

Janus 激酶抑制剂在中轴型脊柱关节炎应用：最新视点

【据《Pharmaceuticals》2022年2月报道】题：Janus 激酶抑制剂在中轴型脊柱关节炎应用——最新视点（法国贝桑松 CHU 作者 Eric Toussirot）

JAK/STAT 通路参与多种分子信号转导，包括细胞因子、干扰素（IFN）、生长因子和激素（图1）。不同的细胞因子参与了中轴型脊柱关节炎（axSpA）的发病，包括 TNF α 和 IL-17。JAK 抑制剂（JAKis）可能是一种新的治疗 axSpA 的药物。

一、JAKi 在 axSpA 中的临床试验

bDMARDs 针对的是个别的细胞因子（TNF α 或 IL-17A），JAK 的抑制与广泛的细胞因子的阻断有关。在 axSpA 中已经评估了 3 种选择性不同的 JAKi 的应用：托法替布（Tofacitinib）、乌帕替尼（upadacitinib）、非戈替尼（upadacitinib）、托法替布和乌帕替尼被批准用于治疗强直性脊柱炎（AS）。

1. 托法替布治疗 axSpA

托法替布可抑制 JAK1 和 JAK3，较少抑制 JAK2。托法替布在 axSpA 患者为期 12 周的 II 期安慰剂对照的不同剂量（每天 2 次的 2 mg、5 mg 或 10 mg 托法替布）试验中取得了良好的结果。III 期研究中，患者随机接受托法替布 5 mg BID 或安慰剂持续 16 周，随后患者接受随机开放标签的托法替布疗程，直到第 48 周。托法替布组主要终点 16 周的 ASAS20 应答率高于安慰剂组（56.4% vs 29.4%； $P < 0.0001$ ），托法替布组的 ASAS40 应答也高于安慰剂组（40.6% vs 12.5%； $P < 0.0001$ ），疗效持续到 48 周。

2. 乌帕替尼治疗 AS

乌帕替尼是 JAK1 选择性抑制剂。SELECT-Axis 1 试验是一项 II / III 期的随机双盲

安慰剂对照研究，AS 患者没有使用过 bDMARD。与安慰剂组相比，乌帕替尼组主要终点 ASAS40 应答率更高（52% vs 26%； $P=0.0003$ ），次要终点也显著改善，包括从基线到第 14 周的 ASDAS 的变化、SPARCC MRI 脊柱评分的变化，以及 BASDAI 50 和 ASAS 部分缓解的患者比例。乌帕替尼组最常见的不良事件是 9% 的患者肌酸磷酸激酶（CPK）升高（相比之下，安慰剂组为 2%）。发表的 SELECT-Axis 1 扩展研究的中期分析报告结果显示持续疗效超过 1 年，没有发生严重感染、主要心血管事件（MACE）或静脉血栓栓塞事件。JAKi 治疗非放射学 axSpA（nr-axSpA）也有研究。SELECT-AXIS 2 研究纳入了 314 例 nr-axSpA 患者，随机接受厄帕达替尼 104 周，与安慰剂相比，乌帕替尼在第 14 周达到 ASAS40 的主要终点（45% vs 23%）。

3. 非戈替尼在 axSpA 中的应用

非戈替尼是 JAK1 的选择性抑制剂。在对 axSpA 的 II 期双盲安慰剂对照研究（TORTUGA 研究）中进行了评估。共有 116 例患者随机接受每日 200 mg 的非戈替尼或安慰剂，为期 12 周。非戈替尼治疗组 ASDAS 评分在第 12 周时比安慰剂组有更大的改善（ 1.47 ± 1.04 vs 0.57 ± 0.82 ； $P < 0.001$ ），次要终点（包括 ASAS20、ASAS40、ASAS5/6、

ASAS 部分缓解及第 12 周的 BASFI）非戈替尼组与安慰剂相比也显著改善，脊柱和骶髂关节 MRI 炎症的 SPARCC 评分也显著降低，安全性良好。另外，非戈替尼在总脊柱炎症评分方面有更大的降低，非戈替尼显著降低了骶髂关节侵蚀评分，增加了回填评分，这表明非戈替尼可诱导组织修复，这一现象最早可在 12 周观察到。

二、讨论及结论

在放射学 axSpA（r-axSpA）患者中已经评估了 3 种 JAKis，这些结果证明了 JAKi 对 axSpA 的有效性，监管机构也批准了托法替布和乌帕替尼用于 AS。JAKi 的长期安全性是另一个重要问题。在临床试验中，评价的 JAKi 的安全性良好，axSpA 患者的不良事件包括感染（特别是带状疱疹）、静脉血栓、实验室异常如 CPK 或脂质参数升高。托法替布血栓形成的风险也引起了监管部门的注意。没有迹象表明 JAKi 与安慰剂相比有更高的关节外表现（葡萄膜炎、银屑病和炎症性肠病）。ORAL Surveillanc 数据的最终分析显示，与 TNFi 相比，托法替布在 50 岁或 50 岁以上且至少有一个额外心血管危险因素的患者中存在更高的 MACE 和恶性肿瘤风险。由于 axSpA 患者本身的心血管风险增加，因此，对于 axSpA 有心血管合并症的患者，一定要谨慎。

在 axSpA 的治疗管理中可以考虑 JAKi。乌帕替尼目前已获准用于 r-axSpA 治疗，托法替布在某些国家可用于 axSpA 治疗。为了阐明 JAKi 在 axSpA 治疗管理中的作用，还需要与 bDMARD 特别是 TNFi 进行比

较研究、进一步对 nr-axSpA 及 TNFi 和（或）IL-17i 无反应以及伴有外表现的患者进行研究。因此，JAKi 在 axSpA 治疗策略中的地位仍有待明确。

（福建医科大学附属第一医院 芮红兵 编译）

白芍总苷通过阻断 NF- κ B-STAT3 通路诱导纤维样滑膜凋亡并减轻软骨损伤

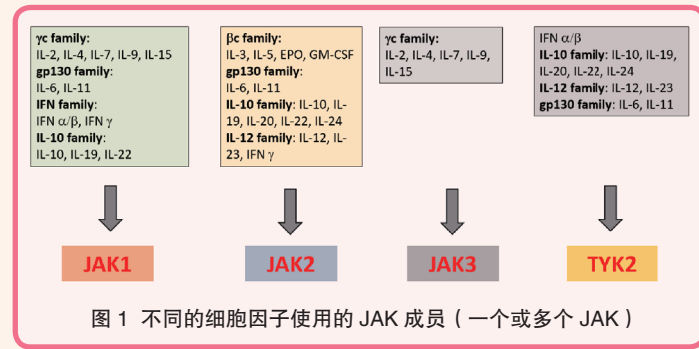
【据《Ann Transl Med》2022年1月报道】题：白芍总苷通过阻断 NF- κ B-STAT3 通路诱导纤维样滑膜凋亡并减轻软骨损伤（中国武汉华夏理工学院 作者 Min Fu 等）

本研究进一步研究了白芍总苷（PG）对类风湿关节炎（RA）的分子机制。用牛 II 型胶原在体外诱导人 RA 滑膜成纤维细胞 MH7A 模型，培养 RA-MH7A 细胞，并用不同剂量（10 μ g/ml、20 μ g/ml 和 50 μ g/ml）的 PG 进行处理。测定细胞增殖、凋亡和炎症细胞因子的释放。此外用完全弗氏佐剂（FCA）在体内构建 RA 大鼠模型，研究 PG 的作用。30 天后处死大鼠；检测组织学变化、细胞因子水平和蛋白表达。

结果显示，PG 通过下调细胞增殖相关蛋白 κ i67 和 PCNA 的水平，剂量依赖性地抑制 RA 滑膜细胞生长。RA 成纤维样滑膜细胞（FLS）的一个特征是对凋亡的抵抗。而 PG 以剂量依赖的方式显著降低凋亡相关蛋白 caspase-3 和 Bcl-2，并升高 Bax 水平，同时升高 Bax/Bcl-2 比例，表明 PG 通过调控凋亡相关蛋白表达而诱导细胞凋亡。此外，在体外和体内，PG 可下调白细胞介素（IL）-6、肿瘤坏死因子- α （TNF- α ）和 IL-1 β 的水平，并上调 IL-10 的水平。HE 染色显示 RA 模型组与正常组相比，病变部位结构变得松散，大量滑膜细胞增生并破坏软骨边缘，软骨组织严重损伤，而 PG 可剂量依赖性的改善软骨区域的病理损伤。提示这些调控有助于软骨损伤的修复。研究进一步探索了这些作用的分子机制。在 FCA 诱导的 RA 组中 NF- κ B 和 STAT3 磷酸化较正常组升高，而 PG 剂量依赖性的下调了 p-p65 和 p-STAT3，尤其是高剂量 PG 显著抑制了 p65 和 STAT3 的磷酸化。这一结果在添加了 NF- κ B 和 STAT3 的激动剂白桦脂酸及 Colivelin 后得到了进一步验证。

这一研究揭示了 PG 对抗 RA 的新机制。在这项研究中发现 PG 以剂量依赖性的方式显著抑制 MH7A 细胞的生长。此外，PG 通过 NF- κ B-STAT3 途径调节 FCA 诱导的 RA 大鼠的炎症细胞因子和免疫调节因子，显著修复软骨组织的组织损伤。研究结果表明，PG 通过抑制滑膜细胞过度增殖、软骨损伤和炎症（通过 NF- κ B-STAT3 途径失活）减轻 RA。

尽管如此，这些结果仍需通过动物研究和其他机制加以验证，以进一步研究 RA 的治疗和预后研究。本研究为 PG 作用机制提供了新的思路，为 PG 在 RA 中的应用奠定了基础。（庞丽萍 编译）



