

# IL-17A 抑制剂治疗银屑病的研究进展

常伟 张昕 谭献 郭佳敏 陈昭<sup>通讯作者</sup>

(华北理工大学附属唐山市工人医院 唐山 063000)

**摘要:** 银屑病是一种遗传、免疫等多种因素介导的慢性炎症性全身性疾病,其特征是红色斑块和银白色鳞屑。近年来随着靶向药物的研发不断发展,已有多项生物制剂投入市场,旨在对银屑病的治疗提供一种全新的选择。目前认为 IL-23-IL17 细胞因子轴在银屑病的发病机制中起到重要作用,本文将从两种药物的临床试验以及安全性等方面系统阐述 IL-17A 抑制剂治疗中重度斑块性银屑病的疗效。为中重度银屑病提供靶向治疗策略。

**关键词:** 银屑病; IL-17A; 生物制剂; 依奇珠单抗; 司库奇尤单抗

银屑病是一种慢性炎症性疾病,其特征为界限分明的红色斑块和鳞状皮肤病变,并伴有全身表现。是一种具有临床异质性的疾病,并具有明确定义的临床亚型,包括寻常型银屑病、点状银屑病和脓疱性银屑病。其中慢性斑块型最常见(约占 85-90%)<sup>[1]</sup>,临床表现包括边界清晰、对称的红斑鳞屑,上覆的银白色鳞屑。常见的受累部位包括头皮、肘部、膝盖和背部骶前区。指甲受累最为常见。此外大约有 30% 的患者会出现银屑病关节炎。银屑病被世卫组织列为最严重的非传染性疾病之一,全球大约有 2-3% 的患者受到影响。Ghoreschi K, Balato A 等发现,银屑病病变是由 IL-23/IL-17 途径的免疫介质引起的表皮角质形成细胞过度增殖和分化紊乱所引起<sup>[2]</sup>。具体发病机制目前学界尚无定论。

## 1. 治疗方法与优劣

传统治疗银屑病的方法主要包括局部外用治疗、物理治疗及系统治疗。局部外用药物作为银屑病的基础治疗,可以一定程度上控制皮损的炎症反应降低系统用药的剂量,治疗的持续时间主要取决于药物的效果和不良反应,目前主要包括糖皮质激素、角质促成剂及松解剂、维甲酸类、维生素 D3 衍生物等。物理治疗包括 UVB 光疗(phototherapy)和光化学疗法(PUVA)<sup>[3]</sup>等;此外,有研究表明,中医治疗(TCMBT)联合紫外线照射治疗银屑病的临床效果和安全性优于单独紫外照射<sup>[4]</sup>。复发、病程迁延的患者疗效一般,有相当一部分患者对传统治疗表现出疗效差、不耐受或有禁忌症<sup>[5]</sup>。近年来,随着靶向药物的研究不断取得突破,生物制剂为治疗中重度银屑病提供了新的选择。截止目前已有四大类生物制剂被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于中重度斑块型银屑病的治疗[6]。针对肿瘤坏死因子 $\alpha$ (阿达木单抗、依那西普和英夫利昔单抗)和 IL-12、IL-23 的“双靶向”生物制剂(乌司奴单抗)有效改善了中重度银屑病患者的病情。然而,部分患者对这些生物制剂不敏感,药效随着时间推移逐渐减弱,以至于无法达到最高清除率<sup>[7]</sup>。此外还有 IL-17 抑制剂和 IL-23 抑制剂二者在银屑病的治疗中效果总体相比传统的 TNF- $\alpha$  抑制剂更为确切<sup>[8]</sup>。

