

## · 综 述 ·

## 银屑病生物制剂治疗研究进展

岳颖<sup>1,2</sup>, 郑礼胜<sup>3</sup>, 刘巍<sup>4\*</sup>

1. 天津市公安医院 皮肤科, 天津 300042
2. 天津中医药大学, 天津 300193
3. 天津药物研究院 医药信息中心, 天津 300193
4. 天津药物研究院 天津市新药设计与发现重点实验室, 天津 300193

**摘要:** 银屑病是一种常见的以表皮过度增生为特征的慢性复发性非感染性炎症性的皮肤病;也是一种在多基因遗传背景下,由多种致病因子刺激机体免疫系统而引起的由 T 细胞介导为主的免疫相关性自身免疫紊乱性皮肤病。该病病因复杂,病程较长,且易反复发作。虽治疗药物繁多,疗法多样,但疗效并不能确定,目前仍以改善患者症状为主。从生物制剂治疗的角度,对其临床相关的研究进展进行系统归纳总结,以期为其临床治疗提供参考。

**关键词:** 银屑病;生物制剂;皮肤病;免疫;炎症

中图分类号: R986 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2014)08-0940-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2014.08.027

## Research progress on the biological agents in treatment of psoriasis

YUE Ying<sup>1,2</sup>, ZHENG Li-sheng<sup>3</sup>, LIU Wei<sup>4</sup>

1. Department of Dermatology, Tianjin Police Hospital, Tianjin 300042, China
2. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China
3. Centre of Pharmaceutical Information, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China
4. Tianjin Key Laboratory of Molecular Design and Drug Discovery, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

**Abstract:** Psoriasis is a common skin disease with chronic, recurrent, noninfectious, and inflammatory phenomenon, characterized by skin excessive proliferation. In the polygenic inheritance background, it is also an immune associated autoimmune disorders skin disease caused by T cell-mediated, which is caused by a variety of pathogenic factors to stimulate the body's immune system. The causes of the disease are complex. The course of the disease is long, and the recurrent attacks of the disease are easy. Therapeutic drugs are various and the treatment is diverse, but the curative effect is not sure. Therefore the treatment is still given priority to improve the symptoms of the patients. This paper, respectively from the perspective of biological drugs, systematically summarizes the research progress in the biological agents for the treatment of psoriasis, in order to lay the foundation for the clinical treatment.

**Key words:** psoriasis; biological agents; skin disease; immune; inflammation

银屑病,俗称牛皮癣,是一种常见的以表皮过度增生为特征的慢性复发性非感染性炎症性皮肤病;也是一种在多基因遗传背景下由多种致病因子刺激机体免疫系统而引起的由 T 细胞介导为主的免疫相关性自身免疫紊乱性皮肤病;其可通过免疫介导的共同通路引起人体免疫系统、神经系统和炎

症介质等的失衡,造成抗原递呈细胞与自然杀伤细胞介导的固有免疫及由 T 细胞介导的获得性免疫功能发生紊乱,并在二者协同作用下,产生多种细胞因子,促使皮损部位炎症细胞浸润及炎症网络逐级放大,造成局部炎症和角质形成细胞异常增生,真皮部位毛细血管扩张、扭曲和增生,最终导致银屑

收稿日期: 2014-04-29

基金项目: 天津市应用基础与前沿技术研究计划重点项目 (14JCZDJC33500)

作者简介: 岳颖 (1981—), 女, 博士, 研究方向为银屑病的机制研究与药物治疗。Tel: 13502138401 E-mail: yueying\_2004\_199@163.com

\*通信作者 刘巍 Tel: 13702113617 E-mail: liuw@tjipr.com

病特有的增生性皮肤病病理改变。

银屑病患者表皮角化过度 and 角化不全, 以境界清楚的具有银白色鳞屑的红色斑丘疹、斑块, 表面覆以多层银白色鳞屑, 剥开后有薄膜现象和点状出血为主要特征, 轻者可表现为几个硬币大小的肘膝部位斑块, 重者也可以全身皮肤受累, 部分患者伴有有关节病变, 还会累及指/趾甲和黏膜等, 并有一系列与之相关的疾病, 如糖尿病、心血管、代谢性疾病和心理障碍等。表皮角质细胞过度增殖、真皮炎性细胞浸润(慢性炎症反应)和真皮乳头微血管增生等是银屑病主要病理改变。银屑病生理机制主要为表皮增生分化的异常和免疫系统的激活。该病发病率较高, 易于反复发作, 病程较长, 尤以侵犯青壮年为多。由于具有明显的鳞屑性红斑和不同程度的自觉症状, 严重影响患者的生活质量和身心健康。

