

银屑病生物制剂研发进展

周 健,俞 晨,王 刚

(第四军医大学西京皮肤医院,西安 710032)

[摘要] 银屑病是一种免疫介导的慢性复发性炎症性皮肤病,随着对其免疫学发病机制的深入了解,针对特定靶点研发的生物制剂逐渐增多,因其临床疗效显著且安全性较高,临床应用也越来越普遍。当前生物科学迅速发展,生物制剂研发已进入了高速发展阶段,包括既有靶点的多种原研药齐头并进、双靶标的探索研发、纳米抗体和多肽的新技术开发等,本文对银屑病生物制剂的临床应用现状、研发中的生物制剂以及生物制剂的新靶点新结构等内容进行综述。

[关键词] 银屑病;生物制剂;研发进展;白介素抑制剂;双靶标抗体;单克隆抗体;纳米抗体;多肽

[中图分类号] R986 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)19-1966-06

The latest advances in the development of biologic agents for psoriasis

ZHOU Jian, YU Chen, WANG Gang

(Xijing Hospital of the Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China)

[Abstract] Psoriasis is a chronic immune-mediated inflammatory skin disease. A growing understanding of the mechanism has led to the advent of biological agents that specifically target the cytokines which are involved in the pathogenesis. Because of the significant efficacy with high safety shown in the treatment of psoriasis, biologic agents have becoming more and more usual in clinical practice. Rapid progress in biotechnology allows the development of an increasing number of novel biologic agents, such as biologics targeting existing and promising inflammatory mediators, bispecific agents targeting multiple different antigens and agents including nanobodies and peptides. This review summarizes the current application of biologic agents in clinical practice, new drugs that are under study, potential targets and novel technology of biologics.

[Key words] psoriasis; biologic agents; research and development progress; interleukin inhibitors; bispecific antibodies; monoclonal antibodies; nanobodies; peptides

银屑病是一种以红斑鳞屑为主要表现的免疫介导的慢性复发性炎症性皮肤病,可累及其他系统,如伴内脏及关节损害。其中超过 80% 的患者表现为斑块状银屑病,其他常见的银屑病分型包括点滴型、脓疱型、红皮病型及关节病型银屑病(psoriatic arthritis, PsA)等^[1]。银屑病的免疫发病机制复杂,

尚未完全阐明,经历了从 20 世纪发现角质形成细胞异常、辅助性 T 细胞(helper T cell, Th)1/Th2 的平衡紊乱,到 2000 年之后认为肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)可能是银屑病炎症反应的启动因子,再到目前普遍认同白细胞介素-17(interleukin 17, IL-17)和 IL-23/Th17 轴在发病机制中处于核心地位的探索^[2-3]。

针对发病机制中特定靶点研发的生物制剂,同样经历了从首个美国 FDA 批准用于治疗银屑病的 T 细胞活化抑制剂 alefacept(目前已退出),到依那

[作者简介] 周健,男,硕士研究生,研究方向:银屑病。E-mail: zhoujian0164@qq.com。

[通讯作者] 王刚,男,教授,博士生导师,研究方向:银屑病。联系电话:(029)84775401, E-mail: xjwgang@fmmu.edu.cn。

西普(etanercept)等 TNF- α 抑制剂,再到 IL-12/IL-23 拮抗剂乌司奴单抗(ustekinumab),以及目前不断发展的如靶向 IL-17A 司库奇尤单抗(secukinumab)和 IL-23 p90 古塞奇尤单抗(guselkumab)等生物制剂^[3]。

生物制剂主要包括 3 类,分别为单克隆抗体、受体融合蛋白及抑制性细胞因子^[4-5]。根据其作用机制可分为抗细胞因子生物制剂和抗 T 淋巴细胞生物制剂,其可模拟或干扰机体内某种蛋白分子的功能,其中应用最广泛的是单克隆抗体,包括人鼠嵌合抗体、人源化抗体和人源性抗体^[4]。本文对银屑病生物制剂临床应用现状、目前研发中的银屑病生物制剂和银屑病生物制剂发展趋势进行探讨。

