

生物制剂靶向治疗2型炎症的慢性阻塞性肺疾病的研究进展

肖焱月^{1,2}, 张在其^{2*}

¹吉首大学医学院, 湖南 吉首

²吉首大学第四临床学院, 湖南 吉首

收稿日期: 2026年8月9日; 录用日期: 2026年9月3日; 发布日期: 2026年9月11日

摘 要

慢性阻塞性肺疾病中约20%~40%的患者以嗜酸性粒细胞升高的2型炎症, 这部分患者接受三联吸入维持治疗后仍出现反复急性加重和肺功能进行性下降。近年来, 靶向IL-5/IL-5R α 、IL-4R α 、IL-33/ST2及TSLP等特定炎症通路的生物制剂为COPD患者提供了精准治疗的方向。本文旨在综述生物制剂靶向治疗2型炎症的慢性阻塞性肺疾病的研究进展, 希望为临床医生实现慢性阻塞性肺疾病治疗的精准化与个体化。

关键词

慢性阻塞性肺疾病, 2型炎症, 嗜酸性粒细胞, 生物制剂, 靶向治疗

Advances in Biologic Therapies Targeting Type 2 Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Yanyue Xiao^{1,2}, Zaiqi Zhang^{2*}

¹School of Medicine, Jishou University, Jishou Hunan

²The Fourth Clinical College of Jishou University, Jishou Hunan

Received: August 9, 2026; accepted: September 3, 2026; published: September 11, 2026

Abstract

Approximately 20%~40% of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exhibit

*通讯作者。

文章引用: 肖焱月, 张在其. 生物制剂靶向治疗 2 型炎症的慢性阻塞性肺疾病的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(9): 1313-1319. DOI: 10.12677/acm.2026.1693167

type 2 inflammation characterized by elevated eosinophil counts. Despite receiving triple inhaled maintenance therapy, these patients often suffer from recurrent acute exacerbations and progressive lung function decline. In recent years, biologics targeting specific inflammatory pathways—such as IL-5/IL-5R α , IL-4R α , IL-33/ST2, and TSLP—have offered a direction for precision therapy in COPD. This article aims to review the research progress on biologic agents targeting type 2 inflammation in COPD, with the goal of assisting clinicians in achieving more precise and individualized management of the disease.

Keywords

Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Type 2 Inflammation, Eosinophils, Biologics, Targeted Therapy

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(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD)是一种异质性的肺部疾病,其主要特征为持续性、进行性加重的气流受限,临床症状主要为咳嗽、咳痰、呼吸困难等[1]。全球患病人数已超4亿,为全球第三大死因;我国40岁及以上人群患病率为13.7%,患者总数近1亿[2][3]。患者在慢性阻塞性肺疾病急性加重期(Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, AECOPD)会出现呼吸困难加重、咳嗽频率和程度加重、痰液增加和/或出现黄痰,也可能伴有发热、意识障碍等临床症状,而且AECOPD可导致患者肺功能进一步恶化,增加住院率和死亡率[4]。虽然以中性粒细胞炎症为主的1型炎症是COPD中最常见的炎症类型,但是以外周血嗜酸性粒细胞(EOS)升高为主的2型炎症约占COPD患者的20%~40%,部分患者也可表现为气道EOS增多,该亚型与更快的肺功能下降速度、更高的急性加重和再入院风险相关,而在既往有急性加重史且血EOS较高的人群中,这种关联更为明确[4]-[7]。目前生物制剂靶向中性粒细胞炎症为主的1型炎症尚未取得成功。在GOLD 2026报告指出,在随访药物管理中对于使用LABA+LAMA+ICS三联药物治疗仍出现急性加重且血EOS ≥ 300 个/ μL 的患者,可考虑加用度普利尤单抗或美泊利珠单抗[1],这标志着COPD管理不再只依赖肺功能分级,更强调识别可治疗的炎症内型,特别是血EOS升高的2型炎症表型[4]。本文综述近年生物制剂靶向治疗2型炎症慢性阻塞性肺疾病的研究进展,以为临床治疗与后续研究提供参考。

