

• 循证医学 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.11.023

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240531.1819.006\(2024-06-03\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240531.1819.006(2024-06-03))

生物制剂对中重度特应性皮炎短期达标治疗的有效性和安全性网状 meta 分析

陈萍娟,蔡钙强,刘瑞桂,麦泳贤

(中山市小榄人民医院药学部,广东中山 528415)

[摘要] **目的** 采用网状 meta 分析比较不同生物制剂对中重度特应性皮炎(AD)患者的短期达标治疗的有效性和安全性。**方法** 检索中国知网、中国生物医学文献数据库、万方、维普、PubMed、Cochrane Library、Embase 数据库中的随机对照试验(RCT)研究,检索时间为各数据库建库至 2023 年 8 月,收集生物制剂治疗中重度 AD 的相关文献。按照纳入排除标准筛选文献、评价文献质量、提取数据资料后,采用 RevMan5.3 和 Stata16.0 软件进行网状 meta 分析。**结果** 共检索到 754 篇文献,最终纳入 11 篇文献,涉及 14 项 RCT 研究,总样本量为 5 099 例。共涉及 4 种干预方式,包含安慰剂和 3 种药物。3 种药物分别是度普利尤单抗、来瑞组单抗、曲罗芦单抗。结果表明,每一项有效性指标中,不同的用药方案有不同的表现,综合达标治疗指标后,度普利尤单抗优于来瑞组单抗,来瑞组单抗优于曲罗芦单抗。不良反应方面,3 种药物与安慰剂间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 度普利尤单抗是目前针对短期达标治疗最有效的生物制剂选择,可减轻炎症反应,改善皮肤症状。未来的研究应进一步评估其长期效果和安全性,以指导临床应用。

[关键词] 生物制剂;中重度特应性皮炎;达标治疗;短期

[中图法分类号] R246.7

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2024)11-1717-09

Effectiveness and safety of biologics in short-term reaching-standard treatment of moderate to severe atopic dermatitis: a mesh meta analysis

CHEN Pingjuan, CAI Gaiqiang, LIU Ruigui, MAI Yongxian

(Department of Pharmacy, Zhongshan Municipal Xiaolan People's Hospital, Zhongshan, Guangdong 528415, China)

[Abstract] **Objective** To employ the mesh meta analysis to compare the effectiveness and safety of short-term reaching-standard treatment in the patients with moderate to severe atopic dermatitis among the different biologics. **Methods** The randomized controlled trials (RCT) were retrieved from the databases of CNKI, Chinese Biomedical Literature Database, Wanfang, VIP, PubMed, Cochrane Library and Embase databases. The retrieval time was from the database establishment to August, 2023. The related literatures on the biologics for treating moderate to severe atopic dermatitis were collected. The literatures were screened by the inclusion and exclusion standards, the literature quality was evaluated and the data were extracted. Then the mesh meta analysis was performed by using RevMan 5.3 and Stata 16.0 softwares. **Results** A total of 754 articles were retrieved, and 11 articles were finally included, involving in 14 RCT with a total sample number of 5 528 cases. There were 4 intervention methods, including placebo and 3 kinds of drugs. The drugs were Dupilumab, Lebrikizumab and Tralokinumab. The results showed that for each of effectiveness indicator, different medication regimens had different performance, after comprehensively meeting the treatment criteria, Dupilumab was superior to Lebrikizumab, and Lebrikizumab was superior to Tralokinumab. There was no statistical difference in adverse reactions between the three drugs and placebo ($P>0.05$). **Conclusion** Dupilumab is currently the most effective biologic agent for short-term target treatment, capable of reducing inflammation and improving skin symptoms. Future studies should further evaluate its long-term efficacy and safety to guide clinical application.

[Key words] biologics; moderate to severe atopic dermatitis; reaching-standard treatment; short-term

特应性皮炎(atopic dermatitis, AD)是一种慢性炎症性皮肤病,以强烈瘙痒和湿疹病变为主要特征。

全球大约 20% 的儿童和 10% 的成人患有此病,涉及大约 2.3 亿人,其中大约有 20% 的患者会发展为中重

度 AD,其比例随年龄增加而增加^[1-2]。控制瘙痒和清除皮损是 AD 患者最迫切的治疗需求。对于中重度 AD,局部用药往往不能很好地控制病情,长期的严重皮肤炎症对中重度 AD 患者的日常生活和心理健康都造成了极大影响。对于这些局部治疗无效的患者,往往需要全身性治疗。目前全身性治疗药物包括免疫抑制剂和新型生物制剂。欧美目前使用阻断白细胞介素(IL)-4 和 IL-13 或仅阻断 IL-13 的生物制剂作为一线治疗药物^[3-4]。

达标治疗是一种治疗策略,其核心是在疾病管理中进行“严格控制”,在有限的时间窗内预订治疗目标,对疾病进行标准化定期评估,对治疗方案进行及时、动态调整。达标治疗最早应用于糖尿病领域,后在多种慢性病管理中得到广泛应用^[5-6]。

2021 年 1 月,《特应性皮炎达标治疗:成人中重度 AD 系统治疗核心决策框架国际共识》^[7]发布,基于此共识,我国于 2022 年发布了《中重度特应性皮炎系统药物达标治疗专家指导意见》^[8],以下简称《意见》。由于 AD 对患者的影响广泛,包括持续剧烈的瘙痒会对患者的日常生活产生影响,导致睡眠不足、焦虑抑郁等精神问题,皮损造成的外观变化也会对患者的心理造成深远影响。因此,AD 患者的治疗需求存在多样性。《意见》推荐从患者症状、体征、生活质量和疾病长期控制这 4 个维度进行达标治疗的目标设定。推荐使用的评估工具有:(1)瘙痒严重度评估:采用瘙痒峰值数值评定量表(peak pruritus numerical rating scale,PP-NRS)评估;(2)症状评估:采用患者湿疹自我检查评分量表(patient oriented eczema measure,POEM)评估;(3)体征评估:采用湿疹面积和严重程度指数(eczema area and severity index,EASI)或 AD 评分指数(scoring atopic dermatitis,SCORAD)评估;(4)生活质量:采用皮肤病生活质量指数(dermatology life quality index,DLQI)评估;(5)疾病长期控制:采用 AD 控制工具(atopic dermatitis control tool,ADCT)评估。

