

· 刊授继教 ·

司库奇尤单抗治疗中重度斑块型银屑病的不良反应研究进展

郭媛媛, 王绍年, 张洪卫, 廖承成, 黄虹

(云南中医药大学/云南中医药大学第一附属医院, 云南昆明 650021)

【摘要】银屑病是免疫介导的慢性、炎症性疾病, 司库奇尤单抗是一种全人源化抗白细胞介素-17A的单克隆抗体, 可快速、有效清除银屑病皮损, 改善患者的生活质量, 减少疾病复发, 具有疗效好、安全性高的特点。本文就司库奇尤单抗治疗中重度斑块型银屑病的不良反应研究进展进行综述, 以期临床合理使用该药提供参考。

【关键词】司库奇尤单抗; 中重度斑块型银屑病; 不良反应

【中图分类号】R758.63 **【文献标识码】**A **DOI:** 10.11851/j.issn.1673-1557.2024.03.015

银屑病是一类慢性、复发性、遗传性、炎症性疾病, 与遗传、环境、免疫因素密切相关, 可引起红斑、鳞屑、瘙痒等临床表现。有研究认为, 白细胞介素(interleukin, IL)-17在促进银屑病发生发展的炎症环境过程中起关键作用^[1]。IL-17由Th17细胞特异性分泌, 包括IL-17A、IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-17E、IL-17F。近年来, 各种靶向药物相继出现, 其中IL-17A抑制剂司库奇尤单抗以其疗效好、安全性高的优点, 在银屑病治疗中应用越来越广。本文就司库奇尤单抗治疗中重度斑块型银屑病的不良反应研究进展进行综述, 以期临床合理使用该药提供参考。

1 司库奇尤单抗的作用机制

银屑病发病机制尚不明确, 其中CD4⁺Th1细胞、Th17和Th22等T细胞亚群与银屑病发病密切相关, 这些T细胞亚群及其分泌的相关细胞因子构成的炎症环境能够加速银屑病的发生发展^[1]。其中IL-17可与角质形成细胞受体相结合, 诱导角质形成细胞过度增殖, 与斑块型银屑病患者皮损增厚密切相关^[2], 而司库奇尤单抗便是通过选择性与IL-17A结合并阻止其与受体结合, 以达到治疗银屑病的效果。

2 司库奇尤单抗的临床应用

司库奇尤单抗是一种全人源化单克隆抗体, 2014年12月司库奇尤单抗在日本最早获批用于治疗斑块型银屑病、银屑病关节炎^[3]; 2015年美国食品药品监督管理局批准其用于成人斑块型银屑病、银屑病关节炎、强直性脊柱炎的治疗^[4]; 2019年在我国被批准用于治疗成人

斑块型银屑病, 推荐每次给药剂量为300 mg; 2020年8月欧盟委员会将其批准用于治疗6~18岁儿童及青少年中重度斑块型银屑病^[5]。有研究发现, 大剂量司库奇尤单抗相比小剂量司库奇尤单抗, 能够明显提高中重度银屑病患者的免疫功能, 减轻机体炎症反应, 缓解银屑病症状, 且并未明显增加不良反应的发生风险^[6]。目前, 该药已在多个国家上市, 并在临床上取得良好疗效, 成人推荐剂量为300 mg/次, 分别在第0、1、2、3、4周皮下注射, 随后维持300 mg剂量, 每4周给药1次。儿童体重低于50 kg者每次推荐给药剂量为75 mg, 高于50 kg者每次给药剂量为150 mg, 注射疗程与成人一致。

