司库奇尤单抗治疗银屑病关节炎有效性和安全性的 meta 分析

黄　华，李　萍*，郭　琳，郭雪美，熊楚辉，高　雅，叶雨萌
（北部战区总医院风湿免疫科，辽宁沈阳 110016）

摘要：目的　系统评价司库奇尤单抗治疗银屑病关节炎（psoriatic arthritis，PA）的有效性与安全性。**方法**　检索英文数据库（PubMed、MEDLINE、Embase、Cochrance Library）及中文数据库（中国知网、维普数据库、万方数据库）中司库奇尤单抗治疗 PA 的相关文献，检索时间为 2000 年 1 月至 2020 年 12 月。对符合纳入标准的文献进行质量评价后，应用 Revman 5.4 软件进行 meta 分析。**结果**　共纳入 5 篇随机对照研究文献，涉及 2 455 例 PA 患者。Meta 分析结果显示，与安慰组相比，司库奇尤单抗治疗组显著改善患者的美国风湿病学会（American College of Rheumatology，ACR）病情缓解 20%［相对危险度（odds ratio，OR）＝4.40，95% 置信区间（confidence interval，CI）(3.79，5.11），$P < 0.000\ 01$］、ACR50［OR ＝ 5.84，95%CI(4.82，7.07），$P < 0.000\ 01$］、ACR70［OR ＝ 7.98，95%CI(5.64，11.27），$P < 0.000\ 01$］、银屑病皮损面积和严重程度指数（psoriasis area and severity index，PASI）75［OR ＝ 9.72，95%CI(6.68，14.14），$P < 0.000\ 01$］以及 PASI90［OR ＝ 7.75，95%CI(4.92，12.22），$P < 0.000\ 01$］；300 mg 司库奇尤单抗 ACR20 较 150 mg 组有所改善［OR ＝ 1.36，95%CI(1.04，1.76），$P = 0.02$］。在安全性方面，司库奇尤单抗组总体不良事件及严重不良事件发生率与安慰剂组比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$）。司库奇尤单抗组念珠菌感染与肿瘤的发生率均高于安慰组，差异有统计学意义［分别 OR ＝ 2.29，95%CI(1.18，4.46），$P = 0.01$；OR ＝ 3.38，95%CI(1.20，9.53），$P = 0.02$］。**结论**　司库奇尤单抗治疗 PA 的皮损及关节病变效果确切，安全性较好，但因国内的司库奇尤单抗刚上市，无长期的临床研究报道，后续还需进行大量的临床研究及进一步验证。

关键词：司库奇尤；银屑病关节炎；meta分析
中图分类号：R758.63　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188(2022)09-1171-10
DOI：10.13683/j.wph.2022.09.016

Meta analysis of effectiveness and safety of secukinumab in the treatment of psoriatic arthritis

HUANG Hua, LI Ping*, GUO Lin, GUO Xuemei, XIONG Chuhui, GAO Ya, YE Yumeng
(*Department of Rheumatology and Immunology, General Hospital of Northern Warfare Zone, Shenyang 110016, Liaoning Province, China*)

Abstract: ***Objective*** To systematically evaluate the effectiveness and safety of secukinumab in the treatment of psoriatic arthritis(PA). ***Methods*** Relevant literature on the treatment of PA with secukinumab were searched in English databases(PubMed, MEDLINE, Embase, Cochrance Library) and the Chinese databases(CNKI, VIP, Wanfang), from January 2000 to December 2020. After quality evaluation of the literatures that met the inclusion criteria, the meta analysis was conducted with Revman 5.4 software. ***Results*** A total of 5 randomized controlled studies involving 2 455 patients with PA were included for analysis. Meta analysis results showed that compared with the treatment of the placebo group, the treatment group with secukinumab significantly improved the patients' remission of American College of Rheumatology(ACR) by 20%[odds ratio(OR)＝4.40, 95% confidence interval(CI) (3.79, 5.11), $P<0.000\ 01$], ACR50 [OR＝5.84, 95%CI(4.82, 7.07), $P<0.000\ 01$], ACR70[OR＝7.98, 95%CI(5.64, 11.27), $P<0.000\ 01$], psoriatic area and severity index(PASI) 75[OR＝9.72, 95%CI(6.68, 14.14), $P<0.000\ 01$] and PASI90[OR＝7.75, 95%CI(4.92, 12.22), $P<0.000\ 01$]. Compared with the 150 mg group, the ACR20 in 300 mg secukinumab group was significantly improved[OR＝

收稿日期：2021-11-17；**修回日期：**2022-07-22
作者简介：黄华，主治医师，研究方向：风湿免疫专业。
通信作者：李萍，副主任医师，博士，研究方向：风湿免疫专业。

1.36, 95%CI(1.04, 1.76), P=0.02]. In terms of safety, there was no significant difference in the incidence of overall adverse events and serious adverse events between the secukinumab group and the placebo group(P>0.05). The incidence of candida infection and tumor in the secukinumab group was significantly higher than that in the placebo group[OR=2.29, 95%CI(1.18, 4.46), P=0.01, OR=3.38, 95%CI(1.20, 9.53), P=0.02]. ***Conclusion*** The efficacy and safety of secukinumab in the treatment of PA skin lesions and joint lesions are reliable. However, since secukinumab has just been marketed in China, there is no long-term clinical research report, and a large number of clinical studies and further verification are needed in the future.

