【临床研究】

巴瑞替尼相关类风湿性关节炎患者血红蛋白水平变化观察

刘 欢[1]，刘 薇[1]，赵 璐[1]，曹宇婷[2]
（1. 上海市光华中西医结合医院关节内科，上海 200052；2. 上海中医药大学光华临床医学院，上海 201203）

摘要：目的 观察巴瑞替尼对中高疾病活动度类风湿性关节炎（rheumatoid arthritis，RA）患者血红蛋白（haemoglobin，Hb）水平的影响。**方法** 回顾性纳入2021年9月至2023年5月就诊于上海市光华中西医结合医院关节内科接受生物制剂或靶向合成药物治疗的RA患者。研究期间巴瑞替尼组有60例患者入组，肿瘤坏死因子抑制剂（tumor necrosis factor inhibitor，TNFi）组按照1∶1的比例、采用随机抽取的方式进行匹配，故每组60例。收集所有患者基线期及12周随访期临床信息，监测Hb水平变化。**结果** 治疗后，TNFi组42例患者疗效达标，巴瑞替尼组45例患者疗效达标，组间差异无统计学意义（$P>0.05$）。巴瑞替尼组12周后Hb水平较治疗前上升，应答与不应答者差异无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，基线期贫血者Hb水平上升8.21 g/L，不存在贫血者上升0.66 g/L，差异有统计学意义（$P<0.05$）。**结论** 巴瑞替尼治疗中高疾病活动度RA的效果与TNFi相当。巴瑞替尼可通过降低炎症改善RA患者的贫血，基线期贫血者在治疗12周后Hb水平明显上升，上升程度显著高于基线期无贫血者。

关键词：巴瑞替尼；类风湿性关节炎；血红蛋白
中图分类号：R593.22 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2023)11-1174-05
DOI：10.13683/j.wph.2023.11.007

Changes of hemoglobin level in patients with baritinib-associated rheumatoid arthritis

LIU Huan[1], LIU Wei[1], ZHAO Lu[1], CAO Yuting[2]
(*1. Department of Arthropathy, Shanghai GuangHua Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai 200052, China; 2. GuangHua Clinical College of Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China*)

Abstract: ***Objective*** To observe the effects of baritinib on haemoglobin(Hb) levels in patients with rheumatoid arthritis(RA) with moderate to high disease activity. ***Methods*** RA patients receiving biologics or targeted synthetic drugs admitted to the Department of Arthropathy of Shanghai Guanghua Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine from September 2021 to May 2023 were retrospectively included. During the study, 60 patients were enrolled in the baritinib group, and the tumor necrosis factor inhibitor(TNFi) group was matched by random selection at the ratio of 1:1, so 60 patients in each group. The clinical information of all patients at baseline and 12-week follow-up period were collected, and the changes of Hb levels were monitored. ***Results*** After treatment, 42 patients in TNFi group and 45 patients in baritinib group reached the therapeutic effect standard, and there was no statistical significance between the two groups($P>0.05$). After 12 weeks of treatment, Hb level in bariatinib group was higher than that before treatment, and there was no significant difference between responders and non-responders($P>0.05$). After treatment, Hb level in patients with anemia at baseline increased by 8.21 g/L, while that in those without anemia increased by 0.66 g/L, with statistical significance($P<0.05$). ***Conclusion*** The efficacy of baritinib in the treatment of moderate to high disease activity RA is comparable to that of TNFi. Baritinib can improve anemia in RA patients by reducing inflammation, and Hb levels in patients with baseline anemia increased significantly after 12 weeks of treatment, and the extent of increase was significantly higher than that in patients without baseline anemia.

