

联合应用奥马珠单抗在儿童中重度变应性哮喘合并慢性鼻窦炎中的疗效观察

崇维琨, 王娟

南京医科大学附属明基医院 儿科, 江苏 南京 210019

摘要:目的 探讨奥马珠单抗在儿童中重度变应性哮喘合并慢性鼻窦炎治疗中的疗效。方法 分析 2020 年 9 月至 2022 年 4 月间使用奥马珠单抗治疗的儿童中重度变应性哮喘合并慢性鼻窦炎的临床资料, 比较治疗前后儿童哮喘控制评分 (childhood asthma control test, C-ACT)、呼出气一氧化氮 (fractional concentration of exhaled nitric oxide, FeNO) 浓度、第 1 秒用力呼气量占预计值百分比 (first second percentage to predicted value, FEV₁% pred) 和小气道功能指标等肺功能检查的变化以及患儿慢性鼻窦炎症状改善情况。结果 完成治疗随访的患儿共 26 例。奥马珠单抗治疗 16 周后患儿哮喘症状及肺功能均改善, C-ACT 从 (15.57±3.25) 分升至 (24.98±5.21) 分 ($F=15.7112, P<0.001$); FeNO 从 (31.55±15.57) ppb 降至 (19.86±9.80) ppb ($F=4.4265, P=0.0022$); 肺功能提示 FEV₁%pred、1 秒率 (FEV₁/FVC) 均升高, 但差异无统计学意义 ($P=0.9954, P=0.9382$); 用力呼气峰流量占预计值百分比、呼出 75% 肺活量时的最大呼气流量占预计值百分比、呼出 50% 肺活量时的最大呼气流量占预计值百分比均升高, 差异有统计学意义 ($P=0.0477, P=0.0005, P<0.001$)。患儿鼻窦炎症状显著改善, 选择视觉模拟量表评分从 (6.40±2.98) 分降至 (0.85±0.40) 分 ($t=27.2419, P<0.001$)。结论 奥马珠单抗可改善中重度变应性哮喘合并慢性鼻窦炎患儿的哮喘与鼻窦炎的临床表现、肺功能及生活质量。

关键词:奥马珠单抗; 变应性哮喘; 慢性鼻窦炎; 肺功能

中图分类号: R276.1; R765.41

文献标志码: A

文章编号: 1673-3770(2024)01-0021-06

引用格式:崇维琨, 王娟. 联合应用奥马珠单抗在儿童中重度变应性哮喘合并慢性鼻窦炎中的疗效观察[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2024, 38(1): 21-26. CHONG Weikun, WANG Juan. Efficacy of Omalizumab in children with moderate and severe allergic asthma and chronic sinusitis[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2024, 38(1): 21-26.

Efficacy of Omalizumab in children with moderate and severe allergic asthma and chronic sinusitis

CHONG Weikun, WANG Juan

Department of Pediatrics, The Affiliated BenQ Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210019, Jiangsu, China

Abstract: Objective To investigate the efficacy of Omalizumab in the treatment of children with moderate to severe allergic asthma and chronic sinusitis. **Methods** The clinical data of children with moderate and severe allergic asthma and chronic sinusitis treated with Omalizumab from September 2020 to April 2022 were retrospectively analyzed. A comparison was performed on the changes of childhood asthma control test (C-ACT), fractional concentration of exhaled nitric oxide (FeNO), forced expiratory volume in the first second percentage to predicted value (FEV₁% pred) and small airway function, the improvement of chronic sinusitis symptoms, before and after treatment with Omalizumab. **Results** A total of 26 children completed treatment and follow-up. After 16 weeks of Omalizumab treatment, asthma symptoms and lung function were improved. Compared to pre-treatment, the C-ACT score increased from (15.57±3.25) score to (24.98±5.21) score ($F=15.7112, P<0.001$) and FeNO decreased from (31.55±15.57) ppb to (19.86±9.80) ppb ($F=4.4265, P=0.0022$). Lung function indicators showed that FEV₁%pred and FEV₁/forced vital capacity (FEV₁/FVC) increased post-treatment, but the differences were not statistically significant ($P=0.9954, P=0.9382$). The maximal expiratory flow percentage of the predicted value, forced expiratory flow at 75% to predicted value, forced expiratory flow at 50% to predicted value all increased significantly ($P=0.0477, P=0.0005, P<0.001$). The symptoms of sinusitis were also significantly improved, and the visual analogue scale score increased from 6.40±2.98 pre-treatment to 0.85±0.40 post-treatment ($t=27.2419, P<0.001$). **Conclusion** Omalizumab can significantly improve the clinical symptoms, lung function indicators and quality of life of children with moderate and severe allergic asthma and chronic sinusitis.

