

# 克立硼罗在皮肤科的应用进展

陈辅琼<sup>1</sup>, 郭 砚<sup>2</sup>

<sup>1</sup>青海大学研究生院, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海大学附属医院皮肤病与性病科, 青海 西宁

收稿日期: 2022年4月27日; 录用日期: 2022年5月21日; 发布日期: 2022年5月31日

## 摘 要

目的: 综述磷酸二酯酶-4抑制剂克立硼罗软膏(Crisaborole)在治疗皮肤性疾病中的研究进展。方法: 查阅近5年国内外文献27篇, 对其进行归纳、分析和总结。结果: 新型磷酸二酯酶-4抑制剂克立硼罗通过抑制磷酸二酯酶-4, 增加细胞内cAMP水平, 继而减少体内炎症因子的合成, 在特应性皮炎、银屑病等炎性皮肤病方面作用显著。目前, 克立硼罗已获得中国国家药监局批准, 用于2岁以上轻中度特应性皮炎患者的治疗, 商品名为舒坦明。结论: 克立硼罗软膏作为新型磷酸二酯酶-4抑制剂, 在皮肤性疾病中应用广泛, 具有良好的发展前景及探究意义。

## 关键词

PDE-4抑制剂, 克立硼罗软膏, 皮肤性疾病, 治疗

# Application Progress of Crisaborole in Dermatology

Fuqiong Chen<sup>1</sup>, Yan Guo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Qinghai University, Xi'ning Qinghai

<sup>2</sup>Department of Dermatology and Sexually Transmitted Diseases, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xi'ning Qinghai

Received: Apr. 27<sup>th</sup>, 2022; accepted: May 21<sup>st</sup>, 2022; published: May 31<sup>st</sup>, 2022

## Abstract

**Objective:** To review the research progress of phosphodiesterase-4 inhibitor Crisaborole ointment in the treatment of skin diseases. **Methods:** 27 literatures at home and abroad in recent 5 years were reviewed and summarized. **Results:** The new phosphodiesterase-4 inhibitor, criboro, in-

creased intracellular cAMP level by inhibiting phosphodiesterase-4, thereby reducing the synthesis of inflammatory factors *in vivo*, and played a significant role in inflammatory skin diseases such as atopic dermatitis and psoriasis. At present, crisaborole has been approved by the State Administration of Drugs of China for the treatment of patients over 2 years old with mild to moderate atopic dermatitis, and the commodity name is Shutanming. Conclusion: Crisaborole ointment, as a new phosphodiesterase-4 inhibitor, is widely used in skin diseases and has good development prospects and exploration significance.

## Keywords

PDE-4 Inhibitors, Crisaborole Ointment, Dermatologic Disease, Treatment

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. 克立硼罗研究现状

### 1.1. 概况

克立硼罗软膏(Crisaborole), 由 Anacor 公司研制, 该公司于 2016 年 6 月被辉瑞公司收购。2016 年 12 月, 美国 FDA 宣布克立硼罗可用于治疗 2 岁及以上轻中度特应性皮炎患者。2020 年 3 月, 辉瑞公司宣布 FDA 已批准克立硼罗用于治疗特应性皮炎患者的最低年龄由 2 岁扩展至 3 个月以上, 克立硼罗成为第一个也是唯一一个适用于年龄低至 3 个月轻中度特应性皮炎患者的非类固醇局部处方药。2020 年 3 月, 欧盟委员会也批准了克立硼罗适应于 2 岁以上、皮损面积<40%的轻中度特应性皮炎患者的治疗。2020 年 7 月 29 日, 克立硼罗获得中国国家药监局批准, 用于 2 岁以上轻中度特应性皮炎患者的治疗, 商品名为舒坦明。克立硼罗软膏为一种新型的外用型磷酸二酯酶-4 抑制剂, 其化学分子式为:  $C_{14}H_{10}BNO_3$ , 结构式如图 1 所示:

