

· 风湿免疫疾病的药物治疗专题报道 ·

类风湿关节炎达标治疗中目标的选择及其评估方法

李胜光

(北京大学国际医院 风湿免疫科, 北京 102206)

【摘要】 类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 较完整的达标治疗的基本理念形成于2010年。制定明确的目标, 是完成达标治疗最关键的步骤。目标的科学性及其易评估性非常重要。达到疾病缓解或维持低疾病活动度 (low disease activity, LDA) 已成为目前大多数风湿病学者和临床医师认同的 RA 治疗的目标。2011年美国风湿病学会 (American College of Rheumatology, ACR) 和欧洲抗风湿病联盟 (European League Against Rheumatism, EULAR) 联合制定了 RA 的临床缓解标准, 即疼痛关节数、肿胀关节数、C-反应蛋白、患者对疾病的总体评估均 <1、简化的疾病活动指数 (simplified disease activity index, SDAI) ≤ 3.3 。低疾病活动度有不同的标准, 疾病活动性评分 (disease activity score, DAS), 以28个关节评估的疾病活动性评分 (28-joint disease activity score, DAS28), SDAI 和临床疾病活动性指数 (clinical disease activity index, CDAI) 等评估体系均能用以评估疾病活动性, 每个评估系统的严格与否取决于各自的节点值, 什么样的节点值更适合于 RA 治疗的低疾病活动度的目标有赖于更多的研究提供支持。

【关键词】 类风湿关节炎; 达标治疗; 缓解; 低疾病活动度

【中图分类号】 R593.22

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2019)08-0009-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.08.003

Target selection and evaluation method in the standard treatment of rheumatoid arthritis

LI Sheng-guang

(Department of Rheumatology and Immunology, Peking University International Hospital, Beijing 102206, China)

【Abstract】 The basic principles of treat-to-target in rheumatoid arthritis (RA) was published in 2010. The most critical step in achieving the target is to set a clear goal. The scientific nature of the goal and its feasibility in evaluation is very important. Achieving remission or maintaining low disease activity (LDA) has become the main target in the treatment of RA patients and was currently accepted by most of the rheumatologists and clinicians. In 2011, American College of Rheumatology (ACR) and European League Against Rheumatism (EULAR) jointly formulated the clinical relief criteria for RA: the number of painful joints, swelling joints, C-reactive protein, and the overall assessment of disease by patients were <1, and the simplified disease activity index (SDAI) was less than 3.3. The criteria for low disease activity are varied in different assessment systems, such as disease activity score (DAS), 28-joint disease activity score (DAS28), simplified disease activity index, and clinical disease activity index (CDAI) can be used to assess disease activity in RA patients. The accuracy of each evaluation system depends on their cut off values. Which cut off value of LDA is more suitable for RA treatment depends on more research in the future.

【Key words】 rheumatoid arthritis; treat-to-target; remission; low disease activity

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种慢性、系统性、自身免疫性疾病, 以关节的持续性滑膜炎为主要特征, 若不治疗或治疗不及时, 病程持续进展可致关节骨质侵蚀、破坏和功能丧失,

在我国是重要的致残性疾病。现代医学对 RA 的治疗经历了漫长的发展阶段, 直到2010年达标治疗 (treat to target, 简称 T to T, 或 T2T) 概念被正式提出^[1], 迅速成为了 RA 治疗的普遍性指导原则。基

[收稿日期] 2019-06-06

[基金项目] 北京大学国际医院院内基金重点项目 (YN2018ZD02)

[作者简介] 李胜光, 男, 副主任医师; 研究方向: 风湿免疫; Tel: (010)69006006; E-mail: lishengguang@vip.sina.com

