

雷公藤多苷联合托法替布治疗难治性类风湿关节炎的探索

覃会蓉^{1,2}, 向高¹, 沈小兰^{1,2}, 侯晓强^{1,3*}

¹三峡大学第一临床医学院, 宜昌市中心人民医院, 风湿免疫科, 湖北 宜昌

²三峡大学健康医学院, 湖北 宜昌

³三峡大学第一临床医学院风湿免疫病研究所, 湖北 宜昌

收稿日期: 2023年8月31日; 录用日期: 2023年10月5日; 发布日期: 2023年10月18日

摘要

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种慢性自身免疫性疾病,主要表现为关节滑膜部位的炎症及具有破坏性对称性的关节病变。早期诊断、早期治疗、尽快控制病情变化有利于防止关节畸形,减轻患者身心压力,提高患者生活质量。因此,RA一经确诊,应尽早治疗。传统合成抗风湿药物(conventional synthesis disease-modifying anti-rheumatic drugs, csDMARDs)是治疗RA的常用药物,并且取得了较好的临床疗效,但仍然有少部分RA患者经过csDMARDs治疗后,病情不能缓解或者无应答,临床上称之为难治性类风湿性关节炎(Refractory rheumatoid arthritis, RRA)。RRA是临床治疗的难点,本文对目前的治疗进展以及治疗趋势进行综述,以期RRA的临床治疗提供参考。

关键词

类风湿关节炎(RA), 难治性类风湿性关节炎(RRA), 中医, 雷公藤多苷, 托法替布

Exploration of Tripterygium Glycosides Combined with Tofacitinib in Refractory Rheumatoid Arthritis

Huirong Qin^{1,2}, Gao Xiang¹, Xiaolan Shen^{1,2}, Xiaoqiang Hou^{1,3*}

¹Department of Rheumatology and Immunology, Yichang Central People's Hospital, The First College of Clinical Medical Science, China Three Gorges University, Yichang Hubei

²College of Medicine and Health Sciences, China Three Gorges University, Yichang Hubei

³Institute of Rheumatology, The First College of Clinical Medical Sciences, China Three Gorges University, Yichang Hubei

*通讯作者。

文章引用: 覃会蓉, 向高, 沈小兰, 侯晓强. 雷公藤多苷联合托法替布治疗难治性类风湿关节炎的探索[J]. 中医学, 2023, 12(10): 2929-2935. DOI: 10.12677/tcm.2023.1210440

Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune disease, mainly manifested as inflammation of synovial joints and destructive symmetrical joint lesions. Early diagnosis, early treatment, and control of the disease as soon as possible can help prevent joint deformity, reduce physical and mental stress, and improve the quality of life of patients. Therefore, once RA is diagnosed, it should be treated as early as possible. Conventional synthesis disease-modifying anti-rheumatic drugs (csDMARDs) are commonly used in the treatment of RA and have achieved good clinical efficacy, but there are still a small number of RA patients who cannot be relieved or have no response after treatment with csDMARDs, which is clinically known as refractory rheumatoid arthritis (RRA). RRA is a difficult problem in clinical treatment. This paper reviews the current treatment progress and treatment trend in order to provide reference for the clinical treatment of RRA.

Keywords

Rheumatoid Arthritis (RA), Refractory Rheumatoid Arthritis (RRA), Traditional Chinese Medicine (TCM), Tripterygium Glycosides, Tofacitinib

