

磷酸二酯酶-4 抑制剂阿普司特

赵倩¹, 孙悦², 石玉³, 魏波³, 邹美香³, 孙铁民^{2*}, 李祎亮³

1. 天津市鼓楼社区卫生服务中心西北角医院, 天津 300102
2. 沈阳药科大学, 辽宁 沈阳 110016
3. 天津药物研究院 天津市新药设计与发现重点实验室, 天津 300193

摘要: 银屑病是一种常见的皮肤疾病, 其特征是慢性炎症性病变, 长期困扰患者且不易为医生治疗。虽然有多种治疗方案可供选择, 但都有其局限性, 因此急需一种有效、安全的口服治疗银屑病的药物。阿普司特作为磷酸二酯酶-4 (PDE-4) 抑制剂, 是一种口服药物, 抑制参与银屑病发病机制中的多个炎症标志物的活性, 可有效治疗银屑病。阿普司特在一系列临床研究中显示出良好的治疗前景, 且安全性及耐受性均较好。

关键词: 阿普司特; 磷酸二酯酶-4 抑制剂; 银屑病; 口服靶向药物

中图分类号: R287.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2014)04 - 0428 - 06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2014.04.025

A phosphodiesterase-4 inhibitor apremilast

ZHAO Qian¹, SUN Yue², SHI Yu³, WEI Bo³, ZOU Mei-xiang³, SUN Tie-min², LI Yi-liang³

1. Tianjin Northwest Hospital, Gulou Community Health Service Center, Tianjin 300102, China
2. Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China
3. Tianjin Key Laboratory of Molecular Design and Drug Discovery, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: Psoriasis is a common skin disorder characterized by chronic inflammatory lesions. Patients are frequently troubled by it and it is difficult for doctor to cure. Although multiple therapeutic options are available, they all have limitations. There is an urgent need for an effective, safe, and oral drug used in clinic for the treatment of psoriasis. Apremilast, as an inhibitor of phosphodiesterase-4 (PDE-4), is an oral medication that inhibits the activity of multiple inflammatory markers involved in the pathogenesis of psoriasis. It can be used to treat psoriasis effectively, which shows a good prospect in a series of clinical studies with good safety and tolerability.

Key words: apremilast; phosphodiesterase-4 inhibitor; psoriasis; oral target drugs

1 药物概况

中文名: 阿普司特

英文名: apremilast

别名: N/A, CC-10004

化学中文名: *N*-[2-[(1*S*)-1-(3-乙氧基-4-甲氧苯基)-2-(甲基磺酰基)乙基]-2,3-二氢-1,3-二氧-1*H*-异

吡啶-4-]-乙酰胺

CAS: 608141-41-9

分子式: C₂₂H₂₄N₂O₇S

相对分子质量: 460.50

结构式: 见图 1

原研公司: Celgene 公司

收稿日期: 2014-03-20

基金项目: 天津市科技计划项目 (13ZCZDSY00100)

作者简介: 赵倩 (1978—), 女, 天津人, 硕士, 主管药师。Tel: 18602288193 E-mail: zqbaby@eyou.com

*通信作者 孙铁民, 辽宁省吉林市人, 沈阳药科大学教授、博士生导师, 研究方向为天然产物合成和半合成、手性药物合成以及抗病毒药物的合成研究。Tel: 13386838360 E-mail: suntiemini@126.com

