托法替布联合羟氯喹治疗难治性类风湿关节炎的临床观察Δ

王明杰[1,2*]，徐风金[1#]，张　艳[1]，薛　燕[3]（1.衡水市人民医院风湿免疫科，河北 衡水　053000；2.河北医科大学临床学院，石家庄　050017；3.衡水市人民医院全科医学科，河北 衡水　053000）

中图分类号　R979.5；R453　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）06-0729-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.06.16

摘　要　目的　观察托法替布联合羟氯喹治疗难治性类风湿关节炎（RA）的临床疗效和安全性。**方法**　选取2021年1月1日至2022年1月1日衡水市人民医院风湿免疫科收治的难治性RA患者120例，按照简单随机分配方法分为A组、B组和C组，每组40例。A组患者给予枸橼酸托法替布片+硫酸羟氯喹片，B组患者给予枸橼酸托法替布片+甲氨蝶呤片，C组患者给予枸橼酸托法替布片+来氟米特片，3组患者均连续用药6个月。观察3组患者的疗效，治疗前后的疾病活动度评分28（DAS28）、Sharp评分和生化指标[红细胞沉降率（ESR）、C-反应蛋白（CRP）]、免疫指标[类风湿因子（RF）、抗环瓜氨酸多肽（CCP）抗体]、血清细胞因子指标[白细胞介素6（IL-6）、肿瘤坏死因子α（TNF-α）]水平，记录治疗期间的不良反应发生情况。**结果**　治疗后，A组ACR50、ACR70患者比例均显著高于B、C组（$P<0.05$），3组患者的DAS28评分、Sharp评分以及生化、免疫、血清细胞因子指标均显著低于同组治疗前（$P<0.05$），且随治疗时间延长逐渐降低；A组患者治疗6个月时的DAS28评分、Sharp评分、RF、抗CCP抗体、IL-6、TNF-α水平均显著低于B、C组（$P<0.05$）。3组患者的腹泻、恶心呕吐、白细胞减少、皮疹、肝肾功能异常及头晕发生率比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。**结论**　托法替布联合羟氯喹治疗难治性RA的疗效和安全性均较好。

关键词　难治性类风湿关节炎；托法替布；羟氯喹；疗效；安全性

Clinical observation of tofacitinib combined with hydroxychloroquine in the treatment of refractory rheumatoid arthritis

WANG Mingjie[1,2], XU Fengjin[1], ZHANG Yan[1], XUE Yan[3] (1. Dept. of Rheumatology and Immunology, Hengshui Municipal People's Hospital, Hebei Hengshui 053000, China; 2. College of Clinical Medicine, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China; 3. Dept. of General Medicine, Hengshui Municipal People's Hospital, Hebei Hengshui 053000, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To observe the clinical efficacy and safety of tofacitinib combined with hydroxychloroquine in the treatment of refractory rheumatoid arthritis (RA). **METHODS** From January 1, 2021 to January 1, 2022, 120 patients with refractory RA were selected as the study objects. According to the principle of random allocation, the patients were divided into group A, group B and group C, with 40 patients in each group. Group A was given Tofacitinib citrate tablet + Hydroxychloroquine sulfate tablet; group B was given Tofacitinib citrate tablet + Methotrexate tablet; group C was given Tofacitinib citrate tablet + Leflunomide tablet. Three groups were given relevant medicine for 6 months. Therapeutic efficacy and disease activity score 28 (DAS 28) of 3 groups as well as Sharp score, the levels of biochemical indicators [erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP)], immune indexes [rheumatoid factor (RF), anti-cyclic peptide containing citrulline (anti-CCP) antibody], serum cytokine indicators [interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor-α (TNF-α)] before and after treatment were observed; the occurrence of adverse drug reactions during treatment was recorded. **RESULTS** After treatment, the proportions of ACR50 and ACR70 patients in group A were significantly higher than groups B and C ($P<0.05$); DAS28 score, Sharp score, biochemical indicators, immune indexes and serum cytokine indicators of 3 groups were significantly lower than before treatment ($P<0.05$), and gradually decreased with prolonged treatment time; after 6 months of treatment, DAS28 score, Sharp score, RF, anti-CCP antibody, the levels of IL-6 and TNF-α in group A were significantly lower than group B and C ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of diarrhea, nausea and vomiting, leukopenia, rash, abnormal liver and kidney function, or dizziness among 3 groups ($P>0.05$). **CONCLUSIONS** Tofacitinib combined with hydroxychloroquine shows good efficacy and safety for refractory RA.

