

类风湿关节炎治疗的进展与挑战

姜平^{1,2}, 常岑^{2,3}, 许林帅², 时一鸣^{1,2}, 何东仪^{1,2,3*} (1. 上海中医药大学附属光华医院, 上海 200052; 2. 上海中医药大学, 上海 201203; 3. 上海市光华中西医结合医院关节炎研究所, 上海 200052)

摘要: 类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种慢性、全身性、异常的炎性免疫反应。其特点是累及滑膜和多器官, 并造成关节和关节软骨破坏。在过去的 30 年里, 一些有希望的新化合物和抗体已经被开发出来用于治疗 RA。而 RA 治疗药物的引入和精准医学的发展也引发了与患者获得新疗法、最佳方案选择、成本效益、预后监测和疗效监测相关的几个问题, 特别是在药物反应率低、耐药性和不良副作用方面。人们非常重视治疗 RA 的最佳药物组合, 特别是在症状严重或早期进展的患者中。解决这些问题需要新的治疗方法和新的机制, 并为药物选择、药物重组建立准确的指南。笔者根据美国国家医学图书馆的临床试验数据库, 综述了有前景的新药, 并讨论了 RA 药物开发的趋势和治疗中的挑战, 为 RA 的精准治疗和未来的研究方向提供了参考。

关键词: 类风湿关节炎; 精准医学; 新疗法; 药物开发

doi:10.11669/cpj.2024.03.002 中图分类号:R982;R684.3 文献标志码:A 文章编号:1001-2494(2024)03-0200-10

Progresses and Challenges in the Treatment of Rheumatoid Arthritis

JIANG Ping^{1,2}, CHANG Cen^{2,3}, XU Linshuai², SHI Yiming^{1,2}, HE Dongyi^{1,2,3*} (1. Guanghua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200052, China; 2. Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 3. Arthritis Research Institute of Shanghai Guanghua Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai 200052, China)

ABSTRACT: Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, systemic, and abnormal inflammatory immune response. It is characterized by the involvement of synovium and multiple organs and the destruction of joints and articular cartilage. In the past 30 years, some promising new compounds and antibodies have been developed to treat RA. The introduction of RA therapeutic drugs and the development of precision medicine have also given rise to several problems related to patients' access to new treatments, choice of the best regimen, cost-effectiveness, prognosis monitoring and efficacy monitoring, especially in terms of low drug response rate, drug resistance and adverse side effects. People attach great importance to the best combination of drugs for the treatment of RA, especially in patients with severe symptoms or early progression. New treatments and mechanisms are needed to solve these problems, and accurate guidelines for drug selection and drug recombination are established. According to the clinical trial database of the National Library of Medicine, this study summarizes the exciting new drugs, and discusses the trends and challenges in the development of RA drugs, which provides a meaningful reference for the accurate treatment and future research direction of RA.

KEY WORDS: rheumatoid arthritis; precision medicine; new therapy; drug development

靶向治疗 (treat-to-target, T2T) 策略是类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 治疗的一般原则^[1]。RA 患者的治疗目标是控制炎症, 同时保留关节结构和功能^[2], 防止结构损伤, 恢复正常人体功能, 以最大限度地提高生活质量^[3]。因此, 在疾病的早期阶段需要适当的诊断和治疗。目前, 糖皮质激素、抗炎药和改善疾病的抗风湿药 (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs) 用于临床治疗。DMARDs 包括

常规合成 DMARDs (conventional synthetic DMARDs, csDMARDs)、靶向合成 DMARDs (targeted synthetic DMARDs, tsDMARDs) 和生物 DMARDs (biological DMARDs, bDMARDs)。这些药物已被证明可有效改善 RA 患者的病情^[4]。通过维持缓解, 这些药物也被证明可以长期防止关节破坏和身体功能障碍的进展。随着诊疗技术的进步, 小分子靶向药物使基于 RA 病理机制治疗成为可能。同时, 分子靶向治疗策略也

基金项目: 国家自然科学基金面上项目资助 (82074234); 国家中医药管理局区域中医 (专科) 诊疗中心建设项目-风湿病科; 上海市何东仪名中医工作室建设项目资助 (SHGZS-202220)

作者简介: 姜平, 男, 博士研究生 研究方向: 风湿免疫学 * **通讯作者:** 何东仪, 男, 博士, 博士生导师 研究方向: 风湿免疫学
Tel: (021) 62809946

应用于多种自身免疫性疾病^[5]。RA 的现有治疗药物和治疗方法不断有创新,引入了新的治疗方法,临床药物试验正在进行中。通过查询数据库,可以发现已经发表了一些与 RA 治疗主题相关的评论。这些综述总结了 RA 的最新治疗药物和方法,以期 RA 的临床治疗提供更多、更新的治疗方案。但这些综述主要是对已进入临床或刚刚获批申请的新药或治疗方法的总结。本研究使用专业的临床试验网站来查找和总结已注册和正在进行的治疗 RA 的药物,检索了 ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/>) 网站自 2017 年至 2023 年的临床试验,以“Rheumatoid Arthritis”“Recruiting and not yet recruiting studies”和“Clinical Trial”为关键词。最终,共发现 355 项 RA 临床试验研究,其中大部分仍处于临床试验阶段,尚未进入临床应用阶段,或已获批使用的药物正在进行相关疗效、安全性或联合治疗方面的试验。通过对这些研究的总结,可以大致预测哪些药物在目前或未来会有广阔的应用前景。并且可以推断 RA 治疗领域的药物研发方向。此外,研究结果还表明,全球 RA 治疗存在明显的区域不平衡,主要集中在美国和欧盟等经济发达地区。欠发达国家对 RA 患者的治疗可能仍处于落后水平。一方面,造成这种研究分布不平衡的原因可能是由于医疗水平和科研水平的不同。另一方面,这些地区也可能是 RA 的高发地区,客观上促进了 RA 的医学研究。此外,新药疗法还包括免疫细胞调节药物、细胞因子抑制剂和干细胞疗法(表 1)。笔者总结了近 7 年用于治疗 RA 的新药物和新方法,为 RA 提供更多的治疗策略。

1 RA 治疗的进展

尽管以甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)为代表的 csDMARDs 在目前的 RA 临床治疗指南中被推荐为 RA 治疗的标准^[1],但 bDMARD 或 tsDMARDs 的组合对于 csDMARDs 无法控制的患者也很重要。在精准医学的背景下,生物制剂和靶向药物将是未来治疗的趋势和 RA 治疗的又一巨大进展。bDMARDs 和 tsDMARDs 是近年来研究的热点,并逐渐成为临床和市场上的主要角色。bDMARDs 主要针对疾病发展过程中的炎症细胞因子,包括肿瘤坏死因子- α (tumour necrosis factor- α , TNF- α)抑制剂和白介素 6(interleukin 6, IL-6)抑制剂,而 tsDMARDs 主要代表基于 JAK 激酶与信号转导及转录激活蛋白(JAK-STAT)信号通路的 JAK 抑制剂。此外,在 bDMARDs 和 tsDMARDs 领域,T 细胞、B 细胞、JAK、TNF- α 和 IL-6 的靶点在当前的临床药物试验中占有重要地位,见表 1。准确地治疗延缓了疾病的发展,对控制 RA 有积极作用。这些药物的长期疗效和安全性得到了大量临床数据的支持。此外,许多靶向药物已获准使用或处于试验阶段。新型细胞、分子和通路抑制剂在 RA 领域具有广阔的应用前景。

