

化脓性汗腺炎的发病机制及相关生物制剂的研究进展

李霞¹, 廖承成², 王金容², 李悠¹, 罗嘉新¹

(1. 云南中医药大学, 云南昆明 650000; 2. 云南省中医医院, 云南昆明 650000)

【摘要】化脓性汗腺炎(HS)是一种以囊肿、脓肿、瘢痕及窦道为特征的慢性炎症性皮肤病。传统的药物治疗及外科治疗起效慢、疗效有限且患者耐受性差,近年来生物制剂的出现给HS的治疗带来新的手段。本文对HS的发病机制及相关生物制剂的研究进展进行综述,以期临床医生对HS的诊疗提供参考。

【关键词】化脓性汗腺炎;发病机制;生物制剂

【中图分类号】R758.74+6 **【文献标识码】**A **DOI:**10.11851/j.issn.1673-1557.2025.01.022

化脓性汗腺炎(hidradenitis suppurativa, HS)是一种因毛囊闭锁导致皮脂腺单位受累的慢性复发性疾病,主要表现为疼痛性、深在性、炎性皮损,常伴有高血压、糖尿病、甲亢等系统性疾病^[1],其治疗难度较大。HS传统疗法可分为药物及外科治疗,药物包括抗生素类、维A酸类、糖皮质激素类、免疫抑制剂等。其中,糖皮质激素类药物的有效率最高,但不良反应却高达38%^[2]。外科治疗包括切开引流术、去顶术、二氧化碳激光治疗等局部疗法以及病损切除治疗。其中,局部治疗复发率高,病损切除治疗复发率较低但手术创面较大,切除后的缺损区域往往难以一期愈合,需进一步行创面修复^[3],这给患者带来了极大痛苦,故寻找HS新的治疗手段迫在眉睫。近年来,针对各型炎症反应及相关炎症因子的深入研究为HS的治疗带来了新的希望。自2015年美国批准阿达木单抗为治疗HS的一线生物制剂以来,HS的治疗进入了生物制剂的时代;2023年司库其尤单抗在欧洲和美国获批,IL-1、IL-31等相关靶点的药物也陆续进入相关试验。本文对HS的发病机制及相关生物制剂的研究进展进行综述,以期临床医生对HS的诊疗提供参考。

1 HS的发病机制

HS发病涉及角化过度、滤泡闭塞、卵泡破裂、免疫激活、慢性炎症反应等过程^[4]。遗传、肥胖、摩擦、吸烟等因素均可诱发毛囊上皮角化增生和堵塞,堵塞的毛囊受刺激而发生破裂,毛囊内容物扩散到真皮引发细菌以及病原体感染和损伤相关分子模式(PAMPs/DAMPs),从而导致炎症反应^[5]。这个过程激活多种炎症通路,特别是NOD样受体蛋白3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)炎性小体和toll样受体(toll-like receptor, TLR)的信号传导^[6]。TLR激活巨噬细胞并诱导肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)

的产生, NLRP3激活Caspase-1并切割pro-IL-1 β 产生活性IL-1 β ^[7]。IL-1 β 与成纤维细胞上的IL-1R1受体相结合,进而产生C-X-C基序趋化因子配体(C-X-C motif chemokine ligand, CXCL)1和CXCL6。同时, TNF- α 可激活角质形成细胞,促使其产生CXCL8、CXCL11、CXCL2和CXCL20,这些趋化因子导致单核细胞、中性粒细胞、多核巨细胞、B细胞、浆细胞、T细胞等免疫细胞浸润及基质金属蛋白酶的释放^[8]。活化的树突状细胞通过产生IL-23和IL-12,促进CD4⁺T细胞分别向Th17和Th1细胞极化。Th1、Th17细胞分泌IFN- γ 、IL-17A、IL-17F等因子,进一步激活角质形成细胞,并在炎症回路中募集中性粒细胞和其他免疫细胞。此外,IL-36通过激活炎症小体,增强CD4⁺T细胞的增殖和Th1细胞极化现象来放大Th1反应^[9]。

