

治疗慢性鼻窦炎伴鼻息肉的国内药物临床研究现状

曹原¹,张剑桥¹,孟祥伟¹,刘文²,庞晓明¹

(淄博市中心医院 1.药物临床试验机构;2.鼻科,山东 淄博 255000)

摘要:慢性鼻窦炎(chronic rhinosinusitis, CRS)临床表现为长期鼻塞、流涕、嗅觉减退,严重影响患者的生活质量。CRS发病具有高度异质性,伴有鼻息肉的“表型”为慢性鼻窦炎伴鼻息肉(chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP)。针对传统治疗药物疗效有限和 CRSwNP 患者术后复发的问題,已开展多种靶向内在型标志物的生物制品临床试验。近年来,我国治疗 CRSwNP 的药物临床研究快速发展,国内企业自主研发品种不断涌现,为 CRSwNP 患者尤其是重度难治性 CRSwNP 患者带来了新的选择。通过探讨国内治疗 CRSwNP 药物临床研究现状和发展趋势,为我国 CRSwNP 治疗药物的研发提供信息参考。

关键词:慢性鼻窦炎;鼻息肉;靶向药物;临床试验

中图分类号:R97

文献标志码:A

Current status of drug clinical research for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps in China

CAO Yuan¹, ZHANG Jianqiao¹, MENG Xiangwei¹, LIU Wen², PANG Xiaoming¹

(1. Drug Clinical Trial Institution; 2. Department of Rhinology, Zibo Central Hospital, Zibo 255000, Shandong, China)

Abstract: The clinical manifestations of chronic rhinosinusitis (CRS) are chronic nasal congestion, runny nose, and loss of sense of smell, which seriously affect the patients' quality of life. The pathogenesis of CRS is highly heterogeneous, and the phenotype associated with nasal polyps is chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP). Clinical trials of various biological agents targeting intrinsic biomarkers have been conducted to address the limited efficacy of traditional treatment drugs and postoperative recurrence in patients with CRSwNP. In recent years, clinical research for the treatment of CRSwNP in China has flourished, and self-developed varieties of domestic enterprises continue to emerge, bringing new choices for CRSwNP patients, especially those with severe and refractory CRSwNP. By summarizing the current status and development trends of clinical research for the treatment of CRSwNP in China, this study aims to provide information and reference for the research and development of drugs for treating CRSwNP.

Key words: Chronic rhinosinusitis; Nasal polyps; Targeted drug; Clinical trials

慢性鼻窦炎(chronic rhinosinusitis, CRS)是由鼻腔鼻窦黏膜慢性炎症导致的疾病,主要症状为鼻塞、流涕、嗅觉减退,在我国的发病率为2%~8%^[1]。临床上按照是否伴有鼻息肉将 CRS 分为慢性鼻窦炎不伴鼻息肉(chronic rhinosinusitis without nasal polyps, CRSsNP)和慢性鼻窦炎伴鼻息肉(chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP)两种“表型”^[2]。CRS 发病由多种免疫细胞和炎性介质参

与,具有高度异质性,其病理生理的类型特征被定义为“内在型”^[3]。根据转录因子的表达差异及 T 细胞因子产生模式的不同,将 CRS 内在型分为 1 型炎症(Th1 细胞型)、2 型炎症(Th2 细胞型)和 3 型炎症(Th17 细胞型)^[4-5]。2 型炎症反应为主的 CRS 大多为 CRSwNP,该型 CRS 在亚洲患者中呈递增趋势^[6]。2 型炎症主要由 Th2 细胞、肥大细胞、嗜酸性粒细胞激活趋化因子 2、白细胞介素(interleukin,

IL)-5、IL-13、IL-4、IL-25、IL-33、胸腺基质淋巴细胞生成素(thymic stromal lymphopoietin, TSLP)等细胞因子驱动,另外免疫球蛋白E(immunoglobulin E, IgE)可增强局部炎症反应^[7]。

