

用于局部治疗斑块型银屑病的磷酸二酯酶-4 抑制剂罗氟司特

王茜茜¹, 尹琪², 江程¹

(1 中国药科大学药学院, 南京 211198; 2 中国药科大学基础医学与临床药学院, 南京 211198)

[摘要] 罗氟司特(roflumilast)是一种选择性的磷酸二酯酶-4(phosphodiesterase-4, PDE-4)抑制剂。2022年7月29日,罗氟司特0.3%乳膏获得美国FDA批准上市(商品名:Zoryve),用于治疗12岁及以上患者的斑块型银屑病,包括皮肤皱襞区域的间擦性银屑病。与其他外用药物不同,罗氟司特具有更高安全性,且对皮肤无刺激性,可以连续、长期地使用,不会使皮肤变薄。本文对其作用机制、药动学、安全性、临床疗效和使用注意事项进行综述。

[关键词] 罗氟司特;磷酸二酯酶-4抑制剂;斑块型银屑病;作用机制;安全性;临床疗效;使用注意事项

[中图分类号] R986 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)20-2034-05

Phosphodiesterase-4 inhibitor roflumilast for topical treatment of plaque psoriasis

WANG Qian-qian¹, YIN Qi², JIANG Cheng¹

(1 School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China; 2 School of Basic Medicine and Clinical Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

[Abstract] Roflumilast is a selective phosphodiesterase-4 inhibitor. Roflumilast 0.3% cream was approved by the U. S. FDA on July 29, 2022 (trade name Zoryve) for the treatment of plaque psoriasis in patients of 12 years or older, including intertriginous areas. Unlike other topical medicines, roflumilast has a higher safety profile, it is non-irritating to the skin, can be used continuously in long-term, and does not thin the skin. This article reviews its mechanism of action, pharmacokinetics, safety, clinical efficacy and precautions for use.

[Key words] roflumilast; phosphodiesterase-4 inhibitor; plaque psoriasis; mechanism of action; safety; clinical efficacy; precautions for use

银屑病是一种常见的、免疫介导的慢性炎症性疾病,约占世界人口的3%。斑块型银屑病是最常见的疾病,占病例的80%,表现为界限清晰的红斑鳞状斑块,通常对称分布,遵循复发和缓解的过程^[1]。银屑病患者病因多为基底角质形成细胞的有丝分裂率增加,从而导致表皮增生和皮肤炎症^[2]。其免疫发病机制涉及多种炎症介质,包括肿瘤坏死因子(TNF)- α 和白细胞介素(IL)-12, IL-17, IL-22, IL-23以及干扰素(IFN)- γ ^[3-4]。目前,外用

糖皮质激素和维生素D衍生物是银屑病的主要治疗方法,但安全性较差,应用受到限制^[5-6]。

罗氟司特(roflumilast, **1**)是一种选择性的磷酸二酯酶-4(phosphodiesterase-4, PDE-4)抑制剂,通过抑制PDE-4增加环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)水平,进而调节炎症反应,维持免疫平衡^[7]。它由Altana Pharma公司开发,用于口服治疗哮喘、慢性阻塞性肺疾病、变应性鼻炎和银屑病^[8]。2011年3月1日,美国FDA批准罗氟司特上市,用于口服治疗严重慢性阻塞性肺疾病频繁发作(加重)或症状的恶化。

罗氟司特0.3%乳膏(商品名:Zoryve)由Arcutis生物治疗公司开发,于2022年7月29日获得美国

[作者简介] 王茜茜,女,硕士研究生,研究方向:小分子药物的设计与合成。E-mail:3321010336@stu.cpu.edu.cn。

[通讯作者] 江程,男,博士,教授,博士生导师,研究方向:新药分子的设计与合成。联系电话:(025)86185212, E-mail:jc@cpu.edu.cn。

FDA 批准上市,用于治疗 12 岁或以上患者的斑块型银屑病,包括皮肤皱褶区域的间擦性银屑病(又称反向银屑病)。罗氟司特是第一个且唯一一个被批准用于治疗斑块型银屑病,包括间擦性银屑病的局部外用 PDE-4 抑制剂,每天局部用药 1 次,可快速清除银屑病斑块并减少身体受影响区域的瘙痒感,是有效替代局部皮质类固醇的最佳产品,具有丝毫不逊于皮质类固醇的效用,且安全性更高,使用时间没有任何限制。其化学式为 $C_{17}H_{14}Cl_2F_2N_2O_3$,相对分子质量为 403.21,结构式见图 1。罗氟司特在体内可代谢为罗氟司特 *N*-氧化物(2),两者均在体内存在,均为选择性 PDE-4 抑制剂。本文对其作用机制、药动学、安全性、临床疗效和使用注意事项进行综述。

