艾拉莫德应用于结缔组织病的作用机制与临床研究进展Δ

杨晓蓉[1,2*]，周淑红[2#]，郭莉江[1,2]，陈　英[2]，冀盈盈[1,2]，许丽洁[1,2]（1.甘肃中医药大学第一临床医学院，兰州 730030；2.甘肃省人民医院中西医结合免疫风湿科，兰州　730030）

中图分类号　R979.5　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）05-0629-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.05.21

摘　要　艾拉莫德作为一种新型免疫抑制剂，可通过抑制炎症细胞增殖和减少炎症细胞因子释放的方式介导抗炎信号通路，发挥抗炎作用；可通过影响免疫细胞增殖及免疫因子表达，减少机体免疫复合物的产生及沉积，发挥调节免疫作用；可通过介导Wnt/β-连环蛋白、Toll样受体4/核因子κB和护骨因子/核因子κB受体活化因子配体等信号通路调节骨代谢，发挥骨保护作用；可通过抑制转化生长因子β_1/Smad2/3信号通路及肿瘤坏死因子α、白细胞介素1、白细胞介素6和基质金属蛋白酶9等炎症细胞因子在肺组织的表达并抑制胶原蛋白及纤连蛋白的表达，发挥抑制肺纤维化作用。其疗效及安全性在类风湿性关节炎和原发性干燥综合征的临床应用中已得到肯定并纳入了疾病的诊疗规范中；其在系统性红斑狼疮和强直性脊柱炎等其他结缔组织病的临床应用过程中同样表现出良好的疗效，且尚未发现明显的安全隐患。

关键词　艾拉莫德；结缔组织病；作用机制；临床应用

Mechanism of action and clinical research progress of iguratimod in connective tissue diseases

YANG Xiaorong[1,2], ZHOU Shuhong[2], GUO Lijiang[1,2], CHEN Ying[2], JI Yingying[1,2], XU Lijie[1,2]（1. The First School of Clinical Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730030, China; 2. Dept. of Integrated Traditional Chinese and Western Medical Rheumatology & Immunology, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou 730030, China）

ABSTRACT　As a new type of immunosuppressant, iguratimod can mediate the anti-inflammatory signaling pathway by inhibiting the proliferation of inflammatory cells and reducing the release of inflammatory cytokines, and play the role of anti-inflammatory. It can affect the proliferation of immune cells and the expression of immune factors, reduce the production and deposition of immune complexes in the body, and play the role of immune regulation. It can regulate bone metabolism by mediating signaling pathways such as Wnt/β-catenin, Toll-like receptor 4/nuclear factor-κB and osteoprotegerin/nuclear factor-κB receptor activating factor ligand, and play a role in bone protection. It can inhibit pulmonary fibrosis by inhibiting the expression of transforming growth factor β_1/Smad2/3 signaling pathway, tumor necrosis factor-α, interleukin-1, interleukin-6, matrix metalloproteinase-9 and other inflammatory cytokines in lung tissue, and inhibiting the expression of collagen and fibronectin. Its efficacy and safety have been confirmed in the clinical application of rheumatoid arthritis and primary Sjogren syndrome and included in the diagnosis and treatment of the disease. It has also shown good efficacy in the clinical application of other connective tissue diseases such as systemic lupus erythematosus and ankylosing spondylitis, and no obvious safety risks have been found.

KEYWORDS　iguratimod; connective tissue disease; mechanism of action; clinical application

结缔组织病（connective tissue disease，CTD）是一组慢性炎症性自身免疫性疾病，包括类风湿性关节炎（rheumatoid arthritis，RA）、原发性干燥综合征（primary Sjögren syndrome，PSS）、系统性红斑狼疮（systemic lupus erythematosus，SLE）、强直性脊柱炎（ankylosing spondylitis，AS）和特发性炎性肌病（idiopathic inflammatory myopathies，IIM）等，可以累及全身多个器官和系统，具有特异性低、症状多、病程长以及预后不良等特性。近年来关于CTD早期诊治的研究越来越多。新型免疫抑制剂艾拉莫德具有抗炎、镇痛、调节T细胞、抑制B细胞以及调节骨代谢等作用，现已纳入RA及PSS诊

