

totic cells by macrophages; a role of MicroRNA-21 in the resolution of wound inflammation[J]. *J Immunol*, 2014, 192(3):1120-1129.

- [16] Sheedy FJ. Turning 21; induction of miR-21 as a key switch in the inflammatory response[J]. *Front Immunol*, 2015(6):19.
- [17] Wei C, Li L, Kim IK, et al. NF-kappa B mediated miR-21 regulation in cardiomyocytes apoptosis under oxidative stress[J]. *Free Radic Res*, 2014, 48(3):282-291.
- [18] Zhu S, Si ML, Wu H, et al. MicroRNA-21 targets the tumor suppressor gene tropomyosin 1 (TPM1)[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(19):14328-14336.
- [19] Wang M, Li W, Chang GQ, et al. MicroRNA-21 regulates vascular smooth muscle cell function via targeting tropomyosin 1 in arteriosclerosis obliterans of lower extremities[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(9):U353-2046.
- [20] Baker AH. MicroRNA 21 shapes vascular smooth muscle behavior through regulating tropomyosin 1[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(9):1941-1942.
- [21] Lao DH, Chandram OS, Yusoff P, et al. Asrchomology inding sequence on the Cterminus of Sprout2 is necessary for inhibition of the Ras/ERK pathway downstream of fibroblast growth factor receptor stimulation[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(40):29993-30000.
- [22] Thum T, Gross C, Fiedler J, et al. MicroRNA-21 contributes to myocardial disease by stimulating MAP kinase signalling in fibroblasts[J]. *Nature*, 2008, 456(7224):980-984.
- [23] Lavall D, Selzer C, Schuster P, et al. The mineralocorticoid receptor promotes fibrotic remodeling in atrial fibrillation[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(10):6656-6668.
- [24] Bronnum H, Andersen DC, Schneider MA, et al. miR-21 promotes fibrogenic Epithelial-to-Mesenchymal transition of epicardial mesothelial cells involving programmed cell death 4 and sprouty-1[J]. *PLoS One*, 2013, 8(2):e56280.
- [25] Montalban E, Mattugini N, Ciarapica RA, et al. MiR-21 is an Ngf-Modulated MicroRNA that supports ngf signaling and regulates neuronal degeneration in PC12 cells[J]. *Neuromolecular Med*, 2014, 16(2):415-430.

- [26] Wang JH, Zheng WW, Cheng ST, et al. Correlation between MicroRNA21 and sprouty homolog 2 gene expression in multiple myeloma[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(6):4220-4224.
- [27] Wang K, Li PF. Foxo3a regulates apoptosis by negatively targeting miR-21[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(22):16958-16966.
- [28] Shang C, Guo Y, Hong Y, et al. MiR-21 up-regulation mediates glioblastoma cancer stem cells apoptosis and proliferation by targeting FASLG[J]. *Mol Biol Rep*, 2015, 42(3):721-727.
- [29] Wu MF, Yang J, Xiang T, et al. miR-21 targets Fas ligand-mediated apoptosis in breast cancer cell line MCF-7[J]. *Med Sci*, 2014, 34(2):190-194.
- [30] Chen M, Liu Y, Varley P, et al. High-Mobility group box 1 promotes hepatocellular carcinoma progression through miR-21-Mediated matrix metalloproteinase activity[J]. *Cancer Res*, 2015, 75(8):1645-1656.
- [31] Bullock M, Pickard K, Nielsen BS, et al. Deregulated stromal microRNA-21 and promotion of metastatic progression in colorectal cancer[J]. *Lancet*, 2014, 383(1):30.
- [32] Gartel AL, Martin DE, Latchana N, et al. Mir-21 enhances melanoma invasiveness via inhibition of tissue inhibitor of metalloproteinases 3 expression; in vivo effects of Mir-21 inhibitor[J]. *PLoS One*, 2015, 10(1):e0115919.
- [33] Zhou SL, Zhang SB, Wang YX, et al. miR-21 and miR-222 inhibit apoptosis of adult dorsal root ganglion neurons by repressing TIMP3 following sciatic nerve injury[J]. *Neurosci Lett*, 2015, 586(1):43-49.
- [34] 李志辉, 邓旭. MicroRNA-21-5p 调控丝裂原活化蛋白激酶 p38 信号通路[J]. *中华实用临床儿科杂志*, 2014, 29(5):375-379.
- [35] 邓旭, 李志辉. hsa-miR-21-5p 调控丝裂原活化蛋白激酶 p38 信号通路[J]. *儿科药学杂志*, 2014, 20(7):1-5.
- [36] 韩泽平, 何金花, 黎毓光, 等. 生物信息学分析 microRNA 在前列腺癌中的调控通路[J]. *现代肿瘤医学*, 2014, 22(8):1891-1894.

