

古塞奇尤单抗治疗中重度斑块状银屑病有效性和安全性的系统评价^Δ

刘鑫^{1*}, 钟小燕², 徐昌静^{1,2}, 赵丹洁¹, 范清泽², 余彬³, 黄毅岚^{2#} (1.西南医科大学药学院, 四川泸州 646000; 2.西南医科大学附属医院药学部, 四川泸州 646000; 3.绵阳市中心医院药学部, 四川绵阳 621000)

中图分类号 R758.63 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)10-1266-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.10.20

摘要 目的:系统评价古塞奇尤单抗治疗中重度斑块状银屑病的有效性和安全性,为临床提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、Embase、Cochrane图书馆、中国知网、维普网、万方数据等数据库,检索时限均为建库起至2019年10月,纳入古塞奇尤单抗对比安慰剂或阳性对照药治疗中重度斑块状银屑病的随机对照试验(RCT),筛选文献并提取资料后,采用Cochrane系统评价员手册5.1.0推荐的偏倚风险评估工具进行质量评价,使用Stata 16.0软件进行Meta分析。结果:共纳入8项RCT,合计3488例患者。结果显示,古塞奇尤单抗组患者的银屑病皮损面积和严重程度指数(PASI)评分较基线下降 $\geq 90\%$ 的患者比例均显著高于安慰剂组[RR=26.72, 95% CI(15.98, 44.70), $P < 0.001$]、阿达木单抗组[RR=1.45, 95% CI(1.32, 1.59), $P < 0.001$]和司库奇尤单抗组($P < 0.0001$),该组研究者全面评估(IGA)评分为0或1分(清除/几乎清除)的患者比例亦均显著高于安慰剂组[RR=11.15, 95% CI(8.22, 15.14), $P < 0.001$]和阿达木单抗组[RR=1.27, 95% CI(1.19, 1.35), $P < 0.001$]。此外,在IGA评分为0分(清除)的患者比例、PASI评分较基线下降 $\geq 75\%$ 的患者比例、皮肤病生活质量指数评分为0或1分的患者比例等方面,古塞奇尤单抗组均显著优于安慰剂和阿达木单抗组;在PASI评分较基线下降100%的患者比例方面,古塞奇尤单抗组也显著优于安慰剂组($P < 0.05$),但与阿达木单抗组比较差异无统计学意义($P > 0.05$);而古塞奇尤单抗IGA评分为0分(清除)的患者比例等次要结局指标与司库奇尤单抗组比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。在总不良反应发生率、因不良反应退出率等安全性指标方面,古塞奇尤单抗组与安慰剂或阿达木单抗组比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结论:古塞奇尤单抗在改善中重度斑块状银屑病患者症状方面的效果优于安慰剂、阿达木单抗和司库奇尤,且安全性良好。

关键词 古塞奇尤单抗;中重度斑块状银屑病;有效性;安全性;系统评价;Meta分析

Efficacy and Safety of Guselkumab in the Treatment of Moderate-to-severe Plaque Psoriasis: A Systematic Review

LIU Xin¹, ZHONG Xiaoyan², XU Changjing^{1,2}, ZHAO Danjie¹, FAN Qingze², YU Bin³, HUANG Yilan² (1. School of Pharmacy, Southwest Medical University, Sichuan Luzhou 646000, China; 2. Dept. of Pharmacy, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Sichuan Luzhou 646000, China; 3. Dept. of Pharmacy, Mianyang Central Hospital, Sichuan Mianyang 621000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically evaluate the efficacy and safety of guselkumab in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis, and to provide evidence-based reference for the clinical treatment. METHODS: Retrieved from PubMed, Embase, Cochrane Library, CNKI, VIP, Wanfang database during inception to Oct. 2019, randomized controlled trials (RCTs) about guselkumab versus placebo/positive control in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis were collected. After literature screening and data extraction, quality evaluation was performed by using the bias risk evaluation tool recommended by the Cochrane System evaluator manual 5.1.0. Meta-analysis was performed by using Stata 16.0 software. RESULTS: Eight RCTs with a total of 3488 patients were included. The results of Meta-analysis indicated that the proportion of patients who achieved 90% reduction or more from baseline of psoriasis area and severity index (PASI) in guselkumab group was significantly higher than that placebo group [RR=26.72, 95% CI (15.98, 44.70), $P < 0.001$], adalimumab group [RR=1.45, 95% CI(1.32, 1.59), $P < 0.001$] and secukinumab group ($P < 0.0001$). The proportion of patients with Investigator's Global Assessment (IGA) score of 0 or 1 in guselkumab group was significantly better than placebo group [RR=11.15, 95% CI(8.22, 15.14), $P < 0.001$] and adalimumab group [RR=1.27, 95% CI(1.19, 1.35), $P < 0.001$]. The proportion of patients with IGA score of 0, the proportion of patients who achieved 75% reduction or more from baseline of PASI, dermatology life quality index score of 0 or 1 in guselkumab group were significantly superior than placebo group and adalimumab group, the proportion of patients who achieved 100% reduction from baseline of PASI in guselkumab group was significantly superior than placebo group ($P < 0.05$), there was no significant difference compared with adalimumab group ($P > 0.05$). There was no statistical significance in the proportion of patients with IGA score of 0

