

托法替布治疗强直性脊柱炎的研究进展

杨逸冰¹, 李江涛²

¹川北医学院临床医学院, 四川 南充

²宜宾市第一人民医院风湿免疫科, 四川 宜宾

收稿日期: 2024年4月29日; 录用日期: 2024年5月21日; 发布日期: 2024年5月31日

摘要

强直性脊柱炎是一种病因不明的慢性炎症性疾病。目前尚缺乏根治的方法, 治疗上以非甾体抗炎药、改善病情抗风湿药为主, 但疗效不一, 部分患者病情仍无法有效控制。随着托法替布在临床的长期应用, 其治疗强直性脊柱炎的疗效及安全性已得到了肯定, 可能为临床用药提供新的选择。本文将结合最新的临床研究, 针对托法替布治疗强直性脊柱炎的作用机制、有效性及安全性评价等方面进行综述, 希望为临床用药提供新的选择。

关键词

强直性脊柱炎, 托法替布, JAK抑制剂, 有效性, 安全性

Progress of Tofacitinib in the Treatment of Ankylosing Spondylitis

Yibing Yang¹, Jiangtao Li²

¹School of Clinical Medicine, North Sichuan Medical College, Nanchong Sichuan

²Department of Rheumatology and Immunology, The First People's Hospital of Yibin, Yibin Sichuan

Received: Apr. 29th, 2024; accepted: May 21st, 2024; published: May 31st, 2024

Abstract

Ankylosing spondylitis is a chronic inflammatory disease of unknown etiology. At present, there is still a lack of radical treatment, and the treatment is mainly non-steroidal anti-inflammatory drugs and disease-modifying anti-rheumatic drugs, but the efficacy is different, and the condition of some patients is still not effectively controlled. With the long-term clinical application of tofacitinib, its efficacy and safety in the treatment of ankylosing spondylitis have been affirmed, which may provide a new choice for clinical use. This article will review the mechanism, efficacy and

文章引用: 杨逸冰, 李江涛. 托法替布治疗强直性脊柱炎的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(5): 2221-2228.

DOI: 10.12677/acm.2024.1451673

safety evaluation of tofacitinib in the treatment of ankylosing spondylitis in combination with the latest clinical research, hoping to provide new options for clinical use.

Keywords

Ankylosing Spondylitis, Tofacitinib, Janus Kinase Inhibitors, Efficacy, Security

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)是一种病因不明的慢性炎症性疾病,常累及骶髂关节、脊柱、外周关节,以及合并关节外其他并发症如炎症性肠病、葡萄膜炎、银屑病等,如诊治不及时,或治疗不当,可发生脊柱骨性强直及活动障碍,数据显示其五年致畸率高达 70%以上,这将严重影响患者的生活质量,给家庭和社会造成了严重负担[1] [2]。AS 分布于世界各地,研究表明,不同种族、地区、国家的发病率存在明显差异,欧美大部分国家 AS 的患病率为 0.15%~1.6% [3]。我国 AS 患病率在 0.3%左右,男:女为 2~4:1,男性发病较多且病情较重[4] [5],好发于青壮年,发病年龄常为 15~40 岁。根据国际脊柱关节炎评估学会共识,AS 治疗的目标是通过控制炎症、缓解症状、预防关节进展性结构损伤、维持机体功能和提高社会参与能力,从而最大限度提高患者生活质量。目前国际脊柱炎协会和欧洲抗风湿病联盟共同推荐非甾体抗炎药作为 AS 的一线治疗药物。然而,一部分患者在用药过程中出现严重不良反应,如胃溃疡并出血、心血管事件等,使患者的依从性欠佳或自行停用药物,从而导致已控制的病情再次爆发,给患者的心理和生理造成了严重不良影响。另一部分对非甾体抗炎药反应不足的患者,可以使用改善病情抗风湿药物(disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs) [6],包括传统合成 DMARDs、以及生物制剂 DMARDs (bDMARDs),目前应用于临床治疗 AS 的 bDMARDs 包括靶向 IL-17、IL23、TNF- α 等[7] [8] [9] [10]。大部分患者经过上述治疗后病情能够得到一定的控制,但仍有部分患者有未被满足的临床需求。因此,这部分患者在治疗上的选择是有限的,急需探索新的药物。

