

类风湿关节炎免疫治疗药物的作用机制和应用进展

王钰莹^a, 高辉^b, 段京莉^{a*}

(北京大学国际医院 a. 药剂科; b. 风湿免疫科, 北京 102206)

【摘要】 类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种病因不明的慢性炎症性自身免疫性疾病。近年来, 随着对类风湿关节炎致病机制认识的不断加深, 越来越多新的、潜在的免疫抑制剂用于治疗风湿性关节炎。本文重点介绍了 RA 免疫治疗药物的作用机制和应用进展。

【关键词】 类风湿关节炎; 免疫治疗; 抗风湿药

【中图分类号】 R593.22; R971.1

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2019)08-0013-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.08.004

The mechanism and application progress of immunotherapy drugs for rheumatoid arthritis

WANG Yu-ying^a, GAO Hui^b, DUAN Jing-li^{a*}

(a. Department of Pharmacy; b. Department of Rheumatology and Immunology, Peking University International Hospital, Beijing 102206, China)

【Abstract】 Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, inflammatory autoimmune disease of unknown etiology. With the increasing understanding of pathogenic mechanism, more and more new and potential immunosuppressants have been used for rheumatoid arthritis. This review focuses on the mechanism of immunotherapy and the progress of drug application.

【Key words】 rheumatoid arthritis; immunological therapy; antirheumatic drug

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种以慢性侵蚀性关节病变为主要表现的全身免疫性疾病, 发病率为 5%~10%, 其最初症状是手脚关节肿胀和疼痛, 尤其是掌指关节和近端指间关节^[1], 如不及时治疗, 风湿性关节炎会发展成对称性多发性关节炎, 破坏手和膝盖的关节, 严重者可导致残疾、丧失自理能力和死亡。RA 治疗策略推荐使用达标治疗来迅速控制炎症和疾病进展, 药物治疗目标是缓解或控制在最低疾病活动度状态, 同时保证用药安全^[2]。随着对 RA 发病机制的不断了解及诊疗水平的提高, 免疫制剂的应用大大提高了该病治疗的达标率^[3]。迄今为止, 批准用于 RA 治疗的免疫制剂包括 6 种不同作用机制的药物: 肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 抑制剂、T 细胞阻断剂、B 细胞耗竭剂、IL-12/IL-23 靶向制

剂、IL-6R 单克隆抗体和 IL-1 受体拮抗剂, 本文汇总免疫治疗的作用机制和药物应用进展。

1 以 TNF 为靶点的免疫治疗和 TNF 抑制剂

TNF 抑制剂的治疗策略在 20 世纪末被引入临床并彻底改变了 RA 以及许多其他炎症反应的治疗。TNF 在 RA 病变的持续发展、局部炎症反应和组织损伤中均起着重要作用。RA 中 TNF- α 和 TNF-R 水平在血清、滑膜以及滑液中均显著升高, 特别是病情严重和活动期的患者。RA 患者血清中 TNF- α 水平与关节损伤程度、红细胞沉降率及贫血呈正相关, TNF- α 还与 RA 患者体重减轻和疾病复发有关^[3]。

目前全球共有 5 种 TNF 抑制剂用于治疗 RA, 分别为依那西普、英夫利西单抗、阿达木单抗、塞

[收稿日期] 2019-05-30

[作者简介] 王钰莹, 女, 硕士, 主管药师; 研究方向: 临床药学; Tel: (010)69006006; E-mail: wangyuying@pkuhi.edu.cn

[通信作者] *段京莉, 女, 硕士, 主任药师; 研究方向: 药学; Tel: (010)69006062; E-mail: duanjingli@pkuhi.edu.cn

