

生物制剂在风湿免疫病中的治疗药物监测进展[△]

熊晓夫^{1,2,3*}, 田雪珂^{1,2,3}, 秦智莹^{1,2,3}, 杨晶^{1,2,3}, 张晓坚^{1,2,3#} (1. 郑州大学第一附属医院药学部, 郑州 450052; 2. 河南省精准临床药学重点实验室, 郑州 450052; 3. 河南省精准临床药学应用与转化工程研究中心, 郑州 450052)



中图分类号 R97 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)11-1404-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.11.028

摘要 生物制剂在风湿免疫病中应用广泛,表现出非线性药动学特征,且血药浓度在个体内和个体间呈较高的变异。治疗药物监测(TDM)可通过检测生物制剂的血药浓度和抗药物抗体指导用药方案的制定和调整,但因缺少指导性文件尚未常规开展TDM。本文从风湿免疫病治疗领域生物制剂的现状、药动学特点、TDM的常用生物分析方法及生物制剂开展TDM的临床研究等方面概述最新的研究进展,以期生物制剂的个体化用药提供参考和借鉴。

关键词 生物制剂; 风湿免疫病; 治疗药物监测

Progress of Therapeutic Drug Monitoring of Biologic Agents for Rheumatic and Immunological Diseases[△]

XIONG Xiaofu^{1,2,3}, TIAN Xueke^{1,2,3}, QIN Zhiying^{1,2,3}, YANG Jing^{1,2,3}, ZHANG Xiaojian^{1,2,3} (1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China; 2. Henan Key Laboratory of Precision Clinical Pharmacy, Zhengzhou 450052, China; 3. Henan Engineering Research Center for Application & Translation of Precision Clinical Pharmacy, Zhengzhou 450052, China)

ABSTRACT The biologic agent is widely used for rheumatic and immunological diseases, which presents non-linear pharmacokinetic characteristics, and have high intra-and inter-individual variability in blood concentrations. Therapeutic drug monitoring (TDM) can guide the formulation and adjustment of medication regimen by detecting the blood concentration and anti-drug antibody, but TDM has not been routinely carried out due to the lack of guidance documents. This paper summarizes the latest research progress of the current status of biologic agents, pharmacokinetic characteristics, main bioanalytical methods for TDM and clinical studies on TDM of biologic agents in the field of rheumatic and immunological diseases, hoping to provide reference for the individualized medication of biologic agents.

KEYWORDS Biologic agents; Rheumatic and immunological diseases; Therapeutic drug monitoring

生物制剂已成为多种免疫介导的炎症性疾病核心治疗药物,包括类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)、银屑病(psoriasis, Pso)、强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)和炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)等。生物制剂常表现出非线性药动学特征,且血药浓度在个体内和个体间呈较高的变异,主要由于抗原负荷的变化(与疾病活动有关)和抗药抗体(anti-drug antibodies, ADAs)的存在,也与联合用药、体重和血清白蛋白水平相关^[1-2]。药动学参数变异大可能是风湿免疫病患者对生物疗法的反应存在差异的主要原因之一^[3]。治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)已成为优化生物治疗的有用工具,特别是国内外均发布了针对生

物制剂在IBD中开展TDM的指南和专家共识^[4-5]。但TDM和免疫原性检测尚未被广泛应用于风湿免疫病的常规临床实践,且缺少指导性文件。本文对近10年来风湿免疫病治疗领域生物制剂开展TDM的研究进行分析和总结,为该类药物个体化用药提供理论依据。

1 国内风湿免疫病治疗领域生物制剂的现状

国内外的指南对于一线方案控制不佳、不耐受或者复发的患者,推荐单用生物制剂或联合使用改善病情的抗风湿药(diseases modifying antirheumatic drugs, DMARDs)。生物制剂DMARD近年来发展迅速,截至2022年7月,国内批准用于治疗风湿免疫病的生物制剂包括肿瘤坏死因子 α (TNF- α)抑制剂、白细胞介素(IL)拮抗剂、T细胞共刺激信号调节剂和作用于B细胞表面分子抑制剂(数据来源:https://www.nmpa.gov.cn/),见表1。同时,在风湿免疫病[RA、Pso、AS、系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)]中处于临床试验阶

