

度普利尤单抗治疗成人中重度特应性皮炎有效性和安全性的系统评价^Δ

何涯含^{1*}, 冷衍恩², 周 玺², 冯先虎³, 李 虹⁴, 侯 益^{2#} (1. 四川省中江县人民医院皮肤科, 四川 德阳 618100; 2. 四川省中江县人民医院药剂科, 四川 德阳 618100; 3. 南充市中心医院药学部, 四川 南充 637000; 4. 四川大学华西临床医学院, 成都 610000)



中图分类号 R758.2 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)01-0088-08

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.01.018

摘要 目的: 系统评价度普利尤单抗治疗成人中重度特应性皮炎的有效性和安全性, 为其临床应用提供循证证据。方法: 检索 PubMed, Embase, the Cochrane Library 和中国知网等数据库, 检索时限均为建库至 2022 年 6 月, 纳入符合标准的度普利尤单抗治疗成人中重度特应性皮炎的随机对照试验 (研究组患者使用度普利尤单抗, 对照组患者使用安慰剂), 使用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。结果: 共纳入 10 项随机对照试验, 合计 3 383 例患者。结果显示, 研究组湿疹面积及严重程度指数较基线缓解 $\geq 75\%$ 的患者比例 (EASI75) 均显著高于对照组 (总体: $RR = 3.01, 95\% CI = 2.62 \sim 3.46, P < 0.000 01$; 300 mg, 1 周 1 次: $RR = 2.91, 95\% CI = 2.38 \sim 3.55, P < 0.000 01$; 300 mg, 2 周 1 次: $RR = 3.16, 95\% CI = 2.56 \sim 3.89, P < 0.000 01$), 湿疹面积及严重程度指数较基线缓解 $\geq 50\%$ 的患者比例 (EASI50) 均显著高于对照组 (总体: $RR = 2.43, 95\% CI = 2.24 \sim 2.64, P < 0.000 01$; 300 mg, 1 周 1 次: $RR = 2.32, 95\% CI = 2.09 \sim 2.59, P < 0.000 01$; 300 mg, 2 周 1 次: $RR = 2.58, 95\% CI = 2.27 \sim 2.93, P < 0.000 01$), 差异均有统计学意义; 此外, 在研究者整体评估评分为 0 或 1 分 (清除或几乎清除) 的患者比例、瘙痒指数评分降低 ≥ 3 分的患者比例等 6 项有效性指标中, 研究组患者也显著优于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。对度普利尤单抗 300 mg、1 周 1 次与 300 mg、2 周 1 次进行对比分析发现, 两种给药方式在各有效性指标方面的差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。安全性方面, 研究组患者的严重不良反应发生率和皮肤过敏发生率显著低于对照组, 头痛发生率、注射部位反应发生率和口腔疱疹发生率显著高于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 在总不良反应发生率、上呼吸道反应发生率等其余安全性指标方面, 研究组与对照组患者的差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。度普利尤单抗 300 mg、1 周 1 次与 300 mg、2 周 1 次比较, 两种给药方式在各安全性指标方面的差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论: 度普利尤单抗治疗成人中重度特应性皮炎有较好的疗效, 且不良反应轻微, 患者可耐受。

关键词 度普利尤单抗; 特应性皮炎; 系统评价; Meta 分析

Systematic Review of Efficacy and Safety of Dupilumab in the Treatment of Adults with Moderate to Severe Atopic Dermatitis^Δ

HE Yahan¹, LENG Yanen², ZHOU Xi², FENG Xianhu³, LI Hong⁴, HOU Yi² (1. Dept. of Dermatology, People's Hospital of Zhongjiang County, Sichuan Deyang 618100, China; 2. Dept. of Pharmacy, People's Hospital of Zhongjiang County, Sichuan Deyang 618100, China; 3. Dept. of Pharmacy, Central Hospital of Nanchong, Sichuan Nanchong 637000, China; 4. West China School of Medicine, Sichuan University, Chengdu 610000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To systematically evaluate the efficacy and safety of dupilumab in the treatment of adults with moderate to severe atopic dermatitis, so as to provide evidence-based reference for clinical treatment. **METHODS:** PubMed, Embase, the Cochrane Library and CNKI were retrieved to collect the randomized controlled trial of dupilumab in the treatment of adults with moderate to severe atopic dermatitis (the study group received dupilumab, while the control group was given placebo). The retrieval time was from the establishment of the database to Jun. 2022. RevMan 5.3 software was used for Meta-analysis. **RESULTS:** Totally 10 randomized controlled trials were enrolled, including 3 383 patients. Proportion of patients in the study group with eczema area and severity index $\geq 75\%$ of baseline remission (EASI75) were significantly higher than control group (total: $RR = 3.01, 95\% CI = 2.62 \sim 3.46, P < 0.000 01$; 300 mg, qw: $RR = 2.91, 95\% CI = 2.38 \sim 3.55, P < 0.000 01$; 300 mg, q2w: $RR = 3.16, 95\% CI =$

^Δ 基金项目: 中江县科技计划项目 (No. ZJKJ202111)

* 住院医师, 硕士。研究方向: 皮肤病学、临床药学。E-mail: 854920486@qq.com

通信作者: 药师, 硕士。研究方向: 临床药学、药剂学。E-mail: houyi94@163.com

2.56-3.89, $P < 0.000\ 01$), proportion of patients in the study group with eczema area and severity index $\geq 50\%$ of baseline remission (EASI50) were significantly higher than control group (total: $RR = 2.43, 95\% CI = 2.24-2.64, P < 0.000\ 01$; 300 mg, qw: $RR = 2.32, 95\% CI = 2.09-2.59, P < 0.000\ 01$; 300 mg, q2w: $RR = 2.58, 95\% CI = 2.27-2.93, P < 0.000\ 01$), with statistically significant differences. Meanwhile, compared with the proportion of patients in the study group with IGA score of 0 or 1 points (clear or almost clear), the proportion of patients in the study group whose score of pruritus index (NRS) decreased by more than 3 points and other six effectiveness indicators, the study group was significantly better than that of control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). Through the comparative analysis of 300 mg qw and 300 mg q2w, there was no significant difference in each effectiveness index between two administration methods ($P > 0.05$). In terms of safety, the incidence of serious adverse reactions and skin allergy in the study group was significantly lower than that in the control group, and the incidence of injection site reaction, headache and oral herpes in the study group was significantly higher than that in the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of total adverse drug reactions, upper respiratory tract reaction and other safety indicators between the study group and the control group ($P > 0.05$). There was no significant difference between 300 mg qw and 300 mg q2w in various safety indicators ($P > 0.05$). CONCLUSIONS: The efficacy of dupilumab in the treatment of adults with moderate to severe atopic dermatitis is significant, and the adverse drug reactions are mild and tolerable.

