·综 述·

司库奇尤单抗在风湿病治疗中的应用进展

王晓庆[1]，夏光涛[2*]
（1. 高密市人民医院风湿免疫科，山东高密 261500；2. 山东第一医科大学附属省立医院风湿免疫科，山东济南 250021）

摘要：近年来，随着越来越多高效、安全的生物制剂被研制并应用于临床，针对风湿免疫病的治疗取得重大进展，而司库奇尤单抗（secukinumab）作为一种新型生物制剂，具有起效迅速、疗效显著、安全性高的特点，可显著改善患者预后，提高患者生活质量。现就司库奇尤单抗在风湿病，尤其在强直性脊柱炎（ankylosing spondylitis）、银屑病关节炎（psoriatic arthritis）、类风湿关节炎（rheumatoid arthritis）等疾病中的应用及疗效作一综述，以期为临床诊治提供参考。

关键词：司库奇尤单抗；强直性脊柱炎；银屑病关节炎；类风湿关节炎
中图分类号：R945；R593.2 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2022）01-0011-04
DOI：10.13683/j.wph.2022.01.003

Progress on the application of secukinumab in the treatment of rheumatism

WANG Xiaoqing[1], XIA Guangtao[2*]
(*1. Department of Rheumatology and Immunology, Gaomi People's Hospital, Gaomi 261500, Shandong Province, China; 2. Department of Rheumatology and Immunology, Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250021, Shandong Province, China*)

Abstract: In recent years, with the development and clinical application of more and more efficient and safe biological agents, great progress has been made in the treatment of rheumatic immune diseases. As a new biological agent, secukinumab has the characteristics of rapid onset, significant curative effect and high safety. It can significantly improve the prognosis and quality of life of patients. This paper reviewed the application of secukinumab in the treatment of rheumatism, mainly focusing on the application and curative effect of ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, rheumatoid arthritis and other diseases, in order to provide reference for clinical diagnosis and treatment.

Key words: secukinumab; ankylosing spondylitis; psoriatic arthritis; rheumatoid arthritis

临床上风湿免疫病并非一种单一的疾病，强直性脊柱炎（ankylosing spondylitis，AS）、银屑病关节炎（psoriatic arthritis，PsA）、类风湿关节炎（rheumatoid arthritis，RA）等风湿病的发病机制及临床表现各不相同，然而针对这些疾病的治疗方案却有部分重叠。非甾体抗炎药（nonsteroidal antiinflammatory drugs，NSAIDs）可用于减轻风湿病疼痛及炎症，却不能减缓疾病进展，而生物制剂是一类相对较新的药物，主要针对细胞因子或免疫细胞，其中肿瘤坏死因子抑制剂（tumor necrosis factor inhibitor，TNFi）的出现在治疗风湿免疫病的历史上是一场革命。接受常规治疗无效的风湿病患者，在使用 TNFi 治疗后，部分患者病情可在短时间内获得改善，但仍有改善不明显者。

白介素（interleukin，IL）-17 细胞因子激活炎症信号通路参与了多种炎症性疾病的发生发展过程，包括银屑病（psoriasis）、RA、PsA 及 AS 等，故 IL-17 信号通路抑制剂是人类治疗炎症性疾病的一个

收稿日期：2021-10-13
作者简介：王晓庆，主治医师，研究方向：关节炎的治疗。
通信作者：夏光涛，主任医师，研究方向：风湿免疫病的诊治。
基金项目：山东省自然科学基金面上项目：miR-326与Th17/Treg、APE、Ref-1相互作用对自身免疫性肝炎影响研究（ZR2021MH265）

有希望的治疗靶点[1]。司库奇尤单抗（secukinumab，AIN457）属于一种IL-17A信号通路抑制剂，是一种全人源单克隆抗体，可选择性结合IL-17A，从而阻止IL-17A与其受体结合，抑制其触发炎症反应。AIN457可阻止IL-17表达，并阻止其与在角质形成细胞、成纤维样滑膜细胞、内皮细胞、软骨细胞和成骨细胞表面的受体相互作用[2]。因此，AIN457可抑制与自身免疫、炎症性疾病有关的下游炎性因子途径，同时保证其他免疫功能不受影响[3]。

