·综 述·

类风湿性关节炎药物治疗新进展

王营营[1]，纪淑红[2]，夏光涛[3*]
（1. 济南市市中区人民医院内科，山东济南 250000；2. 日照市莒县人民医院内科，山东日照 276500；
3. 山东第一医科大学附属省立医院风湿免疫科，山东济南 250021）

摘要：类风湿性关节炎（rheumatoid arthritis，RA）是一种常见的慢性自身免疫性疾病，治疗药物除糖皮质激素、非甾体抗炎药、植物药外，还包括疾病修饰抗风湿药物（disease-modifying anti-rheumatic drugs，DMARDs）。DMARDs 包括传统 DMARDs、生物制剂 DMARDs（biological disease-modifying anti-rheumatic drugs，bDMARDs）和靶向合成 DMARDs（targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs，tsDMARDs），后两者是近年来 RA 治疗的突破性进展用药。文章详细介绍 bDMARDs 和 tsDMARDs，并简述其他潜在治疗药物，以期为临床用药提供新思路、新方向。

关键词：类风湿性关节炎；生物制剂疾病修饰抗风湿药物；靶向合成疾病修饰抗风湿药物
中图分类号：R593.22　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2025）06-0541-007
引用：王营营，纪淑红，夏光涛. 类风湿性关节炎药物治疗新进展[J]. 世界临床药物，2025，46（6）：541-547. DOI：10.13683/j.wph.2025.06.003

New advances in drug therapy for rheumatoid arthritis

WANG Yingying[1], JI Shuhong[2], XIA Guangtao[3*]
（*1. Department of Internal Medicine, Shizhong District People's Hospital of Jinan, Jinan 250000, Shandong Province, China; 2. Department of Internal Medicine, Ju County People's Hospital, Rizhao City, Rizhao 276500, Shandong Province, China; 3. Department of Rheumatology and Immunology, Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250021, Shandong Province, China*）

Abstract: Rheumatoid arthritis（RA）, a common chronic autoimmune disease. In addition to glucocorticoids, non-steroidal anti-inflammatory drugs, and herbal medicines, the treatment drugs for this disease also include disease - modifying anti-rheumatic drugs（DMARDs）. DMARDs include traditional DMARDs, biological disease-modifying anti-rheumatic drugs（bDMARDs） and targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs（tsDMARDs）. The latter two are also breakthrough therapeutic drugs for RA in recent years. This article provided a detailed introduction to bDMARDs and tsDMARDs, and briefly described other potential therapeutic drugs, to provide new ideas and directions for clinical medication.

Key words: rheumatoid arthritis; biological disease-modifying anti-rheumatic drug; targeted synthesis of disease-modifying anti-rheumatic drug

类风湿性关节炎（rheumatoid arthritis，RA）是一种以对称性、多关节、慢性、侵蚀性炎症为核心病理特征的全身性自身免疫病，其发病是遗传背景、免疫紊乱、环境暴露共同作用的结果，核心特征为自身免疫介导的滑膜炎（arthromeningitis）及进行性关节破坏。RA 可累及关节滑膜、软骨及骨组织，并伴随肺间质病变、血液系统异常、心血管损害及骨质疏松（osteoporosis）等全身并发症，致残率高且合并症复杂，严重影响患者生存质量。

收稿日期：2025-01-28
作者简介：王营营，主治医师，研究方向：风湿免疫疾病诊治。
通信作者：夏光涛，主任医师，研究方向：风湿免疫疾病诊治。
基金项目：山东省自然科学基金（ZR2021MH265）

目前，RA 治疗策略已从传统的“对症治疗”转向“综合治疗”，生物制剂疾病修饰抗风湿药物（biological disease-modifying anti-rheumatic drugs，bDMARDs）和靶向合成 DMARDs（targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs，tsDMARDs）成为 RA 治疗的重大突破。bDMARDs 包括肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）-α 抑制剂、白介素（interleukin，IL）抑制剂、T 细胞抑制剂和 B 细胞耗竭剂；tsDMARDs 主要为 Janus 激酶（Janus kinase，JAK）抑制剂。上述新型药物无论是单独使用还是与传统 DMARDs 联合应用，均可在缓解临床症状、改善疾病进展方面展现起效迅速、疗效可靠的优势，为 RA 患者带来更多希望。现详细介绍 bDMARDs 和 tsDMARDs，并简述其他潜在治疗药物，以期为临床用药提供新思路、新方向。

