

司库奇尤单抗联合卡泊三醇乳膏治疗中重度银屑病的临床研究

郭彩雲¹, 郭亚南², 刘冰梅^{2*}

1. 黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150006

2. 哈尔滨医科大学附属第四医院松北院区 皮肤科, 黑龙江 哈尔滨 150000

摘要: **目的** 探讨司库奇尤单抗联合卡泊三醇乳膏治疗中重度银屑病的临床疗效。**方法** 选取 2020 年 9 月—2021 年 12 月在哈尔滨医科大学附属第四医院松北院区治疗的 80 例中重度银屑病患者, 随机分对照组和治疗组, 每组各 40 例。对照组患处皮肤涂抹卡泊三醇软膏, 2 次/d。在对照组的基础上, 治疗组皮下注射司库奇尤单抗注射液, 第 0、1、2、3、4 周给药, 300 mg/次, 而后每隔 4 周注射 1 次。两组患者治疗 16 周。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者症状改善时间, 面积和严重程度指数 (PASI) 评分, T 淋巴细胞免疫功能, 血清白细胞介素-2 (IL-2)、白细胞介素-17 (IL-17)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和 γ 干扰素 (IFN- γ) 水平, 及不良反应情况。**结果** 治疗后, 治疗组临床有效率 (97.50%) 明显高于对照组 (77.50%, $P < 0.05$)。治疗后, 治疗组症状改善时间均明显早于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 PASI 评分明显下降 ($P < 0.05$), 且治疗组的 PASI 评分明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组免疫功能 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 指标水平明显升高 ($P < 0.05$), 且治疗组的 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 指标均高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清 IL-2、IL-17、TNF- α 、IFN- γ 水平明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗组不良反应发生率 (7.50%) 明显低于对照组 (17.50%, $P < 0.05$)。**结论** 司库奇尤单抗联合卡泊三醇乳膏治疗中重度银屑病效果确切, 能显著减轻症状, 对皮肤屏障功能能有效改善。

关键词: 司库奇尤单抗注射液; 卡泊三醇软膏; 中重度银屑病; 面积和严重程度指数; T 淋巴细胞免疫功能; 肿瘤坏死因子- α ; γ 干扰素

中图分类号: R986

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2022)10-2297-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.10.022

Clinical study on secukinumab combined with Calcipotriol Ointment in treatment of moderate and severe psoriasis

GUO Cai-yun¹, GUO Ya-nan², LIU Bing-mei²

1. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150006, China

2. Department of Dermatology, Songbei Hospital, the Fourth Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, China

Abstract: Objective To explore the clinical effect of secukinumab combined with Calcipotriol Ointment in treatment of moderate and severe psoriasis. **Methods** Patients (80 cases) with moderate and severe psoriasis in Songbei Hospital, the Fourth Hospital of Harbin Medical University from September 2020 to December 2021 were randomly divided into control and treatment group, and each group had 40 cases. Patients in the control group were administered with Calcipotriol Ointment to the affected skin, twice daily. Patients in the treatment group were subcutaneous injection administered with Secukinumab Injection on the basis of the control group, administration at week 0, 1, 2, 3 and 4, 300 mg/time, then injected every 4 weeks. Patients in two groups were treated for 16 weeks. After treatment, the clinical evaluation was evaluated, the improvement time of symptom, PASI score, T lymphocyte immune function, the serological levels of IL-2, IL-17, TNF- α and IFN- γ , adverse reactions in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rate of the treatment group (97.50%) was significantly higher than that of the control group (77.50%, $P < 0.05$). After treatment, the improvement time of symptom in the treatment group was significantly earlier than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the PASI score in two groups were significantly decreased, and the PASI score in the treatment group was significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of immune function $CD4^+$ and $CD8^+$ in two groups were significantly increased, and which in the treatment group were higher than those in the control group ($P <$

收稿日期: 2022-03-29

作者简介: 郭彩雲, 硕士研究生, 研究方向为中西医结合临床皮肤科。E-mail: guocaiyun0721@163.com

*通信作者: 刘冰梅, 女, 博士。E-mail: liubm555@126.com

0.05). After treatment, the serum levels of IL-2, IL-17, TNF- α and IFN- γ in two group were significantly decreased ($P < 0.05$), and which in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the treatment group (7.50%) was significantly lower than that in the control group (17.50%, $P < 0.05$). **Conclusion** Calcipotriol Ointment combined with Secukinumab Injection is effective in the treatment of moderate and severe psoriasis, which can significantly relieve symptoms and effectively improve skin barrier function.

