# 巴瑞替尼联合疗法对类风湿性关节炎的效果及对内循环状态和骨代谢的影响

金德恩，王小艳，李 哲
（界首市人民医院内分泌科，安徽阜阳 236501）

**摘要：目的** 探讨巴瑞替尼联合疗法对类风湿性关节炎（rheumatoid arthritis，RA）的效果及对内循环状态和骨代谢的影响。**方法** 选择2021年1月至2023年12月于我院接受治疗的RA患者199例，以随机数表法分为观察组（$n$ = 100）和对照组（$n$ = 99）。对照组予艾拉莫德联合甲氨蝶呤治疗，观察组在对照组治疗基础上加用巴瑞替尼，疗程均为90 d。比较两组疗效、收缩期峰值速度（peak systolic velocity，PSV）、舒张期峰值速度（peak diastolic velocity，PDV）、血管阻力、血清骨钙素（osteocalcin，OC）、25-羟基维生素D、β-胶原降解产物（collagen degradation product，CTX）、总Ⅰ型胶原氨基端延长肽（type Ⅰ collagen amino terminal lengthening peptide，PINP）、晨僵时间、关节触痛个数、关节肿胀个数、视觉模拟评分法（visual analogue scale，VAS）评分及不良反应发生情况。**结果** 治疗后，观察组总有效率高于对照组（91.00% *vs* 79.80%，$P$ < 0.05）。两组PSV、PDV、OC、25-羟基维生素D、PINP水平较前升高，且观察组高于对照组（$P$ < 0.05）；两组血管阻力、β-CTX、晨僵时间、关节触痛个数、关节肿胀个数、VAS评分较前降低或减少，且观察组低于对照组（$P$ < 0.05）。两组不良反应总发生率无明显差异（$P$ > 0.05）。**结论** 巴瑞替尼联合疗法对RA效果较佳，可一定程度改善患者内循环状态及骨代谢水平。

**关键词：** 巴瑞替尼；类风湿性关节炎；内循环状态；骨代谢
**中图分类号：** R593.22 **文献标志码：** A **文章编号：** 1672-9188(2024)09-0962-005
**引用：** 金德恩, 王小艳, 李哲. 巴瑞替尼联合疗法对类风湿性关节炎效果及对内循环状态和骨代谢的影响[J]. 世界临床药物, 2024, 45(9): 962-966. DOI：10.13683/j.wph.2024.09.011



# Effect of combination therapy with baritinib in the treatment of rheumatoid arthritis and influence of internal circulation status and bone metabolism

JIN Deen, WANG Xiaoyan, LI Zhe
(*Department of Endocrinology, Jieshou People's Hospital, Fuyang 236501, Anhui Province, China*)

**Abstract:** ***Objective*** To investigate the effect of combination therapy with baritinib in the treatment of rheumatoid arthritis (RA) and influence of internal circulation state and bone metabolism. ***Methods*** A total of 199 RA patients treated in our hospital from January 2021 to December 2023 were selected and divided into observation group ($n$=100) and control group ($n$=99) by random number table method. The control group was treated with eramod combined with methotrexate, and the observation group was treated with baritinib on the basis of the control group, the course of treatment was 90 days. The curative effect, peak systolic velocity (PSV), peak diastolic velocity (PDV), vascular resistance, serum osteocalcin (OC), 25-hydroxyvitamin D, β-collagen degradation product (CTX), total type Ⅰ collagen amino terminal lengthening peptide (PINP), morning stiffness time, number of joint tenderness, number of joint swelling, visual analogue scale (VAS) score and incidence of adverse reactions were compared between the two groups. ***Results*** After treatment, the total effective rate of observation group was higher than that of control group (91.00% *vs* 79.80%, $P$<0.05). PSV,

**收稿日期：** 2024-08-03
**作者简介：** 金德恩，主治医师，研究方向：类风湿关节炎等的临床研究。

PDV, OC, 25-hydroxyvitamin D and PINP in both groups were higher than before, and observation group was higher than control group ($P<0.05$). Vascular resistance, β-CTX, morning stiffness time, number of joint tenderness, number of joint swelling and VAS score in both groups were decreased, and the observation group was lower than the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the total incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). ***Conclusion*** Combination therapy with baritinib has a good effect in the adjuvant treatment of RA, and can improve the internal circulation status and bone metabolism level of patients to a certain extent.

