

托法替布联合甲氨蝶呤对类风湿性关节炎患者肠道菌群的调节作用及临床疗效^Δ

王京旭*,赵相卓,沈径仿,李连菊(邢台市人民医院风湿免疫科,河北 邢台 054000)

中图分类号 R969.4;R979.5

文献标志码 A

文章编号 1001-0408(2026)11-1452-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.11.12



摘要 **目的** 探讨托法替布联合甲氨蝶呤(MTX)对类风湿性关节炎(RA)患者肠道菌群的调节作用及临床疗效。**方法** 回顾性分析2022年1月至2025年6月邢台市人民医院收治的182例RA患者的病历资料,根据治疗方案不同分为对照组(88例,接受MTX单药治疗)和观察组(94例,接受托法替布联合MTX治疗)。比较两组患者治疗前和治疗12周后的肠道菌群丰度、炎症与免疫学指标[C反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)、类风湿因子(RF)及抗环瓜氨酸肽抗体(anti-CCP)]、临床疗效指标[美国风湿病学会20应答率(ACR20)、28个关节疾病活动度评分(DAS28)、健康评估问卷(HAQ)评分]及治疗期间不良反应发生情况。**结果** 治疗后,两组患者的乳杆菌、双歧杆菌丰度均较治疗前显著升高,肠球菌、肠杆菌丰度,CRP、ESR、RF、anti-CCP水平,DAS28、HAQ评分均较治疗前显著降低($P<0.05$),其中观察组的改善程度均较对照组更显著($P<0.05$)。观察组患者的ACR20达标率显著高于对照组(81.91% vs. 56.82%, $P<0.05$)。两组患者不良反应发生率的差异无统计学意义($P>0.05$),主要表现为胃肠道反应及肝功能异常。**结论** 托法替布联合MTX可有效改善RA患者肠道菌群平衡,提高益生菌丰度,降低条件致病菌丰度,从而改善机体的免疫与炎症状态;同时,该联合方案可提高疗效、改善疾病活动度与功能状态,且安全性良好。

关键词 类风湿性关节炎;托法替布;甲氨蝶呤;肠道菌群;临床疗效

Regulatory effects of tofacitinib combined with methotrexate on gut microbiota and clinical efficacy in patients with rheumatoid arthritis

WANG Jingxu, ZHAO Xiangzhuo, SHEN Jingfang, LI Lianju (Dept. of Rheumatology and Immunology, Xingtai People's Hospital, Hebei Xingtai 054000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To investigate the regulatory effects of tofacitinib combined with methotrexate (MTX) on gut microbiota and the clinical efficacy of this regimen in patients with rheumatoid arthritis (RA). **METHODS** A retrospective analysis was conducted on the clinical data of 182 patients with RA admitted to Xingtai People's Hospital from January 2022 to June 2025. The patients were divided into a control group ($n=88$, treated with MTX monotherapy) and an observation group ($n=94$, treated with tofacitinib combined with MTX) based on their treatment regimen. Gut microbiota abundance, inflammatory and immunological indicators [C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), rheumatoid factor (RF), and anti-cyclic citrullinated peptide antibody (anti-CCP)], clinical efficacy indicators [American College of Rheumatology 20% response rate (ACR20), Disease Activity Score in 28 Joints (DAS28), and Health Assessment Questionnaire (HAQ) score], and adverse reactions during treatment were compared between the two groups before and after 12 weeks of treatment. **RESULTS** After treatment, the abundance of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* were significantly increased in both groups compared with before treatment, whereas the abundances of *Enterococcus* and *Enterobacter*, as well as the levels of CRP, ESR, RF, anti-CCP, DAS28 score, and HAQ score, were significantly decreased ($P<0.05$). The degree of improvement in the observation group was significantly greater than that in the control group ($P<0.05$). The ACR20 response rate in the observation group was significantly higher than that in the control group (81.91% vs. 56.82%, $P<0.05$). There was no statistically significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$), and the main adverse reactions were gastrointestinal reactions and abnormal liver function. **CONCLUSIONS** Tofacitinib combined with MTX can effectively improve gut microbiota balance in patients with RA by increasing the abundance of probiotics and reducing the abundance of opportunistic pathogenic bacteria, thereby improving immune and inflammatory status. In addition, this combination regimen can enhance clinical efficacy, reduce

disease activity, and improve functional status, with a favorable safety profile.