Key words: Omalizumab; Allergic asthma; Chronic sinusitis; Lung function

变应性哮喘又称过敏性哮喘,是由过敏原致敏引起和/或触发的一类哮喘,具有反复发作的喘息、咳嗽、气促和胸闷等临床特点。变应性哮喘是儿童哮喘的最常见表型,患病率呈上升趋势^[1-2]。接触变应原引起嗜酸性粒细胞增多、肥大细胞活化和免疫球蛋白 E (immunoglobulin E, IgE) 升高是变应性哮喘发病的重要环节^[3]。儿童哮喘常合并其他过敏性疾病,如过敏性鼻炎、鼻窦炎、湿疹、特应性皮炎、慢性荨麻疹等,这些严重影响患儿的生活质量,且给临床治疗增加难度。

奥马珠单抗是国际上首个治疗变应性哮喘的靶向药物,是一种重组人源化单克隆抗体,可选择性地与 IgE 结合,抑制 IgE 与效应细胞表面高亲和力受体结合,阻止效应细胞活化脱颗粒、释放炎症因子及募集炎症细胞^[4]。奥马珠单抗对儿童哮喘疗效肯定^[3,5],但其应用于哮喘合并其他过敏性疾病的儿童研究相对较少。本研究对中重度变应性哮喘合并慢性鼻窦炎患儿应用奥马珠单抗治疗的临床资料进行回顾性分析,以期奥马珠单抗治疗儿童变应性哮喘合并慢性鼻窦炎提供经验分享。

1 资料与方法

1.1 病历资料

收集 2020 年 9 月至 2022 年 4 月间在南京明基医院儿科过敏性疾病门诊被诊断为中重度变应性哮喘合并慢性鼻窦炎并接受奥马珠单抗治疗患儿的病历资料。

纳入标准:①≥6 岁且<18 岁;②诊断为中重度变应性哮喘合并慢性鼻窦炎,其中变应性哮喘诊断参考《儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016 年版)》^[6],经第 3 级哮喘药物治疗能达到完全控制者为中度哮喘^[2,4,6],经第 4 或第 5 级哮喘药物治疗能达到完全控制,或经过上述治疗仍不能完全控制者为重度哮喘^[6];慢性鼻窦炎诊断参考《儿童鼻-鼻窦炎诊断和治疗建议(2012 年,昆明)》^[7]和《中国慢性鼻窦炎诊断和治疗指南(2018)》^[8];③变应原检测阳性:血清总 IgE、皮肤点刺试验或特异性 IgE 阳性^[2];④患儿或其监护人能配合医务人员完成调查问卷。

排除标准:①对奥马珠单抗活性成分或其他任何辅料有过敏反应者;②患慢性肺疾病、肺炎、气胸、胸廓畸形和心力衰竭等影响心肺功能疾病者;③奥马珠单抗治疗疗程未及 4 个月者。患儿监护人均知情同意并签署知情同意书。

符合纳入标准的 26 例中重度变应性哮喘伴慢

性鼻窦炎的患儿中,男 14 例、女 12 例;平均(9.3±2.5)岁;血清总 IgE 水平 117~1 389 IU·mL⁻¹,中位数 490 IU·mL⁻¹。经鼻窦 CT 证实为慢性鼻窦炎的患儿有 12 例,其中全组副鼻窦炎 5 例,上颌窦炎、筛窦炎与蝶窦炎 3 例,上颌窦炎与筛窦炎 3 例,上颌窦炎 1 例,鼻窦 CT 均无显示鼻息肉。26 例患儿哮喘和鼻窦炎症状均为中重度,且病程为 6 个月~3 年不等,奥马珠单抗治疗前均使用吸入激素、鼻用吸入激素及洗鼻、黏液促排剂等规范治疗,但哮喘与鼻部症状仍反复迁延不愈。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案

