

# 度普利尤单抗与沙利度胺治疗成人难治性结节性痒疹的疗效及安全性比较<sup>△</sup>

张建波\*,胡磊,黄鹤归,刘杨从,王晓仙(武汉市第一医院药学部,武汉 430022)

中图分类号 R969.4;R751 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)21-2687-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.21.12



**摘要** 目的 比较度普利尤单抗与沙利度胺治疗成人难治性结节性痒疹(PN)的疗效及安全性。方法 回顾性分析2021年5月至2024年6月武汉市第一医院收治的123例成人难治性PN患者的临床资料,将其中接受度普利尤单抗治疗的设为观察组(63例),接受沙利度胺治疗的设为对照组(60例)。比较两组患者治疗前后的临床疗效指标[研究者整体评估(IGA)法评分、瘙痒数字评分量表(P-NRS)评分、患者湿疹自我检查评分量表(POEM)评分及皮肤病生活质量指数(DLQI)评分]、过敏性指标[外周血中嗜酸性粒细胞(EOS)计数和血清总免疫球蛋白E(IgE)水平]、心理健康[医院焦虑抑郁量表(HADS)]评分及治疗期间的不良反应发生情况。结果 治疗前,两组患者上述各项临床疗效指标、过敏性指标和心理健康评分比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。两组患者治疗后4、8、12及16周的IGA评分(对照组治疗后4周除外)、IGA活动度评分(对照组治疗后4周除外)、P-NRS评分、POEM评分、DLQI评分(对照组治疗后4周除外)、血清EOS计数及总IgE水平均较治疗前显著下降( $P<0.05$ ),治疗后12及16周的HADS-焦虑分量表及HADS-抑郁分量表评分均较治疗前显著下降( $P<0.05$ ),且观察组均显著低于对照组( $P<0.05$ )。观察组总不良反应发生率为12.70%,显著低于对照组的28.33%( $P<0.05$ )。结论 度普利尤单抗治疗成人难治性PN在改善皮损程度、缓解瘙痒、减少外周血EOS计数、降低血清总IgE水平、改善生活质量及心理状态方面均显著优于沙利度胺,且安全性良好。

**关键词** 结节性痒疹;度普利尤单抗;沙利度胺;皮损;瘙痒;生活质量;心理健康;疗效;安全性

## Efficacy and safety comparison of dupilumab versus thalidomide in the treatment of refractory prurigo nodularis in adults

ZHANG Jianbo, HU Lei, HUANG Hegui, LIU Yangcong, WANG Xiaoxian (Dept. of Pharmacy, Wuhan First Hospital, Wuhan 430022, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE** To compare the efficacy and safety of dupilumab versus thalidomide in the treatment of refractory prurigo nodularis (PN) in adults. **METHODS** A retrospective analysis was conducted on the clinical data of 123 adult patients with refractory PN admitted to Wuhan First Hospital from May 2021 to June 2024. Among them, 63 patients who received dupilumab comprised the observation group and 60 patients who received thalidomide comprised the control group. Clinical efficacy indicators [Investigator Global Assessment (IGA) score, Pruritus Numerical Rating Scale (P-NRS) score, Patient-Oriented Eczema Measure (POEM) score, and Dermatology Life Quality Index (DLQI) score], allergic biomarkers [eosinophil (EOS) count in peripheral blood and serum total immunoglobulin E (IgE) level], psychological scores [Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)] before and after treatment, as well as the occurrence of adverse drug reaction during treatment, were compared between the two groups. **RESULTS** Before treatment, there were no statistically significant differences between the two groups in above clinical efficacy indicators, allergic biomarkers, or psychological scores ( $P>0.05$ ). At 4, 8, 12 and 16 weeks after treatment, both groups showed significant decreases in IGA score (except for the control group 4 weeks after treatment), IGA activity score (except for the control group 4 weeks after treatment), P-NRS score, POEM score, DLQI score (except for the control group 4 weeks after treatment), serum EOS count, and serum total IgE level compared with baseline ( $P<0.05$ ); at 12 and 16 weeks after treatment, scores on both the HADS-anxiety subscale and HADS-depression subscale were also significantly lower than baseline in both groups ( $P<0.05$ ); the observation group was significantly lower than the control group ( $P<0.05$ ). The overall incidence of adverse events was 12.70% in the observation group, which was significantly lower than 28.33% in the control group ( $P<0.05$ ). **CONCLUSIONS** Dupilumab treatment in adults with refractory PN demonstrates superior efficacy compared with thalidomide in improving skin lesions, relieving pruritus, reducing peripheral EOS counts and serum total IgE, and improving quality of life and psychological status, while showing a more favorable safety profile.

