

炎症性皮肤病治疗药物的研究进展

禹 霜, 田爱平*

国家癌症中心, 国家肿瘤临床医学研究中心, 中国医学科学院 北京协和医学院肿瘤医院 中医科, 北京 100021

摘要: 炎症性皮肤病是临床常见的皮肤病类型, 其中特应性皮炎、银屑病为常见的两种炎症性皮肤病。炎症性皮肤病治疗药物包括 Janus 激酶抑制剂、靶向先天免疫反应药物、靶向适应性免疫反应药物、抑制瘙痒反应药物等。综述了炎症性皮肤病治疗药物的研究进展, 为寻找更有效的炎症性皮肤病治疗方法提供参考。

关键词: Janus 激酶抑制剂; 靶向先天免疫反应药物; 靶向适应性免疫反应药物; 抑制瘙痒反应药物; 炎症性皮肤病; 银屑病; 特应性皮炎

中图分类号: R986 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2025)02-0501-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.02.038

Research progress on therapeutic drugs for inflammatory skin diseases

YU Shuang, TIAN Aiping

Department of Traditional Chinese Medicine, National Cancer Center, National Clinical Research Center for Cancer, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

Abstract: Inflammatory skin diseases are common types of skin diseases in clinical practice, among which atopic dermatitis and psoriasis are two common inflammatory skin diseases. Therapeutic drugs for inflammatory skin diseases include Janus kinase inhibitors, targeted innate immune response drugs, targeted adaptive immune response drugs, itch suppression drugs, etc. This article reviews the research progress of therapeutic drugs for inflammatory skin diseases, providing reference for finding more effective treatment methods for inflammatory skin diseases.

Key words: Janus kinase inhibitor; targeted innate immune response drug; targeted adaptive immune response drug; itch suppression drug; inflammatory skin disease; psoriasis; atopic dermatitis

炎症性皮肤病是临床常见的皮肤病类型, 是对许多以炎症反应为主的皮肤病的总称, 当环境中出现一些打破生理性皮肤功能稳态的因素时, 就会诱导炎症反应以适应外部环境刺激^[1]。特应性皮炎、银屑病为常见的两种炎症性皮肤病, 近年来有研究认为它们在遗传背景、免疫病理机制和临床表型上展现出了某些共性特点^[2]。特应性皮炎也称为特应性湿疹, 临床表现为强烈的瘙痒和反复发作的湿疹性病变, 严重影响患者的日常学习和生活, 且近年来特应性皮炎患者的数量仍保持增加趋势^[3]。特应性皮炎的机制复杂, 临床最常用的治疗方法仍是使用局部润肤剂、光疗和皮质类固醇等进行止痒、抗炎的对症处理^[4]。银屑病临床常见边界清晰、瘙痒

的红斑, 且覆盖着银色鳞屑, 可引起多种并发症^[5]。治疗方面, 轻度银屑病多采用局部治疗方案, 包括皮质类固醇、维生素 D 类似物和维甲酸等^[6]。研究表明, 尽管在特应性皮炎和银屑病的发生、演变过程中涉及不同的机制, 如在特应性皮炎中, 白细胞介素 (IL) -4/IL-13 信号转导发挥关键致病作用^[7], 而在银屑病中则以肿瘤坏死因子- α (TNF- α) /IL-23/IL-17 轴为主。有趣的是, 特应性皮炎中 81% 的失调基因与银屑病中失调的基因相同, 因此也提示二者之间存在一些共性机制, 虽然治疗药物有所不同, 但二者可能存在共同的治疗靶点, 特别是针对炎症性皮肤病共有通路的靶向治疗^[8]。近年来, 随着对相关信号通路和细胞因子等靶点的进一步研

收稿日期: 2024-11-19

基金项目: 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目 (2021-I2M-C&T-B-071)

作者简介: 禹 霜 (2000—), 女, 四川人, 硕士, 主要从事中西医结合治疗肿瘤的研究。E-mail: 2387154441@qq.com

*通信作者: 田爱平 (1976—), 女, 河北人, 副主任医师, 博士, 主要从事中西医结合治疗肿瘤的研究。E-mail: aipingtian@126.com

究, 已经开发出了生物制剂、小分子药物等靶向治疗药物, 这些药物针对特应性皮炎和银屑病的病理机制进行干预, 有望提供更有效的治疗方案。炎症性皮肤病治疗药物包括 Janus 激酶抑制剂、靶向先天免疫反应药物、靶向适应性免疫反应药物、抑制瘙痒反应药物等。本文综述了炎症性皮肤病治疗药物的研究进展, 为寻找更有效的炎症性皮肤病治疗方法提供参考。

