

阿普米司特临床研究文献可视化分析[△]

秦楠*, 陈蓉[#](苏州大学附属第一医院药学部, 江苏 苏州 215006)

中图分类号 R986 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2025)07-0826-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.07.012



摘要 目的:探讨阿普米司特的临床研究现状、热点以及发展趋势。方法:以 Web of Science 核心合集为检索源进行文献提取,运用 CiteSpace 软件对发文作者、发文机构、国家/地区、关键词等进行可视化分析。结果:本研究共纳入文献 537 篇。发文量最多的作者、机构、国家分别是 Paris Maria(18 篇)、美国 Bristol-Myers Squibb 公司(80 篇)、美国(253 篇);作者、机构以及国家间合作紧密。通过关键词分析发现,适应证内/外用药的疗效和安全性、对比用药、联合用药、药效学和药动学是阿普米司特临床研究的热点。结论:阿普米司特的临床研究引起了国内外学者的广泛关注,特别是针对适应证外用药的探究,涉及的疾病种类已超过 15 个,阿普米司特未来临床用药方向具有较大的挖掘价值且安全性良好,具有极高的临床研究意义。目前,适应证外用药仍处于探索阶段,亟待国内外研究者开展更多的研究。

关键词 阿普米司特; CiteSpace; 可视化分析; 热点

Visual Analysis of Clinical Studies of Apremilast[△]

QIN Nan, CHEN Rong (Dept. of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Suzhou 215006, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To explore the clinical research status, hot spots and development trend of apremilast. **METHODS:** Literature was extracted from Web of Science core collections, CiteSpace software was used to visually analyze the author, institution, country/region, and keywords. **RESULTS:** A total of 537 articles were included in the study. The authors, institutions and countries with the most publications were respectively Paris Maria (18 articles), Bristol-Myers Squibb Company (80 articles) and the United States (253 articles). There were close collaboration between authors, institutions and countries. Through the keyword analysis, it is found that the efficacy and safety of medication within and outside the indications, comparative drug use, combined use of drugs, pharmacodynamics and pharmacokinetics were the hotspots of clinical research on apremilast. **CONCLUSIONS:** Apremilast has received widespread attention from scholars, especially the exploration of medication outside the indications, which has involved more than 15 types of diseases. The future direction of clinical use of apremilast has great exploration value and good safety, which has high clinical research significance. At present, the medication outside the indications is still in the exploratory stage, and more researches are urgently needed by domestic and foreign researchers.

KEYWORDS Apremilast; CiteSpace; Visual analysis; Hotspots

阿普米司特是由美国 Celgene 公司研发的口服小分子磷酸二酯酶 4(PDE4)抑制剂,主要通过抑制合成 PDE4,提高细胞内环磷酸腺苷的含量,达到抗炎的目的。2014 年 3 月,阿普米司特在美国上市,共获批 3 个适应证:成年活动性银屑病关节炎、斑块状银屑病以及与白塞病相关的口腔溃疡。2021 年 8 月,阿普米司特在我国获批用于治疗斑块状银屑病,为国内首个获批用于斑块状银屑病治疗的口服 PDE4 抑制剂。由于阿普米司特在国内上市时间较晚且获批适应证较少,目前针对阿普米司特的国内研究相对较少,而国际上针对该药的临床研究较多且适应证以外的应用研究也很深入。为了解国际上阿普米司特的临床研究方向以及其应用潜力,本研究采用

CiteSpace 对阿普米司特的临床研究文献进行分析,旨在为国内临床研究提供方向,为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

采用文献计量学分析方法,运用 CiteSpace 6.3. R1 Advanced 软件对阿普米司特临床研究相关的英文文献进行可视化分析^[1]。以 Web of Science 核心合集(WOSCC)为检索源,检索式:TS=(Apremilast or Apremilast Tablets or Otezla) AND TS=(double blind or open label or single blind or phase 3a or phase iii or phase 3 or phase ii or phase 2a or phase 3 or controlled trial or placebo controlled trial or randomized controlled trial or clinical trial or clinical tests),时间设置为建库至 2024 年 3 月 27 日,引文索引选择 SCI-EXPANDED,语言为英文。在检索到的文献中,剔除会议论文、报纸、科普文章以及与主题不相关等文献。

1.2 方法

CiteSpace 是一款基于 Java 平台的可视化分析软件,其绘

[△] 基金项目:苏州市卫生青年骨干人才“全国导师制”项目(No. Qngg2021002)

* 药师,硕士。研究方向:临床药学与医院药学。E-mail: 872038200@qq.com

[#] 通信作者:主任药师,博士。研究方向:临床药学与药物经济学。E-mail:rongchen_76@aliyun.com

制的图谱由节点和连线构成,节点越大表明该节点所代表的信息越有意义(节点中心性 >0.1),连线越密集则表明节点之间关联越紧密。 Q 值、 S 值分别反映聚类的效应值与聚类板块的轮廓值,当 $Q>0.3$ 以及 $S>0.5$ 时,表明该聚类有意义^[1]。本研究使用 CiteSpace 软件进行可视化分析,参数设置:时间段为 2008 年 1 月 1 日至 2024 年 3 月 27 日;时间切片(1);节点筛选方式(TOP $N=50$);不修剪。同时使用 Excel、origin 软件对发文量、发文期刊、关键词频次等进行统计及分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

