

甲泼尼龙联合度普利尤单抗治疗大疱性类天疱疮的疗效及安全性评估

白明明¹, 曹永博²

(1. 空军特色医学中心皮肤科, 北京 100142; 2. 中国人民解放军联勤保障部队第九八二医院烧伤整形皮肤科, 河北 唐山 063000)

【摘要】目的: 探究甲泼尼龙联合度普利尤单抗治疗大疱性类天疱疮(BP)的疗效及安全性。**方法:** 选择皮肤科收治的 BP 患者为研究对象, 按照治疗方案不同分为常规组和度普利尤单抗组, 采用倾向性评分匹配, 每组各纳入 53 例。常规组接受甲泼尼龙静滴治疗; 度普利尤单抗组接受甲泼尼龙(用法同常规组)联合度普利尤单抗治疗。两组均以治疗第 16 周为节点进行疗效评估。比较两组临床疗效、皮损全部消退时间, 治疗前及治疗后的瘙痒症状[瘙痒数字评定量表(NRS)评分]、皮损严重程度[BP 疾病面积指数(BPDAI)]、血清抗 BP180、抗 BP230 抗体水平、外周血嗜酸性粒细胞(EOS)绝对值, 随访 6 个月, 统计两组复发情况及不良反应发生情况。**结果:** 度普利尤单抗组治疗总有效率高于常规组($P<0.05$), 皮损全部消退时间短于常规组($P<0.05$); 治疗后, 度普利尤单抗组 NRS、BPDAI 评分及血清抗 BP180 抗体、抗 BP230 抗体、外周血 EOS 绝对值均低于常规组($P<0.05$); 随访 6 个月, 度普利尤单抗组复发率为 11.32%, 低于常规组的 30.19% ($P<0.05$); 度普利尤单抗组和常规组不良反应发生率无统计学差异($P>0.05$)。**结论:** 甲泼尼龙联合度普利尤单抗治疗 BP 疗效显著, 可有效缓解皮损严重程度, 缩短皮损全部消退时间, 降低自身抗体及 EOS 水平, 并减少复发风险, 且安全性良好。

【关键词】 大疱性类天疱疮; 度普利尤单抗; 甲泼尼龙; 疗效; 安全性; 复发率

【中图分类号】 R758.66 **【文献标志码】** A

Efficacy and safety evaluation of methylprednisolone combined with dupilumab in the treatment of bullous pemphigoid

BAI Ming-ming¹, CAO Yong-bo²

(1. Department of Dermatology, Air Force Medical Center, People's Liberation Army, Beijing 100142; 2. Department of Burn, Plastic Surgery and Dermatology, 982nd Hospital of Joint Logistics Support Force, People's Liberation Army, Tangshan 063000, Hebei, China)

【Abstract】Objective: To explore the efficacy and safety of methylprednisolone combined with dupilumab in the treatment of bullous pemphigoid (BP). **Methods:** 106 patients with BP admitted to department of dermatology were selected and divided into the conventional group and the dupilumab group based on their treatment regimens. Propensity score was used to match 53 patients in each group. The conventional group received intravenous methylprednisolone treatment, the dupilumab group received methylprednisolone (administered identically to the conventional group) combined with dupilumab treatment. Both groups were evaluated for efficacy at the 16 weeks treatment time point. The clinical efficacy, complete regression time of skin lesion, pruritus symptoms [pruritus number rating scale (NRS) score], skin lesion severity [BP disease area index (BPDAI)], serum anti-BP180 antibody, anti-BP230 antibody level, peripheral blood eosinophil (EOS) absolute value before and after treatment were compared between the two groups. The recurrence and adverse reactions of the two groups were counted after 6 months of follow-up. **Results:** The overall response rate in the dupilumab group was higher than that in the conventional group ($P<0.05$), the complete regression time of skin lesion was shorter than that in the conventional group ($P<0.05$). After treatment, the dupilumab group exhibited lower NRS scores, BPDAI scores, serum anti-BP180 antibody levels, anti-BP230 antibody levels, and absolute peripheral blood eosinophil count compared to the conventional group ($P<0.05$). At 6 months of follow-up, the recurrence rate in the dupilumab group with 11.32% was lower than 30.19% in the conventional group ($P<0.05$). There were no statistical differences in the incidence rates of adverse reactions between the dupilumab group and the conventional group ($P>0.05$). **Conclusion:** Methylprednisolone combined with dupilumab has significant efficacy in the

作者简介: 白明明(1985—), 女, 硕士, 主治医师。E-mail: yjslp1985@163.com

通讯作者: 曹永博。E-mail: 22774485@qq.com

treatment of BP,and it can effectively alleviate the severity of skin lesion,shorten the complete regression time of skin lesion,reduce the levels of autoantibodies and EOS and lower the risk of recurrence,with good safety.

