发生率分别为 67%和 66%，BOREAS 中 dupilumab 组和安慰剂组的 AE 总体发生率分别为 77%



和 76%。

|                                | NOTUS研究         |                    | BOREAS研究        |                    |
|--------------------------------|-----------------|--------------------|-----------------|--------------------|
|                                | 安慰剂组<br>(N=465) | 度普利尤单抗组<br>(N=470) | 安慰剂组<br>(N=470) | 度普利尤单抗组<br>(N=469) |
| 发生任何TEAE的患者, n (%)             | 306 (65.9)      | 313 (66.7)         | 357 (76.0)      | 363 (77.4)         |
| 发生任何治疗期间出现SAE的患者, n (%)        | 74 (15.9)       | 61 (13.0)          | 73 (15.5)       | 64 (13.6)          |
| 发生任何导致死亡TEAE的患者, n (%)         | 7 (1.5)         | 12 (2.6)           | 8 (1.7)         | 7 (1.5)            |
| 发生任何导致停药TEAE的患者, n (%)         | 12 (2.6)        | 18 (3.8)           | 16 (3.4)        | 14 (3.0)           |
| 常见TEAEs (≥5%), n (%)           |                 |                    |                 |                    |
| 鼻咽炎                            | 24 (5.2)        | 29 (6.2)           | 45 (9.6)        | 44 (9.4)           |
| 头痛                             | 30 (6.5)        | 35 (7.5)           | 32 (6.8)        | 38 (8.1)           |
| 上呼吸道感染                         | -               | -                  | 46 (9.8)        | 37 (7.9)           |
| 慢性阻塞性肺疾病                       | 36 (7.8)        | 23 (4.9)           | 28 (6.0)        | 27 (5.8)           |
| 腹泻                             | -               | -                  | 17 (3.6)        | 25 (5.3)           |
| 背痛                             | -               | -                  | 16 (3.4)        | 24 (5.1)           |
| COVID-19                       | 38 (8.2)        | 44 (9.4)           | 27 (5.7)        | 19 (4.1)           |
| 高血压                            | -               | -                  | 28 (6.0)        | 17 (3.6)           |
| 主要心血管不良事件 <sup>a</sup> , n (%) | 7 (1.5)         | 3 (0.6)            | 9 (1.9)         | 4 (0.9)            |

<sup>a</sup>安全性人群包括接受至少一剂或部分剂量试验药品（度普利尤单抗或安慰剂）治疗的所有患者，根据接受的治疗进行分析。所有数据均为研究者报告的TEAEs；这与终点定义中重度AECOPD不同，后者又独立委员会判断。

<sup>b</sup>主要心血管不良事件(已裁定) 包括心血管死亡、非致死性MI、和/或非致死性卒中

AECOPD, 慢性阻塞性肺疾病急性加重; COVID-19, 新型冠状病毒感染; MI, 心肌梗死; SAE, 严重不良事件; TEAE, 治疗期间出现的不良事件。

以上检索目前发表的研究数据，仅限于以学术/医学交流为目的的个人使用，不构成医疗建议。

参考文献：

1. Bhatt SP, et al. *N Eng J Med*. 2024.

COPD 说明书篇

Q64: 度普利尤单抗中成分包括哪些？

本品活性成份为度普利尤单抗。度普利尤单抗系采用中国仓鼠卵巢细胞（CHO-K1）表达制备的靶向白细胞介素-4受体亚基α（IL-4R-α）的全人单克隆抗体（IgG4型），能够抑制IL-4/IL-13信号传导。

辅料：组氨酸、盐酸组氨酸、盐酸精氨酸、聚山梨酯 80、醋酸钠、冰醋酸、蔗糖和注射用水。

参考文献：

1. 度普利尤单抗注射液说明书

### Q65: 度普利尤单抗中 COPD 适应症如何说明？

说明书中针对 COPD 表示：

本品用于吸入性糖皮质激素（ICS）、长效 $\beta_2$ 受体激动剂（LABA）和长效抗胆碱能药物（LAMA）三联治疗，或如果 ICS 不适用时 LABA/LAMA 二联治疗未控制的以嗜酸性粒细胞升高为特征的慢性阻塞性肺疾病成人患者维持治疗。

