

IL-6/IL-6R 拮抗剂治疗类风湿关节炎的研究进展

李绚容¹ 张渝² 陶丽菊²

1. 右江民族医学院, 中国·广西 百色 533000

2. 右江民族医学院附属医院, 中国·广西 百色 533000

摘要: 类风湿关节炎 (Rheumatoid Arthritis, RA) 是一种常见的自身免疫性疾病, 其主要特征是滑膜增生和血管翳形成, 其发病原理和机制尚未完全清楚, 目前认为 IL-6 (Interleukin-6) 为 RA 发生途径中的重要细胞因子, 在 RA 患者的关节损伤、系统破坏和与 RA 有关并发症中产生重要作用。而 IL-6/IL-6R (Interleukin-6 receptor) 拮抗剂作为新型改善病情抗风湿药物 (Disease-Modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs), 可阻断 IL-6 信号通路, 可改善对传统抗风湿药 (csDMARDs) 反应不佳的患者带来获益。现已有多种 IL-6/IL-6R 拮抗剂在临床上使用, 或目前正在研发之中。这些药物已被证实具有在 RA 治疗中具有很好的疗效及安全性。论文对 IL-6 在 RA 的作用机制及 IL-6/IL-6R 拮抗剂治疗的相关进展进行综述, 为临床诊疗提供参考。

关键词: 类风湿关节炎; IL-6; IL-6 拮抗剂; IL-6 受体拮抗剂

Research Progress on IL-6/IL-6R Antagonist Therapy for Rheumatoid Arthritis

Xuanrong Li¹ Yu Zhang² Liju Tao²

1. Youjiang Medical University For Nationalities, Baise, Guangxi, 533000, China

2. Affiliated Hospital of Youjiang University of Ethnic Medicine, Baise, Guangxi, 533000, China

Abstract: Rheumatoid arthritis (RA) is a common autoimmune disease characterized by synovial hyperplasia and the formation of vascular opacities. Its pathogenesis and mechanism are not yet fully understood. Currently, IL-6 (Interleukin-6) is considered an important cytokine in the pathogenesis of RA, playing an important role in joint damage, systemic destruction, and RA related complications in RA patients. IL-6/IL-6R (Interleukin-6 receptor) antagonists, as novel disease modifying anti rheumatic drugs (DMARDs), can block the IL-6 signaling pathway and benefit patients who do not respond well to traditional anti rheumatic drugs (csDMARDs). There are currently multiple IL-6/IL-6R antagonists in clinical use or under development. These drugs have been proven to have good efficacy and safety in the treatment of RA. This paper provides a review of the mechanism of action of IL-6 in RA and the relevant progress in IL-6/IL-6R antagonist therapy, providing reference for clinical diagnosis and treatment.

Keywords: rheumatoid arthritis; IL-6; IL-6 antagonist; IL-6 receptor antagonist

0 前言

类风湿关节炎特征是滑膜增生、病理免疫原性、进行性关节破坏, 临床表现为关节晨僵、关节肿痛等关节表现及出现类风湿关节、呼吸系统、心血管系统病变等关节外的表现。流行病学资料调查显示, 中国 RA 的患病率为 0.32%~0.36%, 目前中国有 500 万的 RA 患者, 且有不断增加的趋势。Kobayashi Y 等^[1]发现, 未接受治疗的 RA 患者的残疾率高达 70%。当 RA 发展到一定阶段时, 其导致的残疾率比例会显著增加。RA 发展到 1~5 年、5~10 年、10~15 年以及 ≥ 1 年时, 其导致的残疾率各为 18.6%、43.5%、48.1% 以及 61.3%。RA 是一种严重的慢性疾病, 它可以影响人体的健康状况, 并且可以导致人们的生活质量下降, 也给患者家庭和社会带来巨大的经济负担。目前, RA 治疗方法有药物治疗和非药物治疗, 药物治疗有非甾体类抗炎药、糖皮质激素 (Glucocorticoid GC)、改善病情抗风湿药

