

·综述·

# 阿巴西普治疗抗环瓜氨酸肽抗体阳性类风湿关节炎的临床研究进展

黄倩<sup>1</sup>,李涛<sup>1</sup>,谢艳<sup>1</sup>,廖霞<sup>2</sup>,张全波<sup>1</sup>,青玉凤<sup>2</sup>(川北医学院附属医院老年科<sup>1</sup>,风湿免疫科<sup>2</sup>,四川南充 637000)

**摘要:**类风湿性关节炎(RA),一种以慢性关节炎症和持续性滑膜细胞浸润为特征的自身免疫性疾病,研究表明抗环瓜氨酸肽抗体(ACPA)阳性RA患者的预后更差。阿巴西普是一种通过阻断T细胞激活的生物类抗风湿药物(bDMARD),相较于ACPA阴性患者,对ACPA阳性患者有着更好的缓解作用,其作用机制及其在ACPA阳性患者中的临床疗效与安全性也备受关注。本文通过对阿巴西普作用机制及其对ACPA阳性患者的疗效和安全性进行综述,以期临床治疗该病以及未来更进一步的研究提供参考。

**关键词:**类风湿关节炎;抗环瓜氨酸肽抗体;T细胞

中图分类号:R593.22

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2023.09.037

文章编号:1006-1959(2023)09-0168-06

## Clinical Research Progress of Abatacept in the Treatment of Anti-cyclic Citrullinated Peptide Antibody Positive Rheumatoid Arthritis

HUANG Qian<sup>1</sup>,LI Tao<sup>1</sup>,XIE Yan<sup>1</sup>,LIAO Xia<sup>2</sup>,ZHANG Quan-bo<sup>1</sup>,QING Yu-feng<sup>2</sup>(Department of Geriatrics<sup>1</sup>,Department of Rheumatology and Immunology<sup>2</sup>,Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000,Sichuan,China)

**Abstract:** Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune disease characterized by chronic joint inflammation and persistent synovial cell infiltration. Studies have shown that anti-cyclic citrullinated peptide antibody (ACPA) positive RA patients have a worse prognosis. Abatacept is a biological disease modifying antirheumatic drugs (bDMARD) that blocks T cell activation. Compared with ACPA negative patients, it has a better remission effect on ACPA positive patients. Its mechanism of action and its clinical efficacy and safety in ACPA positive patients have also attracted much attention. This article reviews the mechanism of abatacept and its efficacy and safety in ACPA-positive patients, in order to provide reference for clinical treatment and further research in the future.

**Key words:** Rheumatoid arthritis; Anti-cyclic citrullinated peptide antibody; T cell

类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis,RA)是一种以慢性炎症性自身免疫性疾病,通过破坏免疫耐受,引起对称型滑膜炎,导致骨和软骨的破坏,影响关节功能,导致关节变形甚至出现残疾<sup>[1]</sup>,大大降低患者的生活质量。同时,巨大的财务支出也给患者、家属和社会带来了沉重的负担。既往RA的治疗方法主要以传统改善病情抗风湿药物(conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs,cs-DMARDs)为基础,辅以非甾体抗炎药(non-steroid anti-inflammatory drugs,NSAIDs)、糖皮质激素(glu-

cocorticoids,GC)等。近几年,以肿瘤坏死因子抑制剂(tumor necrosis factor inhibitors,TNFi)为代表的生物抗风湿药物(biological disease-modifying antirheumatic drugs,bDMARDs)使得RA患者有了更多的治疗选择,并且也使得越来越多患者的临床症状得到了缓解。然而,有数据表明<sup>[2]</sup>,在接受TNFi治疗的患者中仍有部分患者未能达到DAS28改善。

阿巴西普(abatacept),一种T细胞选择性共刺激免疫调节剂,由细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4,CTLA-4)细胞外结合域融合免疫球蛋白IgG1的Fc区组成,通过中断T细胞激活的第二信号,阻止T细胞的激活,减少下游炎症反应,进而抑制关节损伤<sup>[3]</sup>。阿巴西普在国外已有十多年的临床应用历史,且有真实的研究数据,但国内的数据很少。本文概述了阿巴西普的作用机制以及阿巴西普治疗ACPA阳性RA的临床疗效、安全性,旨在为临床医生对于使用

