

艾拉莫德治疗类风湿性关节炎的诊疗进展

姚雪娇¹, 张 艺^{2*}, 沙永红^{1*}

¹吉首大学医学院, 湖南 吉首

²湘西土家族苗族自治州人民医院风湿免疫科, 湖南 吉首

收稿日期: 2023年12月27日; 录用日期: 2024年1月24日; 发布日期: 2024年1月31日

摘 要

艾拉莫德(iguratimod, IGU)是一种改善风湿病情类药物, 具有抑制炎症、减少骨破坏等作用, 在类风湿性关节炎治疗中取得了良好的疗效。在临床试验中, IGU被证明优于安慰剂, 其与其他抗风湿药物联合治疗使得疾病活跃度显著改善。在这篇综述中, 我们总结了IGU的作用机制及其临床有效性和安全性的研究现状。

关键词

艾拉莫德, 类风湿性关节炎

Advances in the Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis with Iguratimod

Xuejiao Yao¹, Yi Zhang^{2*}, Yonghong Sha^{1*}

¹College of Medicine, Jishou University, Jishou Hunan

²Department of Rheumatology and Immunology, People's Hospital of Xiangxi Tujia and Miao Autonomous Prefecture, Jishou Hunan

Received: Dec. 27th, 2023; accepted: Jan. 24th, 2024; published: Jan. 31st, 2024

Abstract

Iguratimod (IGU) is a kind of rheumatoid drug, which has the effect of inhibiting inflammation and reducing bone destruction, and has achieved good curative effect in the treatment of rheumatoid arthritis. In clinical trials, IGU was shown to be superior to placebo, and its combination with other anti-rheumatic drugs resulted in a significant improvement in disease activity. In this review, we

*通讯作者。

summarize the current status of research on the mechanism of action of IGU and its clinical efficacy and safety.

Keywords

Iguratimod, Rheumatoid Arthritis

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

类风湿性关节炎(RA)是一种以侵蚀性、对称性关节炎为主要临床表现的慢性、全身性自身免疫病[1]。RA的发病机制不明,基本病理表现为滑膜炎、血管翳形成,伴随病程的延长,会逐渐出现关节软骨和骨破坏,导致关节畸形、功能丧失,最终导致残疾[2] [3] [4]。除此以外,还可累积呼吸系统、心血管、血液系统、神经系统等,严重威胁人类健康[5]。本病呈全球性分布,是造成人类丧失劳动力和致残的主要原因之一,流行病学调查显示,RA的世界患病率约0.5%,亚洲患病率0.04%~0.55%,中国患病率0.32%~0.34%,中国患病人数约400万[6]。随着病程的延长,残疾及功能受限发生率升高[7]。RA不仅造成患者身体机能、生活质量和社会参与度下降,也给患者家庭和社会带来巨大的经济负担。

目前,RA治疗药物主要包括非甾体抗炎药(NSAIDs)、改善病情抗风湿药(DMARDs)、糖皮质激素以及生物制剂。传统DMARDs包括来氟米特、甲氨蝶呤、柳氮磺吡啶等,已经得到了广泛应用,能有效降低疾病活动度、延缓病情进展、降低致残率[8],国际上甲氨蝶呤的使用率高达83.0%,我国使用率仅为55.9%;国际上来氟米特的使用率位于甲氨蝶呤、柳氮磺吡啶之后,为21%,在我国的使用率仅次于甲氨蝶呤,为45.9%;柳氮磺吡啶我国使用率方面为4.4%,国外约为43% [5]。DMARDs目前仍然是RA治疗的一线用药,其中甲氨蝶呤作为基石药物,首选推荐单药治疗,存在甲氨蝶呤禁忌或不耐受的情况下,可考虑来氟米特或柳氮磺吡啶。传统合成DMARDs起效较慢,约需1~3个月,在中、高疾病活动度RA患者中可联合糖皮质激素作为桥接治疗,以快速控制症状[8]。

但此类药物不良反应如血液系统损害、肝肾损害、胃肠道反应等较常见。近年研制的生物制剂虽能抑制炎症活动效果好,不良反应少;但由于价格昂贵,患者依从性差,难以达到满意的疗效[9]。

艾拉莫德(iguratimod, IGU)是2011年获中国食品药品监督管理局批准的抗风湿药。艾拉莫德(IGU)为我国与日本联合研发的、我国第一个具有自主知识产权的新型改善病情的抗风湿药物(DMARDs),其成功研制上市对于治疗和控制风湿性疾病具有极其重要的意义。艾拉莫德是新型DMARDs,其化学名称为N-[3-(甲酰胺基)-4-氧-6-苯氧基-4H-1-苯并吡喃-7-基]甲烷磺酰胺,属甲磺酰胺家族成员。

