

# 慢阻肺生物制剂治疗：从“精准分型”到“临床实践”的突破与挑战

孙晓君<sup>1\*</sup>, 姜川<sup>1</sup>, 高美玲<sup>2</sup>

<sup>1</sup>武警黑龙江省总队医院内二科, 黑龙江 哈尔滨

<sup>2</sup>武警黑龙江省总队医院内一科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2026年4月26日; 录用日期: 2026年5月21日; 发布日期: 2026年5月28日

## 摘要

慢性阻塞性肺疾病(COPD)作为全球第三大致死性疾病, 传统治疗模式已难以全方位满足所有患者的临床需求。近年来, 基于炎症内型的生物标志物指导下的精准治疗, 为慢阻肺的治疗带来了新方案。本文系统综述了生物制剂在慢阻肺治疗中的应用现状, 着重分析从分子分型到临床实践的转化路径。以嗜酸粒细胞为导向的2型炎症靶向治疗已取得显著突破, 度普利尤单抗和美泊利珠单抗相继获得监管机构批准, 标志着慢阻肺治疗正式步入“生物时代”。目前, 非2型炎症的生物标志物存在一定局限性, 生物标志物的优化、安全性等问题亟待解决。因此, 本文将慢阻肺生物制剂治疗从“精准分型”到“临床实践”的突破与挑战进行综述, 为此病的生物标志物和治疗提供参考。

## 关键词

慢性阻塞性肺疾病, 生物制剂, 精准分型, 2型炎症, 嗜酸粒细胞

# Biological Agents for COPD Treatment: Breakthroughs and Challenges from “Precision Phenotyping” to “Clinical Practice”

Xiaojun Sun\*, Chuan Jiang, Meiling Gao

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine II, Heilongjiang Provincial Armed Police Force General Hospital, Harbin Heilongjiang

<sup>2</sup>Department of Internal Medicine I, Heilongjiang Provincial Armed Police Force General Hospital, Harbin Heilongjiang

\*通讯作者。

文章引用: 孙晓君, 姜川, 高美玲. 慢阻肺生物制剂治疗: 从“精准分型”到“临床实践”的突破与挑战[J]. 临床医学进展, 2026, 16(5): 2871-2876. DOI: 10.12677/acm.2026.1652100

## Abstract

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) ranks as the third leading cause of death globally, and traditional treatment models have struggled to fully meet the clinical needs of all patients. In recent years, precision therapy guided by biomarkers of inflammation-based phenotypes has brought new solutions to the treatment of COPD. This article systematically reviews the current application of biologics in the treatment of COPD, focusing on analyzing the translational pathway from molecular phenotyping to clinical practice. Targeted therapy for type 2 inflammation guided by eosinophils has achieved significant breakthroughs, with duraprilumab and mepolizumab being approved by regulatory authorities, marking the official entry of COPD treatment into the “biological era”. Currently, biomarkers for non-type 2 inflammation exhibit certain limitations, and issues such as biomarker optimization and safety urgently need to be addressed. Therefore, this article reviews the breakthroughs and challenges in the treatment of COPD with biologics, from “precise phenotyping” to “clinical practice”, providing a reference for biomarkers and treatment of this disease.

## Keywords

Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Biologics, Precision Phenotyping, Type 2 Inflammation, Eosinophil

