

· 循证医学 ·

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.06.026

古塞奇尤单抗治疗中重度斑块状银屑病疗效与安全性的 meta 分析*

陈小利,王萍,白根龙,王姿月,黄琨,陈爱军

(重庆医科大学附属第一医院皮肤科 400016)

[摘要] **目的** 评价古塞奇尤单抗治疗中重度斑块状银屑病的疗效与安全性。**方法** 检索 PubMed、www.clintrials.gov、Cochrane Library、中国知网、维普网和万方数据库中古塞奇尤单抗治疗中、重度斑块状银屑病的所有文献,检索时间从建库起至 2020 年 1 月,并由 2 名研究者严格按照纳入与排除标准独立筛选文献、评价文献质量、提取数据。使用 RevMan5.3 软件进行 meta 分析。**结果** 根据纳入和排除标准最终纳入 3 篇文章,共计 1 956 例中重度斑块型银屑病患者。在疗效方面,古塞奇尤单抗组达到各项疗效指标[银屑病皮损改善指标银屑病面积和严重程度指数(PASI)评分改善 75%(PASI 75)、PASI 90 及 PASI 100,研究者总体评估(IGA)评分为 0 分或 1 分(IGA 0/1),以及皮肤病生活质量指数(DLQI)评分为 0 分或 1 分(QLQI 0/1)]的患者比例显著高于安慰剂组和阿达木单抗组,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。在安全性方面,古塞奇尤单抗组各种不良反应与安慰剂组或阿达木单抗组比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。**结论** 古塞奇尤单抗治疗中重度银屑病的短期疗效肯定且优于阿达木单抗,在安全性上,古塞奇尤单抗与安慰剂比较无明显差异。

[关键词] 古塞奇尤单抗;银屑病;阿达木单抗;安慰剂;meta 分析

[中图法分类号] R758.63

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2021)06-1023-06

Meta-analysis of the efficacy and safety of guselkumab in the treatment of moderate to severe plaque psoriasis*

CHEN Xiaoli, WANG Ping, BAI Genlong, WANG Ziyue, HUANG Kun, CHEN Aijun

(Department of Dermatology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the efficacy and safety of guselkumab in the treatment of moderate to severe plaque psoriasis. **Methods** All the literatures about guselkumab in treatment of moderate and severe plaque psoriasis in PubMed, www.clintrials.gov, Cochranlibrary, CNKI, VIP and Wanfang database were searched from the establishment of the database to January 2020. Two researchers screened the literatures, evaluated the quality of the literatures and extracted the data strictly according to the inclusion and exclusion criteria. RevMan5.3 software was used for meta analysis. **Results** According to the inclusion and exclusion criteria, three articles were included, 1 956 patients diagnosed as moderate and severe plaque psoriasis were enrolled. In terms of efficacy, the proportion of patients in the guselkumab group who reached various efficacy indicators (PASI75, PASI90 and PASI100, IGA score 0 or 1 and DLQI score 0 or 1) were significantly higher than that in the placebo group and the adalimumab group ($P < 0.01$). In terms of safety, there were no significant differences in adverse reactions between the guselkumab group and the placebo group and/or the adalimumab group ($P > 0.05$). **Conclusion** The short-term efficacy of guselkumab in the treatment of moderate and severe psoriasis is better than that of adalimumab, and there is no significant difference in safety between guselkumab and placebo.

