

风湿免疫疾病治疗药物的研究进展

胡玉玺¹, 何驰宇¹, 高璇¹, 黄素娟¹, 缪明星^{2*}

1. 国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100038

2. 中国药科大学药学国家实验教学示范中心, 江苏南京 210009

摘要: 风湿免疫疾病是一种病因尚未完全明了的疾病, 临床表现多样。临床治疗主要使用非甾体抗炎药、糖皮质激素和以改善病情为主合成类抗风湿药物。随着近年对发病机制的深入研究, 出现了一系列作用于靶向细胞因子或细胞表面受体的以改善病情为主的生物药物。药物种类也从小分子发展到单克隆抗体再到融合蛋白等, 从而加速了抗风湿免疫药物更加有效安全地被用于临床治疗。分析了非甾体抗炎药、糖皮质激素类药物、以改善病情为主的抗风湿药的临床使用情况, 为发现更加低毒有效地治疗风湿免疫疾病药物提供了途径。

关键词: 风湿免疫疾病; 非甾体抗炎药; 糖皮质激素; 合成类抗风湿药; 生物药物

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2020)09-1930-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.09.042

Research progress of therapeutic drugs for rheumatic immune diseases

HU Yu-xi¹, HE Chi-yu¹, GAO Xuan¹, HUANG Su-juan¹, MIAO Ming-xing²

1. Drug Evaluation Center of State Drug Administration, Beijing 100038, China

2. National Experimental Teaching Demonstration Center of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

Abstract: Rheumatoid immune disease is a chronic systemic inflammatory disease with unknown etiology. It is an autoimmune disease mainly characterized with pain symptoms. In clinical, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, and synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs are used alone or in combination to improve inflammation and reduce pain. However, with the in-depth study of the pathogenesis and the rapid development of molecular biology in recent years, a series of biological disease-modifying anti-rheumatic drugs targeting cytokines or cell surface receptors have been developed. At the same time, the types of drugs have also developed from low-molecule-weight synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs to monoclonal antibodies and fusion proteins, thereby accelerating the use of anti-rheumatic immune drugs in clinical treatment more effectively and safely. This paper analyzes the clinical use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, and anti-rheumatic drugs, which are mainly used to improve the condition of the patients, so as to provide a way to find more effective and less toxic drugs for the treatment of rheumatic immune diseases.

Key words: rheumatoid immune disease; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; glucocorticoids; synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs; biological drugs

风湿免疫疾病是一类涉及肌肉骨骼系统、关节、关节周围软组织等在多种因素共同作用下导致免疫系统受损的炎症疾病, 发病机制复杂^[1]。根据其临床表现分为系统性红斑狼疮、强直性脊柱炎、类风湿关节炎、银屑病、痛风、皮炎、肌炎、干燥综合征、硬皮病等。目前治疗风湿免疫疾病的药物多以控制炎症进展、减轻炎症损伤为治疗目的,

进而提高各类患者的生活质量。最早临床上使用非甾体抗炎药治疗风湿免疫疾病, 后来采用非甾体抗炎药联合适当的糖皮质激素治疗。随着新药研发的进步, 目前临床多使用合成类改善病情抗风湿药。合成类改善病情抗风湿药分为传统合成类改善病情抗风湿药, 如甲氨蝶呤、来氟米特、柳氮磺吡啶、羟氯喹等和靶向合成类改善病情抗风湿药, 如托法

收稿日期: 2020-07-24

作者简介: 胡玉玺, 男, 中级, 博士, 审评员, 从事化药审评。E-mail: haokunhuyuxi@163.com

*通信作者 缪明星, 男, 讲师, 硕士, 从事药理学研究。E-mail: mmx0224@163.com

替尼等。近年来,随着对细胞因子和生物制剂的深入研究,出现了一些具有轻微副作用的以改善病情为主的生物类抗风湿药^[2]。这些药主要靶向于病情发展中的炎症细胞因子,如肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 1 (IL-1)、白细胞介素 6 (IL-6)、白细胞介素 17 (IL-17)、白细胞介素 23 (IL-23) 等和直接靶向细胞表面受体 (CD4、CD5、CD7)^[3]。已用于临床的生物类抗风湿药包括 TNF- α 拮抗剂、IL-6 拮抗剂、抗 CD20 单抗、IL-1 拮抗剂等^[4]。本文总结了目前常用于风湿免疫疾病的治疗药物,并着重综述了近年来作用于信号分子或免疫细胞的新型生物类改善病情抗风湿药,为未来此类药物的进一步研究提供参考。