Copyright © 2023 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

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是以慢性、进展性滑膜炎为主要病理改变的自身免疫性疾病,病情反复发作,严重者将导致关节的破坏和关节功能的丧失[1] [2]。流行病学显示, RA 全球的发病率大约为 0.5%~1.0%,中国的患病率约 0.36%。女性发病率是男性的 2~3 倍[3]。临床主要表现为关节的晨僵、疼痛、肿胀、畸形以及骨质破坏,进而导致关节功能障碍,乃至残疾[4]。我国 RA 患者在病程 1~5 年、5~10 年、10~15 年及≥15 年的致残率分别为 18.6%、43.5%、48.1%、61.3%,随着病程的延长,残疾及功能受限发生率升高[5] [6]。现阶段临床上治疗 RA 的常用药物包括:非甾体抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)、抗风湿药物(disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs)及皮质醇类[7],但长期服药疗效不理想,且还会引发一系列不良反应,甚至造成病情加重。近年来,随着对 RA 发病机制的深入研究,RA 的治疗有了很大的进展,生物 DMARDs (Biological anti-rheumatic drugs, bsDMARDs)的出现显著改善了 RA 的疗效,但仍有 20%的患者未达到低疾病活动度或临床缓解的治疗目标[8] [9] [10]。由于部分 RA 患者在治疗过程中出现不应答、不耐受、甚至抵抗,临床上无法减停糖皮质激素、影像学进展迅速使疾病长期处于中度疾病活动度以上,临床症状及体征管理存在困难。加之药物副反应明显、经济负担沉重、患者放弃治疗等原因,最终发展为难治性类风湿关节炎(refractory rheumatoid arthritis, RRA),而这一现象也被认为是 RA 的“治疗瓶颈” [11]。对于经过达标治疗[12] (treat-to-treat, T2T)后仍未达到临床缓解称之为 RRA。以往将经过足疗程治疗后(如两种或两种以上抗风湿药物联合治疗 6 个月以上)病情仍无法减轻或进行性加重且出现进行性关节破坏的 RA,临床称为 RRA [13] [14]。随着生物制剂及小分子药物的推出使用,RRA 的指南不断更新,RRA 通常指“经过两种以上传统 DMARDs (csDMARDs)治疗 6 月以上,或生物/靶向 DMARDs (Targeted anti-rheumatic drugs, tsDMARDs)联合 csDMARDs 治疗 3

个月,病情仍处于高疾病活动状态”[15]。EULAR最新关于RRA的概念是经过csDMARDs治疗失败后(除非有禁忌证),2种及以上作用机制不同的bsDMARDs/tsDMARDs治疗失败,但症状和(或)体征仍持续存在的患者[16][17]。可见,虽然新药不断推出,治疗方案不断优化,但RRA的治疗难度大,患者出现骨侵蚀,关节畸形、关节致残的概率高,在临床中需引起足够重视。近年来,RRA的发病率呈迅速上升趋势,现阶段寻求更多、更好的治疗方案以及如何有效地缓解RRA的临床症状、控制疾病活动度并达到临床缓解是目前亟待解决的问题。

目前临床上治疗RRA的方案包括采用三种以上csDMARD联用、bsDMARD联合csDMARDs、免疫吸附与造血干细胞移植等手段治疗[18][19][20],但csDMARDs胃肠道副反应明显,bsDMARDs继发感染、肿瘤风险增加,免疫吸附造血干细胞移植经济负担重等局限性,在临床推广受到了一定的限制。近年来外科手术逐渐被应用到RA的治疗中,关节镜滑膜切除术为临床常见术式,可切除病变滑膜,并于关节镜下处理相应的软骨病变,对RRA具有较好的治疗效果,已逐渐被越来越多的临床医生所认可[21]。李习军[22]通过一项随机对照实验发现,RA患者在接受关节镜下滑膜切除术后膝关节功能恢复的优良率达到了87.3%,优于对照组直视滑膜切除的78.6%。这可能与关节镜下滑膜切除术治疗膝关节RA对半月板和交叉韧带无损伤有关。关节镜下滑膜切除术疗效好,术后恢复快,关节功能改善明显,值得临床推广。但此方法也存在一定的局限性,对膝关节的临床症状改善短期内有积极作用,在四肢其他关节的应用还需要继续研究,且存在一定手术后遗症风险,长期观察发现存在复发结局,目前尚不能成为一种常用治疗方案。血浆置换(plasmapheresis, PE)是近年临床上用于救治肝衰竭、血栓性血小板减少性紫癜(thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)等急危重症的重要手段。临床经验显示[23],给予RRA患者药物治疗联合PE治疗,可以明显改善患者炎症指标,减轻患者的临床症状,具有较好的临床价值,但该方案目前在临床上应用较少,有待进一步推广,也尚不能成为一种常用的治疗方案。

