

奥马珠单抗治疗儿童哮喘的作用机制与临床应用现状

梅代意, 田代印*

重庆医科大学附属儿童医院呼吸科, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 儿科学重庆市重点实验室, 重庆

收稿日期: 2025年7月1日; 录用日期: 2025年7月24日; 发布日期: 2025年8月5日

摘要

过敏性哮喘由IgE介导, Th2细胞分泌IL-4/IL-13诱导IgE生成, 结合肥大细胞FcεRI受体触发炎症介质释放与气道重塑, Treg细胞功能缺陷加剧免疫失衡。奥马珠单抗通过结合游离IgE阻断FcεRI交联, 下调受体表达并调节Th1/Th2平衡, 减少IL-4等细胞因子分泌。儿童临床研究显示, 其可降低33%急性发作风险, 改善症状且安全性高, 主要不良反应为轻中度注射部位反应。指南推荐用于6岁以上、血清IgE 10~700 IU/mL、高剂量ICS-LABA控制不佳的过敏性哮喘儿童, 未来需借助生物标志物优化精准治疗。

关键词

奥马珠单抗, 儿童哮喘, IgE, Th2细胞

The Mechanism of Action and Current Status of Clinical Application of Omalizumab in the Treatment of Asthma in Children

Daiyi Mei, Daiyin Tian*

Department of Respiratory, Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing

Received: Jul. 1st, 2025; accepted: Jul. 24th, 2025; published: Aug. 5th, 2025

*通讯作者。

文章引用: 梅代意, 田代印. 奥马珠单抗治疗儿童哮喘的作用机制与临床应用现状[J]. 临床医学进展, 2025, 15(8): 244-248. DOI: 10.12677/acm.2025.1582227

Abstract

Allergic asthma is mediated by IgE, which is induced by IL-4/IL-13 secretion from Th2 cells, binding to mast cell FcεRI receptors triggers the release of inflammatory mediators and airway remodeling, and immune imbalance is exacerbated by defective Treg cell function. Omalizumab blocks FcεRI cross-linking by binding to free IgE, down-regulates receptor expression and regulates Th1/Th2 balance, and reduces cytokine secretion such as IL-4. Clinical studies in children have shown that it reduces the risk of acute exacerbation by 33%, improves symptoms and has a high safety profile, with the main adverse effect being mild to moderate injection site reactions. The guidelines recommend its use in children with allergic asthma over 6 years of age, with a serum IgE of 10~700 IU/mL, and poorly controlled by high-dose ICS-LABA, and the future needs to be optimized for precision therapy with the help of biomarkers.

Keywords

Omalizumab, Childhood Asthma, IgE, Th2 Cells

Copyright © 2025 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. IgE 介导过敏性疾病(哮喘)的发病机制

过敏性哮喘是由 IgE 介导的 I 型超敏反应性疾病, 其发病机制涉及免疫细胞活化、炎症介质释放及气道重塑等多环节。过敏原(如尘螨、花粉)初次进入机体后, 通过抗原呈递细胞(APC)激活 CD4⁺ Th2 细胞。Th2 细胞分泌白细胞介素(IL)-4、IL-13 等细胞因子, 诱导 B 细胞向浆细胞分化并产生特异性 IgE [1]。IgE 通过其 Fc 段与肥大细胞、嗜碱性粒细胞表面的高亲和力受体 FcεRI 结合, 使机体处于致敏状态。当相同过敏原再次入侵时, 过敏原与细胞表面的 IgE 特异性结合, 导致 FcεRI 交联, 触发肥大细胞脱颗粒, 释放组胺、白三烯(LTs)、前列腺素(PGD₂) 等炎症介质[2]。这些介质可迅速引起支气管平滑肌收缩、血管通透性增加和黏液分泌增多, 导致哮喘急性发作。Th2 细胞在 IgE 介导的哮喘中起核心作用。除促进 IgE 生成外, Th2 细胞分泌的 IL-5 可募集和活化嗜酸性粒细胞, 后者释放阳离子蛋白(如 MBP、ECP)损伤气道上皮细胞, 加剧气道炎症[3]。IL-13 则通过诱导气道上皮细胞表达黏蛋白(MUC5AC)、促进成纤维细胞增殖, 参与气道重塑[4]。此外, Th2 细胞与固有淋巴样细胞 2 型(ILC2)相互作用, 进一步放大 Th2 型炎症反应。持续的 IgE 介导反应可导致气道慢性炎症, 表现为嗜酸性粒细胞、中性粒细胞、淋巴细胞等炎症细胞浸润。炎症介质反复损伤气道上皮, 激活成纤维细胞和肌成纤维细胞, 促进细胞外基质(如胶原蛋白、纤连蛋白)沉积, 引起气道平滑肌增生、基底膜增厚, 最终导致气道重塑[2] [4]。气道重塑可使气道不可逆性狭窄, 影响肺功能, 导致哮喘慢性化和难治性。正常情况下, 调节性 T 细胞(Treg)通过分泌 IL-10、TGF-β 等细胞因子抑制过度的 Th2 反应。但在过敏性哮喘患者中, Treg 功能缺陷或数量减少, 无法有效抑制 Th2 细胞活化, 导致免疫调节失衡[3]。此外, 遗传因素(如 FCER1A、IL4、IL13 等基因多态性)可影响 IgE 合成、受体表达及炎症反应强度, 增加个体对哮喘的易感性[5]。

