

靶向 JAK 治疗自身免疫病的小分子药物研究进展

唐晓楠, 张海婧, 王文杰, 吴练秋*

(中国医学科学院、北京协和医学院药物研究所, 北京 100050)

摘要: 自身免疫病是指机体对自身抗原发生免疫反应导致自体组织损伤所引起的一系列疾病, 通常包括类风湿关节炎 (RA)、系统性红斑狼疮 (SLE) 和银屑病等。JAKs (Janus kinases) 为一类非受体酪氨酸激酶, 是调控许多炎性细胞因子合成及释放所必需的信号转导介质, 而这些炎性因子与自身免疫病的发生和发展密切相关。研究表明靶向 JAK 小分子抑制剂可通过调节炎性因子的信号转导通路而发挥其抗炎和免疫调节的药理学活性。本文对近年来在研及上市靶向 JAK 治疗自身免疫病的小分子药物进行梳理和归纳, 旨在为该类药物的一步研发提供参考。

关键词: JAK; JAK/STAT; 小分子药物; 自身免疫病

中图分类号: R967

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2018) 10-1591-07

Research progress of small-molecule drugs targeting JAK in autoimmune diseases

TANG Xiao-nan, ZHANG Hai-jing, WANG Wen-jie, WU Lian-qiu*

(Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China)

Abstract: Autoimmune disease refers to a series of diseases caused by the body's immune response to autoantigens leading to autologous tissue damage. The examples include rheumatoid arthritis (RA), systemic lupus erythematosus (SLE) and psoriasis, etc. Janus kinases (JAKs) are a class of non-receptor tyrosine kinases that are essential signaling mediators in the signal transduction and expression of the inflammatory cytokines, which are closely related to the occurrence and development of the autoimmune diseases. Studies have shown that the inhibitors targeting JAK can exert anti-inflammatory and immuno-modulatory pharmacological activities by modulation of the cell signaling pathways related to the inflammatory cytokines. In this paper, the literature about small-molecule drugs targeting JAK on autoimmune diseases in recent years are summarized to provide valuable information for the research and development of drugs.

Key words: JAK; JAK/STAT; small-molecule drug; autoimmune disease

自身免疫病是指机体对自身抗原发生免疫反应而导致自体组织损伤所引起的一系列疾病, 包括类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA)、系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE)、炎症性肠病

(inflammatory bowel disease, IBD) 和银屑病 (psoriasis) 等。近现代医学研究发现, 自身免疫病的产生与机体内炎性细胞因子 (cytokines) 合成和释放的失衡密切相关, 该发现也推动越来越多自身免疫病相关细胞因子及信号通路的研究^[1]。JAKs (Janus kinases) 是许多下游炎性细胞因子必需的信号转导介质, 因此靶向 JAKs 的小分子抑制剂能够通过影响下游炎性因子的信号转导而发挥抗炎和免疫调节的药理作用^[2]。研究表明, JAKs 为一类非受体酪氨酸激酶, 包括 JAK1、

收稿日期: 2018-03-30; 修回日期: 2018-05-03.

基金项目: 北京市自然科学基金面上项目 (7172139); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目 (2016-12M-3-011).

*通讯作者 Tel: 86-10-63031589, E-mail: wlq@imm.ac.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2018-0281

JAK2、TYK2 (tyrosine kinase 2) 和 JAK3。本文以 JAK1、JAK2、TYK2 和 JAK3 为切入点, 就治疗自身免疫病靶向小分子药物的最新研究进展进行综述。

1 JAKs 的生物学特性和 JAK/STAT 信号通路

JAKs 通过催化与之相连的信号转导与转录激活因子 (signal transducers and activators of transcription, STATs) 使其酪氨酸磷酸化而激活, 从而介导细胞的增殖、分化、凋亡及免疫调节等一系列生物学过程。

