

奥马珠单抗治疗过敏性哮喘的研究进展

马晓伟¹, 陈娜², 王智远³, 张才擎^{3*}

¹山东大学, 山东 济南

²威海市中医院, 山东 威海

³山东省第二人民医院, 山东 济南

Email: *1114011406@qq.com

收稿日期: 2021年1月23日; 录用日期: 2021年2月7日; 发布日期: 2021年2月26日

摘要

奥马珠单抗(omalizumab)是一种人源化的抗人免疫球蛋白E单克隆抗体, 通过阻止IgE与其受体相结合, 抑制IgE介导的肥大细胞和嗜碱性粒细胞的活化和脱颗粒, 进而有效减轻甚至避免其诱导的哮喘发作。本文综述了奥马珠单抗治疗过敏性哮喘的作用机制和临床应用现状, 分析了其安全性与耐受性, 并探讨了其应用前景。

关键词

过敏性哮喘, IgE, 奥马珠单抗

Research Progress of Omalizumab in the Treatment of Allergic Asthma

Xiaowei Ma¹, Na Chen², Zhiyuan Wang³, Caiqing Zhang^{3*}

¹Shandong University, Jinan Shandong

²Weihai Hospital of Traditional Chinese Medicine, Weihai Shandong

³The Second People's Hospital of Shandong Province, Jinan Shandong

Email: *1114011406@qq.com

Received: Jan. 23rd, 2021; accepted: Feb. 7th, 2021; published: Feb. 26th, 2021

Abstract

Omalizumab is a humanized monoclonal antibody against human immunoglobulin E that effec-

*通讯作者。

文章引用: 马晓伟, 陈娜, 王智远, 张才擎. 奥马珠单抗治疗过敏性哮喘的研究进展[J]. 临床医学进展, 2021, 11(2): 682-689. DOI: 10.12677/acm.2021.112099

tively reduces or even prevents IgE from binding to its receptor, inhibiting IgE mediated activation and degranulation of mast cells and basophil cells, and thereby effectively alleviating or even avoiding asthma attacks induced by it. In this paper, the mechanism of action and clinical application of omalizumab in the treatment of allergic asthma were reviewed, its safety and tolerance were analyzed, and its application prospect was discussed.

Keywords

Allergic Asthma, IgE, Omalizumab

Copyright © 2021 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

支气管哮喘(bronchial asthma)是一种异质性疾病,作为全球常见的慢性疾病之一,全世界哮喘患者约有3.34亿,预计到2025年,哮喘患者可升至4亿[1]。其中,过敏性哮喘约占70% [2],主要指由免疫球蛋白E(即IgE)所介导,并诱发变态反应的一种哮喘,临床诊断主要是存在明显的过敏反应以及对特定过敏原的IgE反应,可逆性气流受限和暴露于过敏原后引起的气道高反应性是其特点[3]。目前哮喘常规治疗药物主要有口服及吸入糖皮质激素、短效及长效 β_2 肾上腺素受体激动剂及白三烯调节剂等。多数哮喘病人通过规律吸入ICS + LABA能够达到良好或完全的临床控制,仍有部分患者存在控制不佳、敏感性下降等问题,严重影响患者的生活质量。近些年来,随着精准医学的蓬勃发展,靶向治疗成为这一模式的重要组成部分。奥马珠单抗(omalizumab)作为首个抗IgE单克隆抗体,弥补了哮喘生物靶向治疗的空缺,成为中重度哮喘治疗的新选择。经过十余年的临床应用,展现了良好的应用前景。本文就奥马珠单抗(omalizumab)对过敏性哮喘的临床应用进展作一综述。

2. 免疫球蛋白 E

由于哮喘发病机制复杂,涉及多个领域,尚未完全阐明,随着研究的不断进展,IgE在哮喘发作中的作用,受到越来越多研究者的重视。IgE主要通过其在肥大细胞、嗜碱性细胞等细胞表面的两个受体(Fc ϵ RI和Fc ϵ RII)起作用[4]。通过对外周血特异性IgE的检测,结合患者病史,有助于病因诊断。