1 Janus 激酶抑制剂

Janus 激酶/信号转导和转录激活因子 (JAK/STAT) 信号通路在细胞的增殖、分化、凋亡、免疫调节等多种功能中发挥重要作用^[9]。JAK/STAT 通路对于由 I、II 型细胞因子受体介导的胞内信号传导至关重要^[10]。在临床中, 已经有多种 JAK 抑制剂用于炎症性皮肤病的治疗。在特应性皮炎中, 来源于上皮细胞的细胞因子, 如胞嘧啶胸腺素样蛋白 (TSLP)、IL-25、IL-33 可直接通过 Th2 细胞因子分泌细胞或间接通过树突状细胞介导的极化促进 Th2 细胞因子 (包括 IL-4、IL-5、IL-13、IL-31 等) 过表达^[11], JAK/STAT 通路介导了这些信号转导过程, 在特应性皮炎的发病机制中起着重要作用^[9]。与特应性皮炎的病理生理特征相关, JAK1 通过 IL-4、TSLP 进行信号传导, 在 Th2 细胞分化中起作用^[12]。阿布昔替尼是一种口服的选择性 JAK1 抑制剂, 通过抑制与特应性皮炎病理生理特征相关的关键细胞因子通路, 包括 IL-4、IL-13、IL-31 和 γ -干扰素 (IFN- γ) 发挥作用。迪高替尼软膏是一种新型的外用 JAK 抑制剂, 对 JAK 家族的所有类型都具有抑制作用^[13]。有研究根据动物实验发现 IL-31 诱导了脊神经节中 STAT3、STAT5 和丝氨酸/苏氨酸激酶 (Akt/PKB) 的磷酸化, 而上述过程均可以被迪高替尼阻止。IL-31 可能通过 STAT3、STAT5 或 Akt 通路中的任一个或所有通路诱导瘙痒的发生, 而迪高替尼可以抑制 IL-31 诱导的外周神经形态学变化和体内神经的伸长; 结果表明迪高替尼可以通过抑制小鼠脊神经节神经元中的 IL-31/STAT3 信号传导来发挥抗瘙痒效果, 抑制神经伸长可能是 JAK 抑制剂发挥其抗瘙痒作用的一种尚未被认识到的机制^[14]。芦可替尼是第一个获批的全身性 JAK 抑制剂, 是 JAK1 和 JAK2 的选择性抑制剂^[15]。有研究利用芦可替尼干预 TSLP 诱导的皮炎小鼠模型, 发现芦可替尼显著降低了皮肤组织肥大细胞出现的频率, 转录组学分析显示芦可替尼可以使 JAK/STAT 和炎症

相关信号通路的基因显著下调, 包括 IL-33、白细胞介素-4 受体 α 亚单位 (IL-4R α) 链、白细胞介素-7 受体 (IL-7R) 和 JAK、STAT 等; 此外, 还可间接调节 JAK/STAT 非依赖性炎症通路, 表明芦可替尼乳膏治疗后会产生产生更广泛的抗炎组织微环境, 有助于减轻皮炎症状^[16]。乌帕替尼也是一种可逆的 JAK 抑制剂, 相对于 JAK2、JAK3 和酪氨酸激酶 2 (TYK2), 其对于 JAK1 具有更好的选择性, 且抑制 JAK1 改善瘙痒可能也是通过阻断 IL-31 和直接诱导感觉神经元瘙痒的因子来介导的^[17]。

靶向 JAK/STAT 通路也是治疗银屑病的一种有效方式。干扰素 (IFN) 特别是 IFN- γ 通过 JAK1/JAK2 依赖的机制发挥作用, 促进角质细胞敏感化和不同类型炎症细胞进入银屑病皮肤病变区。IL-12 可以通过 TYK2 依赖的机制刺激 IFN- γ 的产生, 进一步激活 STAT1, 产生多种促炎介质, 激活和成熟树突状细胞, 促进 Th1 和 T 辅助细胞 17 型 (Th17) 细胞的活化。STAT3 主要由 JAK1、JAK2 和 TYK2 激活, 也参与了 Th17 细胞的分化和角质形成细胞的增殖, 在银屑病发病过程中起关键作用。而 IL-17 可通过诱导角质细胞产生 IL-19、IL-36 间接激活 STAT3, 导致表皮增生, 因此抑制 JAK/STAT 通路可以干扰这些炎症反应和异常细胞增殖, 是治疗银屑病的潜在靶点^[18]。

2 靶向先天免疫反应药物

在皮肤炎症中, 表皮角质形成细胞可通过表达多种模式识别受体来检测病原体, 启动抗菌反应, 并产生多种细胞因子、趋化因子和抗菌肽, 参与对抗微生物侵袭, 并调节适应性免疫反应, 影响 T 细胞的分化和功能。因此, 先天免疫在炎症性皮肤病的发病机制中起到了桥梁作用, 连接了皮肤屏障的物理防御和全身的免疫应答^[19]。

2.1 芳香烃受体调节剂

芳香烃受体/芳香烃受体核转位因子 (AHR/ARNT) 系统是炎症性皮肤病靶向治疗的新焦点之一, 它在皮肤中大量表达, 激活后可以在皮肤屏障的维护、丝聚蛋白和兜甲蛋白的上调以及促进表皮分化中发挥一定的作用^[20]。AHR/ARNT 信号转导可以加速表皮末梢分化, 并增强屏障破坏的修复。此外, 芳香烃受体复合物还可以调控 Th17/22 和调节性 T 细胞 (Treg) 的免疫调节系统, 一些芳香烃受体配体通过激活核因子 E2 相关因子 2 (NRF2) 转录因子和活性氧 (ROS) 清除结构在氧化应激过程

中发挥作用^[21], 如本维莫德^[22]。

本维莫德是一种抗氧化芳香烃受体配体, 外用本维莫德对银屑病和特应性皮炎均有效。目前的研究表明, 本维莫德可以通过激活芳香烃受体/细胞色素 P450 家族 1 亚家族 A1 轴 (AHR/CYP1A1 轴) 上调丝聚蛋白和内批蛋白的表达, 下调 IL-17A 的表达, 从而发挥抗炎作用^[23]。1 项 IIb 期随机临床试验使用本维莫德乳膏治疗特应性皮炎, 191 名患者被随机分配接受 0.5%、1% 本维莫德乳膏或溶剂对照, 在第 12 周的研究者整体评估中, 与对照组相比, 本维莫德的效果更好^[24]。银屑病的免疫反应特征是皮肤浸润增加和效应 CD4 T 细胞的活化, 包括 Th17 和 Th22 细胞的上调。有研究证实了本维莫德可以通过激活芳香烃受体来调节 Th17 和 Treg 细胞的分化, 导致 IL-17、IL-22 的下调, 并调节皮肤屏障蛋白的表达, 以促进皮肤屏障正常化, 从而减少银屑病皮肤的炎症反应^[25], 并已被美国 FDA 批准用于成人斑块状银屑病的局部治疗^[26]。

