

奥马珠单抗治疗中重度过敏性哮喘的临床应用进展

卡米拉·艾合曼提^{1*}, 茹凉^{2#}

¹新疆医科大学第一附属医院儿科学院, 新疆 乌鲁木齐

²新疆医科大学第一附属医院儿内二科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年6月11日; 录用日期: 2023年7月5日; 发布日期: 2023年7月12日

摘要

近年来, 过敏性哮喘在全球范围内的患病率仍持续上升, 严重影响着哮喘患者的身心健康。IgE的增长是过敏性哮喘症状持续和恶化的重要因素, 促进IgE活性的降低, 可以从根源上阻断过敏性哮喘发作的炎症级联反应。奥马珠单抗作为第一个抗IgE人源化单克隆抗体, 其通过抑制IgE引导的变态反应, 在中重度过敏性哮喘治疗中的有效性及安全性已得到证实, 开创了哮喘生物靶向药物治疗的新领域。本文旨在论述近年来国内外奥马珠单抗在中重度过敏性哮喘治疗中的临床应用进展, 评价其有效性及安全性, 并对多项临床检验指标与奥马珠单抗治疗疗效之间的关系做一综述。

关键词

奥马珠单抗, 过敏性哮喘

Clinical Application of Omazumab in the Treatment of Moderate and Severe Allergic Asthma

Kamila Aihemanti^{1*}, Liang Ru^{2#}

¹College of Pediatrics, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

²The 2nd Department of Pediatrics, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Jun. 11th, 2023; accepted: Jul. 5th, 2023; published: Jul. 12th, 2023

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 卡米拉·艾合曼提, 茹凉. 奥马珠单抗治疗中重度过敏性哮喘的临床应用进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(7): 11043-11049. DOI: 10.12677/acm.2023.1371540

Abstract

In recent years, the prevalence of allergic asthma continues to rise worldwide, which seriously affects the physical and mental health of asthmatic patients. The increase of IgE is an important factor in the persistence and deterioration of allergic asthma symptoms, and promoting the decrease of IgE activity can block the inflammatory cascade of allergic asthma attack from the root. Omalizumab, as the first anti-IgE humanized monoclonal antibody, has been proven to be effective and safe in the treatment of moderate-to-severe allergic asthma by inhibiting IgE induced allergic reactions, creating a new field of biological targeted drug therapy for asthma. This article aims to review the clinical application of omalizumab in the treatment of moderate to severe allergic asthma in recent years, evaluate its efficacy and safety, and review the relationship between a number of clinical indicators and the therapeutic effect of omalizumab.

Keywords

Omalizumab, Allergic Asthma

Copyright © 2023 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

支气管哮喘(简称哮喘)是一种以气道炎症和气道高反应性为主要表现的慢性气道疾病。哮喘作为一种异质性疾病,具有复杂的病理生理特征,可表现为不同的临床表型。过敏性哮喘为临床上最常见的表型,分别占成人及儿童哮喘患者的 50%和 80%以上[1] [2]。接触过敏原引起嗜酸性粒细胞增多、肥大细胞活化和 IgE 升高是过敏性哮喘发病的重要环节。随着对哮喘发病机制的深入挖掘和生物靶向治疗的不断研究,以气道炎症反应中的炎性介质作为靶点进行药物研发,常规药物结合生物制剂逐渐成为治疗中重度过敏性哮喘的新选项。作为国内首个用于哮喘治疗的靶向药物,奥马珠单抗在常规药物治疗效果不佳的中重度过敏性哮喘的治疗中扮演着重要角色。国内外多项临床研究均表明,常规药物联合生物制剂,能够更加有效地缓解哮喘症状、降低哮喘急性发作的风险、改善患者的肺功能、减少哮喘控制药物的剂量,并显著提高患者的生活质量。

2. 过敏性哮喘

2.1. 过敏性哮喘的定义

过敏性哮喘又称变应性哮喘(allergic asthma),是指机体由于暴露于(接触或吸入)过敏原而诱发或引发的一类哮喘[2]。

2.2. 过敏性哮喘的诊断标准

根据《中国过敏性哮喘诊治指南(第一版,2019年)》[3]建议,过敏性哮喘的诊断标准如下:

1) 符合全球哮喘防治倡议(Global Initiative for Asthma,GINA) [4]和我国《支气管哮喘诊治指南》[5]的哮喘诊断,即具有反复发作的喘息、气促、胸闷、咳嗽等临床症状和可逆性气流受限的证据,并排除

其他可能出现类似哮喘症状的疾病；

2) 在明确哮喘诊断的基础上，符合以下一项或一项以上支持过敏性哮喘的诊断：① 典型的过敏史或因接触过敏原后而导致哮喘发作；② 合并有其他过敏性疾病；③ 过敏原皮肤点刺试验阳性、血清过敏原特异性 IgE 或总 IgE 升高；④ 外周血中嗜酸性粒细胞(EOS)计数增加；⑤ 呼气气一氧化氮(Fractional exhaled nitric oxide, FeNO)增高；⑥ 诱导痰细胞学检查中 EOS 所占比例增加。

2.3. 中重度过敏性哮喘的定义

需使用 GINA 建议的第 3 级哮喘控制药物方可达到完全控制的哮喘为中度哮喘[5]。需使用第 4 级或第 5 级阶梯治疗方案才能控制哮喘或即使经此治疗仍无法控制的哮喘为重度哮喘[6]。

2.4. 过敏性哮喘的发病机制

过敏性哮喘的发生是机体在暴露于某些过敏原后而触发的一种 IgE 介导的 2 型炎症反应，IgE 的作用贯穿于过敏性哮喘气道炎症的全过程。在此反应中，B 淋巴细胞合成特异性 IgE，其与效应细胞(肥大细胞、嗜碱性粒细胞等)表面的高亲和力受体(Fcεpsilon receptor I, FcεRI)相结合，由此激活效应细胞释放多种炎性介质，使得嗜酸性粒细胞进入气道内，从而引起支气管痉挛、水肿、黏液分泌等速发相反应及慢性气道炎症、气道高反应性、气道重塑及慢性支气管平滑肌收缩等迟发相反应，进而引起哮喘症状，并最终导致这种变态反应的持续发生。IgE 不仅在速发相和迟发相过敏反应中扮演重要角色，且持续暴露于过敏原产生的 IgE 可导致长期慢性化炎症，最终造成气道重塑[7]。

3. 奥马珠单抗

3.1. 奥马珠单抗的作用机制

奥马珠单抗主要通过阻断异常免疫通路发挥作用[8]-[13]，且奥马珠单抗存在一定的潜在免疫调节作用[9] [14] [15]，具体作用机制如图 1 所示。

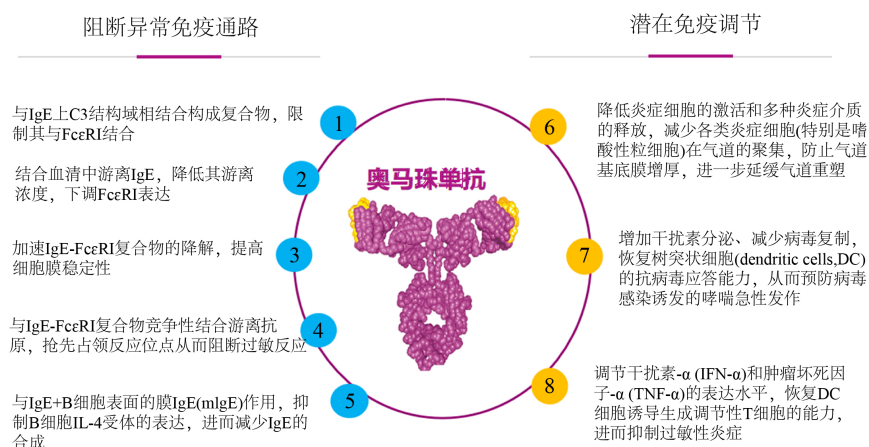


Figure 1. Mechanism of action of Omalizumab

图 1. 奥马珠单抗的作用机制

3.2. 奥马珠单抗的使用条件

3.2.1. 适应证

在中国奥马珠单抗适用于治疗经 GINA 3 级以上药物治疗仍不能有效控制哮喘症状的 6 岁及以上儿

童青少年或成人中重度持续性过敏性哮喘患者[16]。

3.2.2. 禁忌证与排除条件

- ① 对奥马珠单抗活性成分或其他任何辅料有过敏反应的患者[16]。
- ② 哮喘急性发作、哮喘持续状态或急性支气管痉挛患者[16]。
- ③ 总 IgE < 30 IU/ml 或 >1500 IU/ml, 体重 < 20 kg 或 >150 kg 的患者不建议使用。
- ④ 存在自身免疫性疾病、免疫复合物介导疾病或肝肾功能不全的患者应慎用。