2.1. IgE 的由来和结构

免疫球蛋白E的发现是变态反应和免疫学领域的一个重大突破。1921年,Prausnitz和Kustner发现了导致过敏反应的物质的第一条线索,四十年后,Ishizakas和他的同事将其鉴定为免疫球蛋白亚类。最终,1968年,世界卫生组织免疫球蛋白国际参考中心正式宣布出现第五种免疫球蛋白同种型,即IgE [5]。自此它在过敏性疾病中的关键作用变得越来越清楚,填补了哮喘发病机制领域的空白。

IgE由两个重链和两个轻链组成,包含一个结构域(VH)的可变部分和四个结构域(C ϵ 1、C ϵ 2、C ϵ 3、C ϵ 4)的恒定片段[4]。在变态反应相关疾病中,IgE的致病作用主要通过C ϵ 3与高亲和力(Fc ϵ RI)和低亲和力(Fc ϵ RII/CD23)受体结合。通过阻断IgE与其受体相结合,可以有效阻止炎症介质的释放,并从根源上抑制变态反应的发生[6]。另外,病毒性上呼吸道感染作为哮喘发作的诱发因素,可诱导高亲和力受体的表达和信号转导,并产生显著的IgE反应[7]。

2.2. IgE 的作用机制

外源性过敏原进入人体后, 抗原递呈细胞通过其内吞作用使幼稚的 T 细胞对变应原敏感, 并引导其发育为 T 辅助-2 (Th2) 细胞。活化的 Th2 细胞可诱导 IL-4 和 IL-13 等炎性细胞因子的产生, 并增加 FcεRII 的表达, 进而激活 B 淋巴细胞, 产生过敏原特异性 IgE [8]。过敏原多次进入人体后, 可诱导肥大细胞和嗜碱性粒细胞与 IgE 交联, 引发细胞脱颗粒, 并释放组胺、类胰蛋白酶等血管活性介质, 引起支气管平滑肌收缩、黏液高分泌及炎症细胞浸润, 引发早期过敏反应, 主要表现为水肿、血管扩张和支气管收缩 [9]。速发型过敏反应发生后, 在 IL-3、IL-4 等细胞因子和趋化因子的作用下, 导致大量炎症细胞的聚集, 由此引发迟发性过敏反应, 临床上表现为粘液增多、气道高反应性和气道重塑等 [9] [10]。特异性记忆 Th2 细胞的激活和 IgE 促进的过敏原呈递也参与晚期过敏反应的发生 [11]。

3. IgE 抗体——奥马珠单抗

3.1. 制备与机制

人 IgE 免疫小鼠与骨髓瘤细胞融合形成的“杂交瘤”细胞, 可以连续分泌抗免疫球蛋白 E 抗体, 即奥马珠单抗(分子量 150 kd) [12]。利用杂交瘤技术研制的抗人 IgE 单克隆抗体 [13], 奥马珠单抗仅含有 5% 甚至更少的小鼠残基, 并且对非自身抗原决定簇产生免疫反应的风险非常低 [14]。奥马珠单抗对 IgE 有着较高亲和力、IgE/omalizumab 聚集物有着较强的稳定性, 因而它们不会穿过血管壁, 积聚在外周血以及上下呼吸道的粘膜中 [15]。这就预示着奥马珠单抗在临床上的应用具有良好的安全性和耐受性。

阻止 IgE 与其受体相结合, 进而有效减轻甚至避免其诱导的哮喘发作, 成为哮喘治疗的突破点。奥马珠单抗以 IgE 为靶点, 是治疗哮喘的第一种生物疗法 [7]。通过与 IgE 的两个 Cε3 结构域选择性结合, 形成 IgE/抗 IgE 免疫复合物 [16], 这些免疫复合物大小有限, 并且易溶解, 很难与补体结合、沉淀, 因而体内的单核吞噬系统很容易将其吞噬、清除 [16] [17]。奥马珠单抗可以阻断 IgE 介导的炎症细胞的激活、炎症介质的释放, 有效减少炎症细胞的聚集、组织重塑以及肺功能恶化。奥马珠单抗还可减少支气管网状基底膜厚度, 从而延缓气道重塑 [18]。因此, 奥马利珠单抗能有效地减缓过敏性哮喘患者的免疫反应, 从而显著改善哮喘症状的控制, 并成功预防疾病恶化 [4]。