## 2. 白细胞介素-17

大量的临床及实验研究证明,IL-23/IL-17 细胞因子轴在银屑病的发病中处于关键地位,在具有遗传易感性人群中,银屑病的实际发病可由刺激因素触发,如轻度机械创伤、上呼吸道感染、压力、晒伤或某些全身性药物(如 $\beta$ 受体阻滞剂、锂、抗疟药)<sup>[9]</sup>。这些刺激物可激发白细胞介素(IL)-23 的产生,诱导多种细胞因子(包括 IL-17),进而直接或通过次级介质改变角质形成细胞和其他皮肤组织细胞的功能。目前认为,银屑病是一种 T 细胞介导的系统性疾病,而近年来医学界也逐渐认识到 IL-23/IL-17 细胞因子轴在银屑病中的重要作用<sup>[10]</sup>。IL-17A,通常称为 IL-17,属于 IL-17 家族,包括从 IL-17A 到 IL-17F 的六个配体<sup>[11]</sup>。IL-17 作用于表皮角质形成细胞产生前炎症反应,从而放大驱动成熟银屑病斑块形成的主要信号;IL-22、IL-19 和 IL-36 作为对 IL-17 的应答,促进表皮增生的发展,使皮肤出现增厚、鳞屑状外观<sup>[12]</sup>。银屑病在治疗后血清及组织中 IL-17 含量明显下降也进一步提示 IL-17 在银屑病的

发病机制中起到关键作用<sup>[13]</sup>。在相同类型的细胞因子中 IL-17 为首个被发现的配体且相关性最高,因此在目前的研究中应用最为广泛。目前直接针对 IL-17 的生物制剂有近 10 种,其中有两种 IL-17 单抗已在国内上市。

### 3. 司库奇尤单抗(secukinumab)

司库奇尤单抗(Secukinumab)是一种全人类单克隆抗体,可选择性中和白细胞介素 17A,2015 年在加拿大和美国获得批准,是首个应用于银屑病治疗的 IL-17 抑制剂,白细胞介素 17A 是参与银屑病发展的关键细胞因子。在银屑病的全谱中显示出持久的疗效和安全性,目前其适应症包括斑块型银屑病、关节病型银屑病及强直性脊柱炎。

#### 3.1 与乌司奴单抗相比

CLEAR 是一项 3b 期、头对头、随机、双盲研究。用于比较司库奇尤单抗与乌司奴单抗有效性与安全性的差异。该研究共纳入 676 名受试者以 1:1 的比例随机分配分别皮下注射司库奇尤单抗 300mg 或乌司奴单抗。在第 16 周,主要终点比基线牛皮癣面积和严重程度指数(PASI)评分(PASI 90)改善 90%以上。结果显示:司库奇尤单抗(79.0%)优于乌司奴单抗(57.6%)在第 16 周,与基线 PASI 评分相比,司库奇尤单抗(44.3%)比乌司奴单抗(28.4%)增加明显。与乌司奴单抗(20.6%)相比,第 4 周基线 PASI 评分的改善率为 75%以上,优于司库奇尤单抗(50.0%)。以上差异均具有统计学意义( $P < .0001$ )二者的安全性相当,并且与司库奇尤单抗的 III 期研究结果一致<sup>[14][15]</sup>。

#### 3.2 与依那西普相比

ERASURE 和 FIXTURE 是两项 3 期,双盲研究,总共纳入的 2044 名中重度患者。在 ERASURE 研究中随机纳入 738 名患者,在 FIXTURE 研究中随机纳入 1306 名患者;以 300mg 或 150mg 的剂量皮下注射司库奇尤单抗(每周给药一次,持续 5 周,之后每 4 周给药一次)、安慰剂或依那西普(前 12 周每周给药两次,每次 50mg,之后每周一次),在第 12 周达到 PASI 75 标准的患者比例与安慰剂或依那西普相比,每次塞库尼单抗剂量高于安慰剂或依那西普。结果显示:两项研究在第 12 周达到 PASI 75 标准以及皮肤病生活质量指数(DLQI)的患者比例均高于安慰剂组<sup>[16][17]</sup>。