2. IGU在RA治疗中的作用机制

① 抗炎镇痛作用:RA发病机制较为复杂,主要是自身免疫系统破坏,免疫功能紊乱,炎症反应得不到有效的控制,IGU选择性抑制环氧合酶2(COX2)减少炎症组织中前列腺素的产生,抑制炎症组织释放缓激肽,从而减少炎症反应[10]。

② 影响免疫球蛋白的合成:IGU与B淋巴细胞相互影响,抑制IgG、IgA、IgM等免疫球蛋白的形成,直接影响RA患者免疫球蛋白的表达[11]。

③ 抑制细胞因子：在细胞因子中，IL-1、IL-6、IL-17、 α -肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF) 等是 RA 发病过程中发挥重要作用的细胞炎性因子，IGU 对多种细胞因子 TNF- α 、IL-6、IL-4 以及 IL-17 都有显著的抑制作用[12]。

④ 缓解骨破坏，促进骨生成：RA 关节的骨质流失病理变化与促炎性因子激活破骨细胞、促进骨吸收密切相关。RANKL/RANK/OPG 信号通路在骨代谢的调控中发挥重要作用，是维持破骨细胞骨吸收与成骨细胞骨形成平衡的关键途径[13]。RANK 位于破骨细胞前体细胞或成熟破骨细胞的细胞膜表面，是一种跨膜分子。OPG 和 RANKL 均由成骨细胞产生，RANKL 是肿瘤坏死因子中的一员，是 RANK 的配体，可与破骨细胞表面的 RANK 受体结合从而促进破骨细胞的激活和分化，抑制破骨细胞凋亡[14]。OPG 与 RANK 竞争结合 RANKL，对破骨细胞的形成有抑制作用[15]。Th17、Treg 细胞在正常免疫状态下保持平衡状态，其中 Th17 细胞表现出高度的促炎作用，并对破骨细胞和骨破坏有促进作用[16]，Th17 细胞主要通过产生 IL-17 和肿瘤坏死因子- α 等细胞因子发挥作用，IL-17 不仅可以直接促进 RANKL 的表达，还可作为前炎症介质，在炎症的产生中发挥重要作用，而 Treg 细胞的表达可减轻炎症反应和骨损伤程度，Treg 细胞可直接作用于成骨细胞促进 OPG 的表达[17]，IGU 可下调 Th17 细胞并上调 Treg 细胞，从而起到抑制骨破坏[18] [19]。

3. IGU 在 RA 治疗中的临床应用

研究 IGU 的最大耐受量为 50 毫克/天，IGU 的药代动力学特征和代谢效应支持进一步的临床开发，用于治疗自身免疫性疾病。大量临床试验证实，IGU 是治疗类风湿关节炎的新选择。I 期、II 期和 III 期试验已经证明了 IGU 单一疗法在 24 周内的有效性和安全性。IGU 通常在 8 周内生效，比 MTX 快。IGU 治疗显示出早期和持久的疗效。此外，50 毫克(每天两次，25 毫克)的 IGU 的疗效相当于每周 15 毫克的甲氨蝶呤的疗效[20]。一项多中心、前瞻性、观察性研究纳入了自 2012 年上市以来接受 IGU 治疗的所有可评估的 RA 患者，评估了治疗 52 周 DAS28 的疗效和不良反应，包括肝和肾功能障碍、间质性肺疾病、胃肠道和血液紊乱以及感染，结果表明了 IGU 在 RA 患者中的长期安全性和有效性[21]。IGU 可以与多种抗风湿药物联合治疗类风湿关节炎。临床研究表明，艾拉莫德与甲氨蝶呤、柳氮磺吡啶等传统 DMARDs 相比，治疗效果相当，此外艾拉莫德传统 DMARDs 联用可增加临床疗效[22] [23]。有研究将 80 例难治性类风湿性关节炎患者随机分为两组。对照组给予甲氨蝶呤口服，观察组在此基础上联合艾拉莫德治疗，观察 6 个月。结果表明观察组的显效率和有效率均高于对照组，且治疗 6 个月后，观察组 RF、CRP、ESR 均优于对照组[24]。同时国外研究也表明艾拉莫德和 MTX 联合治疗是有效的[25] [26]。此外，MTX 经常与来氟米特(LEF)联合治疗 RA [27] [28] [29] [30] [31]，上述研究均证实添加 IGU 可能是一种有效且安全的补充治疗。