△ 基金项目:国家重点研发计划项目(No. 2020YFC008304)

* 药师。研究方向:临床药学。E-mail: xiaofuxiong2018@163.com

通信作者:主任药师。研究方向:临床药学和药事管理。

E-mail: zhangxj202208@163.com

段的研究共有 181 项,大部分研究处于 I 期临床阶段(83 项,占 45.86%)和 III 期临床阶段(66 项,占 36.46%)。RA 适应证的临床研究最多,共 75 个,适应证为 Pso、AS 和 SLE 的研究分别有 64、35 和 26 项。按照针对的作用靶点分类排序,居前 3 位

的靶点为 TNF- α 、IL-17A 和 B 淋巴细胞活化因子/B 淋巴细胞刺激因子(BlyS),分别有 51、31 和 15 项研究,其余居前列的作用靶点还包括 IL-6RA、IL-6RB、APRIL、IL-12、CD80、IL-23p19 和 IL-12B(数据来源:<http://www.chinadrugtrials.org.cn/>)。

表 1 国内上市的风湿免疫病治疗领域生物制剂

Tab 1 Domestic listed biologic agents in the field of rheumatic and immunological diseases

靶点	国产/进口	通用名称	商品名称	适应证	首次批准时间	
TNF- α	进口	英夫利西单抗	类克 [®]	RA、AS 和克罗恩病	2006 年 5 月	
		依那西普	恩利 [®]	RA、AS	2010 年 2 月	
		阿达木单抗	修美乐 [®]	RA、AS	2010 年 8 月	
		戈利木单抗	欣普尼 [®]	RA、AS	2017 年 12 月	
	国产	注射用重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白	益赛普 [®]	强克 [®]	RA、AS 和 Pso	2005 年
			安百诺 [®]	强克 [®]	RA	2011 年 4 月
			格乐立 [®]	安百诺 [®]	RA、AS 和 Pso	2015 年 7 月
			安健宁 [®]	格乐立 [®]	RA、AS	2019 年 11 月
			汉达远 [®]	安健宁 [®]	RA、AS	2019 年 12 月
			泰博 [®]	汉达远 [®]	RA、AS	2020 年 12 月
			君迈康 [®]	泰博 [®]	RA、AS	2022 年 1 月
			苏立信 [®]	君迈康 [®]	RA、AS	2022 年 3 月
			类停 [®]	苏立信 [®]	RA、AS	2022 年 9 月
			安伯特 [®]	类停 [®]	RA、AS 和克罗恩病	2021 年 7 月
佳佑健 [®]	安伯特 [®]	RA、AS 和克罗恩病	2021 年 9 月			
雅美罗 [®]	佳佑健 [®]	RA、AS 和克罗恩病	2022 年 2 月			
IL-6	进口	托珠单抗	雅美罗 [®]	RA	2013 年 3 月	
IL-17	进口	司库奇尤单抗	可善挺 [®]	Pso	2019 年 3 月	
IL-23	进口	古塞奇尤	特诺雅 [®]	Pso	2019 年 12 月	
IL-17/23	进口	乌司奴单抗	喜达诺 [®]	Pso	2019 年 2 月	
T 淋巴细胞相关抗原 4 抗体融合蛋白(CTLA4-Ig)	进口	阿巴西普	恩瑞舒 [®]	RA	2022 年 1 月	
BlyS	进口	贝利尤单抗	倍力腾 [®]	SLE	2019 年 12 月	
BlyS/增殖诱导配体(BlyS/APRIL)	国产	泰它西普	泰爱 [®]	SLE	2021 年 3 月	

2 常用生物制剂的药动学特点

生物制剂作为一类极性较大的大分子蛋白质药物,相对分子质量高达 15 kDa,不易透过生物膜^[6]。生物制剂的口服生物利用度极低,通常采用静脉注射、肌内注射或皮下给药,其中静脉注射是最常见的给药方式,无吸收过程,可快速发挥作用。肌内注射或皮下给药则吸收过程缓慢,达峰时间为 1~8 d,生

