

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2026.05.012

Janus 激酶抑制剂联合中药对类风湿关节炎临床疗效的回顾性研究及 Meta 分析

詹晨光¹, 杨圣钦¹, 李昕¹, 温宇¹, 张鹏¹, 闫兴蕊¹, 杜海芳^{1,2,3}, 王茂杰^{1,2,3,4},
吴晓东^{1,2,3}, 梅丽艳^{1,2,3}, 陈秀敏^{1,2,3,4}, 李燕林⁵, 黄闰月^{1,2,3,4}✉



1. 广州中医药大学第二临床医学院, 广东省广州市白云区机场路12号, 510405; 2. 广东省中医院; 3. 广东省中医证候临床研究重点实验室; 4. 省部共建中医湿证国家重点实验室; 5. 中山市中医院

[摘要] **目的** 评价 Janus 激酶 (JAK) 抑制剂联合中药治疗类风湿关节炎的有效性及安全性。**方法** 回顾性收集 169 例类风湿关节炎患者的临床资料, 将 71 例采用 JAK 抑制剂治疗的患者纳入对照组, 98 例采用 JAK 抑制剂+中药治疗的患者纳入观察组, 疗程均为 24 周。评估两组患者治疗前后类风湿因子 (RF)、抗环瓜氨酸肽抗体 (anti-CCP)、红细胞沉降率 (ESR)、C 反应蛋白 (CRP)、白细胞计数 (WBC) 水平。检索中国知网、万方数据知识服务平台、维普数据库、Pub Med 和 Web of Science 自建库至 2025 年 8 月 31 日发表的 JAK 抑制剂联合中药治疗类风湿关节炎的随机对照试验, 采用偏倚风险评估工具评价纳入文献的方法学质量, 对 RF、anti-CCP、ESR、CRP 水平以及 28 个关节疾病活动度 (DAS28) 评分、临床总有效率、不良事件发生率进行 Meta 分析, 并进行敏感性分析。**结果** 回顾性研究结果显示, 与本组治疗前比较, 观察组治疗后 ESR、CRP、anti-CCP 水平降低, 对照组治疗后 ESR、CRP 水平降低 ($P<0.05$); 且观察组治疗后 ESR、RF 水平低于对照组 ($P<0.05$)。Meta 分析共纳入 9 项随机对照试验, 共 770 例患者。结果显示, JAK 抑制剂+中药组在降低 RF 水平 [$MD=-8.97$, 95% CI (-15.01, -2.94), $P=0.004$]、CRP 水平 [$MD=-3.34$, 95% CI (-3.82, -2.86), $P<0.001$]、ESR 水平 [$MD=-5.33$, 95% CI (-7.98, -2.69), $P<0.001$]、DAS28 评分 [$MD=-0.54$, 95% CI (-0.74, -0.34), $P<0.001$] 以及提高临床总有效率 [$OR=4.53$, 95% CI (2.55, 8.03), $P<0.001$] 方面均优于 JAK 抑制剂组。两组 anti-CCP 水平 [$SMD=-2.08$, 95% CI (-4.41, 0.24), $P=0.080$] 和不良事件发生率 [$OR=0.93$, 95% CI (0.55, 1.57), $P=0.790$] 比较差异无统计学意义。**结论** JAK 抑制剂联合中药治疗类风湿关节炎临床疗效显著, 有助于改善疾病活动度, 降低炎症因子水平, 且安全性较好。

[关键词] 类风湿关节炎; Janus 激酶抑制剂; 中药; 联合用药; 回顾性研究; Meta 分析

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是以对称性多关节炎为主要临床表现的慢性全身性自身免疫性疾病, 以关节滑膜慢性炎症及进行性破坏为特征^[1]。目前研究认为 RA 核心病理机制涉及免疫系统异常活化、慢性炎症反应及多器官损伤等^[2]。有研究^[3]表明, Janus 激酶 (JAK) /信号转

导子和转录激活因子 (STAT) 通路通过调控多种关键细胞因子而在 RA 发病机制中起重要作用。JAK 抑制剂作为 JAK 家族的靶向小分子拮抗剂, 已被广泛应用于 RA 临床治疗中, 其能抑制多种细胞因子的细胞内信号传导, 通过阻断参与 RA 免疫介导炎症的细胞内 JAK/STAT 通路, 发挥调节免疫、抑制炎症等作用^[4-5]。