医学参考报

风湿免疫专刊

理事长兼总编辑：巴德年
副理事长兼副总编辑：曹雪涛等
理事会秘书长：周赞

社长：魏海明
副社长：吕春雷
副社长：周赞

社址：北京市西城区红莲南路30号红莲大厦B0403
邮编：100055
总机：010-63265066
网址：www.yxckb.com

主编：栗占国
顾问：伍沪生 张春春 顾越英
副主编：（按姓氏笔画排序）
苏茵 张志毅 赵岩 曾小峰 鲍春德

常务编委：（按姓氏笔画排序）
左晓霞 毕黎琦 刘毅 肖卫国 张烜 张缪佳 王轶 王吉波 李小峰 吴华香 赵丽君 赵东宝

编委：（按姓氏笔画排序）
方勇飞 厉小梅 石桂秀 帅宗文 叶霜 白玛央金 冯学兵 吕良敏 吕昭萍 朱剑

刘升云 齐文成 孙尔维 孙红胜 李芹 李挺
李茹 李洋 李小霞 李忆农 李占全 李胜光
李振彬 李梦涛 李彩凤 李彩萍 李鸿斌 杨旭燕
杨岫岩 杨念生 吴振彪 何岚 何东仪 沈海丽
张岩 张育 张风肖 张莉芸 陈进伟 陈海英
林禾 林进 林玲 竺红 周彬 郑毅
赵铨 胡绍先 段新旺 侯勇 施春花 姜林娣
袁国华 贾俊峰 柴克霞 崔刘福 董凌莉 鲁静
靳洪涛 路跃武 詹锋 管剑龙 戴冽 戴生明
魏蔚

本期执行主编：李忆农

主编助理：李茹 李静
编辑部主任：丛阿鹏
投稿邮箱：c011402@126.com

JAK 抑制剂安全性分析

【据《Nat Rev Rheum》2022年3月报道】题：托法替布上市后安全性研究与JAK抑制剂安全性——相关的理论(美国俄勒冈健康与科学大学 作者 Kevin L. Winthrop 等)

托法替布和新的选择性 JAK 抑制剂 (JAKi) 被批准用于多种风湿性疾病 (图 1)。随着托法替布在临床上近 10 年的广泛应用, 其安全性评价也备受关注。2021 年 9 月 *Arthritis Rheum* 和 2022 年 3 月 *Nat Rev Rheum* 分别对 ORAL Surveillance (NCT02092467) 研究结果进行了报道和讨论。

该研究评估了托法替布和 TNFi 在中重度活动性类风湿关节炎 (RA) 患者中主要不良心血管事件 (MACE) 和恶性肿瘤的相对风险。从 2014 年 3 月至 2020 年 7 月, 共纳入 4 362 例年龄 ≥ 50 岁的 RA 患者, 均为甲氨蝶呤 (MTX) 治疗应答不佳, 伴有至少一个心血管危险因素 (吸烟、高血压、HDL-c < 40 mg/dl、糖尿病、早发冠心病家族史、与 RA 相关的其他动脉疾病、冠状动脉病史) 且无恶性肿瘤病史的患者。所有患者随机接受托法替布 5 mg 或 10 mg bid, 或 TNFi (阿达木单抗 40 mg qow 或依那西普 50 mg qw) 治疗。

第一, 感染风险: 虽然这项研究强调 JAKi 与 TNFi 具有相似的感染风险, 但是 JAKi 具有明显激活潜伏病毒 (如带状疱疹病毒、单纯疱疹病毒和巨细胞病毒) 的倾向, 报告显示托法替布致带状疱疹病毒的复活率高出 TNFi 数倍。在严重感染发生率方面, 5 mg bid 的托法替布和 TNFi 相似, 大约每年 (3 ~ 4) /100 例患者。

第二, 静脉血栓栓塞风险: 在 ORALSURV 研究中 5 mg bid 的托法替布和 TNFi 致静脉血栓栓塞症 (VTE) 风险相似, 但是当托法替布剂量增加到 10 mg bid 会显著增加 VTE 风险, 而且该风险存在剂量依赖性。不同的 JAKi 试验观察到的 VTE 风险与托法替布相似, 在巴瑞替尼 III 期试验的前 12 周, 2 mg 和 4 mg 剂量之间的 VTE 风险差异也引起关注。因此, 应尽量避免静脉血栓高风险患者, 特别是既往有静脉血栓病史且未进行抗凝治疗的患者服用 JAKi。

第三, 主要不良心血管事件: 在 ORALSURV 研究中, 与 TNFi 相比, 在出现 MACE 方面托法替布 5 mg 和 10 mg 剂量组均无劣效性, 5 mg 剂量组发生率为 0.91/100 患者年, TNFi 为 0.73/100 患者年 ($HR=1.24$, $95\%CI 0.81 \sim 1.91$)。在另一个评估 RA 患者和心血管危险因素的研究中, 其 MACE 发生率为 1.70/100 患者年。真

实世界研究数据表明, 与非生物制剂 DMARDs 相比, TNFi 对 MACE 有保护作用。2022 年的 STAR-RA 研究, 评估了商业和医疗保险中 RA 患者开始使用托法替布或 TNFi 进行治疗的数据, 发现这些治疗组间心肌梗死和卒中的发生率也没有差异 ($HR=1.01$, $95\%CI 0.83 \sim 1.23$)。并且, 在分析 ORALSURV 研究中登记的具有相似的心血管危险因素的患者时, MACE 在两组间的发生率同样没有统计学差异。

第四, 恶性肿瘤发病率: ORALSURV 研究中的恶性肿瘤发病率, 5 mg 剂量托法替布治疗的患者为 1.13 ($95\%CI 0.87 \sim 1.14$), 10 mg 剂量托法替布治疗的患者为 1.13 ($95\%CI 0.86 \sim 1.14$), 而 TNFi 治疗的患者为 0.77 ($95\%CI 0.55 \sim 1.04$) ($HR=1.48$, $95\%CI 1.04 \sim 2.09$)。在其他 RA 的 RCT 和长期扩展研究中, JAKi 的总体恶性肿瘤发生率与 bDMARD 相似, 低于本研究中托法替布的发生率。托法替布治疗组患非黑色素瘤皮肤癌的风险增加, 这早在使用 10 mg 剂量的托法替布治疗溃疡性结肠炎时就被注意到。但是, 使用 TNFi 的患者黑色素瘤的发病率 [0.09 ($95\%CI 0.03 \sim 0.21$)] 高于任意剂量的托法替布 [0.02 ($95\%CI 0.00 \sim 0.10$)]。目前, JAKi 与某些类型的癌症相关的机制尚不清楚, 还需要大量个体的长期数据来评估这些长潜伏期事件。RA 患者的真实世界

研究结果表明, 使用托法替布 5 mg bid 或 bDMARDs 治疗癌症风险没有差异。

第五, 死亡率: 现有已批准的 JAKi 报道的死亡率与 bDMARDs 的死亡率相似。但在 ORALSURV 研究中, 与 TNFi 治疗组比较, 10 mg 剂量托法替布的死亡率在统计学上有显著的增加 ($HR=2.37$, $95\%CI 1.34 \sim 4.18$), 而 5 mg 剂量组 ($HR=1.49$, $95\%CI 0.81 \sim 2.74$) 无统计学意义差异。

我们该如何使用 JAKi?

ORALSURV 的研究结果有助于临床医生做出治疗决策, 该研究强调了 JAKi 狭窄的安全窗口, 正是由于毒性增加, 更高剂量的 JAKi 临床试验没有被批准。这提示在选择治疗药物前对患者进行各种风险因素筛查的重要性。在年轻人和无风险因素 (如吸烟) 的老年人中使用批准剂量的 JAKi 与使用 TNFi 一样安全。但该研究只反映了在特定 RA 患者中 JAKi 和 TNFi 的比较, 没有与不治疗、非生物治疗或其他 bDMARDs 治疗比较, 结果可能会有一定偏差, 这也是该研究的局限性。

(吕秀影 李燕 编译)

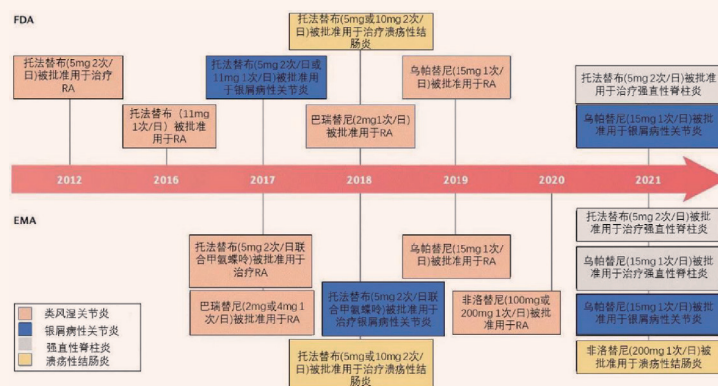


图 1 JAKi 在风湿病中适应证批准时间表

短消息

1. 托法替布、阿达木单抗或安慰剂治疗银屑病关节炎患者达到临床缓解和患者报告结局的效应时间

来自加拿大的 Dafna D. Gladman 团队对此先前的两项 III 期 (OPAL Broaden-12 个月和 OPAL Beyond-6 个月) 相关临床试验进行了事后分析。结果显示, 在 OPAL Broaden 中, 接受 5 mg 托法替布 BID, 10 mg 托法替布 BID 或阿达木单抗的患者达到 HAQ-DI 初始缓解反应的中位数时间分别为 29 天、53 天和 30 天, 而接受安慰剂转换托法替布 (5/10mg) 治疗的患者为 162 天和 112