银屑病的治疗方法很多, 但是由于其病因错综复杂, 目前许多治疗方法的疗效并不能确定, 仅以改善患者症状为主。传统的治疗方法, 特别是针对中重度银屑病患者, 有较多的不良反应。由于药物不良反应过大, 或药物价格比较高, 从而限制了这些药物的使用。本文从生物制剂治疗的角度, 对其临床相关药物的研究进展进行系统归纳总结, 以期为其临床治疗奠定基础。

多年来, 传统口服免疫抑制剂和抗增殖药物被认为是唯一有效的改善银屑病的治疗药物。相比之下, 抗银屑病的生物制剂以单一受体或细胞因子(可能影响免疫系统的多个组件)为靶。对于传统治疗方法(如局部治疗、光照疗法和系统性治疗等)疗效不佳、或无效、或不能耐受, 对其他治疗药物具有治疗禁忌证的中重度银屑病患者, 生物制剂为其开启了一扇大门, 可以用生物工程技术生产的特异性抗体来中和、封闭和调节各个银屑病免疫异常环节, 使其临床疗效得到大大改善。近年来, 针对银屑病免疫发病机制中的某些关键步骤, 研制和开发出了不少具有靶位特异性的生物制剂, 多数显示出良好的应用前景。就生物类型而言, 主要有单克隆抗体、融合蛋白、重组人源细胞因子或生长因子等。就病因而言, 主要有促使 T 细胞凋亡的阿法西普(efacept、阿法赛特); 抑制 T 细胞活化或减少 T 细胞迁移的依法珠单抗(efalizumab、依法利珠单抗); 肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )拮抗剂, 如依那西普(etanercept)、英利昔单抗(infliximab、英夫利昔单抗、英夫利昔单抗)、阿达木单抗(adalimumab)、戈利木单抗(golimimumab)、

赛妥珠单抗(certolizumab)等; IL12/IL23 拮抗剂, 如优特克单抗(ustekinumab、乌司奴单抗、优斯它单抗)、布雷奴单抗(briakinumab、ABT-874)等。其中依那西普、英夫利昔单抗、阿达木单抗、阿法西普和优特克单抗是经 FDA 批准应用的 5 种生物制剂, 在中至重度银屑病的治疗上使用越来越多。

## 1 作用于 T 细胞的药物

### 1.1 阿法西普

阿法西普是一种由纯人源重组人淋巴细胞(白细胞)功能相关抗原 3(LFA-3)与人免疫球蛋白 G1(IgG1)的 Fc 段构成的融合蛋白(LFA-3/IgG1), 与 CD45RO+记忆效应 T 细胞表面的 CD2 分子结合后可阻断其激活所需的共刺激信号, 阻断 T 细胞活化, 诱导效应性 T 细胞凋亡; 有抑制 T 细胞活化和选择性减少记忆 T 细胞的双重作用机制。适用于中重度慢性斑块型成年银屑病患者, 可使患者病情长期得到缓解。

### 1.2 依法珠单抗

依法珠单抗是抗白细胞功能相关抗原 LFA-1 的亚单位 CD11a(Anti-CD11a)的重组人源化单克隆 IgG1 抗体, 通过抑制淋巴细胞相关抗原 1(LFA-1)与细胞间黏附因子的结合, 影响 T 细胞的活化、黏附、迁移及数量, 从而抑制免疫反应; 阻断 LFA-1 与抗原递呈细胞、血管内皮细胞和活化的角质形成细胞(KC)上 ICAM 的结合, 阻断 T 细胞活化的第 2 信号以及 T 细胞迁移到外周皮肤组织。治疗银屑病的初始剂量为 0.7 mg/kg, 之后每周 1 mg/kg, 每周 1 次, 疗程为 12 周, 患者可获得 PASI  $\geq 75\%$  的改善, PASI 可以减少 50%以上。其安全性高, 不良反应主要为出现类似流感的症状<sup>[1]</sup>。

## 2 TNF- $\alpha$ 拮抗剂

### 2.1 依那西普

依那西普是一种重组全人源可溶性 TNF 受体蛋白, 是由人 II 型 TNF 受体 P75(p75 TNF)的细胞外部分与人 IgG1 的结晶片段(Fc 段)部分经基因工程融合组成的二聚体融合蛋白。其作用机制为竞争性地与血清中可溶性的 TNF- $\alpha$ 、 $\beta$  结合, 并使之丧失生物活性。其对 TNF- $\alpha$  具有高亲和力, 能特异性阻断 TNF- $\alpha$  与细胞表面 TNF 受体结合, 降低 TNF- $\alpha$  活性, 抑制由 TNF- $\alpha$  受体介导的异常免疫反应及炎症过程, 从而在体内对 TNF- $\alpha$  介导的炎性反应有显著治疗作用, 是一种目前常用的 TNF 免疫调节剂。有学者发现银屑病患者外周血 Th17 比例升高, 接受

