

磷酸二酯酶 4 抑制剂在风湿免疫性疾病治疗中的应用

刘焯玲, 郑文洁

(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科, 风湿免疫病学教育部重点实验室, 疑难重症及罕见病国家重点实验室, 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心, 北京 100730)

[摘要] **目的:** 综述磷酸二酯酶 4 (phosphodiesterase 4, PDE4) 抑制剂在风湿免疫性疾病中的应用及其最新研究进展。**方法:** 通过对近年来的相关文献和指南进行综述, 探讨 PDE4 抑制剂在风湿免疫性疾病如银屑病关节炎、白塞综合征、类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、强直性脊柱炎、系统性硬化症的临床疗效、安全性以及作用机制等方面的研究进展。**结果:** PDE4 抑制剂在风湿免疫性疾病中具有显著的临床疗效, 常伴随可耐受的恶心、腹泻等不良反应。**结论:** PDE4 抑制剂是一类安全、有效的药物, 在控制风湿免疫性疾病病情和改善生活质量方面发挥了重要作用, 具有良好的临床应用前景。

[关键词] 磷酸二酯酶 4 抑制剂; 风湿免疫性疾病; 作用机制; 疗效; 安全性

[中图分类号] R972.6 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)22-2240-06

An overview of phosphodiesterase 4 inhibitors in the treatment of rheumatic autoimmune diseases

LIU Ye-ling, ZHENG Wen-jie

(Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Key Laboratory of Rheumatology, Ministry of Education, State Key Laboratory of Difficult Severe and Rare Diseases, National Clinical Research Center for Dermatologic and Immunologic Diseases (NCRC-DID), Beijing 100730, China)

[Abstract] **Objective:** To review the application and recent research progress of phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitors in rheumatic autoimmune diseases. **Methods:** Through a review of recent relevant literature and guidelines, we explored the latest research progress of PDE4 inhibitors in rheumatic autoimmune diseases such as psoriatic arthritis, Behçet's syndrome, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, ankylosing spondylitis, and systemic sclerosis, focusing on their clinical efficacy, safety, and mechanisms of action. **Results:** PDE4 inhibitors demonstrated significant clinical efficacy in rheumatic autoimmune diseases, often accompanied by manageable adverse reactions like nausea and diarrhea. **Conclusion:** PDE4 inhibitors are safe and effective drugs for treating rheumatic autoimmune illnesses and can improve the quality of life. They hold promising prospects for clinical applications.

[Key words] phosphodiesterase 4 inhibitors; rheumatic autoimmune diseases; mechanism; efficacy; safety

磷酸二酯酶 (phosphodiesterase, PDE) 由 11 个

家族 (PDE 1 ~ PDE 11) 组成, 主要催化环腺苷酸 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 和环鸟苷酸 (cyclic guanosine monophosphate, cGMP) 的分解, 这两者在多种细胞信号转导途径中充当第二信使^[1]。在这 11 个家族中, PDE4 在脑、心血管组织、平滑肌、角质形成细胞和免疫细胞 (包括 T 细胞、单核细胞、巨噬细胞、嗜中性粒细胞、树突细胞、嗜酸性粒细胞) 中高度表达。PDE4 有 4 种亚型 (PDE4 A ~

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (82171800); 中央高水平医院临床科研专项 (2022-PUMCH-C-008); 北京市自然科学基金资助项目 (7232124)

[作者简介] 刘焯玲, 女, 博士研究生, 研究方向: 风湿免疫性疾病机制研究。E-mail: ylliu@student.pumc.edu.cn

[通讯作者] 郑文洁, 女, 教授, 博士生导师, 研究方向: 风湿免疫性疾病机制研究。E-mail: zhengwj@pumc.cn

PDE4 D),其对 cAMP 具有催化特异性,但对 cGMP 没有影响。降解 cAMP 的过程会导致促炎介质生成,同时抑制抗炎介质的分泌^[1]。研究表明,PDE4 在多种炎症性疾病中表达上调^[2]。在过去的 20 年中,已经提出并尝试了使用 PDE4 抑制剂作为治疗炎症性疾病的有效策略,包括哮喘、慢性阻塞性肺疾病、银屑病 (psoriasis, PS)、银屑病关节炎 (psoriatic arthritis, PsA)、特应性皮炎、炎症性肠病、类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA)、系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE)、白塞综合征 (Behçet's syndrome, BS) 等^[1,3-10]。本文将对 PDE4 抑制剂在风湿免疫性疾病中的作用机制、治疗疗效和安全性进行综述。

