

司库奇尤单抗联合水杨酸软膏用于银屑病患者 的疗效及对血清炎症细胞因子水平的影响[△]

张 玉^{1*}, 侯 娜², 袁永革¹(1. 巴音郭楞蒙古自治州人民医院皮肤科, 新疆 巴州 841000; 2. 巴音郭楞蒙古自治州人民医院检验科, 新疆 巴州 841000)

中图分类号 R986

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2024)10-1200-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.10.009



摘要 目的:探讨司库奇尤单抗联合水杨酸软膏用于银屑病患者临床疗效和安全性,以及对免疫功能、炎症因子、一氧化氮(NO)相关指标、皮损严重程度及生活质量的影响。方法:选取2022年1月至2023年2月就诊于该院的斑块状银屑病患者82例,采用随机数字表法分为常规治疗组($n=41$)和单抗治疗组($n=41$)。常规治疗组患者给予水杨酸软膏治疗,单抗治疗组患者在常规治疗组的基础上应用司库奇尤单抗。对比两组患者治疗前及治疗3个月后的免疫功能(T淋巴细胞亚群:CD4⁺、CD8⁺和CD4⁺/CD8⁺)、炎症因子[白细胞介素(IL)2、IL-8、IL-17、IL-23和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)]及NO相关指标[NO、一氧化氮合酶(NOS)]的表达水平;对比两组患者治疗前、治疗1个月及治疗3个月后的皮损严重程度[银屑病面积和严重程度指数(PASI)]和生活质量[皮肤病生活质量指数(DLQI)]变化;对比两组患者临床疗效和不良事件发生率的差异。结果:治疗3个月后,单抗治疗组患者CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平显著高于治疗前及常规治疗组,CD8⁺水平显著低于治疗前及常规治疗组;IL-17、TNF- α 水平显著低于治疗前和常规治疗组,IL-2水平显著高于治疗前和常规治疗组;NO、NOS水平显著低于治疗前和常规治疗组,上述差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗3个月后IL-8、IL-23水平的差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗1、3个月后,单抗治疗组患者的PASI、DLQI评分显著低于治疗前和常规治疗组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。单抗治疗组患者临床总有效率为95.12%(39/41),显著高于常规治疗组的80.49%(33/41),差异有统计学意义($P<0.05$)。单抗治疗组、常规治疗组患者的总不良事件发生率分别为19.51%(8/41)、17.07%(7/41),差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:在外用水杨酸软膏治疗方案基础上联合应用司库奇尤单抗能够更显著地改善银屑病患者免疫功能,降低炎症因子、NO水平及皮损严重程度,有利于提高临床疗效和患者生活质量,具有潜在的临床应用价值。

关键词 银屑病; 司库奇尤单抗; 水杨酸软膏; 炎症因子

Efficacy of Secukinumab Combined with Salicylic Acid Ointment in the Treatment of Psoriasis and Its Effects on Serum Inflammatory Cytokines[△]

ZHANG Yu¹, HOU Na², YUAN Yongge¹(1. Dept. of Dermatology, Bayingolin Mongolian Autonomous Prefecture People's Hospital, Xinjiang Bazhou 841000, China; 2. Dept. of Laboratory, Bayingolin Mongolian Autonomous Prefecture People's Hospital, Xinjiang Bazhou 841000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the clinical efficacy and safety of secukinumab combined with salicylic acid ointment in the treatment of patients with psoriasis and its effects on immune function, inflammatory factors, nitric oxide (NO) related indicators, severity of skin lesions and quality of life. **METHODS:** A total of 82 patients with plaque psoriasis admitted into the hospital from Jan. 2022 to Feb. 2023 were extracted to be divided into the conventional treatment group ($n=41$) and monoclonal antibody treatment group ($n=41$) through random number table method. The conventional treatment group was given salicylic acid ointment, the monoclonal antibody treatment group was given secukinumab based on the conventional treatment group. The expression levels of immune function (T lymphocyte subsets: CD4⁺, CD8⁺ and CD4⁺/CD8⁺), inflammatory factors [interleukin (IL) 2, IL-8, IL-17, IL-23 and tumor necrosis factor α (TNF- α)] and NO-related factors [NO, nitric oxide synthase (NOS)] were compared between two groups before treatment and after 3 months of treatment; the changes of severity of skin lesions [psoriasis area and severity index (PASI)] and quality of life [dermatology life quality index (DLQI)] were compared between two groups before treatment, after 1 month and 3 months of treatment; the differences in clinical efficacy and incidences of adverse drug reactions were compared with two groups. **RESULTS:** After 3 months of treatment, the CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ levels were significantly higher, and the CD8⁺ levels was significantly lower in the monoclonal antibody treatment group than those before treatment and those in the conventional treatment group; the IL-17 and