**KEYWORDS** prurigo nodularis; dupilumab; thalidomide; skin lesion; pruritus; quality of life; psychological status; efficacy; safety

△基金项目 湖北省自然科学基金项目(No.2023AFB1053)

\*第一作者 主管药师。研究方向:临床药学。E-mail:369672289@qq.com

结节性痒疹(prurigo nodularis, PN)是一种慢性、复发性皮肤病,以顽固性瘙痒及四肢伸侧多发性皮肤结节为主要临床特征<sup>[1]</sup>。其发病机制尚未完全阐明,研究认为这可能与神经源性炎症、免疫失衡及皮肤屏障功能障碍等因素相关<sup>[2]</sup>。PN不仅对患者皮肤健康造成损害,持续性剧烈瘙痒更可引发睡眠障碍、焦虑和抑郁,严重影响患者的身心健康<sup>[3]</sup>。目前,PN的常规治疗方案包括糖皮质激素、抗组胺药及免疫抑制剂,但这些方案对部分难治性病例疗效有限,且长期应用上述药物可能导致代谢紊乱、免疫功能抑制等不良反应<sup>[4]</sup>。因此,探寻更安全、有效的PN治疗方案成为临床关注的重点。

沙利度胺作为一种具有免疫调节和抗炎作用的药物,主要通过抑制肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )发挥疗效,已在麻风、系统性红斑狼疮及贝赫切特综合征等顽固性皮肤病治疗中显示出一定效果<sup>[5]</sup>。近年来,沙利度胺被用于PN的治疗,在部分患者中获得了较好疗效,但该药物存在的神经毒性、静脉血栓形成等不良反应限制了其在临床中的广泛应用<sup>[6]</sup>。度普利尤单抗是一种靶向白细胞介素4(interleukin-4, IL-4)和IL-13信号通路的人源化单克隆抗体,最初用于治疗特应性皮炎,近年来在多种以瘙痒为主要表现的皮肤病中展现出良好疗效<sup>[3,7]</sup>。研究发现,PN患者的瘙痒症状可能与IL-4/IL-13介导的神经炎症有关,因此,度普利尤单抗有望成为PN治疗的新选择<sup>[8]</sup>。鉴于此,本研究通过回顾性分析,比较了度普利尤单抗与沙利度胺治疗成人难治性PN的疗效及安全性,旨在为优化难治性PN的个体化治疗策略提供新的循证依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳排标准

本研究的纳入标准为:(1)符合《结节性痒疹诊断与治疗的实用方法:美国专家小组共识》中的PN诊断标准<sup>[9]</sup>。(2)经规范外用糖皮质激素联合口服抗组胺药治疗至少6周后,患者四肢伸侧、躯干或头皮等常见受累部位仍反复出现新发结节,符合“难治性PN”定义<sup>[10]</sup>——①在标准化治疗下仍持续存在活动性结节;②瘙痒程度维持在中-重度[瘙痒数字评分量表(Pruritus Numerical Rating Scale, P-NRS)评分 $\geq 4$ 分];③病程超过6周且反复发作。(3)年龄 $\geq 18$ 岁。(4)接受度普利尤单抗或沙利度胺治疗。(5)具备完整的病历资料。

本研究的排除标准为:(1)对度普利尤单抗或沙利度胺的成分过敏或不耐受者;(2)合并银屑病等其他严重皮肤病者;(3)过去3个月内接受其他免疫抑制剂、靶向生物制剂等治疗者;(4)妊娠或哺乳期女性;(5)伴有严重肝、肾功能损害者;(6)合并恶性肿瘤、自身免疫性疾病或先天性免疫缺陷病者;(7)存在严重精神疾病或认知障碍者。

### 1.2 研究对象

本研究通过电子病历系统筛查并纳入2021年5月至2024年6月在武汉市第一医院就诊的178例PN成年患者,经逐一审核病历资料后,排除55例,最终纳入123例符合纳入标准的难治性PN患者。根据治疗方案的不同将纳入患者分为两组,其中接受度普利尤单抗治疗的为观察组(63例),接受沙利度胺治疗的为对照组(60例)。本研究已通过武汉市第一医院医学伦理委员会审查批准(批件号为科伦[2024]68号)。