(DMARDs)。在 RA 药物治疗中, 传统合成 DMARDs 是首选药物, 尤其是 MTX, 被视为 RA 治疗的主要药物。尽管传统抗风湿药、非甾体类消炎药、激素等具有明确的控制炎症达到缓解病情的目的, 但仍有部分患者对传统抗风湿药不耐受或反应不佳。近年来, 随着生物制剂的问世及临床上广泛应用给 RA 患者带来福音。生物制剂包括 TNF- α 抑制剂、IL-6/IL-6R 拮抗剂、T 细胞共刺激信号调节剂、抗 CD20 单抗、Janus 激酶 (JAK) 抑制剂等, 论文对 IL-6/IL-6R 拮抗剂治疗 RA 的进展进行综述, 为临床选择 IL-6/IL-6R 拮抗剂治疗 RA 提供更多证据。

1 IL-6 在 RA 的作用机制

RA 是以多关节炎为特征的慢性、全身性自身免疫性疾病, 很多的细胞因子已经被证实参与了 RA 病理过程, 如肿瘤坏死因子 (TNF- α)、IL-1、IL-6、IL-17 以及粒细胞-巨

噬细胞集落刺激等^[2]。IL-6 具有复杂生理功能,参与调节免疫应答(诱导 B 细胞分化并产生免疫球蛋白,促进 T 细胞增殖)及多种细胞的生长与分化等^[3]。正常情况下其在机体含量较少,但合成及分泌的异常可参与多种疾病的发展,如 RA、系统性红斑狼疮、Reiter 综合征、硬皮病、酒精性肝硬化、呼吸系统、泌尿系统、血液系统、排斥反应、肿瘤及妊娠期高血压疾病等^[4]。随着 IL-6 的升高,它对于疾病的进行、演变、反应和治愈的影响也是显著的^[5]。

IL-6 会在两种不同信号通道上进行传递,一个是它会与特定的受体膜蛋白所结合,与 IL-6R 相结合产生一个新的复合体。另一个是 IL-6 与跨膜糖蛋白 130 的结合,使体内对 IL-6 有反应的细胞数量增加。IL-6 在 RA 中的主要病理机制是通过促进细胞趋化性和激活黏附分子的表达,导致破骨细胞数量增加。这进一步导致 B 细胞和 Th17 细胞分化以及细胞因子的合成,最终导致破骨细胞分化和关节损伤,从而引发 RA。此外,它还可以激发 Janus 激酶/信号转导与转录激活因子,进而活化滑膜成纤维细胞、激发基质金属蛋白酶引起关节及软骨破坏,FLS 的激发会引发血液中的内皮素水平升高,继而促进滑膜血管的发生^[6]。IL-6 不仅能够激发纤维蛋白溶酶的活力,还能够增加它们的抑制活性,从而发挥出它们的重要功能,从而改善关节损伤的愈合^[7]。

2 各类 IL-6/IL-6R 拮抗剂在 RA 中的治疗

目前,IL-6R 拮抗剂的药物主要有 TCZ、sarilumab 和 vobarilizumab。IL-6 拮抗剂的药物主要有 situximab、sirukumab、clazakizumab、satralizumab、olamkicept 和 olokizumab;目前,美国 FDA 批准治疗 RA 的相关药物:TCZ、sarilumab,中国目前上市药物为 TCZ,临床试验药物:Sirukumab、olokizumab、clazakizumab 及 vobarilizumab。下面分别就已上市以及临床试验相对成熟的药物进行阐述。

2.1 托珠单抗 (Tocilizumab; TCZ)

TCZ (Tocilizumab) 是一种单克隆抗体,已获得批准,用于治疗中度至重度的慢性活动性 RA。TCZ 可以联合或不联合 MTX 或其他 DMARDs 药物。在疗效方面,刘昱婷等^[8]探讨 TCZ 联合塞来昔布对中重度 RA 患者炎症反应的影响,100 例中重度 RA 患者随机分为对照组和观察组,对照组予以塞来昔布治疗,观察组在对照组基础上增加 TCZ 联合治疗,结果发现观察组总有效率明显高于对照组 (92.73%VS76.36%),观察组类风湿因子 (RF)、抗瓜氨酸蛋白抗体 (ACPA)、抗核周因子 (APF)、白介素-6 (IL-6) 水平、疾病活动指数 (DAI)、视觉模拟评分 (VAS) 均低于对照组,不良反应有头晕、恶心、腹痛、便秘、嗝气、反酸、皮疹瘙痒,无严重药物不良反应,两组不良反应发生率无明显差异,认为 TCZ 联合塞来昔布对中重度 RA 患者疗效显著,可改善患者风湿因子、炎症因子水平,提升患者预后质量评分,且治疗安全性较高。苏哲等^[9]对 30 例