作者简介:黄倩(1995.9-),女,四川南充人,硕士研究生,主要从事类风湿关节炎研究

通讯作者:青玉凤(1979.2-),女,四川南充人,博士,主任医师,主要从事风湿系统疾病(包含痛风、类风湿关节炎、硬皮症、皮炎炎等)研究

阿巴西普的获益及风险提供参考。

## 1 阿巴西普与 ACPA 阳性 RA

在 RA 患者的血清中,50%~80%的患者存在以类风湿因子(rheumatoid factor,RF)、抗环瓜氨酸肽抗体(anti-citrullinated protein antibody,ACPA)等为主的自身抗体<sup>[4]</sup>。这些自身抗体与 RA 的发病相关,且在疾病的诊断上有着关键性的作用。研究表明相较于 RF,ACPA 滴度更能可靠地分辨出更高活动度的患者<sup>[5]</sup>。有研究表明<sup>[6]</sup>,ACPA 可在发病前患者的血清中检测到,这对于诊断早期 RA 有极大的意义。根据血清中 ACPA 滴度可以分为血清反应阳性和血清反应阴性 RA,以上两种代表不同的疾病实体,它们的发病机制可能有所不同<sup>[7]</sup>,尽管它们在临床症状、治疗方案存在重叠,但在遗传结构、细胞病理学、临床疾病表型、治疗反应以及可能的分子发病机制方面等方面存在差异<sup>[8]</sup>。研究表明,ACPA 阳性 RA 患者通常比 ACPA 阴性患者更易发展成具有侵袭性的疾病<sup>[9]</sup>,ACPA 阳性的 RA 也有着更快的疾病进展、更高的疾病活动性、更严重的关节损伤和更差的预后<sup>[10,11]</sup>,包括较高的死亡率<sup>[12]</sup>。

RA 患者的治疗目标是通过针对性的治疗方法实现低疾病活动度状态,以防止关节损伤和畸形,并保持身体功能和生活质量。RA 的治疗包含以甲氨蝶呤(methotrexate,MTX)、来氟米特(leflunomide,LEF)为主的传统合成的 csDMARDs 为基础,联合 NSAIDs,必要时加用糖皮质激素。近几年,以 TNFi 为代表的 bDMARDs 正在崛起。然而,有数据表明在接受 TNFi 治疗的患者中仍有部分患者 DAS28 未能得到改善<sup>[2]</sup>,所以对于 TNFi 治疗反应不足的患者,T 细胞共刺激信号调节剂-阿巴西普可能是一种选择。2019 版的欧洲抗风湿病联盟(European League Against Rheumatism,EULAR)指南指出,对于 TNFi 治疗 6 个月内未达到治疗目标的 RA 患者,可考虑使用包括阿巴西普在内的 bDMARDs<sup>[13]</sup>。

## 2 阿巴西普的作用机制

阿巴西普由 CTLA-4 和细胞外结合域融合的免疫球蛋白 IgG1 的 Fc 区组成,与常用的针对细胞因子途径的 bDMARDs 不同,它是首个靶向 T 细胞的生物制剂<sup>[14]</sup>。RA 发病机制涉及 T 细胞的激活,促使产生以 TNF $\alpha$  和白细胞介素(interleukin,IL)-1 为主的促炎细胞因子,因此抑制 T 细胞活化是 RA 治疗的重要靶点。在 T 细胞激活的通路中,至少需要来