### 1.3 治疗方案

观察组患者接受度普利尤单抗注射液[法国 Sanofi Winthrop Industrie,国药准字 SJ20200017,规格 300 mg (2.0 mL)/支(预充式注射器)]皮下注射治疗,起始剂量600 mg,维持剂量300 mg,每2周1次,连续治疗16周。对照组患者接受沙利度胺片(常州制药厂有限公司,国药准字 H32026129,规格 25 mg)口服治疗,剂量为50~150 mg/d(根据病情评估及患者耐受情况调整),连续治疗16周。两组患者的基础治疗包括皮肤护理措施(包括避免搔抓、使用温和保湿剂润肤)或口服抗组胺药。

### 1.4 观察指标

#### 1.4.1 临床疗效指标

本研究收集了患者治疗前及治疗后4、8、12、16周的研究者整体评估(Investigator Global Assessment, IGA)法、P-NRS、患者湿疹自我检查评分量表(Patient-Oriented Eczema Measure, POEM)、皮肤病生活质量指数(Dermatology Life Quality Index, DLQI)评分,以此判断临床疗效。(1)IGA用于从整体上判断患者慢性瘙痒的皮损严重程度及活动度,包括IGA评分和IGA活动度评分两部分。IGA评分分为0分(无皮损,0个结节/丘疹)、1分(几乎无皮损,1~5个结节/丘疹)、2分(轻度皮损,6~19个结节/丘疹)、3分(中度皮损,20~100个结节/丘疹)、4分(重度皮损,>100个结节/丘疹);IGA活动度评分分为0分(皮损清除,无表皮剥脱或结痂皮损)、1分(皮损几乎清除,顶部表皮剥脱或结痂皮损占所有皮损的比例 $\leq 10\%$ )、2分(轻度,顶部表皮剥脱或结痂皮损占所有皮损的比例为 $>10\% \sim 25\%$ )、3分(中度,顶部表皮剥脱或结痂皮损占所有皮损的比例为 $>25\% \sim 75\%$ )、4分(重度,顶部表皮剥脱或结痂的皮损占所有皮损的比例为 $>75\% \sim 100\%$ )<sup>[11]</sup>。(2)P-NRS评分用于量化瘙痒程度,总分0~10分,分数越高表示瘙痒程度越重<sup>[12]</sup>。(3)POEM评分用于评估患者过去1周内的湿疹症状严重程度,总分0~28分,分数越高表示症状越严重<sup>[13]</sup>。(4)DLQI评分用于评估皮肤病对患者日常生活的影响,总分0~30分,分数越高表示皮肤病对患者生活质量的不良影响越严重<sup>[14]</sup>。

#### 1.4.2 过敏性指标

本研究收集了患者治疗前及治疗后4、8、12、16周的外周血中嗜酸性粒细胞(eosinophil, EOS)计数和血清总免疫球蛋白E(immunoglobulin E, IgE)水平数据,以此评估患者的过敏状态。

#### 1.4.3 心理健康评分

本研究收集了患者治疗前及治疗后12、16周的医院焦虑抑郁量表(Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS)评分,以此评估患者的心理健康情况。HADS评分包括医院焦虑抑郁量表-焦虑分量表(Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety, HADS-A)与医院焦虑抑郁量表-抑郁分量表(Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression, HADS-D),分别用于评估焦虑与抑郁水平,总分均为0~21分,分数越高表示症状越严重<sup>[15]</sup>。

#### 1.4.4 安全性指标

本研究收集了治疗期间患者发生的不良反应情况,包括嗜睡、眩晕、恶心、便秘、结膜炎、关节炎、口腔疱疹、面部浮肿、面部皮疹、局部注射部位反应等。

#### 1.5 统计学方法

使用SPSS 27.0软件进行数据统计分析。采用Shapiro-Wilk检验检测计量资料的正态性,正态分布资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本t检验;非正态分布资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,组间比较采用Mann-Whitney U检验;对于不同时间点重复测量的观察指标采用重复测量方差分析进行组内比较,并进行球形检验以评估方差齐性。计数资料以例数或率(%)表示,采用 $\chi^2$ 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 两组患者基线资料比较

