

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2303102

论著·临床研究

奥马珠单抗治疗血清总 IgE>1 500 IU/mL 的中重度过敏性哮喘儿童的前瞻性研究

罗明鑫 华山 魏文

(安徽省儿童医院呼吸内科, 安徽合肥 230000)

[摘要] **目的** 评估奥马珠单抗治疗血清总免疫球蛋白 E (immunoglobulin E, IgE) >1 500 IU/mL 的中重度过敏性哮喘儿童的临床疗效。**方法** 前瞻性选择 2020 年 12 月—2022 年 5 月在安徽省儿童医院呼吸内科诊治的中重度过敏性哮喘儿童 95 例为研究对象。根据血清总 IgE 水平及是否使用奥马珠单抗治疗分为对照组 (总 IgE >1 500 IU/mL, 未使用奥马珠单抗治疗)、正常治疗组 (总 IgE 水平在 30~1 500 IU/mL 之间, 使用奥马珠单抗治疗) 及超高 IgE 治疗组 (总 IgE >1 500 IU/mL, 使用奥马珠单抗治疗)。分析 3 组患儿的临床特征和治疗前后儿童哮喘控制测试 (Childhood Asthma Control Test, C-ACT) 评分、急性发作患儿比例、IgE 水平、肺功能指标、呼出气一氧化氮 (fractional exhaled nitric oxide, FeNO) 浓度的差异。**结果** 治疗第 8 周时, 正常治疗组、超高 IgE 治疗组 C-ACT 评分、第 1 秒用力呼气量 (forced expiratory volume in first second, FEV₁) 占预测值百分比 (FEV₁%pred)、FEV₁/用力肺活量 (forced vital capacity, FVC) (FEV₁/FVC)、呼气流量峰值 (peak expiratory flow, PEF) 占预测值百分比 (PEF%pred) 较对照组高, 急性发作患儿比例、FeNO 浓度较对照组低 ($P<0.05$); 超高 IgE 治疗组和正常治疗组各指标比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗第 16 周时, 正常治疗组、超高 IgE 治疗组 C-ACT 评分、FEV₁%pred、FEV₁/FVC、PEF%pred、用力呼出 25% 肺活量的呼气流量 (forced expiratory flow at 25% of forced vital capacity exhaled, FEF₂₅) 占预测值百分比 (FEF₂₅%pred) 较对照组高, 急性发作患儿比例、FeNO 浓度较对照组低 ($P<0.05$); 超高 IgE 治疗组和正常治疗组各指标比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** 奥马珠单抗治疗血清总 IgE 水平超过 1 500 IU/mL 的中重度过敏性哮喘儿童有一定的临床疗效, 与治疗血清总 IgE 水平在 30~1 500 IU/mL 之间的中重度过敏性哮喘儿童疗效无明显差异。 [中国当代儿科杂志, 2023, 25 (9): 959-965]

[关键词] 过敏性哮喘; 奥马珠单抗; 免疫球蛋白 E; 儿童

Clinical efficacy of omalizumab for treatment of moderate or severe allergic asthma in children with serum immunoglobulin E levels >1 500 IU/mL: a prospective study

LUO Ming-Xin, HUA Shan, WEI Wen. Department of Respiratory Medicine, Anhui Provincial Children's Hospital, Hefei 230000, China (Wei W, Email: 2967847765@qq.com)

Abstract: Objective To evaluate the clinical efficacy of omalizumab in the treatment of moderate or severe allergic asthma in children with serum total immunoglobulin E (IgE) levels >1 500 IU/mL. **Methods** A total of 95 children with moderate or severe allergic asthma, who were treated at the Department of Respiratory Medicine in Anhui Provincial Children's Hospital from December 2020 to May 2022, were enrolled. Based on their serum total IgE levels and whether they received omalizumab treatment, they were divided into a control group (IgE >1 500 IU/mL, no omalizumab treatment), a normal treatment group (IgE levels between 30 and 1 500 IU/mL, omalizumab treatment), and an ultra-high IgE treatment group (IgE >1 500 IU/mL, omalizumab treatment). The differences in clinical characteristics, Childhood Asthma Control Test (C-ACT) scores before and after treatment, the proportion of acute attacks, IgE levels, pulmonary function indicators, and fractional exhaled nitric oxide (FeNO) concentrations were analyzed among the three groups. **Results** At the 8th week of treatment, the normal treatment group and the ultra-high IgE treatment group had higher C-ACT scores, forced expiratory volume in first second (FEV₁) as a percentage of predicted value (FEV₁%pred),

