

度普利尤单抗辅助治疗大疱性类天疱疮的疗效及对疱液中MMP-2和ECP水平的影响

陈思奇, 苟辉

(四川大学华西医院皮肤性病科 四川 成都 610041)

[摘要]目的: 探究大疱性类天疱疮应用度普利尤单抗辅助治疗的疗效, 以及对疱液中基质金属蛋白酶-2 (MMP-2)、嗜酸性细胞阳离子蛋白 (ECP) 水平的影响。方法: 选取2021年2月-2024年2月在笔者医院治疗的大疱性类天疱疮患者80例, 采用随机数生成器分为两组, 对照组 ($n=40$, 采用糖皮质激素+他克莫司软膏治疗), 观察组 ($n=40$, 采用度普利尤单抗+糖皮质激素+他克莫司软膏治疗), 比较两组治疗前后皮损情况、瘙痒程度; 比较两组治疗前后MMP-2、ECP、血清BP180、BP230抗体水平, 临床疗效及不良反应发生情况。结果: 治疗后, 与对照组相比, 观察组患者的皮损情况、瘙痒症状改善更明显, MMP-2、ECP、BP180、BP230水平更低 ($P<0.05$); 观察组的总有效率高于对照组 ($P<0.05$); 两组不良反应总发生率差异无统计学意义。结论: 大疱性类天疱疮应用度普利尤单抗辅助治疗, 能够改善患者的皮损情况以及瘙痒症状, 降低疱液中MMP-2、ECP、血清BP180、BP230抗体水平, 临床疗效显著, 同时安全性较高。

[关键词] 大疱性类天疱疮; 度普利尤单抗; 基质金属蛋白酶-2; 嗜酸性细胞阳离子蛋白

[中图分类号] R758.66 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1008-6455 (2025) 06-0104-04

Efficacy of Dupilumab Adjuvant Therapy on Bullous Pemphigoid and Its Influence on MMP-2 and ECP Levels in Blister Fluid

CHEN Siqi, GOU Hui

(Department of Dermatology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China)

Abstract: **Objective** To investigate the efficacy on bullous pemphigoid treated by dupilumab adjuvant therapy and its influence on the levels of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) and eosinophil cationic protein (ECP) in blister fluid. **Methods** Eighty patients with bullous pemphigoid who were treated in the author's hospital from February 2021 to February 2024 were selected and divided into two groups using a random number generator. The control group ($n=40$, treated with glucocorticoid + tacrolimus ointment), and the observation group ($n=40$, treated with dupilumab + glucocorticoid + sinocorticoid). The skin lesions and pruritus were compared between the two groups before and after treatment. The levels of MMP-2, ECP, serum BP180 and BP230 antibodies, clinical efficacy and occurrence of adverse reactions were compared between the two groups before and after treatment. **Results** After treatment, compared with the control group, the skin lesions and itching symptoms in the observation group were improved more significantly, and the levels of MMP-2, ECP, BP180 and BP230 were lower ($P<0.05$). The total effective rate in the observation group was higher than that in the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the total incidence rate of adverse reactions between groups. **Conclusion** The application of dupilumab in the adjuvant treatment of bullous pemphigoid can improve the skin lesions and itching symptoms of patients, and reduce the levels of MMP-2, ECP, serum BP180 and BP230 antibodies in the blister fluid, with significant clinical efficacy and safety.

Key words: bullous pemphigoid; dupilumab; matrix metalloproteinase-2; eosinophilic cationic protein

大疱性类天疱疮又称老年天疱疮, 好发于老年人群^[1-2]。患者皮肤会出现樱桃大至核桃大水疱, 且疱壁紧张, 不易破, 疱液澄清或混有血液, 常发生于四肢屈侧和胸腹部, 伴瘙痒^[3]。目前临床上治疗大疱性类天疱疮主要有口服糖皮质激素或他克莫司软膏局部治疗, 难治性患者会联合免疫抑制剂^[4]。但糖皮质激素长期使用会产生各种不良反应^[5]。度普利尤单抗是一种由全人单克隆抗体组成的靶向

