

度普利尤单抗治疗不同严重程度特应性皮炎的疗效及对血清 SMAD3、FSTL1、AP2M1 水平的影响[△]

杨洁^{1*}, 冀来叶^{2#}, 王龙飞³, 阚晨星³, 马维聪³ (1. 开滦总医院皮肤科, 河北唐山 063000; 2. 河北工程大学附属医院急诊科, 河北邯郸 056000; 3. 唐山市工人医院变态反应科, 河北唐山 063000)

中图分类号 R979.5 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2026)07-0803-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2026.07.007



摘要 目的: 分析不同严重程度特应性皮炎(AD)患者血清 Smad 同源蛋白 3(SMAD3)、卵泡抑素样蛋白 1(FSTL1)、衔接因子相关蛋白复合体 2 μ 1 亚基(AP2M1)水平变化及其与度普利尤单抗疗效的关系。方法: 选取 2023 年 2 月—2025 年 1 月于开滦总医院就诊的 150 例 AD 患者作为 AD 组, 根据不同程度将患者分为轻度组($n=43$)、中度组($n=56$)、重度组($n=51$); 根据度普利尤单抗疗效将患者分为有效组($n=50$)、无效组($n=30$)。另选取同时期 85 例于该院体检的健康者作为对照组。采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定血清 SMAD3、FSTL1、AP2M1 表达水平; Pearson 法分析血清 SMAD3、FSTL1、AP2M1 水平与特应性皮炎积分指数(SCORAD)评分、免疫球蛋白 E(IgE)的相关性; 多因素 logistic 回归分析相关影响因素; ROC 曲线分析血清 SMAD3、FSTL1、AP2M1 对度普利尤单抗治疗无效的预测价值。结果: AD 组血清 SMAD3 水平低于对照组, 血清 FSTL1、AP2M1 水平高于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 轻度组、中度组、重度组血清 FSTL1、AP2M1、IgE 及 SCORAD 评分依次升高, 血清 SMAD3 水平依次降低, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 血清 SMAD3 水平与 SCORAD 评分、IgE 呈负相关, 血清 FSTL1、AP2M1 水平与 SCORAD 评分、IgE 呈正相关($P<0.001$); FSTL1、AP2M1、IgE 是 AD 患者病情严重程度的危险因素, SMAD3 是保护因素($P<0.05$); 无效组血清 SMAD3 水平低于有效组, 血清 FSTL1、AP2M1 水平高于有效组, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 血清 SMAD3、FSTL1、AP2M1 联合预测度普利尤单抗治疗无效的曲线下面积(AUC)为 0.917, 高于单独指标($Z=2.256, 2.118, 2.460, P<0.05$)。结论: AD 患者血清 SMAD3 水平降低, 血清 FSTL1、AP2M1 水平升高, 与患者病情严重程度、度普利尤单抗疗效有关。

关键词 特应性皮炎; Smad 同源蛋白 3; 卵泡抑素样蛋白 1; 衔接因子相关蛋白复合体 2 μ 1 亚基; 度普利尤单抗

Efficacy of Dupilumab in Treating Atopic Dermatitis of Different Severities and Its Effects on Serum Levels of SMAD3, FSTL1 and AP2M1[△]

YANG Jie¹, JI Laiye², WANG Longfei³, KAN Chenxing³, MA Weicon³ (1. Dept. of Dermatology, Kailuan General Hospital, Hebei Tangshan 063000, China; 2. Dept. of Emergency Medicine, the Affiliated Hospital of Hebei University of Engineering, Hebei Handan 056000, China; 3. Dept. of Allergy, Tangshan Workers' Hospital, Hebei Tangshan 063000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To analyze the changes in the levels of serum Smad family member 3 (SMAD3), follistatin-like protein 1 (FSTL1), and adapter-related protein complex 2 subunit μ 1 protein (AP2M1) in patients with atopic dermatitis (AD) of different severities and their relationship with the therapeutic efficacy of dupilumab. **METHODS:** Totally 150 AD patients who visited the Kailuan General Hospital from February 2023 to January 2025 were included as the AD group, and the patients were classified into mild group (43 cases), moderate group (56 cases), and severe group (51 cases) according to different severity levels; the patients were also classified into effective group (50 cases) and ineffective group (30 cases) according to the efficacy of dupilumab treatment. Another 85 healthy people who had physical examinations in the hospital were included as a control group. The expression levels of SMAD3, FSTL1 and AP2M1 in serum were determined using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Pearson method was implemented to analyze the correlation of serum SMAD3, FSTL1, and AP2M1 levels with Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD) scores and IgE. Multivariate logistic regression analysis was performed on relevant influential factors. ROC curve was used to analyze the predictive value of serum SMAD3, FSTL1, and AP2M1 for dupilumab treatment non-response. **RESULTS:** The serum level of SMAD3 in the AD group was significantly lower

