

· 综 述 ·

银屑病治疗的小分子药物研究进展

孙悦¹, 石玉², 魏波², 夏超³, 魏会强³, 李祎亮², 孙铁民^{1*}

1. 沈阳药科大学, 辽宁 沈阳 110016

2. 天津药物研究院 天津市新药设计与发展重点实验室, 天津 300193

3. 天津大学, 天津 300072

摘要: 银屑病是一种复杂的炎性皮肤病, 其发病机制尚不完全清楚, 且反复发作, 治疗难度很大, 严重影响了患者的生活和工作, 这给新药研究和筛选带来一定的困难。尽管如此, 抗银屑病新药一直是皮肤病药物治疗学研究的一个热点。国际上在寻找新的抗银屑病药物方面一直在做不懈努力, 拟用于治疗的新候选药物不断出现, 旨在继续提高疗效和降低毒副作用。目前, 可用于治疗银屑病药物的作用靶点较多, 主要集中在核激素受体的配体、免疫信号转导通路中的相关细胞因子和酶, 以及作用于表皮天然药用药材。针对治疗银屑病效果较佳、作用机制较明确的小分子药物进行总结, 为开发抗银屑病的新药提供研究思路。

关键词: 小分子药物; 银屑病; 自体免疫性疾病

中图分类号: R973 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2014)11-1318-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2014.11.029

Research progress on small molecule drugs for treatment of psoriasis

SUN Yue¹, SHI Yu², WEI Bo², XIA Chao³, WEI Hui-qiang³, LI Yi-liang², SUN Tie-min¹

1. Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China

2. Tianjin Key Laboratory of Molecular Design and Drug Discovery, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

3. Tianjin University, Tianjin 300072, China

Abstract: Psoriasis is a complex and recurrent inflammatory skin disease, its pathogenesis is not entirely clear and the treatment is very difficult, seriously affecting the patient's life and work, which brings some difficulties for research and screening of new drug. Nevertheless, anti-psoriasis drug has been a hot research point of dermatology therapeutics. In the search for new anti-psoriasis drugs, the international researchers have been doing unremitting efforts. The new drug candidates intended for the treatment for psoriasis emerged, aiming to improve the efficacy and reduce the toxicity. At present, there are many targets for the treatment of psoriasis, mainly focusing on the nuclear hormone receptor ligands, cytokines, and enzymes related in immune signal transduction pathway and the natural medicinal herbs acting on the epidermis. This review summarizes the mechanisms of established therapies with emphasis on small molecule drugs with good effects, and provides research ideas for the development of anti-psoriasis new drugs.

Key words: small molecule drugs; psoriasis; autoimmune diseases

银屑病是一种慢性免疫介导的炎性皮肤病, 伴有复发性及波动性^[1], 影响着世界 2% 的人口, 斯堪的纳维亚半岛就有 2%~4% 的人患有银屑病^[2], 临

床症状表现为增厚性鳞屑斑, 这些鳞屑斑会引起全身性疼痛、局部钝痛及皮肤瘙痒^[3]。皮疹形式可有点滴状、钱币状、地图状、混合状等多种类型, 但

收稿日期: 2014-09-01

基金项目: 天津市科技计划项目 (13ZCZDSY00100)

作者简介: 孙悦 (1989—), 女, 辽宁丹东市人, 硕士在读, 药物化学专业。Tel: 18222318557 E-mail: sunyue7487@126.com

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

界限明显^[4]。患病男女在数量上没有明显区别且在任何年龄段上都有患病可能^[5]。生活压力和心理压力等因素均会对银屑病的发生发展产生显著影响^[6]。银屑病患者生活质量要低于普通人，而且他们同时并发多种疾病的风险也会有所增加^[7-9]。大部分患者对银屑病缺乏认识，他们对于治疗常常表示不满，且难以坚持药物治疗^[10-11]。由此可见，银屑病严重危害患者的身体健康，寻找治疗银屑病的有效药物具有非常重要的意义。目前用于治疗银屑病的药物种类很多，由于其作用机制的复杂性，银屑病治疗药物的靶点也相继涌现出来，使靶向治疗银屑病得以迅猛发展。近 5 年来主要以核激素受体的配体，如维生素 D 受体以及各种与银屑病发病机制有关的分子水平通路上相关的酶和细胞因子为靶点进行药物研究，而小分子药物因其高效、安全、成本低、稳定性好，可以顺利地进入血脑屏障等优势，更是作为新药研发的一个方向，因此本文以作用靶点为分类原则对治疗银屑病的小分子药物进行了综述。

1 维生素 D 受体激动剂

能够结合并激活类固醇核激素受体超家族成员的银屑病治疗药物主要分 3 类：糖皮质激素、维甲酸和维生素 D₃ 类似物。然而，由于全身性副作用，除了视黄醇，这些药物在银屑病中的使用仅限于局部应用^[12]。临床上的糖皮质激素类药物和细胞毒免疫抑制剂虽能很好控制症状，但往往有严重的不良

