

# 生物制剂与银屑病

沈柱

第三军医大学西南医院 皮肤科

银屑病是一种常见的慢性、复发性、炎症性皮肤病。由于其病情顽固，常需终生治疗。近年来，随着对其发病机制的研究深入和生物工程技术的发展，阻断相应免疫异常的靶向性生物制剂在临床治疗中取得了显著的疗效。生物制剂在欧美国家早已广泛应用于银屑病等免疫介导的炎症性疾病，在我国生物制剂处于逐步被接受阶段。

## 1. 银屑病的免疫学发病机制

随着对银屑病发病机制研究的进一步深入，现一般认为银屑病患者处于一种免疫异常状态。这种免疫异常状态可表现为 T 淋巴细胞免疫异常，参与银屑病发病的 T 淋巴细胞亚群主要有 Th1 细胞、Th17 细胞和 Th22 细胞等。近年来，IL-23/Th-17/IL-17 轴在银屑病发病中的重要作用逐渐被证实。IL-23 主要作用于 Th17 细胞，维持其活化与增殖。活化的 Th17 分泌 IL-17、IL-22、肿瘤坏死因子 $\alpha$ （TNF- $\alpha$ ）等细胞因子，在银屑病的发生发展中起了重要作用。

## 2. 目前生物制剂在银屑病中的治疗现状

针对银屑病免疫发病的不同环节，已有多种靶向生物制剂问世。目前被不同国家批准用于治疗银屑病及银屑病性关节炎的生物制剂主要分为以下几类：①抑制 T 细胞活化的生物制剂；②TNF- $\alpha$  拮抗剂；③IL-12/IL-23 拮抗剂；④IL-17 和 IL-17 受体拮抗剂；⑤磷酸二酯酶 4（PDE4）选择性抑制剂。

### 2.1 抑制 T 细胞活化的生物制剂

抑制 T 细胞活化的生物制剂主要有阿法西普(Alfacept)和依法利珠单抗(Efalizumab)。阿法西普是由白细胞功能相关抗原 3 和 IgG1 的 Fc 段组成的全人源化重组融合蛋白，可阻断

TNF- $\alpha$  与天然受体结合，抑制其生物活性。阿法西普是首个美国 FDA 批准用于治疗银屑病的生物制剂，但因为其起效缓慢，临床有效率较低，应用前景相对受限。依法利珠单抗虽早于 2003 年获得美国 FDA 批准用于银屑病，但 2009 年因其治疗后有发生细菌性败血症、病毒性脑膜炎、侵袭性真菌感染和罕见的致死性进行性多灶性脑白质病风险而撤市。

## 2.2 TNF- $\alpha$ 拮抗剂

TNF- $\alpha$  拮抗剂中，依那西普 (Etanercept)、英夫利昔单抗 (Infliximab)、阿达木单抗 (Adalimumab) 目前应用于银屑病最为广泛，也是被美国 FDA 批准用于斑块型银屑病的 TNF- $\alpha$  拮抗剂。

### 2.2.1 依那西普 (Etanercept)

依那西普 (Etanercept) 是人 p57 TNF- $\alpha$  受体与人 IgG1 的 Fc 段组成的一种融合蛋白，能够特异性结合 TNF- $\alpha$  和 TNF- $\beta$  而抑制其作用。2002 年被美国 FDA 批准用于治疗中度至重度斑块状银屑病。目前较多临床试验表明，该药对于关节病性银屑病、中重度斑块状寻常性银屑病、红皮病性银屑病均具有较好的疗效。依那西普的不良反应主要是局部注射反应、感染、肿瘤、脱髓鞘性疾病、血细胞减少与再生障碍性贫血、狼疮样药物反应、血管炎、充血性心力衰竭、头痛、腹泻等。由于其抑制了 TNF- $\alpha$  抗肿瘤的作用，其所致的恶性肿瘤主要是淋巴瘤，其中 81% 为非霍其金淋巴瘤，实体肿瘤很少见。

### 2.2.2 英夫利昔单抗 (Infliximab)

英夫利昔单抗 (Infliximab) 是鼠-人的嵌合单克隆抗体，由鼠源性 IgG Fab 段与人源性 IgG 的 Fc 段嵌合而成。可与 TNF- $\alpha$  以 1:2 的比例结合，使其丧失生物学活性。2005 年被美国 FDA 批准用于银屑病性关节炎，2006 年被批准用于中、重度银屑病。英夫利昔单抗治疗中重度银屑病起效快，其药物不良反应与依那西普类似，最轻的为局部注射反应，严重不良反应在多个研究中均报道过的包括恶性肿瘤、严重感染、严重输液反应和狼疮样综合征，

但严重不良反应的发生率与安慰剂组比较无统计学意义，具有较好的疗效和耐受性。

### 2.2.3 阿达木单抗(Adalimumab)

阿达木单抗(Adalimumab) 是人重组 IgG1 抗 TNF- $\alpha$  单克隆抗体。其通过与细胞表面的 TNF 受体 p55 和 p57 相互作用，从而阻断 TNF- $\alpha$  的生物学作用，与英利昔单抗相比，其免疫源性低，刺激机体产生中和抗体的能力弱。2005 年被美国 FDA 批准用于银屑病性关节炎，2008 年被批准用于中、重度银屑病。对比阿达木单抗与其他生物制剂显示：阿达木单抗效果稍逊于英利昔单抗，但优于依那西普、依法利珠单抗和其他非生物制剂的系统治疗。患者依从性及耐受性较高，但是应注意上呼吸道感染，尤其警惕潜在结核感染的扩散。亦有报道出现脱髓鞘、视神经炎、多发性硬化、肿瘤等。