KEYWORDS rheumatoid arthritis; tofacitinib; methotrexate; gut microbiota; clinical efficacy

^Δ 基金项目 河北省自然科学基金项目(No.202320115);邢台市重点研发计划自筹项目(No.2022ZC120)

* 第一作者 副主任医师,硕士。研究方向:风湿免疫。E-mail: wangjingxu919@163.com

类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种慢性自身免疫性疾病,其主要特征为滑膜持续性炎症反应、关节结构破坏及系统性免疫紊乱,发病率约为0.5%~1.0%,在女性中更为多见^[1]。该病不仅导致关节畸形及功能丧失,还可引发心血管、肺部及代谢性并发症,严重影响患者的生活质量与长期预后^[2]。RA的发病机制涉及遗传易感性、环境因素、免疫炎症反应及肠道菌群失衡等多种环节,其中肠道微生态异常被认为是免疫失衡的重要诱因^[3]。甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)作为传统的抗风湿药物,是RA治疗的一线用药,其能通过抑制二氢叶酸还原酶阻断嘌呤合成,从而发挥免疫调节与抗炎作用^[4]。然而,部分患者对MTX单药治疗反应不足或出现耐受性下降,长期使用还可能引发肝功能损害、骨髓抑制及胃肠道反应等不良事件^[5]。为提高疗效并减少毒副作用,托法替布等靶向小分子药物在RA的治疗中逐渐受到关注。

托法替布是一种口服Janus激酶(Janus kinase, JAK)抑制剂,可选择性抑制JAK1和JAK3活性,阻断多种细胞因子的信号转导,抑制T、B淋巴细胞活化,从而减轻滑膜炎症并延缓骨破坏^[6]。既往研究显示,RA患者常具有乳杆菌、双歧杆菌等益生菌数量减少,而肠杆菌及肠球菌等条件致病菌增多的特征。上述菌群组成的改变可能影响肠道黏膜免疫稳态,促进辅助性T细胞17(helper T cell 17, Th17)/调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)比例失衡和炎症反应持续激活,进一步加剧滑膜炎症反应^[7-8]。近年来的研究还发现,JAK抑制剂不仅具有免疫调节作用,还可能通过调节肠道菌群结构、提高菌群多样性及优化代谢产物谱,从而维持机体免疫稳态^[9]。目前,关于托法替布联合MTX在改善RA患者临床症状方面已有较多研究报道^[10],但其对肠道菌群结构及功能的影响尚缺乏系统研究。本研究通过回顾性分析RA患者的临床资料,在常规治疗基础上,比较托法替布联合MTX治疗与单用MTX治疗在肠道菌群调节、临床疗效及安全性方面的差异,旨在探讨联合治疗在免疫炎症调节及微生态稳态中的作用机制,为RA的个体化治疗提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

本研究的纳入标准为:(1)年龄≥18岁;(2)符合2010年美国风湿病学会(American College of Rheumatology, ACR)/欧洲抗风湿病联盟制定的RA诊断标准^[11],且病程≥6个月;(3)接受MTX单药或托法替布联合MTX治疗;(4)临床资料完整。

本研究的排除标准为:(1)合并干燥综合征、系统性红斑狼疮等其他结缔组织疾病者;(2)合并痛风、反应性关节炎等其他炎症性关节疾病者;(3)合并炎症性肠病(如溃疡性结肠炎、克罗恩病)或其他慢性肠道疾病者;

(4)合并严重肝、肾功能障碍或心血管疾病者;(5)近3个月内使用抗生素、益生菌制剂或接受肠道微生态干预者;(6)合并严重感染、恶性肿瘤或精神障碍者;(7)妊娠、哺乳期妇女。

1.2 研究对象

回顾性收集2022年1月至2025年6月在我院风湿免疫科确诊并接受治疗的182例RA患者的病历资料,根据治疗方案不同分为对照组(88例,接受MTX单药治疗)和观察组(94例,接受托法替布联合MTX治疗)。本研究方案经我院医学伦理委员会审批通过(批件号:2025[333])。