共筛选得到英文文献 537 篇。文献纳入流程见图 1。

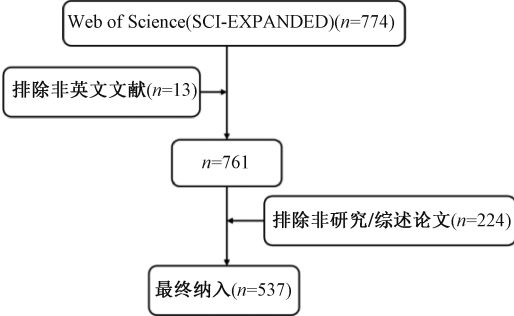


图 1 文献纳入流程

2.2 年发文量分析

2008 年 1 月 1 日至 2024 年 3 月 27 日阿普米司特临床研究相关发文量情况见图 2。可见,相关文献最早发表于 2008 年,并在 2020 年达到顶峰;近年来发文量较 2020 年略有下降,但仍然保持在每年约 60 篇,并呈增长趋势,表明国际上针对阿普米司特的临床研究保持较高的热度。

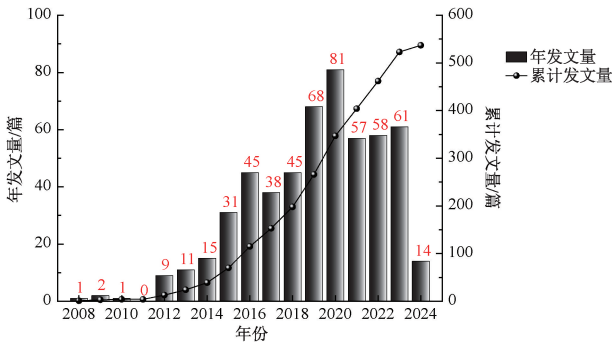


图 2 发文量变化

2.3 发文期刊

对纳入分析的 537 篇文献的发文期刊进行统计分析,共涉及 168 本期刊,分布较分散。将发文量 >16 篇的期刊纳入占比统计图,见图 3。发文量排序居前 3 位的期刊为《Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology》($IF_{2022}=9.2$)、《Journal of the American Academy of Dermatology》($IF_{2022}=13.8$)和《Journal Of Dermatological Treatment》($IF_{2022}=2.9$),分别为 25、24 和 23 篇。

2.4 合作网络关系分析

2.4.1 发文作者和发文机构:运用 CiteSpace 6.3. R1 Advanced 软件对发文作者进行分析,共得到 2 322 个节点和

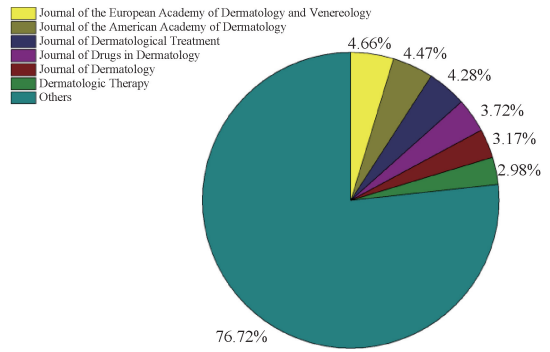
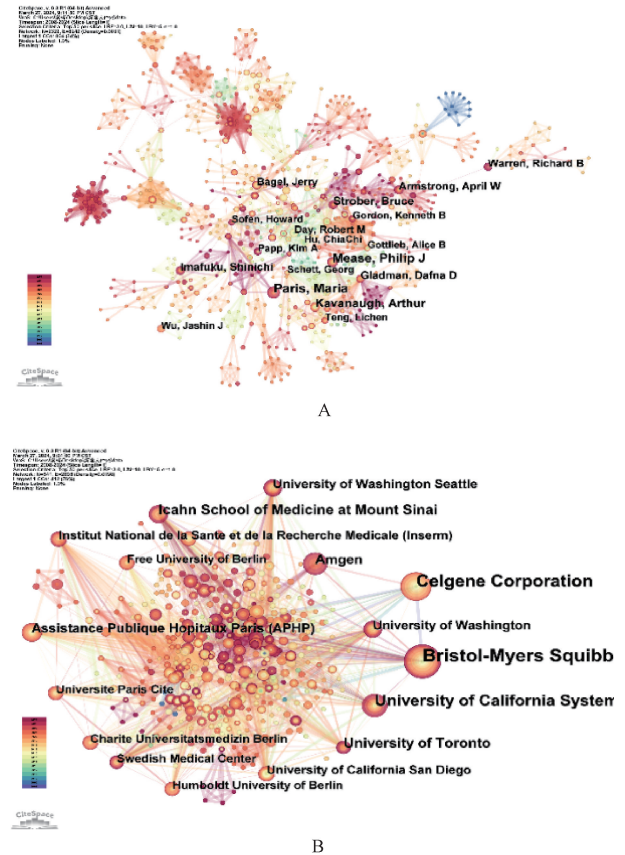


