

● 综述与进展 ●

JAK 激酶抑制剂在类风湿性关节炎治疗中的研究进展*

庄媛媛 马培 林明宝# 侯琦#

(中国医学科学院协和医学院药物研究所 北京 100050)

关键词: 类风湿性关节炎; JAK 激酶抑制剂; 研究进展

中图分类号: R593.22

文献标识码: A

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2016.01.047

类风湿性关节炎 (Rheumatoid Arthritis, RA) 是临床上常见的炎症性自身免疫性疾病, 全球发病率高达 0.5%~1%^[1], 其主要病理表现为滑膜组织炎性细胞浸润、血管翳形成以及进行性关节软骨和骨破坏, 最终关节畸形甚至功能丧失^[2]。当前, 临床上仍缺少有效的治疗药物, 其治疗则主要以减轻疼痛、缓解症状、控制病情发展为目的, 常用的药物包括非甾体抗炎药 (NSAIDs)、糖皮质激素类、抗风湿药物 (DMARDs) 和生物制剂等。然而, 长期使用 NSAIDs 和糖皮质激素类药物存在较大的毒副作用, 而 DMARDs 起效慢疗程长, 联合 NSAIDs 或糖皮质激素类药物可减轻症状, 但不可逆转关节损伤、不能有效控制病情进展和骨破坏, 且不良反应相对严重。生物制剂则是新型 RA 治疗药物, 可特异性与相应的靶点结合, 起效迅速且作用明显, 但是, 仍有高达 30% 的病人对其药物反应不足^[3]。因此, 研究开发新的 RA 治疗药物仍是 RA 临床治疗的关键任务之一。

JAK/STAT 信号转导通路在 RA 病理生理学过程中的重要作用已受到关注。RA 的发病进展涉及多种炎症细胞和炎症因子。而 JAK/STAT 信号通路对 RA 疾病炎症进程中 T 细胞、B 细胞、巨噬细胞、滑膜细胞和软骨细胞等多种细胞的炎症级联反应、细胞异常状态均有重要的调控作用^[4]。当前, JAK 抑制剂已成为类风湿性关节炎治疗药物研究的热点, 许多小分子抑制剂正在临床前及临床试验研究的各阶段中。为此, 本文就 JAK/STAT 通路在 RA 中的作用机制及其抑制剂的最新进展进行了简要的总结。现报道如下:

1 JAK/STAT 的结构和功能

1.1 JAK 蛋白的结构与功能 JAKs 属于胞内非受体酪氨酸蛋白激酶超家族, 目前发现的有四个成员: JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2。其中 JAK3 仅存在于骨髓和淋巴系统中, 而其他则广泛分布于体内各种组织和细胞中。JAK1 在由二型细胞因子 (如 IFN α/β 、IFN- γ 、IL-10)、 γc 受体亚型 (如 IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15 和 IL-21)、gp130 亚型 (如 IL-6、IL-11、白血病抑制因子、制瘤素 M 和睫状神经营养因子) 和 G-CSF (粒细胞集落刺激因子) 介导的细胞信号转导通路中有重要作用^[5]; JAK2 与 JAK1 和

JAK3 相同, 均可被 γc 家族细胞因子激活, 同时也可以被其他的因子激活如 βc 家族细胞因子、红细胞生成素和促血小板生成素^[6-7]; JAK3 相对于其它的 JAK 激酶的表达更有选择性, 主要是表达于造血细胞, 可选择性的被 γc 家族的细胞因子如 IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15 和 IL-21 所激活^[8], 在免疫炎症性疾病的发生发展中有重要的作用; TYK2 是 JAK 家族中的第一个成员, 可以与细胞因子 IL-12 和 IL-23 家族, I 型 INF (IFN α/β) 家族、IL-6 家族和 IL-10 家族受体相结合来参与细胞信号转导^[9], 抑制 TYK2 活性或许能成为没有广泛抑制的自身免疫性疾病的有效治疗方案^[10]。如图 1, JAK 家族成员从 C 末端到 N 末端依次拥有 7 个同源结构域 (JAK homology domain, JH): JH1 为激酶区, 编码蛋白激酶功能; JH2 为激酶样区或是伪激酶区, 对 JH1 的活性起调节作用; 而 JH3-JH7 为非编码功能域, 但能调节 JAK 与受体的结合^[11]。