4. 奥马珠单抗的临床疗效

2003 年, 美国食品药品监督管理局(Food and drug Administration, FDA)批准奥马珠单抗用于治疗重度过敏性哮喘患者。于 2018 年国内哮喘患者开始接受这一靶向治疗。多项大型临床试验[17] [18]已证实奥马珠单抗在成人及儿童中重度过敏性哮喘患者中皆取得了良好的疗效, 其可明显减少哮喘急性发作次数、缓解哮喘症状、改善肺功能、降低哮喘控制药物用量, 从而提高患者生活质量。

4.1. 哮喘发作次数的减少

英国一项纳入 45 例重度过敏性哮喘患者应用奥马珠单抗(Omalizumab, OMA)治疗的研究显示, 每年因哮喘急性发作入院的总人数经治疗后减少了 80.7%, 同时每例患者的年住院率从 4.8%下降至 0.89% [19], 可见治疗后患者的急性发作次数及住院率均有不同程度的下降。张晶鑫[20]等人对哮喘儿童的临床研究结果提示患儿经治疗后哮喘发作天数明显减少, 几乎消除了急性发作的季节性高峰。

4.2. 哮喘症状的缓解

马婷婷等人[21]研究显示, 奥马珠单抗治疗后患者呼吸困难症状改善率为 50.0%, 夜间憋醒改善率为 68.8%。国外研究结果也提示患者治疗后症状缓解, 哮喘生活质量评分有所提高[22] [23]。

4.3. 肺功能的改善

Busse William W [24]等人对 340 例患者治疗疗效进行评价, 结果显示患者肺功能指数改善。Licari [25]等人对应用奥马珠单抗治疗的儿童行肺功能检测发现, 患儿的 FEV₁ % pred 由 79%升高至 91%。国外对哮喘人群调查显示, 奥马珠单抗可逆转严重过敏性哮喘患者的气道阻塞[26]。

4.4. 哮喘控制药物剂量的减少

多项研究结果表明[19] [27] [28], 吸入性糖皮质激素(ICS)联合奥马珠单抗治疗可减少患者 ICS 使用剂量。Domingo 等人[27]研究了 35 例使用 ICS 1 年以上的重度过敏性哮喘患者, 接受近 2 年的奥马珠单抗治疗后显示 50%以上患者激素减量, 50%以上患者逐渐安全停药。Chipps [28]等人也证明, 奥马珠单抗可显著降低哮喘控制药物的剂量。且有研究显示, 患者经治疗后 ICS 每日平均维持量从 25.8 mg 降至 6.0 mg [19]。

4.5. 奥马珠单抗的安全性及不良反应

奥马珠单抗的常见不良反应包括头痛、一过性发热及皮疹等。使用其治疗的患者有可能会出轻微不良反应, 但出现严重过敏现象的发生率仅为 0.2% [15] [29] [30], 且目前尚无注射后引起过敏性休克的报道。在一项涉及 33 名患者的全国性研究中报道了类似的结果, 奥马珠单抗具有长期耐受性和良好的安全性, 不良反应发生率[31]。

5. 临床检验指标与奥马珠单抗治疗疗效之间的关系

近几年, 常用临床检验指标能否预测奥马珠单抗的治疗疗效成为研究热题。多项试验指出, FeNO、血清总 IgE 及外周血嗜酸性粒细胞计数等临床指标可以作为评估奥马珠单抗治疗有效的预测因素, 但上述指标与其疗效之间的关系存在不同说法, 因此更准确地选择最有可能从奥马珠单抗治疗中受益的哮喘患者仍是临床上一个关键问题。

