

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202221194

· 综述 ·

奥玛株单抗在慢性鼻窦炎伴鼻息肉患者治疗中的应用

黄僖, 周建波

(湖南师范大学附属第一医院 湖南省人民医院 耳鼻咽喉头颈外科, 湖南 长沙 410005)

摘要:慢性鼻窦炎伴鼻息肉(CRSwNP)的炎症机制复杂,现有治疗方式对其病情控制欠佳。奥玛株单抗可通过与IgE受体结合降低患者的免疫级联反应,已有研究证明其对缓解CRSwNP合并哮喘患者的鼻部症状有良好的效果,但针对嗜酸性粒细胞增多、IgE水平高的难治性复发性CRSwNP治疗效果的探索还需要更多、更大规模的随机对照实验来证明。本文结合该背景对奥玛株单抗的作用机制以及在CRSwNP中的应用进行阐述,为CRSwNP的治疗提供参考。

关键词:慢性鼻窦炎伴鼻息肉型;慢性鼻窦炎;奥玛株单抗;抗IgE抗体
中图分类号:R765.4

Application of omalizumab in patients with chronic sinusitis with nasal polyp type

HUANG Xi, ZHOU Jianbo

(Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, the First Affiliated Hospital of Hunan Normal University, Hunan Provincial People's Hospital, Changsha 410005, China)

Abstract: The inflammatory mechanism of chronic sinusitis with nasal polyp type (CRSwNP) is complex, and existing treatments are ineffective in controlling the disease. Omalizumab reduces the immune cascade by binding to IgE receptors in patients with CRSwNP. Omalizumab has been proved to be effective in alleviating nasal symptoms in patients with asthma complicated with CRSwNP. However, the efficacy of omalizumab in refractory relapsing CRSwNP with eosinophilia and high IgE levels needs to be demonstrated in more and larger randomized controlled trials. In this paper, the application and the mechanism of omalizumab in patients with CRSwNP with asthma, which was described in combination with this background, so as to provide reference for the treatment of CRSwNP.

Keywords: CRSwNP; Chronic sinusitis; Omalizumab; Anti-IgE antibody

慢性鼻窦炎(chronic rhinosinusitis, CRS)是累及鼻窦及鼻腔的慢性炎症性疾病,也是耳鼻咽喉头颈外科的常见病,美国、欧洲等西方国家报道的患病率高达11%~12%,我国一项多中心研究显示CRS患病率为8%(4.8%~9.7%)^[1]。

研究表明80%的慢性鼻窦炎伴鼻息肉(chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP)患者在手术治疗后鼻息肉会复发,其中37%的患者可能会需要二次手术,单纯的手术治疗不足以控制CRSwNP患者的病情,还需要长期使用局部或口服的糖皮质激素缓解症状^[2-4]。然而,长期使用口服糖皮质激素,

可能会导致糖尿病、骨质疏松症、消化不良(包括胃/十二指肠溃疡)、白内障等并发症的产生。CRSwNP这种难治性、高复发性的特征,给患者的身心健康造成了严重的影响,迫切需要新的有效的治疗方法来治疗^[5-6]。IgE是一种免疫球蛋白,在急性变态反应和慢性炎症性变态反应性疾病中起核心作用。自从确定IgE是炎症级联反应的主要刺激物以来,针对IgE药物的开发已经蓬勃发展。其中奥玛株单抗是最成功的药物之一。已经有不少研究表明奥玛株单抗可能有助于改善CRSwNP伴有哮喘患者的临床结局。

