

度普利尤单抗在罕见单基因遗传性皮肤病中的应用进展

张钰乔^{1,2}, 曾跃平¹

¹ 中国医学科学院北京协和医院皮肤科 疑难重症及罕见病国家重点实验室
国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心, 北京 100730

² 中国医学科学院北京协和医学院临床医学八年制, 北京 100730

通信作者: 曾跃平, E-mail: zengyueping0917@126.com

【摘要】 单基因遗传性皮肤病是一组临床罕见的疾病, 包括近 1000 种表型不同的疾病。通过全球皮肤学科及相关学科研究者的共同努力, 这些疾病的病因及发病机制研究在近 30 年中取得很多重大进展。但需要指出的是, 绝大多数单基因遗传性皮肤病的治疗一直是临床医生面对的难题。度普利尤单抗是一种全人源单克隆 IgG4 抗体, 可以特异性结合 IL-4 受体的 α 亚基, 从而抑制 IL-4 与 IL-13 的信号传导通路。该药最早获批用于治疗中重度特应性皮炎, 并已在全球范围内广泛使用。近年来, 该药开始成功用于治疗具有特应性皮炎临床表现的单基因遗传性皮肤病, 如高 IgE 综合征、Netherton 综合征等, 并获得疗效。该药后来又被尝试用于治疗其他单基因遗传性皮肤病, 如 Hailey-Hailey 综合征、痒疹型大疱性表皮松解症等疾病, 也获得较好疗效。本文对近年来度普利尤单抗治疗单基因遗传性皮肤病相关的文献报道进行回顾性分析, 重点探讨其有效性、安全性及可能的治疗机制, 为将来该药在罕见单基因遗传性皮肤病领域的应用提供可能的科学依据。

【关键词】 度普利尤单抗; 单基因遗传性皮肤病; Netherton 综合征; 高 IgE 综合征

【中图分类号】 R75 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2097-0501(2023)02-0294-09

DOI: 10.12376/j. issn. 2097-0501. 2023. 02. 017

Advances of Dupilumab in Treating Rare Monogenic Inherited Skin Diseases

ZHANG Yuqiao^{1,2}, ZENG Yueping¹

¹Department of Dermatology, State Key Laboratory of Complex Severe and Rare Diseases,
National Clinical Research Center for Dermatologic and Immunologic Diseases, Peking Union Medical College Hospital,
Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

²Eight-year Degree in Clinical Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College,
Beijing 100730, China

Corresponding author: ZENG Yueping, E-mail: zengyueping0917@126.com

【Abstract】 Monogenic inherited skin diseases are a group of clinically rare diseases that include nearly 1000 phenotypically distinct disorders. Through the concerted efforts of researchers in dermatological sciences and related disciplines worldwide, many advances have been made in the etiology and pathogenesis of these diseases in the last 30 years. However, it is important to note that the treatment of the majority of monogenic

基金项目: 中央高水平医院临床科研业务费 (2022-PUMCH-B-092)

引用本文: 张钰乔, 曾跃平. 度普利尤单抗在罕见单基因遗传性皮肤病中的应用进展 [J]. 罕见病研究, 2023, 2 (2): 294-302. doi: 10.12376/j. issn. 2097-0501. 2023. 02. 017.

inherited skin diseases remains a challenge for clinicians. Dupilumab is a fully human monoclonal IgG4 antibody that specifically binds to the α subunit of the IL-4 receptor, thereby inhibiting the IL-4 and IL-13 signaling pathway. It was first approved for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis (AD) and has been used worldwide. In recent years, the drug has been successfully used to treat some monogenic inherited skin diseases with AD-like clinical manifestations, such as hyper-IgE syndrome and Netherton syndrome, with good efficacy. The drug was later tried for the treatment of other monogenic inherited skin diseases, such as Hailey-Hailey syndrome and epidermolysis bullosa pruriginosa, where it was also proven to be effective. In this paper, we review literature reports related to dupilumab for the treatment of monogenic inherited skin diseases in recent years, focusing on its efficacy, safety and possible therapeutic mechanisms. We aim to provide a possible scientific basis for the future application of this drug in the field of rare monogenic inherited skin diseases.

【Key words】 dupilumab; monogenic inherited skin diseases; Netherton syndrome; hyper-IgE syndrome

Funding: National High Level Hospital Clinical Research Funding (2022-PUMCH-B-092)

J Rare Dis, 2023,2(2):294-302

度普利尤单抗 (dupilumab) 是一种重组人源化 IgG4 抗体, 主要作用靶点为 IL-4 受体的 α 链 (IL-4R α)^[1]。IL-4 受体有两种类型: I 型受体由 IL-4R α 和普通细胞因子受体 γ 链组成, II 型受体由 IL-4R α 和 IL-13 受体的 $\alpha 1$ 链 (IL-13R $\alpha 1$) 组成^[1]。因此, 度普利尤单抗可以作用于 I 型受体抑制 IL-4 信号转导, 同时作用于 II 型受体抑制 IL-4 与 IL-13 信号转导。