本研究旨在结合各评估工具对不同生物制剂对中重度 AD 患者达标治疗的有效性和安全性进行网状 meta 分析,为临床选择符合达标治疗原则的生物制剂提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 文献检索

检索中国知网、中国生物医学文献数据库、万方、维普、PubMed、Cochrane Library、Embase 数据库中的随机对照试验(randomized controlled trial,RCT)研究,检索时间为各数据库建库至 2023 年 8 月。英文检索词包括:“atopic dermatitis”“biologics”“interleukin”“moderate-to-severe”“randomized clinical trial”。中文检索词包括:“特应性皮炎”“生物制剂”“白细胞介素”“中重度”“随机对照”。以主题词和自由词

相结合的方式,同时辅以手工检索和文献追溯法收集相关文献。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:(1)研究对象:中重度 AD 患者;(2)研究类型:RCT;(3)干预措施:生物制剂;(4)结局指标:选取达标治疗评估工具中文献报道最多的指标:PP-NRS、POEM、EASI、DLQI、ADCT、总不良反应率和严重不良反应率。排除标准:(1)综述、病例报道、动物、细胞等非临床研究;(2)含有重复数据的研究,只保留数据最全或最新的研究;(3)无可用数据或数据不完整的研究;(4)使用Ⅲ期临床试验结果发布的药物的研究;(5)已有Ⅲ期临床试验数据,但是Ⅱ期临床试验研究中并未使用Ⅲ期试验组剂量的研究。

1.3 质量评价和数据提取

根据 Cochrane 风险偏倚评估工具对所纳入的文献进行质量评价,主要包括随机方法、分配隐藏、盲法、结果报告完整性、选择性报告偏倚及其他潜在影响真实性的因素等,每个方面又分为高风险偏倚、低风险偏倚和不清楚。由两名人员分别进行质量评价,之后由第 3 名人员进行核对,若发生分歧,则通过深入查阅原始文献或共同讨论决定最终结果。

1.4 统计学处理

采用 RevMan5.3 软件进行风险评估。采用 Stata16.0 软件进行网状 meta 分析,绘制各指标干预措施的网状关系图。对成环的结局指标进行全局不一致检验和节点分裂法不一致性检验,若 $P>0.05$ 表示一致性较好。计数资料采用比值比(odds ratio,OR)及 95%CI 表示。计算不同干预措施的累积排序概率图下面积(surface under the cumulative ranking curve,SUCRA),根据 SUCRA 的疗效和安全性百分比,得出不同干预措施的聚类分析图。绘制比较-校正漏斗图来检测网状图中是否存在小样本效应,进行发表偏倚检验。最后对有效性指标进行雷达图分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选流程

系统检索去重后得到 754 篇文献,通过阅读标题和摘要后初筛得到 84 篇文献。经过阅读全文后根据纳入、排除标准最终得到 11 篇文献。筛选流程见图 1。

2.2 纳入文献基线特征及质量评价

纳入的 11 篇文献均为英文文献,其中 3 篇文献各报道了 2 项 RCT 研究,所以共纳入 14 项 RCT 研究,涉及 4 种干预方式,共包括 5 099 例中重度 AD 患者,纳入研究的基本特征见表 1。采用 Cochrane 风险偏倚评估工具进行质量评价,评价结果见图 2。

2.3 网状 meta 分析结果

2.3.1 EASI $\geq 75\%$ 的治疗达标率

一共纳入 11 篇文献^[9-19] 14 项 RCT 对 EASI $\geq$

75%的治疗达标率进行了报道,共有5 099例患者(因临床试验中存在一些失访和数据缺失情况,每个结局指标并非每个患者都采集到,所以每个结局指标的总人数并不等于表1各研究患者总数之和),涉及4种干预方式,包括度普利尤单抗、来瑞组单抗、曲罗芦单抗、安慰剂。对EASI≥75%的治疗达标率进行网状meta分析,其网状证据图见图3A。EASI≥75%的治

疗达标率的SUCRA排序依次是度普利尤单抗(98.2%)>来瑞组单抗(67.4%)>曲罗芦单抗(34.4%)>安慰剂(0),见图3B。在网状分析产生的两两比较中,4对比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。比较-校正漏斗图显示,大部分研究分布在中线上部,提示发表偏倚可能性较小,小部分分布于底部,不排除小样本效应,见图3C。