妥珠单抗和戈利木单抗。一篇系统评价探讨了 TNF 抑制剂治疗 RA 的作用,以临床改善作为评价指标,这些药物单用具有等效性,与甲氨蝶呤单药治疗的效果相近^[4]。TNF 抑制剂联合甲氨蝶呤治疗优于甲氨蝶呤单药治疗^[5]。依那西普是可溶性的 p75TNF 受体融合蛋白,由 2 个 p75TNF 受体与 IgG 的 Fc 段结合而成。因其含有 1 个相对短的 Fc 结构域,不含 IgG1 的 CH1 结构诱导抗体依赖的细胞介导的细胞毒性作用 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC) 和补体依赖的细胞毒性 (complement dependent cytotoxicity, CDC) 的效力低于英夫利昔单抗等单克隆抗体。一项汇总长期使用 TNF 抑制剂的类风湿患者生存率显示,与其他 TNF 抑制剂相比,使用依那西普的患者在 12 个月后更容易接受其他治疗^[5]。英夫利昔单抗、阿达木单抗和戈利木单抗是全长单克隆抗体,它们除了能抑制 TNF 外,还具有 Fc 效应活性,它们可以诱导 ADCC,并触发补体通路,导致 CDC 和免疫细胞凋亡。2019 年发表的真实世界研究显示,阿达木单抗治疗类风湿有良好的耐受性和有效性^[6]。塞妥珠单抗是 Fab 片段,其结构不能诱导 ADCC 和 CDC,其作用机制并不依赖于补体通路。戈利木单抗是 TNF- α 的特异性人源 IgG1 κ 单抗,可以中和 TNF- α 的活性。戈利木单抗可结合人体具有生物活性的可溶性和跨膜 TNF- α 。单独使用抗肿瘤坏死因子或甲氨蝶呤治疗的患者有进一步加重严重感染的风险^[7-8]。此外,抗肿瘤坏死因子禁用于心力衰竭患者以及心功能受损患者^[9-10]。

2 以 T 细胞为靶点的免疫治疗和 T 细胞阻断剂

在多数 RA 滑液的细胞中, T 细胞约占 50% 以上,其中主要为记忆性 CD4⁺ 细胞。T 细胞识别的多种抗原可能参与滑膜炎症反应,由 B 细胞产生自身抗体或激活 T 辅助细胞亚群实现。抗原提呈细胞活化 T 细胞需要 2 种不同的信号:首先,必须由 TcR、抗原肽和来自抗原提呈细胞的组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC) II 类分子形成三分子复合物;其次,必须与细胞表面的共刺激分子 [CD 80 或 CD 86 (B7-1 或 B7-2) 和 CD 40 配体 (CD40L、CD 154 或 gp39)] 结合,这些分子为 T 细胞活化提供至关重要的第二信号^[10-11]。这些

共刺激分子调节 T 细胞活化和 T 细胞依赖性 B 细胞功能。

阿巴西普是由 CTLA4 的细胞外结构域和 IgG1 的 Fc 部分组成的可溶性融合蛋白,能结合抗原提呈细胞上的 CD 80 和 CD 86,从而可竞争性抑制 CD 28-B7 共刺激相互作用。由于阿巴西普结合 CD 80 和 CD 86,它可阻止 T 细胞通过 CD 28 接受活化第二信号。阿巴西普对甲氨蝶呤 (methotrexate, MTX) 单药或 MTX 联合 TNF 抑制剂抵抗的活动性 RA 患者、以及未使用过 MTX 且具有不良预后因素的早期 RA 患者均有效^[12]。III 期试验中,阿巴西普对 RA 的症状和体征的有益影响包括疾病活动,结构损伤发展和身体功能。在较长期的随访期间,阿巴西普一般能维持疗效,停用所有 RA 治疗后的绝对无药缓解率更高;阿巴西普联合 MTX 有效率明显高于单独使用 MTX^[13]。接受阿巴西普联合 MTX 治疗与单用 MTX 治疗相比,影像学进展更少且差异有统计学意义^[14]。接受阿巴西普治疗的患者 12 个月时严重感染的发生率显著高于安慰剂组,与阿巴西普相关的感染最常见的是肺支气管感染^[15]。当出现上呼吸道感染、支气管炎和带状疱疹时应中断治疗。

