

论著·临床研究

托法替布治疗不同背景活动性类风湿关节炎的临床观察*

陈家佳, 钟 意, 漆翔宇, 刘 静

(遵义市第一人民医院/遵义医科大学第三附属医院风湿免疫科, 贵州 遵义 563002)

[摘要] **目的** 探讨托法替布治疗不同背景活动性类风湿关节炎(RA)的临床疗效。**方法** 选取 2021 年 7 月至 2022 年 12 月该院风湿免疫科收治的 RA 患者 46 例, 根据不同抗风湿治疗方法分为初治组和复治组, 每组 23 例。初治组为首次就诊, 此前未接受过正规的抗风湿药物治疗。复治组接受过足疗程和足剂量改善病情抗风湿药治疗但疾病仍处于活动性。2 组患者均给予托法替布口服, 每次 5 mg, 每天 2 次, 并联合使用传统合成抗风湿药物。观察 2 组患者治疗前, 治疗后 1、3、6、12 个月关节疼痛数、关节肿胀数、红细胞沉降率、C 反应蛋白、活动度评分 28、简化疾病活动指数、临床疾病活动指数等变化情况。**结果** 2 组患者治疗后 1 个月关节疼痛数、活动度评分 28、简化疾病活动指数、临床疾病活动指数均较治疗前明显降低, 治疗后 12 个月仍维持有效, 治疗后 3、6、12 个月关节肿胀数较治疗前均明显减少, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。2 组患者临床缓解率、达标治疗率比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 托法替布治疗不同背景活动性 RA 患者起效快, 疗效持久, 但关节肿胀较关节疼痛恢复时间长, 需关注患者临床体征; 且宜采用综合评价指标评估患者疾病活动度更为可靠。RA 的临床治疗达标率高, 但临床缓解率低。RA 的治疗需制定更为长久的维持治疗方案, 以减少疾病复发。

[关键词] 托法替布; 活动性; 类风湿关节炎

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2025.05.010

中图法分类号:R593.22

文章编号:1009-5519(2025)05-1099-04

文献标识码:A

**Efficacy of tofacitinib in the treatment of activity rheumatoid arthritis
with different therapy backgrounds***

CHEN Jiajia, ZHONG Yi, QI Xiangyu, LIU Jing

(Department of Rheumatology and Immunology, The First People's Hospital of Zunyi/The
Third Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi, Guizhou 563002, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical efficacy of tofacitinib in treating active rheumatoid arthritis(RA)with different backgrounds. **Methods** A total of 46 RA patients admitted to the rheumatology department of our hospital from July 2021 to December 2022 were selected and divided into initial treatment group and retreatment group according to different anti-rheumatism treatment methods, with 23 cases in each group. The initial treatment group was the first visit and had not received regular anti-rheumatic drug therapy before. The retreatment group was treated with a full course of treatment and a full dose of antirheumatic drugs to improve the condition but the disease remained active. All patients in both groups were given tofacatnib orally, 5 mg twice a day, in combination with conventional synthetic antirheumatic drugs. The number of joint pain, number of joint swelling, erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, range of motion score 28, simplified disease activity index, clinical disease activity index and other changes were observed in the two groups before treatment and 1, 3, 6 and 12 months after treatment. **Results** The number of joint pain, range of motion score 28, simplified disease activity index and clinical disease activity index of the two groups were all significantly decreased 1 month after treatment compared with before treatment, and still remained effective 12 months after treatment. The number of joint swelling at 3, 6 and 12 months after treatment was significantly reduced compared with before treatment, with statistical significance ($P<0.05$). There were no significant difference in clinical remission rate and standard treatment rate between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Tofacitinib is effective and long-lasting in the treatment of active RA with different backgrounds. The recovery time of joint swelling is longer than that of joint pain. Paid attention to clinical signs of patients is important. It is more reliable to use comprehensive evaluation index to evaluate the disease activity of pa-

* 基金项目: 贵州省卫生健康委员会科学技术基金项目(gzwbj2023-329); 贵州省遵义市科技计划项目[遵市科合 HZ(2022)90 号]。

作者简介: 陈家佳(1980—), 本科, 副主任医师, 主要从事风湿免疫相关研究。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20250402.0917.002\(2025-04-02\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20250402.0917.002(2025-04-02))

tients. The rate of clinical compliance of RA is high, but the rate of clinical remission is low. The treatment of RA requires the development of more long-term maintenance therapy to reduce disease recurrence.