药理分类：磷酸二酯酶-4 (PDE-4) 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 双重抑制剂

适应症：银屑病、银屑病关节炎

目前阶段：III 期临床

给药途径：口服

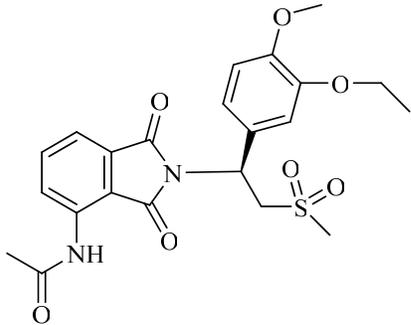


图 1 阿普司特的结构

Fig. 1 Structure of apremilast

2 相关背景

银屑病是一种慢性炎症性疾病，全世界估计有 2%~3% 的人群患病，其中一部分会发展成银屑病关节炎，即血清反应阴性的脊柱关节病。在银屑病和银屑病关节炎中，树突细胞、单核细胞、软骨细胞等免疫系统相关细胞中多种促炎和抗炎介质会出现调节异常，该异常通常会引起炎症、疼痛和瘙痒等临床症状，以及其他病理体征如角质细胞过度增生、脱屑，少数患者会出现脓疱或指关节的点状斑块。由于银屑病和银屑病关节炎的这种慢性特点，临床一般均采用长期治疗，对于中度银屑病患者（3%~10% 的体表面积受影响）及重度银屑病患者（受影响体表面积超过 10%）或是在生命质量上有银屑病相关的明显损伤的患者一般建议全身药物治疗。传统的全身抗风湿药 (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs) 甲氨蝶呤和环孢素等容易引起严重的器官毒性和副作用，且用药需要临床监测。临床数据显示甲氨蝶呤对银屑病关节炎的治疗效果有限，但甲氨蝶呤仍经常被用作临床一线治疗药物，因为该药与生物制剂相比具有口服用药方便且花费低廉等优点。目前临床应用的生物制剂主要包括 TNF- α 抑制剂，白细胞介素-12、23 (IL-12/IL-23) 抑制剂和以 B 细胞和 T 细胞为靶点的抗体^[1]，该类药物发展迅速且临床效果显著，但生物制品一般为 iv 给药，在银屑病全身长期治疗中往往存在依从性低、易耐受性等问题，因此寻找一种有效，耐受性良好，安全性高且易于使用的银屑病治疗药物是未来研究的热点^[2]。

PDE-4 是一种可以降解第二信使 cAMP 的细胞内酶，在免疫系统的细胞如树突细胞、单核细胞、中性粒细胞以及角质细胞中均有所表达。PDE-4 能调节 cAMP 的含量以及下游的炎症信号传导的级联反应^[3-4]，对于促炎细胞因子的产生起关键调节作用，PDE-4 靶向抑制剂用于治疗慢性炎症性疾病，像银屑病和银屑病关节炎等，是临床上一种新颖的治疗途径。前期研究发现乙酰氨基取代的邻苯二甲酰亚胺类似物对 PDE-4 具有特异的抑制作用^[9]，其中化合物阿普司特是一种新颖的可口服的小分子靶向 PDE-4 抑制剂，能调节一系列与银屑病及银屑病关节炎有关的炎症介质，包括减少诱导型一氧化氮合酶、TNF- α 、IL-23 的表达，同时增加 IL-10 的表达。在患有重度斑块型银屑病患者中，阿普司特能减少髓样树突细胞对真皮和表皮的浸润，同时也能降低诱导型巨噬细胞一氧化氮合酶的 mRNA 的表达^[5]；此外，阿普司特对于患有类风湿性关节炎的患者，能显著降低滑膜成纤维细胞中 IL-7 的表达^[6]。目前阿普司特已进入临床 III 期研究，具有很好的发展前景。

3 作用机制

细胞内的 cAMP 浓度在各种腺苷酸环化酶的作用下保持平衡，腺苷酸环化酶主要通过 G 蛋白偶联受体 (GPCR) 和磷酸二酯酶 (PDEs) 途径激活，PDEs 有 11 个不同的家族在特定的组织中表达^[7]，其中 8 个 PDE 家族能够把 cAMP 水解成 AMP。PDE-4 有 4 种不同的亚型 (A、B、C 和 D)，主要在间充质细胞中表达，包括真皮内的角质细胞，平滑肌细胞，血管内皮细胞和关节内的软骨细胞^[8]。由 PDE-4 控制的造血细胞包括树突细胞、T 细胞、巨噬细胞和单核细胞，广泛控制着 cAMP 信号传导途径，通过减少细胞内 cAMP 的浓度，PDE-4 促进了促炎介质的产生同时减少了抗炎介质的产生。PDE-4 抑制剂能增加细胞内 cAMP 的浓度并优先阻断促炎细胞因子的产生，如 TNF- α 、干扰素- γ (IFN- γ)、来自外周血单核细胞和 T 细胞的 IL-2，同时增加了抗炎介质的浓度，如 IL-10。鉴于 PDE-4 在调节炎症介质中的关键作用，很多研究都集中在那些能够调控 PDE-4 亚型的化合物上。

