

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.10.012

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250814.1027.004\(2025-08-14\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250814.1027.004(2025-08-14))度普利尤单抗联合 2% 克立硼罗软膏治疗中重度
特应性皮炎的疗效评估*张宝军¹, 付双杏¹, 方晓波¹, 彭银花², 吴亚光³, 翟志芳³

(1. 绍兴文理学院附属医院皮肤科, 浙江绍兴 312000; 2. 绍兴文理学院附属医院风湿免疫科, 浙江绍兴 312000; 3. 陆军军医大学第一附属医院皮肤科, 重庆 400038)

[摘要] **目的** 评价度普利尤单抗联合 2% 克立硼罗软膏治疗中重度特应性皮炎的疗效和安全性及对血清学指标的影响。**方法** 回顾性分析 2021 年 3 月至 2024 年 12 月绍兴文理学院附属医院皮肤科收治的 67 例中重度特应性皮炎(AD)患者的临床资料,按照治疗方法将研究对象分为试验组($n=35$)和对照组($n=32$)。试验组采用度普利尤单抗注射液+2% 克立硼罗软膏进行治疗,对照组采用依巴斯汀片+2% 克立硼罗软膏进行治疗,收集患者治疗 16 周后的临床及相关血清学指标,分析两组治疗前后瘙痒数字量表评分、湿疹面积及严重程度(EASI)评分、IL-4、IL-13 水平及局部皮肤不良反应发生率。**结果** 治疗后试验组总有效率为 94.29% (33/35),高于对照组的 53.13% (17/32),差异有统计学意义($\chi^2=12.862, P<0.001$);治疗前两组症状评分、IL-4、IL-13 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,试验组症状评分低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);试验组 IL-4、IL-13 水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。试验组不良反应发生率为 2.86% (1/35),明显低于对照组的 34.38% (11/32),差异有统计学意义($\chi^2=9.252, P=0.002$)。**结论** 中重度 AD 患者给予度普利尤单抗注射液联合 2% 克立硼罗软膏效果确切,可有效缓解皮肤症状,调节细胞免疫功能,减轻炎症反应,局部皮肤不良反应少,值得临床推广使用。

[关键词] 度普利尤单抗;克立硼罗;特应性皮炎;血清指标学;疗效分析**[中图分类号]** R758.3**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2025)10-2309-04Evaluation of the therapeutic effect of dupilumab combined with 2% cleboride
ointment in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis*ZHANG Baojun¹, FU Shuangxing¹, FANG Xiaobo¹, PENG Yinhua², WU Yaguang³, ZHAI Zhifang³

(1. Department of Dermatology, Affiliated Hospital of Shaoxing University, Shaoxing, Zhejiang 312000, China; 2. Department of Rheumatology Immunology, Affiliated Hospital of Shaoxing University, Shaoxing, Zhejiang 312000, China; 3. Department of Dermatology, The South West Hospital of Army Medical University, Chongqing 400038, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the efficacy and safety of dupilumab combined with 2% cleboride ointment in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis, as well as its impact on serological indicators. **Methods** A retrospective analysis was conducted on the clinical data of 67 patients with moderate to severe atopic dermatitis (AD) admitted to the Department of Dermatology of Shaoxing University Affiliated Hospital from March 2021 to December 2024. The study subjects were divided into an experimental group ($n=35$) and a control group ($n=32$) according to the treatment method. The experimental group was treated with Dupilumab injection and 2% Cleboride ointment, while the control group was treated with ebastine tablets and 2% cleboride ointment. Clinical and related serological indicators of patients after 16 weeks of treatment were collected, and the itch digital scale score, eczema area and severity (EASI) score, IL-4, IL-13 levels, and incidence of local skin adverse reactions were analyzed before and after treatment in both groups. **Results** The total effective rate of the experimental group after treatment was 94.29% (33/35), which was higher than the control group [53.13% (17/32)], and the difference was statistically significant ($\chi^2=12.862, P<0.001$). There was no statistically significant difference in symptom scores, IL-4, and IL-13 levels between the two groups before treatment ($P>0.05$). After treatment, the symptom scores of the experimental group were lower than those of the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The lev-

