

奥马珠单抗治疗儿童中重度过敏性哮喘的有效性和安全性系统评价[△]

姜红玉^{1*}, 李娟^{1#}, 胡文凤², 顾锦华², 张琳², 张海波¹(1. 南通大学附属妇幼保健院急诊科, 江苏南通 226018; 2. 南通大学附属妇幼保健院药剂科, 江苏南通 226018)

中图分类号 R974 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)09-1091-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.09.017

摘要 目的:系统评价奥马珠单抗在儿童中重度过敏性哮喘治疗中的有效性和安全性。方法:计算机检索中国知网、万方数据库、PubMed、Cochrane Controlled Register of Trials(CENTRAL)及Embase数据库,检索时间均为建库至2021年3月,纳入奥马珠单抗治疗儿童中重度过敏性哮喘的随机对照试验(研究组患儿使用奥马珠单抗治疗;对照组患儿使用其他治疗过敏性哮喘的药物或安慰剂),由2名评价员按纳入与排除标准筛选文献、提取资料,采用RevMan 5.3软件进行荟萃分析(Meta分析)。结果:最终纳入8篇文献,包括1756例患儿。Meta分析结果显示,有效性方面,研究组患儿的哮喘恶化发生率(以恶化风险人日数表示恶化发生率:RR=0.68,95%CI=0.55~0.85,P=0.0007;以发生恶化患儿所占百分比表示恶化发生率:RR=0.54,95%CI=0.45~0.66,P<0.00001)显著低于对照组,哮喘全球疗效评估(GETE)优良率(RR=1.39,95%CI=1.23~1.58,P<0.00001)、儿童控制哮喘测试(C-ACT)评分(MD=0.76,95%CI=0.31~1.21,P=0.001)显著高于对照组,上述差异均有统计学意义;但两组患儿的第1秒用力呼气容积占预计值百分比(FEV₁%) (MD=0.62,95%CI=-0.89~2.13,P=0.42)、第1秒用力呼气容积占用力肺活量百分比(FEV₁/FVC) (MD=-0.10,95%CI=-0.98~0.79,P=0.83)比较,差异均无统计学意义。安全性方面,研究组患儿的严重不良事件发生率显著低于对照组(RR=0.54,95%CI=0.39~0.76,P=0.0004),缺课时间(MD=-0.30,95%CI=-0.57~-0.02,P=0.04)显著少于对照组,差异均有统计学意义。结论:奥马珠单抗可有效改善儿童中重度过敏性哮喘患者的临床指标,显著降低严重不良事件发生率,改善患儿的生活质量。

关键词 过敏性哮喘;儿童;奥马珠单抗;系统评价

Systematic Review of Efficacy and Safety of Omalizumab in the Treatment of Children with Moderate-To-Severe Allergic Asthma[△]

JIANG Hongyu¹, LI Juan¹, HU Wenfeng², GU Jinhua², ZHANG Lin², ZHANG Haibo¹(1. Dept. of Emergency, Maternity and Child Health Hospital Affiliated to Nantong University, Jiangsu Nantong 226018, China; 2. Dept. of Pharmacy, Maternity and Child Health Hospital Affiliated to Nantong University, Jiangsu Nantong 226018, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To systematically evaluate the efficacy and safety of omalizumab in the treatment of children with moderate-to-severe allergic asthma. **METHODS:** CNKI, Wanfang Data, PubMed, Cochrane Controlled Register of Trials (CENTRAL) and Embase database were retrieved to collect the randomized controlled trial of omalizumab in the treatment of children with moderate-to-severe allergic asthma (the study group was treated with omalizumab, while the control group received other drugs or placebos for the treatment of allergic asthma). The retrieval time was from the establishment of the database to Mar. 2021. Two reviewers screened the literature and extracted data according to the inclusion and exclusion criteria, Meta-analysis was performed by using RevMan 5.4 software. **RESULTS:** Totally 8 randomized controlled trials were collected, including 1756 children. Meta-analysis results showed that the incidence of asthma exacerbation (exacerbation incidence expressed as number of person-days at risk of exacerbation: RR=0.68,95%CI=0.55-0.85,P=0.0007; exacerbation incidence expressed as percentage of children with exacerbation: RR=0.54,95%CI=0.45-0.66,P<0.00001) in the study group was significantly lower than those in the control group, and the excellent rate of Global Evaluation of Asthma Effectiveness (GETE) (RR=1.39,95%CI=1.23-1.58,P<0.00001), Children's Asthma Control Test (C-ACT) score (MD=0.76,95%CI=0.31-1.21,P=0.001) were significantly higher than those in the control group, and the differences were statistically