2 HS相关生物制剂

2.1 HS相关生物制剂的研究汇总 HS相关生物制剂研究的作用靶点、药物、研究方法/获批情况及结局汇总见表1。

2.2 IL-1R拮抗剂 IL-1家族共有11个配体和10个受体,配体与受体结合时表现为促进或抑制炎症。阿那白滞素(IL-1R1受体)可抑制IL-1 α 和IL-1 β 与IL-1R1相互作用。在一项纳入20例HS患者为期12周的试验中,应用安慰剂或阿那白滞素每天100 mg皮下注射进行对照。在第12周时,安慰剂组有2例疾病活动度评分下降,3例达到HiSCR;治疗组完成试验的9例中,有7例疾病活动度评分降低并达到HiSCR^[10]。一项对6例HS患者予以8周阿那白滞素治疗的开放性研究显示,完成整个疗程的5例患者的MSS评分平均下降了34.8分。医生和患者对整体活动的评估分别下降了45.8分和35.6分,DLQI评分显著降低^[11],说明阿那白滞素对HS的治疗有效。但还有一些病例报道显示,阿

通信作者:廖承成,2528426610@qq.com

那白滞素无法改善症状还会因每日的注射给患者带来疼痛。因此,阿那白滞素是否能真正有效运用于临床仍需要更多的临床试验来证实。佩索利单抗能选择性阻断 IL-36 激活的人源化抗体,在一项为期 12 周的随机双盲安慰剂对照试验中,前 2 周每周静脉注射 1200 mg 佩

索利单抗或安慰剂,之后改为每 2 周注射 1200 mg 佩索利单抗或安慰剂。该研究结果显示,试验组 IHS4 评分、dT 计数相对于基线的百分比变化、dT 计数为 0 的患者比例及到达 HiSCR 的患者比例均较安慰剂组改善更明显^[12],证明了佩索利单抗的治疗潜力。

表 1 HS 相关生物制剂研究汇总表

作用靶点	药物	研究方法/获批情况	结局
IL-1R1	阿那白滞素	随机安慰剂对照试验	试验组 78% 的皮肤病生活质量指数(dermatology life quality index, DLQI)下降,78% 达到 HS 临床反应(hidradenitis suppurativa clinical response, HiSCR);安慰剂组 20% DLQI 下降,30% 达到 HiSCR ^[10] 。
		6 例患者的开放研究	DLQI 显著下降,改良塞多利斯评分(modified Sartorius score, MSS)平均下降 34.8 分,医生整体评估下降 45.8 分,患者整体评估下降 35.6 分 ^[11] 。
IL-36R	佩索利单抗	随机安慰剂对照试验	在国际 HS 严重度评分系统(International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System, IHS4)测量中,试验组:评分变化为 -13.9(-25.6, -2.3)分;引流隧道(drainage tunnel, dT)计数相对于基线的百分比变化为 -96.6%(-154.5, -38.8);dT 计数为 0 的患者比例为 18.3%(-7.9, 37.5)。均较安慰剂组改善更明显 ^[12] 。
TNF- α	阿达木单抗	已获批	在 2015 年获得美国食品药品监督管理局批准,建议每周 1 次,连续 36 周,若 12 周仍无效果则后续不太可能受益 ^[13] 。
	英夫利昔单抗	随机安慰剂对照试验	英夫利昔单抗组 57% 患者的 IHS4 降低了 50%,且改善了疼痛视觉模拟评分和 DLQI 评分,效果优于安慰剂组 ^[14] 。
	伊那西普	随机安慰剂对照试验	医生整体评估两组之间差异无统计学意义($P > 0.05$) ^[15] 。
	戈利木单抗	病例报道	患者接受抗生素、甲氨蝶呤联合依那西普治疗 5 年,且每 2 周接受阿达木单抗 80 mg 治疗 1 年。后改为戈利木单抗第 2 周皮下注射 100 mg,然后每月 100 mg,第 12 周 IHS4 = 4,第 36 周 IHS4 = 2 ^[16] 。
		病例报道	甲氨蝶呤和阿达木单抗 80 mg(每 2 周 1 次)治疗,但在 HS(IHS4 = 15)和类风湿关节炎中均未获得最佳反应。甲氨蝶呤和乌司奴单抗 90 mg(3 个月/次)联合获得相同的临床结果。停用乌司奴单抗和甲氨蝶呤,开始皮下注射戈利木单抗,第 12 周 IHS4 = 6,第 36 周 IHS4 = 4 ^[16] 。
	赛妥珠单抗	11 例患者的开放研究	11 例既往使用过阿达木单抗的严重、顽固的 HS 患者,以每 2 周 400 mg 皮下注射赛妥珠单抗。6 例(54.5%)在第 12 周达到 HiSCR;在第 12 周和第 24 周时,患者的 DLQI($P = 0.017, 0.021$)和 IHS4($P = 0.008, 0.007$)评分下降,与基线相比差异有统计学意义($P < 0.05$) ^[17] 。
IL-17	司库其尤单抗	已获批	在 2023 年获得美国食品药品监督管理局批准,达到反应后的 14 个月未观察到复发。在剂量上,2 周 1 次与 4 周 1 次结果比较差异无统计学意义($P > 0.05$) ^[18] 。
	比米珠单抗	II 期临床	试验组第 16 周达到主要终点 HiSCR50 的患者比例明显高于对照组[47.8% vs 8.7% ($P = 0.006$),52.0% vs 2.2% ($P = 0.003$)]。在第 48 周时,超过 75% 的试验组患者达到 HiSCR50,超过 55% 的患者达到 HiSCR75 ^[19] 。
	布罗达单抗	10 例患者的开放研究	在第 2 周时就有患者达到 HiSCR,所有患者在第 12 周时均达到 HiSCR ^[20] 。

