

## · 综 述 ·

## 类风湿性关节炎生物制剂治疗的研究进展

何浩华 综述, 荣晓凤<sup>△</sup> 审校

(重庆医科大学附属第一医院中西医结合科, 重庆 400016)

**[摘要]** 类风湿性关节炎(RA)作为一种全身性自身免疫性疾病,其发病原因和机制目前尚不清楚。传统的慢性抗风湿类药物、激素等具有明确的控制炎症达到缓解病情的目的,但仍有部分患者治疗不应答或不耐受。近年来,生物制剂的出现为风湿病开辟了一条充满希望的途径,已有大量文献报道显示其优势。故该文对生物制剂治疗 RA 的优势和疗效等进行分析综述,为临床选择生物制剂治疗 RA 提供更多证据。

**[关键词]** 类风湿性关节炎; 生物制剂; 临床应用; 优势; 综述

**DOI:**10.3969/j.issn.1009-5519.2024.19.026 **中图法分类号:**R593.22

**文章编号:**1009-5519(2024)19-3370-05

**文献标识码:**A

**Research progress in biological agents in the treatment for rheumatoid arthritis**HE Haohua, RONG Xiaofeng<sup>△</sup>

(Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

**[Abstract]** Rheumatoid arthritis (RA), as a systemic autoimmune disease, its pathogenesis and mechanism are currently unclear. Traditional chronic anti rheumatic drugs, hormones, etc. have a clear goal of controlling inflammation to alleviate the condition, but there are still some patients who are unresponsive or intolerant to treatment. In recent years, the emergence of biological agents has opened up a promising path for rheumatism, and a large number of literature reports have shown its advantages. Therefore, this article analyzed and reviewed the latest relevant literature on the advantages and efficacy of biological agents in treating RA, to provide more evidence for clinical selection of biological agents for treating RA.

**[Key words]** Rheumatoid arthritis; Biological agents; Clinical application; Advantages; Review

现有的用于治疗类风湿性关节炎(RA)的药物主要有非类固醇消炎药、糖皮质激素、慢性抗风湿类药物(DMARDs)和植物类抗风湿药物。现目前 DMARDs 分为 3 类:传统合成 DMARDs(csDMARDs)、生物制剂 DMARDs(bDMARDs)及靶向合成 DMARDs(tsDMARDs)。

尽管传统的慢性抗风湿类药物、激素等具有明确的控制炎症达到缓解病情的目的,但仍有部分患者治疗不应答或不耐受,部分患者不规范使用激素导致继发性骨质疏松、感染等风险。近 20 年来,生物制剂问世给 RA 治疗带来了革命性意义,在 RA 治疗中的应用越来越广泛。

## 1 从欧洲抗风湿病联盟(EULAR)指南变化看生物制剂的应用变迁

**1.1** 2010 年 EULAR 指南——甲氨蝶呤(MTX)仍是治疗各种类型 RA 的基石 对生物制剂的使用,2010 年 EULAR 指南指出,RA 诊断后第一阶段的治疗应尽早使用 csDMARDs,对于病情活动的 RA 来说,MTX 应为首选治疗方案的组成部分,联合短期低剂量或高剂量的糖皮质激素,如使用最初的

DMARDs 未达到治疗目标,且存在预后不佳的因素时,应加用一种 bDMARDs,推荐应开始用肿瘤坏死因子(TNF)抑制剂联合 MTX 治疗。若 3~6 个月内没有达到疾病缓解程度,第二阶段失败或缺乏疗效和(或)毒性,进入第三阶段治疗,对一种 TNF 抑制剂失败的 RA 患者,应使用其他 TNF 抑制剂如阿巴西普或托珠单抗。

**1.2** 2013 年 EULAR 指南——新增以托珠单抗为代表的一线生物制剂 2013 版 EULAR 指南仍将 csDMARDs 作为治疗新诊断 RA 患者唯一一线治疗药物。因此,所有的 csDMARDs 将作为二线治疗药物,用于治疗对 MTX 及其他 csDMARDs 反应不佳或无法耐受者。2013 年新指南建议 RA 早期仍然首选 csDMARDs 药物。当在初次传统治疗方案没有到达治疗目标,并且有不良的预后因素时,才考虑使用 bDMARDs;没有不良预后因素时,还应继续使用 csDMARDs 药物,只是改变一种药物或是联合治疗。