由于 IgE 是过敏反应的关键介质, 因此治疗 IgE 介导的过敏性疾病的一种方法是同时针对膜结合型和可溶性 IgE。治疗型奥马利珠单抗与普通抗 IgE 的区别主要在于: 普通抗免疫球蛋白 E 可以交叉连接 FcεRI 结合的 IgE 和聚合 FcεRI。与普通抗 IgE 相比, 奥马珠单抗不能与细胞表面已被 FcεRI 或 CD23 结合的 IgE 结合, 也不能与血液中的可溶性 CD23 结合, 但仍可结合于膜结合及可溶性 IgE [19], 不能模拟过敏原诱导的 IgE 交联。因此, 奥马珠单抗是非过敏性的。

3.2. 药效学和药代学

奥马珠单抗主要通过皮下注射给药, 根据患者的体重及基线 IgE 水平, 2 至 4 周皮下给药一次, 吸收的平均生物利用度约为 62% [20]。青少年及成人哮喘患者接受单次皮下注射后, 吸收缓慢, 平均给药后 7~8 天达到血清浓度的峰值。经多次给药后, 奥马利珠单抗的血药浓度-时间曲线下面积明显增大, 在稳定状态下, 14 天以上的曲线下面积是第一次给药后观察到的 6 倍 [21]。omalizumab 与 IgE 的 Cε3 结构域相互作用的竞争机制, 决定了其有必要在 7:1 至 15:1 的范围内拮抗免疫球蛋白 E 的数量 [22]。在给药剂量合理的情况下, 经过单次皮下注射后, omalizumab 可使血清游离 IgE 浓度降低 84~99% [23]。在哮喘患者中, 奥马珠单抗的血清消除半衰期平均为 26 天, 表观清除率平均为 2.4 ml/kg/天 [24]。目前, 一般采用血清游离 IgE 浓度来评价奥马珠单抗的药效作用。

3.3. 临床应用

奥马珠单抗在临床上的应用已有十余年，它的出现，为哮喘患者提供了新选择。根据我国哮喘控制的基本情况，奥马珠单抗目前主要适用于明确诊断为中重度过敏性哮喘的成年人(≥ 18 周岁)或青少年(12~18 周岁)患者[25]。

Vignola 及其同事们发现，应用奥马珠单抗治疗 28 周后的中重度哮喘患者，其诱导哮喘生活质量问卷(AQLQ)得分显著改善[26]。选择合适的患者是成功抗 IgE 治疗过敏性哮喘的一个关键方面，通过治疗严重的、控制不充分的和口服类固醇依赖性哮喘患者可能获得最佳治疗效果。Humbert 及其同事招募了 419 名患有严重过敏性哮喘的患者，在接受奥马珠单抗 28 周附加治疗后，疾病恶化程度显著降低，急救治疗和口服皮质类固醇的机会明显减少，与安慰剂治疗的患者相比，治疗组的患者在生活质量和呼气峰流量方面也有显著改善[27]。一项对来自 186 位患者的研究中，评估在常规治疗中加用奥马珠单抗后，在控制重度哮喘中的社会卫生支出，并分析其有效性，结果证明：在过敏性哮喘患者的治疗方案中添加奥马珠单抗是有效的，减少了直接和间接治疗费用，并显著改善了患者的健康状况[28]。在对 3893 名患者的研究中，经过 52 周奥马珠单抗的治疗，大多数患者的临床症状有所改善。所有患者中近一半在治疗后没有哮喘发作。证实了奥马珠单抗在大多数患者中的临床意义[29]。一项对现实生活中评估奥马珠单抗治疗哮喘长期疗效的研究中，通过对 4 年的观察研究，记录 FEV1 和 ACT 的改变，吸入 ICS/LABA 的剂量从 65 (100%)经过 4 年的治疗($P < 0.001$)减少到 25 (38.5%)；ACT 成绩从 15 ± 3 在基线增加至 23 ± 3 ($P < 0.001$)和 FEV1 水平从 55.6 ± 10.6 至 76.63 ± 10.34 。证实了奥马珠单抗作为中度至重度哮喘的一个附加的治疗，导致更好哮喘控制，并且是有效且耐受性良好[30]。