近年来,随着酪氨酸激酶信号传导及转录激活因子(JAK-STAT)信号通路在临床各种疾病中的广泛研究,其在自身免疫疾病中也受到诸多关注[11] [12] [13]。托法替布是最具代表性的 JAK 抑制剂,有着易吸收、耐受性好、依从性高等优点,自 2012 年在美国上市以来,已应用于临床十余年,其在类风湿关节炎[14]、银屑病关节炎[15]、溃疡性结肠炎[16]和幼年特发性关节炎[17]的治疗中有很好的疗效,并于 2021 年获得了美国食品药品监督管理局用于治疗特定 AS 患者的批准,2022 年 4 月 12 日,我国国家药品监督管理局也将活动期 AS 患者(对于一种或多种 TNFi 疗效反应不足或无法耐受)纳入枸橼酸托法替布片的治疗范围内。最新的国外指南指出有条件地推荐使用托法替布治疗,将托法替布纳入 AS 的三线治疗药物[6],且在 2023 年 JAK 抑制剂治疗风湿免疫病超药品说明书用药中,我国专家也赞成了托法替布用于治疗特定的 AS 患者[18],这为 AS 患者的治疗提供了一种新的选择。

2. 托法替布治疗 AS 的机制

AS 目前发病原因尚不明确,主要可能与遗传和环境等因素相关。有研究表明多种细胞因子参与 AS 的全身炎症反应,包括 IL-23、IL-17、IL-1、IL-6、IL-12、IL-22 和 TNF- α 等,这些促炎因子可激活 JAK-STAT

信号通路[19]。JAK-STAT 是一条细胞外促炎症因子向细胞核内与细胞因子密切相关的信号传导通路, 其包括 3 种 JAK 蛋白和 7 种 STAT 转导因子, 每个细胞因子受体需要至少两个相关的 JAK 蛋白才能发出信号, 因此 JAK-STAT 通路常常是成对工作的配对体, 如 JAK1/JAK2, JAK1/JAK3 等[20]。JAK-STAT 通路介导了许多先天性免疫反应和适应性免疫反应的细胞因子的信号传导[21], 这些免疫反应是 AS 发病机制的基础。JAK 抑制剂通过可逆的竞争性抑制机制, 竞争性结合 JAK 中的 ATP 结合位点, 抑制 JAK 的磷酸化, 阻止 STAT 信号通路的激活, 从而抑制下游基因转录, 阻断炎症的级联放大反应, 减少细胞炎症因子的产生, 调节免疫应答。因此, JAK 抑制剂是治疗 AS 的一类很有前途的药物[22]。

托法替布是一种口服的小分子靶向 JAK 抑制剂, 主要作用于 JAK1/JAK3 配对体, 轻度抑制 JAK2/TYK2。JAK1/JAK3 共同参与 IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15 和 IL-21 等常见细胞因子的信号传递, JAK2/TYK2 共同调节 IL-12 和 IL-23 的信号传递。除了直接抑制细胞因子信号传递外, 托法替布还可间接影响参与 AS 发病关键细胞因子的产生, IL-23 由活化的树突状细胞产生, 可导致 IL-17 的释放, IL-12 可促进巨噬细胞产生 TNF, 而 IL-23、IL-17、TNF 等细胞因子在 AS 的发病中有着重要作用[21] [22] [23] [24] [25], 因此, 托法替布可通过直接或间接抑制炎症因子的释放, 使与 AS 相关的细胞因子合成减少, 最终达到快速抗炎、缓解临床症状、有效改善患者病情的治疗效果, 以此来达到治疗 AS 的目的。

