

JAK 抑制剂在自身免疫性疾病皮损中的应用^{*}

德阳市人民医院 李明遥 黎艳红¹ 赵毅^{1*}, 德阳 618000

关键词 JAK 抑制剂; 自身免疫性疾病; 皮损

中图分类号 R593.2

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20210203

自身免疫性疾病是一类可累及多组织器官的全身性疾病,且皮肤受累是其常见的临床表现。Janus 酪氨酸激酶(Janus kinase, JAK)-信号转导及转录激活因子(signal transducers and activators of transcription, STAT)通路参与多种自身免疫性疾病的皮损形成^[1]。目前, JAK 抑制剂已在临床用于治疗多种皮肤疾病,包括特应性皮炎、斑秃、银屑病和白癜风等。此外,一些 JAK 抑制剂被 FDA/EMA 批准用于治疗自身免疫性疾病,包括类风湿关节炎、银屑病关节炎(psoriatic arthritis, PsA)和炎症肠病。近期多项研究表明, JAK 抑制剂在治疗自身免疫性疾病的同时可显著缓解其皮肤病变。本文对 JAK-STAT 途径在自身免疫性疾病皮肤损害中的作用机制及相关治疗效果进行综述。

JAK-STAT 信号通路

JAKs 是胞内蛋白酪氨酸激酶(protein tyrosine kinase, PTK),迄今为止,在哺乳动物中发现了 4 种亚型: JAK1 ~3 和 TYK2^[2]。JAK-STAT 信号通路的激活参与了细胞增殖、分化、迁移和凋亡,且在造血、免疫发育、乳腺发育和泌乳、脂肪形成和其他过程中都至关重要^[3],且 JAK-STAT 信号通路是多种细胞因子和生长因子产生及活化的重要信号通路。此外,鉴于 JAK-STAT 信号通路的异常激活参与了自身免疫性疾病的发生发展,小分子靶向 JAK 抑制剂在自身免疫性疾病中的应用开辟了新的治疗途径。现有的 JAK 抑制剂包括 JAK1/2/3 抑制剂托法替尼(Tofacitinib), JAK1/2 抑制剂巴瑞替尼(Baricitinib)、鲁索替尼(Ruxolitinib), JAK1 抑制剂乌帕替尼(Upadacitinib)、非戈替尼(filgotinib)、伊他替尼(Itacitinib)、奥拉替尼(Oclacitinib)等^[4]。

JAK-STAT 信号通路在自身免疫性疾病皮损中的作用

自身免疫性疾病是指机体对自身抗原发生免疫反应而导致自身组织损害所引起的疾病。自身免疫性疾病皮损的特征是局部和全身炎症,参与其中的炎性细胞因子包括白细胞介素(interleukin, IL)与干扰素(interferons, IFNs)等, IL 如 IL-2、IL-6、IL-12、IL-21、IL-22、IL-23 或干扰素如 IFN- γ 组成的细胞因子与 I 型和 II 型细胞因子受体结合引发炎症信号^[5]。这两种受体都强烈依赖 JAK-STAT 信号通路进行信号转导^[6]。JAK-STAT 信号通路在各种细胞表面受体(包括生长因子受体、粘附受体、免疫受体和细胞因子受体)的信号转导中均发挥关键作用^[7],因此成为多种疾病靶向治疗的理想靶点。

JAK 抑制剂在系统性红斑狼疮中的应用

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种多器官系统受累的慢性自身免疫性疾病,从皮肤到肾脏、神经系统、血液系统等多器官系统受累均可出现。皮损是其常见的临床表现,具体的皮肤病变包括慢性皮肤损害、亚急性皮肤损害和急性皮肤损害,盘状红斑狼疮(discoid lupus erythematosus, DLE)是最常见的形式。在皮肤红斑狼疮中,多种细胞因子如 IL 16、IL-17、IL-18、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)和 IFNs 通过促进炎症反应参与皮疹形成^[8]。I 型 IFNs 的产生、活化是 SLE 发病的核心机制, I 型 IFNs 通过 JAK/STAT 通路进行信号传递。在 DLE 中,紫外线照射后通过细胞因子(如 TNF- α 和 IL-1)激活浆细胞样树突状细胞释放 I 型 IFN- α ,进而刺激 Th1 细胞释放 II 型干扰素 IFN- γ , IFN- γ 进一步激活 JAK-STAT 通路,最终诱导引发 IFN 调控基因的转录和效应蛋白质的产生,如趋化因子 CXCL9 和 CXCL10,引起 CD8 + T 细胞的激活。这些自我反应的 T 细胞通过触发凋亡信号和靶向攻击角质形成细胞最终引起了 DLE 的皮肤表现^[9]。

