

奥马珠单抗与游离 IgE 结合力的离体实验研究*

高培¹ 祝婉婷¹ 张启迪¹ 余文婷¹ 周玥¹ 程庆¹ 王彦君¹ 孔维佳¹ 陈建军¹

[摘要] **目的:**研究奥马珠单抗与个体游离免疫球蛋白 E(IgE)的结合能力强弱及其对奥马珠单抗作用的影响。**方法:**收集变应性鼻炎患者的血清共 28 份,分为高、中、低 IgE 组。在体外给予不同剂量的奥马珠单抗进行抑制性结合,应用酶联免疫吸附试验检测抑制后血清中游离 IgE 的变化,计算奥马珠单抗对血清游离 IgE 的抑制常数,同时分析奥马珠单抗与个体游离 IgE 结合能力情况。**结果:**从总体趋势来看,当对血清中 100% 游离 IgE 进行抑制时,所需加入的奥马珠单抗与原血清中游离 IgE 浓度呈正相关(高、中、低 IgE 组所需奥马珠单抗浓度分别为 9.500 ± 7.207 、 8.636 ± 7.375 、 0.786 ± 0.857)。而对血清中 50% 游离 IgE 进行抑制时,所需要的奥马珠单抗剂量明显更低(高、中、低 IgE 组所需奥马珠单抗浓度分别为 0.049 ± 0.071 、 0.046 ± 0.077 、 0.048 ± 0.048)。而不同个体血清游离 IgE 的 100% 及 50% 抑制常数均存在一定程度的差异。**结论:**从总的趋势看,要达到同样的抑制效果,奥马珠单抗的需要剂量与 IgE 浓度成正比。对于部分敏感患者,即使给予小于推荐剂量的奥马珠单抗,亦可出现游离 IgE 被部分结合抑制。不同个体血清游离 IgE 与奥马珠单抗的结合力存在差异。临床用药若将此因素作为奥马珠个体化使用剂量的参考,将有可能更加精准地达到预期疗效。

[关键词] 鼻炎,变应性;奥马珠单抗;游离免疫球蛋白 E;个体结合力

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2021.12.002

[中图分类号] R765.21 **[文献标志码]** A

In vitro study on the individual binding ability of omalizumab with free IgE

GAO Pei ZHU Wanting ZHANG Qidi YU Wenting ZHOU Yue CHENG Qing
WANG Yanjun KONG Weijia CHEN Jianjun

(Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022, China)

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

Abstract Objective: To investigate the individual binding ability of omalizumab to free IgE and its effect on omalizumab action. **Methods:** A total of 28 serum samples were collected from patients with allergic rhinitis and divided into groups with high, medium and low concentrations of free IgE. Different doses of omalizumab were administered in vitro for inhibitory binding. Enzyme linked immunosorbent assay was used to detect changes in serum free IgE after inhibition. The inhibition constant of omalizumab on serum free IgE was calculated. At the same time, the binding ability of omalizumab and individual free IgE was analyzed. **Results:** In general, when 100% serum free IgE was inhibited, the omalizumab required was positively correlated with the original serum free IgE concentration(9.500 ± 7.207 , 8.636 ± 7.375 , and 0.786 ± 0.857 for the high, medium, and low IgE concentration groups, respectively). The dose of omalizumab required for inhibition of 50% free IgE in serum was significantly lower(0.049 ± 0.071 , 0.046 ± 0.077 , 0.048 ± 0.048 in the high, medium, and low IgE concentrations groups, respectively). The 100% and 50% inhibition constants of serum free IgE in different individuals were different to some extent. **Conclusion:** Overall, the amount of omalizumab required to achieve the same inhibitory effect is proportional to the IgE concentration. In some sensitive patients, partial binding inhibition of free IgE can occur even when omalizumab is administered at less than the recommended dose. The binding ability of serum free IgE and omalizumab was different in different individuals. If this factor is used as a reference for the individual dose of omalizumab in clinical medicine, it is possible to achieve the expected efficacy more accurately.