1 PDE4 抑制剂作用机制

PDE4 抑制剂通过抑制 PDE4 对 cAMP 的水解,从而提高胞内 cAMP 的浓度。高水平的 cAMP 能激活磷酸激酶 A (protein kinase A, PKA) 和 cAMP 激活的交换蛋白 1/2 (exchange protein activated by cAMP 1/2, Epac1/2),从而调节多种信号通路^[11]。一方面,活化的 PKA 磷酸化 cAMP 应答元件结合蛋白 (cAMP response element-binding protein, CREB)、活化转录因子 1 (activating transcription factor 1, ATF-1) 和 cAMP 应答元件调节剂 (cAMP responsive element modulator, CREM),从而增加抗炎细胞因子。另一方面,活化的 PKA 通过竞争性募集 CREB 结合蛋白 (CREB binding protein, CBP) 或同源蛋白 p300 来调节核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 通路的转录活性,导致如白细胞介素-2 (interleukin-2, IL-2), IL-4, IL-6, IL-31 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α) 等促炎细胞因子的减少^[1,11]。此外,PKA 活化还可以干扰 Bcl-6 所介导的促炎细胞因子合成和免疫细胞的增殖^[1]。与此同时,Epac 1/2 介导的旁途径在 cAMP 水平升高后被激活,与小 GTP 酶蛋白 Rap 相互作用,抑制促炎细胞因子的合成和细胞增殖^[11-12]。由于 PDE4 在多种类型的免疫活性细胞中表达,因此 PDE4 抑制剂可以调节先天性和适应性免疫系统。

目前有 5 种 PDE4 抑制剂已经上市,分别是异丁司特 (ibudilast)、罗氟司特 (roflumilast)、阿普斯特 (apremilast)、克立硼罗 (crisaborole) 和地法米司特 (difamilast)。其中只有阿普斯特被批准用于治疗风湿免疫性疾病,美国 FDA 已批准其用于成人活动性 PsA、中重度斑块型银屑病及 BS 成人口腔溃疡^[13-14]。

2 PDE4 抑制剂在风湿免疫性疾病的治疗作用

2.1 PsA

PsA 是一种 PS 相关的慢性进展性炎性骨骼肌肉疾病,其主要特征是累及脊柱和/或外周关节,表现为关节及其周围软组织的疼痛、肿胀、僵硬和活动受限,约有 7% ~ 42% 的 PS 患者发展为 PsA^[15]。TNF- α , IL-17, IL-22, IL-23 是 PS 发病的核心分子,阿普斯特可增加细胞内 cAMP 浓度,减少以上促炎因子的产生,从而改善 PS 症状^[16]。阿普斯特于 2014 年被美国 FDA 批准用于 PsA 和中重度斑块状 PS 的治疗^[13]。

目前有 7 项已发布的评价阿普斯特治疗 PsA 疗效和安全性的随机对照研究,包括 1 项 II 期、5 项 III 期和 1 项 IV 期临床试验。2012 年, Schett 等^[17] 首先报道了 II 期随机双盲安慰剂对照研究,试验分为阿普斯特 20 mg (*bid*) 组、40 mg (*qd*) 组和安慰剂对照组。研究主要终点为患者在第 12 周达到美国风湿学会标准改善 20% (American College of Rheumatology criteria with 20% response, ACR20) 的比例,该标准评估了患者的关节炎临床症状及炎症指标。结果显示,43.5% 的阿普斯特 20 mg (*bid*) 组在 12 周后达到 ACR20 缓解,高于 40 mg (*qd*) 组 (35.8%) 和安慰剂组 (11.8%); 在治疗延长阶段 (第 24 周) 结束时,阿普斯特治疗组和 12 周后重新随机化阿普斯特治疗的安慰剂组均有超过 40% 患者达到了 ACR20 水平的改善。PsA 长期临床疗效评估 (psoriatic arthritis long term assessment of clinical efficacy, PALACE) 试验研究长达 5 年,包含 4 个设计相同的多中心双盲安慰剂对照平行 III 期临床研究^[6,18-20]。4 项研究中患者均被随机分为阿普斯特 20 mg (*bid*) 组、30 mg (*bid*) 组和安慰剂对照组,主要终点是在第 16 周达到 ACR20 的患者比例,次要终点包括第 16/24 周 PS 面积和严重程度指数较基线降低 75% 的比例 (psoriasis area and severity index-75, PASI-75)。PASI 评分是目前最常用的 PS 评分系统,根据患者身体各部位皮损数量、面积及红斑、浸润情况和鳞屑化程度进行评估。结果显示,阿普斯特 20 mg (*bid*) 组和 30 mg (*bid*) 组患者在 16 周后达到 ACR20 的比例均高于安慰剂对照组 [31% vs 40% vs 19% (PALACE1), 37.4% vs 41% vs 18.9% (PALACE2), 28% vs 41% vs 18% (PALACE3), 28.0% vs 30.7% vs 15.9% (PALACE4)]; 达到 PASI-75 的比例也均高于安慰剂对照组 [17.6% vs 21.0% vs 4.6% (PALACE1), 18.8% vs 22.1% vs 2.7% (PALACE2), 20% vs 21% vs 8% (PALACE3), 17.3%