^{*}基金项目:四川省科技计划项目-应用基础研究(No:2019YJ0139)

¹四川大学华西医院

^{*}通信作者:赵毅, E-mail: zhao. y1977@163. com

Rvinen 等^[10]通过单核苷酸多态性分析显示, Janus 激酶中的 TYK2 与 SLE 中皮肤红斑狼疮(cutaneous lupus erythematosus, CLE) 相关。一项 Janus 激酶 1/2 抑制剂巴瑞替尼的 II b 期临床试验中, 患者接受口服巴瑞替尼 2 mg、1 次/d, 4 mg、1 次/d, 或安慰剂 1 次/d, 在第 24 周时, 与安慰剂组相比, 巴瑞替尼 4 mg 组在关节炎和皮肤损伤的缓解方面有显著差异^[11]。冻疮样红斑狼疮是皮肤狼疮的另一种皮肤表现形式, Klaeschen 等^[12]报道, JAK1/2 抑制剂鲁索替尼通过抑制体外角质形成细胞中促炎因子 (CXCL10 和 CXCL11) 的表达改善皮肤损伤。Wenzel 等^[13]也报道 1 例鲁索替尼成功治疗冻疮样红斑狼疮的病例。以上研究为 JAK 抑制剂在 CLE 中的治疗潜力提供进一步的支持。

JAK 抑制剂在皮肤炎中的应用

皮肤炎是一种自身免疫性疾病, 其特点是特征性皮肤病变和肌肉特异性病理改变, 患者组织活检的转录研究表明, 其肌纤维、内皮组织、皮肤和外周血中 I 型干扰素诱导基因表达上调, 表明 I 型 IFNs 在皮肤炎的发病过程中起着重要作用^[14], I 型 IFNs 与 IFN 受体结合, 激活 JAK-STAT 信号通路引起下游分子的转录和翻译, 形成 CXCL9 和 CXCL10 并激活 CD8 + T 细胞, 导致角质形成细胞的自身免疫攻击, 同时产生各种炎症细胞因子, 这些细胞因子引起炎症反应并将各种炎症细胞招募到受损的皮肤^[9]。

Leandro 等^[14]用 JAK1/2 抑制剂鲁索替尼治疗 4 例难治性皮肤炎患者, 这 4 例患者均为常规免疫抑制剂无应答, 经过 3 个月口服鲁索替尼 30 mg、1 次/d 治疗, 其皮损、肌肉无力症状明显改善, 同时血清 I 型干扰素水平较前下降。另一篇报道显示口服鲁索替尼 10 mg、2 次/d, 治疗 1 例 13 岁复发的幼年型皮肤炎 2 个月后, 患者视觉模拟评分 (visual analogue scoring, VAS) 从 5/10 降至 2/10, 皮肤疾病活动度评分 (disease activity score, DAS) 从 4/9 降到 0/9, 病情得到控制^[15]。Paik 等^[16]报道了托法替尼治疗皮肤炎的一个前瞻性、开放性临床试验, 10 例皮肤炎患者口服托法替尼缓释片 11 mg、1 次/d 治疗 12 周, 其皮损范围和严重指数 (cutaneous dermatomyositis disease area and severity index, CDASI) 较基线时明显降低, 同时 JAK-STAT 通路下游的血清趋化因子 (CXCL 9 和 CXCL10) 较基线时显著下降。另外 2 项研究报道了巴瑞替尼治疗幼年型皮肤炎有效, 一项研究中^[17], 11 岁的幼年型皮肤炎口服巴瑞