英夫利昔单抗<sup>[2]</sup>或依那西普<sup>[3]</sup>治疗后 Th17 比例及血清 IL-17 水平出现降低。Antiga 等<sup>[4]</sup>对寻常性银屑病患者皮肤活检发现,能够识别 Th17 及其前体细胞的 Th17 特异性标志物 CD161、ROR- $\gamma$ t 和 CC 类趋化因子受体 CCR6 过度表达,而经依那西普治疗 12 周后这些标志物的表达及患者 PASI 评分均明显降低。说明依那西普对 Th17 细胞有抑制作用,而 Th17 细胞在银屑病免疫机制中可能起关键性作用<sup>[5]</sup>。多个临床研究表明其治疗中重度银屑病疗效肯定,且有助于缓解患者的抑郁情绪和虚弱感。对关节病型银屑病有突出疗效。该药于 2004 年获得 FDA 批准,半衰期为 102 h,治疗银屑病的常用剂量为 25 mg, sc 2 次/周,或 50 mg, 1 次/周,3 个月后给予维持剂量 50 mg, 1 次/周。有临床研究表明 sc 依那西普 25 mg, 每周 2 次起效更快,但 50 mg 每周 1 次相对患者更便捷,能提高依从性。

不良反应主要是局部注射反应(发生率 9%~14%)、感染、肿瘤、脱髓鞘性疾病、血细胞减少与再生障碍性贫血、狼疮样药物反应、血管炎、充血性心力衰竭、头痛、瘙痒、腹泻等。作为 TNF- $\alpha$  抑制剂,依那西普抑制了 TNF- $\alpha$  抗肿瘤的作用,其所致的恶性肿瘤主要是淋巴瘤,其中 81% 为非霍奇金淋巴瘤,实体肿瘤很少见,但总体而言严重不良事件的发生率在各个临床试验研究与安慰剂组比较,差异并无统计学意义。

## 2.2 英利昔单抗

英利昔单抗是一种抗 TNF- $\alpha$  的鼠-人嵌合单克隆抗体,由鼠源性 IgG 的 Fab 段与人源性 IgG 的 Fc 段部分嵌合而成<sup>[7]</sup>。其与可溶性及细胞膜表面的 TNF- $\alpha$  以 1:2 的比例高效、特异性结合,通过细胞毒作用杀伤膜表面含 TNF- $\alpha$  的细胞,阻断 TNF- $\alpha$  与细胞表面 TNF 受体 P55 和 P57 蛋白结合,使 TNF- $\alpha$  丧失生物学活性;还能通过诱导活化 T 细胞凋亡,发挥治疗作用。其半衰期为 8~9.5 d,2006 年 FDA 批准该药用于治疗银屑病。推荐用法为第 0、2、6 周 iv 5 mg/kg,以后每 8 周 iv 1 次。治疗银屑病每次剂量为 5 或 10 mg/kg,治疗中重度银屑病起效快,一般 2 周内可明显改善患者症状,对于不稳定的红皮型或脓疱型银屑病,可迅速控制患者病情。还可以改善银屑病性关节炎患者的症状和体征<sup>[8]</sup>。在一项随机临床试验( $n=835$ )中<sup>[9]</sup>,第 0、2、6 周,患者按标准疗程随机分配,分别给予 3.5 mg/kg 该药或安慰剂,14 周后在各给药剂量组内重新随机分

配,分别给予间歇治疗和连续治疗;50 周后,相对于间歇给药,连续治疗组 PASI 积分得到更明显改善。Antoniou 等<sup>[10]</sup>用英利昔单抗治疗 62 例重症银屑病患者,其中 30 例为关节病型银屑病,18 例曾住院治疗,57 例曾应用系统治疗,22 例经其他生物制剂治疗疗效弱或无效。用药 6 周时达到 PASI 70% 改善的患者占 70.0%,14 周占 84.4%。

不良反应与依那西普类似,主要有皮疹、发热、关节炎、淋巴结肿大等,最轻的为局部注射反应,因此患者用药前应作药敏试验,试验阴性者方可使用。与甲氨蝶呤相比,没有肾和肝毒性,其缺点是必需缓慢注射。因发生注射部位反应而导致停止用药的有 6%;在多个临床研究中均报道过的严重不良反应包括恶性肿瘤、严重感染、严重输液反应和狼疮样综合征,但严重不良反应的发生率与安慰剂组比较,无统计学意义,具有较好的疗效和耐受性。

