

doi: 10.3969/j.issn.1674-1242.2024.02.010

度普利尤单抗治疗中度至重度特应性皮炎的有效性和安全性的 Meta 分析

边桂芝¹, 王啸江²

(1. 河南科技大学附属许昌市中心医院药学部, 河南许昌 461000;
2. 河南科技大学附属许昌市中心医院医学影像科, 河南许昌 461000)

【摘要】目的 系统评价度普利尤单抗治疗中度至重度特应性皮炎的有效性与安全性。**方法** 利用计算机检索知网、万方、维普、PubMed、Embase、Cochrane Library 和 Web of Science 等数据库及 ClinicalTrials.gov 网站, 收集有关度普利尤单抗治疗中度至重度特应性皮炎的随机对照试验。检索时间均为自建库之日起到 2022 年 6 月。对所获得的文献进行筛选、数据提取及质量评价后, 采用 RevMan 5.4 统计软件进行定量分析。**结果** 共纳入 13 项研究, 4270 例患者。Meta 分析结果显示, 治疗组的 IGA 反应率为 [RR=3.64, 95%CI (3.18, 4.17), $P<0.00001$], EASI-50 反应率为 [RR=2.49, 95%CI (2.30, 2.70), $P<0.00001$], EASI 评分为 [MD=-28.51, 95%CI (-31.86, -25.16), $P<0.00001$], NRS 评分为 [MD=-4.92, 95%CI (-5.49, -4.36), $P<0.00001$], SCORAD 评分为 [MD=-30.81, 95%CI (-31.01, -30.61), $P<0.00001$], 均优于对照组, 差异具有统计学意义。在安全性方面, 两组总体不良事件发生率没有明显差别 [RR=0.98, 95%CI (0.94, 1.02), $P=0.38$]; 治疗组严重不良事件发生率较对照组更低 [RR=0.47, 95%CI (0.33, 0.67), $P<0.0001$], 差异具有统计学意义。**结论** 当前证据表明度普利尤单抗治疗中度至重度特应性皮炎疗效确切, 能明显改善患者皮损面积、严重程度、瘙痒及睡眠情况, 安全性较高。

【关键词】 度普利尤单抗; 特应性皮炎; 有效性; 安全性; Meta 分析; 药品不良事件

【中图分类号】 R758.3+1

【文献标志码】 A

文章编号: 1674-1242 (2024) 02-0169-09

Efficacy and Safety of Dupriumab in the Treatment of Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Meta-analysis

BIAN Guizhi¹, WANG Xiaojiang²

(1. Department of Pharmacy, Xuchang Central Hospital affiliated to Henan University of Science and Technology, Xuchang, Henan 461000, China;

2. Department of Medical Imaging, Xuchang Central Hospital affiliated to Henan University of Science and Technology, Xuchang, Henan 461000, China)

【Abstract】 Objective Systematically evaluate the efficacy and safety of Dupriumab in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis(AD). **Methods** CNKI, VIP database, PubMed, WanFang data, Embase, Web of Science, Cochrane Library and ClinicalTrials.gov were searched to collect RCTs of Dupriumab in the treatment of moderate to severe AD. The retrieval time is from the date of database construction to June 2022. After screening, data extraction

收稿日期: 2023-10-30。

作者简介: 边桂芝 (1987—), 女, 硕士研究生, 河南省许昌市人, 主管药师, 研究方向: 临床药学, 邮箱 (E-mail): ffb15@126.com, 电话 (Tel.): 17739634419。

and quality evaluation of the obtained literatures, RevMan 5.4 statistical software was used for quantitative analysis.

Results 13 studies were included involving 4270 patients. Results of Meta-analysis showed that response rate of IGA [RR=3.64, 95%CI(3.18,4.17), $P<0.00001$], response rate of EASI-50 [RR=2.49, 95%CI (2.30,2.70), $P<0.00001$], improvement of EASI [MD =-28.51, 95% CI (-31.86, -25.16), $P<0.00001$], improvement of NRS [MD =-4.92, 95% CI (-5.49, -4.36), $P<0.00001$], and improvement of SCORAD [MD= -30.81, 95%CI (-31.01,-30.61) , $P<0.00001$] in the treatment group were all better than that in the control group, and the difference was statistically significant. In terms of safety, there was no significant difference in adverse event rate between two groups [RR=0.98, 95%CI(0.94,1.02), $P=0.38$], and the incidence of serious adverse events in the treatment group was lower than that in the control group [RR=0.47, 95%CI (0.33,0.67), $P<0.0001$], and the difference was statistically significant. **Conclusion** The current evidences show that Dupriumab is effective in the treatment of moderate to severe AD, which can significantly improve the itching situation, the area of skin lesions and sleeping conditions of patients with good safety.

