

· 综述 ·

## 类风湿性关节炎的治疗药物研究进展

王 静<sup>1</sup>, 赵庆杰<sup>2</sup>, 卓小斌<sup>2</sup>, 姜云云<sup>3</sup>, 叶光明<sup>1</sup> (1. 安徽医科大学解放军 98 临床学院, 浙江 湖州 230032; 2. 海军军医大学药学院, 上海 200433; 3. 解放军 101 医院, 江苏 无锡 214044)

**[摘要]** 类风湿性关节炎(RA)作为一种常见的自身免疫性疾病,临床表现为关节损伤和滑膜炎。通过阐述临床 RA 药物的治疗机制和作用靶点,综述了两大类 RA 药物,包括小分子合成类 RA 药物和大分子生物 RA 药物(肿瘤坏死因子 $\alpha$ 抑制剂、T、B 细胞抑制剂、细胞因子受体抑制剂、靶点 RANKL 生物制剂以及靶点粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子生物制剂),通过结合 RA 病理机制重点对这两大类药物的治疗机制和作用靶点进行阐明介绍,同时概述了治疗类风湿性关节炎的最新治疗靶点,为类风湿性关节炎患者的治疗提供潜在新方向。

**[关键词]** 类风湿性关节炎;治疗药物;生物制药

**[中图分类号]** R976

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1006-0111(2019)06-0485-06

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2019.06.002

## Research progress on therapeutic drugs for rheumatoid arthritis

WANG Jing<sup>1</sup>, ZHAO Qinjie<sup>2</sup>, ZHUO Xiaobin<sup>2</sup>, JIANG Yunyun<sup>3</sup>, YE Guangming<sup>1</sup> (1. Huzhou Clinical College of Anhui medical University/No. 98 Hospital of PLA, Huzhou 230032, China; 2. School of Pharmacy, Naval Medical University, Shanghai 200433, China; 3. No. 101 Hospital of PLA, Wuxi 214044, China)

**[Abstract]** Rheumatoid arthritis (RA) is a common autoimmune disease characterized by joint damage and synovial inflammation. Two major classes of RA drugs, including small molecule synthetic RA drugs and macromolecular biological RA drugs (TNF inhibitors, B cell inhibitors, T cell inhibitors, IL inhibitors, target RANKL biologics, target GM-CSF biologics) were reviewed in this paper, focusing on the therapeutic mechanisms of these two classes of drugs. In addition the latest therapeutic target for rheumatoid arthritis was also summarized, which provided a potential new direction for the treatment of patients with rheumatoid arthritis.

**[Key words]** rheumatoid arthritis; therapeutic drugs; biopharmaceutics

### 1 类风湿性关节炎的病理机制

类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种慢性的自身免疫性疾病,主要临床表现为滑膜炎,软骨损伤和对称性关节损伤。RA好发于手足等小关节,也可累及关节外其他系统,甚至导致关节畸形和功能丧失。类风湿性关节炎的患病率为5%~10%,存在地域差异性,其中女性较男性易患病,并且RA患者的功能性残疾会使得其工作能力和社会参与度降低,医疗费用增加,进而导致社会负担加剧<sup>[1]</sup>。

RA所产生的关节损伤和之后更严重的症状,是由于RA患者自身产生抗瓜氨酸蛋白抗体与体内的瓜氨酸化的自身蛋白的抗原结合形成免疫复合物所致,随后与类风湿因子(rheumatoid factor, RF)一起,导致大量的补体被激活,介导异常免疫应答。其确切病因目前尚未完全阐明,但有研究证明其与基因(表观遗传修饰,蛋白翻译后修饰)、环境以及感染相关<sup>[2-3]</sup>。

### 2 RA 的治疗药物研究进展

治疗RA的方法越来越多,尤其是在过去的30年里,尽管目前还没有能够完全治愈RA的方法,但如果早诊断,早干预,早治疗,就能更有效地控制病情,改善患者的生活质量。目前治疗药物包括小分子治疗药物,如非甾体抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs);糖皮质激素类以及其他化学合成类抗风湿药物(disease modifying an-

