

# TyK2抑制剂 deucravacitinib 治疗系统性红斑狼疮的研究进展<sup>Δ</sup>

赵 玥<sup>1,2\*</sup>, 钟 雪<sup>1#</sup>, 杨 照<sup>3</sup>(1. 北京大学人民医院药学部, 北京 100044; 2. 北京大学药学院, 北京 100191; 3. 北京大学第一医院科研处, 北京 100034)

中图分类号 R969;R967 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2023)12-1529-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2023.12.23



**摘要** deucravacitinib 是一种选择性酪氨酸激酶 2 抑制剂, 对于各种免疫系统疾病均显示出一定的治疗潜力, 其用于系统性红斑狼疮(SLE)目前还处在临床试验阶段。deucravacitinib 口服给药易吸收, 并可在 24 h 内引起药效学效应。与安慰剂比较, 治疗第 32 周时, deucravacitinib 组患者符合 SLE 反应指数 4 的比例更高, 且在英国狼疮评估小组综合狼疮评估、皮肤红斑狼疮疾病面积和严重程度指数 50、狼疮低疾病活动状态和活动、肿胀及压痛关节计数方面的反应率也更高。安全性方面, deucravacitinib 组皮疹、痤疮等不良事件发生率较高, 但仍需进一步观察。目前, 已有更多研究正在对 deucravacitinib 治疗 SLE 的有效性和安全性进行评估, 期待更多数据验证 deucravacitinib 的治疗潜力。

**关键词** deucravacitinib; 酪氨酸激酶抑制剂; 系统性红斑狼疮

## Research progress about TyK2 inhibitor deucravacitinib for the treatment of systemic lupus erythematosus

ZHAO Yue<sup>1,2</sup>, ZHONG Xue<sup>1</sup>, YANG Zhao<sup>3</sup>(1. Dept. of Pharmacy, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China; 2. School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China; 3. Research Department, Beijing University First Hospital, Beijing 100034, China)

**ABSTRACT** Deucravacitinib is a selective tyrosine kinase 2 inhibitor. It has shown certain therapeutic potential for various immune system diseases, and its use in systemic lupus erythematosus (SLE) is currently in the clinical trial stage. Deucravacitinib is easily absorbed by oral administration and can cause pharmacological effects within 24 hours. Compared with placebo, after 32 weeks of treatment, patients in the deucravacitinib group who meet the SLE response index 4 have a higher proportion, and a higher response rate in the British Isles Lupus Assessment Group's comprehensive lupus assessment, cutaneous lupus erythematosus disease area and severity index of 50, low disease activity status, and activity, swelling, and tenderness joint counts. In terms of safety, the incidence of adverse events such as rash and acne is higher in the deucravacitinib group than placebo group, but further observation was still needed. At present, more studies are evaluating the cost-effectiveness and safety of deucravacitinib in the treatment of SLE, with the expectation of more data validation of deucravacitinib's therapeutic potential.

**KEYWORDS** deucravacitinib; tyrosine kinase inhibitor; systemic lupus erythematosus

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种典型的、慢性的全身性自身免疫性疾病<sup>[1]</sup>, 其临床表现多样, 发病机制复杂, 常累及多个器官, 包括皮肤、关节、肾脏、浆膜、肺、中枢神经系统和造血系统, 以反复发作为特征<sup>[2]</sup>。SLE 好发于育龄期女性, 并且常见于非裔美国女性和其他少数民族女性<sup>[3]</sup>, 发病年龄高峰为 20~30 岁, 男女比例为 1:9~1:10<sup>[1]</sup>, 但也有 15%~20% 的患者可能发病于儿童时期, 目前其发病机制尚不清楚<sup>[2]</sup>。SLE 的治疗手段主要是糖皮质激素、抗疟药、非甾体抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drugs,

NSAIDs)、免疫抑制剂和 B 细胞靶向生物制剂等, 治疗手段较为局限<sup>[3]</sup>。

deucravacitinib 是一种选择性酪氨酸激酶 2 (tyrosine kinase 2, TyK2) 变构抑制剂, 其以假激酶(JH2)结构域为靶点, 是一种具有潜在高选择性的抑制剂。该药于 2022 年 9 月 9 日被美国 FDA 批准用于适合全身治疗或光疗的中重度斑块型银屑病成人患者(推荐剂量为 6 mg, 口服, 每日 1 次<sup>[4]</sup>), 成为近十年来上市的首款口服银屑病治疗药物, 且安全性较好。同时, deucravacitinib 正在被尝试用于其他疾病的治疗, 包括银屑病关节炎、SLE [NCT03252587, NCT03920267]、狼疮肾炎[NCT03943147]和炎症性肠病等<sup>[5]</sup>。本文就 deucravacitinib 在 SLE 治疗方面的药理作用、临床应用的有效性和安全性的研究现状进行介绍, 旨在为扩宽该药的临床应用提供更多思路。