自抗原提呈细胞(antigen-presenting cells,APC)的两种信号:第一个信号是 T 细胞受体与 APC 上主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex,MHC)的结合;第二个信号是由 T 细胞上的共刺激受体与 APC 上的配体结合,主要表现为 APC 表面的 CD80/CD86 与 T 细胞表面的 CD28 结合<sup>[15]</sup>。阿巴西普的 CTLA-4 对 CD80/CD86 的亲合力大约是 CD28 的 500~2500 倍<sup>[16]</sup>,通过中断第二信号,从而阻止 T 细胞的激活。Pieper J 等<sup>[17]</sup>通过比较阿巴西普作用前后 T 细胞功能表示,相较于 ACPA 阴性患者,阿巴西普显著降低了 ACPA 阳性患者的调节 T 细胞,以及 Th1、Th2 和 Th17 细胞产生的效应细胞因子,减少了下游炎症反应及关节损伤。阿巴西普可能还通过干扰单核细胞向滑膜组织的迁移<sup>[18]</sup>、减少自身抗体分泌<sup>[19]</sup>、减少滤泡 T 辅助细胞的分化<sup>[20]</sup>等多重方式影响 RA 的发病机制。

## 3 阿巴西普与 csDMARDs、bDMARDs 疗效比较

3.1 阿巴西普与 csDMARD 在临床中,以 MTX 为代表的 csDMARDs 仍是 RA 患者的主要用药,通过对 csDMARD 与 csDMARDs 联合 bDMARDs 用药的疗效进行比较,可以为临床医师提供更多的治疗方案。日本的一项研究<sup>[21]</sup>,在使用 MTX 治疗的同时,随机加用阿巴西普或安慰剂,在第 16 周、52 周后,阿巴西普组的 DAS28(CRP)缓解率均明显高于安慰剂组。Jansen DTST 等<sup>[22]</sup>的研究结果也显示,在 ACPA 阳性的早期 RA 患者中,与单独使用 MTX 相比,阿巴西普联合 MTX 导致 ACPA 滴度降低更为明显,甚至部分患者转化为 ACPA 阴性,同时这些患者的 DAS28(CRP)、临床疾病活动指数、放射学指标更好地得到了缓解。以上研究均表明了与单用 MTX 相比,阿巴西普联合 MTX 可以进一步改善 ACPA 阳性 RA 患者的临床症状。这对于 RA 患者,特别是 ACPA 阳性的 RA 患者来说,可以在 csDMARDs 治疗效果不显著时加用阿巴西普。并且阿巴西普的使用方法为皮下注射、每周一次,患者依从性较好,对于改善预后有很大的益处。在 Alten R 等<sup>[23]</sup>的一项研究中部分患者接受阿巴西普联合一种非甲氨蝶呤 csDMARD 治疗(包含羟氯喹、柳氮磺吡啶、硫唑嘌呤、来氟米特),部分患者接受阿巴西普联合 MTX 治疗,而研究结果表明以上两组疗效相当。所以在临床上,医师可根据患者病情,选择合适的 csDMARDs 联合阿巴西普治疗方案。