[Key words] guselkumab; plaque psoriasis; adalimumab; placebos; meta analysis

银屑病是一种由免疫介导的慢性炎症性皮肤病。临床上以寻常型最多见,主要表现为红斑、鳞屑,传统

的治疗方法(外用糖皮质激素、系统免疫抑制剂治疗及光治疗等)往往疗效欠佳,且有激素依赖性皮炎、感

* 基金项目:国家自然科学基金项目(8187120590)。 作者简介:陈小利(1994—),在读硕士研究生,主要从事炎症性皮肤病的研究。

△ 通信作者, E-mail: cajhx@aliyun.com。

染、肝肾功能受损、骨髓抑制等不良反应。随着对银屑病机制的深入研究,IL-17、IL-12、IL-23 及肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 在银屑病免疫炎症过程中的关键作用逐渐明了^[1],而针对这些关键细胞因子的生物制剂的研发显著提高了银屑病治疗疗效及用药安全性^[2]。古塞奇尤单抗(guselkumab)是一种人源性单克隆 IgG1 抗体,它选择性地与 IL-23 的 p19 亚单位结合,通过抑制 IL-17/IL-23 免疫炎症轴而达到治疗银屑病的目的^[1,3]。有研究表明,在治疗 12 周时,古塞奇尤单抗可显著抑制银屑病患者皮损区 T 细胞、CD11c⁺ 树突状细胞和表皮厚度^[4],表明古塞奇尤单抗在分子水平上的有效性。虽然目前已有相关文献报道其疗效和安全性^[5],但仍缺乏有效的系统证据。因此,笔者通过纳入古塞奇尤单抗治疗中重度斑块状银屑病的随机对照试验系统评价古塞奇尤单抗的疗效和安全性,为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 检索策略

计算机检索 PubMed、www. clintrials. gov、Cochrane library、中国知网、维普网和万方数据库。英文检索词包括“guselkumab、tremfya、CNTO 1959、CNTO-1959、psoriasis、pustulosis of palms and soles、plaque psoriasis”,中文检索词包括“生物制剂、古塞库单抗、古塞奇尤单抗、银屑病”。检索时间从建库起至 2020 年 1 月。通过手工检索筛选纳入的参考文献。文献纳入标准:(1)研究类型:前瞻性的随机对照试验(RCT)。(2)研究对象:年龄大于或等于 18 岁,临床确诊为中重度斑块型银屑病 6 个月以上、既往接受过光疗或系统治疗、银屑病面积和严重程度指数(psoriasis area and severity index,PASI)评分大于或等于 12 分、研究者总体评估(investigator global assessment,IGA)评分大于或等于 3 分,以及受累体表面积(body surface area involvement,BSA)大于或等于 10%的患者。国籍、种族、性别等不限。(3)干预措施:古塞奇尤单抗组采用古塞奇尤单抗第 0 周、第 4 周各 100 mg,后每 8 周 100 mg 治疗,对照组采用安慰剂(安慰剂组)或者阿达木单抗(阿达木单抗组)第 0 周 80 mg,第 1 周 40 mg,后每 2 周 40 mg 治疗。(4)结局指标,主要疗效指标:①16 周时 PASI 评分改善 75%(PASI 75)的患者例数;②16 周时 PASI 90 的患者例数;③16 周时 PASI 100 的患者例数;次要疗效指标:①IGA、皮肤病生活质量指数(DLQI)的评分变化;②不良反应发生率,包括头痛、上呼吸道感染等。排除标准:(1)回顾性分析文献或其他非 RCT 文献;(2)研究对象非中重度斑块型银屑病患者;(3)研究对象为其他生物制剂治疗无效的银屑病患者;(4)试验组接受了除古塞奇尤单抗之外的其他药物或无安慰剂对照的文献;(5)研究数据缺失或无相关结局指标。

1.2 文献筛选、资料提取及质量评价

由 2 位研究者分别按照纳入和排除标准对文献进行独立筛选,确定最终纳入文献并独立提取数据,包括以下内容:(1)纳入研究的基本内容,如第一作者、发表时间等;(2)研究设计类型;(3)两组患者的基本情况:病例数、平均年龄、病程、性别等;(4)疗效评价如 PASI 评分、IGA 评分、DLQI 评分;不良反应发生率。纳入的文献采用 Cochrane 风险偏倚评估工具进行独立的方法学质量评价,评价指标主要为:随机序列产生方法、分配隐藏方案、盲法实施、不完全结局资料、选择性结局报告及其他偏倚来源。在提取数据和文献质量评价过程中,两名研究者若出现分歧则由第 3 位研究者做最终决定。

1.3 统计学处理

采用 RevMan5.3 软件进行 meta 分析,对纳入的文献进行异质性检验,选用 P 值及 I^2 值评估各个研究的异质性。若无异质性($P > 0.05, I^2 < 50\%$),运用固定效应模型;若有异质性($P < 0.05, I^2 > 50\%$),则运用随机效应模型,并对可能造成异质性的因素进行亚组分析。对于事件数据(如 PSAI、IGA、不良反应发生)被认为是二分法数据,采用相对危险度(RR)及 95%的置信区间(95%CI)来估计联合效应大小。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果、纳入文献的基本特征及质量

