

中国银屑病生物制剂及小分子药物治疗指南(2024 版)

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

通信作者:王刚,Email:xjwgang@fmmu.edu.cn;张学军,Email:ayzxj@vip.sina.com

【摘要】 银屑病的治疗已经进入靶向治疗时代,生物制剂和小分子药物的应用显著改善了患者的生活质量,特别是在中重度、难治性及特殊类型银屑病治疗方面发挥了积极的作用。我国批准上市并已用于治疗银屑病的生物制剂包括肿瘤坏死因子 α 抑制剂、白细胞介素 12/23 抑制剂、白细胞介素 23 抑制剂、白细胞介素 17A 抑制剂及白细胞介素 36 抑制剂五大类 9 种制剂;小分子药物包括抑制炎症细胞因子通路中磷酸二酯酶 4、Janus 激酶(包括酪氨酸激酶 2)等不同环节共两类 4 种药物。如何合理、有效、安全地使用生物制剂及小分子药物已经成为临床工作中备受关注的问题。为此,我国银屑病诊疗及相关领域专家依据国内外研究数据和临床经验,结合中国银屑病患者的特点,在深入讨论的基础上制订本指南,从生物制剂和小分子药物的应用原则与方法、疗效与安全性、患者的筛查与监测、常见问题与对策以及特殊人群应用的注意事项等方面,为临床医生提供具体的指导意见。

【关键词】 银屑病;生物制品;治疗学;生物制剂;小分子药物;指南

DOI:10.35541/cjd.20240294

Guidelines for the treatment of psoriasis with biologics and small-molecule drugs in China (2024)

Chinese Society of Dermatology; China Dermatologist Association; Dermatology & Venereology Specialized Committee of Chinese Association of Integrative Medicine

Corresponding authors: Wang Gang, Email: xjwgang@fmmu.edu.cn; Zhang Xuejun, Email: ayzxj@vip.sina.com

【Abstract】 The treatment of psoriasis has entered an era of targeted therapy, and the application of biologics and small-molecule drugs has markedly improved the quality of life of patients, especially in the treatment of moderate to severe, refractory, and special types of psoriasis. In China, biologics that have been approved for marketing and used in the treatment of psoriasis include 9 agents belonging to 5 major categories, namely tumor necrosis factor- α inhibitors, interleukin-12/23 inhibitors, interleukin-23 inhibitors, interleukin-17A inhibitors, and interleukin-36 inhibitors; small-molecule drugs include 4 drugs belonging to 2 categories that inhibit different steps in the inflammatory cytokine pathways, namely phosphodiesterase 4 and Janus kinases (including tyrosine kinase 2). How to use biologics and small-molecule drugs in a rational, effective and safe way has become an issue of great concern in clinical practice. To this end, experts in the field of diagnosis and treatment of psoriasis and related fields in China developed this guideline based on Chinese and international research data, clinical experience, as well as characteristics of Chinese patients with psoriasis after in-depth discussions. This guideline provides specific guidance for clinicians in terms of application principles and methods of major biologics and small-molecule drugs, efficacy and safety profiles, patient screening and monitoring, common problems and solutions, as well as considerations for their application in special populations.

【Key words】 Psoriasis; Biological products; Therapeutics; Biologic agents; Small-molecule drugs; Guidelines

DOI: 10.35541/cjd.20240294

生物制剂和小分子药物已经成为银屑病的主要系统用药,在治疗中重度、难治性及特殊类型银屑病方面发挥积极而有效的作用^[1-2]。随着我国批准用于治疗银屑病的生物制剂逐渐增多,部分小分子药物的陆续上市,特别是基于我国人群结核病和

乙型肝炎患病率较高等现实情况,如何合理、有效、安全地使用生物制剂及小分子药物已经成为临床医生极为关注的问题。为此,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组织我国银屑病

诊疗领域专家,并邀请指南制订方法学专家和结核病防治专家参与,在广泛讨论的基础上制订中国银屑病生物制剂及小分子药物治疗指南(2024 版)(以下简称“本指南”),供临床参考。本指南增加了 2021 年之后于我国获批治疗银屑病的生物制剂及小分子药物,包括药物种类、应用原则与方法、疗效与安全性数据,补充及更新了生物制剂及小分子药物用于银屑病患者的筛查与监测、临床常见问题与对策以及特殊人群应用的注意事项等内容,为临床医生提供具体的指导意见。

一、制订方法

本指南是在《中国银屑病生物制剂治疗指南(2021)》^[1]基础上增补、更新和修订,主要方法包括:①对原“指南”内容以及拟增补的内容和拟讨论的问题由全体专家进行量化评分,确定本指南的内容框架;②对各位专家撰写相应内容拟采用的参考文献由全体专家进行分析评估,确定纳入本指南的文献;③参与制订者包括我国银屑病诊疗领域专家、指南制订方法学专家及结核病防治专家;④采用 Strength of Recommendation Taxonomy (SORT) 系统对本指南的推荐意见进行评价,a:该意见或建议基于一致和高质量的患者导向证据;b:该意见或建议基于不一致或质量有限的以患者为导向的证据;c:该意见或建议基于指南、共识、临床经验、病例研究或疾病导向的证据。推荐意见或建议等级评价过程由 2 位专家独立完成,若存在不一致的情况,通过共同讨论或者咨询第三方协商解决。指南内容撰写完成后的最终文本由全体专家投票通过。

二、制订本指南的依据

主要依据包括:①各种生物制剂及小分子药物在中国大陆注册临床研究的数据;②各种生物制剂及小分子药物上市前(国外)注册临床研究数据;③国内外银屑病生物制剂及小分子药物临床应用的真实世界研究数据;④近年国际上发表的生物制剂及小分子药物治疗指南或专家共识;⑤专家个人临床经验。

三、本指南涵盖的药物范围

包括我国批准上市并已用于治疗银屑病的生

物制剂共五大类 9 种和小分子药物共两类 4 种。见表 1。

四、生物制剂的临床应用

(一)肿瘤坏死因子 α (TNF- α)抑制剂

1. 依那西普(重组人 II 型 TNF 受体-抗体融合蛋白)

(1)适应证:我国批准依那西普的生物类似物用于成人中重度斑块状银屑病的治疗。美国和欧洲均批准依那西普用于治疗中重度斑块状银屑病和关节病型银屑病,并分别批准用于 4 岁以上和 6 岁以上儿童及青少年中重度斑块状银屑病患者以及 2 岁以上和 12 岁以上关节病型银屑病患者。文献报道的超适应证应用包括脓疱型和红皮病型银屑病。

(2)使用方法:推荐用法见表 1。肥胖或治疗期间复发或应答不充分的银屑病患者可考虑增加剂量至 50 mg 每周 2 次。

(3)疗效概况:国内随机对照试验显示,依那西普生物类似物治疗斑块状银屑病 12 周时,银屑病面积与严重度指数(PASI)改善达 75%(PASI75)的患者比例在 41%~76%之间;联合甲氨蝶呤治疗 12 周时 PASI75/90 分别为 62.39%、34.07%,24 周时分别为 81.86%、64.16%^[3],显著高于单药使用。国外 III 期临床研究显示,依那西普治疗 12 周后,中等剂量组(25 mg 每周 2 次)和高剂量组(50 mg 每周 2 次)实现 PASI75 的患者比例分别为 34% 和 49%;连续治疗 24 周后,中等剂量组 PASI75 的患者比例增加至 44%^[4]。国外研究显示,依那西普可显著改善关节病型银屑病患者的关节炎症状,25 mg 每周 2 次治疗 12 周时,美国风湿病学会评分(ACR)提高 20%(ACR20)的患者应答率(73%)明显高于安慰剂组(13%)^[5]。在更大规模的研究中,依那西普治疗 24 周时,ACR20/50 的应答率分别为 60% 和 40%,同时抑制关节破坏的进展并持续长达两年^[6]。

(4)不良反应:最常见的是注射局部反应,包括轻至中度红斑、瘙痒、疼痛和肿胀等,通常发生在治疗初期,随后发生频率降低,平均持续 3~5 d,无需特殊处理,极个别患者可能需要停药并对症处理。其他不良反应包括头痛、眩晕、皮疹、失眠、腹痛、上呼吸道感染、血压升高、外周血淋巴细胞增多、鼻炎、发热、关节肌肉酸痛、困倦、面部肿胀、转氨酶升高等,大部分无需处理。偶见自身抗体形成、恶性



表 1 中国(未包括香港、澳门及台湾地区)批准上市用于治疗银屑病的生物制剂及小分子药物种类和使用方法等

药物名称	作用靶点	制剂种类	使用方法	适应证	
				中国	中国以外 ^[3-7]
生物制剂					
依那西普 etanercept	TNF- α	重组人 TNF 受体- 抗体融合蛋白	皮下注射: 25 mg 每周 2 次, 或 50 mg 每周 1~2 次	中重度 PsO(成人)	FDA: 成人及 4 岁以上儿 童 PsO; 成人及 2 岁以 上儿童 PsA EMA: 成人及 6 岁以上儿 童 PsO; 成人及 12 岁以 上儿童 PsA
英夫利西单抗 infliximab	TNF- α	人鼠嵌合单克隆 抗体	静脉滴注: 5 mg/kg, 首次、第 2 周、第 6 周各注射 1 次, 此后每 8 周 1 次	重度 PsO(成人)	FDA/EMA: 成人 PsO、PsA 日本: 成人 PsO、PsA、PP、 PE
阿达木单抗 adalimumab	TNF- α	人源性单克隆 抗体	皮下注射: 首次 80 mg, 1 周后及以后 每 2 周 40 mg; 儿童体重 15~30 kg 每 次 20 mg, 体重 \geq 30 kg 每次 40 mg	中重度 PsO(成人); 4 岁及以上儿童重度 PsO	FDA: 成人 PsO、PsA EMA: 成人 PsO、PsA; 4 岁 以上儿童 PsO 日本: 成人 PsO、PsA、PP
乌司奴单抗 ustekinumab	IL-12/ IL-23 p40	人源性单克隆 抗体	皮下注射: 45 mg, 首次及第 4 周各 1 次, 之后每 12 周 1 次; 体重 $>$ 100 kg 者每次 90 mg	中重度 PsO(成人及 6 岁以上儿童)	FDA/EMA: 成人 PsO、 PsA; 6 岁以上儿童 PsO 日本: 成人 PsO、PsA
司库奇尤单抗 secukinumab	IL-17A	人源性单克隆 抗体	皮下注射: 300 mg, 首次及第 1、2、 3、4 周各 1 次, 以后每 4 周 1 次; 体 重 $<$ 60 kg 可每次 150 mg; 儿童体 重 $<$ 50 kg 者每次 75 mg, 体重 \geq 50 kg 者每次 150 mg	中重度 PsO(成人及 6 岁以上儿童); PsA (成人)	FDA/EMA: 成人及 6 岁以 上儿童 PsO; 成人及 2 岁 以上儿童 PsA 日本: 成人 PsO、PsA、PP
依奇珠单抗 ixekizumab	IL-17A	人源化单克隆 抗体	皮下注射: 首次 160 mg, 第 2、4、6、 8、10、12 周各 80 mg, 以后 80 mg 每 4 周 1 次	中重度 PsO(成人)	FDA: 成人 PsO、PsA; 6 岁 以上儿童 PsO EMA: 成人 PsO、PsA; 6 岁 以上且体重 \geq 25 kg 儿童 PsO 日本: 成人 PsO、PsA、PP、 PE
古塞奇尤单抗 guselkumab	IL-23 p19	人源性单克隆 抗体	皮下注射: 100 mg, 首次和第 4 周各 1 次, 以后每 8 周 1 次	中重度 PsO(成人)	FDA: 成人 PsO、PsA EMA: 成人 PsO、PsA 日本: 成人 PsO、PsA、PP、 PPP、PE
替瑞奇珠单抗 tildrakizumab	IL-23 p19	人源化单克隆 抗体	皮下注射: 100 mg, 首次和第 4 周各 1 次, 以后每 12 周 1 次	中重度 PsO(成人)	FDA/EMA/日本: 成人 PsO
佩索利单抗 spesolimab	IL-36R	人源化单克隆 抗体	静脉输注: 900 mg, 单次给药, 持续 90 min。如症状持续, 可于首次给 药后 1 周再次给予相同剂量皮下注 射: 首次 600 mg, 之后 300 mg 每 4 周 1 次。也可在静脉给药 4 周后, 改为 300 mg 皮下注射每 4 周 1 次	GPP 发作(成人和体 重 \geq 40 kg 的 12 岁及 以上青少年)	FDA: 成人和体重 \geq 40 kg 的 12 岁及以上青少年 GPP 发作 EMA/日本: 成人 GPP 发作
小分子药物					
阿普米司特片 apremilast	PDE-4	化学药品类, 片剂	口服: 首次 10 mg, 后按滴定剂量增 加; 第 6 天开始 30 mg 每日 2 次	中重度 PsO(成人)	FDA/EMA/日本: 成人 PsO、PsA
托法替布 tofacitinib	JAK1-3	化学药品类, 片剂	口服: ①常释剂 5 mg 每日 2 次, ②缓释剂 11 mg 每日 1 次	PsA(成人)	EMA: 成人及 2 岁以上儿 童 PsA
乌帕替尼 upadacitinib	JAK1	化学药品类, 片剂	口服: 15 mg 每日 1 次	PsA(成人)	日本/EMA/FDA: 成人 PsA
氘可来昔替尼 deucravacitinib	TYK2	化学药品类, 片剂	口服: 6 mg 每日 1 次	中重度 PsO(成人)	FDA/EMA: 成人 PsO 日本: 成人 PsO、PP、PE

注: TNF, 肿瘤坏死因子; IL, 白细胞介素; PDE-4, 磷酸二酯酶 4; JAK, Janus 激酶; TYK2, 酪氨酸激酶 2; PsO, 斑块状银屑病; PsA, 关节病型银屑病; PP, 脓疱型银屑病; GPP, 泛发性脓疱型银屑病; PPP, 掌跖脓疱病; PE, 红皮病型银屑病; FDA: 美国食品药品监督管理局; EMA: 欧洲药品管理局

肿瘤和淋巴组织增生性疾病。与其他 TNF- α 抑制剂相比, 依那西普引起结核和乙型肝炎病毒(HBV)再激活的风险较低, 诱导抗药抗体的免疫原性也较

低, 不影响有效性和安全性^[7-9]。

2. 英夫利西单抗

(1) 适应证: 我国批准英夫利西单抗用于需系

统治疗且对环孢素、甲氨蝶呤或光化学疗法等其他系统治疗无效、禁忌或不耐受的慢性重度斑块状银屑病成年患者。美国及欧洲等国家批准的适应证还包括关节病型银屑病,日本批准的适应证除斑块状及关节病型银屑病之外还包括脓疱型银屑病和红皮病型银屑病。

(2)使用方法:推荐用法见表 1。每次静脉滴注时间不得低于 2 h,滴注结束后应继续观察 1 ~ 2 h。若患者在第 14 周后(即给药 4 次后、第 5 次给药前评估)未获满意疗效,应停止给药。如维持治疗中断,不推荐再次启动诱导治疗,应按照维持治疗方案再次给药。