3. 有效性

早在 2017 年 van der Heijde 等人发表了首个评估托法替布在 AS 中的有效性和安全性的研究[26], 该研究是一项为期 16 周的多中心、随机、双盲、安慰剂对照、剂量范围的 II 期临床研究, 探讨了不同剂量的托法替布治疗活动性 AS 的有效性和安全性。该研究共纳入了 207 例处于病情活动期的成年 AS 患者, 所有的患者被随机分为安慰剂组、托法替布 2 mg 组、5 mg 组及 10 mg 组, 每天用药两次, 连续用药 12 周, 再随访 4 周。在第 12 周时, 主要结局指标结果显示: 托法替布 5 mg 组的国际强直性脊柱炎评价量表改善 20% (ASAS20) 应答率显著高于对照组(80.8% vs 41.2%, $P < 0.001$); 托法替布 2 mg 组和 10 mg 组的 ASAS20 应答率高于安慰剂, 但不存在统计学差异。次要结局指标结果显示: 托法替布各个剂量组均优于安慰剂组。在影像学方面, 托法替布 5 mg 组和 10 mg 组的加拿大脊柱关节炎研究协会 MRI 评分显示骶髂关节和脊柱关节的结构损伤均有显著改善, 从影像学上证明了托法替布可以改善患者脊柱的结构损伤。研究同时表明, 12 周时托法替布 5 mg 组和 10 mg 组与安慰剂相比, 主要结局指标均有显著改善, 且这两种剂量之间的临床差异较小, 除 ASAS20、ASAS40 和 ASAS5/6 在第 4 周与对照组分离外, 大多数指标在第 8 周与之分离, 而 TNFi 通常在 2 周内就有明显疗效, 这似乎表明托法替布比 TNFi 起效较慢[27], 当然, 也可能与该研究所纳入的患者群体差异及样本量较小等原因相关, 需后续研究进一步验证。总之, 这是第一个评估托法替布治疗 AS 的临床研究, 为临床上治疗 AS 开辟了新的道路。

2020 年我国学者徐鹏慧等[28]首次报道了 3 例托法替布治疗中国脊柱关节炎患者, 这 3 例患者的共同特点是病变除了累及中轴脊柱关节及骶髂关节外, 还累及外周关节, 主要是下肢关节; 3 例患者均接受了 6 个月足量托法替布 5 mg bid 的治疗。所有患者在接受托法替布治疗的 1 个月后, 关节肿痛均得到改善、腰痛均较前好转、炎症指标 CRP 及 ESR 均较前下降, 同时其他相关的临床指标也得到了一定程度的改善; 治疗 3 个月及 6 个月后, 上述指标进一步下降, 至随访第 6 个月时 CRP、ESR、疼痛视觉模拟量表(VAS)、BASDAI、Bath 强直性脊柱炎功能指数(BASFI)、基于 CRP 的 AS 疾病活动度评分(ASDAS-CRP)均明显改善, 患者持续保持临床改善状态, 达到临床缓解水平。表明托法替布可有效改善脊柱关节炎患者的症状及实验室检查指标。

随后在 2021 年由 Deodhar 等人[29]进行的多中心、随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床研究再次肯定了托法替布在治疗成人活动期 AS 的疗效, 同时也为美国食品药品监督管理局批准其用于治疗成人活

动性 AS 患者提供了重要的循证依据。该 III 期研究共纳入来自 14 个国家, 75 个中心的 269 名成人活动期 AS 患者, 在 0~16 周双盲期, 所有患者被随机分为托法替布 5 mg bid 组或安慰剂组。第 16~48 周为开放标签期, 所有患者均接受托法替布 5 mg bid 治疗。结果显示, 在第 2 周, 托法替布组与安慰剂组相比拥有更良好的 ASAS20 应答率(28.6% vs. 10.4%, $P < 0.001$), 这种显著差异持续存在直到第 16 周, 比之前的 II 期研究[25]所显示的结果起效更快, 但此 III 期临床研究纳入人群范围更广, 样本量更大, 更具说服力, 这提示托法替布起效较为迅速; 在第 16 周时, 托法替布组患者的 ASAS20 应答率显著高于安慰剂组(56.4% vs. 29.4%, $P < 0.001$), ASAS40 应答率也显著高于安慰剂组(40.6% vs. 12.5%, $P < 0.001$), 其他相关指标(ASAS5/6、ASDAS 主要改善率、ASDAS 低疾病活动度、BASDAI 等)与安慰剂组相比均明显改善, 存在统计学差异; 在开放标签阶段, 托法替布组 ASAS20、ASAS40 应答率保持持续稳定状态, 而在由安慰剂换为托法替布组, ASAS20、ASAS40 应答率在第 16 周至第 24 周之间快速升高, 然后保持稳定直到第 48 周。该研究表明托法替布(5 mg bid)对于成人 AS 患者, 具有快速起效、持续稳定的疗效。紧接着 2022 年由 Navarro-Compán 等人[30]对上述试验人群所报告的主观指标进行了分析。结果显示, 在第 2 周, 托法替布组患者的疼痛、疲劳等相关指标均明显优于安慰剂组; 在第 16 周时, 托法替布组患者的 BASDAI 总体脊柱疼痛评分、BASDAI 疲劳评分、AS 生活质量评分和活动障碍评分(WPAI)均显著优于安慰剂组, 且健康调查量表(SF-36v2)躯体成分总分、躯体功能和身体疼痛等方面的患者报告的结果也显著优于安慰剂组, 该研究表明托法替布可以有效迅速缓解患者身体的疼痛和疲劳, 从而改善生活质量、提高工作效率。