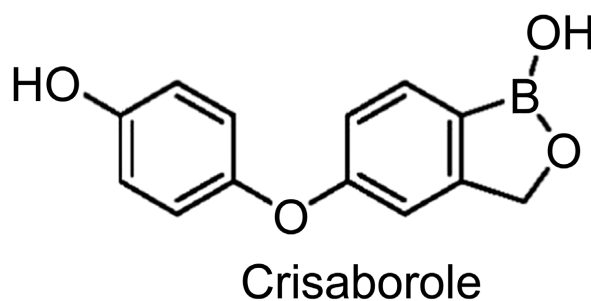


Figure 1. Crisaborole structure

图 1. 克立硼罗结构式

### 1.2. 克立硼罗作用机制

既往研究显示, 炎症反应与 PDE 活性升高密切相关[1] [2]。克立硼罗的主要作用机制为通过抑制 PDE-4, 从而增加细胞内环磷酸腺苷(cAMP)水平[1], cAMP 随后活化蛋白激酶 A (PKA), 从而激活 cAMP-PKA 通路。PKA 的活化抑制了 NFAT、NF- $\kappa$ B、CREB、Rap1 及 Csk 等炎症因子的产生通路, 从

而抑制了炎症细胞因子合成[1], 继而对炎症性皮肤病起到治疗作用。

## 2. 克立硼罗在皮肤科的应用

### 2.1. 特应性皮炎

特应性皮炎(atopic dermatitis, AD), 是一种慢性、复发性、瘙痒性、炎症性皮肤病, 流行病学研究显示儿童 AD 的全球发病率为 20%, 成人为 3% [3]。目前关于 AD 的发病机制尚不完全明确。有研究表明[4], AD 患者中可观察到 PDE-4 的升高。PDE-4 抑制剂可参与调节多种免疫细胞介导的炎症反应, 与多种炎性细胞因子的减少有关[5] [6]。克立硼罗作为一种小分子、非激素、有抗炎作用的 PDE-4 抑制剂, 通过与 PDE-4 的催化位点结合抑制其活性[1], 从而减轻患者体内炎症反应。Zane 等[7]进行了为期 21 天的“I 期、随机、双盲、单中心研究”实验以评价克立硼罗的局部耐受性, 受试者为 32 名健康志愿者。其结果表明: 98.8%受试者耐受性为 0 级, 在耐受性 > 0 级受试者中, 克立硼罗(0.0%~2.2%)低于赋形剂组(2.4%~7.1%)。后为评价其药代动力学、安全性、有效性, Zane 等[8]进行了“Ib 期、开放标签”试验, 受试者为 2~17 岁的 34 名 AD 患者, 结果表明: 克立硼罗在 1~8 天内迅速被吸收, 47.1%的患者获得治疗成功, 64.7%的患者获得 ISGA 评分为 0/1 级。23 名受试者报告了 TEAEs, 95%为轻度或中度。Stein 等[9]为探索克立硼罗最佳用法用量, 开展“II 期、多中心、随机、双盲、剂量范围”试验(NCT0160234), 为期 29 天, 受试者为 86 名 12~17 岁轻中度 AD 患者。结果显示, 2%克立硼罗, 2 次/d 效果最佳, 在此方案中, 71%受试者 ADSI 较基线改善, 其中 62%在治疗结束后 ADSI  $\leq$  2 级; 0.5%和 2%两种规格皆耐受性良好。Eichenfield 等[10]为研究克立硼罗长期安全性, 开展“III 期多中心、开放标签、48 周”试验(AD303), 受试者为对 517 名 2~72 岁轻中度 AD 患者。结果显示, 65%的受试者报告 TEAEs  $\geq$  1 级, 大多数为轻度(51.2%)或中度(44.6%), 且被认为与治疗无关(93.1%)。最常见的与治疗相关的 TEAEs (总体 10.2%)为 AD 加重(3.1%)、应用部位疼痛(2.3%)和应用部位感染(1.2%)。Schlessinger 等[11]为研究克立硼罗对 3~24 月 AD 患者安全性和有效性, 开展“IV 期、开放性标签”试验(NCT03356977), 为期 28 天, 受试者为 137 名 3~24 个月患儿。结果显示, 64.2%患者报告了 TEAEs(98.9%为轻度/中度), 22 例认为与治疗相关, 最常见的是应用部位疼痛(3.6%)、应用部位不适(2.9%)和红斑(2.9%); 第 29 天时, 30.2%的患者达到 ISGA 0 级或 1 级且改善  $\geq$  2 级, EASI 评分下降了 57.5%, POEM 评分下降了 8.5%。林杨杨等[12]通过观察 137 例 AD 患儿(观察组 65 例和对照组 72 例), 得出结论, 相对于对照组(外用氢化可的松乳膏), 克立硼罗软膏应用于儿童轻中度 AD 治疗可获得更好的治疗效果, 且两种药物的安全性相当。关于克立硼罗治疗 AD 的报道越来越多, 且都表明克立硼罗软膏相对于传统治疗药物有更好的安全性及有效性。

