·主题论文·专家论坛·

类风湿关节炎靶向治疗新时代

王 郡，孟 娟

首都医科大学附属北京朝阳医院风湿免疫科，北京 100020

通信作者：孟 娟，E-mail：mserena@163.com

【摘要】类风湿关节炎（rheumatoid arthritis，RA）是一种慢性全身性自身免疫性疾病，表现为关节内外、器官及系统受累，临床异质性强，但发病机制仍不明确。关节炎症明显且药物治疗效果不佳的患者可出现肢体残疾，严重影响生活质量。近年来，RA 的靶向治疗成为研究热点并取得了突破性进展。本文对 RA 靶向药物（包括生物制剂类和小分子靶向合成改善病情抗风湿药物）的研究现状及进展加以阐述，以期为临床医生提供思路，更好地指导 RA 患者的个体化治疗。

【关键词】类风湿关节炎；靶向治疗；生物制剂；小分子靶向药物

【中图分类号】R593.22；R749.053　　【文献标志码】A　　【文章编号】1674-9081(2025)01-0019-09

DOI：10.12290/xhyxzz.2024-0842

Targeted Therapy for Rheumatoid Arthritis in the New Era

WANG Jun，MENG Juan

Rheumatology and Immunology Department，Beijing Chaoyang Hospital，Capital Medical University，Beijing 100020，China

Corresponding author：MENG Juan，E-mail：mserena@163.com

【**Abstract**】Rheumatoid arthritis（RA）is a chronic systemic autoimmune disease. The clinical manifestation of RA involves various organs and systems both inside and outside the joints，and often exhibits strong clinical heterogeneity with unclear pathogenesis. Ineffective drug treatment for severe arthritis can result in physical disability and severely decreased quality of life. In recent years，targeted therapy for RA has become a hot research topic and has made new breakthroughs. Targeted treatments for RA mainly include two categories：biologic and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs. This article aims to elaborate on the current research status and progress of these drugs，with the hope of providing insights for clinicians to better guide personalized treatment for RA patients.

【**Key words**】rheumatoid arthritis；targeted therapy；biologic disease-modifying antirheumatic drugs；targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs

Med J PUMCH，2025，16(1)：19-27

类风湿关节炎（rheumatoid arthritis，RA）是一种慢性全身自身免疫性疾病，主要病理特征为滑膜炎、软骨损伤和骨侵蚀等，且肺肾等脏器均可受累[1]。流行病学显示，全球成人 RA 总体患病率为 1%～2%，男女比例约为 1∶3。严重的 RA 在女性肢体残疾原因中居于首位，给家庭和社会带来沉重负担。研究表明，RA 与遗传易感性、感染和环境等因素有关[2]。过去 30 年，传统改善病情抗风湿药物（conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs，csDMARDs）能延缓病情进展，但仍有部分患者病情

引用本文：王郡，孟娟. 类风湿关节炎靶向治疗新时代［J］. 协和医学杂志，2025，16（1）：19-27. doi：10.12290/xhyxzz.2024-0842.

未得到有效控制。随着医疗技术的不断进步，RA 治疗策略已从 csDMARDs 进入靶向治疗新时代。本文旨在阐述 RA 的生物制剂和小分子靶向药物的作用机制及安全性，以期为 RA 的临床实践提供参考。

RA 总体治疗原则包括改善关节症状、延缓疾病进展以及提升生活质量等方面。2010 年以来，早期和达标治疗（treat-to-target，T2T）成为一项重要治疗策略。生物制剂类改善病情抗风湿药物（biologic disease-modifying antirheumatic drugs，bDMARDs）与小分子靶向合成改善病情抗风湿药物（targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs，tsDMARDs）研发成功，并获批上市，治疗理念的革新与药物的更新换代相互促进。研究发现，b/tsDMARDs 的应用与 RA 临床缓解呈正相关。现阶段，T2T 首要目标是达到 RA 临床缓解，或至少维持疾病低级别活动度。RA 疾病活动度的评估包括 28 关节疾病活动度评分（disease activity score in 28 joints，DAS28）、临床疾病活动指数（clinical disease activity index，CDAI）、简化的疾病活动指数（simplified disease activity index，SDAI）、美国风湿病学会（American College of Rheumatology，ACR）定义的疾病活动度改善 20%、50% 和 70%的标准（即 ACR 20、ACR 50、ACR 70），或以临床缓解为目标的 Boolean 标准。近年来，有学者提出，将通过影像学（关节超声或磁共振成像）与实验室指标评估得出的亚临床缓解作为 RA 深度缓解的治疗目标。然而，深度缓解与临床缓解并未在患者主要结局方面显示出差异，因此亚临床缓解乃至“临床治愈”的理念仍需进一步探索。RA 疾病异质性强，既往以甲氨蝶呤（methotrexate，MTX）、来氟米特为代表的 csDMARDs 仅能满足部分 RA 患者治疗需求。在此背景下，针对不同作用靶点的 bDMARDs 和 tsDMARDs 可为csDMARDs应答不佳的患者实现疾病缓解提供帮助。

1 bDMARDs

bDMARDs 多指通过生物技术制备的蛋白质或抗体类药物，因其针对特定的生物靶点而具有高度特异性，通常在 csDMARDs 治疗失败时选择。目前，bDMARDs 主要包括单克隆和嵌合人源化融合抗体、人免疫球蛋白融合受体或融合某些信号分子的抑制剂两大类。根据作用靶点不同，下文将 bDMARDs 分为细胞因子阻断剂、B 细胞调节剂、T 细胞调节剂和新兴细胞疗法进行阐述，进展图谱见图 1。

