

类风湿关节炎新靶点药物治疗进展

赵智明, 蔡辉*

(南京军区南京总医院中西医结合科, 江苏 南京 210002)

【摘要】 类风湿关节炎(RA)是一种异质性疾病, 多种细胞参与发病并最终导致关节破坏, 但其病理生理过程尚不明确, 可能涉及遗传和(或)环境因素。近年来, 随着基础研究深入, RA治疗有了显著进展, 除传统抗风湿药物(DMARDs), 生物制剂已扩展了RA治疗手段。笔者主要综述近年来该领域药物治疗现状。

【关键词】 类风湿关节炎; 生物制剂; B细胞; T细胞; 滑膜成纤维细胞; 细胞因子

【中图分类号】 R971.1

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2016)06-0011-06

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2016.06.003

Advances in drug treatment of new targets for rheumatoid arthritis

ZHAO Zhi-ming, CAI Hui*

(Department of Integrated TCM and Western Medicine, General Hospital of Nanjing Military Command, Nanjing, Jiangsu province, 210002, China)

【Abstract】 Rheumatoid arthritis is a heterogeneous disease, and a variety of cells are involved in the pathogenesis and ultimately lead to joint destruction, but its pathophysiology is not clear, which may involve genetic and/or environmental factors. In recent years, with the deepening of basic research, there is significant progress in RA treatment. In addition to the traditional DMARDs, biological agents have extended the RA treatment. This article mainly summarizes the present situation of drug treatment in the field of medicine in recent years.

【Key words】 Rheumatoid arthritis; biological agents; B cells; T cells; synovial fibroblasts; cytokines

类风湿性关节炎(RA)是一种常见自身免疫性疾病, 可出现全身并发症, 导致残疾和影响寿命, 增加社会经济成本。RA病理生理过程涉及许多不同类型细胞, 包括巨噬细胞、B细胞、T细胞、软骨细胞、破骨细胞和滑膜细胞, 所有这些都会导致关节破坏。遗传和环境因素均参与其中, 激活免疫系统, 并最终导致持续炎症反应^[1-2]。在病理生理学基础上寻找治疗靶点是多年践行理念。阻滞TNF- α 、IL-6, 抑制T细胞共刺激和B细胞消耗治疗都取得很好临床疗效。其他针对细胞因子拮抗疗法也都表现出很好疗效^[3-4]。

1 针对B细胞靶点

B细胞耗竭疗法表现出很好临床疗效, 可以明

显改善RA患者症状和体征。利妥昔单抗是一种嵌合型抗CD₂₀单克隆抗体, 特异性识别骨髓前B细胞向B记忆细胞转变阶段淋巴细胞。最早被用于非何杰金淋巴瘤, 2004年^[5]发表RA中对照研究结果。利妥昔单抗诱导抗体依赖细胞介导细胞毒作用、补体依赖细胞毒作用和B细胞凋亡。B细胞激活血清标记物包括RF、ACPA以及IgG水平等均可作为利妥昔单抗治疗反应标志^[6]。血清中RF和ACPA阴性患者对利妥昔单抗治疗反应差, 提示这类患者病情活动并非以B细胞介导作用为主^[7]。虽然利妥昔单抗不能清除完全成熟浆细胞, 但是重复多次给药仍会导致免疫球蛋白特别是IgG下降, 可能增加机会感染风险。部分未受抗原刺激B细胞、核幼稚B细胞会在药物治疗后再次增殖。

[收稿日期] 2016-05-15

[基金项目] 南京军区南京总医院科研项目资助(2013056)

[作者简介] 赵智明, 主治医师, 博士研究生; 研究方向: 中西医结合风湿免疫病方向; Tel: 13770686695; E-mail: 13770686695@163.com

[通讯作者] *蔡辉, 主任医师, 教授, 博士生导师; 研究方向: 风湿免疫病; Tel: 13951951810; E-mail: njzy_caihui@163.com

