

Janus 激酶抑制药安全性的研究进展

Research progress on the safety of Janus kinase inhibitors

色日格楞, 艾 星, 李远红,
赵 田, 侯 健, 张 杰

(国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京
100076)

SE - Rigeleng, AI Xing,
LI Yuan - hong, ZHAO Tian,
HOU Jian, ZHANG Jie

(Center for Drug Evaluation, National
Medical Products Administration, Beijing
100076, China)

作者简介: 色日格楞(1980 -), 男, 审评员, 主要
从事风湿免疫系统药物临床审评
工作

通信作者: 张杰, 高级审评员
Tel: (010) 80995699
E - mail: zhangj@cde.org.cn

摘要: Janus 激酶(JAK)抑制药在自身免疫性疾病治疗中广泛应用, 但非选择性 JAK 抑制药带来的安全性问题引发关注。目前, 我国药企正加速布局选择性 JAK 抑制药研发, 建议在生物类改善病情抗风湿药(bDMARDs)疗效不佳或不能耐受的类风湿关节炎(RA)人群中开展临床试验, 并探索与肿瘤坏死因子(TNF)抑制药的优效性或非劣效性对比。未来 JAK 抑制药还需结合长期真实世界数据, 拓展适用人群。本文为新药研发、监管决策以及临床合理用药提供了重要依据, 以期推动 JAK 抑制药在自身免疫性疾病治疗中更安全、有效地使用。

关键词: Janus 激酶抑制药; 安全性; 选择性抑制药; 临床试验; 类风湿关节炎

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.11.026

中图分类号: R979.5 **文献标志码:** C

文章编号: 1001-6821(2025)11-1646-05

Abstract: Recent advancements in Janus kinase (JAK) inhibitors have highlighted their therapeutic potential in autoimmune diseases, yet safety concerns persist. Chinese pharmaceutical companies are advancing selective JAK inhibitor research and development, focusing on trials for rheumatoid arthritis (RA) patients failing biologic disease - modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) and exploring superiority/non - inferiority against tumor necrosis factor (TNF) inhibitors. In the future, JAK inhibitors need to be combined with long - term real - world data to expand the applicable population. This article provides important evidence for new drug research and development, regulatory decisions, and rational clinical medication, with the aim of promoting the safer and more effective use of JAK inhibitors in the treatment of autoimmune diseases.

Key words: Janus kinase inhibitor; safety; selective inhibitor; clinical trial; rheumatoid arthritis

自身免疫性疾病作为一类复杂且危害严重的病症, 正逐渐成为全球范围内关注的重要健康问题, 近年来, 其发病率呈上升趋势, 严重影响患者生活质量。传统治疗手段在疗效和安全性方面存在一定局限, 亟待更有效的治疗药物和方法。随着对细胞信号通路研究的深入, Janus 激酶 - 信号转导和转录激活因子 (Janus kinase - signal transducer and activator of transcription, JAK - STAT) 信号通路成为攻克自身免疫性疾病的关键靶点, JAK 抑制药的发展历程充满挑战与突破, 在自身免疫性疾病治疗领域掀起新的变革, 为患者带来新的治疗选择。然而, 如同许多新兴药物一样, JAK 抑制药在临床应用过程中也暴露出了一系列安全性问题。第 1 代非选择性 JAK 抑制药

(如托法替布)广泛抑制 JAK 家族成员,可能会增加心血管事件、恶性肿瘤及血栓风险,受到美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)黑框警告(black box warning)。这些问题不仅引发了学术界和医药行业的高度关注,也对临床合理用药、新药研发以及药品监管提出了严峻的挑战。因此,全面、深入地研究 JAK 抑制药的安全性,剖析其在不同人群中的风险与获益情况,对于优化现有治疗方案、推动新一代 JAK 抑制药的研发以及保障患者的用药安全都具有极其重要的意义。本文系统梳理了 JAK 抑制药在自身免疫性疾病治疗中的安全性研究进展,深入探讨其风险因素,为临床合理用药、药物研发策略优化和监管决策提供科学依据,助力实现 JAK 抑制药在自身免疫性疾病治疗中更安全、有效地使用。

1 靶点概述及应用进展

JAK 家族是存在于细胞内的非受体酪氨酸蛋白激酶,有 4 个主要的家族成员,即 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2。其中,JAK1、JAK2 和 TYK2 在各类组织细胞中广泛表达,JAK3 主要在造血细胞中表达。JAK-STAT 通路对多种细胞的分化、增殖和存活意义重大。JAK 蛋白是该通路重要成员,活性异常升高会引发疾病,选择性 JAK 抑制药的研发对于相关疾病的治疗具有重要意义^[1]。