**Δ 基金项目** 北京大学人民医院研究与发展基金资助项目(No. RDJP2022-37)

\* 第一作者 硕士研究生。研究方向: 药学、医药卫生方针政策与法律。E-mail: zhaoyue\_1101@163.com

# 通信作者 主管药师, 博士。研究方向: 药品真实世界研究、免疫药物机制。电话: 010-88325750。E-mail: bhdzhangxue@126.com

## 1 药理作用

### 1.1 作用机制

JAK 细胞内信号通路有 4 个 JAK 亚型——JAK1、JAK2、JAK3 和 TyK2<sup>[6]</sup>, 其中 TyK2 是一种细胞内激酶, 可激活信号转导子和转录激活子(signal transducer and activator of transcription, STAT)蛋白依赖性转录和炎症性疾病关键免疫介质[如白细胞介素 12(interleukin-12, IL-12)、IL-23、I 型和 III 型干扰素(interferon, IFN)受体]下游的功能性反应, 介导参与 SLE 发病机制的关键细胞因子的信号转导<sup>[6-7]</sup>。deucravacitinib 是一种强效的、高选择性的、TyK2 变构抑制剂, 相较于结合位点为三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)的其他 JAK 抑制剂, deucravacitinib 具有高度特异性, 其通过与 JH2 假激酶结构域结合而发挥作用, 并将 JH2 假激酶锁定在非激活状态<sup>[1,6-7]</sup>, 从而稳定酶的调节结构域和催化结构域之间的抑制性相互作用, 导致受体介导的 TyK2 及其 STATs 下游通路活化受到变构抑制<sup>[8]</sup>。

### 1.2 药动学特征

NCT02534636 研究是一项随机、双盲的临床试验, 其目的是评估 deucravacitinib 的药动学、药效学特征和安全性。该研究纳入了年龄在 18~50 岁, 体质指数在 18~40 kg/m<sup>2</sup>, 通过病史、体格检查、12 导联心电图和实验室评价确定为健康的志愿者。研究显示, 无论是单次剂量递增给药( $n=8$ , 给予 deucravacitinib 1、3、10、20、40 mg), 还是多次剂量递增给药( $n=12$ , 给予 deucravacitinib 2、4、6、12 mg, bid 或 12 mg, qd), deucravacitinib 均可被迅速吸收至体循环中。单次给药后的表观消除半衰期( $t_{1/2}$ )为 7.9~15.0 h, 峰浓度( $C_{max}$ )和 IFN 药-时曲线下面积(area under the curve, AUC<sub>INF</sub>)随剂量递增而升高, 且在剂量  $\geq 10$  mg 时显示出明显的剂量比例性; 在评估尿液回收率时, 所有剂量的回收率范围为 10%~15%, 肾脏清除率范围为 27.5~54.2 mL/min。而多次给药后的  $t_{1/2}$  为 7.5~13.1 h, 药动学特征与单次给药相似, 但其在剂量  $\geq 4$  mg, bid 时即显示出剂量比例性, 同时观察到中度蓄积(首次给药即可达到单次给药  $C_{max}$  的 1.4~1.9 倍), 在第 5 d 时达到稳态。该研究表明, deucravacitinib 口服给药易吸收, 并可在 24 h 内引起药效学效应, 且鉴于该药药动学特征与药效学效应之间的关系, 低日剂量足以在谷浓度水平对 IL-12 介导的 IFN- $\gamma$  提供不同程度的抑制作用, 并产生持续的药理学作用<sup>[8]</sup>。

## 2 临床应用

### 2.1 有效性

NCT03252587 是一项来自 17 个国家的多中心的 II 期、随机、双盲、安慰剂对照试验, 该研究纳入了 363 例 SLE 患者, 旨在评估 deucravacitinib 在活动期 SLE 成人患者中的有效性和安全性。该试验入组标准为年龄在 18~75 岁, 符合 SLE 国际合作诊所 SLE 分类标准, 经中

