

DOI:10.3724/SP.J.1008.2015.00542

• 综 述 •

同时治疗银屑病及银屑病型关节炎的生物及小分子药物研究进展

楼莹,王绪国,胡晋红*

第二军医大学长海医院药学部,上海 200433

[摘要] 在银屑病的发病过程中,约 1/4 的患者会并发银屑病型关节炎的临床表现,如果能有一种药物可以同时作用于银屑病皮肤和关节,那么无疑对患者是有益的。目前新兴的生物药物包括:肿瘤坏死因子抑制剂,如阿达木单抗、伊那西普、英夫利昔单抗、戈利木单抗和赛妥珠单抗;抗 IL-12/IL-23 p40 药物,如乌司奴单抗;抗 IL-17 药物,包括苏金单抗、brodalumab。它们都对银屑病和银屑病型关节炎有良好的临床疗效和安全性。最近,另有一些小分子化学物质应运而生,如磷酸二酯酶 4 抑制剂阿瑞米拉和 JAK 抑制剂托法替尼、INCB018424 等,它们都有一定的治疗意义。本文就能够同时治疗银屑病、银屑病型关节炎的生物及小分子药物作一综述。

[关键词] 银屑病;银屑病型关节炎;发病机制;生物药物;小分子药物

[中图分类号] R 758.63 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2015)05-0542-06

Biologic and small molecular agents for simultaneous treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: research progress

LOU Ying, WANG Xu-guo, HU Jin-hong*

Department of Pharmaceutics, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] A quarter of the psoriasis patients develop psoriatic arthritis, and it would be beneficial if a preparation which can be used to treat the skin and joint symptoms at the same time. Currently these biologic agents could serve both include tumor necrosis factor inhibitors such as adalimumab, etanercept, infliximab, golimumab and certolizumab; anti-IL-12/IL-23 p40 antibodies such as ustekinumab; and anti-IL-17 agents such as secukinumab, brodalumab. Recently another group of small molecule agents has been found for the purpose: phosphodiesterase-4 inhibitor, apremilast, JAK inhibitor, tofacitinib and INCB018424. This review provides an overview on the agents that can be used for the concurrent treatment of skin and joint psoriasis.

[Key words] psoriasis; psoriatic arthritis; pathogenesis; biologic agents; small molecule agents

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2015, 36(5): 542-547]

银屑病是一种慢性、复发性、炎症性皮肤病,大约影响世界人口的 2%~3%^[1],其中 90% 是斑块型银屑病。它主要累及患者皮肤和关节,具有角蛋白细胞的过度增生和异常分化,血管膨胀、增生,以及 T 细胞、树突状细胞、巨噬细胞、自然杀伤细胞、中性粒细胞等炎症细胞浸润等特点^[2-3]。目前认为 T 细胞是银屑病发病的关键因子,此外,还有证据表明链球菌感染与银屑病之间有密切联系^[4]。银屑病型关节炎是银屑病的一种特殊类型,目前研究显示银屑病患者同时具有银屑病型关节炎的比例为 6%~42%^[5];它能影响脊柱、外周的关节和肌腱末

端,具有全身性炎症和广泛的滑膜炎表征,导致关节软骨腐蚀和骨质破坏^[6-7]。作为活动性炎症的结果,渐进的损害始于疾病早期,多达 47% 的患者平均间隔 2 年发生影像学的发展,最终引起不可逆的残疾^[8]。

通常银屑病发生 8~10 年以后会衍生出银屑病型关节炎^[9],但有一些银屑病型关节炎的患者并不表现银屑病的皮肤表征。由于两者都是免疫细胞介导的慢性、炎症性疾病,且有着相似的发病机制,共同治疗可以使药物不良反应和患者的经济负担达到最小化^[9]。

[收稿日期] 2014-09-29 **[接受日期]** 2014-11-24

[作者简介] 楼莹,硕士生。E-mail: laura_lou@163.com

* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-31162309, E-mail: hjhong2016@126.com

