

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2024.04.010

司库奇尤单抗治疗银屑病的临床疗效

马学良 李盼盼 史文平 董文丽 郭洪飞 严旭
(徐州医科大学附属滕州医院,滕州 277599)

摘要 **目的** 观察司库奇尤单抗治疗银屑病的临床疗效,评价银屑病患者心理状态的变化。**方法** 选取我院就诊的中重度银屑病患者为研究对象,用随机数字表法分为对照组和观察组各 75 例。对照组给予卡泊三醇软膏,观察组应用司库奇尤单抗治疗分别在第 0、1、2、3、4 周进行皮下注射给药,剂量为每次 300mg,随后维持该剂量每 4 周给药一次,均治疗 8 周。治疗前后分别对患者疾病严重程度(PASI 评分)及心理状态(HAMA 评分,HAMD 评分)进行评价,并使用皮肤镜观察皮损处血管的变化。**结果** 观察组临床总有效率 98.67% (74/75) 明显高于对照组 81.33% (61/75) ($\chi^2=12.43, P<0.05$); 治疗 8 周后观察组 HAMA 评分、HAMD 评分降低且低于对照组 ($P<0.05$); 银屑病皮损处血管数量减少,血管球直径减小,观察组血管变化较对照组明显 ($P<0.05$)。**结论** 司库奇尤单抗治疗中重度斑块状银屑病疗效显著,且见效快,无明显不良反应,有助于缓解患者的焦虑、抑郁状态。皮肤镜下血管表现具有显著变化,可用于治疗过程中的随访,指导治疗。

关键词 银屑病;司库奇尤单抗;皮肤镜;血管

中图分类号:R758.63 文献标识码:A 文章编号:1000-9760(2024)08-315-04

Clinical efficacy of secukinumab in the treatment of psoriasis

MA Xueliang, LI Panpan, SHI Wenping, DONG Wenli, GUO Hongfei, YAN Xu

(The Affiliated Tengzhou Hospital of Xuzhou Medical University, Tengzhou 277599, China)

Abstract **Objective** To observe the clinical efficacy of skunkizumab in the treatment of psoriasis, evaluate the changes of psychological state of patients with psoriasis. **Methods** Patients with moderate and severe psoriasis in our hospital were selected as the research object and randomly divided into control group and observation group with 75 cases in each group. The control group was given calcipotriol ointment, and the observation group was given skukiyuzumab by subcutaneous injection at the 0 th, 1 st, 2 nd, 3 rd and 4 th weeks, with a dose of 300mg each time, and then the dose was maintained once every 4 weeks, all patients were treated for 8 weeks. Before and after treatment, the patients' disease severity (PASI score) and mental state (HAMA score, HAMD score) were evaluated, and the changes of blood vessels in the lesions were observed by dermatoscope. **Results** The total clinical effective rate of the group using skukiyuzumab 98.67% (74/75) was significantly higher than that of the control group 81.33% (61/75) ($\chi^2=12.43, P<0.05$); After 8 weeks of treatment, the scores of Hama and Hamd in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$); and the number of vessels and the diameter of vessels in psoriatic lesions were decreased, and the changes of vessels in the observation group were more obvious than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Secukinumab has significant curative effect in the treatment of moderate to severe plaque psoriasis, and the effect is fast, without obvious adverse reactions, and can significantly improve the anxiety and depression state of patients. There are significant changes in vascular manifestation under dermoscopy, it can be used to follow-up during treatment and guide treatment.