CRSwNP可通过内镜鼻窦手术治疗,有效改善鼻窦通气和减少鼻息肉,但术后复发率较高^[8],且患者的血清和组织嗜酸性粒细胞水平越高,预后越差^[9]。CRSwNP综合治疗和术后长期随访常用的药物包括鼻用糖皮质激素、全身用糖皮质激素类药物、大环内酯类药物、抗组胺药、白三烯受体拮抗剂、黏液溶解剂、急性发作时使用的抗菌药物等^[10]。糖皮质激素类药物是治疗CRSwNP的一线药物,可迅速缩小鼻息肉体积,缓解临床症状,但其疗效难以维持并伴随鼻出血、鼻中隔穿孔等不良反应^[11]。针对传统药物疗效有限,以及CRSwNP患者术后复发的情况,开展了多个靶向内在型标志物的生物制品临床试验。其中,度普利尤单抗分别于2019年6月和2020年3月经美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)和日本医药品与医疗器械局(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA)批准用于CRSwNP治疗,奥马珠单抗和美泊利单抗分别于2020年12月和2021年7月经FDA批准用于CRSwNP治疗。目前尚无生物制品在国内获批该适应证。CRSwNP的治疗挑战不仅包括高复发率、长期治疗的不良反应,还涉及个体差异和药品可及性等问题。本文通过检索国内开展的治疗CRSwNP的药物临床研究情况,对药物品种、研究进度、靶点差异进行总结,旨在为CRSwNP治疗药物的研发提供信息参考。

1 治疗CRSwNP的国内药物临床研究情况

基于国内临床试验登记平台,收集2019年1月起在国家药品监督管理局药品审评中心药物临床试验登记与信息公示平台(<http://www.chinadrugtrials.org.cn/index.html>)和中国临床试验注册中心

(<https://www.chictr.org.cn>)登记的治疗CRSwNP的药物临床试验或干预性研究信息,包括:登记号、试验状态、试验分期、试验名称、药物名称、药物类型、适应证、试验范围(国内临床试验/国际临床试验)、申办者信息等。

1.1 临床试验/研究项目数量

有28项相关药物临床试验在药物临床试验登记与信息公示平台公示,9项干预性药物研究在中国临床试验注册中心平台公示,共计37项研究。其中2019年8项、2020年3项、2021年8项、2022年9项、2023年9项。

1.2 药物类型和项目类型

所登记临床试验/研究的药物类型包括化学药、中药、生物制品,其中化学药项目12项、中药项目1项、生物制品项目24项。涉及注射剂项目24项、鼻用制剂项目9项、吸入剂项目1项、中药汤剂项目1项、其他口服制剂项目5项。在28项注册临床试验中,I期临床试验5项、II期临床试验11项、III期临床试验7项、生物等效性试验6项。

1.3 化学药、中药临床试验/研究

临床试验/研究所涉及的化学药品种包括:①全身用糖皮质激素类药物如甲泼尼龙片、鼻用糖皮质激素如布地奈德、糠酸莫米松鼻喷剂,通过口服、鼻喷或序贯治疗方式进行疗效及安全性分析;②黏液溶解促排剂桉柠蒎肠溶胶囊,研究其对CRSwNP术后症状及鼻黏膜纤毛清除系统功能的影响;③免疫调节剂脾氨肽是多肽氨基酸和多核苷酸的复合物,评价其口服溶液治疗CRSwNP术后的有效性和安全性。中药品种小青龙汤,研究其治疗CRSwNP的临床疗效及降低Th2型炎症因子的机制。

1.4 生物制品临床试验/研究

24项治疗CRSwNP的生物制品临床试验/研究项目中22项是由申办企业发起的注册临床试验,2项是由研究者发起的临床研究,涉及17个品种。这些生物制品基于不同的细胞因子或炎症介质研发,主要靶点包括:IL-4R α 、IL-5、TSLP、IgE。治疗CRSwNP的生物制品临床试验/研究项目情况,见表1。

表1 国内治疗CRSwNP的生物制品临床试验/研究项目统计

Table 1 Statistics of clinical trials/research projects of biological agents for the treatment of CRSwNP in China