^Δ 基金项目:四川省科技厅重点研发(重大科技专项)项目(No.2019YFS0180);四川省卫生和计划生育委员会科研课题(No.18PJ540);泸州市科技计划项目(No.2018-JYJ-41)

* 硕士研究生。研究方向:临床药学、循证药学。E-mail:Lewxinn@outlook.com

通信作者:教授,硕士生导师,硕士。研究方向:临床药学、循证药学。E-mail:hy13160131@163.com

and other secondary outcome indicators between guselkumab and secukinumab group ($P>0.05$). In the safety indicators as total incidence rate of ADR, rate of withdrawal due to ADR, etc., there was no statistical significance between guselkumab and placebo/adalimumab groups ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Guselkumab is superior to placebo, adalimumab and secukinumab in improving the symptoms of moderate-to-severe plaque psoriasis with good safety.

KEYWORDS Guselkumab; Moderate-to-severe plaque psoriasis; Efficacy; Safety; Systematic review; Meta-analysis

银屑病是一种由T细胞介导的慢性、自身免疫性皮肤病,其在全球范围内的患病率大概为2%~4%,在我国的患病人数高达600万以上^[1-3]。斑块状银屑病是银屑病中最常见的类型,约占90%,其临床特征是皮损部位可见明显的暗红色斑块或浸润性红斑^[1]。银屑病的病因复杂,学者普遍认为其是遗传和环境因素的协同影响以及先天免疫和获得性免疫的相互作用最终导致角质形成细胞异常增殖的结果^[1,4]。目前已有大量研究表明,白细胞介素23(IL-23)/IL-17轴是银屑病发病机制中的关键免疫途径^[5-7]。临床针对银屑病的治疗有局部治疗(外用药物治疗)、物理治疗(窄谱UVB)和系统治疗(甲氨蝶呤、环孢素及维A酸类)等多种疗法^[1,8]。但由于部分患者对甲氨蝶呤等传统药物反应不佳以及不良反应发生率较高,生物制剂越来越多地被应用于银屑病的治疗。近年来,靶向拮抗IL-23/IL-17轴、IL-17A信号通路的生物制剂已经成为银屑病治疗的热门研究方向。古塞奇尤单抗是由美国Johnson & Johnson公司开发的一种人源单克隆抗体,具有选择性靶向IL-23 p19亚基的新型作用机制。该药于2017年7月获得美国FDA批准上市,可通过皮下给药用于中重度斑块状银屑病的治疗。2019年12月,古塞奇尤单抗注射液获我国国家药品监督管理局(NMPA)批准上市,但目前尚未见有关古塞奇尤单抗治疗中重度斑块状银屑病的国内研究。为此,本研究采用系统评价的方法对国外发表的古塞奇尤单抗治疗中重度斑块状银屑病的有效性和安全性的相关研究进行评价,以期为其临床应用提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 古塞奇尤单抗治疗中重度斑块状银屑病的随机对照试验(RCT),语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 确诊为中度至重度斑块状银屑病,患病至少6个月,累及体表面积(BSA) $\geq 10\%$,皮损面积和严重程度指数(PASI)评分 ≥ 12 分,研究者全面评估(IGA)评分 ≥ 3 分,年龄 ≥ 18 岁;种族和性别不限。

1.1.3 干预措施 试验组患者给予古塞奇尤单抗治疗,剂量不限;对照组患者给予安慰剂或阳性对照药(阿达木单抗和司库奇尤单抗)治疗。

1.1.4 结局指标 ①PASI评分较基线下降 $\geq 90\%$ 的患者比例(PASI90);②IGA评分为0或1分(清除/几乎清除)的患者比例(IGA0/1)。③IGA评分为0分(清除)的患者比例(IGA0);④PASI评分较基线下降 $\geq 75\%$ 的患者比例(PASI75);⑤PASI评分较基线下降100%的患者比例(PASI100);⑥皮肤病生活质量指数评分为0或1分

的患者比例(DLQI0/1);⑦总不良反应发生率(AE);⑧因不良反应退出率;⑨严重不良反应发生率;⑩感染发生率;⑪严重感染发生率;⑫上呼吸道感染发生率;⑬鼻咽炎发生率;⑭头痛发生率等。其中,①②为主要结局指标,③~⑥为次要结局指标,⑦~⑫为安全性评价指标。

1.1.5 排除标准 ①非斑块状银屑病(点滴状、红皮病型或脓疱型银屑病)或药源性牛皮癣及任何其他可能干扰评估的活动性炎症性疾病的研究;②非RCT、交叉试验、动物实验、自身对照试验、开放性研究以及综合类文献。

1.2 检索策略

计算机检索PubMed、Embase、Cochrane图书馆、中国知网、维普网、万方数据等数据库。检索时限均为建库起至2019年10月。英文检索词包括“Guselkumab”“CNT01959”“IL-23 inhibitor”“Anti-IL-23”“Psoriasis”“Plaque psoriasis”;中文检索词包括“古塞奇尤单抗”“CNT01959”“IL-23抑制剂”“银屑病”“牛皮癣”“斑块状银屑病”。检索采取主题词和自由词相结合的方式。