Key words: Secukinumab Injection; Calcipotriol Ointment; moderate and severe psoriasis; PASI scores; T lymphocyte immune function; TNF- α ; IFN- γ

银屑病属于皮肤科临床极为常见的疾患, 是一种免疫介导的多基因遗传病, 是具有慢性复发性特点的全身炎症性皮肤病^[1]。其发病机制至今仍不完全明确, 普遍认为与遗传、免疫、感染、内分泌紊乱及环境因素等相关情况有密切联系^[2]。症状以表皮异常增生为主要特征, 易反复发作, 患者皮肤常易出现丘疹、红斑等症状, 进而导致患者搔抓, 造成皮肤破损, 损伤皮肤屏障功能^[3]。特别是中、重度银屑病具有慢性迁延、顽固难愈、复发率高的特点, 且该病的发病率呈现逐年上升的趋势, 因其病情反复无常, 沉痾不愈, 给患者带来巨大的经济负担和心理压力, 影响日常生活学习^[4]。司库奇尤单抗可迅速减轻中重度银屑病皮损状态, 有效抑制增强角质形成细胞的增殖能力^[5]。卡泊三醇乳膏可对角质形成细胞增殖进行有效调节, 并能抑制皮肤细胞的增生, 从而使细胞分化, 使皮肤增生获得有效纠正^[6]。因此, 本研究探讨采用司库奇尤单抗与卡泊三醇乳膏联合治疗中重度银屑病的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2020 年 9 月—2021 年 12 月在哈尔滨医科大学附属第四医院松北院区皮肤科门诊治疗的 80 例中重度银屑病患者为研究对象, 其中男性 46 例, 女性 34 例; 年龄 21~59 岁, 平均年龄 (40.37 \pm 1.63) 岁; 病程 1.5~9 年, 平均 (5.25 \pm 1.56) 年。

纳入标准: (1) 符合《中国银屑病治疗指南(2008 版)》^[7] 诊断标准; (2) 患者签订知情书。排除标准: (1) 心、肝、肾等脏器严重疾病者; (2) 药物过敏史; (3) 妊娠及哺乳妇女; (4) 原发或继发免疫缺陷的患者; (5) 患者近 1 个月内接受过系统治疗, 1 周内接受过局部治疗。

1.2 药物

卡泊三醇软膏由 LEO Laboratories Limited 生产, 规格 15 g : 0.75 mg, 产品批号 202007013、202111007; 司库奇尤单抗注射液由 Novartis Pharma

Stein AG 公司生产, 规格 1 mL : 150 mg, 产品批号 202008026、202110027。

1.3 分组和治疗方法

采用随机数字法将患者分对照组和治疗组, 每组各 40 例; 其中对照组患者男性 22 例, 女性 18 例; 年龄 21~56 岁, 平均年龄 (38.50 \pm 1.48) 岁; 病程 1.5~7.8 年, 平均病程 (4.65 \pm 1.77) 年。治疗组患者男性 24 例, 女性 16 例; 年龄 23~59 岁, 平均年龄 (41.16 \pm 1.29) 岁; 病程 2.2~9 年, 平均病程 (5.60 \pm 1.68) 年; 两组患者资料对比差异无统计学意义, 具有可比性。

对照组患处皮肤涂抹卡泊三醇软膏, 2 次/d。在对照组的基础上, 治疗组皮下注射司库奇尤单抗注射液, 第 0、1、2、3、4 周进行皮下注射给药, 300 mg/次, 而后每隔 4 周注射 1 次。两组治疗 16 周。

1.4 疗效评价标准^[8]

显效: 临床体征、症状均基本恢复正常, 银屑病皮损面积和严重程度指数 (PASI) 评分降低 60%~89%。有效: 体征、症状均有所改善, PASI 评分降低 30%~59%。无效: 症状均无改变, PASI 评分降低未超过 30%。