初检得到 245 篇相关文章,其中 Pubmed 161 篇, Cochrane library 45 篇, clintrials. gov 20 篇, 中国知网 5 篇, 维普网 5 篇, 万方数据库 9 篇。用 Endnote X7 去除重复 49 篇,通过阅读文章标题和摘要及反复阅读全文后,严格按照纳入与排除标准筛选出 3 篇文献^[6-8],均为英文文献。其中 2 篇文献为多中心临床 RCT,3 篇文献涉及多个国家、地区,共计 1 956 例中重度斑块型银屑病患者。文献检索及筛选流程图见图 1。纳入研究的基本特征见表 1。

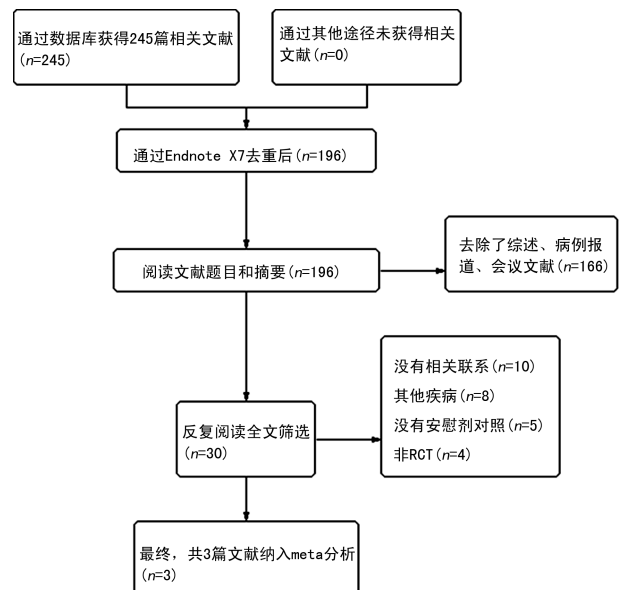


图 1 文献筛选流程图

表 1 纳入研究基本信息

纳入研究	BLAUVELT 等 ^[6] 2017			REICH 等 ^[7] 2017			OHTSUKI 等 ^[8] 2018	
	古塞奇尤单抗 100 mg	阿达木单抗 80 mg	安慰剂	古塞奇尤单抗 100 mg	阿达木单抗 80 mg	安慰剂	古塞奇尤单抗 100 mg	安慰剂
病例数(<i>n</i>)	329	334	174	496	248	248	63	64
年龄(岁)	43.9±12.74	42.9±12.58	44.9±12.90	43.7±12.2	43.2±11.9	43.3±12.4	47.8±11.1	48.3±10.6
男性[<i>n</i> (%)]	240(72.9)	249 (74.6)	119 (68.4)	349 (70.4)	170 (68.5)	173 (69.8)	47 (74.6)	54 (84.4)
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	29.7±6.22	29.8±6.48	28.9±6.89	29.6±6.5	29.6±6.6	29.6±6.6	26.3±5.0	25.4±4.8
病程($\bar{x}\pm s$,年)	17.9±12.27	17.0±11.27	17.6±12.44	17.9±12.0	17.6±11.7	17.9±11.9	14.4±9.2	13.7±10.3
PASI 评分($\bar{x}\pm s$,分)	22.10±9.49	22.40±8.97	20.40±8.74	21.9±8.8	21.7±9.0	21.5±8.0	26.7±12.2	25.9±12.3
DLQI 评分($\bar{x}\pm s$,分)	14.00±7.48	14.40±7.29	13.30±7.12	14.7±6.9	15.0±6.9	15.1±7.2	10.3±7.3	10.6±7.7
BSA 评分($\bar{x}\pm s$,分)	28.30±17.10	28.60±16.6	25.80±15.93	28.5±16.4	29.1±16.7	28.0±16.5	37.9±21.5	33.6±18.4
疗程(周)	48	16	16	48	16	16	52	16

