

奥马珠单抗治疗变应性肺曲霉病 临床疗效的Meta 分析

魏永梅^{1,2}, 马俊彦^{1,2}, 李 阳^{1,2}, 王登本^{1,2}, 李东繁^{1*}

¹西安市中心医院呼吸与危重症医学科, 陕西 西安

²延安大学医学院, 陕西 延安

收稿日期: 2022年10月18日; 录用日期: 2022年11月12日; 发布日期: 2022年11月22日

摘 要

目的: 评价奥马珠单抗治疗变应性肺曲霉病的临床疗效。方法: 用计算机检索CHKI、PubMed、Embase、中华医学期刊全文数据库、万方等数据库, 筛选奥马珠单抗治疗变应性肺曲霉病的相关文献, 检索时间从建库起至2022年4月, 最后采用RevMan15.4软件进行Meta分析。结果: 纳入24篇文献进行Meta分析, Meta分析结果表明: 应用奥马珠单抗后, 嗜酸性粒细胞(MD = -2.85, 95% CI = -5.34~-0.37)、血清中总IgE (MD = -296.62, 95% CI = -481.09~-112.15)以及烟曲霉特异性IgE (MD = -6.00, 95% CI = -6.89~-5.11)的水平较前降低, FEV₁ (MD = -7.93, 95% CI = -4.33~-11.53)水平较前升高。结论: 奥马珠单抗可以减轻变应性肺曲霉病患者血清中嗜酸性粒细胞、血清中总IgE以及烟曲霉特异性IgE的水平, 升高FEV₁的水平, 具有一定的临床疗效, 但未来仍需要更多、高质量的随机对照实验进一步研究证实。

关键词

奥马珠单抗, ABPA, 临床疗效

Clinical Efficacy of Omalizumab in the Treatment of Allergic Pulmonary Aspergillosis: A Meta-Analysis

Yongmei Wei^{1,2}, Junyan Ma^{1,2}, Yang Li^{1,2}, Dengben Wang^{1,2}, Dongfan Li^{1*}

¹Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Xi'an Central Hospital, Xi'an Shaanxi

²School of Medicine, Yan'an University, Yan'an Shaanxi

*通讯作者。

文章引用: 魏永梅, 马俊彦, 李阳, 王登本, 李东繁. 奥马珠单抗治疗变应性肺曲霉病临床疗效的 Meta 分析[J]. 临床医学进展, 2022, 12(11): 10480-10488. DOI: 10.12677/acm.2022.12111510

Abstract

Objective: To evaluate the clinical efficacy of omalizumab in the treatment of allergic pulmonary aspergillosis. **Methods:** CHKI, PubMed, Embase, Chinese Medical Journal Full-text Database, Wanfang and other databases were searched by computer to screen the relevant literature on omalizumab in the treatment of allergic pulmonary aspergillosis from the establishment of the database to April 2022. Finally, RevMan15.4 software was used for meta-analysis. **Results:** 24 articles were included for meta-analysis, and the results showed that: after omalizumab administration, eosinophils (MD = -2.85, 95% CI = -5.34 to -0.37), serum total IgE (MD = -296.62, 95% CI = -481.09 to -112.15) and *Aspergillus fumigatus* specific IgE (MD = -6.00, 95% CI = -6.89 to -5.11) were decreased, and the level of FEV₁ (MD = -7.93, 95% CI = -4.33~11.53) was increased. **Conclusion:** Omalizumab can reduce the levels of eosinophils, total IgE and *Aspergillus fumigatus* specific IgE in serum of patients with allergic pulmonary aspergillosis, and increase the level of FEV₁, which has a certain clinical effect. However, more high-quality randomized controlled trials are still needed to further study and confirm in the future.

