

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.23.034

白细胞介素 17 单克隆抗体治疗银屑病关节炎研究进展*

侯 敏, 金美花, 邓冬梅, 毕小婷, 程彩奕, 幸海燕[△]

(中国人民解放军陆军军医大学大坪医院药剂科, 重庆 400012)

摘要:目的 探讨白细胞介素 17(IL-17)单克隆抗体(mABs)治疗银屑病关节炎(PA)的有效性与安全性。方法 检索已公开发表的关于抗 IL-17 mABs 治疗 PA 的临床研究文献,分析该药物的有效性及安全性。结果 司库奇尤单抗、依奇珠单抗完成了Ⅲ期临床试验及与肿瘤坏死因子抑制剂头对头对照试验;比美吉珠单抗、布罗达单抗需大规模的Ⅲ期临床试验支持其有效性和安全性研究。结论 抗 IL-17 mABs 作为新的抗 PA 生物制剂,疗效明确,表现出与肿瘤坏死因子抑制剂相当或更佳的治疗效果,且安全性和耐受性良好,但需更多国内多中心研究以指导临床治疗。

关键词:银屑病关节炎;白细胞介素 17;单克隆抗体;有效性;安全性

中图分类号:R969.4;R986

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)23-0120-04

Research Progress of Monoclonal Antibodies Against Interleukin-17 in the Treatment of Psoriatic Arthritis

HOU Min, JIN Meihua, DENG Dongmei, BI Xiaoting, CHENG Caiyi, XING Haiyan

(Department of Pharmacy, Daping Hospital, Army Medical University, Chongqing, China 400012)

Abstract: Objective To investigate the efficacy and safety of monoclonal antibodies(mABs) against interleukin-17(IL-17) in the treatment of psoriatic arthritis(PA). **Methods** The published literature of clinical trials related to the treatment of PA with anti-IL-17 mABs was searched, and the efficacy and safety of the drug were analyzed. **Results** The phase III clinical trials of skuzumab and iqzumab have been completed, and the head-to-head controlled trials of skuzumab, iqzumab and tumor necrosis factor(TNF) inhibitor have been completed. Large-scale phase III clinical trials were needed to support the efficacy and safety of gemcitabine and brodamumab. **Conclusion** Anti-IL-17 mABs, as a new biological agent against PA, is effective and exhibit similar or better therapeutic effect than TNF inhibitors, and it has good safety and tolerance. However, more domestic multi-center studies are needed to guide clinical treatment.

Key words: psoriatic arthritis; interleukin-17; monoclonal antibody; efficacy; safety

银屑病关节炎(PA)是一种与银屑病相关的炎性关节疾病^[1],其特征为骨和软骨破坏,病理性新骨形成和

*基金项目:中国人民解放军陆军特色医学中心人才创新能力培养计划[2019CXJXC017]。

第一作者:侯敏,女,土家族,硕士,主管药师,研究方向为临床药理学与新药研发,(电话)023-68746956(电子信箱)houml17@163.com。

[△]通信作者:幸海燕,女,博士,主管药师,研究方向为临床合理用药评价,(电话)023-68746956(电子信箱)9514755@qq.com。

628-631.

[34] SHIVAPPA N, MIAD Q, WALKER M, et al. Association Between a Dietary Inflammatory Index and Prostate Cancer Risk in Ontario, Canada[J]. Nutr Cancer, 2017, 69(6):825-832.

[35] FODOR PB, PAULSETH SG. Adipose derived stromal cell (ADSC) injections for pain management of osteoarthritis in the human knee joint[J]. Aesthetic Surgery Journal, 2016, 36(2):229-236.

[36] KOH YG, KWON OR, KIM YS, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells with microfracture versus microfracture alone: 2-year follow-up of a prospective randomized trial[J]. Arthroscopy, 2016, 32(1):97-109.

[37] PERETTI GM, ULIVI M, DE GIROLAMO L, et al. Evaluation of the use of autologous micro-fragmented adipose tissue in the treatment of knee osteoarthritis: preliminary results of a randomized controlled trial[J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2018, 32(6 Suppl 1):193-199.

