

巴瑞替尼联合艾拉莫德治疗难治性 类风湿关节炎的疗效

陈建明, 雷美红, 张兰霞

联勤保障部队第九〇九医院 厦门大学附属东南医院风湿科, 福建 漳州 363000

摘要: **目的** 探讨巴瑞替尼联合艾拉莫德治疗难治性类风湿关节炎(RRA)的疗效和安全性。**方法** 选取2021年8月至2022年12月在厦门大学附属东南医院收治的RRA患者15例,给予艾拉莫德(25 mg, bid)联合巴瑞替尼(4 mg, qd)治疗24周,观察治疗12周及24周后肿胀关节数(SJC)、压痛关节数(TJC)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、28个关节C反应蛋白的疾病活动评分(DAS28-CRP)的变化以及不良反应情况。**结果** 15例RRA患者的病情都得到不同程度的缓解。与治疗前相比,治疗12周、治疗24周,TJC和SJC减少,hs-CRP水平和DAS28-CRP评分降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。经过24周的治疗,有3例达到病情缓解($DAS28-CRP\leq 2.6$ 分),6例达到低活动度($2.6<DAS28-CRP\leq 3.2$ 分),达标率为60.0%(9/15)。且所有患者都耐受性良好,未出现带状疱疹、血栓事件、肝肾功能损害等不良反应。**结论** 巴瑞替尼联合艾拉莫德治疗RRA临床疗效显著,安全性良好。

关键词: 巴瑞替尼;艾拉莫德;类风湿关节炎,难治性;肿胀关节数;压痛关节数;超敏C反应蛋白;28个关节疾病活动度评分

中图分类号: R593.22 文献标识码: B 文章编号: 1674-8182(2023)11-1678-05

Efficacy of baricitinib combined with iguratimod in the treatment of refractory rheumatoid arthritis

CHEN Jianming, LEI Meihong, ZHANG Lanxia

Department of Rheumatology, The 909th Hospital of Joint Logistic Support Force, Affiliated Southeast Hospital of Xiamen University, Zhangzhou, Fujian 363000, China

Corresponding author: ZHANG Lanxia, E-mail: 13557748@qq.com

Abstract: Objective To investigate the efficacy and safety of baricitinib in combination with iguratimod in the treatment of refractory rheumatoid arthritis (RRA). **Methods** Fifteen RRA patients admitted to Affiliated Southeast Hospital of Xiamen University from August 2021 to December 2022 were selected and treated with iguratimod (25 mg, bid) combined with baricitinib (4 mg, qd) for 24 weeks. The changes in swelling joint count (SJC), tenderness joint count (TJC), hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), Disease Activity Score using 28 joint counts (DAS28) CRP, and adverse reactions were observed after 12 and 24 weeks of treatment. **Results** All 15 patients with RRA had different degrees of remission. Compared with before treatment, TJC and SJC decreased, while hs-CRP levels and DAS28-CRP decreased after 12 weeks and 24 weeks of treatment ($P<0.05$). After 24 weeks of treatment, 3 cases achieved clinical remission ($DAS28-CRP\leq 2.6$), and 6 cases achieved low disease activity ($2.6<DAS28-CRP\leq 3.2$), with a compliance rate of 60.0% (9/15). All patients had good tolerance, without any adverse reactions such as herpes zoster, thrombotic events, liver and kidney damage. **Conclusion** Baricitinib combined with iguratimod is highly effective and safety in treating patients with RRA.