**Key words:** baritinib; rheumatoid arthritis; internal circulation state; bone metabolism



类风湿性关节炎（rheumatoid arthritis，RA）是一种多发于女性的免疫性疾病，女性发病率约为男性的 2 ～ 3 倍。研究显示，RA 发病与微循环状态、骨代谢等有关，临床表现为关节疼痛、晨僵、畸形等，严重影响患者生活质量[1—2]。艾拉莫德是一种二氢叶酸还原酶抑制剂，有抗炎和免疫调节双重功效，可通过抑制炎症因子释放和 T 淋巴细胞增殖等以治疗 RA[3—4]。巴瑞替尼是一种选择性 Janus 激酶（Janus kinase，JAK）抑制剂，可调节机体免疫功能，同时抑制多种 RA 发病机制中的关键细胞因子[5]。但目前关于巴瑞替尼联合艾拉莫德如何通过微循环状态、骨代谢等对 RA 发挥作用的研究尚不多。现探讨巴瑞替尼联合方案对 RA 的疗效及对微循环状态、骨代谢的影响，并分析可能的作用机制，旨在为临床治疗提供一定参考，报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 病例选择

选择 2021 年 1 月至 2023 年 12 月于我院接受治疗的 RA 患者为研究对象。根据主要观察指标即临床治疗总有效率计算样本量，$n=[p_1(1-p_1)+p_2(1-p_2)](\mu_{\alpha/2}+\mu_{\beta})^2/(p_2-p_1)^2$，取 $\alpha=0.05$，$\beta=0.10$，则 $\mu_{\alpha}=1.96$，$\mu_{\beta}=1.28$，通过研究前预实验得到观察组有效率为 92%，对照组 74%，$n=[(0.92\times0.08)+(0.74\times0.25)]\times(1.96+1.28)^2/(0.92-0.74)^2$，计算得出 $n=86$ 例，两组最少需 172 例，考虑 20% 脱落率，实际入组 206 例。中途退出研究 7 例，最终完成研究 199 例。本研究经我院伦理委员会批准实施（2021-YIA015），患者均知情且签署同意书。

纳入标准：①符合《类风湿性关节炎诊断及治疗指南》[6] 相关诊断标准，伴有关节僵硬、肿胀、疼痛等症状；以小关节为主，多为多发性关节肿胀或小关节对称性肿痛，且关节症状至少持续 6 周，并且伴晨僵；X 线检查有明显骨质破坏。②年龄＞16 岁。③近 1 个月内未使用相关药物治疗。排除标准：①存在严重肝、肾等其他脏器疾病。②有磺胺类药物过敏史或对其他研究药物过敏。③妊娠期或哺乳期。④患恶性肿瘤。

### 1.2 治疗与方法

所有患者利用随机数字表或 SAS 软件产生 199 个大小不等的两位数随机数字，按随机数字大小从小到大排序，随机分为观察组（$n=100$）和对照组（$n=99$）。两组均予非甾体抗炎药物、钙片治疗。对照组加予甲氨蝶呤片（上海上药信谊药厂有限公司，2.5 mg/ 片，20201123）早晚餐后口服，一日 2 次，每次 15 mg；艾拉莫德片（海南先声药业有限公司，25 mg/ 片，20201108）口服，每周 1 次，每次 25 mg。观察组在对照组治疗基础上予巴瑞替尼片（Lilly del Caribe，2 mg/ 片，20201216）口服，一日 1 次，每次 2 mg。两组疗程均为 90 d。

