

巴瑞替尼联合柳氮磺吡啶治疗类风湿性关节炎的临床研究

李娟, 蒋扬青, 王敏, 沈瑞明, 李国铨

海南医学院第一附属医院 风湿免疫科, 海南 海口 570102

摘要: **目的** 探讨巴瑞替尼联合柳氮磺吡啶治疗类风湿性关节炎的临床疗效。**方法** 选取2021年5月—2022年12月海南医学院第一附属医院收治的82例类风湿性关节炎患者, 随机法分为对照组(41例)和治疗组(41例)。对照组口服柳氮磺吡啶肠溶片, 3粒/次, 3次/d。在对照组的基础上, 治疗组口服巴瑞替尼片, 2 mg/次, 1次/d。两组用药90 d。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者症状好转情况, 类风湿因子(RF)、红细胞沉降率(ESR)和生活质量评分量表(SF-36)评分, 及血清细胞因子高迁移率族蛋白1(HMGB1)、白细胞介素-17(IL-17)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平。**结果** 治疗后, 治疗组患者总有效率(97.56%)明显高于对照组(82.93%, $P < 0.05$)。治疗后, 治疗组临床症状好转情况均显著好于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者RF、ESR指标明显低于治疗前, 而SF-36评分指标显著高于治疗前($P < 0.05$), 且治疗组RF、ESR和SF-36评分指标明显好于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清细胞因子HMGB1、IL-17、IL-1 β 、TNF- α 水平明显低于治疗前($P < 0.05$), 且治疗组均显著低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 巴瑞替尼联合柳氮磺吡啶治疗类风湿性关节炎效果确切, 能有效降低ESR、RF和炎症因子水平, 改善患者生活质量。

关键词: 巴瑞替尼片; 柳氮磺吡啶肠溶片; 类风湿性关节炎; 类风湿因子; 红细胞沉降率; 高迁移率族蛋白1

中图分类号: R976 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2023)09-2305-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.09.031

Clinical study on baricitinib combined with sulfasalazine in treatment of rheumatoid arthritis

LI Juan, JIANG Yang-qing, WANG Min, SHEN Rui-ming, LI Guo-quan

Department of Rheumatology and Immunology, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou 570102, China

Abstract: Objective To explore the clinical efficiency of baricitinib combined with sulfasalazine in treatment of rheumatoid arthritis. **Methods** Patients (82 cases) with rheumatoid arthritis in the First Affiliated Hospital of Hainan Medical College from May 2021 to December 2022 were randomly divided into control (41 cases) and treatment (41 cases) group. Patients in the control group were *po* administered with Sulfasalazine Enteric-coated Tablets, 3 grains/time, three times daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Baricitinib Tablets on the basis of the control group, 2 mg/time, once daily. Patients in two groups were treated for 90 d. After treatment, the clinical evaluation was evaluated, and the improvement of symptom, RF, ESR and SF-36 scores, and the levels of serum HMGB1, IL-17, IL-1 β and TNF- α in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rate of patients in the treatment group (97.56%) was significantly higher than that in the control group (82.93%, $P < 0.05$). After treatment, the clinical symptom improvement in the treatment group was significantly better than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the indexes of RF and ESR in two groups were significantly lower than those before treatment, while SF-36 score was higher than that before treatment ($P < 0.05$), and RF, ESR and SF-36 scores in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum cytokines HMGB1, IL-17, IL-1 β and TNF- α in two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), and which in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Baricitinib combined with sulfasalazine in treatment of rheumatoid arthritis is effective, which can effectively reduce the levels of ESR, rheumatoid factors and the level of inflammatory factors, and improve the quality of life of patients.