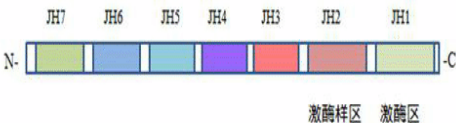


图 1 JAK 的基本结构

1.2 STAT 蛋白的结构与功能 STAT 蛋白家族中有 7 个成员, 分别是 STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5A、STAT5B 及 STAT6, 广泛分布于机体的组织和细胞当中, 具有相同的基本结构 (图 2), 从 N 端到 C 端共有 6 个区域, 其中, N 末端区为 STAT 结合区, 为 STAT 形成二聚物的部位, 可与其他转录因子结合; DNA 结合区调节 STAT 与靶基因调控区 DNA 的结合; SH2 区的功能是识别特异性的受体酪氨酸激酶区域, 与活性 JAK 协同促进 STAT 二聚体形成; 转录活性区主要是调控转录反应。JAKs 和 STATs 之间相互作用在细胞因子信号传递中起着重要作用。JAKs 选择性结合到 I 和 II 型细胞因子的膜近端结构域、磷酸化细胞因子受体并诱导多种 STAT 家族信号蛋白的招募, 进而直接调控转录因子的基因表达^[12]。

* 基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (编号: 81473398); 协和青年基金资助项目 (编号: 3332015163); 国家科技重大专项“重大新药创制”十二五项目 (编号: 2012ZX09301002001002 与 2012ZX09501); 天然药物活性与功能国家重点实验室开放课题 (编号: GTZK201407)

通讯作者: 林明宝, E-mail: mingbaolin@imm.cams.cn; 侯琦, E-mail: houq@imm.ac.cn



图 2 STAT 的基本结构

2 JAK/STAT 信号通路在 RA 疾病进程中的作用

RA 是一种由多种细胞因子参与介导的慢性炎症性疾病,参与其致病过程的关键细胞因子有干扰素 (IFN)- α 、IFN- β 及白介素 (IL)-6、7、10、12、15、21、23、1、17、18,转化生长因子(TGF- β)和肿瘤坏死因子 (TNF)等,其中大部分都是通过 JAKs 通路激活促炎症反应基因的表达。在 RA 发病过程中, JAK/STAT 处于激活状态。在 RA 患者血浆中的 IL-6 增加的水平与 CD4⁺T 细胞和单核细胞中 STAT3 磷酸化水平相关,也就是 IL-6 可以使 RA 患者的 STAT3 磷酸化水平升高^[13]。Kiyoshi Migita 等证明了 JAK 抑制剂 CP690550 通过调节 JAK/STAT 信号通路抑制了类风湿关节炎滑膜细胞中制瘤素诱导的 IL-6 产生。

JAK/STAT 信号通路是重要的细胞内信号转导通路,它参与调控多细胞的生存、增殖、分化、活化、凋亡及功能发挥。促炎细胞因子、抗炎细胞因子或生长因子与细胞的特定膜结合受体相互作用后 STATs 被激活,应答基因转录,介导炎症和 RA 的发生发展^[14]。JAK/STAT 信号转导通路涉及 IFNs(α , β , γ) 大多数白介素以及其它细胞因子和内分泌因子,如 EPO、TPO、GH、制瘤素 M、白血病抑制因子、GM-CSF 和 PRL 等^[15]。有研究表明,IL-2、IL-6、IL-21、IFNs 及 GM-CSF 等在 RA 的滑膜细胞和滑膜组织中水平明显升高,这些因子可通过不同的途径

激活 JAK/STAT 信号通路^[16-17]。如图 3 所示,JAKs 作为细胞内的激酶,在细胞因子或生长因子与膜受体相互作用后介导生化信号的产生,从而影响细胞免疫介导反应。当细胞表面的受体和相应的配体(如 IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-15 等)结合后,形成同源或异源二聚体,使细胞质内的 JAKs 相互磷酸化而被激活,磷酸化受体酪氨酸残基,而 STATs 通过 Src SH2 结构域将 STAT 补位到受体复合物的酪氨酸磷酸化特异位点,JAKs 接近 STATs 并使 STAT 的一个羟基酪氨酸磷酸化,从而激活 STAT。活化后的 STAT 与受体分离,形成同源二聚体或异源二聚体,转到细胞核,与 DNA 上的特定调节序列结合,调节基因转录^[18]。

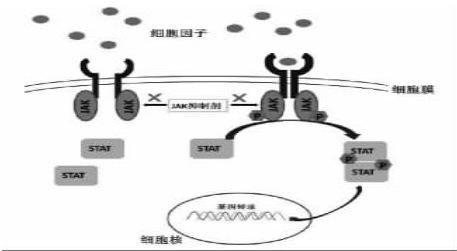


图 3 JAK/STAT 胞内信号转导示意图

3 JAK 抑制剂在 RA 治疗中的研究进展

以 JAK 为靶点,开发 JAK 抑制剂已成为众多国际医药公司的研发热点。目前,已有多个 JAK 抑制剂处在临床研究和应用的各个阶段。本部分分别对用于 RA 治疗的选择性 JAK 抑制剂和非选择性 JAK 抑制剂进行简要总结。

