·综述·

Janus 激酶抑制剂在风湿性疾病中的应用前景

周青芳,夏　宇
(中国医科大学深圳市儿童医院风湿免疫科,深圳 518038)

[摘要]　风湿免疫性疾病是严重影响身体健康的慢性疾病之一。以细胞因子为靶标的一系列生物制剂极大地改善了患者的预后和生活质量,但仍不能满足疾病治疗的需要,寻找新的药物成为风湿性疾病治疗领域的重要任务。Janus 酪氨酸激酶-信号转导及转录激活因子(JAK-STAT)是一类重要的信号传导通路,与许多免疫性疾病发生有关。JAK 抑制剂可阻断多种炎症细胞因子的生成,有抗炎及调节免疫的作用。JAK 抑制剂在风湿性疾病领域越来越受到重视,本文综述了该类药物在风湿性疾病中的应用现状及前景。

[关键词]　JAK 抑制剂;风湿性疾病;有效性;安全性
[中图分类号]　R979.5　　[文献标志码]　A　　[文章编号]　1003 - 3734(2021)16 - 1498 - 05

The prospect of Janus kinase inhibitors in rheumatic diseases

ZHOU Qing-fang, XIA Yu
(*Department of Rheumatology and Immunology, Shenzhen Children's Hospital of China Medical University, Shenzhen* 518038, *China*)

[**Abstract**]　Rheumatism immunity disease is one of the chronic diseases which affect health seriously. A series of biological agents targeting cytokines have greatly improved the prognosis and quality of life of patients, but still can not meet the needs of disease treatment, thus searching new drugs has become an important task in the treatment of rheumatoid immune diseases. JAK-STAT is an important signaling pathway, which is involved in the development of many autoimmune diseases. JAK inhibitors can block the production of a variety of inflammatory cytokines and have anti-inflammatory and immunomodulatory effects. JAK inhibitors are gaining increasing attention in the field of rheumatologic disorders. In this review, the application status and prospect of these drugs in autoimmune diseases are summarized for the first time.

[**Key words**]　Janus kinase inhibitors; rheumatologic disorders; effectiveness; safety

细胞因子是引起炎症反应的重要介质,在风湿性疾病中起着关键作用[1]。细胞因子靶向药物被认为是风湿性疾病治疗的“里程碑式”进展,但由于个体差异、抗体产生、依从性等原因,使用生物制剂治疗后,仍有部分患者病情活动。Janus 酪氨酸激酶(Janus kinase, JAK)-信号转导及转录激活因子(signal transducer and activators of transcription, STAT)是由酪氨酸激酶相关受体、酪氨酸激酶家族蛋白和 STAT 组成的细胞信号通路,在介导炎性因子产生和免疫细胞活化方面发挥重要作用。JAK 是一种非受体酪氨酸蛋白激酶,有 JAK1,JAK2,JAK3 和酪氨酸激酶 2(tyrosine kinase 2,TYK2)4 种亚型。其中,JAK1,JAK2 和 TYK2 广泛存在于各种组织和细胞中,而 JAK3 仅分布于骨髓和淋巴系统,并只在白细胞中表达。酪氨酸激酶受体既是一种受体,又是一种酶,不仅能促进自身酪氨酸的磷酸化,还能与配体结合使底物磷酸化进而激活细胞内的蛋白激酶,从而将细胞外信息传到细胞内[2]。

JAK 抑制剂通过抑制 JAK 磷酸化,从而阻止 STAT 磷酸化,阻断多种炎症因子的合成和分泌,发

[基金项目]　广东省高水平临床重点专科(深圳市配套建设经费)资助项目(SZGSP012);深圳市三名工程项目(SZSM201812002)
[作者简介]　周青芳,女,硕士研究生,主要从事风湿免疫常见疾病研究。E-mail:462371620@qq.com。
[通讯作者]　夏宇,女,硕士生导师,主要从事风湿免疫常见及罕见病的研究。E-mail:xiayu790921@sina.com。