参考文献：

1. 度普利尤单抗注射液说明书

### Q66: 度普利尤单抗中 COPD 患者如何应用？

说明书中表示：

**推荐 COPD 成人患者使用本品 300 mg，每两周给药一次（Q2W）。**

本品通过皮下注射至大腿或腹部，肚脐周围 5 厘米以内的区域除外。如果由他人进行注射，也可注射于上臂。

在医疗卫生专业人员认可的情况下，患者可以自行注射本品，或者由患者的看护人员进行给药。

参考文献：

- 1.度普利尤单抗注射液说明书

### Q67: 度普利尤单抗错过用药时间怎么办？

每两周一次给药的患者错过一次给药时，在计划给药日后 7 天内补充给药，然后恢复原先的给药计划；如未能在计划给药日期后 7 天内完成补充给药，等待至下一个计划给药时点给药。

每四周一次给药的患者错过一次给药时，在计划给药日后 7 天内补充给药，然后恢复原先的给药计划；如未能在计划给药日期后 7 天内完成补充给药，补充注射后重新建立新的给药计划。

参考文献：

- 1.度普利尤单抗注射液说明书

### Q68: 度普利尤单抗说明书中中国受试者药代动力学数据如何？

在中国健康成人受试者中单次皮下注射本品 200 mg、300 mg 和 600 mg 后，达到血清峰浓度的中位时间为 7-8.5 天。血清中功能性度普利尤单抗的平均最大浓度（C<sub>max</sub>）分别为 25.4、37.2 和 77.3 mcg/mL，随剂量近似成比例增加。AUC 和 AUC<sub>last</sub> 以大于剂量比例的方式增加，AUC 的平均值分别为 425、807 和 2150 mcg·day/mL，AUC<sub>last</sub> 的平均值分别为 402、792 和 2110 mcg·day/mL。

参考文献：

- 1.度普利尤单抗注射液说明书

### Q69: 度普利尤单抗贮存条件如何？

于2~8℃避光、密封贮藏，避免冷冻。

运输过程中：冷藏储存（2~8℃），注射器应保存在包装盒内，不能进行冷冻。

患者使用时：通常情况下需冷藏储存（2~8℃）。如有特殊需要，可在常温（< 25℃）条件下储存 14 天，须避光保存，且不可再返回冷藏储存（2~8℃）。如果在 14 天内没有使用或储存温度超过 25℃应丢弃。

参考文献：

1. 度普利尤单抗注射液说明书

### Q70: 度普利尤单抗有效期多久？

36 个月。

参考文献：

- 1.度普利尤单抗注射液说明书

### Q71: 度普利尤单抗使用说明？

使用本品之前请仔细阅读该说明书的全部内容，因为该说明书中包含重要的用药信息。

## 重要信息

· 该装置为一次性使用的预充式注射器，含有 300 mg 用于注射至皮肤下的度普利尤单抗（皮下注射）。除非您的医疗卫生专业人员对您进行过培训，否则您不得尝试自行或给他人注射本品。12 岁及以上青少年使用本品时，建议由成人实施给药或在成人监督下用药。在 12 岁以下儿童中，应由看护人员给药。使用注射器之前，请仔细阅读所有使用说明。

- 咨询您的医疗卫生专业人员您需要多长时间注射一次药物。
- 要求您的医疗卫生专业人员在首次注射前向您展示正确使用注射器的方法。
- 每次注射更换注射部位。
- 如果注射器掉落在坚硬的表面上或损坏，请勿使用注射器。
- 如果针帽缺失或未牢固连接，请勿使用注射器。
- 在准备好注射之前，请勿触碰柱塞杆。
- 请勿透过衣服注射。
- 请勿去除注射器中的气泡。
- 为防止意外的针头损伤，每个预充式注射器都有一个针头防护装置，在您注射后，针头防护装置会自动启动以覆盖针头。
- 请勿回拉柱塞杆。
- 请勿重复使用注射器。

