



生物制剂治疗银屑病的研究进展

张翰林, 舒畅, 晋红中*

中国医学科学院&北京协和医学院, 北京协和医院皮肤科, 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心, 疑难重症及罕见病国家重点实验室, 北京 100730

* 联系人, E-mail: jinhongzhong@263.net

收稿日期: 2021-04-28; 接受日期: 2021-06-20; 网络版发表日期: 2021-08-16

国家自然科学基金面上项目(批准号: 81773331, 82073450)和国家重点研发计划(批准号: 2016YFC0901500)资助

摘要 银屑病是一种慢性炎症性皮肤病, 免疫细胞成分和细胞因子均在银屑病的发病中发挥了重要作用. 近年来, 靶向作用于TNF- α , IL-12/23, IL-17, IL-23的生物制剂, 在中重度银屑病的治疗中有着广泛应用. 本文对生物制剂治疗银屑病的研究进展进行了综述, 主要包括药物种类、安全性、药物失效与药物停用、联合用药、疗效预测与药物转换、新药与基础研究进展等方面, 为该领域的发展, 如联合治疗、新药研究等方面提供参考. 最后, 对北京协和医院皮肤科在银屑病的基础研究及临床诊疗等方面的工作进行了综述.

关键词 银屑病, 生物制剂, 细胞因子, 联合治疗, 新药研究

银屑病是一种慢性炎症性皮肤病, 典型表现为边界清楚的红斑, 表面覆盖有银白色鳞屑, 常累及头皮和四肢伸侧, 也可累及手掌、足底、指甲、生殖器等部位^[1,2]. 银屑病严重影响病人的生活质量, 并且与焦虑、抑郁、物质相关障碍, 特别是对酒精和尼古丁的依赖密切相关^[3]. 局部治疗和光疗对多数轻度、中度的银屑病可以较好控制, 但对于中重度银屑病的治疗可能不够.

银屑病是由遗传因素与环境因素的复杂相互作用引起的, 可导致皮肤中树突状细胞的激活和T细胞的分化. 这些T细胞继而产生细胞因子, 诱导角质形成细胞过度增殖, 导致银屑病的特征性皮损. 固有免疫反应和适应性免疫反应均与银屑病的病理生理机制有关, 树突状细胞、巨噬细胞、Th17细胞、Th1细胞等细胞成分, 及TNF- α , IL-23, IL-12, IL-17A等细胞因子, 均在

银屑病的发病中发挥作用. 靶向作用于TNF- α 及白细胞介素的生物制剂, 可以对细胞因子网络进行干预, 已经成为治疗银屑病的有效思路. 通过抗体或可溶性受体中和或阻断这些细胞因子, 为中重度银屑病的治疗带来了一场革命.

1 种类、安全性、孰优孰劣

截至目前, 已有四大类(TNF- α 抑制剂、IL-12/23抑制剂、IL-17抑制剂、IL-23抑制剂)、11种生物制剂被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于中重度斑块型银屑病的治疗(表1). 2019年, 美国皮肤病学会(American Academy of Dermatology, AAD)与国家银屑病基金会(National Psoriasis Foundation, NPF)联合指南对生物制剂在中重度银

引用格式: 张翰林, 舒畅, 晋红中. 生物制剂治疗银屑病的研究进展. 中国科学: 生命科学, 2021, 51: 1050–1059

Zhang H L, Shu C, Jin H Z. Research progress of biologics in treating psoriasis (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2021, 51: 1050–1059, doi: [10.1360/SSV-2021-0124](https://doi.org/10.1360/SSV-2021-0124)

表 1 FDA批准用于中重度斑块型银屑病治疗的11种生物制剂**Table 1** 11 biologics for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis approved by FDA

类别	英文名	中文名	生物靶标	适用症
TNF- α 抑制剂(4种)	Infliximab	英夫利昔单抗	TNF- α	银屑病, 银屑病性关节炎
	Adalimumab	阿达木单抗	TNF- α	银屑病, 银屑病性关节炎
	Etanercept	依那西普	TNF- α	银屑病, 银屑病性关节炎
	Certolizumab	培塞利珠单抗	TNF- α	银屑病, 银屑病性关节炎
IL-12/23抑制剂(1种)	Ustekinumab	乌司奴单抗	IL-12 p40/IL-23 p40	银屑病, 银屑病性关节炎
IL-17抑制剂(3种)	Secukinumab	司库奇尤单抗	IL-17A	银屑病, 银屑病性关节炎
	Ixekizumab	依奇珠单抗	IL-17A	银屑病, 银屑病性关节炎
	Brodalumab	布罗达单抗	IL-17RA	银屑病
IL-23抑制剂(3种)	Guselkumab	古塞奇尤单抗	IL-23 p19	银屑病
	Tildrakizumab	替拉珠单抗	IL-23 p19	银屑病
	Risankizumab	瑞莎珠单抗	IL-23 p19	银屑病

屑病的治疗提供了相应的推荐^[4]。除较新的培塞利珠单抗(2018年获FDA批准), 其他10种生物制剂的单药治疗均被推荐用于成人的中重度斑块型银屑病^[4]。

生物制剂用于治疗中重度斑块型银屑病常见的副作用包括注射部位反应、上呼吸道感染、尿路感染、真菌感染、单纯疱疹病毒感染等。特殊人群需要谨慎评估后使用, 包括既往感染史(结核、乙肝、丙肝、艾滋病等)、恶性肿瘤(包括实体瘤和淋巴网状恶性肿瘤)、减毒活疫苗使用、脱髓鞘疾病、心力衰竭、炎症性肠病等^[4,5]。自2003年FDA批准生物制剂用于银屑病的治疗至今, 仍不足20年, 生物制剂的远期风险、长期安全性仍需关注。例如, 依那西普单抗是一种抗CD11a的生物制剂, 于2003年由FDA批准用于银屑病的治疗, 因发现可能再活化John Cunningham病毒(JC病毒), 导致进行性多灶性脑白质病^[6,7], 欧洲药品管理局于2009年2月提议暂停依那西普单抗的销售授权^[8]。建立生物制剂用于银屑病治疗的大规模前瞻性队列, 并对病人进行长期随访, 是观察生物制剂的不良反应、衡量安全性的重要方式。