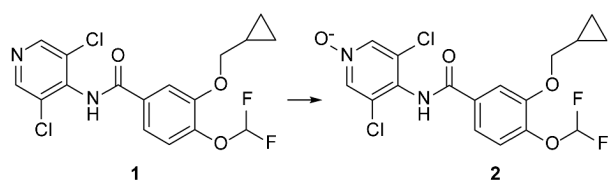


图 1 罗氟司特及其 *N*-氧化物的化学结构式

1 作用机制

细胞内 cAMP 的浓度由腺苷酸环化酶(adenylyl cyclase, AC)和磷酸二酯酶(phosphodiesterase, PDE)

共同调节, PDE 调节是 cAMP 降解为单磷酸腺苷(adenosine monophosphate, AMP)的唯一方式^[9]。PDEs 依据氨基酸顺序同源性、对抑制剂敏感性和生物化学性质至少组成了 11 个酶家族,其中 PDE-4 家族在降解炎症细胞以及内皮细胞、平滑肌细胞和角质形成细胞的 cAMP 中起着关键的作用^[10]。

cAMP/蛋白激酶 A(protein kinase A, PKA) 级联通路是一种环核苷酸信号转导通路,其信号转导从细胞外因子与相应受体结合开始,通过调节细胞内第二信使 cAMP 的浓度进而调节下游细胞内信号传导^[11]。在促炎状态下, PDE-4 通过水解 cAMP^[12] 促进核因子- κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B) 的激活,以致 IFN- γ , TNF- α , IL-12, IL-17, IL-22 和 IL-23 在炎症组织中占优势,减少抗炎细胞因子如 IL-10 等的产生,利于银屑病皮损形成^[13]。在 PDE-4 抑制状态下, cAMP 浓度升高触发 PKA 通路, PKA 的激活导致环磷腺苷效应元件结合蛋白(cAMP-response element binding protein, CREB)和激活转录因子 1(activating transcription factor 1, ATF-1)的磷酸化,从而抑制促炎介质的产生,促进 IL-10 等抗炎介质的产生(见图 2)^[14-15]。现已证明 PDE-4 在银屑病皮肤中活性更高,罗氟司特通过抑制 PDE-4 增加 cAMP 水平,从而下调参与银屑病病理生理学的免疫调节剂,达到治疗目的^[16-17]。

