

奥马珠单抗对过敏性哮喘小鼠气道重塑的影响

张越¹, 佟训靓², 李艳³, 胡悦⁴, 段苹⁴, 王丹⁴, 张寒晓⁴, 徐英杰⁴, 庞洁⁴, 王炜⁴, 孙英⁴, 李燕明^{1*}

1. 北京大学第五临床医学院 呼吸与危重症医学科, 北京 100730; 2. 北京医院 呼吸与危重症医学科 国家老年医学中心 中国医学科学院老年医学研究院, 北京 100730; 3. 首都医科大学附属北京同仁医院 耳鼻咽喉头颈外科 北京市耳鼻咽喉科研究所 教育部耳鼻咽喉头颈科学重点实验室 鼻病研究北京市重点实验室, 北京 100730; 4. 首都医科大学基础医学院 免疫学系, 北京 100069

【摘要】目的 研究奥马珠单抗对卵清蛋白诱导的过敏性哮喘小鼠模型气道重塑的影响, 评估奥马珠单抗在哮喘气道重塑方面的疗效。**方法** 采用野生型BALB/c雌性小鼠(6~8周龄), 建立周期为44 d的卵清蛋白诱导的慢性哮喘小鼠模型。设立4组: 正常组、模型组、治疗组和模型对照组。检测各组小鼠肺泡灌洗液细胞总计数及分类计数、肺组织病理学改变、肺匀浆细胞因子表达情况。**结果** 治疗组小鼠与模型组相比, 肺泡灌洗液细胞总数减少[(21.59±7.73)×10⁴/mL比(109.83±16.54)×10⁴/mL, $P=0.011$]; 其中, 嗜酸性粒细胞计数显著降低[(9.27±5.41)×10⁴/mL比(85.87±10.61)×10⁴/mL, $P=0.009$]。肺组织炎症细胞浸润明显减少, 气道炎症减轻, 苏木精-伊红染色(H&E)评分下降[(1.87±0.31)比(4.15±0.26), $P<0.001$]; 气道内黏液分泌、肺内胶原沉积均明显减轻, 过碘酸-希夫(PAS)评分[(0.90±0.31)比(2.10±0.32)分, $P<0.001$]和胶原阳性百分比[0.12%±0.03%比0.19%±0.05%, $P=0.029$]均降低。免疫组织化学染色显示治疗组小鼠气道平滑肌厚度[(4.79±0.30) μm比(6.31±0.44) μm, $P<0.001$]及肺组织CD31⁺血管计数[(7.99±9.96)/mm²比(15.53±18.13)/mm², $P<0.001$]与模型组相比减少。**结论** 奥马珠单抗可以改善慢性过敏性哮喘小鼠的气道重塑。

【关键词】 哮喘; 过敏性哮喘; 奥马珠单抗; 气道重塑

【中图分类号】 R976

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2022)07-0040-06

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.07.007

Effects of Omalizumab on airway remodeling in allergic asthma mouse

ZHANG Yue¹, TONG Xun-liang², LI Yan³, HU Yue⁴, DUAN Luo⁴, WANG Dan⁴, ZHANG Han-xiao⁴, XU Ying-jie⁴, PANG Jie⁴, WANG Wei⁴, SUN Ying⁴, LI Yan-ming^{1*}

1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Peking University Fifth School of Clinical Medicine, Beijing 100730, China; 2. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China; 3. Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing Institute of Otorhinolaryngology, Key Laboratory of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Ministry of Education, Beijing Key Laboratory of Nasal Diseases, Beijing, China; 4. Department of Immunology, School of Basic Medical Sciences, Capital Medical University, Beijing 100069, China

【Abstract】Objective We aimed to study the effects of omalizumab on the airway remodeling in an allergic asthmatic mouse model induced by ovalbumin (OVA) to evaluate the function of omalizumab in the treatment of airway remodeling in asthma. **Methods** Using wild-type female BALB/c mice (6–8 weeks old), with a 44-days circle, the chronic asthmatic mice were induced and challenged by OVA. Mice were randomly distributed into four groups including a normal group, a model group, a treatment group and a model control group, in which inflammatory cell classification in bronchoalveolar lavage fluid, histopathological changes of the lung and expression of lung cytokine were examined. **Results** Compared with the model group, the mean number of total cells in bronchoalveolar lavage fluid [treatment group: (21.59±7.73) ×10⁴/mL vs model

