

奥马珠单抗治疗儿童过敏性哮喘的临床实践指南



扫一扫下载指南原文

陈宁¹ 贺建新² 卢根³ 陆小霞⁴ 殷勇⁵

¹中国医科大学附属盛京医院, 沈阳 110004

²首都医科大学附属北京儿童医院 100045

³广州市妇女儿童医疗中心 510623

⁴华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院 430016

⁵上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心 200127

五位作者对本文有同等贡献

通信作者: 殷勇, Email: yinyong9999@163.com

【摘要】 哮喘是儿童常见的气道慢性疾病, 部分过敏性哮喘患儿经规范治疗后仍然控制不佳, 奥马珠单抗作为首个儿童可使用的哮喘靶向药物, 有较大的应用前景。为了规范奥马珠单抗治疗的临床实践, 该“指南”参考国内外的相关文献, 根据循证医学的原则, 针对奥马珠单抗在儿童过敏性哮喘的适用范围、疗程、疗效评价、安全性评估及随访等方面的相关问题给予建议, 以供临床医生参考。

【关键词】 奥马珠单抗; 儿童; 过敏性哮喘; 指南

基金项目: 上海市卫生计生委重要薄弱学科——儿科学(2016ZB0104); 上海交通大学中国医院发展研究院重点项目(CHDI-2017-A-06); 上海浦东新区卫生和计划生育委员会卫生计生科研项目(PW2017E-1); 上海市“科技创新行动计划”生物医药领域科技支撑项目(19441909000)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4408.2019.11.001

Clinical practice guideline on the use of omalizumab for the treatment in children with allergic asthma

Chen Ning¹, He Jianxin², Lu Gen³, Lu Xiaoxia⁴, Yin Yong⁵

¹Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China

²Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China

³Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou 510623, China

⁴Wuhan Children's Hospital, Tongji College of Medicine, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430016, China

⁵Shanghai Children's Medical Center Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200127, China

All the five authors contribute equally to the article

Corresponding author: Yin Yong, Email: yinyong9999@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4408.2019.11.001

哮喘是一种以慢性气道炎症和气道高反应性为特征的异质性疾病^[1], 是儿童时期最常见的慢性气道疾病。2010 年全国 14 岁以下城市儿童哮喘的累积患病率为 3.02%^[2], 并呈持续上升趋势。新近的流行病学调查显示中国儿童哮喘未控制的比例高达 19.9%^[3], 其中部分患儿经规范治疗后仍然控制不佳, 严重影响儿童的身心健康并造成较大的疾病负担。相关的免疫病理生理机制的研究不断深入, 由免疫球蛋白 IgE 介导的 I 型变态反应在哮喘的发病中起到了关键作用, 单克隆抗体如奥马珠单抗通过阻断

IgE 介导的变态反应治疗哮喘的有效性与安全性已得到验证^[4]。奥马珠单抗是一种重组 DNA 衍生的人源化单克隆 IgG₁κ 抗体, 是哮喘领域第一个靶向治疗药物, 能够与 IgE 选择性结合, 剂量依赖性降低血清游离 IgE 水平, 同时抑制效应细胞(如肥大细胞、嗜碱性粒细胞)表面高亲和力 IgE 受体 FcεRI 与 IgE 结合, 阻止了炎症细胞的激活和炎症介质的释放^[5]。

2014 年欧洲呼吸学会/美国胸科学会(ERS/ATS)重症哮喘指南推荐在儿童重度过敏性哮喘中可以使用奥马珠单抗治疗(有条件的建议, 非常低质

量的证据)^[6]。2019 年全球哮喘防治倡议 (GINA) 推荐对于 ≥ 6 岁的中重度哮喘儿童, 在使用 4~5 级治疗仍然哮喘未控制时, 可叠加使用奥马珠单抗治疗 (证据等级 A)^[7]。2016 年中国发布的《儿童支气管哮喘诊断与防治指南》中也提出奥马珠单抗对 IgE 介导的过敏性哮喘具有较好的效果, 但由于价格昂贵, 仅适用于血清 IgE 明显升高、高剂量吸入糖皮质激素和 LABA 无法控制的 ≥ 6 岁重度持续性过敏性哮喘患儿。但直至 2018 年 3 月 18 日国内首批奥马珠单抗才经过国家药品检验机构检验合格, 正式应用于 ≥ 6 岁的中重度过敏性哮喘儿童, 临床经验及数据有限。为了规范奥马珠单抗治疗儿童过敏性哮喘的临床实践, 中华医学会儿科分会呼吸学组呼吸免疫协作组组织专家, 基于全球循证医学证据, 对奥马珠单抗治疗儿童过敏性哮喘的相关问题进行充分讨论, 形成临床实践指南, 以供临床参考使用。

1 目标治疗人群

6~18 岁支气管哮喘儿童。

2 应用医师人群

儿科呼吸专科医师。

3 相关词语

3.1 重症哮喘 (severe asthma) 结合 2014 年欧洲呼吸学会/美国胸科学会 (ERS/ATS) 指南, 重症哮喘的定义为需要使用高剂量吸入性糖皮质激素 (inhaled corticosteroids, ICS), 以及第二种控制药物 (和/或全身性糖皮质激素) 才能够维持控制或即使在上述治疗下仍表现为“未控制”的哮喘^[6]。

3.2 中重度持续哮喘 (moderate-to-severe persistent asthma) 根据 2016 年儿童支气管哮喘诊断与防治指南, 中度持续哮喘定义为使用第 3 级阶梯治疗方案治疗能达到良好控制的哮喘。重度持续哮喘定义为需要第 4 级或第 5 级阶梯治疗方案治疗的哮喘^[1]。

3.3 难治性哮喘 (difficult-to-treat asthma) 指采用包括吸入中高剂量糖皮质激素和长效 β_2 受体激动剂两种或更多种的控制药物规范治疗至少 3~6 个月仍不能达到良好控制的哮喘^[1]。

4 推荐意见及说明

推荐意见和推荐强度基于有相对普遍指导意义的证据, 根据 2019 年 GINA 标准^[7], 将证据等级分为 A、B、C、D, 依次为高、中、低、极低证据质量等级。

问题 1 哪些哮喘患儿可从奥马珠单抗治疗中获益?

