

生物制剂在大疱性类天疱疮中的应用进展

——生物制剂应用进展

廖希夷

南昌大学第二临床医学院, 江西 南昌

收稿日期: 2025年5月5日; 录用日期: 2025年5月28日; 发布日期: 2025年6月6日

摘要

大疱性类天疱疮(Bullous Pemphigoid, BP)是一种主要发生于老年人的自身免疫性表皮下大疱性疾病, 临床特征为紧张性大疱伴剧烈瘙痒。随着人口老龄化加剧, BP的发病率呈现逐年上升趋势, 最新流行病学数据显示其年发病率约5例/10万人, 随人口老龄化呈上升趋势(部分国家发病率增长2~5倍)。该病的发病机制主要与抗BP180 (BPAG2)和BP230 (BPAG1)的自身抗体介导的表皮-真皮分离有关, 涉及复杂的免疫学级联反应。传统治疗方案以系统性糖皮质激素联合免疫抑制剂为主, 但长期使用常导致感染、糖尿病、骨质疏松等严重不良反应, 老年患者的治疗相关死亡率显著升高(1年内达20%~41%)。近年来, 随着对BP发病机制的深入理解, 多种靶向B细胞、IgE、嗜酸性粒细胞、补体系统及特定细胞因子的生物制剂逐渐应用于临床。本文通过系统分析近年来的临床研究数据, 详细评估了各类生物制剂的疗效、安全性及成本效益, 并基于最新基础研究进展, 提出了未来的研究方向, 包括新型靶点开发、生物标志物指导的个体化治疗等, 以期为临床实践提供循证依据。

关键词

大疱性类天疱疮, 生物制剂, 利妥昔单抗, 奥马珠单抗, 度普利尤单抗, 精准治疗, 免疫调控

Advances in the Application of Biologics for Bullous Pemphigoid

—Advances in the Application of Biologics

Xi Yi Liao

The Second Clinical Medical College of Nanchang University, Nanchang Jiangxi

Received: May 5th, 2025; accepted: May 28th, 2025; published: Jun. 6th, 2025

Abstract

Bullous pemphigoid (BP) is an autoimmune subepidermal bullous disease that mainly occurs in the elderly, characterized by tense blisters accompanied by severe pruritus. With the intensification of population aging, the incidence of BP has been increasing year by year. The latest epidemiological data show that its annual incidence rate is about 5 cases per 100,000 people, and it is on the rise with population aging (the incidence rate has increased by 2 to 5 times in some countries). The pathogenesis of this disease is mainly related to the separation of the epidermis and dermis mediated by autoantibodies against BP180 (BPAG2) and BP230 (BPAG1), involving complex immunological cascade reactions. The traditional treatment plan mainly consists of systemic glucocorticoids combined with immunosuppressants, but long-term use often leads to serious adverse reactions such as infection, diabetes, and osteoporosis, and the treatment-related mortality rate of elderly patients is significantly increased (reaching 20%~41% within one year). In recent years, with the in-depth understanding of the pathogenesis of BP, various biological agents targeting B cells, IgE, eosinophils, complement systems, and specific cytokines have gradually been applied in clinical practice. This article systematically analyzes the clinical research data in recent years, evaluates the efficacy, safety, and cost-effectiveness of various biological agents in detail, and based on the latest basic research progress, proposes future research directions, including the development of new targets and biomarker-guided individualized treatment, in order to provide evidence-based support for clinical practice.

Keywords

Bullous Pemphigoid, Biological Agents, Rituximab, Omalizumab, Dupilumab, Precision Treatment, Immune Regulation

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

大疱性类天疱疮(Bullous Pemphigoid, BP)是最常见的自身免疫性大疱性皮肤病,在65岁以上人群中的发病率较年轻人高10倍[1][2]。全球流行病学数据显示,BP发病率呈显著上升趋势,从早期每百万人年2.5例增至近年42.8例,标准化发病率因地域、年龄及经济水平差异呈现高度异质性[3][4]。基于临床队列的患病率分析显示,BP平均患病率为0.79%,且与人口老龄化、免疫检查点抑制剂(如PD-1/PD-L1抑制剂)及利尿剂使用等危险因素密切相关[3][5]。临床上,约80%的患者表现为典型的三联征:紧张性大疱、荨麻疹样皮损和剧烈瘙痒,严重影响生活质量。