序号	登记号	试验分期	试验状态	药物名称	靶点	申办者
1	CTR20211101	I期	已完成	GR1802	IL-4R α	智翔(上海)/重庆智翔
2	CTR20221879	I期	已完成	BAT2606	IL-5	百奥泰
3	CTR20230119	I期	已完成	BA2101	IL-4R α	山东博安
4	CTR20231708	I期	已完成	CBP-201	IL-4R α	苏州康乃德
5	CTR20220548	I/II期	招募完成	CM326	TSLP	康诺亚
6	CTR20210321	II期	已完成	CM310	IL-4R α	康诺亚

续表

序号	登记号	试验分期	试验状态	药物名称	靶点	申办者
7	CTR20212128	Ⅱ期	招募完成	CM310	IL-4R α	康诺亚
8	CTR20223248	Ⅱ期	招募完成	GR1802	IL-4R α	智翔(上海)/重庆智翔
9	CTR20232213	Ⅱ期	进行中	GR1802	IL-4R α	智翔(上海)/重庆智翔
10	CTR20223317	Ⅱ期	进行中	QX005N	IL-4R α	江苏荃信
11	CTR20233391	Ⅱ期	进行中	QX005N	IL-4R α	江苏荃信
12	CTR20231612	Ⅱ期	进行中	SHR-1905	TSLP	广东恒瑞
13	CTR20231233	Ⅱ期	招募完成	611	IL-4R α	三生国健
14	CTR20232279	Ⅱ期	进行中	TQC2731	TSLP	正大天晴
15	CTR20233328	Ⅱ期	进行中	TQH2722	IL-4R α	正大天晴
16	CTR20200349	Ⅲ期	招募完成	Benralizumab	IL-5	阿斯利康
17	CTR20210581	Ⅲ期	招募完成	Tezepelumab	TSLP	阿斯利康/安进
18	CTR20210606	Ⅲ期	已完成	美泊利单抗	IL-5	葛兰素史克
19	CTR20221193	Ⅲ期	招募完成	Depemokimab	IL-5	葛兰素史克
20	CTR20221191	Ⅲ期	招募完成	Depemokimab	IL-5	葛兰素史克
21	CTR20221480	Ⅲ期	招募完成	CM310	IL-4R α	康诺亚
22	CTR20230845	Ⅲ期	进行中	度普利尤单抗	IL-4R α	赛诺菲
23	ChiCTR1900026575	干预性研究	已完成	奥马珠单抗	IgE	北京同仁医院
24	ChiCTR2100047069	干预性研究	已完成	奥马珠单抗	IgE	北京同仁医院

1.5 国际多中心临床试验

共开展治疗 CRSwNP 的国际多中心临床试验 5 项,均为Ⅲ期临床试验。其中阿斯利康公司发起 2 项:评估 Benralizumab 在嗜酸性粒细胞型慢性鼻窦炎患者中的疗效和安全性研究、Tezepelumab 治疗重度 CRSwNP WAYPOINT 研究;葛兰素史克公司发起 3 项:美泊利单抗用于治疗嗜酸性粒细胞型慢性鼻窦炎 MERIT 研究、Depemokimab 治疗 CRSwNP ANCHOR-1 研究、Depemokimab 治疗 CRSwNP ANCHOR-2 研究。5 项国际多中心研究均已完成招募。尚无国内企业发起国际多中心临床试验。

2 治疗 CRSwNP 的生物制品靶点及品种分析

近年药物治疗 CRSwNP 的临床研究快速发展,项目数量呈增长趋势。研究显示中性粒细胞型 CRSwNP 对糖皮质激素反应不敏感^[12];大环内酯类药物对低血清 IgE 水平具有更好的疗效,对 2 型或高 IL-8 CRS 效果不佳^[13]。提示临床需根据内在型生物标志物预测患者是否对治疗药物敏感,以调整治疗策略^[14]。靶向各类内在型生物标志物的生物制品为 CRSwNP 患者尤其是重度难治性 CRSwNP 患者带来了新的选择,自 2021 年起治疗 CRSwNP 的注册药物临床试验全部为 2 型生物制品项目。根据靶点可分为靶向 IL-4R α 的单克隆抗体、靶向 IL-5 的单克隆抗体、靶向 TSLP 的单克隆抗体等。