【Key words】 Dupriumab; Atopic Dermatitis(AD); Efficacy; Safety; Meta-analysis; ADE

0 引言

特应性皮炎 (Atopic Dermatitis, AD) 是一种常见的慢性炎症性皮肤病, 其主要特征为皮肤瘙痒、红斑、水肿和干燥。据估计, 目前全球有超过 1 亿人患有 AD, 其中大部分患者为儿童和青少年^[1]。AD 会对患者的生活质量产生显著影响, 严重时甚至会导致患者产生睡眠障碍、焦虑和抑郁等心理问题^[2]。AD 发病机制复杂, 与活化的 Th2 型淋巴细胞、嗜酸性粒细胞和肥大细胞之间复杂的相互作用导致的炎性细胞浸润有关^[3]。AD 的主要临床特征是皮肤干燥、慢性湿疹样皮损和明显瘙痒, 严重影响患者的生活质量。目前的治疗措施主要为外用中弱效糖皮质激素和钙调神经磷酸酶抑制剂^[2]。虽然外用药物对大部分患者有良好的效果, 但 AD 病程较长, 病情易反复, 对部分症状较重或对生活质量要求较高的患者来说, 仅使用上述药物并不能完全缓解其生理和心理上的不适^[4]。度普利尤单抗 (Dupilumab) 是一种针对 IL-4 受体亚基的全人源单克隆抗体^[5]。目前已有多项研究表明度普利尤单抗可显著改善中度至重度 AD 的症状, 目前度普利尤单抗已在欧洲、美国和日本等地得到应用^[6,7]。但由于研究结果的异质性和样本量的限制, 目前对其有效性和安全性的评估仍然存在争议。因此, 本文旨在通过对现有文献进行 Meta 分析, 系统评价度普利尤单抗作为治疗中度至重度特应性皮炎的药物的疗效和安全性, 为临床实践提供更加可靠的证据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型

研究类型为国内外 2022 年 6 月前公开发表的关于度普利尤单抗治疗中度至重度 AD 的随机对照试验 (Randomized Controlled Trial, RCT)。

1.1.2 研究对象

患者 AD 诊断满足美国皮肤病学会共识标准^[8], 病史至少 1 年, 年龄不限。患者目前属于中度至重度 AD, 具体表现为研究者综合评分 (Investigators Global Assessment, IGA) ≥ 3 分, 湿疹面积及严重程度指数 (Eczema Area and Severity Index, EASI) ≥ 16 分和受累皮肤面积 $\geq 10\%$ 。患者排除标准: 既往使用度普利尤单抗治疗; 活动性急性或慢性感染; 入组前 1 周内使用过局部药物 (润肤霜除外); 入组前 4 周内使用过全身免疫抑制或免疫调节药物; 重大的共病或实验室异常。

1.1.3 干预措施

治疗组使用度普利尤单抗治疗或联合外用糖皮质激素 (Topical Cortico Steroids, TCS), 对照组使用安慰剂治疗或联合 TCS。

1.1.4 结局指标

①疾病面积和严重程度的客观评估: IGA 反应率 (IGA 下降 ≥ 2 分的患者数量), EASI-50 反应率 (EASI 较基线改善 50% 的患者数量), EASI 分数改善情况。②瘙痒程度的主观评估: 瘙痒程度

评价量表 (Numerical Rating Scale, NRS)。③客观 (面积和严重程度) 和主观 (瘙痒和睡眠) 评估: 特应性皮炎评分 (Scoring Atopic Dermatitis, SCORAD)。④不良事件发生率。

1.2 文献检索及筛选

在知网、万方、维普、PubMed、Embase、Cochrane Library 和 Web of Science 等数据库中进行检索。使用以下关键词进行检索: 度普利尤单抗、特应性皮炎、Meta 分析、ADE。设置筛选条件如下: 文献年份为各数据库自建库之日起至 2022 年 6 月, 语言为英语, 研究对象为人类。筛选流程如下。

①阅读标题和摘要, 排除与研究主题不相关的文章; ②阅读全文, 进一步筛选符合研究目的和标准的文章; ③检查参考文献, 寻找可能被遗漏的研究。

1.3 资料提取及偏倚风险评价

研究设计: 研究类型、样本量、研究期限等。参与者特征: 年龄、性别、病情严重程度等。干预措施: 度普利尤单抗剂量、给药方式、治疗持续时间等。结局指标: AD 的症状改善情况、不良事件等。在资料提取的同时, 还需要评价每篇文献的偏倚风险, 包括评估随机分配、盲法等方面的偏倚风险。具体可以利用 Cochrane Collaboration 提供的工具来评价^[9-10]。

1.4 统计分析

本文使用 RevMan 5.4 软件进行 Meta 分析。在分析过程中, 使用相对危险度 (Relative Risk, RR) 来衡量二分类变量的效应统计量, 均数差

(Mean Difference, MD) 则用于衡量连续型定量变量的效应统计量。区间估计采用 95% 的可信区间 (Confidence Interval, CI)。在判断统计学异质性时, 使用 χ^2 检验。如果没有发现统计学异质性 ($p > 0.10$, $I^2 \leq 50\%$), 则采用固定效应模型; 反之, 则需要先分析其来源, 并采用随机效应模型进行分析。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

在数据库中检索了 770 篇相关文章, 并通过 ClinicalTrials.gov 网站查询到了另外 3 项研究, 均为英文。在阅读标题和摘要后, 删除重复的文献、动物实验和评论, 以及其他不符合格式标准的文献。初步获得 100 篇文章, 阅读全文进行复筛后最终获得 10 篇文献, 包含 13 项 RCT, 共 4270 例 AD 患者。具体筛选流程和结果如图 1 所示。纳入研究的文献的基本特征如表 1 所示。