1.1 JAKs 的结构与功能

JAKs 是一类非受体型酪氨酸蛋白激酶家族, 包括 JAK1、JAK2、TYK2 和 JAK3。JAK1、JAK2 和 TYK2 广泛存在于各种组织和细胞中, 能被多种细胞因子激活; 而 JAK3 仅仅存在于骨髓和淋巴系统中, 只在白细胞中表达。JAKs 具有 7 个同源区 (JH1~JH7), JH1 区为激酶区, 是 C 末端的酪氨酸激酶结构域, 具有催化活性; JH2 区为伪激酶区, 不具有催化活性; JH3~JH7 的结构和功能尚不清楚, 或许与细胞因子受体的结合作用有关。与其他酪氨酸蛋白激酶不同, JAK 没有 Src 同源区 2 (SH2) 结构和 Src 同源区 3 (SH3) 结构。JAKs 既能催化与之相连的细胞因子受体发生酪氨酸磷酸化使其激活, 又能通过磷酸化含特定 SH2 区的信号分子而产生信号转导作用^[3]。

1.2 STATs 的结构和功能

JAKs 的底物为 STATs。STATs 是一类存在于胞浆、激活后转入细胞核内结合 DNA 的蛋白家族, 具 SH2 和 SH3 两类结构域。SH2 介导 STATs 与活化受体的酪氨酸残基结合, 诱导 STATs 二聚化, 并促使其与 DNA 结合; SH3 结构域能与富含 Pro 的基序 (motif) 结合, 它能够识别富含脯氨酸和疏水残基的蛋白质并与其结合, 从而介导蛋白与蛋白的相互作用。STATs 通过偶联上游信号分子磷酸化后的酪氨酸, 进入核内与 DNA 结合, 把胞外信号和胞内基因的表达调控直接联系起来^[4]。

1.3 JAK/STAT 信号通路转导方式

细胞因子与相应的受体结合后引起膜通道开放, 使与受体偶联的 JAK 激酶相互接近并活化。JAKs 被激活后, 会催化受体上的酪氨酸残基发生磷酸化修饰, 继而这些磷酸化的酪氨酸位点与周围的氨基酸序列形成“停泊位点” (docking site), 同时含有 SH2 结构域的 STATs 蛋白被招募到这个“停泊位点”。接着, JAKs 催化结合在受体上的 STATs 发生磷酸化修饰, 活化的 STATs 以二聚体的形式进入细胞核内与 DNA 结合, 调控基因的转录及表达, 这条信号转导途径被称为 JAK/STAT 信号通路^[5] (图 1)。

JAK/STAT 信号通路是一条与炎性细胞因子密切相关的细胞内信号转导通路, 参与机体细胞的增殖、分化、凋亡及免疫调节等许多重要的生物学过程, 尤其是其与自身免疫病的关系近年来受到越来越多的关注。例如, 白介素 (interleukin, IL)-6 是一种在许多自身免疫性和炎症性疾病中过度表达的促炎因子, 其信号转导通过 JAK/STAT 通路介导, 靶向 IL-6 单克隆抗体在临床治疗类风湿关节炎中取得较好的效果^[6], 证实了 JAK 依赖性细胞因子在免疫发病机制中的重要性, 因此, 推测靶向 JAK 可以开发应用于多种自身免疫病的治疗药物。

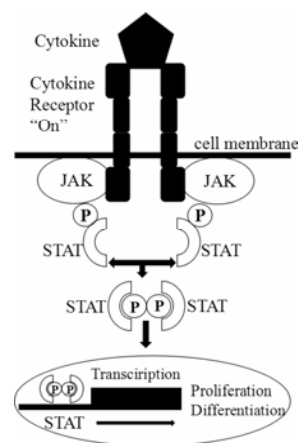


Figure 1 JAK/STAT signaling pathway

2 靶向 JAKs 的小分子药物

现已研究开发出多种应用于自身免疫病的 JAKs 小分子抑制剂, 基于它们的选择性和作用靶点不同, 可以将其分为非选择性 JAK 抑制剂、选择性 JAK 抑制剂以及 JAK 和其他激酶抑制剂。

