

银屑病治疗靶向药物的研究进展[△]

朱愿超*, 孙雪林, 胡欣[#](北京医院药学部/国家老年医学中心/药物临床风险与个体化应用评价北京市重点实验室, 北京 100730)

中图分类号 R986 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)04-0542-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.04.22

摘要 目的:了解银屑病治疗靶向药物的研究进展,为其新药研发提供参考。方法:以“银屑病”“生物”“靶向治疗”“Psoriasis”“Biological”“Targeted therapy”等为关键词,组合查询2000年—2018年10月在中国期刊全文数据库、万方、维普、PubMed、SpringerLink、Web of Science、Elsevier等数据库中的相关文献,对银屑病治疗药物的作用靶点及其制剂的研究进展进行归纳和总结。结果与结论:共检索到相关文献1 913篇,其中有效文献48篇。目前,银屑病治疗靶向药物主要是肿瘤坏死因子 α 抑制剂、白细胞介素及其受体抑制剂、磷酸二酯酶4抑制剂、T细胞靶向治疗药、细胞信号传导小分子抑制剂、血管内皮生长因子抑制剂等。此外,随着银屑病作用机制的深入研究,也发现了很多新的作用靶点,如神经生长因子抑制剂、趋化因子受体拮抗剂、丝裂原激活的蛋白激酶抑制剂、转录激活因子抑制剂等可作用于新的靶点,均可能在银屑病中发挥治疗作用,这些靶点为进一步研究的方向和具体研究点等提供新思路。

关键词 银屑病;肿瘤坏死因子;白细胞介素及其受体;磷酸二酯酶4;T细胞;细胞信号传导小分子;血管内皮生长因子;靶向药物

银屑病(Psoriasis)是一种常见的慢性免疫炎症性疾病,全球发病率为2%~3%^[1],我国发病率为0.47%~0.59%^[2]。其主要症状表现为皮肤病,根据发病特征不同又可分为斑块型银屑病、脓疱型银屑病、红皮病型银屑病、关节病型银屑病等,其中斑块型银屑病在临床最为常见。不同类型的银屑病有可能发生于同一患者,因病情顽固而常需终身治疗;治疗的目的在于控制病情,减缓向全身发展的进程,减轻自觉症状及皮肤损害,尽量避免复发,提高患者生活质量。治疗银屑病的传统药物包括甲氨蝶呤、柳氮磺吡啶、阿维A等,但有部分患者使用上述药物后效果不佳或者无法耐受不良反应,因此临床上急需新的银屑病治疗药物^[3]。

银屑病是一种在多基因遗传背景下,由多种致病因子刺激机体免疫系统,而引起的以T细胞介导为主的自身免疫性皮肤病,其发病机制尚未完全阐明^[3]。随着人们对银屑病研究的不断深入,许多新型银屑病靶向药物逐渐受到关注,其中大多数为生物制剂。为此,笔者以“银屑病”“生物”“靶向治疗”“Psoriasis”“Biological”“Targeted therapy”等为关键词,组合查询2000年—2018年10月在中国期刊全文数据库、万方、维普、PubMed、SpringerLink、Web of Science、Elsevier等数据库中的相关文

献。结果,共检索到相关文献1 913篇,其中有效文献48篇。现对银屑病治疗药物的作用靶点及其制剂的研究进展进行归纳和总结,以期为其新药研发提供参考。

1 肿瘤坏死因子 α (TNF- α)抑制剂

近年来,TNF- α 一直是银屑病和银屑病性关节炎治疗的关键靶点。截至2018年7月,国内外已上市的TNF- α 抑制剂有英夫利昔单抗、依那西普、阿达木单抗、戈利木单抗;国外已上市但国内尚处于临床试验阶段的有赛妥珠单抗。

TNF- α 抑制剂由于对免疫系统有影响,所以均有可能激活潜伏感染(如结核病),例如在已使用依那西普、英夫利昔单抗和阿达木单抗治疗银屑病的患者中观察到了感染风险增加^[4-6]。有研究显示,使用阿达木单抗的患者严重感染率为1.5%~2.0%,包括结核菌感染、疱疹病毒感染等^[4-5]。据统计,欧洲和美国应用阿达木单抗后患者的结核感染率为3%~4%^[4],而亚洲地区高达58%^[6]。因此,使用TNF- α 抑制剂治疗前应对患者进行结核病筛查。3种TNF- α 抑制剂研发相关情况见表1。