总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 症状改善时间 治疗期间, 记录分析患者出现的皮肤瘙痒、皮肤红斑、皮肤鳞屑、皮肤脱屑等临床症状改善情况, 同时记录相应改善时间。

1.5.2 PASI 评分^[9] 所有患者均检测 PASI 评分, 并在治疗前后得出评分值, 且分数越高, 临床症状越严重。

1.5.3 T 淋巴细胞免疫功能 抽取患者在治疗前后静脉血 2 mL, 静置 20 min 后, 高速离心 10 min 分离单个核细胞, 采用流式细胞仪检测 T 淋巴细胞亚群中 CD4⁺、CD8⁺ 细胞比率。

1.5.4 血清因子水平 治疗前后, 患者均在清晨空腹抽取上肢静脉血 5 mL, 收集到抗凝真空采血管

中,使用离心机离心,转速 3 000 r/min,将血浆分离出血清,−30 ℃冰箱保存;采用酶联免疫吸附法测定分离出血清中白细胞介素-2 (IL-2)、白细胞介素-17 (IL-17)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、 γ 干扰素 (IFN- γ) 水平,严格按照说明书执行。

1.6 不良反应观察

药物治疗期间,记录患者所反映因药物引发的皮肤萎缩、皮肤灼热、皮肤发干、药物性皮炎等不良反应情况,并告知主治医生分析。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 18.0 软件处理,计数数据用 χ^2 检验,

以百分比表示;计量数据用 t 检验,以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 两组疗效结果比较

治疗后,对照组显效 19 例,有效 12 例,无效 9 例;治疗组显效 32 例,有效 7 例,无效 1 例;治疗组有效率 (97.50%) 明显高于对照组 (77.50%, $P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组症状改善时间比较

经治疗,治疗组出现的皮肤瘙痒、皮肤红斑、皮肤鳞屑、皮肤脱屑等症改善时间均明显早于对照组 ($P < 0.05$),见表 2。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	40	19	12	9	77.50
治疗	40	32	7	1	97.50*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组症状改善时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on improvement time of symptom between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	皮肤瘙痒改善时间/周	皮肤红斑改善时间/周	皮肤鳞屑改善时间/周	皮肤脱屑改善时间/周
对照	40	13.45 \pm 1.52	13.25 \pm 1.61	12.76 \pm 1.61	13.22 \pm 1.61
治疗	40	10.36 \pm 1.41*	11.15 \pm 1.24*	10.45 \pm 1.72*	9.64 \pm 1.75*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.3 两组 PASI 评分比较

治疗后,两组 PASI 评分明显下降 ($P < 0.05$);且治疗组的 PASI 评分明显低于对照组 ($P < 0.05$),见表 3。

2.4 两组 T 淋巴细胞免疫功能比较

治疗后,两组患者免疫功能中 CD4⁺、CD8⁺ 水平明显升高 ($P < 0.05$);且治疗后,治疗组的 CD4⁺、CD8⁺ 水平均高于对照组 ($P < 0.05$),见表 4。

2.5 两组血清学指标水平比较

治疗后,两组血清 IL-2、IL-17、TNF- α 、IFN- γ 水平明显降低 ($P < 0.05$);且治疗组 IL-2、IL-17、TNF- α 、IFN- γ 水平均低于对照组 ($P < 0.05$),见表 5。

2.6 两组不良反应比较

治疗后,对照组皮肤萎缩 2 例,皮肤灼热 2 例,皮肤发干 2 例,药物性皮炎 1 例;治疗组皮肤萎缩 1 例,皮肤灼热 1 例,药物性皮炎 1 例;治疗组不良发生率明显低于对照组 ($P < 0.05$),见表 6。

表 3 两组 PASI 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on PASI score between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	PASI 评分	
		治疗前	治疗后
对照	40	39.68 \pm 9.63	23.16 \pm 5.46*
治疗	40	38.75 \pm 8.81	10.59 \pm 2.57* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

3 讨论

银屑病是一种慢性、炎症性、复发性、系统性疾病,是各种诱因在遗传背景下,引发机体免疫功能紊乱而产生的炎症反应^[10]。其主要特征是炎症细胞浸润、上皮细胞增殖、分化、炎症异常和微血管扩张等情况^[11]。尤其中重度银屑病患者往往在冬季病情加重,到夏季病情缓解或消失,具有冬重夏轻的特点,春季初次发病者较多见,并且饮食上,