自 2012 年 11 月,首个 JAK 抑制药托法替布(tofacitinib, CP-690550)获批用于类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)后,全球范围内又有吡西替尼(peficitinib, ASP015K)、巴瑞替尼(baricitinib, LY3009104)、乌帕替尼(upadacitinib, ABT-494)等在自身免疫疾病领域获批上市。除传统合成改善病情抗风湿药(conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs, csDMARDs)和生物制剂改善病情抗风湿药(biological DMARDs, bDMARDs)外,靶向合成改善病情抗风湿药(targeted synthetic DMARDs, tsDMARDs)的出现,进一步丰富了自身免疫/炎症性疾病的治疗手段。

2 安全性问题的由来

2.1 作用机制

JAK 与多种疾病的发生机制紧密相关,JAK1 亚型是多种通路的共同核心。2011 年起,第 1 代 JAK 抑制药芦可替尼、托法替布以及巴瑞替尼等陆续获批上市。这些药物为非选择性 JAK 抑制药,靶点结合范围广,不仅能与 JAK1 结合,还能和 JAK 家族其他成员结合,同时抑制多个信号通路。JAK 抑制药在治疗的同时会影响正常通路,比如抑制 JAK2 会导致血小板减

少和贫血^[2];抑制 JAK3 可能使 T 细胞和 B 细胞活性缺乏,引发免疫缺陷及感染^[1]。广泛抑制 JAK-STAT 通路,还可能影响心血管健康相关的炎症和免疫反应,增加心血管事件和血栓风险。所以,全面抑制 JAK 家族会带来多种药物不良反应,这也是第 1 代 JAK 抑制药最大的安全隐患。

2.2 FDA 对托法替布监管要点

托法替布 2012 年 11 月获 FDA 批准用于 RA,成为全球首款用于自身免疫类疾病的 JAK 抑制药。随后,其适应证逐步扩展,包括幼年特发性关节炎、强直性脊柱炎、溃疡性结肠炎、银屑病关节炎等^[3]。然而,随着托法替布在临床中的广泛应用,长期用药的安全性问题逐渐显现。

2019 年 2 月和 7 月, FDA 两次发出安全警告,指出每天两次服用 10 mg 托法替布可能增加患者血栓和死亡风险,并要求在药品说明书中加入黑框警告,这是 FDA 对药物安全性问题的最高级别警示。2021 年 9 月 1 日, FDA 基于对大型随机、开放式、安全性临床试验(ORAL Surveillance, NCT02092467)的完整回顾,进一步指出类风湿关节炎和溃疡性结肠炎患者使用托法替布,可能会增加严重心脏相关事件(如心脏病发作或卒中)、癌症、血栓和死亡的风险。基于这些发现, FDA 更新了托法替布和巴瑞替尼(JAK1/JAK2 抑制药)的黑框警告,强调其潜在风险。

2.3 境外同靶点药物获批后监管情况

第 1 代泛 JAK 抑制药的安全性问题推动了第 2 代 JAK 抑制药的研发。第 2 代高选择性 JAK 抑制药,如菲卓替尼(Fedratinib)、乌帕替尼等,能选择性抑制单个 JAK 蛋白,安全性和耐受性更有优势。2019 年 8 月,乌帕替尼首次获 FDA 批准治疗 RA,之后又获批 6 个适应证^[5]。2021 年托法替布安全性问题更新后, FDA 认为乌帕替尼与托法替布作用机制相同且适应证同为类风湿关节炎,可能有类似潜在风险,在其说明书中给出更新后的黑框警告。

2022 年 9 月,百时美施贵宝(BMS)研发的口服 TYK2 变构抑制药苏可来昔替尼(Sotyktu®)获 FDA 批准用于中重度银屑病,成为全球首个无黑框警告的 JAK 通路靶向药。其突破性在于:

作用机制 通过变构结合 TYK2 调节域(非传统 ATP 结合域),选择性阻断白细胞介素-23(Interleukin-23, IL-23)、白细胞介素-12(Interleukin-12, IL-12)及 I 型干扰素信号通路,抑制 IL-17/IL-23 等炎症因子生成,规避泛 JAK 抑制效应;