生物制剂, 常用于治疗成人中重度的特应性皮炎^[6]。刘攀等^[7]研究显示, 度普利尤单抗能够有效治疗特应性皮炎, 安全性较好。王体艳等^[8]研究显示, 度普利尤单抗能够使结节性瘙痒的瘙痒症状和皮损情况改善, 具有安全性。但关于度普利尤单抗在大疱性类天疱疮中的应用研究较少, 因此本研究探究度普利尤单抗辅助治疗大疱性类天疱疮的临床疗效。

表1 两组基本资料比较

(例, $\bar{x} \pm s$)

组别	年龄/岁	性别		病程/月	嗜酸性粒细胞计数/ $(\times 10^9/L)$	免疫球蛋白E/ (IU/ml)	疾病严重程度		
		男	女				局限性或轻度	泛发性	顽固性
观察组 ($n=40$)	56.31 \pm 6.28	23	17	2.21 \pm 0.86	2.23 \pm 1.02	325.21 \pm 18.23	20	14	6
对照组 ($n=40$)	57.08 \pm 6.22	20	20	2.31 \pm 0.87	2.25 \pm 1.03	327.31 \pm 18.75	18	21	1
t/χ^2 值	0.551	0.453	0.517	0.087	0.508				
P 值	0.583	0.501	0.607	0.931	0.613			0.079 [△]	

注: [△]表示采用Fisher精确概率法。

1 资料和方法

1.1 一般资料: 选取笔者医院收治的80例大疱性类天疱疮患者, 收治时间为2021年2月-2024年2月, 采用随机数生成器分为对照组($n=40$)和观察组($n=40$)。两组基本资料均衡可比($P>0.05$), 见表1。本研究获医院伦理委员会批准。

1.2 纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准: ①符合该文献^[9]关于大疱性类天疱疮的诊断标准; ②组织病理学确诊为大疱性类天疱疮; ③患者签署知情同意书。

1.2.2 排除标准: ①合并其他皮肤疾病; ②合并免疫系统疾病; ③合并心、脑、肾等重要脏器损伤; ④皮肤既往有破损情况。

1.3 方法

1.3.1 对照组: 采用糖皮质激素+他克莫司软膏治疗, 糖皮质激素选用泼尼松(英资迈世通药业有限公司, 国药准字H41021976), 每天0.75 mg/kg, 早晨8点口服, 他克莫司软膏(Novartis AG, 国药准字H20090272)涂于患处, 每日两次。

1.3.2 观察组: 采用度普利尤单抗(Sanofi Winthrop Industrie, 国药准字S20200017)+糖皮质激素+他克莫司软膏治疗, 糖皮质激素+他克莫司软膏治疗同对照组, 度普利尤单抗: 皮下注射, 首剂600 mg, 之后2周注射1次, 1次300 mg。

两组均治疗30 d。

1.4 观察指标

1.4.1 皮损情况、瘙痒程度: 比较两组治疗前和治疗30 d后皮损情况、瘙痒程度, 瘙痒程度、皮损情况采用大疱性类天疱疮面积指数评分(Bullous pemphigoid disease area index, BPDAI)^[10]评估, 瘙痒程度评分满分30分, 皮损情况评分满分240分, 两者分数越高, 病情越重。

1.4.2 MMP-2、ECP水平: 比较两组治疗前和治疗30 d后疱液中基质金属蛋白酶2(Matrix Metalloproteinase 2, MMP-2)、嗜酸性细胞阳离子蛋白(Eosinophil cationic protein, ECP)水平。采用酶联免疫吸附法检测MMP-2水平, 采用酶联免疫吸附法检测ECP水平, 两者试剂盒购于上海联迈生物工程有限公司。

1.4.3 BP180、BP230抗体水平: 比较两组治疗前和治疗30 d后血清BP180、BP230抗体水平, 抽取患者3 ml空腹静脉血,

离心, 取上层血清进行稀释, 用酶标仪(广州进科驰安科技有限公司, 型号CLARIOstar PLUS)检测其水平。

1.4.4 疗效: 比较两组临床疗效。显效: 大疱、皮疹消退 $\geq 75\%$; 好转: 大疱、皮疹消退 $\geq 50\%$ 但 $< 75\%$, 无新的水疱; 无效: 大疱、皮疹消退 $< 50\%$, 出现新的水疱。总有效率=显效率+好转率。