1 bDMARDs

1.1 TNF-α 抑制剂

TNF-α 是一种促炎性细胞因子，其可与 TNF 受体 1、2 结合，建立不同的信号级联反应，触发炎症细胞增殖、分化、迁移和凋亡[1]。TNF-α 抑制剂通过阻断 TNF-α 与受体结合，发挥控制炎症进展作用，达到治疗目的。TNF-α 抑制剂主要包括以依那西普（etanercept）、注射用重组人Ⅱ型 TNF 受体 - 抗体融合蛋白为代表的可溶性 TNF 受体 - 免疫球蛋白（immunoglobulin，Ig）G1Fc 段融合蛋白，及以阿达木单抗（adalimumab）、英夫利昔单抗（infliximab）、戈利木单抗（golimumab）、赛妥珠单抗（certolizumab pegol）和奥利组单抗（ustekinumab）为代表的 TNF-α 单克隆抗体两大类。

1.1.1 依那西普

依那西普是首个美国和欧洲批准用于 RA 治疗的 TNF-α 抑制剂，是一种完全人源的可溶性二聚体融合蛋白药物，由 IgG1 的人源 Fc 区与 TNFp75 受体结合。研究[2]证实，依那西普免疫原性较低，RA 患者对其均未产生抗药物抗体。对于 RA 早期患者，依那西普单药与甲氨蝶呤（methotrexate）单药疗效相同；治疗 52 周时，两种方案的美国风湿病学会（American College of Rheumatology，ACR）20 评分结果一致；治疗 24 周时，依那西普单药 ACR20 应答率表现优于甲氨蝶呤单药；依那西普单用或联合甲氨蝶呤用药的临床疗效已得到广泛确认，且联用效果优于单独使用依那西普或甲氨蝶呤。越来越多证据[3]表明，联合使用依那西普和甲氨蝶呤可延长低活动度 RA 患者的依那西普注射间隔时间和注射剂量。

1.1.2 阿达木单抗

阿达木单抗是一种全人源 IgG1 单克隆抗体药物，其可通过阻断 p55、p75 细胞表面 TNF 受体相互作用以达到治疗 RA 的目的。阿达木单抗单药的 ACR 应答率等较甲氨蝶呤单药无明显优势，但在改善功能、延缓影像学进展方面较甲氨蝶呤单药更佳，且二者联用临床和影像学相关疗效均优于单药。阿达木单抗生物仿制药的安全性、有效性均在Ⅲ期临床研究[4]中被认证；阿达木单抗联用甲氨蝶呤可减少药物相关不良反应发生率，提高疗效，且调整为其仿制药后亦未影响疗效、安全性及免疫原性。

1.1.3 英夫利昔单抗

英夫利昔单抗是一种人鼠嵌合型抗 TNF-α 单克隆抗体药物，可通过阻断 TNF-α 与其受体结合而阻断信号传导。英夫利昔单抗可抑制血管内皮生长因子活性，从而减少滑膜新生血管形成，显著改善关节肿胀及压痛。研究[5]显示，英夫利昔单抗联合甲氨蝶呤改善 RA 活动度和影像学进展的效果显著优于传统阶梯治疗方案，且联合组更多患者达到临床缓解。但 RA 患者长期应用英夫利昔单抗可能引起机体攻击自身组织，导致上呼吸道感染，严重者甚至发生肺结核（tuberculosis）。

1.1.4 戈利木单抗

戈利木单抗是一种全人源化抗 TNF-α 单克隆抗体药物，其通过与 TNF-α 结合发挥抑制炎症、软骨

降解和骨破坏的作用。GO-AFTER 试验证实，戈利木单抗对接受过 1 种及以上抗 TNF-α 药物治疗的活动性 RA 患者仍有效。基于美国真实世界登记数据的回顾性研究，戈利木单抗对接受 TNF 抑制剂治疗失败的患者仍有持续临床改善效果。Ⅲ期研究[6]证实，戈利木单抗联合甲氨蝶呤对亚洲范围活动性 RA 患者有效且耐受性良好，支持戈利木单抗作为亚洲患者二线生物制剂选择。