替尼 6 mg、2 次/d, 连续治疗 6 个月后其皮肤 DAS 从 5/5 降到 0/5; 另一项研究中^[18], 巴瑞替尼 (4 ~ 8 mg/d, 2 次/d, 根据体重及肾功能决定剂量) 治疗 4 例幼年型皮肤炎, 经过 24 周的巴瑞替尼治疗, 其 CDASI 较基线显著下降, 治疗后其干扰素的标志物干扰素调节基因 (IP-10/CXCL10) 均较基线时降低, 其中 3 例患者在治疗 4 周时降至正常水平。这些报道提示了 JAK 抑制剂对皮肤炎皮损的治疗潜能。

JAK 抑制剂在银屑病关节炎中的应用

PsA 是一种慢性、免疫介导的炎症性关节炎, 可导致进行性和不可逆的关节结构损伤和生活质量的改变^[19], 其皮肤表现伴瘙痒的鳞屑状皮肤病变, 最常见的位置在膝盖、肘部、头皮和躯干。树突状细胞、Th17 细胞、Th1 细胞和角化细胞等免疫细胞的异常表达均参与疾病进展。研究显示 IL-23、IL-17、IL-22、IL-15、IFN- γ 均参与疾病发病, 且大部分细胞因子通过 JAK-STAT 通路参与发病^[20]。虽然 IL-17 不使用 JAK-STAT 通路, 而其上游驱动因子 IL-23 可通过 JAK2/TYK2-STAT3/STAT4 通道发挥作用^[21]。在皮肤科, JAK 抑制剂治疗银屑病的研究已较为广泛。

两项 3 期随机对照研究评估了托法替布对中重度慢性斑块型银屑病患者的疗效, 以银屑病皮损面积和严重性指数 (psoriasis area and severity index, PASI) 评分比治疗前降低 75% (PASI 75) 为疗效指标。一项研究结果显示^[22], 治疗 16 周后, 托法替布 5 mg、2 次/d, 托法替布 10 mg、2 次/d 以及安慰剂 2 次/d 的 PASI 75 分别为 39.9%、59.2% 及 6.2%。另一项研究显示^[23], 治疗第 16 周时, 托法替布 5 mg、2 次/d, 托法替布 10 mg、2 次/d 及安慰剂组的 PASI 75 分别为 39.9%、59.2% 及 6.2%, 结果显示, 托法替布能明显改善银屑病皮损。另一项巴瑞替尼用于中度至重度银屑病患者的随机 2b 期试验^[24], 在第 12 周, 口服巴瑞替尼 8 mg、1 次/d, 10 mg、1 次/d 及安慰剂 1 次/d 的 PASI 75 分别为 42.9%、52.1%、16.7%。另一项研究针对托法替尼治疗甲银屑病的疗效进行了为期 52 周的评估^[25], 以甲银屑病严重程度指数 (nail psoriasis severity index, NAPSI) 评分比治疗前降低 75% (NAPSI75) 为疗效指标, 在第 16 周, 与安慰剂相比, 口服托法替布 5 mg、2 次/d 和托法替尼 10 mg、2 次/d 的患者达到 NAPSI75 (16.9%、28.1% vs 6.8%), 表明托法替尼能明显改善银屑病指甲损伤。

JAK 抑制剂在结节病中的应用

结节病是一种全身性炎症性肉芽肿性疾病,几乎可以累及任何器官,皮肤是其常见受累器官之一^[26],JAK-STAT 途径是多种炎症细胞因子(包括 IFN- γ)形成的信号传导途径,IFN- γ 是肉芽肿形成中的关键细胞因子,越来越多的证据表明,JAK-STAT 信号通路的激活在结节病的发生发展中起着重要作用,可能是疾病治疗靶点之一^[27,28]。一项研究采用托法替尼治疗 3 例皮肤结节病和 1 例环形肉芽肿^[29],结果显示,口服托法替尼 5 mg、2 次/d 治疗后疾病活动度较基线改善了 96%。其中 3 例患者(2 例结节病和 1 例环形肉芽肿)治疗后皮肤肉芽肿炎症消失。通过免疫组化检测治疗前后皮肤组织的 STAT1 和 STAT3 磷酸化水平,治疗 5 个月后,其 STAT3 磷酸化(phosphorylated STAT1, pSTAT1)水平由 1.7 ± 0.64 降至 0.076 ± 0.056 , pSTAT3 水平由 1.74 ± 1.05 降至 0.1 ± 0.092 ,显示 JAK-STAT 通路的激活参与了疾病发生发展。同样,2 例多发性难治性皮肤结节病患者使用托法替尼 5mg、2 次/d 后得到了明显改善^[30,31],口服鲁索替尼 5 mg、2 次/d 用于治疗 2 例 JAK2 突变的真性红细胞增多症(polycythemia vera, PV)合并结节病的患者,治疗后,结节病的皮肤及肺部表现都得到不同程度的缓解^[32,33]。另一个病例报道显示,口服鲁索替尼 20 mg/d 成功治疗 1 例难治性结节病^[34]。