2.2 TNF- α 抑制剂

TNF- α 主要由树突状细胞产生, 可以通过 TNF 受体激活核因子- κ B (NF- κ B) 信号^[27]和干扰素- α (IFN- α)、IL-6 等细胞因子共同刺激 T 细胞反应和炎症细胞的活化, 导致炎症反应的持续性和加重。IL-17 受 IL-23 调控, 与 TNF- α 协同作用, 增强多种促炎基因的转录, 并通过促进角质形成细胞产生趋化因子, 诱导表皮增生和白细胞募集, 导致银屑病皮肤病变的形成^[28], 因此, 抑制 TNF- α 的作用也可以成为治疗炎症性皮肤病的一种方法。TNF- α 抑制剂是首个被批准用于治疗银屑病的生物药物。阿达木单抗是一种针对 TNF 的全人源单克隆抗体, 可有效缓解中重度慢性斑块型银屑病的体征和症状。阿达木单抗早期发挥疗效可能是通过降低 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 MAPK) 磷酸化水平来介导的, 随后引起 IL-1 β 、IL-8、IL-17C、IL-20 mRNA 表达降低, 从而改善银屑病引起的皮肤损伤^[29]。阿达木单抗与 TNF 具有高亲和力, 并可以特异性结合, 阻断 TNF 与 p55、p75 细胞表面受体的相互作用, 阻止炎症信号传导途径和炎症细胞活化, 从而有效预防 TNF 介导的炎症反应^[30]。依那西普是美国 FDA 批准用于治疗银屑病的第一个 TNF- α 抑制剂^[31], 是肿瘤坏死因子受体 2 (TNFRSF1B) 与免疫球蛋白 G1 (IgG1) 抗体的 Fc 端融合的一种融合蛋白^[32]。相比单体细胞受体而言, 依那西普对 TNF- α 具有更

高的亲和力, 因此可以与 TNF- α 受体竞争, 阻止它们与促炎细胞因子相互作用, 减少炎症的发生^[28]。有学者通过体内外实验探讨依那西普的潜在作用机制, 将雌性 BALB/c 小鼠用咪喹莫特进行诱导建模, 并通过腹膜内给予依那西普, 发现用药后促炎细胞因子的水平显著降低, 小鼠皮肤角化过度 and 表皮增厚状态改善^[33], 且对血液样品进行流式细胞术分析后发现外周血中 Th17/Treg 细胞的比值降低, 已知 Th17 细胞引起自身免疫和炎症的发生, 而 Treg 细胞可以抑制这些现象, 并维持免疫稳态, 因此调节 Th17/Treg 细胞平衡对于控制炎症反应、预防和治疗炎症性疾病具有重要意义^[34]。同时发现依那西普降低了小鼠 M1 型巨噬细胞的细胞活力, 促进了巨噬细胞 M2 的极化, 并抑制 JAK/STAT3 信号通路激活, 促进细胞因子信号转导抑制分子 1 (SOCS1) 和 SOCS3 的蛋白表达发挥抗炎作用, 缓解银屑病。相关研究还发现, 依那西普可以抑制脂多糖诱导的 HaCaT 细胞炎症, 促进细胞周期停滞和凋亡, 改善银屑病小鼠的炎症反应, 且作用机制可能与抑制促炎信号通路高迁移率族蛋白 1 (HMGB1) 有关^[35]。关于依那西普治疗银屑病的有效性和作用机制, 仍需要临床证据和进一步研究来验证。

3 靶向适应性免疫反应药物

3.1 磷酸二酯酶 4 (PDE4) 抑制剂

在特应性皮炎患者中 PDE4 会升高, PDE4 的增加可以促进促炎细胞因子和趋化因子的产生, 已有研究证明特应性皮炎患者炎症细胞促进组胺释放和 B 淋巴细胞自发合成免疫球蛋白 E (IgE) 都与 PDE4 的增加有关^[36]。因为 PDE4 可以通过降解环磷酸腺苷 (cAMP) 来调节炎症介质的产生, cAMP 是促炎细胞因子 (如 IL-4、IL-31 和前列腺素 E₂) 产生的负调节因子, 所以抑制 PDE4 可以使得细胞内 cAMP 增加, 从而激活蛋白激酶 A (PKA), 引起 cAMP 反应元件结合蛋白 (CREB)、激活转录因子 1 (ATF-1) 和 cAMP 反应元件调控因子 (CREM) 的磷酸化, 抑制炎症性细胞因子以发挥抗炎作用^[37], 同时还可以抑制活化 T 细胞核因子 (NFAT) 这类参与调控免疫细胞的活化和炎症反应的转录因子和 NF- κ B 信号通路, 以及下游细胞因子 TNF- α 、IFN- γ 和 IL-2 等的释放, 减少特应性皮炎中促炎介质的产生^[38]。除此之外, 对于 Th1 和 Th17 极化细胞因子 (IL-12、IL-23 和 IL-1 β) 的抑制还是其可用于治疗银屑病的关键机制^[39]。2016 年, FDA 批准了局