(收稿日期:2015-07-11 修回日期:2015-12-26)

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.08.042

针对 Th17 细胞及 IL-17 的靶向生物制剂在类风湿关节炎的研究进展

任茜综述, 何成松[△]审校

(泸州医学院风湿免疫科, 四川泸州 646000)

[关键词] 类风湿关节炎; Th17 细胞; IL-17; 生物制剂

[中图分类号] R593.22

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)08-1124-04

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一个慢性自身免疫性疾病,以关节炎和滑膜增生为主要特点,常导致骨及

软骨的破坏,有较高的致残率,严重影响功能活动及生活质量^[1]。其发病机制尚不明确,目前研究认为辅助性 T 细胞 17

(T help cell 17, Th17)及产生的白细胞介素-17(IL-17)在 RA 发病机制中有关键作用。传统的改善病情抗风湿药(DMARDs)及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)拮抗剂能有效的治疗 RA,但仍有许多患者对其不耐受或反应不佳。而针对 Th17 细胞及 IL-17 的靶向生物制剂为 RA 的治疗提供了新的方向。

1 Th17 细胞

Th17 细胞是一类重要的介导炎性反应的细胞,在自身免疫性疾病及机体防御反应中起着重要作用。并且,它主要分泌 IL-17、IL-6、IL-21、IL-22 等细胞因子,已有许多的研究证明 Th17 细胞在 RA 慢性炎症及随后的关节损伤中有至关重要的作用^[2]。原始 CD4⁺T 细胞可分化成 Th1、Th2、Th17、调节性 T 细胞(Treg)等不同细胞亚群,这受特定细胞因子环境的影响。Annunziato 等^[3]认为,人类 Th17 细胞的分化可能是在炎性细胞因子如:IL-6、IL-21、IL-23 存在的情况下,转化生长因子- β (TGF- β)激活转录因子维甲酸相关孤儿核受体(RORC),诱导分化形成。IL-1 β 及 IL-6 促进 Th17 的扩增;IL-23 促进其进一步增殖及稳定。Th17 细胞的分化受众多细胞因子网络及炎症环境的影响。研究发现,微生物菌群可通过特定的 Toll 样受体(Toll-like receptors, TLRs)提供一个初始的促炎信号来启动细胞因子的产生和 Th17 细胞的分化^[4]。一种新型的肿瘤坏死因子(TNF)家族成员——肿瘤坏死因子样凋亡微弱诱导剂(tumornecrosis factor-like weak inducer of apoptosis, TWEAK),可能通过结合 Fn-14 信号通路诱导 Th17 细胞分化及 IL-17 的表达,驱动炎性反应的扩大^[5]。最近,TL1A(TNF-like cytokine, TNFSF15)也被确认为 TNF 家族成员,它能促进 TGF- β 和 IL-6 诱导 Th17 细胞的分化,促进 RORC mRNA 的表达,增加 RA 患者血清 IL-17A 水平^[6]。