* 基金项目:国家自然科学基金项目(82304032)。

els of IL-4 and IL-13 in the experimental group were lower than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the experimental group was 2.86% (1/35), significantly lower than the 34.38% (11/32) in the control group, and the difference was statistically significant ($\chi^2 = 9.252, P = 0.002$). **Conclusion** The combination of dupilumab injection and 2% clobetamide ointment is effective in relieving skin symptoms, regulating cellular immune function, reducing inflammatory reactions, and minimizing local skin adverse reactions in patients with moderate to severe AD. It is worthy of clinical promotion and use.

[Key words] dupilumab; clobetamide; atopic dermatitis; serum biomarkers; efficacy analysis

特应性皮炎(atopic dermatitis, AD)是一种慢性、炎症性、复发性皮肤病,以剧烈瘙痒为主,严重影响患者的生活质量。AD 治疗目标为快速控制或缓解瘙痒,改善患者的生活质量^[1]。《中国特应性皮炎诊疗指南(2020 版)》推荐将口服第二代抗组胺药物作为治疗 AD 瘙痒的系统性用药,并支持在必要时加倍剂量使用^[2]。同时,指南明确了生物制剂度普利尤单抗在治疗 AD 方面的疗效。此外,自 2021 年 3 月起,小分子靶向抗炎药物 2% 克立硼罗软膏已广泛应用于 AD 的外用治疗。本研究探讨度普利尤单抗联合 2% 克立硼罗软膏治疗中重度 AD 患者的有效性及对血清学指标 IL-4、IL-13 的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2021 年 3 月至 2024 年 12 月绍兴文理学院附属医院皮肤科收治的 67 例中重度 AD 患者的临床资料。按照治疗方法将研究对象分为试验组($n = 35$)和对照组($n = 32$)。试验组中男 18 例,女 17 例;年龄 16~32 岁,平均(24.31 ± 4.56)岁;病程 1~31 年,平均(23.43 ± 4.56)年;对照组男 17 例,女 15 例;年龄 16~30 岁,平均(22.53 ± 4.12)岁;病程 1~30 年,平均(22.66 ± 4.87)年。两组年龄、性别、病程等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。纳入标准:(1)符合 AD 诊断标准,①病程超过 6 个月的对称性湿疹;②特应性个人史和/或家族史(包括湿疹、过敏性鼻炎、哮喘、过敏性结膜炎、慢性荨麻疹等);③血清总 IgE 升高和/或外周血嗜酸性粒细胞升高和/或过敏原特异性 IgE 阳性,①~③中的任意 1 项阳性即可诊断^[3];(2)年龄 > 12 岁,性别不限;(3)临床资料及相关血清学指标完善。排除标准:(1)临床及血清学指标相关资料不完善者;(2)妊娠或哺乳期患者;(3)合并其他免疫系统疾病或合并特殊感染患者。使用度普利尤单抗治疗患者均满足度普利尤单抗的治疗适应证:(1)成人及 6 岁以上儿童的中重度 AD 或湿疹;(2)12 岁以上的严重患者哮喘;(3)伴有鼻窦炎的慢性鼻窦炎^[2]。本研究已通过绍兴文理学院附属医院医学伦理委员会的审批[审批号:2025(研)-112-01],免除受试者知情同意。

1.2 方法

试验组给予度普利尤单抗注射液+2% 克立硼罗软膏外用治疗;度普利尤单抗注射液(北京赛诺菲生

物科技股份有限公司,批准文号:S20200017)初始剂量 600 mg,以后每两周 1 次给予 300 mg 皮下注射;2% 克立硼罗软膏(法玛西亚普强公司,国药准字 HJ20200022)每天局部外用 3 次。对照组给予依巴斯汀片+2% 克立硼罗软膏外用治疗:依巴斯汀片(西班牙艾美罗医用药物工业有限公司,国药准字 HJ20140855)20 mg,每天 1 次,睡前口服;2% 克立硼罗软膏,每天局部外用 3 次。两组均连续治疗 16 周。

