

酪氨酸激酶抑制剂治疗中轴型脊柱关节炎的研究进展

李双双, 肖连波, 白凤敏, 孙晏聆, 岳涛*

上海中医药大学附属光华医院, 上海 200050

摘要: 中轴型脊柱关节炎是一类免疫介导的慢性炎症性疾病, 酪氨酸激酶 (JAK) 抑制剂因其独特的口服给药途径和广谱的细胞因子抑制作用为中轴型脊柱关节炎的治疗带来了新的方向。JAK 抑制剂托法替布、乌帕替尼、非戈替尼和艾玛昔替尼可显著改善中轴型脊柱关节炎患者的疾病活动度, 具有更好的安全性。总结了酪氨酸激酶抑制剂治疗中轴型脊柱关节炎的研究进展, 为传统治疗应答不足的中轴型脊柱关节炎患者提供重要的口服靶向治疗选择。

关键词: 酪氨酸激酶抑制剂; 托法替布; 乌帕替尼; 非戈替尼; 艾玛昔替尼; 中轴型脊柱关节炎

中图分类号: R982 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2026)02-0534-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.02.042

Research progress on JAK inhibitors in treatment of axial spondyloarthritis

LI Shuangshuang, XIAO Lianbo, BAI Fengmin, SUN Yanling, YUE Tao

Guanghua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200050, China

Abstract: Axial spondyloarthritis is a type of immune-mediated chronic inflammatory disease, and Janus kinase (JAK) inhibitors have brought new directions for the treatment of axial spondyloarthritis due to their unique oral administration route and broad-spectrum cytokine inhibition. JAK inhibitors, such as tofacitinib, upadacitinib, filgotinib, and ivarmacitinib can significantly improve disease activity in patients with axial spondyloarthritis and have better safety. This article summarizes the research progress of JAK inhibitors in treatment of axial spondyloarthritis, providing an important oral targeted therapy option for patients with axial spondyloarthritis who have insufficient response to traditional treatments.

Key words: JAK inhibitor; tofacitinib; upadacitinib; filgotinib; ivarmacitinib; axial spondyloarthritis

中轴型脊柱关节炎是一类免疫介导的慢性炎症性疾病, 主要累及中轴骨骼, 包括骶髂关节和脊柱, 也可伴有外周关节炎、附着点炎和指 (趾) 炎等^[1]。中轴型脊柱关节炎根据是否存在明显影像学骶髂关节炎分为影像学阳性中轴型脊柱关节炎 (即强直性脊柱炎)、影像学阴性中轴型脊柱关节炎^[2]。尽管两者在影像学上存在差异, 但它们的许多遗传和发病机制因素相似, 被认为是同一疾病谱系中的不同阶段或表现形式。中轴型脊柱关节炎的典型症状包括慢性背痛、脊柱僵硬和活动受限, 严重影响患者的生活质量^[1, 3]。非药物治疗 (如运动、物理疗法) 是中轴型脊柱关节炎的基础治疗^[4-5]。在药物治疗方面, 非甾体抗炎药是首选的一线药物, 对多数患者的疼痛和僵硬症状有效, 但并不能完全控制疾

病或阻止结构性进展^[6]。目前尚无充分证据支持传统合成改善病情抗风湿药对于中轴病变的疗效。对于非甾体抗炎药应答不足或存在活动性疾病的患者, 指南推荐使用生物合成改善病情抗风湿药, 主要包括肿瘤坏死因子- α 抑制剂、白细胞介素-17 抑制剂。尽管生物合成改善病情抗风湿药显著改善了中轴型脊柱关节炎的治疗结局, 但仍有相当一部分患者对现有生物制剂应答不足, 随着时间推移, 其疗效减退或出现不良反应, 凸显了开发新型治疗方案的必要性。近年来, 小分子靶向合成改善病情抗风湿药物作为一种新的治疗类别应运而生, 其中酪氨酸激酶 (JAK) 抑制剂因其独特的口服给药途径和广谱的细胞因子抑制作用为中轴型脊柱关节炎的治疗带来了新的方向。JAK 抑制剂是一类小分子

收稿日期: 2025-10-24

基金项目: 中国医药教育协会科研课题 (HJ-RD-2024-24); 上海市长宁区卫生健康委员会资助课题 (长卫健复[2022]20 号)

