

JAK抑制剂在风湿免疫疾病精准治疗中的应用及安全性研究进展

李胤玉, 黄志祥*

暨南大学附属广东省第二人民医院, 广东 广州

收稿日期: 2026年8月11日; 录用日期: 2026年9月5日; 发布日期: 2026年9月14日

摘要

Janus激酶抑制剂作为新型小分子靶向药物, 通过阻断JAK-STAT信号通路, 在风湿免疫疾病的治疗中展现出显著疗效。本文旨在系统综述JAK抑制剂在风湿免疫疾病精准治疗中的应用现状及安全性研究进展。文章首先深入探讨了JAK-STAT信号通路在风湿免疫疾病中的致病机制, 分析了第一代与第二代JAK抑制剂的受体选择性差异及其药代动力学特征对精准用药的启示。随后, 详细阐述了JAK抑制剂在类风湿关节炎、脊柱关节炎及系统性红斑狼疮等疾病中的临床获益与疗效差异, 并对不同疾病背景下疗效异质性的潜在机制进行了批判性分析。最后, 重点分析了感染风险、心血管不良事件及恶性肿瘤风险等安全性问题, 并针对心血管风险的争议性证据设立了专题机制辨析, 并总结了相应的实验室监测策略。现有证据表明, JAK抑制剂疗效确切, 但其安全性风险需通过精准的患者筛选与严格的监测管理来平衡, 未来的研究方向应聚焦于进一步优化药物选择性, 并通过生物标志物指导的前瞻性头对头研究来推动真正的个体化治疗。

关键词

JAK抑制剂, 风湿免疫疾病, 精准治疗, 安全性监测, JAK-STAT信号通路

Advances in Application and Safety of JAK Inhibitors in Precision Therapy for Rheumatic Immune Diseases

Yinyu Li, Zhixiang Huang*

The Affiliated Guangdong Second Provincial General Hospital of Jinan University, Guangzhou Guangdong

Received: August 11, 2026; accepted: September 5, 2026; published: September 14, 2026

*通讯作者。

文章引用: 李胤玉, 黄志祥. JAK 抑制剂在风湿免疫疾病精准治疗中的应用及安全性研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(9): 1510-1521. DOI: 10.12677/acm.2026.1693190

Abstract

As a novel class of small-molecule targeted therapies, Janus kinase (JAK) inhibitors have demonstrated significant efficacy in the treatment of rheumatic immune diseases by blocking the JAK-STAT signaling pathway. This review aims to systematically summarize the application status and safety research progress of JAK inhibitors in the precision treatment of rheumatic immune diseases. The article first delves into the pathogenic mechanism of the JAK-STAT signaling pathway in rheumatic immune diseases, analyzing the differences in receptor selectivity between first-generation and second-generation JAK inhibitors and the implications of their pharmacokinetic characteristics for precision medicine. Subsequently, it elaborates on the clinical benefits and efficacy differences of JAK inhibitors in diseases such as rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, and systemic lupus erythematosus, with a critical analysis of the mechanisms underlying efficacy heterogeneity across different disease contexts. Finally, it focuses on safety issues such as infection risk, cardiovascular adverse events, and malignancy risk, establishing a dedicated mechanistic discussion on the controversial evidence regarding cardiovascular risk, and summarizing corresponding laboratory monitoring strategies. Current evidence suggests that JAK inhibitors have definite efficacy, but their safety risks need to be balanced through precise patient selection and strict monitoring management. Future research should focus on further optimizing drug selectivity, and promoting truly individualized treatment through biomarker-guided prospective head-to-head trials.

Keywords

JAK Inhibitors, Rheumatic Immune Diseases, Precision Therapy, Safety Monitoring, JAK-STAT Signaling Pathway

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

风湿免疫性疾病是一类主要累及关节、肌肉及周围软组织的慢性炎症性疾病，其发病机制复杂，涉及遗传、环境及免疫紊乱等多重因素。近年来，随着对细胞内信号转导通路研究的深入，Janus 激酶 - 信号转导及转录激活因子(JAK-STAT)通路被证实是多种炎症细胞因子信号传导的关键枢纽，成为风湿免疫疾病治疗的重要靶点。JAK 抑制剂作为一类新型口服小分子靶向合成抗风湿药物，通过抑制 JAK 激酶活性，阻断下游 STAT 磷酸化，从而调控免疫反应。目前，多种 JAK 抑制剂已获批用于治疗类风湿关节炎、银屑病关节炎、强直性脊柱炎等疾病，显著改善了患者的预后。

然而，随着临床应用的普及，JAK 抑制剂的安全性问题，特别是感染、心血管事件及恶性肿瘤风险，引起了广泛关注。不同 JAK 抑制剂对各亚型 JAK 激酶的选择性差异，不仅影响其疗效，也与不良反应谱密切相关。因此，如何在临床实践中实现精准用药，平衡疗效与风险，成为当前研究的热点。本文基于最新循证医学证据，综述 JAK 抑制剂的作用机制、临床应用现状及安全性管理策略，并在现有证据基础上对关键争议点进行深度辨析，以期为临床医师制定个体化治疗方案提供更具操作性的参考。

2. JAK 抑制剂的作用机制与药理学特性

2.1. JAK-STAT 信号通路在风湿免疫疾病中的致病机制

JAK-STAT 信号通路是细胞因子信号传导的核心途径，在免疫调节、细胞增殖、分化及凋亡中发挥

关键作用。该通路主要由 JAK 激酶家族(包括 JAK1, JAK2, JAK3 和 TYK2)和 STAT 蛋白家族组成。在风湿免疫疾病的病理过程中,多种促炎细胞因子(如 IL-6, IFN- γ , IL-23 等)与其受体结合后,诱导受体二聚化,激活与其偶联的 JAK 激酶。活化的 JAK 激酶通过磷酸化作用激活 STAT 蛋白,后者形成二聚体并转移至细胞核内,启动下游靶基因的转录,导致炎症反应的放大和持续[1][2]。

研究表明, JAK-STAT 通路的异常激活与多种风湿免疫疾病的发生发展密切相关。例如,在类风湿关节炎(RA)患者中,滑膜组织中存在大量活化的 STAT 蛋白,介导了 IL-6 和 IFN- γ 等细胞因子的促炎效应,导致滑膜增生、血管翳形成及骨破坏[3][4]。功能获得性突变可导致通路过度激活,促进自身免疫性疾病的发生;而功能缺失性突变则主要导致免疫缺陷[1]。此外,单细胞 RNA 测序分析揭示了 RA 滑膜中免疫细胞和成纤维细胞的功能异质性, JAK 抑制剂通过抑制 Oncostatin M 驱动的巨噬细胞-成纤维细胞环路,发挥抗炎和抑制骨破坏的作用[4]。在系统性红斑狼疮(SLE)中, I 型干扰素通路异常激活是核心病理特征之一, JAK-STAT 通路在其中扮演重要角色,为 JAK 抑制剂治疗 SLE 提供了理论依据[5][6]。然而,值得注意的是, SLE 患者体内 I 型干扰素(IFN-I)的表达具有高度异质性(即“IFN-I 高标签”与“低标签”亚群),这种基线差异可能直接影响 JAK 抑制剂的疗效,这一点在后续精准治疗章节中将进一步批判性探讨。因此, JAK-STAT 通路不仅是疾病发生的关键环节,也是药物干预的理想靶点。