【Key words】Bullous pemphigoid; Dupilumab; Methylprednisolone; Efficacy; Safety; Recurrence rate

大疱性类天疱疮(bullous pemphigoid,BP)属于一种自身免疫性大疱性皮肤病,其核心病理机制为患者体内产生针对基底膜带半桥粒蛋白(主要为BP180和BP230)的自身抗体免疫球蛋白G(immunoglobulin G,IgG),这些抗体与抗原结合后,激活补体经典途径,招募并活化炎症细胞(尤其是嗜酸性粒细胞),释放蛋白酶和炎症介质,最终导致基底膜带损伤、表皮-真皮分离,从而形成临床所见的水疱和大疱,甚至可导致患者死亡^[1]。目前,针对BP临床主要采用糖皮质激素、免疫抑制剂以及强效外用激素等治疗方案^[2]。然而,由于BP患者大部分年龄较高,具有多病共存的特点,治疗选择受限,部分患者甚至出现治疗抵抗的现象^[3]。尽管BP的病理机制尚未完全明确,但研究^[4]发现,BP的发生与辅助性T细胞2(T helper 2,Th2)介导的炎症反应密切相关,患者皮损区可见与Th2相关的细胞因子白细胞介素4(interleukin-4,IL-4)、IL-5表达上调,而IL-4、IL-5对于嗜酸性粒细胞(eosinophil,EOS)的趋化、成熟和功能活性至关重要。度普利尤单抗通过靶向IL-4受体α亚基,阻断IL-4与IL-13信号通路,是目前用于治疗特应性皮炎的生物制剂^[5]。目

前,度普利尤单抗治疗BP的临床证据局限于病例总结,尚缺乏有关研究。基于此,本研究拟评估甲泼尼龙联合度普利尤单抗治疗BP的疗效及安全性。

1 资料和方法

1.1 一般资料

回顾性分析2022年2月至2025年2月空军特色医学中心皮肤科收治BP患者临床资料。纳入标准:(1)BP满足有关诊断标准^[6],经皮肤组织病理、免疫荧光检查、血清学检测明确诊断;(2)首次发病;(3)进入研究前未接受系统性激素治疗、免疫抑制剂、生物制剂进行治疗。排除标准:(1)患有其他自身免疫性疾病者;(2)合并重要器官(肾、肝、心等)功能障碍者;(3)其他皮肤病者;(4)恶性肿瘤者;(5)无法沟通和交流者;(6)本研究中所用药物禁忌证者。本研究已经获得医院伦理委员会的审批。按照治疗方案不同将BP患者分为常规组和度普利尤单抗组,采用倾向性评分匹配,每组各纳入53例。两组患者性别、年龄、病情严重程度、病程对比,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

组别	性别		年龄(岁)	病情严重程度			病程(月)
	男	女		轻度	中度	重度	
度普利尤单抗组($n=53$)	27(50.94)	26(49.06)	68.15±11.36	15(28.31)	25(47.17)	13(24.53)	1.96±0.81
常规组($n=53$)	32(60.38)	21(39.62)	65.34±11.12	14(26.42)	27(50.94)	12(22.64)	2.11±0.72
$t/\chi^2/Z$ 值	0.956		1.287	0.000			1.008
P 值	0.328		0.201	0.997			0.316

1.2 方法

常规组接受甲泼尼龙静滴治疗,起始剂量40 mg/d静滴,待患者皮损控制后开始规律减量,具体方案为:每1~2周依据病情减少当前剂量的10%,直至减少到最小有效维持剂量。度普利尤单抗组接受甲泼尼龙(用法同常规组)联合度普利尤单抗治疗,使用剂量为首次600 mg皮下注射,两周后皮下注射300 mg,总计注射两次。两组患者均以治疗第16周为节点进行疗效评估。