2.1 非选择性 JAK 抑制剂

非选择性 JAK 抑制剂指的是一类同时作用于多个 JAKs 的小分子化合物, 这类化合物能阻断多条 JAK 相关信号通路, 对多种自身免疫病有效, 是目前临床上应用最为广泛的一类 JAKs 小分子抑制剂。

2.1.1 Tofacitinib

Tofacitinib 是一种有效的非选择性 JAK 抑制剂, 优先抑制与 JAK3 或 JAK1 相关细胞因子受体的信号转导, 对 JAK2 有轻微抑制作用, 但对 TYK2 无效。临床前实验研究显示, tofacitinib 可抑制 JAK1/JAK3 介导的 IL-2、IL-4、IL-6、IL-7、IL-15 和 IL-21 以及干扰素 (interferon, IFN)- α 和 IFN- γ 的信号转导, 并调节相关免疫和炎症反应过程, 从而抑制异常的信号通路转导, 有效控制自身免疫病病程, 同时其对 JAK2 和 TYK2 抑制作用微弱, 可缩小不良反应的发

生范围^[7]。

Tofacitinib 是一种可口服的有机小分子物质, 进入机体内后被迅速吸收, 半衰期较短, 生物利用度较高。相比于生物制剂或抗体药的皮下或静脉给药方式而言, tofacitinib 每日口服 2 次的给药方式更为便捷, 且 tofacitinib 在临床研究中一般耐受良好, 最严重的不良反应是感染, 以上呼吸道感染 (URTI) 和鼻咽炎较为常见^[8]。

Tofacitinib 枸橼酸盐为 Pfizer 公司开发的一种用于治疗中度至重度活动性类风湿关节炎的 JAK 小分子抑制剂, 于 2012 年首次在美国上市, 2013 年在日本获得批准^[9]。Tofacitinib 在美国申请批准用于治疗中重度慢性斑块型银屑病, 但在 2016 年终止了申请。2017 年 3 月, tofacitinib 被批准在中国上市, 它可与甲氨蝶呤或其他非生物改善病情抗风湿药 (DMARDs) 联用治疗对甲氨蝶呤反应不足或对其无法耐受的中度至重度活动性类风湿性关节炎成年患者。此外, tofacitinib 正在日本申请用于治疗关节炎和溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 的 II 期临床试验^[10]。

2.1.2 Baricitinib

Baricitinib 是 Incyte 和 Lilly 公司共同开发的第一个进入临床试验的 JAK1/JAK2 抑制剂, 强效抑制 JAK1 和 JAK2 (半数抑制浓度 IC₅₀ 分别为 5.9 和 5.7 nmol·L⁻¹), 但其对 TYK2 和 JAK3 的抑制效力较低。Baricitinib 能够有效地抑制 STATs 的磷酸化, 并且抑制随后产生的单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemotactic protein 1, MCP-1)、IL-17 和 IL-22 等致炎细胞因子的合成和释放^[11], 从而控制炎症及免疫性疾病的发展。

Baricitinib 口服生物利用度约为 79%, 半衰期为 12.5 h, 在体内主要以原型药形式经由肾脏和粪便排泄, 对肝药酶无较大影响。在应用 baricitinib 治疗活动性类风湿关节炎时, 会出现轻微感染、中性粒细胞减少、肌酐水平升高和低密度脂蛋白水平升高^[12]。

Baricitinib 首先被 FDA 批准用于治疗中风险和高风险的骨髓纤维化 (myelofibrosis, MF), 2017 年在日本被批准用于治疗中度至重度活动性类风湿关节炎。Incyte 公司也正在进行 baricitinib 治疗中度至重度银屑病、糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN)、中重度特应性皮炎 (atopic dermatitis, AD) 和系统性红斑狼疮的 II 期临床试验^[13]。此外, 2017 年, baricitinib 被美国指定为用于治疗小儿系统性红斑狼疮的孤儿药。

2.1.3 Peficitinib

Peficitinib 是 Astellas 公司开发的 JAK1 和 JAK3

抑制剂, 在体外能够浓度依赖性抑制 JAK 介导的 IL-2 和 STAT5 的表达, 抑制 IL-2 诱导的 T 细胞的增殖作用及一些致炎细胞因子如 IL-6 和 IL-12 的转导作用^[14]。