[收稿日期] 2023-03-20; [接受日期] 2023-07-09

[作者简介] 罗明鑫, 男, 硕士, 副主任医师。

[通信作者] 魏文, 女, 主任医师, 教授。Email: 2967847765@qq.com。

FEV₁/forced vital capacity (FVC) ratio (FEV₁/FVC), and peak expiratory flow (PEF) as a percentage of predicted value (PEF%pred), as well as a lower proportion of acute attacks and FeNO concentration compared to the control group ($P<0.05$). There were no statistically significant differences in the comparison of various indicators between the ultra-high IgE treatment group and the normal treatment group ($P>0.05$). At the 16th week of treatment, the normal treatment group and the ultra-high IgE treatment group had higher C-ACT scores and pulmonary function indicators including FEV₁%pred, FEV₁/FVC, PEF%pred, and forced expiratory flow at 25% vital capacity (FEF₂₅) as a percentage of predicted value (FEF₂₅%pred) compared to the control group ($P<0.05$). The proportion of acute attacks and FeNO concentration in the ultra-high IgE treatment group were lower than those in the control group ($P<0.05$). There were no statistically significant differences in the comparison of various indicators between the ultra-high IgE treatment group and the normal treatment group ($P>0.05$). **Conclusions** Omalizumab therapy has a certain clinical efficacy in children with moderate or severe allergic asthma and serum total IgE levels $>1\ 500$ IU/mL, with no significant difference in efficacy compared to children with serum total IgE levels between 30 and 1 500 IU/mL.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2023, 25(9): 959-965]

Key words: Allergic asthma; Omalizumab; Immunoglobulin E; Child

奥马珠单抗是我国第一种用于治疗中重度过敏性哮喘的抗总免疫球蛋白 E (immunoglobulin E, IgE) 靶向药物。其主要药理学机制是特异性与血清中游离 IgE 结合, 降低游离的 IgE 水平, 并阻断其与效应细胞耦联。同时抑制 IgE 与高亲和力受体的结合, 减少炎症介质的释放^[1-2]。欧盟及我国均先后批准其用于中重度持续性过敏性哮喘的附加治疗。尽管国内外临床研究^[3-4]认为奥马珠单抗治疗血清总 IgE 水平升高的过敏性哮喘儿童有较好的疗效及安全性, 但目前国内临床使用该药物治疗的过敏性哮喘儿童, 对于治疗血清总 IgE $>1\ 500$ IU/mL 的过敏性哮喘儿童则少有研究。本文通过前瞻性队列研究评估奥马珠单抗治疗血清总 IgE 水平超过 1 500 IU/mL 的中重度过敏性哮喘儿童的临床应用价值及安全性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

前瞻性选取 2020 年 12 月—2022 年 5 月在我院呼吸内科门诊及住院部就诊并确诊为中重度过敏性哮喘的 95 例儿童为研究对象。纳入标准: (1) 年龄 6~11 岁; (2) 血清总 IgE >30 IU/mL; (3) 符合 2016 年版我国《儿童支气管哮喘诊断与防治指南》^[5] 对中重度过敏性哮喘的诊断标准; (4) 经吸入型糖皮质激素 (inhaled corticosteroid, ICS) 和吸入型长效 β_2 受体激动剂 (long-acting β_2 agonist, LABA) 治疗后, 仍不能有效控制症状。排除标准: (1) 处于哮喘急性发作期或哮喘持续状态无法完成首次肺功能、呼出气一氧化氮 (fractional exhaled nitric oxide, FeNO) 浓度等检测

的患儿; (2) 对奥马珠单抗及其药物中包含的蔗糖、组氨酸等成分有过敏反应的患儿; (3) 有自身免疫性疾病及免疫复合物介导相关性疾病的患儿; (4) 有心、肝、肾等重要脏器损害的患儿。入组后出现下列情况仍需退出研究: (1) 治疗期间监护人要求主动退出; (2) 家长没有按时完成肺通气功能检查、FeNO 检测或无法完成哮喘控制指数评估等; (3) 奥马珠单抗治疗后出现呼吸困难、血压下降、全身皮疹等严重不良反应。

本研究符合《赫尔辛基宣言》相关伦理要求, 已获得我院医学伦理委员会审批 (编号 YL202038976)。入组对象的监护人均签署知情同意书及研究入组协议。

1.2 研究方法

患儿入组后 48 h 内完成肺功能、FeNO 浓度检测, 并评估儿童哮喘控制测试 (Childhood Asthma Control Test, C-ACT) 评分及急性发作患儿比例。根据血清总 IgE 水平及是否使用奥马珠单抗将入组对象分为超高 IgE 治疗组 (血清总 IgE $>1\ 500$ IU/mL, 使用奥马珠单抗治疗)、正常治疗组 (血清总 IgE 水平在 30~1 500 IU/mL 之间, 使用奥马珠单抗治疗) 及对照组 (血清总 IgE $>1\ 500$ IU/mL, 不使用奥马珠单抗治疗)。3 组中有变应性鼻炎的患儿给予糠酸莫米松鼻喷雾剂 (MSD Belgium 公司, 规格: 50 μ g/掀, 生产批号: H20140100), 每晚双侧鼻孔各喷 1 次。3 组患儿均使用中剂量的布地奈德福莫特罗粉吸入剂 (AstraZeneca 公司, 规格: 80 μ g/4.5 μ g, 生产批号: 190101、191225), 早晚各吸入 1 次。超高 IgE 治疗组、正常治疗组患儿在上述治疗的基础上, 给予奥马珠单抗 (Novartis 公司, 规格: 150 mg/瓶, 生产批号: SCN79), 上臂三角肌区域皮下注射, 注射剂量严格按照《奥马

