

# 奥马珠单抗联合 RIT 与糖皮质激素联合 RIT 的安全性比较\*

高培<sup>1</sup> 余文婷<sup>1</sup> 周玥<sup>1</sup> 祝婉婷<sup>1</sup> 朱振潮<sup>2</sup> 江银丽<sup>3</sup> 程庆<sup>1</sup> 王彦君<sup>1</sup> 孔维佳<sup>1</sup>  
朱新华<sup>3</sup> 邱前辉<sup>2</sup> 陈建军<sup>1</sup>

**[摘要]** **目的:**比较奥马珠单抗联合冲击免疫治疗(RIT)与糖皮质激素联合 RIT 在剂量递增阶段的临床安全性。**方法:**回顾性研究 88 例行 RIT 治疗的变应性鼻炎患者的临床资料,包括性别、年龄、治疗前总 VAS 评分、血中 EOS%、血清总 IgE、局部及全身不良反应。88 例中奥马珠单抗联合 RIT(试验组)57 例,激素/抗过敏药联合 RIT(对照组)31 例,比较 2 组在剂量递增阶段的治疗安全性。**结果:**试验组在剂量递增阶段住院期间、出院第 1 针、出院第 2 针均未出现 I 级全身不良反应;出现 II 级全身不良反应分别为 4 例(7.1%),2 例(3.6%),0 例(0);未出现局部瘙痒及硬结症状。对照组在住院期间、出院第 1 针、出院第 2 针的 I 级全身不良反应分别为 1 例(3.4%)、2 例(6.9%)、1 例(3.4%);出现 II 级全身不良反应分别为 5 例(17.2%)、1 例(3.4%)、0 例(0);在住院期间 8 例患者出现局部注射部位瘙痒(其中 5 例为轻度瘙痒,3 例为中度瘙痒),4 例(13.8%)患者出现局部硬结。**结论:**奥马珠单抗联合 RIT 不仅缩短了特异性免疫治疗剂量递增阶段的疗程,还增加了剂量递增阶段住院期间及出院后第 1、2 针的安全性,提高了患者的依从性。

**[关键词]** 鼻炎,变应性;奥马珠单抗;糖皮质激素;冲击免疫治疗;安全性

**doi:**10.13201/j.issn.2096-7993.2020.07.008

**[中图分类号]** R765.21 **[文献标志码]** A

## Safety comparison of omalizumab and glucocorticoid in rush allergen immunotherapy

GAO Pei<sup>1</sup> YU Wenting<sup>1</sup> ZHOU Yue<sup>1</sup> ZHU Wanting<sup>1</sup> ZHU Zhenchao<sup>2</sup>  
JIANG Yinli<sup>3</sup> CHENG Qing<sup>1</sup> WANG Yanjun<sup>1</sup> KONG Weijia<sup>1</sup>  
ZHU Xinhua<sup>3</sup> QIU Qianhui<sup>2</sup> CHEN Jianjun<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022, China; <sup>2</sup>Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Zhujiang Hospital, Southern Medical University; <sup>3</sup>Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University)

Corresponding author: CHEN Jianjun, E-mail: ylly80331@163.com

**Abstract Objective:** To observe the safety of omalizumab and glucocorticoid in the dose-increasing phase of rush allergen immunotherapy(RIT). **Method:** The clinical data of 88 patients with allergic rhinitis treated with RIT were retrospectively studied, including gender, age, pre-treatment total VAS score, blood EOS%, serum total IgE, local and systemic adverse reactions. Of all patients, fifty-seven were treated with omalizumab combined with RIT(experimental group) and thirty-one were treated with hormone/antiallergic drugs combined with RIT (control group). The safety of the two groups was compared in the dose-increasing phase. **Result:** There was no grade I systemic adverse reactions during the whole process in the experimental group, while Grade II systemic adverse reactions were 4 cases(7.1%) during the period of hospitalization, 2 cases(3.6%) after the first injection after discharge, zero(0) after the second injection after discharge. No local pruritus and induration were observed. During the period of hospitalization, the first and second injection after discharge, control group had grade I level systemic adverse reactions were 1 case(3.4%), 2 cases(6.9%), 1 case(3.4%) at different time point, respectively. Grade II systemic adverse reactions were 5 cases(17.2%), 1 case(3.4%), zero(0) at different time point, respectively. Local injection site itching was observed in 8 patients(5 cases were mild and 3 cases were moderate) and 4 cases(13.8%) had induration during hospitalization. **Conclusion:** Omalizumab combined with RIT not only shortens the duration of dose-increasing phase of specific immunotherapy, but also increases the