IL-4 与 IL-13 为 2 型辅助 T 细胞 (type 2 helper T lymphocytes, Th2) 介导的 2 型炎症反应中重要细胞因子, 发挥信号传导作用。基于此机制, 度普利尤单抗可治疗 2 型炎症反应引起的多种疾病。目前临床应用度普利尤单抗进行治疗的疾病包括特应性皮炎、哮喘、慢性鼻窦炎伴鼻息肉等, 近年来该药尝试应用于治疗一些单基因遗传性皮肤病并取得疗效^[2-3]。单基因遗传性皮肤病是指由单一基因突变引发的疾病, 包括常染色体遗传和性染色体遗传, 符合孟德尔遗传规律, 其中一些只累及皮肤及其附属器, 而另一些可累及身体多个系统^[4]。根据文献报道, 已经尝试使用度普利尤单抗治疗的单基因遗传性皮肤病包括 Netherton 综合征、高 IgE 综合征、痒疹型大疱性表皮松解症 (epidermolysis bullosa pruriginosa, EBP)、Aarskog-Scott 综合征、Hailey-Hailey 综合征等。其中 Netherton 综合征、高 IgE 综合征等具有类似特应性皮炎表现的单基因遗传性皮肤病, 其临床表现也与 Th2 介导的炎症反应相关, 是度普利尤单抗应用治疗的一大切入点。

1 治疗 Netherton 综合征

Netherton 综合征是一种罕见的遗传性疾病, 由位

于常染色体上的编码丝氨酸蛋白酶抑制物 Kazal 5 型 (serine protease inhibitor of Kazal type 5, *SPINK5*) 基因的纯合突变或复合突变引起 (图 1)^[5]。*SPINK5* 基因编码抑制组织激肽释放酶 (kallikreins, KLK) 的淋巴上皮 Kazal 型抑制物 (lymphoepithelial Kazal-type-related inhibitor, LEKTI), LEKTI 主要抑制角质层中的 KLK5、KLK7、KLK14 及丝氨酸蛋白酶等。*SPINK5* 基因突变会导致 LEKTI 缺失, 抑制功能减弱, 造成上述物质的过表达^[6]。KLK5 可作用于 KLK7 和 KLK14 的上游, 通过诱导蛋白酶激活受体 2 (proteinase-activated receptor 2, PAR2) 通路, 最终促进 Th2 细胞的发育, 从而进一步诱导 IL-4、IL-5、IL-13 及促炎细胞因子 TNF- α 的分泌。Th2 细胞因子参与调节 B 细胞分泌 IgE、嗜酸性粒细胞及肥大细胞的活化, 加

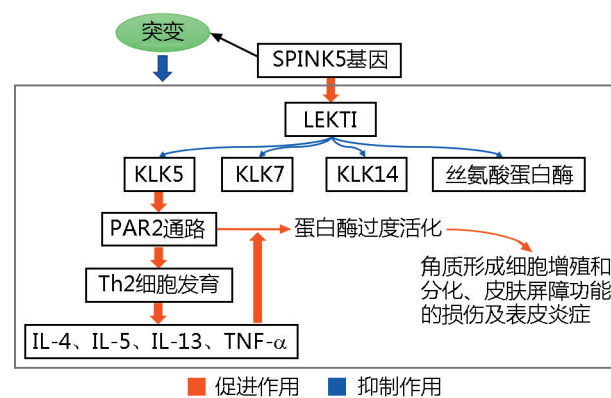


图 1 Netherton 综合征发病机制

Fig. 1 Pathogenesis of Netherton syndrome

SPINK5: 丝氨酸蛋白酶抑制物 Kazal 5 型; LEKTI: 淋巴上皮 Kazal 型抑制物; KLK: 激肽释放酶; PAR2: 蛋白酶激活受体 2

重 PAR2 通路导致的蛋白酶过度活化而引起的角质形成细胞增殖和分化、皮肤屏障功能的损伤及表皮炎症等^[6]。Netherton 综合征临床皮肤表现与多种皮肤病相似，如特应性皮炎、先天性红皮病等，主要表现为瘙痒、皮肤脱屑、红皮等，还可有毛发干燥、易断、稀疏等其他异常出现。同时，Netherton 综合征还具有特异性的临床表现，包括血清高水平 IgE、嗜酸性粒细胞增多，常伴随荨麻疹、哮喘、过敏性鼻炎等特异性疾病发生^[6]。

度普利尤单抗对 2 型炎症反应的抑制作用及 Netherton 综合征发病机制中 Th2 细胞的参与为度普利尤单抗在 Netherton 综合征治疗中的应用提供了理论基础。如表 1 所示，整体上 Netherton 综合征患者

在度普利尤单抗治疗后症状缓解明显：皮损面积减小，瘙痒、红斑、脱屑等症状减轻或消失，毛发生长状况改善；表明度普利尤单抗在 Netherton 综合征治疗中的有效性。Süßmuth 等^[7]病例报告显示，度普利尤单抗对于儿童 Netherton 综合征患者的疗效及耐受性均良好。但在 Ragamin 等^[5]、Aktas 等^[8]的病例报告中存在改善后恶化的情况。相较于广泛应用度普利尤单抗治疗的特应性皮炎而言，尽管 Netherton 综合征与特应性皮炎的临床表现有相似之处，但 Netherton 综合征中与 LEKTI 缺陷相关的作用途径更为复杂多样，这可能导致了部分患者治疗过程中有效性的减弱或丧失^[8]。度普利尤单抗治疗的安全性良好，仅在 Aktas 等^[8]的病例报告显示结膜炎。