珠单抗说明书》^[6] 及《奥马珠单抗在儿童过敏性哮喘临床应用专家共识》^[5] 进行。每次注射前均由我院呼吸科医师对患儿的健康状况进行评估, 后由我科护士在呼吸科观察室进行皮下注射, 并监测注射期间及注射后 2 h 内患儿的心率、呼吸、血氧饱和度及血压。值班医生详细记录并处理患儿出现的不良反应。治疗期间患儿按照医嘱规范使用布地奈德福莫特罗粉吸入剂, 并定期至我院呼吸科注射奥马珠单抗, 如有哮喘急性发作或身体不适, 嘱其来我院呼吸科处理, 并由呼吸科医师评估是否需要退出研究。

1.3 观察指标

患儿在试验期间所有的监测指标均由呼吸科医师记录并保存。(1) 基本情况: 包括性别、年龄、体重指数、过敏性皮炎史、变应性鼻炎史、哮喘病程。(2) 检测指标: 分别在规范化治疗前、治疗第 8 周及第 16 周共 3 次至我院进行 IgE 水平、FeNO 浓度检测及肺功能检查, 并评估 C-ACT 评分及急性发作患儿比例, C-ACT 评分标准依据 2014 版全球哮喘防治倡议 (Global Initiative for Asthma, GINA) 方案。肺通气功能指标有: 肺功能中第 1 秒用力呼气量 (forced expiratory volume in first second, FEV₁) 占预测值百分比 (FEV₁%pred)、FEV₁/用力肺活量 (forced vital capacity, FVC) (FEV₁/FVC)、呼气流量峰值 (peak expiratory flow, PEF) 占预测值百分比 (PEF%pred)、用力呼出 25% 肺活量的呼气流量 (forced expiratory flow at 25% of forced vital capacity exhaled, FEF₂₅) 占预测值百分比 (FEF₂₅%pred)、用力呼出 50% 肺活量的呼气流量 (forced expiratory flow at 50% of forced vital

capacity exhaled, FEF₅₀) 占预测值百分比 (FEF₅₀%pred)、用力呼出 75% 肺活量的呼气流量 (forced expiratory flow at 75% of forced vital capacity exhaled, FEF₇₅) 占预测值百分比 (FEF₇₅%pred)、用力呼气中期流量 (maximal mid-expiratory flow, FEF_{25%-75%}) 占预测值百分比 (FEF_{25%-75%}%pred)。(3) 不良反应监测: 注射期间及注射后 2 h 内有无皮疹、发热、头痛, 注射部位有无红肿、瘙痒, 血压有无升高, 血氧饱和度有无下降。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 23.0 软件对数据进行统计分析。正态分布的计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 LSD 法; 组内不同时间点比较采用重复测量方差分析, 组内多重比较采用 Bonferroni 法。非正态分布的计量资料以中位数 (四分位数间距) [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示, 多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验, 组间两两比较用 Bonferroni 校正检验; 组内不同时间点比较采用 Friedman 秩和检验。计数资料以例数和百分率 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法, 组间两两比较采用 Bonferroni 校正检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患儿一般资料比较

共纳入 95 例, 其中对照组 24 例、正常治疗组 54 例、超高 IgE 治疗组 17 例; 3 组患儿在性别、年龄、体重指数、过敏性皮炎、变应性鼻炎、哮喘家族史及哮喘病程等方面比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 3 组患儿一般资料比较

项目	对照组 (n=24)	正常治疗组 (n=54)	超高 IgE 治疗组 (n=17)	$F/\chi^2/H$ 值	P 值
性别 (男/女, 例)	14/10	32/22	12/5	0.798	0.671
中度/重度过敏性哮喘 (例)	7/17	24/30	6/11	1.747	0.417
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	8.0 ± 1.6	8.5 ± 1.6	8.2 ± 1.7	1.151	0.321
体重指数 ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	24.4 ± 2.5	23.1 ± 3.3	24.3 ± 3.1	0.008	0.992
过敏性皮炎 [例(%)]	8(33)	17(31)	8(47)	1.412	0.494
变应性鼻炎 [例(%)]	19(79)	32(59)	13(76)	3.776	0.151
哮喘家族史 [例(%)]	7(29)	11(20)	6(35)	1.784	0.410
哮喘病程 [$M(P_{25}, P_{75})$, 月]	16.0(11.5, 24.8)	17.5(11.0, 26.0)	13.0(9.0, 27.0)	0.720	0.698
使用布地奈德福莫特罗时间 [$M(P_{25}, P_{75})$, 月]	13.5(11.0, 18.2)	14.0(10.0, 20.2)	12.0(9.0, 20.5)	0.864	0.528

2.2 3组患儿治疗前相关指标比较

治疗前，3组患儿的C-ACT评分、肺功能指标及FeNO浓度的比较差异均无统计学意义($P>0.05$)，见表2。

2.3 3组患儿治疗第8周时相关指标比较

治疗第8周时，与对照组相比，超高IgE治疗组、正常治疗组C-ACT评分、FEV₁%pred、FEV₁/

FVC、PEF%pred升高，急性发作患儿比例、FeNO浓度降低($P<0.05$)；超高IgE治疗组和正常治疗组各指标比较差异均无统计学意义($P>0.05$)；3组FEF₂₅%pred、FEF₅₀%pred、FEF₇₅%pred及FEF_{25%-75%}%pred比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

