

奥马珠单抗靶向治疗慢性鼻窦炎伴鼻息肉的研究进展

张韵秋,任秀敏,徐鸥,董金辉,王建星

河北医科大学第二医院 耳鼻喉科,河北 石家庄 050000

摘要:慢性鼻窦炎伴鼻息肉(chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP)是一种常见的慢性炎症性疾病,其病因学复杂,发病机制尚不完全清楚。部分患者临床表现顽固,经功能性鼻内镜手术和最大限度的鼻用糖皮质激素规范治疗后仍难以控制症状,奥马珠单抗作为一种新型的重组人源化抗免疫球蛋白 E(immunoglobulin E, IgE)抗体,在 CRSwNP 的靶向治疗中发挥着重要的作用。近年来,奥马珠单抗在成人顽固性 CRSwNP 中疗效显著,其通过阻断 2 型炎症中关键细胞因子 IgE 的信号传导达到治疗作用。本文就 CRSwNP 的免疫机制、治疗现状及奥马珠单抗的作用机制、临床疗效、不良反应进行综述。

关键词:慢性鼻窦炎伴鼻息肉;奥马珠单抗;免疫球蛋白 E;靶向治疗

中图分类号:R765.4 **文献标志码:**A **文章编号:**1673-3770(2025)01-0136-05

引用格式:张韵秋,任秀敏,徐鸥,等. 奥马珠单抗靶向治疗慢性鼻窦炎伴鼻息肉的研究进展[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2025, 39(1):136-140. ZHANG Yunqiu, REN Xiumin, XU Ou, et al. Research progress on omalizumab targeted therapy for chronic sinusitis with nasal polyps[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2025, 39(1):136-140.

Research progress on omalizumab targeted therapy for chronic sinusitis with nasal polyps

ZHANG Yunqiu, REN Xiumin, XU Ou, DONG Jinhui, WANG Jianxing

Department of Otorhinolaryngology, The Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei, China

Abstract: Chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) is a common chronic inflammatory disease with a complex etiology and incompletely understood pathogenesis. Some patients show persistent clinical manifestations, and it remains difficult to control symptoms after functional nasal endoscopic surgery and standardized treatment with high doses of nasal corticosteroids. Omalizumab is a novel recombinant humanized anti-IgE antibody that plays a crucial role in the targeted therapy of CRSwNP. Recent studies have demonstrated that omalizumab can effectively treat refractory CRSwNP in adults by blocking the signaling of the key cytokine IgE in type 2 inflammation. This article reviews the immune mechanism, treatment status, mechanism of action, clinical efficacy, and adverse reactions of omalizumab in the treatment of CRSwNP.

Key words: Chronic sinusitis with nasal polyps; Omalizumab; Immunoglobulin E; Targeted therapy

慢性鼻窦炎伴鼻息肉(chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP)是一种发生在鼻腔和鼻窦黏膜中的慢性炎症病变,伴有鼻息肉(nasal polyps, NP)形成,以鼻塞、流涕、嗅觉减退或丧失、头面部肿胀和疼痛为主要临床特征^[1]。CRSwNP 病程持续至少 3 个月。据估计,普通人群 CRSwNP 的患病率为 1%~4%,慢性鼻窦炎(chronic rhinosinusitis, CRS)患者 CRSwNP 患病率为 25%~30%^[2]。CRSwNP 造成的影响不仅局限于鼻腔和鼻窦,还与成人哮喘发病率升高、健康相关生活质量下降、心理健康受损相关。据统计,哮喘患者 CRSwNP 的患病率(7%)高于总体人群(4%),而 CRSwNP 患者哮喘的患病率超过 45%^[3]。CRSwNP 患者患有焦虑症的比率高达 17%~32%,抑郁症高达 11%~

40%^[4]。同时,CRSwNP 会导致巨大的经济负担,美国保守估计 CRSwNP 每年总直接成本为 100~130 亿美元,每年总间接成本超过 200 亿美元^[5]。根据“同一个气道”的理念,CRSwNP 和哮喘常有相似的发生机制,都具有 2 型炎症反应。目前生物制剂在 CRSwNP 的治疗中发展迅速,治疗 CRSwNP 的生物制剂主要靶点为 2 型炎症反应中的细胞因子,其中奥马珠单抗(Omalizumab)能选择性地结合游离免疫球蛋白 E(immunoglobulin E, IgE),抑制 IgE 与嗜碱性粒细胞、肥大细胞中受体的结合,并抑制效应细胞活化、脱颗粒和炎症介质的释放,达到治疗的目的^[6]。目前,奥马珠单抗在中国已被批准用于治疗过敏性哮喘,尽管还未获批准用于 CRSwNP,但目前有研究证明奥马珠单抗在成人顽固性 CRSwNP