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种以持续性气流受限为特征的慢性呼吸道疾病,其气流受限不完全可逆且呈进行性发展。据全球疾病负担研究 2024 年数据显示,全球 COPD 患者人数已达 5.9 亿,年死亡人数超过 300 万,是全球第三大致死性疾病之一[1]。在我国,40 岁及以上人群患病率达 13.7%,患者总人数约 1 亿,死亡人数占全球同期的 30%以上,已成为亟需解决的问题[2]。吸入性支气管扩张剂与吸入性糖皮质激素等传统治疗虽已应用数十年,但临床中仍有患者存在频繁急性加重、肺功能持续下降及生活质量受限等问题[3]。长期以来,COPD 的治疗策略遵循“一刀切”模式,对不同炎症机制的患者均采用标准化的支气管扩张剂或激素方案。COPD 实际上是一组涵盖多种炎症内型(endotypes)的异质性综合征[4]。依据主导炎症细胞类型,COPD 可分为嗜酸粒细胞性(T2-high)、中性粒细胞性(T2-low)及寡细胞性等多种内型[5]。部分由嗜酸粒细胞性炎症驱动,对激素或生物制剂敏感;部分由中性粒细胞性炎症或反复感染主导,传统治疗往往无效。这种内型差异,正是治疗反应异质性的根本来源。2024 年 7 月,度普利尤单抗(Dupilumab)获欧洲药品管理局(EMA)批准用于 COPD 治疗,成为该领域全球首个获批的生物制剂;2024 年 11 月,国家药品监督管理局(NMPA)正式批准度普利尤单抗用于具有 2 型炎症的中度至重度 COPD 成人患者,这也是中国首个获批的 COPD 生物制剂。随后,美国食品药品监督管理局(FDA)于 2025 年 5 月批准美泊利珠单抗(Mepolizumab)用于嗜酸粒细胞性 COPD 的维持治疗。2025 年 12 月,美泊利珠单抗获 NMPA 批准,适用人群覆盖血嗜酸粒细胞计数(BEC)  $\geq 150$  细胞/ $\mu\text{L}$  的广泛嗜酸表型患者。本文旨在系统梳理生物制剂在 COPD 治疗中的应用现状,聚焦从分子分型到临床决策的转化路径,并深入分析当前面临

的挑战与未来发展方向，为临床提供精准的治疗参考。

## 2. 精准分型的理论框架：从表型到内型的认知革新

### 2.1. 关键概念

慢阻肺异质性是精准分型的根本前提，厘清表型、内型与可治疗特征的逻辑关系，是生物制剂合理应用的理论基础[6]。基于症状、肺功能、影像学、急性加重频率等临床特征划分的亚型，包括：慢性支气管炎表型、肺气肿表型、频繁急性加重表型、哮喘 - 慢阻肺重叠(ACO)表型。表型直观易识别，但无法揭示疾病本质机制。基于症状、肺功能、影像学、急性加重频率等临床特征划分的亚型，包括：慢性支气管炎表型、肺气肿表型、频繁急性加重表型、哮喘 - 慢阻肺重叠(ACO)表型。表型直观易识别，但无法揭示疾病本质机制[7]。可量化、可干预、与治疗获益直接相关的生物学或临床指标，是连接内型与药物的桥梁。血 Eos、FeNO、IgE 等 2 型炎症生物标志物将在慢阻肺病的疾病预后以及治疗方案选择等方面发挥重要的作用。

### 2.2. 2 型炎症内型的临床识别

2 型炎症内型是当前 COPD 生物制剂治疗的核心靶点，是以 Th2 细胞、嗜酸粒细胞、肥大细胞激活及 IL-4、IL-5、IL-13 等 2 型细胞因子分泌增加为特征的炎症模式。过去认为 COPD 主要是中性粒细胞性炎症，但近年研究显示，约 30% 的稳定期 COPD 患者和 17.4% 的急性加重期(AECOPD)患者存在 2 型炎症激活[8]。嗜酸粒细胞(EOS)是 2 型炎症内型最常用、最易检测的生物标志物，其与 COPD 的临床表型和预后密切相关。除血 EOS 外，呼出气一氧化氮(FeNO)、痰嗜酸粒细胞比例、血清骨膜蛋白等也可用于评估 2 型炎症，但血 EOS 因检测便捷、成本低、重复性好，成为临床最常用的生物标志物[9]。

