

文章编号 1006-8147(2023)02-0165-05

论 著

## 度普利尤单抗治疗儿童中重度特应性皮炎的疗效与安全性研究

许丽<sup>1</sup>, 胡建<sup>1</sup>, 石梦醒<sup>1</sup>, 孙鑫雨<sup>1</sup>, 王雪艳<sup>1,2</sup>, 刘长山<sup>1,2</sup>

(1.天津医科大学第二医院儿科, 天津 300211; 2.天津医科大学儿童呼吸及哮喘研究中心, 天津 300211)

**摘要** 目的:探讨度普利尤单抗(单抗)治疗儿童中重度特应性皮炎(AD)的疗效与安全性。方法:采用回顾性分析的方法,纳入2021年4月—2022年10月在天津医科大学第二医院儿科哮喘和过敏专病门诊接受度普利尤单抗治疗16周的中重度AD患儿17例。比较治疗前后各项AD相关临床评估量表及过敏性共病临床指标、外周血嗜酸性粒细胞计数(EOS)、血清总IgE(T-IgE)水平的变化,评估治疗期间达到湿疹面积及严重程度指数从基线到16周降低 $\geq 50\%$ (EASI50)和湿疹面积及严重程度指数从基线到16周降低 $\geq 90\%$ (EASI90)的患儿比例及研究者整体评估(IGA)评分达到0或1(皮疹清除或几乎清除)的比例,观察治疗期间不良反应与不良事件的发生情况。**结果:**与基线相比,AD相关评估量表在度普利尤单抗首次注射后2周即出现显著下降(均 $P<0.01$ );治疗8周后,达到EASI50、EASI90(及IGA评分达到0或1的患者比例即明显增加。度普利尤单抗治疗16周后,患者EOS水平总体较基线上升,5例患者血清T-IgE水平较基线下降,但差异无统计学意义。合并哮喘或过敏性鼻炎(AR)患儿的儿童哮喘控制测试哮喘控制测试(C-ACT/ACT)、哮喘控制问卷(ACQ)、鼻炎视觉模拟(VAS)评分均得到显著改善,呼出气一氧化氮(FeNO)水平及吸入性糖皮质激素(ICS)剂量均较基线显著下降,第1秒用力呼气容积(FEV1)较基线上升(均 $P<0.05$ )。合并食物过敏患儿2例,既往食用过敏食物诱发AD皮疹及瘙痒加重的症状得到改善。治疗期间3例出现结膜炎。**结论:**度普利尤单抗治疗可以显著改善中重度AD儿童及其过敏性共病临床症状,降低FeNO水平及ICS剂量,改善肺功能,并可能降低血清T-IgE水平。治疗期间不良反应少,主要表现为轻中度结膜炎,安全性良好。

**关键词** 度普利尤单抗;特应性皮炎;过敏性共病;儿童

中图分类号 R725.9

文献标志码 A

### Efficacy and safety study of dupilumab in the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis in children

XU Li<sup>1</sup>, HU Jian<sup>1</sup>, SHI Meng-xing<sup>1</sup>, SUN Xin-yu<sup>1</sup>, WANG Xue-yan<sup>1,2</sup>, LIU Chang-shan<sup>1,2</sup>

(1.Department of Pediatrics, The Second Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China; 2. Tianjin Medical University Children's Respiratory and Asthma Research Center, Tianjin 300211, China)