2 白细胞介素(IL)受体抑制剂

IL家族作为银屑病药物治疗靶点之一,受到了研究者的重视。银屑病患者的皮损处有大量T细胞浸润和炎症性趋化因子。在趋化因子作用下,外周血T细胞发生定向趋化,局部组织浸润。浸润的T细胞可产生干扰素 γ (IFN- γ)、IL-1、IL-2、IL-6、IL-8及TNF- α 等细胞因子^[12]。IL-6可活化髓样树突细胞,分泌IL-12和IL-23,促使Th1细胞和Th17细胞的分化。其中,IL-23可刺激Th17细胞存活和增殖,而IL-12可特异性地促进Th1细胞和细胞毒T细胞的生长分化^[16]。

[△] 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81600190);国家卫生和计划生育委员会保健局保健重点科研项目(No.国卫保健综便函[2016]25号)

* 主管药师,硕士。研究方向:老年药理学及药物不良反应。电话:010-85133637。E-mail:Yc4155@163.com

[#] 通信作者:主任药师,博士。研究方向:医院药理学。电话:010-85133636。E-mail:Huxinbjyy@126.com

表1 3种TNF- α 抑制剂研发相关情况

药品名称	上市情况	成人给药方案	有效性	安全性	国内仿制药情况
英夫利昔单抗	1998年美国上市, 2007年中国上市 ^[9]	在第0、2、6周静脉注射5 mg/kg, 然后每8周注射1次 ^[9]	英夫利昔单抗起效快, 一般2周内可明显改善患者症状 ^[9] , 治疗中、重度银屑病临床治愈率可达73%, 银屑病患者银屑病面积与严重性指数(PASI)评分比治疗前平均降低89.3% ^[10] 。国内的Ⅲ期临床试验数据表明, 治疗10周时, 使用5 mg/kg英夫利昔单抗治疗的患者PASI评分取得75%改善(PASI 75)响应率为81%, 疗效显著优于安慰剂组 ^[7]	不良反应耐受性好, 常见的不良反应有注射部位反应、皮疹、发热、关节炎、淋巴结肿大等, 少见严重不良反应报道 ^[9]	上海百近博制药有限公司的相应仿制药处于报产阶段, 浙江海正药业股份有限公司则已进入Ⅲ期临床试验 ^[7]
依那西普	1998年美国上市, 2005年中国上市(尚未批准银屑病适应症) ^[11]	最初3个月, 皮下注射50 mg, 每周2次; 随后维持治疗, 皮下注射50 mg, 每周1次 ^[11]	国内的Ⅲ期临床试验结果表明, 在使用依那西普治疗12周时, 依那西普组患者PASI 75响应率为83.33%, 而甲氨蝶呤组仅有48.48%, 依那西普效果显著优于甲氨蝶呤 ^[12]	不良反应耐受性好, 常见的不良反应有注射部位反应、感染、变态反应、瘙痒和发热, 一般较轻微。也有严重感染、血液系统疾病的报道 ^[12]	国内已获得批准上市生产依那西普类似物的厂家有中国国健医药(集团)有限公司、上海赛金生物医药有限公司、浙江海正药业股份有限公司, 目前在申报的厂家还有齐鲁制药有限公司、北京双鹭药业股份有限公司及苏州金盟生物技术有限公司 ^[9]
阿达木单抗	2002年美国上市, 2010年中国上市 ^[13]	最初皮下注射80 mg, 在给予初始剂量后1周开始注射40 mg, 每2周1次 ^[9]	一项多中心开放性研究中, 每周2次、每次50 mg依那西普治疗无效的患者($n=50$)或依那西普减至每周1次、每次50 mg后病情恶化的患者($n=35$)接受了每2周1次、每次40 mg阿达木单抗治疗。12周后, 依那西普治疗失败的银屑病患者实现病变清除或基本清除的比例为34%, 而在依那西普减量后疾病复发的患者中这一比例为31%。再额外使用12周的阿达木单抗(每次40 mg, 每周1次或每2周1次), 实现病变清除或基本清除的比例接近50% ^[9]	常见的不良反应有感染(如鼻咽炎、上呼吸道感染和鼻窦炎)、注射部位反应(红斑、瘙痒、出血、疼痛或肿胀)、头痛和骨骼肌疼痛, 一般较轻微。也有重度感染、神经功能影响以及淋巴系统的某些恶性肿瘤的报道 ^[14]	国内的研发进展较快, 上海复宏汉霖生物技术股份有限公司、百奥泰生物科技(广州)有限公司、信达生物制药(苏州)有限公司、浙江海正药业股份有限公司的阿达木单抗生物类似药均已进入Ⅲ期临床试验 ^[15]