图 3 发文期刊占比

8 242 条连线,图谱展示出发文量 ≥ 9 篇的作者节点;运用 CiteSpace 6.3. R1 Advanced 软件对发文机构进行分析,共得到 541 个节点和 2 895 条连线,图谱展示出发文量 ≥ 15 篇的发文机构节点,见图 4。发文量排序居前 3 位的作者为 Paris Maria (18 篇)、Mease Philip John (16 篇)和 Kavanaugh Arthur (14 篇)。发文量排序居前 3 位的国外机构为美国 Bristol-Myers Squibb 公司(80 篇)、美国 Celgene 公司(67 篇)和美国加州大学(43 篇)。图谱上节点分布较为密集且各节点间连接较多,表明作者/机构之间合作交流密切。



A. 发文作者;B. 发文机构。

图 4 发文作者/机构分布及合作的可视化图谱

2.4.2 发文国家/地区:运用 CiteSpace 6.3. R1 Advanced 软件对发文国家/地区进行分析,共得到 55 个节点和 384 条连线,图谱展示出发文量 ≥ 16 篇的发文国家/地区节点,见图 5。全球共有 55 个国家/地区的学者参与阿普米司特的相关研究,

且各国间的交流联系较为密切。发文量排序居前 5 位的国家/地区分别为美国、意大利、加拿大、德国和英国,其中美国发文量最多(253 篇),我国发文量排序居第 9 位(22 篇)。美国、加拿大、德国、英国、澳大利亚等国的中心性均>0.1,表明这些国家在阿普米司特临床研究中的影响力较高。



图 5 发文作者国家/地区分布图谱

表 1 共被引频次排序居前 3 位的文献

第一作者	发表时间	文章标题	共被引频次/次
Kim Papp	2015 年	Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis; Results of a phase III, randomized, controlled trial (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis [ESTEEM 1])	108
Carle Paul	2015 年	Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis over 52 weeks: a phase III, randomized controlled trial (ESTEEM 2)	99
Arthur Kavanaugh	2014 年	Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor	75

文献中出现的高频关键词进行可视化分析,以发掘其研究现状、热点以及趋势。

2.6.1 关键词共现分析:经 CiteSpace 软件分析关键词,共得到 591 个关键词,3 287 条连线,见图 6。去除检索主题词后发现,高频关键词可归纳为以下几类。(1)临床研究结果性关键词,如功效、安全性、缓解等;(2)相关疾病关键词,如关节炎、银屑病、皮炎、脊柱炎、白塞病、口腔溃疡等;(3)相关药物及其机制关键词,如 PDE4 抑制剂、JAK 抑制剂、单克隆抗体、甲氨蝶呤、阿达木单抗、乌司奴单抗、司库奇尤单抗、依那西普、托法替尼、罗氟司特、环孢素等,表明这些关键词为阿普米司特临床研究的重点。

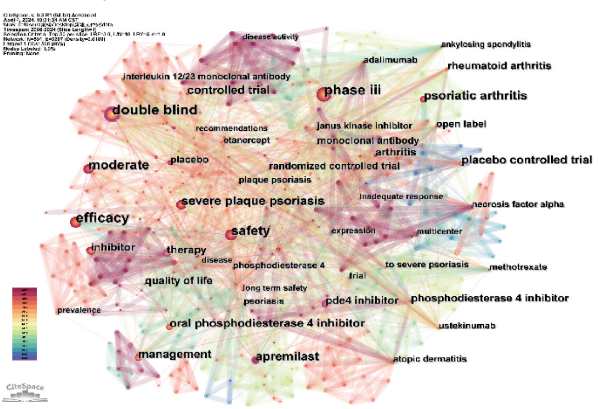


图 6 关键词共现图谱

2.6.2 关键词聚类分析:通过 CiteSpace 6.3. R1 Advanced 软件绘制关键词聚类图谱,以 LLR 算法计算值最大的关键词作为聚类名称,将聚类强度前 11 位的纳入聚类图谱(Q=0.610 2,S=0.852 1),见图 7。聚类标签为#0 janus kinase inhibitors (JAK

