

·综述·

# 银屑病合并结缔组织病及临床处理

邓维 张晓艳

100029 北京大学中日友好临床医学院(邓维);中日友好医院皮肤病与性病科(张晓艳)

通信作者:张晓艳, Email: superfawn@aliyun.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4173.2017.06.007

**【摘要】** 银屑病和结缔组织病的免疫过程复杂,其中涉及到许多的调节相关机制。既往认为两种疾病的发病机制有明显区别,近年有学者发现,Th17细胞在银屑病、系统性红斑狼疮等疾病的发病中起重要作用,其共同的细胞因子主要包括白细胞介素17、21和23。目前治疗包括糖皮质激素、免疫抑制剂和针对炎症通道靶点治疗的生物制剂。针对两者并发的治疗,糖皮质激素的应用需谨慎,免疫抑制剂目前多为个案报道,缺乏大样本研究。

**【关键词】** 银屑病;结缔组织疾病;红斑狼疮,系统性;皮炎;硬皮病,系统性

**基金项目:**国家自然科学基金(81573048)

**Coexistence of psoriasis and connective tissue diseases and its clinical management** Deng Wei, Zhang Xiaoyan

Peking University China-Japan Friendship School of Clinical Medicine, Beijing 100029, China (Deng W); Department of Dermatology and Venereology, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China (Zhang XY)

Corresponding author: Zhang Xiaoyan, Email: superfawn@aliyun.com

**【Abstract】** The immunologic processes of psoriasis and connective tissue diseases are very complex, which involve a large number of regulatory mechanisms. In recent years, scholars have found that Th17 cells play an important role in the pathogenesis of psoriasis, systemic lupus erythematosus (SLE) and other diseases, and their common cytokines include interleukin (IL)-17, IL-21 and IL-23. Currently, the treatment of the two diseases usually includes glucocorticoids, immunosuppressive agents and biological agents targeting inflammatory pathways. In the treatment of coexisted psoriasis and connective tissue diseases, the use of glucocorticoids should be cautious. Treatment with immunosuppressive agents is only reported in some case reports, and lacks evidence from large sample-sized studies.

**【Key words】** Psoriasis; Connective tissue diseases; Lupus erythematosus, systemic; Dermatomyositis; Scleroderma, systemic

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China(81573048)

银屑病是一种慢性、复发性、炎症性皮肤病。目前病因不清,认为是在遗传背景下,由免疫、心理、环境等因素共同作用引起的疾病。结缔组织病是一组系统受累的自身免疫性疾病,包括红斑狼疮、硬皮病、肌炎、血管炎、干燥综合征。银屑病和结缔组织病均是与自身免疫密切相关的疾病,目前尚无大数据研究。研究中发现合并两种疾病的患者症状、体征、疾病进程与单发患者间存在差异,临床上有时难以辨认。

## 1 银屑病与结缔组织病的发病机制

目前认为,Th17细胞在银屑病、SLE发病中起重要作用,其共同的细胞因子主要包括白细胞介素

(IL)17、IL-21、IL-23<sup>[1]</sup>。在银屑病的炎症过程中,肿瘤坏死因子(TNF)并非唯一的核心炎性介质,IL-23/IL-17炎症通路同样起重要作用,抗原提呈细胞产生IL-23诱导和维持Th17细胞的分化,后者产生IL-17和IL-22介导银屑病的表皮过度增殖、角质形成细胞免疫激活和炎症反应<sup>[2]</sup>。同样,IL-17水平在初治SLE患者血清中表达升高,且与临床活动度评分呈正相关,同时发现,Th17细胞和IL-21血清浓度增高,认为三者对狼疮性肾炎的发病起重要作用<sup>[3]</sup>。编码IL-21的染色体4q27区域的基因多态性已证实与银屑病、SLE、系统性硬化等多种自身免疫病的发病相关<sup>[4-5]</sup>。2009年,拮抗IL-17/IL-23的优特克单抗(ustekinumab)已获美国食品药品监督管理局