1.1 针对 T 细胞的单克隆抗体治疗

抗原特异性 T 细胞的激活一直被认为是 RA 发生和发展的中心环节。T 细胞在炎症滑膜中积聚和激活。不同的 T

细胞亚群通过分泌干扰素 γ (interferon γ , INF- γ)和白介素 17(interleukin 17, IL-17)以及细胞与细胞的直接相互作用,在 RA 的发病机制中发挥不同的作用。具有特定功能的 T 细胞亚群,如辅助性 T 细胞 17(helper T cell 17, Th17)、细胞毒性 T 细胞(cytotoxic T cell, CTL)和调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)在 RA 的发病机制中起重要作用。活化的 T 细胞还可通过分泌核因子 κ B 受体活化因子配体(RANKL)促进 RA 骨破坏,并通过产生炎症介质参与 RA 的病理过程。提示调节关节内 T 细胞的治疗可能达到持久治愈疾病的最终目的^[7-8]。因此,正确认识不同 T 细胞亚群在 RA 发病机制中的作用,对于探索治疗 RA 的新策略和开发新药具有重要意义。阿巴西普(abatacept)是一种由重组脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)产生的选择性 T 细胞共刺激调节蛋白^[9]。2005 年,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准 abatacept 单独或与 DMARDs 联合治疗成人 RA,使其成为第一个通过靶向 T 细胞治疗 RA 的生物制剂^[10]。它主要作用于 RA 患者的关节滑膜,通过与抗原提呈细胞(antigen presenting cells, APCs)上的白细胞分化抗原 80(cluster of differentiation, CD80)和 CD86 结合,阻断与 T 细胞上 CD28 的相互作用,从而抑制 T 细胞的活化,在 RA 的治疗中发挥重要作用^[11]。2020 年,在中国正式上市的 abatacept 是世界上第一个 T 细胞选择性共刺激免疫调节剂。既往研究表明,abatacept 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为明显^[12]。与单独使用 MTX 相比,abatacept 联合 MTX 可以降低更多患者的抗 CCP 抗体(cyclic citrullinated peptide, CCP)水平^[13-14]。目前,有五项临床研究正在评估 abatacept 的疗效和安全性(NCT04120831、NCT03619876、NCT03669367、NCT03733067 和 NCT03652961)。根据以上研究,可以推测 abatacept 可能被广泛应用于 RA 的治疗,尤其是抗 CCP 抗体阳性的患者。此外,还有多种 T 细胞靶向药物在临床试验中,包括 VIB4920(NCT04163991)、KN019(NCT04038970)和 KPL-404C(NCT05198310)。靶向 CD40-CD40L 通路可能是治疗自身免疫性疾病的有效途径,包括 RA^[15]。VIB4920 是一种新型拮抗剂,可抑制 T 细胞活化并阻断 CD40L。KN019,一种可与 CD28 竞争的重组人细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4(cytotoxic T lymphocyte associated protein 4, CTLA-4)变体 Fc 融合蛋白注射液。KPL-404C 是一种抗 CD40 抗体,可抑制 T 细胞介导的 B 细胞活化。目前,它们处于临床试验的初始阶段,研究数据支持不足。随着研究的不断进展,这些药物有机会成为治疗 RA 的候选药物。据报道^[16-17],其他类型的 T 细胞研究也显示了初步结果。RA 患者也发现滤泡辅助 T(follicular helper T, Tfh)细胞和记忆 T(memory T, Tm)细胞的异常调节在疾病的发生、发展和病理过程中起重要作用。未来,对 Tfh 细胞和 Tm 细胞的深入研究将有助于进一步阐明 RA 的发病机制,探索新的治疗靶点。不同的 T 细胞亚群发挥不同的作用。事实上,在单克隆抗体治疗后,RA 患者中 CD4⁺ T 细胞的消耗降低了关节疾病的活动性,但并未完全消失。

表 1 与类风湿关节炎(RA)相关的新临床试验信息

| 年份 | 试验药物 | 靶点 | 试验登记号 |
|------|-------------------------------------------|--------------------------|-------------|
| 2023 | Invotamab | CD20/CD3 | NCT06087406 |
| 2023 | R-2487 | Unknow | NCT05961592 |
| 2023 | 硼替佐米(bortezomib) | I- κ B | NCT05805891 |
| 2023 | 短链脂肪酸(SCFAs) | Unknow | NCT05718583 |
| 2023 | IMB-101 | OX40/OX40L | NCT06181786 |
| 2023 | SAR441566 | TNFR1 | NCT06073093 |
| 2023 | 艾拉莫德(iguratimod) | COX-2 | NCT05803135 |
| 2023 | TQH3821 | IRAK4 | NCT05849727 |
| 2023 | Natrunix | Unknow | NCT05363891 |
| 2023 | LY3871801 | RIPK1 | NCT05848258 |
| 2023 | Rosnilimab | PD-1 | NCT06041269 |
| 2023 | F8IL10 | IL-10 | NCT05622175 |
| 2022 | 西洛他唑(cilostazol) | PDEs | NCT05671497 |
| 2022 | KPL-404 | CD40 | NCT05198310 |
| 2022 | 防己碱(tetrandrine) | Chinese Medicine | NCT05245448 |
| 2022 | Hemay007 | TNF- α | NCT05247216 |
| 2022 | 托法替尼(tofacitinib) | JAK1/3 | NCT05246293 |
| 2022 | 巴瑞替尼(baricitinib) | JAK1/2 | NCT05238896 |
| 2021 | Advixa | TNF- α | NCT05172817 |
| 2021 | 托法替尼(tofacitinib) | JAK1/3 | NCT04928066 |
| 2021 | 托法替尼(tofacitinib) | JAK1/3 | NCT04927000 |
| 2021 | JNJ-67484703 | HuIgG1 κ | NCT04985812 |
| 2021 | ABBV-154 | TNF | NCT04888585 |
| 2021 | 尼卡利单抗(nipocalimab) | FcRn | NCT04991753 |
| 2021 | 地高辛(digoxin)/UDCA | Unknow | NCT04834557 |
| 2021 | 大麻二酚(cannabidiol) | CB1/CB2 | NCT04911127 |
| 2021 | BX-U001 | Tregs | NCT04971980 |
| 2021 | 螺内酯(spironolactone) | Androgen Receptor | NCT05092984 |
| 2021 | Combination of baricitinib and adalimumab | JAK1/2 and TNF- α | NCT04870203 |
| 2021 | 瑞巴派特(rebamipide) | IL-17/IL-1 β | NCT05166304 |
| 2021 | TLL-018 | JAK1/TYK2 | NCT05133297 |
| 2021 | 阿达木单抗(adalimumab) | TNF- α | NCT05090124 |
| 2021 | 乌帕替尼(upadacitinib) | JAK1 | NCT05153200 |
| 2021 | 乌帕替尼(upadacitinib) | JAK1 | NCT05121298 |
| 2021 | BC-U001 | Unknown | NCT04971980 |
| 2021 | 帕罗西汀(paroxetine) | GRK2 | NCT04757571 |
| 2021 | Allogeneic adult umbilical cord | Unknow | NCT05003934 |
| 2021 | 非戈替尼(filgotinib) | JAK1 | NCT04985435 |
| 2021 | 非戈替尼(filgotinib) | JAK1 | NCT05090410 |
| 2021 | 维生素D(vitamin D ₂) | Unknown | NCT04909931 |
| 2021 | Luo-fu-shan plaster | Unknown | NCT04884880 |
| 2021 | 托珠单抗(tocilizumab)和萨瑞鲁单抗(sarilumab) | IL-6 | NCT04842981 |
| 2020 | 奥洛珠单抗(olokizumab) | IL-6 | NCT04246762 |
| 2020 | SM03 | CD22 | NCT04312815 |
| 2020 | Otilimab | GM-CSF | NCT04333147 |
| 2020 | L-精氨酸(L-arginine) | Unknown | NCT04535427 |
| 2020 | MabionCD20 | CD20 | NCT04680962 |
| 2020 | SHR0302 | JAK1 | NCT04333771 |
| 2020 | BCD-089 | IL-6R | NCT04227366 |
| 2020 | TJ003234 | GM-CSF | NCT04457856 |
| 2020 | 托法替尼(tofacitinib) | JAK1/3 | NCT04311567 |