vs 25.7% vs 10.8% (PALACE4)]。Kavanaugh 等^[21]报道了 PALACE1-3 研究的 5 年长期结果,在第 260 周,继续阿普斯特治疗的患者有 67.2% 达到了 ACR20 缓解,44.4% 和 27.4% 达到了 ACR50 和 ACR70 缓解。在基线 PS 体表面积受累 $\geq 3\%$ 的患者中,PASI-75 的比例为 43.6%。另一项阿普斯特治疗 PsA 的荟萃分析纳入了 6 项研究,结果显示治疗 12 或 16 周后,阿普斯特各剂量组合并后 ACR20 缓解率高于安慰剂对照组 (RR = 1.67),健康评估问卷残疾指数 (health assessment questionnaire disability index, HAQ-DI) 也优于安慰剂组^[22]。综上,阿普斯特对 PS 的皮肤和关节均有良好的疗效。

2.2 BS BS 是一种慢性复发性自身免疫/炎症性疾病,其特征包括复发性口腔阿弗他溃疡、生殖器溃疡、皮损,还可累及关节、眼、心脏大血管、消化系统和神经系统等多系统。复发性口腔溃疡是 BS 患者最常见的症状,通常为大多数患者的首发症状,对患者的生活质量造成影响^[23-24]。2018 年欧洲风湿病协会联盟推荐阿普斯特可用于 BS 患者的难治性口腔溃疡治疗^[25]。随后,2019 年阿普斯特在日本和美国获得批准,用于治疗与 BS 相关的难治性口腔溃疡^[14,26]。

2012 年, Hatemi 等^[28] 在土耳其和美国进行了一项 II 期临床试验,在 12 周的治疗期后,使用阿普斯特 30 mg (*bid*) 组相较于安慰剂组,能够显著减少口腔溃疡的数量 [(0.5 ± 1.0) vs (2.1 ± 2.6), $P < 0.001$] 和疼痛感 [100 mm 视觉模拟量表 (VAS), -(44.7 ± 24.3) mm vs -(16.0 ± 32.5) mm, $P < 0.001$]^[27]。进一步的 III 期临床试验 (RELIEF 试验) 证明了阿普司特可明显改善 BS 患者的生活质量,包括 BS 生活质量问卷 (Behçet's Syndrome Quality of Life Questionnaire, BSQoL) 评分、36 项简短健康调查 (short-form health survey, SF-36), 且与临床疗效 (口腔溃疡计数、疼痛程度和 BS 活动评分) 呈负相关。随后,RELIEF 的长期结果证明,与安慰剂相比,阿普斯特治疗后第 12 周口腔溃疡数目的曲线下面积 (AUC_{Wk0-12}) 显著降低 ($P < 0.0001$), 且口腔溃疡数量、疼痛、完全/部分反应、疾病活动度和 BSQoL 评分有所改善,并维持到第 64 周^[9]。Iizuka 等^[29] 的一篇 Meta 分析总结了 8 项阿普斯特治疗 BS 的研究,其中包括 2 项随机对照研究、3 项前瞻性研究、2 项回顾性研究和 1 项双视研究。结果表明,在短期

内应用阿普斯特治疗的 BS 患者可改善皮肤黏膜和关节症状。经过 12 周的阿普斯特治疗后,无症状临床表现方面 OR 值分别为:口腔溃疡 45.76 (95% CI: 13.23 ~ 158.31);生殖器溃疡为 4.56 (95% CI: 2.47 ~ 8.44),关节炎 3.55 (95% CI: 1.71 ~ 7.40)。此外,总体疾病活动性和 BSQoL 明显改善^[9,26]。同时,阿普斯特对慢性顽固性结节性红斑^[30] 和化脓性汗腺炎^[31] 亦有良好疗效。在阿普斯特治疗 BS 相关口腔溃疡的临床研究中,也观察到了结节性红斑和假性毛囊炎的好转现象^[32-33]。与治疗 PsA 疗效一致,阿普斯特可明显改善对秋水仙碱和改善病情类抗风湿药物 (DMARDs) 无效的 BS 相关关节炎^[26,33-34]。Fukui 等^[35] 的个例报道发现,阿普斯特联合 TNF- α 抑制剂治疗 BS 引起的肠道病变有效。