作者简介: 李双双, 女, 硕士研究生, 研究方向为风湿免疫学。E-mail: 18890062764@163.com

*通信作者: 岳涛, 女, 主任医师, 研究方向为银屑病关节炎、类风湿关节炎。E-mail: yuetao0701@163.com

药物, 通过竞争性抑制 JAK 激酶的 ATP 结合位点阻断其磷酸化活性, 从而抑制下游信号转导^[7-8]。目前已有多种 JAK 抑制剂在中轴型脊柱关节炎治疗中进行了临床试验, 其中一些已获批用于治疗特定类型的中轴型脊柱关节炎。JAK 抑制剂托法替布、乌帕替尼、非戈替尼和艾玛昔替尼可显著改善中轴型脊柱关节炎患者的疾病活动度, 具有较好的安全性。本文总结了酪氨酸激酶抑制剂治疗中轴型脊柱关节炎的研究进展, 为传统治疗应答不足的中轴型脊柱关节炎患者提供重要的口服靶向治疗选择。

1 托法替布

托法替布最初被批准用于治疗类风湿性关节炎、银屑病关节炎和溃疡性结肠炎, 在各种自身免疫性疾病中显示出潜在的效用, 是一种泛 JAK 抑制剂, 对 JAK1、JAK3 的抑制作用更强^[9]。在中轴型脊柱关节炎领域, 托法替布主要用于强直性脊柱炎患者中。

在 II 期试验中, 托法替布 (5 mg、2 次/d) 的 ASAS20 缓解率为 80.8%, 而安慰剂组的 ASAS20 缓解率为 41.2% ($P < 0.001$), 确立了该剂量的临床疗效^[10]。在活动期成人强直性脊柱炎患者中使用托法替布 (5 mg、2 次/d) 的 III 期随机对照试验显示, 托法替布在第 16 周时达到主要终点 ASAS20 的患者比例显著高于安慰剂组 (56.4% vs 29.4%, $P < 0.0001$)^[11]。其他重要次要终点, 如 ASAS40、Bath 强直性脊柱炎疾病活动性指数 (BASDAI)、强直性脊柱炎疾病活动评分 (ASDAS) 也显示出显著改善, 重要的是, 在接受托法替布治疗的患者中观察到临床反应的快速开始 (早在第 2 周, 基线后第 1 次访视), 包括 ASAS20 反应。托法替布的疗效一直持续到第 48 周开放标签阶段结束。这些研究表明托法替布对强直性脊柱炎的症状和体征有效。与安慰剂相比, 托法替布在改善疼痛、疲劳、健康相关生活质量和工作效率方面有临床意义的改善, 直至第 16 周, 并持续到第 48 周^[12]。Ganapati 等^[13]提供的真实世界证据补充了对照试验数据, 其中 57.9% 的患者在 6 个月后实现了临床上的重要改善, 50.6% 的患者在 ASDAS-ESR 评分中取得了重大改善, 其结果支持托法替布仿制药在临床实践中的有效性和安全性。

1 项回顾性研究探讨了托法替布联合生物合成改善病情抗风湿药治疗对改善病情抗风湿药应答不足的强直性脊柱炎患者的疗效和安全性, 治疗 12

周后, ASDAS-CRP 总分显著降低, 其中 7 例患者达到缓解, 5 例患者达到低疾病活动度。BASDAI 总分也显示出显著改善, 从基线开始显著下降。此外, 红细胞沉降率 (ESR)、C 反应蛋白 (CRP) 水平在治疗过程中均显著降低, 无任何导致停药的不良事件报道^[14]。但该研究样本量有限, 且治疗持续时间短, 联合治疗策略尚需更多证据支持。

基于托法替布对类风湿性关节炎的 ORAL Surveillance 试验, JAK 抑制剂可能增加不良心血管事件、恶性肿瘤、感染 (尤其带状疱疹) 风险^[15], 因此美国食品药品监督管理局 (FDA) 对所有 JAK 抑制剂发送了黑框警告, 提示关注重大风险, 多国监管机构对高龄或心血管高危患者限制使用。在各项研究中, 托法替布在脊柱关节炎中的安全性特征与其他适应证一致, 鼻咽炎、上呼吸道感染是最常见的不良事件。报告的带状疱疹病例有限, 在研究期间没有结核病、恶性肿瘤或血栓栓塞事件的记录^[16]。