| 年份 | 试验药物 | 靶点 | 试验登记号 |
|------|---------------------------------------|--------------------|-------------|
| 2020 | 萨瑞鲁单抗(sarilumab) | IL-6 | NCT04350216 |
| 2020 | 赛妥珠单抗(certolizumab pegol) | TNF- α | NCT04569890 |
| 2019 | ABX464 | CBC | NCT03813199 |
| 2019 | HUC-MSK suspension | Unknown | NCT03828344 |
| 2019 | 巴瑞替尼(baricitinib) | JAK1/2 | NCT04086745 |
| 2019 | ABX464 | CBC | NCT04049448 |
| 2019 | 吉利单抗(gerilimumab) | IL-6 | NCT04179513 |
| 2019 | VIB4920 | CD40L | NCT04163991 |
| 2019 | KN019 | CD28 | NCT04038970 |
| 2019 | 阿巴西普(abatacept) | T cell | NCT04120831 |
| 2019 | Autologous adipose derived stem cells | Unknown | NCT04170426 |
| 2018 | Allogeneic umbilical cord blood | Unknown | NCT03618784 |
| 2018 | 伊利尤单抗(ianalumab) | B cell | NCT03574545 |
| 2018 | Rupatadine and montelukast | PAF/H1 and Cys1tr1 | NCT03770923 |
| 2018 | 阿尼鲁单抗(anifrolumab) | IFN-1 | NCT03435601 |
| 2018 | 阿巴西普(abatacept) | T cell | NCT03619876 |
| 2018 | 阿巴西普(abatacept) | T cell | NCT03669367 |
| 2018 | 阿巴西普(abatacept) | T cell | NCT03733067 |
| 2018 | 巴瑞替尼(baricitinib) | JAK1/2 | NCT03755466 |
| 2018 | 阿巴西普(abatacept) | T cell | NCT03652961 |
| 2017 | 泰它西普(telitacept) | BlyS/APRIL | NCT03016013 |
| 2017 | hMSC | Unknown | NCT03186417 |

残留的关节疾病活动可能受到对关节损伤的自身抗体持续存在的影响。这些自身抗体的产生可能不依赖于 CD4⁺ T 细胞的帮助,因为在 CD4⁺ T 细胞耗竭后,自身抗体水平几乎没有变化^[18-19]。虽然目前对 T 细胞的研究并不深入,但很难开发出相关的药物。然而,随着 T 细胞在 RA 发病和进展中作用更广泛地被发现,通过调节 T 细胞治疗 RA 将迅速发展,具有巨大的治疗潜力。正确认识不同 T 细胞亚群在 RA 发病机制中的作用,对于探索 RA 的新策略和开发新药具有重要意义。

1.2 靶向 B 细胞的单克隆抗体治疗

越来越多的研究发现,B 细胞也通过多种方式参与 RA 的发病机制。B 细胞通过自身反应变成 APC,从而激活 T 细胞^[20]。活化的 T 细胞激活巨噬细胞产生促炎细胞因子,导致关节炎症和破坏。此外,B 细胞本身也能产生 TNF- α 、IL-6 和淋巴毒素,导致炎症进一步发展^[21-22]。目前针对 B 细胞的治疗主要是针对 CD 分子,尤其是 CD20 抗原。它是免疫清除 B 细胞的理想场所^[23]。利妥昔单抗(rituximab)是一种特异性针对 CD20 分子的单克隆抗体,可与 B 淋巴细胞表面的 CD20 结合,通过补体介导的细胞毒作用等机制特异性清除 B 淋巴细胞,从而达到治疗效果^[24]。以往的研究表明,B 细胞通过多种机制在 RA 的发病机制中发挥关键作用^[25]。rituximab 对 RA 有效且安全。与 rituximab 的作用机制相似,mabionCD20 是一种新的 CD20 抗体。一项针对 280 名患者的临床试验正在进行中。未来有望成为 rituximab 的新型仿生药物,具有很强的治疗潜力。在抗 CD22 的研究中,SM03

是第一个在临床研究阶段用于治疗 RA 的抗 CD22 嵌合单克隆抗体。部分临床研究结果表明,SM03 联合 MTX 在 24 疗程中具有显著的临床疗效和良好的药物安全耐受性(NCT04312815)。在接受 MTX 治疗的活动性 RA 患者中,SM03 在整个 24 周的治疗期间是有效、安全且耐受良好的^[26]。SM03 的后续临床研究仍在进行中,将扩大样本量以获得更多数据支持。另一种作用于 B 细胞的药物 ianalumab,是一种与 B 细胞激活受体结合的 IgG1/ κ 型人单克隆抗体(mAb),可以消耗 B 细胞并阻断激活。该研究将包括 50 名 RA 患者,于 2018 年开始临床试验,目前仍在进行中(NCT03574545)。靶向 B 细胞的生物治疗已成为新的热点,在 RA 中具有巨大潜力。但与 T 细胞相比,RA 领域对 B 细胞的研究相对较少,主要集中在 CD20 抗原上。研究更多的 CD 分子并与 T 细胞形成联系将是未来 B 细胞领域的主要研究方向之一。

1.3 新型靶向合成小分子抑制剂

JAK 激酶(janus kinase, JAK)是一类与特定细胞因子受体结合的非受体酪氨酸激酶家族。JAK 的底物是 STAT,可以形成 JAK-STAT 信号通路,在 RA 的病理过程中发挥重要作用^[27]。有报道^[5]称,在 RA 患者的关节腔中发现了大量的炎性因子,如 TNF 和 IL-6。这些因子是 RA 和关节破坏发病机制中的重要参与者,可通过不同途径激活 JAK/STAT 信号通路。JAK 抑制剂是一种新型的小分子靶向合成药物,可以选择性抑制 JAK,阻断 JAK/STAT 信号通路,可在 RA 的各个阶段发挥作用^[28]。自 1993 年以来,经过 20 年的临床研究和