中重度 RA 患者使用 TCZ 治疗,比较患者治疗前后临床症状、体征和实验室检查等情况。结果治疗后,患者的血红蛋白、25-OH VitD 升高,血小板、白细胞计数、D-二聚体降低,临床症状相比于治疗前得到很大改善。在安全性方面,30 例患者均符合注射的安全要求,其中仅发现 1 例局部注射反应,2d 后自动消失,发生肝功能异常 2 例,但未超过正常值上限 2 倍,经停用药物后复查均可恢复正常。此外,该组还没有发生重大的感染性、胃肠道疾病、脑缺血发作或中风等副作用。黄煜鹏等^[10]回顾性分析 77 例中重度活动性 RA 患者使用 TCZ 的疗效及安全性。结果治疗后 DAS28 较基线水平明显下降,患者的关节压痛、关节肿胀计数、红细胞沉降率、C 反应蛋白及健康评估问卷治疗后均较基线水平明显下降 ($P < 0.05$)。治疗过程中出现不良反应 21 例,均较轻,对症治疗后均好转。认为 TCZ 治疗难治性 RA 起效快,疗效持久且安全性好。张敏等^[11]对已接受 1 种以上 cDMARDs 治疗 3 个月以上效果欠佳的 18 例活动性 RA 患者加用 TCZ 治疗。观察治疗前、治疗 4、8、12 周后各项指标变化,结果所有患者给予 TCZ 治疗 4 周后,血红蛋白水平上升,血沉、CRP 及 DAS28 水平下降,差异均有统计学意义。治疗后的不良反应有白细胞下降、肝酶升高、头痛、面部浮肿、肺部感染,但经对症处理后均痊愈。认为 TCZ 能改善难治性 RA 患者病情,降低疾病活动度,安全性好。Kang S 等^[12]研究发现托珠单抗能够有效地减少血清中的 C3 和 C4 的含量,控制 RA 引起的结肠淀粉样变化,防止顽固性腹泻。同时研究还发现 TCZ 能够有效地阻断结肠淀粉样蛋白 A 的形成,提升血液质量,促使血红蛋白的生成,减轻炎症反应,同时还能够控制胰岛素抵抗,有效减低高血糖患者的血糖浓度和有效预防 RA 引起的心血管疾病。王圣^[13]对 24 例中重度活动性 RA 患者使用 TCZ 治疗,评价其临床效果及安全性,结果显示 TCZ 用于中重度活动性 RA 起效迅速,效果显著。不良反应轻,不良反应有:肝功能异常占 4.2%,但未超过参考范围正常高值 2 倍,复查示肝功能自行好转;上呼吸道感染占 4.2%,一过性白细胞减低占 8.3%,7d 后复查均恢复正常。认为 TCZ 治疗中重度活动性 RA 效果显著,可以明显减轻患者临床症状、快速控制炎症指标及达到低疾病活动度状态,且 TCZ 治疗过程中无严重的不良反应发生。汪达清等^[14]探究 TCZ 联合 MTX 治疗 RA 患者前后患者外周血中淋巴细胞亚群比例及细胞因子含量变化的特点,得出 TCZ 联合 MTX 治疗可降低 RA 患者外周血中活化记忆 T 细胞以及髓样树突状细胞的比例,减少炎症因子 IL-6 的含量的结论。杜勤等^[15]观察 TCZ 对 RA 患者的疗效,以及对患者免疫球蛋白、辅助性 T 细胞水平的影响。结果显示:TCZ 可有效改善 RA 患者临床症状,改善患者免疫功能紊乱,具有较好的临床疗效。而对于老年 RA 患者的治疗,一项来自日本多中心登记系统 NOSRAD 的数据,纳入对 MTX、常规合成 DMARDs 或其他 bDMARDs