2. 2型炎症在COPD中的病理机制

2型炎症是以2型免疫反应介导为特征的炎症,包括2型辅助性T细胞(Th2细胞)、2型固有淋巴细胞(ILC2s)、上皮源性警报素和2型细胞因子。过度被激活的2型炎症常表现为血EOS增多和/或IgE升高,有相关研究表明2型炎症在哮喘、COPD、过敏性鼻炎、过敏性支气管肺曲霉病等呼吸慢性疾病中很常见[8]。香烟烟雾、空气污染物、病毒等刺激物损伤气道上皮后,上皮源性警报素(IL-25、IL-33和TSLP)[9]作为2型炎症的“上游启动因子”激活下游免疫应答,从而分别活化2型固有淋巴细胞(ILC2)介导的先天免疫反应和Th2相关的适应性免疫反应,并且分泌大量的IL-4、IL-5和IL-13等核心效应细胞因子[4][8][10]。其中,IL-5在嗜酸性粒细胞的成熟、存活和活化中发挥核心作用;IL-4促进Th2细胞分化并诱导B细胞产生IgE;IL-13促进杯状细胞增生和黏液高分泌,并与IL-4共同通过诱导趋化因子和黏附

分子间接促进嗜酸性粒细胞向气道迁移[11]-[13]。上述细胞因子共同驱动嗜酸性粒细胞组织浸润、黏液高分泌、气道高反应性及加速的气道重塑, 这些病理过程与急性加重风险增加和肺功能更快下降密切相关[10][11]。

3.2 型炎症在 COPD 中生物标志物

COPD 中 2 型炎症的生物标志物主要包括血嗜酸性粒细胞计数(BEC)、呼出气一氧化氮(FeNO)、诱导痰嗜酸性粒细胞计数、总 IgE、部分血浆以及血清蛋白标志物等; 其中 BEC 和 FeNO 存在获取便捷、检测成本较低、便于动态评估等优势, 所以是临床最常用的两类标志物[8][14][15]。GOLD 2026 指出, 虽然 BEC 容易受到感染、药物等的影响, 但是 $\text{BEC} \geq 300 \text{ cells}/\mu\text{L}$ 可识别 ICS 获益的人群, 不过目前证据不足以推荐用 BEC 单独预测个体未来急性加重风险[1][16]。中国专家共识提出 $\text{FeNO} \geq 20 \text{ ppb}$ 可作为 COPD 中 2 型炎症的潜在筛查指标[8], 与 BEC 联合使用更佳[4]。诱导痰嗜酸性粒细胞计数虽然具有参考价值, 但因操作复杂、易受细菌感染干扰, 临床普及受限[8][17]。未来研究基于痰液多组学(蛋白质组、转录组)及挥发性有机物分析的技术有望进一步区分中性粒细胞与嗜酸性表型, 实现精准管理[17]。因此, 寻找易于检测的 2 型炎症的生物标志物对 COPD 有至关重要的意义。

