

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.06.043

类风湿性关节炎治疗药物进展 *

刘雪涛¹ 李 庆^{1,2△}

(1 苏州爱吉麦德生物医药有限公司 江苏 苏州 215123; 2 中山大学药学院 广东 广州 510006)

摘要: 类风湿性关节炎是常见的自身免疫性疾病,可引起关节肿痛、畸形以及不同程度的残疾,影响了患者的生活质量。随着对发病机制的深入研究,出现了越来越多的治疗类风湿性关节炎的药物,依据发展的时间及原理,共分为五代:第一代是非甾体类抗炎药物;第二代是糖皮质激素;第三代是改变病情药(慢作用抗风湿药);第四代是以 α 肿瘤坏死因子(TNF- α)抑制剂为主的早期生物制剂;第五代是直接针对 T 细胞发生作用的新型生物制剂。其中第四代和第五代的生物制剂是近年来治疗类风湿性关节炎的新型药物,与传统药物相比体现了明显的优势,具有广泛的应用前景。本文对类风湿性关节炎的发病机制进行简要阐述,重点对类风湿性关节炎治疗药物的新进展进行综述。

关键词: 类风湿性关节炎;发病机制;治疗药物

中图分类号: R593.22; R96 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2015)06-1171-03

Research Progress for Rheumatoid Arthritis Drugs *

LIU Xue-tao¹, LI Qing^{1,2△}

(1 Suzhou IgeniMed Pharmaceuticals Inc, Suzhou, Jiangsu, 215123, China;

2 School of Pharmaceutical Sciences, Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong, 510006, China)

ABSTRACT: Rheumatoid arthritis is a common autoimmune disease, can cause joint pain, deformity and disability to varying degrees, and affects the patient's quality of life. Along with the in-depth study of the pathogenesis, there have been a growing number of rheumatoid arthritis drugs. Based on the time of development and principle, is divided into five generation: the first generation is nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs), the second generation is glucocorticoid, the third generation is disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs), also known as slow acting anti-rheumatic drugs (SAARDs), the fourth generation is early biological agents such as TNF- α , the fifth generation is new biological agents, which specific effect on T lymphocytes. Biological agents are novel drugs for the treatment of rheumatoid arthritis in recent years, which reflect a clear advantage compared with traditional medicines and have broad application prospects. This review describes the pathogenesis of rheumatoid arthritis briefly and focuses on the therapeutic drugs.

Key words: Rheumatoid Arthritis; Pathogenesis; Therapeutic drugs

Chinese Library Classification(CLC): R593.22; R96 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)06-1171-03

类风湿性关节炎(Rheumatoid Arthritis, RA)是以关节滑膜慢性炎症为主的自身免疫性疾病,可引起关节肿痛,继而导致软骨破坏,引起关节畸形,最终出现不同程度的残疾。该病好发于手、腕、足等小关节,反复发作,主要临床表现为慢性、对称性、多滑膜关节炎和关节外病变^[1]。统计显示 RA 在全世界均有发病,平均发病率为 0.5-1%。RA 可发生于青少年、成人及老人,且女性的发病率通常为男性的 2-3 倍^[2],如不给予适当治疗,通常会导致关节破坏和畸形,并且影响到患者的生活质量。

1 发病机制

尽管 RA 的发病原因尚不明确,但在过去的几十年里引起 RA 发病的许多途径已经被揭示出来。近年来的研究表明 MHC II 类分子在 RA 的发病机制中起到重要作用,特别是

HLA-DR β 不仅与 RA 的发生有关而且与该病的严重程度相关。目前认为,RA 相关的多肽是由等位基因 HLA-DR 所表达,可在关节部位刺激自身抗原特异 T 细胞的产生。Plenge 等人的研究发现,PTPN22 基因的改变与 RA 患者类风湿阳性因子有相关性,同时也受年龄的影响^[3]。有研究发现 PTPN22 基因至少有两种形式的拼接转录形式,在 RA 患者中的拼接表达形式与正常人中不同^[4]。

与其他关节炎一样,RA 最初的特点是滑膜炎性反应,包括血管分布以及通透性增加,其中最主要的表现为抗原驱动 CD4⁺ 细胞增加。这些细胞通过细胞间接触产生出不同的细胞因子,如 INF- γ 和 TNF- α 等。之后激活单核细胞、巨噬细胞和滑膜成纤维细胞产生过量的炎性细胞因子 IL-1、IL-6 及 TNF- α 等。这些细胞因子参与内皮细胞的激活、破骨细胞的活化与软