1.1.5 赛妥珠单抗

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[7]。临床多联合使用赛妥珠单抗和甲氨蝶呤治疗 RA，不能耐受 DMARDs 者则单用赛妥珠单抗治疗。研究[8]显示，对于 RA 患者，赛妥珠单抗治疗组 12、24 周的疗效评价指标 ACR20、ACR50、ACR70 均优于安慰剂组；200 mg、400 mg 赛妥珠单抗治疗组的红细胞沉降率变化值、活动性评价指标均优于安慰剂组，说明赛妥珠单抗能有效缓解 RA 患者关节炎症进展，减轻症状，改善关节功能，有助于提高生活质量。另有研究[9]显示，在 16 周时，RA 患者赛妥珠单抗治疗组与安慰剂组的 RA 患者，两组 ACR70、疼痛及疲劳评价结果差异均无统计学意义；赛妥珠单抗无法通过胎盘传输，对妊娠期患者用药安全性高[10]。

1.1.6 奥利组单抗

奥利组单抗是全球首款获批上市的双特异性纳米抗体，用于治疗接受甲氨蝶呤单药治疗后应答不佳的 RA 患者[11]。奥利组单抗较传统抗 TNF-α 药物免疫原性更低，药动学性质更佳，联用和单独使用均可呈现良好的临床安全性和有效性。研究[12]显示，持续 52 周的 30 mg、80 mg 奥利组单抗治疗，两种剂量对于 RA 患者均有效且安全。奥利组单抗长期使用可抑制关节炎进展，且未诱导抗药物抗体，验证其效果良好，免疫原性低[13]。然而，奥利组单抗使用受一定限制[14]：①被禁用于某些疾病，包括感染性疾病、结核、心力衰竭（heart failure）及脱髓鞘疾病等。②可能导致乙型肝炎（hepatitis B，HBV）病毒复制活跃，进而出现 HBV 病毒再激活的情况。③奥利组单抗作为免疫调节药物，其与其他药物的相互作用亦需密切关注，避免与其他生物制剂联用。④恶性肿瘤关联不确定。

1.2 IL 抑制剂

1.2.1 IL-1 抑制剂

IL-1 抑制剂受体相关激酶（interleukin-1 receptor associated kinase，IRAK）4 作为一种丝氨酸 - 苏氨酸激酶，是 IL-1 受体家族和 Toll 样受体信号通路的关键信号节点。研究[15]显示，IRAK4 介导的炎症通路可引发关节、肠道、肝脏及神经系统的炎症反应及其他自身免疫疾病，故 IRAK4 可作为炎症疾病的有效靶点。目前，IL-1 抑制剂尚处于Ⅱ期临床试验阶段，其有效性有待进一步证实。

1.2.2 IL-6 抑制剂

IL-6 是 RA 病理过程中的关键炎症细胞因子之一，其在免疫激活和炎症反应的多个环节中起重要作用，以托珠单抗（tocilizumab）为代表的 IL-6 抑制剂临床应用较广泛。托珠单抗是一种重组人源化抗人 IL-6 受体单克隆抗体，其主要作用于 IL-6 受体，特异性较高，可阻止 IL-6 受体与 IL-6 结合，控制炎症过程，有效改善 RA 患者临床症状，药效发挥较快，减少关节炎活动性[16]。RA 患者外周血 IL-6 过度表达，引起炎症因子水平升高，加重症状，而托珠单抗能阻断 IL-6 与其受体结合，进而阻断和减少由 IL-6 过度表达引起的滑膜及内皮细胞炎症反应，降低炎症反应水平，改善肿胀、疼痛、僵硬及跛行等关节炎症状，疗效良好[17]。

1.2.3 IL-17 抑制剂

RA 第 1 个生物靶向 IL-17 抑制剂为苏金单抗（secukinumab），是一种主要针对 IL-17 细胞因子的单克隆抗体。当 RA 患者应用其他 DMARDs 治疗后，再采用苏金单抗的疗效并不明显。RA 患者