第一作者简介:黄僖,女,在读硕士研究生,住院医师。
通信作者:周建波,Email:173700119@qq.com

1 CRSwNP 的概念及其病理机制

CRSwNP 对患者的生活质量有显著影响。从生理学层面,可能涉及内在(例如遗传)和外在(例如微生物、环境和医源性)因素,这些因素可能在局部或系统上起作用^[7-8]。CRSwNP 是 CRS 的一种表型,70% CRSwNP 同时伴有哮喘^[9]。CRSwNP 的特点是存在多发性鼻息肉、嗅觉功能障碍和顽固性鼻窦炎伴鼻黏膜和外周嗜酸性粒细胞增多等。CRSwNP 目前又有 3 种不同的炎症类型(1 型、2 型、3 型)。1 型炎症的特征是中性粒细胞炎症和 1 型辅助性 T 细胞(T helper cell type 1, Th1)介导,并由白细胞介素(interleukin, IL)-2、干扰素和肿瘤坏死因子 α (Tumor-Necrosis Factor α , TNF- α)驱动。2 型炎症的特征是嗜酸性炎症和 Th2 介导,并由 IL-4、IL-5、IL-10 和 IL-13 驱动。3 型炎症的特征是组织纤维化和由 Th17 细胞介导,并由 IL-6、IL-17、IL-22 和 TNF- α 驱动。其中 2 型炎症是 CRSwNP 主要的炎症形式,大约占 85% 左右。2 型炎症通常涉及嗜酸性炎症、IL-5 和 IgE 水平的升高。嗜酸性炎症介导免疫反应会导致血管通透性增加而引起组织水肿(息肉形成)、黏液高分泌、纤毛功能受损和上皮糜烂^[10]。

2 奥玛株单抗的药理机制

IgE 最早由 Ishizaka 在 1967 年描述^[11],通过与效应细胞上的受体结合,触发炎症介质的释放,在变态反应性炎症的发展中发挥关键作用,通过与嗜碱性粒细胞和肥大细胞的 IgE 的高亲和力受体(the high-affinity IgE receptor, Fc ϵ RI)受体结合,产生变态反应。奥玛株单抗是在小鼠中发现的一种单克隆型的抗体,其抗原结合位点针对嗜碱性粒细胞和肥大细胞的 Fc ϵ RI 受体,它与血清或组织中游离 IgE 的 Fc 区结合,且比 IgE 与 Fc ϵ RI 受体结合时更有亲和力,阻断 IgE 与肥大细胞和嗜碱性细胞细胞膜上 IgE 受体结合的同时,还能降低肥大细胞和嗜碱性粒细胞表达的 Fc ϵ RI 受体水平,从而导致肥大细胞活性降低、敏感性降低、嗜酸性粒细胞浸润减少、嗜酸性粒细胞活化水平降低。因此,它具有降低血清和组织中 IgE 水平的作用,阻断 IgE 介导的炎症级联反应的作用,然而,它不与已经附着在嗜碱性粒细胞上的 Fc ϵ RI 受体或其他谱系(如淋巴细胞、单核细胞、

嗜内皮细胞或血小板)上的 Fc ϵ R2 结合,因此发生的细胞毒性更低可以避免一些并发症的产生。考虑到 Fc ϵ RI 受体也由抗原呈递细胞和嗜酸性粒细胞产生,预测奥玛株单抗也会阻碍 IgE 在里附着,从而调节这些细胞的免疫功能^[12-15]。多项研究表明,经奥玛株单抗治疗的患者,血清总 IgE 值呈现一种先升高后下降的趋势,开始升高可能由于奥玛株单抗-IgE 复合物的形成,导致总 IgE 水平显著增加,随后被网状内皮系统清除则总 IgE 值下降^[16]。事实上,由于奥玛株单抗与血清 IgE 结合,血清中游离 IgE 浓度是降低的,此外,奥玛株单抗还通过阻止 IgE 与低亲和力受体的相互作用来抑制 B 细胞对 IgE 的产生,同时,奥玛株单抗还可以通过降低肥大细胞的产物 IL-4 的产生,IL-4 是诱导 IgE 合成的主要细胞因子,这种细胞因子的减少直接降低血清游离 IgE 的产生,这些因素均可导致血清游离 IgE 浓度的下降^[17-18]。

3 奥玛株单抗在 CRSwNP 中的作用研究进展

奥玛株单抗于 2003 年批准用于治疗耐药、中度至重度变应性哮喘患者,关于奥玛株单抗对 CRSwNP 有益的最初报道来自于一些案例报道,在这些案例中,观察到,接受奥玛株单抗治疗哮喘的受试者,CRSwNP 的症状缓解的同时,鼻内皮质类固醇喷雾剂的需求也减少^[13, 19]。Sonja 等^[20]报导了 1 例有 20 年 CRSwNP、持续性哮喘和阿司匹林耐受不良病史的患者,经过多次药物治疗和 5 次鼻窦手术后均在术后不久复发。医生该患者进行每两周 1 次,每次 225 mg 的奥玛株单抗治疗(该患者体重为 83 kg 血清 IgE 为 216 ku/L),2 个月内患者的哮喘症状、鼻窦炎症症状明显减轻。鼻窦 MRI 提示鼻腔及鼻窦炎症也大幅降低。Guglielmo 等^[21]报导了 1 例 54 岁患有变应性哮喘和 CRSwNP 病史的男性,由于病情严重,反复进行鼻窦手术治疗后均在术后不久复发。因患者反复发作哮喘,基础药物无法控制症状,患者采取每两周 1 次,每次 225 mg 奥玛株单抗治疗 2 个月后(该患者的体重为 79 kg 血清总 IgE 为 294 IU/L),患者鼻部症状明显改善,哮喘症状得到完好控制。报道认为同时患有鼻息肉和变应性哮喘时,抗 IgE 治疗是有效的,奥玛株单抗有助于慢性鼻窦炎伴鼻息肉型的治疗。