3.2 阿巴西普与 bDMARDs 随着 bDMARDs 的进一步发展,越来越多的类型可供患者选择,而不同药物对患者疗效差别可能会影响治疗方案的选择。Weinblatt ME 等<sup>[24]</sup>研究表明,与阿达木单抗(adalimumab)相比,阿巴西普在缓解 RA 患者 ACR20、ACR50 和 ACR70、DAS28(CRP)方面效果更好,并且两种药物表现出相似的临床反应动力学和对放射损伤进展的抑制作用,同时对中重度 RA 患者的关节畸形有一定程度的缓解,而对于经过 TNFi 治疗或者 TNFi 治疗改善不明显的患者中,使用阿巴西普也可以改善包括症状、疾病活动度、预后等多方面。Genovese MC 等<sup>[25]</sup>通过对 TNFi 治疗反应不足的 RA 患者使用阿巴西普治疗,表明大约 2/3 的患者达到了临床意义上的改善,主要表现在症状、体征、身体功能和健康相关生活质量(HRQL)方面。Harrold LR 等<sup>[26]</sup>的研究表明,在有 TNFi 治疗史的高 ACPA 水平患者中,使用阿巴西普的患者 CDAI 值的改善效果显著优于 TNFi 组患者( $P=0.033$ ),且使用阿巴西普的患者更有可能实现 ACR<sub>50</sub> 应答( $P=0.014$ )。Westhovens R 等<sup>[27]</sup>在对中重度 RA 患者的研究中表示,93.3%的患者有 TNFi 治疗史,41.3%的患者有 2 次及以上的 TNFi 治疗史,予以阿巴西普治疗 6 个月后,获得良好/中等 EULAR 反应的患者占比为 75.3%;并且随着时间的推移,这一比例逐步上升,在 12、24 和 60 个月后分别是 80%、87.5%、91.7%。以上研究表明,针对 TNFi 疗效不佳的 RA 患者,使用阿巴西普可以显著改善患者症状、体征、疾病活动度,并且拥有较高的 5 年保留率。Elmedany SH 等<sup>[28]</sup>进行的一项 IL-6 阻滞剂-托珠单抗与阿巴西普疗效对比研究表明,重度 RA 患者在 24 周的观察终点时,托珠单抗与阿巴西普治疗组的平均 DAS28(ESR)均显著降低( $P<0.0001$ ),同时,CRP、ESR 和 HAQ 评分也显著降低,阿巴西普组的疗效与安全性更优。Schiff M 等<sup>[29]</sup>的研究与英夫利昔单抗相比,RA 患者治疗 6 个月时阿巴西普组的 DAS28(ESR)的平均变化更为明显。以上研究表明同其他类型的 bDMARDs 相比,阿巴西普有着相对良好的疗效。

#### 4 阿巴西普的安全性

将 bDMARDs 应用于 csDMARDs 治疗失败的 RA 患者,有助于改善患者的症状、体征和长期预后,大量 bDMARDs 的出现,表明 RA 患者有更多的选择,而对医生而言,也意味着需要选择最佳的治疗

方案。研究表明<sup>[30,31]</sup>,与普通人群相比,RA 患者患某些恶性肿瘤和住院感染风险较高。因此,治疗药物的安全性可能在决策中占有更突出的地位。

4.1 阿巴西普与心血管疾病 RA 可以通过激活细胞因子系统,促进内皮功能障碍,从而加速动脉粥样硬化的形成,增加心血管疾病的风险,导致 RA 是一个重要的心血管疾病危险因素<sup>[32,33]</sup>。Benucci M 等<sup>[34]</sup>的研究证实,CD28-CD80/86 途径的 T 细胞共刺激可能在慢性炎症性疾病起作用,譬如患者动脉粥样硬化的发展,而阿巴西普可能对其起负调控作用。这种结果可能可以消除患有心血管疾病的 RA 患者对使用阿巴西普的担忧。

4.2 阿巴西普与肿瘤 Wadström H 等<sup>[35]</sup>的一项前瞻性队列研究表明,无论是作为 RA 患者的第一或第二个 bDMARD,阿巴西普同包括托法替布、利妥昔单抗等在内的 DMARDs 相比,其发生包括肺癌、淋巴瘤在内的肿瘤的风险无显著差异。Simon TA 等<sup>[36]</sup>的一项真实世界的多数据库研究中也给出了这样的结果,他们猜想阿巴西普可能在抑制 CD80/CD86-CD28 共刺激信号的同时,改变对肿瘤的免疫反应并抑制病理性自身免疫,这种独特作用机制可能导致阿巴西普患者发生肺癌、淋巴瘤、乳腺癌等恶性肿瘤的风险更小。

4.3 阿巴西普与感染 Kremer JM 等<sup>[37]</sup>的研究表明,阿巴西普使用期间最常见的感染类型是肺炎和支气管炎,但其大多是轻症,仅有 1.2%患者会因感染而中止治疗,这与服用安慰剂的患者数量相当。Cabral VP 等<sup>[38]</sup>的研究表明,使用阿巴西普的患者发生严重感染的比例为 2.4%,相较于阿那白滞素的 5.0%和利妥昔单抗的 5.9%,阿巴西普有着更高的安全性。Ozen G 等<sup>[39]</sup>回顾了美国国家风湿病数据库注册的 6506 例 RA 患者数据,表明与 csDMARDs 和其他 bDMARDs 相比,接受阿巴西普治疗的 RA 患者感染的风险较低。以上研究表明,相较于其他 bDMARDs,使用阿巴西普治疗不会增加感染的总体风险。在用药期间检测患者的呼吸道感染情况,可以在一定程度上预防更严重的感染情况。