于其理念形成的基本治疗策略毫无例外地体现在美国风湿病学会 (American College of Rheumatology, ACR)、欧洲抗风湿病联盟 (European League Against Rheumatism, EULAR) 及其他专业组织制定的 RA 治疗推荐或指南中^[2-4]。这一概念的提出同时也带动了风湿领域其他疾病, 如强直性脊柱炎、银屑病关节炎, 以及系统性红斑狼疮等的治疗进展。完整的 RA 达标治疗概念包含以下几个要素^[5-6]: ①目标的选择; ②目标的评估方法; ③目标评估的时间; ④达成目标的方法; ⑤如果目标没有实现, 如何调整治疗策略以及医患共同决策等。对于达标治疗, 大多数临床医师最先考虑到的可能是如何及何时选择何种药物, 但是, 达标治疗最重要步骤始于如何为每位患者选择正确的目标, 而目标的制定又完全基于对疾病的全面评估。因此, 本文将主要探讨 RA 患者治疗目标的选择和评估方法。

1 RA 治疗目标的确定

在制定 RA 的治疗决策过程中, 确立治疗目标是选择药物的先决条件。达到疾病缓解或维持低疾病活动度 (low disease activity, LDA) 已成为目前大多数风湿病学专业组织和研究机构认同的 RA 治疗的目标^[6]。也有部分学者将缓解确定为新诊断、短病程或早期 RA 患者的治疗目标, 而将 LDA 确定为确诊的、长病程、进展期 RA 的治疗目标。一些专家认为 RA 的治疗目标应基于疾病的活动度而非疾病持续时间, 因此建议选择 LDA 作为疾病不太可能造成不可逆损害时的治疗目标。例如, 在血清阴性 RA, 如果评估时尚无骨质糜烂或关节破坏性病变发生, 或评估的疾病为非高度活动性, 可选择 LDA 作为其治疗目标; 对于存在合并症的患者或因身体虚弱而无法接受强化治疗的患者, 也应采取 LDA 作为治疗目标。

在临床实践中, 为每一位 RA 患者选择合适的治疗目标是疾病确诊后的首要任务。传统的治疗方法在有效率和疾病缓解深度方面可能不及以生物制剂为主的靶向治疗方法, 但是 RA 的治疗目标可能因病情而异, 也可能因非疾病因素而不同。例如, 虽然某些患者的疾病状态处于高度活动性, 可能需要生物制剂联合口服慢作用抗风湿药物的治疗方能达到疾病缓解, 而其较差的家庭经济条件可能限制其使用价格昂贵同时疗效更好的靶向疗法。面对这

种家庭经济条件较差, RA 疾病活动性较高, 又合并有高血压、糖尿病或者严重肾疾病的患者, 其目标的制定就需要考虑到更多的问题。以上种种情况, 医师与患者共同决策选定合适的目标就显得十分必要。

2 RA 治疗目标的评估方法

早在 20 世纪 50 年代初已有学者提出 RA 的疾病缓解概念^[7], 直到 1981 年美国风湿病协会才首次提出 RA 临床缓解的初步标准^[8]: 满足以下 6 条中的任意 5 条或以上者可定义为 RA 病情缓解: ①无晨僵, 或晨僵时间 < 15 min; ②无乏力; ③无关节疼痛; ④无关节压痛; ⑤无关节或者腱鞘肿胀; ⑥血沉不高。这个标准也被理解为 RA 患者无疾病活动性或者疾病活动性极低。于是有学者提出应该采用可连续记录疾病活动度的指标来评估 RA 患者的病情。1990 年 van der Heijde 等^[9]首次推出了多参数共同参与评估的 RA 疾病活动性评分方法 (disease activity score, DAS), 主要参数包括 Ritchie 关节指数^[10]、关节肿胀数、血沉和患者总体健康状况评估, 包含全部 4 项参数的简称为 D4, 仅包含前面 3 项参数的评估简称为 D3, 均通过各自不同的函数公式计算得分。D3 和 D4 的运算公式虽不一样, 但是得分很接近, 两者也有较好的一致性, 因此使用相同的节点值。后来将 DAS 得分 ≤ 2.4 定义为疾病处于轻度活动状态; $2.4 < DAS \leq 3.7$ 为中度疾病活动度, 而将 $DAS > 3.7$ 则为高度病情活动状态。因为 Ritchie 关节指数要计算全身 66 处关节的肿胀指数和 68 个关节的压痛指数, 耗时费力, 在临床应用方面受到一定限制。1995 年 Prevoo 等^[11]推出了仅包含 28 个关节计数的 RA 疾病活动性评分方法 (DAS28)。DAS28 简化了临床工作流程, 其评估结果与 DAS 相比具有很高的一致性, 在临床工作和研究中很快得到了广泛应用, 并一度成为评估 RA 病情的金标准。