4. 小结及展望

IGU 的作用包括抗炎、免疫调节和骨代谢。其选择性抑制 COX-2，对 COX-1 的抑制作用弱，从而减少炎症反应；并且可抑制 B 细胞和免疫球蛋白及 IL-1，TNF α ，IL-6，IL-8 等的生成；此外，艾拉莫德在骨代谢中促进成骨作用，其可通过抑制骨破坏和促进骨细胞形成两个方面作用。大多数患者在治疗后病情得到有效控制。然而，未来还需要更大的样本量和更长的观察时间来评估 IGU 作用。此外，我们还总结了许多关于 IGU 的临床研究，IGU 已被证明优于安慰剂，但不逊于甲氨蝶呤、柳氮磺吡啶。这些数据表明，IGU 是一种有效的一线 csDMARDs，已成为治疗 RA 的新选择，并被亚太风湿病联盟(APLAR)列为治疗指南中推荐的 DMARDs 药物。然而，目前对 IGU 的研究存在一定的局限性。目前对其抗炎、免疫调节和骨代谢机制的研究还很有限，本药临床研究以短期为主，因此，需要进行多中心和长期的安全性研究。同时关于其的联合用药研究较少，仍需进一步研究。

参考文献

- [1] Smolen, J.S., Aletaha, D. and McInnes, I.B. (2016) Rheumatoid Arthritis. *The Lancet*, **388**, 2023-2038. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30173-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30173-8)
- [2] Burmester, G.R. and Pope, J.E. (2019) Novel Treatment Strategies in Rheumatoid Arthritis.
- [3] Blair, H.A. and Deeks, E.D. (2017) Abatacept: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs*, **77**, 1221-1233. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0775-4>
- [4] 邹耀威, 连舒燕, 陈楚涛, 等. 类风湿关节炎患者功能受限特征及相关因素分析[J]. 中华内科杂志, 2022, 61(2): 193-199.
- [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] Aletaha, D., Neogi, T., Silman, A.J., *et al.* (2010) Rheumatoid Arthritis Classification Criteria: An American College of Rheumatology/European League against Rheumatism Collaborative Initiative. *Arthritis & Rheumatology*, **62**, 2569-2581. <https://doi.org/10.1002/art.27584>
- [7] 周云杉, 王秀茹, 安媛, 等. 全国多中心类风湿关节炎患者残疾及功能受限情况的调查[J]. 中华风湿病学杂志, 2013, 17(8): 526-532.
- [8] 耿研, 谢希, 王昱, 等. 类风湿关节炎诊疗规范[J]. 中华内科杂志, 2022, 61(1): 51-59.
- [9] Maruotti, N., Cantatore, F.P. and Ribatti, D. (2014) Putative Effects of Potentially Anti-Angiogenic Drugs in Rheumatic Diseases. *European Journal of Clinical Pharmacology*, **70**, 135-140. <https://doi.org/10.1007/s00228-013-1605-6>
- [10] Tanaka, K. and Yamaguchi, T. (2012) Pharmacological Properties and Clinical Efficacy of the Synthetic Anti-Rheumatic Drug, Igaratimod (Kolbet®/Careram®). *Nihon Yakurigaku Zasshi*, **140**, 285-292. <https://doi.org/10.1254/fpi.140.285>
- [11] Mucke, H.A. (2012) Igaratimod: A New Disease-Modifying Antirheumatic Drug. *Drugs Today (Barc)*, **48**, 577-586. <https://doi.org/10.1358/dot.2012.48.9.1855758>
- [12] 张源潮, 王峰, 王威严, 等. 类风湿关节炎治疗新药艾拉莫德[J]. 世界临床药物, 2013, 34(2): 65-69.
- [13] Amiche, M.A., Albaum, J.M., Tadrous, M., *et al.* (2016) Fracture Risk in Oral Glucocorticoid Users: A Bayesian Meta-Regression Leveraging Control Arms of Osteoporosis Clinical Trials. *Osteoporosis International*, **27**, 1709-1718. <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3455-9>
- [14] Boyce, B.F. and Xing, L. (2007) Biology of RANK, RANKL, and Osteoprotegerin. *Arthritis Research & Therapy*, **9**, S1. <https://doi.org/10.1186/ar2165>
- [15] Blavnsfeldt, A.G., De Thurah, A., Thomsen, M.D., *et al.* (2018) The Effect of Glucocorticoids on Bone Mineral Density in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *Bone*, **114**, 172-180. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2018.06.008>
- [16] Hienz, S.A., Paliwal, S. and Ivanovski, S. (2015) Mechanisms of Bone Resorption in Periodontitis. *Journal of Immunology Research*, **2015**, Article ID: 615486. <https://doi.org/10.1155/2015/615486>
- [17] Yi, P., Park, J.S. and Melton, D.A. (2017) Retraction Notice to: Betatrophin: A Hormone That Controls Pancreatic β Cell Proliferation. *Cell*, **168**, Article No. 326. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.12.017>
- [18] Christensen, A.D., Skov, S., Kvist, P.H. and Haase, C. (2015) Depletion of Regulatory T Cells in a Hapten-Induced Inflammation Model Results in Prolonged and Increased Inflammation Driven by T Cells. *Clinical and Experimental Immunology*, **179**, 485-499. <https://doi.org/10.1111/cei.12466>
- [19] 王清泰, 肖燕萍, 章尤权, 等. 艾拉莫德对类风湿关节炎患者 Th17 细胞与 Treg 细胞失衡的调节作用[J]. 医疗装备, 2018, 31(10): 6-8.
- [20] Mimori, T., Harigai, M., Atsumi, T., *et al.* (2017) Safety and Effectiveness of 24-Week Treatment with Igaratimod, a New Oral Disease-Modifying Antirheumatic Drug, for Patients with Rheumatoid Arthritis: Interim Analysis of a Post-Marketing Surveillance Study of 2679 Patients in Japan. *Modern Rheumatology*, **27**, 755-765. <https://doi.org/10.1080/14397595.2016.1265695>
- [21] Mimori, T., Harigai, M., Atsumi, T., *et al.* (2019) Safety and Effectiveness of Igaratimod in Patients with Rheumatoid Arthritis: Final Report of a 52-Week, Multicenter Postmarketing Surveillance Study. *Modern Rheumatology*, **29**, 314-323. <https://doi.org/10.1080/14397595.2018.1460230>
- [22] 高晶月, 刘维. 艾拉莫德治疗类风湿关节炎的研究进展[J]. 风湿病与关节炎, 2017, 6(3): 69-72+76.
- [23] 施卫民, 刘棒, 王文琴. 艾拉莫德联合改善病情的抗风湿药治疗类风湿关节炎合并骨质疏松的疗效分析[J]. 临床药物治疗杂志, 2023, 21(2): 31-35.
- [24] 叶仿武, 朱峪英, 吴理扬, 等. 艾拉莫德联合甲氨蝶呤治疗难治性类风湿关节炎的临床观察[J]. 临床医学研究与