Δ**基金项目**　甘肃省人民医院国家级科研项目培育计划一般项目（No.19SYPYB-23）；甘肃省人民医院院内科研基金项目（No.22GSSYD-79）

＊**第一作者**　硕士研究生。研究方向：风湿免疫学。E-mail：2818615593@qq.com

＃**通信作者**　主任医师，硕士生导师，博士。研究方向：风湿免疫学。E-mail：zshlz1973@126.com

疗规范中[1-2]。艾拉莫德在SLE、AS等其他CTD中的治疗作用也是近年来研究的热点。鉴于此，本文就艾拉莫德应用于CTD的作用机制与临床研究进展进行综述，期望进一步延伸艾拉莫德在CTD的临床应用价值。

1 艾拉莫德应用于CTD的作用机制研究

1.1 抗炎作用

艾拉莫德可通过抑制炎症细胞增殖和减少炎症细胞因子释放的方式介导抗炎信号通路，发挥强大的抗炎作用。既往研究表明，其抗炎作用可被广泛应用于RA、PSS以及SLE等CTD的治疗过程中（表1）。具体表现为：（1）不同浓度艾拉莫德对RA患者关节提取的成纤维样滑膜细胞（fibroblast-like synoviocytes，FLS）的作用不同——低浓度的艾拉莫德主要以抑制FLS迁移为主，随着浓度的升高逐渐转变为抑制FLS增殖甚至促进其凋亡；（2）艾拉莫德可明显减少RA、PSS、狼疮性肾炎（lupus nephritis，LN）和AS模型动物体内各促炎因子的表达，增加相关抗炎因子的表达，介导抗炎信号通路，减少体内循环及病损部位炎症细胞的浸润，从而起到抗炎作用；（3）艾拉莫德可通过激活核因子κB（nuclear factor-κB，NF-κB）信号通路对PSS以及LN起到保护作用。

表1 艾拉莫德发挥抗炎作用的相关机制研究

疾病	作用机制	信号通路
RA	呈剂量依赖性地抑制RA患者的FLS迁移、增殖，甚至促进其凋亡[3-4]；减少炎症因子的表达[3,5]	上调RA患者FLS中miR-146a的表达，介导IRAK1/TRAF6/JNK1信号通路[3,6]；调控NF-κB以及线粒体凋亡途径，促进细胞凋亡，减少炎症因子释放[5]
PSS	降低PSS模型小鼠血清中IL-17和IFN-γ的表达水平，减少淋巴细胞在外分泌腺的浸润；下调颌下腺中IL-6、TNF-α、IFN-γ的表达[7]	抑制NF-κB信号通路的激活，减少炎症相关因子的表达[7]
LN	减少LN模型小鼠体内促炎因子IL-17、IL-22、NF-κB、TNF-α及MCP-1的表达，增加抗炎因子Nrf2、NQO1和SOD-1的表达[8-10]	抑制PI3K/Akt信号通路；调控TLR9/NF-κB/Nrf2信号通路从而下调炎症因子水平，上调抗氧化因子水平[10-12]

miR：微小RNA（microRNA，miRNA）；IRAK1：白细胞介素1受体相关激酶1（interleukin-1 receptor-associated kinase 1）；TRAF6：肿瘤坏死因子受体相关因子6（tumor necrosis factor receptor-associated factor-6）；JNK1：c-Jun 氨基末端激酶1（c-Jun N-terminal kinase-1）；IL-17：白细胞介素17（interleukin-17）；IFN-γ：γ干扰素（interferon-γ）；TNF-α：肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor-α）；MCP-1：单核细胞趋化蛋白1（active monocyte chemotactic protein 1）；Nrf2：核因子E2相关因子2（nuclear factor-erythroid 2-related factor 2）；NQO1：还原型辅酶Ⅱ醌氧化还原酶1（NADPH quinone oxidoreductase 1）；SOD-1：超氧化物歧化酶1（superoxide dismutases-1）；PI3K：磷脂酰肌醇3激酶（phosphatidylinositol 3-kinase）；Akt：蛋白激酶B（protein kinase B）；TLR9：Toll样受体9（Toll-like receptor 9）。