中具有良好疗效,应用前景十分光明^[7]。本文通过参考最新文献,对 CRSwNP 的发病机制、传统治疗方式及奥马珠单抗治疗 CRSwNP 的机制、临床疗效、安全性等方面的研究进展进行综述,以期与奥马珠单抗在 CRSwNP 中的进一步应用提供建议与参考。

1 CRSwNP 的发病机制

在西方国家,70%~80%的 CRSwNP 病例为嗜酸性粒细胞类型,而包括韩国和中国在内的东方国家 30%~40%的病例为嗜酸性鼻息肉^[8]。此类疾病特征是 2 型细胞因子 IL-5、IL-4 和 IL-13 表达上调,血清 IgE 表达升高,刺激肥大细胞、嗜碱性粒细胞和嗜酸性粒细胞(eosinophilic granulocyte, EOS)的表达,扩大 2 型炎症反应^[9]。

在 CRSwNP 中,鼻窦的上皮细胞(epithelial cells, ECs)是保护鼻腔的第一防御线,在鼻息肉中,ECs 可触发 2 型炎症反应,鼻腔鼻窦黏膜上皮屏障被破坏,缺乏结构上的完整性,导致上皮细胞炎症状态活跃。ECs 可产生 IL-33、IL-1、胸腺基质淋巴生成素(thymic stromal lymphopoietin, TSLP)和 IL-25 来应对各种与损伤相关的物质,如病原微生物及其相关产物或过敏原。来自鼻腔的超抗原—金黄色葡萄球菌菌落可导致多克隆 T 细胞和 B 细胞的激活,进而扩大炎症反应^[10]。上皮细胞因子如 TSLP、IL-25 和 IL-33 诱导 2 型先天淋巴细胞(innate lymphocytes 2, ILC2)的激活和积累,从而导致 IL-5、IL-13、IL-4 的产生。同时辅助性 T 细胞 2(helper T cell 1, Th2)细胞可以直接对 IL-25 和 IL-33 做出反应,进一步放大炎症反应^[11]。

树突状细胞向幼稚 T 细胞呈递过敏原,在富含 IL-4 细胞因子的环境中促进 Th2 细胞的发育,Th2 细胞进一步分泌 IL-4、IL-5 和 IL-13,并驱动特异性 IgE 的形成,进而肥大细胞和嗜碱性粒细胞与特异性 IgE 发生交联,导致细胞快速脱颗粒,进一步放大并维持现有的炎症^[10]。

在 CRSwNP 中 Th2 细胞的扩增的同时,B 细胞和浆细胞也随之扩增,局部激活、增殖、类开关重组并产生抗体,导致局部 IgE 的升高,IgE 激活 NP 中的肥大细胞并招募、激活嗜酸性粒细胞,产生 2 型细胞因子^[12]。

总之,上皮来源的细胞因子促进 ILC2、嗜碱性粒细胞和肥大细胞生成,并协调 Th2 介导的免疫反应,导致黏膜中 IL-4、IL-5 和 IL-13 的产生和分泌。反过来,IL-4 和 IL-13 可以直接作用于 ECs,导致上

皮组织紧密连接表达减少,增加黏液的产生,并维持一个正反馈回路。这些炎症细胞的招募、激活和分泌会导致组织损伤和一个慢性炎症的循环^[12]。

2 CRSwNP 的治疗

CRSwNP 的一线治疗采用鼻生理盐水冲洗和鼻内皮质类固醇喷雾剂(intranasal corticosteroid, INCS)。糖皮质激素可以有效抑制 2 型炎症,抑制嗜酸性粒细胞、ILC2 和 Th2 细胞的表达,并部分逆转上皮屏障损伤^[13]。然而鼻用皮质类固醇激素(低容量设备:喷雾瓶)往往不能有效地喷射穿透至包括筛窦在内的炎症部位,大量息肉存在时则更加困难^[14]。有证据表明^[15],使用大容量设备(鼻腔冲洗)或改变头部位置以最大限度地提高小容量设备的渗透率,能更好地改善鼻窦炎症,减轻内镜和影像学上疾病的严重程度。此外,短期口服全身皮质类固醇虽能控制 CRSwNP 发作,但长期使用可呈现剂量依赖性,并产生不良反应(例如医源性库欣综合征),因此不适合长期给药。