挥抗炎、免疫调节作用,是近年来受到广泛关注的小分子药物。目前,托法替尼(tofacitinib)、巴瑞替尼(baricitinib)、乌帕替尼(upadacitinib)和培非替尼(peficitinib)这 4 种 JAK 抑制剂已被批准应用于类风湿关节炎的治疗,越来越多的临床试验支持其用于治疗其他的风湿性疾病和造血系统疾病。tofacitinib 选择性抑制 JAK1 和 JAK3,对 JAK2 有微弱作用,是首个靶向胞内 JAK 信号通路的小分子化合物,于 2012 年经美国 FDA 批准上市用于治疗成年人中度至重度类风湿关节炎。2017 年被批准用于活动性银屑病关节炎,2018 年被批准用于中度至重度溃疡性结肠炎及 2020 年被批准用于 2 岁以上的多关节型幼年特发性关节炎的治疗。baricitinib 选择性抑制 JAK1 和 JAK2,于 2017 年被欧洲 EMA 批准用于中度至重度活动性类风湿关节炎的治疗。ruxolitinib 选择性抑制 JAK1 和 JAK2,于 2011 年 11 月经 FDA 批准上市,用于治疗骨髓纤维化,2019 年被 FDA 批准用于 12 岁及以上类固醇难治性急性移植物抗宿主病的治疗。peficitinib 抑制 JAK1,JAK2,JAK3 和 TYK2 的活性。近年来也有高选择性的 JAK 抑制剂出现,如得克替尼(decernotinib),非戈替尼(filgoinib)和 upadacitinib。decernotinib 选择性抑制 JAK3,而 upadacitinib 和 filgotinib 选择性抑制 JAK1。decernotinib 最近已被批准用于类风湿关节炎的治疗,filgotinib 被 EMA 批准用于成年人一种或多种改善病情的抗风湿药物(disease modifying antirheumatic drugs,DMARD)治疗应答不足的中度至重度类风湿关节炎患者[2-4]。

JAK 抑制剂在风湿性疾病领域应用越来越广泛,大量临床试验正在进一步研究 JAK 家族蛋白作为有效靶点的潜力。不过 JAK 抑制剂在国内应用经验尚缺乏,临床医生对其疗效及安全性了解不足,本综述对 JAK 抑制剂在各种风湿性疾病中的应用现状及前景综述如下。

1 风湿性疾病与 JAK 抑制剂

1.1 类风湿关节炎(rheumatoid arthritis,RA)

RA 是一种以关节滑膜慢性炎症为主的自身免疫性疾病。肿瘤坏死因子 α(tumor necrosis factor-α,TNF-α)、白细胞介素(interleukin,IL)家族中 IL-1,IL-6,IL-15 以及粒-巨噬细胞集落刺激因子等多种细胞因子是引起 RA 和关节破坏的重要因素,而这些细胞因子通过多种途径激活 JAK-STAT 通路。JAK 抑制剂是治疗 RA 的可行药物靶点。

tofacitinib 用于治疗 RA 的临床试验已在世界范围内得到广泛报道,并已被 FDA 和 EMA 批准用于治疗甲氨蝶呤反应不足或对其无法耐受的中重度活动性 RA、2 岁以上的多关节型幼年特发性关节炎[5]。除了 tofacitinib,一些新的 JAK 抑制剂在 RA 治疗中也观察到良好疗效。baricitinib 是 JAK1/JAK2 的口服抑制剂,其治疗 RA 的临床试验也在世界范围内得到广泛报道。7 项已经完成的临床试验结果提示,与安慰剂相比,接受 baricitinib 治疗的 RA 患者临床改善率更高,而报道不良反应并没有更为显著(见表 1)。baricitinib 已于 2017 年被 EMA 批准用于中度至重度活动性 RA 的治疗。upadacitinib 是一种选择性 JAK1 抑制剂,是第 3 种批准用于 RA 治疗的 JAK 抑制剂,一系列临床研究也证实了其治疗 RA 患者的疗效,FDA(2019 年 8 月)和 EMA(2019 年 12 月)批准其用于治疗其他治疗失败的成人中重度 RA 患者。peficitinib 抑制 JAK1,JAK2,JAK3 和 TYK2 的酶活性,在日本(2019 年 3 月)被批准用于治疗 RA 患者[6-7]。