5.1. IgE

血清总 IgE 作为奥马珠单抗选择剂量的标准, 其水平高低还可以反映哮喘患者过敏状态的严重程度[2]。INNOVATE 临床试验[32]表明, 奥马珠单抗在不同范围的血清总 IgE 水平中都有治疗反应, 但血清总 IgE < 76 IU/mL 患者更可能不应答。戴然然[33]等人发现血清总 IgE 增高的 6 岁以上儿童哮喘患者治疗疗效更佳。然而, 对 7 项临床试验数据的汇总分析表明, 血清总 IgE 不能作为预测奥马珠单抗疗效的因素[34]。血清总 IgE 水平能否可靠地预测奥马珠单抗的治疗反应仍存在争议。

5.2. 嗜酸性粒细胞

作为参与过敏反应的重要细胞, 嗜酸性粒细胞的减少可以反映出奥马珠单抗的有效性和哮喘症状的良好控制[35]。多项研究亦证明外周血嗜酸性粒细胞计数增高的患者越可能从奥马珠单抗治疗中获益[36][37]。Busse William W [24]等人的研究中, 与安慰剂组相比, 奥马珠单抗治疗组中患者的嗜酸性粒细胞计数降低幅度更大, 提示嗜酸性粒细胞的减少与奥马珠单抗对哮喘患者的疗效有关。一项随机对照试验观察到, 奥马珠单抗对嗜酸性粒细胞计数较高的哮喘患者降低急性发作风险的作用更佳[38]。然而, 国内一项研究表明嗜酸性粒细胞计数的高低与奥马珠单抗疗效无相关性[39]。且一项大型观察性研究[18]纳入 723 名重度过敏性哮喘患者, 根据外周血嗜酸性粒细胞计数分为高低两组, 结果显示两组间的应答率是相似的。外周血嗜酸性粒细胞计数能否作为评估奥马珠单抗疗效的预测因素亦存在争议。

5.3. FeNO

FeNO 是评估哮喘控制情况及气道环境的生物标志物。国外学者为评估 FeNO 能否作为筛选奥马珠单抗治疗高应答者的辅助标志物, 研究发现 FeNO > 19.5 $\mu\text{g/L}$ 的患者应答率较高[40]。毛雅[41]等人分析发现经奥马珠单抗治疗后患者的 FeNO 水平较治疗前显著降低, 证明患者的气道炎症好转, 但其与奥马珠单抗疗效之间的关系较为模糊。综上所述, 寻找潜在、合适的临床检验指标预测奥马珠单抗的疗效, 以便临床医师更加准确地选择最有可能获益的人群显得尤为重要。

6. 总结与展望

抗 IgE 抗体是治疗哮喘生物靶向药物应用的里程碑, 在哮喘常规药物的基础上, 奥马珠单抗作为附加疗法在过敏性哮喘治疗中发挥着重要作用。尽管奥马珠单抗治疗在国外已有十余年经验, 但其在中国上市晚, 国内相关临床应用数据匮乏, 因此, 需要丰富中国人群的临床数据, 明确其临床价值, 进一步优化疗效预测体系, 精准定位获益人群, 为更多的哮喘患者带来福音。

参考文献

- [1] 聂远航. 真实世界奥马珠单抗治疗中重度过敏性哮喘的临床观察[D]: [硕士学位论文]. 汕头: 汕头大学, 2021.
- [2] 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心, 中华医学会儿科学分会呼吸学组哮喘协作组, 中国医药教育协会儿科专业委员会, 等. 奥马珠单抗在儿童过敏性哮喘临床应用专家共识[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2021, 36(12): 881-890. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn101070-20210531-00621>