**[作者简介]** 王 静,硕士研究生,研究方向:药物化学, Email: 1812546663@qq.com

**[通讯作者]** 叶光明,副主任药师,副教授,研究方向:药物化学, Email: shygm98@qq.com

tirheumatic drugs, DMARDs); 生物大分子类治疗药物, 如肿瘤坏死因子  $\alpha$  抑制剂、B 细胞抑制剂、细胞因子受体抑制剂、靶点核因子  $\kappa$ B 受体活化因子配体(RANKL)生物制剂, 以及靶点粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子生物制剂等。本文阐述了 RA 药物的作用机制和治疗靶点, 并提出了未来可能用作 RA 药物开发的方向。

## 2.1 小分子化学合成类抗 RA 药物

### 2.1.1 非甾体抗炎药和糖皮质激素

非甾体抗炎药(NSAIDs), 如阿司匹林, 萘普生和双氯芬酸钠等, 这类药物的作用机制是通过抑制环氧化酶(COX)的活性来阻止前列腺素的合成, 从而达到抗炎止痛的作用, 环氧化酶 2(COX2)催化产生的前列腺素是炎性介质, 因此, 特异性抑制 COX2 的药物, 如塞来昔布, 美洛昔康等的开发, 可以减少非甾体抗炎药导致的胃肠道反应症状。糖皮质激素和非甾体抗炎药一样也可以有效的缓解疼痛和抗炎作用, 但它的副作用大, 长期使用后会导致病情反复和加重疾病发展, 而且它们只能减轻 RA 的症状, 并不能阻止疾病的进展。

### 2.1.2 甲氨喋呤

甲氨喋呤(4-氨基-10-甲基叶酸)是一种改良后的叶酸, 相较于叶酸它与二氢叶酸还原酶具有更好的亲和力。在癌症治疗中, 甲氨喋呤可以竞争性地结合二氢叶酸还原酶, 所以也称为二氢叶酸还原酶抑制剂, 它通过抑制嘌呤和 DNA 的合成使 S 期细胞周期停滞, 导致细胞凋亡继而抑制肿瘤细胞的生长与繁殖。高剂量的甲氨喋呤用于肿瘤疾病的治疗, 低剂量的甲氨喋呤被发现适用于 RA 的治疗。建议 RA 患者单次口服, 皮下或者肌内给药, 每周剂量为 15~25mg<sup>[4]</sup>。低剂量的甲氨喋呤治疗类风湿性关节炎的作用机制尚未完全确定, 但已经观察到其拮抗叶酸作用, 刺激腺苷信号, 抑制甲基供体产生, 产生活性氧物种, 黏附分子表达的下调, 细胞因子谱的修饰和细胞因子的下调与十二烷酸和基质金属蛋白酶有关<sup>[5]</sup>。该药的副作用有恶心呕吐, 口腔溃疡, 肝功能损害等。

### 2.1.3 来福米特

来福米特通过抑制合成 DNA 和 RNA 所必须的二氢乳清酸脱氢酶(一种关键的线粒体酶参与快速合成细胞中嘧啶的合成), 从而降低风湿性关节炎患者体内具有高度增殖活性的 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞的活性, 减少患者关节炎<sup>[6]</sup>。由于其不同的作用机制, 因此, 可作为类风湿性关节炎药物治疗有价值的补充。研究表明<sup>[7]</sup>来福米特的临床功能和

结构功效与甲氨喋呤相似。常见的副作用包括腹泻、恶心、头痛、皮疹、瘙痒、脱发、高血压、胸痛、心悸、感染、肝功能损伤等。

### 2.1.4 柳氮磺胺吡啶

柳氮磺胺吡啶是由磺胺吡啶和 5-氨基水杨酸通过偶氮键相连接而成的前药, 口服后在体内被代谢成活性产物(磺胺吡啶和 5-氨基水杨酸)<sup>[8]</sup>, 柳氮磺胺吡啶的确切作用机制尚未完全阐明, 对于其免疫调节作用, 一些体外研究表明其可以抑制多种细胞的细胞因子的释放包括 IL-1、IL-2、IL-6、IL-12、肿瘤坏死因子 TNF 等。慢性 B 细胞刺激是类风湿性关节炎的一个特征性特点, 柳氮磺胺吡啶及其代谢产物在体外实验中已被证实相关浓度下抑制 B 细胞。其抗炎作用表现在抑制前列腺素 E2 合成酶的活性, 增强炎症部位腺苷含量的释放, 抑制溶酶体的释放等等<sup>[9]</sup>。还可通过核因子  $\kappa$ B 受体活化因子(RANK)、骨保护素和核因子  $\kappa$ B 受体活化因子配体(RANKL)的调节作用, 抑制破骨细胞的形成<sup>[10]</sup>。副反应包括胃肠道和中枢神经系统毒性, 肝肾毒性, 不孕不育, 白细胞减少, 粒细胞缺乏症, 巨幼红细胞性贫血等。