基金项目:北京市自然科学基金(7202178);北京医院“科技新星”项目(BJ-2016-038)

*通信作者:李燕明,博士,主任医师,研究方向:呼吸与危重症医学。E-mail: lymyl@263.net

group: $(109.83 \pm 16.54) \times 10^4/\text{mL}$, $P = 0.011$], predominantly eosinophils in bronchoalveolar lavage fluid [treatment group: $(9.27 \pm 5.41) \times 10^4/\text{mL}$ vs model group: $(85.87 \pm 10.61) \times 10^4/\text{mL}$, $P = 0.009$] were reduced in treatment group. The inflammatory cells infiltrating into the lung tissues and the mean lung inflammation score had obvious reduction in treatment group [treatment group: (1.87 ± 0.31) vs model group: (4.15 ± 0.26) , $P < 0.001$]. The mean PAS score which showed mucus secretion [treatment group: (0.90 ± 0.31) vs model group: (2.10 ± 0.32) , $P < 0.001$] and collagen deposition [treatment group: $(0.12 \pm 0.03)\%$ vs model group: $(0.19 \pm 0.05)\%$, $P = 0.029$] were also reduced after omalizumab injection. Analysis of α -smooth muscle actin (α -SMA) and CD31 immunoreactivity showed that the mice with injection of omalizumab induced a significant reduction in the thickening of the airway smooth muscle [treatment group: $(4.79 \pm 0.30) \mu\text{m}$ vs model group: $(6.31 \pm 0.44) \mu\text{m}$, $P < 0.001$] and numbers of CD31⁺ vascular airway remodeling endothelial cells [treatment group: $(7.99 \pm 9.96)/\text{mm}^2$ vs model group: $(15.53 \pm 18.13)/\text{mm}^2$, $P < 0.001$]. **Conclusion** Omalizumab can inhibit airway remodeling in chronic allergic asthmatic mice model.

【Key words】 asthma; allergic asthma; Omalizumab; airway remodeling

支气管哮喘(哮喘)是一种具有异质性的慢性气道炎症性疾病^[1]。过敏性哮喘是哮喘最常见的表型^[2],其主要病理生理学改变包括气道炎症、气道高反应性及气道重塑。气道重塑可以统称为气道壁中细胞和分子的组成、含量和分布的变化,其关键特征是上皮损伤、上皮下胶原纤维沉积、血管生成增加、肌成纤维细胞增殖以及气道平滑肌细胞数量的增加^[3]。研究发现,过敏性哮喘患者的气道中以免疫球蛋白E (immunoglobulin E, IgE) 和嗜酸性粒细胞为特征的病理生理学改变导致气道炎症,是气道重塑的必要条件^[4]。在慢性条件下这种炎症一方面会导致永久性的气道组织破坏,另一方面也会导致慢性肺组织修复,从而导致气道重塑^[2]。因此,气道慢性炎症被描述为导致气道重塑的主要驱动力^[5]。对气道炎症的抑制有望改善气道重塑^[5-6]。

奥马珠单抗(Omalizumab)是重组人源化抗IgE单克隆抗体^[7],它通过与IgE特异性结合,降低血清游离IgE水平,从而抑制气道炎症^[8]。但尚无体内实验证实其对气道重塑的影响^[2]。本研究通过建立卵清蛋白诱导的过敏原依赖性慢性哮喘小鼠模型,分析了奥马珠单抗对哮喘小鼠气道重塑指标的影响,为奥马珠单抗对哮喘气道重塑的改善提供了实验依据。

1 资料与方法

1.1 实验对象

SPF级BALB/c雌性小鼠(6~8周龄,购自北京维通利华实验动物有限责任公司,于首都医科大学实验动物中心饲养)。并已通过首都医科大学动物实验及

实验动物伦理委员会审查批准[动物合格证号:SCXK(京)2021-0006]。

1.2 方法

1.2.1 分组方法 随机将Balb/c小鼠分为4组,每组6只,分别为正常组、模型组、治疗组和模型对照组。

1.2.2 慢性哮喘模型小鼠的制备 模型组、治疗组和模型对照组3组小鼠于第0、12天腹腔注射200 μL 质量浓度为1 mg/mL的卵清蛋白(购自Sigma公司)氢氧化铝溶液致敏,第18~23天每天以50 μL 质量浓度为1 mg/mL的卵清蛋白溶液滴鼻激发1次,第25~43天进行隔天滴鼻激发以制备慢性过敏性哮喘模型。正常组给予等量生理盐水腹腔注射致敏及滴鼻激发。