2.5 文献与期刊的共被引频次分析

共被引频次可以视为衡量学术文献影响力的指标,共被引频次高的文献在某一特定研究领域具有较高价值和影响力。共被引频次最高的前 3 篇文献见表 1。Papp 等^[2]、Paul 等^[3]通过为期 52 周的 3 期随机对照试验研究得出,阿普米司特治疗银屑病有效且安全;Kavanaugh 等^[4]的研究显示,阿普米司特治疗银屑病关节炎疗效显著且安全,能改善临床症状、体征和身体机能,且总体耐受性良好。《Journal of the American Academy of Dermatology》(IF₂₀₂₂ = 13.8)、《British Journal of Dermatology》(IF₂₀₂₂ = 10.3)和《Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology》(IF₂₀₂₂ = 9.2)是共被引频次排序居前 3 位的期刊,其共被引频次分别为 406、346 和 312 次。

2.6 研究热点分析

关键词是作者对文章主题的提炼总结,本研究通过 CiteSpace 6.3. R1 Advanced 软件对国外阿普米司特临床研究

抑制剂)、#1 disease(疾病)、#2 axial spondyloarthritis(中轴型脊柱炎)、#3 phosphodiesterase 4 inhibitor (PDE4 抑制剂)、#4 spleen tyrosine kinase(脾酪氨酸激酶)、#5 antibodies(抗体)、#6 placebo controlled trial(安慰剂对照试验)、#7 trials(试验)、#8 hidradenitis suppurativa(化脓性汗腺炎)、#9 multinational assessment(多国评估)、#10 thalidomide(沙利度胺)。聚类图谱中有多个聚类重叠,表明彼此之间联系紧密。

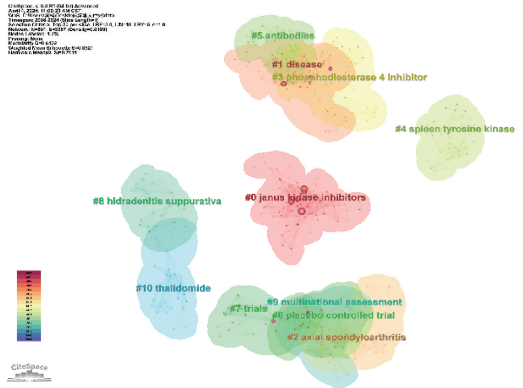


图 7 关键词聚类图谱

2.6.3 关键词突现分析:突现词反映了某节点在某个时间段内较高的活跃程度,可用于预测该领域的新兴趋势^[5]。经 CiteSpace 软件分析,得到阿普米司特临床研究领域爆发性最强的前 20 个关键词,见图 8。“placebo controlled trial”(安慰剂对照试验)、“janus kinase inhibitor”(JAK 抑制剂)、“necrosis factor alpha”(坏死因子 α)为爆发强度排序居前 3 位的关键词。近年来突显的关键词“behcets disease”(白塞病)、“oral ulcers”(口腔溃疡)、“epidemiology”(流行病学)等可能为阿普

Top 20 Keywords with the Strongest Citation Bursts

Keywords	Year	Strength	Begin	End	2008—2024
necrosis factor alpha	2008	8.22	2008	2014	
rheumatoid arthritis	2012	5.66	2012	2016	
ankylosing spondylitis	2012	4.84	2012	2016	
in vitro	2012	4.18	2012	2013	
placebo controlled trial	2013	11.11	2013	2017	
to severe psoriasis	2013	4.66	2013	2017	
methotrexate	2013	3.83	2013	2016	
active ankylosing spondylitis	2013	3.05	2013	2017	
janus kinase inhibitor	2014	8.24	2014	2017	
double blind	2012	7.18	2014	2016	
3 phase 3	2014	4.51	2014	2015	
phase ii	2014	3.94	2014	2015	
anti interleukin 17a monoclonal antibody	2014	3.63	2014	2019	
term 52 week improvement	2014	3.28	2014	2015	
pde4 inhibitor	2015	5.12	2015	2017	
randomized controlled trial	2015	3.93	2015	2018	
inadequate response	2017	3.74	2019	2020	
behcet's disease	2015	2.99	2020	2021	
oral ulcers	2020	2.89	2020	2021	
epidemiology	2021	3.42	2021	2022	

图8 关键词实现图谱

3 讨论

3.1 阿普米司特临床研究现状

本研究共纳入 537 篇文献,阿普米司特的临床相关研究从 2008 年开始,国际上对阿普米司特的临床研究热度不减,仍保持着较高的年发文量,并且研究人员/机构间合作密切。学者、研究机构间的密切交流,可以促进学术信息、临床数据的共享,从而推进阿普米司特临床研究的发展。发文国家/地区主要集中在美国、意大利、加拿大等发达国家。我国的发文量居世界第 9 位,对阿普米司特的临床研究影响力较小,国内相关研究文献也较少。

