

# JAK3 抑制剂托法替尼治疗类风湿关节炎研究进展

王小芳

陕西省西安 630 医院质控科 陕西西安 710089

〔摘要〕类风湿关节炎, 属于一种自身免疫性疾病, 这种疾病的发病机制和措施一直是目前研究热点。随着最近几年研究方式和目标的转化, 其研究着重点也逐渐试着从细胞内信号转导通路寻找治疗措施, 同时也取得了一定的成果。根据相关研究成果显示, JKA/STAT 信号转导通路在类风湿关节炎疾病中有着不可替代的突出作用; 而针对托法替尼这种新型口服药物, 在使用时能够选择性的对细胞内 JAK3 信号转导通路进行抑制, 并且控制其中 CD4<sup>+</sup> 细胞的增值, 这样就可以更好的阻断白细胞介素 (IL)-17 等细胞因子的合成与分泌, 同时还能很好的保障类风湿关节炎患者滑膜成纤维细胞不会增值以及软骨组织不会再次受到破坏等。并且, 相关研究证实托法替尼可以很好的减少类风湿患者关节炎不良症状的出现, 并且不会存有不良反应。

〔关键词〕托法替尼; JAK3 抑制剂; 类风湿关节炎; 措施研究

〔中图分类号〕R593.22 〔文献标识码〕A 〔文章编号〕2095-7165 (2022) 10-174-02

类风湿关节炎这种自身免疫性疾病, 其突出特征就是慢性进行性、关节滑膜炎对称性、破坏性关节病变。现阶段社会各医疗机构针对类风湿关节炎发病机制以及相关治疗措施都处于不断研究发展阶段, 其中大部分的研究工作都尝试从细胞内信号转导通路、细胞因子等多种不一样的途径来寻找更高效的治疗方式, 希望能取得较为突出的成果进展。比如从 1980 年就开始临床使用的甲氨蝶呤, 在对类风湿关节炎进行治疗时就取得了突破性成果; 而作为首个被制造出来的肿瘤坏死因子生物抑制剂, 在 2000 年时被应用到类风湿关节炎治疗中也取得了很好的成果, 这种抑制剂也被称作为 TNF 抑制剂: 其主要作用是对 T 细胞、B 细胞等免疫细胞体进行干扰, 同时抑制炎性细胞因子的产生。相关数据显示, 大多数的类风湿关节炎患者对于甲氨蝶呤的治疗过程都不存在敏感现象, 这也为其在后期临床治疗工作时提供了全新的治疗思路。而目前所使用的类风湿关节炎治疗药物基本都是以 TNF 抑制剂为主, 这类药物不管是在单独使用还是与甲氨蝶呤药物配合使用都取得了非常不错疗效。但是也要少数患者对这种药物没有明显反应, 或者是有不良症状。

最近几年, 各种研究项目都在不断的进行深入分析, 目的就是寻找到效益更高的免疫抑制药物, 也能保障类风湿关节炎治疗效果, 其中, 激酶 JAK/ 信号转导与转录激活因子 STAT 信号转导通路正是现阶段各研究项目中治疗类风湿关节炎的新方向。而托法替尼作为其中较为先进的一种口服小分子 JAK3 抑制剂, 近期在类风湿关节炎临床实验中已经取得了较为良好的效果。对此, 本文对 JAK3 抑制剂托法替尼治疗类风湿关节炎研究进展进行分析。

## 一、托法替尼治疗机制

目前使用的大部分免疫抑制剂作用的靶标分子组织分布都过于广泛, 选择性不理想, 容易出现多种不良毒性反应。JAK3 特异性分布在淋巴系统, 但和同组 JAK2 有着较强同源性, 结构功能也相似, 现 JAK3 抑制剂可以抑制 JAK2 的各种不良反应; 但对 JAK2 抑制会造成其造血系统功能障碍。所以, 需要进一步优化, 以此来提高 JAK3 抑制剂作用选择性<sup>[1]</sup>。

托法替尼是新研究出的一种 JAK3 抑制剂, 其选择性抑制作用得到极大提高。而相关研究机构也针对托法替尼的立体

化学结构进行了深度研究, 目的是抑制 JAK3 磷酸化, 进一步导致转录激活因子磷酸化受阻, 导致下游炎性细胞因子合成受到抑制<sup>[2]</sup>。虽然对托法替尼药物作用和抑制机制掌握不全面, 但是可以充分确定其对 JAK3、JAK1 有良好阻断效果, 同时也可以确定此类药物抑制 IL-6 等信号转导通路等。通过酶活性抑制试验可以看出, 托法替尼对 JAK3 的板书抑制浓度为 1.6nM, 对 JAK3 的 IC50 是一同检测的八十多种激酶的近 1000 倍; 结果表明, 托法替尼对 JAK3 以及家族的抑制作用有着极高的选择性与特异性。同时研究数据还显示托法替尼对 JAK3 的抑制作用要明显强于 JAK2, 检测托法替尼对转录激活因子磷酸化的抑制作用也较为明显, 托法替尼抑制 JAK1/JAK3 调节的转录激活因子磷酸化的 IC50 为 25-60nM<sup>[3]</sup>。