1.1 细胞因子阻断剂

肿瘤坏死因子抑制剂（tumor necrosis factor inhibitor，TNFi）是最早应用于 RA 治疗的 bDMARDs，其疗效充分，种类丰富。根据作用机制分为可溶性 TNF 受体-免疫球蛋白 Fc 段（immunoglobulin 1 fragment crystallizable segment，IgG1 Fc）融合蛋白（代表药物依那西普，为上市最早的一种 TNFi）和 TNF-α 单克

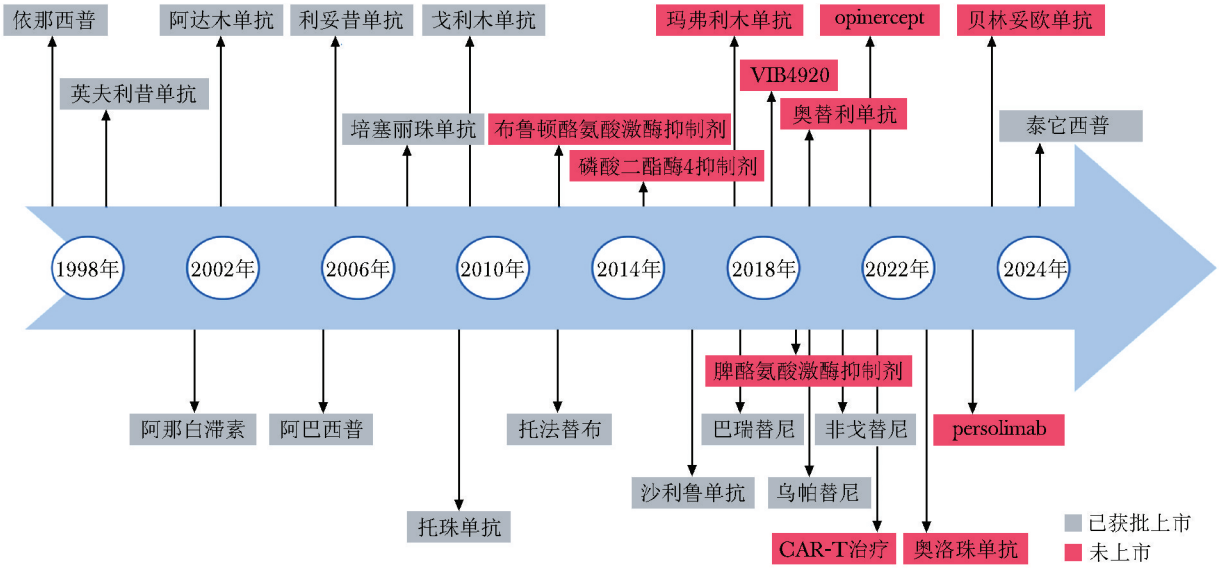


图 1 RA 生物制剂类靶向药物治疗研究进展图谱

Fig. 1 Research progress map of biologic disease-modifying antirheumatic drugs for RA

RA（rheumatoid arthritis）：类风湿关节炎；CAR-T（chimeric antigen receptor T cells）：嵌合抗原受体 T 细胞

隆抗体（代表药物为英夫利昔单抗、阿达木单抗、培塞利珠单抗、戈利木单抗等）两大类，拮抗 TNF-α 阻断炎症级联可延缓 RA 患者骨质破坏过程，显著改善患者的预后。

TNFi 的选择主要基于患者对 csDMARDs 的反应、药物成本效益以及其他相关因素。多数情况下，TNFi 是应用 MTX 或其他 csDMARDs 反应不佳患者的首选药物。Opinercept 是一种新型 TNFi，其作用机制与依那西普类似。在一项纳入 42 项难治性 RA（difficult-to-treat RA，D2T-RA）随机对照试验（randomized controlled trial，RCT）的荟萃分析中，RA 患者应用 bDMARDs 或 tsDMARDs 治疗后，根据 DAS28 评分的改善程度进行排序，Opinercept 位列第 3 名[3]。奥利组单抗（Ozoralizumab）是一种人源化的三价双特异性纳米 TNFi 抗体，可使药物免疫原性下降。Ⅱ/Ⅲ期临床试验结果证实，Ozoralizumab 对 MTX 疗效不佳（MTX- inadequate response，MTX-IR）患者具有较好的有效性及安全性[4]。除新药研发外，对阿达木单抗（adalimumab，ADA）进行药物血清水平监测亦可在一定程度上提高 TNFi 的治疗有效性[5]。

白细胞介素-6 抑制剂（interleukin- 6 inhibitor，IL-6i）的代表药物托珠单抗（Tocilizumab）于 2010 年上市。白细胞介素（interleukin，IL）-6 与肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）-α 同为 RA 发病机制的重要细胞因子，可激活辅助性 T 细胞 17 的生成，并促进 B 细胞与破骨细胞的活化和分化。Tocilizumab 通过抑制 IL-6 与跨膜/可溶性 IL-6 受体结合，可有效阻断由 IL-6 介导的信号转导，减轻 RA 炎症反应与关节损伤。Su 等[3]研究结果表明，与 b/tsDMARDs 相比，采用Tocilizumab治疗的患者 DAS28 评分改善程度最佳，Tocilizumab（8 mg/kg，每 4 周 1 次）治疗组的 ACR50 应答率较高，并在一定药物浓度范围内呈量效关系，表明 Tocilizumab 有助于 RA 的临床缓解。真实世界研究表明，IL-6i 的有效性及安全性良好，是对 bDMARDs 应答不佳患者的另一种选择[6]。