2.1 靶向 IL-4R α 的单克隆抗体

IL-4 能够刺激 T 细胞分化为 Th2 细胞,激活多种免疫细胞,从而引起炎症反应和组织纤维化。在 CRSwNP 患者的鼻窦黏膜中,IL-4 的表达水平明显升高,IL-4 可激活炎症介质如 IL-5、IL-13 的产生和分泌,进一步促进鼻窦黏膜上皮的炎症反应和增生病变^[15]。靶向 IL-4R α 的单克隆抗体可以特异性结合 IL-4 和 IL-13 受体复合物的 IL-4R α 亚单位,从而同时阻断 IL-4/IL-13 在 CRSwNP 中的信号传导作用^[16]。度普利尤单抗是一种全人源 IgG4 单克隆抗体,是全球首个批准上市的治疗 CRSwNP 的生物制品,标志着 CRSwNP 的治疗进入精准医学时代。SINUS-24 和 SINUS-52 研究表明,与安慰剂相比,度普利尤单抗改善了患者鼻息肉大小、鼻充血严重程度、慢性鼻窦炎、嗅觉和合并哮喘预后,减少了糖皮质激素的使用需求和鼻窦手术需求^[17]。一项度普利尤单抗Ⅲ期临床试验正在我国开展。生物制品 1 类创新药 CM310 重组人源化单抗是首个临床试验申请获国家药品监督管理局批准的国产 IL-4R α 单抗,已完成Ⅱ期临床试验,正在 CRSwNP 患者中开展有效性和安全性的随机、双盲、Ⅲ期临床试验。此外,多个以 IL-4R α 为靶点的自主研发品种,例如 BA2101、QX005N、GR1802、CBP-201、611、TQH2722 处于 I 期或Ⅱ期临床试验阶段。

2.2 靶向 IL-5 的单克隆抗体

IL-5 主要由 T 细胞、B 细胞、肥大细胞等免疫细胞产生,对嗜酸性粒细胞的增殖、分化和迁移发挥

重要的调节作用。IL-5 还可以调节组织纤维化过程,影响鼻息肉的形成和发展。在 CRSwNP 患者的鼻窦黏膜中,IL-5 的表达水平也明显升高^[18]。美泊利单抗是特异性靶向 IL-5 的单克隆抗体,阻断 IL-5 与 IL-5 受体的结合,使循环中嗜酸性粒细胞持续减少。美泊利单抗 SYNAPSE 研究数据显示,该药物在鼻息肉评分和鼻部症状方面均显示了疗效,与安慰剂相比,长期接受口服糖皮质激素治疗的受试者生活质量得到改善,口服糖皮质激素使用降低^[19]。一项美泊利单抗国际多中心 III 期临床试验(登记号:CTR20210606)正在开展,国内多家医疗机构参与。在国内处于临床试验阶段的此类药物还有 Depemokimab、Benralizumab 和 BAT2606。Depemokimab 是作为长效抗 IL-5 制剂,皮下注射后可长期抑制 IL-5 信号激活,有望实现每 6 个月注射一次,改善给药方案,利于提高患者的依从性。

2.3 靶向 TSLP 的单克隆抗体

在 CRSwNP 的发病过程中,TSLP 也被认为是诱导炎症反应的关键因素之一。TSLP 能够激活树突状细胞并诱导 T 细胞分化为 Th2 细胞。靶向 TSLP 的治疗可以阻断 CRSwNP 发病过程的上游炎症信号^[20]。Tezepelumab 是一种阻断 TSLP 与受体复合物相互作用的人源化 IgG₂λ 单克隆抗体,被用于哮喘和特发性荨麻疹等过敏性疾病的治疗。一项随机、双盲、安慰剂对照的 II 期临床试验显示,Tezepelumab 可以显著改善 CRSwNP 患者的鼻部症状、鼻息肉、黏膜炎症程度等指标,并且治疗组的不良反应发生率较低,表明其具有较高的安全性^[21]。一项 Tezepelumab 国际多中心 III 期临床试验(登记号:CTR20210581)正在开展,用以评估 Tezepelumab 治疗严重 CRSwNP 患者的疗效和安全性。此类药物还有 CM326、SHR-1905、TQC2731,均处于 II 期临床试验阶段。