不同的生物制剂的相对疗效与和耐受性方面不同, 等级聚类分析表明, 在12~16周, 阿达木单抗、司库奇尤单抗、乌司奴单抗具有最佳的疗效和耐受性, 英夫利昔单抗和依奇珠单抗疗效更高, 耐受性尚可, 依那西普和甲氨蝶呤疗效和耐受性一般^[9]。对生物制剂和口服药物治疗中重度斑块型银屑病的安全性和效益风险进行网络荟萃分析, 结果显示, IL-23抑制剂与低

安全事件的发生率相关。长期(48~56周)来看, 瑞莎珠单抗具有最佳的效益风险关系^[10]。

药物的生存期(drug survival), 指对生物制剂的坚持率/持续时间, 不仅可以评估客观的临床结果(如有效性和安全性), 还可以评估与病人坚持治疗相关的因素。荟萃分析结果显示, 乌司奴单抗的2年和5年的药物的生存期均优于3种TNF- α 抑制剂(英夫利昔单抗、阿达木单抗、依那西普)^[11]。对用于银屑病治疗的生物制剂(IL-12/23, IL-17, IL-23抑制剂)的生存期进行的多个国家地区、多中心的回顾性研究显示, 第18个月时, 药物累积生存概率: 瑞莎珠单抗96.4%, 古塞奇尤单抗91.1%, 布罗达单抗86.3%, 乌司奴单抗86.1%, 依奇珠单抗82.0%, 司库奇尤单抗79.9%^[12]。对不同生物制剂的生存期的研究, 既有利于指导临床决策, 也可以作为医生与病人沟通时的重要参考。

2 药物失效与药物停用

药物的失效可以分为原发性失效和继发性失效。原发性失效指最初对治疗的无反应。对一种TNF- α 抑制剂的原发性失效, 并不意味着对其他TNF- α 抑制剂也无效, 然而, 这可能预示着其他TNF- α 的疗效降低。继发性失效, 即疗效衰减, 指尽管最初有效, 但后续疗效下降, 这可能是由于免疫原性(如抗药抗体)、免疫修饰或在初始负荷剂量达峰后逐渐失效等。银屑病生物制剂的抗药抗体通过可能的两种机制降低功能性药

物的水平: 附着在药物的结合部位来中和药物, 和/或与药物形成免疫复合物, 增加其清除率. 抗药抗体除了可能导致疗效衰减外, 在极少数情况下, 也与输液反应有关^[13]. 阿达木单抗和英夫利昔单抗是抗药抗体风险较高的生物制剂, 生物制剂的抗药抗体与药物失效的关系仍需进一步研究^[13].

药物失效是导致银屑病治疗中生物制剂停用的重要原因. 生物制剂治疗银屑病停药的原因包括: 原发性失效(28.5%)、不良反应(26.4%)、继发性失效(24.3%)、病人选择(4.4%)、其他/未知原因(6.6%)、药物退市(6.8%)及药物覆盖问题(3%)^[14]. 需要注意的是, 如果病人停药的时间间隔超过3~4个半衰期, 重新给药时通常应给到负荷剂量; 停药之后重新给药, 可能导致小部分病人的治疗反应无法达到停药前的水平^[4].

3 联合用药的方案与利弊

生物制剂治疗银屑病疗效不佳时, 可以考虑增加给药剂量、增加给药频率、联合用药、矫正可能导致疗效不佳的因素等. 联合用药在生物制剂的使用中有着一席之地. 表2总结了AAD-NPF联合指南中推荐强度为A或B的联合用药方案. 联合用药希望达到增大疗效与安全性的效果. 临床需要时, 尤其在单用生物制剂仅有部分反应时, 可以考虑外用药, 如含或不含维生素D类似物的强效糖皮质激素. 增加阿维A可减少依那西

普的剂量, 还可以抑制易感病人皮肤鳞状细胞癌的发展, 基于其在预防其他高危人群(如着色性干皮病、正在接受免疫抑制药物的移植受者、接受大量补骨脂素和UVA治疗的病人等)中皮肤鳞癌的发展中的作用^[15,16]. 依那西普与甲氨蝶呤的联合使用比单用依那西普有更好的效果^[17]. 英夫利昔单抗与甲氨蝶呤联用皮损清除效果较好, 且甲氨蝶呤可以降低英夫利昔单抗的免疫原性, 病人更不容易对英夫利昔单抗失去临床反应^[4,18]. 甲氨蝶呤与阿达木单抗联用也有类似的效果^[4]. 生物制剂与窄波紫外线联用可以改善皮损或加速皮损清除, 然而, 尚缺乏设计完善的研究支持这种其短期或长期有效性与安全性, 尤其是窄波紫外线与长期皮肤肿瘤发生的风险, 仍需进一步研究^[4].

然而, 生物制剂与多种药物进行联合的推荐, 大多基于病例报告与系统回顾, 允许联合治疗的相关临床试验相对较少. 需要注意的是, 对于IL-17抑制剂和IL-23抑制剂, 尚缺乏关于联合治疗的推荐, 一方面, 其在银屑病的治疗中效果总体优于传统的TNF- α 抑制剂^[19], 另一方面, 作为较新的生物制剂, 尚缺乏与局部或系统疗法相结合的报道^[4].

4 疗效预测与药物转换

生物制剂治疗中重度斑块型银屑病的疗效确切, 但具体到个体, 疗效可能因人而异, 用于指导治疗选择

表 2 AAD-NPF联合指南中推荐强度为A或B的联合用药(生物制剂联用其他治疗)方案

Table 2 Combination therapy regimens (biologics and other treatment options) with strength of recommendation A/B in joint AAD-NPF guidelines

生物制剂	联合用药	推荐强度
Etanercept	外用药, 如含或不含维生素D类似物的强效糖皮质激素	A
	阿维A	B
	甲氨蝶呤	B
	窄波紫外线	B
Infliximab	外用药, 如含或不含维生素D类似物的强效糖皮质激素	B
	甲氨蝶呤	B
Adalimumab	外用药, 如含或不含维生素D类似物的强效糖皮质激素	B
	甲氨蝶呤	B
	窄波紫外线	B
Ustekinumab	阿维A	B
	甲氨蝶呤	B
	窄波紫外线	B