Key words: secukinumab; psoriatic arthritis; meta analysis

银屑病关节炎（psoriatic arthritis，PA）是一种与银屑病相关的炎性关节疾病，常表现为银屑病皮疹，关节和周围软组织疼痛、肿、压痛、僵硬和运动障碍，部分患者可有骶髂关节炎和（或）脊柱炎，病程迁延、易复发，晚期可有关节强直，甚至导致残疾[1]。发病率在正常人群中为0.3%～1.0%，在银屑病患者中发病率高达30%[2-3]。目前PA的治疗药物包括非甾类抗炎药、传统的慢性改善病情抗风湿药（disease-modifying anti-rheumatic drug，DMARD）和生物制剂等。而DMARD的不良反应较多，疗效一般。肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor-α，TNF-α）抑制剂在控制关节症状及皮损方面具有一定优势[4]，可使患者达到低疾病活动或缓解症状[5]。但部分患者使用TNF-α抑制剂后效果不佳，部分反应或出现疲劳情况[6]。随着对PA免疫研究的日益深入，学者发现白介素（interleukin，IL）-17在PA患者的关节组织中含量明显增多[7-8]。因IL-17A在皮肤及关节内作用于多个细胞靶点，促进组织炎症和骨骼重建[9]，故IL-17A抑制剂被研发出[10-13]，其中司库奇尤是一种高亲和力全人源抗IL-17A单克隆抗体[14]。本研究针对司库奇尤单抗治疗PA的随机对照试验（randomized controlled trial，RCT）分析，旨在总结司库奇尤单抗的疗效和安全性，为临床应用提供一定的参考。

1 资料与方法

1.1 文献检索

检索Pubmed、MEDLINE、Embase、Cochrane Library、中国知网、万方数据库和维普数据库。检索时间为2000年1月至2020年12月。英文检索关键词为“psoriatic arthritis”“arthritic psoriasis”“psoriasis arthropathica”“psoriatic arthropathy”“secukinumab”“Cosentyx”“AIN 457”，中文检索关键词为“司库奇尤单抗”“可善挺”“苏金单抗”“银屑病关节炎”“银屑病性关节炎”“关节病型银屑病”。

1.2 文献筛选标准

纳入标准：①研究对象根据PA分类标准[15]，诊断为PA患者。②研究类型为国内外发表的应用司库奇尤单抗治疗PA的中英文RCT文献。③结局指标包含美国风湿病学会（American College of Rheumatology，ACR）病情缓解20%、50%和70%以及银屑病皮损面积和严重程度指数（psoriasis area and severity index，PASI）75、90。④不良事件（adverse event，AE）、严重AE(serious adverse event，SAE)、念珠菌感染以及肿瘤发生率指标。

排除标准：①文献为综述、数据汇总分析、回顾性分析、经验总结及非RCT研究。②重复发表的文献。③无对照组。④结局指标无疗效分析，无AE指标。

1.3 质量评价

采用“Cochrane系统评价员手册5.1”评价研究的风险偏倚。主要对纳入文献的选择性偏倚、实施偏倚、测量偏倚、随访偏倚、报告偏倚和其他偏倚的评估。根据偏移风险程度分为：不明确风险、低风险以及高风险。

1.4 统计学方法

本研究采用Cochrane协作网提供的RevMan5.4软件进行数据分析。计数资料采用相对危险度（odds

ratio，OR）和 95% 置信区间（confidence interval，CI）为效应值。采用 I^2 定量判断纳入研究的异质性。当 $I^2 < 50\%$ 和 $P > 0.1$ 时，表示纳入的文献间存在同质性，运用固定效应模型分析；当 $I^2 \geqslant 50\%$ 或 $P \leqslant 0.1$ 时，表示纳入的文献存在异质性，运用随机效应模型分析。

2 结果

2.1 文献检索及偏移风险结果

本研究共检索出 71 篇英文文献，无中文文献。根据文献的纳入标准，经过筛选及剔除后，最终纳入 5 篇文献 [16-20] 进行研究。纳入文献的基本信息及质量评估见表 1 和表 2。5 篇文献的偏移风险评估详见图 1 和图 2，其中图 2 均为低风险偏倚。

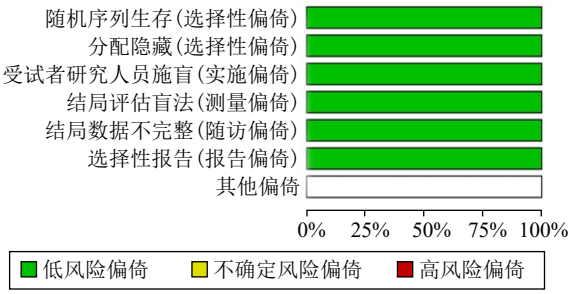


图 1 偏倚风险图

Figure 1 Map of risk of bias

表 1 纳入文献基本信息

Table 1 Basic information of the included literatures

第一作者	发表年份	随访时间/周	治疗方案	纳入例数	完成例数	结局指标
Mclnnes等[16]	2014	24	10 mg/kg	28	25	ACR20/50/70
			安慰剂组	14	10	AE/SAEs/念珠菌感染/肿瘤
Mclnnes等[17]	2015	52	300 mg	100	92	ACR20/50/70
			150 mg	100	86	PASI75/90
			75 mg	99	75	AE/SAEs
			安慰剂组	98	82	念珠菌感染/肿瘤
Mease等[18]	2015	52	150 mg	202	180	ACR20/50
			75 mg	202	174	PASI75/90
			安慰剂组	202	161	AE/SAEs 念珠菌感染/肿瘤
Mease等[19]	2018	24	300 mg	222	216	ACR20/50/70
			150 mg负荷剂量	220	214	PASI75/90
			150 mg无负荷剂量	222	207	AE/SAEs
			安慰剂组	332	295	念珠菌感染/肿瘤
Nash等[20]	2018	52	300 mg	139	118	ACR20/50
			150 mg	138	110	PASI75/90
			安慰剂组	137	109	AE/SAEs 念珠菌感染/肿瘤

