

DOI:10.3724/SP.J.1008.2015.01003

• 短篇论著 •

## 阿达木单抗治疗中重度斑块型银屑病疗效观察及血清维生素 D 水平变化

周欣, 毕新岭\*, 顾军\*

第二军医大学长海医院皮肤科, 上海 200433

**[摘要]** **目的** 观察阿达木单抗治疗中重度斑块型银屑病患者疗效, 以及治疗前后患者血清 25(OH)D 水平变化。**方法** 选择临床确诊的中重度斑块型银屑病并经常规治疗效果不佳的患者 42 例, 给予阿达木单抗皮下注射, 第 0 周 80 mg, 第 1~12 周隔周给药 40 mg。观察治疗前后患者血清 25(OH)D 水平变化以及银屑病面积与严重程度指数(psoriasis area and severity index, PASI)、医生整体评价(physician global assessment, PGA)、皮肤病生活质量指数(dermatology life quality index, DLQI)评分。**结果** 41 例患者完成试验, 第 12 周达到 PASI 评分改善 75%(PASI75)的患者有 32 例(78.0%), 未达到 PASI75 的患者有 9 例(22.0%), PASI、PGA、DLQI 评分均较治疗前降低, 差异均有统计学意义( $P < 0.01$ ); 患者血清 25(OH)D 水平较治疗前升高, 差异有统计学意义( $P < 0.01$ ); 患者均未发生严重不良反应。**结论** 阿达木单抗治疗中重度斑块型银屑病疗效显著, 治疗后患者血清 25(OH)D 水平较治疗前有所升高, 二者可能存在一定的联系, 内在机制有待进一步探讨。

**[关键词]** 阿达木单抗; 银屑病; 治疗结果; 维生素 D

**[中图分类号]** R 758.63 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2015)09-1003-04

### Adalimumab for treatment of moderate to severe plaque psoriasis: observation of efficacy and changes of serum vitamin D level

ZHOU Xin, BI Xin-ling\*, GU Jun\*

Department of Dermatology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

**[Abstract]** **Objective** To observe the efficacy of adalimumab for treatment of patients with moderate to severe plaque psoriasis and the changes of serum 25(OH)D level. **Methods** A total of 42 patients, who were clinically diagnosed with moderate to severe psoriasis and were not improved by normal psoriatic treatment, were given adalimumab subcutaneously(80 mg at week 0, and then 40 mg every other week for totally 12 weeks). The changes of serum 25(OH)D level, psoriasis area and severity index (PASI), the doctor comprehensive assessment indicators (PGA) and dermatology life quality index (DLQI) scores were observed and analyzed. **Results** Totally 41 patients completed the treatment. At week 12, 32 patients (78.0%) achieved PASI75 (greater than or equal to 75% improvement in PASI score) response, while 9 patients (22.0%) did not. The scores of PASI, PGA and DLQI were all significantly lower after treatment compared with those before treatment ( $P < 0.01$ ). The serum 25(OH)D level after treatment was significantly higher than that before treatment ( $P < 0.01$ ). No severe adverse events were observed during the experiment. **Conclusion** Adalimumab is effective for treatment of moderate to severe plaque psoriasis, and the serum 25(OH)D level is increased after treatment, which might be related to mechanism of the effect of adalimumab.

**[Key words]** adalimumab; psoriasis; treatment outcome; vitamin D

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2015, 36(9):1003-1006]

银屑病是一种常见的慢性炎症性皮肤病, 由遗传、免疫和环境等多因素共同作用所致。有研究显

示, 维生素 D 缺乏在银屑病患者中普遍存在<sup>[1]</sup>。阿达木单抗(adalimumab)作为一种治疗银屑病的

**[收稿日期]** 2015-03-02 **[接受日期]** 2015-04-28

**[基金项目]** 上海市科委生物医药领域产学研合作项目(13DZ1930906), 第二军医大学军事医学专项基金(2012)。Supported by Key Projects on the Integration of Industry, Education, Research and Medicine of Science and Technology Committee of Shanghai (13DZ1930906) and Special Fund for Military Medicine of Second Military Medical University (2012).