3 以耗竭 B 细胞为目的的免疫治疗和 B 细胞耗竭剂

RA 患者中 T 细胞活化有赖于 B 细胞的参与。RA 滑膜中的 B 细胞凋亡紊乱,导致多种自身抗体的产生,抗环状瓜氨酸多肽、类风湿因子、自身抗体等介导的免疫复合物可活化补体,引起组织细胞损伤。B 细胞的抗原呈递以及细胞因子介导的基质细胞和辅助细胞相互作用可潜在激活自身反应性 T 细胞。通过 B 细胞耗竭减少 T 细胞的活化可以有效促进 RA 患者的达标^[16]。

利妥昔单抗是一种能耗竭 B 细胞的单克隆抗 CD 20 抗体,结构包含鼠源性和人源性部分,通过 Fc 受体 γ 介导的抗体依赖性细胞毒作用、补体介导的细胞溶解、抗体依赖性、生长停滞和 B 细胞凋亡中的 1 种或多种引起 B 细胞耗竭。利妥昔单抗输注后 2~4 周内,外周血 B 细胞计数会降至不可测出的水平,并可维持低水平 6~12 个月。利妥昔单抗单药治疗与糖皮质激素联用环磷酰胺的初始治疗相比患者临床表现方面更获益^[17]。一篇 2015 年的系

统评价分析纳入了 8 项试验, 涉及 2720 例使用 MTX 后仍有活动性 RA 的患者, 证实了利妥昔单抗对这类患者有益。利妥昔单抗低剂量或高剂量均有效, 耐受性良好^[18]。在 TNF 治疗反应不足的 RA 患者中, 利妥昔单抗联合 MTX 治疗可显著改善疾病活性, 改善放射损伤的临床进展^[19]。一项开放、前瞻性研究进一步证实, 利妥昔单抗是对单一剂量 TNF 抑制剂无反应患者的一种治疗选择, 尤其是对血清阳性患者 (抗 ccp 或 RF 阳性患者)^[20]。利妥昔单抗最常见的不良反应是首次给药 30 ~ 120 min 内出现的头痛、发热、寒颤、发汗、皮疹以及轻度舌和血管性水肿。采用说明书中逐渐增加给药速度的方法能预防出现的不良反应或输液反应, 首次输注的速度为 $50 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1}$, 如果没有明显反应, 可每 30 min 增加 $50 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1}$, 直至最大速度 $400 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1}$ 。如果患者对初始输注耐受良好, 第 2 次输注以 $100 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1}$ 的速度开始。

4 抗 IL-12/IL-23 的免疫治疗和 IL-12/IL-23 靶向制剂

IL-12 和 IL-23 的生物效应包括促进自然杀伤细胞的活化以及 CD_4^+ T 细胞的分化和活化。优特克单抗是人源 IgG1 κ 单抗, 通过与 IL-12/IL-23 的 p40 亚基特异性结合^[21], 抑制 Th_1 和 Th_{17} 细胞的激活及其下游 TNF- α 、IL-6 和 IL-17 等细胞因子的分泌。IL-23 的 2 个亚基、p40 和 p19 的信使 RNA 已被证实在银屑病皮损中的表达高于正常皮肤^[22]。优特克单抗单用或与 MTX 联用, 用于 18 岁及以上活动性银屑病性关节炎的治疗。一项大型、前瞻、观察性研究显示, 在用 6 个月和 12 个月时, 优特克单抗的有效性明显高于依那西普、英夫利昔单抗和阿达木单抗^[23]。古塞库单抗的靶点是 IL-23 的 p19 亚基, 因此只结合 IL-23, 不结合 IL-12, 该药对银屑病非常有效, 对银屑病关节炎也有效。但 2017 年发表的一项随机 II 期研究评估了经 MTX 治疗的活动性类风湿关节炎患者分别联合皮下注射优特克单抗和古塞库单抗的疗效和安全性, 经过 28 周治疗, 联合优特克单抗组和联合古塞库单抗组与安慰剂组获得美国风湿病学会 (American College of Rheumatology, ACR) 20% 改善标准 (ACR20) 应答的患者比例差异无统计学