1 银屑病生物制剂临床应用现状

目前全球已经批准上市并用于银屑病治疗的生物制剂按照靶向细胞因子或通路分为 TNF- α 、IL-12/IL-23(p40)、IL-17 通路、IL-23(p19)及 IL-36R 和 T 细胞抑制剂 6 大类。

2004 年首个 TNF- α 抑制剂依那西普获得美国 FDA 批准上市,揭开了以细胞因子为靶向的生物制剂治疗时代的序幕,随后靶向 TNF- α 的生物制剂英夫利西单抗(infliximab)、阿达木单抗(adalimumab)、戈利木单抗(golimumab)及赛妥珠单抗(certolizumab)陆续获批。目前除戈利木单抗及赛妥珠单抗外,其他 3 种 TNF- α 抑制剂均于我国获批用于银屑病治疗,并且阿达木单抗于 2020 年成为我国首个获批用于治疗儿童银屑病的生物制剂^[6-7]。2009 年经美国 FDA 批准上市的乌司奴单抗是目前唯一结合 IL-12/IL-23 p40 亚基的上市生物制剂,其阻断由 IL-12 和 IL-23 介导的 Th1 细胞和 Th17 细胞分化及后续级联炎症反应,具有良好的有效性、长期稳定性和安全性,于 2017 年我国获批。目前已上市的 IL-17 通路抑制剂共 5 种,包括 IL-17A 抑制剂司库奇尤单抗、依奇珠单抗(ixekizumab)和纳米抗体 netakimab、首个同时结合 IL-17A 和 IL-17F 的双靶标抗体 bimekizumab 以及首个 IL-17RA 拮抗剂 brodalumab^[8-9],其中司库奇尤单抗和依奇珠单抗已先后于我国获批,司库奇尤单抗在日本被批准用于脓疱型银屑病患者,也是全球第 1 个批准用于脓疱型银屑病的生物制剂。netakimab 是靶向 IL-17A 的嵌合型 IgG1 单克隆纳米抗体,目前已在俄罗斯上市^[8]。目前美国 FDA 批准的 IL-23 p19 抑制剂包括古塞奇尤单抗、替拉珠单抗(tildrakizumab)、risankizumab 共 3

种^[9],其中仅古塞奇尤单抗在我国获批用于中重度斑块状银屑病^[7]。2022 年 9 月 IL-36R 拮抗剂 spesolimab 成为首个获得美国 FDA 批准治疗成人泛发型脓疱型银屑病(GPP)的生物制剂。另外 T 细胞抑制剂 abatacept 是 2 个细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4(CTLA)-4 分子的细胞外功能区与人 IgG1 的 Fc 段结合而成的可溶性融合蛋白,目前仅批准用于治疗 PsA^[10],另外 2 种 T 细胞抑制剂 alefacept 和 efalizumab 均因药物不良反应退出了临床^[3]。

对于中重度斑块状银屑病的临床应用,TNF- α 抑制剂、IL-17 抑制剂、IL-12/23 抑制剂以及 IL-23 p19 抑制剂均可选择,国内外多项临床研究已证实,IL-17 通路抑制剂及 IL-23 p19 抑制剂在起效速度、皮损改善程度以及安全性方面较 TNF- α 抑制剂更具优势^[7,11],而对于 PsA 则优先推荐 TNF- α 抑制剂,也可选用 IL-17 通路抑制剂等其他生物制剂。TNF- α 抑制剂和 IL-17 抑制剂代表了银屑病关节炎的一线生物治疗,尤其是有脊柱关节受累的情况下^[12]。针对泛发型脓疱型银屑病则首选 IL-36R 拮抗剂 spesolimab^[13]。