2.3 TNF 抑制剂 阿达木单抗(全人源化肿瘤坏死因子单克隆抗体)获批治疗 HS 后,其临床实践表明,在达到 HiSCR 后仍坚持用药至 36 周更利于患者的症状控制和减少复发;若用药至 12 周时仍未达 HiSCR,则建议更换其他药物,其安全性及不良反应发生率与安慰剂相比差异无统计学意义^[21,13]。英夫利昔单抗(人-小鼠嵌合 IgG 单克隆抗体)也显示出对 HS 的疗效。一项关于英夫利昔单抗的安慰剂随机双盲试验显示,在第 8 周时试验组 57% 患者的 IHS4 评分降低了 50%,且较安慰剂组显著改善了患者的疼痛及生活质量^[14]。在一项 20 例患者的安慰剂对照试验中,应用另一种 TNF 抑制剂伊那西普(TNF 的二聚体融合蛋白),结果显示,两组的整体治疗效果比较差异无统计学意义^[15]。戈利木单抗和赛

妥珠单抗对于 HS 的治疗作用虽多存在于病例报道和队列研究中,但两者显示出了作为阿达木单抗应答无效的替代选择的可能性^[16-17]。

2.4 IL-17 抑制剂 IL-17 家族有 6 位家族成员,分别从 IL-17A 到 IL-17F,司库其尤单抗为 IL-17A 抑制剂的抑制剂。有研究显示,司库其尤单抗在达到 HiSCR 后停药 14 个月仍未观察到复发,且相较阿达木单抗的 1 周 1 次,司库其尤单抗 4 周 1 次的给药方式更为便捷^[18]。对 IL-17A 具有高亲和力的比米珠单抗也在症状的改善及控制上效果较好,有研究显示,比米珠单抗在第 16 周时显著改善了 HS 相关临床表现及患者生活质量,且效果可持续到第 48 周^[19]。布罗达单抗不仅能够抑制 IL-17A,而且还能抑制 IL-17C、IL-17E、

IL-17F, HS 患者对布罗达单抗的临床反应极快,可在较短时间内显著减少 dT 计数^[20]。

3 小结与展望

基于随机对照试验、开放研究及病例报道的数据显示, TNF 抑制剂、IL-1R 拮抗剂以及 IL-17A 抑制剂在 HS 的治疗过程中均展现出了较为可观的应用前景。然而,随着生物制剂使用时长的增加,患者体内会形成耐药抗体,治疗效果也随之降低。因此,如何有效降低因耐药而引发的治疗无应答现象,成为生物制剂治疗 HS 所面临的难题之一。生物制剂通常需要持续使用较长时间方能充分发挥其疗效,但当前有关其在 HS 长期治疗中的安全性评估,尚缺乏高质量的研究报道。因此,未来有必要开展更多长期、大规模的研究,以确定生物制剂的安全性与有效性。后续在 HS 生物制剂使用的禁忌证界定、药物的合理选择、治疗起始与终止时间的确定,以及是否需联合抗生素与手术等传统治疗手段等多个方面,均有待进一步的系统性研究,从而为 HS 的临床治疗提供更为全面、科学且精准的参考。

参考文献:

[1] 中国反常性痤疮/化脓性汗腺炎诊疗专家共识制订小组. 中国反常性痤疮/化脓性汗腺炎诊疗专家共识(2021版)[J]. 中华皮肤科杂志, 2021, 54(2): 97-104.

[2] 杨爽. 系统药物治疗化脓性汗腺炎 Meta 分析[D]. 唐山: 华北理工大学, 2023.