表2 3组患儿治疗前相关指标比较

指标	对照组 (n=24)	正常治疗组 (n=54)	超高IgE治疗组 (n=17)	F/ χ^2 /H值	P值
C-ACT评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)	19.6 ± 3.6	19.1 ± 2.9	18.0 ± 3.9	1.211	0.303
IgE [M(P ₂₅ , P ₇₅), IU/mL]	1 624.5(1 558.0, 1 771.5)	677.5(450.8, 922.0) ^a	1 697.0(1 614.0, 1 802.5) ^b	69.342	<0.001
急性发作患儿比例 [例(%)]	17(71)	23(42) ^a	11(65)	6.341	0.042
FEV ₁ %pred ($\bar{x} \pm s$, %)	81 ± 8	80 ± 8	78 ± 7	0.748	0.476
FEV ₁ /FVC ($\bar{x} \pm s$, %)	82 ± 8	81 ± 7	79 ± 6	0.180	0.674
PEF%pred ($\bar{x} \pm s$, %)	81 ± 6	81 ± 6	79 ± 5	0.542	0.584
FEF ₂₅ %pred ($\bar{x} \pm s$, %)	64 ± 9	61 ± 9	63 ± 9	0.772	0.465
FEF ₅₀ %pred ($\bar{x} \pm s$, %)	56 ± 9	54 ± 8	55 ± 11	0.170	0.844
FEF ₇₅ %pred ($\bar{x} \pm s$, %)	43 ± 8	45 ± 8	44 ± 9	0.889	0.414
FEF _{25%-75%} %pred ($\bar{x} \pm s$, %)	53 ± 7	50 ± 7	52 ± 9	0.945	0.393
FeNO ($\bar{x} \pm s$, ppb)	42 ± 8	40 ± 8	42 ± 10	1.153	0.320

注：[C-ACT] 儿童哮喘控制测试；[IgE] 免疫球蛋白E；[FEV₁%pred] 第1秒用力呼气量占预测值百分比；[FEV₁/FVC] 第1秒用力呼气量/用力肺活量；[PEF%pred] 呼气流量峰值占预测值百分比；[FEF₂₅%pred] 用力呼出25%肺活量的呼气流量占预测值百分比；[FEF₅₀%pred] 用力呼出50%肺活量的呼气流量占预测值百分比；[FEF₇₅%pred] 用力呼出75%肺活量的呼气流量占预测值百分比；[FEF_{25%-75%}%pred] 用力呼气中期流量占预测值百分比；[FeNO] 呼出气一氧化氮。a示与对照组比较， $P<0.05$ ；b示与正常治疗组比较， $P<0.05$ 。

表3 3组患儿治疗第8周时相关指标比较

指标	对照组 (n=24)	正常治疗组 (n=54)	超高IgE治疗组 (n=17)	F/H值	P值
C-ACT评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)	19.0 ± 2.9	21.5 ± 2.0 ^a	20.9 ± 2.6 ^a	9.437	<0.001
IgE [M(P ₂₅ , P ₇₅), IU/mL]	1 587.0(1 463.5, 1 650.0)	474.0(355.0, 684.2) ^a	890.0(488.0, 1 020.0) ^{ab}	38.470	<0.001
急性发作患儿比例 [例(%)]	16(67)	3(6) ^a	1(6) ^a	-	<0.001 [*]
FEV ₁ %pred ($\bar{x} \pm s$, %)	80 ± 7	88 ± 6 ^a	88 ± 6 ^a	12.643	<0.001
FEV ₁ /FVC ($\bar{x} \pm s$, %)	79 ± 6	90 ± 6 ^a	91 ± 6 ^a	29.522	<0.001
PEF%pred ($\bar{x} \pm s$, %)	80 ± 8	92 ± 5 ^a	93 ± 5 ^a	42.239	<0.001
FEF ₂₅ %pred ($\bar{x} \pm s$, %)	65 ± 7	67 ± 8	67 ± 10	0.664	0.517
FEF ₅₀ %pred ($\bar{x} \pm s$, %)	55 ± 9	56 ± 9	56 ± 8	0.239	0.788
FEF ₇₅ %pred ($\bar{x} \pm s$, %)	45 ± 6	45 ± 8	43 ± 9	0.608	0.547
FEF _{25%-75%} %pred ($\bar{x} \pm s$, %)	52 ± 9	52 ± 8	54 ± 10	0.443	0.643
FeNO ($\bar{x} \pm s$, ppb)	41 ± 8	28 ± 8 ^a	32 ± 10 ^a	18.079	<0.001