2017 年，美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration，FDA）批准沙利鲁单抗（Sarilumab）用于治疗中重度 RA，该药可针对 IL-6 受体阻断炎症信号，是一种全人免疫球蛋白 1（immunoglobulin G1，IgG1）的抗 IL-6 受体单抗。奥洛珠单抗（Olokizumab，OKZ）作为一种人源化 IL-6 单抗，在Ⅲ期临床试验中对 MTX-IR 的 RA 患者病情有显著改善作用[7]；另一项 OKZ Ⅲ临床试验表明，MTX 联合 OKZ 的疗效不劣于 MTX 联合 ADA[8]。

作为 IL 家族在 RA 发病中的重要炎性因子之一，IL-1β 可诱导滑膜细胞增殖和炎症反应，促进破骨细胞活化和骨质吸收。阿那白滞素作为一种人重组 IL-1 受体拮抗剂，可竞争性阻断 IL-1β 及 IL-1α 与其相应的受体结合，并介导炎症信号的阻断。2001 年 FDA 批准将其用于中重度 RA 患者的治疗。然而，与 ADA 相比，阿那白滞素在成本效益方面不具备优势。此外，药物半衰期短导致的给药次数频繁也限制了其在 RA 中的应用[9]。研究发现，阿那白滞素通过抑制 IL-1 使血糖下降，具体包括改善胰岛素分泌不足、胰腺分泌功能及外周胰岛素抵抗等效应。在阿那白滞素与 TNFi 的 RCT 中，合并 2 型糖尿病的 RA 患者可能长期获益。因此，对于 RA 合并糖尿病的患者，可考虑使用阿那白滞素作为治疗方案之一[10]。

RA 患者滑膜组织中多种细胞可产生粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子（granulocyte-macrophage colony-stimulating factor，GM-CSF），除对髓细胞发育有刺激作用外，对巨噬细胞极化成促炎性因子也有促进作用。玛弗利木单抗是一种单克隆抗体，可与 GM-CSF 受体的 α 亚基结合，阻断 GM-CSF 下游细胞信号传导。该药已在多项Ⅱ期临床试验中用于 RA 治疗，并显示出疗效证据[11]。奥替利单抗（Otilimab）是一种以 GM-CSF 为靶点的生物制剂。Ⅰ/Ⅱ期试验研究显示，使用 csDMARDs 治疗仍处于活动期的 RA 患者，联合 Otilimab 治疗优于安慰剂组[12]。但另外2 项Ⅲ期 RCT 结果发现，与安慰剂组相比，Otilimab 组的 ACR20 应答率升高，安全性良好，但托法替布疗效在多个临床疗效的研究终点优于 Otilimab[13]。一项 RA Ⅲ期 RCT 结果发现，与安慰剂组相比，Otilimab 组未能达到 ACR20 主要终点，也未能改善次要终点[14]。

1.2 T 细胞调节剂

单纯细胞因子阻断不能满足全部 RA 患者的治疗需求，21 世纪后，RA 治疗在调节 T 淋巴细胞或 B 淋巴细胞功能及抑制关键信号转导等方面取得了突出进展。T 淋巴细胞活化是 RA 的关键发病机制之一，且需要多种信号刺激。首先，抗原与抗原呈递细胞（antigen-presenting cell，APC）表面的主要组织相容性复合体分子结合，向特异的 T 细胞受体传递信号；其次，由 APC 表面的 CD80/CD86 分子与 T 细胞表面的 CD28 分子进行交互，向 T 细胞提供不可或缺的共刺激信号。活化后的 T 细胞可表达细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4（cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4，CTLA-4）。CTLA-4 干扰 CD80/CD86 与 CD28 间的相互作用，使 T 淋巴细胞回

到静息状态[15]。阿巴西普（Abatacept）于2005年获批上市，是一种全人源融合蛋白，由人源CTLA-4细胞外功能区与经过修饰的IgG1 Fc片段组成[15]，通过竞争性结合APC表面CD80/CD86有效抑制T细胞活化，适用于csDMARDs疗效不佳的成人中重度活动性RA患者。研究表明，对于抗环瓜氨酸肽抗体（anti-citrullinated protein antibody，ACPA）和类风湿因子（rheumatoid factor，RF）阳性的炎症性关节痛（无关节肿胀，但手部磁共振成像提示骨炎、滑膜炎或腱鞘炎）受试者，应用阿巴西普可有效遏制高风险RA人群的病情发展[16]。

1.3 B细胞调节剂

RA治疗策略中另一个重要方向为针对B淋巴细胞进行干预。B细胞介导的自身抗体生成、抗原呈递和细胞因子分泌等过程均与RA发病有关。针对B细胞靶点的研究主要包括B细胞表面分子（如CD20、CD22等）、B细胞激活因子（B cell activating factor，BAFF，又称BLys）和增殖诱导配体（a proliferation-inducing ligand，APRIL）等。

利妥昔单抗（rituximab，RTX）是一种针对B细胞表面抗原CD20的人鼠嵌合型单克隆抗体，1997年首次获批用于B细胞非霍奇金淋巴瘤的治疗。2006年，RTX被FDA批准用于D2T-RA。Gerlag等[17]研究表明，单次剂量1000 mg RTX可有效延缓具有高RA风险受试者的关节炎进展，为ACPA阳性患者的临床前期RA治疗提供了启示。确诊为RA的患者尽早接受治疗能实现疾病的长期缓解，对ACPA阳性人群在关节炎症状和体征出现前进行B细胞靶向干预体现了RA的二级预防理念，但未来需开展更多研究以评估该策略的可行性。