2022 年由姜克悦等人[31]完成了国内首个使用枸橼酸托法替布治疗活动性 AS 的前瞻性随机对照研究, 评估了枸橼酸托法替布治疗活动性 AS 患者的有效性及安全性。该研究共纳入 90 名患者, 所有患者被随机分为托法替布 10 mg bid 组或对照组(常规治疗), 连续用药 3 个月。结果表明, 在第 3 个月时, 托法替布组患者的 BASFI、Bath 强直性脊柱炎测量指数(BASMI)、VAS、Jenkins 睡眠评估问卷(JSEQ)评分值与对照组相比均有显著改善, 且外周血 CRP、ESR 水平均显著低于对照组; 托法替布组患者治疗的总有效率显著高于对照组(44 例 vs. 39 例, $P < 0.05$)。上述研究表明通过托法替布的治疗能够有效改善活动性 AS 患者的身体僵硬、减轻疼痛及优化睡眠质量, 且在国内为托法替布治疗 AS 提供了临床用药参考。但该研究使用的剂量为 10 mg bid, 与国外的 III 期研究选择的 5 mg bid 不一致, 可能原因为此报道研究期间, 托法替布尚未在国内批准用于治疗 AS, 属于超适应症用药, 因此与目前美国食品药品监督管理局推荐托法替布治疗 AS 的剂量 5 mg bid 有所不同。同年刘昭诗[32]等人报道了枸橼酸托法替布成功治疗了 1 例难治性 AS 继发肾脏淀粉样变的 40 岁男性患者, 该患者予以枸橼酸托法替布 5 mg bid 治疗后腰背痛得到持续缓解, AS 相关评分 VAS、BASDAI、BASFI、ASDAS-CRP 均处于低水平状态。

综上研究结果表明不同剂量的托法替布在短期内均能够显著降低 AS 患者的疾病活动度及缓解临床症状, 提高患者生活质量, 还可在放射学证据上延缓 AS 患者脊柱结构性损伤的进展, 为 AS 患者提供了新的治疗选择, 因此在临床上可将托法替布 5mg bid 可用于治疗一种或多种 TNFi 疗效不足或对其无法耐受的活动性 AS 患者。但上述研究具有一定的局限性, 研究药物剂量不完全相同、样本量较小、随访时间相对较短, 且未观察停药后患者病情能否得到持续控制。因此, 将来需更多大型、多中心的随机双盲对照研究进一步证明托法替布治疗 AS 的有效性和安全性。

4. 安全性

在 II 期临床研究 16 周的研究期内[26], 托法替布 2 mg 组、5 mg 组、10 mg 组和安慰剂组的不良事件发生率分别为 44.2%、53.8%、51.9%、43.1%; 其中最常见不良事件是鼻咽炎($n = 13$)和上呼吸道感染($n = 8$), 托法替布 10 mg 组发现 1 例心血管不良事件(高血压), 托法替布 2 mg 组和 10 mg 组发现了带状疱疹