1.3 文献筛选和资料提取

由2名研究者根据纳入与排除标准独立阅读题目和摘要进行初筛,对可能符合的文献进一步阅读全文以确定是否纳入,如遇分歧则通过讨论或由第3名研究者裁决。提取资料包括:作者、发表年份、两组患者的基线情况(例数、年龄、体质量、病程)、干预措施、随访时间、结局指标等。

1.4 文献质量评价

采用Cochrane系统评价员手册5.1.0推荐的偏倚风险评估工具,对纳入的文献从以下几个方面进行质量评价:随机序列生成、分配隐藏、对受试者和干预提供者施盲、退出/失访、结果数据不完整、选择性报告、其他偏倚;同时,采用改良的Jadad量表对文献质量进行评分,其中随机序列生成、分配隐藏和对受试者和干预提供者施盲分别占2分,退出/失访占1分,总分低于4分提示文献质量较低。

1.5 统计学方法

若评价结局指标的原始文献 ≥ 2 篇,采用Stata 16.0软件进行统计学分析。二分类变量采用相对危险度(RR)作为效应量,区间估计均采用95%置信区间(95%CI)表示。采用 χ^2 检验对纳入研究进行异质性检验,检验水准为 $\alpha=0.1$,并结合 I^2 进行判断,若各研究间无统计学异质性($P>0.1, I^2\leq 50\%$),采用固定效应模型进行分析;反之,则认为各研究间存在统计学异质性,采用随机效应模型进行分析。采用Egger检验进行发表偏倚风险

分析。若评价结局指标的原始文献<2篇,则采用描述性的方法进行分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检共获得文献854篇,首先利用Endnote X9软件去除重复文献,然后进一步阅读文献进行筛选,最终纳入符合标准的研究共8项^[9-16],共计3 488例患者,均为英文文献。文献筛选流程及结果见图1;纳入研究的基本特征见表1。