3.1 非选择性 JAK 抑制剂 查阅文献报导以及相关临床研究数据库,如表 1 所示,获得 10 个用于 RA 治疗的非选择性 JAK 抑制剂信息。

表 1 用于 RA 治疗的非选择性 JAK 小分子抑制剂

名称	结构	靶点	开发现状	研发公司
Tofacitinb(CP690550)		JAK1,JAK2,JAK3	已上市	Pfizer
Baricitinib(INBC-28050)		JAK1,JAK2	III期临床	Incyte/Lily
Peficitinib(ASP-015K)		JAK1,JAK3	II 期临床	Astellas,Janssen
SB1578		JAK2 ,FLT3,c-Fms	I 期临床	S*Bio Pte Ltd
JTE-052	-----	JAK1,JAK2	临床前	Japan Tobacco Inc.
UR-67767	-----	JAK1,JAK2,JAK3	临床前	Palau Pharma
SD-900	-----	JAK1,JAK2,JAK3	临床前	Auspex
DNX-04042	-----	JAK1,JAK3	临床前	Dynamix
INCB028059	-----	JAK1,JAK2,JAK3	临床前	Incyte
CT-1578	-----	JAK2, Flt3, c-Fms	终止	Cell Therapeutics

3.1.1 Tofacitinib (CP690550) 由辉瑞公司研发, 于 2012 年 11 月被美国 FDA 批准用于 MTX 反应不足或不耐受的中重度 RA 患者的第一个口服有效的 JAK 抑制剂。Tofacitinib 是非选择性 JAK 抑制剂, 但对 JAK3 具有较高的选择性抑制作用, 且对 JAK3 (IC₅₀=1 nM) 的抑制活性分别是 JAK1 (IC₅₀=112 nM) 和 JAK2 (IC₅₀=20 nM) 的 110 倍和 20 倍^[19]。Tofacitinib 可阻止干扰 Th2 和 Th17 的分化, 抑制 IL-22、IL-17、IL-23 和 I 型 IFN 等的表达^[20-21], 抑制 JAK2 介导信号转导通路, 在体内引起贫血、血小板减少、中性粒细胞减少等血液系统相关的疾病^[22]。临床研究结果表明, 受试者以每两天 5-15mg 的剂量服用 Tofacitinib 4-48 周, 可有效治疗 RA^[23]。而且, III 期临床调查研究结果也表明, 5mg 和 10mg 剂量组 Tofacitinib 对 RA 的有效性, 但是, 接受高剂量的患者表现出了毒副作用^[24], 包括感染、结核、肿瘤、贫血、肝损伤及胆固醇增加等。为此, 欧洲药品管理局人用药品委员会 (CHMP) 综合考虑 Tofacitinib 的有效性及其不良反应等方面因素^[25-26], 未批准其在欧洲上市。

3.1.2 Baricitinib (INBC-28050) 由 Incyte 和 Lilly 公司联合开发, 主要用于治疗 RA、银屑病和糖尿病性肾病, 可显著抑制 JAK1 和 JAK2, 对 JAK1 (IC₅₀=5.9 nM) 和 JAK2 (IC₅₀=5.7 nM) 的抑制作用是 TYK2 (IC₅₀=53 nM) 的 10 倍及 JAK3 (IC₅₀=560 nM) 的 100 倍^[27]。一个 52 周的扩展临床研究结果^[28]表明, Baricitinib 在每日 2 次、每次 2~4 mg 的剂量给药可明显改善 RA 症状, 减少侵蚀和关节腔狭窄, 并且没有机会感染和其它严重的不良反应^[29-31]。目前, Baricitinib 的关键 III 期临床研究已经完成, 研究数据显示, Baricitinib 给药组 ACR20 反应率明显高于安慰剂组^[32]。可见, Baricitinib 可能成为继 Tofacitinib 之后上市的用于 RA 治疗的 JAK 抑制剂类药物。

3.1.3 Peficitinib (ASP-015K) 是 Astellas 和 Janssen 共同研发的 JAK 抑制剂。Astellas 的抑制剂 Peficitinib 在 2009 年 12 月开始其 I 期临床研究。2012 年 10 月 Janssen 在牛皮癣病人 II a 期临床研究成功后获得除日本外的全球开发和商业化的权利。Peficitinib 是 JAK1 和 JAK3 的选择性抑制剂, 在 EPO 诱导的白血病细胞增殖中其对 JAK1 和 JAK3 的选择性是 JAK2 的 14 倍。其能有效抑制佐剂诱导的大鼠关节炎^[33], 且 II 期临床研究数据显示其对类风湿关节炎病人也是有效的。