对于有活跃的、急性鼻窦感染证据的患者可使用抗生素。细菌感染(如金黄色葡萄球菌)是 CRSwNP 的首要致病因素。中国慢性鼻窦炎诊断和治疗指南(2018)表明抗菌药物作为临床经验用药可能有一定疗效^[16]。在经验用药同时,应进行药物敏感实验,减少因抗生素过度使用导致抗生素耐药和艰难梭菌感染的发生^[17]。

若最大限度的药物治疗未能控制症状,功能性内窥镜下鼻窦手术(functional endoscopic sinus surgery, FESS)可作为 CRSwNP 治疗的一个选择。虽然鼻窦手术对改善鼻部症状和切除息肉很有效,但仍会复发,特别是对于 2 型炎症反应的患者术后鼻息肉复发的风险更高。因此,二次或多次手术在复发患者中更常见。据统计,经 FESS 和最大限度的 INCS 治疗后,仍有 20%的患者在术后 12 个月后复发,40%的患者在术后 18 个月后复发,80%的患者在术后 12 年后复发^[18]。

可吸收鼻窦支架植入物在减少 CRSwNP 患者复发过程中也发挥了重要作用,其能持续释放皮质类固醇并直接传递到鼻窦部位。一旦植入,它们就会扩张以适应不同鼻窦术后的空间和形状。植入物被放置在鼻窦腔内,可允许所有的药物被输送到目标部位,更有效地发挥药物治疗作用^[19]。

对于顽固型 CRSwNP 患者,治疗成功的关键取决于明确疾病的发病机制,因此疾病内型的探索和新药物的引入十分必要。单抗(monoclonal antibody,

mAb)是治疗严重鼻息肉患者的一种新的选择,奥马珠单抗作为抗 IgE 单克隆抗体在这种情况下有潜在作用。

3 奥马珠单抗的作用机制及临床有效性、安全性

奥马珠单抗是一种小鼠重组人源化抗 IgE 单克隆抗体,主要通过如下机制发挥作用^[20-21]:①奥马珠单抗与游离 IgE 结合形成复合物,导致游离 IgE 降低,从而抑制游离 IgE 与效应细胞(肥大细胞、嗜碱性粒细胞等)表面高亲和力受体的结合,有效防止效应细胞的活化、脱颗粒和随后炎症介质的释放,阻断炎症级联反应;②加速效应细胞表面 IgE-FcεRI 复合物的降解,提高细胞膜稳定性;③降低游离 IgE 水平,对下调效应细胞表面 FcεRI 的表达有重要作用;④IgE 与 B 细胞表面上的膜 IgE 结合,诱导 B 细胞无反应,从而减少 IgE 合成;⑤复合物 OmAb-IgE 竞争性地与抗原结合,从而阻断变态反应过程;⑥奥马珠单抗可经毛细血管进入到组织间隙,与 IgE 结合形成复合物,积聚在黏膜上皮层附近,复合物具有病原体结合位点,起保护作用;⑦奥马珠单抗还能阻断 IgE 与低亲和力受体(FcεRII)结合,尽管这种作用的治疗相关性尚不清楚。

最初,奥马珠单抗被美国批准用于≥6岁患儿及成人的过敏性哮喘,后又批准用于治疗<6岁患儿的过敏性哮喘和≥12岁的慢性自发性荨麻疹患者。2020年新增一项适应证,用于治疗成人(年龄≥18岁)的严重 CRSwNP,但仅经鼻内皮质类固醇治疗仍不能控制疾病症状时^[22]。事实上,奥马珠单抗已作为非标准或辅助治疗应用于许多过敏性疾病。例如,当过敏性支气管哮喘(allergic bronchial asthma, ABA)经用药治疗后仍不能有效控制症状时,奥马珠单抗可进行有效治疗。Normansell等^[23]对奥马珠单抗治疗 ABA 患者的研究表明,奥马珠单抗作为吸入类固醇激素的辅助治疗,能有效减少哮喘发作和住院次数,有助于吸入性激素药物的减量;但对于口服糖皮质激素患者的药物减停没有明显效果。慢性自发性荨麻疹(chronic spontaneous urticaria, CSU)的发病机制是 I 型速发型变态反应,奥马珠单抗可用于经大量抗组胺药物仍不能控制症状的 CSU 患者。张宇等^[24]的研究表明奥马珠单抗可有效控制 CSU 患者的荨麻疹症状,对减量或停用其余治疗药物有重要作用。

