

中西医针对 IL-23/IL-17 轴治疗银屑病的研究进展

刘香园 贾敏 高瑞霞*

内蒙古医科大学 内蒙古呼和浩特 010000

摘要: 银屑病是一种常见的以角质形成细胞过度增殖、皮肤表皮和真皮层中的混合细胞浸润为特征的慢性炎症性皮肤病。其发生与遗传背景、环境诱因、免疫应答异常等因素相互作用有关,其中细胞免疫系统在银屑病的发病过程中占据重要地位。它目前主要被归类为 IL-23/IL-17 轴介导的疾病,该轴代表银屑病免疫生物学的核心。在银屑病治疗过程中我们发现,采用中医药治疗银屑病可降低银屑病患者血清 IL-17 和 IL-23 水平。现代医学利用 IL-17 和 IL-23 拮抗剂也有效控制银屑病的进程进展,故本文就中医及现代医学针对 IL-23/IL-17 轴治疗银屑病两个方向的研究进展进行综述。

关键词: 银屑病; IL-23/IL-17 轴; 生物制剂; 中医药

银屑病是一种慢性炎症性皮肤病,具有很强的遗传易感性和自身免疫性。全球患病率约为 2%—3%,银屑病的皮肤病学表现多种多样,包括寻常型(点滴状、斑块状)、脓疱型、红皮病型、关节病型和银屑病共病。

银屑病的确切病因与发病机制尚未完全阐明,大量研究发现,IL-23 和 IL-17 途径在银屑病的发病机制中起重要作用。因此,该通路成为治疗银屑病的重要靶点。

1. 关于 IL-23/IL-17 通路及 Th17 机制

辅助性 T 细胞(Th)17 细胞是一种新型 T 细胞亚群,因其产生和分泌的特定促炎细胞因子 IL-17 而得名, Th17 细胞的完整生成通路,称为 IL-23/Th17、IL-23/IL-17 轴。

1.1 关于 IL-23

IL-23 是一种异二聚体蛋白,由 DC、其他抗原呈递细胞和角质形成细胞产生,由一个独特的 p19 亚基与称为 p40 的第二个亚基配对组成。银屑病皮损患者的 IL-23 明显升高,表现为病变皮肤中的 p19 和 p40 mRNA 水平均高于非病变皮肤。这一发现意味着 IL-23 在受银屑病影响的皮肤中增加。

1.2 关于 IL-17

皮肤中活化的 Th17 细胞产生多种细胞因子,包括 IL-17 (IL-17A -IL-17F), TNF- α , IL-26 和 IL-29。IL-17 是银屑病中的主要效应细胞因子,而 IL-17A 是 Th17 细胞因子家族(IL-17A 至 IL-17F)中最相关的细胞因子,已被证明对维持银屑病斑块的炎症至关重要。

在过去的几年里,随着银屑病病理生理学中免疫调节研究的不断发展,越来越具体和有效的靶向治疗得以发展。

IL-23 抑制剂,最近 IL-17 受体拮抗剂备受关注。中医学也开始着重研究治疗银屑病的相关免疫调节机制与靶点。本文综述了现代医学及中医针对 IL-23/Th17 轴治疗银屑病的研究进展。

2. 现代医学针对 IL-23/IL-17 轴

目前西医治疗银屑病主要通过甲氨蝶呤、维 A 酸类、糖皮质激素、免疫抑制剂等,不仅不良反应多,而且疗效不理想。近年来,生物制剂的出现改善了这一现状。针对于 IL-23/Th17 轴的靶向治疗药物相继出现,并且获得良好的临床疗效。

2.1. IL-17 抑制剂

2.1.1. secukinumab

自 2015 年起, secukinumab 是首个被批准用于治疗银屑病的 IL-17A 抑制剂,可选择性靶向 IL-17A,阻止其与靶受体 IL-17RA 和 IL-17RC 相互作用。