2. ORBIT-RA 研究: 巴瑞替尼在西班牙 RA 患者中的真实世界治疗模式和临床结果

该研究包括来自 182 例患者的数据。在开始使用巴瑞替尼之前, 所有患者都接受了至少一种常规合成的改善疾病的抗风湿药物 (csDMARD), 并且 78.0% 的患者至少接受了一种生物改善疾病的抗风湿药物 (bDMARD)。此外, 90.1% 的患者开始使用巴瑞替尼 4 mg/d; 单药治疗占 43.4%。112 例 (61.5%) 患者在数据收集时继续使用巴瑞替尼; 平均持续时间为 14.1 (0.5) 个月。在 6/12/18 个月时, 总体治疗持久性为 79.7%/64.8%/59.1%。70 例 (38.5%) 患者在随访期间因疗效丧失 (68.6%) 或不良事件 (18.6%) 停用巴瑞替尼。71.6% 和 76.3% 的患者在观察到的不同截止点有可用分数, 在 6/12 个月时的指数结果如下: 使用红细胞沉降率 (DAS28-ESR) 对 28 个关节进行疾病

天。综合两项研究, 接受 5 mg 托法替布治疗的患者与其他组相比, 达到慢性疾病治疗疲劳功能评估 (FACIT-F) 初始缓解反应中位数时间更短, 分别是 31 天和 84~92 天。在 OPAL Broaden 中, 托法替布 / 阿达木单抗组达到初始缓解反应的中位数时间约为 11 个月 (MDA) 和 6~9 个月 (PASDAS)。结果表明, 托法替布对大多数患者有疗效, 且与接受安慰剂转换为托法替布治疗的患者相比, 接受托法替布治疗的患者获得初始缓解反应的时间更短, 达到 FACIT-F 指标的缓解时间约为 1 个月, 而其他患者则需要约 3 个月 (中位数)。(加拿大多伦多西部医院 作者 Dafna-D Gladman 等. *Arthritis Res Ther*. 2022 年 2 月) (游玉权 编译)

活动评分 (73.1% 和 73.5%), 简化疾病活动指数 (SDAI) (62.4% 和 75.0%) 和临床疾病活动指数 (CDAI) (66.7% 和 78.1%)。良好或中等 EULAR 反应有 80.0% 和 78.2% 的患者。在 6/12 个月时疼痛 (视觉模拟量表) 从基线的改善分别为 2.5 cm 和 3.0 cm。

尽管西班牙接受巴瑞替尼治疗的患者队列患有长期顽固性疾病。但是, 治疗开始 6 个月和 12 个月后发现疾病活动性和疼痛方面有着高度改善和疗效持续性, 即使既往在 csDMARDs 和 bDMARDs 治疗中失败的人中, 巴瑞替尼仍然有明显疗效, 提示巴瑞替尼在顽固性 RA 的临床治疗中是一个较好的选择。

(西班牙维珍玛卡丽娜大学医院 作者 Blanca Hernaández-Cruz 等. *Rheumatol Ther*. 2022 年 1 月) (黄鹤卿 编译)

3. 托法替布诱导的 ANCA 相关性新月体肾炎

病例介绍: 本文报告 1 例 75 岁女性病例, 开始服用托法替布治疗难治性类风湿关节炎, 该患者在使用阿达木单抗和依那西普治疗 1 个月, 症状反复, 无明显疗效。开始使用托法替布治疗 2 个月后, 肌酐从 1.9 mg/dl 升至 2.9 mg/dl, 并伴有 9 g/d 的蛋白尿, p-ANCA 阳性。而 4 年前 p-ANCA 呈阴性。于是停用托法替布, 同时因急性肾损伤而入院。接受每天 60 mg 泼尼松冲击治疗。入院时肾活检结果报告为 p-ANCA 阳性的免疫介导的局灶性坏死和局灶性硬化性肾小球肾炎伴 23% 的新月体。随后治疗方案中加入利妥昔单抗, 进一步血清学检查示 Anti-SM、抗组蛋白、抗核糖体蛋白均阴性, ANA 阳性, 补体 C3 低。1 个月后出现呼吸短促, 劳力性呼吸困难, 渐进性下肢部肿胀, 被诊断为充血性心力衰竭和肾综合征。体检发现: 心动过速, 呼吸急促, 双侧肺底有爆裂声, 双侧踝部凹陷性水肿。胸部 CT 显示广泛双侧间质性肺炎, 给予糖皮质激素冲击和高流量氧治疗, 继之以予泼尼松 40 mg BID, 静脉注射环磷酰胺。尽管接受了高流量供氧, 患者血氧饱和度下降, 最终血氧饱和度继续恶化, 心搏呼吸停止而死亡。

讨论: 研究人员认为, 本文患者新发的 ANCA 相关性血管炎与托法替布有关。该患者在使用托法替布治疗前 p-ANCA 检测呈阴性, 随后在接受托法替布治疗后, 通过活检确诊为 p-ANCA 阳性的 ANCA 相关性血管炎。笔者认为, 托法替布的作用机制与中性粒细胞中髓过氧化物酶的激活有关。

结论: 托法替布常见副作用是中性粒细胞减少症和感染, 本案例具有特殊性, 因为托法替布是用来治疗过度活跃的免疫系统疾病, 但在患者身上, 它也引发了另一个免疫系统疾病。因此, 如果正在使用托法替布治疗的患者出现新发的或者不断恶化的蛋白尿和 (或) 血尿时, 临床医生应高度怀疑其可能与托法替布相关。(美国迈蒙尼德医疗中心 作者 Uyioghosa Asemota 等. *Cureus*. 2021 年 10 月) (许立妹 杨旭伟 编译)



托法替布治疗儿童风湿病的安全性和有效性的研究

【据《Front Pediatr》2022年2月报道】题：托法替布治疗24例儿童风湿病的安全性和有效性——单中心研究经验（俄罗斯圣彼得堡国立儿科大学作者 Mikhail M Kostik 等）

JAK 抑制剂（JAKi）是阻断 JAK-STAT 通路的小分子，已被证明在成年人和幼年特发性关节炎（JIA）的不同免疫介导疾病的治疗中有效。俄罗斯的研究人员评价托法替布在不同类型风湿患儿中的安全性和有效性。

研究人员从24名诊断为以下疾病

的儿童中获得相关信息：幼年型特发性关节炎（JIA）（ $n=15$ ），未分化的系统性自身炎症疾病（SAIDs）（ $n=7$ ）和幼年皮炎（JDM）（ $n=2$ ）。患者接受托法替布治疗时间 >6 个月。根据主治医师的意见，将治疗结果分为完全缓解（CR）-疾病无活动性，或部分缓解（PR）-疾病活动性有显著改善，或无反应（NR）-疾病活动性无变化。

结果显示，12/24例患者达到CR，JIA为7/15；JDM为1/2，SAID为4/7；部分缓解：JIA为5/15，JDM为1/2，SAID为3/7。3例JIA无应答者停用托法替布。11/14例患者成功减少了皮质激素，2/14例患者停用激素。4例患者出现了不需要停止治疗的副作用：肝酶升高（ $n=2$ ）、高胆固醇血症（ $n=1$ ）、淋巴结炎（ $n=1$ ）。典型患者的数据见图1。

该研究表明，JAK抑制剂可有效

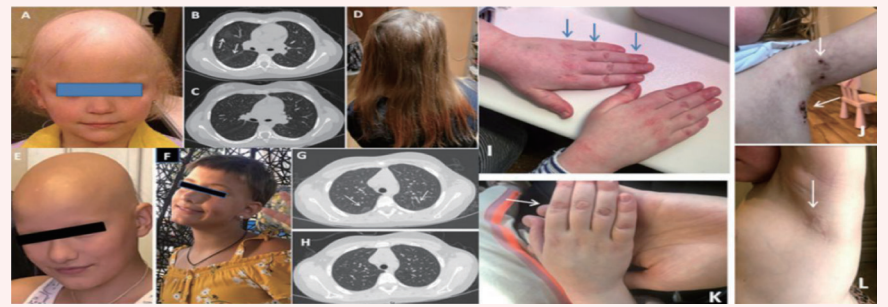


图1 典型患者数据展示

注：(A) 脱发（托法替布治疗前）；患者 JIA2 (B) 胸部 CT（间质厚度和毛玻璃混浊 - 箭头）；接受托法替布治疗 3 年后 JIA2 的 (C) 胸部 CT（间质厚度和毛玻璃混浊消除）；JIA2 患者 (D) 毛发生长（托法替布治疗 3 年）；(E) 患者 JIA10 在托法替布治疗前和治疗 6 个月后脱发改善 (F)；(G) 托法替布治疗前患者 JDM1（箭头）和托法替布治疗 2 年的毛玻璃样混浊 (H)；(I) JDM2 患者托法替布治疗前手部 Gottron 疹；(J) 左侧腋窝区域坏死性改变的（箭头）；(K) 托法替布治疗 16 周后右手和 (L) 同一患者托法替布治疗 6 个月后左侧腋窝区域

治疗由多种免疫介导的儿童风湿病。尽管，JIA 和 JIA 相关的脱发及 I 型干扰素相关疾病的效果最好，不过在儿童风湿病中安全使用 JAK 抑制剂

还需要来自随机对照临床试验的更多数据。

（厦门大学附属福州第二医院风湿免疫科 许小玲 编译）

巴瑞替尼治疗复发性巨细胞动脉炎安全有效

【据《Ann Rheum Dis》2022年6月报道】题：巴瑞替尼治疗复发性巨细胞动脉炎——一项为期52周的前瞻性开放性试验研究（美国梅奥诊所作者 Matthew J Koster 等）

