

基于生物信息学探索 ATF3 参与高血压肾病 细胞衰老的相关机制

Exploration the mechanism of ATF3 participating in cell senescence of hypertensive nephropathy based on bioinformatics analysis

陈 瑜^{1,2}, 邱志维², 罗 鑫^{1,2},
王佳佳^{2,3}, 向 倩^{1,2}

(1. 温州医科大学 药学院, 浙江 温州 325035;
2. 北京大学 第一医院 临床药理研究所, 北京
100034; 3. 徐州医科大学 药学院, 江苏 徐州
221004)

CHEN Yu^{1,2}, QIU Zhi - wei²,
LUO Xin^{1,2}, WANG Jia - jia^{2,3},
XIANG Qian^{1,2}

(1. School of Pharmacy, Wenzhou
Medical University, Wenzhou 325035,
Zhejiang Province, China; 2. Institute of
Clinical Pharmacology, Peking University
First Hospital, Beijing 100034, China;
3. School of Pharmacy, Xuzhou Medical
University, Xuzhou 221004, Jiangsu
Province, China)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目
(82300799)

作者简介: 陈瑜(2002 -), 女, 硕士研究生, 主要
从事临床药学方面的相关研究

通信作者: 向倩, 主任药师, 教授, 博士生导师
MP: 18610260623
E - mail: xiangqz@126.com

摘要:目的 借助生物信息学技术研究细胞衰老在高血压肾病中可能发生的机制及相关信号通路。方法 查找基因表达数据库下载微阵列数据 GSE37455, 用 R 软件合并数据并去除批次效应, 获取差异表达基因。从细胞衰老基因 CellAge 数据库获取细胞衰老基因, 通过 R 包“ggVennDiagram”获取与细胞衰老相关差异基因。导入基因相互作用网络 String 数据库获取蛋白质互作 (PPI) 网络图, 用 Cytoscape 3.8.0 软件挖掘核心差异基因。用基因本体 (GO)、京都基因与基因组百科全书 (KEGG)、基因集富集分析 (GSEA) 对核心差异基因进行功能和通路分析。结果 共获得 41 个差异基因, 包括 32 个上调基因和 9 个下调基因。取交集后获得 4 个与细胞衰老相关差异基因。通过 PPI 分析和 Cytoscape 处理获得核心差异基因激活转录因子 3 (ATF3)。GSEA 分析显示, 细胞衰老可能通过线粒体解偶联蛋白 1 产热、I 型干扰素反应 (TYPE - I - IFN) 的信号传导等途径在高血压肾病中发挥作用。结论 细胞衰老在高血压肾病中可能通过线粒体解偶联蛋白 1 产热、TYPE - I - IFN 等途径发生作用, 为高血压肾病的研究提供治疗靶点。

关键词: 高血压肾病; 细胞衰老; 差异表达基因; 生物信息学; 作用机制

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.06.022

中图分类号: R97 文献标志码: B

文章编号: 1001-6821(2025)06-1175-05

Abstract: Objective To study the possible mechanism and related signaling pathway of cell senescence in hypertensive nephropathy with the help of bioinformatics. **Methods** The microarray data GSE37455 was downloaded from the gene expression database, and the data was merged with R software to remove the batch effect, so as to obtain differentially expressed genes. Cell aging genes were obtained from the CellAge database, and differential genes related to cell aging were obtained through R package “ggVennDiagram”. Gene interaction network string database was imported to obtain protein protein interaction (PPI) network map, and Cytoscape3.8.0 software was used to mine core differential genes. The function and pathway of core differential genes were analyzed by gene ontology (GO), Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) and gene set enrichment analysis (GSEA). **Results** A total of 41 differential genes were obtained, including 32 up-regulated genes and 9 down-regulated genes. Four differential genes related to cell senescence were obtained after intersection. The core differential gene-activated transcription factor 3 (ATF3) was obtained by PPI analysis and Cytoscape treatment. GSEA analysis showed that cell senescence might

play a role in hypertensive nephropathy through the thermogenesis of mitochondrial uncoupling protein 1 and the signal transduction of type I interferon response (TYPE – I – IFN). **Conclusion** Cellular senescence may play a role in hypertensive nephropathy through pathways such as mitochondrial uncoupling protein – 1 thermogenesis and TYPE – I – IFN signaling, which provides a therapeutic target for the study of hypertensive nephropathy.