Key words: baritinib; rheumatoid arthritis; hemoglobin

收稿日期：2023-08-22
作者简介：刘欢，副主任医师，研究方向：关节内科疾病诊治。

类风湿性关节炎（rheumatoid arthritis，RA）是一种全身性自身免疫性疾病，特征为滑膜炎、外周关节进行性损伤及各种关节外表现[1]。RA 的治疗药物包括传统合成改善病情抗风湿药（conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs，csDMARDs）、生物制剂（biological，b）DMARDs 及靶向（targeted syntheti，ts）DMARDs。但在临床实践中，接受 csDMARDs、bDMARDs 长期联合治疗的部分 RA 患者仍无法达到低疾病活动度或疾病缓解[2]。

Janus 激酶（Janus kinase，JAK）抑制剂靶向参与 RA 发病机制的细胞因子信号通路[3]。研究显示，巴瑞替尼作为一种口服 JAK1/2 抑制剂，可显著改善 RA 患者症状和体征，包括防止关节损伤和保持机体功能[4]。巴瑞替尼抑制 JAK2 介导的信号，而促红细胞生成素通过 JAK2 信号刺激红细胞生成[5]，因此认为血红蛋白（haemoglobin，Hb）也与巴瑞替尼在临床的使用有关。现回顾性分析巴瑞替尼对于 RA 患者 Hb 水平的影响，讨论其可能机制，报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择

回顾性纳入 2021 年 9 月至 2023 年 5 月就诊于上海市光华中西医结合医院关节内科的 RA 患者 120 例。本研究已经患者知情同意并经我伦理委员会批准（2018-K-12）。纳入标准：①符合 2010 年美国风湿病学会 / 欧洲抗风湿病联盟 RA 分类标准[8]。②处于中高疾病活动度[9]。③对 csDMARDs 应答不足或不耐受。④使用 bDMARDs 或 tsDMARDs。

本研究以巴瑞替尼、肿瘤坏死因子抑制剂（tumor necrosis factor inhibitor，TNFi）的临床疗效差异疾病活动度评分（disease activity score，DAS）28 为终点进行样本量计算，基于巴瑞替尼的Ⅲ期临床研究结果[6]，设置一类错误 α 为 0.5，二类错误 β 为 0.1，两组样本量比值为 1，总体标准差 σ 设置为 0.46，观察组与对照组预期差值设置为 0.29，计算出样本量为 53。研究期间巴瑞替尼组有 60 例患者入组，TNFi 组按照 1 ∶ 1 的比例采用随机抽取的方式进行匹配，故每组 60 例。此外，本研究还参考国外类似研究[7]，60 例样本量合适。最终，60 例患者使用 TNFi，60 例患者使用巴瑞替尼（2 mg/ 片，美国礼来制药有限公司）2 或 4 mg。

1.2 临床信息收集

收集所有患者基线期及 12 周随访期的临床信息，研究不同的药物及不同治疗结局对 RA 患者 Hb 水平的影响，包括类风湿因子（rheumatoid factor，RF），抗环瓜氨酸肽抗体（anti-cyclic citrullinated peptide antibody，ACPA）、红细胞沉降率（erythrocyte sedimentation rate，ESR）及 C- 反应蛋白（C-reactive protein，CRP）等水平。评估 RA 疾病活动度相关信息，包括 ESR、CRP、压痛关节计数、肿胀关节计数、视觉模拟评分法（visual analogue scale，VAS）评分、DAS28-ESR 及患者全局评估（patient global assessment，PtGA）。记录患者合并应用糖皮质激素和 csDMARDs 的情况。

1.3 分层评估巴瑞替尼对 Hb 水平的影响

接受巴瑞替尼治疗的 60 例 RA 患者，按照应答（12 周时 DAS28 ≤ 3.2，实现达标）和不应答（12 周时 DAS28 ＞ 3.2，仍未达标），以及基线期存在贫血（Hb ＜ 115 g/L）和无贫血（Hb ≥ 115 g/L），分层评估药物对不同 RA 患者 Hb 水平的影响[8]。

1.4 统计学方法

采用 R 软件（version4.3.1）对数据进行统计学分析。非正态分布的计量资料以中位数（四分位数）描述，组间比较采用 Mann-Whitney U 检验；符合正态分布的计量资料以平均数（标准差）描述，组间比较采用 t 检验。计数资料以 n（%）描述，组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。以 P ＜ 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

基线期，两组在性别、年龄、病程、家庭史、合并感染、合并肿瘤、合并肺间质病变、肿胀关节数、压痛关节数、ESR、CRP、RF 阳性率、抗环

瓜氨酸肽阳性率、患者全局评估、DAS28及合并csDMARDs治疗史等方面差异均无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性。