[△] 基金项目: 河北省卫生健康委医学科学研究课题计划项目 (No. 20261082)

* 主治医师, 本科。研究方向: 2 型炎症性皮肤病。E-mail: eyrdd2@163.com

通信作者: 主治医师, 本科。研究方向: 急诊方向。E-mail: dxmms5@163.com

than that in the control group, while the serum levels of FSTL1 and AP2M1 in the AD group were significantly higher than those in the control group, with all differences being statistically significant ($P<0.05$). The moderate group and severe group, while the serum levels of FSTL1, AP2M1, IgE and SCORAD score increased sequentially, serum SMAD3 level gradually decreased in the mild group, with statistically significant differences ($P<0.05$). Serum SMAD3 level was negatively correlated with SCORAD score and IgE, while serum FSTL1 and AP2M1 levels were positively correlated with SCORAD score and IgE ($P<0.001$). FSTL1, AP2M1, and IgE were risk factors for the severity of AD patients, and SMAD3 was a protective factor ($P<0.05$). The ineffective group had lower serum SMAD3 level than the effective group, and higher serum FSTL1 and AP2M1 levels than the effective group, with statistically significant differences ($P<0.05$). The area under the curve (AUC) of serum SMAD3, FSTL1 and AP2M1 combined for predicting dupilumab treatment non-response was 0.917, which was higher than that of each single marker ($Z=2.256, 2.118, 2.460$, all $P<0.05$). CONCLUSIONS: Serum SMAD3 level of AD patients is decreased, and serum FSTL1 and AP2M1 levels are increased. They are related to the severity of the patient's condition and the efficacy of dupilumab treatment.

KEYWORDS Atopic dermatitis; Smad family member 3; Follistatin-like protein 1; Adapter-related protein complex 2 subunit mu1 protein; Dupilumab

特应性皮炎(atopic dermatitis, AD)是一种慢性皮肤病,以瘙痒为主要特征。近年来全球AD发病率不断升高,严重影响患者的生活质量^[1]。度普利尤单抗是生物制剂,可靶向阻断白细胞介素-4和白细胞介素-13信号通路,有效减少免疫炎症并缓解AD患者病症。然而,在临床实践中,仍有部分患者使用度普利尤单抗的治疗效果不理想^[2]。因此,探索新型血清标志物评估患者病情严重程度及度普利尤单抗疗效,对临床精准、高效诊疗至关重要^[3]。Smad同源蛋白3(smader family member 3, SMAD3)是一种转录因子,参与调节先天免疫反应。近期研究显示,低表达SMAD3参与AD的发病机制^[4]。卵泡抑素样蛋白1(follistatin like protein 1, FSTL1)是一种基质细胞蛋白,参与胚胎发育、组织重塑/修复和炎症反应等生理病理机制^[5]。研究发现,血清FSTL1高表达与寻常型银屑病患者疾病严重程度呈正相关^[6]。衔接因子相关蛋白复合体2 μ 1亚基(adapter-related protein complex 2 subunit μ 1 protein, AP2M1)是调控网格蛋白介导内吞作用的关键蛋白,其高表达与AD患者病情严重程度有关,并可通过介导肥大细胞免疫浸润增强患者对度普利尤单抗的耐药性^[7]。尽管已有研究分别探讨SMAD3、FSTL1、AP2M1三者与AD某些方面的作用,但仍缺乏对三者联合预测AD病情及度普利尤单抗疗效价值的评估。鉴于AD发病与皮肤屏障功能障碍、免疫系统紊乱、免疫球蛋白E(immunoglobulin E, IgE)介导的超敏反应及炎症损伤等多维度的复杂相互作用^[8],本研究推测SMAD3、FSTL1、AP2M1可能通过调控免疫应答、炎症反应、组织重塑等通路,共同影响AD病情与治疗效果。因此,本研究通过检测三者血清水平变化,分析其与AD严重程度及度普利尤单抗疗效的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2023年2月—2025年1月在开滦总医院(以下简称“我院”)就诊的150例AD患者(AD组)的临床资料,其中年龄18~43岁,平均(31.30 $\pm$ 5.02)岁;男性70例,女性80例;病程8个月~10年,平均(5.24 $\pm$ 0.80)年。AD组纳入标准:(1)