靶点选择性 对 TYK2 的选择性分别为 JAK1/

JAK3 的 100~200 倍、JAK2 的 3 000 倍,治疗剂量下不抑制 JAK1-3,从源头减少“脱靶”相关药物不良反应(如贫血、肝损伤);

临床安全性验证 在Ⅲ期临床试验中,不良事件以轻度/中度为主(上呼吸道感染 19%、鼻咽炎 6%),严重不良事件发生率与安慰剂组无显著性差异(2.4% vs 1.6%, $P < 0.05$)。

目前,氘可来昔替尼正在多项全球临床试验中评估治疗免疫介导疾病,银屑病已获批上市,银屑病关节炎、系统性红斑狼疮、干燥综合征正在开展临床试验。

3 JAK 抑制药安全性研究结果的介绍

托法替布是首个获批的 JAK 抑制药,临床应用久、数据丰富,能反映早期药物安全性特征;乌帕替尼是新型 JAK 抑制药,疗效好且应用渐广,可体现该类药物新进展下的安全性情况。二者分别代表不同阶段,能全面呈现 JAK 抑制药安全性研究要点。

3.1 托法替布的研究结果

2021 年 1 月 27 日,辉瑞发布托法替布针对 RA 的上市后安全性研究 ORAL Surveillance (A3921133; NCT02092467)。这是 FDA 要求开展的上市后研究,共纳入 4 362 例甲氨蝶呤应答不佳、伴有至少一项心血管风险因素[吸烟、高血压、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C) $< 40 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ 、糖尿病、早发冠心病家族史、与 RA 相关的其他动脉疾病、冠状动脉疾病史]的 RA 患者,主要对比托法替布和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)抑制药治疗 ≥ 50 岁合并 ≥ 1 项心血管风险因素的 RA 患者的主要心血管不良事件(major adverse cardiovascular events, MACE)和恶性肿瘤发生风险。研究显示,托法替布 5 mg bid 组 MACE 发生率为 0.91 个事件/100 患者年, TNF 抑制药组为 0.73 个事件/100 患者年;托法替布组非 NMSC 肿瘤发生率为 1.13 个事件/100 患者年, TNF 抑制药组为 0.77 个事件/100 患者年。托法替布治疗未达预先设定的非劣效性标准^[4]。

3.1.1 RA 患者 MACE 发生风险与药物治疗相关性分析

RA 患者因全身性慢性炎症及长期免疫抑制治疗,其发生主要 MACE 的基线风险显著高于普通人群^[4],流行病学研究表明,RA 患者的心血管事件发生率可达普通人群的 3 倍^[6],其机制可能与慢性炎症加速动脉粥样硬化进程相关。值得注意的是,ORAL Surveillance 研究受试者为心血管疾病高危人群,其基

线 MACE 风险进一步高于普通 RA 患者群体,这为后续药物安全性差异的分析提供了重要背景。

进一步分析显示,肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)抑制药可能通过强效抑制全身炎症反应,降低 RA 患者的动脉粥样硬化进展风险,从而部分解释其在临床试验中相较于托法替布组表现出更低的心血管不良事件发生率。与之相比,托法替布作为 JAK 抑制药,可能通过抑制胆固醇酯酶活性干扰脂质代谢,导致总胆固醇(total cholesterol, TC)及低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)水平升高^[7]。然而,多数患者的致动脉粥样硬化指数(如 LDL-C/HDL-C 比值)仍维持在正常范围,且通过他汀类药物干预可有效控制血脂异常,提示其总体心血管风险未呈现显著增加趋势^[7]。

为明确不同风险分层患者的用药安全性差异,研究用动脉粥样硬化性心血管疾病集合队列方程(atherosclerotic cardiovascular disease-pooled cohort equations, ASCVD-PCE)模型对受试者进行 10 年 MACE 风险分层,分为高风险(评分 $\geq 20\%$)、中风险($\geq 7.5\% \sim < 20\%$)、中低风险($\geq 5\% \sim < 7.5\%$)、低风险($< 5\%$)。分析发现,托法替布和 TNF 抑制药治疗组的 MACE 主要发生在有心血管病史或基线时 MACE 中高风险的患者中;低风险和中低风险患者无论用托法替布还是 TNF 抑制药治疗, MACE 发生率均较低^[8]。