截至2018年7月, 全球已上市的治疗银屑病的IL抑制剂有苏金单抗、优特克单抗、艾克司单抗、布罗达单抗、古塞库单抗、Tildrakizumab; 尚处于临床试验阶段的有Risankizumab、Bimekizumab、Mirikizumab、CJM112、COVA322、ABT-122、ALX-0761、CNTO-6785和NI-1401等^[13]。国内尚没有批准上市的品种, 江苏恒瑞医药股份有限公司研发的IL-17A抑制剂SHR-1314目前正处于临床试验阶段, 北京诺华制药有限公司的苏金单抗和礼来苏州制药有限公司的艾克司单抗也处于临床试验阶段。

2.1 IL-17A及其受体拮抗药

2.1.1 苏金单抗 苏金单抗是一种高亲和性、完全人源化的免疫球蛋白(Ig)G1 κ 抗体, 可选择性地与IL-17A结合, 阻止IL-17A与其受体结合, 进而阻止能引起银屑病的炎症反应。2015年1月, 美国FDA批准了苏金单抗用于治疗成人中、重度斑块型银屑病, 2016年新增治疗银屑病关节炎的适应证。

美国FDA批准的苏金单抗的标准给药方案为: 在第0、1、2、3、4周每周皮下给药1次, 每次300 mg; 然后每4周1次, 每次300 mg。两项为期52周的Ⅲ期安慰剂对照试验(ERASURE试验和FIXTURE试验)肯定了苏金单抗对中、重度斑块型银屑病的疗效^[15-16]。FIXTURE试验($n=1\ 306$)结果显示, 苏金单抗(每次300 mg或150 mg, 每周1次, 连用5周, 然后每4周1次)的疗效优于依那西普(每次50 mg, 每周2次, 连用12周, 然后每周1次)和安慰剂。12周后, 苏金单抗300 mg组、苏金单抗150 mg组、依那西普组、安慰剂组患者的PASI 75响应率分别为77%、67%、44%、5%, 苏金单抗300 mg/150 mg组与后两组比较, 差异均有统计学意义($P<0.001$)。另有研究证实, 苏金单抗对中、重度斑块型银屑病的疗效优于优特克单抗, 且两者安全性相似^[17]。一项前瞻性试验中(CLEAR试验), 676例中、重度斑块型银屑病成人患者

被随机分配接受苏金单抗(300 mg, 在第0、1、2、3周每周皮下给药1次, 之后每4周给药1次)和优特克单抗[45 mg或90 mg(剂量取决于患者基础体重质量), 在第0、4周皮下给药1次, 之后每12周皮下给药1次]治疗。16周后, 苏金单抗组患者PASI评分取得90%改善(PASI 90)响应率为79%, 而优特克单抗组为58%; 两组患者不良反应发生率相近。

2.1.2 艾克司单抗 艾克司单抗是一种人源化抗IL-17A的单克隆IgG4抗体, 可选择性地结合并中和IL-17A, 阻断角质形成细胞产生 β -防御素、细胞因子、抗微生物肽细胞因子及趋化因子, 减轻银屑病皮损程度^[18]。2016年美国FDA批准艾克司单抗用于治疗中、重度斑块型银屑病成人患者。

2.1.3 布罗达单抗 布罗达单抗是一种人源化抗IL-17A受体的IgG2单克隆抗体, 能结合并阻断通过IL-17A受体的信号, 有效缓解银屑病^[19]。2017年2月15日美国FDA批准布罗达单抗用于治疗中、重度斑块型银屑病成人患者, 其适应证为可接受全身性治疗或光照治疗且其他全身性治疗无效或失效的患者。

2.2 IL-12/IL-23拮抗药

2.2.1 优特克单抗 优特克单抗是IL-12和IL-23的共同亚单位p40的全人源化单克隆IgG1抗体, 也是第一个被美国FDA批准用于治疗中、重度斑块型银屑病的IL-12/IL-23拮抗药。临床研究表明, 优特克单抗治疗银屑病患者的PASI 75响应率为70%(对照药依那西普为57%), 两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)^[20]。

2.2.2 古塞库单抗 古塞库单抗是一种IgG1 λ 单克隆抗体, 可与IL-23的p19亚单位结合, 其治疗银屑病的作用机制涉及IL-23信号下游抑制。2017年7月1日美国FDA批准古塞库单抗用于治疗中、重度斑块型银屑病成人患者^[21]。