1 非甾体抗炎药

非甾体抗炎药能有效减轻炎症和关节肿痛症状,主要是通过抑制环氧化酶 (COX) 减少花生四烯酸转化成前列腺素等炎症介质,但不能改变疾病进程或组织关节破坏^[4]。传统的非甾体抗炎药包括阿司匹林、对乙酰氨基酚、吲哚美辛、布洛芬、萘普生、双氯芬酸、醋氯芬酸等。研究发现,非甾体抗炎药的不良反应主要是由于在抑制 COX-2 发挥疗效的同时也抑制了 COX-1 而导致了严重的胃肠道不良反应、肝肾损害、心血管系统和皮肤反应,其中胃肠道不良反应最为常见^[4]。所以目前研究热点主要集中于研发 COX-2 的特异性抑制剂。早期的 COX-2 抑制剂有塞来昔布、依托考昔、美洛昔康、尼美舒利等。近年来新上市了一些用于治疗风湿免疫疾病的特异性 COX-2 抑制剂,如帕马考昔、艾瑞昔布和艾氟洛芬。

帕马考昔抑制碳酸酐酶和 COX-2,在临床主要用于骨关节炎的治疗。在随机、多中心、III 期临床试验中发现,相比于传统的治疗骨关节炎的非甾体抗炎药,帕马考昔的胃肠道副作用较小,对骨关节炎的症状有明显的缓解,有潜力成为一种缓解疼痛的药物使用^[5]。

艾瑞昔布主要是通过抑制 COX-2 的活性发挥药效,主要用于轴脊柱关节炎^[6],作为我国具有自主知识产权的非甾体抗炎药,与临床应用广泛的塞来昔布相比,在治疗轴脊柱关节炎方面效果相当且不良反应发生少,具有较高的临床应用价值^[7-8]。临床研究发现,联用 CYP2D6 的特异性抑制剂帕罗西丁也可明显增加艾瑞昔布在体内的生物利用度,增强药效,因此推断 CYP2D6 参与了艾瑞昔布在体内

的代谢,从药物代谢的角度为临床的联合用药提供了新思路^[9-11]。

艾氟洛芬作为 COX 的可逆性抑制剂,通过抑制 COX 介导的花生四烯酸向凝血噁烷及各种前列腺素的转化而起抗炎镇痛作用^[12],适用于骨关节炎患者的消炎止痛^[13]。艾氟洛芬贴剂以艾氟洛芬为主要活性成分,在临床上显示出良好的止痛效果和抗炎作用,副作用较小,将成为治疗骨关节炎的有效选择药物之一。

2 糖皮质激素

糖皮质激素对于风湿免疫性疾病来说是一种基础用药,但由于糖皮质激素的副作用,在临床使用时,应根据患者病情、药物作用、不良反应特点确定用药方法,包括小剂量替代疗法、大剂量突击疗法、一般剂量长程疗法、中程疗法等,以求在保证疗效的同时降低副作用。常用于风湿免疫疾病的糖皮质激素有醋酸可的松、氢化可的松、泼尼松龙、地塞米松、倍他米松。第三代糖皮质激素中的地夫可特作为一种皮质类固醇类前药,主要有抗炎、抗过敏,增加糖异生等作用^[14]。地夫可特口服给药后,被身体迅速吸收并代谢为有活性的 21-去乙酰基地夫可特,该代谢物可通过作用于糖皮质激素受体表现出抗炎和免疫抑制作用。与早期的皮质类固醇类药物相比,地夫可特的抗炎、免疫抑制活性更高,且对葡萄糖、磷酸钙代谢和 HPA 轴功能性的干扰更小,小儿和老年人也可以安全使用^[15]。