心实验室检测抗核抗体、抗双链 DNA 抗体、抗 Sm 抗体至少 1 项阳性, 患者需要接受至少 1 种抗疟药或免疫抑制药物的治疗, 并允许接受高达 30 mg/d 泼尼松龙或同等剂量的糖皮质激素的治疗, 以及满足 SLE 疾病活动指数、肌肉骨骼或皮肤黏膜表现等要求; 同时, 该试验排除了药物诱发的红斑狼疮患者, 活动性、重度狼疮肾炎患者, 活动性神经精神性 SLE 患者, 随机分组前 12 周内带有带状疱疹、单纯疱疹或流感感染史的患者或有传播性或复杂性带状疱疹感染病史患者。所有患者随机接受 deucravacitinib 3 mg, bid 或 6 mg, bid 或 12 mg, qd 或安慰剂治疗, 主要疗效指标为第 32 周时符合 SLE 反应指数 4 (SLE responder index 4, SRI-4) 的患者比例。结果显示, 第 32 周时, 安慰剂组患者符合 SRI-4 的比例为 34%, 而 deucravacitinib 3 mg, bid 组患者符合 SRI-4 的比例为 58% [比值比(odds ratio, OR)=2.8, 95% 置信区间(confidence interval, CI)(1.5, 5.1),  $P<0.001$ ], deucravacitinib 6 mg, bid 组为 50% [OR=1.9, 95% CI(1.0, 3.4),  $P=0.02$ ], deucravacitinib 12 mg, qd 组为 45% [OR=1.6, 95% CI(0.8, 2.9),  $P=0.08$ ]; 且与安慰剂比较, deucravacitinib 在英国狼疮评估小组综合狼疮评估、皮肤红斑狼疮疾病面积和严重程度指数 50、狼疮低疾病活动状态和活动、肿胀及压痛关节计数方面的反应率更高( $P<0.05$ )<sup>[4]</sup>。

### 2.2 安全性

NCT02534636 研究还评估了 deucravacitinib 在 100 例健康志愿者(75 例给予 deucravacitinib, 25 例给予安慰剂)中的安全性, 结果表明, 所有受试者在试验期间均未发生严重不良事件, 给药组和安慰剂组的不良事件发生率相似(64.0% vs 68.0%)<sup>[9]</sup>。在单次剂量递增给药队列中, deucravacitinib 组最常见的不良事件为头痛和消化不良, 安慰剂组为头痛, 除安慰剂组中有 1 例出现中度先兆晕厥事件外, 所有不良事件的严重程度均为轻度; 在多次剂量递增给药队列中, deucravacitinib 组的不良事件按发生率从高到低排列依次为头痛、皮疹、上呼吸道感染、痤疮和恶心, 安慰剂组为头痛、上呼吸道感染、皮疹和恶心, 且与安慰剂比较, deucravacitinib 组皮疹、痤疮和荨麻疹样皮肤反应的发生率显著升高。而 II 期试验 NCT03252587 结果表明, 有超过 10% 的患者在治疗过程中观察到上呼吸道感染、鼻咽炎和尿路感染, 且大多数不良事件的严重程度为轻度至中度, 研究者认为大多数不良事件与治疗无关<sup>[4]</sup>。上述常见不良事件的发生频率见表 1(发生率较低的不良事件限于篇幅未列出)。

对于特殊人群用药的安全性, 相关研究表明, 孕妇使用 JAK 抑制剂的数据有限, 临床试验由于多方面原因难以开展<sup>[9]</sup>。对于有吸烟史和正在使用口服避孕药的患者, 可能存在基线风险因素, 在使用 JAK 抑制剂之前, 需对疾病的严重程度及对其他一线治疗药物的反应性进行综合判断<sup>[8]</sup>。

表1 临床试验中deucravacitinib的常见不良事件及发生率[例(%)]

临床试验序列号	队列	干预措施	n	头痛	消化不良	上呼吸道感染	皮疹	痤疮	恶心	尿路感染	鼻窦炎
NCT02534636	单次剂量递增给药队列	deucravacitinib	30	5(16.7)	3(10.0)						
		安慰剂	10	2(20.0)	0						
	多次剂量递增给药队列	deucravacitinib	45	11(24.4)		8(17.8)	9(20.0)	6(13.3)	6(13.3)		
		安慰剂	15	5(33.3)		3(20.0)	2(13.3)	0(0)	2(13.3)		
NCT03252587		deucravacitinib 3 mg	91			13(14.3)				10(11.0)	8(8.8)
		deucravacitinib 6 mg	93			18(19.4)				6(6.5)	13(14.0)
		deucravacitinib 12 mg	89			8(9.0)				7(7.9)	8(9.0)
		安慰剂	90			8(8.9)				3(3.3)	11(12.2)

### 3 研究现状

除上述临床研究外,截至2023年3月7日,deucravacitinib共有4项针对SLE的II~III期临床试验正在进行(表2),预计共招募1316名受试者,以期评估deucravacitinib在SLE患者中的有效性和安全性。