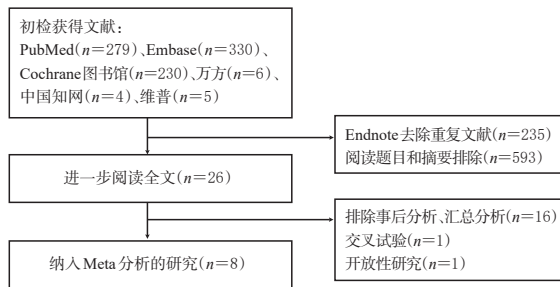


图1 文献筛选流程及结果

Fig1 Flow chart and result of literature screening

表1 纳入研究的基本特征

Tab 1 Basic characteristics of included studies

第一作者及发表时间	例数	年龄,岁	体质量,kg	病程,年	干预措施	随访时间	BSA,%	PASI,分	结局指标
Gordon KB 2015 ^[9]	41	43.0 [†]	93.8±22.15	19.5±13.44	Gus 5 mg,sc	52周	24.9±15.07	20.9±7.13	①④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪
	41	45.0 [†]	87.3±22.09	17.3±11.69	Gus 15 mg,sc		26.2±17.81	21.5±10.0	
	42	44.5 [†]	88.7±22.02	18.0±11.30	Gus 50 mg,sc		25.6±12.81	22.3±8.99	
	42	41.5 [†]	91.2±22.01	18.3±12.29	Gus 100 mg,sc		24.5±15.55	20.4±7.71	
	42	46.0 [†]	92.7±25.48	19.4±12.50	Gus 200 mg,sc		21.9±10.56	19.4±5.89	
	42	46.5 [†]	93.6±22.62	18.0±13.30	Pbo,sc		27.5±19.26	21.8±9.98	
	43	50.0 [†]	91.6±19.88	19.3±12.79	Ada 40 mg,sc		26.8±16.80	20.2±7.58	
Blauvelt A 2017 ^[10]	329	43.9±12.7	29.7±6.22 [*]	17.9±12.27	Gus 100 mg,sc	48周	28.3±17.10	22.1±9.49	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬⑭
	174	44.9±12.9	28.9±6.89 [*]	17.6±12.44	Pbo,sc		25.8±15.93	20.4±8.74	
	334	42.9±12.6	29.8±6.48 [*]	17.0±11.27	Ada 40 mg,sc		28.6±16.66	22.4±8.97	
Reich K 2017 ^[11]	496	43.7±12.2	29.6±6.50 [*]	17.9±12.00	Gus 100 mg,sc	72周	28.5±16.40	21.9±8.80	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬⑭
	248	43.3±12.4	29.6±6.60 [*]	17.9±11.90	Pbo,sc		28.0±16.50	21.5±8.00	
	248	43.2±11.9	29.6±6.60 [*]	17.6±11.70	Ada 40 mg,sc		29.1±16.70	21.7±9.00	
Ferris LK 2019 ^[12]	62	46.2±12.9	31.4±6.64 [*]	19.1±12.61	Gus 100 mg,sc	40周	20.1±9.21	17.9±4.51	①②③④⑤⑦⑧⑨⑫
	16	45.4±15.7	31.5±7.17 [*]	17.4±10.32	Pbo,sc		18.6±7.61	18.4±3.23	
Nemoto O 2017 ^[13]	5	NA	68.3±10.16	14.7±6.82	Gus 10 mg,sc	24周	30.6±18.41	19.6±6.42	①④⑦⑩⑬
	5	NA	75.5±17.38	11.7±5.36	Gus 30 mg,sc		28.0±25.41	23.3±11.58	
	5	NA	69.3±6.54	18.4±13.62	Gus 100 mg,sc		37.8±25.29	19.6±8.51	
	5	NA	67.6±17.27	8.24±4.21	Gus 300 mg,sc		25.0±12.33	20.7±5.69	
	4	NA	64.3±3.77	28.8±6.45	Pbo,sc		22.0±12.96	18.7±4.73	
Ohtsuki M 2018 ^[14]	65	50.1±12.7	67.8±15.02	15.3±9.17	Gus 50 mg,sc	52周	38.0±19.94	25.6±11.68	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩
	63	47.8±11.1	74.3±16.04	14.4±9.23	Gus 100 mg,sc		37.9±21.48	26.7±12.20	
	64	48.3±10.6	71.6±14.01	13.7±10.29	Pbo,sc		33.6±18.39	25.9±12.34	
Sofen H 2014 ^[15]	5	43.0 [†]	94.1 [†]	22.0 [†]	Gus 10 mg,sc	24周	19.0 [†]	15.2 [†]	①④⑩
	5	39.0 [†]	104.8 [†]	12.5 [†]	Gus 30 mg,sc		31.0 [†]	16.7 [†]	
	5	43.0 [†]	114.3 [†]	17.0 [†]	Gus 100 mg,sc		16.0 [†]	15.8 [†]	
	5	37.0 [†]	92.6 [†]	16.0 [†]	Gus 300 mg,sc		17.0 [†]	16.6 [†]	
	4	46.5 [†]	81.6 [†]	18.0 [†]	Pbo,sc		14.0 [†]	13.2 [†]	
Reich K 2019 ^[16]	534	46.3±13.7	29.8±7.10 [*]	18.5±12.20	Gus 100 mg,sc	56周	23.7±12.90	20.0±7.40	①②③④⑤⑦⑧⑨
	514	45.3±13.6	30.0±6.30 [*]	18.3±12.70	Sec 300 mg,sc		24.5±14.60	20.1±7.60	

注: * 数据代表体质量指数(BMI,kg/cm²);#数据代表中位数;Gus:古塞奇尤单抗;Ada:阿达木单抗;Sec:司库奇尤单抗;Pbo:安慰剂;sc:皮下注射;NA:未报道

Note: * data represents body mass index (BMI,kg/cm²); # data represents median; Gus: guselkumab; Ada: adalimumab; Sec: secukinumab; Pbo: placebo, sc: subcutaneous injection; NA: not reported

2.2 纳入研究的质量评价

本研究纳入的8项研究^[9-16]均为随机、双盲的RCT,6项研究^[10-14,16]描述了随机序列生成的具体方案,4项研究^[10-12,16]描述了分配隐藏的具体方案,7项研究^[9-14,16]报道了退出/失访;Jadad评分均不低于4分,总体研究质量较高,详见表2。

2.3 有效性的Meta分析结果

2.3.1 PASI90 7项研究^[9-15]报道了治疗16周时的古塞

奇尤单抗对比安慰剂的PASI90,共计1 815例患者。各研究间无统计学异质性($P=0.366, I^2=8.2%$),采用固定效应模型进行Meta分析,详见图2。Meta分析结果显示,试验组患者的PASI90显著高于安慰剂组[RR=26.72,95%CI(15.98,44.70), $P<0.001$]。

3项研究^[9-11]报道了治疗16周时的古塞奇尤单抗对比阿达木单抗的PASI90,共计1 658例患者,各研究间无统计学异质性($P=0.208, I^2=36.3%$),采用固定效应模

型进行Meta分析,详见图3。Meta分析结果显示,试验组患者的PASI90显著高于阿达木单抗组[RR=1.45, 95%CI(1.32, 1.59), $P<0.001$]。

表2 纳入研究的质量评价

Tab 2 Quality evaluation of included studies

第一作者及发表时间	随机序列生成	分配隐藏	盲法	是否报道退出/失访	数据完整	选择性报告	其他偏倚	Jadad评分
Gordon KB 2015 ^[6]	不清楚	不清楚	双盲	是	是	不清楚	不清楚	5
Blauvelt A 2017 ^[10]	交互式网络响应系统	交互式网络响应系统	双盲	是	是	不清楚	不清楚	7
Reich K 2017 ^[11]	交互式网络响应系统	交互式网络响应系统	双盲	是	是	不清楚	不清楚	7
Ferris LK 2019 ^[12]	交互式网络响应系统	交互式网络响应系统	双盲	是	是	不清楚	不清楚	7
Nemoto O 2017 ^[13]	计算机	不清楚	双盲	是	是	不清楚	不清楚	6
Ohtsuki M 2018 ^[14]	计算机	不清楚	双盲	是	是	不清楚	不清楚	6
Sofen H 2014 ^[5]	不清楚	不清楚	双盲	否	是	不清楚	不清楚	4
Reich K 2019 ^[9]	交互式网络响应系统	交互式网络响应系统	双盲	是	是	不清楚	不清楚	7