JAK 抑制剂在系统性硬化症中的应用

系统性硬化症(systemic sclerosis, SSc)是一种自身免疫性疾病,累及皮肤结缔组织和各种内脏器官,以皮肤炎性、变性、增厚和纤维化进而硬化和萎缩为特征^[35]。SSc 的发病机制很复杂,涉及 I 型 IFN, II 型 IFN, IL-2, IL-6 和 IL-23 的失调,这些细胞因子均受 JAK-STAT 途径调节^[36]。SSc 患者的皮肤中也能检测到 JAK2 激活增加,这意味着 JAK 通路可能是治疗 SSc 的细胞内信号靶点^[37]。

目前 JAK 抑制剂对 SSc 皮损的作用存在争议,两项研究中描述了 SSc 患者接受伊马替尼 200 mg、2 次/d 治疗 6 个月,以改良的 Rodnan 皮肤评分(modified Rodnan skin thickness scores, MRSS)作为疗效评估。一项研究结果显示^[38],其伊马替尼治疗 6 个月后 MRSS 与基线时无明显差异(31 分 vs 30.3 分)。另一项研究得出同样的结论^[39],与安慰剂相比,伊马替尼组的 MRSS 变异比例在统计学上无显

著差异(伊马替尼组中位数为 +0.10,安慰剂组中位数为 -0.16, $P=0.098$)。而另一部分研究显示, JAK 抑制剂能改善 SSc 皮损,一项低剂量伊马替尼对 SSc 患者皮肤影响的报道中^[40],3 例 SSc 患者持续口服伊马替尼 100 mg/d 6 个月后,所有患者的 MRSS 均逐渐改善(患者 1 由 14 分降至 10 分,患者 2 由 5 分降至 3 分,患者 3 由 8 分降至 3 分)。Spiera 等^[41]报道了伊马替尼(400 mg/d)治疗早期 SSc 患者,伊马替尼治疗 12 个月后其 MRSS 较基线时显著下降 [(22.8 ± 10.2) 分 vs (29.42 ± 8.6) 分]。两项托法替尼治疗 SSc 报道中,一项研究^[42]采用托法替尼 5 mg/d 治疗 1 例 SSc 患者,治疗 40 d 后其 MRSS 明显改善。另一项^[43]口服托法替 5 mg、2 次/d,2 个月后其指尖溃疡较治疗前明显改善。

结 语

JAK 抑制剂是一类新的靶向药物,JAK-STAT 通路是炎症细胞因子的下游信号通路,包括 ILs、IFNs 和多种生长因子,自身免疫性疾病和炎症性疾病发病机制的大部分细胞因子通过 JAK/STAT 通路参与胞内信号传导。目前,已有的研究证实,JAK 抑制剂为治疗 SLE、皮炎、PsA、结节病、SSc 的皮肤损害提供了一个全新的治疗方法,但仍需大型随机对照临床试验以证明其有效性及安全性。