两组患者在性别、年龄、体重、PN病程、家族性过敏史、合并基础疾病、特应性疾病史及既往治疗史方面的差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具备可比性。结果见表1。

### 2.2 两组患者临床疗效指标比较

治疗前,两组患者的IGA评分、IGA活动度评分、P-NRS评分、POEM评分及DLQI评分的差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,两组患者上述5项评分均呈逐渐下降趋势,其中观察组患者在治疗后4、8、12及16周时的各项评分均较治疗前显著降低( $P<0.05$ );对照组

表1 两组患者基线资料比较

指标	对照组( $n=60$ )	观察组( $n=63$ )	$t/\chi^2$	P
性别(男/女)例	33/27	28/35	1.429	0.232
年龄( $\bar{x} \pm s$ )岁	45.8 $\pm$ 12.35	47.9 $\pm$ 13.85	0.888	0.376
体重( $\bar{x} \pm s$ )kg	71.40 $\pm$ 8.86	70.62 $\pm$ 7.63	0.523	0.602
PN病程( $\bar{x} \pm s$ )年	5.02 $\pm$ 1.91	4.67 $\pm$ 1.17	0.998	0.320
家族性过敏史/例(%)	17(28.33)	13(20.63)	2.791	0.095
合并基础疾病/例(%)				
糖尿病	15(25.00)	17(26.98)	0.028	0.867
高血压	13(21.67)	14(22.22)	0.005	0.942
慢性肝病	13(21.67)	12(19.05)	0.138	0.711
慢性肾病	8(13.33)	4(6.35)	1.665	0.197
特应性疾病史/例(%)				
特异性皮炎	22(36.67)	20(31.75)	0.340	0.560
变应性鼻炎	14(23.33)	15(23.81)	0.004	0.950
过敏性结膜炎	9(15.00)	10(15.87)	0.016	0.900
荨麻疹	9(15.00)	7(11.11)	0.363	0.547
哮喘	3(5.00)	5(7.94)	0.241	0.624
既往治疗史/例(%)				
糖皮质激素	41(68.33)	38(60.32)	0.866	0.352
抗组胺药	39(65.00)	49(77.78)	2.669	0.102
物理治疗	16(26.67)	10(15.87)	2.273	0.132

患者在治疗后4周时的IGA评分、IGA活动度评分及DLQI评分与治疗前相比差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),而P-NRS评分及POEM评分在治疗后4周时已出现显著下降趋势( $P<0.05$ ),在治疗后8、12及16周时的上述5项评分均较治疗前显著降低( $P<0.05$ )。组间比较显示,治疗后4、8、12及16周时,观察组患者的上述5项评分均显著低于同期对照组( $P<0.05$ )。结果见表2。

### 2.3 两组患者过敏性指标比较

治疗前,两组患者的血清EOS计数及总IgE水平的差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后4、8、12及16周时,两组患者的血清EOS计数及总IgE水平均较治疗前显著下降( $P<0.05$ )。组间比较显示,观察组患者在治疗后4、8、12、16周时的EOS计数及总IgE水平均显著低于同期对照组( $P<0.05$ )。结果见表3。

### 2.4 两组患者心理健康评分比较

治疗前,两组患者HADS-A和HADS-D评分的差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后12及16周,两组患者的HADS-A及HADS-D评分均较治疗前显著下降( $P<0.05$ )。组间比较显示,观察组患者治疗后12及16周的HADS-A及HADS-D评分均显著低于同期对照组( $P<0.05$ )。结果见表4。

表2 两组患者治疗前后临床疗效指标比较( $\bar{x} \pm s$ , 分)