反应，且容易复发。近年来，维生素 D₃ 类似物是科研人员研究的重点。1,25-二羟维生素 D₃ 是维生素 D₃ 的活化形式，会与核内维生素 D 受体结合。角质形成细胞和真皮成纤维细胞中含有 1,25-二羟维生素 D₃ 受体，1,25-二羟维生素 D₃ 是表皮细胞分化的强效刺激剂，而表皮细胞分化会抑制角质形成细胞的增殖，所以维生素 D 受体的配体药物即维生素 D 受体激动剂可达到治疗银屑病的目的。

1.1 维生素 D 受体完全激动剂

在针对骨质疏松病患者使用口服的 1 α -羟基维生素 D₃ 进行临床研究的过程中，第一次提出 1 α -羟基维生素 D₃ 可能对银屑病的治疗也有效果^[13]。然而，由于口服维生素 D₃ 会引起高血钙症的副作用而限制了它的使用。

Agnieszka 等^[14]通过对 1,25-二羟维生素 D₃ 的烷基侧链进行缩短优化，得到了一系列化合物，其中以化合物 **1** 和 **2** 活性最佳。相比于天然配体 1,25-二羟维生素 D₃，虽然化合物 **1** 和 **2** 在与受体的亲和力和对细胞的诱导以及酶的转录上均没有天然配体 1,25-二羟维生素 D₃ 的活性好，但数据显示它们基本处于一个数量级，见表 1。化合物 **1** 和 **2** 也具有较高的细胞活性和转录结合效力，更重要的是，此类化合物不会引起血钙浓度升高，表明这类化合物很可能对银屑病的治疗有效，此类化合物目前还未进入临床研究，是具有很大开发潜力的小分子实体。

表 1 维生素 D 类似物的维生素 D 受体亲和力、HL-60 分化活性及酶转录活性

Table 1 VDR binding properties, HL-60 differentiating activities and transcriptional activities of vitamin D analogues

化合物	VDR 亲和力 $K_i/(\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1})$	诱导 HL-60 早幼粒细胞分化成 单核细胞 ED ₅₀ /(nmol·L ⁻¹)	大鼠骨肉瘤细胞 24-羟化酶 的转录 ED ₅₀ /(nmol·L ⁻¹)
1,25-二羟维生素 D ₃	0.1	1	1
化合物 1	0.3	8	0.1
化合物 2	0.3	7	0.1

1.2 维生素 D 受体部分激动剂

近几年，科学研究发现，维生素 D 类似物作为药物使用时没必要是完全激动剂，而应该设计出具有选择性的维生素 D 受体部分激动剂，从而改善血钙过多症状。这样的化合物可能可以改变受体 H12 区的高螺旋构象，从而具有部分的拮抗或激动活性，为维生素 D 受体药物的选择性研究提供了方向^[15]。这一构思与其他一些核激素受体调节剂有类似之处，如选择性雌激素受体调节剂和选择性孕激素受

体调节剂^[16-18]。基于这一思路，Kudo 等^[15]对维生素 D 的侧链进行修饰，得到了一系列侧链上连有三键和金刚烷环的化合物 ADTK1、ADTK2、ADTK3 和 ADTK4。这些化合物在不同细胞的基因表达中表现出明显的选择性，如 ADTK1 在肾、肠和骨骼中对 CYP24A1 的表达活性分别是天然激素 1 的 1、1/2、1/3 倍。同样地，ADTK3 在肾、骨和单核细胞 U937 中对 CYP24A1 的表达选择性大约是天然激素 1 的 50%，但在皮肤和肠细胞中的表达仅为 13%、

19%。把维生素 D 侧链的 23 位连上三键和金刚烷环可能是这类化合物具有高选择性的原因所在。它们均表现出了对维生素 D 受体的高亲和性（最大可达到 90%），且都具有部分激动活性（在 40%~80% 的有效性下，EC₅₀ 值可达到 1×10⁻⁹~1×10⁻⁸ mol/L）。目前正在进行该类药物的体内活性测试，进一步确定其在不同基因中的表达选择性以及对钙浓度的影响。

Anami 等^[19]通过使用 22(S)-烷基维生素 D 类似物研究了维生素 D 受体激动和拮抗的结构基础，进而设计并合成了一系列具有生物活性的 22(R)-烷基维生素 D 类似物，并通过 X 射线晶体学分析了维生素 D 受体与配体结合域与这一系列 22(R)-烷基类似物的结合情况，分析出维生素 D 受体中既存在激动结合域的构象又存在拮抗结合域的构象，而设计得到的 22(R)-丁基维生素 D 类似物是一类具有维生素 D 受体拮抗活性和部分维生素 D 受体激动活性的小分子药物，最后作用的总和表现为部分激动活性。经筛选发现了维生素 D 受体的部分激动剂化合物 3，其 IC₅₀ 值为 0.29 nmol/L。目前 22(R)-烷基维生素 D 类似物处于临床前体外试验阶段，但这是第一篇利用单晶描述核受体与配体结合构象的研究报道，也为后续针对维生素 D 受体部分激动剂小分子药物的研究指明了方向，这类药物具有很大的研究价值和开发潜力。