#### 5 阿巴西普的治疗效果

Petro AD 等<sup>[40]</sup>研究表明经过阿巴西普治疗后,自身抗体阳性的 RA 患者 DAS28 改善 $>1.2$  U 的可能性是阴性患者的 2 倍以上( $OR=2.35$ ),且自身抗体滴度与治疗效果可能呈正相关关系。Alemão E 等<sup>[41]</sup>

研究表明,RA 患者 ACPA 阳性与 EULAR 应答呈显著正相关( $RR=1.13$ ),ACPA 阴性与 EULAR 应答呈负相关( $RR=0.91$ ),并且,ACPA 阳性 RA 患者对阿巴西普的 EULAR 应答更高。Alten R 等<sup>[42]</sup>的研究也指出了这种相关性。Sokolove J 等<sup>[43]</sup>的一项分析阿巴西普疗效同 ACPA 相关性的实验表明,基线 ACPA 滴度的患者对阿巴西普的临床反应优于滴度低的患者,较高的基线 ACPA 滴度与较高的 DAS28(CRP)、HAQ-DI、CDAI、SDAI 缓解率相关。尽管这些试验中不同的疗效终点可能会导致研究结果的差异,但结合目前相关文献分析,ACPA 阳性 RA 患者使用阿巴西普后可获得较好的临床缓解,且高 ACPA 滴度可能与更好的缓解相关,在接受 TNFi、阿达木单抗等 bDMARDs 治疗的患者中则没有发现这种相关性<sup>[41,43]</sup>。以上研究表明,阿巴西普治疗 RA 的效果与 ACPA 阳性相关。

## 6 阿巴西普的长期治疗留存率

在 RA 的整个疾病进展中,RA 患者通常会存在进行性的关节破坏,甚至是残疾,发生时间为 10~20 年<sup>[44]</sup>。这种慢性病需要长期治疗,同时需要具有长保留率的药物以获得持续的临床改善。Kremer JM 等<sup>[45]</sup>在一项 MTX 难治性 RA 的长期随访观察中,对 RA 患者进行为期 1 年的阿巴西普治疗,并在停药后随访至第 5 年,ACR20 应答率在第 1 年和第 5 年的分别为 82.3% 和 83.6%;DAS28(CRP)缓解( $DAS28 < 2.6$ )的患者比例分别为 25.4% 和 33.7%;在停用期间,45.1% 的患者无影像学进展,也就是阿巴西普治疗后停药,大部分患者仍可以获得长期的疾病缓解,这表明阿巴西普具有较高的存留率。Kremer JM 等<sup>[46]</sup>通过对使用阿巴西普患者进行随访观察,表明停药 1 年后患者疾病活动度仍处于较低活动状态,并且阿巴西普显著减缓了患者结构性关节损伤进展。这表明停用阿巴西普后,RA 患者仍可以获得较为持续的缓解,这不仅体现在临床疾病活动度上,也体现在影像学进展方面。

Endo Y 等<sup>[47]</sup>通过比较 RA 患者在使用阿巴西普 3、12 个月自身抗体滴度的变化,表示 ACPA 滴度在治疗 3 个月后降低的患者,治疗 12 个月后表现出疾病活动性的持续降低,而在阿巴西普治疗 3 个月 ACPA 滴度未见明显改善的患者,在 12 个月后获得较低疾病缓解度,他们由此推断早期 ACPA 滴度下降可能是使用阿巴西普治疗的独立预测因素。这