1.2 调节免疫作用

艾拉莫德可通过影响免疫细胞及免疫因子，减少机体免疫复合物的产生及沉积，从而发挥免疫调节作用。该药可通过调节T、B免疫细胞，介导非特异性和特异性免疫调节反应，促进机体维持免疫平衡状态，主要表现为：通过调节特异性T细胞的数量，进而影响T细胞及其相关炎症细胞因子介导的免疫平衡；在不影响B细胞增殖、活化和凋亡的情况下，抑制B细胞向浆细胞的分化过程，进而大大减少机体外周免疫球蛋白（immunoglobulin，Ig）的产生和释放[13]。由此可知，艾拉莫德可通过调节CTD患者的免疫系统，从而减少因机体免疫自稳功能失调产生过多免疫复合物造成的损害（表2）。

表2 艾拉莫德发挥调节免疫作用的相关机制研究

疾病	作用机制
RA	降低RA患者血清中IgG、IgA、IgM和T细胞亚群（$CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$）水平[14]
PSS	调节NOD模型小鼠脾脏及PSS患者外周血中B细胞亚群的分布，减少PSS患者血清中IgG、IgM和IgA等Ig的生成[15-16]
LN	通过降低LN模型小鼠及LN患者血清中ANA、抗ds-DNA、RNP/sm等抗体水平，减少IgG和IgM等Ig的生成以及免疫复合物在小鼠肾组织中的沉积[8,10]；通过抑制TGF-β RⅡ-Smad/p38 MAPK/β-catenin信号通路，减少免疫复合物在小鼠肾小管基底膜的沉积，延缓肾小管间质的纤维化进程[17]
AS	下调AS患者血清中IgA、IgG、IgM及补体C3、C4的表达[18-20]

NOD：非肥胖糖尿病（non-obese diabetes）；ANA：抗核抗体（antinuclear antibody）；ds-DNA：双链DNA（double stranded-DNA）；RNP/sm：核糖核蛋白/抗史密斯抗体（ribonucleoprotein/anti-Sm antibody）；TGF-β RⅡ：转化生长因子β Ⅱ型受体（transforming growth factor-β receptor Ⅱ）；MAPK：丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase）；β-catenin：β-连环蛋白。

1.3 调节骨代谢作用

彭杨茜子等[21]观察了不同浓度艾拉莫德对骨关节炎（osteoarthritis，OA）大鼠软骨细胞活性的影响并检测了不同干预时长下软骨细胞中基质金属蛋白酶13（matrix metalloproteinase-13，MMP-13）、Ⅱ型胶原和糖原合酶激酶3β（glycogen synthase kinase-3β，GSK-3β）的表达水平，发现艾拉莫德对IL-1β诱导的β-catenin和MMP-13表达起抑制作用，其可能是通过介导Wnt/β-catenin信号通路影响软骨细胞基质的代谢，并抑制其降解，进而保护大鼠退变的软骨细胞。邓丽等[22]研究发现，OA小鼠软骨细胞中TLR4及NF-κB p-p65的表达水平在艾拉莫德干预后明显降低，提示艾拉莫德治疗OA可能是通过抑制TLR4/NF-κB信号通路实现的；进一步的研究结果证实了艾拉莫德对OA软骨细胞的抗凋亡和抗炎作用可能与抑制TLR4/NF-κB信号通路有关。此外，艾拉莫德还可对破骨细胞的形成和功能起抑制作用，通过上调护骨因子（osteoprotegerin，OPG）、下调NF-κB受体活化因子（NF-κB receptor activating factor，RANK）或升高OPG与RANK配体（RANK ligand，RANKL）的比值来促进成骨、抑制破骨，进而发挥骨保护作用[23]。骨代谢在RA、AS等CTD的发生发展中发挥着同样重要的作用，然而目前关于艾拉莫德在骨代谢过程中发挥何种作用的基础研究结果主要是通过OA模型所得，关于艾拉莫德应用于CTD时影响机体骨代谢过程的具体作用机制仍需要进一步探讨。