物利用度一般为 50%~100%。生物制剂通常分布容积较小,局限分布于血管和组织间质空间,在肾脏分布较多,其次为肝脏、脾脏,脑中分布最少。该类药物主要通过蛋白水解酶分解代谢为较小的肽和氨基酸,以能源物质或蛋白质合成原料的形式被消除,很少经肾脏排泄,其半衰期较长,达数十日。风湿免疫病中常用生物制剂的药学特点见表 2。

表 2 风湿免疫病中常用生物制剂的药学特点

Tab 2 Pharmaceutical characteristics of biologic agents that commonly applied for rheumatic and immunological diseases

参数	英夫利西单抗	依那西普	阿达木单抗	托珠单抗	戈利木单抗	乌司奴单抗	司库奇尤单抗	古塞奇尤单抗	贝利尤单抗	依奇珠单抗	泰它西普	阿巴西普
相对分子质量/kDa	—	150	148	144	—	—	151	—	—	—	—	92
生物利用度/%	—	76.0	64.0	—	53.0	57.2	73.0	49.0	—	54.0~90.0	—	78.6
达峰时间	—	48 h	5 d	—	2~6 d	8.5 d	2~14 d	5.5 d	—	—	24 h	—
表观分布容积	—	7.6~10.4 L	5.0~6.0 L	2.54~6.40 L	58~126 mL/kg	15.7 L	7.1~8.6 L	7~10 L	5 L	7.11 L	—	0.11 L/kg
谷浓度	8 周后 0.5~6 μ g/mL	1.2~1.4 μ g/mL	5 μ g/mL	(9.74 \pm 10.5) μ g/mL	—	0.49 μ g/mL (90 mg)	—	1.15~1.23 μ g/mL	42~52 μ g/mL	5.23 μ g/mL	2 μ g/mL	32.5 (6.6~113.8) μ g/mL
清除率	0.273 L/d	0.066~0.110 L/h	—	7.1~12.5 mL/h	4.9~6.7 mL/(kg·d)	0.465~2.340 L/d	0.13~0.36 L/d	0.288~0.479 L/d	69~622 mL/d	0.016 L/d	208 mL/h	0.28 mL/(kg·d)
半衰期	8~9.5 d	70 h	14 d	11~21.5 d	14 d	15~32 d	27 d	15~18 d	19.4 d	13 d	11.8 d	14.3 d
常规剂量	首次 5 mg/kg, 2 周给药 1 次,或第 2 周和第 6 周及以后每隔 8 周给药 1 次	25 mg, 每 2 周给药 1 次,或 50 mg, 1 周 1 次	40 mg, 每 2 周给药 1 次	8 mg/kg, 每 4 周给药 1 次	50 mg, 1 个月给药 1 次	首次 260~520 mg, 8 周后 90 mg, 以后每隔 12 周 90 mg	首次 260~300 mg, 第 0、1、2、3、4 周给药,随后维持该剂量 每 4 周给药 1 次	第 0 周和 第 4 周 100 mg, 以后每 8 周 100 mg	前 3 次 首次 80 mg, 之后分别在 2、4、6、8、10 和 12 周注射 80 mg, 以后每 4 周 80 mg	首次 80 mg, 之后分别在 2、4、6、8、10 和 12 周注射 80 mg, 以后每 4 周 80 mg	160 mg, 1 周 1 次	125 mg, 1 周 1 次

注:“—”表示无或不适用

Note:“—” indicated none or not available

3 生物制剂开展 TDM 的常用生物分析方法

因生物制剂特殊的药动学特点,其生物分析方法相对复杂^[7]。目前,已有多种分析技术被开发用于生物制剂的定量分析,如酶联免疫吸附试验(ELISA)、放射免疫分析、电化学发光免疫测定、均相迁移率变动分析(HMSA)和液相色谱串联质谱方法(LC-MS/MS)等^[8]。其中 ELISA 技术以其高灵敏、高通量的优势,成为目前最常用的方法,也是用于支持药动学数据的治疗性蛋白质定量的“金标准”^[6,9]。近年来,生物制剂定性定量分析的 LC-MS/MS 法被开发出来,因具有高特异性、高准确度及可以实现多种分析物同时定量的优势,其逐渐成为免疫分析方法的补充或某些情况下的替代技术^[10]。