Wakiya 等^[36] 研究显示,阿普斯特治疗 BS 的 3 个月后,血清中 TNF- α 和 IL-23 水平显著下降,而 IFN- γ , IL-6, IL-8 和 IL-10 水平并未出现明显变化。Joncour 等^[37] 探讨了阿普斯特治疗对中性粒细胞激活机制的影响,结果显示,阿普司特可明显抑制中性粒细胞表面活化标志物以及活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 和中性粒细胞释放细胞外陷阱 (neutrophil extracellular traposis, NETosis) 的产生,以及与先天性免疫、细胞内信号和趋化性相关的基因和通路。一项阿普斯特治疗实验性自身免疫性葡萄膜炎小鼠 (experimental autoimmune uveitis, EAU, 研究 BS 相关葡萄膜炎经典模型) 的实验表明,阿普斯特通过 PI3K/Akt/FoxO1 信号通路,降低了效应 T 细胞 (effector T cells, Teff) 的水平,同时增加了调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Treg) 的水平,维持 Teff/Treg 之间平衡,进而减少了视网膜血管渗漏、黄斑水肿和炎性细胞浸润等病变^[38]。

2.3 RA RA 是一种常见的、以侵蚀性关节炎为特征的慢性炎症性自身免疫疾病。在 RA 中,滑膜炎和关节结构破坏是其主要的病理特征^[39]。目前尚无批准的 PDE4 抑制剂用于 RA 治疗。

已有多项实验研究了多种 PDE4 抑制剂治疗 RA 的潜在机制和疗效。Clanchy 等^[40] 评估了异丁司特在 RA 患者白细胞、滑膜成纤维细胞和小鼠实验性关节炎中的炎症调节能力,发现异丁司特可降低活化的 RA 患者白细胞和滑膜成纤维细胞中的炎症介质的表达和分泌,抑制体内 Th17 细胞反应,并改善已发生的关节炎。此外,McCann 等^[41] 的研究显示,阿普斯特显著抑制了 RA 患者滑膜细胞中

TNF- α 的释放,并抑制小鼠实验性关节炎的发展。Chen 等^[42]进一步研究表明,阿普斯特是通过下调 Th17 细胞和 Th1 细胞和上调 Treg 细胞来降低滑膜细胞的迁移能力及其对软骨的破坏作用。

进入了 RA 的临床试验 PDE4 抑制剂的化合物包括瑞伐司特(GRC 4039, Glenmark 公司)、默克公司的 MK-0873^[43] 和阿普斯特。其中,评估瑞伐司特对甲氨蝶呤反应不足的活动性 RA 患者安全性和耐受性的 II 期临床研究已于 2012 年完成,但研究结果尚未公布(NCT01430507)。MK-0873 的 II 期临床试验(NCT00132769)显示, MK-0873 1.25 mg (*bid*) 治疗 RA 的第 8,10 和 12 周平均 ACR20 平均缓解率低于安慰剂对照组(39.62% vs 45.28%)。其他 2 项阿普斯特治疗 RA 的 II 期随机对照试验中,1 项研究结果尚未公布(NCT01250548),1 项因无效而中止(NCT01285310)^[44]。

2.4 SLE SLE 是一种累及多系统和多器官、伴随多种自身抗体产生的自身免疫性疾病,累及肾脏和中枢神经系统的患者通常预后不佳^[45]。鉴于显著的抗炎特性,PDE4 抑制剂被提议作为 SLE 治疗的潜在补充选择^[46]。

多项研究对化合物 NCS 613(一种未上市的 PDE4 抑制剂)在治疗 SLE 方面的潜在机制和疗效进行了探究。Keravis 等^[47]发现 NCS 613 能降低健康人和 SLE 患者中 PDE4 B 的表达水平,同时上调了 PDE4 C 表达,抑制 SLE 患者和 MRL/lpr 狼疮易感小鼠外周血单个核细胞在 LPS 刺激下产生的 TNF- α ,并降低蛋白尿,最终提高 MRL/lpr 狼疮易感小鼠的存活率。Yougaré 等^[48]发现 NCS 613 通过抑制 p38 MAPK 的磷酸化和 NF- κ B 通路,降低了 IL-6 和 IL-8 的水平。另外,NCS 613 能够抑制 MRL/lpr 狼疮易感小鼠肾脏中免疫复合物的沉积,减缓狼疮易感小鼠肾炎的进展^[49]。

