

# 抗IgE单克隆抗体与尘螨皮下免疫治疗在儿童支气管哮喘中的联合应用8例临床分析

龙超<sup>1</sup>, 孙彩虹<sup>2</sup>, 林航<sup>1</sup>, 高翔<sup>1</sup>, 曲政海<sup>1</sup>

<sup>1</sup>青岛大学附属医院, 山东 青岛

<sup>2</sup>滨州医学院附属医院, 山东 烟台

收稿日期: 2022年3月26日; 录用日期: 2022年4月21日; 发布日期: 2022年4月28日

## 摘要

目的: 分析抗IgE单克隆抗体(奥马珠单抗)与尘螨皮下免疫治疗(subcutaneous immunotherapy, SCIT)联合应用对支气管哮喘患儿临床疗效及安全性的影响。方法: 回顾性分析 2019年7月至2020年7月就诊于青岛大学附属医院变态反应科门诊接受奥马珠单抗联合SCIT治疗哮喘患儿8例。比较基线期与联合治疗至SCIT初始阶段结束时患儿哮喘症状、肺功能、哮喘药物评分、合并症过敏性鼻炎的改善情况及联合治疗期间不良反应的发生情况。结果: 在吸入性糖皮质激素(Inhaled corticosteroids, ICS)减量或维持原剂量的情况下, 8例患儿的哮喘控制测试(Asthma Control Questionnaire, ACQ)较治疗前有所改善, 差异具有统计学意义( $t = 40.60, P < 0.05$ ), 共患病鼻炎视觉模拟评分(Visual analoguescale, VAS)均较治疗前有所改善, 差异具有统计学意义( $t = 16.82, P < 0.05$ )。联合治疗后患儿药物评分较基线期下降, 差异具有统计学意义( $t = 7.51, P < 0.05$ )。联合治疗后, 患儿FEV1、PEF、FEF50、FEF75、MMEF均较基线期改善, FEV1较基线期差异具有统计学意义( $t = 4.856, P < 0.05$ ), 联合治疗期间患儿均未出现全身不良反应, 6例患儿出现局部不良反应, 注射30 min内出现局部不良反应的次数仅占2.24% (5/240次), 出现迟发局部不良反应的次数占9.65% (22/240次)均为表现为局部红晕和疼痛。结论: 奥马珠单抗联合SCIT治疗可有效改善哮喘患儿症状、减少哮喘药物用量, 改善肺功能, 合并症过敏性鼻炎(allergic rhinitis, AR)症状也有一定改善, 且联合治疗期间奥马珠单抗一定程度减少SCIT不良反应的发生。

## 关键词

奥马珠单抗, 皮下特异性免疫治疗, 哮喘, 儿童

## Clinical Analysis of 8 Cases of Combined Application of Anti-IgE Monoclonal Antibody and Subcutaneous Immunotherapy of Dust Mites in Children with Bronchial Asthma

Chao Long<sup>1</sup>, Caihong Sun<sup>2</sup>, Hang Lin<sup>1</sup>, Xiang Gao<sup>1</sup>, Zhenghai Qu<sup>1</sup>

文章引用: 龙超, 孙彩虹, 林航, 高翔, 曲政海. 抗IgE单克隆抗体与尘螨皮下免疫治疗在儿童支气管哮喘中的联合应用8例临床分析[J]. 临床医学进展, 2022, 12(4): 3608-3615. DOI: 10.12677/acm.2022.124523

<sup>1</sup>Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

<sup>2</sup>Affiliated Hospital of Binzhou Medical College, Yantai Shandong

Received: Mar. 26<sup>th</sup>, 2022; accepted: Apr. 21<sup>st</sup>, 2022; published: Apr. 28<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