表 2 纳入文献质量评估

Table 2 Quality assessment of the included literatures

第一作者	分配方案隐藏	盲法	数据完整	研究报告选择	退出/丢失原因	其他偏倚
Mclnnes等[16]	是	双盲	完整	有	记录	不明确
Mclnnes等[17]	是	双盲	完整	有	记录	不明确
Mease等[18]	是	双盲	完整	有	记录	不明确
Mease等[19]	是	双盲	完整	有	记录	不明确
Nash等[20]	是	双盲	完整	有	记录	不明确

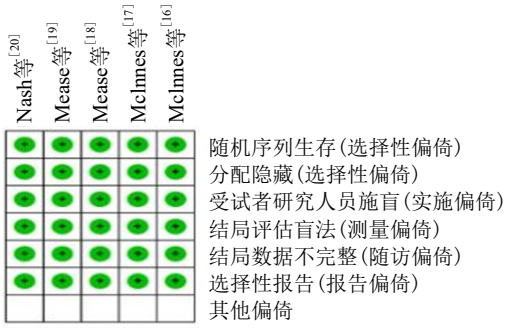


图 2 偏倚风险总结图

Figure 2 Summary graph of risk of bias

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 治疗 24 周的 ACR20 分析

纳入的 5 篇文献[16-20]均报道了 ACR20 的分析结果，其中 Mclnnes 等[17]、Mease 等[18]、Mease 等[19]和 Nash 等[20]文献中将司库奇尤单抗细分为 300 mg、150 mg 或 75 mg 组，故进行本 meta 分析时，将其单独进行统计分析。纳入的文献无异质性［I^2 = 0%，P = 0.49］，运用固定效应模型进行分析。结果显示，司库奇尤单抗组治疗较安慰剂组改善明显，差异有统计学意义［OR = 4.40，95%CI(3.79，5.11)，P < 0.000 01］，见图 3。

2.2.2 治疗 24 周的 ACR50 分析

纳入的 5 篇文献[16-20]均报道了 ACR50 的分析结果。所纳入的文献属于同质性［I^2 = 12%，P = 0.33］，运用固定效应模型进行分析。结果显示，司库奇尤单抗组较安慰剂组改善显著，差异有统计学意义［OR = 5.84，95%CI(4.82，7.07)，P < 0.000 01］，见图 3。

2.2.3 治疗 24 周的 ACR70 分析

3 篇文献[16-17,19]报道了 ACR70 的分析结果，所纳入的文献无异质性［I^2 = 0%，P = 0.47］，运用固定效应模型进行分析。结果显示，司库奇尤单抗组较安慰剂组改善显著，差异有统计学意义［OR = 7.98，95%CI(5.64，11.27)，P < 0.000 01］，见图 3。

2.2.4 治疗 24 周的 PASI75 分析

4 篇文献[17-20]均报道了 PASI75，各文献存在异质性［I^2 = 55%，P = 0.02］，采用随机效应模型进行分析。结果显示，PASI75 较安慰剂组显著改善，差异有统计学意义［OR = 9.72，95%CI(6.68，14.14)，P < 0.000 01］，详见图 4。

2.2.5 治疗 24 周的 PASI90 分析

4 篇文献[17-20]均报道了 PASI90，各文献存在异质性［I^2 = 57%，P = 0.01］，采用随机效应模型进行分析。结果显示，司库奇尤单抗治疗较安慰剂组显著改善，差异有统计学意义［OR = 7.75，95%CI(4.92，12.22)，P < 0.000 01］，详见图 4。

2.2.6 不同剂量司库奇尤单抗疗效的差异

3 篇文献[17-18,20]报道了 300 mg 和 150 mg 不同剂量组治疗 PA ACR20 研究，文献无异质性［I^2 = 0%，P = 0.65］，选用固定效应模型进行分析。结果显示，司库奇尤 300 mg 单抗组较 150 mg 组有所改善，差异有统计学意义［OR = 1.36，95%CI(1.04，1.76)，P = 0.02］，详见图 5。

3 篇文献[17-18,20]报道了 300 mg 和 150 mg 不同剂量组治疗 PA ACR50 研究，文献属于异质性［I^2 = 58%，P = 0.09］，运用随机效应模型进行分析。结果显示，300 mg 司库奇尤单抗组较 150 mg 组改善无明显差异，且差异无统计学意义［OR = 1.39，95%CI(0.89，2.16)，P = 0.15］，详见图 6。

2.3 安全性分析

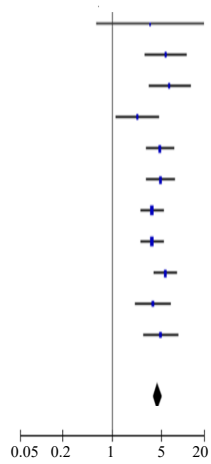
2.3.1 治疗 24 周的 AE 对比

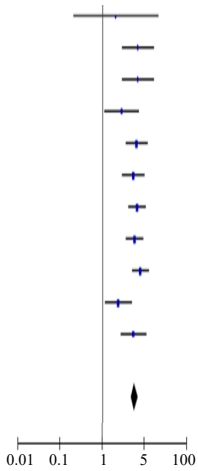
5 篇文献[16-20]均提及了治疗后的 AE，如鼻咽炎、上呼吸道感染、血脂异常、头痛、高血压、腹泻、高胆固醇血症及尿路感染等。结果显示，文献无异质性［I^2 = 0%，P = 0.84］，选用固定效应模型分析。司库奇尤单抗治疗组 24 周 AE 的发生率与安慰剂组比较无统计学意义［OR = 1.02，95%CI(0.89，1.17)，P = 0.74］，详见图 7。