发展,2012年底,托法替尼(tofacitinib)每日两次5 mg的用药被美国FDA批准用于治疗RA^[29]。2017年3月,原中国食品药品监督管理局正式批准 tofacitinib 在中国上市。Tofacitinib 也是中国批准用于治疗RA的第一个口服JAK1/3抑制剂^[30]。研究表明, tofacitinib 可抑制TNF、IL-6和IL-1 β 等炎性细胞因子的产生,显著减少炎性细胞浸润和骨吸收。同时,它还可以抑制多种细胞和细胞因子的激活,减轻炎症,减少关节损伤^[31]。此外,还报道了具有不同选择性的JAK抑制剂的临床数据。如JAK1/2抑制剂巴瑞替尼(baricitinib)^[32]和JAK1抑制剂乌帕替尼(upadacitinib)^[33]和非洛替尼(filgotinib)^[34],所有这些药物最近都被批准用于治疗中度至重度RA。譬如,2017年在欧盟国家获得批准的baricitinib,它可以单独使用,也可以与MTX联合使用,作为处于严重活动期RA的成年人的二线治疗。2018年美国FDA还批准baricitinib作为口服药物,用于治疗对MTX反应不足或不耐受的中、重度RA^[35]。2019年7月,该药正式获准进入中国医药市场。现有临床试验表明,baricitinib治疗RA疗效好,不良反应轻微,患者易耐受,为其治疗提供了重要手段^[36-37]。此外,一些实验表明baricitinib也可用于治疗牛皮癣等自身免疫性疾病^[38]。目前正在研究治疗RA的新型JAK1抑制剂SHR0302、JAK3抑制剂pefitinib^[39]和decernotinib^[40]、JAK3/TEC抑制剂ritlecitinib^[41]和JAK1/TYK2抑制剂TLL-018(NCT05133297)。目前,JAK抑制剂的临床研究非常热门,正在进行多个研究不同类型JAK抑制剂治疗RA的疗效和安全性的项目(NCT05246293、NCT05238896、NCT05153200、NCT04985435)。研究者认识到JAK-STAT信号的紊乱并不是RA的唯一发病机制后,探索JAK抑制剂的联合治疗可能会最大限度地提高治疗效率,并弥补单独使用DMARDs治疗时RA反应的不足,如联合应用baricitinib和阿达利单抗(adalimumab)(NCT04870203)。综上所述,JAK抑制剂作为一种新型的口服小分子靶向药物,彻底改变了免疫性和炎症性疾病的治疗。RA领域的成功应用,打破了传统风湿类药物和生物类药物的治疗模式。与传统治疗药物和生物抗风湿药物相比,它具有改善病情、安全性好、口服方便等优点,为RA提供了一种新的治疗策略,具有与生物制剂同等的治疗地位^[1,42]。目前,JAK抑制剂的研究和开发十分活跃。基于JAK家族各亚型的功能特点和特殊的组织分布,JAK1和JAK3已成为自身免疫性和炎症性疾病领域的研究热点。近年来,随着对其作用机制研究的深入,JAK抑制剂在临床上的应用也在不断扩大,已成为治疗RA的明星产品^[28]。但在注重更好的临床疗效的同时,也要注意JAK抑制剂引起的不良反应。一项大型随机安全临床试验发现,临床使用 tofacitinib 会增加严重心脏相关事件(如心脏病发作或中风)、癌症、血栓和死亡的风险^[43]。这项试验在RA患者中比较了使用TNF抑制剂和 tofacitinib,最终结果显示,较低剂量的托法替尼(5 mg)也会增加心血管事件和癌症的风险。FDA还要求对baricitinib和upadacitinib发出新的警告。由于这两种药物的作用机制与 tofacitinib 相同,FDA认为它们

在安全性方面可能存在类似的风险。

1.4 靶向特定因子的单克隆抗体治疗

在RA的发病机制中,炎症细胞会刺激IL-6等促炎介质的释放,从而导致关节内结构的破坏。IL-6主要由内皮细胞和T细胞产生,刺激B细胞产生抗体和免疫球蛋白以激活效应T细胞。IL-6还可诱导血管上皮细胞形成血管翳,激活血管内皮细胞上的黏附分子,诱导免疫炎症反应^[44]。全球首个IL-6受体(IL-6 receptor, IL-6R)单克隆抗体tocilizumab于2009年上市,主要用于对传统DMARDs和TNF- α 阻断药物无反应或长期使用产生耐药性的患者^[45]。它是第一个靶向IL-6R治疗RA的单克隆抗体,已在临床上使用多年^[46]。该药于2013年在中国获批用于治疗成人中重度活动性RA治疗。此外,olokizumab(OKZ)也是一种IL-6单克隆抗体,可以在特定位点直接与IL-6结合。结果显示,OKZ组和安慰剂组的所有次要疗效终点均存在显著差异,并且OKZ组中有更多患者报告了不良事件(adverse events, AE),其中感染最为常见^[47]。综上所述,OKZ在RA的治疗中具有更大的意义,具有较高的治疗潜力,并研究了其长期安全性和有效性(NCT04246762)。此外,与IL-6R结合的治疗性单克隆抗体BCD-089(NCT04227366)和靶向IL-6细胞因子的药物gerlimzumab(NCT04179513)目前正在临床试验,研究它们的安全性和耐受性。此外,sarilumab是一种完全人源的抗IL-6R单克隆IgG1抗体,可与可溶性IL-6R结合,从而阻断IL-6的顺式和反式炎症信号转导级联反应^[48]。在一项III期研究中,sarilumab在改善体征、症状和身体功能方面明显优于adalimumab,两种药物的安全性符合预期^[49]。目前,sarilumab已经在进行IV期研究(NCT04350216)。尽管RA的病因仍有待完全阐明,但人们认为IL-17在RA的发病机制中起关键作用。IL-17不仅是一种强大的炎症细胞因子,也是炎症反应的微调因子。它可以刺激成纤维细胞、上皮细胞和内皮细胞释放IL-6、IL-8和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)等细胞因子,并协同多种细胞因子放大炎症反应^[50]。IL-17还可以诱导人成纤维细胞表达细胞间黏附分子,促进T细胞增殖。最近,抗IL-17的单克隆抗体在RA的早期临床试验中被证明是安全有效的^[51]。苏金单抗(secukinumab)是第一个用于治疗银屑病的IL-17A抑制剂^[52]。在一项针对RA的RCT研究中,secukinumab(150 mg)在对TNF- α 抑制剂反应不足的RA患者中显示出疗效,但需要大量长期试验结果进行验证^[53]。此外,瑞巴派特(rebamipide)治疗RA的临床研究已经启动(NCT05166304)。Rebamipide是一种抗溃疡药物,可保护胃上皮细胞,并通过增加胃黏液来改善胃防御机制。Rebamipide抑制IL-17,也抑制IL-1 β 诱导的RA滑膜成纤维细胞增殖。随着研究的进展,Rebamipide可能有新的适应症。与IL-17和IL-1相比,IL-6治疗RA的研究更为成熟。目前临床研究的IL-6抑制剂主要有两类:靶向IL-6和靶向IL-6R^[54-55]。理论上,不同患者的IL-6水平不同,而IL-6R在个体间差异不大。因此,开发靶向受体的治疗药物可能更容

易。然而,阻断配体比阻断 IL-6 受体更直接,因此哪种策略更具优势是一个艰难的选择。IL-6 是 RA 炎症过程中的关键介质,在 RA 患者的血清、滑膜组织和滑液中含量较高^[56-57]。因此,它是未来研究 RA 新疗法的一个非常有吸引力的目标。