3个Ⅲ期临床研究(VOYAGE 1、VOYAGE 2、NAVIGATE)证实了古塞库单抗治疗银屑病的效果^[22]。在为期48周的VOYAGE 1试验中,837例中、重度斑块型银屑病成人患者以2:1:2的比例随机分至古塞库单抗组(100 mg,在第0、4周及随后每8周皮下给药1次)、先使用安慰剂(在第0、4、12周皮下给药)随后使用古塞库单抗组(100 mg,在第16、20周及随后每8周皮下给药1次)、阿达木单抗组(第0周皮下给予80 mg,第1周皮下给予40 mg,随后每2周皮下给予40 mg)。第16周时,古塞库单抗组、阿达木单抗组、安慰剂组患者PASI 90响应率分别为73%、50%、3%,古塞库单抗组与后两组比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。各组患者不良反应发生率相当,主要表现为鼻咽炎、上呼吸道感染和鼻窦炎、注射部位红肿等,严重不良反应发生率也相似。

2.2.3 布雷奴单抗 布雷奴单抗是IL-12/IL-23共同亚单位p40的全人源化单克隆IgG1抗体,作用机制类似于乌司奴单抗。但由于布雷奴单抗可能导致严重的心血管事件,因此其生产企业于2011年撤回了向美国FDA及欧洲药品管理局提交的批准该药上市的申请^[23]。

3 磷酸二酯酶4(PDE-4)抑制剂

PDE具有水解细胞内第二信使环磷酸腺苷(cAMP)的作用。PDE有8个家族,其中PDE-4是炎症细胞中的主要PDE。PDE-4抑制剂可特异性作用于cAMP,增加细胞内cAMP水平;同时,可抑制T细胞分泌TNF- α 和IFN- γ ,抑制外周单核细胞和淋巴细胞分泌IL-2,并产生抗炎因子IL-10^[24]。其在斑块型银屑病和银屑病关节炎的治疗中有较好的有效性和安全性^[25]。

截至2018年7月,全球已上市的PDE-4抑制剂口服药有阿普斯特,该药用于治疗中、重度斑块型银屑病。在一项12周的Ⅱ期临床试验中,259例患者分为阿普斯特40 mg/d组、20 mg/d组和安慰剂组。结果显示,阿普斯特40 mg/d组患者的PASI 75响应率为24.4%,阿普斯特20 mg/d组和安慰剂组均为10.3%。阿普斯特40 mg/d组与后两组比较,差异均有统计学意义($P<0.001$)^[26]。

此外,还有多个PDE-4抑制剂处于研发阶段,如OPA-15406、GW842470X、DRM02和MK-0873^[27]。

4 T细胞靶向治疗药

银屑病是以T细胞介导为主的免疫性疾病。T细胞相关分化抗原簇(CD)是近年来银屑病药物治疗靶点的研究点之一。截至2018年7月,全球已上市的T细胞靶向治疗药有阿法西普、伊立珠单抗、依法利珠单抗。其中,依法利珠单抗由于可增加进行性多灶性白质脑病的风险及可诱发严重感染,于2009年退市^[28]。

4.1 阿法西普

阿法西普是第一个以T细胞表面抗原为靶点的制

剂是一种由纯人源重组的人白细胞功能相关抗原3(LFA-3)与人IgG1的Fc段构成的融合蛋白。该药可特异性地结合淋巴细胞表面抗原CD2,抑制CD2与配体LFA-3的相互作用,从而干扰淋巴细胞的活性^[29]。该药于2013年1月被美国FDA批准上市,适应症为成人中、重度慢性斑块型银屑病。

4.2 伊立珠单抗

伊立珠单抗是一种抗T细胞共刺激因子CD6的单克隆抗体,2013年在印度上市,用于治疗银屑病^[30]。一项为期52周的Ⅲ期随机双盲多中心临床试验证实了伊立珠单抗治疗银屑病的有效性。该研究纳入225例中、重度斑块型银屑病患者(PASI评分 ≥ 10),按照2:2:1的比例分为A组(伊立珠单抗每周0.4 mg/kg,维持4周,然后每2周1.6 mg/kg)、B组(伊立珠单抗每2周1.6 mg/kg)、C组(安慰剂)。12周后,A、B、C组PASI 75响应率分别为27.0%、36.4%、2.3%,A、B组明显优于C组,差异均有统计学意义($P<0.01$)。然后C组患者方案改为伊立珠单抗每2周1.6 mg/kg,继续治疗至28周,A、B、C组PASI 75响应率分别为46.1%、45.5%、41.9%,3组比较差异无统计学意义($P>0.05$)^[31]。

