

银屑病靶向外用药物的研究进展

黄 韬 综述, 龚 瑜, 史玉玲 审校

(同济大学附属第十人民医院皮肤科, 上海 200072)

【摘要】 近年来银屑病免疫学发病机制的研究得到了令人瞩目的进展, 为银屑病的治疗带来了崭新的前景, 特别是针对重要的免疫发病环节已经研制出了多种靶向外用治疗药物, 多项临床 I、II 期试验中的几类外用制剂主要瞄准 JAK/STAT、PED4、IRS-1、VEGF 受体和 TrkA 等细胞因子或选择性抑制信号通路的小分子抑制剂为靶点, 为银屑病的外用药物治疗提供了更多新的选择。

【关键词】 银屑病; 外用药; 信号通路; 小分子抑制剂

【中图分类号】 R758.63 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1008-0392(2018)02-0022-04

Research advances of topical treatment of psoriasis

HUANG Tao, GONG Yu, SHI Yu-ling

(Dept. of Dermatology, Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China)

【Abstract】 In recent years, the research progresses in immunological mechanisms of psoriasis and genetic engineering have brought the prospect in treatment of psoriasis. Several new agents selectively targeting the small molecules of cytokines and signaling pathways are available. The phase I and II clinical trials on inhibitors of JAK/STAT, PED4, IRS-1, VEGF receptors and TrkA are underway, which would provide more choices for topical treatment of psoriasis in the future.

【Key words】 psoriasis; topical treatment; signaling pathways; small molecules inhibitor

银屑病是一种原因不明的多基因遗传背景下的慢性炎症性皮肤病, 临床表现以丘疹和斑块为主, 上覆多层银白色的鳞屑, 严重影响患者的生活质量。银屑病的外用治疗药物包括: 糖皮质激素、维生素 D3 衍生物以及复方制剂、维甲酸类药物以及复方制剂、角质促成剂及钙调神经磷酸酶抑制剂等。约 80% 以上的轻中度银屑病患者主要采用糖皮质激素、维生素 D3 衍生物及复方制剂、维甲酸类药物及复方制剂等基础外用药物治疗。尽管现有的外用药物大部分具有一定的疗效, 但疗效有限, 易反复发作, 长期使用患者依从性欠佳。特别是一线治疗药

物糖皮质激素, 长期使用会出现皮肤萎缩、毛细血管扩张、毛囊炎等副作用, 同时部分患者停用糖皮质激素后银屑病皮损很快出现复发, 部分患者甚至出现复发皮损比使用糖皮质激素前皮损更加严重, 所以临床上需要新型外用药物不断的研发产生, 提高银屑病治疗效果, 减少局部使用的副作用。目前, 以银屑病致病相关的选择性信号通路及其分子为靶点的治疗药物逐渐形成, 并已进入不同阶段的临床研究。本文将对银屑病靶向外用药物的研究新进展进行综述。

收稿日期: 2017-12-07

基金项目: 国家自然科学基金(81673050, 81301356); 上海市自然科学基金(16ZR1426800)

作者简介: 黄 韬(1991—), 男, 硕士研究生. E-mail: straw81tw@hotmail.com

通信作者: 史玉玲. E-mail: shiyuling1973@tongji.edu.cn

1 JAK/STAT 信号通路抑制剂

1.1 JAK 抑制剂

JAKs (Janus Kinases) 是由 JAK1、JAK2、JAK3 以及 Tyk2 等 4 种非受体型酪氨酸蛋白激酶所组成的家族,能传递由多细胞因子受体 I、II (multiple type cytokine receptor I, II) 而来的信号以调节各类炎症反应^[1]。许多由 JAKs 参与传递信号的细胞因子如 IL-12、IL-22 及 IL-23 等在银屑病致病机制中发挥重要作用^[2]。同时,JAKs 抑制剂也成为治疗银屑病的新靶点。目前处于临床试验中的外用 JAKs 抑制剂有托法替尼 (Tofacitinib)、Ruxolitinib 和 JET-052。