4.2 型炎症在 COPD 中的靶向药物

4.1. 靶向 IL-5/IL-5R α 的生物制剂: Mepolizumab、Benralizumab

Mepolizumab 是一种靶向 IL-5 的人源化 IgG1 单克隆抗体, 通过与 IL-5 结合阻断其与嗜酸性粒细胞表面 IL-5 受体复合物相互作用, 从而抑制 IL-5 生物活性, 降低嗜酸性粒细胞相关炎症。近年来, 多项 III 期随机对照试验评估了 mepolizumab 在已接受 LABA + LAMA + ICS 三联吸入治疗、仍有中/重度急性加重史(≥ 2 次中度或 ≥ 1 次重度)的 COPD 患者中的疗效。METREX 研究中($n = 836$)显示, 在血 EOS 升高亚组(入组时血 EOS ≥ 150 个/ μL 或过去 1 年内血 EOS ≥ 300 个/ μL)中, 100 mg 美泊利珠单抗在嗜酸性粒细胞表型 COPD 患者可使中/重度急性加重年发生率降低 18% (RR 0.82, 95% CI 0.68~0.98) [18][19], 而 METREO 研究的主要终点未达到统计学显著性[18]。2025 年发表于《新英格兰医学杂志》的 MATINEE 研究($n = 804$)进一步证实, 在接受三联吸入治疗基础上仍频繁急性加重且血 EOS 升高的 COPD 患者, 结果显示 mepolizumab 组中/重度急性加重年发生率为 0.80 次/年, 显著低于安慰剂组的 1.01 次/年, 降低幅度达 21% (RR 0.79, 95% CI 0.66~0.94, $p = 0.01$), 同时, 导致急诊就诊和/或住院的急性加重发生率降低 35% (RR 0.65, 95% CI 0.43~0.96), 而安全性方面, 其不良事件发生率与安慰剂相似[18][20]。基于上述证据, mepolizumab 获批用于嗜酸性粒细胞表型 COPD 的附加维持治疗[21]; GOLD 2026 报告在该路径新增了 mepolizumab, 且证据等级为 A [1]。未来研究需进一步明确其在长期预后、不同 COPD 亚型及不同人群中的获益。

Benralizumab 则为靶向 IL-5 受体 α 亚基(IL-5R α)的人源化 IgG1 单克隆抗体, 其特点是通过抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用(ADCC)诱导嗜酸性粒细胞近乎完全的快速清除, 这与单纯阻断 IL-5 配体的药物(如美泊利珠单抗)机制不同[19]。GALATHEA ($n = 1044$)和 TERRANOVA ($n = 1392$)均为 III 期随机对照试验, 入组患者为中重度 COPD、既往一年有急性加重史、且血 EOS $\geq 220/\mu\text{L}$, 并在双联或三联吸入治疗基础上加用 Benralizumab, 结果在主要终点年急性加重率均为达到统计学显著性[22]。尽管血 EOS 水平在用药后确有中等程度下降, 但事后分析发现, 仅基线 EOS $\geq 220/\mu\text{L}$ 、年加重 ≥ 3 次且已用三联治疗的亚组患者接受 100 mg 治疗后, 急性加重才明显减少[23]。2025 年的一项 meta 分析显示, Benralizumab 相比安慰剂可能降低急性加重风险(RR 0.89, 95% CI 0.78~1.00), 但证据确定性为低等级[24]。上述结果表明该药可能仅对特定高炎症负担亚群有效, 未来关键在于精准筛选生物标志物和表型。

4.2. 靶向 IL-4R α 的生物制剂: Dupilumab

dupilumab 是一种靶向 IL-4 受体 α 亚基(IL-4R α)的全人源单克隆抗体, 阻断 IL-4 与 IL-13 信号传导, 从而抑制 2 型炎症通路[4]。BOREAS 与 NOTUS 研究均要求筛选期血 EOS $\geq 300/\mu\text{L}$, 并且患者需在三联吸入治疗背景下仍有急性加重风险[25][26]。BOREAS 研究显示, dupilumab 300 mg 每 2 周一次皮下注射可使中重度急性加重年发生率降低 30% (RR 0.70, $p < 0.001$), 第 12 周时, dupilumab 组支气管扩张剂前 FEV1 较基线绝对增幅 160 mL, 安慰剂组增加 77 mL, 两者差值为 83 mL ($p < 0.001$) [10]。NOTUS 研究同样证实, dupilumab 可降低中重度急性加重年发生率(RR 0.66, $p < 0.001$), 并改善肺功能[25]。两项试验汇总分析($n = 1874$)显示 dupilumab 使急性加重风险降低 31%, 并改善肺功能与症状负担, 安全性与安慰剂相近[26]。dupilumab 在 2024 年作为首个用于慢阻肺病的生物制剂[10][25][26]; GOLD 2026 报告将其纳入随访期药物治疗路径并给出明确适用人群, 推荐用于三联治疗后仍有急性加重的嗜酸性粒细胞表型患者[1]。未来研究应进一步探索持续频繁急性加重表型的真实世界疗效与安全性, 以及优化炎症内型识别与更具临床适用性的生物标志物。