Keywords

Omalizumab, ABPA, Clinical Efficacy

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

变应性肺曲霉病(allergic bronchopulmonary aspergillosis, ABPA)是由烟曲霉引发的,针对哮喘和囊性纤维化患者气道的免疫反应,是一种炎症性疾病。常见的临床表现包括:难治性哮喘、支气管扩张等,少数患者可闻及肺部啰音[1]。该病发病没有年龄和性别的差异,曲霉菌作为过敏原可将活化机体的B细胞分化为浆细胞,合成并分泌IgE,IgE通过速发相和迟发相反应,一方面使效应细胞释放促炎介质,导致气道平滑肌收缩及黏液分泌等;另一方面促进炎症细胞的附着和浸润,级联扩大IgE生成,导致慢性炎症、气道收缩、组织损伤以及气道重塑[2]。ABPA的病理特征是机体对定植烟曲霉的Th-2反应过度,导致白细胞介素(Interleukin, IL)-4、IL-5、IL-10和IL-13的产生增加。目前对于ABPA的治疗方式主要包括激素治疗、抗真菌治疗、抗IgE治疗以及支气管镜清除黏液痰栓治疗;但是长期服用口服激素类药物会产生较为明显的副作用。奥马珠单抗是目前唯一获批的靶向IL4/13通路的生物制剂,可能在用于ABPA的药物库中占有一席之地[3]。

奥马珠单抗(omalizumab)是一种重组人源化抗IgE的单克隆抗体,主要由人IgG组成(大约95%的人源序列),仅保留与IgE特异性结合的互补决定区(大约5%的鼠源序列)[4],可以剂量依赖性降低游离IgE水平,同时抑制IgE与效应细胞结合,减少炎症细胞的激活和炎性介质的释放,从而阻止或延缓了IgE介导的过敏反应。有文献报道,奥马珠单抗可改善ABPA患者的肺功能、减少急性发作次数及减少口服激素剂量[5]。因此本文拟运用Meta分析的方式探究奥马珠单抗对ABPA患者的临床疗效。

2. 资料与方法

2.1. 检索策略

计算机检索 PubMed、万方数据库、中国知网(CNKI)、中华医学期刊全文数据库,检索时间为建库至 2022 年 4 月。中文检索词为“奥马珠单抗”、“变应性肺曲霉病”;英文检索词为“omalizumab”、“ABPA”。除此之外,追溯所纳入文献的参考文献。

2.2. 纳入与排除标准

纳入标准:① 国内外公开发表建库至今关于奥马珠单抗治疗变应性肺曲霉病的相关文献;② 治疗上在类固醇药物的基础上使用奥马珠单抗;③ 结局指标包括嗜酸性粒细胞、总 IgE、烟曲霉特异性 IgE、第一秒用力呼气容积占预计值的百分比(FEV1/prep%)。

排除标准:① 综述;② 结局指标不明确;③ 数据资料不完整或质量较差;④ 无本研究所需研究指标;⑤ 重复发表。

2.3. 文献筛选

将检索到的文献由 2 名研究者独立根据纳入和排除标准进行筛选,然后双方相互核对所纳文献。如遇分歧,由第三方裁定。首先通过阅读标题及摘要排除明显不符合纳入标准的文献,其次阅读全文进行筛选,最终确定符合纳入标准的文献。对所纳入文献提取主要资料:作者、病例数、疗效指标。

2.4. 质量评价

按照 Cochrane 方法进行评价。

2.5. 统计学方法

采用 stata16.0 进行数据分析,计量资料采用平均差(MD)及其 95%置信区间(CI)为效应统计量。计数资料采用相对危险度(RR)为效应量,区间估计采用 95% CI。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。对所纳文献进行异质性检验,若 $P > 0.1$ 且 $I^2 < 50\%$,提示无明显统计学异质性,需用固定效应模型进行数据分析;反之,则表示所纳文献存在统计学异质性,需用随机效应模型进行分析。

3. 结果

3.1. 文献检索结果

本研究共纳入 24 篇文献[5]-[28],其中中文文献[8] [9] [10] 3 篇,英文文献 21 篇,共纳入患者 211 名,其中观察组 76 名,对照组 64 名,其余为单臂试验。见图 1。

3.2. 纳入文献质量评价

按照 Cochrane 方法进行评价,包括是否随机、选择性报告、盲法、有无退出及失访等其他偏倚。具体见表 1。

3.3. Meta 分析结果

3.3.1. 奥马珠单抗治疗前后嗜酸性粒细胞的 Meta 分析

共有 4 篇文献[8] [9] [10] [24]报道了奥马珠单抗治疗前后嗜酸性粒细胞的变化,共涉及 141 名患者,其中两篇中文文献[8] [9]为随机对照实验,其余为单臂试验。异质性分析提示纳入文献间有统计学异质性