大多数测定方法性能的研究结果显示,药物浓度和 ADA 滴度之间存在良好的相关性^[11]。但因生物制剂的复杂性,以及 ADA 的存在等,均使得体内生物制剂的定量检测变得更为困难^[12]。例如,ELISA 法可能容易受内源性或外源性物质的干扰,特异性欠佳^[7];LC-MS/MS 法可能较难同时实现较好的灵敏度和重现性^[13]。Iwamoto 等^[14]比较了 LC-MS/MS、ELISA 和微流控免疫分析三种方法检测非小细胞肺癌患者 254 份血浆中的贝伐珠单抗含量的差异,结果表明,三种技术几乎具有相同的相关性,并且 LC-MS/MS 和微流控免疫分析方法可能比 ELISA 法更精确。Gibson 等^[15]提出,ELISA 法可能会受 ADA 存在的极大影响,而在 HMSA 法中却未出现;将不同的已上市试剂盒和实验室自建方法进行性能比较,虽然显示药物浓度水平的相关性很好,但已观察到药物浓度的绝对值差异(英夫利昔单抗高达 2.09 $\mu\text{g}/\text{mL}$)。如果针对特定阈值或浓度范围时,不同分析方法检测的绝对浓度差异也可能对生物制剂的临床

床实践产生影响。生物制剂的主要生物分析方法比较见表 3。

表 3 生物制剂的主要生物分析方法比较

Tab 3 Comparison of main bioanalytical methods for biologic agents

项目	ELISA 法	LC-MS/MS 法
灵敏度	约 20 ng/mL	约 50 ng/mL
定量范围	约 2 个数量级	3~5 个数量级
选择性	较差	较好
特异性试剂	依赖特异性试剂	不依赖特异性试剂
样本量	较小	较大
高通量	可以	可以
方法开发周期	较长	较短
多组分同时定量	不可以	可以
经济性	成本较低	成本较高
方法学验证指南	2018 年美国食品药品监督管理局颁布的《工业用生物分析方法验证指南》	无明确指南规定,可参考 2015 年美国药学家协会生物分析组的推荐

4 生物制剂开展 TDM 的临床研究

目前,在风湿免疫病领域对生物制剂 DMARDs 开展的 TDM 研究主要分为 2 种类型:一种为血药浓度与抗体水平之间的相关性研究,另一种为血药浓度或抗体与疗效或预后之间的研究,其中仅 2 项随机对照试验,见表 2。由于 TNF- α 抑制剂上市较早,所以开展的 TDM 研究较多。大部分的数据表明,生物制剂浓度与药物的治疗效果呈正相关,而 ADA 的出现往往预示着疗效较差或者治疗失败。多项研究结果支持阿达木单抗的谷浓度维持在 5~8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时,可以达到较好的治疗效果。英夫利昔单抗最佳谷浓度范围波动较大(0.2~7 $\mu\text{g}/\text{mL}$),谷浓度较低时,提示预后不良,ADA 形成或治疗失败。生物制剂临床研究中的量效关系汇总见表 4。

表 4 生物制剂临床研究中的量效关系汇总

Tab 4 Summarize of dose-effective relationship in clinical studies of biologic agents