Key words rhinitis, allergic; omalizumab; free immunoglobulin E; individual binding ability

免疫球蛋白 E(immunoglobulin E, IgE)是变应性疾病炎症反应的核心, IgE 与肥大细胞、嗜碱粒细胞表面高亲和力的 Fc 受体(FcεRI)结合,促进细胞活化和炎性递质的释放等,从而引发变应反

应,引起各种变应性疾病^[1]。抗人 IgE 单克隆抗体——奥马珠单抗(omalizumab)与 IgE Fc 段结合,阻止其与肥大细胞、嗜碱粒细胞表面的 FcεRI 结合,可阻断炎症反应的发生^[2]。奥马珠单抗自 2002 年于澳大利亚获批临床应用以来,目前已有多个国家批准奥马珠单抗应用于变应性哮喘^[3]、慢性自发性荨麻疹^[4-5]的预防和治疗。近年来,已有许多研究评估其对变应性鼻炎、鼻窦炎伴或不伴鼻

*基金项目:国家自然科学基金(No:81873693)
¹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)
通信作者:陈建军, E-mail: ylly80331@163.com

息肉^[6-7]、食物过敏^[8]、严重的日本雪松花粉症^[9]等疾病的治疗情况。此外还有一些小病种临床治疗的案例,如胆碱能性荨麻疹^[10]、遗传性 α -色氨酸血症^[11]、特发性肥大细胞活化综合征^[12]、Morbihan 综合征^[13]等。奥马珠单抗在 IgE 介导的变应性疾病中应用日益广泛。在临床应用过程中,根据奥马珠单抗的使用说明书,一般推荐剂量为每 4 周每公斤体重每国际单位(IU/mL)IgE 给予 0.016 mg 奥马珠单抗,≥12 岁的中/重度常年性变应性哮喘患者每隔 2~4 周皮下注射一次。个体化剂量主要是依据患者血清中 IgE 浓度和患者体重。有学者报道,在奥马珠单抗使用后 2 h,患者血清中游离 IgE 可降低 89%~99%^[14]。Hamilton 等^[2]通过采用酶联免疫吸附测定法,对使用奥马珠单抗治疗的哮喘患者治疗前、治疗后 1 个月和 3 个月的血清中游离(非奥马珠单抗结合)IgE 和总 IgE 进行测定,发现 12 例哮喘患者中有 2 例患者出现了按推荐剂量给药,血清游离 IgE 降低小于 50%。由此推论奥马珠单抗给药后,可能存在个体化差异。在临床用药过程中,我们也发现同一疾病患者,按照推荐剂量给予奥马珠单抗,临床效果并非都让人满意。因此,奥马珠单抗在体内对游离 IgE 产生抑制效果所需的剂量,除了与患者血清 IgE 浓度和体重有关外,是否还存在个体化的游离 IgE 与奥马珠单抗结合力的影响?奥马珠单抗与个体游离 IgE 结合能力,及其对奥马珠单抗作用的影响,目前尚未见报道。为此,本研究对部分变应性鼻炎患者血清,在体外给予不同剂量的奥马珠单抗进行抑制性结合,并检测抑制后血清中游离 IgE 的变化,以计算奥马珠单抗与游离 IgE 的个体结合力情况。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集我院耳鼻咽喉科门诊确诊为变应性鼻炎患者的血清 28 份,所有患者均不合并严重的全身疾病(如自身免疫性疾病、肿瘤等),均未进行过特异性免疫治疗,未使用过单抗等生物制剂。为了便于计算,本研究中依据 ImmunoCAP 测定的总 IgE 浓度,进行初步分组:≥400 IU/mL 为高 IgE 组(10 份),200~<400 IU/mL 为中 IgE 组(11 份),30~<200 IU/mL 为低 IgE 组(7 份)。

1.2 实验方法

酶标板包被奥马珠单抗:①用包被液 CBS (Na_2CO_3 1.59 g + NaHCO_3 2.93 g + NaN_3 0.2 g + H_2O 蒸馏水至 1000 mL)将奥马珠单抗(Novartis Europharm Limited, Novartis Pharma Stein AG, Switzerland;灭菌注射用水稀释的 150 mg 奥马珠冻干粉 1.2 mL)稀释至 1:20 000,空白酶联免疫

