

度普利尤单抗治疗成人特应性皮炎的临床研究

Clinical study of dupilumab in treating adult atopic dermatitis

临床与基础
桥接研究
Clinical and Basic
Bridging Research

刘庆娜^{1,2}, 魏志平²

(1. 徐州医科大学 第一临床医学院, 江苏 徐州 221000; 2. 徐州医科大学 附属医院 皮肤科, 江苏 徐州 221000)

LIU Qing-na^{1,2}, WEI Zhi-ping²

(1. The First Clinical College of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, Jiangsu Province, China; 2. Department of Dermatology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, Jiangsu Province, China)

作者简介: 刘庆娜 (1997 -), 女, 在读硕士研究生, 主要从事医学影像诊断、中枢神经诊断方面的工作与研究

通信作者: 魏志平, 主任医师, 硕士生导师
MP: 18052268255

E-mail: liuqingna722@163.com

摘要:目的 观察他克莫司软膏联合度普利尤单抗注射液治疗成人特应性皮炎 (AD) 的临床疗效和安全性。方法 以徐州医科大学附属医院收治的成人 AD 患者纳入为研究对象, 对照组用他克莫司软膏 (外用, 每日 2 次) + 依巴斯汀片 (口服, $10 \text{ mg} \cdot \text{time}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) 治疗, 观察组用他克莫司软膏 + 依巴斯汀片 + 度普利尤单抗注射液 (皮下注射, 初始剂量 600 mg, 后续 $300 \text{ mg} \cdot \text{time}^{-1}$, 2 周 1 次) 治疗。比较 2 组患者的临床疗效、皮肤屏障指标、血清胸腺基质淋巴细胞生成素 (TSLP) 和白细胞介素 - 31 (IL - 31) 水平, 并进行安全性评价。结果 本研究共筛选 140 例 (对照组 80 例, 观察组 60 例), 用倾向性匹配评分法按 1:1 比例匹配成功 48 对, 最终对照组 48 例、观察组 48 例。治疗 4 周后, 观察组的有效率为 93.75% (45 例/48 例), 显著高于对照组的 79.17% (38 例/48 例) ($P < 0.05$)。治疗 4 周后, 观察组和对照组的特应性皮炎积分指数 (SCORAD) 分别为 (15.56 ± 3.33) 和 (21.50 ± 3.51) 分, 研究者整体评估 (IGA) 评分分别为 (1.98 ± 0.57) 和 (2.25 ± 0.44) 分, 瘙痒指数 (NRS) 分别为 (2.85 ± 0.58) 和 (3.19 ± 0.49) 分, 皮肤病生活质量指数 (DLQI) 分别为 (10.04 ± 1.03) 和 (10.88 ± 1.16)、AD 病情控制 (ADCT) 评分分别为 (7.00 ± 0.29) 和 (7.17 ± 0.43) 分; 观察组和对照组的经皮水分丢失量 (TEWL) 分别为 (13.17 ± 2.37) 和 (15.35 ± 3.21) $\text{g} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$, 皮肤水分含量分别为 (26.46 ± 4.68)% 和 (22.23 ± 5.10)%、皮脂含量分别为 (89.79 ± 3.44) 和 (80.31 ± 3.73) $\mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2}$; 观察组和对照组的血清 TSLP 水平分别为 (138.81 ± 14.79) 和 (148.30 ± 16.23) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, 血清 IL - 31 水平分别为 (74.63 ± 9.42) 和 (85.34 ± 10.18) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, 观察组的上述指标与对照组比较, 在统计学上差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。治疗期间, 观察组的药物不良反应有结膜炎、浮肿、腹泻、注射部位红肿疼痛, 对照组有恶心、浮肿, 2 组的药物不良反应总发生率比较, 在统计学上差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 在他克莫司、依巴斯汀片基础上联合度普利尤单抗治疗 AD 的临床效果显著, 可明显改善患者症状及皮肤屏障, 降低血清 TSLP 和 IL - 31 水平。

关键词: 度普利尤单抗注射液; 他克莫司软膏; 成人特应性皮炎; 皮肤屏障; 胸腺基质淋巴细胞生成素; 白细胞介素 - 31

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.19.004

中图分类号: R758.2 文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2025)19-2717-06