中医药在诊治风湿病方面有着悠久的历史、独特的理论体系和多样的治疗方法,其中传统的中草药治疗风湿类疾病疗效突显,临床应用普遍。中医治疗RA的长期益处主要包括三个方面,改善患者免疫炎症和氧化应激、减轻患者的临床症状、以及降低再发入院风险,中医药可能是RA再发加重的保护因素[24]。RA属于中医学痹症范畴,体虚导致邪气入侵机体,毒蕴、血瘀互结,导致关节阻滞,气机运行不畅,痰湿、血瘀导致经脉不通,发而为痹,病情缠绵难愈,治疗当以温经散寒、祛湿通络、活血化瘀为主[25]。雷公藤是一种植物类抗风湿药物,具有活血通络、祛风除湿、杀虫解毒、消肿止痛之功效[26]。雷公藤多苷片是从中药雷公藤的根茎中提取出的一种脂溶性物质,其主要成分生物碱可产生类固醇效应,能有效改善机体血液的黏稠度,缓解血小板的异常黏附与聚集,从而发挥抗炎作用,减轻患者的关节疼痛、僵硬等症[27]。现代药理学研究表明,雷公藤具有抗炎、抗病毒、抗肿瘤、杀虫等多种药理作用,具有较高的药用价值[28]。有学者对其作用机理做了相关的研究,谢立虎[29]的研究证明雷公藤多苷可以通过降低血清VEGF、VEGFR2表达水平,从而调节RA血管生成;其作用机制可能与调节低氧诱导因子1 α 和Ang1的表达水平,纠正滑膜中失衡的HIF1 α /Ang1轴以减少滑膜组织的血管新生有关[30]。刘巍[31]等认为雷公藤多苷片可通过增加成纤维样滑膜细胞 α 7N型乙酰胆碱受体表达,减少核因子p65和P-信号转导与转录激活子表达,激活胆碱能抗炎通路,抑制NF- κ B信号通路,减少RA滑膜炎的发生。雷公藤多苷片可以通过多途径、多环节、多靶点抑制RA的发展,能有效的改善患者临床症状。在临床治疗领域,雷公藤多苷片是2018中国RA诊疗指南的推荐药物,可单用或与甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)联用。研究表明,雷公藤联合应用可增加临床疗效且不增加不良反应的发生率。廖子鸿等[32]通过一项随机对照研究发现,与单纯使用MTX组相比,两种药物联合应用可增强药物抗炎活性和免疫抑制作用,患者晨僵症状、疼痛评分改善更显著,这与王萍[33]等人的临床研究结果一致。一项Meta分析显示,雷公藤多苷联合MTX治疗类风湿关节炎比MTX单药治疗更有效,且不增加不良反应发生率[34]。

杜寅俊[35]的研究则表明雷公藤多苷联合甲氨蝶呤可以降低 RRA 患者的 RF、CRP、ESR 及 β -CTX 水平,较单独甲氨蝶呤治疗效果更明显。雷公藤多苷联合来氟米特治疗 RA 不仅可以缓解临床症状,降低急性期炎症指标,且不增加胃肠道反应、肝功能异常等不良反应发生率[36]。可见,雷公藤多苷片联合应用效果突出,能有效的缓解临床症状,控制疾病活动度且不增加不良反应发生率。