3 司库奇尤单抗的药物特征

生物制剂具有抗原性和免疫原性, 司库奇尤单抗属于全人源化的IL-17A抑制剂, 抗原性最强^[7]。从免疫原性来看, 司库奇尤单抗免疫原性极低, 患者中断治疗后再次使用该药, 其治疗效果仍较显著, 且较少出现耐药现象^[8]。在一定剂量和给药间隔下, IL-17A抑制剂疗效优于IL-23抑制剂, 不良反应发生风险高于IL-23抑制剂^[9]。IL-17A抑制剂常见轻中度不良反应包括局部肿痛、上呼吸道感染、鼻咽炎、头痛、关节痛等, 严重者可出现重症感染、自身免疫性疾病或恶性肿瘤等。有研究指出, 司库奇尤单抗长期不良反应主要与感染和免疫疾病相关^[10], 严重不良反应主要包括免疫系统及肿瘤两大类, 其中良性室管膜细胞瘤、外阴癌Ⅲ期、硬腭损伤、结缔组织增生性黑素瘤、自身免疫性内耳病与药物相关性较强^[11]。

基金项目: 云南省冯素英专家工作站项目(202105AF150035); 云南省中医医院卓越人才项目(云中附党字[2021]5号)

通信作者: 廖承成, liaochengcheng@163.com

4 司库奇尤单抗的不良反应

4.1 总体不良反应发生情况 司库奇尤单抗治疗中重度斑块型银屑病存在多种不良反应,需根据给药剂量进行分析。有研究显示,大剂量司库奇尤单抗并未明显增加不良反应发生风险^[6]。熊稳稳等^[12]对 IL-17A 抑制剂治疗中重度斑块状银屑病的疗效及安全性进行分析,结果显示司库奇尤单抗 150 mg 组不良反应发生率高于 300 mg 组。Sigurgeirsson 等^[13]研究显示,司库奇尤单抗治疗中重度斑块型银屑病存在鼻咽炎、头痛、背痛、皮肤瘙痒等不良反应。另有研究发现,司库奇尤单抗治疗成人斑块型银屑病还可能出现上呼吸道感染、消化道症状、高血压、超敏反应等不良反应^[14]。

4.2 感染 上呼吸道感染是最常见的感染类型,其他感染中较为常见的是链球菌型咽炎、口腔念珠菌病、扁桃体炎。有研究显示,使用司库奇尤单抗中患者最常见的不良反应为鼻咽炎、背痛和头痛。Langley 等^[15]认为司库奇尤单抗主要不良反应为鼻咽炎和腹泻。Warren 等^[16]、Bagel 等^[17]研究均证实,司库奇尤单抗可引起鼻咽炎、上呼吸道感染、头痛、消化道症状等不良反应,与说明书上描述其常见的上呼吸道感染包括鼻咽炎、鼻窦炎、扁桃体炎等一致。Reich 等^[18]研究发现,司库奇尤单抗治疗组中有 3 例患者报告了克罗恩病事件,其中 1 例为新发克罗恩病的不良事件,1 例为新发克罗恩病的严重不良事件,1 例为筛查时未发现有克罗恩病病史而在使用司库奇尤单抗治疗过程中病情恶化的不良事件,这类不良事件可能与 IL-17A 抑制有关。Iversen 等^[19]研究显示,在使用司库奇尤单抗治疗过程中,有 5.2% 的患者经历了严重不良事件,但与研究药物无关。Langley 等^[15]研究发现,司库奇尤单抗组出现念珠菌感染病例,还存在中性粒细胞减少情况。Sticherling 等^[20]研究显示,司库奇尤单抗组有 2 例患者出现口腔念珠菌和生殖器念珠菌感染,2 例患者出现皮肤念珠菌感染,1 例报告不明念珠菌感染。

4.3 皮肤疾病 皮肤及其附件损害和胃肠系统损害是 IL-17A 抑制剂最常见的不良反应^[21]。有研究显示,司库奇尤单抗使用过程中最常见的不良反应是皮肤及皮下组织类,其中瘙痒性皮肤病发生率高,且与治疗前银屑病面积和严重程度指数 (psoriasis area severity index, PASI) 评分和瘙痒程度呈负相关^[22]。一项回顾性研究显示,45% 的患者在使用司库奇尤单抗后出现瘙痒性皮肤病^[23],也有患者在司库奇尤单抗使用过程中出现足背部局部湿疹样皮炎、特应性皮炎样改变^[24]。司库奇尤单抗治疗引发湿疹的发生率为 2.6% ~ 7.6%,平均发生时间为治疗后 20 周^[25]。有研究指出,使用司库奇尤单抗治疗后仍有部分皮疹难