Key words: Baricitinib Tablets; Sulfasalazine Enteric-coated Tablets; rheumatoid arthritis; RF; ESR; HMGB1

收稿日期: 2023-03-17

基金项目: 海南省自然科学基金青年基金项目(820QN400)

作者简介: 李娟, 女, 副主任医师, 博士, 研究方向为类风湿性关节炎的发病机制、早期诊断及达标治疗。E-mail: 13834115767@163.com

类风湿关节炎一种全身性、慢性自身免疫性疾病，临床表现为对称性小关节肿胀和疼痛。类风湿关节炎的病理基础是滑膜炎和血管翳形成，可侵蚀、破坏软骨和骨。类风湿关节炎是一种常见的风湿性疾病，如未及时、正规治疗，晚期会导致关节致畸、残疾，并造成患者生活质量下降^[1]。目前常用改善病情抗风湿药物治疗效果有限，生物制剂需要皮下注射或静脉滴注，部分患者不方便接受注射治疗，小分子靶向口服药的出现为广大类风湿关节炎患者的治疗带来新的选择^[2]。巴瑞替尼是选择性 Janus 激酶 (JAK) 抑制剂，可对炎症细胞因子信号传导中枢纽蛋白，起到抑制作用^[3]。柳氮磺吡啶属于传统改善病情抗风湿药，常作为和其他慢作用药物联合使用，能减轻关节炎症、预防关节破坏^[4-5]。本研究探讨巴瑞替尼联合柳氮磺吡啶对类风湿性关节炎的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2021 年 5 月—2022 年 12 月海南医学院第一附属医院收治的 82 例类风湿性关节炎患者为研究对象，其中男性 48 例，女性 34 例；年龄 22~68 岁，平均年龄 (42.50±1.76) 岁；病程 1.0~3.5 年，平均病程 (2.05±0.81) 年。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准：(1) 符合 2010ACR/EULAR 类风湿关节炎分类标准^[6]，年龄 18~80 岁；(2) 近 1 个月内未用药物治疗；(3) 患者签订知情同意书。排除标准：(1) 有严重心、脑、肾并发症且不能继续接受治疗者；(2) 有磺胺类药物过敏史；(3) 近 1 月内有消化道溃疡、出血者；(4) 患有其他免疫性疾病者；(5) 依从性差者及精神性疾病。

1.3 药物

柳氮磺吡啶肠溶片由上海福达制药有限公司生产，规格 0.25 g/片，产品批号 202101020、202210017。巴瑞替尼片由 Lilly del Caribe, Inc. 生产，规格 2 mg/片，产品批号 202103026、202208030。

1.4 分组及治疗方法

数字随机法将患者分为对照组 (41 例) 和治疗组 (41 例)，其中对照组患者男性 25 例，女性 16 例；年龄 29~65 岁，平均年龄 (43.74±1.57) 岁；病程 1.0~3.0 年，平均病程 (2.13±0.66) 年。治疗组患者男性 23 例，女性 18 例；年龄 22~68 岁，平均年龄 (40.49±1.54) 岁；病程 1.0~3.5 年，平均病程 (1.81±0.63) 年。两组患者一般资料中性别、

年龄、病程对比差异无统计学意义，具有可比性。

两组患者均给予常规治疗，对照组患者口服柳氮磺吡啶肠溶片，3 粒/次，3 次/d。在对照组的基础上，治疗组口服巴瑞替尼片，2 mg/次，1 次/d。两组用药 90 d 观察治疗效果。

1.5 疗效评价标准^[7]

治疗达标：DAS28^[8]评分小于 2.6 分。有效：DAS28 评分下降≥50%，但≥2.6 分。无效：DAS28 评分下降<50%。

总有效率 = (达标例数 + 有效例数) / 总例数

1.6 观察指标

1.6.1 症状好转情况 比较治疗前后，两组患者出现关节肿胀数、压痛关节数、晨僵时间等变化情况，同时记录相应情况进行分析。

1.6.2 类风湿因子 (RF) 和红细胞沉降 (ESR) 指标 治疗前后，对患者风湿相关指标进行评价，使用飞利浦 5100 型全自动生化仪采用乳胶凝集法测量 RF、魏氏法测量 ESR，严格按照要求进行操作。