2003 年 Smolen 等^[12]在 DAS28 和 ACR 改善度的基础上提出了简化的疾病活动性指数 (simplified disease activity index, SDAI)。SDAI 是一个数字化指标, 等于以下 5 项参数之和: 基于 28 个关节计数的关节压痛数 (tender joint count, TJC)、关节肿胀数 (swollen joint count, SJC)、患者对疾病活动性的总体评估 [patient global assessment of disease ac-

tivity, PGA, 采用 10 cm 视觉模拟评分法 (visual analogue scale, VAS)]、医师对疾病活动性的总体评估 (physician global assessment of disease activity, MDGA, 采用 10 cm VAS) 以及 C-反应蛋白 (C-reactive protein, CRP, 正常 $<1 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$)。2005 年 Aletaha 等^[13]的研究认为 CRP 对 SDAI 的影响很小, 于是在 SDAI 的基础上将 CRP 去掉, 提出一个新的疾病活动度评价指标——临床疾病活动指数 (CDAI), 并在另一项研究中对 SDAI、CDAI 和 DAS28 在 RA 患者疾病活动性中的效用, 发现三者在判定 RA 患者疾病活动性方面均具有较好的一致性, 均可应于临床实践和临床研究^[14]。近些年也有其他学者做了相似的工作, 对比 SDAI、CDAI 和 DAS28 对 RA 疾病活动的结果, 得出了相同的结论^[15-17]。与 DAS28 相比, SDAI 和 CDAI 没有复杂的运算公式, 只需将几个临床参数简单相加即可, 很受临床医师的欢迎。表 1 总结了不同的 RA 疾病活动性评分系统在不同疾病活动度状态下的节点值, 所有评分系统均针对疾病轻、中、重度活动性定义了节点值, 其中 SDAI、CDAI 和 DAS28 均有疾病缓解状态的对应数值。

表 1 不同疾病活动度评分系统标准的节点值对比

评分系统名称	疾病活动状态	节点标准
SDAI	缓解	≤ 3.3
	低度活动	≤ 11.0
	中度活动	≤ 26.0
	高度活动	> 26.0
CDAI	缓解	≤ 2.8
	低度活动	≤ 10.0
	中度活动	≤ 22.0
	高度活动	> 22.0
DAS28	缓解	≤ 2.6
	低度活动	≤ 3.2
	中度活动	≤ 5.1
	高度活动	> 5.5
DAS	缓解	≤ 1.6
	低度活动	≤ 2.4
	中度活动	≤ 3.7
	高度活动	> 3.7

注: SDAI:简化的疾病活动性指数; CDAI:临床疾病活动性指数; DAS:疾病活动性评分; DAS28:28 个关节计数的疾病活动性评分

表 1 可见, 不同的评估系统具有不同的节点值, 虽然这些评估系统对于疾病活动性方面具有很好的一致性, 但是在定义缓解的节点值方面, 有研究发现, 根据 $\text{DAS28} \leq 2.6$ 的节点值定义的缓解概念, 似乎比 SDAI、CDAI 等其他评估系统显得过于宽松^[18], 而多数学者认为应该把缓解的定义规定得更严格些。因此, 在前述工作基础上, 2011 年 ACR 联合 EULAR 重新定义了 RA 的临床缓解标准^[19], 该标准包括 2 个方面: ① Boolean 算法, 即疼痛关节数、肿胀关节数、CRP、患者对疾病的总体评估 (10 cm VAS) 均 < 1 ; ② 简化的疾病活动指数 (SDAI, 为上述疼痛关节数、肿胀关节数、CRP 及患者对疾病的总体评估之和) ≤ 3.3 , 如果 SDAI < 11 , 则为低疾病活动度 (前述关节计数均采用 DAS28 的关节计数范围)。该定义使得达标治疗的实施更加有据可循。相比过去用得较多的 DAS28, 后续的研究验证了新缓解标准弃用 DAS28 而采用 SDAI, 是更加严格的标准要求使然^[17,19-20]。