5 细胞信号传导小分子抑制剂

治疗银屑病的可能作用机制为阻滞细胞信号传导,这种信号传导对炎症反应的扩散至关重要。目前研究的用于治疗银屑病的细胞信号传导小分子抑制剂包括阻断Janus激酶(Janus kinase, JAK)抑制剂、蛋白激酶C(PKC)抑制剂等^[32]。

5.1 JAK抑制剂

JAK是一个细胞信号分子家族,由JAK1、JAK2、JAK3和TYK2组成。JAK1、JAK2与IFN的信号传导有关,JAK3在IL-2、IL-7、IL-6、IL-15和IL-21信号的传导中起作用,是细胞因子介导生物效应的JAK信号传导及转录激活因子(JAK/STAT)通路的关键,在造血、炎症反应等多种细胞因子介导的生物进程中均发挥着关键作用^[33]。截至2018年7月,国外已上市的JAK抑制剂有托法替布、奥拉替尼、鲁索利替尼,国内已上市的JAK抑制剂有托法替布;目前已进入临床试验阶段的JAK抑制剂有巴瑞克替尼、Decernotinib、Peficitinib、Filgotinib。

5.1.1 托法替布 托法替布是已被国家食品药品监督管理总局(CFDA)批准上市用于治疗类风湿关节炎的小分子JAK抑制剂。截至2018年7月,其已批准的临床适应症中尚无银屑病。但已有随机试验显示,该药对中、重度斑块型银屑病有效^[32]。

5.1.2 巴瑞克替尼 巴瑞克替尼是另一种口服JAK1/JAK2酪氨酸激酶的可逆性抑制剂,目前美国礼来公司已向美国FDA提交了该药的新药申请。一项Ⅱ期临

床试验已对该药治疗中、重度斑块型银屑病的效果进行了评估^[34]。在该研究中,271例患者被随机分至巴瑞克替尼2、4、8、10 mg/d组和安慰剂组。12周时,安慰剂组、巴瑞克替尼8、10 mg/d组患者的PASI 75响应率分别为17%、43%、54%,巴瑞克替尼8、10 mg/d组均显著优于安慰剂组($P<0.05$)。接受巴瑞克替尼10 mg/d的患者的不良反应主要为感染、淋巴细胞减少、中性粒细胞减少、贫血及肌酸磷酸激酶升高。

5.2 PKC抑制剂

PKC抑制剂在信号级联反应和适应性免疫系统中起着重要的作用。PKC调节免疫过程中淋巴细胞、巨噬细胞和树突状细胞的形成、分化和激活。PKC抑制药Sotrastaurin可抑制T细胞的早期活化和IL-2的产生,拮抗IL-17和IFN- γ 的效应^[35]。临床研究表明,Sotrastaurin可改善银屑病的临床症状,耐受性良好^[35]。

5.3 1-磷酸鞘氨醇受体1(S1PR1)靶向制剂

磷脂是细胞膜的主要组成成分,其代谢后产生的不同脂类介质可引起不同的细胞反应。S1P是鞘磷脂的一种亚型,能抑制角质形成细胞的增殖,诱导角质形成细胞分化迁移,通过刺激外周T细胞从淋巴器官释放而调节T细胞水平。S1PR1是一种参与淋巴细胞从二级淋巴器官向循环系统移动的受体,S1P/S1PR1信号与自身免疫性疾病关系密切^[36]。S1PR1靶向制剂通过作用于S1P而发挥抗银屑病作用。Ponesimod是一种选择性S1PR1调节剂,其可诱导S1PR1内化,而抑制S1P诱导的淋巴细胞迁出。一项II期临床试验纳入326例中、重度慢性斑块型银屑病患者,将其分为Ponesimod 20 mg/d组、Ponesimod 40 mg/d组和安慰剂。16周时,Ponesimod 20 mg/d组、Ponesimod 40 mg/d组、安慰剂组患者的PASI 75响应率分别为46.0%、48.1%、13.4%,Ponesimod 20 mg/d、40 mg/d组与安慰剂组比较,差异均有统计学意义($P<0.0001$)^[37]。

5.4 分裂原激活/胞外信号调节激酶(MEK)抑制剂

MEK为细胞外信号调节蛋白激酶(ERK)信号传导通路的第2级,具有磷酸化丝氨酸/苏氨酸和酪氨酸残基的功能,可参与调控细胞增殖、分化、转化及凋亡等^[38]。E6201作为抑制和治疗皮炎及增生疾病(如银屑病)的外用药物,正处于临床试验阶段。