文献质量评估结果显示: 所纳入的 13 项 RCT^[5,9-17] 中有 8 项为多中心研究^[9-16], 大多数研究实施随机序列与分配隐藏^[9-13,15], 13 项 RCT 中受试者与研究人员均实施盲法, 不完整资料偏倚低, 选择结果报告低, 无其他偏倚, 均未提及结果分析盲法。所纳入的文献质量较高, 产生偏倚的风险较低。

在表 1 中, T (Treatment group) 表示试验组; C (Control group) 表示对照组; PLB 表示安慰剂; TCS 表示外用糖皮质激素; 结局指标①为 EASI, 表示湿疹面积及严重程度指数; 结局指标

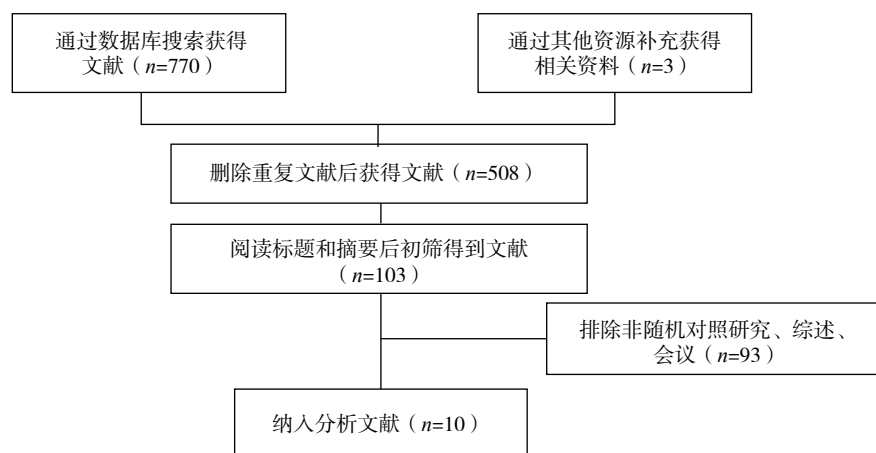


图 1 文献筛选流程和结果

Fig.1 Process and results of literatures screening

表 1 纳入研究的文献的基本特征
Tab.1 General information of literatures included

作者, 年份 [编号]	样本量 / 例		治疗方式		年龄 / 岁		男性人数 / 人		周期	结局 指标
	T	C	T	C	T	C	T	C		
Simpson 等, 2020[11] ADOL: NCT03054428	166	85	度普利尤单抗, 300mg,q4w (n=84)200mg/300mg,q2w(n=82)	PLB	q2w:14.4 ± 1.6 q4w:14.5 ± 1.7	13.4 ± 1.8	q2w:52 q4w:43	52	16 周	①② ③④
Blauvelt 等, 2017[12] CHRONOS: NCT02260986	425	315	度普利尤单抗, 300mg,q2w 300mg, qw (n=319) +TCS	PLB+ TCS	q2w:40.5 (28.0 ~ 49.0) qw:34.0 (26.0 ~ 45.0)	34.0(25.0 ~ 45.0)	q2w:62 qw:191	193	1 年	①② ③④
Simpson 等, 2016(1) [13] SOLO1: NCT02277743	447	224	度普利尤单抗, 300mg, q2w 300mg, qw (n=223)	PLB	q2w:38.0 (27.5 ~ 48.0) qw:39.0 (27.0 ~ 51.0)	39.0(27.0 ~ 50.5)	q2w:130 qw:142	118	16 周	①③ ④
Simpson 等, 2016(2) [13] SOLO2: NCT02277769	472	236	度普利尤单抗, 300mg, q2w (n=233) 300mg, qw (n=239) 度普利尤单抗, 100mg, q4w (n=65)	PLB	q2w:34.0 (25.0 ~ 46.0) qw:35.0 (25.0 ~ 46.0) Total:37.0 ± 12.1	35.0(25.0 ~ 47.0)	q2w:137 qw:139 Total:194	132	16 周	①③ ④
Thaçi 等, 2016[14] NCT01859988	318	61	300 mg, q4w (n=65) 200mg, q2w (n=61) 300mg, q2w (n=64) 300mg, qw (n=63)	PLB	100mg, q4w (36.6 ± 11.6) 300mg, q4w(36.8 ± 10.8) 200mg, q2w (35.8 ± 14.9) 300mg, q2w (39.4 ± 12.1) 300mg, qw (36.2 ± 10.7)	37.2 ± 13.1	100mg, q4w:34, 300mg, q4w:40, 200mg, q2w:36, 300mg, q2w:41, 300mg, qw:43	40	16 周	①② ③④
Bruin-Weller 等, 2018[15] CAFÉ: NCT02755649	218	108	度普利尤单抗, 300 mg, q2w (n=107) 300mg, qw (n=110) +TCS 度普利尤单抗, 300mg, q4w (n=122)	PLB+ TCS	q2w: 38.0 (25.0 ~ 47.0) qw: 38.0 (29.0 ~ 48.0)	37.5 (29.0 ~ 49.0)	q2w:65 qw:66	68	16 周	①③ ④
Paller 等, 2020[16] AD PEDS: NCT03345914	244	123	200mg/300mg, q2w (n=122) +TCS	PLB+ TCS	q2w: 8.5 ± 1.7 q4w: 8.5 ± 1.7	8.3 ± 1.8	q2w:57 q4w:65	61	16 周	②③ ④
Blauvelt 等, 2019[17] LIBERTY AD EVALUATE: NCT02210780	97	97	度普利尤单抗, 300mg, qw	PLB	39 ± 14	40 ± 14	51	46	32 周	①② ③④
Beck 等, 2014 (1) [6] NCT01548404	51	16	度普利尤单抗, 75mg, qw (n=8) 150mg, qw (n=22) 300mg, qw (n=21)	PLB	42.6 ± 1.9	37.4 ± 4.3	28	11	4 周	①② ③④
Beck 等, 2014 (2) [6] NCT01548404	55	54	度普利尤单抗, 300mg, qw	PLB	33.7 ± 1.4	39.4 ± 1.7	31	27	12 周	①② ③④
Beck 等, 2014 (3) [6] NCT01548404	21	10	度普利尤单抗, 300mg, qw +TCS	PLB+ TCS	36.0 ± 2.5	37.8 ± 5.3	8	5	4 周	①② ③④
Guttman-Yassky 等, 2019[18] NCT01979016	27	27	度普利尤单抗, 200mg, qw	PLB	38.5 ± 13.55	44.1 ± 15.73	11	13	16 周	①③ ④
Bieber 等, 2021[19] NCT03720470	242	131	度普利尤单抗, 300mg, q2w	PLB	37.1 ± 14.6	37.4 ± 15.2	108	77	16 周	③④