针对奥玛株单抗对 CRSwNP 治疗的有效性,国内外学者对其进行了具体研究。Bidder 等^[22]前瞻

性研究了37例同时患者重度变应性哮喘和 CRSwNP,13例患者接受奥玛株单抗,24例只接受手术治疗,奥玛株单抗使用标准给药方案,使用总血清 IgE 和体重(kg)来确定药物的频率(每月或每周2次皮下注射)和剂量,记录所有患者基线、治疗4周和治疗16周时的 SNOT-22 评分。该研究表明奥玛株单抗治疗组与手术组的 SNOT-22 评分评估的治疗效果接近,奥玛株单抗治疗严重变应性哮喘同时也改善了共存的 CRSwNP。Gevaert 等^[23]进行了一项随机、双盲、安慰剂对照研究,研究对象为变应性和非变应性 CRSwNP 伴发哮喘患者($n=24$),奥玛株单抗组($n=16$),安慰剂组($n=8$)。对患者进行奥玛株单抗或者安慰剂治疗,每两周注射1次,总共注射8次,周期16周或者每1个月注射1次,总共注射4次,周期16周,注射剂量根据患者的 IgE 水平和体重计算,最大剂量为375 mg,每两周随访1次,总共随访10次。治疗16周后,与治疗前相比,奥玛株单抗组的内镜下鼻息肉的评分显著降低,但安慰剂组没有降低,这种效果从8周后开始显现,在16周时具有统计学意义。16周后,奥玛株单抗的过敏和非过敏患者总内镜下鼻息肉的评分均有所下降。该研究显示了奥玛株单抗对于 CRSwNP 伴哮喘患者的临床疗效,该研究中最常见的不良事件是上呼吸道感染,没有严重不良事件的报道。Vennera 等^[24]发表了19例接受奥玛株单抗治疗重度哮喘患者鼻息肉的大小及进展。基线血清 IgE 水平平均为257 ku/L(范围115~328 ku/L)。结果显示随访结束时,鼻息肉大小与基线相比显著降低,使用鼻内皮质激素明显降低,展示了在合并哮喘治疗鼻息肉方面的临床疗效。结论是奥玛株单抗可有效改善或至少稳定了顽固性重症哮喘患者的 CRSwNP 自然过程。Penn 等^[5]回顾性收集两组接受鼻内镜鼻窦手术的变应性哮喘伴有鼻息肉患者的数据,包括对照组($n=4$)(单纯手术治疗组),抗 IgE 治疗组($n=4$)(术后给予奥玛株单抗治疗)。术前,两组患者血清总 IgE 水平、鼻窦 CT 评分和内镜确定的鼻息肉评分均无差异。4例 CRSwNP 并发哮喘患者术后在平均接受奥玛株单抗治疗5.5个月(3~8个月)后和对照组分别在平均11个月(4~16个月)和平均9个月(7~13个月)检查两组患者的鼻内镜评分具有统计学差异,而鼻窦 CT 评分没有统计学差异。结论为:当鼻息肉与哮喘共存时,术后抗 IgE 治疗可能对鼻息肉具有治疗价值,鼻窦 CT 评分没有统计学差异可能是因为气液面、不同原因引起的炎症继发的黏膜增厚或鼻窦炎

等均可导致鼻窦 CT 的评分影响。国外学者^[25]对23例接受奥玛株单抗治疗的顽固性 CRSwNP 伴轻度哮喘患者进行一项多中心回顾性分析,根据血清总 IgE 水平(国际单位每 mL)和体重(kg),每月给药1次。在基线和12个月内每月测量鼻内镜下鼻息肉的大小,SNOT-22 对生活质量进行评估,该研究显示,在顽固性 CRSwNP 伴发轻度哮喘患者中,随着时间的推移,观察到鼻内镜下鼻息肉体积显著并持续的减少,伴随着生活质量的改善(SNOT-22 评分降低)。认为奥玛株单抗治疗减轻了患者的鼻部症状,提高了患者的生活质量。