KEYWORDS　refractory rheumatoid arthritis; tofacitinib; hydroxychloroquine; efficacy; safety

Δ **基金项目**　河北省科技计划项目（No.2022HBKJ00033）；衡水市科技计划项目（No.2020014069Z）

＊ **第一作者**　主治医师。研究方向：难治性类风湿关节炎。E-mail：wangmingjie202307@163.com

通信作者　主任医师，硕士。研究方向：中西医结合治疗类风湿关节炎。E-mail：xufengjin2008@sina.com

类风湿关节炎（rheumatoid arthritis，RA）是一种病因不明的，以侵蚀性、对称性多关节炎为主要临床表现的慢性、全身性自身免疫性疾病，最终可导致关节畸形和功能丧失，在我国的患病率约为0.28%[1]。改善病情的抗风湿药（disease modifying anti-rheumatic drugs，DMARDs）是治疗RA的首选药物，可通过控制炎症因子的形成来抑制炎症反应，延缓疾病进展[2]。有研究发现，仅有80%的RA患者可连续应用DMARDs至少6个月，但达到临床缓解的比例却不足30%[3]。除临床医师及患者对疾病的认识不足、DMARDs使用的剂量和时间不规范等原因外，有相当一部分的患者属于难治性RA。目前，对于难治性RA尚无统一定义。有学者认为，经传统DMARDs规范治疗至少6个月或生物DMARDs规范治疗至少3个月后，RA病情仍未能达到临床缓解或病情仍处于中高度活动则称之为难治性RA[4]。

甲氨蝶呤与来氟米特均为DMARDs的慢作用药物，但两者的作用机制不同。甲氨蝶呤通过抑制细胞增殖发挥治疗作用，已成为治疗RA的标准药物，也被视为治疗中重度RA的首选DMARDs。来氟米特通过干扰免疫细胞激活的特定途径发挥治疗作用，可作为甲氨蝶呤无效或不耐受的替代选择[5]。托法替布是一种Janus激酶（Janus kinase，JAK）抑制剂，属于靶向DMARDs，可以通过抑制JAK磷酸化而实现对该信号转导通路的调节，从而起到调节免疫的作用[6]。该药适用于甲氨蝶呤疗效不足或对其无法耐受的中度至重度活动性RA成年患者，可与甲氨蝶呤或来氟米特等其他非生物DMARDs联合使用[7]。羟氯喹属于4-氨基喹啉衍生物类抗疟药，可抑制炎症因子释放，是临床常用的非生物DMARDs[8]。多项研究表明，羟氯喹可以通过抑制信号转导和转录激活因子3（signal transducer and activator of transcription 3，STAT3）的活性而抑制炎症反应，对治疗RA等自身免疫性疾病具有积极作用[9—11]。为此，本研究基于托法替布和羟氯喹对JAK-STAT信号通路的抑制作用，以甲氨蝶呤、来氟米特为对照药，观察了托法替布联合羟氯喹治疗难治性RA的疗效和安全性，旨在为难治性RA的临床治疗提供参考。

1　资料与方法

1.1　样本量评估方法

按照相关公式：$n=2\times[(\alpha+\beta)\sigma/\delta]^2$计算样本量，式中$\delta$表示要求的区分度，$\sigma$表示总体标准差或其估计值，$\alpha$、$\beta$分别表示对应的$u$值。规范治疗3个月后，A组患者的C-反应蛋白（C-reactive protein，CRP）比B组和C组患者多降低5 mg/L，同时结合难治性RA患者的实际情况，最终确定CRP标准差约为20 mg/L，要求犯Ⅰ类错误的概率不超过5%，犯Ⅱ类错误的概率不超过10%，得到样本量评估公式：$n=2\times[(1.645+1.282)\times20/4]^2=14$，故两组至少各需观察14例患者。

1.2　纳入与排除标准

本研究的纳入标准为：（1）符合美国风湿病学会（American College of Rheumatology，ACR）修订的RA分类标准和（或）欧洲抗风湿病联盟（European League Against Rheumatism，EULAR）的RA分类标准[12]；（2）符合难治性RA的诊断标准[13]。