1.4 抑制肺纤维化作用

朱富等[24]通过体内实验发现，艾拉莫德可以降低羟脯氨酸在博来霉素诱导的肺纤维化模型小鼠肺组织中的含量，减少肺内胶原沉积，改善肺部病损；体外细胞实验表明，艾拉莫德在不造成细胞凋亡的情况下可抑制胶原蛋白及纤连蛋白的表达，同时可通过抑制转化生长因子β_1/Smad2/3信号通路减缓肺纤维化进展。另有研究证实，艾拉莫德可减轻博来霉素诱导的肺纤维化模型小鼠肺组织的炎症反应，抑制肺纤维化的进展[25]；90 mg/kg的艾拉莫德可抑制肺纤维化模型小鼠的肺泡炎症性浸润，改善肺纤维化[26]；艾拉莫德可下调博来霉素诱导的肺纤维化模型小鼠肺组织中TNF-α、IL-1、IL-6和MMP-9等炎症因子的表达，这一过程可能在其抗肺纤维化进程中发挥作用[27]。当RA、PSS、SLE等CTD累及肺脏时往往表现为肺纤维化病变，但目前关于艾拉莫德抑制肺纤维化的作用主要是在博来霉素诱导的肺纤维化模型动物中进行研究的，对于艾拉莫德是否对CTD所致肺纤维化过程具有抑制作用仍需后期进一步探讨。

2 艾拉莫德在CTD中的临床应用

2.1 艾拉莫德在RA中的应用

一项包含105例接受艾拉莫德干预的RA患者的临床研究发现，艾拉莫德对处于疾病早期阶段、血清阴性、病程较短的RA患者以及累及肺间质的RA患者是一种安全、有效的选择[28]。艾拉莫德可有效改善RA患者的免疫功能、RA相关抗体的表达以及影像学表现[29—30]。艾拉莫德与其他药物联合使用，可有效改善RA伴骨质疏松患者的病情，减轻机体的炎症反应，调节成骨细胞的成骨作用与破骨细胞的骨吸收作用，从而改善骨密度[31]。

2.2 艾拉莫德在PSS中的应用

在王雪等[16]的研究中，30例PSS患者经艾拉莫德以25 mg、bid的剂量治疗16周后，其血清中Ig、红细胞沉降率（erythrocyte sedimentation rate，ESR）和类风湿因子以及B细胞的占比均较治疗前降低，这一结果表明艾拉莫德对PSS的治疗作用可能是通过调节B细胞亚群、降低Ig水平来实现的。有研究发现，PSS患者经甲泼尼龙联合艾拉莫德治疗后的血清炎症指标及免疫学指标均低于甲泼尼龙联合羟氯喹组，前者的治疗有效率更高，且两组的不良反应发生率无差异，说明艾拉莫德对PSS的疗效肯定且较为安全[32]。一项纳入了12个随机对照试验、包含1 004例PSS患者的Meta分析进一步证实了艾拉莫德治疗PSS的疗效及安全性[33]。另有研究证实，艾拉莫德对老年PSS患者群体也同样适用[34]。此外，艾拉莫德还可以明显改善病变累及肺间质的PSS患者的肺功能，控制其炎症反应的进一步发展[35]。

2.3 艾拉莫德在SLE中的应用

艾拉莫德对SLE的临床应用仍处于进一步探索中，现有研究主要是其应用于少数难治性LN患者的疗效及安全性的初步探索。何伟珍等[36]报道了1例肾活检符合Ⅳ+Ⅴ型的LN患者在使用常规治疗方案后仍呈现顽固性蛋白尿，后给予艾拉莫德联合昆仙胶囊治疗5个月后尿蛋白转阴。一项关于艾拉莫德对14例难治性LN患者的观察性研究表明，92.3%的患者在治疗24周时达到肾脏缓解状态，其中58.3%的患者在治疗144周后缓解状态依旧保持；在整个随访期间，所有患者的肾小球滤过率保持稳定；艾拉莫德在保持疗效稳定的同时很少发生严重不良反应，多数不良反应在减量或停药后可得到缓解，甚至消失[37]。目前，艾拉莫德在LN诱导期和维持期的疗效研究正在进行中[38]。