KEYWORDS Dupilumab; Atopic dermatitis; Systematic review; Meta-analysis

特应性皮炎(atopic dermatitis, AD)的临床特征为皮肤干燥、剧烈瘙痒,是一种典型的慢性炎症性皮肤病^[1-3]。AD全球成人患病率为1%~20%,其中中重度患者约占20%,近年来,我国AD的发病率为7.8%,相比于以往的研究有所升高^[4]。虽然AD的发病机制尚不完全清楚,但较多研究发现其与免疫失调、表皮屏障功能障碍和皮肤微生物菌群生态失调有着密切的联系^[5-6]。目前,各国指南均推荐在基础治疗的基础上,采取局部外用药物治疗、物理措施治疗和全身性系统治疗的阶梯方式^[7]。但其病情仍容易复发。度普利尤单抗是一种靶向白细胞介素4R α (IL-4R α)的单克隆抗体,通过选择性结合白细胞介素4(IL-4)和白细胞介素13(IL-13)的共同受体的 α 亚单位,影响辅助型T细胞2(Th2)炎症轴的调控^[8-10]。该药于2020年6月获得我国国家药品监督管理局批准用于成人AD^[11]。本研究对国内外发表的度普利尤单抗治疗AD的有效性和安全性的相关研究进行系统评价,以期为其临床应用提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型:英文或中文的度普利尤单抗治疗中重度AD的随机对照试验(RCT)。

1.1.2 研究对象:确诊为中度或重度AD,病程至少为6个月,湿疹面积及严重程度指数(EASI)评分 ≥ 12 分,体表受累面积(BSA) $\geq 10\%$,特应性皮炎严重程度积分(SCORAD)评分 ≥ 20 分,研究者整体评估(IGA)评分 ≥ 3 分,瘙痒指数(NRS)评分 ≥ 6 分,年龄 ≥ 18 岁;种族和性别不限。

1.1.3 干预措施:研究组患者给予度普利尤单抗,剂量为度普利尤单抗300 mg,1周1次,或300 mg,2周1次;对照组患者给予安慰剂。

1.1.4 结局指标:EASI评分较基线下降 $\geq 75\%$ 的患者比例(EASI75);EASI评分较基线下降 $\geq 50\%$ 的患者比例(EASI50);IGA评分为0或1分(清除/几乎清除)(IGA0/1)

的患者比例;NRS评分较基线下降 ≥ 3 分(NRS ≥ 3)的患者比例;SCORAD评分较基线下降的百分比;患者全面严重程度(GISS)评分较基线下降的百分比;患者的湿疹测量(POEM)评分较基线下降的百分比;特应性皮炎体表面积(BSA)较基线下降的百分比;总不良反应发生率;因不良反应退出率;严重不良反应发生率;注射部位反应发生率;上呼吸道感染发生率;鼻咽炎发生率;头痛发生率;口腔疱疹发生率;皮肤过敏发生率等。

1.1.5 排除标准:非RCT、交叉试验、动物实验、自身对照试验、开放性研究以及综合类文献。

1.2 检索策略

计算机检索PubMed、Embase、Cochrane图书馆、中国知网、维普数据库、万方数据库等数据库。检索时限均为建库起至2022年6月。中英文检索词包括“Dupilumab”“Dupixent”“REGN668”“SAR231893”“Atopic Dermatitis”“度普利尤单抗”“达必妥”和“特应性皮炎”。检索采取主题词和自由词相结合的方式。

1.3 文献筛选和资料提取

本研究由2名研究者根据纳入与排除标准独立进行文献的筛选纳入,如遇分歧,则通过讨论并由第3名研究者裁决。提取的资料包括作者、发表年份、两组患者的基线情况(病例数、年龄、性别)、干预措施、随访时间和结局指标等。

1.4 文献质量评价

根据Cochrane系统评价员手册5.1.0推荐的偏倚风险评估工具对纳入的文献从以下方面进行质量评价:随机序列生成、分配隐藏、对受试者和干预提供者施盲、对结局评估者施盲、结果数据不完整、选择性报告以及其他偏倚^[12]。

1.5 统计学方法

以RevMan 5.3软件进行统计学分析。计数资料采用相对危险度(RR)作为效应量,计量资料采用均数差(MD)为效应量,区间估计均采用95%CI表示。采用 χ^2 检验对纳入研究

进行异质性检验,检验水准为 $\alpha=0.1$,同时结合 I^2 进行判断,若各研究间有统计学异质性($P<0.1, I^2>50\%$),采用随机效应模型进行分析;反之,则认为各研究间无统计学异质性,采用固定效应模型进行分析。采用倒漏斗图进行发表偏倚风险分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果

在所有文献库中初步筛选出文献 1 368 篇,利用 EndNote X9 软件去除重复文献 411 篇,经过复筛最终纳入符合标准的研究共 10 项(来自 8 篇文献^[13-20]),共 3 383 例患者,均为英文文献。文献筛选流程及结果见图 1;纳入研究的基本特征见