奥马珠单抗对不同程度的持续性过敏性哮喘患儿, 均可减轻哮喘症状, 降低急性发作风险 (证据等级 A)

表 1 证据质量分级标准(2019GINA)

证据等级	证据来源	定义
A	大样本随机对照试验 (RCTs) 和 meta 分析	数据来自设计合理的 RCTs 或 meta 分析, 样本量大, 在目标人群中有一致性结果
B	有限样本的 RCTs 和 meta 分析	数据来自有限样本的干预性研究, RCTs 的事后分析或亚组分析, 或此类 RCTs 的 meta 分析, 结果与预期不完全一致
C	非随机试验, 观察性研究	证据来自非对照或非随机的试验结果, 或来自观察性研究
D	专家小组意见	来自专家委员会报告或意见和/或有关专家的临床经验

推荐说明: ①重症哮喘: 一项多中心 RCT 研究^[8] ($n=246$) 结果显示: 对于重症过敏性哮喘儿童, 奥马珠单抗组患儿在初始 24 周治疗期 (ICS 剂量稳定期), 哮喘急性发作次数较安慰剂组降低 34% (0.42 vs 0.63 , $P=0.047$, RR 0.662 , $95\% CI$: $0.441 \sim 0.995$); 在全部 52 周的治疗期, 奥马珠单抗组较安慰剂组的哮喘急性发作次数降低 50% (0.73 vs 1.44 , $P < 0.001$, RR 0.504 , $95\% CI$: $0.350 \sim 0.725$) (证据等级 A)。②中重度持续性哮喘: 一项多中心 RCT 研究^[9] ($n=627$) 结果显示: 对中重度持续性哮喘患儿, 奥马珠单抗组在 24 周的 ICS 剂量维持期中, 哮喘急性发作次数较安慰剂组降低 31% (0.45 vs 0.64 , $P=0.007$, RR 0.69 , $95\% CI$: $0.53 \sim 0.90$), 在全部 52 周的治疗期, 奥马珠单抗组较安慰剂组的哮喘急性发作次数降低 43% (0.78 vs 1.36 , $P < 0.001$, RR 0.57 , $95\% CI$: $0.45 \sim 0.73$) (证据等级 A)。另一项多中心 RCT 研究^[10] ($n=419$) 结果显示: 对于常规治疗控制不佳或入组前 6~12 个月发生计划外紧急治疗的持续性过敏性哮喘患儿 (73% 为中重度持续性哮喘), 奥马珠单抗组哮喘急性发作率较安慰剂组显著降低 (30.3% vs 48.8% , $P < 0.001$) (证据等级 A)。

难治性哮喘患儿可从奥马珠单抗治疗中获益 (证据等级 C)

推荐说明: 一项回顾性研究^[11] ($n=14$) 结果显示: 对于难治性哮喘的儿童, 接受至少 6 个月的奥马珠单抗治疗, 可显著减少哮喘患儿住院率, 住院率下降 70% ($P=0.016$), 临床随访期间疾病控制时间的百分比提高 90% ($P < 0.0001$), 口服糖皮质激素 (oral glucocorticoids, OCS) 的停用率为 89% ($P=0.008$) (证据等级 C)。

短期季节性靶向治疗可以预防儿童哮喘急性发作 (证据等级 A)

推荐说明: 一项多中心 RCT 研究^[12] ($n=513$) 结果显示: 对于近 19 个月内有急性哮喘发作, 接受

2~5 级治疗并达到哮喘控制的儿童, 在秋季开学前 1 个月起进行为期 4 个月的奥马珠单抗短期治疗, 可以显著降低秋季哮喘发作概率, 奥马珠单抗组 ≥ 1 次秋季哮喘急性发作的患儿比例显著低于安慰剂组 (11.3% vs 21%, OR 0.48, 95% CI : 0.25~0.92)。接受 5 级治疗的患儿中, 奥马珠单抗组秋季哮喘急性发作的风险更是较安慰剂组降低了 63% (证据等级 A)。另一项 RCT 研究^[13] ($n=27$) 结果显示: 在澳大利亚, 对前一个冬季有哮喘急性发作的儿童, 在本年冬季病毒感染高发期接受为期 5 个月的奥马珠单抗治疗, 安慰剂组发生严重哮喘发作是奥马珠治疗组的 10.8 倍 ($P=0.024$), 奥马珠单抗的保护作用并不能延续至下一年, 但接受奥马单抗治疗的患儿再次出现严重发作的时间间隔比安慰剂组更长 [(240.5 \pm 87.9) d vs (107.0 \pm 115.9) d, $P=0.08$] (证据等级 B)。

高水平生物标志物的哮喘患儿从奥马珠单抗治疗中获益更大 (证据等级 B)

推荐说明: 一项多中心 RCT 研究^[14] ($n=850$) 的事后分析结果显示: 未控制的重度持续性过敏性鼻炎患儿, 经过 48 周的奥马珠单抗及安慰剂治疗后, 三种生物标志物: 呼出气一氧化氮 (FeNO)、嗜酸性粒细胞计数、血清 periostin 蛋白的高水平亚组患儿的哮喘急性发作的减少 (奥马珠单抗治疗组与安慰剂组比较) 较低水平亚组更为显著。不同亚组哮喘发作率下降程度分别如下: FeNO 高水平组 53% (95% CI : 37~70, $P=0.001$), 低水平组 16% (95% CI : -32~46, $P=0.45$); 嗜酸性粒细胞计数高水平组 32% (95% CI : 11~48, $P=0.005$), 低水平组 9% (95% CI : -24~34, $P=0.54$); 血清 periostin 蛋白高水平组 30% (95% CI : -2~51, $P=0.07$), 低水平组 3% (95% CI : -43~32, $P=0.94$), 提示存在高水平的生物标志物的哮喘患儿, 从奥马珠单抗治疗中获益更大 (证据等级 B)。

问题 2 奥马珠单抗对哮喘合并症的治疗效果

奥马珠单抗适用于过敏性鼻炎合并过敏性鼻炎、慢性鼻窦炎或过敏性结膜炎等有严重并存疾病的儿童 (证据等级 A)

推荐说明: 一项多中心 RCT 研究 ($n=405$) 结果显示^[15]: 对于过敏性鼻炎合并持续变应性鼻炎儿童, 奥马珠单抗在初始 24 周治疗后, 不仅两者的临床症状均出现不同程度的缓解, 而且与安慰剂组相比哮喘生活质量问卷和鼻炎生活质量问卷均有显著改善 (57.7% vs 40.6%, $P<0.001$) (证据等级 A)。