4.3. 靶向 IL-33/ST2 的生物制剂: Astegolimab、Tozorakimab、Itepekimab

Astegolimab 是靶向 ST2 受体的全人源单克隆抗体, 通过阻断 IL-33 与其受体 ST2 结合[27], 理论上可抑制下游炎症信号且不依赖 IL-33 的氧化状态, 从而避免因 IL-33 氧化后转向 RAGE/EGFR 通路而导致的信号逃逸[19], 但到目前为止的临床证据并未提供一致的获益证据。Astegolimab 在 IIb 期 ALIENTO ($n = 1301$)试验中显示, 每 2 周给药较安慰剂使中重度急性加重年发生率降低 15.4% (RR 0.85, $p = 0.049$) [27], 这提示在该试验设计下存在统计学显著的治疗信号。但是在 III 期 ARNASA ($n = 1375$)试验中, 每 2 周给药 RR 为 0.85 ($p = 0.068$)未达统计学显著; 每 4 周给药 RR 为 0.82 ($p = 0.024$)达到统计学显著, 但整体未被认定为主要终点达成[27], 这种不一致可能受人群特征、背景治疗、终点定义及给药方案等因素影响。未来研究需进一步探索给药频次与终点定义为核心的 III 期比较研究、受试人群特征以及长期安全性与耐受性。

tozorakimab 靶向 IL-33 的人源化 IgG1 λ 单克隆抗体, 它能够同时抑制 IL-33 的还原型(IL-33 red)与氧化型(IL-33 ox)两种形式的活性, 并且通过 ST2 和 RAGE/EGFR 介导的上皮修复障碍、黏液分泌增加及防御功能下降等病理过程具有抑制作用[28], 因此在理论层面可能覆盖更广的病理通道。一项 2a 期、随机、双盲、安慰剂对照研究(FRONTIER-4) (NCT04631016)在既往 ≥ 2 次急性加重的高危亚组中观察到肺功能显示出积极的疗效信号, 且不受基线嗜酸粒细胞计数与吸烟状态影响[29], 提示该人群可能更可能从 IL-33 通路干预中获得获益。另外, tozorakimab 的 LUNA 项目包含四项 III 期试验、总计超过 3500 例患者, 是迄今最大规模的 COPD 生物制剂临床试验项目[28], 有望为 IL-33 抑制剂治疗 COPD 提供更多证据、未来的治疗选择提供指导以及 tozorakimab 的有效性和安全性。

Itepekimab 也是一种靶向 IL-33 信号通路的人源化 IgG4 κ 单克隆抗体, 但与 tozorakimab 作用方式不同, 其主要阻断 IL-33/ST2 轴驱动的炎症反应, 对 ST2 结合呈部分抑制。一项随机、双盲、IIa 期研究 (NCT03546907)亚组分析表明, Itepekimab 降低了 COPD 既往吸烟者的急性加重率并改善了肺功能[30], 其疗效与吸烟状态密切相关, 推测与当前吸烟者 IL-33 表达下调有关。在未来研究中需要系统评估 Itepekimab 与吸烟状态、疾病表型以及生物标志物的关系, 同时需要在 III 期或更大规模研究中验证。

4.4. 靶向 TSLP 的生物制剂: Tezepelumab

Tezepelumab 是首个靶向胸腺基质淋巴细胞生成素(TSLP)的全人源单克隆抗体, 可直接作用于嗜酸性粒细胞和 ILC2, 并影响树突状细胞的抗原呈递及 Th2 细胞的分化, 从而促进 2 型炎症介质的产生[31]。

