

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.08.015

托法替布治疗中重度类风湿关节炎疗效分析^{*}郭霞,李俏,蒋盛芝,黄洁柔,饶慧[△]

(湖南师范大学附属第一医院/湖南省人民医院风湿免疫科,长沙 410001)

[摘要] **目的** 评估比较 2 个品牌 JAK 抑制剂托法替布:尚杰与泰研医治中重度类风湿关节炎(RA)的疗效。**方法** 选择该院风湿免疫科 2020 年 1—9 月经缓解病情抗风湿药物(DMARDs)治疗或配合生物制剂疗效不佳的中重度 RA 患者 40 例,分为尚杰组和泰研组,每组 20 例,其中尚杰组接受辉瑞制药公司生产的托法替布,泰研组接受正大天晴公司生产的托法替布,2 组用法均为口服 5 毫克/次,2 次/天,同时联用 1 种非甾体抗炎药(NSAIDs),和甲氨蝶呤(MTX)12.5 毫克/周,连续服用 12 周。收集患者用药前及用药后的第 4、8、12 周的肿胀关节数、压痛关节数及常规实验室结果[包括红细胞沉降率(ESR)、C 反应蛋白(CRP)、抗环化瓜氨酸多肽(CCP)抗体、类风湿因子(RF)],对 28 个关节疾病活动度进行类风湿关节炎患者病情评价(DAS28)评分,同时收集患者达到 20%缓解(ACR20)、ACR50、ACR70 情况。**结果** 2 组患者用药后 ESR、DAS28 评分、肿胀关节数、压痛关节数较用药前明显下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),其抗 CCP 抗体及类风湿因子较用药前下降,但差异均无统计学意义($P > 0.05$)。2 组间治疗后 ACR20、ACR50、ACR70 及 DAS28 评分、ESR、CRP、抗 CCP 抗体、类风湿因子(RF)、肿胀关节数、压痛关节数等指标差异均无统计学意义($P > 0.05$)。2 组患者治疗后均未产生过敏症状,其血常规、血脂及肝肾功能指标无异常改变,亦无其他不良反应。**结论** 尚杰与泰研医治中重度 RA 能有效改善部分传统抗风湿药或配合生物制剂医治疗效不佳的中重度 RA 患者病情,两者疗效无显著性差异。

[关键词] 类风湿关节炎;托法替布;尚杰;泰研;治疗结果**[中图分类号]** R593.22**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2022)08-1335-05Analysis of the curative effect of Tofacitinib in the treatment of moderate and severe RA^{*}GUO Xia, LI Qiao, JIANG Shengzhi, HUANG Jierou, RAO Hui[△]

(Department of Rheumatology and Immunology, the First Affiliated Hospital of Hunan Normal University/Hunan Provincial People's Hospital, Changsha, Hunan 410001, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate and compare the efficacy of two brands of JAK inhibitors tofacitinib: Shangjie and Taiyan, in the treatment of moderate and severe rheumatoid arthritis (RA). **Methods** From January 2020 to September 2020, 40 patients with moderate and severe RA with poor efficacy of traditional DMARDs or combined with biological agents were selected. The patients were divided into the Shangjie group and the Taiyan group, with 20 cases in each group. The Shangjie group received tofacitinib from Pfizer, while the Taiyan group received tofacitinib from CTTQ. The usage of the two groups were 5 mg/time, twice a day, combined with one NSAIDs and MTX 12.5 mg/week, for 12 weeks. The number of swollen joints, tenderness and routine laboratory results [including erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), anti-CCP antibody and rheumatoid factor (RF)] were collected before and at the fourth week, eighth week and twelfth week after medication. DAS28 score was performed for 28 joints disease activities, and ACR20, ACR50 and ACR70 were collected at the same time. **Results** Compared with before treatment, ESR and DAS28 score of the two groups were significantly decreased, swollen joints and tenderness were significantly less than those before treatment, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The anti-CCP antibody and RF factor were significantly lower than those before treatment, but the differences were not statistically significant ($P > 0.05$). There were no significant difference in ACR20, ACR50, ACR70 and DAS28 score, ESR, CRP, anti-