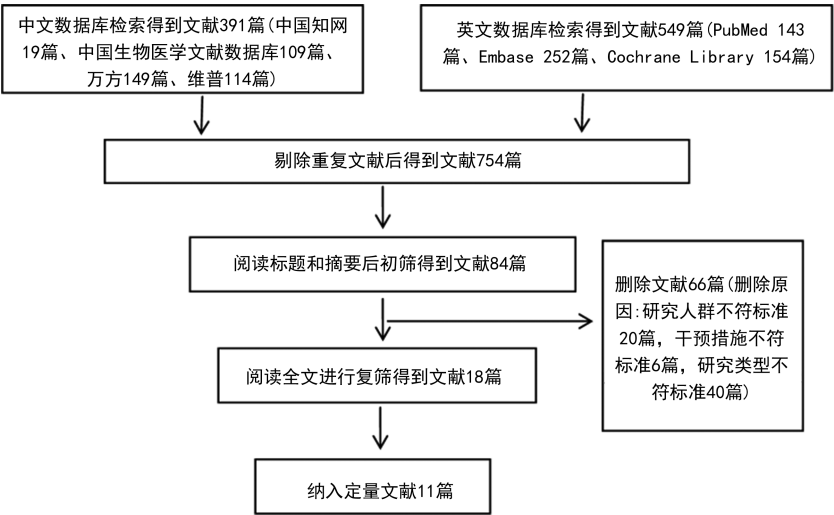


图1 文献筛选流程

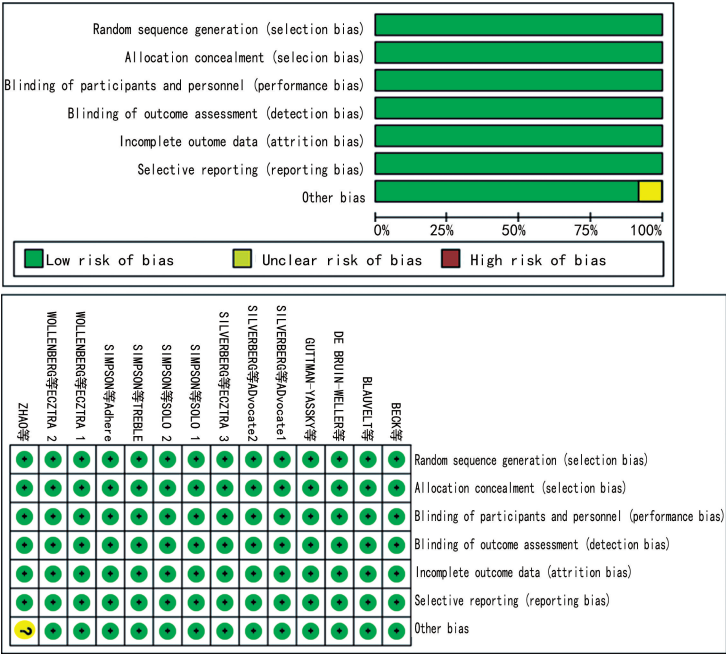


图2 纳入RCT的Cochrane偏倚风险评估图

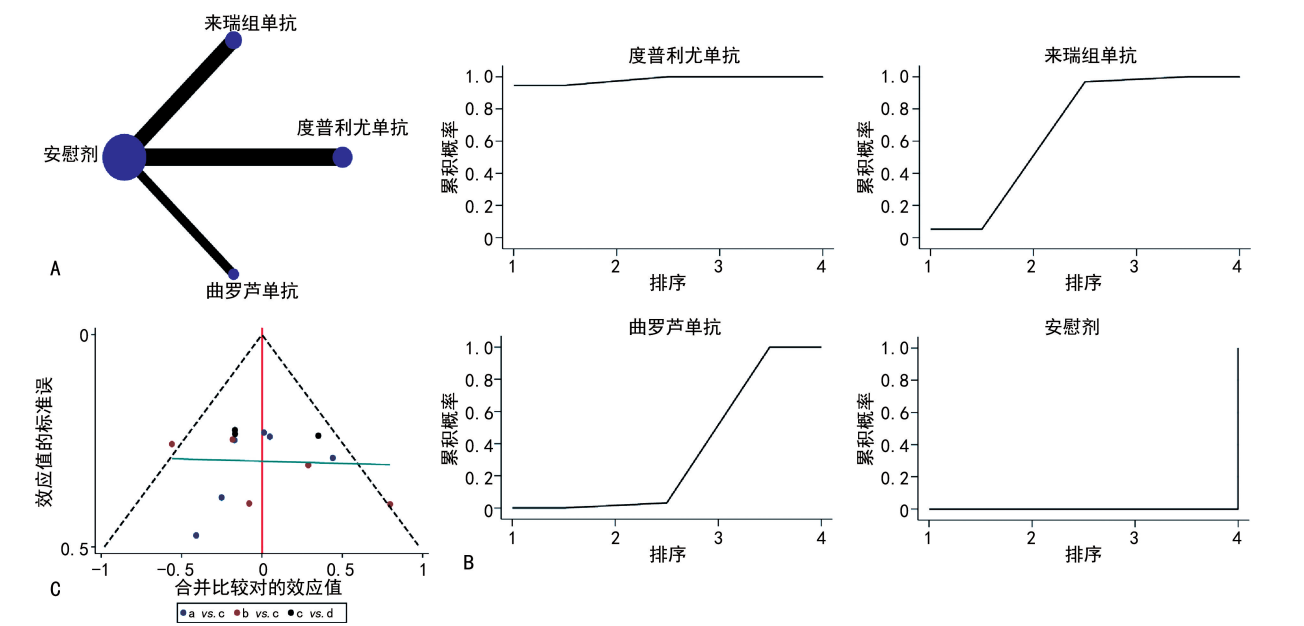
表1 纳入文献基本特征表

纳入文献	年份	研究代号	试验号	国家/地区	研究类型	疗程(周)	患者总数(n)	人群
BECK等 ^[9]	2014年		NCT01385657	欧洲多中心	Ⅱ期	12	109	成人
BLAUVELT等 ^[10]	2017年	LIBERTY AD CHRONOS	NCT02260986	全球161个中心	Ⅲ期	16	421	成人
DE BRUIN-WELLER等 ^[11]	2018年	LIBERTY AD CAFE	NCT02755649	欧洲10个中心	Ⅲ期	16	215	成人
GUTTMAN-YASSKY等 ^[12]	2020年		NCT03443024	美国57个中心	Ⅲb期	16	127	成人

续表 1 纳入文献基本特征表								
纳入文献	年份	研究代号	试验号	国家/地区	研究类型	疗程(周)	患者总数(n)	人群
SILVERBERG 等 ^[13]	2020 年	ECZTRA 3	NCT03363854	欧美 63 个中心	Ⅲ期	32	380	成人
SILVERBERG 等 ^[14]	2020 年	ADvocate1	NCT04146363	全球多中心	Ⅲ期	16	424	成人及青少年
	2020 年	ADvocate2	NCT04178967	全球多中心	Ⅲ期	16	427	成人及青少年
SIMPSON 等 ^[15]	2016 年	SOLO 1	NCT02277743	全球多中心	Ⅲ期	16	448	成人
	2016 年	SOLO 2	NCT02277769	全球多中心	Ⅲ期	16	469	成人
SIMPSON 等 ^[16]	2018 年	TREBLE		全球 65 个中心	Ⅱ期	12	106	成人
SIMPSON 等 ^[17]	2023 年	Adhere	NCT04250337	全球 54 个中心	Ⅲ期	16	211	成人及青少年
WOLLENBERG 等 ^[18]	2020 年	ECZTRA 1	NCT03131648	全球多中心	Ⅲ期	16	794	成人
	2020 年	ECZTRA 2	NCT03160885	全球多中心	Ⅲ期	16	803	成人
ZHAO 等 ^[19]	2021 年		NCT03912259	中国	Ⅲ期	16	165	成人

