

## 托法替布治疗类风湿关节炎的疗效预测因素研究

张立藩<sup>1</sup>,李敏<sup>2</sup>,孙兴<sup>1</sup>,李茹<sup>1</sup>,栗占国<sup>1</sup>

(1 北京大学人民医院风湿免疫科,北京 100044;2 绵阳市中心医院风湿免疫科,绵阳 621000)

**[摘要]** **目的:**评价托法替布治疗类风湿关节炎(RA)的疗效预测因素。**方法:**回顾性分析在北京大学人民医院风湿免疫科规律随访的 256 例 RA 患者队列,其中基于 ESR 的 28 关节疾病活动度评分(DAS28-ESR)  $\geq 3.2$  并接受托法替布治疗的患者 121 例。收集患者开始接受托法替布治疗及 6 个月随访的临床资料,评价患者临床缓解率及欧洲抗风湿病联盟(EULAR)反应率,分析达到 3 变量-Boolean( Boolean-3v)缓解的预测因素。**结果:**121 例托法替布治疗患者中,104 例(86.0%)患者应用托法替布治疗 6 个月以上,17 例在 6 个月内停药,其中因疗效不佳换药者 10 例(8.3%),因不良反应停药者 7 例(5.8%)。托法替布治疗 6 个月时,分别有 72.8%,57.0%和 44.7%患者达到 Boolean-3v, DAS28-ESR 及临床深度缓解(CliDR), EULAR 反应率 88.6%。多因素分析显示,女性、传统改善病情抗风湿药(DMARDs)抵抗数少以及不联合应用糖皮质激素是托法替布治疗 6 个月达到 Boolean-3v 缓解的独立预测因素。**结论:**女性、不联合糖皮质激素且传统 DMARDs 抵抗数少者应用托法替布更有助于疾病缓解。

**[关键词]** 类风湿关节炎;托法替布;疗效预测**[中图分类号]** R979.5;R969.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)08-0835-05

## Predictors of the clinical response to tofacitinib in rheumatoid arthritis

ZHANG Li-fan<sup>1</sup>, LI Min<sup>2</sup>, SUN Xing<sup>1</sup>, LI Ru<sup>1</sup>, LI Zhan-guo<sup>1</sup>

(1 Department of Rheumatology and Immunology, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China;

2 Department of Rheumatology and Immunology, Mianyang Central Hospital, Sichuan 621000, China)

**[Abstract]** **Objective:** To explore the predictors of the clinical response to tofacitinib in rheumatoid arthritis (RA). **Methods:** The clinical data of a cohort of 256 RA patients regularly followed up at the Department of Rheumatology and Immunology, Peking University People's Hospital were analyzed, among whom 121 patients with DAS28-ESR  $\geq 3.2$  were treated with tofacitinib. Data were collected from patients starting to receive tofacitinib and at 6-month follow-up to evaluate the remission rate and analyze the predictors for achieving Boolean 3v remission. **Results:** Out of 121 patients treated with tofacitinib, 104 patients (86.0%) were treated with tofacitinib for more than 6 months and 17 patients changed medication within 6 months, including 10 patients (8.3%) due to poor efficacy and 7 patients (5.8%) for adverse effects. After 6 months of follow-up, the remission rates according to Boolean 3v, DAS28-ESR and CliDR were 72.8%, 57.0% and 44.7%, respectively. The EULAR response rate was 88.6%. Multivariable logistic regression analysis showed that gender, number of conventional synthetic DMARDs resistance and glucocorticoid combination were independent predictors for Boolean 3v remission after 6 months of tofacitinib treatment. **Conclusion:** Female patients without glucocorticoids and a small number of conventional synthetic DMARDs resistance tend to get better response to tofacitinib.