Frix A N 及其同事回顾性研究了 2007 年至 2019 年间应用 omalizumab 的 157 例严重过敏性哮喘患者，并评价其临床结局和气道炎症。在治疗 4 个月后，有 76% 的患者被判定受益于 omalizumab，并且接受长期治疗。在随访过程中，哮喘得到了良好的控制，生活质量和肺活量测定功能均有改善，并且病情恶化率也持续下降。证明了奥马珠单抗通过降低病情恶化率，改善患者预后和气道口径以及减少 2 型气道炎症，在现实生活中对重度过敏性哮喘有效[31]。Pelaia Corrado 等人通过对 15 例重度过敏性哮喘患者的一项单中心观察性研究，附加奥马珠单抗治疗后，哮喘控制评分、年度哮喘发作率显著降低，且具有统计学意义($P < 0.0001$)，显著增强 FEV、减少嗜酸性粒细胞数量($p < 0.05$)，进一步证实了奥马珠单抗改善重症 2 型哮喘的临床、肺功能和血液学特征的长期治疗能力[32]。Busse 及其同事的一项涉及 419 名中度至重度哮喘的过敏性患者的随机对照研究，在奥马珠单抗的 60 周附加治疗期间，季节性吸入皮质类固醇显著减少[33]。

支气管哮喘通常发病年龄较早，且人群中以中青年人居多。其中，青少年时期作为一个特殊的过渡时期，在哮喘的治疗中占有重要地位。Busse William W 等人通过对 340 名 12 岁到 17 岁的青少年过敏性哮喘进行鉴定，治疗组中 FEV1、百分比预测、用力肺活量的改善显著高于安慰组，且具有统计学意义($P < 0.05$)，强调了奥马珠单抗对青少年患者肺功能的改善作用，提示了在哮喘发展过程早期优化处理的重要性[34]。青少年患者的早期积极干预，在有效控制哮喘的同时，也能最大限度降低哮喘对患者的心理、健康负担，对青少年患者的学习、生活以及身体发育均有不可替代的作用。P G Gibson 等人对来自澳大利亚 21 个诊所、接受奥马珠单抗治疗的 180 名严重过敏性哮喘患者进行了评估，其中，95% 的患者有一种或多种合并症。根据 ACQ-5 中至少 0.5 的改善评估，奥马珠单抗有效率高达 83%。口服糖皮质激素(OCS)的使用显著减少[35]。部分中重度持续性哮喘患者应用 ICS + LABA 难以控制时，需要仔细询问病史，并完善相关检查，明确是否存在合并症。变应性鼻炎、鼻窦炎、肥胖等因素，制约着哮喘症状的控制。对于存在合并症的哮喘患者，奥马珠单抗提供了新的治疗选择。

3.4. 治疗时间

使用奥马珠单抗的关键是抗 IgE 治疗的持续时间。特别是，由于奥马珠单抗的治疗效果取决于其对 IgE 恒定部分的 Cε3 结构域的持续占有。奥马珠单抗的作用机制表明，为了阻断 IgE 功能并避免潜在的症状复发和病情恶化，因此可以认为该药物的给药应连续进行，不得中断，并根据终生计划使用[36]。目前认为，奥马珠单抗至少需连续使用 12~16 周，由于个体化差异，在治疗 16 周后，需要根据哮喘患者总体控制水平，决定可否继续应用奥马珠单抗治疗[25]。目前关于最佳治疗时间仍有一些争论，且尚无任何权威指南及倡议明确给出疗程的建议，但到目前为止，建议不要停止治疗，因为停止治疗会导致症状的复发。在持续应用奥马珠单抗治疗时，每 3 个月应当常规评估患者哮喘控制情况，控制良好，则可适当延长用药间隔甚至逐步停药，若症状加重，需重复使用[25]。

在终止奥马珠单抗的长期治疗后，血清中游离 IgE 浓度可升高，这与哮喘症状复发和病情加重有关。即便如此，Nopp 和同事们进行了一项戒断试验，对 18 名应用奥马珠单抗治疗 6 年的哮喘患者进行中断治疗，并观察其临床反应。经过 3 年的随访观察，其中，12 人有着良好的哮喘控制和肺功能改善[37]。该报告与 Baena Cagnani 及其同事在一些阿根廷哮喘儿童中获得的后续发现一致，在抗 IgE 治疗中断后的最初 3 年随访期间，他们完全没有呼吸道症状。相比之下，Kuprys-Lipinska 和 Kuna 的报告指出，11 名波兰患者中，9 名患者在停止奥马珠单抗治疗后的前 5 个月内哮喘恶化复发[38]。此外，还伴随着 ACT 和 AQLQ 评分的恶化。无论如何，还需要进一步的研究来评估奥马珠单抗对哮喘病理生物学演变的潜在影响。

