

[文章编号] 1671-587X(2024)06-1683-08

DOI:10.13481/j.1671-587X.20240622

司库奇尤单抗治疗成人中重度斑块状银屑病临床疗效及安全性评价

刘子毓, 周明伟, 李香兰, 陈 凤, 朱明姬, 姜日花
(吉林大学中日联谊医院皮肤科, 吉林 长春 130033)

[摘要] **目的:** 评价司库奇尤单抗治疗成人中重度斑块状银屑病的临床疗效和安全性。**方法:** 收集183例接受司库奇尤单抗治疗的成人中重度斑块状银屑病患者的临床资料, 第0、1、2、3和4周每周皮下注射司库奇尤单抗1次, 其后每4周注射1次, 每次300 mg, 随访52周。计算银屑病患者的银屑病面积及严重指数(PASI)、体表受累面积(BSA)、基线研究者整体评估(IGA)及平均皮肤病生活质量指数(DLQI)评分, 以银屑病患者是否达到PASI 100, 分为痊愈组和非痊愈组, 评价司库奇尤单抗治疗中重度斑块状银屑病的临床疗效和安全性, 并分析其影响因素。**结果:** 与治疗0周时比较, 司库奇尤单抗治疗第4、12、24和52周患者PASI、BAS、IGA及DLQI评分均明显降低($P<0.05$)。司库奇尤单抗治疗后PASI 75、PASI 90和PASI 100患者百分率于第4周分别为95.6%、84.2%和47.5%, 第12周分别为97.3%、95.6%和78.7%, 第24周分别为97.8%、96.7%和84.2%, 第52周分别为98.4%、97.8%和83.6%; BSA $\leq 1\%$ 患者百分率于第4、12、24和52周分别为80.9%、94.5%、95.6%及94.0%; IGA 0/1患者百分率于第4、12、24和52周分别为86.3%、97.3%、96.7%及95.6%; DLQI 0/1患者百分率于第4、12、24和52周分别为76.6%、89.1%、92.9%及91.8%。司库奇尤单抗治疗第4周, 2组患者年龄、体质量指数(BMI)、病程、基线PASI评分和既往生物制剂治疗史患者百分率比较差异均有统计学意义($P<0.05$); 司库奇尤单抗治疗第24周, 2组患者年龄和BMI比较差异有统计学意义($P<0.05$)。司库奇尤单抗治疗第4周, BMI $\geq 25 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ 、病程 ≥ 10 年、基线PASI评分 ≥ 10 和有既往生物制剂治疗史是影响患者痊愈的危险因素($P<0.05$); 司库奇尤单抗治疗第24周, 年龄 ≥ 40 岁是影响患者痊愈的危险因素($P<0.05$)。183例银屑病患者在治疗期间共44例患者报告49次不良反应, 出现不良反应患者百分率为24.0%, 无严重不良事件和致死性不良反应发生。不良反应包括上呼吸道感染23例、湿疹样皮损10例、皮肤真菌感染6例、荨麻疹3例、肝功能轻度异常2例、毛囊炎2例、结膜炎2例和中耳炎1例。**结论:** 司库奇尤单抗治疗成人中重度斑块状银屑病起效迅速且疗效持久, BMI、病程、基线PASI评分、既往生物制剂治疗史和年龄是司库奇尤单抗临床疗效的影响因素, 其总体安全性良好, 可作为中重度斑块状银屑病的一线治疗药物。

[关键词] 银屑病; 司库奇尤单抗; 临床疗效; 安全性评价

[中图分类号] R758.63 **[文献标志码]** A

Evaluation on clinical efficacy and safety of secukinumab in treatment of moderate to severe plaque psoriasis in adults

LIU Ziyu, ZHOU Mingwei, LI Xianglan, CHEN Feng, ZHU Mingji, JIANG Rihua

(Department of Dermatology, China-Japan Union Hospital, Jilin University, Changchun 130033, China)

ABSTRACT Objective: To evaluate the clinical efficacy and safety of secukinumab in the treatment of

[收稿日期] 2024-07-09

[基金项目] 吉林省科技厅自然科学基金项目(YDZJ202301ZYTS506)