Keywords: Baricitinib; Iguratimod; Rheumatoid arthritis, refractory; Swelling joint count; Tenderness joint count; Hypersensitive C-reactive protein; Disease Activity Score using 28 joint counts

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是临床常见的侵蚀性关节炎,以进行性滑膜炎、关节骨质破坏为主要发病特点。中国RA的患病率约为0.42%,全国有500万~600万患者。目前RA提倡达标治疗策略(treat to target, T2T),有助于改善患者预后,然而目前国内的类风湿关节炎患者达到缓解和低疾病活动度的比例不到30%^[1],可能与部分患者没有规范治疗或是延误治疗有关,另一部分患者即便按照指南建议调整了治疗方案,症状仍反复,这一类型的RA被称为难治性RA(refractory rheumatoid arthritis, RRA)。RRA目前尚无统一定义,国内学者多认为,RRA是经规范足疗程传统合成类改善病情的抗风湿药物(csDMARDs)治疗至少6个月,或是生物类改善病情的抗风湿药物DMARDs(bDMARDs)治疗至少3个月,仍不能达到缓解或低疾病活动度的RA患者^[2-3]。2021年欧洲风湿病防治联合会(EULAR)提出了RRA的定义,需要同时满足3个条件^[4]。对于RRA患者的治疗,目前多采用联合治疗,主要以双联或三联csDMARDs或是csDMARDs联合生物制剂。巴瑞替尼是新型的JAK1/JAK2酶抑制剂,可同时抑制多种RA发病机制中关键的细胞因子,临床研究证实疗效优于csDMARDs和阿达木单抗,安全性良好^[5-7]。艾拉莫德作为RA二线用药,能够调节机体免疫功能,抑制肿瘤坏死因子(TNF)- α 和免疫球蛋白,且安全性好^[8-9]。目前国内对于巴瑞替尼联合艾拉莫德治疗RRA的研究较少,本研究旨在探讨RRA患者使用巴瑞替尼联合艾拉莫德治疗的疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2021年8月至2022年12月在厦门大学附属东南医院就诊的RRA患者15例。其中,女性12例,男性3例;年龄为28~68(47.2 \pm 12.76)岁,均使用巴瑞替尼联合艾拉莫德治疗,治疗后随访时间为24周。

1.2 入选与排除标准 入选标准:年龄>16岁;RA诊断符合2010年ACR和EULAR联合制定的RA分类标准^[10],经规范足疗程csDMARDs治疗至少6个月,或是bDMARDs治疗至少3个月仍处于中高疾病活动度[28个关节C反应蛋白的疾病活动评分(DAS28-CRP)>3.2]^[2]或是符合2021年EULAR制定的RRA的标准^[4]。

排除标准:(1)有活动性结核或乙型肝炎病毒感染;(2)伴恶性肿瘤或严重感染;(3)3个月内有新发血栓;(4)伴心、肝、肾等重要脏器功能障碍;

(5)处于妊娠期、哺乳期的女性;(6)合并纤维肌痛、骨关节炎、骨质疏松症等疾病。

1.3 治疗药物 巴瑞替尼(商品名:艾乐明,Lilly del Caribe, Inc.注册证号H20190039),每日服用4 mg。艾拉莫德(海南先声药业,国药准字H20110084),早晚服用25 mg。其他药物:常规止痛抗炎药如依托考昔或双氯芬酸钠,以及小剂量糖皮质激素。

1.4 观察指标 (1)疾病活动度:于治疗12、24周后,计算患者压痛关节个数(TJC)及肿痛关节个数(SJC)以及超敏CRP(hs-CRP)的变化,并计算DAS28-CRP评分。DAS28评分=0.56 \times $\sqrt{\text{TJC}28}$ +0.28 \times $\sqrt{\text{SJC}28}$ +0.70 \times ln(CRP)+0.014 \times GH,是对28个不同的TJC及SJC、急性期反应物水平、总体健康状况(GH)进行综合评分,主要涉及双侧肩关节、肘关节、腕关节、膝关节、掌指关节以及近端指间关节;当评分 \leq 2.6分表示病情缓解,>2.6~3.2分表示低活动度,>3.2分~5.1分表示中等活动度,评分>5.1分表示高活动度。(2)抗体滴度:观察类风湿因子(RF)、抗环瓜氨酸肽抗体(ACPA)治疗前后滴度的变化。(3)类风湿病情活动度:患者GH评分。(4)不良反应:观察患者治疗过程中出现的不良反应,包括血栓形成、肝功能损害(ALT、AST水平)、肾功能损害(血肌酐水平)、带状疱疹、贫血等。