1.3 治疗方法

两组患者均给予以下常规治疗,包括使用非甾体抗炎药(如双氯芬酸钠肠溶片、艾瑞昔布片)缓解疼痛;对症状明显或关节炎活动度较高者,可给予小剂量(5~10 mg/d)醋酸泼尼松片短期冲击治疗,待病情稳定后逐渐减量至停药。治疗期间建议患者维持规律作息、清淡饮食并避免饮酒。

对照组患者在上述常规治疗基础上口服甲氨蝶呤片(通化茂祥制药有限公司,国药准字H22022674,规格2.5 mg),每次10~15 mg,每周1次;次日口服叶酸片(西安利君制药有限责任公司,国药准字H61022396,规格5 mg),每次5 mg,每周1次。疗程为12周。

观察组患者在对照组基础上联用枸橼酸托法替布片(正大天晴药业集团南京顺欣制药有限公司,国药准字H20193281,规格5 mg),每次5 mg,每日2次。疗程为12周。

1.4 观察指标

1.4.1 肠道菌群丰度

选取乳杆菌、双歧杆菌作为益生菌代表,肠球菌及肠杆菌作为条件致病菌代表,收集患者治疗前及治疗12周后的肠道菌群相关指标,所有菌群数据均来源于我院检验科粪便微生态检测结果。粪便样本由患者于清晨新鲜留取,置于无菌容器中,采集后2 h内送检;未能及时检测者于-80℃条件下冷冻保存。经标准化处理样本后,采用荧光定量PCR方法对代表性菌群进行定量分析,并计算其相对丰度。

1.4.2 炎症与免疫学指标

收集患者治疗前及治疗12周后的C反应蛋白(C reactive protein, CRP)、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、类风湿因子(rheumatoid factor, RF)及抗环瓜氨酸肽抗体(anticyclic citrullinated peptide antibody, anti-CCP)数据。

1.4.3 临床疗效指标

以ACR20应答率作为主要疗效指标。ACR20定义为:患者的肿胀关节数(swollen joint count, SJC)与压痛关节数(tender joint count, TJC)均较基线减少≥20%;并

且,患者对疾病活动的整体评价、医师对疾病活动的整体评价、疼痛视觉模拟评分(Visual Analogue Scale, VAS)、健康评估问卷(Health Assessment Questionnaire, HAQ)评分以及急性期反应指标(ESR或CRP)这5项指标中,至少有3项均较基线改善 $\geq 20\%$ ^[12]。同时,记录患者治疗前及治疗12周后的辅助性疗效指标以反映疾病活动度及功能恢复情况,包括28个关节疾病活动度评分(Disease Activity Score in 28 Joints, DAS28)与HAQ评分。DAS28根据SJC、TJC、ESR及VAS评分计算,用于评估疾病活动程度,其中DAS28 <2.6 分为缓解,2.6~3.2分为低度活动, $>3.2\sim 5.1$ 分为中度活动, >5.1 分为高度活动^[13]。HAQ用于评估患者日常生活能力,共20项,每项0~3分,分数越高表示功能障碍越重^[14]。

1.4.4 不良反应

收集患者治疗期间出现的胃肠道反应(恶心、呕吐、腹胀、腹泻等)、肝功能异常(血清转氨酶升高)、骨髓抑制(白细胞 $<3.0\times 10^9\text{ L}^{-1}$ 或血小板 $<100\times 10^9\text{ L}^{-1}$)、感染(上呼吸道感染或泌尿系感染)、皮疹及头痛等不良反应的发生情况。

1.5 统计学方法

所有数据采用SPSS 26.0软件进行统计处理。计量资料首先采用Shapiro-Wilk检验进行正态性检验,符合正态分布的数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组内比较采用配对样本 t 检验,组间比较采用独立样本 t 检验;若不符合正态分布,则采用非参数检验进行比较。计数资料以例数或百分比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较

两组患者在基线资料方面,包括性别、年龄、体重指数(body mass index, BMI)、RA病程、合并疾病及关节受累类型等,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。此外,本研究还采用Larsen分级法^[11]评估两组患者病灶关节的X线影像学评分,结果显示差异无统计学意义($P>0.05$)。结果见表1。

