·综 述·

类风湿性关节炎靶向治疗药物的回顾及展望

赵　璐[1]，曹宇婷[2]，刘　薇[1]，刘　欢[1*]
（1. 上海市光华中西医结合医院关节内科，上海 200052；2. 上海中医药大学光华临床医学院，上海 201203）

摘要：类风湿性关节炎（rheumatoid arthritis，RA）是一种表现为多关节破坏的慢性自身免疫性疾病，严重者可有不可逆的关节破坏，甚至系统器官受累。对 RA 的治疗靶点一直处于不断探索及更新中，现综述 RA 治疗的生物制剂及靶向药物新进展，为临床用药提供一定参考。

关键词：类风湿性关节炎；靶向治疗；自身免疫性疾病
中图分类号：R593.22　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188(2023)11-1139-05
DOI：10.13683/j.wph.2023.11.002

Review and prospect of targeted drugs for rheumatoid arthritis

ZHAO Lu[1], CAO Yuting [2], LIU Wei[1], LIU Huan[1*]
(*1. Department of Arthropathy, Shanghai GuangHua Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai 200052, China; 2. GuangHua Clinical College of Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China*)

Abstract: Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune disease characterized by multiple joint destruction, and in severe cases, there may be irreversible joint destruction and even systemic organ involvement. The therapeutic targets of RA have been constantly explored and updated. This article reviewed the new progress of biologics and targeted drugs for RA, to provide certain reference for clinical drug use.

Key words: rheumatoid arthritis; targeted therapy; autoimmune disease

类风湿性关节炎（rheumatoid arthritis，RA）是一种临床表现为多关节破坏的慢性自身免疫性疾病，严重可引起患者脏器损伤，其早期诊治尤为重要。RA 的治疗药物一直在更新，如靶向细胞因子的生物类改善病情抗风湿药物（biological disease-modifying antirheumatic drugs，bDMARDs）及靶向合成（targeted synthetic，ts）DMARDs[1—2]。一项 RA 患者 10 年治疗随访研究显示，靶向治疗药物可抑制关节结构破坏和器官功能受损，且未发现长期应用的安全性问题[3]。现对近年来 RA 的靶向治疗药物进展作一综述，旨在为临床用药提供一定参考。

收稿日期：2023-08-22
作者简介：赵璐，住院医师，研究方向：关节内科疾病诊治。
通信作者：刘欢，副主任医师，研究方向：关节内科疾病诊治。

1　肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）靶向药物

1.1　英夫利昔单抗（infliximab）

英夫利昔单抗是一种人鼠嵌合型抗 TNF-α 单克隆抗体药物，是一种高亲和性、稳定性的非解离性免疫复合物，可通过阻断 TNF-α 与其受体结合而阻断信号传导。研究显示，英夫利昔单抗联合甲氨蝶呤（methotrexate，MTX）对 RA 的疗效较佳[4]。英夫利昔单抗可抑制血管内皮生长因子，从而减少滑膜新生血管形成[5]，并显著改善关节肿胀及压痛[6]。

在美国，已有 2 种英夫利昔单抗生物仿制药获批用于 RA 的治疗，分别为 CT-P13 及 SB2。CT-P13 在两项研究中显示出与原研产品相似的有效性、免疫原性及安全性[7—8]；另有研究提示 CT-P13 具有持

续、有效及耐受性好的特点[9]。SB2耐受性良好，具有与原研产品相当的安全性、免疫原性和药代动力学特征[10]。

1.2 依那西普（etanercept）

依那西普是首个于美国、欧洲获批用于RA治疗的TNF抑制剂，是一种完全人源的可溶性二聚体融合蛋白药物，由免疫球蛋白（immunoglobulin，Ig）G1的人源Fc区与TNF p75受体结合[11]。研究证实，依那西普免疫原性较低，RA患者均未产生抗药物抗体（anti-drug antibody，ADA）[12]。对于RA早期患者，依那西普单药与MTX单药疗效相同；在治疗52周时，两种方案美国风湿病学会（American College of Rheumatology，ACR）20评分结果一致[13]；在治疗24周时，依那西普单药较MTX单药在ACR应答率中表现更好，说明依那西普起效更快。