**Abstract Objective:** To investigate the efficacy and safety of Dupilumab in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis (AD) in children. **Methods:** A retrospective analysis was used to include 17 children with moderate-to-severe AD who received dupilumab for 16 weeks at the pediatric asthma and allergy-specific clinic of the Second Hospital of Tianjin Medical University from April 2021 to October 2022. Changes in various AD-related clinical assessment scales and clinical indicators of allergic co-morbidity, peripheral blood eosinophil count (EOS), and total serum IgE (T-IgE) levels were compared before and after treatment. The proportion of children achieving EASI50 and EASI90 ( $\geq 50\%$  and  $\geq 90\%$  reduction in eczema area and severity index from baseline to 16 weeks), and the proportion achieving an IGA (Investigator's Overall Assessment) score of 0 or 1 (rash clearance or almost clearance) during the treatment period was assessed. The adverse reactions and adverse events during treatment were observed. **Results:** Compared with baseline, the AD-related assessment scales showed a significant decrease 2 weeks after the first dupilumab injection (all  $P<0.01$ ); the proportion of patients achieving EASI50, EASI90 and IGA scores of 0 or 1 increased significantly immediately after 8 weeks of treatment. After 16 weeks of dupilumab treatment, the patients' EOS levels increased overall from baseline and serum T-IgE levels decreased from baseline in 5 patients, but the differences were not statistically significant. Children with combined asthma or allergic rhinitis (AR) had significant improvements in Childhood Asthma Control Test/ Asthma Control Test (C-ACT/ACT), Asthma Control Questionnaire (ACQ), visual analog scale (VAS) scores for rhinitis, exhaled nitric oxide (FeNO) levels and inhaled corticosteroids (ICS) dose decreased significantly from baseline, and the forced expiratory volume in the first second (FEV1) increased from baseline (all  $P<0.05$ ). Two children with combined food allergy had improvement of AD rash and itching aggravation induced by previous consumption of allergic food. Conjunctivitis developed in 3 cases during treatment. **Conclusion:** Dupilumab treatment can significantly improve the clinical symptoms of moderate and severe AD children and their allergic comorbidities, reduce the level of FeNO and ICS dose, improve lung function, and

基金项目:天津市科技计划项目(22KPHDR00280)

作者简介 许丽(1997-),女,硕士在读,研究方向:儿童过敏性疾病;通信作者:刘长山, E-mail: chshliu@163.com。

may reduce the level of serum T-IgE. During the treatment, there were few adverse reactions, mainly mild to moderate conjunctivitis, with good safety.

**Key words** dupilumab; atopic dermatitis; allergic comorbidity; child

特应性皮炎(AD)是常见的过敏性疾病,我国儿童患病率约为13%<sup>[1]</sup>。AD常起病于婴儿期,具有慢性、复发、难治的特点,常合并食物过敏、过敏性鼻炎(AR)和过敏性哮喘等过敏性共病<sup>[2]</sup>。度普利尤单抗抗体(单抗)是一种拮抗白细胞介素(IL)-4受体 $\alpha$ 亚基(IL-4R $\alpha$ ,是IL-4和IL-13的共同受体)的重组人单克隆IgG4抗体<sup>[3]</sup>,其通过阻断IL-4 R $\alpha$ 抑制2型炎症的核心和关键驱动因素IL-4与IL-13信号的转导<sup>[4]</sup>。本文回顾性分析了接受度普利尤单抗注射治疗满16周的17例中重度AD儿童患者的临床疗效及安全性。

## 1 对象与方法

**1.1 研究对象** 选取2021年4月—2022年9月就诊于天津医科大学第二医院儿科哮喘和过敏专病门诊并接受度普利尤单抗治疗的中重度AD患儿17例。纳入标准:(1)年龄 $\geq 3$ 岁且 $\leq 16$ 岁,均符合中重度AD诊断标准<sup>[5]</sup>,伴或不伴以下疾病:哮喘<sup>[6]</sup>、AR<sup>[7]</sup>、食物过敏<sup>[8]</sup>。(2)按照指南<sup>[9]</sup>给予规范的基础治疗、外用糖皮质激素治疗后症状未控制(①外用糖皮质激素配合润肤剂治疗1~2周后临床症状无明显改善,皮疹有反复;②外用糖皮质激素配合润肤剂治疗后临床症状有改善,但停药后皮疹出现反复或加重)。(3)接受度普利尤单抗治疗,治疗期间可局部外用润肤霜、糖皮质激素。排除标准:对度普利尤单抗所含任何成分过敏者。共纳入17例患儿,男11例,女6例,年龄3~16岁,中位年龄为9.00(7.00,12.50)岁。AD病程为(7.29 $\pm$ 3.69)年,5例为中度AD,12例为重度AD。17例患儿中11例同时合并哮喘和AR,其中2例同时合并哮喘、AR和食物过敏;2例仅合并AR;4例仅诊断为AD。

本研究通过天津医科大学第二医院医学伦理委员会批准(批准文号:KY2021K084),由于度普利尤单抗2021年9月于国内获批治疗12岁及以上青少年中重度AD,2022年2月国内获批治疗6岁及以上儿童中重度AD。本研究纳入儿童中共7例为年龄超说明书用药(6例在2022年2月前纳入小于12岁,1例在2022年2月后纳入小于6岁),因此治疗前均由患儿家长或法定监护人签署知情同意书。