GM-CSF,也称为集落刺激因子 2 (CSF2),是一种单体糖蛋白。GM-CSF 促进在炎症组织如 RA 滑膜关节中转运的单核细胞和巨噬细胞的活化、分化、存活和增殖。活化的 M1 巨噬细胞产生细胞因子,包括 GM-CSF 和其他促炎细胞因子。局部 GM-CSF 的产生导致血管和骨髓的激活,并促进炎症部位的效应 T 细胞分化^[58]。研究发现,RA 患者关节中 GM-CSF 的含量非常高,以 GM-CSF 为生物靶点可以减轻炎症和损伤。正在开发一些药物来阻断 GM-CSF^[59]。抗 GM-CSF 单克隆抗体 namilumab 可与 GM-CSF 配体以高亲和力结合,有效中和 GM-CSF^[60]。在对 MTX 治疗反应不足或对 TNF 生物治疗无效或不耐受的 RA 患者中,namilumab 的一项 II 期疗效和安全性研究表明,它可以抑制巨噬细胞靶向 GM-CSF 的活性,在治疗 RA 上显示出显著的剂量依赖性反应^[61]。此外,otilimab 还是一种单克隆抗体,主要作用于和抑制炎症细胞因子 GM-CSF^[62]。在一项 RCT 研究中,研究人员重点关注 otilimab 在预防 RA 患者炎症、组织损伤和疼痛方面的临床效果。给予不同剂量 otilimab 后,连续用 MTX 治疗 5 周后,延长给药时间,再持续 50 周。结果表明,otilimab 治疗迅速缓解了关节疼痛和肿胀,患者报告的疼痛评分明显改善。在安全性方面,otilimab 治疗耐受性好,血细胞减少和严重感染的发生率很低,临床上没有明显的抗药抗体产生,没有临床死亡和肺毒性事件,这与以往其他靶向 GM-CSF 抗体的研究一致。此外,用于 RA 治疗的相同机制的药物 TJ003234 目前正在进行临床试验中。靶向 GM-CSF 不仅可以降低疾病活动度,还可以显著改善疼痛和功能,是 RA 治疗的一个潜在研究方向^[63]。虽然 GM-CSF 的研究时间较短,但 GM-CSF 单克隆抗体在对 DMARDs 药物和 TNF 抑制剂反应差方面表现出明显优势,为难治性 RA 患者的治疗提供了新途径^[64-65]。在生物制剂的新时代,靶向 GM-CSF 受体可以使部分活动性 RA 受益,这无疑打开了一个新的治疗窗口。但我们也应该注意 GM-CSF 单克隆抗体的副作用,特别是在肺功能方面。因为抑制 GM-CSF 信号转导会干扰肺泡巨噬细胞清除肺表面活性物质,导致肺泡蛋白沉积。

单克隆抗体药物的出现给 RA 的靶向治疗带来了革命性的变化。它通过特异性中和细胞因子和阻断受体发挥作用,具有靶向性强、副作用少、治疗效果好等优点。但在应用过程中,也要注意单克隆抗体药物的安全性和耐药性。这些不足也将是未来研究的重要方向。随着研究的不断发展,大量新的单克隆抗体药物不断出现,未来的市场前景还是非常广阔的。

1.5 靶向多靶点的融合蛋白治疗

在过去的几十年里,一药一靶理论在指导单因疾病的药

物研发方面取得了巨大成功。然而,随着免疫疾病研究的深入,面对复杂的免疫调节网络,单一靶向治疗存在一定的局限性。同时靶向两个或多个靶点,调节多个靶点或通路治疗疾病的策略逐渐发展起来,这种治疗策略通常疗效更好,副作用更少。我国自主研发的首个双靶点生物药泰它西普 (telitacicept) 于 2021 年获批准用于治疗系统性红斑狼疮^[66]。Telitacicept 是一种新型 TACI-Fc 融合蛋白,具有新的药物结构和双靶点机制。它可以同时抑制 BlyS 和 APRIL 两种细胞因子,从而更有效地降低免疫反应,达到治疗自身免疫性疾病的目的^[67]。目前,telitacicept 治疗中重度 RA 的临床试验已经开展,适应证有望进一步扩大。

1.6 与细胞治疗相关的 RA 治疗新进展

间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSC) 是一种具有自我更新能力和多向分化能力的多能干细胞。RA 治疗的最终目的是恢复免疫耐受,彻底停止免疫抑制治疗。MSC 疗法因其强大的免疫抑制和抗炎作用而受到广泛关注^[68]。研究表明,MSCs 可以作用于树突状细胞,发挥免疫调节作用,是治疗 RA 的潜在候选细胞。MSCs 静脉注射,随访 12 个月,结果表明 RA 患者外周血单个核细胞培养上清液中 Treg 相关细胞因子、IL-10 和转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1) 水平显著升高,反映了 MSCs 对 Treg 细胞的全面免疫调节作用^[69]。造血干细胞 (hematopoietic stem cells, HSCs) 是血液系统中的一种成体干细胞。它是一个具有长期自我更新能力和分化为各种成熟血细胞的异种种群^[70]。一项研究的证据表明,造血干细胞移植 (hemopoietic stem cell transplantation, HSCT) 可以有效地治疗 RA^[71]。33 例重症 RA 患者接受了 HSCs 移植治疗。12 个月后对这些指标进行评估,无死亡病例,无严重不良反应发生。治疗后,70% 的患者 ACR20 有效。初步结果表明,HSCT 可以安全地应用于 RA 患者,但需要更大规模的研究来证实这些发现。目前,HSCs 治疗 RA 的临床研究较少,大规模试验也未开展,但具有巨大的治疗潜力,是未来的研究热点。干细胞具有强大的抗炎和免疫调节功能,以及修复关节和骨源性损伤^[72]。它可以通过分泌多种细胞因子抑制炎症的发生和发展,调节自身免疫系统,为 RA 的治疗带来新的希望^[73-74]。目前,国际上已经开展了一系列干细胞治疗 RA 的临床试验,包括 BX-U001 (NCT04971980)、hMSC (NCT03186417)、Huc-MS (NCT03828344)、自体脂肪来源干细胞 (NCT04170426) 和异基因脐带血 (NCT03618784)。干细胞研究仍然存在许多困难,胚胎干细胞很好,但来源有限。目前,胚胎干细胞主要来源于人工流产早期胚胎或体外受精 (*in vitro* fertilization, IVF) 后残留的胚胎^[75-76]。在 HSCs 的实验中,总结了一套与细胞分化阶段相关的细胞表面标志物,以便从多种混合细胞中分离出有用的干细胞。然而,其他细胞的干细胞是否也有实用的细胞表面标记或其他识别方法还需要进一步研究。此外,胚胎干细胞诱导的细胞和组织对患者来说相当于同种异体移植,同种异体移植引起的免疫排斥已成为干细胞治疗的障碍。相信随着