治疗超过 3 个月的 55 名难治性老年 RA 患者, 比较 TCZ 治疗老年 RA 患者和年轻 RA 患者的疗效与安全性。结果使用 TCZ 治疗 3 个月, 老年 RA 患者以及年轻患者的 DAS28 以及 CDAI 均显著降低, 并且疗效相当, 治疗 12 个月时, 老年 RA 患者的临床缓解率维持在 90%。不良反应主要为感染, 但导致停药的不良事件发生率与非老年患者比较未见明显差异^[16], Specker C 等^[17] 也认为 TCZ 对于老年 RA 患者有较好的应用前景。综上所述, TCZ 治疗中重度 RA 患者及难治型 RA 患者可以取得很好的疗效, 不良反应低, 安全性好, 特别对于老年 RA 患者及有共病如糖尿病、冠心病等的 RA 患者, TCZ 治疗的益处大于风险。

2.2 沙利鲁单抗 (Sarilumab)

Sarilumab 是一种新的、具有高灵敏度的、针对 IL-6 受体复合物 α 亚基的人工合成的单克隆抗体, 它具有与多种受体的有效交互, 从而阻断了细胞内的信息传递^[18]。2017 年, Sarilumab 被加拿大卫生部和美国 FDA 正式批准上市, 它有效地改善服用 DMARDs 无法达到良好改善的重度 RA 患者^[19]。Burmester G R 等^[20] 通过比较 Sarilumab 单药治疗与阿达木单抗单药治疗对于因不耐受或反应不足而不应继续接受 MTX 治疗的活动型 RA 患者的疗效和安全性研究中得出, 在 DAS28-ESR 相对于基线变化的主要终点方面, Sarilumab 优于阿达木单抗。GENOVESE 等^[21] 在 Sarilumab 加 MTX 治疗活动性 RA 且对 MTX 反应不足的临床试验中发现, RA 患者应用 Sarilumab 联合 MTX 治疗可取得较好的疗效, 能明显改善 RA 的症状、功能及影像学结果。FLEISCHMANN 等^[22] 人研究纳入对 TNF- α 抑制剂无效或不能耐受的患者 546 例, 研究结果发现对于应用 TNF- α 抑制剂无效的患者, 在治疗过程中, Sarilumab 的整体有效率, 而且安全性也优于 tocilizumab 及其他抗菌药物。Sarilumab 被证明具备良好的抗 DMARDs 作用, Sarilumab 治疗仍可取得满意的效果。试验中副作用表现为粒细胞减少、肝功能损害、皮肤过敏反应及上呼吸道感染, 其中血小板数量下降和丙氨酸转氨酶水平提高是造成治疗停止的两大原因。纪英博等^[23] 研究发现, 与阿达木单抗相比, Sarilumab 对骨重塑的积极作用更大, 并显著降低了急性期反应、滑膜炎和心血管风险的生物标志物。经过对 Sarilumab、阿达木单抗 (单药治疗) 及其他抗菌药物的研究, 发现它们的副作用几乎没有差异, 而且安慰剂组的副作用更为轻微。此外, 在治疗过程中, Sarilumab 的整体有效率、安全性也优于其他药物。但应用 Sarilumab 治疗期间避免使用活疫苗, 会使潜在的感染风险增加。

2.3 西鲁库单抗 (Sirukumab)

Sirukumab 是一种选择性地抑制 IL-6 细胞因子的人类单克隆抗体, 并与受体有很高的亲和力, 可抑制 IL-6 所介导的炎症反应。赵俊轶等^[24] 研究团队采用 meta 分析的方法对 Sirukumab 治疗 RA 的临床试验进行了评估, 分析