* 基金项目:江苏省科技支撑计划项目(BE2012660)

作者简介:刘雪涛(1977-),男,硕士研究生,电话:0512-62538175, E-mail: Arthur.liu@igenimed.com

△ 通讯作者:李庆, E-mail: qing.li@igenimed.com

(收稿日期:2014-07-21 接受日期:2014-08-17)

骨的破坏等,导致炎症反应的持续发生和软骨与骨的渐进性破坏,因此这些细胞因子在 RA 中发挥重要作用。除了上面提到的,还有许多其他细胞因子和趋化因子,如 IL-17,IL-18,IL-15 和趋化因子等也存在于炎症滑液膜中,这些可溶性分子触发信号传导通路,导致转录因子的激活和诱导各种负责炎症和组织退化基因的表达。破骨细胞是造血的起源,在滑膜内分化,在 RA 滑膜组织中,增生的衬里层细胞、衬里下层浸润的炎性细胞、血管内皮细胞的胞质和胞核内均有 NF- κ B 大量表达。NF- κ B 通过调节 RA 滑膜细胞中的 ICAM-1、TNF- α 、IL-6、IL-8、粘附分子及多种酶的基因表达,参与机体免疫调节和炎症反应,并在细胞增殖、分化及凋亡方面起关键作用^[5]。垂体肿瘤转化基因 1 (pituitary tumor transforming gene 1,PTTG-1)及间质金属蛋白酶 2(matrix metalloproteinases 2,MMP-2)均可造成关节软骨及骨的破坏,且在 RA 中 PTTG-1 与 MMP-2 的表达呈正相关^[6]。

2 治疗药物

目前治疗 RA 的药物依据发展的时间及原理,共分为五代:第一代是非甾体类抗炎药物;第二代是糖皮质激素;第三代是改变病情药(慢作用抗风湿药);第四代是以 TNF- α 抑制剂为主的早期生物制剂;第五代是直接针对 T 细胞发生作用的新型生物制剂。

2.1 非甾体类抗炎药物

非甾体抗炎药物 (Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs, NSAIDs)是 RA 的第一代治疗药物,代表药物有阿司匹林、双氯芬酸类等。本类药物主要通过乙酰化作用使环氧酶 1(cyclo-oxygenase,COX-1)和 COX-2 失活,从而阻断花生四烯酸经环氧酶催化产生前列腺素类物质而起到消炎止痛的作用。NSAIDs 对关节破坏没有治疗效果,突出的副作用为胃肠道症状。近年来新上市的 COX-2 特异性抑制剂如尼美舒利(nimesulide)、美洛昔康(loxican)、塞来昔布(celecoxib)等,这些药物由于专一性抑制 COX-2 而不影响 COX-1,从而避免了传统 NSAIDs 胃肠道副作用大的缺点。

2.2 糖皮质激素

糖皮质激素是 RA 的第二代治疗药物,其作用机制为糖皮质激素结合糖皮质激素受体后到达细胞核,使 NF- κ B 活性降低,减少促炎细胞因子的产生^[7],从而有效地减轻炎症。此类药物不能阻断 RA 的病程进展和关节破坏,长期应用可诱发感染、皮质功能亢进、骨质疏松及高血压等副作用;但小剂量、短疗程的应用可通过抗炎、抗过敏作用减轻症状。

2.3 改变病情药(慢作用抗风湿药)

改变病情药 (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs, DMARDs)或称慢作用抗风湿药(Slow Acting Anti-Rheumatic Drugs,SAARDs)是 RA 的第三代治疗药物。本类药物包括抗疟药、金制剂、和细胞毒类等药物。DMARDs 主要通过减轻滑膜炎症来控制关节病发展,甚至起到修复作用,但大多有呕吐、皮疹、白细胞降低及肝肾功能损害等较大的副作用。

1998 年,由美国 Quintiles 公司研制的来氟米特(leflunomide)被 FDA 批准上市,它是一种新的免疫抑制剂。来氟米特作用于二氢乳清酸脱氢酶(DHODH),可抑制炎症细胞因子

TNF- α 、IL-1 β 及 IL-6 的产生,下调细胞间粘附分子 1(intercellular adhesion molecule-1,ICAM-1)及 COX-2 的表达^[8]。来氟米特副作用较小,常见的不良反应为皮疹、白细胞下降及腹泻等。