4. 安全性及耐受性

尽管奥马珠单抗是一种治疗哮喘生物疗法，但其仍具有潜在的副作用。在临床实践中，12 岁及以上的青少年和成人哮喘患者最常见的不良反应为头痛和注射部位疼痛、肿胀等不良反应。奥马珠单抗存在 I 型局部或全身过敏反应的可能性，包括过敏反应和过敏性休克。这些过敏反应通常在应用奥马珠单抗后的 2 小时之内发生，部分可延迟至给药后 24 小时以上[39]。Di Bona Danilo 及其同事回顾性评估了应用奥马珠单抗治疗 9 年的难治性哮喘患者，在对 91 名患者的长期随访中，仅有六名患者(6.6%)因与治疗相关的不良事件而中止了奥马珠单抗的治疗：关节痛/肌痛(3 例)；荨麻疹、血管性水肿(1 例)；子宫出血(1 例)；复发性唇疱疹(1 例)。omalizumab 的长期治疗有着良好的安全性和耐受性。长时间使用奥马珠单抗治疗并没有增加副作用，特别是过敏反应的风险[40]。在 Schreiber Jens 的一项评估患者接受奥马珠单抗治疗哮喘相关控制的前瞻性研究中，通过对 153 名哮喘患者的为期 3 年观察，临床效果和安全性没有下降，支持了奥马珠单抗在哮喘控制和改善生活质量的重要作用[41]。奥马珠单抗的长期应用，对于心血管系统的影响有限，对包括 3000 多名参与者在内的 8 项对照试验的仔细分析表明，奥马珠单抗相关的心血管风险与接受安慰剂治疗的患者的心血管风险相似[42]。然而，在 Iribarren Carlos 的一项前瞻性研究中，评估了奥马珠单抗和心血管事件之间潜在的关联。这项研究表明，与非奥马珠单抗组群相比，奥马珠单抗组群的 CV/CBV 事件发生率更高。组间哮喘严重程度差异可能导致了这种不平衡，但也不能排除某些风险的增加[43]。值得注意的是，有研究指出，与安慰剂组相比，应用奥马珠单抗的哮喘患者恶性肿瘤发生率有所增加[23]。然而，最近一项前瞻性队列研究的结果表明，与普通人群相比，在接受奥马珠单抗治疗的哮喘患者，恶性肿瘤发病率没有明显差异[44]。IgE 作为一种免疫球蛋白，对寄生虫感染有着免疫监测和保护作用，应用奥马珠单抗治疗后，这种免疫保护作用存在被削弱的风险。有研究表明，在使用奥马珠单抗治疗的哮喘患者，其对蠕虫等寄生虫感染率略有增加[45]。因此，对于寄生虫感染流行地区或前往该地区的哮喘患者，在应用奥马珠单抗治疗之前，应当检测是否存在寄生虫感染，并进行治

疗。此外，由于奥马珠单抗存在过敏反应的风险，并且可以通过胎盘屏障，对胎儿的影响尚未明确，因而不推荐孕妇使用[25]。

5. 总结与展望

大多数哮喘患者表现为 IgE 介导的过敏性哮喘。最近几年的 GINA 报告重新定义了哮喘的概念，突出强调了其异质性和疾病表型的相关性，同时认识到特定的生物途径是治疗严重或难以控制的哮喘患者的新方法。奥马珠单抗显著的临床疗效和安全性受到越来越多临床医生的关注，是中重度过敏性哮喘治疗的显著进步。作为附加治疗，奥马珠单抗在预防哮喘急性发作、减少吸入或口服糖皮质激素的使用量、改善呼吸系统症状和提升患者生活质量方面具有显著疗效。对于奥马珠单抗在特定人群中的作用，如中度过敏、严重过敏和非过敏性哮喘患者，其疗效的评估尚需进一步的研究。由于高昂的价格及治疗的长期化，对患者使用的决心和依从性具有很大的挑战性。庆幸的是，伴随着奥马珠单抗走进了医保，相信会走进越来越多哮喘患者的生活。奥马珠单抗在哮喘中地位的不断提升，临床应用前景会非常广阔。