Peficitinib 在单次给药后迅速被吸收, 耐受性良好, 总淋巴细胞和外周淋巴细胞数目均未显示剂量依赖性变化, 但自然杀伤细胞 (natural killer cell, NK) 数目出现剂量依赖性下降。在重复给药 2 周后, 最常见的与治疗有关的不良反应为嗜中性白血球减少症、头痛和腹痛, 这些不良反应的发生可能与嗜中性粒细胞减少存在相关性^[15]。

Peficitinib 主要用于治疗活动性类风湿关节炎, 并在临床上取得了较好的疗效, 对 peficitinib 治疗中度及重度斑块状银屑病和中度至重度活动性溃疡性结肠炎的 II 期临床试验也已经完成^[16]。此外, Janssen Research & Development 公司正在对 peficitinib 治疗中度至重度活动性溃疡性结肠炎进行进一步的 II 期临床试验。

2.1.4 PF-06700841

PF-06700841 是 Pfizer 开发的 JAK1、JAK2 和 TYK2 抑制剂, 能阻断细胞因子 IL-6、IL-12 和 IL-23 的下游信号转导, 控制多种自身免疫病的发生与发展^[17]。临床上, PF-06700841 主要用于治疗中度至重度慢性斑块型银屑病患者和中度至重度斑秃 (alopecia areata, AA) 患者, 此外, PF-06700841 与选择性 JAK3 抑制剂 PF-06651600 联用也可作为中度至重度溃疡性结肠炎患者的慢性治疗方案。

2.2 选择性 JAK 小分子抑制剂

选择性 JAK 小分子抑制剂是指作用于某一个 JAK 靶点的小分子化合物, 在临床上应用于治疗 RA、银屑病及其他自身免疫病。相比于非选择性 JAK 小分子抑制剂, 这类药物在控制疾病发展的同时, 能显著降低不良反应事件的发生, 改善患者的临床症状, 提高生活质量。因此, 对选择性 JAK 抑制剂的筛选、相关信号通路的研究和最佳适应症的选择具有重要的学术意义和应用价值。目前对选择性 JAK 抑制剂的研发仍处于初步阶段, 但此类小分子抑制剂的研究可能是今后的研发热点之一。

2.2.1 选择性 JAK1 抑制剂

JAK1 可以被存在于多发性骨髓瘤患者骨髓细胞中的细胞因子激活, 并且与多发性骨髓瘤和其他多种癌症细胞的增殖和侵袭有关。同时, 大量促炎细胞因子的信号转导也依赖于 JAK1, 选择性抑制 JAK1 在治疗自身免疫病的同时也降低了因抑制其他 JAKs

而引发的不良反应^[18]。

2.2.1.1 Solcitinib Solcitinib 是通过高通量筛选得到的选择性 JAK1 抑制剂, 其在 2 位具有三唑并吡啶骨架和环丙基酰胺结构, 这个结构被报道具有抑制 JAK1 活性的作用。Solcitinib 对 JAK1 具有良好的选择性, 临床前实验数据表明, 其对银屑病和系统性红斑狼疮具有较好的治疗效果, 对炎症性肠病也有一定的疗效^[19]。

Solcitinib 首先被开发应用于治疗斑块型银屑病患者, 并取得了较好的临床疗效, 而后对其用于治疗成人系统性红斑狼疮也进行了 II 期临床试验研究, 但是在这项研究中发生了 10 例严重不良反应事件, 因此这项临床试验被提前终止^[20]。此外, 对 solcitinib 应用于治疗溃疡性结肠炎和克罗恩病 (crohndisease, CD) 也进行了临床前研究, 这为 solcitinib 申请治疗 IBD 的临床试验建立了相关理论基础。

2.2.1.2 Upadacitinib Upadacitinib 是一种通过结构预测开发的选择性 JAK1 抑制剂, 此前研究发现, JAK1 和 JAK2 与细胞因子的 ATP 结合方式各不相同, 这种现象为 JAK1 选择性抑制剂的结构预测建立了理论基础。