2.3.2 治疗 24 周的 SAEs 对比

5 篇文献[16-20]均提及了治疗后的 SAEs。如蜂窝

研究文献	剂量	司库奇尤单抗 事件/例	司库奇尤单抗 总事件/例	安慰剂 事件/例	安慰剂 总事件/例	权重/%	OR值 固定效应模式，95%CI	OR值 固定效应模式，95%CI
ACR20对比								
Mclnnes等[16]	10 mg/kg	10	23	2	11	0.9	3.46[0.61, 19.72]	
	150 mg	51	100	15	98	4.4	5.76[2.93, 11.32]	
Mclnnes等[17]	300 mg	54	100	15	98	4.2	6.50[3.30, 12.77]	
	75 mg	29	99	15	98	6.4	2.29[1.14, 4.62]	
Mease等[18]	150 mg	101	202	35	202	10.5	4.77[3.02, 7.54]	
	75 mg	102	202	35	202	10.4	4.87[3.08, 7.69]	
	150 mg 负荷剂量	117	220	78	332	17.4	3.70[2.56, 5.34]	
Mease等[19]	150 mg 无负荷剂量	118	222	78	332	17.5	3.69[2.56, 5.33]	
	300 mg	141	222	78	332	13.7	5.67[3.90, 8.23]	
Nash等[20]	150 mg	58	138	22	137	7.7	3.79[2.15, 6.69]	
	300 mg	67	139	22	137	6.9	4.86[2.77, 8.55]	
总计(95%CI)			1667		1979	100	4.40[3.79, 5.11]	
事件总例数		848		395				
异质性检验：$Chi^2=9.50$，$df=10$($P=0.49$)；$I^2=0\%$								
效应检查：$Z=19.48$($P<0.000\ 01$)								
ACR50对比								
Mclnnes等[16]	10 mg/kg	4	23	1	11	1.2	2.11[0.21, 21.45]	
	150 mg	35	100	7	98	4.8	7.00[2.93, 16.74]	
Mclnnes等[17]	300 mg	35	100	7	98	4.8	7.00[2.93, 16.74]	
	75 mg	18	99	7	98	6.0	2.89[1.15, 7.27]	
Mease等[18]	]150 mg	70	202	15	202	10.2	6.61[3.63, 12.05]	
	75 mg	62	202	15	202	10.8	5.52[3.01, 10.11]	
	150 mg 负荷剂量	86	220	29	332	14.7	6.71[4.20, 10.70]	
Mease等[19	150 mg 无负荷剂量	80	222	29	332	15.5	5.89[3.68, 9.41]	
	300 mg	97	222	29	332	13.6	8.11[5.10, 12.90]	
Nash等[20]	150 mg	26	138	12	137	10.2	2.42[1.17, 5.02]	
	300 mg	48	139	12	137	8.2	5.49[2.76, 10.93]	
总计(95%CI)			1667		1979	100	5.84[4.82, 7.07]	
事件总例数		561		163				
异质性检验：$Chi^2=11.40$，$df=10$($P=0.33$)；$I^2=12\%$								
效应检查：$Z=18.08$($P<0.000\ 01$)								
ACR70对比								
Mclnnes等[16]	10 mg/kg	3	23	1	11	4.2	1.50[0.14, 16.32]	
	150 mg	21	100	1	98	2.9	25.78[3.39, 195.93]	
Mclnnes等[17]	300 mg	20	100	1	98	2.9	24.25[3.18, 184.65]	
	75 mg	6	99	1	98	3.4	6.26[0.74, 52.98]	
	150 mg 负荷剂量	53	220	13	332	28.3	7.79[4.13, 14.69]	
Mease等[19]	150 mg 无负荷剂量	41	222	13	332	30.5	5.56[2.90, 10.65]	
	300 mg	57	222	13	332	27.8	8.48[4.51, 15.93]	
总计(95%CI)			986		1301	100	7.98[5.64, 11.27]	
事件总例数		201		43				
异质性检验：$Chi^2=5.60$，$df=6$($P=0.47$)；$I^2=0\%$								
效应检查：$Z=11.76$($P<0.000\ 01$)								





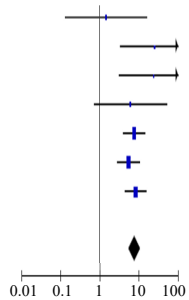
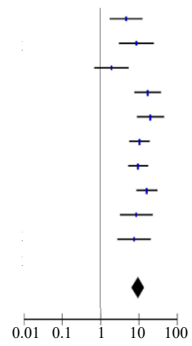


图 3　24 周司库奇尤单抗与安慰剂组对比 ACR20、ACR50 和 ACR70 森林图

Figure 3　ACR20, ACR50 and ACR70 forest plots at 24-week among secukinumab groups and placebo groups