- [3] 中华医学会变态反应分会呼吸过敏学组(筹), 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 中国过敏性哮喘诊治指南(第一版, 2019年)[J]. 中华内科杂志, 2019, 58(9): 636-655.
- [4] Global Initiative for Asthma (2020) Global Strategy for Asthma Management and Prevention. <http://ginasthma.org>
- [5] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(2020年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43(12): 1023-1048. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112147-20200618-00721>
- [6] 邢斌. 重症哮喘诊断与处理中国专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2017, 40(11): 813-829.
- [7] Oliveria, J.P., Agayby, R. and Ganweau, G.M. (2021) Regulatory and IgE⁺ B Cells in Allergic Asthma. In: Mion, F. and Tonon, S., Eds., *Regulatory B Cells*, Humana, New York, 375-418. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1237-8_21
- [8] Tan, R., Liew, M.F., Lim, H.F., Leung, B.P. and Wong, W.S.F. (2020) Promises and Challenges of Biologics for Severe Asthma. *Biochemical Pharmacology*, **179**, Article ID: 114012. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114012>
- [9] Tenero, L., Rossignoli, S. and Piacentini, G. (2020) Severe Asthma: When to Resort to Biological Agents. *Pediatric Allergy and Immunology*, **31**, 37-39. <https://doi.org/10.1111/pai.13162>
- [10] Loureiro, C.C., Amaral, L., Ferreira, J.A., et al. (2018) Omalizumab for Severe Asthma: Beyond Allergic Asthma. *Bio-Med Research International*, **2018**, Article ID: 3254094. <https://doi.org/10.1155/2018/3254094>
- [11] Zhao, Z.T., Ji, C.M., Yu, W.J., et al. (2016) Omalizumab for the Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **137**, 1742-1750.E4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.12.1342>
- [12] Licari, A., Marseglia, G., Castagnoli, R., Marseglia, A. and Ciprandi, G. (2015) The Discovery and Development of Omalizumab for the Treatment of Asthma. *Expert Opinion on Drug Discovery*, **10**, 1033-1042. <https://doi.org/10.1517/17460441.2015.1048220>
- [13] Navines-Fetter, A., Serrano-Candelas, E., Molina-Molina, G.J. and Martín, M. (2016) IgE-Related Chronic Diseases and Anti-IgE-Based Treatments. *Journal of Immunology Research*, **2016**, Article ID: 8163803. <https://doi.org/10.1155/2016/8163803>
- [14] Lovinsky-Desir, S. (2020) The Use of Biologic Therapies for the Management of Pediatric Asthma. *Pediatric Pulmonology*, **55**, 803-808. <https://doi.org/10.1002/ppul.24613>
- [15] Balbino, B., Herviou, P., Godon, O., et al. (2020) The Anti-IgE mAb Omalizumab Induces Adverse Reactions by Engaging Fcγ Receptors. *Journal of Clinical Investigation*, **130**, 1330-1335. <https://doi.org/10.1172/JCI129697>
- [16] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 奥马珠单抗治疗过敏性哮喘的中国专家共识(2021版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2022, 45(4): 341-354. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112147-20220115-00051>
- [17] Asano, K., Sumi, K., Yoshisue, H., et al. (2020) Real-Life Safety and Efficacy of Omalizumab in Japanese Patients with Severe Allergic Asthma Who Were Subjected to Dosing Table Revision or Expansion: A Post-Marketing Surveillance. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, **64**, Article ID: 101950. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2020.101950>
- [18] Humbert, M., Taille, C., Mala, L., et al. (2018) Omalizumab Effectiveness in Patients with Severe allergic Asthma according to Blood Eosinophil Count: The STELLAIR Study. *European Respiratory Journal*, **51**, Article ID: 1702523. <https://doi.org/10.1183/13993003.02523-2017>
- [19] Mansur, A.H., Srivastava, S., Mitchell, V., Sullivan, J. and Kasujee, I. (2017) Longterm Clinical Outcomes of Omalizumab Therapy in Severe Allergic Asthma: Study of Efficacy and Safety. *Respiratory Medicine*, **124**, 36-43. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.01.008>
- [20] 张晶鑫, 刘传和. 抗 IgE 抗体在儿童支气管哮喘中的应用及研究进展[J]. 临床药物治疗杂志, 2018, 16(6): 16-20.
- [21] 马婷婷, 王向东, 陈艳蕾, 等. 奥马珠单抗治疗花粉症伴中重度哮喘患者的临床疗效及安全性研究[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2018, 25(12): 675-678.
- [22] Bhutani, M., Yang, W.H., Hebert, J., de Takacs, F. and Stril, J.L. (2017) The Real World Effect of Omalizumab Add on Therapy for Patients with Moderate to Severe Allergic Asthma: The ASTERIX Observational Study. *PLOS ONE*, **12**, e183869. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183869>
- [23] Jahnz-Rózyk, K., Lis, J., Warchoł, M. and Kucharczyk, A. (2018) Clinical and Economic Impact of a One-Year Treatment with Omalizumab in Patients with Severe Allergic Asthma within a Drug Programme in Poland. *BMC Pulmonary Medicine*, **18**, Article No. 48. <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0610-z>
- [24] Busse, W.W., Humbert, M., Haselkom, T., et al. (2020) Effect of Omalizumab on Lung Function and Eosinophil Levels in Adolescents with Moderate-to-Severe Allergic Asthma. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, **124**, 190-196. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.11.016>
- [25] Licari, A., Castagnoli, R., Denicolo, C., et al. (2017) Omalizumab in Children with Severe Allergic Asthma: The Italian Real-Life Experience. *Current Respiratory Medicine Reviews*, **13**, 36-42.