Keywords: Psoriasis; Secukinumab; Dermoscopy; Blood vessels

银屑病是一种常见的慢性炎症性皮肤病,世界各地的发病率差异较大,易复发,严重影响患者的生活质量,且患者特别容易出现焦虑、抑郁等精神症状。近年来,生物制剂广泛应用于治疗银屑病。司库奇尤单抗是一种全人源性的单克隆抗体,可选择性的结合并中和白细胞介素 17A(IL-17A),在治疗中重度银屑病及银屑病性关节炎取得了良好的疗效,且具有较高的安全性。本研究通过探讨司库奇尤单抗治疗银屑病的临床疗效,评价银屑病患者心理状态的变化,同时采用皮肤镜进行观察,为其进一步推广应用提供佐证。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择 2019 年 5 月至 2023 年 5 月我院皮肤科门诊经临床或病理诊断为中重度斑块状银屑病的患者 150 例,采用随机数字表法分为对照组和观察组各 75 例。入选标准:1)临床诊断为中重度斑块状银屑病的患者;2)年龄 18~65 岁,性别不限;3)无严重心、肺、肝、肾等系统性疾病;4)3 个月内未采用类似或相同方案治疗者;5)生物制剂使用前筛查(结核、乙型肝炎、HIV 感染、严重的细菌感染、恶性肿瘤等其他免疫功能严重低下)为阴性的患者;6)患者自愿参加此项研究。排除标准:1)妊娠或哺乳期妇女;2)出现多种药物过敏、严重过敏或生物制剂过敏;3)不能按时按期随访者;4)酗酒、吸毒或药物滥用史;5)严重精神病史或家族史。两组患者基线资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究通过本院伦理委员会批准,均签署知情同意书。见表 1。

表 1 两组基本资料比较

组别	例数	年龄/岁	性别 (男/女)	病程/年
对照组	75	39.43±12.61	39/36	12.76±7.89
观察组	75	40.12±12.76	40/35	12.54±7.64
t/χ^2		0.33	0.03	0.17
P		0.74	0.87	0.86

1.2 设备

电子皮肤镜(南京倍宁医疗器械有限公司),采用 65 倍和 195 倍导光帽进行接触式观察。

1.3 方法

1.3.1 治疗方法 对照组:使用卡泊三醇软膏

(LEO Laboratories Limited,批准文 H20160070)治疗,取少量本品涂于患处皮肤,起初给药为 2 次/d,之后根据症状缓解可适当调为 1 次/d,持续用药 8 周为一疗程。观察组:司库奇尤单抗(Novartis Pharma Schweiz AG,批准文号 S20190023)300mg/次,分别在第 0、1、2、3、4 周进行皮下注射初始给药,随后维持该剂量每 4 周给药一次,持续用药 8 周为一疗程。1 个疗程后观察两组变化。

1.3.2 皮肤镜观测 选取银屑病患者腰背部固定的皮损部位,治疗前后进行定点皮损观察,均有 2 名资深医师进行皮肤镜观察,并保持所有患者处于同室温静置状态下,同时在定点皮损上做标记,并进行详细登记,尽量避免误差。典型皮损在皮肤镜下与扩张的真皮乳头毛细血管垂直则显示点状或球状血管,与真皮乳头毛细血管一定角度倾斜则显示环状或发夹样的血管。1)定点皮损均采用 35 倍和 65 倍导光帽进行接触式观察。2)连续观察定点皮损相邻的 4 个视野,记录视野内血管数量,计算平均值。3)将观察图像“十”字等分为 4 份,取每张等分图像中心血管,用皮肤镜影像系统的测量模块计算直径,计算平均值。

1.3.3 评价指标 1)临床指标。PASI 评分改善率:PASI 评分改善率=(治疗前 PASI 评分-治疗后 PASI 评分)/治疗前 PASI 评分×100%,PASI 改善 50%、75%、90% 和 100% 分别标记为 PASI50、PASI75、PASI90 和 PASI100。根据皮损改善情况将临床疗效分为痊愈、显效、有效和无效。痊愈:PASI 评分改善率>90%;显效:PASI 评分改善率为 60%~89%;有效:PASI 评分改善率为 20%~59%;无效:PASI 评分改善率<20%。总有效率(痊愈例数+显效例数+有效例数)/总例数×100%。2)心理状态评价指标。使用汉密尔顿焦虑量表 14 项版(HAMA-14)及汉密尔顿抑郁量表 24 项版(HAMD-24)对患者的焦虑及抑郁状况进行评分,HAMA 评分越高说明焦虑状况越严重,HAMD 评分越高,说明患者抑郁情况越严重。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 进行分析处理,服从正态分布计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本,组内比较采用配对 t 检验。计数资料采用 $n/\%$ 表示,采用 χ^2 检验; $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗总有效率

两组经过 8 周治疗, 观察组临床总有效率 98.67% (74/75) 高于对照组 81.33% (61/75), 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 12.43, P = 0.001$)。见表 2。

表 2 两组临床疗效比较 [n(%)]

组别	痊愈	显效	有效	无效	总有效率
对照组	27	15	19	14	61(81.33)
观察组	52	19	3	1	74(98.67)
χ^2					12.43
P					0.001