**1.2 研究方法** 资料收集:本研究为回顾性研究,一般资料包括年龄、性别、身高、体重等人口学特征

和过敏性疾病家族史、AD病程。临床资料包括AD积分指数(SCORAD)、湿疹面积及严重程度指数(EASI)、源自患者的湿疹评价(POEM)、瘙痒数字评价量表(NRS)、儿童皮肤病生活质量指数(CDLQI)、特应性皮炎控制工具(ADCT)、研究者整体评估(IGA)等临床症状评估量表以及哮喘、AR、食物过敏等过敏性共病临床指标和外周血嗜酸性粒细胞计数(EOS)水平及血清总IgE(T-IgE)水平。记录患儿用药过程中发生的不良反应及不良事件。

**临床疗效评估:**度普利尤单抗治疗前后AD临床症状评估量表、过敏性共病改善情况以及外周血EOS、T-IgE治疗前后的变化。计算治疗16周期间达到EASI从基线到16周降低 $\geq 50\%$ (EASI50)和EASI从基线到16周降低 $\geq 90\%$ (EASI90)的患儿比例以及IGA评分达到0或1(皮疹清除或几乎清除)的比例。

**度普利尤单抗给药方案:**17例患儿均在医院由护士进行度普利尤单抗皮下注射治疗,注射部位为双上臂。根据患儿体重及年龄段确定首次给药剂量及以后每次给药剂量。由于初始治疗时度普利尤单抗国内尚无200 mg剂型,所有患儿首次给药剂量为300 mg(1例初始治疗时体重为93 kg,首次给药剂量为600 mg),之后每2~3周300 mg皮下注射维持治疗(8岁以下或30 kg以下,每3周1次,其余每2周1次),所有患儿均完成16周治疗。

**1.3 统计学处理** 计量资料符合正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 表示,若不符合则以 $M(Q1, Q3)$ 表示,计数资料以频数(%)表示。治疗前后各评分的比较采用配对样本 $t$ 检验。余定量指标符合正态分布的采用配对 $t$ 检验比较,统计量为 $t$ ,非正态分布的则采用秩和检验比较,统计量为 $Z$ 。所有数据利用SPSS23.0软件进行统计学分析,GraphPad Prism Version 8作图。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 度普利尤单抗治疗前后各项量表评分的变化情况** 度普利尤单抗治疗16周期间各项量表评分变化情况如表1所示。与基线相比,注射度普利尤单抗后2周,SCORAD、EASI、POEM、NRS、cDLQI、ADCT及IGA即出现显著下降且差异具有统计学意义(均 $P < 0.01$ )。所有AD相关量表评分均在16周治疗期间呈连续下降趋势,但部分相邻随访时间点

之间差异无统计学意义。治疗随访期间,达到 EASI50 和 EASI90 的患者比例以及 IGA 评分达到 0 或 1 的患者比例如图 1 所示;与治疗 2 周后相比,治疗 8 周后,达到 EASI50、EASI90 及 IGA 评分达

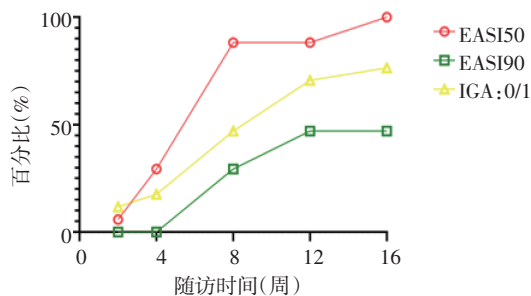
到 0 或 1 的患者比例即明显增加,治疗 16 周后,达到 EASI50 和 EASI90 的患者比例分别为 100.00% (17 例)及 47.06%(8 例),IGA 评分达到 0 或 1 的患者比例为 76.47%(13 例)。

表 1 17 例特应性皮炎患儿度普利尤单抗治疗前后 7 项指标评分变化[M(Q1,Q3)]

Tab 1 Changes in 7 index scores before and after dupilumab treatment in 17 patients with atopic dermatitis[M(Q1,Q3)]