^{*} 基金项目:湖南省自然科学基金科卫联合项目(2018JJ6017)。 作者简介:郭霞(1994—),住院医师,硕士,主要从事风湿免疫学研究。[△] 通信作者, E-mail: raohui126@126.com。

CCP and ibody,RF between the two groups after treatment ($P>0.05$). After treatment, no allergic symptoms occurred in the two groups, and there were no abnormal changes in blood routine, blood lipid and liver and kidney function indexes, and no other adverse reactions. **Conclusion** Shangjie and Taiyan can effectively improve the condition of some patients with moderate and severe RA who are not effective with traditional anti rheumatic drugs or biological agents, but there is no significant difference in the efficacy between them.

[Key words] rheumatoid arthritis; tofacitinib; Shangjie; Taiyan; treatment outcome

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是临床上常见的高致残自身免疫性疾病,其主要病理表现为关节滑膜破坏性炎症,同时多累及手腕、掌指关节等。据统计,全球有 0.5%~1.0% 的人群遭受 RA 的影响,不同地区人群中的发病率为 0.18%~1.07%,中国患病率为 0.20%~0.42%,其复发可致使关节破坏、畸形及功能丧失,严重影响患者生活质量及寿命,因此 RA 患者应及时治疗,控制病情^[1]。

RA 在临床上治疗依赖于抗免疫系统异常激活的药物,如糖皮质激素、改善病情的抗风湿药、非甾体类抗炎药、免疫抑制剂及生物制剂,其目的是诱导临床缓解或至少达到较低的疾病活动性。大多数患者使用上述药物配合治疗后病情得到缓解,但仍有约 30% 的患者因不良反应或药物无反馈而停止使用^[2],从而导致病情未得到有效控制、预后性差。

近年来,小分子 JAK 抑制剂作为临床上 1 种新型口服靶向治疗 RA 的药物而备受关注,其中枸橼酸托法替布是第 1 种批准上市的口服 JAK 抑制剂^[3]。美国与中国分别于 2012 年、2017 年正式批准枸橼酸托法替布治疗因甲氨蝶呤(MTX)效果不佳的 RA 患者^[4],其中最受关注的托法替布品牌有尚杰、泰研。尚杰于 2012 年由辉瑞制药首个研发并被批准上市,而由正大天晴开发研制的泰研于 2019 年获批准上市。目前,未有关于上述药品在疗效之间的比较分析,本文选择 40 例经传统缓解病情抗风湿药物(DMARDs)或配合生物制剂治疗疗效不佳的中重度 RA 患者,分别采用尚杰、泰研进行治疗观察,分析其治疗中重度 RA 的疗效及安全性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

依据 2018 年中华医学会风湿病学分会制订的关于 RA 的分类诊治标准,选取 2020 年 1—9 月在风湿免疫科就诊的经传统 DMARDs 或生物制剂治疗疗效不佳 3 个月以上的中重度 RA 患者 40 例,本研究为随机双盲研究,观察期为 12 周。采用随机数字表法将患者分为 2 组,尚杰组 20 例,其中男 2 例,女 18 例,年龄 22~76 岁,平均(50.2±17.93)岁,病程 7 个月至 20.0 年,平均(7.61±4.7)年;泰研组 20 例,其中男 2 例,女 18 例,年龄 24~74 岁,平均(52.1±16.75)岁,病程 0.5~19.5 年,平均(7.8±4.71)年。患者基线特征未观察到显著差异,性别年龄及疾病严重程度在 2 组间分布均衡。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)患者均达到 2018 年中华医学会风湿病学分会制订的关于 RA 的分类诊治标准^[5];(2)患者在使用托法替布治疗前均接受过 3 个月以上的 DMARDs 治疗,其中部分患者联用肿瘤坏死因子抑制剂(TNF α)生物制剂治疗,但疗效均不佳;(3)患者的 AR 患者病情评价(DAS28)评分大于 3.2 分。排除标准:(1)存在其他自身免疫性疾病者;(2)严重肝肾功能受损及血液系统疾病者;(3)有恶性肿瘤或严重精神异常患者;(4)严重感染者,如乙型病毒性肝炎、结核病等;(5)对尚杰或泰研过敏者。

