

托法替尼治疗银屑病的研究进展

刘绿野¹, 耿立东^{2*}

1. 山东中医药大学, 济南 250014; 2. 山东中医药大学附属医院 皮肤科, 济南 250014

【摘要】银屑病是一种病因尚未明确的慢性炎症性皮肤病。目前有研究发现, 酪氨酸蛋白激酶(JAK)/信号转导因子和转录激活因子(STAT)信号转导通路在银屑病发生发展过程中有重要影响。托法替尼(tofacitinib)是一种新型的小分子口服酪氨酸激酶抑制剂, 主要作用于JAK/STAT信号通路, 具有抗炎、抗增殖、调节免疫作用。美国食品药品监督管理局(FDA)已将其批准用于成人的中重度活动性类风湿性关节炎(RA)、溃疡性结肠炎(UC)及活动性关节病型银屑病(PsA)的治疗。国内外研究表明, 托法替尼在治疗多种与免疫相关的皮肤病中也取得了较好疗效, 如斑块型银屑病、斑秃、特应性皮炎、白癜风等。特别是在斑块型银屑病的治疗方面, 托法替尼有较好的应用前景。本文分析了托法替尼在银屑病治疗方面的最新研究进展。

【关键词】银屑病; 托法替尼; 作用机制; 研究进展

【中图分类号】 R986; R758.63

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2022)03-0022-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.03.005

Research progress in treatment of psoriasis with Tofacitinib

LIU Lyv-ye¹, GENG Li-dong^{2*}

1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China; 2. Department of Dermatology, Shandong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China

【Abstract】 Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease, the exact cause of which is not yet clear. At present, researchers have found that Janus kinase (JAK)/signal transducer and activator of transcription (STAT) signal transduction pathway have important effects on the occurrence and development of psoriasis. Tofacitinib is a new type of small molecule oral tyrosine kinase inhibitor, which mainly acts on JAK/STAT signal pathway and has anti-inflammatory, anti-proliferation and immune regulating effects. The U. S. Food and Drug Administration (FDA) has approved it for the treatment of moderate to severe active rheumatoid arthritis (RA), ulcerative colitis (UC) and active arthropathy psoriasis (PsA) in adults. Studies at home and abroad showed that tofacitinib has also achieved good therapeutic effects in the treatment of various immune-related skin diseases, such as plaque psoriasis, alopecia areata, atopic dermatitis, vitiligo, etc. Especially in the treatment of plaque psoriasis, tofacitinib has a good application prospect. This article tries to analyze the latest research progress of tofacitinib in the treatment of psoriasis.

【Key words】 psoriasis; Tofacitinib; mechanism; research progress

银屑病(psoriasis)是一种遗传与环境因素共同作用产生的免疫介导的慢性、复发性、炎症性、系统性疾病^[1]。其病因与发病机制尚不明确。目前已经确定与银屑病密切相关的细胞因子包括肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor α , TNF- α)、白细胞介素 12(in-

terleukin 12, IL-12)、白细胞介素 23(interleukin 23, IL-23)、白细胞介素 17(interleukin 17, IL-17)^[2]及干扰素(interferon, IFN)。传统的治疗方法可以控制多数银屑病患者病情, 但仍有部分患者反馈不佳。随着对银屑病发病机制研究的深入, 针对银屑病发病过

*通信作者: 耿立东, 大学本科, 主任医师, 教授, 研究方向: 中西医结合皮肤病治疗研究。E-mail: lly4491@163.com

程中关键细胞因子的生物制剂(如阿达木单抗、司库奇尤单抗)和小分子靶向药物[相对分子质量小于1000,如JAK激酶(Janus kinase, JAK)抑制剂托法替尼]已成为银屑病治疗的新手段,且临床疗效显著。与生物制剂相比,小分子靶向药物更易合成,生产成本低,无免疫原性,兼具口服或局部用药的便捷性。近年来,针对JAK/信号转导因子和转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)信号通路相关小分子靶向药物的研发越来越多,国外部分报道已初步证实JAK抑制剂托法替尼治疗银屑病的有效性和安全性^[3]。本文就银屑病病程中JAK/STAT信号转导通路、致病机制及其抑制剂托法替尼治疗银屑病的研究进展作一综述。