临床前血管炎模型显示，通过抑制 JAK3 和 JAK1 可有效抑制动脉壁病变 T 细胞表达。然而，在巨细胞动脉炎（GCA）患者中进行 JAK 激酶抑制尚未进行过前瞻性研究。本研究是对复发性 GCA 患者进行一项前瞻性、开放性的巴瑞替尼（4 mg/d）的研究，过程中糖皮质激素（GC）快速应用并逐渐减量。

本研究共纳入15例患者，女性患者占73%（11例），平均年龄（ 72.4 ± 7.2 ）岁，GCA平均病程9个月（IQR 7~21），平均复发次数1次（IQR 1~2）。纳入研究时口服泼尼松患者：4例（27%）30 mg/d, 6例（40%）20 mg/d, 6例（33%）10 mg/d，最终14例患者完成52周巴瑞替尼治疗。第52周时，14/15例（93%）发生 ≥ 1 个常见的不良事件（AE），包括不需要抗生素治疗的感染（ $n=8$ ）、需要抗生素治疗的感染（ $n=5$ ）、恶心（ $n=6$ ）、腿部肿胀（ $n=2$ ）、疲劳（ $n=2$ ）和腹泻（ $n=1$ ）。1例因不良事件停药，仅1例严重不良事件。1/14例（7%）在研究期间疾病复发，余13例患者在52周研究期间停用GC后仍处于疾病缓解状态。

这是首次使用口服 JAK1/JAK2 抑制剂治疗 GCA 的前瞻性试验。研究结果表明，巴瑞替尼 4 mg/d 治疗复发性 GCA 是安全有效的。巴瑞替尼 4 mg/d 无论在 GC 快速加量期还是在逐渐减量

停药期，均可以有效控制疾病复发。仅1例患者（7%）在接受研究药物时出现了复发。GCA的正式临床试验有不同的研究终点和GC逐渐减量的方法，在 ≤ 28 周时完成GC逐渐减量的研究中，安慰剂组的复发率在68%~78%。在开始口服泼尼松剂量30 mg、20 mg和10 mg的患者分别于第22周、19周和15周停止使用泼尼松。因此，本研究是第一个所有患者在24周之前逐渐停用GCs的试验，从而延长了同期GC治疗的观察时间。已有复发的GCA患者联合使用GC快速加量后减量，观察到后续复发率较低，表明巴瑞替尼在控制疾病活动度方面的明显优势，值得在更大的临床环境中进行研究。

除1例患者外，所有患者（93%）至少记录了一个不良事件，与其他GCA的临床试验相比，无论治疗组还是安慰剂组，与本研究观察到的频率相似。具体而言，托珠单抗 GACTA 研究的不良事件发生率在治疗组为96%~98%，在安慰剂组为92%~96%，高不良事件发生率部分归因于GCs的使用。尽管当前研究中患者的平均年龄比类风湿关节炎（RA）试验中患者大20岁，但本研究中的不良事件发生率与接受巴瑞替尼治疗的RA患者相似。在该人群中未发现新的治疗相关的不良事件。

1例患者未完成研究是由于eGFR的降低。在评估巴瑞替尼所有的剂量（即1 mg/d、2 mg/d、4 mg/d和8 mg/d）中均观察到肾功能改变，肌酐轻微增加，eGFR轻度降低。在RA研究中接受4 mg/d巴瑞替尼的患者中，有

5%~6%因肾功能不全而停药，与当前报告类似。在第24周和第52周，本研究中观察到的肌酐总体平均变化为0.02 mg/dl。这一平均变化低于RA研究，RA研究显示接受4 mg/d巴瑞替尼的患者在第24周的平均变化为0.05~0.07 mg/dl，在第52周的平均变化为0.086 mg/dl。因此，应密切监测合并肾功能损伤的GCA患者使用巴瑞替尼的情况。

在研究期间，1例患者（7%）出现带状疱疹。带状疱疹在巴瑞替尼RA研究中的发生率为1%~8%，与本研究中观察到的频率相似。GCA患者发生带状疱疹的并不是巴瑞替尼治疗所独有的。在提供了带状疱疹发生率的临床试验中，1/20（5%）接受阿巴西普治疗的患者、3/34（8%）接受阿达木单抗治疗的患者和2/12（17%）接受甲氨蝶呤治疗的患者发生了带状疱疹感染。抑制JAK3可能比抑制JAK2或JAK1有更大的发生带状疱疹风险。对于RA患者，有条件地建议在开始使用托法替布（JAK3/JAK1抑制剂）之前接种疫苗，但指南对其他药物的指导是有限的。欧洲抗风湿病联盟建议在高危患者中接种带状疱疹疫苗，但不要求在开始使用tsDMARDs药物之前接种。在目前的研究中，发生带状疱疹的患者在60岁后接种带状疱疹减毒活疫苗，但在进入研究前没有接受重组佐剂带状疱疹疫苗。需要更大规模的试验来评估接受JAK抑制剂的GCA人群中带状疱疹的相对风险，并在这些患者中确定适当的疫苗接种策略。

由于担心可能增加MACE和VTE的风险，JAK抑制剂在老年人中的应用得到了广泛关注。对年龄大于50岁且至少有一个心血管危险因素RA患者的安全性数据（将使用托法替布与接受TNF抑制剂的患者进行比较）导致美国食品药品监督管理局将托法替布在RA患者发生MACE和VTE的风险较高纳入黑框警告。尽管这些初步数据针对的是托法替布，但黑框警告已经扩大到其他JAK抑制剂，包括upadacitinib和baricitinib。然而，来自9项RA研究（3492例患者，7860例患者年暴露）的数据表明，RA患者每天服用2 mg或4 mg巴瑞替尼，VTE风险仅为0.5/100患者年，MACE风险没有增加。尽管在当前研究中使用巴瑞替尼治疗期间没有发生VTE或MACE，但样本量太小，无法推断该患者群体的总体安全性，因此，在该老年人群中使用JAK1/JAK2抑制剂仍然需要谨慎。

在本研究中，严重不良事件罕见，只有1例患者出现严重血小板减少。这一特殊严重不良事件可能归因于伴随抗病毒药物的使用，因为它发生在开始应用阿昔洛韦的短期内，并在停用后恢复。此外，该患者在停药2周后重新开始服用巴瑞替尼，并持续到32周，且没有出现进一步的血小板减少。在使用巴瑞替尼的RA患者中，血小板减少并不常见，然而在接受巴瑞替尼的RA患者中观察到血小板呈剂量依赖性增加。

（中国人民武装警察部队福建省总队医院 陈君 林茂萍 编译）

原发性干燥综合征靶向治疗研究现状与挑战

厦门大学附属第一医院风湿免疫科 石柱秀

原发性 SS (pSS) 在普通人群中的发病率为 0.4% ~ 4%，多见于绝经期妇女。pSS 的现阶段治疗策略主要是缓解口干眼干燥症状和针对多器官损害的系统性治疗。然而因疾病诊断的滞后性，pSS 患者就诊时常伴腺体组织严重受损，多器官损害，传统的治疗方案往往无法取得理想效果，有效的后期系统化治疗显得尤为迫切。在其他的风湿性疾病如类风湿关节炎中，生物制剂和人工合成的抗风湿药取得了较好的治疗效果，因此，科研人员投入大量临床研究，以期寻找理想的靶向治疗药物。本文将简述近年来 pSS 靶向治疗相关进展如下。

一、pSS 诊治现状

pSS 的致病因素较为复杂，主要包括基因、环境因素、免疫稳态异常等。这些因素诱发患者外分泌腺体上皮细胞损害，从而促进免疫系统攻击腺体组织。固有免疫的活化；腺上皮细胞隐藏抗原暴露，进而启动体液免疫；后期淋巴细胞于腺体组织中浸润；类生发中心的形成；甚至腺体不可逆性纤维化的发生是 pSS 患者腺体基本病理进程。在此过程中，受损的腺上皮细胞不仅是体液免疫攻击自身的抗原提供者，同样为强化局部腺体组织免疫损伤提供促炎细胞因子和活化成分。

自身反应性 B 细胞的作用贯穿了 pSS 疾病的整个过程。疾病早期活化的 B 细胞产生大量自身抗体，其与靶器官抗原的结合往往伴随着免疫复合物和补体成分在组织的沉积。随着腺体组织损伤的进一步发展，B 细胞浸润于组织中参与外周类生发中心的形成，局部的自身免疫损伤和组织结构破坏加剧，甚至淋巴瘤的发生。此外，后期腺体组织浸润性 T 细胞如 T 辅助 17 细胞、滤泡辅助性 T 细胞、效应 T 细胞及固有免疫细胞等直接参与了 pSS 腺体病理损伤的过程。尽管相关研究甚众，但 pSS 的病理损伤机制仍不明确，有待进一步探明 (图 1)。

pSS 的诊断主要遵循 2016 年美国风湿病学会和欧洲抗风湿病联盟制定的诊断标准。其诊断内容主要包含了各种腺体组织严重损伤后的临床表现，这也导致较多符合诊断标准的患者在就诊时，腺体分泌功能和组织结构破坏难以逆转，甚至伴随多器官损害，因此疗效欠佳。现阶段治疗仍以对症性缓解口干眼干燥的唾液类似物的人工泪液，而针对系统性疾病则主要采用糖皮质激素和免疫抑制剂。这些方式都无法有效治疗 pSS，因此，新的诊疗方法亟待开发。