2.4 艾拉莫德在AS中的应用

艾拉莫德可清除氧自由基、调节骨代谢、有效控制病情进展、改善症状，治疗AS有效且安全[39]。研究发现，艾拉莫德联用塞来昔布、沙利度胺、依那西普等常规治疗AS的药物，可显著降低患者血清中ESR以及C反应蛋白、TNF-α等炎症因子水平，下调IgA、IgG、IgM及补体C3、C4的表达，上调OPG表达，起到抗炎、调节免疫、调节骨代谢等作用，并且联合用药疗效更佳[18—20]。艾拉莫德对难治性AS也同样疗效显著，可有效控制患者病情进展、改善症状、清除氧自由基、调节骨代谢[40]。然而，艾拉莫德对于中轴型脊柱关节炎的疗效尚存在争议，仍需要进一步的研究来验证[41]。

3 结语

CTD作为一种以机体的炎症反应及免疫功能失调为主要表现的疾病，目前主要采用非甾体类抗炎药、糖皮质激素类药物及免疫抑制剂等进行治疗，但由于这几类药物的不良反应对机体的影响，开发更为安全、有效的新药就显得尤为重要。近年来关于艾拉莫德的作用机制研究及临床研究成为了热点，越来越多的研究显示该药抗炎、调节免疫、调节骨代谢、抑制肺纤维化等作用在RA、PSS、SLE、AS以及合并有肺纤维化的动物模型及临床应用过程中得到了肯定，并且安全性良好，严重不良反应发生率低。因此，艾拉莫德未来在CTD的治疗中可能有更广泛的适应证。期待今后开展更多的实验机制研究及多中心、长时间、大样本的临床队列研究，以进一步延伸艾拉莫德在CTD临床应用中的价值，使患者更大程度地获益。

参考文献

[1] 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.
GENG Y，XIE X，WANG Y，et al. The standardized diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis[J]. Chin J Intern Med，2022，61(1)：51-59.

[2] 张文，厉小梅，徐东，等. 原发性干燥综合征诊疗规范[J]. 中华内科杂志，2020，59(4)：269-276.
ZHANG W，LI X M，XU D，et al. Primary Sjögren syndrome diagnosis and treatment criteria [J]. Chin J Int Med，2020，59 (4) ：269-276.

[3] KONG R N，GAO J，JI L M，et al. Iguratimod ameliorates rheumatoid arthritis progression through regulating miR-146a mediated IRAK1 expression and TRAF6/JNK1 pathway：an *in vivo* and *in vitro* study[J]. Clin Exp Rheumatol，2021，39(2)：289-303.

[4] 邓家鑫. 艾拉莫德对类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞增殖、迁移的影响及临床疗效观察[D]. 广州：南方医科大学，2017.
DENG J X. Clinical efficacy observation and the influences of iguratimod on fibroblast synovial cells proliferation and transfer in RA[D]. Guangzhou：Southern Medical University，2017.

[5] 穆培霞，马玲，付冬冬，等. 艾拉莫德对类风湿关节炎滑膜细胞凋亡及炎症因子水平的影响[J]. 郑州大学学报(医学版)，2020，55(3)：364-368.
MU P X，MA L，FU D D，et al. Effects of iguratimod on apoptosis and inflammatory factor expressions of synovial cells isolated from synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis[J]. J Zhengzhou Univ Med Sci，2020，55(3)：364-368.

[6] 孔瑞娜. 艾拉莫德调控miR-146a介导的IRAK1/TRAF6/JNK1通路治疗类风湿关节炎的机制研究[D]. 上海：海军军医大学，2020.
KONG R N. Mechanism of iguratimod regulating IRAK1/TRAF6/JNK1 pathway mediated by miR-146a in the treatment of rheumatoid arthritis[D]. Shanghai：Naval Medical University，2020.

[7] 齐晅，田玉，孙超，等. 艾拉莫德对干燥综合征小鼠颌下腺炎症及NF-κB信号通路的影响[J]. 中国免疫学杂志，2021，37(8)：907-911.
QI X，TIAN Y，SUN C，et al. Effects of iguratimod on inflammation and NF-κB signaling pathway of submandibular gland in mice with Sjögren syndrome[J]. Chin J Immunol，2021，37(8)：907-911.

[8] XIA Y，FANG X，DAI X J，et al. Iguratimod ameliorates nephritis by modulating the Th17/Treg paradigm in pristane-induced lupus[J]. Int Immunopharmacol，2021，96：107563.