- <https://doi.org/10.2174/1573398X13666170426094536>
- [26] Solidoro, P., Patrucco, F., de Blasio, F., *et al.* (2019) Predictors of Reversible Airway Obstruction with Omalizumab in Severe Asthma: A Real-Life Study. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, **13**.
<https://doi.org/10.1177/1753466619841274>
- [27] Domingo, C., Pomares, X., Navarro, A., *et al.* (2018) A Step-Down Protocol for Omalizumab Treatment in Oralcorticosteroid-Dependent Allergic Asthma Patients. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **84**, 339-348.
<https://doi.org/10.1111/bcp.13453>
- [28] Chipps, B.E., Lanier, B., Milgrom, H., *et al.* (2017) Omalizumab in Children with Uncontrolled Allergic Asthma: Review of Clinical Trial and Real-World Experience. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **139**, 1431-1444.
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.03.002>
- [29] 林江涛. 抗 IgE 治疗变应性哮喘的长期有效性和安全性[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(9): 733-736.
- [30] 沙莉, 刘传合. 生物制剂治疗支气管哮喘的研究进展[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2019, 33(1): 53-58.
- [31] 徐艳华, 王菁兰, 王怡玮, 等. 33 例 141 次奥马珠单抗治疗后不良反应回顾性研究[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2019, 13(6): 516-519.
- [32] Humbert, M., Beasley, R., Ayres, J., *et al.* (2005) Benefits of Omalizumab as Add-on Therapy in Patients with Severe Persistent Asthma Who Are Inadequately Controlled Despite Best Available Therapy (GINA 2002 Step 4 Treatment): INNOVATE. *Allergy*, **60**, 309-316.
- [33] 戴然然, 周新. 奥马珠单抗治疗哮喘的临床应用进展[J]. 国际呼吸杂志, 2016, 36(13): 998-1001.
<https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2016.13.009>
- [34] Bousquet, J., Rabe, K., Humbert, M., *et al.* (2007) Predicting and Evaluating Response to Omalizumab in Patients with Severe Allergic Asthma. *Respiratory Medicine*, **101**, 1483-1492. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2007.01.011>
- [35] 马晓伟. 奥马珠单抗联合布地奈德福莫特罗对 IgE 介导的哮喘患者临床疗效评价[D: [硕士学位论文]. 济南: 山东大学, 2021.
- [36] Stokes, J. (2017) Anti-IgE Treatment for Disorders Other than Asthma. *Frontiers in Medicine*, **4**, Article 152.
<https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00152>
- [37] Zierau, L., Waisted, E.S., Thomsen, S.F., *et al.* (2017) Response to Omalizumab in Patients with Severe Allergic Asthma: A Real-Life Study. *Respiratory Medicine*, **131**, 109-113. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.08.011>
- [38] Casale, T.B., Chipps, B.E., Rosén, K., *et al.* (2018) Response to Omalizumab Using Patient Enrichment Criteria from Trials of Novel Biologics in Asthma. *Allergy*, **73**, 490-497. <https://doi.org/10.1111/all.13302>
- [39] 蔡慧, 墨玉清, 薛小敏, 等. 真实世界奥马珠单抗治疗中重度过敏性哮喘的疗效及安全性[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2019, 13(3): 199-204.
- [40] Brooks, E.A., Massanari, M., Hanania, N.A. and Weiner, D.J. (2019) Cost-Effectiveness of Fractional Exhaled Nitric oxide (FeNO) Measurement in Predicting Response to Amalizumab in Asthma. *ClinicoEconomics and Outcomes Research*, **11**, 301-307. <https://doi.org/10.2147/CEOR.S177207>
- [41] 毛雅, 丁美, 梁慧玲, 等. 奥马珠单抗在过敏性哮喘中对哮喘和致敏的作用[J]. 医药导报, 2021, 40(12): 1684-1690.