

· 综述 ·

DPP-4 抑制剂相关大疱性类天疱疮的研究进展

居梦娴¹ 方彭华² 张真稳¹¹扬州大学临床医学院内分泌科, 扬州 225001; ²南京中医药大学第一临床医学院临床医学实验研究中心, 南京 210023

通信作者: 张真稳, Email: zwzhang@yzu.edu.cn

【摘要】 新型口服降糖药物二肽基肽酶-4 (DPP-4) 抑制剂可通过抑制 DPP-4 活性, 提高体内内源性胰高血糖素样肽-1 水平, 增强肠促胰岛素作用从而维持机体的血糖稳态。除有效降低血糖水平外, 它还起到保护胰岛功能, 延缓疾病病程的作用。近年来, 众多流行病学研究发现, DPP-4 抑制剂可诱导大疱性类天疱疮 (BP) 的发生, 在临床诊疗中, 对于新发或是突然加重的 BP 患者, 应警惕药物诱发的可能性。通过对 DPP-4 抑制剂、BP 诊断及机制、DPP-4 抑制剂相关 BP 的免疫特征及发病机制等方面展开综述, 旨在为这类患者的诊疗提供理论性依据。

【关键词】 二肽基肽酶-4 抑制剂; 大疱性类天疱疮

基金项目: 国家自然科学基金 (81803792); 江苏省中医药科技发展计划项目 (YB2020087)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20210915-09044

Research advances of DPP-4 inhibitors associated bullous pemphigoid Ju Mengxian¹, Fang Penghua², Zhang Zhenwen¹. ¹Department of Endocrinology, Clinical Medical College of Yang Zhou University, Yangzhou 225001, China; ²The Experimental Research Center of Clinical Medicine, The First Medical School of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

Corresponding author: Zhang Zhenwen, Email: zwzhang@yzu.edu.cn

【Abstract】 DPP-4 inhibitors, a novel oral hypoglycemic drug, can enhance endogenous glucagon-like peptide-1 level and enhance incretin action to maintain blood glucose homeostasis by inhibiting DPP-4 enzyme activity. In addition to effectively lowering blood glucose level, it also plays a role in protecting pancreatic islets and delaying the course of disease. In recent years, a number of epidemiological studies have found that DPP-4 inhibitors can induce the occurrence of bullous pemphigoid (BP). In clinical diagnosis and treatment, the possibility of drug induction should be vigilant for patients with new or suddenly aggravated BP. DPP-4 inhibitors, diagnosis and mechanism of BP, immune characteristics and pathogenesis of DPP-4 inhibitor-associated BP are reviewed, in order to provide theoretical basis for the diagnosis and treatment of such patients.

【Keywords】 Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors; Bullous pemphigoid

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81803792); Jiangsu Traditional Chinese Medicine Science and Technology Development Plan Project (YB2020087)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20210915-09044

大疱性类天疱疮 (bullous pemphigoid, BP) 是一种自身免疫性表皮下水疱病, 多见于男性和老年人, 主要表现为严重瘙痒、荨麻疹、丘疹及湿疹等非特异性皮肤症状, 而后出现全身皮下弥漫性紧张型水疱、糜烂、结痂和红斑等^[1], 这些病变主要影响腋窝、小腹、腹股沟区及大腿内侧等。目前越来越多的研究表明, 药物可诱发 BP 的发生, 如二肽基肽酶-4

(DPP-4) 抑制剂 (DPP-4i)、抗胆碱能药物、神经阻滞剂及醛固酮拮抗剂等^[2], 但由于患者发病前可能服用多种药物, 加之诱发 BP 的潜伏期不同, 因此在临床诊疗中应仔细排查, 不可忽视每种药物的影响。本文着重以 DPP-4i、BP 及 DPP-4i 相关 BP (DPP-4i-BP) 进行综述, 为临床医师诊疗提供指导性意义。