的预测性生物标志物有利于精准治疗. 一项纳入1326名使用生物制剂的银屑病病人的研究显示, 在所有时间点, HLA-C*06:02阴性病人对阿达木单抗的反应显著优于乌司奴单抗(在6个月时最强: 比值比(odds ratio, OR)2.95; $P=5.85 \times 10^{-7}$), HLA-C*06:02阴性伴有银屑病性关节炎的病人差异更大(OR, 5.98; $P=6.89 \times 10^{-5}$). HLA-C*06:02阳性且不伴有银屑病性关节炎的生物制剂初治病人在12个月时对阿达木单抗的反应明显较差(OR, 0.31; $P=3.42 \times 10^{-4}$)^[20]. 对8篇研究中的1048名病人进行的系统回顾与荟萃分析结果显示, 尽管HLA-C*06:02阳性病人在6个月具有较高的PASI75反应率, 但HLA-C*06:02阴性组的PASI75反应率也很高, 结论尚不支持将HLA-C*06:02阴性的病人排除于乌司奴单抗治疗之外^[21]. 有研究采用全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)对65名接受阿达木单抗或英夫利昔单抗治疗的亚洲银屑病病人进行分析, 鉴定出与TNF- α 抑制剂治疗反应有最强关联的10个SNPs(single nucleotide polymorphisms), 并对此前报道过与TNF- α 的产生增加有关的*TLR10*基因上的rs11096957进行了验证^[22]. 另一项研究纳入了250名希腊银屑病病人, 研究了40余个银屑病相关基因多态性与TNF- α 抑制剂和IL-12/23抑制剂治疗反应的关系^[23]. HLA-C上的rs10484554与TNF- α 抑制剂有较好的疗效相关, 尤其是阿达木单抗; ERAP1中的rs151823和rs26653都提示对乌司奴单抗的良好反应.

基于人口统计及既往病史等特征进行疗效预测也有利于病人治疗前的评估及对疗效不佳的可能因素进行矫正. 有报道了对IL-17抑制剂治疗无反应者(6个月随访未能达到体表面积(body surface area, BSA) <3%或银屑病面积与严重性指数(psoriasis area and severity index, PASI)评分下降75%)的特征, 既往或当前吸烟、既往使用过两种或多种生物制剂、有糖尿病病史的病人, 对IL-17抑制剂治疗的无反应的比例显著升高^[24]. 另一项荟萃分析显示, 肥胖和女性可以预测药物停用, 风险比(hazard ratio, HR)值分别为1.21(95%置信区(95% confidence interval, 95%CI): 1.10~1.32)和1.22(95%CI: 1.07~1.38), 伴发银屑病性关节炎可以预测用药的持久性(HR为0.83, 95%CI: 0.80~0.86), 女性可以预测因不良反应而药物停用, 合并HR为2.16(95%CI: 1.39~3.35); 特定的群体可能需要更积极的剂量优化来维持疗效^[25].

药物转换是解决药物失效或不良反应的有效方式. 在49名因失效或不良反应而更换生物制剂治疗的病人中, 16周时平均PASI评分一线治疗组为4.3分, 二线治疗组为2.9分($P<0.05$). 切换到二线治疗来解决一线治疗的药物失效或不良反应, 可能带来病情的显著改善^[26]. 对生物制剂在银屑病中的药物转换进行系统回顾发现, 较新的生物制剂, 如IL-17拮抗剂、IL-23拮抗剂, 对既往用过其他生物制剂治疗的病人疗效较好, 推荐用于既往治疗失败的病人^[27]. 需要注意的是, TNF- α 抑制剂在银屑病性关节炎中表现较好, 在银屑病合并银屑病性关节炎的病人中推荐TNF- α 抑制剂, 可以改善疾病的症状和体征, 改善功能状态和生活质量, 抑制影像学检测到的关节损伤的进展. 合并银屑病性关节炎的病人, 由TNF- α 抑制剂换用乌司奴单抗时, 应留意关节炎的恶化或其他骨骼肌肉方面的表现^[4].

关于不同生物制剂转换的间隔时间, 即洗脱期的问题, 目前尚无一致意见: 部分专家建议在新的生物制剂可供病人使用后立即开始给药, 而部分专家建议在转换之前等待相当于前一种疗法的3~4个半衰期的时间^[4]. 另外, 药物的转换不仅局限于生物制剂之间的转换, 也可以是生物制剂转换为传统的治疗方案.

5 临床试验阶段的生物制剂

除以上讨论的11种FDA批准用于银屑病治疗的生物制剂外, 仍有很多处于临床试验中. Bimekizumab是一种针对IL-17A和IL-17F的人源性单抗, 一项多中心、双盲、有效对照的三期临床试验表明, 在第16周, Bimekizumab组中321名病人中有273名(85%)达到了PASI90; 乌司奴单抗组163名病人中有81名(50%)达到了PASI90. 52周内, Bimekizumab组395名病人中有24名(6%)报告了严重紧急治疗不良事件(包括那些在第16周从安慰剂转向Bimekizumab的病人), 而在乌司奴单抗组的163名病人中, 有13名(8%)报告了严重紧急治疗不良事件^[28]. 其在青少年中重度斑块型银屑病治疗的药代动力学、疗效、安全性的研究也处于二期临床阶段(NCT04718896). Mirikizumab是一种IL-23p19抑制剂, 其二期临床结果显示, 以8周间隔接受300 mg Mirikizumab治疗的病人中, 在第16周时有67%达到PASI90; 治疗组中2例发生了(1%)严重不良反应, 而安

慰剂组中有1人发生了(2%)严重不良反应; 两组中报告至少一种紧急治疗不良事件的病人百分比相似^[29]。

此外, 尚有作用于其他靶点的生物制剂尝试用于银屑病的治疗。LY3471851是一种新型靶向作用于IL-2受体复合物的Treg细胞刺激物, 它在系统性红斑狼疮中用于纠正狼疮病人的Treg缺陷, 已经处于二期临床阶段^[30]。LY3471851在银屑病中处于一期临床阶段(NCT04119557), 以评估其安全性、耐受性和药代动力学。LY3462817是一种PD-1激动剂抗体, 一期临床试验计划纳入64名银屑病病人(NCT04152382), 旨在研究其静脉注射与皮下注射的安全性。SNK01是一种自体的非遗传修饰的自然杀伤(natural killer, NK)细胞疗法, 具有增强细胞毒性的作用^[31]。另一项一期临床试验(NCT03894579)旨在评估SNK01静脉输注在斑块型银屑病中的安全性(剂量爬坡), 安全性的主要终点是剂量限制性毒性。

然而, 银屑病生物制剂的靶向治疗针对炎症通路中特定的细胞成分与细胞因子, 但仍有药物失效及疾病复发的风险, 且可能造成其余通路的失调, 需要进一步的临床试验评估这些生物制剂的有效性与安全性。