## 2.3 阿达木单抗

阿达木单抗是一种抗 TNF- $\alpha$  的全人源性 IgG1 单克隆抗体,是人单克隆 D2E7 重链和轻链经二硫键结合的二聚物,可与游离的 TNF- $\alpha$  及膜结合型 TNF- $\alpha$  特异性高效结合,阻断 TNF- $\alpha$  与细胞表面 TNF 受体 P55 和 P75 的相互作用。其作用机制与英利昔单抗相似,但与英利昔单抗相比,其免疫源性低,刺激机体产生中和抗体的能力弱。半衰期为 12~14 d,推荐用法为第 1 周 sc 80 mg,第 2 周及以后每 2 周 40 mg,疗效欠佳时可每周 40 mg。Menter 等<sup>[11]</sup>对 1 212 例中重度银屑病患者进行了长达 52 周的阿达木单抗(40 mg)多中心随机对照 III 期临床试验,前 15 周每隔 1 周给予阿达木单抗或安慰剂,第 16 周时阿达木单抗组 71%(814 例中的 578 例)和安慰剂组 7%(398 例中的 26 例)达到 PASI 75% 的改善;全程试验结果显示,约 1/2 患者 PASI 评分较治疗前降低 90% 以上,约 1/4 患者达到皮疹完全消退,表明阿达木单抗治疗慢性斑块性银屑病是有效的。其不良反应发生较少,患者依从性及耐受性较高。不良反应除局部注射反应(大多数注射部位反应轻微,因此无需停药)外,经常报告的有:鼻咽炎、上呼吸道感染、头痛、恶性、支气管炎、腹泻、咳嗽、血压升高、鼻窦炎、流感、尿路感染、背痛和皮疹,较严重的不良反应有重度感染、活动性结核、充血性心力衰竭、心肌梗死、脱髓鞘性疾病、视神经炎、全血细胞减少、多发性硬化、神经功能影响以及淋巴系统的某些恶性肿瘤。在接受治疗的患者中出现

了更多的肿瘤病例,包括淋巴瘤和非黑素瘤皮肤癌。

#### 2.4 戈利木单抗

戈利木单抗是 TNF- $\alpha$  全人源化 IgG1 单克隆抗体,是一种新型 TNF- $\alpha$  阻断剂,可阻断人类单克隆抗体。2009 年 4 月,加拿大在全球率先批准其注射剂上市,随后美国 FDA 也批准其上市。推荐剂量为 sc 50 mg,每月 1 次。戈利木单抗最常见的副作用为上呼吸道感染和注射部位红肿,会增加患者发生严重感染、侵袭性真菌感染、已型肝炎病毒感染、淋巴瘤、心脏衰竭、神经系统疾病和过敏性反应的风险。

#### 2.5 赛妥珠单抗

赛妥珠单抗是聚乙二醇化的 TNF- $\alpha$  人源化单克隆抗体的 Fab-9 段,为 TNF- $\alpha$  阻滞药,对 TNF- $\alpha$  有专属性。已被 FDA 批准用于 Crohn 病和类风湿关节炎;近期又获 FDA 批准用于治疗成人患者银屑病性关节炎,该药这次的获批基于一项 409 名患者参与的 III 期临床试验,但优时比制药公司强调的其治疗斑块状银屑病的安全性和有效性目前尚未得到确认。用法为 sc 200 或 400 mg,隔周 1 次。

采用 TNF 阻滞剂治疗的银屑病患者似乎增加了患非黑素瘤皮肤癌的风险<sup>[12-13]</sup>。伴有活动性肿瘤、活动性肺结核、严重感染和败血症的患者禁用 TNF- $\alpha$  抑制剂。伴有轻度充血性心力衰竭、慢性感染和携带 HIV 的患者尽量避免使用 TNF- $\alpha$ 。

生物制剂的免疫原性导致特定的抗药物抗体(ADAs)的发展,ADAs 可以导致药物的效果不佳,并影响其安全性。把 ADAs 作为一项常规的检测,对于药物管理和生物制剂的选择将会有益<sup>[14]</sup>。

### 3 IL12/IL23 拮抗剂

#### 3.1 优特克单抗

优特克单抗是 IL-12 和 IL-23 的共同亚单位 p40 的全人源化抗 IL-12/IL-23 单克隆 IgG1 抗体,可阻断初始 T 细胞向 Th1、Th17 分化,抑制 Th1 和 Th17 反应的发展。IL-12 与 T 细胞的 IL-12 受体结合,诱导以 IFN- $\gamma$  产生为代表的经典的 Th1 免疫反应;IL-23 可诱导和维持 Th17 免疫反应。优特克单抗可与 IL-12 和 IL-23 的 p40 亚单位结合,抑制 IL-12/IL-23 生物活性。已有研究发现,优特克单抗比依那西普疗效更好(治疗 12 周,有效率分别为 75%、49%),且对依那西普治疗无效的患者进行优特克单抗治疗收到良好效果<sup>[15]</sup>。Griffiths 等<sup>[16]</sup>也证实了此结论,将优特克单抗与依那西普分别应用于中重度