YLB113是一种依那西普的生物仿制药。研究显示，YLB113与依那西普在RA患者52周疗程的有效性、安全性及免疫原性相同[14]。依那西普的生物仿制药已在多国获批用于治疗RA，如韩国的SB4和HD203、加勒比海及拉丁美洲的ch-0214、日本和韩国的LBEC0101、印度的etacept，其中SB4及HD203符合各项生物制剂标准，且疗效类似依那西普[15]。

1.3 阿达木单抗（adalimumab）

2002年，阿达木单抗于美国获批上市，是一种全人源IgG1单克隆抗体药物，通过阻断p55、p75细胞表面TNF受体相互作用以达到治疗RA的目的[16]。PREMIER研究显示，对于早期未使用MTX的受试者，阿达木单抗单药在ACR应答等方面较MTX单药无明显优势，但在改善功能和延缓影像学进展方面较MTX单药好[17]，两者联用的临床和影像学相关疗效均优于单药[18]。目前，已有7个阿达木单抗生物仿制药在欧盟和（或）美国获批，分别为ABP501、BI695501、SB5、GP2017、MSB11022、FKB327及PF-06410293，在Ⅲ期临床研究中其安全性及有效性均被认证。阿达木单抗生物制剂与MTX联用时，可减少ADA发生率并提高疗效，且从阿达木单抗调整为其仿制药并未影响疗效、安全性及免疫原性[19]。

1.4 戈利木单抗（golimumab）

戈利木单抗是一种全人源化抗TNF-α的单克隆抗体药物，其通过与TNF-α结合发挥作用，达到抑制炎症、软骨降解和骨破坏的作用[20]。其在一项Ⅲ期临床研究中已被证明可改善成年RA患者的症状及体征，戈利木单抗耐受性良好，单独或与MTX联用时可显著降低RA患者血清急性期反应物及其他炎症生物标志物水平[21]。在接受过一种及以上抗TNF-α药物治疗的活动性RA患者中，戈利木单抗仍有效[22]。

1.5 赛妥珠单抗（certolizumab）

赛妥珠单抗是一种聚乙二醇人源化Fab'片段抗TNF-α单克隆抗体药物，对TNF-α有专属性[23—24]。赛妥珠单抗的药物半衰期长，无法通过胎盘传输，在整个妊娠期用药均安全，对妊娠期患者用药优势突出。

1.6 新型TNF抗体药物

奥利组单抗（ozoralizumab）是全球首款获批上市的双特异性纳米抗体，于2022年9月26日在日本获批，用于治疗对MTX单药治疗应答不佳的RA患者[25]。一项研究对比奥利组单抗与阿达木单抗对人TNF转基因小鼠关节炎和诱导ADA的抑制作用，结果显示，奥利组单抗长期给药可显著抑制关节炎进展，且未诱导ADA[26]。

2 白介素（interleukin，IL）**-6靶向药物**

IL-6是一种致炎因子，抗IL-6受体可抑制破骨细胞形成。动物试验显示，该受体可抑制关节炎进展。托珠单抗（tocilizumab）是一种人源化抗IL-6受体单克隆抗体药物，临床可单用或与其他传统合成（conventional synthetic，cs）DMARDs联用，均可抑制RA进展。现有新药中，有针对IL-6受体的斯鲁利单抗（sarilumab），针对IL-6的奥洛珠单抗（olokizumab）、克拉扎珠单抗（clazakizumab）、西鲁

库单抗（sirukumab）及沃巴利珠单抗（vobarilizumab）等。研究显示，西鲁库单抗可明显改善 RA 症状，抑制关节结构破坏。奥洛珠单抗亦表现出较好的临床疗效，目前正处于Ⅲ期临床研究阶段[27]。克拉扎珠单抗和沃巴利珠单抗的临床研究亦在进行中，这两种药物对于 RA 的初步疗效均较理想。斯鲁利单抗已获 FDA 批准用于治疗中重度 RA，其较托珠单抗免疫原性更低、安全性更好[28]。

3 T 细胞共刺激信号调节剂

阿巴西普（abatacept）是一种通过重组 DNA 技术生产的合成蛋白质，可选择性抑制 T 细胞共刺激信号，抑制炎症因子表达[29]，延缓疾病带来的结构性损伤进程，改善躯体功能，减轻患者体征和症状，用于治疗对 csDMARDs 或 TNF-α 抑制剂应答不足的活动性 RA 患者。研究显示，接受 bDMARDs 治疗的老年 RA 患者严重感染和感染发生率低于接受其他生物制剂治疗者[30]。