1 JAK/STAT信号转导通路

JAK-STAT是近年来发现的一条由细胞因子介导的信号转导通路,参与细胞的增殖、分化、凋亡及免疫调节过程,主要由酪氨酸激酶相关受体、酪氨酸激酶JAK和转录因子STAT组成^[4]。JAK/STAT信号通路包括JAKs家族和STATs家族。JAK是一种非跨膜型蛋白酪氨酸激酶,由7部分组成(JH1-JH7)。目前已发现4种JAKs蛋白,包括JAK1、JAK2、JAK3和TYK2。STATs是JAKs的下游信号,包括STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5a、STAT5b和STAT6。结合I型和II型细胞因子受体的细胞因子包括白细胞介素、IFN、粒细胞/巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte macrophage colony stimulating factors, GM-CSF)、促红细胞生成素及催乳素等。细胞表面的寡聚受体被细胞因子激活后,招募胞浆内JAKs,使其发生耦联。二聚化的JAKs自磷酸化激活下游的STAT,活化的STAT形成二聚体,转移到细胞核内调控多种基因的表达,如细胞信号转导抑制因子(suppressor of cytokine signaling, SOCS)、B细胞淋巴瘤/白血病-XL基因(B-cell lymphoma/leukemia-XL, Bcl-XL)、P21基因、人源N-Myc结合蛋白(N-Myc interactor, Nmi)等^[5]。

2 JAK/STAT信号转导通路在银屑病发病机制中的作用

研究发现在银屑病发生发展过程中,JAK/STAT信号转导通路主要与T细胞异常分化、角质形成细胞

(Keratinocyte, KC)异常增殖、毛细血管异常增生^[6]等有关。

2.1 T细胞异常分化

近年研究发现,辅助性T细胞1(helper T cell 1, Th1)与辅助性T细胞17(helper T cell 17, Th17)在银屑病的发生发展起着重要作用^[7-8]。Th1主要受IL-12介导的STAT4信号通路影响^[9],有研究表明^[10-11]银屑病患者体内STAT4信号通路活跃,Th1细胞分化异常,IFN- γ 高度表达(IFN- γ 被认为是银屑病发生发展过程中的关键细胞因子)。Th17的分化主要由IL-6/STAT3途径调控,该通路异常促使CD4⁺T细胞转化为Th17,并诱导IL-12、IL-17、IL-22等细胞因子的分泌增多,同时活化Th17转录因子核孤儿受体- γ t(retinoid-related orphan receptor γ t, ROR- γ t),提高Th17细胞表面IL-23受体的表达,通过IL-23/Th17轴再次促使Th17增殖^[12-15]。

2.2 角质形成细胞异常增殖

KC是IL-22的重要靶细胞,IL-22激活JAK1/TYK2-STAT3信号通路,促使相应基因活化,使KC异常增殖凋亡^[16-18],有研究表明银屑病患者体内原癌基因表达活跃^[19]。另有研究发现IL-15在银屑病皮损部位高表达,并能诱导抗凋亡KC产生^[20-21]。

2.3 毛细血管异常增生

IL-17介导JAK1/STAT3途径促使血管内皮生长因子表达,诱导毛细血管增殖扩张,加剧其炎症反应^[22-23]。

3 托法替尼治疗银屑病的作用机制

托法替尼给药后0.5~1 h内即可达到血药浓度峰值,24~48 h内达到稳态血药浓度,半衰期约为3 h。其口服生物利用度可达74%,血浆蛋白结合率约为40%。托法替尼约70%经肝脏代谢,约30%经肾脏代谢清除,主要通过CYP3A4介导代谢,少部分由CYP2C19介导^[24]。因此,托法替尼具有起效快、半衰期短、生物利用度高、代谢快的特点。