有学者提出“联合呼吸系统疾病(untied airways disease, UAD)”的观点,UAD指上、下呼吸道

在解剖学和免疫机制上有相同之处,可视为一个整体器官^[25]。作为炎症反应的核心介质,IgE有望成为 UAD 治疗的靶点之一。已有研究显示抗 IgE 单克隆抗体奥马珠单抗对合并鼻息肉病、变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)的哮喘患者有良好的临床疗效。刘蕊等^[26]的一项关于 80 例 AR 合并哮喘患者的研究表明:奥马珠单抗可有效控制此类患者的哮喘发作,减轻 AR 症状,是一种新的临床症状缓解方法。Massanari 等^[27]研究表明奥马珠单抗作为一种辅助方法对 AR、ABA 和昆虫毒液过敏患者进行特异性免疫治疗,可缩短脱敏治疗达到维持剂量的时间并减少不良反应的发生率。Gevaert 等^[28]的一项关于 24 例 CRSwNP 合并过敏或非过敏哮喘患者的研究显示,疗程结束后奥马单抗治疗组较安慰剂组的息肉评分明显下降,鼻窦炎症评分和哮喘评分降低,Lund-Mackay CT 评分改善。

但在鼻息肉大小研究中,不同研究呈现出不同结果。例如 Pinto 等^[29]的一项针对 14 例 CRSwNP 和 CRSsNP 患者的对照试验表明,除了 SNOT-20 评分以外,各组间多个评分(包括鼻息肉评分)差异无统计学意义。而申坤等^[30]的一项关于 10 例复发性 CRSwNP 合并哮喘患者的研究显示,奥马珠单抗治疗 4 个月后,患者的鼻腔鼻窦症状评分、鼻息肉评分和 EOS 水平较基线均明显降低,表明奥马珠单抗可缩小鼻息肉体积、降低外周血 EOS 计数,改善患者的鼻部症状和生活质量,可作为该类患者新的治疗选择。

奥马珠单抗治疗 CRSwNP 患者的 III 期临床研究显示,与安慰剂联合鼻用激素组相比,奥马珠单抗联合鼻用激素组患者息肉评分及鼻部症状评分明显降低^[22]。基于此,奥马珠单抗在 2020 年 12 月被 FDA 批准用于治疗成人(年龄≥18岁)的严重 CRSwNP,即经鼻用皮质类固醇激素不能控制疾病症状的患者。2022 年,Gevaert 等^[31]报告了一项扩展研究,结果显示继续使用奥马珠单抗的患者在 52 周内的各个评分均降低,且从安慰剂转换为奥马珠单抗的患者评分进一步降低,并未产生严重不良反应,表明奥马珠单抗在治疗对鼻用糖皮质激素效果不理想的 CRSwNP 患者的临床疗效上具有长期有效性和安全性。

奥马珠单抗中含有少量的小鼠多肽,可能导致速发型超敏反应,但其潜在机制目前尚不清楚。有研究认为不良反应是由特定辅料引起的^[32]。Corren 等^[33]针对奥马珠单抗应用后不良反应数据进行分析,汇总包括奥马珠单抗的 I 期、II 期和 III 期

研究,涉及 7500 多例过敏疾病患者。其中瘙痒发生率为 6.9%;荨麻疹发生率为 1.3%;超敏反应发生率为 4.2%;严重过敏反应发生率非常低,为 0.14%,并且均在患者体内测出抗奥马珠单抗的抗体。数据表明,奥马珠单抗具有良好的安全性和耐受性。

奥马珠单抗是治疗哮喘最常用的生物制剂,拥有超过多年的全球上市后安全经验,应用奥马珠单抗治疗期间不良反应以轻度为主,严重过敏反应发生率,安全性高,但仍需要更长时间的临床观察和更大的样本量来全面评估奥马珠单抗的长期安全性。