指标	对照组( $n=60$ )					观察组( $n=63$ )				
	治疗前	治疗后4周	治疗后8周	治疗后12周	治疗后16周	治疗前	治疗后4周	治疗后8周	治疗后12周	治疗后16周
IGA评分	3.25 $\pm$ 0.70	3.10 $\pm$ 0.72	2.81 $\pm$ 0.74 <sup>b</sup>	2.46 $\pm$ 0.71 <sup>abc</sup>	2.10 $\pm$ 0.69 <sup>abcd</sup>	3.20 $\pm$ 0.68	2.80 $\pm$ 0.70 <sup>c</sup>	2.45 $\pm$ 0.72 <sup>abc</sup>	1.98 $\pm$ 0.65 <sup>bcc</sup>	1.12 $\pm$ 0.55 <sup>abdc</sup>
IGA活动度评分	3.08 $\pm$ 0.67	2.90 $\pm$ 0.69	2.67 $\pm$ 0.62 <sup>b</sup>	2.13 $\pm$ 0.66 <sup>abc</sup>	1.75 $\pm$ 0.64 <sup>abcd</sup>	2.95 $\pm$ 0.65	2.54 $\pm$ 0.67 <sup>ac</sup>	2.05 $\pm$ 0.68 <sup>abc</sup>	1.43 $\pm$ 0.63 <sup>bcc</sup>	0.97 $\pm$ 0.39 <sup>abdc</sup>
P-NRS评分	8.08 $\pm$ 1.30	7.45 $\pm$ 1.35 <sup>a</sup>	6.45 $\pm$ 1.38 <sup>b</sup>	4.92 $\pm$ 1.35 <sup>abc</sup>	3.20 $\pm$ 1.15 <sup>abcd</sup>	8.12 $\pm$ 1.32	6.90 $\pm$ 1.38 <sup>ac</sup>	5.62 $\pm$ 1.45 <sup>abc</sup>	3.68 $\pm$ 1.20 <sup>bcc</sup>	1.85 $\pm$ 0.89 <sup>abdc</sup>
POEM评分	20.58 $\pm$ 2.79	19.00 $\pm$ 3.10 <sup>a</sup>	17.85 $\pm$ 3.15 <sup>b</sup>	12.48 $\pm$ 2.92 <sup>abc</sup>	8.36 $\pm$ 2.45 <sup>abcd</sup>	19.65 $\pm$ 2.84	16.85 $\pm$ 3.05 <sup>ac</sup>	14.32 $\pm$ 3.12 <sup>abc</sup>	7.98 $\pm$ 2.76 <sup>bcc</sup>	3.55 $\pm$ 1.10 <sup>abdc</sup>
DLQI评分	17.08 $\pm$ 3.05	16.15 $\pm$ 3.10	14.42 $\pm$ 3.02 <sup>b</sup>	11.85 $\pm$ 2.72 <sup>abc</sup>	7.68 $\pm$ 2.25 <sup>abcd</sup>	16.85 $\pm$ 3.10	14.65 $\pm$ 3.02 <sup>ac</sup>	11.68 $\pm$ 2.98 <sup>abc</sup>	6.92 $\pm$ 2.64 <sup>bcc</sup>	2.20 $\pm$ 1.07 <sup>abdc</sup>

a:与同组治疗前相比, $P<0.05$ ;b:与同组治疗后4周相比, $P<0.05$ ;c:与同组治疗后8周相比, $P<0.05$ ;d:与同组治疗后12周相比, $P<0.05$ ;e:与对照组同一治疗时间相比, $P<0.05$ 。

表3 两组患者治疗前后过敏性指标比较[ $M(Q_1, Q_3)$ ]

指标	对照组(n=60)					观察组(n=63)				
	治疗前	治疗后4周	治疗后8周	治疗后12周	治疗后16周	治疗前	治疗后4周	治疗后8周	治疗后12周	治疗后16周
EOS计数/ $\times 10^6 L^{-1}$	0.82(0.72,1.00)	0.79(0.68,0.92) <sup>a</sup>	0.72(0.60,0.85) <sup>abc</sup>	0.65(0.52,0.78) <sup>abc</sup>	0.55(0.42,0.68) <sup>abcd</sup>	0.80(0.70,0.95)	0.75(0.62,0.88) <sup>ac</sup>	0.60(0.50,0.72) <sup>abc</sup>	0.48(0.38,0.60) <sup>abcc</sup>	0.38(0.30,0.50) <sup>abdc</sup>
总IgE/(IU/mL)	794.36(632.84,992.07)	731.48(553.91,898.69) <sup>a</sup>	592.59(452.87,784.35) <sup>ab</sup>	461.32(343.57,680.20) <sup>abc</sup>	360.94(255.90,524.92) <sup>abcd</sup>	782.12(624.23,981.63)	628.45(503.53,800.67) <sup>ac</sup>	469.19(355.94,652.58) <sup>abc</sup>	329.83(222.37,500.04) <sup>abcc</sup>	184.94(121.27,290.28) <sup>abdc</sup>

a:与同组治疗前相比,  $P < 0.05$ ; b:与同组治疗后4周相比,  $P < 0.05$ ; c:与同组治疗后8周相比,  $P < 0.05$ ; d:与同组治疗后12周相比,  $P < 0.05$ ; e:与对照组同一治疗时间相比,  $P < 0.05$ 。