中西医结合疗法对 RA 治疗具有重要价值, 能显著提高临床疗效、降低患者疾病活动度, 且有助于患者减停激素并减少不良反应^[6-8]。目前关于 JAK

基金项目: 国家中医药管理局高水平中医药重点学科建设项目 (ZYYZDXK-2023162); 国家自然科学基金 (82274421); 广东省中医院院内专项 (YN2024A011, YN2024HL02); 广州中医药大学“揭榜挂帅”博士研究生创新能力提升项目 (A3-031724429006)

✉ 通讯作者: ryhuang@gzucm.edu.cn

抑制剂联合中药治疗 RA 的研究存在数量少、证据质量低等问题,缺乏高级别循证医学证据。因此,本研究采用回顾性分析结合 Meta 分析方法综合评估 JAK 抑制剂联合中药治疗 RA 的临床疗效,为其提供循证依据。本研究流程和报告均遵循系统评价和 Meta 分析优先报告条目 (PRISMA) 的报告规范^[9],已获得广东省中医院伦理委员会审批 (批件号: ZE2025-424-01),并已在国际系统综述注册平台 (PROSPERO, <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/>) 完成注册 (注册号: CRD-420251272869)。

1 临床资料与方法

1.1 诊断标准

参照美国风湿病学会 (ACR) 和欧洲抗风湿病联盟 (EULAR) 联合制定的 RA 诊断标准^[10]。

1.2 纳入标准

1) 符合 RA 诊断标准; 2) 使用 JAK 抑制剂包括乌帕替尼、巴瑞替尼、托法替布治疗至少 24 周; 3) 病历资料齐全, 包含需要观察的指标, 如一般情况, 类风湿因子 (RF)、红细胞沉降率 (ESR)、C 反应蛋白 (CRP)、白细胞计数 (WBC)、抗环瓜氨酸肽抗体 (anti-CCP) 等相关检验指标; 4) 性别不限, 年龄 18~85 岁。

1.3 排除标准

1) 合并干燥综合征、系统性红斑狼疮、强直性脊柱炎、混合性结缔组织病等其他风湿免疫性疾病; 2) 合并恶性肿瘤; 3) 合并严重的心、脑、肺、肾等重要器官疾病, 造血系统、神经系统疾病及精神疾病。

1.4 一般资料

本研究分为观察组和对照组, 样本量估算按照差异性检验方法, 以 RF 水平为主要疗效指标, 参考既往研究^[11], 治疗后观察组与对照组的 RF 水平分别为 (81.57±13.88) IU/ml、(97.01±16.66) IU/ml。采用双侧检验, 设 I 类错误即检验水平 $\alpha=0.05$, II 类错误 β 为 0.1, 检验效能 $1-\beta=0.90$, 两组样本量之比为 1:1, 根据计算公式^[12]: $n=[2 \times (Z_{\alpha}+Z_{\beta})^2 \times \sigma^2] / \delta^2$, 计算出每组所需样本量至少为 44 例。

回顾性收集广东省中医院电子病历系统中 2021 年 5 月 1 日至 2025 年 5 月 1 日收治的 169 例 RA 患者的临床资料, 其中 71 例采用 JAK 抑制剂治疗, 纳入对照组, 98 例采用 JAK 抑制剂+中药治疗, 纳入观察组。表 1 示, 两组患者基线资料比较差异均

无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。

表 1 两组类风湿关节炎患者基线资料比较
Table 1 Baseline characteristics between the two groups of patients with rheumatoid arthritis

项目	对照组 (71 例)	观察组 (98 例)	χ^2/t 值	P 值
性别/例 (%)			2.269	0.132
男	20 (28.17)	18 (18.37)		
女	51 (71.83)	80 (81.63)		
年龄/岁, $\bar{x} \pm s$	48.97±15.68	50.99±13.49	-0.896	0.371
BMI/kg·m ⁻² , $\bar{x} \pm s$	24.22±5.47	26.33±3.62	1.439	0.127
病程/年, $\bar{x} \pm s$	5.25±1.24	5.36±1.26	0.403	0.688