问题 3 奥马珠单抗在儿童中使用的年龄要求

目前奥马珠单抗在不同国家的推荐使用年龄不同 (证据等级 D)

推荐说明: 奥马珠单抗治疗成人和 12 岁以上青少年过敏性鼻炎已有大量的循证医学依据, 对 ≥ 6 岁儿童中的应用也有较多 RCT 研究。《2014 ERS/ATS 重度哮喘国际诊治指南》指出: 奥马珠单抗可用于年龄 ≥ 6 岁的重度哮喘患儿^[6]。我国《儿童支气管哮喘诊断与防治指南 (2016 年版)》^[1] 认为奥马珠单抗可用于 ≥ 6 岁重度持续性过敏性鼻炎患儿, 并已获批。《苏格兰校际指南网络 (SIGN) 国家临床指南: 哮喘的管理》认为在 ≥ 5 岁的高激素负荷哮喘患儿中可考虑皮下注射奥马珠单抗^[16]。目前也有多中心随机、双盲、安慰剂对照的临床试验 (NCT02570984) 正在进行中, 旨在测试用 2 年奥马珠单抗治疗 2~3 岁的学龄前哮喘高风险儿童的效果 (有效性及安全性), 其结果有待进一步展示。

问题 4 奥马珠单抗在儿童哮喘中的治疗价值

奥马珠单抗可有效减少哮喘症状、哮喘急性发作及严重程度 (证据等级 A)

推荐说明: 一项纳入 6~20 岁中重度哮喘患儿的多中心 RCT 研究^[10] ($n=419$) 结果显示: 奥马珠单抗组患儿病情加重比例 (30.3% vs 40.8%, $P<0.001$) 及因哮喘住院比例 (1.5% vs 6.3%, $P=0.02$) 均较对照组降低; 奥马珠单抗可有效减少每次随访前 2 周内哮喘症状持续时间 (1.48d vs 1.96d, $P<0.001$), 并且几乎消除了季节性哮喘发作高峰 (证据等级 A)。一项纳入 5 项随机双盲安慰剂对照研究和 2 项开放标签研究的 Meta 分析 ($n=4308$) 结果显示^[17]: 奥马珠单抗治疗组较安慰剂对照组哮喘急性发作率降低 38.3% ($P<0.0001$), 奥马珠单抗治疗哮喘急性发作的疗效不受患儿年龄、性别、基线血清 IgE 以及治疗计划 (每 2 周或 4 周剂量) 的影响, 同时重度哮喘的患儿获益更大 (证据等级 A)。

奥马珠单抗可减少 ICS 等药物使用时间 & 剂量 (证据等级 A)

推荐说明: 一项纳入 12~75 岁重度过敏性鼻炎患者的 RCT 研究 ($n=525$) 结果显示^[18]: 与安慰剂组相比, 在 ICS 剂量维持阶段, 奥马珠单抗组有哮喘发作的患者比例及平均发作次数均较安慰剂组减少 (14.6% vs 23.3%, $P=0.009$; 0.28 vs 0.54, $P=0.006$), 平均发作时间缩短 (7.8 d vs 12.7 d, $P<0.001$)。与安慰剂组相比, 奥马珠单抗组 ICS 剂量的中位数下降幅度、ICS 剂量降低 50% 以上的患者数量、 β_2 受体激动剂使用次数均明显降低, 同时哮喘症状和肺功能也发生了改善。研究证实在标准的哮喘

治疗中加入奥马珠单抗可以减少哮喘的发作、减少 ICS 使用剂量和急救药物的使用 (证据等级 A)。另一项纳入 6 ~ 12 岁中重度哮喘儿童的 RCT 研究^[19] ($n = 334$) 结果显示: 奥马珠单抗组的中位 ICS 减少率为 100%, 而安慰剂组的中位 ICS 减少率为 66.7% ($P = 0.001$)。奥马珠单抗组 ICS 减少的比例明显高于对照组 ($P = 0.002$)。奥马珠单抗组 55% 的患儿可以完全停用 ICS, 而安慰剂组仅 39% 的患儿可以完全停用 ICS ($P = 0.004$) (证据等级 A)。

问题 5 判断奥马珠单抗治疗起效的时机

奥马珠单抗治疗 12 ~ 16 周可判断治疗有效性 (证据等级 A)

推荐说明: 一项多中心 RCT 研究^[20] ($n = 1070$) 结果显示: 重症哮喘患儿接受 16 周奥马珠单抗治疗, 在治疗 16 周对治疗有反应的患儿中, 只有 61% 在 4 周时有反应, 在 12 周时增加到 87% (证据等级 A)。一项采用药代动力学-药效学结合 (PK-PD) 模型拟合奥马珠单抗疗程中变化的临床研究 (重症哮喘多剂量试验 $n = 476$, 单剂量生物等效性试验志愿者 $n = 152$) 发现^[21]: 按照剂量表确定的奥马珠单抗的适宜剂量可使血中游离 IgE 迅速控制在 50 ng/ml 以下, 伴随着血清游离 IgE 的降低, 哮喘症状、应用急救药物的情况及肺功能改善在治疗的 12 ~ 16 周达到平衡稳定 (证据等级 A)。ERS/ATS 指南^[6] 建议在奥马珠单抗治疗 12 ~ 16 周评估临床有效性 (证据等级 D)。

如奥马珠单抗治疗 16 周无反应, 继续使用奥马珠单抗临床获益的可能性减小 (证据等级 A)

推荐说明: 一项多中心 RCT 研究^[20,22] ($n = 1070$) 结果显示: 重症哮喘患儿接受 16 周奥马珠单抗治疗, 安慰剂组出现病情恶化的可能性为 30%, 而奥马珠单抗组为 16%。治疗组中, 38% 的患儿在开始治疗后 4 周临床症状改善, 在第 16 周增加到 64% (安慰剂组为 48%, $P < 0.001$)。结论认为, 在治疗 4 周后对治疗无反应的患儿停药是不可取的, 应接受至少 12 周的奥马珠单抗治疗来判断疗效, 如治疗 16 周无反应, 继续使用奥马珠单抗临床获益的可能性减小 (证据等级 A)。ERS/ATS 指南^[6] 及我国《奥马珠单抗治疗过敏性哮喘的中国专家共识》^[23] 中均明确指出, 医师在 16 周时的治疗评估作为确定是否需要继续治疗的必要条件 (证据等级 D)。

问题 6 奥马珠单抗治疗疗程多久?