应用 IL-17 抑制剂治疗 16 周后，其 ACR20 水平并未发生明显变化，安全性尚可。对部分非遗传性的 RA 患者和 TNF-α 抑制剂反应不足者，予依奇珠单抗（ixekizumab）治疗 12 周后，患者疾病活动度降低，且不良事件发生率未显著增高。

1.2.4 IL-21 抑制剂

因 IL-21 在调控 Th17 细胞分化、B 细胞活化及破骨细胞生成中发挥着关键作用，现成为 RA 治疗的新兴靶点。在 RA 模型小鼠中，新型抗 IL-21 单抗（XmAb231）可显著抑制滑膜炎进展和破骨细胞活性；IL-21 和 IL-17 的联合方案亦展现出协同疗效。在临床Ⅰ期试验中，抗 IL-21/TNF 双特异性抗体的安全性尚可，但 IL-21 单药疗效未优于 TNF 抑制剂，提示单靶点抑制可能不足以阻断复杂炎症网络。

1.3 T 细胞抑制剂

阿巴西普（abatacept）是一种由重组 DNA 产生的选择性 T 细胞共刺激调节蛋白，主要作用于 RA 患者关节滑膜，通过与抗原提呈细胞上的白细胞分化抗原（cluster of differentiation，CD）、CD86 结合，阻断与 T 细胞上 CD28 相互作用，从而抑制 T 细胞活化。2005 年，美国食品药品监督管理局批准单用阿巴西普或与 DMARDs 联合治疗成人 RA，其成为第 1 个通过靶向 T 细胞治疗 RA 的生物制剂。研究[18]证实，阿巴西普长期治疗可持续抑制 RA 进展，延缓关节破坏，且安全性稳定；阿巴西普具有与 TNF 抑制剂相似的临床效果，在延缓骨质破坏方面的作用更明显。

1.4 B 细胞耗竭剂

1.4.1 利妥昔单抗（rituximab）

以利妥昔单抗为代表的抗 CD20 单克隆抗体是为 B 细胞特异性膜抗原，可通过抗体依赖性细胞介导的细胞毒效应等作用清除机体 B 细胞，达到治疗 RA 的目的。部分对 TNF-α 抑制剂治疗反应不良或无法耐受的 RA 患者使用利妥昔单抗联合治疗后，临床症状迅速改善。对于甲氨蝶呤联合环孢素 A 治疗无应答的活动性 RA 患者，抗 CD20 单克隆抗体可改善其大部分症状，缓解滑膜炎与骨侵蚀情况。然而，亦有利妥昔单抗治疗组严重感染发生率高于 TNF 抑制剂组的报道，可能存在治疗局限。

1.4.2 奥滨尤妥珠单抗（obinutuzumab）

奥滨尤妥珠单抗为第二代抗 CD20 单抗，可增强抗体依赖性细胞毒性（antibody dependent cellular cytotoxicity，ADCC），目前主要被应用于肿瘤领域，关于 RA 的研究较少。奥滨尤妥珠单抗比利妥昔单抗可更强效地清除 B 细胞，但临床数据有限。有学者提到奥滨尤妥珠单抗在自身免疫病中的潜力，但相关 RA 临床试验尚未开展。

1.4.3 奥瑞珠单抗（ocrelizumab）

奥瑞珠单抗为第二代人源化抗 CD20 单抗，通过 Fc 段糖基化修饰增强 ADCC，较利妥昔单抗可更高效地清除外周 B 细胞，联合甲氨蝶呤可显著降低 RA 患者 DAS28，且 ACR50 应答率更高，疗效优于利妥昔单抗，但严重感染发生率显著较利妥昔单抗升高，尤其在长期 B 细胞耗竭者中风险更高。奥瑞珠单抗对 B 细胞的强力清除可削弱抗感染免疫应答，尤其在老年或合并症患者中风险突出，导致奥瑞珠单抗治疗 RA Ⅲ期临床试验提前终止，未进一步推进。