[Key words] Tofacitinib; Activity; Rheumatoid arthritis

类风湿关节炎(RA)是一种与慢性炎症相关的自身免疫性疾病,不可逆的关节损害是该病患者主要的临床表现,以软骨和骨骼破坏为主要的病理特征,也是人类致残的主要疾病之一^[1]。治疗 RA 患者的常用药物分为非甾体抗炎药、糖皮质激素、改善病情抗风湿药(DMARD)等。目前,延缓和控制 RA 患者病情进展的 DMARD 包括传统合成抗风湿药物、生物制剂抗风湿药物和靶向合成抗风湿药物^[2]。Janus 激酶(JAK)抑制剂——枸橼酸托法替布是一种靶向合成抗风湿药的口服药,2012 年就被美国食品药品监督管理局批准用于治疗 RA^[3]。JAK 抑制剂对 RA 的骨侵蚀具有强大的抑制作用,人们一致认为 JAK 抑制剂的短期和长期安全性几乎与生物制剂抗风湿药物相当^[4]。本研究探讨了接受托法替布口服治疗的 RA 患者的中长期临床疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料

1.1.1 一般资料 选取 2021 年 7 月至 2022 年 12 月本院风湿免疫科收治的 RA 患者 46 例,根据不同抗风湿治疗方法分为初治组和复治组,每组 23 例。初治组为首次就诊,此前未接受过正规的抗风湿药物治疗。复治组接受过足疗程和足剂量 DMARD 治疗但疾病仍处于活动性。本研究获本院伦理委员会审批(伦理编号:2025197)。

1.1.2 纳入标准 (1)符合 2010 年美国风湿病学会和欧洲抗风湿联盟关于 RA 的分类诊断标准和评分系统^[5];(2)活动度评分 28(DAS28) >3.2 分;(3)用药前进行结核、肿瘤、常规免疫等筛查,除外用药相关禁忌证;(4)自愿签署本研究知情同意书。

1.1.3 排除标准 (1)临床资料不完整;(2)合并严重心、肺、肾等基础疾病;(3)合并结核、带状疱疹等感染性疾病;(4)3 个月内使用过生物制剂。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 2 组患者均给予枸橼酸托法替布(齐鲁制药有限公司,国药准字 H20193295,规格:5 mg $\times$ 28)口服,每次 5 mg,每天 2 次,并联合 1~2 种传统合成抗风湿药物,连续治疗 12 个月。原服用泼尼松或甲泼尼龙者维持不变,4~6 周复查按每 2 周减 2.5 mg 直至停用;全程未联用生物制剂抗风湿药物。

1.2.2 观察指标 观察 2 组患者治疗前,治疗后 1、3、6、12 个月红细胞沉降率(ESR)、C 反应蛋白(CRP)、基于 ESR 的 DSA28(DAS28-ESR)、基于 CRP 的 DSA28(DAS28-CRP)、28 个肿胀关节数、28 个压痛关节数、简化疾病活动指数(SDAI)、临床疾病活动指数(CDAI)等。

1.2.3 评价指标^[6] (1)临床缓解为 SDAI <3.3 分;(2)低疾病活动度为 SDAI 3.3~ <11.0 分;(3)中疾病活动度为 SDAI 11.0~26.0 分;(4)高疾病活动度为 SDAI >26.0 分。

1.3 统计学处理 应用 SPSS29.0 统计软件进行数据分析,符合正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,不符合正态分布计量资料以中位数(四分位间距)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,计数资料以率或构成比表示,采用非参数 Wilcoxon 检验、非参数 Friedman 检验、 χ^2 检验、Fisher 确切概率法等。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组患者一般资料比较 2 组患者年龄,治疗前关节肿胀数、关节疼痛数、ESR、CRP、DAS28、SDAI、CDAI 比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);复治组患者病程明显长于初治组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组患者一般资料比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

项目	初治组($n=23$)	复治组($n=23$)	Z	P
年龄(岁)	58(50,67)	53(48,61)	-1.770	0.077
病程(月)	48(24,84)	84(48,120)	-1.980	0.048
治疗前				
关节肿胀数(个)	4(1,12)	6(2,14)	-0.562	0.574
关节疼痛数(个)	10(4,20)	6(2,16)	-1.124	0.261
ESR(mm/h)	50.7(24.7,79.6)	43.7(28.2,68.4)	-0.066	0.947
CRP(mmol/L)	17.9(8.5,83.8)	20.6(7.7,73.2)	-0.231	0.818
DAS28-ESR(分)	5.55(4.61,6.67)	5.55(4.62,6.87)	-0.253	0.801
DAS28-CRP(分)	5.32(3.92,6.20)	4.86(4.40,6.48)	-0.165	0.869
SDAI	45.9(25.1,116.4)	59.5(27.2,100.1)	-0.357	0.725
CDAI	23.9(17.5,83.8)	22.1(14.3,42.6)	-0.373	0.709