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy and safety of tacrolimus ointment combined with dupilumab injection in treatment of adult atopic dermatitis (AD). **Methods** Adult patients with AD in the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University were enrolled as study subjects. The control group was treated with tacrolimus ointment (external use, twice a day) + ebastine tablets (oral administration, $10 \text{ mg} \cdot \text{times}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$), and the observation group received tacrolimus

ointment + ebastine tablets + dupilumab injection (subcutaneous injection, initial dose of 600 mg, followed by 300 mg · times⁻¹, once every two weeks). The clinical efficacy, skin barrier indicators, serum thymic stromal lymphopoietin (TSLP) and interleukin - 31 (IL - 31) were compared between the two groups, and the safety was assessed. **Results** A total of 140 cases (80 cases in control group and 60 cases in observation group) were screened in this study. 48 pairs were successfully matched by the propensity matching score method according to the ratio of 1:1. Finally, 48 cases in control group and 48 cases in observation group were included. After 4 weeks of treatment, the effective rate in observation group was 93.75% (45 cases/48 cases), which was significantly higher than 79.17% (38 cases/48 cases) in control group ($P < 0.05$). the scoring atopic dermatitis (SCORAD) scores in observation and control groups were (15.56 ± 3.33) and (21.50 ± 3.51) points, and the investigator global assessment (IGA) scores were (1.98 ± 0.57) and (2.25 ± 0.44) points, and pruritus index (NRS) scores were (2.85 ± 0.58) and (3.19 ± 0.49) points, and dermatological life quality index (DLQI) scores were (10.04 ± 1.03) and (10.88 ± 1.16) points, and AD disease control (ADCT) scores were (7.00 ± 0.29) and (7.17 ± 0.43) points, respectively. The transdermal water loss (TEWL) values in observation group and control group were (13.17 ± 2.37) g · m⁻² · h⁻¹ and (15.35 ± 3.21) g · m⁻² · h⁻¹, and skin moisture contents were (26.46 ± 4.68)% and (22.23 ± 5.10)%, and sebum contents were (89.79 ± 3.44) μg · cm⁻² and (80.31 ± 3.73) μg · cm⁻², respectively. Serum TSLP levels in observation group and control group were (138.81 ± 14.79) pg · mL⁻¹ and (148.30 ± 16.23) pg · mL⁻¹, and serum IL - 31 levels were (74.63 ± 9.42) pg · mL⁻¹ and (85.34 ± 10.18) pg · mL⁻¹, respectively, and the above indicators in observation group were statistically significantly different compared with those in control group (all $P < 0.05$). During treatment, the adverse drug reactions in observation group were conjunctivitis, edema, diarrhea, swelling and pain at the injection site, and the adverse drug reactions in control group were nausea and edema, and there was no statistical significantly differences in the total incidence rate of adverse drug reactions between groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Combination of dupilumab injection on the basis of tacrolimus ointment and ebastine tablets has a significant clinical effect in the treatment of AD, and it can statically significantly improve the symptoms and skin barrier, and reduce the levels of serum TSLP and IL - 31.

Key words: dupilumab injection; tacrolimus ointment; adult atopic dermatitis; skin barrier; thymic stromal lymphopoietin; interleukin - 31

特应性皮炎(atopic dermatitis, AD)是一种反复发作的炎症性皮肤病,以瘙痒、湿疹样皮损为主要症状^[1]。临床治疗AD以缓解、消除症状及减少复发为目的,针对中重度患者,常采用糖皮质激素或钙调神经磷酸酶抑制剂(topical calcineurin inhibitors, TCI)外用并辅以抗组胺类药物口服治疗^[2]。度普利尤单抗是一种可靶向阻断白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)、IL-13信号传导的生物制剂,在我国于2020年6月首次获批上市,有关其疗效及安全性的临床数据还有待进一步积累^[3]。皮肤屏障功能障碍是AD的病理特征,也是AD发生的危险因素。研究认为,胸腺基质淋巴细胞生成素(thymic stromal lymphopoietin, TSLP)和IL-31可以通过免疫调节、炎症介导等多途径参与AD发生^[4-5]。基于此,本研究旨在探索他克莫司、依巴斯汀联合度普利尤单抗治疗成人AD的临床效果和安全性,并进一步研究皮肤屏障、血清TSLP和

IL-13的变化情况。

材料、对象与方法

1 病例资料

2023年6月至2024年4月以徐州医科大学附属医院收治的成人AD患者纳入为研究对象。本研究经过徐州医科大学附属医院医学伦理委员会批准(伦理批号:XYFY2024-KL166-01)。所有患者均签署知情同意书。