**[作者简介]** 周欣, 硕士生。E-mail: zhouxinalison@163.com

\* 通信作者 (Corresponding authors). Tel: 021-31162482, E-mail: bixinling@163.com; Tel: 021-31161561, E-mail: gujun79@163.com

TNF- $\alpha$  抑制剂,国外Ⅲ期临床试验结果显示其疗效显著<sup>[2]</sup>,而且能提高患者健康相关的生活质量<sup>[3]</sup>。经过 TNF- $\alpha$  抑制剂治疗后的银屑病患者血清维生素 D 水平是否存在变化目前尚无文献报道。本研究选取长海医院 42 例斑块型银屑病患者,给予阿达木单抗治疗 12 周,观察疗效并检测治疗前后患者血清 25(OH)D 水平变化。

## 1 对象和方法

1.1 研究对象 2013 年 1 月至 12 月我院 42 例临床确诊的斑块型银屑病患者,受累体表面积(body surface area, BSA) $\geq 10\%$ ,银屑病面积与严重程度指数(psoriasis area and severity index, PASI) $\geq 10$ ,医生整体评价(physician global assessment, PGA)为中/重度,年龄 21~66 岁,男性 33 例、女性 9 例。入选标准:(1)年龄 $> 18$ 岁,性别不限;(2)斑块型银屑病确诊 6 个月及以上,病情处于稳定期至少 2 个月;(3)BSA $\geq 10\%$ ,PASI 评分 $\geq 10$ ,基线 PGA 评分为中/重度;(4)结核筛查阴性、胸片无异常、一年内未使用过其他生物制剂。排除标准:(1)其他类型银屑病;(2)同时使用其他可影响疾病病程的药物;(3)妊娠和哺乳期妇女;(4)可能影响治疗结果的伴随疾病如肿瘤、自身免疫性疾病等;(5)其他无法配合完成治疗者。

1.2 治疗方法 阿达木单抗(修美乐,雅培)皮下注射,第 0 周 80 mg,第 1~12 周隔周给药 40 mg。每隔 2 周监测患者血常规、尿常规、肝肾功、血沉、C 反应蛋白(C-reactive protein,CRP)。

1.3 观察指标及疗效判定 记录患者一般情况,包括年龄、性别、体质量指数(BMI)、患病时间、家族史、用药情况、第 0 周(T<sub>0</sub>)和第 12 周(T<sub>12</sub>)的 PASI

评分、PGA 评分、皮肤病生活质量指数(dermatology life quality index, DLQI)评分。第 12 周为观察疗效终点,计算治疗前后第 0、12 周的 PASI,疗效指数=(治疗前评分-治疗后评分)/治疗前评分 $\times 100\%$ ,以是否达到 PASI 评分改善 75%(PASI75)作为治疗有效/无效的标准。治疗后 PGA 评分、DLQI 评分较治疗前降低作为治疗有效的标准。

1.4 血清 25(OH)D 检测 于 T<sub>0</sub>、T<sub>12</sub> 分别抽取患者外周静脉血,离心分离分装血浆,置于液氮中。使用高效液相色谱-串联质谱法<sup>[4]</sup>测量治疗前后血清 25(OH)D 水平(正常:30.1~100.0 ng/mL;不足:20.1~30.0 ng/mL;缺乏: $\leq 20$  ng/mL; $\geq 100$  ng/mL 为过量)。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 20.0 统计软件进行统计学分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,同组治疗前后比较采用配对 *t* 检验,检验水准( $\alpha$ )为 0.05。

## 2 结果

2.1 一般情况 本组 42 例患者中有 1 例因不良事件提前终止了试验,其余 41 患者按要求完成试验,其中男性 32 例(78.0%),女性 9 例(22.0%)。年龄 21~66 岁,平均年龄为(46.66 $\pm$ 13.53)岁;平均 BMI 为(24.44 $\pm$ 3.48)kg/m<sup>2</sup>;银屑病病程平均(14.84 $\pm$ 10.11)年;达到 PASI75 的患者有 32 例(78.0%),未达到 PASI75 的患者有 9 例(22.0%)。

2.2 临床疗效 经阿达木单抗治疗后 41 例斑块型银屑病患者 PASI、PGA、DLQI 评分均较治疗前下降,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ,表 1)。

2.3 血清 25(OH)D 检测结果 经阿达木单抗治疗后 41 例斑块型银屑病患者 25(OH)D 水平较治疗前升高,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ,表 1)。

表 1 患者经阿达木单抗治疗前后比较

*n*=41,  $\bar{x} \pm s$

疗程	PASI	PGA	DLQI	25(OH)D $\rho_B$ /(ng·mL <sup>-1</sup> )
第 0 周	41.66 $\pm$ 8.04	3.22 $\pm$ 0.37	11.63 $\pm$ 6.97	17.56 $\pm$ 7.60
第 12 周	7.36 $\pm$ 11.03	1.07 $\pm$ 0.71	3.37 $\pm$ 3.25	21.64 $\pm$ 7.61
<i>P</i> 值	$< 0.01$	$< 0.01$	$< 0.01$	$< 0.01$