Pinto 等^[7]的一项 CRS 随机对照试验中,对接受治疗(包括手术治疗)的 CRS 患者进行了随机、双盲、安慰剂对照临床试验。受试者随机接受6个月的奥玛株单抗或安慰剂治疗。在 CT 扫描和 SNOT-20 问卷调查中发现鼻窦混浊有所改善,但差异不显著。该项研究没有严格区分 CRSwNP 和 CRSsNP 患者,研究人群包含了 CRSsNP 的患者,这部分解释了该研究 CT 及 SNOT-20 无明显统计学差异的原因;提示我们可能需要有更多专门针对 CRSwNP 患者进行的研究。Chandra 等^[26]发表了奥玛株单抗治疗对 CRS 药物需求的影响,比较25例同时患有变应性哮喘和 CRSwNP 的患者,根据患者的体重和血清 IgE 浓度给药(严格按照药物使用标准),比较治疗前后抗生素使用剂量和类固醇剂量。结果显示平均抗生素处方/月减少了37%,25例患者中19例需要使用类固醇激素,且给药剂量差异很大。结论表明奥玛株单抗治疗与 CRS 抗生素使用减少有关,小部分患者存在类固醇依赖性的显著降低。

基于这些数据,奥玛株单抗对 CRSwNP 有潜在的临床疗效,可能更适合那些伴有哮喘的患者。然而,包括该药物的治疗效果是否持久,对需要再次手术是否有积极影响,与糖皮质激素作用比较如何,这些问题目前尚未明确。必须进行更多、更大规模的随机双盲安慰剂对照研究的有力研究,以阐明是否可以将奥玛株单抗作为 CRSwNP 的一线治疗方法^[27]。

4 奥玛株单抗应用的安全性

目前,美国食品药品监督管理局对抗 IgE 治疗的批准仅限于传统治疗失败的中重度或重度变应性哮喘和慢性特发性荨麻疹患者,具有较好的安全性和耐受性。在多项临床研究中报道使用奥玛株单抗

与安慰剂发生的不良事件相仿,为轻度或中度。主要的不良反应是注射部位局部皮肤反应、上呼吸道感染、恶心、头痛和乏力等^[28-29]。奥玛株单抗治疗的队列为5 007例,未用奥玛株单抗治疗的队列为2 829例,单抗治疗组和未使用单抗治疗组除皮肤黑素瘤以外肿瘤的患病率每年分别是6.2/1 000和6.3/1 000,两组差异无统计学意义。严重不良事件(除外肿瘤事件)分别是25.2%和20.2%,差异无统计学意义。报道的严重不良事件主要是感染、心血管反应和胃肠道反应等,肿瘤在使用奥玛株单抗治疗中的发生风险没有增加^[29-30]。

Jennifer等^[31]报道了一项前瞻性、观察性的研究结果,191例孕妇至少使用1次以上的奥玛株单抗治疗,结果未发现对胎儿有致畸作用。在动物实验中,奥玛株单抗治疗孕鼠未发现有害或影响胎儿发育,但是奥玛株单抗可以进入到胎盘,可能会对胎儿产生影响,因此怀孕期间不推荐奥玛株单抗治疗^[32]。

5 奥玛株单抗对 CRSwNP 治疗的局限性

首先,奥玛株单抗需要在经过培训的卫生保健专业人员的指导下的卫生保健环境下才能使用该药,用药之后需要密切监测患者的生命体征。其次,该药与皮质醇激素不同,这些特殊的治疗方法只对特定的人群有效,将需要有确定相关内在型为基础的针对性个体化治疗,但是目前的 CRS 的相关内在型的确定正处于探讨研究阶段,无法明确适用 CRS 的具体使用范围,需要定义适当的检查、测量结果来确定合适的患者进行这些靶向治疗^[33-35]。缺乏与 CRS 的其他治疗方案进行比较,比如该生物制剂是否可替代全身及局部激素的使用,与鼻窦手术治疗效果比较如何^[12, 36]。最后,成本效益的评估,成本效益是一个关键问题,目前没有研究对控制该疾病的成本效益进行评估,在决定治疗 CRSwNP 的最佳方案时,应考虑到这些药物的高成本问题^[4]。