评估指标	基线	2 周	4 周	8 周	12 周	16 周	统计值	P
SCORAD	58.50(45.65,69.85)	32.60(22.40,48.06)*	28.20(16.55,42.85)*	14.40(9.05,29.15)*	14.80(6.70,23.85)*	8.60(4.15,17.20)*	-3.622	0.000
EASI	16.65(7.75,22.53)	10.80(5.25,23.50)*	7.30(2.65,18.00)*	2.40(1.05,8.25)*	2.00(0.60,3.50)*	0.90(0.10,3.13)	-3.261	0.000
POEM	17.00(12.50,19.50)	13.00(10.00,15.00)*	9.50(6.25,12.00)*	3.50(2.00,6.25)*	2.00(1.00,4.75)*	1.00(1.00,4.00)	-3.628	0.000
NRS	6.50(4.00,7.00)	4.50(3.00,5.00)*	3.00(3.00,4.00)*	2.00(1.25,3.00)*	2.00(1.00,2.00)*	1.00(0.00,2.75)*	-3.632	0.000
eDQLI	11.50(4.50,16.75)	9.00(4.25,12.75)	6.50(3.25,9.75)	3.00(2.00,5.00)	1.50(1.00,4.00)	1.00(0.00,3.75)	-3.518	0.000
ADCT	14.50(8.00,17.75)	9.00(5.25,12.00)*	7.00(3.00,11.50)*	4.50(2.00,6.00)*	2.00(1.00,3.00)*	1.00(0.25,3.50)	-3.575	0.000
IGA	4.00(3.00,5.00)	3.00(2.00,4.00)*	2.00(2.00,3.00)*	1.50(1.00,2.00)*	1.00(0.00,1.75)*	1.00(0.00,1.00)	-3.644	0.000

注:\*表示各项评分与上一随访时间点之间差异具有统计学意义;SCORAD:特应性皮炎积分指数;EASI:湿疹面积及严重程度指数;POEM:源自患者的湿疹评价;NRS:瘙痒数字评价量表;CDLQI:儿童皮肤病生活质量指数;ADCT:特应性皮炎控制工具;IGA:研究者整体评估



注:EASI50/90:湿疹面积及严重程度指数从基线到 16 周降低 $\geq 50\%$ 或 $\geq 90\%$ ;IGA:研究者整体评估

图 1 度普利尤单抗治疗期间达到 EASI50/90 以及 IGA 达到 0 或 1 的患儿比例

Fig 1 The proportion of patients achieving EASI50/90 and with an IGA score of 0 or 1 during dupilumab treatment

2.2 外周血 EOS 及血清 T-IgE 治疗前后变化 度普利尤单抗治疗 16 周后,17 例外周血 EOS 水平由基线时的  $0.56(0.36,1.59) \times 10^9/L$  升至  $0.81(0.41,1.33) \times 10^9/L$ ,但差异无统计学意义。5 例患儿治疗前后均完成血清 T-IgE 检测,1 例基线 T-IgE 水平  $>5000$  kU/L,治疗 16 周后降至  $2759$  kU/L,余 4 例血清 T-IgE 水平由基线的  $2273.00(823.00,3805.50)$  kU/L 降至  $846.00(236.88,1333.25)$  kU/L,但差异无统计学意义。

2.3 过敏性共病的缓解情况 度普利尤单抗治疗 16 周后合并哮喘、AR 患儿的临床症状、肺功能、FeNO 及 ICS 剂量改善情况如表 2 所示。2 例患儿合并食物过敏,1 例既往食用海鲜、羊肉后 AD 皮疹加重,度普利尤单抗治疗 8 周后,可进食上述食物,不引起皮疹加重;另 1 例既往进食鸡蛋、鳕鱼等食物后 AD 瘙痒症状加重,度普利尤单抗治疗 12 周后,进食上述食物后瘙痒症状无加重及反复。

表 2 度普利尤单抗治疗前后 AD 患儿哮喘、AR 的临床指标变化 [M(Q1,Q3)]

Tab 2 Changes in clinical indicators of asthma and allergic rhinitis in children before and after dupilumab treatment[M(Q1,Q3)]