本研究的排除标准为：（1）合并严重肝功能损伤者（肝酶＞3倍正常值上限）；（2）中重度贫血者[血红蛋白（hemoglobin，HB）＜90 g/L]；（3）结核、肝炎病史者；（4）恶性肿瘤病史者；（5）慢性/复发性感染和（或）严重感染者；（6）合并传染病者；（7）哺乳期或妊娠期妇女；（8）备孕女性及男性；（9）年龄＜18岁者。

1.3　研究对象

选取2021年1月1日至2022年1月1日衡水市人民医院风湿免疫科收治的难治性RA患者120例，按照简单随机分配方法分为A组、B组和C组，每组40例。3组患者的性别、年龄、体重指数（body mass index，BMI）等资料比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性，如表1所示。本研究方案经医院医学伦理委员会批准，文件编号：2020-1-034。所有患者均签署了知情同意书。

表1　3组患者的一般资料

项目	A组（$n=40$）	B组（$n=40$）	C组（$n=40$）
性别/例（%）			
男性	19（47.50）	17（42.50）	18（45.00）
女性	21（52.50）	23（57.50）	22（55.00）
年龄（$\bar{x}\pm s$）/岁	48.32±3.94	46.20±4.04	47.28±3.88
BMI（$\bar{x}\pm s$）/（kg/m^2）	23.56±1.28	22.98±1.30	23.21±1.19
病程（$\bar{x}\pm s$）/年	3.26±1.25	3.37±1.73	4.02±1.73
合并症/例（%）			
高血压	10（25.00）	11（27.50）	13（32.50）
糖尿病	13（32.50）	12（30.00）	11（27.50）

1.4　用药方法

A组患者给予枸橼酸托法替布片[南京正大天晴制药有限公司，国药准字H20203348，规格5 mg（按$C_{16}H_{20}N_6O$计）]5 mg，每日2次，口服+硫酸羟氯喹片（上海上药中西制药有限公司，国药准字H19990264，规格0.2 g）0.4 g，每日2次，口服。B组患者给予枸橼酸托法替布片（用法用量同A组）+甲氨蝶呤片（上海上药信谊药厂有限公司，国药准字H31020644，规格2.5 mg）10 mg，每周1次，口服。C组患者给予枸橼酸托法替布片（用法用量同A组）+来氟米特片（苏州长征-欣凯制药有

限公司，国药准字H20000550，规格10 mg）20 mg，每日1次，口服。3组患者均连续用药6个月。用药后出现以下情况时需立即停药：（1）胃肠道穿孔风险（如胃溃疡、憩室炎等）；（2）中重度贫血（HB＜90 g/L或HB降幅＞2 g/dL）；（3）淋巴细胞绝对计数及中性粒细胞计数＜500个/mm^3；（4）肝酶＞3倍正常值上限；（5）肌酐升高超过基线值的50%；（6）结核菌感染及带状疱疹病毒感染。

1.5 观察指标

1.5.1 临床疗效

采用ACR制定的《ACR疾病缓解标准》评价临床疗效。该标准评价的指标包括关节压痛数（tender joint count，TJC）、关节肿胀数（swollen joint count，SJC）、疼痛视觉模拟评分（visual analogue scale，VAS）、患者对目前疾病总体状况评价、医师对患者的总体状况评分、健康评估问卷调查（health assessment questionnaire，HAQ）、急性炎症反应物[CRP或红细胞沉降率（erythrocyte sedimentation rate，ESR）]。其中，TJC、SJC改善20%以及其他5个指标中至少有3项改善20%评为ACR20，改善50%和70%分别评为ACR50和ACR70[14]。

1.5.2 关节活动度

分别于治疗前和治疗1、3、6个月时采用疾病活动度评分28（disease activity score 28，DAS28）评价患者的关节活动度。该评分项目包括人体28个关节的TJC、SJC、ESR及患者自身评估，计算公式为DAS28＝0.56×$\sqrt{t28}$+0.28×$\sqrt{sw28}$+0.70×ln（ESR）+0.014×GH DAS28，其中，t28表示TJC，sw28表示SJC，GH DAS28表示患者对目前疾病总体状况评价（评分0～100）。DAS28≤2.6分表示疾病缓解，2.6分＜DAS28≤3.2分表示疾病轻度活动，3.2分＜DAS28≤5.1分表示疾病中度活动，DAS28＞5.1分表示疾病重度活动[15]。