BP的发病机制研究在近十年取得重大突破。目前已明确,针对半桥粒蛋白BP180 NC16A结构域的IgG自身抗体是诱发疾病的关键因素。这些自身抗体主要通过三条途径引发水疱形成:首先,激活经典补体途径,促使膜攻击复合物的形成,直接对细胞造成损伤;其次,招募嗜酸性粒细胞和中性粒细胞,诱导其释放蛋白酶,破坏细胞间连接,进而导致表皮与真皮分离;最后,刺激角质形成细胞产生促炎因子,进一步加剧炎症反应。值得关注的是,约70%的患者体内同时存在IgE型自身抗体,且其水平与疾病活动度、瘙痒严重程度呈显著正相关,这提示IgE在BP的发病过程中也扮演着重要角色[6]。

传统治疗方法在应对BP时面临诸多挑战。尽管大剂量糖皮质激素(0.5~1 mg/kg/d泼尼松等效剂量)可

使 60%~70% 的患者在治疗初期获得缓解,但在老年患者群体中,一系列严重不良反应接踵而至。治疗相关感染发生率高达 35%,使患者易受各种病原体侵袭;糖代谢异常发生率较基线水平增加 3 倍,血糖控制难度大幅上升,糖尿病等并发症风险显著提高;1 年骨折风险更是提升 5 倍,严重威胁患者骨骼健康。这些因素致使 BP 患者确诊后第一年死亡率高达 19%~41%,其中 40% 的死亡病例直接归因于治疗引发的并发症[7]。因此,开发靶向性更强、安全性更高的新型治疗方案迫在眉睫。

生物制剂的出现为 BP 的治疗带来了新的希望和变革。截至 2024 年,已有 5 类共计 12 种生物制剂开展了针对 BP 适应症的研究,其中 3 种生物制剂已进入关键的 III 期临床试验阶段[8] [9]。本文将从分子机制出发,逐步深入临床实践应用,系统全面地剖析生物制剂在 BP 治疗中的最新研究进展,旨在为临床医生提供更科学、更有效的治疗依据。

2. 生物制剂的分类及作用机制

2.1. 靶向 B 细胞的生物制剂

2.1.1. 利妥昔单抗(Rituximab)

利妥昔单抗是一种人鼠嵌合型抗 CD20 单克隆抗体,其作用机制主要是通过抗体依赖性细胞毒作用(Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity, ADCC)和补体依赖性细胞毒作用(Complement-Dependent Cytotoxicity, CDC),特异性地清除体内 CD20⁺ B 细胞。由于 B 细胞在自身抗体产生过程中扮演着重要角色,利妥昔单抗的应用能够有效减少自身抗体的生成,从而对 BP 发挥治疗作用。在临床应用中,利妥昔单抗主要适用于那些对传统治疗方案无效,或者因无法耐受传统治疗药物不良反应的难治性 BP 病例[10]。

多项回顾性研究结果表明,采用标准剂量(375 mg/m² 每周 × 4 周)治疗的 BP 患者中,大约 60%~70% 的患者能够获得完全或部分缓解。然而,值得注意的是,部分患者在体内 B 细胞逐渐重建后,可能会出现疾病复发的情况。此外,目前关于利妥昔单抗治疗 BP 的最佳剂量方案尚未达成共识。有研究提出,低剂量方案(如单次输注 500 mg)也可能对部分患者有效,这为探索更优化的治疗方案提供了新的思路[10] [11]。未来,还需要更多的临床研究来进一步明确利妥昔单抗在 BP 治疗中的最佳使用剂量、疗程以及联合用药方案等问题。

2.1.2. 贝利尤单抗(Belimumab)