**[Key words]** rheumatoid arthritis; tofacitinib; prediction**[基金项目]** 北京市科技计划资助项目(Z191100006619110)**[作者简介]** 张立藩,男,本科,主要从事自身免疫病发病机制及治疗研究。E-mail: 1810301243@pku.edu.cn。**[通讯作者]** 李茹,女,主任医师,硕士生导师,主要从事自身免疫病的发病机制及免疫治疗研究。E-mail: doctorliru123@163.com。栗占国,男,博士生导师,主要从事自身免疫病的发病机制及免疫治疗研究。联系电话:(010)88324178, E-mail: li99@bjmu.edu.cn。

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种以慢性致残性关节炎为主要表现的全身性自身免疫系统疾病,发病 3 个月内即可出现严重的关节软骨和骨质破坏,最终导致关节畸形。RA 现况调查结果显示,RA 患者致残率高达 77.6%<sup>[1]</sup>,严重影响患者生存质量,而该病当前总临床缓解率仍不足 30%<sup>[1]</sup>。托法替布是针对 Janus 激酶 (JAK) 分子的小分子口服靶向药物,能够通过抑制细胞内 JAK 信号通路传导,阻断炎症级联放大反应从而抑制 RA 患者关节炎炎症<sup>[2]</sup>。目前,托法替布临床疗效预测因素相关研究尚少,本研究通过回顾性分析托法替布治疗的 RA 患者队列,探讨其治疗 RA 的疗效预测因素,为临床上 RA 治疗的个体化药物选择提供依据。

## 对象与方法

### 1 研究对象

从 2020 年 1 月—2021 年 11 月在北京大学人民医院风湿免疫科门诊规律随访的 256 例 RA 患者队列中,纳入基于 ESR 的 28 关节疾病活动度评分 (DAS28-ESR)  $\geq 3.2$  并接受托法替布治疗的 RA 患者 121 例进行回顾性分析。

### 2 研究方法

收集患者接受托法替布 (*bid*, 每次 5 mg) 治疗的基线及随访 6 个月时的临床资料,评价患者欧洲抗风湿病联盟 (EULAR) 反应率及 3 变量-Boolean (Boolean-3v)、DAS28-ESR、临床深度缓解 (CliDR) 率,并分析 6 个月时达到 Boolean-3v 缓解的预测因素。依照 EULAR 反应分类标准,将良好疗效和中等疗效定义为有疗效反应<sup>[3]</sup>。Boolean-3v 缓解定义为患者关节肿胀  $\leq 1$ 、压痛个数  $\leq 1$  且 C 反应蛋白 (CRP)  $\leq 1 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ <sup>[4]</sup>, DAS28-ESR 缓解定义为 DAS28-ESR  $\leq 2.6$ <sup>[5]</sup>, CliDR 缓解定义为患者无关节肿胀和压痛、红细胞沉降率 (ESR) 及 CRP 正常<sup>[6]</sup>。

### 3 数据收集

收集患者一般资料,包括性别、年龄、吸烟史、饮酒史、家族史等;临床资料包括病程、关节肿胀个数、关节压痛个数、关节外表现、合并症、ESR 及 CRP 等;治疗情况包括既往改善病情抗风湿药 (DMARDs) 抵抗情况、研究期间 DMARDs 治疗方案及药物调整原因等。

### 4 统计学方法

符合正态分布的连续型变量用均数  $\pm$  标准差描述,不符合正态分布的连续型变量用中位数 (四分位

数间距) 描述,分类变量用例数 (百分数) 描述。使用 Logistic 回归对变量进行单因素分析,将  $P < 0.1$  的变量纳入向前法 Logistic 回归分析, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。统计分析采用 SPSS 24.0 软件完成。