3.1.2 RA 患者肿瘤发生风险与药物治疗相关性分析

流行病学研究显示,RA 患者恶性肿瘤发生风险显著高于普通人群,可能与慢性炎症介导的免疫失调及长期免疫抑制治疗相关^[9]。一项纳入 3 771 例 RA 患者的队列研究(中位随访时间 3.5 年,总随访 13 315 患者年)发现,RA 患者总体癌症标准化发病率(standardized incidence ratio, SIR)为 1.28(95% 置信区间为 1.12~1.45),即其患癌风险较一般人群增加 28%;其中肺癌风险升高尤为显著($\text{SIR} = 3.70$, 95% 置信区间为 2.65~5.05)。进一步亚组分析表明,吸烟显著加剧 RA 患者的肿瘤风险,既往或当前吸烟者的肿瘤发生率较不吸烟者升高 2 倍[风险比(hazard ratio, HR) = 2.01, $P < 0.001$]^[9]。

在药物特异性风险方面,一项基于香港生物制剂注册处数据的真实世界研究(2008—2021 年)显示,接受 JAK 抑制药(托法替布或巴瑞替尼)治疗的 RA 患者癌症发生率为 0.81 例/100 患者年,与 TNF 抑制

药组 (0.85 例/100 患者年) 无显著性差异 ($P > 0.05$), 提示 JAK 抑制药未显著增加 RA 患者的肿瘤发生风险^[10]。这一结论在 ORAL Surveillance 研究中也得到验证: 尽管整体队列中托法替布与 TNF 抑制药的恶性肿瘤发生率相近, 但分层分析发现, 年龄 ≥ 65 岁或存在吸烟史的 RA 患者接受任一药物治疗时, 恶性肿瘤风险均显著升高 ($HR = 1.8 \sim 2.3$, $P < 0.05$); 而无上述危险因素的患者中, 2 组肿瘤发生率均低于 1.0 例/100 患者年^[8]。

3.2 乌帕替尼的长期安全性结果

乌帕替尼作为高选择性 JAK1 抑制药, 其长期安全性数据已在多项临床试验中逐步完善。一项针对 RA 患者的汇总分析 (纳入 5 项 III 期临床试验, 中位随访时间 2.6 年) 显示: 接受乌帕替尼 15 mg/30 mg、甲氨蝶呤 (methotrexate, MTX) 或阿达木单抗 (TNF 抑制药) 治疗的患者中, 恶性肿瘤、MACE、静脉血栓栓塞 (venous thromboembolism, VTE) 及全因死亡率的发生率均无显著性差异 ($P > 0.05$), 提示乌帕替尼的长期安全性与其他治疗具有可比性^[11]。

在乌帕替尼治疗银屑病关节炎 (psoriatic arthritis, PsA) 的 III 期长期扩展研究 (3 年随访) 中, 每日口服 15 mg 与 30 mg 剂量组的不良事件发生率分别为 2.8 例/100 患者年与 5.8 例/100 患者年, 以感染 (包括严重感染) 最为常见。值得注意的是, 恶性肿瘤 (15 mg 组: 0.9 例/100 患者年; 30 mg 组: 1.2 例/100 患者年) 及 MACE (15 mg 组: 0.3 例/100 患者年; 30 mg 组: 0.5 例/100 患者年) 的发生率均处于较低水平, 且与治疗第 1 年的安全性数据相比, 未发现新的安全性信号^[12]。进一步支持性证据来自一项 RA 患者的 II 期长期扩展研究 (累计暴露量 1863 患者年, 最长随访 6 年): 乌帕替尼治疗组中恶性肿瘤、MACE 及严重感染的年发生率分别为 0.8 例、0.5 例和 1.4 例/100 患者年, 与中重度活动性 RA 人群的基线风险一致 (严重感染发生率: 1.4 例/100 患者年 vs 1.5 例/100 患者年), 表明乌帕替尼未额外增加严重感染风险^[13]。

4 我国同靶点药物研发现状

目前, 礼来和 Incyte 共同研发的巴瑞替尼、辉瑞的托法替布和艾伯维的乌帕替尼均已在国内获批 RA 适应证。此外, 国内多家药企也布局了 JAK 抑制药的研发^[14]。现阶段 JAK 抑制药的核心发展方向是从第 1 代泛 JAK 抑制药向高选择性的第 2 代 JAK 抑制药迭代。