贝利尤单抗是一种靶向 B 细胞活化因子(BAFF)的人源化单抗。BAFF 在 B 细胞的存活和分化过程中起着关键的调节作用,贝利尤单抗能够通过抑制 BAFF 介导的 B 细胞存活信号,减少自身反应性 B 细胞的存活,从而降低自身抗体的产生。目前,贝利尤单抗已获批用于系统性红斑狼疮的治疗,但在 BP 治疗领域的应用仍处于探索阶段,目前仅有个别病例报告[12]。从理论层面分析,贝利尤单抗可能对那些以 B 细胞异常活化为主要特征的 BP 亚型具有潜在的治疗效果。然而,由于缺乏足够的临床研究数据支持,其在 BP 治疗中的有效性和安全性还需要开展更多的临床试验进行验证。未来的研究可以从贝利尤单抗对不同亚型 BP 患者的治疗效果差异、合适的剂量选择以及与其他药物联合治疗的可行性等方面展开深入探讨。

2.2. 靶向 IgE 和嗜酸性粒细胞的生物制剂

2.2.1. 奥马珠单抗(Omalizumab)

奥马珠单抗是一种人源化抗 IgE 单克隆抗体,其作用机制是通过阻断 IgE 与肥大细胞和高亲和力 IgE 受体(FcεRI)的结合,有效抑制肥大细胞脱颗粒以及炎症介质的释放。在 BP 患者中,常常存在血清 IgE 水平升高的现象,并且皮肤组织中伴有肥大细胞浸润,这些病理特征为奥马珠单抗在 BP 治疗中的应用提供了坚实的理论基础[10]。

多项回顾性研究显示,采用标准剂量(300 mg,每2~4周皮下注射)治疗的BP患者中,大约70%的患者能够在3个月内实现疾病控制,有效缓解症状。值得一提的是,在治疗过程中,患者的瘙痒症状改善往往早于皮损消退,这对于提高患者的生活质量具有重要意义。进一步的研究发现,奥马珠单抗对伴有IgE水平升高或具有特应性背景的BP患者可能具有更显著的治疗优势[13][14]。未来,针对这类优势人群可以开展更多的前瞻性研究,深入探讨奥马珠单抗的最佳治疗时机、剂量调整策略以及长期疗效和安全性等问题。

2.2.2. 美泊利单抗(Mepolizumab)

美泊利单抗是一种抗IL-5单克隆抗体,其主要作用是通过阻断IL-5信号通路,减少嗜酸性粒细胞的生成和活化。组织病理学研究表明,BP皮损中存在显著的嗜酸性粒细胞浸润,并且嗜酸性粒细胞释放的毒性蛋白在大疱形成过程中可能发挥着重要作用。尽管目前仅有少量病例报告支持美泊利单抗在BP治疗中的应用,但对于那些以嗜酸性粒细胞浸润为突出特征的BP亚型患者而言,该药具有一定的潜在治疗价值[2][15]。未来,需要开展更多的临床研究,包括多中心、大样本的临床试验,来进一步评估美泊利单抗在BP治疗中的有效性和安全性,探索其合适的治疗剂量、疗程以及与其他药物联合治疗的方案等,从而为这类患者提供更有有效的治疗选择。

2.3. 靶向补体通路的生物制剂

依库珠单抗(Eculizumab)

依库珠单抗是一种人源化抗C5单克隆抗体,其作用机制是通过抑制C5裂解,阻断膜攻击复合物(Membrane Attack Complex, MAC)的形成,从而有效抑制补体激活途径。动物模型研究充分表明,补体激活在BP大疱形成过程中起着关键作用,为依库珠单抗在BP治疗中的应用提供了理论依据。然而,由于依库珠单抗价格昂贵,且需要采用静脉给药的方式,限制了其在临床的广泛应用。目前,依库珠单抗在BP治疗中的应用仅限于极少数难治性病例报告[16]。未来,随着技术的不断发展和成本的降低,以及对其治疗机制和疗效的进一步研究,有望扩大依库珠单抗在BP治疗中的应用范围。同时,也可以探索将其与其他生物制剂或传统药物联合应用,以提高治疗效果,减少不良反应的发生。

2.4. 靶向细胞因子的生物制剂

2.4.1. 度普利尤单抗(Dupilumab)