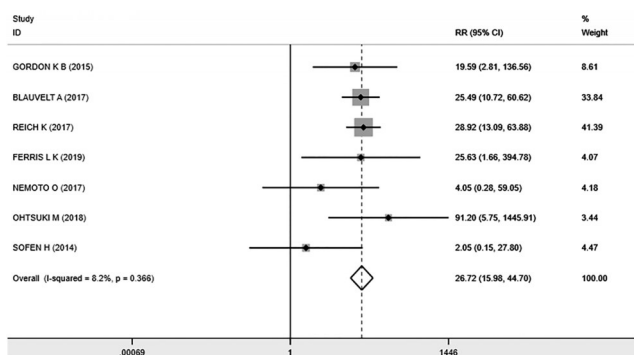


图2 两组患者PASI90的Meta分析森林图(古塞奇尤单抗vs.安慰剂)

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of PASI90 in 2 groups (guselkumab vs. placebo)

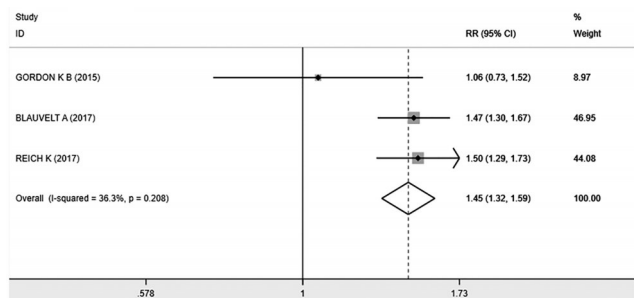


图3 两组患者PASI90的Meta分析森林图(古塞奇尤单抗vs.阿达木单抗)

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of PASI90 in 2 groups (guselkumab vs. adalimumab)

1项研究^[16]报道了古塞奇尤单抗对比司库奇尤单抗的PASI90,共计1 048例患者。治疗第48周时,试验组患者的PASI90(84%)显著高于司库奇尤单抗组(70%) ($P<0.0001$)。

2.3.2 IGA0/1 4项研究^[10-12,14]报道了治疗16周时的古塞奇尤单抗对比安慰剂的IGA0/1,共计1 517例患者。各研究间无统计学异质性($P=0.836, I^2=0$),采用固定效应模型进行Meta分析,详见图4。Meta分析结果显示,试验组患者的IGA0/1显著高于安慰剂组[RR=

11.15, 95%CI(8.22, 15.14), $P<0.001$]。

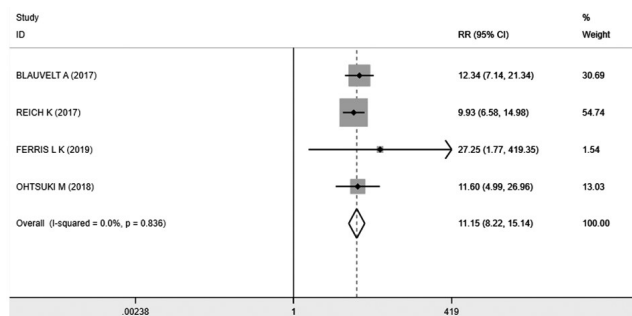


图4 两组患者IGA0/1的Meta分析森林图(古塞奇尤单抗vs.安慰剂)

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of IGA0/1 in 2 groups (guselkumab vs. placebo)

2项研究^[10-11]报道了治疗16周时的古塞奇尤单抗对比阿达木单抗的IGA0/1,共计1 407例患者。各研究间无统计学异质性($P=0.543, I^2=0$),采用固定效应模型进行Meta分析,详见图5。Meta分析结果显示,试验组患者的IGA0/1显著高于阿达木单抗组[RR=1.27, 95%CI(1.19, 1.35), $P<0.001$]。

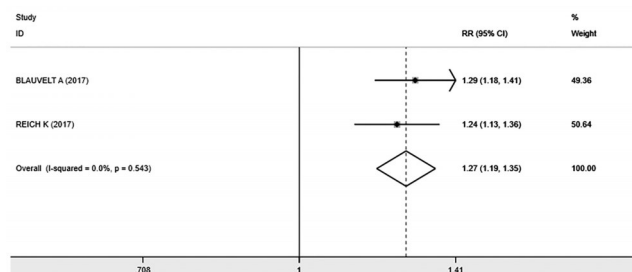


图5 两组患者IGA0/1的Meta分析森林图(古塞奇尤单抗vs.阿达木单抗)

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of IGA0/1 in 2 groups (guselkumab vs. adalimumab)