2 Th17/Treg 平衡与 RA

原始 CD4⁺T 细胞在 RA 发病机制中占中心地位,过去认为 Th1/Th2 细胞失衡是 RA 主要发病机制。根据目前假说^[7],Th1/Th2 平衡及 Th17/Treg 平衡共同参与 RA 发病,而后者有更为重要的作用。所以,通过调节 Th17/Treg 平衡,可达到免疫调节作用。而 RA 患者血清中高水平的 IL-17 使研究人员更为关注细胞因子对 Th17/Treg 平衡的影响^[8]。

3 IL-17 与 RA

IL-17 家族有 6 个成员(IL-17A、IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-17E、IL-17F),目前研究较多的是 IL-17A,其余的研究尚少。IL-17 是 Th17 细胞分泌的特征性细胞因子,参与宿主防御反应,并且在 RA 发病机制中扮演重要角色^[9]。IL-17 高表达于 RA 患者滑膜液及血清,且与疾病活动性及严重程度有一定相关性。在 RA 发病早期,IL-17 刺激成纤维滑膜细胞产生血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)促进血管生成^[10]。并且,通过介导磷酸肌醇 3 激酶(P13K)信号通路激活,诱导血管内皮细胞迁移和血管形成^[11]。IL-17 能驱动单核细胞的募集,促进 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等炎性细胞因子及趋化因子 CCL2 和 CCL20 的表达,促进关节炎症反应^[12]。更重要的是,在 IL-17 的作用下,滑膜细胞及软骨细胞基质金属蛋白酶(MMPs)的过度表达,导致软骨降解,进而出现软骨损伤。而 IL-17 也可通过刺激核因子- κ B(NF- κ B)受体激动剂(RANKL)的表达,破坏 RANKL/骨保护素平衡,刺激破骨细胞生成和骨侵蚀^[13]。然而,IL-17 不是孤立的一个细胞因子,它能与其他细胞因子形成错综复杂的细胞因子网络参与 RA 的发病。如:IL-17A 协同 TNF- α 通过上调 S100A8、MMPs、IL-1 β 的表达,明显增强关节炎症和损伤,造成不可逆的软骨

损害^[14]。

4 针对 Th17 细胞及 IL-17 的靶向生物制剂在 RA 治疗中的临床研究

在 RA 的治疗上,DMARDs 使许多患者受益。然而,随着对 RA 发病的细胞和分子机制研究的深入,出现了一类新型治疗方法——生物制剂,当前生物治疗的主流是 TNF- α 拮抗剂。尽管这大大改善了许多 RA 患者预后,但仍有许多患者对其不耐受或治疗效果欠佳。研究表明^[15],对 TNF- α 拮抗剂无应答的 RA 患者 Th17 细胞数量明显高于对 TNF- α 拮抗剂有应答者。这表明,Th17 细胞及相关细胞因子可能为 RA 治疗提供新方向。

4.1 针对 Th17 细胞的靶向生物制剂的临床研究 Th17 细胞的分化受众多细胞因子的调控,靶向阻断这些细胞因子,可以抑制 Th17 细胞的分化及增殖,降低 Th17 细胞水平,减轻 RA 患者严重程度。

4.1.1 托珠单抗(Tocilizumab, TCZ) TCZ 是重组人源化抗 IL-6R 单克隆抗体,通过与 IL-6R 结合,抑制 IL-6 介导的信号通路。IL-6 是 Th17 细胞分化重要的细胞因子,通过阻断这种细胞因子途径可减少 Th17 细胞水平,抑制其分化^[16]。目前许多临床试验证明了 TCZ 是治疗 RA 的一种有效药物。有一项纳入了 10 篇发表在 PubMed 及 Charane 图书馆的 TCZ 的系统回顾试验,结果表明^[17]:相比单用甲氨蝶呤(MTX),单用 TCZ 能取得更好的疗效;对 MTX 及 TNF 拮抗剂反应不充分的患者,TCZ 联合 MTX 能取得更高的 ACR20(ACR,美国风湿病学会制定的类风湿关节炎病情改善标准)反应率。Bay-Jensen 等^[18]认为,TCZ 联合 MTX 治疗 RA,不影响骨密度,能降低血清 DKK-1(Dickkopf-1)水平,促进骨形成。因此,TCZ 在全世界 90 多个国家已被批准用于 RA 治疗。TCZ 在 RA 患者中耐受性良好,但在老年患者中可能缺乏有效性^[19]。有研究表明,对 MTX 不耐受患者,单用 TCZ 优于单用阿达木单抗^[20]。