本文概述和总结近年来在银屑病和银屑病关节炎的治疗发展中的小分子化学物质和生物药物(蛋白质类、修饰的蛋白质类、单克隆抗体和相关产物),重点介绍新药的作用机制、有效性和不良反应。

1 银屑病和银屑病型关节炎发病机制的相似之处

银屑病和银屑病型关节炎的发病机制都涉及到先天和获得性免疫。T 细胞活化是银屑病发病机制的关键,尤其是 Th1、Th17 和 Th22 细胞在银屑病皮损组织中的正调节^[10-11]。研究者在银屑病皮损处发现高表达的 IFN- γ 、TNF- α 和 IL-12,它们是 Th1 炎症通路的关键细胞因子^[12]。活化的 T 细胞由表皮向真皮迁移,与树突状细胞和组织细胞相互作用产生 IL-12 和 IL-23。IL-23 参与初始 T 细胞分化成 Th17 细胞的过程,随后 Th17 细胞分泌 IL-17A、IL-17F、IL-6、IL-22、IL-26 和 TNF- α ^[13]。上调的 Th22 细胞增加了 IL-22 和 TNF- α 分泌^[14],导致 IL-22 刺激角质形成细胞的增殖^[15]。

与皮肤相似,在银屑病型关节炎中关节和发炎的肌腱末端也有大量的 T 细胞浸润,它们是由初始 CD4⁺ T 细胞分化而来^[16-17]。T 细胞衍生的细胞因子中有一些与在银屑病皮损组织中的细胞因子相似,包括 TNF- α 、IL-1 β 、IL-2 和 IFN- γ ^[18]。这些促炎的细胞因子刺激细胞黏附分子的产生,导致 T 细胞通过血管内皮向滑膜迁移。在关节中,TNF- α 和活化 T 细胞释放的 IL-1 及间质细胞刺激滑液增生,引起基质金属蛋白酶释放,导致关节损害^[19]。研究已发现大量的 Th17 细胞存在于银屑病型关节炎患者的滑膜组织和滑液中^[20]。

全组基因研究增进了对银屑病和银屑病型关节炎遗传易感性基础的理解,研究表明有 10 个基因与两者发病都有关,包括人白细胞位点-C 抗原(HLA-C)、IL-12B、IL-23R 和人源全长重组蛋白 (TRAF3IP2)^[21]。

2 治疗银屑病和银屑病型关节炎的生物药物

治疗银屑病和银屑病型关节炎的传统药物包括糖皮质激素、甲氨蝶呤、环孢素、非类固醇类抗炎药和改变病情的抗风湿药物等,由于它们口服剂型方便,成本较低,因此在生物药物到来之际并不排除系统药物的使用。但是当一线治疗失败后,越来越多

的生物药物用于银屑病和银屑病型关节炎的诊治,几个新型生物技术产物在疾病的治疗发展中诞生,包括抗 TNF、抗 IL-17、抗 IL-12/IL-23 和抗 IL-17 受体药物。

2.1 TNF 抑制剂 赛妥珠单抗(CZP)是一个较新的与聚乙二醇共价结合的 TNF 阻滞药,与其他单克隆抗体(英夫利昔单抗和阿达木单抗)不同,它缺乏一个 Fc 片段且诱导抗体依赖细胞介导的细胞毒性^[22]。一项随机、Ⅱ期临床试验结果表明,中、重度斑块状银屑病患者给予赛妥珠单抗 200 mg 或 400 mg,至第 12 周,2 组银屑病皮损面积和严重度指数 75(PASI 75)的下降比例分别为 75%和 83%,安慰剂组仅为 7%^[22]。对银屑病型关节炎,Mease 等^[23]的研究显示达到 PASI 75 反应的患者在赛妥珠单抗组中明显高于安慰剂组。最常见的不良反应是轻或中等的鼻咽炎、头痛和皮肤瘙痒症,并且在撤药以后复发的患者也能够重新获得积极的临床反应^[22]。