2.2. 第一代与第二代 JAK 抑制剂的受体选择性差异

JAK 抑制剂根据其对 JAK 激酶亚型的选择性差异,分为第一代广谱抑制剂和第二代高选择性抑制剂。第一代 JAK 抑制剂,如托法替布,主要抑制 JAK1 和 JAK3,对 JAK2 也有一定的抑制作用,属于泛 JAK 抑制剂。这类药物虽然疗效显著,但由于其对 JAK2 的抑制可能影响造血功能,导致贫血、中性粒细胞减少等不良反应[7][8]。JAK2 不仅介导促炎信号,还参与红细胞生成素和血小板生成素的信号传导,因此非选择性抑制 JAK2 可能带来血液学疾病风险。

为了提高治疗指数,第二代 JAK 抑制剂致力于提高对特定 JAK 亚型的选择性。例如,巴瑞替尼主要选择性抑制 JAK1 和 JAK2,而乌帕替尼和非戈替尼则主要高选择性抑制 JAK1 [7][8]。研究显示, JAK1 在多种炎症细胞因子的信号传导中起核心作用,高选择性 JAK1 抑制剂在保持疗效的同时,有望减少因抑制 JAK2 导致的血液学不良反应[9][10]。然而,体外实验数据表明,尽管药物设计具有选择性,但在体内高浓度下,药物的选择性可能发生改变,任何一种药物在血药浓度超过阈值时均可能抑制其他 JAK 亚型[11]。因此,预测体内选择性仍具挑战性。这种“体外选择性”与“体内实际效应”之间的落差构成了从机制到临床转化的第一道鸿沟,提示我们在解读药物选择性的临床意义时,必须结合药代动力学参数进行综合判断。网络药理学分析指出,不同 JAK 抑制剂在临床有效剂量下的细胞因子受体抑制谱总体相似,但也存在细微差异,这可能是其临床疗效和安全性差异的药理学基础[10]。这种选择性的差异为精准治疗提供了可能,临床需根据患者的共病情况(如贫血、血栓风险)选择不同选择性的药物。

2.3. 药代动力学特征对精准用药的启示

JAK 抑制剂多为口服制剂,其药代动力学(PK)特征直接影响用药方案和疗效。大多数 JAK 抑制剂口服吸收迅速,血药浓度达峰时间较短,半衰期适中,适合每日一次或两次给药。例如,乌帕替尼半衰期较短,通常每日一次给药;而巴瑞替尼半衰期较长,支持每日一次给药[12][13]。药代动力学的个体差异受年龄、体重、肝肾功能及药物相互作用影响。例如, CYP3A4 酶是托法替布代谢的主要酶,与 CYP3A4 抑制剂联用时需调整剂量[14]。

精准用药要求根据患者的具体情况调整剂量。群体药代动力学模型的研究为个体化给药提供了依据。通过分析患者的病理生理因素(如种族、白蛋白水平等)对药动学参数的影响,可以建立更精准的给药方案

[15]。此外, 治疗药物监测(TDM)在 JAK 抑制剂中的应用也逐渐受到关注。有研究开发了高效液相色谱-串联质谱法(HPLC-MS/MS)用于同时测定患者血浆中多种 JAK 抑制剂的浓度, 为实现基于血药浓度的精准剂量调整提供了技术支持[16]。对于特殊人群, 如老年患者或肝肾功能不全者, 药动学参数可能发生显著改变, 需根据药物说明书进行剂量调整。例如, 在肾移植患者或合并肾功能不全的风湿病患者中, 需权衡疗效与药物蓄积风险[17]。因此, 深入理解 JAK 抑制剂的药代动力学特征, 结合 TDM 技术, 有助于优化给药方案, 提高疗效并减少不良反应。

3. JAK 抑制剂在不同风湿疾病中的精准应用现状

3.1. 类风湿关节炎的靶向治疗策略与疗效分析

类风湿关节炎(RA)是 JAK 抑制剂应用最广泛的领域。欧洲抗风湿病联盟(EULAR)指南推荐, 对于传统合成改善病情抗风湿药应答不足的中重度活动性 RA 患者, 可使用 JAK 抑制剂或生物制剂[18]。多项大型 III 期临床试验及荟萃分析证实, 托法替布、巴瑞替尼、乌帕替尼等 JAK 抑制剂在改善 RA 患者体征和症状、抑制影像学进展方面疗效显著, 且起效迅速[14] [19] [20]。

网络 Meta 分析显示, 不同 JAK 抑制剂之间以及 JAK 抑制剂与生物制剂之间的疗效存在差异。一项纳入多项随机对照试验的网络 Meta 分析指出, 巴瑞替尼和乌帕替尼在改善 ACR50/70 反应率方面可能优于部分 TNF 抑制剂[21] [22]。对于难治性 RA (D2T RA)患者, JAK 抑制剂同样显示出潜在疗效。观察性研究表明, 对于既往多种生物制剂治疗失败的患者, 换用另一种 JAK 抑制剂仍可能获得临床缓解[23]-[25]。真实世界研究进一步证实了 JAK 抑制剂的有效性。一项日本的多中心前瞻性队列研究利用超声评估发现, JAK 抑制剂治疗能显著降低 RA 患者的滑膜炎和滑膜血流信号[26]。

在治疗策略上, JAK 抑制剂既可作为单药治疗, 也可与甲氨蝶呤等 csDMARDs 联合应用。研究显示, 联合治疗往往优于单药治疗, 但 JAK 抑制剂单药治疗在特定人群中也能获得满意疗效[18] [27]。此外, 经济性评价也是精准医疗的一部分。预算影响分析模型提示, 在 RA 的序贯治疗中, JAK 抑制剂的应用需考虑药物经济学效益, 以优化医疗资源配置[28]。综上所述, JAK 抑制剂已成为 RA 治疗的重要选择, 特别是对于生物制剂疗效不佳或不耐受的患者, JAK 抑制剂提供了新的治疗希望。

3.2. 脊柱关节炎(AS/PSA)的临床获益评估

脊柱关节炎包括强直性脊柱炎(AS)和银屑病关节炎, 是一类以附着点炎、脊柱炎和外周关节炎为特征的慢性炎症性疾病。JAK-STAT 通路在 IL-23/IL-17 轴及 TNF 信号传导中发挥重要作用, 为 JAK 抑制剂治疗 SpA 提供了理论基础[29]。然而, SpA 各亚型之间的病理生理机制存在显著差异, 例如 PsA 的外周关节和皮肤受累主要涉及 IL-17/IL-22 通路, 而 AS 的中轴炎症则与 IL-17 和 TNF- α 的交互作用更为密切。这种异质性对 JAK 抑制剂在不同亚型中的疗效产生了不可忽视的影响。