来自两项针对银屑病患者的 III 期临床试验 ERASURE 和 FIXTURE,在 ERASURE 研究中, PASI 75 在 12 周时评估的临床疗效为 300 mg 组 81.6%, 150 mg 组 71.6%,而安慰剂组为 4.5%。近期 Richard G Langley 等人表明 secukinumab 治疗有效至第 5 年,并改善了中度至重度斑块状银屑病患者的生活质量。

secukinumab 组的不良反应(AE)发生率高于安慰剂组。最常见的不良事件是感染、鼻咽炎和上呼吸道感染。

2.1.2. Ixekizumab

Ixekizumab 是一种高亲和力的单克隆抗体,可选择性结

合 IL-17A, 从而抑制其与 IL-17A 受体的结合, 中和其活性。

三个关键的 3 期试验在多个国家的多个中心分析了 Ixekizumab 的疗效和安全性。在 12 周时分别达到约 90% 和 70% 的 PASI 75 和 90 缓解率。从长期来看, 大约 80.5% 的患者在接受治疗 3 年后仍维持 PASI75, 证实 Ixekizumab 的临床疗效确切。

Ixekizumab 研究中常见的不良事件包括注射部位反应 / 红斑 / 疼痛, 感染, 包括念珠菌、呼吸道感染、和皮炎 / 湿疹。

2.1.3. Brodalumab

是一种全人源性单克隆抗体, 是目前开发最多的结合 IL-17RA 的治疗药物。用于治疗在局部和其他系统治疗中失败的成年患者中的中度至重度斑块性牛皮癣。Brodalumab 阻断 IL-17RA, 它不仅能够抑制 IL-17A 诱导的信号转导, 还能够抑制其他配体诱导的信号转导, 包括 IL-17E、IL-17C 和 IL-17F。

从一项第 3 阶段的随机双盲研究中可以看出, 与安慰剂治疗的患者相比, 用 Brodalumab 治疗的患者可以获得显著的临床改善。到第 12 周, 83% 的患者在银屑病皮损区域和严重程度评分 (PASI75) 达到了 75% 的下降。

使用 Brodalumab 常见的不良反应为中性粒细胞减少症和念珠菌感染。

2.2. IL-23 抑制剂

2.2.1. Guselkumab

Guselkumab 以高亲和力和高特异性与 IL-23 结合, 阻止细胞因子与其在细胞表面的受体相互作用。

四项随机、双盲、III 期试验 (VOYAGE 1 和 2、NAVIGATE 和 ECLIPSE) 证明了 guselkumab 的有效性, 在连续治疗 3 年期间, 显示出高水平的临床反应, 保持了良好的安全性和长期耐受性。Guselkumab 在治疗难以治疗的身体部位 (包括头皮、手掌和 / 或足底和指甲) 的银屑病方面也观察到疗效。

Guselkumab 具有一贯良好的安全性, 鼻咽炎和上呼吸道感染是最常见的不良事件 (AE)。

2.2.2. Risankizumab

Risankizumab 是一种有效抑制 IL-23 的药物, 它对 IL-23 p19 亚基具有高选择性和亲和力, 抑制 IL-23 与 IL-23R 的结合。

在 immanence 随机、双盲 3 期试验 (NCT02672852) 中,

在第 16 周 sPGA 0 或 1 缓解率, risankizumab 组高于安慰剂组。imment 一项 3 期、随机、双盲、有效的比较对照试验 (NCT02694523) 表明, 在提供中度至重度斑块性银屑病患者的皮肤清除率方面, risankizumab 的疗效明显高于 adalimumab。

常见的不良事件包括鼻咽炎、头痛、鼻窦炎、胃肠炎和背部疼痛。

2.2.3. Tildrakizumab

Tildrakizumab 是一种靶向 IL-23p19 的人源化单克隆抗体。

在两项 3 期临床试验中, 78% 的患者在 28 周时达到 PASI 75 (比基线 PASI 改善 >75%), 58% 达到 PASI 90, 29% 达到 PASI 100。高比例的患者在治疗 2 年后仍维持 PASI 反应。