银屑病患者,第 12 周, PASI 评分不低于 75% 的治疗组分别为优特克单抗 45、90 mg (65.1%、70.6%),较依那西普 (56.8%) 高。对依那西普治疗无缓解者改为优特克单抗治疗,12 周后 48.9% 患者 PASI 不低于 75%,表明在为期 12 周的治疗中优特克单抗的治疗有效性优于依那西普。其半衰期为 15~45 d,推荐用法为第 0、4 周 sc 45 mg (体质量  $\leq$  100 kg) 或 90 mg (体质量  $>$  100 kg),此后每 12 周重复用药 1 次。优特克单抗 45、90 mg 剂量组与安慰剂组的不良反应发生率基本相似,常见不良反应包括鼻咽炎、上呼吸道感染、头痛、疲劳、腹泻、眩晕、咽喉痛、瘙痒、注射部位红斑、肌肉痛和抑郁等。在采用中和 p40 抗体治疗时曾观察到严重感染、恶性肿瘤和不良心血管反应<sup>[17]</sup>,但到目前为止,没有数据表明优特克单抗与这些严重不良反应有关<sup>[18]</sup>。

#### 3.2 布雷奴单抗

布雷奴单抗是 p40 亚单位的全人源性单克隆 IgG1 抗体,作用机制类似于优特克单抗。在一项 III 期临床试验中,有 7 例具有高危因素的受试者发生了严重的心血管事件,因此该药物开发商于 2011 年撤回了其向 FDA 及欧盟药审委的批准申请。

中和 TNF 或 IL-12/IL-23 p40 在银屑病治疗中的功效,和他们不同的胞内信号通路,表明不同的分子机制参与银屑病的免疫发病机制。

### 4 IL17 受体拮抗剂

目前,有 3 种不同的 IL-17 拮抗剂在进行银屑病的临床评估,ixekizumab 和 secukinumab 的作用位点均为 IL-17A,而 brodalumab 则是通过阻碍 IL-17 受体 IL-17RA 起作用。IL-17 中和银屑病的疗效数据是相当令人印象深刻的。II 期临床试验表明 70% 以上接受抗 IL-17A 或抗 IL-17RA 抗体治疗的患者都达到了 PASI-75 反应,且它们都进入了第 3 阶段<sup>[19-21]</sup>,其安全性是初步的。

#### 4.1 secukinumab

secukinumab 是人源化抗 IL-17A 抗体,用于治疗中重度银屑病,III 期临床试验结果表明该药在疗效上优于依那西普<sup>[22]</sup>。根据土耳其伊斯坦布尔举行的欧洲皮肤病与性病学会会议上发布的临床试验对比数据,经过 12 周治疗后皮肤明显变洁净的患者中 secukinumab 用药患者数几乎是依那西普用药患者数的 2 倍。特别指出的是,临床试验证实 77% 的 300 mg 剂量 secukinumab 用药患者经过 12 周治疗后,其 PASI 评分下降;相比之下,50 mg 剂量依那

西普用药患者有 44% 患者 PASI 评分下降; 安慰剂组仅有 4.9% 患者获得 75% PASI 下降, 而 150 mg 剂量 secukinumab 用药患者中有 67% 患者能达到这种结果。整个临床研究持续了 1 年, 300、150 mg 剂量 secukinumab 均达到次要终点, 完成 52 周治疗后证明 secukinumab 比依那西普有更好的疗效。secukinumab 改善皮肤症状的结果也令人满意, 其 PASI 评分有 90% 下降。经过 12 周治疗后, 超过一半的 300 mg 剂量 secukinumab 用药患者达到了这种皮肤洁净水平, 而依那西普用药患者只有 21%。

依那西普与阿达木单抗均为 TNF- $\alpha$  抑制剂, 以相同的作用机制治疗各种自身免疫性疾病, 而 secukinumab 的作用机制不同, 它是阻断参与银屑病进展的细胞因子 IL-17a, 这也是首款以这种作用机制进入 III 期临床研究的银屑病治疗药物。这款药物还在进行其他自身免疫性疾病方面治疗开发, 包括类风湿关节炎、强直性脊柱炎和多发性硬化症等。