主要维生素 D 受体激动剂的结构见图 1。

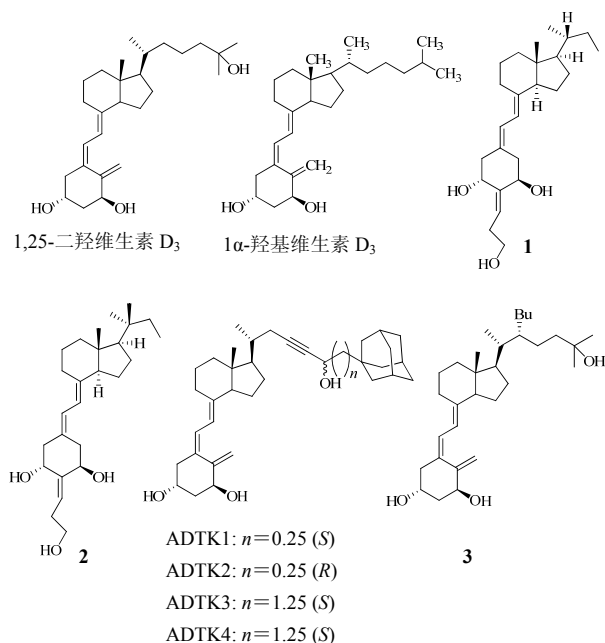


图 1 主要维生素 D 受体激动剂的结构

Fig. 1 Structures of main vitamin D receptor agonists

2 细胞色素 P26 酶抑制剂

由于维甲酸已被证实是全身性治疗银屑病的有力药物，因此内源性维甲酸分解的抑制剂就成为了一种替代性治疗药物。维甲酸经过依赖细胞色素 P450 酶的途径代谢为 4-羟基视黄酸和 4-氧代视黄酸，这些代谢产物再进一步由葡萄糖醛酸化修饰，最后快速被消除。因此，抑制细胞色素 P450 酶就会降低维甲酸的分解，从而达到治疗银屑病的目的。作为提示，与维甲酸代谢有关的酶可能成为银屑病治疗药物的新靶点。研究发现，在维甲酸的代谢中发挥重要作用的除了细胞色素 P450 酶外，还有一个重要的酶是细胞色素 P26 酶。细胞色素 P26 酶已成为维甲酸抑制剂发展道路上的又一个有效的作用靶点^[20]。

细胞色素 P450 酶抑制剂利阿唑对细胞色素 P26 的抑制作用较弱，因此开发了另一个目前已应用于临床的药物他拉罗唑，相比于以前所合成的维甲酸代谢抑制剂，他拉罗唑治疗银屑病的效果良好，且副作用较小^[21]。后又发现了化合物 R116010，是个强效且选择性的维甲酸代谢酶细胞色素 P26 酶抑制剂，在神经母细胞瘤的体外和体内实验中均能抑制全反式维甲酸的代谢，但对它的临床发展目前并无进一步的介绍。Gomaa 等^[20]对与血红素相结合的氮唑环和 C₃ 侧链进行修饰得到了一系列具有细胞色素 P26 抑制活性的化合物，他们的 IC₅₀ 值均小于 50 nmol/L，活性均优于 R116010。经筛选确定三氮唑甲基酯衍生物化合物 (4) 为最优化合物，针对细胞色素 P26 的 IC₅₀ 值为 0.35 nmol/L，而利阿唑和 R116010 的 IC₅₀ 值分别为 540、10 nmol/L。化合物 4 的选择性是细胞色素家族中其他酶 CYPs 1A2、2C9、2C19、2D6 的 6 000 倍以上，有效性是 R116010 的 400 倍以上，并且在肝脏中的代谢更加稳定。目前此系列化合物尚处于临床前研究阶段，为具有研究价值的小分子实体系列。

主要细胞色素 P26 酶抑制剂的结构见图 2。

3 p38α 促细胞分裂原活化蛋白激酶抑制剂

p38α 促细胞分裂原活化蛋白激酶抑制剂是促细胞分裂原活化蛋白激酶家族的成员之一，是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶。其在肿瘤坏死因子、白细胞介素-1β 等细胞因子的生成中起到重要作用。许多年来，单核细胞源性的肿瘤坏死因子-α 一直被认为是银屑病关节炎和银屑病中的主要免疫调节剂^[22]。在皮肤中，抗肿瘤坏死因子-α 的治疗能恢复正常表皮角质形成细胞的分化过程，同时可改善表

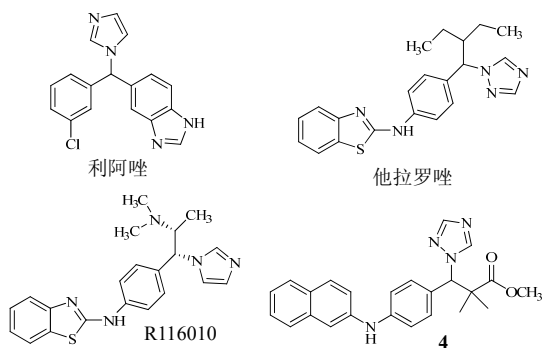


图 2 主要细胞色素 P26 酶抑制剂的结构

Fig. 2 Structures of main cytochrome P26 enzyme inhibitors

皮过度增生的情况。因此抑制 p38 α 促细胞分裂原活化蛋白激酶抑制剂,可以减少肿瘤坏死因子- α 的表达。p38 α 促细胞分裂原活化蛋白激酶抑制剂已成为治疗银屑病药物的新靶点。