2.4 以 TNF- α 抑制剂为主的早期生物制剂

以 TNF- α 抑制剂为主的早期生物制剂是治疗 RA 的第四代药物,由于生物制剂具有药理作用选择性和毒副作用较小的优点,将有广泛的应用前景。

2.4.1 TNF- α 抑制剂 在治疗 RA 的生物制剂中,临床上研究最多的就是 TNF- α 的抑制剂。目前依那西普(etanercept)、英夫利西单抗(infliximab)和阿达木单抗(adalimumab)三种 TNF- α 抑制剂已被批准用于治疗 RA。安进公司研制的依那西普用于治疗难治性 RA,该药最常见的不良反应为注射部位反应及感染。Centocor 公司研制的英夫利昔单抗用于早期 RA 患者的治疗,常见的不良反应为感染以及部分患者过敏反应^[9]。雅培公司研制的阿达木单抗是首个人 TNF 拮抗剂,不良反应为鼻咽炎、上呼吸道感染以及易导致结核复发^[10]。

很多研究者正致力于研究小分子量 TNF 抑制剂,一方面可以降低成本,另外可能会减少炎症局部带来的副作用。前配体装配结构域(Pre-Ligand Assembly Domain,PLAD)是包含 TNF 配体部分结构的多肽,可介导受体链信号传递。Deng^[11]等人研究表明 PLAD 可有效的抑制 TNF 的作用,缓解炎性关节炎。

2.4.2 IL-1 拮抗剂 IL-1 受体拮抗剂(IL-1Ra)与 IL-1 竞争其受体,通过关节内转移 IL-1Ra cDNA 来改善 RA 的病情。阿那白滞素(anakinra)是一种重组形式的 IL-1 受体拮抗剂,由 Amgen 公司 2001 年开发上市。阿那白滞素半衰期较短,需每日注射,最常见的不良反应是在注射部位会有剂量依赖性的皮肤刺激。与 TNF- α 拮抗剂相比阿那白滞素治疗效果并不显著,但 Ricart 等人研究证明在一定条件下其可以用于治疗小儿关节炎^[12]。

2.4.3 IL-6 拮抗剂 IL-6 通过增强 IL-1 和 TNF- α 的效应,诱导其他细胞因子如 IL-1、IL-2、TNF 的产生,发挥致病作用。罗氏公司研制的抗人 IL-6 受体拮抗剂 Tocilizumab 于 2010 年通过 FDA 批准,临床实验显示出对抗 RA 的良好效果,有望成为一个新的治疗方法^[13]。

2.4.4 Janus 激酶 3 抑制剂 Janus 激酶(JAK)信号通路对 RA 相关细胞的促炎活性有调控作用,其中 JAK 是炎症细胞因子信号传导中枢蛋白,RA 患者关节滑膜组织中 JAK 水平显著增高。辉瑞公司开发的 Tofacitinib 为 JAK3 抑制剂,Ronald 等人研究表明,其治疗效果与阿达木单抗相当^[14]。

2.4.5 脾酪氨酸激酶抑制剂 脾酪氨酸激酶(spleen tyrosine kinase,SYK)为一种非受体型酪氨酸蛋白激酶,与 RA 的发生密切相关。Fostamatinib disodium 为 AstraZeneca 公司和 Rigel 公司联合开发的治疗 RA 的 SYK 抑制剂,已进入 III 期临床试验。该抑制剂可阻断多种免疫细胞内信号转导途径,从而抑制肿胀和炎症反应。II 期临床研究表明 Fostamatinib disodium 可显著升高细胞反应蛋白及血沉水平^[15]。

2.4.6 集落刺激因子拮抗剂 集落刺激因子(colony stimulating factor,CSF)有协同趋化因子趋化的能力,也能诱导参与体内外炎症反应的关键物质的积累和激活。2007 年 Warner

Lambert 公司研制的抑制 CSF 释放或激活的药物,可用来治疗 RA^[16]。

2.4.7 趋化因子拮抗剂 趋化性细胞因子(Chemokines)具有趋化 T 细胞和单核细胞的功能,多种趋化性细胞因子在 RA 滑膜组织中有高水平的表达。趋化因子拮抗剂在动物模型中具有很好的改善 RA 的功效,但在临床中效果却不明显^[17]。