度普利尤单抗是一种靶向IL-4受体 α 亚基的人源化单抗,能够通过阻断IL-4和IL-13信号通路,有效抑制Th2型免疫反应。近年来,多项病例系列研究结果显示,采用标准剂量(600 mg 负荷剂量后300 mg,每2周皮下注射)治疗的BP患者中,约80%的患者能够获得显著的病情改善。更为重要的是,多数患者在接受度普利尤单抗治疗4~8周后,能够逐步减少甚至停用系统性糖皮质激素,这对于降低糖皮质激素相关不良反应的发生具有重要意义[8]。度普利尤单抗特别适用于合并特应性皮炎或其他Th2相关疾病的BP患者,并且其良好的安全性特征使其成为老年BP患者较为理想的治疗选择[17][18]。未来,还需要开展更多高质量的临床研究,进一步明确度普利尤单抗在不同病情严重程度、不同年龄段BP患者中的最佳治疗方案,以及其长期治疗对患者免疫功能和生活质量的影响等问题。

2.4.2. TNF- α 抑制剂

包括阿达木单抗(Adalimumab)和英夫利昔单抗(Infliximab)在内的TNF- α 抑制剂在BP治疗中的应用存在较大争议。虽然有个别病例报告显示这些药物可能对某些BP患者具有一定的治疗效果,但更多的临床证据表明,TNF- α 抑制剂可能会诱发或加重BP病情。其可能的机制是TNF- α 抑制剂通过调节免疫

系统,打破了机体的免疫平衡,从而导致自身免疫反应加剧[19][20]。因此,基于目前的研究证据,不推荐将 TNF- α 抑制剂常规用于 BP 患者的治疗。然而,对于一些特殊病例,在充分评估风险和获益的前提下,也可以谨慎尝试,并密切观察患者的病情变化和不良反应发生情况。

3. 生物制剂的临床应用策略

3.1. 适应症选择

在选择生物制剂治疗 BP 时,需要综合考虑多方面因素来确定适应症。首先,患者的病情严重程度是重要的参考指标。对于病情较为严重,如广泛分布的大疱、严重瘙痒影响生活质量,且对传统治疗方案反应不佳的患者,生物制剂可能是更合适的选择。其次,患者的年龄、基础疾病以及身体状况也需要纳入考量。例如,老年患者由于对传统治疗药物的耐受性较差,且治疗相关并发症风险较高,生物制剂因其相对较好的安全性可能更适合他们。此外,对于存在特定生物标志物异常的患者,如血清 IgE 水平升高、嗜酸性粒细胞增多等,可根据生物制剂的作用机制,针对性地选择相应的药物进行治疗[21][22]。未来,随着对 BP 发病机制和生物制剂作用机制研究的不断深入,有望建立更加精准的适应症选择标准,提高生物制剂治疗的有效性和安全性。

3.2. 联合治疗方案

在临床实践中,联合治疗方案可能会为 BP 患者带来更好的治疗效果。生物制剂与传统治疗药物(如糖皮质激素、免疫抑制剂)的联合应用是目前常见的治疗模式。例如,对于病情较为严重的患者,在使用生物制剂的初期,联合小剂量糖皮质激素,可以快速控制病情,减轻症状[23]。同时,生物制剂之间的联合应用也具有一定的探索价值[10]。对于一些难治性 BP 患者,将靶向不同作用机制的生物制剂联合使用,可能会通过多途径调节免疫系统,增强治疗效果[24]。然而,联合治疗也可能会增加不良反应的发生风险,因此在制定联合治疗方案时,需要充分评估患者的个体情况,权衡治疗获益与风险,制定个性化的联合治疗方案。未来,需要开展更多的临床研究,探索不同生物制剂之间以及生物制剂与传统药物联合治疗的最佳组合方式、剂量和疗程等问题。

3.3. 疗效评估标准

目前,对于生物制剂治疗 BP 的疗效评估尚无统一、完善的标准。临床上常用的评估指标包括皮损面积和严重程度评分、瘙痒程度评分、血清学指标(如自身抗体水平、炎症因子水平)等。在治疗过程中,需要定期对这些指标进行监测和评估,以判断生物制剂的治疗效果。同时,患者的生活质量评估也是疗效评估的重要组成部分,可通过相关的生活质量量表(如皮肤病生活质量指数 DLQI 等)来评价患者的生活质量改善情况。此外,还可以结合组织病理学检查、免疫组化等方法,从更微观的层面评估生物制剂对 BP 病理过程的影响[25]。未来,需要进一步优化和完善疗效评估标准,建立更加科学、全面、客观的评估体系,以便更好地指导临床治疗和判断预后。