#### 4.2 ixekizumab<sup>[23]</sup>

ixekizumab 是一种 sc 的抗 IL17 单克隆抗体。近期发表的 II 期临床试验显示, 与安慰剂对照相比, ixekizumab 对中重度银屑病患者疗效更好, 接受 ixekizumab 治疗 12 周后, PASI 75 达到 82% (150 mg)、83% (75 mg)、77% (25 mg); 相比之下, 安慰剂组中该项数据仅为 8%。在接受相同剂量 ixekizumab 治疗 20 周后, 药物组表现也比安慰剂组更好。而接受最低剂量 (10 mg) 治疗的患者, 并不比安慰剂组表现更好。试验中患者在前 2 个月每 2 周注射一次 ixekizumab, 之后每 4 周注射 1 次。最常见的副作用为鼻腔炎症、上呼吸道感染、注射部位的反应及头痛, 没有观察到严重的副作用。试验各组中副作用率均为 63%。

#### 4.3 brodalumab<sup>[24]</sup>

brodalumab 是能阻断 IL-17 受体的全人源性抗体。2 期临床试验显示抗 IL-17 受体 brodalumab 可有效缓解中重度斑块状银屑病。研究共纳入 160 例中重度斑块状银屑病患者, 122 例随机入试验组, 3 组第 1 天和第 1、2、4、6、8、10 周分别 sc 70、140、210 mg 或每月 280 mg 的 brodalumab, 安慰剂组 38 例, 随访 20 周。12 周时各剂量组 PASI 评分改善分别为 45.0%、85.9%、86.3%、76.0%, 安慰剂组为 16.0% ( $P < 0.001$ ); 与安慰剂组 (0%) 相比, 140 mg 治疗组 PASI 评分至少改善 75% 和 90% 的病例分别占 77% 和 72%, 而 210 mg 组则为 82%、75% ( $P <$

0.001)。各治疗剂量组疾病完全清除率分别为 26%、85%、80%、69%, 安慰剂组为 3% ( $P < 0.01$ )。表明 brodalumab 可安全有效改善斑块状银屑病病情。210 mg 剂量组有 2 例患者并发嗜中性白血球减少症, 治疗组最常见的不良反应为鼻咽炎 (8%)、上呼吸道感染 (8%)、以及注射部位红疹 (6%)。

### 5 JAK 抑制剂

调查中发现银屑病、银屑病关节炎和类风湿性关节炎的治疗中具有临床疗效和安全性的大量口服化合物属于激酶抑制剂, 这类药物干扰细胞因子受体信号的传导。科学家在生成抑制 I、II 型细胞因子受体 (IL-2、IL-6、IL-22、IL-23、IFN-g 及其他受体) 信号转导的小分子方面已经做了很多工作<sup>[25-26]</sup>。这些受体的信号传输需要 JAK 激酶家族的协助。JAK 抑制剂可能会干扰细胞因子信号, 从而抑制免疫细胞激活和炎症<sup>[27-28]</sup>。临床上最先进的 JAK 抑制剂之一托法替尼 (沉默细胞因子受体信号, 抑制 Th1 和 Th17 响应), 在美国和在欧洲、亚洲和南美洲国家被批准用于治疗类风湿性关节炎的治疗<sup>[29]</sup>。然而, 这种药物还没有得到欧洲药品局营销授权。对于 JAK 家庭成员具有不同程度的选择性口服 JAK 抑制剂现在正在进行银屑病和银屑病关节炎治疗测试。此外, 用于治疗肌肤银屑病的外用制剂也正在测试<sup>[30]</sup>。根据 PASI-75 或 ACR20 反应<sup>[31-34]</sup>, 第 1 个结果显示显著的反应率。JAK 抑制剂的安全性似乎也是可接受的, 但这只是初步的。

### 6 磷酸二酯酶 4 (PDE4) 抑制剂

第 2 个影响细胞内过程的化合物阿普司特是 PDE4 抑制剂类新型小分子口服药, 它通过调节胞内促炎与抗炎因子作用网络而发挥作用, 这种化合物减少促炎细胞因子 (如 IL-12、IL-23 和 TNF) 的释放, 并产生抗炎细胞因子 (IL-10)<sup>[35-36]</sup>。第 2 阶段数据表明, 阿普司特治疗已确切产生显著地改善银屑病和银屑病关节炎, 通过 PASI-75 反应或 ACR20 反应<sup>[37-38]</sup>。到目前为止, 常见的和相对一般的副作用已有报告。

美国生物制药公司 Celgene 旗下分公司瑞士 Celgene 国际公司宣布, 在银屑病关节炎患者中实施的代号为 PALACE-1 的阿普司特 III 期临床试验达到了主要终点。PALACE-1 为阿普司特 3 项关键性 III 期临床研究中的第 1 项, 该随机、有安慰剂对照的试验, 受试者为此前接受过一项口服型疾病改善抗风湿药、生物治疗或对 TNF- $\alpha$  制剂不起作用的银屑病关节炎患者。试验中阿普司特单独给药或与