2.5 直接针对 T 细胞发生作用的新型生物制剂

直接针对 T 细胞发生作用的新型生物制剂是治疗 RA 的第五代药物。T 淋巴细胞的活化需要两种信号,第一信号为 T 淋巴细胞与抗原呈递细胞之间的作用;第二信号为辅刺激信号,是由一组具有潜在辅刺激作用的分子组成,如 CD28-CD80/CD86 及可诱导共刺激分子(ICOS),CD134 和 CD27 等。辅刺激信号对于 T 淋巴细胞的活化很重要,尤其在 T 淋巴细胞活化的初始阶段,它可以促进淋巴细胞的增殖和存活。在 T 淋巴细胞活化的过程中,最重要的辅刺激信号是由 CD28-CD80/CD86 途径所介导。

CTLA-4 是 T 细胞上的一种跨膜受体,CTLA-4 与 CD28 共同享有 B7 分子配体,且 CTLA-4 与配体的亲和力比 CD28 更高,CTLA-4 与 B7 分子结合后可阻断 T 细胞完全活化所需的共刺激信号,从而诱导抗原特异性免疫抑制^[18]。

CTLA-4/Ig 是由 CTLA-4 细胞外功能区和人 IgG1-Fc 段组成的融合蛋白。美国施贵宝公司 2006 年研发上市的阿巴西普(Abatacept)是此类融合蛋白的第一种产品,其通过抑制共刺激分子 CD28 和 CD80/CD86 活化 T 细胞的第二刺激信号,从而抑制 T 细胞活化,它与 CD80 的亲和力高于 CD86。阿巴西普常用于治疗对传统的治疗 RA 药物或 TNF 拮抗剂无效的中、重度 RA^[19],可延缓疾病带来的结构性损伤进程,改善患者躯体功能,减轻患者体征和症状。阿巴西普不良反应少,常出现的不良反应为感染、过敏反应及恶性肿瘤。另外阿巴西普也可用于治疗系统性红斑狼疮、幼年特发性关节炎及 I 型糖尿病等免疫性疾病。

施贵宝公司 2011 年研发上市的 Belatacept 为 Abatacept 的升级产品,与 Abatacept 相比仅有 2 个氨基酸不同,其与 CD86 的亲和力较高。Belatacept 可用于预防成年肾移植患者的急性排斥反应,避免长期使用钙调神经素抑制剂(CNI,如环孢素)后可能导致的肾、心血管的代谢毒性^[20]。

3 小结

RA 是一种高发性疾病,目前全球约有 1.6 亿不同程度的患者。RA 治疗用抗体药物 1997 年总销售额仅为 3.1 亿美元,2012 年经达到 186 亿美元,而且增长势头还在持续,预计 2017 年将达到 263 亿美元。生物制剂是目前新开发的治疗 RA 的重点药物,TNF 抑制剂是 RA 治疗史上的里程碑,开辟了生物制剂治疗 RA 的崭新阶段。大量临床试验已经显示了它令人鼓舞的疗效,但是它仍然不能缓解所有 RA 患者的病情,并且有明显的不良反应。施贵宝公司研制的阿巴西普于 2006 年上市,它可以阻断病理性 T 淋巴细胞的初始活化,临床试验已经表明 CTLA-4/Ig 可以有效地控制 RA 患者的症状和发展。阿巴西普的疗效说明辅刺激因子调节剂可在治疗 RA 领域发挥重要作用;而且副作用低,安全性高,疗效优异,是目前治疗 RA 疗效

最好的药物。

参考文献(References)