无论是 RA 疾病缓解还是达到 LDA, 均可视为 RA 经过治疗后的结局或对治疗的反应。除疾病活动性评估方法外, 疾病改善度也可作为评估 RA 治疗反应的指标。1995 年 ACR 发布了首个 RA 的疾病改善度指标 ACR20, 代表 RA 病情获得 20% 的改善^[21]。ACR20 的具体含义包括关节肿胀数改善达 20%, 关节压痛数改善达 20%, 下列 5 项中有至少 3 项改善达 20%: ① 患者对病情活动的总体评价; ② 医生对病情活动的总体评价; ③ 在 10 cm 比例尺上患者对疼痛程度的评估; ④ 健康评估问卷 (如 HAQ 评分等); ⑤ 急性时相反应物 (如 CRP)。1998 年, 为了表达 RA 病情获得更大程度的改善, 作为评判疾病改善度的指标, ACR20 升级至 ACR50 和 ACR70, 分别代表临床获得 50% 和 70% 的改善度^[22], 后来又升级至 ACR90, 代表疾病获得 90% 的改善。

继 ACR 提出 RA 患者病情改善度之后, 2005 年, 在 DAS 和 DAS28 的基础上, EULAR 也推出了评估 RA 病情改善度的标准, 其内容主要包括 3 方面: 无改善、中等度改善和较好改善^[23]。其中无改善定义为 $\text{DAS} > 3.7$ 或 $\text{DAS28} > 5.1$, 疾病处于高度活动状态, 治疗前后 DAS 或 DAS28 改善幅度 ≤ 0.6 ; 中等度改善定义为 $2.4 < \text{DAS} \leq 3.7$ 或 $3.2 < \text{DAS28} \leq 5.1$, 疾病处于中等活动状态, 治疗前后

DAS 或 DAS28 改善度 >0.6 而 <1.2 ; 较好改善定义为 $\text{DAS} \leq 2.4$ 或 $\text{DAS28} \leq 3.2$, 患者处于低疾病活动度状态, DAS 或 DAS28 改善幅度 >1.2 。

无论是 ACR 的病情改善度还是 EULAR 的病情改善度, 虽说都是一个相对值, 但是获得较大程度改善, 有可能意味着病情缓解或达到 LDA 状态, 例如, 达到 ACR50 改善或 ACR70 改善等; 根据 EULAR 疾病改善度的定义, 获得“较好改善”状态时已经处于 DAS28 的低疾病活动度状态了。

选择不同的缓解标准或 LDA 标准及不同的治疗措施将获得不一样的结果。有研究采用 1981 年 ARA 提出的缓解标准, 给予常规的改变病情抗风湿药物治疗方案, 仅获得 10.8% ~ 18.8% 的缓解率^[8], 而采用靶向治疗药物托法替布每日 4 mg 剂量治疗早期 RA, 以 $\text{CDAI} < 2.8$ 为缓解标准, $\text{CDAI} < 10$ 为 LDA 标准, 结果治疗 48 周时, 缓解率和 LDA 分别达到 40% 和 80%^[24]。总之, 达标治疗是 RA 治疗的重要策略, 我国 RA 患者的达到缓解或低疾病活动状态的比例还远低于国外^[25], 因此, 在我国施行达标治疗任重而道远, 需要风湿病及相关领域医务人员付出艰辛的努力。

