

# 皮肤炎的小分子药物治疗研究进展

胡以恒<sup>1,2</sup>, 沈晓峰<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>新疆医科大学第五临床医学院, 新疆 乌鲁木齐

<sup>2</sup>新疆医科大学第五附属医院皮肤科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年1月21日; 录用日期: 2024年2月14日; 发布日期: 2024年2月21日

## 摘要

皮肤炎是一种特发性炎症性的累及皮肤或肌肉系统的疾病, 具有特征性的皮肤表现和(或)对称性四肢近端肌肉无力症状。年龄和性别标准化的皮肤炎的患病率为每100,000名成人28.6例, 平均年发病率为每100,000名成人有2.8~3.0例。皮肤炎相关药物使用率从诊断后第一年的73%下降到第八年的46%。糖皮质激素是最常用的药物类别, 但仍有许多病人经上述治疗无效, 发展为难治性皮肤炎。该研究就生物制剂及JAK抑制剂在皮肤炎中的应用进展进行综述, 以期为皮肤炎的临床治疗提供参考。

## 关键词

皮肤炎, 生物制剂, 酪氨酸蛋白激酶抑制剂, 临床治疗

# Research Progress in Small-Molecule Drug Therapy for Dermatomyositis

Yiheng Hu<sup>1,2</sup>, Xiaofeng Shen<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>The Fifth Clinical Medical College of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

<sup>2</sup>Department of Dermatology, The Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Jan. 21<sup>st</sup>, 2024; accepted: Feb. 14<sup>th</sup>, 2024; published: Feb. 21<sup>st</sup>, 2024

## Abstract

Dermatomyositis is an idiopathic inflammatory disease involving the skin or muscle system, with characteristic skin manifestations and (or) symmetrical muscle weakness proximal to the extremities. The prevalence of age- and sex-standardised dermatomyositis was 28.6 cases per 100,000 adults, with an average annual incidence of 2.8~3.0 cases per 100,000 adults. Dermatomyositis-rela-

\*通讯作者。

ted drug use decreased from 73% in the first year after diagnosis to 46% in the eighth year. Glucocorticoids are the most commonly used drug class, but many patients still develop refractory dermatomyositis. This study summarizes the application progress of biological agents and JAK inhibitors in dermatomyositis, in order to provide a reference for the clinical treatment of dermatomyositis.

## Keywords

Dermatomyositis, Biological Agents, Tyrosine Protein Kinase Inhibitor, Clinical Therapy

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

皮肌炎(DM)是一种罕见的特发性炎症性肌病,其特征是进行性近端肌肉无力和特征性皮肤表现。其他常见表现包括心脏异常、肺部疾病、间质性肺疾病和恶性肿瘤等[1]。DM的平均诊断年龄在40至60岁之间,且女性患皮肌炎的风险较高,是男性的2倍。在全球为数不多的关于DM的流行病学报告中,发病率和患病率估计差异很大,报告的发病率范围为每10万人年0.1至10例,患病率范围为每10万人1.97至21.5例。

糖皮质激素是治疗DM的基础,通常结合使用免疫抑制剂,如甲氨蝶呤、环磷酰胺、环孢素、硫唑嘌呤、他克莫司、霉酚酸酯等。此外,静脉注射免疫球蛋白、利妥昔单抗或其他生物疗法也有助于提高治疗效果,从而减少对糖皮质激素的需求。本研究将探讨小分子药物在皮肌炎治疗中的应用,以期DM的临床治疗提供更多思路和参考。

## 2. 生物制剂

近年来,生物制剂作为治疗DM的新兴方式表现出显著的治疗效果。北美风湿病研究联盟会议曾对难治性青少年皮肌炎(JDM)采用生物制剂的情况进行了归纳总结。结果表明,以利妥昔单抗、阿巴西普、托珠单抗以及抗肿瘤坏死因子- $\alpha$ 等四种药物为主的生物制剂在治疗难治性JDM方面展现出显著的治疗效果。此外,阿达木单抗和英夫利昔单抗在难治性JDM患者中的治疗左右也已在一系列病例中被发现并报道[2]。Fasano等人对接受利妥昔单抗治疗的458例难治性肌炎患者的临床数据进行分析,其中78.3%的患者的皮肤和肌肉表现在应用利妥昔单抗后有较好的改善。其中大多数患者肌炎特异性自身抗体结果呈阳性改变,并且症状在应用利妥昔单抗后并没有出现症状的反复( $\geq 12$ 个月)。在另一项涉及120例难治性DM/JDM患者的大样本随机对照试验中,在利妥昔单抗治疗后,患者总体上显示皮肤及肌肉症状的改善。并且症状是否能达到快色的缓解,缓解程度及在以后的病程中是否能达到长期缓解,与患者在疾病的早期阶段接受利妥昔单抗治疗相关,有更快改善的趋势。此外,利妥昔单抗在目前的病例报道中可以改善患者甲襞区的血管分布异常,表现出用于改善患者肢端末梢微小血管受损的潜力。