**Objective:** The objective is to analyze the effect of anti-IgE monoclonal antibody (Omalizumab) combined with subcutaneous immunotherapy (SCIT) on the clinical efficacy and safety of children with bronchial asthma. **Methods:** A retrospective analysis was performed on 8 children with asthma who received omalizumab combined with SCIT in the Department of Allergy, Affiliated Hospital of Qingdao University from July 2019 to July 2020. The improvement of asthma symptoms, lung function, asthma drug score, comorbidities and the incidence of adverse reactions were compared between baseline and combined treatment. **Results:** There are 8 cases of Asthma Control Questionnaire (ACQ) with improvement compared with before treatment under the condition of reducing the dosage of inhaled corticosteroids (ICS), or maintaining the original dose. The differences were statistically significant ( $t = 40.60, P < 0.05$ ), and the visual analog scale (VAS) score of comorbidities rhinitis was improved compared with that before treatment, the difference was statistically significant ( $t = 16.82, P < 0.05$ ). After combined treatment, FEV1, PEF, FEF50, FEF75 and MMEF were improved compared with baseline, and FEV1 was significantly different compared with baseline ( $t = 4.856, P < 0.05$ ). No systemic adverse reactions occurred during the combined treatment, and local adverse reactions occurred in 6 children. The number of local adverse reactions occurred within 30 min of injection accounted for only 2.24% (5/240 times), and the number of delayed local adverse reactions accounted for 9.65% (22/240 times), all of which were manifested as local redness and pain. **Conclusion:** Omalizumab combined with SCIT can effectively improve the symptoms of asthmatic children, reduce the dosage of asthma drugs, improve lung function, improve allergic rhinitis symptoms, and reduce the incidence of SCIT adverse reactions.

## Keywords

Omalizumab, Subcutaneous Immunotherapy, Asthma, Children

Copyright © 2022 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(以下简称哮喘)是儿童最常见慢性呼吸道疾病之一,过敏原是引起哮喘发作常见原因之一,尘螨特异性皮下免疫治疗(Subcutaneous immunotherapy, SCIT)是目前唯一能够改变过敏性疾病自然进程的对因治疗方法。但 SCIT 治疗过程中可能发生局部、全身不良反应,导致部分哮喘患儿无法进行 SCIT 治疗,且 SCIT 治疗时间长,往往患儿的依从性不佳。奥马珠单抗(Omalizumab)是一种高度特异性的抗 IgE 单克隆抗体,目前已被批准应用于≥6 岁中重度持续性哮喘患儿,同时也对哮喘患儿共患病,如变应性鼻炎(AR)也具有良好治疗效果。有报道显示[1],奥马珠单抗可提高皮下免疫治疗(SCIT)治疗效果及安全性。本文旨在回顾性分析 8 例奥马珠单抗联合 SCIT 治疗临床资料,为尘螨皮下特异性免疫治疗联合奥马珠单抗治疗儿童哮喘提供临床经验。

## 2. 资料与方法

### 2.1. 研究对象

纳入标准:选取 2019 年 7 月至 2020 年 8 月就诊于青岛大学附属医院接受奥马珠单抗联合 SCIT 治疗中重度哮喘患儿 8 例。纳入标准: 1) 年龄  $\geq 6$  岁且  $\leq 16$  岁, 符合儿童中重度支气管哮喘及过敏性鼻炎诊断标准[2] [3]。2) 变应原检测阳性: 血清总 IgE (tIgE)  $> 30$  kU/L, 特异性 IgE (sIgE)屋尘螨和/或粉尘螨 sIgE  $> 0.35$  kU/L。3) 同时接受奥马珠单抗和 SCIT 治疗。

排除标准: 对奥马珠单抗有过敏反应的患儿, 入选患儿均征得监护人知情同意, 并签署书面知情同意书。

### 2.2. 方法

分别收集奥马珠单抗联合 SCIT 治疗前(基线)及 SCIT 初始阶段结束后的病例资料。病史包括哮喘病程、哮喘严重程度、哮喘药物评分, 哮喘严重程度分级依据《儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2020 年版)》[3]; 辅助检查包括体外过敏原检测(ImmunoCAP 法)、肺功能、定期进行儿童哮喘控制测试/哮喘控制测试(ACQ)、鼻炎视觉模拟评分(VAS)等评估; 记录 SCIT 初始治疗阶段不良反应发生的情况。患儿奥马珠单抗注射剂量均根据基线 tIgE 水平及体质量确定, 用量为 150~450 g/月。SCIT 治疗商品名为安脱达, 治疗分 2 个阶段: 初始阶段和剂量维持阶段。标准情况下, 初始阶段为 16 周, 16 周后进入剂量维持阶段, 保持最高剂量不变, 总疗程 3~5 年。