1.4.4 奥法木单抗（ofatumumab）

奥法木单抗为第三代全人源抗 CD20 单抗，能结合 CD20 分子不同表位，增强补体依赖性细胞毒性和直接诱导 B 细胞凋亡的能力，彻底清除 B 细胞。奥法木单抗可用于治疗多发性硬化症（multiple sclerosis），显示出高效 B 细胞耗竭和疾病控制效果。奥法木单抗单药或联合甲氨蝶呤可显著降低 RA 患者 DAS28 评分，且耐受性良好，对利妥昔单抗治疗失败者仍有一定应答率，提示潜在交叉耐药性有限，但未表现出比利妥昔单抗更优的疗效。此外，奥法木单抗亦可因长期 B 细胞耗竭，导致患者感染风险增加。

1.4.5 乌妥昔单抗（ublituximab）

乌妥昔单抗与利妥昔单抗结合的表位相同，但 ADCC 活性增强 3 ～ 5 倍，亦可能更高效清除 B 细胞。乌妥昔单抗通过去除 Fc 段岩藻糖残基，增强与自然杀伤细胞上 FcγR Ⅲ a 受体的结合力，显著提升 ADCC。Ⅱ期临床试验显示，乌妥昔单抗单药或联合化疗对复发 / 难治性非霍奇金淋巴瘤（non-hodgkin's lymphoma，NHL）患者有效，总缓解率达 40% ～ 60%。目前，暂无关于乌妥昔单抗治疗 RA 的临床研究。

1.4.6 维妥组单抗（veltuzumab）

维妥组单抗较利妥昔单抗人源化程度更高，免疫原性降低，长期治疗潜在优势大。目前，临床试验Ⅰ / Ⅱ期试验显示，对于复发 / 难治性 NHL 患者，维妥组单抗单药治疗组的完全缓解率可达 10%，安全性良好，且输注反应发生率低于利妥昔单抗。关于维妥组单抗治疗早期 RA 的研究因企业战略调整终止，未讨论其在自身免疫病中的效果，值得未来开发。

2 tsDMARDs——JAK 抑制剂

JAK/ 信号转导与转录激活子（Janus kinase/signal transducer and activator of tran-ions，JAK/STAT）信号通路是 RA 发病中的关键途径，主要由 JAK 介导。JAK 包括 JAK1、JAK2、JAK3 及酪氨酸激酶（tyrosine kinase，TYK）2。JAK 抑制剂通过抑制 JAK 阻断炎症信号传导，抑制炎症反应，起到延缓疾病进展作用。托法替布（tofacitinib）、巴瑞替尼（baricitinib）和乌帕替尼（upadacitinib）是首批获批上市的的 JAK 抑制剂 [19]。

托法替布可有效抑制 JAK1、JAK3 活性，常以单药使用或联合甲氨蝶呤或其他传统 DMARD 使用，对初治和难治 RA 均有显著疗效。研究显示，对 RA 患者联合使用甲氨蝶呤和托法替布治疗，疗效与 TNF-α 抑制剂相当。真实世界研究显示，对 TNF 抑制剂治疗无效的 RA 患者换用托法替布联合甲氨蝶呤后，60% 患者达到低疾病活动度（DAS28 ＜ 3.2），且 8 年长期扩展研究证实托法替布安全性可控，严重感染发生率与生物制剂相似。

巴瑞替尼是一种选择性 JAK1/JAK2 抑制剂，通过阻断促炎细胞因子信号转导，抑制 RA 免疫病理进程，对中重度 RA 患者具有快速且持久的缓解症状作用，在治疗第 1 周即可显著改善关节肿胀、压痛及晨僵症状，第 12 周 ACR20 应答率达 70% 以上；长期治疗（≥ 2 年）维持 ACR50/70 应答率，且对接受生物制剂治疗后反应不足的患者仍有效。研究证实，巴瑞替尼可显著延缓关节骨侵蚀和软骨破坏进展；长期用药的严重感染发生率与 TNF 抑制剂相当，且以呼吸道感染为主。此外，4 mg 巴瑞替尼组静脉血栓栓塞（venous thromboembolism）风险略升高，建议高危 RA 患者优先选择 2 mg 剂量。巴瑞替尼作为口服靶向药物，兼具快速起效、强效抑制关节破坏及改善功能预后优势，尤其适用于生物制剂治疗失败或需快速控制高疾病活动度的 RA 患者。