[9] KOGA T，ICHINOSE K，KAWAKAMI A，et al. The role of IL-17 in systemic lupus erythematosus and its potential as a therapeutic target[J]. Expert Rev Clin Immunol，2019，15(6)：629-637.

[10] 刘娟. cGVHD狼疮样小鼠模型建立及基于TLR9/NF-κB/Nrf2信号通路对狼疮肾炎小鼠的干预研究[D]. 长春：吉林大学，2019.
LIU J. Establishment of a murine induced model with lupus-prone cGVHD and intervention study on lupus nephritis mice based on TLR9/NF-κB/Nrf2 signal pathway [D].Changchun：Jilin University，2019.

[11] ZENG H Q，CHEN S，LU X P，et al. Investigating the molecular mechanism of iguratimod act on SLE using network pharmacology and molecular docking analysis[J]. Front Bioinform，2022，2：932114.

[12] ZHAO C M，GU Y B，CHEN L Y，et al. Upregulation of FoxO3a expression through PI3K/Akt pathway attenuates the progression of lupus nephritis in MRL/lpr mice[J]. Int Immunopharmacol，2020，89(Pt A)：107027.

[13] 蒋慧慧. 撤热存津颗粒联合艾拉莫德治疗原发性干燥综合征高IgG的临床观察[D]. 长沙：湖南中医药大学，2021.
JIANG H H. Clinical observation on high IgG of Chere cunjin keli combined with iguratimod in the treatment of primary Sjögren syndrome[D]. Chagnsha：Hunan University of Chinese Medicine，2021.

[14] 任艳红，董伟，柳华，等. 艾拉莫德联合甲氨蝶呤治疗类风湿性关节炎的临床观察[J]. 中国药房，2017，28(32)：4530-4533.
REN Y H，DONG W，LIU H，et al. Clinical observation of iguratimod combined with methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis[J]. China Pharm，2017，28(32)：4530-4533.

[15] 李玉娟，李红. 甲泼尼龙联合艾拉莫德治疗老年PSS患者的效果及其对免疫球蛋白水平的影响[J]. 辽宁医学杂志，2022，36(4)：64-67.
LI Y J，LI H. Efficacy of methylprednisolone combined with iguratimod in the treatment of elderly patients with PSS and its effect on immunoglobulin levels[J]. Med J Liaoning，2022，36(4)：64-67.

[16] 王雪，袁祥，王其凯，等. 艾拉莫德对原发性干燥综合征的治疗作用及其机制[J]. 中华疾病控制杂志，2018，22(1)：75-78，84.

WANG X, YUAN X, WANG Q K, et al. Clinical study of effectiveness and safety of iguratimod in treating primary Sjögren syndrome[J]. Chin J Dis Contr Prev, 2018, 22(1): 75-78, 84.

[17] XUE L X, XU J J, LU W T, et al. Iguratimod alleviates tubulo-interstitial injury in mice with lupus[J]. Ren Fail, 2022, 44(1): 636-647.

[18] 庞琳烜,郑朝晖,李治琴,等. 艾拉莫德联合依那西普治疗强直性脊柱炎的疗效[J]. 热带医学杂志, 2020, 20(4): 538-541.
PANG L X, ZHENG Z H, LI Z Q, et al. Curative effect of iguratimod combined with etanercept on ankylosing spondylitis[J]. J Trop Med, 2020, 20(4): 538-541.

[19] 孙红丽,牛林,李兴,等. 艾拉莫德联合沙利度胺对强直性脊柱炎患者免疫球蛋白及ESR、C3、C4的影响[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(15): 2943-2947.
SUN H L, NIU L, LI X, et al. Effects of elamud combined with thalidomide on immunoglobulin, ESR, C3 and C4 in patients with ankylosing spondylitis[J]. Prog Mod Biomed, 2021, 21(15): 2943-2947.

[20] 张伟. 艾拉莫德联合塞来昔布治疗强直性脊柱炎的疗效[J]. 医学信息, 2022, 35(15): 114-116.
ZHANG W. Efficacy of iguratimod combined with celecoxib in the treatment of ankylosing spondylitis[J]. J Med Inf, 2022, 35(15): 114-116.