### 2.3. 统计学方法

采用 Graphpad8.0 进行统计学分析并作图, 服从正态分布采用均值  $\pm$  标准差描述, 基线期、联合治疗后比较采用配对样本 t 检验。非正态定量资料或方差不齐采用中位数和四分位数描述, 配对资料比较采用 Wilcoxon 秩和检验  $P < 0.05$  差异有统计学意义, 计数资料采用例数(%)表示。

## 3. 结果

### 3.1. 一般情况

9 例患儿的基线特征见表 1。男 4 例, 女 4 例; 年龄 10~16 岁, 哮喘病程( $6.00 \pm 4.24$ )年, 哮喘严重程度中度持续 7 例、重度持续 1 例。患儿均合并 AR, TIgE 水平除 1 例  $> 4000$  kU/L 外, 其余 8 例为 135~850 kU/L。

**Table 1.** Baseline data of children receiving omalizumab combined with specific immunotherapy

**表 1.** 接受奥马珠单抗联合特异性免疫治疗患儿基线资料

指标	病例 1	病例 2	病例 3	病例 4	病例 5	病例 6	病例 7	病例 8
年龄(岁)	15	11	16	14	16	16	15	10
性别	男	女	男	女	女	男	女	男
哮喘病程(年)	10	1	1	1	8	11	8	4
哮喘严重程度	中度	中度	中度	中度	中度	重度	中度	中度
共患病	AR	AR	AR	AR	AR	AR	AR	AR
屋尘螨 sIgE (kU <sub>A</sub> /L)	23.2	5.94	23.6	60	100	29.7	75.1	100
基线 tIgE (kU <sub>A</sub> /L)	138	135	251	394	4860	191	850	411
奥马珠单抗剂量(mg/月)	300	300	300	300	300	150	300	300
基线 ACQ 评分	1.52	1.51	1.52	1.52	1.52	1.46	1.53	1.48
基线鼻炎 VAS 评分	4	5	4	6	4	5	6	4

### 3.2. 哮喘、鼻炎改善情况

8例患儿加入奥马珠单抗治疗期间均未出现哮喘急性发作。联合治疗至SCIT初始阶段结束,ACQ、评分较基线期均有明显改善,差异均具有统计学意义( $t = 40.60, P < 0.05$ ),VAS评分较基线期均有明显改善,差异均具有统计学意义( $t = 16.82, P < 0.05$ ) (图1、图2),提示奥马珠单抗联合特异性免疫治疗可改善儿童哮喘及合并症过敏性鼻炎症状。