Galluzzo等^[4]提出托法替尼的结构与三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)相似,是一种可逆的竞争性ATP抑制剂。其作用于JAK蛋白的ATP结合位点,抑制JAK蛋白的磷酸化和活化,阻止分别由IL-17、IL-22、IL-12等细胞因子诱导的STAT蛋白活

化来影响T细胞异常分化、KC异常增殖、血管增生,托法替尼优先抑制JAK1和JAK3,在较小程度上抑制JAK2,对TYK2的影响最小^[25-29]。Morelli等^[30]为探究托法替尼对JAK信号通路的影响,构建银屑病小鼠模型,治疗后发现小鼠皮损处表皮厚度及鳞屑减少,表皮炎症细胞浸润减轻,表皮细胞核中磷酸化STAT3、STAT1的数量减少,真皮中CD3⁺T细胞、Ly6G⁺中性粒细胞、CD11c⁺树突状细胞、CD11b⁺巨噬细胞及角质细胞增殖标记物Ki67的数量均呈剂量依赖性减少。

4 托法替尼治疗斑块型银屑病的研究进展

4.1 国外临床研究

Boy等^[27]开展一项I期试验,将银屑病患者随机分组,分别给予托法替尼5、10、20、30、50、60 mg或安慰剂口服治疗,最终发现除5 mg治疗组外,所有托法替尼治疗组的患者皮损均呈剂量依赖性改善。少数患者的组织学表现较基线相比有明显改善。在一项随机双盲的IIb期研究(NCT00678210)中,银屑病患者分别口服托法替尼2、5、15 mg或安慰剂,每日2次,治疗12周后各组的银屑病皮损面积和严重指数(psoriasis area and severity index, PASI)积分下降75%的患者比例(以PASI 75表示)分别为:24.5%、40.8%、72.9%、2.0%;医师全球评估指标(physician's global assessment, PGA)应答率分别为25.0%、40.8%、66.7%、10.0%^[31-32]。Papp等^[33]通过2项III期临床研究(NCT01276639、NCT01309737)发现托法替尼治疗组达到PASI75、PASI90及PGA应答的患者比例相对对照组更高,接受托法替尼5、10 mg的治疗组比较,后者治疗结束时患者皮损改善情况更佳。另一项III期临床试验(NCT01241591)中Bachelez等^[34]纳入1106例中重度斑块型银屑病患者,治疗12周后发现托法替尼5、10 mg与依那西普组的PASI75与PGA应答比例均优于安慰剂组,且托法替尼10 mg的疗效不逊于依那西普治疗,同时发现2种剂量的托法替尼均可以较快缓解患者瘙痒。Bissonnette等^[35]进行一项III期临床试验(NCT01186744)比较托法替尼停药与再治疗的结果,研究结果表明与安慰剂组相比,接受持续治疗的患者可以更有效地保持PASI 75反应,复发人群再治疗后有60%患者可再次达到PASI

75。Asahin等^[36]观察97例中重度斑块型银屑病患者,予口服托法替尼5或10 mg,每日2次,在第16周分别有62.8%和72.7%的患者达到PASI 75,67.4%、68.2%的患者获得了PGA反应,所有患者均达到ACR 20(20% improvement in the American College of Rheumatology criteria)。一项III期研究纳入266例斑块型银屑病患者,口服5或10 mg托法替尼,每日2次,16周后分别有54.6%、81.1%患者达到PASI 75,52.3%、75.6%患者有PGA应答患者,且有70%~85%的患者维持PASI 75和PGA应答至52周^[37]。AlMutairi等^[38]纳入47例中重度斑块型儿童银屑病患者,予口服托法替尼5 mg,每日2次,治疗16周后PASI75和PGA应答率为70.21%、65.96%。

Tajalli等^[39]报道应用托法替尼(5~10 mg)联合窄谱中波紫外线治疗1例斑块型、反向型银屑病合并斑秃、白癜风患者,1年后,患者银屑病皮损完全消退,毛发完全再生,白斑面积明显缩小。