②为 NRS, 表示瘙痒程度评价量表; 结局指标③为 IGA, 表示研究者综合评分; 结局指标④表示不良事件。qw 表示每周一次; q2w 表示每 2 周一次; q4w 表示每 4 周一次。

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 IGA

9 项 RCT^[6,11-17,19] 报道了治疗后 IGA 获得明显改善的患者数量。Meta 分析结果显示, 治疗组 IGA 反应率明显优于对照组, 差异具有统计学意义 [300mg, qw: RR=3.75, 95%CI (3.09, 4.54), P<0.00001; 300mg, q2w: RR=3.45, 95%CI (2.81,

4.23), P<0.00001; 300mg, q4w: RR=4.06, 95%CI (2.46, 6.68), P<0.00001; 总体: RR=3.64, 95%CI (3.18, 4.17), P<0.00001]。具体结果如图 2 所示。

2.2.2 EASI

8 项 RCT^[6, 11-17] 报道了治疗后 EASI-50 反应的患者数量。Meta 分析结果显示, 治疗组 EASI-50 反应率明显优于对照组, 差异具有统计学意义 [300mg, qw: RR=2.42, 95%CI (2.15, 2.72), P<0.00001; 300mg, q2w: RR=2.60, 95%CI (2.27, 2.98), P<0.00001; 300mg, q4w: RR=2.46, 95%

CI (2.04, 2.96), $P < 0.00001$; 总体: RR=2.49, 95%CI (2.30, 2.70), $P < 0.00001$]。具体结果如图3所示。

6项RCT^[6, 11, 13-15]报道了治疗后患者的EASI改善情况。Meta分析结果显示,治疗组的EASI改善情况明显优于对照组,差异具有统计学意义[300mg, qw: MD=-29.37, 95%CI (-34.79, -23.95), $P < 0.00001$; 300mg, q2w: MD=-27.47, 95%CI (-32.66, -22.28), $P < 0.00001$; 300mg, q4w: MD=-26.85, 95%CI (-55.17, 1.47), $P = 0.06$; 总体: MD=-28.51, 95%CI (-31.86, -25.16), $P < 0.00001$]。具体结果如图4所示。

2.2.3 NRS

6项RCT^[6, 11, 12, 14, 17]报道了治疗后患者的NRS改善情况。Meta分析结果显示,治疗组NRS改善情况明显优于对照组,差异具有统计学意义[300mg, qw: MD=-9.76, 95%CI (-11.00, -8.52), $P < 0.00001$; 300mg, q2w: MD=-3.21, 95%CI (-5.44, -0.97), $P = 0.005$; 300mg, q4w: MD=-2.16, 95%CI (-2.90, -1.42), $P < 0.00001$; 总体:

MD=-4.92, 95%CI (-5.49, -4.36), $P < 0.00001$]。

2.2.4 SCORAD

5项RCT^[11, 12, 14, 16]报道了治疗后患者的SCORAD改善情况。Meta分析结果显示,治疗组的SCORAD改善情况明显优于对照组,差异具有统计学意义[300mg, qw: MD=-30.93, 95%CI (-31.22, -30.65), $P < 0.00001$; 300mg, q2w: MD=-30.78, 95%CI (-31.06, -30.49), $P < 0.00001$; 300mg, q4w: MD=-29.69, 95%CI (-30.74, -28.65), $P < 0.00001$; 总体: MD=-30.81, 95%CI (-31.01, -30.61), $P < 0.00001$]。

2.2.5 不良事件发生率

13项RCT报告了治疗后不良事件的发生率^[6, 11-19],其中治疗组不良事件发生率为0~3.77%。分析结果显示,治疗组和对照组的不良事件发生率具有可比性,无统计学显著差异[RR=0.98, 95%CI (0.94, 1.02), $P = 0.38$];在严重药物不良事件发生率方面,治疗组明显优于对照组,差异具有统计学意义。具体结果如图5所示。