### 1.3 观察指标

主要指标：临床疗效[6]。显效：晨僵显著减轻，关节肿胀、疼痛消失；有效：晨僵有所改善，关节疼痛有所减轻，关节肿胀基本消失；无效：症状无明显改善，甚至恶化。治疗总有效率＝（显效例数＋有效例数）/ 总例数 ×100%。

次要指标：①内循环状态：采用多普勒显像（徐州市联创医疗设备有限公司，TCD- Ⅱ）检测腕关节滑膜内动脉血流收缩期峰值速度（peak systolic velocity，PSV）、舒张期峰值速度（peak diastolic velocity，PDV）及血管阻力。②骨代谢水平：抽取治疗前后静脉血 3 ml，离心处理后采用酶联免疫吸附试验（试剂盒购自上海研谨生物科技有限公司）测定血清骨钙素（osteocalcin，OC）、25- 羟基维生素 D、β- 胶原降解产物（collagen degradation product，CTX）、总Ⅰ型胶原氨基端延长肽（type Ⅰ collagen amino terminal lengthening peptide，PINP）。③疾病活动指标：比较治疗前及疗程结束后的晨僵时间、关节触痛个数、关节肿胀个数、视觉模拟评分法（visual analogue scale，VAS）评分。④不良反应：观察记录患者胃肠道反应、口腔溃疡、皮疹等不良反应发生情况。

**1.4** 统计学分析

以 SPSS24.0 软件包处理本研究数据，符合正态分布的计量资料以（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较使用独立样本 $t$ 检验，不符合正态分布则以中位数表示，采用非参数检验，计数资料以 $n$(%) 表示，$\chi^2$ 检验，$P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1** 一般资料

观察组男 38 例，女 62 例，年龄 39 ～ 71 岁，体质量指数（body mass index，BMI）22 ～ 26 kg/m$^2$，病程 0.5 ～ 8 年，合并冠状动脉粥样硬化性心脏病（coronary atherosclerotic heart disease，CHD）7 例，糖尿病（diabetes mellitus，DM）10 例。对照组男 37 例，女 62 例，年龄 40 ～ 71 岁，BMI 22 ～ 25 kg/m$^2$，病程 0.6 ～ 8 年，合并 CHD 8 例，DM 11 例。两组一般资料无明显差异（$P>0.05$），具有可比性，见表 1。

**2.2** 疗效比较

观察组显效 39 例（39.00%），有效 52 例（52.00%），无效 9 例（9.00%），总有效 91 例（91.00%）；对照组显效 33 例（33.33%），有效 46 例（46.46%），无效 20 例（20.20%），总有效 79 例（79.80%）。观察组治疗总有效率高于对照组，明显高于对照组（$\chi^2=5.015$，$P<0.05$）。

**2.3** 内循环状态比较

治疗后，两组 PSV、PDV 明显升高（$P<0.05$），且观察组高于对照组（$P<0.05$）；两组血管阻力降低（$P<0.05$），且观察组低于对照组（$P<0.05$），见表 2。

**2.4** 骨代谢比较

治疗后，两组 OC、25- 羟基维生素 D、PINP 水平明显升高（$P<0.05$），且观察组高于对照组（$P<0.05$）；两组 β-CTX 水平降低（$P<0.05$），且观察组低于对照组（$P<0.05$），见表 3。

**2.5** 疾病活动指标比较

治疗后，患者晨僵时间、关节触痛个数、关节肿胀个数、VAS 评分降低（$P<0.05$），且观察组低于对照组（$P<0.05$），见表 4。

**表 1 两组基线资料比较**

**Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups**

| 组别 | 性别（男/女）/$n$(%) | 年龄/岁 | BMI/kg·m$^{-2}$ | 病程/年 | 合并症/$n$(%) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | CHD | DM |
| 观察组（$n$=100） | 38（38.00）/62（62.00） | 51.70±7.25 | 23.98±2.10 | 3.87±1.24 | 7（7.00） | 10（10.00） |
| 对照组（$n$=99） | 37（37.37）/62（62.63） | 51.71±7.23 | 23.97±2.11 | 3.86±1.23 | 8（8.08） | 11（11.11） |
| $\chi^2/t$值 | 0.008 | 0.009 | 0.034 | 0.057 | 0.083 | 0.065 |
| $P$值 | 0.927 | 0.992 | 0.973 | 0.955 | 0.773 | 0.799 |