[作者简介] 刘子毓(1999-), 男, 辽宁省大连市人, 在读硕士研究生, 主要从事银屑病治疗方面的研究。

[通信作者] 姜日花, 教授, 博士研究生导师(E-mail: jiangrh@jlu.edu.cn)

moderate to severe the adults with plaque psoriasis. **Methods:** The clinical data from 183 adult patients with moderate to severe plaque psoriasis treated with secukinumab were collected. The patients received subcutaneous injections of secukinumab once a week at weeks 0, 1, 2, 3, and 4, followed by an injection every 4 weeks, with each dose of 300 mg. The follow-up period was 52 weeks. The psoriasis area and severity index(PASI), body surface area (BSA), investigator global assessment (IGA), and dermatology life quality index (DLQI) scores of the patients with psoriasis were calculated. The clinical efficacy and safety of secukinumab in the treatment of moderate to severe plaque psoriasis were evaluated, and the influencing factors were analyzed. **Results:** Compared with week 0, the PASI, BSA, IGA and DLQI scores of the patients were significantly decreased at weeks 4, 12, 24, and 52 of secukinumab treatment ($P<0.05$). After treated with secukinumab, the percentages of the patients achieving PASI 75, PASI 90, and PASI 100 at week 4 were 95.6%, 84.2%, and 47.5%, respectively; at week 12, they were 97.3%, 95.6%, and 78.7%, respectively; at week 24, they were 97.8%, 96.7%, and 84.2%, respectively; and at week 52, they were 98.4%, 97.8%, and 83.6%, respectively. The percentages of the patients with $BSA\leq 1\%$ at weeks 4, 12, 24, and 52 were 80.9%, 94.5%, 95.6%, and 94.0%, respectively. The percentages of the patients with IGA score of 0/1 at week 4, 12, 24, and 52 were 86.3%, 97.3%, 96.7%, and 95.6%, respectively. The percentages of the patients with DLQI score of 0/1 at weeks 4, 12, 24, and 52 were 76.6%, 89.1%, 92.9%, and 91.8%, respectively. At week 4 of secukinumab treatment, there were significant differences in age, body mass index (BMI), disease duration, baseline PASI score, and history of previous biologic treatment between the patients in two groups ($P<0.05$). At week 24 of secukinumab treatment, there were significant differences in age and BMI between the patients in two groups ($P<0.05$). At week 4, $BMI\geq 25\text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$, disease duration ≥ 10 years, baseline PASI score ≥ 10 , and a history of previous biologic treatment were risk factors affecting the recovery of the patient ($P<0.05$). At week 24, age ≥ 40 years was a risk factor affecting the recovery of the patient ($P<0.05$). During the treatment period, 44 out of 183 psoriasis patients reported 49 adverse reactions, and the adverse reaction rate was 24.0%. No serious adverse events or fatal adverse reactions occurred. The adverse reactions included upper respiratory tract infections in 23 cases, eczema-like skin lesions in 10 cases, skin fungal infections in 6 cases, urticaria in 3 cases, mild liver function abnormalities in 2 cases, folliculitis in 2 cases, conjunctivitis in 2 cases, and otitis media in 1 case. **Conclusion:** Secukinumab treatment for the adult patients with moderate to severe plaque psoriasis is rapid-acting and has lasting efficacy. The BMI, disease duration, baseline PASI score, history of previous biologic treatment, and age are the factors influencing the clinical efficacy of secukinumab. The overall safety is good, and secukinumab may be used as a first-line treatment option for moderate to severe plaque psoriasis.

KEYWORDS Psoriasis; Secukinumab; Clinical efficacy; Safety evaluation

银屑病是一种免疫介导的慢性炎症性疾病,其皮肤表现为境界清楚的鳞屑性红斑或斑块,可累及关节、心血管和代谢等多个系统,严重影响患者的生活质量^[1]。银屑病复杂的免疫发病机制目前仍未完全阐明,研究^[2]发现:白细胞介素(interleukin, IL)-17A是其发病途径的主要效应因子,IL-17A的过度表达导致表皮增生和过度强烈的炎症反应,产生皮肤斑块及全身炎症。司库奇尤单抗是一种靶向拮抗IL-17A的生物制剂,于2019年3月在中国获批上市,尽管有较多的国内外临床试验数据表明其疗效和安全性良好,但大样本的临床研究较少。本

研究探讨司库奇尤单抗治疗成人中重度斑块状银屑病的临床疗效和安全性,并分析其影响因素。

1 资料与方法

1.1 研究对象 收集2020年1月—2023年1月于吉林大学中日联谊医院皮肤科采用司库奇尤单抗治疗的183例成人中重度斑块状银屑病患者临床资料。纳入标准:①符合中重度斑块状银屑病诊断标准,银屑病面积及严重程度指数(psoriasis area and severity index, PASI) ≥ 3 ,体表受累面积(body surface area, BSA) $\geq 3\%$ 或平均皮肤病生

活质量指数 (dermatology life quality index, DLQI) ≥ 6 [3]; ②年龄 ≥ 18 岁; ③遵医嘱规律用药至少持续 52 周且接受定期随访。排除标准: ①活动性结核感染者、乙型肝炎病毒活动性感染者、人免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 感染者、严重细菌感染者和其他免疫功能严重低下者; ②严重肝肾功能不全者; ③并发恶性肿瘤患者; ④妊娠期、哺乳期或近期有怀孕计划的女性患者; ⑤对司库奇尤单抗过敏或不耐受者。