部抗炎药克立硼罗软膏用于抑制 PDE4, 其是该类抑制剂中的第一种药物, 也是迄今为止唯一获得批准的药物。通过抑制 PDE4, 克立硼罗可以增强 cAMP 的活性, 抑制促炎细胞因子的产生^[40]。在 1 项临床研究中, 对试验组和对照组受试者进行了蛋白质组学分析, 考察 2% 克立硼罗软膏的作用机制, 结果克立硼罗显著逆转了整体皮损的蛋白质组以及与其特应性皮炎发病机制相关的关键标志物和通路 (如 Th2、Th17/Th22 和 T 细胞活化) 的失调, 并显著改善了多种细胞因子介导的功能途径如 T 细胞和树突状细胞的激活以及角质细胞中 IL-4、IFN- γ 和 TNF 的诱导激活, 表明抑制 PDE4 对角质细胞功能具有直接的调节作用^[41]。

3.2 IL-4 α /IL-13 抑制剂

已知 IL-4 和 IL-13 与其各自受体亚基结合后通过 JAK 介导的信号转导通路, 促进 STAT6 的磷酸化, 并触发其下游信号通路, 该转录因子还可以促进 Th2 细胞分化, 刺激 IgE 类别转换, 并抑制 Treg 的活性, 介导炎症反应的发生。度普利尤单抗是一种可以通过靶向 IL-4 和 IL-13 的共同受体 IL-4R α 链来阻断细胞因子信号传导以及下游炎症反应的全人源单克隆抗体, 是首个获批用于治疗中重度特应性皮炎患者的非常规免疫调节剂^[42]。2 项设计相同的 III 期临床试验用于评估度普利尤单抗对特应性皮炎患者的疗效, 发现与安慰剂组相比, 接受度普利尤单抗治疗的患者在第 16 周时 EASI-75 评分指数至少能改善 75%, 并且度普利尤单抗组的结果在临床严重程度上的额外指标, 包括 EASI-50、EASI-90、受影响的体表面积、特应性皮炎评分和全球疾病严重性评分 (GISS) 也明显优于安慰剂组^[43]。

来瑞组单抗是一种新型的单克隆抗体, 可选择性靶向与 IL-4R α 受体结合位点重叠的表位上的 IL-13, 并防止 IL-13R α 1/IL-4R α 异二聚体受体信号转导复合物的形成^[44]。2 项对来瑞组单抗治疗特应性皮炎的为期 52 周的随机双盲临床 III 期试验中, 以安慰剂为对照, 发现试验 1、2 中来瑞组单抗组达到主要终点指标的比率分别为 43.1%、33.2%, 而安慰剂组分别为 12.7%、10.8%, 且来瑞组单抗显著改善皮肤清除率和瘙痒, 证明了其有效性和安全性^[45]。曲罗芦单抗也是靶向 IL-13 的一类全人源免疫球蛋白 G4 (IgG4) 单抗, 其作用方式与来瑞组单抗的不同之处在于曲罗芦单抗通过与 IL-13R α 受体结合位点重叠的表位处的 IL-13 细胞因子结合, 从而阻止

IL-13 与 IL-13R α 1、IL-13R α 2 结合, 阻止信号转导。除此之外, 伊沙奇单抗也是一种靶向 IL-13R α 1 受体的全人源单抗, 正在进行治疗特应性皮炎的临床试验研究^[46]。

3.3 IL-23 抑制剂

IL-23 可以诱导 Th17 的表型分化, 从而引发炎症反应, 并刺激其产生 IL-17 等炎症因子, 加剧炎症反应的程度和增加角质形成细胞诱导型一氧化氮合酶的表达, 均与银屑病的病理生理学有关。同时, Th17 细胞产生的细胞因子, 包括 IL-20、IL-22, 参与角质形成细胞过度增殖反应^[47]。因此, 靶向 IL-23 的生物制剂可能是一种潜在的有效治疗方法。IL-12 可诱导 Th1 反应的分化和细胞因子如 IFN- γ 、TNF- α 的表达, 乌司奴单抗可以靶向同时存在于 IL-12、IL-23 的 p40 亚单位, 阻止与其细胞表面 IL12R β 1 受体的相互作用, 抑制炎症细胞因子的产生, 减轻炎症反应和皮肤症状。与依那西普相比, 在 12 周的治疗中, 乌司奴单抗的疗效更佳^[48]。也有临床研究发现利生奇珠单抗在治疗中重度慢性斑块状银屑病方面比安慰剂和乌司奴单抗的疗效更好^[49]。利生奇珠单抗是一种人源化 IgG1 单克隆抗体, 可与 IL-23 的 p19 亚基结合, 抑制其与 IL-23 受体的相互作用, 抑制 Th17 细胞的增殖和分化, 减少炎症反应的发生^[50]。除此之外, 古塞奇尤单抗、替瑞奇珠单抗也可以靶向 IL-23 的 p19 亚基来发挥作用, 二者均为 IgG1 单克隆抗体, 也已被美国 FDA 批准用于治疗中重度斑块状银屑病^[51]。

3.4 IL-17 抑制剂

IL-17 通常由 Th17 细胞分泌, 家族有 5 个不同的同源体 IL-17A、IL-17B、IL-17C、IL-17D 和 IL-17E, 而 IL-17A 在银屑病的发病机制中发挥了核心作用, 其能促进角质形成细胞的增殖和异常分化, 并通过下调参与角质形成细胞分化的分子 (如丝聚蛋白) 的表达来破坏皮肤屏障, IL-17F 是 IL-17A 最同源的细胞因子, 二者具有协同作用^[52]。司库奇尤单抗是一种重组的全人源 IgG1 κ 单抗, 靶向 IL-17A 并抑制其介导的炎症反应的传递^[53]。依奇珠单抗与司库奇尤单抗类似, 也是通过直接与 IL-17A 细胞因子结合起作用^[54]。而布达鲁单抗与上述两种不同, 是通过特异性阻断 IL-17 受体发挥作用^[55]。比美珠单抗也是一种 IgG1 抗体, 可有效中和 IL-17A 和 IL-17F 的生物学功能。除此之外, 近年来, 也有学者研究一种新型治疗抗体用于治疗银屑病, 索洛