3.1.4 SB1578 是新加坡 S*Bio Pte Ltd. 公司开发用于治疗 RA 的新型口服 JAK2 小分子抑制剂, 其对 JAK2 (IC₅₀=46 nM) 比对 TYK2 (IC₅₀=230 nM) 的抑制活性强的 5 倍, 也比 JAK1 和 JAK3 高 60

倍, 同时对参与 RA 发病的 FLT3 和 c-Fms 也有很强的抑制活性。SB1578 可同时阻断这 3 种激酶及其下游的信号通路, 进而改善 RA 症状^[34]。它不仅可以阻滞关节炎的发生, 还可以有效改善二型胶原诱导的关节炎小鼠软骨损伤和骨吸收。SB1578 可以减轻炎症反应阻止巨噬细胞和中性粒细胞的浸润, 从而减轻关节症状^[35]。

3.1.5 JTE-052 是由 Japan Tobacco Inc. 研发的 JAK 小分子抑制剂。它可抑制 JAK1 (IC₅₀=2.8 nM) 和 JAK2 (IC₅₀=2.6 nM), 分别是对 JAK3 (IC₅₀=13 nM) 和 TYK2 (IC₅₀=58 nM) 的 5 倍和 20 倍。研究表明, 在大鼠 CIA 模型和 AIA 模型上, JTE-052 可明显抑制关节炎症和关节损伤, 并可改善 AIA 大鼠运动机能和疼痛过敏^[36]。

3.2 选择性 JAK 抑制剂 当前正在研究的选择性 JAK 抑制剂总结如表 2。

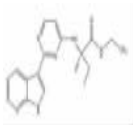
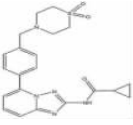
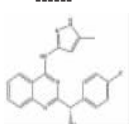
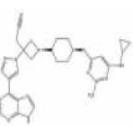
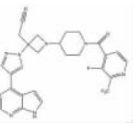
3.2.1 Decernotinib (VX-509) 由 Vertex 公司研发。Decernotinib 具有很强 JAK3 的选择性抑制作用, 其 Ki 值为 2.5 nM^[37]。该药物在 2008 年 10 月开始了其 I 期临床实验, 并在 2013 年年中完成了 II b 期临床研究。研究数据显示: 其对患者 ACR 及疾病活动指数的评价均有明显的剂量依赖效应, 且受试者对 Decernotinib 表现出了很好的耐受性, 最常见的不良反应是头疼, 与安慰剂对比的感染率有所增加, 增加 6.5%^[38]。

3.2.2 Filgotinib (GLPG0634) 由 Galapagos 公司研发的选择性 JAK1 抑制剂, 用于治疗类风湿关节炎和克罗恩氏病。Van 等研究表明^[39], Filgotinib 可明显抑制胶原诱导的关节炎疾病进程, 且具有很好的剂量依赖性。2013 年, 美国风湿病学会会议上首次报道 Filgotinib 通过体内代谢物活性增强来对类风湿关节炎起治疗作用^[40], 其对 MTX 不敏感的 36 例 RA 患者临床试验结果显示, Filgotinib 给药组相对于安慰剂组可实质性改善 ACR20 和 DAS28 评分, 并表现出良好的耐受性^[41]。目前, Filgotinib 处于 II 期临床实验研究当中。

3.2.3 ABT-494 由 AbbVie 开发的第二个 JAK 抑制剂, 可选择性抑制 JAK1, 比对 JAK2 的选择性高出 74 倍, 被称为第二代抑制剂。ABT-494 用于抗 TNF 治疗无效的 RA 患者的 II 期临床实验在 2013 年开始^[42]。BAT-494 可通过与 ATP 结合位点外的其他区域相互作用来提高对 JAK1 的选择性, 并且相比抗关节炎剂量的 Tofacitinib, 并未见其影响红细胞生成素信号和外周自然杀伤细胞的计数。

3.2.4 AC430 是 Abmit 公司开发用于治疗以 RA 为主的多发性炎症和自身免疫性疾病的 JAK2 小分子抑制剂。AC430 可以选择性的抑制 JAK2 的活性 (IC₅₀=68 nM)。临床前研究显示, AC430 可以明显

表 2 用于 RA 治疗的选择性 JAK 小分子抑制剂

名称	结构	靶点	开发现状	研发公司
Decemotinib (VX-509)		JAK3	III期临床	Vertex Phama
Filgotinib (GLPG0634)		JAK1	II 期临床	Galapagos,Abbvie
ABT-494 AC430		JAK1 JAK2	II 期临床 I 期临床	AbbVie Ambit Bioscience
INCB047986		JAK1	I 期临床	Incyte
INCB039110		JAK1	终止	Incyte
R348 DNX-04042 PF-956980 CEP-33779		JAK3 JAK3 JAK3 JAK1	I 期临床 临床前 临床前 临床前	Rigel Pharmaceuticals Dynamix Pfizer -----