【参考文献】

- [1] Smolen J S, Aletaha D, Bijlsma J W, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force [J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(4): 631-637.
- [2] Smolen J S, Landewe R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(6): 960-977.
- [3] Lau C S, Chia F, Dans L, et al. 2018 update of the APLAR recommendations for treatment of rheumatoid arthritis [J]. *Int J Rheum Dis*, 2019, 22(3): 357-375.
- [4] Arayssi T, Harfouche M, Darzi A, et al. Recommendations for the management of rheumatoid arthritis in the Eastern Mediterranean region: an adoption of the 2015 American College of Rheumatology guidelines [J]. *Clin Rheumatol*, 2018, 37(11): 2947-2959.
- [5] van Vollenhoven R. Treat-to-target in rheumatoid arthritis: are we there yet [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2019, 15(3): 180-186.
- [6] Smolen J S, Breedveld F C, Burmester G R, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force [J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(1): 3-15.
- [7] Archer B H. Gold salt therapy, minimal liver damage and remission of rheumatoid arthritis [J]. *N Y State J Med*, 1952, 52(5): 601-603.
- [8] Pinals R S, Masi A T, Larsen R A. Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 1981, 24(10): 1308-1315.
- [9] van der Heijde D M, van't Hof M A, van Riel P L, et al. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score [J]. *Ann Rheum Dis*, 1990, 49(11): 916-920.
- [10] Ritchie D M, Boyle J A, McInnes J M, et al. Clinical studies with an articular index for the assessment of joint tenderness in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Q J Med*, 1968, 37(147): 393-406.
- [11] Prevoo M L, van't Hof M A, Kuper H H, et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 1995, 38(1): 44-48.
- [12] Smolen J S, Breedveld F C, Schiff M H, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2003, 42(2): 244-257.
- [13] Aletaha D, Nell V P, Stamm T, et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score [J]. *Arthritis Res Ther*, 2005, 7(4): 796-806.
- [14] Aletaha D, Smolen J. The simplified disease activity index (SDAI) and the clinical disease activity index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2005, 23(5 Suppl 39): S100-S108.
- [15] Slama I B, Allali F, Lakhdar T, et al. Reliability and validity of CDAI and SDAI indices in comparison to DAS-28 index in Moroccan patients with rheumatoid arthritis [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2015, 16: 268.
- [16] DeJaco C, Duftner C, Wipfler-Freissmuth E, et al. Similar performance of DAS-28, CDAI, and SDAI in rheumatoid arthritis patients with and without sonographic signs of active inflammation in routine clinical practice [J]. *Scand J Rheumatol*, 2011, 40(3): 234-236.
- [17] Dhaon P, Das S K, Srivastava R, et al. Performances of clinical disease activity index (CDAI) and simplified disease activity index (SDAI) appear to be better than the gold standard disease assessment score (DAS-28-CRP) to assess rheumatoid arthritis patients [J]. *Int J Rheum Dis*, 2018, 21(11): 1933-1939.
- [18] Salaffi F, Cimmino M A, Leardini G, et al. Disease activity assessment of rheumatoid arthritis in daily practice: validity, internal consistency, reliability and congruency of the disease activity score including 28 joints (DAS28) compared with the clinical disease activity Index (CDAI) [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2009, 27(4): 552-559.

(下转第 31 页)