4 小 结

奥马珠单抗可缩小 CRSwNP 患者鼻息肉体积,改善鼻部症状及生活质量,但仍需要更长随访研究来证明其长期疗效。由于生物制剂的成本很高,且临床医生不能轻松识别 CRSwNP 患者的疾病内型,因此应用奥马珠单抗治疗 CRSwNP 受到限制。大多数 CRSwNP 患者可以通过手术干预和标准的药物治疗得到良好效果,因此我们建议将奥马珠单抗用于难治性 CRSwNP 术后患者,并建议用于已知难治性亚型,如阿司匹林加重性呼吸系统疾病和过敏性真菌鼻窦炎。综上,奥马珠单抗有望成为复发性、顽固性 CRSwNP 患者的一种新的治疗方法。

参考文献:

[1] Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020 [J]. *Rhinology*, 2020, 58(Suppl S29): 1-464. doi:10.4193/Rhin20.600

[2] Chen S, Zhou AN, Emmanuel B, et al. Systematic literature review of the epidemiology and clinical burden of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis [J]. *Curr Med Res Opin*, 2020, 36(11): 1897-1911. doi:10.1080/03007995.2020.1815682

[3] Armengot-Carceller M, Gómez-Gómez MJ, García-Navalón C, et al. Effects of omalizumab treatment in patients with recalcitrant nasal polyposis and mild asthma: a multicenter retrospective study [J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2021, 35(4): 516-524. doi:10.1177/1945892420972326

[4] Vogt F, Sahota J, Bidder T, et al. Chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps and asthma: Omalizumab improves residual anxiety but not depression [J]. *Clin Transl Allergy*, 2021, 11(1): e12002. doi:10.1002/ctlt.12002

[5] Naclerio R, Baroody F, Bachert C, et al. Clinical research needs for the management of chronic rhinosinusitis

with nasal polyps in the new era of biologics: a national institute of allergy and infectious diseases workshop [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2020, 8(5): 1532-1549. doi:10.1016/j.jaip.2020.02.023

[6] Damask CC, Ryan MW, Casale TB, et al. Targeted molecular therapies in allergy and rhinology [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2021, 164(1_suppl): S1-S21. doi:10.1177/0194599820965233

[7] 石帅, 郑泉. 度普利尤单抗在慢性鼻窦炎伴鼻息肉治疗中的研究进展 [J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2022, 36(3): 36-42. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2021.565

SHI Shuai, ZHENG Quan. Research advances of dupilumab in the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps [J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2022, 36(3): 36-42. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2021.565

[8] Kim DW, Cho SH. Emerging endotypes of chronic rhinosinusitis and its application to precision medicine [J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2017, 9(4): 299-306. doi:10.4168/aair.2017.9.4.299

[9] 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. doi:10.1016/j.waojou.2022.100702

[10] Kariyawasam HH, James LK. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps: targeting IgE with anti-IgE omalizumab therapy [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 5483-5494. doi:10.2147/DDDT.S226575

[11] Kohanski MA, Workman AD, Patel NN, et al. Solitary chemosensory cells are a primary epithelial source of IL-25 in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 142(2): 460-469. doi:10.1016/j.jaci.2018.03.019

[12] Bachert C, Nan Z, Cavaliere C, et al. Biologics for chronic rhinosinusitis with nasal polyps [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 145(3): 725-739. doi:10.1016/j.jaci.2020.01.020

[13] Patel GB, Kern RC, Bernstein JA, et al. Current and future treatments of rhinitis and sinusitis [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2020, 8(5): 1522-1531. doi:10.1016/j.jaip.2020.01.031

[14] Thomas WW 3rd, Harvey RJ, Rudmik L, et al. Distribution of topical agents to the paranasal sinuses: an evidence-based review with recommendations [J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2013, 3(9): 691-703. doi:10.1002/alr.21172

[15] Harvey RJ, Snidvongs K, Kalish LH, et al. Corticosteroid nasal irrigations are more effective than simple