Sirukumab 治疗类风湿关节炎疗效和安全性, 研究中发现其对 ACR20、ACR50、ACR70、DAS28-CRP < 2.6 、SF-36PCS、SF-36MCS 的治愈率都优于对照组, 而且治愈率也更为稳定 ($P < 0.05$)。研究表明, 与对照组相比, Sirukumab 治疗的 HAQ-DI、CDAI、SDAI 水平都低于对照组。此外, Sirukumab 治疗中出现的不良反应患者均可耐受, 副作用主要为心血管不良事件、胃肠穿孔、鼻咽炎和上呼吸道感染, 在发生率方面, Sirukumab 组和安慰剂组比较均无差异。但在总不良反应、严重不良反应、严重感染、注射部位反应以及因不良反应终止试验的发生率方面, Sirukumab 组稍高于安慰剂组。但总的来说, Sirukumab 治疗 RA 是安全有效的。Aletaha D 等^[25] 人对 878 例 RA 患者进行一项临床试验, 其中 523 例 (约占 60%) 患者接受过包括 TNF- α 抑制剂在内的 2 种或 2 种以上生物制剂的治疗, 结果显示, 在 TNF- α 抑制剂和其他生物制剂治疗效果不佳或无法耐受的 RA 患者中, Sirukumab 的两种给药方案 (50mg, 每 4 周 1 次或 100mg, 每 2 周 1 次) 均可显著改善患者的症状体征。在日本开展的一项评价 Sirukumab 的安全性和有效性 III 期临床研究结果显示, 在 TNF- α 抑制剂和其他生物制剂治疗效果不佳或无法耐受的 RA 患者中, Sirukumab 的两种给药方案 (50mg, 每 4 周 1 次或 100mg, 每 2 周 1 次) 都能够明显缓解 RA 患者的症状体征, 且患者对于经 MTX 治疗效果不佳的 RA 患者, Sirukumab 以上两种给药方案治疗 52 周的效果与剂量呈相关性, 且所有病人都没有出现严重的副作用, 并且对药物的适应能力都很强^[26]。Tanaka Y 等^[27] 人发现在日本开展的一项有关 Sirukumab 治疗经 TNF- α 抑制剂治疗效果不佳或无法耐受的 RA 患者的 III 期临床试验, 结果表明, 当 Sirukumab 治疗持续 24 周到 52 周之间时, RA 病人的症状都会得到显著的缓解, 然而少数病人仍会出现中性粒细胞、血小板、血红蛋白以及白细胞计数的下降, 谷丙转氨酶和谷草转氨酶的升高, 这些不良反应对于 RA 病人来说是一大挑战。在使用 Sirukumab 治疗疾病的过程中, 我们必须特别留意可能出现的副作用。虽然 Sirukumab 能有效达到 ACR20、ACR50、ACR70 等终点, 且副作用的出现概率很小, 但是我们还是希望通过更多的研究来更好地验证这种治疗方法的安全性。

2.4 奥洛珠单抗 (Olokizumab)

Olokizumab 是一种针对 IL-6 的有效的人工合成抗体, 具有广泛的应用前景。Ho LY 等^[28] 研究比较了 olokizumab、TZT、和 sarilumab 在对 MTX 不耐受或应答不足的 RA 患者中的相对疗效和安全性。试验中副作用表现为粒细胞减少、肝功能损害及上呼吸道感染, 但大多数病情都为轻度, 试验中副作用发生率与其他同类抗风湿药物类似, 没有存在很明显的差别。Abuelazm M^[29] 等在一项系统评价、成对和网络荟萃分析, 得出 olokizumab 与 MTX 一起用于肿瘤坏死因子抑制剂不耐受的 RA 患者时有效且具有可接受的安全性。Feist

E 等^[30] 在一项随机临床试验中发现 olokizumab 与 MTX 联合使用的长期安全性和耐受性保持稳定, 这支持 olokizumab 作为活动性 RA 患者的治疗选择。Smolen J S 等^[31] 在一项为期试验中发现接受 MTX 维持治疗的 RA 患者中, 在 12 周时产生 ACR20 反应方面, Olokizumab 优于安慰剂且不劣于阿达木单抗。Lee Y H 等研究发现^[32] olokizumab 治疗 RA 患者的有效性和安全性进行了荟萃分析, 结合随机对照试验的直接和间接证据, 以检查每 2 季度或 4 周静脉注射 64mg/kg 剂量的 olokizumab 给 RA 患者的有效性和安全性, 结果得出 olokizumab 是治疗活动性 RA 的有效且耐受性良好的药物。Lisitsyna T A 等^[33] 研究发现 olokizumab 它既可以缓解 RA 的临床表现, 还可以预防与 RA 相关的全身性副作用, 例如抑郁、焦虑、疲劳、嗜睡等表现。