## 参考文献：

### 1.度普利尤单抗注射液说明书

## Q72: 如何存储度普利尤单抗？

- 将注射器置于儿童无法接触的地方。
- 将未使用的注射器存放于原包装盒内，并在 2°C-8°C 条件下存放于冰箱中。
- 请勿将度普利尤单抗于室温（<25°C）下保存超过 14 天。如果您需要从冰箱中永久取出包装盒，请在外包装盒上的空白处记录取出日期，并在 14 天内使用度普利尤单抗。
- 任何时候请勿振摇注射器。
- 请勿加热注射器。

- 请勿冷冻注射器。
- 请勿将注射器置于阳光直射的地方。

参考文献：

1. 度普利尤单抗注射液说明书

### Q73: 度普利尤单抗说明书中如何描述孕妇及哺乳期的应用？

说明书中表示：

**妊娠：**本品在孕妇使用的数据非常有限。就生殖毒性而言，动物研究并未提示直接或间接的有害影响（见【药理毒理】）。本品是重组人 IgG4 单克隆抗体，已知人 IgG 抗体可穿过胎盘屏障，因此本品可能从母体传输至发育中的胎儿。只有证明潜在获益大于胎儿潜在风险时，才可在妊娠期间使用本品。

**哺乳：**“尚不清楚本品是否在人乳中排泄或摄入后全身吸收，但已知母体 IgG 存在于母乳中。做出是否停止母乳喂养或停止本品治疗的决定必须考虑母乳喂养对儿童的益处以及治疗对母亲的益处。

**生育力：**动物研究未显示生育力受损。

参考文献：

- 1.度普利尤单抗注射液说明书

### Q74: 度普利尤单抗说明书中如何描述肝肾损害？

说明书中表示：

**肝损害：**作为单克隆抗体，本品预期不会发生显著的肝脏消除。未进行临床研究评估肝损害对本品药代动力学的影响。

**肾损害：**作为单克隆抗体，本品预期不会发生显著的肾脏消除。未进行临床研究评估肾损害对本品药代动力学的影响。群体 PK 分析未发现轻度或中度肾损害对本品全身暴露有临床意义的影响。本品在严重肾损害患者中的资料非常有限。

参考文献：

- 1.度普利尤单抗注射液说明书

## COPD 实用篇

### **Q75: 度普利尤单抗不良反应报告的联系方式是什么？**

注：任何赛诺菲中国员工及代表，在收到关于赛诺菲中国已注册 / 已上市产品的个例安全性报告，或得知可能获得可识别的个例安全性报告或个例安全性信息后，应尽快将信息告知中国患者安全与药物警戒团队，不得迟于 24 小时。

热线电话

800-820 8884（座机）

400-820 8884（手机）

邮箱 PV.CN@sanofi.com

仅供 Sanofi 内部参考使用，严禁对外传播

### **Q76: 度普利尤单抗说明书可以从哪里查询到？**

度普利尤单抗说明书可以到赛诺菲官网处方药品处进行查询，网址如下：

<https://www.sanofi.cn/zh/your-health/products/dupixent>

仅供 Sanofi 内部参考使用，严禁对外传播

### **Q77: 度普利尤单抗 COPD 说明书为何不以血 EOS 大于 300 作为获批适应症？**

在度普利尤单抗 COPD 项目的两项关键性 III 期研究入组条件中，患者需要在访视 1（筛选）时血嗜酸性粒细胞水平  $\geq 300$  个细胞/ $\mu\text{L}$ ，但在随后随机化评估基线血嗜酸性粒细胞水平时，不要求血嗜酸性粒细胞  $\geq 300$  个细胞/微升。

在度普利尤单抗 COPD 项目的两项关键性 III 期研究中，我们观察到同一患者从筛选至随机化期间血嗜酸性粒细胞计数存在变异性，大量患者在基线时血嗜酸性粒细胞计数  $< 150$  个细胞/微升。例如在 NOTUS 研究中，共 39.8% 的受试者 EOS 基线  $< 300$  个细胞/微升。因此，血嗜酸性粒细胞计数 300 个细胞/微升不应作为定义患者是否有 2 型炎症的严格固定的标准。

| Category at randomization — no. (%) |                |                |                |
|-------------------------------------|----------------|----------------|----------------|
| $< 300$ cells/ $\mu\text{L}$        | 188/465 (40.4) | 184/469 (39.2) | 372/934 (39.8) |
| $\geq 300$ cells/ $\mu\text{L}$     | 277/469 (59.6) | 285/469 (60.8) | 562/934 (60.1) |