1.2.3 给药方法 治疗组小鼠于第17天皮下注射200 μg 奥马珠单抗(购自诺华公司),模型对照组小鼠皮下注射200 μg 人IgG(购自北京Solarbio公司),正常组和模型组小鼠则皮下注射200 μL 生理盐水。

1.2.4 观察指标 ①支气管肺泡灌洗液细胞计数:各组小鼠在44 d麻醉后,收集血清、支气管肺泡灌洗液和肺组织等。将处理后的灌洗液在计数板上进行总细胞计数,后计算出每种细胞的绝对值^[9]。②小鼠肺组织石蜡切片组织学染色及评分:将左肺组织固定、包埋后切取4 μm 切片。之后行烘烤、脱蜡、水化并进行苏木精-伊红(hematoxylin-eosin, H&E)染色(染色液购自北京中山金桥生物技术有限公司)、刚果红染色、PAS染色和马松染色(3种染色液购自北京Solarbio公司);并进行 α -SMA和CD31免疫组织化

学染色(均购自美国Abcam公司)。步骤分别按照各自的说明书进行。切片梯度脱水、透明后使用中性树脂封片,使用数字病理切片扫描仪观察并扫描,并参考已发表文章进行染色评分^[9-12]。③双抗体夹心ELISA检测细胞因子:使用双抗体夹心ELISA检测小鼠右肺组织匀浆上清中的细胞因子含量,包括IL-4、IL-5、IL-13、IL-1 β 和IL-6(试剂盒均购自R&D System),步骤按照各自说明书进行,做出标准曲线并计算各样品浓度值。

1.2.5 统计分析 所有实验数据均采用GraphPad Prism 8.0软件进行One-way ANOVA分析和Turkey检验,结果用算术平均数 \pm 标准误($\bar{x}\pm s$)表示; $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 支气管肺泡灌洗液总细胞计数与细胞分类计数

与模型组相比,治疗组小鼠支气管肺泡灌洗液中细胞总数减少,差异具有统计学意义;并以嗜酸性粒细胞减少为主。较模型对照组,治疗组小鼠支气管肺泡灌洗液中总细胞计数与嗜酸性粒细胞计数均明显减少,详见表1。

2.2 肺组织炎症及嗜酸性粒细胞浸润情况

左肺H&E染色结果显示,正常组小鼠支气管及肺泡结构正常,气道及血管周围无炎症细胞浸润。模型组及模型对照组小鼠肺泡、气道管腔及伴行血管周围均有大量炎性细胞浸润。治疗组小鼠气道及血管周围炎症细胞浸润明显减少,气道炎症减轻,气道H&E染色评分也降低,与模型组及模型对照组相比,差异均具有统计学意义[治疗组:(1.87 ± 0.31)比模型组:(4.15 ± 0.26), $P<0.001$;治疗组:(1.87 ± 0.31)比模型对照组:(4.03 ± 0.15), $P<0.001$]。

刚果红染色显示,模型组及模型对照组小鼠肺组织和气道周围有大量嗜酸性粒细胞浸润,说明哮喘模型构建成功。而治疗组小鼠中嗜酸性粒细胞浸润程度减轻、数量减少。与模型组及模型对照组相比,治疗组小鼠每平方毫米嗜酸性粒细胞计数下降[治疗组:(602.00 ± 105.76)/mm²比模型组:(1155.38 ± 161.75)/mm², $P<0.001$;治疗组:(602.00 ± 105.76)/mm²比模型对照组:(1000.75 ± 128.83)/mm², $P<0.001$]。