纳入文献	干预方式 [干预组(n)/对照组(n)]	用量 (mg)	年龄 (干预组/对照组,岁)	男性 (干预组/对照组,n/n)	结局指标
BECK 等 ^[9]	度普利尤单抗(55)/安慰剂(54)	300	33.7±1.4/39.4±1.7	31/27	①⑤⑥
BLAUVELT 等 ^[10]	度普利尤单抗(106)/安慰剂(315)	300	40.5(28.0~49.0)/34.0(25.0~45.0)	62/193	①②③④⑤⑥
BRUIN-WELLER 等 ^[11]	度普利尤单抗(107)/安慰剂(108)	300	38.0(25.0~47.0)/37.5(29.0~49.0)	65/68	①②③④⑤⑥
GUTTMAN-YASSKY 等 ^[12]	来瑞组单抗(75)/安慰剂(52)	250	38.9±17.4/42.2±18.2	16/28	①②⑤⑥
SILVERBERG 等 ^[13]	曲罗芦单抗(253)/安慰剂(127)	300	37.0(28.0~52.0)/34.0(24.0~50.0)	125/84	①②③④⑤⑥
SILVERBERG 等 ^[14]	来瑞组单抗(283)/安慰剂(141)	250	36.1±17.8/34.2±16.4	142/68	①②⑤⑥
	来瑞组单抗(281)/安慰剂(146)	250	36.6±16.8/35.3±17.2	145/71	①②⑤⑥
SIMPSON 等 ^[15]	度普利尤单抗(224)/安慰剂(224)	300	38.0(27.5,48.0)/39.0(27.0,50.5)	130/118	①②⑤⑥
	度普利尤单抗(233)/安慰剂(236)	300	34.0(25.0,46.0)/35.0(25.0,47.0)	137/132	①②⑤⑥
SIMPSON 等 ^[16]	来瑞组单抗(53)/安慰剂(53)	250	34.4±12.3/38.7±13.2	31/36	①③⑤⑥
SIMPSON 等 ^[17]	来瑞组单抗(145)/安慰剂(66)	300	37.5±19.9/36.7±17.9	74/33	①②③⑤⑥
WOLLENBERG 等 ^[18]	曲罗芦单抗(593)/安慰剂(201)	300	37.0(27.0,48.0)/37.0(26.0,49.0)	351/123	①②③⑤⑥
	曲罗芦单抗(603)/安慰剂(200)	300	34.0(25.0,48.0)/30.0(23.0,46.0)	359/114	①②③⑤⑥
ZHAO 等 ^[19]	度普利尤单抗(82)/安慰剂(83)	300	28.0(24.0,35.0)/26.0(21.0,35.0)	58/60	①②⑤⑥

①:EASI≥75%;②:PP-NRS降低≥4分;③:DLQI降低≥4分;④:PDEM;⑤总不良反应;⑥:严重不良反应。



A:网状证据图;B:SUCRA图;C:比较-校正漏斗图。a:度普利尤单抗;b:来瑞组单抗;c:安剂;d:曲罗芦单抗。

图 3 EASI≥75%患者的治疗达标率

表 2 EASI≥75%的治疗达标率的网状 meta 分析结果[OR (95%CI)]

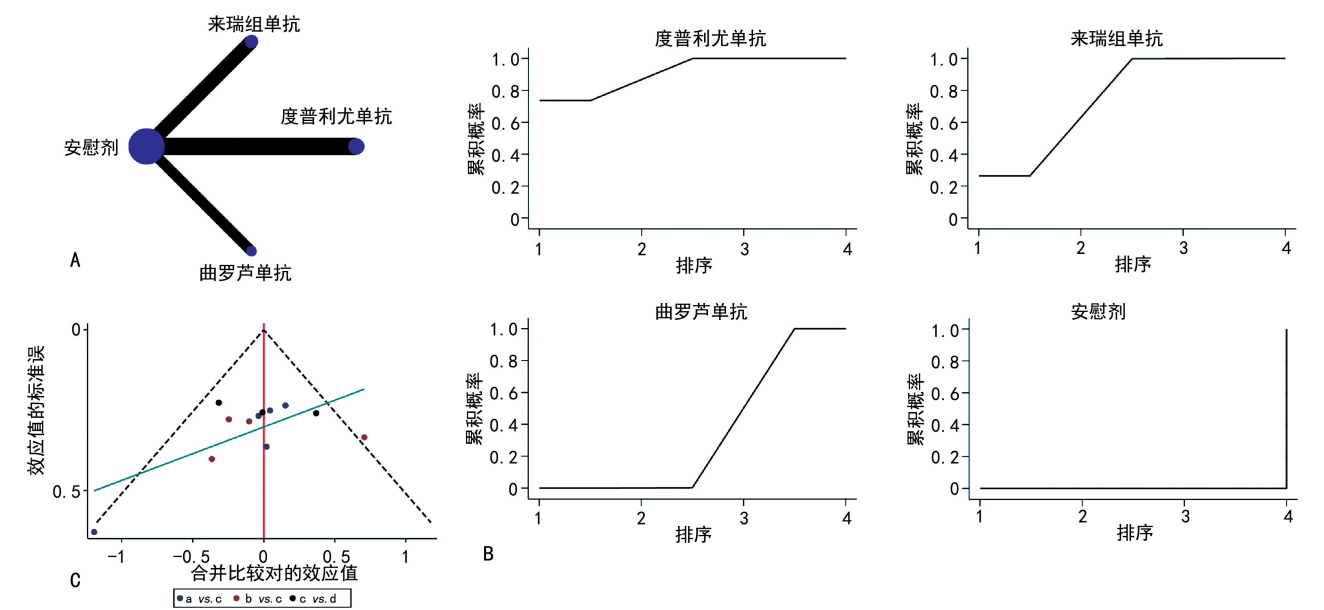
干预方式	度普利尤单抗	来瑞组单抗	曲罗芦单抗	安慰剂
度普利尤单抗		0.69(0.45,1.07)	0.43(0.28,0.68) ^a	0.16(0.12,0.21) ^a
来瑞组单抗	1.45(0.93,2.24)		0.63(0.39,1.01)	0.23(0.17,0.32) ^a
曲罗芦单抗	2.30(1.47,3.61) ^a	1.59(0.99,2.57)		0.37(0.26,0.52) ^a
安慰剂	6.23(4.69,8.28) ^a	4.31(3.10,6.00) ^a	2.71(1.91,3.83) ^a	

