

磷酸二酯酶 4 抑制剂治疗银屑病的研究进展

张婷^{1,2}, 张敏², 丽丽^{1,2}, 闫静茹^{1,2}, 陈佩珊^{1,2}, 郝玉琴^{3*}

1. 内蒙古医科大学, 内蒙古 呼和浩特 010000

2. 内蒙古包钢医院(内蒙古医科大学第三附属医院)皮肤性病科, 内蒙古 包头 014010

3. 北京大学第三医院 皮肤科, 北京 100191

摘要: 银屑病是一种遗传和环境共同作用诱发的、免疫介导的慢性炎症性皮肤病。环磷酸腺苷(cAMP)/蛋白激酶 A(PKA) 通路与银屑病的发病机制密切相关, 而磷酸二酯酶 4 是可以专一水解 cAMP 的酶, 因此磷酸二酯酶 4 成为银屑病治疗的期望小分子靶点。磷酸二酯酶 4 抑制剂类药物通过竞争性阻断磷酸二酯酶 4 对 cAMP 的降解作用, 使 T 辅助细胞 1(Th1)、Th2 和 Th17 的免疫反应减弱来发挥治疗作用。磷酸二酯酶 4 抑制剂如阿普司特、罗氟司特、克立硼罗、Hemay005、奥利司特、MK-0873、tanimilast、DRM02 在治疗银屑病及其共病方面有巨大的潜力。就磷酸二酯酶 4 抑制剂治疗银屑病的作用机制、疗效、安全性进行了总结。

关键词: 磷酸二酯酶 4 抑制剂; 银屑病; 环磷酸腺苷/蛋白激酶 A 通路; 阿普司特

中图分类号: R986 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2022)04 - 0912 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.04.043

Research progress on phosphodiesterase 4 inhibitors in treatment of psoriasis

ZHANG Ting^{1,2}, ZHANG Min², LI Li^{1,2}, YAN Jing-ru^{1,2}, CHEN Pei-shan^{1,2}, HAO Yu-qin³

1. Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010000, China

2. Department of Dermatology, Baogang Hospital (the Third Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University), Baotou 014010, China

3. Department of Dermatology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

Abstract: Psoriasis is an immune-mediated chronic inflammatory skin disease induced by a combination of genetics and the environment. cAMP/PKA pathway is closely related to the pathogenesis of psoriasis, and phosphodiesterase 4 is an enzyme that can specifically hydrolyze cAMP, so phosphodiesterase 4 becomes desired small molecule targets for psoriasis therapy. Phosphodiesterase 4 inhibitor drugs play a therapeutic role by competitively blocking the degradation of cAMP by phosphodiesterase 4, then weakening the immune response of Th1, Th2, and Th-17. Phosphodiesterase 4 inhibitor drugs, such as apremilast, roflumilast, clobutolol, Hemay005, orlistat, MK-0873, tanimilast, and DRM02 have great potential in the treatment of psoriasis and its comorbidities. This article summarizes the mechanism of action, efficacy, and safety of phosphodiesterase 4 inhibitor drugs in treatment of psoriasis.

Key words: phosphodiesterase 4 inhibitor; psoriasis; cAMP-PKA signaling pathway; apremilast

银屑病是一种遗传和环境共同作用诱发的、免疫介导的慢性炎症性皮肤病^[1], 部分患者有家族史, 病情呈慢性发展, 表现为界限清楚的红斑、斑疹、斑块, 表面常有厚的银白色鳞屑, 可累及各个系统, 也称“牛皮癣”。银屑病患者躯干、四肢、头皮、指甲、生殖器等部位皮肤均可发病, 其病因复杂, 已被部分证实的诸如基因遗传、机体免疫失调、感染、神经精神、内分泌、生活环境影响等相关。银

屑病发病机制主要涉及免疫介导的 T 辅助细胞 17(Th17)、白细胞介素(IL)-23/IL-17 轴, 尚有一些小分子, 如磷酸二酯酶 4、JAK-STAT 等也证明参与其发病^[2]。在近年生物制剂出现之前, 银屑病的治疗包括系统口服药、局部外用药、维 A 酸类、光疗、序贯治疗等^[3], 但上述疗效存在个体差异性, 对中重度银屑病疗效不明显。近年来, 基于精准医学理念和人们对高品质生活的追求, 生物制剂和小分子