## 结果

### 1 托法替布治疗的 6 个月药物保留率

研究纳入 121 例使用托法替布的 RA 患者,其中女性 99 例、男性 22 例,平均年龄 ( $55.1 \pm 13.5$ ) 岁,平均病程 ( $86.3 \pm 89.8$ ) 个月。患者基线情况见表 1。104 例 (86.0%) 患者应用托法替布治疗 6 个月以上;17 例 (14.0%) 在 6 个月内停止治疗,其中因疗效不佳换药患者 10 例 (8.3%),因不良反应停药患者 7 例 (5.8%),无因经济因素停药患者。患者出现的不良反应包括肝功能及肾功能损伤、过敏、白细胞减少、高血压、病毒性脑炎和肿瘤标志物升高各 1 例。针对美国 FDA 关于严重感染、恶性肿瘤和血栓形成的黑框警告,本研究 6 个月随访过程中均出现严重感染,包括结核和乙肝复燃及带状疱疹病毒感染。无新发下肢深静脉血栓及肺栓塞、严重心血管不良事件。

表 1 纳入使用托法替布 RA 患者的基线情况

参数	数值
病例数/ <i>n</i>	121
年龄/岁	$55.1 \pm 13.5$
女性/ <i>n</i> (%)	99(81.8)
初治/ <i>n</i> (%)	14(11.6)
病程/个月	$86.3 \pm 89.8$
csDMARDs-IR 数量/个	$0.8 \pm 1.0$
bDMARDs-IR/ <i>n</i> (%)	30(24.8)
TNFi-IR/ <i>n</i> (%)	25(20.7)
TCZ-IR/ <i>n</i> (%)	7(5.8)
肿胀关节数(28 关节)	$6.4 \pm 6.7$
压痛关节数(28 关节)	$7.1 \pm 7.1$
RA 家族史/ <i>n</i> (%)	11(9.1)
关节外表现/ <i>n</i> (%)	34(28.1)
合并症数量/个	$1.2 \pm 1.4$
ESR/ $\text{mm} \cdot \text{h}^{-1}$	$45.6 \pm 28.3$
CRP/ $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	$18.6 \pm 25.4$
DAS28-ESR	$4.9 \pm 1.2$
联合糖皮质激素/ <i>n</i> (%)	37(30.6)
联合甲氨蝶呤/ <i>n</i> (%)	47(38.8)
联合来氟米特/ <i>n</i> (%)	48(39.7)
联合柳氮磺吡啶/ <i>n</i> (%)	5(4.1)
联合羟氯喹/ <i>n</i> (%)	39(32.2)
联合艾拉莫德/ <i>n</i> (%)	24(19.8)

csDMARDs-IR:传统改变病情抗风湿药抵抗;bDMARD-IR:生物改变病情抗风湿药抵抗;TNFi-IR:肿瘤坏死因子抑制剂抵抗;TCZ-IR:托珠单抗抵抗(下表同)

## 2 RA 患者随访 6 个月时疗效分析

托法替布治疗 6 个月时 RA 患者 Boolean-3v, DAS28-ESR 和 CliDR 缓解率分别为 72.8%, 57.0% 和 44.7%。6 个月 EULAR 反应率为 88.6%。比较达到和未达到 Boolean-3v 缓解两组患者,结果显示达到 Boolean-3v 缓解患者女性比例更高 ( $P = 0.001$ ) 且联合糖皮质激素比例明显更低 ( $P = 0.003$ ), 见表 2。