注: BMI, 身体质量指数。

1.5 治疗方法

对照组使用 JAK 抑制剂治疗, 包括口服巴瑞替尼片 (Eli Lilly Nederland B. V. 公司, 国药准字: HJ20190039, 规格: 2 mg×28 片) 每日 1 次、每次 2 mg; 乌帕替尼片 (AbbVie 公司, 国药准字: HJ20220010, 规格: 15 mg×28 片) 每日 1 次、每次 15 mg; 枸橼酸托法替布片 (正大天晴药业集团股份有限公司, 国药准字: H20193281, 规格: 5 mg×28 片) 每日 2 次、每次 5 mg。

观察组使用 JAK 抑制剂+中药治疗, JAK 抑制剂使用剂量及频率与对照组保持一致, 中药根据辨证论治原则施治, 不限剂型, 具体服用方法遵循医嘱。

同时两组均口服甲氨蝶呤片 (江苏知原药业股份有限公司, 国药准字: H20223032, 规格: 2.5 mg×16 片) 每次 15~25 mg、每周 1 次, 作为基础治疗。两组均连续治疗 24 周。

1.6 临床观察指标

主要疗效指标: 记录两组治疗前及治疗 24 周后 RF 水平。

次要疗效指标: 记录两组治疗前及治疗 24 周后 ESR、CRP、WBC 等炎症指标水平, 以及 anti-CCP 水平。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。计量资料符合正态分布以均值±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验, 组内比较采用配对样本 t 检验; 非正态分布以中位数 (四分位数) [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示, 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验, 组内比较采用 Wilcoxon 秩和检验。计数资料以例数、百分比表示, 采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 Meta 分析资料与方法

2.1 文献检索策略

检索中国知网 (CNKI)、万方数据知识服务平台 (Wanfang Data)、维普数据库 (VIP)、PubMed 和 Web of Science 各数据库建库至 2025 年 8 月 31 日发表的 JAK 抑制剂联合中药治疗 RA 的相关研究文献。采用主题词与自由词相结合的形式进行检索, 逐篇阅读, 并对纳入文献的参考文献进行手工检索, 以确保检索全面性。中文检索策略: (“Janus 激酶抑制剂” or “JAK 抑制剂” or “乌帕替尼” or “巴瑞替尼” or “托法替布”) AND (“中药” or “中药复方”) AND (“RA” or “类风湿关节炎”)。英文检索策略: (“Janus kinase inhibitors” or “inhibitors, Janus kinase” or “Janus kinase inhibitor” or “JAK inhibitor” or “JAK inhibitors” or “upadacitinib” or “baricitinib” or “tofacitinib”) AND (“drugs, Chinese herbal” or “Traditional Chinese Medicine” or “Chinese herbal compound” or “Chinese drugs, plant” or “Chinese plant extracts”) AND (“arthritis, rheumatoid” or “rheumatoid arthritis” or “RA”)。

2.2 文献纳入标准

1) 研究类型为随机对照试验 (RCT); 2) 干预对象符合 RA 诊断标准; 3) 干预措施: 对照组为 JAK 抑制剂治疗, 观察组为 JAK 抑制剂+中药治疗, 疗程、剂量不限; 4) 研究能够获取相关结局指标数据, 包括临床总有效率、28 个关节疾病活动度 (DAS28) 评分、ESR、CRP、anti-CCP、RF 和不良事件发生率等。

2.3 文献排除标准

1) 无法获取全文的文献; 2) 未提供具体试验数据的研究; 3) 含有重复发表数据的研究文献。

2.4 文献筛选及数据提取

根据纳入标准、排除标准, 由两位研究者通过知网研学软件去除重复发表的文献, 独立阅读文献标题、摘要进行初步文献筛选, 进一步阅读全文进行二次文献筛选, 如有分歧则与第三位研究者讨论解决。数据提取内容包括: 第一作者、文献来源期刊、发表年份、临床试验注册号、随机方法、盲法及分配隐藏的使用、样本量、研究对象的一般情况 (如年龄、性别、病程、种族等)、干预措施、中药剂型、结局指标等关键要素。

2.5 文献质量评价

由两位研究者分别采用 Cochrane 系统评价员手册 5.1.0^[13] 推荐的偏倚风险评估工具对纳入文献进行偏倚风险评估, 包括分配隐藏、使用盲法、选择性报告等, 如有分歧则与第三位研究者讨论解决。

