

奥马珠单抗联合布地奈德福莫特罗粉吸入剂
治疗中、重度过敏性哮喘患儿的临床研究Clinical trial of omalizumab combined with budesonide and formoterol powder
inhalation in the treatment of children with moderate and severe allergic asthma张 骞^{1a}, 侯瑞霞^{1b}, 张 超^{1a},
张燕霞^{1a}(1. 济南市第二妇幼保健院, a. 儿科; b. 药剂
科, 山东 济南 271199)ZHANG qian^{1a}, HOU Rui-xia^{1b},
ZHANG Chao^{1a}, ZHANG Yan-xia^{1a}(1. a. Department of Pediatrics; b.
Department of Pharmacy, The Second
Children & Women's Healthcare of Jinan
City, Jinan 271199, Shandong Province,
China)

收稿日期: 2021-08-04

定稿日期: 2021-09-10

基金项目: 国家卫生健康委医药卫生科技发展
研究中心计划课题资助项目
(W2015CAE096)作者简介: 张骞(1970-), 男, 主治医师, 主要从
事儿童呼吸疾病的临床诊疗工作

通信作者: 张超, 副主任医师

MP: 13181765111

E-mail: fbyzhangchao@126.com

摘要:目的 观察奥马珠单抗联合布地奈德福莫特罗粉吸入剂治疗中、重度过敏性哮喘患儿的临床疗效及安全性。方法 将133例中、重度过敏性哮喘患儿随机分为对照组67例和试验组66例。对照组给予布地奈德福莫特罗粉吸入剂吸入治疗,每次164.5 μg bid,12周后改为每次164.5 μg qd,维持至16周;试验组在对照组治疗的基础上给予奥马珠单抗每次150~600 mg,2次给药时间间隔2周或4周,皮下注射,治疗16周。比较2组患儿的临床疗效、儿童哮喘控制测试(C-ACT)评分、肺功能,以及药物不良反应的发生情况。结果 试验过程中脱落3例。治疗后,试验组和对照组的总有效率分别为92.31%(60例/65例)和78.46%(51例/65例),差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,试验组和对照组的C-ACT评分分别为(23.41 ± 1.06)和(20.02 ± 1.23)分,第1秒用力呼气量占预计值百分比分别为(98.77 ± 29.19)%和(86.94 ± 27.32)%,用力肺活量占预计值百分比分别为(88.95 ± 9.49)%和(83.08 ± 7.68)%,最大呼气流量占预计值百分比分别为(93.42 ± 30.14)%和(81.33 ± 26.68)%,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。试验组的药物不良反应主要有头痛、咽部刺激症状、发热和上腹痛,对照组的药物不良反应主要有头痛和咽部刺激症状。试验组和对照组的总药物不良反应发生率分别为9.23%和6.15%,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 奥马珠单抗治疗中、重度过敏性哮喘患儿的临床疗效较好,可有效控制哮喘,改善肺功能,且安全性好。

关键词: 奥马珠单抗; 布地奈德福莫特罗粉吸入剂; 过敏性哮喘; 儿童; 安全性评价

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2021.19.008

中图分类号: R974.3 文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2021)19-2577-04

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy and safety of omalizumab combined with budesonide formoterol powder inhalation in the treatment of children with moderate and severe allergic asthma.

Methods A total of 133 children with moderate and severe allergic asthma were randomly divided into control group ($n = 67$ cases) and treatment group ($n = 66$ cases). The control group was given budesonide formoterol powder inhalation 164.5 μg per time, twice a day, after treatment 12 weeks, the dose was changed to 164.5 μg per time, once a day, and maintained until 16 weeks. The treatment group was given omalizumab 150 - 600 mg per time, the interval between the two administrations was 2 or 4 weeks, subcutaneous injection for 16 weeks, on the basis of control group. The clinical efficacy, the childhood asthma