[△] 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目(No. 2021D01C427)

* 副主任医师。研究方向:银屑病、损容性皮肤病。E-mail:zy536559255@163.com

TNF- α levels were significantly lower, and the IL-2 level was significantly higher in the monoclonal antibody treatment group than those before treatment and those in the conventional treatment group; the NO and NOS levels were significantly lower in the monoclonal antibody treatment group than those before treatment and those in the conventional treatment group, with statistically significant differences ($P<0.05$). The differences in IL-8 and IL-23 levels between two groups after 3 months of treatment were not statistically significant ($P>0.05$). After 1 month and 3 months of treatment, the PASI and DLQI scores of the monoclonal antibody treatment group were significantly lower than those before treatment and those of the conventional treatment group, with statistically significant differences ($P<0.05$). The clinical total effective rate of the monoclonal antibody treatment group was 95.12% (39/41), significantly higher than that of the conventional treatment group (80.49%, 33/41), with statistically significant difference ($P<0.05$). The total incidences of adverse drug reactions of monoclonal antibody treatment group and conventional treatment group were respectively 19.51% (8/41) and 17.07% (7/41), the difference was not statistically significant ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Secukinumab combined with topical salicylic acid ointment treatment regimen can significantly improve the immune function of psoriasis patients, reduce inflammatory factors, NO levels and severity of lesions, which is conducive to the improvement of patients' clinical efficacy and quality of life, with potential valuable for clinical application.

KEYWORDS Psoriasis; Secukinumab; Salicylic acid ointment; Inflammatory factors

银屑病是临床常见的慢性炎症增生性皮肤病,皮损多发于患者头部及四肢伸侧,以红色丘疹或覆有银白色鳞屑的斑块为主要皮损表现^[1]。银屑病具有病程长、易复发的特点,遗传因素、免疫功能和环境因素等均是银屑病的常见诱因^[2]。银屑病的具体病因及发病机制尚不明晰,但患者免疫-炎症紊乱导致的树突状细胞激活、T细胞异常分化及白细胞介素(IL)的异常释放被认为是银屑病发生、发展的重要原因^[3]。在异常激活的免疫细胞及炎症因子刺激下,皮肤角质形细胞不断增生并最终导致了银屑病的皮损病变。由于银屑病病程较长且会引起患者持续性疼痛及功能损害,因此,银屑病的有效治疗始终是皮肤科研究领域的重点^[4]。银屑病常规外用药物包括维生素D₃类似物、维A酸、水杨酸和糖皮质激素等。但以往研究发现,单纯使用外用药物仅能缓解患者症状,对病情的控制效果并不理想^[5]。司库奇尤单抗作为人源化IL-17A拮抗剂,对于银屑病具有靶向治疗作用,但临床关于司库奇尤单抗、水杨酸联合治疗的报道尚少^[6]。基于此,本研究旨在探讨司库奇尤单抗联合水杨酸软膏对银屑病患者免疫-炎症水平、一氧化氮(NO)相关指标、皮损严重程度及生活质量的影响,评价联合治疗的临床疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取2022年1月至2023年2月就诊于我院的斑块状银屑病患者82例作为研究对象。纳入标准:符合斑块状银屑病的临床诊断标准^[7];皮损及受累体表面积>3%;首次诊断为斑块状银屑病且银屑病面积和严重程度指数(PASI)评估>30分^[8];既往接受系统性银屑病治疗但治疗效果不佳;年龄>18岁,可以配合进行体格检查。排除标准:合并自身免疫性疾病或风湿性疾病者;妊娠期或哺乳期女性;合并严重肝、肾功能障碍或器官衰竭者;合并活动性感染性或慢性感染性疾病者;不耐受司库奇尤单抗或水杨酸软膏者。剔除标准:患者因个人原因退出研究队列;患者因严重药品不良反应停药或需