当时生物制剂在 RA 的治疗药物中还属于二线药物,2013 版 EULAR 指南还更新了生物制剂的使用理念,当患者在接受 csDMARDs 治疗 6 个月后未达

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: cyrx@163.com。

到治疗目标(或 3 个月后仍无改善)时,就应使用 bDMARDs,且所有 bDMARDs 应与 MTX 或其他 csDMARDs 联合使用。同时指南新增以托珠单抗为代表的一线生物制剂,未对生物制剂进行指向性推荐。

**1.3 2016 年 EULAR 指南——生物制剂之间的转化更加细化** 2016 年 EULAR 指南推荐,在使用 1 种或 2 种 csDMARDs 未能达到治疗目标时,应考虑加用 bDMARD 或者 tsDMARDs 治疗。如果采用一种 bDMARDs 或 tsDMARDs 治疗失败,应考虑选用另外一种机制不同的 bDMARDs 或 tsDMARDs 治疗。对 tsDMARDs 托法替布的建议为接受一种 csDMARDs 疗效不佳并伴预后不良因素,或 2 种 csDMARDs 未能达到治疗目标的患者即可加用托法替布。托法替布其临床地位提升至二线治疗。同时指出,治疗 RA 推荐 bDMARDs 一定要与 cDMARDs 联用。

**1.4 2019 年 EULAR 指南——可选择不同机制的多种改善病情的抗风湿药物** 2019 年 EULAR 指南更新,对于所有 bDMARDs 和 tsDMARDs,都可安全地减少剂量或间断增加,几乎没有复发风险;停药有很高的复发率;绝大多数但并非所有患者在再次应用同一种 bDMARDs/tsDMARDs 后仍能重获良好的治疗应答。对单药治疗、联合治疗、达标治疗策略和维持临床缓解时的逐渐减量提供了指导,并讨论了 b/tsDMARDs 的成本和用药顺序问题。如果初次 csDMARDs 治疗方案未达到治疗目标,并且存在不良预后因素,则应增加 bDMARDs 或 tsDMARDs,这比以前更有力地支持了联合治疗。

在主要原则方面,增加了“患者需要使用多种不同作用模式的药物来对抗 RA 的异质性。”与之前的建议不同的是,“如果一种 TNF 抑制剂无效,患者可以改用基于其他作用机制的药物或另一种 TNF 抑制剂”。

**1.5 2022 年 EULAR 指南——增加了对于 JAK 抑制剂的推荐** 2022 年 EULAR 指南指出如果初始 csDMARDs 治疗未达到治疗目标,并且存在不良预后因素时,应添加一种 bDMARDs;可以考虑使用 JAK 抑制剂,但必须考虑相关风险因素。该建议相较于 2019 版主要是删除了对于 tsDMARDs 的推荐,同时增加了对于 JAK 抑制剂的推荐,同时阐述了使用 JAK 抑制剂时必须考虑其相关的风险因素。bDMARDs 和 tsDMARDs 应与一种 csDMARDs 联合应用;对于不能联合应用 csDMARDs 的患者,白细胞介素-6(IL-6)受体抑制剂和 tsDMARDs 与其他 bDMARDs 相比或具有优势;如果一种 bDMARDs 或 tsDMARDs 治疗失败,应考虑应用另一种 bDMARDs 或 tsDMARDs 治疗;如果一种 TNF 抑制剂/IL-6 受体抑制剂治疗失败,可应用另一种作用机制的药物或其他 TNF 抑制剂/IL-6 受体抑制剂<sup>[1]</sup>。在临床治疗中,是选择 bDMARDs 还是 tsDMARDs,2022 版 EU-