### 2.1.5 羟氯喹

在类风湿性关节炎中, 羟氯喹可以干扰关节炎的 T 辅助细胞和抗原呈递的相互作用, 减少促炎细胞因子的产生, 从而减少整体的炎症反应<sup>[11]</sup>。一般认为, 羟氯喹影响细胞内 Toll 样受体(TLR9), 它与内质核酸结合成核酸化合物, 掩盖了 TLR 配体结合表位, 阻止 TLR 活化, 抑制 TNF 的生成<sup>[12]</sup>。常见的不良反应有胃肠道, 皮肤病和眼损伤, 且高剂量长时间使用羟氯喹是造成视网膜毒性的危险因素, 并且能够在停药后继续发展<sup>[13]</sup>。

### 2.1.6 艾拉莫德(iguratimod)

艾拉莫德的分子式为 N-[3-(甲酰胺基)-4-氧-6-苯氧基-4H-1-苯并吡喃-7-基]甲烷磺酰胺, 一种新型小分子慢作用抗风湿药, 2011 年被批准用于 RA 的治疗, 主要作用机制为抑制 COX2 而起到抗炎作用, 抑制细胞因子(TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8), 抗骨吸收, 促骨形成和抑制免疫球蛋白形成。不良反应为胃肠道反应, 转氨酶升高。

### 2.1.7 以酪氨酸激酶-转录激活子(JAK-STAT)通路为靶点的小分子抗风湿药

JAK-STAT 通路是一条由细胞因子刺激的胞内信号转导通路, 多种 RA 促炎细胞因子如 IL-6 等通过此通路, 进行细胞内的信号传导, 发挥其作用。细胞因子通过与其相应的细胞膜上受体(这些受体

本身不具有激酶活性,但胞内有 JAK 的结合位点)结合,导致受体二聚化,二聚化的受体激活 JAK, JAK 将 STAT 磷酸化,STAT 形成二聚体,暴露出核信号,STAT 进入核内调节基因表达。抑制 JAK-STAT 通路,可能是未来治疗 RA 的有效途径。

托法替尼(tofacitinib)是一种治疗 RA 的新的合成的口服小分子药物,通过抑制 JAK1 和 JAK3,阻断细胞因子在细胞内的信号,抑制异常免疫信号的传导<sup>[14]</sup>。巴瑞替尼(baricitinib)是一种选择性抑制 JAK1 和 JAK2 的小分子口服药物,可以单独或者联合甲氨喋呤用于 DMARDs 治疗效果不好的 RA 患者的治疗。其他 JAK 抑制剂,如菲尔替尼(filgotinib)和 ABT-494 是高选择性的 JAK1 抑制剂,培氟替尼(peficitinib)是 JAK1/JAK3 抑制剂,得克替尼(decernotinib)则是选择性 JAK3 抑制剂<sup>[15]</sup>。