1.2 临床资料 共纳入成人中重度斑块状银屑病患者 183 例。男性 121 例, 女性 62 例; 年龄 18~83 岁, 平均年龄 (42.4 \pm 9.8) 岁; 平均体质量 (70.1 \pm 12.8) kg; 平均体质量指数 (body mass index, BMI) (24.7 \pm 6.2) kg \cdot m⁻²; 病程中位数 10 (4, 20) 年; PASI 评分 ≥ 10 者 100 例 (54.6%), 平均 PASI 评分 15.2 \pm 4.6; 平均 BSA 12.7% \pm 3.8%; 平均 DLQI 9.7 \pm 2.3。基线研究者整体评估 (investigator global assessment, IGA) 评分 ≥ 3 者 163 例 (89.1%), 季节性加重 141 例 (77.0%); 并发银屑病关节炎 (psoriatic arthritis, PSA) 7 例 (3.8%), 有银屑病家族史 33 例 (18.0%), 有吸烟史 70 例 (38.3%), 既往传统治疗史 107 例 (58.5%), 既往生物制剂治疗史 8 例 (4.4%)。

1.3 治疗前筛查 所有患者治疗前均行结核感染 T 细胞斑点试验 (T-cell spot of tuberculosis assay, T-SPOT.TB)、胸部计算机断层扫描 (computed tomography, CT)、常规免疫检查 (乙肝、丙肝、梅毒和 HIV)、血尿常规和肝肾功能检测。

1.4 药物和治疗方案 所有患者均使用司库奇尤单抗注射液 (瑞士诺华公司生产, 商品名: 可善挺®, 药品规格: 150 g \cdot L⁻¹), 初始剂量为 300 mg, 分别于治疗第 0、1、2、3 和 4 周进行皮下注射, 随后维持剂量为每 4 周注射 1 次, 每次 300 mg, 所有患者均接受至少 52 周治疗。

1.5 司库奇尤单抗临床疗效和安全性评估 通过 PASI、IGA、BSA 和 DLQI 评分变化情况对银屑病患者进行疗效评估。PASI 评分: 通过评估头部、上肢、躯干、下肢的皮损、浸润程度、鳞屑和皮损面积, 综合计算 PASI 评分和 PASI 改善率, PASI 评分范围为 0~72, PASI 评分越高, 疾病越重; PASI 改善率 = (治疗前 PASI 评分 - 治疗后 PASI 评分) / 治疗前 PASI 评分 \times 100%, PASI 改善 75%、90% 和 100% 分别标记为 PASI 75、PASI 90 和

PASI 100。IGA 评分: 通过评估全身皮肤浸润、红斑和鳞屑严重程度, 计算 IGA 评分, 范围为 0~5 分, IGA 评分越高, 疾病越重, IGA 评分为 0 或 1 时, 判定为症状缓解。BSA 评分: 计算银屑病患者整体皮损面积, BSA \approx 1% 即指皮损面积为一个手掌面积大小, 以此方法估算皮损面积可大致评判银屑病的严重程度。DLQI 评分: 患者通过 DLQI 评分量表自测, 包括瘙痒或疼痛、感觉窘迫、日常活动、穿着、社会生活、运动、工作和 (或) 学习、与家人或朋友的关系、性生活障碍及治疗造成的影响, 共 10 个问题, 总分 30 分, 当 DLQI 评分为 0 或 1 分时, 代表皮肤病对生活质量无影响。所有患者每半年复查胸部 CT、血尿常规和肝肾功能指标, 记录患者治疗期间不良反应发生情况。

1.6 司库奇尤单抗临床疗效影响因素分析 以银屑病患者是否达到 PASI 100 分为痊愈组和非痊愈组。治疗 4 周痊愈组患者 87 例, 非痊愈组患者 96 例; 24 周时分别为 154 例和 29 例; 52 周时分别为 153 例和 30 例。分析患者临床基线特征, 如年龄、BMI、病程、并发 PSA、家族史、传统药物治疗史和生物制剂治疗史、吸烟史和基线 PASI 评分等。单因素分析将差异有统计学意义的指标作为自变量, 临床疗效情况作为因变量, 并进行赋值。见表 1。