## 二、托法替尼临床研究现状

从三期临床试验研究中分析可以看出, 其在实验研究中取得的成果还比较良好。

二 a 期: 单药临床试验, 经甲氨蝶呤或肿瘤坏死抑制剂治疗无效的类风湿关节炎患者划分为四组, 分别两天服用不同量托法替尼和安慰剂进行一个半月的治疗。结果显示治疗组与安慰剂组存在明显差异, 进一步证实托法替尼治疗呈现出剂量依赖性, 适当的控制剂量会有良好治疗效果。

二 b 期: 单药临床试验, 剂量梯度变化, 对病情缓解型的抗风湿类药物产生不敏感反应的类风湿关节炎患者被随机划分到安慰剂组、托法替尼不同剂量组、阿达木单抗组, 经过近三个月治疗, 托法替尼治疗患者反应率要高于安慰剂组与阿达木单抗组<sup>[4]</sup>。结果显示, 托法替尼能有效改善重度类风湿关节炎患者临床症状, 安全性较高。

三期: 单药实验, 经 DMARD 至少一种药物治疗失败的类风湿关节炎患者划分到托法替尼不同剂量组, 分别治疗六个月与三个月后, 后给予其安慰剂, 结果显示连续治疗三个月与六个月同剂量安慰剂组治疗差异有显著效果。

三期: 联合实验, 对甲氨蝶呤反应不敏感的类风湿关节炎患者在接受甲氨蝶呤时, 随机附加托法替尼或同剂量安慰剂, 结果显示有显著差异, 但是身体机能效果改善明显。同时, 实验结果也进一步证实托法替尼联合甲氨蝶呤可以快速缓解

(下转第 176 页)

推广应用。引入冬病夏治穴位贴敷理论在对支气管哮喘患者进行治疗时, 入药可选用白芥子、延胡索、细辛、半夏、甘遂、肉桂以及麝香, 共同研磨形成细粉, 加一定比例黄酒与姜汁调整为糊状, 制作半径为 0.8cm 左右, 厚度在 0.5cm 左右的圆饼, 于三伏天进行穴位贴敷, 取穴包括定喘穴、肾腧穴、脾腧穴以及肺腧穴等, 每个穴位贴敷时间在 2.0h 以上, 治疗频率为 2 次/d, 出伏后停止治疗。有研究中应用上述方法对支气管哮喘患者进行治疗, 结果显示患者的咳嗽、喘息以及喘鸣音等症状均有明显改善。从中医角度来看, 支气管哮喘可纳入中医肺虚、肾虚以及脾虚等范畴中, 遵循冬病夏治穴位贴敷理念, 联合相关中药应用, 能够有效抑制肝炎病毒以及流感病毒, 发挥镇静作用, 同时对支气管进行有效扩张, 在祛湿化痰的同时提升药力, 以取得确切的防治效果。

### 3 结语

经分析认为: 冬病夏治穴位贴敷有着扎实的中医基础理论, 现代医学充分肯定其对各类疾病的重要治疗效果, 尤其是通过调节 Th1/Th2 平衡状态以及免疫机制的方式, 发挥对各类疾病的治疗价值。综上所述: 冬病夏治穴位贴敷治疗各类

疾病具有扶正祛邪, 标本兼治的功效, 备受广大患者的信赖与认同, 有良好的社会与经济效益, 值得推广应用。

### [参考文献]

- [1] 洪婷, 陈佳琴. 冬病夏治穴位贴敷及护理干预用于慢性阻塞性肺疾病患者的效果观察[J]. 基层医学论坛, 2022, 26(3):127-129.
- [2] 马璐璐. 冬病夏治穴位贴敷辅助治疗稳定期 COPD 的疗效及对气道重塑分子影响[J]. 全科护理, 2022, 20(8):1092-1095.
- [3] 任永魁, 王秀兰. 清肺汤联合冬病夏治穴位贴敷治疗慢性咳嗽临床观察[J]. 中国药业, 2021, 30(20):93-95.
- [4] 张阳, 丁开方. 基于“冬病夏治”理论下采用穴位贴敷联合针灸治疗慢性咳嗽的临床疗效[J]. 甘肃科技, 2020, 36(19):138-139, 157.
- [5] 王淑锋. 小儿推拿联合冬病夏治哮喘穴位贴敷对哮喘患儿哮喘发作次数的影响[J]. 中医外治杂志, 2020, 29(4):37-38.
- [6] 胡跃. 在采用冬病夏治穴位贴敷治疗后的皮肤损伤中给予预见性护理的效果探究[J]. 养生保健指南, 2020(40):170.