\*基金项目:国家自然科学基金项目(No:81570898, No:81873693);科技部十二五科技支撑项目(No:2014BAI07B04)

<sup>1</sup>华中科技大学同济医学院附属协和医院耳鼻咽喉头颈外科(武汉,430022)

<sup>2</sup>南方医科大学珠江医院耳鼻咽喉头颈外科

<sup>3</sup>南昌大学第二附属医院耳鼻咽喉头颈外科

通信作者:陈建军, E-mail: ylly80331@163.com

safety of the dose-increasing phase during hospitalization, the first and second injection after discharge and improves patient compliance.

**Key words** rhinitis, allergic; omalizumab; glucocorticoid; rush allergen immunotherapy; security

变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)是易感个体接触变应原后,主要由免疫球蛋白 E(IgE)介导的以喷嚏、鼻痒、流涕和鼻塞为主要症状的鼻黏膜慢性炎症。这些临床症状严重影响患者的工作效率、日常生活和睡眠<sup>[1]</sup>。我国一项研究表明,自2005—2011年中国主要城市的AR自报患病率为17.6%,且逐年增加<sup>[2]</sup>。目前针对AR的治疗包括环境控制、药物治疗、过敏原特异性免疫治疗、手术治疗<sup>[3]</sup>和健康教育<sup>[4]</sup>等。文献报道及临床使用的冲击免疫治疗(rush allergen immunotherapy, RIT)方案大多数在1周内达到维持剂量,可以更快达到临床疗效。但从目前的报道来看,RIT方案的全身不良反应发生率高于常规治疗方案。为了提高RIT安全性,一般会使用预防性药物<sup>[4]</sup>。目前激素及抗过敏药物联合RIT是临床上常用的RIT方案,可减少RIT的不良反应发生率<sup>[5-7]</sup>。近年来,也有采用RIT联合IgE人源化单克隆抗体治疗,但奥马珠单抗联合RIT方案中奥马珠单抗的使用时间较长(16周~1年),且费用较高,因此限制了此方案在临床上的推广应用<sup>[8-9]</sup>。

我们搜集了临床上使用奥马珠单抗联合RIT改良方案以及口服糖皮质激素/抗过敏药联合RIT方案的2组患者的临床资料进行回顾性分析,对2组方案的治疗时间及安全性进行比较,报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

收集华中科技大学同济医学院附属协和医院、广东省人民医院、南昌大学第二附属医院耳鼻咽喉

头颈外科的88例行RIT治疗的AR患者,其中奥马珠单抗联合RIT(试验组)57例,激素/抗过敏药联合RIT(对照组)31例。纳入标准:根据AR诊断和治疗指南(2015年天津),具有典型的鼻高反应性症状;过敏原检查以尘螨或以尘螨过敏为主,其中屋尘螨/粉尘螨的皮肤点刺试验结果反应为阳性(+++及以上),或血清中屋尘螨/粉尘螨特异性IgE $\geq$ 2级;常规药物治疗不能有效控制症状或不愿意接受持续的药物;如合并哮喘,需经治疗稳定后,近1个月内无哮喘发作,肺功能检查FEV1 $>$ 80%预计值;患者知情同意,充分了解RIT的优势、可能出现的风险及要采取的应对措施。排除标准:不能充分理解RIT可能带来的风险增加及不愿住院治疗者;伴有严重或未控制的哮喘(FEV1 $<$ 70%预计值)以及不可逆的呼吸道阻塞性疾病;正在使用 $\beta$ 受体阻滞剂或血管紧张素转化酶阻滞剂;严重的心血管疾病;严重的免疫性疾病;严重的心理障碍者;恶性肿瘤;妊娠期<sup>[4]</sup>。

### 1.2 方法

治疗方法:试验组第1天行150 mg奥马珠单抗皮下注射,从第2天开始每日行RIT治疗,每日8AM口服抗组胺药物(氯雷他定,成人10 mg,儿童5 mg);对照组接受激素联合RIT治疗,每日8AM口服甲泼尼龙(成人8 mg,儿童4 mg)及抗组胺药物(氯雷他定,成人10 mg,儿童5 mg)。2组快速脱敏治疗方案见表1。若出现不良反应,按AR诊断和治疗指南(2015年,天津)<sup>[4]</sup>建议进行相应处理。