研究文献	剂量	司库奇尤单抗 事件/例	司库奇尤单抗 总事件/例	安慰剂 事件/例	安慰剂 总事件/例	权重/%	OR值 随机效应模式 95%CI	OR值 随机效应模式95%CI
PASI75对比								
Mclnnes等[17]	150 mg	28	58	7	43	8.5	4.80[1.84, 12.53]	
	300 mg	26	41	7	43	7.8	8.91[3.18, 24.95]	
	75 mg	14	50	7	43	7.9	2.00[0.72, 5.54]	
Mease等[18]	150 mg	66	108	9	109	10.4	17.46[7.97, 38.25]	
	75 mg	70	108	9	109	10.3	20.47[9.31, 45.02]	
Mease等[19]	150 mg负荷剂量	75	125	20	162	13.0	10.65[5.91, 19.20]	
	150 mg无负荷剂量	68	117	20	162	12.9	9.85[5.43, 17.86]	
	300 mg	77	110	20	162	12.5	16.57[8.90, 30.82]	
Nash等[20]	150 mg	34	68	6	59	8.4	8.83[3.35, 23.28]	
	300 mg	29	62	6	59	8.3	7.76[2.91, 20.70]	
总计(95%CI)			847		951	100	9.72[6.68, 14.14]	
事件总例数		487		111				
异质性检验：Tau^2=0.19，Chi^2=19.82，df=10(P=0.02)；I^2=55%								
效应检查：Z=11.88(P<0.000 01)								
PASI90对比								
Mclnnes等[17]	150 mg	19	58	4	43	8.4	4.75[1.48, 15.24]	
	300 mg	20	41	4	43	8.1	9.29[2.80, 30.75]	
	75 mg	6	50	4	43	7.2	1.33[0.35, 5.06]	
Mease等[18]	150 mg	49	108	4	109	9.2	21.80[7.49, 63.43]	
	75 mg	53	108	4	109	9.2	25.30[8.70, 73.55]	
Mease等[19]	150 mg负荷剂量	46	125	15	162	13.6	5.71[3.00, 10.86]	
	150 mg无负荷剂量	37	117	15	162	13.4	4.53[2.35, 8.76]	
	300 mg	59	110	15	162	13.5	11.34[5.92, 21.72]	
Nash等[20]	150 mg	28	68	4	59	8.7	9.63[3.13, 29.62]	
	300 mg	21	62	4	59	8.6	7.04[2.25, 22.09]	
总计(95%CI)			847		951	100	7.75[4.92, 12.22]	
事件总例数		338		73				
异质性检验：Tau^2=0.29，Chi^2=20.84，df=9(P=0.01)；I^2=57%								
效应检查：Z=8.82(P<0.000 01)								



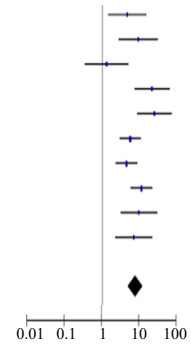


图 4　24 周司库奇尤单抗与安慰剂组对比 PASI75 和 PASI90 森林图

Figure 4　PASI75 and PASI90 forest plots at 24-week among secukinumab groups and placebo groups

研究	司库奇尤单抗300 mg 事件/例	司库奇尤单抗300 mg 总事件/例	司库奇尤单抗150 mg 事件/例	司库奇尤单抗150 mg 总事件/例	权重/%	OR值 固定效应模式 95%CI	OR值 固定效应模式95%CIl
Mclnnes等[17]	54	100	51	100	24.3	1.13[0.65，1.97]	
Mease等[18]	141	222	117	220	44.4	1.53[1.05，2.24]	
Nash等[20]	67	139	58	138	31.2	1.28[0.80，2.06]	
总计(95%CI)		461		458	100	1.36[1.04，1.76]	
事件总例数	262		226				
异质性检验：Chi^2=0.87，df=2(P=0.65)；I^2=0%							
效应检查：Z=2.28(P=0.02)							

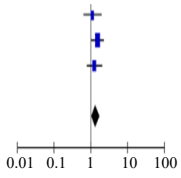


图 5　24 周 300 mg 与 150 mg 司库奇尤单抗组 ACR20 森林图

Figure 5　ACR20 forest plot at 24-week among 300 mg and 150 mg secukinumab groups

文献	司库奇尤单抗300 mg		司库奇尤单抗150 mg		权重/%	OR值	OR值
	事件/例	总事件/例	事件/例	总事件/例		随机效应模式95%CI	随机效应模式95%CI
Mclnnes等[17]	35	100	35	100	29.0	1.00[0.56, 1.79]	
Mease等[18]	97	222	86	220	40.5	1.21[0.83, 1.77]	
Nash等[20]	48	139	26	138	30.5	2.27[1.31, .94]	
总计(95%CI)		461		458	100	1.39[0.89, 2.16]	
事件总例数	180		147				
异质性检验：Tau^2=0.09，Chi^2=4.77，df=2(P=0.09)；I^2=58%							
效应检查：Z=1.44(P=0.15)							

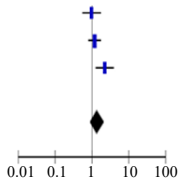


图 6 24 周 300 mg 与 150 mg 司库奇尤单抗组 ACR50 森林图

Figure 6 ACR50 forest plot at 24-week among 300 mg and 150 mg secukinumab groups

组织炎、肌腱断裂、腕管综合征、肿瘤、心力衰竭及病情复发等。结果显示，文献无异质性 [I^2 = 0%，P = 0.57]，采用固定效应模型分析。司库奇尤治疗组 SAEs 与安慰剂组比较无统计学意义 [OR = 0.82，95%CI(0.56，1.19)，P = 0.30]，详见图 7。

2.3.3 司库奇尤单抗治疗 24 周念珠菌感染发生风险对比

4 篇文献 [17-20] 提及治疗后的念珠菌感染。结果显示，文献亚组间无异质性 [I^2 = 0%，P = 0.57]，使用固定效应模型分析。司库奇尤治疗组念珠菌感染风险较安慰剂组增高，差异具有统计学意义 [OR = 2.29，95%CI(1.18，4.46)，P = 0.01]，详见图 7。