表 1 司库奇尤单抗临床疗效影响因素赋值

Tab. 1 Assignments of influencing factors of clinical efficacy of secukinumab

Variable	Assignment
PASI	PASI 100=0, non PASI 100=1
Age	<40 years=0, \geq 40 years=1
BMI	<25 kg \cdot m ⁻² =0, \geq 25 kg \cdot m ⁻² =1
Psoriasis duration	<10 years=0, \geq 10 years=1
Baseline PASI score	<10=0, \geq 10=1
Biologic experience in the past	No=0, Yes=1

1.7 统计学分析 采用 SPSS 26.0 统计软件进行统计学分析。银屑病患者治疗前后 PASI、BSA、IGA 和 DLQI 评分均符合正态分布, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 组间样本均数比较采用配对样本 *t* 检验; 2 组患者年龄和 BMI 符合正态分布, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 组间样本均数比较采用独立样本 *t* 检验; 2 组患者性别、是否并发 PSA、基线 PASI 评分 ≥ 10 、家族史、传统药物治疗史及生物制剂治疗史和吸烟史以例

数(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;2组患者病程呈非正态分布,以 $[M(P25, P75)]$ 表示,组间比较采用秩和检验。采用多因素 Logistic 回归分析银屑病患者临床疗效的影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 司库奇尤单抗有效性 与治疗0周时比较,司库奇尤单抗治疗第4、12、24和52周 PASI、BSA、IGA 及 DLQI 评分均明显降低($P < 0.05$)。见表2。

表2 银屑病患者治疗前后 PASI、BSA、IGA 和 DLQI 评分
Tab. 2 PASI, BSA, IGA, and DLQI scores of psoriatic patients before and after treatment ($n=183, \bar{x} \pm s$)

Time of therapy	PASI	BSA ($\eta/\%$)	IGA	DLQI
0 week	15.2±4.6	12.7±3.8	3.2±0.7	9.8±1.8
4 weeks	2.6±0.5*	0.8±0.2*	0.9±0.3*	1.3±0.3*
12 weeks	1.3±0.3*	0.6±0.2*	0.5±0.2*	0.7±0.2*
24 weeks	0.8±0.2*	0.3±0.1*	0.4±0.1*	0.4±0.1*
52 weeks	0.5±0.1*	0.4±0.1*	0.5±0.1*	0.6±0.2*

* $P < 0.05$ vs 0 week.

司库奇尤单抗治疗后 PASI 75、PASI 90 和 PASI 100 患者百分率于第4周分别为 95.6%、84.2% 和 47.5%,第12周分别为 97.3%、95.6% 和 78.7%,第24周分别为 97.8%、96.7% 和 84.2%,第52周分别为 98.4%、97.8% 和 83.6%; BSA \leq 1% 患者百分率于第4、12、24和52周分别为 80.9%、94.5%、95.6% 及 94.0%; IGA 0/1 患者百分率于第4、12、24和52周分别为 86.3%、97.3%、96.7% 及 95.6%; DLQI 0/1 患者百分率于第4、12、24和52周分别为 76.6%、89.1%、92.9% 及 91.8%。见图1和2。

2.2 司库奇尤单抗治疗后2组患者临床疗效和影响因素 司库奇尤单抗治疗第4周,2组患者年龄、BMI、病程、基线 PASI 评分和既往生物制剂治疗史比较差异均有统计学意义($P < 0.05$);司库奇尤单抗治疗第24周,2组患者年龄和 BMI 比较差异均有统计学意义($P < 0.05$);司库奇尤单抗治疗第52周,2组患者临床疗效指标比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表3~5。

多因素 Logistic 回归分析结果显示:司库奇尤单抗治疗第4周, BMI \geq 25 kg·m⁻²、病程 \geq

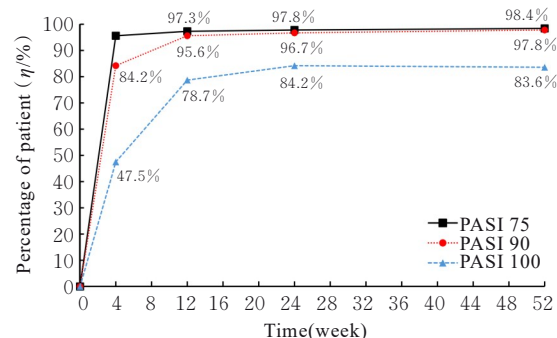


图1 司库奇尤单抗治疗期间 PASI 75、PASI 90 和 PASI 100 患者百分率

Fig. 1 Percentages of patients with PASI 75, PASI 90, and PASI 100 during treatment of secukinumab