以消退^[26]。Ohtsuki 等^[27]研究认为,司库奇尤单抗可引起皮肤瘙痒、皮肤病等,非致死性严重不良事件在诱导期内的发生率很低,导致早期停药 (诱导期) 的不良事件包括诱发红皮病型银屑病和非银屑病区域脱发。

4.4 肿瘤 有研究显示,司库奇尤单抗治疗 52 周期间,肿瘤 (不包括皮肤肿瘤) 发生率较低,且大小剂量组间比较无统计学差异^[28]。有研究指出,司库奇尤单抗治疗期间,最常报道的癌症是皮肤癌 (包括基底细胞癌和鳞状细胞癌),恶性肿瘤风险与时间推移无明显相关性^[29]。Iversen 等^[19]研究报道,司库奇尤单抗治疗期间出现了皮肤乳头状瘤和黑素细胞痣,但均是轻微的。Paul 等^[30]研究指出,司库奇尤单抗不良反应涉及咳嗽、高血压、急性肺水肿、注射部位反应、肺炎、恶性肿瘤等,其中 150 mg 司库奇尤单抗治疗组发生严重感染 1 例、恶性肿瘤 (原位恶性黑色素瘤) 1 例。自然杀伤细胞具有抗肿瘤及抗病毒活性,IL-17 能够抑制该细胞的活性,从而产生免疫抑制,加速肿瘤的发生、转移,同时使病毒感染率上升^[31]。有研究显示,IL-17 在肿瘤发生过程中具有两面性,一方面可通过促进肿瘤内部血管生成促使肿瘤恶化,另一方面可通过增强细胞毒性 T 细胞的免疫清除能力抑制肿瘤发展^[32]。因此,司库奇尤单抗与肿瘤之间的关系尚不确定,临床用药时需排查使用者是否存在肿瘤潜在风险,高度重视司库奇尤单抗治疗是否会对肿瘤发生产生影响。

4.5 其他 Lee 等^[33]研究显示,使用司库奇尤单抗后未发现机会性感染、恶性肿瘤、中性粒细胞减少症、炎症性肠病或结核病等不良反应,但有 13.0% 的受试者报告了其他严重的不良事件,包含脑出血、面部痉挛、足部骨折和非酒精性脂肪肝,其中 1 例患者因非酒精性脂肪肝导致治疗中断。有研究报道,1 例斑块型银屑病患者在使用司库奇尤单抗联合预防性抗癆治疗的过程中,出现急性肾小管坏死和血红蛋白管型肾病,但无直接证据表明该不良事件由司库奇尤单抗引起^[34]。有研究显示,使用司库奇尤单抗治疗 16 周后,患者体重指数显著高于治疗前,尿酸水平显著低于治疗前,甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白等代谢性指标无明显变化,故关于司库奇尤单抗对代谢功能的影响有待更大样本量的研究证实^[35]。司库奇尤单抗使用中出現头痛、关节痛、背痛、银屑病恶化、克罗恩肠病、高血压、咳嗽、肌肉拉伤、过敏性结膜炎、局部注射部位反应等,以及腹痛、恶心、呕吐等消化道症状的情况均有报道,但较为少见;出现腹痛、尿路感染、葡萄球菌感染、结膜炎、超敏反应、脓疱、足癣、外耳炎、中性粒细胞减少、口腔假丝酵母菌感染等的报道更为少见,角膜结晶沉积、葡萄膜炎、勃起功能障碍、雷诺现象等新发不良反应也应引起重视^[36]。