奇单抗(也称为 M1095)是一种新型三价纳米抗体,对人 IL-17A、IL-17F 和人血清白蛋白具有特异性。1 项多中心、随机、安慰剂对照的 IIb 期临床研究结果表明,使用 120 mg 或以下剂量的索洛奇单抗治疗中重度斑块型银屑病的临床益处显著,具有快速起效、持久改善和可接受的安全性^[56]。

3.5 OX40L 抑制剂

OX40L (CD134L) 是一种细胞膜上的配体,在活化的抗原呈递细胞上表达,而 OX40 (CD134) 是其对应的受体,并作为 T 细胞共刺激肿瘤坏死因子受体 (TNFR) 发挥作用,主要在 T 细胞上表达,OX40-OX40L 的相互作用是增强 T 细胞反应的关键,可以促进 T 细胞存活,增加效应细胞因子的产生,并增强细胞的活动性^[57]。由于 2 型炎症反应是介导特应性皮炎的主要潜在免疫途径,因此调节 OX40L-OX40 轴可能成为一种有效的治疗方法^[4]。在特应性皮炎患者中,OX40L1 树突状细胞的数量会出现显著增加,OX40 水平也会升高。诺卡替利单抗是一种抗 OX40 的 IgG1 抗体,可抑制并减少活化的 OX40 表达 T 细胞的数量,诱导抗体依赖性细胞毒性,从而靶向致病细胞^[58]。1 项 IIb 期多中心临床研究确定了诺卡替利单抗在中重度特应性皮炎患者中的疗效,并能降低炎症和胸腺、激活调节趋化因子 (TARC)、IL-22 和 IgE 的水平。

3.6 视黄酸相关孤儿受体 γ t (ROR γ t) 靶向制剂

研究发现 ROR γ t 是 Th17 细胞的重要转录因子,当 IL-6 和 IL-23 诱导信号通路激活,导致 STAT3 的磷酸化和二聚化,增强了 ROR γ t 的表达和核易位,其通过激活 Th17 基因启动子来促进 Th17 反应,介导炎症因子的产生^[59],因此通过靶向 ROR γ t 直接影响 Th17 细胞可能作为一种有前途的银屑病靶向治疗方式。珀奈莫德是第一个用于银屑病临床研究的 1-磷酸鞘氨醇 (S1P) 受体调节剂,该药能诱导 SIPR1 的内化,抑制淋巴细胞从淋巴组织中排出所需的信号,从而降低外周淋巴细胞数量,减少炎症细胞的浸润^[60]。

4 抑制瘙痒反应药物

已知特应性皮炎的炎症反应机制中,Th2 细胞的衍生因子,如 IL-4、IL-13,以及角质形成细胞的衍生因子,如 TSLP、IL-33,均有助于特应性皮炎皮肤炎症的发生。同时上述因子还能够直接激活初级感觉神经元,从而诱导特应性皮炎患者出现瘙痒症状,而对瘙痒的易感性增加部分是由于表皮神经

支配过度^[61]。特应性皮炎是一种由 T 细胞介导的疾病,在特应性皮炎患者中,Th2 细胞是促炎因子 IL-31 的主要来源,并通过 IL-31 与皮肤感觉神经元上的 IL-31RA 结合,引发细胞因子诱导瘙痒^[62]。奈莫利珠单抗是一种抗 IL-31RA 的单抗,可阻断由 IL-31 介导的信号传导,抑制和瘙痒相关的促炎细胞因子产生^[63]。瞬时受体电位香草醛亚家族 V 成员 1 (TRPV1) 是一种非选择性的阳离子通道,在角质形成细胞、肥大细胞和皮肤感觉神经中表达,在皮肤生理和病理中起着重要作用。TRPV1 在特应性皮炎的病变皮肤中会过度表达,被激活后可能导致增强瘙痒和炎症的分子的释放增加^[64]。Asivatrep 乳膏是一种非甾体 TRPV1 拮抗剂,用于治疗轻中度特应性皮炎。在特应性皮炎样小鼠模型中,局部使用 Asivatrep 乳膏可有效抑制炎症细胞浸润,降低 IL-4、IL-13 和血清 IgE 水平,并且可以直接抑制神经肽物质 P 和降钙素基因相关肽的释放,从而抑制瘙痒,改善特应性皮炎患者皮肤屏障功能^[65]。

5 其他药物

近几年发现靶向 Rho 相关激酶 2 (ROCK2) 也可用于调节银屑病的皮肤炎症和免疫反应。ROCK 是丝氨酸/苏氨酸激酶,与细胞运动有关^[66]。ROCK2 与小鼠和人类自身免疫的调节有关,ROCK2 抑制剂贝舒地尔可以减少体外刺激诱导的 IL-17 和 IL-21 分泌,还可以通过调节 STAT3/STAT5 磷酸化来调节促炎和免疫抑制性 T 细胞亚群之间的平衡^[67]。Salubrinal 作为一种真核细胞起始因子 (eIF2 α) 磷酸酶抑制剂,通过体内外实验发现其可能通过拮抗 NF- κ B 信号通路的激活来对抗炎症^[68]。

6 结语

炎症性皮肤病是临床常见的皮肤疾病类型,其中特应性皮炎、银屑病为常见的两种炎症性皮肤病。多种靶向药物,包括 Janus 激酶抑制剂、芳香烃受体调节剂、PDE4 抑制剂、细胞因子抑制剂等,通过不同的机制干预炎症性皮肤病的病理过程,展现出良好的疗效(图 1)。许多治疗药物的靶点都集中在调节免疫系统、炎症反应的过程上。特应性皮炎和银屑病两种疾病的治疗药物共有机制分别是:抑制炎症反应,包括抑制细胞因子、趋化因子和炎症介质的产生;抑制免疫反应,包括抑制 T 细胞和免疫细胞的活化;抑制细胞增殖,包括抑制角质形成细胞的增殖和分化。在银屑病中,Th1 和 Th17 细胞被认为是病理过程中的关键细胞类型,它们产生