针对 CD₂₀ B 细胞清除治疗会影响很多其他细胞, 这些细胞可能依赖 TNF- α 及 IL-6。对 CD₂₀ 阳性非 B 淋巴细胞清除以及通过消除 B 细胞阻止抗原递呈会通过影响协同刺激信号而影响 T 细胞激活。B 细胞清除不仅仅影响抗体生成, 同时可以通过抑制抗原递呈、清除共刺激信号细胞群以及抑制 TREG 细胞激活进而抑制 T 细胞激活^[8]。

利妥昔单抗诱导 B 细胞清除在 RA 治疗中作用已经被多个大型随机临床对照试验所证实。主要临床疗效反映在临床疾病活动度下降以及实验室指标好转, 影像学进展停止以及生活质量指数提升。这些研究包括 IMAGE 研究^[9], SERENE 研究^[10] 和 MIRROR 研究^[11] 等。

利妥昔单抗单药治疗即可获得良好疗效, 与甲氨蝶呤同用可以取得更为满意临床治疗效果。与来氟米特等其他抗风湿药物 (DMARDs) 同用效果相似, 但缺乏头对头大型研究结果^[12]。

在欧洲, 利妥昔单抗必须在至少一种抗 TNF 治疗失效之后才能使用。在 2012 ACR 指南中利妥昔单抗已经被推荐为一线生物制剂, 用于传统合成 DMARDs 治疗失效中重活动度患者以及包含预后不良因素患者^[13]。

2 针对 T 细胞靶点

T 细胞完全激活需要 2 种信号刺激, 一种是来自抗原递呈细胞 MHC 限制肽复合物, 另一种是 T 细胞表面及 APC 表面协同刺激因子。T 细胞表面主要是 CD₂₈, APC 表面主要是 CD₈₀ 和 CD₈₆^[14]。

阿巴他塞 (Abatacept) 是人 CTLA4-IgFc 融合蛋白, 特异性结合 APC 细胞表面 CD_{80/86}, 竞争性抑制其与 CD₂₈ 结合。阻断 CD₈₀/CD₈₆-CD₂₈ 相互作用限制并下调 T 细胞激活。阿巴他塞能通过抑制 T 细胞继而抑制 B 细胞激活和产生抗体, 共同减弱 T 细胞介导破骨细胞激活, 减少 T 细胞、B 细胞和巨噬细胞释放细胞因子。最终可以达到降低疾病活动度、降低炎症标记物水平以及阻止骨破坏。临床研究发现, 经阿巴他塞治疗后 1~4 个月就可以看到显著疗效。阿巴他塞在 ACPA 阳性患者中疗效更为确切^[15]。

AIM 研究^[16] 表明, 在未接受生物制剂治疗甲氨蝶呤疗效不佳患者中, 治疗 24 周后, ACR₂₀, ACR₅₀ 和 ACR₇₀ 反应率分别为 68%, 40%, 20%, 对照安

慰剂组为 40%, 17%, 6.5%。ATTEST 研究^[17] 提示阿巴他塞与一线 TNF 抑制剂疗效相当, 并部分显示出较英夫利昔单抗更好疗效。ATTAIN 研究^[18] 则认为阿巴他塞可以作为 TNF 治疗失败之后可选手段, 该研究发现在英夫利昔单抗治疗失败后阿巴他塞依然有效。TNF 治疗失败后可以即刻使用阿巴他塞, 没有清除期限限制^[19]。

针对 T 细胞环孢素 A 疗效有限。环孢素 A 免疫抑制作用源自 T 细胞转录水平抗原 / 丝裂原诱导淋巴细胞因子分泌。CsA 与抑免蛋白形成复合物阻滞钙离子 / 钙调蛋白依赖丝氨酸苏氨酸磷酸酶钙神经素。失活钙神经素不能激活 NFAT, 进而降低下游淋巴因子基因转录。由于这一通路是依赖 CD₂₈ 途径, 所以 CsA 对钙神经素抑制信号被 CD₂₈ 共刺激削弱, 从而降低 CsA 疗效。