表 4 两组免疫功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on immune function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	CD4 ⁺ /%		CD8 ⁺ /%	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	40	24.57 ± 4.38	35.29 ± 5.16*	28.64 ± 3.15	30.65 ± 4.37*
治疗	40	24.61 ± 3.41	46.33 ± 6.29*▲	27.73 ± 3.22	32.71 ± 5.21*▲

与同组治疗前比较: *P<0.05; 与对照组治疗后比较: ▲P<0.05

*P < 0.05 vs same group before treatment; ▲P < 0.05 vs control group after treatment

表 5 两组血清学水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison on serological levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	IL-2/(pg·mL ⁻¹)	IL-17/(pg·mL ⁻¹)	TNF-α/(pg·mL ⁻¹)	IFN-γ/(pg·mL ⁻¹)
对照	40	治疗前	35.27 ± 6.94	13.48 ± 4.13	61.75 ± 8.26	45.26 ± 5.43
		治疗后	28.12 ± 4.45*	10.77 ± 3.85*	45.62 ± 5.57*	35.31 ± 3.16*
治疗	40	治疗前	35.73 ± 6.68	12.53 ± 4.06	61.83 ± 8.34	45.37 ± 5.39
		治疗后	18.76 ± 3.73*▲	8.16 ± 1.64*▲	31.37 ± 6.04*▲	21.34 ± 3.25*▲

与同组治疗前比较: *P<0.05; 与对照组治疗后比较: ▲P<0.05

*P < 0.05 vs same group before treatment; ▲P < 0.05 vs control group after treatment

表 6 两组不良反应比较

Table 6 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	皮肤萎缩/例	皮肤灼热/例	皮肤发干/例	药物性皮炎/例	总发生率/%
对照	40	2	2	2	1	17.50
治疗	40	1	1	0	1	7.50*

与对照组比较: *P<0.05

*P < 0.05 vs control group

烟酒、鱼虾、辛辣刺激之品、药物等均可诱发或加重银屑病的病情^[12]。另外病情的发生发展受环境、机体免疫功能等多种因素影响, T 细胞被认为是介导银屑病发病的主要免疫细胞, T 细胞活化在银屑病发病中起到关键作用^[13]。有研究表明, T 细胞在聚集于皮损之前就已经处于活化状态, 活化的 T 细胞通过产生多种细胞因子以激发银屑病的进一步发展^[14]。皮损中 T 细胞的浸润消退往往较皮损的消退早, 皮损处的真皮层聚集大量的 CD4⁺细胞和 CD8⁺细胞^[15]。患者机体炎症细胞因子的大量分泌, 可导致真皮细胞的活化加剧, 引起炎症因子分泌加快, 同时促进 CD4⁺细胞、CD8⁺细胞增殖, 引起免疫效应细胞浸润局部皮肤, 造成银屑病加重皮损形成^[16]。司库奇尤单抗是人源单克隆抗体, 可选择性地结合并中和 IL-17A, 阻止其与表达在角质形成细胞、成纤维样滑膜细胞和成骨细胞表面的受体相互作用, 从而改善皮损状态^[17]。卡泊三醇乳膏属于维生素 D₃ 活性代谢产物, 可有效抑制角质形成, 抑制细胞增殖

诱导分化, 促使其凋亡, 消退炎症性斑块, 进而改善患者皮损情况^[18]。

本研究结果显示, 治疗组出现的皮肤瘙痒、皮肤红斑、皮肤鳞屑、皮肤脱屑等症状改善时间均早于对照组。说明司库奇尤单抗与卡泊三醇乳膏治疗疗效较好, 能有效缓解患者症状, 使患者机能恢复加快。本研究结果显示, 治疗组治疗后的 CD4⁺、CD8⁺水平均高于对照组; 治疗组治疗后的 IL-2、IL-17、TNF-α、IFN-γ 水平均低于对照组。说明 2 种药物同时联合治疗, 能增强患者免疫系统功能, 降低 IL-2、IL-17、TNF-α、IFN-γ 水平, 并能极大地加强患者各脏腑整体功能的协调作用^[19]。其中 IL-2 能直接导致角质细胞的增殖, 能诱导和增强细胞毒性, 促进皮内在的细胞因子平衡紊乱发生疾病。IL-17 水平升高可促进多种促炎因子的合成和释放, 从而加重皮肤炎症反应^[20]。TNF-α 水平升高可进一步加重了银屑病患者细胞免疫功能的缺陷。IFN-γ 由活化 T 细胞产生, 其水平升高可促进 Th1 的分化, 还可引