2.4 靶向 IgE 的单克隆抗体

IgE 是各种过敏性疾病的潜在驱动因素。奥马珠单抗是一种人源化 IgE 单克隆抗体,用于治疗过敏性哮喘和慢性荨麻疹。作为激素附加疗法,其新的适应证用于治疗严重 CRSwNP 成人患者,已获得欧洲和美国批准^[22]。北京同仁医院完成两项奥马珠单抗治疗合并哮喘的 CRSwNP 临床研究,结果表明奥马珠单抗治疗可明显改善合并哮喘的复发性/难治性 CRSwNP 患者的鼻部症状,缩小鼻息肉体积,改善肺功能,降低血嗜酸性粒细胞数量^[23-24]。

3 展望

治疗 CRSwNP 的 2 型生物制品靶向不同的细

胞因子或炎症介质,选择合适的内在型患者是关键。其他一些临床表型如伴迟发性哮喘的 CRSwNP、变应性真菌性鼻窦炎、阿司匹林加重的呼吸性疾病可能具有相同的内在型特征,因此 CRSwNP 的靶向治疗亦可在这些表型的患者中推广应用^[25]。通过区分表型和内在型,便于临床认识疾病生物学特征与疗效间的潜在联系,为精准治疗和个体化用药提供依据。另外,靶向 1 型炎症、3 型炎症的生物制品亦亟待研究和开发^[1]。我国 CRSwNP 患者人群庞大,相关药物研究有巨大的市场潜力。由于生物制品价格昂贵,对于难治性 CRSwNP,需建立基于我国卫生经济学特点的综合治疗策略。

新药研发已趋于全球化,也期待中国的创新企业开展国际多中心临床试验,提高药物研发效率。

参考文献:

- [1] 姚爽, 娄鸿飞. 慢性鼻窦炎的内在型研究进展及精准医疗[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2022, 36(3): 20-29.
YAO Shuang, LOU Hongfei. Advances in endotypes and precision medicine in chronic rhinosinusitis[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2022, 36(3): 20-29.
- [2] 白瑜蓉, 张雅娜. 2 型生物制剂和亚洲慢性鼻窦炎[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2022, 43(5): 720-729.
BAI Yurong, ZHANG Yana. Type 2 biologics and Asian chronic rhinosinusitis[J]. Journal of Sun Yat-sen University(Medical Sciences), 2022, 43(5): 720-729.
- [3] 史剑波, 孙悦奇, 许庚. 基于内在型的慢性鼻窦炎手术治疗策略[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2022, 57(2): 130-135.
SHI Jianbo, SUN Yueqi, XU Geng. Endotype-based surgical treatment of chronic rhinosinusitis[J]. Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, 2022, 57(2): 130-135.
- [4] Klingler AI, Stevens WW, Tan BK, et al. Mechanisms and biomarkers of inflammatory endotypes in chronic rhinosinusitis without nasal polyps[J]. J Allergy Clin Immunol, 2021, 147(4): 1306-1317.
- [5] Kato A, Peters AT, Stevens WW, et al. Endotypes of chronic rhinosinusitis: relationships to disease phenotypes, pathogenesis, clinical findings, and treatment approaches[J]. Allergy, 2022, 77(3): 812-826.
- [6] 中华医学会变态反应学分会. 2 型炎症性疾病机制及靶向治疗专家共识[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(42): 3349-3373.
Chinese Society of Allergy, Chinese Medical Association. Expert Consensus on Mechanisms and Targeted Therapy of Type 2 Inflammatory Diseases[J]. Natl Med J China, 2022, 102(42): 3349-3373.