对比两组的不良事件发生率可知,对照组的哮喘

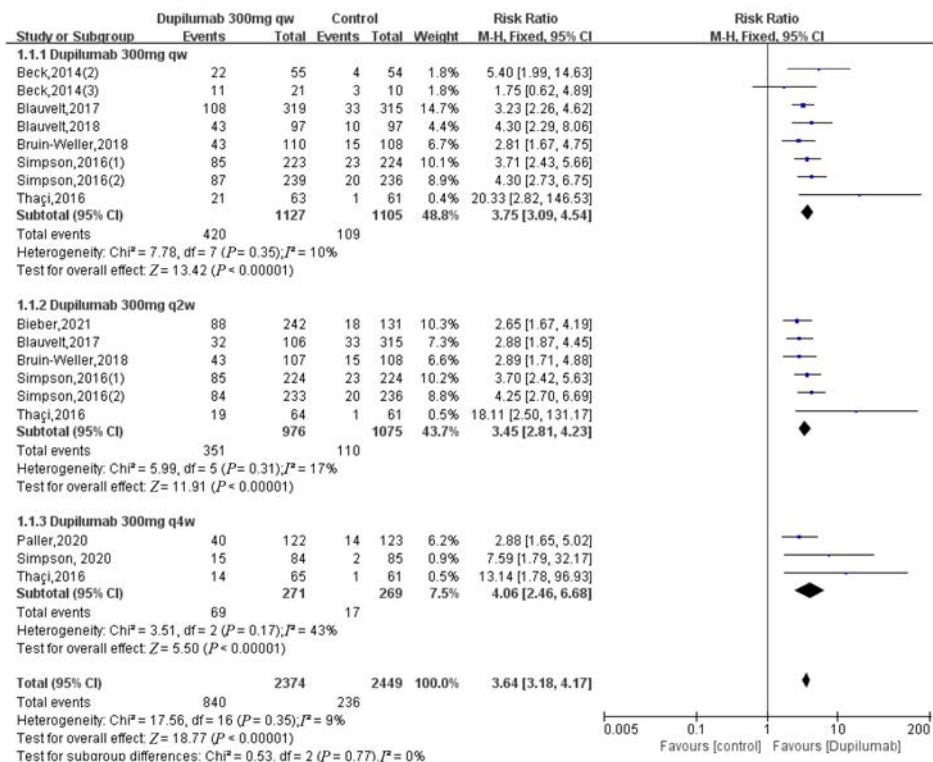


图2 两组 IGA 反应率的森林图

Fig.2 Forest plots of IGA response rate in two groups

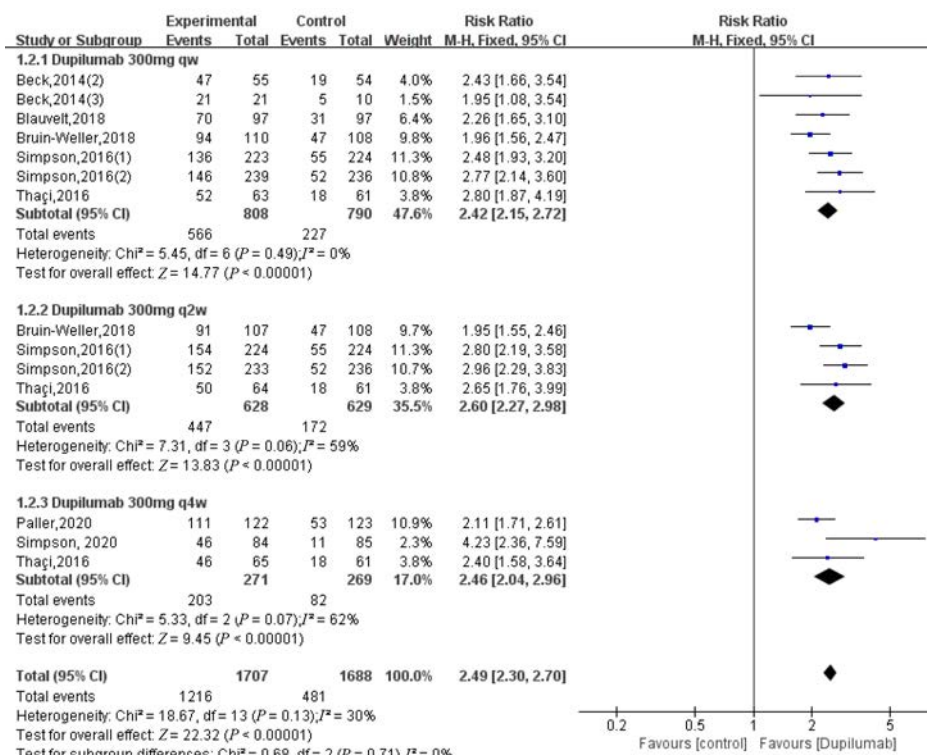


图3 两组 EASI-50 反应率的森林图
Fig.3 Forest plots of EASI-50 response rate in two groups

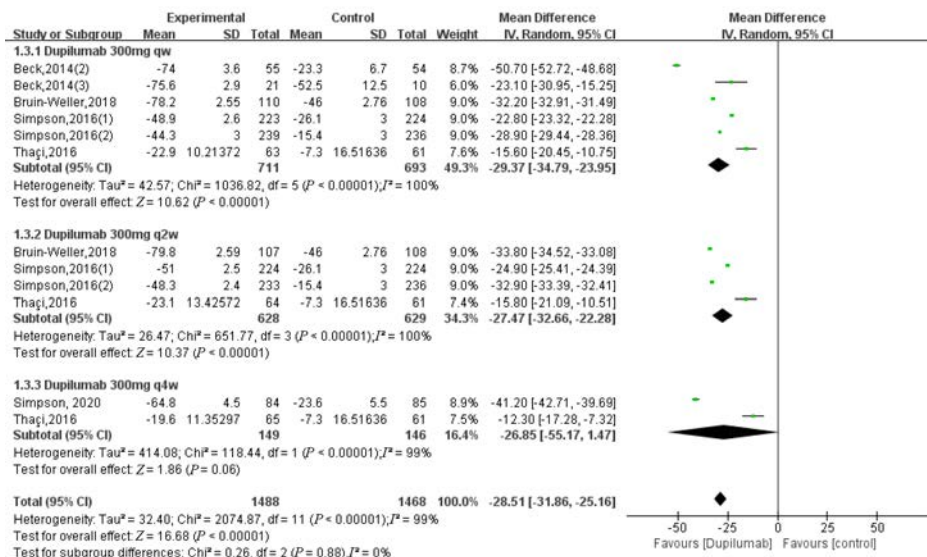


图4 两组 EASI 反应率的森林图
Fig.4 Forest plots of EASI response rate in two groups

喘、皮肤感染和 AD 加重发生率明显比治疗组高, 差异具有统计学意义; 治疗组的注射部位反应和结膜炎发生率明显比对照组高, 差异具有统计学意义; 两组上呼吸道感染、头痛、恶心呕吐和鼻咽炎的发

生率差异无统计学意义。具体结果如表 2 所示。

3 讨论

AD 作为一种慢性炎症性皮肤疾病, 通常在婴儿和儿童时期开始发作, 但也可持续至成年期^[20]。

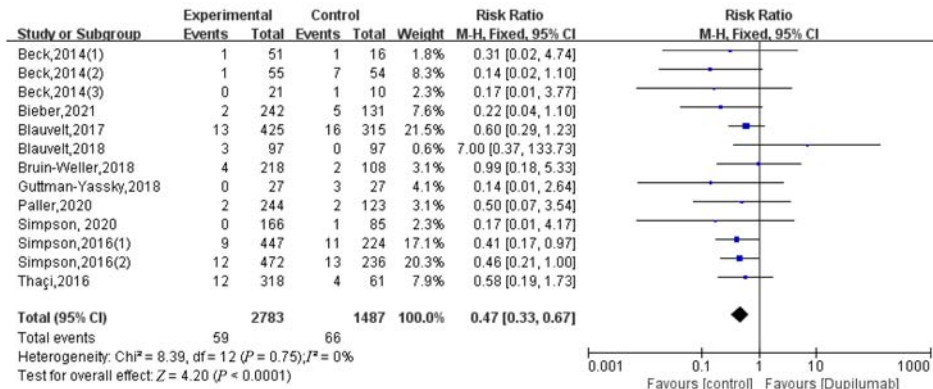


图 5 两组严重不良事件的森林图

Fig.5 Forest plots of serious adverse events in two groups

表 2 不良事件 Meta 分析结果

Tab.2 Meta-analysis results of adverse events

不良事件	文献序号	受试者例数	RR (95% CI)	P 值	I ²
上呼吸道感染	6, 11-19	T: 2783; C: 1487	0.96 (0.76, 1.20)	0.70	37%