抑制小鼠 CIA 的炎症反应、血管翳形成及软骨损伤,且未见严重的毒副反应,通过作用于干扰血小板生成素刺激的 JAK2/pSTAT5 信号通路,抑制 STAT5 的磷酸化,进而产生抗炎作用^[43]。I 期临床研究报道,其临床实验表现出很好的剂量依赖性且未有明显的不良反应,但具体数据结果尚未公布。

3.2.5 INCB039110 和 INCB047986 均为 Incyte 研发的 JAK1 的抑制剂。INCB039110 用于治疗 RA、骨纤维化和牛皮癣,在大鼠佐剂关节炎模型上,表现出很好的抗关节炎活性,且未影响 EPO 诱导刺激的网织红细胞^[44]。INCB039110 有良好的耐受性,在前期该化合物主要用于 RA 的治疗研究上,但在 2013 年 Incyte 公司宣布出于战略上的考虑,将 INCB039110 的适应症主要定位为肿瘤。其同系物 INCB047986 用于治疗 RA 的 II 期临床试验于 2014 年开始,目前还未见更多的结果公布。

3.2.6 R348 是 Rigel Pharmaceuticals 公司开发的口服 JAK3 小分子抑制剂,其对 syk 激酶也有明显的抑制活性,并且具有很好的药动力学和生物活性^[45]。目前还未见更多的该药物相关报道。

3.2.7 DNX-04042 是 Dynamix 研发的 JAK3 小分子抑制剂。其对 JAK3 的选择性是 JAK2 的 1500 多倍,主要是用于自身免疫性疾病和血液病学的恶性肿瘤。在 2013 年,Dynamix 宣布将与 CleveXel 合作,其将致力于 RA 治疗的研究。

4 总结与展望

当前,JAK 抑制剂研发前景看好,是国际各大医药公司关注的热点。由于 JAK/STAT 信号转导通路介导机体多种生理学过程,对免疫过程起多向调控作用,JAK 激酶抑制在疾病治疗的同时,也产生由于广泛抑制所带来的不良反应,如增加毒性和高胆固醇、感染等副作用的风险^[46]。所以,单一 JAK 靶点抑制剂更为被关注,目前的研究主要集中于靶点 JAK1、JAK2 和 JAK3 的选择性抑制剂的研发。

此外,RA 进程中 IL-23 是一个关键因子。它参与了 IL-17 诱导的 TH17 T 细胞产生及分化。IL-23 受体是干预 RA 的主要潜在靶点,而它受到 TYK2 的调控。当前 TYK2 的选择性抑制剂研发远远少于其他三类抑制剂,因此新型 TYK2 抑制剂也是 JAK 激酶抑制剂研发的一个新方向。但是,关于 JAK 激酶多靶点抑制对 RA 病情控制是否更为有效,在研究中还广受争论。许多选择性 JAK 激酶抑制剂在后续研究中报道也作用于其他靶点,其多靶点被抑制产生的副作用在研究中倍受关注和控制。

综上所述,RA 是一种炎症性自身免疫性疾病,由 JAK 介导的多种炎性细胞因子转导通路参与了 RA 的发展。开发 JAK 抑制剂阻断 JAK/STAT 信号转导通路,可以有效的缓解 RA 症状,并有助于的深入了解 RA 的发病机制,为 RA 治疗药物的发展提供新的思路。同时,JAK 抑制剂也或可成为 RA 的主