总体而言, 托法替布在强直性脊柱炎中显示出疗效, 已被欧洲药品管理局 (EMA) 和 FDA 批准用于治疗强直性脊柱炎, 其安全性, 特别是心血管和恶性肿瘤风险, 需要在临床实践中仔细权衡, 并进行个体化的风险评估和患者教育^[15]。

2 乌帕替尼

乌帕替尼是一种高选择性 JAK1 抑制剂, 已获批用于多种炎症性疾病, 包括类风湿性关节炎、银屑病关节炎、强直性脊柱炎和影像学阴性中轴型脊柱关节炎等^[17-18]。在中轴型脊柱关节炎领域, 乌帕替尼进行了广泛的临床试验, 主要通过 SELECT-AXIS 项目。

SELECT-AXIS1 是一项针对活动性强直性脊柱炎且对非甾体抗炎药应答不足患者的 II/III 期随机对照试验^[9]。使用乌帕替尼 (15 mg, 1 次/d) 治疗 14 周时达到 ASAS40 反应的患者比例显著高于安慰剂组 (52% vs 26%, $P = 0.0003$)。所有预设次要终点, 包括 ASDAS、疼痛评分、Bath 强直性脊柱炎功能指数 (BASFI)、脊柱和骶髂关节 MRI 炎症 (SPARCC) 评分, 均显示乌帕替尼显著改善。开放标签扩展期数据显示, 疗效可持续至第 1、2 年, 持续治疗患者维持较高的 ASAS40 应答率、ASDAS 低疾病活动度/非活动性疾病状态率。影像学评估显示, 乌帕替尼治疗 2 年期间改良 Stoke 强直性脊柱炎脊柱评分 (mSASSS) 平均变化为 0.7, 提示放射学进展缓慢。14 周安慰剂对照期内, 乌帕替尼的安

全性与安慰剂相当, 未报告严重感染、主要不良心血管事件、静脉血栓栓塞、胃肠道穿孔或死亡。长达 2 年的开放标签扩展期内, 乌帕替尼的安全性已知风险特征一致, 未发现新的安全信号^[20-21]。

SELECT-AXIS2 是研究 JAK 抑制剂治疗活动性影像学阴性中轴型脊柱关节炎的 III 期随机对照试验^[22]。入组患者需有客观炎症证据 (MRI 骶髂关节炎或 CRP 升高)。研究结果显示, 乌帕替尼 (15 mg、1 次/d) 治疗 14 周后, 达到 ASAS40 应答的患者比例极其显著高于安慰剂组 (45% vs 23%, $P < 0.0001$)。与安慰剂相比, 接受乌帕替尼治疗的患者对生活质量和工作效率的改善迅速发生, 在疾病活动度、疼痛、疲劳、功能、健康相关生活质量和工作效率等患者报告结局方面显示出快速且具有临床意义的改善, 部分指标最早在第 2~4 周即出现改善^[23]。在为期 14 周的安慰剂对照期, 乌帕替尼的安全性特征与安慰剂相似, 不良事件发生率无显著差异, 少数患者出现中性粒细胞减少, 未报告机会性感染、恶性肿瘤、不良心血管事件、静脉血栓栓塞或死亡。2 年数据显示, 乌帕替尼在影像学阴性中轴型脊柱关节炎患者中的疗效持续, 其中包括部分生物合成改善病情抗风湿药 (肿瘤坏死因子- α 抑制剂或白细胞介素-17 抑制剂)-对 JAK 抑制剂治疗应答不佳患者, 且其安全性可接受^[24]。

SELECT-AXIS2 还纳入了 1 项针对活动性强直性脊柱炎且对生物合成改善病情抗风湿药 (肿瘤坏死因子- α 抑制剂或白细胞介素-17 抑制剂) 应答不足或不耐受患者的 III 期随机对照试验^[25]。这项研究结果显示, 乌帕替尼 (15 mg、1 次/d) 治疗 14 周后, 达到 ASAS40 应答的患者比例显著高于安慰剂组 (45% vs 18%, $P < 0.0001$)。进一步分析扩展了乌帕替尼的疗效证据, 证实接受乌帕替尼治疗的生物合成改善病情抗风湿药-对 JAK 抑制剂治疗应答不佳患者在患者报告的疾病活动度、疼痛、疲劳、功能、健康相关生活质量、工作效率等关键指标上较安慰剂组有临床意义的显著改善^[26]。所有预设次要终点同样显示乌帕替尼组具有显著优势。开放标签扩展期数据显示, 疗效持续至第 1、2 年, 连续乌帕替尼治疗组和安慰剂转换组在 ASAS40 相对于基线的应答率方面呈现相似的持续改善^[27-28]。进一步分析发现其抑制影像学进展, 超过 93.0% 患者在第 104 周时没有影像学进展 (mSASSS 相对于基线 < 2 的平均变化)。长达 2 年的开放标签扩展期内, 其