2.6 统计学方法

采用 RevMan 5.4 软件进行 Meta 分析, 计数资料计算优势比 (OR) 和 95% 置信区间 (CI); 连续性变量资料如单位相同则计算均数差 (MD) 和 95%CI, 如单位不同则计算标准化均数差 (SMD) 和 95%CI。采用 χ^2 检验和 I^2 检验对纳入研究的异质性 (一致性) 进行分析, 若 $P>0.1$ 且 $I^2\leq 50\%$, 则认为异质性较小, 采用固定效应模型; 若 $P\leq 0.1$ 且 $I^2>50\%$, 则认为异质性较大, 采用随机效应模型, 并对异质性来源进行分析排除。使用 Stata 14.0 软件进行敏感性分析, 评估结果稳定性。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 临床研究结果

表 2、表 3 示, 两组治疗前主要疗效指标 RF 水平, 次要疗效指标 ESR、CRP、WBC、anti-CCP 水平比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。与本组治疗前比较, 观察组治疗后 ESR、CRP、anti-CCP 水平降低, 对照组治疗后 ESR、CRP 水平降低 ($P<0.05$)。治疗后, 观察组 ESR、RF 水平低于对照组 ($P<0.05$), 两组 CRP、WBC、anti-CCP 水平比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

表 2 两组类风湿关节炎患者治疗前后 RF 水平比较

Table 2 Comparison of RF levels before and after treatment between the two groups of patients with rheumatoid arthritis

[IU·ml ⁻¹ , $M(P_{25}, P_{75})$]					
组别	例数	治疗前	治疗后	Z 值	P 值
对照组	71	57.00 (26.00, 170.00)	58.00 (25.00, 169.00)	-0.233	0.816
观察组	98	55.00 (20.00, 127.00)	43.00 (16.00, 87.00)	-1.685	0.092
Z 值		-1.030	-2.322		
P 值		0.303	0.020		

注: RF, 类风湿因子。

3.2 Meta 文献分析结果

3.2.1 文献检索结果及纳入文献的基本特征 通过数据库检索共得到 35 篇相关文献, 阅读题目及摘要后排除不符合纳入标准的文献 24 篇, 进一步

表3 两组类风湿关节炎患者治疗前后ESR、CRP、WBC及anti-CCP水平比较

Table 3 Comparison of ESR, CRP, WBC, and anti-CCP levels before and after treatment between the two groups of patients with rheumatoid arthritis [M (P₂₅, P₇₅)]

组别	例数	ESR/mm·h ⁻¹		Z 值	P 值	CRP/mg·L ⁻¹		Z 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
对照组	71	66.00 (31.00,104.00)	49.00 (24.00,81.00)	-2.030	0.042	7.22 (1.00,18.51)	2.45 (0.18,7.96)	-3.040	0.002
观察组	98	67.00 (31.00,91.30)	40.00 (22.50,56.00)	-4.483	<0.001	5.53 (1.07,24.39)	2.33 (0.34,7.16)	-3.276	0.001
Z 值		-0.172	-1.979			-0.125	-0.059		
P 值		0.863	0.048			0.900	0.953		

组别	例数	WBC/×10 ⁹ ·L ⁻¹		Z 值	P 值	anti-CCP/U·ml ⁻¹		Z 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
对照组	71	7.34 (5.70,8.44)	6.52 (5.47,9.02)	-1.447	0.148	44.40 (17.10,140.00)	40.10 (15.10,190.00)	-0.789	0.430
观察组	98	6.71 (5.32,8.28)	6.41 (5.23,7.57)	-1.447	0.148	71.10 (8.80,330.00)	38.70 (5.95,150.05)	-2.669	0.008
Z 值		-1.910	-1.554			-1.192	-1.064		
P 值		0.056	0.120			0.233	0.287		

注：ESR，红细胞沉降率；CRP，C反应蛋白；WBC，白细胞计数；RF，类风湿因子；anti-CCP，抗环瓜氨酸肽抗体。

全文阅读后最终筛选出9篇RCT文献^[11, 14-21]纳入Meta分析。文献发表于2022—2025年，涉及770例患者，观察组和对照组各385例。疗程最长为24周、最短为7周。观察组及对照组所使用的JAK抑制剂均为托法替布，观察组所使用中药剂型包括汤剂1项^[18]、颗粒剂1项^[21]、丸剂1项^[17]、胶囊剂3项^[11, 15-16]、片剂3项^[14, 19-20]。文献筛选流程及结果见附图1（请扫描本文二维码获取）。纳入文献的基本特征见表4。