control test (C - ACT) scores, lung function and adverse drug reactions were compared between two groups. **Results** There were 3 cases of shedding during the trial. After treatment, the total effective rates of treatment and control groups were 92.31% (60 cases / 65 cases) and 78.46% (51 cases / 65 cases) with significant difference ($P < 0.05$). After treatment, the C - ACT scores of treatment and control groups were (23.41 ± 1.06) and (20.02 ± 1.23) points, forced expiratory volume in one second / percentage of predicted values were (98.77 ± 29.19)% and (86.94 ± 27.32)%, forced vital capacity / percentage of predicted values were (88.95 ± 9.49)% and (83.08 ± 7.68)%, peak expiratory flow / percentage of predicted values were (93.42 ± 30.14)% and (81.33 ± 26.68)%, the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). The adverse drug reactions of treatment group were headache, pharyngeal irritation, fever and upper abdominal pain, while those in control group were headache and pharyngeal irritation. The total incidences of adverse drug reactions in treatment and control group were 9.23% and 6.15% without significant difference ($P > 0.05$). **Conclusion** Omalizumab has a good clinical efficacy in the treatment of children with moderate to severe allergic asthma, can effectively control asthma, improve lung function, and the safety was good.

Key words: omalizumab; budesonide formoterol powder inhalation; allergic asthma; children; safety evaluation

哮喘是儿童时期多见且严重的慢性呼吸系统疾病,气道炎症与气道高反应为其主要特征^[1-2]。奥马珠单抗属于重组DNA衍生的人源化单克隆IgG_{1k}抗体,已广泛用于治疗成人过敏性哮喘^[3]。本研究旨在观察奥马珠单抗联合布地奈德福莫特罗粉吸入剂治疗中、重度过敏性哮喘患儿的临床疗效及安全性。

材料、对象和方法

1 研究设计

本方案按前瞻性、随机、单盲、阳性药对照、单中心临床研究设计。

2 病例选择

入选2018年6月至2020年6月济南市第二妇幼保健院收治的中、重度过敏性哮喘患儿133例为研究对象。本研究经济南市第二妇幼保健院伦理委员会批准。所有患儿及其法定监护人均签署知情同意书。

诊断与入选标准 符合《儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016年版)》^[4]中关于过敏性哮喘的诊断标准。年龄6~12岁,变应原检测阳性;皮肤点刺试验、血清总免疫球蛋白E(IgE)或过敏原特异性IgE阳性,病情程度为中、重度。

排除标准 ①对本研究药物存在用药禁忌者;②经相关检查,证实存在重要脏器(心、肝等)功能不全者;③治疗前7d曾接受过抗组胺、抗白三烯等药物者;④同时患其他呼吸系统疾病者;⑤罹患恶性肿瘤或免疫性疾病者。

3 药品、试剂与仪器

奥马珠单抗,规格:每瓶150mg,批号:180422、

191109,注册证号:S20170042,瑞士Novartis Pharma Stein AG生产;布地奈德福莫特罗粉吸入剂,规格:每支60吸(每吸含布地奈德160 μ g和富马酸福莫特罗4.5 μ g),批号:180305、190101、191220,注册证号:H20140458,瑞典AstraZeneca AB生产。巨噬细胞炎性蛋白-1 α (MIP-1 α)、单核细胞趋化蛋白1(MCP-1)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、IL-8酶联免疫吸附法试剂盒,均由武汉赛培生物科技有限公司生产。

GANSHORN—Power Cube肺功能仪,日本CHEST公司产品;FACS Calibur流式细胞仪,美国BD公司产品;MultiskanTM FC酶标仪,美国Thermo Scientific公司产品。

4 分组与治疗方法

将133例患儿按随机数表法分为对照组67例和试验组66例。对照组给予布地奈德福莫特罗粉吸入剂吸入治疗,每次164.5 μ g, bid, 12周后改为每次164.5 μ g, qd, 维持至16周;试验组在对照组治疗的基础上,给予奥马珠单抗每次150~600mg, 2次给药时间间隔2周或4周,皮下注射,治疗16周。在用药期间,若有急性发作,则参照指南标准升阶梯治疗。