表 2 6 个月达到及未达到 Boolean-3v 缓解患者的基线情况对比

参数	缓解组	未缓解组
病例数/ <i>n</i>	83	31
年龄/岁	53.6 ± 14.3	57.4 ± 12.9
女性/ <i>n</i> (%)	73(88.0) <sup>a</sup>	19(61.3)
初治/ <i>n</i> (%)	10(12.0)	4(12.9)
病程/个月	79.2 ± 92.4	86.7 ± 77.6
csDMARDs-IR 数量/个	0.7 ± 0.9	1.0 ± 1.0
bDMARDs-IR/ <i>n</i> (%)	22(26.5)	8(25.8)
TNFi-IR/ <i>n</i> (%)	19(22.9)	6(19.4)
TCZ-IR/ <i>n</i> (%)	4(4.8)	3(9.7)
肿胀关节数(28 关节)	6.2 ± 6.9	6.7 ± 6.1
压痛关节数(28 关节)	7.2 ± 7.3	6.3 ± 5.9
RA 家族史/ <i>n</i> (%)	6(7.2)	4(12.9)
关节外表现/ <i>n</i> (%)	23(27.7)	8(25.8)
合并症数量/个	1.3 ± 1.7	1.8 ± 2.0
ESR/mm·h <sup>-1</sup>	42.5 ± 27.0	51.4 ± 28.8
CRP/mg·L <sup>-1</sup>	18.0 ± 24.5	24.2 ± 28.9
DAS28-ESR	4.9 ± 1.3	4.8 ± 1.1
联合糖皮质激素/ <i>n</i> (%)	19(22.9) <sup>a</sup>	16(51.6)
联合甲氨蝶呤/ <i>n</i> (%)	34(41.0)	12(38.7)
联合来氟米特/ <i>n</i> (%)	32(38.6)	12(38.7)
联合柳氮磺吡啶/ <i>n</i> (%)	3(3.6)	1(3.2)
联合羟氯喹/ <i>n</i> (%)	25(30.1)	12(38.7)
联合艾拉莫德/ <i>n</i> (%)	16(19.3)	7(22.6)

与未缓解组相比, a:  $P < 0.01$

## 3 RA 患者 6 个月达到 Boolean-3v 缓解的预测因素分析

**3.1 单因素分析** 对应用托法替布治疗的 RA 患者基线资料进行单因素分析, 筛选出 6 个月达到 Boolean-3v 缓解的疗效预测因素。结果显示, 男性 ( $P = 0.002$ ) 及联用糖皮质激素 ( $P = 0.004$ ) 为 6 个月达到 Boolean-3v 缓解的不利因素, 具体见表 3。

表 3 6 个月 Boolean-3v 缓解单因素分析

参数	B 值	OR(95% CI)	<i>P</i> 值
年龄	-0.020	0.980(0.950, 1.011)	0.203
女性	1.528	4.611(1.732, 12.276)	0.002
初治	-0.078	0.925(0.267, 3.198)	0.902
病程	-0.001	0.999(0.995, 1.004)	0.687
csDMARDs-IR 数量	-0.362	0.696(0.462, 1.050)	0.084
bDMARDs-IR	0.036	1.037(0.405, 2.656)	0.940
TNFi-IR	0.213	1.237(0.443, 3.457)	0.685
TCZ-IR	-0.750	0.473(0.100, 2.244)	0.346
肿胀关节数	-0.010	0.991(0.932, 1.053)	0.760
压痛关节数	0.022	1.022(0.959, 1.088)	0.502
ESR	-0.012	0.988(0.974, 1.003)	0.129
CRP	-0.009	0.991(0.976, 1.006)	0.259
并发症数量	-0.133	0.875(0.706, 1.086)	0.226
DAS28-ESR	0.039	1.039(0.747, 1.447)	0.819
联合糖皮质激素	-1.279	0.278(0.117, 0.665)	0.004
家族史	-0.643	0.526(0.138, 2.007)	0.347
关节外表现	0.097	1.102(0.432, 2.813)	0.839
联合甲氨蝶呤	0.094	1.099(0.472, 2.557)	0.827
联合来氟米特	-0.007	0.993(0.426, 2.318)	0.988
联合柳氮磺吡啶	0.118	1.125(0.113, 11.241)	0.920
联合羟氯喹	-0.382	0.682(0.288, 1.615)	0.385
联合艾拉莫德	-0.200	0.819(0.300, 2.233)	0.696