安全性与已知风险特征一致, 未发现新的安全信号, 主要不良心血管事件、静脉血栓栓塞发生率均较低。

1 项 Meta 分析汇总了乌帕替尼治疗强直性脊柱炎的随机对照临床试验数据, 结果显示乌帕替尼显著提高了 ASAS20、ASAS40、BASDAI50、ASDAS 低疾病活动度/非活动性疾病等应答率, 并显著改善了疼痛、功能、MRI 炎症评分等指标^[29]。除了中性粒细胞减少外, 其他不良事件发生率与安慰剂无显著差异。真实世界数据显示, 乌帕替尼在脊柱关节炎患者中显示出高缓解率/低疾病活动度, 且安全性可接受, 未报告心血管或血栓栓塞事件, 但有严重感染、带状疱疹和基底细胞癌的报告^[30]。

总的来说, 乌帕替尼在对非甾体抗炎药应答不足的强直性脊柱炎和影像学阴性中轴型脊柱关节炎患者中均显示出快速且持续的疗效, 并在对生物合成改善病情抗风湿药应答不足的强直性脊柱炎患者中也表现出显著疗效, 抑制影像学进展。其安全性特征在临床试验中总体可接受, 但仍需关注 JAK 抑制剂类药物的潜在风险, 尤其是在对于已有心血管危险因素的患者。

3 非戈替尼

非戈替尼是另一种选择性 JAK1 抑制剂^[31]。在治疗活动性强直性脊柱炎的 TORTUGA II 期试验中证实: 相较于安慰剂, 非戈替尼 (200 mg、1 次/d) 治疗 12 周显著改善 ASDAS 评分 (-1.47 vs -0.57 , $P < 0.0001$), 其安全性特征相似, 最常见的是鼻咽炎, 且无死亡事件^[32]。事后影像学分析进一步揭示: (1) 骶髂关节 (SPARCC SSS 评分) 显示非戈替尼组糜烂评分显著降低 ($P = 0.02$)、回填评分显著增加 ($P = 0.005$), 提示早期结构性病变改善; (2) 脊柱 (CANDEN 评分) 证实非戈替尼显著抑制椎体、小关节和后外侧元件炎症, 但未显著改变脂肪病变、骨侵蚀或新骨形成, 且基线新骨形成与脊柱活动度 (BASMI) 相关^[33-34]。综合表明: 非戈替尼不仅快速缓解临床症状, 还可能通过减少骶髂关节糜烂/促进回填、抑制脊柱多部位炎症, 延缓结构损伤进展。尽管 TORTUGA 试验是 II 期研究, 样本量相对较小, 但其结果为非戈替尼在强直性脊柱炎中的应用提供了证据, 后续需要更大规模的 III 期试验来进一步确认其疗效和安全性。然而, FDA 对于 200 mg 剂量相关的安全问题表示担忧, 包括该剂量对精子浓度的影响和总体风险收益状况的担忧。目前

进一步的临床开发被搁置。1 项名为 OLINGUITO (NCT05785611) 的 III 期项目目前正在招募患者, 将涉及两项 III 期、安慰剂对照、多中心、双盲研究, 包括非戈替尼强直性脊柱炎和影像学阴性中轴型脊柱关节炎的研究^[35]。