吸附试验(ELISA)试剂盒(eBioscience, USA)酶标板每孔加入 100 μL ,放置 37℃ 恒温箱内,孵育 2 h 或者于 4℃ 冰箱内过夜;②用 ELISA 洗涤液 PBST (1000 mL PBS + 1 mL 吐温 20 混匀),每孔加入 250 μL 洗板 3 次,每次用吸水纸拍干;③用封闭液 1% BSA (1 g BSA + 100 mL PBS;胎牛血清 BSA: Bovine Serum;Hyclone, USA)封孔,每孔加入 150 μL ,放入 4℃ 冰箱内过夜;④将酶标板内液体甩掉,拍干,封板,待用。

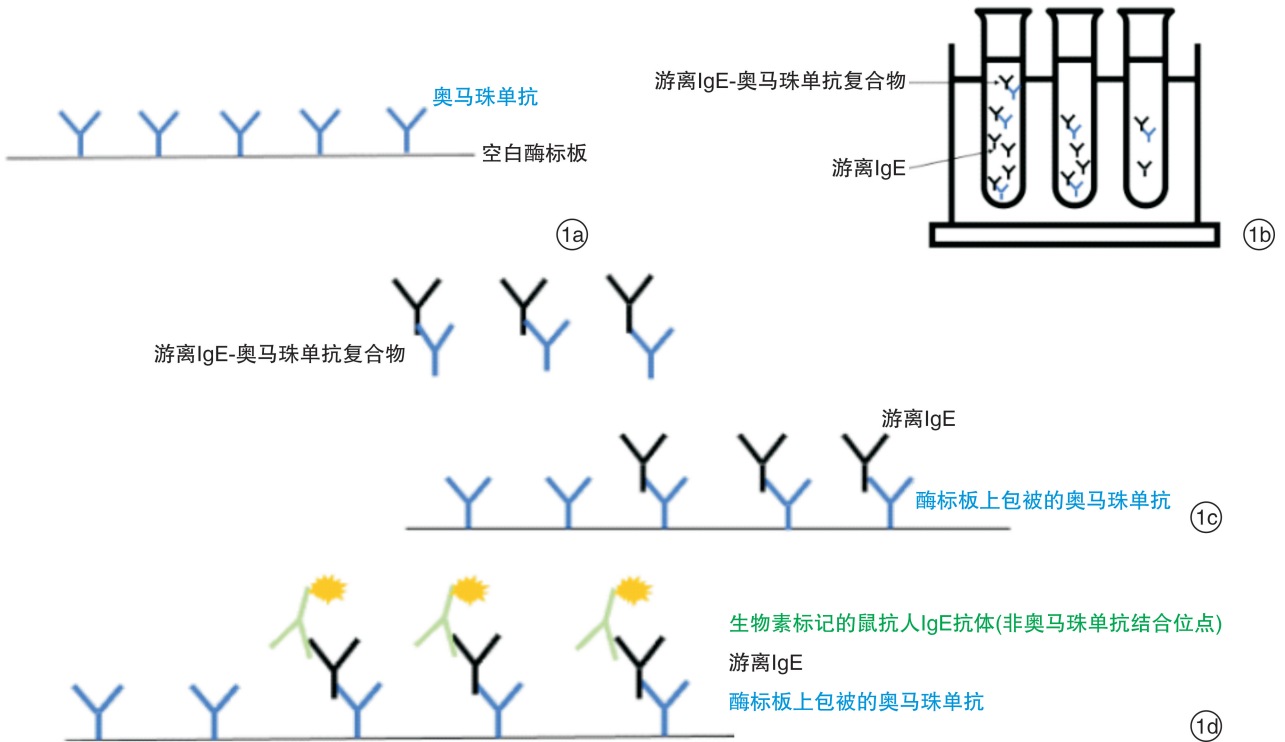
将 ImmunoCAP 测定的 IgE 值为 100 IU/mL 以上的血清从 1:20 开始梯度稀释,100 IU/mL 以下则从原血清开始梯度稀释,测定血清中的游离 IgE,找到每份血清合适的稀释浓度并将血清稀释至该浓度的 2 倍。

体外模拟血清中加入不同浓度的奥马珠单抗孵育:①用抗体稀释液 1% BSA 将奥马珠单抗(灭菌注射用水稀释的 150 mg 奥马珠冻干粉 1.2 mL;浓度为 125 mg/mL)分别稀释至 1:2、1:5、1:10、1:50、1:100、1:500、1:1000、1:2000、1:5000。②将上述 N 份血清各取 100 μL ,分别加入上述不同浓度的奥马珠溶液 100 μL 中,充分混匀。③放入 37℃ 温箱孵育过夜。