1.3 观察指标

(1)治疗效果。根据瘙痒数字量表(numerical rating scale, NRS)评分及湿疹面积与严重程度指数(eczema area and severity index, EASI)评分评定两组治疗后的疗效^[4]。①NRS 评分:分别于治疗前、治疗 16 周后,对两组红斑、水肿/丘疹、表皮剥脱、苔藓化等症状进行评分,各症状评分为 0~3 分,0 分=无,1 分=轻,2 分=中,3 分=重,各种症状分值之间可记半级分,即 0.5 分,评分越高,症状越严重^[5];②EASI 评分:按照皮损面积占各部位面积的比例进行计算,分值为 0~6 分,0 分为无皮疹,1 分为 < 10%,2 分为 10%~< 20%,3 分为 20%~< 50%,4 分为 50%~< 70%,5 分为 70%~< 90%,6 分为 90%~< 100%。症状评分=NRS 评分+EASI 评分。临床治愈:瘙痒基本消失,症状评分减少 $\geq 90\%$;显效:瘙痒明显缓解,症状评分减少 80%~< 90%;有效:瘙痒间歇性缓解,症状评分减少 50%~< 80%;无效:瘙痒无改善,症状评分减少 < 50%^[5]。总有效率=(临床治愈例数+显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。(2)血清学指标。采用 ELISA 测定两组治疗前、后 IL-4、IL-13 水平。(3)不良反应发生率。比较两组治疗期间发生皮肤瘙痒、烧灼感及皮损加重等不良反应发生率。

1.4 统计学处理

采用 R4.4.2 软件处理数据。计数资料采用例数或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法;计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内比较采用配对 t 检验;组间比较采用独立样本 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较

结果显示,治疗后试验组总有效率明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组疗效比较[n(%)]

组别	n	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效
对照组	32	0	6(18.75)	11(34.38)	15(46.87)	17(53.13)
试验组	35	16(45.71)	13(37.12)	4(18.00)	2(11.43)	33(94.29)
χ^2						12.862
P						<0.001

2.2 两组症状评分的比较

治疗后,试验组症状评分低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组治疗后的症状评分均明显低于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 两组炎症因子水平的比较

表 3 两组治疗前后炎症因子水平的比较($\bar{x}\pm s$,pg/mL)

组别	n	IL-4				IL-13			
		治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P
对照组	32	19.23±5.66	17.90±6.09	3.852	<0.001	19.23±5.50	17.54±5.83	4.385	<0.001
试验组	35	20.34±6.67	11.73±7.46	6.889	<0.001	18.87±6.18	12.19±4.12	7.788	<0.001
t		0.741	−3.722			−0.253	−4.301		
P		0.461	<0.001			0.801	<0.001		

2.4 两组不良反应发生率的比较

试验组总不良反应发生率为 2.86%(1/35),低于对照组的 34.38%(11/32),差异有统计学意义($\chi^2=9.252,P=0.002$),见表 4。

表 4 两组不良反应发生情况比较[n(%)]

分组	n	皮肤瘙痒	红斑	烧灼感
对照组	32	6(18.75)	3(9.38)	2(6.25)
试验组	35	1(2.86)	0	0

3 讨 论

AD 确切发病机制尚不清楚,发病与遗传和环境密切相关^[6],Th2 介导为主的免疫学异常及 Th1/Th2 动态失衡为 AD 发病的主要免疫机制。有研究表明,IL-4、IL-13 为 AD 发病的关键炎症因子,其过度表达导致炎症通路信号过度放大,诱发皮肤炎症,引起病变发展和瘙痒^[7]。《中重度特应性皮炎系统药物达标治疗专家指导建议》^[1]提出 AD 的“达标治疗”须尽快控制或缓解瘙痒,清除皮损,提高患者的生活质量^[1,8]。系统治疗是中重度 AD 的常用手段,主要包括外用和内用药物。其中,口服抗组胺药依巴斯汀片是国内外专家共识与指南推荐的传统一线药物。该药具有起效快、半衰期长、不良反应少等优点,且其疗效呈剂量依赖性,即加倍剂量可获得相应增强的疗效^[9-10]。度普利尤单抗作为新型免疫调节生物制剂,可双重阻断炎症因子 IL-4、IL-13 通路,可快速、强效并持续改善瘙痒与皮损^[11-15],克立硼罗高特异性抑制过度活化的磷酸二酯酶 4(phosphodiesterase 4,PDE-4),可