2 研发中的银屑病生物制剂

当前新的生物制剂不断被研发,目前针对银屑病研发的已进入 II 期或 III 期临床试验并显示有效的生物制剂仍以针对 IL-17 通路和靶向 IL-23 为主。

sonelokimab 是一种含有人源化序列的三价纳米抗体,由 3 个序列优化的单价部分组成。N 端部分与 IL-17F 结合,C 端部分结合 IL-17A 和 IL-17F,中心部分与血清白蛋白结合,可阻断 IL-17A,IL-17F 和 IL-17A/F 异二聚体。一项纳入 313 例患者的 II b 期随机对照临床试验显示,高剂量组给予 0~12 周每 2 周皮下注射 sonelokimab 120 mg,随后每 4 周 120 mg,第 12 周银屑病面积和严重程度指数(psoriasis area and severity index, PASI)75,90,100 应答率分别为 90.2%,76.5%,33.3%,而司库奇尤单抗对照组则为 90.6%,64.2%,28.3%。治疗 24 周高剂量组 PASI 75,90,100 应答率分别达到 92.2%,84.3%,56.9%。在第 0~12 周期间,最常见的不良事件是鼻咽炎(13.5%)、瘙痒(6.7%)和上呼吸道感染(4.3%)。治疗 52 周,sonelokimab 的安全性司库奇尤单抗相似,存在可控制的念珠菌感染,sonelokimab 组和司库奇尤单抗组分别有 19 例(7.4%)和 1 例(1.9%)发生念珠菌感染,提示增加靶向 IL-17F 可能会起效更快速、疗效更好,但也可

能出现更频繁的口腔真菌感染^[14]。

vunakizumab (SHR-1314) 是一种靶向 IL-17A 的新型人源化单克隆抗体 (IgG1/k 同种型)。一项为期 36 周的 II 期多中心 (包括中国) 随机对照临床试验, 纳入 187 例中重度斑块状银屑病患者, 第 12 周 vunakizumab 40, 80, 160, 240 mg 组和对照组 PASI 75 应答率分别为 56.8%, 65.8%, 81.6%, 86.5% 和 5.4%。第 20 周 vunakizumab 240 mg 疗效达到峰值, PASI 75, 90, 100 分别为 97.3%, 75.7%, 45.9%。研究期间 vunakizumab 组和安慰剂组的感染发生率相当, 未发现口腔念珠菌病、恶性肿瘤、炎症性肠病或重大心脏不良事件, 无预期之外的不良安全事件发生^[15]。

mirikizumab (LY3074828) 是靶向 IL-23 p19 的人源化 IgG4 单克隆抗体。目前已完成为期 52 周的 III 期随机、双盲、对照临床试验, mirikizumab 按照第 0~16 周每 4 周 250 mg 皮下注射, 之后每 8 周分别给予 250 或 125 mg 皮下注射。第 16 周 PASI 75, 90, 100 应答率 mirikizumab 组相比安慰剂组分别为 82.5% vs 9.3%, 64.3% vs 6.5%, 32.4% vs 0.9%。第 52 周 mirikizumab 250Q4W/125Q8W 组和 250Q4W/250Q8W 组的 PASI90 应答率均为 86%, PASI100 应答率分别为 59% 和 60%。不良事件发生率和对照组相当, 总体安全性与已发表的其他 IL-23p19 抑制剂 III 期临床试验数据一致^[16]。

imsidolimab (ANB019) 是抗 IL-36 受体的人源化单克隆抗体。一项 24 周单臂开放标签的 II 期临床试验, 纳入 8 例活动性泛发性脓疱型银屑病患者, d1 给予静脉给药 750 mg imsidolimab, 之后每月皮下注射 100 mg imsidolimab。在第 4, 16 周 75% 的患者达到了主要研究终点。在第 1, 4, 16 周, 皮肤病严重性指数总分 (mJDA-SI) 分别下降 29%, 54% 和 58%, 并且体表受累面积分别下降 60%, 94% 和 98%^[13]。该药物耐受性良好, 仅报告轻度至中度不良事件。鉴于其有效性, 正在开展的 III 期临床试验 (NCT05366855), 计划纳入 45 例中重度泛发性脓疱型银屑病患者。然而针对中重度掌跖脓疱病的 II 期临床试验因未达到主要终点而停止。

clazakizumab 是靶向 IL-6 的单克隆抗体, 目标适应证是 PsA。其 II b 期随机、双盲、安慰剂对照试验表明, 针对非甾体消炎药没有充分应答的活