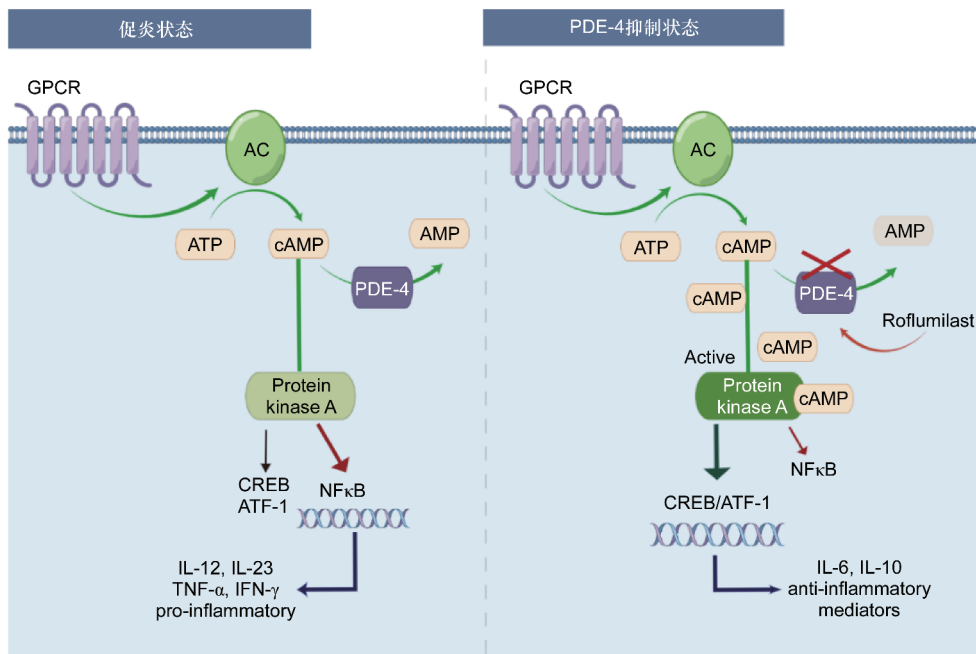


图 2 在促炎状态和 PDE-4 抑制状态下 cAMP/PKA 级联通路示意图

2 药动学

罗氟司特具有亲脂性($\log P = 3.53$),不溶于水(在 22 °C 下的水溶性为 $0.52 \sim 0.56 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$),对蛋白质有亲和力,渗透作用强,进入机体后在细胞色素酶的作用下会转化为罗氟司特 *N*-氧化物,罗氟司特 *N*-氧化物与罗氟司特共同产生 PDE-4 抑制作用^[18]。一项开放标签单臂 I 期临床试验(NCT04279119)评估了在最大使用条件下罗氟司特及其主要 *N*-氧化物代谢物的药动学^[19]。受试者为 6 例青少年和 20 例成年人,每日局部给药 1 次罗氟司特 0.3% 乳膏,持续 2 周。单次罗氟司特局部给药后,其生物利用度为 1.5% [基于平均受累体表面积(body surface area, BSA)为 27.5%,平均应用剂量为 28.5 mg]。按剂量标准化的药时曲线下面积(area under curve, AUC)表明,青少年和成人全身暴露于罗氟司特和其 *N*-氧化物的情况相似。在首次使用罗氟司特 0.3% 乳膏后,罗氟司特和其 *N*-氧化物的血浆浓度增加,并在 d 15 达到稳定状态,且其 *N*-氧化物浓度约为罗氟司特浓度的 8 倍。口服给药时,罗氟司特峰谷比 > 10 ,局部给药时浓度与时间曲线相对平坦,稳定时峰谷比为 1.2。罗氟司特和其 *N*-氧化物在青少年中的平均消除半衰期分别为 2.9 和 2.8 d,在成人中分别为 4.0 和 4.6 d。与口服给药相比,局部给药后的半衰期更长,这表明药物在皮肤中有明显的滞留。

在一项 I / II a 期随机对照试验(NCT03392168)中,评估了皮肤中罗氟司特和罗氟司特 *N*-氧化物的水平^[20]。连续给药罗氟司特 28 d 后,在接受 0.15% 罗氟司特乳膏的患者中,皮肤和血浆中罗氟司特 *N*-氧化物的平均[标准差(SD)]浓度为 $0.216 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ($n = 1$) 和 $6.52(4.04) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ($n = 21$)。数据表明,*N*-氧化物的皮肤浓度比循环血浆浓度低至少 30 倍。在 0.15% 和 0.5% 罗氟司特乳膏组中,分别有 11 例患者在最后一次给药后 24 h 测定血浆和皮肤中罗氟司特浓度,血浆平均浓度(SD)分别为 $1.15(1.14) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 $0.805(0.307) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$,皮肤平均浓度分别为 $84.0(171) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 $51.0(44.4) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。罗氟司特乳膏 0.15% 和 0.5% 治疗组皮肤中罗氟司特的平均(SD)浓度与血浆中的平均(SD)浓度之比分别为 126(263) 和 61.8(47.1)。数据表明,罗氟司特在皮肤中没有明显转化为 *N*-氧化物,局部给药的有效性是由于给药后皮肤中罗氟司特的浓度较高。

3 安全性

目前,银屑病的局部疗法包括局部糖皮质激素^[5]、维生素 D 衍生物^[6]、局部钙调神经磷酸酶抑制剂^[21]、类维甲酸前药他扎罗汀^[22]等,但这些药物安全性较差,不宜长期、大面积使用。相比之下,罗氟司特具有更高的安全性,且对皮肤无刺激性,可以连续、长期使用,不会使皮肤变薄。一项 II 期临床研究(NCT03764475)显示,即使应用罗氟司特 0.3% 乳膏治疗超过 52 周,患者也有很好的局部耐受性,不会因不良反应而停药。