1.3 方法

尚杰组患者接受辉瑞制药公司生产的托法替布(批准文号:进口药品注册证号:H20181078),泰研组接受正大天晴药业集团股份有限公司生产的托法替布(批准文号:国药准字 H20193281),2 组患者均自愿签订用药同意书。2 组用法均为口服 5 毫克/次,2 次/天,同时联用 1 种非甾体抗炎药(NSAIDs),和 MTX 12.5 毫克/周,连续服用 12 周。若治疗中患者出现不良反应,及时前往医院就诊,之后再对治疗方案进行调整。

1.4 观察指标

用药前与用药后的第 4、8、12 周,分别检测患者的血常规、抗环瓜氨酸多肽(CCP)抗体、类风湿因子、肝肾功能、红细胞沉降率(ESR)、C 反应蛋白(CRP),并选用美国风湿病学会(ACR)制订的患者达到 20% 缓解(ACR20)、ACR50、ACR70 及对 28 个关节疾病活动度进行类风湿关节炎患者病情评价(DAS28)评分来评估主要临床疗效;当 DAS28>5.1 分为疾病活动度高;DAS28 3.2~5.1 分为疾病中度活动;DAS28 2.6~3.2 分为疾病活动度低;DAS28≤2.6 分为临床缓解。这些指标是患者对疼痛、残疾程度、CRP 水平或 ESR 的评估。此外,研究过程对患者进行临床实验室测试和评估,记录患者生命体征包括血常规、血脂、肝肾功能,用于安全性评估。

1.5 统计学处理

采用 SPSS26.0 软件进行数据分析处理。正态分布的计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验,否则采用中位数及四分位间距[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,组间对比采取单因素方差分析或秩和检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组临床疗效和结果

2 组 DAS28 评分、ESR、肿胀关节数及压痛关节数在治疗第 8、12 周后与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.05$)。2 组的肿胀关节数及压痛关节数在治疗第 8、12 周后与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.05$)。2 组 CRP 水平在治疗第 4、8 周后与治疗前比较明显减少,差异有统计学意义($P<0.05$),但治疗第 12 周所测得 CRP 水平与治疗前比较差异无统计学意义($P>0.05$)。2 组患者抗 CCP 抗体、类风湿因子水平在治疗第 4 周开始呈进行性下降趋势,但较治疗前

比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。值得注意的是,治疗第 4、8、12 周,2 组间各病理指标比较差异无统计学意义($P>0.05$),2 组疗效相当。见表 1。

2.2 缓解率分析

治疗后 2 组间缓解率 ACR20、ACR50、ACR70 差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

2.3 安全性分析

所有患者采用托法替布治疗前、后均未产生过敏反应。2 组患者治疗后血常规、血脂、肝肾功能与治疗前比较差异无统计学意义($P>0.05$),亦未观察到其他不良反应。见表 3、4。

表 1 治疗前、后 DAS28 评分、ESR、CRP、抗 CCP 抗体、类风湿因子、肿胀关节数及压痛关节数变化($n=20$)