- [1] Campbell J, Lowe D, Sleeman MA. Developing the next generation of monoclonal antibodies for the treatment of rheumatoid arthritis [J]. Br J Pharmacol, 2011, 162(7): 1470-1484
- [2] Gomes A, Alam MA, Bhattacharya S. Ethno biological usage of zoo products in rheumatoid arthritis [J]. Indian J Exp Biol, 2011, 49(8): 565-573
- [3] Karlson EW, Chibnik LB, Cui J, et al. Associations between HLA, PTPN22, CTLA4 genotypes and RA phenotypes of autoantibody status, age at diagnosis, and erosions in a large cohort study [J]. Ann Rheum Dis, 2008, 67(3): 358-363
- [4] Ronninger M, Guo YJ, Shchetynsky K, et al. The balance of expression of PTPN22 splice forms is significantly different in rheumatoid arthritis patients compared with controls [J]. Genome Med, 2012, 4(1): 2-10
- [5] Kang DW, Park MK, Oh HJ, et al. Phospholipase D1 has a pivotal role in IL-1 β -driven chronic autoimmune arthritis through regulation of NF κ B, HIF-1 α and FoxO3a [J]. Mol Cell Biol, 2013 May 20[Epub ahead of print]
- [6] 王艳霞,王瑞琳,赵莉莉,等. 类风湿性关节炎滑膜组织中 PTTG1 和 MMP-2 的表达及意义 [J]. 临床与实验病理学杂志,2012,28(2): 166-169
Wang Yan-xia, Wang Rui-lin, Zhao Li-li, et al. Expression of PTTG-1 and MMP-2 and their biological significance in synovium of rheumatoid arthritis[J]. J Clin Exp Pathol, 28(2): 166-169
- [7] Gossye V, Elewaut D, Bougarne N, et al. Differential mechanism of NF-kappaB inhibition by two glucocorticoid receptor modulators in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts [J]. Arthritis Rheum, 2009, 60(11): 3241-3250
- [8] Cutolo M, Sulli A, Ghiorzo P, et al. Anti-inflammatory effects of leflunomide on cultured synovial macrophages from patients with rheumatoid arthritis[J]. Ann Rheum Dis, 2003, 62(4): 297-302
- [9] Breedveld F, Emery P, Keystone E, et al. Infliximab in active early rheumatoid arthritis[J]. Ann Rheum Dis, 2004, 63(2): 149-155
- [10] Van De Putte LBA, Atkins C, Malaise M, et al. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed[J]. Ann Rheum Dis, 2004, 63(5): 508-516
- [11] Deng GM, Zheng LX, Chan FKM, et al. Amelioration of inflammatory arthritis by targeting the pre-ligand assembly domain of tumor necrosis factor receptors[J]. Nat Med, 2005, 11(10): 1066-1072
- [12] Ricart S, Calzada J, Torrente J, et al. Anakinra for systemic onset juvenile idiopathic arthritis: experience as a second versus first line treatment[J]. Pediatric Rheumatology, 2011, 9(Suppl 1): 190-191
- [13] Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, et al. Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study): evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study[J]. Ann Rheum Dis, 2009, 68(10): 1580-1584
- [14] Ronald F, Van Vollenhoven RF, Fleischmann R, et al. Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo in Rheumatoid Arthritis [J]. N Engl J Med, 2012, 367: 508-519

4 结论

本文建立了一种利用气相色谱法测定猪结肠内容物中短链脂肪酸含量的方法,此方法具有操作简便、快速、准确的特点,是测定动物肠道内容物中短链脂肪酸较为理想的方法。

参考文献(References)