**3.2 多因素 logistic 回归分析** 将  $P < 0.1$  的变量纳入向前法 Logistic 回归分析, 结果显示, 女性 [ $P = 0.003$ , OR(95% CI) 为 5.069(1.716, 14.976)]、cDMARDs-IR 数量 [ $P = 0.019$ , OR(95% CI) 为 0.578(0.365, 0.914)] 以及联合糖皮质激素 [ $P = 0.007$ , OR(95% CI) 为 0.272(0.105, 0.705)] 为 6 个月 Boolean-3v 缓解率的独立预测因素, 具体见表 4。

表 4 6 个月 Boolean-3v 缓解多因素 logistic 回归分析

参数	B 值	OR(95% CI)	<i>P</i> 值
女性	1.623	5.069(1.716, 14.976)	0.003
cDMARDs-IR 数量	-0.549	0.578(0.365, 0.914)	0.019
联合糖皮质激素	-1.303	0.272(0.105, 0.705)	0.007

## 讨 论

RA 患者的高致残率和低缓解率是亟待解决的临床问题。生物靶向治疗时代, RA 药物选择已从甲氨蝶呤、来氟米特等传统 DMARDs 扩展到不同类型的生物靶向药物, 如肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 抑

制剂、白细胞介素-6R (IL-6R) 抑制剂等。托法替布作为第一个 RA 小分子口服靶向药,分别在 2012 和 2017 年于美国和中国获批用于 RA 治疗<sup>[7]</sup>,目前已越来越多地用于 RA 临床。随机对照试验及真实世界研究显示,托法替布可以有效抑制 RA 病情活动度,抑制影像学评分进展<sup>[8-12]</sup>,但仍有 30% ~ 70% 患者不能获得临床缓解。在本研究中,托法替布治疗 6 个月 Boolean-3v 缓解率为 72.8%,与既往研究结果相似。

本研究建立了托法替布治疗的 RA 临床队列,回顾性分析了托法替布对 RA 患者的疗效及其预测因素,为 RA 患者个体化药物选择提供依据。本研究通过对患者基线资料分析发现,女性、不联合糖皮质激素及传统 DMARDs 抵抗数少的患者托法替布治疗更易达到临床缓解。既往研究显示,女性 RA 患者病情往往更重,临床缓解率低<sup>[13]</sup>。一项 Meta 分析显示,在不同生物制剂治疗的研究中,女性均为缓解的不利因素<sup>[14]</sup>,而目前尚无托法替布临床疗效预测因素的研究。在针对 RA 患者 JAK 抑制剂保留率的真实世界研究中发现,因疗效不佳而停用 JAK 抑制剂患者性别比例无明显差异<sup>[15]</sup>。女性 RA 患者应用托法替布是否更容易缓解仍需进一步研究。

糖皮质激素目前仍是传统 DMARDs 起始治疗时常用的联合治疗药物,可以改善患者疾病活动,但共识是应尽快减量并停用。然而多项研究显示,激素的联合应用可能是缓解的不利因素<sup>[13]</sup>。一项托法替布用于 RA 的真实世界研究同样显示,持续联用糖皮质激素的患者托法替布治疗不易达到 DAS28-ESR 缓解,与本研究结果一致,提示托法替布治疗时联用糖皮质激素可能在促进疾病缓解方面无裨益<sup>[11]</sup>。

本研究结果提示,传统 DMARDs 抵抗数多的患者托法替布疗效不佳的风险也相应提高。既往临床研究提示,早期不能达到临床缓解的患者本身具有难治性特点,临床缓解率和持续缓解率较低<sup>[16]</sup>。2020 年美国风湿病学会 RA 治疗推荐意见提出,对于甲氨蝶呤治疗抵抗的患者,优先选择加用生物或靶向合成 DMARD 而非联合传统 DMARD。但进一步分析发现,对于存在 2 种或 2 种以上传统 DMARDs 抵抗的患者,使用托法替布 6 个月 Boolean-3v 缓解率仍能达到 60.9%。既往有研究显示,托法替布与其他生物制剂相比,用于难治性 RA 治疗时仍能表现出较好的疗效和药物保留率<sup>[17-18]</sup>。此外,本研究未