LAR 指南中给出了较为明确的建议。相较于 TNF 抑制剂,托法替布(JAK 抑制剂)组发生主要心血管事件和癌症的风险更高<sup>[2]</sup>。因此,2022 版的 EULAR 指南中指出,JAK 抑制剂仅推荐用于没有心血管或恶性疾病风险因素的患者,否则它们与 bDMARDs 保持在同一水平。并且在 tsDMARDs 出现的建议中,都标注了可能的风险。

## 2 生物制剂的临床应用

**2.1 TNF- $\alpha$  抑制剂** TNF- $\alpha$  是一种重要的促炎性细胞因子,并已知参与某些炎症和自身免疫性疾病的发病机制<sup>[3]</sup>。因此,TNF- $\alpha$  抑制剂已成功开发应用于 RA 等疾病的临床治疗。

**2.1.1 依那西普** 依那西普是一种基因工程融合蛋白,由与人 IgG1 的 Fc 片段相连的 2 个相同的 TNFR2 胞外区组成<sup>[4]</sup>。目前依那西普适应证为:(1)中度至重度活动性 RA 的成年患者;(2)当常规治疗无效时,患有严重活动性 RA 的成年患者可以用依那西普治疗。依那西普皮下注射的临床疗效及对患者血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-17 水平的影响均优于口服来氟米特片,显示了依那西普对于 RA 良好的临床疗效;中度活动性 RA 患者联合依那西普与 MTX 治疗比单用 MTX 治疗更能有效降低 RA 患者体内炎症因子的表达及血细胞沉降率(ESR)的水平、维持低疾病活动度,进而提高治疗有效率<sup>[5]</sup>。

依那西普的推荐给药方法是皮下注射,一般认为 25 mg 每周 2 次与 50 mg 每周 1 次疗效相当,但 50 mg 每周 1 次给药方案可以更早地改善患者的临床症状。从药物经济学的角度来看,每周 1 次给药可以降低患者的经济成本。在使用 TNF 抑制剂前,RA 患者要进行结核病筛查,如患有结核病,应首先进行抗结核治疗。但已有研究表明,使用依那西普的患者 TB 激活的比例显著低于使用其他 TNF 抑制剂的患者,因此使用依那西普更为安全<sup>[6]</sup>。

**2.1.2 英夫利西单抗** 英夫利西单抗是一种重组嵌合单克隆抗体,是第 1 个在临床中应用于选择性地抑制 TNF- $\alpha$  的一种生物制剂,能有效阻断 TNF- $\alpha$  与其可溶性和跨膜受体的结合,产生抗炎作用<sup>[7]</sup>。英夫利西单抗用于特别是对 csDMARDs 疗效欠佳的患者。使用英夫利西单抗治疗后,RA 患者的实验室指标、临床症状和体征的改善等均明显低于使用 MTX 这种常规治疗方式<sup>[8]</sup>。

因药物含有异源蛋白质,再次使用时容易产生免疫反应和过敏反应。因此,所有患者应在给药后至少观察 1~2 h,其产生的过敏反应症状包括恶心、呕吐、皮疹、瘙痒、呼吸呼吸急促、胸痛、血压波动,以及类似狼疮的症状,在停止输注英夫利西单抗后,上述反应均可消失<sup>[9]</sup>。

**2.1.3 阿达木单抗** 阿达木单抗是首个全人 IgG1 单克隆抗体。阿达木单抗目前用于改善病情的抗风

湿药(包括 MTX)疗效不佳的中、重度活动性 RA 患者,制止关节损伤的进展和改善身体功能<sup>[10]</sup>。阿达木单抗联合 MTX 的疗效优于 MTX 单用,联合用药的患者,其炎症因子 C 反应蛋白、28 个关节疾病活动度评分(DAS28 评分)、ESR、总有效率均低于单用 MTX 的患者,且联合用药的药物安全性良好<sup>[11]</sup>。

阿达木单抗皮下给药半衰期长达 13 d,对于 RA 成人患者,建议用量为 40 mg 阿达木单抗,可以每周给药 1 次。有研究表明,阿达木单抗对 RA 的患者,具有显著的疗效和安全性,且过敏反应低<sup>[12]</sup>。除了治疗 RA 外,阿达木单抗还可用于葡萄膜炎、克罗恩病、强直性脊柱炎、银屑病和多关节型幼年特发性关节炎。