1 DPP-4i 与 BP

DPP-4i 又称为列汀类,是治疗 2 型糖尿病 (T2DM) 的新型口服药物,可单一或联合用药, DPP-4i 通过抑制 DPP-4 对内源性肠促胰岛素的降解,在促进胰岛素分泌的同时抑制胰高血糖素的生成,最终起到降低血糖的作用^[3],且不易诱发低血糖和增加体重的风险。目前市场上常见的 DPP-4i 有西格列汀、维格列汀、利格列汀、沙格列汀及阿格列汀等。BP 是一种最常见的自身免疫性皮肤病和粘膜起疱性疾病,经典型 BP 通常会出现全身紧张性水疱、糜烂等,但在疾病初期或部分 BP 患者身上不存在典型的水疱病变,这无疑给临床诊断带来了困难,且除药物引起的 BP,高龄、恶性肿瘤及神经系统疾病等均会增加继发性 BP 的风险。下面将具体针对 BP 流行病学、病理及发病机制等展开描述。

1.1 BP 流行病学、病理及诊断 研究发现,BP 在全球不同地区的年发病率为每百万人口 2.4~21.7 例,男性多于女性,且发病和年龄呈正相关,80 岁以上的人群中,每年每百万人群中 有 190~312 例患者^[4]。发病初期常表现为瘙痒性红斑或斑块,随后出现紧张性大疱等,组织病理发现疱液中存在嗜酸性细胞和(或)中性粒细胞浸润,但非水疱皮损病理无特异性。BP 的诊断需结合临床表现及相关检验学分析,其中直接免疫荧光分析是 BP 诊断的金标准,即 IgG 和(或)补体 C3 在病变周围皮肤的真皮-表皮连接处沉积^[5]。另外还可通过 BP 疾病面积指数(bullous pemphigoid disease area index, BPD AI)评估 BP 的严重程度,将涉及皮肤与黏膜的区域分为轻、中、重度。研究发现,黏膜受累的 BP 患者通常在水疱侵蚀方面表现出更高的 BPD AI 评分,表明黏膜受累 BP 患者往往比没有黏膜受累的患者更严重。在临床诊疗过程中,还应注意与其他免疫大疱性疾病相鉴别,如黏膜类天疱疮、获得性大疱性表皮松解症和线性 IgA 大疱性皮肤病等。除此之外,由于新型药物的广泛使用,其诱发的 BP 也容易被临床医生们忽视,应注意识别诱发药物。

1.2 BP 发病机制 目前导致 BP 的发病机制尚不清楚,环境、遗传因素及表位扩散现象都被认为是其潜在的影响因素,且研究发现,BP 可能通过半桥粒

蛋白 BP180 和 BP230 为靶点,维持真皮和表皮之间粘附的稳定性^[6]。大多数 BP 自身抗体靶向于 BP180 的膜外非胶原(NC16A)结构域,血清中抗 BP180-NC16A 滴度水平也与 BP 的严重程度密切相关,且研究发现,抗 BP180-NC16A 与 DPP-4is 相关 BP 也有一定的相关性。另外除 NC16A 外,BP 患者还产生针对其他表位的 IgG 自身抗体,但目前抗 BP230 自身抗体的病理作用尚未阐明。BP 患者也存在 IgE 类自身抗体,这类抗体可导致红斑、荨麻疹、水疱及病变嗜酸性浸润,原因可能是 IgE 与肥大细胞上的 FcεRI 受体相互作用,通过结合 BP180-NC16A 促进其交联,使肥大细胞、嗜酸性粒细胞和中性粒细胞发生脱颗粒及趋化;IgE 直接与 BP180-NC16A 结合,导致白细胞介素-6、白细胞介素-8 及肿瘤坏死因子-α 等炎性介质释放,产生蛋白水解酶,降解真皮-表皮连接^[7],最终形成表皮下水疱。

2 DPP-4i-BP

研究发现,DPP-4i-BP 潜伏期较长,通常为 10 个月,男性患者占主要优势^[8]。越来越多的证据表明 DPP-4i 可与 BP 相关,一项随机对照试验的荟萃分析证实 DPP-4i 可增加 BP 的风险,且研究具有统计学意义^[9]。加拿大报告的 10 例患者在 DPP-4i 治疗 T2DM 后出现紧张性水疱等症状^[10],且研究发现,使用维格列汀的患者出现 BP 的风险最高,而使用阿格列汀的患者出现并发症的风险相对较低^[11-12]。但也有研究发现,西格列汀相关 BP 患者比维格列汀相关 BP 患者更为常见^[13],其产生不同结果的原因还需我们进一步探索。