#### 3.3 司库奇尤单抗的长期安全性

Kerkhof 等报告了 10 项 II 期/III 期随机、双盲、安慰剂对照的司库奇尤单抗治疗银屑病的研究的安全性数据,汇总分析提供了对 3993 名 52 周以上中度至重度斑块型银屑病患者塞库单抗安全性的全面回顾。在最初 12 周内观察到的感染和感染失衡仅限于非严重感染。在整个 52 周内,司库奇尤单抗组总不良事件的暴露调整后发生率与依那西普相当,服用司库奇尤单抗的患者未观察到剂量依赖性。在前 12 周和整个 52 周的治疗期间,严重不良事件在各治疗组中的发生率都很低,很少有不良事件导致停药。其中一名 66 岁男性因出血性中风而死亡(mace)该患者具有两个以上已知的 mace 风险因素,被认为与药物无关,在最初 12 周内,司库奇尤单抗 300 mg、150 mg 和依那西普组的感染率具有可比性,且高于安慰剂组。

司库奇尤单抗治疗组的感染率失衡比安慰剂治疗组轻中度鼻咽炎和以及呼吸道感染的风险更高。52 周期期间, 300 mg 和 150 mg 治疗组在安全性方面与前者相似; 综合分析表明司库奇尤单抗在中重度银屑病受试者中表现出良好的安全性<sup>[18]</sup>。

#### 4. 依奇珠单抗(Ixekizumab)

依奇珠单抗(ixekizumab)是一种人源化单克隆免疫球蛋白 IgG4 抗体, 通过特异性结合和抑制 IL-17A 起作用, 从而抑制下游导致银屑病的炎症变化以及趋化因子的释放, 于 2016 年 3 月被 FDA 批准上市, 与 2019 年 9 月由 NMPA 批准在我国上市用于中重度斑块型银屑病的治疗。此外, 依奇珠单抗还被批准治疗银屑病关节炎。不良事件主要包括鼻咽炎、上呼吸道感染、注射部位反应和头痛。

##### 4.1 与司库奇尤单抗相比

迄今为止, 对于生物制剂使用者长期治疗模式的临床研究十分有限, Andrew 等报告了一项基于临床数据的回顾性研究, 比较了斑块型银屑病患者 24 个月内依奇珠单抗与司库奇尤单抗的治疗模式。该研究共包括 471 名依奇珠单抗和 990 名司库奇尤单抗的使用者。结果显示: 与司库奇尤单抗相比, 使用依奇珠单抗的患者非持久性风险降低 20%, 停药风险降低 17%, 在为期 24 个月的治疗中, 依奇珠单抗使用者表现出更好的持久性和依从性与持久性, 并且停药风险要低于司库奇尤单抗使用者<sup>[19]</sup>。

##### 4.2 临床应用与不良事件

一项随机、双盲、安慰剂和活性对照的 3 期临床试验 (UNCOVER-1) 回顾了关于依奇珠单抗治疗中重度斑块型银屑病患者患者的疗效和安全性。在试验中, 1296 名中重度银屑病患者按 1:1:1 的比例随机分配, 分为每 2 周 (80Q2W)、80mg 每 4 周一次 (80Q4W) 或安慰剂组接受治疗。依奇珠单抗组的患者接受 160 毫克起始剂量治疗。结果显示: 到第 12 周时, 80 mg Q2W 和 80 mg Q4W 的依奇珠单抗组在统计学的结果上显著优于安慰剂组。依奇珠单抗 Q2W 和 Q4W 组达到 PASI 75 的患者比例分别为 89.1% 和 82.6%, 而安慰剂组为 3.9% ( $P < 0.001$ )。治疗期间最常见的不良反应是鼻咽炎和注射部位反应。治疗引起的大多数不良事件的严重程度为轻度或中度, 大多数患者可继续接受药物治疗。依奇珠单抗 Q2W 和依奇珠单抗 Q4W 在 12 周时念珠菌感染的患者比例分别为 0.9% 和 0.6%, 而安慰剂为 0.5%。使用依奇珠单抗 Q2W、依奇珠单抗 Q4W 或安慰剂的患者严重不良事件发生率分别为 1.4%、2.8% 和 1.2%<sup>[20]</sup>。