对于 AS, 多项临床试验表明, 托法替布、乌帕替尼等 JAK 抑制剂能显著改善患者脊柱疼痛、功能指数及炎症指标。一项系统评价和 Meta 分析显示, JAK 抑制剂在治疗活动性 AS 方面疗效确切, 不仅能降低疾病活动度, 还能显著改善患者的身体功能、情绪健康和社会参与度[30]。但需注意, 这些研究随访周期普遍较短(多为 12~16 周), 关于 JAK 抑制剂能否像 TNF 抑制剂那样延缓 AS 患者影像学进展, 即对韧带骨赘形成的抑制作用, 目前尚缺乏长期、高质量的数据支持, 这是当前证据链中的一个显著局限。对于 PsA, JAK 抑制剂同样表现出对关节炎、银屑病皮损、附着点炎和指炎的多维度改善作用[31] [32]。研究显示, 乌帕替尼在治疗 PsA 时, 对关节症状和皮损均有良好疗效, 且安全性可控[33]。

特别值得关注的是附着点炎的治疗。附着点炎是 SpA 的核心病理特征之一, 既往抗 TNF- α 和抗 IL-17A 生物制剂对其均有明确疗效。JAK 抑制剂在附着点炎方面亦显示出治疗潜力, 但一项范围综述指出,

目前评估 JAK 抑制剂对附着点炎疗效的多数研究采用的是“附着点炎患者亚组分析”，而非以附着点炎为主要终点设计的独立临床试验，这在统计学上可能存在选择偏倚和把握度不足的问题[34]。此外，有回顾性分析提示，在伴轴向受累的 PsA 患者与 AS 患者之间，对 JAK 抑制剂的治疗反应可能存在差异，推测与两者成纤维细胞和固有免疫细胞对 JAK-STAT 信号的依赖性不同有关[35]。这些发现强烈提示，未来在 SpA 领域需要开展以临床亚型(如以附着点炎为主型 vs. 以中轴受累为主型)分层的前瞻性研究，以真正实现精准定位。总体而言，JAK 抑制剂为 SpA 患者提供了口服靶向治疗的新选择，其疗效与生物制剂相当，为不能耐受注射或既往治疗失败的患者提供了替代方案。

3.3. 系统性红斑狼疮与其他适应症的拓展应用

系统性红斑狼疮(SLE)是一种累及多系统的自身免疫性疾病，发病机制涉及 I 型干扰素通路异常激活和 B 细胞过度活化。JAK 抑制剂通过阻断 I 型干扰素受体信号及 B 细胞分化相关细胞因子信号，理论上适用于 SLE 的治疗[5] [36]。

近年来，多项临床研究探索了 JAK 抑制剂在 SLE 中的应用。系统评价显示，JAK 抑制剂在改善 SLE 患者的 SRI-4 反应率、BICLA 反应率及降低疾病活动度方面优于安慰剂，尤其在改善肌肉骨骼症状和皮肤黏膜损害方面效果显著[37] [38]。然而，深入分析这些临床试验的纳入标准可以发现，多数阳性结果的研究入组的患者以非肾脏、非中枢神经系统受累的中度活动性 SLE 为主。对于狼疮性肾炎(LN)这一重要的器官损伤决定因素，现有证据尚不充分，部分小样本研究甚至提示 JAK 抑制剂对 LN 的尿蛋白下降效果并不优于传统的环磷酰胺或霉酚酸酯方案[39]。这种疗效差异可能源于肾脏局部微环境中的 I 型干扰素来源和信号传导强度与外周血存在显著差异，肾小球固有细胞(如系膜细胞、足细胞)对 JAK 抑制的敏感性可能低于免疫细胞。此外，关于 JAK 抑制剂在 SLE 中疗效预测标志物的探索尚处于初级阶段。尽管基线 IFN-I 基因标签高表达的患者在干扰素受体单抗(anifrolumab)治疗中获益明确，但在 JAK 抑制剂中这一关联尚不清晰。有探索性分析提示，IFN-I 高标签患者接受巴瑞替尼治疗后皮肤黏膜损害改善更显著，但对全身性 SLEDAI 评分的改善并无明显交互作用，提示不同器官系统的 IFN-I 信号依赖度不同[5]。因此，临床上不应将“IFN-I 高标签”简单等同于“JAK 抑制剂敏感标签”，而应综合考量受累器官和细胞因子网络。JAK 抑制剂在 SLE 中的拓展应用，包括难治性 SLE 或合并血液系统受累的患者，虽有积极个案报道，但均需通过更大规模的随机对照试验加以验证[40] [41]。

4. 安全性监测与风险管理体系

4.1. 感染风险(带状疱疹、结核)的流行病学特征

感染是 JAK 抑制剂治疗中最常见的不良反应之一。由于 JAK-STAT 通路在宿主抗感染免疫中起关键作用，抑制该通路可能增加感染风险。大规模 Meta 分析显示，JAK 抑制剂治疗与严重感染风险增加相关，尤其是带状疱疹(HZ)感染风险显著升高[42]-[44]。

带状疱疹是 JAK 抑制剂最特异的感染风险之一。网络 Meta 分析表明，接受巴瑞替尼、乌帕替尼及托法替布治疗的 RA 患者，其 HZ 发生率显著高于安慰剂组或 TNF 抑制剂组[45]-[47]。其机制可能与 JAK 抑制剂抑制了针对水痘-带状疱疹病毒(VZV)的免疫监视功能有关，特别是 IFN- γ 信号的抑制[3] [48]。流行病学数据显示，亚洲人群及高龄患者 HZ 风险更高。因此，建议在启动 JAK 抑制剂治疗前接种重组带状疱疹疫苗，以降低感染风险[49] [50]。

此外，结核复发风险也是关注重点。虽然现有数据并未显示 JAK 抑制剂显著增加结核发生率，但考虑到免疫抑制作用，对于潜伏性结核感染患者，仍建议在治疗前进行筛查并给予预防性治疗[51] [52]。机会性感染如肺孢子菌肺炎等虽有报道，但总体发生率较低。临床医师应在治疗前详细询问感染史，进行

乙肝、丙肝、结核及 HIV 筛查, 并在治疗过程中密切监测感染迹象[52] [53]。

4.2. 心血管不良事件与恶性肿瘤风险的循证医学证据

近年来, JAK 抑制剂的心血管安全性和恶性肿瘤风险成为监管机构和临床关注的焦点。ORAL Surveillance 一项关于托法替布的上市后安全性研究显示, 在具有心血管高危因素的老年 RA 患者中, 托法替布组的主要不良心血管事件和恶性肿瘤发生率高于 TNF 抑制剂组[22] [54]。这一发现引发了监管机构对 JAK 抑制剂的黑框警告。