2. 奥马珠单抗的作用机制

奥马珠单抗(Omalizumab)是首个针对 IgE 的人源化单克隆抗体, 通过调控 IgE 介导的免疫反应治疗

过敏性疾病,其作用机制涉及多环节免疫干预。奥马珠单抗可高亲和力结合游离 IgE (结合常数 $KD \approx 10^{-10}$ M),阻止 IgE 与肥大细胞、嗜碱性粒细胞表面的高亲和力受体 FcεRI 结合,从而抑制过敏原诱导的 FcεRI 交联及后续的细胞活化[6]。临床研究表明,治疗后患者血清游离 IgE 水平可降低 90%以上,显著减少肥大细胞脱颗粒释放组胺、白三烯等炎症介质,缓解哮喘急性症状[7] [8]。这一机制直接切断 IgE 介导的 I 型超敏反应启动环节,是奥马珠单抗快速起效的关键。而长期使用奥马珠单抗可通过降低循环 IgE 水平,可间接诱导免疫细胞表面 FcεRI 表达下调。研究显示,治疗 16 周后,嗜碱性粒细胞 FcεRI 密度可减少约 50%,使其对过敏原刺激的敏感性显著降低[6]。FcεRI 表达下调不仅减少炎症介质的即时释放,还可抑制抗原呈递细胞(如树突状细胞)通过 FcεRI 摄取过敏原,进而减弱 Th2 型免疫应答的激活[8],形成对过敏反应的双重抑制。并且,奥马珠单抗可通过降低 IgE 依赖的树突状细胞活化,减少其向 Th2 细胞呈递抗原,从而抑制 Th2 细胞分泌 IL-4、IL-5、IL-13 等细胞因子。同时,部分研究提示奥马珠单抗可能促进 Th1 型细胞因子(如 IFN-γ)分泌,纠正过敏性疾病中失衡的 Th2 优势应答。这种免疫偏移可减少嗜酸性粒细胞募集、气道黏液高分泌及上皮损伤,延缓气道重塑进程[9]。尽管奥马珠单抗不直接抑制 B 细胞产生 IgE,但其通过清除游离 IgE,可能减弱 IgE 对 B 细胞的正反馈刺激(如通过 B 细胞表面 CD23 受体),间接抑制 IgE 持续合成。此外,长期治疗可使骨髓中产生 IgE 的浆细胞数量减少,进一步降低 IgE 生成。