Key words: hypertensive nephropathy; cellular senescence; differentially expressed genes; bioinformatics; mechanism of action

高血压肾病(hypertensive nephropathy, HN)是由高血压引起的肾小动脉硬化和肾功能损害,其发作率较高,在高血压患者中约占10%~30%,并且中国疾病预防控制中心基于2019年全球疾病负担的数据分析显示2019年中国有558万人患有高血压肾病。研究表明,HN的发病机制是由于高血压损伤肾小管细胞,导致肾小管间质纤维化(tubulointerstitial fibrosis, TIF)^[1]。目前,HN的治疗侧重于降低血压和白蛋白尿,主要用肾素-血管紧张素系统抑制药,包括血管紧张素转换酶(angiotensin converting enzyme, ACE)抑制药和血管紧张素受体拮抗药(angiotensin receptor blocker, ARB)等,但多数抗高血压药物治疗效果有限,具有一定的药物不良反应,因此迫切需要开发新药,寻找新的治疗思路,本文根据现有资料,总结了近5年来一些治疗HN开发的新药,分别是SAL0107、Tryvio、dapagliflozin、Esaxerenone、Ocedurenone、I001、S086、Baxdrostat、Lorundrostat、BI690517、Zilebesiran、EVER001。

目前,细胞衰老已发现的机制有氧化应激与炎症、跨膜蛋白Klotho蛋白等。有许多研究表明,细胞衰老在尿毒症、糖尿病肾病等肾病领域起着重要作用^[2-4]。研究表明,TIF与细胞衰老之间存在相关性,LI^[5]等研究发现,右美托咪定可以抑制肾缺血/再灌注后的细胞衰老来减轻TIF。TESCH等^[6]研究发现,抗衰老药物治疗可以在糖尿病肾病期间降低TIF胶原、 α 平滑肌肌动蛋白等表达水平。本文着眼于HN可能发展的新思路,研究高血压肾病中细胞衰老的相关机制和通路,以期开发基于细胞衰老相关高血压肾病研究的药物和治疗提供理论靶点。

资料与方法

1 数据处理和筛选差异表达基因

下载基因表达数据库(gene expression omnibus, GEO)微阵列数据GSE37455^[7-8],其平台编号分别是GPL11670(normol = 18)和GPL14663(normol = 3, HN = 20)。合并2个平台数据集,用“limma”包去除批次效应,筛选差异表达基因(differentially expressed

genes, DEGs)。

2 HN与细胞衰老相关差异基因筛选

从细胞衰老基因CellAge数据库(<http://genomics.senescence.info/cells/>)下载细胞衰老基因(aging related genes, ARGs)数据,与筛选出的DEGs一并导入R软件,“ggVennDiagram”包筛选与细胞衰老相关差异基因。

3 蛋白质互作(protein protein interaction, PPI)网络构建及核心基因挖掘

将差异相关基因导入String数据库(<https://version-10-5.string-db.org/>)分析PPI网络,导入Cytoscape 3.8.0软件,根据最大集团中心度(maximal clique centrality, MCC)算法确定前10个基因筛选与细胞衰老相关差异表达核心基因。

4 基于激活转录因子3(activating transcription factor 3, ATF3)的富集分析

确定了核心基因为ATF3,下载基因集富集分析(gene set enrichment analysis, GSEA; <https://www.gsea-msigdb.org/gsea/index.jsp>)网站的基因本体论(gene ontology, GO)和京都基因和基因组数据库(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)基因数据,以 $P < 0.01$ 、错误发现率 q 值(false discovery rate q value, FDR q 值) < 0.05 为标准,根据归一化富集分数(normalized enrichment score, NES)、 P 值、FDR q 值筛选前5个高低表达的GO和KEGG富集途径。运行R包“clusterProfiler”“ggplot2”和“enrichplot”将结果可视化。

结 果

1 DEGs筛选结果

一共得到41个DEGs,包括32个上调基因、9个下调基因。

2 细胞衰老相关差异基因获取

共获得862个细胞衰老基因,取交集获得4个与细胞衰老相关的DEGs(见图1),分别是ATF3、二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)、锌指蛋白36(zinc finger protein 36, ZFP36)和基质金属蛋白酶7(matrix metalloproteinase 7, MMP7)。