2.1 DPP-4i-BP 诊断、临床及免疫学特征 研究发现,DPP-4i-BP 可通过皮肤活检、直接/间接免疫荧光分析及表皮提取物免疫印迹等方法协助诊断,且该病主要特征的形成是由补体激活和沉积、嗜中性趋化作用和蛋白酶释放等多种途径激活的结果。

研究发现,DPP-4i-BP 患者通常表现为非炎症表型,即粘膜表面病变,皮肤红斑和荨麻疹病变较少,浸润皮肤病变的嗜酸性粒细胞也较少,人白细胞抗原 *HLA-DQB1*03:01* 为主要单倍型,且抗原表位除 BP180-NC16A 域外,还位于 BP180 的 LAD-1 和或 C 端结构域。对比 BP 患者组织病理学特征发现,大多数病例会出现真皮下水疱和(或)真皮上炎

性浸润,主要由嗜酸性粒细胞、中性粒细胞及散在的淋巴细胞组成,但 DPP-4i-BP 组和非 DPP-4i-BP 组 H&E 的嗜酸性浸润强度有显著差异,即 DPP-4i-BP 的嗜酸性粒细胞浸润程度较另一组少, BP180-NC16A 域自身抗体阳性率也显著降低^[14]。而来自法国的一项研究中,未观察到 DPP-4i-BP 患者相较于非 DPP-4i-BP 患者有独特的临床或免疫学特征^[15],导致结论不同的原因仍需我们进一步研究。

2.2 DPP-4i-BP 遗传特征 基于上述观点,在相关日本研究中,患者具有特定的人类白细胞抗原 (HLA) 单倍型, Ujii 等^[16] 研究发现,若按 BPDAI 评分将患者分为炎症与非炎症组,大部分非炎症患者出现 *HLA-DQB1 * 03:01* 单倍型,占比 86%,而服用 DPP-4i 的非 BP 糖尿病患者中只有 31% 存在该基因,说明 *HLA-DQB1 * 03:01* 等位基因是 DPP-4i-BP 疾病的危险因素,即具有该等位基因的患者常表现为大疱,但无明显炎症,考虑其与药物相关的自身免疫性疾病相关。其实 *HLA-DQB1* 基因分型并不常见,但由于相关研究发现携带该基因患者可对 BP 易感,故而对于这类人群应避免使用 DPP-4i,另外该基因是否与环境、种族等方面有关目前还尚未有定论。

2.3 DPP-4i-BP 发病机制 DPP-4i-BP 的机制尚不清楚,还需进一步摸索原因。DPP-4 是一种细胞表面纤溶酶原受体,可将纤溶酶原转化为一种主要为丝氨酸蛋白酶的纤溶酶,可分割 BP 自身抗体 BP180,即 120kD 和 97kD 的外结构域。换句话说, DPP-4 可能会影响 DPP-4i-BP 自身抗体表位的形成^[17],且抗 BP180-NC16A 阴性的 DPP-4i-BP 患者其自身抗体能与 97kD 抗原发生强烈反应^[15]。DPP-4 又称为 CD26^[18],可在角质细胞、T 细胞及成纤维细胞等多种皮肤细胞中呈现高表达,参与细胞因子的产生、组织分化和胶原代谢,通过抑制 DPP-4 后改变表皮基底膜的抗原性,增加促炎性细胞因子的活性,最终导致皮肤嗜酸性粒细胞活化及水疱形成。DPP-4i 还具有潜在的抗纤维化以及针对角质形成细胞抗增殖作用,因此可能在胶原代谢中发挥作用,从而致使 BP 形成。且研究发现 DPP-4i-BP 组和非 DPP-4i-BP 组中对于 DPP4 在 BP 患者皮肤

中的表达量无明显差异^[19],表明 DPP4 在 BP 中的皮肤表达不依赖于 DPP-4i。另外 DPP-4i 还可通过抑制 DPP 家族中 DPP8/9 发挥作用,其中维格列汀对 DPP4 的选择性较低,对 DPP8/9 抑制作用大^[20],因此产生皮肤过敏等不良反应就随之变大。