**2.6** 两组不良反应发生情况

观察组发生胃肠道反应 3 例（3.00%），口腔溃疡 1 例（1.00%），皮疹 1 例（1.00%），总发生 5 例（5.00%）；对照组发生胃肠道反应 4 例（4.00%），口腔溃疡 3 例（3.03%），皮疹 2 例（2.02%），总发生 9 例（9.09%）。两组不良反应发生率无明显差异（$\chi^2$ = 1.273，$P$ = 0.259）。

## 3 讨论

RA 是一种临床较常见的风湿性疾病，我国约有 500 万～600 万例病患，发病年龄集中于 35～50 岁人群，且女性多于男性，病因尚未明确。多种因素导致机体免疫功能紊乱，体内产生多种炎症因子，促进关节滑膜增生，可能引发 RA[7—8]。目前，临床治疗 RA 主要以减轻炎症反应、抑制骨破坏为主要目的。艾拉莫德是一种抗风湿常用药物，可抑制破骨细胞生成，促进成骨细胞分化[9]。巴瑞替尼是一种选择性免疫抑制药，可阻止信号转导及转录激活因子磷酸化和活化，降低关节腔内炎症细胞活



表 2 两组内循环状态比较

Table 2 Comparison of internal circulation status between the two groups

| 组别 | PSV/cm·s$^{-1}$ | | PDV/cm·s$^{-1}$ | | 血管阻力/IU·ml$^{-1}$ | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 观察组（$n$=100） | 9.94±3.01 | 15.13±4.26* | 4.22±1.34 | 6.02±1.74* | 0.65±0.11 | 0.53±0.08* |
| 对照组（$n$=99） | 9.82±2.73 | 11.74±3.27* | 4.18±1.06 | 5.56±1.45* | 0.64±0.08 | 0.62±0.06* |
| $t$值 | 0.294 | 6.292 | 0.233 | 2.025 | 0.733 | 8.971 |
| $P$值 | 0.769 | 0.000 | 0.816 | 0.044 | 0.465 | 0.000 |

注：较治疗前，*$P$ < 0.05。

Note: *vs* before treatment, *$P$<0.05.

表 3 两组骨代谢比较（单位：ng/ml）

Table 3 Comparison of bone metabolism between the two groups (unit: ng/ml)

| 组别 | OC | | 25-羟基维生素D | | β-CTX | | PINP | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 观察组（$n$=100） | 5.73±1.61 | 7.92±2.07* | 7.04±3.13 | 9.64±3.28* | 0.62±0.18 | 0.41±0.11* | 20.71±5.27 | 27.34±6.72* |
| 对照组（$n$=99） | 5.67±1.58 | 7.11±1.83* | 7.07±3.12 | 8.35±3.07* | 0.66±0.21 | 0.53±0.12* | 20.76±5.31 | 24.05±0.20* |
| $t$值 | 0.265 | 2.923 | 0.068 | 2.864 | 1.443 | 7.355 | 0.067 | 4.869 |
| $P$值 | 0.791 | 0.004 | 0.946 | 0.005 | 0.151 | 0.000 | 0.947 | 0.000 |

注：较治疗前，*$P$ < 0.05。

Note: *vs* before treatment, *$P$<0.05.