他罗利姆是大环内酯类钙神经素抑制剂, 发现之初用于器官移植后排异反应。其作用机理类似环孢素, 通过结合特异性 T 细胞内蛋白形成复合物阻滞钙神经素磷酸酶阻断 NFAT 通路。他罗利姆用于一线治疗研究很少, 目前主要用于其他 DMARDs 包括生物制剂治疗失败补救治疗。单药 3 mg·d⁻¹ 或者与 MTX 联合用药。他罗利姆在 RA 治疗中地位和作用逐步得到确认, 韩国日本都有相应研究报道^[20-21]。

3 针对细胞因子靶点

3.1 TNF- α

TNF- α 在 RA 发病中重要地位促成针对 TNF- α 治疗生物制剂出现。RA 患者滑液中 TNF- α 是超过表达。TNF- α 转基因鼠能够自发出关节炎。临床研究已经证实 TNF 阻滞剂治疗 RA 疗效确切。这也为越来越多诊断 TNF 治疗提供了思路和靶点^[22]。

第一个生物 DMARD (bDMARD) 是英夫利昔单抗。是由鼠类可变区和人类 TNF 抗体恒定区嵌合而成。由于其在临床产生良好疗效, 促使其他 TNF 抑制剂迅速发展。

英夫利昔单抗通常每 4 ~ 8 周静脉给药 1 次, 临床研究表明其与 MTX 合用会迅速减轻临床症状, 改善影像学进展, 改善躯体功能。且有证据表明, 其改善影像学进展作用不依赖于临床症状好转^[23]。

依那西普是 1998 年美国研制成功有一个 TNF 抑制剂。是由 TNF 受体 2 (p75TNF 受体) 细胞外

区与人 IgG1 Fc 段通过基因重组技术构建融合蛋白。由于 TNF- α 与有细胞毒作用淋巴毒素共享受体,依那西普可以同时与 TNF- α 和淋巴毒素结合,阻止他们与其受体结合,中和 TNF- α 和淋巴毒素功能。依那西普半衰期为 3~6 d,皮下注射给药 50 mg,1 次/周,或者 25 mg,2 次/周。单用或联合 MTX 用药临床疗效已经得到广泛确认,联用效果优于单独使用依那西普或 MTX。越来越多证据表明,在低活动度 RA 患者中,联合使用依那西普和 MTX 时可以延长依那西普注射间隔时间以及注射剂量^[24]。

多项临床研究^[25]发现英夫利昔单抗和依那西普会产生自身抗体。在 ATTRACT 研究中发现应用英夫利昔单抗患者中 23% 产生了抗核抗体,而安慰剂组是 6%。更有 16% 英夫利昔单抗患者产生双链 DNA 抗体,而安慰剂组则没有。依那西普研究中发现更高比例 ANA 和 dsDNA 阳性比例,而两种药物都有一定比例可逆狼疮样反应患者出现。针对药物本身抗体产生也有报道,针对依那西普抗体产生相对较少,其抗药物抗体临床意义和内涵尚不清楚,有待研究。MTX 联合使用有助于降低上述各种抗体产生。

阿达木单抗是第一个全人源化 TNF 单克隆抗体。皮下给药半衰期长达 13 d,可以每 2 周给药 1 次。阿达木单抗联合 MTX 在传统 DMARDs 及其他生物制剂治疗失败时使用发挥较好疗效。将 MTX 联合阿达木单抗作为一线治疗药物研究在 24 周时显示出较好疗效。持续观察 76 周,坚持应用 2 种药物患者中,近 90% 维持疾病低活动度,对照组单用 MTX 患者中 80% 维持低活动度,差异显著^[26]。