4 抗白细胞分化抗原（cluster of differentiation，CD）20 单抗

利妥昔单抗（rituximab，RTX）是一种针对 CD20 的人鼠嵌合单克隆抗体，其通过清除 B 细胞抑制自身免疫炎症。研究显示，对 MTX 联合环孢素 A（cyclosporin A）无应答反应的活动性 RA 患者接受抗 CD20 治疗后，大部分症状有明显改善，滑膜炎（synovitis）与骨侵蚀（bone erosion）情况得到缓解[31]。第 2、3 代抗 CD20 单抗已被开发，且被用于免疫介导疾病的治疗研究，并在体外研究中表现出优于 RTX 的效果[32]，具体药物包括奥滨尤妥珠单抗（obinutuzumab）、奥瑞珠单抗（ocrelizumab）、奥法木单抗（ofatumumab）、乌妥昔单抗（ublituximab）和维妥组单抗（veltuzumab），但目前上述药物的安全性、有效性尚未有系统评价，仅奥瑞珠单抗在 RA 治疗中的良好效果得到一定验证[33]。

5 分子靶向药

口服的低分子量化合物通过质膜进入细胞，抑制靶分子，两面神激酶（Janus kinase，JAK）可使信号分子磷酸化，当细胞因子与受体结合时，信号转导器和转录激活因子被磷酸化，进入细胞核并诱导转录[34]。目前，有如下 5 种 JAK 抑制剂。托法替尼（tofacitinib）可抑制 JAK3 磷酸化，但也对 JAK1、JAK2 及酪氨酸激酶 2 有效；JAK1/2 抑制剂巴瑞替尼（baricitinib）、JAK 抑制剂培菲替尼（peficicitinib）和乌帕替尼（upadacitinib）及 JAK1 抑制剂非戈替尼（filgotinib）已被批准用于治疗 RA。研究显示，在对 csDMARDs 或 bDMARDs 无效的 RA 患者中，JAK 抑制剂临床疗效明显优于安慰剂[35—36]。巴瑞替尼、非戈替尼疗效显著优于阿达木单抗，乌帕替尼疗效显著优于阿达木单抗和阿巴西普[37]。在 MTX 应答不足的 RA 患者中，调整治疗方案为乌帕替尼单药后，患者症状显著改善[38]。

6 其他新型药物

粒细胞 - 巨噬细胞集落刺激因子（granulocyte-macrophage colony stimulating factor，GM-CSF）是一种糖蛋白，是粒细胞单核细胞集落刺激因子，能刺激骨髓前体细胞形成粒细胞和巨噬细胞，产生促炎性细胞因子。马夫利列单抗（mavrilimumab）是一种全人源化的单克隆抗体，可拮抗 GM-CSF 信号传导，抑制巨噬细胞和中性粒细胞激活，使炎症损伤的细胞数目减少。临床Ⅱ／Ⅲ期研究开展后，该药物功效已得到证实，且 RA 患者的耐受性良好[39]。

Rozibafusp α（AMG570）是一种双向特异性 IgG2 融合物，其能同时抑制刺激 T 细胞的可诱导共刺激分子配体信号通路和 B 淋巴细胞活化因子信号通路。在Ⅰa 期临床研究中，相关的药代动力学、药效动力学指标提示其具有治疗多种自身免疫性疾病的潜能。

7 结语

在过去 20 年中，针对炎症性风湿病尤其 RA 的治疗药物选择范围明显增加，bDMARDs 具有重要地位，其可减少患者疾病活动，减缓放射学进展并改善日常功能。考虑到药物经济学，更多新型药物相继问世，对未来治疗方向提供新的思路。

参考文献：

[1] Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, *et al*. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update[J]. Ann Rheum Dis, 2020, 79(6): 685-699.

[2] Kubo S, Nakayamada S, Tanaka Y. JAK inhibitors for rheumatoid arthritis[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2023, 32(4): 333-344.

[3] Keystone EC, Breedveld FC, van der Heijde D, *et al*. Longterm effect of delaying combination therapy with tumor necrosis factor inhibitor in patients with aggressive early rheumatoid arthritis: 10-year effificacy and safety of adalimumab from the randomized controlled PREMIER trial with open-label extension[J]. J Rheumatol, 2014, 41: 5-14.