疹各 1 例, 托法替布 5 mg 组发现 1 例慢性虹膜睫状体炎(葡萄膜炎)严重感染事件, 然而该感染过程尚未得到证实, 考虑是一个与治疗无关的慢性事件, 并在通过静脉注射抗生素和糖皮质激素治疗后得到恢复。

在徐鹏慧等[28]报道的 3 例托法替布治疗脊柱关节炎伴外周关节病变中, 有 1 例患者在治疗 1 个月时出现了 ALT 的轻度升高(95 U/L), 加用保肝药治疗后, 后续随访时肝功能逐渐恢复到了正常状态, 整个治疗期间未调整托法替布的用量; 这 3 例患者治疗过程中均未发现严重的不良事件。

在 III 期临床研究 48 周的研究期内显示了相似的结果[29], 在第 16 周时, 托法替布组和安慰剂组患者不良事件的发生率分别为 54.9% 和 51.5%; 严重不良事件的发生率分别为 1.5% 和 0.7%; 截至 48 周时, 全程使用托法替布的患者中有 3 例(2.3%)被确诊为肝脏不良事件, 有 3 例(2.3%)发生非严重带状疱疹, 有 1 例(0.8%)发生严重感染; 在安慰剂换用托法替布的患者中有 2 例(1.5%)出现非严重带状疱疹, 未观察到肝脏不良事件与严重感染, 该研究显示托法替布不良事件发生率略高于安慰剂, 这与此前的 II 期[25]研究结果一致, 且接受托法替布治疗的所有患者中, 均未见死亡、恶性肿瘤、血栓、药物性肝损伤等不良事件。

在由姜克悦等人[31]报道的随机对照研究的治疗期间, 托法替布组发现了 2 例患者出现轻度的肝酶升高, 在予以降酶治疗后恢复, 未影响后续治疗; 对照组也观察到了 1 例患者肝酶轻度升高, 1 例患者出现皮疹, 均未影响治疗; 这两组患者的不良事件发生率无明显差异。

综上报道可以发现托法替布治疗 AS 的不良事件包括鼻咽炎、上呼吸道感染、肝酶升高、带状疱疹等, 大多病情较轻且经治疗可恢复, 未发现严重不良心血管事件、血栓栓塞事件、恶性肿瘤等, 且所有研究的不良反应相似, 均未发现新的潜在风险, 这可能与研究时间较短、样本量较小有关。既往一项长达 9.5 年的托法替布治疗类风湿关节炎的研究[33]为目前托法替布的长期安全性提供了最好的指示, 数据表明, 此类患者群体中, 特殊不良事件(包括严重感染、心血管事件、恶性肿瘤和死亡)的发生率并没有随着托法替布使用时间的延长而增加; 托法替布在长期治疗后观察到的实验室参数变化(包括淋巴细胞计数、中性粒细胞计数和血小板计数下降, 低、高密度脂蛋白胆固醇和血清肌酐升高)通常是稳定的, 且在停药或经过治疗后是可逆的。有研究表明托法替布治疗其他风湿性疾病的安全性与生物制剂总体类似, 在其他研究[34]中发现使用 JAK 抑制剂发生带状疱疹的风险比其他药物更高, 部分依赖于疾病和剂量, 而同时使用糖皮质激素也是其不良事件的风险因素, 幸运的是大多数带状疱疹发作病情较轻。托法替布在治疗其他疾病如银屑病关节炎[35]、银屑病[36]、特应性皮炎[37]和炎症性肠病[38]的不良反应结果与治疗类风湿关节炎基本一致, 没有观察到新的不良事件发生, 虽然这些试验在安全性方面与安慰剂相比无显著差异性, 但口服监测研究表明, 在不良反应方面, 托法替布不如 TNFi。另一项研究表明[39]使用托法替布比使用 TNFi 治疗类风湿关节炎的主要不良心血管事件和癌症的风险更高, 正因如此, 我国国家药品监督管理局于 2023 年 4 月对托法替布发布了黑框警告的公告, 但近期一项大型 Meta 分析[40]研究了 JAK 抑制剂治疗皮肤病的安全性, 结果显示使用 JAK 抑制剂与全因死亡率、严重不良心血管事件的发生和静脉血栓形成的风险增加无关, 为托法替布的安全性提供了新的证据。