到目前为止, 奥马珠单抗最佳治疗疗程尚不确定 (证据等级 A)

推荐说明: 一项随机双盲安慰剂对照研究^[21]

($n = 476$) 发现: 重症哮喘患儿在为期 28 周的奥马珠单抗疗程结束后的 18 ~ 20 周, 多数患儿 IgE 水平回升至治疗前水平, 并导致哮喘症状复发 (证据等级 A)。另一项回顾性临床研究 ($n = 61$)^[24] 发现: 61 例应用奥马珠单抗后均获得哮喘控制的重症哮喘患儿, 平均疗程 22.7 ± 13.1 个月 (中位数: 22.1 个月, 疗程在 2.5 ~ 59.5 个月), 随着疗程的延长, 在随访时间内出现哮喘失控的比例下降。在连续使用奥马珠单抗 > 3.5 年的患儿中, 停药后 6 个月内未发现哮喘失控的病例; 停药中位时间 13.0 个月后 (平均 20.4 ± 2.6 个月, 95% CI: 8.3 ~ 28.1) 34 例患儿 (55.7%) 哮喘失去控制 (证据等级 C)。另一项数量有限的成人观察性研究^[25] ($n = 18$) 显示: 在接受奥马珠单抗治疗 6 年的哮喘患者的 3 年随访期间, 奥马珠单抗的治疗获益持续存在, 血清 IgE 抗体水平仍低于预期, 在停药期间未见哮喘症状反弹及恶化 (证据等级 C)。一种 PK-PD 模型^[26] 可预测 IgE 的产生随着治疗时间的延长而逐渐减少 (大约每年 54%), 经过大约 5 年的奥马珠单抗治疗后, IgE 的生成和总 IgE 达到一个新的平衡。在停止治疗后, IgE 的产生将缓慢增加, 可能需要 15 年才能恢复到基线水平。由于不同医师对奥马珠单抗治疗难治性哮喘满意程度的理解是不一样的, 一旦控制了哮喘, 奥马珠单抗治疗的持续时间即有很大的变化, 从 0 年 (即在控制建立时停止治疗) 到 > 5 年。这些观察结果说明了呼吸系统专家在临床实践中对疾病理解存在较大分歧。到目前为止, 还没有适当设计的临床试验数据明确提示何时停止治疗。虽然这些研究并没有对奥马珠单抗的最佳治疗时间给出明确的答案, 但是研究结果表明, 经过足够长的治疗过程, 早期失控的风险明显降低, 并不需要无限期使用奥马珠单抗。

问题 7 奥马珠单抗治疗期间是否需要监测血清 IgE 水平

奥马珠单抗治疗期间不需要监测血清 IgE (游离 IgE 或总 IgE) 水平 (证据等级 C)

推荐说明: 一项成人观察性研究^[27] ($n = 22$) 发现: 在应用奥马珠单抗治疗重症哮喘过程中, 奥马珠单抗治疗应答者和无应答者的血清游离 IgE 水平相似 ($P = 0.537$), 在治疗 8 周内均达到一个稳定的水平, 与临床治疗反应无关; 游离 IgE 水平与肺功能、FeNO、哮喘控制、生活质量之间无显著相关性。奥马珠单抗的注射剂量 (75 ~ 375 mg) 是根据个人体重和初始治疗时血清总 IgE 水平计算的, 以确保最低剂量为 $0.016 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{IgE})$ (IU/ml)。奥马珠单抗治疗后血清游离 IgE 水平逐渐下降, 但奥马珠单抗与之

前未结合的 IgE 形成复合物, 这导致总 IgE 增加 (游离 IgE 和 omalizumab-IgE 复合物)^[28]。因此, 在奥马珠单抗治疗期间, 不需要监测总 IgE 水平。

问题 8 奥马珠单抗对肺功能的改善作用

奥马珠单抗治疗对肺功能有所提高, 但统计学意义不明显 (证据等级 C)

推荐说明: 多项研究提示奥马珠单抗治疗后哮喘症状改善、减少 ICS 的吸入剂量和急救药物的使用, 但对肺功能改善并不突出。一项多中心临床研究^[29] ($n=101$) 发现: 为期 2 年奥马珠单抗治疗儿童难治性哮喘, 1 年后吸入 ICS 降低 30%, 哮喘完全控制比率明显提高 (由 0% 升高到 67%), 肺功能第一秒用力呼气容积 FEV₁ 和最大呼气中期流量 FEF_{25%–75%} 改善显著, 分别为 4.9% (95% CI 0.69 ~ 9.19; $P=0.023$) 和 9.5% (95% CI 3.7 ~ 15.2; $P=0.002$)。但第 2 年肺功能并无明显改善^[30] (证据等级 C)。另一项临床试验 ($n=34$)^[31] 发现: 为期 16 周的奥马珠单抗治疗重度哮喘儿童, 31 例儿童完成了治疗前和治疗后的肺功能监测, FEV₁ 中位数从 2.10 L 增加到 2.25 L, 无统计学差异 ($P=0.1$)。其中 26 例儿童 (83%) 在试验期间 FEV₁ 增加。12 岁以下的儿童中, FEV₁ 中位数从 1.80 L 增加到 2.10 L ($n=13$, $P=0.0058$), ≥ 12 岁儿童从 2.31 L 增至 2.48 L ($n=18$, $P=0.052$) (证据等级 C)。另一项纳入 12 ~ 75 岁重度哮喘患者的多中心 RCT 研究^[32] ($n=246$) 结果显示: 奥马珠单抗治疗对最大呼气流量 PEF 并无改善作用 (证据等级 A)。

问题 9 使用奥马珠单抗期间是否可进行脱敏治疗

在剂量递增期, 奥马珠单抗联合免疫治疗 (SIT) 能够减少不良反应, 使更多患儿达到目标维持剂量 (证据等级 A)