测定体外模拟血清中加入奥马珠单抗前后血清中游离 IgE 的量:①将上述孵育过夜及原血清分别取 100 μL 加入酶标板孔内,做好标记,同时选取 ImmunoCAP 测定最大 IgE 值的原血清,稀释至 1:200 做标准曲线,将加入血清的酶标板置于 37℃ 恒温箱内,孵育 30 min;②PBST 洗板 3 次,每次拍干;③将生物素标记的二抗即鼠抗人 IgE 抗体用 1% BSA 抗体稀释液稀释至 1:10 000,酶标板每孔加入 100 μL ,置于 37℃ 恒温箱内,孵育 30 min (该二抗与游离 IgE 结合位点是非奥马珠单抗结合位点);④PBST 洗板 3 次,每次拍干;⑤将辣根过氧化物酶标记链亲和素 SA-HRP 用 1% BSA 稀释至 1:20 000,酶标板每孔加入 100 μL ,置于 37℃ 恒温箱内,孵育 30 min;⑥PBST 洗板 3 次,每次拍干;⑦新鲜配制 TMB 底物显色液即显色液 A 和显色液 B 按 1:1 混合,酶标板每孔加入 100 μL ,置于 37℃ 恒温箱内,孵育 15 min;⑧将反应终止液(2 mol/L 的硫酸)加入酶标板,每孔 50 μL ;⑨将终止反应的酶标板置于酶标仪中,在 450、650 nm 双向波长下进行读数。实验原理见图 1。

1.3 评价指标

50%抑制常数=游离 IgE 被抑制 50%时所需奥马珠单抗剂量/原 50%游离 IgE 浓度;100%抑制常数=游离 IgE 被抑制 100%时所需奥马珠单抗剂量/原游离 IgE 浓度。



1a: 空白 ELISA 试剂盒包被奥马珠单抗; 1b: 待检测血清加入不同浓度的奥马珠单抗后置于 37℃ 恒温箱孵育过夜; 1c: 加入孵育过夜的血清, 血清中游离 IgE-奥马珠单抗复合物被洗涤, 血清中未结合奥马珠单抗的游离 IgE 与酶标板上的奥马珠单抗结合; 1d: 加入二抗即生物素标记的鼠抗人 IgE 抗体, 二抗与已结合在酶标板上的 IgE 通过非奥马珠单抗结合位点进行结合, 再将辣根过氧化物酶标记链亲和素 SA-HRP 加入酶标板中, 通过 TMB 显液显色。

图 1 游离 IgE 测定的实验原理

1.4 统计学分析

使用 CurveExpert1.4 确定奥马珠单抗浓度与游离 IgE 的关系并计算各份血清的游离 IgE 浓度值。抑制 50%、100% 游离 IgE 所需奥马珠单抗浓度分别进行高、中、低组间 one-way ANOVA、Newman-Keuls 分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。使用 GraphPad prism7.0 (GraphPad Software, Inc, USA) 做数据分布图, 奥马珠单抗浓度使用 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

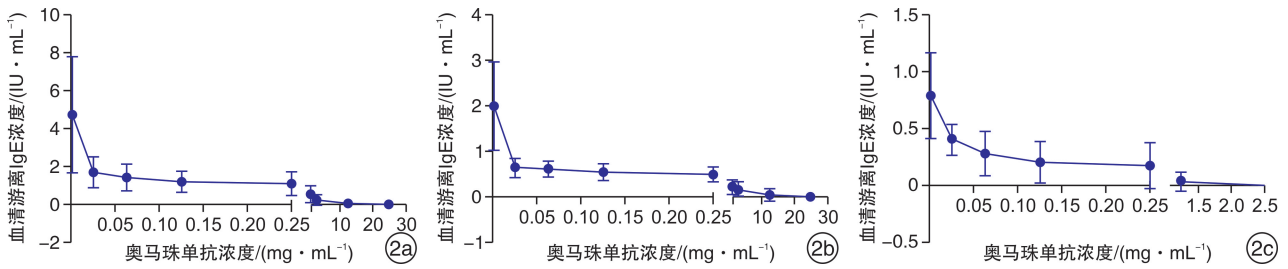
将高、中、低 IgE 组血清, 分别加入不同浓度的奥马珠单抗后, 测定抑制反应前后的血清中游离 IgE 的浓度, 并进行以下分析: 3 组血清中游离 IgE 被抑制 50%、100% 时所需要的奥马珠单抗的浓度见表 1。从总体趋势来看, 100% 抑制血清中游离 IgE 时, 高 IgE 组患者的血清样本需要更大量的奥马珠单抗 (9.500 ± 7.207) mg/mL, 才能达到较为