动性 PsA 患者, 联合或不联合甲氨蝶呤, 第 16 周 100 mg clazakizumab 组和对照组 ACR20 应答率分别为 52.4% 和 29.3% ($P = 0.039$)。相对于对照组, clazakizumab 组 ACR50 和 ACR70 应答率在 16 和 24 周显著增高, 并在肌肉骨骼 (关节症状和体征、附着点炎和指关节炎) 方面改善显著, 但皮肤症状改善甚微^[17]。然而在一项纳入 29 项临床随机对照试验的 Meta 分析中, 接受 clazakizumab 治疗的 ACR20 和 PASI 75 应答率均低于接受依那西普、英夫利西单抗、阿达木单抗、戈利木单抗、司库奇尤单抗和古塞奇尤单抗的患者^[18]。

neihulizumab 是一种人源化结合 CD162 (PSGL-1) 免疫检查点激动剂抗体, 可优先诱导成熟活化 T 细胞凋亡。在一项评估 neihulizumab 疗效和安全性的开放标签 24 周概念验证 II 期临床试验中, 对 20 例活动性 PsA 患者, 在第 0, 1, 2 周静脉注射 neihulizumab 9 mg·kg⁻¹, 之后第 4, 6, 8, 10 周各注射 1 次, 并在 12, 16, 20 和 24 周对患者进行随访。在第 12 周 40.0% (8/20) 患者达到主要终点 ACR20 应答。次要终点结果为第 12 周 ACR50 和 ACR70 应答率分别为 30% 和 10%。对于在第 1 周 neihulizumab 组起效的应答者, 至少 50% 的疗效持续至第 24 周。neihulizumab 的耐受性良好, 无严重不良反应或死亡。最常见的不良反应是尿路感染 (15.0%)、鼻窦充血 (10.0%)、头痛 (10.0%) 和血肿 (10.0%)^[19]。目前 neihulizumab 正在针对 T 细胞介导的炎症疾病进行研发, 如移植物抗宿主和溃疡性结肠炎, 暂未开展针对银屑病的 III 期临床试验。

其他完成 II 期临床试验或进入 III 期临床试验暂未公布结果的生物制剂有靶向 IL-17A 抑制剂 SSGJ-608 (NCT05536726), GR1501 (ChiCTR2100043223), izokibep (NCT05623345) 以及靶向 IL12/IL23 p40 抑制剂 AK101 (NCT05509361)。

3 银屑病的新靶点与新结构生物制剂研究

鉴于生物制剂的疗效显著, 目前公认银屑病的治疗目标是将皮损达到完全清除 (PASI100) 或几乎完全清除 (PASI90)、研究者总体评分 0/1 作为达到满意疗效的指标。然而仍有部分患者的治疗早期疗效不显著或随着治疗时间延长出现继发性失效的情况, 从而促进研究者不断研发新的生物制剂 (见表 1)。

表 1 针对银屑病研发中的生物制剂(I/II期临床试验)及其靶点

靶点	生物制剂(临床试验注册号)
IL-17 通路	AK111 (NCT05096364), HB0017 (NCT05531682), ZL-1102 (ACTRN12620000700932), JS005 (NCT05344248), CJM112 (NCT01828086), LZM012 (CTR20210854), afasevikumab (NCT01540760, NCT01480310), FPP003 疫苗 (ACTRN12619000599178)
IL-23p19	NBL-012 (NCT05259189), QX004N (ChiCTR2100051001), IBH112 (NCT05003531)
IL-23R	PN-235 (NCT05357755)
TNF- α	DLX105-DMP (NCT04203433)
IL-36R	HB0034 (NCT05512598)
CXCL1/2 配体	LY-3041658 (NCT02896868)
BTLA	LY-3361237 (NCT04975295)
PD1	CC-90006 (NCT03337022)
CD3/PD-1	ONO-4685 (NCT05332704)
LAG3	GSK2831781 (NCT02195349)
oxLDL	orticumab (NCT04776629)
Muc18	imaprelimab (NCT02630901)
CSF-3R	CSL324 (NCT03972280)