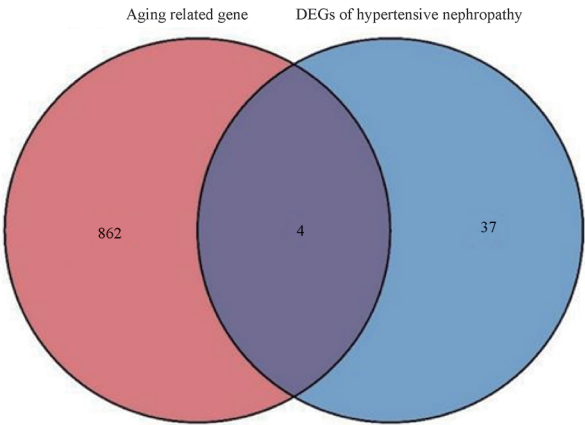


图1 高血压肾病(HN)和细胞衰老基因(ARGs)差异表达基因韦恩图

Figure 1 Venn diagram of hypertensive nephropathy (HN) and aging related genes (ARGs) differentially expressed genes

DEGs;Differentially expressed genes.

3 PPI 网络构建及核心基因挖掘

将 DEGs 导入 String 数据库,在设置好的条件下得到 PPI 网络,结果表明有 41 个节点,30 条边,平均节点度为 1.46。前 10 个基因分别是 G0/G1 转换调节蛋白 3(G0/G1 switch regulatory protein 3, *FOSB*)、*ATF3*、生长停滞和 DNA 损伤诱导 β(growth arrest and

DNA damage inducible beta gene, *GADD45B*)、丙氨酸乙醛酸转氨酶(alanine – glyoxylate aminotransferase, *AGXT*)、磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶 1(phosphoenolpyruvate carboxykinase 1, *PCK1*)、丝氨酸蛋白酶抑制因子 3(serine protease inhibitor 3, *SERPINA3*)、生长阻滞与 DNA 损伤基因(growth arrest and DNA damage – inducible protein alpha, *GADD45A*)、*ZFP36*、葡萄糖 – 6 – 磷酸酶催化亚基重组蛋白(recombinant glucose – 6 – phosphatase, catalytic, *G6PC*)、载脂蛋白 C3(apolipoprotein C3, *APOC3*)。 *FOSB* 和 *ATF3* 的最大集团中心度都为 14,但是与细胞衰老相关差异表达基因联合分析,可以推断 *ATF3* 为核心基因。

4 基于 ATF3 的富集分析

对推断出的 *ATF3* 进行 GSEA 分析,创建了高低表达的数据集,见表 1。通过 NES 和 FDR *q* 值筛选得出如下相关机制通路:上调的 *ATF3* 涉及线粒体基质、有机酸降解、小分子降解、线粒体包膜、线粒体蛋白质等生物过程,涉及线粒体复合物解偶联蛋白 1(uncoupling protein 1, *UCP1*)产热、β 氧化、基因突变灭活 PTEN 抑制表达基因 1(PTEN induced putative kinase 1, *PINK1*)导致电子转移、基因突变导致 α – 突触核蛋白(alpha – synuclein, *SNCA*)畸变影响电子转移、电子转

表1 基因集富集分析(GSEA)中基因本体(GO)和京都基因和基因组数据库(KEGG)高低表达的前5项途径

Table 1 The top five ways of gene ontology (GO) and Kyoto encyclopedia of genes and genome (KEGG) expression in gene set enrichment analysis (GSEA)

Expression	Name	NES	<i>P</i>	FDR <i>q</i>
High	GOCC_MITOCHONDRIAL_MATRIX	5.16	0	0
	GOBP_ORGANIC_ACID_CATABOLIC_PROCESS	4.86	0	0
	GOBP_SMALL_MOLECULE_CATABOLIC_PROCESS	4.71	0	0
	GOCC_MITOCHONDRIAL_ENVELOPE	4.62	0	0
	GOCC_MITOCHONDRIAL_PROTEIN_CONTAINING_COMPLEX	4.51	0	0
	KEGG_MEDICUS_REFERENCE_MITOCHONDRIAL_COMPLEX_UCP1_IN_THERMOGENESIS	3.49	0	0
	KEGG_MEDICUS_REFERENCE_BETA_OXIDATION	3.00	0	0
	KEGG_MEDICUS_VARIANT_MUTATION_INACTIVATED_PINK1_TO_ELECTRON_TRANSFER_IN_COMPLEX_I	2.84	0	0
	KEGG_MEDICUS_VARIANT_MUTATION_CAUSED_ABERRANT_SNCA_TO_ELECTRON_TRANSFER_IN_COMPLEX_I	2.84	0	0
	KEGG_MEDICUS_REFERENCE_ELECTRON_TRANSFER_IN_COMPLEX_I	2.78	0	0.001
Low	GOMF_G_PROTEIN_COUPLED_RECEPTOR_ACTIVITY	−4.01	0	0
	GOBP_ADAPTIVE_IMMUNE_RESPONSE	−3.51	0	0
	GOMF_CYTOKINE_ACTIVITY	−3.39	0	0
	GOBP_ANTIGEN_PROCESSING_AND_PRESENTATION	−3.44	0	0
	GOBP_DETECTION_OF_STIMULUS	−3.31	0	0
	KEGG_MEDICUS_REFERENCE_TYPE_I_IFN_SIGNALING_PATHWAY	−2.50	0	0.007
	KEGG_MEDICUS_REFERENCE_TLR3_IRF7_SIGNALING_PATHWAY	−2.41	0	0.021
	KEGG_MEDICUS_PATHOGEN_HIV_TAT_TO_TLR2_4_NFKB_SIGNALING_PATHWAY	−2.31	0	0.021
	KEGG_MEDICUS_REFERENCE_TYPE_I_INTERFERON_TO_JAK_STAT_SIGNALING_PATHWAY	−2.34	0	0.021
	KEGG_MEDICUS_REFERENCE_MDA5_IRF7_3_SIGNALING_PATHWAY	−2.16	0	0.021