2.2 文献质量评价

本 meta 分析纳入的 3 篇文献^[6-8]均是采取随机分组、双盲的对照试验,试验过程中均有因不良反应而退出的患者,均采用了意向性分析。对于选择性结局报告,3 篇文献均未提及。总体来说,文献质量较高,偏倚风险较低。偏倚风险评估见图 2。

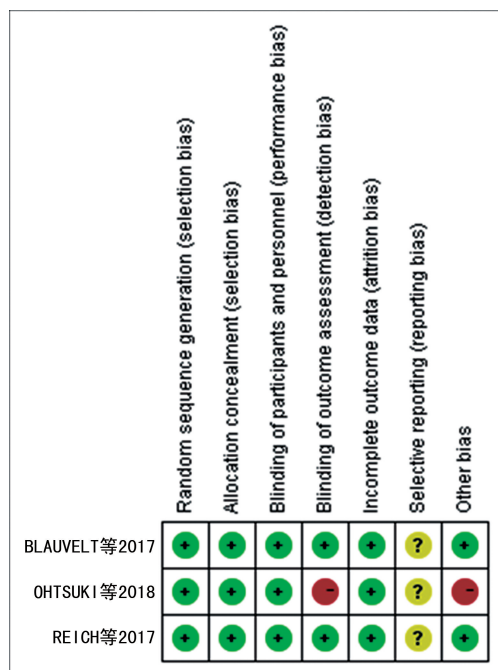


图 2 偏倚风险图

2.3 meta 分析结果

2.3.1 PASI 评分

纳入的 3 项 RCTs 均报告了古塞奇尤单抗与安慰剂对 PASI 75、PASI 90、PASI 100 的影响。3 项研究均未见统计学异质性($P=0.56, 0.69, 0.92, I^2$ 均为 0),故选择固定效应模型。在治疗 16 周后,古塞奇尤单抗组达到 PASI 75、PASI 90 及 PASI 100 的患者比例显著多于安慰剂组,差异有统计学意义(PASI 75

组 $RR 12.50, 95\%CI: 9.02 \sim 17.31, P < 0.01$; PASI 90 组 $RR 29.46, 95\%CI: 16.69 \sim 52.00, P < 0.01$; PASI 100 组 $RR 48.18, 95\%CI: 16.77 \sim 138.40, P < 0.01$)。本组中有 2 项 RCTs 比较了古塞奇尤单抗与阿达木单抗对 PASI 75、PASI 90、PASI 100 的影响,2 项研究均无统计学异质性($P=0.88, I^2=0$),故选择固定效应模型;古塞奇尤单抗组达到 PASI 75、PASI 90、PASI 100 的患者比例显著多于阿达木单抗组,差异有统计学意义(PASI 75 组 $RR 1.25, 95\%CI: 1.18 \sim 1.33, P < 0.01$; PASI 90 组 $RR 1.48, 95\%CI: 1.35 \sim 1.63, P < 0.01$; PASI 100 组 $RR 1.90, 95\%CI: 1.57 \sim 2.30, P < 0.01$)。见表 2。

2.3.2 IGA 评分

纳入的 3 项 RCTs 均评估了古塞奇尤单抗与安慰剂对 IGA 评分的影响,各研究组间无统计学异质性($P=0.96, I^2=0$),故选择固定效应模型。结果显示古塞奇尤单抗组 IGA 评分为 0 分或 1 分(IGA 0/1)的患者 2 项均多于安慰剂组,差异有统计学意义($RR 48.57, 95\%CI: 19.28 \sim 122.36, P < 0.01$)。有 2 项 RCTs^[6-7]报道了古塞奇尤单抗与阿达木单抗对 IGA 评分的影响,2 项研究无统计学异质性($P=0.25, I^2=24\%$),故选择固定效应模型。结果表明古塞奇尤单抗组 IGA 0/1 的患者比例均显著多于阿达木单抗组,差异有统计学意义($RR 1.66, 95\%CI: 1.42 \sim 1.93, P < 0.01$)。见表 2。