### 2.2. 银屑病

银屑病(psoriasis, PS), 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。全球患病率高达 0.2%~11.4% [13]。银屑病是一种自身炎症性角化疾病[14], 炎症反应贯穿整个疾病的发病过程, 其皮损部位角质形成细胞可通过释放趋化因子吸引 T 细胞聚集, 继而分泌干扰素(IFN)- $\gamma$ 、白细胞介素(IL)-8、IL-22、IL-17A 等炎性细胞因子, 促进表皮角质形成细胞增殖[15]。目前 PDE4 抑制剂阿普斯特口服药已经被批准用于治疗银屑病、银屑病性关节炎和白塞病等。Hashim 等[16]为评价克立硼罗软膏有效性及安全性, 对 21 名银屑病患者开展了“随机、双盲、空白对照实验”, 受试者随机按照 2:1 接受 2 次/d 的治疗 4 周, 实验组使用 2%克立硼罗软膏(n = 14), 对照组使用空白软膏(n = 7), 然后对使用 2%克立硼罗软膏患者进行 4 周的开放标记治疗。采用目标病变严重程度量表(TLSS)测量疾病严重程度; 4 周后, 克立硼罗组皮损改善率为 66%, 而对照组为 9% (P = 0.0011)。观察着对实验组患者进行了后续治疗, 8 周后该组患者皮损改善率为 81%, 其中 71%的患者皮损达到了完全清除。无不良

反应发生。Liu 等人[17]用克立硼罗成功治疗了一例阿达木单抗耐药的银屑病患者。

### 2.3. 白癜风

白癜风(vitiligo), 是一种常见的后天性色素脱失性皮肤病, 可累及毛囊, 临床表现为白斑和(或)白发。其发病机制众说纷纭, 最近在 2020 年白癜风国际研讨会上, 由 Zaky 等人[18]发表的摘要中证明, 与年龄和性别匹配的健康对照组相比, 20 名白癜风患者的组织和血清样本中 PDE4 酶水平显著更高。Tam 等人[19]对一名 AD 合并白癜风患者进行了克立硼罗实验性治疗, 每日 2 次使用克立硼罗, 10 个月后患者白癜风原有色素脱失斑开始出现明显的复色。22 个月后, 可以观察到手背侧色素明显增加, 进行性脱色斑块也得到了控制。患者已耐受并继续此治疗, 无不良反应发生。克立硼罗可能是治疗白癜风的一种潜在性选择。

### 2.4. 掌跖脓疱病

掌跖脓疱病(Palmoplantar psoriasis, PPP), 是一种病因不明的局限于手掌和(或)足趾的慢性复发性皮肤病, 可能于慢性感染的免疫反应或金属致敏有关。目前多认为是局限性脓疱型银屑病。Robbins 等人[20]对一名顽固性掌跖脓疱病患者进行了克立硼罗实验性治疗, 患者在停用其余药物前提下每日 2 次使用克立硼罗软膏, 7 个月后患者皮损得到了明显的改善且无不良反应发生。