要治疗药物,为 RA 患者的治愈提供新的希望。

参考文献

- [1]Galligan CL,Siminovitch KA,Keystone EC,et al.Fibrocyte activation in rheumatoid arthritis[J].RHEUMATOLOGY,2009,49(4):640-651
- [2]McInnes IB,Schett G.The pathogenesis of rheumatoid arthritis [J]. New Engl J Med,2011,365(23):2205-2219
- [3]Malemud CJ,Blumenthal DE.Protein kinase small molecule inhibitors for rheumatoid arthritis:Medicinal chemistry/clinical perspectives[J].World J Orthop,2014,5(4):496
- [4]Malemud CJ.The Small Molecule Inhibitor of Protein Kinase Revolution for the Treatment of Rheumatoid Arthritis [J]. 2015,163-179
- [5]Rodig SJ,Meraz MA,White JM,et al.Disruption of the Jak1 gene demonstrates obligatory and nonredundant roles of the Jaks in cytokine-induced biologic responses[J].CELL,1998,93(3): 373-383
- [6]Kisseleva T,Bhattacharya S,Braunstein J,et al.Signaling through the JAK/STAT pathway, recent advances and future challenges [J]. GENE,2002,285(1):1-24
- [7]Levy DE,Darnell JE.Stats:transcriptional control and biological impact[J].Nat Rev Mol Cell Biol,2002,3(9):651-662
- [8]Leonard WJ,O'Shea JJ.Jaks and STATs:biological implications* [J]. Annu Rev Immunol,1998, 16(1):293-322
- [9]Strobl B,Stoiber D,Sexl V,et al.Tyrosine kinase 2 (TYK2) in cytokine signalling and host immunity [J].Front Biosci (Landmark Ed), 2010,16:3214-3232
- [10]Sohn SJ,Barrett K,Van Abbema A,et al.A restricted role for TYK2 catalytic activity in human cytokine responses revealed by novel TYK2-selective inhibitors[J].J Immunol Res,2013,191(5):2205-2216
- [11]Menet CJ,Mammoliti O,López-Ramos M.Progress toward JAK1-selective inhibitors[J].Future Med Chem,2015,7(2):203-235
- [12]Tanimoto A,Ogawa Y,Okai C,et al.Pharmacological properties of JTE-052: a novel potent JAK inhibitor that suppresses various inflammatory responses in vitro and in vivo[J].Inflamm Res,2015,64 (1):41-51
- [13]Isom'ki P,Junttila I,Vidqvist K,et al.The activity of JAK-STAT pathways in rheumatoid arthritis:constitutive activation of STAT3 correlates with interleukin 6 levels [J].RHEUMATOLOGY,2015,54 (6):1103-1113
- [14]Malemud CJ.Suppression of pro-inflammatory cytokines via targeting of STAT-responsive genes [M].INTECH Open Access Publisher,2013.373-411
- [15]Kurdi M,Booz GW.JAK redux: a second look at the regulation and role of JAKs in the heart [J].Am J Physiol-Heart C,2009,297(5): H1545-H1556
- [16]Walker JG,Ahern MJ,Coleman M,et al.Changes in synovial tissue Jak-STAT expression in rheumatoid arthritis in response to successful DMARD treatment [J].Ann Rheum Dis,2006,65 (12): 1558-1564
- [17]Burmester GR,Feist E,D'ruer T.Emerging cell and cytokine targets in rheumatoid arthritis[J].Nat Rev Rheumatol,2014,10(2):77-88
- [18]Espert L,Dusanter-Fourt I,Chelbi-Alix MK.Negative regulation of the JAK/STAT: pathway implication in tumorigenesis [J].B Cancer, 2005,92(10):845-857
- [19]Cutolo M,Meroni M.Clinical utility of the oral JAK inhibitor tofacitinib in the treatment of rheumatoid arthritis [J].J Inflamm Res, 2013,6:129-137
- [20]Ghoreschi K,Jesson MI,Li X,et al.Modulation of innate and adaptive immune responses by tofacitinib (CP-690,550) [J].J Immunol, 2011,186(7):4234-4243
- [21]Rosengren S,Corr M,Firestein GS,et al.The JAK inhibitor CP-690, 550 (tofacitinib) inhibits TNF-induced chemokine expression in fibroblast-like synoviocytes:autoocrine role of type I interferon[J].Ann Rheum Dis,2012,71(3):440-447
- [22]Kremer J.JAK inhibition in patients with rheumatoid arthritis: evidence from phase 2 and 3 trials[J].Ann Rheum Dis,2011,70(Suppl 3):33
- [23]Cutolo M,Meroni M.Clinical utility of the oral JAK inhibitor tofacitinib in the treatment of rheumatoid arthritis [J].J Inflamm Res, 2013,6:129-137
- [24]Cohen S,Radominski SC,Asavatanabodee P,et al.Tofacitinib (CP-690,550), An Oral Janus Kinase Inhibitor: Analysis of Infections and All-Cause Mortality Across Phase 3 and Long-Term Extension Studies in Patients with Rheumatoid Arthritis [J].Arthritis And Rheumatism,2011,63:S153
- [25]Van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S,et al.Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis [J].New Engl J Med,2012,367(6):508-519
- [26]Norman P.Selective JAK inhibitors in development for rheumatoid arthritis[J].Expert Opin Inv Drug,2014,23(8):1067-1077
- [27]Fridman JS, Scherle PA,Collins R,et al.Selective inhibition of JAK1 and JAK2 is efficacious in rodent models of arthritis: preclinical characterization of INCB028050 [J].J Immunol,2010,184 (9): 5298-5307
- [28]Taylor P,Genovese M,Keystone E,et al.A1.72 Baricitinib, an oral janus kinase inhibitor,in the treatment of rheumatoid arthritis:safety and efficacy in an open-label,long-term extension study1 [J].Ann Rheum Dis,2014,73(Suppl 1):A31
- [29]Keystone EC,Taylor PC,Drescher E,et al.Safety and efficacy of baricitinib at 24 weeks in patients with rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to methotrexate [J].Ann Rheum Dis, 2015,74(2):333-340
- [30]Genovese MC,Kremer J,Zamani O,et al.OP0029 Baricitinib,An Oral Janus Kinase (JAK) 1/JAK2 Inhibitor,in Patients with Active Rheumatoid Arthritis (RA)and an Inadequate Response to TNF Inhibitors:Results of the Phase 3 RA-Beacon Study [J].Ann Rheum Dis,2015,74(Suppl 2):75-76
- [31]Dougados M,Vander Heijde D,Chen Y,et al.LB0001 Baricitinib, an Oral Janus Kinase (JAK) 1/JAK2 Inhibitor, in Patients with Active Rheumatoid Arthritis (RA) and An Inadequate Response to CDMARD Therapy: Results of the Phase 3 RA-Build Study[J].Ann Rheum Dis,2015,74(Suppl 2):79
- [32]Cohen MD,Keystone EC.JAK Inhibitors for Rheumatoid Arthritis [J].Curr Treatm Opt Rheumatol,2015,1(4):305-319
- [33]Zhu T,Oda K,Valluri U,et al.Coadministration of asp015k, a novel janus kinase inhibitor, with methotrexate demonstrates tolerability and lack of pharmacokinetic interactions in patients with rheumatoid arthritis[J].Annals of the Rheumatic Diseases,2013,72:898
- [34]Poulsen A,William A,Blanchard S,et al.Structure-based design of oxygen-linked macrocyclic kinase inhibitors:discovery of SB1518 and SB1578, potent inhibitors of Janus kinase 2 (JAK2) and Fms-like tyrosine kinase-3 (FLT3) [J].J Comput Aid Mol Des,2012,26 (4): 437-450
- [35]Madan B,Goh KC,Hart S,et al.SB1578,a novel inhibitor of JAK2, FLT3, and c-Fms for the treatment of rheumatoid arthritis [J].J Immunol,2012,189(8):4123-4134
- [36]Tanimoto A Ogawa Y,Okai C,et al.Pharmacological properties of JTE-052:a novel potent JAK inhibitor that suppresses various inflammatory responses in vitro and in vivo[J].Inflamm Res,2015,64 (1):41-51
- [37]Hoock T,Hogan J,Mahajan S,et al. VX-509, an orally available janus kinase 3 (JAK3) specific inhibitor, showed robust activity in pre-clinical models of aberrant immune/inflammatory function [J]. Arthritis and Rheumatism,2011,63:S443
- [38]Genovese MC, Van Vollenhoven R, Bloom BJ,et al.A phase 2b, 12-week study of VX-509, an oral selective Janus kinase 3 inhibitor, in combination with background methotrexate in rheumatoid arthritis [J].Arthritis Rheum,2013,65:3320
- [39]Van Rompaey L,Galien R,van der Aar EM,et al.Preclinical characterization of GLPG0634, a selective inhibitor of JAK1, for the treatment of inflammatory diseases [J].J Immunol,2013,191 (7): 3568-3577