COURSE 试验是一项多中心、双盲、随机、安慰剂对照、2a 期试验, 纳入 333 例已接受三联吸入治疗的中重度 COPD 患者, 结果显示 52 周时 tezepelumab 组中重度急性加重年发生率未达到主要终点。但在亚组分析显示, 基线 BEC < 150 个细胞/ μL 的患者中, 其年化急性加重率出现了统计学上的显著下降, 基于此发现, JOURNEY III 期试验正在推进中, 以进一步验证其在 EOS 升高人群中的疗效[32]。

5. 小结和展望

综上所述, 由于慢性阻塞性肺疾病的异质性会出现不同程度的临床表现。上皮源性警报素和 2 型炎症因子被激活后会引发慢性阻塞性肺疾病患者由稳定期转为急性加重期, 短时间内出现气促、咳嗽和咳痰加重、或出现黄痰, 也可能表现为肺功能的 FEV_1 年下降速率加快和反复中重度急性加重。目前 dupilumab 可阻断 IL-4 与 IL-13 信号传导, IL-13 则促进杯状细胞增生并诱导黏液高分泌, 临床上可表现为痰液增多; IL-4 与 IL-13 上调黏附分子和趋化因子促使 EOS 向气道募集, 引发气道炎症、水肿和高反应性, 这些均可能是肺功能(FEV_1)波动性下降的重要病理基础。靶向 IL-5/IL-5R α 、IL-4R α 、IL-33/ST2 及 TSLP 等特定炎症通路的生物制剂都是在三联药物基础上开展, 这为 2 型炎症的 COPD 患者提供了精准化与个体化治疗的方向, 并且为 2 型炎症的 COPD 患者带来新的曙光。但目前多种药物仍在探索阶段, 未来研究可进一步探索: 1) 哮喘和慢性阻塞性肺疾病与伴有 2 型炎症的慢性阻塞性肺疾病之间的界定问题; 2) 未来生物制剂研究需要进一步精准筛选生物标志物和获益人群; 3) 开展更多的前瞻性研究去探索生物制剂对气道重塑、肺功能不可逆下降、肺气肿进展影响; 4) 在真实世界研究进行大规模和多中心的长期随访, 从而验证生物制剂的疗效与安全性。

参考文献

- [1] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (2025) Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2026 Report). https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2026/01/GOLD-REPORT-2026-v1.3-8Dec2025_WMV2.pdf
- [2] Naghavi, M., Kyu, H.H., Aalipour, M.A., Aalruz, H., Ababneh, H.S., et al. (2025) Global Burden of 292 Causes of Death in 204 Countries and Territories and 660 Subnational Locations, 1990-2023: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2023. *The Lancet*, **406**, 1811-1872. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(25\)01917-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(25)01917-8)
- [3] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 中国慢性阻塞性肺疾病基层诊疗与管理指南 (2024 年) [J]. 中华全科医师杂志, 2024, 23(6): 578-602.
- [4] 廖艺璇, 郭岩斐. 《全球慢性阻塞性肺疾病诊断、管理及预防策略(2026 版)》解读: 生物制剂治疗[J]. 国际呼吸杂志, 2026, 46(3): 196-201.
- [5] Vanetti, M., Visca, D., Ardesi, F., Zappa, M., Pignatti, P. and Spanevello, A. (2025) Eosinophils in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, **19**. <https://doi.org/10.1177/17534666251335800>
- [6] Rabe, K.F., Rennard, S., Martinez, F.J., Celli, B.R., Singh, D., Papi, A., et al. (2023) Targeting Type 2 Inflammation and Epithelial Alarmins in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Biologics Outlook. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **208**, 395-405. <https://doi.org/10.1164/rccm.202303-0455ci>
- [7] Chen, Y., Yang, T., Zhang, J., Chen, X., Chen, X., Cheng, Z., et al. (2025) Type 2 Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Promising Treatable Trait and Practice Recommendations. *Chinese Medical Journal Pulmonary and Critical Care Medicine*, **3**, 225-245. <https://doi.org/10.1016/j.pccm.2025.11.004>
- [8] Jia, N., Jin, M., Liu, Y., Su, N., Sun, Y., Tang, W., et al. (2025) The Management of Type 2 Inflammatory Respiratory Diseases: A Chinese Expert Consensus [2024]. *Journal of Thoracic Disease*, **17**, 1807-1831. <https://doi.org/10.21037/jtd-2024-2092>
- [9] Sneha, H.R., Dhanush, Y., Rajaram, C., Nelson Kumar, S. and Siva Ganesh, V. (2026) Epithelial Alarmins TSLP, IL-33, and IL-25 in Asthma Pathogenesis: Mechanistic Roles and Therapeutic Implications. *Molecular Biology Reports*, **53**, Article No. 828. <https://doi.org/10.1007/s11033-026-12005-4>
- [10] Bhatt, S.P., Rabe, K.F., Hanania, N.A., Vogelmeier, C.F., Cole, J., Bafadhel, M., et al. (2023) Dupilumab for COPD with Type 2 Inflammation Indicated by Eosinophil Counts. *New England Journal of Medicine*, **389**, 205-214. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2303951>