6 展望

CRSwNP 目前仍是鼻科中的难治性疾病,全球呈现明显的高度异质性和病理机制复杂性特征。临床对 CRSwNP 实现精准治疗的前提是在对患者进行临床表型和内在型分型的基础上,充分认识免疫病理学特点及影响因素,探明 CRSwNP 的发病机

制,依靠临床可靠的生物标记物对个体患者进行有针对性的诊疗,才可能进一步提高临床疗效。目前 CRS 的治疗方案是基于美国和欧洲指南中定义的临床特征和表型制定的,然而目前的治疗方案对 CRS 病情控制仍然欠佳^[8, 12]。研究者们认为未来的治疗方案需要在生物标志物和内在型上进行分层,CRS 的类型可根据不同的生物标志物进行区分,如参与的细胞(如 eosinophils)或血清或组织中的细胞因子和过敏抗体(IgE)水平等,以解决与疾病内在型相关的中心病理生理机制,实现精准治疗,取得 CRS 治疗巨大突破^[34, 37-39]。目前已有不少研究显示出奥玛株单抗的潜在治疗希望,但是针对嗜酸性粒细胞增多、IgE 水平高、难治性复发性的 CRSwNP,抗 IgE 生物制剂应用还没有相关研究,需要进一步深入研究观察,以期待开展一种新的治疗手段。

参考文献:

- [1] Kane KJ. The early history and development of functional endoscopic sinus surgery[J]. *J Laryngol Otol*, 2020, 134(1): 8-13.
- [2] Agarwal A, Spath D, Sherris DA, et al. Therapeutic antibodies for nasal polyposis treatment: where are we headed? [J]. *Clin Rev Allerg Immun*, 2020, 59(2): 141-149.
- [3] Rivero A, Liang J. Anti-IgE and anti-IL5 biologic therapy in the treatment of nasal polyposis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ann Oto Rhinol Laryn*, 2017, 126(11): 739-747.
- [4] Caulley L, Thavorn K, Rudmik L, et al. Direct costs of adult chronic rhinosinusitis by using 4 methods of estimation: results of the US medical expenditure panel survey [J]. *J Allergy Clin Immun*, 2015, 136(6): 1517-1522.
- [5] Penn R, Mikula S. The role of anti-IgE immunoglobulin therapy in nasal polyposis: A pilot study [J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2007, 21(4): 428-432.
- [6] Konstantinou GN, Kaitalidou E, Skoulikaris N. Sublingual immunotherapy and omalizumab cured allergic chronic rhinosinusitis and asthma: coincidence or synergistic effect? [J]. *Ann Allerg Asthma Im*, 2019, 123(5): 440-443.
- [7] 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.
- [8] Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists [J]. *Rhinology*, 2012, 50(1): 1-12.
- [9] Tomassen P, Vandeplass G, Van Zele T, et al. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers [J]. *J Allergy Clin Immun*, 2016, 137(5): 1449-1456.
- [10] Franzese CB. The role of biologics in the treatment of nasal polyps [J]. *Immunol Allergy Clin*, 2020, 40(2): 295-302.
- [11] Vashisht P, Casale T. Omalizumab for treatment of allergic rhinitis