1项研究^[16]报道了古塞奇尤单抗对比司库奇尤单抗的IGA0/1,共计1 048例患者。治疗第48周时,试验组与司库奇尤单抗组患者的IGA0/1比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.3.3 次要结局指标 两组患者次要结局指标的Meta分析结果见表3。由表3可见,古塞奇尤单抗在IGA0、PASI75、PASI100、DLQI0/1等有效性指标方面的作用均显著优于安慰剂($P<0.05$),在IGA0、PASI75、DLQI0/1等有效性指标方面的作用均显著优于阿达木单抗($P<0.05$);但在PASI100方面,二者比较差异无统计学意义($P>0.05$)。此外,古塞奇尤单抗组患者IGA0、PASI75、PASI100等有效性指标与司库奇尤单抗组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)^[16]。

2.4 安全性的Meta分析结果

6项研究^[9-14]报道了古塞奇尤单抗对比安慰剂的AE,共计1 791例患者。各研究间无统计学异质性($P=0.706, I^2=0$),采用固定效应模型进行Meta分析,详见图6。Meta分析结果显示,试验组患者的AE与安慰剂组比

较,差异无统计学意义[RR=1.01,95%CI(0.91,1.12), $P=0.886$]。

表3 两组患者次要结局指标的Meta分析结果

Tab 3 Meta-analysis results of secondary outcome indicators

次要结局指标	干预措施	纳入研究	<i>n</i>	<i>I</i> ² , %	合并模型	RR	95%CI	<i>P</i>
IGA0	古塞奇尤单抗 vs. 安慰剂	4 ^[9-12,14]	1517	0	固定	45.37	(18.99,108.38)	<0.001
	古塞奇尤单抗 vs. 阿达木单抗	2 ^[9-11]	1407	24.1	固定	1.66	(1.42,1.93)	<0.001
PASI75	古塞奇尤单抗 vs. 安慰剂	7 ^[9-15]	1815	0	固定	12.77	(9.36,17.42)	<0.001
	古塞奇尤单抗 vs. 阿达木单抗	3 ^[9-11]	1658	31.4	固定	1.23	(1.16,1.30)	<0.001
PASI100	古塞奇尤单抗 vs. 安慰剂	5 ^[9-12,14]	1767	0	固定	40.24	(16.17,100.17)	<0.001
	古塞奇尤单抗 vs. 阿达木单抗	3 ^[9-11]	1658	79.3	随机	1.54	(0.99,2.39)	0.056
DLQI0/1	古塞奇尤单抗 vs. 安慰剂	4 ^[9-11,14]	1689	0	固定	12.65	(8.40,19.06)	<0.001
	古塞奇尤单抗 vs. 阿达木单抗	3 ^[9-11]	1658	58.6	随机	1.30	(1.07,1.58)	0.008

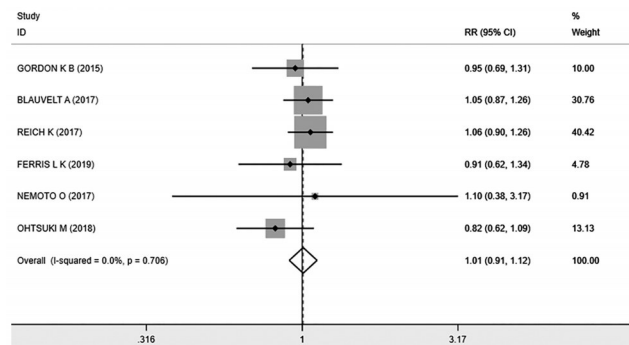


图6 两组患者AE的Meta分析森林图(古塞奇尤单抗 vs.安慰剂)

Fig 6 Forest plot of Meta-analysis of AE in 2 groups (guselkumab vs. placebo)

3项研究^[9-11]报道了古塞奇尤单抗对比阿达木单抗的AE,共计1658例患者。各研究间无统计学异质性($P=0.757, I^2=0$),采用固定效应模型进行Meta分析,详见图7。Meta分析结果显示,试验组患者的AE与阿达木单抗组比较,差异无统计学意义[RR=0.99,95%CI(0.89,1.09), $P=0.795$]。

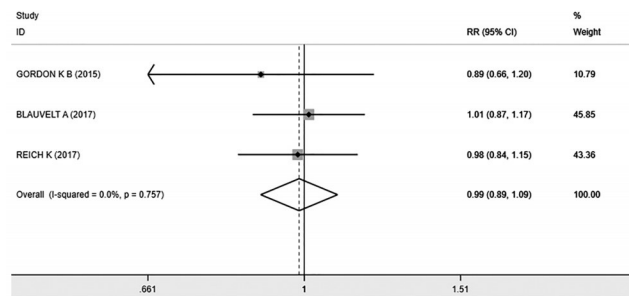


图7 两组患者AE的Meta分析森林图(古塞奇尤单抗 vs.阿达木单抗)

Fig 7 Forest plot of Meta-analysis of AE in 2 groups (guselkumab vs. adalimumab)

1项研究^[16]报道了古塞奇尤单抗对比司库奇尤单抗的AE,共计1048例患者。结果显示,试验组患者的AE与司库奇尤单抗组比较,差异无统计学意义($P=0.137$)。