2.2 抗 IL-12/IL-23 p40 药物 IL-12 和 IL-23 是异二聚体蛋白质,共有一个 p40 亚基。IL-12 参与细胞向 Th1 方向分化,而 IL-23 诱导 Th17 细胞的激活及其相关因子的释放。

乌司奴单抗是一个全人源化 IgG1 单克隆抗体,与 p40 亚单位结合,从而阻断 IL-12 和 IL-23 细胞因子的生物活性,减少皮损处 IL-12、IL-23 和 IFN- γ mRNA 的表达。同时它也抑制 IL-12 和 IL-23 诱导 IFN- γ 、IL-17A、TNF- α 和 IL-2 的分泌^[24]。乌司奴单抗能用于中重度银屑病的治疗,也有Ⅱ期和Ⅲ期双盲、安慰剂对照的临床试验评价了其对中重度斑块状银屑病的有效性^[25]。另一项随机、双盲、多中心、安慰剂对照的临床试验表明,乌司奴单抗可显著减轻活动性银屑病关节炎患者的症状和体征,对银屑病关节炎具有良好的临床疗效和安全性,且大多数不良反应为轻度的,一般为鼻咽炎、上呼吸道感染和疲劳^[26]。

2.3 IL-17 抑制剂 IL-17A 也被称为 IL-17,是一个由 Th17 细胞分泌的促炎细胞因子。IL-17A 在银屑病中的主要来源是皮肤炎性浸润的 T 细胞^[27]。研究已经证明,IL-17RA 缺乏的小鼠不能形成咪喹莫特(IMQ)诱导的类似银屑病的病理特征,其表皮中 IL-17A、IL-17F 和 IL-23 的表达也有所减少^[28]。因此,通过抑制 IL-17RA 信号转导可有效治疗银屑病。

苏金单抗(AIN-457)是一个全人源化 IgG1 单克隆抗 IL-17 抗体,能选择性中和 IL-17A。在 36 例银屑病患者中单独给予静脉注射苏金单抗 3 mg/kg,12 周以后 PASI 平均减少 63%,明显高于安慰剂组(减少 9%),差异有统计学意义($P=0.0005$)^[29]。在另一项研究中,42 例银屑病型关节炎患者以 2:1 注射苏金单抗(10 mg/kg)或安慰剂,在第 6 周,两者主要终点指标——美国风湿病学会(ACR)反应率差异有统计学意义^[30]。在诱导期和持续期大多数不良反应是轻度或中度的,主要是鼻咽炎、头痛和上呼吸道感染^[31]。

2.4 IL-17 受体抑制剂 Brodalumab (AMG-827) 是一个完全人源单克隆抗体,能结合 IL-17 受体并阻断其信号通路,其在风湿性关节炎、克罗恩病和银屑病的临床试验已经完成。II 期、双盲、安慰剂对照、剂量梯度试验证实,brodalumab 可改善第 12 周 PASI 得分,至少 75% PASI 病损和至少 90% PASI 病损得到改善的患者比例有所提高,证明 brodalumab 可明显改善银屑病症状^[32]。最常见的不良反应是鼻咽炎、上呼吸道感染和注射部位红斑。一项 II 期研究对 brodalumab 治疗银屑病型关节炎的疗效及安全性也进行了评价^[33]。

3 治疗银屑病和银屑病型关节炎的小分子药物

当今研究方向已发展到调控细胞内信号来控制炎症介质的表达。在体内,所有细胞内信号和对环境因素的反应都是由信号通路的组分或“第二信使”介导,诸如环磷腺苷(cAMP)^[34]。

磷酸二酯酶(PDE)水解 cAMP 产生一磷酸腺苷(AMP)。PDE 有 8 个家族,其中 PDE4 家族在免疫细胞中是最普遍的,由角蛋白细胞和软骨细胞表达^[35]。PDE4 抑制剂增加细胞内 cAMP 浓度,随后减少促炎细胞因子如 TNF- α 、IFN- γ 和 IL-2,减少外周血单核细胞和 T 细胞的产生^[36],并且增加抗炎介质,如 IL-10^[37]。