1 AIN457治疗AS

AS是一种慢性自身免疫性炎症性疾病，主要影响中轴骨[4]，典型症状包括慢性腰背部疼痛、僵硬及脊柱活动能力进行性丧失，若患者不积极接受治疗，AS甚至可导致残疾[4-5]。NSAIDs是被推荐的治疗AS的一线药物[6-7]。对使用NSAIDs进行常规治疗但病情仍未有良好改善的患者，TNFi可作为一种新的治疗方案[8]。然而，部分患者对TNFi反应不足或出现耐受，且TNFi的疗效可能随着时间的推移而减弱。

既往临床研究证实，AIN457在治疗AS方面具有较佳的有效性及安全性。在意大利和苏格兰进行的研究中，AS患者在接受AIN457治疗后，AS活动指数调查表及AS活动评分-C反应蛋白指标较治疗前均明显下降（$P < 0.001$）[9-12]。另外美国通过网络调查评估了AS患者接受AIN457治疗后症状改善及治疗满意度，结果显示约41.9%的患者报告在接受AIN457治疗4周内总体症状改善，大多数患者对AIN457症状改善速度、给药频率和方法、易用性、支持服务和不良反应方面的总体满意度非常高[9]。

2 AIN457治疗PsA

PsA是一种与银屑病相关的、免疫介导的慢性炎症性关节炎[13]，临床表现包括关节炎、附着点炎、指趾炎、脊柱炎、皮肤损害及指甲损害[14]，与心血管疾病引起的死亡率增加有关。PsA的治疗原则应针对发病机制，减缓并阻止疾病进展，最大程度发挥关节功能，改善生活质量，并预防进一步致残[15-16]。随着对PsA发病机制的进一步了解，学者们研究出针对特定细胞因子和信号通路的生物制剂及小分子药物，可预防疾病进展。然而，至少40%的PsA患者对此类治疗方案反应微弱甚至无反应，有待更深入的研究。

陆晓鸥等[17]的meta分析比较了AIN457 300 mg和AIN457 150 mg对PsA患者长期疗效的差异，结果显示，AIN457 300 mg和AIN457 150 mg在对PsA患者关节损害及功能改善方面差异无统计学意义（$P > 0.05$），而AIN457 300 mg在改善皮损方面有优势，对TNFi暴露的PsA患者，AIN457 300 mg较AIN457 150 mg有更好的疗效。有研究评价了AIN457与阿达木单抗（adalimumab）作为一线单药对活动性PsA的长期疗效及安全性，AIN457组在基线期、第1周、第2周、第3周及第4周皮下注射AIN457 300 mg，然后每4周使用预充注射器注射1次，直到第48周；阿达木单抗组从基线期至第50周，每2周给予阿达木单抗40 mg/0.4 ml皮下注射。AIN457组67%的患者在第52周时获得了ACR20应答［美国风湿病学会（American Society of Rheumatology，ACR）规定的一些RA观察指标，如ACR20、ACR50或ACR70缓解等］，而阿达木单抗组62%的患者获得了ACR20应答[18]，两组效果均较佳，AIN457表现稍好。

3 AIN457治疗银屑病

银屑病是一种慢性皮肤病，由免疫、环境及遗传因素等多方面影响引起。截至2021年底，银屑病全球流行率为5.1%。银屑病最常见的形式是斑块性银屑病（plaque psoriasis），占所有银屑病患者的85%～90%，其临床表现为出现边界清楚、有鳞屑及红斑的浸润斑块。

研究表明，IL-17A在银屑病的发病机制中占有重要地位[19]。AIN457作为一种针对IL-17A的全人源单克隆抗体已于2015年被美国和欧盟批准治疗中、重度斑块状银屑病，我国将其列入2019版中国银屑病生物治疗专家共识[20]。研究证实，AIN457