表4 两组患者治疗前后心理健康评分比较( $\bar{x} \pm s$ , 分)

生活质量评分	对照组(n=60)			观察组(n=63)		
	治疗前	治疗后12周	治疗后16周	治疗前	治疗后12周	治疗后16周
HADS-A评分	12.92 $\pm$ 3.11	10.51 $\pm$ 2.82 <sup>a</sup>	8.70 $\pm$ 2.31 <sup>ab</sup>	12.81 $\pm$ 3.20	9.01 $\pm$ 2.61 <sup>ac</sup>	6.70 $\pm$ 2.01 <sup>abc</sup>
HADS-D评分	13.60 $\pm$ 3.41	11.01 $\pm$ 3.12 <sup>a</sup>	9.32 $\pm$ 2.63 <sup>ab</sup>	13.40 $\pm$ 3.52	9.51 $\pm$ 2.91 <sup>ac</sup>	7.11 $\pm$ 2.32 <sup>abc</sup>

a:与同组治疗前相比,  $P < 0.05$ ; b:与同组治疗后12周相比,  $P < 0.05$ ; c:与对照组同一治疗时间相比,  $P < 0.05$ 。

## 2.5 两组患者安全性指标比较

两组患者均出现不同程度的不良反应,其中观察组总不良反应发生率为 12.70%,显著低于对照组的 28.33%( $\chi^2=4.673, P=0.031$ )。结果见表5。

表5 两组患者治疗期间不良反应比较[例(%)]

不良反应	观察组(n=63)	对照组(n=60)	$\chi^2$	P
嗜睡	0(0)	3(5.00)		
眩晕	0(0)	3(5.00)		
恶心	0(0)	2(3.33)		
便秘	0(0)	4(6.67)		
结膜炎	3(4.76)	0(0)		
关节炎	1(1.59)	0(0)		
口腔疱疹	1(1.59)	0(0)		
面部浮肿	0(0)	2(3.33)		
面部皮疹	1(1.59)	3(5.00)		
注射部位反应	2(3.17)	0(0)		
总计	8(12.70)	17(28.33)	4.673	0.031

## 3 讨论

本研究比较了度普利尤单抗与沙利度胺治疗成人难治性PN的临床疗效和安全性,结果显示度普利尤单抗在多项指标上优于沙利度胺,提示其更具治疗优势。

PN作为一种以慢性瘙痒为核心表现的炎性皮肤病,近年来被认为与辅助性T细胞2(helper T cell, Th2)主导型免疫反应密切相关<sup>[16]</sup>。本研究结果显示,治疗后4、8、12及16周,观察组患者的IGA、IGA活动度、P-NRS、POEM评分均较治疗前显著下降,且其降低程度均显著优于对照组,提示度普利尤单抗在客观皮损控制和主观瘙痒缓解方面具有更好的疗效。其机制可能是度普利尤单抗通过阻断IL-4受体 $\alpha$ 亚基,抑制IL-4和IL-13双通路信号传导,从源头抑制了Th2免疫反应<sup>[17]</sup>。相比之下,沙利度胺的作用主要依赖于对TNF- $\alpha$ 及部分T细胞因子的非特异性抑制,缺乏针对Th2信号通路的特异性干预,因此在以Th2异常为主的PN治疗中的作用有限,尤其在缓解瘙痒与免疫激活方面表现不足<sup>[18]</sup>。此外,观察组患者的DLQI评分也显著低于对照组,提示度普利尤单抗的临床效益可延展至患者生活质量与社会功能层面,这可能与该药能通过神经-免疫互作机制缓解瘙痒、改善患者睡眠及情绪状态密切相关<sup>[19]</sup>。