OR>1 表示数据所在列干预措施的疗效优于所在行干预措施的疗效;^a:P<0.05。

2.3.2 治疗后 PP-NRS 降低≥4 分的治疗达标率

共 9 篇文献^[10-15,17-19] 涉及 12 项 RCT 对治疗后 PP-NRS 降低≥4 分的治疗达标率进行了报道,共有 4 743 例患者,涉及 4 个干预方式,包括度普利尤单抗、来瑞组单抗、曲罗芦单抗、安慰剂。对治疗后 PP-NRS 降低≥4 分的治疗达标率进行网状 meta 分析,其网状证据图见图 4A。治疗后 PP-NRS 降低≥4 分的治疗

达标率的 SUCRA 排序依次是度普利尤单抗 (90.7%)>来瑞组单抗 (75.8%)>曲罗芦单抗 (33.4%)>安慰剂(0),见图 4B。在网状分析产生的两两比较中,5 对比较差异有统计学意义(P<0.05),见表 3。比较-校正漏斗图显示,大部分研究分布在中线上部,提示发表偏倚可能性较小,小部分分布于底部,不排除小样本效应,见图 4C。



A:网状证据图;B:SUCRA 图;C:比较-校正漏斗图。a:度普利尤单抗;b:来瑞组单抗;c:安慰剂;d:曲罗芦单抗。

图 4 PP-NRS 降低≥4 分的治疗达标率

表 3 PP-NRS 降低≥4 分的治疗达标率的网状 meta 分析结果[OR (95%CI)]

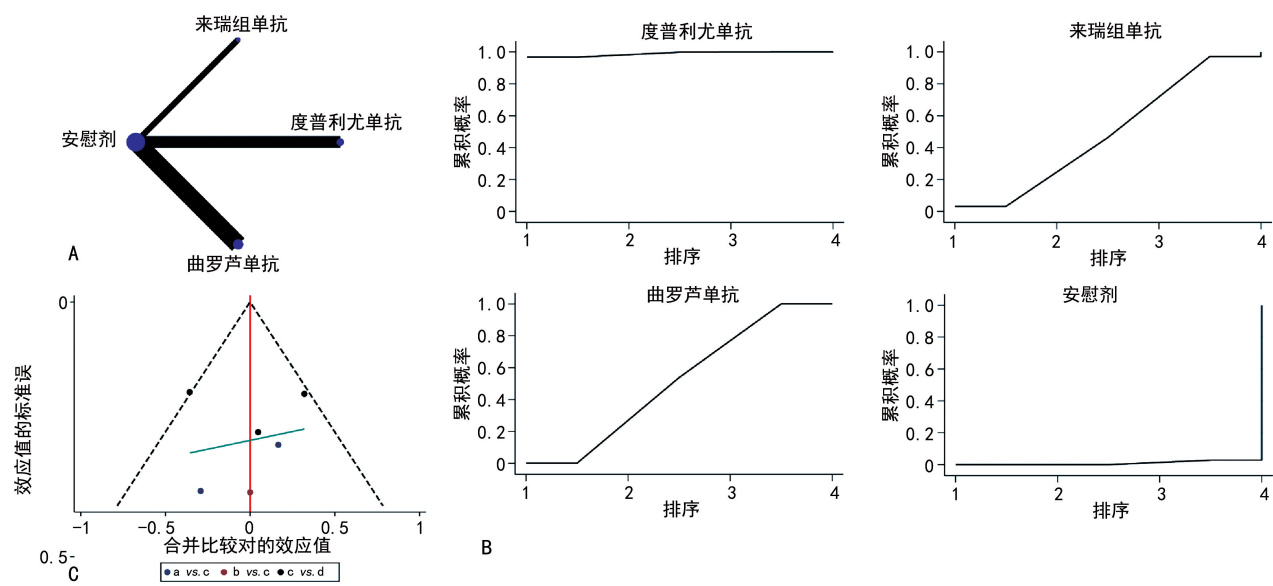
干预方式	度普利尤单抗	来瑞组单抗	曲罗芦单抗	安慰剂
度普利尤单抗		0.22(0.15,0.31) ^a	1.16(0.72,1.87)	0.48(0.29,0.79) ^a
来瑞组单抗	4.56(3.19,6.51) ^a		5.27(3.84,7.23) ^a	2.19(1.55,3.09) ^a
曲罗芦单抗	0.86(0.54,1.40)	0.19(0.14,0.26) ^a		0.42(0.26,0.66) ^a
安慰剂	2.08(1.27,3.42) ^a	0.46(0.32,0.64) ^a	2.41(1.51,3.83) ^a	

OR>1 表示数据所在列干预措施的疗效优于所在行干预措施的疗效;^a:P<0.05。

2.3.3 治疗后 DLQI 降低≥4 分的治疗达标率

共 5 篇文献^[10-11,13,16-18] 涉及 6 项 RCT 对治疗后 DLQI 降低≥4 分的治疗达标率进行了报道,共有 2 659 例患者,涉及 4 个干预方式,包括度普利尤单抗、来瑞组单抗、曲罗芦单抗、安慰剂。对治疗后 DLQI 降低≥4 分的治疗达标率进行网状 meta 分析,其网状证据图见图 5A。治疗后 DLQI 降低≥4 分的

治疗达标率的 SUCRA 排序依次是度普利尤单抗 (98.9%)>曲罗芦单抗 (51.3%)>来瑞组单抗 (48.9%)>安慰剂(0.9%),见图 5B。在网状分析产生的两两比较中,3 对比较差异有统计学意义(P<0.05),见表 4。比较-校正漏斗图显示,大部分研究分布在中线上部,提示发表偏倚可能性较小,小部分分布于底部,不排除小样本效应,见图 5C。



A: 网状证据图; B: SUCRA 图; C: 比较-校正漏斗图。a: 度普利尤单抗; b: 来瑞组单抗; c: 安慰剂; d: 曲罗芦单抗。

图 5 DLQI 降低≥4 分的治疗达标率

表 4 DLQI 降低≥4 分的治疗达标率的网状 meta 分析结果[OR (95%CI)]