酪氨酸蛋白激酶(JAKs)由 JAK1、JAK2、JAK3 和 Tyk2 组成^[38]。抑制 JAK1 和 JAK3 共有的 γ 链,可导致一些细胞因子如 IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15 和 IL-21 表达受阻^[39]。这些细胞因子对淋巴细胞的生长、作用和存活至关重要,其信号抑制剂可调节免疫反应^[40]。

3.1 PDE 抑制剂 阿瑞米拉(CC-10004)是新颖的、可口服的小分子,特定靶点在 PDE4。在小鼠银屑病模型中,它能抑制 TNF- α 、IL-12 和 IL-23 细胞因子的表达,也抑制自然杀伤细胞和角蛋白细胞的反应^[41]。

在银屑病型关节炎的治疗中,一项 II 期、多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究表明,阿瑞米拉 20 mg、每日 2 次和每日 40 mg 与安慰剂组差异有统计学意义且普遍耐受良好^[42]。美国 FDA 于 2014 年 3 月 21 日批准阿瑞米拉用于成人活跃型银屑病关节炎^[43]。常见不良反应有腹泻、头痛、反胃、疲劳和鼻咽炎。

3.2 JAK 抑制剂

3.2.1 托法替尼(CP-690,550) 托法替尼是口服的 JAK 抑制剂,选择性抑制 JAK3 和(或)JAK1 相关的异二聚体受体的信号^[44]。在 I 期和 II 期临床试验中已证实,它在治疗风湿性关节炎中取得较为满意的疗效^[45],并在试验中发现伴发银屑病症状的改善,这为银屑病关节炎的临床试验提供了依据。

最近,一项 II b 期、12 周、剂量梯度试验研究表明,托法替尼能显著改善中重度斑块型银屑病患者的皮肤表征且具有良好耐受性。在第 12 周每日 2 次给药的患者中 PASI 改善至少 75% 的患者有较高的比例:25% (2 mg)、40.8% (5 mg) 和 66.7% (15 mg),相比安慰剂组(2%)差异有统计学意义^[39]。不良反应有感染、剂量依赖性血浆低密度脂蛋白升高以及总胆固醇、血红蛋白和中性粒细胞减少等。

3.2.2 INCB018424 INCB018424 是一个局部用药物,能优先抑制 JAK1 和 JAK2^[46],通过阻断银屑病发病机制中 JAK-STAT3 信号转导通路,从而抑制其下游因子如 IL-17、IL-20、IL-22 和 IFN- γ 的表达^[47]。INCB018424 具有很好的耐受性,据报道其不良反应较轻,如皮肤的刺痛、瘙痒、疼痛、干燥和剥落等^[47]。由于银屑病型关节炎发病也与 JAK-STAT3 通路有关,故推测该药也能用于银屑病关节炎的治疗。

4 治疗原则

根据现有的治疗方法汇总出银屑病和(或)银屑病型关节炎患者的药物治疗原则,见图 1。传统治

疗银屑病通常使用的方法包括:(1)局部用药,皮质类固醇、煤焦油、维生素 D 类似物(例如卡泊三醇);(2)光疗法,窄谱中波紫外线光疗法、补骨脂素长波紫外线光疗法;(3)系统性用药,口服维生素 A 酸类(例如阿维 a)、甲氨蝶呤和环孢素。治疗银屑病型

关节炎一般使用非类固醇类抗炎药、关节内的皮质类固醇注射剂和改变病情的抗风湿药物,如柳氮磺胺吡啶。但是这些传统治疗药物有一定局限性,如甲氨蝶呤和环孢素在长期服用后会导致严重的肝损害等。