(3)疗效概况:我国 III 期临床研究显示^[10], 129 例中重度斑块状银屑病患者治疗 10 周后, 57.1% 的受试者达 PASI90, 81% 达 PASI75。美国和欧洲英夫利西单抗治疗斑块状银屑病的临床研究结果与我国的研究结果基本一致^[11-12]。国外一项多中心双盲安慰剂对照研究显示,英夫利西单抗治疗关节病型银屑病效果良好,用药 6 个月时达到 ACR20/50/70 的比例分别为 54%、41%、27%^[13]。

(4)不良反应:最常见的不良反应包括上呼吸道感染、病毒感染(如流感、疱疹病毒感染)、头痛、鼻窦炎、腹痛、恶心、输液反应及疼痛等。一旦发生输液反应,需及时判断其严重程度,并采取降低输液速度、应用抗组胺药等措施,严重者应立即停止输注,并给予糖皮质激素等应对措施。对既往发生过输液反应的患者,再次给药前可给予异丙嗪 25 mg 肌肉注射。常见的不良反应还包括细菌感染(如脓毒症、蜂窝织炎、脓肿)、中性粒细胞减少、白细胞减少症、贫血、淋巴结病,下呼吸道感染(如支气管炎、肺炎)、呼吸困难、鼻出血、过敏性呼吸道症状、抑郁、失眠、眩晕、头晕、感觉减退、感觉异常、结膜炎、心悸、血压异常、胃肠道出血及不适、肝功能异常、银屑病皮疹加重、关节肌肉疼痛、尿路感染、疲劳、发热及输液部位反应等。少见的严重不良反应包括 HBV 再激活、充血性心力衰竭、严重感染(包括脓毒症、机会性感染和结核病)、血清病样反应、系统性红斑狼疮/狼疮样综合征、脱髓鞘性疾病、肿瘤等。

3. 阿达木单抗

(1)适应证:我国批准阿达木单抗用于需要系统治疗的成人中重度斑块状银屑病以及对局部治疗和光疗反应不佳或不适于该类治疗的 4 岁及以

上儿童与青少年重度斑块状银屑病。美国及欧洲批准的适应证还包括关节病型银屑病^[14];日本批准的适应证除斑块状银屑病及关节病型银屑病之外,还包括脓疱型银屑病^[15]。

(2)使用方法:推荐用法见表 1。治疗 16 周后仍未应答的患者应考虑停止用药。

(3)疗效概况:我国一项针对中重度斑块状银屑病的随机双盲安慰剂对照多中心临床试验表明^[16],阿达木单抗初次治疗患者在第 12 周 PASI75/90/100 的应答率分别为 77.8%、55.6% 和 13.3%,第 24 周提高至 90.6%、76.3% 和 35.7%。国外多项随机对照研究显示^[14,17-20],中重度斑块状银屑病患者接受阿达木单抗治疗 16 周时,达 PASI75/90 的受试者平均比例为 71% 及 45%,在第 40 周时分别为 67% 和 40%^[21]。国外一项针对儿童(4 ~ < 18 岁)中重度斑块状银屑病的随机双盲 III 期临床研究显示,治疗 16 周时 58% 的患儿达到 PASI75^[16]。临床研究表明,阿达木单抗治疗关节病型银屑病 24 周时,ACR20/50/70 分别为 57%、39%、23%^[17,22]。

(4)不良反应:最常报告的不良反应是感染(如鼻咽炎、上呼吸道感染和鼻窦炎)、注射部位反应(红斑、瘙痒、出血、疼痛或肿胀)、头痛和骨骼肌肉疼痛;其他不良反应还有全身性感染、皮肤肿瘤、过敏反应、血液异常、高血压、代谢异常等;少见的严重不良反应包括致死性感染、心力衰竭、恶性肿瘤、乙肝复发等。

(二)白细胞介素(IL)-12/23 抑制剂

乌司奴单抗

(1)适应证:我国批准乌司奴单抗用于对环孢素、甲氨蝶呤等其他系统性治疗或光化学疗法不应答、有禁忌证或无法耐受的成年中重度斑块状银屑病患者以及对其他系统性治疗或光疗应答不足或无法耐受的 6 岁及以上儿童和青少年(体重 60 ~ 100 kg)中重度斑块状银屑病患者。国外批准的适应证还包括成人关节病型银屑病。

(2)使用方法:推荐用法见表 1。治疗 28 周仍未应答的患者应考虑停止用药。

(3)疗效概况:对于成人中重度斑块状银屑病,我国 III 期临床研究显示,乌司奴单抗治疗第 12 周时,达 PASI75/90 的受试者比例分别为 82.5% 和 66.9%;第 28 周时分别为 91.5% 和 80.4%^[23]。国外临床研究显示,治疗第 12 周时,达 PASI75/90 的受试者比例分别为 67.1% 和 41.6%,第 28 周时分别为



71.2% 和 49.2%; 治疗 5 年后维持 PASI75/90 的比例分别为 63.4% 和 57.6%^[24-25]。国外一项乌司奴单抗治疗 6 ~ 11 岁中重度斑块状银屑病患儿的临床研究结果显示, 治疗第 12 周时, 达 PASI75/90/100 的受试者比例分别为 84.1%、63.6% 和 34.1%, 第 28 周时分别为 92.9%、81.0% 和 38.1%, 第 52 周时分别为 87.8%、70.7% 和 53.7%^[26]。国外一项多中心双盲安慰剂对照研究显示, 乌司奴单抗治疗关节病型银屑病效果良好, 45 mg 治疗 24 周时, ACR20/50/70 分别为 42%、25% 和 12%^[27]。

(4) 不良反应: 常见的不良反应有上呼吸道感染、鼻咽炎、鼻窦炎、头晕、头痛、口咽疼痛、腹泻、恶心、呕吐、瘙痒、背痛、肌痛、关节痛; 偶见蜂窝织炎、牙齿感染、带状疱疹、下呼吸道感染、外阴阴道真菌感染、疲乏、超敏反应(包括皮疹、荨麻疹)、抑郁、面瘫、鼻充血、脓疱型银屑病、痤疮; 罕见严重超敏反应(包括速发过敏反应、血管性水肿)、过敏性肺炎、嗜酸粒细胞性肺炎、剥脱性皮炎、红皮病型银屑病、变应性血管炎; 十分罕见大疱性类天疱疮、皮肤红斑狼疮、狼疮样综合征。

(三) IL-17A 抑制剂

1. 司库奇尤单抗

(1) 适应证: 我国批准司库奇尤单抗用于符合系统治疗或光疗指征的成人或 6 岁以上儿童中重度斑块状银屑病患者, 同时可用于对既往传统改善病情的抗风湿药疗效不佳或不耐受的活动性关节病型银屑病成人患者。除斑块状银屑病以外, 欧美国家还批准用于成人及 2 岁以上儿童关节病型银屑病, 日本还批准用于脓疱型银屑病。

(2) 使用方法: 推荐用法见表 1。成人关节病型银屑病推荐剂量为每次 150 mg, 根据临床应答情况, 剂量可增加至每次 300 mg。

(3) 疗效概况: 国内 III 期临床研究显示, 中重度斑块状银屑病患者接受司库奇尤单抗治疗 12 周时, 300 mg 组 PASI75/90/100 应答率分别为 97.7%、81.0% 和 32.9%, 150 mg 组分别为 87.2%、65.7% 和 20%, 疗效持续稳定; 治疗 52 周时, 300 mg 组 PASI75/90/100 应答率分别为 95.4%、85% 和 82.1%, 150 mg 组分别为 66.7%、42.1% 和 31.5%^[28]。国外研究显示, 司库奇尤单抗治疗中重度斑块状银屑病 136 周后, PASI75/90/100 应答率分别为 79%、72% 和 55%^[29]。关节病型银屑病患者在长达 5 年的治疗期间疾病可以得到很好的控制, 300 mg 组和

150 mg 组 ACR20/50/70 应答率分别为 74%、52% 和 32% 及 70%、43% 和 29%^[30]; 附着点炎完全消退的患者比例分别可达 76.0% 和 75.0%^[30], 指(趾)炎达完全消退的患者比例分别可达 88.0% 和 82.0%^[30]。中轴关节炎患者在司库奇尤单抗治疗 1 年后, 国际脊柱关节炎评估协会反应标准(ASAS)20/40 应答率 300 mg 组分别可达 81% 和 69%, 150 mg 组为 80% 和 65%^[31]。国外一项 6 ~ 18 岁儿童中重度斑块状银屑病研究结果显示, 司库奇尤单抗治疗第 12 周, 低剂量组(体重 < 25 kg, 使用 75 mg)及高剂量组(体重 25 ~ < 50 kg 使用 150 mg, 体重 ≥ 50 kg 使用 300 mg)的 PASI75 应答率分别为 80.0% 和 77.5%, PASI90 分别为 72.5% 和 67.5%; 持续至第 52 周时, 低剂量组 PASI75/90/100 的比例分别为 87.5%、75.0% 和 40.0%, 高剂量组为 87.5%、80.0% 和 47.5%, 且研究的安全性结果与针对成人斑块状银屑病的研究一致, 未发现新增/非预期安全问题^[32]。

(4) 不良反应: 十分常见和常见不良反应包括上呼吸道感染、口腔疱疹、流涕、腹泻; 偶见不良反应为口腔念珠菌病、足癣、外耳炎、下呼吸道感染、中性粒细胞减少症、结膜炎、炎症性肠病、荨麻疹; 罕见不良反应为速发过敏反应、剥脱性皮炎。患有活动性炎症性肠病(例如克罗恩病、溃疡性结肠炎)的患者应慎用。

2. 依奇珠单抗

(1) 适应证: 我国批准依奇珠单抗用于适合系统治疗或光疗的中重度斑块状银屑病成人患者; 欧美批准的适应证还包括 6 岁以上儿童中重度斑块状银屑病以及关节病型银屑病, 日本批准的适应证还包括成人脓疱型银屑病和红皮病型银屑病。

(2) 使用方法: 推荐用法见表 1。

(3) 疗效概况: 国内多中心 III 期临床研究提示^[33], 中重度斑块状银屑病患者接受依奇珠单抗治疗 2 周即可观察到 PASI75 及研究者总体评分(PGA)0/1 的快速应答; 治疗 12 周时, 达 PASI75/90/100 的患者应答比例分别为 87.4%、75.9% 和 29.3%, 达 PGA0/1 的受试者比例为 79.9%。国外 III 期临床试验显示, 治疗 12 周时, 中重度斑块状银屑病患者 PASI75/90/100 的应答比例分别为 89.1%、70.9% 和 35.3%, 此后每 4 周 1 次维持治疗至第 60 周, 至少 50% 的患者维持或达到 PASI100^[34]。国外研究提示, 使用依奇珠单抗治疗关节病型银屑病

24 周时,每 2 周给药组的 ACR20/50/70 应答比例分别为 48%、33% 和 12%,每 4 周给药组分别为 53%、35% 及 22%^[35]。

(4) 不良反应:最常见的不良反应为注射部位反应(红疹、疼痛)和上呼吸道感染;常见不良反应包括口咽痛、恶心、皮肤黏膜真菌感染及单纯疱疹;偶见流感、鼻炎、口腔念珠菌病、结膜炎、蜂窝织炎、中性粒细胞减少症、血小板减少症、血管性水肿、炎症性肠病、荨麻疹、湿疹;罕见速发过敏反应。

(四) IL-23 抑制剂

1. 古塞奇尤单抗

(1) 适应证:我国批准古塞奇尤单抗用于适合系统性治疗的中重度斑块状银屑病成人患者。欧洲和美国批准的适应证还包括关节病型银屑病;日本批准的适应证除斑块状银屑病及关节病型银屑病外,还包括脓疱型银屑病、红皮病型银屑病以及掌跖脓疱病。

(2) 使用方法:推荐用法见表 1。治疗 16 周后仍未应答的患者应考虑停止用药。

(3) 疗效概况:中国真实世界研究数据显示,中重度斑块状银屑病患者使用古塞奇尤单抗治疗 4 周时起效,至 16 周时 PASI90/100 应答率分别达 88.6% 及 45.5%^[36]。生物制剂药物留存率的研究显示,古塞奇尤单抗治疗 52 周的药物留存率为 72.2%^[37]。国外多项随机对照研究显示,治疗 16 周达 PASI90 的受试者比例为 70.0%,维持治疗至 48 周,达 PASI90 的比例为 76.3%;继续随访至 252 周, PASI90 的应答比例稳定维持于 82.0%~84.1%^[38-41]。此外,针对关节病型银屑病的研究提示,古塞奇尤单抗 100 mg 用药 24 周时,ACR20/50/70 应答比例分别为 64%、31% 和 19%,并且能够改善关节症状、指趾炎、附着点炎、躯体功能和生活质量^[42-43]。

(4) 不良反应:最常报告的不良反应是上呼吸道感染;常见不良反应包括转氨酶升高、头痛、腹泻、关节痛及注射部位红斑及疼痛;偶见胃肠炎、单纯疱疹病毒感染、癣菌感染、中性粒细胞计数降低、超敏反应、速发过敏反应及荨麻疹。

2. 替瑞奇珠单抗

(1) 适应证:我国批准替瑞奇珠单抗用于适合系统性治疗的中重度斑块状银屑病成人患者。欧洲、美国及日本与我国获批适应证相同。

(2) 使用方法:推荐用法见表 1。

(3) 疗效概况:国内多中心 III 期临床试验结果

提示,中重度斑块状银屑病成人患者使用替瑞奇珠单抗 100 mg 治疗 12 周时, PASI75/90/100 应答率分别为 73%、38% 及 8%;持续治疗至第 28 周, PASI75 的应答率增至 86.8%,第 52 周可维持于 91.3%^[44]。国外多项多中心、随机对照研究显示,接受替瑞奇珠单抗 100 mg 治疗 12 周,达到 PASI75/90/100 的患者比例分别为 64%、35% 和 14%^[45];连续使用 64 周,达 PASI75/90/100 的比例分别为 85%、70% 和 63%^[46]。长期随访至第 148 周,达 PASI75/90/100 的患者比例分别为 72.6%、53.8% 和 28.9%^[47];随访至第 244 周,58.9% 的受试者可达 PASI < 3^[48]。

(4) 不良反应:最常报告的不良反应是上呼吸道感染(包括鼻咽炎等);常见不良反应包括注射部位反应(荨麻疹、瘙痒、疼痛、红斑等)及腹泻;偶见头晕、四肢疼痛、血管性水肿和荨麻疹^[49-50]。

(五) IL-36 抑制剂

佩索利单抗

(1) 适应证:我国批准佩索利单抗用于治疗成人和 12 岁及以上青少年(体重 ≥ 40 kg)泛发性脓疱型银屑病(GPP)发作;与美国批准适应证相同,欧洲和日本批准适应证为成人 GPP 发作。