表 1 baricitinib 治疗 RA 患者的有效性及安全性临床试验

临床试验编号	样本数及用法用量	疗效	不良事件
NCT01710358	1 307 例,3∶3∶2(安慰剂∶baricitinib∶阿达木单抗)	12 周时 ACR20 反应率安慰剂组∶阿达木单抗组∶baricitinib 组为40%∶61%∶70%	baricitinib 组感染发生率增高、中性粒细胞数量减少,肌酐和低密度脂蛋白水平升高
NCT01721044	527 例,1∶1∶1(安慰剂∶ baricitinib 2 mg∶baricitinib 4 mg)	12 周时 ACR20 反应率安慰剂组∶baricitinib 4 mg 组为 27%∶55%	baricitinib 组严重不良事件及感染发生率显著升高
NCT01185353	301 例,2∶1∶1∶1∶1(安慰剂∶baricitinib 1 mg∶baricitinib 2 mg∶baricitinib 4 mg∶baricitinib 8 mg)	12 周时 ACR20 反应率 4 mg baricitinib 组∶8 mg baricitinib 组为 76%∶41%,对比安慰剂组都显著增加	不良事件发生率 baricitinib 组和安慰剂组无明显差异。baricitinib 组中性粒细胞减少、低密度和高密度脂蛋白增加
NCT01469013	145 例,2∶1∶1∶1∶1(安慰剂∶baricitinib 1 mg∶baricitinib 2 mg∶baricitinib 4 mg∶baricitinib 8 mg)	12 周时 ACR20 反应率 4 mg baricitinib 组∶8 mg baricitinib 组为 77%∶31%,对比安慰剂组都显著增加	baricitinib 剂量≤4 mg 的不良事件发生率与安慰剂组相似,8 mg 组的不良事件发生率更高

（续表 1）

临床试验编号	样本数及用法用量	疗效	不良事件
NCT01721057	684 例，1∶1∶1（安慰剂组：baricitinib 2 mg：baricitinib 4 mg）	12 周时 ACR20 反应率 4 mg baricitinib 组：安慰剂组为62%∶39%	各治疗组不良事件发生率相似，baricitinib 组中性粒细胞减少、低密度和高密度脂蛋白增加
NCT01711359	588 例，4∶3∶4（甲氨蝶呤：4 mg baricitinib：甲氨蝶呤联合4 mg baricitinib）	24 周时 ACR20 反应率 4 mg baricitinib 单药组：甲氨蝶呤单药组为77%∶62%	各治疗组不良事件发生率和严重不良事件（包括严重感染）发生率相似
NCT02265705	290 例，1∶1（安慰剂组：baricitinib 4 mg）	12 周时 ACR20 反应率 4 mg baricitinib 组：安慰剂组为58.6%∶28.3%	24 周时 baricitinib 的感染率更高，而 baricitinib 组和安慰剂组之间的严重不良事件发生率相似

ACR20：美国风湿病学会规定的一些指标达 20% 缓解

1.2 皮肌炎（dermatomyositis，DM） DM 是一种以横纹肌和皮肤非化脓性炎症为主要特征的慢性自身免疫性炎性肌病。Ⅰ和Ⅱ型干扰素（interferon，IFN）通路在不同形式的肌炎中有不同程度激活，而抑制 JAK-STAT 通路可以减轻 IFN 信号转导。因此，JAK 抑制剂有望成为 DM 患者新的治疗药物。一些难治性 DM 患者对 tofacitinib 反应良好，而在难治性快速进展性肺间质病变合并抗黑色素瘤分化相关基因 5（*melanoma differentiation associated gene 5*，*MDA5*）抗体阳性的 DM 病例中，接受 tofacitinib 治疗的患者存活率明显提高。最近，一项单中心、开放的临床研究评估了 tofacitinib 对早期抗 MDA5 阳性患者的疗效。在这项研究中，tofacitinib 治疗显著提高了患者存活率[8]。ruxolitinib 和 baricitinib 也有成功治疗 DM 的病例报道。