2.2 患者心理状态

治疗前两组评分无明显差异 ($P > 0.05$), 治疗 8 周后两组患者抑郁及焦虑评分均下降, 观察组抑

郁、焦虑评分低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组治疗前后焦虑抑郁评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

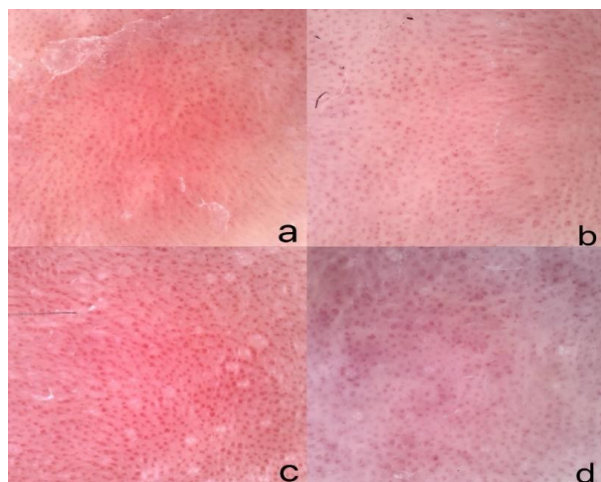
组别	例数	焦虑评分		抑郁评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	75	11.42±3.26	7.81±2.89	11.33±2.92	6.75±2.06
观察组	75	11.73±3.54	5.12±2.15	11.56±2.46	4.49±1.49
t		0.56	6.47	0.52	7.70
P		0.58	<0.001	0.60	<0.001

2.3 两组皮肤皮损改善情况

经 8 周治疗后, 两组患者银屑病皮损处血管数量减少, 血管球直径减小, 见图 1。且观察组血管变化较对照组明显, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组间治疗前后血管变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	血管数目		t	P	血管直径/ μm		t	P
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
对照组	75	56.25±8.97	23.37±8.88	22.56	<0.001	80.21±24.32	50.02±20.71	8.18	<0.001
观察组	75	56.45±8.32	12.37±3.51	42.27	<0.001	80.13±23.56	24.47±9.29	19.03	<0.001
t		0.14	9.98			0.02	7.70		
P		0.89	<0.001			0.98	<0.001		



注: 对照组治疗前(a)及治疗 8 周后(b)高倍皮肤镜下血管变化情况; 观察组治疗前(c)及治疗 8 周后(d)高倍皮肤镜下血管变化情况。

图 1 两组治疗前后皮肤镜下血管变化比较

3 讨论

国内外多项研究已证实司库奇尤单抗在治疗

中重度银屑病中的安全性及有效性^[1]。一项针对司库奇尤单抗治疗中重度斑块状银屑病 5 年有效性和安全性的观察研究显示, 在第 5 年 PASI75、PASI90 和 PASI100 仍可达 81.1%、62.8% 和 35.1%^[1], 且安全性高, 不良反应发生率低, 最常见的不良反应为感染, 随着时间的推移不良反应没有增加, 极大提高了中重度银屑病患者的生活质量^[1-2]。在中国的 III 期临床试验中 PASI75、PASI90 和 PASI100 分别为 97.7%、87% 和 39.7%, 2019 年司库奇尤单抗在国内上市, 我国批准的适应证是符合系统治疗或光疗指征的成人和 6 岁及以上儿童中重度斑块状银屑病患者^[3]。在本研究中, 司库奇尤单抗治疗组的临床总有效率高于对照组, 表明司库奇尤单抗具有较好的治疗效果。

研究发现, 银屑病患者通常会出现焦虑和或抑郁, 中重度银屑病更容易出现精神障碍^[4]。反之, 这种情绪状况也会加重银屑病, 甚至影响治疗效果^[5]。一项多中心的研究发现使用司库奇尤单抗治疗中重度银屑病时, 与基线期相比在第 16 周和

第 48 周时患者的焦虑和抑郁评分明显降低^[6]。本研究发现,患者的焦虑和抑郁评分随治疗时间不断降低,且观察组改善情况优于对照组。由此可见,使用司库奇尤单抗治疗中重度银屑病,可以明显改善患者的焦虑和抑郁状态,但由于本研究样本量较少且观察时间较短,其长期相关性仍需要进一步研究证实。