参考文献

- [1] (2014) The Global Asthma Report 2014. Global Asthma Network, Auckland. http://www.globalasthmareport.org/resources/Global_Asthma_Report_2014
- [2] 林江涛. 抗 IgE 治疗过敏性哮喘的长期有效性和安全性[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(9): 733-736.
- [3] Schatz, M. and Rosenwasser, L. (2014) The Allergic Asthma Phenotype. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, **2**, 645-649. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2014.09.004>
- [4] Pelaia, C., Calabrese, C., Terracciano, R., de Blasio, F., Vatrella, A. and Pelaia, G. (2018) Omalizumab, the First Available Antibody for Biological Treatment of Severe Asthma: More than a Decade of Real-Life Effectiveness. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, **12**, 1753466618810192. <https://doi.org/10.1177/1753466618810192>
- [5] Ribatti, D. (2016) The Discovery of Immunoglobulin E. *Immunology Letters*, **171**, 1-4. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2016.01.001>
- [6] Mitropoulou, A.N., Ceska, T., Heads, J.T., et al. (2020) Engineering the Fab Fragment of the Anti-IgE Omalizumab to Prevent Fab Crystallization and Permit IgE-Fc Complex Crystallization. *Acta Crystallographica Section F: Structural Biology Communications*, **76**, 116-129. <https://doi.org/10.1107/S2053230X20001466>
- [7] Rath, N., Raje, N. and Rosenwasser, L. (2018) Immunoglobulin E as a Biomarker in Asthma. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, **38**, 587-597. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2018.06.007>
- [8] Navinés-Ferrer, A., Serrano-Candelas, E., Molina-Molina, G.J. and Martín, M. (2016) IgE-Related Chronic Diseases and Anti-IgE-Based Treatments. *Journal of Immunology Research*, **2016**, Article ID: 8163803. <https://doi.org/10.1155/2016/8163803>
- [9] Anto, J.M., Bousquet, J., Akdis, M., et al. (2017) Mechanisms of the Development of Allergy (MeDALL): Introducing Novel Concepts in Allergy Phenotypes. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **139**, 388-399. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.12.940>
- [10] Galli, S.J. and Tsai, M. (2012) IgE and Mast Cells in Allergic Disease. *Nature Medicine*, **18**, 693-704. <https://doi.org/10.1038/nm.2755>
- [11] Humbert, M., Bousquet, J., Bachert, C., et al. (2019) IgE-Mediated Multimorbidities in Allergic Asthma and the Potential for Omalizumab Therapy. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, **7**, 1418-1429. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.02.030>
- [12] (2002) Omalizumab: Anti-IgE Monoclonal Antibody E25, E25, Humanised Anti-IgE MAb, IGE 025, Monoclonal Antibody E25, Olizumab, Xolair, rhuMAb-E25. *BioDrugs*, **16**, 380-386. <https://doi.org/10.2165/00063030-200216050-00009>
- [13] Presta, L.G., Lahr, S.J., Shields, R.L., et al. (1993) Humanization of an Antibody Directed against IgE. *Journal of Immunology*, **151**, 2623-2632.
- [14] Pelaia, G., Gallelli, L., Renda, T., et al. (2011) Update on Optimal Use of Omalizumab in Management of Asthma. *Journal of Asthma and Allergy*, **4**, 49-59. <https://doi.org/10.2147/JAA.S14520>
- [15] Chang, T.W., Wu, P.C., Hsu, C.L. and Hung, A.F. (2007) Anti-IgE Antibodies for the Treatment of IgE-Mediated Allergic Diseases. *Advances in Immunology*, **93**, 63-119. [https://doi.org/10.1016/S0065-2776\(06\)93002-8](https://doi.org/10.1016/S0065-2776(06)93002-8)