1.3 评价指标

(1)临床疗效,参考《大疱性类天疱疮诊断和治疗的专家建议》^[6]。痊愈:原有的皮损完全消退,同时无新生的水疱及红斑;显效:原有的皮损结痂或消

退面积达到70%及以上;有效:原有的皮损消退面积在50%~70%,且只有少量或无新发的水疱;无效:原有的皮损未得到缓解,或者出现新的皮损。(2)皮损全部消退时间:记录两组BP患者的皮损全部消退时间。(3)瘙痒症状:采用瘙痒数字评定量表(NRS)评估两组BP患者治疗前及治疗16周后的瘙痒症状,NRS评分范围0~10分。(4)皮损严重程度:采用BP疾病面积指数(BPDAI)评分评估两组BP患者治疗前及治疗16周后的皮损严重程度,BPDAI评分范围0~360分^[7]。(5)血清抗BP180、抗BP230抗体水平:采集两组BP患者的静脉血,使用酶标仪检测两组BP患者治疗前及治疗16周后的血清抗BP180、抗BP230抗体水平。(6)外周血

EOS 绝对值水平;使用全自动血细胞计数分析仪检测两组 BP 患者治疗前及治疗 16 周后的 EOS。(7)复发及不良反应情况:随访 6 个月,统计两组患者复发情况,每月出现 3 个及以上的新增皮损,或者出现直径超过 10 cm 且在 1 周内未愈合的皮损,或者在病情稳定期出现新增皮损或瘙痒^[8]。同时,记录不良反应的发生情况。

1.4 统计学分析

采用统计软件 SPSS 26.0 进行数据分析。计量资料用($\bar{x} \pm s$)描述,组内对比行配对样本 t 检验,组间对比行独立样本 t 检验;计数资料以 $[n(\%)]$ 描述,组间对比行独立样本 χ^2 检验或 Fisher 精确概率检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

度普利尤单抗组治疗总有效率高于常规组($\chi^2 = 4.810, P = 0.028$)。见表 2。

表 2 两组患者临床疗效比较 $[n(\%)]$

组别	痊愈	显效	有效	无效	总有效
度普利尤单抗组($n=53$)	15(28.30)	20(37.74)	12(22.64)	6(11.32)	47(88.68)
常规组($n=53$)	10(18.87)	15(28.30)	13(24.53)	15(28.30)	38(71.70)

2.2 两组患者皮损全部消退时间比较

度普利尤单抗组皮损全部消退时间为(3.15 ± 0.94)个月,短于常规组皮损全部消退时间(5.47 ± 1.41)个月($t = 9.967, P < 0.001$)。

2.3 两组患者瘙痒症状、皮损严重程度比较

治疗前,两组患者 NRS、BPDAI 评分比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组患者 NRS、BPDAI 评分均降低($P < 0.05$),且度普利尤单抗组均低于常规组($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者瘙痒症状、皮损严重程度比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	NRS 评分		BPDAI 评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
度普利尤单抗组($n=53$)	7.92 ± 1.02	2.25 ± 0.62 ^①	44.32 ± 11.03	12.85 ± 2.70 ^①
常规组($n=53$)	7.75 ± 1.16	3.51 ± 0.80 ^①	44.77 ± 11.58	19.06 ± 4.03 ^①
t 值	0.801	9.063	0.205	9.320
P 值	0.425	<0.001	0.838	<0.001

① $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

2.4 两组患者血清抗 BP180、抗 BP230 抗体水平比较

治疗前,两组患者血清抗 BP180、抗 BP230 抗体水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者血清抗 BP180、抗 BP230 抗体水平均降低($P < 0.05$),且度普利尤单抗组均低于常规组($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者血清抗 BP180、抗 BP230 抗体水平比较($\bar{x} \pm s$,U/mL)

组别	抗 BP180 抗体		抗 BP230 抗体	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
度普利尤单抗组($n=53$)	114.91 ± 26.43	25.47 ± 6.86 ^①	159.84 ± 30.12	78.49 ± 13.99 ^①
常规组($n=53$)	117.18 ± 22.39	58.22 ± 12.35 ^①	163.26 ± 28.87	93.48 ± 17.52 ^①
t 值	0.477	16.877	0.597	4.867
P 值	0.634	<0.001	0.552	<0.001