## 2.2 生物大分子类抗 RA 药物

### 2.2.1 肿瘤坏死因子 $\alpha$ 抑制剂(TNFi)

(1)英夫利昔单抗(infliximab)。肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )作为一种促炎细胞因子在类风湿性关节炎的发病机制中发挥着至关重要的作用。它通过与 TNF 受体相结合激发下游信号传导发挥作用。作用于巨噬细胞使其产生其他促炎细胞因子(例如 IL-6、IL-1)和前列腺素 E2,也可以趋化嗜中性粒细胞,并诱导内皮细胞表达趋化因子,促进中性粒细胞经内皮细胞迁移。作用于滑膜细胞(FLS)诱导其增殖并形成血管翳。TNF- $\alpha$  还可以上调参与软骨损伤的胶原酶和基质金属蛋白酶(MMPs),抑制成骨细胞和刺激破骨细胞。TNF- $\alpha$  已知参与调节各种自身免疫性疾病病理机制,包括类风湿性关节炎,克罗恩病,牛皮癣等。因此以 TNF- $\alpha$  为靶点的抗 TNF- $\alpha$  疗法(即 TNF-抑制剂)被应用于治疗这些疾病<sup>[16]</sup>。英夫利昔单抗是第一个用于治疗类风湿性关节炎的 TNF- $\alpha$  抑制剂,它是人鼠嵌合单克隆抗体,通过结合具有生物学活性的可溶性和膜结合型 TNF- $\alpha$ ,抑制 TNF- $\alpha$  与受体的结合,从而起到抗 TNF- $\alpha$  的作用。研究表明,短期内用英夫利昔单抗治疗中到重度 RA 患者疗效较好,有助于缓解 RA 患者的影像学进展<sup>[17]</sup>。它的副作用包括输液反应,感染风险的增加,乙型肝炎或结核病的再激发。英夫利昔单抗也有许多生物仿制药如 CT-P13<sup>[18]</sup>。

(2)阿达木单抗(adalimumab)。一种完全人源化的免疫球蛋白抗 TNF- $\alpha$  单克隆抗体,用于治疗 RA、强直性脊柱炎(AS)、克罗恩病(CD)等疾病的治疗,它通过与 TNF- $\alpha$  特异性结合,阻断其与受体

(P55 和 P75)的相互作用抑制其生物学功能。阿达木单抗与甲氨喋呤合用治疗 RA 疗效优于单独使用甲氨喋呤<sup>[19-21]</sup>,可以持续改善患者的症状,提高治疗有效率。但它的不良反应包括严重的感染,例如结核病复发和真菌感染<sup>[22]</sup>。它的生物仿制品包括 ZRC-3197, ABP-501 和 Adfrar<sup>[16]</sup>。

(3)依那西普(etanercept)。一种重组蛋白,是肿瘤坏死因子受体 P75 的细胞外部分和人 IgG1 的 Fc 段基因工程融合的蛋白二聚体,较之肿瘤坏死因子受体,对 TNF- $\alpha$  有更高的亲和力,从而抑制其发挥作用。经皮下注射每周 2 次,每次 25mg 或者每周 1 次 50mg<sup>[23]</sup>。依那西普有着稳定的长期疗效,在一项维持七年研究中,有 67%~73% 的患者使用依那西普能控制病情进展<sup>[24]</sup>。药物不良反应包括感染,注射部位反应(出血,红斑,疼痛肿胀)等,依那西普生物仿制药包括 SB4, GP2015<sup>[16]</sup>。

(4)戈利木单抗(golimumab)。一种人 IgG1 抗 TNF- $\alpha$  单克隆抗体,与可溶型和跨膜型 TNF- $\alpha$  结合,进而阻止其与受体结合,拮抗 TNF- $\alpha$  发挥作用。与甲氨喋呤联合使用中、重度类风湿性关节炎。有研究显示戈利木单抗治疗剂量达到 100mg 时,严重感染,脱髓鞘疾病和淋巴瘤的不良反应发生率更高<sup>[25]</sup>。它的仿制药(包括 BOW100, ONS-3035)目前还在临床前实验阶段<sup>[16]</sup>。

(5)赛妥珠单抗(certolizumab pegol)。一种与聚乙二醇连接的 Fab 片段的人源化抗 TNF- $\alpha$  单克隆抗体,它与上述 4 种抗体不同的是它没有抗体的 Fc 片段,因此不会产生抗体依赖细胞介导的细胞毒作用<sup>[26]</sup>。每 2 周皮下注射一次效果良好,可改善 RA 患者 ACR<sub>50</sub>,提高生活质量,在 X 光检查中能够减少患者关节损伤。不良反应包括各种感染,过敏反应等。其生物仿制药 PF-688 也在临床前试验阶段<sup>[16]</sup>。