Rivellese等[18]对关节滑膜进行RNA测序分析，并划分了病理亚型。滑膜病理差异可预示患者对不同靶点药物的治疗反应。具体而言，滑膜中淋巴细胞富集提示RTX治疗效果良好，而髓系细胞表达丰富则可能预示Tocilizumab治疗更有效。基于个体发病机制，对患者进行分层并预测药物反应，实施个体化精准治疗，有望在未来使更多患者受益。与RTX不同，奥法木单抗（Ofatumumab）是一种全人源抗CD20单抗。Ⅲ期临床试验显示，对于MTX-IR的RA患者，Ofatumumab治疗第24周时ACR20应答率显著提高[19]。

BAFF抑制剂在RA治疗中的疗效并不理想，代表药物包括他巴鲁单抗（Tabalumab）和阿塞西普（Atacicept）。前者结合并中和膜可溶性BAFF，是IgG4型单克隆抗体，后者为一种人重组融合蛋白，与BAFF和APRIL相结合。Greenwald等[20]研究表明，与基线比较，Tabalumab在中重度RA患者治疗第24周的ACR应答率和第52周的影像学进展评分无显著改善，但感染风险较安慰剂组增高。而Atacicept的Ⅱ期临床试验显示，药物虽使中重度RA患者血清免疫球蛋白及RF水平下降，但第26周时ACR20应答率仍未达到主要治疗终点[21]。Atacicept的同类药物泰它西普（Telitacicept）是中国自主研发的BLyS/APRIL双靶点抑制剂，是一种跨膜激活剂和钙离子信号调节亲环素配体耦合体-IgG1融合蛋白。2021年，国家药品监督管理局批准Telitacicept用于治疗系统性红斑狼疮，并于2024年7月批准将其用于MTX-IR的中重度活动性RA成年患者的治疗。Ⅲ期临床试验表明，Telitacicept对MTX-IR的RA患者在治疗第4周即快速起效，第48周ACR20应答率高达72.2%，ACR50应答率为43.7%，ACR70应答率为20%。Telitacicept可显著减轻骨质破坏，使病情得到有效缓解，从而改善RA炎症水平，缓解关节肿胀，同时安全性和耐受性均较好[22]。

CD40是TNF受体超家族中的一个共刺激分子，表达于B细胞和树突状细胞表面。CD40受体及其配体CD154（又称CD40L）在活化的T细胞、B细胞、单核/巨噬细胞及血小板中均有表达。CD40-CD154共刺激途径在调节多种免疫细胞功能中发挥着重要作用。RA患者血清中CD40表达水平上升，且与ACPA的增加及疾病活动度显著相关。VIB4920是一种Fc结构域缺陷的CD40L拮抗剂，在RA的Ⅰ期临床试验中可显著降低疾病活动度，实现低疾病活动度和临床缓解[23]。CD40L抑制剂可能有助于减少炎症介质的释放，并延缓关节损伤进展。

1.4 新兴细胞疗法

RA的发病机制复杂且存在个体差异，部分患者因不耐受b/tsDMARDs不良反应、依从性差、存在不良生活习惯或合并其他疾病，导致停药或疗效不佳。对于D2T-RA患者而言，需要探索新的治疗靶点以提高疗效。随着RA治疗理念的不断进步，细胞疗法在该领域已取得显著疗效。

双特异性T细胞接合剂目前主要应用于肿瘤学免疫治疗领域。随着研究的不断深入，探索B细胞与T细胞之间的免疫突触可能为开发针对多药耐药型RA的新疗法提供思路。作为靶向CD19和CD3的双特异性抗体，贝林妥欧单抗（Blinatumomab）的蛋白N端单链抗体（single chain antibody fragment，

scFv）能够识别 B 细胞上的 CD19 分子，C 端 scFv 则可与 T 细胞上的 CD3 分子结合，促使 T 细胞与 B 细胞结合时对 B 细胞产生有效杀伤力，目前适应症为成人复发或难治性急性 B 淋巴细胞白血病。Bucci 等[24]研究表明，6 例难治性重度活动性 RA 患者接受低剂量 Blinatumomab 治疗后，疾病活动度显著下降，且影像学提示滑膜病变得到改善。对于部分对某种或多种单一靶点的生物制剂产生“逃逸治疗”的患者而言，采用精准导向的双特异性 T 细胞疗法以实现对 RA 患者的 B 细胞耗竭，表现出一定潜力与可行性。此外，深入的临床和生物学表型分析有助于为患者匹配最优治疗方案。

共抑制性免疫检查点受体程序性死亡蛋白 1（programmed death-1，PD-1）的表达增强反映了外周 T 辅助细胞的累积，PD-1 可促进三级淋巴结构的发育及自身抗体的产生。与 PD-1 结合可抑制淋巴细胞活化，而在癌症患者中阻断 PD-1 信号传导可导致炎症性关节炎的发生。一项针对成年 RA 患者的Ⅱ期临床试验结果显示，采用 PD-1 激动剂 peresoli-mab（每 4 周 700 mg）治疗第 1 周时 DAS28 显著下降，ACR 20 应答率优于安慰剂对照组，且安全性良好[25]。