2.2 两组患者肠道菌群丰度比较

治疗前,两组患者的乳杆菌、双歧杆菌、肠球菌及肠杆菌丰度比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者的乳杆菌与双歧杆菌丰度均较治疗前显著升高,肠球菌与肠杆菌丰度均较治疗前显著下降($P<0.05$),其中观察组的改善程度较对照组更显著($P<0.05$)。结果见表2。

2.3 两组患者炎症与免疫学指标比较

治疗前,两组患者的CRP、ESR、RF和anti-CCP水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者的上述指标水平均较治疗前显著下降($P<0.05$),其中观察组下降幅度大于对照组($P<0.05$)。结果见表3。

2.4 两组患者临床疗效指标比较

治疗前,两组患者的DAS28与HAQ评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者的DAS28与HAQ评分均较治疗前显著下降($P<0.05$),其中观察组的下降幅度较对照组更显著($P<0.05$)。治疗后,观察组患者的ACR20应答率显著高于对照组($P<0.05$)。结果见表4。

表1 两组患者基线资料比较

组别	<i>n</i>	性别(男/女)/例	年龄($\bar{x}\pm s$)/岁	BMI($\bar{x}\pm s$)/(kg/m ²)	RA病程($\bar{x}\pm s$)/年	合并疾病/例(%)				关节受累类型(多关节型/少关节型)/例		影像学分级(轻度/中度/重度)/例
						高血压	糖尿病	心血管疾病	骨质疏松			
对照组	88	28/60	52.36 $\pm$ 9.74	23.67 $\pm$ 2.89	6.43 $\pm$ 3.25	18(20.45)	12(13.64)	10(11.36)	15(17.05)	63/25		26/42/20
观察组	94	31/63	51.89 $\pm$ 10.12	23.42 $\pm$ 3.01	6.78 $\pm$ 3.10	20(21.28)	13(13.83)	9(9.57)	17(18.09)	70/24		28/45/21
t/χ^2		0.050	0.302	0.553	0.741	0.021	0.002	0.164	0.037	0.187		0.080
<i>P</i>		0.830	0.763	0.581	0.460	0.885	0.963	0.685	0.848	0.666		0.961

表2 两组患者治疗前后肠道菌群丰度比较($\bar{x}\pm s$,lgcfu/g)

组别	<i>n</i>	乳杆菌		双歧杆菌		肠球菌		肠杆菌	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	88	6.80 $\pm$ 0.74	7.35 $\pm$ 0.65 ^a	6.79 $\pm$ 0.69	7.21 $\pm$ 0.62 ^a	5.48 $\pm$ 0.62	5.11 $\pm$ 0.58 ^a	5.90 $\pm$ 0.59	5.47 $\pm$ 0.53 ^a
观察组	94	6.79 $\pm$ 0.71	7.89 $\pm$ 0.63 ^a	6.75 $\pm$ 0.66	7.68 $\pm$ 0.61 ^a	5.53 $\pm$ 0.60	4.72 $\pm$ 0.54 ^a	5.96 $\pm$ 0.55	5.08 $\pm$ 0.50 ^a
<i>t</i>		0.093	6.184	0.400	5.832	0.553	5.211	0.710	6.037
<i>P</i>		0.926	<0.001	0.690	<0.001	0.581	<0.001	0.479	<0.001

a: 与同组治疗前比较, $P<0.05$ 。

表3 两组患者治疗前后炎症与免疫学指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	CRP/(mg/L)		ESR/(mm/h)		RF/(IU/mL)		anti-CCP/(U/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	88	28.76 $\pm$ 6.14	14.21 $\pm$ 4.32 ^a	48.32 $\pm$ 7.91	28.17 $\pm$ 6.23 ^a	128.45 $\pm$ 32.67	92.36 $\pm$ 25.48 ^a	81.24 $\pm$ 21.35	55.87 $\pm$ 17.42 ^a
观察组	94	28.39 $\pm$ 6.08	10.74 $\pm$ 3.88 ^a	48.71 $\pm$ 7.85	21.45 $\pm$ 5.97 ^a	130.12 $\pm$ 33.05	68.24 $\pm$ 22.16 ^a	82.10 $\pm$ 20.98	41.56 $\pm$ 15.83 ^a
<i>t</i>		0.409	5.732	0.334	6.481	0.343	5.098	0.274	6.202
<i>P</i>		0.683	<0.001	0.739	<0.001	0.732	<0.001	0.784	<0.001