一项 I / II a 期随机对照临床试验(NCT-03392168)显示,0.5% 和 0.15% 剂量罗氟司特乳膏安全有效,发生的不良事件均为轻度或中度,且在活性组和安慰剂组之间相似,没有患者因不良事件而停止治疗^[20]。在一项 II b 期双盲临床试验(NCT-03638258)中,恶心和腹泻等胃肠道不良反应的发生率低于 1%,明显低于常用的阿普米司特(apremilast,2014 年 3 月美国 FDA 批准上市,一款口服治疗银屑病的药物)^[23]。在 III 期临床试验 DERMIS-1(NCT04211363)和 DERMIS-2(NCT04211389)中,报告了最常见的不良反应包括腹泻(3%)、头痛(2%)、失眠(1%)、恶心(1%)、应用部位疼痛(1%)、上呼吸道感染(1%)和尿路感染(1%)。

4 临床疗效

在一项 I 期随机临床试验中,使用改良的银屑病斑块试验评估局部 PDE 抑制剂治疗斑块型银屑病的有效性、局部安全性、耐受性和全身药动学^[24]。受试者为 15 例 18 ~ 65 岁的稳定型慢性斑块型银屑病患者,在治疗期间,患者每日同时使用 6 种外用产品在不同的皮肤部位,持续 3 周。0.005% 钙化三醇乳膏、0.1% 戊酸倍他米松、0.5% 罗氟司特、0.5% 和 5% TAK-084 的试验乳膏配方作为被评估产品,安慰剂乳膏作为对照。在第 3 周,与乳膏对照组相比,戊酸倍他米松乳膏($-286.9 \mu\text{m}$)、0.5% 罗氟司特($-257.1 \mu\text{m}$)、TAK-084(0.5% : $-153.6 \mu\text{m}$, 5% : $-216.7 \mu\text{m}$) 和 0.005% 钙化三醇($-187.7 \mu\text{m}$),均显示银屑病皮肤浸润厚度有统计学意义的减少($P < 0.001$)。与强效皮质类固醇倍他米松比较,5% TAK-084 和 0.5% 罗氟司特配方总体表现良好,效果优于维生素 D 类似物钙化三醇。此结果表明局部使用 PDE-4 抑制剂罗氟司特和 TAK-084 乳膏治疗可减少炎症,并减轻银屑病的严重程度。

在一项 I / II a 期随机对照临床试验(NCT-

03392168)中,调查了每日1次的罗氟司特乳膏治疗斑块型银屑病患者有效性和安全性^[20]。本研究纳入了单剂量开放标签队列(队列1:0.5%罗氟司特乳膏应用于25 cm²银屑病斑块)和28 d的双盲队列(队列2:按1:1:1随机分为0.5%,0.15%罗氟司特乳膏组或安慰剂组)。受试者患有持续时间超过6个月且BSA≤5%的慢性斑块型银屑病。结果包括第4周时的疗效[靶斑严重程度评分(TPSS)×靶斑面积(TPA)的变化百分比]和安全性。结果显示,与安慰剂组相比,0.5%罗氟司特乳膏组($P=0.0007$)和0.15%罗氟司特乳膏组($P=0.0011$)在第4周的TPSS×TPA改善具有统计学意义,且早在2周时就达到了显著性差异。对于2种罗氟司特乳膏剂量,在第4周观察到较基线改善66%~67%,且未达到平台期,而对照组仅改善38%。结果表明罗氟司特乳膏对于慢性斑块型银屑病具有显著疗效。

一项II b期双盲临床试验(NCT03638258)中,以1:1:1的比例将斑块型银屑病患者随机分为0.3%罗氟司特($n=109$)、0.15%罗氟司特($n=113$)和安慰剂乳膏组($n=109$),*qd*,共12周^[23]。主要测量结果是第6周时的清除或几乎清除状态的研究者全球评估(investigator's global assessment,IGA,根据斑块增厚、结垢和红斑的5分量表进行评估;得分为0表示清除;1表示几乎清除;4表示严重)。次要结果包括IGA评分为清除或几乎清除且间擦性IGA评分改善至少2级、银屑病面积和严重程度指数(PASI)评分的变化(范围为0~72,得分越高表示病情越严重)。在第6周,28%的0.3%罗氟司特组、23%的0.15%罗氟司特组和8%的安慰剂组患者观察到IGA评分显示清除或几乎清除。在所有患者中,约15%的患者患有至少轻度的间擦性银屑病,在第6周时,73%的0.3%罗氟司特组、44%的0.15%罗氟司特组和29%的安慰剂组显示IGA评分为清除或几乎清除且间擦性IGA评分改善2级。0.3%罗氟司特组的平均基线PASI得分为7.7,0.15%罗氟司特组为8.0,安慰剂组为7.6;第6周时与基线相比的平均变化分别为-50.0%,-49.0%和-17.8%。结果表明在银屑病发病部位每日1次使用罗氟司特,第6周时可使银屑病患者恢复至清除或几乎清除的状态,且罗氟司特对间擦性银屑病有明显疗效。