戈利木单抗是人单克隆抗体,可与溶解性 TNF 及膜结合 TNF 结合。13 d 半衰期,给药频率可以达到 1 次/月。最近 FDA 批准了该药静脉制剂用于 RA 治疗,于 0 周和 4 周时给药,随后每 8 周给药 1 次。戈利木单抗已经证实对 MTX 或至少 1 种 TNF 制剂治疗失败中重度 RA 患者疗效确切^[27]。

赛妥珠单抗是一个聚乙二醇,人源化抗 TNF Fab 片段。由于少了 Fc 部分,不能激活补体或抗体依赖性细胞介导细胞毒性导致凋亡。聚乙二醇化延迟了这种小抗体衍生蛋白消除,延长了药物半衰期(达到 14 d)。赛妥珠单抗皮下注射给药,可以与 MTX 联用或单独给药^[28]。

3.2 IL-6

IL-6 是多功能细胞因子。血清 IL-6 水平和可溶性 IL-6 受体(IL-6R)水平在 RA 活动时是增加,所以通过阻断 IL-6 及其受体对 RA 有治疗作用。

妥珠单抗是人源化抗 IL-6 受体单克隆抗体,单用或与合成 DMARDs 联用均对 RA 治疗有效。近期 EULAR 指南推荐在合成 DMARDs 治疗反应差时,TNF 可作为一线治疗。半衰期 10~13 d,静脉给药,每 4 周 1 次。妥珠皮下制剂已经研制成功,近期可在美国批准上市。妥珠单抗(162 mg)皮下注射,每周 1 次与静脉注射($8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)疗效相似^[29]。

妥珠单抗在 RA 中成功应用为开发针对 IL-6 及其受体新药提供了依据。针对 IL-6 单抗 olokizumab, sarilumab 和 sirukumab 等 3 种 bMDARs 正在进行 II 期临床验证^[30-32]。

3.3 IL-1

IL-1 与 RA 发病密切相关,其血清水平与 RA 疾病活动度相关。IL-1 型受体是一个诱饵受体结合于循环 IL-1,但不影响信号转导。一种该受体拮抗剂已经被确认(IL-1RN),可以中和 IL-1,表现 IL-1 拮抗剂功效。完全抑制 IL-1 需要超过 IL-1 达 10 ~ 100 倍克分子浓度 IL-1RN 才能实现。IL-1 和 IL-1RN 平衡对维持关节正常生理功能和免疫系统动态平衡有重要意义^[33]。

阿那白滞素是天然 IL-1RN 重组形式,半衰期 4~6 h,皮下给药,每天 1 次。由于这种不便,及其临床疗效并不优于 TNF 抑制剂,故在 RA 治疗中应用较少。虽然如此,幼年 RA 和其他自身炎症紊乱中阿那白滞素显示出较好疗效^[33]。

4 针对滑膜成纤维细胞靶点

滑膜衬里层细胞结构特殊,既非上皮细胞也非内皮细胞,缺乏真正基膜。早期,由 2 种不同形态细胞构成:A 型为巨噬细胞样滑膜细胞(MLS);B 型为成纤维样滑膜细胞(FLS)。MLS 是吞噬细胞,源自骨髓髓样前体,包含大量溶酶体。与其他巨噬细胞相似,这些细胞可以清楚关节腔中碎片,承担微生物入侵前哨工作。而 FLS 是间充质细胞,包含大量粗面内质网。它们主要产生细胞外间质,维持滑膜衬里层结构,分泌透明质酸和润滑素(lubricin)等关节滑液主要成分^[34]。大量研究^[34]表明滑膜细胞在 RA 发病中炎症反应、血管翳形成等多方面发

挥重要作用。RA 成纤维样滑膜细胞具有一定侵袭性特征,介导了炎症和关节破坏等过程。微生物碎片可以通过 TLRs 刺激 RAFLS。其中 TLR2, TLR3 和 TLR4 已经得到证实,表达于人 RAFLS。TLR2 激活诱导 VEGF 和 IL-8 产生^[35], TLR2 和 TLR4 激活诱导 IL-15 合成通过 NF- κ B 途径。可见, RAFLS 在 RA 临床表现出现前扮演了哨兵角色,在适应性免疫应答发生和放大中发挥作用^[36]。