表 1 度普利尤单抗治疗 Netherton 综合征的病例汇总

Tab. 1 Case summary of dupilumab in the treatment of Netherton syndrome

作者	年龄 (岁)	性别	基因突变	用药方案	合并治疗	基线期评分 (分)	治疗后评分 (分)	不良反应	参考文献
Murase 等	32	女	SPINK5 复合杂合子突变	初始 600 mg, 后续每两周 300 mg	无	CIS 49.2; EASI 61.8; IGA 4; 瘙痒 VAS 7; IgE 76 633 IU/mL; TARC 2102 pg/mL	CIS 21.0; EASI 12.9; IGA 2; 瘙痒 VAS 3; IgE 59 208 IU/mL; TARC 833 pg/mL	未报告	[9]
	17	女	SPINK5 纯合子无义突变	同上	无	CIS 39.0; EASI 35.6; IGA 4; 瘙痒 VAS 5; IgE 5781 IU/mL; TARC 1858 pg/mL	CIS 30.5; EASI 12.4; IGA 2; 瘙痒 VAS 3; IgE 3229 IU/mL; TARC 1283 pg/mL	未报告	
Ragamin 等	41	女	未做基因检测	初始 600 mg, 后续每两周 300 mg 时长 5 个月, 之后增加为 300 mg 每周	糖皮质激素 (局部)、氧化锌、润肤剂	无具体评分	起初红斑与脱屑有改善, 治疗 5 个月后恶化	未报告	[5]
Süßmuth 等	12	女	SPINK5 突变	初始 600 mg, 后续每四周 300 mg	无	NASA 33, NRS 8, 嗜酸性粒细胞 0.37 Tsd/mL	NASA 31.6, NRS 3, 嗜酸性粒细胞 0.13 Tsd/mL	未报告	[7]
	8	男	同上	同上	皮下注射免疫球蛋白	NASA 50.5, PGA 4, NRS 8	NASA 18.0, PGA 2, NRS 3	未报告	
Inaba 等	26	男	SPINK5 纯合突变	初始 600 mg, 后续每两周 300 mg	无	无具体评分	NRS 下降至 0, EASI、NRS、IgE、TARC 均有显著下降	未报告	[10]
Aktas 等	40	女	未做基因检测	初始 600 mg, 后续每两周 300 mg	无	无具体评分	瘙痒和湿疹显著改善, 但 8 周起开始恶化	未报告	[8]
Wang 等	20	女	SPINK5 突变	初始 600 mg, 后续每两周 300 mg	无	SCORAD 60.4, EASI 15.3, NRS 6.5, DLQI 20, 头发稀疏脆弱	SCORAD 4.3, EASI 0.8, NRS 0, DLQI 0, 头发长且光滑、无竹节	未报告	[11]
Steuer 等	32	女	未做基因检测	初始 600 mg, 后续每两周 300 mg	无	体表红斑, 累及 30% 体表面积	病情改善 75%, 受累体表面积减少 50%	未报告	[12]
Odorici 等	29	女	未做基因检测	初始 300 mg, 后续每两周 300 mg	保湿霜	EASI 26, PGA 4, NRS 10, DLQI 20	EASI 7, PGA 1, NRS 2, DLQI 4	未报告	[13]

CIS: 临床鱼鳞病评分; EASI: 湿疹面积及严重指数; IGA: 研究者整体评分; TARC: 胸腺活化调节趋化因子; VAS: 视觉模拟评分法; NRS: 数字评分法; NASA: 区域严重程度评估; SCORAD: 特应性皮炎评分指数; DLQI: 皮肤病生活质量指数; PGA: 医生整体评估评分

2 治疗高 IgE 综合征

高 IgE 综合征是一种罕见的原发性免疫缺陷病，临床表现为血清 IgE 水平升高、嗜酸性粒细胞数目增多，同时伴有特应性皮炎症状及反复的细菌、病毒或真菌感染，特殊面容及骨骼和结缔组织异常，易造成脊柱侧弯、乳牙滞留等^[14]。目前已知多个基因突变与高 IgE 综合征相关，如 *STAT3*、*DOCK8*、*TYK2*、*PGM3*、*SPINK5* 等，其中 *STAT3* 基因突变为常染色体显性遗传，其余为常染色体隐性遗传。*STAT3* 蛋白作为多种细胞因子的信号转导因子，可通过激活 IL-6 介导急性炎症反应，还可通过影响 IL-10 的信号传导途径，促进调节性 T 细胞 (Treg) 的分化和成熟。因此 *STAT3* 基因突变会导致机体的免疫功能失调，导致湿疹样皮损、皮肤脓肿等症状的产生^[14]。同时，*STAT3* 蛋白是 Th17 细胞的重要分化调节因子，*STAT3* 基因突变会导致 Th17 细胞分化障碍，使 Th17 细胞相关因子 (IL-17、IL-21、IL-22 等) 合成受阻，影响对中性粒细胞的动员兴奋过程，从而影响机体炎症反应的产生，同时抗菌肽的产生减少，共同导致患者对金黄色葡萄球菌、念珠菌等易感性增加。此外，*STAT3* 基因突变所致的 IL-21/IL-21R 信号通路障碍影响了 B 细胞合成及转化免疫球蛋白，从而造成血清 IgE 水平的升高^[14-15]。高 IgE 综合征发病机制见图 2。