3. 奥马珠单抗的临床应用现状

奥马珠单抗作为靶向 IgE 的生物制剂,其临床疗效已在多项研究中得到验证,并被国内外指南广泛推荐用于特定哮喘人群的治疗,具体如下及相关文献支持:多项随机对照试验(RCT)证实,奥马珠单抗可显著改善中重度过敏性哮喘患者的症状控制及肺功能。例如,Milgrom 等开展的经典研究显示,与安慰剂相比,奥马珠单抗治疗可使成人哮喘患者的年急性发作率降低 50%,糖皮质激素用量减少 50%,且 FEV₁ (第一秒用力呼气容积)显著改善[10]。近期一项针对城市儿童的 RCT 表明,奥马珠单抗治疗 1 年可使 6~17 岁中重度哮喘儿童的急性发作风险降低 33%,并显著减少急诊就诊次数[11]。机制上,疗效与治疗后血清游离 IgE 水平下降、嗜酸性粒细胞计数降低及 Th2 型炎症标志物(如 FeNO)减少相关[12]。在儿童群体中,奥马珠单抗的有效性和安全性已得到临床研究支持。刘玲等对 28 例 6~14 岁过敏性哮喘儿童的观察显示,治疗 12 个月后,患儿日间症状评分降低 64%,夜间憋醒次数减少 82%,且未发生严重不良反应[13]。2025 版《儿童支气管哮喘诊断与防治指南》明确推荐,对于 6 岁及以上、血清总 IgE 升高(10~700 IU/mL)、经高剂量 ICS-LABA 治疗仍控制不佳的中重度过敏性哮喘儿童,可考虑奥马珠单抗治疗[14]。国内外权威指南对奥马珠单抗的推荐均强调“过敏性机制”和“病情严重程度”两个核心要素,《儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2025)》和《支气管哮喘防治指南》均指出,奥马珠单抗适用于 IgE 介导的过敏性哮喘,尤其适用于合并变应性鼻炎、阿司匹林加重性呼吸系统疾病(AERD)或频繁急性发作的患者[15]。

4. 奥马珠单抗的安全性研究进展

奥马珠单抗作为靶向 IgE 的生物制剂,其安全性在临床研究及真实世界应用中已得到广泛验证,尤其在儿童和成人哮喘患者中表现出良好的耐受性。多项研究表明,其治疗相关不良事件(AE)发生率与安慰剂无显著差异,主要不良事件为注射部位反应(如红肿、瘙痒、疼痛),发生率约 15%~20%,多为轻至中度,无需特殊处理[16]-[18]。例如,Corren 等对儿童及青少年的系统综述显示,奥马珠单抗组注射部位反应发生率为 16.5%,与安慰剂组(13.2%)无统计学差异,且严重 AE (如过敏反应)罕见。尽管奥马珠单抗靶向 IgE,但因其仅结合游离 IgE,不与细胞表面结合的 IgE 交联,因此极少引发肥大细胞活化介导的 I 型超敏反应。全球上市后监测数据显示,严重过敏反应发生率约为 0.01%~0.02%。中国真实世界研究中,向莉等对 300 余例哮喘患儿的回顾性分析显示,仅 1 例(0.3%)出现轻度荨麻疹,未发生过过敏性休克或血

管性水肿, 并且过敏反应可能与药物辅料或非 IgE 介导的免疫反应相关, 因此需在治疗前详细询问过敏史, 并在注射后观察至少 2 小时。长期随访数据表明, 奥马珠单抗治疗 1~5 年的安全性特征与短期一致, 未发现累积毒性或新的安全信号。虞琳等对 48 例儿童患者的 2 年随访显示, 治疗期间未出现感染风险增加、肿瘤发生率升高或肝肾功能异常。此外, 奥马珠单抗对免疫功能的影响局限于 IgE 通路, 不影响 B 细胞、T 细胞的总体数量及疫苗应答能力, 提示其对免疫系统的干扰具有高度靶向性。目前奥马珠单抗的妊娠安全性分级为 B 类(动物实验无风险, 人类数据有限)。有限数据显示, 孕期暴露未增加胎儿畸形或不良妊娠结局风险, 但建议仅在明确获益大于风险时使用[19] [20]。

5. 结语

奥马珠单抗通过精准靶向 IgE 通路, 为儿童中重度过敏性哮喘提供了突破性治疗选择。其作用机制覆盖过敏反应的多个关键环节, 临床疗效显著且安全性良好, 已成为指南推荐的重要生物制剂。未来需进一步探索生物标志物指导的个体化治疗, 以优化获益人群, 并拓展至更多过敏性疾病领域。随着新型抗 IgE/抗 FcεRI 药物的研发, 精准免疫治疗将在儿童哮喘管理中发挥更重要的作用。