1.5 统计学方法 采用软件GraphPad Prism 8统计分析。连续变量行Shapiro-Wilk正态分布检验,符合正态性分布的数据,采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,行单因素方差分析;不符合正态性分布的数据采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,行Friedman秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者换用新方案治疗前的临床情况 15例患者中,中位TJC为8个,中位SJC为10个,中位hs-CRP为21.7 mg/L;疾病活动度方面,DAS28-CRP为(5.47 \pm 1.44)分,6例为中度活动,9例为重度活动。见表1。

2.2 治疗12、24周后的临床情况 经巴瑞替尼联合艾拉莫德治疗后,15例患者的病情都得到不同程度的缓解。治疗12周时,中位TJC为3个,中位SJC为5个,中位hs-CRP为12.8 mg/L,中位GH评分为40分,与治疗前对比均下降($P<0.05$)。治疗24周时,中位TJC为2个,中位SJC为2个,中位hs-CRP为6.7 mg/L,中位GH评分为30分,与治疗前对比均下降($P<0.05$)。在疾病活动度方面,治疗12、24周时,DAS28-CRP为低于治疗前,治疗24周时,低于治疗12周时($P<0.05$)。经过24周的治疗,有3例达到临床缓解,6例达到低疾

病活动度,达标率为 60.0%(9/15),患者总体状况 GH 评分、血清学标记物 RF 和 ACPA 抗体与治疗前对比均下降($P<0.05$)。见表 2、表 3。

2.3 治疗后不良反应观察 治疗过程中,1 例患者出

现一过性恶心症状,经对症治疗后好转,另有 1 例出现上呼吸道感染,其余患者均未观察到过敏、血栓等不良反应,监测肝功能及肾功能均没有明显变化,未出现严重不良反应。

表 1 15 例患者巴瑞替尼联合艾拉莫德治疗前基本情况

Tab. 1 Basic information of 15 patients before treatment with barretinib combined with iguratimod

病例序号	性别	年龄(岁)	RF(U/L)	ACPA(U/L)	ALT(U/L)	SJC(个)	TJC(个)	hs-CRP(mg/L)	GH 评分	DAS28-CRP	既往治疗药物
1	女	54	115	59	54	8	10	45.0	60	5.74	甲氨蝶呤、来氟米特
2	女	34	876	1 256	25	7	7	17.4	50	4.93	甲氨蝶呤、羟氯喹、柳氮磺胺吡啶、依那西普
3	女	45	35	108	38	9	10	19.8	45	5.29	甲氨蝶呤、羟氯喹、托珠单抗、益赛普 ^a
4	女	65	189	阴性	47	2	3	15.5	35	3.83	甲氨蝶呤、来氟米特、阿达木单抗
5	男	35	1 598	1 600	25	26	26	116.5	70	7.94	甲氨蝶呤、羟氯喹、托珠单抗
6	女	49	647	134	41	14	20	36.0	65	6.66	甲氨蝶呤、羟氯喹、柳氮磺胺吡啶
7	女	60	67	46	39	1	3	16.8	30	3.46	甲氨蝶呤、来氟米特、阿达木单抗
8	男	68	567	267	32	11	14	29.4	60	6.05	甲氨蝶呤、来氟米特、托珠单抗
9	女	52	46	1 589	37	4	5	21.7	40	4.45	甲氨蝶呤、来氟米特、阿达木单抗
10	女	43	170	235	50	16	20	87.5	90	7.46	甲氨蝶呤、来氟米特、托法替布
11	女	61	89	54	32	3	2	10.9	30	3.55	甲氨蝶呤、阿达木单抗
12	女	28	1 890	1 600	19	6	13	22.4	50	5.50	甲氨蝶呤、羟氯喹、托法替布
13	女	30	876	1 054	27	12	17	20.0	65	6.24	甲氨蝶呤、羟氯喹、阿达木单抗、托法替布
14	男	39	45	107	31	2	3	20.6	40	3.99	甲氨蝶呤、羟氯喹、阿巴西普
15	女	42	906	346	46	8	15	55.7	60	7.04	甲氨蝶呤、柳氮磺胺吡啶、阿达木单抗