6 银屑病免疫治疗机制与靶点的前沿进展

免疫治疗的机制与靶点的前沿进展主要围绕着银屑病发病中的关键免疫组分展开。一项研究着眼于角质形成细胞-多胺和树突状细胞在银屑病的发生中的负面二重奏作用^[32], IL-17下调银屑病角质形成细胞中的蛋白磷酸酶6(protein phosphatase 6, PP6), 导致转录因子C/EBP- β 的磷酸化和激活, 以及精氨酸酶-1的产生^[33]。角质形成细胞中缺乏PP6的小鼠易出现银屑病样皮肤炎症。精氨酸酶-1在PP6缺乏的角质形成细胞中的积累推动了尿素循环中多胺的产生。多胺保护银屑病角质形成细胞释放的自身RNA不被降解, 并促进髓系树突状细胞对自身RNA的内吞, 从而促进Toll样受体-7依赖的RNA感知和IL-6的产生。银屑病角质形成细胞中尿素循环的高反应性和多胺的过度产生促进了自身RNA的感知, 角质形成细胞中PP6的调节异常是放大银屑病炎症循环的关键事件^[33]。

另一项研究发现, 谷氨酰胺酶1(glutaminase-1, GLS1)介导的谷氨酰胺分解在银屑病病人和小鼠模型

中被异常激活, 通过增强IL-17A启动子的组蛋白H3乙酰化, 促进Th17和 $\gamma\delta$ T17(产生IL-17A的 $\gamma\delta$ T)细胞的分化, 从而导致银屑病的免疫失衡和发生发展^[34]。此研究还揭示了MALT1, c-Jun, GLS1等在其中的作用, 确定了MALT1/cJun/GLS1/谷氨酰胺分解/H3乙酰化/T17轴在银屑病发病机制中的作用, 并揭示了银屑病潜在的治疗靶点^[34]。

中性粒细胞在银屑病中的作用也受到关注, 一项研究纳入32名银屑病病人, 研究银屑病病人血液和皮肤中性粒细胞的表型和功能特性^[35]。研究发现, 银屑病病人外周血中CD10(+)和CD10(-)中性粒细胞明显增多。在CD10(-)的中性粒细胞中, 观察到不同的成熟阶段, 包括一个类似于衰老的中性粒细胞的亚群, 其丰度是健康人的3倍。这些衰老的中性粒细胞表现出较差的典型中性粒细胞功能, 并在体外通过中性粒细胞胞外诱捕网的形成诱导T细胞产生IL-17和IFN- γ 。此外, 银屑病病人皮肤中存在着在T细胞周围的成熟和衰老的中性粒细胞。经过生物制剂治疗后, 循环中的这些细胞数量减少。靶向的生物治疗可能有助于遏制中性粒细胞介导的持续炎症反应^[35]。

此外, 局部沉默上游靶点, 如NFKBIZ, 可能对银屑病的治疗有作用^[36]。一项研究利用离子液体作为使能技术, 探究了NFKBIZ小干扰RNA(small interfering RNA, siRNA)在银屑病模型中的有效传递及其治疗效果。IL-siRNA治疗抑制了异常基因的表达, 并导致银屑病相关信号的下调, 包括TNF- α 和IL-17A, 为银屑病的治疗提供了新的思路^[36]。

因此, 前沿进展不仅涉及树突状细胞、T细胞等关键细胞成分和TNF- α , IL-17等关键细胞因子, 也涉及其他的靶点或通路。新的靶点或通路为相关药物的研发提供了方向。

7 协和银屑病领域的贡献

北京协和医院皮肤科(简称“协和皮肤科”)作为中国皮肤病领域重要的奠基者与开拓者之一, 秉承“历史传承、仁心仁术”的理念, 为皮肤病患者提供优质的诊疗服务。自身免疫性皮肤病是协和皮肤科的优势亚专业, 协和皮肤科在银屑病的基础研究和临床诊疗等方面做了大量工作。早至20世纪90年代, 协和皮肤科就报道了银屑灵^[37]、PUVA/UVB^[38]、泽它洗剂^[39]、雷

公藤^[40]等在银屑病的治疗中的应用. 此后, IL-8单克隆抗体乳膏治疗寻常型银屑病^[41]、骨化三醇软膏治疗慢性轻中度斑块型银屑病^[42]等随机对照临床试验的结果也由协和皮肤科报道.

近年来, 基础研究方面, 协和皮肤科阐明了IL-36 γ 通过Wnt信号通路抑制银屑病角质形成细胞分化并诱导炎症的机制^[43], 阐明了视黄醇和维生素A代谢物通过RBP4和STRA6的变化在银屑病小鼠模型中积累的机制^[44], 发现了TNFAIP3通过其与Th1和Th17细胞分化和p38激活的相关性对银屑病的免疫调节作用^[45], 阐释了转录组范围的m⁶A甲基化在寻常型银屑病病人皮损的情况, 探究了m⁶A在寻常型银屑病基因表达中的调节作用^[46]. 临床方面, 协和皮肤科相继报道了表现为皮角样和蛎壳样银屑病^[47]、关节病型银屑病并发葡萄膜炎^[48]、复发性多软骨炎并发关节病型银屑病^[49]、沿Blaschko线分布的银屑病^[50]、银屑病并发光泽苔藓^[51]、寻常型银屑病合并良性型组织细胞吞噬性脂膜炎^[52]、泛发性脓疱型银屑病合并亚急性皮肤型红斑狼疮^[53]、免疫检查点抑制剂帕博利珠单抗诱发银屑病^[54]、儿童点滴状银屑病^[55]等少见病例, 为同行提供诊断和治疗方面的参考. 借助平台优势, 协和皮肤科还完成了泛发性脓疱型银屑病患者外周血单个核细胞中程序性细胞死亡受体1及其下游因子相关表达研究^[56]、泛发性脓疱型银屑病患者外周血单个核细胞甲基化酶及甲基化CpG结合蛋白mRNA的表达水平^[57]、寻常型银屑病患者饮食危险因素流行病学研究^[58]、皮肤镜在寻常型银屑病与慢性湿疹鉴别诊断中的应用^[59]、皮肤镜在头皮银屑病和脂溢性皮炎诊断及鉴别诊断中的应用^[60]、寻常型银屑病患者甲损害临床特征分析^[61]、红皮病型银屑病的严重程度评估及预后因素分析^[62]、重组人II型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白治疗中重度寻常性银屑病的临床观察^[63]、雷公藤与阿维A治疗中重度寻常型银屑病的疗效和安全性的随机临床试验^[64]、银屑病患者代谢综合征患病率的横断面研究^[65]、银屑病患者血清尿酸水平和高尿酸血症的横断面研究^[66]、银屑病血脂特点分析^[67]等, 涵盖了病因、发病机制、诊断与鉴别诊断、临床表现、治疗、预后、共病等多个方面, 是中国银屑病学术研究的重要力量.