生物制剂	文献	疾病类型	研究类型	病例数	TDM 时间点	达到疗效的药物浓度阈值/ $(\mu\text{g}/\text{mL})$	治疗结果和时间点	检测方法
阿达木单抗	Senabre Gallego 等(2019 年) ^[16]	SLE	回顾性研究	51	3 个月	>4.6~7.7	BASDAI<4,ASDAS<2.1;3 个月	ELISA
	Chen 等(2015 年) ^[17]	RA	回顾性研究	70	26 周	>1.27	谷浓度与 DAS28 降低呈正相关;26 周	ELISA
	Pouw 等(2015 年) ^[18]	RA	前瞻性研究	221	28 周	>5~8	临床缓解;28 周	ELISA
	Chen 等(2016 年) ^[19]	RA	前瞻性研究	64	24 周	>6.4	临床缓解;24 周	ELISA
	L' Ami 等(2017 年) ^[20]	RA	随机对照试验	55	28 周	>8	可延长给药间隔至 3 周,不劣于每 2 周;28 周	ELISA
	Menting 等(2015 年) ^[21]	Pso	前瞻性研究	135	24~401 周	>3.51~7.00	PASI75;24~401 周	ELISA
	Wilkinson 等(2019 年) ^[22]	Pso	前瞻性研究	554	1~12 周	>3.2	PASI75;6 个月	ELISA
英夫利昔单抗	Van Den Bemt 等(2013 年) ^[23]	RA	前瞻性研究	57	6 周	>2.5	DAS28<4.2;6 个月	ELISA
	Takahashi 等(2013 年) ^[24]	Pso	回顾性研究	52	24~48 周	>0.92	PASI75;24~48 周	ELISA
	Teresa 等(2017 年) ^[25]	RA	回顾性研究	66	6 周	>4.4	临床缓解;54 周	ELISA
	Hambarzumyan 等(2019 年) ^[26]	RA	随机对照试验的事后分析	128	21 个月	>7.0	DAS28 \leq 2.6;21 个月	ELISA
Syversen 等(2021 年) ^[27]	RA,SLE 和 Pso	随机对照试验	411	14~38 周	>3.0	临床缓解;30 周	AutoDELFIA	
依那西普	Dong 等(2019 年) ^[28]	SLE	前瞻性研究	60	4,12 和 24 周	\geq 2.32,2.12 和 2.62	ASDAS-CRP<2.1;4,12 和 24 周	ELISA
培塞利珠单抗	Gehin 等(2019 年) ^[29]	RA,SLE 和 Pso	随机对照试验的事后分析	411	3,6 个月	\geq 20	DAS28 下降 \geq 0.6;3,6 个月	AutoDELFIA
戈利木单抗	Gehin 等(2021 年) ^[30]	RA,SLE 和 Pso	随机对照试验的事后分析	91	3 个月	\geq 4.0	临床缓解;3,6 个月	ELISA
苏金单抗	Soenen 等(2019 年) ^[31]	Pso	前瞻性研究	40	>24 周	\geq 33.2	PASI<2;>24 周	ELISA
乌司奴单抗	Tsakok 等(2019 年) ^[32]	Pso	前瞻性研究	491	1~12 周	\geq 2.78	PASI75;6 个月	ELISA

注:大多数药物浓度指血药谷浓度;DAS28 为 28 个关节疾病活动性评分;ASDAS 为 AS 病情活动度评分;ASDAS-CRP 为强制性脊柱病活动度评分-C 反应蛋白;BASDAI 为强直性脊柱炎疾病活动指数;PASI 为银屑病皮损面积和严重性指数;PASI75 为 PASI 评分从基线降低 75% 以上的患者百分比;AutoDELFIA 为全自动免疫分析法

Note:most drug concentrations are blood trough concentrations; DAS28 means 28 joint disease activity score; ASDAS means AS disease activity score; ASDAS-CRP means ankylosing spine disease activity score-C reactive protein; BASDAI means ankylosing spondylitis disease activity index; PASI means psoriasis lesion area and severity index; PASI75 means the percentage of patients with PASI scores reduced by 75% or more from baseline; AutoDELFIA means fully automated immunoassay

5 小结与展望

目前,大多数生物制剂浓度与较好的治疗效果之间存在正相关关系,在接受生物制剂治疗的风湿免疫性疾病患者中,与经验性给药或者反应性 TDM 相比,以达到阈值药物浓度为目的的主动性 TDM 更能使患者获益^[33]。但在实际临床应用中,生物制剂 TDM 仍存在一些局限和问题:首先,大部分研究采用稳态谷浓度作为监测指标,但是监测时间不一致,甚至前后相隔 42 周,可能会影响终点事件的判断^[23-24];其次,生物制剂 TDM 的分析技术仍存在诸多挑战,需要建立准确、可重复、适宜常规监测的分析方法,以促进基于 TDM 的生物制剂的临床实践;最后,因疾病类型不同和疗效判别的差异,造成目标浓度范围不一致^[34]。因此,仍需要大样本量的前瞻性研究挖掘有效的生物制剂 TDM 靶标值并验证。

参考文献

[1] TERNANT D, BEJAN-ANGOULVANT T, PASSOT C, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of monoclonal antibodies approved to treat rheumatoid arthritis [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2015, 54(11): 1107-1123.