古塞奇尤单抗组患者因不良反应退出率等其余安全性指标与安慰剂或阿达木单抗比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表4。

表4 两组患者其余安全性指标的Meta分析结果

Tab 4 Meta-analysis results of other security indicators in 2 groups

结局指标	干预措施	纳入研究个数	例数	<i>I</i> ² , %	合并模型	RR	95%CI	<i>P</i>
因不良反应退出率	古塞奇尤单抗 vs. 安慰剂	5 ^[9-12,14]	1767	39.1	固定	0.51	(0.26,1.02)	0.058
	古塞奇尤单抗 vs. 阿达木单抗	3 ^[9-11]	1658	0	固定	0.79	(0.37,1.68)	0.533
严重不良反应发生率	古塞奇尤单抗 vs. 安慰剂	5 ^[9-12,14]	1767	0	固定	1.10	(0.52,2.31)	0.809
	古塞奇尤单抗 vs. 阿达木单抗	3 ^[9-11]	1658	0	固定	0.92	(0.46,1.85)	0.824
感染发生率	古塞奇尤单抗 vs. 安慰剂	6 ^[9-11,13-15]	1737	0	固定	1.14	(0.93,1.38)	0.206
	古塞奇尤单抗 vs. 阿达木单抗	3 ^[9-11]	1658	0	固定	1.00	(0.83,1.21)	0.976
严重感染发生率	古塞奇尤单抗 vs. 安慰剂	3 ^[9-11]	1497	0	固定	0.71	(0.09,5.26)	0.734
	古塞奇尤单抗 vs. 阿达木单抗	3 ^[9-11]	1658	0	固定	0.34	(0.07,1.57)	0.167
上呼吸道感染发生率	古塞奇尤单抗 vs. 安慰剂	3 ^[9-12]	1325	0	固定	1.17	(0.70,1.97)	0.549
	古塞奇尤单抗 vs. 阿达木单抗	2 ^[9-11]	1407	0	固定	1.69	(0.99,2.87)	0.054
鼻咽炎发生率	古塞奇尤单抗 vs. 安慰剂	3 ^[9-11,13]	1271	0	固定	1.02	(0.68,1.51)	0.933
	古塞奇尤单抗 vs. 阿达木单抗	2 ^[9-11]	1407	0	固定	0.87	(0.62,1.24)	0.422
头痛发生率	古塞奇尤单抗 vs. 安慰剂	2 ^[9-11]	1247	15.7	固定	1.35	(0.74,2.48)	0.327
	古塞奇尤单抗 vs. 阿达木单抗	2 ^[9-11]	1407	60.9	随机	1.47	(0.56,3.89)	0.436

2.5 发表偏倚分析结果

以古塞奇尤单抗对比安慰剂的PASI90结局指标为对象,通过Egger检验进行发表偏倚风险分析。结果显示,纳入的研究间不存在发表偏倚风险($P=0.304$)。

3 讨论

IL-23/IL-17轴是近些年发现的炎症反应通路,被认为是诱发银屑病的重要因素,其中IL-23在银屑病发生机制中扮演了重要角色^[6]。IL-23是由抗原提呈细胞(如树突细胞和单核/巨噬细胞)激活后产生,可激活辅助T细胞17(Th17),并促使Th17分泌IL-17A、IL-17F、IL-21、IL-22及肿瘤坏死因子 α (TNF- α)等炎症细胞因子;IL-17等又可通过下调角质形成细胞的丝聚蛋白和黏附分子的表达来破坏皮肤屏障的完整性,并进一步诱导角质形成细胞的过度增殖;活化的角质形成细胞又通过产生大量细胞因子、趋化因子和抗菌肽等诱导中性粒细胞和其他炎症细胞的趋化,激活免疫应答反应,从而引发银屑病^[7,17-19]。

古塞奇尤单抗是全球首个上市的选择性靶向IL-23 p19亚基的单抗药物,通过皮下注射给药,其治疗斑块状银屑病的用药方案一般为:在第0、4周分别给药1次,之后每8周给药1次,每次100mg。本研究对古塞奇尤单抗的有效性和安全性进行了Meta分析,结果显示,古塞奇尤单抗在PASI90、IGA0/1、IGA0、PASI75、PASI100和DLQI0/1等方面的作用均显著优于安慰剂,在PASI90、IGA0/1、IGA0、PASI75和DLQI0/1等方面的作用均显著优于阿达木单抗;但在PASI100方面,古塞奇尤单抗与阿达木单抗比较差异无统计学意义。此外,Reich K等^[16]的研究比较了古塞奇尤单抗与司库奇尤单抗的有效性,结果表明,在治疗第48周,古塞奇尤单抗组患者的PASI90显著高于司库奇尤单抗组,显示出优越的长期

疗效。

安全性方面,本研究结果显示古塞奇尤单抗不良反应轻微,患者AE及其他安全性指标与安慰剂或阿达木单抗比较,差异均无统计学意义。来自VOYAGE 1和VOYAGE 2研究的汇总分析结果也显示,通过100周的随访,研究者并未发现古塞奇尤单抗新的安全问题,安全评估的结果与短期安全性评价结果一致^[10-11,20]。