1.3 系统性红斑狼疮（systemic lupus erythematosus，SLE） SLE 是一种复杂的自身免疫性疾病。目前发现的 SLE 易感基因大多数通过 IFN，JAK-STAT 及免疫细胞信号通路等参与 SLE 的发病。来自小鼠狼疮模型的证据表明，tofacitinib 可以降低抗双链脱氧核糖核酸抗体的水平，减轻肾炎和皮疹的症状。这些结果促使 JAK 抑制剂在人类 SLE 中进行临床应用[9]。

全球多项 baricitinib 治疗 SLE 患者的有效性和安全性的临床研究正在进行中，1 项已经完成的临床试验数据评估了与安慰剂相比，接受 baricitinib 治疗的 SLE 患者的临床症状明显改善[10]，见表 2。另外还有病例报告证明 tofacitinib 降低了非活动期 SLE 合并 RA 的 dsDNA 水平。一项研究还报道，tofacitinib 可以迅速改善 SLE 患者的关节炎症状和体征，并部分改善皮疹，但对血清学参数的影响有限。然而，并不是所有的药物试验都取得了令人满意的结果。选择性 JAK1 抑制剂 solcitinib 在活动性非肾性 SLE 患者中进行了Ⅱ期临床试验，这项研究被宣布为无效，因此，JAK 抑制剂在 SLE 中的疗效尚有待进一步观察[11]。

表 2 baricitinib 治疗 SLE 患者的有效性及安全性临床试验

临床试验编号	人数分布及用法用量	疗效	不良事件
NCT02708095	314 例，1∶1∶1（baricitinib 2 mg：baricitinib 4 mg：安慰剂）	24 周时 SLEDAI-2K 4 mg baricitinib 组：2 mg baricitinib 组：安慰剂组为67%∶58%∶53%	不良事件率安慰剂组：2 mg baricitinib 组：4 mg baricitinib 组为 65%∶71%∶73%

SLEDAI-2K：系统性红斑狼疮疾病活动指数 2000

1.4 系统性硬化症（systemic sclerosis，SSC） SSC 是一种累及皮肤和各种内脏组织的慢性自身免疫性疾病，主要以炎症、血管病变和纤维化为特征。SSC 的发病机制很复杂，涉及Ⅰ/Ⅱ型 IFN，IL-2，IL-6 和 IL-23 的失调。这些细胞因子都受 JAK-STAT 通路的调节，SSC 患者的皮肤中也检测到 JAK2 的激活，JAK 通路是治疗 SSC 潜在靶点[12]。

在不同的临床前动物模型中，JAK-2 抑制剂被发现具有很强的抗纤维化作用，其可能是治疗 SSC 和类似的纤维化疾病的有效药物。Komai 等[13]报道 tofacitinib 可迅速改善 SSC 患者的多关节病变，提示 tofacitinib 可作为治疗 SSC 关节病、硬化瘤和血管

病变的一种治疗选择。tofacitinib 在弥漫性皮肤 SSC 受试者中的Ⅰ/Ⅱ期临床研究目前正在进行中。同一小组还进行了一项关于 tofacitinib 治疗 SSC 患者的临床观察研究,发现 JAK 抑制剂对改善皮肤硬化有重要作用。

1.5 原发性干燥综合征(primary sjögren's syndrome,PSS) PSS 是一种以外分泌腺功能障碍为特征的全身性自身免疫性疾病。Lee 等[14]发现 filgoinib 抑制 IFN 诱导的人唾液腺上皮细胞差异表达和 B 细胞激活因子(B-cell activation factor, BAFF)的转录,表明 JAK 抑制剂可能是治疗 PSS 的一种新方法。然而,评估 filgoinib 治疗活动期 PSS 患者安全性和有效性的临床研究还在进行中。