5 观察指标与疗效判定

于治疗前和治疗后,用儿童哮喘控制测试(C - ACT)^[5]评分评估2组患儿哮喘控制情况,评分 ≤ 19 分表示哮喘控制不佳;用肺功能仪检测肺功能[包括第1秒用力呼气容积(FEV1)占预计值的百分比(FEV1%)、用力肺活量(FVC)占预计值的百分比(FVC%)、最大呼气流量(PEF)占预计值的百分比(PEF%)3项指标]。于治疗前和治疗后,抽取2组患

儿空腹肘静脉血 5 mL,以 3 000 r · min⁻¹离心 10 min,分离血清,置于 -70 °C 保存,待测。用琼脂单面扩散法检测免疫球蛋白 G(IgG)、IgA 和 IgE 含量,用单克隆抗体免疫荧光法检测 CD₃、CD₄、CD₄/CD₈,用酶联免疫吸附法检测血清 MIP-1 α 、MCP-1、IL-1 β 、IL-8 水平。观察并记录 2 组患儿治疗期间药物不良反应的发生情况。

疗效判定按文献 [6] 的方法进行评价,分为显效、有效和无效。总有效率 = 显效率 + 有效率。

6 统计学处理

用 SPSS 23.0 软件进行统计分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用独立样本 *t* 检验,组内比较用配对样本 *t* 检验;计数资料用率表示,比较用 χ^2 检验。

结 果

1 一般资料

试验组因受试者个体原因脱落 1 例,对照组因受试者失访脱落 2 例。2 组患儿的一般资料比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。组间具有可比性,见表 1。

2 2 组患者肺功能、免疫功能及血清学指标水平比较

治疗前和治疗后 2 组的 C-ACT 评分、FEV₁%、FVC%、PEF%、CD₃、CD₄、CD₄/CD₈、IgG、IgA、IgE、MIP-1 α 、MCP-1、IL-1 β 和 IL-8 比较,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。试验组和对照组治疗后的上

表 2 2 组患儿的一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of general information in two groups($\bar{x} \pm s$)

Item	Control (n = 65)	Treatment (n = 65)
Sex (M/F)	36/29	38/27
Age (year)	9.14 ± 1.52	9.43 ± 1.45
Weight (kg)	30.73 ± 2.18	31.04 ± 2.11
BMI (kg · m ⁻²)	15.67 ± 2.72	15.86 ± 2.59
HR (beat · min ⁻¹)	82.09 ± 10.34	82.76 ± 10.08
SBP (mmHg)	100.52 ± 7.18	100.17 ± 7.24
DBP (mmHg)	67.74 ± 4.07	68.05 ± 4.16
Course of disease (year)	3.36 ± 0.57	3.52 ± 0.63
Severity of illness (Moderate/severe)	49/16	45/20

BMI: Body mass index; HR: Heart rate; SBP: Systolic blood pressure; DBP: Diastolic blood pressure; Control group: Budesonide formoterol powder inhalation; Treatment group: Budesonide formoterol powder inhalation + omalizumab

述指标比较,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表 2。

3 2 组患者的临床疗效评价

治疗后,试验组和对照组的总有效率分别为 92.31% (60 例/65 例) 和 78.46% (51 例/65 例),差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