[38] HONG ZP, CHEN JH, ZHANG SJ, et al. Intra-articular injection of autologous adipose-derived stromal vascular fractions for

knee osteoarthritis: a double-blind randomized self-controlled trial[J]. International Orthopaedics, 2019, 43(5):1123-1134.

[39] FREITAG J, BATES D, WICKHAM J, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cell therapy in the treatment of knee osteoarthritis: a randomized controlled trial[J]. Regen Med, 2019, 14(3):213-230.

[40] LEE WS, KIM HJ, KIM KI, et al. Intra-articular injection of autologous adipose tissue-derived mesenchymal stem cells for the treatment of knee osteoarthritis: a phase IIb, randomized, placebo-controlled clinical trial[J]. Stem Cells Transl Med, 2019, 8(6):504-511.

[41] 魏兆明, 江文胜, 高 艺, 等. 脂肪间充质干细胞的生物学特性及潜在临床应用[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2019, 24(1):116-120.

[42] NOWBAR AN, MIELEWCZIK M, KARA VASSILIS M, et al. Discrepancies in autologous bone marrow stem cell trials and enhancement of ejection fraction (DAMASCENE): weighted regression and meta-analysis[J]. BMJ, 2014, 348:g2688.

(收稿日期:2021-09-06)

广泛的滑膜血管生成,可导致永久性关节损伤和残疾。除表现为典型的皮肤损害外,还表现为周围性关节炎、附体炎、指炎、脊柱受累和葡萄膜炎。PA 的特征是周围关节和/或轴向关节炎并伴有疼痛和/或压痛。据统计,14%~20%的患者出现皮肤症状前或同时出现 PA,但多数表现在出现皮肤症状后^[2]。我国约 5.8% 的银屑病病患者会发生 PA,但其发病机制尚未明确,先天和适应性细胞及促炎因子均参与其中,特别是白细胞介素(IL)-23/IL-17^[3]。近年来,研究者逐渐在 PA 与 IL-17 之间建立了联系,作用于 IL-17 的单克隆抗体(mABs)在治疗 PA 方面的影响日益受到关注。在此,综述了抗 IL-17 mABs 治疗 PA 的有效性及其安全性,为临床用药提供参考。

1 IL-17 在 PA 发病机制中的作用

IL-17 作用于组织和免疫细胞中的一系列细胞靶点,在先天和适应性免疫中发挥重要作用。IL-17 家族由 6 个配体(IL-17A, 17B, 17C, 18D, 17E, 17F)组成,可结合 5 种受体(IL-17RA, 17RB, 17RC, 17RD, 17RE)。其中,IL-17A, 17C, 17F 与银屑病发病机制有关,其在银屑病病变中的表达增加 8 倍。IL-17A 作为 IL-17 家族中主要的炎性介质,生物活性最强,比 IL-17F 的活性高 30 倍^[4]。IL-17A 通过与 IL-17 受体复合物(IL-17RA, IL-17RC)组成的异二聚体复合物传导信号,该受体复合物可广泛表达于各类细胞,尤其是上皮细胞和成纤维细胞。PA 在炎症过程主要累及关节滑膜,出现关节滑膜炎,最终导致软骨破坏和关节强直。IL-17 可作用于多种细胞类型,包括皮肤中角质细胞和关节中滑膜成纤维样细胞^[5];可作用于成骨细胞和破骨细胞前体,促进骨吸收,可能导致关节损伤^[6]。前期研究表明,IL-17 在 PA 病理生理中起关键性作用,可推测抗 IL-17 mABs 能通过特异性抑制 IL-17 表达而缓解 PA 的发展。

2 抗 IL-17 mABs 治疗 PA

2.1 临床研究现状

目前,治疗 PA 的抗 IL-17 mABs 共 4 种,包括作用于 IL-17 配体的司库奇尤单抗(secukinumab)、依奇珠单抗(ixekizumab)、比美吉珠单抗(bimekizumab),以及作用于 IL-17 受体的布罗达单抗(brodalumab)。其中,司库奇尤单抗、依奇珠单抗均已完成Ⅲ期临床试验,且已被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于治疗 PA。基本情况见表 1。