[2] KEIZER R J, HUITEMA A D R, SCHELLENS J H M, et al. Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2010, 49(8): 493-507.

[3] VAN HERWAARDEN N, VAN DEN BEMT B J F, WIENTJES M H M, et al. Clinical utility of therapeutic drug monitoring in biological disease modifying anti-rheumatic drug treatment of rheumatic disorders: a systematic narrative review [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2017, 13(8): 843-857.

[4] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 中国炎症性肠病治疗药物监测专家共识意见[J]. *中华消化杂志*, 2018, 38(11): 721-727.

[5] FEUERSTEIN J D, NGUYEN G C, KUPFER S S, et al. American gastroenterological association institute guideline on therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease [J]. *Gastroenterology*, 2017, 153(3): 827-834.

[6] YONEZAWA A. Therapeutic drug monitoring of antibody drugs[J]. *Biol Pharm Bull*, 2022, 45(7): 843-846.

[7] 朱雪亚, 李泽运, 田鑫, 等. 单克隆抗体药物药代动力学特征、分析方法以及体内分析方法学研究进展[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2021, 26(1): 113-120.

[8] 郑逢佳, 贾志君, 谢新遥, 等. 抗体类药物的生物分析方法研究概况[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2020, 25(2): 227-232.

[9] FOBELO LOZANO M J, SERRANO GIMÉNEZ R, SÁNCHEZ FIDALGO S. Therapeutic drug monitoring of infliximab in spondyloarthritis. A review of the literature [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2019, 85(10): 2264-2279.

[10] DELGUIDICE C E, ISMAIEL O A, MYLOTT W R Jr, et al. Optimization and method validation for the quantitative analysis of a monoclonal antibody and its related fab fragment in human plasma after intravitreal administration, using LC-MS/MS[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2021, 1164: 122474.

[11] VANDE CASTEELE N. Assays for measurement of TNF antagonists in practice[J]. *Frontline Gastroenterol*, 2017, 8(4): 236-242.

[12] VAISMAN-MENTESH A, GUTIERREZ-GONZALEZ M, DEKOSKY B J, et al. The molecular mechanisms that underlie the immune biology of anti-drug antibody formation following treatment with monoclonal antibodies[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1951.

[13] 高宇雄, 钟大放. 抗体药物 LC-MS 法生物分析进展[J]. *药学报*, 2020, 55(3): 453-462.

[14] IWAMOTO N, TAKANASHI M, SHIMADA T, et al. Comparison of bevacizumab quantification results in plasma of non-small cell lung cancer patients using bioanalytical techniques between LC-MS/MS, ELISA, and microfluidic-based immunoassay[J]. *AAPS J*, 2019, 21(6): 101.

[15] GIBSON D J, WARD M G, RENTSCH C, et al. Review article: determination of the therapeutic range for therapeutic drug monitoring of adalimumab and infliximab in patients with inflammatory bowel disease[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2020, 51(6): 612-628.

[16] SENABRE GALLEGO J M, ROSAS J, MARCO-MINGOT M, et al. Clinical relevance of monitoring serum adalimumab levels in axial spondyloarthritis[J]. *Rheumatol Int*, 2019, 39(5): 841-849.

[17] CHEN D Y, CHEN Y M, TSAI W C, et al. Significant associations of antidrug antibody levels with serum drug trough levels and therapeutic response of adalimumab and etanercept treatment in rheumatoid arthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(3): e16.

[18] POUW M F, KRIECKAERT C L, NURMOHAMED M T, et al. Key findings towards optimising adalimumab treatment: the concentration-effect curve[J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(3): 513-518.