## 3. 生物制剂的应用现状——按靶点分类的证据梳理(具体见表 1)

### 3.1. IL-4/13 通路

度普利尤单抗是一种全人源单克隆抗体，通过靶向 IL-4 受体  $\alpha$  亚基(IL-4R $\alpha$ )，同时阻断 IL-4 和 IL-13 两条关键 2 型炎症信号通路。既负责嗜酸粒细胞的招募和活化，也参与气道黏液高分泌、气道高反应性的形成。2024 年 7 月获 EMA 批准，成为全球首个用于 COPD 治疗的生物制剂；2024 年 11 月获 NMPA 批准，用于具有 2 型炎症的中度至重度 COPD 成人患者；2025 年 12 月获 FDA 批准，正式进入美国市场。

### 3.2. IL-5 通路

IL-5 是嗜酸粒细胞分化、活化和存活的关键细胞因子，靶向 IL-5 或其受体可直接降低血液和组织中的嗜酸粒细胞计数。目前针对 COPD 开发的 IL-5/IL-5R 靶点药物主要有三款：美泊利珠单抗(抗 IL-5)、本瑞利珠单抗(抗 IL-5R $\alpha$ )和瑞利珠单抗(抗 IL-5)。美泊利珠单抗是一种人源化单克隆抗体，通过特异性结合 IL-5 细胞因子，阻断其与嗜酸粒细胞表面 IL-5 受体的结合，从而抑制嗜酸粒细胞的增殖、活化和存活。与度普利尤单抗的全通路阻断不同，美泊利珠单抗更作用于嗜酸粒细胞本身。

### 3.3. 警报素通路

警报素(Alarmins)是上皮细胞在损伤或应激状态下释放的上游细胞因子，包括 IL-33、TSLP 等，可阻断警报素可同时抑制 2 型和非 2 型炎症，具有更广泛的抗炎潜力。Tezepelumab (抗 TSLP)的 COPD 适应证 III 期研究正在进行中，数据尚未成熟。

### 3.4. 非 2 型炎症

约占 COPD 患者 50% 以上的中性粒细胞性炎症目前仍缺乏有效生物制剂。抗 TNF- $\alpha$  药物如英夫利昔单抗、依那西普在 COPD 早期研究反而增加了感染的风险。抗 IL-1 $\beta$  药物如卡那单抗的大型 III 期研究未能降低急性加重率，提示 IL-1 通路可能不是中性粒细胞性炎症的核心驱动因素。抗 IL-17 药物同样未能达到预期疗效，且部分患者出现念珠菌感染等不良反应[10]。上述结果揭示中性粒细胞性炎症的复杂性远超预期。中性粒细胞的活化累及多条信号通路，单一靶点阻断可能不足以控制炎症级联反应。此外，中性粒细胞在宿主防御中发挥关键作用，过度抑制可增加感染风险。

**Table 1.** Summary of clinical trial evidence for biologics in COPD

**表 1.** 慢阻肺生物制剂临床试验证据总结

靶点通路	代表药物	适用人群
IL-4/13	度普利尤单抗	Eos $\geq$ 300/ $\mu$ L，既往频繁加重
IL-5	美泊利珠单抗	Eos $\geq$ 300/ $\mu$ L
IL-5R	本瑞利珠单抗	Eos $\geq$ 300/ $\mu$ L 亚组
IL-33	Itepekimab	研究进行中
TSLP	Tezepelumab	-
TNF- $\alpha$ /IL-1 $\beta$ /IL-17	多种	-

## 4. 从试验到临床的突破

### 4.1. 已获批药物的临床应用场景

截至 2026 年 3 月，度普利尤单抗和美泊利珠单抗是唯一二获得主要监管机构批准用于 COPD 治疗的生物制剂，两者的临床应用场景存在一定差异。度普利尤单抗适用于血 EOS  $\geq$  300 个/ $\mu$ L 且既往一年内  $\geq$  2 次中度急性加重或  $\geq$  1 次重度急性加重的患者，在标准吸入三联治疗基础上加用。该药既减少急性加重，又可改善肺功能，对于重度 2 型炎症表型患者疗效较佳。美泊利珠单抗适用于血 EOS  $\geq$  300 个/ $\mu$ L 且频繁急性加重的 COPD 患者，该药在于降低急性加重率，对肺功能改善作用相对有限[11]。