### 2.2.2 以 B 细胞为靶点的 B 细胞消耗生物制剂和 B 细胞抑制剂

(1)利妥昔单抗(rituximab)。B 细胞在类风湿性关节炎的发病机制中起着十分重要的作用,它作为抗原呈递细胞,提供协同刺激信号激活 T 细胞产生免疫应答,产生 TNF- $\alpha$ ,同时启动自身反应,它经活化被分化成浆细胞后,产生大量抗体与类风湿因子(RF),瓜氨酸化的蛋白质(ACCP)结合形成免疫复合物,沉积关节滑膜,引起关节炎症,同时补体激活诱发一系列炎症因子和趋化因子,最终导致关节组织炎性损伤。利妥昔单抗是一种人鼠嵌合性抗体,它能特异性与跨膜抗原 CD20 (表达于成熟 B 淋

巴细胞,未分化的造血干细胞和浆细胞不表达,所以利妥昔单抗特异性靶向 CD20+B 淋巴细胞)结合,触发效应机制,启动 B 细胞溶解的免疫反应。机制包括抗体依赖的细胞毒作用(ADCC),补体依赖的细胞毒作用(CDC)或者直接的细胞凋亡。也有研究说利妥昔单抗对 CD4+ 细胞起作用,在 RA 患者中诱导了大量的 T 细胞消耗<sup>[27]</sup>。利妥昔单抗与甲氨喋呤合用,对使用 TNF 抑制剂效果不好的 RA 患者的关节损伤有着明显缓解作用。但是,它还有一些不良反应,主要包括感染、迟发性中性粒细胞减少症和皮肤黏膜反应。利妥昔单抗的生物仿制药包括 BCD-020、Maball 和 MabTas<sup>[16]</sup>。

(2)贝利木单抗(belumumab)。一种单克隆抗 B 淋巴细胞刺激因子(B lymphocyte stimulator, BLyS)抗体, BLyS 是肿瘤坏死因子家族中的新成员,与 B 细胞表达的受体结合,促进 B 细胞存活,增殖和抑制凋亡。RA 患者的血清和关节滑膜液中 BLyS 水平增加,且 BLyS 通过与其受体结合介导 PI3K /Akt /mTOR 信号通路和非经典的 NF- $\kappa$ B 信号转导通路,使自身反应性 B 细胞增殖存活并产生自身抗体,从而产生 RA 等自身免疫性疾病<sup>[28]</sup>。贝利木单抗通过结合可溶性 BLyS,来阻止其与 B 细胞上的受体结合,从而抑制 B 细胞。目前已经被批准用于系统性红斑狼疮的治疗。贝利木单抗的 II 期临床试验表明其可改善 RA 患者的疾病症状<sup>[29]</sup>。

### 2.2.3 以 T 细胞为靶点的生物制剂

在 RA 的疾病过程中, T 细胞和其他免疫细胞聚集到关节滑膜组织,它们产生大量的促炎细胞因子,后者与滑膜成纤维细胞和巨噬细胞相互作用,这些都助于 RA 的发展,导致炎性损伤,但 T 细胞活化需要共刺激信号,即 T 细胞表面表达的 CD28 与抗原呈递细胞表面的 CD80 和 CD86 结合。阿巴西普(abatacept)是一种选择性 T 细胞共刺激调节剂,它是由细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-4(CTLA-4)的胞外功能区和人 IgG1Fc 段结合形成的融合蛋白,能够竞争性的与 CD80 或者 CD86 结合,导致其不能与 T 细胞表面 CD28 结合,阻止细胞的活化,减少自身免疫反应的发生<sup>[30]</sup>。阿巴西普单抗能够改善一些对小分子药物无效的 RA 的患者症状,但它也会引起一定的不良反应,主要包括感染和恶性肿瘤等。