组别	治疗前	治疗 4 周后	治疗 8 周后	治疗 12 周后	F	P
泰研组						
抗 CCP($\bar{x}\pm s$,U/mL)	73.70±82.89	33.23±19.30	27.59±17.13	25.49±16.40	2.14	0.143
类风湿因子($\bar{x}\pm s$,IU/mL)	153.90±216.74	85.20±108.50	62.40±80.90	48.70±60.30	0.96	0.402
ESR($\bar{x}\pm s$,mm/h)	66.85±38.73	38.08±24.13	25.38±16.59 ^a	17.31±11.95 ^a	8.34	0.002
CRP[$M(P_{25},P_{75})$,mg/L]	4.46(1.68,8.69)	2.26(0.56,5.67) ^a	2.53(0.78,3.92) ^a	3.35(1.04,4.18)	1.519	0.237
压痛关节数[$M(P_{25},P_{75})$,个]	6.00(4.75,6.25)	4.00(3.75,5.00)	3.50(3.00,4.75) ^a	2.50(1.75,3.00) ^a	27.85	<0.001
肿胀关节数[$M(P_{25},P_{75})$,个]	5.00(4.00,6.25)	3.50(2.75,5.00)	3.00(2.50,3.95) ^a	2.00(1.00,2.25) ^a	16.98	<0.001
DSA28($\bar{x}\pm s$,分)	8.56±1.42	6.68±1.23	5.32±1.07 ^a	4.28±0.99 ^a	30.33	<0.001
尚杰组						
抗 CCP($\bar{x}\pm s$,U/mL)	61.38±40.28	39.82±32.00	32.48±30.85	31.67±30.41	1.782	0.190
类风湿因子($\bar{x}\pm s$,IU/mL)	183.85±151.65	113.44±106.72	93.45±98.03	79.09±93.72	1.982	0.157
ESR($\bar{x}\pm s$,mm/h)	62.62±41.40	31.90±23.00	23.50±17.40 ^a	14.00±6.87 ^a	7.786	0.002
CRP[$M(P_{25},P_{75})$,mg/L]	7.30(4.67,30.05)	6.48(2.67,15.21) ^a	5.12(1.89,14.79) ^a	4.83(1.14,13.91)	0.673	0.519
压痛关节数[$M(P_{25},P_{75})$,个]	6.00(5.00,7.00)	4.00(3.75,5.00)	2.00(2.95,4.00) ^a	2.00(1.75,3.00) ^a	44.711	<0.001
肿胀关节数[$M(P_{25},P_{75})$,个]	5.00(4.00,6.25)	3.50(3.00,4.25)	3.00(2.00,2.00) ^a	2.00(1.00,2.00) ^a	19.588	<0.001
DSA28($\bar{x}\pm s$,分)	8.47±1.42	6.37±1.22	5.63±1.04 ^a	4.13±0.77 ^a	34.306	<0.001

^a: $P<0.05$,与治疗前比较。

表 2 2 组患者缓解率治疗后 ACR20、ACR50、ACR70 的比较[$n(\%)$, $n=20$]

组别	治疗 4 周	治疗 8 周	治疗 12 周
ACR20			
泰研组	11(55)	16(80)	19(95)
尚杰组	12(60)	17(85)	19(95)
ACR50			
泰研组	6(30)	10(50)	15(75)

续表 2 2 组患者缓解率治疗后 ACR20、ACR50、ACR70 的比较[$n(\%)$, $n=20$]

组别	治疗 4 周	治疗 8 周	治疗 12 周
尚杰组			
	5(25)	11(55)	17(85)
ACR70			
泰研组	3(15)	8(40)	13(65)
尚杰组	3(15)	10(50)	15(75)

表 3 2 组患者治疗前、后肝肾功能变化($\bar{x}\pm s$, $n=20$)

组别	治疗前	治疗 4 周后	治疗 8 周后	治疗 12 周后	F	P
泰研组						
丙氨酸氨基转移酶(U/L)	25.90±21.22	37.50±27.24	42.50±32.18	48.20±73.60	0.564	0.575
谷氨酸-丙酮酸氨基转移酶(U/L)	24.90±30.83	41.90±43.57	39.50±40.20	45.90±57.87	0.602	0.555
肌酐(μ mol/L)	50.83±12.80	53.43±11.70	51.90±12.98	52.50±13.25	0.109	0.897
尿素氮(mmol/L)	4.75±1.17	4.65±1.34	4.97±0.88	5.01±1.07	0.233	0.717
尚杰组						
丙氨酸氨基转移酶(U/L)	21.00±8.08	22.40±7.60	25.17±6.93	23.50±7.49	0.257	0.775
谷氨酸-丙酮酸氨基转移酶(U/L)	16.40±11.66	18.90±10.69	19.55±11.17	21.70±10.55	0.583	0.585
肌酐(μ mol/L)	83.50±46.25	84.56±38.79	82.91±39.28	81.60±36.70	0.014	0.987
尿素氮(mmol/L)	6.31±3.50	6.75±3.99	6.56±2.89	6.24±1.79	0.073	0.930