阿普司特特异性地以 PDE-4 为靶点来调控先天免疫细胞中促炎和抗炎介质的表达。在单核细胞树突细胞中，来源于 Toll 样受体 (TLR4) 途径的促炎信号会引起转录核因子 kappa B (NF- κ B) 的激活

以及促炎介质的表达, 如 IL-23、TNF- α 和 IFN-g。来源于 G 蛋白偶联受体 (GPCRs) 如前列腺素结合蛋白的信号通过刺激 G 蛋白 α 亚基 (Gas) 来激活腺苷酸环化酶 (AC), 从而产生 cAMP。在白细胞如巨噬细胞和树突细胞中, cAMP 会被 PDE-4 水解成 AMP。阿普司特作为 PDE-4 的抑制剂能增加细胞内 cAMP 的水平, 从而激活 cAMP 依赖性蛋白激酶 A (PKA), 同时激活环核苷酸 - 门控离子通道, PKA 的活化导致转录因子中 cAMP 反应元件 (CRE) 结合家族的磷酸化, 同时激活转录因子 1 (ATF-1)。在特定细胞如巨噬细胞中, 这些因子如 IL-10 会结合到 CRE 基因启动子的结合位点上增加细胞基因的表达, CRE 驱动转录激活会集合共激活因子如 CREB 结合蛋白 (CBP)、同源蛋白 p300 等。从 NF- κ B 集合来的 CBP 和 p300 会抑制 NF- κ B 的转录活性,

降低 NF- κ B 依赖性基因的表达, 从而导致 IL-23、TNF- α 和 IFN-g 的降低。炎症反应的应答降低会使免疫细胞的炎症浸润降低, 同时减少角质形成细胞和滑膜细胞的增殖激活, 降低银屑病的表皮增厚以及关节炎中的滑膜损害^[1]。

4 合成路线^[9]

以 3-乙氧基-4-甲氧基苯甲醛为原料, 在六甲基二硅胺基锂四氢呋喃溶液中生成 3-乙氧基-4-甲氧基苯甲醛的亚胺, 再与二甲基砷、正丁基锂和三氟化硼的乙醚溶液在 -78 °C 下反应得到 1-(3-乙氧基-4-甲氧基-苯基)-2-甲磺酰基-乙酮 (1); 甲醇为溶剂, 化合物 1 与 N-乙酰-L-亮氨酸经化学拆分得到 S 型异构体化合物 (2); 化合物 2 与 3-N-乙酰氨基邻苯二甲酸酐在醋酸中回流, 经缩合反应得到目标化合物阿普司特。合成路线见图 2。