在多中心随机双盲赋形剂对照III期临床试验DERMIS-1(NCT04211363)和DERMIS-2(NCT04211389)

中,评估了Zoryve在881例轻度到重度斑块型银屑病患者中的疗效和安全性,这些患者的BSA为2%~20%。患者以2:1的比例被随机分配接受罗氟司特或安慰剂,*qd*,持续8周。结果显示,与安慰剂相比(DERMIS-1:6%,DERMIS-2:7%),接受罗氟司特治疗的患者(DERMIS-1:42%,DERMIS-2:37%)在第8周达到IGA为0/1且IGA评分较基线提高≥2级的明显更多(在2项研究中 $P<0.0001$)。罗氟司特早在第2周就改善了瘙痒的严重程度和影响。2/3的患者在基线时具有≥4最差瘙痒数值评分(WI-NRS),其在第8周时瘙痒减少了>4分[第8周时,DERMIS-1:罗氟司特67%,安慰剂26%;DERMIS-2:罗氟司特69%,安慰剂33%($P<0.0001$)]。Zoryve也是唯一一种在治疗间擦性银屑病中被明确证实有效的外用药物,通过间擦性IGA成功率来衡量[第8周时,DERMIS-1:罗氟司特72%,安慰剂14%;DERMIS-2:罗氟司特68%,安慰剂17%($P<0.0001$)]。总体而言,0.3%罗氟司特乳膏安全有效,是治疗斑块型银屑病的有效局部疗法,且以上2项研究的综合结果是罗氟司特成功上市的关键。

5 使用注意事项

使用罗氟司特乳膏时应注意其仅供局部使用,且不适用于眼科、口腔或阴道内使用。

在使用罗氟司特乳膏的同时应用其他药物应注意是否与罗氟司特产生药物相互作用。罗氟司特主要代谢途径是通过CYP3A4和CYP1A2进行N氧化,生成罗氟司特N-氧化物。罗氟司特与全身CYP3A4抑制剂或同时抑制CYP3A4和CYP1A2的双重抑制剂共同给药可能会增加罗氟司特的全身暴露,并可能导致不良反应增加^[25]。罗氟司特与含有孕二烯酮和炔雌醇的口服避孕药合用可能会增加罗氟司特的全身暴露量,并可能导致不良反应增加,应仔细权衡同时使用药物的风险与收益。

6 结语

罗氟司特是目前唯一一个被批准用于治疗斑块型银屑病的局部PDE-4抑制剂,该药物通过抑制PDE-4增加cAMP水平使参与银屑病病理生理学的免疫调节剂下调,从而达到治疗目的。罗氟司特乳膏与其他外用的治疗银屑病的药物相比具有更高的安全性,且药物本身的不良反应小、患者的耐受性高,可长期应用。一项III期临床试验(NCT04286607)中期结果显示,0.3%罗氟司特乳膏在8周内消除了约40%患者的银屑病斑块,与含强效皮质类固醇和维

生素 D/维生素 A 的局部联合药物的有效性相比,罗氟司特具有相当的有效性。罗氟司特的成功上市,在临床上为斑块型银屑病患者和临床医生提供了一种新的银屑病局部治疗药物选择。

[参 考 文 献]