### 2.5. 慢性单纯性苔藓

慢性单纯性苔藓(lichen simplex chronicus)又称局限性神经性皮炎(neurodermatitis), 是一种以局限性、瘙痒的皮肤苔藓化斑片为特征的皮肤病。Wei Grace 等人[21]对一名慢性单纯性苔藓患者进行了克立硼罗实验性治疗, 每日 2 次, 在 2 周、2 月、5 月时分别对患者进行了随访, 患者症状得到明显缓解, 无不良反应。

### 2.6. 线性疣状表皮痣

表皮痣(epideimal nevus)又称线状表皮痣或疣状痣, 由表皮细胞发育过度, 致表皮局限性发育异常。其治疗颇具挑战性。Barney 等人[22]对一名 5 岁的炎性线性疣状表皮痣患者进行克立硼罗实验性治疗, 每日 2 次, 2 个月后取得良好疗效。

### 2.7. 坏死性黄色肉芽肿

坏死性黄色肉芽肿(Necrobioxanthogranuloma, NXG), 是一种罕见的累及皮肤和皮肤外组织的非朗格汉斯组织细胞增生症。病变通常无症状, 常出现在眶周区域。其发病机制尚不清楚。Chace 等人[23]对一名女性左下眼睑及左上胸壁坏死性黄色肉芽肿进行了克立硼罗实验性治疗, 每日 2 次, 1 年后取得了满意的疗效, 期间未使用其他药物, 患者未出现不良反应。

### 2.8. 斑秃

斑秃(Alopecia areata, AA), 是一种突然发生的局限性脱发, 其发病机制尚不清楚, 主流研究认为与 T 细胞活化有关。2014 年开展的一项体内研究, 在两组斑秃小鼠模型中, 提前注射 PDE-4 抑制剂的实验组中 15% 出现脱发, 对照组 86% 出现脱发。这从一定程度上证明了 PDE-4 抑制剂可以有效改善斑秃[24]。Taneja 等人[25]一项关于阿普斯特(口服 PDE-4 抑制剂)治疗 15 例斑秃患者的回顾性研究发现, 阿普斯特治疗有效率达到 100%, 但高达 73.3% 的患者出现恶心、呕吐和腹泻等胃肠道不良反应。为避免胃肠道反应, 张帆等人[26]使用外用型 PDE-4 抑制剂克立硼罗实验性治疗了 1 例斑秃患者, 每日 2 次, 其在治疗 1

月末即可观察到新生毛发, 2 月末已完全治愈, 患者无不良反应。目前国外一项关于外用克立硼罗治疗斑秃的 2 期研究正在开展(临床试验注册号编码 NCT04299503)。

### 3. 小结

克立硼罗作为一种新型的外用型 PDE-4 抑制剂, 吸引了众多学者的目光, 已有学者将其实验性应用于银屑病、掌跖脓疱病、白癜风、慢性单纯性苔藓、线性疣状表皮痣、坏死性黄色肉芽肿、斑秃等炎症性皮肤病的治疗中, 均取得了良好的治疗效果, 且患者均未发生特殊不良反应。目前, 除个案报道外, 尚缺乏克立硼罗治疗除 AD 外其他疾病相关报道, 其安全性、有效性、耐受性尚需更充分的临床证据检验。