[19] CHEN D Y, CHEN Y M, HSIEH T Y, et al. Drug trough levels predict therapeutic responses to dose reduction of adalimumab for rheumatoid arthritis patients during 24 weeks of follow-up [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2016, 55(1): 143-148.

[20] L'AMI M J, KRIECKAERT C L, NURMOHAMED M T, et al. Successful reduction of overexposure in patients with rheumatoid arthritis with high serum adalimumab concentrations; an open-label, non-inferiority, randomised clinical trial [J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(4): 484-487.

[21] MENTING S P, COUSSENS E, POUW M F, et al. Developing a therapeutic range of adalimumab serum concentrations in management of psoriasis: a step toward personalized treatment [J]. *JAMA Dermatol*, 2015, 151(6): 616-622.

[22] WILKINSON N, TSAKOK T, DAND N, et al. Defining the therapeutic range for adalimumab and predicting response in psoriasis: a multicenter prospective observational cohort study [J]. *J Invest Dermatol*, 2019, 139(1): 115-123.

[23] VAN DEN BEMT B J F, DEN BROEDER A A, WOLBINK G J, et al. The combined use of disease activity and infliximab serum trough concentrations for early prediction of (non-) response to infliximab in rheumatoid arthritis [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2013, 76(6): 939-945.

[24] TAKAHASHI H, TSUJI H, ISHIDA-YAMAMOTO A, et al. Plasma trough levels of adalimumab and infliximab in terms of clinical efficacy during the treatment of psoriasis[J]. *J Dermatol*, 2013, 40(1): 39-42.

[25] TERESA J, CHAMAIDA P R, ANA M F, et al. Predictive value of serum infliximab levels at induction phase in rheumatoid arthritis

patients[J]. *Open Rheumatol J*, 2017, 11: 75-87.

[26] HAMBARDZUMYAN K, HERMANRUD C, MARITS P, et al. Association of female sex and positive rheumatoid factor with low serum infliximab and anti-drug antibodies, related to treatment failure in early rheumatoid arthritis: results from the SWEFOT trial population[J]. *Scand J Rheumatol*, 2019, 48(5): 362-366.

[27] SYVERSEN S W, GOLL G L, JØRGENSEN K K, et al. Effect of therapeutic drug monitoring vs standard therapy during infliximab induction on disease remission in patients with chronic immune-mediated inflammatory diseases: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2021, 325(17): 1744-1754.

[28] DONG Y D, LI P, XU T S, et al. Effective serum level of etanercept biosimilar and effect of antidrug antibodies on drug levels and clinical efficacy in Chinese patients with ankylosing spondylitis [J]. *Clin Rheumatol*, 2019, 38(6): 1587-1594.

[29] GEHIN J E, GOLL G L, WARREN D J, et al. Associations between certolizumab pegol serum levels, anti-drug antibodies and treatment response in patients with inflammatory joint diseases: data from the NOR-DMARD study [J]. *Arthritis Res Ther*, 2019, 21(1): 256.

[30] GEHIN J E, WARREN D J, SYVERSEN S W, et al. Serum

golimumab concentration and anti-drug antibodies are associated with treatment response and drug survival in patients with inflammatory joint diseases: data from the NOR-DMARD study[J]. *Scand J Rheumatol*, 2021, 50(6): 445-454.

[31] SOENEN R, MEULEWAETER E, GRINE L, et al. Defining a minimal effective serum trough concentration of secukinumab in psoriasis: a step toward personalized therapy[J]. *J Invest Dermatol*, 2019, 139(10): 2232-2235. e1.

[32] TSAKOK T, WILSON N, DAND N, et al. Association of serum ustekinumab levels with clinical response in psoriasis [J]. *JAMA Dermatol*, 2019, 155(11): 1235-1243.

[33] STRIK A, BERENDS S, MOULD D, et al. DOP56 dashboard driven vs. conventional dosing of infliximab in inflammatory bowel disease patients: the PRECISION trial[J]. *J Crohns Colitis*, 2019, 13(Supplement 1): S063.

[34] PAPAMICHAEL K, VOGELZANG E H, LAMBERT J, et al. Therapeutic drug monitoring with biologic agents in immune mediated inflammatory diseases [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2019, 15(8): 837-848.