抢救。所有入组患者均签署知情同意书,本研究已通过我院伦理委员会审批(伦理批号:K20211228418)。采用随机数字表法将患者分为常规治疗组和单抗治疗组,每组41例。两组患者的一般临床资料具有可比性,见表1。

表1 两组患者一般临床资料比较

项目	单抗治疗组(n=41)	常规治疗组(n=41)	t/χ^2	P
年龄/($\bar{x}\pm s$,岁)	39.95 $\pm$ 6.99	39.49 $\pm$ 7.07	0.299	0.766
性别/例(%)			0.198	0.656
男性	24(58.54)	22(53.66)		
女性	17(41.46)	19(46.34)		
体重指数/($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	23.17 $\pm$ 2.06	23.23 $\pm$ 2.03	0.135	0.893
病程/($\bar{x}\pm s$,月)	15.63 $\pm$ 4.69	15.34 $\pm$ 5.40	0.262	0.794
入组时体温/($\bar{x}\pm s$,℃)	36.09 $\pm$ 0.35	36.15 $\pm$ 0.28	0.900	0.371
高血压/例(%)			0.236	0.627
有	11(26.83)	13(31.71)		
无	30(73.17)	28(68.29)		
糖尿病/例(%)			0.265	0.607
有	9(21.95)	11(26.83)		
无	32(78.05)	30(73.17)		

1.2 方法

常规治疗组患者应用水杨酸乳膏[规格:10 g(2%)/支]外敷治疗,根据皮损面积取适量均匀涂抹,1日2次。单抗治疗组患者在此基础上应用司库奇尤单抗注射液(规格:0.5 mL:75 mg)皮下注射,1次300 mg,避开皮损部位并分2次注射完毕,应用司库奇尤单抗的前4周注射频率为1周1次,后续每4周注射1次。所有患者均连续治疗1个月、3个月后来院随访。

1.3 观察指标

(1)免疫功能指标:分别于治疗前及治疗3个月后收集患者外周静脉血5 mL,应用CD3⁺/CD4⁺/CD8⁺抗体孵育后在流式细胞仪中进行检测。其中CD3⁺CD4⁺CD8⁺的细胞为CD4⁺T细胞,CD3⁺CD4⁺CD8⁺的细胞为CD8⁺T细胞,计算CD4⁺/CD8⁺比值。(2)炎症因子:分别于治疗前及治疗3个月后收集患者外周静脉血3 mL,分离上层血清并通过酶联免疫吸附试验测定血清IL-2、IL-8、IL-17、IL-23和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)的

表达水平。(3)NO 相关指标:分别于治疗前及治疗 3 个月后收集患者外周静脉血 3 mL,分离上层血清并通过酶联免疫吸附试验测定血清 NO、一氧化氮合酶(NOS)的表达水平。(4)皮损严重程度:分别于治疗前、治疗 1 个月及 3 个月后采用 PASI 评估患者皮损严重程度及皮损面积,涉及头部、上肢、下肢及躯干 4 个维度,总分为 0~72 分,分值越高表明患者皮损程度越严重^[8]。(5)生活质量:分别于治疗前、治疗 1 个月及 3 个月后采用皮肤病生活质量指数(DLQI)评估患者的生活质量,总分为 0~30 分,分值越高表明患者生活质量越差^[9]。(6)不良事件:记录患者治疗期间出现的治疗相关不良事件,主要包括上呼吸道感染、咽喉炎、发热、肌肉疼痛、腹泻和恶心等。

1.4 疗效评定标准

根据患者治疗 3 个月后的症状及体征变化情况评估临床疗效,原发皮损全部消退且 PASI 评分降低>90%,为临床控制;原发皮损显著消退且 PASI 评分降低 60%~90%,为治疗显著;原发皮损缓解且 PASI 评分降低 30%~<60%,为治疗有效;不符合上述标准,为治疗无效^[10]。临床有效率=临床控制率+治疗显效率+治疗有效率。