(2) 使用方法:治疗 GPP 发作推荐用法为静脉输注,减少 GPP 复发推荐用法为皮下注射,见表 1。

(3) 疗效概况:一项国际多中心(包括中国)随机对照试验(RCT)显示,GPP 患者接受佩索利单抗单次治疗即可在 1 周内快速清除脓疱,改善红斑和脱屑,第 1 周时医师总体评估(GPPGA)脓疱单项评分为 0 分的患者比例为 54%,GPPGA 总评分达 0/1 分的患者比例为 43%,均显著高于安慰剂组^[51]。亚洲人群数据显示,治疗 1 周时 GPPGA 脓疱单项评分为 0 分的患者比例为 62.5%,总评分达 0/1 分的患者比例为 50.0%^[52]。中国人群数据显示,治疗 1 周时 GPPGA 脓疱单项评分为 0 分的患者比例为 60%,达 0/1 分的患者比例为 60%,总体安全性良好^[51]。评价预防 GPP 发作药物的国际多中心(包括中国)RCT 研究表明,与安慰剂组相比,佩索利单抗高剂量组(皮下注射 600 mg 负荷剂量,随后每 4 周注射 300 mg)患者在第 4 周后未出现任何发作,在 48 周内 GPP 发作风险降低约 84%,在 48 周内出现 ≥ 1 次 GPP 发作的发生率降低 39%,显著优于安慰剂对照组^[53]。

(4) 不良反应:最常见的不良反应为感染,包括尿路感染、皮下脓肿、疖以及流行性感胃等。常见的不良反应(≥ 5%)为乏力和疲劳、恶心和呕吐、头



痛、瘙痒和痒疹、输液部位血肿和瘀伤等。少见和极少见不良反应包括药物超敏反应(如速发严重过敏反应)和迟发反应如药物反应伴嗜酸性粒细胞增多和全身性症状(DRESS)等。

五、小分子药物的临床应用

(一)磷酸二酯酶4抑制剂

阿普米司特

(1)适应证:我国批准阿普米司特片用于成年人中重度斑块状银屑病的治疗。美国批准该药物可用于轻中重度斑块状银屑病成人患者;欧美指南还包括关节病型银屑病,并推荐阿普米司特可用于生物制剂疗效不满意或者因乙肝或结核存在生物制剂治疗禁忌的中重度斑块状银屑病患者^[54-56]。

(2)使用方法:为了减少起始治疗的胃肠道症状,该药第1天自10 mg起,每天增加10 mg的滴定剂量口服,至第6天开始30 mg每日2次维持治疗。重度肾功能不全患者可降低至30 mg每日1次,或根据肌酐清除率调整口服剂量。

(3)疗效概况:国外两项随机双盲对照试验显示,口服阿普米司特片30 mg每日2次治疗16周时,患者PASI50/75/90的应答率分别为58.7%、33.1%和9.8%以及55.5%、28.8%和8.8%,同时可改善指甲以及头皮银屑病症状,总体应答率低于生物制剂^[57-58]。

(4)不良反应:最常报告的不良反应包括腹泻、恶心和上呼吸道感染,重度腹泻、恶心和呕吐多发生于治疗初期几周内,如果症状严重需酌情减量或者停药。其他报告的不良反应包括超敏反应、体重下降、抑郁、胃食管反流、咳嗽以及皮疹等^[56,59]。

(二)Janus激酶(JAK)抑制剂

1. 乌帕替尼(选择性JAK1抑制剂)

(1)适应证:我国批准乌帕替尼用于对一种或多种改善病情抗风湿药应答不佳或不耐受的活动性关节病型银屑病患者。

(2)使用方法:推荐用法见表1。重度肝功损害患者应避免使用。

(3)疗效概况:国外Ⅲ期临床研究显示,乌帕替尼15 mg/d治疗18岁以上中重度活动性关节病型银屑病患者,在第12周达到ACR20/50/70的比例分别为70.6%、38%和16%,其疗效优于安慰剂组(36.2%、13%和2%);治疗24周时影像学结果表

明,对关节结构损伤进展的抑制程度显著高于安慰剂组^[60-62]。

(4)不良反应:常见的不良反应为上呼吸道感染(包括鼻窦炎、喉炎、鼻咽炎、口咽疼痛、咽炎、扁桃体炎等)、痤疮、带状疱疹、单纯疱疹及支气管炎,少见不良反应为恶心、咳嗽、发热等。实验室检查异常如肝脏转氨酶升高、血脂升高、血肌酸磷酸激酶升高、中性粒细胞减少及淋巴细胞减少。最常见的严重不良反应是严重感染(包括活动性结核、侵袭性真菌感染、细菌、病毒以及机会性病原体引起的其他感染),其他严重不良反应还包括死亡、恶性肿瘤、主要心血管不良事件和血栓形成^[63-64]。

2. 托法替布(非选择性JAK抑制剂)

(1)适应证:我国批准托法替布用于对一种或多种抗风湿药应答不佳或不耐受的活动性关节病型银屑病患者。欧洲批准可用于成人及2岁以上儿童关节病型银屑病。

(2)使用方法:推荐用法见表1。接受托法替布常释剂5 mg每日2次治疗的患者,可在最后1次服用托法替布片5 mg的下一剂,转用托法替布缓释片11 mg每天1次治疗。

(3)疗效概况:国内对于既往抗风湿药控制不佳的活动性关节病型银屑病患者进行的研究显示^[65],托法替布5 mg每日2次治疗3个月后,达到ACR20/50/70的比例分别为64.7%、38.2%和14.7%,优于安慰剂组(27.9%、5.9%和1.5%),躯体功能较基线改善。国外Ⅲ期临床研究显示^[66],活动性关节病型银屑病患者口服托法替布5 mg每日2次治疗3个月后,达ACR20/50/70的比例分别为50%、28%和11%,而10 mg每日2次组分别为61%、40%和14%。

(4)不良反应:常见不良反应包括上呼吸道感染、鼻咽炎、泌尿系感染;少见不良反应包括腹泻、头痛、高血压等。实验室检查异常如中性粒细胞减少、淋巴细胞减少、肝脏转氨酶升高、血脂升高及血清肌酐升高等。最常见的严重不良反应是严重感染(包括肺炎、蜂窝织炎、带状疱疹、泌尿系感染、结核病及其他机会性感染等),其他严重不良反应还包括恶性肿瘤、主要心血管不良事件和血栓形成等。

3. 茚可来昔替尼[酪氨酸激酶2(TYK2)抑制剂]

(1)适应证:我国批准茚可来昔替尼用于适合系统治疗或光疗的成年中重度斑块状银屑病患者。



美国及欧洲批准的适应证和我国一致;日本批准的适应证除斑块状银屑病外,还包括脓疱型银屑病、红皮病型银屑病。

(2)使用方法:推荐用法见表 1。

(3)疗效概况:国外两项Ⅲ期临床试验^[67-68]结果显示,中重度斑块状银屑病使用氩可来昔替尼 6 mg/d 治疗 16 周时,达 PASI75 的比例分别为 58.7% 和 53.6%,达静态 PGA0/1 的比例分别为 53.6% 和 50.3%。研究中日本人群在治疗 16 周和 24 周时的 PASI75 应答率均为 78.1%,达静态 PGA0/1 的比例均为 75%^[69]。长期治疗效果显示^[67],氩可来昔替尼治疗第 52 周时 PASI75 及 90 应答率分别为 82% 和 74%,静态 PGA0/1 应答率为 78%。

(4)不良反应:最常见的不良反应为上呼吸道感染、血肌酸磷酸激酶升高、单纯疱疹、口腔溃疡、毛囊炎和痤疮。在国外临床试验中报告的不良事件还包括^[67-68]:超敏反应如血管性水肿;严重感染,最常见的是感染性肺炎和 COVID-19,存在活动性或严重感染的患者应避免使用氩可来昔替尼;偶见发生恶性肿瘤(包括淋巴瘤)、横纹肌溶解、甘油三酯升高及肝酶升高等。

六、应用原则和推荐意见

生物制剂或小分子药物主要用于中重度、难治性及特殊类型银屑病患者,建议:①中重度斑块状银屑病在传统治疗无效、失效或无法耐受时,或者疾病明显影响患者的生活质量需要采用系统药物治疗时,可考虑应用生物制剂或小分子药物(**推荐强度:A**);②对于关节病型银屑病,考虑到关节损害如不能及时有效控制,可能对患者健康带来重大影响,因此建议对关节症状明确的患者,经改善病情的抗风湿药治疗不能有效控制,或累及脊柱、骶髂关节者,可积极应用生物制剂或小分子药物,或可作为一线治疗选择(**推荐强度:A**);③佩索利单抗已获批用于泛发性脓疱型银屑病,其他生物制剂和小分子药物在我国均未被批准用于脓疱型银屑病和红皮病型银屑病,但国内外已有临床应用报道且疗效及安全性良好,如需使用生物制剂或小分子药物,可参考国外批准的适应证并根据患者的具体情况综合评估(**推荐强度:C**)。治疗开始前应慎重权衡治疗利弊,严格筛选适应证,充分考虑可能的不良反应风险和经济因素(包括医疗保险因

素),同患者或其监护人进行充分沟通且取得其知情同意。对于超适应证应用者还应对其可能的获益与风险给予具体说明。医生和患者还需要在药物使用方式、监测和随访等方面达成一致意见(**推荐强度:C**)。

(一)治疗选择

选择生物制剂或小分子药物需考虑银屑病患者病情和皮肤、关节受累情况,并对治疗目标、疾病对患者的影响和患者年龄、体重、合并症、生育计划以及患者对用药途径和频率的偏好及依从性等因素进行综合考虑。

1. 斑块状银屑病:可选择 IL-17A 抑制剂、IL-12/23 抑制剂、IL-23 抑制剂或 TNF- α 抑制剂(**推荐强度:A**),也可选择小分子药物阿普米司特(**推荐强度:A**)及氩可来昔替尼(**推荐强度:A**)。

2. 关节病型银屑病:优先推荐 TNF- α 抑制剂(**推荐强度:A**),也可选用 IL-17A 抑制剂或 IL-12/23 抑制剂、IL-23 抑制剂或小分子药物乌帕替尼或托法替布(**推荐强度:C**)。

从应用的安全性考虑,对于有罹患结核病、乙肝、心力衰竭高风险因素或有既往病史者,IL-17A 抑制剂、IL-23 抑制剂、IL-12/23 抑制剂以及磷酸二酯酶 4 抑制剂的安全性优于 TNF- α 抑制剂(**推荐强度:C**)。对于易发生过敏和有发生结缔组织病高风险因素的患者,尽量选择完全人源性制剂,包括阿达木单抗、乌司奴单抗、司库奇尤单抗、古塞奇尤单抗、依那西普或小分子药物(**推荐强度:C**)。对于有系统性真菌感染、炎症性肠病史或家族史者,建议不选用 IL-17A 抑制剂^[70](**推荐强度:A**)。

(二)疗效评估

生物制剂及小分子药物治疗过程中需对银屑病患者的疗效和安全性等情况进行持续评估。医生评价治疗反应时应考虑病情改善程度,治疗目标,患者的生理、心理影响和社会功能,继续治疗的益处和风险,患者的愿望和依从性等。鉴于生物制剂及小分子药物的疗效一般优于以往的传统治疗方法,建议以皮损完全清除(PASI100)或基本清除(PASI90)、PGA0/1 作为达到满意疗效的指标(简称达标),而最低疗效标准则应达 PASI50 或生活质量改善(如皮肤病生活质量指数改善 ≥ 4 分或情绪低落缓解)^[71](**推荐强度:C**)。

(三)维持治疗与停药时机

银屑病是反复发作性疾病,生物制剂的治疗方



表 2 生物制剂治疗银屑病 12 ~ 16 周后的维持治疗建议

达到银屑病面积与严重度指数(PASI)100
方案 1:按推荐方案长期维持治疗
方案 2:按推荐方案维持治疗 3 个月后可拉长治疗间隔或减量(如适用)30% ~ 50%
方案 3:按推荐方案维持治疗 6 个月可停药
达到 PASI90 未达 PASI100
方案 1:按推荐方案长期维持治疗,必要时可配合局部外用药物
方案 2:按推荐方案维持治疗 6 个月后可拉长治疗间隔或减量(如适用)30% ~ 50%,必要时可配合局部外用药物
方案 3:按推荐方案维持治疗,必要时可配合局部外用药物,稳定 6 个月以上可停药
达到 PASI75 未达 PASI90
方案 1:按推荐方案长期维持治疗,必要时可配合局部外用药物
方案 2:按推荐方案维持治疗,联合甲氨蝶呤
方案 3:生物制剂加量(酌情缩短治疗间隔或增加单次剂量)
达到 PASI50 未达 PASI75
方案 1:生物制剂加量(酌情缩短治疗间隔或增加单次剂量)
方案 2:按推荐方案维持治疗,联合外用药物或甲氨蝶呤
方案 3:转换其他生物制剂或小分子药物或传统治疗方法
未达到 PASI50
转换其他生物制剂或小分子药物或传统治疗方法

案大多有诱导治疗和维持治疗两个阶段,且长期维持治疗对患者生活质量的改善优于间断治疗,因此建议:①治疗效果达标并保持 6 个月以上时可以停药,也可开始减量维持治疗,即通过减少单次剂量(减少 20% ~ 50%)或延长用药间隔来实现;对于病情与季节相关性明显的患者,停药或开始减量的时机应尽量避免其易复发、加重的季节(**推荐强度:C**);②对于重症、顽固和发作频繁的病例,特别是伴有关节损害、对患者生活质量影响严重者,尽可能进行生物制剂长期维持治疗(**推荐强度:C**)。本指南制订专家根据我国国情,综合考虑治疗需求、安全性和患者经济承受能力等多方面因素,经充分讨论后针对不同的疗效评估结果提出维持治疗方案及停药建议,具体见表 2(**推荐强度:C**)。

停药后应注意观察银屑病患者病情变化,如有复发可酌情给予外用药物、紫外线光疗或传统系统药物治疗,病情需要时可重启生物制剂治疗。重启生物制剂的方法建议如下:①病情较重的患者通常需与初次治疗同样的负荷剂量重新诱导(依那西普除外);②英夫利西单抗进行重新诱导可能会有更高的过敏发生率,故不推荐再次进行诱导治疗,可按照维持治疗方案再次给药;③复发病情较轻的患者如愿意可继续应用生物制剂,也可采用维持治疗方案(**推荐强度:C**)。

出现药物相关严重不良反应如包括活动性结

核病在内的严重感染、心力衰竭、肿瘤、脱髓鞘疾病、狼疮样综合征等时应立即停药(**推荐强度:C**),并进行相应处理^[71]。

小分子药物的维持治疗方案:阿普米司特长期应用的安全性总体较好,可以根据患者的病情需要进行维持治疗^[72](**推荐强度:B**),其他小分子药物目前还缺乏长期安全性研究证据,故暂不建议长期维持用药。

七、用药前的筛查与治疗过程中的监测

进行生物制剂及小分子药物治疗之前要对银屑病患者健康状况进行充分评估,重点关注有无严重感染、恶性肿瘤等,拟应用 TNF- α 抑制剂者还应注意有无心功能不全,拟应用 IL-17A 抑制剂者还应注意有无炎症性肠病,拟应用 JAK 抑制剂者还应注意有无心血管疾病及静脉血栓病史,必要时使用静脉血栓栓塞症风险评估量表进行评估(**推荐强度:C**)。治疗过程中也要进行动态随访观察,以确保患者的安全。出现异常检查结果时要进行综合分析,必要时请相关学科进行全面评估,以决定是否应用生物制剂及小分子药物或需采取何种应对措施。不同生物制剂及小分子药物用药前和治疗过程中需要进行的检查项目见表 3^[73-76]。