2.3.3 DLQI 评分

纳入的 3 项 RCTs 均评估了古塞奇尤单抗与安慰剂对 DLQI 评分的影响,3 项研究间无显著异质性($P=0.78, I^2=0$),故选择固定效应模型;结果表明古塞奇尤单抗组 DLQI 评分为 0 分或 1 分(DLQI 0/1)患者比例均多于安慰剂组,差异有统计学意义(RR

14.09, 95% CI: 8.98 ~ 22.10, $P < 0.01$); 2 项 RCTs^[6-7] 研究了古塞奇尤单抗与阿达木单抗对 DLQI 评分的影响, 2 项研究无统计学异质性 ($P = 0.36$, $I^2 = 0\%$), 故选择固定效应模型, 结果表明古塞奇尤单抗组 DLQI 0/1 的患者比例均多于阿达木单抗组, 差异有统计学意义 ($RR 1.40, 95\% CI: 1.24 \sim 1.59$, $P < 0.01$)。见表 2。

2.3.4 不良反应

纳入的全部研究均统计了不良反应发生情况, 研究间均无统计学异质性, 均采用固定效应模型。结果表明在各项不良反应发生率上, 古塞奇尤单抗组与安慰剂组或阿达木单抗组比较, 差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 见表 3。

表 2 主要结局指标 meta 分析

结局指标	meta 分析结果				异质性		
	纳入研究	RR	95%CI	P	P	$I^2(\%)$	效应模型
古塞奇尤单抗 vs. 安慰剂							
PASI 75	3 ^[6-8]	12.50	(9.02~17.31)	<0.01	0.56	0	固定效应
PASI 90	3 ^[6-8]	29.46	(16.69~52.00)	<0.01	0.69	0	固定效应
PASI 100	2 ^[6-8]	48.18	(16.77~138.40)	<0.01	0.92	0	固定效应
IGA 0/1	2 ^[6-8]	48.57	(19.28~122.36)	<0.01	0.96	0	固定效应
DLQI 0/1	3 ^[6-8]	14.09	(8.98~22.10)	<0.01	0.78	0	固定效应
古塞奇尤单抗 vs. 阿达木单抗							
PASI 75	2 ^[6-7]	1.25	(1.18~1.33)	<0.01	0.89	0	固定效应
PASI 90	2 ^[6-7]	1.48	(1.35~1.63)	<0.01	0.88	0	固定效应
PASI 100	2 ^[6-7]	1.90	(1.57~2.30)	<0.01	0.16	50	固定效应
IGA 0/1	2 ^[6-7]	1.66	(1.42~1.93)	<0.01	0.25	24	固定效应
DLQI 0/1	2 ^[6-7]	1.40	(1.24~1.59)	<0.01	0.36	0	固定效应

表 3 不良反应发生率 meta 分析

项目	纳入研究	RR	95%CI	P	异质性		
					P	$I^2(\%)$	效应模型
古塞奇尤单抗组 vs. 安慰剂组							
总不良事件	3 ^[6-8]	1.07	0.96~1.21	0.23	0.62	0	固定效应
鼻咽炎	3 ^[6-8]	1.03	0.71~1.50	0.87	0.90	0	固定效应
头痛	2 ^[6-7]	1.35	0.74~2.47	0.33	0.28	15	固定效应
上呼吸道感染	2 ^[6-7]	1.11	0.66~1.89	0.69	0.27	19	固定效应
严重不良反应	3 ^[6-8]	1.20	0.51~2.82	0.68	0.75	0	固定效应
古塞奇尤单抗组 vs. 阿达木单抗组							
总不良事件	2 ^[6-7]	1.00	0.90~1.11	0.97	0.79	0	固定效应
鼻咽炎	2 ^[6-7]	0.87	0.62~1.24	0.44	0.97	0	固定效应
头痛	2 ^[6-7]	1.47	0.82~2.64	0.20	0.11	61	固定效应
上呼吸道感染	2 ^[6-7]	1.69	0.99~2.87	0.05	0.71	19	固定效应
严重不良反应	2 ^[6-7]	0.96	0.46~1.99	0.91	0.35	0	固定效应

2.4 发表偏倚

根据 Cochrane 系统评价手册需对此 meta 分析做漏斗图不对称检验, 此次 meta 分析纳入的研究少于 10 个, 检验效能过低, 因此未做发表偏倚检测。