指标	基线	治疗 16 周后	统计值	P
C-ACT/ACT	23.00(23.00,26.00)	27.00(25.00,27.00)	-2.694	0.007
ACQ	0.17(0.00,0.33)	0.00(0.00,0.00)	-2.410	0.016
鼻炎 VAS	3.00(2.00,3.00)	0.00(0.00,1.00)	-2.956	0.003
FEV1(L)	1.48(1.37,2.61)	1.60(1.49,3.18)	-2.549	0.011
FEV1/FVC(%)	85.20 $\pm$ 12.90	87.76 $\pm$ 9.91	-1.133	0.290
FeNO(ppb)	35.00(21.00,44.00)	11.00(10.00,17.00)	-2.847	0.004
ICS 剂量( $\mu g/d$ )	200.00(160.00,250.00)	0.00(0.00,80.00)	-2.943	0.003

注:C-ACT:儿童哮喘控制测试;ACT:哮喘控制测试;ACQ:哮喘控制问卷;VAS:视觉模拟评分;FEV1:第 1 秒用力呼气容积;FEV1/FVC:1 秒率,即第 1 秒用力呼气容积占用力肺活量的比值;FeNO:呼出气一氧化氮;ICS:吸入性糖皮质激素

2.4 安全性评价 治疗期间,3 例患儿出现轻度结膜炎,余未出现明显不良反应,所有患儿均未出现不良事件或因不良事件而停药。

### 3 讨论

AD 是一种慢性炎症性皮肤病,表现为湿疹性病变和强烈瘙痒症状,与 2 型炎症介导的皮肤屏障功能障碍和免疫失调相关<sup>[10]</sup>。包括儿童在内的中重度 AD 患者症状明显,瘙痒和睡眠障碍等症状可导致生活质量下降,引起注意力缺陷障碍、日常生活活动受限以及抑郁和焦虑<sup>[11]</sup>。2017 年,度普利尤单抗首次在美国被批准用于治疗外用药物控制不佳或不建议使用外用药物治疗的 12 岁及以上青少年、成人中重度 AD 患者,并于 2020 年在中国获批用于治疗成人中重度 AD,2021 年 9 月,度普利尤单抗在中国获批用于治疗 12 岁及以上青少年中重度 AD 患



者,2022年2月获批用于6~12岁儿童人群,关于度普利尤单抗在中重度AD中的应用目前国内已形成专家共识<sup>[12]</sup>。

Wollenberg等<sup>[13]</sup>对两项度普利尤单抗治疗中重度AD儿童16周的随机对照试验及其中一项随机对照试验后续持续52周的开放标签队列研究进行了汇总分析,结果表明,在两项随机对照试验治疗16周期间,患儿SCORAD评分呈持续且显著的下降,并在随后的开放标签队列研究中持续改善至52周。另一项纳入成人中重度AD的随机对照研究通过观察治疗期间IGA评分达到0/1的患者比例来评估度普利尤单抗的疗效,结果显示治疗16周后,度普利尤单抗治疗组IGA评分达到0或1的患者比例显著高于安慰剂组<sup>[14]</sup>。本研究结果也显示,与基线相比,SCORAD、EASI、NRS及IGA等AD体征相关量表评分在度普利尤单抗首次注射后2周即出现显著下降,并持续至16周;与成人中的研究结果一致,本研究结果显示治疗16周后,实现EASI-150、EASI90及IGA评分达到0或1的患儿比例显著增加。AD所致的瘙痒和睡眠障碍是导致儿童生活质量下降的主要原因。研究表明,度普利尤单抗治疗期间,患者瘙痒及睡眠障碍程度显著改善,AD相关生活质量明显提升<sup>[15-16]</sup>。本研究结果也表明,度普利尤单抗治疗16周期间,患儿生活质量改善显著,POEM、cDLQI及ADCT等AD相关生活质量评分呈持续下降。

与先前的研究一致<sup>[17]</sup>,本研究中5例患儿数据结果提示度普利尤治疗可能使血清T-IgE水平下降,主要是由于度普利尤单抗阻断2型炎症细胞因子IL-4和IL-13,而这两种细胞因子通常诱导IgE的产生。哮喘、AR及食物过敏等AD过敏性共病也主要由2型炎症介导。2018年10月度普利尤单抗获得美国FDA的批准,用于治疗12岁以上青少年和成人的中重度哮喘,目前已有研究报道了度普利尤单抗在哮喘中的应用。Bacharier等<sup>[18]</sup>研究显示,度普利尤单抗治疗可降低中重度哮喘儿童的哮喘急性发作率,提高哮喘控制水平,并改善患儿肺功能以及气道炎症水平。本研究获得了类似结果,度普利尤单抗治疗16周后,AD合并哮喘及AR患者的C-ACT/ACT、ACQ及鼻炎VAS等症状评分均得到显著改善,气道炎症也有明显提升,FeNO水平及ICS剂量均较基线显著下降;患儿肺功能也有提升,FEV1及FEV1/FVC均较基线提升,但后者差异无统计学意义,可能与患儿哮喘症状不重相关。在另1项病例报道中,1例患有严重AD共病食物过敏的