包括淋巴细胞化学诱导在内多种化学因子分泌紧随 TLR 配体刺激出现,在 RAFLS 刺激下 CD₄⁺ T 细胞进入滑膜速度得以加快,可能因为趋化因子 Cxcr3 motif 配体 16、趋化因子 IL-16 以及诱导 T 细胞向成纤维细胞移动基质细胞衍生因子 1 等有关。在这样恶性循环下,受刺激 CD₄₀ 配体 /CD₄₀ 系统激活趋化因子进一步从 RAFLS 释放。成纤维细胞和 T 细胞接触发生在感染滑膜中, RAFLS 也不是抗原加工和递呈主要效应细胞,其作用主要在募集 T 细胞到关节局部并且驱动 Th1 和 Th17 参与自身免疫反应。从治疗角度来说,控制成纤维细胞这些功能有重要应用价值,但是目前尚无有效方法付诸实践^[37]。

如前所述, B 细胞在 RA 发病中作为抗原递呈细胞和抗体生成效应细胞发挥极其重要功能。滑膜 B 细胞聚集可能直接归因于 FLS 与 B 细胞相互作用。RAFLS 可表达 B 细胞滋养因子 BAFF 和血管细胞黏附因子 (VCAM-1) 等。FLS 对 B 细胞保留、生存、活化和体液免疫反应贡献表明 RAFLS 在滑膜局部持续免疫反应中发挥重要作用。

MLS 和 FLS 相互作用包括细胞因子分泌和细胞表面受体刺激等在 RA 发生发展中有重要地位。FLS 以其独特结构特征促进 MLS 和 FLS 相互作用。钙黏蛋白作为重要 FLS-FLS 细胞黏附因子,该因子缺乏小鼠关节炎症状得到改善,客观上佐证了改善 FLS 细胞间作用对 RA 治疗有效^[38]。MLS 和 FLS 相互作用可能在软骨侵蚀中非常重要,它们在临近侵袭中心血管翳中都有大量存在^[39]。

RA 是一种自身免疫性疾病,但其主要表现为组织损伤,对免疫系统本身损害有限。FLS 是介导免疫激活和组织损伤重要中介。这一重要地位,让 FLS 可以集成许多刺激因素促进疾病进展,放大炎症反应和组织损伤,通过影响多种细胞募集、生存和分化影响 RA。目前已有治疗手段大多针对免疫

系统。针对间质 FLS 可能提供更加有效治疗手段并避免药物毒性,而对于疾病控制可以从炎症和组织损伤层面得到更好控制。RA 中,衬里层 FLS 在血管翳中大量存在,直接侵犯软骨活化破骨细胞介导骨破坏。而支系成纤维细胞似乎在 RA 发病中扮演不同角色。不像衬里层细胞那样直接与巨噬细胞、破骨细胞和软骨细胞相互作用。这些支系细胞则靠近 T 细胞、B 细胞和内皮细胞,发挥支持和活化这些细胞作用。关于它们具体功能作用还有待进一步研究。

5 单药或联合

在生物制剂得到广泛认可今天, MTX 依然是 RA 治疗首选锚定药物。在患者对 MTX 及其他一般合成 DMARDs 疗效反应不佳时,生物制剂类 DMARDs 联合 MTX 应该作为首选。TNF 抑制剂,阿巴他塞、妥珠单抗,在该特定条件下,利妥昔单抗应该作为一线生物制剂类 DMARDs 应用。在 TNF 抑制剂反应不佳时,首先考虑利妥昔单抗使用,尤其是当患者存在 TNF 抑制剂使用禁忌症比如近期淋巴瘤病史、潜在结核感染风险并不能采用化学药物预防、处在结核流行区域、既往有脱髓鞘病史等,利妥昔单抗应该作为一线生物制剂使用^[40]。如果采用生物制剂单药治疗,已有研究^[41]支持妥珠单抗单药治疗,但大量研究表明所有生物制剂使用应该与 MTX 合用。一种 TNF 抑制剂治疗失败可以换用另一种 TNF 抑制剂,或者其他作用途径生物制剂。托法替尼, Baricitinib (JAK 抑制剂) 是化学合成药物 (属于 sDMARDs) 可能成为下一代补救药物^[42]。