- [11] Portacci, A., Pelaia, C., Bagnasco, D., Paoletti, G., Nolasco, S. and De Paulis, A. (2026) Lung Function Decline in Asthma: Mechanisms, Risk Factors, and Clinical Implications for Personalized Management. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, **14**, 1295-1308. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2026.01.043>
- [12] Sahnoon, L., Bajbouj, K., Mahboub, B., Hamoudi, R. and Hamid, Q. (2025) Targeting IL-13 and IL-4 in Asthma: Therapeutic Implications on Airway Remodeling in Severe Asthma. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, **68**, Article No. 44. <https://doi.org/10.1007/s12016-025-09045-2>
- [13] Xie, C., Wei, Y., Su, C., et al. (2026) Mechanisms and Therapeutic Strategies of Asthma: From Bench to Bedside. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **11**, Article No. 317. <https://doi.org/10.1038/s41392-026-02853-8>
- [14] Christenson, S.A., Hanania, N.A., Bhatt, S.P., Bafadhel, M., Rabe, K.F., Vogelmeier, C.F., et al. (2025) Type 2 Inflammation Biomarkers and Their Association with Response to Dupilumab in COPD (BOREAS): An Analysis of a Randomised, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, **13**, 687-697. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(25\)00044-x](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(25)00044-x)
- [15] 中华医学会呼吸病学分会肺功能学组. 呼出气一氧化氮检测流程及临床应用专家共识(2025 版) [J]. 国际呼吸杂志, 2025, 45(5): 369-381.
- [16] Kwok, W.C., Chau, C.H., Tam, T.C.C., Lam, F.M. and Ho, J.C.M. (2023) Variability of Blood Eosinophil Count at Stable-State in Predicting Exacerbation Risk of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **18**, 1145-1153. <https://doi.org/10.2147/copd.s401357>
- [17] Qi, Q., Peng, W., Yang, B., Liu, S., Pu, Y. and Zhou, Q. (2026) Biologics for Eosinophilic COPD: Current Applications and Future Prospects. *Frontiers in Immunology*, **17**, Article 1722371. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2026.1722371>
- [18] Sciruba, F.C., Criner, G.J., Christenson, S.A., Martinez, F.J., Papi, A., Roche, N., et al. (2025) Mepolizumab to Prevent Exacerbations of COPD with an Eosinophilic Phenotype. *New England Journal of Medicine*, **392**, 1710-1720. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2413181>
- [19] Fujino, N. and Sugiura, H. (2026) Novel Therapeutics for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: From Empirical Bronchodilation to Precision Medicine. *Respirology*, **31**, 561-577. <https://doi.org/10.1002/resp.70244>
- [20] Dransfield, M.T. and Stolz, D. (2025) Mepolizumab in COPD—If at First You Don't Succeed. *New England Journal of Medicine*, **392**, 1746-1748. <https://doi.org/10.1056/nejme2503292>
- [21] Agusti, A., Singh, D. and Faner, R. (2025) Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Current Pipeline and New Opportunities. *Nature Reviews Drug Discovery*, **25**, 98-115. <https://doi.org/10.1038/s41573-025-01290-6>
- [22] Criner, G.J., Celli, B.R., Brightling, C.E., Agusti, A., Papi, A., Singh, D., et al. (2019) Benralizumab for the Prevention of COPD Exacerbations. *New England Journal of Medicine*, **381**, 1023-1034. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1905248>
- [23] Criner, G.J., Celli, B.R., Singh, D., Agusti, A., Papi, A., Jison, M., et al. (2020) Predicting Response to Benralizumab in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Analyses of GALATHEA and TERRANOVA Studies. *The Lancet Respiratory Medicine*, **8**, 158-170. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(19\)30338-8](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(19)30338-8)