发现 RA 患者既往 bDMARDs-IR 数量及种类与托法替布疗效存在显著相关性。关于 RA 患者既往 bDMARDs-IR 情况是否会影响托法替布疗效目前仍存在争议,多项真实世界研究结论不一致,需要更大样本研究进一步证实<sup>[11,19-20]</sup>。

本研究仍存在一定局限性,首先,本研究为真实世界数据,患者在临床诊疗过程中未进行疾病总体评分 (PtGA),因此,在评价 Boolean 缓解时采用 Boolean-3v 缓解定义,未纳入 PtGA 评分。既往研究提示,在 Boolean-4v 缓解中的 PtGA $\leq 1$  的限制过于严格, PtGA $\leq 1$  患者比例远低于关节肿胀、压痛个数 $\leq 1$  个或 CRP $\leq 1 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$  患者比例<sup>[12,21-22]</sup>。实现 Boolean-4v 缓解和 Boolean-3v 缓解的患者经超声或磁共振成像 (MRI) 证实影像学炎症和骨侵蚀水平均无明显差异,且在随访中无影像学进展<sup>[22-24]</sup>。最近修订的 Boolean 缓解标准被提出, PtGA 的定义改为 $\leq 2$ ,但与达到 Boolean-3v 缓解的患者相比,影像学进展也无差别<sup>[25]</sup>。PtGA 受患者主观因素如疼痛、乏力、晨僵及抑郁状态等影响大,并不能真实反映患者体内炎症水平,也有多项研究使用不含 PtGA 的缓解标准评价患者疾病活动度<sup>[12,26]</sup>。此外,本研究为单中心回顾性队列研究,样本量较少,未来仍需大样本、多中心和长期真实世界研究,为临床应用托法替布提供更多数据。

综上所述,托法替布用于活动性 RA 患者有较好疗效和安全性,女性、不联用糖皮质激素且传统 DMARDs 抵抗数少的患者应用托法替布更有助于疾病缓解。

#### [ 参 考 文 献 ]

- [1] ZHOU YS, WANG XR, AN Y, *et al.* Disability and health-related quality of life in Chinese patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study [J]. *Int J Rheum Dis*, 2018, 21 (9): 1709 - 1715.
- [2] BANERJEE S, BIEHL A, GADINA M, *et al.* JAK-STAT signaling as a target for inflammatory and autoimmune diseases: current and future prospects [J]. *Drugs*, 2017, 77 (5): 521 - 546.
- [3] VAN GESTEL AM, PREVOO ML, VAN'T HOF MA, *et al.* Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria [J]. *Arthritis Rheum*, 1996, 39 (1): 34 - 40.
- [4] FELSON DT, SMOLEN JS, WELLS G, *et al.* American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials [J]. *Arthritis Rheum*, 2011, 63 (3): 573 - 586.
- [5] PREVOO ML, VAN'T HOF MA, KUPER HH, *et al.* Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of