正因如此，在说明书获批 COPD 适应症中提到“以血嗜酸性粒细胞升高为特征的



慢性阻塞性肺疾病成人患者维持治疗”，而不是以数值作为严格标准。

以上检索目前发表的研究数据，仅限于以学术/医学交流为目的的个人使用，不构成医疗建议。

参考文献：

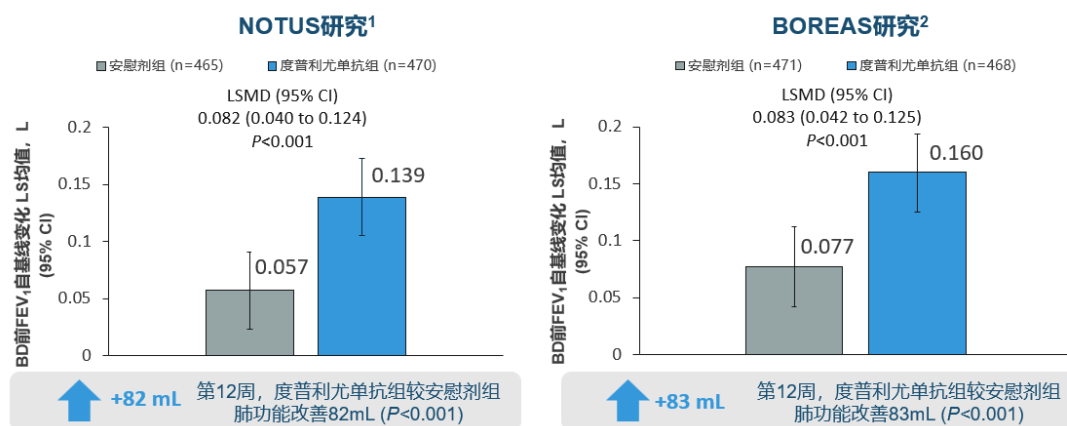
1. 度普利尤单抗注射液说明书
2. Bhatt SP, et al. *N Eng J Med*. 2024.

### Q78: 如何看待度普利尤单抗 COPD 研究中 FEV1 改善幅度？

NOTUS 研究中，度普利尤单抗治疗第 12 周 BD 前 FEV1 较基线改善 **139ml**，较安慰剂组肺功能改善 **82mL** ( $P<0.001$ )，并且在 52 周内持续获益。

BOREAS 研究中，度普利尤单抗治疗第 12 周 BD 前 FEV1 较基线改善 **160ml**，较安慰剂组肺功能改善 **83mL** ( $P<0.001$ )，并且在 52 周内持续获益。

#### 度普利尤单抗3期研究：第12周BD前FEV<sub>1</sub>自基线变化



目前，三联药物是当前指南中用于慢阻肺病升级管理的最高级选择，但从 IMPACT、KRONOS 以及 TRIBUTE 等研究结果看，相比 LABA/LAMA，三联疗法仅提高 FEV1 13 ~ 54 mL，表明三联疗法对于肺功能改善水平仍较为有限。

其他生物制剂如美泊利珠单抗两项 III 期临床研究中，METREX 研究中患者 1:1 随机接受皮下注射 100 mg 美泊利珠单抗和安慰剂；METREO 研究中患者 1:1:1 随机接受皮下注射 300 mg、100 mg 美泊利珠单抗和安慰剂。结果显示与基线相比，美泊利珠单抗相关的肺功能变化不具有统计学意义。

抗 IL-5R 受体的本瑞利珠单抗，其两项 III 期临床研究招募使用二联疗法或三联疗

法但仍存在急性加重高风险的患者。结果显示 30 mg 和 100 mg 本瑞利珠单抗相较于安慰剂组，与基线相比 BD 前 FEV1 平均变化分别为 7 mL 和 21 mL。TERRANOVA 研究结果显示 10 mg、30 mg 和 100 mg 本瑞利珠单抗相较于安慰剂组，与基线相比，BD 前 FEV1 平均变化分别为 15 mL、-7 mL 和 20 mL，**本瑞利珠单抗组未能显著改善肺功能。**