二、pSS 现阶段靶向治疗的探索

1. B 细胞相关的靶向治疗进展

如前文所述，自身反应性 B 细胞在 pSS 疾病进程中占据了主要作用。利妥昔

单抗能够有效清除外周血中大部分 B 细胞。早期较多的小样本临床研究报道，利妥昔单抗能够有效缓解 pSS 腺体组织中淋巴细胞的浸润，提高患者唾液流率和降低疾病活动度评分。而部分大样本研究表明，利妥昔单抗的使用与安慰剂组相比，患者临床症状和相关评分并无显著的改善。尽管如此，利妥昔单抗仍能明显降低 pSS 患者罹患淋巴瘤的风险。

贝利木单抗和伊利尤单抗是分别针对 B 细胞活化分子 BAFF 和其受体的生物制剂。部分临床试验表明贝利木单抗联合利妥昔单抗能够治疗 pSS，改善相关疾病评分，而单独使用则无明显治疗效果。伊利尤单抗作为新近开发的抗 BAFF 受体抗体备受关注。临床试验表明足够剂量的伊利尤单抗能够改善 pSS 疾病评分，提高患者生活质量。

依帕珠单抗是人源化的抗 CD22 单抗，对系统性红斑狼疮有显著改善作用。CD22 是 B 细胞特有的抑制性受体，该受体活化后能够有效抑制 B 细胞受体信号通路的传导，抑制自身反应性 B 细胞的激活。一项 pSS 临床研究表明依帕珠单抗能够降低 B 细胞的数量。

2. 其他相关靶向治疗进展

pSS 发病过程中，T 细胞在腺体损伤中同样发挥了重要的作用。阿巴西普是 CTLA-4 与 IgG1 Fc 重组蛋白，能够结合 CD80/86 从而阻止 CD28 结合 CD80/86 活化 T 细胞。尽管部分小样本研究发现阿巴西普对 pSS 腺体炎症反应和唾液流率有改善作用，但两个大样本临床研究发现其无显著疗效。而针对 CD40-CD40L 和 ICOS-ICOSL 共刺激信号通路的临床研究也均未取得理想的效果。

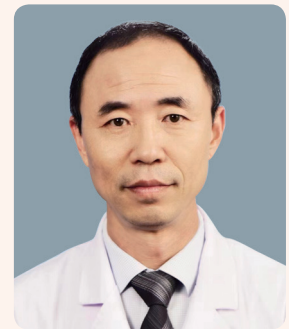
部分炎症细胞因子如 IL-6 在 pSS 中同样发挥了重要的作用，然而几项关于 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 的生物制剂靶向治疗研究中均未见显著疗效。针对 pSS 上调信号通路的相关研究，如 PI3K、BTK、SYK 等的小分子抑制剂靶向干预试验中亦未见疗效。而针对 JAK1 的托法替布临床干预试验仍在进行中。

三、pSS 现阶段靶向治疗研究的不足和展望

现阶段的 pSS 靶向治疗临床研究结果多不甚理想。究其根源，可能包括以下几个因素：首先是所研究药物的靶向性，可能靶向的靶点并非 pSS 发病的关键靶点；其次，是 pSS 诊断标准的滞后性，研究入组的患者多为疾病晚期患者，其腺体功能无法逆转，治疗效果难显现；最后，也可能是最重要的因素，就是目前的评价体系尚需进一步改进和完善。以克服目前应用 ESSDAI 和 ESSPRI 所存在的局限性以及患者的个体差异造成评价体系不够敏感。因此，在未来的临床试验中，早期诊断并建立以唾液腺和泪腺为中心的疗效评价体系，可能是改变 pSS 靶向治疗不理想的重要途径。

四、总结

在目前风湿病治疗的靶向治疗时代，尽管 pSS 已被明确证明是一种自身免疫性外分泌腺炎，但仍缺乏有效的靶向治疗 pSS 的方案。pSS 早期诊断，早期干预并建立以唾液腺和泪腺为中心的疗效评价体系，有望改变 pSS 靶向治疗不理想的现状。



石柱秀 教授

主任医师、博士研究生导师。现任厦门大学附属第一医院风湿免疫科主任，科研部主任。加拿大蒙特利尔大学医学中心博士，美国 Trudeau 研究所博士后。

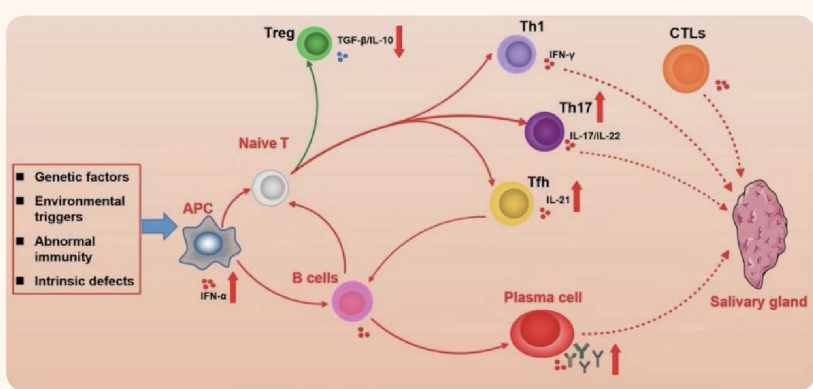


图 1 干燥综合征的发病机制

Filgotinib、Lanraplenib 和 Tirabrutinib 治疗干燥综合征的比较研究

【据《Rheumatology (Oxford)》2022 年 4 月报道】题：Filgotinib、Lanraplenib 和 Tirabrutinib 应用在干燥综合征随机、双盲、安慰剂对照 II 期临床试验研究的安全性和有效性 (英国西部大医院 作者 Elizabeth Price 等)

英国的研究人员评价非戈替尼 (filgotinib)、蓝若普尼 (lanraplenib) 和替鲁替尼 (tirabrutinib) 在治疗活动性干燥综合征 (SS) 患者的安全性及疗效。

这项多中心双盲研究随机抽取活动性原发性或继发性干燥综合征患者 [EULAR 干燥活动指数 (ESSDAI) ≥ 5] 接受 filgotinib 200 mg (Janus kinase-1 抑制剂)、lanraplenib 30 mg (脾酪氨酸激酶抑制剂) 和 tirabrutinib 40 mg (布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂)，或安慰剂治疗。主要终点为 12 周时患者完成方案规定改善标准 (基于 C 反应蛋白和干燥综合征相关症状) 的比例。EULAR SS 患者报告指数 (ESSPRI) 和 ESSDAI 与基线相比的变化 (CFB) 是次要的终点。研究终点包括疾病相关生物标志物。治疗出现的不良反应作为安全性结局指标。

结果显示，这些患者平均基线 ESSDAI 为 10.1，ESSPRI 为 6.2。其中 150 例患者接受研究药物治疗；125 例完成了 24 周的安慰剂对照治疗。在 12 周时，有 43.3% 的 filgotinib 组达到了主要终点 ($P=0.17$ vs 安慰剂)，lanraplenib、tirabrutinib 和安慰剂组分别为 42.3% ($P=0.16$)，34.7% ($P=0.33$) 和 26.7%。2 个次要终点均未达到。包括免疫球蛋白在内与干燥综合征疾病活动度相关的生物标志物下降。在 ESSDAI ≥ 14 或不使用 DEMARDS/ 激素的亚组中，filgotinib 较基线水平改善 ESSDAI 的作用更显著。大多数药物相关不良事件是 1 级或 2 级。

该研究表明，三种机制不同的药物均被测试，但与安慰剂相比，主要或次要终点均无显著差异。考虑到药物耐受性、亚组分析和生物标志物，这些结果可以认为与假设相符。

(厦门大学第一医院风湿免疫科 陈莉莹 编译)

EULAR 速递: IL-17A/F 抑制剂治疗活动性中轴型脊柱关节炎的疗效和安全性再获肯定

中轴型脊柱关节炎(axSpA)是一种主要累及中轴骨骼的慢性、进展性、炎症性疾病,根据骶髂关节(SIJ)有无结构性病变,可将其分为非放射学axSpA(nr-axSpA)和放射学阳性axSpA,后者又称强直性脊柱炎(AS)。

目前,axSpA的发病机制尚未完全明确,但已有研究证实白介素(IL)-17A和IL-17F等多种细胞因子在其中发挥着重要作用。IL-17F与IL-17A具有约50%的结构同源性和相似的促炎功能,可与其他促炎因子如肿瘤坏死因子(TNF)协同作用放大炎症反应,参与病理性新骨的形成。研究发现,AS患者血清中IL-17A和IL-17F水平显著高于健康对照。临床前研究显示,同时抑制IL-17A和IL-17F能够减少皮肤和关节炎炎症及病理性新骨形成。

Bimekizumab(BKZ)是一种新型人源化单克隆IgG1抗体,能强效、选择性地中和IL-17A和IL-17F,已在银屑病、银屑病关节炎及AS中显示出良好疗效。一项纳入303例活动性AS患者、为期48周、随机双盲、安慰剂对照的IIb期研究(BE AGILE研究)评估了不同BKZ剂量(16 mg、64 mg、160 mg和320 mg)和安慰剂(PBO)对活动性AS患者的疗效和安全性,结果显示,BKZ治疗可快速且持续地改善患者的炎症水平、疾病活动度、身体功能和生活质量,且安全