一项随机治疗试验发现,该药可明显改善成年DM或PM患者的疾病活动性和肌肉活检特征。治疗后,有42%的患者疾病活动度下降,同时肌肉性能也显著改善。在治疗后患者的肌肉活检组织中发现与肌肉再生修复相关的Foxp3+调节性T细胞(Tregs)的表达较未采取该治疗的患者肌肉组织增加,这一研究结果提示阿巴西普可通过调节性T细胞的表达进而在受损的平滑肌组织中发挥治疗效果。Zhang等[3]的

研究指出, 对于 RP-ILD 患者, 托珠单抗是一种当激素联合免疫抑制剂方案无效时的抢救疗法。在一项包含了 3 例难治性 DM 患者的前瞻性研究中, 研究人员对 3 例以皮肤表现为主要症状的难治性 DM 患者进行了为期 12 周的口服阿普斯特治疗。研究结果显示, 他们的皮损面积, 皮损的严重程度及对肌炎患者病情活动评分的结果均相较治疗前有明显改善。其中 2 例患者基于瘙痒视觉模拟量表的评分结果和皮肤病生活质量指数的评分结果较治疗前均有所改善。这一研究结果表明, 在这些患者中, 口服阿普斯特治疗能够有效减轻皮肤病变的严重程度, 改善患者的生活质量。Faguer 等人的报告[4]中描述了一例患有难治性 DM 并伴有血栓性微血管病的患者, 该患者对系统应用糖皮质激素、静脉注射免疫球蛋白和血浆置换等治疗病情均没有出现好的进展, 并且在治疗过程中出现了广泛的肢端紫绀、无尿和癫痫持续状态。在应用依库珠单抗, 特异性阻断补体 C5 介导参与的途径后, 患者的肌炎相关症状得到了有效控制, 顽固持续的肢端紫绀症状也有了较好的缓解, 血清肌酸激酶和肌红蛋白水平迅速下降。与激素联合免疫抑制剂的传统治疗效果形成鲜明对比, 表明依库珠单抗阻断补体 C5 的治疗机制对重度难治性 DM 是一种行之有效的补充疗法。这一观察结果支持了在难治性 DM 患者中深入研究 C5 阻断剂的必要性。此外, 全人源免疫球蛋白 G1 $\kappa$  抗 IFN- $\alpha$  单克隆抗体西法木单抗, 该药物可阻断大多数 IFN- $\alpha$  亚型介导通路, 被视为一种针对传统治疗无效的 DM/PM 患者时的重要的候选治疗药物[5]。

### 3. JAK 抑制剂

酪氨酸蛋白激酶(JAK)/信号转导和转录激活因子(STAT)信号通路分布广泛, 涉及多种免疫调节系统。JAK/STAT 信号通路的异常使得促炎细胞因子信号被激活, 后续产生并被激活的免疫活性物质可促成自身免疫性疾病的发展[6]。炎症性肌病(Dermatomyositis, 简称 DM)的发病机制之一涉及 JAK/STAT 途径的介导。在这一过程中, 主要的信号分子 I 型干扰素(IFN $\alpha/\beta$ )通过结合到患者骨骼肌组织中浆细胞样树突细胞上的 IFN 受体发挥作用, 这一交互作用激活了 JAK/STAT 通路, 通路的激活会引起以 CXCL9 和 CXCL10 为主的多种信号分子的转录和翻译。这些趋化因子会进一步激活 CD8+T 细胞, 触发 CD8+T 细胞对自身角质形成细胞的免疫攻击。同时, 它们还会促使其他炎性细胞因子的产生, 引发炎症反应的加剧, 并吸引更多炎性细胞聚集到受损皮肤区域。JAK 抑制剂通过阻断 JAK 的磷酸化和活化使 JAK 无法磷酸化 IFN 受体, 继而无法结合并激活 STAT, 从而阻止基因的转录、翻译, 减少趋化因子的产生, 避免激活 CD8+T 细胞的免疫攻击, 继而发挥免疫调节和抗炎的作用。在证实了 JAK 抑制在风湿性疾病中的疾病改善作用后, 已成为难治性 DM 的潜在治疗方法[7] [8]。持续的难治性 DM 在几种一线和二线治疗(如甲氨蝶呤、霉酚酸盐、硫唑嘌呤)没有改善, JAK 抑制剂为成人 DM 的潜在治疗方法, 越累越多被选择, 显著改善或解决 DM 表现, 包括皮肤损伤、肌肉无力、ILD 和钙质沉着症。临床症状的改善是 DM 患者最显著的因素, 作为结果被测量时, DM 患者的 CDASI 评分平均提高了 19 分。据报道, 大多数成人 DM 病例在使用 JAK 抑制剂治疗后的改善, 大多数被描述为肌肉力量的增加。