意义, 治疗组不良事件的发生率与安慰剂组相当, 其主要不良事件为感染^[24]。

5 抗 IL-6 信号转导治疗和 IL-6R 单克隆抗体

IL-6 也是 RA 的关键细胞因子, 致病机制包括促进炎症相关的 B 细胞和 Th_{17} 细胞的分化以及急性期蛋白的合成; 还可以诱导破骨细胞分化, 造成关节损伤; 与 IL-1 共同诱导基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 的产生, 破坏关节软骨的作用。RA 患者的血清中的 IL-6 水平高于正常水平, 给予改善病情的抗风湿药物治疗后, 血清 IL-6 水平明显降低, 这证明血清 IL-6 水平与疾病活跃程度是相关的^[25]。

托珠单抗是一种人源化的 IL-6 受体 (IL-6R) 单克隆抗体, 一项纳入 643 例患者的研究显示, 对于 1 种 TNF 抑制剂无效的 RA 患者, 采用托珠单抗和利妥昔单抗的疗效相似, 均优于启用第 2 种 TNF 抑制剂^[26]。另一项纳入 3334 例患者的研究系统评价了托珠单抗联合 MTX 与安慰剂联合 MTX 治疗, 应用托珠单抗联合 MTX 治疗的患者更可能 RA 显著获得与美国风湿病学会 50% 改善标准 (ACR50) 一致的临床反应^[27]。该药可能导致血脂异常, 但一般耐受性良好。Sarilumab 是一种针对 IL-6R 的全人单克隆抗体, 在一项随机临床试验中, 该抗体对 MTX 反应不足的活动期 RA 患者显示了有效性和安全性^[28]。在 II 期和 III 期临床试验中, 以 sarilumab 联合 MTX 对甲氨蝶呤反应不足或对 TNF 抑制剂反应不足或耐受不良的 RA 患者的临床疗效优于安慰剂。日本的一项随机对照试验显示, 在 MTX 反应不足的 RA 患者中, sarilumab 联合 MTX 治疗, 持续的临床疗效表现为体征、症状和身体功能显著改善^[29]。对甲氨蝶呤反应不足或耐受不良的 RA 患者, sarilumab 单药治疗效果也优于阿达木单抗单药治疗。托珠单抗的常见不良反应有注射部位反应、中性粒细胞减少、肝酶和血清胆固醇升高。

6 以抑制 IL-1 为目标的免疫治疗和 IL-1 受体拮抗剂

IL-1 是免疫调控中的重要因子之一, 健康人群中, IL-1 与 IL-1Ra 处于相对平衡状态, 而在 RA 患

者中, IL-1 与 IL-1Ra 比例失衡。在 RA 病变的早期, IL-1 促进炎症细胞迁移和增强内皮细胞黏附分子的表达, 导致滑膜细胞增殖和滑膜微血管新生和特征性血管翳的形成, 并刺激滑膜细胞和中性粒细胞产生前列腺素 E (prostaglandin E, PGE) 等炎症介质, 促进胶原酶及其他中性蛋白的产生, 导致软骨基质崩解、软骨吸收和骨破坏^[30]。RA 患者滑膜液中高表达 IL-1, 且 IL-1 水平高低与关节疾病活动性呈正相关^[31]。与其他生物药物 (如 TNF 抑制剂) 相比, IL-1 抑制剂对 RA 中的炎症性关节炎只有相对轻微的作用, 因此临床中较少应用。

阿那白滞素是人重组 IL-1 受体拮抗剂, 与 IL-1Ra 具有相似性, 可竞争性地抑制 IL-1a、IL-1b 与 IL-1 受体结合, 阻断 IL-1 的信号转导, 从而抑制 IL-1 的促炎反应, 用于治疗对抗风湿药物无效的中、重度的活动期成人 RA。一项评估阿那白滞素治疗早期活动性 RA 的随机试验显示, 在接受阿那白滞素联合甲氨蝶呤治疗的患者中, 患者 12 和 24 个月疾病活动性评分 (disease activity score-28, DAS28) 和健康评估问卷 (health assessment questionnaire, HAQ) 评分均有改善; 与 MTX 单一治疗相比, 阿那白滞素联合 MTX 不良反应并不显著升高^[32]。一项汇总了 5 项临床试验的报道显示, 阿那白滞素最常见的不良事件是输注反应、高剂量相关感染 (> 100 mg) 和免疫原性^[33]。阿那白滞素最严重的不良反应为重度感染、神经功能影响以及淋巴系统的某些恶性肿瘤, 建议在治疗期间监测患者的外周血中性粒细胞数量的变化。美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 不推荐阿那白滞素与 TNF 联合用药, 二者联用增加严重感染风险。