2.3 肺组织气道重塑情况

左肺PAS染色结果显示,模型组及模型对照组小鼠气道内分布有大量黏液,上皮呈杯状细胞化生;治疗组小鼠气道杯状细胞化生和黏液分泌明显减轻(见图1),PAS评分与模型组及模型对照组相比显著降低[治疗组:(0.90 ± 0.31)比模型组:(2.10 ± 0.32), $P<0.001$;治疗组:(0.90 ± 0.31)比模型对照组:(1.99 ± 0.41), $P<0.001$]。

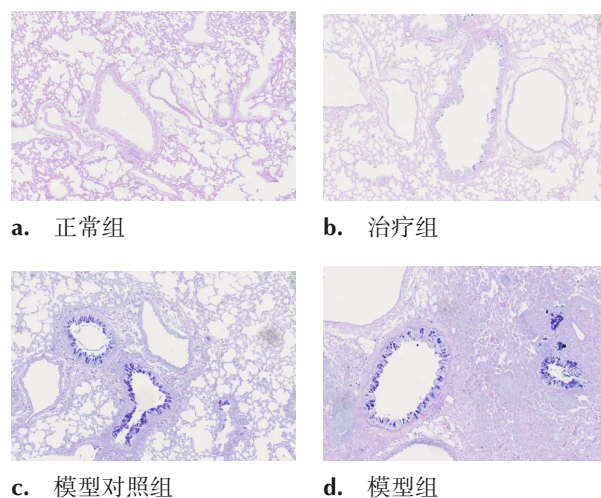


图1 各组小鼠肺组织气道杯状细胞化生和黏液分泌情况过碘酸-希夫染色 $\times 200$

表1 小鼠支气管肺泡灌洗液细胞总数及细胞分类计数($\times 10^4$ /mL, $\bar{x}\pm s$)

组别	总细胞	嗜酸性粒细胞	中性粒细胞	淋巴细胞	巨噬细胞
正常组	5.36 ± 2.18^b	0.00 ± 0.00^b	0.04 ± 0.02^b	0.08 ± 0.06	5.24 ± 2.12
治疗组	21.59 ± 7.73^b	9.27 ± 5.41^b	1.28 ± 0.54	1.04 ± 0.43	10.00 ± 4.45
模型对照组	126.00 ± 73.85^a	105.33 ± 63.27^a	7.63 ± 4.82^a	4.72 ± 3.27^a	8.32 ± 3.88
模型组	109.83 ± 16.54^a	85.87 ± 10.61^a	6.28 ± 3.36^a	3.63 ± 0.86^a	14.05 ± 14.02
F值	14.663	15.595	10.020	9.418	1.503
P值	< 0.001	< 0.001	0.001	0.001	0.254

注:与正常组小鼠比较,^a $P<0.05$;与模型组小鼠比较,^b $P<0.05$

马松染色结果显示,模型组及模型对照组小鼠肺组织内有明显的胶原纤维沉积,治疗组小鼠肺组织中胶原纤维沉积减轻(见图2),胶原阳性百分比也降低,与模型组相比,差异具有统计学意义[治疗组:(0.12 ± 0.03)%比模型组:(0.19 ± 0.05)%, $P=0.029$]。

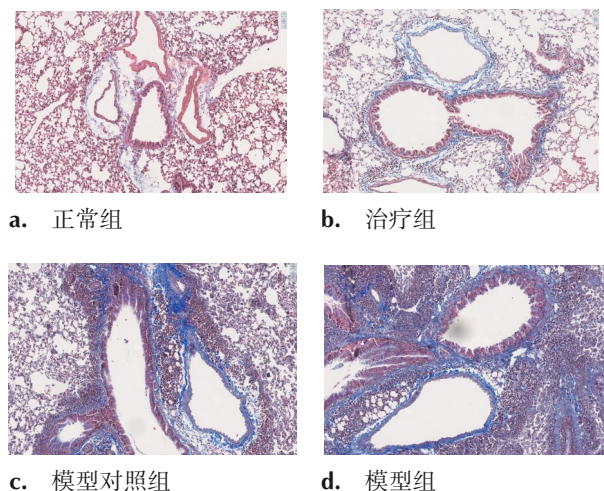


图2 各组小鼠肺内胶原沉积情况 马松染色 $\times 200$

α -SMA免疫组织化学染色结果表明,模型组及模型对照组小鼠气道平滑肌明显肥厚。治疗组小鼠气道平滑肌厚度减轻(见图3),与模型组及模型对照组相比减小[治疗组:(4.79 ± 0.30) μm 比模型组:(6.31 ± 0.44) μm , $P < 0.001$;治疗组:(4.79 ± 0.30) μm 比模型对照组:(6.09 ± 0.29) μm , $P < 0.001$]。