PN的发病机制与慢性过敏性炎症密切相关,血清中EOS和总IgE是Th2型免疫的重要生物学标志物,二者升高提示体内存在活跃的变态反应<sup>[20]</sup>。本研究中,治疗后4、8、12及16周,观察组患者的EOS计数及总IgE水平均较对照组显著下降,提示度普利尤单抗能有效抑制外周Th2炎症激活状态,这可能与其抑制IL-4诱导的总IgE合成有关<sup>[21]</sup>。而沙利度胺虽可调节细胞因子网络,但其在调控IL-4/IL-13路径上的直接效应不显著<sup>[18]</sup>,因而在降低总IgE水平和减少EOS计数方面的作用有限。Richter等<sup>[22]</sup>的研究亦指出,度普利尤单抗在治疗慢性瘙痒性皮肤病中可有效降低外周免疫激活水平,与本研究结果一致,进一步支持了该药的免疫靶向优势。

在心理状态方面,长期瘙痒极易导致PN患者出现明显的焦虑与抑郁情绪。本研究采用已广泛用于慢性皮肤病患者心理健康状态评估的HADS进行评价,结果显示,观察组患者治疗后12及16周的HADS-A和HADS-D评分均显著低于对照组,提示度普利尤单抗在缓解焦虑和抑郁方面较沙利度胺更具优势。Cork等<sup>[23]</sup>报道,度普利尤单抗能通过快速缓解瘙痒、改善皮损,帮助患者恢复正常睡眠与日常活动,增强患者治疗的信心与依从性,从行为、心理角度改善负面情绪。相比之下,沙利度胺虽具有一定的镇静作用,但其造成的嗜睡、情绪低落等不良反应可能加重患者的主观不适,反而影响情绪恢复<sup>[24]</sup>。这进一步证明度普利尤单抗可通过靶向性免疫调控实现对患者皮肤及心理多维症状的联动改善。

本研究还发现,观察组患者的总不良反应发生率显著低于对照组,且多为轻度局部反应,无严重不良事件。对照组患者在治疗期间会出现明显的嗜睡、眩晕、恶心、便秘等中枢抑制表现,部分患者因此出现依从性下降。度普利尤单抗作为一种靶向生物制剂,其安全性已在哮喘、特应性皮炎等其他Th2相关疾病中得到充分验证<sup>[25]</sup>。相比之下,沙利度胺具有较强的中枢作用和潜在神经毒性,导致其不良反应较多<sup>[6]</sup>,限制了其长期使用。

尽管本研究结果显示度普利尤单抗在治疗成人难治性PN方面具有良好的疗效与安全性,但亦存在一定的局限性。首先,本研究为单中心、回顾性设计,样本量有限,结果可能存在一定偏倚。其次,本研究未纳入机制学层面的检测指标,尚未从分子层面进一步佐证疗效机制。因此,未来仍需开展多中心、大样本、长期随访的前瞻性随机对照研究,结合血清生物标志物及皮肤病理

变化监测,进一步明确该药的作用机制和长期疗效,为制订个体化治疗策略提供依据。

综上所述,度普利尤单抗治疗成人难治性PN在改善皮损程度、缓解瘙痒、减少外周血EOS计数、降低血清总IgE水平、改善生活质量及心理状态方面均显著优于沙利度胺,且安全性良好。