4 安全性评价

治疗期间,试验组发生的药物不良反应有头痛 3 例,咽部刺激症状、发热和上腹痛各 1 例;对照组发生的药物不良反应有头痛 2 例、咽部刺激症状 2 例。试验组和对照组的总药物不良反应发生率分别为 9.23% 和 6.15%,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 2 2 组患者肺功能、免疫功能及血清学指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of lung function, immune function and serological indexes between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Item	Control (n = 65)		Treatment (n = 65)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
C-ACT (score)	16.86 ± 2.25	20.02 ± 1.23 [*]	17.18 ± 2.34	23.41 ± 1.06 ^{* #}
FEV ₁ % pred (%)	75.08 ± 22.35	86.94 ± 27.32 [*]	76.92 ± 22.03	98.77 ± 29.19 ^{* #}
FVC % pred (%)	72.14 ± 10.92	83.08 ± 7.68 [*]	73.09 ± 11.46	88.95 ± 9.49 ^{* #}
PEF % pred (%)	71.18 ± 22.26	81.33 ± 26.68 [*]	69.34 ± 21.87	93.42 ± 30.14 ^{* #}
CD ₃ (%)	43.62 ± 9.58	44.38 ± 8.54	42.87 ± 8.83	51.32 ± 7.52 ^{* #}
CD ₄ (%)	23.57 ± 6.15	25.26 ± 4.32	24.08 ± 5.99	31.65 ± 3.14 ^{* #}
CD ₄ /CD ₈	1.36 ± 0.42	1.37 ± 0.41	1.34 ± 0.39	1.52 ± 0.31 ^{* #}
IgG (g · L ⁻¹)	9.28 ± 2.63	9.69 ± 1.62	9.39 ± 2.54	11.24 ± 2.68 ^{* #}
IgA (g · L ⁻¹)	1.15 ± 0.34	1.22 ± 0.39	1.17 ± 0.36	2.24 ± 0.53 ^{* #}
IgE (g · L ⁻¹)	230.47 ± 57.42	219.72 ± 49.34	224.52 ± 54.58	125.08 ± 41.45 ^{* #}
MIP-1 α (ng · L ⁻¹)	33.42 ± 5.08	26.27 ± 4.23 [*]	34.16 ± 5.13	17.67 ± 3.02 ^{* #}
MCP-1 (pg · L ⁻¹)	80.09 ± 6.23	59.14 ± 4.32 [*]	81.11 ± 6.31	48.63 ± 4.04 ^{* #}
IL-1 β (pg · mL ⁻¹)	85.62 ± 6.63	36.43 ± 3.79 [*]	87.01 ± 6.85	15.11 ± 5.03 ^{* #}
IL-8 (ng · L ⁻¹)	35.64 ± 4.15	24.35 ± 3.87 [*]	34.57 ± 4.24	17.56 ± 3.13 ^{* #}

C-ACT: Childhood asthma control test; FEV₁ % pred: Forced expiratory volume in one second as a percentage of predicted value; FVC % pred: Forced vital capacity as a percentage of predicted value; PEF % pred: Peak expiratory flow as a percentage of predicted value; IgG: Immunoglobulin G; MIP-1 α : Macrophage inflammatory protein-1 α ; MCP-1: Monocyte chemoattractant protein-1; IL-1 β : Interleukin-1 β ; Compared with before treatment in the same group, ^{*} $P < 0.05$; Compared with control group at the same time, [#] $P < 0.05$.

表3 2组患者的临床疗效比较($n, \%$)Table 3 Comparison of clinical efficacy in two groups($n, \%$)

Item	Control ($n = 65$)	Treatment ($n = 65$)
Excellent	21(32.31)	35(53.85)
Effective	30(46.15)	25(38.46)
Invalid	14(21.54)	5(7.69)
Total effective rate	51(78.46)	60(92.31)*