随着 RRA 的诊疗指南不断的更新,寻求更优、更好的治疗方案成为当下发展的必然趋势。2018 年中国 RA 诊疗指南指出,经 csDMARDs 治疗未达标的 RA 患者,建议 csDMARDs 联合一种 bsDMARDs 或一种 csDMARDs 联合一种 tsDMARDs 进行治疗[37]。2020 年更新的《欧洲抗风湿病联盟 RA 治疗指南》建议指出将 JAK 抑制剂作为生物制剂的替代品用于对 csDMARDs 治疗无效且预后因素较差[38]以及那些未能通过先前生物制剂治疗取得一定疗效的 RA 患者[16]。2021ACR 关于 RA 的诊治指南中建议初始治疗未达标者换用 JAKi 抑制剂[39],可见,随着诊疗方案的不断更新、优化,小分子靶向药物正在临床广泛应用,与生物制剂相比,具有使用方便和患者依从性更高的优点。现今的靶向合成药物是激酶抑制剂,且托法替布是首个研发出来的激酶抑制剂[40]。一种以 JAK1、JAK3 酶为靶点的药物,主要通过抑制 JAK-STAT 信号通路,防止 STAT 磷酸化和激活进而起到下调免疫应答的作用,延缓 RA 进展[41] [42],除了抑制 JAK/STAT 信号通路,托法替布还能调控 B 淋巴细胞功能对 RA 产生作用[43] [44]。随机对照实验和临床数据已经证实,JAK 抑制剂可以迅速显现药理作用,并在一段时间内保持稳定,疗效和安全性与生物制剂相当,甚至优于生物制剂[45]。以往研究表明,托法替布在 RRA 治疗中具有可靠效果[7],且单药或联合治疗中重度类风湿关节炎的临床疗效及安全性得到充分证实[46]。一项 Meta 分析表明,托法替布单用或联合甲氨蝶呤使用,疗效均优于 DMARDs 治疗组,虽然会增加轻微不良反应的发生,但并不会增加严重不良反应的发生[47]。张振山[48]等的研究表明托法替布联合用药的总有效率(98%)高于对照组总有效率(80.00%),患者治疗后的外周血 RF、ESR、CRP 水平均明显低于对照组且不良反应发生率低于对照组。庞琳烜[49]等人观察了柳氮磺吡啶单用与柳氮磺吡啶联合托法替布治疗的疗效与安全性分析,治疗后,两组患者实验室指标 ESR、RF、TNF- α 、CRP 水平均明显低于治疗前,且治疗组患者明显低于对照组,治疗期间,联合用药的不良反应发生率(8.47%)明显低于对照组(18.64%)。郑江霞[50]等的研究表明甲氨蝶呤联合托法替布治疗,可有效提高临床治疗总有效率,改善患者临床表现,控制及降低体内炎症因子,从而控制 anti-CCP、血清 IL-6 的升高,降低患者关节畸形发生率,这与李荣平[51]等人及田继男[52]的临床研究结果一致。可见,托法替布具有快速、强效、安全等优点,联合应用效果突显且不良反应可控,已经成为 RRA 治疗策略中的重要选择。

临床研究发现,RA 的形成可能与遗传、病毒感染、细菌感染、支原体感染等有关,同时,患者关节长期受凉、过度使用关节、情绪长期受刺激等,也会引发 RA [53]。RRA 临床疗效差、达标率低,是 RA 的治疗难点所在。治疗上,多以免疫调节及抗炎治疗为主,以减轻或消除炎症,防止关节功能及骨质的持续性破坏。目前临床上急需有效的治疗方案以降低致残率,提高其生活质量。中医认为,RA 病变包含外邪、正虚、瘀血三个方面,气血运行受阻,不通则痛,疾病反复发作,久病入络而致血瘀,诱发一系列并发症,严重影响患者的身心健康[54]。近年来,随着我国对中医药研究的不断推进,中西医结合治疗已经成为临床热门疗法。雷公藤作为我国首创的一种植物类抗风湿药物,具有抗炎止痛及免疫抑制双重作用,其临床作用兼具慢作用药和非甾体抗炎药的特点,临床疗效肯定且不良反应可控。研究发现,Janus 激酶/信号转导与转录激活因子(JAK/STAT)信号通路涉及自身免疫性疾病的发病机制,对 RA 相关细胞的促炎活性有调控作用[55] [56]。托法替布作为 JAK 抑制剂是一类新型口服靶向合成小分子药物,是最早在 RA 中开展临床研究的 JAK 抑制剂,可选择性抑制 JAK1、JAK3,于 2012 年获批用于 RA 患者的治疗中。2019 年 EULAR 建议,因作用机制不同,可将托法替布、TNF- α 、IL-6R 等生物制剂列为地位相当的治疗药物,可见,托法替布在临床上的应用时间较早,临床应用颇为广泛。二者联合应用能否发挥协同