1.5.3 生化、免疫和血清细胞因子指标

分别于治疗前和治疗1、3、6个月时收集患者空腹静脉血，检测生化指标（ESR、CRP）、免疫指标[类风湿因子（rheumatoid factor，RF）、抗环瓜氨酸多肽（cyclic peptide containing citrulline，CCP）抗体]和血清细胞因子[白细胞介素6（interleukin-6，IL-6）、肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）]水平。

1.5.4 Sharp评分

分别于治疗前和治疗6个月时采用Sharp评分评价患者的手腕部骨破坏情况。该评分标准包括——（1）骨侵蚀：①无骨侵蚀为0分；②广泛骨侵蚀和丢失为5分；③介于两者之间为1～4分。（2）关节腔变窄：①无狭窄为0分；②局部狭窄为1分；③弥漫狭窄且面积＜50%为2分；④弥漫狭窄且面积＞50%为3分；⑤强直为4分。以（1）+（2）的评分作为Sharp评分，分数越高表示手腕部骨破坏越严重[16]。

1.5.5 不良反应发生情况

记录患者的不良反应发生情况，包括头晕、恶心呕吐、腹泻、皮疹、白细胞减少、肝功能异常等。

1.6 统计学方法

采用SPSS 22.0软件对数据进行统计分析。不符合正态分布的计量资料以M（P_{25}，P_{75}）表示，采用非参数检验；符合正态分布的计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，采用配对样本t检验、单因素方差分析及连续测量的方差分析；计数资料采用率或%表示，采用χ^2检验。检验水准α＝0.05。

2 结果

2.1 3组患者的临床疗效比较

治疗后，A组ACR50、ACR70患者比例均显著高于B、C组（P＜0.05），3组间ACR20患者比例以及B、C组间ACR50、ACR70患者比例比较，差异均无统计学意义（P＞0.05）。结果见表2。

表2 3组患者的临床疗效比较[例（%）]

组别	n	ACR20	ACR50	ACR70
A组	40	36（90.00）	33（82.50）	21（52.50）
B组	40	34（85.00）	24（60.00）[a]	12（30.00）[a]
C组	40	37（92.50）	22（55.00）[a]	11（27.50）[a]

a：与A组比较，P＜0.05。

2.2 3组患者治疗前后的关节活动度比较

治疗前，3组患者的DAS28评分比较，差异无统计学意义（P＞0.05）。治疗后，3组患者的DAS28评分均显著低于同组治疗前（P＜0.05），且随治疗时间延长逐渐降低；治疗6个月时A组患者的DAS28评分显著低于B、C组（P＜0.05）；治疗1、3个月时，3组患者的DAS28评分及治疗6个月时B、C组的DAS28评分比较，差异均无统计学意义（P＞0.05）。结果见表3。

表3 3组患者治疗前后的关节活动度比较（$\bar{x}\pm s$，分）

组别	n	治疗前	治疗1个月	治疗3个月	治疗6个月
A组	40	6.89±1.02	5.67±0.84[a]	4.83±0.74[a]	2.83±0.68[a]
B组	40	6.93±1.01	5.74±0.87[a]	4.92±0.77[a]	3.45±0.84[ab]
C组	40	6.88±0.98	5.78±0.88[a]	4.97±0.79[a]	3.58±0.72[ab]

a：与同组治疗前比较，P＜0.05；b：与A组同期比较，P＜0.05。

2.3 3组患者治疗前后生化、免疫和血清细胞因子指标比较

治疗前，3组患者的生化、免疫和血清细胞因子指标比较，差异均无统计学意义（P＞0.05）。治疗后，3组患者的生化、免疫和血清细胞因子指标均显著低于同组治疗前（P＜0.05），且随治疗时间延长逐渐降低；A组患者治疗3个月的CRP、ESR、IL-6、TNF-α水平，治疗6个月的RF、抗CCP抗体、IL-6、TNF-α水平均显著低于B、C组（P＜0.05）；B、C组的上述指标及治疗1个月时3组患者的生化、免疫和血清细胞因子指标比较，差异均无统