ACTRN: 澳大利亚-新西兰临床试验注册中心; ChiCTR: 中国临床试验注册中心; CTR: 临床试验注册中心; NCT: 国际临床试验注册号; CXCL: 趋化因子配体; BTLA: B/T 淋巴细胞衰减因子; LAG3: 淋巴细胞活化因子; oxLDL: 氧化低密度脂蛋白; CSF-3R: 人粒细胞集落刺激因子受体

3.1 既有靶点的不断研发和新靶点的探索尝试

除了研发已上市生物制剂的类似物外, 针对 IL-17 通路和 IL-12 以及 IL-23 等疗效明确靶点的生物制剂仍在不断研发, 如针对 IL-17 通路抑制剂 AK111 (NCT05096364)、靶向 IL-23 p19 抑制剂 NBL-012 (NCT05259189)、TNF- α 抑制剂 DLX105-DMP (NCT-04203433) 以及靶向 IL-36R 抑制剂 HB0034 (NCT-05512598) 等。

日本国立大阪大学研发的银屑病疫苗-抗体诱导肽 FPP003 疫苗 (ACTRN12619000599178), 可诱导体内产生靶向 IL-17A 的抗体, 目前处于 I/II 期临床试验。

新靶点的开发有赖于免疫学的研究进展, 当前仍处于研究探索阶段。目前探索治疗银屑病的生物制剂靶点有 CXCL1/2 配体和 BTLA, PD-1, CD3/PD-1, LAG3, oxLDL, Muc18 等, 以及治疗掌跖脓疱病的靶点 CSF-3R。

3.2 新结构生物制剂的不断探索 双靶标抗体 (bispecific antibody, 双抗) 是指一个抗体分子可以与 2 个或多个不同抗原或同一抗原的 2 个不同抗原表位相结合。双抗可以靶向多个抗原或抗原表位, 发挥的协同效应比单克隆抗体具有更多优势, 同时还可介导多种特定生物学效应的发生, 目前已

应用到癌症、A 型血友病等治疗中。在银屑病治疗中, ABT-122 是研发用于抑制 IL-17A 和 TNF- α 的双可变域单抗, 在一项纳入 240 例既往甲氨蝶呤治疗史的 PsA 患者的 II 期临床试验中, 与阿达木单抗相比, 240 mg ABT-122 在 ACR70 (31.5% vs 15.3% , $P < 0.05$) 和 PASI75 (77.6% vs 57.6% , $P < 0.05$) 的应答均显示出优势, 并且在严重不良事件或停药上无显著差异^[20-21]。然而另一种靶向 IL-17A 和 TNF- α 的抗体 COVA322, 在治疗银屑病的 I b/II a 期临床试验中因安全性问题而终止 (NCT02243787)^[21]。其他研发中的双抗还包括 IL-6/IL-23 抑制剂 AZ17, IL-17A/IL-17F 抑制剂 afasevikumab (MCAF5352A, NI-1401)^[20,22]。目前 ABT-122, COVA322 和 AZ17 均未见用于银屑病和/或 PsA 的后期临床试验数据^[20]。

2019 年, 首个纳米抗体 caplacizumab 被美国 FDA 批准用于获得性血栓性血小板减少性紫癜的治疗, 也开启了纳米抗体的临床应用^[23]。纳米抗体 (nanobody) 即骆驼单域抗体, 仅由 2 条重链组成的特殊抗体, 包含 1 个重链可变区 (variable domain of heavy chain of heavy-chain antibody, VHH) 和 2 个常规的恒定区 CH2 与 CH3 区, 恒定区 CH1 区天然缺失。纳米抗体可通过重链上的一个可变区结合抗