### 参考文献

- [1] Zane, L.T., Chanda, S., Jarnagin, K., *et al.* (2016) Crisaborole and Its Potential Role in Treating Atopic Dermatitis: Overview of Early Clinical Studies. *Immunotherapy*, **8**, 853-866. <https://doi.org/10.2217/imt-2016-0023>
- [2] Hanifin, J.M., Chan, S.C., Cheng, J.B., *et al.* (1996) Type 4 Phosphodiesterase Inhibitors Have Clinical and *in Vitro* Anti-Inflammatory Effects in Atopic Dermatitis. *Journal of Investigative Dermatology*, **107**, 51-56. <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12297888>
- [3] Nutten, S. (2015) Atopic Dermatitis: Global Epidemiology and Risk Factors. *Annals of Nutrition and Metabolism*, **66**, 8-16. <https://doi.org/10.1159/000370220>
- [4] Cheape, A.C. and Murrell, D.F. (2017) 2% Crisaborole Topical Ointment for the Treatment of Mild-to-Moderate Atopic Dermatitis. *Expert Review of Clinical Immunology*, **13**, 415-423. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2017.1304820>
- [5] Guttman-Yassky, E., Hanifin, J.M., Boguniewicz, M., *et al.* (2019) The Role of Phosphodiesterase 4 in the Pathophysiology of Atopic Dermatitis and the Perspective for Its Inhibition. *Experimental Dermatology*, **28**, 3-10. <https://doi.org/10.1111/exd.13808>
- [6] Li, H., Zuo, J. and Tang, W. (2018) Phosphodiesterase-4 Inhibitors for the Treatment of Inflammatory Diseases. *Frontiers in Pharmacology*, **9**, Article No. 1048. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01048>
- [7] Zane, L.T., Hughes, M.H. and Shakib, S. (2016) Tolerability of Crisaborole Ointment for Application on Sensitive Skin Areas: A Randomized, Double-Blind, Vehicle-Controlled Study in Healthy Volunteers. *American Journal of Clinical Dermatology*, **17**, 519-526. <https://doi.org/10.1007/s40257-016-0204-6>
- [8] Zane, L.T., Kircik, L., Call, R., *et al.* (2016) Crisaborole Topical Ointment, 2% in Patients Ages 2 to 17 Years with Atopic Dermatitis: A Phase 1b, Open-Label, Maximal-Use Systemic Exposure Study. *Pediatric Dermatology*, **33**, 380-387. <https://doi.org/10.1111/pde.12872>
- [9] Stein Gold, L.F., Spelman, L., Spellman, M.C., *et al.* (2015) A Phase 2, Randomized, Controlled, Dose-Ranging Study Evaluating Crisaborole Topical Ointment, 0.5% and 2% in Adolescents with Mild to Moderate Atopic Dermatitis. *Journal of Drugs in Dermatology*, **14**, 1394-1399.
- [10] Eichenfield, L.F., Call, R.S., Forsha, D.W., *et al.* (2017) Long-Term Safety of Crisaborole Ointment 2% in Children and Adults with Mild to Moderate Atopic Dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **77**, 641-649.E5. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.06.010>
- [11] Schlessinger, J., Shepard, J.S., Gower, R., *et al.* (2020) Safety, Effectiveness, and Pharmacokinetics of Crisaborole in Infants Aged 3 to <24 Months with Mild-to-Moderate Atopic Dermatitis: A Phase IV Open-Label Study (CrisADE CARE 1). *American Journal of Clinical Dermatology*, **21**, 275-284. <https://doi.org/10.1007/s40257-020-00510-6>
- [12] 林杨杨, 廉佳, 宫泽琨, 卞亚伟, 刘欣欣, 毕田田, 王莹, 冯小燕, 李钦峰. 克立硼罗软膏治疗儿童轻中度特应性皮炎 65 例疗效观察[J]. 中国实用儿科杂志, 2021, 36(9): 693-696.
- [13] Choudhary, S., Pradhan, D., Khan, N.S., *et al.* (2020) Decoding Psoriasis: Integrated Bioinformatics Approach to Understand Hub Genes and Involved Pathways. *Current Pharmaceutical Design*, **26**, 3619-3630. <https://doi.org/10.2174/1381612826666200311130133>
- [14] Cannavò, S.P., Riso, G., Casciaro, M., *et al.* (2019) Oxidative Stress Involvement in Psoriasis: A Systematic Review. *Free Radical Research*, **53**, 829-840. <https://doi.org/10.1080/10715762.2019.1648800>
- [15] Orlik, C., Deibel, D., Küblbeck, J., *et al.* (2020) Keratinocytes Costimulate Naïve Human T Cells via CD2: A Potential Target to Prevent the Development of Proinflammatory Th1 Cells in the Skin. *Cellular & Molecular Immunology*, **17**, 380-394. <https://doi.org/10.1038/s41423-019-0261-x>
- [16] Hashim, P.W., Chima, M., Kim, H.J., *et al.* (2020) Crisaborole 2% Ointment for the Treatment of Intertriginous, Ano-