计学意义（$P>0.05$）。结果见表4。

表4　3组患者治疗前后生化、免疫和血清细胞因子指标比较（$\bar{x}\pm s$）

指标	时间段	A组（n=40）	B组（n=40）	C组（n=40）
RF/（U/mL）	治疗前	217.42±38.23	219.32±48.53	227.32±36.54
	治疗1个月	198.23±40.32[a]	189.04±38.42[a]	195.38±44.72[a]
	治疗3个月	133.21±37.98[a]	147.22±44.48[a]	149.20±39.87[a]
	治疗6个月	94.32±18.42[a]	122.29±17.34[ab]	129.29±16.38[ab]
抗CCP抗体/（RU/mL）	治疗前	125.82±19.32	130.27±22.34	127.67±23.48
	治疗1个月	108.32±18.32[a]	102.94±17.44[a]	104.20±19.47[a]
	治疗3个月	78.42±14.82[a]	80.78±15.82[a]	82.33±15.82[a]
	治疗6个月	46.23±10.42[a]	60.22±13.28[ab]	58.23±9.82[ab]
CRP/（mg/L）	治疗前	34.82±17.32	33.90±16.48	37.28±15.82
	治疗1个月	20.32±12.32[a]	21.39±10.38[a]	19.32±9.42[a]
	治疗3个月	9.33±2.83[a]	15.82±6.73[ab]	17.32±7.42[ab]
	治疗6个月	6.39±1.84[a]	8.44±2.74[a]	7.94±3.84[a]
ESR/（mm/h）	治疗前	56.42±19.34	55.73±20.34	59.33±21.47
	治疗1个月	40.29±18.32[a]	38.78±14.85[a]	37.84±16.38[a]
	治疗3个月	22.78±14.82[a]	30.29±10.32[ab]	31.90±13.88[ab]
	治疗6个月	17.32±8.32[a]	21.20±9.42[a]	23.27±8.67[a]
IL-6/（pg/mL）	治疗前	37.84±10.32	40.23±10.40	41.21±10.32
	治疗1个月	30.28±10.32[a]	28.09±11.37[a]	29.84±9.42[a]
	治疗3个月	17.82±8.42[a]	25.48±9.78[ab]	26.32±10.49[ab]
	治疗6个月	10.24±4.22[a]	17.29±5.82[ab]	18.35±6.37[ab]
TNF-α/（pg/mL）	治疗前	27.84±7.42	25.90±8.42	28.78±9.42
	治疗1个月	20.29±5.39[a]	21.37±6.03[a]	22.48±5.73[a]
	治疗3个月	12.34±4.73[a]	16.42±3.89[ab]	15.88±4.30[ab]
	治疗6个月	5.82±1.82[a]	9.42±2.47[ab]	8.94±2.39[ab]

a：与同组治疗前比较，$P<0.05$；b：与A组同期比较，$P<0.05$。

2.4　3组患者治疗前后的Sharp评分比较

治疗前，3组患者的Sharp评分比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。治疗6个月时，3组患者的Sharp评分均显著低于同组治疗前，且A组显著低于B、C组（$P<0.05$），而B、C组比较差异无统计学意义（$P>0.05$）。结果见表5。

表5　3组患者治疗前后Sharp评分比较[$M(P_{25},P_{75})$，分]

组别	n	治疗前	治疗6个月
A组	40	32.67(15.00,79.42)	15.23(8.00,63.42)[a]
B组	40	30.48(10.00,82.32)	23.22(12.00,70.24)[ab]
C组	40	28.42(11.00,75.34)	24.30(11.00,82.28)[ab]

a：与同组治疗前比较，$P<0.05$；b：与A组同期比较，$P<0.05$。

2.5　3组患者不良反应发生率比较

3组患者的腹泻、恶心呕吐、白细胞减少、皮疹、肝肾功能异常及头晕发生率比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。结果见表6。

表6　3组患者不良反应发生率比较[例（%）]