表 4 治疗前后血常规、血脂变化($\bar{x} \pm s, n=20$)

项目	治疗前	治疗 4 周后	治疗 8 周后	治疗 12 周后	F	P
泰研组						
WBC($\times 10^{12}/L$)	6.95 $\pm$ 2.47	5.71 $\pm$ 2.35	6.37 $\pm$ 6.98	6.11 $\pm$ 2.32	0.713	0.499
PLT($\times 10^9/L$)	231.90 $\pm$ 46.47	212.60 $\pm$ 44.30	229.00 $\pm$ 59.78	249.00 $\pm$ 65.56	1.181	0.322
Hb(g/L)	122.70 $\pm$ 15.58	123.90 $\pm$ 16.70	121.80 $\pm$ 11.00	120.29 $\pm$ 14.00	0.148	0.863
总胆固醇(mmol/L)	5.00 $\pm$ 1.07	4.80 $\pm$ 1.16	5.10 $\pm$ 1.23	5.30 $\pm$ 1.54	0.044	0.957
甘油三酯(mmol/L)	1.74 $\pm$ 0.99	1.87 $\pm$ 1.05	1.82 $\pm$ 0.12	1.75 $\pm$ 0.92	0.058	0.944
尚杰组						
WBC($\times 10^{12}/L$)	5.87 $\pm$ 1.65	6.20 $\pm$ 0.91	5.91 $\pm$ 0.83	5.79 $\pm$ 0.92	0.317	0.731
PLT($\times 10^9/L$)	245.40 $\pm$ 65.50	233.00 $\pm$ 41.80	223.00 $\pm$ 50.40	216.30 $\pm$ 43.90	0.801	0.459
Hb(g/L)	117.50 $\pm$ 15.85	116.80 $\pm$ 16.90	120.10 $\pm$ 15.90	119.20 $\pm$ 17.70	0.054	0.948
总胆固醇(mmol/L)	7.83 $\pm$ 1.27	4.52 $\pm$ 0.79	5.40 $\pm$ 0.96	4.64 $\pm$ 0.63	0.994	0.383
甘油三酯(mmol/L)	1.45 $\pm$ 0.93	1.70 $\pm$ 1.15	1.72 $\pm$ 0.98	1.65 $\pm$ 1.06	0.161	0.852

WBC:白细胞;PLT:血小板;Hb:血红蛋白。

3 讨 论

RA 病因尚未完全明确,但发现与多因素有关,目前被认作是 1 种遗传易感人群免疫系统失调所致的多基因复杂疾病,涉及基因、环境相互作用^[6],家族史可使患 RA 的风险增加 3~5 倍,超过 100 多个基因位点与其风险相关^[7],其中大部分负责控制免疫反应。同时也有研究者指出肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1(IL-1)、IL-6、IL-17、IL-23 等细胞因子能通过 JAK 通路及转录激活因子(STAT)通路传递炎症信号,参与 RA 的发生发展过程,因此,这为 JAK 抑制剂用于治疗 RA 奠定了理论基础。