3 总结与展望

IL-6/IL-6R 拮抗剂药物的出现, 给 RA 患者治疗方案带来新的选择, IL-6/IL-6R 拮抗剂药物作为一类治疗 RA 领域新药物, 其疗效并不逊色其他药物, 尤其是对难治和重症 RA 患者。因此, 我们可以预见 IL-6/IL-6R 拮抗剂药物将在未来的类风湿关节炎治疗领域发挥关键作用, 但对于 RA 患者怎样个体化使用 IL-6/IL-6R 拮抗剂, 降低不良反应发生, 是我们值得深思的问题。

参考文献:

- [1] Kobayashi Y, Kobayashi H, Giles J T, et al. Association of tocilizumab treatment with changes in measures of regional left ventricular function in rheumatoid arthritis, as assessed by cardiac magnetic resonance imaging[J]. *Int J Rheum Dis*, 2016, 19(11): 1169-1174.
- [2] McInnes I B, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(23): 2205-2219.
- [3] 聂明明. 类风湿关节炎患者的血清 IL-6 水平以及与骨质疏松的相关性[J]. *中国现代医生*, 2021, 59(3): 77-80.
- [4] Damoiseaux J. The IL-2 - IL-2 receptor pathway in health and disease: The role of the soluble IL-2 receptor[J]. *Clin Immunol*, 2020(218): 108515.
- [5] 孟静楠, 赵韵琦, 张伦军, 等. 类风湿关节炎患者外周血 25 羟基维生素 D、白介素-6 的表达[J]. *中国临床研究*, 2022, 35(2): 190-193.
- [6] 李岩昇, 张卫婷. IL-6: TNF- α 之后的类风湿关节炎治疗关键靶点[J]. *生物工程学报*, 2017, 33(1): 36-43.
- [7] 范星宇, 洪梦琴, 杨敏. IL-6 与类风湿关节炎的关系及作用机制的研究进展[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2019, 19(86): 65-69.
- [8] 刘昱廷, 曾令伟, 王柠柠. 托珠单抗联合塞来昔布对中重度类风湿关节炎患者炎症反应的影响研究[J]. *中国处方药*, 2023, 21(7): 103-106.
- [9] 苏哲, 张宁. 托珠单抗治疗中重度类风湿关节炎的临床研究[J]. *实用药物与临床*, 2019, 22(5): 526-529.
- [10] 黄煜鹏, 刘钢. 托珠单抗治疗难治性类风湿关节炎的疗效与安全性[J]. *华西医学*, 2017, 32(7): 988-992.
- [11] 张敏, 谭霞, 马艳, 等. 托珠单抗联合 cDMARDs 治疗难治性类风湿关节炎的疗效及安全性评估[J]. *中华疾病控制杂志*, 2018, 22(2): 211-214.
- [12] Kang S, Tanaka T, Narazaki M, et al. Targeting Interleukin-6 Signaling in Clinic[J]. *Immunity*, 2019, 50(4): 1007-1023.
- [13] 王圣. 托珠单抗治疗类风湿关节炎的疗效及安全性评价[D]. 济南: 山东大学, 2020.
- [14] 汪达青, 朱珈璇, 王芳, 等. 托珠单抗联合 MTX 治疗类风湿关节炎患者细胞免疫指标变化特点[J]. *临床检验杂志*, 2023, 41(02): 132-135.
- [15] 杜勤, 徐红娣. 托珠单抗对类风湿关节炎患者疗效、免疫球蛋白及辅助性 T 细胞水平的影响[J]. *药学实践杂志*, 2020, 38(1): 71-73.
- [16] Kondo N, Fujisawa J, Endo N. Subcutaneous Tocilizumab Is Effective for Treatment of Elderly-Onset Rheumatoid Arthritis[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2020, 251(1): 9-18.
- [17] Specker C, Aringer M, Burmester G R, et al. The safety and effectiveness of tocilizumab in elderly patients with rheumatoid arthritis and in patients with comorbidities associated with age[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2022, 40(9): 1657-1665.
- [18] 张建忠. 2017 年 5 月 FDA 批准新药概况[J]. *上海医药*, 2017, 38(13): 79-80.
- [19] Genovese M C, Fleischmann R, Kivitz A J, et al. Sarilumab Plus Methotrexate in Patients With Active Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III Study[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67(6): 1424-1437.
- [20] Burmester G R, Lin Y, Patel R, et al. Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomised, double-blind, parallel-group phase III trial[J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(5): 840-847.
- [21] Genovese M C, Fleischmann R, Kivitz A J, et al. Sarilumab Plus Methotrexate in Patients With Active Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III Study[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67(6): 1424-1437.
- [22] Fleischmann R, van Adelsberg J, Lin Y, et al. Sarilumab and Nonbiologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Active Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response or Intolerance to Tumor Necrosis Factor Inhibitors[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2017, 69(2): 277-290.
- [23] 纪英博, 闫荟羽, 张杰, 等. Sarilumab 治疗类风湿关节炎进展[J]. *中南药学*, 2018, 16(10): 1400-1403.
- [24] 赵俊轶, 宁红, 唐瑜莹, 等. IL-6 抑制剂 Sirukumab 治疗类风湿关节炎疗效和安全性的 meta 分析[J]. *中国现代应用药学*, 2020, 37(1): 60-68.
- [25] Aletaha D, Bingham C R, Tanaka Y, et al. Efficacy and safety of