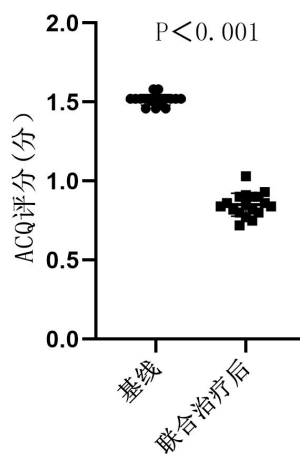


Figure 1. Comparison of ACQ before and after treatment

图1. 哮喘控制测试(ACQ)治疗前后对比

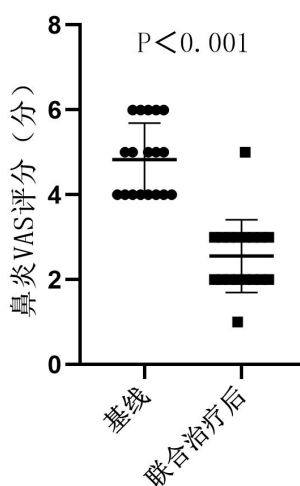


Figure 2. Comparison of VAS before and after treatment

图2. 视觉模拟评分(VAS)治疗前后对比

### 3.3. 肺功能

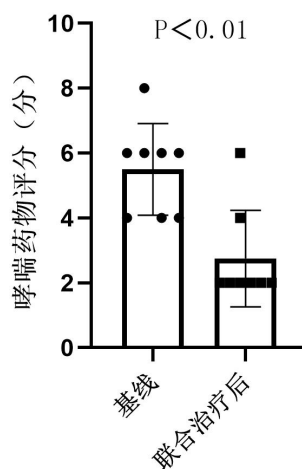
8例患儿联合治疗后均完成了肺功能检测,与基线值比较,第一秒用力呼气容积(FEV1),用力呼出50%肺活量时的瞬间流量(FEF50)、用力呼出75%肺活量时的瞬间流量(FEF75)、最大呼气中期流量(MMEF)、呼吸流速峰值(PEF)均较前升高,FEV1差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),但FEF50、PEF、FEF75差异不具有统计学意义(见表2)

**Table 2.** Comparison of lung function before and after omalizumab combined with subcutaneous specific immunotherapy  
**表 2.** 接受奥马珠单抗联合皮下特异性免疫治疗肺功能指标前后对比

肺功能指标	基线	联合治疗后	t	P
FEV1	90.25 ± 4.06	94.25 ± 2.71	4.85	0.001
PEF	93.75 ± 13.29	95.50 ± 10.41	0.44	0.67
FEF50	88.63 ± 17.17	89.13 ± 9.58	0.13	0.90
FEF75	76.50 ± 14.72	81.00 ± 8.35	1.17	0.28
MMEF	84.13 ± 25.37	84.88 ± 19.64	0.19	0.85

### 3.4. 哮喘药物评分

随访时研究人员询问并记录患儿的哮喘控制药物：口服抗白三烯药物，每日剂量为 2 分，每日最高为 2 分；吸入短效  $\beta_2$ -受体激动剂(short-acting beta 2-agonists, SABA)，如沙丁胺醇每 100  $\mu\text{g}$  为 1 分，每天最高为 8 分；吸入性糖皮质激素(Inhaled corticosteroids, ICS)，氟替卡松每 125  $\mu\text{g}$  为 1 分，布地奈德每 200  $\mu\text{g}$  为 1 分，每天最高为 8 分；ICS 联合长效  $\beta_2$ -受体激动剂(long-acting beta 2-agonists, LABA)按 ICS 计分后加倍，每天最高为 8 分；合计每天用药总分，计算出治疗前后每个评价时点的日均药物评分，结果发现联合治疗后患儿药物评分较基线期下降，差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )见图 3。



**Figure 3.** Comparison of drug scores before and after treatment

**图 3.** 治疗前后药物评分对比

### 3.5. 不良反应

奥马珠单抗的疗程为 16 周，加用奥马珠单抗后注射 SCIT：240 针次，奥马珠单抗：40 针次，联合治疗组无全身不良反应发生，其中 6 例患儿分别出现局部不良反应，注射 30 min 内出现局部不良反应的次数仅占 2.24% (5/240 次)，出现迟发局部不良反应的次数占 9.65% (22/240 次)均为表现为局部痒感、风团、红晕、硬结和疼痛，通过冷敷或无需处理即可自行缓解。

## 4. 讨论

支气管哮喘是儿童最常见的慢性气道疾病，有研究表明，过敏原是导致哮喘发生发展最主要原因之

一, 在儿童中因过敏导致哮喘高达 80%以上[4], 尘螨是常见的室内吸入性过敏原, 国内报道 83.7%的人同时对屋尘螨和粉尘螨过敏[5], 尘螨特异性免疫治疗是目前唯一针对病因并且可以改变哮喘自然病程的治疗方法[6]。

特异性免疫治疗机制尚未完全明确, 主要是通过大剂量过敏原暴露, 可以恢复树突状细胞(Dendritic Cells, DC)功能, 从而产生 IL-12, IL-27 和 IL-10, 并促进免疫偏离 TH2 至 TH1 应答并诱导调节性 T 细胞(Treg)和调节性 B 细胞(Breg 细胞)产生 IgA, IgG 和 IgG4 阻断抗体[7] [8], 这些抗体与血清中 IgE 竞争, 从而抑制过敏原-IgE 复合物形成, 从而达到免疫耐受。