JAK 是 1 种非跨膜的细胞溶质酶,由 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK 4 种亚型组成,在宿主防御、造血功能、机体生长、神经发育及免疫反应等中发挥多方面的作用,也可作为涉及炎症和免疫性疾病发病机制中的多种细胞因子和生长因子下游信号传导的介质^[8]。研究表明,TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-17、IL-23 等细胞因子一般不具有激酶活性,需通过 JAK 酶与其胞内区域的 γ 共链(γc)结合后自磷酸化,经 1 型和 2 型细胞因子受体介导信号,这些受体充当信号通路和 STAT 的停靠位点,随后 Janus 激酶(JAKs)激活后招募 1 个或多个信号通路和 STAT,STAT 单体二聚发生磷酸化后运输或易位到细胞核中,启动相应的基因表达从而进行蛋白合成,这被称作 JAK/STAT 通路^[9]。JAK、STAT 在 RA 患者的关节滑膜部分高表达,激发了研究者开发 JAK 抑制剂的激情,JAK 抑制剂显著改善了 RA 的临床病程^[10]。

托法替布是 1 种泛 JAK 抑制剂,对 JAK1、JAK3 的选择性更高,对 JAK2 和 TYK2 的活性抑制较小,经 JAK 磷酸化后,阻断 JAK/STAT 通路,进而调控处于下游的多种炎症细胞因子合成降低,发挥治疗 RA 的目的。本研究在随访 12 周的过程中,发现尚杰

及泰研组患者的 DAS28 评分较治疗前呈进行性下降趋势,差异有统计学意义($P<0.05$)。同时发现 2 组患者随着用药时间的延长,缓解率 ACR20、ACR50、ACR70 均逐渐增长,但治疗后 2 组间缓解率 ACR20、ACR50、ACR70 差异均无统计学意义($P>0.05$),这表明尚杰及泰研在治疗 AR 上有极高的临床疗效,与其他学者研究结果一致^[11-12]。

据报道,JAK1 促进 IL-6 的信号传导,而 IL-6 有储存血脂、维持中性粒细胞及肝细胞稳态的功能,因此有临床试验报道称在使用 JAK 抑制剂后可观察到血脂及丙氨酸氨基转移酶、谷氨酸-丙酮酸氨基转移酶的升高、中性粒细胞减少,但在治疗 3 个月后数值趋于稳定,这与本研究的观察结果并不一致,可能与本研究病例数少、随访时间短有关^[13]。因此,建议患者在服用 JAK 抑制剂后 4~8 周监测血常规、肝功能,8~12 周监测血脂,之后每 3 个月监测 1 次,如出现血脂升高,推荐使用他汀类药物治^[14]。JAK3 则参与 IL-2、IL-4、IL-7、IL-9 等细胞因子的级联反应,在淋巴细胞中高表达,如缺失或功能丧失,可出现严重的细胞免疫功能丧失^[15]。

托法替布不良反应还包含头痛、鼻咽炎、带状疱疹、结核感染、静脉血栓栓塞性疾病、泌尿系统感染、胃肠道穿孔及腹泻等^[16],据观察,上述不良反应发生率与使用剂量成正比,尤其在 65 岁及以上患者感染风险逐步增加,有研究表明仅在无合适替代治疗方法下建议在该人群中使用^[17]。本研究在随访中,尚杰及泰研组各有 1 例患者出现胃肠道不适,但均暂未观察到严重的不良反应,安全性指标无特殊异常改变,具有良好的安全性。托法替布大多数不良反应是可控的,但 COHEN 等^[18]在为期 8.5 年对 RA 患者使用托法替布治疗的随访中发现带状疱疹和结核感染更加频繁,建议在启动治疗前尽可能注射带状疱疹疫苗,

并实施潜在结核病感染筛查,同时也有学者指出建议在利福平治疗后再开始使用托法替布,该措施可以降低感染带状疱疹及活动性肺结核的风险^[19]。大约 70%托法替布在肝脏中经细胞色素 P450(CYP)介导代谢,中度肝功能衰竭患者使用时应注意减少剂量^[20]。同时,考虑到托法替布为小分子制剂,可转移至乳汁,建议女性患者在受孕前 2 个月及哺乳期停用。