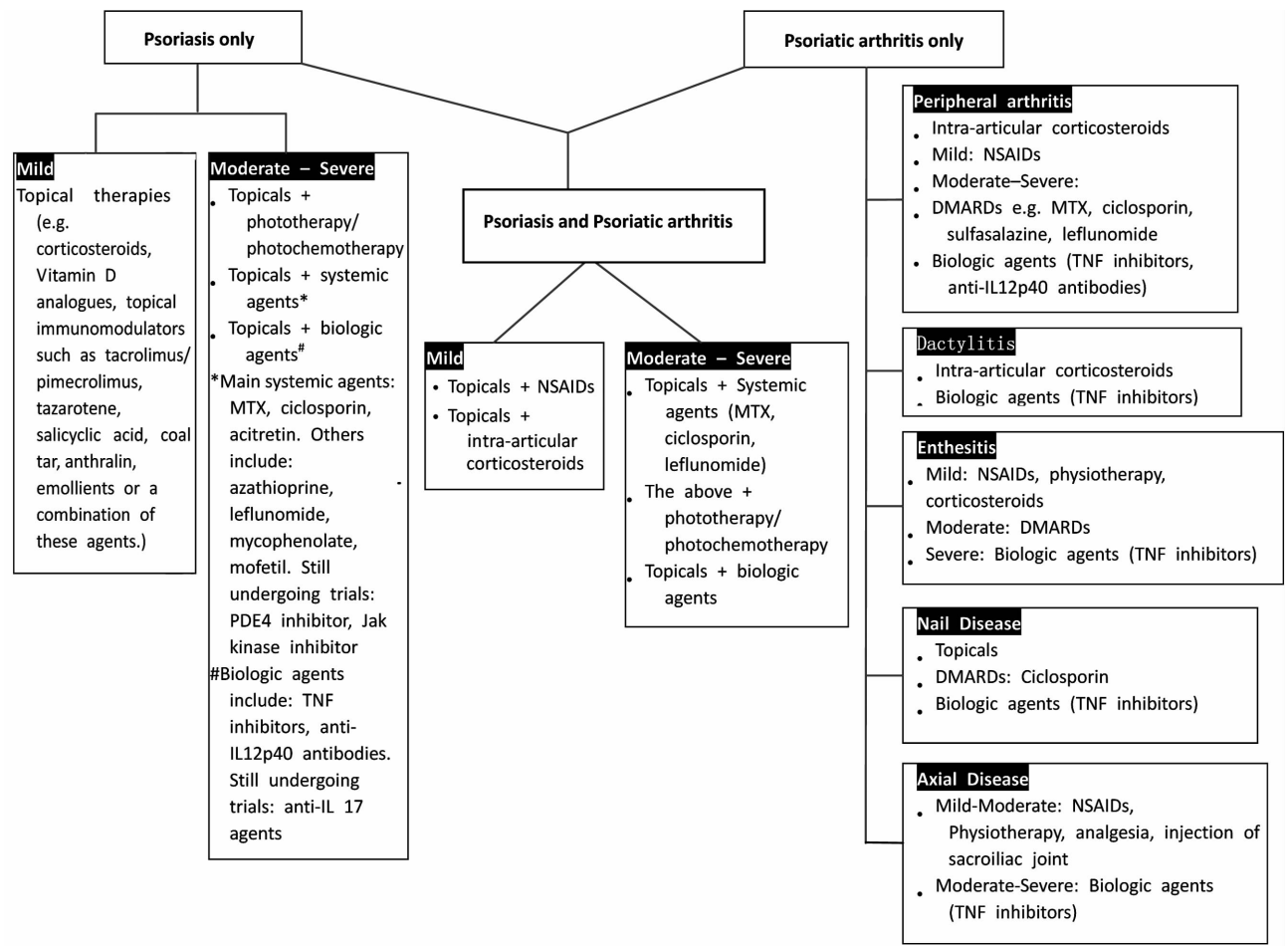


图 1 建议银屑病和(或)银屑病型关节炎患者治疗原则

Fig 1 Suggested treatment algorithm for patients with psoriasis and/or psoriatic arthritis