IL-4 与 IL-13 是特应性皮炎症状的主要致病因素，而度普利尤单抗对于高 IgE 综合征特应性皮炎症状的疗效也表明了这些症状的产生与较高的 IL-4 及 IL-13 信号有关。度普利尤单抗作为 IL-4R α 拮抗剂，可以干预高 IgE 综合征中不平衡的 IL-4 信号，对 2 型炎症反应中细胞因子的作用途径进行抑制，对 B 细胞分泌 IgE 过程进行调控，这是度普利尤单抗治疗高 IgE 综合征的一种可能途径^[16]。如表 2 所示，度普利尤单抗在高 IgE 综合征治疗中效果及耐受性良好，各项评分改善明显，提示特应性皮炎症状减轻，IgE 水平降低，同时金黄色葡萄球菌感染及嗜酸性粒细胞食管炎情况改善，偶有轻度不良反应如结膜炎、嗜酸性粒细胞增加等^[17-18]。Gracia-Darder 等^[17] 病例报告展示 1 例 28 岁女性高 IgE 综合征患者应用度普利尤单抗治疗 10 个月后怀孕并在持续治疗期间正常妊娠，妊娠期疗效正常，但后续未进行母乳喂养。在正常妊娠状态下，为防止胎儿产生排异反应，Th1/Th2 细胞因子反应之间的平衡会发生变化，Th1 反应减弱，Th2 反应增强，这可能加剧患者的症状，因此妊娠期的度普利尤单抗维持治疗对控制患者皮肤症状而言很有必要^[17]。Lu 等^[19] 报道高 IgE 综合征患者伴有难治性肠道并发症，在度普利尤单抗治疗后明显改善且无不良反应，证实度普利尤单抗对皮肤及其他多器官炎症均起作用。

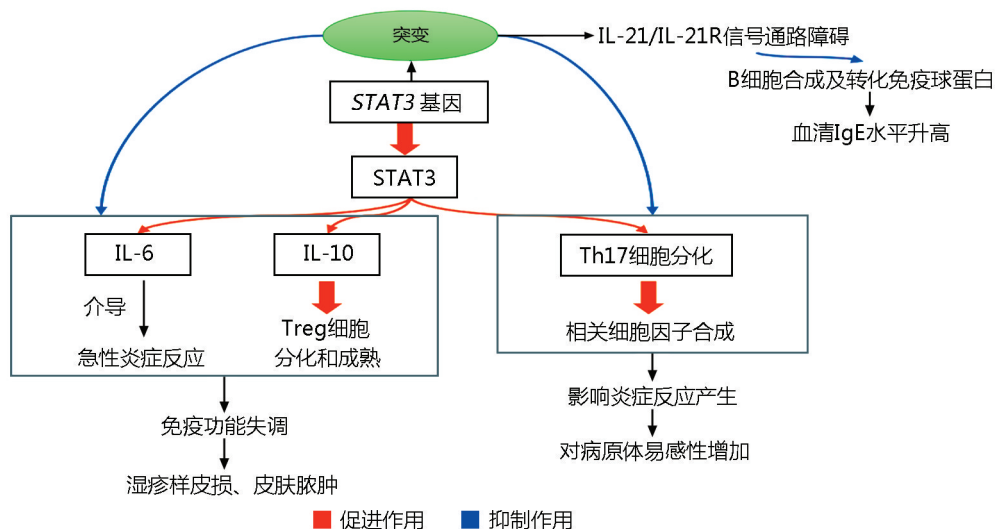


图 2 高 IgE 综合征发病机制

Fig. 2 Pathogenesis of hyper-IgE syndrome

STAT3: 信号转导及转录激活蛋白 3; Th17 细胞: 辅助性 T 细胞 17; IL-21R: 白细胞介素 21 受体

表 2 度普利尤单抗治疗高 IgE 综合征的病例汇总
Tab. 2 Case summary of dupilumab in the treatment of hyper-IgE syndrome

