

• 诊治分析 •

司库奇尤单抗治疗成人中重度斑块状银屑病的
效果及复发的相关因素分析

邓琪, 毛一斌, 项彤, 谢意杰, 黄群

【关键词】 银屑病; 司库奇尤单抗; 临床效果; 复发; 相关因素

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.02.018

【中图分类号】 R758.63 【文献标志码】 A 【文章编号】 1671-0800(2024)02-0209-03

银屑病是一种慢性全身性炎症性皮肤病, 以皮肤丘疹、斑块及鳞屑等为主要临床特征, 有关该疾病的具体发病机制目前尚不明确, 但近年来有研究发现辅助性 17 细胞(Th17)及相关细胞因子 IL-17A 在其发病阶段中具有重要作用^[1-2]。以往临床针对该疾病的治疗多以甲氨蝶呤、环孢菌素及外用糖皮质激素等治疗, 近年来这一治疗方式逐渐转变为单一靶向治疗, 其中对 Th17 及相关细胞因子 IL-17A 靶点治疗逐渐得到临床重视。司库奇尤单抗是一种抗 IL-17A 单克隆抗体, 2015 年被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于斑块状银屑病治疗中, 而在国内司库奇尤单抗于 2019 年才获批上市, 目前已有学者证实司库奇尤单抗对斑块状中重度银屑病疗效较好^[3]。但目前有关银屑病复发及相关因素的探讨研究报道较少, 本研究探讨司库奇尤单抗对中重度斑块状银屑病治疗效果及复发的相关影响因素, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性收集 2021 年 3 月至 2022 年 8 月在宁波大学附属人民医院给予司库奇尤单抗治疗的中重度斑块状银屑病患者 100 例, 根据治疗后 6 个月复发状况, 将患者分为复发组(12 例)与未复发组(88 例)。纳入标准: (1)满足斑块状银屑病诊断标准; (2)皮损面积 $\geq 10\%$, 银屑病皮损面积和严重程度指数(PASI) ≥ 12 分; (3)年龄 > 18 岁。排除标准: (1)妊娠、哺乳期女性; (2)肝肾功能异常; (3)合并恶性肿瘤; (4)合并严重感染、免疫系统疾病; (5)既往存在生物制剂药物史; (6)结核试验、艾滋病及

肝炎等结果异常; (7)对本研究所用药物存在过敏反应。本研究获得宁波大学附属人民医院伦理委员会批准, 所有研究对象均同意参加本研究并签署书面知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有患者均使用司库奇尤单抗(诺华制药, 商品名: 可善挺, 规格: 150 mg/ml), 初始剂量为 300 mg, 分别于第 0、1、2、3、4 周进行皮下注射, 随后维持剂量为每 4 周 300 mg, 所有患者均接受至少 12 周治疗。

1.2.2 资料收集 收集所有患者资料, 包括年龄、性别、体质指数(BMI)、合并基础疾病(高血压、糖尿病)、发作次数(是否 ≥ 2 次)、饮酒、家族银屑病史、饮食习惯(是否饮食辛辣)、感染、精神紧张、居住环境(居住环境潮湿)、饮食喜好(是否喜食鱼、虾、牛、羊)、不规范用药(是否按时用药)等。

1.3 疗效评价 运用 PASI 评分对患者临床疗效进行判定, 分别于治疗 4、12 周后计算患者 PASI 下降率, 计算 PASI 100、PASI 90、PASI 75、PASI 50 应答率^[4]。

1.4 观察指标 (1)不良反应: 记录所有患者治疗期间头痛、腹泻、皮疹、上呼吸道感染等不良反应发生率。(2)根据治疗后 6 个月复发状况, 将 100 例患者分为复发组与未复发组, 比较两组临床资料。

1.5 统计方法 采用 SPSS 24.0 统计软件进行分析, 计数资料采用 χ^2 检验或秩和检验; 计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示, 采用 t 检验; 多因素分析采用 Logistic 回归分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效评价 治疗 4 周后, PASI50、PASI75、

作者单位: 315040 宁波, 宁波大学附属人民医院

通信作者: 邓琪, Email: 13626806083@163.com

PASI90 及 PASI100 应答率分别为 60.00%(60/100)、41.00%(41/100)、18.00%(18/100)、4.00%(4/100); 治疗 12 周后, PASI50、PASI75、PASI90 及 PASI100 应答率分别为 98.00%(98/100)、94.00%(94/100)、81.00%(81/100)、36.00%(36/100)。

2.2 不良反应情况 治疗 12 周期间,所有患者均未出现严重不良反应,出现 3 例腹泻,2 例皮疹,经对症处理后均恢复正常。

2.3 复发组与未复发组临床资料比较 两组年龄、性别、BMI、合并高血压、合并糖尿病差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$); 两组饮酒、发作次数、家族银屑病史、饮食习惯、感染、精神紧张、居住环境、饮食喜好、不规范用药差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表 1。