目前尚无 PDE4 治疗 SLE 相关的随机对照研究。Souza 等^[50]开展了一项阿普斯特治疗盘状红斑狼疮患者的开放标签单臂临床研究,纳入的 8 例患者均使用阿普斯特 20 mg (*bid*),在 85 d 的治疗后,皮肤红斑面积和严重程度指数(cutaneous lupus erythematosus disease area and severity index, CLASI)显著下降($P < 0.05$),其中 2 例患者皮肤症状完全缓解。

2.5 强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)

AS 是一种慢性炎症性疾病,主要累及骶髂关节、脊柱、脊柱旁软组织及外周关节,严重情况下可导致脊

柱畸形和强直现象^[51]。

鉴于受 PDE4 影响的细胞因子在 AS 中发挥重要作用,Pathan 等^[52]首先报道了一项阿普斯特治疗活动性 AS 的双盲安慰剂对照单中心 II 期临床研究,主要终点是治疗 12 周后患者巴氏强直性脊柱炎疾病活动指数(Bath ankylosing spondylitis disease activity index, BASDAI)较基线的变化。与安慰剂相比,接受阿普斯特 30 mg (*bid*) 的 AS 患者的 BASDAI 评分较基线有所改善[(-1.59 \pm 1.48) vs (0.77 \pm 1.47)],但未达到统计学差异。2018 年,Taylor 等^[53]完成了一项阿普斯特治疗活动性 AS 患者的多中心随机双盲安慰剂对照 III 期临床试验,随机分为阿普斯特 20 mg (*bid*) 组、30 mg (*bid*) 组和安慰剂对照组,主要研究终点是在第 16 周达到国际脊柱关节炎学会 20(Achieved an Assessment of Spondylo Arthritis International Society, ASAS20)反应的患者比例,但 3 组在疗效上无统计学差异(35% vs 33% vs 37%, $P = 0.44$)。

2.6 系统性硬化症(systemic sclerosis, SSc)

SSc 是一种多系统自身免疫病,特征包括皮肤和内脏器官广泛的胶原沉积、自身抗体产生以及微血管病变。临床表现为皮肤紧绷和钙化、指端溃疡、肺纤维化、肺动脉高压和胃肠道运动功能减退^[54]。

多项研究表明在 SSc 动物模型中,PDE4 抑制剂具有显著的抗纤维化作用。Maier 等^[55]研究了 PDE4 抑制治疗博莱霉素诱导的小鼠皮肤纤维化模型(模拟 SSc 的动物模型)中的效果,结果显示 PDE4 抑制剂能够减少炎症细胞的活性,降低 M2 巨噬细胞释放的纤维细胞因子(如 IL-6, IL-13 和 TG- β)水平,从而减少成纤维细胞的激活和胶原蛋白的释放。此外,Lu 等^[56]的研究进一步揭示,阿普斯特可以通过促进 CREB 的磷酸化抑制体外 M1 巨噬细胞和 T 细胞的活化及炎症细胞因子的分泌。Syed 等^[57]的研究发现,使用 PDE4 抑制剂能够提高细胞内 cAMP 水平,从而激活 MAPK 信号,促进寡突胶质前体细胞的分化,进而加速再髓化过程。

3 PDE4 抑制剂使用的安全性

PDE4 在多种组织中广泛表达,PDE4 B 的抑制与抗炎作用相关,而 PDE4 D 的抑制与不良反应如恶心、呕吐等相关,因为其在脑细胞中的分布更为显著^[58]。针对阿普斯特治疗 PsA 的 5 年长期随访研究报告,阿普司特组 1 780/2 673 例患者(66.6%)和安慰剂组 1 113/2 084 例患者(53.4%)报告了 1 个

或多个治疗后出现的不良事件,其中大多数均为轻度至中度不良反应(阿普司特组 vs 安慰剂对照组: 91.6% vs 96.6%)。最常见的不良事件是腹泻、恶心、上呼吸道感染、鼻咽炎和头痛。大多数腹泻和恶心的不良事件发生在治疗的前2周,通常在4周内消退。在研究期间,抑郁发生率很低($\leq 1.8\%$)。研究期间大多数患者的体重保持在基线的5%以内,没有观察到新的安全问题、不良事件发生率或严重程度增加^[21]。

总体而言,PDE4抑制剂在不良反应方面相对较为安全。与环孢素、甲氨蝶呤或托法替尼等药物相比,其免疫抑制活性较弱,从而减少了与恶性肿瘤或感染风险的关联^[59],且不会诱发患者结核病和系统性血管病的发生^[60]。此外,在治疗过程中无需频繁监测患者实验室指标,同时其具有半衰期短、中断治疗安全性高等优点。