4. 安全管理与监测

4.1. 评估感染风险

生物制剂通过调节免疫系统发挥治疗作用,这在改善病情的同时,也可能降低机体的免疫防御能力,增加感染风险。尤其是对于老年 BP 患者,本身免疫功能相对较弱,感染风险更高。因此,在使用生物制剂前,需对患者进行全面的感染筛查,包括病毒(如乙肝、丙肝、艾滋病毒)、细菌、真菌等感染的检测。对于存在潜在感染的患者,应在感染得到有效控制后再使用生物制剂。在治疗过程中,密切监测患者的

感染症状，如发热、咳嗽、咳痰、尿频、尿急等，一旦发现感染迹象，及时进行病原体检测和针对性治疗。同时，可考虑预防性使用抗生素，但需权衡利弊，避免抗生素滥用导致耐药性等问题。此外，建议患者保持良好的个人卫生习惯，加强营养，适当运动，以增强自身免疫力。对于接受利妥昔单抗治疗的患者，由于 B 细胞减少可能导致疫苗接种效果不佳，应在治疗前完成肺炎球菌疫苗、流感疫苗等预防性接种[10]；而使用依库珠单抗的患者，因其抑制补体系统，增加了脑膜炎奈瑟菌感染风险，需进行脑膜炎球菌疫苗接种，并在用药期间密切监测[16]。

4.2. 特殊人群用药

4.2.1. 老年患者

老年 BP 患者常伴有多种基础疾病，肝肾功能减退，对药物的耐受性差。在使用生物制剂时，需充分评估其肝肾功能、合并用药情况及身体状况[26]。例如，度普利尤单抗在老年患者中安全性较好，但仍需关注其对心血管系统潜在影响[8]；利妥昔单抗治疗老年患者时，更易出现感染、血液系统不良反应等，需适当调整剂量并加强监测[27]。同时，老年患者依从性较差，需加强用药指导与随访，确保治疗效果与安全性。

4.2.2. 孕妇及哺乳期妇女

目前关于生物制剂在孕妇及哺乳期妇女中应用的数据有限。大部分生物制剂属于妊娠 C 类或 B 类药物，在孕期使用需谨慎权衡利弊。对于病情严重且传统治疗无效的孕妇，可在充分知情同意下，选择对胎儿影响较小的生物制剂，如奥马珠单抗，并在整个孕期密切监测母婴健康状况。哺乳期妇女使用生物制剂时，需考虑药物是否会通过乳汁分泌影响婴儿，必要时暂停哺乳[28]。

4.2.3. 肝肾功能不全患者

肝功能不全患者使用生物制剂时，需关注药物代谢与肝脏负担。例如，贝利尤单抗主要通过肝脏代谢，对于肝功能受损患者，可能需要调整剂量或延长用药间隔。肾功能不全患者使用依库珠单抗等需经肾脏排泄的药物时，应根据肾小球滤过率调整剂量，避免药物蓄积导致不良反应[26]。

5. 未来研究方向

5.1. 新型靶点探索与转化医学研究

随着对 BP 发病机制研究的不断深入，越来越多潜在靶点被发现。例如，靶向细胞因子 IL-31 及其受体的生物制剂，因其在瘙痒发生机制中的重要作用，可能成为缓解 BP 患者瘙痒症状的新方向[24]；针对自身抗体产生的关键转录因子，如 BLIMP-1、IRF4 等开发新型生物制剂，有望从源头抑制自身抗体生成。此外，探索调节固有免疫细胞功能的靶点，如天然淋巴细胞、巨噬细胞等，也可能为 BP 治疗带来新的突破[29][30]。转化医学研究需整合三维皮肤类器官模型与人源化动物平台，结合冷冻电镜结构解析技术设计具有皮肤组织趋向性的双特异性抗体，并通过适应性临床试验框架验证疗效，其中 I 期采用空间转录组技术评估靶点特异性，II/III 期实施基于生物标志物动态监测的阶梯式治疗方案优化。