NES: Normalized enrichment fraction; FDR: false discovery rate; * In GSEA, *P* < 0.01 and FDR *q* < 0.05 were considered enriched.

移等通路;下调的 *ATF3* 涉及 G 蛋白偶联受体、适应性免疫应答、细胞因子活性、抗原加工和呈递、对外界刺激的检测等生物过程,涉及 I 型干扰素反应 (type I interferon response, TYPE - I - IFN) 的信号传导、Toll 样受体 3 (Toll - like receptor 3, TLR3) - 干扰素调节因子 7 (interferon regulatory factor 7, IRF7) 信号通路、TLR2 - 4/核因子 - κ B (nuclear factor - κ B, NF - κ B) 信号通路、Janus 激酶 (Janus kinase, JAK) - 信号转导和转录激活因子 (signal transducer and activator of transcription, STAT) 信号途径、黑色素瘤分化相关基因 5 (melanoma differentiation - associated gene 5, MDA - 5) - IRF7 - 3 信号通路等途径。以上结果表明, *ATF3* 基因可能在高血压肾病中与细胞衰老相关。

讨 论

高血压肾病是一种慢性肾疾病,长期高血压会导致肾小球内结缔组织增生,形成纤维化病变,损害肾小球的结构和功能,对肾造成伤害。目前研究认为,HN 的关键在于有效控制血压,然而,仅仅降低血压并不足以完全阻止肾病变的进展。因此,需要积极探索新的治疗策略,以期更有效地缓解肾疾病。细胞衰老涉及线粒体基质、小分子降解、G 蛋白偶联受体等多种生物过程^[9-11],其与 HN 的关联十分密切。细胞衰老是机体老化的表现之一,而高血压和 HN 的长期存在会诱发氧化应激和炎症反应,这些因素共同推动了细胞老化的进程。尽管目前已知 HN 与细胞衰老之间存在紧密联系,但两者之间的具体相互作用机制仍有待进一步研究。因此,深入探究细胞衰老在 HN 发展中的作用机制对于发现新的治疗策略和改善患者预后具有重要意义。

本文基于生物信息学技术从 41 个样本中筛选出 *ATF3* 作为 HN 与细胞衰老 DEGs 的核心基因。*ATF3* 是 ATF/cAMP 反应元件结合蛋白家族的成员之一,其可能参与调节肾疾病和细胞衰老过程。根据 DELITSIKOU 等^[12]的实验表明在 *ATF3* 的诱导可以改变 *Klotho* 启动子上的结合,下调了 *Klotho*,其中, *Klotho* 基因作为一种主要在肾中表达的衰老抑制基因,与人类的衰老密切相关。另有研究发现, *ATF3* 可能作为一种新的肾小管细胞生物标志物来诊断急性肾损伤^[13]。

在进行 GSEA 富集分析后发现, *ATF3* 主要存在于线粒体基质中,线粒体基质是线粒体中由线粒体内膜包裹的内部空间,其中含有参与三羧酸循环、脂肪酸氧化、氨基酸降解等生化反应的酶等众多蛋白质。KEGG 的结果发现, *ATF3* 在高表达区富集了与线粒体复合物 UCP1 产热等途径相关的生物过程,相反,在低