3 改善病情抗风湿药

3.1 合成类改善病情抗风湿药

传统的合成类改善病情抗风湿药有叶酸拮抗剂甲氨蝶呤、乳酸脱氢酶抑制剂来氟米特、喹啉类抗疟药羟氯喹等,均是通过作用于免疫系统而发挥免疫抑制作用来改善症状的,与合成类改善病情抗风湿药相比,直接作用于胞内信号通路的靶向合成类改善病情抗风湿药是一种新型的抗风湿药^[16]。这类靶向合成类改善病情抗风湿药作用于细胞因子或细胞表面受体,激活多种细胞内信号通路,其中非受体酪氨酸激酶 (JAK) 在免疫风湿疾病发展中占有重要地位,靶向合成类改善病情抗风湿药主要是 JAK 抑制剂^[17]。近年来,JAK 作为银屑病干预靶点的研究也受到较多的关注。

近年来已经有上市或正在研发的一些靶向合成类改善病情抗风湿药,如乌帕替尼、非戈替尼、托法替尼、巴瑞克替尼和阿普斯特。

乌帕替尼是一种用于治疗类风湿关节炎和溃疡性结肠炎的口服选择性 JAK1 抑制剂^[18]，通过选择性地与 JAK-1 蛋白的氨基酸相互作用，发挥临床疗效。目前对乌帕替尼的研究还处在临床试验阶段，试验结果表明其疗效显著。乌帕替尼已获 FDA 批准用于治疗中重度活动性类风湿关节炎研究，其在治疗银屑病性关节炎的临床试验中亦取得优异的效果^[19]。

非戈替尼是一种治疗类风湿关节炎和克罗恩病的高选择性的 JAK-1 抑制剂^[18]。目前对非戈替尼的研究处于临床 III 期阶段，结果显示其起效迅速、疗效高，具有良好的耐受性和安全性，同时可避免因抑制 JAK-2 而引起的一系列不良反应^[19]。但在患有严重类风湿关节炎的受试者中，非戈替尼代谢产物的暴露量增加^[15]，这也为非戈替尼的临床应用提供了预警。

托法替尼为 JAK 抑制剂，对 JAK 家族的抑制作用具有高特异性和高选择性^[20-21]。该药主要用于治疗成年患者的对甲氨蝶呤应答不充分或不耐受的中重度活动性类风湿关节炎。研究发现，托法替尼与甲氨蝶呤联用对类风湿关节炎合并高危因素的患者具有较好的疗效和安全性^[22-23]，对血管白塞病发生、发展过程中的炎症反应有一定的稳定作用，但有效性和安全性有待进一步研究^[24]。托法替尼有望成为治疗中枢神经系统的自身免疫性疾病多发性硬化的新药^[25]。

巴瑞克替尼是一种选择性的 JAK1/JAK2 不可逆抑制剂^[26]。在临床试验中发现，巴瑞克替尼对甲氨蝶呤治疗效果不理想的类风湿关节炎患者的疗效显著，且优于对照药物阿达木单抗^[15, 27]。巴瑞克替尼被批准用于治疗对其他抗关节炎药物响应不足或不耐受的成人患者的轻中度类风湿性关节炎。

阿普斯特是一种口服的小分子磷酸二酯酶抑制剂。临床研究结果显示，阿普斯特能够改善银屑病患者的临床症状，有效性呈现剂量相关性，耐受性良好，不良反应主要是消化系统和头痛，还有少数上呼吸道感染，但大多症状不重^[26]。

3.2 生物类改善病情抗风湿药

3.2.1 TNF- α 抑制剂

目前已上市的小分子抗 TNF- α 药物有己酮可可碱、沙利度胺，单克隆抗体有英夫利单抗、阿达木单抗及其类似物^[28-29]，融合蛋白有依那西普及其类似物^[30]。

依那西普-SZS 是依那西普的生物类似物^[31]，

是一种强效 TNF- α 阻断剂，能特异性结合 TNF- α ，抑制 TNF- α 和细胞表面 TNF 受体的结合，是一种全人源融合蛋白，可用于治疗多种炎症性疾病，但败血症患者禁用。

阿达木单抗-ATTO 是阿达木单抗的生物类似物^[31]，是一种靶向于 TNF- α 的 IgG1k 型单克隆抗体。阿达木单抗-ATTO 用于治疗类风湿性关节炎、幼年特发性关节炎、银屑病性关节炎、强直性脊柱炎、成人克罗恩病、溃疡性结肠炎等。