MTX: Methotrexate; TNF: Tumor necrosis factor; IL: Interleukin; PDE: Phosphodiesterase; NSAIDs: Non-steroidal anti-inflammatory drugs; DMARDs: Disease modifying anti-rheumatic drugs

5 结 语

随着对银屑病和银屑病型关节炎发病机制的深入研究和现代制药工程技术的迅猛发展,越来越多的生物药物和小分子化学物质应运而生。本文阐述了近年来临床试验发表的新型产物,此外仍有一些药物不断问世,诸如新的 T 细胞活化和作用的抑制剂(阿巴西普,百时美施贵宝,纽约,美国)、p38 抑制剂(BMS582949,百时美施贵宝)、IL-22 抑制剂(非扎奴单抗,辉瑞公司,纽约,美国)、组织蛋白酶 S 抑制剂(RWJ-445380,强生,圣地亚哥,美国)、1-磷酸-1-

鞘氨醇受体催化剂(ACT-128800,爱可泰隆,阿尔施维尔,瑞士)及新的蛋白激酶 C 抑制剂(AEB071,诺华,巴塞尔,瑞士)^[48-49]。虽然这些药物大多数还不能确定何时上市,但令人鼓舞的是治疗银屑病和银屑病型关节炎备选药物的数量日益增加,这不仅给患者带来了福音,也为个体化治疗提供了新的机遇。

[参 考 文 献]

[1] Parisi R, Symmons D P, Griffiths C E, Ashcroft D M; Identification and Management of Psoriasis and Associated ComorbidTy (IMPACT) project team. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of inci-