Baur 等^[23]从一系列二苯并氧杂环庚烯的化合物中,筛选出化合物 5,其结构见图 3。它在人类全血的 p38 酶试验中表现出了优秀的抑制活性,IC₅₀ 值低达 1.6 nmol/L,抑制肿瘤坏死因子- α 释放的 IC₅₀ 值为 125 nmol/L,更令人惊喜的是,它具有很低的 ATP 竞争性,且选择性高、代谢稳定。目前这一系列化合物以大鼠为对象正在进行药动学研究,是具有发展前景的小分子实体。

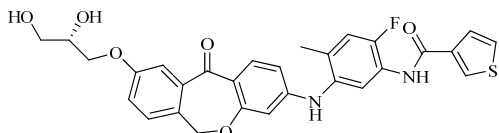


图 3 化合物 5 的结构

Fig. 3 Structure of compound 5

4 蛋白激酶 C 抑制剂

蛋白激酶 C 能调节正常角质细胞的生长和分化,而当蛋白激酶 C 调节失衡时,银屑病患者会出现炎症及角质细胞的异常分化。

星形孢菌素 (IC₅₀ 值为 7 nmol/L) 属于天然咪唑类药物,是最有效的蛋白激酶 C 抑制剂之一,且尚未申报,但因为它对依赖环腺苷酸激酶和蛋白酪氨酸激酶均有抑制作用,所以是个非选择性抑制剂。为了提高对蛋白激酶 C 的选择性,设计并合成了一系列星形孢菌素衍生物。SCH 47112 就是新合成的咪唑类药物,在体外抑制蛋白激酶 C 的 IC₅₀ 值为 1.7 nmol/L。构效关系研究表明如果对 SCH 47112 酰胺上的氮进行取代会导致抑制活性的完全丧失,而

改变“南面”区域的基团会使耐受性有所提高。经过研究发现了 sotrastaurin IC₅₀ 值为 1.0~6.2 nmol/L,是一种强效的选择性蛋白激酶 C 抑制剂^[24]。目前, sotrastaurin 已被单独用于银屑病的治疗,同时可与其他免疫抑制剂联合应用于肾移植排斥反应。目前正在进行 II 期临床试验,探究其对 T 细胞依赖性自身免疫性疾病的作用^[25]。

主要蛋白激酶 C 抑制剂的结构见图 4。

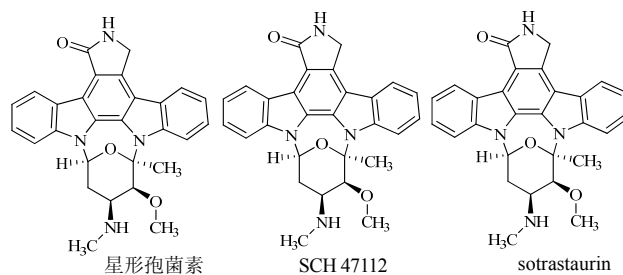


图 4 主要蛋白激酶 C 抑制剂的结构

Fig. 4 Structures of main protein kinase C inhibitors

5 JAK 激酶抑制剂

JAK 激酶是一个细胞内非受体酪氨酸激酶家族,介导细胞因子产生的信号,并通过 JAK-STAT 信号通路传递下去。在癌症以及一些非恶性疾病如银屑病中,会发现被配体激活的蛋白酪氨酸激酶过度活化或过度表达。许多蛋白酪氨酸激酶是生长因子如表皮生长因子受体的受体,或是与生长因子的信号转导途径有关,还有一些参与血管生成的调控和免疫应答。所以 JAK 激酶可作为银屑病治疗药物的靶点。JAK 激酶家族共有 4 个成员,分别是 JAK 激酶 1 (JAK1)、JAK 激酶 2 (JAK2)、JAK 激酶 3 (JAK3) 和酪氨酸激酶 2 (TYK2)。

5.1 以 JAK1、JAK2 和 JAK3 为靶点的抑制剂

美国辉瑞公司研发的 JAK 抑制剂托法替尼能有效地选择抑制 JAK3,同时对 JAK1、JAK2 也有抑制作用,从而在细胞因子水平异常的体系中阻断 JAKs 介导的一系列细胞因子信号通路,抑制异常免疫信号的传导。其对 JAK1、JAK2、JAK3 的 IC₅₀ 值分别为 3.2、4.1、1.6 nmol/L,且在细胞实验中选择性抑制 JAK3 的能力比 JAK2 高 10 倍以上^[26]。目前作为类风湿性关节炎的药物已上市,而作为银屑病及抗移植排斥的药物正处于临床 III 期研究阶段^[27]。

美国礼来公司和 Incyte 公司正在开发新一代小分子 JAK1 和 JAK2 激酶抑制剂 baricitinib,其是治

疗类风湿关节炎、银屑病和其他炎性疾病以及糖尿病性肾病的潜在口服小分子药物。它的药物化学发现至今未在文献中有过报道,但是类似于托法替尼, baricitinib 也是以吡咯并杂环作为药效团,而且可能与 JAKs 以相同的活性位点结合^[28-29]。在临床前研究的酶试验中,对 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2 这 4 种激酶的 IC₅₀ 值分别为 4.0、6.6、787.0、61.0 nmol/L。不同于托法替尼, baricitinib 对 JAK1 和 JAK2 的抑制活性要强于 JAK3,其作用选择性分别高于 JAK3、TYK2 的 70、10 倍。目前正处于临床 III 期研究阶段,采用每天给药一次的药物治疗方案,仍需要后续观察报道^[30]。