组别	n	腹泻	恶心呕吐	白细胞减少	皮疹	肝肾功能异常	头晕	总计
A组	40	2(5.00)	2(5.00)	1(2.50)	2(5.00)	3(7.50)	1(2.50)	11(27.50)
B组	40	3(7.50)	1(2.50)	1(2.50)	2(5.00)	3(7.50)	2(5.00)	12(30.00)
C组	40	2(5.00)	1(2.50)	2(5.00)	1(2.50)	4(10.00)	1(2.50)	11(27.50)

3　讨论

RA与多种免疫细胞及炎症细胞的异常功能表达密切相关[17]。因此RA的治疗以抑制炎症及免疫反应为主，辅以解热镇痛药物及靶向药物。对于难治性RA尚无有效的治疗方案。有学者认为，在原有DMARDs治疗基础上增加另一种或多种DMARDs（如来氟米特、柳氮磺吡啶、羟氯喹等）能缓解难治性RA的症状[18－19]。但长期使用多种药物会给患者带来一定的不良作用，如胃肠道反应、肝肾功能异常等，影响患者的生活质量。

托法替布可通过竞争性结合JAK1和JAK3的作用位点，阻断JAK-STAT信号通路，发挥阻断炎症及免疫效应的作用，从而缓解RA的症状[20]。托法替布与三磷酸腺苷（adenosine triphosphate，ATP）在结构上具有高度的相似性，可以竞争性抑制JAK的ATP结合位点，阻断JAK的磷酸化及下游STAT的磷酸化，从而阻断JAK-STAT的级联放大反应[21]。托法替布还可调控B淋巴细胞的功能，抑制自身抗体的产生[22]。一项Ⅱ期临床试验结果显示，使用托法替布单药治疗6个月后，患者达到ACR20及ACR70的比例均高于甲氨蝶呤单药组，同时这种临床获益基本可以维持较长时间，且总体Sharp评分明显下降[23]。尽管托法替布在活动性RA上取得了显著效果，但其用于难治性RA鲜有报道。羟氯喹为临床常用的非生物DMARDs，对抑制免疫反应具有一定的效果，在RA、系统性红斑狼疮等免疫性疾病中应用广泛。随着研究的深入，有学者发现了羟氯喹在其他方面的作用机制，如Lyu等[10]研究揭示了羟氯喹可通过JAK-STAT信号通路发挥抗肿瘤效应。Varma等[9]研究显示，羟氯喹可以抑制小胶质细胞、星形胶质细胞等细胞内的STAT3活性，与老年痴呆的发病羟氯喹存在一定的关联。这提示羟氯喹可能会对JAK-STAT信号通路发挥一定的调控作用。

本研究结果显示，A组的ACR50、ACR70患者比例均显著高于B、C组，这提示托法替布联合羟氯喹的总体疗效较好。治疗后，3组患者的DAS28评分、Sharp评分以及生化、免疫、血清细胞因子指标均显著低于同组治疗前，随治疗时间延长逐渐降低，且A组患者治疗6个月时的DAS28评分、Sharp评分、RF、抗CCP抗体、IL-6、TNF-α水平均显著低于B、C组，这提示托法替布联合羟氯喹可显著降低炎症细胞水平，改善疾病严重程度。3组患者的腹泻、恶心呕吐、白细胞减少、皮疹及肝肾功能异常及头晕发生率比较，差异无统计学意义，这提示托法替布联合羟氯喹的安全性良好。

综上所述，托法替布联合羟氯喹治疗难治性RA的疗效和安全性均较好。由于本研究纳入的样本量较少、观察时间较短，故所得结论有待后续研究进一步证实。

参考文献

[1] RADU A F, BUNGAU S G. Management of rheumatoid arthritis: an overview[J]. Cells, 2021, 10(11): 2857.

[2] HUANG J, FU X K, CHEN X X, et al. Promising therapeutic targets for treatment of rheumatoid arthritis[J]. Front Immunol, 2021, 12: 686155.

[3] DAI Y J, WANG W N, YU Y K, et al. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: an overview of epidemiology, pathogenesis and management[J]. Clin Rheumatol, 2021, 40(4): 1211-1220.

[4] BUCH M H, EYRE S, MCGONAGLE D. Persistent inflammatory and non-inflammatory mechanisms in refractory rheumatoid arthritis[J]. Nat Rev Rheumatol, 2021, 17(1): 17-33.

