

# JAK 抑制剂治疗难治性膝骨关节炎的临床研究

高倩<sup>1</sup> 妙春格<sup>2</sup>

1. 威县人民医院内科 河北邢台 054700

2. 威县妇幼保健计划生育服务中心 河北邢台 054700

**摘要：**目的：在于探讨 JAK 抑制剂在常规药物治疗效果不佳的难治性膝骨关节炎治疗中的作用。方法：对笔者医院自 2021-01 至 2024-1 收治的服用盐酸氨基葡萄糖、塞来昔布联合用药治疗 12 周效果不佳的难治性膝骨关节炎患者资料进行回顾性分析，以用药方案不同随机分为 2 组，50 例/组，对照组继续给予塞来昔布 0.2g 1/日、盐酸氨基葡萄糖 0.75g 2/日，观察组在对照组用药的基础上给予枸橼酸托法替布 5mg 2/日，每 4 周评估一次药物治疗效果，连续治疗 12 周，对患者进行最终治疗效果的评估。结果：观察组治疗后疾病治疗有效率为 88.00%，显著高于对照组的疾病治疗有效率 30.00%，数据差异存在统计学意义 ( $P < 0.05$ )；治疗前，两组 WOMAC 指数、VAS 尺度评分以及股膝关节间隙指数表现均无统计学差异 ( $P > 0.05$ )，经不同方案给药治疗后，观察组患者 WOMAC 指数、VAS 尺度评分表现均显著优于对照组 ( $P < 0.05$ )，而股膝关节间隙指数两组均无明显改变 ( $P > 0.05$ )；用药安全性比较，两组不良反应发生率均为 8.00%，数据差异对比并无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。结论：在膝骨关节炎的治疗过程中，采用枸橼酸托法替布与盐酸氨基葡萄糖、塞来昔布联合用药治疗的综合疗效相对更为出色，其不仅能够提高患者的疾病治疗有效率、改善患者股膝关节间隙指数、VAS 尺度评分以及 WOMAC 指数指标，同时还可以缩短疾病症状的改善时间，且不会增加不良反应风险，治疗安全性较高，具有重要的临床应用与推广价值。

**关键词：**骨关节炎；JAK 抑制剂；VAS 尺度评分；WOMAC 指数；股膝关节间隙指数

骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 是一种关节退行性病变，为最常见的关节炎，是老年人致残的首要原因，给患者、家庭和社会造成了沉重的负担。OA 不仅可以导致关节疼痛、畸形及功能障碍，还会显著提高患者的全因死亡风险。对于 OA 的临床治疗，《骨关节炎诊疗规范》中提出，目前尚无可行的治疗可有效干预 OA 的自然病程。因此，寻找更为安全、有效、可靠的 OA 治疗措施已成为目前热点和焦点。目前有关该病的病因尚不明确，其发病机制也尚未阐明，过去多数学者认为可能是关节软骨细胞、细胞外基质和软骨下骨三者降解与合成耦联失衡的结果。近年来，随着对 OA 发病机制的深入研究，发现细胞因子，如白介素 (IL)：IL1、IL-6、肿瘤坏死因子 (TNF)、基质金属蛋白酶 (MMP) 等

均在 OA 的发生发展过程中发挥了作用，抑制相关的炎症因子可能会缓解 OA 的症状及控制病情的进展。而房家康<sup>[1]</sup> 等发现 JAK/STAT3 信号通路在软骨破坏、软骨下骨变化和滑膜炎等 OA 病理变化过程中发挥重要作用，为 OA 的治疗提供了新的研究方向和靶点。本文就 JAK 抑制剂对难治性膝骨关节炎的治疗进行临床研究，以期能为骨关节炎的治疗提供新的选择。

## 1. 资料与方法

### 1.1 一般资料

自我院 2021 年 1 月至 2024 年 1 月收治的难治性膝骨关节炎患者资料中随机选择 100 例进行回顾性分析，以用药方案将其分为 2 组，50 例/组，两组一般资料差异如下表 1 所示：