- patients with rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 1995, 38 (1): 44 – 48.
- [6] LIU JJ, LI R, GAN YZ, *et al.* Clinical deep remission and related factors in a large cohort of patients with rheumatoid arthritis [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2019, 132(9): 1009 – 1014.
- [7] TRAYNOR K. FDA approves tofacitinib for rheumatoid arthritis [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2012, 69(24): 2120.
- [8] FLEISCHMANN R, MYSLER E, HALL S, *et al.* Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2017, 390 (10093): 457 – 468.
- [9] KREMER J, LI ZG, HALL S, *et al.* Tofacitinib in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis: a randomized trial [J]. *Ann Intern Med*, 2013, 159(4): 253 – 261.
- [10] VAN DER HEIJDE D, TANAKA Y, FLEISCHMANN R, *et al.* Tofacitinib (CP-690, 550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study [J]. *Arthritis Rheum*, 2013, 65(3): 559 – 570.
- [11] IWAMOTO N, SATO S, KURUSHIMA S, *et al.* Real-world comparative effectiveness and safety of tofacitinib and baricitinib in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2021, 23(1): 197.
- [12] BRKIC A, ŁOSINSKA K, PRIPP AH, *et al.* Remission or not remission, that's the question; shedding light on remission and the impact of objective and subjective measures reflecting disease activity in rheumatoid arthritis [J]. *Rheumatol Ther*, 2022, 9 (6): 1531 – 1547.
- [13] SUN X, LI R, CAI YM, *et al.* Clinical remission of rheumatoid arthritis in a multicenter real-world study in Asia-Pacific region [J]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2021, 15: 100240.
- [14] KHADER Y, BERAN A, GHAZALEH S, *et al.* Predictors of remission in rheumatoid arthritis patients treated with biologics: a systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Rheumatol*, 2022, 41(12): 3615 – 3627.
- [15] EBINA K, HIRANO T, MAEDA Y, *et al.* Factors affecting drug retention of Janus kinase inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: the ANSWER cohort study [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 134.
- [16] HEIMANS L, AKDEMIR G, BOER KV, *et al.* Two-year results of disease activity score (DAS)-remission-steered treatment strategies aiming at drug-free remission in early arthritis patients (the IMPROVED-study) [J]. *Arthritis Res Ther*, 2016, 18: 23.
- [17] SHOUVAL A, LIDAR M, REITBLAT T, *et al.* Real-world effectiveness of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis: a prospective observational study [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2021, 39(6): 1378 – 1384.
- [18] CAPORALI R, ZAVAGLIA D. Real-world experience with tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2019, 37(3): 485 – 495.
- [19] MORI S, YOSHITAMA T, UEKI Y. Tofacitinib therapy for rheumatoid arthritis: a direct comparison study between biologic-naïve and experienced patients [J]. *Intern Med*, 2018, 57(5): 663 – 670.
- [20] IWAMOTO N, TSUJI S, TAKATANI A, *et al.* Efficacy and safety at 24 weeks of daily clinical use of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis [J]. *PLoS One*, 2017, 12(5): e0177057.
- [21] BUGATTI S, DE STEFANO L, MANZO A, *et al.* Limiting factors to Boolean remission differ between autoantibody-positive and-negative patients in early rheumatoid arthritis [J]. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2021, 13: 1759720X211011826.
- [22] PAULSHUS SUNDLISÆTER N, SUNDIN U, AGA AB, *et al.* Inflammation and biologic therapy in patients with rheumatoid arthritis achieving versus not achieving ACR/EULAR Boolean remission in a treat-to-target study [J]. *RMD Open*, 2022, 8(1): e002013.
- [23] STUDENIC P, FELSON D, DE WIT M, *et al.* Testing different thresholds for patient global assessment in defining remission for rheumatoid arthritis: are the current ACR/EULAR Boolean criteria optimal? [J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(4): 445 – 452.
- [24] BRITES L, ROVISCO J, COSTA F, *et al.* High patient global assessment scores in patients with rheumatoid arthritis otherwise in remission do not reflect subclinical inflammation [J]. *Joint Bone Spine*, 2021, 88(6): 105242.
- [25] STUDENIC P, ALETAHA D, DE WIT M, *et al.* American College of Rheumatology/EULAR remission criteria for rheumatoid arthritis: 2022 revision [J]. *Ann Rheum Dis*, 2023, 82(1): 74 – 80.
- [26] NAVARRO-COMPÁN V, GHERGHE AM, SMOLEN JS, *et al.* Relationship between disease activity indices and their individual components and radiographic progression in RA: a systematic literature review [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2015, 54(6): 994 – 1007.

编辑:杨青/接受日期:2022-12-21