诊断与入选标准 ①符合《中国特应性皮炎诊疗指南(2020版)》中关于AD的诊断标准^[6];②年龄≥18岁;③就诊时的特应性皮炎积分指数(SCOring Atopic Dermatitis, SCORAD)评分≥25分^[6];④病历资料完整。

排除标准 ①就诊前1个月内使用过糖皮质激素、免疫抑制剂等药物治疗;②存在肝肾功能异常;③

对本研究药物过敏者;④合并存在其他皮肤疾病者;⑤皮损区存在严重皮肤感染;⑥未按期复诊者。

2 药品、试剂与仪器

他克莫司软膏,规格:每支 10 g(0.03%,10 g/3 mg),批号:230712,230718,批准文号:国药准字 H20233491,安徽福元药业有限公司生产;依巴斯汀片,规格:每片 10 mg,批号:230712,230718,批准文号:国药准字 H20040119,江苏联环药业股份有限公司生产;度普利尤单抗注射液,规格:每支 300 mg/2 mL,批号:2L619A,批准文号:国药准字 SJ20235004,法国 Sanofi Winthrop Industrie 公司生产;TSLP(人类)酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay,ELISA)测定试剂盒,美国亚诺法生技股份有限公司生产;人 IL-31 ELISA 测定试剂盒,杭州联科生物技术有限公司生产。

MPA9 皮肤功能测试仪,德国 Courage + Khazaka electronic GmbH 公司生产;GLP-F300 酶标仪,郑州安图生物工程股份有限公司生产。

3 分组与治疗方法

按照治疗方法分为对照组与观察组。2 组均进行相同的基础处理,包括合理洗浴、使用润肤剂等。具体方法:每日 1 次或隔日 1 次洗浴,洗浴水温 32~37℃,使用低敏无刺激的洁肤用品,洁肤后及时使用润肤剂(每周 250 g),生活中避免各种机械、化学物质等刺激。对照组:他克莫司软膏,外用,每日 2 次;依巴斯汀片,口服,10 mg·time⁻¹·d⁻¹。观察组:在对照组基础上联合度普利尤单抗注射液皮下注射(注射前将药品在室温下复温 30 min),初始剂量 600 mg,后续每次 300 mg,2 周 1 次。2 组均连续治疗 4 周。

4 观察指标

临床评分 于治疗前和治疗 4 周后,用 SCORAD 评分、研究者整体评估(investigator global assessment,IGA)评分^[7]、瘙痒指数(numerical rating scale,NRS)^[8]、皮肤病生活质量指数(dermatology life quality index,DLQI)^[9]和 AD 病情控制(atopic dermatitis control tool,ADCT)评分^[10]对 2 组患者进行评估。IGA 评分:评估 AD 皮损程度,共 0~5 分,0 分表示无皮损;1 分表示几乎无皮损,但见红斑、丘疹浸润;2 分表示轻度红斑、丘疹浸润;3 分表示中度红斑、丘疹浸润;4 分表示重度红斑、丘疹浸润;5 分表示严重红斑、丘疹浸润,伴有渗出、结痂。NRS 评分:评估 24 h 内瘙痒程度,共 0~10 分,0 分表示无瘙痒;1~3 分表示轻度瘙痒(对日常生活影响较小);4~6 分表示中度瘙痒

(对睡眠及生活有一定影响);7~10 分表示重度瘙痒(严重影响睡眠、生活)。DLQI 评分:评估过去 1 周内生活质量,包括症状、心理、活动、社交等方面的内容,共 0~30 分,分值越高生活质量越差。ADCT 评分:评估过去 1 周内病情控制情况,包括症状、睡眠、情绪及日常活动等,共 0~24 分,<7 分表示病情控制。

皮肤屏障 于治疗前和治疗 4 周后,在室温 20~25℃、湿度 55%的环境下,用皮肤功能测试仪检测患者皮损处皮肤自然状态时的经皮水分丢失(trans epidermal water loss,TEWL)、皮肤水分含量和皮脂含量,探头轻放于待测皮肤表面测量相关指标,用 Tewameter TM300 探头测量 TEWL,用 Corneometer CM825 探头测量皮肤水分含量,用 Sebumeter SM815 探头测量皮脂含量。