表 1 两组一般资料差异对比 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	性别		年龄 (岁)		病程 (年)	
		男	女	范围	平均	范围	平均
对照组	50	16	34	35-77	55.96 ± 11.60	3-10	4.45 ± 1.78
观察组	50	16	34	39-77	57.34 ± 10.01	3-8	4.29 ± 1.30

c2/t	0	0	0.6368	0.5121
P	1	1	0.5257	0.6097

纳入指标：符合膝骨关节炎诊断标准，膝骨关节炎诊断依据 1986 年 ACR 的分类标准，年龄在 35-80 岁之间；均为自愿参与本次研究。

排除标准：年龄大于 80 岁或小于 35 岁；继发性膝骨关节炎；患有血栓性疾病、肝炎、结核、肿瘤、其它严重感染性疾病、严重的糖尿病、心脏病、慢性肾病等的患者；有严重双膝关节创伤、感染史或先天畸形者、精神病等重大疾病者；不愿配合调查者。

### 1.2 研究方法

对照组给予塞来昔布 0.2g 1/日、盐酸氨基葡萄糖 0.75g 2/日，观察组在对照组用药的基础上给予枸橼酸托法替布 5mg 2/日，连续治疗 12 周。

### 1.3 评估标准

#### 1.3.1 比较两组治疗效果

完成为期三个月的连续用药治疗后，若患者病灶关节功能基本恢复正常，且各种疾病症状表现均消失，则可判定为显效；若患者治疗后病灶关节功能改善幅度可达 50%，且疾病症状有所改善则为有效；若患者接受药物治疗后关节功能及症状表现均未达到上述标准，则为无效。

#### 1.3.2 比较膝骨关节疼痛症状缓解时间。

1.3.3 比较患者用药前、后 VAS 尺度评分、WOMAC 指数以及股骨关节间隙指数。

1.3.4 对比患者用药过程中的不良反应情况，包括感染、胆固醇升高以及消化系统。

## 2. 结果

### 2.1 两组患者经不同方法治疗后的疗效差异

经治疗，观察组疾病治疗有效率为 88.00%，高于对照组的 30.00% (P<0.05, 见下表 2)。

表 2 两组疗效对比情况 (例 /%)

组别	例数	显效	有效	无效	有效率
对照组	50	20	24	6	44 (88.00)
观察组	50	5	10	35	15 (30.00)
c2/t		10.4533	7.5312	32.4101	
P		0.0012	0.0061	0.000	

### 2.2 膝骨关节疼痛症状缓解时间对比

经观察发现，观察组患者用药后疾病症状开始缓解时间相比对照组用时更短，数据差异显著 (P<0.05, 详见下表 3)。

表 3 疼痛症状缓解时间差异分析 (x ± s/w)

组别	例数	症状缓解时间
对照组	50	6.62 ± 0.60
观察组	50	4.34 ± 0.52
c2/t		20.2692
P		0.0001

### 2.3 WOMAC 指数、VAS 尺度评分及股骨关节间隙指标差异分析

用药前所有患者 WOMAC 指数、VAS 尺度评分及股骨关节间隙指标差异均无统计学意义 (P>0.05)，接受为期三个月的连续用药治疗后，股骨关节间隙指数两组均无明显改变 (P > 0.05)，观察组 WOMAC 指数、VAS 尺度评分数据表现均显著优于对照组 (P<0.05, 详见下表 4)。

表 4 患者 VAS 尺度评分、WOMAC 指数及股骨关节间隙指标差异分析 (x ± s)

组别	VAS 尺度评分		WOMAC 指数		股骨关节间隙 (mm)	
	用药前	用药后	用药前	用药后	用药前	用药后
对照组	6.72 ± 0.86	4.98 ± 1.42	176.42 ± 16.05	131.82 ± 33.18	5.24 ± 0.33	5.25 ± 0.36
观察组	6.74 ± 0.94	3.26 ± 1.10	175.72 ± 16.68	89.32 ± 27.92	5.25 ± 0.34	5.25 ± 0.36
c2/t	0.1109	6.7602	0.2138	6.9301	0.1492	0.000
P	0.9119	0.000	0.8311	0.000	0.8816	1