△ 基金项目:国家自然科学基金项目(No.81870941);南通市卫生健康委科研项目(No.MB2020043)

* 主管护师。研究方向:急诊护理。E-mail:Jianghongyu0909@163.com

通信作者:主管护师。研究方向:急诊护理。E-mail:342445459@qq.com

significant. The difference of percentage of forced expiratory volume in one second to estimated value($FEV_1\%$) ($MD=0.62, 95\%CI=-0.89-2.13, P=0.42$), and the forced expiratory volume in the first second to the forced vital capacity (FEV_1/FVC) ($MD=-0.10, 95\%CI=-0.98-0.79, P=0.83$) was not statistically significant. The incidence of severe adverse events in the study group was significantly lower than that in the control group ($RR=0.54, 95\%CI=0.39-0.76, P=0.0004$), and time of absence from school ($MD=-0.30, 95\%CI=-0.57--0.02, P=0.04$) was significantly shorter than the control group, the differences was statistically significant. **CONCLUSIONS:** Omalizumab can effectively improve the clinical indicators of children with moderate-to-severe allergic asthma, significantly reduce the incidence of severe adverse events, and improve the quality of life of children.

KEYWORDS Allergic asthma; Children; Omalizumab; Systematic review

支气管哮喘(以下简称“哮喘”)是一种异质性疾病,通常以慢性气道炎症为特征,是儿童时期最常见的慢性气道疾病^[1]。儿童时期严重哮喘控制不足,会严重影响患儿的身心健康和 生活质量,并造成较大的经济和社会负担^[2]。我国儿童哮喘患者中,哮喘未控制的患儿比例高达 19.9%^[3];即使经过系统评估以优化哮喘治疗,包括对哮喘诱因的控制、合并症和障碍的评估,但仍有约 5%~15%的哮喘患儿的病情并未缓解,这与发病率和死亡率的升高有关^[4]。过敏性哮喘是哮喘中的主要类型,其患者数占支气管哮喘患者数的 60%~80%,涉及 Th2 细胞因子的释放和免疫球蛋白 E(IgE)抗体的产生。《中国过敏性哮喘诊治指南(第一版,2019 年)》^[5]推荐抗 IgE 单克隆抗体用于第 4 级治疗不能控制的中重度过敏性哮喘。其中,奥马珠单抗于 2003 年获得美国食品药品监督管理局批准用于治疗 6 岁以上严重过敏性哮喘患者,是抗 IgE 单克隆抗体中全球首个批准上市的靶向治疗药物。在我国,奥马珠单抗于 2017 年正式获得国家药品监督管理部门批准(上市),用于治疗 12 岁以上经吸入性糖皮质激素合并长效 β_2 肾上腺素受体激动剂治疗控制不佳的中重度过敏性哮喘患者。已有循证医学证据表明,奥马珠单抗可以降低严重过敏性哮喘患者的恶化风险,减少吸入性糖皮质激素使用剂量,且能改善患者生活质量^[6]。但儿童患者的临床研究和数据较少,本研究系统检索目前发表的临床随机对照试验(randomized controlled trial, RCT),系统评价奥马珠单抗治疗儿童中重度过敏性哮喘的有效性和安全性,为临床合理用药决策提供客观依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

- 1.1.1 研究类型:RCT, 无论是否采用盲法。
- 1.1.2 研究对象:符合全球哮喘防治倡议(global initiative for asthma, GINA)中重度过敏性哮喘诊断标准;年龄 ≤ 18 岁;性别不限。
- 1.1.3 干预措施:研究组患儿使用奥马珠单抗治疗;对照组患儿使用其他治疗过敏性哮喘的药物(包括安慰剂)。
- 1.1.4 结局指标:(1)哮喘恶化率;(2)哮喘全球疗效评估(global evaluation of treatment effectiveness, GETE)优良率;(3)儿童控制哮喘测试(childhood asthma control test, C-ACT)评分;(4)第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比($FEV_1\%$);(5)第 1 秒用力呼气容积占用力肺活量百分比(FEV_1/FVC);(6)缺课时间(d);(7)严重不良事件(serious adverse event,

SAE)发生率;(8)儿科哮喘生命质量调查问卷(pediatric asthma quality of life questionnaire, PAQLQ)评分。对于同一课题组的研究报告或同一临床研究不同随访时间的结果报告,若报告指标相同,则纳入最新报告的研究结果。