(FDA)批准治疗银屑病,直接拮抗IL-17的苏金单抗(secukinumab)治疗SLE的有效性已被临床试验证实<sup>[6]</sup>。

## 2 银屑病与SLE

SLE是自身免疫介导的以免疫性炎症为突出表现、多系统受累和血清多种自身抗体为临床特征的结缔组织病。目前认为,SLE的发病可能与多克隆B细胞的活化与自身抗体介导的免疫刺激有关。研究已证实,SLE与各种自身免疫性疾病,如类风湿性关节炎,干燥综合征、霍奇金病和克罗恩病等有关<sup>[7]</sup>。SLE合并银屑病多为个案报道,Li等<sup>[8]</sup>通过全基因组关联分析,发现NFKBIA和IL28RA是中国汉族人银屑病和SLE共同的易感基因位点。1983年,Kulick等<sup>[9]</sup>研究认为,抗Ro抗体为银屑病合并SLE的特异血清抗体,但目前对于此观点尚有争议。Tselios等<sup>[10]</sup>对1 823例SLE患者的研究发现,63例(3.64%)合并银屑病,其中斑块状银屑病是最突出的亚型,多数患者先发生银屑病,但病情较轻,仅需局部治疗,且银屑病对狼疮活动度无显著影响。

银屑病合并SLE的治疗至今仍是一大难点。二者治疗均包括糖皮质激素、免疫抑制剂和针对炎症通路靶点治疗的生物制剂。系统应用糖皮质激素是SLE的一线治疗,由于停药易使原有银屑病病情加重,因此需谨慎选用,个案报道的有效病例多使用小剂量糖皮质激素(泼尼松5 mg/d)联合免疫抑制剂<sup>[9,11-12]</sup>。SLE常用的免疫抑制剂如吗替麦考酚酯、环磷酰胺对治疗银屑病的疗效有限,抗疟药物易引起银屑病的复发或加重,甲氨蝶呤目前是二者并发的首选免疫抑制剂<sup>[11]</sup>。个案报道中其他有效免疫抑制剂还有雷公藤多苷、硫唑嘌呤等<sup>[10,12]</sup>。治疗SLE的生物制剂主要为靶向B淋巴细胞炎症通路治疗,银屑病则主要是靶向T淋巴细胞治疗,目前美国FDA批准用于银屑病的生物制剂主要包括抗TNF- $\alpha$ 抑制剂英夫利西单抗、阿达木单抗、依那西普单抗和拮抗IL-17/IL-23的优特克单抗及T细胞靶向生物制剂阿法赛特(alefacept)。TNF- $\alpha$ 在SLE发病机制中的作用尚有争议,SLE患者血清TNF- $\alpha$ 水平明显升高,且与疾病活动度密切相关。一项难治性中度活动性SLE患者应用英夫利西单抗治疗的小样本研究显示,部分患者关节症状缓解,尿蛋白减少,但一旦停药,疾病很快复发,且抗双链DNA抗体滴度与C3水平无改善<sup>[13]</sup>,同时有继发于TNF- $\alpha$ 抑制剂治疗引起的药物性狼疮和长期随访中观察到严重不

良反应<sup>[14]</sup>。但Varada等<sup>[15]</sup>研究认为,TNF- $\alpha$ 拮抗剂诱发狼疮少见,并与其他药物诱导性狼疮不同,其病程自限,停药后可自行好转,且优特克单抗、阿巴西普(abatacept)可作为更好的选择。也有报道,阿巴西普用于狼疮肾炎晚期小鼠,可减少蛋白尿,延长生命<sup>[16]</sup>。利妥昔单抗(一种B细胞分化抗原CD20单克隆抗体)常被用于治疗SLE,Jimenez-Boj等<sup>[17]</sup>报道其治疗关节病性银屑病亦有良好疗效。

## 3 银屑病和皮炎

皮炎是一种具有特征性皮肤受累和肌肉炎症的自身免疫性结缔组织病。其诊断标准包括临床体征、肌酶升高和肌电图异常,确诊主要依靠肌肉活检。国内外偶有银屑病合并皮炎的病例报道,其发病先后无特殊,但在所有的报道中二者的病程相对独立,无互相影响<sup>[18-20]</sup>。皮炎不典型皮疹如头皮红斑、脱屑和萎缩,常被误认为合并银屑病。皮炎病程早期可无肌肉参与称为无肌病性皮炎,其皮疹表现可不典型,难以与银屑病鉴别。因此,皮炎患者是否合并银屑病常需组织病理辅助诊断。