赛妥珠单抗是一种人源化抗体 Fab 片段与近 40 kD 聚乙二醇的融合物，能与炎症反应中重要的致炎因子 TNF- α 结合，并阻止该因子结合于 TNF 受体^[32]。针对活动性强直性脊柱炎患者的双盲随机的对照试验结果显示，赛妥珠单抗能够改善患者的临床症状，与安慰剂组没有安全性的差异^[33-34]。

戈利木单抗是一种全人源 IgG2k 型单克隆抗体，能与可溶性和具跨膜活性的 TNF- α 结合，以阻止 TNF- α 与其受体结合^[35]。戈利木单抗治疗活动性强直性脊柱炎的疗效和安全性的随机、双盲、安慰剂对照研究结果显示，该药治疗活动性强直性脊柱炎能有效控制病情症状减轻，改善患者睡眠障碍，且安全性良好^[36]。戈利木单抗联合来氟米特在甲氨蝶呤治疗效果不佳的活动性类风湿患者中具有较好的治疗效果，不良反应无显著性差异^[37]。

3.2.2 IL-1 阻断剂

阿那白滞素为首个重组的直接选择性 IL-1 阻断剂^[38-39]，临床上被用于可溶性肿瘤坏死因子受体-1 相关周期综合征、高免疫球蛋白 IgD 综合征和家族性地中海热等自身免疫性疾病的治疗。卡那津单抗的抗炎症性血栓的临床 III 期研究结果显示，卡那津单抗不仅可将不良心血管事件的发生降低 15%，且能显著降低动脉粥样硬化患者的肺癌发病率^[40]。

3.2.3 IL-6 抑制剂

托珠单抗是一种人源化 IgG1k 型单克隆抗体^[41]，能特异性结合可溶性或膜性 IL-6 受体 (sIL-6R 和 mIL-6R)。该药批准的适应症为类风湿关节炎、多关节幼年特发性关节炎、全身型幼年特发性关节炎。研究表明，托珠单抗被用于治疗新发的 COVID-19 患者的“炎症风暴”，推测其可能通过阻断“炎症风暴”，进而阻止轻症 COVID-19 患者向重症或危重症患者转变，从而降低病死率，但同时应加强对严重不良反应的安全性监测^[42]。

沙立芦单抗是一种靶向于 IL-6 受体的 IgGk 型单克隆抗体^[43]，已批准用于接受一种或多种缓解病

情抗风湿治疗反应应答不足或不耐受的中度至重度类风湿性关节炎患者。虽然该药物的靶向性明确,但能否完全阻断类风湿性关节炎的进展,目前尚不明确^[44-45]。

沃巴利珠单抗是一种靶向于 IL-6R 的纳米抗体类药物。用于治疗类风湿性关节炎和系统性红斑狼疮^[46]。沃巴利珠单抗通过与 IL-6 受体结合来靶向 IL-6 的信号通路,达到治疗类风湿性关节炎的目的。沃巴利珠单抗目前处于临床 II 期研究阶段。结果显示,该药可使高达 41% 的患者在经过 12 周的治疗后进入临床缓解期,同时副作用较小。

3.2.4 IL-17 抑制剂 依克珠单抗是一种 IL-17A 的拮抗剂,能选择性结合 IL-17A 并阻止其与 IL-17 受体结合,抑制银屑病相关炎症应答反应^[47-48]。该药用于治疗成人中度至重度斑块状银屑病和银屑病性关节炎。研究发现,依克珠单抗对中重度斑块型银屑病的疗效显著优于其他生物制剂如依那西普,且起效快,安全性较好。但长期用药的疗效和安全性还有待进一步评估^[49]。

布罗达单抗是一种 IL-17A 抑制剂,抑制银屑病相关炎症应答反应。该药批准的适应症为寻常型银屑病、银屑病性关节炎、脓疱型银屑病和红皮症型银屑病^[50]。临床 III 期研究发现,治疗 12 周时,布罗达单抗在皮损面积和严重程度指数改善率呈剂量相关性,疗效显著高于安慰组,但不良反应发生率略高于安慰组^[51]。