表 2 两组患者治疗前后免疫功能指标变化比较($\bar{x}\pm s$)

组别	CD4 ⁺ /%		CD8 ⁺ /%		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
	治疗前	治疗 3 个月后	治疗前	治疗 3 个月后	治疗前	治疗 3 个月后
单抗治疗组(<i>n</i> =41)	31.92±4.64	41.38±4.45 *	30.97±4.76	21.99±3.44 *	1.05±0.21	1.62±0.26 *
常规治疗组(<i>n</i> =41)	32.10±4.37	35.25±5.33 *	31.58±5.68	27.84±3.52 *	1.08±0.19	1.31±0.19 *
<i>t</i>	0.179	5.651	0.522	7.621	0.520	6.170
<i>P</i>	0.859	<0.001	0.603	<0.001	0.605	<0.001

注:与治疗前比较,**P*<0.05。

表 3 两组患者治疗前后炎症因子变化比较($\bar{x}\pm s$)

组别	IL-2/(μg/L)		IL-8/(ng/L)		IL-17/(ng/mL)		IL-23/(ng/mL)		TNF-α/(ng/L)	
	治疗前	治疗 3 个月后	治疗前	治疗 3 个月后	治疗前	治疗 3 个月后	治疗前	治疗 3 个月后	治疗前	治疗 3 个月后
单抗治疗组(<i>n</i> =41)	40.85±8.14	76.78±12.74 *	84.95±11.26	52.55±7.60 *	6.08±1.38	3.00±1.18 *	6.62±2.07	3.96±1.16 *	55.64±11.33	17.98±4.33 *
常规治疗组(<i>n</i> =41)	43.82±10.84	71.10±12.06 *	87.99±12.84	53.04±10.47 *	5.86±1.86	5.38±1.34 *	6.90±1.84	4.06±1.62 *	55.34±9.47	26.30±7.04 *
<i>t</i>	1.401	2.073	1.140	0.241	0.604	8.554	0.627	0.342	0.130	6.454
<i>P</i>	0.165	0.041	0.258	0.810	0.547	<0.001	0.532	0.733	0.897	<0.001

注:与治疗前比较,**P*<0.05。

表 4 两组患者治疗前后 NO 相关指标变化比较($\bar{x}\pm s$)

组别	NO/(μmol/L)		NOS/(U/mL)	
	治疗前	治疗 3 个月后	治疗前	治疗 3 个月后
单抗治疗组(<i>n</i> =41)	115.53±19.97	100.60±14.79	6.37±1.80	3.91±1.33
常规治疗组(<i>n</i> =41)	114.94±18.54	107.73±14.15	6.58±2.35	4.68±1.40
<i>t</i>	0.139	2.232	0.463	2.556
<i>P</i>	0.890	0.028	0.645	0.012

注:与治疗前比较,**P*<0.05。

2.4 两组患者皮损严重程度变化比较

治疗 1 个月、3 个月后,单抗治疗组患者的 PASI 评分显著低于治疗前和常规治疗组,差异均有统计学意义(*P*<0.05),见表 5。

表 5 两组患者治疗前后 PASI 评分变化比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	治疗前	治疗 1 个月后	治疗 3 个月后	<i>t</i> / <i>P</i> *	<i>t</i> / <i>P</i> #
单抗治疗组(<i>n</i> =41)	36.59±7.84	20.93±7.28	11.66±4.40	9.547/<0.001	15.549/<0.001
常规治疗组(<i>n</i> =41)	37.02±7.25	27.90±8.42	16.63±6.09	5.635/<0.001	13.546/<0.001
<i>t</i>	0.263	4.013	4.242		
<i>P</i>	0.793	<0.001	<0.001		

注:“*”表示治疗 1 个月与治疗前比较;“#”表示治疗 3 个月与治疗前比较。

1.5 统计学方法

所有数据均通过 SPSS 24.0 统计软件进行处理及分析,其中计量资料经过 K-M 检验符合正态性,采用 $\bar{x}\pm s$ 描述,组间比较采用 *t* 检验,组内治疗前后比较采用配对样本 *t* 检验;患者一般临床资料、临床疗效及不良事件等计数资料采用率(%)描述,组间比较采用 χ^2 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者免疫功能指标变化比较