干预方式	度普利尤单抗	来瑞组单抗	曲罗芦单抗	安慰剂
度普利尤单抗		0.35 (0.12,1.05)	0.36 (0.18,0.74) ^a	0.15 (0.08,0.26) ^a
来瑞组单抗	2.84 (0.95,8.47)		1.03 (0.38,2.80)	0.41 (0.17,1.04)
曲罗芦单抗	2.75 (1.35,5.59) ^a	0.97 (0.36,2.62)		0.40 (0.27,0.59) ^a
安慰剂	6.85 (3.79,12.40) ^a	2.41 (0.96,6.03)	2.49 (1.68,3.69) ^a	

OR>1 表示数据所在列干预措施的疗效优于所在行干预措施的疗效;^a: P<0.05。

2.3.4 POEM 和 ADCT

由于仅有 3 篇文献报道 POEM, 无文献报道 ADCT, 故最后不进行 meta 分析。

2.3.5 总不良反应

共纳入 11 篇文献^[9-19] 涉及 14 项 RCT 对总不良反应进行了报道, 共有 5 095 例患者, 涉及 4 个干预方式, 包括度普利尤单抗、来瑞组单抗、曲罗芦单抗、安慰剂。对总不良反应进行网状 meta 分析, 其网状证据图见图 6A。其中, 度普利尤单抗常见不良反应有头痛、口腔疱疹、结膜炎、眼部瘙痒、睑缘炎和注射部

位反应等。来瑞组单抗常见不良反应有上呼吸道感染、鼻咽炎、头痛和注射部位反应等。曲罗芦单抗常见不良反应有上呼吸道感染、注射部位反应和结膜炎等。总不良反应的 SUCRA 排序依次是来瑞组单抗 (53.3%)> 安慰剂 (51.7%)> 曲罗芦单抗 (51.2%)> 度普利尤单抗 (43.7%), 结果见 6B。在网状分析产生的两两比较中, 差异均无统计学意义 (P>0.05), 见表 5。比较-校正漏斗图显示, 大部分研究分布在中线上部, 提示发表偏倚可能性较小, 小部分分布于底部, 不排除小样本效应, 见图 6C。

表 5 总不良反应的网状 meta 分析结果[OR (95%CI)]

干预方式	度普利尤单抗	来瑞组单抗	曲罗芦单抗	安慰剂
度普利尤单抗		0.97 (0.60,1.56)	0.96 (0.59,1.56)	0.97 (0.71,1.33)
来瑞组单抗	1.03 (0.64,1.66)		0.99 (0.60,1.64)	1.00 (0.70,1.42)
曲罗芦单抗	1.04 (0.64,1.69)	1.01 (0.61,1.68)		1.01 (0.70,1.46)
安慰剂	1.03 (0.75,1.41)	1.00 (0.70,1.42)	0.99 (0.68,1.43)	

OR>1 表示数据所在列干预措施的疗效优于所在行干预措施的疗效。

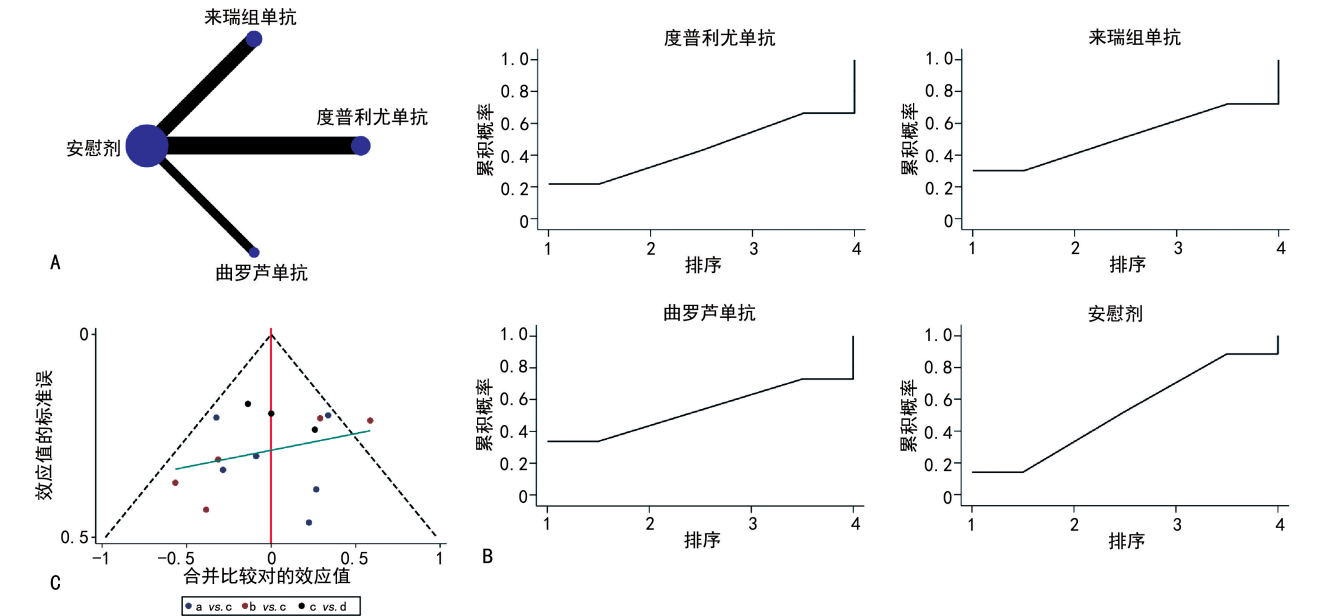
2.3.6 严重不良反应

共纳入 11 篇文献^[9-19] 涉及 14 项 RCT 对严重不良反应进行了报道, 共有 5 099 例患者, 涉及 4 个干预方式, 包括度普利尤单抗、来瑞组单抗、曲罗芦单抗、安慰剂。对严重不良反应进行网状 meta 分析, 其网状证据图见图 7A。严重不良反应的 SUCRA 依次是

度普利尤单抗 (81.1%)> 曲罗芦单抗 (54.3%)> 来瑞组单抗 (51.3%)> 安慰剂 (13.3%), 见图 7B。其中度普利尤单抗严重不良反应有超敏反应、炎症和感染、加速皮肤 T 细胞淋巴瘤恶化、哮喘发作、骨骼系统的关节痛等。来瑞组单抗严重不良反应包括导致治疗中断的不良事件。曲罗芦单抗严重不良反应有感