1.1.5 排除标准:(1)重复发表的文献;(2)数据不完整或无相关结局指标的会议摘要;(3)目前正在进行且无结果报告的 RCT。

1.2 文献检索策略

检索中国知网(CNKI)、万方数据库(Wanfang Data)、PubMed、Cochrane Controlled Register of Trials(CENTRAL)及 Embase 数据库,检索时间均为自建库至 2021 年 3 月;采用主题词与自由词相结合的方式,英文检索词及检索式为: (“omalizumab” or “Xolair” or “rhuMAB-E25”) and “asthma” and (“pediatric” or “children”);中文检索词及检索式为:“儿童”和“奥马珠单抗”和“哮喘”。

1.3 文献筛选、资料提取与质量评价

由 2 名评价员根据纳入与排除标准独立检索数据库,并对初步符合纳入标准的文献进行全文查找,如遇分歧,则通过讨论或请第三方评价员参与讨论来决定;应用统一的表格提取文献数据,提取的信息包括纳入文献的一般特征(作者、发表时间和研究类型等)、纳入研究对象的基本特征(研究人群、年龄和样本量等)、干预措施和结局指标。按照 Cochrane 系统评价员手册 5.1.0 版的偏倚风险评估工具,对纳入研究的方法学质量进行评价^[7]。

1.4 统计学方法

采用 RevMan 5.3 软件进行统计学分析,计数资料采用相对危险度(RR)为效应指标,计量资料采用均数差(MD)为效应指标,区间估计采用 95%置信区间(CI)。首先采用 χ^2 检验对纳入研究进行异质性检验,检验水准为 $\alpha=0.10$,并采用 I^2 对异质性进行定量分析, $P\leq 0.10$ 说明存在统计学异质性, $I^2\geq 50\%$ 说明存在高度异质性,则采用随机效应模型进行荟萃分析(Meta 分析);反之,采用固定效应模型进行 Meta 分析。

2 结果

2.1 文献筛选结果与纳入文献的基本特征

初检出 311 篇文献,依据纳入与排除标准,剔除重复文献 44 篇,阅读题目和摘要后排除 243 篇,进一步阅读全文后排除 16 篇,最终纳入 8 篇文献,见图 1。纳入的 8 篇文献^[8-15]均为来自国外的研究,共涉及 1 991 例患儿(研究组患儿 1 286 例,

对照组患儿 705 例),所有文献至少报告了 1 项结局指标。纳入文献的基本特征见表 1。

2.2 纳入文献的质量评价

纳入的 8 项研究^[8-15]中,3 项研究描述了随机方法^[11-12,14],其余 5 项研究未提及,仅描述为“随机”;所有研究均未描述分配隐藏;所有研究均实施双盲;所有研究数据均报告完整;所有研究均未选择性报告结果;2 项研究^[13-14]无其他偏倚。纳入研究的偏倚风险结果见图 2。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 哮喘恶化率:6 项研究^[8,11-15]报告了哮喘恶化率。其中,2 项研究^[11-12]以在治疗期间内恶化风险日数表示(恶化次数/人/日)哮喘恶化率,报告中的有效指标为效应值 RR 及 95% CI ,根据异质性检验结果($I^2=0\%$, $P=0.87$),采用固定效应模型对其进行效应值的 Meta 分析。结果显示,研究组患儿的哮喘恶化率显著低于对照组,差异具有统计学意义($RR=0.68,95\%CI=0.55\sim 0.85,P=0.0007$),见图 3(A)。4 项研究^[8,13-15]以发生恶化患儿所占百分比表示哮喘恶化率,根据异质性检验结果($I^2=16\%$, $P=0.31$),采用固定效应模型对其进