1.6 血管炎(vasculitis) 血管炎是一组异质性证候和以血管壁炎症为主要特征的疾病。有报道 tofacitinib 能有效抑制动脉炎症小鼠模型的组织驻留记忆 T 细胞,并抑制共血管生成效应通路[15]。Rimar 等[16]报道了 1 例难治性多发性动脉炎应用 tofacitinib 治疗成功的病例,同一中心的研究人员还报道了另外 3 例难治性大动脉炎患者使用 tofacitinib 治疗成功的病例,其数据表明,对于传统治疗无效的难治性血管炎患者,tofacitinib 可能是一种很有前途的替代疗法。

1.7 强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis,AS) AS 是一种慢性关节炎,除脊柱和骶髂关节损害外常伴有眼部、肠道等关节外表现。全基因组关联研究已经确定了一些易感变异,*IL23R*,*IL1A* 和 *IL12R*,*JAK2*,*TYK2* 和 *STAT3* 等基因与 AS 的发病密切相关,而这些基因又通过 JAK-STAT 信号通路参与 AS 的发病,这为 JAK 抑制剂治疗 AS 提供理论基础。在最近的一项 JAK 抑制剂治疗 AS 相关的临床试验的结果提示 JAK 抑制剂组疗效显著高于安慰剂组疗效[17]。

1.8 白塞病(behcet's disease,BD)和 A20 单倍剂量不足(haploinsufficiency of A20,HA20) BD 是一种全身性血管炎,患者存在消化道、皮肤、眼睛、神经系统等损害。BD 患者外周血干扰素-γ(interferon-γ,IFN-γ)的表达水平明显升高,而抑制 JAK-STAT 通路可以减轻 IFN 信号转导。基于这些研究结论,一些学者提出 JAK 抑制剂可能是 BD 的一种新治疗方案[18-19]。而 HA20 是与 BD 表现相似的免疫性遗传病,会出现复发性口腔和生殖器溃疡、关节和皮肤受累。这种疾病是由于编码 HA20 的肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白 3 基因的常染色体显性遗传功能缺失引起。最新发现具有 IFN 信号突变的 HA20 患者用 JAK 抑制剂治疗取得良好的疗效。因此,推测 JAK 抑制剂将是治疗 HA20 的有效策略[20-21]。

1.9 银屑病(psoriasi) 银屑病是一种免疫介导的慢性、炎症性皮肤病。银屑病患者 IL-8,IL-18,IL-22 和 IL-17 水平升高,与其致病相关的多种细胞因子都与 JAK-STAT 通路有关。在 2 项大型Ⅲ期临床研究中,服用 tofacitinib 的患者在第 16 周达到银屑病皮损面积和严重程度指数(psoriasis area and severity index,PASI)比治疗前降低 75% 的比例明显高于接受安慰剂治疗的患者。baricitinib 的Ⅱ期临床试验结果也提示,与安慰剂相比,第 12 周的 PASI75 应答率明显更高。另外一些其他 JAK 抑制剂正在治疗银屑病的临床试验中[22-24]。

2 安全性

JAK 抑制剂会引起淋巴细胞、中性粒细胞、自然杀伤细胞和血小板数量减少。其最常见的不良反应是感染,尤其是带状疱疹感染的发生率较高。JAK 抑制剂还会引起肌酐、肝转氨酶和脂质水平升高,在使用 JAK 抑制剂时要注意监测肝肾功能以及血脂情况。对罕见事件的评估,特别是静脉血栓栓塞仍然很难。加拿大卫生部认为使用 tofacitinib 及 ruxolitinib 增加静脉血栓栓塞事件发生率。一项正在进行的大型安全性研究的早期结果也显示,服用 tofacitinib 患者发生静脉血栓栓塞的风险增加。JAK 抑制剂削弱了干扰素及自然杀伤细胞的肿瘤监视功能,可能增加肿瘤的发病风险,但在目前的大样本数据中并未发现 JAK 抑制剂明显增加其发生率,要想确定 JAK 抑制剂与其之间的相关性还需要更多观察[25-26]。