患者在接受度普利尤单抗治疗3个月后,能够耐受2种先前诱发过敏反应的食物,并且通过口服激发实验得到证实<sup>[19]</sup>。在本研究中,2例患者合并食物过敏,既往进食过敏食物可引起AD症状加重,度普利尤单抗分别治疗8周、12周后进食曾过敏的食物未再引起皮疹反复及瘙痒症状加重,其作用机制可能与度普利尤单抗导致的2型炎症广泛抑制相关,从而使IgE介导的食物过敏产生耐受。

结膜炎是度普利尤单抗治疗过程中最常见的不良反应之一。在本研究中,3例患儿分别出现不同程度的结膜炎,予对症治疗或未经治疗后自行缓解。其发生机制尚不清楚,可能与度普利尤单抗治疗后抑制眼结膜杯状细胞增殖和黏蛋白分泌相关<sup>[20]</sup>。同时,研究表明,这一不良反应可能与患者血清EOS计数增高存在关联,在EOS增高的患者中,结膜炎的发病率更高,并且嗜酸性粒细胞增高程度与结膜炎严重程度呈正相关,可能与大量嗜酸性粒细胞的结膜浸润导致杯状细胞明显减少有关<sup>[21-22]</sup>;结膜杯状细胞是一种特殊的黏液分泌细胞<sup>[23]</sup>,对维持眼表功能至关重要,度普利尤单抗治疗后患者眼表黏液生成减少,导致泪膜不稳定、眼表黏膜上皮屏障功能障碍,从而易于诱发结膜炎症<sup>[20]</sup>。本研究中,度普利尤单抗治疗16周后,患儿外周血EOS总体呈增高趋势,但无统计学意义,且与结膜炎的发生无明显相关性。未来,还需要更多研究阐述AD儿童接受度普利尤单抗治疗后嗜酸性粒细胞增高与结膜炎之间是否存在关联及其具体机制。

综上所述,度普利尤单抗治疗中重度儿童AD的临床疗效明确,且不良反应少,并可改善哮喘、AR、食物过敏等过敏性共病。但本研究样本量小,随访时间不长,还需要更多研究进一步明确。

#### 参考文献:

- [1] GUO Y, LI P, TANG J, et al. Prevalence of atopic dermatitis in Chinese children aged 1-7 ys[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:29751.
- [2] GILABERTE Y, PÉREZ-GILABERTE J B, POBLADOR-POLO B, et al. Prevalence and comorbidity of atopic dermatitis in children: a large-scale population study based on real-world data[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(6):1632.
- [3] LE FLOCH A, ALLINNE J, NAGASHIMA K, et al. Dual blockade of IL-4 and IL-13 with dupilumab, an IL-4R $\alpha$  antibody, is required to broadly inhibit type 2 inflammation[J]. *Allergy*, 2020, 75(5):1188-1204.
- [4] GANDHI N A, PIROZZI G, GRAHAM NMH. Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2017, 13(5):425-437.
- [5] CHENG R, ZHANG H, ZONG W, et al. Development and validation of new diagnostic criteria for atopic dermatitis in children of China[J].