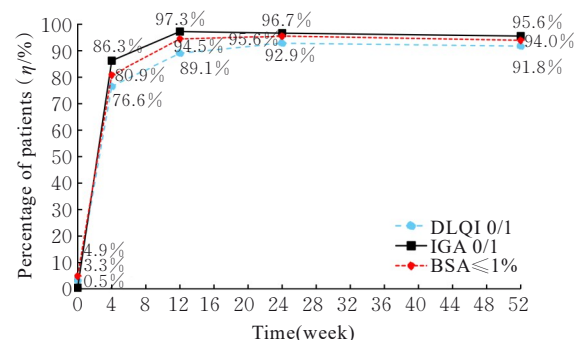


图2 司库奇尤单抗治疗期间 BSA \leq 1%、IGA 0/1 和 DLQI 0/1 患者百分率

Fig. 2 Percentages of patients with BSA \leq 1%, IGA 0/1, and DLQI 0/1 during treatment of secukinumab

10年、基线 PASI 评分 \geq 10 和有既往生物制剂治疗史是影响患者痊愈的危险因素($P < 0.05$);司库奇尤单抗治疗第24周,年龄 \geq 40岁是影响患者痊愈的危险因素(OR=5.222, 95%CI: 1.870~14.580, $P < 0.05$)。见表6。

2.3 司库奇尤单抗安全性评价 183例银屑病患者在治疗期间共44例患者报告49次不良反应,出现不良反应患者百分率为24.0%,无严重不良事件和致死性不良反应发生。不良反应包括上呼吸道感染23例、湿疹样皮损10例、皮肤真菌感染6例、荨麻疹3例、肝功能轻度异常2例、毛囊炎2例、结膜炎2例和中耳炎1例。上述情况对症处理后均可改善或缓解。

用药前所有患者进行 T-SPOT. TB 和胸部 CT 检查,25例患者 T-SPOT. TB 阳性,由专科医师会诊,排除活动性肺结核;其中6例患者经评估后给予预防性抗结核治疗1个月后启动生物制剂治疗,19例患者直接启动生物制剂治疗。T-SPOT. TB

表3 司库奇尤单抗治疗第4周2组患者临床疗效

Tab. 3 Clinical efficacies of patients in two groups after treated with secukinumab for 4 weeks

Group	n	Age(year)	Gender[n(η/%)]		BMI(kg·m ⁻²)	Base line PASI score[n(η/%)]	
			Male	Female		≥10	<10
PASI 100	87	40.1±15.2	52(59.8)	35(40.2)	23.8±3.3	37(42.5)	50(57.5)
Non-PASI 100	96	44.5±13.0	69(72.9)	27(28.1)	25.4±3.7	63(65.6)	33(34.4)
t/χ ²		-2.078	2.985		-2.997	9.823	
P		0.039	0.084		0.003	0.002	

Group	Psoriasis duration (year)	Aggravation caused by season change[n(η/%)]		Diagnosis of PSA[n(η/%)]		Family history of psoriasis[n(η/%)]	
		Yes	No	Yes	No	Yes	No
PASI 100	9(3, 19)	65(74.7)	22(25.3)	3(3.4)	84(96.6)	12(13.8)	75(86.2)
Non-PASI 100	10(6, 20)	76(79.2)	20(20.8)	4(4.2)	92(95.8)	21(21.9)	75(78.1)
Z/χ ²		-2.224	0.512		0.512		0.064
P		0.026	0.474		0.474		0.800

Group	Smoking[n(η/%)]		Traditional treatment in past[n(η/%)]		Biologic treatment in past[n(η/%)]	
	Yes	No	Yes	No	Yes	No
PASI 100	28(32.2)	59(67.8)	52(59.8)	35(40.2)	1(1.1)	86(98.9)
Non-PASI 100	42(43.8)	54(56.2)	55(57.3)	41(42.7)	7(7.3)	89(92.7)
χ ²	2.585		0.115		4.119	
P	0.108		0.734		0.042	

表4 司库奇尤单抗治疗第24周2组患者临床疗效

Tab. 4 Clinical effect of patients in two groups after treated for 24 weeks

Group	n	Age(year)	Gender[n(η/%)]		BMI(kg·m ⁻²)	Base line PASI score[n(η/%)]	
			Male	Female		≥10	<10
PASI 100	154	41.2±14.5	104(67.5)	50(32.5)	24.3±3.3	81(52.6)	73(47.4)
Non-PASI 100	29	49.0±10.9	17(58.6)	12(41.4)	26.5±4.4	19(65.5)	10(34.5)
t/χ ²		-2.716	0.865		-2.525	1.644	
P		0.006	0.352		0.016	0.200	