注射部位反应	6, 11-19	T: 2783; C: 1487	2.31 (1.80, 2.97)	<0.00001	0%
AD 加重	6, 11-19	T: 2783; C: 1487	0.50 (0.39, 0.64)	<0.00001	57%
头痛	6, 11-19	T: 2783; C: 1487	1.24 (0.96, 1.59)	0.10	0%
恶心呕吐	6, 11-19	T: 2783; C: 1487	1.15 (0.39, 3.40)	0.80	59%
结膜炎	6, 11-19	T: 2783; C: 1487	2.78 (2.04, 3.79)	<0.00001	0%
鼻咽炎	6, 11-19	T: 2783; C: 1487	1.13 (0.95, 1.34)	0.16	0%
皮肤感染	6, 11-19	T: 2783; C: 1487	0.46 (0.31, 0.69)	0.0001	57%
哮喘	6, 11-19	T: 2783; C: 1487	0.29 (0.17, 0.53)	<0.00001	0%

其症状和严重程度因个体差异而有所不同，轻度病例可能只表现为局部皮肤干燥和轻微瘙痒，而重度病例可能导致严重的皮肤炎症和瘙痒^[20]。AD 的发病机制非常复杂，涉及遗传、免疫、环境和皮肤屏障功能等多个因素。遗传是 AD 发病的重要机制，有家族史阳性的患者更容易患病。免疫调节紊乱也是 AD 发病的重要机制，包括 T 细胞、B 细胞、树突状细胞等多种免疫细胞的异常活化和功能失调^[21]。环境因素，如过敏源、气候、室内空气污染等，也可能引发或加重 AD 症状。此外，AD 患者的皮肤屏障功能通常会受损，导致水分流失和外界致敏物质的侵入，从而进一步加剧炎症反应^[21]。而中度至重度 AD 的主要特征是皮肤瘙痒、红肿、脱屑和湿疹。该疾病常常对患者的生活质量造成严重影响，且由于瘙痒和炎症的存在，患者常常有睡眠障碍和心理压力增加的问题^[1-23]。