尽管国内外已有多数研究表明托法替布用于治疗 AS 的有效性及其安全性, 但目前国内市售的托法替布除原研药片剂外, 均未将 AS 纳入适应证[18]。因此, 临床使用该类药物时需重视其安全性, 用药前应筛查结核、乙肝、肿瘤等疾病, 有血栓栓塞高危因素的患者治疗过程中需密切监测心脑血管等不良事件。

5. 展望

综上所述, 托法替布为 AS 的管理提供了一种可行的治疗选择, 尤其针对一种或多种 TNFi 疗效反应不足或对其无法耐受的活跃期的 AS 患者, 是一种有效且安全的治疗药物。目前托法替布治疗 AS 的真实世界研究数据较少, 在某些安全性方面的问题仍缺乏证据, 我们需要在以后的临床或科研工作中进一步

观察验证, 而且关于风险和益处的共同决策尤为重要。相信接下来通过不断发展分子生物学、研发新型的 药物、最佳用药顺序及联合用药方案, AS 患者的治疗将得到更多选择, 未来 AS 患者的生存质量一定会得到更好的改善。

参考文献

- [1] 范晓云, 李志军. 强直性脊柱炎的诊断与治疗[J]. 中华全科医学, 2020, 18(8): 1256-1257.
- [2] Hwang, M.C., Ridley, L. and Reveille, J.D. (2021) Ankylosing Spondylitis Risk Factors: A Systematic Literature Review. *Clinical Rheumatology*, **40**, 3079-3093. <https://doi.org/10.1007/s10067-021-05679-7>
- [3] Xi, Y., Jiang, T., Chaurasiya, B., et al. (2019) Advances in Nanomedicine for the Treatment of Ankylosing Spondylitis. *International Journal of Nanomedicine*, **14**, 8521-8542. <https://doi.org/10.2147/IJN.S216199>
- [4] 韩仁芳, 陈梦雅, 刘瑞, 等. 强直性脊柱炎 2261 例流行特征及功能状态现状分析[J]. 安徽医药, 2017, 21(1): 73-77.
- [5] Zhai, J., Rong, J., Li, Q., et al. (2013) Immunogenetic Study in Chinese Population with Ankylosing Spondylitis: Are There Specific Genes Recently Disclosed? *Clinical & Developmental Immunology*, **2013**, Article ID: 419357. <https://doi.org/10.1155/2013/419357>
- [6] Ward, M.M., Deodhar, A., Gensler, L.S., et al. (2019) 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis & Rheumatology*, **71**, 1599-1613. <https://doi.org/10.1002/art.41042>
- [7] Deodhar, A., van der Heijde, D., Gensler, L.S., et al. (2020) Ixekizumab for Patients with Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis (COAST-X): A Randomised, Placebo-Controlled Trial. *The Lancet*, **395**, 53-64. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32971-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32971-X)
- [8] Yin, Y., Wang, M., Liu, M., et al. (2020) Efficacy and Safety of IL-17 Inhibitors for the Treatment of Ankylosing Spondylitis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Arthritis Research & Therapy*, **22**, Article No. 111. <https://doi.org/10.21203/rs.2.22690/v1>
- [9] Baeten, D., Østergaard, M., Wei, J.C., et al. (2018) Risankizumab, an IL-23 Inhibitor, for Ankylosing Spondylitis: Results of a Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Proof-of-Concept, Dose-Finding Phase 2 Study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **77**, 1295-1302. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213328>
- [10] Chimenti, M.S., Perricone, C., Conigliaro, P., et al. (2020) Tackling the Autoimmune Side in Spondyloarthritis: A Systematic Review. *Autoimmunity Reviews*, **19**, Article 102648. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102648>
- [11] Smolen, J.S., Pangan, A.L., Emery, P., et al. (2019) Upadacitinib as Monotherapy in Patients with Active Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response to Methotrexate (SELECT-MONOTHERAPY): A Randomised, Placebo-Controlled, Double-Blind Phase 3 Study. *The Lancet*, **393**, 2303-2311. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30419-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30419-2)
- [12] Guttman-Yassky, E., Teixeira, H.D., Simpson, E.L., et al. (2021) Once-Daily Upadacitinib versus Placebo in Adolescents and Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis (Measure up 1 and Measure up 2): Results from Two Replicate Double-Blind, Randomised Controlled Phase 3 Trials. *The Lancet*, **397**, 2151-2168. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00588-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00588-2)
- [13] Van der Heijde, D., Song, I.H., Pangan, A.L., et al. (2019) Efficacy and Safety of Upadacitinib in Patients with Active Ankylosing Spondylitis (SELECT-AXIS 1): A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2/3 Trial. *The Lancet*, **394**, 2108-2117. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32534-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32534-6)
- [14] Van der Heijde, D., Strand, V., Tanaka, Y., et al. (2019) Tofacitinib in Combination with Methotrexate in Patients with Rheumatoid Arthritis: Clinical Efficacy, Radiographic, and Safety Outcomes from a Twenty-Four-Month, Phase III Study. *Arthritis & Rheumatology*, **71**, 878-891. <https://doi.org/10.1002/art.40803>
- [15] Campanaro, F., Batticciotto, A., Zaffaroni, A., et al. (2021) JAK Inhibitors and Psoriatic Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Autoimmunity Reviews*, **20**, Article 102902. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102902>
- [16] Sandborn, W.J., Peyrin-Biroulet, L., Quirk, D., et al. (2022) Efficacy and Safety of Extended Induction with Tofacitinib for the Treatment of Ulcerative Colitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **20**, 1821-1830.E3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.10.038>
- [17] Ruperto, N., Brunner, H.I., Synoverska, O., et al. (2021) Tofacitinib in Juvenile Idiopathic Arthritis: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Withdrawal Phase 3 Randomised Trial. *The Lancet*, **398**, 1984-1996. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01255-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01255-1)
- [18] 《Janus 激酶抑制剂治疗风湿免疫病超药品说明书用药中国专家共识》制定专家组. Janus 激酶抑制剂治疗风湿

