

# 本维莫德乳膏治疗斑块型银屑病的研究进展

谭献 郭佳敏 常伟 张昕 王生<sup>通讯作者</sup>

(华北理工大学附属唐山市工人医院 唐山 063000)

摘要:斑块型银屑病是一种反复发作的、鳞屑斑块状皮肤病,其发病机制尚不完全清楚,目前无法治愈,这给患者的身心健康带来巨大挑战。研究表明,传统药物对斑块型银屑病治疗效果不佳,且不良反应较多。最新研究发现全球首创1类新型药物“本维莫德”通过抗炎、抗菌、抗氧化、诱导角质细胞分化等途径对银屑病发病机制起着关键作用,并且具有良好疗效和安全性。本文通过查阅相关文献,对本维莫德治疗银屑病的最新研究进展作一综述。

关键词:银屑病;本维莫德;芳香烃受体

银屑病是一种由免疫介导、反复发作的鳞状丘疹性慢性炎症性皮肤病,由遗传、环境和系统因素共同作用导致疾病发生、发展甚至加重病情。由国内流行病学调查结果得知银屑病可发生在任何年龄,在世界各地患病率也有较大差异,欧美国家报告的患病率约为1%~3%,1984年全国银屑病流行病学调查组采用了线索滤过性的方法推算中国的患病率为0.123%<sup>[1]</sup>,2008年患病率增至0.47%<sup>[2]</sup>。由于银屑病目前无法治愈,又常常与抑郁症精神疾病、关节炎、心脏代谢综合征等疾病共发,往往给患者带来巨大的医疗经济支出和心理负担<sup>[3-4]</sup>。近年来,随着医药科技的发展,针对T细胞和细胞因子的多种靶向免疫调节剂已经普遍运用于临床,如TNF- $\alpha$ 抑制剂、IL-17抑制剂和IL-23抑制剂等<sup>[5]</sup>,适用于治疗中重度银屑病,并取得不错的效果,但其价格昂贵,不良反应较多。因而本维莫德乳膏应运而生<sup>[6]</sup>,本维莫德乳膏剂是一种非激素、安全性高且有靶点特异性的外用局部药物,克服了大多传统化学药物和新型生物制剂的缺点。

## 1 本维莫德的概述

本维莫德(Benvitimod)又称苯烯莫德,国外名为“Tapinarof”,化学通名为3,5-二羟基-4-异丙基二苯乙烯<sup>[7]</sup>,是一种新型的小分子细菌代谢物,最初来源于昆虫病原细菌发光菌<sup>[8]</sup>。本维莫德广泛表达多种皮肤免疫细胞如抗原提呈细胞、T细胞、巨噬细胞等<sup>[9-10]</sup>。AHR还能特异性感应不同的内源性和外源性分子,并且影响机体多种生物学活性<sup>[11-12]</sup>。因此AHR信号通过调节皮肤免疫反应、角质形成细胞分化、皮肤屏障功能、和色素沉积以及对氧化应激反应,维持正常皮肤动态平衡方面发挥着不可或缺的作用<sup>[13-14]</sup>。

## 2 本维莫德在银屑病发病机制过程的作用

### 2.1 本维莫德的抗炎作用

Smith等<sup>[15]</sup>的T细胞极化实验和咪喹莫特诱导银屑病样皮损小鼠模型实验中都证明了,本维莫德可以特异性结合并激活AHR信号,进而抑制Th-17细胞因子分化和T细胞的增殖,减少Th17细胞因子生成,包括IL-17、IL-17F、IL-19、IL-22、IL-23A和IL-1 $\beta$ ,从而减轻了炎症反应<sup>[15]</sup>。因此本维莫德可以通过抑制T细胞的激活和部分细胞因子的表达<sup>[17]</sup>,最终实现抗炎作用。

### 2.2 本维莫德诱导表皮细胞分化作用

斑块型银屑病典型的病理改变是表皮角质细胞过度增殖和分化不全。刘珉宇等<sup>[18]</sup>利用永生化角质生成细胞HaCaT的体外实验和动物小鼠阴道上皮细胞的体内实验观察得出,前者本维莫德试验组出现大量CK19(出现CK19时显示分化成熟),后者本维莫德组培养的小鼠有很明显抑制细胞有丝分裂的作用。因此本维莫德有诱导银屑病角质细胞分化的生物学作用,进而阻止了银屑病发病机制中表皮细胞过度增殖,发挥其主要治疗作用。