注:^a 为商品名,即重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白。

表 2 15 例患者巴瑞替尼联合艾拉莫德治疗 12、24 周后血清学水平及疾病活动度情况

Tab. 2 Serological levels and disease activity after 12 and 24 weeks of treatment with barretinib combined with iguratimod in 15 patients

病例序号	12 周									24 周								
	RF(U/L)	ACPA(U/L)	ALT(U/L)	SJC(个)	TJC(个)	hs-CRP(mg/L)	GH 评分	DAS28-CRP	RF(U/L)	ACPA(U/L)	ALT(U/L)	SJC(个)	TJC(个)	hs-CRP(mg/L)	GH 评分	DAS28-CRP		
1	95	54	47	3	4	9.8	40	3.98	47	57	38	2	2	3.4	30	3.10		
2	467	765	30	1	1	5.7	30	2.90	445	654	42	0	1	2.7	20	2.27		
3	43	95	41	5	5	12.8	35	4.27	50	75	36	3	4	6.7	30	3.72		
4	204	阴性	35	1	2	3.5	20	2.85	186	阴性	32	1	1	2.5	20	2.53		
5	1 466	1 600	30	15	17	23.4	50	6.20	966	1 375	37	12	13	21.5	50	5.77		
6	467	168	36	13	15	33.0	65	6.32	278	175	29	11	11	20.7	55	5.62		
7	70	65	29	1	1	10.2	20	2.95	70	65	38	1	2	9.2	20	3.15		
8	164	105	38	5	6	18.4	40	4.59	209	85	49	2	2	4.6	30	3.19		
9	50	785	40	2	2	3.7	30	3.13	43	565	42	1	2	5.7	30	3.14		
10	110	135	42	10	12	26.5	50	5.68	42	146	37	6	9	10.5	30	4.63		
11	65	54	29	1	1	2.9	20	2.57	85	34	32	0	1	2.4	20	2.24		
12	1 240	1 508	25	3	8	14.4	40	4.57	678	927	24	4	5	14.4	40	4.32		
13	676	844	30	9	9	32.0	65	5.65	715	676	39	5	6	25.6	55	4.91		
14	65	102	34	2	2	7.6	30	3.34	35	74	50	1	2	6.7	30	3.19		
15	1 236	423	41	3	5	25.7	50	4.58	985	454	32	1	2	5.6	30	3.13		

表 3 15 例患者治疗前后疾病活动变化

Tab. 3 Changes in disease activity of 15 patients before and after treatment

时间	RF(U/L) ^a	ACPA(U/L) ^a	ALT(U/L) ^b	SJC(个) ^a	TJC(个) ^a	hs-CRP(mg/L) ^a	GH 评分 ^a	DAS28-CRP ^b
治疗前	189(67,876)	251(95,1 339)	36.20±10.17	8(3,12)	10(3,17)	21.7(17.4,45.0)	50(40,65)	5.47±1.44
治疗 12 周后	164(65,676) ^c	151.5(87,800) ^c	35.13±6.25	3(1,9) ^c	5(2,9) ^c	12.8(5.7,25.7) ^c	40(30,50) ^c	4.24±1.28 ^c
治疗 24 周后	186(47,678) ^c	160.5(72,659) ^c	37.13±6.96	2(1,5) ^d	2(2,6) ^c	6.7(3.4,14.4) ^{cd}	30(20,40) ^{cd}	3.66±1.13 ^{cd}
<i>u/F</i> 值	6.41	6.91	0.33	25.15	27.00	22.07	26.24	49.31
<i>P</i> 值	0.04	0.03	0.61	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注:^a 为 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示;^b 为 $\bar{x} \pm s$ 表示。与治疗前相比,^c $P<0.05$;与治疗 12 周后相比,^d $P<0.05$ 。