表 1。

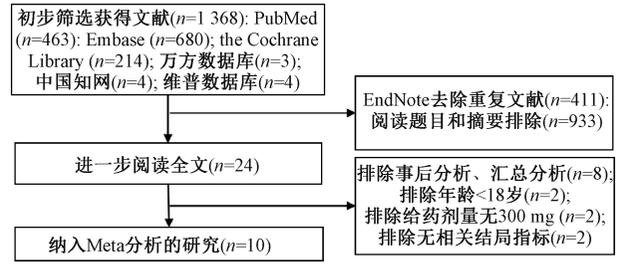


图 1 文献筛选流程及结果

Fig 1 Flow chart and result of literature screening

表 1 纳入研究的基本特征

Tab 1 Basic characteristics of included literature

文献	组别	干预措施	病例数	年龄/ $(\bar{x}\pm s, \text{岁})$	性别/例		背景治疗	疗程/周	结局指标
					男性	女性			
Beck 等(a)(2014年) ^[13]	研究组	度普利尤单抗 300 mg, 1 周 1 次	55	33.7±10.41	31	24	无	12	①②③⑤⑧⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮⑯
	对照组	安慰剂, 1 周 1 次	54	39.4±12.29	27	27			
Beck 等(b)(2014年) ^[13]	研究组	度普利尤单抗 300 mg, 1 周 1 次	21	36.0±11.26	8	13	无	4	①②③⑤⑨⑩⑪⑬⑭
	对照组	安慰剂, 1 周 1 次	10	37.8±16.73	5	5			
Blauvelt 等(2017年) ^[14]	研究组	度普利尤单抗 300 mg, 2 周 1 次	106	39.6±13.98	62	44	糖皮质激素	16	①③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮⑯
	研究组	度普利尤单抗 300 mg, 1 周 1 次	319	36.9±13.67	191	128			
Blauvelt 等(2019年) ^[15]	研究组	度普利尤单抗 300 mg, 1 周 1 次	97	39.2±13.55	49	48	无	16	①②③⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮⑯
	对照组	安慰剂, 1 周 1 次	97	39.9±14.04	46	51			
de Bruin-Weller 等(2018年) ^[16]	研究组	度普利尤单抗 300 mg, 2 周 1 次	107	38.0±14.81	65	42	糖皮质激素	16	①②③⑤⑥⑦⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮⑯
	研究组	度普利尤单抗 300 mg, 1 周 1 次	110	38.0±14.07	66	44			
Simpson 等(a)(2017年) ^[17]	研究组	度普利尤单抗 300 mg, 2 周 1 次	224	39.8±14.68	130	94	无	16	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮⑯
	研究组	度普利尤单抗 300 mg, 1 周 1 次	223	39.3±14.39	142	81			
Simpson 等(b)(2017年) ^[17]	研究组	度普利尤单抗 300 mg, 2 周 1 次	233	36.9±13.96	137	96	无	16	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮⑯
	研究组	度普利尤单抗 300 mg, 1 周 1 次	239	37.1±14.51	139	100			
Thaçi 等(2016年) ^[18]	研究组	度普利尤单抗 300 mg, 2 周 1 次	64	39.4±12.06	41	23	无	16	①②③④⑤⑥⑦⑨⑩⑬⑭⑮⑯
	研究组	度普利尤单抗 300 mg, 1 周 1 次	63	36.2±10.74	43	20			
Worm 等(2020年) ^[19]	研究组	度普利尤单抗 300 mg, 1 周 1 次	169	38.5±13.94	82	87	无	36	①②③④⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮⑯
	对照组	安慰剂, 1 周 1 次	83	38.1±13.64	51	32			
NCT03912259 研究 ^[20]	研究组	度普利尤单抗 300 mg, 2 周 1 次	83	30.2±12.46	60	23	无	16	①②③④⑦⑧⑩⑫⑬⑭
	对照组	安慰剂, 1 周 1 次	82	31.0±10.47	58	24			

注:①EASI75;②EASI50;③IGA0/1 的患者比例;④NRS≥3 的患者比例;⑤SCORAD 评分较基线下降的百分比;⑥GISS 评分较基线下降的百分比;⑦POEM 评分较基线下降的百分比;⑧BSA 较基线下降的百分比;⑨总不良反应发生率;⑩因不良反应退出率;⑪严重不良反应发生率;⑫注射部位反应发生率;⑬上呼吸道感染发生率;⑭鼻咽炎发生率;⑮头痛发生率;⑯口腔疱疹发生率;⑰皮肤过敏发生率

Note:①EASI75;②EASI50;③proportion of patients with IGA0/1;④proportion of patients with NRS≥3;⑤percentage of SCORAD score decrease from baseline;⑥percentage of GISS score decrease from baseline;⑦percentage of POEM score decrease from baseline;⑧percentage of BSA decrease from baseline;⑨total incidence of adverse drug reactions;⑩withdrawal rate due to adverse drug reactions;⑪incidence of severe adverse drug reactions;⑫incidence of injection-site reactions;⑬incidence of upper respiratory tract infection;⑭incidence of nasopharyngitis;⑮incidence of headache;⑯incidence of oral herpes;⑰incidence of skin allergy

2.2 纳入研究的质量评价

本研究纳入的 10 项研究^[13-20]均为双盲的 RCT,所有研究描述了随机序列生成的具体方案、分配隐藏的具体方案以及退出/失访情况,其偏倚风险见图 2—3。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 EASI75: 10 项研究^[13-20](共 3 372 例患者)报告了 EASI75。各研究间有统计学异质性($P=0.02, I^2=48\%$),采用随机效应模型合并效应量进行分析。结果显示,研究组患者的 EASI75 显著高于对照组,差异有统计学意义($RR=3.01, 95\%CI=2.62\sim 3.46, P<0.000\ 01$);根据给药频次进行亚组分析,结果表明,度普利尤单抗 300 mg, 1 周 1 次亚组($RR=2.91,$

$95\%CI=2.38\sim 3.55, P<0.000\ 01$)和 300 mg, 2 周 1 次亚组($RR=3.16, 95\%CI=2.56\sim 3.89, P<0.000\ 01$)患者的 EASI75 与对照组比较,差异均有统计学意义,见图 4。5 项研究^[14, 16-18]报告了度普利尤单抗 300 mg, 1 周 1 次亚组与 300 mg, 2 周 1 次亚组患者治疗后的 EASI75,各研究间无统计学异质性($P=0.61, I^2=0\%$),采用固定效应模型合并效应量进行分析。结果显示,度普利尤单抗 300 mg, 1 周 1 次亚组与度普利尤单抗 300 mg, 2 周 1 次亚组患者的 EASI75 比较,差异无统计学意义($RR=1.01, 95\%CI=0.93\sim 1.10, P=0.81$),见图 5。

2.3.2 EASI50: 9 项研究^[13, 15-20](共 2 643 例患者)均报告了 EASI50。各研究间无统计学异质性($P=0.17, I^2=27\%$)采用

固定效应模型合并效应量进行分析。结果显示, 研究组患者的 EASI50 显著高于对照组, 差异有统计学意义 ($RR = 2.43$, $95\%CI = 2.24 \sim 2.64$, $P < 0.00001$); 根据给药频次进行亚组分析, 结果表明, 度普利尤单抗 300 mg、1 周 1 次亚组 ($RR = 2.32$, $95\%CI = 2.09 \sim 2.59$, $P < 0.00001$) 和度普利尤单抗 300 mg、2 周 1 次亚组 ($RR = 2.58$, $95\%CI = 2.27 \sim 2.93$, $P < 0.00001$) 患者的 EASI50 与对照组比较, 差异均有统计学意义, 见图 6。4 项研究^[16-18] 报告了度普利尤单抗 300 mg、1 周 1 次亚组与度普利尤单抗 300 mg、2 周 1 次亚组患者的 EASI50, 各研究间无统计学异质性 ($P = 0.31$, $I^2 = 16\%$), 采用固定效应模型合并效应量进行分析。结果显示, 度普利尤单抗 300 mg、1 周 1 次亚组与度普利尤单抗 300 mg、2 周 1 次亚组患者的 EASI50 比较, 差异无统计学意义 ($RR = 0.95$, $95\%CI = 0.88 \sim 1.02$, $P = 0.14$), 见图 7。