作者	年龄 (岁)	性别	基因突变	用药方案	合并治疗	基线期评分 (分)	治疗后评分 (分)	不良反应	参考文献
Sogkas 等	33	女	STAT3 杂合子突变 (1907C>T, S636F)	初始 600 mg, 后续每两周 300 mg	1 个月的局部糖皮质激素	SCORAD 67.45	SCORAD 下降至 10 以下且保持不变, IgE 水平显著下降	未报告	[20]
Dixit 等	14	男	STAT3 无义突变 (1294 G>A, Val432Met)	初始 600 mg, 后续每两周 300 mg	布地奈德、奥美拉唑	SCORAD 60, 食管上皮嗜酸性粒细胞浸润 135 个/HPF	SCORAD 10, 食管上皮嗜酸性粒细胞浸润 6 个/HPF	未报告	[21]
Staudacher 等	9	男	STAT3 突变 (c. 21323C>G)	初始每两周 300 mg, 后续每 28 天注射 300 mg, 如果疗效欠佳, 缩短间期至 21 d	无	SCORAD 均提示中重度皮炎 (58~78), 其中 FDLQI 15 (患者 1); CDLQI 6, FDLQI 18 (患者 2); CDLQI 6, FDLQI 10 (患者 3)	SCORAD 改善至轻度皮炎水平 (5~15), 其中 FDLQI 5 (患者 1); CDLQI 2, FDLQI 6 (患者 2); CDLQI 2, FDLQI 3 (患者 3)	患者 1 有轻度结膜炎	[18]
	11	男	STAT3 父系突变 (V343L)	同上	无			未报告	
	11	男	STAT3 潜在突变 (R32Q)	同上	无			未报告	
Wang 等	9	男	STAT3 杂合子单核苷酸突变 (c. 1145G>A; p. R382Q)	初始 200 mg, 后续每两周 100 mg, 4 周后改为每 3~4 周 100 mg	无	SCORAD 73, EASI 40.4, IgE 78 IU/mL	SCORAD 0, EASI 0, IgE 20 000 IU/mL	未报告	[22]
Gracia-Darder 等	28	女 (孕)	未做基因检测	未介绍具体剂量	每 14 天一次免疫球蛋白替代治疗	SCORAD 62, NRS 9, IgE 59 200 IU/mL	4 周后 SCORAD 21, NRS 3, IgE 4160 IU/mL	眼部不适, 嗜酸性粒细胞短暂增加	[17]
Su 等	18	男	未做基因检测	初始 600 mg, 后续每两周 300 mg, 第 6 次注射起改为每周 300 mg	开始治疗 17 个月后出现瘙痒性丘疹, 服用 3 d 泼尼松龙	EASI 60, NRS 9, IgE 55 700 IU/mL	EASI 9.3, NRS 2, IgE 13 800 IU/mL	头皮上出现痂	[23]
Matucci-Cerinic 等	17	男	STAT3 杂合子突变 (c. 1150T>C; p. F384L)	初始 600 mg, 后续每两周 300 mg	无	SCORAD 45, DLQI 8, IgE>5000 IU/mL	SCORAD 28, DLQI 2, IgE 水平变化不大	未报告	[24]
Nihal 等	14 个月	女	STAT3 突变 (1144C>T, Arg382Trp)	初始 600 mg, 后续每四周 300 mg	无	IgE 水平轻微升高, 明显瘙痒与疼痛, 金黄色葡萄球菌感染, 嗜酸性粒细胞 1700/mL (正常值 0~700/mL)	顽固性瘙痒与疼痛缓解	未报告	[16]
Lu 等	21	男	STAT3 剪接突变 Int10 (22) A>G	每三周 300 mg	静脉注射免疫球蛋白	EASI 13.1, 体表面积累及 20%	EASI 0, 体表面积累及 0%	未报告	[19]
Lévy 等	48	女	常染色体隐性 ZNF341 基因无义突变	初始 600 mg, 后续每两周 300 mg	前 3 个月伴随超高效 I 类局部糖皮质激素和局部他克莫司治疗	SCORAD 85.5, DLQI 22, IgE>20 000 kU/L	SCORAD 0, DLQI 0, IgE<10 000 kU/L	未报告	[25]

FDLQI: 家庭皮肤病生活质量指数; CDLQI: 儿童皮肤病生活质量指数

3 治疗痒疹型大疱性表皮松解症

EBP 是一种罕见的常染色体遗传病，是营养不良性大疱性表皮松解症（dystrophic epidermolysis bullosa, DEB）的一个临床亚型，除了具有与 DEB 相同的皮肤脆弱、粟粒疹、甲营养不良等症状外，EBP 还有瘙痒、结节性痒疹及苔藓样病变等类似特应性皮炎的临床症状。EBP 由常染色体 *COL7A1* 基因的杂合子或双等位基因突变所致，*COL7A1* 基因主要负责编码 VII 型胶原，而 VII 型胶原是锚定原纤维的主要成分^[26]。*COL7A1* 基因突变所致的锚定原纤维缺乏可致表皮与真皮的分离，从而导致皮下与黏膜起疱、表皮松解。EBP 由 Th2 免疫机制驱动，但其特异于其他类型 DEB 症状的具体机制还有待研究。

度普利尤单抗治疗 EBP 的机制还有待研究，但一些观点认为其疗效是基于对 EBP 瘙痒症状的缓解，这与度普利尤单抗参与干扰 IL-4 与 IL-13 的调节异常有关^[27]。此外，还有人认为度普利尤单抗作为 IL-4R α

拮抗剂，阻断了 IL-4R α 参与诱导的痒疹原对感觉神经元的敏感化过程，从而减轻痒疹症状^[27]。如表 3 所示，度普利尤单抗对 EBP 治疗效果及耐受性较好，各项评分均有改善，提示皮肤症状改善及瘙痒的明显缓解，未见不良反应。

4 治疗其他单基因遗传性皮肤病

度普利尤单抗还对一些更为罕见的遗传性疾病同样具有疗效，如 Aarskog-Scott 综合征、Hailey-Hailey 综合征、KID 综合征等，见表 4。

在这些疾病中度普利尤单抗的应用治疗多为个案，具体治疗机制尚不明晰。有观点认为，度普利尤单抗对 IL-4 与 IL-13 通路的抑制使其可以通过抑制成纤维细胞产生胶原，从而抑制神经纤维瘤的生长^[32]。但 Alexis 等^[33]病例显示度普利尤单抗在这一例 I 型皮肤剥脱综合征治疗中只能起到降低 IgE 水平的效果，不能缓解皮肤症状。只有 Zilberstein 等^[34]病例报告显示有轻度结膜炎的不良反