血清 TSLP 和 IL-31 于治疗前和治疗 4 周后,采集患者空腹静脉血 4 mL,以 3 000 r·min⁻¹离心 10 min,取血清,用双抗夹心酶联免疫吸附法检测血清 TSLP 和 IL-31 水平。

临床疗效评价^[11] 依据 SCORAD 评分评估,SCORAD 评估内容包括受累皮肤面积、临床症状及主观症状(瘙痒、睡眠),总分 0~103 分,分值越高表示病情越严重^[12]。与治疗前比较,SCORAD 评分降低>90%为痊愈,降低 70%~90%为显效,降低 30%~69%为有效,降低<30%为无效。总有效率=(总例数-无效例数)/总例数×100%。

安全性评价 记录 2 组患者腹泻、恶心、浮肿、眼结膜炎等药物不良反应发生情况。

5 统计学处理

用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。对照组和观察组用倾向性匹配评分法按 1:1 比例,以性别、年龄、病程、病情严重程度、6 个月内糖皮质激素使用史、合并基础疾病、饮酒史、吸烟史等为协变量进行匹配,以平衡 2 组基线资料。计数资料以率(%)表示,比较用卡方检验,样本量较小或列联表中单元格频数低于 5 时用 Fisher 精确概率检验;计量资料经检验均符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较用独立样本 *t* 检验,组内比较用配对样本 *t* 检验。

结 果

1 一般资料

本研究按纳入、排除标准共筛选 140 例(对照组 80 例,观察组 60 例),用倾向性匹配评分法按 1:1 比例匹配成功 48 对,最终对照组 48 例、观察组 48 例进

表1 2组患者一般资料的比较

Table 1 Comparison of general data between the two groups of patients

Item	Control (n = 48)	Observation (n = 48)
Gender(n, %)		
Male	20(41.67)	22(45.83)
Female	28(58.33)	26(54.17)
Age(year, $\bar{x} \pm s$)	38.52 $\pm$ 5.44	38.46 $\pm$ 5.63
Disease course(year, $\bar{x} \pm s$)	4.17 $\pm$ 1.21	4.29 $\pm$ 1.29
BMI(kg $\cdot$ m ⁻² , $\bar{x} \pm s$)	22.76 $\pm$ 2.34	22.83 $\pm$ 2.12
Disease severity(n, %)		
Moderate	18(37.50)	15(31.25)
Severe	30(62.50)	33(68.75)
Family history(n, %)	21(43.75)	19(39.58)
Laboratory examination(n, %)		
IgE elevation	41(85.42)	40(83.33)
EOS elevation	22(45.83)	22(45.83)
History of glucocorticoid use within 6 months(n, %)		
Mometasone furoate cream (0.1%)	30(62.50)	33(68.75)
Halometasone cream (0.05%)	28(58.33)	25(52.08)
Hydrocortisone cream	37(77.08)	40(83.33)
Concurrent allergic rhinitis(n, %)		
Mild	20(41.67)	19(39.58)
Moderate - to - severe	8(16.67)	6(12.50)
Concurrent with asthma(n, %)		
Mild	12(25.00)	13(27.08)
Moderate - to - severe	6(12.50)	5(10.42)
Asthma control level(n, %)		
Good control	16(33.33)	14(29.17)
Partial control	2(4.17)	4(8.33)
History of alcohol drinking(n, %)	13(27.08)	15(31.25)
History of smoking(n, %)	8(16.67)	10(20.83)
HR(time $\cdot$ min ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	82.38 $\pm$ 3.21	83.10 $\pm$ 4.12
Systolic blood pressure(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	130.25 $\pm$ 2.24	130.46 $\pm$ 2.63
Diastolic blood pressure(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	83.63 $\pm$ 2.30	83.42 $\pm$ 2.50

BMI: Body mass index; IgE: Immunoglobulin E; EOS: Eosinophil; Control group: Tacrolimus ointment combined with Ebastine tablets; Observation group: Tacrolimus ointment, ebastine tablets combined with dupilumab injection.