### 2.2.4 以细胞因子为靶点的生物制剂

#### (1)白介素-6 受体抑制剂(IL-6 inhibition)

托珠单抗(tocilizumab)是一种人源化的单克隆抗体,与 IL-6 的受体结合,阻断 IL-6 介导的信号传

导阻止其发挥作用。在 RA 的病理学中 IL-6 发挥着重要作用,它可以干扰刺激 RA 病理状态下的免疫应答,可以与中性粒细胞上受体结合使之分泌蛋白水解酶和生成活性自由基,导致关节损伤,也可以促进血管内皮生长因子的形成,使其促进内皮细胞迁移,导致血管生成,形成血管翳,还可以介导破骨细胞分化,导致骨质吸收,引起关节侵蚀<sup>[31]</sup>。托珠单抗为皮下或静脉注射制剂,有比较低的免疫原性的风险。不良反应包括感染、中性粒细胞数目减低、肝功能异常等。西鲁库姆(sirukumab)是一种以高亲和力直接结合 IL-6 的人单克隆抗体,在 RA 的 III 期临床实验也显示了较好的效果<sup>[31]</sup>,与托珠单抗相比,西鲁库姆能够特异性直接结合 IL-6,为 RA 的治疗又提供了一个有前景的方向。目前正在临床实验的 IL-6 抑制剂有克拉扎珠单抗(clazakizumab),奥昔单抗(olokizumab),沙利鲁单抗(sarilumab)等。

#### (2)白介素-1 受体抑制剂(IL-1 inhibition)

IL-1 也是在 RA 发病机制中一种重要的促炎细胞因子,通过多种过程驱动 RA 的病理生理进程,包括促进 NO、PGE2 炎症介质的产生,提高基质金属蛋白酶的水平,破坏细胞外基质,刺激破骨细胞分化成熟等。IL-1 包含 IL-1 $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  两种形式,它们可分别与其对应的跨膜蛋白受体 IL-1RI 和 IL-1RII 结合,发挥作用,但 IL-1RII 不能传导信号<sup>[32]</sup>。阿那白滞素(anakinra)是重组的人源非糖基化的 IL-1Ra(IL-1Ra,人体中天然存在的 IL-1 家族成员,可以竞争性的与 IL-1R 结合,拮抗 IL-1 的生物活性),它在 IL-1Ra 的氨基端增加了一个蛋氨酸,通过与 IL-1R 结合,抑制 IL-1 的活性。它是每日 1 次的注射剂,其副作用有感染、注射部位皮疹等。

### 2.2.5 以 RANK-RANKL-OPG 为靶点的生物制剂

狄诺塞麦(denosumab)是一种人源 IgG2 单克隆抗体,通过特异性结合核因子  $\kappa$ B 受体活化因子配体(RANKL),抑制其与受体核因子  $\kappa$ B 受体活化因子(RANK)结合,从而阻断破骨细胞的分化成熟,抑制骨吸收。RANK 是广泛分布在破骨细胞表面的受体,通过与其配体 RANKL 结合,激活下游信号通路,最终诱导破骨细胞分化成熟,促进骨吸收。RA 患者全身和局部的骨丢失现象提示通过抑制 RANKL 来阻碍 RA 患者的病理性骨吸收可能是一种有效的治疗策略<sup>[33]</sup>。已有研究证明 DMARDs 和狄诺塞麦联合使用也许可以用于伴随进行性骨侵蚀的 RA 患者的治疗<sup>[34]</sup>。

### 2.2.6 以粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-

CSF)为靶点的生物制剂

在 RA 的发病机制中,GM-CSF 作为一种细胞因子与其受体结合,在促进巨噬细胞,树突状细胞的活化、分化和存活上发挥重要的作用,也参与炎症疾病疼痛通路的调节。在 RA 患者组织和关节滑液里能检测到较高浓度的 GM-CSF 和其受体。马维里单抗(mavrilimumab)是一种可以通过静脉注射阻断 GM-CSF 受体的单克隆抗体,已有研究证明马维里单抗能显著降低 RA 患者的疾病活动<sup>[35]</sup>,这一药物的发现,表明以阻断 GM-CSF 信号传导为方向的 RA 治疗是一种新型的有前景的治疗手段,为 RA 的治疗药物的研发提供了一种新的可能性。

### 3 总结

随着 RA 病理机制的不断阐明,针对 RA 的治疗也不断完善,从最初的小分子化学合成药物再到大分子生物类制剂,从抑制疾病炎症因子再到直接靶向疾病致病通道,尽管还没有能够完全治愈 RA 的药物,但未来,随着 RA 病理机制的日益清晰,新的治疗靶点可能也会成为治疗 RA 的方向,如 Toll 样受体,磷酸肌苷-3 激酶,转化生长因子- $\beta$ ,神经通路,树突状细胞,布鲁顿酪氨酸激酶等<sup>[36-40]</sup>。为研发更多不良反应小,治疗作用强的 RA 药物提供新的思路。