注：n=50

## 2.4 用药安全性比较

本研究纳入不良反应症状包括感染、胆固醇升高以及

消化系统，观察组与对照组患者在用药过程中的不良反应发生率均为 8.00%，数据差异不显著 ( $P>0.05$ ，详见下表 5)。

表 5 患者用药不良反应发生率比较 (例 / %)

组别	例数	感染	胆固醇升高	消化系统	发生率
对照组	50	1	1	2	4/50 (8.00)
观察组	50	2	1	1	4/50 (8.00)
$\chi^2/t$		0	0	0	1.419
P		1	1	1	0.001

## 3. 讨论

膝关节炎 (KOA) 是一种在老年人中最常见 OA，是以膝关节软骨退变、继发性骨赘形成、软骨下骨硬化、滑膜炎等为主要特征的慢性退行性疾病，是我国最常见致残疾病之一<sup>[2-3]</sup>。随着人口的老齡化不断加剧和肥胖人群的不断增多，KOA 发病仍呈逐年增加趋势，在我国，40 岁以上中老年人 KOA 总体患病率随年龄增长逐渐增加：40~49 岁 (6.5%)、50~59 岁 (12.6%)、60~69 岁 (15.2%)、70~79 岁 (23.6%)、>80 岁 (36.4%)。约有 8% 的 KOA 患者出现了临床症状，其所造成的社会、经济负担亦快速增长，已成为严重的公共卫生<sup>[4-6]</sup>。对于 KOA 的临床治疗，《骨关节炎诊疗规范》中提出，治疗的目的是缓解关节疼痛，改善关节功能，预防或减缓关节结构的变化，提高患者的生活质量。尽可能根据患者的临床亚型及综合病情评估结果制定个体化治疗方案，治疗包括一般治疗、药物治疗和手术治疗<sup>[7]</sup>。一般治疗包括患者教育、体重管理、远东锻炼及物理治疗及辅助器具，如果尝试非药物干预后未获得疼痛缓解，可同时或在之后给予药物治疗。目前对于 OA 的药物治疗以缓解疼痛、关节腔注射糖皮质激素及改善病情抗风湿药物为主，十分遗憾的是，目前尚未有公认的保护关节软骨、延缓 OA 进展的理想药物，不能真正达到延缓疾病进展的临床效果。临床上常用的药物如硫酸氨基葡萄糖，循证医学证据显示对轻中度的 OA 患者可能有缓解疼痛和改善功能的作用。全关节置换术是保守治疗无效或疼痛严重影响生活质量的终末期 OA 患者成熟且有效的治疗方法，但费用较高、存在并发症风险且不能缓解。

OA 的发病机制复杂，近年来，随着国内外专家对 OA 发病机制的深入研究发现，细胞因子、基质金属蛋白酶类 (MMPs)、基因、信号通路等被认为与骨关节炎的产生息息相关<sup>[8]</sup>，抑制相关炎症因子通路可能会缓解 OA 的症状及病

情的发展。多项研究表明 OA 中 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  等炎症因子可激活 JAK2/STAT3 信号通路，促进骨细胞破坏、软骨下骨硬化、滑膜细胞增殖和滑膜炎等 OA 的病理改变的发生发展，抑制 JAK2/STAT3 通路激活，可调节软骨细胞代谢与凋亡 [9-10]。JAK 是一种非受体酪氨酸激酶，介导多种促炎细胞因子胞内信号传导，抑制 JAK 通路可同时抑制依赖 JAK 通路的多种炎症因子 (如 TNF、IL-1、IL6 等)，以上作用机制可对应 OA 中多个关键的病理过程，董朝军等研究表明：JAK2/STAT3 信号通路在 KOA 大鼠滑膜组织中被抑制，其活化可下调干细胞生长因子 - $\beta$  和血管内皮生长因子的表达，从而改善 KOA 大鼠关节滑膜组织的病理学形态<sup>[11]</sup>。