八、联合治疗

生物制剂和小分子药物对大部分银屑病患者疗效显著,但仍有少数患者通过单一生物制剂或小分子药物治疗方案或在某一阶段无法获得满意的治疗效果,需要联合其他治疗方法。

(一)联合外用药物

生物制剂或小分子药物单一治疗银屑病并不总能使患者皮损完全清除,治疗初期联合外用药物可以更快改善病情,治疗过程中部分皮损顽固或反复时也可联合外用药物。临床研究表明,多种生物制剂和小分子药物联合外用糖皮质激素或维生素 D3 衍生物或其复方制剂可提高疗效,改善病情,缩短应答时间^[77-78](**推荐强度:A**)。

(二)联合紫外线光疗

生物制剂与光疗联合治疗中重度银屑病的疗效优于单一疗法。既往文献表明,依那西普、阿达木单抗、英夫利西单抗以及乌司奴单抗等与窄谱中波紫外线(NB-UVB)联合应用可以提高疗效,且显



表 3 生物制剂及小分子药物治疗银屑病前和治疗过程中建议检查的项目

检查项目	生物制剂									小分子药物			
	依那西普	英夫利西单抗	阿达木单抗	乌司奴单抗	古塞奇尤单抗	替瑞奇珠单抗	司库奇尤单抗	依奇珠单抗	佩索利单抗	阿普米司特	托法替布	乌帕替尼	氘可来昔替尼
血常规、肝肾功能													
筛查	√									√	√(需重点关注中性粒细胞、淋巴细胞、血红蛋白和转氨酶及肌酐的异常数值)		
监测	第 4、12 周及以后每 3~6 个月 1 次	每次注射前	第 4、12 周及以后每 3~6 个月 1 次	每次注射前	第 4、12 周及以后每 3~6 个月 1 次			每次注射前	每 24 周监测肝功能 1 次	第 4、12 周及以后每 6 个月监测 1 次(需重点关注中性粒细胞、淋巴细胞、血红蛋白和转氨酶的异常变化)			
HBV、HCV 检测													
筛查	√									-	√		
监测	肝功能异常(ALT、AST 升高)或接触高危人群需每 1~3 个月监测 1 次												
IGRA 或 PPD 检查													
筛查	√									-	√		
监测	每半年 1 次			每年 1 次						-	每年 1 次		
胸部 X 线或 CT 检查													
筛查	√									-	√		
监测	高危患者每半年 1 次,其他患者每年 1 次									-	高危患者每半年 1 次,其他患者每年 1 次		
心电图													
筛查	√									-	√		
监测	依症状不定期监测												
尿妊娠试验													
筛查	√(依据病史,必要时育龄期女性检测)												
监测	依症状不定期监测												
抗核抗体及抗双链 DNA 抗体检测													
筛查	√(非必须)			-									
监测	治疗期间出现狼疮相关症状或体征的患者检查												
血脂													
筛查	√(依据病史,既往合并高脂血症、代谢综合征及肥胖等患者可检测)									-	√		
监测	-									第 12 周及以后每 3~6 个月 1 次(需重点关注甘油三酯的异常变化)			

注:HBV,乙型肝炎病毒;HCV,丙型肝炎病毒;ALT,丙氨酸转氨酶;AST,天冬氨酸转氨酶;PPD,结核菌素纯蛋白衍生物试验;IGRA,干扰素 γ 释放试验,包括 T-spot、Quantiferon Gold。“√”表示需进行该项检查;“-”表示无需进行该项检查

现出良好的耐受性,短期内很少涉及安全性问题^[79]。尽管 NB-UVB 可以显著促进患者对于生物制剂治疗的反应性并加速皮损清除,但联合治疗的长期安全性尚未得到充分研究。鉴于目前尚不能完全除外 TNF- α 抑制剂等生物制剂联合紫外线疗法是否增加皮肤恶性肿瘤的风险,不推荐生物制剂联合紫外线光疗作为常规的长期治疗方案^[80](**推荐强度:C**)。

小分子药物与光疗联合治疗的研究较少,缺乏系统的疗效与安全性数据,故暂不推荐这种联合治疗方案。

(三)联合传统系统药物

生物制剂联合传统系统药物(如甲氨蝶呤或阿维 A)治疗银屑病可以提高疗效,优化风险效益,降低免疫原性,有利于疾病的长期管理^[81]。TNF- α 抑制剂和甲氨蝶呤(每周 5~15 mg)的联合治疗目前



被广泛使用,其中依那西普联合甲氨蝶呤可提高疗效^[82],英夫利西单抗联合甲氨蝶呤可提高疗效并减少抗药物抗体的产生^[83-85]。虽然部分病例报告显示,生物制剂和环孢素联用可能提高疗效,但鉴于环孢素能进一步抑制免疫功能状态,从而增加严重感染或恶性肿瘤等不良事件的发生风险,因此不推荐环孢素与生物制剂联合使用^[6,86-87] (**推荐强度:C**)。

小分子药物与传统系统药物联合应用尚缺乏系统的研究数据,虽然有研究认为,阿普米司特、托法替布等联合甲氨蝶呤等系统药物可以提高疗效,但出于对这种联合用药的安全性考虑,除了顽固、难治等特殊病例外,一般不推荐作为常规治疗选择 (**推荐强度:C**)。

(四)生物制剂联合小分子药物

有多篇研究报告生物制剂联合阿普米司特治疗银屑病可进一步提高疗效,但这种联合治疗的成本较高,临床证据主要来自回顾性病例报告和病例系列研究,缺乏系统的安全性数据;其他小分子药物与生物制剂的联合应用尚没有系统研究报告,目前不作为常规推荐方案,其临床应用的有效性和安全性需更多的循证医学证据支持^[88-89]。

(五)不同生物制剂的联合应用

目前尚缺乏两种生物制剂联合治疗斑块状或关节病型银屑病的有效性和安全性数据。少数文献报道了生物制剂联合治疗难治性银屑病的病例或病例系列研究,如乌司奴单抗联合 TNF- α 抑制剂、司库奇尤单抗联合依那西普等^[89-90]。在多次治疗失败或已尝试过生物制剂与其他系统疗法联合应用的银屑病患者中,生物制剂联合应用通常可实现对皮肤和/或关节症状的良好控制。由于不同生物制剂联合使用理论上可能增加潜在严重感染或恶性肿瘤的风险,因此不推荐将生物制剂的联合使用作为银屑病的常规治疗选择^[79] (**推荐强度:C**)。

九、治疗失败及疗效衰减现象与对策

(一)生物制剂

生物制剂的治疗失败通常分为原发性和继发性,前者指按推荐剂量、疗程首次应用后在疗效评估点内未达到临床应答标准(PASI50)^[91];后者指用于银屑病的生物制剂在治疗初期显示良好疗效,随后治疗过程中出现疗效衰减,无法维持治疗目标,医生和患者认为疗效不充分^[91]。产生生物制剂疗

效衰减的原因和机制包括产生抗药物抗体、给药剂量不足、患者对生物制剂的敏感性降低等。针对生物制剂的疗效衰减,可采取以下应对措施(**推荐强度:C**)^[14,73,92-94]:①联合免疫抑制剂如甲氨蝶呤以提高疗效并降低抗药物抗体的产生;②增加生物制剂的药物剂量或缩短用药间隔;③转换为其他生物制剂或小分子药物;④转换为传统治疗方法。

关于生物制剂的转换,要把握慎重、科学、合理的原则,充分考虑患者需求、药物的疗效和安全性、生活质量评估及其他因素(给药间隔方案、给药途径及费用等)。建议:①慎重转换:只有当一种生物制剂的疗效不能使患者达到满意的生活质量或发生不良反应判断为不能继续使用时才是进行转换的时机,不应轻易放弃一个有效且患者能耐受的生物制剂;②科学转换:一种生物制剂发生疗效衰减并不排除对其他相同靶分子抑制剂仍有满意效果,且也不是所有转换都能提高疗效;与抗药物抗体相关的疗效衰减可转换为靶分子相同或不同的药物,而对于原发性治疗失败则应转换为不同靶分子的生物制剂;需要注意,选择转换生物制剂的种类与其作用靶点的上下游关系以及上市的先后顺序无关;生物类似物与其原研产品的分子结构、靶抗原和结合表位都是一致的,不能作为发生疗效衰减时相互转换的选择;③合理转换:停止一种生物制剂到开始应用另一种生物制剂的间隔时间目前尚无一致的意见,取决于患者疾病严重程度、先前所用的制剂种类、对治疗的反应和合并症等,应在综合评估后确定。由于疗效衰减而更换生物制剂通常不需要洗脱期,原生物制剂按方案需要再次用药的时间就是转换新的生物制剂启用的时间。如果患者的病情允许,在原生物制剂停用后3~4个半衰期启用新的生物制剂则更加稳妥。由于安全性原因而更换生物制剂则需要一定的洗脱期(4个半衰期),直到安全性参数恢复正常或稳定为止^[14,73,92-94]。患者在开始新的生物制剂治疗时,先使用推荐的诱导剂量,然后进行维持剂量给药。常用生物制剂的半衰期为:依那西普3.5 d,英夫利西单抗10 d,阿达木单抗14 d,乌司奴单抗21 d,司库奇尤单抗27 d,依奇珠单抗13 d,古塞奇尤单抗18 d。生物制剂转换为小分子药物或传统治疗方法时,无需洗脱期 (**推荐强度:C**)。

(二)小分子药物

小分子药物治疗过程中的治疗失败亦分为原发性和继发性,疗效衰减现象产生的原因通常也与

给药剂量不足或患者对药物的敏感性降低等因素相关。对于接受小分子药物治疗失败或疗效衰减的患者,应综合考虑患者的病情、基础条件、既往治疗反应、安全性背景等因素,同时要结合药物的作用机制、剂量与疗效和安全性的关系等,采取增加剂量、联合其他治疗方法、转换为其他小分子药物或生物制剂等治疗方案^[73,95-96]。由于小分子药物临床应用时间尚短,缺乏系统的研究经验,建议参考生物制剂转换治疗原则进行(推荐强度:C)。

十、特殊人群的应用

(一)妊娠期与哺乳期患者

对于妊娠期银屑病患者,当病情严重或不稳定需要系统治疗时,在患者充分知情同意下可考虑使用生物制剂。目前已经在我国上市的生物制剂,除依奇珠单抗和古塞奇尤单抗尚没有数据外,其他药物美国FDA的妊娠期安全性评级均为B。到目前为止,关于在计划怀孕、怀孕或哺乳期的银屑病患者中使用生物制剂的安全信息仍然有限,但在动物实验或接受生物制剂治疗患者的后代中很少有生殖毒性或致畸的报告。TNF- α 抑制剂是计划怀孕、孕期或哺乳期安全性研究最充分的生物制剂。

对于计划妊娠(备孕)的妇女建议停用生物制剂,推荐怀孕前的停药时间为至少5个半衰期^[26],或遵循各自产品说明书规定的洗脱时间(推荐强度:C):依那西普3周、阿达木单抗5个月、英夫利西单抗6个月、司库奇尤单抗20周、乌司奴单抗15周、依奇珠单抗10周、古塞奇尤单抗12周、乌帕替尼4周。

从婴儿疫苗接种的角度,英夫利西单抗和阿达木单抗最晚应在妊娠第20周停止,如果继续应用,建议在婴儿出生后的前6个月内不应使用活疫苗接种;鉴于依那西普的结构特性,最多可使用到妊娠30~32周^[38](推荐强度:C)。

现有数据表明,使用阿达木单抗、英夫利西单抗或依那西普的哺乳期女性,其乳汁中的药物浓度非常低,这为在哺乳期继续使用这些药物提供了基础^[38](推荐强度:C)。

关于在怀孕和哺乳期间使用小分子药物的研究数据很少或完全缺乏。动物实验显示,阿普米司特、托法替布和乌帕替尼等药物具有致畸风险和排泄到母乳中的可能,因此,在怀孕和哺乳期间禁用这些药物^[97]。

(二)儿童及青少年患者

国内使用生物制剂或小分子药物治疗儿童及青少年银屑病的临床数据有限,除阿达木单抗、司库奇尤单抗、乌司奴单抗及佩索利单抗在我国获批用于治疗儿童银屑病外,其余生物制剂或小分子药物在儿童的应用主要参考美国或欧洲的推荐意见。

1. 依那西普:2009年欧洲批准用于治疗6岁以上对传统系统治疗反应不佳的儿童重症斑块状银屑病^[98],2016年美国批准用于治疗4~17岁儿童中重度银屑病,用药剂量为每周皮下注射0.8 mg/kg(最高不超过50 mg)。文献报道使用依那西普治疗银屑病患者的最小年龄为22个月^[99]。

2. 阿达木单抗:2015年欧洲批准阿达木单抗作为4岁以上重症斑块状银屑病患者的一线治疗。2020年阿达木单抗成为我国首个获批用于治疗4~18岁儿童及青少年银屑病的生物制剂。儿童给药剂量与频次见表1。

3. 乌司奴单抗:美国、欧洲均于2020年批准用于6岁以上对其他系统性治疗或光疗法反应不佳的青少年重度斑块状银屑病。2023年我国批准该药物可用于对其他系统性治疗或光疗应答不足或无法耐受的6岁及以上儿童和青少年(体重60~100 kg)中重度斑块状银屑病。给药方法剂量:体重60~100 kg者每次45 mg,首次用药后于第4周及此后每隔12周给予相同剂量维持,见表1。

4. 司库奇尤单抗:我国和欧洲、美国均批准用于治疗6岁及以上符合全身治疗和光疗指征的儿童中重度斑块状银屑病,用药方法见表1。儿童无低体重限制, ≥ 50 kg者后续可依病情需要增加维持剂量至每次300 mg。

5. 依奇珠单抗:美国和欧洲均批准依奇珠单抗用于治疗6岁及以上儿童和青少年中重度斑块状银屑病。推荐剂量为:体重 > 50 kg者,在第0周皮下注射160 mg,以后每4周注射1次,每次80 mg;体重25~50 kg者,在第0周皮下注射80 mg,以后每4周注射1次,每次40 mg;体重 < 25 kg者,在第0周皮下注射40 mg,以后每4周注射1次,每次20 mg。

6. 佩索利单抗:我国批准佩索利单抗用于治疗12岁及以上青少年(体重 ≥ 40 kg)泛发性脓疱型银屑病发作。给药方法见表1。

7. 其他生物制剂:迄今国内外均未批准英夫利西单抗和古塞奇尤单抗用于18岁以下儿童和青少年银屑病患者,尽管有少量文献报告成功治疗儿童重症银屑病,选用此类药物应非常慎重,尽量按国



内外批准的适用年龄选择。

8. 小分子药物:仅欧洲批准托法替布可治疗 2 岁以上儿童关节病型银屑病,余国内外均未批准用于儿童银屑病的治疗,仅有部分小样本临床研究或病例报告^[100-101],因此在考虑选用此类药物前,应谨慎评估风险收益比。

(三)结核感染患者

我国是全球第二大结核病高负担国家,银屑病患者有可能合并不同的结核病状态。活动性结核病包括病原学阳性肺结核、病原学阴性肺结核以及肺外结核病。痰涂片 1 次“++”或 2 次“+”以上,或结核分枝杆菌培养阳性即可诊断为细菌学阳性肺结核。细菌学阴性肺结核为肺内具有活动性结核病灶,但 3 次痰涂片及 1 次培养为阴性。活动性肺外结核病有相应的肺外表现,其余诊断依据基本同病原学阴性肺结核。非活动性结核病指患者结核病变稳定,影像学表现以增殖、纤维索条、钙化为主,无结核病中毒症状。结核潜伏感染指感染了结核分枝杆菌,但没有结核病的临床表现,也没有细菌学或影像学结核病的证据,机体持续存在对结核抗原刺激的免疫应答的一种状态。结核再激活是指原发感染过程中肺内遗留下的潜在性病灶重新复燃或结核杆菌再次感染所引起的现象。