银屑病的生物制剂治疗方面, 协和皮肤科综述了英夫利西单抗治疗关节病型银屑病^[68]、生物制剂在

红皮病型银屑病中的应用^[69]、生物制剂在脓疱型银屑病中的应用^[70]等, 报道了英夫利西单抗治疗中重度寻常性银屑病的研究^[71]. 主持编写了《乌司奴单抗治疗斑块型银屑病专家指导建议》^[72], 参加编写《中国银屑病诊疗指南》^[2]、《中国银屑病生物治疗专家共识》^[73]、《新型冠状病毒肺炎疫情期期间银屑病患者使用生物制剂的指导意见》^[74]等. 协和皮肤科于2020年10月12日正式启动“银屑病联合门诊”, 为银屑病患者, 尤其是中重度银屑病需要使用生物制剂的患者提供诊断、治疗、随访等便利. 对于危重症病人, 团队共同讨论, 给出优化的诊疗方案; 对于多系统受累的银屑病患者, 团队通过多学科协作的模式, 联合兄弟科室, 为病人提供更全面的诊疗与随访, 力图为银屑病患者带来优质的医疗服务和满意的医疗体验.

8 总结与展望

限于篇幅, 本综述只对用于中重度斑块型银屑病的生物制剂的治疗进行了总结, 后续也应关注特殊类型的银屑病, 如红皮病型、关节病型、脓疱型等, 以及针对特殊时期, 如儿童、青少年、孕期、哺乳期、老年等, 以及针对特殊部位, 如头皮、指/趾甲等生物制剂使用的研究进展.

生物制剂用于银屑病的治疗取得较大突破, 本文从种类、安全性、药物失效与药物停用、联合用药、疗效预测与药物转换、新药与基础研究进展等方面对生物制剂用于银屑病的治疗进行了综述. 该领域仍有不同生物制剂比较、长期安全性、药物失效、疗效预测、药物转换、新的靶点或通路等问题亟待解决, 在联合治疗与新药研究等方面正处于快速发展的时期, 更多头对头的大样本临床试验和关于生物制剂的非直接研究(系统回顾、荟萃分析)等, 将为生物制剂的选择与使用提供更多的参考. 具有独特作用机制新药的出现, 为以最小的副作用更好地控制疾病提供了可能, 需要注意的是, 实现快速缓解固然很重要, 但疗效的长期持续应成为多数银屑病患者治疗的主要目标.

基础研究方面, 围绕着银屑病发病中的关键免疫组分, 如树突状细胞、T细胞等关键细胞成分和TNF- α 、IL-17等关键细胞因子, 较多的研究正在开展. 未来的研究也需要着眼于更多的靶点或通路, 动物模型的完善和基础研究的转化也需要科学家的不断努力. 临床

应用方面, 随着越来越多的新型生物制剂的涌现和大样本临床试验的报道, 生物制剂在银屑病中的应用需要更加细致的评估与应用。一方面, 医师是生物制剂应用于银屑病的探索者, 建立生物制剂用于银屑病治疗的大规模前瞻性队列, 并对病人进行长期随访, 是

相关领域取得突破的有效方式; 另一方面, 医师也是生物制剂应用于银屑病的实践者, 需紧跟最新研究与最新指南, 按照循证医学理念, 加强对中重度银屑病病人的规范诊疗与密切随访。生物制剂已经成为医师改善银屑病病人医疗服务与医疗体验的有力工具。

参考文献

- 1 Huang L, Gao R, Yu N, et al. Dysbiosis of gut microbiota was closely associated with psoriasis. *Sci China Life Sci*, 2019, 62: 807–815
- 2 Committee on Psoriasis, Chinese Society of Dermatology. Guideline for the diagnosis and treatment of psoriasis in China (2018 complete edition) (in Chinese). *Chin J Dermatol*, 2019, 52: 667–710 [中华医学会皮肤性病学分会银屑病专业委员会. 中国银屑病诊疗指南(2018完整版). 中华皮肤科杂志, 2019, 52: 667–710]
- 3 Sondermann W, Fiege O, Körber A, et al. Psychological burden of psoriatic patients in a German university hospital dermatology department. *J Dermatol*, 2021, 48: 794–806
- 4 Menter A, Strober B E, Kaplan D H, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*, 2019, 80: 1029–1072
- 5 Griffiths C E M, Armstrong A W, Gudjonsson J E, et al. Psoriasis. *Lancet*, 2021, 397: 1301–1315
- 6 Gadzia J, Turner J. Progressive multifocal leukoencephalopathy in two psoriasis patients treated with efalizumab. *J Drugs Dermatol*, 2010, 9: 1005–1009
- 7 Papp K A, Bressinck R, Fretzin S, et al. Safety of efalizumab in adults with chronic moderate to severe plaque psoriasis: a phase IIIb, randomized, controlled trial. *Int J Dermatol*, 2006, 45: 605–614
- 8 Nast A, Augustin M, Boehncke W H, et al. Evidence-based (S3) guideline for the treatment of psoriasis vulgaris—Update: “Therapeutic options” and “Efalizumab”. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2010, 8: 65–66
- 9 Smith C H, Mahil S K, Yiu Z Z N, et al. Quantitative evaluation of biologic therapy options for psoriasis: a systematic review and network meta-analysis-correction. *J Invest Dermatol*, 2021, 141: 177–181
- 10 Shear N H, Betts K A, Soliman A M, et al. Comparative safety and benefit-risk profile of biologics and oral treatment for moderate-to-severe plaque psoriasis: A network meta-analysis of clinical trial data. *J Am Acad Dermatol*, 2021, doi: 10.1016/j.jaad.2021.02.057
- 11 Mourad A I, Gniadecki R. Biologic drug survival in psoriasis: a systematic review & comparative meta-analysis. *Front Med*, 2020, 7: 625755
- 12 Torres T, Puig L, Vender R, et al. Drug survival of IL-12/23, IL-17 and IL-23 inhibitors for psoriasis treatment: a retrospective multi-country, multicentric cohort study. *Am J Clin Dermatol*, 2021, 22: 567–579
- 13 Tsakok T, Rispens T, Spuls P, et al. Immunogenicity of biologic therapies in psoriasis: Myths, facts and a suggested approach. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021, 35: 329–337
- 14 Gulliver S R, Gulliver W. Investigation of prevalence of biologic use and discontinuation rates in moderate-to-severe psoriasis patients in Newfoundland and Labrador using real-world data. *Dermatol Ther*, 2021, 34: e14944
- 15 Bettoli V, Zauli S, Virgili A. Retinoids in the chemoprevention of non-melanoma skin cancers: why, when and how. *J Dermatol Treat*, 2013, 24: 235–237
- 16 Nijsten T E C, Stern R S. Oral retinoid use reduces cutaneous squamous cell carcinoma risk in patients with psoriasis treated with psoralen-UVA: a nested cohort study. *J Am Acad Dermatol*, 2003, 49: 644–650
- 17 Gottlieb A B, Langley R G, Strober B E, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the addition of methotrexate to etanercept in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*, 2012, 167: 649–657
- 18 Takeshita J, Wang S, Shin D B, et al. Comparative effectiveness of less commonly used systemic monotherapies and common combination therapies for moderate to severe psoriasis in the clinical setting. *J Am Acad Dermatol*, 2014, 71: 1167–1175
- 19 Furue K, Ito T, Furue M. Differential efficacy of biologic treatments targeting the TNF- α /IL-23/IL-17 axis in psoriasis and psoriatic arthritis. *Cytokine*, 2018, 111: 182–188
- 20 Dand N, Duckworth M, Baudry D, et al. HLA-C*06:02 genotype is a predictive biomarker of biologic treatment response in psoriasis. *J Allergy*