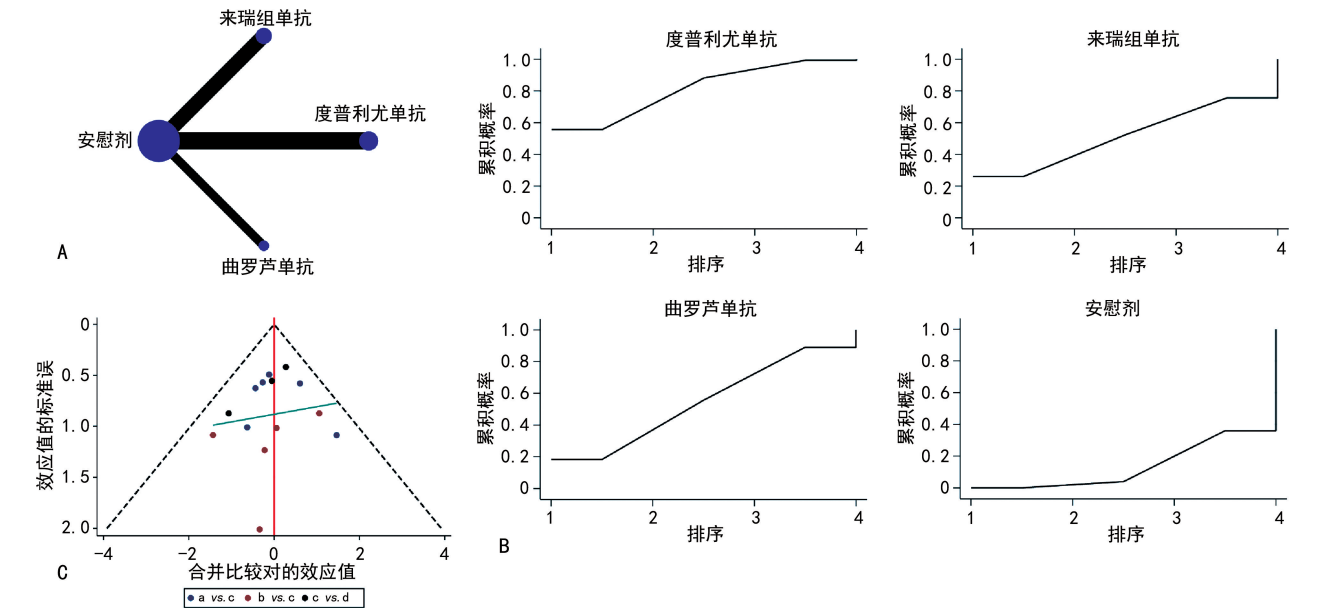
染、AD(皮肤和皮下组织疾病)等。在网状分析产生的两两比较中,只有一对比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 6。比较-校正漏斗图显示,大部分研究分

布在中线上部,提示发表偏倚可能性较小,小部分分布于底部,不排除小样本效应,见图 7C。



A: 网状证据图; B: SUCRA 图; C: 比较-校正漏斗图。a: 度普利尤单抗; b: 来瑞组单抗; c: 安慰剂; d: 曲罗芦单抗。

图 6 总不良反应



A: 网状证据图; B: SUCRA 图; C: 比较-校正漏斗图。a: 度普利尤单抗; b: 来瑞组单抗; c: 安慰剂; d: 曲罗芦单抗。

图 7 严重不良反应

表 6 严重不良反应的网状 meta 分析结果[OR (95%CI)]				
干预方式	度普利尤单抗	来瑞组单抗	曲罗芦单抗	安慰剂
曲罗芦单抗		1.41 (0.77,2.60)	1.03 (0.32,3.25)	0.76 (0.34,1.69)
安慰剂	0.71 (0.38,1.30)		0.73 (0.27,1.93)	0.54 (0.32,0.90) ^a
来瑞组单抗	0.97 (0.31,3.08)	1.38 (0.52,3.65)		0.74 (0.25,2.23)
度普利尤单抗	1.32 (0.59,2.93)	1.86 (1.11,3.11) ^a	1.35 (0.45,4.07)	

OR>1 表示数据所在列干预措施的疗效优于所在行干预措施的疗效;^a: $P < 0.05$ 。

2.3.7 PP-NRS、EASI、DLQI 雷达图

由 3 个达标治疗的有效性指标雷达图可知,度普

利尤单抗优于来瑞组单抗,来瑞组单抗优于曲罗芦单抗,见图 8。

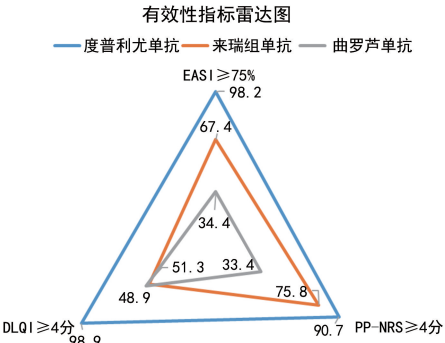


图 8 PP-NRS、EASI、DLQI 雷达图

3 讨 论

本研究旨在采用网状 meta 分析方法来比较不同生物制剂对中重度 AD 患者短期达标治疗的有效性和安全性，纳入患者均为符合诊断标准的中重度 AD 患者，暂不讨论患者合并症情况。除了 3 项研究包含部分未成年患者以外，其他均为成年人。各研究干预组和对照组年龄比例相当，符合随机化要求。

中重度 AD 的评价方法较多，临床上在选择药物时需要考虑的维度过多，随着近年来对达标治疗的重视，本研究首次结合新版《意见》推荐的指标来评价治疗中重度 AD 生物制剂的有效性和安全性。结果表明，综合达标治疗指标后，度普利尤单抗优于来瑞组单抗，来瑞组单抗优于曲罗芦单抗。

中重度 AD 是一种复杂的炎症性皮肤病，其发病机制涉及多个因素。主要包括：(1)免疫系统异常。中重度 AD 患者的免疫系统存在异常反应，导致免疫细胞、特别是 T 细胞和 B 细胞的功能紊乱。这些异常反应可能与特定基因突变、遗传因素及环境诱因等有关。(2)过敏原暴露。特定的过敏原(如花粉、尘螨、宠物毛发等)刺激患者皮肤，引起免疫系统异常激活，释放多种炎症介质，引起皮肤过敏反应。(3)炎症反应。中重度 AD 的病理变化主要包括皮肤的角质层增厚、表皮细胞异常增殖和炎症细胞浸润。这些炎症细胞释放多种炎症因子，如 IL-4、IL-13 等，它们在 AD 病理过程中扮演着十分重要的角色，导致皮肤瘙痒、红斑、水肿等症状^[20]。