4 讨论与未来展望

目前只有阿普斯特一种PDE4抑制剂被批准用于治疗风湿免疫性疾病。考虑到PDE4抑制剂广泛的抗炎特性,其在治疗风湿免疫性疾病方面有着广阔的前景。然而,约50%患者在较高剂量下发生不良反应,主要是归因于PDE4 D引起的恶心和呕吐。因此寻找特异性PDE4同种型抑制剂对于PDE4抑制剂的推广使用十分重要。可能的策略包括通过局部给药改变给药方式,降低全身暴露水平;或提高不同组织和细胞中PDE4亚型和同源异构体的选择性。总之,由于cAMP在许多细胞途径中充当第二信使的普遍作用,PDE4抑制剂在治疗风湿免疫性疾病方面的适应证仍有待深入探索。

[参 考 文 献]

[1] SCHAFER P. Apremilast mechanism of action and application to psoriasis and psoriatic arthritis[J]. *Biochem Pharmacol*, 2012, 83(12): 1583 - 1590.

[2] SCHAFER PH, TRUZZI F, PARTON A. Phosphodiesterase 4 in inflammatory diseases: effects of apremilast in psoriatic blood and in dermal myofibroblasts through the PDE4/CD271 complex[J]. *Cell Signal*, 2016, 28(7): 753 - 763.

[3] SPADACCINI M, D'ALESSIO S, PEYRIN BL, et al. PDE4 inhibition and inflammatory bowel disease: a novel therapeutic avenue[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(6): E1276.

[4] LUO J, YANG L, YANG J, et al. Efficacy and safety of phosphodiesterase 4 inhibitors in patients with asthma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Respirology*, 2018, 23(5): 467 - 477.

[5] SINGH D, MIROVA A, FRANCISCO C, et al. Efficacy and safety of CHF6001, a novel inhaled PDE4 inhibitor in COPD: the PIONEER study[J]. *Respir Res*, 2020, 21(1): 246.

[6] EDWARDS CJ, BLANCO FJ, CROWLEY J, et al. Apremilast,

an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis and current skin involvement: a phase III, randomised, controlled trial (PALACE 3) [J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(6): 1065 - 1073.

[7] DOZIER L, BARTOS G, KERDEL F. Apremilast and psoriasis in the real world: A retrospective case series [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2020, 83(1): 221 - 222.

[8] DANESE S, NEURATH MF, KOPON A, et al. Effects of apremilast, an oral inhibitor of phosphodiesterase 4, in a randomized trial of patients with active ulcerative colitis [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 18(11): 2526 - 2534. e9.

[9] HATEMI G, MAHR A, TAKENO M, et al. Apremilast for oral ulcers associated with active Behçet's syndrome over 68 weeks: long-term results from a phase 3 randomised clinical trial [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2021, 39(Suppl 132): S80 - S87.

[10] CARZANIGA L, AMARI G, RIZZI A, et al. Discovery and optimization of thiazolidinyl and pyrrolidinyl derivatives as inhaled PDE4 inhibitors for respiratory diseases [J]. *J Med Chem*, 2017, 60(24): 10026 - 10046.

[11] LI H, ZUO JP, TANG W. Phosphodiesterase-4 inhibitors for the treatment of inflammatory diseases [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1048.

[12] BOS JL. Epac proteins: multi-purpose cAMP targets [J]. *Trends Biochem Sci*, 2006, 31(12): 680 - 686.

[13] KEATING GM. Apremilast: a review in psoriasis and psoriatic arthritis [J]. *Drugs*, 2017, 77(4): 459 - 472.

[14] NASSIM D, ALAJMI A, JFRI A, et al. Apremilast in dermatology: a review of literature [J]. *Dermatol Ther*, 2020, 33(6): e14261.

[15] 苏茵, 王彩虹, 高晋芳, 等. 银屑病关节炎诊疗规范 [J]. *中华内科杂志*, 2022, 61(8): 883 - 892.

[16] THAKUR V, MAHAJAN R. Novel therapeutic target(s) for psoriatic disease [J]. *Front Med*, 2022, 9: 712313.

[17] 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.

[18] KAVANAUGH A, MEASE PJ, GOMEZ-REINO JJ, et al. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor [J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(6): 1020 - 1026.

[19] CUTOLO M, MYERSON GE, FLEISCHMANN RM, et al. A phase III, randomized, controlled trial of apremilast in patients with psoriatic arthritis: results of the PALACE 2 trial [J]. *J Rheumatol*, 2016, 43(9): 1724 - 1734.

[20] WELLS AF, EDWARDS CJ, KIVITZ AJ, et al. Apremilast monotherapy in DMARD-naïve psoriatic arthritis patients: results of the randomized, placebo-controlled PALACE 4 trial [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2018, 57(7): 1253 - 1263.