彻底的抑制结合。而低 IgE 组的患者血清样本需要相对少的奥马珠单抗 (0.786 ± 0.857) mg/mL, 即可达到较为完全的抑制。高 IgE 组、中 IgE 组与低 IgE 组所需奥马珠单抗浓度差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。抑制 50% 游离 IgE 所需奥马珠浓度在高、中、低 IgE 组组间差异无统计学意义 ($P = 0.996$)。高、中、低 IgE 组内虽然血清中总 IgE 的浓度在同一水平, 但是所需奥马珠单抗并非一致, 存在较明显的个体差异性。3 组血清中游离 IgE 浓度随奥马珠单抗浓度的降低趋势大致一致, 少量的奥马珠单抗就可以大幅度降低血清中 50% 的游离 IgE, 但若要达到接近 100% 的完全抑制, 所需的奥马珠单抗浓度较高 (图 2)。

计算每一个体样本的 50% 抑制常数、100% 抑制常数 (图 3), 结果可见抑制常数存在个体化差异。

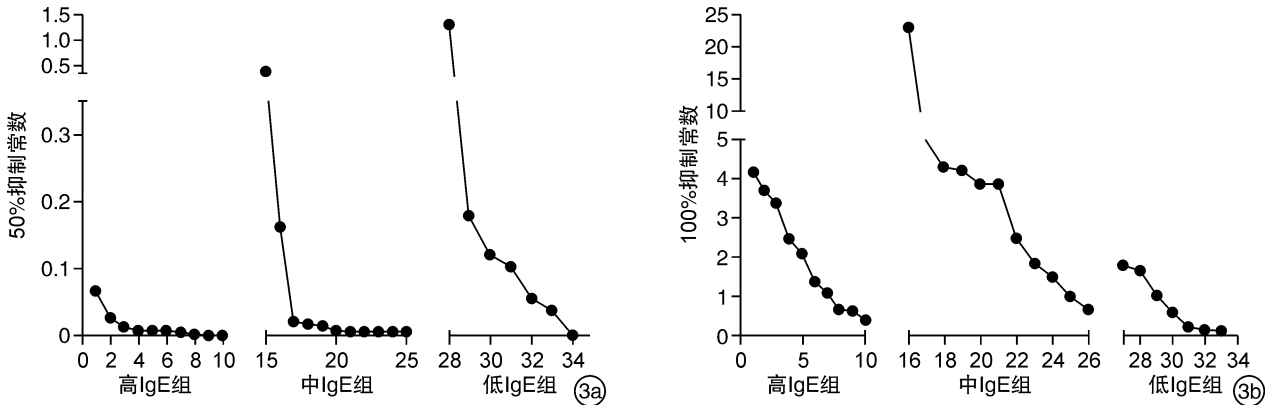
表 1 3 组中抑制 50%、100% 游离 IgE 所需奥马珠单抗浓度

项目	高 IgE 组	中 IgE 组	低 IgE 组	P
抑制 50% 游离 IgE	0.049 ± 0.071	0.046 ± 0.077	0.048 ± 0.048	0.996
抑制 100% 游离 IgE	9.500 ± 7.207	8.636 ± 7.375	0.786 ± 0.857	0.030