**2.1.4 戈利木单抗** 戈利木单抗是一种完全人源化的 IgG1 单克隆抗体,与其他 TNF- $\alpha$  抑制剂相比,戈利木单抗具有更高的亲和力,可以有效抑制 TNF- $\alpha$  的生物活性<sup>[13]</sup>。戈利木单抗用于与联合 MTX 治疗中度至重度活动期 RA、银屑病关节炎及改善常规药物治疗无效的强直性脊柱炎成人患者体征和症状。戈利木单抗在风湿性疾病患者中获得了令人满意的注射体验并降低了 ISRs 水平<sup>[14]</sup>。戈利木单抗每月 50 mg 皮下注射对 RA 患者是一种有效的治疗方法。在 24 个月的观察期间,患者报告的生活质量、功能能力和疲劳程度均有显著改善<sup>[15]</sup>。戈利木单抗作为一种全人源化抗 TNF- $\alpha$  的单克隆抗体药物,其人源化程度普遍高于其他已上市的 TNF- $\alpha$  单克隆抗体,被誉为“抗 TNF- $\alpha$  单抗终结者”。而且给药频率更低,每月仅需 1 次。患者可自行给药,方便且安全。但价格偏高,一定程度上降低了患者的接受度。

**2.1.5 培塞利珠单抗** 培塞利珠单抗(CDP 87)是一种人源化单克隆抗体,具有聚乙二醇糖基化 Fab 片段,其是一种新型 TNF- $\alpha$  抑制剂,与其他 TNF- $\alpha$  抑制剂相比具有显著的作用机制<sup>[16]</sup>。培塞利珠单抗被批准用于治疗中、重度 RA,无论单独使用还是联合其他药物治疗 RA 均有益于改善 ACR50 和健康相关的生活质量,增加 RA 缓解的机会,并减少 X 射线上看到的关节损伤<sup>[17]</sup>。

培塞利珠单抗的潜在优势是很少穿过胎盘,该药因缺乏 IgG Fc 而不会与新生儿的 Fc 受体结合,成熟母乳中的培塞利珠单抗浓度远低于标准限度,影响婴儿健康的可能性极低<sup>[18]</sup>。整个妊娠期和哺乳期均可应用,无疑成为女性患者的更佳选择。

**2.2 IL-6R 抑制剂——托珠单抗** 托珠单抗通过抑制 IL-6 信号转导,阻断 IL-6 炎症浸润过程来缓解炎症相关症状和改善患者的生活质量<sup>[19]</sup>。来自瑞典的随机对照试验的荟萃分析,将阿巴西普、利妥昔单抗、托珠单抗和 TNF 生物制剂治疗 RA 的疗效进行对比,结果显示使用托珠单抗治疗的患者,其缓解率优势明显<sup>[20]</sup>。与 JAK 抑制剂单药治疗方案相比,托珠

单抗在疗效和安全性方面都具有优势。托珠单抗是目前中国唯一批准的治疗 MTX 反应不足或不耐受的单药治疗选择,有望成为帮助中国 RA 患者实现早期、高效单药治疗选择。

且托珠单抗作为一种生物免疫抑制剂,可治疗 2 岁以上患儿全身型幼年特发性关节炎,能有效降低患者的实验室指标、临床症状和体征、疾病活动度、纠正患者贫血状况并促进关节功能恢复<sup>[21]</sup>,具有良好的市场前景。

**2.3 选择性 T 细胞共刺激调节剂——阿巴西普** 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,通过与抗原提呈细胞上的 CD80 和 CD86 结合,抑制 T 细胞的激活<sup>[22]</sup>。阿巴西普用于抗风湿药或 TNF 拮抗剂治疗无效或疗效不佳的中、重度活动性 RA。患者接受每周皮下注射阿巴西普 125 mg,治疗 6 个月可降低高风险参与者的 MRI 炎症、临床症状和 RA 发展风险。干预的效果在 1 年的无药物观察期内持续存在<sup>[23]</sup>。使用阿巴西普进行 12 个月的 T 细胞共刺激调节可减缓 RA 的进展,有证据表明治疗期后疗效持续,且无新的安全性信号<sup>[24]</sup>。