[21] 彭杨茜子,孔瑞娜,张兰玲,等. 基于Wnt/β-catenin信号通路的艾拉莫德对白介素1β诱导的大鼠退变软骨细胞基质代谢的影响研究[J]. 中国全科医学, 2019, 22(23): 2826-2832.
PENG Y X Z, KONG R N, ZHANG L L, et al. Iguratimod regulation of matrix metabolism of rat degenerative chondrocytes induced by IL-1β through Wnt/β-catenin signaling pathway[J]. Chin Gen Pract, 2019, 22(23): 2826-2832.

[22] 邓丽,文振华,田锋,等. 艾拉莫德通过TLR4/NF-κB通路抑制骨关节炎软骨细胞模型凋亡及炎症反应[J]. 国际检验医学杂志, 2023, 44(3): 316-321.
DENG L, WEN Z H, TIAN F, et al. Iguratimod inhibits apoptosis and inflammatory response on osteoarthritis chondrocyte model by TLR4/NF-κB pathway[J]. Int J Lab Med, 2023, 44(3): 316-321.

[23] GAN K, YANG L L, XU L X, et al. Iguratimod (T-614) suppresses RANKL-induced osteoclast differentiation and migration in RAW264.7 cells via NF-κB and MAPK pathways[J]. Int Immunopharmacol, 2016, 35: 294-300.

[24] 朱富,冯媛,林浩博,等. 艾拉莫德经Smad3/p300通路抑制转化生长因子β1介导的人肺成纤维细胞活化及胶原分泌[J]. 中华风湿病学杂志, 2021, 25(11): 721-726.
ZHU F, FENG Y, LIN H B, et al. Iguratimod inhibits transforming growth factor-β1 induced human lung fibroblast activation and collagen secretion via the Smad3/p300 pathway[J]. Chin J Rheumatol, 2021, 25 (11): 721-726.

[25] 韩青,房志强,王振华,等. 艾拉莫德对肺纤维化小鼠肺组织的保护作用[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2018, 12(2): 151-155.
HAN Q, FANG Z Q, WANG Z H, et al. Protective effect of iguratimod against bleomycin-induced pulmonary fibrosis mice[J]. Chin J Allergy Clin Immunol, 2018, 12(2): 151-155.

[26] 赵丽珂,周荣伟,穆冰瑶,等. 艾拉莫德对博来霉素诱导的肺间质纤维化小鼠模型的影响[J]. 中华风湿病学杂志, 2017, 21(6): 370-374.
ZHAO L K, ZHOU R W, MU B Y, et al. Effects of iguratimod on mice model of bleomycin-induced pulmonary fibrosis[J]. Chin J Rheumatol, 2017, 21(6): 370-374.

[27] ZHAO L K, MU B Y, ZHOU R W, et al. Iguratimod ameliorates bleomycin-induced alveolar inflammation and pulmonary fibrosis in mice by suppressing expression of matrix metalloproteinase-9[J]. Int J Rheum Dis, 2019, 22(4): 686-694.

[28] 郑健,张竞,王妍华,等. 真实世界接受IGU治疗的RA患者的人群特征、疗效及影响因素[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2021, 7(4): 580-584.
ZHENG J, ZHANG J, WANG Y H, et al. Characteristics, efficacy and influencing factors of RA patients treated with iguratimod in the real world[J]. J Xi'an Jiaotong Univ Med Sci, 2021, 7(4): 580-584.

[29] 刘颖,林书典,潘楚瑛,等. 艾拉莫德对类风湿关节炎患者免疫功能及血清RF抗-CCP及Wnt-3α的影响[J]. 河北医学, 2021, 27(5): 732-737.
LIU Y, LIN S D, PAN C Y, et al. Effects of iguratimod on immune function and serum RF anti-CCP and Wnt-3α in patients with rheumatoid arthritis[J]. Hebei Med, 2021, 27(5): 732-737.

[30] 王燕,陈春强,高伟,等. 高频超声对艾拉莫德治疗类风湿关节炎疗效的评估[J]. 医学综述, 2022, 28(10): 2055-2059.
WANG Y, CHEN C Q, GAO W, et al. Efficacy evaluation of iguratimod for treatment of rheumatoid arthritis with high frequency ultrasound imaging[J]. Med Recapitul, 2022, 28(10): 2055-2059.