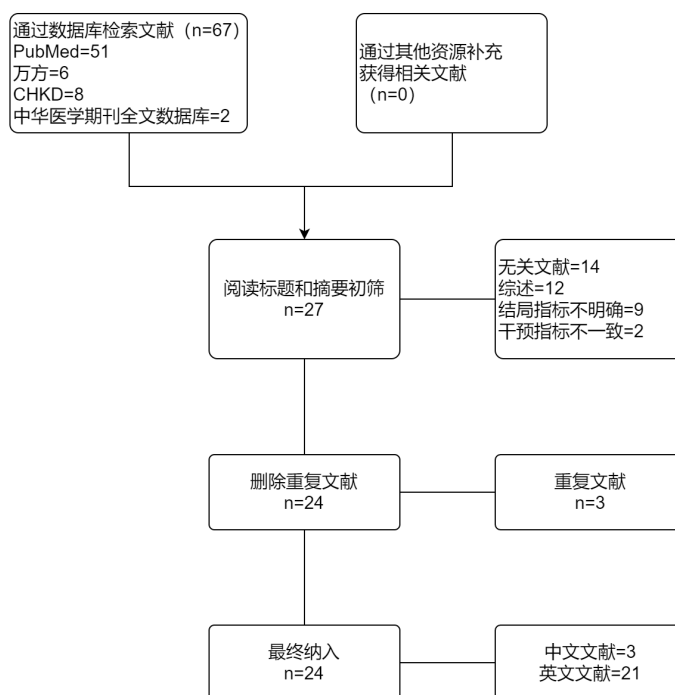


Figure 1. Literature screening process and results

图 1. 文献筛选流程图

Table 1. The quality of the included literature was evaluated

表 1. 纳入文献质量评价

纳入文章	第一作者	随机与否	分配隐藏	盲法	退出/失访	质量等级
1	A.M. ZICARI	未描述	不清楚	不清楚	无	B
2	Agarwal, R	未描述	不清楚	不清楚	无	B
3	Ashkenazi, M	未描述	不清楚	不清楚	无	B
4	Aydin, O	未描述	不清楚	不清楚	无	B
5	Beam, K, T	未描述	不清楚	不清楚	无	B
6	Emiralioglu, N	未描述	不清楚	不清楚	无	B
7	Galera, C	未描述	不清楚	不清楚	无	B
8	Homma.T	未描述	不清楚	不清楚	无	B
9	Jacquelyn M, Zibes	未描述	不清楚	不清楚	无	B
10	Koutsokera.A	未描述	不清楚	不清楚	无	B
11	Lehmann, S	未描述	不清楚	不清楚	无	B
12	Lin, R, Y	未描述	不清楚	不清楚	无	B
13	Mai K.ElMallah,	未描述	不清楚	不清楚	无	B
14	Nathan, N	未描述	不清楚	不清楚	无	B
15	Nove-Josserand, R	未描述	不清楚	不清楚	无	B
16	O'Reilly, A	未描述	不清楚	不清楚	无	B
17	Patrick Lebecque	未描述	不清楚	不清楚	无	B

Continued

18	Perisson, C	未描述	不清楚	不清楚	无	B
19	van der Ent, C, K	未描述	不清楚	不清楚	无	B
20	Voskamp, A, L	未描述	不清楚	不清楚	无	B
21	Wong, R	未描述	不清楚	不清楚	无	B
22	崔晓阳	未描述	不清楚	不清楚	无	B
23	马薇	未描述	不清楚	不清楚	无	B
24	肖幸幸	未描述	不清楚	不清楚	无	B

($I_2 = 96\%$, $P < 0.00001$), 故采用随机效应模型进行 Meta 分析; 结果提示应用奥马珠单抗后, 相较于对照组/治疗前, 试验组/治疗后的嗜酸性粒细胞下降程度更为显著($MD = -2.85$, $95\% CI = -5.34 \sim -0.37$)。见图 2。