根据奥马珠单抗的说明书、患儿体质量和治疗开始前基线血清总 IgE 水平确定奥马珠单抗剂量和频率,每次给药剂量为 150~600 mg,每 2~4 周进行皮下注射 1 次。

采用第 3~5 级治疗方案治疗中重度变应性哮喘。第 3 级治疗:吸入丙酸氟替卡松/沙美特罗 100 μg/50 μg(qd)和口服孟鲁司特钠 5 mg(hs);第 4 级治疗:吸入丙酸氟替卡松/沙美特罗 100 μg/50 μg(q12 h)或吸入布地奈德/福莫特罗 80 μg/4.5 μg(q12 h),口服孟鲁司特钠 5 mg(hs);第 5 级治疗:仅有 1 例,吸入布地奈德/福莫特罗 160 μg/4.5 μg(q12 h),口服强的松 5 mg/kg(qd)。

慢性鼻窦炎治疗采用糠酸莫米松鼻喷雾剂每侧鼻孔 50 μg(qd),口服黏液促排剂如欧龙马(3~5 mL/次,tid)或羧甲司坦(5~10 mL/次,tid),生理盐水鼻腔雾化或鼻腔冲洗。

1.2.2 评价指标

分别采用儿童哮喘控制评分(Childhood asthma control test, C-ACT)、哮喘控制评分(asthma control test, ACT)对<12 岁和≥12 岁的患儿进行哮喘控制程度评估,得分越高代表病情控制越好。检测呼出气一氧化氮(fractional concentration of exhaled nitric oxide, FeNO)浓度及肺功能各项指标。肺功能各项指标包括第 1 秒用力呼气量占预计值百分比(first second percentage to predicted value, FEV₁%pred)、1 秒率(FEV₁/FVC)、小气道参数(PEF%pred、FEF₇₅%pred、FEF₅₀%pred)等。选择视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)评分法^[7]评估患儿慢性鼻窦炎的主观症状,3 分以下为轻度,>3~7 为中度,>7~10 为重度。收集患儿奥马珠单抗治疗前、治疗后 4 周、治疗后 8 周、治疗后 16 周的 C-ACT/ACT、FeNO、肺功能各项指标及 VAS 结果进行分析。

1.3 统计学处理

应用 SPSS 20.0 统计学软件。哮喘疗效指标和慢性鼻窦炎指标采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用重复测量资料的方差分析,组间比较采用配对 t 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 一般资料

26 例患儿均接受奥马珠单抗治疗,其中 8 例皮下注射 300 mg(次/4 周),6 例皮下注射 150 mg(次/4 周),5 例皮下注射 450 mg(次/4 周),5 例皮下注射 300 mg(次/2 周),2 例皮下注射 600 mg(次/4 周)。治疗过程中均未出现不良反应。

2.2 奥马珠单抗治疗前后哮喘疗效评估比较

26 例患儿中有 2 例年龄 ≥ 12 岁,1 例为 12 岁 2

个月,ACT 从治疗前的 18 分升至治疗后的 24 分,另 1 例为 14 岁 9 个月,ACT 从治疗前的 21 分升至治疗后的 25 分,得分均明显上升。

如表 1 所示,与基线值比较,奥马珠单抗治疗 16 周后有 24 例患儿 C-ACT 评分升高,所有患儿的 FeNO 数值明显减低,差异均有统计学意义($F=15.7112, P<0.001$)。治疗前后患儿肺功能指标也部分改善,FEV₁%pred、FEV₁/FVC 均升高,但差异无统计学意义($F=0.0495, P=0.9954; F=5.3374, P=0.9382$);PEF%pred、FEF₇₅%pred、FEF₅₀%pred 均升高,差异具有统计学意义($F=2.4741, P=0.0477; F=0.1995, P=0.0005; F=7.9523, P<0.001$)。10 例患儿在奥马珠单抗治疗 12 周后停用吸入性糖皮质激素,剩余 16 例患儿在奥马珠单抗治疗 16 周后停用吸入性糖皮质激素。