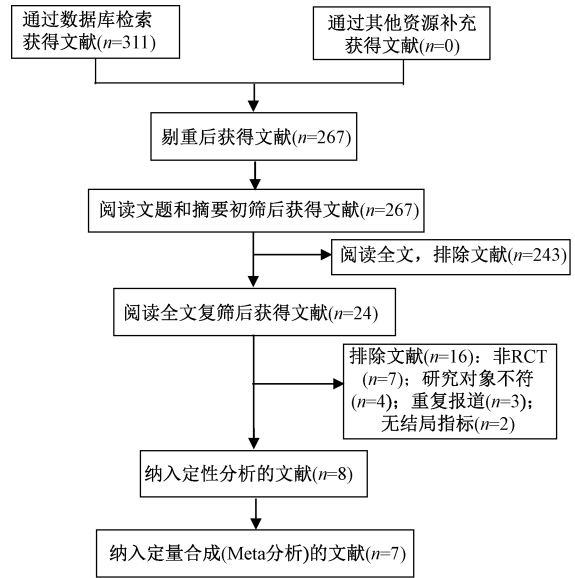


图 1 文献筛选流程与结果

Fig 1 Literature screening process and results

表 1 纳入文献的基本特征

Tab 1 General characteristics of included literature

文献	病例数*		平均年龄/岁[SD(范围), $\bar{x}\pm s$]		干预措施		结局指标
	研究组	对照组	研究组	对照组	研究组	对照组	
Milgrom 等(2001 年) ^[8]	225	109	9.4(5~12)	9.5(6~12)	奥马珠单抗+二丙酸倍氯米松	安慰剂+二丙酸倍氯米松	①②⑥⑦
Lemanske 等(2002 年) ^[9]	225	109	9.4(5~12)	9.5(6~12)	奥马珠单抗+二丙酸倍氯米松	安慰剂+二丙酸倍氯米松	⑧
Berger 等(2003 年) ^[10]	225	109	9.4(5~12)	9.5(6~12)	奥马珠单抗+二丙酸倍氯米松	安慰剂+二丙酸倍氯米松	⑦
Lanier 等(2009 年) ^[11]	421	207	8.7±1.7	8.4±1.7	奥马珠单抗+吸入性糖皮质激素	安慰剂+吸入性糖皮质激素	①②⑦⑧
Kulus 等(2010 年) ^[12]	159	76	9.1±1.71	8.6±1.74	奥马珠单抗+吸入性糖皮质激素	安慰剂+吸入性糖皮质激素	①②
Busse 等(2011 年) ^[13]	208	211	10.8±3.4	10.9±3.6	奥马珠单抗+常规治疗	安慰剂+常规治疗	①③④⑤⑥⑦⑧
Teach 等(2015 年) ^[14]	259	89	10.3±3.0	10.1±3.1	奥马珠单抗+常规治疗	安慰剂+常规治疗	①③④⑤⑥⑦
Sly 等(2017 年) ^[15]	14	13	11.5±2.94	11.4±3.15	奥马珠单抗+常规治疗	安慰剂+常规治疗	①

注:“*”、文献[8]、[9]、[10]为同一研究不同指标、不同随访时间的报告,故病例数不重复叠加;①哮喘恶化率;②GETE 优良率;③C-ACT 评分;④FEV₁;⑤FEV₁/FVC;⑥缺课时间(d);⑦SAE 发生率;⑧PAQLQ 评分

Note:“*”、references [8], [9] and [10] are reports of the same study with different indicators and different follow-up time, so the number of cases does not overlap;①exacerbation incidence of asthma; ②GETE excellent rate; ③C-ACT score; ④FEV₁; ⑤FEV₁/FVC; ⑥time of absence from school(d); ⑦SAE incidence; ⑧PAQLQ score

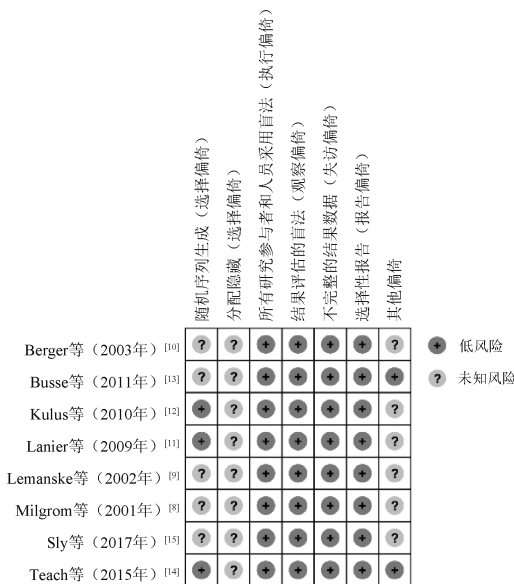


图 2 纳入研究的偏倚风险图

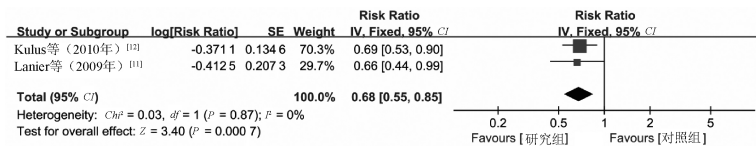
Fig 2 Risk of bias chart for included literature