① $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

2.5 两组患者外周血 EOS 绝对值比较

治疗前,两组患者外周血 EOS 绝对值比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者外周血 EOS 绝对值均降低($P < 0.05$),且度普利尤单抗组低于常规组($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 两组患者外周血 EOS 绝对值比较($\bar{x} \pm s$)

组别	EOS 绝对值($\times 10^9/L$)	
	治疗前	治疗后
度普利尤单抗组($n=53$)	8.76 ± 1.67	0.76 ± 0.20 ^①
常规组($n=53$)	8.62 ± 1.46	1.53 ± 0.33 ^①
t 值	0.459	14.527
P 值	0.647	<0.001

① $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

2.6 两组患者复发情况比较

随访 6 个月,度普利尤单抗组复发率为 11.32%,低于常规组的 30.19%($\chi^2 = 5.736, P = 0.017$)。

2.7 两组患者不良反应比较

度普利尤单抗组和常规组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P = 1.000$)。见表 6。

表 6 两组患者不良反应比较 $[n(\%)]$

组别	局部红肿	胃肠道反应	合计
度普利尤单抗组($n=53$)	2(3.77)	1(1.89)	3(5.66)
常规组($n=53$)	2(3.77)	2(3.77)	4(7.55)

3 讨论

尽管糖皮质激素能够缓解 BP 的临床症状,但其疗程较长,在治疗过程中患者容易出现免疫抑制,诱发多种并发症及多器官功能衰竭,严重情况下可致使患者死亡^[9-10]。因此,寻找更安全有效的替代或辅助疗法,已成为临床实践中的热点话题。

BP 是由靶向半桥粒蛋白 BP180 和 BP230 的自身抗体所介导的自身免疫性疾病^[11]。研究^[12]发现,Th2 免疫应答产生的 IL-4、IL-5 及 IL-13 等细胞因子,可诱导 B 淋巴细胞针对 BP180 和 BP230 产生 IgG 抗体,从而导致对 BP180 的免疫耐受丧失,引发 EOS 增多。度普利尤单抗能够通过双重阻断

IL-4 和 IL-13 信号通路有效控制由 Th2 细胞介导的一系列炎症性皮肤病^[13]。本研究比较了甲泼尼龙治疗和甲泼尼龙联合度普利尤单抗治疗 BP 的疗效,结果显示度普利尤单抗组治疗总有效率为 88.68%,高于常规组的 71.70%,且度普利尤单抗组治疗后的 NRS 评分、BPDAI 评分均低于常规组。提示甲泼尼龙联合度普利尤单抗治疗 BP 的疗效更加突出,在缓解患者的瘙痒症状和促进皮损愈合方面更具有优势,与 Yang 等^[14]报道相符。具体分析原因,度普利尤单抗通过阻断 IL-4 与 IL-13 信号通路,从多途径发挥治疗作用;在瘙痒方面,其能够抑制 IL-4 对痒觉神经的直接刺激与募集作用,同时减轻 IL-13 介导的瘙痒反应;在皮损方面,度普利尤单抗阻断了 Th2 型细胞因子对 EOS 的趋化作用,减少蛋白水解酶的释放,从而抑制水疱形成,并促进皮损修复^[15]。

抗 BP180、BP230 抗体是诊断 BP 的特异性标志抗体^[16]。此外,EOS 值可在一定程度上评估 BP 疾病活动性及严重程度^[17]。本研究显示,治疗后,两组患者血清抗 BP180 抗体以及抗 BP230 抗体水平、外周血 EOS 绝对值均较治疗前下降,且度普利尤单抗组各指标水平均低于常规组。表明甲泼尼龙联合度普利尤单抗治疗 BP 有利于减少自身抗体生成,并抑制 Th2 型炎症。因为度普利尤单抗不仅能够通过阻断 IL-4/IL-13,直接抑制 EOS 的活化,还可以通过多靶点抑制 Th2 型炎症,减少自身抗原暴露与抗体生成,进而降低血清抗 BP180 抗体以及抗 BP230 抗体水平^[18]。本研究还显示,随访 6 个月,度普利尤单抗组复发率为 11.32%,低于常规组的 30.19%。这可能与度普利尤单抗和甲泼尼龙联用发挥协同作用有关。另外,度普利尤单抗组和常规组不良反应发生率(5.66% vs. 7.55%)无统计学差异($P>0.05$),表明甲泼尼龙联合度普利尤单抗用于治疗 BP 安全可靠。