CD31免疫组织化学染色结果显示,模型组及模

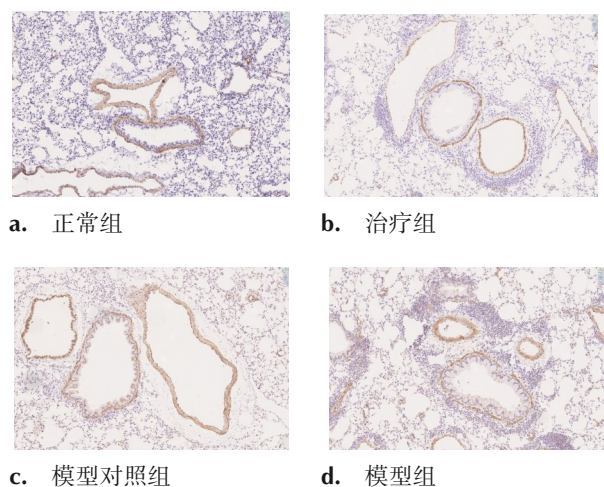


图3 各组小鼠肺组织气道平滑肌增厚情况 免疫组织化学染色 $\times 200$

型对照组小鼠肺组织内有明显的血管增生。治疗组小鼠血管增生减轻(图4);每平方米CD31⁺血管计数与模型组及模型对照组相比均减少[治疗组:(7.99 ± 9.96)/ mm^2 比模型组:(15.53 ± 18.13)/ mm^2 , $P < 0.001$;治疗组:(7.99 ± 9.96)/ mm^2 比模型对照组:(16.65 ± 19.88)/ mm^2 , $P < 0.001$]。

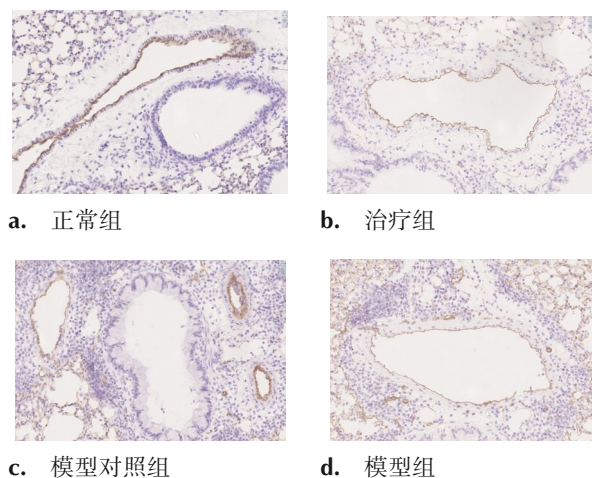


图4 各组小鼠肺组织CD31表达情况 免疫组织化学染色 $\times 200$

2.4 肺组织匀浆中细胞因子表达情况

ELISA检测肺组织匀浆中各类细胞因子表达情况。在模型组及模型对照组小鼠中,肺组织中多种细胞因子表达升高,包括2型细胞因子IL-4、IL-5和IL-13,炎症因子IL-1 β 和IL-6。治疗组小鼠较模型组,IL-4、IL-5、IL-13、IL-1 β 和IL-6表达均下降;与模型对照组相比,治疗组小鼠肺组织中IL-1 β 表达降低,见表2。

3 讨论

3.1 奥马珠单抗可以改善哮喘小鼠气道重塑

本研究通过建立卵清蛋白致敏的哮喘小鼠模型,给予奥马珠单抗治疗后,发现肺组织炎症细胞浸润明显减少,特别是嗜酸性粒细胞浸润程度减轻、数量减少,气道炎症减轻;小鼠气道上皮杯状细胞化生和黏液分泌明显减轻,肺内胶原纤维沉积减少,而气道平滑肌与肺内血管增生情况也有一定改善。本研究在动物实验水平证实了奥马珠单抗在一定程度上改善了哮喘气道重塑。