Upadacitinib 口服生物利用度高, 每日 2 次给药无累积且耐受性良好。Upadacitinib 是细胞色素酶 P450 (CYP) 的非敏感底物, 与广泛 CYP 抑制剂利福平相互作用无太大影响。其对类风湿关节炎的治疗效果与非选择性 JAK 小分子抑制剂的治疗效果类似, 但也一定程度上存在轻度不良反应, 包括感染、血清转氨酶水平的短暂升高和血清脂质剂量依赖性升高, 可能与该药作用于其他激酶有关^[21]。

Upadacitinib 主要用于治疗炎症性疾病患者。目前正在对克罗恩病和特应性皮炎进行 II 期临床试验^[22], 对类风湿关节炎和银屑病关节炎 (psoriasis arthriti, PsA) 进行 III 期临床试验, 并且对溃疡性结肠炎进行 II/III 期临床试验联合研究。

2.2.2 选择性 JAK2 抑制剂

JAK2 能与多种细胞因子的受体相偶联, 如生长激素、促红细胞生成素、 γ 干扰素、神经营养因子、粒细胞集落刺激因子和白介素家族等。细胞因子受体的活化促使 JAK2 的自磷酸化并对其下游信号分子 (如 STATs) 的转导产生进一步的调控, 因而 JAK2 适宜作为治疗自身免疫病的重要靶点。如 AC-430 是 Ambit Biosciences 公司开发的新型选择性 JAK2 抑制剂, 正在进行 I 期临床试验, 然而对这个产品没有最新的临床研究报道。

2.2.3 选择性 JAK3 抑制剂

JAK3 是一种较大的细胞质蛋白, 其在 NK 细胞和胸腺细胞中高表达, 并且在 T 细胞、B 细胞和髓样细胞中可被诱导表达。选择性靶向 JAK3 作为治疗多种自身免疫病的关键优势在于 JAK3 的表达主要限于淋巴细胞, 其生理效应仅源于常见的 γ 细胞因子受体家族的信号转导过程。因此, 选择性靶向 JAK3 可以用于预防移植排斥和治疗各种自身免疫病如类风湿性关节炎、强直性脊柱炎 (ankylosing spondylitis, AS)、银屑病、关节炎和克罗恩病等, 并且可以降低由于抑制 JAK1 和 JAK2 而引发的机体不良反应^[23]。

2.2.3.1 Decernotinib Decernotinib 是通过筛选针对免疫细胞中关键信号激酶 JAK3 的化合物文库, 根据结合亲和力以及基于细胞效力, 选择特定的活性支架 7-氮杂吡啶进行进一步优化得到的一种新型的选择性 JAK3 抑制剂^[24]。

Decernotinib 在临床上主要用于联合甲氨蝶呤治疗对甲氨蝶呤单独给药反应不足的类风湿关节炎患者, 但 II 期临床试验研究表明服用 decernotinib 后存在高脂血症、肌酐升高、转氨酶升高、嗜中性白细胞减少症和淋巴细胞减少症^[25]等不良反应的发生。

2.2.3.2 PF-06651600 PF-06651600 是 Pfizer 公司开发的选择性 JAK3 抑制剂, 体外能够剂量依赖性地抑制由 IL-2、IL-4、IL-7 和 IL-15 引发的 STAT5 的磷酸化和 IL-21 引发的 STAT3 磷酸化, 并能够抑制 Th1 和 Th17 细胞的分化和功能^[26]。Pfizer 公司对 PF-06651600 正在进行克罗恩病、类风湿关节炎和溃疡性结肠炎的 II 期临床试验研究。

2.3 JAK 和其他激酶抑制剂

研究发现, 部分小分子药物在抑制 JAKs 的同时, 对细胞内存在的其他激酶如脾酪氨酸激酶 (spleen tyrosine kinase, SYK) 等也有着较为明显的抑制作用, 这类药物可以通过扩大抑制信号转导途径来提高活性并增加适应症范围, 然而, 这种广泛的抑制作用也可能导致一定的不良反应。

