

本维莫德乳膏治疗银屑病的研究进展

马春辉¹, 王宝庭^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海省人民医院皮肤性病科, 青海 西宁

收稿日期: 2022年3月26日; 录用日期: 2022年4月21日; 发布日期: 2022年4月27日

摘要

本维莫德乳膏是我国自主研发的非激素类免疫调节剂, 于2019年在我国上市, 用于局部治疗轻、中度寻常型银屑病。本文对本维莫德乳膏治疗银屑病的作用机制、临床疗效、药代动力学及安全性做一概述, 以期为临床学习及工作提供参考。

关键词

银屑病, 本维莫德, 疗效, 药代动力学, 安全性

Advances in the Treatment of Benvitimid for Psoriasis

Chunhui Ma¹, Baoting Wang^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Dermatology and Venereology, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining Qinghai

Received: Mar. 26th, 2022; accepted: Apr. 21st, 2022; published: Apr. 27th, 2022

Abstract

Benvitimid, a non-hormonal immunomodulator developed in China, was launched in 2019 for the topical treatment of mild to moderate psoriasis vulgaris. This paper provides an overview of the active mechanism, clinical efficacy, pharmacokinetics and safety of benvitimid in the treatment of psoriasis, aiming to provide a reference for clinical study and work.

*通讯作者。

Keywords

Psoriasis, Benvitimod, Efficacy, Pharmacokinetic, Safety

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

银屑病是一种遗传与环境共同作用诱发的免疫介导的慢性、复发性、炎症性、系统性疾病, 典型临床表现为鳞屑性红斑或斑块, 局限或广泛分布, 无传染性, 治疗困难, 常罹患终生。病理上以角质形成细胞过度增殖伴角化不全、炎症细胞浸润和血管增生为主要特征。银屑病根据临床症状和体征一般分为: 寻常型银屑病、脓疱型银屑病、关节病型银屑病及红皮病型银屑病 4 种类型。其中寻常型银屑病是临床中最常见的类型。糖皮质激素、维生素 D3 衍生物、煤焦油等是轻、中度银屑病最常用的外用药物, 但由于长期用药所致安全性、耐药性以及相关副作用等问题使得研制一种非类固醇类外用药物成为银屑病患者的迫切希望。

本维莫德, 曾用名“苯烯莫德”, 是非激素类免疫调节剂, 对银屑病发病的多个环节具有抑制作用, 在银屑病治疗中具有良好的疗效及安全性。本文对近年来本维莫德乳膏的研究进展做一概述, 以期临床学习及工作提供参考。

2. 本维莫德乳膏治疗银屑病的作用机制

2.1. 抑制表皮细胞增殖和诱导分化

银屑病的病理特点表现为表皮细胞增殖过快和角化不全[1], 体外实验提示本维莫德可诱导角质生成细胞分化, 从而阻止细胞增殖。刘珉宇[2]等进行的小鼠试验证实: 本维莫德各剂量组均能抑制小鼠阴道上皮有丝分裂; 本维莫德各剂量组均能增加小鼠尾部含颗粒层的鳞片数; 本维莫德对普萘洛尔诱导的豚鼠银屑病模型有明显的治疗作用, 可使其棘层变薄, 表皮突下延程度减轻。

2.2. 抑制新生血管生成和毛细血管扩张

受累皮肤血管增生和毛细血管扩张是银屑病皮损的显著特征[3]。动物实验中观察到本维莫德对普萘洛尔所致的耳廓模型中微血管扩张现象有减轻作用; 非毒性浓度的本维莫德对鸡胚新生血管的形成有显著抑制作用[4]。

2.3. 抑制前炎症因子的表达

本维莫德可以减轻咪喹莫特诱导的银屑病样皮损小鼠模型的皮肤炎症, 并可降低 IL17A、IL-17F、IL-19、IL-22、IL-23A 和 IL-1 β 的表达[5]。本维莫德能够显著抑制炎症因子如 IFN- γ 、TNF- α 、白细胞介素等的迁移[6], 从而发挥抗炎作用。

2.4. 负向调节 T 细胞 NF- κ B 通路

NF- κ B 是一种与免疫及炎症反应密切相关的转录因子, 其在细胞的免疫应答、炎症反应等过程中发挥着重要作用[7], 高军等[8]研究发现, NF- κ B 在银屑病患者中高表达, 苯烯莫德作用于活化的 T 细胞后,

随着作用时间的延长, NF- κ B 通路中的活化因子表达逐渐降低, 而抑制性因子表达逐渐升高, 提示苯烯莫德对 NF- κ B 通路为负向调节[9]。苯烯莫德可通过负向调节 NF- κ B 通路进而调控 T 细胞介导的免疫级联反应。