2.3.4 司库奇优单抗治疗 24 周肿瘤发生风险对比

4 篇文献 [17-20] 提示肿瘤发生风险。结果显示，文献亚组无异质性 [I^2 = 0%，P = 0.92]，使用固定效应模型分析。司库奇尤组与安慰剂组相比，发生肿瘤的风险略高，具有统计学意义 [OR = 3.38，95%CI(1.20，9.53)，P = 0.02]，详见图 7。

2.3.5 不同剂量司库奇尤单抗治疗安全性的差异

2.3.5.1 不同剂量不良事件的差异

3 篇文献 [17-18,20] 报道了 300 mg 和 150 mg 不同剂量治疗 PA 所产生的不良事件。各文献属于同质性 [I^2 = 0%，P = 0.89]，运用固定效应模型进行分析。结果显示，300 mg 组司库奇尤单抗组较 150 mg 组无明显差异，且无统计学意义 [OR = 0.96，95%CI (0.74，1.25)，P = 0.75]，详见图 8。

2.3.5.2 不同剂量严重不良事件的差异

3 篇文献 [17-18,20] 报道了 300 mg 和 150 mg 不同剂量治疗 PA 所产生的严重不良事件。各文献属于同质性 [I^2 = 32%，P = 0.23]，运用固定效应模型进行分析。结果显示，300 mg 司库奇尤单抗较 150 mg 组无明显差异，且无统计学意义 [OR = 1.50，95%CI (0.67，3.38)，P = 0.32]，详见图 8。

3 讨论

司库奇尤单抗作为 IL-17A 抑制剂的代表性药物之一，在治疗 PA 中起效快速，对于改善 PA 患者症状、体征、关节功能及生活质量疗效显著 [21]。本研究就司库奇尤单抗治疗 PA 24 周 ACR 缓解率及 PASI75、90 进行分析，结果显示，其在 PA 的 ACR20、50、70 及 PASI75、90 中，缓解率均高于安慰剂组，说明司库奇尤单抗可显著改善患者的关节肿胀、触痛及皮损症状。对于纳入文献进行亚组分析，不同剂量 75 mg、150 mg 或 300 mg，均得到了缓解率高于安慰剂组的结论。根据这一亚组分析结果，可以指导对于不同程度的 PA 患者应用不同病情剂量进行治疗，最终得到最佳的经济疗效比。

在安全性方面，本研究总结了司库奇尤单抗治疗 PA 24 周过程中，AE 及 SAEs 中出现较多的为鼻咽炎、上呼吸道感染、头痛、尿路感染及注射部位感染等。两组 AE 及 SAEs 总体事件发生率无明显差异。应用生物制剂后机体免疫状态受到抑制，各种

文献	剂量	司库奇尤单抗 事件/例	司库奇尤单抗 总事件/例	安慰剂 事件/例	安慰剂 总事件/例	权重/%	OR值 固定效应模式95%CI	OR值 固定效应模式95%CI
不良事件对比								
Mclnnes等[16]	10 mg/kg	26	28	11	14	0.2	3.55[0.52, 24.26]	
	150 mg	57	100	57	98	5.9	0.95[0.54, 1.68]	
Mclnnes等[17]	300 mg	56	100	57	98	6.0	0.92[0.52, 1.61]	
	75 mg	48	99	57	98	7.0	0.68[0.39, 1.19]	
Mease等[18]	150 mg	131	202	118	202	9.8	1.31[0.88, 1.96]	
	75 mg	122	202	118	202	11.1	1.09[0.73, 1.62]	
	150 mg负荷剂量	138	220	206	332	14.5	1.03[0.72, 1.46]	
Mease等[19]	150 mg无负荷剂量	136	222	206	332	15.1	0.97[0.68, 1.37]	
	300 mg	140	222	206	332	14.4	1.04[0.73, 1.48]	
Nash等[20]	150 mg	80	138	77	137	7.7	1.07[0.67, 1.73]	
	300 mg	76	139	77	137	8.3	0.94[0.58, 1.51]	
总计(95%CI)			1 672		1982	100	1.02[0.89, 1.17	
事件总例数		1010		1190				
异质性检验：Chi^2=5.73，df=10(P=0.84)；I^2=0%								
效应检查：Z=0.33(P=0.74)								
严重不良事件对比								
Mclnnes等[16]	10 mg/kg	4	28	1	14	1.9	2.17[0.22, 21.46]	
	150 mg	1	100	2	98	3.3	0.48[0.04, 5.44]	
Mclnnes等[17]	300 mg	5	100	2	98	3.2	2.53[0.48, 13.3]	
	75 mg	4	99	2	98	3.2	2.02[0.36, 11.3]	
Mease等[18]	150 mg	9	202	10	202	15.8	0.90[0.36, 2.25]	
	75 mg	5	202	10	202	16.2	0.49[0.16, 1.45]	
	150 mg负荷剂量	4	220	7	332	9.1	0.86[0.25, 2.97]	
Mease等[19]	150 mg无负荷剂量	3	222	7	332	9.2	0.64[0.16, 2.49]	
	300 mg	7	222	7	332	9.0	1.51[0.52, 4.37]	
Nash等[20]	150 mg	5	138	9	137	14.4	0.53[0.17, 1.64]	
	300 mg	3	139	9	137	14.7	0.31[0.08, 1.18]	
总计(95%CI)			1 672		1982	100	0.82[0.56, 1.19]	
事件总例数		50		66				
异质性检验：Chi^2=8.57，df=10(P=0.57)；I^2=0%								
效应检查：Z=1.04(P=0.30)								
念珠菌感染风险对比								
	150 mg	6	100	0	98	3.9	13.55[0.75, 243.88]	
Mclnnes等[17]	300 mg	4	100	0	98	4.0	9.19[0.49, 172.94]	
	75 mg	1	99	0	98	4.1	3.00[0.12, 74.54]	
Mease等[18]	150 mg	2	202	0	202	4.1	5.05[0.24, 105.85]	
	75 mg	1	202	0	202	4.1	3.01[0.12, 74.45]	
	150 mg负荷剂量	3	220	2	332	13.0	2.28[0.38, 13.76]	
Mease等[19]	150 mg无负荷剂量	0	222	2	332	16.6	0.30[0.01, 6.22]	
	300 mg	4	222	2	332	13.0	3.03[0.55, 16.6]	
Nash等[20]	150 mg	2	138	2	137	16.4	0.99[0.14, 7.15]	
	300 mg	0	139	2	137	20.8	0.19[0.01, 4.08]	
总计(95%CI)			1 644		1968	100	2.29[1.18, 4.46]	
事件总例数		23		10				
异质性检验：Chi^2=7.68，df=9(P=0.57)；I^2=0%								
效应检查：Z=2.45(P=0.01)								
肿瘤风险对比								
	150 mg	1	100	0	98	10.5	2.97[0.12, 73.79]	
Mclnnes等[17]	300 mg	0	100	0	98			
	75 mg	2	99	0	98	10.4	5.05[0.24, 106.58]	
Mease等[18]	150 mg	1	295	1	202	25.1	0.68[0.04, 10.99]	
	75 mg	3	292	1	202	24.8	2.09[0.22, 20.20]	
	150 mg负荷剂量	0	220	0	332			
Mease等[19]	150 mg无负荷剂量	1	222	0	332	8.4	4.50[0.18, 111.05]	
	300 mg	0	222	0	332			
Nash等[20]	150 mg	3	138	0	137	10.4	7.10[0.36, 138.83]	
	300 mg	3	139	0	137	10.4	7.05[0.36, 137.81	
总计(95%CI)			1 827		1968	100	3.38[1.20, 9.53]	
事件总例数		14		2				
异质性检验：Chi^2=2.02，df=6(P=0.92)；I^2=0%								
效应检查：Z=2.30(P=0.02)								