表明在治疗早期检测 ACPA 滴度,可能有助于优化 RA 长期治疗。

## 7 总结

RA 患者的疗效及预后有所改善,离不开 DMARDs 的积极使用和 bDMARDs 的引入。尽管有了这些改善,但需求仍未得到满足,特别是那些对 csDMARDs 和 bDMARDs 没有足够反应的患者。阿巴西普作为一种 T 细胞选择性共刺激免疫调节剂,通过调控 T 细胞调控下游参与 RA 疾病发生发展的一系列免疫细胞及细胞因子,对于 RA 患者表现出良好的临床有效性和安全性,并且同 ACPA 阴性患者相比,ACPA 阳性患者具有更好的疗效。此外,尽管近十年来在炎症途径中阻断细胞因子或受体的研究取得了很大进展,但它们通常不能治愈 RA,且造成了巨大的经济负担,而阿巴西普在国内患者中的疗效性及安全性还需要更多的临床实验数据提供支持。

## 参考文献:

- [1] Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis [J]. Lancet, 2001, 358(9285): 903-911.
- [2] Hernández-Breijo B, Plasencia-Rodríguez C, Navarro-Compán V, et al. Remission Induced by TNF Inhibitors Plus Methotrexate is Associated With Changes in Peripheral Naive B Cells in Patients With Rheumatoid Arthritis [J]. Front Med (Lausanne), 2021, 8: 683990.
- [3] Tono T, Aihara S, Hoshiyama T, et al. Effects of CTLA4-Ig on human monocytes [J]. Inflamm Regen, 2017, 37: 24.
- [4] van der Helm-van Mil AH, Verpoort KN, Breedveld FC, et al. Antibodies to citrullinated proteins and differences in clinical progression of rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Res Ther, 2005, 7(5): R949-R958.
- [5] Riedemann JP, Mu?oz S, Kavanaugh A. The use of second generation anti-CCP antibody (anti-CCP2) testing in rheumatoid arthritis -- a systematic review [J]. Clin Exp Rheumatol, 2005, 23(5 Suppl 39): S69-S76.
- [6] Wu X, Liu Y, Jin S, et al. Single-cell sequencing of immune cells from anticitrullinated peptide antibody positive and negative rheumatoid arthritis [J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 4977.
- [7] McInnes IB, Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis [J]. Lancet, 2017, 389(10086): 2328-2337.
- [8] Pratt AG, Isaacs JD. Seronegative rheumatoid arthritis: pathogenetic and therapeutic aspects [J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2014, 28(4): 651-659.
- [9] Niewold TB, Harrison MJ, Paget SA. Anti-CCP antibody test-