表 4 两组疾病活动指标比较

Table 4 Comparison of disease activity indicators between the two groups

| 组别 | 晨僵时间/min | | 关节触痛个数/个 | | 关节肿胀个数/个 | | VAS评分/分 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 观察组（$n$=100） | 119.71±35.14 | 56.91±13.77* | 15.35±4.81 | 6.38±2.06* | 9.53±2.78 | 1.96±0.47* | 5.87±1.83 | 2.73±0.72* |
| 对照组（$n$=99） | 122.46±37.93 | 72.05±22.63* | 14.90±4.38 | 11.25±3.18* | 9.12±1.84 | 2.13±0.50* | 5.48±1.90 | 4.25±0.94* |
| $t$值 | 0.531 | 5.708 | 0.689 | 12.834 | 1.226 | 2.471 | 1.475 | 12.813 |
| $P$值 | 0.596 | 0.000 | 0.491 | 0.000 | 0.222 | 0.014 | 0.142 | 0.000 |

注：较治疗前，*$P$ < 0.05。

Note: *vs* before treatment, *$P$<0.05.

化与增殖，在治疗 RA 方面取得了一定显著成效 [10]。

RA 患者多存在微循环紊乱，导致 PSV、PDV 及血管阻力发生明显异常，故关注微循环状态可有效评估机体血流状况 [11—12]。有学者提出，巴瑞替尼联合艾拉莫德可一定程度降低 RA 患者转导因子的磷酸化和活化 [4]。RA 病理基础为滑膜炎，滑膜成纤维细胞异常增殖可引起关节软骨破坏，导致骨代谢异常 [13]，故骨代谢异常是导致 RA 病情恶化的重要因素。OC、25- 羟基维生素 D、β-CTX、PINP 均为骨代谢常用指标，可反映机体骨细胞吸收情况，其中 PINP 是一种前胶原纤维分解产物，可反映骨转换情况 [14—15]。

本研究中，观察组治疗总有效率高于对照组；观察组 PSV、PDV 高于对照组；观察组血管阻力低于对照组；观察组 OC、25- 羟基维生素 D、PINP 水平高于对照组；观察组 β-CTX 水平低于对照组；观察组晨僵时间、关节触痛个数、关节肿胀个数、VAS 评分均低于对照组。结合既往研究，推测原因可能为巴瑞替尼属于 JAK 抑制剂，可从多重靶点控制炎症，覆盖 RA 发病相关机制链，抑制关节腔内炎症细胞活化与增殖，降低炎症因子水平，延缓关节破坏，改善微循环状态，从而达到改善骨代谢目的。

有学者提出，巴瑞替尼治疗中高疾病活动度 RA 效果与肿瘤坏死因子抑制剂相当，可通过降低炎症改善 RA 患者贫血 [16]。陈建明等 [17] 研究显示，巴瑞替尼可阻断多个 RA 相关细胞因子信号传导，通过抑制多个细胞因子产生以控制炎症，提高疗效。郝春宁等 [18] 研究显示，巴瑞替尼联合艾拉莫德可快速缓解炎症和疼痛，有效改善中 - 重度活动性 RA 症状、体征及疾病活动度等指标。均与本研究结果相似。安全性方面，观察组并无严重不良反应发生，且两组不良反应无显著差异，提示巴瑞替尼安全性尚可。然而，本研究存在一定不足，如对患者观察时间较短、总体样本量较少等，今后有待持续开展更深入的研究。

## 4 结论

综上所述，巴瑞替尼联合治疗方案对 RA 患者效果较佳，可改善其内循环状态、骨代谢水平。

## 参考文献：


[1] 李方方, 赵清, 刘佩佩, 等. 祛风散寒利湿方联合甲氨蝶呤治疗急性期类风湿性关节炎寒湿痹阻证的临床观察[J]. 世界中西医结合杂志, 2021, 16(9): 1701-1704.

[2] Venetsanopoulou AI, Alamanos Y, Voulgari PV, *et al*. Epidemiology of rheumatoid arthritis: genetic and environmental influences[J]. Expert Rev Clin Immunol, 2022, 18(9): 923-931.

[3] 王艳, 苏林冲, 冉瑞金, 等. 艾拉莫德联合甲氨蝶呤治疗难治性类风湿关节炎疗效及对患者血清微小RNA-141和微小RNA-335-5p表达的影响[J]. 陕西医学杂志, 2024, 53(3): 386-390.