6 结语

过去 20 年是类风湿关节炎治疗飞速发展期。大量新药物出现并应用于临床,取得很好临床疗效。这些发展离不开基础研究与制药企业共同努力。他们在发现新靶点,提升药物功效方面做了大量卓有成效工作。针对新靶点药物研究还在继续,包括针对新细胞及细胞因子药物,比如针对粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子, IL-17、IL-20、IL-21 等。另外,新针对激酶抑制剂治疗手段不断得到开发,可能成为已有 DMARDs 治疗失败重要补救措施。组织特异性治疗手段正在寻找和开发,可能全身毒副作用更小,更有前景。多聚体靶向物、脂质体、纳米颗粒

等给药方式已经在肿瘤治疗中得到应用^[43]。这些手段都有可能成为局部组织靶向给药治疗 RA 方法。

虽然 RA 治疗取得大量成果,即便生物制剂仍然有 30%~40% 对治疗反应不佳,有效缓解患者比例 20%~25%。生物制剂使用也是基于已知参与 RA 发生发展部分机理。固有免疫与适应性免疫之间相互作用以及免疫耐受如何参与 RA 发病知之甚少,限制了我们理解 RA 临床表现及治疗反应个体差异。

不同滑膜细胞分子特征导致不同临床表现以及局部组织特征。滑膜活检可作为一种有效手段,在组织细胞甚至分子层面用于区分不同特征性改变,为选择治疗方法提供依据^[44-45]。但 RA 不单临床表现存在异质性,滑膜病理学改变层面也存在个体差异。要实现治疗个体化,必须在滑膜细胞分子水平与临床表现之间搭建桥梁,阐明个体分子水平特征性与临床表现联系。要实现这一目标,依然任重道远。