JAK 抑制药在全球和中国都有很大潜力。随着研发推进, 高选择性 JAK 抑制药在取得更好疗效的

同时, 极大解决了早期 JAK 抑制药的安全性问题, 未来有望催生出更多安全性、耐受性良好的新一代疗法。

5 讨论

自 2012 年第 1 代泛 JAK 抑制药托法替布获批以来, JAK 抑制药在多个自身免疫性疾病治疗中发挥重要作用。在 RA 治疗中, 口服给药起效迅速、在 csDMARDs 及 bDMARDs 疗效不佳人群中仍能取得较好效果, 因此占据重要地位。但托法替布的 ORAL Surveillance 研究结果, 让临床医师对 JAK 抑制药的安全性产生担忧。进一步分析 ORAL Surveillance 研究表明, 托法替布仅在心血管疾病高危人群中具有较高的 MACE 发生率, 在低风险人群中不会增加风险。对于此项研究结果, FDA 和欧洲药品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 的监管态度和审批决定不同。EMA 仍批准 JAK 抑制药用于二线治疗, 仅限制高风险人群使用。对于 65 岁以上、心脑血管风险较高以及吸烟等肿瘤风险因素较高的患者, 在无合适治疗选择时用 JAK 抑制药。对于血栓风险因素较高的患者, 虽不限制使用, 但建议减少使用剂量。而 FDA 则直接将其改为三线用药。随着乌帕替尼获批, 2021 年美国风湿病学会 (American College of Rheumatology, ACR) 类风湿关节炎指南指出, JAK 抑制药单药治疗比甲氨蝶呤单药治疗疗效好, 但因缺乏长期安全性数据, 不建议将 JAK 抑制药作为 RA 的一线治疗用药^[15]。2022 年欧洲抗风湿病联盟 (European League Against Rheumatism, EULAR) 类风湿关节炎指南推荐, 在 csDMARDs 应答不佳且存在不良预后因素的 RA 患者中, csDMARDs 可联合 bDMARDs 使用, 也可用 JAK 抑制药, 但必须考虑相关心血管和恶性肿瘤危险因素^[16]。从指南推荐可见, JAK 抑制药疗效出色, 为 csDMARDs 疗效不佳或不能耐受的患者提供了更多治疗选择, 但其安全性仍需更多数据支持。

目前, 托法替布和乌帕替尼在美国和中国获批用于类风湿关节炎的人群, 均为对一种或多种 TNF 抑制药疗效不佳或不能耐受的中重度活动性 RA 患者^[17-18]。对 bDMARDs 疗效不佳或不能耐受的 RA 患者, 病情一般较重且治疗选择有限, 用 JAK 抑制药的需求迫切, 获益风险比更高。所以, 从 JAK 抑制药新药研发角度看, 在 bDMARDs 疗效不佳或不能耐受的 RA 人群中开发更合适。可参考以下 2 种开发路径:

三线人群 (bDMARDs 疗效不佳或不能耐受的 RA 患者) 中进行关键性临床试验需回答①是否比现有

JAK 抑制药更好? ②是否满足获益高于风险? 开发时可以选择现有 JAK 抑制药作为阳性对照药进行优效性对比, 临床定位为更好的治疗选择, 不建议进行非劣效对比; 也可选择安慰剂对照证实药物是否有效, 临床定位为多一种选择。

在二线人群 (MTX 或 csDMARDs 疗效不佳或不能耐受的 RA 患者) 中鉴于临床上倾向优先考虑选择 bDMARDs 治疗, 在此人群中进行关键性临床试验需回答在 bDMARDs 和 JAK 抑制药间如何选择。①是否比 TNF 抑制药等 bDMARDs 疗效更优且安全性可控? ②是否相较 TNF 抑制药非劣效且安全性风险与 TNF 抑制药相当? ③是否满足获益大于风险? 开发时可选择以 TNF 抑制药作为阳性对照药进行优效性对比, 临床定位为更好的治疗选择; 也可以 TNF 抑制药和安慰剂同时作为对照组进行三臂研究, 证明该药物非劣效于 TNF 抑制药且优效于安慰剂, 临床定位为多一种选择。

若完成三线人群开发后也完成二线人群的开发, 且达到研究目标, JAK 抑制药新药可考虑获批用于 csDMARDs 疗效不佳或不能耐受的 RA 人群。

随着高选择性 JAK 抑制药出现, 以及 JAK 抑制药长时间使用和真实世界安全性数据不断积累, 通过进一步评估 JAK 抑制药安全性, 未来高选择性 JAK 抑制药在 RA 患者中的获益风险比可能更突出, 推荐使用的人群有望进一步扩大。