在银屑病的治疗过程中随访至关重要,通常治疗效果的评估主要依赖于临床表现。皮肤镜作为一种无创的辅助诊断的工具,在银屑病的治疗随访中应用广泛^[7-9]。皮肤镜在银屑病的诊断和鉴别诊断中具有良好的临床价值,在病情严重程度评估和疗效预测监测方面显示出巨大的应用前景^[10]。本研究发现,相同治疗时间,银屑病皮损处血管数量减少,血管球直径减小,使用司库奇尤单抗治疗血管的变化较外用卡泊三醇软膏明显。同时我们发现,某些临床表现红斑鳞屑明显消退的皮损,在皮肤镜下仍可观察到点状血管,这提示我们患者仍需要继续治疗。使用皮肤镜随访的过程中,由于可以更直接客观地看到皮损的变化,使得治疗更具说服力。由此可见,皮肤镜可以客观地评估司库奇尤单抗治疗中重度斑块状银屑病的治疗效果,用于疾病的随访。

综上所述,司库奇尤单抗治疗中重度斑块状银屑病疗效显著,且见效快,可以明显改善患者的焦虑、抑郁状态,但其长期相关性仍需要进一步研究。皮肤镜下皮损改善出现血管变化,可用于治疗过程中的随访,指导治疗,但长期治疗镜下表现仍需要进一步观察。

利益冲突:所有作者均申明不存在利益冲突。

参考文献:

- [1] Langley RG, Sofen H, Dei-Cas I, et al. Secukinumab long-term efficacy and safety in psoriasis through to year 5 of treatment: results of a randomized extension of the phase III ERASURE and FIXTURE trials [J]. *Br J Dermatol*, 2023, 188 (2): 198-207. DOI: 10.1093/bjd/ljac040.
- [2] Gottlieb AB, Deodhar A, McInnes IB, et al. Long-term safety of secukinumab over five years in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis: update on integrated pooled clinical trial and post-marketing surveillance data [J]. *Acta Derm Venereol*, 2022, 102: adv00698. DOI: 10.2340/actadv.v102.563.
- [3] 中华医学会皮肤性病学分会银屑病专业委员会. 中国银屑病诊疗指南(2023 版) [J]. *中华皮肤科杂志*, 2023, 56(7): 573-625. DOI: 10.35541/cjd.20220839.
- [4] Sommer R, Augustin M, Hilbring C, et al. Significance of chronic pruritus for intrapersonal burden and interpersonal experiences of stigmatization and sexuality in patients with psoriasis [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021, 35 (7): 1553-1561. DOI: 10.1111/jdv.17188.
- [5] Jing D, Xiao H, Shen M, et al. Association of psoriasis with anxiety and depression: a case-control study in Chinese patients [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 771645. DOI: 10.3389/fmed.2021.771645.
- [6] Talamonti M, Malara G, Natalini Y, et al. Secukinumab improves patient perception of anxiety and depression in patients with moderate to severe psoriasis: a post hoc analysis of the SUPREME study [J]. *Acta Derm Venereol*, 2021, 101 (3): adv00422. DOI: 10.2340/00015555-3712.
- [7] Lallas A, Argenziano G, Zalaudek I, et al. Dermoscopic hemorrhagic dots: an early predictor of response of psoriasis to biologic agents [J]. *Dermatol Pract Concept*, 2016, 6 (4): 7-12. DOI: 10.5826/dpc.0604a02.
- [8] Cacciapuoti S, Ruggiero A, Gallo L, et al. Proactive vs. reactive psoriasis therapy: a long-term evaluation with dermoscopic and confocal microscopy assessment [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2022, 26(6): 2018-2024. DOI: 10.26355/eurrev_202203_28350.
- [9] Long F, Zhang Z, He F, et al. Dermoscopic features of nail psoriasis: positive correlation with the severity of psoriasis [J]. *J Dermatol*, 2021, 48 (6): 894-901. DOI: 10.1111/1346-8138.15908.
- [10] Wu Y, Sun L. Clinical value of dermoscopy in psoriasis [J]. *J Cosmet Dermatol*, 2024, 23 (2): 370-381. DOI: 10.1111/jocd.15926.

(收稿日期 2024-01-24)

(本文编辑:甘慧敏)