2.4 多因素 Logistic 回归分析 有饮酒、有家族银屑病史、感染、精神紧张、居住环境潮湿、饮食喜鱼、虾、牛、羊肉为中重度斑块银屑病复发的独立危险因素(均 $P < 0.05$),见表 2。

3 讨论

银屑病作为一种系统性、复发性、炎症性、慢性全身性疾病,是在遗传等各种诱因下导致免疫功能混乱而出现的炎症反应,其主要疾病特征为上皮细胞增殖分化、炎性细胞浸润及微血管扩张等。有学者研究表明,CD4⁺T 淋巴细胞亚群 Th17 细胞在银屑病皮肤损伤的炎症作用中扮演重要角色,IL-17A 是其主要的效应细胞因子,可有效介导炎症反应^[5-6]。IL-17A 可由机体中多种免疫细胞分泌,一部分由肥大细胞及中性粒细胞等分泌,另一部分由 TH17 分泌,而造成银屑病皮肤损伤的 IL-17 大多来自肥大细胞与中性粒细胞。此外,IL-17A 可激活皮肤角质分泌多种介导皮肤损伤的炎症因子,并在局部促进中性粒细胞、IL-17A 等多种细胞因子^[7-8]。因此,IL-17A 在该疾病发生及发展中具有重要作用。

司库奇尤单抗是一种针对 IL-17A 的单克隆抗体,本研究结果显示司库奇尤单抗可有效治疗中重度斑块状银屑病,这可能是由于司库奇尤单抗作为人源性单克隆抗体,可与 IL-17A 选择性结合,抑制其与角质形成细胞等细胞因子表面受体作用,进而改善皮损状况。司库奇尤单抗疗效较好,但仍存在部分患者出现不同程度的不良反应,既往研究报道出现的不良

表 1 两组临床资料比较			例(%)	
指标	复发组(n=12)	未复发组(n=88)	χ^2 值	P 值
年龄(岁)			0.881	> 0.05
≥45	4(33.33)	42(47.73)		
< 45	8(66.67)	46(52.27)		
性别			0.824	> 0.05
男性	9(75.00)	54(61.36)		
女性	3(25.00)	34(38.64)		
体质量指数(kg/m ²)			0.199	> 0.05
≥24	6(50.00)	50(56.82)		
< 24	6(50.00)	38(43.18)		
合并高血压			0.162	> 0.05
是	3(25.00)	27(30.68)		
否	9(75.00)	61(69.32)		
合并糖尿病			2.634	> 0.05
是	2(16.67)	36(40.91)		
否	10(83.33)	52(59.09)		
发作次数(次)			5.149	< 0.05
≥2	8(66.67)	29(32.95)		
< 2	4(33.33)	59(67.05)		
饮酒			11.895	< 0.05
是	10(83.33)	28(31.82)		
否	2(16.67)	60(68.18)		
家族银屑病史			4.763	< 0.05
有	7(58.33)	24(27.27)		
无	5(41.67)	64(72.73)		
饮食习惯			6.991	< 0.05
是	8(66.67)	25(28.41)		
否	4(33.33)	63(71.59)		
感染			4.756	< 0.05
是	8(66.67)	30(34.09)		
否	4(33.33)	58(65.91)		
精神紧张			6.960	< 0.05
是	9(75.00)	31(35.23)		
否	3(25.00)	57(64.77)		
居住环境潮湿			4.763	< 0.05
是	7(58.33)	24(27.27)		
否	5(41.67)	64(72.73)		
饮食喜好			4.388	< 0.05
是	8(66.67)	31(35.23)		
否	4(33.33)	57(64.77)		
不规范用药			12.342	< 0.05
是	9(75.00)	22(25.00)		
否	3(25.00)	66(75.00)		

良反应包括荨麻疹、腹泻、上呼吸道感染等^[9],本研究观察到的不良反应包括腹泻、皮疹,且予以对症治疗后均得到缓解。

临床中银屑病的反复发作较为常见,有关其诱发因素较为复杂,但如何识别其中主要危险因素对于防治疾病复发具有重要意义。本研究通过对所有患者进行为期 6 个月的观察,比较复发组与未复发

表 2 影响疾病复发的多因素 Logistic 回归分析

自变量	β 值	SE 值	Wald χ^2 值	OR 值	95%CI	P 值
发作次数	0.569	0.324	3.084	1.766	0.936 ~ 3.334	> 0.05
饮酒	0.617	0.284	4.720	1.853	1.062 ~ 3.234	< 0.05
家族银屑病病史	0.632	0.295	4.590	1.881	1.055 ~ 3.354	< 0.05
饮食习惯	0.654	0.378	2.933	1.923	0.917 ~ 4.034	> 0.05
感染	0.628	0.216	8.453	1.874	1.227 ~ 2.862	< 0.05
精神紧张	0.528	0.227	5.410	1.696	1.087 ~ 2.646	< 0.05
居住环境潮湿	0.554	0.218	6.458	1.740	1.135 ~ 2.660	< 0.05
饮食喜好	0.472	0.186	6.440	1.603	1.113 ~ 2.308	< 0.05
不规范用药	0.503	0.294	2.927	1.654	0.929 ~ 2.942	> 0.05