2.2 初治组患者治疗前后观察指标比较 初治组患者治疗后 1、3、6、12 个月关节疼痛数、DAS28、SDAI、

CDAI 与治疗前比较,治疗后 3、6、12 个月关节肿胀数与治疗前比较,治疗后 3 个月 ESR 与治疗前比较,治疗后 1、6、12 个月 CRP 与治疗前比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 复治组患者治疗前后观察指标比较 复治组患

者治疗后 1、3、6、12 个月关节疼痛数、DAS28、SDAI、CDAI、ESR 与治疗前比较,治疗后 3、6、12 个月关节肿胀数与治疗前比较,治疗后 1、3、12 个月 CRP 与治疗前比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 2 初治组患者治疗前后观察指标比较[$M(P_{25}, P_{75}), n=23$]

项目	治疗前	治疗后 1 个月	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月	治疗后 12 个月	Z	P
关节肿胀数(个)	4(1,12)	2(0,2)	1(0,2) ^a	0(0,2) ^a	0(0,1) ^a	27.851	<0.001
关节疼痛数(个)	10(4,20)	2(1,4) ^a	2(0,4) ^a	1(0,3) ^a	1(0,2) ^a	49.223	<0.001
ESR(mm/h)	50.7(24.7,79.6)	16.2(6.3,35.5)	15.2(7.4,28.5) ^a	21.0(7.8,35.0)	17.6(12.0,26.0)	10.958	0.027
CRP(mmol/L)	17.9(8.5,83.8)	5.8(2.7,17.8) ^a	6.9(3.0,23.0)	4.1(2.0,14.5) ^a	5.2(1.3,7.8) ^a	18.872	<0.001
DAS28-ESR(分)	5.55(4.61,6.67)	3.67(2.55,4.12) ^a	3.31(1.89,4.13) ^a	3.19(1.81,3.99) ^a	2.72(1.88,3.63) ^a	31.243	<0.001
DAS28-CRP(分)	5.32(3.92,6.20)	3.14(2.44,3.77) ^a	2.86(2.33,3.51) ^a	2.38(1.65,3.83) ^a	2.36(1.49,3.09) ^a	41.795	<0.001
SDAI	45.9(25.1,116.4)	17.8(9.6,29.3) ^a	13.0(7.3,32.8) ^a	13.2(5.5,35.2) ^a	10.9(4.9,15.8) ^a	26.734	<0.001
CDAI	23.9(17.5,83.8)	7.5(5.0,10.8) ^a	7.0(3.4,12.3) ^a	5.4(3.0,13.9) ^a	5.0(2.5,8.0) ^a	38.325	<0.001

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

表 3 复治组患者治疗前后观察指标比较[$M(P_{25}, P_{75}), n=23$]

项目	治疗前	治疗后 1 个月	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月	治疗后 12 个月	Z	P
关节肿胀数(个)	6(2,14)	1(0,4)	0(0,2) ^a	0(0,2) ^a	0(0,1) ^a	39.148	<0.001
关节疼痛数(个)	6(2,16)	1(0,4) ^a	1(0,2) ^a	0(0,3) ^a	0(0,2) ^a	48.237	<0.001
ESR(mm/h)	43.7(28.2,68.4)	19.0(12.0,37.0) ^a	18.4(11.2,28.5) ^a	22.1(12.0,31.2) ^a	15.6(10.8,22.0) ^a	27.553	<0.001
CRP(mmol/L)	20.6(7.7,73.2)	3.6(1.6,11.3) ^a	5.0(1.0,15.3) ^a	4.9(2.1,12.6)	3.4(1.8,5.9) ^a	19.086	<0.001
DAS28-ESR(分)	5.55(4.62,6.87)	3.46(2.18,4.30) ^a	2.76(2.22,3.74) ^a	2.82(2.16,3.95) ^a	2.27(2.02,3.95) ^a	39.781	<0.001
DAS28-CRP(分)	4.86(4.40,6.48)	2.89(2.07,3.99) ^a	2.21(1.89,3.44) ^a	2.34(1.73,3.48) ^a	1.85(1.62,3.33) ^a	40.376	<0.001
SDAI	59.5(27.2,100.1)	14.7(6.2,30.3) ^a	12.8(7.0,26.1) ^a	14.2(7.3,29.0) ^a	6.8(5.5,15.6) ^a	28.871	<0.001
CDAI	22.1(14.3,42.6)	9.6(3.6,15.6) ^a	5.0(4.3,13.9) ^a	6.8(4.5,9.7) ^a	3.2(2.1,12.1) ^a	36.991	<0.001