已有许多使用 TNF- α 抑制剂的患者发生结核感染或再激活的报道^[102],包括肺结核、肺外结核或血行播散性结核病。尽管 TNF- α 抑制剂之外的其他生物制剂导致结核分枝杆菌再激活的风险很低,但仍建议对准备接受所有生物制剂治疗的银屑病患者进行结核病筛查和评估。主要筛查内容包括:①详细询问病史,包括结核病史、治疗史、接触史以及接种卡介苗等情况,并评估其危险因素;②进行包括胸部 X 线或 CT 检查、结核菌素纯蛋白衍生物(PPD)试验或干扰素 γ 释放试验(IGRA,包括 T-spot、Quantiferon Gold 等方法),以明确有无活动性结核病、非活动性结核病或结核潜伏感染。

活动性结核病患者禁用生物制剂。对于非活动性结核病和结核潜伏感染患者,应慎用生物制剂,如需要使用,则应在治疗前先给予预防性抗结核治疗。

各个国家制订的预防性抗结核治疗方案不尽一致,2020 年发布的中国结核病预防控制工作技术规范中提出以下方案供参考^[103]:①异烟肼单药治疗,成人剂量为 300 mg/d,儿童剂量为 10 mg·kg⁻¹·d⁻¹,最大剂量 \leq 300 mg/d,连续治疗 6 ~

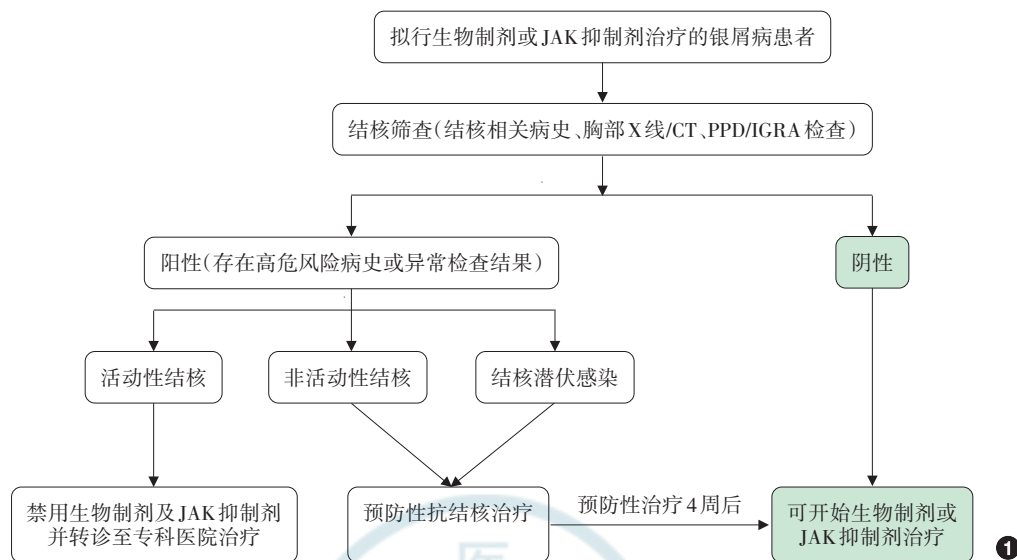
9 个月;②利福平单药治疗,连续治疗 4 个月,体重 $<$ 50 kg 的成人剂量为 450 mg/d, \geq 50 kg 者为 600 mg/d;儿童剂量为 10 mg·kg⁻¹·d⁻¹,最大剂量 \leq 450 mg/d;③异烟肼联合利福平,剂量均同上,连续治疗 3 个月;④异烟肼联合利福喷丁,异烟肼成人剂量为 300 mg/次,儿童为每次 10 mg/kg,最大剂量 \leq 300 mg/次;利福喷丁剂量为体重 $<$ 50 kg 的成人 450 mg/次, \geq 50 kg 者 600 mg/次;儿童($>$ 5 岁)剂量为每次 10 mg/kg,最大剂量 \leq 450 mg/次;两种药物应用频率均为每周 2 次,连续治疗 3 个月。由于我国结核病患者众多,且耐药结核病的比例较高,因此推荐联合治疗方案。接受预防性抗结核治疗至少 4 周后可开始使用生物制剂。

由于抗结核药物有一定的不良反应(包括恶心、呕吐、药物性肝损害、药物过敏等)发生率,且部分较严重,因此建议患者在使用抗结核药物前进行血常规、肝肾功能检查,并在用药后第 2 周和第 4 周复查,此后每 4 周复查 1 次,以保证用药安全。

已有多项临床试验和真实世界研究证实,预防性抗结核治疗可以显著降低应用生物制剂引起结核再激活的风险。也有较多的研究证明,合并结核潜伏感染的患者无论接受还是未接受预防性抗结核治疗,应用 IL-17A 抑制剂及 IL-23 抑制剂均未发现结核再激活现象^[104-105]。我国一项研究观察了 20 例伴结核潜伏感染的银屑病患者接受司库奇尤单抗治疗,其中 17 例未接受预防性抗结核治疗,最长观察到 268 周,所有患者均未发现结核再激活^[106]。这些都提示,非 TNF- α 抑制剂类生物制剂在结核潜伏感染人群中应用的安全性更高。

尽管如此,使用生物制剂特别是 TNF- α 抑制剂过程中发生结核病的可能性仍然存在,因此应严密监测患者活动性结核相关的症状、体征及辅助检查指标变化。对于非活动性结核病和结核潜伏感染患者,经预防性抗结核治疗后启用生物制剂者,建议在使用生物制剂后第 3、6 个月复查胸部 X 线/CT、PPD/IGRA,之后每 6 个月复查 1 次,直到停药后 3 个月。对于使用 TNF- α 抑制剂的患者以及具有高危因素的人群,建议适当增加随访频率^[107],并且告知患者在使用生物制剂治疗期间或治疗以后,若出现活动性结核病症状如持续性咳嗽、体重减轻和发热等,应寻求医学指导。

一般认为应用小分子药物阿普米司特治疗并不增加银屑病患者的结核感染风险^[108-110],但对于拟接受 JAK 抑制剂(包括 TYK2 抑制剂)托法替布、



PPD:结核菌素纯蛋白衍生物试验;IGRA:干扰素 γ 释放试验

图1 拟接受生物制剂或 JAK 抑制剂治疗的银屑病患者治疗前的结核病筛查及处置流程

乌帕替尼、氘可来昔替尼治疗的银屑病患者均应进行结核病筛查和评估,筛查内容同生物制剂。对于患有活动性结核病的患者,禁用 JAK 抑制剂;对于诊断为非活动性结核病和结核潜伏感染患者,应在开始 JAK 抑制剂治疗前进行预防性抗结核治疗^[111],用药及随访方案同生物制剂。

结核病筛查及处置流程见图 1。

(四)HBV 感染患者

我国是 HBV 感染高发地区,应重视生物制剂和小分子药物治疗后导致 HBV 再激活(HBV_r)的风险。HBV_r在 HBV 表面抗原(HBsAg)阳性患者定义为 HBV-DNA 水平较基线升高 ≥ 100 倍,在 HBsAg 阴性患者定义为 HBsAg 或 HBV-DNA 由阴性转阳性,或 HBV-DNA 水平较基线升高 ≥ 10 倍^[112]。治疗银屑病各种生物制剂有诱发 HBV_r 风险,因此治疗前均应常规筛查 HBV 感染状况。HBV 筛查阴性或 HBsAb 阳性[伴或不伴 HBV 核心抗体(HbcAb)阳性]者,均可接受生物制剂治疗;对 HBsAb 阴性伴 HbcAb 阳性时需检测 HBV-DNA,如阴性可接受生物制剂治疗,阳性需按照 HBsAg 阳性情况处理。HBsAg 阳性时需结合 HBV-DNA 检测拷贝数和肝功能监测结果进行分析,如有肝功能异常,或拷贝数大于 10^5 /ml,提示为活动性感染,不推荐使用生物制剂;如 HBV-DNA 定量小于 10^4 /ml 拷贝数,且肝功能正常,提示为非活动性感染,应咨询相关专科医生建议,根据病毒复制水平、风险及获益综合考虑

是否使用生物制剂。通常将诱发 HBV_r 风险发生率 $< 1\%$ 、 $1\% \sim 10\%$ 和 $> 10\%$ 分别界定为低、中和高风险。治疗银屑病的生物制剂特别是 TNF- α 抑制剂均为诱导 HBV_r 中高风险因素,因此对于 HBV-DNA 阳性患者接受生物制剂治疗前 1~2 周或同时均需要接受预防性抗 HBV 治疗,持续 6~12 个月^[113](推荐强度:C),治疗期间应每 1~3 个月监测 1 次肝功能及 HBV-DNA;对于 HBV-DNA 阴性患者需每 3~6 个月监测 1 次 HBV-DNA,一旦发现 HBV_r 则按 HBV 活动性感染处理。

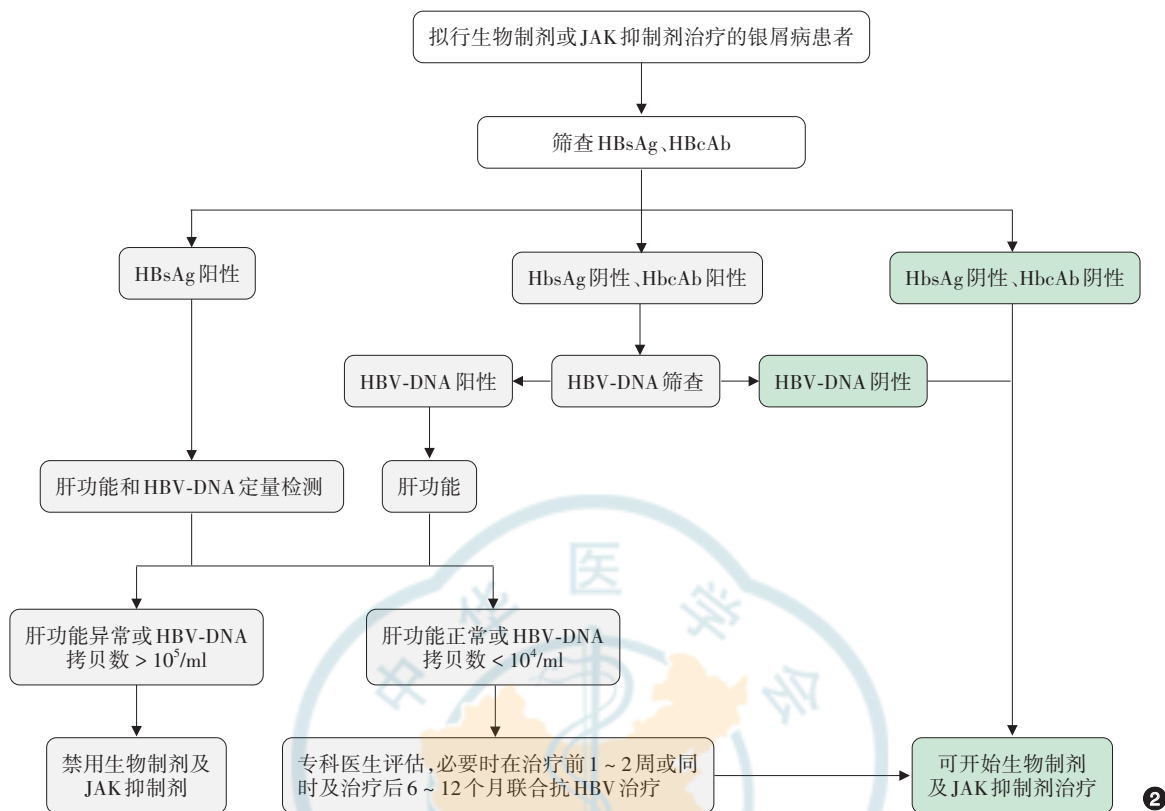
小分子药物诱发 HBV_r 的情况尚缺乏系统研究数据,目前没有证据表明阿普米司特会诱发银屑病患者发生 HBV_r,但 JAK 抑制剂(包括 TYK2 抑制剂)托法替布、乌帕替尼、氘可来昔替尼也属于诱导 HBV_r 中高风险因素,开始治疗前应进行 HBV 感染筛查,筛查内容和处置流程同生物制剂。

拟用生物制剂及 JAK 抑制剂治疗的银屑病患者 HBV 感染筛查及处置流程见图 2。

(五)其他感染患者

临床研究表明,应用生物制剂和小分子药物治疗的银屑病患者发生上呼吸道感染较常见,应嘱患者提高预防意识。考虑到 IL-17 和 IL-23 在机体抗真菌感染的免疫防御中起着核心作用,因此在使用靶向 IL-17 和 IL-23 的生物制剂时应注意可能发生的机会性感染^[114]。有研究者报告,TNF- α 抑制剂与侵袭性真菌感染的风险增加相关,建议具有相关高





注: HbsAg, 乙型肝炎病毒表面抗原; HbcAb, 乙型肝炎病毒核心抗体

图2 拟接受生物制剂及 JAK 抑制剂治疗的银屑病患者乙型肝炎病毒(HBV)感染筛查及处置流程

风险因素的银屑病患者在开始 TNF- α 抑制剂治疗前进行检查, 包括在流行地区或暴露的患者进行组织胞浆菌、皮炎芽生菌和粗球孢子菌的血清学检测^[115]。部分生物制剂和小分子药物如托法替布等的应用与带状疱疹的发生率升高相关, 有条件的患者可积极考虑接种带状疱疹疫苗, 在治疗期间要注意观察, 一旦发生带状疱疹, 应及时给予抗病毒药物治疗^[116-118]。

(六) 心血管疾病风险患者

银屑病患者常合并高血压、动脉粥样硬化等心血管疾病, 慢性系统性炎症是其共同的病理生理基础^[119]。多种生物制剂在治疗银屑病的同时还可通过减轻系统性炎症和改善血管内皮功能, 进而降低心血管疾病风险^[120], 特别是 TNF- α 抑制剂, 已有多项研究证明可显著降低主要心血管不良事件的发生率^[121], 已成为银屑病合并心血管疾病风险患者的首选系统治疗药物(推荐强度: B)。值得注意的是, TNF- α 抑制剂禁用于合并 III、IV 级心力衰竭的银屑病患者, 对于 I、II 级心力衰竭的银屑病患者治疗前应做超声心动图, 在射血分数低于 50% 时, 应避免使用。

小分子药物在合并心血管疾病风险的银屑病患者中的获益或安全性情况尚缺乏系统研究证据。有研究表明, 阿普米司特具有减少患者内脏及皮下脂肪^[122]、抑制血管内皮炎症浸润等作用^[123], 或有助于改善心脏代谢疾病; 未发现长期使用阿普米司特增加患者发生心血管事件的风险^[109]。托法替布可能增加发生心血管事件的风险^[124-126]。此外, 托法替布特别是高剂量(10 mg 每日 2 次)应用时与静脉血栓事件相关, 对于既往有血栓史、肥胖和老年患者, 以及口服避孕药、糖皮质激素、抗抑郁药等高危因素患者应避免使用^[127-128]。