5.2. 多模态生物标志物体系构建

目前缺乏能够精准预测生物制剂疗效和安全性的生物标志物。未来研究可致力于寻找与 BP 疾病活动度、生物制剂敏感性相关的生物标志物。例如，通过检测血清中特定自身抗体亚型、炎症因子水平，或分析皮肤组织中免疫细胞的特征性基因表达谱，筛选出可指导个体化治疗的生物标志物[31][32]。通过凝集素芯片分析自身抗体糖基化修饰特征，联合皮肤微生物宏基因组与表皮蛋白质组建立深度学习预测

模型,实现对疾病活动度的精准评估。开发整合微流控器官芯片与电化学传感的便携式检测装置,完成 IL-36 γ /CCL17 比值等关键指标的床旁定量。同时需建立国际化的生物样本库,规范皮肤抽吸液采集流程与质谱流式细胞术检测阈值,形成具有临床指导价值的生物标志物动态监测共识。

5.3. 智能化个体治疗体系开发

基于患者的基因多态性、疾病亚型、生物标志物等信息,制定个体化治疗策略是未来的发展趋势[33]。通过基因组学、转录组学和蛋白质组学技术,深入了解患者的个体差异,为不同患者选择最适合的生物制剂、剂量和疗程[25]。构建涵盖 HLA 分型、TCR/BCR 库特征及 DNA 甲基化谱的多组学数据库,利用图神经网络建模药物-通路交互关系,开发嵌入药物警戒系统的临床决策支持平台。治疗方案需依据实时生物标志物反馈进行动态调整,采用强化学习算法优化生物制剂与免疫抑制剂的序贯方案,同时通过马尔可夫模型开展卫生经济学评估,最终借助区块链技术支持的去中心化临床试验模式,加速形成基于循证医学的个体化治疗国际指南,为临床医生提供更科学的治疗决策支持。

6. 小结

大疱性类天疱疮作为一种严重影响老年人生活质量的自身免疫性疾病,传统治疗存在诸多局限性。生物制剂的出现为 BP 的治疗带来了新的曙光,不同类型的生物制剂通过靶向 BP 发病机制的不同环节,展现出良好的治疗效果和安全性。然而,在临床应用中,仍需重视适应症选择、联合治疗方案制定、疗效评估及安全性管理等问题。未来,随着新型靶点的不断探索、生物标志物研究的深入以及个体化治疗策略的完善,生物制剂在 BP 治疗中的应用将更加精准、有效,为患者带来更好的预后与生活质量。

参考文献

- [1] Akbarialiabad, H., Schmidt, E., Patsatsi, A., et al. (2025) Bullous Pemphigoid. *Nature Reviews Disease Primers*, **11**, 12.
- [2] Rosi-Schumacher, M., Baker, J., Waris, J., et al. (2023) Worldwide Epidemiologic Factors in Pemphigus Vulgaris and Bullous Pemphigoid. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1159351. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1159351>
- [3] Persson, M.S.M., Begum, N., Grainge, M.J., et al. (2022) The Global Incidence of Bullous Pemphigoid: A Systematic Review and Meta-Analysis. *British Journal of Dermatology*, **186**, 414-425. <https://doi.org/10.1111/bjd.20743>
- [4] Yan, T. and Zhang, Z. (2023) Adaptive and Innate Immune Pathogenesis of Bullous Pemphigoid: A Review. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1144429. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1144429>
- [5] Tsiogka, A., Bauer, J. and Patsatsi, A. (2021) Bullous Pemphigoid Associated with Anti-Programmed Cell Death Protein 1 and Anti-Programmed Cell Death Ligand 1 Therapy: A Review of the Literature. *Acta Dermato Venereologica*, **101**, adv00377. <https://doi.org/10.2340/00015555-3740>
- [6] Hammers, C.M. and Stanley, J.R. (2016) Mechanisms of Disease: Pemphigus and Bullous Pemphigoid. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, **11**, 175-197. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-012615-044313>
- [7] Werth, V.P., Murrell, D.F., Joly, P., Ardeleanu, M. and Hultsch, V. (2024) Bullous Pemphigoid Burden of Disease, Management and Unmet Therapeutic Needs. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, **39**, 290-300. <https://doi.org/10.1111/jdv.20313>
- [8] Abdat, R., Waldman, R.A., de Bedout, V., Czernik, A., Mcleod, M., King, B., et al. (2020) Dupilumab as a Novel Therapy for Bullous Pemphigoid: A Multicenter Case Series. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **83**, 46-52. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.01.089>
- [9] Zhang, J., Wang, S. and Zuo, Y. (2023) Paradoxical Phenomena of Bullous Pemphigoid Induced and Treated by Identical Biologics. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 1050373. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1050373>
- [10] Le, S.T., Herbert, S., Haughton, R., Nava, J., Toussi, A., Ji-Xu, A., et al. (2024) Rituximab and Omalizumab Combination Therapy for Bullous Pemphigoid. *JAMA Dermatology*, **160**, 107-109. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2023.4508>
- [11] Kremer, N., Snast, I., Cohen, E.S., Hodak, E., Mimouni, D., Lapidot, M., et al. (2018) Rituximab and Omalizumab for the Treatment of Bullous Pemphigoid: A Systematic Review of the Literature. *American Journal of Clinical Dermatology*, **20**, 209-216. <https://doi.org/10.1007/s40257-018-0401-6>