- dence and prevalence[J]. *J Invest Dermatol*, 2013, 133:377-385.
- [2] Conigliaro P, Scrivo R, Valesini G, Perricone R. Emerging role for NK cells in the pathogenesis of inflammatory arthropathies[J]. *Autoimmun Rev*, 2011, 10: 577-581.
 - [3] Cai Y, Fleming C, Yan J. New insights of T cells in the pathogenesis of psoriasis[J]. *Cell Mol Immunol*, 2012, 9:302-309.
 - [4] Telfer N R, Chalmeers R J, Whale L, Colman G. The role of streptococcal infection in the initiation of guttate psoriasis[J]. *Arch Dermatol*, 1992, 128:39-42.
 - [5] Prey S, Paul C, Bronsard V, Puzenat E, Gourraud P A, Aractingi S, et al. Assessment of risk of psoriatic arthritis in patients with plaque psoriasis: a systematic review of the literature[J]. *J Eur Acad Dermatol Venerol*, 2010, 24(Suppl 2):31-35.
 - [6] Chinmenti M S, Ballanti E, Perricone C, Cipriani P, Giacomelli R, Perricone R. Immunomodulation in psoriatic arthritis: focus on cellular and molecular pathways[J]. *Autoimmun Rev*, 2013, 12:599-506.
 - [7] Frisenda S, Perricone C, Valesini G. Cartilage as a target of autoimmunity: a thin layer[J]. *Autoimmun Rev*, 2013, 12:591-598.
 - [8] Kane D, Stafford L, Bresnihan B, FitzGerald O. A prospective clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2003, 42:1460-1468.
 - [9] Rapp S R, Feldman S R, Exum M L, Fleischer A B Jr, Reboussin D M. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases[J]. *J Am Acad Dermatol*, 1999, 41:401-407.
 - [10] Kagami S, Rizzo H L, Lee J J, Koguchi Y, Blauvelt A. Circulating Th17, Th22, and Th1 cells are increased in psoriasis[J]. *J Invest Dermatol*, 2010, 130: 1373-1383.
 - [11] Michalak-Stoma A, Pietrzak A, Szepietowski J C, Zalewska-Janowska A, Paszkowski T, Chodorowska G. Cytokine network in psoriasis revisited[J]. *Eur Cytokine Netw*, 2011, 22:160-168.
 - [12] Di Cesare A, Di Meglio P, Nestle F O. The IL-23/th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis[J]. *J Invest Dermatol*, 2009, 129:1339-1350.
 - [13] Raychaudhuri S R. Role of IL-17 in psoriasis and psoriatic arthritis[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2013, 44:183-193.
 - [14] Eyerich S, Eyerich K, Pennino D, Carbone T, Nasorri F, Pallotta S, et al. Th22 cells represent a distinct human T cell subset involved in epidermal immunity and remodeling[J]. *J Clin Invest*, 2009, 119:3573-3585.
 - [15] Sanchez A P. Immunopathogenesis of psoriasis[J]. *An Bras Dermatol*, 2010, 85:747-749.
 - [16] Costello P, Bresnihan B, O'Farrelly C, FitzGerald O. Predominance of CD8⁺ T lymphocytes in psoriatic arthritis[J]. *J Rheumatol*, 1999, 26:1117-1124.
 - [17] Laloux L, Voisin M C, Allain J, Martin N, Kerboul L, Chevalier X, et al. Immunohistological study of entheses in spondyloarthropathies: comparison in rheumatoid arthritis and osteoarthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2001, 60:316-321.
 - [18] Ruderman E M. Evaluation and management of psoriatic arthritis: the role of biologic therapy[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2003, 49:S125-S132.
 - [19] Fisher V S. Clinical monograph for drug formulary review: systemic agents for psoriasis/psoriatic arthritis [J]. *J Manag Care Pharm*, 2005, 11:33-55.
 - [20] Raychaudhuri S P, Raychaudhuri S K, Genovese M C. Phenotypic and functional features of Th-17 cells in psoriasis and psoriatic arthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 58:S352.
 - [21] Eder L, Chandran V, Pellett F, Pollock R, Shanmugarajah S, Rosen C F, et al. IL13 gene polymorphism is a marker for psoriatic arthritis among psoriasis patients[J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70:1594-1598.
 - [22] Reich K, Ortonne J P, Gottlieb A B, Terpstra I J, Coeur G, Tasset C, 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, 167:180-190.
 - [23] Mease P J, Fleischmann R, Deodhar A A, Wollenhaupt J, Khraishi M, Kielar D, et al. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24 week results of a phase 3 double blind randomized placebo-controlled study (RAPID-PSA) [J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73:48-55.
 - [24] Reddy M, Davis C, Wong J, Marsters P, Pendley C, Prabhakar U. Modulation of CLA, IL-12R, CD40L, and IL-2Ralpha expression and inhibition of IL-12- and IL-23-induced cytokine secretion by CNTO 1275 [J]. *Cell Immunol*, 2007, 247:1-11.
 - [25] Leonardi C I, Kimball A B, Papp K A, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1) [J]. *Lancet*, 2008, 371:1665-1674.
 - [26] Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A, Shen Y K, Li S, Guzzo C, et al. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial[J]. *Lancet*, 2009, 373: 633-640.