- J Eur Acad Dermatol Venereol, 2020, 34(3):542-548.
- [6] 中华医学会儿科学分会呼吸学组.《中华儿科杂志》编辑委员会.儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016年版)[J].中华儿科杂志, 2016, 54(3):167181.
- [7] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组、小儿学组.儿童变应性鼻炎诊断和治疗指南(2022年,修订版)[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2022, 57(4):392-404.
- [8] 周薇,赵京,车会莲,等.中国儿童食物过敏循证指南[J].中华实用儿科临床杂志, 2022, 37(8):572-583.
- [9] 中华医学会皮肤性病学分会儿童皮肤病学组.中国儿童特应性皮炎诊疗共识(2017版)[J].中华皮肤科杂志, 2017, 50(11):784-789.
- [10] WEIDINGER S, NOVAK N. Atopic dermatitis[J]. Lancet, 2016, 387(10023):1109-1122.
- [11] SLATTERY M J, ESSEX M J, PALETZ E M, et al. Depression, anxiety, and dermatologic quality of life in adolescents with atopic dermatitis[J]. J Allergy Clin Immunol, 2011, 128(3):668-671.
- [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] WOLLENBERG A, MARCOUX D, SILVERBERG J I, et al. Dupilumab provides rapid and sustained improvement in scoring atopic dermatitis outcomes in paediatric patients with atopic dermatitis[J]. Acta Derm Venereol, 2022, 102:adv00726.
- [14] 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.
- [15] PALLER A S, SIEGFRIED E C, THACI D, et al. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial[J]. J Am Acad Dermatol, 2020, 83(5):1282-1293.
- [16] SIMPSON E L, PALLER A S, SIEGFRIED E C, et al. Efficacy and safety of dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate to severe atopic dermatitis: a phase 3 randomized clinical trial[J]. JAMA Dermatol, 2020, 156(1):44-56.
- [17] HAMILTON J D, HAREL S, SWANSON B N, et al. Dupilumab suppresses type 2 inflammatory biomarkers across multiple atopic, allergic diseases[J]. Clin Exp Allergy, 2021, 51(7):915-931.
- [18] BACHARIER L B, MASPERO J F, KATELARIS C H, et al. Dupilumab in children with uncontrolled moderate-to-severe asthma[J]. N Engl J Med, 2021, 385(24):2230-2240.
- [19] RIAL M J, BARROSO B, SASTRE J. Dupilumab for treatment of food allergy[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2019, 7(2):673-674.
- [20] BAKKER D S, ARIENS LFM, VAN LUIJK C, et al. Goblet cell scarcity and conjunctival inflammation during treatment with dupilumab in patients with atopic dermatitis[J]. Br J Dermatol, 2019, 180(5):1248-1249.
- [21] TOSUJI E, INABA Y, MURAOKA K, et al. The clinical significance of dupilumab-induced blood eosinophil elevation in Japanese patients with atopic dermatitis[J]. Drug Discov Ther, 2022, 16(4):164-168.
- [22] KATSUTA M, ISHIOJI Y, MATSUZAKI H, et al. Transient increase in circulating basophils and eosinophils in dupilumab-associated conjunctivitis in patients with atopic dermatitis[J]. Acta Derm Venereol, 2021, 101(6):adv00483.
- [23] GIPSON I K. Goblet cells of the conjunctiva: a review of recent findings[J]. Prog Retin Eye Res, 2016, 54:49-63.
- (2022-10-10 收稿)

(上接第 141 页)

- and therapeutic avenues[J]. J Cell Biol, 2018, 217(1):65-77.
- [17] RATHI A, KUMAR D, HASAN G M, et al. Therapeutic targeting of PIM KINASE signaling in cancer therapy: structural and clinical prospects[J]. Biochim Biophys Acta Gen Sub, 2021, 1865(11):129995.
- [18] WANG S, CAO Z, XUE J, et al. A positive feedback loop between Pim-1 kinase and HBP1 transcription factor contributes to hydrogen peroxide-induced premature senescence and apoptosis[J]. J Biol Chem, 2017, 292(20):8207-8222.
- [19] PODGORNAYA O I. Nuclear organization by satellite DNA, SAF-A/hnRNPU and matrix attachment regions[J]. Semin Cell Dev Biol, 2022, 128:61-68.
- [20] ZHANG B, WANG H Y, ZHAO D X, et al. The splicing regulatory factor hnRNPU is a novel transcriptional target of c-Myc in hepatocellular carcinoma[J]. FEBS Lett, 2021, 595(1):68-84.
- [21] XIONG J, LIU T, MI L, et al. hnRNPU/TrkB defines a chromatin accessibility checkpoint for liver injury and nonalcoholic steatohepatitis pathogenesis[J]. Hepatology, 2020, 71(4):1228-1246.
- [22] LIANG Y, FAN Y, LIU Y, et al. HNRNPU promotes the progression of hepatocellular carcinoma by enhancing CDK2 transcription[J]. Exp Cell Res, 2021, 409(1):112898.
- (2022-06-26 收稿)