表2 各组小鼠肺组织匀浆中不同细胞因子水平(pg/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	IL-4	IL-5	IL-13	IL-1 β	IL-6
正常组	5.82 \pm 6.45 ^b	26.66 \pm 13.56 ^b	88.80 \pm 9.20 ^b	181.38 \pm 31.44 ^b	32.20 \pm 3.24 ^b
治疗组	45.14 \pm 32.18 ^b	35.97 \pm 18.02 ^b	145.71 \pm 40.97 ^b	456.36 \pm 250.47 ^b	41.46 \pm 6.07 ^b
模型对照组	159.10 \pm 121.65	85.25 \pm 40.06 ^a	180.04 \pm 41.98	833.65 \pm 76.57 ^a	67.85 \pm 16.31
模型组	354.40 \pm 126.98 ^a	119.65 \pm 33.33 ^a	289.48 \pm 119.74 ^a	926.74 \pm 46.10 ^a	127.08 \pm 53.78 ^a
F值	16.072	15.581	8.785	28.627	13.168
P值	< 0.001	< 0.001	0.001	< 0.001	< 0.001

注:与正常组小鼠比较,^a $P < 0.05$;与模型组小鼠比较,^b $P < 0.05$

3.2 奥马珠单抗改善哮喘气道重塑的原因

奥马珠单抗是95%人源化抗IgE单克隆抗体。在既往研究中,已证实的IgE在气道重塑中的作用表现为以下几个方面:①纤维化与杯状细胞化生:IgE与受体Fc ϵ R I 交联后,Fc ϵ R I 活化表达增加,诱导气道平滑肌细胞释放IL-4、IL-5和IL-13增加。IL-4可以诱导 α -SMA和Ⅲ型胶原合成增加,并诱导气道上皮细胞产生和释放TGF- β ;IL-5通过募集嗜酸性粒细胞,促进上皮和支气管周围纤维化;IL-13则诱导气道上皮细胞释放转化生长因子 β ,并促进上皮杯状细胞化生^[13]。②胶原沉积与平滑肌肥厚。有研究证实,含有IgE的血清可以在体外诱导气道平滑肌细胞分泌I型胶原并在48 h内沉积、纤连蛋白在24 h内沉积于肺组织内,并促进气道平滑肌增殖,从而使气道壁增厚^[14-15]。因此,IgE可以通过参与气道重塑发展的整个过程,从而促进重症哮喘的进展。而针对IgE的单克隆抗体可通过阻断上述效应,改善哮喘气道重塑。

3.3 本研究与既往研究结果的比较

已被证实的奥马珠单抗对哮喘气道重塑作用的研究有限,且相关数据大多集中在体外细胞实验^[16]和接受奥马珠单抗治疗的患者的分辨率计算机断层扫描(high resolution computed tomography, HRCT)上^[17-18]。如Roth等^[19-20]进行了一系列体外实验,使用从哮喘患者和对照受试者中提取来的人气道平滑肌细胞进行分析,证明在哮喘患者中,IgE可诱导气道平滑肌细胞增殖以及细胞外基质、I、Ⅲ型胶原和纤连蛋白沉积。而奥马珠单抗预处理可抑制上述效应。基于上述体外研究结果,两项临床研究开始使用HRCT对少数过敏性哮喘患者的气道壁进行分析,以评估奥马珠单抗治疗对气道重塑的潜在影响^[17-18]。Hoshino^[17]和Tajiri等^[18]首次对30例使用($n=14$)或

不使用($n=16$)奥马珠单抗的严重哮喘患者进行了疗效对比研究^[17]。研究发现,奥马珠单抗治疗16周后,根据体表面积(body surface area, BSA)校正后的气道壁面积(wall area, WA)、WA百分比、校正的气道壁厚度和气道管腔面积均显著降低。Tajiri等^[21]后来报告了类似的发现。

鉴于以上研究多为体外试验,且临床研究皆为非侵入性评估,对气道重塑各个指标的区分并不明确。而本研究通过体内实验分析了奥马珠单抗对哮喘气道重塑病理指标的影响,证实了哮喘小鼠气道黏液分泌、气道平滑肌肥大、肺组织内胶原沉积和血管增生均可被奥马珠单抗抑制,具有一定的创新性。