表2 2组患者临床评分的比较(分, $\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of clinical scores between the two groups (points, $\bar{x} \pm s$)

Item	Control(n = 48)		Observation(n = 48)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
SCORAD	56.38 $\pm$ 14.77	21.50 $\pm$ 3.51 *	54.85 $\pm$ 12.42	15.56 $\pm$ 3.33 * #
IGA	3.77 $\pm$ 0.56	2.25 $\pm$ 0.44 *	3.65 $\pm$ 0.53	1.98 $\pm$ 0.57 * #
NRS	6.35 $\pm$ 0.76	3.19 $\pm$ 0.49 *	6.17 $\pm$ 0.75	2.85 $\pm$ 0.58 * #
DLQI	17.60 $\pm$ 3.31	10.88 $\pm$ 1.16 *	17.52 $\pm$ 3.33	10.04 $\pm$ 1.03 * #
ADCT	14.85 $\pm$ 2.11	7.17 $\pm$ 0.43 *	15.25 $\pm$ 1.70	7.00 $\pm$ 0.29 * #

SCORAD: Scoring atopic dermatitis index; IGA score: Investigator global assessment; NRS: Pruritus index; DLQI: Dermatology life quality index; ADCT: AD disease control; Compared with before treatment in the same group, * $P < 0.05$; Compared with control group at the same time, # $P < 0.05$.

行统计分析。2组患者的性别、年龄、病程、病情严重程度等一般资料比较,在统计学上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组患者临床评分的比较

治疗前,2组患者的 SCORAD、IGA、NRS、DLQI 和 ADCT 评分比较,在统计学上差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。治疗4周后,2组患者的 SCORAD、IGA、NRS、DLQI 和 ADCT 评分均显著低于治疗前(均 $P < 0.05$);且观察组患者的 SCORAD、IGA、NRS、DLQI 行和 ADCT 评分均显著低于对照组(均 $P < 0.05$),见表2。

3 2组患者皮肤屏障相关指标与血清 TSLP 和 IL-31水平的比较

治疗前,2组患者的 TEWL、皮肤水分含量、皮脂含量、TSLP 和 IL-31 水平比较,在统计学上差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。治疗4周后,2组患者的 TEWL、TSLP 和 IL-31 水平均显著降低,皮肤水分含量和皮脂含量均显著升高(均 $P < 0.05$);且观察组患者的 TEWL、TSLP 和 IL-31 水平均显著低于对照组(均 $P < 0.05$),皮肤水分含量和皮脂含量均显著高于对照组(均 $P < 0.05$),见表3。

4 2组患者的临床疗效评价

治疗4周后,观察组的总有效率显著高于对照组,在统计学上差异有统计学意义($P < 0.05$),见表4。

5 安全性评价

治疗期间,观察组患者发生2例结膜炎、1例浮肿、1例腹泻、2例注射部位红肿疼痛,药物不良反应总发生率为12.50%(6例/48例);对照组患者发生1例恶心、1例浮肿,药物不良反应总发生率为4.17%(2例/48例)。2组药物不良反应总发生率比较,在统计学上差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 3 2 组患者皮肤屏障相关指标与血清胸腺基质淋巴细胞生成素 (TSLP) 和白细胞介素 - 31 (IL - 31) 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of skin barrier - related indicators with serum thymic stromal lymphopoietin (TSLP) and interleukin - 31 (IL - 31) levels between the two groups of patients ($\bar{x} \pm s$)

Item	Control (n = 48)		Observation (n = 48)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
TEWL (g · m ⁻² · h ⁻¹)	29.17 ± 3.65	15.35 ± 3.21 *	28.63 ± 3.67	13.17 ± 2.37 * #
Skin moisture content (%)	6.92 ± 0.87	22.23 ± 5.10 *	6.72 ± 0.83	26.47 ± 4.68 * #
Sebum content (μg · cm ⁻²)	67.37 ± 4.68	80.31 ± 3.73 *	66.66 ± 4.62	89.79 ± 3.44 * #
Serum TSLP (pg · mL ⁻¹)	201.36 ± 23.24	148.30 ± 16.23 *	198.44 ± 24.27	138.81 ± 14.79 * #
Serum IL - 31 (pg · mL ⁻¹)	110.55 ± 20.33	85.34 ± 10.18 *	111.32 ± 20.55	74.63 ± 9.42 * #

TEWL: Transepidermal water loss; Compared with before treatment in the same group, * P < 0.05; Compared with control group at the same time, # P < 0.05.

表 4 2 组患者临床疗效的比较 (n, %)

Table 4 Comparison of clinical efficacy between the two groups of patients (n, %)

Item	Control (n = 48)	Observation (n = 48)
Markedly effective	12 (25.00)	16 (33.33)
Effective	16 (33.33)	18 (37.50)
Improved	10 (20.83)	11 (22.92)
Ineffective	10 (20.83)	3 (6.25)
Total effective rate	38 (79.17)	45 (93.75) #

Compared with the control group, # P < 0.05.