虽然特异性免疫治疗已逐渐在临床上得到广泛的应用, 但仍存在一些局限性, 对于患儿而言, 特异性免疫治疗时间长, 使得患者依从性较差[9] [10], 且对于中重度哮喘, 哮喘病情不稳定或急性发作期 FEV1 < 70%, 暂无法启动特异性免疫治疗, 此外特异性免疫治疗的安全性问题一直以来备受关注, 严重不良反应会导致哮喘患儿难达维持治疗[11] [12]。

奥马珠单抗是一种人源化单克隆抗体, 能够选择性地与 IgE 结合, 降低血清游离 IgE、使免疫细胞表面高亲和力 IgE 受体(high-affinity receptor of Fc portion of IgE, FcεRI)下调, 从而抑制 IgE 与效应细胞(如肥大细胞、嗜碱粒细胞、嗜酸粒细胞)结合[13]。这一作用阻止了变应原结合的肥大细胞的脱颗粒释放促炎症介质、细胞因子(白细胞介素-4、白细胞介素-13 和白细胞介素-5 等)以及与气道炎症和气道重塑相关的生长因子。2020 年, GINA 建议对于 4~5 级治疗控制不佳的≥6 岁的中度或重度过敏性哮喘患者, 附加抗 IgE 单克隆抗体(奥马珠单抗)治疗[14], 国外多项研究建议使用奥马珠单抗治疗哮喘 16 周时对其治疗有效性进行初步评估[15] [16]。一项真实世界研究纳入了 17 例在启动奥马珠单抗治疗前不能耐受免疫治疗的重度未控制过敏性哮喘患者(7~18 岁), 其中 5 例患者的病史显示之前曾进行免疫治疗, 但因为哮喘急性发作复发导致终止免疫治疗而无法达到维持剂量, 给予奥马珠单抗治疗至少 52 周, 每 2~4 周随访 1 次, 评估哮喘控制情况及启动免疫治疗的时间, 结果发现, 奥马珠单抗预治疗可显著减少哮喘急性发作, 因此使得那些在入组前无法进行免疫治疗的重度未控制哮喘患者成功启动免疫治疗, 其中 5 例之前不耐受免疫治疗的患者全部在奥马珠单抗治疗 6 个月后成功行免疫治疗[17]。另外多项真实世界研究表明, 奥马珠单抗治疗儿童哮喘时不仅可以减少哮喘急性发作, 减少吸入性糖皮质激素的使用、改善肺功能、减少药物不良反应, 使难以耐受特异性免疫治疗的患儿顺利启动 SCIT 治疗[18] [19], 可缩短起效时间, 更快达维持剂量[4] [17] [20], 同时还可改善哮喘共患病如过敏性鼻炎、湿疹等相关疾病的症状[21] [22], 并且奥马珠单抗停药后仍可发挥良好疗效[23]。

本研究表明, 奥马珠联合特异性免疫治疗后 8 位患儿均未出现哮喘急性发作, 且 ACQ、VAS 评分较基线期均有显著改善, 提示联合治疗可减少哮喘急性发作, 顺利开展特异性免疫治疗, 并能够改善哮喘及其合并症的症状, 这与 Kopp 等人相关研究结果是一致的[21], 肺功能结果显示, 与基线期相比, FEV1、FEF50、FEF75、MMEF、PEF 均较前升高, 但仅 FEV1 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ), 提示联合治疗可改善患儿肺功能, 这与 Milgrom H、刘长山等人前期研究一致[24] [25], 记录患儿基线期与治疗后日均药物评分发现, 联合治疗组药物评分较基线期显著降低, 提示联合治疗可减少哮喘儿童用药, 避免长期大量用药不良反应。在联合治疗过程中, 8 例中共有 6 例发生不良反应, 均为局部不良反应, 提示奥马珠单抗联合免疫治疗显著降低不良反应及全身过敏反应风险, 另有 1 例患儿 tIgE 水平 > 1500 kU/L, 超出目前奥马珠单抗治疗说明书, 按照 300 mg/月给药, 顺利启动特异性免疫治疗并进入维持剂量, 提示奥马珠单抗作为新型靶向药物安全性良好, 但当前奥马珠使用适应症及应用时机、起效疗程尚未完全明确, 临床医生在治疗过程中可根据患儿病情权衡利弊, 为哮喘患儿制定更加精准的靶向治疗方案。