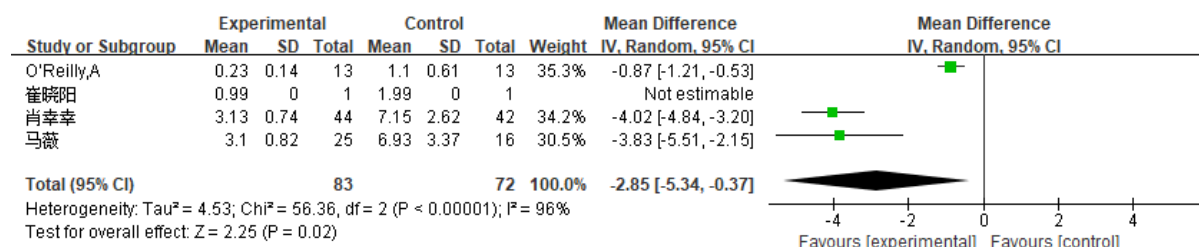


Figure 2. Forest map of eosinophil reduction before and after omalizumab treatment

图 2. 奥马珠单抗治疗前后嗜酸性粒细胞降低情况森林图

3.3.2. 奥马珠单抗治疗前后总 IgE 的 Meta 分析

共有 10 篇文献[8]-[14] [16] [21] [24]报道了奥马珠单抗治疗前后总 IgE 水平的改善水平, 共涉及 169 名患者, 其中两篇中文文献[8] [9]为随机对照研究, 其余为单臂研究。异质性分析提示纳入文献间有统计学异质性($I_2 = 90\%$, $P < 0.00001$), 故采用随机效应模型进行 Meta 分析; 结果提示: 应用奥马珠单抗后, 相较于对照组/治疗前, 试验组/治疗后的总 IgE 的下降程度更为显著($MD = -296.62$, $95\% CI = -481.09 \sim -112.15$)。见图 3。

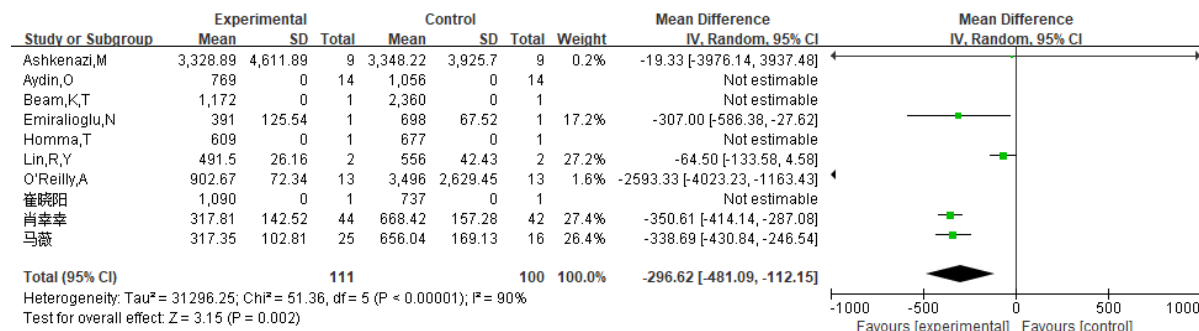


Figure 3. Forest map of total IgE reduction before and after omalizumab treatment

图 3. 奥马珠单抗治疗前后总 IgE 降低情况森林图

3.3.3. 奥马珠单抗治疗前后烟曲霉特异性 IgE 的 Meta 分析

共有 3 篇文献[8] [9] [16]报道了奥马珠单抗治疗前后烟曲霉特异性 IgE 水平的改善程度, 共涉及 128

名患者,其中两篇中文文献[8][9]为随机对照研究,其余为单臂研究。异质性分析提示纳入文献间无统计学异质性($I_2 = 0, P < 0.00001$),故采用固定效应模型进行 Meta 分析;结果提示:应用奥马珠单抗后,相较于对照组/治疗前,试验组/治疗后的烟曲霉特异性 IgE 的下降程度更为显著(MD = -6.00, 95% CI = -6.89~-5.11)。见图 4。