讨 论

目前,医学界普遍认为 2 型炎症是 AD 发病的关键机制,皮肤屏障功能障碍与异常免疫反应的交互作用是其中的重要环节。过敏原、机械损伤等因素致皮肤屏障损伤后,激活角质形成细胞使 TSLP、IL - 25 和 IL - 33 分泌增多,这些细胞因子作用于肥大细胞及抗原提呈细胞,促使 2 型细胞因子分泌增加,引发 2 型炎症反应^[13]。免疫异常致 2 型炎症过度激活,而 2 型炎症因子 IL - 4、IL - 13 的过表达诱导产生免疫球蛋白 E (immunoglobulin E, IgE),趋化炎症细胞;还可诱导角质形成细胞下调丝聚蛋白及其他皮肤屏障蛋白水平,加剧皮肤屏障损害;或通过下调角质形成细胞中脂肪酸延长酶 3、6 而影响角质层的脂质代谢;通过抑制人 β 防御素 3 及抗菌肽而影响皮肤生态平衡,引起皮肤屏障缺陷^[14]。而皮肤屏障损伤又会加重炎症反应,最终形成恶性循环。另外,2 型炎症因子 IL - 31、IL - 4 和 IL - 13 过表达还参与瘙痒产生,通过刺激、激活皮肤中的感觉神经元而诱发、加重瘙痒症状^[15]。

他克莫司作为一种钙调磷酸酶抑制剂,通过抑制 T 细胞活化减少 IL - 4、IL - 13 等炎症因子释放,并抑制 B 细胞增殖以降低 IgE 和 IgG 水平,从而改善 2 型炎症和皮肤屏障功能。虽该药长期使用时的安全性较糖皮质激素好,不会引起皮肤萎缩及屏障损害^[16],但由于其外用吸收率较低,单用疗效有限,常需联合其他治疗。指南推荐抗组胺药为 AD 瘙痒的辅助方案,依巴斯汀是性价比较高的一种二代抗组胺药物,通过拮抗组胺 H1 受体及抑制 T 细胞活化,减轻过敏反应和炎症因子释放,疗效明显,且中枢神经系统药物不良反应小^[17]。本研究显示,联合度普利尤单抗治疗 4 周后,观察组的 SCORAD、IGA、NRS、DLQI 及 ADCT 评分均显著低于对照组,临床总有效率更高,表明 3 药联用可显著改善皮损、瘙痒及生活质量。度普利尤单抗是一种全人源 IgG4 单克隆抗体,与他克莫司、依巴斯汀联用可协同抑制 2 型炎症,观察组疗效更显著可能与此有关。他克莫司局部抑制炎症因子,依巴斯汀系统性抗组胺及免疫调节,度普利尤单抗阻断核心炎症通路。

本研究还发现,观察组的 TEWL 显著低于对照组,皮肤水合度及皮脂含量显著高于对照组,血清 TSLP 和 IL - 31 水平显著低于对照组,提示联合治疗可有效修复皮肤屏障并下调 TSLP 和 IL - 31 表达。在 AD 发病过程中,TSLP 主要由角质形成细胞分泌,其可激活树突状细胞,诱导 Th2 反应,促进 IgE 生成并加剧瘙痒^[18]。IL - 31 是由 Th2 细胞和肥大细胞等免疫细胞分泌的一种促炎细胞因子,通过 JAK/STAT 通路增强神经元兴奋性,直接参与瘙痒和屏障损伤。上述已分析度普利尤单抗与他克莫司、依巴斯汀联合应用时可发挥协同作用,显著控制 2 型炎症反应。而控制 2 型炎症得以控制则可抑制 Th2 分化、扩增,直接减少 IL - 31 分泌,也可削弱角质形成细胞产生 TSLP 的驱动因素,降低

TSLP水平,减轻IL-31、TSLP参与的瘙痒症状。同时2型炎症反应显著减轻可解除对角质形成细胞的抑制,使丝聚蛋白、外皮蛋白、脂质合成酶得以重新合成,促进皮肤屏障功能的恢复。安全性方面,2组药物不良反应无显著差异,联合方案未增加风险,度普利尤单抗相关注射部位反应及结膜炎可通过预处理措施缓解。