表 3 度普利尤单抗治疗痒疹型大疱性表皮松解症的病例汇总

Tab. 3 Case summary of dupilumab in the treatment of epidermolysis bullosa pruriginosa

作者	年龄 (岁)	性别	基因突变	用药方案	合并治疗	基线期评分 (分)	治疗后评分 (分)	不良反应	参考文献
Caroppo 等	43	女	<i>COL7A1</i> 基因杂合子突变 (c. 7344G>A; c. 425A>G)	初始 600 mg, 后续每两周 300 mg	无	VAS 9	VAS 3	未报告	[28]
Shehadeh 等	52	女	<i>COL7A1</i> 基因杂合子突变 (c. 5772A>C; c. 6619-2A>T)	初始 600 mg, 后续每两周 300 mg	无	VAS 9, DLQI 23, EBDASI 59	VAS 5, DLQI 8, EBDASI 51	未报告	[26]
Wang 等	10	女	<i>COL7A1</i> 基因杂合子突变 (c. 7247G>A; c. 946G>A)	初始 600 mg, 后续每两周 300 mg	无	VAS>5, DLQI 13	VAS<2, DLQI<5	未报告	[29]
Clawson 等	39	男	<i>COL7A1</i> 基因杂合子突变 (c. 6779G>A, p. Gly2260Asp)	初始 600 mg, 后续每两周 300 mg	无	未见具体评分	未见具体评分	未报告	[30]
Zhou 等	15	男	<i>COL7A1</i> 基因两个杂合子突变	初始 600 mg, 后续每两周 300 mg	无	瘙痒程度 8	瘙痒程度 4.5	未报告	[31]
	27	女	<i>COL7A1</i> 基因单个杂合子突变	初始 600 mg, 后续每两周 300 mg, 后续增加至每周 300 mg	无	瘙痒程度 10	注射后瘙痒程度 3, 下次注射前恶化至 7; 增加用药频率后注射后瘙痒程度 2, 下次注射前瘙痒程度 4	未报告	

EBDASI: 大疱性表皮松解症疾病活动性和瘢痕形成指数

表 4 度普利尤单抗治疗其他单基因遗传性皮肤病的病例总结

Tab. 4 Case summary of dupilumab in the treatment of other monogenic inherited skin diseases

疾病名称	作者	年龄 (岁)	性别	基因突变	用药方案	合并治疗	基线期评分 (分)	治疗后评分 (分)	不良反应	参考文献
Aarskog-Scott 综合征	Calabrese 等	36	男	X 染色体上 <i>FGDI</i> 基因突变	每两周 300 mg	无	EASI 36, FDLQI 29	EASI 6, FDLQI 10	未报告	[35]
Hailey-Hailey 综合征	Alamon-Reig 等	56	女	常染色体 <i>ATP2C1</i> 基因突变	初始 600 mg, 后续每两周 300 mg	局部使用丙酸氯倍他索软膏	未见具体评分	DLQI 下降 16, 皮损 BSA 减少 50%, PGA 由 3 分降至 1 分	未报告	[36]
		52	男	同上	同上	局部使用夫西地酸、氢化可的松软膏及氧甲氢龙 5 mg/d	未见具体评分	DLQI 与病变情况无明显改善	未报告	
		59	女	同上	同上	同上	按需使用抗组胺药	未见具体评分	DLQI 下降 16, 皮损 BSA 减少 80%, PGA 由 2 分降至 1 分	未报告
KID 综合征	Mi 等	13	女	<i>GJB2</i> 基因突变 (c. 148G>T, p. Asp50Tyr)	初始 600 mg, 后续每月 300 mg	使用阿维 A 酸伴随治疗 1 年, 每天 20 mg	IgE 27 216 IU/mL	IgE 17 080 IU/mL	未报告	[37]
缺硫性毛发营养不良症	Gruber 等	8	男	<i>ERCC2</i> 基因杂合子突变 (c. 1972C>T, p. Arg658Cys; c. 494 _ 495insT, p. Arg166Alafs * 2)	每两周 200 mg	局部使用葡萄籽油、神经酰胺、糖皮质激素和 0.03% 他克莫司软膏; 马来酸二亚甲酸酯 1.5 mg 每日 3 次 羟赖氨酸二盐酸盐 25 mg, 后续减少为 12.5 mg	CDLQI 28	CDLQI 11	未报告	[38]
I 型神经纤维瘤病	Chello 等	30	女	未做基因检测	初始 600 mg, 后续每月 300 mg	无	EASI 30, DLQI 25	EASI 4, DLQI 0	未报告	[32]
I 型皮肤剥脱综合征	Alexis 等	17	女	<i>CDSN</i> 基因无义突变	初始 400 mg, 后续每两周 200 mg	眼部润滑剂	IgE 17 500 kU/L	IgE 5000 kU/L	未报告	[33]
色素失禁症	Zilberstein 等	6	女	X 染色体上 <i>NEMO</i> 基因突变	未介绍具体剂量	人工泪液	POEM 26	POEM 9	轻度 结膜炎	[34]
先天性鱼鳞病样红皮病	Steinhoff 等	38	男	<i>CYP4F22</i> 基因突变 (R243H)	每两周 300 mg	第 5 周起每四周使用 80 mg 依奇珠单抗	SCORAD 81	SCORAD 6.6	未报告	[39]
X 连锁无丙种球蛋白血症	Atwal 等	11	男	<i>BTK</i> 基因第 15 外显子中的半合子重复 (c. 1426_ 1430dup, p. Met477Ilefs * 9)	每两周 300 mg	无	EASI 23	EASI 0.4	未报告	[40]
IPEX 综合征	Maher 等	2 个月	男	<i>FOXP3</i> 基因突变	从 29 个月开始每四周 200 mg	15 个月时接受父亲的单倍体同型骨髓移植	未见具体评分	瘙痒改善, 皮炎消失	未报告	[41]