作用, 提高临床疗效、降低或不增加临床不良反应发生率是我们研究的主要任务。托法替布联合我国自主知识产权的植物药雷公藤或将成为未来的趋势, 基于彼此的药动力学产生的影响, 二者是否充分发挥互补作用、有效缓解患者临床症状, 药物剂量推荐、不良反应及真实世界的安全性, 是我们临床研究的内容和目的。

综上所述, RRA 的病因病机复杂, 临床表现多种多样, 目前 RRA 尚无特效根治的药物, 我国自主知识产权的植物药雷公藤多苷联合托法替布或将成为一种治疗方案, 但目前临床有关该方案的研究较少, 后期还需更多临床数据去验证该方案的有效性和安全性。

参考文献

- [1] Silvagni, E., Giollo, A., Sakellariou, G., *et al.* (2020) One Year in Review 2020: Novelties in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology*, **38**, 181-194. <https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/n6zc67>
- [2] Philippou, E., Petersson, S.D., Rodomar, C. and Nikiphorou, E. (2021) Rheumatoid Arthritis and Dietary Interventions: Systematic Review of Clinical Trials. *Nutrition Reviews*, **79**, 410-428. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuaa033>
- [3] 孙宇迪, 李顾佳, 季彤, 等. 新型托法替布的研究进展[J]. 山东化工, 2023, 52(1): 68-70.
- [4] Zuo, J., Ji, C.L., Olatunji, O.J., *et al.* (2020) Bioactive Fractions from *Securidaca inappendiculata* Alleviated Collagen-Induced Arthritis in Rats by Regulating Metabolism-Related Signaling. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, **36**, 523-534. <https://doi.org/10.1002/kjm2.12205>
- [5] Jin, S., Li, M., Fang, Y., *et al.* (2017) Chinese Registry of Rheumatoid Arthritis (CREDIT): II. Prevalence and Risk Factors of Major Comorbidities in Chinese Patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Research & Therapy*, **19**, Article No. 251. <https://doi.org/10.1186/s13075-017-1457-z>
- [6] 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.
- [7] 罗寰, 张霞, 冯娅娆, 等. 托法替布与益赛普分别联合甲氨蝶呤治疗难治性类风湿关节炎的疗效及安全性分析[J]. 天津医药, 2022, 50(8): 883-887.
- [8] de Hair, M., Jacobs, J., Schoneveld, J., *et al.* (2018) Difficult-to-Treat Rheumatoid Arthritis: An Area of Unmet Clinical Need. *Rheumatology*, **57**, 1135-1144.
- [9] Buch, M.H. (2018) Defining Refractory Rheumatoid Arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **77**, 966-969. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212862>
- [10] Kearsley-Fleet, L., Davies, R., De Cock, D., *et al.* (2018) Biologic Refractory Disease in Rheumatoid Arthritis: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **77**, 1405-1412. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213378>
- [11] Nagy, G., Roodenrijs, N., Welsing, P., *et al.* (2022) EULAR Points to Consider for the Management of Difficult-to-Treat Rheumatoid Arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **81**, 20-33. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220973>
- [12] Smolen, J.S., Aletaha, D., Bijlsma, J.W., *et al.* (2010) Treating Rheumatoid Arthritis to Target: Recommendations of an International Task Force. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **69**, 631-637. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.123919>
- [13] 徐辉, 邓玲, 李学荣. 托珠单抗治疗活动性难治性类风湿关节炎的疗效及不良反应[J]. 中国医刊, 2019, 54(4): 425-427.
- [14] 谢文慧, 张卓莉. 类风湿关节炎早期缓解率及其影响因素的研究[J]. 中华风湿病学杂志, 2019, 23(1): 25-30.
- [15] 李宏超, 徐丽玲, 苏茵. 难治性类风湿关节炎诊治探讨[J]. 中华风湿病学杂志, 2019, 23(10): 689-693.
- [16] Smolen, J.S., Landewé, R.B.M., Bijlsma, J.W.J., *et al.* (2020) EULAR Recommendations for the Management of Rheumatoid Arthritis with Synthetic and Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: 2019 Update. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **79**, 685-699. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216655>
- [17] Nagy, G., Roodenrijs, N.M., Welsing, P.M., *et al.* (2020) EULAR Definition of Difficult-to-Treat Rheumatoid Arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **80**, 31-35. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217344>
- [18] 王志强, 宫彩霞, 张晓刚, 等. 雷公藤多苷不同时间给药联合甲氨蝶呤治疗难治性类风湿关节炎疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(1): 11-14, 54.
- [19] 谢李, 邹庆华, 石颖, 等. 艾拉莫德联合 MTX 对难治性类风湿关节炎患者 IL-1、血清 TNF- α 、VEGF 水平的影