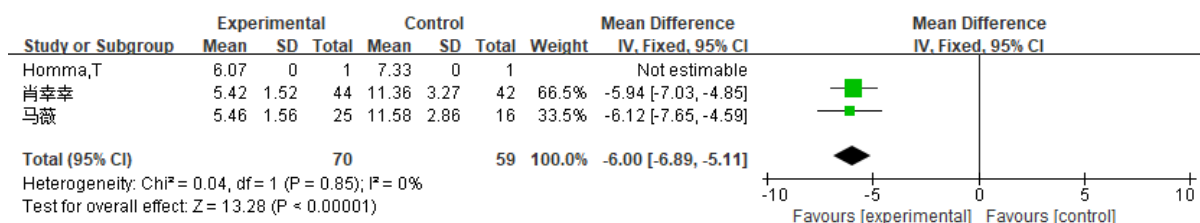


Figure 4. Forest map of the decline of specific IgE in *Aspergillus fumigatus* before and after omalizumab treatment
图 4. 奥马珠单抗治疗前后烟曲霉特异性 IgE 下降程度的森林图

3.3.4. 奥马珠单抗治疗前后 FEV₁ 占预计值百分比(FEV₁PP%)的 Meta 分析

共有 18 篇文献[5][6][7][8][9][11][12][14][15][16][17][19][20][21][22][23][25][26][27]报道了奥马珠单抗治疗前后 FEV₁ 占预计值百分比的改善情况,共涉及 120 名患者,其中一篇中文文献[8]、一篇英文文献[27]为随机对照研究,其余为单臂研究。异质性分析提示纳入文献间无统计学异质性($I_2 = 0, P < 0.00001$),故采用固定效应模型进行 Meta 分析;结果提示:应用奥马珠单抗后,相较于对照组/治疗前,试验组/治疗后的 FEV₁PP%的改善程度更为显著(MD = 7.93, 95% CI = 4.33~11.53)。见图 5。

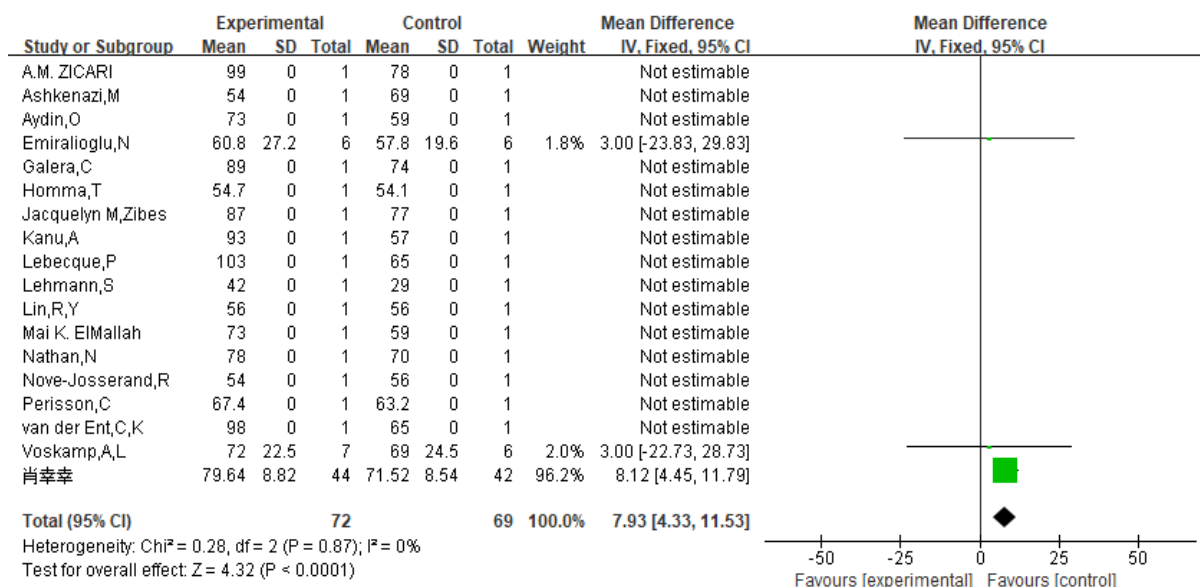


Figure 5. Forest plot of improvement of FEV₁ in predicted percentage (FEV₁PP%) before and after omalizumab treatment
图 5. 奥马珠单抗治疗前后 FEV₁ 占预计值百分比(FEV₁PP%)改善程度的森林图