Group	Psoriasis duration (year)	Aggravation caused by season change[n(η/%)]		Diagnosis of PsA[n(η/%)]		Family history of psoriasis [n(η/%)]	
		Yes	No	Yes	No	Yes	No
PASI 100	10(4, 20)	118(76.6)	36(23.4)	5(3.2)	149(96.8)	26(16.9)	128(83.1)
Non-PASI 100	14(5, 20.5)	23(79.3)	6(20.7)	2(6.9)	27(93.1)	7(24.1)	22(75.9)
Z/χ ²		-1.152	0.100		0.170		0.869
P		0.249	0.752		0.680		0.351

Group	Smoking[n(η/%)]		Traditional treatment in past[n(η/%)]		Biologic treatment in past[n(η/%)]	
	Yes	No	Yes	No	Yes	No
PASI 100	59(38.3)	95(61.7)	86(55.8)	68(44.2)	6(3.9)	148(96.1)
Non-PASI 100	11(37.9)	18(62.1)	21(72.4)	8(27.6)	2(6.9)	27(93.1)
χ ²	0.001		2.759		0.053	
P	0.969		0.097		0.818	

阳性患者在接受司库奇尤单抗治疗后第3、6和12个月复查 T-SPOT. TB 和胸部 CT, 158 例用药前

T-SPOT. TB 阴性患者于司库奇尤单抗治疗后第12个月复查胸部 CT, 均未发现活动性肺结核。

表5 司库奇尤单抗治疗第52周疗效单因素分析

Tab. 5 Univariate analysis on clinical efficacies of patients in two groups after treated with secukinumab for 52 weeks

Group	n	Age(year)	Gender[n(η/%)]		BMI(kg·m ⁻²)	Base line PASI score[n(η/%)]	
			Male	Female		≥10	<10
PASI 100	153	41.7±14.0	102(66.7)	51(33.3)	24.5±3.3	84(54.9)	69(45.1)
Non-PASI 100	30	46.1±14.8	19(63.3)	11(36.7)	25.8±4.8	16(53.3)	14(46.7)
t/χ ²		-1.581	0.124		-1.421	0.025	
P		0.116	0.724		0.164	0.875	

Group	Psoriasis duration (year)	Aggravation caused by season change[n(η/%)]		Diagnosis of PsA[n(η/%)]		Family history of psoriasis[n(η/%)]	
		Yes	No	Yes	No	Yes	No
PASI 100	10(5,20)	116(75.8)	37(24.2)	5(3.3)	148(96.7)	27(17.6)	126(82.4)
Non-PASI 100	9(2.75, 15.5)	25(83.3)	5(16.7)	2(6.7)	28(93.3)	6(20.0)	24(80.0)
Z/χ ²		0.801		0.135		0.094	
P		0.371		0.714		0.759	

Group	Smoking[n(η/%)]		Traditional treatment in past[n(η/%)]		Biologic treatment in past[n(η/%)]	
	Yes	No	Yes	No	Yes	No
PASI 100	57(37.3)	96(62.7)	86(56.2)	67(43.8)	5(3.3)	148(96.7)
Non-PASI 100	13(43.3)	17(56.7)	21(70.0)	9(30.0)	3(10.0)	27(90.0)
χ ²	0.392		1.964		1.347	
P	0.531		0.161		0.246	

表6 司库奇尤单抗治疗第4周2组患者临床疗效影响因素

Tab. 6 Influencing factors of clinical efficacy of patients in two groups after treated with secukinumab for 4 weeks

Influencing factor	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
BMI	0.921	0.382	5.815	0.016	2.511	1.188—5.306
Psoriasis duration	0.759	0.386	3.859	0.049	2.137	1.002—4.557
Baseline PASI score	2.422	0.383	40.009	<0.01	11.272	5.321—23.877
Biologic treatment in the past	2.683	1.213	4.894	0.027	14.625	1.358—157.528

4例患者用药前筛查为乙肝表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)阳性,乙肝病毒脱氧核糖核酸(hepatitis B virus-deoxyribonucleic acid, HBV-DNA) $\leq 10^4$ mL⁻¹,肝功能指标正常,经专科医师会诊后,嘱患者于司库奇尤单抗治疗前1~2周及治疗后6~12个月口服抗乙肝病毒药物。10例患者治疗前筛查乙肝表面抗体(hepatitis B surface antibody, HBsAb)阴性、乙肝e抗体(hepatitis B e antibody, HBeAb)和乙肝核心抗体(hepatitis B core antibody, HBcAb)阳性,HBV-DNA为0,肝功能指标正常,直接给予司库奇尤单抗治疗。以上14例患者司库奇尤单抗治疗及随访期间每3~6个月复查HBV-DNA及肝功,均未发现乙肝病毒激活。

98例患者治疗前行胸部CT检查发现有肺结

节,肺结节直径 ≥ 4 mm的患者48例,其中6例患者肺结节直径 ≥ 8 mm,经专科医师会诊,暂排除恶性病变可能,建议注射司库奇尤单抗同时密切随访,48例肺结节直径 ≥ 4 mm的患者治疗5周(密集针结束)及52周复查,其他患者52周复查,均未发现结节明显增大及恶性病变患者。