在过去的 20 年里, RA 治疗药物有了很大的发展, 随着免疫抑制剂上市的种类越来越多, 临床医生了解药物疗效和安全性的数据是非常重要的。TNF 抑制剂是目前证据较为充分、应用较为广泛的 RA 的免疫抑制剂, TNF 抑制剂和托珠单抗等目前在选择上, 并无优先顺序^[34]。由于患者疾病和生理的个体化因素不同, 无法预测使用不同免疫调节剂反应程度, 因此医生在选择治疗药物时必须基于患者的自身状况、疾病的进展程度、不良反应的耐受性、患者依从性和药物的价格等因素综合衡量, 以达到缓解或降低疾病活动度为目标。希望有

更多头对头的临床试验比较不同免疫调节剂在 RA 患者中的有效性和安全性, 为临床医生的选择提供更多参考。

【参考文献】

- [1] 唐福林. 类风湿关节炎的药物治疗 [J]. 临床药物治疗杂志, 2005, 3(1): 18-22.
- [2] 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.
- [3] Li R, Zhao J X, Su Y, et al. High remission and low relapse with prolonged intensive DMARD therapy in rheumatoid arthritis (PRINT) [J]. Medicine, 2016, 95(28): e3968.
- [4] Steeland S, Libert C, Vandenbroucke R E. A new venue of TNF targeting [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(5): 1442-1564.
- [5] Emery P, Vlahos B, Szczypa P, et al. Long-term drug survival of tumor necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis [J]. J Rheumatol, 2019, 6(46). DOI: 10.3899/jrheum.181398.
- [6] Kapoor S, Kaushik V V, Jain R, et al. Real-life tolerability and effectiveness of adalimumab biosimilar in rheumatoid arthritis: ASPIRE registry data [J]. Rheumatol Ther, 2019, 6. DOI: 10.1007/s40744-019-0166-2.
- [7] Nesbitt A, Fossati G, Bergin M, et al. Mechanism of action of certolizumab pegol (CDP870): in vitro comparison with other anti-tumor necrosis factor alpha agents [J]. Inflamm Bowel Dis, 2010, 13(11): 1323-1332.
- [8] Lévy L, Fautrel B, Barnetche T, et al. Incidence and risk of fatal myocardial infarction and stroke events in rheumatoid arthritis patients. A systematic review of the literature [J]. Clin Exp Rheumatol, 2008, 26(4): 673-679.
- [9] Kroesen S, Widmer A F, Tyndall A, et al. Serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis under anti-TNF-alpha therapy [J]. Rheumatology (Oxford), 2003, 42(5): 617-621.
- [10] Mease P J, Cohen S, Gaylis N B, et al. Efficacy and safety of retreatment in patients with rheumatoid arthritis with previous inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: results from the SUNRISE trial [J]. J Rheumatol, 2010, 37(5): 917-927.
- [11] Emery P, Gottenberg J E, Rubbert-Roth A, et al. Rituximab versus an alternative TNF inhibitor in patients with rheumatoid arthritis who failed to respond to a single previous TNF inhibitor: SWITCH-RA, a global, observational, comparative effectiveness study [J]. Ann Rheum Dis, 2015, 74(6): 979-984.
- [12] Lenschow D J, Walunas T L, Bluestone J A. CD28/B7 system of T cell costimulation [J]. Annu Rev Immunol, 1996, 14: 233-258.
- [13] Blair H A, Deeks E D. Abatacept: a review in rheumatoid arthritis [J]. Drugs, 2017, 77(11): 1221-1233.
- [14] Kremer J M, Genant H K, Moreland L W, et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid ar-