BSA: (占) 体表面积; POEM: 患者湿疹自我检查评分量表

5 结语

单基因遗传性皮肤病作为临床罕见疾病,其治疗是临床医生一直以来面对的难题。度普利尤单抗是一种全人源单克隆 IgG4 抗体,已获批用于中重度特应性皮炎的治疗,临床用于具有伴或不伴特应性皮炎特征的单基因遗传性皮肤病的治疗也具有效果,为某些单基因遗传性皮肤病的临床治疗开辟了新思路。据文献报道,度普利尤单抗应用于部分单基因遗传性皮肤病治疗的有效性及安全性较好。但值得注意的是,目前文献均为病例系列研究或单个病例报告,大样本随机双盲的研究还很缺乏,度普利尤单抗在这些单基因遗传病中的应用还需要更进一步的研究。

作者贡献: 张钰乔、曾跃平共同参与综述选题、文献检索、分析及论文撰写。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Muñoz-Bellido FJ, Moreno E, Dávila I. Dupilumab: a review of present indications and off-label uses [J]. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2022, 32 (2): 97-115.
- [2] Bieber T, Simpson EL, Silverberg JI, et al. Abrocitinib versus placebo or dupilumab for atopic dermatitis [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384 (12): 1101-1112.
- [3] Beck LA, Thaęi D, Hamilton JD, et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371 (2): 130-139.
- [4] 杨勇. 单基因遗传性皮肤病研究的历史、现状与展望 [J]. *中华皮肤科杂志*, 2020, 53 (4): 244-247.
- [5] Ragamin A, Nouwen AEM, Dalm VASH, et al. Treatment experiences with intravenous immunoglobulins, ixekizumab, dupilumab, and anakinra in Netherton syndrome: a case series [J]. *Dermatology*, 2023, 239 (1): 72-80.
- [6] 陈晓旋, 蔡桂月, 邹锐涛, 等. Netherton 综合征研究进展 [J]. *皮肤性病诊疗学杂志*, 2022, 29 (2): 186-190.
- [7] Süßmuth K, Traupe H, Loser K, et al. Response to dupilumab in two children with Netherton syndrome: improvement of pruritus and scaling [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021, 35 (2): e152-e155.
- [8] Aktas M, Salman A, Apti Sengun O, et al. Netherton syndrome: temporary response to dupilumab [J]. *Pediatr Dermatol*, 2020, 37 (6): 1210-1211.
- [9] Murase C, Takeichi T, Taki T, et al. Successful dupilumab treatment for ichthyotic and atopic features of Netherton syndrome [J]. *J Dermatol Sci*, 2021, 102 (2): 126-129.
- [10] Inaba Y, Kanazawa N, Muraoka K, et al. Dupilumab improves pruritus in Netherton syndrome: a case study [J]. *Children (Basel)*, 2022, 9 (3): 310.
- [11] Wang J, Yu L, Zhang S, et al. Successful treatment of Netherton syndrome with dupilumab: a case report and review of the literature [J]. *J Dermatol*, 2022, 49 (1): 165-167.
- [12] Steuer AB, Cohen DE. Treatment of Netherton syndrome with dupilumab [J]. *JAMA Dermatol*, 2020, 156 (3): 350-351.
- [13] Odorici G, Schenetti C, Marzola E, et al. Treatment of Netherton syndrome with dupilumab [J]. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2022, 20 (12): 1636-1640.
- [14] 杨芝, 杨军, 赵晓东. 高 IgE 综合征研究进展 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2018, 33 (1): 72-75.
- [15] Minegishi Y. Hyper-IgE syndrome, 2021 update [J]. *Allergol Int*, 2021, 70 (4): 407-414.
- [16] Nihal A, Comstock JR, Holland KE, et al. Clearance of atypical cutaneous manifestations of hyper-IgE syndrome with dupilumab [J]. *Pediatr Dermatol*, 2022, 39 (6): 940-942.
- [17] Gracia-Darder I, Pons De Ves J, Reyero Cortina M, et al. Patient with atopic dermatitis, hyper IgE syndrome and ulcerative colitis, treated successfully with dupilumab during pregnancy [J]. *Dermatol Ther*, 2022, 35 (2): e15237.
- [18] Staudacher O, Krüger R, Kölsch U, et al. Relieving job: dupilumab in autosomal dominant STAT3 hyper-IgE syndrome [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2022, 10 (1): 349-351. e1.
- [19] Lu CW, Lee WI, Chung WH. Dupilumab for STAT3-Hyper-IgE syndrome with refractory intestinal complication [J]. *Pediatrics*, 2021, 148 (3): e2021050351.
- [20] Sogkas G, Hirsch S, Jablonka A, et al. Dupilumab to treat severe atopic dermatitis in autosomal dominant hyper-IgE syndrome [J]. *Clin Immunol*, 2020, 215: 108452.
- [21] Dixit C, Thatayatikom A, Pappa H, et al. Treatment of severe atopic dermatitis and eosinophilic esophagitis with dupilumab in a 14-year-old boy with autosomal dominant hyper-IgE syndrome [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021, 9 (11): 4167-4169.
- [22] Wang HJ, Yang TT, Lan CE. Dupilumab treatment of eczema in a child with STAT3 hyper-immunoglobulin E syndrome [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2022, 36 (5): e367-e369.