考虑到气道重塑是一个复杂的病理生理过程,本研究尚未进一步探索奥马珠单抗抑制气道重塑的相关生物学机制,也并未分析与气道重塑相关的信号通路、研究相关靶点上下游的作用位点。未来尚需要更多研究来为奥马珠单抗对哮喘气道重塑的治疗提供实验证据。

【参考文献】

- [1] Papi A, Brightling C, Pedersen SE, et al. Asthma[J]. Lancet, 2018, 391(10122): 783-800.
- [2] Campo P, Soto Campos G, Moreira A, et al. Real-life study in non-atopic severe asthma patients achieving disease control by omalizumab treatment[J]. Allergy, 2021, 76(6): 1868-1872.
- [3] Boulet LP. Airway remodeling in asthma: update on mechanisms and therapeutic approaches[J]. Curr Opin Pulm Med, 2018, 24(1): 56-62.
- [4] Brasier AR. Therapeutic targets for inflammation-mediated airway remodeling in chronic lung disease[J]. Expert Rev Respir Med, 2018, 12(11): 931-939.
- [5] Papadopoulos NG, Barnes P, Canonica GW, et al. The evolving algorithm of biological selection in severe asthma[J]. Allergy, 2020, 75(7): 1555-1563.
- [6] Jartti T, Bønnelykke K, Elenius V, et al. Role of viruses in asthma[J]. 2020, 42(1): 61-74.

- [7] Humbert M, Bourdin A, Taillé C, et al. Real-life omalizumab exposure and discontinuation in a large nationwide population-based study of pediatric and adult asthmatics[J]. *Eur Respir J*, 2022, 26, 2103130.
- [8] Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic therapies for severe asthma[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(2): 157-171.
- [9] Li Y, Wang W, Huang P, et al. Distinct sustained structural and functional effects of interleukin-33 and interleukin-25 on the airways in a murine asthma surrogate [J]. *Immunology*, 2015, 145(4): 508-518.
- [10] Li C, Du X, Huang Q, et al. Repeated exposure to inactivated *Streptococcus pneumoniae* induces asthma-like pathological changes in mice in the presence of IL-33 [J]. *Cell Immunol*, 2021, 369: 104438.
- [11] Du X, Li C, Wang W, et al. IL-33 induced airways inflammation is partially dependent on IL-9 [J]. *Cell Immunol*, 2020, 352: 104098.
- [12] An G, Wang W, Zhang X, et al. Combined blockade of IL-25, IL-33 and TSLP mediates amplified inhibition of airway inflammation and remodelling in a murine model of asthma [J]. *Respirology*, 2020, 25(6): 603-612.
- [13] Hammad H, Lambrecht BN. The basic immunology of asthma [J]. *Cell*, 2021, 184(6): 1469-1485.
- [14] Naessens T, Schepens B, Smet M, et al. GM-CSF treatment prevents respiratory syncytial virus-induced pulmonary exacerbation responses in postallergic mice by stimulating alveolar macrophage maturation [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 137(3): 700-709.
- [15] Robinson DS. Mepolizumab treatment for asthma [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2013, 13(2): 295-302.
- [16] Huang YC, Leyko B, Frieri M. Effects of omalizumab and budesonide on markers of inflammation in human bronchial epithelial cells [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2005, 95(5): 443-451.
- [17] Hoshino M, Ohtawa J. Effects of adding omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody, on airway wall thickening in asthma [J]. *Respiration*, 2012, 83(6): 520-528.
- [18] Tajiri T, Niimi A, Matsumoto H, et al. Comprehensive efficacy of omalizumab for severe refractory asthma: a time-series observational study [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2014, 113(4): 470-475.e472.
- [19] Roth M, Tamm M. The effects of omalizumab on IgE-induced cytokine synthesis by asthmatic airway smooth muscle cells [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2010, 104(2): 152-160.
- [20] Roth M, Zhong J, Zumkeller C, et al. The role of IgE-receptors in IgE-dependent airway smooth muscle cell remodelling [J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e56015.
- [21] Tajiri T, Matsumoto H, Hiraumi H, et al. Efficacy of omalizumab in eosinophilic chronic rhinosinusitis patients with asthma [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2013, 110(5): 387-388.

收稿日期: 2022-04-26 本文编辑: 杨昕