度普利尤单抗致眼部相关不良反应文献分析Δ

付子仪*，谢婷婷#，郭代红（解放军总医院医疗保障中心药剂科，北京 100853）

中图分类号 R969.3 **文献标志码** A **文章编号** 1001-0408（2023）14-1744-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2023.14.16

摘 要 目的 分析度普利尤单抗致眼部相关不良反应（ADR）的临床表现和特点，为临床安全用药提供参考。**方法** 检索中国知网、万方数据、维普网、PubMed，收集度普利尤单抗致眼部相关ADR的案例报道，对报告涉及的患者性别、年龄、原患疾病、用药情况、ADR发生时间、主要临床表现、治疗及转归等进行统计分析。**结果** 共纳入文献20篇，涉及患者46例，其中男性29例，女性17例，年龄以60岁以下为主。关联性评价结果为“很可能”13例、“可能”33例。所有患者均为使用度普利尤单抗治疗特应性皮炎（AD），无超适应证用药情况。ADR发生时间为用药后2周～2年，以用药后6个月内为主；除3例合并高血压、1例合并慢性阻塞性肺疾病及人类免疫缺陷病毒感染患者同时使用了其他药物外，其余患者均为单用度普利尤单抗。有28例患者有过敏性疾病史，11例有眼部疾病史；眼部相关ADR以结膜炎、葡萄膜炎为主，临床表现主要为结膜充血、肿胀、眼部分泌物等；10例患者发生严重的ADR，包括葡萄膜炎、严重程度的结膜炎及泪点狭窄。45例患者经对症治疗后好转。AD、AD初始症状较重、有过敏性疾病史及眼部基础疾病史可能是度普利尤单抗致眼部相关ADR的高危因素。**结论** 临床使用度普利尤单抗前应详细询问患者的过敏性疾病史和眼部基础疾病史，使用时应注意监测患者是否有发生眼内炎症的风险，同时警惕新的、严重的ADR发生，一旦发生ADR应及时给予对症治疗，以保障患者用药安全。

关键词 度普利尤单抗；视网膜炎；葡萄膜炎；眼部不良反应；文献分析

Literature analysis of ocular adverse drug reactions related to dupilumab

FU Ziyi, XIE Tingting, GUO Daihong (Dept. of Pharmacy, Medical Supplies Center of PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

ABSTRACT OBJECTIVE To analyze the clinical manifestation and characteristics of ocular adverse drug reaction (ADR) related to dupilumab, so as to provide reference for clinically safe drug use. **METHODS** Retrieved from CNKI, Wanfang data, VIP and PubMed databases, the case reports about ocular ADR caused by dupilumab were collected, and then analyzed statistically in terms of gender, age, primary disease, drug use, occurrence time of ADR, main clinical manifestations, treatment or outcome, etc. **RESULTS** A total of 20 pieces of literature were selected, involving 46 patients, among which there were 29 males and 17 females. Mainly patients were under 60 years old. The results of the association evaluation was given as follows: 13 were “very likely” and 33 were “likely”. All patients were treated with dupilumab for atopic dermatitis (AD) without off-label medication. The occurrence time of ADR was 2 weeks to 2 years after administration, mainly within 6 months after medication. All patients received dupilumab monotherapy except that 3 patients with hypertension and 1 patient with chronic obstructive pulmonary disease and human immunodeficiency virus received other drugs simultaneously. Twenty-eight patients had a history of allergic disease, and 11 patients had a history of eye disease. Ocular ADRs were mainly conjunctivitis and uveitis, and the clinical manifestations mainly included conjunctival congestion, swelling, eye secretions, etc. Ten patients developed severe ADR, including uveitis, severe conjunctivitis, and tear point stenosis; 45 patients were improved after symptomatic treatment. AD, serious initial symptoms of AD, allergic disease and underlying ocular diseases might be the high-risk factors of ocular ADR caused by dupilumab. **CONCLUSIONS** Whether the patient has the history of allergic diseases and basic eye diseases should be asked in detail before clinical use of dupilumab. When using the drug, attention should be paid to monitoring whether the patient has intraocular inflammation, be alert to the occurrence of new or serious ADR, and give timely symptomatic treatment to ensure the safety of drug use.