3 讨论

RRA 目前尚无统一定义,荷兰学者首次提出 RRA 是指经 csDMARDs 和至少 2 种 bDMARDs 治疗后,症状和体征持续不缓解,仍处于中高度疾病活动度的患者^[11]。国内学者一般认为经规范足疗程 csDMARDs 治疗至少 6 个月,或是 bDMARDs 治疗至少 3 个月仍不能达到缓解或低疾病活动度(LDA)的 RA 患者。Buch^[12]指出按其作用机制分为固有难治,即持续性炎症,无抗药抗体(ADA)(伴或不伴继发损害);药物代谢难治,即持续性炎症伴 ADA;假性难治,即无炎症,其他生物化学或是退化因素导致。2021 年 EULAR 提出了 RRA 的定义需要符合 3 个条件:(1) 传统 DMARDs 治疗失败,按 EULAR 指南采用 2 种或 2 种以上不同作用机制的生物/靶向 DMARDs 仍未达到缓解或 LDA。(2) 有下列至少 1 条疾病活动的临床表现:中度及以上疾病活动度[如 DAS28-ESR>3.2 分或克罗恩病活动指数(CDAI)>10];提示疾病活动的临床表现和(或)症状,前者包括急性期反应物和影像学表现,后者包括关节相关或其他症状;无法减激素(强的松 7.5 mg/d 以下);快速放射学进展(Sharp 评分 1 年增加 ≥ 5 分);因 RA 症状导致的生活质量下降。(3) 医生和(或)患者感觉治疗存在困难。Takanashi 等^[13]收集有完整资料的 RA 患者 1 709 例,其中符合 EULAR 定义的 RRA 共 173 例(10.1%),部分患者通过生物制剂的转换治疗有效,近 50%的患者在换用第 3 种生物制剂时能达到缓解或 LDA,转换次数与更高的疾病活动度呈正相关。

RA 是一种由多种免疫细胞、多种细胞因子参与的慢性炎症性自身免疫疾病,细胞因子在 RA 不同阶段扮演着不同角色^[14-16]。JAK-STAT 通路调控多种参与 RA 发病和关节破坏的重要细胞因子。巴瑞替尼为 JAK1/JAK2 抑制剂,可阻断多个 RA 相关细胞因子信号的传导,通过抑制细胞内 JAK 信号通路,直接或间接抑制了包括白细胞介素(IL)-12、IL-7、IL-6、IL-23、IL-15、IL-21、IFN- γ 、GM-CSF 等多个细胞因子的产生及其促炎作用的发挥,从而控制炎症^[17-19]。临床研究显示与阿达木单抗相比,巴瑞替尼可显著改善患者 ACR20/50/70 应答率^[5]。

艾拉莫德作为新型的缓解病情的抗风湿药物(DMARDs),在临床应用也有十多年,是目前唯一可同时作用于 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞,兼具非甾体抗炎药(NSAID)作用和抑制破骨细胞生成,促进成骨细

胞分化,具有全面骨保护的新型 DMARD 药物。艾拉莫德可能通过对 Act1 蛋白的作用,阻止 Act1 与 TRAF5 的结合,从而减少了 Act1/TRAF5 复合体的表达量,抑制了 IL-17 诱导的 MAPK 的信号通路的活化,起到抑制 IL-17 生物学功能的作用^[20]。艾拉莫德干扰 NF- κ B P65 转移入核,通过抑制 NF- κ B 活性,影响转录调控从而抑制细胞因子、趋化因子产生,并且可调节 ASC 分化末端主要的转录因子网络,通过阻断 PKC/EGR1 通路,抑制 B 细胞最终分化为浆细胞,减少免疫球蛋白及抗体的产生^[21-22]。国内学者观察显示艾拉莫德治疗 RA 的有效率高达 90%以上^[23]。