2a: 高 IgE 组; 2b: 中 IgE 组; 2c: 低 IgE 组。

图 2 体外孵育后高、中、低 IgE 组中游离 IgE 被奥马珠单抗抑制情况



3a: 50%抑制常数; 3b: 100%抑制常数。

图 3 3组血清样本的 50%、100%抑制常数分布情况

3 讨论

变应性疾病是以 IgE 为核心引发的一系列炎症反应^[15]。奥马珠单抗是通过与血清中游离 IgE 的 Fc 段 CH3 区结合,从而抑制其与肥大细胞、嗜碱性细胞表面高亲和力 FcεRI 作用。不仅减少血清游离 IgE,还可使肥大细胞、嗜碱粒细胞表面高亲和力受体表达下调,使得细胞活性降低,进而减轻机体接触过敏原后引发的变态反应。目前,奥马珠单抗主要应用于中重度哮喘及慢性自发性荨麻疹的治疗。亦有学者观察奥马珠单抗能改善花粉症伴中重度哮喘患者的鼻部症状、肺功能和生活质量,减少哮喘发作次数,安全性良好^[16]。还有学者应用奥马珠单抗在慢性鼻窦炎伴或不伴鼻息肉的临床治疗上亦取得了较好的效果^[17]。我们前期研究发现,在尘螨变应性鼻炎快速特异性免疫治疗前 1 d 给予 150 mg 的奥马珠单抗皮下注射,能够显著减少快速特异性免疫治疗剂量递增阶段的全身及局部不良反应的发生,极大地提高快速免疫治疗的安全性^[18]。

目前在奥马珠单抗的使用剂量上,血清 IgE 浓度和体重因素是用量的主要依据。在本研究中,从总的趋势看,要达到同样的抑制效果,奥马珠单抗的需要剂量与 IgE 浓度成正比。高 IgE 组的血清较中、低 IgE 组需要更大剂量的奥马珠单抗才能达到较好的抑制效果。因为在体外模拟奥马珠单抗

与游离 IgE 的结合抑制实验中,每一反应体系所用血清量相同,未纳入患者体重因素。故该实验结果与说明书的推荐也是一致的。血清 IgE 浓度确为奥马珠单抗使用剂量的重要依据。

同时本研究也发现,在体外给予本研究中较低剂量的奥马珠单抗时,无论是高、中、低浓度的 IgE,血清样本会出现不同程度的抑制反应。这从一个侧面也说明,即使给予小于推荐剂量的奥马珠单抗,亦有部分敏感患者可以出现游离 IgE 被部分结合抑制。Rivière 等^[19]和周波等(2012)亦发现,皮下注射奥马珠单抗后,2 h 内会出现血清游离 IgE 的下降。即使小于推荐剂量,也会出现奥马珠单抗与游离 IgE 的结合抑制反应。这与我们体外模拟实验的结果相一致。另外,从我们前期的研究看,即使给予不足量的奥马珠单抗皮下注射,在特异性免疫治疗的剂量递增阶段也可以起到降低不良反应发生的效果。当然奥马珠除了结合游离 IgE 以外,还有下调 FcεRI,以及抑制 IgE 合成等作用^[20],亦可能在临床疗效获得中发挥作用。

在本研究中,通过计算 50%和 100%抑制常数发现,虽然总体趋势如前述,但仍可呈现明显的个体差异性。50%和 100%抑制常数,分别代表要结合抑制 50%和 100%的游离 IgE,平均每单位游离 IgE 所需要的奥马珠单抗剂量,可较好地表示结合力的强度。抑制常数越大,表示所需的奥马珠单抗

量越多,结合力就越弱,反之结合力就越强。从结果中可见,同组的不同个体结合常数的差距可存在 30 倍之多。如 Hamilton 等^[2]研究也发现,给予患者推荐剂量,并非所有患者的血清游离 IgE 均得到完全抑制,12 例患者中有 2 例患者血清游离 IgE 在治疗 1、3 个月时均仅抑制不足 50%。我们前期研究也发现,给予变应性鼻炎患者相同剂量奥马珠单抗注射治疗,即便体重、初始总 IgE 相近的患者,血清游离 IgE 变化情况不一,表现出对奥马珠单抗的个体性差异(数据未显示)。这可能亦与奥马珠单抗和个体游离 IgE 的结合力有关系。关于不同结合力差异的原因,Lichtenstein 等^[21]、Ritter 等^[22]认为与血清中存在自然产生的抗 IgE 抗体 IgG 有关,其可阻断奥马珠单抗与血清游离 IgE 的结合。MacGlashan 等^[23]认为可能是游离 IgE 水平和 FcεR1 之间的表达关系不明确,固有细胞(如肥大细胞和嗜碱粒细胞)敏感性的不同等原因造成患者对奥马珠单抗的应答差。但其具体机制还需要进一步探讨。不同个体 IgE 与奥马珠单抗结合力的差异客观存在,并有可能影响奥马珠单抗在体内与游离 IgE 的结合,进而影响奥马珠单抗的最终治疗效果。因此在临床实践中,如能对奥马珠单抗个体化的抑制常数进行测定,并将此因素作为奥马珠个体化使用剂量的参考,将有可能更加精准地达到预期疗效。