### 【参考文献】

- [1] CROSS M, SMITH E, HOY D, et al. The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study [J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73 (7): 1316-1322.
- [2] SCHELLEKENS G A, DE JONG B A, VAN DEN HOOGEN F H, et al. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies[J]. *J Clin Invest*, 1998, 101(1): 273-281.
- [3] SMOLEN J S, ALETAHA D, MCINNES I B. Rheumatoid arthritis[J]. *Lancet*, 2016, 388(10055): 2023-2038.
- [4] VISSER K, VAN DER HEIJDE D. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature[J]. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68(7): 1094-1099.
- [5] BROWN P M, PRATT A G, ISAACS J D. Mechanism of action of methotrexate in rheumatoid arthritis, and the search for biomarkers [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2016, 12 (12): 731-742.
- [6] HERRMANN M L, SCHLEYERBACH R, KIRSCHBAUM B J. Leflunomide: an immunomodulatory drug for the treatment of rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases [J]. *Immunopharmacology*, 2000, 47(2-3): 273-289.
- [7] STRAND V, COHEN S, SCHIFF M, et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. leflunomide rheumatoid arthritis investigators group [J]. *Arch Intern Med*, 1999, 159 (21): 2542-2550.
- [8] LINARES V, ALONSO V, DOMINGO J L. Oxidative stress as a mechanism underlying sulfasalazine-induced toxicity[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2011, 10(2): 253-263.
- [9] PLOSKER G L, CROOM K F. Sulfasalazine: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis[J]. *Drugs*, 2005, 65(13): 1825-1849.
- [10] LEE C K, LEE E Y, CHUNG S M, et al. Effects of disease-modifying antirheumatic drugs and antiinflammatory cytokines on human osteoclastogenesis through interaction with receptor activator of nuclear factor kappaB, osteoprotegerin, and receptor activator of nuclear factor kappaB ligand[J]. *Arthritis Rheum*, 2004, 50(12): 3831-3843.
- [11] SAMES E, PATERSON H, LI C. Hydroxychloroquine-induced agranulocytosis in a patient with long-term rheumatoid arthritis[J]. *Eur J Rheumatol*, 2016, 3(2): 91-92.
- [12] KATZ S J, RUSSELL A S. Re-evaluation of antimalarials in treating rheumatic diseases: re-appreciation and insights into new mechanisms of action[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2011, 23 (3): 278-281.
- [13] KIM J W, KIM Y Y, LEE H, et al. Risk of retinal toxicity in longterm users of hydroxychloroquine [J]. *J Rheumatol*, 2017, 44(11): 1674-1679.
- [14] YAMAOKA K, KUBO S, SONOMOTO K, et al. JAK inhibitor; tofacitinib, a new disease modifying anti-rheumatic drug [J]. *Inflamm Regen*, 2011, 31(4): 349-353.
- [15] SEMERANO L, DECKER P, CLAVEL G, et al. Developments with investigational Janus kinase inhibitors for rheumatoid arthritis [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2016, 25 (12): 1355-1359.
- [16] AND M F, MAINI R N. Anti-tnf alpha therapy of rheumatoid arthritis; what have we learned[J]. *Ann Rev Immunol*, 2001, 19(1): 163-196.
- [17] GAO G H, LI J, XIE H W, et al. Therapeutic effect of infliximab on moderate and severe active rheumatoid arthritis[J]. *J South Med Univ*, 2010, 30(4): 724-726.
- [18] BRAUN J, KAY J. The safety of emerging biosimilar drugs for the treatment of rheumatoid arthritis [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2017, 16(3): 289-302.
- [19] WEINBLATT M E, KEYSTONE E C, FURST D E, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMA-DA trial[J]. *Arthritis Rheum*, 2003, 48(1): 35-45.
- [20] WEINBLATT M E, KEYSTONE E C, FURST D E, et al. Long term efficacy and safety of adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: ARMADA 4 year extended study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2006, 65(6): 753-759.
- [21] JAMAL S, PATRA K, KEYSTONE E C. Adalimumab re-