4 艾玛昔替尼

艾玛昔替尼是一种新型的选择性的 JAK1 抑制剂^[36]。1 项在中国进行的针对活动性强直性脊柱炎且对非甾体抗炎药应答不足患者的适应性无缝 II/III 期随机对照试验评估了艾玛昔替尼的疗效和安全性^[37]。在 III 期阶段, 艾玛昔替尼 (4 mg、1 次/d) 治疗 12 周时, ASAS20 应答率显著优于安慰剂 (48.7% vs 29.0%; 单侧 $P=0.0001$, 主要终点), ASAS40 应答率 (32.1% vs 18.3%) 和其他次要终点均显著改善, 疗效持续至 24 周 (ASAS20 为 66.7%); 治疗期间不良事件发生率高于安慰剂 (79.7% vs 65.6%), 但总体可耐受, 最常发生的是高尿酸血症、上呼吸道感染。基于该研究, 艾玛昔替尼已获国家药品监督管理局批准用于 TNF 抑制剂反应不足或不耐受的活动性强直性脊柱炎成人患者。艾玛昔替尼作为一种新的 JAK1 抑制剂, 为强直性脊柱炎患者提供了新的治疗选择, 但其长期疗效和安全性仍需进一步观察和研究。其在影像学阴性中轴型脊柱关节炎 (NCT05324631) 和活动性银屑病关节炎 (NCT04957550) 的 III 期研究也正在进行中。

5 结语

乌帕替尼作为研究最充分的选择性 JAK1 抑制剂, 在非甾体抗炎药或生物合成改善病情抗风湿药应答不足的患者中疗效持续, 且放射学进展较低; 托法替布、非戈替尼早期研究也呈现积极效果; 艾玛昔替尼已在我国获批用于强直性脊柱炎。

JAK 抑制剂对多种细胞因子信号通路的抑制作用, 可能使其在同时存在多种炎症表现 (如炎症性肠病) 的患者中具有优势, 托法替布被 FDA 批准用于治疗溃疡性结肠炎, 乌帕替尼被批准用于治疗克罗恩病、溃疡性结肠炎^[38-41]。此外, 其通过干预 JAK/STAT 疼痛信号通路可能对炎症性疼痛、神经病理性疼痛均产生作用^[42-43]。这对于以疼痛为主要症状的中轴型脊柱关节炎患者尤为重要。

在安全性方面, 中轴型脊柱关节炎临床试验中 JAK 抑制剂短期安全性总体可接受, 不良事件与安慰剂相当。但基于类风湿性关节炎长期数据, 需警惕感染 (如带状疱疹)、不良心血管事件和恶性肿瘤

等风险, 临床中应进行个体化风险评估和监测。

然而, JAK 抑制剂在中轴型脊柱关节炎治疗中的地位和长期应用仍面临一些挑战和未决问题。其存在的局限性需要在未来研究关注: (1) 开展更多针对影像学阴性中轴型脊柱关节炎的临床试验; (2) 开展 JAK 抑制剂与现有生物制剂在中轴型脊柱关节炎中的头对头比较研究, 以明确其相对疗效和安全性优势; (3) 收集更多长期的真实世界数据, 评估 JAK 抑制剂在不同中轴型脊柱关节炎亚型和特定患者人群中的疗效和安全性, 并探索影响疗效和安全性的预测因素; (4) 进一步研究 JAK 抑制剂在中轴型脊柱关节炎特定表现 (如影像学进展、肌腱附着点炎、葡萄膜炎) 中的疗效; (5) 探索生物标志物, 以实现 JAK 抑制剂治疗的个体化和精准化, 预测哪些患者更能从 JAK 抑制剂中获益或面临更高的不良事件风险; (6) 评估 JAK 抑制剂在难治性中轴型脊柱关节炎患者中的应用价值和策略^[44]。

总之, JAK 抑制剂为强直性脊柱炎治疗带来了新的机遇, 尤其适用于传统治疗应答不佳者, 但其长期效益和风险仍需进一步研究以优化临床应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis [J]. *Lancet*, 2017, 390(10089): 73-84.
- [2] Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): Validation and final selection [J]. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68(6): 777-783.
- [3] Ward M M, Deodhar A, Gensler L S, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2019, 71(10): 1599-1613.
- [4] Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update [J]. *Ann Rheum Dis*, 2023, 82(1): 19-34.
- [5] Sveaas S H, Bilberg A, Berg I J, et al. High intensity exercise for 3 months reduces disease activity in axial spondyloarthritis (axSpA): A multicentre randomised trial of 100 patients [J]. *Br J Sports Med*, 2020, 54(5): 292-297.
- [6] Bittar M, Deodhar A. Axial spondyloarthritis: A review [J]. *JAMA*, 2025, 333(5): 408-420.
- [7] Morris R, Kershaw N J, Babon J J. The molecular details