4.1.2 托法替尼(Tofacitinib, JAK3 抑制剂) Tofacitinib 是一种新型的口服小分子 JAK 激酶抑制剂,能阻断 JAK/STAT 信号通路,也能抑制 T 细胞的增殖和原始 T 细胞向 Th17 细胞分化^[21]。有临床研究表明^[22],对 TNF 抑制剂反应不佳的 RA 患者,接受 Tofacitinib 联合 MTX 治疗后,ACR20 百分比增加,且健康评估问卷-残疾指数量表(HAQ-DI)、疾病活动度(DAS)评分较安慰剂组有显著差异。有一项纳入了 8 个临床试验(4 个 II 期试验,4 个 III 期试验)的系统回顾试验,旨在评估 Tofacitinib 治疗 RA 的疗效及安全性。试验结果表明^[23]:Tofacitinib 在 3 mg 以上剂量组 ACR20 百分比明显增高;且不管单用或连用 MTX, Tofacitinib 在 5、10 mg 组能明显改善患者临床症状。其疗效类似于阿达木单抗,常见不良反应主要为:感染、中性粒细胞减少,高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇增高等。这是一种有前途的药物,且口服用药方便,减少了注射带来的皮肤刺激等不良反应。

4.1.3 其他药物 此外,许多药物如:MTX、Anakinara、美罗华(Ritaximab)已长期应用于 RA 治疗中,他们被证实对 Th17 细胞水平有影响。

Ritaximab 是针对 B 淋巴细胞(CD20)的人鼠嵌合单克隆抗体,为治疗 RA 提供新的靶向目标。它能抑制 Th17 细胞的增殖及分化,减少 IL-17、IL-21、IL-22 的生成^[24]。研究发现^[25],对 TNF 拮抗剂及 DMARDs 反应不佳的活动性 RA 患者,Ritaximab 联用 MTX 与 Ritaximab 联用来氟米特临床疗效无明显差异,这为对 MTX 有禁忌 RA 患者的治疗提供新的方

向。阿那白滞素(Anakinara)是 IL-1R 拮抗剂,它通过与 IL-1R 结合阻断 IL-1 信号转导,从而减少关节炎症。不管单用或联用 MTX 治疗活动性 RA,疗效及耐受性良好^[26]。且研究发现^[27],联用 MTX 治疗 RA,促进了调节性 T 细胞比例升高,降低了 Th17 细胞水平及血清 IL-17、IL-21 水平。然而,并不是所有试图通过抑制 Th17 细胞分化而减少 RA 关节炎严重程度都如上诉药物有效。比如 STA-5326 是一种口服小分子,它能抑制 IL-23 和 IL-12 的产生;在 II 期随机双盲概念验证试验中,STA-5326 联合 MTX 治疗活动性 RA,不能明显增加 ACR20 百分比,且增加剂量不能改善临床疗效^[28]。

众多的临床研究显示了这些生物制剂治疗 RA 的优势,并且为对 MTX 及 TNF 拮抗剂反应不佳的 RA 患者提供了新的方向,然而,需要更为长期的数据来描述这些药物治疗 RA 的风险及收益。

4.2 IL-17A 抑制剂的临床研究 针对 IL-17A 的生物制剂目前正在临床研究中,主要包括: Ixekizumab (LY2439821)、Secukinumab (AIN457) 和 Brodalumab (AMG-827)。他们通过中和 IL-17/IL-17R,能改善 RA 患者临床症状,抑制关节炎严重程度。