2.4 DPP-4i-BP 的治疗 研究发现,治疗 DPP-4 抑制剂相关的 BP 应首先停用相关药物,绝大多数患者可在停药数天后(一般少于 1 周)全身瘙痒、皮疹等症状可达到部分或完全缓解,疾病控制迅速,很少或没有复发,少数患者可使用高效局部类固醇(如 0.05% 丙酸氯倍他索乳膏, 10~30 g/d 局部)和或低剂量全身类固醇(如强的松, 0.5 mg · kg⁻¹ · d⁻¹)联合治疗来控制病情^[21],预后较好,值得注意的是,口服皮质类固醇的剂量可在抑制炎症后逐渐减量,且针对严重虚弱患者,可改用静脉注射免疫球蛋白来促进疾病控制。西班牙的一项研究也证实了这一点,即患者停用 DPP-4i 后可使所有症状得到缓解,少部分病例需要低剂量类固醇全身治疗^[22]。另外,临床医生在诊断 BP 时,尤其针对合并有 T2DM 患者,应详细询问有无服用除 DPP-4i 以外的药物,排除其他原因引起的 BP,但若为 DPP-4i 引起,应及时更换降糖药物来更快的控制 BP 病情。

3 总结与展望

近年来,我们对 DPP-4i 相关 BP 疾病的科学认识逐渐增加,它是一种自身免疫性水疱病,潜伏期较长,一些研究发现,它具有独特的临床、免疫学和遗传学特征,可以为更好的治疗 BP 患者提供依据。DPP-4i 作为可能导致 BP 发展的触发器,需要更多的研究来了解其致使这种特异性自身免疫性皮肤病的过程,目前对于引起该病的发生机制尚不完全清楚。虽说有众多研究关于 DPP-4 抑制剂相关 BP 疾病,但大多为病例报告、回顾性研究,缺乏实验及临床数据,所以还需大量的前瞻性研究来建立因果关系,为进一步了解 DPP-4 抑制剂相关 BP 的发病机理等提供更多的线索和依据,从而对其有更深的认识,为这类患者提供良好的治疗方案。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Miyamoto D, Santi CG, Aoki V, et al. Bullous pemphigoid [J]. An