- Clin Immunol*, 2019, 143: 2120–2130
- 21 van Vugt L J, van den Reek J M P A, Hannink G, et al. Association of *HLA-C*06:02* status with differential response to ustekinumab in patients with psoriasis. *JAMA Dermatol*, 2019, 155: 708
 - 22 Nishikawa R, Nagai H, Bito T, et al. Genetic prediction of the effectiveness of biologics for psoriasis treatment. *J Dermatol*, 2016, 43: 1273–1277
 - 23 Masouri S, Stefanaki I, Ntritsos G, et al. A pharmacogenetic study of psoriasis risk variants in a Greek population and prediction of responses to anti-TNF- α and anti-IL-12/23 agents. *Mol Diagn Ther*, 2016, 20: 221–225
 - 24 Wu J J, Kearns D G, Lin T, et al. Characterization of non-responders to interleukin-17 inhibitors in moderate to severe psoriasis patients enrolled in the Corrona[®] psoriasis registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021, doi: 10.1111/jdv.17270: jdv.17270
 - 25 Mourad A, Straube S, Armijo-Olivo S, et al. Factors predicting persistence of biologic drugs in psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*, 2019, 181: 450–458
 - 26 Honda H, Umezawa Y, Kikuchi S, et al. Switching of biologics in psoriasis: Reasons and results. *J Dermatol*, 2017, 44: 1015–1019
 - 27 Wang T S, Tsai T F. Biologics switch in psoriasis. *Immunotherapy*, 2019, 11: 531–541
 - 28 Reich K, Papp K A, Blauvelt A, et al. Bimekizumab versus ustekinumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis (BE VIVID): efficacy and safety from a 52-week, multicentre, double-blind, active comparator and placebo controlled phase 3 trial. *Lancet*, 2021, 397: 487–498
 - 29 Reich K, Rich P, Maari C, et al. Efficacy and safety of mirikizumab (LY3074828) in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: results from a randomized phase^{II} study. *Br J Dermatol*, 2019, 181: 88–95
 - 30 Liossis S N, Staveri C. What's new in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Front Med*, 2021, 8: 655100
 - 31 Chawla S P, Kim K M, Chua V S, et al. Phase I study of SNK01 (autologous non-genetically modified natural killer cells with enhanced cytotoxicity) in refractory metastatic solid tumors. *J Clin Oncol*, 2020, 38: e15024
 - 32 Bandyopadhyay M, Larregina A T. Keratinocyte-polyamines and dendritic cells: a bad duet for psoriasis. *Immunity*, 2020, 53: 16–18
 - 33 Lou F, Sun Y, Xu Z, et al. Excessive polyamine generation in keratinocytes promotes self-RNA sensing by dendritic cells in psoriasis. *Immunity*, 2020, 53: 204–216.e10
 - 34 Xia X, Cao G, Sun G, et al. GLS1-mediated glutaminolysis unbridled by MALT1 protease promotes psoriasis pathogenesis. *J Clin Invest*, 2020, 130: 5180–5196
 - 35 Rodriguez-Rosales Y A, Langereis J D, Gorris M A J, et al. Immunomodulatory aged neutrophils are augmented in blood and skin of psoriasis patients. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, doi: 10.1016/j.jaci.2021.02.041
 - 36 Mandal A, Kumbhojkar N, Reilly C, et al. Treatment of psoriasis with NFKBIZ siRNA using topical ionic liquid formulations. *Sci Adv*, 2020, 6: eabb6049
 - 37 Wang J B. Therapeutic effects of tigason in the treatment of psoriasis and severe disorders of keratinization (in Chinese). *Beijing Med J*, 1991, 13: 77–79 [王家璧. 银屑灵治疗银屑病及角化性皮肤病的疗效观察. *北京医学*, 1991, 77–79]
 - 38 Li S T, Yu B T, Xie Y, et al. Observation on the therapeutic effect of PUVA/UVB on 60 cases of psoriasis (in Chinese). *Chin J Dermatol*, 1996, 29: 57–58 [李世泰, 俞宝田, 谢勇, 等. PUVA/UVB治疗银屑病60例疗效观察. *中华皮肤科杂志*, 1996, 29: 57–58]
 - 39 Feng J C, Wang J B, Yu B T, et al. Zeta lotion treating 31 cases of head psoriasis (in Chinese). *Chin J Dermatol*, 1997, 30: 84 [冯景春, 王家璧, 俞宝田, 等. 泽它洗剂治疗头部银屑病31例. *中华皮肤科杂志*, 1997, 30: 84]
 - 40 Zheng H Y, Wang H W, Wang J B, et al. Seven cases of pustular psoriasis treated by *Tripterygium wilfordii* Hook F (in Chinese). *Chin J Dermatovenereol*, 1998, 3: 35 [郑和义, 王宏伟, 王家璧, 等. 雷公藤治疗脓疱型银屑病7例. *中国皮肤性病学期刊*, 1998, 3: 35]
 - 41 Jin H Z, Wang J B, He Z X, et al. A randomized, placebo, controlled, double blind trial study on IL-8 monoclonal antibody cream in the treatment of psoriasis vulgaris (in Chinese). *Chin J Clin Pharmacol*, 2001, 17: 36–40 [晋红中, 王家璧, 何志新, 等. IL-8单克隆抗体乳膏治疗寻常型银屑病随机双盲对照临床试验. *中国临床药理学杂志*, 2001, 17: 36–40]
 - 42 Jin H Z, Wang B X, Gan G, et al. Randomized controlled single blind clinical trial of calcitriol cream in the treatment of psoriasis vulgaris (in Chinese). *Chin J Clin Pharmacol*, 2006, 22: 95–99 [晋红中, 王宝玺, 甘戈, 等. 骨化三醇软膏治疗慢性轻中度斑块型银屑病的随机单盲对照临床试验. *中国临床药理学杂志*, 2006, 22: 95–99]
 - 43 Wang W, Yu X, Wu C, et al. IL-36 γ inhibits differentiation and induces inflammation of keratinocyte via Wnt signaling pathway in psoriasis. *Int J Med Sci*, 2017, 14: 1002–1007
 - 44 Wang H M, Wu C, Jiang Y Y, et al. Retinol and vitamin A metabolites accumulate through RBP4 and STRA6 changes in a psoriasis murine