原,该可变区可以单独稳定地在体外存在。纳米抗体的重链可变区分子量(约 15 kD)仅为传统完整抗体的 1/10,但依然具有完整的抗原识别能力。相比于传统的单克隆抗体,纳米抗体具有渗透性好、易生产、稳定性高、抗原结合力高、免疫原性低等特点^[24]。目前已完成 II 期临床试验的 sonelokimab 是具有三价单体结构的靶向 IL17 A/F 的纳米抗体,可结合 IL-17A,IL-17F 同二聚体以及 IL-17A/F 异二聚体。研究表明相比于传统单克隆抗体 IL-17A 抑制剂司库奇尤单抗,sonelokimab 对 IL-17A 与 IL-17RA 结合的抑制作用增加 30 倍,而评估 IL-17 诱导 IL-6 释放的细胞实验表明,sonelokimab 有 2 倍的差异^[14]。

多肽是介于大分子蛋白质与小分子化合物之间的一类物质,相比于蛋白质,多肽具有空间结构简单、分子量更小、特异性强、免疫原性较低、不易产生耐药性等特点^[25-26]。随着研究的深入和技术的发展,多肽药物的开发也进入爆发期,已获批的多肽类药物大多数是激动剂,靶向适应证与内分泌学、代谢和肿瘤学有关,目前针对银屑病发病机制靶点的多肽药物也在研发中。PN-235 (JNJ-77242113) 是一款靶向 IL-23R 的用于治疗中重度斑块状银屑病的口服多肽类药物。相较于多数注射给药途径的多肽药物,PN-235 的口服给药方式将极大提高患者的依从性,目前已进入 II 期临床试验 (NCT05357755),并获得我国临床试验默示许可。

3.3 未来生物制剂可能的给药途径 生物制剂的特性决定了给药途径以注射给药如静脉给药或皮下注射为主,虽然当前皮下注射的方式已极大地便于患者操作,但仍存在患者依从性差、可能造成意外伤害、感染等风险。随着生物技术的高速发展,未来针对其他给药途径的生物制剂正不断被研发,如上文中的纳米抗体、多肽药物均在研发口服给药、吸入式给药等途径^[23,25]。

4 小结

生物制剂因其靶向精准的作用优势,为银屑病治疗带来了更高更好的临床有效性及安全性,大大提高了银屑病患者的生活质量^[27-28]。随着对银屑病免疫学发病机制的深入研究以及生物科学技术的不断创新,新靶点、新结构以及新类型的生物制剂将会为银屑病治疗带来更多选择和可能性,如何为银屑病患者选择最适合的治疗方案,如何应对生物制剂治疗过程中出现的疗效衰减、长期安全性等问题,

仍需更多临床实践来给出方案。

[参 考 文 献]

- [1] 张学军. 中国银屑病诊疗指南(2018 完整版)[J]. 中华皮肤科杂志, 2019, 52(10): 667-695, 696.
- [2] HARI G, KISHORE A, KARKALA SRP. Treatments for psoriasis: a journey from classical to advanced therapies. How far have we reached? [J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, 929: 175147.
- [3] VAN KERKHOFF PC. From empirical to pathogenesis-based treatments for psoriasis [J]. *J Invest Dermatol*, 2022, 142(7): 1778-1785.
- [4] 王刚. 银屑病转化医学的典范[J]. 中华医学信息导报, 2021, 36(17): 18.
- [5] 黎奕江, 江文字. 银屑病免疫学发病机制与生物制剂治疗 [J]. 内科, 2022, 17(3): 297-300.
- [6] 中华医学会皮肤性病学分会儿童学组, 中国医师协会皮肤科医师分会儿童皮肤病学组, 中华医学会儿科学分会皮肤性病学组, 等. 中国儿童银屑病生物治疗专家共识(2021) [J]. 中华皮肤科杂志, 2021, 54(11): 943-950.
- [7] 中华医学会皮肤性病学分会, 中国医师协会皮肤科医师分会, 中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会. 中国银屑病生物制剂治疗指南(2021) [J]. 中华皮肤科杂志, 2021, 54(12): 1033-1047.
- [8] BELLINATO F, GISONDI P, GIROLOMONI G. Latest advances for the treatment of chronic plaque psoriasis with biologics and oral small molecules [J]. *Biologics*, 2021, 15: 247-253.
- [9] STRYCHALSKI ML, BROWN HS, BISHOP SC. Cytokine modulators in plaque psoriasis-A review of current and prospective biologic therapeutic approaches [J]. *JAAD Int*, 2022, 9: 82-91.
- [10] LIN CP, MEROLA JF, WALLACE EB. Current and emerging biologic and small molecule systemic treatment options for psoriasis and psoriatic arthritis [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2022, 67: 102292.
- [11] SBIDIAN E, CHAIMANI A, GARCIA-DOVAL I, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022, 5(5): CD011535.
- [12] TUCKER L, ALLEN A, CHANDLER D, et al. The 2022 British Society for Rheumatology guideline for the treatment of psoriatic arthritis with biologic and targeted synthetic DMARDs [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2022, 61(9): e255-e266.
- [13] MAÇÃES CO, LÉ AM, TORRES T. Generalized pustular psoriasis: the new era of treatment with IL-36 receptor inhibitors [J]. *J Dermatolog Treat*, 2022, 33(7): 2911-2918.
- [14] PAPP KA, WEINBERG MA, MORRIS A, et al. IL17A/F nanobody sonelokimab in patients with plaque psoriasis: a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 2b study [J]. *Lancet*, 2021, 397(10284): 1564-1575.
- [15] ZHANG CL, YAN KX, DIAO QC, et al. A multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled, dose-ranging study evaluating the efficacy and safety of vunakizumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2022, 87(1): 95-102.
- [16] BLAUVELT A, KIMBALL AB, AUGUSTIN M, et al. Efficacy and safety of mirikizumab in psoriasis: results from a 52-week, double-blind, placebo-controlled, randomized withdrawal, phase III trial (OASIS-1) [J]. *Br J Dermatol*, 2022, 187(6): 866-877.