3 讨论

随着生物制剂的不断研发与上市,中国银屑病患者的治疗目标已经逐渐提升为PASI 100或PASI 90^[3]。司库奇尤单抗是首个全人源特异性靶向IL-17A的单克隆抗体,通过结合银屑病患者循环和组织中过度表达的IL-17A,使IL-17A趋于正常水平,减少银屑病发病途径下游促炎细胞因子和趋化因子释放,抑制表皮增生和过度强烈的炎症反

应从而消除皮损。研究^[4]显示：司库奇尤单抗在中度至重度斑块状银屑病治疗方面具有明显优势，且安全性和耐受性良好。本研究中司库奇尤单抗治疗成人中重度斑块状银屑病显示出良好的临床疗效，即起效迅速，疗效持续稳定，可显著改善患者的生活质量。与司库奇尤单抗治疗成人中重度斑块状银屑病国内Ⅲ期临床试验^[5]比较，本研究中患者皮损清除率和生活质量改善的数据均更优，可能是由于本研究中患者基线PASI评分较高、平均体重质量更大及既往生物制剂治疗史患者百分率更高，相关指标可能为影响应答率的潜在因素。此外，本研究患者临床特征和治疗效果与日本和韩国等其他亚洲国家的研究^[6-7]结论较为相似，但治疗效果明显优于希腊、西班牙、意大利和美国等西方国家开展的临床研究^[8-11]。因此，司库奇尤单抗可能更适合亚洲银屑病患者，这可能与亚洲人群中IL-17表达水平相对较高有关^[12]。

既往研究^[13]报道：患者的临床基线特征如患者BMI、年龄、基线PASI评分和既往是否有生物制剂治疗史等，可能会影响生物制剂治疗银屑病的临床疗效。研究^[14]发现：基线BMI和既往是否使用过生物制剂对司库奇尤单抗治疗斑块状银屑病患者临床疗效有显著影响，肥胖患者对司库奇尤单抗的治疗反应较差，BMI升高与司库奇尤单抗治疗低应答率之间存在潜在关联，同时既往接受过生物制剂治疗患者的PASI 75和PASI 90应答率明显低于司库奇尤单抗首次治疗的患者。一项欧洲多中心回顾性真实世界研究^[15]发现：初次使用司库奇尤单抗疗效更佳。研究^[8]显示：年龄也是司库奇尤单抗疗效的影响因素，与高龄患者比较，年轻患者经司库奇尤单抗治疗后可获得皮损的迅速改善且疗效维持时间更长。基线PASI评分<10的患者更易达到PASI评分<5，提示基线PASI评分也是影响生物制剂疗效的重要因素^[16]。本研究结果显示：司库奇尤单抗治疗第4和24周，患者BMI、病程、基线PASI评分、既往生物制剂治疗史及年龄是疗效的影响因素，第52周时未发现显著影响疗效的基线因素，提示银屑病患者使用司库奇尤单抗治疗时长期规律用药的重要性。本研究随访时发现：部分患者在季节变化或生活不规律时会出现小面积皮损复发情况，继续治疗后可好转或消退。

本研究进一步证实了司库奇尤单抗治疗成人中重度斑块状银屑病安全性良好，大多数不良反应与

既往报道^[17-18]相似。本研究结果显示：出现不良反应患者百分率为24.0%，最常见的不良反应为感染，如上呼吸道感染、皮肤真菌感染、毛囊炎、结膜炎和中耳炎等，可能是由于司库奇尤单抗抑制IL-17，从而抑制宿主对细胞外细菌和真菌的特异性免疫应答，导致感染发生率较高^[19]。其他不良反应为湿疹样皮损，湿疹可能主要由Th2驱动，靶向抑制Th1和Th17轴通路可引起Th1/Th2的平衡漂移，从而导致湿疹样皮损的发生^[20]。治疗期间未发现结核和乙肝的发生，也无肿瘤和炎症性肠疾病发生的病例。

本研究与国内同类型研究比较，纳入患者数量相对较多，观察时间长达1年，不足之处是尚未统计观察司库奇尤单抗原发性治疗失败和继发性治疗失败的发生情况，将在今后的临床研究中进一步完善。

综上所述，司库奇尤单抗治疗成人中重度斑块状银屑病起效迅速且疗效持久。患者BMI、病程、基线PASI评分、既往生物制剂治疗史和年龄等是疗效的影响因素。司库奇尤单抗治疗斑块状银屑病总体安全性良好，可作为中重度斑块状银屑病系统治疗的一线药物选择之一。