3.2.2 纳入文献质量评价 整体偏倚风险评估中，9项研究^[11, 14-21]均采用随机数字表法，均未报道盲法；其中8项研究^[11, 14-18, 20-21]报道分配隐藏、1项

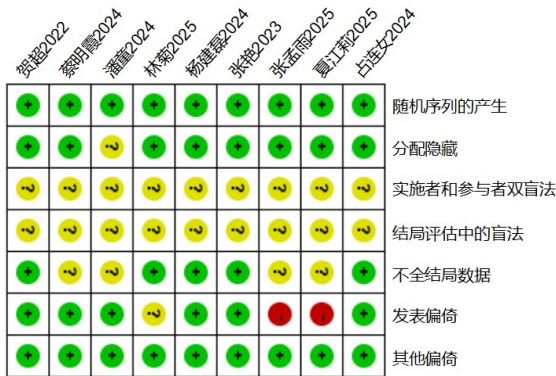
表4 Janus激酶抑制剂联合中药治疗类风湿关节炎临床疗效Meta分析纳入文献的基本特征

Table 4 Basic characteristics of the included studies in the meta-analysis on the clinical efficacy of Janus kinase inhibitors combined with Chinese herbal medicine in the treatment of rheumatoid arthritis

文献	年份	例数 (观察组/ 对照组)	干预措施		疗 程/ 结局指标 周
			观察组	对照组	
占连女 ^[11]	2024	34/34	复方雪莲胶囊(0.6 g/次,2次/日)+托法替布片(5 mg/次,2次/日)	托法替布片(5 mg/次,2次/日)	12 ①②③④⑦
夏江莉 ^[14]	2025	44/44	正清风痛宁缓释片(60 mg/次,2次/日)+托法替布片(5 mg/次,2次/日)	托法替布片(5 mg/次,2次/日)	24 ①②③④⑤
张孟雨 ^[15]	2025	30/30	黄芩清热除痹胶囊(1.2 g/次,3次/日)+托法替布片(5 mg/次,2次/日)	托法替布片(5 mg/次,2次/日)	8 ①⑤
张艳 ^[16]	2023	56/56	瘀血痹胶囊(2.4 g/次,3次/日)+托法替布片(5 mg/次,2次/日)	托法替布片(5 mg/次,2次/日)	12 ②⑥⑦
杨建磊 ^[17]	2024	64/64	复方小活络丸(1丸/次,2次/日)+托法替布片(5 mg/次,2次/日)	托法替布片(5 mg/次,2次/日)	7 ①④⑦
林菊 ^[18]	2025	39/39	寒痹康汤(1剂/次,1次/日)+托法替布片(5 mg/次,2次/日)	托法替布片(5 mg/次,2次/日)	8 ②⑥⑦
潘童 ^[19]	2024	58/58	尪痹片(2 g/次,3次/日)+托法替布片(5 mg/次,2次/日)	托法替布片(5 mg/次,2次/日)	12 ①②⑥⑦
蔡明霞 ^[20]	2024	30/30	清痹片(2.1 g/次,3次/日)+托法替布片(5 mg/次,2次/日)	托法替布片(5 mg/次,2次/日)	12 ①⑤⑥⑦
贺超 ^[21]	2022	30/30	独活寄生汤颗粒(1袋/次,2次/日)+托法替布片(5 mg/次,2次/日)+依托考昔(60 mg/次,1次/日)	托法替布片(5 mg/次,2次/日)	24 ①②③⑤⑥

注：①，临床总有效率；②，红细胞沉降率；③，类风湿因子；④，抗环瓜氨酸肽抗体；⑤，28个关节疾病活动度；⑥，C反应蛋白；⑦，不良反应。

研究^[19]未报道;7项研究^[11, 14-18, 21]报道不良事件发生率、2项研究^[19-20]未报道,其他偏倚风险未知。纳入文献的偏倚风险评价结果见图1。



注:绿色代表低风险,红色代表高风险,黄色代表不清楚。

图1 Janus激酶抑制剂联合中药治疗类风湿关节炎临床疗效Meta分析纳入文献的偏倚风险评价结果

Figure 1 Risk of bias assessment of the included studies in the meta-analysis on the clinical efficacy of Janus kinase inhibitors combined with Chinese herbal medicine in the treatment of rheumatoid arthritis