特异性免疫治疗是目前唯一可改变过敏性疾病的自然病程的治疗措施, 但存在治疗周期长、患儿依从性差、发生严重不良反应等局限性, 为了克服免疫治疗的局限性, 临床上可选择联合奥马珠单抗治疗。

奥马珠单抗与免疫治疗联合给过敏性疾病患者带来更多获益, 在预治疗期能帮助成功启动免疫治疗, 在免疫治疗递增期联合治疗可加速脱敏, 缩短剂量递增期时间, 在治疗维持期能够提高脱敏效果, 更有效改善症状, 提高治疗有效率, 在停药后可以维持免疫耐受, 达到更好的治疗效果。

总之, 奥马珠单抗联合 SCIT 治疗可改善哮喘患儿症状、减少急性发作次数, 改善患儿肺功能, 减少哮喘药物使用, 对于最常见合并症 AR 的改善也有一定疗效。奥马珠单抗治疗可提高 SCIT 的安全性, 减少不良反应, 使患儿更快达维持剂量, 也使得出现 SCIT 不良反应患儿(如哮喘急性发作次数多、合并多种过敏性疾病)开启 SCIT 治疗成为可能。但目前奥马珠单抗联合 SCIT 治疗临床经验有限, 奥马珠单抗使用疗程及评估时间尚不明确, 本研究例数较少, 随访时间短, 还需继续扩大样本并观察奥马珠单抗停药后及 SCIT 维持阶段的疗效。

## 参考文献

- [1] Agache, I., Beltran, J., Akdis, C., *et al.* (2020) Efficacy and Safety of Treatment with Biologicals (Benralizumab, Dupilumab, Mepolizumab, Omalizumab and Reslizumab) for Severe Eosinophilic Asthma. A Systematic Review for the EAACI Guidelines—Recommendations on the Use of Biologicals in Severe Asthma. *Allergy*, **75**, 1023-1042. <https://doi.org/10.1111/all.14221>
- [2] 中国医师协会儿科医师分会儿童耳鼻咽喉专业委员会. 儿童过敏性鼻炎诊疗——临床实践指南[J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(3): 169-175.
- [3] 中华儿科杂志编辑委员会, 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 中国医师协会儿科医师分会儿童呼吸专业委员会. 儿童支气管哮喘规范化诊治建议(2020年版)[J]. 中华儿科杂志, 2020, 58(9): 708-717.
- [4] 中华医学会变态反应分会呼吸过敏学组, 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.
- [5] 谢利生, 蒋银珠, 李琦. 舌下含服粉尘螨滴剂对儿童变应性鼻炎的免疫治疗效果[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016, 30(5): 357-360.
- [6] Virchow, J.C., Backer, V., Kuna, P., *et al.* (2016) Efficacy of a House Dust Mite Sublingual Allergen Immunotherapy Tablet in Adults with Allergic Asthma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, **315**, 1715-1725. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.3964>
- [7] Shamji, M.H. and Durham, S.R. (2017) Mechanisms of Allergen Immunotherapy for Inhaled Allergens and Predictive Biomarkers. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **140**, 1485-1498. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.10.010>
- [8] Pelaia, C., Vatrella, A., Lombardo, N., *et al.* (2018) Biological Mechanisms Underlying the Clinical Effects of Allergen-Specific Immunotherapy in Asthmatic Children. *Expert Opinion on Biological Therapy*, **18**, 197-204. <https://doi.org/10.1080/14712598.2018.1402003>
- [9] Jutel, M., Agache, I., Bonini, S., *et al.* (2015) International Consensus on Allergy Immunotherapy. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **136**, 556-568. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.04.047>
- [10] Wang, T., Li, Y., Wang, F., *et al.* (2017) Nonadherence to Sublingual Immunotherapy in Allergic Rhinitis: A Real-Life Analysis. *International Forum of Allergy & Rhinology*, **7**, 389-392. <https://doi.org/10.1002/alr.21909>
- [11] Dantzer, J.A. and Wood, R.A. (2018) The Use of Omalizumab in Allergen Immunotherapy. *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, **48**, 232-240. <https://doi.org/10.1111/cea.13084>
- [12] Kostadinova, A.I., Willemsen, L.E., Knippels, L.M., *et al.* (2013) Immunotherapy—Risk/Benefit in Food Allergy. *Pediatric Allergy and Immunology: Official Publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*, **24**, 633-644. <https://doi.org/10.1111/pai.12122>
- [13] FitzGerald, J.M., Bleecker, E.R., Nair, P., *et al.* (2016) Benralizumab, an Anti-Interleukin-5 Receptor  $\alpha$  Monoclonal Antibody, as Add-On Treatment for Patients with Severe, Uncontrolled, Eosinophilic Asthma (CALIMA): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Trial. *The Lancet (London, England)*, **388**, 2128-2141. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31322-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31322-8)
- [14] Vos, T., Flaxman, A.D., Naghavi, M., *et al.* (2012) Years Lived with Disability (YLDs) for 1160 Sequelae of 289 Diseases and Injuries 1990-2010: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet (London, England)*, **380**, 2163-2196. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61729-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61729-2)