治疗 3 个月后,单抗治疗组患者的 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平显著高于治疗前及常规治疗组,CD8⁺ 水平显著低于治疗前及常规治疗组,差异均有统计学意义(*P*<0.05),见表 2。

2.2 两组患者炎症因子变化比较

治疗 3 个月后,单抗治疗组患者的 IL-17、TNF-α 水平显著低于治疗前和常规治疗组,IL-2 水平显著高于治疗前和常规治疗组,差异均有统计学意义(*P*<0.05),见表 3。

2.3 两组患者 NO 相关指标变化比较

治疗 3 个月后,单抗治疗组患者的 NO、NOS 水平显著低于治疗前和常规治疗组,差异均有统计学意义(*P*<0.05),见表 4。

2.5 两组患者生活质量变化比较

治疗 1 个月、3 个月后,单抗治疗组患者的 DLQI 评分显著低于治疗前和常规治疗组,差异均有统计学意义(*P*<0.05),见表 6。

2.6 两组患者不良事件发生情况比较

单抗治疗组患者总不良事件发生率为 19.51%,与常规治疗组患者的 17.07% 比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.082$,*P* = 0.775),见表 7。

2.7 两组患者临床疗效比较

单抗治疗组患者的临床总有效率为 95.12%,显著高于常规治疗组患者的 80.49%,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.100$,

表 6 两组患者治疗前后 DLQI 评分变化比较 ($\bar{x}\pm s$,分)					
组别	治疗前	治疗 1 个月后	治疗 3 个月后	t/P^*	$t/P^{\#}$
单抗治疗组 ($n=41$)	15.34±4.19	10.46±4.44	6.63±2.60	5.131/ <0.001	11.474/ <0.001
常规治疗组 ($n=41$)	15.68±5.10	12.54±4.15	9.32±4.06	2.906/ <0.001	6.579/ <0.001
t	0.331	2.185	3.562		
P	0.741	0.032	0.001		

注:“*”表示治疗 1 个月后与治疗前比较;“#”表示治疗 3 个月后与治疗前比较。

表 7 两组患者不良事件发生情况比较[例(%)]						
组别	呼吸道感染	咽喉炎	发热	肌肉疼痛	腹泻	恶心
单抗治疗组 ($n=41$)	1(2.44)	1(2.44)	1(2.44)	1(2.44)	2(4.88)	2(4.88)
常规治疗组 ($n=41$)	1(2.44)	1(2.44)	1(2.44)	2(4.88)	1(2.44)	1(2.44)
						合计
						8(19.51)
						7(17.07)

表 8 两组患者临床疗效比较[例(%)]					
组别	临床控制	治疗显效	治疗有效	治疗无效	临床总有效
单抗治疗组 ($n=41$)	11(26.83)	18(43.90)	10(24.39)	2(4.88)	39(95.12)
常规治疗组 ($n=41$)	5(12.20)	16(39.02)	12(29.27)	8(19.51)	33(80.49)

$P=0.043$),见表 8。

3 讨论

银屑病的临床发生率较高,是一种由环境、遗传等多因素控制,免疫、炎症介导的皮肤病。在持续慢性炎症刺激下,银屑病患者皮肤角质会堆积、脱屑,严重者会出现不同程度皮疹或瘙痒,严重影响患者身心健康^[11]。除严重皮损外,银屑病患者面临多种合并症风险,如银屑病性关节炎、代谢综合征等,因此,早期进行规范化治疗对于改善患者症状及预后至关重要^[12]。尽管树突细胞、调节性 T 细胞等多种免疫细胞均被认为参与银屑病的发病过程,但普遍观点赞同银屑病是由辅助性 T 细胞(Th 细胞)主导的自身免疫性皮肤病^[13]。司库奇尤单抗可选择性靶向中和 IL-17A,相比于传统外用药物具有靶向特异性的优势,可在一定程度上降低药物相关不良反应的发生风险,但仍需通过临床研究评价其与传统银屑病治疗药物联合应用的疗效及安全性^[14]。