2.3.3 其他结局指标: 在 SCORAD 评分较基线下降的百分比等 6 项有效性指标疗效方面, 度普利尤单抗 300 mg、1 周 1 次亚组和度普利尤单抗 300 mg、2 周 1 次亚组均优于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.00001$), 见表 2。

2.3.4 安全性指标: (1) 总不良反应发生率。9 项研究^[13-19] (共 3 212 例患者) 报告了总不良反应发生率。各研究间无统计学异质性 ($P = 0.31$, $I^2 = 13\%$), 采用固定效应模型合并效应量进行分析。结果显示, 研究组与对照组患者总不良反应发生率的差异无统计学意义 ($RR = 1.00$, $95\%CI = 0.97 \sim 1.04$, $P = 0.90$); 根据给药频次进行亚组分析, 结果表明, 度普利尤单抗 300 mg、1 周 1 次亚组 ($RR = 0.99$, $95\%CI = 0.95 \sim 1.04$, $P = 0.79$) 和度普利尤单抗 300 mg、2 周 1 次亚组 ($RR = 1.02$, $95\%CI = 0.96 \sim 1.08$, $P = 0.59$) 患者的总不良反应发生率与对

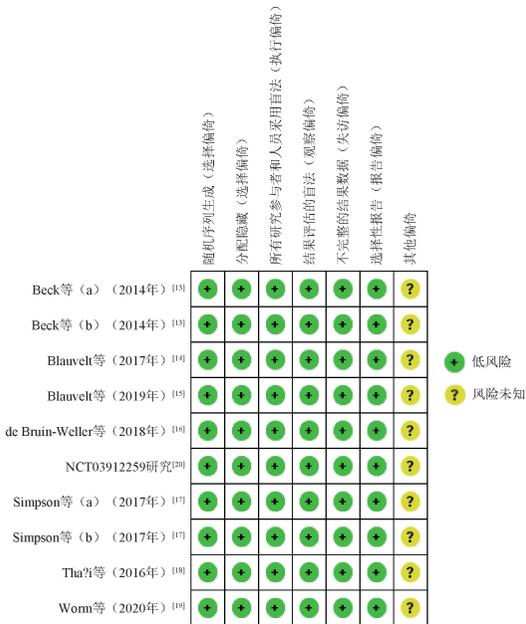


图 2 纳入研究的偏倚风险条图

Fig 2 Bar chart of bias risk

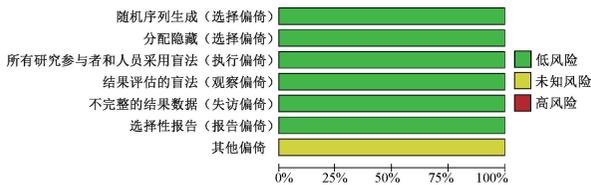


图 3 纳入研究的偏倚风险总图

Fig 3 Total chart of bias risk

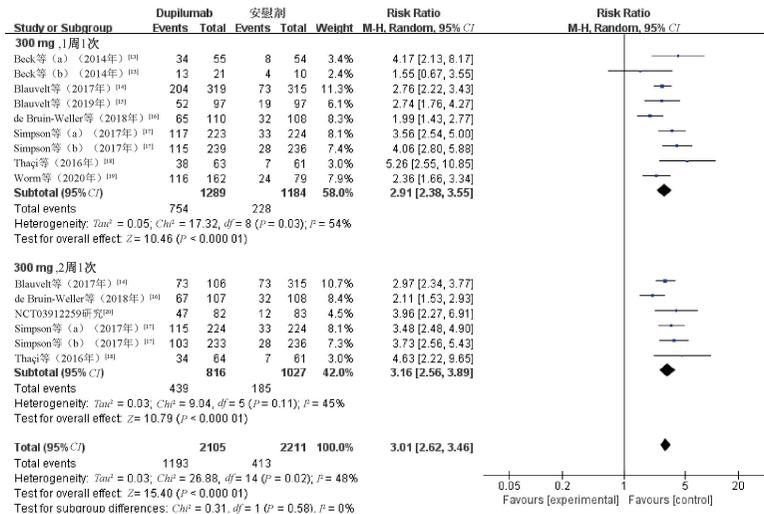


图 4 两组患者 EASI75 比较的 Meta 分析森林图

Fig 4 Meta-analysis of comparison of EASI75 between two groups

对照组比较, 差异均无统计学意义, 见图 8。5 项研究^[14, 16-18] 报告了度普利尤单抗 300 mg、1 周 1 次亚组与度普利尤单抗 300 mg、2 周 1 次亚组患者的总不良反应发生率, 各研究间无统计学异质性 ($P = 0.60$, $I^2 = 0\%$), 采用固定效应模型合并效应量

进行分析。结果显示, 度普利尤单抗 300 mg、1 周 1 次亚组与度普利尤单抗 300 mg、2 周 1 次亚组患者的总不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($RR = 0.97$, $95\%CI = 0.92 \sim 1.03$, $P = 0.39$), 见图 9。(2) 其他安全性指标。研究组患者的严重不良

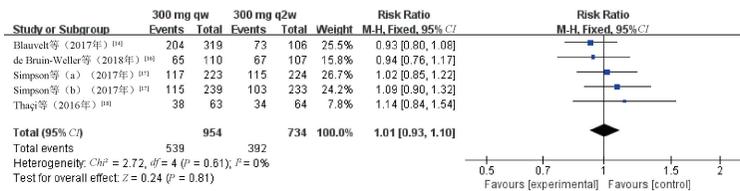


图5 度普利尤单抗 300 mg、1周1次亚组与 300 mg、2周1次亚组患者 EASI75 比较的 Meta 分析森林图
Fig 5 Meta-analysis of comparison of EASI75 between 300 mg qw and 300 mg q2w groups

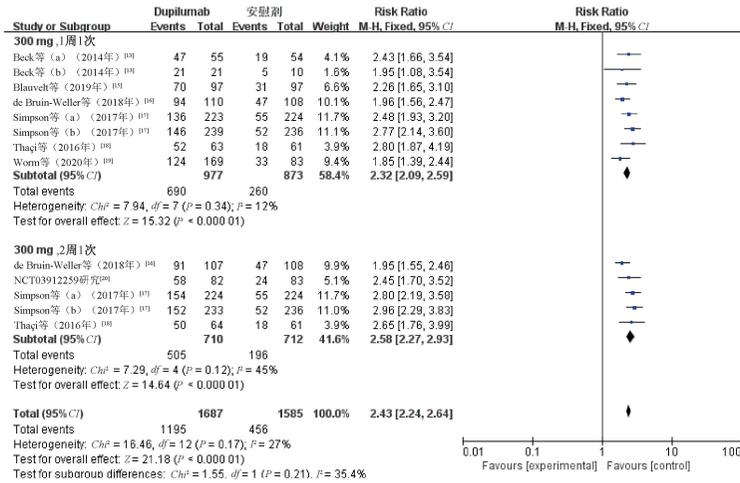


图6 两组患者 EASI50 比较的 Meta 分析森林图
Fig 6 Meta-analysis of comparison off EASI50 between two groups