参 考 文 献

- Howell MD, Kuo FI, Smith PA. Targeting the Janus Kinase Family in Autoimmune Skin Diseases[J]. Front Immunol, 2019, 10: 1-15.
- Alunno A, Padjen I, Fanouriakis A, et al. Pathogenic and Therapeutic Relevance of JAK/STAT Signaling in Systemic Lupus Erythematosus: Integration of Distinct Inflammatory Pathways and the Prospect of Their Inhibition with an Oral Agent[J]. Cells, 2019, 8(8): 898.
- Rawlings JS, Rosler KM, Harrison DA. The JAK/STAT signaling pathway[J]. J Cell Sci, 2012, 117(8): 1281-1283.
- Tanaka Y, Maeshima Y, Yamaoka K. In vitro and in vivo analysis of a JAK inhibitor in rheumatoid arthritis[J]. Ann Rheum Dis, 2012, 71(Suppl 2): i70-i74.
- Solimani F, Meier K, Ghoreschi K. Emerging Topical and Systemic JAK Inhibitors in Dermatology[J]. Front Immunol, 2019, 10: 2847.
- Ghoreschi K, Laurence A, O'Shea JJ. Selectivity and therapeutic inhibition of kinases: to be or not to be? [J]. Nature Immunol, 2009, 10(4): 356-360.
- Szilveszter KP, Németh T, Mócsai A. Tyrosine Kinases in Autoimmune and Inflammatory Skin Diseases[J]. Front Immunol, 2019, 10: 1862.
- Kuhn A, Wenzel J, Bijl M. Lupus erythematosus revisited[J]. Semin Immunopathol, 2016, 38(1): 97-112.
- Kahn JS, Chowdary DS, Rosmarin DM. JAK-STAT signaling pathway inhibition: a role for treatment of discoid lupus erythematosus and dermatomyositis[J]. Int J Dermatol, 2018, 57(8): 1007-1014.
- Rvinen TM, Hellquist A, Koskenmies S, et al. Tyrosine kinase 2 and