### 2.3 本维莫德有保护皮肤屏障的作用

银屑病患者皮肤屏障受损与皮肤细胞基质中屏障蛋白减少有关,本维莫德的临床疗效归因于特异性结合并激活AHR,导致表皮内促炎细胞因子下调,调节皮肤屏障蛋白基因表达,刺激角质形成细胞中丝状蛋白、角蛋白和总蛋白基因的转录,促进表皮屏障的完整性,减少水分经表皮流失<sup>[11-19]</sup>。胡宇晴等<sup>[19]</sup>指出本维莫德还可以通过激活AHR信号进而抑制STAT1磷酸化,最终加快表皮屏障功能的修复。

### 2.4 本维莫德的抗氧化作用

由于本维莫德的特殊分子结构可以直接清除活性氧,表现出内在的抗氧化特性<sup>[9]</sup>。本维莫德还能通过诱导AHR-Nrf2转录因子途径,导致抗氧化酶基因的表达,以降低活性氧<sup>[11-14]</sup>。因此本维莫德是通过药物本身化学结构直接清除活性氧和AHR-Nrf2转录因子途径降低活性氧两者共同作用抑制氧化应激,达到抗炎和抗氧化作用,从而恢复皮肤稳态。

综上所述,本维莫德从多个途径阻断了银屑病的发病环节,包括抗炎、抗菌作用,诱导表皮细胞分化,抑制微血管扩张和新生血管生成,促进皮肤屏障完整性以及抑制氧化应激,从而发挥药物的治疗作用。

## 3 本维莫德乳膏治疗斑块型银屑病的临床应用

2019年,本维莫德乳膏作为我国全球首创的1类新药经获批上市,是中国“重大新药创制”的科技成果,用于局部治疗轻至中度稳定性斑块型银屑病<sup>[6,15]</sup>。国内研究开展了随机对照双盲的III期临床试验<sup>[21]</sup>,纳入来自全国686例轻、中度斑块型银屑病临床患者,将所有纳入银屑病患者样本按照2:1:1的比例被随机分成了三组,第一组涂抹1%本维莫德乳膏,第二组涂抹0.005%钙泊三醇软膏,第三组涂抹安慰剂,每日两次,持续12周。在12周观察终点时,本维莫德乳膏组患者的疗效和PASI75总应答率(50.4%)均高于钙泊三醇软膏组(38.5%)和安慰剂组(13.9%),差异均有统计学意义。本维莫德乳膏组PGA应答率(66.3%)和钙泊三醇软膏组PGA应答率(63.9%)的显著高于安慰剂组,差异有统计学意义。本维莫德乳膏组的不良反应发生率(57.3%)明显高于钙泊三醇软膏组(36.1%)和安慰剂组(31.2%),最常见的不良反应有瘙痒、接触性皮炎和毛囊炎,但以上不良反应大多数是轻度,无需治疗即可自行消退,没有系统性副作用的报道。Chen L等<sup>[22]</sup>的一项纳入1237例银屑病患者的随机对照试验的Meta分析结果显示,治疗6周到12周期间,本维莫德乳膏组的PGA应答率高于对照组,组间差异有统计学意义(P<0.05);在12周观察终点,1.0%本维莫德乳膏组PASI90、PASI75、PASI50的应答率均高于对照组,差异有统计学意义(P<0.05),其中治疗10周时其PASI变化率最高,本维莫德

乳膏组 BSA 下降幅度大于对照组,频率较低或浓度较低的本维莫德乳膏对银屑病更有效;0~12 周的不良反应发生率(包括毛囊炎、接触性皮炎和涂抹部位的疼痛)多于对照组,严重不良反应发生率两组差异无统计学意义,使用本维莫德乳膏不同剂量或不同频率次数出现的不良反应及严重不良反应差异无统计学意义,所有不良反应的银屑病患者均在短时间内自行缓解。综上所述,本维莫德乳膏对治疗银屑病具有良好的临床疗效和药物安全性。

#### 4 小结与展望

本维莫德乳膏作为一种不含激素、耐受性好,缓解期长,安全性高,具有靶向特异性的新药,针对银屑病发病机制的多个途径包括抗炎、抗菌,抑制表皮细胞过度增殖,抑制微血管扩张和血管增生,促进皮肤屏障完整性以及抗氧化等发挥有效作用。该药于 2021 年 3 月正式纳入医保,推荐临床皮肤科医生广泛使用本维莫德软膏治疗轻中度寻常型银屑病,从而减轻大部分银屑病患者的经济负担,并提高银屑病患者治疗信心。国外近期的随机双盲对照试验结果得出本维莫德还能用于治疗特应性皮炎<sup>[23]</sup>。由此得出,本维莫德软膏的更多适应证有望进一步开发研究。

#### 参考文献:

[1]全国银屑病流行病学调查组,邵长庚,张国威,等.全国 1984 年银屑病流行病学调查报告[J].皮肤病与性病,1989(01):60-72.