收稿日期: 2022-01-10

作者简介: 张婷, 皮肤病与性病专业硕士研究生在读。E-mail: 17839224257@163.com

*通信作者: 郝玉琴, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向为皮肤病理与皮肤免疫。E-mail: haoyuqin0472@163.com

靶向药物应运而生。近来的大量研究表明,小分子药物磷酸二酯酶 4 抑制剂在银屑病的治疗中具有明显作用,使多种类型的银屑病病情得到缓解。本文就磷酸二酯酶 4 靶向的小分子环磷酸腺苷(cAMP)在银屑病发病机制中的作用、磷酸二酯酶 4 抑制剂治疗银屑病的作用机制以及治疗银屑病的磷酸二酯酶 4 抑制剂药物的疗效、安全性进行综述,以期更好地了解此类药物的临床使用。

1 磷酸二酯酶 4/cAMP 通路参与银屑病发病的作用机制

众所周知,磷酸二酯酶具有水解细胞内第二信使环磷酸腺苷(cAMP)、环磷酸鸟苷(cGMP)的功能,通过降解细胞内 cAMP 或 cGMP 终结这些第二信使所传导的生化作用^[4]。以往证实磷酸二酯酶具有不同的底物专一性:磷酸二酯酶 5、6、9 选择性地作用于 cGMP,磷酸二酯酶 4、7、8 专一作用于 cAMP^[5]。cAMP 是最常见的第二信使之一,它的形成是由包括激素、神经递质和其他信号分子在内的配体连接 G 蛋白偶联受体后腺苷酸环化酶激活促进的^[6]。cAMP 在体内调节很多关键的生理过程,如代谢、细胞凋亡和基因转录等。此外,cAMP/蛋白激酶 A(PKA)通路也与炎症性疾病、自身免疫病的发病机制密切相关,如慢性阻塞性肺疾病、炎症性肠病、银屑病等。以银屑病为例,其主要过程为:当患者皮损处的细胞内 cAMP 水平降低后无法激活下游的 PKA 即 cAMP-PKA 通路,对下游的 NFAT、转录核因子 κ B(NF- κ B)、CREB、Rap1、Csk 等炎症细胞因子合成等通路抑制减弱,进而表现为银屑病的病情加重或复发,这也是众多炎症性疾病的细胞反应重要通路之一^[7]。而磷酸二酯酶 4 是可以专一水解 cAMP 的酶,因此磷酸二酯酶 4 成为多种炎症性皮肤病,尤其是银屑病、特应性皮炎治疗的期望小分子靶点。

2 磷酸二酯酶 4 抑制剂治疗银屑病的作用机制

近年来国内最新获批上市的磷酸二酯酶 4 抑制剂类药物就是通过竞争性阻断磷酸二酯酶 4 对 cAMP 的降解作用,使 T 辅助细胞 1(Th1)、Th2 和 Th17 的免疫反应减弱来发挥治疗作用。由于单核细胞核树突细胞中来源于 Toll 样受体(TLR4)途径的促炎信号会引起 NF- κ B 的激活和促炎介质的表达,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,从而产生 cAMP。

在白细胞如巨噬细胞和树突细胞中,cAMP 会被磷酸二酯酶 4 水解成 AMP,因此磷酸二酯酶 4 抑制剂通过使细胞内 cAMP 水平增加,导致炎症介质减少和抗炎介质增加^[8]。且磷酸二酯酶 4 抑制剂的免疫调节作用已在许多炎症性疾病中得到研究,如哮喘、慢性阻塞性肺疾病、特应性皮炎、贝赫切特综合征、银屑病和银屑病关节炎。

尽管银屑病的治疗方法有很多,包括传统的系统化口服药物治疗、局部外用药物治疗、光疗,但由于银屑病病情易反复,需长期治疗,更加适应患者需求的小分子靶向疗法应运而生,相较于传统治疗药物(甲氨蝶呤、环孢素、阿维 A)的终末器官毒性、长期不良反应,小分子类药物具有较低毒性、成本效益高、经口服或局部给药后可以很容易进入细胞内部靶点,通过调控核转录抑制其靶信号通路发挥作用等特点也为治疗银屑病的药物选择提供参考^[9-10]。研究表明,小分子药物磷酸二酯酶 4 抑制剂可以通过抑制细胞内磷酸二酯酶 4 使胞内 cAMP 累积,进而下调促炎细胞因子表达而治疗斑块型银屑病^[8]。另一项回顾性临床研究也表明,磷酸二酯酶 4 抑制剂用于治疗指甲银屑病有确切疗效,且安全性、耐受性均良好,未显示特定器官毒性累积作用^[11]。由此可见,磷酸二酯酶 4 抑制剂在治疗银屑病及其共病方面具有巨大的潜力。