表1 快速脱敏治疗方案

	试验组			对照组		
	容量/mL	总量 SQ-U	注射时间	容量/mL	总量 SQ-U	注射时间
第1天	奥马珠单抗	150 mg	—	0.1	10	9AM
	—	—	—	0.1	100	11AM
	—	—	—	0.1	1 000	3PM
第2天	0.1	10	10AM	0.2	2 000	9AM
	0.1	100	11AM	0.4	4 000	11AM
	0.1	1 000	3PM	0.6	6 000	3PM
第3天	0.2	2 000	10AM	0.8	8 000	9AM
	0.4	4 000	3PM	0.1	10 000	11AM
	—	—	—	0.2	20 000	3PM
第4天	0.1	10 000	10AM	0.3	30 000	9AM
	0.2	20 000	3PM	0.4	40 000	3PM
第5天	0.4	40 000	10AM	0.5	50 000	9AM
	0.6	60 000	3PM	0.6	60 000	3PM
第6天	—	—	—	1.0	100 000	9AM
出院后2周	0.5	50 000	间隔 30 min	1.0	100 000	—
	0.5	50 000	—	—	—	—
出院后6周	1.0	100 000	—	1.0	100 000	—

临床症状及不良反应的评价方法:①症状评分:采用 4 分法对鼻痒、鼻塞、流鼻涕、打喷嚏进行评分。0 分(无):没有症状;1 分(轻度):症状轻微,易于耐受;2 分(中度):症状明显,令人厌烦,但可以忍受;3 分(重度):症状不能耐受,影响日常生活或睡眠。症状总分=各项相加之和。②视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS):按 0~10 分对症状进行评价,“0”代表没有此种症状,“10”代表此种症状最重,主观评估 AR 的临床症状对自己的影响。③局部不良反应:局部硬结直径 $<5\text{ cm}$  的即刻反应以及直径 $>10\text{ cm}$  的迟发型反应排除在外,认为与临床无关<sup>[10]</sup>。④局部瘙痒评分。0 分(无):没有症状;1 分(轻度):瘙痒轻微,易于耐受;2 分(中度):瘙痒明显,令人厌烦,但可以忍受;3 分(重度):瘙痒不能耐受,影响日常生活或睡眠。⑤全身不良反应分级。0 级:无症状或非免疫治疗相关症状;I 级为轻度全身反应:局部荨麻疹、鼻炎或轻度哮喘(PF 比基线降低 $<20\%$ );II 级为中度全身反应:缓慢出现( $>15\text{ min}$ )广泛性荨麻疹和(或)中度哮喘(PF 比基线降低 $<40\%$ );III 级为严重(非致命)全身反应:迅速出现( $<15\text{ min}$ )全身荨麻疹或血管性水肿和(或)严重哮喘(PF 比基线降低 $>40\%$ );IV 级为过敏性休克:迅速出现瘙痒、潮红、红斑、全身性荨麻疹、喘鸣(血管性水肿)、哮喘、低血压等症状<sup>[11]</sup>。

数据收集:血清特异性 IgE、总 IgE;血清嗜酸粒细胞百分比;症状评分;VAS 评分;不良反应的观察;每例患者均建立个人档案,详细记录每次脱敏治疗前后 30 min 的肺通气量,局部、全身不良反应及处理情况。

### 1.3 统计学分析

数据分析用 GraphPad prim 7.0(GraphPad Software, Inc. USA);患者基本资料用  $\bar{x} \pm s$ ;不良反应的发生采用例( $n$ )和百分数(%)表示。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 2 组患者临床资料的对比

2 组患者的性别比例、年龄、治疗前总 VAS 评分、哮喘病史、血中 EOS%、血清总 IgE 差异无统计学意义( $P > 0.05$ );试验组治疗前症状总评分、血清特异性尘螨 IgE 均高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。见表 2。

### 2.2 2 组患者治疗安全性的对比

试验组 57 例患者中有 1 例因出现发热、腹泻不良事件转至门诊行常规脱敏治疗,其余 56 例患者均完成剂量递增阶段的治疗,在住院期间有 4 例(7.1%)出现 II 级全身不良反应;出院后第 1 针有 2 例(3.6%)出现 II 级全身不良反应。对照组 31 例患者中有 2 例因全身过敏反应严重未完成剂量递