[3] 汪怡然, 韩春茂, 王新刚. 化脓性汗腺炎外科治疗研究进展[J]. 浙江大学学报(医学版), 2023, 52(6): 795-801.

[4] VOSSSEN A R J V, VAN DER ZEE H H, PRENS E P. Hidradenitis suppurativa: a systematic review integrating inflammatory pathways into a cohesive pathogenic model [J]. *Frontiers in Immunology*, 2018(9): 2965.

[5] FREW J W, HAWKES J E, KRUEGER J G. Topical, systemic and biologic therapies in hidradenitis suppurativa; pathogenic insights by examining therapeutic mechanisms [J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2019(10): 2040622319830646.

[6] HUNGER R E, SUROVY A M, HASSAN A S, et al. Toll-like receptor 2 is highly expressed in lesions of acne inversa and colocalizes with C-type lectin receptor [J]. *British Journal of Dermatology*, 2008, 158(4): 691-697.

[7] GOLDBURG S R, STROBER B E, PAYETTE M J. Hidradenitis suppurativa: Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis [J]. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2020, 82(5): 1045-1058.

[8] MARKOTA ČAGALJ A, MARINOVIĆ B, BUKVIĆ MOKOS Z. New and emerging targeted therapies for hidradenitis suppurativa [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(7): 3753.

[9] VIGNE S, PALMER G, MARTIN P, et al. IL-36 signaling amplifies Th1 responses by enhancing proliferation and Th1 polarization of naive CD4⁺ T cells [J]. *Blood*, 2012, 120(17):

3478-3487.

[10] TZANETAKOU V, KANNI T, GIATRAKOU S, et al. Safety and efficacy of anakinra in severe hidradenitis suppurativa; a randomized clinical trial [J]. *JAMA Dermatology*, 2016, 152(1): 52-59.

[11] LESLIE K S, TRIPATHI S V, NGUYEN T V, et al. An open-label study of anakinra for the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa [J]. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2014, 70(2): 243-251.

[12] ALAVI A, PRENS E P, KIMBALL A B, et al. Proof-of-concept study exploring the effect of spesolimab in patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial [J]. *The British Journal of Dermatology*, 2024, 191(4): 508-518.

[13] JEMEC G B E, OKUN M M, FORMAN S B, et al. Adalimumab medium-term dosing strategy in moderate-to-severe hidradenitis suppurativa: integrated results from the phase III randomized placebo-controlled PIONEER trials [J]. *The British Journal of Dermatology*, 2019, 181(5): 967-975.

[14] GRANT A, GONZALEZ T, MONTGOMERY M O, et al. Infliximab therapy for patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial [J]. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2010, 62(2): 205-217.

[15] ADAMS D R, YANKURA J A, FOGELBERG A C, et al. Treatment of hidradenitis suppurativa with etanercept injection [J]. *Archives of Dermatology*, 2010, 146(5): 501-504.

[16] ESME P, AKOGLU G, DALKIRAN C D, et al. Certolizumab pegol in the treatment of severe hidradenitis suppurativa after adalimumab failure: A real-life experience [J]. *Dermatologic Therapy*, 2022, 35(11): e15782.

[17] MELENDEZ-GONZALEZ M D M, HAMAD J, SAYED C. Golimumab for the treatment of hidradenitis suppurativa in patients with previous TNF- α treatment failure [J]. *The Journal of Investigative Dermatology*, 2021, 141(12): 2975-2979.

[18] RIBERO S, RAMONETTA A, FABBROCINI G, et al. Effectiveness of Secukinumab in the treatment of moderate-severe hidradenitis suppurativa: results from an Italian multicentric retrospective study in a real-life setting [J]. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2021, 35(7): e441-e442.

[19] UCB. UCB's Therapeutic Focus [EB/OL]. [2023-07-31]. <http://reports.ucb.com/our-purpose-and-strategy/UCBs-therapeutic-focus>.

[20] FREW J W, NAVRAZHINA K, GRAND D, et al. The effect of subcutaneous brodalumab on clinical disease activity in hidradenitis suppurativa: An open-label cohort study [J]. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2020, 83(5): 1341-1348.

[21] RYAN C, SOBELL J M, LEONARDI C L, et al. Safety of adalimumab dosed every week and every other week: focus on patients with hidradenitis suppurativa or psoriasis [J]. *American Journal of Clinical Dermatology*, 2018, 19(3): 437-447.

(收稿日期: 2024-07-29)