2.2 临床疗效及安全性

2.2.1 司库奇尤单抗

司库奇尤单抗商品名为 Cosentyx(可善挺),由美国诺华公司研发,为全人源免疫球蛋白(Ig)G_{1κ} 单克隆抗体,作用于 IL-17A。在 1 项双盲、多中心、随机对照试验(FUTURE-1)^[7]中,其研究对象为未接受肿瘤坏死因

表 1 4 种治疗 PA 的抗 IL-17 mABs 药物研究概况
Tab. 1 Research overview of four anti-IL-17 mABs drugs for the treatment of PA

药品名称	作用靶点	用法用量	研究进展
secukinumab 司库奇尤单抗	IL-17 配体	皮下注射,前 5 周每周 1 次,后每月 1 次	2016 年获美国 FDA 批准用于 PA, 2019 年 5 月在中国上市
ixekizumab 依奇珠单抗	IL-17 配体	皮下注射,前 4 周每周 1 次,后每月 1 次	2017 年获美国 FDA 批准用于 PA, 2019 年 9 月在中国上市
bimekizumab 比美吉珠单抗	IL-17 配体	皮下注射,每月 1 次	Ⅱ期临床试验 1 项显示阳性结果
brodalumab 布罗达单抗	IL-17 受体	皮下注射,每 2 周 1 次	Ⅱ期临床试验 1 项显示阳性结果

子(TNF)- α 治疗的患者,司库奇尤单抗 150 mg、75 mg 治疗组在 24 周时达到美国风湿病学会响应标准至少有 20% 改善(ACR20 标准)患者的比例显著高于安慰剂组(司库奇尤单抗组分别为 50.0% 和 50.5%,安慰剂组为 17.3%, $P < 0.001$),且对于次要终点 ACR50 反应比例,司库奇尤单抗组也明显优于安慰剂组(分别为 34.7%, 30.7%, 7.4%, $P < 0.001$);安全性研究方面,随着剂量的增加,观察到 16 周时药品不良反应(ADR)的发生率也有上升(分别为 64.9%, 60.4%),以鼻咽炎、上呼吸道感染和头痛最常见,但安慰剂组有 58.4% 的患者也发生了类似的 ADR,不能确定是否与药物有关。另一项曾接受 TNF- α 治疗患者的 FUTURE-2 试验^[8]中,与安慰剂组相比,司库奇尤单抗 300, 150, 75 mg 治疗组第 24 周达到 ACR20 标准患者比例显著增加,其中司库奇尤单抗组分别为 54%, 51%, 27.9%,安慰剂组为 15% ($P < 0.05$)。总 ADR 发生率与 FUTURE-1 结果相似,均无显著差异,最常见的 ADR 为呼吸道感染、鼻咽炎和头痛。以上研究结果提示,无论之前是否接受过 TNF- α 治疗,司库奇尤单抗对于 PA 患者均是非常有效的治疗方法,其剂量为 150 mg 皮下注射,第 0, 1, 2, 3, 4 周每 4 周 1 次。对于同时存在中重度银屑病的 PA,上述剂量调整为 300 mg。

与其他生物制剂相比,STRAND 等^[9]采用对比调整后的间接比较法,发现 PA 患者在治疗第 6/8 周和第 14/16 周,司库奇尤单抗和 TNF 抑制剂英夫利西单抗(infliximab)的治疗效果无显著差异;第 24 周和第 54/52 周,司库奇尤单抗 150 mg 组达到 ACR20 标准患者的比例显著高于英夫利西单抗($P = 0.008, 0.002$);第 54/52 周,司库奇尤单抗 300 mg 组达到 ACR20/50 标准的比例也均显著高于英夫利西单抗($P = 0.006, 0.003$)。可见,接受司库奇尤单抗的患者比接受英夫利西单抗的患者更可能实现 ACR20/50 应答,但缺乏相关的安全性数据。另一项关于 PA 患者接受 TNF 抑制剂阿达木单抗(adalimumab)与司库奇尤单抗治疗的多中心、随机、双