[40]Galien R,Vayssiè re B,De Vos S,et al.Analysis of the JAK1 selectivity of GLPG0634 and its main metabolite in different species, healthy volunteers, and rheumatoid arthritis patients [J].Arthritis Rheum,2013,65(Suppl 10):S209-S210

[41]Namour F,Galien R,Gheyle L,et al.Once daily high dose regimens of GLPG0634 in healthy volunteers are safe and provide continuous inhibition of JAK1 but not JAK2[J].Arthritis Rheum, 2012,64(Suppl 10):1331

[42]Norman P.Selective JAK inhibitors in development for rheumatoid arthritis[J].Expert Opin Inv Drug,2014,23(8):1067-1077

[43]Belli B,Brigham D,Dao A,et al.AC430,a potent JAK2 inhibitor, provides protection in multiple inflammatory and autoimmune

disease models[J].Arthritis Rheum,2010,62(Suppl 10):269

[44]Luchi M,Fidelus-Gort RK,Douglas D,et al.A randomized, dose-ranging, placebo-controlled 84-day (12-week) study of INCB039110, a selective Janus kinase-1 inhibitor in patients with active rheumatoid arthritis [J].Arthritis Rheum,2013,65(SUPPL 10): 1797

[45]Deuse T,Velotta JB,Hoyt G,et al.Novel immunosuppression: R348,a JAK3-and Syk-inhibitor attenuates acute cardiac allograft rejection [J].TRANSPLANTATION,2008, 85(6):885-892

[46]Koenders MI, Van den Berg WB.Novel therapeutic targets in rheumatoid arthritis[J].Trends Pharmacol Sci,2015,36(4):189-195

(收稿日期: 2015-12-25)