3.4. 发表偏倚分析

绘制奥马珠单抗治疗后 FEV₁PP%的倒漏斗图,散点不完全对称,通过 stata16.0 对漏斗图进行精确性检验, Egger 线性回归法得出 P = 0.022,提示所纳文献有发表偏倚的可能。见图 6。

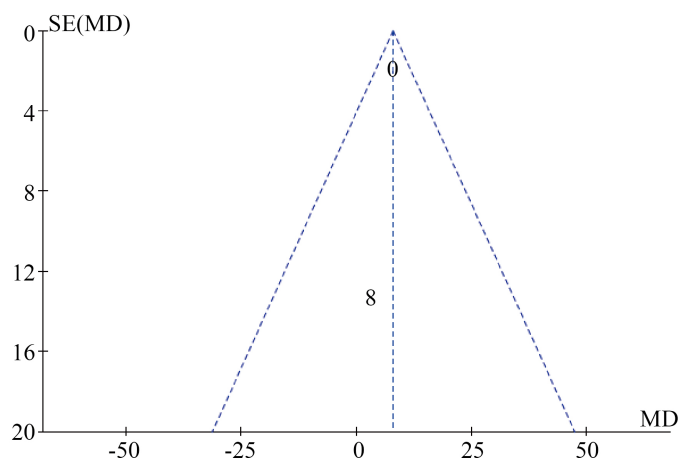


Figure 6. The bias funnel plot is published

图 6. 发表偏倚漏斗图

4. 讨论

变应性肺曲霉病/过敏性变应性肺曲霉病(ABPA)是一种由免疫反应引起的炎症性疾病,该免疫反应针对定植于哮喘患者和囊性纤维化患者气道的烟曲霉菌,常见的表现包括难治性哮喘、反复出现的肺浸润以及支气管扩张[29]。ABPA 会使 2%~32%的哮喘患者和 2%~15%囊性纤维化患者的病程变得复杂,患者最常出现的症状是哮喘控制不佳,但也会出现咯血、咳黏液栓、身体不适、嗜酸性粒细胞增多和发热;胸部影像学显示游走性或固定性肺部浸润影或中心型支气管扩张、黏液栓、小叶中心结节、树芽征或指套征[30]等;免疫学表现为血清烟曲霉特异性 IgE 水平升高(>0.35 kUA/l),目前认为血清烟曲霉特异性 IgE 是目前诊断 ABPA 最敏感的检查,也是最常用于筛查的检查[29]。ABPA 的自然病程比较多变,其特点是反复发作和缓解;通常根据临床表现、免疫学和放射学结果进行诊断[31],但 ABPA 的临床表现缺乏特异性,有研究指出仍有很多患者被误诊为支气管哮喘、肺结核、细菌性肺炎等[32]。目前的主要治疗原则包括:1) 使用糖皮质激素作为抗炎剂来抑制免疫高反应性;2) 使用抗真菌药来减少气道的真菌负担。但是长期应用糖皮质激素会引起骨质疏松、股骨头坏死、血糖升高、电解质紊乱等不良反应,同时也会增加肺部真菌感染的机会;抗真菌剂在一定程度上可以减少糖皮质激素的应用,并缓解患者的急性加重,但抗真菌药物可能与其他药物发生相互作用,需要监测血药浓度[20]。

奥马珠单抗(omalizumab)是一种人源化的抗 IgG1k 单克隆抗体,可以特异性结合血液和组织间液中的人 IgE Fc 区的 Cε3 结构域,从而结合游离 IgE 以及膜结合形式的 IgE,从而减少血清中游离的 IgE,减轻各种过敏性疾病的临床表现;奥马珠单抗是全球首个获批用于治疗重度或中度至重度过敏性哮喘的食物生物制剂[33]。

本 Meta 分析结果提示:应用奥马珠单抗治疗变应性肺曲霉病可以减少嗜酸性粒细胞、血清中 IgE 以及烟曲霉特异性 IgE 的水平,提高 FEV₁ 的水平,从而改善患者的临床表现,也有多篇文献指出,应用奥马珠单抗后可以减少甚至停止糖皮质激素的应用、减少患者的急性发作,进而提高患者的生活质量。