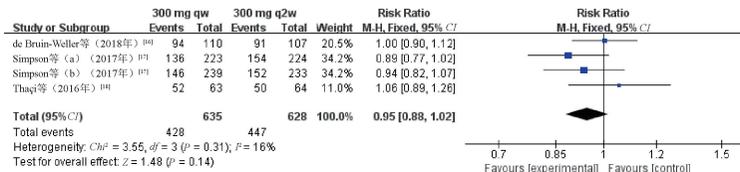


图7 度普利尤单抗 300 mg、1周1次亚组与 300 mg、2周1次亚组患者 EASI50 比较的 Meta 分析森林图
Fig 7 Meta-analysis of comparison of EASI50 between 300 mg qw and 300 mg q2w groups

反应发生率和皮肤过敏发生率显著低于对照组,头痛发生率、注射部位反应发生率和口腔疱疹发生率显著高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);研究组与对照组患者其余安全性指标的差异均无统计学意义($P > 0.05$);度普利尤单抗 300 mg、1周1次亚组与 300 mg、2周1次亚组患者在各安全性指标方面的差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表3。

2.4 发表偏倚分析

通过漏斗图对 EASI50 进行偏倚分析,结果显示,散点图呈现对称性分布,表明所纳入的研究不存在发表偏倚,见图10。

3 讨论

IL-4/IL-13 细胞通路在 AD 免疫应答的过程中发挥了关键作用^[6]。Th2 细胞的过度活化和增殖促进了 IL-4 和 IL-13 的分泌,激活下游相关炎症细胞因子,从而影响角质细胞分化、抑制皮肤屏障蛋白和抗微生物肽的产生,导致皮肤瘙痒等症状。度普利尤单抗是一种靶向 IL-4R α 的新型单克隆抗体,其能够阻断 Th2 细胞的 IL-4/IL-13 细胞通路,避免 Th2 细胞的过度激活^[8-10]。

本研究对度普利尤单抗治疗成人中重度 AD 的有效性和安全性进行了系统评价。EASI75、EASI50 等 8 项结局指标的分析结果表明,度普利尤单抗 300 mg、1周1次和 300 mg、2周1次的有效性均显著优于安慰剂,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。亚组分析结果显示,度普利尤单抗 300 mg、1周1次亚组与度普利尤单抗 300 mg、2周1次亚组患者的所有有效性结局指标比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。Blauvelt 等^[14]进行了一项长达 52 周的临床试验,结果显示,度普利尤单抗的各项指标均明显优于安慰剂,进一步证明了度普利尤单抗的疗效。

安全性方面,通过对总不良反应发生率等 9 项结局指标进行分析,发现度普利尤单抗的严重不良反应发生率和皮肤过敏发生率明显低于安慰剂,差异均有统计学意义($P < 0.05$),表明度普利尤单抗在患者出现过敏的不良反应方面优于安慰剂,这可能是由于度普利尤单抗抑制了 Th2 的过度激活。但是,在注射部位反应发生率、头痛发生率和口腔疱疹发生率方面,度普利尤单抗均高于安慰剂,差异均有统计学意义($P < 0.05$),提示

表 2 两组患者其余有效性结局指标比较的 Meta 分析结果

Tab 2 Meta-analysis of comparison of other effectiveness outcome indicators between two groups

次要结局指标	干预措施	纳入研究数/个	病例数	异质性		合并模型	RR/MD	95%CI	P
				P	I ² /%				
IGA0/1 的患者比例	度普利尤单抗 300 mg,1 周 1 次 vs. 安慰剂	9 ^[13-20]	2 421	0.230	24	固定效应	3.47	2.93 ~4.12	<0.000 01
	度普利尤单抗 300 mg,2 周 1 次 vs. 安慰剂	6 ^[14,16-18,20]	1 843	0.380	6	固定效应	3.82	3.08 ~4.74	<0.000 01
NRS≥3 的患者比例	度普利尤单抗 300 mg,1 周 1 次 vs. 度普利尤单抗 300 mg,2 周 1 次	5 ^[14,16-18]	1 688	0.990	0	固定效应	-1.00	0.88 ~-1.44	0.95
	度普利尤单抗 300 mg,1 周 1 次 vs. 安慰剂	4 ^[14,17-18]	1 663	0.007	75	随机效应	3.18	2.22 ~4.56	<0.000 01
	度普利尤单抗 300 mg,2 周 1 次 vs. 安慰剂	5 ^[14,17-18,20]	1 599	0.020	66	随机效应	3.30	2.40 ~4.52	<0.000 01
SCORAD 评分较基线下降的百分比	度普利尤单抗 300 mg,1 周 1 次 vs. 度普利尤单抗 300 mg,2 周 1 次	4 ^[14,17-18]	1 454	0.380	3	固定效应	1.01	0.91 ~1.11	0.91
	度普利尤单抗 300 mg,1 周 1 次 vs. 安慰剂	6 ^[13-14,16-18]	1 626	0.130	41	固定效应	-30.05	-32.61 ~-27.49	<0.000 01
	度普利尤单抗 300 mg,2 周 1 次 vs. 安慰剂	5 ^[14,16-18]	1 328	0.500	0	固定效应	-31.04	-34.12 ~-27.96	<0.000 01
GISS 评分较基线下降的百分比	度普利尤单抗 300 mg,1 周 1 次 vs. 度普利尤单抗 300 mg,2 周 1 次	5 ^[14,16-18]	1 473	0.470	0	固定效应	-0.72	-3.43 ~2.00	0.60
	度普利尤单抗 300 mg,1 周 1 次 vs. 安慰剂	6 ^[14-18]	1 397	0.870	0	固定效应	-25.99	-29.03 ~-22.95	<0.000 01
	度普利尤单抗 300 mg,2 周 1 次 vs. 安慰剂	5 ^[14,16-18]	1 208	0.700	0	固定效应	-25.49	-28.77 ~-22.22	<0.000 01
POEM 评分较基线下降的百分比	度普利尤单抗 300 mg,1 周 1 次 vs. 度普利尤单抗 300 mg,2 周 1 次	4 ^[14,16-17]	1 355	0.580	0	固定效应	-0.55	-3.59 ~-2.50	0.73
	度普利尤单抗 300 mg,1 周 1 次 vs. 安慰剂	6 ^[14-18]	1 589	0.350	10	固定效应	-7.38	-8.04 ~-6.71	<0.000 01
	度普利尤单抗 300 mg,2 周 1 次 vs. 安慰剂	5 ^[14,16-18]	1 325	0.420	0	固定效应	-7.35	-8.11 ~-6.60	<0.000 01
BSA 较基线下降的百分比	度普利尤单抗 300 mg,1 周 1 次 vs. 度普利尤单抗 300 mg,2 周 1 次	4 ^[14,16-17]	1 354	0.530	0	固定效应	-0.17	-0.91 ~-0.57	0.65
	度普利尤单抗 300 mg,1 周 1 次 vs. 安慰剂	5 ^[13-15,17]	1 482	1.000	0	固定效应	-17.94	-19.96 ~-15.93	<0.000 01
	度普利尤单抗 300 mg,2 周 1 次 vs. 安慰剂	4 ^[14,17-18]	1 158	0.930	0	固定效应	-17.55	-19.91 ~-15.19	<0.000 01
	度普利尤单抗 300 mg,1 周 1 次 vs. 度普利尤单抗 300 mg,2 周 1 次	3 ^[14,17]	1 138	0.670	0	固定效应	-0.73	-3.12 ~1.67	0.55