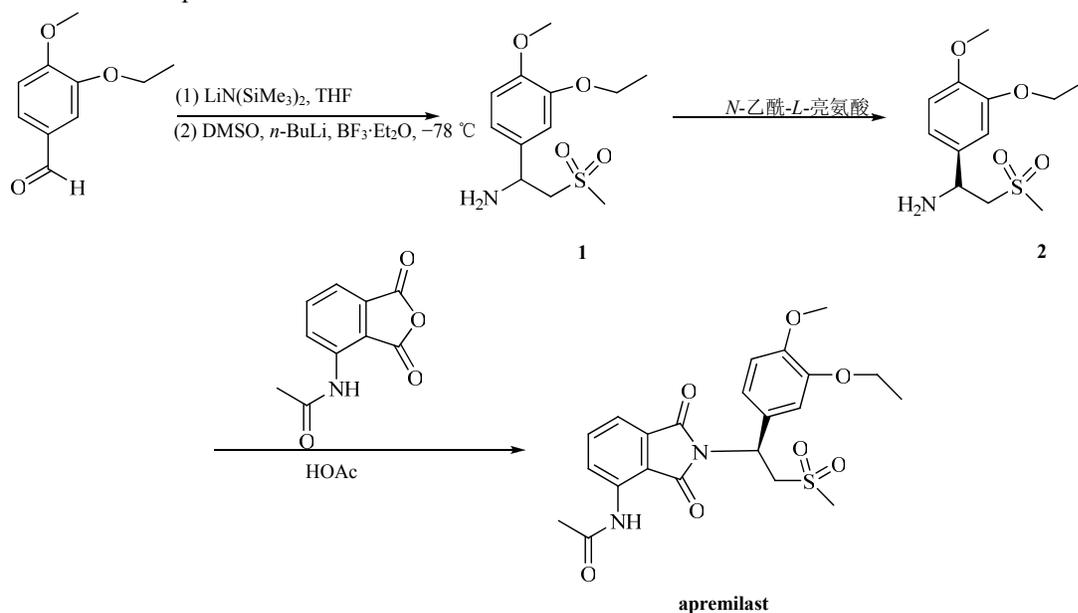


图 2 阿普司特的合成路线
Fig. 2 Synthetic route of apremilast

5 临床前研究

5.1 体内活性研究

Schafer 等^[10]对阿普司特的药理作用进行了研究。首先把正常人的皮肤移植到米色严重联合免疫缺陷 (SCID) 小鼠的身上, 移植 4 周后, 以银屑病病人的自然杀伤细胞 (NK 细胞) 来刺激皮肤。注射 NK 细胞两周后, 把小鼠分为 3 组, 每组 7 只, 分别经口服给予阿普司特、环孢霉素和安慰剂。阿普司特组和环孢素组在组织学特征上有部分或完全恢复的比率分别为 57.1%、42.9%。结果表明阿普司特能有效地减少表皮厚度, 同时能有效降低 TNF- α 、细胞内黏附分

子-1 (ICAM-1) 和人类白细胞抗原 DR (HLA-DR) 等炎症相关物质的浓度, 其药效作用优于环孢素组。

5.2 药动学

在 Gottlieb 等^[11]的研究中, 患者 *po* 阿普司特 20 mg/d, 观察 29 d 的药动学参数。半衰期 ($t_{1/2}$) 为 8.2 h, 药时曲线下面积为 1.799 μ g/mL, 血浆药物达峰时间 (t_{max}) 为 2 h, 生物利用度为 10.4 L/h, 分布容积为 128 L, 平均稳态的血浆最大浓度 (C_{max}) 为 0.207 μ g/mL (0.450 μ mol/L), 该浓度下阿普司特能有效抑制 70% 由外周血单核细胞 (PBMC) 诱导的脂多糖 (LPS) 所产生的 TNF- α 。

6 临床研究

6.1 I 期临床

在 I 期临床研究中, 采用双盲对照实验, 26 名健康志愿者分成 3 组, 分别给予安慰剂、阿普司特 10 mg 和阿普司特 20 mg。实验结果表明不同剂量的阿普司特治疗耐受性良好, 副作用轻微, 在 12 名健康受试者中, 3 名出现头痛, 5 名出现头晕、皮肤干燥和背部疼痛的症状^[13]。

Hoffman 等^[12]对阿普司特的药动学参数研究结果显示, 6 名健康男性志愿者, 年龄在 19~55 岁, 每名受试者提前禁食 8 h, 口服单剂量给药 20 mg, 9 d 后收集尿液和粪便样本, 7 d 后收集血液样本。阿普司特血浆 t_{max} 小于 2 h, 约 4%阿普司特残留在

粪便中, 阿普司特和其代谢物的 $t_{1/2}$ 在 7~16 h, 且代谢物的 $t_{1/2}$ 要长于阿普司特。结果表明阿普司特口服吸收迅速, 且吸收完全。阿普司特的主要代谢产物为 M12 (*O*-去甲基阿普司特葡萄糖醛酸苷), 其他代谢产物分别为 *O*-去甲基化、*O*-脱乙基、*N*-脱乙酰基、水解、羟基化和葡萄糖醛酸化代谢物。大部分代谢产物除了 M7 (*N*-去乙酰基阿普司特) 和 M17 (阿普司特乙酰胺羟基代谢物) 对 PDE-4 和 TNF- α 抑制活性均比阿普司特的抑制活性低 50 倍以上, 但 M7 和 M17 这 2 种代谢产物的浓度与阿普司特相比均小于 2%。阿普司特主要通过代谢的方式清除, 少量是通过非酶水解和药物原型进行排泄。主要代谢产物 M12、M7 和 M17 的结构见图 3。