1.4.5 不良反应: 包括局部红肿、手脚刺痛、口腔疱疹、恶心、腹痛。

1.5 统计学分析: 采用SPSS 22.0统计软件对数据进行分析, 计量资料以($\bar{x} \pm s$)描述, 采用独立样本 t 检验, 组内比较采用配对样本 t 检验; 计数资料以[例(%)]表示, 行 χ^2 /Fisher检验。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后皮损情况、瘙痒程度比较: 治疗后, 与对照组相比, 观察组的瘙痒程度、皮损情况评分更低($P<0.05$), 见表2。

表2 两组治疗前后皮损情况、瘙痒程度评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	瘙痒程度		皮损情况	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 ($n=40$)	22.25 \pm 2.35	15.26 \pm 2.54*	205.23 \pm 20.35	156.23 \pm 18.23*
对照组 ($n=40$)	22.64 \pm 2.33	17.26 \pm 2.53*	208.31 \pm 20.41	165.28 \pm 18.33*
t 值	0.745	3.528	0.676	2.214
P 值	0.458	0.001	0.501	0.030

注: *表示与同组治疗前比较, $P<0.05$ 。

2.2 两组治疗前后疱液中MMP-2、ECP水平比较: 治疗后, 与对照组相比, 观察组疱液中MMP-2、ECP水平更低($P<0.05$), 见表3。

表3 两组治疗前后疱液中MMP-2、ECP水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	MMP-2/ (ng/ml)		ECP/ (pg/ml)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 ($n=40$)	37.23 \pm 3.56	25.38 \pm 2.22*	123.25 \pm 24.35	108.38 \pm 18.35*
对照组 ($n=40$)	37.08 \pm 3.68	26.85 \pm 2.38*	123.86 \pm 25.32	117.34 \pm 18.31*
t 值	0.185	2.857	0.110	2.186
P 值	0.854	0.006	0.913	0.032

注: *表示与同组治疗前比较, $P<0.05$ 。

2.3 两组治疗前后血清BP180、BP230抗体水平比较：治疗后，与对照组相比，观察组血清BP180抗体水平、血清（ $P<0.05$ ），见表4。

表4 两组治疗前后血清BP180、BP230抗体水平比较（ $\bar{x}\pm s$, U/ml）

组别	BP180		BP230	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组（ $n=40$ ）	27.53±5.21	15.23±3.21*	35.12±5.12	17.56±3.51*
对照组（ $n=40$ ）	28.01±5.33	18.23±3.33*	35.56±5.13	19.36±3.54*
t 值	0.407	4.102	0.384	2.284
P 值	0.685	<0.001	0.702	0.025

注：*表示与同组治疗前比较， $P<0.05$ 。

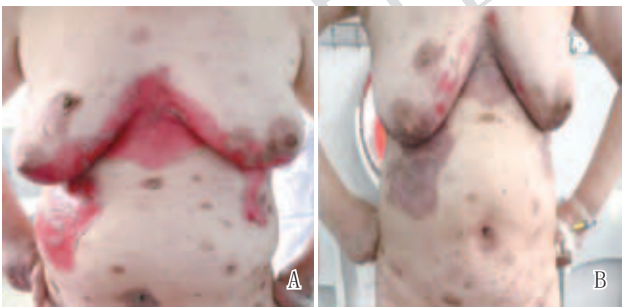
2.4 两组临床疗效比较：观察组的总有效率（92.50%）高于对照组（75.00%）（ $\chi^2=4.501$, $P<0.05$ ），见表5。

表5 两组临床疗效比较 [例（%）]

组别	显效	好转	无效	总有效率
观察组（ $n=40$ ）	10（25.00）	27（67.50）	3（7.50）	37（92.50）
对照组（ $n=40$ ）	10（25.00）	20（50.00）	10（25.00）	30（75.00）
χ^2 值	4.501			
P 值	0.034			