行二分类数据的 Meta 分析。结果显示,研究组、对照组患儿的哮喘恶化率分别为 19.23%(134/697)、41.06%(170/414),研究组患儿的哮喘恶化率显著低于对照组,差异具有统计学意义($RR=0.54,95\%CI=0.45\sim 0.66,P<0.00001$),见图 3(B)。

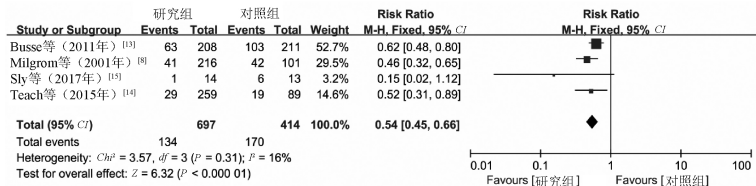
2.3.2 GETE 优良率:2 项研究^[8,11]报告了 GETE 优良率,根据异质性检验结果($I^2=0\%$, $P=0.85$),采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,研究组、对照组患儿的 GETE 优良率分别为 66.34%(404/609)、47.84%(144/301),研究组患儿的 GETE 优良率显著高于对照组,差异具有统计学意义($RR=1.39,95\%CI=1.23\sim 1.58,P<0.00001$),见图 4。

2.3.3 C-ACT 评分:2 项研究^[13-14]报告了 C-ACT 评分,根据异质性检验结果($I^2=0\%$, $P=0.53$),采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,研究组患儿的 C-ACT 评分显著高于对照组,差异具有统计学意义($MD=0.76,95\%CI=0.31\sim 1.21,P=0.001$),见图 5。

2.3.4 FEV₁%:2 项研究^[13-14]报告了 FEV₁%,根据异质性检验结果($I^2=0\%$, $P=0.51$),采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,两组患儿 FEV₁% 水平比较,差异无统计学意义($MD=0.62,95\%CI=-0.89\sim 2.13,P=0.42$),见图 6。



A



B

A. 恶化风险人日数; B. 发生恶化患儿所占百分比

A. exacerbation incidence expressed as number of person-days at risk of exacerbation; B. exacerbation incidence expressed as percentage of children with exacerbation

图 3 两组患儿哮喘恶化率比较的 Meta 分析森林图

Fig 3 Meta-analysis of comparison of exacerbation rate of asthma between two groups

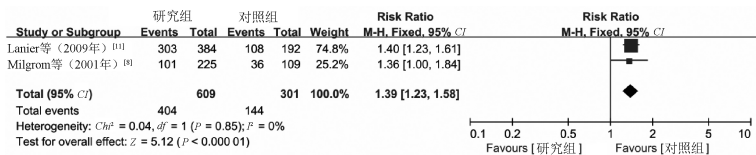


图 4 两组患儿 GETE 优良率比较的 Meta 分析森林图

Fig 4 Meta-analysis of comparison of GETE excellent rate between two groups

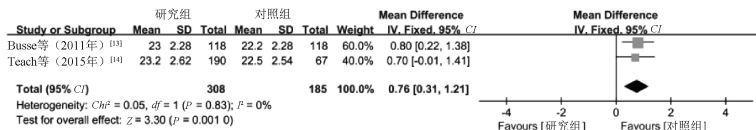


图 5 两组患儿 C-ACT 评分比较的 Meta 分析森林图

Fig 5 Meta-analysis of comparison of C-ACT score between two groups

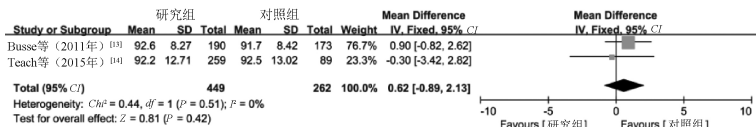


图 6 两组患儿 FEV₁%水平比较的 Meta 分析森林图

Fig 6 Meta-analysis of comparison of FEV₁% between two groups

2.3.5 FEV₁/FVC: 2项研究^[13-14]报告了 FEV₁/FVC, 根据异质性检验结果 ($I^2 = 0\%, P = 0.70$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 两组患儿 FEV₁/FVC 水平比较, 差异无统计学意义 ($MD = -0.10, 95\% CI = -0.98 \sim 0.79, P = 0.83$), 见图 7。