[4] 张攀科, 李丹, 李增变. 五龙乌附汤联合甲氨蝶呤治疗类风湿性关节炎患者的疗效及对其类风湿因子水平、红细胞沉降率的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2024, 19(2): 321-325.

[5] 李娟, 蒋扬青, 王敏, 等. 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[J]. 现代药物与临床, 2023, 38(9): 2305-2309.

[6] 中华医学会风湿病学分会. 类风湿性关节炎诊断及治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(4): 265-270.

[7] Mueller AL, Payandeh Z, Mohammadkhani N, *et al*. Recent advances in understanding the pathogenesis of rheumatoid arthritis: new treatment strategies[J]. Cells, 2021, 10(11): 3017.

[8] 王娜, 郭鹏. 来氟米特联合甲氨蝶呤治疗类风湿性关节炎疗效分析[J]. 北华大学学报(自然科学版), 2023, 24(5): 622-625.

[9] 帅波, 沈霖, 马陈, 等. 尪痹片联合甲氨蝶呤片对类风湿性关节炎患者血清DKK-1及关节滑膜侵蚀的影响[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2020, 28(6): 16-20.

[10] Brock J, Basu N, Schlachetzki JCM, *et al*. Immune mechanisms of depression in rheumatoid arthritis[J]. Nat Rev Rheumatol, 2023, 19(12): 790-804.

[11] Diesler R, Cottin V. Pulmonary fibrosis associated with rheumatoid arthritis: from pathophysiology to treatment strategies[J]. Expert Rev Respir Med, 2022, 16(5): 541-553.


（下转第 990 页）

[33] Song L, Zhang H, Hu M, *et al*. Sinomenine inhibits hypoxia induced breast cancer side population cells metastasis by PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. Bioorg Med Chem, 2021, 31: 115986.
[34] 张悦阳. 青藤碱对乳腺癌细胞诱导的骨破坏的影响和分子免疫机制研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2017.
[35] Zhang Y, Zou B, Tan Y, *et al*. Sinomenine inhibits osteolysis in breast cancer by reducing IL-8/CXCR1 and c-Fos/NFATc1 signaling[J]. Pharmacol Res, 2019, 142: 140-150.
[36] 俞萍萍, 邵锦晖. 青藤碱逆转人乳腺癌MCF-7细胞他莫昔芬耐药及机制研究[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(24): 2972-2978.

(编辑：沈佳婕)



(上接第966页)

[12] 王红娟, 梁超, 温泽发, 等. 蜂针治疗联合药物外敷对类风湿性关节炎活动期患者临床疗效、内循环状态及炎症因子的影响[J]. 针灸临床杂志, 2023, 39(1): 33-38.
[13] 袁伟, 徐飞, 杨君义. 新型治疗类风湿关节炎药物——Janus激酶抑制剂巴瑞替尼[J]. 中国新药与临床杂志, 2017, 36(10): 582-585.
[14] 王伟, 唐利, 李步强, 等. 三水白虎汤联合艾拉莫德对类风湿关节炎患者炎症及骨代谢的影响[J]. 四川中医, 2021, 39(4): 140-143.
[15] 孙凤艳, 冯红卫, 刘振, 等. 依那西普联合来氟米特治疗老年类风湿关节炎的疗效及对骨代谢指标、炎症因子及红细胞沉降率的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2024, 23(2): 165-169.
[16] 刘欢, 刘薇, 赵璐, 等. 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[J]. 世界临床药物, 2023, 44(11): 1174-1178.
[17] 陈建明, 雷美红, 张兰霞. 巴瑞替尼联合艾拉莫德治疗难治性类风湿关节炎的疗效[J]. 中国临床研究, 2023, 36(11): 1678-1682.
[18] 郝春宁, 刘岐焕. 巴瑞替尼治疗中-重度活动性类风湿关节炎的疗效[J]. 江苏医药, 2023, 49(6): 614-617.

(编辑：虞　瑛)