KEYWORDS dupilumab; retinitis; uveitis; ocular adverse drug reaction; literature analysis

Δ **基金项目** 中国研究型医院学会科研课题-临床重点药品的使用监测和评价研究专项（No.Y2023FH-YWPJ03）

* **第一作者** 药师。研究方向：临床药学与药物警戒。E-mail：1250465249@qq.com

通信作者 副主任药师，硕士。研究方向：临床药学。电话：010-66937047。E-mail：tingting82416@163.com

特应性皮炎（atopic dermatitis，AD）是一种常见的慢性炎症性皮肤病，以湿疹样皮损、干燥及瘙痒等为主要表现。AD的发病机制尚不明确，有研究认为，辅助型T细胞2（T helper 2 cell，Th2）分泌的白细胞介素4（interleukin-4，IL-4）和IL-13是介导AD发病的重要细胞因

子[1]。度普利尤单抗是一种针对IL-4α亚基的全人源化单克隆抗体，可通过与IL-4、IL-13受体复合物共享的IL-4受体α（IL-4 receptor α，IL-4Rα）亚单位特异性结合而抑制IL-4、IL-13的信号传导[2]。国际Ⅲ期临床试验结果显示，度普利尤单抗可显著改善AD患者的临床症状，使成人和儿童患者的瘙痒指数分别下降47.9%和22.9%～44.7%[3]。度普利尤单抗于2017年经美国FDA和欧洲药品管理局批准上市，主要用于AD、哮喘及慢性鼻窦炎伴鼻息肉的治疗；该药于2020年在我国上市，获批用于治疗6岁及以上儿童和成人中重度AD。

度普利尤单抗上市后的安全数据显示，患者发生的眼部相关不良反应（adverse drug reaction，ADR）与使用度普利尤单抗密切相关[4]。眼部相关ADR（如结膜炎）属于度普利尤单抗常见的ADR，但随着该药在临床的应用，一些新的眼部ADR如葡萄膜炎、视网膜炎等也陆续被报道[5—10]，其中不乏严重ADR导致的患者视力受损、治疗依从性降低，而被迫终止AD治疗。基于此，本研究对度普利尤单抗致眼部相关ADR的案例报道进行统计分析，探讨该药致眼部相关ADR发生的特点，旨在为其临床安全用药提供参考。

1　资料与方法

1.1　纳入与排除标准

本研究的纳入标准包括：（1）国内外公开发表的病例报告或系列案例报道；（2）明确眼部ADR的发生与使用度普利尤单抗有关。

本研究的排除标准包括：（1）综述、重复发表的文献；（2）无法获取全文的文献；（3）缺少患者必要临床信息的文献。

1.2　文献检索策略

以“度普利尤单抗”“眼部”“结膜炎”“角膜炎”“葡萄膜炎”“眼并发症”为中文关键词，“dupilumab”“ocular adverse reaction”“ceratitis”“uveitis”“conjunctivitis”“ocular disease”“eyes”为英文关键词，检索中国知网、万方数据、维普网、PubMed，检索时限均为建库起至2022年5月。

1.3　ADR的关联性评价

逐篇阅读纳入的案例报道，提取患者眼部相关ADR与用药的关联性信息。若原文中提及关联性评价结果，则直接引用原文结果；若原文中未提及关联性评价结果，则参照《药品不良反应术语使用指南》对ADR的关联性进行评价，分为“可能”“很可能”“肯定”[11]。