符合AD诊断标准^[9],经临床医生确诊;(2)于我院接受治疗;(3)近1个月无系统皮质类固醇激素或免疫抑制剂治疗史;(4)无沟通障碍;(5)临床资料无缺失。排除标准:(1)合并银屑病等其他皮肤病;(2)伴随乙肝、结核病等活动性慢性感染性疾病;(3)合并严重内分泌疾病、心脑血管疾病或血液系统疾病;(4)存在肝肾功能异常者;(5)妊娠期、哺乳期女性。另选取85例于我院体检的健康者作为对照组,其中年龄18~45岁,平均(32.15 $\pm$ 4.29)岁;男性36例、女性44例。2组基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。对照组纳入标准:(1)年龄、性别构成与AD组相匹配;(2)体检报告显示全身各系统功能正常,无明确器质性疾病。排除标准:(1)存在过敏性鼻炎、哮喘等过敏性疾病史,或近1个月有食物/药物过敏史;(2)同AD组。本研究已获得开滦总医院伦理委员会批准(批号:2023001)。受试者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 样本量计算:使用PASS 15.0软件,双侧检验,设 $\alpha=0.05$,power=90%, $d=0.60$ (基于本研究前期预实验数据获得)。经计算,所需样本例数为120例,考虑20%的失访或脱落,最终确定需纳入150例患者。因此,本研究纳入150例患者以符合方法学要求。

1.2.2 血清SMAD3、FSTL1、AP2M1水平检测:于入组当日清晨抽取受试者空腹外周血5 mL,置于无抗凝剂的无菌离心管中,静置,放置Eppendorf 5430/R小型台式高速冷冻离心机[艾本德(上海)国际贸易有限公司]中以4 000 r/min的转速离心10 min(离心半径10 cm,离心温度4℃),取血清,于-80℃待测。采用酶联免疫吸附法检测血清SMAD3、FSTL1、AP2M1表达水平,试剂盒分别购自武汉菲恩生物科技有限公司(货号:EH2148、EH0142)、上海康朗生物科技有限公司(货号:LS-F9094)。每个样本重复3次,取均值。

1.2.3 病情严重程度评估:采用特应性皮炎积分指数(scoring atopic dermatitis index, SCORAD)^[10]划分AD患者病情严重程度: ≤ 25 分为轻度, $>25\sim 50$ 分为中度, $>50\sim 103$ 分为重度。