苏金单抗是一种全人源 IgG1k 型单克隆抗体,能选择性结合 IL-17A,并阻止其与 IL-17 受体的结合^[52]。该药用于治疗中度至重度斑块状银屑病、银屑病性关节炎和强直性脊柱炎。临床 III 期研究发现,苏金单抗对斑块型银屑病的疗效显著优于依那西普,临床不良反应发生率为 56.3%^[52]。

3.2.5 IL-23 抑制剂 优特克单抗是一种全人源 IgG1k 单克隆抗体,能与 IL-12、IL-23 的 p40 蛋白亚基特异性结合。该药批准的适应症为中度至重度斑块银屑病、活跃的银屑病关节炎和克罗恩病。临床短期治疗中显示出良好的疗效及安全性,但长期应用的安全性仍有待进一步研究,其中严重的心血管不良反应是使用优特克单抗安全性方面所需研究的重点之一^[53]。

瑞莎珠单抗是一种靶向于 IL-23 的 IgG2kd 型单克隆抗体,目前处于治疗克罗恩病、强直性脊柱炎、哮喘和银屑病性关节炎的临床 II 期试验阶段^[54]。研

究结果显示,瑞莎珠单抗疗效优于苏金单抗治疗组和安慰剂组,且不良反应发生率没有显著差异^[54]。

特诺雅单抗是全球首个上市的选择性靶向 IL-23p19 亚基的单抗药物,用于治疗中度至重度斑块状银屑病^[55]。有效性和安全性的 Meta 分析显示,特诺雅单抗在改善中重度斑块状银屑病患者症状方面的效果优于安慰剂、阿达木单抗,且安全性与安慰剂和阿达木单抗相当^[51]。特诺雅单抗治疗银屑病的临床 III 期研究发现,特诺雅单抗与同类型药物相比疗效相当,不良反应发生率无显著性差异,且特诺雅单抗对使用优特克单抗治疗无效或效果不理想的患者效果良好^[51]。

替拉珠单抗用于治疗慢性斑块状银屑病^[56],目前处于临床 III 期研究阶段。研究显示,替拉珠单抗治疗中重度银屑病的疗效优异,安全性良好且优于依那西普,但目前缺乏长期使用的数据。

3.2.6 NF- κ B 抑制剂 艾拉莫德是一个作用于 NF- κ B、RANKL 等多条信号通路的多靶点作用药物^[57],对风湿性关节炎具有良好的治疗效果,能够有效控制关节肿痛,抑制关节破坏,对于促进骨形成、拮抗骨吸收方面具有显著功效。临床艾拉莫德与甲氨蝶呤联用药效协同,显著提高疗效^[58]。

3.2.7 免疫细胞表面受体药物 利妥昔单抗是一种靶向于 CD20 的人鼠嵌合型单克隆抗体,其与表达在 B 淋巴细胞表面的 CD20 抗原结合,通过补体依赖的细胞毒作用和抗体依赖的细胞毒作用杀伤肿瘤 B 细胞^[59]。

Hu-Max-CD4 是一种完全人源抗体,通过靶向 T 细胞上的 CD4 受体起作用,阻止炎症反应。这种药物主要针对那些用氨甲喋呤和 TNF- α 封闭剂治疗类风湿性关节炎无效的患者。

阿巴西普是一种可溶性蛋白,是由人细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗-4 胞外区与人 IgG1 Fc 区融合而成^[60]。阿巴西普作为选择性 T 细胞共刺激调节器,能与 T 细胞上的 CD80、CD86 结合,阻断其与 CD28 的相互作用,从而抑制 T 细胞活化。临床研究显示,在早期活跃期类风湿性关节炎患者中,阿巴西普联合甲氨蝶呤可显著缓解疾病活动度,延缓关节破坏,且安全性好,但感染仍然是阿巴西普不可忽视的副作用^[61-62]。

贝利木单抗是一种全人源 IgG1 λ 型单克隆抗体,能结合 B 淋巴细胞刺激因子,阻止 B 淋巴细胞刺激因子与其在 B 细胞上受体的结合,促使 B 细胞

凋亡^[63]。该药批准的适应症有接受过标准治疗的活动性自身抗体阳性的系统性红斑狼疮。临床结果显示, 贝利木单抗能够明显改善系统性红斑狼疮患者的 SRI 反应率, 减少患者糖皮质激素的剂量, 并降低严重耀斑发生率, 安全性较好^[64]。