(七) 恶性肿瘤患者

生物制剂具有靶向免疫抑制作用, 理论上会导致免疫监视功能减弱而发生肿瘤和进展的潜在可能, 但目前的国内外研究均无明确证据表明生物制剂治疗银屑病会增加恶性肿瘤发生、复发、转移的风险。考虑到大部分生物制剂及小分子药物临床应用时间较短, 长期使用是否有增加恶性肿瘤的风险尚需远期观察证据加以证实。恶性肿瘤并非生物制剂治疗的绝对禁忌, 但需进行肿瘤筛查及对已有肿瘤进行严密监测, 充分评估患者的风险及获

益,必要时联合肿瘤相关科室进行多学科共同诊治^[6,46,129](**推荐强度:C**)。对于合并恶性肿瘤的银屑病患者,如果已行肿瘤根治手术或治疗5年以上,确定没有复发或转移的情况下可进行生物制剂治疗;尚未满5年者,可在肿瘤相关专科医生充分评估后,权衡病情利弊谨慎使用生物制剂。对于合并恶性肿瘤,未接受治疗或正在接受治疗的患者,不建议使用生物制剂治疗,如银屑病病情严重且使用生物制剂意愿强烈时,应当在肿瘤相关专科医师充分评估认为可使用生物制剂的前提下谨慎使用,但治疗上应当以恶性肿瘤为优先考虑。银屑病合并恶性肿瘤或癌前病变的患者使用生物制剂治疗期间,应当密切随访监测肿瘤有无复发、进展。对于既往有过长期光疗史或生物制剂治疗期间需联合光疗的患者,需严密监测皮肤癌的发生;当生物制剂联合其他免疫抑制剂治疗时,需密切监测、评估患者肿瘤发生及复发情况^[47-49,130]。

在治疗包括关节病型银屑病在内的临床试验及真实世界研究中,均发现应用托法替布的患者发生淋巴瘤及实体瘤在内的恶性肿瘤风险增高,虽然尚未发现其他JAK抑制剂与肿瘤发生的相关性,但从安全性角度出发,本指南建议具有恶性肿瘤相关背景的银屑病患者应用JAK抑制剂参照生物制剂的指导意见。目前暂未发现阿普米司特可导致肿瘤新发或进展,对于合并恶性肿瘤的银屑病患者,阿普米司特为用药相对禁忌,应慎用或咨询肿瘤专科医生意见。

(八)疫苗接种

1. 生物制剂:银屑病患者在生物制剂治疗过程中,同时接种灭活疫苗或重组疫苗不会增加安全性方面的风险,但可能影响免疫效果。接种活疫苗理论上造成病毒播散的风险,应十分慎重。对于接种活疫苗前后需要停药的时间目前意见尚不一致,美国皮肤病学会-国家银屑病基金会(AAD-NFP)银屑病生物制剂联合指南建议,在接种活疫苗前后均应停止使用生物制剂至少2~3个半衰期^[14](**推荐强度:C**)。也有专家提出,接种活疫苗前需要停用生物制剂的时间为4周或更长时间,需视生物制剂的半衰期而定,在最后1次用药后接种活疫苗需要间隔的时间分别为:依那西普2~3周,古塞奇尤单抗12周,乌司奴单抗15周,佩索利单抗16周,替瑞奇珠单抗17周,英夫利西单抗、阿达木单抗、司库奇尤单抗和依奇珠单抗6个月^[131-132](**推荐强度:C**)。而接种带状疱疹活疫苗,则所有生物制剂治

疗需要停药12个月^[133](**推荐强度:C**)。

由于生物制剂有可能经胎盘传递给胎儿,因此,在妊娠16周之后使用生物制剂者,其分娩的婴儿出生后6个月内应被视为免疫抑制状态,应避免接种活疫苗^[134]。

2. 小分子药物:由于小分子药物在银屑病领域应用时间较短,评估其对于各类疫苗安全性及有效性的影响主要参考了风湿性疾病中的指南及研究。阿普米司特对非活疫苗诱导体液反应的影响尚不明确,美国风湿病学会指南建议用药者不需延迟接种新型冠状病毒疫苗,接种新型冠状病毒疫苗后也不需调整用药时间^[135](**推荐强度:C**)。接受乌帕替尼、托法替布及氩可来昔替尼等JAK抑制剂治疗的患者用药前短期及治疗期间应尽可能避免接种活疫苗,推荐接种的时间窗口为治疗开始前4周^[136]。理论上,JAK抑制剂用药期间可以接种非活疫苗,欧洲抗风湿病联盟(EULAR)指南支持对接受免疫抑制治疗的自身免疫性炎症性风湿性疾病患者(包括关节病型银屑病)接种流感、肺炎球菌、破伤风类毒素、HBV和人乳头瘤病毒等疫苗^[136](**推荐强度:C**)。

(九)外科手术

目前生物制剂及小分子药物对围手术期的影响尚缺少大样本、确凿的研究数据。尽管有研究显示,手术前停用或者继续使用TNF- α 抑制剂并不影响包括感染在内的手术并发症的发生^[133],但生物制剂理论上影响伤口愈合及增加感染的风险,故建议对于择期手术者可根据手术风险的高低予以不同处理(**推荐强度:C**):①低风险手术,如消化道、泌尿道、呼吸道的内镜手术,牙科治疗,皮肤手术,乳腺活检或切除,眼部手术,整形手术或关节置换等,生物制剂的使用不受影响,不需要停药;②中、高风险手术,如泌尿道、胸部、腹部、头颈部及感染部位手术等,应根据不同生物制剂的半衰期于术前停药10~80d(3~4个半衰期)^[137]。也有专家建议,末次用药后至手术前阿达木单抗停用2周,英夫利西单抗停用4周,依奇珠单抗和古塞奇尤单抗停用6周,乌司奴单抗停用8周^[92],司库奇尤单抗停用12周^[138]。当伤口开始愈合,已拆线,且无明显肿胀、红斑、引流或非手术部位感染情况,则可恢复生物制剂的使用^[92]。围手术期是否可以继续使用JAK抑制剂目前亦无循证医学数据,考虑到托法替布存在诱发静脉血栓的风险,因此建议手术前3~4d停用JAK抑制剂,如果手术伤口条件允许,可在



术后 3 ~ 5 d 重新使用^[139](推荐强度:C)。

十一、本指南的局限性

本指南的内容仅代表参与制订的专家对银屑病生物制剂和小分子药物应用的指导意见,供临床医生参考。尽管专家们进行了广泛的意见征询和讨论,但仍有可能存在不全面之处。本指南所提供的建议、观点和方法并非强制性意见,与本指南不一致的做法并不意味着错误或不当。银屑病生物制剂和小分子药物的发展迅速,中国患者人群应用这些药物治疗银屑病的临床研究仍在进行中,随着中国临床研究数据的不断补充、更新,临床经验的不断积累,本指南未来需要定期予以修订、更新。

参与本指南制订的专家(按姓名拼音顺序):陈爱军(重庆医科大学附属第一医院)、高兴华(中国医科大学附属第一医院)、顾恒(中国医学科学院皮肤病医院)、顾军(同济大学附属第十人民医院)、高继鑫(空军军医大学西京皮肤医院)、郝飞(重庆医科大学附属第三医院)、何焱玲(首都医科大学附属北京朝阳医院)、蒋献(四川大学华西医院)、晋红中(中国医学科学院北京协和医院)、康晓静(新疆维吾尔自治区人民医院)、李冰(空军军医大学西京皮肤医院)、李承新(解放军总医院第一医学中心)、栗玉珍(哈尔滨医科大学附属第二医院)、刘晓明(华中科技大学协和深圳医院)、吕萌(兰州大学健康数据科学研究院)、满孝勇(浙江大学医学院附属第二医院)、邵帅(空军军医大学西京皮肤医院)、沙巍(同济大学附属上海市肺科医院)、沈柱(南方医科大学广东省人民医院)、史玉玲(同济大学附属皮肤病医院)、孙青(山东大学齐鲁医院)、王刚(空军军医大学西京皮肤医院)、杨斌(南方医科大学皮肤病医院)、俞晨(空军军医大学西京皮肤医院)、张峻岭(天津市中医药研究院附属医院)、张锡宝(广州医科大学皮肤病研究所)、张学军(苏州大学附属第四医院)、赵邑(清华大学附属北京清华长庚医院)、郑敏(浙江大学医学院附属第二医院)、朱冠男(空军军医大学西京皮肤医院)

利益冲突 所有作者均声明无利益冲突。所有专家均声明参与本指南的制订坚持客观的立场,以专业知识、研究数据和临床经验为依据,所持观点未受到任何企业的影响。本指南的制订未接受任何企业、任何形式的资助

参 考 文 献

- [1] 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.中国银屑病生物制剂治疗指南(2021)[J].中华皮肤科杂志,2021,54(12):1033-1047. doi: 10.35541/cjd.20210643.
- [2] 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(2023版)[J].中华皮肤科杂志,2023,56(7):573-625. doi:10.35541/cjd.20220839.
- [3] Liu LF, Chen JS, Gu J, et al. Etanercept biosimilar (recombinant human tumor necrosis factor - α receptor II : IgG Fc fusion protein) and methotrexate combination therapy in Chinese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Arch Dermatol Res, 2020,312(6):437-445. doi: 10.1007/s00403-019-02024-6.
- [4] Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis [J]. N Engl J Med, 2003, 349(21):2014-2022. doi: 10.1056/NEJMoa030409.
- [5] Mease PJ, Goffe BS, Metz J, et al. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial [J]. Lancet, 2000,356(9227):385-390. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02530-7.
- [6] Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, et al. Continued inhibition of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis following 2 years of treatment with etanercept [J]. J Rheumatol, 2006,33(4):712-721.
- [7] De Simone C, Amerio P, Amoroso G, et al. Immunogenicity of anti-TNF α therapy in psoriasis: a clinical issue? [J]. Expert Opin Biol Ther, 2013,13(12):1673-1682. doi: 10.1517/14712598.2013.848194.
- [8] Emi Aikawa N, de Carvalho JF, Artur Almeida Silva C, et al. Immunogenicity of anti-TNF-alpha agents in autoimmune diseases [J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2010,38(2-3):82-89. doi: 10.1007/s12016-009-8140-3.
- [9] Hsu L, Snodgrass BT, Armstrong AW. Antidrug antibodies in psoriasis: a systematic review [J]. Br J Dermatol, 2014,170(2):261-273. doi: 10.1111/bjd.12654.
- [10] Yang HZ, Wang K, Jin HZ, et al. Infliximab monotherapy for Chinese patients with moderate to severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial [J]. Chin Med J (Engl), 2012, 125(11):1845-1851. doi: 10.3760/ema.j.issn.0366-6999.2012.11.001.
- [11] Gottlieb AB, Evans R, Li S, et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. J Am Acad Dermatol, 2004,51(4):534-542. doi: 10.1016/j.jaad.2004.02.021.
- [12] Reich K, Nestle FO, Papp K, et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial [J]. Lancet, 2005,366(9494):1367-1374. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67566-6.
- [13] Syversen SW, Jørgensen KK, Goll GL, et al. Effect of therapeutic drug monitoring vs standard therapy during maintenance infliximab therapy on disease control in patients with immune-mediated inflammatory diseases: a randomized clinical trial [J]. JAMA, 2021, 326(23):2375-2384. doi: 10.1001/jama.2021.21316.
- [14] Menter A, Strober BE, Kaplan DH, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics [J]. J Am Acad Dermatol, 2019, 80(4):1029-1072. doi: 10.1016/j.jaad.2018.11.057.
- [15] Saeki H, Mabuchi T, Asahina A, et al. English version of Japanese guidance for use of biologics for psoriasis (the 2022 version) [J]. J Dermatol, 2023, 50(2):e41-e68. doi: 10.1111/1346-8138.16691.
- [16] Cai L, Gu J, Zheng J, et al. Efficacy and safety of adalimumab in Chinese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from a phase 3, randomized, placebo-controlled, double-blind study [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2017,31(1):89-95. doi: 10.1111/jdv.13746.
- [17] Lanna C, Zangrilli A, Bavetta M, et al. Efficacy and safety of adalimumab in difficult-to-treat psoriasis [J]. Dermatol Ther, 2020,33(3):e13374. doi: 10.1111/dth.13374.
- [18] Alabas OA, Mason KJ, Yiu Z, et al. Effectiveness and survival of methotrexate versus adalimumab in patients with moderate-to-