##### 4.3 与依那西普相比

UNCOVER-2 与 UNCOVER-3 是两项前瞻性、双盲、多中心的研究, 用于评价依奇珠单抗的疗效是否优于 TNF- $\alpha$  抑制剂依那西普。试验包含 1224 名患者, 按 2:2:2:1 的比例随机分配为接受 80 mg 依奇珠单抗 Q2W 组、80 mg 依奇珠单抗 Q4W 组和 50 mg 依那西普每周两次组。结果表明: 12 周的依奇珠单抗 80 mg Q2W 组和 80 mg Q4W 组在统计学上疗效显著优于安慰剂; 达到 PASI 75 的患者比例分别为 89.7% 和 77.5%。依奇珠单抗 80 mg Q2W 和 Q4W 组在第 12 周达到 PASI 75 和 sPGA 0 或 1 的患者比例在统计学方面显著优于与依那西普每周两次服用 50 mg 组, ( $P < 0.0001$ )。UNCOVER-3 所采用的试验方法与 UNCOVER-2 大致相同。1346 名患者分别以 2:2:2:1 的比例随机分配为 4 组 (80 mg 依奇珠单抗 Q2W 组、80 mg 依奇珠单抗 Q4W 组、50 mg 依那西普每周两次组或安慰剂组) 与之前的 UNCOVER 试验一样, 依奇珠单抗组的患者接受 160 毫克起始剂量治疗, 随后接受 80 毫克的 Q2W 或 Q4W 剂量。使用依那西普或依那西普安慰剂的患者在 0 至 11 周每周接受两次皮下注射, 而接受依奇珠单抗或依奇珠单抗安慰剂的患者在第 0 周接受两次皮下注射 (起始剂量), 在第 2、4、6、8 和 10 周各接受一次皮下注射。结果与 UNCOVER-2 大致相同: 依奇珠单抗 80 mg Q2W 和 Q4W 组在第 12 周达到 PASI 75 和 sPGA 0 或 1 的患者比例在统计学方面具有显著优势 ( $P < 0.0001$ )。依奇珠单抗 Q2W 和 Q4W 组达到 PASI 75 的患者比例分别为 87.3% 和 84.2%。服用安慰剂的患者比例为 7.3%

( $P < 0.0001$ )。依奇珠单抗 80 mg Q2W 和 Q4W 组在第 12 周达到 PASI 75 和 sPGA 0 或 1 的患者比例在统计学方面显著优于与依那西普每周两次服用 50 mg 组, ( $P < 0.0001$ )<sup>[20]</sup>。

#### 5. 总结与展望

IL-17A 抑制剂在治疗银屑病方面疗效、安全性和耐受性良好, 两种生物药物首次批准作为系统治疗中重度银屑病的一线药物反映了依奇珠单抗和司库奇尤单抗在临床试验中显示出良好的安全性和显著的疗效, 有望彻底改善中重度银屑病患者生活质量。这两种生物制剂都可以解决以前传统治疗方案疗效不佳或患者对药物不耐受等问题。抗 IL-17 药物有望开创银屑病治疗的新纪元, 使得 PASI 90 甚至 PASI 100 成为新的治疗目标。目前对于生物制剂治疗银屑病的探索仍处于早期阶段, 需要大量样本与试验报告以及细致的评估与应用。医生作为先行者, 需加强银屑病病人的规范化治疗并定期随访。