1.4　数据提取及处理

本研究收集的资料包括患者性别、年龄、原患疾病、用药情况、ADR发生时间及主要临床表现、治疗及转归情况。所有数据应用Excel 2022进行汇总分析。

2　结果

2.1　文献检索结果

根据纳入与排除标准共收集到20篇文献，共纳入46例患者。

2.2　患者性别与年龄分布

46例患者中，男性29例（63.04%），女性17例（36.96%）；患者平均年龄（40.63±14.00）岁，以＜60岁患者为主（95.66%）。结果见表1。

表1　患者性别与年龄分布

年龄/岁	男性/例	女性/例	合计/例	构成比/%
19～29	5	4	9	19.57
30～39	10	3	13	28.26
40～49	5	4	9	19.57
50～59	8	5	13	28.26
≥60	1	1	2	4.35
合计	29	17	46	100

2.3　ADR的关联性评价结果

46例患者中，关联性评价结果为“很可能”13例、“可能”33例。

2.4　患者的原患疾病与用药情况

46例患者中，15例患者合并哮喘或有哮喘病史，11例患者有过敏性结膜炎病史，11例患者有眼部疾病史（过敏性结膜炎11例次、角膜移植1例次、角膜炎1例次、虹膜睫状体炎1例次、屈光参差性弱视1例次），3例患者合并高血压，2例患者有花粉热病史，1例患者合并慢性阻塞性肺疾病及人类免疫缺陷病毒（human immunodeficiency virus，HIV）感染，1例患者合并白癜风。所有患者均为使用度普利尤单抗治疗AD，无超适应证用药情况。

46例患者中，45例患者遵照度普利尤单抗药品说明书用药，即首剂600 mg，维持剂量300 mg，每2周1次，皮下注射；另有1例患者为首剂1 200 mg，维持剂量300 mg，每2周1次，皮下注射。3例合并高血压患者在使用度普利尤单抗时常规使用了氨氯地平、普伐他汀、氯沙坦氢氯噻嗪、美托洛尔等心血管药物，1例合并慢性阻塞性肺疾病及HIV感染患者常规使用了沙丁胺醇、丙酸氟替卡松、倍氯米松、异丙托溴铵等平喘药物及阿巴卡韦、齐多夫定、拉米夫定等抗病毒药物；其余患者均为单用度普利尤单抗。

2.5　患者的眼部相关ADR发生时间

46例患者中，ADR发生时间最短为用药后2周（结膜炎），最长为用药后2年（葡萄膜炎）；平均发生时间为（4.20±2.30）个月；以用药后6个月内为主（58.69%）。结果见表2。

表2　ADR发生时间分布

时间/月	例数	构成比/%
≤1	6	13.04
>1～2	6	13.04
>2～3	7	15.22
>3～6	8	17.39
>6～12	4	8.70
>12	5	10.87
不详	10	21.74
合计	46	100

2.6　眼部相关ADR的主要临床表现

46例患者中，眼部相关ADR主要为结膜炎（37例）、葡萄膜炎（4例）、睑缘炎（2例）、角膜炎（2例）以及视网

膜炎（1例）。临床表现主要为结膜充血、肿胀、眼部分泌物、干眼症、视力下降等。结果见表3。

表3　眼部相关ADR的主要临床表现

眼部ADR	临床表现（例次）	例次	构成比/%
结膜炎	结膜充血（15）、肿胀（14）、眼部分泌物（9）、干眼症（8）、瘙痒（7）、溢泪（6）、畏光（3）、泪点狭窄（2）、视力下降（1）、眼睑水疱（1）	66	73.33
葡萄膜炎	视力下降（4）、红肿疼痛（4）、黄斑囊样水肿（2）、脉络膜增厚（1）、视网膜脱离（1）	12	13.33
睑缘炎	红肿（1）、畏光（1）、流泪（1）、灼烧感（1）、充血（1）、瘢痕性眼睑外翻（1）	6	6.67
角膜炎	眼睑边缘脱皮（1）、视物浑浊（1）、睑粘连（1）、结膜充血（1）	4	4.44
视网膜炎	眼压升高（1）、玻璃体炎（1）	2	2.22
合计		90	100