注：[C-ACT] 儿童哮喘控制测试；[IgE] 免疫球蛋白E；[FEV₁%pred] 第1秒用力呼气量占预测值百分比；[FEV₁/FVC] 第1秒用力呼气量/用力肺活量；[PEF%pred] 呼气流量峰值占预测值百分比；[FEF₂₅%pred] 用力呼出25%肺活量的呼气流量占预测值百分比；[FEF₅₀%pred] 用力呼出50%肺活量的呼气流量占预测值百分比；[FEF₇₅%pred] 用力呼出75%肺活量的呼气流量占预测值百分比；[FEF_{25%-75%}%pred] 用力呼气中期流量占预测值百分比；[FeNO] 呼出气一氧化氮。a示与对照组比较， $P<0.05$ ；b示与正常治疗组比较， $P<0.05$ ；*表示采用Fisher确切概率法。

2.4 3组患儿治疗第16周时相关指标比较

治疗第16周时，与对照组相比，超高IgE治疗

组、正常治疗组C-ACT评分、FEV₁%pred、FEV₁/FVC、PEF%pred、FEF₂₅%pred升高，急性发作患

儿比例、FeNO 浓度降低 ($P<0.05$)；超高 IgE 治疗组和正常治疗组各指标比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)；3 组 $FEF_{50\%pred}$ 、 $FEF_{75\%pred}$ 及

$FEF_{25\%-75\%pred}$ 比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 4。

表 4 3 组患儿治疗第 16 周时相关指标比较

指标	对照组 (n=24)	正常治疗组 (n=54)	超高 IgE 治疗组 (n=17)	F/H 值	P 值
C-ACT 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)	19.4 ± 2.9	24.1 ± 1.4 ^a	24.2 ± 1.6 ^a	36.61	<0.001
IgE [$M(P_{25}, P_{75})$, IU/mL]	1 289.0(735.0, 1 643.8)	247.5(122.0, 386.0) ^a	209.0(92.5, 363.5) ^a	45.174	<0.001
急性发作患儿比例 [例(%)]	15(63)	1(2) ^a	1(6) ^a	-	<0.001*
$FEV_1\%pred$ ($\bar{x} \pm s$, %)	79 ± 8	94 ± 5 ^a	95 ± 5 ^a	55.761	<0.001
FEV_1/FVC ($\bar{x} \pm s$, %)	79 ± 8	94 ± 4 ^a	95 ± 3 ^a	54.314	<0.001
$PEF\%pred$ ($\bar{x} \pm s$, %)	78.5 ± 6.5	95.8 ± 3.1 ^a	96.0 ± 2.7 ^a	153.364	<0.001
$FEF_{25\%pred}$ ($\bar{x} \pm s$, %)	66 ± 7	75 ± 8 ^a	77 ± 7 ^a	9.449	<0.001
$FEF_{50\%pred}$ ($\bar{x} \pm s$, %)	57 ± 10	61 ± 9	59 ± 8	1.255	0.290
$FEF_{75\%pred}$ ($\bar{x} \pm s$, %)	45 ± 7	48 ± 9	45 ± 11	1.782	0.174
$FEF_{25\%-75\%pred}$ ($\bar{x} \pm s$, %)	56 ± 9	59 ± 11	58 ± 9	0.690	0.504
FeNO ($\bar{x} \pm s$, ppb)	38 ± 8	18 ± 7 ^a	17 ± 8 ^a	31.482	<0.001

注：[C-ACT] 儿童哮喘控制测试；[IgE] 免疫球蛋白 E；[$FEV_1\%pred$] 第 1 秒用力呼气量占预测值百分比；[FEV_1/FVC] 第 1 秒用力呼气量/用力肺活量；[$PEF\%pred$] 呼气流量峰值占预测值百分比；[$FEF_{25\%pred}$] 用力呼出 25% 肺活量的呼气流量占预测值百分比；[$FEF_{50\%pred}$] 用力呼出 50% 肺活量的呼气流量占预测值百分比；[$FEF_{75\%pred}$] 用力呼出 75% 肺活量的呼气流量占预测值百分比；[$FEF_{25\%-75\%pred}$] 用力呼气中期流量占预测值百分比；[FeNO] 呼气气一氧化氮。a 示与对照组比较， $P<0.05$ ；* 表示采用 Fisher 确切概率法。

2.5 超高 IgE 治疗组患儿治疗前后相关指标变化

与治疗前相比，超高 IgE 治疗组患儿治疗第 8 周时 IgE 水平、急性发作患儿比例、FeNO 浓度降低， $FEV_1\%pred$ 、 FEV_1/FVC 、 $PEF\%pred$ 升高 ($P<0.05$)；治疗第 16 周时 IgE 水平、急性发作患儿比例、

FeNO 浓度降低，C-ACT 评分、 $FEV_1\%pred$ 、 FEV_1/FVC 、 $PEF\%pred$ 、 $FEF_{25\%pred}$ 升高 ($P<0.05$)。与治疗第 8 周相比，该组患儿治疗第 16 周时 IgE 水平、FeNO 浓度降低，C-ACT 评分、 $FEV_1\%pred$ 、 $FEF_{25\%pred}$ 升高 (均 $P<0.05$)。见表 5。