a: 与同组治疗前比较, $P<0.05$ 。

表4 两组患者治疗前后临床疗效指标比较

组别	n	DAS28($\bar{x} \pm s$)/分		HAQ评分($\bar{x} \pm s$)/分		ACR20应答/例(%)
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	
对照组	88	5.65±0.71	3.79±0.64 ^a	1.91±0.36	1.21±0.34 ^a	50(56.82)
观察组	94	5.60±0.67	3.18±0.55 ^a	1.95±0.44	0.93±0.29 ^a	77(81.91)
t/χ^2		0.489	6.242	0.669	4.871	7.316
P		0.625	<0.001	0.504	<0.001	0.008

a: 与同组治疗前比较, $P < 0.05$ 。

2.5 两组患者不良反应比较

治疗过程中,观察组患者的不良反应总体发生率略高于对照组,但组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。结果见表5。

表5 两组患者不良反应比较[例(%)]

组别	n	胃肠道反应	肝功能异常	骨髓抑制	感染	皮疹	头痛	总不良反应
对照组	88	10(11.36)	4(4.55)	2(2.27)	3(3.41)	1(1.14)	1(1.14)	21(23.86)
观察组	94	14(14.89)	6(6.38)	3(3.19)	5(5.32)	2(2.13)	2(2.13)	32(34.04)
χ^2		0.522	0.424	0.302	0.602	0.526	0.526	2.314
P		0.470	0.515	0.582	0.438	0.468	0.468	0.128

3 讨论

RA是一种以滑膜慢性炎症及关节结构破坏为特征的系统性自身免疫性疾病,其病理机制涉及免疫炎症反应及肠道微生态失衡,治疗目标在于控制疾病活动度、减轻关节炎症反应并延缓关节损伤,从而改善关节功能及生活质量^[15]。近年来研究显示,肠道菌群在RA发病及治疗反应中起重要作用^[16],其通过调节Th17/Treg平衡及影响白细胞介素17(interleukin-17, IL-17)等促炎细胞因子分泌参与免疫炎症过程^[17]。动物实验表明,托法替布可重塑实验性关节炎模型小鼠的肠道菌群结构,提高益生菌比例,减少潜在致病菌^[18];而MTX亦可通过调控微生物代谢及免疫微环境调节肠道微生态^[19]。在本研究中,托法替布联合MTX治疗12周后,患者乳杆菌、双歧杆菌等益生菌丰度显著升高,肠球菌与肠杆菌等条件致病菌丰度显著下降,该变化趋势与炎症指标下降及疾病活动度改善具有一致性。考虑到益生菌可通过产生短链脂肪酸增强肠道屏障功能并抑制炎症反应,而条件致病菌增殖则可能加重黏膜免疫激活,上述菌群结构的调整可能通过改善“肠道-免疫轴”状态,间接参与全身炎症反应的调控,从而对临床疗效产生协同影响^[9]。需要强调的是,本研究中肠道菌群指标主要作为潜在作用机制探索性指标,由于研究设计为回顾性分析,且菌群检测数据与临床指标在时间匹配及数据结构方面存在一定差异,因此未进一步开展系统的相关性分析。尽管如此,上述一致性变化仍提示该结果可能具有潜在生物学意义。未来研究可结合宏基因组测序、代谢组学及多中心大样本临床数据,系统评估菌群变化与RA临床疗效之间的关联性及潜在机制。

炎症与免疫学指标是反映RA疾病活动度的重要客观依据^[20]。从机制上看,托法替布可通过抑制JAK/信号转导及转录激活因子通路,阻断IL-6、肿瘤坏死因子 α 及

干扰素 γ 等多种促炎因子的信号转导,减少炎症细胞浸润及细胞因子释放,从而减轻关节滑膜炎炎症及结构损伤^[21];而MTX可通过抑制嘌呤代谢及免疫细胞活化减少自身免疫反应。二者作用靶点互补,从“炎症信号阻断-免疫抑制”两个层面协同发挥抗炎效应。既往研究亦表明,托法替布联合MTX方案可改善RA患者的临床疗效和功能结局^[22]。本研究进一步以MTX单药治疗作为对照,发现托法替布联合MTX治疗后,患者的CRP、ESR、RF和anti-CCP水平均下降得更为明显,提示联合方案在抑制炎症反应及免疫活化方面可能具有一定优势。