- thritis; a randomized trial [J]. *Ann Intern Med*, 2006, 144 (12): 865-876.
- [15] Bathon J, Robles M, Ximenes A C, et al. Sustained disease remission and inhibition of radiographic progression in methotrexate-naïve patients with rheumatoid arthritis and poor prognostic factors treated with abatacept; 2-year outcomes [J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70 (11): 1949-1956.
- [16] Kotyla P J. Bimodal function of anti-TNF treatment; shall we be concerned about anti-TNF treatment in patients with rheumatoid arthritis and heart failure [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19 (6): 1739-1773.
- [17] Edwards J C, Cambridge G. Sustained improvement in rheumatoid arthritis following a protocol designed to deplete B lymphocytes [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2001, 40 (2): 205-211.
- [18] Leandro M J, Edwards J C, Cambridge G. Clinical outcome in 22 patients with rheumatoid arthritis treated with B lymphocyte depletion [J]. *Ann Rheum Dis*, 2002, 61 (10): 883-888.
- [19] 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 II B randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial [J]. *Arthritis Rheum*, 2014, 54 (5): 1390-1400.
- [20] Mehsen N, Yvon C M, Richez C, et al. Serum sickness following a first rituximab infusion with no recurrence after the second one [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2008, 26 (5): 967.
- [21] Salliot C, Dougados M, Gossec L. Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis; meta-analyses of randomised placebo-controlled trials [J]. *Ann Rheum Dis*, 2008, 68 (1): 25-32.
- [22] Yuan N, Yu G, Liu D, et al. An emerging role of interleukin-23 in rheumatoid arthritis [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2019, 41 (2): 185-191.
- [23] Chen Z, Gong Y, Shi Y. Novel biologic agents targeting interleukin-23 and interleukin-17 for moderate-to-severe psoriasis [J]. *Clin Drug Investig*, 2017, 37 (10): 891-899.
- [24] Smolen J S, Agarwal S K, Ilivanova E, et al. A randomised phase II study evaluating the efficacy and safety of subcutaneously administered ustekinumab and guselkumab in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76 (5): 831-839.
- [25] Narazaki M, Tanaka T, Kishimoto T. The role and therapeutic targeting of IL-6 in rheumatoid arthritis [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2017, 13 (6): 535-551.
- [26] Santos-Faria D, Tavares-Costa J, Eusébio M, et al. Tocilizumab and rituximab have similar effectiveness and are both superior to a second tumour necrosis factor inhibitor in rheumatoid arthritis patients who discontinued a first TNF inhibitor [J]. *Acta Reumatol Port*, 2019, 44 (2): 132-137.
- [27] Venuturupalli S. Immune mechanisms and novel targets in rheumatoid arthritis [J]. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2017, 37 (2): 301-313.
- [28] Tanaka Y, Wada K, Takahashi Y, et al. Sarilumab plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate; results of a randomized, placebo-controlled phase III trial in Japan [J]. *Arthritis Res Ther*, 2019, 21 (1): 79.
- [29] Lee E B. A review of sarilumab for the treatment of rheumatoid arthritis [J]. *Immunotherapy*, 2017, 10 (1): 57-65.
- [30] Goldbach-Mansky R, Kastner D L. Autoinflammation; the prominent role of IL-1 in monogenic autoinflammatory diseases and implications for common illnesses [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 124 (6): 1141-1149.
- [31] Dayer J M. The pivotal role of interleukin-1 in the clinical manifestations of rheumatoid arthritis [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2003, 42 (Suppl 2): ii3-ii10.
- [32] Scott I C, Ibrahim F, Simpson G, et al. A randomised trial evaluating anakinra in early active rheumatoid arthritis [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2016, 34 (1): 88-93.
- [33] Ramírez J, Cañete J D. Anakinra for the treatment of rheumatoid arthritis; a safety evaluation [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2018, 17 (7): 727-732.
- [34] Smolen J S, Landewé R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis drugs; 2016 update [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76 (6): 960-977.

(本文编辑:郭美晨)