- [16] Hochhaus, G., Brookman, L., Fox, H., *et al.* (2003) Pharmacodynamics of Omalizumab: Implications for Optimised Dosing Strategies and Clinical Efficacy in the Treatment of Allergic Asthma. *Current Medical Research and Opinion*, **19**, 491-498. <https://doi.org/10.1185/030079903125002171>
- [17] Fox, J.A., Hotaling, T.E., Struble, C., Ruppel, J., Bates, D.J. and Schoenhoff, M.B. (1996) Tissue Distribution and Complex Formation with IgE of an Anti-IgE Antibody after Intravenous Administration in Cynomolgus Monkeys. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **279**, 1000-1008.
- [18] Hoshino, M. and Ohtawa, J. (2012) Effects of Adding Omalizumab, an Anti-Immunoglobulin E Antibody, on Airway Wall Thickening in Asthma. *Respiration*, **83**, 520-528. <https://doi.org/10.1159/000334701>
- [19] Wright, J.D., Chu, H.M., Huang, C.H., Ma, C., Chang, T.W. and Lim, C. (2015) Structural and Physical Basis for Anti-IgE Therapy. *Scientific Reports*, **5**, Article No. 11581. <https://doi.org/10.1038/srep11581>
- [20] Hendeles, L. and Sorkness, C.A. (2007) Anti-Immunoglobulin E Therapy with Omalizumab for Asthma. *Annals of Pharmacotherapy*, **41**, 1397-1410. <https://doi.org/10.1345/aph.1K005>
- [21] European Medicines Agency (2016) Xolair-Product Information. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000606/WC500057298.pdf
- [22] Marcus, P., Practice Management Committee, American College of Chest Physicians (2006) Incorporating Anti-IgE (Omalizumab) Therapy into Pulmonary Medicine Practice: Practice Management Implications. *Chest*, **129**, 466-474. <https://doi.org/10.1378/chest.129.2.466>
- [23] Miller, C.W., Krishnaswamy, N., Johnston, C. and Krishnaswamy, G. (2008) Severe Asthma and the Omalizumab Option. *Clinical and Molecular Allergy*, **6**, 4. <https://doi.org/10.1186/1476-7961-6-4>
- [24] Luu, M., Bardou, M., Bonniaud, P. and Goirand, F. (2016) Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Clinical Efficacy of Omalizumab for the Treatment of Asthma. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, **12**, 1503-1511. <https://doi.org/10.1080/17425255.2016.1248403>
- [25] 李靖. 奥马珠单抗治疗过敏性哮喘的中国专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(3): 179-185.
- [26] Vignola, A.M., Humbert, M., Bousquet, J., *et al.* (2004) Efficacy and Tolerability of Anti-Immunoglobulin E Therapy with Omalizumab in Patients with Concomitant Allergic Asthma and Persistent Allergic Rhinitis: SOLAR. *Allergy*, **59**, 709-717. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2004.00550.x>
- [27] Humbert, M., Beasley, R., Ayres, J., *et al.* (2005) Benefits of Omalizumab as Add-On Therapy in Patients with Severe Persistent Asthma Who Are Inadequately Controlled Despite Best Available Therapy (GINA 2002 Step 4 Treatment): INNOVATE. *Allergy*, **60**, 309-316. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2004.00772.x>
- [28] Martínez-Moragón, E., Climent, M., Chiner, E., Fernández-Aracil, C., Sánchez-Toril, F. and Lluch-Tortajada, I. (2019) Effectiveness and Pharmacoeconomic Analysis of the Treatment of Severe Asthma with Omalizumab in Clinical Practice. Efectividad y análisis farmacoeconómico del tratamiento del asma grave con omalizumab en la práctica clínica. *Farmacia Hospitalaria*, **43**, 101-109.
- [29] Adachi, M., Kozawa, M., Yoshisue, H., *et al.* (2018) Real-World Safety and Efficacy of Omalizumab in Patients with Severe Allergic Asthma: A Long-Term Post-Marketing Study in Japan. *Respiratory Medicine*, **141**, 56-63. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.06.021>
- [30] Al-Ahmad, M., Arifhodzic, N., Nurkic, J., *et al.* (2018) "Real-Life" Efficacy and Safety Aspects of 4-Year Omalizumab Treatment for Asthma. *Medical Principles and Practice*, **27**, 260-266. <https://doi.org/10.1159/000487482>
- [31] Frix, A.N., Schleich, F., Paulus, V., Guissard, F., Henket, M. and Louis, R. (2020) Effectiveness of Omalizumab on Patient Reported Outcomes, Lung Function, and Inflammatory Markers in Severe Allergic Asthma. *Biochemical Pharmacology*, **179**, Article ID: 113944. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.113944>
- [32] Pelaia, C., Calabrese, C., Barbuto, S., *et al.* (2019) Omalizumab Lowers Asthma Exacerbations, Oral Corticosteroid Intake and Blood Eosinophils: Results of a 5-YEAR Single-Centre Observational Study. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, **54**, 25-30. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2018.11.002>
- [33] Busse, W.W., Morgan, W.J., Gergen, P.J., *et al.* (2011) Randomized Trial of Omalizumab (Anti-IgE) for Asthma in Inner-City Children. *The New England Journal of Medicine*, **364**, 1005-1015. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009705>
- [34] Busse, W.W., Humbert, M., Haselkorn, T., *et al.* (2020) Effect of Omalizumab on Lung Function and Eosinophil Levels in Adolescents with Moderate-to-Severe Allergic Asthma. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, **124**, 190-196. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.11.016>
- [35] Gibson, P.G., Reddel, H., McDonald, V.M., *et al.* (2016) Effectiveness and Response Predictors of Omalizumab in a Severe Allergic Asthma Population with a High Prevalence of Comorbidities: The Australian Xolair Registry. *Internal Medicine Journal*, **46**, 1054-1062. <https://doi.org/10.1111/imj.13166>
- [36] Ledford, D., Busse, W., Trzaskoma, B., *et al.* (2017) A Randomized Multicenter Study Evaluating Xolair Persistence