综上所述,我们通过观察不同个体血清 IgE 与奥马珠单抗的结合力情况发现其存在个体性差异。下一步我们将观察该结合力差异对奥马珠单抗注射治疗后,游离 IgE 表达的实际影响程度。同时,亦需观察该结合力的差异对奥马珠单抗注射后症状改善效果的影响等,以期在临床上针对 IgE 介导的变应性疾病,进行更为精准的抗 IgE 治疗。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Cardet JC, Casale TB. New insights into the utility of omalizumab[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 143(3):923-926. e1.
- [2] Hamilton RG, Marcotte GV, Saini SS. Immunological methods for quantifying free and total serum IgE levels in allergy patients receiving omalizumab (Xolair) therapy[J]. *J Immunol Methods*, 2005, 303(1/2):81-91.
- [3] Schreiber J, Schwab Sauerbeck I, Mailänder C. The Long-Term Effectiveness and Safety of Omalizumab on Patient-and Physician-Reported Asthma Control: A Three-Year, Real-Life Observational Study[J]. *Adv Ther*, 2020, 37(1):353-363.
- [4] Lapeere H, Baeck M, Stockman A, et al. A retrospective analysis omalizumab treatment patterns in patients with chronic spontaneous urticaria; a real-world study in Belgium[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020, 34(1):127-134.
- [5] Metz M, Vadasz Z, Kocaturk E, et al. Omalizumab Updosing in Chronic Spontaneous Urticaria; an Overview of Real-World Evidence[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2020, 59(1):38-45.
- [6] Humbert M, Bousquet J, Bachert C, et al. IgE-Mediated Multimorbidities in Allergic Asthma and the Potential for Omalizumab Therapy[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019, 7(5):1418-1429.
- [7] Gevaert P, Omachi TA, Corren J, et al. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 146(3):595-605.
- [8] Brandström J, Vetander M, Sundqvist AC, et al. Individually dosed omalizumab facilitates peanut oral immunotherapy in peanut allergic adolescents[J]. *Clin Exp Allergy*, 2019, 49(10):1328-1341.
- [9] Okayama Y, Matsumoto H, Odajima H, et al. Roles of omalizumab in various allergic diseases[J]. *Allergol Int*, 2020, 69(2):167-177.
- [10] Altrichter S, Chuamanochan M, Knoth H, et al. Real-life treatment of cholinergic urticaria with omalizumab[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 143(2):788-791. e8.
- [11] Mendoza Alvarez LB, Barker R, Nelson C, et al. Clinical response to omalizumab in patients with hereditary α-tryptasemia[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2020, 124(1):99-100. e1.
- [12] Berry R, Hollingsworth P, Lucas M. Successful treatment of idiopathic mast cell activation syndrome with low-dose Omalizumab[J]. *Clin Transl Immunology*, 2019, 8(10):e01075.
- [13] Kafi P, Edén I, Swartling C. Morbihan Syndrome Successfully Treated with Omalizumab[J]. *Acta Derm Venereol*, 2019, 99(7):677-678.
- [14] Casale TB, Bernstein IL, Busse WW, et al. Use of an anti-IgE humanized mono-clonal antibody in ragweed-induced allergic rhinitis[J]. *Allergy Clin Immunol*, 1997, 100(1):110-121.
- [15] Verschoor D, von Gunten S. Allergy and Atopic Diseases: An Update on Experimental Evidence[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2019, 180(4):235-243.
- [16] 马婷婷, 王向东, 陈艳蕾, 等. 奥马珠单抗治疗花粉症伴中重度哮喘患者的临床疗效及安全性研究[J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2018, 25(12):675-678.
- [17] Ren L, Zhang N, Zhang L, et al. Biologics for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps: state of the art[J]. *World Allergy Organ J*, 2019, 12(8):100050.
- [18] 高培, 余文婷, 周玥, 等. 奥马珠单抗联合 RIT 与糖皮质激素联合 RIT 的安全性比较[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2020, 34(7):610-614.