[21] KAVANAUGH A, GLADMAN DD, EDWARDS CJ, et al. Long-term experience with apremilast in patients with psoriatic arthritis: 5-year results from a PALACE 1-3 pooled analysis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2019, 21(1): 118.

[22] 程刚英, 杨洋, 刘珏. 阿普斯特用于治疗银屑病关节炎的疗效和安全性的Meta分析 [J]. *中国医院药学杂志*, 2017, 37(20): 2065 - 2071.

[23] IDEGUCHI H, SUDA A, TAKENO M, et al. Behçet disease [J]. *Medicine*, 2011, 90(2): 125 - 132.

[24] NAITO M, SUZUKAMO Y, WAKAI KJ, et al. One-year period prevalence of oral aphthous ulcers and oral health-related quality of life in patients with behçet's disease [J]. *Genet Res Int*, 2014, 2014: 930348.

[25] HATEMI G, CHRISTENSEN R, BANG D, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome [J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(6): 808 - 818.

[26] HATEMI G, MAHR A, ISHIGATSUBO Y, et al. Trial of apremilast for oral ulcers in behçet's syndrome [J]. *N Engl J*

- Med*, 2019, 381(20): 1918 – 1928.
- [27] HATEMI G, MELIKOGLU M, TUNC R, *et al.* Apremilast for Behçet's syndrome: a phase 2, placebo-controlled study[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(16): 1510 – 1518.
- [28] HATEMI G, MAHR A, TAKENO M, *et al.* Impact of apremilast on quality of life in Behçet's syndrome: analysis of the phase 3 RELIEF study[J]. *RMD Open*, 2022, 8(2): e002235.
- [29] IIZUKA Y, TAKASE-MINEGISHI K, HIRAHARA L, *et al.* Beneficial effects of apremilast on genital ulcers, skin lesions, and arthritis in patients with Behçet's disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Mod Rheumatol*, 2022, 32(6): 1153 – 1162.
- [30] NARANG T, KAUSHIK A, DOGRA S. Apremilast in chronic recalcitrant erythema nodosum leprosum: a report of two cases [J]. *Br J Dermatol*, 2020, 182(4): 1034 – 1037.
- [31] VOSSEN ARJV, VAN DOORN MBA, VAN DER ZEE HH, *et al.* Apremilast for moderate hidradenitis suppurativa: results of a randomized controlled trial[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2019, 80(1): 80 – 88.
- [32] VIEIRA M, BUFFIER S, VAUTIER M, *et al.* Apremilast in refractory Behçet's syndrome: a multicenter observational study [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 626792.
- [33] HIRAHARA L, KIRINO Y, SOEJIMA Y, *et al.* Efficacy and safety of apremilast for 3 months in Behçet's disease: a prospective observational study[J]. *Mod Rheumatol*, 2021, 31(4): 856 – 861.
- [34] LUCA GD, CARIDDI A, CAMPOCHIARO C, *et al.* Efficacy and safety of apremilast for Behçet's syndrome: a real-life single-centre Italian experience [J]. *Rheumatology (Oxford, England)*, 2020, 59(1): 171 – 175.
- [35] FUKUI S, KAWAAI S, TAMAKI H, *et al.* A novel combination treatment with apremilast and tumor necrosis factor inhibitor for a patient with refractory intestinal Behçet's disease[J]. *Scand J Rheumatol*, 2022, 51(1): 81 – 82.
- [36] WAKIYA R, USHIO Y, UEEDA K, *et al.* Efficacy and safety of apremilast and its impact on serum cytokine levels in patients with Behçet's disease[J]. *Dermatol Ther*, 2022, 35(8): e15616.
- [37] JONCOUR AL, RÉGNIER P, MACIEJEWSKI-DUVAL A, *et al.* Reduction of neutrophil activation by phosphodiesterase 4 blockade in behçet's disease[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2023, 75(9): 1628 – 1637.
- [38] CHEN Y, LI Z, LI H, *et al.* Apremilast regulates the teff/treg balance to ameliorate uveitis via PI3K/AKT/FoxO1 signaling pathway[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 581673.
- [39] ALETAHA D, SMOLEN JS. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: a review[J]. *JAMA*, 2018, 320(13): 1360 – 1372.
- [40] CLANCHY FIL, WILLIAMS RO. Ibudilast inhibits chemokine expression in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts and exhibits immunomodulatory activity in experimental arthritis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2019, 71(5): 703 – 711.
- [41] MCCANN FE, PALFREEMAN AC, ANDREWS M, *et al.* Apremilast, a novel PDE4 inhibitor, inhibits spontaneous production of tumour necrosis factor- α from human rheumatoid synovial cells and ameliorates experimental arthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2010, 12(3): R107.