- of Response after Long-Term Therapy. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **140**, 162-169.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.08.054>
- [37] Nopp, A., Johansson, S.G., Adédoyin, J., Ankerst, J., Palmqvist, M. and Oman, H. (2010) After 6 Years with Xolair; a 3-Year Withdrawal Follow-Up. *Allergy*, **65**, 56-60. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.02144.x>
- [38] Kupryś-Lipińska, I. and Kuna, P. (2014) Loss of Asthma Control after Cessation of Omalizumab Treatment: Real Life Data. *Postępy Dermatologii i Alergologii*, **31**, 1-5. <https://doi.org/10.5114/pdia.2014.40553>
- [39] Cox, L., Platts-Mills, T.A., Finegold, I., *et al.* (2007) American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force Report on Omalizumab-Associated Anaphylaxis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **120**, 1373-1377. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.09.032>
- [40] Di Bona, D., Fiorino, I., Taurino, M., *et al.* (2017) Long-Term “Real-Life” Safety of Omalizumab in Patients with Severe Uncontrolled Asthma: A Nine-Year Study. *Respiratory Medicine*, **130**, 55-60. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.07.013>
- [41] Schreiber, J., Schwab Sauerbeck, I. and Mailänder, C. (2020) The Long-Term Effectiveness and Safety of Omalizumab on Patient- and Physician-Reported Asthma Control: A Three-Year, Real-Life Observational Study. *Advances in Therapy*, **37**, 353-363. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01135-w>
- [42] Rodrigo, G.J., Neffen, H. and Castro-Rodriguez, J.A. (2011) Efficacy and Safety of Subcutaneous Omalizumab vs Placebo as Add-On Therapy to Corticosteroids for Children and Adults with Asthma: A Systematic Review. *Chest*, **139**, 28-35. <https://doi.org/10.1378/chest.10-1194>
- [43] Iribarren, C., Rahmaoui, A., Long, A.A., *et al.* (2017) Cardiovascular and Cerebrovascular Events among Patients Receiving Omalizumab: Results from EXCELS, a Prospective Cohort Study in Moderate to Severe Asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **139**, 1489-1495.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.07.038>
- [44] Long, A., Rahmaoui, A., Rothman, K.J., *et al.* (2014) Incidence of Malignancy in Patients with Moderate-to-Severe Asthma Treated with or without Omalizumab. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **134**, 560-567.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.02.007>
- [45] Cruz, A.A., Lima, F., Sarinho, E., *et al.* (2007) Safety of Anti-Immunoglobulin E Therapy with Omalizumab in Allergic Patients at Risk of Geohelminth Infection. *Clinical & Experimental Allergy*, **37**, 197-207. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2007.02650.x>