6 血管内皮生长因子(VEGF)抑制剂

血管生成是银屑病组织学的一个重要特征,其与局部及全身的血管生成因子(如VEGF)高度相关,且VEGF水平的波动与银屑病的活动度相关。目前,还没有特异性针对银屑病VEGF通路的药物,但是VEGF抑制剂已在世界范围内被批准用于治疗其他疾病,尤其是

恶性肿瘤和眼部疾病^[39]。许多治疗银屑病的新型VEGF抑制剂正在研发阶段,包括单克隆抗体、融合蛋白、酪氨酸激酶抑制剂(如单克隆抗体G6-31、融合蛋白Valpha、酪氨酸激酶抑制剂NVP-BAW2881),这些药物目前尚未进行临床试验^[40]。

7 其他

除上述新药外,还有许多不同机制治疗银屑病的新药,现对其中的主要代表药物进行简要介绍。

7.1 钙磷蛋白调节剂

钙磷蛋白调节剂是治疗银屑病的传统药物,也有新药处于研发中。口服钙磷蛋白调节剂伏环孢素在III期临床试验中显示出对中、重度斑块型银屑病患者有效,并且其肾毒性可能小于环孢素^[41]。

7.2 延胡索酸酯

延胡索酸酯(延胡索酸)已在德国、荷兰等国家获准用于治疗银屑病^[42]。一项荟萃分析显示,使用延胡索酸酯治疗银屑病与使用甲氨蝶呤治疗对减轻疾病严重程度的效果是相似的^[43]。但其在我国尚未批准上市。

7.3 抗TNF疗法

一项II期临床试验证实一种结合了聚乙二醇的人源化抗TNF单克隆抗体Fab段(塞妥珠单抗,可治疗银屑病关节炎)对中、重度斑块型银屑病有效,其III期临床试验正在进行中^[44]。

7.4 中医药治疗

中医药在银屑病治疗中也取得了一定的疗效,如白芍总苷胶囊、紫丹银屑颗粒^[45-46]。

8 结语

银屑病可以导致慢性关节损害,严重时致残、致死,故对本病的早期治疗非常重要^[16,48]。银屑病的治疗长时间以来都依赖于非特异性抗炎药物及免疫抑制剂,而靶向制剂为银屑病的治疗提供了新的手段。目前,银屑病治疗药物针对的作用靶点主要是TNF- α 、IL及其受体、PDE-4、T细胞、细胞信号传导小分子、VEGF等。其中,TNF- α 抑制剂依那西普已被《中国银屑病治疗指南(2008版)》纳入标准治疗^[47]。很多种类的药物已经上市或处于研发过程中,针对这些已有靶点的抑制剂有很大的开发前景。但这些靶向药物往往价格过高,有些还有导致二重感染的风险。

随着银屑病作用机制的深入研究,也发现了很多新的作用靶点制剂,如神经生长因子抑制剂、趋化因子受体拮抗剂、丝裂原激活的蛋白激酶抑制剂、STAT抑制剂等,均可能在银屑病中发挥治疗作用^[48]。

参考文献

[1] RACHAKONDA TD, SCHUPP CW, ARMSTRONG AW.

