

银屑病早期干预有了新理念

● 丁思月

前不久,第32届欧洲皮肤病与性病学会(EADV)年会于德国柏林召开。在诸多皮肤疾病中,银屑病作为慢性自身免疫性疾病,一直备受关注。本次EADV年会公布了关于银屑病早期干预理念的主题证据、疾病修饰等有关内容。

生物制剂可使患者多重获益

近年来,我国银屑病发病率呈逐年上升趋势,给患者乃至整个医疗体系都带来沉重的疾病负担。浙江大学医学院附属第二医院皮肤科主任医师郑敏指出,生物制剂法是以完全清除为目标的、更积极的治疗方法,尽早使用生物制剂可能会改变疾病的自然史,帮助更多患者实现长期缓解,并改善长期预后,具体有以下三点获益。

第一,早期干预快速清除皮损,获得超级应答。GUIDE研究是一项随机、双盲、平行组、多中心研究,主要分为三个阶段进行,已发表的研究成果显示,与长病程(银屑病>2年)患者相比,短病程(银屑病≤2年)患者成为超级应答者(定义为治疗20~28周的持续完全皮损清除)的比例更高,提示经古塞奇尤单抗早期干预的患者更有可能成为超级应答者。

第二,早期干预可修饰疾病、改变疾病病程。近年有研究者提出了银屑病的“疾病修饰”,即通过治疗改变疾病自然进程,即使在停止治疗和药物洗脱后,仍能维持无症状。

第三,早期干预可减少或延缓共病

的进展。银屑病关节型共病(PsA)在国内银屑病患者中发生率约为6%~13%,且多数患者皮损先于关节表现发生。有研究报道,经古塞奇尤单抗治疗,存在PsA风险因素的银屑病患者关节痛和皮损均有所改善,古塞奇尤单抗治疗可能在短期进展为PsA高风险的中重度银屑病患者潜在“机会窗”期间阻截银屑病向PsA进展。

早期干预有助于实现疾病修饰

现如今,部分银屑病患者通过规范治疗可以实现皮损完全清除,但大多数患者停止治疗后,银屑病仍会复发,且以原位复发为主。郑敏表示,这可能与银屑病皮损的“分子疤痕”有关。

从细胞层面来看,免疫平衡和免疫记忆是与银屑病复发相关的免疫机制。免疫平衡即辅助性T细胞17(Th17)和调节性T细胞(Treg)的平衡对维持免疫平衡非常重要,两者平衡的调控是一个动态过程,Treg水平的降低可造成免疫稳态的破坏。IL-23等细胞因子通过下调Treg功能性细胞因子IL-10的表达,促进CD4⁺T细胞分化为Th17,进而导致Th17的过度增殖和炎症的发展。

免疫记忆即银屑病皮损部位可能存在“免疫记忆”的现象,也是导致原位复发的主要原因,参与其中的细胞包括组织驻留记忆T细胞(TRM)和朗格汉斯细胞(LCs)。IL-23可结合IL-23R活化TRM,导致银屑病反复发作。

郑敏指出,先前的GUIDE临床数据已经证明,短病程患者更有可能成为超级应答者,并且直到第68周时仍显示出更高的银屑病面积和严重程度指数应答率,提示超级应答者即使拉长给药间隔依然能够维持长期疾病缓解。

“早期启用生物制剂不仅可以显著改善患者的临床状况,还可以带来免疫水平的改善,有助于实现疾病修饰。”郑敏说。

早期干预启用时机至关重要

近年来,银屑病治疗理念不断升级,逐渐从传统的“以疾病为中心”过渡到了“以患者临床需求为中心”,尽早启用生物制剂已成为银屑病治疗趋势。2018年美国银屑病基金会建议拒绝阶梯治疗,应第一时间选择最适合的治疗手段;2019年国际银屑病委员会改进德尔菲共识并提出“二分法”指导银屑病诊疗。

北京大学人民医院皮肤科主任医师张建中强调,“二分法”突破传统轻、中、重度分级,以患者临床需求为中心,简单实用,可用于指导临床实践中的治疗决策和改善银屑病临床研究的人组标准,让患者及早得到适合的治疗。“国内最新指南和达标共识也纳入‘二分法’,提示我们或将更早对银屑病进行干预,个体化评估需要系统治疗的患者。”

那么,如何精准把握生物制剂的启用时机以使患者获得更大获益呢?



图片来源:摄图网

张建中表示,根据学界理论,早期干预的时间窗为首次出现疾病症状后的6~24个月内,在这一阶段,应以“尽早全部/几乎完全清除皮损、改善银屑病长期病程及预后”为目的,早期启用生物制剂或系统性疗法。但在临床实践中,并非所有患者都能精准落在最佳时间窗内,对此学界总结出3种模式供临床借鉴。

沿患者现有治疗路径进行快速更迭,尽早采用系统性药物(如生物制剂)进行治疗;患有严重侵袭性疾病的患者应使用生物制剂结合患者教育,以达到完全/几乎完全清除皮损的目的;在患者初次出现银屑病症状时,使用生物制剂或系统治疗,并且在达到缓解后,可接受传统系统治疗,维持长期缓解。

“总体来说,对于初发的银屑病患者,应把握时间窗积极应用生物制剂,对于正在接受其他治疗方案的,尤其是患有严重侵袭性疾病的患者,应尽快采用生物制剂治疗,以延缓疾病进展。”张建中说。

科学家为银屑病的药物递送提供新思路

● 丁思月

传统的银屑病治疗分为系统给药和局部给药两种方式,但都存在一定的局限性。今年3月,华中科技大学化学与化工学院教授朱锦涛和研究员刘奕静团队在该领域取得突破,相关研究成果发表于国际期刊ACS Nano。

研究人员介绍,银屑病传统的治疗方式有系统给药和局部给药,系统给药由于首过效应等原因,药物利用率低、系统毒性大;而局部涂抹给药受限于人体

皮肤角质层的屏障作用,药物透皮效率有限。微针作为一种新型经皮给药工具,可高效、无痛地穿透角质层屏障,提升药物透皮效果。但是如何通过简便方法构建具有智能响应释药性能的微针,并通过多药物协同实现银屑病的长效治疗仍存在挑战。

基于上述挑战,朱锦涛、刘奕静团队开发了一种可分离的、活性氧响应凝胶微针贴片,其同时递送抗细胞增殖药物

甲氨蝶呤(MTX)和活性氧清除药物EGCG用于银屑病的联合治疗。

研究人员通过侧链修饰苯硼酸的透明质酸与EGCG形成动态共价键的性质构建了活性氧响应凝胶针尖,并在针尖中负载MTX。该微针制备方法简单,其中EGCG既作为凝胶微针交联成分也是药用成分的设计充分利用了微针的载药空间。凝胶针尖插入银屑病患者皮肤后,与基座分离。MTX从针尖溶胀的

凝胶孔洞里迅速释放,及时通过抑制角质细胞增殖改善银屑病症状。EGCG则随着凝胶微针响应银屑病皮肤内活性氧断键实现智能缓释,并通过抑制角质形成细胞NF-κB炎症通路长效缓解银屑病的炎性环境。该智能响应凝胶微针贴片在银屑病样和复发性银屑病样动物模型中显著改善和延长了治疗效果。

这项研究可为包括银屑病在内的多种皮肤疾病的药物递送系统的设计提供新思路,有望提高此类皮肤疾病的治疗效率。

相关论文信息:<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsnano.2c08979>