4.2.1 Ixekizumab (LY2439821) Ixekizumab 是一个人源化 IgG4 抗 IL-17 单克隆抗体。研究表明^[29],RA 患者在传统 DMARDs 治疗基础上,予以 LY2439821,能明显提高 ACR20、ACR50、ACR70 百分比,降低 DAS28 基线水平。随后的一项 II 期临床试验中,设置为生物制剂初治组及对 TNF 拮抗剂反应不佳组,分别予以不同剂量的 Ixekizumab 及安慰剂。结果显示^[30],生物制剂初治组中,30 mg 的 Ixekizumab 相比安慰剂组,能明显改善 ACR20 百分比;在 TNF-IR 组中,相比安慰剂,只有 80 mg 及以上的高剂量组能明显提高 ACR20 百分比。两组的疾病活动度-C 反应蛋白(DAS28-CRP)、临床疾病活动指数(CDAI)、CRP 较安慰剂有显著差异。且它的安全性与其他生物制剂相似,没有严重不安全问题。

4.2.2 Secukinumab (AIN457) Secukinumab 是一个全人源化 IgG1K 抗 IL-17A 单克隆抗体。Secukinumab 能明显提高 RA 患者 ACR20 百分比,降低 DAS28 及 CRP 水平,减少滑膜炎,改善临床症状^[31]。在一项 II 期试验中^[32],对 MTX 反应不佳的 RA 患者接受不同剂量的 Secukinumab(16 周作为主要评估点),也证实了上诉结果,且发现 75 mg 以上剂量组能明显降低 DAS28-CRP 及血清 CPR 水平。随即,一系列规模更大,历时更久的临床试验陆续开展。在上述试验基础上,16 周时 ACR20 有应答者继续接受同样起始剂量,直至 52 周;没有应答者加大剂量。结果显示^[33],对 Secukinumab 有效者经过 52 周持续有效,无应答者,随剂量加大无明显收益。Secukinumab 治疗引起的不良事件大多数为轻至中度,且与安慰剂组无明显差异。

4.2.3 Brodalumab (AMG-827) Brodalumab 是一个针对 IL-17 受体的全人源化单克隆抗体。它应用于银屑病关节炎治疗中能明显提高 ACR20、ACR50 百分比^[34],也用于治疗 RA 及其他免疫炎症疾病,但研究尚少。Martin 等^[35]的试验中,对 MTX 反应不佳的 RA 患者,接受 Brodalumab 治疗后 ACR20 百分比增加,药物不良反应与剂量递增无明显关系,不良事件发生率较安慰剂无明显差异。但该试验为 I b 期试验,安全性是主要评估点,需要更多的 II 期试验来评估其疗效及安全性。

IL-17 在宿主防御反应中有重要作用,所以它的抑制剂有潜在引发严重感染和介导免疫性疾病的风险。但是,阻断众多细胞因子网络中的一些细胞因子,对于引发感染风险较小。上

诉药物的临床试验报告一般耐受性良好,但这些试验持续时间较短,仍需更进一步临床试验来评估更长期的疗效及安全性。

5 结语与展望

随着对 RA 研究的深入,Th17 细胞及 IL-17 在 RA 的作用受到重视。针对 Th17 细胞及 IL-17 的靶向生物制剂通过减少 Th17 细胞及 IL-17 水平,能有效减轻关节炎症及疾病严重程度,为 RA 的治疗提供了新的方向,并且显示出较传统 DMARDs 及 TNF- α 药物的优势。但是,这些药物临床研究时间较短,且并没有阐明 RA 患者能从中受益多大,什么剂量或什么给药方案最为合理。所以,仍需要更多的数据来评估更为长期的收益及风险。