增阶段的治疗,其余 29 例完成剂量递增阶段的治疗,在住院期间有 4 例(13.8%)出现局部硬结;8 例出现局部瘙痒,其中 5 例为轻度,3 例为中度;1 例(3.4%)出现 I 级全身不良反应,5 例(17.2%)出现 II 级全身不良反应;1 例(3.4%)患者因局部反应严重,由上臂注射转为腹部注射完成治疗;出院后第 1 针有 2 例(6.9%)出现 I 级全身不良反应,1 例(3.4%)出现 II 级全身不良反应;出院后第 2 针 1 例(3.4%)出现 I 级全身不良反应。见表 3。

## 3 讨论

过敏原特异性免疫治疗是目前 AR 唯一的对因治疗方法,可以长期减轻 AR 患者症状,预防哮喘以及避免新的过敏原产生,对 AR 患者的过敏体质具有重要的免疫调节作用。皮下免疫治疗是重要的过敏原特异性免疫治疗方法之一,包括常规免疫治疗、集群免疫治疗和 RIT,治疗分为剂量递增阶段和维持治疗阶段。三者最大的区别是在剂量递增阶段的治疗时间上依次缩短,可以更快达到临床疗效。常规免疫治疗剂量递增阶段多为 3 个月左右,一般为每周注射 1 次;维持治疗为 3 年左右,每 4~8 周注射 1 次。因剂量递增疗程长,使其在临床上的使用受到一定的限制。近来出现一些改良的免疫治疗方式,目前相对较为成熟的方案为集群免疫治疗,剂量递增阶段通常为 6 周,相较于常规治疗方案,其剂量递增阶段的疗程缩短一半,使疗效更快显现,且在治疗的安全性上无显著差异<sup>[12]</sup>。RIT 通常在 1 周内即可达到维持治疗剂量,使剂量递增阶段的疗程进一步缩短。为减少短时间大剂量皮下注射过敏原产生的不良反应,常联合抗过敏药物治疗,但有报道不良反应发生率仍较高。Bousquet 等<sup>[7]</sup>对 125 例尘螨过敏的哮喘患者进行标准化疫苗 RIT,结果 47 例患者出现全身不良反应,其中 4 例为轻度湿疹,35 例为哮喘发作,8 例为过敏性休克。Wenzel 等<sup>[6]</sup>对 178 例蜂毒过敏患者以 ALK 标准化蜂毒产品进行 7 d 的 RIT,以 Mueller 分级法进行划分,15 例出现 I 级全身反应,7 例出现 II 级全身反应,6 例出现 III 级全身反应,4 例出现 IV 级全身反应。Hejjaoui 等<sup>[5]</sup>使用相同的标准化尘螨制剂及相同的维持剂量进行四组 RIT(不使用任何预防用药及监测方法组,治疗前使用甲泼尼龙、酮替芬和茶碱组,治疗时根据 FEV1 和局部严重反应调整治疗方案组,治疗前预防用药和方案调整同前但采用更为缓慢的治疗方式组),结果全身不良反应发生率依次为 36.2%、16.2%、7.2%、5.4%,肾上腺素使用情况分别为 10.0%、4.6%、0.2%、0.2%,所有不良反应均在注射后 45 min 内发生。可以看到即便预防性使用药物,全身不良反应的发生率也有 16.2%,肾上腺素使用情况为 4.6%。

表 2 2组患者的基本资料对比

 $\bar{x} \pm s$ 

参数	试验组	对照组	P
男:女	37:20	15:16	0.3221
年龄/岁	16.00±12.00	18.74±8.37	0.3208
治疗前症状总评分	7.44±2.32	5.65±2.02	0.0006
治疗前总 VAS 评分	6.32±2.00	7.10±1.89	0.0829
哮喘病史/例(%)	5(8.77)	3(9.68)	0.9886
血中 EOS%	6.66±4.26	5.20±3.02	0.1001
血清总 IgE/(kU·L <sup>-1</sup> )	487.80±558.39	867.10±1112.36	0.0676
血清特异性尘螨 IgE/(kUA·L <sup>-1</sup> )	52.85±49.85	16.50±10.82	0.0011

血清特异性尘螨 IgE>100 kUA/L 者均以 100 kUA/L 计算。

表 3 2组患者不良反应的比较

例(%)