推荐说明: 一项多中心随机双盲平行对照研究 ($n=248$) 结果显示^[33]: ICS 未能充分控制的中度持续性过敏性哮喘患者, 接受奥马珠单抗联合 SIT 治疗的患者全身过敏反应明显少于接受安慰剂联合 SIT 患者 [17/126 (13.5%) vs 32/122 (26.2%), $P=0.017$]; 奥马珠单抗联合 SIT 使更多患者达到目标维持剂量 [110/126 (87.3%) vs 88/122 (72.1%), $P=0.004$]。

在剂量维持期, 奥马珠单抗联合免疫治疗 (SIT) 可提高患儿哮喘治疗的有效率 (证据等级 A)

推荐说明: 一项多中心随机双盲安慰剂对照研究^[34] ($n=140$) 结果显示: 对传统药物治疗未控制的过敏性哮喘合并过敏性鼻炎患儿, 进行奥马珠单抗联合 SIT 治疗组较单独 SIT 组症状减轻 39%

($P=0.0464$)。奥马珠单抗联合 SIT 组改善哮喘患儿的哮喘控制 (哮喘控制问卷, $P=0.0295$) 和生活质量 (哮喘患儿的哮喘生活质量问卷, $P=0.0293$)。无论是研究人员的评分或患儿的自行评分, 评分结果显示“优秀或良好”治疗效果的患儿的数量 (75.0% vs. 36.9%)、(78.5% vs. 46.1%), 奥马珠单抗联合 SIT 组均明显高于单独 SIT 组。

奥马珠单抗停药后, 患儿进行单独免疫治疗 (SIT) 仍有持续效果 (证据等级 A)

推荐说明: 一项多中心随机双盲安慰剂对照试验^[35] ($n=140$) 结果显示: 对于合并季节性过敏性鼻炎的过敏性哮喘患儿, 奥马珠单抗联合 SIT 治疗组在奥马珠单抗停药 2 年后, 较单独 SIT 组有更多长期治疗结果良好 (“优秀”和“良好”) 的患儿 (72.7% vs 46.3%, $P=0.006$)。(证据等级 A)。

对于无法进行或耐受免疫治疗 (SIT) 的重度未控制哮喘患儿, 奥马珠单抗预处理可帮助患儿成功启动免疫治疗 (证据等级 C)

推荐说明: 一项观察性研究^[36] ($n=17$) 结果显示: 对不能耐受免疫治疗 (SIT) 的重度未控制过敏性哮喘患儿, 给予奥马珠单抗治疗至少 52 周, 随访评估哮喘控制情况及启动免疫治疗的时间。12 例 (70.6%) 可接受 SIT 治疗并成功地按照 SIT 方案维持进行, 其中 4 例 (33%) 在接受奥马珠单抗治疗 3 个月后启动, 5 例 (42%) 在 6 个月后, 3 例 (25%) 在 9 个月后。在奥马珠单抗治疗前未耐受 SIT 治疗的患儿有望在奥马珠单抗治疗后引入 SIT 并成功继续治疗 (证据等级 C)。

问题 10 哮喘急性发作期间是否可以使用奥马珠单抗治疗

奥马珠单抗目前不适用于哮喘急性加重或急性发作治疗, 未来有待进一步研究 (证据等级 D)

推荐说明: 2018 年《奥马珠单抗治疗过敏性哮喘的中国专家共识》^[23] 中指出: 奥马珠单抗不适用于哮喘急性加重或急性发作治疗。但新近 1 例成人病例报道^[37] 提示: 奥马珠单抗有望抢救治疗难治性哮喘持续状态, 既往已有研究结果显示抗 IgE 抗体可在数小时内即可降低游离 IgE 水平^[38], 在注射抗 IgE 抗体后 30 min 内可抑制过敏原诱导的嗜酸性粒细胞渗入肺内, 并在 6 h 内抑制白细胞介素-4 和白细胞介素-5 的产生^[39], 奥马珠单抗在治疗过程中可较快改善临床症状, 当使用最大限度的标准治疗仍不足时, 可考虑在 IgE 和嗜酸性粒细胞水平指导下, 在急性期进行有针对性的生物治疗 (证据等级 D)。

问题 11 奥马珠单抗停药后的远期疗效

奥马珠单抗停药后的远期疗效因人而异,部分患儿停药后仍能获得较好哮喘控制(证据等级 C)

推荐说明:一项观察性研究($n=7$)结果显示^[40]:接受奥马珠单抗治疗 52 周的 7 名患儿(11~17 岁),在停药后随访 4 年,前 3 年中所有患儿完全没有出现哮喘症状,第 4 年仅有 2 例患者发生轻度急性发作,需要哮喘药物治疗(证据等级 C)。另一项成人的前瞻性研究($n=49$)结果显示^[41]:49 例患者在接受奥马珠单抗治疗 6 年后停药,12 例患者在停药后 12 个月有哮喘发作,7 例在 13~48 个月内有哮喘发作,30 例患者(61.2%) 在停止奥马珠单抗治疗后效果可以持续至少 4 年(证据等级 C)。

问题 12 奥马珠单抗的安全性

奥马珠单抗的安全性数据显示未在任何儿童中检测到抗奥马珠单抗抗体,没有证据表明长期奥马珠单抗治疗会出现新的或更严重的不良事件(证据等级 A)

推荐说明:一项 RCT 研究^[42] ($n=225$) 结果显示:在接受奥马珠单抗治疗 52 周中,奥马珠单抗治疗组患儿中大约有 93% 出现不良事件,大多数不良事件被评为轻度或中度且不被认为与治疗有关。在整个研究期间,6.7% 出现疑似与奥马珠单抗相关的不良事件,其中 4.9% (11/225) 出现荨麻疹,1 例因严重全身荨麻疹终止治疗,其余病患自发或应用抗组胺药物后消退,且在之后的治疗中未再次出现;不良事件包括:上呼吸道感染 47.1%, 头痛 42.7%, 咽炎 34.7%, 病毒感染 31.6%, 报道最多的皮肤病不良事件是接触性皮炎 6.7% 和皮疹 6.2%。接受奥马珠单抗治疗的患儿皮疹总发生率(即荨麻疹、皮疹、斑丘疹、红斑疹、脓疱疹、滤泡疹、面部皮疹、皮炎或瘙痒症)在接受治疗 28 周和 52 周中相似。在 24 周双盲核心研究中,奥马珠单抗组和安慰剂组各种不良事件发生率相似,但奥马珠单抗组的损伤(和创伤)发生率显著高于安慰剂组(5.8% vs 0.9%, $P=0.04$),哮喘改善后活动增加可能解释奥马珠单抗组中损伤(和创伤)不良事件的发生率更高。未在任何儿童体内检测到抗奥马珠单抗抗体(证据等级 A)。