2.7　眼部相关新的、严重的ADR发生情况

度普利尤单抗药品说明书中提及结膜炎（感染性/过敏性）和睑缘炎为该药常见ADR。46例患者中，10例（21.74%）患者发生严重的ADR，包括葡萄膜炎、严重程度的结膜炎以及泪点狭窄，这造成患者视力损伤或患者需接受手术治疗等。本研究收集到的葡萄膜炎、视网膜炎及泪点狭窄属于度普利尤单抗药品说明书中未提及的ADR，其中视网膜炎为新的ADR，葡萄膜炎、泪点狭窄为新的、严重的ADR。其余患者的ADR为非严重的ADR。

2.8　患者的治疗及转归情况

46例患者中，11例患者因发生眼部ADR而停用度普利尤单抗（4例葡萄膜炎、4例严重结膜炎、2例泪点狭窄和1例角膜炎），上述患者停药后给予糖皮质激素类滴眼液、外用免疫抑制剂、口服免疫抑制剂和糖皮质激素、抗生素和（或）必要的手术治疗。其中2例葡萄膜炎患者接受口服糖皮质激素治疗效果欠佳，而采用阿达木单抗治疗后症状好转；1例葡萄膜炎患者对症治疗后效果欠佳，视力持续下降。其余患者发生ADR后未停用度普利尤单抗，在给予糖皮质激素类滴眼液、免疫抑制剂类滴眼液、激素类口服制剂、他克莫司乳膏、吡美莫司乳膏等对症治疗后，症状均在1～4个月内得到改善。

3　讨论

3.1　度普利尤单抗致眼部相关ADR的发生机制

目前，度普利尤单抗致眼部相关ADR的发病机制尚不明确，推测可能与以下几种机制相关[12]：（1）眼部黏膜免疫调节异常。IL-4、IL-13是Th2细胞释放的重要促炎细胞因子，在AD的发病机制中起重要作用，而度普利尤单抗可使IL-4、IL-13信号传导受阻，这可能导致Th1细胞介导的炎症反应上调。（2）眼部黏膜上皮屏障功能损坏。一项关于度普利尤单抗致相关结膜炎患者的结膜活检标本结果显示，结膜上皮黏液杯状细胞明显减少，T细胞及嗜酸性粒细胞增加，推测度普利尤单抗可通过阻断IL-13，进而导致杯状细胞及黏蛋白减少、泪膜不稳定、黏膜上皮屏障功能受损[10]。（3）蠕形螨定植与睑板腺功能损伤。度普利尤单抗可能会导致AD患者出现蠕形螨及IL-17介导的眼部炎症恶化及睑板腺功能异常[13]，但蠕形螨在睑板腺疾病中的作用尚不明确，需进一步探讨。

3.2　度普利尤单抗致眼部相关ADR的临床特点

本研究中，发生眼部ADR的男性与女性比例为1.71∶1，这可能是由于AD的发病人群男性多于女性[14]，且年龄以＜60岁为主，这可能与老年AD患者的发病率相对较低（2%～3%）[15]有关。本研究中，除3例合并高血压、1例合并慢性阻塞性肺疾病及HIV感染患者同时使用了其他药物外，其余患者均为单用度普利尤单抗。一项基于openFDA的度普利尤单抗ADR信号挖掘结果显示，合并用药致胃肠道ADR的发生风险较高，而对眼部ADR影响很小[16]，且该药的药品说明书中也提及度普利尤单抗未对细胞色素P450同工酶底物药代动力学产生影响，故推测合并用药对眼部发生ADR的影响较小。

本研究中，眼部ADR的发生时间为用药后2周～2年，以用药后6个月内为主。度普利尤单抗的Ⅱb、Ⅲ期临床试验发现，接受度普利尤单抗治疗患者的结膜炎发生率为8%，从开始治疗到发生结膜炎的平均时间为15.8周[17]，发病时间相对较短，该结果与本研究结果类似。本研究中，患者发生葡萄膜炎的时间为用药后7个月～2年，这提示患者长期使用度普利尤单抗时，应警惕迟发型眼部ADR（如葡萄膜炎）的发生。度普利尤单抗致眼部相关ADR的症状较轻，90%以上的结膜炎为轻度或中度[16]，经对症治疗后转归良好，不影响AD的后续治疗，而葡萄膜炎多会损伤患者视力[5]。本研究中，4例患者出现葡萄膜炎后均造成了不同程度的视力损害，其中1例患者经对症治疗后效果欠佳，视力持续下降。