- interferon regulatory factor 5 polymorphisms are associated with discoid and subacute cutaneous lupus erythematosus [J]. *Exp Dermatol*, 2010, 19(2):123-131.
- 11 Wallace DJ, Furie RA, Yoshiya T, et al. Baricitinib for systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial [J]. *Lancet*, 2018, 392(10143):222-231.
- 12 Klaeschen AS, Wolf D, Brossart P, et al. JAK inhibitor ruxolitinib inhibits the expression of cytokines characteristic of cutaneous lupus erythematosus [J]. *Exp Dermatol*, 2017, 26:728-730.
- 13 Wenzel J, van Holt N, Maier J, et al. JAK1/2 Inhibitor Ruxolitinib Controls a Case of Chilblain Lupus Erythematosus [J]. *J Invest Dermatol*, 2016, 136(6):1281-1283.
- 14 Leandro L, Xavier SC, Ségolène T, et al. JAK inhibitor improves type I interferon induced damage: proof of concept in dermatomyositis [J]. *Brain*, 2018, 141(6):1609-1621.
- 15 Aeschlimann FA, Marie-Louise F, Darragh D, et al. A child with severe juvenile dermatomyositis treated with ruxolitinib [J]. *Brain*, 2018, 11(141):1-5.
- 16 Paik JJ, Casciola L, Shin JY, et al. Study of Tofacitinib In Refractory Dermatomyositis (STIR): An open label pilot study of 10 patients [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2020 [Online ahead of print].
- 17 Papadopoulou C, Hong Y, Omoyinmi E, et al. Janus kinase 1/2 inhibition with baricitinib in the treatment of juvenile dermatomyositis [J]. *Brain*, 2019, 142(3):e8-e11.
- 18 Kim H, Dill S, Brien MO, et al. Janus kinase (JAK) inhibition with baricitinib in refractory juvenile dermatomyositis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2020 [Online ahead of print].
- 19 Chimenti MS, Caso F, Alivernini S, et al. Amplifying the concept of psoriatic arthritis; The role of autoimmunity in systemic psoriatic disease [J]. *Autoimmun Rev*, 2019, 18(6):565-575.
- 20 Sakkas LI, Bogdanos DP. Are psoriasis and psoriatic arthritis the same disease? The IL-23/IL-17 axis data [J]. *Autoimmun Rev*, 2017, 16(1):10-14.
- 21 Raychaudhuri SK, Abria C, Raychaudhuri SP. Regulatory role of the JAK STAT kinase signalling system on the IL-23/IL-17 cytokine axis in psoriatic arthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(10):e36.
- 22 Joseph FM, Boni E, Svitlana T, et al. Efficacy of tofacitinib for the treatment of nail psoriasis; Two 52-week, randomized, controlled phase 3 studies in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2017, 77(1):79-87.
- 23 Papp KA, Menter MA, Abe M, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, for the treatment of chronic plaque psoriasis: results from two randomized, placebo-controlled, phase III trials [J]. *Br J Dermatol*, 2015, 173(4):949-961.
- 24 Papp KA, Menter MA, Raman M, et al. A randomized phase 2b trial of baricitinib, an oral Janus kinase (JAK) 1/JAK2 inhibitor, in patients with moderate-to-severe psoriasis [J]. *Br J Dermatol*, 2016, 174(6):1266-1276.
- 25 Merola JF, Elewski B, Tatulych S, et al. Efficacy of tofacitinib for the treatment of nail psoriasis; Two 52-week, randomized, controlled phase 3 studies in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2017;1-10.
- 26 Llanos O, Hamzeh N. Sarcoidosis [J]. *Med Clin North Am*, 2019, 103(3):527-534.
- 27 Rosenbaum JT, Hesselund A, Phan I, et al. The expression of STAT-1 and phosphorylated STAT-1 in conjunctival granulomas [J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2010, 18(4):261-264.
- 28 Rosenbach M. Janus kinase inhibitors offer promise for a new era of targeted treatment for granulomatous disorders [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2020, 82(3):201-209.
- 29 Damsky W, Thakral D, McGeary MK, et al. Janus kinase inhibition induces disease remission in cutaneous sarcoidosis and granuloma annulare [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2020, 82(3):612-621.
- 30 Damsky W, Thakral D, Emeagwali N, et al. Tofacitinib Treatment and Molecular Analysis of Cutaneous Sarcoidosis [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(26):2540-2546.
- 31 Damsky W, Young BD, Sloan B, et al. Treatment of Multiorgan Sarcoidosis With Tofacitinib [J]. *ACR Open Rheumatol*, 2020, 2(2):172-181.
- 32 Rotenberg C, Besnard V, Brillet PY, et al. Dramatic response of refractory sarcoidosis under ruxolitinib in a patient with associated JAK2-mutated polycythemia [J]. *Eur Respir J*, 2018, 52(6):1801482.
- 33 Wei JJ, Kallenbach LR, Kreider M, et al. Resolution of cutaneous sarcoidosis after Janus kinase inhibitor therapy for concomitant polycythemia vera [J]. *JAAD Case Reports*, 2019, 5(4):360-361.
- 34 Martis N, Viau P, Suarez F, et al. Refractory sarcoidosis-like systemic granulomatosis responding to ruxolitinib [J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(11):1606-1611.
- 35 Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis [J]. *Lancet*, 2017, 390(10103):1685-1699.
- 36 Raja J, Denton CP. Cytokines in the immunopathology of systemic sclerosis [J]. *Semin Immunopathol*, 2015, 37(5):543-557.
- 37 Dees C, Tomcik M, Palumbo-Zerr K, et al. JAK-2 as a novel mediator of the profibrotic effects of transforming growth factor beta in systemic sclerosis [J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(9):3006-3015.
- 38 Pope J, McBain D, Petrlich L, et al. Imatinib in active diffuse cutaneous systemic sclerosis; Results of a six-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept pilot study at a single center [J]. *Arthritis Rheum*, 2011, 63:3547-3551.
- 39 Prey S, Ezzedine K, Doussau A, et al. Imatinib mesylate in scleroderma-associated diffuse skin fibrosis; a phase II multicentre randomized double-blinded controlled trial [J]. *Br J Dermatol*, 2012, 167:1138-1144.
- 40 Tamaki Z, Asano Y, Hatano M, et al. Efficacy of low-dose imatinib mesylate for cutaneous involvement in systemic sclerosis; a preliminary report of three cases [J]. *Mod Rheumatol*, 2012, 22(1):94-99.
- 41 Spiera RF, Gordon JK, Mersten JN, et al. Imatinib mesylate (Gleevec) in the treatment of diffuse cutaneous systemic sclerosis: results of a 1-year, phase IIa, single-arm, open-label clinical trial [J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70:1003-1009.
- 42 Komai T, Shoda H, Hanata N, et al. Tofacitinib rapidly ameliorated polyarthropathy in a patient with systemic sclerosis [J]. *Scand J Rheumatol*, 2017, 47(6):505-506.
- 43 Deverapalli SC, Rosmarin D. The use of JAK inhibitors in the treatment of progressive systemic sclerosis [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018, 32(8):e328.