最常见的不良事件包括头痛和鼻咽炎。

3. 中医药针对 IL-17/IL-23 轴

3.1 单味中药

相关药理学研究表明, 很多单味中药可以有效阻断 IL-23/Th17 轴生成通路, 从而治疗银屑病。姜黄有效成分姜黄素, 有抑制银屑病相关促炎因子 IL-17 的作用。厚朴主要成分厚朴酚可以有效抑制 IL-23 的表达。土茯苓主要成分落新妇苷, 通过抑制 Th17 相关炎症因子, 抑制 VEGF 的表达, 改善银屑病皮损。青黛通过抑制 KC 细胞、内皮细胞增殖和抗 Th17 细胞来治疗银屑病。

3.2 中药复方

大量研究表明, 中药方剂可通过阻断 IL-23/Th17 轴生成通路有效治疗银屑病。

通过相关研究, 张雪冰等^[1]研究的桃红二芍汤; 李里等^[2]研究的凉血活血汤; 周玉媛等^[3]研究的杜锡贤教授的土苓饮; 李珺莹等^[4]研究的清热解毒汤; 尹冬等^[5]、胡艳红^[6]研究的雷公藤多苷片; 邓婧靛等^[7]研究的火针; 都可以通过降低 Th17 相关因子及 IL-23 表达, 阻断 IL-23/Th17 轴生成通路, 有效改善银屑病皮损、减轻病情。

4. 小结与展望

综上所述, 大量研究表明, 针对 IL-17/IL-23 轴的靶向治疗, 可有效治疗银屑病, 改善症状, 提高临床生存质量。生物制剂表现出卓越的疗效以及安全性, 为银屑病患者带来了希望。如何合理、安全、快速有效的使用仍需探究。中医药治疗银屑病疗效显著, 可有效阻断 IL-23/IL-17 轴生成通

路,为中医药治疗银屑病提供理论依据。如何更进一步明确中医药作用机制仍需探索。

参考文献

[1] 张雪冰,刘成祥,袁星星等.桃红二芍汤治疗血瘀型寻常型银屑病疗效及对血清 TH_1/TH_2 水平的影响[J].中国中医药现代远程教育,2017,15(10):56-57.

[2] 李里,陈永锋,张婷等.凉血活血汤联合青黄膏对血热证寻常型银屑病患者外周血 Th17 细胞相关因子表达影响的分析[J].皮肤性病诊疗学杂志,2018,25(03):

[3] 周玉媛,王起成,邓涵杰等.土苓饮治疗寻常型银屑病血热证的临床疗效观察及对外周血 IL-17、IL-23、TNF- α 水平的影响[J].广州中医药大学学报,2020,37(09):1673-1677.

[4] 李珺莹,李红,吉彬等.清热解毒汤治疗血热型寻

常性银屑病的疗效观察及对血清 TNF- α 的影响[J].中国皮肤性病学杂志,2017,31(05):554-556.

[5] 胡艳红.雷公藤多甙联合阿维 A 治疗寻常型银屑病的临床疗效探究[J].当代医学,2018,24(30):162-163.

[6] Gaelle E T T,江从军.雷公藤多苷对寻常型银屑病患者外周血 Th17/Treg 相关细胞因子的影响[J].中华全科医学,2019,17(08):1272-1274.

[7] 邓婧靓,周留敏,周琳.活血解毒汤联合火针治疗血瘀型银屑病疗效及对患者外周血 Th1/Th2 平衡的影响[J].陕西中医,2019,40(01):103-105.

基金项目:

内蒙古自治区卫生健康科技计划项目(202201126)

通讯作者:高瑞霞(1971-),硕士研究生,主任医师。

研究方向:中医皮肤病方向。E-mail:478945513@qq.com