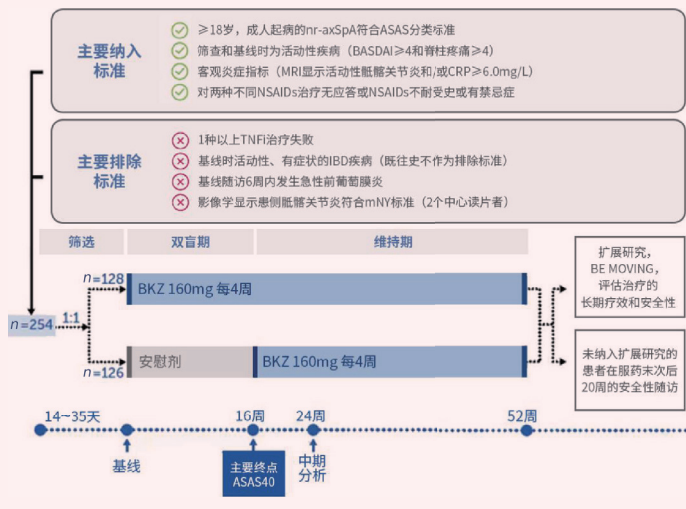


图1 BE MOBILE 1研究流程图

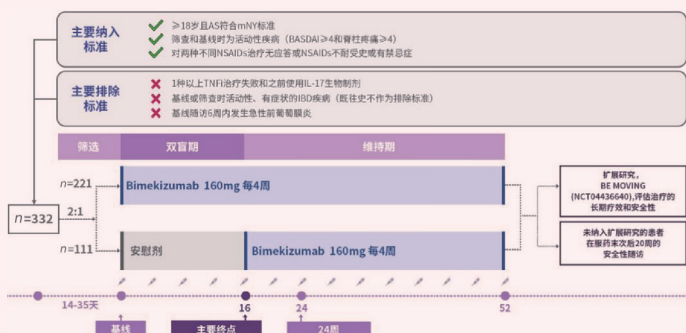


图2 BE MOBILE 2研究流程图

性良好。

BE MOBILE系列研究是第一个将中国患者纳入研究人群的III期研究项目,旨在评估BKZ治疗活动性axSpA疾病谱的疗效和安全性。近日,2022年欧洲抗风湿病联盟(EULAR)年会正在线上召开,会上报告了BE MOBILE系列研究的结果,为BKZ的疗效和安全性提供新证据。

疗效显著

BE MOBILE 1和BE MOBILE 2

研究是为期52周的III期、多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究,分别评估了皮下注射BKZ与安慰剂治疗对非甾体抗炎药或TNF- α 拮抗剂应答不佳或不耐受的活动性nr-axSpA和AS患者的有效性、安全性和耐受性。

在BE MOBILE 1(nr-axSpA)研究中,患者按1:1随机分配至PBO组和BKZ 160 mg每4周1次(Q4W)组,无负荷剂量。在BE MOBILE 2(AS)研究中,所有患者按2:1随机分配至

安慰剂组和BKZ 160 mg Q4W组,无负荷剂量。在第16周评估研究主要终点即ASAS40应答率和所有次要终点。BE MOBILE 1(nr-axSpA)和BE MOBILE 2(AS)研究流程图分别见图1和图2。

BE MOBILE 1研究共纳入254例患者(BKZ组:128例;PBO组:126例),分别有244例和240例患者完成16周和24周试验。BE MOBILE 2研究共纳入332例患者(BKZ组:221例;PBO组:111例),分别有322例和313例患者完成了16周和24周试验。组间患者基线特征在两项研究中均具有可比性。

两项研究均达到主要试验终点:在BE MOBILE 1和BE MOBILE 2研究中,BKZ反应迅速,在第16周时,BKZ 160 mg Q4W组的ASAS40应答率均显著高于PBO组($P < 0.001$)。

两项研究均达到了重要的次要终点:在BE MOBILE 1和BE MOBILE 2研究中,BKZ组在第16周时达到ASAS部分缓解、ASDAS-MI和ASDAS < 2.1 的患者比例明显高于PBO组(所有 $P < 0.001$)。与PBO组相比,BKZ组BASDAI、BASFI评分、夜间脊柱疼痛评分,以及ASQoL评分较基线改善更大(所有 $P < 0.001$)。此外,在第24周时,BKZ组有 $\geq 50\%$ 的患者达到ASDAS < 2.1 。

综上所述,BKZ可快速、显著降低活动性nr-axSpA和

AS患者的疾病活动度,缓解脊柱疼痛,改善患者的身体功能和生活质量。

耐受性和安全性良好

BE AGILE研究显示,在12周的双盲治疗期间,BKZ治疗组报告出现治疗紧急不良事件(TEAE)和严重不良事件(SAE)的比例少于PBO组,BKZ组出现的TEAE包括鼻咽炎、上呼吸道感染、口腔念珠菌病,均为轻中度症状。对BE AGILE及其开放标签扩展研究的事后分析显示,BKZ 160 mg Q4W可为在12周有反应的活动性AS患者提供超过3年的疗效维持,且安全性良好。同样,在BE MOBILE 1和BE MOBILE 2研究中,BKZ的安全性与此前研究中的安全性结果一致,未发现新的安全性信号,表明BKZ治疗活动性nr-axSpA及AS长期耐受性和安全性良好。

总结

IL-17在axSpA发生发展中具有重要作用,而Bimekizumab可特异性地中和IL-17A和IL-17F,阻止其与IL-17受体结合,从而更好地发挥抗炎作用。此次EULAR会议上报道的研究结果与此前的研究一致,表明Bimekizumab可快速且持续地改善活动性nr-axSpA及AS患者的关键体征和症状,具有良好的耐受性和安全性,为活动性axSpA患者提供了一种有前景的治疗选择。

(许赵蒙 董永超 许泽平 编译)

托法替布治疗难治性皮肤炎的长期随访研究

【据《Arthritis Rheumatol》2022年2月报道】题:托法替布治疗难治性皮肤炎的长期随访研究(美国约翰霍普金斯大学作者Julie J Paik等)

一项前瞻性开放设计的临床试验“托法替布治疗难治性皮肤炎(STIR)研究”中证明,使用12周托法替布可以有效改善以皮肤为主要损害的难治性皮肤炎(DM)。本研究旨在报告托法替布使用持续长达96周对难治性皮肤炎的治疗长期随访结果。

研究纳入的衡量标准和测量结果的方法与前期研究相同。研究人员分别在第20周、72周和96周进行评估。纳入后续研究的10例患者其基线人口统计学特征之前都曾在前期研究中报道过。

患者均持续使用托法替布治疗20周。根据ACR/EULAR肌炎反应标准总改善评分(TIS)中位数第20周为35(IQR 32.5~37.5)。鉴于第12周(前期试验的主要终点)的TIS中位数为35(IQR 25~55),这表明托法替布具有持续的后续疗效。其中1名受试者因炎症性关节炎同时加用甲氨蝶呤。

第20周随访后,有7/10(70%)受试者继续使用托法替布治疗平均(1.2 \pm 0.47)年,进入长达96周的随访期。在第72周和第96周时,TIS中位数分别为35(IQR 25~37.5)和25(IQR 20~37.5)。其中较低的TIS中位数是因1名受试者TIS降至15而受影响。有2名受试者继续联合使用甲氨蝶呤治疗。在整个

96周的长期随访中,所有受试者均不需要增加糖皮质激素来治疗疾病复发。值得注意的是,所有受试者在基线时都有充分的治疗强度,并在研究期间保持不变。

与基线水平的平均皮损范围和严重指数(CDASI)为(25.4 \pm 15.0)相比,纳入受试者在使用托法替布治疗96周后CDASI下降到(4.71 \pm 2.63),具有统计学差异($P=0.02$),受试者皮疹也有显著改善。趋化因子(CXCL9/10)水平也在72周时下降,但在96周时呈上升趋势。CXCL9中位数为98.2 pg/ml(IQR 67.2~176);第72周时下降到50.7(IQR 38.6~111)($P=0.04$),第96周时降到65.5(IQR 31.1~156)($P=0.07$)。基线检查时CXCL-10的中位水平为190 pg/ml

(IQR 105~4067),在72周时为130(IQR 79.3~224)($P=0.06$),在96周时为185(IQR 87.3~354)($P=0.07$)。整个随访期,没有发生严重的不良事件,也没有受试者停用托法替布。

这些结果表明,在长达96周的难治性皮肤炎治疗中,托法替布是安全的,且临床上是获益的。总的来说,所有7名受试者在20周和72周时都满足了国际肌炎评估和临床研究的改善(DOI)定义,同时6/7(86%)的受试者在96周时也满足了DOI。7名受试者的总体治疗反应良好。本研究的局限性是小样本、开放性研究设计。

(福建省人民医院 俞烜华 编译
李忆农 审校)

纵横八闽、根系基层， 为福建风湿病事业略添砖瓦 ——福建省免疫学会风湿免疫专业委员会简介



福建省免疫学会风湿免疫专业委员会于2020年12月26日在福建省莆田市成立，第一届委员会选举产生委员119名，其中常务委员29名，常务委员会选举副主任委员6名，分别由陈君敏、林庆衍、赵钟文、陈小青、余莲和许艳芳6位教授担任，选举李忆农教授担任第一届委员会主任委员。专业委员会成立后，在学会领导的正确指导及全体委员的大力支持下，积极开展学术交流、基层培训、科研协作及科普义诊等活动，有效地促进了福建风湿病专业队伍素质的提高，推动了基层风湿病专科的建设，扩大了基层医务工作者和患者对风湿免疫疾病的了解。

学术交流方面：专业委员会成立后，虽然受到疫情影响，依然以多种形式组织、参加省内省外的多种形式的学术交流。

“2021年度风湿免疫疾病诊疗进展巡讲”以系统性红斑狼疮、类风湿关节炎等自身免疫性疾病为专题，进行系列线上、线下讨论，前后50余位学会骨干参加主持或主讲，全体委员参与会议，提高了全体委员对风湿免疫性疾病的研究现状及诊疗进展的了解。2021年度同期开展的“海西免疫大讲坛”，邀请全国各地学科带头人分专题开展线上讲座与讨论，促进了该省风湿病学者与全国各地专家同道的交流和互动，提高了省内风湿病专业人员对新的治疗理念与指南的理解及新技术新药物机理的认识，对培养风湿病临床诊疗思维也大有裨益。