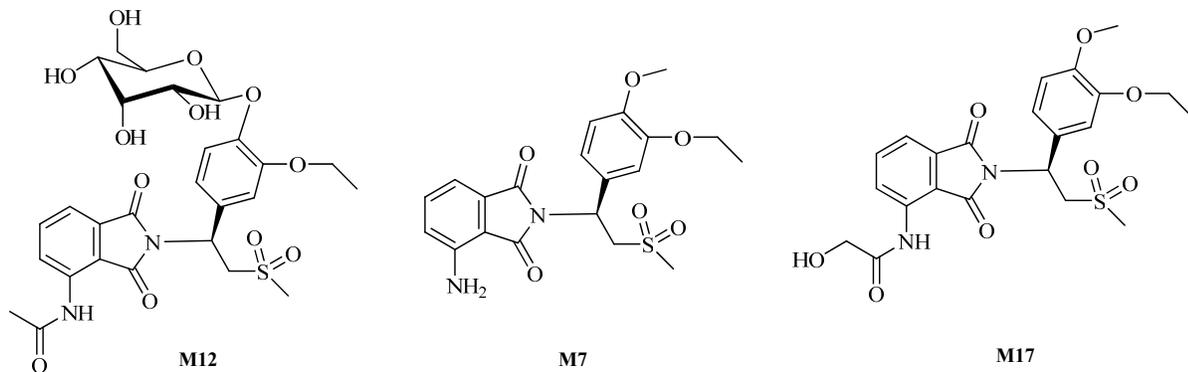


图 3 M12、M7 和 M17 的结构

Fig. 3 Structures of M12, M7, and M17

6.2 II 期临床

Gottlieb 等^[11]评价了阿普司特对重度斑块型银屑病患者患者的有效性。该项实验是在美国进行的多中心临床试验。19 名患者, 年龄在 22~59 岁, 每天口服给药 1 次, 剂量为 20 mg, 连续给药 29 d。分别在第 1、15、29 天进行 6 mm 皮肤打孔活检以确定表皮厚度。给药期间, 有 4 名患者提前退出。对 15 例患者全面活组织分析结果显示, 8 名患者的表皮厚度减少且产生应答反应, 应答者的表皮和真皮中 CD3+、CD83+和 CD11c+细胞明显减少, 炎症标志物 TNF- α 、一氧化氮合酶基因 mRNA 的表达均降低。根据内科医生全球评估 (sPGA)、银屑病受损面积和严重程度 (PASI) 两项评价指标, 19 名患者中 14 名的症状有所好转, 17 名患者中有 9 名在第 29 d 有所好转。实验证明阿普司特耐受性良好且很少出现恶心、头晕、头痛和腹泻等副作用, 无 1 例患者因不良反应而终止试验。在第 28 天的后续随访阶段, 18 名患者均没有出现银屑病斑块型爆发, 7 名患者复发后需要抗银屑病药物的治疗。

Papp 等^[14]对 260 名患有中到重度斑块型银屑病患者进行了随机、双盲、多中心对照试验, 进一步评价阿普司特的安全性和有效性。患者分成 3 组, 治疗周期 12 周, 后续观察 4 周。第一组: *po* 阿普司特 20 mg/d, 1 次/d, 给药 12 周; 第二组: *po* 阿普司特 20 mg/d, 分 2 次给药, 给药 12 周; 第三组: 安慰剂给药 12 周作为对照组。基本检测指标为 PASI-75 (表示在 PASI 评分中病人至少有 75%的好转)。给药组和对照组分别有 24%、10%的患者达到了 PASI-75, 且均未出现严重不良反应。在后续观察阶段, 给药组均未出现银屑病斑块型爆发症状。实验结果表明阿普司特的耐受性及安全性良好^[14-15]。在临床 IIb 阶段^[16], 对 352 名患者进行多中心研究试验。患者分为 4 组, 其中一组为对照组, 给药 2 次/d, 剂量分别为 10、20、30 mg。30 mg 组在服药 16 周后 40%的病人达到 PASI-75, 20 mg 组有 29%达到 PASI-75, 10 mg 组有 11%, 而对照组仅有 5.7%。20 mg 组和 10 mg 组均出现剂量相关效应, 给药组出现轻度到中度不良反应, 包括头痛