【参考文献】

- [1] Galligan C L, Keystone E C, Fish E N. Fibrocyte and T cell interactions promote disease pathogenesis in rheumatoid arthritis[J]. *J Autoimmun*, 2016, 69(5): 38-50.
- [2] Smolen J S, Aletaha D, Redlich K. The pathogenesis of rheumatoid arthritis: new insights from old clinical data?[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2012, 8(4):235-43.
- [3] Catrina A I, Joshua V, Klareskog L, et al. Mechanisms involved in triggering rheumatoid arthritis[J]. *Immunol Rev*, 2016, 269(1):162-74.
- [4] Smolen J S, Collaud B S, Boers M, et al. Clinical trials of new drugs for the treatment of rheumatoid arthritis: focus on early disease[J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(7):1268-1271.
- [5] Moura R A, Graca L, Fonseca J E. To B or not to B the conductor of rheumatoid arthritis orchestra[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2012, 43(3):281-291.
- [6] Yuri O, Niirio H, Shun-Ichiro O, et al. Generation mechanism of RANKL(+) effector memory B cells: relevance to the pathogenesis of rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2016, 18(1):1-10.
- [7] Sellam J, Hendel-Chavez H, Rouanet S, et al. B cell activation biomarkers as predictive factors for the response to rituximab in rheumatoid arthritis: a six-month, national, multicenter, open-label study[J]. *Arthritis Rheum*, 2011, 63(4):933-938.
- [8] Dörner T, Radbruch A, Burmester G R. B-cell-directed therapies for autoimmune disease[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2009, 5(8):433-441.
- [9] Tak P P, Rigby W F, Rubbert-Roth A, et al. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial[J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70(1):39-46.
- [10] Emery P, Deodhar A, Rigby W F, et al. Efficacy and safety of different doses and retreatment of rituximab: a randomised, placebo-controlled trial in patients who are biological naive with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate (Study Evaluating Rituximab's Efficacy in MTX iNadequaterEsponders (SERENE))[J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(9):1629-1635.
- [11] Conway R, Carey J J. Comment on: Efficacy and safety of various repeat treatment dosing regimens of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: results of a Phase III randomized study (MIRROR)[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2011, 50(3):631-632; author reply 632-633.
- [12] Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial[J]. *Arthritis Rheum*, 2006, 54(5):1390-1400.
- [13] Singh J A, Furst D E, Bharat A, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012, 64(5):625-639.
- [14] Koulova L, Clark E A, Shu G, et al. The CD₂₈ ligand B7/BB1 provides costimulatory signal for alloactivation of CD₄⁺ T cells[J]. *J Exp Med*, 1991, 173(3):759-762.
- [15] Peterfy C, Burmester G R, Bykerk V P, et al. Sustained improvements in MRI outcomes with abatacept following the withdrawal of all treatments in patients with early, progressive rheumatoid arthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(8):1501-1505.
- [16] Kremer J M, Genant H K, Moreland L W, et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial[J]. *Ann Intern Med*, 2006, 144(12):865-876.
- [17] Schiff M, Keiserian M, Coddling C, et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate[J]. *Ann Rheum Dis*, 2008, 67(8):1096-1103.
- [18] Hassett A L, Li T, Buyske S, et al. The multi-faceted assessment of independence in patients with rheumatoid arthritis: preliminary validation from the ATTAIN study[J]. *Curr Med Res Opin*, 2008, 24(5):1443-1453.
- [19] Schiff M, Pritchard C, Huffstutter J E, et al. The 6-month safety and efficacy of abatacept in patients with rheumatoid arthritis who underwent a washout after anti-tumour necrosis factor therapy or were directly switched to abatacept: the ARRIVE trial[J]. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68(11):1708-1714.
- [20] Park E Y, Lee S G, Park E K, et al. Drug survival and the associated predictors in South Korean patients with rheumatoid