3.3　可能的危险因素分析

度普利尤单抗经美国FDA获批的适应证还包括哮喘和慢性鼻窦炎伴鼻息肉。该药在治疗上述两种疾病时，试验组和安慰剂组患者的结膜炎发生率无显著差异[10]，而用于治疗AD时，试验组患者的结膜炎发生率显著高于安慰剂组，这提示AD本身就是度普利尤单抗致眼部相关ADR的高危因素[10]。一项研究指出，结膜炎患者更可能患有严重AD：在该研究收集的患者中，AD严重程度高的患者更易发生严重的眼部ADR，此外某些过敏性疾病也可能会增加结膜炎的发生率[18]。本研究中，有28例患者有过敏性疾病史，这提示既往有过敏性疾病的患者可能更易发生眼部ADR且严重程度更高。张佩莲等[13]研究指出，度普利尤单抗致眼部相关ADR可能与患者存在眼部基础疾病有关，也可能与眼部基础疾病患者既往长期不间断使用滴眼液治疗有关，滴眼液中含有的防腐剂可能使眼表上皮细胞DNA链发生断裂，造成细胞溶解甚至凋亡，破坏眼表细胞的屏障功能，眼部在防腐剂的刺激下更易发生损伤。但此结论还需更多大样本研究证实。

3.4 眼部ADR的防治策略

笔者建议临床在使用度普利尤单抗前，应评估患者是否患有眼部基础疾病，若存在眼部基础疾病，应待症状控制后再使用该药，以降低眼部ADR的发生风险。有研究发现，度普利尤单抗用药前6个月内发生结膜炎的概率相对较高，随着治疗时间的延长其发生率逐渐降低[15]。这提示临床在使用度普利尤单抗早期应密切观察眼部症状，警惕结膜炎的发生。本研究中，葡萄膜炎等ADR常发生在度普利尤单抗用药后6个月，这提示在持续使用度普利尤单抗过程中应注意监测患者是否有眼内炎症，可在必要时行裂隙灯检查。

患者使用度普利尤单抗后发生眼部ADR时，临床应根据患者症状给予对症治疗，如使用人工泪液、局部糖皮质激素等；如治疗后ADR症状在1～2周内未得到缓解，可考虑局部应用钙调神经磷酸酶抑制剂或双氯芬酸滴眼液、抗组胺药物及抗生素。患者出现视力下降、脓性分泌物、角膜受累及结膜瘢痕时，属于紧急眼科会诊的危险信号[19]，必要时接受手术治疗。由于局部糖皮质激素可导致20%的患者眼压升高[20]，故在使用糖皮质激素期间须测量患者眼压。若使用穿透率低的局部糖皮质激素（如氟米龙）2～3周后ADR症状无明显改善，则应考虑局部使用环孢素滴眼液或利非司特。本研究中，2例患者出现葡萄膜炎，经对症治疗后效果欠佳，随后给予阿达木单抗治疗，患者症状得到缓解，但由于阿达木单抗用于葡萄膜炎属于超说明书用药，且缺乏足够的循证医学证据，故不建议患者在无症状时进行预防用药。

综上所述，度普利尤单抗致眼部相关ADR可发生在用药后2周～2年，以用药后6个月内为主，多数为非严重的ADR，大部分患者经对症治疗后可好转。随着度普利尤单抗在临床的应用，部分新的、严重的ADR可对患者眼部造成严重损伤，致使治疗中断，应引起临床关注。使用度普利尤单抗前应监测患者结膜炎、角膜炎、睑缘炎等ADR症状，使用后需关注是否有发生葡萄膜炎的风险；同时还应警惕有过敏性疾病史和眼部疾病史患者，以避免高危因素患者因发生严重的ADR而致眼部不可逆性损伤。

参考文献

[1] NAKAHARA T, KIDO-NAKAHARA M, TSUJI G, et al. Basics and recent advances in the pathophysiology of atopic dermatitis[J]. J Dermatol, 2021, 48(2): 130-139.