1.6.3 生活质量 所有受试者在治疗前后分别应用生活质量评分量表 (SF-36)^[8-9]进行评估，其量表内容评分为 0~100 分，生活质量 (整体、精神、躯体、心理、生理、社会功能等) 评分分数值越高代表生活质量越高。

1.6.4 血清炎症因子 在清晨空腹状态下，对患者采集上肢静脉血 5 mL，使用离心机 (3 000 r/min) 离心 10 min，血清保存在 -20 °C 冰箱；采用酶联免疫吸附法检测高迁移率族蛋白 1 (HMGB1)、白细胞介素-17 (IL-17)、白细胞介素-1β (IL-1β)、肿瘤坏死因子-α (TNF-α)。严格按照试剂盒标准操作。

1.7 不良反应

所有受试者治疗期间，比较分析因药物引起受试者身体发生的不良反应。

1.8 统计学分析

数据采用 SPSS 18.0 软件处理，计数资料以百分比表示，用 χ^2 检验；计量资料用 t 检验，以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，治疗组总有效率为 97.56%，显著高于对照组的 82.93% ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组症状好转情况比较

治疗后，两组关节肿胀数、压痛关节数均显著减少，晨僵时间缩短 ($P < 0.05$)，且治疗组改善情况明显优于对照组 ($P < 0.05$)，见表 2。

2.3 两组类风湿关节炎指标比较

治疗后, 两组患者 RF、ESR 指标明显低于治疗前, 而 SF-36 评分指标模型高于治疗前 ($P < 0.05$); 且治疗后, 治疗组 RF、ESR 和 SF-36 评分指标明显好于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组血清细胞因子比较

治疗后, 两组患者血清细胞因子 HMGB1、IL-

17、IL-1 β 、TNF- α 水平明显低于治疗前 ($P < 0.05$), 且治疗组 HMGB1、IL-17、IL-1 β 、TNF- α 水平均显著低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组药物不良反应比较

治疗组不良反应发生率为 9.76%, 对照组不良反应发生率为 7.32%, 两组比较差异无统计学意义, 见表 5。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	达标/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	41	19	15	7	82.93
治疗	41	34	6	1	97.56*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组症状好转情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on improvement of symptom between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	肿胀关节数/个	压痛关节数/个	晨僵时间/min
对照	41	治疗前	8.25 \pm 0.36	9.48 \pm 0.71	17.64 \pm 1.73
		治疗后	4.39 \pm 0.21*	6.37 \pm 0.46*	14.34 \pm 1.81*
治疗	41	治疗前	8.31 \pm 0.42	9.52 \pm 0.65	17.56 \pm 1.67
		治疗后	2.18 \pm 0.16* Δ	2.06 \pm 0.12* Δ	10.59 \pm 0.79* Δ

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\Delta P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组的 RF、ESR 和 SF-36 评分指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on RF, ESR and SF-36 scoring indicators between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	RF/(IU·mL ⁻¹)	ESR/(mm·h ⁻¹)	SF-36 评分
对照	41	治疗前	75.83 \pm 5.64	61.19 \pm 7.50	59.05 \pm 4.28
		治疗后	48.05 \pm 4.71*	22.51 \pm 5.49*	67.81 \pm 6.40*
治疗	41	治疗前	68.77 \pm 5.57	62.32 \pm 7.42	59.16 \pm 4.35
		治疗后	31.68 \pm 3.39* Δ	15.52 \pm 4.37* Δ	88.39 \pm 7.94* Δ

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\Delta P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P < 0.05$ vs control group after treatment