本研究以ACR20应答率为主要疗效指标,并结合DAS28及HAQ评分综合评价治疗效果。结果显示,托法替布联合MTX可显著提高ACR20应答率,并进一步降低DAS28和HAQ评分,这提示联合方案在控制疾病活动度及促进功能恢复方面优于MTX单药治疗。既往研究亦表明,托法替布可显著提高RA患者ACR20应答率并改善功能状态^[23]。Gao等^[24]的研究进一步证实,托法替布联合MTX在改善ACR20/50/70及DAS28等多项指标上具有协同优势。其可能机制在于JAK抑制剂通过多通路干预炎症信号转导,同时叠加MTX对免疫细胞增殖的抑制作用,从而可实现对疾病活动更全面的控制^[6]。

在安全性方面,本研究显示观察组患者的不良反应发生率略高于对照组,但组间差异无统计学意义,两组不良反应主要表现均为胃肠道反应及轻度肝功能异常,这提示托法替布联合MTX的总体安全性与单用MTX相当。既往荟萃分析显示,托法替布联合MTX的不良反应总发生率略低于MTX单药组,且肝酶异常风险未显著增加^[24]。本研究结果与既往研究结果在统计学意义上具有一致性,即联合治疗未增加不良反应发生风险;其数值差异可能与本研究为单中心回顾性设计、样本量相对有限及不良反应构成差异等因素有关。长期随访研究表明,托法替布与MTX联合治疗在长达9.5年观察期内的安全性谱与单药治疗基本相仿^[25]。需要注意的是,JAK抑制剂可能增加感染风险,因此临床应用中需要对患者加强感染监测及肝功能随访。

本研究仍存在一定局限性。首先,本研究为单中心回顾性研究,患者治疗方案由临床决策决定,可能受疾病严重程度、既往治疗反应、合并症及个体经济状况等因素影响,从而引入选择偏倚;其次,样本量相对有限,缺乏长期随访,难以全面评价联合治疗的远期疗效及安全性;此外,肠道菌群分析指标相对有限,尚未进行相关性分析,机制推断仍需进一步验证。未来仍需开展多中心、大样本、前瞻性研究,并结合多因素校正分析、宏基因组学及代谢组学技术,深入探讨肠道菌群在RA治疗中的作用机制。

综上所述,托法替布联合MTX可显著改善RA患者

的肠道菌群结构,表现为乳杆菌、双歧杆菌等益生菌丰度上升,肠球菌、肠杆菌等条件致病菌丰度下降,从而可能改善机体的免疫及炎症状态;同时,该联合方案可提高临床疗效、改善疾病活动度及功能状态,且安全性良好。本研究不仅为RA个体化治疗提供了循证依据,还为进一步探索RA与肠道微生态之间的关系提供了新的研究思路。

(利益冲突声明:所有作者声明均不存在利益冲突)

参考文献

- [1] 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心(北京协和医院),中国医师协会风湿免疫专科医师分会,中国康复医学会风湿免疫病康复专业委员会,等. 2024中国类风湿关节炎诊疗指南[J]. 中华内科杂志,2024,63(11):1059-1077.
- [2] 姜楠,田新平,曾小峰. 提高规范诊疗水平 改善我国类风湿关节炎患者预后[J]. 中华内科杂志,2024,63(11):1049-1051.
- [3] 杨金萍,桂明. 肠道微生物在类风湿关节炎机制中的作用及对心血管风险的影响[J]. 中国免疫学杂志,2021,37(1):124-128.
- [4] PATRA S, PAL CHOUDHURY T, BARMAN S. The journey of methotrexate and potential alternative pharmacotherapies for rheumatoid arthritis[J]. Curr Drug Res Rev, 2025,17(2):142-152.
- [5] 陈文,刘燕. 甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎所致不良反应研究进展[J]. 实用药物与临床,2023,26(1):88-92.
- [6] 耿魁魁,史天陆,沈爱宗,等. 新型生物和靶向制剂治疗难治性类风湿关节炎的研究进展[J]. 中国药房,2021,32(22):2807-2813.
- [7] 陈庆娜,刘彦洁,李良霄,等. 类风湿关节炎合并肺间质疾病患者Treg/Th17免疫失衡与肠道菌群变化的关系[J]. 西部医学,2024,36(5):760-765.
- [8] 蒋妍,张瑾,王媛媛. 黄芪桂枝五物汤加减联合托法替布片对类风湿关节炎患者肠道菌群和血清M1、M2型炎症因子的影响[J]. 中国临床研究,2025,38(7):1105-1109.
- [9] CAMPBELL C, KANDALGAONKAR M R, GOLONKA R M, et al. Crosstalk between gut microbiota and host immunity: impact on inflammation and immunotherapy[J]. Biomedicines, 2023,11(2):294.
- [10] 王银娥. 枸橼酸托法替布联合甲氨蝶呤治疗老年类风湿关节炎的效果[J]. 中国老年学杂志,2023,43(6):1366-1368.
- [11] 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]. Ann Rheum Dis, 2010, 69(9):1580-1588.
- [12] KONZETT V, KERSCHBAUMER A, SMOLEN J S, et al. Determination of the most appropriate ACR response definition for contemporary drug approval trials in rheumatoid arthritis[J]. Ann Rheum Dis, 2024,83(1):58-64.
- [13] FELSON D, LACAILLE D, LAVALLEY M P, et al. Re-