不良反应	试验组(56例)			对照组(29例)		
	住院期间	出院第1针	出院第2针	住院期间	出院第1针	出院第2针
硬结	0(0)	0(0)	0(0)	4(13.8)	0(0)	0(0)
瘙痒程度						
轻度	0(0)	0(0)	0(0)	5(17.2)	0(0)	0(0)
中度	0(0)	0(0)	0(0)	3(10.3)	0(0)	0(0)
重度	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
全身不良反应						
I级	0(0)	0(0)	0(0)	1(3.4)	2(6.9)	1(3.4)
II级	4(7.1)	2(3.6)	0(0)	5(17.2)	1(3.4)	0(0)
III级	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
IV级	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)

为了增加特异性免疫治疗的安全性,有研究将奥马珠单抗与 RIT 联合治疗。Takahashi 等<sup>[9]</sup>将奥马珠单抗联合牛奶脱敏治疗牛奶过敏的患儿,经奥马珠单抗治疗 1 年后,患儿的生活质量显著改善;Casale 等<sup>[8]</sup>使用奥马珠单抗对患者进行 9 周的预处理,RIT 1 d,之后再行 12 周免疫治疗及奥马珠单抗皮下注射,发现可改善过敏原特异性免疫治疗中的症状评分并使不良反应风险减少 5 倍;Klunker 等<sup>[13]</sup>使用奥马珠单抗预处理 9 周后,再与特异性免疫治疗联合治疗 12 周以上,发现特异性免疫治疗的不良反应大大降低,但其治疗时间较长(16 周~1 年),花费多,不利于临床推广。为此我们改良了治疗方案,依据奥马珠单抗说明书推荐剂量,根据患者体重及血清总 IgE 浓度确定注射剂量,以封闭血清中绝大多数 IgE 抗体,减轻因 IgE 导致的过敏性炎症反应,从而达到治疗效果。本研究的目的是在快速特异性免疫治疗早期,减小大剂量注射可能带来的不良反应而非持续封闭所有血清 IgE 抗体。Rivière 等<sup>[14]</sup>研究发现,当患者按不同剂量皮下注射奥马珠单抗时均会出现游离 IgE 的下降,且在注射后 1 h 即可发生。在周波(2012)的研究中,其使用 150 mg/人次的重组抗 IgE 人源化单克隆抗体皮下注射,使用小于推荐剂量注射

时,也可使血清中游离 IgE 平均下降 50% 以上。考虑到奥马珠单抗的费用成本以及使用目的,并结合之前我们用激素联合快速特异性免疫治疗的安全性观察结果,本研究中我们仅在特异性免疫治疗前进行单支单次奥马珠单抗注射(150 mg/人次),以期能拮抗部分血清中游离 IgE,减少特异性免疫治疗的不良反应。为进一步确保安全性,所有患者在快速特异性免疫治疗剂量上升期间均住院观察,以进一步确保患者的安全性。在入院第 1 天给予皮下注射奥马珠单抗 150 mg,随后给予 4 d 的皮下过敏原疫苗注射(详见表 1);出院后第 1 针 50 000、50 000 SQ-U,间隔 30 min;出院后第 2 针 100 000 SQ-U。该方案缩短了皮下免疫治疗的时间,且注射尘螨疫苗的频次减少,极大程度上提高了患者的依从性。

本研究中,试验组有 1 例因出现发热、腹泻不良事件转至门诊行常规脱敏治疗,其余患者均完成剂量递增阶段的治疗;在住院治疗期间有 7.1% 的患者出现 II 级全身不良反应,出院第 1 针(50 000 SQ-U)有 3.6% 的患者出现 II 级全身不良反应,全身不良反应均是剂量递增阶段的最后一针发生的迟发型反应,给予肾上腺素 0.01 mg/kg 可缓解症状,并且越早干预,症状缓解越快。试验组患者在