由于患者在随机对照试验期间要求使用避孕措施,因此,关于 JAK 抑制剂在怀孕期间的安全性的信息有限,tofacitinib 已被证明在大鼠和兔子中具有致畸性,并影响分娩和出生后发育,但在人群中还没有相关数据。一项大规模人群研究表明,怀孕期间无意暴露 tofacitinib 似乎并不会增加胎儿畸形的风险。目前尚不清楚 tofacitinib 是否在人母乳中分泌,但它存在于哺乳大鼠的乳汁中,因此,不能排除母乳喂养儿童面临的风险。作为一项预防措施,欧洲抗风湿病联盟指南建议在怀孕前 2 个月停止服用 tofacitinib,并避免在服药期间母乳喂养。为明确排除其对妊娠过程或胚胎发育的潜在影响,有必要进行进一步的研究[27-28]。

JAK 抑制剂在儿童中也被有效应用，tofacitinib 在美国已经被批准用于 2 岁以上的多关节型幼年特发性关节炎的治疗，ruxolitinib 被批准用于 12 岁以上儿童患者的类固醇难治性急性移植物抗宿主病的治疗。多项临床试验数据表明，JAK 抑制剂被用于各种儿童血液系统疾病及风湿性疾病，但其安全性和有效性尚未完全确定，需要更大量的数据进一步验证[29]。

3 结语

选择性和非选择性 JAK 抑制剂的开发为风湿性疾病的治疗开辟了新的途径，也为风湿科医生提供了新的治疗策略。JAK 抑制剂的出现给一些用改善病情抗风湿药（DMARDs）疗效不好或无法使用生物制剂的患者带来了希望，在未来还可能继续扩大 JAK 抑制剂的应用范围。但 JAK 抑制剂长期使用的不良反应还需要更多的临床数据，正确使用 JAK 抑制剂是未来临床面临的挑战。因此，积极进行 JAK 抑制剂与风湿性疾病治疗的临床研究意义重大。

[参 考 文 献]

[1] SARZI-PUTTINI P, CERIBELLI A, MAROTTO D, *et al*. Systemic rheumatic diseases: from biological agents to small molecules[J]. *Autoimmun Rev*, 2019, 18(6): 583 - 592.

[2] ROSKOSKI R Jr. Properties of FDA-approved small molecule protein kinase inhibitors: a 2021 update[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 165: 105463.

[3] EL JAMMAL T, GERFAUD-VALENTIN M, SÈVE P, *et al*. Inhibition of JAK/STAT signaling in rheumatologic disorders: The expanding spectrum[J]. *Joint Bone Spine*, 2020, 87(2): 119 - 129.

[4] JAMILLOUX Y, EL JAMMAL T, VUITTON L, *et al*. JAK inhibitors for the treatment of autoimmune and inflammatory diseases[J]. *Autoimmun Rev*, 2019, 18(11): 102390.

[5] ÁLVARO-GRACIA JM, GARCÍA-LLORENTE JF, VALDERRAMA M, *et al*. Update on the safety profile of tofacitinib in rheumatoid arthritis from clinical trials to real-world studies: a narrative review[J]. *Rheumatol Ther*, 2021, 8(1): 17 - 40.

[6] ONUORA S. Upadacitinib in MTX-naive ra[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2020, 16(9): 474.

[7] GUTIÉRREZ-UREÑA SR, AMAYA-CABRERA EL, URIBE-MARTÍNEZ JF, *et al*. Peficitinib hydrobromide to treat rheumatoid arthritis[J]. *Drugs Today (Barc)*, 2020,56(8):505 - 514.

[8] CHEN ZW, WANG XD, YE S. Tofacitinib in amyopathic dermatomyositis-associated interstitial lung disease[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(3): 291 - 293.

[9] IKEDA K, HAYAKAWA K, FUJISHIRO M, *et al*. JAK inhibitor has the amelioration effect in lupus-prone mice: the involvement of IFN signature gene downregulation[J]. *BMC Immunol*, 2017, 18(1): 41.