3 治疗银屑病的磷酸二酯酶 4 抑制剂药物

3.1 阿普司特

阿普司特是一种口服磷酸二酯酶 4 抑制剂,在磷酸二酯酶 4 各亚型中没有表现出任何明显的选择性,具有广泛的治疗窗,且呕吐、胃肠道不适等不良反应小、人体耐受性好。阿普司特特异性地以磷酸二酯酶 4 为靶点来调控先天免疫细胞中促炎、抗炎介质的表达,其作为磷酸二酯酶 4 的抑制剂能增加细胞内 cAMP 水平,从而激活 cAMP 依赖性 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)^[8]。当上述反应发生在某些细胞如巨噬细胞中,IL-10 等因子会结合 CRE 基因增加细胞基因的表达,CRE 驱动并集合共激活因子如 CREB 结合蛋白、同源蛋白 p300 后,后两者会抑制 NF- κ B 的转录和表达,从而导致 IL-23、TNF- α 和 IFN-g 的降低,促使免疫细胞的炎性浸润减少,同时减少角质形成细胞和滑膜细胞的增殖激活,表现为银屑病的表皮损害、关节炎中的

滑膜损害减轻^[8, 12-13]。研究也表明阿普司特可以抑制 50 mJ/cm² 紫外线激活角质形成细胞时释放的 TNF- α 的活性,且阿普司特对人类类风湿性滑膜培养物中的 TNF- α 同样有抑制作用^[14]。在一项多国的、观察性横断面研究中,银屑病患者使用阿普司特进行治疗,在治疗开始时的 480 名患者中, PASI、DLQI 得分的平均值[中值; 95% 置信区间 (CI)] 分别为 12.5 (10.7; 11.6~13.4)、13.4 (13.0; 11.4~14.2)。在 (6 \pm 1) 个月时, 72.3% 的患者 ($n=347$) 继续接受阿普司特治疗[停药: 缺乏疗效 (13.5%)、安全性 (11.7%)、其他 (2.5%)]。在继续治疗的患者中, 48.6% 的患者 PASI 评分下降 \geq 75%; DLQI 得分平均 (95% CI) 为 5.7 (4.5~6.9), 平均患者受益指数得分为 2.8 (1.2)。医生认为 75.6% 的患者有临床改善, 医患满意度均较好, 最常报告的不良事件 (>5% 的患者) 是腹泻、恶心和头痛^[15]。以上也表明该药物可以成为治疗银屑病和银屑病合并类风湿关节炎的选择之一。

3.2 罗氟司特

罗氟司特可以选择性抑制磷酸二酯酶 4 同工酶, 在呼吸系统中具有潜在的抗炎、抗调节作用, 因此在欧盟 (2010 年) 和美国 (2011 年) 被批准用于治疗慢性支气管炎相关和既往有急性加重史的慢性阻塞性肺疾病患者, 其不良事件通常有腹泻、恶心、头痛、体质量减轻、尿路感染和精神障碍等^[16-17], 且实际应用时上述不良反应的发生率会进一步升高, 但经药物安全性评估后仍然认为罗氟司特具有较高的疗效。国外曾对 15 名年龄在 18~65 岁的稳定型慢性斑块状银屑病患者进行了持续 3 周的外用 0.5% 罗氟司特软膏治疗银屑病的 I 期临床试验, 即每天将每种治疗应用于银屑病斑块上的不同测试部位, 最终发现外用罗氟司特乳膏进行局部治疗可减轻炎症, 虽然未明确报道相关不良事件, 但是关于外用磷酸二酯酶 4 抑制剂的安全性和长期疗效仍需进一步研究^[18]。还查阅到 1 名重型慢性阻塞性肺疾病合并银屑病的患者接受口服罗氟司特 500 μ g, 1 次/d, 单药治疗 4 周后, 不仅呼吸道症状明显改善, 且 PASI 减少了 75% (PASI75), 在治疗第 24 周达到 PASI100, 原发病也得到明显改善。这 24 周内, 患者体质量从 87 kg 下降到 81 kg, 且在当地罗氟司特的价格较阿普利司特低 7%, 但关于其长期口服应用于严重慢性阻塞性肺疾病、哮喘和其他肺部疾病合并银屑病患者患者的疗效、安全性还需大面积