PASI: 银屑病面积与严重程度指数;PGA: 医生整体评价;DLQI: 皮肤病生活质量指数

2.4 不良事件 治疗第 7 周时 1 例患者因白细胞、血小板降低而提前终止试验。其余患者均完

成治疗,未发生结核、肿瘤、脱髓鞘病变等严重不良反应。

### 3 讨论

银屑病是一种常见的T淋巴细胞介导的、多基因遗传相关的炎症性皮肤病,以皮肤鳞屑性斑块为表现。随着对银屑病免疫学机制的深入研究,发现多种细胞和细胞因子参与了银屑病的发病,如Th-1、Th-17、Th-22、IL-6、IL-23、TNF- $\alpha$ 等<sup>[5]</sup>,针对银屑病炎症机制的不同靶点,已有多种生物制剂问世,阿达木单抗就是其中之一。

阿达木单抗是TNF- $\alpha$ 的全人源化IgG1单克隆抗体,可特异性地与TNF- $\alpha$ 结合并阻断其与p55和p75细胞表面TNF受体的相互作用<sup>[2]</sup>。其免疫源性低,刺激机体产生中和抗体的能力弱。该药物的半衰期为12~14 d,推荐用法为:第1周80 mg皮下注射,第2周及以后每2周40 mg,疗效欠佳时可每周40 mg。该药2003年1月首次在美国上市,其疗效显著、起效快、安全性好,目前已广泛应用于欧美国家。Menter等<sup>[2]</sup>的一项大型III期随机对照临床试验( $n=1\ 212$ )显示,中重度银屑病患者经阿达木单抗治疗16周后,71%的试验组患者皮损达到或超过PASI75改善,而安慰剂对照组为7%。国内目前暂无阿达木单抗临床应用的报道。本研究结果显示,经过阿达木单抗12周治疗后,患者的PASI评分、PGA评分、DLQI评分均较治疗前降低( $P<0.01$ ),达到PASI75的患者比例为78.0%,与上述文献报道结果相似。Schmitt等<sup>[6]</sup>总结了201篇有关阿达木单抗临床应用的文献后认为,其不良反应发生少,患者依从性、耐受性好,但是需警惕上呼吸道感染及潜在结核感染和肿瘤。本研究中,除1例患者因白细胞、血小板降低而提前终止试验外,其余患者均未发生结核、肿瘤、脱髓鞘病变等严重不良反应。提示阿达木单抗治疗中重度斑块型银屑病疗效可靠,且安全性较好。

维生素D不仅参与钙磷代谢和骨质合成、分解,还可以降低许多慢性疾病的发病风险,如自身免疫性疾病、感染性疾病、心血管疾病、以及结直肠癌、乳腺癌、前列腺癌。维生素D也参与了细胞增殖和分化、凋亡、血管生成<sup>[7]</sup>。另外维生素D是一种免疫调节激素,对Th-1细胞介导的炎症性疾病如银屑病、糖尿病、克罗恩病等有治疗价值<sup>[8]</sup>。维生素D衍生物是目前银屑病治疗最常用药物之一,人们在应

用维生素D治疗骨质疏松患者时发现银屑病症状明显改善,从此开启了维生素D衍生物治疗银屑病的新纪元。1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>是维生素D的活性形式,体内由皮肤中7-脱氢胆固醇经过290~300 nm紫外线照射合成,然后在肝中25位羟化,在肾内或者一定程度皮肤内1 $\alpha$ 位羟化,转化成活性代谢产物——骨化三醇[calcitriol, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>]<sup>[9]</sup>。通过测量血清25(OH)D(calcidiol)水平能最好地反映人体维生素D水平。多位学者研究显示维生素D缺乏在银屑病患者中普遍存在,25(OH)D水平与PASI评分成负相关<sup>[1,10-11]</sup>。Perez等<sup>[12]</sup>对85例银屑病患者给予口服维生素D治疗,88%的患者病情得到改善;Ala-Houhala等<sup>[13]</sup>对12例银屑病患者予口服胆骨化醇(维生素D<sub>3</sub>)并照射NB-UVB后,发现相较于单纯口服胆骨化醇,NB-UVB能显著升高银屑病患者血清25(OH)D水平,提示NB-UVB可能通过提高血清25(OH)D水平来发挥其治疗银屑病的作用。Peterson等<sup>[14]</sup>的研究显示,血清TNF- $\alpha$ 水平与维生素D水平成负相关。那么TNF- $\alpha$ 抑制剂阿达木单抗有效治疗斑块状银屑病,维生素D水平是否发生变化呢?