- of cytokine signaling via the JAK/STAT pathway [J]. *Protein Sci*, 2018, 27(12): 1984-2009.
- [8] McInnes I B, Szekanecz Z, McGonagle D, *et al*. A review of JAK-STAT signalling in the pathogenesis of spondyloarthritis and the role of JAK inhibition [J]. *Rheumatology* (Oxford), 2021, 61(5): 1783-1794.
- [9] Hodge J A, Kawabata T T, Krishnaswami S, *et al*. The mechanism of action of tofacitinib - An oral Janus kinase inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2016, 34(2): 318-328.
- [10] van der Heijde D, Deodhar A, Wei J C, *et al*. Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: a phase II, 16-week, randomised, placebo-controlled, dose-ranging study [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(8): 1340-1347.
- [11] Deodhar A, Sliwinski-Stanczyk P, Xu H, *et al*. Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: A phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study [J]. *Ann Rheum Dis*, 2021, 80(8): 1004-1013.
- [12] Navarro-Compán V, Wei J C, Van den Bosch F, *et al*. Effect of tofacitinib on pain, fatigue, health-related quality of life and work productivity in patients with active ankylosing spondylitis: Results from a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *RMD Open*, 2022, 8(2): e002253.
- [13] Ganapati A, Arya S, Gupta N, *et al*. Do tofacitinib generics exhibit conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug and non-steroidal anti-inflammatory drug-sparing ability in the management of axial spondyloarthritis? [J]. *Cureus*, 2023, 15(10): e46391.
- [14] Chang J, Wang G. The efficacy of tofacitinib combined with bDMARDs in the treatment of ankylosing spondylitis patients with inadequate response to bDMARDs: A retrospective study [J]. *BMC Rheumatol*, 2024, 8(1): 3.
- [15] 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.
- [16] Burhanuddin M, Chaudhry S A, Dhani A, *et al*. Efficacy and safety of tofacitinib in the management of ankylosing spondylitis: A comprehensive systematic review [J]. *Cureus*, 2025, 17(6): e86556.
- [17] Braun J, Kiltz U, Baraliakos X. Management of axial spondyloarthritis - Insights into upadacitinib [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2022, 16: 3609-3620.
- [18] Mohamed M E F, Bhatnagar S, Parmentier J M, *et al*. Upadacitinib: Mechanism of action, clinical, and translational science [J]. *Clin Transl Sci*, 2024, 17(1): e13688.
- [19] van der Heijde D, Song I H, Pangan A L, *et al*. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS 1): A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 trial [J]. *Lancet*, 2019, 394(10214): 2108-2117.
- [20] Deodhar A, van der Heijde D, Sieper J, *et al*. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis and an inadequate response to nonsteroidal antiinflammatory drug therapy: One-year results of a double-blind, placebo-controlled study and open-label extension [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2022, 74(1): 70-80.
- [21] van der Heijde D, Deodhar A, Maksymowych W P, *et al*. Upadacitinib in active ankylosing spondylitis: Results of the 2-year, double-blind, placebo-controlled SELECT-AXIS 1 study and open-label extension [J]. *RMD Open*, 2022, 8(2): e002280.
- [22] Deodhar A, Van den Bosch F, Poddubnyy D, *et al*. Upadacitinib for the treatment of active non-radiographic axial spondyloarthritis (SELECT-AXIS 2): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2022, 400(10349): 369-379.
- [23] Kiltz U, Kishimoto M, Walsh J A, *et al*. Effect of upadacitinib on quality of life and work productivity in active non-radiographic axial spondyloarthritis: Results from randomized phase 3 trial SELECT-AXIS 2 [J]. *Rheumatol Ther*, 2023, 10(4): 887-899.
- [24] Van den Bosch F, Deodhar A, Poddubnyy D, *et al*. Upadacitinib in active non-radiographic axial spondyloarthritis: 2-year data from the phase 3 SELECT-AXIS 2 study [J]. *Arthritis Res Ther*, 2025, 27(1): 23.
- [25] van der Heijde D, Baraliakos X, Sieper J, *et al*. Efficacy and safety of upadacitinib for active ankylosing spondylitis refractory to biological therapy: A double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial [J]. *Ann Rheum Dis*, 2022, 81(11): 1515-1523.
- [26] Navarro-Compán V, Baraliakos X, Magrey M, *et al*. Effect of upadacitinib on disease activity, pain, fatigue, function, health-related quality of life and work productivity for biologic refractory ankylosing spondylitis [J]. *Rheumatol Ther*, 2023, 10(3): 679-691.
- [27] Baraliakos X, van der Heijde D, Sieper J, *et al*. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with ankylosing spondylitis refractory to biologic therapy: 1-year results from the open-label extension of a phase III study [J]. *Arthritis Res Ther*, 2023, 25: 172.
- [28] Baraliakos X, van der Heijde D, Sieper J, *et al*. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis refractory to biologic therapy: 2-year clinical and radiographic results from the open-label extension of the SELECT-AXIS 2 study [J]. *Arthritis Res Ther*, 2024,