疾病改善抗风湿药联合用药。Celgene 国际公司表示 PALACE-1 试验达到了 ACR20 相关主要终点, 即接受阿普司特的患者病情获显著改善。活性药物对照组的患者在 24 周的治疗中, 在关节炎相关的疗效指标, 包括 ACR50 及 ACR70 也有显著提高。研究人员还在接受阿普司特的患者中观察到多种生理功能指标均有显著且持续的改善。PALACE-1 试验的总体安全性概况与 II 期临床试验中一致, 且药物耐受性有所提高。PDE4 抑制剂常见副作用通常发生在胃肠道。

## 7 展望

目前, 临床上的药物治疗还不能彻底根除银屑病, 只能在一定程度上抑制疾病的发作, 很多情况下, 这种抑制作用并不能达到令人满意的程度, 虽然治疗银屑病的药物种类很多, 但多存在各自的缺点和局限性。随着银屑病研究的不断深入, 大量的新药正开始应用于皮肤病的临床实践, 期望临床有更多、更有效的治疗药物问世, 为广大银屑病患者解除痛苦。近年来, 随着银屑病遗传学研究的进展, 特别是易感基因和与治疗相关基因的不断发现, 不但丰富了对银屑病的认识, 而且使人们对银屑病的治疗发生了根本性的改变。此外, 对银屑病免疫病机制的深入及基因工程技术的发展, 也使得越来越多的生物制剂为银屑病患者带来了希望。随着临床研究的不断深入, 新理论及技术的推动, 一些新的安全性高、疗效好、副作用少的药物也将不断出现, 并最终使患者受益。

## 参考文献

[1] Colman A, Carrascosa J M, Ferrandiz C, *et al.* Successful treatment of recalcitrant palmoplantar psoriasis with efalizumab [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2008, 22(9): 1131-1134.

[2] Kagami S, Rizzo H L, Lee J J, *et al.* Circulating Th17, Th22 and Th1 cells are increased in psoriasis [J]. *J Invest Dermatol*, 2010, 130(5): 1373-1383.

[3] Caproni M, Antiga E, Melani L, *et al.* Serum levels of IL-17 and IL-22 are reduced by etanercept, but not by acitretin, in patients with psoriasis: a randomized controlled trial [J]. *J Clin Immunol*, 2009, 29(2): 210-214.

[4] Antiga E, Volpi W, Chiarini C, *et al.* The role of etanercept on the expression of markers of T helper 17 cells and their precursors in skin lesions of patients with psoriasis vulgaris [J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2010, 23(3): 767-774.

[5] Zaba L C, Cardinale I, Gilleaudeau P, *et al.* Amelioration of epidermal hyperplasia by TNF inhibition is associated with reduced Th17 responses [J]. *J Exp Med*, 2007, 204(13): 3183-3194.

[6] Brown S L, Greene M H, Gershon S K, *et al.* Tumor necrosis factor antagonist therapy and lymphoma development: twenty-six cases reported to the Food and Drug Administration [J]. *Arthritis Rheum*, 2002, 46(12): 3151-3158.

[7] 咎双江, 朱立勤, 杨文杰. 英夫利西单抗对哮喘模型豚鼠抗肿瘤坏死因子- $\alpha$  的影响 [J]. *现代药物与临床*, 2013, 28(3): 308-311.

[8] Antoni C, Krueger G G, de Vlam K, *et al.* Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial [J]. *Ann Rheum Dis*, 2005, 64(8): 1150-1157.

[9] Menter A, Feldman S R, Weinstein G D, *et al.* A randomized comparison of continuous vs intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2007, 56(1): 31.

[10] Antoniou C, Stefanaki I, Stratigos A, *et al.* Infliximab for the treatment of psoriasis in Greece: 4 years of clinical experience at a single centre [J]. *Br J Dermatol*, 2010, 162(5): 1117-1123.

[11] Menter A, Tyring S K, Gordon K, *et al.* Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: a randomized, controlled phase III trial [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2008, 58(1): 106-115.

[12] Dommasch E D, Abuabara K, Shin D B, *et al.* The risk of infection and malignancy with tumor necrosis factor antagonists in adults with psoriatic disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2011, 64(6): 1035-1050.

[13] Mariette X, Matucci-Cerinic M, Pavelka K, *et al.* Malignancies associated with tumour necrosis factor inhibitors in registries and prospective observational studies: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70(11): 1895-1904.

[14] Cozzani E, Burlando M, Parodi A. Detection of antibodies to anti-TNF agents in psoriatic patients: a preliminary study [J]. *G Ital Dermatol Venereol*, 2013, 148(2): 171-174.

[15] Meglio P D, Nestle F O. The role of IL-23 in the immunopathogenesis of psoriasis [J]. *F1000 Biol Rep*, 2010, 24(2): doi: 10.3410/B2-40.