5 小结与展望

司库奇尤单抗治疗中重度斑块型银屑病记录最多的不良反应是感染和鼻咽炎,大多数不良反应可自行消失或经对症处理后消失。目前国内相关研究数据较少,为评价司库奇尤单抗对亚洲人群的不良反应是否存在差异,以及在使用司库奇尤单抗过程中发生的不良事件是否为药物不良反应,还需进行大量的临床研究加以观察,以确保该药长期使用的安全性。

参考文献:

[1] 李祥,张小艳,张理涛. 生物制剂治疗银屑病药物选择[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志,2019,18(1):35-38.

[2] 黄贺. 司库奇尤单抗治疗中重度斑块型银屑病临床疗效和安全性分析及血清代谢组学研究[D]. 合肥:安徽医科大学,2020: 21.

[3] 周颖,于滨,吕成志. IL-17 拮抗剂在银屑病亚型治疗中的研究进展[J]. 皮肤科学通报,2020,37(5):449-454.

[4] 董良娇,陈霄霄,叶瑞贤,等. 生物制剂在儿童及青少年银屑病中的应用进展[J]. 皮肤性病诊疗学杂志,2020,27(2):130-133.

[5] 中华医学会皮肤性病学分会银屑病学组,中华医学会皮肤性病学分会儿童学组. 中国儿童银屑病诊疗专家共识(2021)[J]. 中华皮肤科杂志,2021,54(7):559-581.

[6] 马莹,王晨. 不同剂量司库奇尤单抗治疗中重度银屑病疗效分析[J]. 中国烧伤创疡杂志,2023,35(5):413-416, 420.

[7] 李欣欣,郑敏. 生物制剂治疗斑块型银屑病的抗药抗体[J]. 皮肤科学通报,2020,37(5):468-471.

[8] ABUHILAL M, WALSH S, SHEAR N. The role of IL-17 in the pathogenesis of psoriasis and update on IL-17 inhibitors for the treatment of plaque psoriasis [J]. J Cutan Med Surg, 2016, 20(6): 509-516.

[9] 李明洙,钟伟章. 白细胞介素(IL)-12/23,IL-17 和 IL-23 抑制剂治疗中度至重度斑块状银屑病的疗效和安全性的系统评价[J]. 临床皮肤科杂志,2022,51(1):11-18.

[10] MORITA A, TANI Y, MATSUMOTO K, et al. Assessment of serum biomarkers in patients with plaque psoriasis on secukinumab [J]. J Dermatol, 2020, 47(5): 452-457.

[11] 倪倍倍,代梦,殷衍磊,等. 司库奇尤单抗相关皮肤不良反应文献病例分析[J]. 中国医院药学杂志,2022,42(13):1340-1344.

[12] 熊稳稳,苗青,汤婷. 白细胞介素-17 抑制剂治疗中重度斑块状银屑病的效果及安全性网状 meta 分析[J]. 河南医学研究,2022,31(6):1000-1007.

[13] SIGURGEIRSSON B, SCHÄKEL K, HONG C H, et al. Efficacy, tolerability, patient usability, and satisfaction with a 2 ml pre-filled syringe containing secukinumab 300 mg in patients with moderate to severe plaque psoriasis: results from the phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled

ALLURE study [J]. J Dermatolog Treat, 2022, 33(3): 1718-1726.

[14] SIGURGEIRSSON B, BROWNING J, TYRING S, et al. Secukinumab demonstrates efficacy, safety, and tolerability upon administration by 2 ml autoinjector in adult patients with plaque psoriasis: 52-week results from MATURE, a randomized, placebo-controlled trial [J]. Dermatol Ther, 2022, 35(3): e15285.

[15] LANGLEY R G, ELEWSKI B E, LEBWOHL M, et al. Secukinumab in plaque psoriasis – results of two phase 3 trials [J]. N Engl J Med, 2014, 371(4): 326-338.