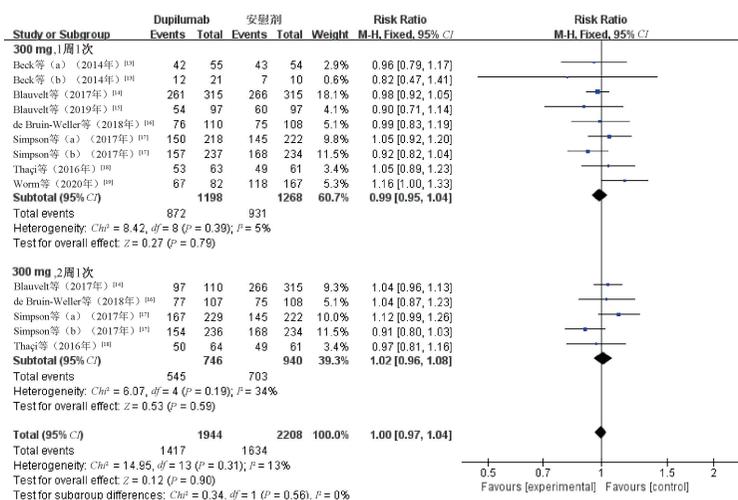


图 8 两组患者总不良反应发生率比较的 Meta 分析森林图

Fig 8 Meta-analysis of comparison of incidence of total adverse drug reactions between two groups

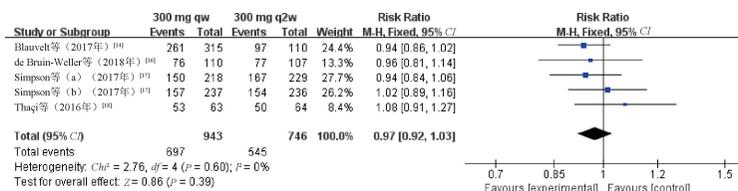


图 9 度普利尤单抗 300 mg,1 周 1 次亚组与 300 mg,2 周 1 次亚组患者总不良反应发生率比较的 Meta 分析森林图

Fig 9 Meta-analysis of comparison of total adverse drug reactions between 300 mg qw and 300 mg q2w groups

临床用药过程中应注意该类不良反应的发生。亚组分析结果显示,度普利尤单抗 300 mg,1 周 1 次亚组与度普利尤单抗 300 mg,2 周 1 次亚组患者的安全性指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结合疗效和安全性,美国食品药品监督管理局批准的度普利尤单抗的临床给药方案为皮下注射,首次 600 mg,之后每间隔 1 周给药 300 mg^[11]。

本研究共纳入了 8 篇 RCT 文献,质量均较高,所得到的 Meta 分析结果可靠性较高。与之前的 Meta 分析相比^[21-22],本研究纳入了更多高质量以及国内外最新的 RCT 研究,新增了 SCORAD 评分、GISS 评分和 POEM 评分等有效性指标,对给药方式进行了亚组分析,并对呼吸道感染、注射部位反应等具体的不良反应进行了分析。但本研究仍然存在不足:(1)纳入的