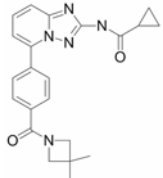
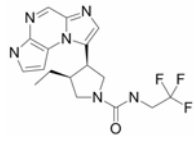
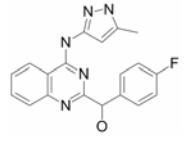
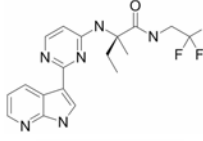
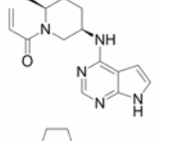
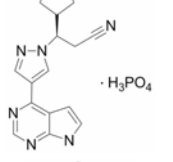
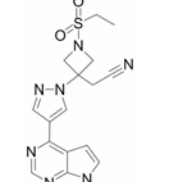
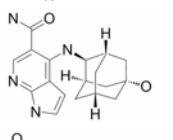
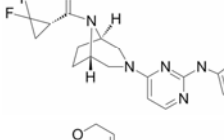
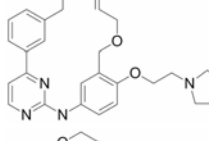
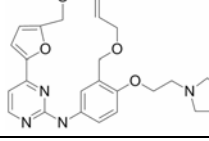
2.3.1 Cerdulatinib

Cerdulatinib 是一种 JAK 和 SYK 共同抑制剂。SYK 是许多免疫相关受体能够识别的关键激酶。临床前研究表明, cerdulatinib 对免疫细胞模型有着较好的疗效^[27], Portola Pharmaceuticals 公司正在评估该药物治疗类风湿关节炎的潜力, 然而对该化合物没有最新的临床研究报道。

2.3.2 SB-1578

SB-1578 是一种多激酶抑制剂, 作用于 JAK2、集

Table 1 Small-molecule inhibitors of JAKs relating to inhibiting autoimmune diseases. RA: Rheumatoid arthritis; SLE: Systemic lupus erythematosus; UC: Ulcerative colitis; CD: Crohn's disease; AA: Alopecia areata

Drug	Target	Status	Disease	Structure
Solcitinib	JAK1	Phase II	Psoriasis	
		Phase I	SLE	
Upadacitinib	JAK1	Phase III	RA	
		Phases II, III	UC, CD	
AC-430	JAK2	Phase I	—	
Decernotinib	JAK3	Phases II, III	RA	
PF-06651600	JAK3	Phase II	CD, RA, UC	
Tofacitinib	JAK3, JAK1, JAK2	FDA approved, EMA approval recommended	RA	
		FDA approval Recommended	Psoriasis and psoriatic arthritis, UC	
		Phase II	Psoriasis, AA	
Baricitinib	JAK1, JAK2	EMA approved	RA	
Peficitinib	JAK1, JAK3	Phase III	RA	
PF-06700841	JAK1, JAK2, TYK2	Phase II	Psoriasis, AA, UC	
Cerdulatinib	JAKs, SYK	Preclinical	Collagen-induced arthritis	
SB-1578	JAK2, FLT3, CSF1R	Phase I	Healthy subjects	

落刺激因子 1 受体 (colony stimulating factor, CSF1R) 和 FMS 样的酪氨酸激酶 3 (Fms-like tyrosine kinase, FLT3)^[28]。CSF1R 和 FLT3 分别是促进骨髓生成和造血作用的受体酪氨酸激酶, 并且这两种激酶也涉及类风湿关节炎的发病机制。类似于其他多酶抑制剂, SB-1578 通过阻断 3 个不关联的信号转导途径能明显提高其生物学活性并能增加适应症范围, 但与此同时也可能引起药物不良反应的发生。

临床前实验表明, SB-1578 在胶原诱导的关节炎大鼠和小鼠模型中均表现出较好的疗效, 其对骨吸收和软骨损伤的组织病理学修复有着很好的促进作用。此外, 该药物还可以消除炎症反应, 并防止巨噬细胞和嗜中性粒细胞渗入受累关节^[29]。SB-1578 具有独特的激酶谱, 其药理学特征为正在进行的自身免疫病的临床研究提供了强有力的理论基础。SB-1578 对人类的类风湿关节炎治疗的 I 期试验已于 2012 年完成, 但是未见进一步的进度报告。