问题 13 奥马珠单抗治疗支气管哮喘的卫生经济学价值

奥马珠单抗治疗增加每位患儿总医疗费用和药费,但住院费和注射费下降(证据等级 C)

推荐说明:一项回顾性研究^[43] ($n=12$) 结果显示:加用奥马珠单抗治疗后,每位患儿总医疗费用和药费的中位值显著增加(P 值分别为 0.02 和 0.03);每位患儿的住院费和注射费中位值显著下降

(P 值分别为 0.04 和 0.02)。奥马珠单抗加入治疗前后的疾病指导管理、检测和影像费用无显著差异(证据等级 C)。

问题 14 奥马珠治疗对患儿及家庭生活质量的改善

奥马珠单抗治疗明显改善哮喘患儿的哮喘相关生活质量(证据等级 B)

推荐说明:一项纳入 6~12 岁哮喘儿童的 RCT 研究的亚组分析^[44] ($n=334$) 结果显示:患儿在基线、治疗第 16 周和治疗第 28 周填写儿童哮喘生活质量问卷(PAQLQ)。在 ICS 剂量减少阶段,奥马珠单抗可对 PAQLQ 评分起到明显改善作用(46.9% vs 33.7%),并且接受奥马珠单抗治疗的儿童缺课的天数明显减少($P=0.04$)。在研究结束时,奥马珠单抗组中达到哮喘生活质量(QOL)临床改善(评分增加 >0.5)的患儿比例较安慰剂组更多(证据等级 B)。

奥马珠单抗治疗 2 年后哮喘患儿及其照护人员的生活质量显著改善(证据等级 C)

推荐说明:一项前瞻性的观察性研究^[45] ($n=19$) 结果显示:对未控制的重度过敏性哮喘儿童给予奥马珠单抗治疗,在治疗 52 周后 PAQLQ 显著改善的患儿比例为 41.5%,治疗 104 周后 PAQLQ 显著改善比例为 39.6%;治疗 16 周后哮喘儿童照护人员生活质量问卷(PACQLQ)显著改善的照护人员比例为 40.4%,治疗 52 周后 PACQLQ 显著改善的比例为 69.5%,治疗 104 周后 PACQLQ 显著改善的比例为 79.6%(证据等级 C)。

5 展望

奥马珠单抗是在中国上市的一个可用于儿童哮喘的分子靶向药物,对于常规治疗效果不佳的中重度过敏性哮喘具有重要意义,可显著减少哮喘急性重度发作的风险,缓解临床症状,减少控制用药剂量,并显著提高儿童及照护者的生活质量,在国外临床应用已有十余年,其疗效和安全性已获得充分验证。GINA 和多个国家的哮喘指南均对其应用作了推荐。作为一种长期治疗药物,奥马珠单抗所需要确切治疗时间及评估治疗效果的相关生物学指标目前仍不明确,由于价格较昂贵,临床使用需进行效益成本评估。奥马珠单抗作为我国哮喘儿童治疗的新选择,还有很多临床问题尚未解决,根据 6 岁以上儿童及成人奥马珠单抗的剂量确定表(见表 2),对于 <20 kg 或 >150 kg 儿童,以及血清 IgE 水平 >1500 IU/ml 儿童应如何使用合理的剂量,仍需更长期的观察和进一步的研究。国外已经有大量的注册研究关注于支气管哮

表 2 6 岁以上儿童及成人奥马珠单抗的剂量确定表(mg/次)

基线 IgE (IU/ml)	体重 (kg)									
	21 ~ 25	26 ~ 30	31 ~ 40	41 ~ 50	51 ~ 60	61 ~ 70	71 ~ 80	81 ~ 90	91 ~ 125	126 ~ 150
31 ~ 100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
101 ~ 200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
201 ~ 300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	375
301 ~ 400	225	225	300	450	450	450	600	600	450	525
401 ~ 500	225	300	450	450	600	600	375	375	525	600
501 ~ 600	300	300	450	600	600	375	450	450	600	
601 ~ 700	300	225	450	600	375	450	450	525		
701 ~ 800	225	225	300	375	450	450	525	600		
801 ~ 900	225	225	300	375	450	525	600			
901 ~ 1 000	225	300	375	450	525	600				
1 001 ~ 1 100	225	300	375	450	600					
1 101 ~ 1 200	300	300	450	525	600					禁用 - 尚未获得推荐给药剂量数据
1 201 ~ 1 300	300	375	450	525						
1 301 ~ 1 500	300	375	525	600						

注:白色,每 4 周皮下注射一次;灰色,每 2 周皮下注射一次。

喘以外的适应证,如食物过敏、特应性皮炎、季节性皮炎、嗜酸性食管炎、慢性自发性荨麻疹、变应性支气管肺曲霉病和高 IgE 综合征,相信在不久的将来奥马珠单抗有更广阔的前景。

参与本指南审定的专家 (以单位首字拼音为序):安徽医科大学第一附属医院 (丁俊丽);成都中医药大学附属医院 (杨昆);重庆医科大学附属儿童医院 (应林燕);福建省立医院 (王滔);广州呼吸疾病研究所 (孙丽红);广州市妇女儿童医疗中心 (卢根、施婷婷);广州医科大学附属第一医院 (卢成渝);空军军医大学第一附属医院 (吴华杰);贵阳市妇幼保健院贵阳市儿童医院 (尹文艳);贵州省人民医院儿科 (范丽);哈尔滨医科大学附属第二医院 (张玉玲);海南省三亚市妇幼保健院 (陈艳霞);河北省儿童医院 (李权恒);华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院 (陆小霞、李颖);济南市儿童医院 (程璐);江西省儿童医院 (朱晓华);昆明医科大学第一附属医院 (鲁萍);陆军军医大学第一附属医院儿科 (廖伟);内蒙古医科大学附属医院儿科 (张春霞);宁波市医疗中心李惠利医院 (施红波);厦门市中医院 (杨一民);山东省立医院小儿呼吸科 (刘奉琴);上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心 (殷勇、袁姝华);上海市儿童医院 (顾浩翔);上海市奉贤区奉城医院 (李恒涛);上海市中医医院 (薛征);深圳市儿童医院 (陈杰华);胜利油田中心医院 (陈海燕);首都儿研所附属儿童医院 (郑宝英);首都医科大学附属北京儿童医院 (贺建新、孟庆红);苏州大学附属儿童医院 (黄莉);天津市儿童医院 (陈晓颖);同济大学附属东方医院 (武亚