[16] Griffiths C E, Strober B E, van de Kerkhof P, *et al.* Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(2): 118-128.

- [17] Gordon K B, Langley R G, Gottlieb A B, *et al.* A phase III, randomized, controlled trial of the fully human IL-12/23 mAb briakinumab in moderate-to-severe psoriasis [J]. *J Invest Dermatol*, 2012, 132(2): 304-314.
- [18] Gordon K B, Papp K A, Langley R G, *et al.* Long-term safety experience of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis (Part II of II): results from analyses of infections and malignancy from pooled phase II and III clinical trials [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2012, 66(5): 742-751.
- [19] Leonardi C, Matheson R, Zachariae C, *et al.* Anti-interleukin-17 monoclonal antibody ixekizumab in chronic plaque psoriasis [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(13): 1190-1199.
- [20] Papp K A, Langley R G, Sigurgeirsson B, *et al.* Efficacy and safety of secukinumab in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase II dose-ranging study [J]. *Br J Dermatol*, 2013, 168(2): 412-421.
- [21] Papp K A, Leonardi C, Menter A, *et al.* Brodalumab, an anti-interleukin-17-receptor antibody for psoriasis [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(13): 1181-1189.
- [22] 诺华单抗药 secukinumab III 期研究击败安进 Enbrel [OL]. [2014-04-10]. <http://www.bion.com/biopharm/583808.shtml>.
- [23] 礼来 (Lilly) 公司牛皮癣单抗药物 Ixekizumab 中期临床达到预期目标 [OL]. [2014-04-10]. <http://www.bion.com/industry/drug/520473.shtml>.
- [24] NEJM. 白介素 17 受体克制剂 Brodalumab 可明显改良银屑病症状 [OL]. [2014-04-10]. [http://blog.sina.com.cn/s/blog\\_a4d0941b0100zo6g.html](http://blog.sina.com.cn/s/blog_a4d0941b0100zo6g.html).
- [25] Changelian P S, Flanagan M E, Ball D J, *et al.* Prevention of organ allograft rejection by a specific Janus kinase 3 inhibitor [J]. *Science*, 2003, 302(5646): 875-878.
- [26] Ghoreschi K, Laurence A, O'Shea J J. Janus kinases in immune cell signaling [J]. *Immunol Rev*, 2009, 228(1): 273-287.
- [27] Fridman J S, Scherle P A, Collins R, *et al.* Selective inhibition of JAK1 and JAK2 is efficacious in rodent models of arthritis: preclinical characterization of INCB028050 [J]. *J Immunol*, 2010, 184(9): 5298-5307.
- [28] Ghoreschi K, Jesson M I, Li X, *et al.* Modulation of innate and adaptive immune responses by tofacitinib (CP-690,550) [J]. *J Immunol*, 2011, 186(7): 4234-4243.
- [29] 王澳轩, 刘冰妮, 刘颖, 等. 抑制 JAK3 激酶的免疫抑制剂托法替尼 [J]. *药物评价研究*, 2014, 37(2): 169-172.
- [30] Ghoreschi K, Gadina M. JAK pot! New small molecules in autoimmune and inflammatory diseases [J]. *Exp Dermatol*, 2013, 23(1): 7-11.
- [31] Papp K A, Menter A, Strober B, *et al.* Efficacy and safety of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in the treatment of psoriasis: a Phase 2b randomized placebo-controlled doseranging study [J]. *Br J Dermatol*, 2012, 167(3): 668-677.
- [32] Ports W C, Khan S, Lan S, *et al.* A randomized phase 2a efficacy and safety trial of the topical Janus kinase inhibitor tofacitinib in the treatment of chronic plaque psoriasis [J]. *Br J Dermatol*, 2013, 169(1): 137-145.
- [33] Fleischmann R, Kremer J, Cush J, *et al.* Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(6): 495-507.
- [34] van Vollenhoven R F, Fleischmann R, Cohen S, *et al.* Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(6): 508-519.
- [35] 赵倩, 孙悦, 石玉, 等. 磷酸二酯酶-4 抑制剂阿普司特 [J]. *现代药物与临床*, 2014, 29(4): 428-433.
- [36] Schett G, Sloan V S, Stevens R M, *et al.* Apremilast: a novel PDE4 inhibitor in the treatment of autoimmune and inflammatory diseases [J]. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2010, 2(5): 271-278.
- [37] Papp K, Cather J C, Rosoph L, *et al.* Efficacy of apremilast in the treatment of moderate to severe psoriasis: a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2012, 380(9843): 738-746.
- [38] Schett G, Wollenhaupt J, Papp K, *et al.* Oral apremilast in the treatment of active psoriatic arthritis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(10): 3156-3167.