- sirukumab in patients with active rheumatoid arthritis refractory to anti-TNF therapy (SIRROUND-T): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multinational, phase 3 study[J]. *Lancet*,2017,389(10075):1206-1217.
- [26] Takeuchi T, Yamanaka H, Harigai M, et al. Sirukumab in rheumatoid arthritis refractory to sulfasalazine or methotrexate: a randomized phase 3 safety and efficacy study in Japanese patients[J]. *Arthritis Res Ther*,2018,20(1):42.
- [27] Tanaka Y, Takeuchi T, Harigai M, et al. Efficacy and safety of sirukumab in Japanese patients with active rheumatoid arthritis who were refractory or intolerant to anti-tumor necrosis factor therapy: Subgroup analysis of a randomized, double-blind, multicenter, phase 3 study (SIRROUND-T)[J]. *Mod Rheumatol*,2019,29(2):306-313.
- [28] Ho L Y, Gyu S G. Comparison of the efficacy and safety of tocilizumab, sarilumab, and olokizumab in patients with active rheumatoid arthritis: a network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Z Rheumatol*, 2024,83(1):97-106.
- [29] Abuelazm M, Ghanem A, Mahmoud A, et al. The efficacy and safety of olokizumab for rheumatoid arthritis: a systematic review, pairwise, and network meta-analysis[J]. *Clin Rheumatol*, 2023,42(6):1503-1520.
- [30] Feist E, Fleischmann R M, Fatenejad S, et al. Olokizumab plus methotrexate: safety and efficacy over 106 weeks of treatment[J]. *Ann Rheum Dis*,2024.
- [31] Smolen J S, Feist E, Fatenejad S, et al. Olokizumab versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis[J]. *N Engl J Med*, 2022,387(8):715-726.
- [32] Lee Y H, Song G G. Comparison of the efficacy and safety of olokizumab at different dosages in patients with active rheumatoid arthritis: a network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Z Rheumatol*, 2024,83(1):107-114.
- [33] Lisitsyna T A, Abramkin A A, Veltishchev D Y, et al. Efficacy of Olokizumab against Comorbid Depressive Disorder in Patients with Rheumatoid Arthritis: Preliminary Results of the Study[J]. *Dokl Biochem Biophys*, 2024,517(1):195-206.