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

2.4 2 组患者治疗前与治疗后 12 个月疗效评价 初治组患者临床缓解率[8.70%(2/23)]、达标治疗率[52.17%(12/23)]与复治组[分别为 4.35%(1/23)、69.56%(16/23)]比较,差异均无统计学意义($\chi^2=0.357, 1.460, P=0.500, 0.365$)。

2.5 安全性 应用托法替布治疗的患者均未发生过过敏反应。初治组患者中治疗 3 个月余感染带状疱疹 1 例,停药并抗病毒治疗 2 周后病情控制继续治疗观察。

3 讨 论

RA 是一种自身免疫性疾病,以软骨和骨骼破坏为特征,导致不可逆的关节畸形,进一步导致功能限制。JAK 抑制剂是一种非受体酪氨酸蛋白激酶,与生物制剂抑制单个炎症因子不同,JAK 抑制剂可同时抑制依赖 JAK 通路的多种炎症因子,而托法替布是针对 JAK 的小分子口服靶向药物,选择性抑制 JAK1/JAK3,通过抑制 JAK-信号传导子与转录激活子通路阻断多种细胞因子从而抑制 RA 炎症反应,减轻关节损伤,用于治疗对传统合成或生物制剂抗风湿药物疗效不佳的 RA 患者^[6]。

本研究结果显示,托法替布治疗后 1 个月关节疼痛数较治疗前减少,疾病活动度评分指标——

DAS28、SDAI、CDAI 均明显降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。快速的疾病控制可能与 JAK 抑制剂阻断多种细胞因子发挥其生物效益有关^[6],临床真实世界的其他文献也有类似报道^[7]。托法替布治疗 RA 的扩展临床研究结果显示,其稳定疗效长达 8.5 年^[8]。本研究结果显示,2 组患者治疗后 3、6、12 个月 DAS28-CRP、DAS28-ESR、SDAI、CDAI 较治疗前均明显降低,差异均有统计学意义($P<0.05$),且随着疗程延长,各项指标逐渐下降,而 2 组患者治疗后 1、3、6、12 个月各指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。提示托法替布治疗活动性 RA 快速起效后持久维持,疾病活动性指标趋于平稳。本研究结果还显示,2 组患者治疗后 1 个月关节肿胀数与治疗前比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后 3、6、12 个月与治疗前比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),可能提示关节肿胀较关节疼痛恢复时间长,临床医生需关注患者体征。本研究结果显示,2 组患者治疗后 ESR、CRP 较治疗前虽有所降低,但部分指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。因此,临床工作中可能不宜单用 ESR、CRP 评估治疗后反应。

FLEISCHMANN 等^[9]研究表明,JAK 抑制剂治疗不同治疗背景 RA 具有明显的临床疗效,其生物效

应与阿达木单抗相当,单药治疗较氨甲蝶呤提升临床疗效。JAK 抑制剂的使用可能为治疗难治性 RA 提供了有效的补救措施^[3,10]。本研究结果显示,复治组患者病程较初治组长,差异有统计学意义($P<0.05$),且在 2 种及以上 DMARD 治疗后疾病仍处于活动性,加用托法替布治疗后 CDAI 均较治疗前降低,疗效维持至治疗后 12 个月,初治组患者也显示了相似的临床疗效。国内外其他研究也提示,JAK 抑制剂治疗 RA 患者无论是初治还是哪个阶段加药均具有一定的临床疗效^[10-12]。

早期治疗和达标治疗是 RA 患者最重要的治疗策略,低疾病活动度、临床缓解是 RA 患者治疗的目标,即达标治疗。临床常用的评估疾病活动度的指标包括 SDAI、CDAI、DAS28 等,临床观察约半数达到 DAS28 定义的临床缓解的患者仍会在超声或磁共振成像检查可见亚临床滑膜炎,其疾病复发和骨侵蚀进展的风险明显增加。因此,推荐采用 SDAI、CDAI 评估 RA 患者的疾病活动度^[6]。本研究采用 SDAI 评估治疗 12 个月患者达标治疗情况,结果显示,初治组和复治组患者达标治疗率分别为 52.17%、69.56%,可见托法替布的临床应用能较好地获得达标治疗目标,且 2 组患者达标治疗率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),提示既往抗风湿治疗效果不佳的患者加用托法替布治疗后也可提升临床疗效。