阿巴西普治疗 RA 的显著疗效在多个真实世界研究中均得到了进一步验证。阿巴西普对类风湿因子阳性或抗环瓜氨酸多肽抗体(抗 CCP 抗体)阳性的患者治疗效果更显著,可能使其成为这类患者新的治疗选择。同时与 TNF- $\alpha$  抑制剂相比,使用阿巴西普治疗的 RA 患者感染住院的风险和发生急性心肌梗死的风险更低<sup>[25]</sup>。作为一种全新机制的生物制剂,阿巴西普在 RA 治疗中有着巨大的应用潜力。

**2.4 CD20 靶向药物——利妥昔单抗** 利妥昔单抗是一种人鼠嵌合性单克隆抗体,其与表达在 B 淋巴细胞表面的 CD20 分子结合,启动免疫反应介导 B 细胞溶解<sup>[26]</sup>。利妥昔单抗应用于治疗中重度 RA,推荐其应用于对于抗风湿药物或至少 1 种生物制剂治疗无效的患者。对于 RA 的患者,MTX 联合利妥昔单抗可有效改善患者的临床结果<sup>[27]</sup>。利妥昔单抗起效快,给药频率低,药效持续时间长,常用于治疗 MTX 疗效较差的中度或重度 RA 患者,通常在 TNF- $\alpha$  拮抗剂和 IL-6 拮抗剂治疗效果较差时选择使用。同时,利妥昔单抗还可以控制难治性狼疮肾炎和血液系统受累患者的病情,可减少激素剂量,尤其对难以达标治疗或强化免疫抑制治疗后出现新症状的系统性红斑狼疮患者。

**2.5 JAK 抑制剂——托法替布** 托法替布是首个获批用于治疗 RA 的 JAK 抑制剂,抑制 JAK1 和 JAK3 的磷酸化,随后抑制 Stat1 和 Stat3 诱导基因的表达,有效传播其治疗 RA 的抗炎作用<sup>[28]</sup>。托法替布治疗 RA 的疗效和安全性已在 III 期试验中得到证实。在所有研究中,托法替布在缓解 RA 症状方面的疗效优于

安慰剂,治疗通常耐受性良好<sup>[29]</sup>。

托法替布的创新机制使大量 MTX 治疗效果不佳的患者能够实现治疗目标,表明托法替布是解决耐药性 RA 问题的现代解决方案。托法替布无论单药或联合其他改善病情的抗风湿药物治疗 RA 患者,均具有良好的治疗效果<sup>[30]</sup>。

托法替布主要用法为口服,本品对于无其他情况的成年人,推荐剂量为 5 mg,每天 2 次,有无进食皆可服药。同时由于托法替布抑制许多细胞因子,因此,更多的适应证还在观察应用中,例如治疗白癜风和银屑病、中重度克罗恩病、特殊表型克罗恩病、间质性肺疾病。

### 3 生物制剂的优势和不足

长期以来,RA 的药物治疗以非类固醇消炎药、激素和改善病情抗风湿药等药物为主。然而,上述药物的不良反应或患者自身对药物的应答不佳使 RA 患者的临床疗效不能达标,因此,现阶段针对 RA 的治疗需要一种新的、更高效的方案。生物制剂具有生物靶向、定点清除的优势,起到阻断炎症反应和骨破坏过程。相对于 csDMARDs,生物制剂起效更快、疗效更好、安全性更高。生物制剂对延缓 RA 患者关节影像学进展更具优势,生物制剂可能在骨侵蚀和关节间隙变窄方面可明显延缓关节炎患者的影像学进展,而 MTX 似乎没有额外的影响。在早期侵袭性 RA 患者人群中,生物制剂联合 MTX 治疗在抑制影像学进展方面明显优于单独使用 MTX 或单独使用生物制剂。目前的研究结果证实,接受生物制剂治疗的患者更有可能实现影像学无进展或具有显著较低的影像学进展。