根据上述评分将患者分为轻度组(43 例)、中度组(56 例)、重度组(51 例)。

1.2.4 度普利尤单抗治疗及疗效评估:本研究中接受度普利尤单抗注射液[法国 SanofiWinthropIndustrie 公司,国药准字 SJ20200017,规格:300 mg(2.0 mL)/支(预充式注射器)]治疗的 AD 患者共 80 例,治疗方案:首次皮下注射剂量为 600 mg,后续每 2 周 1 次皮下注射,每次 300 mg,治疗周期总计 8 周。在治疗期间,患者未联用其他系统性药物,可规范使用外用润肤霜、糖皮质激素或钙调磷酸酶抑制剂[他克莫司软膏:爱尔兰利奥实验室有限公司,国药准字 HJ20181015,规格:0.03%(10 g/支)]进行局部治疗。其余 70 例患者存在度普利尤单抗应答不佳或用药禁忌,接受替代治疗:根据疾病严重程度,43 例轻度患者主要接受外用药物治疗(钙调磷酸酶抑制剂或糖皮质激素),而余下 27 例中重度患者则接受系统性治疗,具体包括乌帕替尼缓释片(爱尔兰 AbbVie Ireland NL B. V. 公司,国药准字 HJ20233125,规格:45 mg)治疗(8 例)、注射用奥马珠单抗(石药集团巨石生物制药有限公司,国药准字 S20240043,规格:150 mg/瓶)治疗(19 例)。在第 8 周治疗结束后,根据既往研究^[11],将接受度普利尤单抗治疗的 AD 患者湿疹面积和严重程度指数评分较基线期(治疗前)改善≥50%,或瘙痒峰值数字评分、皮肤病学生活质量指数较基线期(治疗前)改善≥4 分视为有效,未满足以上评分任意一项或多项的视为无效。根据度普利尤单抗疗效将患者分为有效组(50 例)、无效组(30 例)。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 27.0 统计学软件进行数据分析。计数资料以百分比或率表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量

资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用两独立样本均数 t 检验比较。多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较行 SNK- q 检验。*Pearson* 法分析血清 SMAD3、FSTL1、AP2M1 水平与 SCORAD 评分、IgE 的相关性;多因素 logistic 回归分析影响因素;接受者操作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线分析血清 SMAD3、FSTL1、AP2M1 对度普利尤单抗治疗无效的预测价值,DeLong 检验比较曲线下面积(area under the curve,AUC)值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组与 AD 组血清 SMAD3、FSTL1、AP2M1 水平比较

AD 组较对照组血清 SMAD3 水平降低,血清 FSTL1、AP2M1 水平升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组血清 SMAD3、FSTL1、AP2M1 水平比较
($\bar{x}\pm s$, ng/mL)

组别	例数	SMAD3	FSTL1	AP2M1
对照组	85	164.18±20.33	7.24±1.02	5.45±0.69
AD 组	150	76.04±11.69	23.18±3.35	19.18±2.86
t		42.226	42.725	43.511
P		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 不同严重程度 AD 患者一般资料比较

轻度组、中度组、重度组 SCORAD 评分、IgE 水平、血清 FSTL1、AP2M1 水平依次升高,血清 SMAD3 水平依次降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 血清 SMAD3、FSTL1、AP2M1 水平与 SCORAD 评分、IgE 的相关性分析

血清 SMAD3 水平与 SCORAD 评分、IgE 呈负相关,血清 FSTL1、AP2M1 水平与 SCORAD 评分、IgE 呈正相关($P<0.001$)。见表 3。

表 2 不同严重程度 AD 患者一般资料比较

项目	轻度组($n=43$)	中度组($n=56$)	重度组($n=51$)	$t\chi^2$	P
年龄/($\bar{x}\pm s$,岁)	31.32±4.18	30.74±5.45	31.89±5.26	0.692	0.502
性别/例(%)				1.167	0.558
男	22(51.16)	23(41.07)	25(49.02)		
女	21(48.84)	33(58.93)	26(50.89)		
体质指数/($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	21.67±2.31	22.15±2.49	22.36±2.45	0.977	0.379
病程/($\bar{x}\pm s$,年)	5.18±0.76	5.21±0.83	5.33±0.81	0.478	0.621
SCORAD 评分/($\bar{x}\pm s$,分)	18.87±3.25	40.46±7.12 ^a	78.85±14.51 ^{ab}	470.851	<0.001
白细胞计数/($\bar{x}\pm s$,×10 ⁹ /L)	8.09±1.95	8.13±1.68	8.29±2.07	0.152	0.859
血小板计数/($\bar{x}\pm s$,×10 ⁹ /L)	42.91±10.15	44.36±10.84	45.28±10.19	0.607	0.546
IgE/($\bar{x}\pm s$,IU/mL)	121.85±23.68	142.34±23.75 ^a	170.08±30.69 ^{ab}	40.050	<0.001
中性粒细胞/($\bar{x}\pm s$,%)	54.81±8.53	53.97±8.26	55.45±8.69	0.410	0.665
淋巴细胞/($\bar{x}\pm s$,%)	32.40±7.25	34.17±7.68	34.98±8.03	1.356	0.261
嗜酸粒细胞/($\bar{x}\pm s$,%)	4.03±0.98	4.47±1.06	4.38±1.23	2.089	0.127
SMAD3/($\bar{x}\pm s$,ng/mL)	88.82±13.69	77.14±11.91 ^a	64.07±9.75 ^{ab}	51.809	<0.001
FSTL1/($\bar{x}\pm s$,ng/mL)	20.04±2.93	22.89±3.31 ^a	26.16±3.76 ^{ab}	38.799	<0.001
AP2M1/($\bar{x}\pm s$,ng/mL)	15.87±2.32	19.13±2.95 ^a	22.03±3.23 ^{ab}	53.072	<0.001