- [23] Su CJ, Tseng HC. Treatment efficacy of dupilumab in a hyper-immunoglobulin E syndrome patient with severe atopic dermatitis [J]. *JAAD Case Rep*, 2021, 11: 60-62.
- [24] Matucci-Cerinic C, Viglizzo G, Pastorino C, et al. Remission of eczema and recovery of Th1 polarization following treatment with dupilumab in STAT3 hyper IgE syndrome [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2022, 33 (4): e13770.
- [25] Lévy R, Béziat V, Barbieux C, et al. Efficacy of dupilumab for controlling severe atopic dermatitis in a patient with hyper-IgE syndrome [J]. *J Clin Immunol*, 2020, 40 (2): 418-420.
- [26] Shehadeh W, Sarig O, Bar J, et al. Treatment of epidermolysis bullosa pruriginosa-associated pruritus with dupilumab [J]. *Br J Dermatol*, 2020, 182 (6): 1495-1497.
- [27] Martora F, Fabbrocini G, Nappa P, et al. Reply to 'A case of dystrophic epidermolysis bullosa pruriginosa treated with dupilumab' by Caroppo et al [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2022, 36 (9): e729-e730.
- [28] Caroppo F, Milan E, Giulioni E, et al. A case of dystrophic epidermolysis bullosa pruriginosa treated with dupilumab [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2022, 36 (5): e365-e367.
- [29] Wang Y, Zhou M, Zhang L, et al. Amelioration of dystrophic epidermolysis bullosa pruriginosa symptoms with dupilumab: a case report [J]. *Dermatol Ther*, 2021, 34 (6): e15130.
- [30] Clawson RC, Duran SF, Pariser RJ. Epidermolysis bullosa pruriginosa responding to dupilumab [J]. *JAAD Case Rep*, 2021, 16: 69-71.
- [31] Zhou AG, Little AJ, Antaya RJ. Epidermolysis bullosa pruriginosa treated with dupilumab [J]. *Pediatr Dermatol*, 2021, 38 (2): 526-527.
- [32] Chello C, Sernicola A, Paolino G, et al. Effects of dupilumab in type 1 neurofibromatosis coexisting with severe atopic dermatitis [J]. *An Bras Dermatol*, 2021, 96 (5): 638-640.
- [33] Alexis B, Nathalie J, Audrey MB, et al. Peeling skin syndrome type 1: dupilumab reduces IgE, but not skin anomalies [J]. *J Clin Immunol*, 2022, 42 (4): 873-875.
- [34] Zilberstein AT, Teng EL, Mancini AJ. Dupilumab, incontinentia pigmenti, and alopecia: a serendipitous observation [J]. *JAAD Case Rep*, 2022, 29: 121-122.
- [35] Calabrese G, Licata G, Buononato D, et al. Aarskog-Scott syndrome and atopic dermatitis successfully treated with dupilumab: a casual presentation? [J]. *Clin Exp Dermatol*, 2022, 47 (2): 452-453.
- [36] Alamon-Reig F, Serra-García L, Bosch-Amate X, et al. Dupilumab in Hailey-Hailey disease: a case series [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2022, 36 (10): e776-e779.
- [37] Mi Z, Sun F, Wang Z, et al. Severe atopic eczema treated by dupilumab in a child with keratitis-ichthyosis-deafness syndrome [J]. *Australas J Dermatol*, 2022, 63 (4): 527-529.
- [38] Gruber R, Zschocke A, Zellner H, et al. Successful treatment of trichothiodystrophy with dupilumab [J]. *Clin Exp Dermatol*, 2021, 46 (7): 1381-1383.
- [39] Steinhoff M, Al-Marri F, Al Chalabi R, et al. Recalcitrant erythrodermic ichthyosis with atopic dermatitis successfully treated with Dupilumab in combination with Guselkumab [J]. *Skin Health Dis*, 2022, 2 (1): e87.
- [40] Atwal S, Ong PY. Successful use of dupilumab to treat eczema in a child with X-linked agammaglobulinemia [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2022, 129 (3): 384-386.
- [41] Maher MC, Hall EM, Horii KA. Generalized eczematous dermatitis and pruritus responsive to dupilumab in a patient with immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) syndrome [J]. *Pediatr Dermatol*, 2021, 38 (5): 1370-1371.

(收稿: 2022-12-22 录用: 2023-01-29)

(本文编辑: 柏瑞莲)