3.2 阿普米司特临床研究热点

3.2.1 阿普米司特的临床应用:银屑病、银屑病性关节炎及白塞病一直是临床研究的热点。临床研究表明,阿普米司特对银屑病具有良好的疗效,作用部位包含皮肤、头发、指甲^[6]、生殖器^[7]、掌跖^[8]等;且阿普米司特能够有效治疗银屑病性关节炎^[9]及与白塞病相关的口腔溃疡^[10]。随着对阿普米司特临床研究的深入,适应证外的用药逐渐成为该药的研究热点。除银屑病相关的皮肤问题以及银屑病性关节炎外,阿普米司特对于扁平苔藓^[11]、特应性皮炎^[12]、皮炎^[13]、强直性脊柱炎^[14]、类风湿关节炎^[15]的治疗安全且有效。同时有研究表明,阿普米司特对溃疡性结肠炎^[16]、葡萄膜炎^[17]、化脓性汗腺炎^[18]、慢性前列腺炎和盆腔炎^[19]等炎症具有一定的改善作用。此外,Gelfand 等^[20]研究发现,阿普米司特对心脏代谢以及减轻体重有一定益处;Grigsby 等^[21]研究发现,阿普米司特可以抑制严重酒精使用障碍患者的过度饮酒;Degboé 等^[22]研究发现,阿普米司特可以抑制炎症破骨细胞的产生;Maier 等^[23]研究发现,阿普米司特能够减少真皮纤维化。根据分析结果发现,阿普米司特为治疗结节性红斑^[24]、红斑狼疮^[25]、家族性良性天疱疮^[26]、手部湿疹和肝源性瘙痒^[27]提供了一种新选择,但在联合中波紫外线(UVB)治疗白癜风方面没有表现出临床意义^[28]。阿普米司特的临床应用研究见图 9。

3.2.2 阿普米司特的临床不良反应:阿普米司特自上市以来已在全球获批银屑病、银屑病性关节炎及白塞病相关口腔溃疡 3 个适应证。随着阿普米司特在全球用药的普及,用药安全性

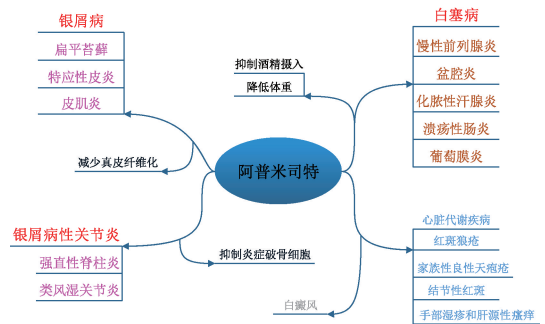


图9 阿普米司特的临床应用研究

和不良反应也成为各国学者研究的重点。研究表明,阿普米司特在治疗银屑病、银屑病性关节炎及白塞病过程中的安全性及耐受性均较好,阿普米司特较常见的不良反应包括呼吸系统症状,如上呼吸道感染、鼻咽炎等;消化系统症状,如腹泻、恶心等;神经系统症状,如头痛、紧张性头痛等^[29-30]。不良反应常发生在早期用药阶段,大多数腹泻和恶心等不良反应发生在治疗的前 2 周内,通常在 4 周内消退^[31];且严重程度低,很少导致停药^[32]。通过国外学者对该药适应证以外的用药研究发现,对适应证以外疾病治疗产生的不良反应与适应证以内疾病治疗保持一致,并同样保持良好的安全性及耐受性。此外,Wegesser 等^[33]在非临床研究中发现,阿普米司特没有遗传毒性与致癌作用。

3.2.3 对比用药/联合用药:本研究发现,在关键词分析中还出现较多其他药品名词,表明与其他药品的对比用药和联合用药也是阿普米司特临床研究的热点之一,对比用药关注点主要集中在疗效和成本 2 个方面,联合用药聚焦于多药联合的治疗效果。在银屑病性关节炎的治疗效果上,阿普米司特没有明显优于甲氨蝶呤,且不具备成本优势^[34],但与生物制剂类相比较表现出一定的成本优势^[35]。在银屑病的治疗上,阿普米司特的疗效也并没有优于瑞莎珠单抗^[36]、Piclidenoson^[37]、氧可来昔替尼^[38-39]等。此外有研究表明,相较于生物制剂,改善病情抗风湿药和皮质类固醇,阿普米司特治疗银屑病和银屑病关节炎过程中的带状疱疹发病率最低^[40]。联合用药方面,阿普米司特与光疗和生物制剂联合应用对单独使用光疗和生物制剂效果不明显的斑块型银屑病患者具有良好的效果^[41],以及联合甲氨蝶呤治疗银屑病性关节炎具有良好的效果^[15]。此外,Liu 等^[15]研究发现,阿普米司特与甲氨蝶呤联合应用对类风湿关节炎和银屑病性关节炎患者的药动学无影响。