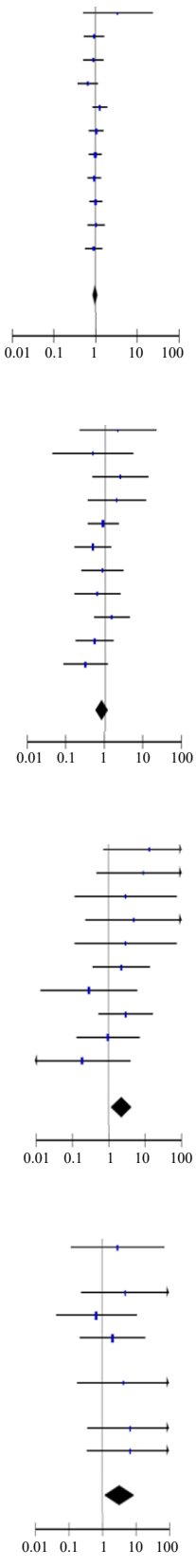


图 7 24 周安全性分析

Figure 7 Safety analysis at 24-week

文献	司库奇尤单抗300 mg		司库奇尤单抗150 mg		权重/%	OR值	OR值
	事件/例	总事件/例	事件/例	总事件/例		固定效应模式95%CI	固定效应模式95%CI
不良事件对比							
Mclnnes等[17]	56	100	57	100	22.3%	0.96[0.55, 1.68]	
Mease等[18]	140	222	138	220	45.4%	1.01[0.69, 1.49]	
Nash等[20]	76	139	80	138	32.3%	0.87[0.54, 1.41]	
总计(95%CI)		461		458	100%	0.96[0.74, 1.25]	
事件总例数	272		275				
异质性检验：Chi^2=0.23，df=2(P=0.89)；I^2=0%							
效应检查：Z=0.32(P=0.75)							
严重不良事件对比							
Mclnnes等[17]	5	100	1	100	9.7%	5.21[0.60, 45.43]	
Mease等[18]	7	222	4	220	39.9%	1.76[0.51, 6.09]	
Nash等[20]	3	139	5	138	50.4%	0.59[0.14, 2.50]	
总计(95%CI)		461		458	100%	1.50[0.67, 3.38]	
事件总例数	15		10				
异质性检验：Chi^2=2.94，df=2(P=0.23)；I^2=32%							
效应检查：Z=0.99(P=0.32)							

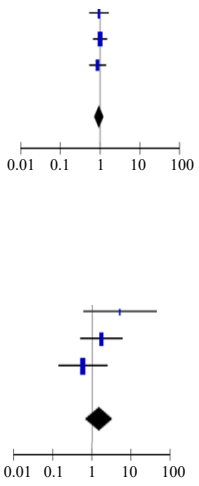


图 8 24 周 300 mg 与 150 mg 司库奇尤单抗组安全性差异

Figure 8 Difference in safety among 300 mg and 150 mg secukinumab groups at 24-week

感染更易发生，在常见的不良反应中，念珠菌感染是需要重点关注的问题[22]，本研究亦支持上述观点。在 SAEs 中，纳入文献提及了心肌受累、中风及死亡，但报道的死亡病例中，基本为患者本身疾病所致，如患胰腺癌、肺癌等。司库奇尤治疗组肿瘤发生风险较安慰剂组略高，分析其原因可能使用免疫抑制后机体对于肿瘤细胞的免疫监视能力下降，导致肿瘤细胞增生活跃，使得肿瘤发生率增加。但也有报道提出，IL-17 可通过促进肿瘤血管生成、促进其侵袭、转移及诱导肿瘤免疫抑制微环境等促进肺癌进展，IL-17 抑制剂可发挥抑制肿瘤进展的作用[23]。