临床试验观察^[19]。其实, 外用罗氟司特乳膏在国外已完成一项 IIb 期双盲试验中, 研究以 1:1:1 的比例随机分配患有斑块状银屑病的成年人使用 0.3% 罗氟司特乳膏、0.15% 罗氟司特乳膏和载体 (安慰剂) 乳膏, 1 次/d, 持续 12 周, 结果表明局部涂抹罗氟司特乳膏对于银屑病的皮损清除率优于安慰剂组^[20]。值得一提的是, 关于外用 0.3% 罗氟司特乳膏治疗银屑病儿童患者的临床试验也在进行中, 期待未来外用罗氟司特可以成为治疗银屑病尤其是儿童银屑病的安全有效药物。

3.3 克立硼罗

克立硼罗是一种局部外用磷酸二酯酶 4 抑制剂, 对磷酸二酯酶 4 的抑制导致 cAMP 水平升高, 细胞内 cAMP 水平升高抑制 NF- κ B 通路并抑制促炎介质的释放, 如 TNF- α 和各种在银屑病和特应性皮炎中起致病作用的白细胞介素, 进而发挥其治疗作用^[21]。2019 年国外进行了一项双盲、随机、载体对照试验, 参与者共 21 人, 以 2:1 的比例随机接受 4 周、每天两次的 2% 克立硼罗软膏 ($n=14$) 或载体软膏 ($n=7$) 的治疗, 然后接受 4 周的 2% 克立硼罗软膏治疗, 结果表明参与者在第 8 周均会出现病情改善, 其中 71% 的参与者实现了临床清除, 无不良事件^[22]。近来日本在 2~79 岁轻度至中度特应性皮炎患者中进行了一项 II 期临床试验研究, 发现与安慰剂相比, 克立硼罗治疗 28 d 可使患者病情显著缓解、皮疹完全消退或几乎完全消退^[23]。鉴于克立硼罗治疗儿童特应性皮炎的良好表现, 期待其未来可以在治疗儿童银屑病方面发挥疗效。在其他研究中报道 2 例银屑病患者在接受克立硼罗治疗后病情得到缓解, 且未发生相关严重不良反应^[24], 但局部外用克立硼罗治疗银屑病的疗效、安全性仍需经过严格临床试验予以佐证。

3.4 Hemay005

Hemay005 是一种新型 4 型磷酸二酯酶抑制剂, 可通过抑制炎症反应的中心环节白细胞趋化而发挥治疗银屑病作用^[25]。随后进一步验证其可通过抑制角质形成细胞炎症因子的表达发挥抗炎作用, 目前正在开发用于治疗银屑病^[26]。研究表明, 对银屑病异体移植模型使用不同浓度梯度的 Hemay005 干预, 均可显著抑制此模型所表现的鳞屑、表皮增生、炎细胞浸润, 据推算各浓度组对表皮厚度的抑制率均大于 60%, 且呈剂量相关性。其中 Hemay005 在 20 mg/kg 剂量下会使 TNF- α 、IL-23 的表达量有下

调趋势,同时评估其安全性较好^[27]。在国外药物临床试验中心网站检索可发现浙江大学附属第二医院已经完成相关的 II 期临床试验,并决定开展更进一步的临床研究。可以看出,Hemay005 在银屑病治疗方面确有潜力。

3.5 奥利司特

奥利司特是一种改良的选择性磷酸二酯酶 4 抑制剂,对与炎症相关的磷酸二酯酶 4 亚型具有高选择性,国外口服奥利司特缓释片治疗斑块型银屑病的 II 期临床试验正处于招募阶段,患者将接受口服奥利司特缓释片或安慰剂的治疗,2 次/d,持续 16 周(ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05190419)。该研究的目的是评估奥利司特缓释片在中度至重度斑块型银屑病中的作用,并评估 3 种不同剂量治疗的安全性。

3.6 MK-0873

MK-0873 是一种小分子化合物,目前正用于斑块型银屑病治疗的临床试验中。国外曾进行一项多剂量口服 MK-0873 对健康志愿者口服茶碱的药动学、安全性和耐受性的影响的临床试验,结果表明在有限数量的受试者中,共同口服 MK-0873 不会影响非吸烟健康男性受试者口服茶碱的药动学、安全性和耐受性^[28]。但关于其在银屑病治疗方面仍需要临床试验研究观察佐证。