- arthritis receiving tacrolimus[J]. Korean J Intern Med, 2016, Apr6;doi:10.3904/kjim, 2015, 385.
- [21] Nakajima A, Inoue E, Taniguchi A, et al. Effectiveness of tacrolimus in comparison with methotrexate or biologics in propensity score-matched patients with rheumatoid arthritis[J]. Mod Rheumatol, 2016;1-32.
- [22] Roubille C, Richer V, Starnino T, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis[J]. Ann Rheum Dis, 2015, 74(3):480-489.
- [23] Alten R, van den Bosch F. Dose optimization of infliximab in patients with rheumatoid arthritis[J]. Int J Rheum Dis, 2014, 17(1):5-18.
- [24] Smolen J S, Nash P, Durez P, et al. Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomised controlled trial[J]. Lancet, 2013, 381(9870):918-929.
- [25] Kobelt G, Jönsson L, Young A, et al. The cost-effectiveness of infliximab (Remicade) in the treatment of rheumatoid arthritis in Sweden and the United Kingdom based on the ATTRACT study[J]. Rheumatology (Oxford), 2003, 42(2):326-335.
- [26] Burmester G R, Mariette X, Montecucco C, et al. Adalimumab alone and in combination with disease-modifying antirheumatic drugs for the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: the Research in Active Rheumatoid Arthritis (ReAct) trial[J]. Ann Rheum Dis, 2007, 66(6):732-739.
- [27] Cohen M D, Keystone E C. Intravenous golimumab in rheumatoid arthritis[J]. Expert Rev Clin Immunol, 2014, 10(7):823-830.
- [28] Schiff M H, von K J, Goldblum R, et al. Rheumatoid arthritis secondary non-responders to TNF can attain an efficacious and safe response by switching to certolizumabpegol: a phase IV, randomised, multicentre, double-blind, 12-week study, followed by a 12-week open-label phase[J]. Ann Rheum Dis, 2014, 73(12):2174-2177.
- [29] Smolen J S, Landewé R, Breedveld F C, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update[J]. Ann Rheum Dis, 2014, 73(3):492-509.
- [30] Takeuchi T, Tanaka Y, Yamanaka H, et al. Efficacy and safety of olokizumab in Asian patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis, previously exposed to anti-TNF therapy: Results from a randomized phase II trial[J]. Mod Rheumatol, 2016, 26(1):15-23.
- [31] Cooper S. Sarilumab for the treatment of rheumatoid arthritis[J]. Immunotherapy, 2016, 8(3):249-50.
- [32] Zhuang Y, de Vries D E, Xu Z, et al. Evaluation of disease-mediated therapeutic protein-drug interactions between an anti-interleukin-6 monoclonal antibody (sirukumab) and cytochrome P450 activities in a phase 1 study in patients with rheumatoid arthritis using a cocktail approach[J]. J Clin Pharmacol, 2015, 55(12):1386-1394.
- [33] Lee Y H, Bae S C. Associations between interleukin-1 and IL-1 receptor antagonist polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis: A meta-analysis[J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2015, 61(8):105-111.
- [34] Mor A, Abramson S B, Pillinger M H. The fibroblast-like synovial cell in rheumatoid arthritis: a key player in inflammation and joint destruction[J]. Clin Immunol, 2005, 115(2):118-128.
- [35] Bottini N, Firestein G S. Duality of fibroblast-like synoviocytes in RA: passive responders and imprinted aggressors[J]. Nat Rev Rheumatol, 2013, 9(1):24-33.
- [36] Jung Y O, Cho M L, Kang C M, et al. Toll-like receptor 2 and 4 combination engagement upregulate IL-15 synergistically in human rheumatoid synovial fibroblasts[J]. Immunol Lett, 2007, 109(1):21-27.
- [37] Li Y, Ma S, Tang L, et al. Circulating chemokine (C-X-C Motif) receptor 5(+) CD4(+) T cells benefit hepatitis B e antigen seroconversion through IL-21 in patients with chronic hepatitis B virus infection[J]. Hepatology, 2013, 58(4):1277-1286.
- [38] Lee D M, Kiener H P, Agarwal S K, et al. Cadherin-11 in synovial lining formation and pathology in arthritis[J]. Science, 2007, 315(5814):1006-1010.
- [39] Bromley M, Woolley D E. Histopathology of the rheumatoid lesion. Identification of cell types at sites of cartilage erosion[J]. Arthritis Rheum, 1984, 27(8):857-863.
- [40] Smolen J S, Landewé R, Breedveld F C, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update[J]. Ann Rheum Dis, 2014, 73(3):492-509.
- [41] Mor A, Abramson S B, Pillinger M H. The fibroblast-like synovial cell in rheumatoid arthritis: a key player in inflammation and joint destruction[J]. Clin Immunol, 2005, 115(2):118-128.
- [42] Yamaoka K. Janus kinase inhibitors for rheumatoid arthritis[J]. Curr Opin Chem Biol, 2016, 32(3):29-33.
- [43] Ferrari M, Onuoha S C, Pitzalis C. Trojan horses and guided missiles: targeted therapies in the war on arthritis[J]. Nat Rev Rheumatol, 2015, 11(6):328-337.
- [44] Kelly S, Humby F, Filer A, et al. Ultrasound-guided synovial biopsy: a safe, well-tolerated and reliable technique for obtaining high-quality synovial tissue from both large and small joints in early arthritis patients[J]. Ann Rheum Dis, 2015, 74(3):611-617.
- [45] Pitzalis C, Kelly S, Humby F. New learnings on the pathophysiology of RA from synovial biopsies[J]. Curr Opin Rheumatol, 2013, 25(3):334-344.