4 结论

除了非甾体抗炎药、糖皮质激素类药物等传统的抗风湿药外, 近年来新型的抗风湿药主要以改善病情为主。虽然目前以改善病情为主的抗风湿药临床上主要以传统合成类药物为首选, 但是以靶向细胞因子和细胞表面受体的单克隆抗体, 融合蛋白以及重组酶等改善病情的生物类抗风湿药物成为了一个新的研究热点, 为发现更加低毒有效地治疗风湿免疫疾病药物提供了一条新道路。

参考文献

- [1] Alamanos Y, Voulgari P V, Drosos A A. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2006, 36(3): 182-188.
- [2] Lorenz M, Kalden J R. Biological agents in rheumatoid arthritis: which ones could be used in combination [J]. *BioDrugs*, 1998, 9(4): 303-324.
- [3] Strand V, Singh J A. Newer biological agents in rheumatoid arthritis [J]. *Drugs*, 2010, 70(2): 121-145.
- [4] Wollheim F A. New functions for Cox-2 in health and disease: Report of "The Third International Workshop on Cox-2", Ka'upulehu, Kona, Hawaii, USA, 30 August to 2 September 1999 [J]. *Arthritis Res*, 1999, 1(1): 45-49.
- [5] Lee M, Yoo J, Kim J G, et al. A Randomized, multicenter, phase III trial to evaluate the efficacy and safety of polmacoxib compared with celecoxib and placebo for patients with osteoarthritis [J]. *Clin Orthop Surg*, 2017, 9(4): 439-457.
- [6] 卢彦芳, 李飞高, 张志清. HPLC 法测定艾瑞昔布片中艾瑞昔布的含量 [C]. 2013 年中国临床药化学学术年会暨第九届临床药师论坛论文集. 北京: 中国医院协会, 国家卫计委, 2013.
- [7] 张福兴, 孔志强, 张震乾. 两种剂量艾瑞昔布和塞来昔布对中轴脊柱关节炎疗效的随机对照研究 [J]. *北方药学*, 2018, 15(12): 17-18.
- [8] 陈李燊. 艾瑞昔布与塞来昔布用于骨科创伤镇痛效果比较 [J]. *海峡药学*, 2018, 30(11): 134-135.
- [9] 徐清榜, 郑小岚, 陈永兵, 等. 艾瑞昔布片联合加巴喷丁用于膝关节骨性关节炎病人镇痛研究 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2020, 26(5): 389-392.
- [10] 刘润婵. 活络消痛胶囊联合艾瑞昔布治疗膝关节炎临床疗效观察 [J]. *山西中医药大学学报*, 2020, 21(2): 152-153, 157.
- [11] 何文娟, 王伟美, 贡莹, 等. CYP2D6 抑制剂对艾瑞昔布大鼠体内药代动力学的影响 [J]. *中国药业*, 2020, 29(7): 71-74.
- [12] Otsuka N, Yataba I. Pharmacological action and clinical outcome of newly developed NSAIDs patch, "LOQOA tape" [J]. *Nihon Yakurigaku Zasshi*, 2018, 151(5): 221-227.
- [13] 杨其莲, 卢静, 张瑞雯, 等. 艾司氟比洛芬凝胶抗炎镇痛作用的药效学研究 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2006, 25(4): 266-269.
- [14] 兰钰屏. 地夫可特(Deflazacort) [J]. *中国药物化学杂志*, 2017, 24(4): 340.
- [15] Parente L. Deflazacort: therapeutic index, relative potency and equivalent doses versus other corticosteroids [J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2017, 18: 1.
- [16] Smolen J S, Landewe R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(6): 960.
- [17] Nurmohamed M T. Newer biological agents in the treatment of rheumatoid arthritis: do the benefits outweigh the risks [J]. *Drugs*, 2009, 69(15): 2035-2043.
- [18] Norman P. Selective JAK inhibitors in development for rheumatoid arthritis [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2014, 23(8): 1067-1077.
- [19] 李世琴, 李亚玲, 黄毅岚, 等. 选择性 Janus 激酶 1 抑制剂 Upadacitinib 和 Filgotinib 治疗类风湿性关节炎疗效和安全性的 Meta 分析 [J]. *中国药房*, 2019, 30(15): 2130-2135.
- [20] Nakayamada S, Kubo S, Iwata S, et al. Recent progress in JAK inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis [J]. *BioDrugs*, 2016, 30(5): 483.
- [21] 张春燕, 范小冬, 秦元, 等. JAK 抑制剂托法替布治疗类风湿性关节炎效果的 Meta 分析 [J]. *第三军医大学学报*, 2018, 40(6): 543-550.
- [22] 陈春燕, 周华俊, 周宇一, 等. 托法替尼联合甲氨蝶呤在类风湿性关节炎合并高危因素患者中的应用价值 [J]. *现代实用医学*, 2019, 31(12): 1623-1625.
- [23] 王晓宇, 陈伟, 陈兢, 等. 托法替尼对脑出血大鼠早期脑水肿的治疗效果及其作用机制 [J]. *西部医学*, 2020, 32(6): 803-807, 812.
- [24] 刘金晶, 孙鹿希, 侯云霞, 等. 托法替布治疗白塞病心脏大血管受累的疗效及安全性 [J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2020, 14(2): 111-117.
- [25] 李玲, 李作孝. 托法替布对 EAE 大鼠的疗效观察及