[31] 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.
SHI W M,LIU B,WANG W Q. Analysis of effect of iguratimod combined with disease-modifying anti-rheumatic drugs in the treatment of rheumatoid arthritis complicated with osteoporosis[J]. Clin Med J,2023,21(2):31-35.

[32] 徐冬,吕晓伟,崔鹏,等. 艾拉莫德与羟氯喹治疗干燥综合征患者疗效及安全性比较[J]. 疑难病杂志,2017,16(9):915-918.
XU D,LV X W,CUI P,et al. Comparison of the efficacy and safety of iguratimod and hydroxychloroquine in the treatment of primary Sjögren syndrome[J]. Chin J Difficult Complicat Cases,2017,16(9):915-918.

[33] 梁爽,姚胜,高紫欣,等. 艾拉莫德与羟氯喹治疗原发性干燥综合征有效性和安全性比较的系统分析[J]. 中国免疫学杂志,2022,38(5):591-598.
LIANG S,YAO S,GAO Z X,et al. Efficacy and safety of iguratimod and hydroxychloroquine for primary Sjögren syndrome:a meta-analysis[J]. Chin J Immunol,2022,38(5):591-598.

[34] 王艳玲,赵福涛,艾香艳,等. 艾拉莫德治疗老年原发性干燥综合征的疗效及安全性观察[J]. 老年医学与保健,2019,25(2):209-213.
WANG Y L,ZHAO F T,AI X Y,et al. Curative effect of iguratimod on primary Sjögren syndrome in the elderly and its safety[J]. Geriatr Health Care,2019,25(2):209-213.

[35] 张丽华,钟苗,李俏,等. 艾拉莫德治疗干燥综合征合并肺间质病变的疗效评价[J]. 中国现代药物应用,2019,13(20):1-3.
ZHANG L H,ZHONG M,LI Q,et al. Evaluation on efficacy of iguratimod on primary Sjögren syndrome complicated with pulmonary interstitial lesions[J]. Chin J Mod Drug Appl,2019,13(20):1-3.

[36] 何伟珍,张会昌,莫入,等. 艾拉莫德联合昆仙胶囊治疗难治性狼疮性肾炎1例[J]. 新医学,2020,51(1):71-73.
HE W Z,ZHANG H C,MO R,et al. Iguratimod combined with Kunxian capsule in treatment of refractory lupus nephritis:a case report[J]. J N Med,2020,51(1):71-73.

[37] KANG Y N,YAN Q R,FU Q,et al. Iguratimod as an alternative induction therapy for refractory lupus nephritis:a preliminary investigational study[J]. Arthritis Res Ther,2020,22(1):65.

[38] YAN Q R,DU F,KANG Y N,et al. Comparison of iguratimod and conventional cyclophosphamide with sequential azathioprine as treatment of active lupus nephritis:study protocol for a multi-center,randomized,controlled clinical trial (iGeLU study)[J]. Trials,2021,22(1):530.

[39] LONG Z Y,DENG Y,HE Q,et al. Efficacy and safety of iguratimod in the treatment of ankylosing spondylitis:a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Front Immunol,2023,14:993860.

[40] 袁芳芳,陈亚慧,林吉霞,等. 艾拉莫德联合甲氨蝶呤治疗难治性强直性脊柱炎疗效及对患者血清SOD、CTX-Ⅰ水平影响[J]. 药物流行病学杂志,2020,29(3):163-165,205.
YUAN F F,CHEN Y H,LIN J X,et al. Therapeutic effect of elamode combined with methotrexate on refractory ankylosing spondylitis and its effect on SOD and CTX-Ⅰ[J]. Chin J Pharmacoepidemiol,2020,29(3):163-165,205.

[41] 徐亦文,陶伊丽,张华,等. 艾拉莫德治疗中轴型脊柱关节炎的临床疗效观察[J]. 上海医学,2021,44(6):421-424.
XU Y W,TAO Y L,ZHANG H,et al. Clinical effect of iguratimod for treatment of axial spondyloarthritis[J]. Shanghai Med J,2021,44(6):421-424.

(收稿日期:2023-07-02 修回日期:2024-02-17)
(编辑:胡晓霖)