3 结语与展望

近现代医学研究发现, 自身免疫病的产生与体内多种炎性细胞因子稳态失衡密切相关, 这种发现也推动了越来越多的靶向细胞因子及信号通路的药物在自身免疫病治疗中的研究。许多在研及临床治疗中的基于 JAK 的小分子药物已显示出明确疗效, 为自身免疫病的治疗提供了极大的可能性和空间(表 1)。例如: 新近一系列 FDA 批准的 JAK 小分子抑制剂正在被研发并投入于市场, 其中一部分药物是通过与 JAK 共价结合而发挥药效的特异性靶向 JAK 抑制剂^[30, 31]。但是现有的小分子药物在临床上的选择性尚未得到充分表征, 适用患者人群及最佳剂量方案仍待进一步的证实, 且对血液系统、免疫系统存在或多或少的不良反应, 所以推测该类小分子抑制剂与其他治疗自身免疫病药物的联合使用可能在临床研究中具有提高疗效和降低毒副作用的优势。

综上所述, 基于多靶点的联合用药可能是今后对自身免疫病药物研发的一个重要方向。如何进一步定向筛选、综合评价和选择低毒高效的治疗药物, 可能是今后该领域的研发热点之一, 以上研究工作的展开和深入也将为自身免疫病的治疗提供新思路、新方法和新探索。

References

- [1] Wahren-Herlenius M, Dörner T. Immunopathogenic mechanisms of systemic autoimmune disease [J]. *Lancet*, 2013, 382: 819–831.
- [2] Clark JD, Flanagan M, Telliez JB. Discovery and development of Janus kinase (JAK) inhibitors for inflammatory diseases [J]. *J Med Chem*, 2014, 57: 5023–5038.
- [3] Saharinen P, Takaluoma K, Silvennoinen O, et al. Regulation of the Jak2 tyrosine kinase by its pseudokinase domain [J]. *Mol Cell Biol*, 2000, 20: 3387–3395.
- [4] Chaturvedi P, Sharma S, Reddy EP, et al. Abrogation of interleukin-3 dependence of myeloid cells by the v-src oncogene requires SH2 and SH3 domains which specify activation of STATs [J]. *Mol Cell Biol*, 1997, 17: 3295–3304.
- [5] Coskun M, Salem M, Pedersen J, et al. Involvement of JAK/STAT signaling in the pathogenesis of inflammatory bowel disease [J]. *Pharmacol Res*, 2013, 76: 1–8.
- [6] Calabrese LH, Rose-John S. IL-6 biology: implications for clinical targeting in rheumatic disease [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2014, 10: 720–727.
- [7] Gao W, McGarry T, Orr C, et al. Tofacitinib regulates synovial inflammation in psoriatic arthritis, inhibiting STAT activation and induction of negative feedback inhibitors [J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75: 311–315.
- [8] Dhillon S. Tofacitinib: a review in rheumatoid arthritis [J]. *Drugs*, 2017, 77: 1987–2001.
- [9] Lee EB1, Fleischmann R, Hall S, et al. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370: 2377–2386.
- [10] Naganuma M, Mizuno S, Nanki K, et al. Recent trends and future directions for the medical treatment of ulcerative colitis [J]. *Clin J Gastroenterol*, 2016, 9: 329–336.
- [11] Markham A. Baricitinib: first global approval [J]. *Drugs*, 2017, 77: 697–704.
- [12] Genovese MC, Kremer J, Zamani O, et al. Baricitinib in patients with refractory rheumatoid arthritis [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374: 1243–1252.
- [13] Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, et al. Baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376: 652–662.
- [14] Cao YJ, Sawamoto T, Valluri U, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of ASP015K (peficitinib), a New Janus kinase inhibitor, in healthy subjects [J]. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 2016, 5: 435–449.
- [15] Ito M, Yamazaki S, Yamagami K, et al. A novel JAK inhibitor, peficitinib, demonstrates potent efficacy in a rat adjuvant-induced arthritis model [J]. *J Pharmacol Sci*, 2017, 133: 25–33.
- [16] Nielsen OH, Seidelin JB, Ainsworth M, et al. Will novel oral formulations change the management of inflammatory bowel disease? [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2016, 25: 709–718.