表 5 超高 IgE 治疗组患儿治疗前后相关指标比较

指标	治疗前 (n=17)	治疗第 8 周 (n=17)	治疗第 16 周 (n=17)	F/ χ^2 值	P 值
C-ACT 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)	18.0 ± 3.9	20.9 ± 2.6	24.2 ± 1.6 ^{ab}	22.198	<0.001
IgE [$M(P_{25}, P_{75})$, IU/mL]	1 697.0(1 614.0, 1 802.5)	890.0(488.0, 1 020.0) ^a	209.0(92.5, 363.5) ^{ab}	33.091	<0.001
急性发作患儿比例 [例(%)]	11(65)	1(6) ^a	1(6) ^a	-	0.001*
$FEV_1\%pred$ ($\bar{x} \pm s$, %)	78 ± 7	88 ± 6 ^a	95 ± 5 ^{ab}	47.25	<0.001
FEV_1/FVC ($\bar{x} \pm s$, %)	79 ± 6	91 ± 6 ^a	95 ± 3 ^a	34.338	<0.001
$PEF\%pred$ ($\bar{x} \pm s$, %)	80.2 ± 7.7	93.2 ± 4.7 ^a	96.0 ± 2.7 ^a	60.548	<0.001
$FEF_{25\%pred}$ ($\bar{x} \pm s$, %)	63 ± 9	67 ± 10	77 ± 7 ^{ab}	7.264	0.003
$FEF_{50\%pred}$ ($\bar{x} \pm s$, %)	55 ± 11	56 ± 8	59 ± 8	3.268	0.054
$FEF_{75\%pred}$ ($\bar{x} \pm s$, %)	44 ± 9	43 ± 9	45 ± 11	0.534	0.593
$FEF_{25\%-75\%pred}$ ($\bar{x} \pm s$, %)	52 ± 9	54 ± 10	58 ± 9	2.986	0.165
FeNO ($\bar{x} \pm s$, ppb)	42 ± 10	32 ± 10 ^a	17 ± 8 ^{ab}	26.703	<0.001

注：[C-ACT] 儿童哮喘控制测试；[IgE] 免疫球蛋白 E；[$FEV_1\%pred$] 第 1 秒用力呼气量占预测值百分比；[FEV_1/FVC] 第 1 秒用力呼气量/用力肺活量；[$PEF\%pred$] 呼气流量峰值占预测值百分比；[$FEF_{25\%pred}$] 用力呼出 25% 肺活量的呼气流量占预测值百分比；[$FEF_{50\%pred}$] 用力呼出 50% 肺活量的呼气流量占预测值百分比；[$FEF_{75\%pred}$] 用力呼出 75% 肺活量的呼气流量占预测值百分比；[$FEF_{25\%-75\%pred}$] 用力呼气中期流量占预测值百分比；[FeNO] 呼气气一氧化氮。a 示与对照组比较， $P<0.05$ ；b 示与正常治疗组比较， $P<0.05$ ；* 表示采用 Fisher 确切概率法。

2.6 药物安全性分析

正常治疗组中, 54 例患儿在 16 周的随访观察中先后进行奥马珠单抗注射治疗 415 次。1 例在第 1 次及第 2 次注射后出现乏力, 1 d 后自行缓解; 另 1 例在第 8 周注射奥马珠单抗后出现注射部位红肿, 面积约为 $5\text{ cm} \times 10\text{ cm}$, 伴瘙痒, 予氯雷他定糖浆口服后 2 h 左右, 瘙痒及红肿均明显缓解, 2 d 后红肿完全消失, 其余患儿未出现类似症状。

超高 IgE 治疗组中, 17 例患儿在 16 周的随访观察中先后进行奥马珠单抗注射治疗 153 次。仅 1 例在第 10 周注射奥马珠单抗 10 min 后, 自述有头晕、乏力、站立不稳的症状, 急测血压、血糖均正常, 心电监护提示生命体征平稳, 约 2 h 后头晕、乏力缓解离院, 其余患儿未出现类似情况。

3 讨论

IgE 不仅是介导 I 型变态反应的重要介质, 更因其可以特异性结合高亲和力 IgE 受体 $\text{Fc}\epsilon\text{R}1$, 放大气道效应细胞脱颗粒效应, 成为过敏性哮喘气道炎症反应的重要因素之一^[7]。研究^[8]显示, 降低血清游离 IgE 浓度, 抑制 IgE 与机体多个受体结合可有效降低炎症因子的释放, 阻断级联反应, 有助于炎症反应关联症状的缓解。

奥马珠单抗说明书未对血清总 IgE $>1\ 500\text{ IU/mL}$ 的过敏性哮喘患儿进行治疗剂量指导, 故既往国内多用于治疗血清总 IgE 水平在 $30\sim 1\ 500\text{ IU/mL}$ 之间的中重度过敏性哮喘患儿。国外多中心随机对照试验^[9]结果显示, 奥马珠单抗的预防使用可以有效降低血清总 IgE $>1\ 500\text{ IU/mL}$ 的过敏性哮喘患者在秋季的发作频率, 另外, 德国呼吸道疾病临床研究中心的研究^[10]发现, 使用奥马珠单抗治疗血清总 IgE 在 $1\ 500\sim 2\ 000\text{ IU/mL}$ 之间的过敏性哮喘患者有良好的安全性及疗效, 经过 4 周治疗即可明显降低血清总 IgE 水平。本研究中, 治疗第 8 周、第 16 周时正常治疗组和超高 IgE 治疗组患儿的 C-ACT 评分、急性发作患儿比例、肺功能及 FeNO 浓度等指标比较差异无统计学意义, 说明奥马珠单抗对两组患儿的治疗疗效无明显差异。超高 IgE 治疗组患儿自治疗第 8 周起, 急性哮喘发作患儿比例、C-ACT 评分及肺功能中 $\text{FEV}_1\%pred$ 、 FEV_1/FVC 、 $\text{PEF}\%pred$ 均优于对照组, 提示奥马珠单抗治疗有助于减少血清总 IgE $>1\ 500\text{ IU/mL}$ 的中重度过敏性哮喘患儿的急性发作患儿比例, 缓解大气道阻力。然而治疗第 16 周时, 超高 IgE 治疗组患儿