- Psoriasis prevalence among adults in the United States[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2014, 70 (3):512-516.
- [2] 丁晓岚,王婷琳,沈佚葳,等.中国六省市银屑病流行病学调查[J].*中国皮肤性病学杂志*, 2010, 24(7):598-601.
- [3] MITRA A, FALLEN RS, LIMA HC. Cytokine-based therapy in psoriasis[J]. *Clinic Rev Allerg Immunol*, 2013, 44 (2):173-182.
- [4] MANSOURI Y, GOLDENBERG G. Biologic safety in psoriasis: review of long-term safety data[J]. *J Clin Aesthet Dermatol*, 2015, 8(2):30-42.
- [5] SHALOM G, ZISMAN D, BITTERMAN H, et al. Systemic therapy for psoriasis and the risk of herpes zoster: a 500 000 person-year study[J]. *JAMA Dermatol*, 2015, 151 (5):533-538.
- [6] CHIU YM, TANG CH, HUNG ST, et al. A real-world risk analysis of biological treatment (adalimumab and etanercept) in a country with a high prevalence of tuberculosis and chronic liver disease: a nationwide population-based study[J]. *Scand J Rheumatol*, 2017, 46(3):236-240.
- [7] FDA. *Product approval information*[EB/OL].[2018-11-09]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/1998/inflcen082498L.htm.
- [8] SFDA. *Product approval information*[EB/OL].[2018-11-09]. <http://qy1.sfda.gov.cn/datasearchcenda/face3/base.jsp?tableId=36&tableName=TABLE36&title=%E8%BF%9B%E5%8F%A3%E8%8D%AF%E5%93%81&bcId=1529-04858822343032639340277073>.
- [9] FDA. *REMICADET™ (infliximab) injection*[EB/OL].[2018-11-06]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761032lbl.pdf.
- [10] SMOLEN JS, EMERY P. Infliximab: 12 years of experience[J]. *Arthritis Res Ther*, 2011. DOI: 10.1186/1478-6354-13-S1-S2.
- [11] FDA. *ENBREL™ (etanercept) injection* [EB/OL].[2018-11-06]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/1998/etanimm110298lb.pdf.
- [12] 韩凌,方栩,黄琼,等.注射用重组人Ⅱ型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白治疗中、重度寻常性银屑病疗效观察[J].*临床皮肤科杂志*, 2007, 36(11):730-732.
- [13] FDA. *Product approval information*[EB/OL].[2018-11-09]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2002/adalabb123102L.htm.
- [14] THAÇI D, BLAUVELT A, REICH K, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2015, 73 (3):400-409.
- [15] TORRES T, ROMANELLI M, CHIRICOZZI A. A revolutionary therapeutic approach for psoriasis: bispecific biological agents[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2016, 25 (7):751-754.
- [16] MEASE P. Update on treatment of psoriatic arthritis[J]. *Bull NYU Hosp Joint Dis*, 2012, 70(3):167-171.
- [17] LANGLEY RG, ELEWSKI BE, LEBWOHL M, et al. Secukinumab in plaque psoriasis-results of two phase 3 trials[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(4):326-338.
- [18] GORDON KB, COLOMBEI JF, HARDIN DS, et al. Phase 3 trials of ixekizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis[J]. *N Engl J Med*, 2016. DOI:10.1056/NEJMc1610828.
- [19] FDA. *SILIQ™ (brodalumab) injection*[EB/OL].[2018-08-26]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761032lbl.pdf.
- [20] TAUSEND W, DOWNING C, TYRING S. Systematic review of interleukin-12, interleukin-17, and interleukin-23 pathway inhibitors for the treatment of moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: ustekinumab, briakinumab, til-drakizumab, guselkumab, secukinumab, ixekizumab, and brodalumab[J]. *J Cutan Med Surg*, 2014, 18(3):156-169.
- [21] FDA. *TREMFYA (guselkumab) injection*[EB/OL].[2018-08-26]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761061s000lbl.pdf.
- [22] BLAUVELT A, PAPP KA, GRIFFITHS CE, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: results from the phase III, double-blinded, placebo and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2017, 76(3):405-417.
- [23] RYAN C, LEONARDI CL, KRUEGER JG, et al. Association between biologic therapies for chronic plaque psoriasis and cardiovascular events: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *JAMA*, 2011, 306(8):864-871.
- [24] SCHAFER PH, PARTON A, GANDHI AK, et al. Apremilast, a cAMP phosphodiesterase-4 inhibitor, demonstrates anti-inflammatory activity in vitro and in a model of psoriasis[J]. *Br J Pharmacol*, 2010, 159(4):842-855.
- [25] SCHETT G, WOLLENHAUPT J, PAPP K, et al. Oral apremilast in the treatment of active psoriatic arthritis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(10):3156-3167.
- [26] PAPP KA, KAUFMANN R, THAÇI D, et al. Efficacy and safety of apremilast in subjects with moderate to severe plaque psoriasis: results from a phase II, multicenter, ran-