治疗前,两组炎症因子 IL-4、IL-13 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,试验组 IL-4、IL-13 水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组治疗后的 IL-4、IL-13 水平均明显低于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 2 两组治疗前后症状评分的比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	n	治疗前	治疗后	t	P
对照组	32	19.07±5.65	16.10±5.34	5.337	<0.001
试验组	35	19.12±6.29	3.66±4.15	−11.941	<0.001
t		0.034	−10.575		
P		0.973	<0.001		

广泛抑制各种炎性因子,2%克立硼罗软膏是一种高效的小分子抗炎药,凭借其优异的皮肤渗透性,于 2020 年获得国家药品监督管理局批准上市。基于其良好的疗效与安全性,该药现已获得中外多项 AD 诊疗指南的 A 级推荐,成为局部治疗的重要选择^[16]。

本研究采用 2%克立硼罗软膏联合度普利尤单抗对 AD 患者进行 16 周治疗,以验证其有效性,探讨其对血清 IL-4 及 IL-13 水平的影响与临床症状改善情况,同时观察局部外用 PDE-4 抑制剂的皮肤不良反应,从而评估其对患者治疗依从性的提升作用。结果表明,该方案疗效明显,且皮肤不良反应发生率低。对照组则采用口服传统治疗 AD 抗组胺药物依巴斯汀,外用 2%克立硼罗软膏的治疗方案。研究结果显示,试验组与对照组均可有效缓解患者瘙痒症状,降低症状评分,且治疗后试验组总有效率明显高于对照组,症状评分低于对照组($P<0.05$);血清学指标 IL-4、IL-13 水平明显低于对照组,治疗过程出现的皮肤瘙痒、红斑、烧灼感等不良反应明显发生率较低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。克立硼罗作为 PDE-4 抑制剂可上调环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate,cAMP)水平,激活蛋白激酶 A(protein kinase A,PKA),抑制核因子- κ B(nuclear factor Kappa B,NF- κ B)与活化 T 细胞核因子(nuclear factor of activated T-cells,NF-AT)信号通路,抑制促炎因子的释放^[17-18]。同时克立硼罗为小分子药物,能更好地渗透表皮层和真皮层,其分子结构中的硼原子,有助于高选择作用于 PDE-4,高效且安全^[19]。本研究发现,试验组仅 1 例出现皮肤瘙痒,未见烧灼感、红斑等不

不良反应;而对照组则有 11 例出现局部皮肤刺激症状。在排除了患者个体差异、病情严重程度及疗程等因素后,本课题组推测,可能与对照组联用的依巴斯汀疗效明显低于试验组联用的度普利尤单抗有关,这一问题值得进一步探讨。度普利尤单抗作为 AD 指南推荐的首选全人源单克隆抗体靶向生物制剂,可结合 IL-4、IL-13 通路,阻断其下游信号转导,抑制炎症区域免疫优势分化及下调丝聚蛋白水平,进而调控 AD 患者的皮肤屏障功能。研究表明,度普利尤单抗、克立硼罗均具有抑制皮肤炎症介质与降低皮肤炎症级联反应的作用,二者协同可增强 AD 的疗效,可快速有效缓解 AD 临床症状^[20]。本研究证实,度普利尤单抗联合 2% 克立硼罗软膏的 16 周治疗方案对 AD 具有明显疗效和良好安全性。该方案不仅能快速改善瘙痒等症状,还可明显降低血清 IL-4、IL-13 水平,表明其能有效抑制免疫反应、减少炎症因子释放。与对照组相比,本方案疗效更明显,不良反应发生率更低。