3.2.4 药效学/药动学:阿普米司特作为新型的口服 PDE-4 抑制剂,其抗炎的作用机制也是临床研究的热点之一。Strober 等^[42]通过一项Ⅳ期随机对照试验发现,银屑病的临床改善与阿普米司特介导的白细胞介素(IL)17A 降低相关,而且不会显著影响全身 IL-23 水平、调节性 T 细胞数量、脂肪因子或 Th17 水平。Schafer 等^[43]研究发现,在治疗活动性银屑病性关节炎患者中,阿普米司特可降低 Th1 循环水平和 Th17 促炎介质,并增加抗炎介质。银屑病性关节炎和银屑病是免疫介导的炎症性疾病,具有共同的免疫系统机制,有研究发现阿普米司特在治疗银屑病和银屑病性关节炎过程中,会增加产生 IL-10 的调节性 B 细胞,减少促炎 T 细胞和先天性细胞^[44]。学者不仅进行阿普米司特的药效学研究,也十分看重该药的药动学研究。

高效液相色谱-串联质谱法被证明可用于阿普米司特的药动学研究,并且已经成功应用于比格犬/大鼠口服阿普米司特后的药动学研究^[45]。Liu等^[15,46]分别研究了甲氨蝶呤、酮康唑、利福平联合阿普米司特给药时对阿普米司特药动学的影响,Okubo等^[47]也在日本中重度银屑病患者中进行群体药动学试验和暴露-反应分析。

3.3 阿普米司特临床研究趋势

阿普米司特由美国 Celgene 公司合作开发,目的用于治疗银屑病关节炎、银屑病、白塞病、强直性脊柱炎、特应性皮炎和类风湿关节炎等^[48],目前在全球已获得前3个适应证。本研究发现,阿普米司特临床研究的热点包含适应证内/外应用研究、安全性研究、药效学和药动学以及对比/联合用药研究等。目前,适应证外的用药研究所涉及的疾病数量已超过15个,包含强直性脊柱炎、类风湿关节炎、特应性皮炎、皮炎、扁平苔藓、化脓性汗腺炎等,且疗效及安全性良好,展现了阿普米司特的用药潜力。可以预见的是,未来阿普米司特的适应证必然会持续增加,针对适应证外的用药探究也必然是阿普米司特的持续性热点和趋势。

综上所述,阿普米司特的临床研究受到了国内外学者的广泛关注,特别是针对适应证以外用药的探究,涉及的疾病种类已超过15个。本研究结果显示,阿普米司特未来用药潜力巨大且安全性良好,具有极高的临床研究意义。目前,针对适应证以外用药的临床数据仍较少,适应证外用药仍处于探索阶段,亟待国内外研究者开展更多的研究。本研究不足之处:仅检索了WOSCC数据库,可能会遗漏其他数据库中的优秀期刊;语言仅选择了英文,可能会遗漏其他语言的优秀期刊;文献检索截止时间为2024年3月,会遗漏一部分文献数据更新的信息。因此,本研究可能未纳入更多优秀的文章,有待后续进一步完善。

参考文献

- [1] 伍清芳,刘可欣,杨诗雯,等.基于CiteSpace的国内外家庭药师实践进展[J].医药导报,2024,43(1):68-77.
- [2] PAPP K, REICH K, LEONARDI C L, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: results of a phase III, randomized, controlled trial (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis [ESTEEM 1])[J]. J Am Acad Dermatol, 2015, 73(1): 37-49.
- [3] PAUL C, CATHER J, GOODERHAM M, et al. Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis over 52 weeks: a phase III, randomized controlled trial (ESTEEM 2)[J]. Br J Dermatol, 2015, 173(6): 1387-1399.
- [4] KAVANAUGH A, MEASE P J, GOMEZ-REINO J J, et al. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor[J]. Ann Rheum Dis, 2014, 73(6): 1020-1026.
- [5] 张健强,赵征宇,张薇,等.基于CiteSpace的午子流注针法知识图谱分析[J].世界科学技术-中医药现代化,2020,22(8):2727-2735.
- [6] REICH K, GOODERHAM M, BEWLEY A, et al. Safety and efficacy of apremilast through 104 weeks in patients with moderate to severe psoriasis who continued on apremilast or switched from etanercept treatment: findings from the LIBERATE study[J]. J Eur