银屑病合并皮炎在治疗上应注意以下几点。第一,皮炎的一线治疗目前仍是糖皮质激素,对糖皮质激素治疗反应差或减量时复发的患者,可考虑应用免疫抑制剂。常用的免疫抑制剂包括甲氨蝶呤、硫唑嘌呤、环孢素、麦考酚酯、环磷酰胺、羟氯喹等。国外个案报道皮炎合并银屑病有效治疗多为应用中小剂量的糖皮质激素联合甲氨蝶呤<sup>[18-19]</sup>,但由于甲氨蝶呤易诱发肺间质病变,银屑病合并皮炎肺间质受累的患者不应选用甲氨蝶呤治疗。第二,皮炎患者的预后取决于全身症状,其主要影响肌肉、肺部和心脏。肌肉损伤和间质性肺疾病常需大剂量口服糖皮质激素治疗,但由于停药易诱发严重银屑病,因此,银屑病合并皮炎患者糖皮质激素的应用及减量需谨慎。第三,糖皮质激素、免疫抑制剂无效或使用受限时,可考虑生物制剂,但目前其应用仍处于试验阶段。TNF- $\alpha$ 拮抗剂对银屑病疗效确切,在皮炎的治疗中均为个案报道<sup>[20]</sup>,尚无大样本临床随机对照研究。研究证实,TNF- $\alpha$ 拮抗剂对于皮炎小鼠模型治疗有效<sup>[21]</sup>。且从个案报道来看,TNF- $\alpha$ 拮抗剂对皮炎有良好疗效,包括那些传统方法治疗无效病例。但近年来,亦有TNF- $\alpha$ 拮抗剂诱导或加重皮炎,特别是加重皮炎相关肺间质疾病的报道<sup>[22]</sup>。因此,

TNF- $\alpha$  拮抗剂在皮炎中的疗效和安全性仍需进一步的研究。拮抗 IL-17/IL-23 的优特克单抗 21 和 B 细胞分化抗原 CD20 单抗 18 对于银屑病合并皮炎患者治疗可能有效。静脉用免疫球蛋白对于难治性皮炎是一种安全的选择,但也有报道静脉用免疫球蛋白诱导银屑病严重复发<sup>[23]</sup>。银屑病常用的光化学疗法也有诱发皮炎的报道<sup>[24]</sup>。临床应用需注意。

#### 4 银屑病和硬皮病

系统性硬皮病是一种累及多系统的自身免疫性结缔组织病,其病因未知,表现为血管受累,导致组织缺血和继发纤维化。主要分为两种类型:局限型和弥漫型。皮肤受累是主要临床特征,尚无特效治疗药物,目前治疗主要为抗纤维化、扩血管、免疫调节和免疫抑制及对症处理,预后取决于全身表现。银屑病合并系统性硬皮病的报道较少,Harrison 等<sup>[25]</sup>报道 3 例系统性硬皮病与银屑病合并发生,Harrison 认为,两种疾病具有共同的遗传和免疫学基础,已证实 HLA DRw52 血清型与系统性硬皮病和银屑病有关,但尚未确定两种疾病的 HLA 模式。

在银屑病合并硬皮病的治疗方面,有文献报道,治疗硬皮病雷诺现象的钙通道阻滞剂和血管紧张素 II 受体拮抗剂,如硝苯地平、氯沙坦等诱发银屑病发病和加重,但在大多数情况下,银屑病症状在用药几个月后均有缓解<sup>[26]</sup>。然而,由于硬皮病肾脏并发症的严重性,这些药物仍应在权衡利弊后被使用。肺动脉高压是目前硬皮病患者死亡的主要原因。目前治疗药物包括环磷酰胺、波生坦、西地那非、前列环素衍生物、糖皮质激素等,除糖皮质激素外尚未发现其他药物有加重银屑病的证据。

#### 5 结语

随着国内外学者对银屑病及结缔组织病病因、发病机制的了解加深,逐渐发现两种病发病通路的重叠与临床特征的联系,并指导制定新的治疗方案,但生物制剂的疗效及安全性仍需大样本研究。