表 1 患儿治疗前后的 C-ACT、FeNO、肺功能比较

Table 1 Comparison of C-ACT, FeNO and lung function before and after treatment

时间	C-ACT/分	FeNO/ppb	肺功能指标/%				
			FEV ₁ %pred	FEV ₁ /FVC	PEF%pred	FEF ₇₅ %pred	FEF ₅₀ %pred
治疗前	15.57±3.25	31.55±15.57	90.38±48.87	83.03±21.59	83.60±10.56	69.34±9.08	58.79±7.45
治疗 4 周后	19.66±4.10	27.14±13.39	91.24±49.33	83.21±21.63	84.63±10.69	70.13±9.18	59.65±7.56
治疗 8 周后	20.66±4.31	22.17±10.94	91.60±49.53	84.56±21.98	86.01±10.86	72.53±9.50	60.41±7.66
治疗 12 周后	22.79±4.75	20.33±10.03	93.99±50.82	86.28±22.43	87.94±11.10	74.69±9.78	64.83±8.22
治疗 16 周后	24.98±5.21	19.86±9.80	95.66±51.72	87.47±22.74	92.19±11.64	80.21±10.50	69.26±8.78
<i>F</i>	15.7112	4.4265	0.0495	0.1995	2.4741	5.3374	7.9523
<i>P</i>	<0.001	0.0022	0.9954	0.9382	0.0477	0.0005	<0.001

2.3 奥马珠单抗治疗前后慢性鼻窦炎的病情变化

奥马珠单抗治疗 16 周后患儿鼻窦炎症状明显改善,其中 12 例患儿在治疗 8 周后停用糖皮质激素,9 例患儿在治疗 15 周后停用糖皮质激素,5 例患儿在治疗 16 周后停用糖皮质激素。治疗后所有患儿的 VAS 评分均明显减低,差异有统计学意义($F=27.2419, P<0.001$),见表 2。

表 2 治疗前后的 VAS 评分比较

Table 2 Comparison of VAS scores before and after treatment

时间	VAS 评分
治疗前	6.40±2.98
治疗 4 周后	6.11±2.85
治疗 8 周后	5.66±2.63
治疗 12 周后	3.34±1.56
治疗 16 周后	0.85±0.40
<i>t</i>	27.2419
<i>P</i>	<0.001

有 7 例患儿治疗后复查发现鼻窦 CT 均明显改善。以 1 例患儿(男,9 岁)中重度变应性哮喘合并慢性鼻窦炎在奥马珠单抗治疗前后鼻窦 CT 复查结果为例,见图 1。

2.4 奥马珠单抗不良反应评价

26 例患儿均未见明显不良反应,包括局部不良反应及全身不良反应。所有患儿定期复查肝、肾功能,未发现肝、肾功能损害。

3 讨论

儿童哮喘的治疗多以吸入性糖皮质激素(inhaled corticosteroid, ICS)、ICS 联合长效 β_2 受体激动剂、白三烯受体拮抗剂等控制类药物为主,但仍有部分哮喘患儿控制不理想。多中心调查结果显示,19.9%的 2~16 岁哮喘患儿未达控制^[9]。儿童哮喘通常有很多共患病,如过敏性鼻炎、鼻窦炎、特应性皮炎、食物过敏、肥胖、胃食管反流病等,这些共患病会潜在干扰哮喘管理,导致哮喘控制不佳,给治疗工作带来了更大的困难^[10]。

儿童慢性鼻窦炎与哮喘均为儿童常见的变应性疾病。鼻窦炎是发生在鼻和鼻窦黏膜的炎症,哮喘是下呼吸道的慢性炎症性疾病,两者都可能与过敏原有关,所以这两种疾病经常共同存在,相互影响^[11-12]。尽管鼻窦炎与哮喘的关联是否存在因果