[4] Knight DM, Trinh H, Le J, *et al*. Construction and initial characterization of a mouse-human chimeric anti-TNF antibody[J]. Mol Immunol, 1993, 30(16): 1443-1453.

[5] Paleolog EM, Young S, Stark AC, *et al*. Modulation of angiogenic vascular endothelial growth factor by tumor necrosis factor α and interleukin-1 in rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 1998, 41(7): 1258-1265.

[6] Maini RN, Elliott MJ, Brennan FM, *et al*. Monoclonal anti-TNF α antibody as a probe of pathogenesis and therapy of rheumatoid disease[J]. Immunol Rev, 1995, 144: 195-223.

[7] Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, *et al*. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study[J]. Ann Rheum Dis, 2013, 72(10): 1613-1620.

[8] Yoo DH, Racewicz A, Brzezicki J, *et al*. A phase Ⅲ randomized study to evaluate the efficacy and safety of CTP13 compared with reference infliximab in patients with active rheumatoid arthritis: 54-week results from the PLANETRA study[J]. Arthritis Res Ther, 2016, 18: 82.

[9] Yoo DH, Prodanovic N, Jaworski J, *et al*. Efficacy and safety of CT-P13(biosimilar infliximab) in patients with rheumatoid arthritis: comparison between switching from reference infliximab to CT-P13 and continuing CT-P13 in the PLANETRA extension study[J]. Ann Rheum Dis, 2017, 76(2): 355-363.

[10] Choe JY, Prodanovic N, Niebrzydowski J, *et al*. A randomised, double-blind, phase Ⅲ study comparing SB2, an infliximab biosimilar, to the infliximab reference product remicade in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy[J]. Ann Rheum Dis, 2017, 76(1): 58-64.

[11] Goffe B, Cather JC. Etanercept: an overview[J]. J Am Acad Dermatol, 2003, 49(Suppl 2): S105-S111.

[12] Moots RJ, Xavier RM, Mok CC, *et al*. The impact of anti-drug antibodies on drug concentrations and clinical outcomes in rheumatoid arthritis patients treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: results from a multinational, real-world clinical practice, non-interventional study[J]. PLoS One, 2017, 12(4): e0175207.

[13] Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, *et al*. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial[J]. Lancet, 2004, 363(9410): 675-681.

[14] Yamanaka H, Kamatani N, Tanaka Y, *et al*. A comparative study to assess the efficacy, safety, and immunogenicity of YLB113 and the etanercept reference product for the treatment of patients with rheumatoid arthritis[J]. Rheumatol Ther, 2020, 7(1): 149-163.

[15] Chadwick L, Zhao S, Mysler E, *et al*. Review of biosimilar trials and data on etanercept in rheumatoid arthritis[J]. Curr Rheumatol Rep, 2018, 20(12): 84.

[16] Cvetkovic RS, Scott LJ. Adalimumab: a review of its use in adult patients with rheumatoid arthritis[J]. BioDrugs, 2006, 20(5): 293-311.

[17] Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, *et al*. The PREMIER study: a multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment[J]. Arthritis Rheum, 2006, 54(1): 26-37.

[18] Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, *et al*. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab(a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial[J]. Arthritis Rheum, 2004, 50(5): 1400-1411.

[19] Lu X, Hu R, Peng L, *et al*. Effificacy and safety of adalimumab biosimilars: current critical clinical data in rheumatoid arthritis[J]. Front Immunol, 2021, 12: 638444.

[20] Oldfield V, Plosker GL. Golimumab: in the treatment of

rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis[J]. BioDrugs, 2009, 23(2): 125-135.

[21] Inman RD, Baraliakos X, Hermann KA, *et al*. Serum biomarkers and changes in clinical/MRI evidence of golimumab-treated patients with ankylosing spondylitis: results of the randomized, placebo-controlled GO-RAISE study[J]. Arthritis Res Ther, 2016, 18(1): 304.

[22] Smolen JS, Kay J, Doyle M, *et al*. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumor necrosis factor α inhibitors: findings with up to five years of treatment in the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 GO-AFTER study[J]. Arthritis Res Ther, 2015, 17(1): 14.

[23] Kerschbaumer A, Sepriano A, Smolen JS, *et al*. Effificacy of pharmacological treatment in rheumatoid arthritis: a systematic literature research informing the 2019 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis[J]. Ann Rheum Dis, 2020, 79(6): 744-759.