Compared with control group, * $P < 0.05$

讨 论

哮喘在流行病学、发病危险因素等方面研究已取得较大进展^[7]。过敏性哮喘以婴幼儿时期发病居多,无法治愈,仅能通过治疗实现病情控制^[8]。奥马珠单抗是全球首个哮喘治疗靶向药物,是重组DNA衍生的人源化单克隆IgG_{1k}抗体^[9]。奥马珠单抗能选择性结合血清游离IgE,下调其表达水平,并呈现剂量依赖性^[10]。除此之外,奥马珠单抗还能作用于效应细胞表面高亲和力IgE受体,阻止其与IgE结合过程^[11]。肺功能检测结果能辅助哮喘诊断,同时也是目前公认能准确评估哮喘控制程度的重要参考。本研究结果显示,试验组治疗后的FEV₁、FVC、PEF及C-ACT评分均显著大于对照组。这说明奥马珠单抗治疗中、重度过敏性哮喘能改善肺功能,有效控制哮喘。推测可能是由于奥马珠单抗能阻断IgE介导的I型变态反应,从源头上阻断过敏性气道反应,病情的良好控制有利于改善肺功能。

研究表明^[12],免疫功能紊乱是过敏性哮喘发生机制中的重要一环。T淋巴细胞负责细胞免疫,正常情况下,各亚群间互相拮抗、保持动态平衡,CD₃、CD₄和CD₄/CD₈呈降低趋势,提示可能存在免疫功能低下。其中,CD4亚群功能直接影响B淋巴细胞活化过程,相应地影响IgG、IgA等抗体产生过程,IgG和IgA等抗体分泌减少将造成机体抗感染能力减弱。本研究结果显示,试验组治疗后的CD₃、CD₄、CD₄/CD₈、IgG和IgA均显著高于对照组,IgE显著低于对照组。这说明奥马珠单抗治疗中、重度过敏性哮喘,能增强免疫功能。过敏性哮喘的本质是气道

慢性炎症,而参与哮喘气道炎症的细胞组分很多,最主要的效应细胞是炎症细胞。本研究结果显示,奥马珠单抗治疗中、重度过敏性哮喘,能减轻炎症反应,有效地调节血清MIP-1 α 、MCP-1、IL-1 β 和IL-8水平。

因此,奥马珠单抗适用于治疗中、重度过敏性哮喘患儿,能有效控制哮喘,改善肺功能、免疫功能,调节血清MIP-1 α 、MCP-1、IL-1 β 和IL-8水平。

参考文献:

- [1] 洪建国. 我国儿童哮喘流行病学和诊治状况[J]. 中华医学信息导报, 2020, 35(2): 22.
- [2] 肖惠迪, 书文, 李梦龙, 等. 中国2011-2018年儿童哮喘患病率Meta分析[J]. 中国学校卫生, 2020, 41(8): 1208-1211.
- [3] 奥马珠单抗治疗过敏性哮喘专家组, 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.
- [4] 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.
- [5] LIU A H, ZEIGER R, SORKNESS C, et al. Development and cross-sectional validation of the childhood asthma control test [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, 119(4): 817-825.
- [6] 林江涛. 支气管哮喘防治指南(支气管哮喘的定义, 诊断, 治疗, 疗效判断标准及教育和管理方案)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 1997, 26(3): 132-138.
- [7] 周舒, 黄嘉, 梁雅丽, 等. 中国儿童哮喘患病率及其危险因素的Meta分析[J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2020, 47(3): 253-259.
- [8] 郭胤仕. 过敏性哮喘的防与治[J]. 中华医学信息导报, 2020, 35(13): 12-12.
- [9] 王晓艳, 孔瑞, 陈艳蕾, 等. 奥马珠单抗治疗IgE介导食物过敏的研究进展[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(6): 474-477.
- [10] 陈玉迪, 耿鹏, 赵嘉惠, 等. 慢性自发性荨麻疹: 奥马珠单抗治疗作用机制与疗效评估[J]. 中华皮肤科杂志, 2019, 52(9): 652-655.
- [11] 支凡, 王青, 杨永仕, 等. 奥马珠单抗注射治疗138例过敏性疾病患者的流程管理及安全性[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2020, 14(3): 221-227.
- [12] 王莉, 王小军. TH17细胞平衡及免疫微环境在过敏性哮喘发病中的作用[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2020, 13(5): 648-652.

(本文编辑 戴荣源)