- Bras Dermatol, 2019, 94 (2) : 133-146. DOI: 10. 1590/abd1806-4841. 20199007.
- [2] Liu SD, Chen WT, Chi CC. Association between medication use and bullous pemphigoid; a systematic review and meta-analysis [J]. JAMA Dermatol, 2020, 156 (8) : 891-900. DOI: 10. 1001/jamadermatol. 2020. 1587.
- [3] Phan K, Charlton O, Smith SD. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and bullous pemphigoid; a systematic review and adjusted meta-analysis [J]. Australas J Dermatol, 2020, 61 (1) : e15-e21. DOI: 10. 1111/ajd. 13100.
- [4] Bastuji-Garin S, Joly P, Lemordant P, et al. Risk factors for bullous pemphigoid in the elderly; a prospective case-control study [J]. J Invest Dermatol, 2011, 131 (3) : 637-643. DOI: 10. 1038/jid. 2010. 301.
- [5] Schmidt E, Spindler V, Eming R, et al. Meeting Report of the Pathogenesis of Pemphigus and Pemphigoid Meeting in Munich, September 2016 [J]. J Invest Dermatol, 2017, 137 (6) : 1199-1203. DOI: 10. 1016/j. jid. 2017. 01. 028.
- [6] Carnovale C, Mazhar F, Arzenton E, et al. Bullous pemphigoid induced by dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors; a pharmacovigilance-pharmacodynamic/pharmacokinetic assessment through an analysis of the vigibase[®] [J]. Expert Opin Drug Saf, 2019, 18 (11) : 1099-1108. DOI: 10. 1080/14740338. 2019. 1668373.
- [7] Egami S, Yamagami J, Amagai M. Autoimmune bullous skin diseases, pemphigus and pemphigoid [J]. J Allergy Clin Immunol, 2020, 145 (4) : 1031-1047. DOI: 10. 1016/j. jaci. 2020. 02. 013.
- [8] Kridin K. Dipeptidyl-peptidase IV inhibitors (DPP4i)-associated bullous pemphigoid; Estimating the clinical profile and exploring intraclass differences [J]. Dermatol Ther, 2020, 33 (4) : e13790. DOI: 10. 1111/dth. 13790.
- [9] Silverii GA, Dicembrini I, Nreu B, et al. Bullous pemphigoid and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Endocrine, 2020, 69 (3) : 504-507. DOI: 10. 1007/s12020-020-02272-x.
- [10] Armanious M, Abuhilal M. Gliptin-Induced bullous pemphigoid; Canadian case series of 10 patients [J]. J Cutan Med Surg, 2021, 25 (2) : 163-168. DOI: 10. 1177/1203475420972349.
- [11] Kaku K, Kisanuki K, Shibata M, et al. Benefit-Risk assessment of alogliptin for the treatment of type 2 diabetes mellitus [J]. Drug Saf, 2019, 42 (11) : 1311-1327. DOI: 10. 1007/s40264-019-00857-8.
- [12] Kridin K, Cohen AD. Dipeptidyl-peptidase IV inhibitor-associated bullous pemphigoid; a systematic review and meta-analysis [J]. J Am Acad Dermatol, 2021, 85 (2) : 501-503. DOI: 10. 1016/j. jaad. 2018. 09. 048.
- [13] Ständer S, Schmidt E, Zillikens D, et al. More severe erosive phenotype despite lower circulating autoantibody levels in dipeptidyl peptidase-4 inhibitor (DPP4i)-associated bullous pemphigoid; a retrospective cohort study [J]. Am J Clin Dermatol, 2021, 22 (1) : 117-127. DOI: 10. 1007/s40257-020-00563-7.
- [14] Nieto-Benito LM, Bergón-Sendín M, Pulido-Pérez A, et al. Defining dipeptidyl peptidase-4 inhibitors-related bullous pemphigoid; a single-centre retrospective study [J]. Exp Dermatol, 2021, 30 (9) : 1345-1351. DOI: 10. 1111/exd. 14387.
- [15] Mai Y, Nishie W, Izumi K, et al. Preferential reactivity of dipeptidyl peptidase-IV inhibitor-associated bullous pemphigoid autoantibodies to the processed extracellular domains of BP180 [J]. Front Immunol, 2019, 10: 1224. DOI: 10. 3389/fimmu. 2019. 01224.
- [16] Ujiie H, Muramatsu K, Mushiroda T, et al. HLA-DQB1 * 03:01 as a Biomarker for Genetic Susceptibility to Bullous Pemphigoid Induced by DPP-4 Inhibitors [J]. J Invest Dermatol, 2018, 138 (5) : 1201-1204. DOI: 10. 1016/j. jid. 2017. 11. 023.
- [17] Suezawa M, Dainichi T, Kaku Y, et al. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitor-associated mucous membrane pemphigoid [J]. J Dermatol, 2021, 48 (10) : 1584-1587. DOI: 10. 1111/1346-8138. 16061.
- [18] Hopsu-Havu VK, Glenner GG. A new dipeptide naphthylamidase hydrolyzing glycyl-prolyl-beta-naphthylamide [J]. Histochemie, 1966, 7 (3) : 197-201. DOI: 10. 1007/BF00577838.
- [19] Lindgren O, Varpuluoma O, Tuusa J, et al. Gliptin-associated bullous pemphigoid and the expression of dipeptidyl peptidase-4/CD26 in bullous pemphigoid [J]. Acta Derm Venereol, 2019, 99 (6) : 602-609. DOI: 10. 2340/00015555-3166.
- [20] Hayashi M, Tsunoda T, Sato F, et al. Clinical and immunological characterization of 14 cases of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor-associated bullous pemphigoid; a single-centre study [J]. Br J Dermatol, 2020, 182 (3) : 806-807. DOI: 10. 1111/bjd. 18516.
- [21] Chouchane K, Di Zenzo G, Pitocco D, et al. Bullous pemphigoid in diabetic patients treated by gliptins: the other side of the coin [J]. J Transl Med, 2021, 19 (1) : 520. DOI: 10. 1186/s12967-021-03192-8.
- [22] García-Díez I, Ivars-Lleó M, López-Aventín D, et al. Bullous pemphigoid induced by dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. Eight cases with clinical and immunological characterization [J]. Int J Dermatol, 2018, 57 (7) : 810-816. DOI: 10. 1111/ijd. 14005.

(收稿日期: 2021-09-15)