300 mg、每 4 周 1 次的标准给药方案是达到并保持斑块状银屑病患者皮肤透明或近乎透明的最佳给药方案[21]。另有一项 meta 分析纳入 7 项随机对照和观察队列研究，最长随访时间为 52 周，结果显示 AIN457 300 mg 及 AIN457 150 mg 两种剂量同样安全，不良反应的发生率差异无统计学意义（$P > 0.05$）[22]。以上研究均表明，AIN457 对中、重度斑块型银屑病患者安全性良好，值得进一步推广。

4 AIN457 治疗 RA

RA 是一种以对称性关节肿胀、疼痛及畸形为典型临床特征的慢性、全身性自身免疫病，其基本病变为关节滑膜炎、血管翳形成及软骨和骨组织的破坏，严重影响着患者的工作及生活质量[23]。IL-17A 是辅助性 T 细胞 17 的主要效应细胞因子，在 RA 发病机制中起着突出作用，与破骨细胞形成、软骨破裂和骨侵蚀进展有关，被认为是治疗 RA 的潜在治疗靶点。虽然 IL-17A 在 RA 患者滑膜中的水平升高，但 IL-17 与其他相关炎症途径在 RA 中的确切作用尚未完全明确[24]。

一项研究评估了 AIN457、阿巴西普（abatacept）与安慰剂相比的有效性和安全性，研究对象为对 TNFi 反应不充分或耐受不良的 RA 患者。所有患者在基线期、第 2 周及第 4 周接受 AIN457 静脉注射，剂量为 10 mg/kg。然后每 4 周给予皮下注射，剂量为 150 mg 或 75 mg；按照相同的剂量表，给予其他两组阿巴西普或安慰剂治疗。结果显示，与安慰剂组相比，AIN457 150 mg 或 AIN457 75 mg 组在第 24 周时，疾病活动达到 20% 的改善（ACR20 应答率）；与安慰剂组（18.1%）相比，AIN457 150 mg 组（30.7%，$P < 0.05$）、阿巴西普组（42.8%，$P < 0.05$）在第 24 周的 ACR20 应答率均显著较高，AIN457 75 mg 组 ACR20 应答率为 28.3%（$P > 0.05$）；在接受 AIN457 150 mg 治疗的患者中，AS 活动评分 -C 反应蛋白指标显著降低（$P < 0.05$）。所有治疗组的总体安全性均较佳且相似。以上提示对于对 TNFi 反应不充分的活动性 RA 患者，AIN457 150 mg 可改善患者症状，降低疾病活动性[25]。

5 结语

随着越来越高效、安全的生物制剂被研制并应用于临床，风湿免疫性疾病的治疗取得重大进展。司库奇尤单抗作为一种新型生物制剂，具有起效迅速、疗效显著、安全性高的特点，可显著改善患者预后，提高患者生活质量，值得进一步研究及推广。

参考文献：

[1] Nirula A, Nilsen J, Klekotka P, *et al*. Effect of IL-17 receptor A blockade with brodalumab in inflammatory diseases[J]. Rheumatology, 2016, 55(2): ii43-ii55.

[2] Patel DD, Lee DM, Kolbinger F, *et al*. Effect of IL-17A blockade with secukinumab in autoimmune diseases[J]. Ann Rheum Dis, 2013, 72: ii116-ii123.

[3] Martin DA, Towne JE, Kricorian G, *et al*. The emerging role of IL-17 in the pathogenesis of psoriasis: preclinical and clinical findings[J]. J Invest Dermatol, 2013, 133(1): 17-26.

[4] Mahmood F, Helliwell P. Ankylosing spondylitis: a review[J]. Eur Med J, 2017, 2(4): 134-139.

[5] Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis[J]. Lancet, 2007, 369(9570): 1379-1390.