本研究结果显示,经阿达木单抗治疗12周后,检测患者25(OH)D水平( $21.64\pm 7.61$ )ng/mL较治疗前( $17.56\pm 7.60$ )ng/mL升高( $P<0.01$ ),提示TNF- $\alpha$ 抑制剂阿达木单抗取得疗效可能与升高维生素D水平有一定相关性。本研究还发现,6位患者治疗后25(OH)D水平有所下降,暂不能合理解释。因为银屑病由遗传、免疫和环境等多因素共同作用所致,单一因素的变化并不能完全解释所有患者的病情变化,相关研究有待进一步推进。

### [参考文献]

- [1] Gisondi P, Rossini M, Di Cesare A, Idolazzi L, Farina S, Beltrami G, et al. Vitamin D status in patients with chronic plaque psoriasis[J]. Br J Dermatol, 2012, 166: 505-510.
- [2] Menter A, Tyring S K, Gordon K, Kimball A B, Leonardi C L, Langley R G, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: a randomized, controlled phase III trial[J]. J Am Acad Dermatol, 2008, 58: 106-115.
- [3] Revicki D A, Menter A, Feldman S, Kimel M,

- Harnam N, Willian M K. Adalimumab improves health-related quality of life in patients with moderate to severe plaque psoriasis compared with the United States general population norms: results from a randomized, controlled phase III study[J]. *Health Qual Life Outcomes*,2008,6:75.
- [4] Adamec J, Jannasch A, Huang J, Hohman E, Fleet J C, Peacock M, et al. Development and optimization of an LC-MS/MS-based method for simultaneous quantification of vitamin D<sub>2</sub>, vitamin D<sub>3</sub>, 25-hydroxyvitamin D<sub>2</sub> and 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> [J]. *J Sep Sci*, 2011,34:11-20.
- [5] Cai Y, Fleming C, Yan J. New insights of T cells in the pathogenesis of psoriasis[J]. *Cell Mol Immunol*, 2012, 9: 302-309.
- [6] Schmitt J, Wozel G. Targeted treatment of psoriasis with adalimumab: a critical appraisal based on a systematic review of the literature[J]. *Biologics*, 2009, 3:303-318.
- [7] Holick M F. Vitamin D deficiency[J]. *N Engl J Med*, 2007,357:266-281.
- [8] Ikeda U, Wakita D, Ohkuri T, Chamoto K, Kitamura H, Iwakura Y, et al. 1 $\alpha$ ,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and all-trans retinoic acid synergistically inhibit the differentiation and expansion of Th17 cells [J]. *Immunol Lett*,2010,134:7-16.
- [9] 马道铭,邵长庚. 维生素 D<sub>3</sub> 和银屑病[J]. *国外医学皮肤性病学分册*,1996,22:1-4.
- [10] Ricceri F, Pescitelli L, Tripo L, Prignano F. Deficiency of serum concentration of 25-hydroxyvitamin D correlates with severity of disease in chronic plaque psoriasis[J]. *J Am Acad Dermatol*,2013,68:511-512.
- [11] Orgaz-Molina J, Buendia-Eisman A, Arrabal-Polo M A, Ruiz J C, Arias-Santiago S. Deficiency of serum concentration of 25-hydroxyvitamin D in psoriatic patients: a case-control study [J]. *J Am Acad Dermatol*,2012,67:931-938.
- [12] Perez A, Raab R, Chen T C, Turner A, Holick M F. Safety and efficacy of oral calcitriol (1, 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>) for the treatment of psoriasis [J]. *Br J Dermatol*,1996,134:1070-1078.
- [13] Ala-Houhala M J, Karppinen T, Vähävihi K, Kautiainen H, Dombrowski Y, Snellman E, et al. Narrow-band ultraviolet B treatment boosts serum 25-hydroxyvitamin D in patients with psoriasis on oral vitamin D supplementation[J]. *Acta Derm Venereol*, 2014,94:146-151.
- [14] Peterson C A, Heffernan M E. Serum tumor necrosis factor-alpha concentrations are negatively correlated with serum 25(OH)D concentrations in healthy women [J]. *J Inflamm (Lond)*,2008,5:10.

[本文编辑] 魏学丽