- 
- [15] Licari, A., Castagnoli, R., Brambilla, I., *et al.* (2018) New Approaches for Identifying and Testing Potential New Anti-Asthma Agents. *Expert Opinion on Drug Discovery*, **13**, 51-63. <https://doi.org/10.1080/17460441.2018.1396315>
- [16] Licari, A., Castagnoli, R., Panfili, E., *et al.* (2017) An Update on Anti-IgE Therapy in Pediatric Respiratory Diseases. *Current Respiratory Medicine Reviews*, **13**, 22-29. <https://doi.org/10.2174/1573398X13666170616110738>
- [17] Stelmach, I., Majak, P., Jerzyńska, J., *et al.* (2015) Children with Severe Asthma Can Start Allergen Immunotherapy after Controlling Asthma with Omalizumab: A Case Series from Poland. *Archives of Medical Science: AMS*, **11**, 901-904. <https://doi.org/10.5114/aoms.2015.48546>
- [18] Hambly, N. and Nair, P. (2014) Monoclonal Antibodies for the Treatment of Refractory Asthma. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, **20**, 87-94. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000007>
- [19] Pelaia, C., Calabrese, C., Terracciano, R., *et al.* (2018) Omalizumab, the First Available Antibody for Biological Treatment of Severe Asthma: More than a Decade of Real-Life Effectiveness. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, **12**, 1-16. <https://doi.org/10.1177/1753466618810192>
- [20] Massanari, M., Nelson, H., Casale, T., *et al.* (2010) Effect of Pretreatment with Omalizumab on the Tolerability of Specific Immunotherapy in Allergic Asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **125**, 383-389. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.11.022>
- [21] Kopp, M.V., Hamelmann, E., Zielen, S., *et al.* (2009) Combination of Omalizumab and Specific Immunotherapy Is Superior to Immunotherapy in Patients with Seasonal Allergic Rhinoconjunctivitis and Co-Morbid Seasonal Allergic Asthma. *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, **39**, 271-279. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2008.03121.x>
- [22] 刘玲, 周薇, 李灵慧. 奥马珠单抗治疗儿童过敏性疾病 28 例临床分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2021, 36(12): 926-930.
- [23] Kopp, M.V., Hamelmann, E., Bendiks, M., *et al.* (2013) Transient Impact of Omalizumab in Pollen Allergic Patients Undergoing Specific Immunotherapy. *Pediatric Allergy and Immunology: Official Publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*, **24**, 427-433. <https://doi.org/10.1111/pai.12098>
- [24] Milgrom, H., Berger, W., Nayak, A., *et al.* (2001) Treatment of Childhood Asthma with Anti-Immunoglobulin E Antibody (Omalizumab). *Pediatrics*, **108**, E36. <https://doi.org/10.1542/peds.108.2.e36>
- [25] 王雪艳, 刘长山, 王肖玲, 等. 抗 IgE 治疗与皮下免疫治疗在儿童过敏性哮喘中的联合应用[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2021, 36(12): 941-945.