此外, 大多数 DM 患者在接受 JAK 抑制剂治疗时, 能够减少或停止皮质类固醇治疗, 这进一步支持了 JAK 抑制剂在糖尿病中的治疗潜力。目前还没有 JAK 抑制剂用于 DM, 限制了其临床应用。目前批准用于自身免疫性疾病的 JAK 抑制剂包括托法替尼、鲁索替尼和巴瑞替尼。

托法替尼是美国食品药品监督管理局(FDA)首个批准用于治疗自身免疫性疾病的 JAK 抑制剂。最初, 它被批准用于器官移植后的抗排斥治疗, 后来也被用于治疗类风湿性关节炎、银屑病等疾病。Navarro 等[9]报道了一例难治性抗 NXP2 抗体阳性的 DM 患者, 在服用托法替尼 16 周后, 患者的大腿和臀部出现的红斑, 以及伴随的皮肤硬化、皮下结节和溃疡, 都明显得到了改善。这进一步证实了托法替尼对于严重皮肤疾病的有效性。另外, Wendel 等也报告了两例严重的皮肤炎患者, 他们接受了口服托法替尼治疗, 每次 5 毫克, 每天 2 次, 用于治疗严重的钙化问题。Takatani [10]研究了一例抗 MAD5 阳性的 DM 患者,

伴有渐进性间质性肺疾病(SPILD),在接受了3周的托法替尼治疗(每日10毫克)后,症状有了显著的好转。在一项研究中,对4例难以治疗的皮炎患者,经历了多种免疫抑制剂治疗失败后,他们开始口服托法替尼,每次5毫克,每天2次,治疗期为6个月。在随访期间,观察到皮疹、关节疼痛和肌肉力量均有显著改善,并且没有出现不良反应或复发的情况[11]。另一项国内临床研究包括了18名抗MDA5阳性的非肌病性皮炎患者,这些患者接受了为期1年的治疗,包括糖皮质激素和托法替尼的联合治疗,每日分2次服用5毫克的托法替尼。与此相对照,还有32名患者接受了传统治疗方法。研究结果表明,在接受托法替尼治疗的患者中,经过6个月的治疗,无间质性肺炎患者的生存率达到100%(18/18),明显高于对照组患者(生存率为78%,25/32)。这一显著差异在统计学上得以验证。此外,血清铁蛋白水平、单次呼吸一氧化碳扩散能力以及高分辨CT检查结果均呈现显著改善。

鲁索替尼是一种选择性抑制剂,主要靶向JAK1和JAK2,广泛应用于肿瘤治疗,尤其在处理骨髓纤维化时表现出显著效果,并已证明其在免疫调节方面具备出色的功效。它对循环细胞因子水平产生影响,对树突状细胞和T淋巴细胞的激活进行调控,这些分子已被证实在皮炎的病理过程中具有一定作用。一名72岁的难治性皮炎患者,经过高剂量糖皮质激素和硫唑嘌呤治疗无效后,添加了丙种球蛋白(IVIG)和霉酚酸酯,部分症状得到了缓解。一年后,患者出现了发热和脾肿大的症状。随后,开始了鲁索替尼治疗(每日30mg剂量),两个月后,患者的发热和盗汗症状消失,脾脏缩小,肌力和体重有所改善,皮肤损伤完全消退。随访12个月,患者未出现复发或任何不良反应。