近几年,发现了一系列大环类小分子化合物可以选择性抑制酪氨酸激酶家族中的 JAK2 和 FMS 样酪氨酸激酶 3 (III 型受体酪氨酸激酶的一种)。其中以具有高度溶解性的化合物 6 为最优。它在关节炎小鼠模型中的口服效用证明其在自身免疫性和炎症性疾病中有治疗作用,尤其是银屑病和类风湿性关节炎。化合物 6 对 JAK2 的 IC₅₀ 为 46 nmol/L,对 JAK2 的选择性分别是周期蛋白依赖性激酶 2、JAK1、JAK3 的 152、58、93 倍。它对 FMS 样酪氨酸激酶 3 的抑制浓度与 JAK2 相似,且选择性是 TYK2 的 5 倍。化合物 6 目前正处于健康受试者的 I 期临床试验阶段^[31]。

5.2 以 TYK2 为靶点的抑制剂

研究发现, TYK2 抑制剂会抑制 IL-12 的体内途径,而早前抗 IL-12 的一个亚基 p40 的抗体优特克单抗已通过 FDA 的批准用于治疗银屑病^[32]。所以特异性地以 TYK2 为靶点也是目前研究抗银屑病小分子药物的一个方向。有研究人员以化合物 7 (抑制常数 $K_i=4.8$) 作为先导化合物进行优化设计,合成了一系列更有效、选择性更好且具有口服生物利用度的 TYK2 抑制剂,经过筛选得到最优化合物 8 ($K_i=1.6$)^[33],目前正处于临床前研究阶段,是一类具有开发潜力的小分子实体。

主要 JAK 激酶抑制剂的结构见图 5。

6 磷酸二酯酶-4 抑制剂

磷酸二酯酶-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。磷酸二酯酶-4 能调节 cAMP 的量以及下游的炎症信号传导的级联反应^[34-35],对于促炎细胞因子的产生起关键调节作用,磷酸二酯酶-4 靶向抑制剂用于治

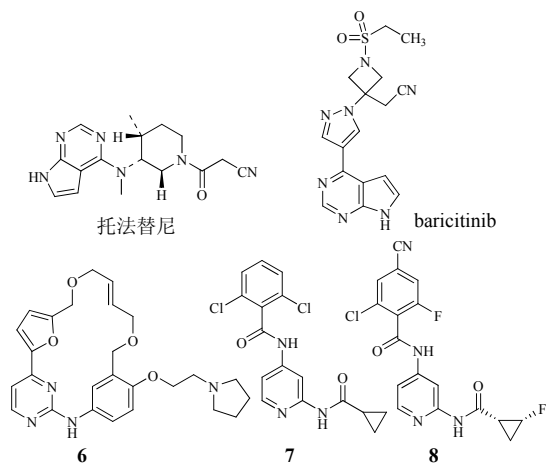


图 5 主要 JAK 激酶抑制剂的结构

Fig. 5 Structures of main JAK kinase inhibitors

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磷酸二酯酶-4 具有特异的抑制作用,其中化合物阿普司特作为磷酸二酯酶-4 和 TFN- α 双重抑制剂,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^[36],其结构见图 6。在临床前研究的酶试验中,对磷酸二酯酶-4 和 TFN- α 的 IC₅₀ 值分别为 0.077、0.074 $\mu\text{mol/L}$ 。在两组大鼠炎症模型研究中,阿普司特表现出了良好的药动学特性和口服有效性。目前正处于临床 III 期研究阶段^[37],III 临床试验显示,阿普司特与其他口服制剂合用,安全性良好,副反应较小。截止目前为止,全球已有 9 个试验点正在进行 III 期临床试验。

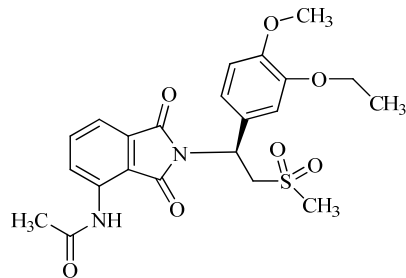


图 6 阿普司特的结构

Fig. 6 Structure of apremilast

7 免疫细胞抑制剂

研究表明,银屑病属于自体免疫性疾病。因此参与免疫系统信号应答的各种免疫细胞及细胞因子可能是治疗银屑病的关键所在。

7.1 阻断白细胞黏附的新药

白细胞黏附是免疫应答中的重要环节,Michael

Albeck 的实验室以此为靶点设计了一个新的无机小分子，以非金属元素碲 (Te) 配位的化合物 AS101^[38]。AS101 中的碲可与巯基结合，从而改变某些特定蛋白质中氨基酸残基上的巯基或二硫键的构象，引起蛋白质失活从而失去生物活性，实验证实 AS101 可以特异性地使半胱氨酸蛋白酶失活。许多白细胞受体中都存在此类蛋白，所以 AS101 可以有效减少白细胞黏附，许多体内试验已经证实 AS101 可以向下调节 IL-1 β 、IL-17、IL-6 的分泌水平，达到抗炎的目的。AS101 目前正处于临床 II 期试验阶段，在双盲临床试验中，AS101 能显著改善患者银屑病表皮面积和严重指数。在试点研究中，对 3 个接受 AS101 8 周治疗的患者进行组织活检，发现 AS101 能显著减少 IL-17A 和 IL-16 的表达，与对照组相比还能减少 IL-17A 蛋白的分泌水平，是一个具有发展前景的新型小分子药物。