因此综上，COPD 作为持续气流受限，且容易出现气道重塑、杯状细胞增生和黏液产生过多、实质破坏的疾病条件下，度普利尤单抗在三联药物的基础上仍能显著改善肺功能，且获益持续至治疗第 52 周，对慢阻肺病治疗意义重大。

以上检索目前发表的研究数据，仅限于以学术/医学交流为目的的个人使用，不构成医疗建议。

参考文献：

- 1.Han MK, et al. Am J Respir Crit Care Med . 2020 Nov 1;202(9):1237-1243.
2. Ferguson GT. et al. Lancet Respir Med. 2018 Oct;6(10):747-758.
3. Papi A,et al. Lancet. 2018 Mar 17;391(10125):1076-1084.
4. Bhatt SP, et al. *N Eng J Med*. 2024.
5. Bhatt SP, et al. *N Engl J Med*. 2023;389:205-214.
- 6.Pavord ID , et al. N Engl J Med . 2017 Oct 26;377(17):1613-1629.
7. Criner GJ, et al. N Engl J Med .2019 Sep 12;381(11):1023-1034.

### **Q79: 为什么度普利尤单抗治疗 COPD 首剂 300mg 且无负荷剂量（加倍）？**

COPD 和哮喘是两种不同的疾病，与其他全球获批适应症相似，在剂量选择时需要考虑 PK/PD 药代动力学、起效速度、临床疗效、安全性等综合评价。

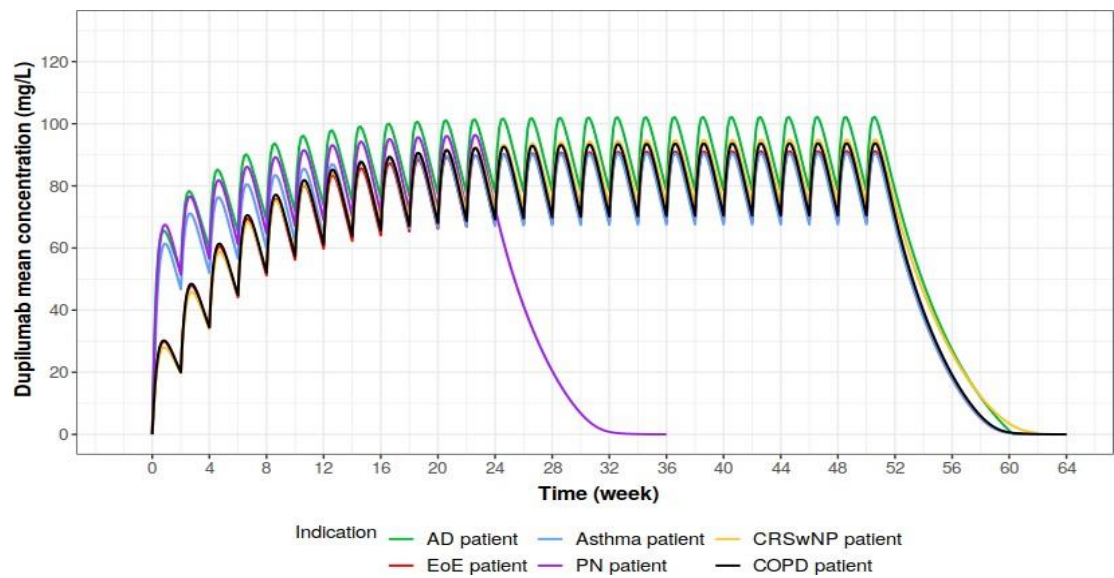
**首剂选择 300mg：** 300 mg q2w SC 已证明该剂量在多种 2 型炎症性疾病中有效，且安全性特征可接受。300 mg q2w 剂量（有或无负荷剂量）是全球获批适应症如 AD、CRSwNP、PN 的获批给药方案，是哮喘患者的获批给药方案。