(30 mg 组 32%，对照组 14%)、恶心呕吐 (30 mg 组 18%，对照组 8%)、上呼吸道感染 (30 mg 组 16%，对照组 6%)、腹泻 (30 mg 组 14%，对照组 5%)。30 mg 组有 48% 出现全身感染，对照组 33%，30 mg 组和对照组均有 1% 患者由于感染而终止试验^[17]。

此外，其他 7 个临床 II 期试验分别对阿普司特的治疗作用、安全性、耐受性、给药剂量和给药次数进行了研究^[18-19]。对于银屑病，阿普司特每天给药两次，给药剂量 30 mg 时 41% 的病人达到 PASI75，对照组只有 6%；对于银屑病关节炎，每天给药 2 次，20、40 mg/次，36%~44% 的患者达到美国风湿病学会改善标准 ACR20，对照组仅 12%^[20]。临床 II 期试验结果表明，阿普司特能显著改善银屑病和银屑病关节炎的症状。

6.3 III 期临床

III 期临床数据的患者有约 30% 受试者提前接受阿达木单抗 (adalimumab) 和依那西普 (etanercept) 的注射治疗，患者 *po* 阿普司特 (2 次/d, 30 mg/次，给药 16 周) 能明显改善银屑病症状，提示阿普司特可能对于那些对其他制剂没有反应的患者也是一种有效的治疗药物。此外，III 临床试验显示，阿普司特与其他口服制剂如 JAK 激酶抑制剂合用，安全性良好。虽然在研究中发现，阿普司特的有效性可能低于已有的生物制剂，但价格相较于生物制剂更低廉，且产生严重的副反应轻微。截止目前为止，全球有 9 个 III 期临床试验正在不同试验点进行，大部分于 2014 年开始，见表 1。这些试验主要评价不同剂量阿普司特对银屑病关节炎、银屑病、僵直性脊柱炎 (AS)、肉状瘤病和皮肤结节病的有效性^[22]。

表 1 临床 III 期试验总结

Table 1 Summary of registered Phase III in clinical trials

试验名称	NCT 编号	疾病	治疗方案 (2 次/d)	患者人数	完成日期
PALACE-1	NCT01172938	银屑病关节炎	阿普司特 20、30 mg, 安慰剂 20、30 mg	495	2015-09
PALACE-2	NCT01212757	银屑病关节炎	阿普司特 20、30 mg, 安慰剂 20、30 mg	495	2015-11
PALACE-3	NCT01212770	银屑病关节炎	阿普司特 20、30 mg, 安慰剂 20、30 mg	495	2015-11
PALACE-4	NCT01307423	银屑病关节炎	阿普司特 20、30 mg, 安慰剂 20、30 mg	495	2014-03
ESTEEM 1	NCT01194219	斑块型银屑病	阿普司特 30 mg, 安慰剂	844	2016-11
ESTEEM 2	NCT01232283	斑块型银屑病	阿普司特 30 mg, 安慰剂	413	2016-12
	NCT01690299	斑块型银屑病	阿普司特 30 mg, 依那西普 50 mg 每周一次, 安慰剂每周一次	240	2015-08
POSTURE	NCT01583374	僵直性脊柱炎	阿普司特 20、30 mg, 安慰剂	456	2018-12
	NCT00794274	肉状瘤病; 皮肤结节病	阿普司特 20 mg, 无安慰剂	20	2011.12

7 结语

I 期和 II 期临床试验结果表明阿普司特耐受性、安全性良好。目前阿普司特的合适剂量以及副作用评价正在进行 III 期临床试验。基于药物的安全性、有效性及其商业价值等方面的考量，预计阿普司特可能会成为治疗银屑病的一线安全口服药物。

参考文献

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

[2] Papp K, Cather J C, Rosoph L, et al. Efficacy of apremilast in the treatment of moderate to severe psoriasis: a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2012, 380(9843): 738-746.