本 Meta 分析的局限性:① 所纳文献多为单臂试验,质量不一,会产生偏倚;② 由于所纳文献有限,有部分文献未能明确指出患者是否处于急性加重期;③ 所纳文献治疗疗程并不一致,部分病人仅治疗 4~6 周,部分病人疗程为 16~24 周,可能会对结果产生一定的影响。

综上所述,当前分析结果表明,奥马珠单抗对于变应性肺曲霉病具有一定的临床疗效,但未来仍需要更多规模、高质量的随机对照研究来进一步研究。

参考文献

- [1] Agarwal, R., Sehgal, I.S., Dhooria, S., *et al.* (2020) Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. *Indian Journal of Medical Research*, **151**, 529-549. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_1187_19
- [2] 温林芳, 刘双, 李梅, 徐晓峰, 刘羽佳, 常远. 变应性支气管肺曲霉病的治疗进展[J]. 中华内科杂志, 2019, 58(2): 150-153.
- [3] Ali, M. and Green, O.N. (2021) Dupilumab: A New Contestant to Corticosteroid in Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. *Oxford Medical Case Reports*, **2021**, omaa029. <https://doi.org/10.1093/omcr/omaa029>
- [4] 兰天飞, 王学艳, 王洪田. IgE 与奥马珠单抗的研究进展[J]. 标记免疫分析与临床[J], 2021, 28(2): 343-347.
- [5] Zicari, A.M., Celani, C., De Castro, G., Valerio De Biase, R. and Duse, M. (2014) Anti IgE Antibody as Treatment of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in a Patient with Cystic Fibrosis. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **18**, 1839-1841.
- [6] Mai, K.E. (2012) Management of Patients with Cystic Fibrosis and Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis Using Anti-Immunoglobulin E Therapy (Omalizumab). *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*, **17**, 88-92. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-17.1.88>
- [7] Jacquelyn, M.Z. (2008) Steroid-Sparing Effect of Omalizumab for Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis and Cystic Fibrosis. *Pediatric Pulmonology*, **43**, 607-610. <https://doi.org/10.1002/ppul.20804>
- [8] 肖幸幸, 韩国敬. 奥马珠单抗治疗变应性支气管肺曲霉菌病的临床疗效分析[J]. 临床肺科杂志, 2018, 23(12): 2219-2221.
- [9] 马薇. 奥马珠单抗治疗变应性支气管肺曲霉菌病患者的临床疗效[J]. 中国药物经济学, 2020, 15(12): 87-89+92.
- [10] Agarwal, R., Chakrabarti, A., Shah, A., *et al.* (2013) Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis: Review of Literature and Proposal of New Diagnostic and Classification Criteria. *Clinical & Experimental Allergy*, **43**, 850-873. <https://doi.org/10.1111/cea.12141>
- [11] Ashkenazi, M., Sity, S., Sarouk, I., *et al.* (2018) Omalizumab in Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in Patients with Cystic Fibrosis. *Journal of Asthma and Allergy*, **11**, 101-107. <https://doi.org/10.2147/JAA.S156049>
- [12] Aydin, O., Sozener, Z.C., Soyigit, S., *et al.* (2015) Omalizumab in the Treatment of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis: One Center's Experience with 14 Cases. *Allergy and Asthma Proceedings*, **36**, 493-500. <https://doi.org/10.2500/aap.2015.36.3909>
- [13] Beam, K.T. and Coop, C.A. (2015) Steroid Sparing Effect of Omalizumab in Seropositive Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. *Allergy & Rhinology*, **6**, 143-145. <https://doi.org/10.2500/ar.2015.6.0128>
- [14] Emiralioglu, N., Dogru, D., Tugcu, G.D., *et al.* (2016) Omalizumab Treatment for Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in Cystic Fibrosis. *Annals of Pharmacotherapy*, **50**, 188-193. <https://doi.org/10.1177/1060028015624204>
- [15] Galera, C., Pur Ozygit, L., Cavigioli, S., Bousquet, P.J. and Demoly, P. (2010) Gadoteridol-Induced Anaphylaxis—Not a Class Allergy. *Allergy*, **65**, 132-134. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.02137.x>
- [16] Homma, T., Kurokawa, M., Matsukura, S., Yamaguchi, M. And Adachi, M. (2016) Anti-IgE Therapy for Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, **49**, 459-463. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2013.10.003>
- [17] Kanu, A. and Patel, K. (2008) Treatment of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis (ABPA) in CF with Anti-IgE Antibody (Omalizumab). *Pediatric Pulmonology*, **43**, 1249-1251. <https://doi.org/10.1002/ppul.20907>
- [18] Koutsokera, A., Corriveau, S., Sykes, J., *et al.* (2020) Omalizumab for Asthma and Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in Adults with Cystic Fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*, **19**, 119-124. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.07.011>
- [19] Lebecque, P., Leonard, A., Argaz, M., *et al.* (2009) Omalizumab for Exacerbations of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in Patients with Cystic Fibrosis. *BMJ Case Reports*, **2009**, bcr0720080379. <https://doi.org/10.1136/bcr.07.2008.0379>
- [20] Lehmann, S., Pfannenstiel, C., Friedrichs, F., *et al.* (2014) Omalizumab: A New Treatment Option for Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in Patients with Cystic Fibrosis. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, **8**, 141-149. <https://doi.org/10.1177/1753465814547517>
- [21] Lin, R.Y., Sethi, S. and Bhargave, G.A. (2010) Measured Immunoglobulin E in Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis Treated with Omalizumab. *Journal of Asthma*, **47**, 942-945. <https://doi.org/10.3109/02770903.2010.491144>
- [22] Nathan, N., Girodon, E., Clement, A. and Corvol, H. (2012) A Rare CFTR Intronic Mutation Related to a Mild CF Disease in a 12-Year-Old Girl. *BMJ Case Reports*, **2012**, bcr2012006918. <https://doi.org/10.1136/bcr-2012-006918>
- [23] Nove-Josserand, R., Grard, S., Auzou, L., *et al.* (2017) Case Series of Omalizumab for Allergic Bronchopulmonary