治疗期间注射部位无硬结反应,瘙痒很轻微,无需特殊处理。对照组住院治疗期间有 17.2% 的患者发生 II 级全身不良反应,且出院后均未以 100 000 SQ-U 维持治疗;3.4% 的患者出现 I 级全身不良反应;13.8% 的患者出院后第 1 针或第 2 针出现全身不良反应;1 例患者因局部硬结较大,注射部位瘙痒,故以 80 000 SQ-U 出院,维持剂量注射 80 000 SQ-U;1 例患者因局部反应严重,由上臂注射转为腹部注射完成治疗,且出院后第 1 针注射 100 000 SQ-U 后出现 II 级全身不良反应,第 2 针注射 50 000 SQ-U。对照组患者的局部不良反应虽然未达到记录标准,但据临床观察,试验组的局部注射部位的硬结及瘙痒程度较对照组轻,可能原因是:①奥马珠单抗结合血清中游离 IgE 阻断 IgE 与 FcεRI 的结合,减少了 IgE 对过敏级联反应的影响;②抑制 IgE 的合成;③下调 FcεRI 的数量和功能;④奥马珠单抗-IgE 复合物可捕获过敏原<sup>[15]</sup>。有文献表明奥马珠单抗的半衰期为 26 d,但试验组出院后第 1 针及第 2 针过敏原疫苗皮下注射后发生全身不良反应比对照组少,安全性高,这可能与免疫耐受更早建立有关。2 组患者出院后第 1、2 针发生全身不良反应情况与住院期间是否发生不良反应无相关性,应引起临床医护工作者注意,切不可忽视每次注射后的临床观察。

综上所述,奥马珠单抗联合 RIT 治疗方案减少了局部及全身不良反应的发生率,提高了 RIT 的安全性,缩短了剂量递增阶段的疗程,减少了注射频次,该方案使更多 AR 患者从中获益。

#### 参考文献

- [1] Bao Y, Chen J, Cheng L, et al. Chinese Guideline on allergen immunotherapy for allergic rhinitis[J]. *Thorac Dis*, 2017, 9(11): 4607-4650.
- [2] Wang XD, Zheng M, Lou HF, et al. An increased prevalence of self-reported allergic rhinitis in major Chinese cities from 2005 to 2011[J]. *Allergy*, 2016, 71(8): 1170-1180.
- [3] 章如新. 变应性鼻炎的外科治疗[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2020, 34(1): 1-4.
- [4] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组. 变应性鼻炎诊断和治疗指南(2015年,天津)[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2016, 51(1): 6-24.
- [5] Hejjaoui A, Dhivert H, Michel FB, et al. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. IV. Systemic reactions according to the immunotherapy schedule[J]. *Allergy Clin Immunol*, 1990, 85(2): 473-479.
- [6] Wenzel J, Meissner-Kraemer M, Bauer R, et al. Safety of rush insect venom immunotherapy. The results of a retrospective study in 178 patients[J]. *Allergy*, 2003, 58(11): 1176-1179.
- [7] Bousquet J, Hejjaoui A, Dhivert H, et al. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. Systemic reactions during the rush protocol in patients suffering from asthma[J]. *Allergy Clin Immunol*, 1989, 83(4): 797-802.
- [8] Casale TB, Busse WW, Kline JN, et al. Omalizumab pretreatment decreases acute reactions after rush immunotherapy for ragweed-induced seasonal allergic rhinitis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2006, 117(1): 134-140.
- [9] Takahashi M, Taniuchi S, Soejima K, et al. Successful desensitization in a boy with severe cow's milk allergy by a combination therapy using omalizumab and rush oral immunotherapy[J]. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2015, 11(1): 18.
- [10] Colas C, Monzon S, Venturini M, et al. Double-blind, placebo-controlled study with a modified therapeutic vaccine of *Salsola kali* (Russian thistle) administered through use of a cluster schedule[J]. *Allergy Clin Immunol*, 2006, 117(4): 810-816.
- [11] Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, et al. Standards for practical allergen-specific immunotherapy[J]. *Allergy*, 2006, 61(Suppl 82): 1-20.
- [12] Zhang L, Wang C, Han D, et al. Comparative study of cluster and conventional immunotherapy schedules with *dermatophagoides pteronyssinus* in the treatment of persistent allergic rhinitis[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2009, 148(2): 161-169.
- [13] Klunker S, Saggat LR, Seyfert-Margolis V, et al. Combination treatment with omalizumab and rush immunotherapy for ragweed-induced allergic rhinitis: Inhibition of IgE-facilitated allergen binding[J]. *Allergy Clin Immunol*, 2007, 120(3): 688-695.
- [14] Rivière GJ, Yeh CM, Reynolds CV, et al. Bioequivalence of a Novel Omalizumab Solution for Injection Compared with the Standard Lyophilized Powder Formulation[J]. *Bioequiv Availab*, 2011, 3(6): 144-150.
- [15] Holgate S, Casale T, Wenzel S, et al. The anti-inflammatory effects of omalizumab confirm the central role of IgE in allergic inflammation[J]. *Allergy Clin Immunol*, 2005, 115(3): 459-465.

(收稿日期: 2020-01-06)