- severe psoriasis: a cohort study from the British Association of Dermatologists Biologics and Immunomodulators Register (BADBIR) [J]. *Br J Dermatol*, 2023,189 (3):271-278. doi: 10.1093/bjd/ljad179.
- [19] Jo SJ, Huang YH, Tsai TF, et al. Efficacy of guselkumab in difficult-to-treat psoriasis regions: data from VOYAGE 1 and VOYAGE 2 Asian subpopulations [J]. *J Dermatol*, 2023,50(9): 1180-1189. doi: 10.1111/1346-8138.16865.
- [20] Papp K, Thaçi D, Marcoux D, et al. Efficacy and safety of adalimumab every other week versus methotrexate once weekly in children and adolescents with severe chronic plaque psoriasis: a randomised, double-blind, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2017,390 (10089):40-49. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31189-3.
- [21] Gordon K, Papp K, Poulin Y, et al. Long-term efficacy and safety of adalimumab in patients with moderate to severe psoriasis treated continuously over 3 years: results from an open-label extension study for patients from REVEAL [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2012,66 (2): 241-251. doi: 10.1016/j.jaad.2010.12.005.
- [22] 刘鸿伟, 胡雪英, 雷东春, 等. 阿达木单抗治疗重度斑块状银屑病临床观察 [J]. *中华皮肤科杂志*, 2020,53(9):744-746. doi: 10.35541/cjd.20190757.
- [23] Zhu X, Zheng M, Song M, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in Chinese patients with moderate to severe plaque-type psoriasis: results from a phase 3 clinical trial (LOTUS) [J]. *J Drugs Dermatol*, 2013,12 (2): 166-174. doi: 10.1111/j.1440-0960.2011.00770.x.
- [24] Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1) [J]. *Lancet*, 2008,371 (9625):1665-1674. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60725-4.
- [25] Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2) [J]. *Lancet*, 2008,371 (9625):1675-1684. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60726-6.
- [26] Philipp S, Menter A, Nikkels AF, et al. Ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in paediatric patients (≥ 6 to < 12 years of age): efficacy, safety, pharmacokinetic and biomarker results from the open-label CADMUS Jr study [J]. *Br J Dermatol*, 2020,183 (4):664-672. doi: 10.1111/bjd.19018.
- [27] Griffiths CE, Strober BE, van de Kerkhof P, et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis [J]. *N Engl J Med*, 2010,362 (2): 118-128. doi: 10.1056/NEJMoa0810652.
- [28] Cai L, Zhang JZ, Yao X, et al. Secukinumab demonstrates high efficacy and a favorable safety profile over 52 weeks in Chinese patients with moderate to severe plaque psoriasis [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2020,133 (22):2665-2673. doi: 10.1097/CM9.0000000000001163.
- [29] Galluzzo M, D'Adamio S, Silvaggio D, et al. In which patients the best efficacy of secukinumab? Update of a real-life analysis after 136 weeks of treatment with secukinumab in moderate-to-severe plaque psoriasis [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2020,20(2): 173-182. doi: 10.1080/14712598.2020.1708897.
- [30] McInnes IB, Mease PJ, Kivitz AJ, et al. Long-term efficacy and safety of secukinumab in patients with psoriatic arthritis: 5-year (end-of-study) results from the phase 3 FUTURE 2 study [J]. *Lancet Rheumatol*, 2020,2 (4):e227-e235. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30036-9.
- [31] Baraliakos X, Gossec L, Pournara E, et al. Secukinumab in patients with psoriatic arthritis and axial manifestations: results from the double-blind, randomised, phase 3 MAXIMISE trial [J]. *Ann Rheum Dis*, 2021,80 (5): 582-590. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218808.
- [32] Bodemer C, Kaszuba A, Kingo K, et al. Secukinumab demonstrates high efficacy and a favourable safety profile in paediatric patients with severe chronic plaque psoriasis: 52-week results from a phase 3 double-blind randomized, controlled trial [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021,35 (4):938-947. doi: 10.1111/jdv.17002.
- [33] Li X, Zheng J, Pan WL, et al. Efficacy and safety of ixekizumab in Chinese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 60-week results from a phase 3 study [J]. *Int J Dermatol Venereol*, 2022,5(4):181-190. doi: 10.1097/JD9.0000000000000244.
- [34] Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA, et al. Phase 3 Trials of ixekizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis [J]. *N Engl J Med*, 2016,375(4):345-356. doi: 10.1056/NEJMoa1512711.
- [35] Nash P, Kirkham B, Okada M, et al. Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2017,389 (10086):2317-2327. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31429-0.
- [36] Zhuang JY, Li JS, Zhong YQ, et al. Evaluation of short-term (16-week) effectiveness and safety of guselkumab in patients with psoriasis: a prospective real-life study on the Chinese population [J]. *Dermatol Ther*, 2021,34 (5): e15054. doi: 10.1111/dth.15054.
- [37] Li Y, Lu JJ, Zhong XY, et al. Drug survival outcomes associated with the real-world use of ixekizumab, secukinumab, guselkumab, and adalimumab for the treatment of plaque psoriasis in china: a 52-week single-center retrospective study [J]. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2022,15:2245-2252. doi: 10.2147/CCID.S387759.
- [38] 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. doi: 10.1016/j.jaci.2014.01.025.
- [39] Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CE, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous 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. doi: 10.1016/j.jaad.2016.11.041.
- [40] 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. doi: 10.1016/j.jaad.2016.11.042.
- [41] Reich K, Griffiths C, Gordon KB, et al. Maintenance of clinical response and consistent safety profile with up to 3 years of continuous treatment with guselkumab: results from the VOYAGE 1 and VOYAGE 2 trials [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2020,82(4):936-945. doi: 10.1016/j.jaad.2019.11.040.
- [42] Deodhar A, Helliwell PS, Boehncke WH, et al. Guselkumab in patients with active psoriatic arthritis who were biologic-naive or had previously received TNF α inhibitor treatment (DISCOVER-1): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2020,395(10230):1115-1125. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30265-8.



- [43] Mease PJ, Rahman P, Gottlieb AB, et al. Guselkumab in biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis (DISCOVER-2): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2020,395(10230):1126-1136. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30263-4.
- [44] Yu C, Geng S, Yang B, et al. Tildrakizumab for moderate-to-severe plaque psoriasis in Chinese patients: a 12-week randomized placebo-controlled phase III trial with long-term extension [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2024,137(10):1190-1198. doi: 10.1097/CM9.0000000000002873.
- [45] Reich K, Papp KA, Blauvelt A, et al. Tildrakizumab versus placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): results from two randomised controlled, phase 3 trials [J]. *Lancet*, 2017,390(10091):276-288. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31279-5.
- [46] Igarashi A, Nakagawa H, Morita A, et al. Efficacy and safety of tildrakizumab in Japanese patients with moderate to severe plaque psoriasis: results from a 64-week phase 3 study (reSURFACE 1) [J]. *J Dermatol*, 2021,48(6):853-863. doi: 10.1111/1346-8138.15789.
- [47] Reich K, Warren RB, Iversen L, et al. Long-term efficacy and safety of tildrakizumab for moderate-to-severe psoriasis: pooled analyses of two randomized phase III clinical trials (reSURFACE 1 and reSURFACE 2) through 148 weeks [J]. *Br J Dermatol*, 2020,182(3):605-617. doi: 10.1111/bjd.18232.
- [48] Thaçi D, Piaserico S, Gaarn Du Jardin K, et al. Long-term stability of PASI <3 response to tildrakizumab: pooled analyses from reSURFACE 1 and reSURFACE 2 phase 3 trials through 5 years [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023,37(4):e501-e504. doi: 10.1111/jdv.18783.
- [49] Thaçi D, Piaserico S, Warren RB, et al. Five-year efficacy and safety of tildrakizumab in patients with moderate-to-severe psoriasis who respond at week 28: pooled analyses of two randomized phase III clinical trials (reSURFACE 1 and reSURFACE 2) [J]. *Br J Dermatol*, 2021,185(2):323-334. doi: 10.1111/bjd.19866.
- [50] Lebwohl MG, Leonardi CL, Mehta NN, et al. Tildrakizumab efficacy, drug survival, and safety are comparable in patients with psoriasis with and without metabolic syndrome: long-term results from 2 phase 3 randomized controlled studies (reSURFACE 1 and reSURFACE 2) [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2021,84(2):398-407. doi: 10.1016/j.jaad.2020.09.047.
- [51] Bachelez H, Choon SE, Marrakchi S, et al. Trial of spesolimab for generalized pustular psoriasis [J]. *N Engl J Med*, 2021,385(26):2431-2440. doi: 10.1056/NEJMoa2111563.
- [52] Morita A, Tsai TF, Yee E, et al. Efficacy and safety of spesolimab in Asian patients with a generalized pustular psoriasis flare: results from the randomized, double-blind, placebo-controlled Effisayil™ 1 study [J]. *J Dermatol*, 2023,50(2):183-194. doi: 10.1111/1346-8138.16609.
- [53] Morita A, Strober B, Burden AD, et al. Efficacy and safety of subcutaneous spesolimab for the prevention of generalised pustular psoriasis flares (Effisayil 2): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2023,402(10412):1541-1551. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01378-8.
- [54] Coates LC, Soriano ER, 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(8):465-479. doi: 10.1038/s41584-022-00798-0.
- [55] Nast A, Smith C, Spuls PI, et al. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris - Part 2: specific clinical and comorbid situations [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021,35(2):281-317. doi: 10.1111/jdv.16926.
- [56] Wells AF, Edwards CJ, Kivitz AJ, et al. Apremilast monotherapy for long-term treatment of active psoriatic arthritis in DMARD-naïve patients [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2022,61(3):1035-1043. doi: 10.1093/rheumatology/keab449.
- [57] Paul C, Cather J, Gooderham M, et al. Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis over 52 weeks: a phase III, randomized controlled trial (ESTEEM 2) [J]. *Br J Dermatol*, 2015,173(6):1387-1399. doi: 10.1111/bjd.14164.
- [58] Stein Gold L, Papp K, Pariser D, et al. Efficacy and safety of apremilast in patients with mild-to-moderate plaque psoriasis: results of a phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2022,86(1):77-85. doi: 10.1016/j.jaad.2021.07.040.
- [59] Papp K, Reich K, Leonardi CL, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: results of a phase III, randomized, controlled trial (efficacy and safety trial evaluating the effects of apremilast in psoriasis [ESTEEM 1]) [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2015,73(1):37-49. doi: 10.1016/j.jaad.2015.03.049.
- [60] McInnes IB, Anderson JK, Magrey M, et al. Trial of upadacitinib and adalimumab for psoriatic arthritis [J]. *N Engl J Med*, 2021,384(13):1227-1239. doi: 10.1056/NEJMoa2022516.
- [61] McInnes IB, Kato K, Magrey M, et al. Upadacitinib in patients with psoriatic arthritis and an inadequate response to non-biological therapy: 56-week data from the phase 3 SELECT-PsA 1 study [J]. *RMD Open*, 2021,7(3):e001838. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001838.
- [62] McInnes IB, Kato K, Magrey M, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with psoriatic arthritis: 2-year results from the phase 3 SELECT-PsA 1 study [J]. *Rheumatol Ther*, 2023,10(1):275-292. doi: 10.1007/s40744-022-00499-w.
- [63] Burmester GR, Cohen SB, Winthrop KL, et al. Safety profile of upadacitinib over 15 000 patient-years across rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis and atopic dermatitis [J]. *RMD Open*, 2023,9(1):e002735. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002735.
- [64] Burmester GR, Winthrop K, Blanco R, et al. Safety profile of upadacitinib up to 3 years in psoriatic arthritis: an integrated analysis of two pivotal phase 3 trials [J]. *Rheumatol Ther*, 2022,9(2):521-539. doi: 10.1007/s40744-021-00410-z.
- [65] Leng X, Lin W, Liu S, et al. Efficacy and safety of tofacitinib in Chinese patients with active psoriatic arthritis: a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study [J]. *RMD Open*, 2023,9(1):e002559. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002559.
- [66] Mease P, Hall S, FitzGerald O, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo for psoriatic arthritis [J]. *N Engl J Med*, 2017,377(16):1537-1550. doi: 10.1056/NEJMoa1615975.
- [67] Armstrong AW, Gooderham M, Warren RB, et al. Deucravacitinib versus placebo and apremilast in moderate to severe plaque psoriasis: efficacy and safety results from the 52-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 POETYK PSO-1 trial [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2023,88(1):29-39. doi: 10.1016/j.jaad.2022.07.002.
- [68] Strober B, Thaçi D, Sofen H, et al. Deucravacitinib versus placebo and apremilast in moderate to severe plaque psoriasis: efficacy and safety results from the 52-week, randomized, double-blinded, phase 3 program for evaluation of TYK2 inhibitor psoriasis second trial [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2023,88(1):40-51. doi: 10.1016/j.jaad.2022.08.061.
- [69] Imafuku S, Tada Y, Hippeli L, et al. Efficacy and safety of the selective TYK2 inhibitor, deucravacitinib, in Japanese patients with moderate to severe plaque psoriasis: subgroup analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled, global phase 3

- trial[J]. *J Dermatol*, 2023,50(5):588-595. doi: 10.1111/1346-8138.16740.
- [70] Nast A, Smith C, Spuls PI, et al. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris - part 1: treatment and monitoring recommendations [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020,34(11):2461-2498. doi: 10.1111/jdv.16915.
- [71] Nast A, Altenburg A, Augustin M, et al. German S3-Guideline on the treatment of psoriasis vulgaris, adapted from EuroGuiDerm - Part 1: treatment goals and treatment recommendations [J]. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2021,19(6):934-150. doi: 10.1111/ddg.14508.
- [72] Mease PJ, Hatemi G, Paris M, et al. Apremilast long-term safety up to 5 years from 15 pooled randomized, placebo - controlled studies of psoriasis, psoriatic arthritis, and Behçet's syndrome [J]. *Am J Clin Dermatol*, 2023,24(5):809-820. doi: 10.1007/s40257-023-00783-7.
- [73] Lambert J, Segaeert S, Ghislain PD, et al. Practical recommendations for systemic treatment in psoriasis according to age, pregnancy, metabolic syndrome, mental health, psoriasis subtype and treatment history (BETA-PSO: Belgian evidence-based treatment advice in psoriasis; part 1) [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020, 34 (8): 1654 - 1665. doi: 10.1111/jdv.16684.
- [74] Lambert J, Segaeert S, Ghislain PD, et al. Practical recommendations for systemic treatment in psoriasis in case of coexisting inflammatory, neurologic, infectious or malignant disorders (BETA-PSO: Belgian evidence-based treatment advice in psoriasis; part 2)[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020,34(9):1914-1923. doi: 10.1111/jdv.16683.
- [75] de la Cueva Dobao P, Notario J, Ferrández C, et al. Expert consensus on the persistence of biological treatments in moderate-to-severe psoriasis[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019,33(7):1214-1223. doi: 10.1111/jdv.15600.
- [76] Saeki H, Mabuchi T, Asahina A, et al. English version of Japanese guidance for the use of oral Janus kinase inhibitors (JAK1 and TYK2 inhibitors) in the treatments of psoriasis[J]. *J Dermatol*, 2023, 50 (5): e138 - e150. doi: 10.1111/1346 - 8138. 16797.
- [77] Lebowitz MG, Kirck L, Callis Duffin K, et al. A randomized study to evaluate the efficacy and safety of adding topical therapy to etanercept in patients with moderate to severe plaque psoriasis [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2013,69(3):385-392. doi: 10.1016/j.jaad.2013.03.031.
- [78] Okubo Y, Takahashi H, Hino R, et al. Efficacy and safety of apremilast in the treatment of patients with mild - to - moderate psoriasis in Japan: results from PROMINENT, a phase 3b, open-label, single - arm study [J]. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2022,12(6):1469-1480. doi: 10.1007/s13555-022-00747-5.
- [79] Armstrong AW, Bagel J, Van Voorhees AS, et al. Combining biologic therapies with other systemic treatments in psoriasis: evidence - based, best - practice recommendations from the medical board of the national psoriasis foundation [J]. *JAMA Dermatol*, 2015, 151 (4): 432 - 438. doi: 10.1001/jamadermatol. 2014.3456.
- [80] Di Lernia V, Albertini G. Is antitumour necrosis factor therapy combined with ultraviolet B phototherapy safe? [J]. *Br J Dermatol*, 2010,162(5):1147-1148. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09663.x.
- [81] 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) [J]. *中华皮肤科杂志*, 2019,52(12):863-871. doi: 10.35541/cjd.20190892
- [82] van der Kraaij G, Busard C, van den Reek J, et al. Adalimumab with methotrexate vs. adalimumab monotherapy in psoriasis: first-year results of a single-blind randomized controlled trial [J]. *Invest Dermatol*, 2022, 142 (9): 2375 - 2383. e6. doi: 10.1016/j.jid.2022.01.033.
- [83] Benzaquen M, Munshi M, Bossart S, et al. Long - term dose optimization of adalimumab via dose spacing in patients with psoriasis [J]. *Bioengineering (Basel)*, 2022,9(8):387. doi: 10.3390/bioengineering9080387.
- [84] García-Beloso N, Altabás-González I, Samartín-Ucha M, et al. Switching between reference adalimumab and biosimilars in chronic immune-mediated inflammatory diseases: a systematic literature review [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2022, 88 (4): 1529 - 1550. doi: 10.1111/bcp.15101.
- [85] Pina Vegas L, Le Corvoisier P, Penso L, et al. Risk of major adverse cardiovascular events in patients initiating biologics/apremilast for psoriatic arthritis: a nationwide cohort study [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2022,61(4):1589-1599. doi: 10.1093/rheumatology/keab522.
- [86] 杨琦, 郑捷. 生物制剂治疗对银屑病相关心血管疾病的影响 [J]. *中华皮肤科杂志*, 2023,56(2):165-169. doi: 10.35541/cjd.20200649.
- [87] Gkalpakiotis S, Arenbergerova M, Gkalpakiotis P, et al. Impact of adalimumab treatment on cardiovascular risk biomarkers in psoriasis: results of a pilot study [J]. *J Dermatol*, 2017,44(4):363-369. doi: 10.1111/1346-8138.13661.
- [88] AbuHilal M, Walsh S, Shear N. Use of apremilast in combination with other therapies for treatment of chronic plaque psoriasis: a retrospective study [J]. *J Cutan Med Surg*, 2016,20(4):313-316. doi: 10.1177/12034754166631328.
- [89] Diotallevi F, Paolinelli M, Radi G, et al. Latest combination therapies in psoriasis: narrative review of the literature [J]. *Dermatol Ther*, 2022,35(10):e15759. doi: 10.1111/dth.15759.
- [90] Hanna S, Youssef P, Lowe P. Novel combination biologic therapy for recalcitrant psoriasis and psoriatic arthritis in a medically complex patient [J]. *Australas J Dermatol*, 2022, 63 (1):e63-e66. doi: 10.1111/ajd.13752.
- [91] Torres T, Tavares Bello R, Paiva Lopes MJ, et al. Portuguese recommendations for the treatment of psoriasis with biologic therapy [J]. *Eur J Dermatol*, 2020,30(6):645-654. doi: 10.1684/ejd.2020.3945.
- [92] Saeki H, Terui T, Morita A, et al. Japanese guidance for use of biologics for psoriasis (the 2019 version) [J]. *J Dermatol*, 2020, 47(3):201-222. doi: 10.1111/1346-8138.15196.
- [93] Amatore F, Villani AP, Tauber M, et al. French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019,33(3):464-483. doi: 10.1111/jdv.15340.
- [94] Smith CH, Yiu Z, Bale T, et al. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2020: a rapid update [J]. *Br J Dermatol*, 2020, 183 (4): 628 - 637. doi: 10.1111/bjd.19039.
- [95] Kleinrensink NJ, Perton FT, Pouw JN, et al. TOFA - PREDICT study protocol: a stratification trial to determine key immunological factors predicting tofacitinib efficacy and drug-free remission in psoriatic arthritis (PsA) [J]. *BMJ Open*, 2022, 12(10):e064338. doi: 10.1136/bmjopen-2022-064338.
- [96] Phatak S, Khenat A, Malankar M, et al. Effectiveness and safety of generic tofacitinib in spondyloarthritis: a real-world retrospective analysis from India [J]. *Int J Rheum Dis*, 2023,26(3):487-492. doi: 10.1111/1756-185X.14570.
- [97] Balakirski G, Gerdes S, Beissert S, et al. Therapy of psoriasis during pregnancy and breast-feeding [J]. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2022,20(5):653-683. doi: 10.1111/ddg.14789.
- [98] Bronckers IM, Paller AS, van Geel MJ, et al. Psoriasis in children and adolescents: diagnosis, management and comorbidities [J]. *Paediatr Drugs*, 2015, 17 (5): 373 - 384. doi: 10.1007/s40272-015-0137-1.