3.7 tanimilast

tanimilast (CHF6001) 是一种用于局部治疗的吸入性磷酸二酯酶 4 抑制剂,对于支气管哮喘病情有明显缓解作用,目前正在进行慢性阻塞性肺疾病的临床研究。由于口服阿普司特治疗银屑病时可能带来严重不良反应,如头痛、恶心、呕吐等,局部治疗药物 tanimilast 为银屑病治疗药物选择提供了新思路。国外一项研究评估了 tanimilast 在划伤模型中对角质形成细胞增殖和再上皮化的影响,以及细胞周期蛋白 D1 和 NF- κ B、NADPH 氧化酶的活性,发现其不仅使 NADPH 氧化酶失活降低氧化应激,还可抑制磷酸化 NF- κ B 亚基 p65 的易位,促进核细胞周期蛋白 D1 积累的丧失和细胞周期抑制剂 p21 的增加,这不仅靶向炎症通路也阻止了细胞的异常增殖^[29]。可见 tanimilast 在治疗银屑病方面具有很大潜力,至于其临床疗效和安全性有待大样本、多中心试验验证。

3.8 DRM02

DRM02 是一种新型的局部应用的磷酸二酯酶

4 抑制剂,可以选择性抑制磷酸二酯酶 4 亚型中的 A、B、D 的活性,具有广泛的抗炎作用。研究表明,在咪喹莫特诱导的银屑病小鼠模型中,DRM02 降低了 Th17 免疫通路细胞因子的表达,同时抑制 NF- κ B 活性和干扰白细胞介素、TNF- α 等释放^[30]。因此,这项对于 DRM02 的整体药理学分析显示出其作为炎症性皮肤病和皮肤稳态恢复的局部治疗的潜力,至于其在真实人群中的疗效安全性有待进一步验证。

4 结语

银屑病是一种慢性病情、容易反复的炎症性疾病,与遗传有一定相关性,其发病机制复杂,使其不仅带来精神心理负担,且长期用药加重患者的经济负担。磷酸二酯酶 4 抑制剂不仅效果显著,且研发成本相对较低,在长期维持治疗药物选择中有很大的优势。目前国内获批不久的磷酸二酯酶 4 抑制剂如阿普米司特,在中国真实银屑病人群中的疗效、安全事件尚未完全知晓,仍需要大样本、多中心的临床试验研究以证明和改善其长期疗效和安全性,未来也期待更多的高效的磷酸二酯酶 4 抑制剂靶点药物为治疗银屑病和银屑病共病提供可行选择。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中华医学会皮肤性病学分会银屑病专业委员会. 中国银屑病诊疗指南(2018 完整版) [J]. 中华皮肤科杂志, 2019, 52(10): 667-710.
- [2] 史玉玲. 英国《皮肤科医师协会银屑病生物制剂治疗指南》(2020 版) 解读 [J]. 诊断学理论与实践, 2021, 20(1): 37-42.
- [3] 中国银屑病诊疗指南(2018 简版) [J]. 中华皮肤科杂志, 2019, 52(4): 223-230.
- [4] 刘璐, 汪海涛, 徐江平. PDE4 抑制剂罗氟普兰通过促进自噬抑制小胶质细胞活化作用机制 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2021, 35(9): 648.
- [5] Cameron R T, Coleman R G, Day J P, et al. Chemical informatics uncovers a new role for moexipril as a novel inhibitor of cAMP phosphodiesterase-4 (PDE4) [J]. *Biochem Pharmacol*, 2013, 85(9): 1297-1305.
- [6] Zhou X, Yan Q, Yang H, et al. Maternal intake restriction programs the energy metabolism, clock circadian regulator and mTOR signals in the skeletal muscles of goat offspring probably via the protein kinase A-cAMP-responsive element-binding proteins pathway [J]. *Anim Nutr*, 2021,