注:与轻度组相比,^a $P<0.05$;与中度组相比,^b $P<0.05$ 。

2.4 影响 AD 患者病情程度的多因素 logistic 回归分析

多重共线性结果显示,SCORAD 评分的方差膨胀因子>10,存在多重共线性,因此 SCORAD 评分不纳入多因素 logistic

回归分析。将 SMAD3、FSTL1、AP2M1、IgE(实测值)纳入自变量,将 AD 不同严重程度(轻、中度=0,重度=1)作为因变量,进行多因素 logistic 回归分析。结果显示,FSTL1、AP2M1、IgE

表 3 血清 SMAD3、FSTL1、AP2M1 水平与 SCORAD 评分、

指标	IgE 的相关性			
	SCORAD 评分		IgE	
	r	P	r	P
SMAD3	-0.512	<0.001	-0.384	<0.001
FSTL1	0.503	<0.001	0.412	<0.001
AP2M1	0.516	<0.001	0.409	<0.001

是 AD 患者病情严重程度的危险因素,SMAD3 是保护因素 ($P<0.05$)。见表 4。

表 4 AD 患者病情程度影响因素的多因素 logistic 回归分析

影响因素	B	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	P
SMAD3	-1.033	0.187	30.505	0.356	0.247~0.514	<0.001
FSTL1	1.064	0.302	12.405	2.897	1.603~5.236	<0.001
AP2M1	1.205	0.314	14.729	3.337	1.803~6.175	<0.001
IgE	1.113	0.287	15.026	3.042	1.733~5.339	<0.001

2.5 有效组和无效组血清 SMAD3、FSTL1、AP2M1 水平比较

无效组较有效组血清 SMAD3 水平降低,血清 FSTL1、AP2M1 水平升高,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 5。

表 5 两组血清 SMAD3、FSTL1、AP2M1 水平比较 ($\bar{x}\pm s$, ng/mL)

组别	例数	SMAD3	FSTL1	AP2M1
有效组	50	83.75 $\pm$ 13.28	21.09 $\pm$ 3.18	17.44 $\pm$ 2.76
无效组	30	63.19 $\pm$ 9.03	26.65 $\pm$ 3.64	22.08 $\pm$ 3.03
t		7.495	7.169	7.017
P		<0.001	<0.001	<0.001

2.6 血清 SMAD3、FSTL1、AP2M1 对度普利尤单抗治疗无效的预测价值

血清 SMAD3、FSTL1、AP2M1 联合预测度普利尤单抗治疗无效的 AUC 为 0.917,高于单独指标 ($Z=2.256、2.118、2.460,P<0.05$)。见表 6、图 1。

表 6 血清 SMAD3、FSTL1、AP2M1 对度普利尤单抗治疗无效的预测价值

指标	AUC	最佳截断值/ (ng/mL)	95%CI	灵敏度/ %	特异度/ %	约登 指数
SMAD3	0.814	76.92	0.711~0.892	86.67	66.00	0.527
FSTL1	0.807	25.06	0.703~0.886	66.67	88.00	0.547
AP2M1	0.788	20.79	0.682~0.871	63.33	82.00	0.453
三者联合	0.917	-	0.834~0.967	96.67	74.00	0.706