1.1.1 托法替尼 (Tofacitinib, CP-690,550) 为小分子选择性 JAK1/JAK3 二聚体抑制剂^[3],主要抑制 IL-23 受体而阻断 IL-23 的作用,减少初始 CD4⁺ T 细胞向 Th17 细胞的分化以控制银屑病的发展^[4]。一项多中心随机双盲对照平行队列 IIa 期临床试验 (NCT01246583) 中,对 71 例轻中度斑块型银屑病患者 2:1:2:1 随机分配至 4 组:2% (20 mg/g) 托法替尼软膏 1;溶媒 1;2% (20 mg/g) 托法替尼软膏 2;溶媒 2。两组托法替尼软膏试验组外用 2% CP-690,550 软膏 (每日 2 次) 和两组溶媒对照组 (每日 2 次) 的疗效对照试验。连续治疗 4 周后显示 2% CP-690,550 软膏组 1 对斑块型银屑病的治疗效果优于溶媒对照组 1 且差异有统计学意义。2% CP-690,550 软膏组 2 与溶媒对照组 2 的疗效差异虽无统计学意义但软膏组 2 病情也有明显改善。治疗中,各组均反应用药部位轻中度烧灼刺激感,而仅 1 例溶媒 1 组的患者用药部位出现红斑,提示 2% CP-690,550 软膏具有良好的耐受性和安全性^[5]。

1.1.2 Ruxolitinib (INCB018424) 一种小分子 JAK1/2 抑制剂,可阻断由银屑病相关细胞因子介导的 JAK/STAT 信号通路及促炎蛋白的合成^[6]。一项对 INCB018424 磷酸乳膏外用初步疗效评测的 II 期开放多中心队列临床试验 (NCT00617994) 中,25 例 BSA 评分在 2%~20% 的斑块型银屑病患者根据 BSA (%) 评分分为 5 组,分别外用 1.0% 或 1.5% INCB018424 磷酸乳膏每日 1 次或每日 2 次,共使用 4 周。治疗后各组银屑病皮损面积及 PGA 评分均显著降低,其中 BSA 2%~7%,1.5% 每日 2 次及 8%~

13%,1.5% 每日 2 次治疗组幅度最大 (4.0~4.4 降至 2.4~2.6)。在 BSA 8%~13%,1.5% 每日 2 次组出现 1 例轻度白细胞减少及 1 例网状细胞增多患者,白细胞减少的症状在第 28 天出现并在 1 周后自行缓解,网状细胞增多则在试验总结时由患者反应;此外,有 1 例 BSA 14%~20%,1.0% 每日 2 次组的患者在试验期间每次用药时出现短暂指尖感觉减退、1 例 BSA 14%~20%,1.5% 每日 2 次组的患者反应皮肤刺激感,无患者出现系统毒性反应。免疫组化染色结果显示 CD3、CD11c、Ki67 和 K16 出现较一致的阳性率下降,提示 INCB018424 可作用于多种与银屑病发病机制相关的细胞及其细胞因子^[7]。目前另有两项关于 INCB018424 磷酸乳膏在斑块型银屑病患者外用疗效的 II 期临床试验 (NCT00820950、NCT00778700) 已经完成。

1.1.3 JET-052 是一种新的 JAK 抑制剂,能在不同的平均抑制浓度下抑制 JAK1、JAK2、JAK3 和 Tyk2,抑制银屑病相关细胞因子的信号转导。在一项动物实验中 JET-052 外用制剂在药物浓度、剂量依赖的情况下均能使局部炎症皮损厚度减轻,且不同浓度 3% 或 0.3% JET-052 软膏的疗效均优于 0.1% 他克莫司软膏,表明局部外用 JET-052 可能对银屑病的炎症皮损有效。此外,3% JET-052 软膏在大鼠正常皮肤局部不良反应试验中没有任何异常反应的产生^[8]。

1.2 STAT 抑制剂

经 JAKs 酪氨酸磷酸化的细胞因子受体 I、II 使下游信号蛋白具备转录活性,形成 STATs。STAT 家族为 DNA 结合蛋白,由 7 个成员组成^[9],STAT3 是银屑病治疗靶点之一,STA-21 为目前此类药物的主要研究对象。STA-21 是一种 STAT3 抑制剂,通过抑制人角质形成细胞内 STAT3 的细胞因子依赖性核转移以达到改善银屑病皮损的效果。在一项非随机临床试验 (NCT01047943) 中,8 例斑块型银屑病患者在接受 STA-21 软膏治疗 2 周后,其中 5 例在 PASI 评分上有明显的降低,1 例皮损得到了有效的控制,以上结果提示 STA-21 可作为斑块型银屑病治疗的有效选择^[10]。

2 PDE4 抑制剂

磷酸二酯酶 4 (PDE4) 对环磷酸腺苷 (cAMP) 具

特异性,是水解 cAMP 的主要酶类。PDE4 抑制剂能藉升高 cAMP 水平减少 IL-23,IL-12,TNF- α 等银屑病相关促炎细胞因子的表达从而下调炎症反应^[11]。两种外用 PDE4 抑制剂, Roflumilast 和 TAK-084, 目前处于斑块型银屑病的疗效评估阶段。