- Aspergillosis in Cystic Fibrosis Patients. *Pediatric Pulmonology*, **52**, 190-197. <https://doi.org/10.1002/ppul.23612>
- [24] O'reilly, A. and Dunican, E. (2021) The Use of Targeted Monoclonal Antibodies in the Treatment of ABPA-A Case Series. *Medicina*, **58**, Article No. 53. <https://doi.org/10.3390/medicina58010053>
- [25] Perisson, C., Destruys, L., Grenet, D., *et al.* (2017) Omalizumab Treatment for Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in Young Patients with Cystic Fibrosis. *Respiratory Medicine*, **133**, 12-15. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.11.007>
- [26] Van Der Ent, C.K., Hoekstra, H. and Rijkers, G.T. (2007) Successful Treatment of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis with Recombinant Anti-IgE Antibody. *Thorax*, **62**, 276-277. <https://doi.org/10.1136/thx.2004.035519>
- [27] Voskamp, A.L., Gillman, A., Symons, K., *et al.* (2015) Clinical Efficacy and Immunologic Effects of Omalizumab in Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, **3**, 192-199. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2014.12.008>
- [28] Wong, R., Wong, M., Robinson, P.D. and Fitzgerald, D.A. (2013) Omalizumab in the Management of Steroid Dependent Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis (ABPA) Complicating Cystic Fibrosis. *Paediatric Respiratory Reviews*, **14**, 22-24. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2012.11.004>
- [29] Agarwal, R., Muthu, V., *et al.* (2022) Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. *Clinics in Chest Medicine*, **43**, 99-125. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2021.12.002>
- [30] 韩爽, 李远辉, 张健惠, 姚孟英. 78 例变应性支气管肺曲霉病住院患者临床特征分析[J]. 中国实用医刊, 2021, 48(4): 1-3.
- [31] Agarwal, R., Khan, A., Garg, M., Aggarwal, A.N. and Gupta, D. (2012) Chest Radiographic and Computed Tomographic Manifestations in Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. *World Journal of Radiology*, **4**, 141-150. <https://doi.org/10.4329/wjr.v4.i4.141>
- [32] 张龙举, 李竹, 刘晓丽. 变态反应性支气管肺曲霉病 244 例临床荟萃分析[J]. 中国全科医学, 2019, 22(23): 2880-2884.
- [33] Okayama, Y., Matsumoto, H., Odajima, H., *et al.* (2020) Roles of Omalizumab in Various Allergic Diseases. *Allergology International*, **69**, 167-177. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2020.01.004>