- [17] Banfield C, Scaramozza M, Zhang W, et al. The safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of a TYK2/JAK1 inhibitor (PF-06700841) in healthy subjects and patients with plaque psoriasis [J]. *J Clin Pharmacol*, 2018, 54: 434–447.
- [18] Dymock BW, Yang EG, Chu-Farseeva Y, et al. Selective JAK inhibitors [J]. *Future Med Chem*, 2014, 6: 1439–1471.
- [19] Ludbrook VJ, Hicks KJ, Hanrott KE, et al. Investigation of selective JAK1 inhibitor GSK2586184 for the treatment of psoriasis in a randomized placebo-controlled phase IIa study [J]. *Br J Dermatol*, 2016, 174: 985–995.
- [20] Kahl L, Patel J, Layton M, et al. Safety, tolerability, efficacy and pharmacodynamics of the selective JAK1 inhibitor GSK2586184 in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Lupus*, 2016, 25: 1420–1430.
- [21] Mohamed MF, Camp HS, Jiang P, et al. Pharmacokinetics, safety and tolerability of ABT-494, a novel selective JAK 1 inhibitor, in healthy volunteers and subjects with rheumatoid arthritis [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2016, 55: 1547–1558.
- [22] Kremer JM, Emery P, Camp HS, et al. A phase IIb study of ABT-494, a selective JAK-1 inhibitor, in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-tumor necrosis factor therapy [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68: 2867–2877.
- [23] Yin Y, Zhang TT, Zhang DY. Research progress of JAK-3 kinase and its inhibitors [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2016, 51: 1520–1529.
- [24] Farmer LJ, Ledebroer MW, Hoock T, et al. Discovery of VX-509 (decernotinib): a potent and selective Janus kinase 3 inhibitor for the treatment of autoimmune diseases [J]. *J Med Chem*, 2015, 58: 7195–7216.
- [25] Gadina M, Schwartz DM, O'Shea JJ. Decernotinib: a next-generation jakinibs [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68: 31–34.
- [26] Thorarensen A, Dowty ME, Banker ME, et al. Design of a Janus kinase 3 (JAK3) specific inhibitor 1-((2*S*,5*R*)-5-((7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)amino)-2-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-one (PF-06651600) allowing for the interrogation of JAK3 signaling in humans [J]. *J Med Chem*, 2017, 60: 1971–1993.
- [27] Coffey G, Betz A, DeGuzman F, et al. The novel kinase inhibitor PRT062070 (cerdulatinib) demonstrates efficacy in models of autoimmunity and B-cell cancer [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2014, 351: 538–548.
- [28] Poulsen A, William A, Blanchard S, et al. Structure-based design of oxygen-linked macrocyclic kinase inhibitors: discovery of SB1518 and SB1578, potent inhibitors of Janus kinase 2 (JAK2) and Fms-like tyrosine kinase-3 (FLT3) [J]. *J Comput Aided Mol Des*, 2012, 26: 437–450.
- [29] Madan B, Goh KC, Hart S, et al. SB1578, a novel inhibitor of JAK2, FLT3, and c-Fms for the treatment of rheumatoid arthritis [J]. *J Immunol*, 2012, 189: 4123–4134.
- [30] Kettle JG, Åstrand A, Catley M, et al. Inhibitors of JAK-family kinases: an update on the patent literature 2013–2015, part 1 [J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2017, 27: 127–143.
- [31] Kettle JG, Åstrand A, Catley M, et al. Inhibitors of JAK-family kinases: an update on the patent literature 2013–2015, part 2 [J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2017, 27: 145–161.