(上接第 173 页)

床上可应用 frizzled 相关蛋白抑制剂进行肝细胞癌的靶向治疗, 具有较好的抗肿瘤治疗效果。硝唑尼特在小鼠动物实验中取得了较好疗效, 其可抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路。因此, 研发作用于 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的药物可以为肝细胞癌患者提供新的靶向治疗方向。

### 5 结语

肝细胞癌患者首选治疗方案为外科手术切除, 早期确诊患者接受手术切除预后较好, 五年生存率高。但实际诊疗时发现丧失手术治疗时机的肝细胞癌患者占比较多, 因此对于该类患者可采取介入治疗、放疗、化疗、靶向治疗等治疗方案。靶向药物治疗是基于分子生物学技术在医疗领域中的应用, 靶向药物在肝细胞癌临床治疗中获得极大发展, 可供选择的治疗药物也较多, 随着医疗保险政策的完善, 可供报销的靶向治疗药物品类也在不断增加, 因此对于晚期肝细胞癌患者, 推荐应用个性化治疗的靶向药物治疗方案, 可结合基因检测选择优势治疗药物, 用以提升临床疗效。

### [参考文献]

- [1] 李清汉, 甄作均, 何尹韬. 肝动脉化疗栓塞联合射频消融和免疫靶向治疗后复发的肝细胞癌患者近远期疗效研究[J]. 实用肝脏病杂志, 2022, 25(05):714-717.
- [2] 苏贺, 李志刚, 王一尧. 肝细胞癌患者靶向治疗期间肝功能衰竭的发生情况及影响因素[J]. 中国医师杂志, 2022, 24(04):622-625.
- [3] 董敏, 吴东昊, 江婷, 吴祥元. 阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗一线治疗肝细胞癌术后复发的临床疗效[J]. 中华消化外科杂志, 2021, 20(S1):5-9.
- [4] 张春双, 蔡靖. 晚期肝细胞癌的分子靶向及免疫检查点治疗[J]. 中西医结合肝病杂志, 2022, 32(04):377-381.
- [5] 曹洪祥, 廖锐, 贺强, 潘龙, 赵益, 王永琛, 黄俊杰, 吴晨锐, 孙锐睿, 黄平. 肝动脉灌注化疗联合免疫靶向治疗在晚期肝细胞癌中的临床疗效[J]. 中华消化外科杂志, 2021, 20(S1):41-44.
- [6] 闪海霞, 朱幼芙, 范崇桂, 张怀宏. Wnt 信号通路对肝细胞肝癌的影响[J]. 广东医学, 2016, 37(04):572-574.

(上接第 174 页)

与改善类风湿关节炎患者临床症状以及体征, 同时能有效为 TNF 抑制剂应答不良患者提供更好治疗措施。

### 三、结束语

综上所述, 现代各研究主体针对类风湿关节炎的研究工作一直都在不断推进, 但是还是有许多关键性问题需要面对解决。比如原始细胞分子如何导致的滑膜炎、怎样根据患者临床症状与生命体征来判断类风湿关节炎发展进程、患者预后都与哪些因素有关系、是否能在基因学方向对基因个体化进行治疗等问题。将细胞信号转导通路为目标的免疫抑制类药物正是现阶段类风湿关节炎治疗研究的重点工作, 并且托法替尼能很好的抑制住细胞内 JAK 信号的转导通路, 特别是在二期、三期临床试验研究过程中可以清晰的看到药物作用导致类风湿关节炎患者临床症状以及体征的减少, 并且没有发现其出现不良毒性反应。这也有力证实了托法替尼药物的

有效性, 但是要想达到远期治疗目标的话还需要更深入的研究以及更多的临床试验数据来分析。

### [参考文献]

- [1] 托法替尼治疗类风湿关节炎的心血管事件和癌症风险——一项随机临床试验[J]. 中华危重病急救医学, 2022, 34(04):406-406.
- [2] 周义翔, 严格, 潘栋辉, 徐宇平, 严俊杰, 王辛宇, 杨敏. N-~(18)F-氟乙基-托法替尼的制备及其在类风湿关节炎显像中的研究[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2022, 42(04):231-236.
- [3] 周仕海, 熊亚群, 陈雅, 罗平. 托法替尼在儿童风湿性疾病中的研究进展[J]. 中国当代儿科杂志, 2022, 24(04):447-453.
- [4] 托法替尼治疗类风湿关节炎的心血管事件和癌症风险: 一项随机临床试验[J]. 中华危重病急救医学, 2022, 34(01):27-27.