- [42] CHEN W, WANG J, XU Z, *et al.* Apremilast ameliorates experimental arthritis via suppression of Th1 and Th17 cells and enhancement of CD4⁺ Foxp3⁺ regulatory T cells differentiation[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1662.
- [43] GUAY D, BOULET L, FRIESEN RW, *et al.* Optimization and structure-activity relationship of a series of 1-phenyl-1, 8-naphthyridin-4-one-3-carboxamides; identification of MK-0873, a potent and effective PDE4 inhibitor[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, 18(20): 5554 – 5558.
- [44] GENOVESE MC, JAROSOVA K, CIEŚLAK D, *et al.* Apremilast in patients with active rheumatoid arthritis: a phase II, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67(7): 1703 – 1710.
- [45] DURCAN L, O'DWYER T, PETRI M. Management strategies and future directions for systemic lupus erythematosus in adults [J]. *Lancet*, 2019, 393(10188): 2332 – 2343.
- [46] YOUNGBARE I, MORIN C, SENOVOUO FY, *et al.* NCS 613, a potent and specific PDE4 inhibitor, displays anti-inflammatory effects on human lung tissues[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2011, 301(4): L441 – L450.
- [47] KERAVIS T, MONNEAUX F, YOUNGBARÉ I, *et al.* Disease progression in MRL/lpr lupus-prone mice is reduced by NCS 613, a specific cyclic nucleotide phosphodiesterase type 4 (PDE4) inhibitor[J]. *PLoS One*, 2012, 7(1): e28899.
- [48] YOUNGBARÉ I, BOIRE G, ROY M, *et al.* NCS 613 exhibits anti-inflammatory effects on PBMCs from lupus patients by inhibiting p38 MAPK and NF- κ B signalling pathways while reducing proinflammatory cytokine production[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2013, 91(5): 353 – 361.
- [49] YOUNGBARE I, KERAVIS T, LUGNIER C. NCS 613, a PDE4 inhibitor, by increasing cAMP level suppresses systemic inflammation and immune complexes deposition in kidney of MRL/lpr lupus-prone mice[J]. *Biochim Biophys Acta BBA Mol Basis Dis*, 2021, 1867(3): 166019.
- [50] SOUZA AD, STROBER BE, MEROLA JF, *et al.* Apremilast for discoid lupus erythematosus: results of a phase 2, open-label, single-arm, pilot study[J]. *J Drugs Dermatol*, 2012, 11(10): 1224 – 1226.
- [51] BRAUN J, SIEPER J. Ankylosing spondylitis[J]. *Lancet*, 2007, 369(9570): 1379 – 1390.
- [52] PATHAN E, ABRAHAM S, VAN ROSSEN E, *et al.* Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in ankylosing spondylitis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72(9): 1475 – 1480.
- [53] TAYLOR PC, VAN DER HEIJDE D, LANDEWÉ R, *et al.* A phase III randomized study of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, for active ankylosing spondylitis[J]. *J Rheumatol*, 2021, 48(8): 1259 – 1267.
- [54] DESBOIS AC, CACOUB P. Systemic sclerosis: an update in 2016[J]. *Autoimmun Rev*, 2016, 15(5): 417 – 426.
- [55] MAIER C, RAMMING A, BERGMANN C, *et al.* Inhibition of phosphodiesterase 4 (PDE4) reduces dermal fibrosis by interfering with the release of interleukin-6 from M2 macrophages [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(6): 1133 – 1141.
- [56] LU QK, FAN C, XIANG CG, *et al.* Inhibition of PDE4 by apremilast attenuates skin fibrosis through directly suppressing activation of M1 and T cells[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(2): 376 – 386.
- [57] SYED YA, BAER A, HOFER MP, *et al.* Inhibition of phosphodiesterase-4 promotes oligodendrocyte precursor cell differentiation and enhances CNS remyelination [J]. *EMBO Mol Med*, 2013, 5(12): 1918 – 1934.
- [58] 王茜茜,尹琪,江程. 用于局部治疗斑块型银屑病磷酸二酯酶-4 抑制剂罗氟司特[J]. 中国新药杂志, 2023, 32(20): 2034 – 2038.
- [59] SYED YA, BAER A, HOFER MP, *et al.* Inhibition of phosphodiesterase-4 promotes oligodendrocyte precursor cell differentiation and enhances CNS remyelination [J]. *EMBO Mol Med*, 2013, 5(12): 1918 – 1934.
- [60] KIM, PAPP, MD P, *et al.* Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: results of a phase III, randomized, controlled trial (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis[ESTEEM1])[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2015, 73(1): 37 – 49.