- sprays in a randomized double-blinded placebo-controlled trial for chronic rhinosinusitis after sinus surgery[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2018, 8(4): 461-470. doi:10.1002/alr.22093
- [16] 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. doi: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2019.02.001
- [17] Patel GB, Kudlaty EA, Guo A, et al. Impact of type 2 targeting biologics on acute exacerbations of chronic rhinosinusitis[J]. *Allergy Asthma Proc*, 2021, 42(5): 417-424. doi:10.2500/aap.2021.42.210058
- [18] Calus L, van Bruaene N, Bosteels C, et al. Twelve-year follow-up study after endoscopic sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis[J]. *Clin Transl Allergy*, 2019, 9: 30. doi:10.1186/s13601-019-0269-4
- [19] Tai JH, Lee K, Kim TH. Current perspective on nasal delivery systems for chronic rhinosinusitis[J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(2): 246. doi: 10.3390/pharmaceutics13020246
- [20] Zhao ZT, Ji CM, Yu WJ, et al. Omalizumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria: a meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 137(6): 1742-1750.e4. doi:10.1016/j.jaci.2015.12.1342
- [21] 陈玉迪, 胡艳, 隋海晶, 等. 抗 IgE 单克隆抗体在变态反应性疾病治疗中的应用[J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2018, 12(3): 302-307. doi:10.3969/j.issn.1673-8705.2018.03.008
- CHEN Yudi, HU Yan, SUI Haijing, et al. Use of anti-IgE monoclonal antibody in treatment of allergic diseases[J]. *Chinese Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2018, 12(3): 302-307. doi: 10.3969/j.issn.1673-8705.2018.03.008
- [22] Gevaert P, Omachi TA, Corren J, et al. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 146(3): 595-605. doi:10.1016/j.jaci.2020.05.032
- [23] Normansell R, Walker S, Milan SJ, et al. Omalizumab for asthma in adults and children[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014(1): CD003559. doi: 10.1002/14651858.CD003559
- [24] 张宇, 高迎霞, 顾宁琰, 等. 奥马珠单抗对慢性自发性荨麻疹患者的临床疗效和安全性分析[J]. *中华皮肤科杂志*, 2021, 54(7): 582-585. doi: 10.35541/cjd.20201261
- ZHANG Yu, GAO Yingxia, GU Ningyan, et al. Clinical efficacy and safety of omalizumab in the treatment of chronic spontaneous urticaria [J]. *Chinese Journal of Dermatology*, 2021, 54(7): 582-585. doi: 10.35541/cjd.20201261
- [25] Passalacqua G, Ciprandi G, Canonica GW. United airways disease: therapeutic aspects[J]. *Thorax*, 2000, 55(2): 26-27. doi:10.1136/thorax.55.suppl_2.s26
- [26] 刘蕊, 石磊, 翟钊. 奥马珠单抗治疗过敏性鼻炎伴哮喘的疗效分析[J]. *中国处方药*, 2021, 19(4): 79-80. doi:10.3969/j.issn.1671-945X.2021.04.039
- [27] Massanari M, Nelson H, Casale T, et al. Effect of pre-treatment with omalizumab on the tolerability of specific immunotherapy in allergic asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 125(2): 383-389. doi:10.1016/j.jaci.2009.11.022
- [28] Gevaert P, Calus L, van Zele T, et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 131(1): 110-116.e1. doi:10.1016/j.jaci.2012.07.047
- [29] Pinto JM, Mehta N, DiTineo M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of anti-IgE for chronic rhinosinusitis [J]. *Rhinology*, 2010, 48(3): 318-324. doi:10.4193/Rhino09.144
- [30] 申坤, 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. doi: 10.3760/cma.j.cn115330-20210608-00338
- 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. doi: 10.3760/cma.j.cn115330-20210608-00338
- [31] Gevaert P, Saenz R, Corren J, et al. Long-term efficacy and safety of omalizumab for nasal polyposis in an open-label extension study [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2022, 149(3): 957-965.e3. doi:10.1016/j.jaci.2021.07.045
- [32] Lieberman PL, Jones I, Rajwanshi R, et al. Anaphylaxis associated with omalizumab administration: risk factors and patient characteristics[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 140(6): 1734-1736.e4. doi:10.1016/j.jaci.2017.07.013
- [33] Corren J, Casale TB, Lanier B, et al. Safety and tolerability of omalizumab [J]. *Clin Exp Allergy*, 2009, 39(6): 788-797. doi:10.1111/j.1365-2222.2009.03214.x