2.3.6 缺课时间: 3项研究^[8,13-14]报告了患儿缺课时间, 根据异质性检验结果 ($I^2 = 91\%, P < 0.000 01$), 采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 研究组患儿的缺课时间明显少于对照组, 差异具有统计学意义 ($MD = -0.30, 95\% CI = -0.57 \sim -0.02, P = 0.04$), 见图 8。

2.3.7 PAQLQ 评分: 3项研究^[9,11,13]报告了 PAQLQ 评分, 但每项研究的评价标准不统一, 故未进行 Meta 分析, 仅对相关研究进行定性分析。3项研究结果均表明, 与对照组相比, 虽然研究组患儿的 PAQLQ 评分更高, 但差异均无统计学意义 (P 分

别为 0.676、0.34 和 0.226)。

2.3.8 SAE 发生率: 4项研究^[8,11,13-14]报告了 SAE 发生率, 根据异质性检验结果 ($I^2 = 41\%, P = 0.16$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 研究组、对照组患儿的 SAE 发生率分别为 4.58% (51/1113)、10.71% (66/616), 研究组患儿的 SAE 发生率显著低于对照组, 差异具有统计学意义 ($RR = 0.54, 95\% CI = 0.39 \sim 0.76, P = 0.000 4$), 见图 9。

2.3.9 敏感性与发表偏倚分析: 缺课时间指标中各研究间存在较大异质性, 对其进行敏感性分析, 改变统计效应模型后的结果仍显示, 研究组患儿具有较少的缺课时间, 说明稳定性良好。由于各项指标纳入合成的研究数均 < 5 篇, 故未绘制漏斗图进行发表偏倚分析。

3 讨论

过敏性哮喘是哮喘一个重要的表型, 在儿童哮喘患者中,

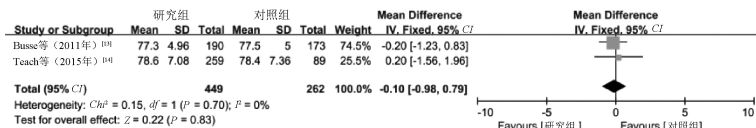


图7 两组患儿 FEV₁/FVC 水平比较的 Meta 分析森林图

Fig 7 Meta-analysis of comparison of FEV₁/FVC between two groups

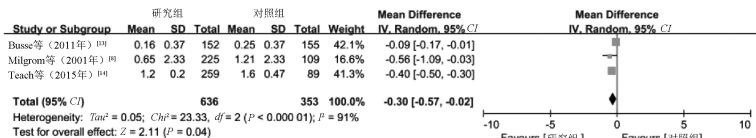


图8 两组患儿缺课时间比较的 Meta 分析森林图

Fig 8 Meta-analysis of comparison of time of absence from school between two groups

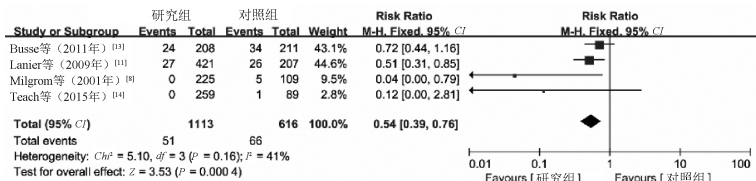


图9 两组患儿 SAE 发生率比较的 Meta 分析森林图

Fig 9 Meta-analysis of comparison of SAE incidence between two groups

过敏性哮喘患儿所占比例达 80% 及以上^[16]。哮喘未得到有效控制, 会严重影响患儿的生活质量, 并造成显著的社会经济负担。奥马珠单抗是一种结合 IgE 的人源化 IgG1 κ 单抗, 其可阻断 IgE 介导的过敏级联反应, 减少炎症因子释放, 从而有效控制哮喘的症状和发作, 是哮喘领域首个靶向治疗药物, 同时可以抑制效应细胞 (如肥大细胞、嗜碱性粒细胞) 表面 Fc ϵ RI 受体与 IgE 结合, 阻止炎症细胞的激活和炎症介质的释放^[17]。