表1 两组基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups

项目	TNFi组（n=60）	巴瑞替尼组（n=60）	P值
性别（男/女）/n（%）	12（20.00）/48（80.00）	7（11.67）/53（88.33）	0.214
年龄/岁	59.24（11.17）	56.95（10.54）	0.292
体质量指数/kg·m^{-2}	22.70（2.93）	23.35（3.50）	0.315
＜18.5	6（10.00）	4（6.67）	0.752
18.5～24	38（63.33）	35（58.33）	
24～28	13（21.67）	17（28.33）	
≥28	3（5.00）	4（6.67）	
病程/年	10.81（10.36）	10.63（9.49）	0.841
家族史/n（%）	6（10.00）	7（11.67）	0.768
吸烟史	4（6.67）	3（5.00）	0.697
合并感染	3（5.00）	0.00	0.239
合并肿瘤	0.00	0.00	-
合并肺间质病变	16（26.67）	14（23.33）	0.673
肿胀关节数/个	5.52（5.29）	5.94（5.17）	0.660
压痛关节数/个	7.30（5.95）	6.77（5.68）	0.629
CRP/mg·L^{-1}	21.61（26.28）	18.61（24.73）	0.553
ESR/mm·h^{-1}	39.99（23.16）	38.72（24.92）	0.626
RF阳性/n（%）	47（78.33）	46（76.67）	0.683
抗环瓜氨酸肽阳性/n（%）	54（90.00）	54（90.00）	0.766
PtGA/mm	49.30（11.50）	48.30（11.80）	0.694
DAS28	5.14（1.16）	5.02（1.05）	0.832
中疾病活动度（3.2≤DAS28＜5.1）	34（56.67）	35（58.33）	0.852
高疾病活动度（DAS28≥5.1）	26（43.33）	25（41.67）	
合并csDMARDs治疗数量/个			
0	5（8.33）	8（13.33）	0.172
1	23（38.33）	31（51.67）	
2	28（46.67）	20（33.33）	
≥3	4（6.67）	1（1.67）	

2.2 TNFi与巴瑞替尼治疗RA疗效对比

治疗12周后，TNFi组达到缓解、低、中及高疾病活动度分别有32例（53.33%）、10例（16.67%）、9例和9例，达标（缓解＋低疾病活动度）42例（70.00%）；巴瑞替尼组达到缓解、低、中、高、疾病活动度分别有27例（45.00%）、18例（30.00%）、11例、4例，达标45例（75%）。达标率组间差异无统计学意义（$P=0.540$）。

2.3 巴瑞替尼对Hb水平的影响

2.3.1 不同治疗结局对巴瑞替尼作用于Hb的影响

巴瑞替尼组中，45例患者在12周时疗效达标，认为对靶向治疗应答，Hb较基线期上升3.7 g/L；15例未达标者Hb较基线期上升1.2 g/L。应答组与无应答组在12周时的Hb变化差异不显著（$P>0.05$），详见表2。

2.3.2 基线期Hb水平对巴瑞替尼作用于Hb的影响

在巴瑞替尼组中，基线期有19例患者存在贫血，其中2例Hb＜90 g/L，5例Hb＜100 g/L，均值为103.4 g/L，12周时Hb均值上升至111.6 g/L，平均上升8.21 g/L。其余41例Hb均值从基线期的128.3 g/L上升至12周时的128.9 g/L，平均上升0.66 g/L。贫血与非贫血组间比较差异有统计学意义（$P=0.042$）。

3 讨论

JAK抑制剂可选择性抑制JAK激酶，阻断JAK/信号传导及转录激活蛋白通路，而该通路在炎症或免疫细胞炎性反应的调节中至关重要[10]。选择性JAK1/2抑制剂巴瑞替尼被广泛用于RA和其他免疫介导性疾病的治疗[11]，且已证实其疗效与其他bDMARDs相当[12]。本研究RA患者治疗12周后实现低疾病活动度或缓解的比例无组间差异，证实巴瑞替尼与TNFi对于中高疾病活动度RA的疗效相当，与既往研究结论吻合[12]。RA急性期反应物CRP、ESR较其他预测因子与Hb的相关性更强。研究显示，贫血可能与疾病活动度的其他标志物，如RF、CRP、疼痛和残疾等密切相关[13]。亦有研究显示，抗炎治疗可改善RF的贫血症状[14]。