细胞生物学和免疫学的不断发展和干细胞治疗的不断完善,干细胞治疗 RA 的临床应用终将实现。

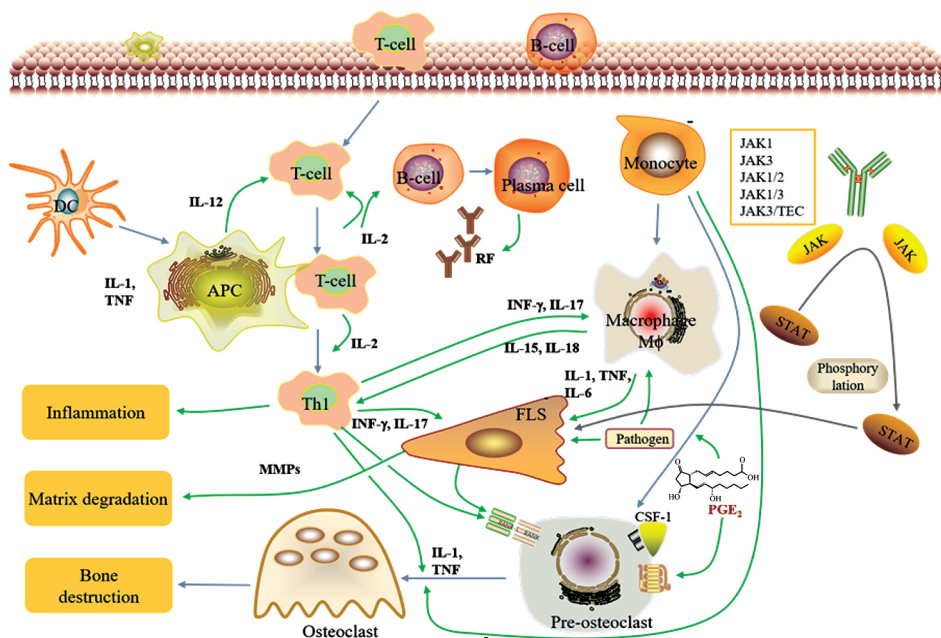
2 RA 治疗发展的挑战

目前,RA 治疗的发展也存在一些挑战。尽管治疗药物相对丰富,但仍有一些 RA 的治疗需求尚未得到满足。例如,难治性 RA 的治疗,药物疗效差,药物副作用,精准医学的发展,以及停药的可能性^[77]。为了改善临床治疗需求,进一步提高治疗效果,依靠新药研发可能并不现实。因为新药的研发难度较大,耗时较长。因此,除了新药之外,当务之急可能是改进治疗策略,包括安全性和有效性的平衡以及多药联合,以及治疗过程中的疗效监测。此外,治疗药物的主要疗效和诱导缓解后减少治疗也是重要的问题。因此,阐明并控制这些驱动因素是应对 RA 管理挑战的重要策略。

3 讨论

在病理生理学基础上寻找靶点是 RA 治疗的主要实践理念。在过去的 20 年里,随着 RA 治疗的快速发展,大量新药涌现并应用于临床。例如,阻断 JAK、IL-6、GM-CSF 和抑制 T 细胞和 B 细胞的消耗取得了良好的临床效果(图 1)。此外,针对新靶点的药物研究和临床试验也在进行中,包括 ABX464 (NCT04049448)、JNJ-67484703 (NCT04985812) 和 nipocalimab (NCT04991753)。虽然这些最新的靶向药物为研究人员提供了新的方向和尝试,也是未来的研究目标,但

它们仍处于小规模临床试验阶段,需要更多的时间进行研究。与 JAK、IL-6 抑制剂等主流药物相比,这些最新的药物需要克服更多的困难,进行更多的研究,才能成功成为治疗 RA 的有效药物。然而,个体差异会导致疾病的异质性,而一种因子的常规抑制剂可能不会产生显著的治疗效果。因此,基于细胞因子谱的个体化治疗可以作为治疗 RA 的有效策略之一,从而实现精准治疗。除了细胞因子抑制剂外,干细胞治疗发展迅速,大量研究证明了其安全性和有效性。这些新的治疗药物和方法可能成为现有 DMARDs 治疗失败的重要补救措施,具有广阔的前景值得注意的是,虽然在治疗 RA 方面已经取得了很多成果,但目前的治疗药物只是基于已知的参与 RA 发生发展的部分机制。天然免疫和获得性免疫之间的相互作用以及免疫耐受如何参与 RA 的发病机制尚不充分。此外,仍有一些患者对生物治疗反应差,有效缓解率低,一些药物出现不良反应。在治疗中,生物制剂的应用起效时间因人而异,不同类型的生物制剂,起效时间也不同,一般在 3 个月左右,就能达到较好的效果。3 个月内无改善或 6 个月内达不到标准的患者应调整为更积极的治疗计划。这些局限性是未来 RA 研究中的难点问题之一。综上所述,目前治疗 RA 的药物和方法非常丰富,新药也在进行临床试验。在精确治疗的背景下,高效、准确、经济地治疗 RA 将是我们的未来的研究方向。免疫细胞和炎性细胞因子的抑制剂以及干细胞治疗将在未来十年内迅速发展,这也是 RA 治疗的主流方向。



一些免疫细胞和细胞因子参与 RA 的发病机制:①Th1 细胞为 CD4⁺ 细胞,由初始 T 细胞分化而来,主要合成 IL-2、IFN- γ 、IL-1、TNF- α 和 GM-CSF,并通过诱导巨噬细胞、NK 细胞、B 细胞和 CD8⁺ T 细胞的活化来促进细胞介导的炎症;②B 细胞通过自身反应变成抗原呈递细胞,从而激活 T 细胞。活化的 T 细胞激活巨噬细胞以产生促炎细胞因子,导致关节炎和破坏。此外,B 细胞本身也能产生 TNF- α 、IL-6 和淋巴毒素,并诱导浆细胞产生类风湿因子(RF);③Janus 激酶是一种非受体酪氨酸蛋白激酶。有 4 个家族成员,分别是 JAK1、JAK2、TYK2 和 JAK3。JAK 抑制剂可以选择性地抑制 JAK 激酶并阻断 JAK/STAT 通路,从而参与细胞增殖、分化、凋亡和免疫调节等许多重要的生物学过程。