7.2 鞘氨醇-1-磷酸受体拮抗剂

鞘氨醇-1-磷酸是一种溶血磷脂，其活性通过 5 个 G 蛋白偶联的鞘氨醇-1-磷酸受体来调节，鞘氨醇-1-磷酸可以诱导产生 T 淋巴细胞并使其从次级淋巴组织进入循环系统，发挥免疫调节功能。因此，鞘氨醇-1-磷酸已成为治疗银屑病的一个新靶点。

由 Actelion 公司开发的 ponesimod 是一个选择性的鞘氨醇-1-磷酸受体拮抗剂，作用于鞘氨醇-1-磷酸表面从而阻断 T 淋巴细胞循环^[39]。ponesimod 目前正处于 II 期临床研究阶段，是第一个可口服的具有选择性和可逆性的鞘氨醇-1-磷酸受体调节剂，用于治疗中重度慢性斑块型银屑病。在 II 期临床试验中，对 326 名患者进行为期 16 周的观察，病情明显有所改善，但仍会出现呼吸困难，肝酶浓度升高和头晕等副作用，目前仍在进行后期观察治疗^[40-41]。

7.3 其他免疫信号因子抑制剂

由北京大学人民医院研发的 I 类新药 benvitimod，是一种非甾体的小分子抗炎药物^[42]，最初来源于昆虫病原线虫的代谢物，能有效的抑制 IFN- γ 、IL-2 和 TNF- α 的表达，阻止外周血单核细胞向白三烯 B₄ 的迁移同时还能抑制 T 细胞的炎症浸润。作为外用乳膏剂，目前在中国和加拿大都已进入银屑病的临床研究阶段，在国内已对健康受试者进行了临床 I 期的随机、双盲、对照评估试验，结果显示剂量达到 30 mg 时，受试者耐受性依然良好，且副作用温和，适合于局部应用。

主要免疫细胞抑制剂的结构见图 7。

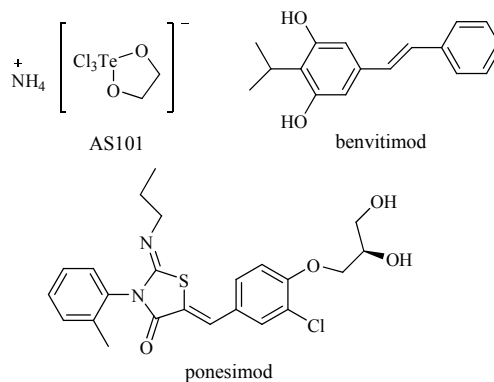


图 7 主要免疫细胞抑制剂的结构

Fig. 7 Structures of main immune cell inhibitors

8 角质形成细胞抑制剂

紫擅是商业可获得的天然拉帕醌类物质，原产于亚马逊雨林的蚁树内树皮。在南美有很长一段时间在民间用于治疗恶性肿瘤、炎症、感染、胃病和皮肤病^[43-44]。如今，此类药物被誉为治疗癌症的神奇药物，同时也可用来治疗免疫系统的疾病，如银屑病。

已证明有抗银屑病临床作用的三环类抗增殖剂有蒽酚类衍生物 (9) 和咪喃并苯并吡喃酮类衍生物 (10)。银屑病的一大特点就是角质形成细胞的过度增殖，而拉帕醌类衍生物恰恰可作为角质形成细胞过度增殖的抑制剂。经优化研究发现，与传统的抗银屑病药物 9 相比，最有效同时也是毒性最强的是化合物 10。这些研究结果都进一步证实了拉帕醌类衍生物在银屑病和其他过度增殖的皮肤病治疗中有一定的发展前景^[45]，目前还没有临床研究资料的报道，但却是值得进一步研究开发的小分子实体。

9 结语

银屑病是一种炎性皮肤病，由于其作用机制的复杂性，可以从已有活性的药物入手，寻找新的靶点，或将已有靶点的药物相互结合设计出多靶点药物，从而研发出特异性更强、副作用更小、依从性更好，同时又能有效治疗银屑病的新型小分子药物。如果这些靶向药物研制成功还将能应用于其他过度增生性和炎性疾病，如关节炎、炎性肠胃病和癌症等。此外，易感基因理论和心血管生成理论正在研究中，为银屑病药物的发展提供了新的思路和方向。鉴于有机小分子化合物高效、安全、成本低和稳定等优点，通过建立高效和特异的筛药模型筛选有机小分子化合物已成为新药研制领域的一项重要课题，因此小分子抗银屑病药物依然是市场需求的导向。