2.1 Roflumilast

Roflumilast 和其代谢产物 N-氧化物是高效价 PDE4 抑制剂,最早为一种重度 COPD 的口服维持治疗药物^[12],目前已进入银屑病外用治疗的临床试验,研究显示 0.5% Roflumilast 外用制剂能改善银屑病皮损处浸润厚度和病情,且无 Roflumilast 口服制剂的不良反应出现^[13]。目前有一项关于 0.5% Roflumilast 软膏在轻中度斑块型银屑病患者外用的疗效和安全性的 II 期临床试验(NCT00746434)正在展开。

2.2 TAK-084

TAK-084 是一种新型非激素类的强效同工酶选择性 PDE4 抑制剂,能够减少脂多糖刺激的外周血单核细胞所释放的 IL-12 和 IL-23 水平。在一项 0.5% Roflumilast 及 0.5%、5% TAK-084 的抗炎、安全、耐受性的随机双盲、溶媒及活性药物对照的单中心 I 期临床试验(EUDRACT 2012-002998-62)中,15 例稳定性斑块型银屑病患者于不同皮损部位外用 3 种测试药物和 0.005% 卡泊三醇软膏、0.1% 戊酸倍他米松及溶媒制剂(每日 1 次)共 3 周。结果显示:各试验组较对照组的平均皮损浸润厚度显著改善($P < 0.001$),其中 0.5% roflumilast(-237.1 μm)、5% TAK-084(-216.7 μm)的疗效优于卡泊三醇软膏(-187.7 μm)但不如戊酸倍他米松(-286.9 μm)。Roflumilast 及 TAK-084 治疗组无相关不良反应出现^[13]。

3 IRS-1 抑制剂

胰岛素受体底物-1(IRS-1)作为胰岛素受体和磷酸肌醇 3 激酶(PI3K)间信号转导的一部分,是与胰岛素信号相关的重要分子。抑制胞质间 IRS-1 表达,能破坏 14-3-3 β -tristetraprolin 蛋白(TTP)复合物形成,抑制 IL-8,IL-12,IL-22 和 TNF α 等 AU 核苷酸丰富 mRNA 较多的细胞因子,产生对银屑病的疗效^[14]。Aganirsen(GS-101)是一种抑制 IRS-1 的反义寡核苷酸。一项前期随机双盲剂量探索研究分别对 12 例

慢性轻中度斑块型银屑病患者于难治部位的 3 块不同皮损分别外用 0.86mg/g 和 1.72mg/g 浓度的 Aganirsen 及安慰剂 6 周。结果显示:0.86 mg/g 和 1.72 mg/g 组较安慰剂组疗效显著,且皮损面积减少与 IRS-1($P < 0.01$)、TNF α ($P < 0.0001$)及 VEGF($P < 0.01$)的水平下调相关,显示 Aganirsen 在银屑病中的抗血管生成与抗炎作用^[14]。

4 VEGF 受体抑制剂

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)被认为是血管生成的主要介质,与血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)结合后作用于细胞。银屑病患者皮损和血浆内的 VEGF 水平均显著升高且与疾病的严重程度相关,动物实验证明抗 VEGF 治疗能在病理上改善银屑病皮损,但至今仍未投入临床治疗中^[15]。NVP-BAW2881 作用于 VEGFR-2 的酪氨酸激酶结构域以抑制其活性,效价高且能口服及外用。在一项动物实验中,外用 NVP-BAW2881 制剂 14 d 后银屑病皮损处炎症好转,表皮过度角化增生和血管增生等银屑病主要病理改变也被明显抑制。

5 TrkA 受体抑制剂

原肌球蛋白-受体-激酶 A(TrkA)抑制剂通过抑制 TrkA 的细胞内激酶,阻碍其与神经生长因子(NGF)的结合影响 NGF 通道。由于 TrkA 的激活而产生的 NGF 的浓度与银屑病的发病机制及伴随的瘙痒症状有关。CT327 是一种 b 强效选择性 TrkA 抑制剂。一项随机对照双盲 IIb 期试验(NCT01465282)探讨了外用 CT327(每日 2 次)在轻中度斑块型银屑病治疗中的疗效、安全性及瘙痒控制,治疗 8 周后 0.05%、0.1%、0.5% CT327 治疗组的平均修正 PASI 评分(modified psoriasis area and severity index, mPASI)下降 37.1%~42.8% 而对照组仅为 29.8%;46%~62% 的患者在评价瘙痒程度的视觉模拟评分(VAS)上至少下降 50% 而对照组仅为 32%。120 例 CT327 治疗组的患者中,9 例用药后反应瘙痒不适,全部患者均无系统不良反应出现^[16]。另有一项关于 CT327 软膏在轻中度寻常型银屑病患者外用的安全性的 II 期临床试验(NCT00995969)已经完成。