综上所述,度普利尤单抗联合外涂 2% 克立硼罗软膏治疗 AD 效果明显,安全性好,可提高 AD 患者生活质量,能实现 AD 治疗达标。

参考文献

- [1] 赵作涛,高兴华. 中重度特应性皮炎系统药物达标治疗专家指导建议[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2022,36(8):855-864.
- [2] 杜文锦,祝戎飞. 度普利单抗尤治疗过敏性疾病有效性和安全性研究进展[J]. 药物不良反应杂志, 2022,24(10):540-544.
- [3] 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 年版)[J]. 中华皮肤科杂志, 2020,53(2):81-88.
- [4] 莫秀峰,刘俊峰,林颖,等. 特应性皮炎中西医结合临床实践指南(草案)[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2024,23(3):249-258.
- [5] PATRICK G J, ARCHER N K, MILLER L S. Which way do we go? Complex interactions in atopic dermatitis pathogenesis[J]. Invest Dermatol, 2021,141(2):274-284.
- [6] DUBIN C, DEL DUCA E, GUTTMAN-YASSKY E. The IL-4, IL-13 and IL-31 pathways in atopic dermatitis[J]. Expert Rev Clin Immunol, 17(8):835-852.
- [7] 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.
- [8] SILVERBERG J I, GOODERHAM M, KATO H N, et al. Combining treat-to-target principles and shared decision-making: international expert consensus-based recommendations with a novel concept for minimal disease activity criteria in atopic dermatitis[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2024,38(11):2139-2148.
- [9] 钱佳丽,何静岩,孙丽蕴. 依巴斯汀三倍剂量治疗轻中度特应性皮炎的疗效和安全性[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2019,35(2):70-72.
- [10] 季慧琳,薛怀煜,刘庆娜,等. 依巴斯汀与其联合氯雷他定治疗慢性难治性荨麻疹的疗效对比[J]. 西部医学, 2025,37(9):1354-1358.
- [11] 陈岚,程少为. 度普利尤单抗治疗成人特应性皮炎 30 例临床观察[J]. 实用皮肤病学杂志, 2024,17(1):21-24.
- [12] 中华医学会皮肤性病学分会特应性皮炎研究中心,中华医学会皮肤性病学分会儿童学组. 度普利尤单抗治疗特应性皮炎专家共识[J]. 中华皮肤科杂志, 2022,55(6):465-470.
- [13] 刘擘,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.
- [14] 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.
- [15] BECK L A, MURARO A, BOGUNIEWICZ M, et al. Dupilumab reduces inflammatory biomarkers in pediatric patients with moderate-to-severe atopic dermatitis[J]. J Allergy Clin Immunol, 2025,155(1):135-143.
- [16] 中国医学装备协会皮肤病与皮肤美容分会. 皮肤病靶向治疗专家共识(2025 年版)[J]. 中华皮肤科杂志, 2025,58(2):99-125.
- [17] 沈伟杰,林克胜,吴黎明. 克立硼罗软膏与外用钙调神经磷酸酶抑制剂治疗轻中度特应性皮炎疗效和安全性比较网状 meta 分析[J]. 浙江中西医结合杂志, 2025,35(2):165-170.
- [18] 武爽. 依巴斯汀三倍剂量治疗特应性皮炎的临床效果及不良反应观察[J]. 中华养生保健, 2020,38(10):167-169.
- [19] RIAHI A, LAM J M. Crisaborole 2% ointment for mild-to-moderate atopic dermatitis[J]. Skin Therapy Lett, 2021,26(1):1-4.
- [20] 何晓雨,马红,吴蔚. 度普利尤单抗注射液联合克立硼罗在成人中重度特应性皮炎中的临床研究[J]. 中国医学创新, 2023,20(26):5-9.

(收稿日期:2025-03-11 修回日期:2025-07-22)

(编辑:管佩钰)