组的临床资料,发现影响斑块状银屑病复发的独立危险因素较多:(1)饮酒。本研究显示复发组饮酒患者资料比例明显高于未复发组,提示饮酒可诱导斑块状银屑病复发,这与夏毓等^[10]研究一致。分析原因在于当酒精进入患者资料机体后,具有扩张血管,提高血管通透性,促进中性粒细胞浸润,分泌花生四烯酸,诱发表皮细胞异常增殖。(2)家族银屑病病史。本研究中复发组家族银屑病病史患者占比高于未复发组,表明家族银屑病病史未疾病复发的独立危险因素。银屑病是一种能够遗传的疾病,由机体中特定的遗传编码解译,当基因自身阈值较低或多种基因累积作用达到阈值后,在自身免疫与外界因素诱导下可使疾病复发。(3)感染。本研究中复发组感染比例高于未复发组,这与邢梦等^[11]研究相似。这可能是因为机体被感染后,被病毒、细菌等入侵,诱导机体处于炎性反应,进而诱发银屑病复发。(4)精神紧张。目前已有较多研究证明,精神压力是诱发加重银屑病的主要诱因,从本研究结果看,复发组精神紧张占比高于未复发组,证实精神紧张为斑块状银屑病复发的独立危险因素,这与刘晓涵等^[12]研究接近。(5)居住环境潮湿。长时间居住于潮湿环境中,患者皮肤易出现浸渍、溃烂,细菌易在患者资料皮肤表明定植,进而加剧感染,加重病情,本研究中复发组居住环境潮湿占比高于未复发组,证实其为斑块状银屑病复发的独立危险因素。(6)喜鱼虾牛羊。鱼虾牛羊中富含大量蛋白质,银屑病患者对高蛋白饮食易代谢障碍;此外高蛋白饮食中富含高含量花生四烯酸,其在银屑病炎症反应中扮演重要角色^[13]。对于该疾病患者临床应加强健康教育,嘱患者放松身心,保持良好心态;患者家属应主动与患者进行沟通,为患者营造轻松、安静的环境;应改变不良嗜好,应以

含维生素、低蛋白饮食为主。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] NINA B, 张莉娜, 郑捷, 等. 阿达木单抗与乌司奴单抗治疗中重度斑块型银屑病的疗效及复发的比较[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2019, 33(12): 1376-1382.
- [2] 苏华振, 魏明. IL-17A 对体外培养角质形成细胞角蛋白 17 的影响及作用机制[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2018, 32(9): 996-1000.
- [3] 孙杰, 王睿, 宋翠豪, 等. 司库奇尤单抗治疗中重度斑块型银屑病患者资料中 NLR 与 PASI 值相关性分析[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2020, 36(7): 387-389, 393.
- [4] CAI L, ZHANG J Z, YAO X, et al. Secukinumab demonstrates high efficacy and a favorable safety profile over 52 weeks in Chinese patients with moderate to severe plaque psoriasis[J]. Chin Med J(Engl), 2020, 133(22): 2665-2673.
- [5] REICH K, WARREN R B, COATES L C, et al. Long-term efficacy and safety of secukinumab in the treatment of the multiple manifestations of psoriatic disease[J]. J Eur Acad Dermatol, 2020, 34(6): 1161-1173.
- [6] 高蓉, 张兰, 李政霄. 生物制剂治疗中重度斑块状银屑病及关节病型银屑病的进展[J]. 中华皮肤科杂志, 2022, 55(1): 72-75.
- [7] BREMBILLA N C, SENRA L, BOEHNCKE W H. The IL-17 Family of Cytokines in Psoriasis: IL-17A and Beyond[J]. Front Immunol, 2018, 9: 1682.
- [8] 吴玥, 王宏林. 银屑病的免疫学机制与治疗靶点[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(11): 1281-1288.
- [9] 卫莎, 李佳洁, 穆艳飞, 等. 司库奇尤单抗联合他克莫司软膏治疗老年中重度斑块状银屑病的效果[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(22): 5533-5536.
- [10] 夏毓, 韩磊, 王婧, 等. 银屑病 712 例临床回顾性分析[J]. 实用皮肤病学杂志, 2018, 11(5): 286-288.
- [11] 邢梦, 蒯仿, 丁晓杰, 等. 基于集对分析偏联系数探讨银屑病的复发因素及预后趋势[J]. 辽宁中医杂志, 2021, 48(5): 19-22.
- [12] 刘晓涵, 晋红中. 银屑病复发的危险因素及机制[J]. 协和医学杂志, 2022, 13(2): 308-314.
- [13] 楼燕凤, 周小伟, 刘芳, 等. 寻常型银屑病复发相关因素分析及自我管理干预研究[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2021, 37(6): 376-379.

收稿日期: 2023-11-07

(本文编辑: 陈志翔)