- genital, and Facial Psoriasis: A Double-Blind, Randomized, Vehicle-Controlled Trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **82**, 360-365. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.06.1288>
- [17] Liu, Y.Y. and Li, W. (2022) Successful Treatment with Crisaborole for Facial Lesions Refractory to Adalimumab in a Man with Psoriasis: A Case Report. *Dermatologic Therapy*, **35**, e15424. <https://doi.org/10.1111/dth.15424>
- [18] Nagui, N., Gaballah, B., Rashed, L. and Sany, I. (2021) Evaluation of Phosphodiesterase 4 Enzyme Levels in Lesional Skin and Serum of Vitiligo Patients. *Journal of the Egyptian Women's Dermatologic Society*, **18**, 186-190. [https://doi.org/10.4103/jewd.jewd\\_20\\_21](https://doi.org/10.4103/jewd.jewd_20_21)
- [19] Tam, I., Kahn, J.S. and Rosmarin, D. (2021) Repigmentation in a Patient with Vitiligo on Crisaborole 2% Ointment. *JAAD Case Reports*, **11**, 99-101. <https://doi.org/10.1016/j.jdc.2021.03.028>
- [20] Robbins, A.B., Gor, A. and Bui, M.R. (2018) Topical Crisaborole—A Potential Treatment for Recalcitrant Palmoplantar Psoriasis. *JAMA Dermatology*, **154**, 1096-1097. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2018.2397>
- [21] Wei, G., Rodriguez-Waitkus, P. and Soyly, L. (2021) A Rare Case of Lichen Simplex Chronicus in an Adolescent Female Successfully Managed with Crisaborole. *Dermatologic Therapy*, **34**, e14752. <https://doi.org/10.1111/dth.14752>
- [22] Barney, E., Prose, N.S. and Ramirez, M. (2019) Inflammatory Linear Verrucous Epidermal Nevus Treated Successfully with Crisaborole Ointment in a 5-Year-Old Boy. *Pediatric Dermatology*, **36**, 404-405. <https://doi.org/10.1111/pde.13793>
- [23] Henning, C., Meyers, S., Swift, R., Eades, B., Bussell, L., Spektor, T.M. and Berenson, J.R. (2020) Efficacy of Topical Use Crisaborole 2% Ointment for Treatment of Necrobiotic Xanthogranuloma Associated with Multiple Myeloma. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*, **20**, E492-E495. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2020.03.016>
- [24] Keren, A., Shemer, A., Ullmann, Y., et al. (2015) The PDE4 Inhibitor, Apremilast, Suppresses Experimentally Induced Alopecia Areata in Human Skin *in Vivo*. *Journal of Dermatological Science*, **77**, 74-76. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2014.11.009>
- [25] Taneja, N. and Gupta, S. (2020) Apremilast Is Efficacious in Refractory Alopecia Areata. *Journal of Dermatological Treatment*, **31**, 727-729. <https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1616046>
- [26] 张帆, 糜自豪, 孙勇虎. 外用磷酸二酯酶 4 抑制剂软膏治疗斑秃一例附文献复习[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2022, 38(4): 217-219.