关系仍存在争议,但已有多项研究明确了慢性鼻窦炎与哮喘之间的流行病学相关性^[13-14]。约40%的成人和儿童哮喘患者同时患有鼻窦炎,在严重哮喘

患者中,这一比例甚至更高^[15]。有研究提出,对于哮喘控制不佳的儿童青少年应通过鼻内窥镜检查隐匿性或明显的鼻窦炎,必要时可通过CT检查^[16]。

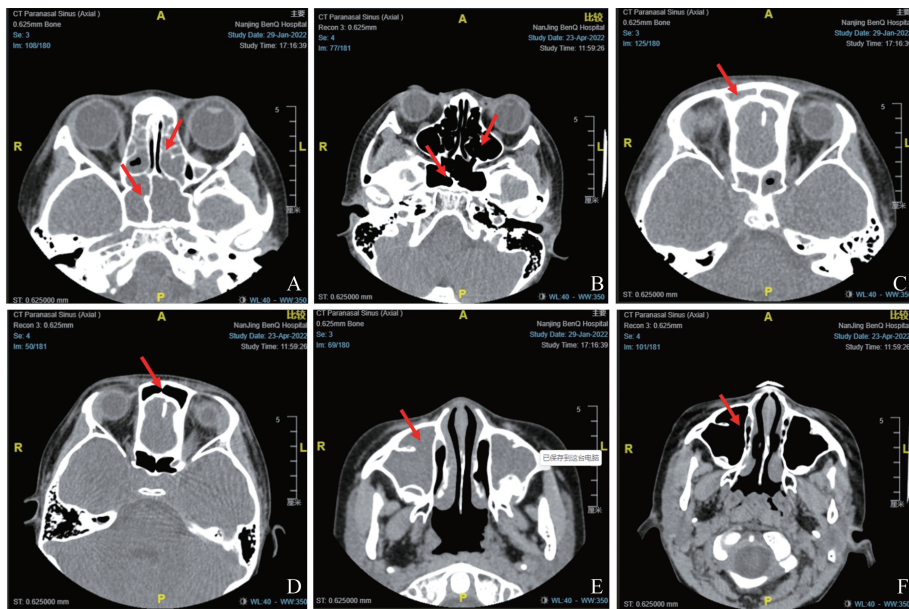


图1 奥马珠单抗治疗前后鼻窦(红色箭头)CT的变化

A: 治疗前蝶窦、筛窦; B: 治疗后蝶窦、筛窦; C: 治疗前额窦; D: 治疗后额窦; E: 治疗前上颌窦; F: 治疗后上颌窦

Figure 1 The change in sinus (red arrow) CT before and after Omalizumab treatment

A: Sphenoid and ethmoidal sinuses before treatment; B: Sphenoid and ethmoidal sinuses after treatment; C: Frontal sinus before treatment; D: Frontal sinus after treatment; E: Maxillary sinus before treatment; F: Maxillary sinus after treatment

由于儿科临床医生对儿童慢性鼻窦炎的诊断缺乏足够认识,在诊治变应性哮喘患儿的时候,经常忽略慢性鼻窦炎的诊断与治疗,这往往导致变应性哮喘患儿的上气道炎症控制不佳,从而影响哮喘的控制。儿童慢性鼻窦炎的主要治疗手段包括鼻腔局部糖皮质激素、抗生素和生理盐水鼻腔冲洗^[7],但由于其致病因素复杂,存在迁延性炎症反应,临床单一方法治疗难以取得满意疗效^[17]。

随着精准医疗的发展,近年来免疫治疗逐渐被应用到气道炎症疾病中^[18]。重组人源化抗IgE单克隆抗体——奥马珠单抗是全球第1个治疗哮喘的生物靶向药物,已在临床应用10余年,并已被证明可改善哮喘症状,降低恶化频率,减少医疗利用率^[19]。多项研究证据表明,使用奥马珠单抗治疗过敏性哮喘不仅能改善哮喘症状,而且还能改善任何哮喘共患病的结局^[15,20]。与哮喘和变应性鼻炎的免疫过程类似,IgE在慢性鼻窦炎的Th2型反应中扮演重要角色,且血清中的IgE水平可以一定程度上反映鼻黏膜炎症的严重性。鉴于哮喘与慢性鼻窦炎的病理机制有许多相似之处,慢性鼻窦炎的患者同样能够从奥马珠单抗治疗中受益^[21]。本研究的26例患儿全部合并慢性鼻窦炎,在使用奥马珠单抗治疗前,即使使用了鼻用吸入激素及洗鼻等规范治