examining remission definitions in rheumatoid arthritis: considering the 28-Joint Disease Activity Score, C-reactive protein level and patient global assessment[J]. Ann Rheum Dis, 2022,81(1):4-7.

- [14] BALA S V, ANDERSSON M L E, FORSLIND K, et al. Reported disability in relation to observed activity limitation, grip strength and physical function in women and men with rheumatoid arthritis[J]. BMC Rheumatol, 2021, 5(1):13.
- [15] 耿研,谢希,王昱,等. 类风湿关节炎诊疗规范[J]. 中华内科杂志,2022,61(1):51-59.
- [16] 汪涛,王顺谱,闵友江,等. 肠道菌群与类风湿关节炎的因果关系:GWAS数据欧洲群体资料分析[J]. 中国组织工程研究,2025,29(35):7663-7668.
- [17] LYU J L, HAO P D, ZHOU Y, et al. Role of the intestinal flora-immunity axis in the pathogenesis of rheumatoid arthritis-mechanisms regulating short-chain fatty acids and Th17/Treg homeostasis[J]. Mol Biol Rep, 2025, 52(1):617.
- [18] HABLOT J, FERHAT M, LAVELLE A, et al. Tofacitinib treatment alters mucosal immunity and gut microbiota during experimental arthritis[J]. Clinical & Translational Med, 2020,10(5):e163.
- [19] YAN H H, SU R, XUE H W, et al. Pharmacomicrobiology of methotrexate in rheumatoid arthritis: gut microbiome as predictor of therapeutic response[J]. Front Immunol, 2021,12:789334.
- [20] 罗帅,李小枫,黄成,等. 炎症因子在类风湿关节炎中的研究进展[J]. 中国药理学通报,2022,38(3):330-338.
- [21] 赵妍,赵晶晶,刘爱芬,等. 基于网络药理学探讨托法替布联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎的作用机制[J]. 天津医科大学学报,2022,28(3):272-277.
- [22] TAKEUCHI T, FLEISCHMANN R, IIKUNI N, et al. Differences and similarities in clinical and functional responses among patients receiving tofacitinib monotherapy, tofacitinib plus methotrexate, and adalimumab plus methotrexate: a post hoc analysis of data from ORAL strategy[J]. Arthritis Res Ther, 2021,23(1):220.
- [23] 李若茗,解染,田欣,等. 托法替布治疗类风湿关节炎的快速卫生技术评估[J]. 中国新药杂志,2021,30(5):462-469.
- [24] GAO Y, GAO Y N, WANG M J, et al. Efficacy and safety of tofacitinib combined with methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis[J]. Heliyon, 2023,9(5):e15839.
- [25] COHEN S B, TANAKA Y, MARIETTE X, et al. Long-term safety of tofacitinib up to 9.5 years: a comprehensive integrated analysis of the rheumatoid arthritis clinical development programme[J]. RMD Open, 2020, 6(3):e001395.

(收稿日期:2025-12-18 修回日期:2026-05-12)

(本文责编:胡晓霖)