- [99] Fabrizi G, Guerriero C, Pagliarello C. Etanercept in infants: suberythrodermic, recalcitrant psoriasis in a 22 month-old child successfully treated with etanercept [J]. *Eur J Dermatol*, 2007, 17(3):245. doi: 10.1684/ejd.2007.0159.
- [100] AlMutairi N, Nour T. Tofacitinib in pediatric psoriasis: an open-label trial to study its safety and efficacy in children [J]. *Dermatology*, 2020,236(3):191-198. doi: 10.1159/000503062.
- [101] Gargiulo L, Ibba L, Pavia G, et al. Upadacitinib for the treatment of concomitant psoriasis and atopic dermatitis: a case series [J]. *J Dermatolog Treat*, 2023, 34 (1): 2183729. doi: 10.1080/09546634.2023.2183729.
- [102] Zhang Z, Fan W, Yang G, et al. Risk of tuberculosis in patients treated with TNF- α antagonists: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials [J]. *BMJ Open*, 2017,7 (3):e012567. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012567.
- [103] 国家卫生健康委员会办公厅. 国家卫生健康委办公厅关于印发中国结核病预防控制技术规范(2020年版)的通知 [EB/OL]. (2020-04-14). https://www.sohu.com/a/387919909_771405.
- [104] Nogueira M, Warren RB, Torres T. Risk of tuberculosis reactivation with interleukin (IL)-17 and IL-23 inhibitors in psoriasis - time for a paradigm change [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021,35(4):824-834. doi: 10.1111/jdv.16866.
- [105] Elewski BE, Baddley JW, Deodhar AA, et al. Association of secukinumab treatment with tuberculosis reactivation in patients with psoriasis, psoriatic arthritis, or ankylosing spondylitis [J]. *JAMA Dermatol*, 2021,157(1):43-51. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.3257.
- [106] Shu D, Zhang Z, Zhou EY, et al. Is chemoprophylaxis necessary for all latent tuberculosis infection patients receiving IL-17 inhibitors? A cohort study [J]. *Dermatol Ther*, 2020, 33 (6): e14512. doi: 10.1111/dth.14512.
- [107] 肿瘤坏死因子拮抗剂应用中结核病预防与管理专家建议组. 肿瘤坏死因子拮抗剂应用中结核病预防与管理专家共识 [J]. *中华风湿病学杂志*, 2013, 17 (8): 508 - 512. doi: 10.3760/cma.j.issn.1007-7480.2013.08.002.
- [108] Abignano G, Fadl N, Merashli M, et al. Apremilast for the treatment of active psoriatic arthritis: a single-centre real-life experience [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2018,57(3):578-580. doi: 10.1093/rheumatology/kex454.
- [109] Crowley J, Thaçi D, Joly P, et al. Long-term safety and tolerability of apremilast in patients with psoriasis: pooled safety analysis for ≥ 156 weeks from 2 phase 3, randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and 2) [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2017,77(2):310-317.e1. doi: 10.1016/j.jaad.2017.01.052.
- [110] Favalli EG, Conti F, Selmi C, et al. Retrospective evaluation of patient profiling and effectiveness of apremilast in an Italian multicentric cohort of psoriatic arthritis patients [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2020,38(1):19-26.
- [111] Adam DN, Gooderham MJ, Beecker JR, et al. Expert consensus on the systemic treatment of atopic dermatitis in special populations [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023,37(6): 1135-1148. doi: 10.1111/jdv.18922.
- [112] Ogawa E, Wei MT, Nguyen MH. Hepatitis B virus reactivation potentiated by biologics [J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2020,34 (2):341-358. doi: 10.1016/j.idc.2020.02.009.
- [113] Papatheodoridis GV, Lekakis V, Voulgaris T, et al. Hepatitis B virus reactivation associated with new classes of immunosuppressants and immunomodulators: a systematic review, meta-analysis, and expert opinion [J]. *J Hepatol*, 2022, 77(6):1670-1689. doi: 10.1016/j.jhep.2022.07.003.
- [114] Lee MP, Wu KK, Lee EB, et al. Risk for deep fungal infections during IL-17 and IL-23 inhibitor therapy for psoriasis [J]. *Cutis*, 2020,106(4):199-205. doi: 10.12788/cutis.0088.
- [115] Tragiannidis A, Kyriakidis I, Zündorf I, et al. Invasive fungal infections in pediatric patients treated with tumor necrosis alpha (TNF- α) inhibitors [J]. *Mycoses*, 2017,60(4):222-229. doi: 10.1111/myc.12576.
- [116] El Hayderi L, Colson F, Dezfoulian B, et al. Herpes zoster in psoriasis patients undergoing treatment with biological agents: prevalence, impact, and management challenges [J]. *Psoriasis (Auckl)*, 2016,6:145-151. doi: 10.2147/PTT.S102202.
- [117] Shalom G, Naldi L, Lewohl M, et al. Biological treatment for psoriasis and the risk of herpes zoster: results from the psoriasis longitudinal assessment and registry (PSOLAR) [J]. *J Dermatolog Treat*, 2019,30(6):534-539. doi: 10.1080/09546634.2018.1445193.
- [118] Baumrin E, Van Voorhees A, Garg A, et al. A systematic review of herpes zoster incidence and consensus recommendations on vaccination in adult patients on systemic therapy for psoriasis or psoriatic arthritis: from the medical board of the national psoriasis foundation [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2019,81(1):102-110. doi: 10.1016/j.jaad.2019.03.017.
- [119] Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis [J]. *JAMA*, 2006,296(14): 1735-1741. doi: 10.1001/jama.296.14.1735.
- [120] Wang X, Kaiser H, Kvist-Hansen A, et al. IL-17 pathway members as potential biomarkers of effective systemic treatment and cardiovascular disease in patients with moderate-to-severe psoriasis [J]. *Int J Mol Sci*, 2022,23(1):555. doi: 10.3390/ijms23010555.
- [121] Wu JJ, Poon KY, Channual JC, et al. Association between tumor necrosis factor inhibitor therapy and myocardial infarction risk in patients with psoriasis [J]. *Arch Dermatol*, 2012, 148 (11): 1244 - 1250. doi: 10.1001/archdermatol.2012.2502.
- [122] Gelfand JM, Shin DB, Armstrong AW, et al. Association of apremilast with vascular inflammation and cardiometabolic function in patients with psoriasis: the VIP-A phase 4, open-label, nonrandomized clinical trial [J]. *JAMA Dermatol*, 2022, 158(12):1394-1403. doi: 10.1001/jamadermatol.2022.3862.
- [123] Otto M, Dorn B, Grasmik T, et al. Apremilast effectively inhibits TNF α -induced vascular inflammation in human endothelial cells [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2022,36 (2):237-246. doi: 10.1111/jdv.17769.
- [124] Kume K, Amano K, Yamada S, et al. Tofacitinib improves atherosclerosis despite up-regulating serum cholesterol in patients with active rheumatoid arthritis: a cohort study [J]. *Rheumatol Int*, 2017,37(12):2079-2085. doi: 10.1007/s00296-017-3844-9.
- [125] Charles-Schoeman C, DeMasi R, Valdez H, et al. Risk factors for major adverse cardiovascular events in phase III and long-term extension studies of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2019,71(9):1450-1459. doi: 10.1002/art.40911.
- [126] Gladman DD, Charles-Schoeman C, McInnes IB, et al. Changes in lipid levels and incidence of cardiovascular events following tofacitinib treatment in patients with psoriatic arthritis: a pooled analysis across phase III and long-term extension studies [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2019,71(10):1387-1395. doi: 10.1002/acr.23930.
- [127] Khosrow-Khavar F, Desai RJ, Lee H, et al. Tofacitinib and risk of malignancy: results from the safety of tofacitinib in routine care patients with rheumatoid arthritis (STAR-RA) study [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2022, 74 (10): 1648 - 1659. doi: 10.1002/art.42250.
- [128] Hoisnard L, Pina Vegas L, Dray-Spira R, et al. Risk of major adverse cardiovascular and venous thromboembolism events in patients with rheumatoid arthritis exposed to JAK inhibitors versus adalimumab: a nationwide cohort study [J]. *Ann Rheum*

- Dis, 2023,82(2):182-188. doi: 10.1136/ard-2022-222824.
- [129] Bhatia N, Heim J, Schenkel B, et al. Quality of life and patient-reported symptoms in a phase 4, real - world study of tildrakizumab in patients with moderate - to - severe psoriasis: week 28 interim analysis [J]. *J Dermatolog Treat*, 2023,34(1): 2200872. doi: 10.1080/09546634.2023.2200872.
- [130] Mease PJ, Chohan S, Fructuoso F, et al. Efficacy and safety of tildrakizumab in patients with active psoriatic arthritis: results of a randomised, double - blind, placebo - controlled, multiple - dose, 52-week phase II b study [J]. *Ann Rheum Dis*, 2021,80(9):1147-1157. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219014.
- [131] Plachouri KM, Georgiou S. Challenges in the treatment of psoriasis with biologics: vaccination, history of malignancy, human immunodeficiency virus (HIV) infection, and pediatric psoriasis [J]. *Int J Dermatol*, 2019, 58(9): 1008 - 1013. doi: 10.1111/ijd.14436.
- [132] Stephan B, Tittelbach J, Bühler S. Considerations for patients with psoriasis travelling under immunosuppression [J]. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2021,19(2):197-207. doi: 10.1111/ddg.14377.
- [133] Poelman SM, Keeling CP, Metelitsa AI. Practical guidelines for managing patients with psoriasis on biologics: an update [J]. *J Cutan Med Surg*, 2019, 23(1_suppl): 3S - 12S. doi: 10.1177/1203475418811347.
- [134] Smith CH, Jabbar-Lopez ZK, Yiu ZZ, et al. British association of dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2017 [J]. *Br J Dermatol*, 2017, 177(3):628-636. doi: 10.1111/bjd.15665.
- [135] Curtis JR, Johnson SR, Anthony DD, et al. American college of rheumatology guidance for COVID - 19 vaccination in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases: version 3 [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2021, 73(10): e60 - e75. doi: 10.1002/art.41928.
- [136] Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases [J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(1): 39 - 52. doi: 10.1136/annrheumdis - 2019 - 215882.
- [137] Sacchelli L, Magnano M, Loi C, et al. The unforeseen during biotechnological therapy for moderate-to-severe psoriasis: how to manage pregnancy and breastfeeding, infections from *Mycobacterium tuberculosis*, hepatitis B virus, hepatitis C virus, and HIV, surgery, vaccinations, diagnosis of malignancy, and dose tapering [J]. *Dermatol Ther*, 2020, 33(3): e13411. doi: 10.1111/dth.13411.
- [138] Körber A, Augustin M, Behrens F, et al. Treatment of psoriasis with secukinumab: practical guidance [J]. *Hautarzt*, 2021, 72(11):984-991. doi: 10.1007/s00105-021-04871-9.
- [139] Albrecht K, Leipe J. Continue or interrupt? Antirheumatic treatment in elective surgery [J]. *Z Rheumatol*, 2022, 81(6): 492-500. doi: 10.1007/s00393-022-01236-y.

(收稿日期:2024-05-31)
(网络首发日期:2024-10-24)
(本文编辑:颜艳)

·读者·作者·编者·

欢迎订阅《中华皮肤科杂志》

《中华皮肤科杂志》系中华医学会系列杂志,是了解中国皮肤性病预防和治疗、临床和实验研究工作最新进展的窗口。主要栏目:①指南与共识、专家论坛、专题笔谈、专家视角等,为约请专家撰写的对皮肤病、性病及美容等相关领域临床、科研、防治方面的导向性文章;②论著和研究报道、调查报告,反映我国皮肤性病预防和治疗、临床与实验研究的新成果、新进展;③技术与方法、临床经验、中医中药、皮肤外科、药物与临床等,报道新疗法、新技术、新药物及常见病、多发病的治疗经验等;④书评、书讯、读者·作者·编者、学术动态等。本刊为月刊,大16开,每期88页。全年12期,每册30元,全年360元,全国各地邮局均可订阅,邮发代号国内28-30、国外M0344。如果错过邮局征订时间,也可在本刊网站或微信公众号订阅购买。

电子期刊订阅:登录本刊网站或微信公众号购买。

本刊网址:www.pifukezazhi.com,电话:025-85478124,Email:cjder@cmaph.org。



本刊网站



本刊微信