2.5 两组不良反应发生情况比较：两组不良反应发生率差异无统计学意义（ $P>0.05$ ），见表6。

2.6 典型案例：两组治疗前后典型病例，见图1~2。



注：A. 治疗前；B. 治疗后30 d，可见大疱性类天疱疮皮损面积明显缩小

图1 观察组典型病例治疗前后

3 讨论

大疱性类天疱疮是一种自身免疫性疾病，临床表现为黏膜、皮肤出现大疱伴有瘙痒^[11-12]。有研究显示大疱性类天疱疮



注：A. 治疗前；B. 治疗后30 d，可见大疱性类天疱疮皮损面积缩小

图2 对照组典型病例治疗前后

发生可能与感染、药物、紫外线、疫苗等因素有关^[13-15]。普利尤单抗是一种重组全人源单克隆抗体，能够使白细胞介素-4（Interleukin-4, IL-4）和白细胞介素-13（Interleukin-13, IL-13）的下游信号转导阻断，从而使辅助性T细胞2（T helper 2 cell, Th2）介导的疾病缓解，被用于治疗皮炎、瘙痒性疾病、汗疱疹等^[16]。杨璐等^[17]研究显示，度普利尤单抗能够使大疱性类天疱疮疾病得到快速控制，有助于糖皮质激素减量。赵柳琦等^[18]研究显示，普利尤单抗能够使大疱性类天疱疮病情得到控制，使患者瘙痒症状缓解，具有安全性。

本研究中，对照组采用糖皮质激素+他克莫司软膏治疗，观察组采用度普利尤单抗+糖皮质激素+他克莫司软膏治疗，结果显示，治疗后，与对照组相比，观察组的瘙痒程度、皮损情况评分更低，提示度普利尤单抗辅助治疗大疱性类天疱疮能够缓解患者的瘙痒症状，减轻皮损情况，与杨晶露等^[19]研究结果一致。分析原因，IL-4对痒感纤维具有募集和直接刺激的作用，IL-13表达程度与瘙痒有关，而普利尤单抗能够阻断IL-13和IL-4的下游信号传导，使瘙痒症状缓解。Th2细胞分泌的相关因子，会使嗜酸性粒细胞在皮损区域聚集，使有蛋白溶解功能的溶解酶释放，从而出现疱疹，引发皮损，而普利尤单抗能够抑制IL-13和IL-4的信号通路，减弱嗜酸性粒细胞和Th2细胞的相互作用，从而减轻患者的皮损情况。

本研究中，与对照组治疗后相比，观察组疱液中MMP-2、ECP、血清BP180、BP230抗体水平更低，提示度普利尤单抗辅助治疗大疱性类天疱疮能够降低疱液中的MMP-2、ECP、血清BP180、BP230抗体水平。分析原因，度普利尤单抗能够抑制白介素的产生，从而抑制异常免疫反应，减轻

表6 两组不良反应发生情况比较

[例（%）]

组别	局部红肿	手脚刺痛	口腔疱疹	恶心	腹痛	总不良反应
观察组（ $n=40$ ）	1（2.50）	0（0.00）	1（2.50）	1（2.50）	0（0.00）	3（7.50）
对照组（ $n=40$ ）	1（2.50）	0（0.00）	0（0.00）	1（2.50）	0（0.00）	2（5.00）
P 值	0.644 [△]					

注：[△]表示采用Fisher检验。

炎症反应,从而使MMP-2水平降低。度普利尤单抗通过阻断IL-4受体 α 蛋白功能,能够减少嗜酸性粒细胞在组织中的浸润和活化,从而减少ECP水平。度普利尤单抗通过多靶点抑制Th2型炎症(阻断IL-4/IL-13信号、调控B细胞及嗜酸性粒细胞功能),减少自身抗原暴露和抗体生成,从而降低血清BP180/BP230抗体水平,最终实现疾病控制。在本研究中,观察组的总有效率(92.50%)高于对照组(75.00%),两组不良反应发生率差异无统计学意义,提示度普利尤单抗辅助治疗大疱类天疱疮疗效显著且具有安全性。

综上所述,大疱类天疱疮应用度普利尤单抗辅助治疗能够缓解患者的瘙痒症状,减轻皮损情况,同时还能够减少疱液中的MMP-2、ECP、血清BP180、BP230抗体水平,疗效显著,具有安全性。本研究不足之处在于纳入病例较少、随访时间较短且为单中心研究,后续会纳入更多的病例,延长随访时间,进行多中心研究来证实本研究结果。