本研究共纳入8项RCT,均为随机、双盲、多中心研究,Jadad评分均不低于4分,总体研究质量较高,所得结论较为可靠。但本研究也存在一定的局限性:第一,纳入的研究数量有限,患者例数较少,且与部分阳性药物头对头比较的研究较少,尚需设计更多的阳性对照试验以全面评估其有效性和安全性;第二,随访周期较短,恶性肿瘤等潜伏期较长的不良反应以及罕见不良反应的暴露需要更多设计合理、大样本、多中心、随访时间更长的RCT进行观察。

综上所述,古塞奇尤单抗在改善中重度斑块状银屑病患者症状方面的效果优于安慰剂、阿达木单抗和司库奇尤单抗,且安全性与安慰剂、阿达木单抗和司库奇尤单抗相当。

参考文献

[1] 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简版[J].中华皮肤科杂志,2019,52(4):223-230.

[2] PARISI R, SYMMONS DP, GRIFFITHS CE, et al. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence[J]. *J Invest Dermatol*, 2013, 133(2):377-385.

[3] 丁晓岚,王婷琳,沈佚葳,等.中国六省市银屑病流行病学调查[J].中国皮肤性病学杂志,2010,24(7):598-601.

[4] FOTIADOU C, LAZARIDOU E, SOTIRIOU E, et al. Targeting IL-23 in psoriasis: current perspectives[J]. *Psoriasis: Auckl*, 2018. DOI:10.2147/PTT.S98893.

[5] HAWKES JE, YAN B Y, CHAN TC, et al. Discovery of the IL-23/IL-17 signaling pathway and the treatment of psoriasis[J]. *J Immunol*, 2018, 201(6):1605-1613.

[6] PUIG L. The role of IL 23 in the treatment of psoriasis[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2017, 13(6):525-534.

[7] GIROLOMONI G, STROHAL R, PUIG L, et al. The role of IL-23 and the IL-23/Th17 immune axis in the pathogenesis and treatment of psoriasis[J]. *J Eur Acad Dermatol Venerol*, 2017, 31(10):1616-1626.

[8] 中华医学会皮肤性病分会银屑病学组.中国银屑病治疗专家共识:2014版[J].中华皮肤科杂志,2014,47(3):213-215.

[9] GORDON KB, DUFFIN KC, BISSONNETTE R, et al. A phase 2 trial of guselkumab versus adalimumab for plaque psoriasis[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(2):136-144.

[10] BLAUVELT A, PAPP KA, GRIFFITHS CE, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the con-

tinuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2017, 76(3):405-417.

- [11] REICH K, ARMSTRONG AW, FOLEY P, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2017, 76(3):418-431.
- [12] FERRIS LK, OTT E, JIANG J, et al. Efficacy and safety of guselkumab, administered with a novel patient-controlled injector (one-press), for moderate-to-severe psoriasis: results from the phase 3 ORION study[J]. *J Dermatolog Treat*, 2019. DOI:10.1080/09546634.2019.1587145.
- [13] NEMOTO O, HIROSE K, SHIBATA S, et al. Safety and efficacy of guselkumab in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized, placebo-controlled, ascending-dose study[J]. *Br J Dermatol*, 2017, 178(3):689-696.
- [14] OHTSUKI M, KUBO H, MORISHIMA H, et al. Guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, for the treatment of moderate to severe plaque-type psoriasis in Japanese patients: efficacy and safety results from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *J Dermatol*, 2018, 45(9):1053-1062.
- [15] SOFEN H, SMITH S, MATHESON RT, et al. Guselkumab (an IL-23-specific mAb) demonstrates clinical and molecular response in patients with moderate-to-severe psoriasis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 133(4):1032-1040.
- [16] REICH K, ARMSTRONG AW, LANGLEY RG, et al. Guselkumab versus secukinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis (ECLIPSE): results from a phase 3, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2019, 394(10201):831-839.
- [17] BUNTE K, BEIKLER T. Th17 cells and the IL-23/IL-17 axis in the pathogenesis of periodontitis and immune-mediated inflammatory diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2019. DOI: org/10.3390/ijms20143394.
- [18] 邓维,张晓艳. IL-17和IL-23拮抗剂治疗银屑病研究进展[J].中国麻风皮肤病杂志,2018,34(7):437-440.
- [19] 贺晓珍,黄晓雯,王婷,等.靶向白细胞介素23治疗自身免疫性疾病的研究进展[J].国际免疫学杂志,2018,41(6):670-676.
- [20] REICH K, PAPP KA, ARMSTRONG AW, et al. Safety of guselkumab in patients with moderate-to-severe psoriasis treated through 100 weeks: a pooled analysis from the randomized VOYAGE 1 and VOYAGE 2 studies[J]. *Br J Dermatol*, 2019, 180(5):1039-1049.

(收稿日期:2019-11-25 修回日期:2020-03-31)

(编辑:孙冰)