膝骨关节炎的中医药诊疗研究进展

沈锦坤¹ 林乔龄²

(1 福建中医药大学 2013 级中医骨伤科学研究生 福州 350108; 2 福建省漳州市中医院 漳州 363401)

关键词: 膝骨关节炎; 病因病机; 中医治法; 综述

中图分类号: R684.3

文献标识码: A

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2016.01.048

骨关节炎是以中年后可动关节的关节软骨退行性变和继发性骨质增生为特征的慢性关节疾病,以关节疼痛、活动受限和关节畸形为主要症状,又称退行性关节炎、增生性关节炎、肥厚性关节炎、老年性关节炎、骨关节病等。本病随着年龄的增长而增高^[1],好发于负重及活动多的关节,如膝关节、髋关节、指骨间关节等处,以膝关节最常见。膝骨关节炎属中医“痹证、骨痹、膝痹”等范畴。由于近年对膝骨关节炎的发病机制和药物作用机制的研究不断深入,有大量文献报道。现笔者将其中医药与本病的有关情况概述如下:

1 病因病机

1.1 肝肾不足 肝主筋,肾主骨。肝主藏血,储藏和调节血液运行,濡润筋脉,故肝在体合筋。肾藏精,肾精充实则骨骼强健。中老年人,肝肾亏虚,肝血不足,筋失濡养,不能维持骨节之张弛,关节失滑利。肾精不足,不能充实骨髓,则髓减骨枯。《素问·生气通天论》曰:“阳气者,精则养神,柔则养筋。”《素问·五脏生成》曰:“足受血而能步,掌受血而能握,指受血而能摄。”说明筋骨受到气血的濡养,方能完成步行、握拳、抓的肢体功能^[2]。

1.2 瘀血内阻 《素问·宣明五气》曰:五劳所伤,久视伤血、久卧伤气、久坐伤肉、久立伤骨、久行伤筋,故长期劳损或外伤直接损伤筋骨,血瘀气滞不通,经脉痹阻,不通则痛,形成本病。另外,气为血之帅,气行则血行,气滞则血瘀,老年人年老体弱,筋骨懈惰,气血不足,无力推动血液于脉管内正常运行,瘀血内生,痹阻经脉,亦可形成此病。

1.3 风寒湿邪侵袭 《素问·痹论》曰:“风寒湿三气杂至,合而为痹。”“所谓痹者,各以其时,重感于风寒湿之气也。”“以冬遇此者为骨痹。”《风湿痹候》

曰:“由血气虚,则受风湿,而成此病。”机体外感风寒湿等外邪,致气滞血瘀、经脉痹阻而形成^[3]。

1.4 脾虚络伤 邓伟^[4]认为膝骨关节炎病因病机除了肝肾亏虚,瘀血内阻,风寒湿邪入侵外,还有:脾虚和伤络。脾胃为后天之本,气血生化之源,主消化吸收输布水谷精微,以营养五脏六腑,四肢百骸。脾主肌肉,四肢皆禀气于胃,中老年人脾胃功能逐渐亏虚,气血生化不足,无以营养四肢筋骨、肌肉,不荣则痛,不荣则痿,出现膝关节疼痛、酸软;无以濡润关节则导致膝关节屈伸不利,活动功能障碍。久行伤骨,久立伤筋,久劳则伤络,络伤则会导致瘀血内阻,阻则不通,不通则痛,阻则气滞,气机壅滞,则生肿胀。

1.5 湿瘀互结 中老年肝肾不足,脾失健运,湿邪内生,外湿易侵,加之长期慢性劳损致筋脉骨节损伤,瘀血积聚,湿瘀互结阻滞筋脉骨节,使筋骨失荣,而变生关节变硬、肿胀、变形、疼痛等诸症^[5]。

1.6 痰瘀互结 肥胖患者容易发病,因肥人多痰,痰阻则气滞,痰瘀互结于筋骨。雷波等^[6]认为或因劳累过度,或因饮食不节,日久则脾胃受损,脾失健运,湿邪内生,流注经脉骨节,郁久化痰,痰湿阻滞致脉络不通,血液瘀积;或肝肾亏损,筋骨失养,风寒湿邪侵袭关节,阻塞脉络,致血液瘀滞。

2 中医治法

中医讲究整体观念,辨证论治。《素问·阴阳应象大论》云:“善诊者,察色按脉,先别阴阳。”清·李用粹《证治汇补·痹证》曰:“治当辨其所感,注于何邪,分其表里,须从偏胜者为主,风宜疏散,寒宜温经,湿宜清燥,审虚实标本治之。”本病辨证当分清虚实、表里、寒热,治疗以初则祛邪,久则扶正祛邪为基本原则,虚则补之,实则泻之。扶正以补益肝肾、益气养血、活血化瘀,祛邪当分清寒热,寒者热之,热者寒之