#### 参 考 文 献

- [1] Han L, Yang J, Wang X, et al. Th17 cells in autoimmune diseases [J]. Front Med, 2015, 9(1): 10-19. DOI: 10.1007/s11684-015-0388-9.
- [2] Puig L. The role of IL 23 in the treatment of psoriasis [J]. Expert Rev Clin Immunol, 2017, 13(6): 525-534. DOI: 10.1080/1744666X.2017.1292137.
- [3] Koga T, Ichinose K, Tsokos GC. T cells and IL-17 in lupus nephritis [J]. Clin Immunol, 2016, pii: S1521-6616(16)30069-9. DOI: 10.1016/j.clim.2016.04.010.
- [4] Diaz-Gallo LM, Simeon CP, Broen JC, et al. Implication of IL-2/IL-21 region in systemic sclerosis genetic susceptibility [J]. Ann Rheum Dis, 2013, 72(7): 1233-1238. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202357.
- [5] Louahchi S, Allam I, Raaf N, et al. Association of rs6822844 within the KIAA1109/TENR/IL2/IL21 locus with rheumatoid arthritis in the Algerian population [J]. HLA, 2016, 87(3): 160-164. DOI: 10.1111/tan.12757.
- [6] Armstrong AW, Vender R, Kircik L. Secukinumab in the treatment of palmoplantar, nail, scalp, and pustular psoriasis [J]. J Clin Aesthet Dermatol, 2016, 9(6 Suppl 1): S12-S16.
- [7] Rúa-Figueroa I, Fernández Castro M, Andreu JL, et al. Comorbidities in patients with primary Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus: a comparative registries - based study [J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2017, 69(1): 38-45. DOI: 10.1002/acr.23015.
- [8] Li Y, Cheng H, Zuo XB, et al. Association analyses identifying two common susceptibility loci shared by psoriasis and systemic lupus erythematosus in the Chinese Han population [J]. J Med Genet, 2013, 50(12): 812-818. DOI: 10.1136/jmedgenet-2013-101787.
- [9] Kulick KB, Mogavero H Jr, Provost TT, et al. Serologic studies in patients with lupus erythematosus and psoriasis [J]. J Am Acad Dermatol, 1983, 8(5): 631-634.
- [10] Tselios K, Yap KS, Pakhotan R, et al. Psoriasis in systemic lupus erythematosus: a single - center experience [J]. Clin Rheumatol, 2017, 36(4): 879-884. DOI: 10.1007/s10067-017-3566-0.
- [11] Walling HW, Sontheimer RD. Cutaneous lupus erythematosus: issues in diagnosis and treatment [J]. Am J Clin Dermatol, 2009, 10(6): 365-381. DOI: 10.2165/11310780-000000000-00000.
- [12] Wang Y, Da G, Yu Y, et al. Coincident systemic lupus erythematosus and psoriasis vulgaris: a case report [J]. G Ital Dermatol Venereol, 2015, 150(6): 749-751.
- [13] Aringer M, Steiner G, Graninger WB, et al. Effects of short-term infliximab therapy on autoantibodies in systemic lupus erythematosus [J]. Arthritis Rheum, 2007, 56(1): 274-279. DOI: 10.1002/art.22327.
- [14] Zattra E, Stan R, Russo I, et al. TNF blockade and cutaneous lupus erythematosus: where do we stand and where are we going? [J]. Immunotherapy, 2013, 5(8): 791-794. DOI: 10.2217/imt.13.82.
- [15] Varada S, Gottlieb AB, Merola JF, et al. Treatment of coexistent psoriasis and lupus erythematosus [J]. J Am Acad Dermatol, 2015, 72(2): 253-260. DOI: 10.1016/j.jaad.2014.10.038.
- [16] Venuturupalli S. Rethinking biologics in lupus nephritis [J]. Lupus, 2016, 25(10): 1102-1110. DOI: 10.1177/0961203316652496.
- [17] Jimenez-Boj E, Stamm TA, Sadlonova M, et al. Rituximab in psoriatic arthritis: an exploratory evaluation [J]. Ann Rheum Dis, 2012, 71(11): 1868-1871. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201897.
- [18] Akiyama M, Ueno T, Kanzaki A, et al. Association of psoriasis with Hashimoto's thyroiditis, Sjögren's syndrome and dermatomyositis [J]. J Dermatol, 2016, 43(6): 711-712. DOI: 10.1111/1346-8138.13265.
- [19] Pavlovic MD, Zecevic RD, Zolotarevski L. Psoriasis in a patient with dermatomyositis [J]. Vojnosanit Pregl, 2004, 61(5): 557-559.
- [20] Montoya CL, Gonzalez ML, Ospina FE, et al. A rare case of amyopathic juvenile dermatomyositis associated with psoriasis successfully treated with ustekinumab [J]. J Clin Rheumatol, 2017, 23(2): 129-130. DOI: 10.1097/RHU.0000000000000430.