- 免疫病超药品说明书用药中国专家共识[J]. 中华风湿病学杂志, 2023, 27(1): 1-9.
- [19] Paroli, M., Caccavale, R., Paroli, M.P., *et al.* (2023) Janus Kinase Inhibitors: A New Tool for the Treatment of Axial Spondyloarthritis. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 1027. <https://doi.org/10.3390/ijms24021027>
- [20] Hu, X., Li, J., Fu, M., *et al.* (2021) The JAK/STAT Signaling Pathway: From Bench to Clinic. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **6**, Article No. 402. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00791-1>
- [21] Veale, D.J., McGonagle, D., McInnes, I.B., *et al.* (2019) The Rationale for Janus Kinase Inhibitors for the Treatment of Spondyloarthritis. *Rheumatology*, **58**, 197-205. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key070>
- [22] Hammitzsch, A., Lorenz, G. and Moog, P. (2020) Impact of Janus Kinase Inhibition on the Treatment of Axial Spondyloarthropathies. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article 591176. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.591176>
- [23] Ritchlin, C. and Adamopoulos, I.E. (2021) Axial Spondyloarthritis: New Advances in Diagnosis and Management. *The BMJ*, **372**, m4447. <https://doi.org/10.1136/bmj.m4447>
- [24] Raychaudhuri, S., Cheema, K.S., Raychaudhuri, S.K., *et al.* (2021) Janus Kinase-Signal Transducers and Activators of Transcription Cell Signaling in Spondyloarthritis: Rationale and Evidence for JAK Inhibition. *Current Opinion in Rheumatology*, **33**, 348-355. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000810>
- [25] Fragoulis, G.E., Brock, J., Basu, N., *et al.* (2021) The Role for JAK Inhibitors in the Treatment of Immune-Mediated Rheumatic and Related Conditions. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **148**, 941-952. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.08.010>
- [26] Van der Heijde, D., Deodhar, A., Wei, J.C., *et al.* (2017) Tofacitinib in Patients with Ankylosing Spondylitis: A Phase II, 16-Week, Randomised, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **76**, 1325-1326. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210322>
- [27] Landewe, R., Braun, J., Deodhar, A., *et al.* (2014) Efficacy of Certolizumab Pegol on Signs and Symptoms of Axial Spondyloarthritis Including Ankylosing Spondylitis: 24-Week Results of a Double-Blind Randomised Placebo-Controlled Phase 3 Study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **73**, 39-47. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204231>
- [28] 徐鹏慧, 屈文龙, 周惠琼. JAK 抑制剂托法替布在脊柱关节炎伴外周关节病变治疗中的应用观察(附 3 例报告) [J]. 山东医药, 2020, 60(32): 60-63.
- [29] Deodhar, A., Sliwinski-Stanczyk, P., Xu, H., *et al.* (2021) Tofacitinib for the Treatment of Ankylosing Spondylitis: A Phase III, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **80**, 1004-1013. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-219601>