疗,患儿鼻部症状仍反反复复,迁延不愈,病程均在半年至3年之间,严重影响了患儿的生活质量。奥马珠单抗治疗后患儿鼻窦炎的的症状明显缓解,VAS评分均明显减低,有12例患儿在治疗8周后就停用了鼻用吸入激素,有7例患儿治疗16周后复查了鼻窦CT,但遗憾的是,本院放射科提供的鼻窦CT报告无Lund-Mackay评分,故无法比较其治疗前后的评分改善情况,但从图像上看7例患儿均明显改善。16周后26例患儿均停用了鼻用吸入激素,这些患儿目前仍在儿科门诊定期随访中,症状均稳定,有些患儿在感染高发季节出现一些症状时会再加用鼻喷激素,不超过1周症状均能很好控制。隋海晶等^[22]的研究报道也显示了奥马珠单抗对哮喘合并难治性鼻窦炎的患者有良好的疗效及安全性。过敏性哮喘合并慢性鼻窦炎患儿对常规治疗反应欠佳,如果不能解决根本的病因,病情控制不佳时,可选择抗IgE精准靶向治疗,这为儿童过敏性疾病的治疗提供了新的思路。

近年来多项多中心、随机、双盲对照研究显示,中重度变应性哮喘患儿在ICS治疗的基础上联合奥马珠单抗治疗,可进一步改善哮喘症状,降低哮喘急性发作率^[23-24]。本研究中26例变应性哮喘患儿的C-ACT评分及ACT评分明显升高,说明奥马珠单

抗治疗后患儿的哮喘症状和生活质量均得到了明显改善。奥马珠单抗治疗是否能改善患儿肺功能仍然存在争议。有研究显示奥马珠单抗可改善肺功能 $FEV_1^{[25]}$ 。Licari 等^[26]对应用奥马珠单抗治疗 12 个月的患儿行肺功能检测发现,患儿的 $FEV_1\%pred$ 由 79% 升高至 91%。然而,在日本的一项研究显示奥马珠单抗治疗前后患儿的肺功能 $FEV_1\%pred$ 和 $FEF_{25}\%pred \sim FEF_{75}\%pred$ 无明显改变^[27]。本研究中,应用奥马珠单抗治疗 16 周后,患儿 $FEV_1\%pred$ 、 FEV_1/FVC 均升高,但差异无统计学意义,而 $PEF\%pred$ 、 $FEF_{50}\%pred$ 、 $FEF_{75}\%pred$ 均升高,差异有统计学意义,提示对小气道通气功能的改善较明显,同时 FeNO 明显降低可能与嗜酸性气道炎症缓解相关。

综上所述,奥马珠单抗应用于变应性哮喘合并慢性鼻窦炎,不仅改善患儿的哮喘症状,改善肺功能,且明显减轻了患儿的鼻窦炎症状,显著改善生活质量。因此,奥马珠单抗有可能成为合并变应性哮喘的慢性鼻窦炎患儿的安全有效的治疗方法。然而,本研究存在明显的局限性,样本量小,没有设计对照组,对慢性鼻窦炎的评估缺乏 Lund-Kennedy 内镜黏膜形态的客观评分,且研究对象的观察时长较短,因此,应用奥马珠单抗治疗慢性鼻窦炎还需要更多设计严格的临床研究来进一步证实。

参考文献:

[1] 全国儿科哮喘协作组, 中国疾病预防控制中心环境与健康相关产品安全所. 第三次中国城市儿童哮喘流行病学调查[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(10): 729-735. doi: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2013.10.003