参考文献

- [1] Weyand CM. New insights into the pathogenesis of rheumatoid arthritis[J]. *Rheumatology*, 2000, 39(1): 3-8.
- [2] Hemdan NY, Birkenmeier G, Wichmann G, et al. Interleukin-17-producing T helper cells in autoimmunity[J]. *Autoimmun Rev*, 2010, 9(11): 785-792.
- [3] Annunziato F, Romagnani S. Heterogeneity of human effector CD4⁺ T cells[J]. *Arthritis Res Ther*, 2009, 11(6): 1-8.
- [4] Van Den Berg WB, McInnes IB. Th17 cells and IL-17 A-Focus on immunopathogenesis and immunotherapeutics [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2013, 43(2): 158-170.
- [5] Park JS, Park MK, Lee SY, et al. TWEAK promotes the production of Interleukin-17 in rheumatoid arthritis[J]. *Cytokine*, 2012, 60(1): 143-149.
- [6] Zhou M, Liu R, Su DL, et al. TL1A increased the differentiation of peripheral Th17 in rheumatoid arthritis[J]. *Cytokine*, 2014, 69(1): 125-130.
- [7] Wang W, Shao S, Jiao Z, et al. The Th17/Treg imbalance and cytokine environment in peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis [J]. *Rheumatol Int*, 2012, 32(4): 887-893.
- [8] Al-Zifzaf DS, El BA, Mamdouh R, et al. FoxP3⁺ T regulatory cells in Rheumatoid arthritis and the imbalance of the Treg/TH17 cytokine axis[J]. *Egypt Rheumatol*, 2015, 37(1): 7-15.
- [9] Ishigame H, Kakuta S, Nagai T, et al. Differential roles of interleukin-17a and-17F in host defense against mucocutaneous bacterial infection and allergic responses[J]. *Immunity*, 2009, 30(1): 108-119.
- [10] Ryu S, Lee JH, Kim SI. IL-17 increased the production of vascular endothelial growth factor in rheumatoid arthritis synovial cells[J]. *Clin Rheumatol*, 2006, 25(1): 16-20.
- [11] Pickens SR, Volin MV, Mandelin AM, et al. IL-17 contributes to angiogenesis in rheumatoid arthritis[J]. *J Immunol*, 2010, 184(6): 3233-3241.
- [12] Shahrara S, Pickens SR, Mandelin IA, et al. IL-17-Mediated monocyte migration occurs partially through CC chemokine ligand 2/monocyte chemoattractant protein-1 induction[J]. *J Immunol*, 2010, 184(8): 4479-4487.
- [13] Lubberts E, Van Den Berselaar L, Oppers-Walgreen BA, et al. IL-17 promotes bone erosion in murine collagen-in-