[3] Schafer P H, Parton A, Gandhi A K, 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.

[4] McCann F E, Palfreeman A C, Andrews M, et al. Apremilast, a novel PDE4 inhibitor, inhibits spontaneous production of TNF-alpha from human rheumatoid synovial cells and ameliorates experimental arthritis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2010, 12(3): R107.

[5] Gottlieb A B, Strober B, Krueger J G, et al. An open-label, single-arm pilot study in patients with severe plaque-type psoriasis treated with an oral antiinflammatory agent, apremilast [J]. *Curr Med Res Opin*, 2008, 24(5): 1529-1538.

[6] Capone L, Rogovitz A, Gandhi A K, et al. Antiinflammatory activity of apremilast against T cells, chondrocytes, and

- rheumatoid arthritis synovial fibroblasts *in vitro* [R]. Chicago: annual scientific meeting of the American College of Rheumatology, 2011.
- [7] Serezani C H, Ballinger M N, Aronoff D M, *et al.* Cyclic AMP: master regulator of innate immune cell function [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2008, 39(2): 127-132.
- [8] Schett G, Sloan V S, Stevens R M, *et al.* Apremilast: a novel PDE4 inhibitor in the treatment of autoimmune and inflammatory diseases [J]. *Ther Adv Musculoskeletal Dis*, 2010, 2(5): 271-278.
- [9] Man H W, Schafer P, Wong L M, *et al.* Discovery of (S)-N-[2-[1-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-methanesulfonylethyl]-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl] acetamide (apremilast), a potent and orally active phosphodiesterase 4 and tumor necrosis factor- α inhibitor [J]. *J Med Chem*, 2009, 52(6): 1522-1524.
- [10] Schafer P H, Parton A, Gandhi A K, *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.
- [11] Gottlieb A B, Strober B, Krueger J G, *et al.* An open-label, single-arm pilot study in patients with severe plaque-type psoriasis treated with an oral anti-inflammatory agent, apremilast [J]. *Curr Med Res Opin*, 2008, 24(5): 1529-1538.
- [12] Hoffmann M, Kumar G, Schafer P, *et al.* Disposition, metabolism, and mass balance of [(14)C] apremilast following oral administration [J]. *Xenobiotica*, 2011, 41(12): 1063-1075.
- [13] Khobzaoui M, Gutke H J, Burnet M. CC-10004 [J]. *Curr Opin Investig Drugs*, 2005, 6(5): 518-525.
- [14] Papp K, Zeldis J, Rohane P, *et al.* A phase 2 study demonstrating the efficacy and safety of the oral therapy CC-10004 in subjects with moderate to severe psoriasis [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2008, 58(2, Suppl 2): P2614.
- [15] Tomillero A, Moral M A. Gateways to clinical trials [J]. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 2008, 30(4): 313-331.
- [16] Strand V, Fiorentino D, Hu C C, *et al.* Improvements in patient-reported outcomes with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in the treatment of moderate to severe psoriasis: results from a phase IIb randomized, controlled study [J]. *Health Qual Life Outcomes*, 2013, 11: 82.
- [17] Papp K, Hu A, Day R. Oral apremilast is active in the treatment of moderate to severe plaque psoriasis: results from a phase 2b, randomized, controlled study (PSOR-005) [J]. *J Invest Dermatol*, 2011, 131: S46.
- [18] Paul J, Foss C E, Hirano S A, *et al.* An open-label pilot study of apremilast for the treatment of moderate to severe lichen planus: a case series [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2013, 68(2): 255-261.
- [19] 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.
- [20] Chaplin S. Apremilast for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis [J]. *Fut Prescriber*, 2013, 14(1): 8-9.
- [21] Harrison C. Trial watch: PDE-4 inhibitor leads wave of target-specific oral psoriasis drugs [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2013, 12(5): 335.
- [22] Palfreeman A C, McNamee K E, McCann F E. New developments in the management of psoriasis and psoriatic arthritis: a focus on apremilast [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2013, 7: 201-210.