辉);西安交通大学西安儿童医院 (孙欣荣);银川市妇幼保健院 (王军);浙江省嘉兴市第二医院 (章爱莲);浙江省绍兴市中心医院 (徐小娟);郑州大学附属第三医院 (宋丽);中国医科大学附属盛京医院 (陈宁)。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54 (3): 167-181. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0578-1310. 2016. 03. 003
- [2] 全国儿科哮喘防治协作组. 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
- [3] Xiang L, Zhao J, Zheng Y, 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.
- [4] Palomares ó, Sánchez-Ramón S, Dávila I, et al. dIvergEnt; How IgE Axis Contributes to the Continuum of Allergic Asthma and Anti-IgE Therapies[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18 (6): E1328. DOI: 10. 3390/ijms18061328.
- [5] Licari A, Marseglia G, Castagnoli R, et al. The discovery and development of omalizumab for the treatment of asthma[J]. Expert Opin Drug Discov, 2015, 10 (9): 1033-1042. DOI: 10. 1517/17460441. 2015. 1048220.
- [6] Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma [J]. Eur Respir J, 2014, 43 (2): 343-373. DOI: 10. 1183/13993003. 52020-2013.
- [7] Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2019[EB/OL]. Available from: www. ginasthma. org.
- [8] Kulus M, Hébert J, Garcia E, et al. Omalizumab in children with inadequately controlled severe allergic (IgE-mediated) asthma[J]. Curr Med Res Opin, 2010, 26 (6): 1285-1293. DOI: 10. 1185/

- 03007991003771338.
- [9] Lanier B, Bridges T, Kulus M, et al. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 124(6): 1210-1216. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.09.021.
- [10] Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(11): 1005-1015. DOI: 10.1056/NEJMoa1009705.
- [11] Pitzet PM, de Souza RG, Roncada C, et al. Impact of omalizumab in children from a middle-income country with severe therapy-resistant asthma: A real-life study [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2017, 52(11): 1408-1413. DOI: 10.1002/ppul.23845.
- [12] Teach SJ, Gill MA, Toghias A, et al. Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 136(6): 1476-1485. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.09.008.
- [13] Sly PD, Varghese J, Noor F, et al. Severe winter asthma exacerbations can be prevented by omalizumab, but there is no carryover effect [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 139(2): 703-705. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.07.035.
- [14] Hanania NA, Wenzel S, Rosén K, et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma; an analysis of biomarkers in the EXTRA study [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187(8): 804-811. DOI: 10.1164/rccm.201208-1414OC.
- [15] Vignola AM, Humbert M, et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis; SOLAR [J]. *Allergy*. 2004, 59(7): 709-717. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2004.00550.x.
- [16] British Thoracic Society Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British Guideline on the Management of Asthma [J]. *Thorax*, 63 (Supplement 4), iv1-iv121. DOI: 10.1136/thx.2008.097741.
- [17] Bousquet J, Cabrera P, Berkman N, et al. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma [J]. *Allergy*. 2005, 60: 302-308. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2004.00770.x.
- [18] Busse W, Corren J, Lanier BQ, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2001, 108(2): 184-190. DOI: 10.1067/mai.2001.117880.
- [19] 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.
- [20] Bousquet J, Rabe K, Humbert M, et al. Predicting and evaluating response to omalizumab in patients with severe allergic asthma [J]. *Respir Med*, 2007, 101: 1483-1492. DOI: 10.1016/j.rmed.2007.01.011.
- [21] Slavin RG, Ferioli C, Tannenbaum SJ, et al. Asthma symptom re-emergence after omalizumab withdrawal correlates well with increasing IgE and decreasing pharmacokinetic concentrations [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 123: 107-113. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.09.050.
- [22] Bousquet J, Wenzel S, Holgate S, et al. Predicting response to omalizumab, an anti-IgE antibody, in patients with allergic asthma [J]. *Chest*, 2004, 125: 1378-1386. DOI: 10.1378/chest.125.4.1378.
- [23] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2018.03.007.
- [24] Molimard M, Mala L, Bourdeix I, et al. Observational study in severe asthmatic patients after discontinuation of omalizumab for good asthma control [J]. *Respir Med*, 2014, 108: 571-576. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.02.003.
- [25] Nopp A, Johansson SG, Adedoyin J, et al. After 6 years with Xolair; a 3-year withdrawal follow-up [J]. *Allergy*, 2010, 65: 56-60. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02144.x.
- [26] Lowe PJ, Renard D. Omalizumab decreases IgE production in patients with allergic (IgE-mediated) asthma; PKPD analysis of a biomarker, total IgE [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2011, 72: 306-320. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2011.03962.x.
- [27] Korn S, Haasler I, Flidner F, et al. Monitoring free serum IgE in severe asthma patients treated with omalizumab [J]. *Respir Med*, 2012, 106: 1494-1500. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.07.010.
- [28] Lowe PJ, Tannenbaum S, Gautier A, et al. Relationship between omalizumab pharmacokinetics, IgE pharmacodynamics and symptoms in patients with severe persistent allergic (IgE-mediated) asthma [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2009, 68: 61-76. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2009.03401.x.
- [29] Deschildre A, Marguet C, Salleron J, et al. Add-on omalizumab in children with severe allergic asthma; a 1-year real life survey [J]. *Eur Respir J*, 2013, 42: 1224-1233. DOI: 10.1542/peds.2014-1817BBBB.
- [30] Deschildre A, Marguet C, Langlois C, et al. Real-life long-term omalizumab therapy in children with severe allergic asthma [J]. *Eur Respir J*, 2015, 46: 856-859. DOI: 10.1183/09031936.00008115.
- [31] Brodlić M, McKean MC, Moss S, et al. The oral corticosteroid-sparing effect of omalizumab in children with severe asthma [J]. *Arch Dis Child*, 2012, 97: 604-609. DOI: 10.1136/archdischild-2011-301570.
- [32] Holgate ST, Chuchalin AG, Hébert J, et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma [J]. *Clin Exp Allergy*, 2004, 34: 632-638. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2004.1916.x.
- [33] Massanari M, Nelson H, Casale T, et al. Effect of pretreatment 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.
- [34] Kopp MV, Hamelmann E, Zielen S, et al. Combination of omalizumab and specific immunotherapy is superior to immunotherapy in patients with seasonal allergic rhinoconjunctivitis and co-morbid seasonal allergic asthma [J]. *Clin Exp Allergy*, 2009, 39(2): 271-279. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2008.03121.x.
- [35] Kopp MV, Hamelmann E, Bendiks M, et al. Transient impact of omalizumab in pollen allergic patients undergoing specific immunotherapy [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2013, 24(5): 427-433. DOI: 10.1111/pai.12098.
- [36] Stelmach I, Majak P, Jerzy J, et al. Children with severe asthma can start allergen immunotherapy after controlling asthma with omalizumab; a case series from Poland [J]. *Arch Med Sci*, 2015, 11(4): 901-904. DOI: 10.5114/aoms.2015.48546.
- [37] Milger K, Schroeder I, Behr J, et al. Omalizumab Rescue Therapy for Refractory Status Asthmaticus [J]. *Ann Intern Med*, 2019, 170(5): 351-352. DOI: 10.7326/L18-0359.
- [38] Corne J, Djukanovic R, Thomas L, et al. The effect of intravenous administration of a chimeric anti-IgE antibody on serum IgE levels in atopical subjects; efficacy, safety, and pharmacokinetics [J]. *J Clin Invest*. 1997, 99(5): 879-887. DOI: 10.1172/JCI19252.
- [39] Coyle AJ, Wagner K, Bertrand C, et al. Central role of immunoglobulin