- duced arthritis through loss of the receptor activator of NF-kappa B ligand/osteoprotegerin balance[J]. *J Immunol*, 2003, 170(5): 2655-2662.
- [14] Koenders MI, Marijnissen RJ, Devesa IA, et al. Tumor necrosis Factor-Interleukin-17 interplay induces S100A8, interleukin-1 beta, and matrix metalloproteinases, and drives irreversible cartilage destruction in murine arthritis rationale for combination treatment during arthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 2011, 63(8): 2329-2339.
- [15] Chen DY, Chen YM, Chen HH, et al. Increasing levels of circulating Th17 cells and interleukin-17 in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to anti-TNF-alpha therapy[J]. *Arthritis Res Ther*, 2011, 13(4): R126.
- [16] Samson M, Audia S, Janikashvili N, et al. Brief report: inhibition of interleukin-6 function corrects Th17/Treg cell imbalance in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(8): 2499-2503.
- [17] Navarro-Millan I, Singh JA, Curtis JR. Systematic review of tocilizumab for rheumatoid arthritis: a new biologic agent targeting the interleukin-6 receptor[J]. *Clin Ther*, 2012, 34(4): 788-802.
- [18] Bay-Jensen AC, Platt A, Byrjalsen I, et al. Effect of tocilizumab combined with methotrexate on circulating biomarkers of synovium, cartilage, and bone in the LITHE study [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2014, 43(4): 470-478.
- [19] Pers YM, Schaub R, Fortunet C, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in elderly patients with rheumatoid arthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(2): 689.
- [20] Gabay C, Emery P, Van Vollenhoven R, et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial[J]. *Lancet*, 2013, 381(9877): 1541-1550.
- [21] Maeshima K, Yamaoka K, Kubo S, et al. The JAK inhibitor tofacitinib regulates synovitis through inhibition of interferon-gamma and interleukin-17 production by human CD4⁺ T cells[J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(6): 1790-1798.
- [22] Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoeman C, et al. Tofacitinib (CP-690, 550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2013, 381(9865): 451-460.
- [23] Kaur K, Kalra S, Kaushal S. Systematic review of tofacitinib: a new drug for the management of rheumatoid arthritis[J]. *Clin Ther*, 2014, 36(7): 1074-1086.
- [24] Van De Veerdonk FL, Lauwerys B, Marijnissen RJ, et al. The anti-CD20 antibody rituximab reduces the Th17 cell response[J]. *Arthritis & Rheumatism*, 2011, 63(6): 1507-1516.
- [25] Narvaez J, Diaz-Torne C, Miguel Ruiz J, et al. Comparative effectiveness of rituximab in combination with either methotrexate or leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2011, 41(3): 401-405.
- [26] Furst DE. Anakinra: review of recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in the treatment of rheumatoid arthritis[J]. *Clin Ther*, 2004, 26(12): 1960-1975.
- [27] Niu XY, He DY, Deng SH, et al. Regulatory immune responses induced by IL-1 receptor antagonist in rheumatoid arthritis[J]. *Mol Immunol*, 2011, 49(1/2): 290-296.
- [28] Krausz S, Boumans MJ, Gerlag DM, et al. A phase II a, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of apilimod mesylate, an interleukin-12/interleukin-23 inhibitor, in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(6): 1750-1755.
- [29] Genovese MC, Van Den Bosch F, Roberson SA, et al. LY2439821, a humanized Anti-Interleukin-17 monoclonal antibody, in the treatment of patients with rheumatoid arthritis a phase I randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Proof-of-Concept study[J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(4): 929-939.
- [30] Genovese MC, Greenwald M, Cho CS, et al. A phase II randomized study of subcutaneous ixekizumab, an Anti-Interleukin-17 monoclonal antibody, in rheumatoid arthritis patients who were naive to biologic agents or had an inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2014, 66(7): 1693-1704.
- [31] Hueber W, Patel DD, Dryja TA, et al. Effects of AIN457, a fully human antibody to interleukin-17a, on psoriasis, rheumatoid arthritis, and uveitis [J]. *Sci Transl Med*, 2010, 2(52): 7130-7135.
- [32] Genovese MC, Durez P, Richards HB, et al. Efficacy and safety of secukinumab in patients with rheumatoid arthritis: a phase II, dose-finding, double-blind, randomised, placebo controlled study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72(6): 863-869.
- [33] Genovese MC, Durez P, Richards HB, et al. One-year Efficacy and Safety Results of Secukinumab in Patients With Rheumatoid Arthritis: Phase II, Dose-finding, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study [J]. *J Rheumatol*, 2014, 41(3): 414-421.
- [34] Mease PJ, Genovese MC, Greenwald MW, et al. Brodalumab, an Anti-IL17RA monoclonal antibody, in psoriatic arthritis[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(24): 2295-2306.
- [35] Martin DA, Churchill M, Felipe Flores-Suarez L, et al. A phase Ib multiple ascending dose study evaluating safety, pharmacokinetics, and early clinical response of brodalumab, a human anti-IL-17R antibody, in methotrexate-resistant rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2013, 15(5): R164.