国外大样本临床数据表明,JAK 抑制剂——托法替布的疗效与生物制剂相当,但发生带状疱疹感染等不良事件的概率较高,而发生肿瘤等严重不良事件的概率与生物制剂相当^[13-14]。也有文献报道,托法替布治疗并不是带状疱疹复发的因素,感染控制后可继续使用^[15]。本研究在治疗过程中观察到 1 例患者出现带状疱疹感染,在抗病毒治疗后继续托法替布治疗,治疗至 12 个月也并未再发带状疱疹,未发现肿瘤、结核等并发症。但本研究观察周期相对长,入组患者病例数较少,后期将进一步扩大样本量观察,提供更为可靠的临床数据。

综上所述,JAK 抑制剂——托法替布治疗活动性 RA 患者能快速缓解症状,迅速降低炎症活动性指标,疗效维持长久,但仍需关注 RA 患者长期维持治疗方案。托法替布为口服制剂,药物不良事件发生率低,患者治疗依从性高,价格低廉,相比生物制剂是基层偏远地区患者的优化治疗方案。

参考文献

[1] PTACEK J, HAWTIN R E, SUN D M, et al. Diminished cytokine-induced Jak/STAT signaling is associated with rheumatoid arthritis and disease activity[J]. PLoS One, 2021, 16(1): e0244187.

[2] SMOLEN J S, LANDEWÉ R, BIJLSMA J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying an-

tirheumatic drugs; 2016 update [J]. Ann Rheum Dis, 2017, 76(6): 960-977.

[3] TRAYNOR K. FDA approves tofacitinib for rheumatoid arthritis[J]. Am J Health Syst Pharm, 2012, 69(24): 2120.

[4] NASH P, KERSCHBAUMER A, DÖRNER T, et al. Points to consider for the treatment of immune-mediated inflammatory diseases with Janus kinase inhibitors: a consensus statement[J]. Ann Rheum Dis, 2021, 80(1): 71-87.

[5] ALETAHA D, NEOGI T, SILMAN A J, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative [J]. Arthritis Rheum, 2010, 62(9): 2569-2581.

[6] 耿研, 谢希, 王昱, 等. 类风湿关节炎诊疗规范[J]. 中华内科杂志, 2022, 61(1): 51-59.

[7] 张娟, 余雅坤, 田晶晶, 等. 托法替布治疗难治性类风湿关节炎的分析[J]. 实用医学杂志, 2022, 38(8): 1006-1011.

[8] COHEN S B, TANAKA Y, MARIETTE X, et al. Long-term safety of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 8.5 years: integrated analysis of data from the global clinical trials[J]. Ann Rheum Dis, 2017, 76(7): 1253-1262.

[9] FLEISCHMANN R, MYSLER E, HALL S, et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial[J]. Lancet, 2017, 390(10093): 457-468.

[10] NAGY G, ROODENRIJS N M T, WELSING P M, et al. EULAR definition of difficult-to-treat rheumatoid arthritis[J]. Ann Rheum Dis, 2021, 80(1): 31-35.

[11] 周萌萌, 蔡斌, 张朝阳, 等. 托法替布治疗类风湿关节炎的疗效与安全性研究[J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2020, 12(11): 43-47.

[12] BENUCCI M, LI GOBBI F, DAMIANI A, et al. Real-Life comparison of four JAK inhibitors in rheumatoid arthritis (ELECTRA- i study)[J]. J Clin Med, 2024, 13(6): 1821.

[13] ITAMIYA T, KOMAI T, TSUCHIDA Y, et al. Varicella zoster virus myelitis in a patient with rheumatoid arthritis treated by tofacitinib[J]. Scand J Rheumatol, 2021, 50(4): 319-321.

[14] CHO S K, SONG Y J, KIM H W, et al. Comparative effectiveness of tofacitinib and tumour necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis in real-world practice: a prospective observational study [J]. Rheumatology (Oxford), 2024: keae109.

[15] KIM Y E, KIM Y J, JEONG D H, et al. Continued JAK inhibitor treatment on the risk of recurrent herpes zoster reactivation in patients with immune-mediated inflammatory diseases: a nationwide population-based study in South Korea [J]. Semin Arthritis Rheum, 2024, 65: 152362.