- [30] Navarro-Compán, V., Wei, J.C., Van den Bosch, F., *et al.* (2022) Effect of Tofacitinib on Pain, Fatigue, Health-Related Quality of Life and Work Productivity in Patients with Active Ankylosing Spondylitis: Results from a Phase III, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *RMD Open*, **8**, e002253. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2022-002253>
- [31] 姜克悦, 刘磊, 王文惠. 枸橼酸托法替布治疗活动性强直性脊柱炎的随机对照研究[J]. 实用医学杂志, 2022, 38(11): 1415-1418.
- [32] 刘昭诗, 张桂芝, 周佳鑫, 等. 托法替布联合雷公藤多苷治疗难治性强直性脊柱炎继发肾脏淀粉样变一例[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2022, 16(5): 488-491.
- [33] Wollenhaupt, J., Lee, E.B., Curtis, J.R., *et al.* (2019) Safety and Efficacy of Tofacitinib for Up to 9.5 Years in the Treatment of Rheumatoid Arthritis: Final Results of a Global, Open-Label, Long-Term Extension Study. *Arthritis Research & Therapy*, **21**, Article No. 89. <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1866-2>
- [34] Gialouri, C.G., Moustafa, S., Thomas, K., *et al.* (2023) Herpes Zoster in Patients with Inflammatory Arthritides or Ulcerative Colitis Treated with Tofacitinib, Baricitinib or Upadacitinib: A Systematic Review of Clinical Trials and Real-World Studies. *Rheumatology International*, **43**, 421-435. <https://doi.org/10.1007/s00296-022-05270-6>
- [35] Leng, X., Lin, W., Liu, S., *et al.* (2023) Efficacy and Safety of Tofacitinib in Chinese Patients with Active Psoriatic Arthritis: A Phase 3, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *RMD Open*, **9**, e002559. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2022-002559>
- [36] Song, G.G. and Lee, Y.H. (2021) Relative Efficacy and Safety of Tofacitinib for Treating Psoriasis: A Bayesian Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, **59**, 308-314. <https://doi.org/10.5414/CP203831>
- [37] Alves, C., Penedones, A., Mendes, D., *et al.* (2023) Topical Janus Kinase Inhibitors in Atopic Dermatitis: A Safety Network Meta-Analysis. *International Journal of Clinical Pharmacy*, **45**, 830-838. <https://doi.org/10.1007/s11096-023-01569-x>
- [38] Fenster, M., Alayo, Q.A., Khatiwada, A., *et al.* (2021) Real-World Effectiveness and Safety of Tofacitinib in Crohn's Disease and IBD-U: A Multicenter Study from the TROPIC Consortium. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*,

19, 2207-2209.E3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.10.025>

- [39] Ytterberg, S.R., Bhatt, D.L., Mikuls, T.R., *et al.* (2022) Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *The New England Journal of Medicine*, **386**, 316-326. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109927>
- [40] Ingrassia, J.P., Maqsood, M.H., Gelfand, J.M., *et al.* (2023) Cardiovascular and Venous Thromboembolic Risk with JAK Inhibitors in Immune-Mediated Inflammatory Skin Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Dermatology*, **160**, 28-36. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2023.4090>