- sponse in patients with early versus established rheumatoid arthritis; DE019 randomized controlled trial subanalysis[J]. *Clin Rheumatol*, 2009, 28(4): 413-419.
- [22] SCHIFF M H, BURMESTER G R, KENT J D, et al. Safety analyses of adalimumab (HUMIRA) in global clinical trials and US postmarketing surveillance of patients with rheumatoid arthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2006, 65(7): 889-894.
- [23] YATES M, HAMILTON L E, ELENDER F, et al. Is etanercept 25 mg once weekly as effective as 50 mg at maintaining response in patients with ankylosing spondylitis? A randomized control trial[J]. *J Rheumatol*, 2015, 42(7): 1177-1185.
- [24] ARENDS S, BROUWER E, EFDE M, et al. Long-term drug survival and clinical effectiveness of etanercept treatment in patients with ankylosing spondylitis in daily clinical practice [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2017, 35(1): 61-68.
- [25] KAY J, FLEISCHMANN R, KEYSTONE E, et al. Golimumab 3-year safety update; an analysis of pooled data from the long-term extensions of randomised, double-blind, placebo-controlled trials conducted in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(3): 538-546.
- [26] NESBITT A, FOSSATI G, BERGIN M, et al. Mechanism of action of certolizumab pegol (CDP870): in vitro comparison with other anti-tumor necrosis factor alpha agents [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2007, 13(11): 1323-1332.
- [27] MÉLET J, MULLEMAN D, GOUPILLE P, et al. Rituximab-induced T cell depletion in patients with rheumatoid arthritis: association with clinical response[J]. *Arthritis Rheum*, 2013, 65(11): 2783-2790.
- [28] 张凤, 张玲玲, 魏伟. B 细胞活化因子及其受体介导的信号通路参与类风湿关节炎病理机制研究进展[J]. *中国免疫学杂志*, 2016, 32(2): 258-261.
- [29] JIN X Z, DING C H. Belimumab—an anti-BLyS human monoclonal antibody for rheumatoid arthritis[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2013, 13(2): 315-322.
- [30] CHEN L P, FLIES D B. Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition [J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(4): 227-242.
- [31] RAIMONDO M G, BIGGIORGGERO M, CROTTI C, et al. Profile of sarilumab and its potential in the treatment of rheumatoid arthritis[J]. *Drug Des Dev Ther*, 2017, Volume 11: 1593-1603.
- [32] 余琛琳, 宗英, 张晓芳, 等. IL-1 抑制剂研发策略及临床应用进展[J]. *中国新药杂志*, 2014, 23(10): 1121-1126.
- [33] CHIU Y G, RITCHLIN C T. Denosumab: targeting the RANKL pathway to treat rheumatoid arthritis [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2017, 17(1): 119-128.
- [34] YUE J, GRIFFITH J F, XIAO F, et al. Repair of bone erosion in rheumatoid arthritis by denosumab; A high-resolution peripheral quantitative computed tomography study[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2017, 69(8): 1156-1163.
- [35] BURMESTER G R, MCINNES I B, KREMER J, et al. Randomised phase IIb study of mavrilimumab, a novel GM-CSF receptor alpha monoclonal antibody, in the treatment of rheumatoid arthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(6): 1020-1030.
- [36] ELSHABRAWY H A, ESSANI A E, SZEKANECZ Z, et al. TLRs, future potential therapeutic targets for RA [J]. *Autoimmun Rev*, 2017, 16(2): 103-113.
- [37] FECHTNER S, FOX D A, AHMED S. Transforming growth factor  $\beta$  activated kinase 1: a potential therapeutic target for rheumatic diseases [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2017, 56(7): 1060-1068.
- [38] CHEUNG TT, MCINNES I B. Future therapeutic targets in rheumatoid arthritis? [J]. *Semin Immunopathol*, 2017, 39(4): 487-500.
- [39] BENHAM H, NEL H J, LAW S C, et al. Citrullinated peptide dendritic cell immunotherapy in HLA risk genotype-positive rheumatoid arthritis patients [J]. *Sci Transl Med*, 2015, 7(290): 290ra87.
- [40] WHANG J A, CHANG B Y. Bruton's tyrosine kinase inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis [J]. *Drug Discov Today*, 2014, 19(8): 1200-1204.

[收稿日期] 2019-06-03 [修回日期] 2019-10-09

[本文编辑] 陈盛新