- model. *Nutr Metab*, 2020, 17: 5
- 45 Jiang Y, Wang W, Zheng X, et al. Immune regulation of TNFAIP3 in psoriasis through its association with Th1 and Th17 cell differentiation and p38 activation. *J Immunol Res*, 2020, 2020: 1–9
- 46 Wang Y N, Jin H Z. Transcriptome-wide m⁶A methylation in skin lesions from patients with psoriasis vulgaris. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 591629
- 47 Zhao L, Ma D L, Ding X Y, et al. A case of psoriasis with skin lesions like cutaneous horn and oyster shell (in Chinese). *Chin J Dermatol*, 2001, 34: 118 [赵莉, 马东来, 丁秀云, 等. 皮损表现为皮角样和蛎壳样银屑病一例. 中华皮肤科杂志, 2001, 34: 118]
- 48 Zhang S Z, Liu Y H, Xu J N. Psoriatic arthritis associated with uveitis (in Chinese). *J Clin Dermatol*, 2007, 36: 30–31 [张胜正, 刘跃华, 徐景娜. 关节病性银屑病并发葡萄膜炎. 临床皮肤科杂志, 2007, 36: 30–31]
- 49 Wang T, Qu T, Liu Y H. A case of relapsing polychondritis complicated with psoriatic arthritis (in Chinese). *China J Lepr Skin Dis*, 2010, 26: 593–594 [王涛, 渠涛, 刘跃华. 复发性多软骨炎并发关节病型银屑病1例. 中国麻风皮肤病杂志, 2010, 26: 593–594]
- 50 Ma D L, Qiao J, Fang K. A case of psoriasis with skin lesions distributed along Blaschko line (in Chinese). *J Clin Dermatol*, 2010, 39: 576 [马东来, 乔菊, 方凯. 皮损沿Blaschko线分布的银屑病1例. 临床皮肤科杂志, 2010, 39: 576]
- 51 Wu C, Jin H Z. A case of psoriasis associated with lichen nitidus (in Chinese). *J Clin Dermatol*, 2014, 43: 548–549 [吴超, 晋红中. 银屑病并发光泽苔藓. 临床皮肤科杂志, 2014, 43: 548–549]
- 52 Yu X L, Fang K, Jin H Z. A case of psoriasis vulgaris complicated with benign cytophagocytic panniculitis (in Chinese). *Chin J Dermatovenereol*, 2015, 29: 1167–1169 [余晓玲, 方凯, 晋红中. 寻常性银屑病合并良性型组织细胞吞噬性脂膜炎1例. 中国皮肤性病学杂志, 2015, 29: 1167–1169]
- 53 Yu X L, Jin H Z, Fang K. A case of generalized pustular psoriasis complicated with subacute cutaneous lupus erythematosus (in Chinese). *Med J Peking Union Med Coll Hosp*, 2017, 8: 188–190 [余晓玲, 晋红中, 方凯. 泛发性脓疱型银屑病合并亚急性皮肤型红斑狼疮一例. 协和医学杂志, 2017, 8: 188–190]
- 54 He C X, Si X Y, Qu T, et al. Psoriasis induced by immune checkpoint inhibitor pembrolizumab: a case report and literature review (in Chinese). *China J Lepr Skin Dis*, 2021, 37: 3–7 [何春霞, 斯晓燕, 渠涛, 等. 免疫检查点抑制剂帕博利珠单抗诱发银屑病一例并文献复习. 中国麻风皮肤病杂志, 2021, 37: 3–7]
- 55 Fang R, Sun Q. Guttate psoriasis. *Ind Pediatr*, 2020, 57: 596–597
- 56 Zhu T, Jin H Z. Expression of programmed cell death 1 receptor and its downstream cytokines in peripheral blood mononuclear cells of patients with generalized pustular psoriasis (in Chinese). *Chin J Dermatol*, 2018, 51: 451–453 [朱腾, 晋红中. 泛发性脓疱性银屑病患者外周血单个核细胞中程序性细胞死亡受体1及其下游因子相关表达研究. 中华皮肤科杂志, 2018, 51: 451–453]
- 57 Zhu T, Jin H Z. mRNA expression of methylase and methyl-CpG binding protein in peripheral blood mononuclear cells from patients with generalized pustular psoriasis (in Chinese). *Med J Peking Union Med Coll Hosp*, 2019, 10: 358–363 [朱腾, 晋红中. 泛发性脓疱型银屑病患者外周血单个核细胞甲基化酶及甲基化CpG结合蛋白mRNA的表达水平. 协和医学杂志, 2019, 10: 358–363]
- 58 Qiao J, Jia Q N, Li F, et al. Epidemic analysis of the dietary risk factors for psoriasis vulgaris (in Chinese). *Chin J Dermatovenereol*, 2017, 31: 1301–1305 [乔菊, 贾倩楠, 李峰, 等. 寻常性银屑病患者饮食危险因素流行病学调查. 中国皮肤性病学杂志, 2017, 31: 1301–1305]
- 59 Xu C C, Liu J, Chen D, et al. Dermoscopy in the differential diagnosis of psoriasis vulgaris and chronic eczema (in Chinese). *Natl Med J China*, 2014, 94: 2833–2837 [徐晨琛, 刘洁, 陈典, 等. 皮肤镜在寻常型银屑病与慢性湿疹鉴别诊断中的意义. 中华医学杂志, 2014, 94: 2833–2837]
- 60 Xu C C, Chen D, Liu J, et al. Roles of dermoscopy in the diagnosis and differential diagnosis of scalp psoriasis and seborrheic dermatitis (in Chinese). *Natl Med J China*, 2014, 94: 3467–3470 [徐晨琛, 陈典, 刘洁, 等. 皮肤镜在头皮银屑病和脂溢性皮炎诊断及鉴别诊断中的应用. 中华医学杂志, 2014, 94: 3467–3470]
- 61 Yu X L, Shu D, Wu C, et al. Clinical features of nail involvement in patients with psoriasis vulgaris (in Chinese). *Chin J Dermatol*, 2016, 49: 849–852 [余晓玲, 舒丹, 吴超, 等. 寻常性银屑病患者甲损害临床特征分析. 中华皮肤科杂志, 2016, 49: 849–852]
- 62 Ye F, Gui X, Wu C, et al. Severity evaluation and prognostic factors in erythrodermic psoriasis. *Eur J Dermatol*, 2018, 28: 851–853
- 63 Yan Y, Sun Q N, Zhao H, et al. Clinical observation of recombinant human tumor necrosis factor receptor type II-Fc fusion protein in the treatment of 81 patients with moderate to severe psoriasis vulgaris (in Chinese). *Chin J Dermatovenereol*, 2014, 28: 573–574+578 [闫言, 孙秋宁, 赵华, 等. 重组人II型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白治疗中、重度寻常性银屑病81例临床观察. 中国皮肤性病学杂志, 2014, 28: 573–574+578]
- 64 Wu C, Jin H Z, Shu D, et al. Efficacy and safety of *Tripterygium wilfordii* hook F versus acitretin in moderate to severe psoriasis vulgaris. *Chin*