肺功能指标中的 $\text{FEF}_{50}\%pred$ 、 $\text{FEF}_{75}\%pred$ 、 $\text{FEF}_{25\%-75\%}\%pred$ 与同时期对照组及同组治疗前相比差异均无统计学意义, 由于上述指标更能反映小气道功能, 说明使用奥马珠单抗治疗至 16 周时, 哮喘患儿的小气道功能尚无改善。可能与下列原因相关: (1) 中重度哮喘患儿的气道炎症造成部分小气道管壁增厚, 增加了小气道的阻力, 且增厚并非完全可逆^[11]; (2) 中重度哮喘患儿小气道功能恢复较慢。研究^[12]认为哮喘缓解期 $\text{FEF}_{75}\%pred$ 及 $\text{FEF}_{25\%-75\%}\%pred$ 等小气道功能指标仍然低于正常值, 但 Licari 等^[13]建议中重度过敏性哮喘患儿使用奥马珠单抗治疗 2 个月需进行临床评估, 治疗第 16 周时需对治疗的有效性及下一步使用方案进行评估, 并根据评估结果进行药物调整, 因此本研究在治疗第 8 周和治疗第 16 周进行分析评估。

近年国内外研究^[14-15]显示, 使用奥马珠单抗治疗血清总 IgE $<1\ 500\text{ IU/mL}$ 的过敏性哮喘儿童时, 4 周后 FeNO 浓度即开始下降, 肺通气功能开始改善, 治疗 8~16 周时 C-ACT 评分等均明显改善, 故本研究不再对比奥马珠单抗对这类 IgE 水平过敏性哮喘患儿治疗的前后疗效。但为排除对照组患儿因哮喘未有效控制对数据的影响, 本研究进一步对超高 IgE 治疗组患儿治疗前后的指标进行分析, 结果显示, 治疗第 8 周时 FeNO 浓度及急性发作患儿比例较治疗前及同期对照组患儿均明显下降, 提示奥马珠单抗治疗在一定程度上有助于气道嗜酸细胞炎症水平下降和急性发作患儿比例减少。另外, 该组患儿在第 16 周与第 8 周复查时均有 1 例出现急性发作, 急性发作的患儿并非同一人, 考虑与个体差异及样本量较少有关。 $\text{FEV}_1\%pred$ 、 FEV_1/FVC 和 $\text{PEF}\%pred$ 是肺功能的 3 个重要指标, 也是反映哮喘患儿通气功能及大气道阻力的依据。本研究发现超高 IgE 治疗组患儿经奥马珠单抗治疗 8 周后, 上述肺功能指标均明显改善, 提示奥马珠单抗治疗血清总 IgE $>1\ 500\text{ IU/mL}$ 的过敏性哮喘患儿时, 有助于改善肺部通气功能, 降低大气道阻力。本研究还发现超高 IgE 治疗组患儿在治疗第 8 周时虽急性发作患儿比例下降且 FeNO 浓度降低, 但 C-ACT 评分提高需经过 16 周的治疗, 这与蔡慧等^[16]的研究不相符, 可能与本研究中患儿血清总 IgE 水平较高, 以及样本量偏少, 可能出现数据偏倚有关。以上提示, 超高 IgE 水平的哮喘患儿治疗达到 C-ACT 评分提高可能需要更长的治疗时间。

本研究中使用奥马珠单抗治疗的 2 组患儿治疗期间均出现不良反应, 但考虑不良反应的表现及

持续时间不同,难以进行统计学分析。超高 IgE 治疗组仅 1 例患儿在注射奥马珠单抗 10 min 后有头晕,随后自行缓解,考虑为轻度药物不良反应,而相关报道^[17-18]中的血清病样反应、静脉血栓形成等严重不良事件在本研究中尚未发现。

综上,本研究结果表明奥马珠单抗治疗血清总 IgE>1 500 IU/mL 与血清总 IgE 水平在 30~1 500 IU/mL 之间的中重度过敏性哮喘儿童效果无明显差异;奥马珠单抗治疗血清总 IgE>1 500 IU/mL 的中重度过敏性哮喘儿童时对减少哮喘急性发作、缓解大气道阻力及降低 FeNO 浓度有一定的帮助,且尚未发现严重不良反应。本研究仍有不足之处,如样本量较少,且为单一中心研究,观察时间较短,尚不能代表奥马珠单抗治疗长期疗效及不良反应,这也是我们下一步需继续研究的方向。