利益冲突声明：

所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献声明：

刘子毓参与研究设计和论文撰写，周明伟、李香兰、陈凤和朱明姬参与数据收集，姜日花参与研究设计、数据收集和论文撰写及审校。

[参考文献]

- [1] ARMSTRONG A W, READ C. Pathophysiology, clinical presentation, and treatment of psoriasis: a review[J]. JAMA, 2020, 323(19): 1945-1960.
- [2] FURUE M, FURUE K, TSUJI G, et al. Interleukin-17A and keratinocytes in psoriasis[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(4): 1275.
- [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.
- [4] FRIEDER J, KIVELEVITCH D, MENTER A. Secukinumab: a review of the anti-IL-17A biologic for the treatment of psoriasis[J]. Ther Adv Chronic Dis, 2018, 9(1): 5-21.
- [5] 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*, 2020, 133(22): 2665-2673.
- [6] TADA Y, MORITA A, YAMANAKA K, et al. Real-world retention rates and effectiveness of secukinumab in psoriasis: results from a multicenter cohort study (RAILWAY)[J]. *J Dermatol*, 2023, 50(11): 1415-1426.
- [7] KIM B S, KIM D H, SHIN B S, et al. Real-world safety and effectiveness of secukinumab in adult patients with moderate to severe plaque psoriasis: results from postmarketing surveillance in Korea [J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2024, 15: 20406223241230180.
- [8] GALLUZZO M, TALAMONTI M, SIMONE C D, et al. Secukinumab in moderate-to-severe plaque psoriasis: a multi-center, retrospective, real-life study up to 52 weeks observation[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2018, 18(7): 727-735.
- [9] ORTIZ-SALVADOR J M, SANELEUTERIO-TEMPORAL M, MAGDALENO-TAPIAL J, et al. A prospective multicenter study assessing effectiveness and safety of secukinumab in a real-life setting in 158 patients[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2019, 81(2): 427-432.
- [10] ROMPOTI N, SIDIROPOULOU P, PANAGAKIS P, et al. Real-world data from a single Greek centre on the use of secukinumab in plaque psoriasis: effectiveness, safety, drug survival, and identification of patients that sustain optimal response [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020, 34(6): 1240-1247.
- [11] STROBER B, GREENBERG J D, KARKI C, et al. Impact of psoriasis severity on patient-reported clinical symptoms, health-related quality of life and work productivity among US patients: real-world data from the Corona Psoriasis Registry[J]. *BMJ Open*, 2019, 9(4): e027535.
- [12] KIM J, BISSONNETTE R, LEE J, et al. The spectrum of mild to severe psoriasis vulgaris is defined by a common activation of IL-17 pathway genes, but with key differences in immune regulatory genes[J]. *J Invest Dermatol*, 2016, 136(11): 2173-2182.
- [13] ZHOU J, YUAN Y, LIU Y H, et al. Effectiveness and safety of secukinumab in Chinese patients with moderate to severe plaque psoriasis in real-world practice[J]. *Exp Dermatol*, 2024, 33(1): e14890.
- [14] NOTARIO J, DEZA G, VILARRASA E, et al. Treatment of patients with plaque psoriasis with secukinumab in a real-life setting: a 52-week, multicenter, retrospective study in Spain[J]. *J Dermatolog Treat*, 2019, 30(5): 424-429.
- [15] CHIRICOZZI A, BALATO A, CONRAD C, et al. Secukinumab demonstrates improvements in absolute and relative psoriasis area severity indices in moderate-to-severe plaque psoriasis: results from a European, multicentric, retrospective, real-world study[J]. *J Dermatolog Treat*, 2020, 31(5): 476-483.
- [16] ZWEEGERS J, ROOSENBOOM B, VAN DE KERKHOF P C, et al. Frequency and predictors of a high clinical response in patients with psoriasis on biological therapy in daily practice: results from the prospective, multicenter BioCAPTURE cohort[J]. *Br J Dermatol*, 2017, 176(3): 786-793.
- [17] GOTTLIEB A B, DEODHAR A, MCINNES I B, 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.
- [18] ESHWAR V, KAMATH A, SHASTRY R, et al. A review of the safety of interleukin-17A inhibitor secukinumab[J]. *Pharmaceuticals*, 2022, 15(11): 1365.
- [19] YIN Y F, WANG M J, LIU M R, et al. Efficacy and safety of IL-17 inhibitors for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2020, 22(1): 111.
- [20] AL-JANABI A, FOULKES A C, MASON K, et al. Phenotypic switch to eczema in patients receiving biologics for plaque psoriasis: a systematic review[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020, 34(7): 1440-1448.