梅尼埃病患者宽频声导抗测试特点初步研究

刘洁¹ 蒋雯^{1,2,3,4} 林欢¹ 李行² 仝悦⁴ 刘稳⁴ 乔月华^{1,2,3,4}

【摘要】 目的:探索梅尼埃病(MD)患者的宽频声能吸收率特点。方法:纳入 52 例(52 耳)单侧 MD 患者作为研究组,另收集 30 例(60 耳)正常成人作为对照组,所有 MD 患者均行纯音测听、226 Hz 声导抗、宽频声导抗测试、内耳钆造影 MRI。从宽频声导抗数据库中调出峰值压力及环境压力下对应的各频率吸收率数值,选取 16 个频率点,将受试者按照单侧 MD 患者患耳与对照组、MD 非症状耳与患耳 2 种方式分组,分别将 MD 患者患耳、非症状耳及对照组进行两两比较,分析其宽频声能吸收率差异。结果:MD 患耳在 1587~4000 Hz 的吸收率显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);同一患者的患耳与非症状耳吸收率比较,差异无统计学意义;非症状耳与对照组在 1587~4000 Hz 的吸收率比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:MD 患者的宽频声能吸收率于 1587~4000 Hz 处显著降低,具有一定的特异性表现,宽频声导抗有望作为 MD 诊断的参考依据之一。

【关键词】 梅尼埃病;宽频声导抗;宽频声能吸收率

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2021.12.003

【中图分类号】 R764.33 **【文献标志码】** A

A preliminary study on characteristics of wideband acoustic immittance in patients with Meniere's disease

LIU Jie¹ JIANG Wen^{1,2,3,4} LIN Huan¹ LI Hang² TONG Yue⁴
LIU Wen⁴ QIAO Yuehua^{1,2,3,4}

(¹College of Medical Technology, Xuzhou Medical University, Xuzhou, 221004, China; ²First College of Clinical Medicine, Xuzhou Medical University; ³Auditory Engineering Laboratory of Jiangsu Province; ⁴Department of Otolaryngology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University)

Corresponding author: QIAO Yuehua, E-mail: oto8558@163.com

Abstract Objective: To explore the wideband absorbance characteristics of patients with Meniere's disease (MD). **Methods:** Wideband acoustic immittance was performed in 52 patients with unilateral Meniere's disease (UMD) and 30 control subjects with normal hearing. All UMD patients underwent pure tone audiometry, 226 Hz acoustic immittance, wideband acoustic immittance, and gadolinium contrast MRI. Sixteen frequency points were chosen to analyze the wideband absorbance at ambient and peak pressure, and the subjects were grouped as UMD group vs. control group and asymptomatic group. The student's *t*-test was used to compare the absorbance difference between them. **Results:** Both at peak and ambient pressure, there was a significant difference between the MD group and control group at 1587 Hz, 2000 Hz, 2519 Hz, 3174 Hz, and 4000 Hz; the MD group was lower than the control group ($P < 0.05$); there were no differences between the asymptomatic group and the symptomatic group, there also was a significant difference between the asymptomatic group and control group at 1587—

¹徐州医科大学医学技术学院(江苏徐州,221004)

²徐州医科大学第一临床学院

³江苏省人工听觉工程实验室

⁴徐州医科大学附属医院耳鼻咽喉科

通信作者:乔月华,Email:oto8558@163.com

[19] 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.

[20] Holgate S, Casale T, Wenzel S, et al. The anti-inflammatory effects of omalizumab confirm the central role of IgE in allergic inflammation[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2005, 115(3):459-465.

[21] Lichtenstein LM, Kagey-Sobotka A, White JM, et al. Anti-human IgG causes basophil histamine release by

acting on IgG-IgE complexes bound to IgE receptors [J]. *J Immunol*, 1992, 148(12):3929-3936.

[22] Ritter C, Bättig M, Kraemer R, et al. IgE hidden in immune complexes with anti-IgE autoantibodies in children with asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1991, 88(5):793-801.

[23] MacGlashan D Jr. Therapeutic efficacy of omalizumab [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 123(1):114-115.

(收稿日期:2021-09-18)