表2 其他deucravacitinib治疗SLE的II~III期试验

临床试验序列号	状态	国家	分期	样本量	适应证	年龄	干预措施	预计完成日期
NCT05617677	招募中	美国	III期	490	SLE	18~75岁	deucravacitinib vs 安慰剂	2027-12-17
NCT05620407	招募中	美国	III期	490	SLE	18~75岁	deucravacitinib vs 安慰剂	2027-12-17
NCT03920267	未招募	美国	II期	261	SLE	18~75岁	deucravacitinib	2025-03-31
NCT04857034	招募中	美国	II期	75	盘状红斑狼疮/亚急性皮肤红斑狼疮	18~75岁	deucravacitinib vs 安慰剂	2026-02-27

### 4 讨论

SLE是一种免疫系统攻击全身健康细胞和组织的疾病。随着临床研究的不断深入,已有较多新的药物研究方向和新的治疗策略用于SLE疾病活动度的改善<sup>[10]</sup>。半个多世纪以来,SLE主要采用非特异性糖皮质激素和免疫抑制剂进行治疗,其治疗目标是缓解病情,减少全身症状或脏器功能紊乱。然而,仅用非特异性糖皮质激素和免疫抑制剂很难达到这一目标,且糖皮质激素可引起多种不良事件(如代谢紊乱等)。而药物引起的免疫功能障碍也是直接导致机会性感染死亡的主要原因之一<sup>[1]</sup>。因此,临床上急需安全性更高的靶向制剂。

deucravacitinib作为首款可口服的细胞内信号激酶TyK2选择性变构抑制剂<sup>[4]</sup>,是免疫介导疾病(包括克罗恩病、银屑病、银屑病关节炎和SLE)的一种有前景的治疗方案,已在既往治疗斑块状银屑病和银屑病关节炎的试验中显示出较好的疗效和耐受性<sup>[11]</sup>。现有的临床试验也表明,deucravacitinib对SLE的治疗也表现出一定的获益,但也有研究认为,deucravacitinib会使患者皮肤和关节受累,提示目前还需要足够的安全性信号以支持药物的可信任度。在II期试验中,deucravacitinib在降低SLE疾病活动性方面优于安慰剂,且安全性可接受<sup>[4]</sup>。目前,除上述临床研究外,截至2023年3月7日,deucravacitinib共有4项II~III期临床试验正在进行,期待后续有更多数据验证deucravacitinib的治疗潜力。

### 参考文献

- [1] TANAKA Y. Systemic lupus erythematosus[J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2023; 101814.
- [2] FORTUNA G, BRENNAN M T. Systemic lupus erythematosus: epidemiology, pathophysiology, manifestations, and management[J]. Dent Clin North Am, 2013, 57(4): 631-655.
- [3] KIRIAKIDOU M, CHING C L. Systemic lupus erythematosus[J]. Ann Intern Med, 2020, 172(11): ITC81-ITC96.
- [4] MORAND E, PIKE M, MERRILL J T, et al. Deucravacitinib, a tyrosine kinase 2 inhibitor, in systemic lupus erythematosus: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Arthritis Rheumatol, 2023, 75(2): 242-252.
- [5] NAKAYAMADA S, TANAKA Y. Pathological relevance and treatment perspective of JAK targeting in systemic lupus erythematosus[J]. Expert Rev Clin Immunol, 2022, 18(3): 245-252.
- [6] CATLETT I M, ARAS U, HANSEN L, et al. First-in-human study of deucravacitinib: a selective, potent, allosteric small-molecule inhibitor of tyrosine kinase 2[J]. Clin Transl Sci, 2023, 16(1): 151-164.
- [7] Deucravacitinib[J]. Am J Health Syst Pharm, 2023, 80(1): e4-e7.
- [8] SAMUEL C, CORNMANN H, KAMBALA A, et al. A review on the safety of using JAK inhibitors in dermatology: clinical and laboratory monitoring[J]. Dermatol Ther, 2023, 13(3): 729-749.
- [9] NAPOLITANO M, RUGGIERO A, FONTANELLA G, et al. New emergent therapies for atopic dermatitis: a review of safety profile with respect to female fertility, pregnancy, and breastfeeding[J]. Dermatol Ther, 2021, 34(1): e14475.
- [10] ZUCCHI D, ELEFANTE E, SCHILIRÒ D, et al. One year in review 2022: systemic lupus erythematosus[J]. Clin Exp Rheumatol, 2022, 40(1): 4-14.
- [11] FORMAN S B, PARISER D M, POULIN Y, et al. TYK2/JAK1 inhibitor PF-06700841 in patients with plaque psoriasis: phase II a, randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. J Invest Dermatol, 2020, 140(12): 2359-2370.e5.

(收稿日期:2023-03-10 修回日期:2023-05-06)

(编辑:孙冰)