3 讨论

目前有研究表明银屑病仍影响着世界人口的

2%~3%^[9], 并可伴有严重的共患病, 包括心血管疾病、抑郁风险增加、糖尿病、肥胖、代谢综合征和总体死亡率增加等^[10]。虽然针对银屑病发病机制中的各种炎症因子已相继上市多种生物制剂, 包括针对肿瘤坏死因子(TNF)的依那西普、英夫利昔单抗、阿达木单抗, 针对 IL-12/IL-23 的乌司奴单抗, 针对 IL-17 的司

库奇尤单抗、依奇珠单抗等在临床上均取得良好的疗效^[11],但选择安全高效的生物制剂是未来银屑病治疗的导向。古塞奇尤单抗作为最新上市用于治疗银屑病的 IL-23 生物制剂,其几项临床试验均显示良好的疗效,并且安全性高。但其疗效和安全性暂缺乏系统报道,本研究通过对该药上市以来已发表的 RCTs 进行系统评价,结果显示古塞奇尤各项指标均明显优于安慰剂组且不良反应与安慰剂组差异无统计学意义($P>0.05$),提示该药物短期疗效及安全性肯定,这为临床用药提供了依据。但该药目前还有相当数量的临床试验正在进行中,其远期疗效及安全性仍需更多的系统评价来阐明。此外,本研究纳入 2 项古塞奇尤单抗与上市多年的阿达木单抗进行对比研究的 RCTs,结果显示古塞奇尤单组。重度斑块型银屑病 PASI 75、PASI 90、PASI 100、IGA 0/1 及 DLQI 0/1 的患者比例均高于阿达木单抗组;并且随着 PASI 评分改善率越高,古塞奇尤单抗组与阿达木单抗组患者比例差呈增长趋势,且古塞奇尤单抗具有更高的完全清除率。从分子角度看,古塞奇尤单抗阻断 IL-23 轴,阿达木单抗针对 TNF,而目前对银屑病发病机制的研究表明在银屑病的发病过程中 IL-17、IL-12/IL-23 免疫炎症轴的作用更为关键^[1],这与本研究显示古塞奇尤单抗疗效优于阿达木单抗结果相符。虽然目前暂无古塞奇尤单抗与其他类型生物制剂的对比试验的 RCT 研究发表,但 LANGLEY 等^[12]的 1 项随机双盲研究提示对乌司奴单抗(IL-12/IL-23 抑制剂)反应不足的患者改用古塞奇尤单抗可取得满意的皮损清除率;这可能提示古塞奇尤单抗的疗效也优于乌司奴单抗,当然这需要更多的 RCTs 及系统评价来证实。就目前已发表的 IL-17 抑制剂(司库奇尤单抗等)相关的 RCTs 提示,针对 IL-17 靶点的生物制剂会导致念珠菌感染的风险增加、炎症性肠病(IBD)的发生及原有 IBD 的恶化^[13-15],而本研究未发现古塞奇尤单抗有这一类并发症的发生,且古塞奇尤单抗疗效可达到同样的 PASI 改善率,通过上述古塞奇尤单抗与各生物制剂的比较,表明古塞奇尤单抗可能是更高效、安全性更高的生物制剂,值得临床推广应用。

本研究的局限性:(1)搜索检出文献较少,病例数较少;(2)有 1 篇文献未与阿达木单抗进行比较,存在较高的异质性;(3)文献语言类型限定为中、英文,无法排除存在发表偏倚;(4)因随访时间只有 16 周,药物的远期安全性仍需要更长的随访时间、更大的量来确定。

综上所述,古塞奇尤单抗采用第 0 周、第 4 周各 100 mg,后每 8 周 100 mg 的方案治疗中重度斑块型

银屑病的短期疗效及安全性肯定,并且明显优于阿达木单抗,但仍然需要大样本量和更高质量、更长干预治疗时间的 RCTs 来评估古塞奇尤单抗对中重度斑块型银屑病患者长期用药的安全性和有效性。