关于巴瑞替尼对RA患者Hb水平的影响，笔者结合文献[15]认为有以下两方面：①巴瑞替尼抑制JAK2介导的信号，而促红细胞生成素通过JAK2信号刺激红细胞生成；JAK2信号通路被阻断后，影响

表 2 不同治疗结局患者接受巴瑞替尼治疗前后 Hb 水平对比

Table 2 Comparison of Hb levels in patients with different treatment outcomes before and after baritinib treatment

项目		应答组（n=45）			无应答组（n=15）			P值
		基线	12周	差值	基线	12周	差值	
Hb/g·L^{-1}	平均值	120.62（15.74）	124.21（13.99）	3.73（11.74）	119.76（12.58）	120.96（14.83）	1.24（8.25）	0.579
	中位数	122.04（112.95；129.03）	124.98（119.01；130.03）	1.99（−3.04；7.02）	122.24（110.54；127.52）	121.20（111.19；133.49）	0.34（−4.46；5.48）	

促红细胞生成素导致 Hb 水平下降。②巴瑞替尼抑制 JAK1/2 调控多种信号通路，影响促炎细胞因子水平，缓解自身免疫炎症状态，降低疾病活动度，缓解 RA 伴随的炎性贫血。

铁调素在铁平衡调节中起负性调节作用，血清铁调素水平与 RA 活性呈正相关，与 Hb 水平呈负相关[16]。巴瑞替尼通过抑制白介素 -6 受体信号，也可能促进铁动员，提高 Hb 水平[17]。考虑到巴瑞替尼对 Hb 水平的影响与 RA 患者的治疗结局相关，本研究对巴瑞替尼应答与不应答的患者进行分层统计。结果显示，治疗达标者平均 Hb 水平提高 3.7 g/L，而未达标者平均提高 1.2 g/L，差异不显著。笔者分析与组间样本量相差巨大且总样本量有限有关，故得到的统计学结果意义有限。

此外，为明确基线期贫血是否会影响巴瑞替尼对 RA 患者 Hb 水平，笔者对基线期 Hb 水平进行分层统计。结果显示，基线期贫血者应用巴瑞替尼治疗 12 周后，其 Hb 水平上升程度显著高于无贫血者。无论 RA 患者对巴瑞替尼应答与否，或基线期是否存在贫血，在 12 周后总体 Hb 水平均呈现上升趋势。研究显示，基线 CRP 水平最高者，基线期 Hb 水平较低，之后 Hb 水平的升高与巴瑞替尼治疗显著相关[18]。然而，亦有在巴瑞替尼治疗期间患者 Hb 水平短暂下降，然后恢复到正常范围的报道[19]。

因巴瑞替尼与 TNFi 目标患者一致，医生开具处方更多由患者本身偏好决定，故在临床特征方面具有一致性，但可能会在经济条件、就医便捷性等影响患者偏好的因素方面存在差异，又因这些特征信息无法收集，故为本回顾性研究无法避免的缺陷。本研究由于样本量限制及研究周期较短，结论存在一定局限性。但本研究未对入组对象进行基线期 Hb 范围限制，尽可能使结果真实地体现临床结局，提高结论普遍适用性。

4 结论

巴瑞替尼是一种新型选择性 JAK 抑制剂，对中高疾病活动度 RA 的疗效与 TNFi 相当。巴瑞替尼可一定程度改善 RA 患者贫血情况，基线期贫血者治疗后 Hb 水平明显增加，上升程度高于基线期无贫血者。

参考文献：

[1] Figus FA, Piga M, Azzolin I, *et al*. Rheumatoid arthritis: extra-articular manifestations and comorbidities[J]. Autoimmun Rev, 2021, 20(4): 102776.

[2] Versteeg GA, Steunebrink LMM, Vonkeman HE, *et al*. Long-term disease and patient-reported outcomes of a continuous treat-to-target approach in patients with early rheumatoid arthritis in daily clinical practice[J]. Clin Rheumatol, 2018, 37(5): 1189-1197.

[3] Simon LS, Taylor PC, Choy EH, *et al*. The JAK/STAT pathway: a focus on pain in rheumatoid arthritis[J]. Semin Arthritis Rheum, 2021, 51(1): 278-284.