6 展 望

随着对银屑病发病机制更深入的了解,银屑病外用药物的治疗研发开始由基础药物治疗研发向分子靶向外用治疗药物研发转换。越来越多的研究聚焦于银屑病发病相关的信号分子和蛋白上,为新药物的研发提供了理论依据。对这些新型的靶向外用药物疗效、耐受性和安全性的研究为银屑病外用药物的治疗提供更多的临床参考,给银屑病患者的治疗带来了新的希望。但这些新型靶向外用药物未来在临床上长期的有效性和安全性,还有待进一步研究。

【参考文献】

- [1] O'SHEA J J, PLENGE R. JAK and STAT signaling molecules in immunoregulation and immune-mediated disease[J]. *Immunity*, 2012,36(4): 542-550.
- [2] NODA S, KRUEGER J G, GUTTMAN-YASSKY E. The translational revolution and use of biologics in patients with inflammatory skin diseases [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015,135(2): 324-336.
- [3] MEYER D M, JESSON M I, LI X, et al. Anti-inflammatory activity and neutrophil reductions mediated by the JAK1/JAK3 inhibitor, CP-690,550, in rat adjuvant-induced arthritis[J]. *J Inflamm (Lond)*, 2010,7(1): 41.
- [4] GHORESCHI K, JESSON M I, LI X, et al. Modulation of innate and adaptive immune responses by Tofacitinib (CP-690,550) [J]. *J Immunol*, 2011,186(7): 4234-4243.
- [5] PORTS W C, 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.
- [6] PUNWANI N, SCHERLE P, FLORES R, et al. Preliminary clinical activity of a topical JAK1/2 inhibitor in the treatment of psoriasis[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2012,67(4): 658-664.
- [7] PUNWANI N, BURN T, SCHERLE P, et al. Down-modulation of key inflammatory cell markers with a topical Janus kinase 1/2 inhibitor [J]. *Br J Dermatol*, 2015,173(4): 989-997.
- [8] TANIMOTO A, SHINOZAKI Y, YAMAMOTO Y, et al. A novel JAK inhibitor JTE-052 reduces skin inflammation and ameliorates chronic dermatitis in rodent models: Comparison with conventional therapeutic agents [J]. *Exp Dermatol*, 2018,27(1): 22-29.
- [9] WELSCH K, HOLSTEIN J, LAURENCE A, et al. Targeting JAK/STAT signalling in inflammatory skin diseases with small molecule inhibitors [J]. *Eur J Immunol*, 2017,47(7): 1096-1107.
- [10] MIYOSHI K, TAKAISHI M, NAKAJIMA K, et al. Stat3 as a therapeutic target for the treatment of psoriasis: a clinical feasibility study with STA-21, a Stat3 inhibitor [J]. *J Invest Dermatol*, 2011,131(1): 108-117.
- [11] HOUSLAY M D, SCHAFER P, ZHANG K Y. Key-note review: phosphodiesterase-4 as a therapeutic target [J]. *Drug Discov Today*, 2005,10(22): 1503-1519.
- [12] HATZELMANN A, MORCILLO E G, ADNOT S, et al. The preclinical pharmacology of roflumilast-a selective, oral phosphodiesterase 4 inhibitor in development for chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2010,23(4): 235-256.
- [13] SNAPE S D, WIGGER-ALBERTI W, GOEHRING U M. A phase I randomized trial to assess the effect on skin infiltrate thickness and tolerability of topical phosphodiesterase inhibitors in the treatment of psoriasis vulgaris using a modified psoriasis plaque test [J]. *Br J Dermatol*, 2016,175(3): 479-486.
- [14] COLIN S, DARNÉ B, KADI A, et al. The antiangiogenic insulin receptor substrate-1 antisense oligonucleotide aganirsen impairs AU-rich mRNA stability by reducing 14-3-3 β -tristetraprolin protein complex, reducing inflammation and psoriatic lesion size in patients [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2014,349(1): 107-117.
- [15] XIA Y P, LI B, HYLTON D, et al. Transgenic delivery of VEGF to mouse skin leads to an inflammatory condition resembling human psoriasis [J]. *Blood*, 2003,102(1): 161-168.
- [16] ROBLIN D, YOSIPOVITCH G, BOYCE B, et al. Topical TrkA kinase inhibitor CT327 is an Effective, novel therapy for the treatment of pruritus due to psoriasis: results from experimental studies, and efficacy and safety of CT327 in a phase 2b clinical trial in patients with psoriasis [J]. *Acta Derm Venereol*, 2015,95(5): 542-548.