表 4 两组血清细胞因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on serum levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	HMGB1/(ng·mL ⁻¹)	IL-17/(pg·mL ⁻¹)	IL-1 β /(pg·mL ⁻¹)	TNF- α /(ng·L ⁻¹)
对照	41	治疗前	33.81 \pm 6.62	25.36 \pm 5.58	96.54 \pm 12.06	50.45 \pm 8.20
		治疗后	21.49 \pm 4.28*	18.23 \pm 4.70*	73.48 \pm 9.37*	41.57 \pm 6.29*
治疗	41	治疗前	33.90 \pm 6.71	25.41 \pm 5.62	96.47 \pm 12.11	50.39 \pm 8.14
		治疗后	10.58 \pm 2.33* Δ	12.97 \pm 3.56* Δ	64.81 \pm 7.43* Δ	23.06 \pm 4.72* Δ

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\Delta P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P < 0.05$ vs control group after treatment

表 5 两组不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse reaction rates between two groups

组别	n/例	恶心/例	腹泻/例	食欲减退/例	皮疹/例	血栓形成/例	发生率/%
对照	41	2	0	1	0	0	7.32
治疗	41	1	1	1	1	0	9.76

3 讨论

类风湿性关节炎是一种慢性自身免疫性疾病，临床表现为对称性小关节肿胀和疼痛，伴有晨僵，如未及时治疗，晚期可出现严重的关节残疾和畸形^[10]，严重影响患者的生活质量，给个人、家庭及社会造成极大的负担。目前，类风湿性关节炎的病因尚未明确，可能是在一定的遗传背景下，由于吸烟等其他因素导致机体免疫功能发生紊乱，体内产生自身抗体及多种炎症因子，促进关节滑膜增生及血管翳形成^[11]。类风湿性关节炎的病理基础是滑膜炎，表现为滑膜成纤维细胞的异常增殖、迁移、侵袭软骨和骨，引起关节软骨和骨的破坏^[12]，最终导致关节畸形、功能障碍。有研究证实，T 淋巴细胞参与风湿关节炎发病的进程，同时并启动机体特异性免疫应答，释放致炎因子（IL-17、IL-1 β ）^[13]等，引起相应的关节炎反应^[11]。

目前对于类风湿性关节炎尚无根治的方法，治疗目标为积极控制炎症，减轻疼痛，延缓疾病的进展，防止关节破坏及畸形，改善关节功能及提高生活质量^[14]。常用的药物有传统改善病情抗风湿药、生物制剂、JAK 抑制剂^[15]等。巴瑞替尼属于 JAK 抑制剂，小分子细胞内非受体酪氨酸激酶抑制剂，在中国上市 3 余年，批准用于治疗传统药物治疗效果不佳或不耐受的中重类风湿性关节炎，此外可降低关节腔内的炎症细胞的活化与增殖，从而达到治疗类风湿性关节炎的目的^[16]。柳氮磺吡啶属于传统的改善病情抗风湿药，其水解产物为 5-氨基水杨酸与磺胺嘧啶，能达到抗炎及影响细胞因子释放，从而改变细胞的免疫机制，延缓关节破坏，并且具有的抗炎、抗风湿作用^[17]。

本研究结果显示，治疗后，两组关节肿胀数、压痛关节数均显著减少，晨僵时间缩短，治疗组改善情况优于对照组；治疗组达标患者比例及有效率均高于对照组，且 SF-36 评分指标较高。说明巴瑞替尼与柳氮磺吡啶联合治疗，可较快改善患者的关节肿胀疼痛状态，提升患者的生活质量。本研究结

果显示，与对照组比较，治疗组在治疗后的炎症因子 IL-17、IL-1 β 、TNF- α 、HMGB1、ESR 水平均显著降低。说明巴瑞替尼与柳氮磺吡啶联合治疗，能有效改善机体的炎症状态，从而可以更好的控制病情进展。两组患者不良反应发生率无显著差异。既往研究显示 JAK 抑制剂有血栓形成的风险，本研究中，治疗组未发现有血栓形成，可能与观察时间短有关，未来我们将继续随访患者。其中 IL-17 属促炎因子，其水平升高可诱导别的炎性因子聚集增多，加重软骨滑膜增生破坏。IL-1 β 水平升高加重滑膜组织破坏，以及促进滑膜细胞炎性反应增强，使病情加重^[18]。TNF- α 在类风湿性关节炎中表达水平升高，同时刺激破骨细胞的活性，加重关节损伤。HMGB1 是细胞核内的非组蛋白，其水平升高可促进炎症细胞趋化，增加关节结构破坏^[19]。