参考文献:

- [1] PHILIPS R L, WANG Y, CHEON H, *et al.* The JAK - STAT pathway at 30: Much learned, much more to do [J]. *Cell*, 2022, 185 (21): 3857—3876.
- [2] FASOULI E S, KATSANTONI E. JAK - STAT in early hematopoiesis and leukemia [J/OL]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 669363. 2021 - 05 - 14 [2024 - 10 - 15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34055801/>.
- [3] FDA. Xeljanz (tofacitinib citrate) label [EB/OL]. 2025 - 02 - 21 [2025 - 03 - 15]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/203214s038,208246s025,213082s010lbl.pdf.
- [4] OZDEDE A, YAZICI H. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis [J]. *N Engl J Med*, 2022, 386 (18): 1766—1768.
- [5] FDA. Rinvoq (upadacitinib) label [EB/OL]. 2025 - 04 - 28 [2025 - 04 - 29]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/211675s025lbl.pdf.
- [6] BALDINI C, MORICONI F R, GALIMBERTI S, *et al.* The JAK - STAT pathway: An emerging target for cardiovascular disease in rheumatoid arthritis and myeloproliferative neoplasms [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42 (42): 4389—4400.
- [7] SZEKANECZ Z, BUCH M H, CHARLES - SCHOEMAN C, *et al.* Efficacy and safety of JAK inhibitors in rheumatoid arthritis: Update for the practising clinician [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2024, 20 (2): 101—115.
- [8] CHARLES - SCHOEMAN C, BUCH M H, DOUGADOS M, *et al.* Risk of major adverse cardiovascular events with tofacitinib versus tumour necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis with or without a history of atherosclerotic cardiovascular disease: A post hoc analysis from ORAL Surveillance [J]. *Ann Rheum Dis*, 2023, 82 (1): 119—129.
- [9] MERCER L K, DAVIES R, GALLOWAY J B, *et al.* Risk of cancer in patients receiving non - biologic disease - modifying therapy for rheumatoid arthritis compared with the UK general population [J]. *Rheumatology*, 2013, 52 (1): 91—98.
- [10] MOK C C, SO H, YIM C W, *et al.* Safety of the JAK and TNF inhibitors in rheumatoid arthritis: Real world data from the Hong Kong Biologics Registry [J]. *Rheumatology*, 2024, 63 (2): 358—365.
- [11] COHEN S B, VAN Vollenhoven R F, WINTHROP K L, *et al.* Safety profile of upadacitinib in rheumatoid arthritis: integrated analysis from the SELECT phase III clinical programme [J]. *Ann Rheum Dis*, 2021, 80 (3): 304—311.
- [12] MEASE P, SETTY A, PAPP K, *et al.* Upadacitinib in patients with psoriatic arthritis and inadequate response to biologics: 3 - year results from the open - label extension of the randomised controlled phase 3 SELECT - PsA 2 study [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2023, 41 (11): 2286—2297.
- [13] KIVITZ A, WELLS A F, VARGAS J I, *et al.* Long - term efficacy and safety of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis: Final results from the BALANCE - EXTEND open - label extension study [J]. *Rheumatol Ther*, 2023, 10 (4): 901—915.
- [14] 王素云, 王立峰. Janus 激酶靶点药物国内外研发总览 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2022, 36 (8): 619—633.
- [15] FRAENKEL L, BATHON J M, ENGLAND B R, *et al.* 2021 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Care Res*, 2021, 73 (7): 924—939.
- [16] SMOLEN J S, LANDEWÉ R B M, BERGSTRÄ S A, *et al.* EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease - modifying antirheumatic drugs: 2022 update [J]. *Ann Rheum Dis*, 2022, 82 (1): 3—18.
- [17] 国家药品监督管理局药品审评中心. 枸橼酸托法替布缓释片说明书 [EB/OL]. 2023 - 05 - 09 [2025 - 03 - 15]. <https://www.cde.org.cn/main/xxgk/postmarketpage?acceptidCODE=b5a4f5038c023d130d2ed2d6c6b9ae40>.
- [18] 国家药品监督管理局药品审评中心. 乌帕替尼缓释片说明书 [EB/OL]. 2024 - 09 - 27 [2025 - 03 - 15]. <https://www.cde.org.cn/main/xxgk/postmarketpage?acceptidCODE=d6e6f3e739aa24f00f71fb6311290b56>.

(收稿日期 2025 - 04 - 30)