- 7(4): 1303-1314.
- [7] Alberto C A, Assis R P, Oliveira J O, *et al.* Phosphodiesterase 4 inhibition restrains muscle proteolysis in diabetic rats by activating PKA and EPAC/Akt effectors and inhibiting FoxO factors [J]. *Life Sci*, 2021, 278: 119563.
- [8] 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): 428-433.
- [9] 赵德华, 楚明明, 陈静, 等. 食物对小分子靶向药物生物利用度的影响 [J]. *医药导报*, 2019, 38(6): 796-799.
- [10] 杨益平. 银屑病治疗用小分子药物研发近况 [J]. *药学进展*, 2018, 42(4): 314-319.
- [11] 赵天明, 栗玉珍. 小分子药物阿普斯特治疗甲银屑病的临床应用 [J]. *皮肤性病诊疗学杂志*, 2020, 27(3): 211-213.
- [12] 陈建超, 孙铁民. 阿普斯特 [J]. *中国药物化学杂志*, 2014, 24(5): 418.
- [13] 吴爱萍, 张志叶, 王莉. 治疗银屑病关节炎新药阿普斯特的药理作用及临床评价 [J]. *中国新药杂志*, 2015, 24(9): 961-964.
- [14] Artamonova O G, Karamova A E, Nikonorov A A, *et al.* The effect of janus kinase inhibitors and phosphodiesterase-4 inhibitors on skin and plasma cytokine levels in patients with psoriasis [J]. *Bull Exp Biol Med*, 2021, 171(2): 208-211.
- [15] Augustin M, Kleyn C E, Conrad C, *et al.* Characteristics and outcomes of patients treated with apremilast in the real world: Results from the APPRECIATE study [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021, 35(1): 123-134.
- [16] 钱薇, 熊昊. 罗氟司特对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者炎症及氧化应激反应的影响 [J]. *空军医学杂志*, 2021, 37(1): 63-66.
- [17] 徐朝江, 王卓. 罗氟司特的药动学和安全性研究进展 [J]. *医药导报*, 2013, 32(3): 321-325.
- [18] Snape S D, Wigger-Alberti W, Goehring U M. 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): 479-86.
- [19] Egeberg A, Meteran H, Gyldenl?ve M, *et al.* Complete clearance of severe plaque psoriasis with 24 weeks of oral roflumilast therapy [J]. *Br J Dermatol*, 2021, 185(6): 1251-1252.
- [20] Lebwohl M G, Papp K A, Stein Gold L, *et al.* ARQ-151 201 study investigators. Trial of roflumilast cream for chronic plaque psoriasis [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(3): 229-239.
- [21] 郭宗儒. 含硼外用他伐硼罗和克立硼罗的研制 [J]. *药科学报*, 2017, 52(6): 1012-1018.
- [22] Hashim P W, Chima M, Kim H J, *et al.* Crisaborole 2% ointment for the treatment of intertriginous, anogenital, and facial psoriasis: A double-blind, randomized, vehicle-controlled trial [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2020, 82(2): 360-365.
- [23] Fujita K, Yagi M, Moriwaki S, *et al.* A phase 2b, randomized, double-blind, multicenter, vehicle-controlled study to assess the efficacy and safety of two crisaborole regimens in Japanese patients aged 2 years and older with mild-to-moderate atopic dermatitis [J]. *J Dermatol*, 2021, 48(11): 1640-1651.
- [24] Lee E B, Lebwohl M G, Wu J J. Treatment of psoriasis with crisaborole [J]. *J Dermatolog Treat*, 2019, 30(2): 156-157.
- [25] 王永芳, 李新宇, 朱菁, 等. 磷酸二酯酶 4 抑制剂 Hemay005 对人白细胞趋化活性的影响 [J]. *医学研究杂志*, 2012, 41(11): 44-47.
- [26] 宋莎莎, 李新宇, 王永芳, 等. 磷酸二酯酶 4 抑制剂 Hemay005 对角质形成细胞炎性因子产生的影响 [J]. *中国中西医结合皮肤性病学期刊*, 2014, 13(1): 9-12.
- [27] 霍爱红. PDE4 抑制剂 Hemay005-银屑病治疗用化学 1.1 类新药的 I 期临床研究 [Z]. 天津: 天津合美医药科技有限公司, 2019-06-27.
- [28] Boot J D, De Haas S L, Van Gerven J M, *et al.* MK-0873, a PDE4 inhibitor, does not influence the pharmacokinetics of theophylline in healthy male volunteers [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2008, 21(3): 573-577.
- [29] Woodby B, Sticozzi C, Pambianchi E, *et al.* The PDE4 inhibitor CHF6001 affects keratinocyte proliferation via cellular redox pathways [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2020, 685: 108355.
- [30] Hunt D W C, Ivanova I A, Dagnino L. DRM02, a novel phosphodiesterase-4 inhibitor with cutaneous anti-inflammatory activity [J]. *Tissue Barriers*, 2020, 8(3): 1765633.

[责任编辑 解学星]