### 4.2. 临床决策路径

- (1) 评估急性加重风险和炎症表型。详细询问既往一年内急性加重次数，检测外周血 EOS 计数。
- (2) 根据血 EOS 水平分层。若血 EOS  $<$  150 个/ $\mu$ L，优先优化吸入治疗；若血 EOS 150~300 个/ $\mu$ L，可考虑加用 ICS 或谨慎评估生物制剂；若血 EOS  $\geq$  300 个/ $\mu$ L 且符合频繁急性加重标准，考虑生物制剂治疗。
- (3) 生物制剂选择。综合评估患者特征：若肺功能下降明显、希望同时改善 FEV1，优先度普利尤单抗；若处在急性加重期、追求方便给药，可考虑美泊利珠单抗。同时需排除活动性感染、恶性肿瘤等禁忌证。
- (4) 治疗监测与评估。启动生物制剂治疗后，每 3~6 个月评估急性加重频率、肺功能、生活质量及安全性指标。若治疗 6 个月后无明显效果，应考虑停药或更换方案。

## 5. 核心挑战与未来展望

### 5.1. 生物标志物的优化

尽管血 EOS 已成为指导 COPD 生物制剂治疗的核心生物标志物，但其具有一定局限性。血 EOS 水平存在生理波动性，受昼夜节律、季节变化、感染状态及糖皮质激素使用等多因素影响，单次检测准确

性不佳。其次,血 EOS 反映的是全身炎症状态,与气道局部炎症的相关性并非完全一致,部分患者血 EOS 正常但痰 EOS 升高,可能错失治疗机会。

未来生物标志物优化方向包括:(1)多标志物联合策略:结合血 EOS、FeNO、血清总 IgE、纤维蛋白原等指标,构建复合评分系统,提高分型准确性;(2)动态监测:建立血 EOS 波动模型,识别“持续高 EOS”与“波动性高 EOS”患者,前者可能从生物制剂治疗中获益更持久;(3)新型标志物探索:如外周血转录组特征、蛋白质组学标志物、影像学定量指标等,可能提供更深层次的机制信息。

## 5.2. 非 2 型炎症的治疗空白

非 2 型炎症占 COPD 患者 50%以上,但至今缺乏有效生物制剂,这是当前精准医疗面临的巨大挑战。中性粒细胞性炎症的驱动机制复杂,累及 IL-1、TNF- $\alpha$ 、IL-8、CXCR2 等多条通路,单一靶点阻断不足以控制炎症级联反应。未来研究方向可能包括:(1)多靶点联合策略:如同时阻断 IL-1 和 TNF- $\alpha$  通路的双特异性抗体,或生物制剂与小分子药物的联合应用;(2)新型靶点探索:如中性粒细胞胞外陷阱(NETs)、NLRP3 炎症小体、巨噬细胞极化等;(3)非免疫调节策略:如靶向蛋白酶-抗蛋白酶失衡、氧化应激通路、线粒体功能障碍等。

## 5.3. 长期安全性与药物经济学

目前,此病的长期安全性数据有限。理论上,长期抑制 2 型炎症可能增加寄生虫感染、某些恶性肿瘤及自身免疫性疾病风险,但截至目前尚未发现明确信息。生物制剂价格昂贵,年治疗费用约 10~15 万元人民币,远超传统吸入药物。如何确定最具成本效益的用药顺序和时机,是目前临床面临的重要问题。