(收稿日期:2022-08-24 修回日期:2022-09-24)

(上接第 1403 页)

[22] MARTIN-BLONDEL G, MARCELIN A G, SOULIÉ C, et al. Outcome of very high-risk patients treated by Sotrovimab for mild-to-moderate COVID-19 Omicron, a prospective cohort study (the ANRS 0003S COCOPREV study) [J]. *J Infect*, 2022, 84(6): e101-e104.

[23] HANSEN J, BAUM A, PASCAL K E, et al. Studies in humanized mice and convalescent humans yield a SARS-CoV-2 antibody cocktail[J]. *Science*, 2020, 369(6506): 1010-1014.

[24] WEINREICH D M, SIVAPALASINGAM S, NORTON T, et al. REGN-COV2, a neutralizing antibody cocktail, in outpatients with Covid-19[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(3): 238-251.

[25] O'BRIEN M P, FORLEO-NETO E, SARKAR N, et al. Effect of subcutaneous casirivimab and imdevimab antibody combination vs placebo on development of symptomatic COVID-19 in early asymptomatic SARS-CoV-2 infection: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2022, 327(5): 432-441.

[26] GOTTLIEB R L, NIRULA A, CHEN P, et al. Effect of bamlanivimab as monotherapy or in combination with etesevimab on viral load in patients with mild to moderate COVID-19: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2021, 325(7): 632-644.

[27] 国家药品监督管理局. 国家药监局应急批准腾盛华创医药技术(北京)有限公司新冠病毒中和抗体联合治疗药物安巴韦单抗注射液(BRII-196)及罗米司韦单抗注射液(BRII-198)注册申请[EB/OL]. (2021-12-08)[2022-02-07]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypjgd/20211208212528103.html>.

[28] Bii Biosciences. Bii Biosciences Announces positive data from the phase 3 ACTIV-2 trial evaluating combination BRII-196 and BRII-198 in non-hospitalized COVID-19 patients [EB/OL]. (2021-08-25) [2022-02-07]. <https://www.briibio.com/news-detail.php?id=328>.

[29] KARKI R, SHARMA B R, TULADHAR S, et al. Synergism of TNF- α and IFN- γ triggers inflammatory cell death, tissue damage, and mortality in SARS-CoV-2 infection and cytokine shock syndromes[J]. *Cell*, 2021, 184(1): 149-168. e17.

[30] ACTIV-3/Therapeutics for Inpatients with COVID-19 (TICO) Study Group. Efficacy and safety of two neutralising monoclonal antibody therapies, sotrovimab and BRII-196 plus BRII-198, for adults hospitalised with COVID-19 (TICO): a randomised controlled trial [J]. *Lancet Infect Dis*, 2022, 22(5): 622-635.

[31] ACTIV-3/TICO Bamlanivimab Study Group, LUNDGREN J D, GRUND B, et al. Responses to a neutralizing monoclonal antibody for hospitalized patients with COVID-19 according to baseline antibody and antigen levels: a randomized controlled trial[J]. *Ann Intern Med*, 2022, 175(2): 234-243.

[32] RECOVERY Collaborative Group. Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial [J]. *Lancet*, 2022, 399(10325): 665-676.

[33] LUBIN J H, MARKOSIAN C, BALAMURUGAN D, et al. Structural models of SARS-CoV-2 Omicron variant in complex with ACE2 receptor or antibodies suggest altered binding interfaces[J]. *bioRxiv*, 2021: 2021.12.12.472313. DOI: 10.1101/2021.12.12.472313. Epub ahead of print.

[34] HO D, WANG P F, LIU L H, et al. Increased resistance of SARS-CoV-2 variants B.1.351 and B.1.1.7 to antibody neutralization [J]. *Res Sq*, 2021: rs.3.rs-155394. DOI: 10.21203/rs.3.rs-155394/v1. Epub ahead of print.

[35] 冯基花, 张剑锋. 新型冠状病毒疫苗潜在不良反应的研究进展 [J]. *广西科学*, 2021, 28(2): 前插 1, 103-112.

(收稿日期:2022-02-07 修回日期:2022-07-29)