[16] WARREN R B, BLAUVELT A, POULIN Y, et al. Efficacy and safety of risankizumab vs. secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMerge): results from a phase III, randomized, open-label, efficacy-assessor-blinded clinical trial [J]. Br J Dermatol, 2021, 184(1): 50-59.

[17] BAGEL J, NIA J, HASHIM P W, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin in patients with moderate to severe plaque psoriasis (16-week CLARITY results) [J]. Dermatol Ther (Heidelb), 2018, 8(4): 571-579.

[18] REICH K, ARMSTRONG A W, LANGLEY R G, et al. Guselkumab versus secukinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis (ECLIPSE): results from a phase 3, randomised controlled trial [J]. Lancet, 2019, 394(10201): 831-839.

[19] IVERSEN L, CONRAD C, EIDSMO L, et al. Secukinumab demonstrates superiority over narrow-band ultraviolet B phototherapy in new-onset moderate to severe plaque psoriasis patients: Week 52 results from the STEPIN study [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2023, 37(5): 1004-1016.

[20] STICHERLING M, MROWIETZ U, AUGUSTIN M, et al. Secukinumab is superior to fumaric acid esters in treating patients with moderate-to-severe plaque psoriasis who are naive to systemic treatments: results from the randomized controlled PRIME trial [J]. Br J Dermatol, 2017, 177(4): 1024-1032.

[21] 杨晓姣,周瑾,董艳,等. IL-17A 抑制剂司库奇尤单抗和依奇珠单抗致不良反应文献分析[J]. 中国新药杂志,2022, 31(10):1027-1032.

[22] 陈小利. 生物制剂治疗银屑病疗效及安全性的观察与研究[D]. 重庆:重庆医科大学,2021: 479.

[23] 于晓虹,李天博,韩世新,等. 司库奇尤单抗治疗脓疱型银屑病继发湿疹样皮炎 1 例[J]. 中华皮肤科杂志, 2022, 55(10):2.

[24] LIANG J, ZHANG S, LI Q, et al. Review of secukinumab induced adverse events of special interest and its potential pathogenesis [J]. Dermatol Ther, 2022, 35(8): e15599.

(下转第 226 页)

- [22] 张玉人,林洪生,张英. 基于“伏毒”学说的扶正祛毒法防治恶性肿瘤转移的理论探讨[J]. 北京中医药大学学报, 2014,37(9):586-588, 597.
- [23] 程海波. 癌毒病机理论探讨[J]. 中医杂志,2014,55(20):1711-1714.
- [24] 于彬,顾恪波,王逊,等. 孙桂芝治疗恶性肿瘤学术思想浅析[J]. 北京中医药,2017,36(10):909-912.
- [25] 顾恪波,王逊,何立丽,等. 孙桂芝教授诊疗大肠肿瘤经验浅析[J]. 天津中医药,2013,30(7):388-390.
- [26] 李竹生. 健脾益肾补气汤对大肠癌术后患者免疫功能及癌因性疲乏的影响[J]. 江西中医药大学学报,2019,31(4):43-45.
- [27] 李玮. 中药地黄对 BALB/c 小鼠免疫功能影响的实验研究[D]. 石家庄:河北医科大学,2003.
- [28] 孙丹丹. 环糊精纳米粒共递送人参皂苷 Rg3 和槲皮素抗结直肠癌免疫治疗研究[D]. 长春:吉林大学,2022.
- [29] 龙家英,李小芳,王娴,等. 白术抗肿瘤活性成分及其抗肿瘤机制研究进展[J]. 中药与临床,2021,12(1):65-71.
- [30] 徐旭,窦德强. 茯苓对免疫低下小鼠免疫增强的物质基础研究[J]. 时珍国医国药,2016,27(3):592-593.
- [31] 陈凌波,张珂胜,黄小平,等. 黄芪当归配伍对骨髓造血功能抑制小鼠造血祖细胞增殖的影响[J]. 中草药,2016,47(24):4395-4400.
- [32] 马丽,李作孝. 白芍总苷的免疫调节功能及其临床应用[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(17):244-246.
- [33] 迟笑怡,周天,胡凯文. 川芎对恶性肿瘤侵袭与转移影响研究进展[J]. 中医学报,2019,34(3):495-500.
- [34] 蔡铁如,余建文. 孙光荣研究员内外兼治直肠癌经验浅析[J]. 湖南中医药导报,2000(6):9-10.
- [35] 柴可群. 培本化痰解郁治法理念在恶性肿瘤临床中的应用探讨[J]. 浙江中医杂志,2013,48(11):785-787.
- [36] 曾笛,张聪敏,郭金培,等. 祛痰散结方治疗结直肠癌术后患者的疗效及对免疫功能的影响[J]. 中国中医药信息杂志,2023,30(1):148-152.
- [37] 唐德才. 活血化瘀药在抗肿瘤及转移中的运用思考[J]. 南京中医药大学学报,2019,35(1):1-4.