综上所述, 苯烯莫德可以作用于银屑病的多个致病环节, 包括直接对角质形成细胞的作用、抑制新生血管及毛细血管扩张、抑制前炎症因子表达及调控 T 细胞活化等, 从而发挥治疗银屑病的作用。

3. 本维莫德乳膏治疗银屑病的临床疗效

随机、双盲、安慰剂对照的 II 期临床试验[10]评估了本维莫德乳膏治疗轻、中度块状银屑病患者(BSA < 10%, PGA 为 2~3 分)的有效性和安全性。分别使用本维莫德乳膏或安慰剂, 每天早晚各 1 次, 持续治疗 12 周后, 本维莫德组 PGA 改善率为 62.8%, 显著高于安慰剂组(13.0%, $P < 0.0001$); 本维莫德组达到 PGA0/1 的比率与 BSA 平均改善率分别为 67.5%和 79.1%均显著高于安慰剂组($P < 0.0001$)。表明本维莫德乳膏治疗银屑病效果良好。

本维莫德乳膏治疗轻、中度银屑病的多中心、随机、双盲、安慰剂、阳性药对照的 III 期临床试验在国内基本完成[11], 受试者按照 2:1:1 的比例随机分 3 组, 分别使用本维莫德乳膏、0.005%卡泊三醇软膏和安慰剂, 每天早晚各 1 次, 连续用药 12 周, 治疗 12 周后, 本维莫德组疗效优于卡泊三醇组和安慰剂组($P < 0.05$), 三组的 PASI75 应答率分别为 50.4% (本维莫德组)、38.5% (卡泊三醇组)、13.9% (安慰剂组); 本维莫德组与卡泊三醇组的 PGA 的应答率分别为 66.3%和 63.9%, 两组差异无统计学意义($P > 0.05$), 但均显著高于安慰剂组(33.5%, $P < 0.05$)。

本维莫德上市后, 国内卢晓燕等[12]以 80 例寻常性银屑病患者为研究对象, 分为观察组 40 例和对照组 40 例, 对照组采用阿维 A 胶囊治疗, 观察组在对照组基础上外用本维莫德乳膏, 治疗 8 周后观察组疗效显著高于对照组, 提示本维莫德治疗寻常型银屑病疗效显著。

以上试验均证实本维莫德乳膏在治疗寻常型银屑病中临床疗效显著, 但因上市时间较短, 目前关于该药的相关试验报道较少, 仍需进行相关试验进一步观察该药物与银屑病其余相关药物如生物制剂等联合使用的临床疗效, 为银屑病治疗提供更为有效的治疗方案。

4. 本维莫德乳膏的药物代谢动力学

赵立波[13]对健康成年志愿者和轻、中度银屑病患者药代动力学研究结果显示: 1) 健康志愿者的 1232 份血浆样品中仅 47 份样品检出血药浓度, 检出率为 4.11%, 检出的血样中, 本维莫德浓度很低(0.21~2.93 ng/mL)。2) 在银屑病患者 682 份血样中, 只有 79 份血药浓度高于检出极限值, 检出率仅 11.58%。检出的血样中, 苯烯莫德浓度很低(0.100~3.04 ng/mL)。3) 无论在健康者或是银屑病患者中, 血药浓度的检出例数和浓度与给药次数和给药剂量均无明显相关性。4) 与健康志愿者相比, 银屑病患者皮肤处于被病理状态, 但其吸收程度无明显变化, 且与给药剂量无相关性。韦忠娜等[14]的实验也表明本维莫德血药浓度的检出例数和浓度并不显著随给药次数的增多而增加, 血药浓度的检出例数和浓度也并不显著随给药剂量的上升而上升。研究所建立检测方法的灵敏度已达到 $0.1 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$, 但只有 13.6%的血样可检测到苯烯莫德, 且在能检测到苯烯莫德的样品中血药浓度也处于极低水平。

上述两项实验结果均表明本维莫德仅在局部发挥作用, 吸收入血量极少, 从而避免了药物对全身系统的影响和可能的不良事件。

5. 本维莫德乳膏的安全性及不良反应

在随机、双盲的 II 期临床试验中[10], 本维莫德与安慰剂或其他药物相比, 其不良反应中最为突出

的是炎症后的色素沉着。北京大学进行的 I 期、IIa 期、IIb 期临床试验结果提示本维莫德乳膏发生的不良反应主要为: 用药部位的轻度瘙痒、红斑、不融合性毛囊性丘疹, 中度非给药部位红色丘疹。III 期临床试验[11]结果提示本维莫德不良反应高于卡泊三醇组合安慰剂组, 主要不良反应发生于皮肤及皮下组织, 最常见不良反应为瘙痒、接触性皮炎及毛囊炎, 未发现本维莫德相关的系统不良反应。赵立波[13]对健康成年志愿者及银屑病患者外用不同浓度苯烯莫德记录不良反应结果提示其不良反应主要为瘙痒、红斑丘疹、不融合性毛囊炎, 多为轻度, 无系统不良反应发生。