表 3 两组患者其余安全性指标比较的 Meta 分析结果

Tab 3 Meta-analysis of comparison of other safety indicators between two groups

次要结局指标	干预措施	纳入研究数/个	病例数	异质性		合并模型	RR	95%CI	P
				P	I ² /%				
因不良反应退出率	度普利尤单抗 300 mg, 1 周 1 次 vs. 安慰剂	7 ^[13-14, 16-17, 19]	2 148	0.340	12	固定效应	0.47	0.28 ~ 0.79	0.004
	度普利尤单抗 300 mg, 2 周 1 次 vs. 安慰剂	4 ^[14, 16-17]	1 561	0.260	24	固定效应	0.43	0.19 ~ 0.96	0.04
严重不良反应发生率	度普利尤单抗 300 mg, 1 周 1 次 vs. 度普利尤单抗 300 mg, 2 周 1 次	4 ^[14, 16-17]	1 562	0.840	0	固定效应	1.52	0.66 ~ 3.49	0.33
	度普利尤单抗 300 mg, 1 周 1 次 vs. 安慰剂	9 ^[13-19]	2 466	0.230	24	固定效应	0.54	0.35 ~ 0.83	0.005
注射部位反应发生率	度普利尤单抗 300 mg, 2 周 1 次 vs. 安慰剂	6 ^[14, 16-18]	1 851	0.440	0	固定效应	0.62	0.38 ~ 1.03	0.06
	度普利尤单抗 300 mg, 1 周 1 次 vs. 度普利尤单抗 300 mg, 2 周 1 次	5 ^[14, 16-18]	1 689	0.420	0	固定效应	0.85	0.46 ~ 1.59	0.61
上呼吸道感染发生率	度普利尤单抗 300 mg, 1 周 1 次 vs. 安慰剂	7 ^[13-17, 19]	2 311	0.003	70	随机效应	2.41	1.29 ~ 3.55	0.003
	度普利尤单抗 300 mg, 2 周 1 次 vs. 安慰剂	4 ^[14, 16-17]	1 561	0.090	53	随机效应	1.63	1.12 ~ 2.37	0.01
鼻咽炎发生率	度普利尤单抗 300 mg, 1 周 1 次 vs. 度普利尤单抗 300 mg, 2 周 1 次	4 ^[14, 16-17]	1 562	0.200	36	固定效应	1.14	0.93 ~ 1.40	0.21
	度普利尤单抗 300 mg, 1 周 1 次 vs. 安慰剂	7 ^[14-19]	2 326	0.300	17	固定效应	1.17	0.88 ~ 1.56	0.28
头痛发生率	度普利尤单抗 300 mg, 2 周 1 次 vs. 安慰剂	6 ^[14, 16-18, 20]	1 851	0.810	0	固定效应	0.85	0.59 ~ 1.24	0.40
	度普利尤单抗 300 mg, 1 周 1 次 vs. 度普利尤单抗 300 mg, 2 周 1 次	5 ^[14, 16-18]	1 689	0.830	0	固定效应	1.39	0.92 ~ 2.10	0.12
鼻咽喉炎发生率	度普利尤单抗 300 mg, 1 周 1 次 vs. 安慰剂	9 ^[13-19]	2 466	0.580	0	固定效应	1.1	0.91 ~ 1.33	0.33
	度普利尤单抗 300 mg, 2 周 1 次 vs. 安慰剂	6 ^[14, 16-18, 20]	1 851	0.660	0	固定效应	1.06	0.84 ~ 1.33	0.62
头痛发生率	度普利尤单抗 300 mg, 1 周 1 次 vs. 度普利尤单抗 300 mg, 2 周 1 次	5 ^[14, 16-18]	1 689	0.920	0	固定效应	0.91	0.72 ~ 1.15	0.42
	度普利尤单抗 300 mg, 1 周 1 次 vs. 安慰剂	9 ^[13-19]	2 466	0.770	0	固定效应	1.41	1.04 ~ 1.90	0.03
口腔疱疹发生率	度普利尤单抗 300 mg, 2 周 1 次 vs. 安慰剂	5 ^[14, 16-18]	1 686	0.610	0	固定效应	1.37	0.95 ~ 2.00	0.1
	度普利尤单抗 300 mg, 1 周 1 次 vs. 度普利尤单抗 300 mg, 2 周 1 次	5 ^[14, 16-18]	1 689	0.290	19	固定效应	1.02	0.73 ~ 1.44	0.89
皮肤过敏发生率	度普利尤单抗 300 mg, 1 周 1 次 vs. 安慰剂	7 ^[13-14, 16-18]	2 241	0.340	11	固定效应	1.77	1.06 ~ 2.95	0.03
	度普利尤单抗 300 mg, 2 周 1 次 vs. 安慰剂	5 ^[14, 16-18]	1 686	0.730	0	固定效应	2.16	1.15 ~ 4.05	0.02
皮肤过敏发生率	度普利尤单抗 300 mg, 1 周 1 次 vs. 度普利尤单抗 300 mg, 2 周 1 次	5 ^[14, 16-18]	1 689	0.400	1	固定效应	0.90	0.53 ~ 1.52	0.69
	度普利尤单抗 300 mg, 1 周 1 次 vs. 安慰剂	8 ^[13-19]	2 435	0.320	14	固定效应	0.39	0.33 ~ 0.46	<0.000 01
皮肤过敏发生率	度普利尤单抗 300 mg, 2 周 1 次 vs. 安慰剂	5 ^[14, 16-18]	1 686	0.100	49	固定效应	0.47	0.39 ~ 0.58	<0.000 01
	度普利尤单抗 300 mg, 1 周 1 次 vs. 度普利尤单抗 300 mg, 2 周 1 次	5 ^[14, 16-18]	1 689	0.400	1	固定效应	0.88	0.69 ~ 1.12	0.29

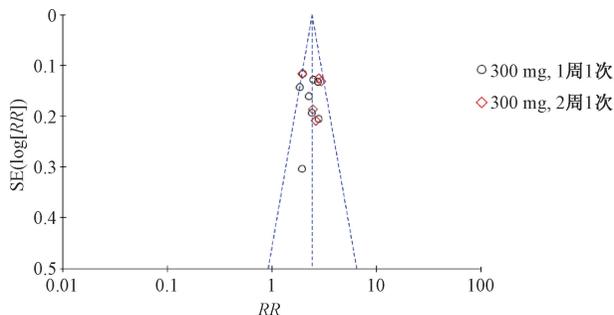


图 10 EASI50 的漏斗图

Fig 10 Inverted funnel plot of EASI50

研究较少,未与阳性药物进行比较,仅纳入了安慰剂的比较,尚需设计并分析更多的有关阳性药物的临床对照试验;(2)仅选择了 18 岁以上的成年人作为研究人群,没有纳入针对儿童或青少年的 RCT 研究,数据缺乏一定的完整性。

综上所述,度普利尤单抗在治疗成人中重度 AD 方面的效果优于安慰剂,不良反应轻微,患者可耐受。

参考文献

[1] NAKAJIMA S, NOMURA T, COMMON J, et al. Insights into atopic dermatitis gained from genetically defined mouse models [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 143(1): 13-25.

[2] MALAJIAN D, GUTTMAN-YASSKY E. New pathogenic and therapeutic paradigms in atopic dermatitis[J]. *Cytokine*, 2015, 73(2): 311-318.

[3] CZARNOWICKI T, HE H, KRUEGER J G, et al. Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 143(1): 1-11.

[4] WANG X, SHI X D, LI L F, et al. Prevalence and clinical features of adult atopic dermatitis in tertiary hospitals of China[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(11): e6317.

[5] ZHU T H, ZHU T R, TRAN K A, et al. Epithelial barrier dysfunctions in atopic dermatitis: a skin-gut-lung model linking microbiome alteration and immune dysregulation [J]. *Br J Dermatol*, 2018, 179(3): 570-581.

[6] 郭远, 蔡羽恬, 郭宁宁, 等. 特异性皮炎的免疫机制及 Dupilumab 治疗研究进展[J]. *中国麻风皮肤病杂志*, 2018, 34(2): 125-128.

[7] 中华医学会皮肤性病学分会免疫学组, 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.

[8] GUTTMAN-YASSKY E, BISSONNETTE R, UNGAR B, et al. Dupilumab progressively improves systemic and cutaneous abnormalities in patients with atopic dermatitis [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 143(1): 155-172.

[9] TRICHOT C, FAUCHEUX L, KARPF L, et al. T_H cell diversity and response to Dupilumab in patients with atopic dermatitis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 147(2): 756-759.

[10] SEEGRÄBER M, SROUR J, WALTER A, et al. Dupilumab for treatment of atopic dermatitis [J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2018, 11(5): 467-474.

[11] 国家药品监督管理局. 进口数据查询 [EB/OL]. (2020-06-19) [2022-06-20]. <https://www.nmpa.gov.cn/datasearch/search-result.html>.

[12] HIGGINS J P T, GREEN S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 5.1.0 [EB/OL]. [2022-06-20]. <https://training.cochrane.org/handbook/archive/v5.1/>.