[2]张建中.银屑病的流行病学与危险因素[J].实用医院临床杂志,2013,10(1):4-6.

[3]Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, et al. Psoriasis[J]. Lancet. 2021;397(10281):1301-1315. doi:10.1016/S0140-6736(20)32549-6

[4]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.

[5]张翰林,舒畅,晋红中.生物制剂治疗银屑病的研究进展[J].中国科学:生命科学,2021,51(08):1050-1059.

[6]姚冬琴.全球首创新药本维莫德是如何诞生的[J].中国经济周刊,2019(14):37-39.

[7]Lu ST, Kelly KA, Feldman SR. An overview of benvitimod for the treatment of psoriasis: a narrative review[J]. Expert Opin Pharmacother. 2022;23(3):327-333. doi:10.1080/14656566.2021.2016699

[8]Li J, Chen G, Wu H, et al. Identification of two pigments and a hydroxystilbene antibiotic from *Photobacterium luminescens*[J]. Appl Environ Microbiol. 1995;61(12):4329-4333. doi:10.1128/aem.61.12.4329-4333.1995

[9]Johnston A. Resolving Inflammation by Targeting an Ancient Innate Immune Sensor with a Bacterial Metabolite[J]. J Invest Dermatol. 2017;137(10):2050-2052. doi:10.1016/j.jid.2017.07.815

[10]Esser C, Rannug A. The aryl hydrocarbon receptor in barrier organ physiology, immunology, and toxicology[J]. Pharmacol Rev. 2015;67:259-279. doi:10.1124/pr.114.009001

[11]Smith SH, Jayawickreme C, Rickard DJ, 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. doi:10.1016/j.jid.2017.05.004

[12]Mascanfroni ID, Takenaka MC, Yeste A, et al. Metabolic control of type 1 regulatory T cell differentiation by AHR and HIF1- $\alpha$  [J]. Nat Med. 2015, 21(6): 638-646. doi:10.1038/nm.3868

[13]Napolitano M, Patruno C. Aryl hydrocarbon receptor (AhR) a possible target for the treatment of skin disease[J]. Med Hypotheses. 2018;116:96-100. doi:10.1016/j.mehy.2018.05.001

[14]Furue M, Uchi H, Mitoma C, et al. Antioxidants for Healthy Skin: The Emerging Role of Aryl Hydrocarbon Receptors and Nuclear Factor-Erythroid 2-Related Factor-2[J]. Nutrients. 2017;9:223. doi:10.3390/nu9030223

[15]中华医学会皮肤性病学分会银屑病学组.本维莫德乳膏治疗银屑病专家指导意见[J].中国皮肤性病学杂志,2021,35(6):707-710. DOI:10.13735/j.cjdv.1001-7089.202103186.

[16]Rendon A, Schäkkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment[J]. Int J Mol Sci. 2019;20(6):1475. doi:10.3390/ijms20061475

[17]Stein Gold L, Bhatia N, Tallman AM, et al. A phase 2b, randomized clinical trial of tapinarof cream for the treatment of plaque psoriasis: secondary efficacy and patient-reported outcomes[J]. J Am Acad Dermatol. 2021;84(3):624-631. doi:10.1016/j.jaad.2020.04.181

[18]刘珉宇,于鹏霞,赵帅,等.苯烯莫德对实验性银屑病的治疗作用[J].中国新药与临床杂志,2016,35(08):589-595. DOI:10.14109/j.cnki.xyyle.2016.08.014.

[19]Bissonnette R, Stein Gold L, Rubenstein DS, 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. doi:10.1016/j.jaad.2020.10.085

[20]Kadam DP, Suryakar AN, Ankush RD, et al. Role of oxidative stress in various stages of psoriasis[J]. Indian J Clin Biochem. 2010;25:388-392. doi:10.1007/s12291-010-0043-9

[21]Cai L, Chen GH, Lu QJ, et al. A double-blind, randomized, placebo- and positive-controlled phase III trial of 1% benvitimod cream in mild-to-moderate plaque psoriasis[J]. Chin Med J (Engl). 2020;133(24):2905-2909. doi:10.1097/CM9.0000000000001221

[22]Chen L, Wu Y, Xiao B, et al. Application of benvitimod on psoriasis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. A systematic review of benvitimod on psoriasis [published online ahead of print, 2021 Oct 2][J]. Therapie. 2021; S0040-5957(21)00183-9. doi:10.1016/j.therap.2021.09.005

[23]Paller AS, Stein Gold L, 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. doi:10.1016/j.jaad.2020.05.135

作者简介:谭献(1997-)女,湖南衡阳人,在读硕士,研究方向:皮肤病与性病学

通讯作者:王生(1978-)男,河北唐山人,主任医师,研究方向:银屑病及皮肤外科学