[4] Hernández-Cruz B, Rosas J, Díaz-Torné C, *et al*. Real-world treatment patterns and clinical outcomes of baricitinib in rheumatoid arthritis patients in Spain: results of a multicenter, observational study in routine clinical practice (the ORBIT-RA study)[J]. Rheumatol Ther, 2022, 9(2): 589-608.

[5] Traves PG, Murray B, Campigotto F, *et al*. JAK selectivity and the implications for clinical inhibition of pharmacodynamic cytokine signalling by filgotinib, upadacitinib, tofacitinib and baricitinib[J]. Ann Rheum Dis, 2021, 80(7): 865-875.

[6] Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, *et al*. Baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis[J]. N Engl J Med, 2017, 376(7): 652-662.

[7] Choe JY, Kim SK. Association between hematological indicesand disease activity in patients with rheumatoid arthritis treated with janus kinase inhibitors for 24 weeks[J]. Medicina (Kaunas), 2022, 58 (3): 426.
[8] Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, *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.
[9] Fransen J, van Riel PL. The disease activity score and the EULAR response criteria[J]. Rheum Dis Clin North Am, 2009, 35 (4): 745-757.
[10] 中华医学会风湿病学分会. 2018中国类风湿关节炎诊疗指南[J]. 临床医学研究与实践, 2018, 3 (12): 201.
[11] Angelini J, Talotta R, Roncato R, *et al*. JAK-inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis: a focus on the present and an outlook on the future[J]. Biomolecules, 2020, 10 (7): 1002.
[12] Fragoulis GE, McInnes IB, Siebert S. JAK-inhibitors. New players in the field of immune-mediated diseases, beyond rheumatoid arthritis[J]. Rheumatology (Oxford), 2019, 58 (Suppl 1): i43-i54.
[13] Harrington R, Al Nokhatha SA, Conway R. JAK inhibitors in rheumatoid arthritis: an evidence-based review on the emerging clinical data[J]. J Inflamm Res, 2020, 13: 519-531.
[14] Pereira ICP, Sousa NCF, Pereira DMS, *et al*. Treatment with either leflunomide or adalimumab reduces anaemia in patients with rheumatoid arthritis[J]. An Acad Bras Cienc, 2018, 90 (Suppl 1): 2161-2166.
[15] Sakthiswary R, Syahrul Sazliyana S, Mohd Shahrir MS, *et al*. Beyond the joints in rheumatoid arthritis: effects of adalimumab on hematologic and lipid indices[J]. EXCLI J, 2012, 11: 142-149.
[16] Madu A, Ughasoro M. Anemia of chronic disease: an in-depth review[J]. Med Princ Pract, 2017, 26 (1): 1-9.
[17] Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation[J]. Blood, 2019, 133 (1): 40-50.
[18] Masson C. Rheumatoid anemia[J]. Joint Bone Spine, 2011, 78 (2): 131-137.
[19] Kay J, Harigai M, Rancourt J, *et al*. Changes in selected haematological parameters associated with JAK1/JAK2 inhibition observed in patients with rheumatoid arthritis treated with baricitinib[J]. RMD Open, 2020, 6 (3): e001370.

（编辑：虞　瑛）

（上接第1158页）

[17] Miyauchi Y, Miyamoto H, Yoshida S, *et al*. Conditional inactivation of Blimp1 in adult mice promotes increased bone mass[J]. J Biol Chem, 2012, 287 (34): 28508-28517.
[18] Ono T, Nakashima T. Recent advances in osteoclast biology[J]. Histochem Cell Biol, 2018, 149 (4): 325-341.
[19] Miyauchi Y, Ninomiya K, Miyamoto H, *et al*. The Blimp1-Bcl-6 axis is critical to regulate osteoclast differentiation and bone homeostasis[J]. J Exp Med, 2010, 207 (4): 751-762.
[20] 罗琴琴, 徐振晔, 薛莎. 基于Blimp1/Bcl-6通路探讨骨痛灵联合唑来膦酸治疗肺癌骨转移的实验研究[J]. 上海中医药杂志, 2018, 52 (12): 84-88.

（编辑：沈佳婕）