依据目前相关临床试验结果, 本维莫德不良反应均为皮肤组织相关不良反应, 未出现系统不良反应, 其临床使用安全性较高, 但目前临床试验观察周期均未超过 12 周, 远期使用安全性有待考量, 使用过程中若超 12 周使用需向患者说明。

6. 总结与展望

本维莫德是我国拥有自主知识产权的国家 I 类新药, 是人工合成的天然产物, 可从银屑病发病的多个环节发挥其治疗作用, 其临床效果显著, 安全性高, 因极少吸收入血, 相较于其他外用药物, 避免了药物对全身系统的影响及可能的不良反应。因其目前上市时间较短, 目前关于其治疗银屑病的相关报道较少, 仍需更多大样本的随机双盲试验及与其余相关银屑病药物联用的试验进一步明确其疗效及安全性, 为银屑病患者探寻更为有效、安全的治疗方案。

参考文献

- [1] 赵一, 胡晋红. 银屑病皮肤过度增殖相关细胞因子研究进展[J]. 免疫学杂志, 2013, 29(1): 74-77. <https://doi.org/10.13431/j.cnki.immunol.j.20130017>
- [2] 刘珉宇, 于鹏霞, 赵帅, 黄晓玲, 邓轶方, 余增洋, 倪娜, 江卫玲, 陆舫, 殷明, 刘全海. 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(8): 589-595. <https://doi.org/10.14109/j.cnki.xyylc.2016.08.014>
- [3] 张宪旗, 冯捷, 马慧群, 牟宽厚, 李建国. 银屑病患者角质形成细胞 VEGF 表达的研究[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2004, 18(4): 193-195.
- [4] 傅艳霞. 苯烯莫德乳膏治疗轻、中度寻常型银屑病的有效性和安全性的临床疗效观察[D]: [硕士学位论文]. 泸州: 西南医科大学, 2018.
- [5] Smith, S.H., Jayawickreme, C., Rickard, D.J., et al. (2017) Tapinarof Is a Natural AhR Agonist That Resolves Skin Inflammation in Mice and Humans. *Journal of Investigative Dermatology*, **137**, 2110-2119. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.05.004>
- [6] 李祥, 张宝兰, 张理涛. 苯烯莫德对银屑病的治疗研究[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2017, 16(6): 557-559.
- [7] 王亚莎, 张敏, 陈卫卫. 消疮汤对银屑病患者外周血免疫细胞平衡及 NF- κ B、Lp-PLA2 的影响[J]. 中医药信息, 2021, 38(11): 66-70. <https://doi.org/10.19656/j.cnki.1002-2406.20211113>
- [8] 高军, 任万明, 强志鹏. 雷公藤多甙对银屑病患者 NF- κ B 及细胞因子的影响[J]. 西部中医药, 2013, 26(9): 26-28.
- [9] 马晓蕾, 温广东, 赵琰, 张建中. 苯烯莫德对人外周血单个核细胞增殖、凋亡作用及对 T 细胞 NF- κ B 的调节[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2014, 28(8): 785-788+791. <https://doi.org/10.13735/j.cjdv.1001-7089.2014.0785>
- [10] Bissonnette, R., Bolduc, C., Maari, C., et al. (2012) Efficacy and Safety of Topical WBI-1001 in Patients with Mild to Moderate Psoriasis: Results from a Randomized Double-Blind Placebo-Controlled, Phase II Trial. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, **26**, 1516-1521. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2011.04332.x>
- [11] Cai, L., Chen, G.H., Lu, Q.J., et al. (2020) A Double-Blind, Randomized, Placebo- and Positive-Controlled Phase III Trial of 1% Benvitimod Cream in Mild-to-Moderate Plaque Psoriasis. *Chinese Medical Journal*, **133**, 2905-2909. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001221>
- [12] 卢晓燕, 甘泉, 甘才斌. 本维莫德乳膏联合阿维 A 胶囊治疗寻常型银屑病 40 例疗效观察[J]. 药品评价, 2020, 17(17): 50-52.
- [13] 赵立波. 苯烯莫德乳膏在健康成年志愿者及轻中度银屑病患者中的耐受性和药代动力学研究[C]//中国药理学会药物临床试验专业委员会首届学术研讨会. 中国药理学会药物临床试验专业委员会首届学术研讨会论文集. 上

海: 中国药理学会, 2013: 109-115.

- [14] 韦忠娜, 赵立波, 王茜, 朱宝英, 陈欣, 黄静, 方翼. 氟代同系物内标在 LC-MS/MS 法测定人血浆中苯烯莫德浓度的应用[J]. 药物分析杂志, 2015, 35(2): 266-272. <https://doi.org/10.16155/j.0254-1793.2015.02.013>