度普利尤单抗是一种嵌合型人源单克隆抗体，靶向并结合 IL-4 受体 α 亚单位(IL-4Rα)，阻断 IL-4 和 IL-13 两种细胞因子与其受体结合，从而抑制相关信号通路^[21]。来瑞组单抗是一种嵌合型人源单克隆抗体，作用于 IL-13，阻断其与 IL-13 受体结合，从而抑制 IL-13 介导的细胞信号通路^[22]。曲罗芦单抗是一种免疫球蛋白 G4 类抗体，靶向并结合 IL-13，阻断其与 IL-4Rα 受体的结合，从而干扰相关信号通路。总体而言，这 3 种药物对 AD 的治疗机制都是通过抑制 IL-13 等相关细胞因子的信号通路，从而减轻炎症反应和改善皮肤症状^[23]。由此可见度普利尤单抗可以同时阻断 IL-4 和 IL-13 两种细胞因子与其受体结合，而来瑞组单抗和曲罗芦单抗仅阻断 IL-3 通路，这与本

文度普利尤单抗整体疗效优于来瑞组单抗，来瑞组单抗优于曲罗芦单抗的结果保持一致。

在不良反应方面，3 个药物总体不良反应与安慰剂比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。在严重不良反应中，仅度普利尤单抗比安慰剂多，其他差异均无统计学意义($P>0.05$)。

本研究的局限性在于 POEM 和 ADCT 这两个达标治疗的有效性指标 RCT 研究报道较少，暂不能进行 meta 分析。未来的 RCT 研究需要更多关注中重度 AD 达标治疗的患者自主评分，弥补这一空白。

综上所述，基于已有证据，在治疗中重度 AD 的生物制剂选择上，度普利尤单抗优于来瑞组单抗，来瑞组单抗优于曲罗芦单抗。

参考文献

[1] FRAZIER W, BHARDWAJ N. Atopic dermatitis: diagnosis and treatment[J]. Am Fam Physician, 2020, 101(10): 590-598.

[2] SILVERBERG J I, BARBAROT S, GADKARI A, et al. Atopic dermatitis in the pediatric population: a cross-sectional, international epidemiologic study [J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2021, 126(4): 417-428.

[3] CABANILLAS B, BREHLER A C, NOVAK N. Atopic dermatitis phenotypes and the need for personalized medicine[J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2017, 17(4): 309-315.

[4] PATRUNO C, POTESIO L, NAPOLITANO M. Clinical phenotypes of adult atopic dermatitis and related therapies[J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2022, 22(4): 242-249.

[5] 赵思童, 吕朝晖. 达标治疗在 2 型糖尿病领域的应用[J]. 药品评价, 2019, 16(15): 6-9.

[6] GRINE L, DE LA BRASSINNE M, GHISLAIN P D, et al. A Belgian consensus on the definition of a treat-to-target outcome set in psoriasis management[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2020, 34(4): 676-684.

[7] DE BRUIN-WELLER M, BIEDERMANN T, BISSONNETTE R, et al. Treat-to-target in atopic dermatitis: an international consensus on a set of core decision points for systemic therapies [J]. Acta Derm Venereol, 2021, 101(2): adv00402.

[8] 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.

[9] 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.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] GUTTMAN-YASSKY E,BLAUVELT A,EICHENFIELD L F, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab, a high-affinity interleukin 13 inhibitor, in adults with moderate to severe atopic dermatitis: a phase 2b randomized clinical trial [J]. *JAMA Dermatol*,2020,156(4):411-420.
- [13] SILVERBERG J I,TOTH D,BIEBER T, et al. Tralokinumab plus topical corticosteroids for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis: results from the double-blind, randomized, multicentre, placebo-controlled phase III ECZTRA 3 trial [J]. *Br J Dermatol*, 2021, 184(3):450-463.
- [14] SILVERBERG J I,GUTTMAN-YASSKY E,THAÇI D, et al. ADvocate1 and ADvocate2 Investigators. Two phase 3 trials of lebrikizumab for moderate-to-severe atopic dermatitis [J]. *N Engl J Med*, 2023,388(12):1080-1091.
- [15] SIMPSON E L,BIEBER T,GUTTMAN-YASSKY E, et al. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis [J]. *N Engl J Med*, 2016,375(24):2335-2348.
- [16] SIMPSON E L,FLOHR C,EICHENFIELD L F, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab (an anti-IL-13 monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical corticosteroids: a randomized, placebo-controlled phase II trial (TREBLE) [J]. *J Am Acad Dermatol*,2018,78(5):863-871.
- [17] SIMPSON E L,GOODERHAM M,WOLLENBERG A, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab in combination with topical corticosteroids in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomized clinical trial (ADhere) [J]. *JAMA Dermatol*,2023,159(2):182-191.
- [18] WOLLENBERG A,BLAUVELT A,GUTTMAN-YASSKY E, et al. Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2) [J]. *Br J Dermatol*,2021,184(3):437-449.
- [19] ZHAO Y,WU L,LU Q, et al. The efficacy and safety of dupilumab in Chinese patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. *Br J Dermatol*,2022,186(4):633-641.
- [20] SROKA-TOMASZEWSKA J, TRZECIAK M. Molecular mechanisms of atopic dermatitis pathogenesis [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(8): 4130.
- [21] SEEGRÄBER M,SROUR J,WALTER A, et al. Dupilumab for treatment of atopic dermatitis [J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*,2018,11(5): 467-474.
- [22] LABIB A,JU T,YOSIPOVITCH G. Managing atopic dermatitis with lebrikizumab: the evidence to date [J]. *Clin Cosmet Investig Dermatol*,2022,15:1065-1072.
- [23] WOLLENBERG A,WEIDINGER S,WORM M, et al. Tralokinumab in atopic dermatitis [J]. *J Dtsch Dermatol Ges*,2021,19(10):1435-1442.

(收稿日期:2023-11-18 修回日期:2024-03-03)

(编辑:姚雪)