- [1] Bergen WG, Wu G. Intestinal nitrogen recycling and utilization in health and disease[J]. J Nutr, 2009, 139(5): 821-825
- [2] Hambly RJ, Saunders M, Rijkenc PJ, et al. Influence of dietary components associated with high or low risk of colon cancer on apoptosis in the rat colon[J]. Food Chem Toxicol, 2002, 40(6): 801-808
- [3] 陈燕,曹郁生,刘晓华. 短链脂肪酸与肠道菌群[J]. 江西科学, 2006, 24(1): 38-40, 69
Chen Yan, Cao Yu-sheng, Liu Xiao-hua. Short chain fatty acids and intestinal microflora[J]. Jiangxi Science, 2006, 24(1): 38-40, 69
- [4] Hughes R, Magee EAM, Bingham S. Protein degradation in the large intestine: relevance to colorectal cancer [J]. Curr Issues Intest Microbiol, 2000, 1(2): 51-58
- [5] Davila AM, Blachier F, Gotteland M, et al. Intestinal luminal nitrogen metabolism: role of the gut microbiota and consequences for the host [J]. Pharmacol Res, 2012, 68(1): 95-107
- [6] 孔祥峰. 结肠微生物氮代谢与机体健康研究进展 [J]. 饲料与畜牧: 新饲料, 2013, (4): 10-17
Kong Xiang-feng. Research on microbial nitrogen metabolism and health of colon [J]. Feed and animal husbandry: The new feed, 2013, (4): 10-17
- [7] Kong Xiang-feng, Zhou Xiao-li, Lian Guo-qi, et al. Dietary supplementation with chitooligosaccharides alters gut microbiota and modifies intestinal luminal metabolites in weaned Huanjiang mini-piglets[J]. Livest Sci, 2014, 160: 97-101
- [8] Andriamihaja M, Davila AM, Eklou LM, et al. Colon luminal content and epithelial cell morphology are markedly modified in rats fed with a high-protein diet[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2010, 299(5): 1030-1037
- [9] Gill SR, Pop M, Deboy RT, et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome[J]. Science, 2006, 312(5778): 1355-1359
- [10] Windey K, De Preter V, Verbeke K. Relevance of protein fermentation to gut health[J]. Mol Nutr & Food Res, 2012, 56(1): 184-196
- [11] Dai ZL, Wu GY, Zhu WY. Amino acid metabolism in intestinal bacteria: links between gut ecology and host health [J]. Front Biosci, 2011, 16: 1768-1786
- [12] Blachier F, Mariotti F, Huneau J F, et al. Effects of amino acid-derived luminal metabolites on the colonic epithelium and physiopathological consequences[J]. Amino Acids, 2007, 33(4): 547-562
- [13] Russell WR, Gratz SW, Duncan SH, et al. High-protein, reduced-carbohydrate weight-loss diets promote metabolite profiles likely to be detrimental to colonic health [J]. Am J Clin Nutr, 2011, 93(5): 1062-1072
- [14] 丁学智,龙瑞军,淡瑞芳,等. 瘤胃发酵液挥发性脂肪酸的气相色谱分析方法[J]. 甘肃农业大学学报, 2006, 41(2): 24-26
Ding Xue-zhi, Long Rui-jun, Dan Rui-fang, et al. A determination method based on gas chromatography for analysis of volatile fatty acids in rumen fluid [J]. Journal of Gansu Agricultural University, 2006, 41(2): 24-26
- [15] 张浩勤,张伟,张翔,等. 气相色谱法测定牛粪厌氧发酵液中挥发性脂肪酸[J]. 郑州大学学报(工学版), 2007, 28(2): 51-53
Zhang Hao-qin, Zhang Wei, Zhang Xiang, et al. Analysis of VFA Contained in the Digested Solution of Cattle Manure by Gas Chromatography[J]. Journal of Zhengzhou University (Engineering Science), 2007, 28(2): 51-53
- [16] 赵兴涛,徐桂转,刘杰博,等. 气相色谱法测定厌氧发酵液中挥发性脂肪酸的研究[J]. 河南农业大学学报, 2013, 47(5): 584-591
Zhao Xing-tao, Xu Gui-zhuan, Liu Jie-bo, et al. Study on VFAs content in the anaerobic fermentation liquid by gas chromatography [J]. Journal of Henan Agricultural University, 2013, 47(5): 584-591

(上接第 1173 页)

- [15] Genovese MC, Kavanaugh A, Weinblatt ME, et al. An oral Syk kinase inhibitor in the treatment of rheumatoid arthritis: a three-month randomized, placebo-controlled, phase II study in patients with active rheumatoid arthritis that did not respond to biologic agents[J]. Arthritis Rheum, 2011, 63(2): 337-345
- [16] Warner-Lambert Company. Inhibitors of colony stimulating factors [P]. US 2007/0059280
- [17] Fleishaker DL, Garcia-Mejide JA, Petrov A, et al. Maraviroc a chemokine receptor-5 antagonist, fails to demonstrate efficacy in the treatment of patients with rheumatoid arthritis in a randomized, double-blind placebo-controlled trial [J]. Arthritis Res Ther, 2012, 14(1): R11
- [18] Cutolo M, Soldano S, Montagna P, et al. CTLA4-Ig interacts with cultured synovial macrophages from rheumatoid arthritis patients and down regulates cytokine production [J]. Arthritis Res Ther. 2009, 11(6): R176
- [19] Schiff M, Keiserman M, Coddling C, et al. Clinical response and tolerability to abatacept in patients with rheumatoid arthritis previously treated with infliximab or abatacept: open-label extension of the ATTEST Study[J]. Ann Rheum Dis, 2011, 70(11): 2003-2007
- [20] Melvin G, Sandhiya S, Subraja K. Belatacept: A worthy alternative to cyclosporine?[J]. J Pharmacol Pharmacother, 2012, 3(1): 90-92