盲、头对头试验(EXCEED)^[10]中,比较了治疗PA患者52周的有效性和安全性,结果显示,在第52周时司库奇尤单抗组67%的患者获得ACR20反应,而阿达木单抗组为62%,但两者无显著差异[OR=1.30, 95% CI (0.98, 1.72), $P=0.0719$];安全性方面,司库奇尤单抗组426例患者中7例(1.64%),阿达木单抗组427例患者中6例(1.41%)出现严重感染。司库奇尤单抗组另有1例死于结肠癌,研究者认为与研究药物无关。

2.2.2 依奇珠单抗

依奇珠单抗商品名为taltz(艾克司),由美国礼来公司研发,为重组IgG₄κ单克隆抗体,作用于IL-17A。一项Ⅲ期临床试验(SPIRIT-P1)^[11]研究了每2周80 mg、每4周80 mg 2种剂量皮下注射依奇珠单抗相对于安慰剂的疗效,结果第24周与安慰剂ACR20应答(30.2%)相比,依奇珠单抗2个剂量组均显著增高(分别为62.1%和57.9%);安全性方面,最常见的ADR为感染和注射部分反应。在SPIRIT-P1延长试验中^[12],91.37%(381/417)的患者进入延长期52周。依奇珠单抗每4周80 mg组和每2周80 mg组中,达到ACR20, ACR50, ACR70标准的患者比例分别为69.1%和68.8%, 54.6%和53.1%, 39.2%和53.1%,表现出持续疗效,其安全性与前期研究一致。有效率维持在第52周的SPIRIT-P2试验^[13]中,比较了曾对TNF抑制剂无效的PA患者使用依奇珠单抗和安慰剂的有效性与安全性,结果第24周依奇珠单抗80 mg每2周1次和每4周1次患者的ACR20分别为48%和53%,均显著高于安慰剂组的20% ($P<0.0001$)。安全性方面,常见ADR与SPIRIT-P1试验结果一致。其中,2种剂量中感染率分别为38%和39%,安慰剂组为30%,均有3例(2%)出现严重感染。在SPIRIT-P2延长试验中^[14],多数接受依奇珠单抗治疗患者的疾病活动度至少提高了20%,患者身体机能、生活质量、工作效率等均得到了持续改善。

与其他生物制剂相比,依奇珠单抗80 mg每2周1次和每4周1次达到ACR20标准的患者分别为62.1%和57.9%,与TNF抑制剂阿达木单抗40 mg每2周1次组的57.4%无显著差异^[11];安全性方面,ADR发生率依奇珠单抗最高(65.7%~66.4%),阿达木单抗为64.4%,均显著高于安慰剂组(47.2%)。其中,两者常见ADR为感染和注射部分反应,依奇珠单抗80 mg每2周1次和每4周1次组分别有26.5%和24.3%的患者发生注射部位反应,显著高于阿达木单抗40 mg每2周1次组的5.9% ($P<0.001$),但两者的感染发生率无显著差异。

2.2.3 比美吉珠单抗

比美吉珠单抗由比利时优时比公司研发,为人源IgG₁κ单克隆抗体,靶向作用于IL-17A和IL-17F。在1项名为BE ACTIVE的多中心、随机、双盲Ⅲb临床研

究中^[15],以成年PA为研究对象,主要研究终点为12周达到ACR50标准的比例,结果12周时与安慰剂组相比,比美吉珠单抗16 mg[OR=4.2, 95% CI(1.1, 15.2), $P=0.032$]、160 mg[OR=8.1, 95% CI(2.3~28.7), $P=0.0012$]、160 mg 负荷剂量[OR=9.7, 95% CI(2.7~34.3), $P=0.0004$]达到ACR50标准的比例均显著增加;在安全性方面,常见ADR为鼻咽炎、上呼吸道感染及肝功能异常,但多数为轻度或中度。9例患者发生了严重的治疗紧急不良事件,其中8例患者接受了比美吉珠单抗,无死亡或炎症肠病病例报告。值得注意的是,随着用药时间的延长,肝功能异常患者比例越高,第48周达到10.8%(安慰剂组为2%)。其多数表现为肝药酶增加,均为轻度到中度。随访表明,肝药酶的增加通常是短暂的,在2~8周内恢复正常,或仅轻微增加。8例患者同时服用甲氨蝶呤或抗结核预防药物,会增加肝毒性风险。因此,需要更大规模的Ⅲ期临床试验来全面评估比美吉珠单抗在PA患者中的有效性和安全性。