综上所述，巴瑞替尼联合柳氮磺吡啶治疗类风湿性关节炎效果确切，较快改善患者症状，达到疾病缓解，降低类风湿因子，降低机体炎症因子水平，提高患者生活质量，值得临床借鉴应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Chauhan K, Jandu J S, Brent L H, et al. *Rheumatoid Arthritis* [M]. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2022.
- [2] Singh J A. Treatment guidelines in rheumatoid arthritis [J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 2022, 48(3): 679-689.
- [3] Assadiasl S, Fatahi Y, Mosharmovahed B, et al. Baricitinib: From rheumatoid arthritis to COVID-19 [J]. *J Clin Pharmacol*, 2021, 61(10): 1274-1285.
- [4] Choi J, Fenando A. *Sulfasalazine* [M]. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2022.
- [5] 杜凯阳, 肖征宇. 柳氮磺吡啶治疗类风湿关节炎研究进展 [J]. *中国药物与临床*, 2008, 8(6): 480-482.
- [6] 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.

- [7] 张警丰, 金银姬, 魏慧, 等. 类风湿关节炎患者生活质量与疾病活动度的横断面研究 [J]. 北京大学学报: 医学版, 2022, 54(6): 1086-1093.
- [8] Janke K, Kiefer C, McGauran N, *et al.* A systematic comparison of different composite measures (DAS 28, CDAI, SDAI, and Boolean approach) for determining treatment effects on low disease activity and remission in rheumatoid arthritis [J]. *BMC Rheumatol*, 2022, 6(1): 82.
- [9] 卢敏辉, 张清, 徐鹏慧, 等. 类风湿关节炎患者生活质量调查及其与临床指标的相关性分析 [J]. 中国骨与关节杂志, 2019, 8(2): 150-154.
- [10] 世界中医药学会联合会, 中华中医药学会. 国际中医临床实践指南类风湿关节炎(2019-10-11) [J]. 世界中医药, 2020, 15(20): 3160-3168.
- [11] Weyand C M, Goronzy J J. The immunology of rheumatoid arthritis [J]. *Nat Immunol*, 2021, 22(1): 10-18.
- [12] Cheng L Y, Wang Y Y, Wu R H, *et al.* New insights from single-cell sequencing data: Synovial fibroblasts and synovial macrophages in rheumatoid arthritis [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 709178.
- [13] 曾小威, 李世刚. 类风湿性关节炎治疗及免疫分子机制研究进展 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2015, 29(11): 1044-1046.
- [14] Fraenkel L, Bathon J M, England B R, *et al.* 2021 American college of rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Care Res*, 2021, 73(7): 924-939.
- [15] 王美玉, 刘德志, 徐莉英, 等. JAK 抑制剂的研究进展 [J]. 中国药物化学杂志, 2021, 31(10): 834-843.
- [16] 邹雪, 张丽卿. Janus 激酶抑制剂及其在类风湿关节炎治疗中的作用研究进展 [J]. 山东医药, 2022, 62(31): 107-110.
- [17] 劳志英, 陈继红. 来氟米特与柳氮磺吡啶治疗类风湿关节炎的比较 [J]. 中华风湿病学杂志, 2002, 6(6): 452-455.
- [18] 廖满林, 廖穗波, 陈霁平, 等. 类风湿性关节炎患者 IL-1 α 、IL-1 β 、IL-17 及 OPG 水平变化的临床意义 [J]. 四川生理科学杂志, 2007, 29(1): 37-39.
- [19] 贾瑛, 郑健. 类风湿性关节炎患者血清 HMGB1 水平与其他炎性因子的相关性 [J]. 陕西医学杂志, 2011, 40(3): 296-297.

[责任编辑 金玉洁]