- [21] Sugihara T, Okiyama N, Watanabe N, et al. Interleukin-1 and tumor necrosis factor  $\alpha$  blockade treatment of experimental polymyositis in mice[J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(8): 2655-2662. DOI: 10.1002/art.34465.
- [22] Dicaro D, Bowen C, Dalton SR. Dermatomyositis associated with anti-tumor necrosis factor therapy in a patient with psoriasis[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2014, 70(3): e64-65. DOI: 10.1016/j.jaad.2013.11.012.
- [23] Ettler J, Arenberger P, Arenbergerova M, et al. Severe exacerbation of psoriasis after intravenous immunoglobulin in patient with multiple sclerosis that started during biologic therapy[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016, 30(2): 355-356. DOI: 10.1111/jdv.12767.
- [24] Hirose-Matsuda H, Okamoto O, Sakai T, et al. Multiple malignant changes and recurrent infections in the skin associated with long-term exposure to ultraviolet light and topical psoralen plus ultraviolet a therapy[J]. *J Dermatol*, 2015, 42(5): 536-537. DOI: 10.1111/1346-8138.12835.
- [25] Harrison B, Herrick A, Griffiths C. Psoriasis and diffuse systemic sclerosis: a report of three patients[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2000, 39(2): 213-215.
- [26] Oğretmen Z, Askin U, Hiz MM, et al. Triggering drug use in patients with psoriasis: an investigative report from Turkey[J]. *Postepy Dermatol Alergol*, 2014, 31(5): 294-298. DOI: 10.5114/pdia.2014.44019.

(收稿日期:2017-04-18)

## 中国知网推出《中国高被引图书年报》

中国知网(CNKI)中国科学文献计量评价研究中心推出了一套《中国高被引图书年报》,该报告基于中国大陆建国以来出版的422万余本图书被近3年国内期刊、博硕士学位论文、会议论文的引用频次,分学科、分时段遴选高被引优秀学术图书予以发布。据研制方介绍,统计并分析了2013—2015年中国学术期刊813万余篇、中国博硕士学位论文101万余篇、中国重要会议论文39万余篇,累计引文达1 451万条。根据统计数据,422万本图书至少被引1次的图书达72万本。研制方根据中国图书馆分类法,将72万本图书划分为105个学科,分1949—2009年和2010—2014年两个时间段,分别遴选被引最高的TOP 10%图书,共计选出70 911本优秀图书收入《中国高被引图书年报》。统计数据显示,这7万本高被引优秀图书虽然只占全部图书的1.68%,却获得67.4%的总被引频次,可见这些图书质量上乘,在同类图书中发挥了更重要的作用。该报告还首次发布各学科“学科h指数”排名前20的出版单位的评价指标,对客观评价出版社的社会效益——特别是学术出版物的社会效益具有重要的参考价值。

该报告从图书被引用的角度出发,评价图书的学术影响力,弥补了以销量和借阅等指标无法准确评价学术图书的缺憾,科学、客观地评价了图书、图书作者以及出版单位对各学科发展的贡献。

《中国高被引图书年报》把建国以来出版图书全部纳入评价范围属国内首创,是全面、客观评价图书学术影响力的工具,填补了目前图书学术水平定量评价的空白,在帮助图书馆建设特色馆藏和提高服务水平、帮助出版管理部门了解我国学术出版物现状、帮助科研机构科研管理、帮助读者购买和阅读图书等方面,均具有较强的参考价值,也为出版社评估出版业绩、决策再版图书、策划学科选题提供有用的信息。

《中国高被引图书年报》由《中国学术期刊(光盘版)》电子杂志社有限公司出版。该产品的形式为光盘电子出版物,分为理学、工学、农学、医学、人文科学和社会科学6个分卷,随盘赠送图书,欢迎咨询、订购。咨询电话:010-82710850 82895056 转8599, Email: aspt@cnki.net