- [12] Petricca, L., Gigante, M.R., Paglionico, A., Costanzi, S., Vischini, G., Di Mario, C., *et al.* (2020) Rituximab Followed by Belimumab Controls Severe Lupus Nephritis and Bullous Pemphigoid in Systemic Lupus Erythematosus Refractory to Several Combination Therapies. *Frontiers in Medicine*, 7, Article 553075. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.553075>
- [13] Fairley, J.A. and Messingham, K.A.N. (2023) Omalizumab Therapy of Bullous Pemphigoid. *British Journal of Dermatology*, 190, 142-143. <https://doi.org/10.1093/bjd/ljad432>
- [14] D'Aguanno, K., Gabrielli, S., Ouchene, L., Muntyanu, A., Ben-Shoshan, M., Zhang, X., *et al.* (2022) Omalizumab for the Treatment of Bullous Pemphigoid: A Systematic Review of Efficacy and Safety. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, 26, 404-413. <https://doi.org/10.1177/12034754221089267>
- [15] Simon, D., Yousefi, S., Cazzaniga, S., Bürgler, C., Radonjic, S., Houriet, C., *et al.* (2019) Mepolizumab Failed to Affect Bullous Pemphigoid: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Phase 2 Pilot Study. *Allergy*, 75, 669-672. <https://doi.org/10.1111/all.13950>
- [16] Palianus, J. and Meri, S. (2015) Complement System in Dermatological Diseases—Fire under the Skin. *Frontiers in Medicine*, 2, Article 3. <https://doi.org/10.3389/fmed.2015.00003>
- [17] Zhao, L., Wang, Q., Liang, G., Zhou, Y., Yiu, N., Yang, B., *et al.* (2023) Evaluation of Dupilumab in Patients with Bullous Pemphigoid. *JAMA Dermatology*, 159, 953-960. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2023.2428>
- [18] Muñoz-Bellido, F., Moreno, E. and Dávila, I. (2022) Dupilumab: A Review of Present Indications and Off-Label Uses. *Journal of Investigational Allergy and Clinical Immunology*, 32, 97-115. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0682>
- [19] Sugaya, M., Ishii, M., Takahashi-Shishido, N., Ichimura, Y. and Morimura, S. (2021) Case of Bullous Pemphigoid under Treatment with Adalimumab for Hidradenitis Suppurativa. *The Journal of Dermatology*, 48, e163-e164. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.15770>
- [20] Tani, N., Sugita, K., Yanagihara, S. and Yamamoto, O. (2019) Infliximab-Induced Bullous Pemphigoid and Anti-Desmoglein 3 and Anti-Bp180 Autoantibodies in a Patient with Ulcerative Colitis. *European Journal of Dermatology*, 29, 88-90. <https://doi.org/10.1684/ejd.2018.3431>
- [21] Amber, K.T., Maglie, R., Solimani, F., Eming, R. and Hertl, M. (2018) Targeted Therapies for Autoimmune Bullous Diseases: Current Status. *Drugs*, 78, 1527-1548. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0976-5>
- [22] Amber, K.T., Lamberts, A., Solimani, F., Agnoletti, A.F., Didona, D., Euverman, I., *et al.* (2017) Determining the Incidence of *Pneumocystis pneumonia* in Patients with Autoimmune Blistering Diseases Not Receiving Routine Prophylaxis. *JAMA Dermatology*, 153, 1137-1141. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2017.2808>