生物制剂的一般不良反应包括头痛、皮疹、贫血、转氨酶炎。注射用药易引起注射部位反应,如局部疼痛、红斑、皮疹。并且应用生物制剂往往会导致患者自身免疫功能异常。与健康人相比,在患有自身免疫性疾病的患者中观察到使用生物制剂使乙型肝炎与丙型肝炎、心力衰竭恶化、患结核病和淋巴瘤的风险增加。因此,建议在开始应用生物制剂前对所有人进行筛查,如果发现这些疾病,必须优先进行预防性治疗。

### 4 小结与展望

生物制剂自问世以来,其规范化使用的原则越来越清晰。与传统治疗方案相比,对于中高疾病活动度或传统治疗方案不应答的 RA 患者加用生物制剂的疗效更加明显,这无疑成为 RA 患者更优的选择。选用何种生物制剂,要具有针对性,具有使用说明的指征,按照用法用量,合理用药,同时密切关注药物带来的不良反应,同时兼顾患者的伴发疾病、经济承受能力和用药的便利性等。在生物制剂可及性、可负担性大大提升的情况下,生物制剂在 RA 的临床应用越来越广泛,大大提高 RA 的临床缓解率,改善患者工作

能力,提高生活质量。

### 参考文献

- [1] 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.
- [2] KREMER J M, BINGHAM C O 3rd, CAPPELLI C L, et al. Postapproval comparative safety study of tofacitinib and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 5-year results from a United States-Based rheumatoid arthritis registry[J]. *ACR Open Rheumatology*, 2021, 3(3): 173-184.
- [3] 杨建国, 孙玉莹, 曹娇娇, 等. TNF- $\alpha$  抑制剂治疗 RA 相关的乙肝再激活风险 meta 分析[J]. *中国新药杂志*, 2023, 32(22): 2275-2283.
- [4] 杨懿祺, 张志高, 游小龙, 等. 抗体药物的发展与应用[J]. *生物技术进展*, 2022, 12(3): 358-365.
- [5] FEIST E, BARALIAKOS X, BEHRENS F, et al. Effectiveness of etanercept in rheumatoid arthritis: Real-world data from the German non-interventional study ADEQUATE with focus on treat-to-target and patient-reported outcomes[J]. *Rheumatol Ther*, 2023, 10(6): 1809-1810.
- [6] DIXON W G, HYRICH K L, WATSON K D, et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: Result from the British society for rheumatology biologics register (BSRBR) [J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(3): 522-528.
- [7] IVÁN L, G M L, A J A, et al. Infliximab microencapsulation: An innovative approach for intra-articular administration of biologics in the management of rheumatoid arthritis-in vitro evaluation[J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2023, 13(12): 3030-3058.
- [8] 汤文通, 洪盛威, 孙广瀚, 等. 英夫利西单抗联合甲氨蝶呤或青藤碱治疗类风湿关节炎的临床疗效及安全性对比[J]. *药物生物技术*, 2021, 28(4): 376-380.
- [9] 王诗雨, 李晓东. 生物制剂在银屑病中的临床应用[J]. *沈阳医学院学报*, 2023, 25(5): 449-453.
- [10] 魏海艳. 阿达木单抗治疗难治性类风湿关节炎的疗效及对骨代谢的影响[J]. *中国实用医药*, 2024, 19(6): 127-129.