- [31] Mohamed A, Romano D, Saveanu A, et al. Anti-proliferative and anti-secretory effects of everolimus on human pancreatic neuroendocrine tumors primary cultures; is there any benefit from combination with somatostatin analogs [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (25): 41044-41063.
- [32] Cives M, Strosberg J, Coppola D. PD1 and PDL1 expression in midgut neuroendocrine tumors [J]. *Neuroendocrinology*, 2016, 103:36-37.
- [33] Kim S T, Ha S Y, Lee S, et al. The impact of PD-L1 expression in patients with metastatic GEP-NET [J]. *J Cancer*, 2016, 7 (5): 484-489.
- [34] Kao Y J, Ghosh M, Schonbrunn A. Ligand-dependent mechanisms of sst2A receptor trafficking; role of site-specific phosphorylation and receptor activation in the actions of biased somatostatin agonists [J]. *Mol Endocrinol*, 2011, 25 (6): 1040-1054.
- [35] Nagel F, Doll C, Pöhl F, et al. Structural determinants of agonist-selective signaling at the sst (2A) somatostatin receptor [J]. *Mol Endocrinol*, 2011, 25 (5): 859-866.
- [36] Wolin E M, Jarzab B, Eriksson B, et al. Phase III study of pasireotide long-acting release in patients with metastatic neuroendocrine tumors and carcinoid symptoms refractory to available somatostatin analogues [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9: 5075-5086.
- [37] Kulke M H, Ruszniewski P, Van Cutsem E, et al. A randomized, open-label, phase 2 study of everolimus in combination with pasireotide LAR or everolimus alone in advanced, well-differentiated, progressive pancreatic neuroendocrine tumors; COOPER-ATE-2 trial [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28 (6): 1309-1315.
- [38] Ferolla P, Brizzi M P, Meyer T, et al. Efficacy and safety of long-acting pasireotide or everolimus alone or in combination in patients with advanced carcinoids of the lung and thymus (LUNA): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18 (12): 1652-1664.
- [39] Bodei L, Kwekkeboom D J, Kidd M, et al. Radiolabeled somatostatin analogue therapy of gastroenteropancreatic cancer [J]. *Semin Nucl Med*, 2016, 46 (3): 225-238.
- [40] Dalm S U, Nonnekens J, Doeswijk G N, et al. Comparison of the therapeutic response to treatment with a ¹⁷⁷Lu-labeled somatostatin receptor agonist and antagonist in preclinical models [J]. *J Nucl Med*, 2016, 57 (2): 260-265.
- [41] Nicolas G P, Mansi R, McDougall L, et al. Biodistribution, pharmacokinetics and dosimetry of ¹⁷⁷Lu-, ⁹⁰Y- and ¹¹¹In-labeled somatostatin receptor antagonist OPS201 in comparison to the agonist ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE; the mass effect [J]. *J Nucl Med*, 2017, 58 (9): 1435-1441.
- [42] Beykan S, Dam J S, Eberlein U, et al. ¹⁷⁷Lu-OPS201 targeting somatostatin receptors; in vivo biodistribution and dosimetry in a pig model [J]. *EJNMMI Res*, 2016, 6 (1): 50.
- [43] Wild D, Fani M, Fischer R, et al. Comparison of somatostatin receptor agonist and antagonist for peptide receptor radionuclide therapy; a pilot study [J]. *J Nucl Med*, 2014, 55 (8): 1248-1252.
- [44] Colao A, Petersenn S, Newell-Price J, et al. A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366 (10): 914-924.
- [45] Gadelha M R, Bronstein M D, Brue T, et al. Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomised, phase 3 trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2 (11): 875-884.

(本文编辑:杨昕)

(上接第12页)

- [19] Felson D T, Smolen J S, Wells G, et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials [J]. *Arthritis Rheum*, 2011, 63 (3): 573-586.
- [20] Martins F M, da Silva J A, Santos M J, et al. DAS28, CDAI and SDAI cut-offs do not translate the same information; results from the Rheumatic Diseases Portuguese Register Reuma [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2015, 54 (2): 286-291.
- [21] Felson D T, Anderson J J, Boers M, et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 1995, 38 (6): 727-735.
- [22] Felson D T, Anderson J J, Lange M L, et al. Should improvement in rheumatoid arthritis clinical trials be defined as fifty percent or seventy percent improvement in core set measures, rather than twenty percent [J]. *Arthritis Rheum*, 1998, 41 (9): 1564-1570.
- [23] Fransen J, van Riel P L. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2005, 23 (5 Suppl 39): S93-S99.
- [24] Singh J A. Tapering Janus kinase inhibitors in rheumatoid arthritis with low disease activity or remission; reality or dream [J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78 (2): 153-154.
- [25] 田新平, 曾小峰. 依托指南, 规范类风湿关节炎的诊治, 贯彻达标治疗 [J]. *中华内科杂志*, 2018, 57 (4): 240-241.

(本文编辑:杨昕)