2.2.4 布罗达单抗

布罗达单抗商品名为Siliq,由加拿大威朗公司研发,为人源IgG₂单克隆抗体,靶向作用于IL-17受体。一项随机、双盲、安慰剂Ⅱ期临床试验^[16]中,将168例PA患者随机分为试验组(布罗达单抗140 mg、280 mg)和安慰剂组。试验组在1,2,4,6,8,10周的第1天给予布罗达单抗(剂量分别为140 mg和280 mg),对于不继续参加试验的患者,每2周给予开放标签的布罗达单抗(剂量为280 mg)。结果显示,与安慰剂组相比,第12周布罗达单抗140 mg(37%)、280 mg(34%)患者达到ACR20标准的比例均显著升高($P=0.03, 0.02$),达到ACR50标准的比例(均为14%)升高($P=0.05$),达到ACR70标准的比例差异不显著;第24周布罗达单抗140 mg、280 mg患者达到ACR20标准的比例分别为51%和64%。安全性方面,最常报道的ADR为上呼吸道感染(布罗达单抗为12%,安慰剂组为7%)、疲劳(布罗达单抗为7%,安慰剂组为4%)、腹泻(布罗达单抗为6%,安慰剂组为4%)。布罗达单抗组和安慰剂组分别有3%和2%的患者发生了严重不良事件。但此研究人群规模小,治疗时间短,限制检测罕见不良事件的能力,故需更大规模的研究,以更好地评估其有效性和安全性。

3 展望

传统治疗PA的药物多借鉴类风湿关节炎的治疗经验,主要包括非甾体抗炎药(NSAIDs)、抗风湿药(DMARDs)、糖皮质激素等^[17-18]。其中,NSAIDs具有抗炎、止痛、退热、消肿作用,适用于轻、中度活动性关节炎患者,但对关节破坏进展和皮损均无效,且有发生胃肠反应和心血管疾病风险。DMARDs可防止病情恶化及延缓关节组织的破坏,如甲氨蝶呤、来氟米特等对PA有

一定疗效,但对阻止骨质侵蚀作用微弱,对中轴关节病变无效,且毒副作用较大,如甲氨蝶呤可引起部分患者听力受损、骨髓抑制、肺间质变化等。随着对PA疾病发病机制认识的不断深入,TNF- α ,IL-12,IL-23,IL-17等作为主要的炎性介质靶点,其相关生物制剂及小分子药物成为该领域的研究热点。迄今,TNF阻断是治疗PA相关生物制剂的金标准。

IL-17 mABs 作为新的抗PA生物制剂,表现出与TNF抑制剂相当或更佳的治疗效果。但目前只有司库奇尤单抗、依奇珠单抗完成了Ⅲ期临床试验,且与TNF抑制剂有头对头的对照试验,比美吉珠单抗、布罗达单抗仍缺乏更多的临床试验来支持以上结论。值得注意的是,关于使用抗IL-17 mABs后发生感染的风险,既往TNF抑制剂药品说明书上就曾对有严重感染的患者标示了黑框警告^[19]。国外临床试验显示,抗IL-17 mABs具有良好的有效性及安全性,但在中国的疗效尚缺乏证据,故需更多的国内多中心研究资料以指导临床治疗。同时,生物制剂的应用还需考虑患者的依从性、经济承受能力等,尽量使PA患者得到个体化治疗,提高用药有效性,减少ADR的发生频率,以取得最佳治疗效果。