银屑病患者体内异常增高的炎症反应是促使表皮细胞过度增殖、不完全角质化的重要诱因。IL-2 是由辅助性 T 淋巴细胞合成的免疫调节因子,具有激活自然杀伤细胞、淋巴细胞的作用,对于增强机体免疫功能具有重要意义^[15]。与之相反,TNF- α 是巨噬细胞分泌的炎症细胞因子,具有诱导其他炎症因子失访、促进炎症细胞聚集、增加血管内皮细胞通透性的作用^[16]。既往研究发现,TNF- α 可能通过诱导皮肤表皮增殖,加重银屑病等皮肤病患者症状严重程度^[17]。银屑病的发病机制中,Th17/Treg 失衡起着重要作用,其中 IL-17A 作为 Th17 细胞的关键效应细胞因子,参与了多种炎症反应的调节^[18]。此外,体内 NO 和 NOS 的表达与银屑病的病理刺激有关。多种炎症因子可以刺激 NOS 和 NO 的产生,而 NOS 和 NO 又可以刺激炎症因子的产生、血管扩张、瘢痕形成以及细胞凋亡,这种恶性循环也促使银屑病病情不断进展^[19-20]。

本研究结果显示,治疗 3 个月后,单抗治疗组患者的 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 及 IL-2 水平显著高于治疗前及常规治疗组,CD8⁺、IL-17、TNF- α 、NO 及 NOS 水平显著低于治疗前及常规治疗组;治疗 1 个月、3 个月后,单抗治疗组患者的 PASI、DLQI 评分均呈逐渐降低趋势且显著低于治疗前和常规治疗组,单抗治疗组患者的临床总有效率较高。分析原因,机体炎症细胞因子

异常释放会导致真皮细胞活化及增殖紊乱,继而促进免疫应答异常激活及角质大量形成。水杨酸作为外用的角质剥脱剂,可有效减弱角质形成并增加水合作用,同时通过降低局部皮损 pH 使异常增厚的角质层软化,进而改善患者症状。但水杨酸治疗银屑病不具有特异性,是通过抑制疾病整个阶段伴随的炎症反应发挥控制病情的作用^[21]。水杨酸联合单抗制剂可能具有广泛性抑制机体炎症因子表达的作用,虽然不具有特异性但可调控患者氧化应激、免疫炎症微环境,为患者康复提供良好的免疫功能背景^[22]。在众多炎症因子中,IL-17 在角质形成细胞表面高水平表达,而角质形成细胞会增加趋化因子的合成及分泌,并聚集炎症细胞于皮损部位加重皮肤黏膜屏障功能障碍。司库奇尤单抗可选择性结合、中和患者体内 IL-17,通过抑制 IL-17A 在银屑病发生、发展中的功能,有效减轻皮损处炎症反应程度,同时与水杨酸联合应用可能更有利于皮肤免疫稳态的重建。

综上所述,通过构建前瞻性队列研究发现,在外用水杨酸软膏治疗方案基础上联合应用司库奇尤单抗能够更显著地改善银屑病患者免疫功能,同时降低炎症因子、NO 水平及皮损严重程度,有利于提高临床疗效及患者生活质量,具有潜在临床应用价值。

参考文献

[1] 张红霞,王丽新. 银屑病流行病学及危险因素研究进展[J]. 宁夏医学杂志, 2023, 45(7): 670-672.

[2] 李士银,金梦祝,殷文浩. 银屑病与代谢性疾病的相关性研究进展[J]. 中国现代医生, 2022, 60(35): 132-135.

[3] IZNARDO H, PUIG L. Beyond plaque psoriasis-pathogenesis and treatment of other psoriasis phenotypes[J]. Curr Opin Rheumatol, 2022, 34(4): 225-234.

[4] 刘婧雯,朱蕾. 银屑病发病机制及药物研究新进展[J]. 药学报, 2023, 58(10): 2942-2951.

[5] COATES L C, SORIANO E R, CORP N, et al. Group for research and assessment of psoriasis and psoriatic arthritis (GRAPPA): updated treatment recommendations for psoriatic arthritis 2021[J]. Nat Rev Rheumatol, 2022, 18(12): 734.

[6] 杨阳,史冬梅. 银屑病生物制剂治疗的不良反应及应对策略[J]. 皮肤性病诊疗学杂志, 2023, 30(4): 366-371.

(下转第 1207 页)