- domized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison study[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013, 27(3):e376-e383.
- [27] AHLUWALIA J, UDKOFF J, WALDMAN A, et al. Phosphodiesterase 4 inhibitor therapies for atopic dermatitis: progress and outlook[J]. *Drugs*, 2017, 77(13): 1389-1397.
- [28] RØNHOLT K, IVERSEN L. Old and new biological therapies for psoriasis[J]. *Int J Mol Sci*, 2017. DOI: 10.3390/ijms18112297.
- [29] SUGIYAMA H, MCCORMICK TS, COOPER KD, et al. Alefacept in the treatment of psoriasis[J]. *Clin Dermatol*, 2008, 26(4):503-508.
- [30] HERNÁNDEZ P, MORENO E, AIRA LE, et al. Therapeutic targeting of CD6 in autoimmune diseases: a review of cuban clinical studies with the antibodies IOR-T1 and itolizumab[J]. *Curr Drug Targets*, 2016, 17(6):666-677.
- [31] KRUPASHANKAR DS, DOGRA S, KURA M, et al. Efficacy and safety of itolizumab, a novel anti-CD6 monoclonal antibody, in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled, phase-III study[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2014, 71(3):484-492.
- [32] PORTS WC, KHAN S, LAN S, et al. A randomized phase 2a efficacy and safety trial of the topical Janus kinase inhibitor tofacitinib in the treatment of chronic plaque psoriasis[J]. *Br J Dermatol*, 2013, 169(1):137-145.
- [33] ORTIZ-IBÁÑEZ K, ALSINA MM, MUÑOZ-SANTOS C. Tofacitinib and other kinase inhibitors in the treatment of psoriasis[J]. *Actas Dermosifiliogr*, 2013, 104(4):304-310.
- [34] PAPP KA, MENTER MA, RAMAN M, et al. A randomized phase 2b trial of baricitinib, an oral Janus kinase (JAK) 1/JAK2 inhibitor, in patients with moderate-to-severe psoriasis[J]. *Br J Dermatol*, 2016, 174(6):1266-1276.
- [35] HE X, KOENEN HJ, SMEETS RL, et al. Targeting PKC in human T cells using sotrastaurin (AEB071) preserves regulatory T cells and prevents IL-17 production[J]. *J Invest Dermatol*, 2014, 134(4):975-983.
- [36] MACEYKA M, SPIEGEL S. Sphingolipid metabolites in inflammatory disease[J]. *Nature*, 2014. DOI: 10.1038/nature13475.
- [37] VACLAVKOVA A, CHIMENTI S, ARENBERGER P, et al. Oral ponesimod in patients with chronic plaque psoriasis: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial[J]. *Lancet*, 2014. DOI:10.1016/S0140-6736(14)60803-5.
- [38] MURAMOTO K, GOTO M, INOUE Y, et al. E6201, a novel kinase inhibitor of mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase kinase-1 and mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase kinase kinase-1: in vivo effects on cutaneous inflammatory responses by topical administration[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2010, 335(1):123-131.
- [39] KORPANTY G, SMYTH E. Anti-VEGF strategies-from antibodies to tyrosine kinase inhibitors: background and clinical development in human cancer[J]. *Curr Pharm Des*, 2012, 18(19):2680-2701.
- [40] JUNG K, LEE D, LIM HS, et al. Double anti-angiogenic and anti-inflammatory protein valpha targeting VEGF-A and TNF- α in retinopathy and psoriasis[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(16):14410-14418.
- [41] PAPP K, BISSONNETTE R, ROSOPH L, et al. Efficacy of ISA247 in plaque psoriasis: a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled phase III study[J]. *Lancet*, 2008. DOI:10.1016/S0140-6736(08)60593-0.
- [42] ATWAN A, INGRAM JR, ABBOTT R, et al. Oral fumaric acid esters for psoriasis (review)[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015. DOI:10.1002/14651858.CD010497.pub2.
- [43] FALLAH ARANI S, NEUMANN H, HOP WC, et al. Fumarates vs. methotrexate in moderate to severe chronic plaque psoriasis: a multicentre prospective randomized controlled clinical trial[J]. *Br J Dermatol*, 2011, 164(4):855-861.
- [44] REICH K, ORTONNE JP, GOTTLIEB AB, et al. Successful treatment of moderate to severe plaque psoriasis with the PEGylated Fab' certolizumab pegol: results of a phase II randomized, placebo-controlled trial with a re-treatment extension[J]. *Br J Dermatol*, 2012, 167(1):180-190.
- [45] 谢明星, 祁凤娥, 马秋华, 等. 窄谱中波紫外线联合白芍总苷胶囊和尿素乳膏治疗寻常型银屑病的临床观察[J]. *中国药房*, 2018, 29(8):1106-1108.
- [46] 毛荣超, 唐美, 邓仁远, 等. 紫丹银屑颗粒联合阿维 A 胶囊和复方氟米松软膏治疗寻常型银屑病的临床观察[J]. *中国药房*, 2018, 29(6):800-804.
- [47] 中华医学会皮肤性病学分会银屑病学组. 中国银屑病治疗指南(2008版)[J]. *中华皮肤科杂志*, 2009, 42(3):213-214.
- [48] KUMAR R, DOGRA S, AMARJI B, et al. Efficacy of novel topical liposomal formulation of cyclosporine in mild to moderate stable plaque psoriasis: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Dermatol*, 2016, 152(7):807-815.

(收稿日期:2018-05-28 修回日期:2018-12-17)

(编辑:余庆华)