- [7] 张雅娜, 吴庆武, 黄雪琨, 等. 基于人工智能的慢性鼻窦炎内在型诊断助力精准医学[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2022, 57(2): 222-226.
ZHANG Yana, WU Qingwu, HUANG Xuekun, et al. Chronic rhinosinusitis endotype diagnosis based on artificial intelligence facilitates precision medicine[J]. Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, 2022, 57(2): 222-226.
- [8] DeConde AS, Soler ZM. Chronic rhinosinusitis; Epidemiology and burden of disease[J]. Am J Rhinol Allergy. 2016, 30(2): 134-139.
- [9] Lou HF, Meng YF, Piao YS, et al. Predictive significance of tissue eosinophilia for nasal polyp recurrence in the Chinese population[J]. Am J Rhinol Allergy, 2015, 29(5): 350-356.
- [10] Bachert C, Zhang L, Gevaert P. Current and future treatment options for adult chronic rhinosinusitis; focus on nasal polyposis[J]. J Allergy Clin Immunol, 2015, 136(6): 1431-1440.
- [11] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组. 中国慢性鼻窦炎诊断和治疗指南(2018)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2019, 54(2): 81-100.
Subspecialty Group of Rhinology, Editorial Board of Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Subspecialty Group of Rhinology, Society of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Chinese Medical Association. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of chronic rhinosinusitis (2018)[J]. Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, 2019, 54(2): 81-100.
- [12] Wen W, Liu W, Zhang L, et al. Increased neutrophilia in nasal polyps reduces the response to oral corticosteroid therapy[J]. J Allergy Clin Immunol, 2012, 129(6): 1522-1528.
- [13] Wallwork B, Coman W, Mackay-Sim A, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of macrolide in the treatment of chronic rhinosinusitis[J]. Laryngoscope, 2006, 116(2): 189-193.
- [14] Zeng M, Wang H, Liao B, et al. Clinical and biological markers predict the efficacy of glucocorticoid and macrolide-based postoperative therapy in patients with chronic rhinosinusitis[J]. Am J Rhinol Allergy, 2021, 35(5): 596-606.
- [15] Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, et al. Total and specific IgE in nasal polyps is related to local eosinophilic inflammation[J]. J Allergy Clin Immunol, 2001, 107(4): 607-614.
- [16] Le Floc'h A, Allinne J, Nagashima K, et al. Dual blockade of IL-4 and IL-13 with dupilumab, an IL-4R α antibody, is required to broadly inhibit type 2 inflammation [J]. Allergy, 2020, 75(5): 1188-1204.
- [17] Bachert C, Han JK, Desrosiers M, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials[J]. Lancet, 2019, 394(10209): 1638-1650.
- [18] Gevaert P, Lang-Loidolt D, Lackner A, et al. Nasal IL-5 levels determine the response to anti-IL-5 treatment in patients with nasal polyps[J]. J Allergy Clin Immunol, 2006, 118(5): 1133-1141.
- [19] Han JK, Bachert C, Fokkens W, et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet Respir Med, 2021, 9(10): 1141-1153.
- [20] Liu T, Yu X, Liang Y, et al. Thymic stromal lymphopoietin promotes nasal polyposis by regulating CD4⁺ T cell responses[J]. Allergy, 2018, 73(5): 1023-1033.
- [21] Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, et al. Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma[J]. N Engl J Med, 2021, 384(19): 1800-1809.
- [22] 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.
Chinese Thoracic Society Asthma Group. Chinese expert consensus on the use of omalizumab in allergic asthma (2021 version)[J]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 2022, 45(4): 341-354.
- [23] 申琬, 娄鸿飞, 闫冰, 等. 抗 IgE 单克隆抗体治疗合并哮喘的复发性慢性鼻窦炎伴鼻息肉的短期疗效研究[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2021, 56(10): 1035-1041.
SHEN Shen, LOU Hongfei, YAN Bing, et al. Short-term efficacy of anti-IgE monoclonal antibody in patients with recurrent chronic rhinosinusitis with nasal polyps combined with asthma[J]. Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, 2021, 56(10): 1035-1041.
- [24] Zheng M, Sima YT, Liu CY, et al. Clinical effectiveness and potential predictability of omalizumab in patients with difficult-to-treat chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma based on the noninvasive markers-A real-life prospective study[J]. World Allergy Organ J, 2022, 15(10): 100702.
- [25] Steehler AJ, Vuncannon JR, Wise SK, et al. Central compartment atopic disease: outcomes compared with other subtypes of chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. Int Forum Allergy Rhinol, 2021, 11(11): 1549-1556.

(编辑:房红娟)