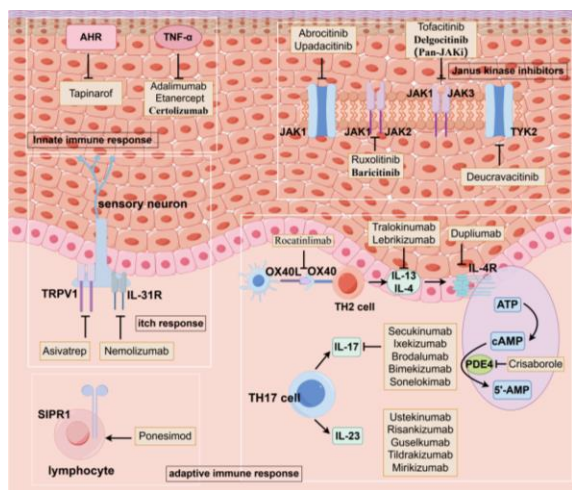


图 1 炎症性皮肤病治疗药物的机制

Fig. 1 Mechanisms of drugs for inflammatory skin diseases

炎症介质，并导致角质形成细胞的异常增殖；而在特应性皮炎中，Th2 细胞的活化和分泌的细胞因子（如 IL-4、IL-5、IL-13）导致过敏反应和炎症。总结而言，炎症性皮肤病的治疗已经取得了显著进展，特别是在生物制剂、靶向药物的研发方面。这些药物能够更精确地针对病理过程中的关键分子和信号通路，通过深入了解疾病的免疫学和细胞生物学机制，研究者们能够开发出更个性化、有效的治疗方案。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Sawada Y, Saito-Sasaki N, Mashima E, *et al.* Daily lifestyle and inflammatory skin diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(10):5204.
- [2] Tsai Y C, Tsai T F. Overlapping features of psoriasis and atopic dermatitis: From genetics to immunopathogenesis to phenotype s[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(10): 5518.
- [3] Huang P, Hu F, Yang Z B, *et al.* Matrine regulates Th1/Th2 inflammatory responses by inhibiting the Hsp90/NF-κB signaling axis to alleviate atopic dermatitis [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2023, 39(5): 501-510.
- [4] Labib A, Ju T, Yosipovitch G. Emerging treatments for itch in atopic dermatitis: A review [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2023, 89(2): 338-344.
- [5] Lee H J, Kim M. Challenges and future trends in the treatment of psoriasis [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(17): 13313.
- [6] Chen W Y, Chen S C, Hsu S Y, *et al.* Annoying psoriasis and atopic dermatitis: A narrative review [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(9): 4898.
- [7] Bieber T. Atopic dermatitis: An expanding therapeutic pipeline for a complex disease [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21(1): 21-40.

- [8] Zhang B, Roesner L M, Traidl S, *et al.* Single-cell profiles reveal distinctive immune response in atopic dermatitis in contrast to psoriasis [J]. *Allergy*, 2023, 78(2): 439-453.
- [9] Nakashima C, Yanagihara S, Otsuka A. Innovation in the treatment of atopic dermatitis: Emerging topical and oral Janus kinase inhibitors [J]. *Allergol Int*, 2022, 71(1): 40-46.
- [10] Chapman S, Kwa M, Gold L S, *et al.* Janus kinase inhibitors in dermatology: Part I. A comprehensive review [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2022, 86(2): 406-413.
- [11] Huang I H, Chung W H, Wu P C, *et al.* JAK-STAT signaling pathway in the pathogenesis of atopic dermatitis: An updated review [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1068260.
- [12] Gooderham M J, Forman S B, Bissonnette R, *et al.* Efficacy and safety of oral Janus kinase 1 inhibitor abrocitinib for patients with atopic dermatitis: A phase 2 randomized clinical trial [J]. *JAMA Dermatol*, 2019, 155(12):1371-1379.
- [13] Nakagawa H, Igarashi A, Saeki H, *et al.* Safety, efficacy, and pharmacokinetics of delgocitinib ointment in infants with atopic dermatitis: A phase 3, open-label, and long-term study [J]. *Allergol Int*, 2024, 73(1): 137-142.
- [14] Yamamoto Y, Otsuka A, Nakashima C, *et al.* Janus kinase inhibitor delgocitinib suppresses pruritus and nerve elongation in an atopic dermatitis murine model [J]. *J Dermatol Sci*, 2020, 97(2): 161-164.
- [15] Müller S, Maintz L, Bieber T. Treatment of atopic dermatitis: Recently approved drugs and advanced clinical development programs [J]. *Allergy*, 2024, 79(6): 1501-1515.
- [16] Scuron M D, Fay B L, Connell A J, *et al.* Ruxolitinib cream has dual efficacy on pruritus and inflammation in experimental dermatitis [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 620098.
- [17] Avallone G, Mastorino L, Tavoletti G, *et al.* Clinical outcomes and management of JAK inhibitor-associated acne in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis undergoing upadacitinib: A multicenter retrospective study [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2024, 90(5): 1031-1034.
- [18] Zheng Y, Han Y, Chen J, *et al.* Comparative efficacy and safety of JAK/TYK2 inhibitors and other oral drugs for moderate-to-severe plaque psoriasis: Systematic review and network meta-analysis [J]. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2024, 90(5): 590-598.
- [19] Pan Y, Wang Y, Xu M, *et al.* The roles of innate immune cells in atopic dermatitis [J]. *J Innate Immun*, 2024, 16(1): 385-396.
- [20] Kim H B, Um J Y, Chung B Y, *et al.* Aryl hydrocarbon receptors: Evidence of therapeutic targets in chronic inflammatory skin diseases [J]. *Biomedicines*, 2022, 10(5): 1087.
- [21] Aoki V, Orfali R L. Aryl-hydrocarbon receptor agonist: A