综上,甲泼尼龙联合度普利尤单抗治疗 BP 疗效显著,可有效缓解皮损严重程度,缩短皮损全部消退时间,降低自身抗体及 EOS 水平,并减少复发风险,安全性良好,具有较高的临床应用价值。

参考文献

[1] 李丙南,刘桂丽,曹娜,等.大疱性类天疱疮患者疱液中 HBD-2、CXCR5 及 ECP 的表达水平及意义[J].川北医学院学报,2024,39(10):1338—1342.

[2] Zhao L,Wang Q,Liang G,*et al.* Evaluation of dupilumab in patients with bullous pemphigoid[J]. JAMA Dermatology, 2023,159(9):953—960.

[3] Hu L,Huang R,Jiang F,*et al.* Concomitant use of dupilumab with glucocorticoid in bullous pemphigoid reduces disease

severity:a preliminary study[J]. Immunity, Inflammation and Disease, 2023,11(7):e924.

[4] Liang G,Qian H,Sun C,*et al.* Dupilumab, corticosteroids and their combination for the treatment of bullous pemphigoid[J]. Anais Brasileiros de Dermatologia, 2025,100(2):243—252.

[5] 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.

[6] 中国医师协会皮肤科医师分会自身免疫性疾病亚专业委员.大疱性类天疱疮诊断和治疗的专家建议[J].中华皮肤科杂志,2016,49(6):384—387.

[7] Cole EF,Mustin DE,Feldman RJ. The effect of skin colour and Fitzpatrick skin type on Bullous Pemphigoid Disease Area Index (BPDAI) scores[J]. The British Journal of Dermatology, 2022,187(4):606—607.

[8] Murrell DF,Daniel BS,Joly P,*et al.* Definitions and outcome measures for bullous pemphigoid: Recommendations by an international panel of experts[J]. Journal of the American Academy of Dermatology, 2012,66(3):479—485.

[9] Wojtczak M,Nolbrzak A,Wozniacka A,*et al.* Can methotrexate be employed as monotherapy for bullous pemphigoid? analysis of efficiency and tolerance of methotrexate treatment in patients with bullous pemphigoid[J]. Journal of Clinical Medicine, 2023,12(4):1638.

[10] 赵丹丹,甄莉.基于随机森林模型的大疱性类天疱疮患者预后因素分析[J].中国麻风皮肤病杂志,2023,39(5):338—343.

[11] Daponte AI,Kalloniati E,Meltzanidou P,*et al.* Bullous pemphigoid and epidemiological patterns in northern Greece: insights from an 8-year observational study[J]. Dermatology Practical & Conceptual, 2025,15(2):4852.

[12] Margiotta FM,Fidanzì C,Bevilacqua M,*et al.* Effectiveness and safety of Dupilumab for the treatment at 104 weeks of recalcitrant bullous pemphigoid[J]. Skin Research and Technology, 2023,29(10):e13488.

[13] 田敏,熊炜,肖玉凤,等.他克莫司联合度普利尤单抗治疗中、重度特应性皮炎的临床研究[J].中国现代医学杂志,2024,34(4):72—77.

[14] Yang J,Gao H,Zhang Z,*et al.* Dupilumab combined with low-dose systemic steroid therapy improves efficacy and safety for bullous pemphigoid[J]. Dermatologic Therapy, 2022,35(8):e15648.

[15] 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.

[16] 陈星会,穆亚楠,张逸,等.301 例大疱性类天疱疮住院患者临床回顾性分析[J].中国中西医结合皮肤性病学期杂志,2025,24(1):20—25.

[17] 扈容英,苏雅丽,王立鹏,等.大疱性类天疱疮 85 例回顾性临床分析[J].实用皮肤病学杂志,2023,16(6):338—342.

[18] Fang X,Gong Q,Zhou Y,*et al.* Dupilumab monotherapy in super-elderly patients with bullous pemphigoid:a retrospective study on long-term efficacy and safety in mild to moderate cases[J]. The Journal of Dermatological Treatment, 2025,36(1):2556294.

(收稿日期:2025—12—10 修回日期:2026—02—03)