随后的多项 Meta 分析和真实世界研究对此进行了深入探讨。虽然部分研究并未发现 JAK 抑制剂显著增加总体 MACE 风险, 但在特定高危人群(如年龄 > 65 岁、吸烟者、有心血管病史者)中, 风险可能增加[55]-[58]。一项基于 FAERS 数据库的药物警戒研究发现, 巴瑞替尼可能具有较高的心血管和肿瘤风险信号, 而托法替布在肿瘤风险方面相对较低, 提示不同 JAK 抑制剂的安全性谱可能存在差异[59]。

关于恶性肿瘤风险, 总体证据提示 JAK 抑制剂可能轻微增加恶性肿瘤(除非黑色素瘤皮肤癌)的风险[55] [60] [61]。机制上, JAK 激酶参与肿瘤监视, 长期抑制可能导致免疫逃逸。然而, 也有研究指出, 在皮肤病适应症中, JAK 抑制剂的长期肿瘤发生率与常规免疫调节剂相比并未显著增加[61]。鉴于上述风险, 临床用药前需进行个体化评估: 对于有心血管疾病史、血栓栓塞史或恶性肿瘤史的患者, 应谨慎选择 JAK 抑制剂, 优先考虑其他治疗方案[62] [63]。

4.3. 心血管与血栓风险的证据争议与机制辨析

在当前所有安全性争议中, 心血管及血栓风险是最为核心且分歧最大的议题。首先, ORAL Surveillance 的外部效度问题。ORAL Surveillance 是目前唯一要求 JAK 抑制剂与 TNF 抑制剂头对头比较的前瞻性安全性研究, 但其设计存在显著局限性: 入组患者年龄 ≥ 50 岁且至少有一项心血管危险因素(即高危富集人群)。这使得研究结果无法直接外推至无心血管危险因素的年轻 RA 患者或其他适应症(如 PsA、AS)人群。此外, 该研究中 TNF 抑制剂组(依那西普/阿达木单抗)的主要不良心血管事件发生率低于既往观察性研究中同类人群的预期值, 可能存在“健康受试者效应”或基线选择偏倚, 这可能导致 JAK 抑制剂组的相对风险被高估。其次, JAK2 与血栓形成的病理生理关联。从机制上看, JAK2 不仅介导促红细胞生成素和促血小板生成素信号, 还在巨核细胞分化和血小板活化中发挥关键作用。泛 JAK 抑制剂(如托法替布、巴瑞替尼)对 JAK2 的抑制可能通过干扰血小板生成素信号, 理论上影响血小板计数和功能。然而, 令人困惑的是, 临床数据显示 JAK 抑制剂相关 VTE 多为深静脉血栓而非动脉血栓, 这指向了可能的非传统通路——例如通过抑制 JAK2 下调血管内皮细胞的一氧化氮(NO)合成酶活性, 影响血管舒缩功能和内皮抗凝特性。相比之下, 高选择性 JAK1 抑制剂(如乌帕替尼)因对 JAK2 的亲和力极低, 在汇总分析中 VTE 的绝对风险数值虽低于托法替布, 但差异未达到统计学显著性[57], 提示即使选择性提高, 也可能无法完全消除此类风险, 因为 JAK1 本身也参与脂质代谢和动脉粥样硬化斑块稳定性调节。鉴于上述争议与机制的不确定性, 临床决策不应基于单一研究结果下定论。对于年龄 < 65 岁、无心血管病史、无 VTE 史的非吸烟 RA 患者, JAK 抑制剂带来的疾病控制获益很可能超过其心血管绝对风险增加; 但对于同时满足高龄、吸烟、既往心血管事件三重危险因素的患者, 应将 JAK 抑制剂视为二线或三线选择。未来需借助孟德尔随机化分析等遗传流行病学手段, 区分 JAK 抑制的直接心血管效应与慢性炎症改善所带来的间接心血管获益, 从而厘清因果关联。

4.4. 实验室指标监测频率与异常值处理策略

为了保障用药安全, 定期监测实验室指标是 JAK 抑制剂管理的重要环节。常见的实验室异常包括淋

巴细胞减少、中性粒细胞减少、贫血、肝酶升高及血脂异常。

指南建议, 在开始治疗前应进行全血细胞计数、肝肾功能及血脂检测[53] [64]。治疗初期(如前 3 个月)建议每月监测一次血常规, 稳定后可延长监测间隔。对于淋巴细胞绝对计数低于 $0.5 \times 10^9/L$ 或中性粒细胞低于 $1.0 \times 10^9/L$ 的患者, 应暂停用药, 待指标恢复后考虑减量或换药[65] [66]。JAK 抑制剂(尤其是 JAK1/2 抑制剂)可能导致血脂升高, 虽然其对心血管事件的独立影响尚有争议, 但建议定期监测血脂水平, 必要时启动调脂治疗。

此外, 肌酸激酶(CPK)升高也是部分 JAK 抑制剂的不良反应, 虽多为无症状性, 但仍需关注以排除横纹肌溶解风险[62]。对于肝酶升高超过正常上限 3 倍的患者, 应寻找原因并考虑停药。临床实践建议建立标准化的监测流程, 通过患者教育和定期随访, 及时发现并处理实验室异常值, 确保用药安全[67]。

5. 讨论

JAK 抑制剂的出现革新了风湿免疫疾病的治疗格局, 其口服便利性、快速起效及对多种细胞因子的广谱抑制效应, 使其在临床上迅速推广。然而, 本研究综述揭示了其疗效与安全性之间的复杂平衡。

首先, 关于药物选择性, 虽然第二代 JAK 抑制剂致力于提高选择性以减少不良反应, 但临床实际获益并未完全达到预期。例如, 高选择性 JAK1 抑制剂虽然减少了贫血等血液学毒性, 但在感染带状疱疹风险方面并未显著优于第一代药物[11] [45]。这提示我们, JAK 通路在免疫稳态中具有高度网络化特征, 单一靶点的极致抑制可能打破免疫平衡。未来的药物研发可能需要探索变构抑制或组织特异性靶向策略, 以进一步优化治疗指数[68]。

其次, 安全性数据的解读存在争议。ORAL Surveillance 研究结果引发了对 JAK 抑制剂心血管和肿瘤风险的普遍担忧, 但该研究人群主要为高龄、高危 RA 患者, 结果是否可完全外推至年轻、低危患者或其他适应症(如 PsA、UC)仍存疑[22] [53]。真实世界数据显示, 在特定人群中 JAK 抑制剂的安全性相对可控[69] [70]。因此, 临床决策不应基于单一研究结果, 而应结合患者个体的心血管风险因素、年龄及疾病特征进行个体化评估。例如, 对于难治性 RA 患者, 尽管存在潜在风险, 但 JAK 抑制剂带来的疾病控制获益可能超过风险[25]。