起皮肤角质细胞异常增生及炎性细胞浸润^[21]。

综上所述, 司库奇尤单抗联合卡泊三醇乳膏治疗中重度银屑病效果确切, 能显著减轻症状, 对皮肤屏障功能能有效改善, 降低炎性反应, 且安全有效, 值得临床借鉴和推广。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张建中. 银屑病的流行病学与危险因素 [J]. 实用医院临床杂志, 2013, 10(1): 4-6.
- [2] 马天, 姜文成, 陈洁, 等. 银屑病发病机制研究进展 [J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2013, 7(21): 9656-9658.
- [3] 王红艳, 张学军, 杨森, 等. 银屑病危险因素研究 [J]. 中华流行病学杂志, 2001, 22(3): 215-218.
- [4] 陈学荣. 银屑病的病因及预防措施 [J]. 中国全科医学, 2005, 8(12): 958-959.
- [5] 刘鸿伟, 窦进法, 张守民. 司库奇尤单抗治疗中重度斑块状银屑病的近期疗效及安全性观察 [J]. 中华皮肤科杂志, 2020, 53(8): 651-653.
- [6] 杨顶权, 张立新, 白彦萍. 卡泊三醇软膏和卤米松乳膏序贯疗法治疗斑块状银屑病临床观察 [J]. 临床皮肤科杂志, 2009, 38(6): 401-403.
- [7] 郑志忠. 中国银屑病治疗指南(2008 版) [J]. 中华皮肤科杂志, 2009, 42(3): 213-214.
- [8] 刘辅仁. 实用皮肤科学 [M]. 第 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 923-931.
- [9] 王苹, 唐燕. 银屑病 PASI 评分系统的设计与实现 [J]. 中国医药导报, 2017, 14(15): 179-182.
- [10] 刘瓦利, 何伟. 银屑病的病因与发病机制 [J]. 中国临床医生, 2009, 37(8): 7-8.
- [11] 吴绍熙, 郭宁如. 银屑病治疗研究新进展 [J]. 中华皮肤科杂志, 2003, 36(3): 177-178.
- [12] 魏生才, 张学军, 杨森, 等. 银屑病饮食危险因素流行病学研究 [J]. 安徽医科大学学报, 2002, 37(4): 278-280.
- [13] 孙建方. 银屑病免疫学发病机制研究进展 [J]. 青岛大学医学院学报, 2001, 37(1): 1-2.
- [14] 魏娟. 银屑病的发病机制与临床诊断进展 [J]. 黑龙江医学, 2005, 29(5): 344-346.
- [15] 刘玉兰, 左笑丛. 银屑病的治疗进展 [J]. 世界临床药物, 2001, 22(3): 155-159.
- [16] 莫报翰. 银屑病的治疗进展 [J]. 广西医学, 2009, 31(7): 1021-1023.
- [17] 王娟, 李莉. Th17 细胞与过敏性疾病 [J]. 检验医学, 2011, 26(8): 567-571.
- [18] 李红, 沙怡梅, 赵耀, 等. 电化学发光免疫测定 25-羟基维生素 D₃ 在疾病预防控制中心的应用 [J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(9): 1247-1249.
- [19] 房婕, 韩德平, 姜培红, 等. 炎症性细胞因子对银屑病患者红细胞趋化因子受体的影响 [J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2008, 24(6): 449-450.
- [20] 叶柱均, 叶淑霞, 陈丽仙, 等. IL-17、IL-22 和 CRP 在银屑病患者血清中的表达 [J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(2): 254-255.
- [21] 顾宁琰, 陈敏, 崔盘根, 等. 寻常性银屑病患者外周血单一核细胞 IFN- γ 受体和 TNF- α 受体 mRNA 表达的研究 [J]. 中华皮肤科杂志, 2009, 42(7): 473-476.

[责任编辑 金玉洁]