- [17] MEASE PJ, GOTTLIEB AB, BERMAN A, *et al.* The efficacy and safety of clazakizumab, an anti-interleukin-6 monoclonal antibody, in a phase IIb study of adults with active psoriatic arthritis [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(9): 2163 – 2173.
- [18] LU CY, WALLACE BI, WALJEE AK, *et al.* Comparative efficacy and safety of targeted DMARDs for active psoriatic arthritis during induction therapy: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2019, 49(3): 381 – 388.
- [19] NAIDU H, KARAGIAH P, PATIL A, *et al.* New biologics and oral drugs in treatment of moderate to severe psoriasis [J]. *J Drugs Dermatol*, 2022, 21(8): 826 – 831.
- [20] IZNARDO H, PUIG L. Dual inhibition of IL-17A and IL-17F in psoriatic disease[J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2021, 12: 254057174.
- [21] BAKER KF, ISAACS JD. Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: what can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis? [J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(2): 175 – 187.
- [22] CHIRICOZZI A, DE SIMONE C, FOSSATI B, *et al.* Emerging treatment options for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis and psoriatic arthritis: evaluating bimekizumab and its therapeutic potential[J]. *Psoriasis (Auckl)*, 2019, 9: 29 – 35.
- [23] MORRISON C. Nanobody approval gives domain antibodies a boost[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18(7): 485 – 487.
- [24] AL-NUMAIR NS, THEYAB A, ALZHRANI F, *et al.* Camels' biological fluids contained nanobodies: promising avenue in cancer therapy[J]. *Cancer Cell Int*, 2022, 22(1): 279.
- [25] MUTTENTHALER M, KING GF, ADAMS DJ, *et al.* Trends in peptide drug discovery[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(4): 309 – 325.
- [26] 石光煜,安月鹏,周妍妍. 复方青黛胶囊对寻常性银屑病 Th1/Th2 平衡漂移影响的研究 [J]. *世界中医药*, 2022, 17(19): 2776 – 2780.
- [27] 李湘君,吴爱萍,张丽. 治疗银屑病的新型生物制剂 risankizumab [J]. *中国新药杂志*, 2021, 30(21): 1940 – 1943.
- [28] 王文社,苏茵,贾园. 乌帕替尼在风湿免疫领域临床研究进展 [J]. *中国新药杂志*, 2022, 31(23): 2289 – 2295.

编辑:毕晓帆/接受日期:2023-06-26