注:“-”表示无此项数据。

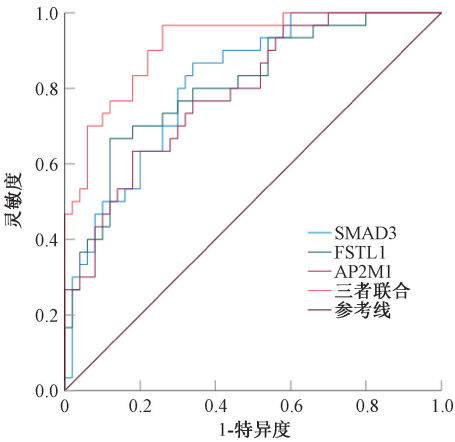


图 1 血清 SMAD3、FSTL1、AP2M1 预测度普利尤单抗治疗无效的 ROC 曲线

3 讨论

AD 是一种高度异质性的炎症性皮肤病,影响全球多达 20%的儿童和 10%的成年人,其病理机制复杂,主要与表皮屏障功能受损、2 型辅助性 T 细胞 (Th2) 和 17 型辅助性 T 细胞 (Th17) 免疫反应失衡及环境因素等有关^[12]。本研究结果发现,轻度组、中度组、重度组 SCORAD 评分、IgE 水平依次升高,差异有统计学意义 ($P<0.05$),与上述研究的观点一致。AD 虽不危及生命安全,但其可干扰患者人际关系和日常活动,严重时甚至诱发抑郁、焦虑等精神障碍^[13]。

SMAD3 作为转化生长因子- β 信号传导的主要介质,参与特异性反应过程^[4]。有研究显示,银屑病患者皮损组织中 SMAD3 蛋白表达显著下调^[14]。FSTL1 是一种分泌型糖蛋白,可通过多种信号通路调控炎症、免疫调节及纤维化等过程,参与类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮等炎症性疾病的发生发展^[15]。既往研究显示,FSTL1 在类风湿性关节炎患者的滑膜组织中表达上调^[16]。AP2M1 是液泡型三磷酸腺苷酶活性所必需的因子,可调控细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 蛋白转运,进而参与免疫微环境紊乱、耐药性、皮肤屏障功能障碍与过敏反应,从而诱导 AD 发生^[17]。本研究同样发现,AD 组血清 SMAD3 水平低于对照组,轻度组>中度组>重度组;血清 AP2M1、FSTL1 水平高于对照组,轻度组<中度组<重度组,差异有统计学意义 ($P<0.05$),提示三者可能参与 AD 发生发展。此外,血清 SMAD3 与 SCORAD 评分、IgE 呈负相关 ($P<0.05$),FSTL1、AP2M1 与 SCORAD 评分、IgE 呈正相关 ($P<0.05$),且均是 AD 患者病情严重程度的影响因素 ($P<0.05$),进一步表明 SMAD3 参与 AD 病情严重程度进展。由此推测其机制可能是低表达 SMAD3 通过靶向信号转导与转录激活因子 5/ β -连环蛋白信号通路促进 9 型辅助性 T 细胞 (Th9) 细胞分化,加速皮肤屏障破坏,从而诱导抓挠行为^[4,18]。低表达 SMAD3 还可破坏 Th17/调节性 T 细胞 (Treg) 细胞平衡,导致浸润细胞因子增加,加剧皮肤屏障功能受损和免疫系统功能障碍,增加 AD 病情进展风险^[19]。高表达 FSTL1 可能通过 Janus 激酶/信号转导与转录激活因子信号通路,激活 Th2 淋巴细胞功能活化,刺激炎症因子释放,加剧 AD 病情进展风险^[20]。AP2M1 升高可能通过影响细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 水平,削弱免疫抑制信号,导致 Th2 细胞过度活化,打破 1 型辅助性 T 细胞 (Th1)/Th2 平衡及免疫稳态,增加病情进展^[21]。