[24] Miyazaki Y, Nakano K, Nakayamada S, *et al*. Serum TNF-α levels at 24 h after certolizumab pegol predict effectiveness at week 12 in patients with rheumatoid arthritis from TSUBAME study[J]. Arthritis Res Ther, 2021, 23(1): 154.

[25] Takeuchi T, Kawanishi M, Nakanishi M, *et al*. Efficacy and safety of the anti-TNF multivalent NANOBODY® compound ozoralizumab in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: a 52-week result of a phase Ⅱ/Ⅲ study(OHZORA trial)[J]. Mod Rheumatol, 2023, 33(5): 883-890.

[26] Ishiwatari-Ogata C, Kyuuma M, Ogata H, *et al*. Ozoralizumab, a humanized anti-TNFα NANOBODY® compound, exhibits efficacy not only at the onset of arthritis in a human TNF transgenic mouse but also during secondary failure of administration of an anti-TNFα IgG[J]. Front Immunol, 2022, 13: 853008.

[27] Raimondo MG, Biggioggero M, Crotti C, *et al*. Profile of sarilumab and its potential in the treatment of rheumatoid arthritis[J]. Drug Des Dev Ther, 2017, 11: 1593-1603.

[28] Burmester GR, Lin Y, Patel R, *et al*. Effificacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis(MONARCH): a randomised, doubleblind, parallel-group phase Ⅲ trial[J]. Ann Rheum Dis, 2017, 76(5): 840-847.

[29] Buch MH, Vital EM, Emery P. Abatacept in the treatment of rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Res Ther, 2008, 10(Suppl 1): S5.

[30] Harigai M, Ishiguro N, Inokuma S, *et al*. Safety and effectiveness of abatacept in Japanese non-elderly and elderly patients with rheumatoid arthritis in an all-cases post-marketing surveillance[J]. Mod Rheumatol, 2019, 29(5): 747-755.

[31] De Vita S, Zaja F, Sacro S, *et al*. Efficacy of selective B cell blockade in the treatment of rheumatoid arthritis: evidence for a pathogenetic role of B cells[J]. Arthritis Rheum, 2002, 46(8): 2029-2033.

[32] Reddy V, Klein C, Klein C, *et al*. Obinutuzumab induces superior B-cell cytotoxicity to rituximab in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus patient samples[J]. Rheumatology(Oxford), 2017, 56(7): 1227-1237.

[33] Kaegi C, Wuest B, Crowley C, *et al*. Systematic review of safety and efficacy of second- and third-generation CD20-targeting biologics in treating immune-mediated disorders[J]. Front Immunol, 2022, 12: 788830.

[34] Tanaka Y. The JAK inhibitors: do they bring a paradigm shift for the management of rheumatic diseases?[J]. Rheumatology(Oxford), 2019, 58(Suppl 1): i1-i3.

[35] Nash P, Kerschbaumer A, Dörner T, *et al*. Points to consider for the treatment of immune-mediated inflammatory diseases with Janus kinase inhibitors: a consensus statement[J]. Ann Rheum Dis, 2021, 80(1): 71-87.

[36] Combe B, Kivitz A, Tanaka Y. *et al*. Filgotinib versus placebo or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: a phase Ⅲ randomised clinical trial[J]. Ann Rheum Dis, 2021, 80(7): 848-858.

[37] Rubbert-Roth A, Enejosa J, Pangan AL, *et al*. Trial of upadacitinib or abatacept in rheumatoid arthritis[J]. N Engl J Med, 2020, 383(16): 1511-1521.

[38] Traves PG, Murray B, Campigotto F, *et al*. JAK selectivity and the implications for clinical inhibition of pharmacodynamic cytokine signalling by filgotinib, upadacitinib, tofacitinib and baricitinib[J]. Ann Rheum Dis, 2021, 80(7): 865-875.

[39] Abuqayyas L, Chen PW, Dos Santos MT, *et al*. Pharmacokinetics and pharmacokinetic/pharmacodynamic properties of rozibafusp alfa, a bispecific inhibitor of BAFF and ICOSL: analyses of phase Ⅰ clinical trials[J]. Clin Pharmacol Ther, 2023, 114(2): 371-380.

（编辑：虞 瑛）