- [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2013,13(6):933-945.
- [12] DeConde AS, Mace JC, Levy JM, et al. Prevalence of polyp recurrence after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis [J]. *Laryngoscope*, 2017,127(3):550-555.
- [13] Zhang N, Holtappels G, Gevaert P, et al. Mucosal tissue polyclonal IgE is functional in response to allergen and SEB[J]. *Allergy*, 2011,66(1):141-148.
- [14] Tsetsos N, Goudakos JK, Daskalakis D, et al. Monoclonal antibodies for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis; a systematic review[J]. *Rhinology*, 2018,56(1):11.
- [15] Tomassen P, Vandeplas G, Van Zele T, et al. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016,137(5):1449-1456.
- [16] De Schryver E, Devuyt L, Derycke L, et al. Local immunoglobulin e in the nasal mucosa; clinical implications[J]. *Allergy Asthma Immun*, 2015,7(4):321-331.
- [17] Bayar Muluk N, Bafaqeh SA, Cingi C. Anti-IgE treatment in allergic rhinitis[J]. *Int J Pediatr Otorhi*, 2019,127:109674.
- [18] Codispoti CD, Mahdavinia M. A call for cost-effectiveness analysis for biologic therapies in chronic rhinosinusitis with nasal polyps [J]. *Ann Allerg Asthma Im*, 2019,123(3):232-239.
- [19] Rudmik L, Hopkins C, Peters A, et al. Patient-reported outcome measures for adult chronic rhinosinusitis; A systematic review and quality assessment [J]. *J Allergy Clin Immun*, 2015,136(6):1532-1540.
- [20] Sonja AG, Pia BH, Thomas AL, et al. Anti-IgE (omalizumab); a new therapeutic approach for chronic rhinosinusitis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2008,121(1):257-258.
- [21] Guglielmo M, Gulotta C, Mancini F, et al. Recalcitrant nasal polyposis: achievement of total remission following treatment with omalizumab[J]. *J Invest Allerg Clin*, 2009,19(2):158-159.
- [22] Bidder T, Sahota J, Rennie C, et al. Omalizumab treats chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma together-a real life study[J]. *Rhinology*, 2018,56(1):42-45.
- [23] 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 Immun*, 2013,131(1):110-116.
- [24] Vennema MC, Picado C, Mullol J, et al. Efficacy of omalizumab in the treatment of nasal polyps [J]. *Thorax*, 2011,66(9):824-825.
- [25] 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.
- [26] Chandra RK, Clavenna M, Samuelson M, et al. Impact of omalizumab therapy on medication requirements for chronic rhinosinusitis[J]. *Int Forum Allergy Rh*, 2016,6(5):472-477.
- [27] Bayar Muluk N, Bafaqeh SA, Cingi C. Anti-IgE treatment in allergic rhinitis[J]. *Int J Pediatr Otorhi*, 2019,127:109674.
- [28] Tajiri T, Niimi A, Matsumoto H, et al. Comprehensive efficacy of omalizumab for severe refractory asthma: a time-series observational study[J]. *Ann Allerg Asthma Immunol*, 2014,113(4):470-475.
- [29] Aidan L, Abdelkader R, Kenneth JR, et al. Incidence of malignancy in patients with moderate-to-severe asthma treated with or without omalizumab[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014,134(3):560-567.
- [30] Aidan AL, James EF, Abdelkader R, et al. Baseline characteristics of patients enrolled in excels; a cohort study[J]. *Ann Allerg Asthma Im*, 2009,103(3):212-219.
- [31] Jennifer N, Michael DC, Angela ES, et al. The xolair pregnancy registry (expect): the safety of omalizumab use during pregnancy [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015,135(2):407-412.
- [32] Marc H, Janice C, Tamara K, et al. Omalizumab in the treatment of severe allergic (IgE-mediated) asthma: an update on recent developments[J]. *Clin Transl Allergy*, 2013,3(Suppl 1).
- [33] 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.
- [34] De Schryver E, Derycke L, Calus L, et al. The effect of systemic treatments on periostin expression reflects their interference with the eosinophilic inflammation in chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *Rhinology*, 2017,55(2):152.
- [35] Navinés-Ferrer A, Serrano-Candelas E, Molina-Molina G, et al. IgE-Related Chronic Diseases and Anti-IgE-Based Treatments[J]. *J Immunol Res*, 2016,2016(1):1-12.
- [36] Shi JB, Fu QL, Zhang H, et al. Epidemiology of chronic rhinosinusitis: results from a cross-sectional survey in seven Chinese cities[J]. *Allergy*, 2015,70(5):533-539.
- [37] Plewako H, Arvidsson M, Petruson K, et al. The effect of omalizumab on nasal allergic inflammation [J]. *J Allergy Clin Immun*, 2002,110(1):68-71.
- [38] Bonini M, Di Maria G, Paggiaro P, et al. Potential benefit of omalizumab in respiratory diseases [J]. *Ann Allerg Asthma Im*, 2014,113(5):513-519.
- [39] Chen S, Zhou A, 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.

(收稿日期:2021-05-15;网络首发:2022-05-12)

本文引用格式:黄僖,周建波.奥玛株单抗在慢性鼻窦炎伴鼻息肉患者治疗中的应用[J].中国耳鼻喉颅底外科杂志,2022,28(3):111-115. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202221194

Cite this article as:HUANG Xi, ZHOU Jianbo. Application of omalizumab in patients with chronic sinusitis with nasal polyp type[J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2022,28(3):111-115. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202221194