[2] 中华医学会变态反应分会呼吸过敏学组(筹), 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. doi: 10.3760/cma.j.issn.05781426.2019.09.004

[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性病例系列研究[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020, 35(8): 617-621. doi: 10.3760/cma.j.cn101070-20200330-00529

YU Lin, ZHANG Huishan, ZHAO Xin, et al. Case series study on efficacy and safety of Omalizumab in the treatment of moderate-to-severe allergic asthma in children [J]. Chinese Journal of Applied Clinical Pediatrics, 2020, 35(8): 617-621. doi: 10.3760/cma.j.cn101070-20200330-00529

[4] 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

[5] Morales-Múnera O, Pedraza á, Niño-Serna L. Omalizumab in children with uncontrolled asthma: a real-life study carried out in Colombia [J]. Rev Alerg Mex, 2018, 65(3): 222-232. doi: 10.29262/ram.v65i3.510

[6] 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016 年版)[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(3): 167-181. doi: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2016.03.003

[7] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会小儿学组、鼻科学组. 儿童鼻-鼻窦炎诊断和治疗建议(2012 年, 昆明)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2013, 48(3): 177-179. doi: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2013.03.001

[8] 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

[9] Xiang L, Zhao J, Zheng YJ, et al. Uncontrolled asthma and its risk factors in Chinese children: a cross-sectional observational study [J]. J Asthma, 2016, 53(7): 699-706. doi: 10.3109/02770903.2016.1144199

[10] 王雪艳, 王梦娟, 刘长山. 儿童过敏性哮喘[J]. 中国临床医生杂志, 2022, 50(12): 1402-1405. doi: 10.3969/j.issn.2095-8552.2022.12.005

WANG Xueyan, WANG Mengjuan, LIU Changshan. Allergic asthma in children [J]. Chinese Journal for Clinicians, 2022, 50(12): 1402-1405. doi: 10.3969/j.issn.2095-8552.2022.12.005

[11] Orlandi RR, Kingdom TT, Smith TL, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis 2021 [J]. Int Forum Allergy Rhinol, 2021, 11(3): 213-739. doi: 10.1002/alr.22741

[12] 杨一帆, 程雷. 儿童鼻窦炎与哮喘: 统一气道疾病[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2019, 33(6): 10-15. doi: 10.6040/j.issn.1673-3770.1.2019.061

YANG Yifan, CHENG Lei. Rhinosinusitis and asthma in children: united airway disease [J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2019, 33(6): 10-15. doi: 10.6040/j.issn.1673-3770.1.2019.061

[13] Mulinda C, Yang N, Gudis DA. Pediatric unified airway: chronic rhinosinusitis and lower-airway disease [J]. Otolaryngol Clin North Am, 2023, 56(1): 137-146. doi: 10.1016/j.otc.2022.09.010

[14] Licari A, Andrenacci B, di Cicco ME, et al. Respiratory comorbidities in severe asthma: focus on the pediatric