本研究还发现,无效组血清 SMAD3 水平低于有效组,血清 FSTL1、AP2M1 水平高于有效组,差异有统计学意义 ($P<0.05$),提示 SMAD3 低表达、FSTL1 高表达、AP2M1 高表达可能与度普利尤单抗治疗后疗效具有一定的联系。分析原因可能是 SMAD3 低基线水平可反映转化生长因子- β 介导的免疫抑制信号减弱,Th2 细胞功能增强,导致度普利尤单抗阻断 Th2 通路效果不佳^[22]。FSTL1 可增强促炎细胞因子释放和趋化因子合成,放大炎症级联反应。这种持续的促炎环境可能干扰度普利尤单抗治疗效果^[23]。AP2M1 可能通过调控肥大细胞功能异常,干扰度普利尤单抗对白细胞介素-4/白细胞介素-13 炎

症通路的阻断,导致治疗应答不佳^[7]。绘制 ROC 曲线发现,血清 SMAD3、FSTL1、AP2M1 联合预测度普利尤单抗治疗无效的 AUC 高于单独指标,提示三者联合预测效能较优,可作为预测度普利尤单抗疗效的潜在生物标志物组合。这一发现为 AD 的全程管理提供了新思路,具有一定的临床转化前景。

综上所述,AD 患者血清 SMAD3 水平降低,血清 FSTL1、AP2M1 水平升高,与患者病情严重程度、度普利尤单抗疗效有关。血清 SMAD3、FSTL1、AP2M1 或可作为辅助预测度普利尤单抗疗效的血清指标。本研究局限性:首先,病例样本均来自我院,病例数较少,且纳入时间为 2023 年 2 月—2025 年 1 月,时效性稍显不足,结果可能存在偏倚;其次,未检测治疗后 SMAD3、FSTL1、AP2M1 血清水平,同时关于在 AD 发病及度普利尤单抗治疗中的具体机制,尚缺乏直接实验证据支持;此外,由于健康人群常规体检通常不含 IgE 检测,难以完全排除隐性过敏倾向对结果的潜在干扰。未来还需联合多医疗中心,增加样本量并设计 1:1 匹配的病例对照研究,同时动态监测治疗前后血清水平变化,进一步验证结果的稳健性与外推性;同时结合动物/细胞实验,阐明其具体调控机制,从而为 AD 靶向治疗提供更充分的理论依据。

参考文献

[1] Ständer S. Atopic dermatitis[J]. N Engl J Med, 2021, 384(12): 1136-1143.

[2] 武迎磊, 赵天, 袁耀辉. 血清 GDF15、CXCL17 与特应性皮炎严重程度及度普利尤单抗治疗有效性的关系[J]. 中南医学科学杂志, 2025, 53(3): 539-542.

[3] Wu Yuemeng, Gu Chaoying, Wang Shangshang, et al. Serum biomarker-based endotypes of atopic dermatitis in China and prediction for efficacy of dupilumab[J]. Br J Dermatol, 2023, 188(5): 649-660.

[4] Shafi T, Rasool Wani R, Hussain S, et al. Investigating dysregulation of TGF-β1/SMAD3 signaling in atopic dermatitis: a molecular and immunohistochemical analysis [J]. Clin Exp Immunol, 2024, 216(2): 192-199.

[5] Li Xiaohe, Fang Yinshan, Jiang Dingyuan, et al. Targeting FSTL1 for multiple fibrotic and systemic autoimmune diseases [J]. Mol Ther, 2021, 29(1): 347-364.

[6] 陆明敏, 白明明, 乔丽. 血清卵泡抑素样蛋白 1、半乳糖凝集素-3 水平与寻常型银屑病病人疾病严重程度的相关性[J]. 安徽医药, 2025, 29(8): 1677-1681.

[7] Peng Shixiong, Yan Wenjie, Yan Yang, et al. AP2M1 as the potential biomarker for prediction of the response of atopic dermatitis to Dupilumab therapy: multi-omics analysis and evidence[J]. Int J Biol Macromol, 2025, 297: 139757.