【参考文献】

- [1]Tsiogka A, Bauer J W, Patsatsi A. Bullous pemphigoid associated with anti-programmed cell death protein 1 and anti-programmed cell death ligand 1 therapy: a review of the literature[J]. Acta Derm Venereol, 2021,101(1):adv00377.
- [2]Kern J S, Hofmann S C. Management von bullösem Pemphigoid und Schleimhautpemphigoid [Management of bullous pemphigoid and mucous membrane pemphigoid][J]. Dermatologie (Heidelb), 2022,74(12):927-936.
- [3]Chung J G, Ramji R, Coomarasamy C, et al. Bullous pemphigoid: Its incidence, mortality and clinical outcome in New Zealand[J]. Australas J Dermatol, 2022 ,63(2):197-203.
- [4]Iinuma S, Hayashi K, Sato R, et al. Bullous pemphigoid with laryngeal involvement requiring emergency tracheostomy[J]. Int J Dermatol, 2022,61(9):e338-e339.
- [5]Martinez N, Gadler T, Benson A, et al. Bullous pemphigoid: a multifactorial review of a dermatologic mystery[J]. Adv Emerg Nurs J, 2021,43(4):272-278.
- [6]陈岩松,刘贝丽,康亚兰. 甲氨蝶呤联合度普利尤单抗治疗特应性皮炎的临床研究[J].现代药物与临床, 2023,38(10):2526-2530.
- [7]刘肇,宋晓婷,李若瑜,等. 度普利尤单抗治疗特应性皮炎的疗效及安全性分析[J].中华皮肤科杂志, 2022,55(4):295-298.
- [8]王体艳,周晓鸿. 度普利尤单抗治疗成人结节性痒疹的疗效及安全分析[J].中国麻风皮肤病杂志, 2023,39(6):413-416.
- [9]吴绍熙. 皮肤性病诊断治疗指南[M].北京:中国协和医科大学出版社, 2002:12-13.
- [10]Murrell D F, Daniel BS, Joly P, et al. Definitions and outcome measures for bullous pemphigoid: recommendations by an international panel of experts[J]. J Am Acad Dermatol, 2012, 66(3):479-485.
- [11]Cyr P, Lim D, Caruana M, et al. Bullous pemphigoid-associated mortality rate in a canadian tertiary referral centre[J]. J Cutan Med Surg, 2022,26(4):386-392.
- [12]Stojičić M, Jurišić M, Marinković M, et al. Necrotizing fasciitis-severe complication of bullous pemphigoid: a systematic review, risk factors, and treatment challenges[J]. Medicina (Kaunas), 2023,59(4):745.
- [13]Cui S, Zhang B, Li L. The relationship between bullous pemphigoid and renal disease and related treatments: a review of the current literature[J]. Expert Rev Clin Immunol, 2023,19(11):1407-1417.
- [14]Morimoto K, Yoshida T, Washida N, et al. Bullous pemphigoid in patients receiving peritoneal dialysis: a case series and a literature survey[J]. Ren Fail, 2021,43(1):651-657.
- [15]Brown H, Lamrock E, Jenkins D. Bullous pemphigoid in adolescence, a rare demographic[J]. Australas J Dermatol, 2021,62(1):e95-e97.
- [16]顾建青,高翔,孙劲旅,等. 度普利尤单抗治疗中重度特应性皮炎初步临床观察[J].中华临床免疫和变态反应杂志, 2021,15(4):370-375.
- [17]杨璐,曾跃平,晋红中. 度普利尤单抗联合糖皮质激素治疗大疱性类天疱疮:国内首报并文献复习[J].中华临床免疫和变态反应杂志, 2021,15(1):47-52.
- [18]赵柳琦,陈妍,陈丹阳,等. 度普利尤单抗治疗大疱性类天疱疮21例的疗效及安全性回顾分析[J].中华皮肤科杂志, 2022,55(6):480-485.
- [19]杨晶露,郝英利,孟思宇,等. 度普利尤单抗治疗泛发性大疱性类天疱疮10例[J].中国临床研究, 2024,37(1):112-115121.

[收稿日期]2024-07-01

本文引用格式: 陈思奇, 苟辉. 度普利尤单抗辅助治疗大疱性类天疱疮的疗效及对疱液中MMP-2和ECP水平的影响[J]. 中国美容医学, 2025, 34(6): 104-107.

· 告作者和读者 ·

本刊邮发代号: 52-27。定价 39 元, 月刊, 全年 468 元, 每年春秋两季(5 月、10 月)可在当地邮局征订。为方便读者, 错过征订季节者, 可与编辑部联系订阅, 编辑部地址: 西安市新城区新科路 1 号东兴科技大厦 12 层, 邮编: 710043, 电话: 029-83659967。