- [1] ARMSTRONG AW, READ C. Pathophysiology, clinical presentation, and treatment of psoriasis: a review[J]. *JAMA*, 2020, 323(19): 1945–1960.
- [2] HANKE T, MERK D, STEINHILBER D, et al. Small molecules with anti-inflammatory properties in clinical development[J]. *Pharmacol Ther*, 2016, 157: 163–187.
- [3] WITTMANN M, HELLIWELL PS. Phosphodiesterase 4 inhibition in the treatment of psoriasis, psoriatic arthritis and other chronic inflammatory diseases[J]. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2013, 3(1): 1–15.
- [4] 李磊, 李新芳. 磷酸二酯酶抑制剂 apremilast 治疗银屑病的研究进展[J]. *中国医药科学*, 2017, 7(14): 25–28.
- [5] COONDOO A, PHISKE M, VERMA S, et al. Side-effects of topical steroids; a long overdue revisit[J]. *Indian Dermatol Online J*, 2014, 5(4): 416–425.
- [6] PATRIZI A, NERI I, RIZZOLI L, et al. Topical calcipotriol in childhood psoriasis[J]. *Acta Derm Venereol*, 1999, 79(6): 477.
- [7] MAURICE DH, KE HM, AHMAD F, et al. Advances in targeting cyclic nucleotide phosphodiesterases[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2014, 13(4): 290–314.
- [8] Roflumilast; APTA 2217, B9302-107, BY 217, BYK 20869[J]. *Drugs R D*, 2004, 5(3): 176–181.
- [9] CONTI M, BEAVO J. Biochemistry and physiology of cyclic nucleotide phosphodiesterases: essential components in cyclic nucleotide signaling[J]. *Annu Rev Biochem*, 2007, 76: 481–511.
- [10] PIERETTI S, DOMINICI L, DI GIANNUARIO A, et al. Local anti-inflammatory effect and behavioral studies on new PDE4 inhibitors[J]. *Life Sci*, 2006, 79(8): 791–800.
- [11] FERTIG BA, BAILLIE GS. PDE4-mediated cAMP signalling[J]. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2018, 5(1): 8.
- [12] LI H, ZUO JP, TANG W. Phosphodiesterase-4 inhibitors for the treatment of inflammatory diseases[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1048.
- [13] SCHICK MA, SCHLEGEL N. Clinical implication of phosphodiesterase-4-inhibition[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3): 1209.
- [14] GIEMBYCZ MA. Can the anti-inflammatory potential of PDE4 inhibitors be realized: guarded optimism or wishful thinking? [J]. *Br J Pharmacol*, 2008, 155(3): 288–290.
- [15] MILAKOVIC M, GOODERHAM MJ. Phosphodiesterase-4 inhibition in psoriasis[J]. *Psoriasis (Auckl)*, 2021, 11: 21–29.
- [16] TORRES T, PUIG L. Apremilast: a novel oral treatment for psoriasis and psoriatic arthritis[J]. *Am J Clin Dermatol*, 2018, 19(1): 23–32.
- [17] HOUSLAY MD, SCHAFER P, ZHANG KY. Keynote review: phosphodiesterase-4 as a therapeutic target[J]. *Drug Discov Today*, 2005, 10(22): 1503–1519.
- [18] MILARA J, ARMENGOT M, BAÑULS P, et al. Roflumilast N-oxide, a PDE4 inhibitor, improves cilia motility and ciliated human bronchial epithelial cells compromised by cigarette smoke *in vitro*[J]. *Br J Pharmacol*, 2012, 166(8): 2243–2262.
- [19] THURSTON AWJ, OSBORNE DW, SNYDER S, et al. Pharmacokinetics of roflumilast cream in chronic plaque psoriasis: data from phase I to phase III studies[J]. *Am J Clin Dermatol*, 2023, 24(2): 315–324.
- [20] PAPP KA, GOODERHAM M, DROEGE M, et al. Roflumilast cream improves signs and symptoms of plaque psoriasis: results from a phase 1/2a randomized, controlled study[J]. *J Drugs Dermatol*, 2020, 19(8): 734–740.
- [21] LEBWOHL M, FREEMAN A, CHAPMAN MS, et al. Proven efficacy of tacrolimus for facial and intertriginous psoriasis[J]. *Arch Dermatol*, 2005, 141(9): 1154.
- [22] WEINSTEIN GD, KOO JY, KRUEGER GG, et al. Tazarotene cream in the treatment of psoriasis; two multicenter, double-blind, randomized, vehicle-controlled studies of the safety and efficacy of tazarotene creams 0.05% and 0.1% applied once daily for 12 weeks[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2003, 48(5): 760–767.
- [23] LEBWOHL MG, PAPP KA, STEIN GL, et al. Trial of roflumilast cream for chronic plaque psoriasis[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(3): 229–239.
- [24] SNAPE SD, WIGGER-ALBERTI W, GOEHRING UM. 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.
- [25] NASSR N, HUENEMEYER A, HERZOG R, et al. Effects of rifampicin on the pharmacokinetics of roflumilast and roflumilast N-oxide in healthy subjects[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2009, 68(4): 580–587.

编辑: 毕晓帆/接受日期: 2023-02-07