嵌合抗原受体 T 细胞（chimeric antigen receptor T-cells，CAR-T）疗法是一种细胞免疫疗法，通过基因工程改造患者自身 T 细胞，使其在 T 细胞膜上的表达能识别特定靶细胞抗原的特异性受体[26]。CD19 靶向 CAR-T 已成为难治性 B 细胞淋巴瘤的治疗手段之一[27]。在风湿免疫病领域，CAR-T 疗法被用于部分系统性红斑狼疮、炎性肌病和严重系统性硬化症患者的治疗，并取得了重大突破，尤其在系统性红斑狼疮治疗中展现出无药物缓解乃至临床治愈的前景。针对 RA 的研究，Zhang 等[28]将 CAR-T 与抗荧光素异硫氰酸酯（fluorescein isothiocyanate，FITC）标记的抗原肽表位结合，以消除识别这些抗原的自身反应性 B 淋巴细胞亚群，结果表明 CAR-T 疗法在 RA 治疗中具有潜在应用价值。然而，目前 CAR-T 在风湿免疫病领域的应用仍基于小样本研究，异体 CAR-T 可能引发移植物排斥反应、细胞因子释放综合征及严重感染等风险，需予以关注。基因编辑技术和更精准的细胞治疗策略，如选择性靶向自身反应性 B 淋巴细胞或 T 淋巴细胞，尚待进一步研发。

2 tsDMARDs

目前，治疗 RA 的 tsDMARDs 主要为 Janus 激酶（Janus kinase，JAK）抑制剂。JAK 是一类胞质内非受体型可溶性酪氨酸蛋白激酶，包括 JAK1、JAK2、JAK3 以及酪氨酸激酶 2（tyrosine kinase 2，TYK2）共 4 个家族成员。RA 发病机制中重要的炎性细胞因子，如 IL-6、IL-15、干扰素、GM-CSF 等均通过 JAK/信号转导与转录激活子（signal transducer and activator of transcription，STAT）途径发挥作用，参与细胞增殖、分化及免疫调节等过程。JAK 抑制剂通过阻断 JAK/STAT 信号转导通路抑制炎症级联反应，从而减轻关节炎症，控制疾病进展[15]。

自身免疫性疾病治疗中，与 bDMARDs 相比，JAKi 表现出同等或较好疗效[29-30]。托法替布作为最早的 JAKi，2012 年被 FDA 批准用于成人中重度 RA 治疗。2022 年，欧洲抗风湿病联盟在 RA 管理建议中提出，当 csDMARDs 未达到治疗目标且存在不良预后因素时，可考虑增加 bDMARDs 或使用 JAKi，但需考虑 JAKi 相关风险因素。2024 年，中国 RA 诊治指南不再强调 bDMARDs、JAKi 选择的先后顺序。第 1 代 JAKi 可非选择性靶向多个 JAK 亚家族成员，其代表药物有托法替布（JAK1 和 JAK3 抑制剂）和巴瑞替尼（JAK1 和 JAK2 抑制剂）；第 2 代 JAKi 对某种 JAK 的靶向选择性增加，代表药物有乌帕替尼、非戈替尼，均为高选择性的 JAK1 抑制剂；第 3 代 JAKi 代表药物氘可来昔替尼与上述药物不同，可高选择性地抑制 TYK2，目前尚无治疗 RA 的相关报告。不良事件大多与 JAKi 的选择性有关，因此高选择性的靶向 JAKi 可减少和规避相关风险。采用小干扰 RNA 或代谢物衍生物抑制 JAK 的替代策略有望成为未来治疗的新方向[31-32]。

广义上，tsDMARDs 还涵盖其他蛋白酶抑制剂。布鲁顿酪氨酸激酶（Bruton tyrosine kinase，BTK）作为非受体酪氨酸激酶，由多种免疫细胞表达，是 B 细胞受体及 Fc 受体信号通路的关键介质，参与调控 B 细胞增殖与分化。BTK 抑制剂（Bruton tyrosine kinase inhibitor，BTKI）如伊布替尼、阿卡替尼等，已用于 B 细胞恶性肿瘤的治疗。研究发现，BTKI 还能抑制破骨细胞增殖与分化，减轻 RA 骨破坏。部分 BTKI 治疗 RA 的临床试验（NCT03682705、NCT03605251）数据显示了该靶点的潜力[33]。此外，靶向脾酪氨酸激酶、磷酸二酯酶 4 抑制剂（如阿普斯特等药物）等正处于 RA 治疗的临床试验阶段[34-35]。尽管部分结果尚不理想，但仍期待未来 tsDMARDs 在 RA 领域取得新突破。

3 bDMARDs/tsDMARDs 的安全性

bDMARDs 和 tsDMARDs 在总体人群中的临床疗效无显著差异，提示临床医生对患者施行针对性个体化的治疗策略更为重要，除疾病异质性影响需对不同靶点药物进行选择外，也应充分评估患者基础疾病以及目标药物的潜在风险/获益，选择安全性高的药物进行治疗。

3.1 肿瘤

临床试验及真实世界队列研究表明，接受 bDMARDs或 tsDMARDs 治疗未显著增加整体癌症发病风险。但有研究提示，Abatacept 的暴露时间与总体癌症风险可能存在“剂量-反应”关系[36-37]，且 Abatacept 和 JAKi 治疗可能增加非黑色素性皮肤癌的发病风险[37-38]。因此，接受靶向治疗前，应全面排查患者是否存在恶性肿瘤，并在治疗期间定期监测，特别是接受 JAKi 或 Abatacept 治疗的患者，若为非黑色素性皮肤癌高风险人群，应考虑定期进行皮肤检查。

3.2 心血管事件

心血管事件（cardiovascular disease，CVD）是 RA 患者死亡的主要原因之一，而慢性炎症和持续疾病活动是导致 CVD 风险增加的关键因素，目前各类药物对心血管疾病风险的影响尚存争议。Luciano 等[39]研究结果提示，TNFi 有望改善 RA 预后，并减少主要不良心血管事件（major adverse cardiovascular events，MACE）的发生，可能与减轻 RA 炎症状态和疾病活动度相关。MACE 包括非致命性心肌梗死、非致命性卒中和心血管死亡。与 TNFi 相比，JAKi 在 65 岁以上的“高 CVD 风险”老年 RA 患者中的不良事件发生率和停药率均有所增高[40]。研究表明，对于存在 CVD 病史或心血管危险因素的 RA 患者，TNFi 较 JAKi 更有优势[41-42]。