4.2 国内临床研究

金婷婷等^[40]收集18例银屑病患者随机给予安慰剂、托法替尼5或10 mg,每日2次,治疗16周后,3组达到PASI 75的患者比例分别为0%、80%、100%。与对照组相比,托法替尼10 mg治疗组的血清人 β -防御素-2(human beta-defensin-2, HBD-2)显著降低。由此证明HBD-2水平和银屑病严重程度相关,托法替尼治疗银屑病疗效确切。肖月等^[41]报道1例伴有顽固性瘙痒的斑块状银屑病患者,予口服托法替尼5 mg,每日2次,12周后患者瘙痒明显减轻,皮损清除,未见不良反应。

5 托法替尼治疗银屑病的不良反应

在安全剂量范围内,托法替尼不良反应较少。曾报道的不良反应有如下几个方面。感染:鼻咽炎、呼吸道感染、带状疱疹、肾盂肾炎、尿路感染等;胃肠道不良反应:腹泻、呕吐等;神经系统疾病:头痛;心血管疾病:心肌梗死、缺血性中风等;恶性肿瘤:恶性黑色素瘤、非黑色素瘤皮肤癌、鳞状细胞癌等;异常实验室指标:天冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶、中性粒细胞计数、低密度脂蛋白等的异常^[42]。最新研究表明,托法替尼剂量越大,深静脉血栓和肺部血栓形成

的风险越大^[43]。

综上所述,托法替尼在治疗斑块型银屑病方面疗效较好,具有极大的潜力与前景,且安全性相对较高,严重不良反应未见明显剂量依赖性增加。目前尚未有研究报道JAK抑制剂的其他远期安全性问题^[44],这可能与现有研究的样本量过小有关^[45]。或许由于其远期疗效及长期用药安全性尚未得到证实,2015年美国食品药品监督管理局拒绝批准托法替尼用于斑块型银屑病的治疗,我国仅批准其用于治疗甲氨蝶呤疗效不足或对其无法耐受的中重度活动性类风湿性关节炎成年患者。目前相关临床研究及应用仍较少,今后应开展更多多中心、大样本、双盲的临床研究,以证明及改善其远期疗效与安全性。