- age[J]. *Expert Rev Respir Med*, 2023, 17(1): 1-13. doi:10.1080/17476348.2023.2168261
- [15] Humbert M, Bousquet J, Bachert C, et al. IgE-mediated multimorbidities in allergic asthma and the potential for omalizumab therapy[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019, 7(5): 1418-1429. doi:10.1016/j.jaip.2019.02.030
- [16] Poddighe D, Brambilla I, Licari A, et al. Pediatric rhinosinusitis and asthma[J]. *Respir Med*, 2018, 141: 94-99. doi:10.1016/j.rmed.2018.06.016
- [17] 敬尚林, 林楠, 陈继昌. 儿童鼻-鼻窦炎诊疗规范化探讨[J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2014, 28(5): 91-94. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2014.105
JING Shanglin, LIN Nan, CHEN Jichang. Diagnosis and treatment of standardization of rhinitis and sinusitis in children[J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2014, 28(5): 91-94. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2014.105
- [18] Perikleous EP, Steiropoulos P, Nena E, et al. Biologic therapies in pediatric asthma[J]. *J Pers Med*, 2022, 12(6): 999. doi:10.3390/jpm12060999
- [19] Chen L, Chen YP. Effects of omalizumab in children with asthma: a protocol for systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine*, 2021, 100(22): e26155. doi:10.1097/MD.00000000000026155
- [20] Balbino B, Conde E, Marichal T, et al. Approaches to target IgE antibodies in allergic diseases[J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 191: 50-64. doi:10.1016/j.pharmthera.2018.05.015
- [21] 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
- [22] 隋海晶, 胡艳, 陈玉迪, 等. 抗 IgE 单克隆抗体治疗难治性鼻窦炎伴鼻息肉三例[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2021, 56(2): 150-152. doi:10.3760/cma.j.cn115330-20201112-00864
SUI Haijing, HU Yan, CHEN Yudi, et al. Three cases of refractory sinusitis with nasal polyps treated with anti IgE monoclonal antibody[J]. *Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 2021, 56(2): 150-152. doi:10.3760/cma.j.cn115330-20201112-00864
- [23] Rodrigo GJ, Neffen H. Systematic review on the use of omalizumab for the treatment of asthmatic children and adolescents[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2015, 26(6): 551-556. doi:10.1111/pai.12405
- [24] Milgrom H, Berger W, Nayak A, et al. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab)[J]. *Pediatrics*, 2001, 108(2): E36. doi:10.1542/peds.108.2.e36
- [25] Oliveira MJ, Vieira M, Coutinho D, et al. Severe asthma in obese patients: improvement of lung function after treatment with omalizumab[J]. *Pulmonology*, 2019, 25(1): 15-20. doi:10.1016/j.pulmoe.2018.01.005
- [26] Licari A, Castagnoli R, Denicolò C, et al. Omalizumab in children with severe allergic asthma: the Italian real-life experience[J]. *Curr Respir Med Rev*, 2017, 13(1): 36-42. doi:10.2174/1573398X13666170426094536
- [27] Odajima H, Ebisawa M, Nagakura T, et al. Long-term safety, efficacy, pharmacokinetics and pharmacodynamics of omalizumab in children with severe uncontrolled asthma[J]. *Allergol Int*, 2017, 66(1): 106-115. doi:10.1016/j.alit.2016.06.004

(编辑:曾婕)

(上接第 12 页)

- [13] Kang HG, Youn KH, Kim IB, et al. Bilayered structure of the superficial facial fascia[J]. *Aesthet Surg J*, 2017, 37(6): 627-636. doi:10.1093/asj/sjx001
- [14] Helman S, Kadakia S, Guthrie A, et al. Temporoparietal Fascia free flap for nasoseptal perforation repair[J]. *Craniofacial Trauma Reconstr*, 2018, 11(3): 238-241. doi:10.1055/s-0037-1604425
- [15] 王付勇, 李华强. 岛状颞浅筋膜瓣移植预构颈部扩张轴型皮瓣修复面部大面积瘢痕畸形[J]. *中华实验外科杂志*, 2017, 34(3): 529-530. doi:10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2017.03.056
WANG Fuyong, LI Huaqiang. Expanded neck axial flap prefabricated by island flap of superficial temporal fascia in treating facial cicatrix deformity[J]. *Chinese Journal of Experimental Surgery*, 2017, 34(3) 529-530. doi:10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2017.03.056
- [16] 王江允, 杨琳琳, 陈春丽, 等. 颞浅筋膜瓣结合头皮刃厚皮片移植修复耳廓再造术后软骨支架外露[J]. *中国美容医学*, 2017, 26(12): 34-36
WANG Jiangyun, YANG Linlin, CHEN Chunli, et al. Superficial temporal fascial flap combined with scalp split-thickness skin grafting on the exposed cartilage scaffold after auricle reconstruction[J]. *Chinese Journal of Aesthetic Medicine*, 2017, 26(12): 34-36
- [17] Fujioka M, Fukui K, Yoshino K, et al. Salvage of ear framework exposure following autologous Microtia reconstruction: repair strategy for each location of exposure[J]. *Cleft Palate Craniofacial J*, 2023, 60(9): 1172-1175. doi:10.1177/10556656221095389

(编辑:李纬)