事实上, 除 JIA 有少量前瞻性单臂研究外, JAK 抑制剂在系统性硬化症(SSc)和皮肌炎(DM)中的证据主要限于病例报告和回顾性病例系列[71]-[73]。在 SSc 中, JAK 抑制剂改善皮肤改良 Rodnan 评分(mRSS)的效应在部分病例中显著, 但肺纤维化(FVC%下降斜率)的改善缺乏对照数据; 在 DM 中, JAK 抑制剂对抗 MDA5 抗体阳性快速进展性间质性肺病的挽救性治疗虽有亮眼个案, 但存在显著的发表偏倚(阳性结果更易发表)。因此, 这些超适应症应用应严格限定在常规治疗无效、且有丰富 MDT 讨论和知情同意的背景下开展, 同时应积极推动研究者发起的注册登记研究, 以积累系统性证据, 而非仅凭个案就推广至常规临床。此外, 精准医疗在 JAK 抑制剂的应用中尚处于起步阶段。目前尚缺乏可靠的生物标志物来预测治疗反应或不良反应。虽然已有研究尝试利用药代动力学模型和基因多态性分析来指导用药, 但距离临床常规应用仍有距离[74] [75]。未来的研究应致力于寻找预测疗效和毒性的生物标志物, 如特定的细胞因子谱或基因表达谱, 以实现真正的“精准用药”。

未来研究的具体化方向: 基于当前证据缺口, 本文提出以下三项优先研究倡议: 第一, 头对头比较策略。应尽快开展随机对照试验, 在 SLE 患者中直接比较 JAK1 选择性抑制剂(如乌帕替尼)与泛 JAK 抑制剂(如托法替布)的疗效与安全性差异, 以明确选择性提高是否真正转化为临床净获益; 第二, 生物标志物驱动的前瞻性验证。需建立多中心前瞻性队列, 统一基线 IFN-I 基因表达水平的检测标准, 验证该生物标志物是否能够有效预测 JAK 抑制剂在 SLE 不同器官受累中的疗效差异, 从而指导临床选药; 第三, 因果推断研究。利用孟德尔随机化分析, 利用人群中 JAK-STAT 通路相关基因的天然随机变异, 模拟药物

靶点抑制的长期效应,以区分 JAK 抑制剂的心血管风险究竟来源于“靶点直接毒性”还是“炎症负荷降低后的血流动力学代偿”,为长期安全性监测提供理论锚点。

6. 结论

综上所述, JAK 抑制剂作为风湿免疫疾病治疗领域的里程碑式药物,通过阻断 JAK-STAT 通路,在 RA、SpA 及 SLE 等多种疾病中展现出确切的疗效,尤其为难治性患者提供了新的治疗选择。然而,其应用伴随着感染(特别是带状疱疹)、心血管事件及潜在恶性肿瘤风险。不同代际、不同选择性的 JAK 抑制剂在疗效与安全性上各有侧重,临床医师需根据患者的具体情况,如年龄、心血管风险因素、感染史及合并症,制定个体化的治疗方案。严格的治疗前筛查、治疗中的实验室监测以及疫苗接种等风险管理措施,是保障患者用药安全的关键。未来,随着对 JAK-STAT 通路机制认识的深入及新药研发的推进,更高效、更安全的 JAK 抑制剂有望问世,而通过设计精良的头对头试验和生物标志物驱动的前瞻性研究来指导个体化治疗,将是该领域从“广谱应用”迈向“精准锚定”的核心路径。

参考文献

- [1] Djidjik, R., Lamara Mohammed, L., Berkani, L.M., Allam, I., Benmoussa, A.H., Gharnaout, M., *et al.* (2025) JAK/STAT in Human Diseases: A Common Axis in Immunodeficiencies and Hematological Disorders. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article 1669688. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1669688>
- [2] Galli Sanchez, A.P., Aidar Fernandes, T.E. and Martelli Palomino, G. (2020) The JAK-STAT Pathway and the JAK Inhibitors. *Journal of Clinical Research in Dermatology*, **7**, 1-6. <https://doi.org/10.15226/2378-1726/7/5/001128>
- [3] Kato, M. (2020) New Insights into IFN- γ in Rheumatoid Arthritis: Role in the Era of JAK Inhibitors. *Immunological Medicine*, **43**, 72-78. <https://doi.org/10.1080/25785826.2020.1751908>
- [4] Huynh, N.C., Ling, R., Komagamine, M., Shi, T., Tsukasaki, M., Matsuda, K., *et al.* (2024) Oncostatin M-Driven Macrophage-Fibroblast Circuits as a Drug Target in Autoimmune Arthritis. *Inflammation and Regeneration*, **44**, Article No. 36. <https://doi.org/10.1186/s41232-024-00347-0>
- [5] Nakayamada, S. and Tanaka, Y. (2023) Novel JAK Inhibitors under Investigation for Systemic Lupus Erythematosus: Where Are We Now? *Expert Opinion on Investigational Drugs*, **32**, 901-908. <https://doi.org/10.1080/13543784.2023.2264172>
- [6] Nakayamada, S. and Tanaka, Y. (2022) Pathological Relevance and Treatment Perspective of JAK Targeting in Systemic Lupus Erythematosus. *Expert Review of Clinical Immunology*, **18**, 245-252. <https://doi.org/10.1080/1744666x.2022.2040988>
- [7] Li, T., Yang, X., Zhu, J., Liu, Y., Jin, X., Chen, G., *et al.* (2023) Current Application Status and Structure-Activity Relationship of Selective and Non-Selective JAK Inhibitors in Diseases. *International Immunopharmacology*, **122**, Article ID: 110660. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.110660>
- [8] Kim, W., Lee, S., Jeong, P., Jung, J. and Kim, Y. (2022) Synthesis and Structure-Activity Relationship Studies of 1,5-Isomers of Triazole-Pyrrolopyrimidine as Selective Janus Kinase 1 (JAK1) Inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **55**, Article ID: 128451. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2021.128451>
- [9] Vanhoutte, F., Mazur, M., Voloshyn, O., Stanislavchuk, M., Van der Aa, A., Namour, F., *et al.* (2017) Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Filgotinib, a Selective JAK-1 Inhibitor, after Short-Term Treatment of Rheumatoid Arthritis: Results of Two Randomized Phase IIA Trials. *Arthritis & Rheumatology*, **69**, 1949-1959. <https://doi.org/10.1002/art.40186>
- [10] Dowty, M.E., Lin, T.H., Jesson, M.I., Hegen, M., Martin, D.A., Katkade, V., *et al.* (2019) Janus Kinase Inhibitors for the Treatment of Rheumatoid Arthritis Demonstrate Similar Profiles of *in Vitro* Cytokine Receptor Inhibition. *Pharmacology Research & Perspectives*, **7**, e00537. <https://doi.org/10.1002/prp2.537>
- [11] Kubo, S., Nakayamada, S. and Tanaka, Y. (2023) JAK Inhibitors for Rheumatoid Arthritis. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, **32**, 333-344. <https://doi.org/10.1080/13543784.2023.2199919>
- [12] Boyce, E.G., Rogan, E.L. and C. Lui, M. (2022) Upadacitinib for the Treatment of Rheumatoid Arthritis: An Extensive Review. *Annals of Pharmacotherapy*, **57**, 450-462. <https://doi.org/10.1177/10600280221113092>
- [13] Doktorova, S.A., Rafalskiy, V.V., Grabovetskaya, Y.Y. and Korenev, S.V. (2023) Jak-Inhibitors: Clinical Pharmacology and Application Perspectives. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*, **20**, 421-434. <https://doi.org/10.17816/rcf204421-434>