- [24] Pitre, T., Lupas, D., Mah, J., Stanbrook, M., Blazer, A., Zeraatkar, D., et al. (2025) Biologic Therapies for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **22**, Article ID: 2449889. <https://doi.org/10.1080/15412555.2025.2449889>
- [25] Bhatt, S.P., Rabe, K.F., Hanania, N.A., Vogelmeier, C.F., Bafadhel, M., Christenson, S.A., et al. (2024) Dupilumab for COPD with Blood Eosinophil Evidence of Type 2 Inflammation. *New England Journal of Medicine*, **390**, 2274-2283. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2401304>
- [26] Bhatt, S.P., Rabe, K.F., Hanania, N.A., Vogelmeier, C.F., Bafadhel, M., Christenson, S.A., et al. (2025) Dupilumab for Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Type 2 Inflammation: A Pooled Analysis of Two Phase 3, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trials. *The Lancet Respiratory Medicine*, **13**, 234-243. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(24\)00409-0](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(24)00409-0)
- [27] Papi, A., Greening, N.J., Bhatt, S.P., Roche, N., Celli, B., Wedzicha, J.A., et al. (2026) Safety and Efficacy of Astegolimab for COPD with Frequent Exacerbations Regardless of Baseline Blood Eosinophil Counts (ALIENTO and ARNASA): Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2b and 3 Trials. *The Lancet*, **407**, 2027-2039. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(26\)00637-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(26)00637-9)
- [28] Watz, H., Sciruba, F.C., Bonini, M., Yañez, A., Bourdin, A., Zheng, J., et al. (2026) Phase III LUNA Clinical Programme: Design of Four Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Studies Assessing the Efficacy and Safety of Tozorakimab in Patients with Symptomatic COPD and a High Risk of Exacerbations. *BMJ Open Respiratory Research*, **13**, e004145. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2026-004145>
- [29] Singh, D., Guller, P., Reid, F., Doffman, S., Seppälä, U., Psallidas, I., et al. (2025) A Phase 2a Trial of the IL-33 Monoclonal Antibody Tozorakimab in Patients with COPD: Frontier-4. *European Respiratory Journal*, **66**, Article ID: 2402231. <https://doi.org/10.1183/13993003.02231-2024>

-
- [30] Rabe, K.F., Celli, B.R., Wechsler, M.E., Abdulai, R.M., Luo, X., Boomsma, M.M., *et al.* (2021) Safety and Efficacy of Itepekimab in Patients with Moderate-to-Severe COPD: A Genetic Association Study and Randomised, Double-Blind, Phase 2a Trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, **9**, 1288-1298. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(21\)00167-3](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(21)00167-3)
- [31] Singh, D., Brightling, C.E., Rabe, K.F., Han, M.K., Christenson, S.A., Drummond, M.B., *et al.* (2025) Efficacy and Safety of Tezepelumab versus Placebo in Adults with Moderate to Very Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COURSE): A Randomised, Placebo-Controlled, Phase 2a Trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, **13**, 47-58. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(24\)00324-2](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(24)00324-2)
- [32] Mappin-Kasirer, B. and Pavord, I.D. (2025) Biological Therapies in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: New Directions in Personalised Respiratory Medicine. *BioDrugs*, **39**, 827-839. <https://doi.org/10.1007/s40259-025-00744-y>