在中度至重度 AD 的治疗中，度普利尤单抗是

一种 IL-4R α 拮抗剂，它通过与 IL-4 和 IL-13 共同受体的 IL-4R α 亚单位相结合，抑制 IL-4 和 IL-13 的信号传递，导致下游受体信号下调从而阻断 AD 的发展^[22]。根据一项在亚洲的真实世界研究表明，度普利尤单抗临床效果显著，单药或联合外用糖皮质激素均能明显改善 AD 患者的临床症状、体征，同时改善其生活质量^[23]。因此，度普利尤单抗给局部治疗或对传统系统药物反应差的中度至重度 AD 患者提供了更好的选择。多项临床试验和 Meta 分析研究都证实了度普利尤单抗在治疗中度至重度 AD 中的有效性和安全性。一项发布于 2020 年的 Meta 分析研究总结了 11 项临床试验的数据，包括共计 4633 名中度至重度 AD 患者。研究发现，在使用度普利尤单抗治疗期间，患者的 EASI 评分显著降低，瘙痒评分也明显改善。此外，度普利尤单抗还能够改善患者的生活质量，减少患者对其他药物的依赖。至于安全性，研究发现使用度普利尤单

抗的不良事件主要包括感染、注射部位反应等，但总体上是接受的。国内的一项临床试验也证实了度普利尤单抗在中度至重度AD治疗中的疗效和安全性。该研究纳入了来自中国的103名AD患者，结果显示，使用度普利尤单抗治疗后，患者的症状明显减轻，生活质量得到改善，且不良事件发生率较低。一项发表于2020年的研究调查了中国AD患者的临床特征和治疗情况。该研究纳入了来自中国9个城市的2613名AD患者，其中大部分患者为中度至重度病例。研究发现，中度至重度AD患者的症状严重，影响了他们的生活质量。此外，AD患者常常需要长期使用局部激素与其他药物来控制炎症和瘙痒，但效果有限。因此，寻找更有效和更安全的治疗方法对中度至重度AD患者具有重要意义。

一项由美国国立卫生研究院支持的研究评估了度普利尤单抗在中度至重度AD治疗中的疗效和安全性。该研究纳入了来自美国、欧洲和亚太地区的395名患者，其中包括一部分中国患者。研究结果显示，使用度普利尤单抗治疗的患者的皮肤炎症和瘙痒症状明显减轻，生活质量得到改善。此外，度普利尤单抗的安全性也得到了验证，不良事件发生率较低。一项由日本研究人员进行的研究纳入了来自日本的82名中度至重度AD患者。该研究发现，使用度普利尤单抗治疗后，患者的症状明显减轻，皮肤炎症得到控制，且不良事件发生率较低。研究人员还观察到，度普利尤单抗治疗对于改善患者的生活质量和心理健康状态也具有积极影响。

以上国内外研究报告表明，度普利尤单抗在治疗中度至重度AD中具有显著的疗效和相对较好的安全性。然而，仍然需要进一步研究度普利尤单抗以验证其长期疗效和副作用，并探索最佳治疗策略。

本研究的有效性分析结果显示，度普利尤单抗能明显改善中度至重度AD患者的IGA、EASI、NRS和SCORAD评分，上述评分涉及评估者对AD面积和严重程度的客观评价，也涉及患者对瘙痒和睡眠的主观评价。在不良事件方面，治疗组不良事件发生率与对照组无差异；在严重不良事件方面，治疗组明显优于对照组，这与度普利尤单抗可

明显降低患者AD加重、哮喘和皮肤感染等与疾病相关的不良事件发生率有关。在常见不良事件中，度普利尤单抗注射部位反应较多，但症状大多轻微且可及时缓解。

本研究纳入了13项研究^[6,11-19]，其中有8项为多中心研究^[11-18]，均实施盲法，文献总体质量较高，但本研究仍存在以下局限性。①样本量不足：部分研究的样本量较小，可能导致结果的统计学意义不足，影响结论的可靠性。②研究设计差异：所纳入的研究中可能存在不同的研究设计，如在研究对象、治疗方案、随访时间等方面存在差异，这可能导致结果的异质性增加，影响Meta分析的准确性。③治疗方案差异：所纳入的研究中可能存在不同的度普利尤单抗治疗方案，如在剂量、疗程等方面存在差异，这可能导致结果的异质性增加，影响Meta分析的准确性。④治疗效果评估指标差异：所纳入的研究中可能存在不同的评估指标，如疾病活动指数、皮损评分等，这可能导致结果的异质性增加，影响Meta分析的准确性^[6,12,15,16]。⑤发表偏倚的可能性差异：已发表的研究结果可能存在发表偏倚，即倾向于发表结果显著或积极的研究，而忽略结果不显著或消极的研究，这可能导致Meta分析结果的偏倚，影响结论的可靠性。