基层义诊与巡讲：福建省免疫学会风湿免疫专业委员会将以加强基层风湿病学科建设作为重要使命。学会成立以来组织省内知名学者开展下基层活动，采取义诊与巡讲相结合的方式，手把手为基层风湿病青年才俊传授临床思路与经验，义诊后再开展的讲座和研讨，将理论与实践相结合，宣传风湿免疫科常见疾病的诊疗规范，受到全省各地的广大风湿病医务工作者和患者的热烈欢迎。

420全民痛风日科普讲座与社区义诊：学会组织了福建医大附属第一医院、

附属协和医院、附属武警医院等多家省级医院参加科普讲座及义诊活动，并借此作为医心向党、服务基层、献礼建党100周年的重要举措。

多中心协作框架的形成：2021年12月3日，以福建省免疫学会风湿免疫专业委员会委员单位为框架的25家医院风湿病相关科室专家参加的第一次多中心研究者在福州永泰召开，会议邀请福州总医院许尚文教授、蒋龚彦就风湿病相关的间质性肺病CT影像学判读与心血管事件相关的颈动脉斑块的评估进行了深入的讲解，并初步制定协作规范，为今后进一步的临床多中心研究打下了基础。

学术年会：2021年度学术会议于2021年12月17—18日在福建省漳州市召开。本次会议采取线上线下相结合的方式举行，学会领导石柱秀、章涛、周明宣、薛原及风湿免疫专业委员会的全体委员均以现场或线上的方式参加了会议。来自北京、上海、重庆、广东、浙江、江苏、江西、云南、湖南、安徽、新疆、四川、山西、吉林的14个省或直辖市的21位省外专家和50余位省内知名学者现场或者线上参加了会议主持或授课，共主办高水准的学术讲座27场，150余位省内外风湿病学者线下交流，线上超5000人全程听会。福建省医师协会风湿免疫科医师分会会长林顺平、福建省中西医结合学会风湿病分会主任委员吴宽裕、福建省中医药学会风湿病分会主任委员赵钟文、福建省海峡医药交流学会风湿病分会主任委员陈真等兄弟学会领导出席会议，湖南湘雅第二医院陈进伟教授、安徽省弋矶山医学院徐亮教授克服疫情影响，赶赴漳州参加学术交流。

高水准的年度学术会议进一步提高了全省风湿病专业医师队伍的理论水平，促进了福建风湿病专科的队伍建设，加强了各委员单位的学术交流与协作。

虽然刚刚成立一年多，年轻的福建省免疫学会风湿免疫专业委员会已经展现出她矫健的身姿和蓬勃的活力，多中心协作的开展、走基层活动的深入、省际学术平台的搭建、一年一度的学术大会，将为福建风湿病事业的发展呈现一份自己的光和热。（陈莉莹报道）

◀上接第1版

反应，并维持至52周。Deucravacitinib(BMS-986165)是另一种选择性TYK2抑制剂，与目前获批的抑制剂（均与JAK催化结构域结合）不同，deucravacitinib靶向假激酶或调节结构域，从而可能提高选择性。根据一项关键III期临床试验的结果，在治疗中重度斑块状银屑病方面，Deucravacitinib优于安慰剂和阿普斯特（磷酸二酯酶4抑制剂）。一项II期临床试验的结果表明，其治疗活动性PsA有效，安全性良好。

SLE中的JAK抑制

目前正在评估JAKi在SLE中的应用（见图1）。桥接固有和适应性免疫系统的细胞因子及激活T细胞-B细胞相互作用的细胞因子可能是SLE中JAKi的靶标。一项Ib/IIa期试验的结果表明，SLE患者对托法替布的免疫应答受STAT4风险等位基因rs7574865[T]调节，该等位基因与重度SLE表现相关。在携带STAT4风险等位基因的SLE患者中，托法替布与IFN应答基因低表达及低密度粒细胞和中性粒细胞NETosis比例降低相关，而在不携带STAT4风险等位基因的患者中，托法替布与多个T细胞亚群中的低度活化和检查点标志物相关，如CD103、CXCR3、诱导型共刺激分子(ICOS)和程序性细胞死亡蛋白1(PD1)。在一项IIb期巴瑞替尼临床试验中，尽管接受了标准治疗但仍表现出皮肤和关节症状的活动性SLE患者中，巴瑞替尼(4mg)组在第24周达到关节或皮肤症状消退的患者多于安慰剂组。除了达到主要终点，根据SLE应答指数标准，巴瑞替尼治疗也获得了应答。正在评估巴瑞替尼治疗SLE疗效的III期试验BRAVE I和II目前正在进行中(NCT03616912和NCT03616964)。此外，JAK1和TYK2抑制剂brepocitinib也在进行SLE II期临床试验(NCT03845517)。

JAK抑制的安全性问题

在美国食品药品监督管理局(FDA)于2021年发布警告之前，一致认为JAKi的短期和长期安全性与bDMARD相当。作为强效免疫抑制剂，感染（包括机会性感染）的发生率与bDMARD相当，但带状疱疹感染的发生率除外，其在JAKi中略高。托法替布和巴瑞替尼随机对照试验的分析结果表明，感染风险可能存在剂量依赖性。随访时间长达9.5年的托法替布长期安全性研究表明，感染、机会性感染、严重感染、恶性肿瘤、血栓形成或心血管疾病的发生率未随时间发生变化。在5项III期试验的综合安全性分析中，除乌帕替尼组带状疱疹和肌酸磷酸激酶升高的风险高于阿达木单抗组外，乌帕替尼与MTX和阿达木单抗的短期和长期安全性相当。近期的研究结果导致了不良的影响，FDA于2021年9月发布了关于JAKi与TNF拮抗剂相比，死亡、重大心血管不良事件(MACE)、恶性肿瘤和血栓形成风险增加的更新黑框警告。它还将所有获批用途限制于对一种或多种TNF阻滞剂无应答或不能耐受的某些患者。尽管该研究仅比较了托法替布与阿达木单抗，但FDA担心JAKi的类效应，并将警告扩展至美国批准用于治疗炎症性疾病的另外两种JAKi，

即巴瑞替尼和乌帕替尼。使用不同JAK亚型选择性的抑制剂或在不同疾病中使用JAKi是否会改善心血管和致癌风险显然值得进一步研究。此外，在TNF拮抗剂失败或不适用的临床情况下，其他生物制剂和JAKi之间的选择尚不清楚。

一些与JAKi相关的不良事件可通过使用JAK-STAT信号传导的细胞因子阻断相关机制进行预测，这可以解释严重和（或）机会性感染（如带状疱疹）的风险。然而，血栓栓塞的发生虽然相对罕见，但却是一种非预期且无法解释的事件，尚不清楚该事件是否涉及凝血-纤溶系统或血小板和内皮细胞的活化。因此，尽管JAKi口服给药方便，但仍应慎重考虑。应针对感染、心血管疾病、血栓形成和恶性肿瘤等因素进行充分的筛查。JAKi应由能够对不良事件进行系统性管理的医生给药。JAKi的使用禁忌证与药理学和药理学特征及不良事件相关，包括：重度活动性感染（急性或慢性），潜伏性结核和机会性感染（明显除外COVID-19），活动性恶性肿瘤，重度器官损害（包括重度肝脏或肾脏疾病），妊娠和哺乳，以及静脉血栓栓塞病史。已在一些适应证中评估了JAKi在儿童中的安全性和疗效。托法替布目前已在美国获批用于治疗多关节型JIA，正在系统性JIA中进行研究(NCT03000439)。一般而言，不建议JAKi与bDMARD或强效免疫抑制剂（如环孢素和他克莫司）联合使用，因为这些联合用药可能过度抑制免疫系统，并不可接受地增加感染和淋巴瘤的风险。最后，对于已知风险，包括感染、心血管疾病、血栓形成和恶性肿瘤，应在治疗期间进行适当和定期的计划监测。需要进行关于感染和恶性肿瘤（如淋巴瘤）发生的长期安全性研究。

结论

JAKi通过抑制STAT介导的多种细胞因子的信号通路，对多种高度异质性疾病发挥免疫调节作用。因此，靶向细胞因子及其信号转导的基于机制的治疗带来了难治性系统性自身免疫性疾病治疗策略的范式转变。JAKi的成功促进了对免疫细胞中细胞内信号转导及其与病理过程相关性的研究，以及正在进行临床试验的靶标抑制剂（包括脾酪氨酸激酶、Bruton酪氨酸激酶和IL-1受体相关激酶4）的开发。值得注意的是，一些JAKi对Tec家族酪氨酸激酶（利托替尼）和脾酪氨酸激酶(gusacitinib)也有活性。然而，该领域的首要研究应是改善治疗策略，包括维持疗效和安全性平衡的策略，以及在治疗开始时彻底实施筛查，并在治疗期间进行监测。此外，基于机制的靶向治疗最终能够完全停用或避免在某些自身免疫性疾病中使用糖皮质激素。在许多疾病中，强化和适当的诱导治疗是实现疾病缓解和维持缓解而不损伤器官（包括关节和脊柱）的先决条件。在持续缓解后，经过适当和严格的临床试验，无药物缓解甚至治疗后期治愈也许成为可能。然而，调节从缓解到治愈转变的因素可能不仅存在于免疫系统中，也存在于间充质、肠道、神经和代谢系统中。JAKi靶向多种细胞因子、生长因子和内分泌因子，因此可能具有调节某种抑制向治愈转变的活性因子的潜力。阐明这些因素和调节这些因素的方法可能是解决自身免疫性疾病管理中的挑战和未满足需求的重要策略。