- 机制探讨 [J]. 现代免疫学, 2019, 39(6): 470-475.
- [26] 李磊, 李新芳. 磷酸二酯酶抑制剂 apremilast 治疗银屑病的研究进展 [J]. 中国医药科学, 2017, 7(14): 25-28.
- [27] Genovese M C, Kremer J, Zamani O, *et al.* Baricitinib in patients with refractory rheumatoid arthritis [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(13): 1243-1252.
- [28] 姚作姣. 臭氧对实验性骨性关节炎大鼠关节软骨 NF- κ B、IL-1 β 、TNF- α 表达的影响 [D]. 贵阳: 贵阳医学院, 2015.
- [29] Furst D E. The risk of infections with biologic therapies for rheumatoid arthritis [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2010, 39(5): 327-346.
- [30] Weinblatt M E, Kremer J M, Bankhurst A D, *et al.* A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate [J]. *N Engl J Med*, 1999, 340(4): 253-259.
- [31] Chadwick L, Zhao S, Mysler E, *et al.* Review of biosimilar trials and data on etanercept in rheumatoid arthritis [J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2018, 20(12): 84.
- [32] Zhao S, Chadwick L, Mysler E, *et al.* Review of biosimilar Trials and data on adalimumab in rheumatoid arthritis [J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2018, 20(10): 57.
- [33] Certolizumab Pegol (Cimzia). CADTH Common Drug Reviews. 2017, Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.
- [34] Smolen J S, Burmester G, Combe B, *et al.*, Head-to-head comparison of certolizumab pegol versus adalimumab in rheumatoid arthritis: 2-year efficacy and safety results from the randomised EXXELERATE study [J]. *Lancet*, 2016, 388(10061): 2763-2774.
- [35] Frampton J E. Golimumab: a review in inflammatory arthritis [J]. *BioDrugs*, 2017, 31(3): 263-274.
- [36] 马华, 孙飞, 张亚美, 等. 戈利木单抗治疗 25 例活动性强直性脊柱炎的疗效与安全性 [J]. 中华内科杂志, 2017, 56(12): 935-939.
- [37] 潘璐, 赵华, 牛刚, 等. 戈利木单抗配合来氟米特治疗甲氨蝶呤疗效不佳活动性类风湿关节炎的疗效探析 [J]. 河北医学, 2020, 26(2): 302-307.
- [38] Mertens M, Singh J A. Anakinra for rheumatoid arthritis: a systematic review [J]. *J Rheumatol*, 2009, 36(6): 1118-1125.
- [39] Canakinumab (Ilaris) for systemic juvenile idiopathic arthritis [J]. *Med Lett Drugs Ther*, 2013, 55(1423): 65-66.
- [40] Ridker P M, Thuren T, Zalewski A, *et al.* Interleukin-1 β inhibition and the prevention of recurrent cardiovascular events: rationale and design of the canakinumab anti-inflammatory thrombosis outcomes study (CANTOS) [J]. *Am Heart J*, 2011, 162 (4): 597-605.
- [41] Stone J H, Tuckwell K, Dimonaco S, *et al.* Trial of tocilizumab in giant-cell arteritis [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(4): 317-328.