## 参考文献

- [1] GOESSINGER E V, KLIENEKER T, MUEHLEISEN B, et al. Prurigo nodularis imitators unmasks[J/OL]. Clin Dermatol, 2025 (2025-03-15) [2025-04-08]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0738081X25000860?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.cldermatol.2025.03.003.
- [2] 夏暄,贺小宁,吴晶.结节性痒疹患者真实世界数据的流行病学和疾病负担特征分析[J].中国皮肤性病学杂志,2025,39(5):535-542.
- [3] TILOTTA G, PISTONE G, CARUSO P, et al. Our experience with prurigo nodularis treated with dupilumab[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2021, 35(4):e285-e287.
- [4] 张丽,夏立新,安倩,等.结节性痒疹发病机制和治疗[J].中华临床免疫和变态反应杂志,2023,17(2):162-168.
- [5] 李琳,郑捷.沙利度胺(反应停)在皮肤科的应用[J].中国皮肤性病学杂志,2007,21(11):701-703.
- [6] 李昕.不同剂量沙利度胺治疗结节性痒疹的效果分析[J].现代诊断与治疗,2021,32(19):3063-3064.
- [7] 禹卉千,薛晨红,邵依,等.度普利尤单抗治疗结节性痒疹临床观察[J].临床皮肤科杂志,2025,54(1):20-24.
- [8] 李江徽,闫小宁,傅嘉莹,等.结节性痒疹流行病学及发病危险因素研究进展[J].中国麻风皮肤病杂志,2024,40(11):830-834.
- [9] ELMARIAH S, KIM B, BERGER T, et al. Practical approaches for diagnosis and management of prurigo nodularis: United States expert panel consensus[J]. J Am Acad Dermatol, 2021, 84(3):747-760.
- [10] LIM V M, MARANDA E L, PATEL V, et al. A review of the efficacy of thalidomide and lenalidomide in the treatment of refractory prurigo nodularis[J]. Dermatol Ther (Heidelb), 2016, 6(3):397-411.
- [11] ZEIDLER C, PEREIRA M P, AUGUSTIN M, et al. Investigator's global assessment of chronic prurigo: a new instrument for use in clinical trials[J]. Acta Derm Venereol, 2021, 101(2):adv00401.
- [12] PEREIRA M P, STÄNDER S. Assessment of severity and burden of pruritus[J]. Allergol Int, 2017, 66(1):3-7.
- [13] KERN D, LJÓTSSON B, LÖNNDAHL L, et al. Self-guided vs. clinician-guided online cognitive behavioral therapy for atopic dermatitis: a randomized clinical trial [J]. JAMA Dermatol, 2025, 161(2):183-190.
- [14] RUSSO F, CIOPPA V, CARTOCCI A, et al. Exploring the relationship between dermatology life quality index, eczema area and severity index, and sleep numerical rating scale and pruritus numerical rating scale in patients with atopic dermatitis treated with dupilumab[J]. Dermatitis, 2023, 34(5):440-444.
- [15] 叶盈,辛大君,鲜莉,等.晚期癌症患者预感性悲伤评估量表汉化及信效度评价[J].西南医科大学学报,2018,41(3):268-272,276.
- [16] CORNMAN H L, MANJUNATH J, REDDY S V, et al. Comprehensive plasma cytokine and chemokine profiling in prurigo nodularis reveals endotypes in type 2 inflammation[J]. Sci Rep, 2024, 14(1):8098.
- [17] BECK K M, YANG E J, SEKHON S, et al. Dupilumab treatment for generalized prurigo nodularis[J]. JAMA Dermatol, 2019, 155(1):118-120.
- [18] 杨珮珮,徐刚林,罗金菊,等.沙利度胺联合环孢素治疗重症或难治性结节性痒疹疗效的研究[J].医学研究生学报,2021,34(9):953-956.
- [19] ZHAO Z T, SONG X T, SHANG Y Y, et al. Effectiveness and safety of dupilumab for prurigo nodularis in China: a multicentric and observational study[J]. Allergy, 2025, 80(5):1428-1435.
- [20] WONG L S, YEN Y T. Chronic nodular prurigo: an update on the pathogenesis and treatment[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(20):12390.
- [21] ALKHALEEFA A, WOO T E, PARSONS L. Dupilumab for the treatment of prurigo nodularis[J]. Skin Therapy Lett, 2023, 28(6):7-9.
- [22] RICHTER C, HAFNER J, SCHUERMANN M, et al. Dupilumab for chronic prurigo: case series on effectiveness, safety, and quality of life[J]. Dermatology, 2023, 239(5):811-817.
- [23] CORK M J, ECKERT L, SIMPSON E L, et al. Dupilumab improves patient-reported symptoms of atopic dermatitis, symptoms of anxiety and depression, and health-related quality of life in moderate-to-severe atopic dermatitis: analysis of pooled data from the randomized trials SOLO 1 and SOLO 2[J]. J Dermatolog Treat, 2020, 31 (6) : 606-614.
- [24] HASLETT P, TRAMONTANA J, BURROUGHS M, et al. Adverse reactions to thalidomide in patients infected with human immunodeficiency virus[J]. Clin Infect Dis, 1997, 24(6):1223-1227.
- [25] MATSUNAGA K, KATOH N, FUJIEDA S, et al. Dupilumab: basic aspects and applications to allergic diseases [J]. Allergol Int, 2020, 69(2):187-196.

(收稿日期:2025-05-20 修回日期:2025-09-18)

(编辑:胡晓霖)