图 1 RA 的治疗靶点和免疫细胞相互作用

REFERENCES

- [1] SMOLEN J S, LANDEWÉ R B M, BIJLSMA J W J, *et al.* EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update[J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(6): 685-699.
- [2] SMOLEN J S, PANGAN A L, EMERY P, *et al.* Upadacitinib as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (SELECT-MONOTHERAPY): a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 study[J]. *Lancet*, 2019, 393(10188): 2303-2311.
- [3] ALETAHA D, SMOLEN J S. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: a review[J]. *JAMA*, 2018, 320(13): 1360-1372.
- [4] FAVALLI E G, MATUCCI-CERINIC M, SZEKANECZ Z. The Giants (biologics) against the Pigmies (small molecules), pros and cons of two different approaches to the disease modifying treatment in rheumatoid arthritis[J]. *Autoimmun Rev*, 2020, 19(1): 102421. DOI:10.1016/j.autrev.2019.102421.
- [5] TANAKA Y. Rheumatoid arthritis[J]. *Inflamm Regen*, 2020, 40(1): 20. DOI:10.1186/s41232-020-00133-8.
- [6] COPE A P, SCHULZE-KOOPS H, ARINGER M. The central role of T cells in rheumatoid arthritis[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2007, 25(5 Suppl 46): S4-S11.
- [7] JIANG Q, YANG G, LIU Q, *et al.* Function and role of regulatory T cells in rheumatoid arthritis[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 626193. DOI:10.3389/fimmu.2021.626193.
- [8] LUCAS C, PERDRIGER A, AMÉ P. Definition of B cell helper T cells in rheumatoid arthritis and their behavior during treatment[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2020, 50(5): 867-872.
- [9] MAXWELL L, SINGH J A. Abatacept for rheumatoid arthritis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(4): CD007277. DOI: 10.1002/14651858. CD007277.
- [10] MORELAND L, BATE G, KIRKPATRICK P. Abatacept[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2006, 5(3): 185-186.
- [11] LORENZETTI R, JANOWSKA I, SMULSKI C R, *et al.* Abatacept modulates CD80 and CD86 expression and memory formation in human B-cells[J]. *J Autoimmun*, 2019, 101: 145-152.
- [12] GENANT H K, PETERFY C G, WESTHOVENS R, *et al.* Abatacept inhibits progression of structural damage in rheumatoid arthritis: results from the long-term extension of the AIM trial[J]. *Ann Rheum Dis*, 2008, 67(8): 1084-1089.
- [13] RUSSELL A S, WALLENSTEIN G V, LI T, *et al.* Abatacept improves both the physical and mental health of patients with rheumatoid arthritis who have inadequate response to methotrexate treatment[J]. *Ann Rheum Dis*, 2006, 66(2): 189-194.
- [14] D'AGOSTINO M A, WAKEFIELD R J, BERNER-HAMMER H, *et al.* Value of ultrasonography as a marker of early response to abatacept in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: results from the APPRAISE study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(10): 1763-1769.
- [15] VISVANATHAN S, DANILUK S, PTASZYŃSKI R, *et al.* Effects of BI 655064, an antagonistic anti-CD40 antibody, on clinical and biomarker variables in patients with active rheumatoid arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase IIa study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(6): 754-760.
- [16] VINUESA C G, LINTERMAN M A, YU D, *et al.* Follicular helper T cells[J]. *Ann Rev Immunol*, 2016, 34(1): 335-368.
- [17] WU H, LIAO W, LI Q, *et al.* Pathogenic role of tissue-resident memory T cells in autoimmune diseases[J]. *Autoimmun Rev*, 2018, 17(9): 906-911.
- [18] HERZOG C, WALKER C, MÜLLER W, *et al.* Anti-CD4 antibody treatment of patients with rheumatoid arthritis: I. Effect on clinical course and circulating T cells[J]. *J Autoimmun*, 1989, 2(5): 627-642.
- [19] WALKER C, HERZOG C, RIEBER P, *et al.* Anti-CD4 antibody treatment of patients with rheumatoid arthritis: II. Effect of *in vivo* treatment on *in vitro* proliferative response of CD4 cells[J]. *J Autoimmun*, 1989, 2(5): 643-649.
- [20] GERLAG D M, SAFY M, MAIJER K I, *et al.* Effects of B-cell directed therapy on the preclinical stage of rheumatoid arthritis: the PRAIRI study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(2): 179-185.
- [21] KÜPPERS R. Mechanisms of B-cell lymphoma pathogenesis[J]. *Nat Rev Cancer*, 2005, 5(4): 251-262.
- [22] VAQUE J P, MARTINEZ N, BATLLE-LOPEZ A, *et al.* B-cell lymphoma mutations: improving diagnostics and enabling targeted therapies[J]. *Haematologica*, 2014, 99(2): 222-231.
- [23] PAVLASOVA G, MRAZ M. The regulation and function of CD20: an "enigma" of B-cell biology and targeted therapy[J]. *Haematologica*, 2020, 105(6): 1494-1506.
- [24] DE VITA S, QUARTUCCIO L. Treatment of rheumatoid arthritis with rituximab: an update and possible indications[J]. *Autoimmun Rev*, 2006, 5(7): 443-448.
- [25] WU F, GAO J, KANG J, *et al.* B cells in rheumatoid arthritis: pathogenic mechanisms and treatment prospects[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 750753.
- [26] LI J, LI M, WU D, *et al.* SM03, an anti-human CD22 monoclonal antibody, for active rheumatoid arthritis: a phase II randomised, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2022, 61(5): 1841-1848.
- [27] MALEMUD C J. The role of the JAK/STAT signal pathway in rheumatoid arthritis[J]. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2018, 10(5/6): 117-127.
- [28] MCLORNAN D P, POPE J E, GOTLIB J, *et al.* Current and future status of JAK inhibitors[J]. *Lancet*, 2021, 398(10302): 803-816. DOI:10.1016/S0140-6736(21)00438-4.
- [29] TRAYNOR K. FDA approves tofacitinib for rheumatoid arthritis[J]. *Am J Health System Pharm*, 2012, 69(24): 2120.
- [30] 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.
- [31] KWOK S K. Could tofacitinib, the first oral small-molecule inhibitor proven for use in active rheumatoid arthritis (RA) patients with insufficient response to methotrexate, be the breakthrough drug for RA? [J]. *Korean J Intern Med*, 2014, 29(5): 577-579.
- [32] TAYLOR P C, KEYSTONE E C, VAN DER HEIJDE D, *et al.* Baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis

- [J]. *N Eng J Med*, 2017, 376(7): 652-662.
- [33] RUBBERT-ROTH A, ENEJOSA J, PANGAN A L, *et al.* Trial of upadacitinib or abatacept in rheumatoid arthritis[J]. *N Eng J Med*, 2020, 383(16): 1511-1521.
- [34] KAVANAUGH A, KREMER J, PONCE L, *et al.* Filgotinib (GLPG0634/GS-6034), an oral selective JAK1 inhibitor, is effective as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis; results from a randomised, dose-finding study(DARWIN 2) [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(6): 1009-1019.
- [35] MAYENCE A, VANDEN EYNDE J. Baricitinib; a 2018 novel FDA-approved small molecule inhibiting Janus Kinases [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2019, 12(1): 37. DOI:10.3390/ph12010037.
- [36] CHATZIDIONYSIOU K. Beyond Methotrexate and biologics in RA-efficacy of JAK inhibitors and their place in the current treatment armamentarium [J]. *Mediterr J Rheumatol*, 2020, 31(Suppl.1): 120-128.
- [37] FLEISCHMANN R, SCHIFF M, VAN DER HEIJDE D, *et al.* Baricitinib, methotrexate, or combination in patients with rheumatoid arthritis and no or limited prior disease-modifying antirheumatic drug treatment [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2017, 69(3): 506-517.
- [38] PAPP K A, MENTER M A, RAMAN M, *et al.* A randomized phase 2b trial of baricitinib, an oral Janus kinase(JAK) 1/JAK2 inhibitor, in patients with moderate-to-severe psoriasis[J]. *Br J Dermatol*, 2016, 174(6): 1266-1276.
- [39] TAKEUCHI T, TANAKA Y, TANAKA S, *et al.* Efficacy and safety of peficitinib (ASP015K) in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: results of a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial (RAJ4) in Japan[J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(10): 1305-1319.
- [40] GENOVESE M C, van VOLLENHOVEN R F, PACHECO-TENA C, *et al.* VX-509(decernotinib), an oral selective JAK-3 inhibitor, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(1): 46-55.
- [41] ROBINSON M F, DAMJANOV N, STAMENKOVIC B, *et al.* Efficacy and safety of PF-06651600 (ritlectinib), a novel JAK3/TEC inhibitor, in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2020, 72(10): 1621-1631.
- [42] HARIGAI M. Growing evidence of the safety of JAK inhibitors in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2019, 58(Suppl.1): i34-i42.
- [43] Ytterberg S R, BHATT D L, MIKULS T R, *et al.* Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis [J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(4): 316-326.
- [44] TANAKA T, NARAZAKI M, KISHIMOTO T. Interleukin (IL-6) Immunotherapy[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2018, 10(8): a028456. DOI:10.1101/cshperspect.a028456.
- [45] THOMPSON C A. FDA approves tocilizumab to treat rheumatoid arthritis[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2010, 67(4): 254. DOI:10.2146/news100012.
- [46] SEBBA A. Tocilizumab; the first interleukin-6-receptor inhibitor [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2008, 65(15): 1413-1418.
- [47] NASONOV E, FATENEJAD S, FEIST E, *et al.* Olokizumab, a monoclonal antibody against interleukin 6, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis inadequately controlled by methotrexate: efficacy and safety results of a randomised controlled phase III study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2022, 81(4): 469-479.
- [48] GENOVESE M C, FLEISCHMANN R, KIVITZ A J, *et al.* Sari-lumab Plus Methotrexate in Patients With Active Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III Study[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67(6): 1424-1437.
- [49] BURMESTER G R, LIN Y, PATEL R, *et al.* Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomised, double-blind, parallel-group phase III trial[J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(5): 840-847.
- [50] TAAMS L S. Interleukin-17 in rheumatoid arthritis: Trials and tribulations[J]. *J Exp Med*, 2020, 217(3): e20192048.
- [51] MIOSSEC P, KOLLS J K. Targeting IL-17 and TH17 cells in chronic inflammation[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2012, 11(10): 763-776.
- [52] TLUSTOCHOWICZ W, RAHMAN P, SERIOLO B, *et al.* Efficacy and safety of subcutaneous and intravenous loading dose regimens of secukinumab in patients with active rheumatoid arthritis: results from a randomized phase II study[J]. *J Rheum*, 2016, 43(3): 495-503.
- [53] BLANCO F J, MÖRICKE R, DOKOUPILOVA E, *et al.* Secukinumab in active rheumatoid arthritis: a phase III randomized, double-blind, active comparator-and placebo-controlled study [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2017, 69(6): 1144-1153.
- [54] HUNTER C A, JONES S A. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease[J]. *Nat Immunol*, 2015, 16(5): 448-457.
- [55] MIHARA M, HASHIZUME M, YOSHIDA H, *et al.* IL-6/IL-6 receptor system and its role in physiological and pathological conditions[J]. *Clin Sci*, 2012, 122(4): 143-159.
- [56] YAO X, HUANG J, ZHONG H, *et al.* Targeting interleukin-6 in inflammatory autoimmune diseases and cancers [J]. *Pharmacol Ther*, 2014, 141(2): 125-139.
- [57] KANG S, TANAKA T, NARAZAKI M, *et al.* Targeting interleukin-6 signaling in clinic [J]. *Immunity*, 2019, 50(4): 1007-1023.
- [58] HAMILTON J A. GM-CSF in inflammation[J]. *J Exp Med*, 2020, 217(1): e20190945.
- [59] CORNISH A L, CAMPBELL I K, MCKENZIE B S, *et al.* G-CSF and GM-CSF as therapeutic targets in rheumatoid arthritis [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2009, 5(10): 554-559.
- [60] KRINNER E M, RAUM T, PETSCH S, *et al.* A human monoclonal IgG1 potently neutralizing the pro-inflammatory cytokine GM-CSF[J]. *Mol Immunol*, 2007, 44(5): 916-925.
- [61] TAYLOR P C, SAURIGNY D, VENCOVSKY J, *et al.* Efficacy and safety of namilumab, a human monoclonal antibody against granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) ligand in patients with rheumatoid arthritis (RA) with either an inadequate response to background methotrexate therapy or an inadequate response or intolerance to an anti-TNF (tumour necrosis factor) biologic therapy: a randomized, controlled trial[J]. *Arthritis Res Ther*, 2019, 21(1): 101. DOI:10.1186/s13075-019-1879-x.

- [62] BUCKLEY C D, SIMÓN-CAMPOS J A, ZHDAN V, *et al.* Efficacy, patient-reported outcomes, and safety of the anti-granulocyte macrophage colony-stimulating factor antibody otilimab (GSK3196165) in patients with rheumatoid arthritis: a randomised, phase 2b, dose-ranging study [J]. *Lancet Rheumatol*, 2020, 2(11): e677-e688.
- [63] CROTTI C, AGAPE E, BECCIOLINI A, *et al.* Targeting granulocyte-monocyte colony-stimulating factor signaling in rheumatoid arthritis: future prospects [J]. *Drugs*, 2019, 79(16): 1741-1755.
- [64] GREVEN D E, COHEN E S, GERLAG D M, *et al.* Preclinical characterisation of the GM-CSF receptor as a therapeutic target in rheumatoid arthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(10): 1924-1930.
- [65] GUO X, HIGGS B W, BAY-JENSEN A C, *et al.* Blockade of GM-CSF pathway induced sustained suppression of myeloid and T cell activities in rheumatoid arthritis[J]. *Rheumatology*, 2018, 57(1): 175-184.
- [66] DHILLON S. Telitacicept; First Approval[J]. *Drugs*, 2021, 81(14):1671-1675.
- [67] SHI F, XUE R, ZHOU X, *et al.* Telitacicept as a BLYS/APRIL dual inhibitor for autoimmune disease[J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2021, 43(6):666-673.
- [68] GHORYANI M, SHARIATI-SARABI Z, TAVAKKOL-AF-SHARI J, *et al.* Amelioration of clinical symptoms of patients with refractory rheumatoid arthritis following treatment with autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells: a successful clinical trial in Iran [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109: 1834-1840.
- [69] GHORYANI M, SHARIATI-SARABI Z, TAVAKKOL-AFSHARI J, *et al.* The sufficient immunoregulatory effect of autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cell transplantation on regulatory T cells in patients with refractory rheumatoid arthritis [J]. *J Immunol Res*, 2020, 2020: 1-8.
- [70] COLMEGNA I, WEYAND C M. Haematopoietic stem and progenitor cells in rheumatoid arthritis[J]. *Rheumatology(Oxford)*, 2011, 50(2): 252-260.
- [71] MOORE J, BROOKS P, MILLIKEN S, *et al.* A pilot randomized trial comparing CD34-selected versus unmanipulated hemopoietic stem cell transplantation for severe, refractory rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2002, 46(9): 2301-2309.
- [72] KOKAI L E, MARRA K, RUBIN J P. Adipose stem cells; biology and clinical applications for tissue repair and regeneration [J]. *Transl Res*, 2014, 163(4): 399-408.
- [73] HWANG J J, RIM Y A, NAM Y, *et al.* Recent developments in clinical applications of mesenchymal stem cells in the treatment of rheumatoid arthritis and osteoarthritis [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 631291. DOI:10.3389/fimmu.2021.631291.
- [74] PAPADOPOULOU A, YIANGOU M, ATHANASIOU E, *et al.* Mesenchymal stem cells are conditionally therapeutic in preclinical models of rheumatoid arthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71(10): 1733-1740.
- [75] YAMANAKA S. Pluripotent stem cell-based cell therapy-promise and challenges[J]. *Cell Stem Cell*, 2020, 27(4): 523-531.
- [76] DIXIT P, KATARE R. Challenges in identifying the best source of stem cells for cardiac regeneration therapy[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2015, 6(1): 26. DOI:10.1186/s13287-015-0010-8.
- [77] TANAKA Y. Recent progress in treatments of rheumatoid arthritis: an overview of developments in biologics and small molecules, and remaining unmet needs [J]. *Rheumatol (Oxford, England)*, 2021, 60(Suppl.6): vi12-vi20.

(收稿日期:2023-09-12)