- [14] Rivellese, F., Lobasso, A., Barbieri, L., Liccardo, B., de Paulis, A. and Rossi, F.W. (2019) Novel Therapeutic Approaches in Rheumatoid Arthritis: Role of Janus Kinases Inhibitors. *Current Medicinal Chemistry*, **26**, 2823-2843. <https://doi.org/10.2174/0929867325666180209145243>
- [15] 侯坤, 王飞, 杨鹏杰. 紫杉醇在内蒙古地区肿瘤患者中群体药代动力学模型的建立及验证[J]. 肿瘤药学, 2020, 10(6): 691-697.
- [16] Tachet, J., Versace, F., Mercier, T., Buclin, T., Decosterd, L.A., Choong, E., et al. (2023) Development and Validation of a Multiplex HPLC-MS/MS Assay for the Monitoring of JAK Inhibitors in Patient Plasma. *Journal of Chromatography B*, **1230**, Article ID: 123917. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2023.123917>
- [17] Elghannam, M.T., Hassanien, M.H., Ameen, Y.A., Turkey, E.A., Elattar, G.M., Elray, A.A., et al. (2026) Therapeutic Role of JAK Inhibitors in Hepatogastrointestinal Diseases. *Exploration of Digestive Diseases*, **5**, Article ID: 1005122. <https://doi.org/10.37349/edd.2026.1005122>
- [18] Cai, W., Tong, R., Sun, Y., Yao, Y. and Zhang, J. (2024) Comparative Efficacy of Five Approved Janus Kinase Inhibitors as Monotherapy and Combination Therapy in Patients with Moderate-to-Severe Active Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Frontiers in Pharmacology*, **15**, Article 1387585. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1387585>
- [19] Taylor, P.C. (2019) Clinical Efficacy of Launched JAK Inhibitors in Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology*, **58**, i17-i26. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key225>
- [20] Hao, X., Zhao, H., Zhu, L., Li, Z., Yang, J., Bai, Q., et al. (2026) A Meta-Analysis of the Efficacy of JAK Inhibitors in the Treatment of Rheumatoid Arthritis Assisted by Random Forest Algorithm Analysis. *Journal of Mechanics in Medicine and Biology*. <https://doi.org/10.1142/s0219519426500302>
- [21] Pope, J., Sawant, R., Tundia, N., Du, E.X., Qi, C.Z., Song, Y., et al. (2020) Comparative Efficacy of JAK Inhibitors for Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis: A Network Meta-Analysis. *Advances in Therapy*, **37**, 2356-2372. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01303-3>
- [22] Tanaka, Y. (2023) Making a Prescribing Choice for Rheumatoid Arthritis: A Focus on Small Molecule Drugs vs. Biologics for the Most Favourable Patient Outcome. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, **24**, 1791-1798. <https://doi.org/10.1080/14656566.2023.2247325>
- [23] Retuerto, M., Trujillo, E., Valero, C., Fernandez-Espartero, C., Soleto, C.Y., Garcia-Valle, A., et al. (2021) Efficacy and Safety of Switching Jak Inhibitors in Rheumatoid Arthritis: An Observational Study. *Clinical and Experimental Rheumatology*, **39**, 453-455. <https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/cbanza>
- [24] Hayashi, S., Nakano, N., Tsubosaka, M., Kamenaga, T., Kuroda, Y., Matsumoto, T., et al. (2024) Real-World Study Comparing the Efficacy of Janus Kinase Inhibitors in Patients with Difficult-to-Treat Rheumatoid Arthritis. *Clinical Rheumatology*, **43**, 3285-3292. <https://doi.org/10.1007/s10067-024-07117-w>
- [25] Anno, S., Okano, T., Mamoto, K., Yamada, Y., Mandai, K., Orita, K., et al. (2024) Efficacy and Safety of Janus Kinase Inhibitors in Patients with Difficult-to-Treat Rheumatoid Arthritis. *Modern Rheumatology*, **35**, 225-233. <https://doi.org/10.1093/mr/roae077>
- [26] Endo, Y., Kawashiri, S., Nishino, A., Michitsuji, T., Tomokawa, T., Nishihata, S., et al. (2021) Ultrasound Efficacy of Targeted-Synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug Treatment in Rheumatoid Arthritis: A Multicenter Prospective Cohort Study in Japan. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, **51**, 259-267. <https://doi.org/10.1080/03009742.2021.1927389>
- [27] Weng, C., Xue, L., Wang, Q., Lu, W., Xu, J. and Liu, Z. (2021) Comparative Efficacy and Safety of Janus Kinase Inhibitors and Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*, **13**. <https://doi.org/10.1177/1759720x21999564>
- [28] Osiri, M., Dilokthornsakul, P., Chokboonpium, S., Suthipinijtham, P. and Koolvisoot, A. (2021) Budget Impact of Sequential Treatment with Biologics, Biosimilars, and Targeted Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Thai Patients with Rheumatoid Arthritis. *Advances in Therapy*, **38**, 4885-4899. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01867-8>
- [29] Raychaudhuri, S.K. and Raychaudhuri, S.P. (2017) Janus Kinase/Signal Transducer and Activator of Transcription Pathways in Spondyloarthritis. *Current Opinion in Rheumatology*, **29**, 311-316. <https://doi.org/10.1097/bor.0000000000000399>
- [30] Li, S., Li, F., Mao, N., Wang, J. and Xie, X. (2022) Efficacy and Safety of Janus Kinase Inhibitors in Patients with Ankylosing Spondylitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *European Journal of Internal Medicine*, **102**, 47-53. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2022.04.007>
- [31] Sarabia, S., Ranjith, B., Koppikar, S. and Wijeratne, D.T. (2022) Efficacy and Safety of JAK Inhibitors in the Treatment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Rheumatology*, **6**, Article No. 71. <https://doi.org/10.1186/s41927-022-00287-7>