- [27] Cai Y, Shen X, Ding C, Qi C, Li K, Li X, et al. Pivotal role of dermal IL-17-producing $\gamma\delta$ T cells in skin inflammation[J]. *Immunity*, 2011, 35:596-610.
- [28] van der Fits L, Mourits S, Voerman J S, Kant M, Boon L, Laman J D, et al. Imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice is mediated via the IL-23/IL-17 axis[J]. *J Immunol*, 2009, 182: 5836-5845.
- [29] Hueber W, Patel D D, Dryja T, Wright A M, Koroleva I, Bruin G, et al. Effects of AIN457, a fully human antibody to interleukin-17A, on psoriasis, rheumatoid arthritis, and uveitis[J]. *Sci Transl Med*, 2010, 2: 52-72.
- [30] McInnes I, Sieper J, Braun J, Emery P, van der Heijde D, Isaacs J, et al. Anti-interleukin 17A monoclonal antibody secukinumab reduces signs and symptoms of psoriatic arthritis in a 24-week multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial[J]. *Arthritis Rheum*, 2011, 63 (Suppl 10):779.
- [31] Rich P, Sirgurgeirsson B, Thaci D, Ortonne J P, Paul C, Schopf R E, et al. Secukinumab induction and maintenance therapy in moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II regimen-finding study[J]. *Br J Dermatol*, 2013, 168:402-411.
- [32] Papp K A, Leonardi C, Menter A, Ortonne J P, Krueger J G, Kricorian G, et al. Brodalumab, an anti-interleukin-17-receptor antibody for psoriasis[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366:1181-1189.
- [33] Novelli L, Chimenti M S, Chiricozzi A, Perricone R. The new era for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: perspectives and validated strategies[J]. *Autoimmun Rev*, 2014, 13:64-69.
- [34] Schafer P. Apremilast mechanism of action and application to psoriasis and psoriatic arthritis[J]. *Biochem Pharmacol*, 2012, 83:1583-1590.
- [35] Houslay M D, Schafer P, Zhang K Y. Keynote review: phosphodiesterase-4 as a therapeutic target[J]. *Drug Discov Today*, 2005, 10:1503-1509.
- [36] Claveau D, Chen S L, O'Keefe S, Zaller D M, Styhler A, Lin S, et al. Preferential inhibition of T helper 1, but not T helper 2, cytokines in vitro by L-826, 141[4-(2-(3,4-bisdifluoromethoxyphenyl)-2-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)-phenyl]-ethyl]-3-methylpyridine-1-oxide], a potent and selective phosphodiesterase 4 inhibitor[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2004, 310:752-760.
- [37] Eigler A, Siegmund B, Emmerich U, Baumann K H, Hartmann G, Endres S. Anti-inflammatory activities of cAMP-elevating agents: enhancement of IL-10 synthesis and concurrent suppression of TNF production[J]. *J Leukoc Biol*, 1998, 63:101-107.
- [38] Ghoreschi K, Laurence A, O'Shea J J. Janus kinases in immune cell signaling[J]. *Immunol Rev*, 2009, 228:273-287.
- [39] Papp K A, Menter A, Strober B, Langley R G, Buonanno M, Wolk R, et al. Efficacy and safety of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in the treatment of psoriasis: a phase 2b, randomized, placebo-controlled doseranging study[J]. *Br J Dermatol*, 2012, 167:668-677.
- [40] Gudjonsson J E, Johnston A, Ellis C N. Novel systemic drugs under investigation for the treatment of psoriasis[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2012, 67: 139-147.
- [41] Schafer P, Parton A, Gandhi A K, Capone L, Adams M, Wu L, 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, 159:842-855.
- [42] Schett G, Wollenhaupt J, Papp K, Joos R, Rodrigues J F, Vessey A R, 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, 64:3156-3167.
- [43] Morrow T. First oral medication ok'd to fight psoriatic arthritis[J]. *Managed Care*, 2014, 23:51-52.
- [44] Meyer D M, Jesson M I, Li X, Elrick M M, Funckes-Shippy C L, Warner J D, 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, 11:7-41.
- [45] Fox D A. Kinase inhibition-a new approach to the treatment of rheumatoid arthritis[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367:565-567.
- [46] Quintaás-Cardama A, Vaddi K, Liu P, Manshour T, Li J, Scherle P A, et al. Preclinical characterization of the selective JAK1/2 inhibitor INCB018424: therapeutic implications for the treatment of myeloproliferative neoplasms[J]. *Blood*, 2010, 115:3109-3117.
- [47] Punwani N, Scherle P, Flores R, Shi J, Liang J, Yelleswaram S, et al. Preliminary clinical activity of a topical JAK1/2 inhibitor in the treatment of psoriasis[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2012, 67:658-664.
- [48] García-Perez M E, Stevanovic T, Poubelle P E. New therapies under development for psoriasis treatment[J]. *Curr Opin Pediatr*, 2013, 25:480-487.
- [49] Mabuchi T, Chang T W, Quinter S, Hwang S T. Chemokine receptors in the pathogenesis and therapy of psoriasis[J]. *J Dermatol Sci*, 2012, 65:4-11.