- 26: 197.
- [29] Yao Q, Zhu Y, Ma Y, *et al.* Efficacy and safety of upadacitinib, a selective JAK-1 inhibitor in treatment of ankylosing spondylitis: A meta-analysis [J]. *BMC Rheumatol*, 2025, 9(1): 19.
- [30] Huaranga M A R, Pascual L A C, Sanchez D V, *et al.* Real-world experience with Janus kinase inhibitors in immune-mediated diseases: Clinical experience of a university hospital [J]. *Cureus*, 2024, 16(8): e67729.
- [31] Namour F, Anderson K, Nelson C, *et al.* Filgotinib: A clinical pharmacology review [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2022, 61(6): 819-832.
- [32] van der Heijde D, Baraliakos X, Gensler L S, *et al.* Efficacy and safety of filgotinib, a selective Janus kinase 1 inhibitor, in patients with active ankylosing spondylitis (TORTUGA): Results from a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial [J]. *Lancet*, 2018, 392(10162): 2378-2387.
- [33] Maksymowych W P, Østergaard M, Landewé R, *et al.* Impact of filgotinib on sacroiliac joint magnetic resonance imaging structural lesions at 12 weeks in patients with active ankylosing spondylitis (TORTUGA trial) [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2021, 61(5): 2063-2071.
- [34] Maksymowych W P, Østergaard M, Landewé R, *et al.* Filgotinib decreases both vertebral body and posterolateral spine inflammation in ankylosing spondylitis: results from the TORTUGA trial [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2021, 61(6): 2388-2397.
- [35] Dzhus M, Maksymowych W P. Novel therapies for axial spondyloarthritis and future directions [J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2025, 39(4): 102105.
- [36] Keam S J. Ixarcimatinib Sulfate: First approval [J]. *Drugs*, 2025, 85(9): 1163-1170.
- [37] Liu X, Xu L, Zhao C, *et al.* Efficacy and safety of ixarcimatinib, a selective JAK1 inhibitor, in patients with active ankylosing spondylitis: Results from an adaptive seamless phase 2/3 trial [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2025, 77(11): 1512-1523.
- [38] Sandborn W J, Ghosh S, Panes J, *et al.* Efficacy of upadacitinib in a randomized Trial of patients with active ulcerative colitis [J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(8): 2139-2149.e14.
- [39] Salas A, Hernandez-rocha C, Duijvestein M, *et al.* JAK-STAT pathway targeting for the treatment of inflammatory bowel disease [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17(6): 323-337.
- [40] Sandorn W J, Feagan B G, Loftus E V Jr, *et al.* Efficacy and safety of upadacitinib in a randomized trial of patients with Crohn's disease [J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(8): 2123-2138.e8.
- [41] Danese S, Vermeire S, Zhou W, *et al.* Upadacitinib as induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis: results from three phase 3, multicentre, double-blind, randomised trials [J]. *Lancet*, 2022, 399(10341): 2113-2128.
- [42] Horbal N, Maksymowych W P. Nociplastic pain in axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis: Role of JAK kinases in immunopathology and therapeutic impact of JAK inhibitors [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2024, 21(2): 137-152.
- [43] Selmi C, Chimenti M S, Novelli L, *et al.* Pain in axial spondyloarthritis: Role of the JAK/STAT pathway [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1341981.
- [44] Ono K, Kishimoto M. Is JAK inhibitor the option to prevent difficult-to-manage axial spondyloarthritis? [J]. *Int J Rheum Dis*, 2024, 27(9): e15329.