- [32] Varma, A. and Han, G. (2020) JAK Inhibitors for Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Current Dermatology Reports*, **9**, 107-113. <https://doi.org/10.1007/s13671-020-00302-5>
- [33] Burmester, G.R., Stigler, J., Rubbert-Roth, A., Tanaka, Y., Azevedo, V.F., Coombs, D., *et al.* (2024) Safety Profile of Upadacitinib up to 5 Years in Psoriatic Arthritis, Ankylosing Spondylitis, and Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis: An Integrated Analysis of Clinical Trials. *Rheumatology and Therapy*, **11**, 737-753. <https://doi.org/10.1007/s40744-024-00671-4>
- [34] Jubber, A., Tahir, H. and Moorthy, A. (2023) Clinical Efficacy of JAK Inhibitors on Enthesitis in Spondyloarthropathy: A Scoping Literature Review. *Musculoskeletal Care*, **21**, 1195-1203. <https://doi.org/10.1002/msc.1802>
- [35] Wang, L., Ping, X., Chen, W. and Xing, W. (2020) Performance of Janus Kinase Inhibitors in Psoriatic Arthritis with Axial Involvement in Indirect Comparison with Ankylosing Spondylitis: A Retrospective Analysis from Pooled Data. *Clinical Rheumatology*, **40**, 1725-1737. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05442-4>
- [36] Moysidou, G. and Dara, A. (2024) JAK Inhibition as a Potential Treatment Target in Systemic Lupus Erythematosus. *Mediterranean Journal of Rheumatology*, **35**, 37-44. <https://doi.org/10.31138/mjr.231123.jia>
- [37] Ma, L., Peng, L., Zhao, J., Bai, W., Jiang, N., Zhang, S., *et al.* (2023) Efficacy and Safety of Janus Kinase Inhibitors in Systemic and Cutaneous Lupus Erythematosus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Autoimmunity Reviews*, **22**, Article ID: 103440. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2023.103440>
- [38] Lee, Y.H. and Song, G.G. (2026) Efficacy and Safety of Janus Kinase Inhibitors in Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*. <https://doi.org/10.1097/rhu.0000000000002368>
- [39] Torun, E. (2024) Efficacy and Safety of Janus Kinase Inhibitors in Lupus Nephritis Patients- Clinical Trials and Case Reports. *Medical Research Archives*, **12**. <https://doi.org/10.18103/mra.v12i12.6221>
- [40] Sans-Pola, C., Danés, I., Bosch, J.À., Marrero-Álvarez, P., Cortés, J. and Agustí, A. (2023) Off-Label Use of Rituximab in Patients with Systemic Lupus Erythematosus with Extrarenal Disease Activity: A Retrospective Study and Literature Review. *Frontiers in Medicine*, **10**, Article 1159794. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1159794>
- [41] Rydén-Aulin, M., Boumpas, D., Bultink, I., Callejas Rubio, J.L., Caminal-Montero, L., Castro, A., *et al.* (2016) Off-Label Use of Rituximab for Systemic Lupus Erythematosus in Europe. *Lupus Science & Medicine*, **3**, e000163. <https://doi.org/10.1136/lupus-2016-000163>
- [42] Adas, M.A., Alvey, E., Cook, E., Dey, M., Galloway, J.B. and Bechman, K. (2021) The Infection Risks of JAK Inhibition. *Expert Review of Clinical Immunology*, **18**, 253-261. <https://doi.org/10.1080/1744666x.2022.2014323>
- [43] Olivera, P.A., Lasa, J.S., Bonovas, S., Danese, S. and Peyrin-Biroulet, L. (2020) Safety of Janus Kinase Inhibitors in Patients with Inflammatory Bowel Diseases or Other Immune-Mediated Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*, **158**, 1554-1573.e12. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.001>
- [44] Bechman, K., Subesinghe, S., Norton, S., Atzeni, F., Galli, M., Cope, A.P., *et al.* (2019) A Systematic Review and Meta-Analysis of Infection Risk with Small Molecule JAK Inhibitors in Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology*, **58**, 1755-1766. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez087>
- [45] Xu, Q., He, L. and Yin, Y. (2023) Risk of Herpes Zoster Associated with JAK Inhibitors in Immune-Mediated Inflammatory Diseases: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Frontiers in Pharmacology*, **14**, Article 1241954. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1241954>
- [46] Opdam, M.A.A., Broeder, N.d., van den Bemt, B.J.F., Mulder, K., van de Wiel, K.M., van Ballegooijen, H., *et al.* (2024) Higher Infection Risk for JAK Inhibitors Tofacitinib and Baricitinib Compared to Subcutaneous Biological DMARDs. *Clinical Rheumatology*, **43**, 2133-2138. <https://doi.org/10.1007/s10067-024-06980-x>
- [47] Winthrop, K.L., Nash, P., Yamaoka, K., Mysler, E., Khan, N., Camp, H.S., *et al.* (2022) Incidence and Risk Factors for Herpes Zoster in Patients with Rheumatoid Arthritis Receiving Upadacitinib: A Pooled Analysis of Six Phase III Clinical Trials. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **81**, 206-213. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220822>
- [48] Sunzini, F., McInnes, I. and Siebert, S. (2020) JAK Inhibitors and Infections Risk: Focus on Herpes Zoster. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*, **12**. <https://doi.org/10.1177/1759720x20936059>
- [49] Yeo, A.L. and Winthrop, K.L. (2025) Risk of Herpes Zoster and Opportunistic Infections with Treatments for Autoimmune Rheumatic Disease. *Current Treatment Options in Rheumatology*, **11**, Article No. 15. <https://doi.org/10.1007/s40674-025-00235-9>
- [50] Nanda, E., Sharma, R., Dabre, S.S. and Atrash, A. (2026) Tu1593 Recombinant Zoster Vaccination Eliminates the Elevated Herpes Zoster Risk Associated with Jak Inhibitors in IBD: A Large Real-World Propensity-Matched Analysis. *Gastroenterology*, **170**, S-1318-S-1319. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(26\)03280-4](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(26)03280-4)
- [51] García, P., Arrondo, A. and De Miguel, M. (2022) Infection Risk of Targeted Synthetic Drugs Used in Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *Boletín de información farmacoterapéutica de Navarra*. <https://doi.org/10.54095/bitn20223002en>