[10] WALLACE DJ, FURIE RA, TANAKA Y, *et al*. Baricitinib for systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial[J]. *Lancet*,2018,392: 222 - 231.

[11] 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(13): 1420 - 1430.

[12] RAJA J, DENTON CP. Cytokines in the immunopathology of systemic sclerosis[J]. *Semin Immunopathol*, 2015, 37(5): 543 - 557.

[13] KOMAI T, SHODA H, HANATA N, *et al*. Tofacitinib rapidly ameliorated polyarthropathy in a patient with systemic sclerosis[J]. *Scand J Rheumatol*, 2018, 47(6): 505 - 506.

[14] LEE J, LEE J, KWOK SK, *et al*. JAK-1 inhibition suppresses interferon-induced BAFF production in human salivary gland: potential therapeutic strategy for primary sjögren's syndrome[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2018, 70(12): 2057 - 2066.

[15] CICCIA F, RIZZO A, GUGGINO G, *et al*. Difference in the expression of IL-9 and IL-17 correlates with different histological pattern of vascular wall injury in giant cell arteritis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2015, 54(9): 1596 - 1604.

[16] RIMAR D, ALPERT A, STAROSVETSKY E, *et al*. Tofacitinib for polyarteritis nodosa: a tailored therapy[J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(12): 2214 - 2216.

[17] LEE YH, SONG GG. Janus kinase inhibitors for treating active ankylosing spondylitis: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Z Rheumatol*, 2020,12(8):1 - 6.

[18] PUCCETTI A, FIORE PF, PELOSI A, *et al*. Gene expression profiling in behcet's disease indicates an autoimmune component in the pathogenesis of the disease and opens new avenues for targeted therapy[J]. *J Immunol Res*, 2018, 2018: 4246965.

[19] TULUNAY A, DOZMOROV MG, TURE-OZDEMIR F, *et al*. Activation of the JAK/STAT pathway in Behcet's disease[J]. *Genes Immun*, 2015, 16(2): 170 - 175.

[20] BERTEAU F, ROUVIERE B, DELLUC A, *et al*. Autosomic dominant familial Behçet disease and haploinsufficiency A20: a review of the literature[J]. *Autoimmun Rev*, 2018, 17(8): 809 - 815.

[21] SCHWARTZ DM,BLACKSTONE SA,SAMPAIO-MOURA N, *et al*. Type I interferon signature predicts response to JAK inhibition in haploinsufficiency of A20[J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(3): 429 - 431.

[22] PAPP KA, MENTER MA, ABE M, *et al*. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, for the treatment of chronic plaque psoriasis: results from two randomized, placebo-controlled, phase III trials[J]. *Br J Dermatol*, 2015, 173(4): 949 - 961.

[23] PAPP KA, KRUEGER JG, FELDMAN SR, *et al*. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, for the treatment of chronic plaque psoriasis: Long-term efficacy and safety results from 2 randomized phase-III studies and 1 open-label long-term extension study[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2016, 74(5): 841 - 850.

[24] SINGH JA, HOSSAIN A, MUDANO AS, *et al*. Biologics or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis naive to methotrexate: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 5: CD012657.

[25] 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.

[26] 王海，屠永锐. 针对 Janus 激酶靶点及其相关抑制剂的研究进展[J]. 中国医药工业杂志，2021，52(6)：728 - 741.

[27] CLOWSE ME, FELDMAN SR, ISAACS JD, *et al*. Pregnancy outcomes in the tofacitinib safety databases for rheumatoid arthritis and psoriasis[J]. *Drug Saf*, 2016, 39(8): 755 - 762.

[28] GÖTESTAM SKORPEN C, HOELTZENBEIN M, TINCANI A, *et al*. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation[J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(5): 795 - 810.

[29] MOHTY M, HOLLER E, JAGASIA M, *et al*. Refractory acute graft-versus-host disease: a new working definition beyond corticosteroid refractoriness[J]. *Blood*, 2020, 136(17): 1903 - 1906.

编辑：杨青/接受日期：2021 - 03 - 01