参考文献

- [1] Larsen M H, Hagen K B, Krogstad A L, *et al.* Limited evidence of the effects of patient education and selfmanagement interventions in psoriasis patients: A systematic review [J]. *Patient Educ Couns*, 2014, 94(2): 158-169.
- [2] Parisi R, Symmons D P, Griffiths C E, *et al.* Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence [J]. *J Invest Dermatol*, 2013, 133(2): 377-385.
- [3] Ljosaa T M, Mork C, Stubhaug A, *et al.* Skin pain and skin discomfort is associated with quality of life in patients with psoriasis [J]. *Eur Acad Dermatol Venereol*, 2012, 26(1): 29-35.
- [4] 康景华, 李正翔, 刘宏祥. 凉血化斑颗粒治疗常见皮肤病 500 例临床观察 [J]. *中草药*, 2007, 38(4): 586-587.
- [5] National Clinical Guideline Centre. Psoriasis: assessment and management of psoriasis [OL]. [2014-09-01]. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg153/resources/guidance-psoriasis-pdf>.
- [6] Basavaraj K H, Navya M A, Rashmi R. Stress and quality of life in psoriasis: an update [J]. *Int J Dermatol*, 2011, 50(7): 783-792.
- [7] Kim N, Thrash B, Menter A. Comorbidities in psoriasis patients [J]. *Sem Cutan Med Surg*, 2010, 29(3): 10-15.
- [8] Prey S, Paul C, Bronsard V, *et al.* Cardiovascular risk factors in patients with plaque psoriasis: a systematic review of epidemiological studies [J]. *Eur Acad Dermatol Venereol*, 2010, 24(Suppl 2): 23-30.
- [9] Kimball A B, Guérin A, Tsaneva M, *et al.* Economic burden of comorbidities in patients with psoriasis is substantial [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2011, 25(5): 157-163.
- [10] Renzi C, Di Pietro C, Tabolli S. Participation, satisfaction and knowledge level of patients with cutaneous psoriasis or psoriatic arthritis [J]. *Clin Exp Dermatol*, 2011, 36(8): 885-888.
- [11] Maguire S. Improving adherence in psoriasis [J]. *Independent Nurse*, 2014, 2010(11): 34-35.
- [12] Conigliaro P, Scrivo R, Valesini G, *et al.* Emerging role for NK cells in the pathogenesis of inflammatory arthropathies [J]. *Autoimmun Rev*, 2011, 10(10): 577-581.
- [13] Morimoto S, Kumahara Y. A patient with psoriasis cured by 1 alpha-hydroxyvitamin D₃ [J]. *Med J Osaka Univ*, 1985, 35(10): 51-54.
- [14] Glebocka A, Sicinski R R, Plum L A, *et al.* Synthesis and biological activity of 2-(3'-hydroxypropylidene)-1 α -hydroxy-19-norvitamin D analogues with shortened alkyl side chains [J]. *J Med Chem*, 2011, 54(4): 6832-6842.
- [15] Kudo T, Ishizawa M, Maekawa K, *et al.* Combination of triple bond and adamantane ring on the vitamin D side chain produced partial agonists for vitamin D receptor [J]. *J Med Chem*, 2014: 57(10): 4073-4087.
- [16] 宋东伟, 徐斌, 王玉妹, 等. 选择性雌激素受体调节剂组织选择性作用研究进展 [J]. *现代药物与临床*, 2014, 29(2): 206-210.
- [17] Lusher S J, Raaijmakers H C, Vu-Pham, D, *et al.* X-ray structures of progesterone receptor ligand binding domain in its agonist state reveal differing mechanisms for mixed profiles of 11 β -substituted steroids [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(24): 20333-20343.
- [18] Lusher S J, Raaijmakers H C, Vu-Pham D, *et al.* Structural basis for agonism and antagonism for a set of chemically related progesterone receptor modulators [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(8): 35079-35086.
- [19] Anami Y, Itoh T, Egawa D, *et al.* A mixed population of antagonist and agonist binding conformers in a single crystal explains partial agonism against vitamin D receptor: active vitamin D analogues with 22R-alkyl group [J]. *J Med Chem*, 2014, 57(10): 4351-4367.
- [20] Goma M S, Bridgens C E, Veal G J, *et al.* Synthesis and biological evaluation of 3-(1H-imidazol- and triazol-1-yl)-2,2-dimethyl-3-[4-(naphthalen-2-ylamino)phenyl]propyl derivatives as small molecule inhibitors of retinoic acid 4-hydroxylase (CYP26) [J]. *J Med Chem*, 2011, 54(5): 6803-6811.
- [21] Geria A N, Scheinfeld N S. Talarazole, a selective inhibitor of P450-mediated all-trans retinoic acid for the treatment of psoriasis and acne [J]. *Curr Opin Invest Drugs*, 2008, 9(11): 1228-1237.
- [22] Yoo I S, Lee J H, Song S T, *et al.* T-helper 17 cells: the driving force of psoriasis and psoriatic arthritis [J]. *Int J Rheum Dis*, 2012, 15(6): 531-537.
- [23] Baur B, Storch K, Martz K E, *et al.* Metabolically stable dibenzo[b,e]oxepin-11(6H)-ones as highly selective p38 MAP kinase inhibitors: optimizing anti-cytokine activity in human whole blood [J]. *J Med Chem*, 2013, 56(3): 8561-8578.
- [24] Weckbecker G, Pally C, Beerli C, *et al.* Effects of the novel protein kinase C inhibitor AEB071 (sotrastaurin) on rat cardiac allograft survival using single agent treatment or combination therapy with cyclosporine, everolimus or FTY720 [J]. *Transpl Int*, 2010, 23(5): 543-552.
- [25] Wagner J, Matt P, Faller B, *et al.* Structure-activity relationship and pharmacokinetic studies of sotrastaurin (AEB071), a promising novel medicine for prevention of