[2] 陈玮，马黎，林伟青. 度普利尤单抗治疗特应性皮炎患者过程中眼表不良事件研究现状[J]. 中华实验眼科杂志，2022，40(3)：276-279.

[3] 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.

[4] PARK S, LEE J H, PARK J H, et al. Ocular surface disorders associated with the use of dupilumab based on WHO VigiBase[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 14293.

[5] AYASSE M, LOCKSHIN B, DO B K, et al. A case report of uveitis secondary to dupilumab treatment for atopic dermatitis[J]. JAAD Case Rep, 2021, 7: 98-99.

[6] PADIDAM S, RAIJI V, MOORTHY R, et al. Association of dupilumab with intraocular inflammation[J]. Ocul Immunol Inflamm, 2022, 30(5): 1068-1073.

[7] MEHTA U, FARID M. Dupilumab induced limbal stem cell deficiency[J]. Int Med Case Rep J, 2021, 14: 275-278.

[8] LEE D H, COHEN L M, YOON M K, et al. Punctal stenosis associated with dupilumab therapy for atopic dermatitis [J]. J Dermatolog Treat, 2021, 32(7): 737-740.

[9] FERREIRA S, TORRES T. Conjunctivitis in patients with atopic dermatitis treated with dupilumab[J]. Drugs Context, 2020, 9: 2020-2-3.

[10] BARNES A C, BLANDFORD A D, PERRY J D. Cicatricial ectropion in a patient treated with dupilumab[J]. Am J Ophthalmol Case Rep, 2017, 7: 120-122.

[11] 国家药品不良反应监测中心. 药品不良反应术语使用指南[M]. 北京：国家药品不良反应监测中心，2016：9.

[12] 陈璐，赵莹，黄江，等. 特应性皮炎的眼部并发症[J]. 中国皮肤性病学杂志，2021，35(10)：1193-1197.

[13] 张佩莲，叶建州. 度普利尤单抗治疗特应性皮炎的不良反应与防治对策[EB/OL]. (2022-10-19) [2023-06-08]. https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=3uoqIhG8-C45S0n9fL2suRadTyEVl2pW9UrhTDCdPD67BObaL_GL2FEK592cthUgQqvGZ1Jcithf8KVMwJT-QsE7iRiZ1-A4CU&uniplatform=NZKPT.

[14] 王建琴. 中国特应性皮炎诊疗指南：2020版解读[J]. 皮肤性病诊疗学杂志，2020，27(5)：359-361.

[15] 郭志坚，郑轶，迟立杰，等. 基于美国FDA不良事件报告系统数据库的度普利尤单抗不良事件信号挖掘及分析[J]. 第二军医大学学报，2021，42(7)：770-777.

[16] TREISTER A D, KRAFF-COOPER C, LIO P A. Risk factors for dupilumab-associated conjunctivitis in patients with atopic dermatitis[J]. JAMA Dermatol, 2018, 154(10): 1208-1211.

[17] LIBERMAN P, SHIFERA A S, BERKENSTOCK M. Dupilumab-associated conjunctivitis in patients with atopic dermatitis[J]. Cornea, 2020, 39(6): 784-786.

[18] WOLLENBERG A, ARIENS L, THURAU S, et al. Conjunctivitis occurring in atopic dermatitis patients treated with dupilumab-clinical characteristics and treatment[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2018, 6(5): 1778-1780.e1.

[19] GUEX-CROSIER Y, DI-LUCCA J, HÄUSERMANN P, et al. Management of dupilumab-associated ocular surface diseases in atopic dermatitis patients[J]. Swiss Med Wkly, 2021, 151: w30020.

[20] 韩云凤. 地塞米松诱导兔眼高眼压的相关研究[D]. 石家庄：河北医科大学，2017.

（收稿日期：2022-11-29　修回日期：2023-06-28）

（编辑：陈　宏）