小分子靶向药物在系统性红斑狼疮治疗中的机制及前景

福建医科大学附属第一医院 陈财铭 许艳芳

JAK/STAT (信号转导因子和转录激活因子) 通路是超过 50 种细胞因子的细胞内信号级联的一个中心, 可以结合到 I 型和 II 型细胞因子受体, 它是介导几乎所有细胞类型的增殖、分化、成熟、激活、迁移和存活的最重要细胞内信号传导通路之一。已知存在 4 种 JAKs (JAK 1-3 和 TYK2) 和 7 种 STAT 蛋白质 (STAT 1-4、STAT 5A 和 5B、STAT 6)。许多细胞因子, 比如 ILs、IFNs、克隆集落和生长因子, 结合到它们的受体 (I / II 型) 时并没有表现出酶的活性。而细胞因子受体的参与才激活 JAK 酶, 可以彼此互相磷酸化, 受体的细胞质结构域的酪氨酸残基磷酸化, 为 DNA 结合蛋白质的 STAT 家族提供结合位点。一旦激活, STATs 进行酪氨酸磷酸化并形成同源或者异源性 STAT 二聚体, 迁移到细胞核并激活基因转录。除了 JAK3 局限于造血细胞, 其他 JAKs 发现于几乎所有细胞类型。不同的细胞因子和生长因子有偏向激活不同 JAKs 和招募不同的 STATs。

JAK 抑制剂 (JAKi) 中托法替布和巴瑞替尼都是第一代的 JAKi, 托法替布是 JAK1/3 抑制剂并部分抑制 JAK2, 巴瑞替尼是 JAK1/2 抑制剂, 非戈替尼是新一代的选择性 JAK1 抑

制剂。

已知 IFNs 和多种细胞因子参与了系统性红斑狼疮 (SLE) 的发病机制。IFN 刺激基因转录 (IFN 标记) 在 SLE 和皮肤型狼疮患者中过度表达。GWAS 已经确定了一系列的 SLE 的易感基因, 包括 STATs。其中 STAT4 基因多态性与 SLE 易感性和更加严重表现比如肾脏疾病, 以及自身抗体比如抗 dsDNA 的合成等相关。细胞因子信号传导抑制子 1 (SOCS1) 在调节细胞内细胞因子信号传导上发挥重要作用。最近研究表明 SLE 患者的 PMBC 的 SOCS1 mRNA 表达和蛋白质水平是减少的。SOCS1 mRNA 表达与 SLE 疾病活动度呈现负相关。SLE 患者的 SOCS1 蛋白质水平下降与 STAT1 激活增加和 MHC-II 类表达增多相关。在 LN 患者的肾脏组织和狼疮小鼠中, 肾小球细胞的 SOCS1 表达减少, 但是 JAK2/STAT1 是过度表达。这些发现表明 SOCS1 的下调与 JAK2/STAT1 激活相关, 并最终导致肾脏炎症和纤维化。另外, 离体研究和小鼠研究也表明了 SOCS1 的异常, 可能是通过 IFN 通路的激活, 也与 SLE 的皮肤和中枢神经系统疾病相关。发现 SLE 患者循环 CD4⁺T 细胞中 STAT5 磷酸化 pSTAT5 和 STAT1 蛋白表达“特征”与传统的调节性

亚群 (Tcon) 和活化的调节性亚群 (aTreg) 之间的稳态失衡相关, 以及与随访期间时间调整的累积疾病活动度相关。根据细胞因子受体相关细胞内下游信号的了解, 一个对多种细胞因子包括 IFNs 的同时抑制的新方法是抑制参与信号传导的激酶, 比如 jakinibs。初步数据显示, JAK 抑制剂, 特别是 JAK2 和 JAK3 抑制, 在小鼠和人类狼疮表现出有效性。2020 年 Matthew Baker 等完成评估非戈替尼 (filgotinib) 和 lanraplenib (SYK 抑制剂) 在狼疮膜性肾病患者安全性和有效性的 II 期随机双盲多中心研究, 由于纳入病例数少 (预计纳入 32 例, 实际纳入 9 例), 但仍然发现非戈替尼 16 周治疗降低了蛋白尿, 没有报道与药物可能相关的 SAEs。2021 年 Jaeseon Lee 等发现了巴瑞替尼可以减轻 SLE 的小鼠模型的自身免疫表现, 比如脾大、淋巴结病、蛋白尿和全身自身免疫, 包括循环自身抗体 (抗 dsDNA、IgG、IgG2a)、促炎症性细胞因子 (包括 IL-6、BAFF 和 IL-17) 分泌下调和足细胞损伤减轻。通过减轻 B 细胞分化 [总 T 细胞和 CD8⁺T 细胞显著减少, 双阴性细胞 DNT CD4⁺CD8⁻ 数量减少, 总 B (CD19⁺) 细胞没有影响], 还有脾细胞的 Treg 细胞和 Tfr

细胞比例显著增加, 但是它们的绝对数量及 Tfh 的绝对数量和比例都没有显著差异, 由此通过减少 DNT 细胞的同时增加 Treg 和 Tfr 细胞来调节狼疮致病性 T 细胞群的异常扩增, 减轻肾脏炎症和恢复在炎症刺激下的足细胞紊乱的细胞骨架结构 (nephrin、podocin 和 synaptopodin)。

2021 年 Sarfaraz A.Hasni 等完成了 Janus 激酶抑制剂托法替布在 SLE 的 I 期双盲随机安全性试验。30 例患者按 2 : 1 随机进入托法替布 (5mg bid) 或安慰剂。研究主要结局是托法替布的安全性和耐受性。次要结局包括临床应答和机制研究。发现托法替布在 SLE 时安全的, 也发现托法替布可以改善与 SLE 早发动脉粥样硬化症心脏代谢性和免疫性指标。托法替布可以改善高密度脂蛋白水平 ($P=0.0006$, $95\%CI$ 4.12 ~ 13.32) 和颗粒数量 ($P=0.0008$, $95\%CI$ 1.58 ~ 5.33), 改善动脉僵硬度和内皮细胞依赖性血管舒张, 以及减少 I 型 IFN 基因标记、低密度粒细胞和循环 NETs。有些改善在具有 STAT4 风险等位基因 (与更加严重 SLE 和 CV 事件风险增加相关) 的患者中更加强烈。托法替布组观察到的大部分 AEs 是轻度 (16/43) 和中等 (5/43) 上呼吸道感染,



许艳芳 教授

医学博士, 主任医师、教授、博士研究生导师, 曾于法国斯特拉斯堡大学留学。现任福建医科大学附属第一医院肾内科行政副主任、血液净化研究中心主任、科研处副处长, 世界华人肾脏内科医师协会常务委员, 中国医师协会肾脏内科医师分会青年副主任委员, 福建省免疫学会风湿免疫专业委员会副主任委员, 福建省医学会肾脏病学分会常务委员等。

自限性或者口服抗生素后好转。没有带状疱疹再激活、BK 病毒血症或者深静脉血栓事件被记录。试验中两组均没有患者出现疾病炎症发作标志。

综上所述, 针对 JAK/STAT 信号通路的抑制剂有望成为系统性红斑狼疮治疗的新的手段之一。

短消息

非戈替尼联合 DMARDs 可改善活动性类风湿关节炎患者的功能及健康相关生活质量

该分析纳入了 3 项随机双盲多中心 III 期临床研究 (FINCH 1、FINCH 2 和 FINCH 3)。对上述临床试验获得的患者报告结局 (PROs) 进行事后分析。包括健康评估问卷 (HAQ-DI)、SF-36 量表 (躯体健康和精神健康状况)、慢性疾病治疗功能评估疲劳量表 (FACIT 疲劳)、类风湿关节炎工作效率和活动障碍问卷 (WPAI-RA) 及患者疾病活动总体评估 (PtGA)。

该研究表明, 对于未服用过甲氨蝶呤 (MTX) 或 MTX/bDMARD 应答不佳的 RA 患者, 每日服

用 1 次 200 mg 或 100 mg 的非戈替尼, 与 MTX 或 csDMARDs 联合使用, 可快速持续改善功能状态、健康相关生活质量 (HRQL)、疲劳、工作效率和疾病活动。其中对 MTX 反应不佳的患者, 非戈替尼联合 MTX 治疗的疗效与阿达木单抗加 MTX 相似或更好, 可持续至 52 周。使用任一剂量的非戈替尼在 PRO 的改善方面, 与安慰剂相比都具有显著性差异。总的来说, 在这些探索性分析中, 用 200 mg 的非戈替尼加

MTX 或 csDMARDs 治疗对 MTX 初治、MTX-IR 和 bDMARD-IR 患者的每种 PRO 都有更大的益处。而 MTX 初治患者中, 非戈替尼 200 mg 治疗也要优于 MTX 单药治疗。该分析结果与其他 JAK 抑制剂包括托法替尼、巴瑞替尼和乌帕替尼的其他 III 期试验中观察到的结果相似。

目前正在进行一项扩展试验 (FINCH 4, NCT 03025308), 以评估完成这 3 项研究的患者的长期结局。(美国约翰霍普金斯大学风湿科 Clifton O. Bingham III 等. Arthritis Res Ther.2022 年 1 月)(陈小青编译)

风湿免疫专刊长期合作伙伴

SPH 上海医药 · 上药销售
SHANGHAI PHARMA SPHSALES

纷乐®
(硫酸羟氯喹)

Lilly

RemeGen
荣昌生物

先声药业
Simcere
Irem6d
艾得辛®

朗生
Lansen
帕夫林
白芍总苷胶囊