- 实践, 2016, 1(8): 24.
- [25] Hara, M., Ishiguro, N., Katayama, K., *et al.* (2014) Safety and Efficacy of Combination Therapy of Iguratimod with Methotrexate for Patients with Active Rheumatoid Arthritis with an Inadequate Response to Methotrexate: An Open-Label Extension of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Modern Rheumatology*, **24**, 410-418. <https://doi.org/10.3109/14397595.2013.843756>
- [26] 韩玉艳, 黄露露, 杨梦妮, 等. 艾拉莫德或甲氨蝶呤联合来氟米特治疗活动性老年类风湿关节炎 104 例[J]. 中国新药杂志, 2023, 32(17): 1749-1755.
- [27] 田真. 艾拉莫德联合来氟米特治疗老年类风湿关节炎的临床疗效评估[D]: [硕士学位论文]. 百色: 右江民族医学院, 2020.
- [28] 戴璐, 宋欣丽, 邱肖明, 等. 艾拉莫德联合来氟米特治疗中、重度老年活动性类风湿性关节炎的效果观察[J]. 实用临床医药杂志, 2019, 23(3): 73-77.
- [29] 牛敏, 闫美茜, 高洁, 等. 艾拉莫德与来氟米特治疗类风湿性关节炎对患者骨代谢及血清 IgA、IgG、IgM 的影响[J]. 海南医学, 2021, 32(10): 1252-1255.
- [30] 王万红. 来氟米特联合艾拉莫德治疗活动性类风湿性关节炎的疗效及安全性[J]. 中国处方药, 2020, 18(9): 98-99.
- [31] 刘圣徽, 张细凤, 闻秀珍, 等. 艾拉莫德配合来氟米特对中重度活动性类风湿关节炎患者关节功能及改良类风湿活动指数的影响[J]. 吉林医学, 2023, 44(12): 3487-3490.