巴瑞替尼联合艾拉莫德治疗 RA,可以从多重靶点控制炎症,覆盖了 RA 发病相关机制链,艾拉莫德抑制上游的免疫应答,巴瑞替尼抑制下游的炎症通路,两者在机制上互补,协同增效。临床上,巴瑞替尼和艾拉莫德联合使用治疗 RA 的报道较少。本研究收集 15 例符合中华风湿病学杂志或是欧洲抗风湿病联盟定义的 RRA 患者,这些患者排除假性难治,并且经评估处于中高疾病活动度,经过巴瑞替尼联合艾拉莫德治疗 12 周后,SJC、TJC、hs-CRP、GH 评分均较前明显下降,并且 DAS28-CRP 由治疗前(5.47 \pm 1.44)分,降至(4.24 \pm 1.28)分,有 1 例达到 DAS28-CRP 缓解(1/15),4 例达到低疾病活动度(4/15),达标率为 33.3%(5/15)。然后,继续使用该方案治疗至 24 周,可以看到 SJC、TJC、hs-CRP、GH 评分、DAS28-CRP 较治疗 12 周时进一步下降,此时 3 例达到 DAS28-CRP 缓解(3/15),6 例达到低疾病活动度(6/15),达标率为 60.0%(9/15);同时,研究发现 RF 和 ACPA 抗体水平较治疗前显著降低。在治疗过程中,大部分患者耐受性均良好,未出现带状疱疹、肝肾功能损害、血栓事件等不良反应。

综上所述,RRA 临床诊疗效果较差,达标率较低,使用巴瑞替尼联合艾拉莫德治疗 RRA 更容易达到缓解或低活动度,疗效显著,且安全性高。但因为样本量偏小,并且无其他对照研究,有待更多临床样本进一步验证。

利益冲突 无

参考文献

- [1] Zhu HQ, Li R, Da ZY, et al. Remission assessment of rheumatoid arthritis in daily practice in China: a cross-sectional observational study[J]. Clin Rheumatol, 2018, 37(3): 597-605.
- [2] 李宏超,徐丽玲,苏茵.难治性类风湿关节炎诊治探讨[J].中华风湿病学杂志,2019,23(10):689-693.
- Li HC, Xu LL, Su Y. Discussion on the diagnosis and treatment of re-