- graft rejection and treatment of psoriasis [J]. *J Med Chem*, 2011, 54(17): 6028-6039.
- [26] Vijayakrishnan L, Venkataramanan R, Gulati P. Treating inflammation with the janus kinase inhibitor CP-690550 [J]. *Trends Pharm Sci*, 2011, 32(1): 25-34.
- [27] 王澳轩, 刘冰妮, 刘颖, 等. 抑制 JAK3 激酶的免疫抑制剂托法替尼 [J]. *药物评价研究*, 2014, 37(2): 169-172.
- [28] Friedman P A, Fridman J S, Luchi M E, *et al.* Preparation of pyrrolopyrimidine derivatives as Janus kinase inhibitors for treatment of dry eye and other eye related diseases [P]. WO2010039939A1, 2010-04-08.
- [29] Rodgers J D, Shepard S, Li Y L, *et al.* Preparation of azetidione and cyclobutane derivatives as JAK inhibitors [P]. WO2009114512A1, 2009-09-17.
- [30] Clark J D, Flanagan M E, Telliez J B. Discovery and development of janus kinase (JAK) inhibitors for inflammatory diseases [J]. *J Med Chem*, 2014, 57(1): 5023-5038.
- [31] William A D, Lee A C-H, Poulsen A, *et al.* Discovery of the macrocycle (9E)-15-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)-7,12,25-trioxa-19,21,24-triaza-tetracyclo[18.3.1.1(2,5).1(14,18)]hexacosane-1(24),2,4,9,14(26),15,17,20,22-nonaene (SB1578), a potent inhibitor of janus kinase 2/fms-like tyrosine kinase-3 (JAK2/FLT3) for the treatment of rheumatoid arthritis [J]. *J Med Chem*, 2012, 55(6): 2623-2640.
- [32] Benson J M, Sachs C W, Treacy G, *et al.* Therapeutic targeting of the IL-12/23 pathways: generation and characterization of ustekinumab [J]. *Nat Biotechnol*, 2011, 29(7): 615-624.
- [33] Liang J, Abbema A, Balazs M, *et al.* Lead optimization of a 4-aminopyridine benzamide scaffold to identify potent, selective, and orally bioavailable TYK2 inhibitors [J]. *J Med Chem*, 2013, 56(11): 4521-4536.
- [34] 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.
- [35] 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.
- [36] 赵倩, 孙悦, 石玉, 等. 磷酸二酯酶-4 抑制剂阿普司特 [J]. *现代药物与临床*, 2014, 29(4): 411-416.
- [37] Palfreeman A C, McNamee K E. New developments in the management of psoriasis and psoriatic arthritis: a focus on apremilast [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2013, 7: 201-210.
- [38] Halpert G, Sredni B. The effect of the novel tellurium compound AS101 on autoimmune diseases [J]. *Autoimmun Rev*, 2014, 13(12): 1230-1235.
- [39] Nakamura T, Asano M, Sekiguchi Y, *et al.* Synthesis and evaluation of CS-2100, a potent, orally active and S1P(3)-sparing S1P(1) agonist [J]. *Eur J Med Chem*, 2012, 51: 92-98.
- [40] Ryan C, Menter A. Ponesimod—a future oral therapy for psoriasis? [J]. *Lancet*, 2014, doi:10.1016/S0140-6736(14)61039-4.
- [41] Vaclavkova A, Chimenti S, Arenberger P, *et al.* Oral ponesimod in patients with chronic plaque psoriasis: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial [J]. *Lancet*, 2014, doi:10.1016/S0140-6736(14)60803-5.
- [42] Zhao L, Chen X, Cai L, *et al.* Randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose study of the safety, tolerability and pharmacokinetics of benvitimod, a candidate drug for the treatment of psoriasis [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2014, 39(2): 418-423.
- [43] Jones K. *Pau d'Arco: Immune Power from the Rain Forest* [M]. Rochester: Healing Arts Press, 1995.
- [44] Gómez Castellanos J R, Prieto J M, Heinrich M. Red lapacho (*Tabebuia impetiginosa*) a global ethnopharmacological commodity? [J]. *J Ethnopharmacol*, 2009, 121(9): 1-13.
- [45] Alexandra R, Silke V, Sven B, *et al.* Synthesis and structure-activity relationships of lapacho analogues. 1. suppression of human keratinocyte hyperproliferation by 2-substituted naphtho[2,3-b]furan-4,9-diones, activation by enzymatic one- and two-electron reduction, and intracellular generation of superoxide [J]. *J Med Chem*, 2012, 55(10): 7273-7284.