综上所述，度普利尤单抗可以有效地缓解中度至重度AD患者皮损的面积和严重程度，改善患者瘙痒症状及睡眠情况，降低患者AD加重、皮肤感染及哮喘的风险，同时使不良反应轻微。

参考文献

- [1] BYLUND S, KOBYLETZKI L B, SVALSTED T M, *et al.* Prevalence and incidence of atopic dermatitis: a systematic review[J]. *Acta Dermato Venereologica*, 2020, 100(12):adv00160.
- [2] 中华医学会皮肤病学分会免疫学组, 特异性皮炎协作研究中心. 中国特异性皮炎诊疗指南(2020版)[J]. *中华皮肤科杂志*, 2020, 53(2): 81-88.
- [3] BRUNNER P M, GUTTMAN-YASSKY E, LEUNG D Y. The immunology of atopic dermatitis and its reversibility with broad-spectrum and targeted therapies[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 139(4): 65-76.
- [4] WENZEL S, FORD L, PEARLMAN D, *et al.* Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels[J]. *New England Journal of Medicine*, 2013, 368(26):2455-2466.

- [5] GANDHI N A, BENNETT B L, GRAHAM N M, *et al.* Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease [J]. **Nature Reviews Drug Discovery**, 2016,15(1):35-50.
- [6] BECK L A, THAC I D, HAMILTON J D, *et al.* Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis[J]. **New England Journal of Medicine**, 2014,371(2):130-139.
- [7] PLOTKIN S A. Correlates of protection induced by vaccination[J]. **Clinical and Vaccine Immunology**, 2010,17(7):1055-1065.
- [8] EICHENFIELD L F. Consensus guidelines in diagnosis and treatment of atopic dermatitis[J]. **Allergy**, 2004,59(Suppl 78):86-92.
- [9] HIGGINS J P T., ALTMAN D G., GØTZSCHE P C, *et al.* The cochrane collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. **BMJ**, 2011(18):343. doi: 10.1136/bmj.d5928.
- [10] SHUSTER J J. Review: cochrane handbook for systematic reviews for interventions, Version 5.1.0, published 3/2011. Julian P.T. Higgins and Sally Green, Editors[J]. **Research Synthesis Methods**, 2011(2): 126-130.
- [11] SIMPSON E L, PALLER A S, SIEGFRIED E C, *et al.* Efficacy and safety of dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate to severe atopic dermatitis: a phase 3 randomized clinical trial[J]. **JAMA Dermatology**, 2020,156(1):44-56.
- [12] Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, *et al.* Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. **The Lancet**, 2017, 389(10086): 2287-2303.
- [13] SIMPSON E L, BIEBER T, GUTTMAN-YASSKY E, *et al.* Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis[J]. **New England Journal of Medicine**, 2016, 375(24):2335-2348.
- [14] THAÇI D, SIMPSON E L, BECK L A. Efficacy and safety of Dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: a randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial[J]. **Lancet**, 2016(387):40-52.
- [15] BRUIN-WELLER M D, THACI D, SMITH C H, *et al.* Dupilumab with concomitant topical corticosteroids in adult patients with atopic dermatitis who are not adequately controlled with or are intolerant to ciclosporin A, or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase 3[J]. **British Journal of Dermatology**, 2018,178(5):1083-1101.
- [16] PALLER A S, SIEGFRIED E C, THAÇI D, *et al.* Efficacy and safety of Dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial [J]. **Journal of the American Academy of Dermatology**, 2020, 83(5):1282-1293.
- [17] BLAUVELT A, SIMPSON E L, TYRING S K, *et al.* Dupilumab does not affect correlates of vaccine-induced immunity: a randomized, placebo-controlled trial in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis[J]. **Journal of the American Academy of Dermatology**, 2019, 80(1):158-167.
- [18] GUTTMAN-YASSKY E, BISSONNETTE R, UNGAR B, *et al.* Dupilumab progressively improves systemic and cutaneous abnormalities in atopic dermatitis patients[J]. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, 2019,143(1):155-172.
- [19] BIEBER T, SIMPSON E L, SILVERBERG J I, *et al.* Abrocitinib versus placebo or Dupilumab for atopic dermatitis[J]. **New England Journal of Medicine**, 2021, 384(12):1101-1112.
- [20] NAPOLITANO M, FABBROCINI G, MARTORA F, *et al.* Children atopic dermatitis: diagnosis, mimics, overlaps, and therapeutic implication[J]. **Dermatologic Therapy**, 2022, 35(12):e15901. doi: 10.1111/dth.15901.
- [21] SROKA-TOMASZEWSKA J, TRZECIAK M. Molecular mechanisms of atopic dermatitis pathogenesis[J]. **International Journal of Molecular Sciences**, 2021, 22(8):4130.
- [22] SEEGRBER M, SROUR J, WALTER A, *et al.* Dupilumab for treatment of atopic dermatitis[J]. **Expert Review of Clinical Pharmacology**, 2018,11 (5) :467-474.
- [23] JANG D H, HEO S J, JUNG H J, *et al.* Retrospective study of Dupilumab treatment for moderate to severe atopic dermatitis in Korea: Efficacy and safety of Dupilumab in real-world practice[J]. **Journal of Clinical Medicine**, 2020, 9(6) :1982.