本次 Meta 分析结果显示, 在有效性方面, 与对照组比较, 研究组治疗方案可以显著降低患儿的哮喘恶化率, 并具有更高的 GETE 优良率和 C-ACT 评分, 但对肺功能指标 FEV₁%、FEV₁/FVC 的影响方面, 两组方案的效果相当; 在安全性方面, 与对照组比较, 研究组治疗方案可以显著降低患儿的 SAE 发生率, 可以显著改善患儿的生活质量, 患儿的缺课时间更少。在降低哮喘恶化率、改善患儿生活质量、减少耽误的工作/学习时间以及降低 SAE 发生率方面, 儿童使用奥马珠单抗的有效性和安全性结果与一些成人和青少年的系统评价研究结论一致^[18-19]; 但在改善肺功能方面, 儿童使用奥马珠单抗的效果与成人不一致^[19]。

本系统评价的局限性: 首先, 所有纳入研究均为英文研究, 可能会导致以其他语种形式发表的 RCT 未纳入的语种偏倚风险; 其次, 每项评价指标所纳入的研究较少, 均 < 5 篇, 无法进行可靠的发表偏倚分析, 有可能主观夸大两组间指标比较的差异; 第三, 由于所纳入研究中的 PAQLQ 评分标准不统一, 故未进行 Meta 分析, 仅进行定性分析; 最后, 所纳入研究的随访时间较短, 最长持续 52 周, 缺少长时间随访数据, 上述因素均有可能影响本次 Meta 分析的结果。

综上所述, 奥马珠单抗可有效改善儿童中重度过敏性哮喘患儿的临床指标, 改善患儿的生活质量, 且能显著降低 SAE 发生率, 是可推荐的有效且安全的药物。受样本量和随访时间的限制, 上述结论尚需高质量、大样本的长期随访临床研究验证。

参考文献

- [1] Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (2020 update) [EB/OL]. [2021-03-12]. https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_final_wms.pdf.
- [2] Szeffler SJ, Casale TB, Haselkorn T, et al. Treatment benefit with omalizumab in children by indicators of asthma severity [J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2020, 8(8): 2673-2680. e3.
- [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.
- [4] Basharat S, Jabeen U, Zeeshan F, et al. Adherence to asthma treatment and their association with asthma control in children [J]. J Pak Med Assoc, 2018, 68(5): 725-728.
- [5] 中华医学会变态反应分会呼吸过敏学组 (筹), 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 中国过敏性哮喘诊治指南 (第一版, 2019 年) [J]. 中华内科杂志, 2019, 58(9): 636-655.
- [6] Corren J, WKavati A, Ortiz B, et al. Patient-reported outcomes in moderate-to-severe allergic asthmatics treated with omalizumab: a systematic literature review of randomized controlled trials [J]. Curr Med Res Opin, 2018, 34(1): 65-80.
- [7] Shuster JJ. Review: Cochrane handbook for systematic reviews for interventions, Version 5.1.0, published 3/2011. Julian P. T. Higgins and Sally Green, Editors [J]. Res Synth Methods, 2011, 2

- (2):126-130.
- [8] Milgrom H, Berger W, Nayak A, et al. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) [J]. *Pediatrics*, 2001, 108(2):E36.
- [9] Lemanske RF Jr, Nayak A, McAlary M, et al. Omalizumab improves asthma-related quality of life in children with allergic asthma [J]. *Pediatrics*, 2002, 110(5):e55.
- [10] Berger W, Gupta N, McAlary M, et al. 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.
- [11] Lanier B, Bridges T, WKulus 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.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] Teach SJ, Gill MA, Trogias 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.
- [15] 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. e4.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] Lai T, Wang S, Xu Z, et al. Long-term efficacy and safety of omalizumab in patients with persistent uncontrolled allergic asthma: a systematic review and meta-analysis [J]. *Sci Rep*, 2015, 5:8191.
- [19] Abraham I, Alhossan A, Lee CS, et al. 'Real-life' effectiveness studies of omalizumab in adult patients with severe allergic asthma: systematic review [J]. *Allergy*, 2016, 71(5):593-610.

(收稿日期:2021-03-12)

(上接 1090 页)