参考文献

- [1] AL-SALAMA Z T, SCOTT L J. Guselkumab: A Review in Moderate to Severe Plaque Psoriasis[J]. *Am J Clin Dermatol*, 2018, 19:907-918.
- [2] SAMARASEKERA E, SAWYER L, PARNHAM J, et al. Assessment and management of psoriasis: summary of NICE guidance[J]. *BMJ*, 2012, 345: e6712.
- [3] European Medicines Agency. Summary of product characteristics: tremfya 100 mg solution for injection[EB/OL]. [2020-03-20]. <http://www.ema.europa.eu/>. Accessed 23 Oct 2018.
- [4] HOWARD S, STACY S, MATHESON R T, 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.
- [5] NOGUEIRA M, TORRES T. Guselkumab for the treatment of psoriasis-evidence to date[J]. *Drugs Context*, 2019, 8:212594.
- [6] BLAUVELT A, PAPP K, GRIFFITHS C, 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.
- [7] REICH K, ARMSTRONG A W, 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):405-417.

- [8] 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.
- [9] MENTER A, STROBER B E, KAPLAN D H, 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.
- [10] ENAMANDRAM M, KIMBALL A B. Psoriasis epidemiology: the interplay of genes and the environment[J]. *J Invest Dermatol*, 2013, 133(2):287-289.
- [11] YANG E J, SMITH M P, LY K, et al. Evaluating guselkumab: an anti-IL-23 antibody for the treatment of plaque psoriasis [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13:1993-2000.
- [12] LANGLEY R G, TSAI T F, FLAVIN S, et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: results of the randomized, double-blind, phase III NAVIGATE trial[J]. *Br J Dermatol*, 2018, 178:114-123.
- [13] LEBWOHL M, STROBER B, MENTER A, et al. Phase 3 studies comparing brodalumab with ustekinumab in psoriasis [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(14):1318-1328.
- [14] EGEBERG A. Phase 3 trials of ixekizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(21):345-356.
- [15] CONTI H R, GAFFEN S L. IL-17-Mediated immunity to the opportunistic fungal pathogen *Candida albicans*[J]. *J Immunol*, 2015, 195(3):780-788.

(收稿日期:2020-10-27 修回日期:2020-12-26)

(上接第 1022 页)

- [21] LEGG J P, HUSSAIN I R, WARNER J A, et al. Type 1 and type 2 cytokine imbalance in acute respiratory syncytial virus bronchiolitis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 168(6):633-639.
- [22] LAMBRECHT B N, HAMMAD H, FAHY J V. The cytokines of asthma [J]. *Immunity*, 2019, 50(4):975-991.
- [23] VAN DER FITS L, BOLDER R, HEEMSKERK-VAN DER MEER M, et al. Adenovector 26 encoded prefusion conformation stabilized RSV-F protein induces long-lasting Th1-biased immunity in neonatal mice[J]. *NPJ Vaccines*, 2020, 5:49.
- [24] EFSTATHIOU C, ABIDI S H, HARKER J, et al. Revisiting respiratory syncytial virus's interaction with host immunity, towards novel therapeutics [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77(24):5045-5058.
- [25] 安娜, 丁翔宇, 张古英, 等. 儿童医院毛细支气管炎住院患儿用药分析 [J]. *中国药业*, 2018, 27(19):86-89.
- [26] KORPPI M. Therapeutic strategies for pediatric bronchiolitis [J]. *Expert Rev Respir Med*, 2019, 13(1):95-103.
- [27] 申昆玲, 邓力, 李云珠, 等. 糖皮质激素雾化吸入疗法在儿科应用的专家共识 [J]. *临床儿科杂志*, 2018, 36(02):95-107.
- [28] FERNANDES R M, BIALY L M, VANDERM EER B, et al. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 2013(6):CD004878.
- [29] 杨柳. 吸入性糖皮质激素对气道高反应性的应用及作用机制 [J]. *临床与病理杂志*, 2018, 38(3):664-669.
- [30] BLOM D, ERMERS M, BONT L, et al. Inhaled corticosteroids during acute bronchiolitis in the prevention of post-bronchiolitic wheezing [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007, 24(1):CD004881.

(收稿日期:2020-10-17 修回日期:2020-12-05)