本研究提示:度普利尤单抗联合他克莫司行和依巴斯汀治疗AD的临床效果显著,可提高病情控制水平,明显改善皮损及瘙痒症状,提高患者生活质量,其中作用机制涉及改善皮肤屏障和下调TSLP、IL-31表达。本研究不足之处为回顾性研究,未能收集患者的生活习惯(如饮食、环境过敏原暴露)数据,可能存在残余混杂偏倚,后续需收集病例开展前瞻性研究以验证上述结论。

参考文献:

- [1] 吴盼倩,舒虹. 特应性皮炎流行病学及疾病负担研究进展[J]. 中国实用儿科杂志, 2023, 38(9): 700—704.
- [2] 刘盈,姚采君,曾晖,等. 特应性皮炎生物靶向治疗研究发展[J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40(5): 768—772.
- [3] 王佳怡,周冰静,曹巧芝,等. 度普利尤单抗对中重度特应性皮炎的疗效与安全性分析[J]. 中华医学杂志, 2024, 104(30): 2810—2816.
- [4] SROKA - TOMASZEWSKA J, TRZECIAK M. Molecular mechanisms of atopic dermatitis pathogenesis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(8): 4130.
- [5] 郝飞,张建中. 特应性皮炎的研究现状与展望[J]. 中华医学杂志, 2023, 103(32): 2465—2469.
- [6] 中华医学会皮肤性病学分会免疫学组,特应性皮炎协作研究中心. 中国特应性皮炎诊疗指南(2020版)[J]. 中华皮肤科杂志, 2020, 53(2): 81—88.
- [7] FUTAMURA M, LESHEM Y A, THOMAS K S, *et al.* A systematic review of investigator global assessment (iga) in atopic dermatitis (AD) trials: Many options, no standards[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2016, 74(2): 288—294.
- [8] SILVERBERG J I, MARGOLIS D J, BOGUNIEWICZ M, *et al.* 五种测量成人特应性皮炎严重程度的方法的比较[J]. *British Journal of Dermatology*, 2020, 182(1): e43.
- [9] 王晓玲,赵天恩,张喜芹. 简体中文版皮肤病生活质量指标信度和效度初探[J]. 中华流行病学杂志, 2004, 25(9): 791—793.
- [10] PARISER D M, SIMPSON E L, GADKARI A, *et al.* Evaluating patient - perceived control of atopic dermatitis: Design, validation, and scoring of the Atopic Dermatitis Control Tool (ADCT)[J]. *Curr Med Res Opin*, 2020, 36(3): 367—376.
- [11] 于英瑶,夏莉,王媛,等. 他克莫司联合NB-UVB治疗成人AD对血清IL-25、TSLP及其受体水平的影响[J]. 甘肃科学学报, 2022, 34(2): 56—60, 78.
- [12] CHOPRA R, VAKHARIA P P, SACOTTE R, *et al.* Severity strata for Eczema Area and Severity Index (EASI), modified EASI, Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), objective SCORAD, Atopic Dermatitis Severity Index and body surface area in adolescents and adults with atopic dermatitis[J]. *Br J Dermatol*, 2017, 177(5): 1316—1321.
- [13] 梁云生,刘钊. 特应性皮炎与2型炎症反应[J]. 中华皮肤科杂志, 2021, 54(1): 84—88.
- [14] HADDAD E B, CYR S L, ARIMA K, *et al.* Current and emerging strategies to inhibit type 2 inflammation in atopic dermatitis[J]. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2022, 12(7): 1501—1533.
- [15] 贾韬,车德路,郑义,等. 肥大细胞参与特应性皮炎表型及2型炎症因子释放的免疫活化中作用的初步研究[J]. 中华医学杂志, 2023, 103(32): 2502—2508.
- [16] 中国医师协会皮肤科医师分会,中华医学会皮肤性病学分会,中国医疗保健国际交流促进会皮肤医学分会,等. 特应性皮炎治疗药物应用管理专家共识(2024版)[J]. 中华皮肤科杂志, 2024, 57(2): 97—108.
- [17] 王芳芳,李炳旻,孙辰婧,等. 依巴斯汀联合他克莫司软膏治疗老年特应性皮炎的临床疗效评价[J]. 海军医学杂志, 2024, 45(11): 1220—1224.
- [18] 陈华,杨英,蔡亮. 特应性皮炎患者血清TSLP、ST2水平与病情严重程度关系[J]. 检验医学与临床, 2025, 22(16): 2282—2286.

(收稿日期 2025-05-14)