巴瑞替尼是一种高度选择性的JAK1/2抑制剂,具有能够中断JAK信号通路的能力,从而抑制IL-6和IL-2的激活。有个案报道中提到,一位58岁的皮炎女性患者,在接受强的松和甲氨蝶呤治疗后,她的肌肉无力、关节疼痛以及吞咽困难有轻微改善。经过5个月的静脉注射免疫球蛋白治疗,肌酸激酶水平已经回到正常范围,尽管肌肉力量恢复有限。然而患者面部、头皮、耳后持续出现红斑、Gottron丘疹,以及多关节炎的炎症症状再次复发。为了应对这种情况,医生使用巴瑞替尼4mg/d进行治疗。经过3个月的治疗,患者的皮肤病变、肌肉无力和多关节炎出现了显著而快速的改善。随后的1年随访显示,病情持续稳定,且没有观察到与巴瑞替尼相关的不良反应[12]。这些发现表明,使用巴瑞替尼治疗难治性DM患者是安全且有效的,同时也加强了之前的病例研究的可靠性。

#### 4. 总结

DM的治疗仍需要大量的研究支持,更需要个体化的治疗方案。小分子药物治疗目前是临床上备受关注的方法,其中包括生物制剂和JAK抑制剂等多种选择。未来通过大规模的随机对照临床试验,以帮助为DM患者提供最佳治疗方案。这将有助于明确不同治疗方法的最终价值,为难治性DM的临床治疗提供新的方向和思路。

#### 参考文献

- [1] Cobos, G.A., Femia, A. and Vleugels, R.A. (2020) Dermatomyositis: An Update on Diagnosis and Treatment. *American Journal of Clinical Dermatology*, **21**, 339-353. <https://doi.org/10.1007/s40257-020-00502-6>
- [2] Campanilho-Marques, R., Deakin, C.T., Simou, S., et al. (2020) Retrospective Analysis of Infliximab and Adalimumab Treatment in a Large Cohort of Juvenile Dermatomyositis Patients. *Arthritis Research & Therapy*, **22**, 79. <https://doi.org/10.1186/s13075-020-02164-5>
- [3] Zhang, X., Zhou, S., Wu, C.Y., et al. (2021) Tocilizumab for Refractory Rapidly Progressive Interstitial Lung Disease Related to Anti-MDA5-Positive Dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)*, **60**, e227-e228. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa906>
- [4] Faguer, S., Belliere, J. and Ribes, D. (2018) Complement C5-Blocking Agent in Refractory Dermatomyositis. *The Journal of Rheumatology*, **45**, 1710-1711. <https://doi.org/10.3899/jrheum.180060>
- [5] Wilkinson, M.G.L.L., Deakin, C.T., Papadopoulou, C., et al. (2021) JAK Inhibitors: A Potential Treatment for JDM in

- the Context of the Role of Interferon-Driven Pathology. *Pediatric Rheumatology Online Journal*, **19**, 146. <https://doi.org/10.1186/s12969-021-00637-8>
- [6] Tzeng, H.T., Chyuan, I.T. and Lai, J.H. (2021) Targeting the JAK-STAT Pathway in Autoimmune Diseases and Cancers: A Focus on Molecular Mechanisms and Therapeutic Potential. *Biochemical Pharmacology*, **193**, 114760. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114760>
- [7] Harrington, R., Al Nokhatha, S.A. and Conway, R. (2020) JAK Inhibitors in Rheumatoid Arthritis: An Evidence-Based Review on the Emerging Clinical Data. *Journal of Inflammation Research*, **13**, 519-531. <https://doi.org/10.2147/JIR.S219586>
- [8] Wang, F., Sun, L., Wang, S., *et al.* (2020) Efficacy and Safety of Tofacitinib, Baricitinib, and Upadacitinib for Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mayo Clinic Proceedings*, **95**, 1404-1419. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.01.039>
- [9] Navarro-Navarro, I., Jiménez-Gallo, D., Rodríguez-Mateos, M.E., *et al.* (2021) Treatment of Refractory Anti-NXP2 and Anti-TIF1  $\gamma$  Dermatomyositis with Tofacitinib. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, **19**, 443-447. <https://doi.org/10.1111/ddg.14276>
- [10] Takatani, A., Koga, T., Fujita, Y., *et al.* (2020) Efficacy of Tofacitinib for Slowly Progressive Interstitial Lung Disease in a Patient with Anti-MDA5 Antibody-Positive Dermatomyositis. *Clinical Immunology*, **215**, 108451. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108451>
- [11] Moghadam-Kia, S., Charlton, D., Aggarwal, R., *et al.* (2019) Management of Refractory Cutaneous Dermatomyositis: Potential Role of Janus Kinase Inhibition with Tofacitinib. *Rheumatology (Oxford)*, **6**, 1011-1015. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key366>
- [12] Paolo, D., Alice, B., Sara, M., *et al.* (2020) Successful Treatment with Baricitinib in a Patient with Refractory Cutaneous Dermatomyositis. *Rheumatology*, **12**, 12.