- [42] 左玮, 刘容吉, 许秀丽, 等. 托珠单抗不良反应研究进展 [J]. 临床药物治疗杂志, 2020, 18(3): 16-20.
- [43] 刘海燕, 李艳娇, 柯巍, 等. 新型抗类风湿性关节炎药物 sarilumab [J]. 药物评价研究, 2018, 41(9): 1738-1742.
- [44] 纪英博, 闫荟羽, 张杰, 等. Sarilumab 治疗类风湿性关节炎进展 [J]. 中南药学, 2018, 16(10): 1400-1403.
- [45] Dumet C, Pottier J, Gouilleux V, *et al.* New structural formats of therapeutic antibodies for rheumatology [J]. *Joint Bone Spine*, 2018, 85(1): 47-52.
- [46] Kerschbaumer A, Sepriano A, Smolen J S, *et al.* Efficacy of pharmacological treatment in rheumatoid arthritis: a systematic literature research informing the 2019 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(6): 744-759.
- [47] 毛剑婷. 棘胸蛙 IL-16 基因克隆与功能分析 [D]. 杭州: 浙江大学, 2019.
- [48] 杨君义, 李永法. 治疗斑块状银屑病的新药: ixekizumab [J]. 中国新药与临床杂志, 2016, 35(12): 877-879.
- [49] 李新新, 王燕芹, 邢潇匀, 等. Ixekizumab 治疗中重度斑块型银屑病疗效和安全性系统评价 [J]. 药学研究, 2020, 39(4): 236-243.
- [50] 袁涛, 任文静, 段亚菊, 等. Brodalumab 治疗中、重度斑块状银屑病随机对照试验的 Meta 分析 [J]. 临床皮肤科杂志, 2018, 47(8): 482-486.
- [51] 史玉玲. 生物制剂在银屑病治疗中的研究进展 [J]. 世界临床药物, 2019, 40(11): 758-764.
- [52] 岳颖, 刘维, 刘巍. Secukinumab: 抗银屑病新药、白细胞介素-17 抑制剂 [J]. 药物评价研究, 2015, 38(4): 459-464.
- [53] 杨惠芳, 王群. Ustekinumab 治疗斑块状银屑病疗效和安全性的 Meta 分析 [J]. 循证医学, 2012, 12(3): 157-162.
- [54] 黄世杰. risankizumab III 期临床试验治疗银屑病优于标准生物治疗 [J]. 国际药学研究杂志, 2018, 45(2): 149.
- [55] AlSalama Z T, Scott L J. Guselkumab: a review in moderate to severe plaque psoriasis [J]. *Am J Clin Dermatol*, 2018, 19(6): 907-918.
- [56] 药品资讯网. Tildrakizumab 单克隆抗体能够有效治疗银屑病 [J]. 临床合理用药杂志, 2015(8): 2.
- [57] 张斌, 王宏智, 顾娟芳. 艾拉莫德治疗类风湿关节炎

- 对骨代谢的影响及临床疗效 [J]. 中华全科医学, 2015, 13(3): 364-366.
- [58] 徐 岩. 类风湿关节炎应用艾拉莫德联合甲氨蝶呤治疗的有效性分析 [J]. 中国医药指南, 2020, 18(16): 78-79.
- [59] Cragg M S, Walshe C A, Ivanov A O, *et al.* The biology of CD20 and its potential as a target for mAb therapy [J]. *Curr Dir Autoimmun*, 2005,8: 140-174.
- [60] 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.
- [61] 卿平英, 刘 毅. 生物制剂在类风湿关节炎应用中的感染风险评估与选择 [J]. 西部医学, 2019, 31(8): 1305-1308.
- [62] Genovese M C, Becker J C, Schiff M, *et al.* Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alphas inhibition [J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(11): 1114-1123.
- [63] Edwards J C, Szczepanski L, Szechinski J, *et al.* Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis [J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(25): 2572-2581.
- [64] 王华玲, 胡巧织, 徐 珽. 贝利木单抗治疗系统性红斑狼疮的有效性和安全性的 Meta 分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(13): 1442-1446.