- 响[J]. 贵州医药, 2018, 42(7): 831-832.
- [20] 周涛, 许超平, 肖颖, 等. 药物联合血浆置换治疗难治性类风湿关节炎的临床观察[J]. 临床内科杂志, 2019, 36(10): 689-692.
- [21] 邢继尧, 魏林苇. 关节镜下滑膜全切除术治疗肘关节类风湿关节炎的研究进展[J]. 中国微创外科杂志, 2019, 19(4): 350-354.
- [22] 李习军. 膝关节类风湿性关节炎患者采用关节镜下滑膜切除术治疗的疗效研究[J]. 临床医药文献电子杂志, 2016, 3(22): 4363, 4366.
- [23] 居艳娟, 郭迪斌, 陈璇, 等. 甲氨蝶呤与艾拉莫德治疗难治性类风湿关节炎的临床疗效评价[J]. 中国现代医生, 2020, 58(8): 106-109.
- [24] 韩琦, 刘健, 方妍妍, 等. 中医药降低类风湿关节炎患者再发入院的风险——基于人群的数据挖掘及回顾性队列研究[J]. 风湿病与关节炎, 2023, 12(8): 8-13.
- [25] 李津津. 白芍总苷胶囊联合泼尼松治疗类风湿关节炎的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2020, 35(4): 748-751.
- [26] 陈士军, 朱卫民, 田培军. 小剂量雷公藤总苷联合甲氨蝶呤对类风湿关节炎患者临床症状、炎性因子及关节功能的影响[J]. 临床误诊误治, 2020, 33(3): 52-56.
- [27] 朱琳, 陈鹏, 邹荣, 等. 甲氨蝶呤联合雷公藤多苷片治疗老年类风湿关节炎的临床疗效及随访分析[J]. 世界中西医结合杂志, 2020, 15(2): 339-347.
- [28] 刘莉, 闫君, 舒积成, 等. 雷公藤生物碱类成分及其药理活性研究进展[J]. 天然产物研究与开发, 2019, 31(12): 2170-2181.
- [29] 谢立虎. 雷公藤多苷在类风湿性关节炎治疗中的价值分析及对 VEGF、VEGFR2 表达水平的影响[J]. 医学理论与实践, 2019, 32(14): 2207-2209.
- [30] 王靖霞, 刘春芳, 李逸群, 等. 雷公藤多苷片抑制实验性类风湿关节炎血管新生的作用研究[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(16): 3441-3447.
- [31] 刘巍, 张艳艳. 雷公藤多苷对类风湿关节炎患者成纤维样滑膜细胞 $\alpha 7nAChR$ 及炎症因子的作用[J]. 山东中医杂志, 2019, 38(12): 1166-1170, 1197.
- [32] 廖子鸿, 周志华, 戴冠东. 甲氨蝶呤加用雷公藤多苷片治疗类风湿性关节炎的临床效果探析[J]. 中国生化药物杂志, 2016, 36(5): 136-138.
- [33] 王萍. 雷公藤联合甲氨蝶呤治疗类风湿性关节炎的效果比较[J]. 中国医药指南, 2019, 17(5): 2-3.
- [34] Wang, X., Zu, Y., Huang, L., et al. (2017) Treatment of Rheumatoid Arthritis with Combination of Methotrexate and *Tripterygium wilfordii*: A Meta-Analysis. *Life Sciences*, **171**, 45-50. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.01.004>
- [35] 杜寅俊, 张章, 杨甜梦, 等. 雷公藤多苷联合甲氨蝶呤对难治性类风湿关节炎患者骨代谢的影响[J]. 现代实用医学, 2021, 33(6): 768-769.
- [36] 王泽凤, 霍光强, 王一丹, 等. 雷公藤多苷联合来氟米特治疗类风湿性关节炎疗效观察[J]. 实用中医药杂志, 2021, 37(1): 53-54.
- [37] 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]. 临床医学研究与实践, 2018, 3(12): 201.
- [38] Smolen, J.S., Landewe, R., Bijlsma, J., et al. (2017) EULAR Recommendations for the Management of Rheumatoid Arthritis with Synthetic and Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: 2016 Update. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **76**, 960-977. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210715>
- [39] Fraenkel, L., Bathon, J.M., England, B.R., et al. (2021) 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatology*, **73**, 1108-1123. <https://doi.org/10.1002/art.41752>
- [40] 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.
- [41] 王丹, 张薇, 鲍蕴琦, 等. 枸橼酸托法替布片对不同性别中重度类风湿关节炎患者的疗效评价[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(24): 3607-3609.
- [42] 姚婷, 何欣, 青玉凤. 托法替布在类风湿关节炎治疗中的临床研究进展[J]. 临床医学进展, 2021, 11(11): 5009-5016.
- [43] Simon, L.S., Taylor, P.C., Choy, E.H., et al. (2021) The Jak/STAT Pathway: A Focus on Pain in Rheumatoid Arthritis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, **51**, 278-284. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.10.008>
- [44] Moura, R.A. and Fonseca, J.E. (2020) JAK Inhibitors and Modulation of B Cell Immune Responses in Rheumatoid Arthritis. *Frontiers of Medicine*, **7**, Article 607725. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.607725>