- lin(Ig)E in the induction of lung eosinophil infiltration and T helper 2 cell cytokine production; inhibition by a non-anaphylactogenic anti-IgE antibody[J]. J Exp Med. 1996, 183(4): 1303-1310. DOI:10.1084/jem. 183. 4. 1303.
- [40] Baena-Cagnani CE, Teijeiro A, Canonica GW. Four-year follow-up in children with moderate/severe uncontrolled asthma after withdrawal of a 1-year omalizumab treatment[J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2015, 15(3): 267-271. DOI:10.1097/ACI. 000000000000161.
- [41] Vennema MDC, Sabadell C, Picado C, et al. Duration of the efficacy of omalizumab after treatment discontinuation in 'real life' severe asthma [J]. Thorax, 2018, 73(8): 782-784. DOI:10.1136/thoraxjnl-2017-210017.
- [42] Berger W, Gupta N, McAlary M. Evaluation of long-term safety of the anti-IgE antibody, omalizumab, in children with allergic asthma [J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2003, 91(2): 182-188. DOI:10.1016/S1081-1206(10)62175-8.
- [43] Yoshikawa H, Iwata M, Matsuzaki H, et al. Impact of omalizumab on medical cost of childhood asthma in Japan [J]. Pediatr Int, 2016, 58(5): 425-428. DOI:10.1111/ped. 12936.
- [44] Lemanske RF, Nayak A, McAlary M, et al. Omalizumab improves asthma-related quality of life in children with allergic asthma [J]. Pediatrics, 2002, 110(5): e55. DOI:10.1542/peds. 110. 5. e55.
- [45] Sztafińska A, Jerzyńska J, Stelmach W, et al. Quality of life in asthmatic children and their caregivers after two-year treatment with omalizumab, a real-life study [J]. Postepy Dermatol Alergol, 2017, 34(5): 439-447. DOI:10.5114/ada. 2017. 71109.

(收稿日期:2019-10-13)
(本文编辑:高飞)

· Acta Paediatrica 科研论文速递 ·

乳糜泻患儿的维生素 A 水平与非乳糜泻儿童相近

目的 乳糜泻患儿常有微量元素缺乏,包括铁、叶酸和脂溶性维生素。本研究比较了发达国家新近诊断为乳糜泻患儿和非乳糜泻儿童的维生素 A 缺乏率及严重程度。

方法 这项前瞻性队列研究纳入了 2014 年 9 月至 2017 年 2 月间在以色列 Dana-Dwek 儿童医院行胃镜检查的所有儿童,对他们的维生素 A、血红蛋白、C-反应蛋白(CRP)、铁蛋白、组织型谷氨酰胺转移酶、免疫球蛋白 A 和维生素 D 水平进行测量。

结果 113 名儿童中(69% 为女孩)有 47 名(年龄 8.2 ± 3.8

岁)确诊为乳糜泻,其他非乳糜泻儿童(年龄 12.4 ± 3.5 岁)作为对照。两组间的维生素 A、维生素 D 和 CRP 水平并无差异。乳糜泻患儿中有 2 例为真性维生素 A 缺乏、18 例为亚临床维生素 A 缺乏,而对照组分别为 3 例和 25 例。

结论 乳糜泻患儿的维生素 A 缺乏率并未增加。意外的是,在胃肠不适就诊的患儿中,亚临床维生素 A 缺乏率很高,这提示应就这一人群的维生素 A 缺乏率及病因做进一步研究。

石永言译自 Acta Paediatrica 2019, 108, 2095-2099.

· Acta Paediatrica 科研论文速递 ·

住院早产儿早期经口补锌可促进体重增长

目的 研究在 NICU 住院的早产儿,经口补锌是否能够促进其生长发育。

方法 这项前瞻性研究纳入了一个区域转诊中心的 105 例早产儿。从生后 14 天开始经口补锌,并测量患儿从出生到出院的体重、身长和头围。利用非参数检验评估母乳喂养、配方奶粉喂养以及经口补锌对体重、身长和头围增长的影响;通过偏相关分析评估基础健康状态和能量摄入对生长的影响;通过多

因素回归分析明确补锌对于体重和头围增长的独立作用。

结果 住院期间经口补锌总量与体重增加($r=0.4, P<0.01$)及头围增长($r=0.3, P<0.01$)呈正相关。此外,多因素回归分析发现:排除胎龄的影响,锌摄入量增加可显著促进体重增长。

结论 对于 NICU 住院的早产儿,早期经口补锌有助于体重增加。因此要重视婴儿的早期经口补锌。

石永言译自 Acta Paediatrica 2019, 108, 1978-1984.