利益冲突声明:所有作者声明无利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Valdesoiro-Navarrete L, León ME, Rodríguez M, et al. Combination therapy of specific aeroallergens immunotherapy and omalizumab, in children with severe asthma[J]. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2022, 50(2): 1-6. PMID: 35257539. DOI: 10.15586/aei.v50i2.469.
- [2] Pelaia G, Gallelli L, Renda T, et al. Update on optimal use of omalizumab in management of asthma[J]. *J Asthma Allergy*, 2011, 4: 49-59. PMID: 21792319. PMID: PMC3140296. DOI: 10.2147/JAA.S14520.
- [3] 虞琳,张慧珊,赵欣,等.奥马珠单抗治疗儿童中重度变应性哮喘疗效及安全病例系列研究[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2020, 35(8): 617-621. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20200330-00529.
- [4] Folqué MM, Lozano J, Riggioni C, et al. 'Real-life' experience in asthmatic children treated with omalizumab up to six-years follow-up[J]. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2019, 47(4): 336-341. PMID: 30509559. DOI: 10.1016/j.aller.2018.09.009.
- [5] 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. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20210531-00621.
- [6] 国家药品监督管理局.注射用奥马珠单抗:药准字 SJ20170042 [EB/OL]. (2022-01-27) [2023-03-20]. <https://www.nmpa.gov.cn/datasearch/search-info.html?nmpa=aWQ9NTc2MTFMDVmZTU3ODQzY2YxMDkyY2YzMzZkMjM5YjEmaXRlUlkPWZmOD A4MDgxODNjYWQ3NTAwMTg0MDg4NjY1NzExODAw>.
- [7] Dehlink E, Baker AH, Yen E, et al. Relationships between levels of serum IgE, cell-bound IgE, and IgE-receptors on peripheral blood cells in a pediatric population[J]. *PLoS One*, 2010, 5(8): e12204. PMID: 20808937. PMID: PMC2922369. DOI: 10.1371/journal.pone.0012204.
- [8] Navinés Ferrer A, Serrano Candelas E, Molina Molina GJ, et al. IgE-Related chronic diseases and Anti-IgE-Based treatments[J]. *J Immunol Res*, 2016, 2016: 8163803. PMID: 28097159. PMID: PMC5209625. DOI: 10.1155/2016/8163803.
- [9] Zielen S, Lieb A, De La Motte S, et al. Omalizumab protects against allergen-induced bronchoconstriction in allergic (immunoglobulin E-mediated) asthma[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2013, 160(1): 102-110. PMID: 22948442. DOI: 10.1159/000339243.
- [10] Kommann O, Watz H, Fuhr R, et al. Omalizumab in patients with allergic (IgE-mediated) asthma and IgE/bodyweight combinations above those in the initially approved dosing table[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2014, 28(2): 149-153. PMID: 24657236. DOI: 10.1016/j.pupt.2014.03.003.
- [11] Francisco B, Ner Z, Ge B, et al. Sensitivity of different spirometric tests for detecting airway obstruction in childhood asthma[J]. *J Asthma*, 2015, 52(5): 505-511. PMID: 25375906. DOI: 10.3109/02770903.2014.984842.
- [12] Huang J, Zhang M, Zhang X, et al. Airway hyper-responsiveness and small airway function in children with well-controlled asthma[J]. *Pediatr Res*, 2015, 77(6): 819-822. PMID: 25719449. DOI: 10.1038/pr.2015.42.
- [13] Licari A, Castagnoli R, Brambilla I, et al. New approaches for identifying and testing potential new anti-asthma agents[J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2018, 13(1): 51-63. PMID: 29077521. DOI: 10.1080/17460441.2018.1396315.
- [14] 彭俊争,樊慧峰,张彩凤,等.吸入激素联合奥马珠单抗治疗中重度儿童过敏性哮喘合并过敏性鼻炎自身前后对照试验[J]. *中国循证儿科杂志*, 2021, 16(2): 120-123. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5501.2021.02.008.
- [15] Ke X, Kavati A, Wertz D, et al. Real-world clinical characteristics, treatment patterns, and exacerbations in US patients with asthma newly treated with omalizumab[J]. *Clin Ther*, 2018, 40(7): 1140-1158.e4. PMID: 30049502. DOI: 10.1016/j.clinthera.2018.05.014.
- [16] 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的研究[J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2019, 13(3): 199-204. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8705.2019.03.005.
- [17] Oblitas CM, Galeano-Valle F, Vela-De La Cruz L, et al. Omalizumab as a provoking factor for venous thromboembolism[J]. *Drug Target Insights*, 2019, 13: 1177392819861987. PMID: 31320796. PMID: PMC6611017. DOI: 10.1177/1177392819861987.
- [18] 张红盼,孙燕燕,田丹丽.奥马珠单抗不良反应文献分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2022, 42(18): 1939-1942. DOI: 10.13286/j.1001-5213.2022.18.16.

(本文编辑:杨丹)

(版权所有©2023 中国当代儿科杂志)