- novel topical therapeutic approach for inflammatory skin diseases [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023, 37(6): 1093-1094.
- [22] Silverberg J I, Boguniewicz M, Quintana F J, *et al*. Tapinarof validates the aryl hydrocarbon receptor as a therapeutic target: A clinical review [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2024, 154(1): 1-10.
- [23] Smith S H, Jayawickreme C, Rickard D J, *et al*. Tapinarof is a natural AhR agonist that resolves skin inflammation in mice and humans [J]. *J Invest Dermatol*, 2017, 137(10): 2110-2119.
- [24] Paller A S, Gold L S, Soung J, *et al*. Efficacy and patient-reported outcomes from a phase 2b, randomized clinical trial of tapinarof cream for the treatment of adolescents and adults with atopic dermatitis [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2021, 84(3): 632-638.
- [25] Bissonnette R, Stein Gold L, Rubenstein D S, *et al*. Tapinarof in the treatment of psoriasis: A review of the unique mechanism of action of a novel therapeutic aryl hydrocarbon receptor-modulating agent [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2021, 84(4): 1059-1067.
- [26] Nogueira S, Rodrigues M A, Vender R, *et al*. Tapinarof for the treatment of psoriasis [J]. *Dermatol Ther*, 2022, 35(12): e15931.
- [27] Honma M, Hayashi K. Psoriasis: Recent progress in molecular-targeted therapies [J]. *J Dermatol*, 2021, 48(6): 761-777.
- [28] Campanati A, Paolinelli M, Diotallevi F, *et al*. Pharmacodynamics of TNF α inhibitors for the treatment of psoriasis [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2019, 15(11): 913-925.
- [29] Johansen C, Vinter H, Sogaard-Madsen L, *et al*. Preferential inhibition of the mRNA expression of p38 mitogen-activated protein kinase regulated cytokines in psoriatic skin by anti-TNF α therapy [J]. *Br J Dermatol*, 2010, 163(6): 1194-1204.
- [30] Burness C B, McKeage K. Adalimumab: A review in chronic plaque psoriasis [J]. *Drugs*, 2015, 75(18): 2119-2130.
- [31] Ferrara F, Verduci C, Laconi E, *et al*. Current therapeutic overview and future perspectives regarding the treatment of psoriasis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 143(Pt 1): 113388.
- [32] Griffiths C E M, Armstrong A W, Gudjonsson J E, *et al*. Psoriasis [J]. *Lancet*, 2021, 397(10281): 1301-1315.
- [33] Li X, Jiang M, Chen X, Sun W. Etanercept alleviates psoriasis by reducing the Th17/Treg ratio and promoting M2 polarization of macrophages [J]. *Immun Inflamm Dis*, 2022, 10(12): e734.
- [34] Gu C, Liu Y, Lv J, *et al*. Kurarinone regulates Th17/Treg balance and ameliorates autoimmune uveitis via Rac1 inhibition [J]. *J Adv Res*, 2024: S2090-1232(24)00113-9.
- [35] Li S, Li G, Li X, *et al*. Etanercept ameliorates psoriasis progression through regulating high mobility group box 1 pathway [J]. *Skin Res Technol*, 2023, 29(4): e13329.
- [36] Hessel N S, Chan S C, Thiel M L, *et al*. Elevated umbilical cord blood leukocyte cyclic adenosine monophosphate-phosphodiesterase activity in children with atopic parents [J]. *J Am Acad Dermatol*, 1984, 11(3): 422-426.
- [37] Li H, Zuo J, Tang W. Phosphodiesterase-4 inhibitors for the treatment of inflammatory diseases [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1048.
- [38] Das M, Mukherjee S, Geha R S. Phosphodiesterase 4 inhibitors, basophils, and atopic dermatitis [J]. *J Invest Dermatol*, 2024, 144(5): 924-926.
- [39] Gianello V, Salvi V, Parola C, *et al*. The PDE4 inhibitor CHF6001 modulates pro-inflammatory cytokines, chemokines and Th1- and Th17-polarizing cytokines in human dendritic cells [J]. *Biochem Pharmacol*, 2019, 163: 371-380.
- [40] Weidinger S, Beck L A, Bieber T, *et al*. Atopic dermatitis [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4(1): 1.
- [41] Kim M, Del Duca E, Cheng J, *et al*. Crisaborole reverses dysregulation of the mild to moderate atopic dermatitis proteome toward nonlesional and normal skin [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2023, 89(2): 283-292.
- [42] Bernardo D, Bieber T, Torres T. Lebrikizumab for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis [J]. *Am J Clin Dermatol*, 2023, 24(5): 753-764.
- [43] Simpson E L, Bieber T, Guttman-Yassky E, *et al*. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(24): 2335-2348.
- [44] Blauvelt A, Thyssen J P, Guttman-Yassky E, *et al*. Efficacy and safety of lebrikizumab in moderate-to-severe atopic dermatitis: 52-week results of two randomized double-blinded placebo-controlled phase III trials [J]. *Br J Dermatol*, 2023, 188(6): 740-748.
- [45] Silverberg J I, Guttman-Yassky E, Thaçi D, *et al*. Two phase 3 trials of lebrikizumab for moderate-to-severe atopic dermatitis [J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(12): 1080-1091.
- [46] Bieber T. Interleukin-13: Targeting an underestimated cytokine in atopic dermatitis [J]. *Allergy*, 2020, 75(1): 54-62.
- [47] Leonardi C L, Kimball A B, Papp K A, *et al*. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial

- (PHOENIX 1) [J]. *Lancet*, 2008, 371(9625): 1665-1674.
- [48] Griffiths C E M, Strober B E, van de Kerkhof P, *et al.* Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(2): 118-128.
- [49] Al-Janabi A, Jabbar-Lopez Z K, Griffiths C E M, *et al.* Risankizumab vs. ustekinumab for plaque psoriasis: A critical appraisal [J]. *Br J Dermatol*, 2019, 180(6): 1348-1351.
- [50] Pang Y, D'Cunha R, Winzenborg I, *et al.* Risankizumab: Mechanism of action, clinical and translational science [J]. *Clin Transl Sci*, 2024, 17(1): e13706.
- [51] Ruggiero A, Picone V, Martora F, *et al.* Guselkumab, risankizumab, and tildrakizumab in the management of psoriasis: A review of the real-world evidence [J]. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2022, 15: 1649-1658.
- [52] Brembilla N C, Boehncke W H. Revisiting the interleukin 17 family of cytokines in psoriasis: Pathogenesis and potential targets for innovative therapies [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1186455.
- [53] Kolbinger F, Di Padova F, Deodhar A, *et al.* Secukinumab for the treatment of psoriasis, psoriatic arthritis, and axial spondyloarthritis: Physical and pharmacological properties underlie the observed clinical efficacy and safety [J]. *Pharmacol Ther*, 2022, 229: 107925.
- [54] Ochsner S A, Pedroza M, Pillich R T, *et al.* IL17A blockade with ixekizumab suppresses MuvB signaling in clinical psoriasis [J]. *J Invest Dermatol*, 2023, 143(9): 1689-1699.
- [55] Papp K, Prajapati V H, Maari C, *et al.* Efficacy of brodalumab in moderate-to-severe plaque psoriasis after failure of previous biologic therapy: A phase 4, multicenter, open-label study [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2024, 90(6): 1254-1256.
- [56] Papp K A, Weinberg M A, Morris A, *et al.* IL17A/F nanobody sonelokimab in patients with plaque psoriasis: A multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 2b study [J]. *Lancet*, 2021, 397(10284): 1564-1575.
- [57] Webb G J, Hirschfield G M, Lane P J L. OX40, OX40L and autoimmunity: A comprehensive review [J]. *Clin Rev Allerg Immunol*, 2016, 50(3): 312-332.
- [58] Guttman-Yassky E, Simpson EL, Reich K, *et al.* An anti-OX40 antibody to treat moderate-to-severe atopic dermatitis: A multicentre, double-blind, placebo-controlled phase 2b study [J]. *Lancet*, 2023, 401(10372): 204-214.
- [59] Suri C, Awasthi A, Asthana S. Crystallographic landscape provides molecular insights into the modes of action of diverse ROR- γ t modulators [J]. *Drug Discov Today*, 2022, 27(2): 652-663.
- [60] Krause A, D'Ambrosio D, Dingemans J. Modeling clinical efficacy of the S1P receptor modulator ponesimod in psoriasis [J]. *J Dermatol Sci*, 2018, 89(2): 136-145.
- [61] Steinhoff M, Ahmad F, Pandey A, *et al.* Neuroimmune communication regulating pruritus in atopic dermatitis [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2022, 149(6): 1875-1898.
- [62] Hashimoto T, Yokozeki H, Karasuyama H, *et al.* IL-31-generating network in atopic dermatitis comprising macrophages, basophils, thymic stromal lymphopoietin, and periostin [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2023, 151(3): 737-746.e6.
- [63] Silverberg J I, Wollenberg A, Reich A, *et al.* Nemolizumab with concomitant topical therapy in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (ARCADIA 1 and ARCADIA 2): results from two replicate, double-blind, randomised controlled phase 3 trials [J]. *Lancet*, 2024, 404(10451): 445-460.
- [64] Park C W, Kim B J, Lee Y W, *et al.* Asivatrep, a TRPV1 antagonist, for the topical treatment of atopic dermatitis: Phase 3, randomized, vehicle-controlled study (CAPTAIN-AD) [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2022, 149(4): 1340-1347.e4.
- [65] Lee J H, Choi C S, Bae I H, *et al.* A novel, topical, nonsteroidal, TRPV1 antagonist, PAC-14028 cream improves skin barrier function and exerts anti-inflammatory action through modulating epidermal differentiation markers and suppressing Th2 cytokines in atopic dermatitis [J]. *J Dermatol Sci*, 2018, 91(2): 184-194.
- [66] Huang Y, Mao C R, Lou Y, *et al.* Design, synthesis, and biological evaluation of an orally bioavailable, potent, and selective ROCK2 inhibitor for psoriasis treatment [J]. *J Med Chem*, 2023, 66(22): 15205-15229.
- [67] Zanin-Zhorov A, Jonathan M Weiss J M, Trzeciak A, *et al.* Cutting edge: Selective oral ROCK2 inhibitor reduces clinical scores in patients with psoriasis vulgaris and normalizes skin pathology via concurrent regulation of IL-17 and IL-10 [J]. *J Immunol*, 2017, 198(10): 3809-3814.
- [68] Shangquan Y, Chen Y, Ma Y, *et al.* Salubrinal protects against inflammatory response in macrophage and attenuates psoriasiform skin inflammation by antagonizing NF- κ B signaling pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 589: 63-70.