【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(10):667-710.
- [2] Di Lernia V, Bardazzi F. Profile of tofacitinib citrate and its potential in the treatment of moderate-to-severe chronic plaque psoriasis[J]. Drug Des Devel Ther, 2016,2016(10):533-539.
- [3] Galluzzo M, D'Adamio S, Servoli S, et al. Tofacitinib for the treatment of psoriasis[J].Expert Opinion on Pharmacotherapy, 2016,17(10):1421-1433.
- [4] O'Shea JJ, Schwartz DM, Villarino AV, et al. The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention[J]. Annu Rev Med, 2015,2015(66):311-328.
- [5] Rawlings JS, Rosler KM, Harrison DA. The JAK/STAT signaling pathway[J]. J Cell Sci, 2004,117(8):1281-1283.
- [6] 陈曦. JAK/STAT信号通路在银屑病辨证分型的关联机制研究[D].北京中医药大学,2016.
- [7] Lynde CW, Poulin Y, Vender R, et al. Interleukin 17A: toward a new understanding of psoriasis pathogenesis[J]. J Am Acad Dermatol, 2014,71(1):141-150.
- [8] Lowes M, Russell C, Martin D, et al. The IL-23/T17 pathogenic axis in psoriasis is amplified by keratinocyte responses[J]. Trends Immunol, 2013,34(4):174-181.
- [9] Kaplan MH. STAT4: a critical regulator of inflammation in vivo[J]. Immunol Res, 2005,31(3):231-242.
- [10] Eriksen KW, Lovato P, Skov L, et al. Increased sensitivity to interferon- α in psoriatic T cells[J]. J Invest Dermatol, 2005,125(5):936-944.
- [11] Zhang Y, Gu W, Sun B. TH1/TH2 cell differentiation and molecular signals[J]. Adv Exp Med Biol, 2014,841:15-44.
- [12] Ihle JN, Kerr IM. Jaks and stats in signaling by the cytokine receptor super family[J]. Trends Genet, 1995,11:69-74.
- [13] Zhou L, Ivanov I, Spolski R, et al. IL-6 programs T(H)-17 cell differentiation by promoting sequential engagement of the IL-12 and IL-23 pathways[J]. Nat Immunol, 2017,18(9):967-974.
- [14] Liu X, Lee YS, Yu CR, Egwuagu CE. Loss of STAT3 in CD4+ T cells prevents development of experimental autoimmune diseases[J]. J Immunol, 2008,180(9):6070-6076.
- [15] Nakajima K. Critical role of the interleukin-23/T-helper 17 cell axis in the pathogenesis of psoriasis[J]. Dermatol, 2012,39(3):21-24.
- [16] Wolk K, Sabat R. Interleukin-22: a novel T- and NK-cell derived cytokine that regulates the biology of tissue cells[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2006,17(5):367-380.
- [17] Lejeune D, Dumoutier L, Constantinescu S, et al. Interleukin-22 (IL-22) activates the JAK/STAT, ERK, JNK, and p38 MAP kinase pathways in a rat hepatoma cell line. Pathways that are shared with and distinct from IL-10[J]. J Biol Chem, 2002,277(37):33676-33682.
- [18] 张虹,王敏,刘伟等.肝癌细胞中STAT3及c-myc的表达及其意义[J].肿瘤,2008(5):394-397.
- [19] 倪晓,孙建方,曾学思,等. C-myc、p53和bcl-2与银屑病角质形成细胞凋亡异常关系的研究[J].中华皮肤科杂志,2000,33(4):240-242.
- [20] Niu G, Wright K L, Huang M, et al. Constitutive Stat3 activity up-regulates VEGF expression and tumor angiogenesis[J]. Oncogene, 2002,21(3):2000-2008.
- [21] Ortiz-Ibáñez K, Alsina MM, Muñoz-Santos C. Tofacitinib and other kinase inhibitors in the treatment of psoriasis[J]. Actas Dermosifiliogr, 2013,104(4):304-310.
- [22] Rückert R, Asadullah K, Seifert M, et al. Inhibition of keratinocyte apoptosis by IL-15: a new parameter in the pathogenesis of psoriasis[J]. Immunol, 2000,165(4):2240-2250.
- [23] 段行武,赵立军,任映,等. 消银解毒饮及拆方对角质形成细胞COLO-16分泌血管内皮生长因子的影响[J].北京中医药大学学报(中医临床版),2009,16(3):20-22.
- [24] Dowty ME, Lin J, Ryder TF, et al. The pharmacokinetics, metabolism, and clearance mechanisms of tofacitinib, a janus kinase inhibitor, in humans[J]. Drug Metab Dispos, 2014,42(4):759-773.
- [25] Lindstrom TM, Robinson WH. A multitude of kinases--which are the best targets in treating rheumatoid arthritis? [J]. Rheum Dis Clin North Am, 2010,36(2):367-383.
- [26] Fridman JS, Scherle PA, Collins R, et al. Selective inhibition of JAK1 and JAK2 is efficacious in rodent models of arthritis: preclinical characterization of INCB028050 [J]. J Immunol, 2010,184(9):5298-5307.
- [27] Boy MG, Wang C, Wilkinson BE, et al. Double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study to evaluate the pharmacologic effect of CP-690,550 in patients with psoriasis[J]. J Invest Dermatol, 2009,129(9):2299-2302.
- [28] Ghoreschi K, Jesson MI, Li X, et al. Modulation of innate and adaptive immune responses by tofacitinib (CP-690,550) [J]. Immunol, 2011,186(7):4234-4243.
- [29] Rückert R, Asadullah K, Seifert M, et al. Inhibition of keratinocyte apoptosis by IL-15: a new parameter in the pathogenesis of psoriasis[J]. Immunol, 2000,165(4):2240-2250.
- [30] Morelli M, Scarponi C, Mercurio L, et al. Selective immunomodulation of inflammatory pathways in keratinocytes by the janus kinase (JAK) inhibitor tofacitinib: implications for the employment of jak-targeting drugs in psoriasis [J]. J Immunol res, 2018,9(19):7897263.
- [31] Papp KA, Menter A, Strober B, et al. Efficacy and safety of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in the treatment of psoriasis: a Phase 2b randomized placebo-controlled dose-