参考文献

- [1] Gould, H.J. and Sutton, B.J. (2008) IgE in Allergy and Asthma Today. *Nature Reviews Immunology*, **8**, 205-217.
<https://doi.org/10.1038/nri2273>
- [2] Holgate, S.T. (2012) Innate and Adaptive Immune Responses in Asthma. *Nature Medicine*, **18**, 673-683.
<https://doi.org/10.1038/nm.2731>
- [3] Lambrecht, B.N. and Hammad, H. (2014) The Immunology of Asthma. *Nature Immunology*, **16**, 45-56.
<https://doi.org/10.1038/ni.3049>
- [4] Kay, A.B. (2001) Allergy and Allergic Diseases. *New England Journal of Medicine*, **344**, 30-37.
<https://doi.org/10.1056/nejm200101043440106>
- [5] 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>
- [6] Macglashan, D.W. and Saini, S.S. (1997) Omalizumab-Induced Reductions in Mast Cell FcεRI Expression and Function. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **99**, S108.
- [7] 茹一, 李丽莎, 关凯. 常见过敏性疾病的生物靶向治疗及其导致的严重过敏反应研究进展[J]. 结核与肺部疾病杂志, 2023, 4(2):169-177.
- [8] Chang, T.W., Wu, P.C., Hsu, C.L., *et al.* (2011) Anti-IgE Antibodies for the Treatment of IgE-Mediated Allergic Diseases. *Advances in Immunology*, **127**, 466-473.
- [9] 赵俊芳, 王学谦. IgE 抗体与过敏性疾病的关系及其检测[J]. 医学综述, 2007, 13(18): 1432-1434.
- [10] Milgrom, H., Fick, R.B., Su, J.Q., Reimann, J.D., Bush, R.K., Watrous, M.L., *et al.* (1999) Treatment of Allergic Asthma with Monoclonal Anti-IgE Antibody. *New England Journal of Medicine*, **341**, 1966-1973.
<https://doi.org/10.1056/nejm199912233412603>
- [11] Busse, W.W., *et al.* (2021) Randomized Trial of Omalizumab (Anti-IgE) for Asthma in Inner-City Children. *New England Journal of Medicine*, **384**, 2124-2135.
- [12] 常春, 孙永昌. 2022 版《全球哮喘管理和预防策略》更新解读[J]. 中国全科医学, 2022, 25(35): 4355-4362.
- [13] 刘玲, 周薇, 李灵慧. 奥马珠单抗治疗儿童过敏性疾病 28 例临床分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2021, 36(12): 926-930.
- [14] 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 等. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2025) [J]. 中华儿科杂志, 2025, 63(4): 324-337.
- [15] 褚小娟, 杨文婷, 唐连涛, 等. 新型抗嗜酸性粒细胞药物在哮喘中应用的研究进展[J]. 中国医药, 2024, 19(6): 924-927.
- [16] 向莉, 徐保平, 皇惠杰, 等. 过敏性哮喘患儿使用奥马珠单抗的有效性和安全性评估: 中国真实世界中的回顾性多中心研究[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2023, 38(1): 64-71.
- [17] 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.
- [18] Corren, J., Kavati, A., Ortiz, B., Colby, J.A., Ruiz, K., Maiese, B.A., *et al.* (2017) Efficacy and Safety of Omalizumab in Children and Adolescents with Moderate-To-Severe Asthma: A Systematic Literature Review. *Allergy and Asthma Proceedings*, **38**, 250-263. <https://doi.org/10.2500/aap.2017.38.4067>
 - [19] Saxena, S., Rosas-Salazar, C., Fitzpatrick, A. and Bacharier, L.B. (2022) Biologics and Severe Asthma in Children. *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology*, **23**, 111-118. <https://doi.org/10.1097/aci.0000000000000880>
 - [20] Slob, E.M., Maitland-Van der Zee, A., Koppelman, G.H. and Pijnenburg, M.W. (2019) Precision Medicine in Childhood Asthma. *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology*, **19**, 141-147. <https://doi.org/10.1097/aci.0000000000000517>