## 5.4. 未来方向

未来可将生物制剂与吸入药物、肺康复、疫苗接种、营养支持等干预措施协同,实现全方位疾病管理。开发长效制剂、吸入型生物制剂等,提高患者依从性和便利性。

## 6. 结论

在生物标志物优化领域,动态监测 EOS 波动及复合评分系统的研究正逐步深入。动态监测 EOS 的临床可行性已获部分验证,如变应性支气管肺曲霉病(ABPA)治疗中,通过每 6 周检测血清总 IgE 水平,结合 EOS 计数,可有效评估治疗反应并预警复发。然而,EOS 水平易受激素治疗、感染等因素干扰,需建立标准化监测流程以减少误差。复合评分系统方面,已有多种潜在模型被提出。例如,针对化脓性关节炎,整合滑液葡萄糖、乳酸脱氢酶(LDH)及乳酸水平的评分系统,在初始与验证队列中均显示优异诊断性能,评分  $\geq 5$  时特异性达 97.8%。此外,针对急性移植抗宿主病(aGVHD)的 MAGIC 模型,结合临床症状与生物标志物(ST2 和 REG3 $\alpha$ ),显著提高了风险分层准确性。这些模型均通过多中心验证,展现了良好的临床适用性与推广潜力。

## 参考文献

- [1] 李小丽,夏玉红,陈亚飞,等.多层螺旋 CT 灌注参数联合血清 IL-6、SAA 对慢性阻塞性肺疾病患者肺部感染的诊断价值[J].中国临床医学影像杂志,2026,37(3):182-185.
- [2] Kallieri, M., Hillas, G., Loukides, S., Kostikas, K. and Gogali, A. (2026) Cardiometabolic Comorbidities in COPD: Focus on Diabetes, GLP-1 Receptor Agonists, SGLT-2 Inhibitors and Antidiabetic Drugs. *Journal of Clinical Medicine*, **15**, Article No. 2082. <https://doi.org/10.3390/jcm15052082>
- [3] Morichon, L., Swain, J., Gros, N., Nasri, A., Foisset, F., Galisot, G., et al. (2026) Human iPSC-Derived Airway Models Enable Comparative Analysis of SARS-CoV-2 Infection in Healthy and COPD Bronchial Epithelium. *iScience*, **29**, Article ID: 114741. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2026.114741>

- 
- [4] 张亚楠, 肖利君. 血清 CX3CL1、DcR3、IL-27 在 COPD 伴 RF 患者中的检测价值分析[J]. 医学理论与实践, 2026, 39(5): 836-838.
- [5] 马茜. 血清 IL-6、PCT、TLR4、TLR2 水平联合检测在老年慢性阻塞性肺疾病合并肺部感染诊断中的效能[J]. 中国民康医学, 2026, 38(5): 123-125.
- [6] 犹红, 胡系伟, 岳龙飞, 等. 痰液中 ECP 和 IL-8 对不同 EOS 分型慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者的预测价值[J]. 贵州医科大学学报, 2024, 49(6): 873-881.
- [7] 高淑平, 凡颖, 邢利民, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者疾病获益感分型及影响因素研究[J]. 护理学杂志, 2023, 38(14): 86-91.
- [8] 郝新建, 曹晓红. 靶向 2 型炎症通路生物制剂治疗慢性阻塞性肺疾病的研究进展[J]. 实用心脑血管病杂志, 2026, 34(2): 17-20+27.
- [9] 王珺娆, 龚钊乾, 陈美佳, 等. 慢性阻塞性肺疾病诊断延误时间与 2 型炎症指标升高有关[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2025, 24(8): 533-541.
- [10] 谭诚峰. 度普利尤单抗治疗伴有 2 型炎症的慢性阻塞性肺疾病的临床疗效探讨[D]: [硕士学位论文]. 广州: 广州医科大学, 2025.
- [11] 季红华, 纪王斐, 朱麒麟. 度普利尤单抗用于重度支气管哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠的疗效评价[J]. 中国药房, 2025, 36(20): 2571-2576.