- ing as a diagnostic and prognostic tool in rheumatoid arthritis[J]. QJM,2007,100(4):193–201.
- [10]Hecht C,Englbrecht M,Rech J,et al.Additive effect of anti-citrullinated protein antibodies and rheumatoid factor on bone erosions in patients with RA [J].Ann Rheum Dis,2015,74(12): 2151–2156.
- [11]Lin Q,Zhou B,Song X,et al.Genetic variant in SPAG16 is associated with the susceptibility of ACPA-positive rheumatoid arthritis possibly via regulation of MMP-3 [J].J Orthop Surg Res,2022,17(1):511.
- [12]Ajeganova S,Humphreys JH,Verheul MK,et al.Anticitrullinated protein antibodies and rheumatoid factor are associated with increased mortality but with different causes of death in patients with rheumatoid arthritis: a longitudinal study in three European cohorts[J].Ann Rheum Dis,2016,75(11):1924–1932.
- [13]Smolen JS,Landewé RBM,Bijlsma JWJ,et al.EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update[J].Ann Rheum Dis,2020,79(6):685–699.
- [14]Hosseini A,Gharibi T,Marofi F,et al.CTLA-4: From mechanism to autoimmune therapy [J].Int Immunopharmacol,2020,80: 106221.
- [15]Moreland L,Bate G,Kirkpatrick P.Abatacept [J].Nat Rev Drug Discov,2006,5(3):185–186.
- [16]Kremer JM,Westhovens R,Leon M,et al.Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4Ig [J].N Engl J Med,2003,349(20): 1907–1915.
- [17]Pieper J,Herrath J,Raghavan S,et al.CTLA4-Ig (abatacept) therapy modulates T cell effector functions in autoantibody-positive rheumatoid arthritis patients [J].BMC Immunology,2013,14(1):34.
- [18]Bonelli M,Ferner E,Göschl L,et al.Abatacept (CTLA-4IG) treatment reduces the migratory capacity of monocytes in patients with rheumatoid arthritis [J].Arthritis Rheum,2013,65(3): 599–607.
- [19]Emery P,Deodhar A,Rigby WF,et al.Efficacy and safety of different doses and retreatment of rituximab: a randomised, placebo-controlled trial in patients who are biological naive with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate (Study Evaluating Rituximab's Efficacy in MTX iNadequate rEsponders (SERENE)) [J].Ann Rheum Dis,2010,69(9):1629–1635.
- [20]Platt AM,Gibson VB,Patakas A,et al.Abatacept limits breach of self-tolerance in a murine model of arthritis via effects on the generation of T follicular helper cells[J].J Immunol,2010,185(3): 1558–1567.
- [21]Matsubara T,Inoue H,Nakajima T,et al.Abatacept in combination with methotrexate in Japanese biologic-naïve patients with active rheumatoid arthritis: a randomised placebo-controlled phase IV study[J].RMD Open,2018,4(2):e000813.
- [22]Jansen DTSL,Emery P,Smolen JS,et al.Conversion to seronegative status after abatacept treatment in patients with early and poor prognostic rheumatoid arthritis is associated with better radiographic outcomes and sustained remission: post hoc analysis of the AGREE study[J].RMD Open,2018,4(1):e000564.
- [23]Alten R,Burkhardt H,Feist E,et al.Abatacept used in combination with non-methotrexate disease-modifying antirheumatic drugs:a descriptive analysis of data from interventional trials and the real-world setting[J].Arthritis Res Ther,2018,20(1):1.
- [24]Weinblatt ME,Schiff M,Valente R,et al.Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: findings of a phase IIIb, multinational, prospective, randomized study [J].Arthritis Rheum,2013,65(1): 28–38.
- [25]Genovese MC,Schiff M,Luggen M,et al.Efficacy and safety of the selective co-stimulation modulator abatacept following 2 years of treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-tumour necrosis factor therapy [J].Ann Rheum Dis,2008,67(4):547–554.
- [26]Harrold LR,Litman HJ,Connolly SE,et al.Comparative Effectiveness of Abatacept Versus Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Patients with Rheumatoid Arthritis Who Are Anti-CCP Positive in the United States Corrona Registry [J].Rheumatol Ther,2019,6(2):217–230.
- [27]Westhovens R,Connolly SE,Margaux J,et al.Up to 5-year retention of abatacept in Belgian patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis: a sub-analysis of the international, observational ACTION study [J].Rheumatol Int,2020,40(9): 1409–1421.
- [28]Elmedany SH,Mohamed AE,Galil SMA.Efficacy and safety profile of intravenous tocilizumab versus intravenous abatacept in treating female Saudi Arabian patients with active moderate-to-severe rheumatoid arthritis[J].Clin Rheumatol,2019,38(8):2109–2117.
- [29]Schiff M,Keiserman M,Codding C,et al.Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate [J].Ann Rheum Dis,2008,67(8):1096–1103.