[8] Boothe W D, Tarbox J A, Tarbox M B. Atopic dermatitis: pathophysiology[J]. Adv Exp Med Biol, 2024, 1447: 21-35.

[9] 中华医学会皮肤性病学分会免疫学组, 特应性皮炎协作研究中心. 中国特应性皮炎诊疗指南(2020 版)[J]. 中华皮肤科杂志, 2020, 53(2): 81-88.

[10] Oranje A P, Glazenburg E J, Wolkerstorfer A, et al. Practical

issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: the SCORAD index, objective SCORAD and the three-item severity score[J]. Br J Dermatol, 2007, 157(4): 645-648.

[11] Zhou Bingjing, Peng Cong, Li Liqiao, et al. Efficacy and safety of dupilumab in Chinese patients with atopic dermatitis: a real-world study[J]. Front Med (Lausanne), 2022, 9: 838030.

[12] Savva M, Papadopoulos N G, Gregoriou S, et al. Recent advancements in the atopic dermatitis mechanism[J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2024, 29(2): 84.

[13] Talamonti M, Galluzzo M, Silvaggio D, et al. Quality of life and psychological impact in patients with atopic dermatitis[J]. J Clin Med, 2021, 10(6): 1298.

[14] 问雅琦, 郭士洋, 王建青, 等. 养心银屑方调控 Th17/Treg 细胞平衡介导 TGF-β/Smad 抗银屑病的作用及机制研究[J]. 中药药理与临床, 2025, 41(6): 39-45.

[15] 王若琳, 孙文闻, 杜伊望, 等. 卵泡抑素样蛋白 1 在结缔组织病中的研究进展[J]. 中华风湿病学杂志, 2025, 29(3): 237-243.

[16] Wang Qiang, Chu Peigang, Yu Xia, et al. ZFAS1 knockdown inhibits fibroblast-like synovioocyte proliferation, migration, invasion and inflammation, and promotes apoptosis via miR-3926/FSTL1 in rheumatoid arthritis[J]. Exp Ther Med, 2021, 22(3): 914.

[17] Liu Xindi, Zhao Xiaoli, Yang Jing, et al. High expression of AP2M1 correlates with worse prognosis by regulating immune microenvironment and drug resistance to R-CHOP in diffuse large B cell lymphoma[J]. Eur J Haematol, 2023, 110(2): 198-208.

[18] Kim J C, Hu W, Lee M, et al. Sphingosylphosphorylcholine promotes Th9 cell differentiation through regulation of Smad3, STAT5, and β-Catenin pathways [J]. Immune Netw, 2024, 24(6): e45.

[19] Jia Jinjing, Mo Xiumei, Yan Fenggen, et al. Role of YAP-related T cell imbalance and epidermal keratinocyte dysfunction in the pathogenesis of atopic dermatitis[J]. J Dermatol Sci, 2021, 101(3): 164-173.

[20] Huang Siyuan, Zeng Rong, Wang Jing, et al. Follistatin-like 1 induces the activation of type 2 innate lymphoid cells to promote airway inflammation in asthma[J]. Inflammation, 2022, 45(2): 904-918.

[21] Wang Bocheng, Yu Zhiying, Liu Jiao, et al. IL-4-induced decrease in both the number and CTLA-4 expression of T_{reg} impairs suppression of Th2 type inflammation in severe atopic dermatitis [J]. J Dermatol Sci, 2024, 114(2): 54-63.

[22] Zhang Liyuan, Zhang Wenna, Wang Yanan, et al. Allergo-immunopathology mechanism of thymol-inhibiting airway remodeling in asthmatic mice by regulating TGF-β/Smad3 pathway [J]. Allergol Immunopathol (Madr), 2024, 52(5): 51-58.

[23] Jiang Han, Gong Bizhen, Yan Zhaoxian, et al. Identification of novel biomarkers associated with immune infiltration in major depression disorder and atopic dermatitis[J]. Arch Dermatol Res, 2025, 317(1): 417.

(收稿日期:2026-01-07 修回日期:2026-04-02)