考虑到入组研究的 COPD 人群可能存在与肺功能损害相关的发病和死亡的显著风险，预计 300 mg q2w 给药方案可在该难治性 COPD 患者人群中达到最佳获益/风险比。

**无负荷剂量：**

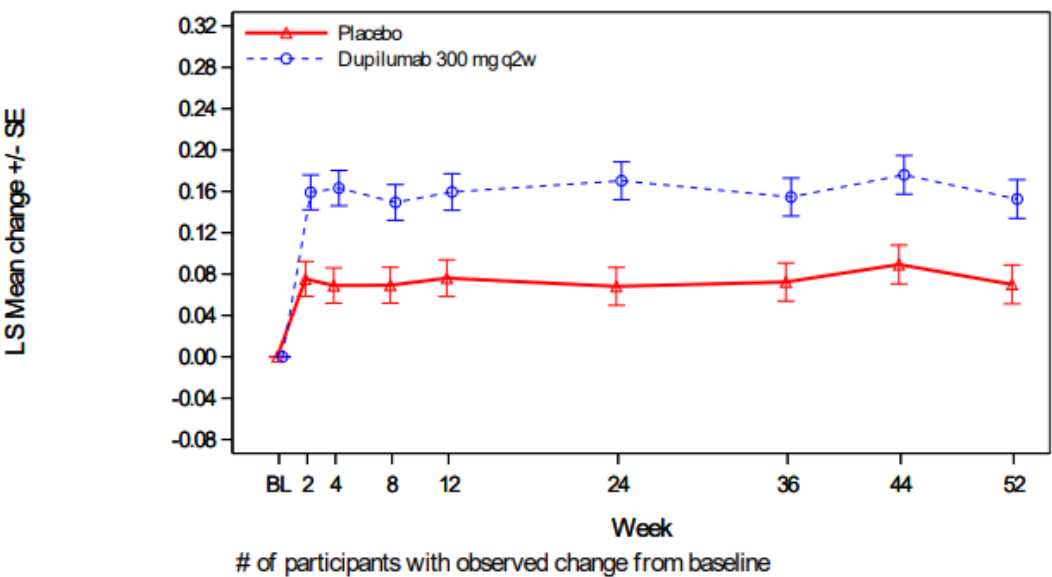
- 从 PK/PD 角度分析，在 COPD 受试者中观察到的 dupilumab 浓度-时间曲线与在

AD、哮喘、CRSwNP、EoE 和 PN 人群中 300 mg q2w 观察到的**相似**。COPD、AD、哮喘、CRSwNP、EoE 和 PN 人群在 300 mg q2w 观察到的 dupilumab **稳态暴露量 (Ctrough) 相似**。在 COPD 受试者中，300 mg q2w 方案在第 16 周达到稳态。第 16 周至第 52 周（治疗结束）的平均稳态谷浓度一致，范围为 59.8 至 61.8 mg/L。



图：通过群体药代动力学模型预测的 COPD、AD、哮喘、CRSwNP、EoE 和 PN 成人患者中 dupilumab 300 mg q2w 的典型浓度-时间曲线

- 从起效速度分析，虽然 COPD/CRSwNP/EoE 等无负荷剂量适应症达到稳态的时间有一定差异，但早第 2 周内，dupilumab 和安慰剂之间在肺功能 FEV1 改善方面已经存在统计学差异。



|                      |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|----------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Placebo              | 471 | 455 | 459 | 439 | 439 | 435 | 415 | 404 | 420 |
| Dupilumab 300 mg q2w | 467 | 457 | 454 | 446 | 449 | 443 | 415 | 410 | 426 |