- [52] Calvet, X., Carpio, D., Rodríguez-Lago, I., García-Vicuña, R., Barreiro-de-Acosta, M., Juanola, X., *et al.* (2021) Risk of Infection Associated with Janus Kinase (JAK) Inhibitors and Biological Therapies in Inflammatory Intestinal Disease and Rheumatoid Arthritis. Prevention Strategies. *Gastroenterología y Hepatología (English Edition)*, **44**, 587-598. <https://doi.org/10.1016/j.gastre.2021.01.003>
- [53] Belső, N. (2025) Practical Management of JAK Inhibitors: Safety Considerations. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle*, **101**, 107-111. <https://doi.org/10.7188/bvsz.2025.101.2.7>
- [54] Duan, H., Jiang, C., Zhang, B., Meng, H., Zhou, W., Yan, W., *et al.* (2025) Risk of Malignancies and Major Adverse Cardiovascular Events Related to jak Inhibitors in Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, **119**, 598-607. <https://doi.org/10.1002/cpt.70146>
- [55] Cho, Y., Yoon, D., Khosrow-Khavar, F., Song, M., Kang, E.H., Kim, J.H., *et al.* (2025) Cardiovascular, Cancer, and Infection Risks of Janus Kinase Inhibitors in Rheumatoid Arthritis and Ulcerative Colitis: A Nationwide Cohort Study. *Journal of Internal Medicine*, **297**, 366-381. <https://doi.org/10.1111/joim.20064>
- [56] Goldman, A., Galper, B.L., Druyan, A., Grossman, C., Sharif, K., Shechtman, L., *et al.* (2024) Adverse Cardiovascular Events in Rheumatoid Arthritis Patients Treated with JAK Inhibitors: An Analysis of Postmarketing Spontaneous Safety Reports. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, **67**, Article ID: 152461. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2024.152461>
- [57] Maqsood, M.H., Weber, B.N., Haberman, R.H., Lo Sicco, K.I., Bangalore, S. and Garshick, M.S. (2022) Cardiovascular and Venous Thromboembolic Risk with Janus Kinase Inhibitors in Immune-Mediated Inflammatory Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *ACR Open Rheumatology*, **4**, 912-922. <https://doi.org/10.1002/acr2.11479>
- [58] Mikaeili, B., Alqahtani, Z.A., Hincapie, A.L. and Guo, J.J. (2025) Safety of Janus Kinase Inhibitors in Rheumatoid Arthritis: A Disproportionality Analysis Using FAERS Database from 2012 to 2022. *Clinical Rheumatology*, **44**, 1467-1474. <https://doi.org/10.1007/s10067-025-07360-9>
- [59] Bernardi, F., Faggiani, I., Parigi, T.L., Zilli, A., Allocca, M., Furfaro, F., *et al.* (2025) JAK Inhibitors and Risk of Cancer in IBD Patients. *Cancers*, **17**, Article 1795. <https://doi.org/10.3390/cancers17111795>
- [60] Russell, M.D., Stovin, C., Alveyn, E., Adeyemi, O., Chan, C.K.D., Patel, V., *et al.* (2023) JAK Inhibitors and the Risk of Malignancy: A Meta-Analysis across Disease Indications. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **82**, 1059-1067. <https://doi.org/10.1136/ard-2023-224049>
- [61] Lamberg, O., Pandher, K., Troost, J.P. and Lim, H.W. (2024) Long-Term Adverse Event Risks of Oral JAK Inhibitors versus Immunomodulators: A Literature Review. *Archives of Dermatological Research*, **317**, Article No. 109. <https://doi.org/10.1007/s00403-024-03578-w>
- [62] Moreau, J., Chikhoun, L., Poggi, C., Stabler, S., Letarouilly, J., Hachulla, É., *et al.* (2025) Safety Profile of JAK Inhibitors in Inflammatory or Autoimmune Diseases. *La Revue de Médecine Interne*, **46**, 386-396. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2025.06.003>
- [63] Yang, V., Kragstrup, T.W., McMaster, C., Reid, P., Singh, N., Haysen, S.R., *et al.* (2023) Managing Cardiovascular and Cancer Risk Associated with JAK Inhibitors. *Drug Safety*, **46**, 1049-1071. <https://doi.org/10.1007/s40264-023-01333-0>
- [64] Hussain, S. (2024) A Narrative Review on Evaluating the Safety of Janus Kinase (JAK) Inhibitors in Dermatological Practice: A Clinical and Laboratory Perspective. *Student's Journal of Health Research Africa*, **5**, Article 6. <https://doi.org/10.51168/sjhrafrica.v5i3.1067>
- [65] Kirchhof, M.G., Prajapati, V.H., Gooderham, M., Hong, C., Lynde, C.W., Maari, C., *et al.* (2024) Practical Recommendations on Laboratory Monitoring in Patients with Atopic Dermatitis on Oral JAK Inhibitors. *Dermatology and Therapy*, **14**, 2653-2668. <https://doi.org/10.1007/s13555-024-01243-8>
- [66] Atzeni, F., Talotta, R., Nucera, V., Marino, F., Gerratana, E., Sangari, D., *et al.* (2018) Adverse Events, Clinical Considerations and Management Recommendations in Rheumatoid Arthritis Patients Treated with JAK Inhibitors. *Expert Review of Clinical Immunology*, **14**, 945-956. <https://doi.org/10.1080/1744666x.2018.1504678>
- [67] Gonzalez, M., Higham, C., Al Janahi, S., McGee, J.S. and Chung, H.J. (2024) Laboratory Monitoring in Isotretinoin Therapy for Acne: How Long and How Often Must We Test Our Patients? *Skinmed*, **22**, 100-107.
- [68] Goll, G.L. and Kvien, T.K. (2018) New-Generation JAK Inhibitors: How Selective Can They Be? *The Lancet*, **391**, 2477-2478. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)31325-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31325-4)
- [69] Harigai, M. (2019) Growing Evidence of the Safety of JAK Inhibitors in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology*, **58**, i34-i42. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key287>
- [70] Ramirez Huaranga, M.A., Calvo Pascual, L.A., Velasco Sanchez, D., Martin de la Sierra Lopez, L., Jimenez Rodriguez, L., Lopez Menchero Mora, A., *et al.* (2024) Real-World Experience with Janus Kinase Inhibitors in Immune-Mediated Diseases: Clinical Experience of a University Hospital. *Cureus*, **16**, e67729. <https://doi.org/10.7759/cureus.67729>
- [71] Deverapalli, S.C. and Rosmarin, D. (2018) The Use of jak Inhibitors in the Treatment of Progressive Systemic Sclerosis.

-
- Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, **32**, e328. <https://doi.org/10.1111/jdv.14876>
- [72] Moriana, C., Moulinet, T., Jaussaud, R. and Decker, P. (2022) JAK Inhibitors and Systemic Sclerosis: A Systematic Review of the Literature. *Autoimmunity Reviews*, **21**, Article ID: 103168. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2022.103168>
- [73] Hua, W.W. and Gong, C.Y. (2021) Application of JAK Inhibitors in the Treatment of Refractory Dermatomyositis. *Chinese Journal of Dermatology*, **54**, 264-267. (In Chinese)
- [74] Clough, J., Honap, S., Centritto, A., Seah, D., Jayasena, H., Irving, P., *et al.* (2025) P0150 a Precision Medicine Approach for Carriers of Defined IL2RA Polymorphism: JAK Inhibition Blocks Exaggerated IL-2 Signalling *in Vitro*, with No Difference in *in Vivo* Clinical Response Rates in a Small Clinical Cohort. *Journal of Crohn's and Colitis*, **19**, i542-i543. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjae190.0324>
- [75] Zhang, Y., Qu, Y., Luo, Q., Liang, B., Jiang, Q., Zhu, X., *et al.* (2026) Genetic Pharmacoepidemiology of JAK Inhibitors in Chronic Immune-Mediated Skin Diseases: Implications for Precision Therapy and Medication Safety. *Frontiers in Pharmacology*, **17**, Article 1738089. <https://doi.org/10.3389/fphar.2026.1738089>