### 2.2.4 赛妥珠单抗 (Certolizumab)

赛妥珠单抗 (Certolizumab) 是聚乙二醇化的 TNF- $\alpha$  的人源化单克隆抗体的 Fab' 段，目前已被美国 FDA 批准用于克罗恩病、类风湿性关节炎及银屑病性关节炎。一项 409 名患者参与的 III 期临床试验显示，每个剂量组 14 周与 24 周 ACR20 (即病症 20%的改善)、ACR50 和 ACR70 的缓解率相较安慰剂组要高。同时也使银屑病关节炎患者皮肤的临床症状得到改善，但目前赛妥珠单抗治疗斑块状银屑病的安全性和有效性还未得到确认。

### 2.2.5 戈利木单抗 (Golimumab)

戈利木单抗 (Golimumab) 是 TNF- $\alpha$  的全人源化 IgG1 单克隆抗体，被 FDA 批准治疗成人中至重度活动型风湿性关节炎、银屑病关节炎及强直性脊柱炎。治疗皮肤银屑病的疗效在戈利木单抗抗体关节病性银屑病研究中作为次要目的进行评估。在这些研究中。允许同时应用 MTX 和 (或) 小剂量糖皮质激素。戈利木单抗对皮损的疗效要弱于其他几种 TNF- $\alpha$  拮抗剂。

## 2.3 IL-12/IL-23 拮抗剂

目前上市的 IL-12/IL-23 拮抗剂为优特克单抗（Ustekinumab）。布雷奴单抗（Briakinumab）因为在一项 III 期临床试验中发生了严重的心血管事件，2011 年该药物开发商撤回其向美国 FDA 及欧盟药审委的批准申请。

优特克单抗（Ustekinumab）是细胞因子 IL-12 和 IL-23 拮抗剂，是一种新型的治疗银屑病的人源性单克隆抗体，可特异性与 p40 蛋白亚单位结合，干扰 IL-12 和 IL-23 介导的信号和细胞因子级联反应。2009 年被美国 FDA 批准治疗中、重度银屑病。两项 III 期临床试验都表明：45g 或 90g 的优特克单抗在第 0 周、4 周且之后每 12 周的注射，可使超过 3/4 的中重度银屑病患者达到 PASI75 的最终预期效应。另一项 II 期临床试验表明，相对于安慰剂组，对照组明显缓解关节病型银屑病患者的症状和体征，且使皮损减少。另一项由多个国家开展的大型 III 期临床试验中表明，在对银屑病为期 12 周的治疗中，45g 或 90g 的优特克单抗治疗效果优于高剂量的依那西普。不良反应包括上呼吸道感染、头痛、疲劳、腹泻、眩晕、咽喉痛、瘙痒、注射部位红斑、肌肉痛和抑郁等。

#### 2.4 IL-17 和 IL-17 受体拮抗剂

IL-17 拮抗剂 Secukinumab 是一种全人源化 IgG1 单克隆抗体，选择性地结合和中和炎症介质 IL-17 的亚型 IL-17A，可抑制 IL-17 介导的中性粒细胞趋化等作用。Secukinumab III 期临床试验的适应证除银屑病外，还包括强直性脊柱炎、类风湿性关节炎。临床试验结果显示银屑病患者使用 Secukinumab 12 周治疗效果显著优于 Etanercept。2014 年 10 月美国 FDA 专家委员会认为基于现有 Secukinumab 的临床试验结果，支持批准其上市。据传该药将于 2015 年上市，并成为第一个上市的 IL-17 抑制剂。另外还有两个通过与 IL-17 受体的竞争性结合而抑制 IL-17 作用的药物 Brodalumab 及 Ixekizumab，目前均处于 III 期临床试验阶段。

#### 2.5 磷酸二酯酶 4 (PDE4) 选择性抑制剂

阿普斯特（Apremilast）是一种小分子磷酸二酯酶 4（PDE4）抑制剂，对环单磷酸腺苷（cAMP）特异性。PDE4 抑制作用导致细胞内 cAMP 水平增加，从而抑制炎症反应。2014 年 3 月刚被美国 FDA 批准用于银屑病性关节炎治疗，并于近期再次被 FDA 批准用于中、重度银屑病治疗，为目前唯一一个被批准的用于银屑病治疗的 PDE4 抑制剂 (<http://www.chemdrug.com/tradeinfo/trade/3.html>)。据两项 III 期临床试验研究显示，该药 30mg Bid 组患者第 16 周时达到 PASI-75 应答的百分比（主要终点）显著高于安慰剂组，且基线有指甲银屑病的患者，指甲均有明显改善。

### 3. 生物制剂在银屑病治疗中的展望

近年来，生物制剂对中、重度银屑病及关节病型银屑病的良好疗效让人们在银屑病的治疗上看到了新的曙光。但生物制剂长期应用的安全性及有效性仍需长期的临床观察及数据统计。随着对银屑病发病机制的进一步深入研究，也会有越来越多的针对性更强，疗效更为显著的新药逐渐问世。