- [5] 李会娟. 甲磺酸倍他司汀片联合手法复位治疗良性阵发性位置性眩晕效果分析 [J]. *河南医学研究*, 2017, 26(22):4113-4114.
- [6] 董新苗. 加味半夏白术天麻汤联合强力定眩片治疗椎-基底动脉供血不足性眩晕的效果观察 [J]. *河南医学研究*, 2018, 27(17):3189-3190.
- [7] 王兵, 冯飞. 倍他司汀联合疏血通注射液治疗老年性眩晕症的疗效观察 [J]. *实用老年医学*, 2016, 30(7):607-608.
- [8] 毛战华. 强力定眩片联合倍他司汀治疗老年后循环缺血性眩晕的疗效评价 [J]. *内蒙古医学杂志*, 2020, 52(10):1217-1218.
- [9] 赵淑艳. 强力定眩片加硝苯地平对高血压病人血压、眩晕症状的影响 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2018, 16(18):2746-2748.
- [10] 林群锋, 应芝英. 强力定眩胶囊联合倍他司汀治疗眩晕症对机体 ET-1 和 CGRP 水平的影响 [J]. *河北医药*, 2016, 38(21):3302-3304.
- [11] The Cochrane Collaboration. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0* [EB/OL]. (2019-04-26) [2021-05-23]. <http://www.cochrane.org/>.
- [12] Van De Wyngaerde KM, Lee MK, Jacobson GP, et al. The Component Structure of the Dizziness Handicap Inventory (DHI): A Reappraisal [J]. *Otol Neurotol*, 2019, 40(9):1217-1223.
- [13] 陈卓杨, 盛安, 叶玲, 等. 强力定眩胶囊联合盐酸倍他司汀氯化钠注射液治疗眩晕症临床研究 [J]. *新中医*, 2020, 52(7):61-64.
- [14] 李志广, 谢国民, 王海峰. 强力定眩片联合敏使朗治疗椎-基底动脉供血不足眩晕症临床研究 [J]. *新中医*, 2019, 51(3):127-129.
- [15] 廖传明, 刘艳萍, 廖华英. 强力定眩片联合甲磺酸倍他司汀片治疗后循环缺血性眩晕疗效观察 [J]. *四川中医*, 2016, 34(2):213-214.
- [16] 穆素会. 强力定眩胶囊结合甲磺酸倍他司汀对眩晕症患者临床疗效分析 [J]. *中国医学工程*, 2019, 27(9):64-66.
- [17] 彭劲萍. 强力定眩片联合甲磺酸倍他司汀片治疗老年后循环缺血性眩晕的效果评价 [J]. *基层医学论坛*, 2020, 24(13):1889-1890.
- [18] 吴海洋. 强力定眩胶囊联合甲磺酸倍他司汀片治疗眩晕症临床研究 [J]. *新中医*, 2021, 53(7):135-138.
- [19] 徐勇龙. 强力定眩胶囊联合倍他司汀治疗眩晕症的临床疗效及其对椎动脉和基底动脉的血流速度的影响 [J]. *临床合理用药杂志*, 2021, 14(6):78-80.
- [20] 杨薇. 强力定眩胶囊联合盐酸倍他司汀注射液治疗眩晕症的临床疗效 [J]. *临床合理用药杂志*, 2019, 12(24):57-58.
- [21] 张艳, 韩新生. 强力定眩胶囊联合倍他司汀治疗眩晕症的临床效果观察 [J]. *医学理论与实践*, 2019, 32(10):1502-1504.
- [22] Shahrami A, Norouzi M, WKariman H, et al. True vertigo patients in emergency department; an epidemiologic study [J]. *Emerg; Tehran*, 2016, 4(1):25-28.
- [23] 梁芳, 魏德芝, 王宇新, 等. 颈复汤对颈性眩晕患者血浆内皮素和降钙素基因相关肽水平影响的研究 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2013, 22(4):343-345.
- [24] 杨明华, 樊素娟. 血管通注射液联合倍他司汀治疗后循环性缺血性眩晕的疗效观察 [J]. *现代药物与临床*, 2017, 32(5):784-787.
- [25] 韩炜. 川芎的化学成分与药理作用研究进展 [J]. *中国现代中药*, 2017, 19(9):1341-1349.
- [26] 王娟娟, 秦雪梅, 高晓霞, 等. 杜仲化学成分、药理活性和质量控制现状研究进展 [J]. *中草药*, 2017, 48(15):3228-3237.
- [27] 王桃林. 野菊花药理作用研究进展 [J]. *医学信息*, 2012, 25(11):346-347.
- [28] 李云, 王志伟, 耿岩玲, 等. 天麻素注射液的药理机制及临床应用研究进展 [J]. *中国药房*, 2016, 27(32):4602-4604.
- [29] Melnikov OA, Lilenko SV, Nauta J, et al. Betahistine plus piracetam dual therapy versus betahistine monotherapy for peripheral vestibular vertigo: a confounder-corrected subanalysis of the OSVaLD study [J]. *Curr Med Res Opin*, 2015, 31(11):1951-1962.

(收稿日期:2021-05-23)