RA 患者接受治疗后，在炎症程度改善的同时伴血脂水平升高，CVD 发生风险下降，这种现象被称为“脂质悖论”。雷诺风险评分（Reynolds risk score，RSS）被视为评估 CVD 风险的主要工具，除传统风险因素（吸烟、血脂水平、家族史、糖尿病和收缩压）外，RSS 还纳入了 C-反应蛋白（C-reactive protein，CRP）水平。不同 bDMARDs 对血脂的影响伴随 CRP 水平变化，其中接受 Tocilizumab 治疗的患者 CRP 水平降低更显著，研究者认为这可能抵消了脂质增加对 RSS 计算的总体 CVD 风险影响[43]。

3.3 感染

JAK-POT 研究结果显示，TNFi 与 JAKi 治疗组的任意感染和严重感染发生率差异无统计学意义（$P>0.05$），而非 TNFi bDMARDs 治疗组任意感染发生率显著升高。此外，JAKi 组带状疱疹发病率显著升高[40]。其他研究也报告了 JAKi 治疗相对较高的带状疱疹发病风险[30,44-45]。拟接受 JAKi 治疗的患者应考虑治疗前接受带状疱疹疫苗接种，疫苗接种不会诱发 RA 病情活动，且即使在 JAKi 或 bDMARDs 治疗期间接种疫苗也可产生有效的免疫应答[46]。

乙型肝炎表面抗原阴性/核心抗体阳性的 RA 患者在 b/tsDMARDs 治疗期间易发生乙型肝炎病毒（hepatitis B virus，HBV）再激活，接受 RTX、Abatacept、ADA 治疗以及乙型肝炎表面抗体阴性为 HBV 再激活的独立危险因素[47]。因此，选择上述生物制剂治疗的患者更需加强 HBV 的筛查与管理。Abatacept 和 RTX 治疗可能导致丙型肝炎病毒（hepatitis C virus，HCV）感染的 RA 患者病毒载量升高，而 TNFi、IL-6i 及 JAKi 不引发明显的 HCV RNA 复制[48-49]。因此，接受 bDMARDs/tsDMARDs 治疗前应充分筛查并评估肝炎病毒感染风险，以助于制定合理的治疗决策。

4 bDMARDs/tsDMARDs 与 RA 共病

药物靶点、安全性及 RA 共病均是影响个体治疗决策的重要因素。据报道，与其他 bDMARDs 相比，IL-6i 在重度肾功能损害［估算的肾小球滤过率（estimated glomerular filtration rate，eGFR）< 30 mL/［min·（1.73 m^2）］的 RA 患者中药物保留率更高，且因无效停药的情况较少[50]；中度肾功能损害［eGFR 为 45～60 mL/［min·（1.73 m^2）］的 RA 患者接受 JAKi 与 bDMARDs 治疗的药物保留率相当；重度肾功能损害患者 JAKi 保留率明显下降。对于肾功能受损的 RA 患者，托法替布、巴瑞替尼和非戈替尼均需酌情减量，而对于严重肾功能不全的患者，后两种药物禁用。乌帕替尼的肾脏清除率低于 20%，严重肾功能不全患者需慎用[51]。有研究表明，RA 合并间质性肺病（interstitial lung disease，ILD）应用 JAKi、RTX 和 Abatacept 可能有效，尤其是托法替布在动物模型中抑制 ILD 的作用已被证实，且影像学检查显示，RA-ILD 患者肺部状况稳定或改善[52]。

5 小结

目前，达标治疗策略的实施和新型靶向药物的应用显著改善了 RA 患者预后，但未来仍面临诸多挑战。随着对 RA 发病机制的深入认识、新型靶向药物的持续研发，以及基因组学、蛋白质组学等技术的不断进步，相信在不久的将来，能够探索出更高效的治疗方法与策略，以实现 RA 的精准治疗，从而更好地满足患者个体化需求。

作者贡献： 王郡负责文献查阅、论文撰写及修订；孟娟负责论文选题与审校。

利益冲突： 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] Smolen J S, Aletaha D, McInnes I B. Rheumatoid arthritis [J]. Lancet, 2016, 388 (10055): 2023-2038.

[2] Smith M H, Berman J R. What is rheumatoid arthritis? [J]. JAMA, 2022, 327 (12): 1194.

[3] Su Q Y, Luo J, Zhang Y, et al. Efficacy and safety of current therapies for difficult-to-treat rheumatoid arthritis: a systematic review and network meta-analysis [J]. J Transl Med, 2024, 22 (1): 795.

[4] Takeuchi T, Kawanishi M, Nakanishi M, et al. Phase Ⅱ/Ⅲ results of a trial of anti-tumor necrosis factor multivalent NANOBODY compound ozoralizumab in patients with rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Rheumatol, 2022, 74 (11): 1776-1785.

[5] Jyssum I, Gehin J E, Sexton J, et al. Adalimumab serum levels and anti-drug antibodies: associations to treatment response and drug survival in inflammatory joint diseases [J]. Rheumatology (Oxford), 2024, 63 (6): 1746-1755.

[6] Miyazaki Y, Nakayamada S, Tanaka H, et al. Comparison of anti-IL-6 receptor and JAK inhibitors in patients with rheumatoid arthritis from the real-world practice FIRST registry [J/OL]. Rheumatology (Oxford): keae334[2024-08-14]. https://doi.org/10.1093/rheumatology/keae334.