- 安全性方面，与 dupilumab 在其批准适应症中的已知安全性特征结果一致。

以上检索目前发表的研究数据，仅限于以学术/医学交流为目的的个人使用，不构成医疗建议。

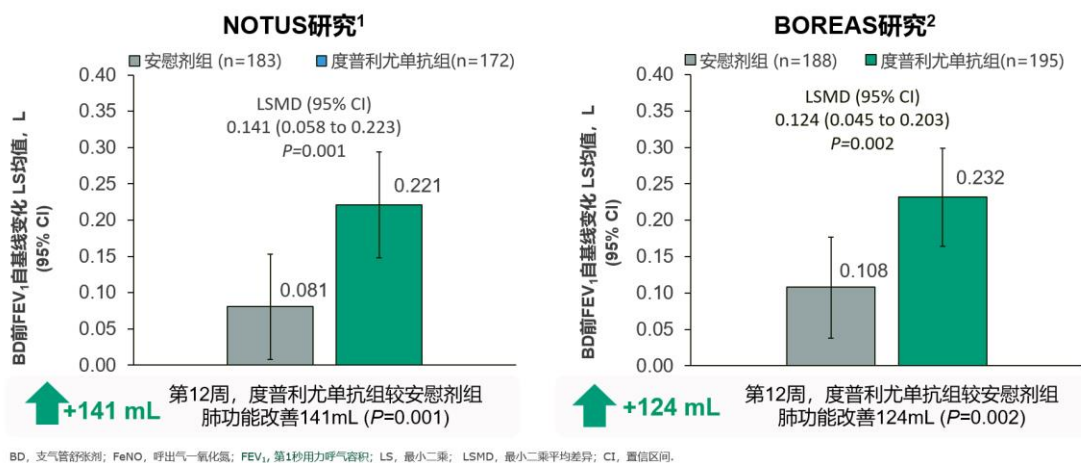
参考文献：

1. EMA 审批度普利尤单抗评估报告

## Q80:度普利尤单抗治疗在临床试验中基线 FeNO $\geq$ 20ppb 的 COPD 患者结果如何？

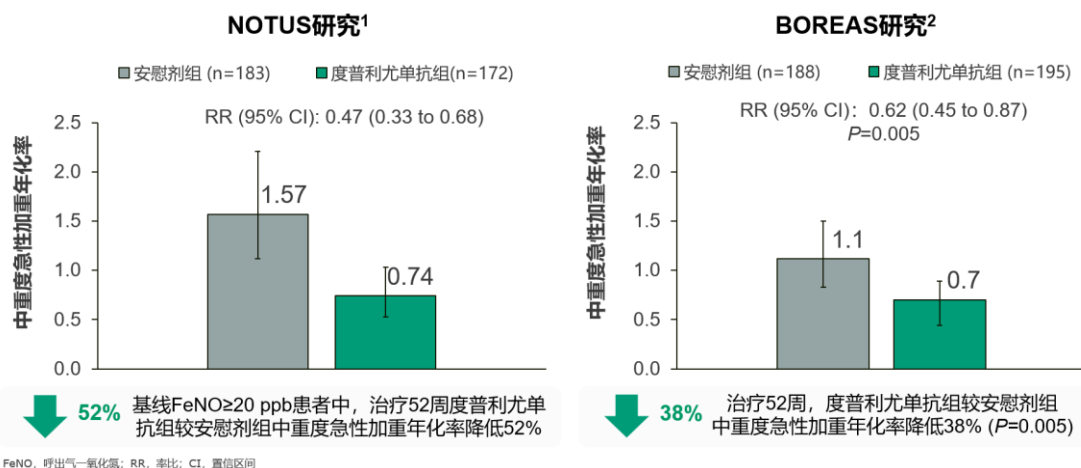
在 BOREAS 和 NOTUS 研究中，对于基线 FeNO $\geq$ 20 ppb 患者临床研究终点如下：

➤ 第 12 周 BD 前 FEV<sub>1</sub>较安慰剂组分别改善 124mL 和 141mL;



➤ BOREAS 研究中，第 52 周度普利尤单抗组较安慰剂组肺功能改善 127mL (P=0.003)。

➤ 第 52 周时，基线 FeNO $\geq$ 20 ppb 患者中，BOREAS 和 NOTUS 研究中度普利尤单抗组较安慰剂组中重度急性加重年化率分别降低 38%和 52%。



以上检索目前发表的研究数据，仅限于以学术/医学交流为目的的个人使用，不构成医疗建议。

参考文献：

1. Bhatt SP, et al. N Eng J Med. 2024
2. Bhatt SP, et al. N Engl J Med. 2023;389:205–214.