(收稿日期:2023-09-19)

(上接第 214 页)

- [25] LIANG J Y,ZHANG S Q,LI Q,et al. Review of secukinumab-induced adverse events of special interest and its potential pathogenesis [J]. Dermatol Ther, 2022, 35(8): e15599.
- [26] 吴琼,刘业强. 司库奇尤单抗及依奇珠单抗治疗中重度斑块型银屑病小样本短期疗效评价[J]. 中国皮肤性病杂志,2022,36(1):48-53.
- [27] OHTSUKI M, MORITA A, ABE M, et al. Secukinumab efficacy and safety in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: subanalysis from ERASURE, a randomized, placebo-controlled, phase 3 study [J]. J Dermatol, 2014, 41(12): 1039-1046.
- [28] 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]. J Am Acad Dermatol, 2016, 75(1): 83-98.
- [29] LEBWOHL M, DEODHAR A, GRIFFITHS C E M, et al. The risk of malignancy in patients with secukinumab-treated psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis: analysis of clinical trial and postmarketing surveillance data with up to five years of follow-up [J]. Br J Dermatol, 2021, 185(5): 935-944.
- [30] PAUL C, LACOUR J P, TEDREMETS L, et al. Efficacy, safety and usability of secukinumab administration by autoinjector/pen in psoriasis: a randomized, controlled trial (JUNCTURE) [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2015, 29(6): 1082-1090.
- [31] WANG X F, SUN R, HAO X L, et al. IL-17 constrains natural killer cell activity by restraining IL-15-driven cell maturation via SOCS3 [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2019, 116(35): 17409-17418.
- [32] 魏泰,吴立玲,俞光岩. 白介素-17 在恶性肿瘤发生发展过程中作用及其机制的研究进展[J]. 生理科学进展,2016,47(5):335-339.
- [33] LEE M G, HUANG Y H, LEE J H, et al. Secukinumab demonstrates superior efficacy and a faster response in clearing skin in Asian subjects with moderate to severe plaque psoriasis compared with ustekinumab: Subgroup analysis from the CLEAR study [J]. J Dermatol, 2019, 46(9): 752-758.
- [34] 李思倩,汪丽,边琪. 司库奇尤单抗联合预防性抗癆治疗斑块型银屑病致急性肾损伤 1 例报告[J]. 海军军医大学学报,2023(10):1-5.
- [35] 张正勇,章鹏飞,王凤,等. 司库奇尤单抗治疗老年中重度斑块状银屑病临床疗效及其对代谢和肝脏酶学指标的影响[J]. 中国老年学杂志,2022,42(15):3700-3703.
- [36] 冀召帅,毛乾泰,艾超. 司库奇尤单抗不良反应文献分析[J]. 中南药学,2022,20(4):955-960.

(收稿日期:2023-11-14)