参考文献

- [1] MEASE PJ, GLADMAN DD, PAPP KA, et al. Prevalence of rheumatologist - diagnosed psoriatic arthritis in patients with psoriasis in European/North American dermatology clinics[J]. J Am Acad Dermatol, 2013, 69 (5): 729 - 735.
- [2] CHANG CA, GOTTLIEB AB, LIZZUL PF. Management of psoriatic arthritis from the view of the dermatologist[J]. Nat Rev Rheumatol, 2011, 7(10): 588 - 598.
- [3] SAKKAS LI, BOGDANOS DP. Are psoriasis and psoriatic arthritis the same disease? ThIL - 23/IL - 17 axis data[J]. Autoimmun Rev, 2017, 16 (1): 10 - 15.
- [4] KIRKHAM BW, KAVANAUGH A, REICH K. Interleukin - 17A: a unique pathway in immune - mediated diseases: psoriasis, psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis[J]. Immunology, 2014, 141(2): 133 - 142.
- [5] NOGRALES KE, ZABA LC, GUTTMAN - YASSKY E, et al. Th17 cytokines interleukin (IL) - 17 and IL - 22 modulate distinct inflammatory and keratinocyte - response pathways[J]. Br J Dermatol, 2008, 159(5): 1092 - 1102.
- [6] SATO K, SUEMATSU A, OKAMOTO K, et al. Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction[J]. J Exp Med, 2006, 203(12): 2673 - 2682.
- [7] MEASE PJ, MCINNES IB, KIRKHAM B, et al. Secukinumab Inhibition of Interleukin - 17A in Patients with Psoriatic Arthritis[J]. N Engl J Med, 2015, 373(14): 1329 - 1339.
- [8] MCINNES IB, MEASE PJ, KIRKHAM B, et al. Secukinumab, a human anti - interleukin - 17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double - blind, placebo - controlled, phase 3 trial[J]. Lancet, 2015, 386(9999): 1137 - 1146.
- [9] STRAND V, MCINNES I, MEASE P, et al. Matching - adjusted indirect comparison: secukinumab versus infliximab in biologic - naive patients with psoriatic arthritis[J]. J Comp Eff Res, 2019, 8(7): 497 - 510.
- [10] MCINNES IB, BEHRENS F, MEASE PJ, et al. Secukinumab versus adalimumab for treatment of active psoriatic arthritis (EXCEED): a double - blind, parallel - group, randomised, active - controlled, phase 3b trial [J]. Lancet, 2020, 395(10235): 1496 - 1505.
- [11] MEASE PJ, VAN DER HEIJDE D, RITCHLIN CT, et al. Ixekizumab, an interleukin - 17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic - naive patients with active psoriatic arthritis: results from the 24 - week randomised, double - blind, placebo - controlled and active (adalimumab) - controlled period of the phase III trial SPIRIT - P1[J]. Ann Rheum Dis, 2017, 76(1): 79 - 87.
- [12] VAN DER HEIJDE D, GLADMAN DD, KISHIMOTO M, et al. Efficacy and Safety of Ixekizumab in Patients with Active Psoriatic Arthritis: 52 - week Results from a Phase III Study (SPIRIT - P1) [J]. J Rheumatol, 2018, 45(3): 367 - 377.
- [13] 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.
- [14] KAVANAUGH A, MARZO - ORTEGA H, VENDER R, et al. Ixekizumab improves patient - reported outcomes in patients with active psoriatic arthritis and inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: SPIRIT - P2 results to 52 weeks[J]. Clin Exp Rheumatol, 2019, 37(4): 566 - 574.
- [15] RITCHLIN CT, KAVANAUGH A, MEROLA JF, et al. Bimekizumab in patients with active psoriatic arthritis: results from a 48 - week, randomised, double - blind, placebo - controlled, dose - ranging phase 2b trial[J]. Lancet, 2020, 395(10222): 427 - 440.
- [16] MEASE PJ, GENOVESE MC, GREENWALD MW, et al. Brodalumab, an anti - IL17RA monoclonal antibody, in psoriatic arthritis[J]. N Engl J Med, 2014, 370(24): 2295 - 2306.
- [17] SCHEMOUL J, POULAIN C, CLAUDEPIERRE P. Treatment strategies for psoriatic arthritis [J]. Joint Bone Spine, 2018, 85(5): 537 - 544.
- [18] GOSSEC L, BARALIAKOS X, KERSCHBAUMER A, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update[J]. Ann Rheum Dis, 2020, 79(6): 700 - 712.
- [19] SINGH JA, GUYATT G, OGDIE A, et al. Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis[J]. Arthritis Rheumatol, 2019, 71(1): 5 - 32.

(收稿日期: 2021 - 01 - 13; 修回日期: 2021 - 06 - 24)