[7] 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.

[8] Smolen J S, Feist E, Fatenejad S, et al. Olokizumab versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis [J]. N Engl J Med, 2022, 387 (8): 715-726.

[9] Brown P, Pratt A G, Hyrich K L. Therapeutic advances in rheumatoid arthritis [J]. BMJ, 2024, 384: e070856.

[10] Ruscitti P, Berardicurti O, Cipriani P, et al. Benefits of anakinra versus TNF inhibitors in rheumatoid arthritis and type 2 diabetes: long-term findings from participants furtherly followed-up in the TRACK study, a multicentre, open-label, randomised, controlled trial [J]. Clin Exp Rheumatol, 2021, 39 (2): 403-406.

[11] Weinblatt M E, McInnes I B, Kremer J M, et al. A randomized phase Ⅱb study of mavrilimumab and golimumab in rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Rheumatol, 2018, 70 (1): 49-59.

[12] 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.

[13] Fleischmann R M, Van Der Heijde D, Strand V, et al. Anti-GM-CSF otilimab versus tofacitinib or placebo in patients with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to conventional or biologic DMARDs: two phase 3 randomised trials (contRAst 1 and contRAst 2) [J]. Ann Rheum Dis, 2023, 82 (12): 1516-1526.

[14] Taylor P C, Weinblatt M E, McInnes I B, et al. Anti-GM-CSF otilimab versus sarilumab or placebo in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to targeted therapies: a phase Ⅲ randomised trial (contRAst 3) [J]. Ann Rheum Dis, 2023, 82 (12): 1527-1537.

[15] 吴歆, 戚务芳, 王志强, 等. 风湿病靶向药物使用规范 [J]. 中华内科杂志, 2022, 61 (7): 756-763.
Wu X, Qi W F, Wang Z Q, et al. Standardized management of targeted drugs for rheumatism [J]. Chin J Intern Med, 2022, 61 (7): 756-763.

[16] Rech J, Tascilar K, Hagen M, et al. Abatacept inhibits inflammation and onset of rheumatoid arthritis in individuals at high risk (ARIAA): a randomised, international, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Lancet, 2024, 403 (10429): 850-859.

[17] 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.

[18] Rivellese F, Surace A E A, Goldmann K, et al. Rituximab versus tocilizumab in rheumatoid arthritis: synovial biopsy-based biomarker analysis of the phase 4 R4RA randomized trial [J]. Nat Med, 2022, 28 (6): 1256-1268.

[19] Taylor P C, Quattrocchi E, Mallett S, et al. Ofatumumab, a fully human anti-CD20 monoclonal antibody, in biological-naive, rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial [J]. Ann Rheum Dis, 2011, 70 (12): 2119-2125.

[20] Greenwald M, Szczepanski L, Kennedy A, et al. A 52-week, open-label study evaluating the safety and efficacy of tabalumab, an anti-B-cell-activating factor monoclonal antibody, for rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Res Ther, 2014, 16 (4): 415.

[21] Genovese M C, Kinnman N, De La Bourdonnaye G, et al. Atacicept in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to tumor necrosis factor antagonist therapy: results of a phase Ⅱ, randomized, placebo-controlled, dose-finding trial [J]. Arthritis Rheum, 2011, 63 (7): 1793-1803.

[22] Wang L, Xu D, Fang J M, et al. Telitacicept, a human recombinant fusion protein targeting and neutralizing B Lymphocyte Stimulator (BlyS) and a proliferation-inducing ligand (APRIL), in rheumatoid arthritis (RA) patients with an inadequate response to methotrexate (MTX): a randomized, double-blind, phase 3 study [J]. Arthritis Rheumatol, 2023, 75 (S9): L20.

[23] Karnell J L, Albulescu M, Drabic S, et al. A CD40L-targeting protein reduces autoantibodies and improves disease activity in patients with autoimmunity [J]. Sci Transl Med, 2019, 11 (489): eaar6584.

[24] Bucci L, Hagen M, Rothe T, et al. Bispecific T cell engager therapy for refractory rheumatoid arthritis [J]. Nat Med, 2024, 30 (6): 1593-1601.

[25] Tuttle J, Drescher E, Simón-Campos J A, et al. A phase 2 trial of peresolimab for adults with rheumatoid arthritis [J]. N Engl J Med, 2023, 388 (20): 1853-1862.

[26] Rosenberg S A, Restifo N P. Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer [J]. Science, 2015, 348 (6230): 62-68.

[27] Jacoby E, Shahani S A, Shah N N. Updates on CAR T-cell therapy in B-cell malignancies [J]. Immunol Rev, 2019, 290 (1): 39-59.

[28] Zhang B, Wang Y, Yuan Y S, et al. In vitro elimination of autoreactive B cells from rheumatoid arthritis patients by universal chimeric antigen receptor T cells [J]. Ann Rheum Dis, 2021, 80 (2): 176-184.

[29] Caporali R, Taylor P C, Aletaha D, et al. Efficacy of baricitinib in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis up to 6. 5 years of treatment: results of a long-term study [J]. Rheumatology (Oxford), 2024, 63 (10): 2799-2809.

[30] Tanaka Y, Kishimoto M, Sonomoto K, et al. Methotrexate, tofacitinib, and biologic disease-modifying antirheumatic drug safety and effectiveness among patients with rheumatoid arthritis in Japan: CorEvitas registry observational study [J]. Rheumatol Ther, 2024, 11 (5): 1237-1253.