本研究结果表明,当中重度 RA 患者使用传统 DMARDS 或其他生物制剂治疗疗效不理想时,可选用尚杰或泰研进行治疗,具备可靠的疗效及良好的安全性。两者疗效及安全性差异无统计学意义($P > 0.05$),这可能与本研究随访时间过短有关,不足以判断所有的安全性问题有关;同时随访人数较少,难以精确估计 2 组之间的差异;其次多项研究数据表明细胞因子及影像学可以用来评估托法替布治疗 RA 的疗效,但本研究因随访时间短及人数少均未收集到有效数据。今后,仍需进一步纳入更多的随访病例、延长随访时间及扩大评估指标来进一步验证该两者治疗的长期疗效及安全性。

参考文献

- [1] BLAIR H A, DEEKS E D. Abatacept: a review in rheumatoid arthritis [J]. *Drugs*, 2017, 77 (11):1221-1233.
- [2] ALETAHA D, SMOLEN J S. The rheumatoid arthritis patient in the clinic: comparing more than 1, 300 consecutive DMARD courses[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2002, 41(12):1367-1374.
- [3] EI JAMMAL T, GERFAUD-VALENTIN M, SÈVE P, JAMILLOUX Y. Inhibition of JAK/STAT signaling in rheumatologic disorders: the expanding spectrum[J]. *Joint Bone Spine*, 2020, 87(2):119-129.
- [4] MOK C C. Rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis: an update[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2013, 8:87-100.
- [5] 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.
- [6] SCHERER H U, HÄUPL T, BURMESTER G R. The etiology of rheumatoid arthritis[J]. *J Autoimmun*, 2020, 110:102400.
- [7] OKADA Y, EYRE S, SUZUKI A, et al. Genetics of rheumatoid arthritis: 2018 status[J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(4):446-453.
- [8] FRAGOULIS G E, MCINNES I B, SIEBERT S. JAK-inhibitors. new players in the field of immune-mediated diseases, beyond rheumatoid arthritis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2019, 58 (Suppl 1):143-154.
- [9] ATZENI F, TALOTTA R, NUCERA V, et al. Adverse events, clinical considerations and management recommendations in rheumatoid arthritis patients treated with JAK inhibitors [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2018, 14(11):945-956.
- [10] ANGELINI J, TALOTTA R, RONCATO R, et al. JAK-Inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis: a focus on the present and an outlook on the future[J]. *Biomolecules*, 2020, 10 (7):1002.
- [11] MADEJ M, WOYTALA P, FRANKOWSKI M, et al. Tofacitinib in the treatment of active rheumatoid arthritis-single-centre experience [J]. *Reumatologia*, 2019, 57(4):192-198.
- [12] LI Y, YUAN L, YANG J, et al. Changes in Serum cytokines may predict therapeutic efficacy of tofacitinib in rheumatoid arthritis[J]. *Mediators Inflamm*, 2019, 2019:5617431.
- [13] SANDS B E, TAUB P R, ARMUZZI A, et al. Tofacitinib treatment is associated with modest and reversible increases in serum lipids in patients with ulcerative colitis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 18(1):123-132, e3.
- [14] TAYLOR P C, KREMER J M, EMERY P, et al. Lipid profile and effect of statin treatment in pooled phase II and phase III baricitinib studies [J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(7):988-995.
- [15] LAUPER K, MONGIN D, IANNONE F, et al. Comparative effectiveness of TNF inhibitors and tocilizumab with and without conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in a pan-European observational cohort of bio-naïve patients with rheumatoid arthritis [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2020, 50(1):17-24.
- [16] TAYLOR P C, WEINBLATT M E, BURMESTER G R, et al. Cardiovascular safety during treatment with baricitinib in rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2019, 71(7):1042-1055.