本研究存在一定的局限性，纳入的文献均来源于国外，国内因司库奇尤单抗刚上市，无长期的临床研究报道，缺乏上市后的疗效分析。现有研究均为司库奇尤单抗与安慰剂组的对照研究，缺乏与传统 DMARD 药物、TNF-α 抑制剂的对比分析，可能导致本分析具有一定的片面性。而且入选的文献大多数为国外司库奇尤单抗 II、III期临床研究，数据可能有利于该药的上市评估，故在一定程度上疗效略有偏差。

4 结论

综上所述，我国还需进行大量的临床研究以观察司库奇尤单抗治疗 PA 的有效性及安全性。在临床实践中需收集关于司库奇尤单抗更多的耐药性及目前未被提及的各种不良事件。

参考文献：

[1] 中华医学会风湿病学分会. 银屑病关节炎诊断及治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(9): 631-633.

[2] Gladman DD, Antoni C, Mease P, *et al*. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome[J]. Ann Rheum Dis, 2005, 64(Suppl 2): ii14-ii17.

[3] Zachariae H, Zachariae R, Blomqvist K, *et al*. Quality of life and prevalence of arthritis reported by 5 795 members of the Nordic Psoriasis Associations. Data from the Nordic quality of life study[J]. Acta Derm Venereol, 2002, 82(2): 108-113.

[4] Antoni CE, Kavanaugh A, van der Heijde D, *et al*. Two-year efficacy and safety of infliximab treatment in patients with active psoriatic arthritis: findings of the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial(IMPACT)[J].

J Rheumatol, 2008, 35(5): 869-876.

[5] Lubrano E, Perrotta FM, Kavanaugh A. An overview of low disease activity and remission in psoriatic arthritis[J]. Clin Exp Rheumatol, 2015, 33(5 Suppl 93): S51-S54.

[6] Lubrano E, Perrotta FM. Beyond TNF inhibitors: new pathways and emerging treatments for psoriatic arthritis[J]. Drugs, 2016, 76(6): 663-673.

[7] Veale D, Yanni G, Rogers S, *et al*. Reduced synovial membrane macrophage numbers, ELAM-1 expression, and lining layer hyperplasia in psoriatic arthritis as compared with rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 1993, 36(7): 893-900.

[8] Noordenbos T, Yeremenko N, Gofita I, *et al*. Interleukin-17-positive mast cells contribute to synovial inflammation in spondylarthritis[J]. Arthritis Rheum, 2012, 64(1): 99-109.

[9] Blauvelt A, Chiricozzi A. The immunologic role of IL-17 in psoriasis and psoriatic arthritis pathogenesis[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2018, 55(3): 379-390.

[10] Huynh D, Kavanaugh A. Psoriatic arthritis: current therapy and future approaches[J]. Rheumatology(Oxford), 2015, 54(1): 20-28.

[11] Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, *et al*. European League Against Rheumatism(EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update[J]. Ann Rheum Dis, 2016, 75(3): 499-510.

[12] Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, *et al*. Group for research and assessment of psoriasis and psoriatic arthritis 2015 treatment recommendations for psoriatic arthritis[J]. Arthritis Rheumatol, 2016, 68(5): 1060-1071.

[13] Olivieri I, D'Angelo S,Palazzi C, *et al*. Advances in the management of psoriatic arthritis[J]. Nat Rev Rheumatol, 2014, 10(9): 531-542.

[14] Papp KA, Langley RG, Sigurgeirsson B, *et al*. Efficacy and safety of secukinumab in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase Ⅱ dose-ranging study[J]. Br J Dermatol, 2013, 168(2): 412-421.

[15] Taylor W, Gladman D, Helliwell P, *et al*. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study[J]. Arthritis Rheum, 2006, 54(8): 2665-2673.

[16] Mclnnes IB, Sieper J, Braun J, *et al*. Efficacy and safety of secukinumab, a fully human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe psoriatic arthritis: a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase Ⅱ proof-of-concept trial[J]. Ann Rheum Dis, 2014, 73(2): 349-356.

[17] Mclnnes IB, Mease PJ, Kirkham B, *et al*. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis(FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet, 2015, 386(9999): 1137-1146.

[18] Mease PJ, Mclnnes IB, Kirkham B, *et al*. Secukinumab inhibition of interleukin-17A in patients with psoriatic arthritis[J]. N Engl J Med, 2015, 373(14): 1329-1339.

[19] Mease P, van der Heijde D, Landewé R, *et al*. Secukinumab improves active psoriatic arthritis symptoms and inhibits radiographic progression: primary results from the randomised, double-blind, phase Ⅲ FUTURE 5 study[J]. Ann Rheum Dis, 2018, 77(6): 890-897.

[20] Nash P, Mease PJ, Mclnnes IB, *et al*. Efficacy and safety of secukinumab administration by autoinjector in patients with psoriatic arthritis: results from a randomized, placebo-controlled trial(FUTURE 3)[J]. Arthritis Res Ther, 2018, 20(1): 47.

[21] 陆晓鸥, 王海彦, 曹馨元, 等. 司库奇尤单抗300 mg和150 mg治疗银屑病性关节炎长期疗效比较meta分析[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2020, 36(8): 454-460.

[22] Koenders MI, van den Berg WB. Secukinumab for rheumatology: development and its potential place in therapy[J]. Drug Des Devel Ther, 2016, 10: 2069-2080.

[23] 梅建东, 刘伦旭. 白介素-17在肺癌发生及进展中的作用与机制研究进展[J]. 中国肺癌杂志, 2016, 19(1): 46-51.

（编辑：沈佳婕）