[31] Zarrin A A, Bao K, Lupardus P, et al. Kinase inhibition in autoimmunity and inflammation [J]. Nat Rev Drug Discov, 2021, 20 (1): 39-63.

[32] Tang Q, Fakih H H, Zain UI Abideen M, et al. Rational design of a JAK1-selective siRNA inhibitor for the modulation of autoimmunity in the skin [J]. Nat Commun, 2023, 14 (1): 7099.

[33] Tavakoli G M, Yazdanpanah N, Rezaei N. Targeting Bruton's tyrosine kinase (BTK) as a signaling pathway in immune-mediated diseases: from molecular mechanisms to leading treatments [J]. Adv Rheumatol, 2024, 64 (1): 61.

[34] Taylor P C, Genovese M C, Greenwood M, et al. OSKIRA-4: a phase Ⅱb randomised, placebo-controlled study of the efficacy and safety of fostamatinib monotherapy [J]. Ann Rheum Dis, 2015, 74 (12): 2123-2129.

[35] Crocetti L, Floresta G, Cilibrizzi A, et al. An overview of PDE4 inhibitors in clinical trials: 2010 to early 2022 [J]. Molecules, 2022, 27 (15): 4964.

[36] Huss V, Bower H, Wadström H, et al. Short- and longer-term cancer risks with biologic and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs as used against rheumatoid arthritis in clinical practice [J]. Rheumatology (Oxford), 2022, 61 (5): 1810-1818.

[37] Westermann R, Cordtz R L, Duch K, et al. Cancer risk with tocilizumab/sarilumab, abatacept, and rituximab treatment in patients with rheumatoid arthritis: a Danish cohort study [J/OL]. Rheumatology (Oxford): keae140 [2024-09-04]. https://doi.org/10.1093/rheumatology/keae140.

[38] Huss V, Bower H, Hellgren K, et al. Cancer risks with JAKi and biological disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis: a national real-world cohort study [J]. Ann Rheum Dis, 2023, 82 (7): 911-919.

[39] Luciano N, Barone E, Timilsina S, et al. Tumor necrosis factor alpha inhibitors and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis [J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2023, 65 (3): 403-419.

[40] Aymon R, Mongin D, Bergstra S A, et al. Evaluation of discontinuation for adverse events of JAK inhibitors and bDMARDs in an international collaboration of rheumatoid arthritis registers (the 'JAK-pot' study) [J]. Ann Rheum Dis, 2024, 83 (4): 421-428.

[41] Khosrow-Khavar F, Kim S C, Lee H, et al. Tofacitinib and

risk of cardiovascular outcomes: results from the Safety of TofAcitinib in Routine care patients with Rheumatoid Arthritis (STAR-RA) study [J]. Ann Rheum Dis, 2022, 81 (6): 798-804.

[42] Popa C D, Opdam M A A, Den Broeder N, et al. Therapy with JAK inhibitors or bDMARDs and the risk of cardiovascular events in the Dutch rheumatoid arthritis population [J]. Rheumatology (Oxford), 2024, 63 (8): 2142-2146.

[43] Pappas D A, Reed G, Kane K, et al. Effect of biologic agents and inflammation on lipid levels and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis patients [J]. Semin Arthritis Rheum, 2024, 68: 152504.

[44] Frisell T, Bower H, Morin M, et al. Safety of biological and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis as used in clinical practice: results from the ARTIS programme [J]. Ann Rheum Dis, 2023, 82 (5): 601-610.

[45] Opdam M A A, Broeder N D, Van Den Bemt B J F, et al. Higher infection risk for JAK inhibitors tofacitinib and baricitinib compared to subcutaneous biological DMARDs [J]. Clin Rheumatol, 2024, 43 (6): 2133-2138.

[46] Venerito V, Stefanizzi P, Cantarini L, et al. Immunogenicity and safety of adjuvanted recombinant zoster vaccine in rheumatoid arthritis patients on anti-cellular biologic agents or JAK inhibitors: a prospective observational study [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24 (8): 6967.

[47] Kuo M H, Tseng C W, Ko P H, et al. HBV reactivation in HBsAg-/HBcAb+ rheumatoid arthritis patients receiving biologic/targeted synthetic DMARDs [J]. Liver Int, 2024, 44 (2): 497-507.

[48] Mahajan T D, Hooker R, Maher L, et al. Abatacept therapy for rheumatoid arthritis in the setting of hepatitis C infection [J]. J Clin Rheumatol, 2010, 16 (7): 332-334.

[49] Liao T L, Chen I C, Chen H W, et al. Exosomal microRNAs as biomarkers for viral replication in tofacitinib-treated rheumatoid arthritis patients with hepatitis C [J]. Sci Rep, 2024, 14 (1): 937.

[50] Yoshimura Y, Yamanouchi M, Mizuno H, et al. Efficacy and safety of first-line biological DMARDs in rheumatoid arthritis patients with chronic kidney disease [J]. Ann Rheum Dis, 2024, 83 (10): 1278-1287.

[51] Nader A, Stodtmann S, Friedel A, et al. Pharmaco-kinetics of upadacitinib in healthy subjects and subjects with rheumatoid arthritis, Crohn's disease, ulcerative colitis, or atopic dermatitis: population analyses of phase 1 and 2 clinical trials [J]. J Clin Pharmacol, 2020, 60 (4): 528-539.

[52] Tardella M, Di Carlo M, Carotti M, et al. A retrospective study of the efficacy of JAK inhibitors or abatacept on rheumatoid arthritis-interstitial lung disease [J]. Inflammopharmacology, 2022, 30 (3): 705-712.

(收稿: 2024-10-27 录用: 2024-12-02)
(本文编辑: 林 夏)