- [13] BECK L A, THAÇI D, HAMILTON J D, et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(2): 130-139.
- [14] 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]. *Lancet*, 2017, 389(10086): 2287-2303.
- [15] 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]. *J Am Acad Dermatol*, 2019, 80(1): 158-167. e1.
- [16] DE BRUIN-WELLER M, THAÇI D, SMITH C H, et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ)[J]. *Br J Dermatol*, 2018, 178(5): 1083-1101.
- [17] SIMPSON E L, AKINLADE B, ARDELEANU M. Two phase 3 trials of Dupilumab versus placebo in atopic dermatitis[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(11): 1090-1091.
- [18] THAÇI D, SIMPSON E L, BECK L A, et al. 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(10013): 40-52.
- [19] WORM M, SIMPSON E L, THAÇI D, et al. Efficacy and safety of multiple Dupilumab dose regimens after initial successful treatment in patients with atopic dermatitis: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Dermatol*, 2020, 156(2): 131-143.
- [20] ClinicalTrials.gov. Evaluation of dupilumab in Chinese adult patients with moderate to severe atopic dermatitis[EB/OL]. (2022-03-28) [2022-06-20]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03912259?view=results>.
- [21] WANG F P, TANG X J, WEI C Q, et al. Dupilumab treatment in moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Dermatol Sci*, 2018, 90(2): 190-198.
- [22] 陈昆, 黄婷, 罗宏丽, 等. Dupilumab 治疗成人中重度特应性皮炎有效性和安全性的系统评价[J]. *实用医学杂志*, 2018, 34(18): 3130-3135.

(收稿日期:2022-06-22 修回日期:2022-07-22)

(上接第 87 页)

- [21] 黄素坤, 张国彦. 苏黄止咳胶囊联合布地奈德雾化吸入治疗咳嗽变异性哮喘的临床观察[J]. *东南国防医药*, 2017, 19(6): 608-610.
- [22] 陈慧芬, 谢艳萍, 辅恒钦, 等. 苏黄止咳胶囊联合沙美特罗/丙酸氟替卡松治疗咳嗽变异性哮喘的临床观察[J]. *中国医药导报*, 2018, 15(9): 105-108.
- [23] 欧阳晓平, 吴峰, 顾扬, 等. 沙美特罗替卡松联合苏黄止咳胶囊治疗咳嗽变异性哮喘疗效观察[J]. *临床肺科杂志*, 2013, 18(2): 257-258.
- [24] 朱迎霞, 李金润. 苏黄止咳胶囊联合西药治疗咳嗽变异性哮喘 25 例临床观察[J]. *云南中医中药杂志*, 2013, 34(3): 23-24.
- [25] 秦湧, 杜强, 陶连珊, 等. 舒利迭联合玉屏风胶囊对咳嗽变异性哮喘的影响[J]. *临床肺科杂志*, 2014, 19(6): 982-983, 984.
- [26] 周洋, 张家洪. 苏黄止咳胶囊联合沙美特罗/丙酸氟替卡松对咳嗽变异性哮喘患者气道炎症的影响[J]. *实用医学杂志*, 2016, 32(2): 298-299.
- [27] 卓致远. 布地奈德福莫特罗粉吸入剂联合苏黄止咳胶囊治疗咳嗽变异性哮喘的临床疗效观察[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2014, 22(12): 91-92.
- [28] 郑玉晶, 冯洁. 苏黄止咳胶囊配合治疗咳嗽变异性哮喘的临床效果分析[J]. *健康必读*, 2019(15): 83.
- [29] 张文江, 樊长征, 郑靖铁. 孟鲁司特钠联合三拗片治疗咳嗽变异性哮喘效果观察[J]. *中国综合临床*, 2015, 31(7): 624-626.
- [30] 张冬宏, 吕淑慧. 苏黄止咳胶囊联合综合干预对咳嗽变异性哮喘患者炎症因子及肺功能的影响[J]. *长春中医药大学学报*, 2018, 34(3): 495-498.
- [31] 张丹丹, 刘剑南, 孙敏, 等. 百令胶囊对老年咳嗽变异性哮喘患者肺功能及 IL-17 的影响[J]. *实用老年医学*, 2016, 30(7): 586-587, 591.
- [32] 杨振, 马雪丽, 徐猛, 等. 玉屏风散对咳嗽变异性哮喘缓解期免疫功能及预后的影响[J]. *中医临床研究*, 2018, 10(35): 26-29.
- [33] 向建华, 郭晓华. 苏黄止咳胶囊联合孟鲁司特钠及丙卡特罗治疗咳嗽变异性哮喘疗效观察[J]. *西部中医药*, 2020, 33(11): 109-111.
- [34] 王爱皎. 苏黄止咳胶囊联合布地奈德治疗咳嗽变异性哮喘疗效观察[J]. *人民军医*, 2016, 59(6): 582-584.
- [35] 孙如坤, 刘岩. 苏黄止咳胶囊联合糖皮质激素吸入治疗咳嗽变异性哮喘患者的临床效果[J]. *现代诊断与治疗*, 2020, 31(1): 25-26.
- [36] 任先杰, 廖德英, 陈东. 苏黄止咳胶囊辅助治疗咳嗽变异性哮喘的临床疗效[J]. *临床合理用药杂志*, 2015, 8(33): 127-128.
- [37] 马媛媛, 艾合提热木·塔力甫, 崔彦杰. 布地奈德福莫特罗吸入剂联合苏黄止咳胶囊治疗咳嗽变异性哮喘的临床效果[J]. *中国医药*, 2018, 13(6): 842-845.
- [38] 马建永, 于丽侠, 张海旺, 等. 肺力咳合剂联合信必可治疗咳嗽变异性哮喘临床研究[J]. *新中医*, 2019, 51(9): 96-99.
- [39] 黄素坤, 李丽华, 李兆洋, 等. 苏黄止咳胶囊联合西药对咳嗽变异性哮喘的临床疗效观察[J]. *中华保健医学杂志*, 2019, 21(5): 424-426.
- [40] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(2020年版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2020, 43(12): 1023-1048.
- [41] LONG L, LAI K F. Characteristics of Chinese chronic cough patients[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2019, 57: 101811.
- [42] 孙婧怡, 马礼兵. 咳嗽变异性哮喘的发病机制及研究进展[J]. *实用医学杂志*, 2018, 34(16): 2803-2806.
- [43] ROBINSON D S. Regulatory T cells and asthma[J]. *Clin Exp Allergy*, 2009, 39(9): 1314-1323.
- [44] 戴红红, 朱佳. 从“辨证论治”及“辨时论治”两个角度探究咳嗽变异性哮喘的治疗[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2018, 20(3): 49-51.
- [45] GU C, PENG W P, WANG Z C, et al. Suhuang Zhike Capsules for the treatment of cough variant asthma: a meta-analysis[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 9485746.

(收稿日期:2022-05-30 修回日期:2022-08-03)