本次研究中，观察组患者给予枸橼酸托法替布 5mg 与盐酸氨基葡萄糖、塞来昔布联合用药治疗，经三个月的连续治疗后，观察组疾病治疗有效率高达 88.00%，显著高于对照组的 30.00% ( $P<0.05$ )；治疗后，观察组患者 WOMAC 指数、VAS 尺度评分表现均优于对照组 ( $P<0.05$ )，而胫股关节间隙指数两组均无明显改变 ( $P>0.05$ )，可能与观察时间短，骨质变化不明显相关；同时，观察组用药后症状开始改善时间相比对照组更早 ( $P<0.05$ )；两组患者在用药过程中的不良反应发生率比较并无统计学差异 ( $P>0.05$ )。

结论：本次研究中患者应用传统治疗药物未得到明显缓解，给予托法替布治疗，病情得到控制，因此，JAK 抑制剂托法替布可以作为骨关节炎的一种新的治疗手段，但其长期疗效及安全性仍需进一步观察。

### 参考文献：

[1] 房家康, 邵李涛, 田发明, 等. JAK/STAT3 信号通路与骨关节炎研究进展 [J]. 中国运动医学杂志, 2020,39(3):247-252.

[2] 中华医学会物理医学与康复学分会, 四川大学华西医院. 中国膝骨关节炎康复治疗指南(2023版)[J]. 中国循证医学杂志, 2024, 24(01): 1-14.

[3] Hunter DJ, March L, Chew M. Osteoarthritis in 2020 and beyond: a Lancet Commission[J]. Lancet, 2020, 396(10264): 1711-1712.

[4] 中国老年学和老年医学学会. 老年骨关节炎慢病管理指南[J]. 中西医结合研究, 2023, 15(6): 374-387.

[5] 帖小佳, 郑如庚, 赵梦, 等. 中国中老年人膝关节骨关节炎患病率的Meta分析[J]. 中国组织工程研究, 2018, 22(4): 650-656.

[6] Tang X, Wang S, Zhan S, et al. The prevalence of symptomatic knee osteoarthritis in China: results from the China health and retirement longitudinal study[J]. Arthritis Rheumatol, 2016, 68(3): 648-653.

[7] 赵彦萍, 林志国, 林书典, 等. 骨关节炎诊疗规范[J]. 中华内科杂志, 2022, 61(10): 1136-1143.

[8] 赵青松, 李欢, 徐鹏, 等. 骨关节炎(OA)的发病机制研究现状[J]. 生物骨科材料与临床研究, 2022, 19(3): 77-80, 85.

[9] 李宏军, 钱亮, 邓新超, 等. 舒筋活血胶囊通过 JAK2/STAT3 通路缓解大鼠膝骨关节炎的机制研究[J]. 天津医药, 2023, 51(9): 961-967.

[10] 房家康, 邵李涛, 田发明, 等. JAK/STAT3 信号通路与骨关节炎研究进展[J]. 中国运动医学杂志, 2020, 39(3): 247-252.

[11] 董朝军, 刘宣毅, 李冕, 等. JAK2/STAT3 信号通路在膝骨关节炎大鼠滑膜组织中的表达及其对 SCGF- $\beta$  及 VEGF 的调控作用[J]. 广西医科大学学报, 2021, 38(9): 1735-1740.

#### 作者简介:

高倩(1984—), 女, 河北邢台人, 副主任医师, 硕士研究生学历, 研究方向: 临床内科医学。

妙春格(1979—), 女, 河北邢台人, 主治医师, 本科学历, 研究方向: 临床医学。

#### 基金项目:

本文系邢台市 2023 年度社会发展领域专项课题, “JAK 抑制剂治疗难治性膝骨关节炎的临床研究”(编号: 2023ZC276)