表达区,富集了与 TYPE - I - IFN 信号传导、TLR2 - 4/NF - κ B 信号通路相关的生物过程。肾富含线粒体,为其提供能量来源。UCP1 是一种线粒体内膜蛋白,可参与调节肾氧化应激,其过表达可减少肾小管上皮细胞线粒体活性氧的产生和凋亡,有助于保护肾免受损伤^[14]。线粒体基质作为细胞能量代谢和信号转导的中心,富含的各类细胞因子在机体免疫调节和炎症反应中发挥着关键作用。有研究发现,细胞因子干扰素 (interferon, IFN)^[15] 和 NF - κ B^[16] 在高血压肾病的发生和进展中起着关键作用。研究揭示, Toll 样受体 (Toll - like receptor, TLR) 作为模式识别受体,能够检测到机体内的“病原分子模式”。一旦识别危险信号, TLR 将启动下游的信号级联,诱导多种炎症因子的释放,如干扰素和细胞因子。研究发现,用 IFN 的功能性免疫检测可以预测终末期肾病的感染事件^[17]。更有研究发现, TLR 2/4 是肾病的潜在治疗靶点^[18]。

本文通过生物信息学技术包括对 *ATF3* 的 GSEA 分析,探究了高血压肾病中细胞衰老的潜在机制,并揭示了细胞衰老在高血压肾病发展中的重要作用,有望为高血压肾病的实验研究提供新思路。

参考文献:

- [1] COSTANTINO V V, GIL LORENZO A F, BOCANEGRA V, et al. Molecular mechanisms of hypertensive nephropathy: Renoprotective effect of losartan through Hsp70[J]. *Cells*, 2021, 10(11): 3146.
- [2] FANG Y, GONG A Y, HALLER S T, et al. The ageing kidney: Molecular mechanisms and clinical implications[J/OL]. *Ageing Res Rev*, 2020, 63: 101151. 2020 - 08 - 22 [2024 - 10 - 08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32835891/>.
- [3] KOOMAN J P, DEKKER M J, USVYAT L A, et al. Inflammation and premature aging in advanced chronic kidney disease[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2017, 313(4): F938—F950.
- [4] XIE H, YANG N, LU L, et al. Uremic toxin receptor AhR facilitates renal senescence and fibrosis via suppressing mitochondrial biogenesis[J/OL]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(33): e2402066. 2024 - 06 - 28 [2024 - 10 - 08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38940381/>.
- [5] LI Q, CHEN C, CHEN X, et al. Dexmedetomidine attenuates renal fibrosis via α 2 - adrenergic receptor - dependent inhibition of cellular senescence after renal ischemia/reperfusion[J/OL]. *Life Sciences*, 2018, 207: e1—e8. 2018 - 08 - 15 [2024 - 10 - 08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29729264/>.
- [6] TESCH G H, MA F Y, OZOLS E, et al. Intervention treatment reducing cellular senescence inhibits tubulointerstitial fibrosis in diabetic mice following acute kidney injury[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2024, 138(5): 309—326.
- [7] BERTHIER C C, BETHUNAICKAN R, GONZALEZ - RIVERA T, et al. Cross - species transcriptional network analysis defines shared inflammatory responses in murine and human lupus nephritis[J]. *J*