- ranging study[J]. Br J Dermatol, 2012, 167(3): 668-677.
- [32] Mamolo C, Harness J, Tan H, et al. Tofacitinib (CP-690, 550), an oral Janus kinase inhibitor, improves patient-reported outcomes in a phase 2b, randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with moderate-to-severe psoriasis [J]. Eur Acad Dermatol Venereol, 2013, 28(2): 192-203.
- [33] Papp KA, Menter MA, Abe M, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, for the treatment of chronic plaque psoriasis: results from two randomized, placebo controlled, phase III trials[J]. Br J Dermatol, 2015, 173(4): 949-961.
- [34] Bachelez H, van de Kerkhof PC, Strohal R, et al. OPT Compare Investigators. Tofacitinib versus etanercept or placebo in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a phase 3 randomised non-inferiority trial [J]. Lancet, 2015, 386(9993): 552-561.
- [35] Bissonnette R, Iversen L, Sofen H, et al. Tofacitinib withdrawal and retreatment in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a randomized controlled trial [J]. Br J Dermatol, 2015, 172(5): 1395-1406.
- [36] Asahina A, Etoh T, Igarashi A, et al. Oral tofacitinib efficacy, safety and tolerability in Japanese patients with moderate to severe plaque psoriasis and psoriatic arthritis: a randomized, double-blind, phase 3 study [J]. J Dermatol, 2016, 43(8): 869-880.
- [37] Zhang J, Tsai TF, Lee MG, et al. The efficacy and safety of tofacitinib in Asian patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: A Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. J Dermatol Sci, 2017, 88(1): 36-45.
- [38] AlMutairi N, Nour T. Tofacitinib in pediatric psoriasis: an open-label trial to study its safety and efficacy in children [J]. Dermatology, 2020, 236(3): 191-198.
- [39] Tajalli M, Kabir S, Vance TM, et al. Effective use of oral tofacitinib and phototherapy in a patient with concomitant alopecia areata, vitiligo, and plaque and inverse psoriasis [J]. Clin Case Rep, 2020, 8(5): 819-822.
- [40] 金婷婷, 陈喜雪, 赵邑, 等. 托法替布治疗的中、重度银屑病患者血清细胞因子及人 β -防御素-2的水平 [J]. 中国皮肤性病学杂志, 2017, 31(8): 838-841.
- [41] 肖月, 李薇. 托法替布治疗顽固性瘙痒的斑块状银屑病1例 [J]. 中国皮肤性病学杂志, 2021, 35(12): 1380-1383.
- [42] Ighani A, Georgakopoulos JR, Yeung J. Tofacitinib for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis [J]. G Ital Dermatol Venereol. 2020, 155(4): 400-410.
- [43] 佚名. 美国提示托法替布的严重心脏相关问题和癌症的风险 [J]. 中国药物评价, 2021, 38(2): 99.
- [44] Roni Weisshof, Aharoni Golan Maya, Sossenheimer Philip H, et al. Real-World Experience with Tofacitinib in IBD at a Tertiary Center [J]. Dig Dis Sci, 2019, 64(7): 1945-1951.
- [45] 王海坤, 王婕, 吴娜, 等. JAK抑制剂治疗白癜风的研究进展 [J]. 中国药房, 2020, 31(16): 2043-2048.

收稿日期: 2021-11-03

本文编辑: 郭美晨