[5] GUADAGNIN D A, MAZZALI L V, SKARE T L, et al. Treating rheumatoid arthritis with leflunomide monotherapy versus combination therapy with methotrexate[J]. Eur J Rheumatol, 2021, 8(1): 12-15.

[6] BARBULESCU A, ASKLING J, CHATZIDIONYSIOU K, et al. Effectiveness of baricitinib and tofacitinib compared with bDMARDs in RA: results from a cohort study using nationwide Swedish register data[J]. Rheumatology, 2022, 61(10): 3952-3962.

[7] BERTOLDI I, CAPORALI R. Tofacitinib: real-world data and treatment persistence in rheumatoid arthritis[J]. Open Access Rheumatol, 2021, 13: 221-237.

[8] SCHREZENMEIER E, DÖRNER T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology[J]. Nat Rev Rheumatol, 2020, 16(3): 155-166.

[9] VARMA V R, DESAI R J, NAVAKKODE S, et al. Hydroxychloroquine lowers Alzheimer's disease and related dementias risk and rescues molecular phenotypes related to Alzheimer's disease[J]. Mol Psychiatry, 2023, 28(3): 1312-1326.

[10] LYU X, ZENG L Z, ZHANG H, et al. Hydroxychloroquine suppresses lung tumorigenesis via inducing FoxO3a nuclear translocation through STAT3 inactivation[J]. Life Sci, 2020, 246: 117366.

[11] BAI W, YANG F, XU H J, et al. A multi-center, open-label, randomized study to explore efficacy and safety of baricitinib in active primary Sjogren's syndrome patients [J]. Trials, 2023, 24(1): 112.

[12] WASSERMAN A M. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis[J]. Am Fam Physician, 2011, 84(11): 1245-1252.

[13] BUCH M H. Defining refractory rheumatoid arthritis[J]. Ann Rheum Dis, 2018, 77(7): 966-969.

[14] TAYLOR P C, KEYSTONE E C, VAN DER HEIJDE D, et al. Baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis[J]. N Engl J Med, 2017, 376(7): 652-662.

[15] TAKANASHI S, KANEKO Y, TAKEUCHI T. CDAI and DAS28 in the management of rheumatoid arthritis in clinical practice[J]. Ann Rheum Dis, 2020, 79(5): 671-674.

[16] MEKIC M, HADZIGRAHIC E, DZUBUR A. Relation between anti-CCP antibodies and sharp score in rheumatoid arthritis[J]. Mater Sociomed, 2020, 32(3): 172-176.

[17] DING Q, HU W, WANG R, et al. Signaling pathways in rheumatoid arthritis: implications for targeted therapy[J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 68.

[18] MELVILLE A R, KEARSLEY-FLEET L, BUCH M H, et al. Understanding refractory rheumatoid arthritis: implications for a therapeutic approach[J]. Drugs, 2020, 80(9): 849-857.

[19] WAN R H, FAN Y H, ZHAO A L, et al. Comparison of efficacy of acupuncture-related therapy in the treatment of rheumatoid arthritis: a network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Front Immunol, 2022, 13: 829409.

[20] 蒋总，姚晓玲，唐芳，等. JAK抑制剂托法替布治疗类风湿关节炎相关间质性肺病的实验研究[J]. 安徽医科大学学报，2023，58(5)：819-823.
JIANG Z, YAO X L, TANG F, et al. Experimental study on the treatment of rheumatoid arthritis associated interstitial pulmonary disease with JAK inhibitor tofacitinib[J]. Acta Univ Med Anhui, 2023, 58(5): 819-823.

[21] HODGE J A, KAWABATA T T, KRISHNASWAMI S, et al. The mechanism of action of tofacitinib: an oral Janus kinase inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis [J]. Clin Exp Rheumatol, 2016, 34(2): 318-328.

[22] DAMSKY W, WANG A, KIM D J, et al. Inhibition of type 1 immunity with tofacitinib is associated with marked improvement in longstanding sarcoidosis[J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 3140.

[23] FLEISCHMANN R, KREMER J, TANAKA Y, et al. Efficacy and safety of tofacitinib in patients with active rheumatoid arthritis: review of key phase 2 studies[J]. Int J Rheum Dis, 2016, 19(12): 1216-1225.

（收稿日期：2023-09-23　修回日期：2024-02-28）

（编辑：陈　宏）