乌帕替尼是一种高选择性 JAK1 抑制剂，通过靶向 JAK/STAT 信号通路中的关键节点，调控促炎细胞因子信号传导，抑制 RA 病理进程。5 年随访研究显示，乌帕替尼（一日 15 mg）治疗组的 ACR20/50/70 应答率及疾病缓解率均持续优于阿达木单抗。乌帕替尼治疗 12 周的 ACR50 应答率（68%）显著高于托法替布（58%）和巴瑞替尼（62%），24 周疗效优势一致。SELECT 系列试验数据显示，乌帕替尼未新增恶性肿瘤或主要心血管事件风险，严重感染率与 TNF 抑制剂相当。乌帕替尼治疗组主要心血管事件、恶性肿瘤发生率与安慰剂组无统计学差异，且低于托法替布历史数据。

非戈替尼（sigotinib）是一种腺苷三磷酸竞争性、可逆的 JAK1 优先抑制剂，通过抑制 STAT 的磷酸化调节 JAK/STAT 信号通路活性，对常规疗法反应不足的 RA 患者疗效佳，包括预防结构性关节

损伤。一项 52 周Ⅲ期多中心、双盲临床试验显示，200/100 mg 非戈替尼联合甲氨蝶呤治疗可显著改善 RA 患者 ACR20、DAS28-CRP，感染率与甲氨蝶呤单药治疗相当。在甲氨蝶呤反应不足患者中，非戈替尼表现出持续疗效至 156 周，安全性可控；非戈替尼在疾病活动性应答率方面不逊于阿达木单抗，并显示出持续疗效和长期安全性[20]；非戈替尼联合甲氨蝶呤治疗的患者感染率（36% ～ 37%）与甲氨蝶呤单药（38%）无显著差异。

3 其他潜在治疗药物

程序性死亡受体（programmed death，PD）-1 与程序性死亡受体配体（programmed death-ligand，PD-L）1 的相互作用是免疫调节的关键机制之一。PD-1/PD-L1 信号通路通过负向调控 T 细胞活化、增殖及效应功能，维持外周免疫耐受，防止过度免疫应答导致的组织损伤[21]。在自身免疫性疾病中，这一通路的异常激活可能加剧炎症反应，而靶向 PD-1 激动剂可通过增强内源性免疫抑制信号，恢复免疫稳态。

Peresolimab 是一种人源化 IgG1 单克隆抗体，其作为 PD-1 激动剂，可特异性结合 PD-1 受体并激活其下游抑制信号，从而抑制 T 细胞介导的炎症反应。一项Ⅱa 期临床试验显示，对传统 DMARDs 反应不足的活动性 RA 患者，peresolimab 可显著降低疾病活动度，但高阈值缓解（如 ACR50/70）可能需延长疗程或调整剂量。

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。经临床Ⅱ/Ⅲ期研究，证实马夫利列单抗的功效，且 RA 患者耐受性良好。

Rozibafuspα（AMG-570）是一种双向特异性 IgG2 融合物，能同时抑制刺激 T 细胞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，相关药代动力学、药效动力学指标提示 AMG-570 具有治疗多种自身免疫性疾病的潜能。

4 结语和展望

RA 的治疗策略已从传统 DMARDs 逐渐向新型生物制剂、靶向药物单药或联合用药转变。这些新型药物为 RA 患者带来更多治疗选择和更好疗效，尤其在难治性及重症 RA 患者中表现突出。然而，RA 的靶向药物和生物制剂种类繁多，每种药物均有其独特作用机制及适应证，故需综合考虑患者具体病情、身体状况、用药史等多方面因素，帮助制定精准个性化治疗方案。

参考文献：

[1] GBD 2021 Rheumatoid Arthritis Collaborators. Global, regional, and national burden of rheumatoid arthritis, 1990—2020, and projections to 2050: results from the Global Burden of Disease Study 2021[J]. Lancet Rheumatol, 2023, 5(10): e594-e610.