- [45] Angelini, J., Talotta, R., Roncato, R., *et al.* (2020) JAK-Inhibitors for the Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Focus on the Present and an Outlook on the Future. *Biomolecules*, **10**, Article 1002. <https://doi.org/10.3390/biom10071002>
- [46] 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>
- [47] 张春燕, 范小冬, 秦元, 等. JAK 抑制剂托法替布治疗类风湿性关节炎效果的 Meta 分析[J]. 第三军医大学学报, 2018, 40(6): 543-550.
- [48] 张振山, 杨磊, 朱丽娟. 托法替布治疗老年人中重度类风湿性关节炎疗效及安全性评价[J]. 深圳中西医结合杂志, 2023, 33(2): 97-99.
- [49] 庞琳烜, 朱平, 李治琴, 等. 托法替布联合柳氮磺吡啶治疗类风湿性关节炎的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2022, 37(11): 2574-2577.
- [50] 郑江霞, 张细凤, 刘圣徽, 等. 甲氨蝶呤联合托法替布治疗难治性类风湿性关节炎的效果及对 anti-CCP、IL-6 的影响[J]. 中国医学创新, 2022, 19(14): 48-52.
- [51] 李荣平, 陈琥, 谷晓晶, 等. 托法替布治疗难治性类风湿性关节炎的临床研究[J]. 药品评价, 2021, 18(7): 428-430.
- [52] 田继男. 托法替布+甲氨蝶呤治疗难治性类风湿性关节炎患者的临床效果及安全性研究[J]. 当代医学, 2022, 28(7): 161-163.
- [53] 程书华. 类风湿性关节炎是怎么发生的[J]. 食品与健康, 2023, 35(7): 26-27.
- [54] 李良, 孙银娣, 李亚峰, 等. 四妙二藤汤联合双氯芬酸钠对类风湿性关节炎患者关节情况、炎症指标和复发率的影响[J]. 陕西中医, 2019, 40(10): 1397-1399.
- [55] Malemud, C.J. (2018) The Role of the JAK/STAT Signal Pathway in Rheumatoid Arthritis. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*, **10**, 117-127. <https://doi.org/10.1177/1759720X18776224>
- [56] Ciobanu, D.A., Poenariu, I.S., Cringus, L.I., *et al.* (2020) JAK/STAT Pathway in Pathology of Rheumatoid Arthritis (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*, **20**, 3498-3503. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8982>