- [5] LIMAYE K,ZANATY M,HUDSON J,et al. The safety and efficacy of continuous tirofiban as a monoantiplatelet therapy in the management of ruptured aneurysms treated using stent-assisted coiling or flow diversion and requiring ventricular drainage[J]. *Neurosurgery*, 2020,85(6):E351.
- [6] 赵宏峰,徐晶,熊莉君,等. 机械取栓联合低剂量替罗非班治疗急性前循环脑梗死的效果分析[J]. *重庆医学*,2020,49(3):430-434.
- [7] FENG L,LIU J,LIU Y,et al. Tirofiban combined with urokinase selective intra-arterial thrombolysis for the treatment of middle cerebral artery occlusion[J]. *Exp Ther Med*,2016, 11(3):1011-1016.
- [8] KIM S H,KIM T G,KONG M H. Intra-arterial and intravenous tirofiban infusion for thromboembolism during endovascular coil embolization of cerebral aneurysm[J]. *J Korean Neurosurg Soc*,2017,60(5):518-526.
- [9] PALIWAI N,TUTIND V M,SHALLWAN H, et al. Ostium ratio and neck ratio could predict the outcome of sidewall intracranial aneurysms treated with flow diverters[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*,2019,40(2):288-294.
- [10] 刘洋,陈奇,刘恒亮. 三联抗血小板对女性糖尿病 ACS 患者的疗效和安全性探讨[J]. *重庆医学*,2020,49(5):7.
- [11] KAUSTUBH L,MARIO Z,JOSEPH H,et al. The safety and efficacy of continuous tirofiban as a monoantiplatelet therapy in the management of ruptured aneurysms treated using stent-assisted coiling or flow diversion and requiring ventricular drainage[J]. *Neurosurgery*, 2019,85(6):E1037-1042.
- [12] SHAO S J,ZHANG G Z,ZHAO L,et al. Microcatheter infusion of bolus-dose tirofiban for acute ischemic stroke due to distal intracranial artery occlusion[J]. *Medicine*, 2020, 99(30): e21366.
- [13] 中华医学会神经外科学分会神经介入学组,刘建民,周定标. 颅内动脉瘤血管内介入治疗中国专家共识(2013)[J]. *中国脑血管病杂志*,2013(11):606-616.
- [14] OUSHY S,RINALDO L,BRINJIKJI W,et al. Recent advances in stent-assisted coiling of cerebral aneurysms[J]. *Expert Rev Med Devices*, 2020,17(6):519-532.
- [15] SAMANIEGO E A,GIBSON E,NAKAGAWA D,et al. Safety of tirofiban and dual antiplatelet therapy in treating intracranial aneurysms[J]. *Stroke Vasc Neurol*,2019,4(1):36-42.
- [16] YOON C H,LEE H W,KIM Y S,et al. Preliminary study of tirofiban infusion in coil embolization of ruptured intracranial aneurysms[J]. *Neurosurgery*,2018,82(1):76-84.
- [17] 贺晓武,左乔,黄清海,等. 不同剂量替罗非班在支架辅助栓塞颅内破裂动脉瘤中的应用比较[J]. *中国脑血管病杂志*,2018,15(10):505-510.

(收稿日期:2021-11-31 修回日期:2022-01-18)

(上接第 1339 页)

- [17] BETANCOUT B Y,BIEHL A,KATZ J D,et al. Pharmacotherapy pearls in rheumatology for the care of older adult patient:focous on oral disease-modifying antirheumatic drugs and the newest small molecule inhibitors [J]. *Rheum Dis Clin North Am*,2018,44(3):371-391.
- [18] COHEN S B,TANAKA Y,MARIETTE X,et al. Long-term safety of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 8.5 years: integrated analysis of data from the global clinical trials[J]. *Ann Rheum Dis*,2017,76(7): 1253-1262.
- [19] NAM S H,OH J S,HONG S,et al. Early discontinuation of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis co-treated with rifampin for latent tuberculosis[J]. *Joint Bone Spine*, 2020,87(5):475-479.
- [20] GÖTESTAM SKORPEN C,HOELTZENBEIN M,TINCANI A,et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy,and during pregnancy and lactation [J]. *Ann Rheum Dis*,2016,75(5):795-810.

(收稿日期:2021-11-18 修回日期:2022-02-08)