- Med J, 2015, 128: 443–449
- 65 Gui X Y, Yu X L, Jin H Z, et al. Prevalence of metabolic syndrome in Chinese psoriasis patients: A hospital-based cross-sectional study. *J Diabetes Investig*, 2018, 9: 39–43
- 66 Gui X Y, Jin H Z, Wang Z J, et al. Serum uric acid levels and hyperuricemia in patients with psoriasis: a hospital-based cross-sectional study. *An Bras Dermatol*, 2018, 93: 761–763
- 67 Li F, Jin H Z, Bie Z X, et al. Analysis of lipid in the patients with psoriasis patients (in Chinese). *China J Lepr Skin Dis*, 2016, 32: 416–418 [李峰, 晋红中, 别志欣, 等. 银屑病血脂特点分析. 中国麻风皮肤病杂志, 2016, 32: 416–418]
- 68 Yu X L, Jin H Z. Progress of infliximab in the treatment of psoriatic arthritis (in Chinese). *Chin J Dermatol*, 2014, 47: 223–225 [余晓玲, 晋红中. 英夫利西单抗治疗关节病性银屑病进展. 中华皮肤科杂志, 2014, 47: 223–225]
- 69 Ye F H, Yang J, Jin H Z. Use of biologic agents for the treatment of erythrodermic psoriasis (in Chinese). *China Med Abstr Dermatol*, 2018, 35: 81–87 [叶丰卉, 杨军, 晋红中. 生物制剂在红皮病型银屑病中的应用. 皮肤科学通报, 2018, 35: 81–87]
- 70 Wang W M, Jin H Z. Biologics in the treatment of pustular psoriasis. *Expert Opin Drug Saf*, 2020, 19: 969–980
- 71 Li F, Jin H Z, He Z X, et al. Infliximab in the treatment of 17 cases of moderate to severe psoriasis vulgaris (in Chinese). *Chin J Dermatol*, 2016, 49: 437–438 [李峰, 晋红中, 何志新, 等. 英夫利西单抗治疗17例中重度寻常性银屑病. 中华皮肤科杂志, 2016, 49: 437–438]
- 72 Jin H Z, Hao F. Expert guidance and recommendations for the treatment of plaque psoriasis with ustekinumab (in Chinese). *Chin J Allergy Clin Immunol*, 2019, 13: 177–182 [晋红中, 郝飞. 乌司奴单抗治疗斑块型银屑病专家指导建议. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2019, 13: 177–182]
- 73 Chinese Society of Dermatology, China Dermatologist Association, Combination of Traditional and Western Medicine Dermatology. Treatment of psoriasis with biological agents: a Chinese expert consensus statement (2019) (in Chinese). *Chin J Dermatol*, 2019, 52: 863–871 [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. 中国银屑病生物治疗专家共识(2019). 中华皮肤科杂志, 2019, 52: 863–871]
- 74 Wang G, Gu H, Zheng M, et al. Guidance on the use of biologic agents in psoriatic patients during COVID-19 outbreak (in Chinese). *Chin J Dermatol*, 2020, 53: 317–318 [王刚, 顾恒, 郑敏, 等. 新型冠状病毒肺炎疫情期间银屑病患者使用生物制剂的指导意见. 中华皮肤科杂志, 2020, 53: 317–318]

Research progress of biologics in treating psoriasis

ZHANG HanLin, SHU Chang & JIN HongZhong

State Key Laboratory of Complex Severe and Rare Diseases, National Clinical Research Center for Skin and Immune Diseases, Department of Dermatology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China.

Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease. Immune cells and cytokines play a role in the pathogenesis of psoriasis. Recently, biologics targeting TNF- α , IL-12/23, IL-17, and IL-23 have been widely used to treat moderate to severe psoriasis. This article reviews the advances of biologics in the treatment of psoriasis, mainly including types, safety, treatment failure and drug discontinuation, combination therapy, prediction of treatment responses, drug switching, new drugs, and basic research progress. This review also summarizes the contributions to basic research and clinical research of psoriasis from Department of Dermatology, Peking Union Medical College Hospital. This article may provide a reference for the development of this research area, such as combination therapy and new drug research.

psoriasis, biologics, cytokines, combination therapy, new drug research

doi: 10.1360/SSV-2021-0124