- Acad Dermatol Venereol, 2018, 32(3): 397-402.
- [7] MEROLA J F, PARISH L C, GUENTHER L, et al. Efficacy and safety of apremilast in patients with moderate-to-severe genital psoriasis: results from DISCREET, a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. J Am Acad Dermatol, 2024, 90(3): 485-493.
- [8] TERUI T, OKUBO Y, KOBAYASHI S, et al. Efficacy and safety of apremilast for the treatment of Japanese patients with palmoplantar pustulosis: results from a phase 2, randomized, placebo-controlled study[J]. Am J Clin Dermatol, 2023, 24(5): 837-847.
- [9] GLADMAN D D, KAVANAUGH A, GÓMEZ-REINO J J, et al. Therapeutic benefit of apremilast on enthesitis and dactylitis in patients with psoriatic arthritis: a pooled analysis of the palace 1-3 studies[J]. RMD Open, 2018, 4(1): e000669.
- [10] VIEIRA M, BUFFIER S, VAUTIER M, et al. Apremilast in refractory Behçet's syndrome: a multicenter observational study[J]. Front Immunol, 2021, 11: 626792.
- [11] VISWANATH V, JOSHI P, DHAKNE M, et al. Evaluation of the efficacy and safety of apremilast in the management of lichen planus[J]. Clin Cosmet Investig Dermatol, 2022, 15: 2593-2600.
- [12] SIMPSON E L, IMAFUKU S, POULIN Y, et al. A phase 2 randomized trial of apremilast in patients with atopic dermatitis[J]. J Invest Dermatol, 2019, 139(5): 1063-1072.
- [13] BITAR C, NINH T, BRAG K, et al. Apremilast in recalcitrant cutaneous dermatomyositis: a nonrandomized controlled trial[J]. JAMA Dermatol, 2022, 158(12): 1357-1366.
- [14] PATHAN E, ABRAHAM S, VAN ROSSEN E, et al. Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in ankylosing spondylitis[J]. Ann Rheum Dis, 2013, 72(9): 1475-1480.
- [15] LIU Y, ZHOU S, NISSEL J, et al. The pharmacokinetic effect of coadministration of apremilast and methotrexate in individuals with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis[J]. Clin Pharmacol Drug Dev, 2014, 3(6): 456-465.
- [16] DANESE S, NEURATH M F, KOPO Ń A, et al. Effects of apremilast, an oral inhibitor of phosphodiesterase 4, in a randomized trial of patients with active ulcerative colitis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2020, 18(11): 2526-2534. e9.
- [17] CHEN Y X, LI Z, LI H, et al. Apremilast regulates the Teff/Treg balance to ameliorate uveitis via PI3K/AKT/FoxO1 signaling pathway[J]. Front Immunol, 2020, 11: 581673.
- [18] VOSSEN A R J V, VAN DOORN M B A, VAN DER ZEE H H, et al. Apremilast for moderate hidradenitis suppurativa: results of a randomized controlled trial[J]. J Am Acad Dermatol, 2019, 80(1): 80-88.
- [19] MCLENNAN G P, KHOURDAJI I, KILLINGER K A, et al. Apremilast in the treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a pilot study[J]. Low Urin Tract Symptoms, 2012, 4(3): 140-143.
- [20] GELFAND J M, SHIN D B, ARMSTRONG A W, et al. Association of apremilast with vascular inflammation and cardiometabolic function in patients with psoriasis: the VIP-a phase 4, open-label, nonrandomized clinical trial[J]. JAMA Dermatol, 2022, 158(12): 1394-1403.
- [21] GRIGSBY K B, MANGIERI R A, ROBERTS A J, et al. Preclinical and clinical evidence for suppression of alcohol intake by apremilast[J]. J Clin Invest, 2023, 133(6): e159103.