- Immunol*, 2012, 189(2): 988—1001.
- [8] GUO F, ZHANG W, SU J, *et al.* Prediction of drug positioning for Quan - Du - Zhong capsules against hypertensive nephropathy based on the robustness of disease network [J/OL]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 49. 2019 - 02 - 12 [2024 - 10 - 08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30809144/>.
- [9] XIAO P, HUANG X, HUANG L, *et al.* G protein - coupled receptor kinase 4 - induced cellular senescence and its senescence - associated gene expression profiling [J]. *Exp Cell Res*, 2017, 360 (2): 273—280.
- [10] ZHANG C, SHEN S, XU L, *et al.* LONP1 alleviates ageing - related renal fibrosis by maintaining mitochondrial homeostasis [J/OL]. *J Cell Mol Med*, 2024, 28 (17): e70090. 2024 - 09 - 11 [2024 - 10 - 08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39261902/>.
- [11] VARELA - EIRÍN M, CARPINTERO - FERNÁNDEZ P, SÁNCHEZ - TEMPRANO A, *et al.* Senolytic activity of small molecular polyphenols from olive restores chondrocyte redifferentiation and promotes a pro - regenerative environment in osteoarthritis [J]. *Aging*, 2020, 12 (16): 15882—15905.
- [12] DELITSIKOU V, JARAD G, RAJARAM R D, *et al.* Klotho regulation by albuminuria is dependent on ATF3 and endoplasmic reticulum stress [J]. *FASEB J*, 2020, 34 (2): 2087—2104.
- [13] CHEN Y, LIU A, LIU H, *et al.* Identification and validation of the diagnostic signature associated with immune microenvironment of acute kidney injury based on ferroptosis - related genes through integrated bioinformatics analysis and machine learning [J/OL]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11: 1210714. 2023 - 07 - 27 [2024 - 10 - 08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37576602/>.
- [14] JIA P, WU X, PAN T, *et al.* Uncoupling protein 1 inhibits mitochondrial reactive oxygen species generation and alleviates acute kidney injury [J/OL]. *EBioMedicine*, 2019, 49: 331—340. 2019 - 10 - 31 [2024 - 10 - 08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31678001/>.
- [15] GAO Y, LIU B, GUO X, *et al.* Interferon regulatory factor 4 deletion protects against kidney inflammation and fibrosis in deoxycorticosterone acetate/salt hypertension [J]. *J Hypertens*, 2023, 41 (5): 794—810.
- [16] DONG W, LUO M, LI Y, *et al.* MICT ameliorates hypertensive nephropathy by inhibiting TLR4/NF - κ B pathway and down - regulating NLRP4 inflammasome [J/OL]. *PLoS One*, 2024, 19 (7): e0306137. 2024 - 07 - 25 [2024 - 10 - 08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39052650/>.
- [17] BOYER - SUAVET S, CREMONI M, DUPEYRAT T, *et al.* Functional immune assay using interferon - gamma could predict infectious events in end - stage kidney disease [J/OL]. *Clin Chim Acta*, 2020, 502. 2019 - 11 - 30 [2024 - 10 - 08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31794765/>.
- [18] SHELKE V, KALE A, ANDERS H J, *et al.* Toll - like receptors 2 and 4 stress signaling and sodium - glucose cotransporter - 2 in kidney disease [J]. *Mol Cell Biochem*, 2023, 478 (9): 1987—1998.

(收稿日期 2024 - 11 - 09)

· 科学文摘 ·

乌帕替尼治疗巨细胞动脉炎患者的临床研究

引自: BLOCKMANS D, *et al.* A phase 3 trial of upadacitinib for giant - cell arteritis [J/OL]. *N Engl J Med*, 2025. 2025 - 04 - 02 [2025 - 04 - 12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40174237/>.

巨细胞动脉炎是一种治疗选择有限的系统性血管炎。乌帕替尼是一种选择性 Janus 激酶 (Janus kinase, JAK) 抑制药, 可以阻断多种细胞因子的信号传导, 包括白细胞介素 6 和干扰素 - γ 。BLOCKMANS 等按 2: 1: 1 的比例随机将新发或复发性巨细胞动脉炎患者分为低剂量试验组 (7.5 mg, 每日 1 次 + 26 周的糖皮质激素减量)、高剂量试验 (15.0 mg, 每日 1 次 + 26 周的糖皮质激素减量) 和安慰剂组 (安慰剂加 52 周的糖皮质激素减量)。主要终点是第 52 周的持续缓解, 即从第 12 周到第 52 周没有巨细胞动脉炎的体征或症状, 并遵守方案指定的糖皮质激素减量。

高剂量试验组纳入 209 例患者, 低剂量试验组纳入 107 例患者, 安慰剂组纳入 112 例患者; 70% 的患者患有新发巨细胞动脉炎。就主要终点而言, 高剂量试验组和安慰剂组的优生率分别为 46.4% (95% 置信区间为 39.6 ~ 53.2) 和 29.0% (95% 置信区间为 20.6 ~ 37.5; $P < 0.01$)。在分析持续完全缓解、疾病发作时间、累积糖皮质激素暴露和患者报告结局的分层预先指定和多重控制的关键次要终点方面, 高剂量试验组亦优于安慰剂。就主要终点而言, 低剂量试验组的优胜率 [41.1% (95% 置信区间 31.8 ~ 50.4)] 并不优于安慰剂组。试验组和安慰剂组在为期 52 周治疗期间的安全性结局相似。尽管心血管风险是 JAK 抑制药的潜在问题, 但乌帕替尼未发生重大不良心血管事件。

该研究表明: 在巨细胞动脉炎患者中, 乌帕替尼剂量为 15.0 mg (而不是 7.5 mg) 联合 26 周糖皮质激素逐渐减量的临床疗效优于安慰剂联合 52 周糖皮质激素逐渐减量。