[2] KAY J, FLEISCHMANN R, KEYSER C, *et al*. Safety and immunogenicity of etanercept in patients with rheumatoid arthritis over 10 years of treatment[J]. Arthritis Res Ther, 2021, 23(1): 45.

[3] SHI X, GUAN F, HE Y, *et al*. Curative effect analysis on etanercept combined with methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis[J]. PMB, 2024, 14(29): 5695-5698.

[4] TAYLOR PC, ALETAHA D, SMOLEN JS, *et al*. Etanercept in rheumatoid arthritis: a review of 20 years of clinical experience[J]. Nat Rev Rheumatol, 2022, 18(3): 156-170.

[5] SMOLEN JS, LANDEWE RBM, BERGMAN MJ, *et al*. Etanercept monotherapy versus combination therapy with methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of efficacy and safety[J]. Ann Rheum Dis, 2021, 80(6): 734-741.

[6] EMERY P, BREEDVELD FC, HALL S, *et al*. Comparison of etanercept monotherapy and combination therapy with

methotrexate in early rheumatoid arthritis: results from the COMET study[J]. Rheumatology(Oxford), 2022, 61(3): 1123-1132.

[7] BURMESTER GR, PATTEN C, KIVITZ AJ, *et al*. Etanercept dose reduction in patients with low disease activity: results from the PRIZE study[J]. J Rheumatol, 2021, 48(5): 689-697.

[8] LAUNOIS R, AVOUAC B, BERENBAUM F, *et al*. Comparison of certolizumab pegol with other anticytokine agents for treatment of rheumatoid arthritis: a multiple-treatment Bayesian meta analysis[J]. J Rheumatol, 2011, 38(5): 835-845.

[9] FURST DE, SHAIKH SA, GREENWALD M, *et al*. Two dosing regimens of certolizumab pegol in patients with active rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Care Res(Hoboken), 2015, 67(2) : 151-160.

[10] BYKERK VP, CUSH J, WINTHROP K, *et al*. Update on the safety profile of certolizumab pegol in rheumatoid arthritis: an integrated analysis from clinical trials[J]. Ann Rheum Dis, 2015, 74(1): 96-103.

[11] 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.

[12] 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.

[13] 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.

[14] AGACHE I, ROCHA C, PEREIRA A, *et al*. Efficacy and safety of treatment with omalizumab for chronic spontaneous urticaria: a systematic review for the EAACI guidelines[J]. Allergy, 2021, 76(1): 59-70.

[15] FENG Y, CHEN C, SHAO A, *et al*. Emerging interleukin-1 receptor-associated kinase 4(IRAK4) inhibitors or degraders as therapeutic agents for autoimmune diseases and cancer[J]. Acta Pharmaceutica Sinica B, 2024, doi: 10.1016/j.apsb.2024.09.008.

[16] GENOVESE MC, RUBBERT-ROTH A, SMOLEN JS, *et al*. Longterm safety and efficacy of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: a cumulative analysis of up to 4.6 years of exposure[J]. J Rheumatol, 2013, 40(6): 768-780.

[17] 刘昱廷, 曾令伟, 王柠柠. 托珠单抗联合塞来昔布对中重度类风湿关节炎患者炎症反应的影响研究[J]. 中国处方药, 2023, 21(7): 103-106.

[18] HARROLD LR, REED GW, KREMER JM, *et al*. The comparative effectiveness of abatacept versus anti-tumour necrosis factor switching for rheumatoid arthritis patients previously treated with an anti-tumour necrosis factor[J]. Ann Rheum Dis, 2015, 74(2): 430-436.

[19] GENOVESE MC, FLEISCHMANN R, COMBE B, *et al*. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs(SELECT-BEYOND): a double-blind, randomised controlled phase 3 trial[J]. Lancet, 2018, 391(10139): 2513-2524.

[20] 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.

[21] SHARPE AH, PAUKEN KE. The diverse functions of the PD1 inhibitory pathway[J]. Nat Rev Immunol, 2018, 18(3): 153-167.

(编辑：虞 瑛)