[6] van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R, *et al*. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis[J]. Ann Rheum Dis, 2017, 76(6): 978-991.

[7] Ward MM, Deodhar A, Akl EA, *et al*. American college of rheumatology/spondylitis association of America/spondyloarthritis research and treatment network 2015 recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis[J]. Arthritis Rheumatol, 2016, 68(2): 282298.

[8] Antonelli M, Khan MA, Magrey MN. Differential adverse events between TNF-α inhibitors and IL-17 axis inhibitors for the treatment of spondyloarthritis[J]. Curr Treatm Opt Rheumatol, 2015, 1(2): 239-254.

[9] Magrey M, Bozyczko M, Wolin D, *et al.* A pilot study to assess the feasibility of a web-based survey to examine patient-reported symptoms and satisfaction in patients with ankylosing spondylitis receiving secukinumab[J]. Drugs Real World Outcomes, 2019, 6(2): 83-91.

[10] Martinis F, Caimmi C, Carletto A, *et al*. AB0833 real-world

efficacy and safety of secukinumab: data from Verona's cohort[J]. Ann Rheum Dis, 2018, 77(2): 1544-1545.

[11] Robertson J, Tindell A, Crosbie D, *et al*. 190 real-world experience of secukinumab for psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis[J]. Rheumatology, 2018, 57(3): 120.

[12] Gentileschi S, Vitale A, Rigante D, *et al*. Prompt clinical response to secukinumab in patients with axial spondyloarthritis: real life observational data from three Italian referral centers[J]. Isr Med Assoc J, 2018, 20(7): 438-441.

[13] Veale DJ, Fearon U. The pathogenesis of psoriatic arthritis[J]. Lancet, 2018, 391(10136): 2273-2284.

[14] Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, *et al*. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update[J]. Ann Rheum Dis, 2020, 79(6): 700-712.

[15] Raposo I, Torres T. Nail psoriasis as a predictor of the development of psoriatic arthritis[J]. Actas Dermosifiliogr, 2015, 106(6): 452-457.

[16] 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.

[17] 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.

[18] McInnes IB, Behrens F, Mease PJ, *et al*. Secukinumab versus adalimumab for treatment of active psoriatic arthritis(EXCEED): adouble-blind, parallel-group, randomised, active-controlled, phase 3b trial[J]. Lancet, 2020, 395(10235): 1496-1505.

[19] Wasilewska A, Winiarska M, Olszewska M, *et al*. Interleukin-17 inhibitors. A new era in treatment of psoriasis and other skin diseases[J]. Adv Dermatol Allergol, 2016, 33(4): 247-252.

[20] 中华医学会皮肤性病学分会. 中国银屑病生物治疗专家共识(2019)[J]. 中华皮肤科杂志, 2019, 52(12): 863-871.

[21] Reich K, Puig L, Szepietowski JC, *et al*. Secukinumab dosing optimization in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from the randomized, open-label OPTIMISE study[J]. Br J Dermatol, 2020, 182(2): 304-315.

[22] Zhang L, Yang H, Chen Q, *et al*. Adverse drug events observed with 150 mg *vs.* 300 mg secukinumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis: a systematic review and metanalysis[J]. Medicine, 2019, 98(2): 40-42.

[23] Aletaha D, Smolen IS. Diagnosis management of rheumatoid arthritis: a review[J]. JAMA, 2018, 320(13): 1360-1372.

[24] Blanco FJ, Möricke R, Dokoupilova E, *et al*. Secukinumab in active rheumatoid arthritis: a phase Ⅲ randomized, double-blind, active comparator-and placebo-controlled study[J]. Arthritis Rheumatol, 2017, 69(6): 1144-1153.

[25] Dokoupilová E, Aelion J, Takeuchi T, *et al*. Secukinumab after anti-tumour necrosis factor-α therapy: a phase Ⅲ study in active rheumatoid arthritis[J]. Scand J Rheumatol, 2018, 47(4): 276-281.

（编辑：虞　瑛）