#### 参考文献:

- [1]Alwan W, Nestle F O. Pathogenesis and treatment of psoriasis: exploiting pathophysiological pathways for precision medicine[J]. Clin Exp Rheumatol, 2015, 33(5 Suppl 93): S2-6.
- [2]Ghoreschi K, Balato A, Enerbäck C, et al. Therapeutics targeting the IL-23 and IL-17 pathway in psoriasis[J]. The Lancet, 2021, 397(10275): 754-766.
- [3]Kubo R, Muramatsu S, Sagawa Y, et al. Bath-PUVA therapy improves impaired resting regulatory T cells and increases activated regulatory T cells in psoriasis[J]. Journal of Dermatological Science, 2017, 86(1): 46-53.
- [4]Guan J, Yuan S, Wu H, et al. Effectiveness and safety of traditional Chinese medical bath therapy combined with ultraviolet irradiation in the treatment of psoriasis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. PloS one, 2017, 12(3): e0173276.
- [5]Menter A, Strober B E, Kaplan D H, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics[J]. Journal of the American Academy of Dermatology, 2019, 80(4): 1029-1072.
- [6]Kaushik S B, Lebwohl M G. Psoriasis: which therapy for which patient: psoriasis comorbidities and preferred systemic agents[J]. Journal of the American Academy of Dermatology, 2019, 80(1): 27-40.
- [7]Kraghalla K, van de Kerkhof P, Gordon K B. Unmet needs in the treatment of psoriasis[J]. European Journal of Dermatology, 2014, 24(5): 523-532.
- [8]Furie K, Ito T, Furue M. Differential efficacy of biologic treatments targeting the TNF- $\alpha$ /IL-23/IL-17 axis in psoriasis and psoriatic arthritis[J]. Cytokine, 2018, 111: 182-188.
- [9]Ghoreschi K, Balato A, Enerbäck C, et al. Therapeutics targeting the IL-23 and IL-17 pathway in psoriasis[J]. The Lancet, 2021, 397(10275): 754-766.
- [10]Chiricozzi A, Romanelli P, Volpe E, et al. Scanning the immunopathogenesis of psoriasis[J]. International journal of molecular sciences, 2018, 19(1): 179.
- [11]Iwakura Y, Ishigame H, Saijo S, et al. Functional specialization of interleukin-17 family members[J]. Immunity, 2011, 34(2): 149-162.
- [12]Hawkes J E, Yan B Y, Chan T C, et al. Discovery of the IL-23/IL-17 signaling pathway and the treatment of psoriasis[J]. The Journal of Immunology, 2018, 201(6): 1605-1613.
- [13]Yilmaz S B, Cicek N, Coskun M, et al. Serum and tissue levels of IL-17 in different clinical subtypes of psoriasis[J]. Archives of Dermatol (下转第 286 页)

(上接第 284 页)

gical Research, 2012, 304(6): 465-469.

[14]Thaçi D, Blauvelt A, Reich K, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial[J]. Journal of the American Academy of Dermatology, 2015, 73(3): 400-409.

[15]Thaçi D, Puig L, Reich K, et al. Secukinumab demonstrates sustained efficacy in clearing skin and improving patient-reported outcomes in patients with moderate-to-severe psoriasis through 2 years of treatment: Results from the CLEAR study[J]. Journal of the American Academy of Dermatology, 2019, 81(6): 1405-1409.

[16]Langley R G, Elewski B E, Lebwohl M, et al. Secukinumab in plaque psoriasis—results of two phase 3 trials[J]. New England Journal of Medicine, 2014, 371(4): 326-338.

[17]Strober B, Gottlieb A B, Sherif B, et al. Secukinumab sustains early patient-reported outcome benefits through 1 year: Results from 2 phase III randomized placebo-controlled clinical trials comparing secukinumab with etanercept[J]. Journal of the American Academy of Dermatology, 2017, 76(4): 655-661.

[18]van de Kerkhof P C M, Griffiths C E M, Reich K, et al. Secukinumab long-term safety experience: a pooled analysis of 10 phase II and III clinical studies in patients with moderate to severe plaque

psoriasis[J]. Journal of the American Academy of Dermatology, 2016, 75(1): 83-98. e4.

[19]Blauvelt A, Shi N, Somani N, et al. Comparison of two-year treatment adherence, persistence, discontinuation, reinitiation, and switching between psoriasis patients treated with ixekizumab or secukinumab in real-world settings[J]. Journal of the American Academy of Dermatology, 2022, 86(3): 581-589.

[20]Gordon K, Blauvelt A, Langley R. Ixekizumab for treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: 60-week results from a double-blind phase 3 induction and randomized withdrawal study (UNCOVER-1)[C]//73rd Annual Meeting of the American Academy of Dermatology. 2015: 20-24.

[21]Griffiths C E M, Reich K, Lebwohl M, et al. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials[J]. The Lancet, 2015, 386(9993): 541-551.

作者简介第一作者: 常伟 (1996-) 男, 陕西榆林人, 在读硕士, 研究方向: 皮肤病与性病

通讯作者: 陈昭 (1977-) 女, 河北唐山人, 主任医师, 研究方向: 银屑病及过敏性疾病