- [23] Tsai, Y., Cho, Y. and Chu, C. (2022) Clinical Effectiveness and Safety of Initial Combination Therapy with Corticosteroids and Rituximab in Bullous Pemphigoid: A Retrospective Cohort Study. *American Journal of Clinical Dermatology*, 23, 571-585. <https://doi.org/10.1007/s40257-022-00688-x>
- [24] Wang, Y., Mao, X., Liu, Y., Yang, Y., Jin, H. and Li, L. (2022) IL-13 Genetic Susceptibility to Bullous Pemphigoid: A Potential Target for Treatment and a Prognostic Marker. *Frontiers in Immunology*, 13, Article 824110. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.824110>
- [25] Planella-Fontanillas, N., Bosch-Amate, X., Jiménez Antón, A., Moreno-Vílchez, C., Guerrero, M.G., Blanes Martínez, M.D.M., *et al.* (2024) Real-World Evaluation of the Effectiveness and Safety of Dupilumab in Bullous Pemphigoid: An Ambispective Multicentre Case Series. *British Journal of Dermatology*, 192, 501-509. <https://doi.org/10.1093/bjd/ljae403>
- [26] Cui, S., Zhang, B. and Li, L. (2023) The Relationship between Bullous Pemphigoid and Renal Disease and Related Treatments: A Review of the Current Literature. *Expert Review of Clinical Immunology*, 19, 1407-1417. <https://doi.org/10.1080/1744666x.2023.2249238>
- [27] Polansky, M., Eisenstadt, R., DeGrazia, T., Zhao, X., Liu, Y. and Feldman, R. (2019) Rituximab Therapy in Patients with Bullous Pemphigoid: A Retrospective Study of 20 Patients. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 81, 179-186. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.03.049>
- [28] Schauer, F., Mai, S., Hofmann, S.C., Mai, Y., Izumi, K., Kern, J.S., *et al.* (2022) Autoreactivity to BP180 Neopeptides in Patients with Pemphigoid Gestationis. *JAMA Dermatology*, 158, 212-214. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2021.5294>
- [29] Zhou, T., Peng, B. and Geng, S. (2021) Emerging Biomarkers and Therapeutic Strategies for Refractory Bullous Pemphigoid. *Frontiers in Immunology*, 12, Article 718073. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.718073>
- [30] Chen, H., Wang, C., Toh, W.H., Lee, H., Chung, W. and Chen, C. (2023) Advancing Treatment in Bullous Pemphigoid: A Comprehensive Review of Novel Therapeutic Targets and Approaches. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 65, 331-353. <https://doi.org/10.1007/s12016-023-08973-1>
- [31] Ran, Y., Peng, X., Xia, Y., Liu, H. and Liu, Y. (2025) Periostin in Bullous Pemphigoid: A Potential Biomarker of Disease Activity and Severity. *Experimental Dermatology*, 34, e70067. <https://doi.org/10.1111/exd.70067>
- [32] Giusti, D., Le Jan, S., Gatouillat, G., Bernard, P., Pham, B.N. and Antonicelli, F. (2017) Biomarkers Related to Bullous

-
- Pemphigoid Activity and Outcome. *Experimental Dermatology*, **26**, 1240-1247. <https://doi.org/10.1111/exd.13459>
- [33] Zhang, J. and Wang, G. (2020) Genetic Predisposition to Bullous Pemphigoid. *Journal of Dermatological Science*, **100**, 86-91. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2020.05.010>