- [11] 赵颀. 阿达木单抗联合甲氨蝶呤治疗类风湿性关节炎 34 例疗效观察[J]. 药品评价, 2021, 18(21):1330-1332.
- [12] 曾淑金, 吴良森, 张祖建, 等. 阿达木单抗生物类似药和原研药治疗类风湿性关节炎的有效性, 安全性和免疫原性的 meta 分析[J]. 中国新药杂志, 2024, 33(5):499-507.
- [13] D'ANGELO S, TIRRI E, GIARDINO M A, et al. Real-world effectiveness and persistence of golimumab as second-line anti-TNF $\alpha$  drug in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and axial spondyloarthritis patients in Italy: GO-BEYOND, a 12-month prospective observational study[J]. *Int J Rheum Dis*, 2024, 27(3): e15091-e15091.
- [14] XIA W, ZHOU L, GAO W, et al. Patient self-reported experience and satisfaction with golimumab and etanercept treatments for rheumatic diseases: A cohort study[J]. *Medicine(Baltimore)*, 2024, 103(8):e36982.
- [15] KRÜGER K, BURMESTER G R, WASSENBERG S, et al. Patient-reported outcomes with golimumab in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: Non-interventional study GO-NICE in Germany[J]. *Rheumatol Int*, 2019, 39(1):131-140.
- [16] RIVKIN A. Certolizumab pegol for the management of crohn's disease in adults[J]. *Clin Ther*, 2009, 31(6):1158-1176.
- [17] RUIZ G V, BURLS A, CABELLO J B, et al. Certolizumab pegol (CDP870) for rheumatoid arthritis in adults[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 9(9):CD007649.
- [18] 林晨, 侯欢, 彭铖, 等. 生物类与靶向合成改善病情抗风湿药研究进展[J]. 医药导报, 2022, 41(7):997-1003.
- [19] 李杰, 邓泽辉, 王英, 等. 托珠单抗联合泼尼松和甲氨蝶呤治疗难治性中重度类风湿性关节炎临床评价[J]. 中国药业, 2024, 33(4):97-100.
- [20] FRISELL T, DEHLIN M, DI GIUSEPPE D, et al. Comparative effectiveness of abatacept, rituximab, tocilizumab and TNFi biologics in RA: Results from the nationwide Swedish register[J]. *Rheumatology(Oxford)*, 2019-01-21[2024-02-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30668875/>.
- [21] 阿依奴尔·阿不都司力木. 托珠单抗治疗全身型幼年特发性关节炎的效果研究[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2024.
- [22] 黄倩, 李涛, 谢艳, 等. 阿巴西普治疗抗环瓜氨酸肽抗体阳性类风湿性关节炎的临床研究进展[J]. 医学信息, 2023, 36(9):168-173.
- [23] RECH J, TASCILAR K, HAGEN M, et al. Abatacept inhibits inflammation and onset of rheumatoid arthritis in individuals at high risk (ARIAA): A randomised, international, multi-centre, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2024, 403(10429):850-859.
- [24] COPE A P, JASENECOVA M, VASCONCELOS J C, et al. Abatacept in individuals at high risk of rheumatoid arthritis (APIPPRA): A randomised, double-blind, multicentre, parallel, placebo-controlled, phase 2b clinical trial[J]. *Lancet*, 2024, 403(10429):838-849.
- [25] CHEN S K, LIAO K P, LIU J, et al. Risk of hospitalized infection and initiation of abatacept versus tumor necrosis factor inhibitors among patients with rheumatoid arthritis: A propensity Score-Matched cohort study[J]. *Arthritis Care Res(Hoboken)*, 2020, 72(1):9-17.
- [26] 雍素云, 刘晓玲, 朱亚宁, 等. 利妥昔单抗生物类似药的超说明书用药病种遴选量化评估[J]. 药物评价研究, 2023, 46(6):1299-1306.
- [27] SCHATNER A. Review: In rheumatoid arthritis, adding rituximab to methotrexate improves clinical outcomes[J]. *Ann Intern Med*, 2015, 162(12):JC9.
- [28] 潘楠楠, 李凤菊, 菅夏楠. 托法替布与依那西普分别联合甲氨蝶呤治疗活动性类风湿性关节炎的疗效及安全性[J]. 临床医学, 2023, 43(8):105-107.
- [29] 张淼淼, 李婷, 张田, 等. 靶向合成改善病情抗风湿药在类风湿性关节炎中的应用评价[J]. 中国合理用药探索, 2024, 21(1):19-24.
- [30] 马宗伯, 李利娥, 磨红. 托法替布治疗类风湿性关节炎的研究进展[J]. 广西医学, 2023, 45(2):206-211.

(收稿日期:2024-05-12 修回日期:2024-08-23)