- [22] DEGBOË Y, SUNZINI F, SOOD S, et al. Apremilast inhibits inflammatory osteoclastogenesis [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2022, 61(1): 452-461.
- [23] MAIER C, RAMMING A, BERGMANN C, et al. Inhibition of phosphodiesterase 4 (PDE4) reduces dermal fibrosis by interfering with the release of interleukin-6 from M2 macrophages [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(6): 1133-1141.
- [24] NARANG T, KAUSHIK A, DOGRA S. Apremilast in chronic recalcitrant erythema nodosum leprosum: a report of two cases [J]. *Br J Dermatol*, 2020, 182(4): 1034-1037.
- [25] DE SOUZA A, STROBER B E, MEROLA J F, et al. Apremilast for discoid lupus erythematosus: results of a phase 2, open-label, single-arm, pilot study [J]. *J Drugs Dermatol*, 2012, 11(10): 1224-1226.
- [26] YAMAGA M, MIYAUCHI T, PEH J T, et al. Case report: difference in outcomes between two cases of Hailey-Hailey disease treated with apremilast [J]. *Front Genet*, 2022, 13: 884359.
- [27] NAVARRO-TRIVIÑO F J, CUENCA-BARRALES C, VEGACASTILLO J J, et al. Chronic hand eczema and hepatogenic pruritus with good response to apremilast [J]. *Dermatol Ther*, 2019, 32(3): e12879.
- [28] KHEMIS A, FONTAS E, MOULIN S, et al. Apremilast in combination with narrowband UVB in the treatment of vitiligo: a 52-week monocentric prospective randomized placebo-controlled study [J]. *J Invest Dermatol*, 2020, 140(8): 1533-1537. e2.
- [29] CROWLEY J, THAÇI D, JOLY P, et al. Long-term safety and tolerability of apremilast in patients with psoriasis: pooled safety analysis for ≥ 156 weeks from 2 phase 3, randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and 2) [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2017, 77(2): 310-317. e1.
- [30] HATEMI G, MAHR A, ISHIGATSUBO Y, et al. Trial of apremilast for oral ulcers in Behçet's syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(20): 1918-1928.
- [31] KAVANAUGH A, GLADMAN D D, EDWARDS C J, et al. Long-term experience with apremilast in patients with psoriatic arthritis: 5-year results from a palace 1-3 pooled analysis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2019, 21(1): 118.
- [32] EDWARDS C J, BLANCO F J, CROWLEY J, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis and current skin involvement: a phase III, randomised, controlled trial (palace 3) [J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(6): 1065-1073.
- [33] WEGESSER T, COPPI A, HARPER T Jr, et al. Nonclinical genotoxicity and carcinogenicity profile of apremilast, an oral selective inhibitor of PDE4 [J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2021, 125: 104985.
- [34] BETTS K A, GRIFFITH J, FRIEDMAN A, et al. An indirect comparison and cost per responder analysis of adalimumab, methotrexate and apremilast in the treatment of methotrexate-naïve patients with psoriatic arthritis [J]. *Curr Med Res Opin*, 2016, 32(4): 721-729.
- [35] WU J J, PELLETIER C, UNG B, et al. Treatment patterns and healthcare costs among biologic-naïve patients initiating apremilast or biologics for the treatment of psoriatic arthritis: results from a US claims analysis [J]. *Curr Med Res Opin*, 2020, 36(1): 169-176.
- [36] STEIN GOLD L F, BAGEL J, TYRING S K, et al. Comparison of risankizumab and apremilast for the treatment of adults with moderate plaque psoriasis eligible for systemic therapy: results from a randomized, open-label, assessor-blinded phase IV study (IMMpulse) [J]. *Br J Dermatol*, 2023, 189(5): 540-552.
- [37] PAPP K A, BEYSKA - RIZOVA S, GANTCHEVA M L, et al. Efficacy and safety of piclidenoson in plaque psoriasis: results from a randomized phase 3 clinical trial (COMFORT-1) [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2024, 38(6): 1112-1120.
- [38] ARMSTRONG A W, GOODERHAM M, WARREN R B, et al. Deucravacitinib versus placebo and apremilast in moderate to severe plaque psoriasis: efficacy and safety results from the 52-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 POETKY PSO-1 trial [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2023, 88(1): 29-39.
- [39] ARMSTRONG A W, WARREN R B, ZHONG Y C, et al. Short-, mid-, and long-term efficacy of deucravacitinib versus biologics and nonbiologics for plaque psoriasis: a network meta-analysis [J]. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2023, 13(11): 2839-2857.
- [40] HAGBERG K W, PERSSON R, VASILAKIS-SCARAMOZZA C, et al. Herpes zoster, hepatitis C, and tuberculosis risk with apremilast compared to biologics, DMARDs and corticosteroids to treat psoriasis and psoriatic arthritis [J]. *Clin Epidemiol*, 2020, 12: 153-161.
- [41] ABUHILAL M, WALSH S, SHEAR N. Use of apremilast in combination with other therapies for treatment of chronic plaque psoriasis: a retrospective study [J]. *J Cutan Med Surg*, 2016, 20(4): 313-316.
- [42] STROBER B, ALIKHAN A, LOCKSHIN B, et al. Apremilast mechanism of efficacy in systemic-naïve patients with moderate plaque psoriasis: pharmacodynamic results from the UNVEIL study [J]. *J Dermatol Sci*, 2019, 96(3): 126-133.
- [43] SCHAFFER P H, CHEN P, FANG L, et al. The pharmacodynamic impact of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, on circulating levels of inflammatory biomarkers in patients with psoriatic arthritis: substudy results from a phase III, randomized, placebo-controlled trial (palace 1) [J]. *J Immunol Res*, 2015, 2015: 906349.
- [44] MAVROPOULOS A, ZAFIRIOU E, SIMOPOULOU T, et al. Apremilast increases IL-10-producing regulatory B cells and decreases proinflammatory T cells and innate cells in psoriatic arthritis and psoriasis [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2019, 58(12): 2240-2250.
- [45] YAN G Q, YU L, CHEN X, et al. A rapid and sensitive high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for determining apremilast in beagle dog plasma and urine: application in a pharmacokinetic study [J]. *Acta Chromatogr*, 2021, 33(2): 112-119.
- [46] LIU Y, ZHOU S, WAN Y T, et al. The impact of co-administration of ketoconazole and rifampicin on the pharmacokinetics of apremilast in healthy volunteers [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2014, 78(5): 1050-1057.
- [47] OKUBO Y, OHTSUKI M, KOMINE M, et al. Population pharmacokinetic and exposure-response analysis of apremilast in Japanese subjects with moderate to severe psoriasis [J]. *J Dermatol*, 2021, 48(11): 1652-1664.
- [48] POOLE R M, BALLANTYNE A D. Apremilast: first global approval [J]. *Drugs*, 2014, 74(7): 825-837.

(收稿日期:2024-09-17 修回日期:2024-11-01)