- [30]Smitten AL,Choi HK,Hochberg MC,et al.The risk of hospitalized infection in patients with rheumatoid arthritis [J].*J Rheumatol*,2008,35(3):387-393.
- [31]Simon TA,Thompson A,Gandhi KK,et al.Incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis[J].*Arthritis Res Ther*,2015,17(1):212.
- [32]Kremers HM,Crowson CS,Therneau TM,et al.High ten-year risk of cardiovascular disease in newly diagnosed rheumatoid arthritis patients: a population-based cohort study [J].*Arthritis Rheum*,2008,58(8):2268-2274.
- [33]Totoson P,Maguin-Gaté K,Prati C,et al.Mechanisms of endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis: lessons from animal studies[J].*Arthritis Res Ther*,2014,16(1):202.
- [34]Benucci M,Bandinelli F,Damiani A,et al.Factors correlated with the improvement of endothelial dysfunction during Abatacept therapy in patients with rheumatoid arthritis [J].*J Inflamm Res*,2018,11:247-252.
- [35]Wadström H,Frisell T,Askling J.Anti-Rheumatic Therapy in Sweden (ARTIS) Study Group. Malignant Neoplasms in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Tumor Necrosis Factor Inhibitors, Tocilizumab, Abatacept, or Rituximab in Clinical Practice: A Nationwide Cohort Study From Sweden[J].*JAMA Intern Med*,2017,177(11):1605-1612.
- [36]Simon TA,Boers M,Hochberg M,et al.Comparative risk of malignancies and infections in patients with rheumatoid arthritis initiating abatacept versus other biologics: a multi-database real-world study[J].*Arthritis Res Ther*,2019,21(1):228.
- [37]Kremer JM,Genant HK,Moreland LW,et al.Results of a two-year followup study of patients with rheumatoid arthritis who received a combination of abatacept and methotrexate [J].*Arthritis Rheum*,2008,58(4):953-963.
- [38]Cabral VP,Andrade CA,Passos SR,et al.Severe infection in patients with rheumatoid arthritis taking anakinra, rituximab, or abatacept: a systematic review of observational studies [J].*Rev Bras Reumatol Engl Ed*,2016,56(6):543-550.
- [39]Ozen G,Pedro S,Schumacher R,et al.Safety of abatacept compared with other biologic and conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis: data from an observational study [J].*Arthritis Res Ther*,2019,21(1):141.
- [40]Petro AD,Dougherty J,England BR,et al.Associations between an expanded autoantibody profile and treatment responses to biologic therapies in patients with rheumatoid arthritis [J].*Int Immunopharmacol*,2021,91:107260.
- [41]Alemão E,Postema R,Elbez Y,et al.Presence of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies is associated with better treatment response to abatacept but not to TNF inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis [J].*Clin Exp Rheumatol*,2020,38(3):455-466.
- [42]Alten R,Nüßlein HG,Mariette X,et al.Baseline autoantibodies preferentially impact abatacept efficacy in patients with rheumatoid arthritis who are biologic naïve: 6-month results from a real-world, international, prospective study [J].*RMD Open*,2017,3(1):e000345.
- [43]Sokolove J,Schiff M,Fleischmann R,et al.Impact of baseline anti-cyclic citrullinated peptide-2 antibody concentration on efficacy outcomes following treatment with subcutaneous abatacept or adalimumab:2-year results from the AMPLE trial[J].*Ann Rheum Dis*,2016,75(4):709-714.
- [44]Scott DL,Pugner K,Kaarela K,et al.The links between joint damage and disability in rheumatoid arthritis [J].*Rheumatology (Oxford)*,2000,39(2):122-132.
- [45]Kremer JM,Peterfy C,Russell AS,et al.Longterm safety, efficacy, and inhibition of structural damage progression over 5 years of treatment with abatacept in patients with rheumatoid arthritis in the abatacept in inadequate responders to methotrexate trial[J].*J Rheumatol*,2014,41(6):1077-1087.
- [46]Kremer JM,Genant HK,Moreland LW,et al.Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial [J].*Ann Intern Med*,2006,144(12):865-876.
- [47]Endo Y,Koga T,Kawashiri SY,et al.Anti-citrullinated protein antibody titre as a predictor of abatacept treatment persistence in patients with rheumatoid arthritis: a prospective cohort study in Japan[J].*Scand J Rheumatol*,2020,49(1):13-17.

收稿日期:2023-02-27;修回日期:2023-03-21

编辑/王萌