- fractory rheumatoid arthritis[J]. Chin J Rheumatol, 2019, 23(10): 689-693.
- [3] Melville AR, Kearsley-Fleet L, Buch MH, et al. Understanding refractory rheumatoid arthritis: implications for a therapeutic approach [J]. Drugs, 2020, 80(9): 849-857.
- [4] Nagy G, Roodenrijs NM, Welsing PM, et al. EULAR definition of difficult-to-treat rheumatoid arthritis[J]. Ann Rheum Dis, 2021, 80(1): 31-35.
- [5] Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, et al. Baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis [J]. N Engl J Med, 2017, 376(7): 652-662.
- [6] Dougados M, van der Heijde D, Chen YC, et al. Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: results from the RA-BUILD study[J]. Ann Rheum Dis, 2017, 76(1): 88-95.
- [7] 黄红, 谢文慧, 张卓莉. Janus 酪氨酸激酶抑制剂治疗类风湿关节炎安全性研究进展[J]. 中华风湿病学杂志, 2021, 25(6): 407-411.
- Huang H, Xie WH, Zhang ZL. Research progress on safety of Janus Tyrosine kinase inhibitor in the treatment of rheumatoid arthritis[J]. Chin J Rheumatol, 2021, 25(6): 407-411.
- [8] 王小琴, 苏定雷, 沈敏宁, 等. 艾拉莫德降低类风湿性关节炎患者血清抗环瓜氨酸肽抗体和类风湿因子滴度[J]. 江苏医药, 2020, 46(10): 1023-1026.
- Wang XQ, Su DL, Shen MN, et al. Igaratimod reduces titers of serum anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor in patients with rheumatoid arthritis[J]. Jiangsu Med J, 2020, 46(10): 1023-1026.
- [9] 张玲玲. 中重度类风湿关节炎患者艾拉莫德治疗 24 周前后骨代谢指标的变化和临床疗效及安全性[J]. 当代医学, 2021, 27(21): 52-54.
- Zhang LL. Changes in bone metabolism indexes, clinical efficacy and safety of patients with moderate to severe rheumatoid arthritis before and after treatment with iramod[J]. Contemp Med, 2021, 27(21): 52-54.
- [10] 中华医学会风湿病学分会. 2018 中国类风湿关节炎诊疗指南 [J]. 中华内科杂志, 2018, 57(4): 242-251.
- Chinese Rheumatology Association. 2018 Chinese guideline for the diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis [J]. Chin J Intern Med, 2018, 57(4): 242-251.
- [11] de Hair MJH, Jacobs JWG, Schoneveld JLM, et al. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis: an area of unmet clinical need[J]. Rheumatology (Oxford), 2018, 57(7): 1135-1144.
- [12] Buch MH. Defining refractory rheumatoid arthritis[J]. Ann Rheum Dis, 2018, 77(7): 966-969.
- [13] Takanashi S, Kaneko Y, Takeuchi T. Characteristics of patients with difficult-to-treat rheumatoid arthritis in clinical practice [J]. Rheumatology (Oxford), 2021, 60(11): 5247-5256.
- [14] Smolen JS, Aletaha D, Redlich K. The pathogenesis of rheumatoid arthritis: new insights from old clinical data? [J]. Nat Rev Rheumatol, 2012, 8(4): 235-243.
- [15] McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis[J]. N Engl J Med, 2011, 365(23): 2205-2219.
- [16] McInnes IB, Buckley CD, Isaacs JD. Cytokines in rheumatoid arthritis—shaping the immunological landscape[J]. Nat Rev Rheumatol, 2016, 12(1): 63-68.
- [17] Siebert S, Tsoukas A, Robertson J, et al. Cytokines as therapeutic targets in rheumatoid arthritis and other inflammatory diseases [J]. Pharmacol Rev, 2015, 67(2): 280-309.
- [18] Kato M. New insights into IFN- γ in rheumatoid arthritis: role in the era of JAK inhibitors[J]. Immunol Med, 2020, 43(2): 72-78.
- [19] Boutet M, Nerviani A, Afflitto GG, et al. Role of the IL-23/IL-17 axis in psoriasis and psoriatic arthritis: the clinical importance of its divergence in skin and joints [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(2): 530.
- [20] Luo Q, Sun Y, Liu W, et al. A novel disease-modifying antirheumatic drug, iguratimod, ameliorates murine arthritis by blocking IL-17 signaling, distinct from methotrexate and leflunomide[J]. J Immunol, 2013, 191(10): 4969-4978.
- [21] Aikawa Y, Yamamoto M, Yamamoto T, et al. An anti-rheumatic agent T-614 inhibits NF- κ B activation in LPS- and TNF- α -stimulated THP-1 cells without interfering with I κ B α degradation[J]. Inflamm res, 2002, 51(4): 188-194.
- [22] Ye Y, Liu M, Tang LH, et al. Igaratimod represses B cell terminal differentiation linked with the inhibition of PKC/EGR1 axis[J]. Arthritis Res Ther, 2019, 21(1): 92.
- [23] 赵文志. 艾拉莫德联合甲氨蝶呤治疗类风湿性关节炎患者的疗效及安全性分析[J]. 医学理论与实践, 2021, 34(4): 617-619.
- Zhao WZ. Efficacy and safety of elamod combined with methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis[J]. J Med Theory Pract, 2021, 34(4): 617-619.

收稿日期: 2023-04-23 修回日期: 2023-06-21 编辑: 王娜娜