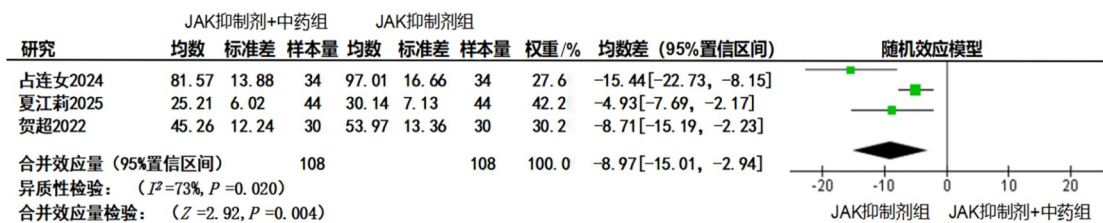
3.2.3 Meta分析疗效指标结果 1) RF水平。纳入3项研究^[11, 14, 21],共216例患者。异质性检验显示, $P=0.020$, $I^2=73\%$,各项研究之间异质性较大,采用随机效应模型进行Meta分析。图2示,治疗

后JAK抑制剂+中药组RF水平显著低于JAK抑制剂组 $[MD=-8.97, 95\%CI (-15.01, -2.94), P=0.004]$ 。

2) anti-CCP水平。纳入3项研究^[11, 14, 17],共284例患者。异质性检验显示, $P<0.001$, $I^2=98\%$,各项研究之间异质性较大,采用随机效应模型进行Meta分析。图3示,治疗后两组anti-CCP水平比较差异无统计学意义 $[SMD=-2.08, 95\%CI (-4.41, 0.24), P=0.080]$ 。

3) CRP水平。共有5项研究^[16, 18-21]报道治疗RA的CRP水平结果,其中1项研究^[20]数据记录形式不能使用,故予排除,最终纳入4项研究^[16, 18-19, 21],共348例患者。异质性检验显示, $P=0.490$, $I^2=0\%$,各项研究之间异质性较小,采用固定效应模型进行Meta分析。图4示,治疗后JAK抑制剂+中药组CRP水平显著低于JAK抑制剂组 $[MD=-3.34, 95\%CI (-3.82, -2.86), P<0.001]$ 。

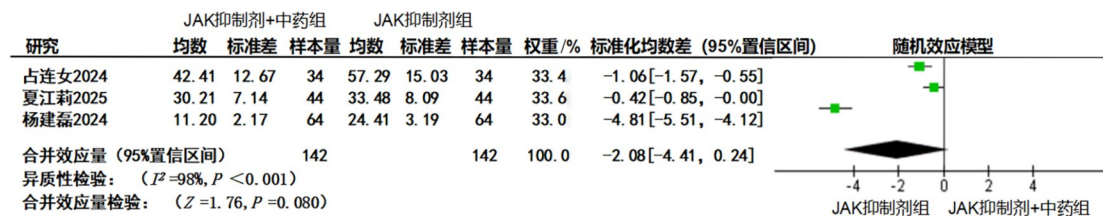
4) ESR水平。共有6项^[11, 14, 16, 18-19, 21]报道治疗RA的ESR水平结果,其中2项研究^[11, 19]数据记录形式不能使用,故予排除,最终纳入4项研究^[14, 16, 18, 21],共338例患者。异质性检验显示, $P=0.010$, $I^2=72\%$,各项研究之间异质性较大,采用随机效应模型进行Meta分析。图5示,治疗后JAK抑制剂+中药组ESR水平显著低于JAK抑制剂组 $[MD=-5.33, 95\%CI (-7.98, -2.69), P<0.001]$ 。



注:JAK, Janus激酶; RF, 类风湿因子。

图2 Janus激酶抑制剂联合中药治疗类风湿关节炎RF水平Meta分析森林图

Figure 2 Forest plot of the meta-analysis on RF levels of Janus kinase inhibitors combined with Chinese herbal medicine in the treatment of rheumatoid arthritis



注:JAK, Janus激酶; anti-CCP, 抗环瓜氨酸肽抗体。

图3 Janus激酶抑制剂联合中药治疗类风湿关节炎anti-CCP水平Meta分析森林图

Figure 3 Forest plot of the meta-analysis on anti-CCP levels of Janus kinase inhibitors combined with Chinese herbal medicine in the treatment of rheumatoid arthritis

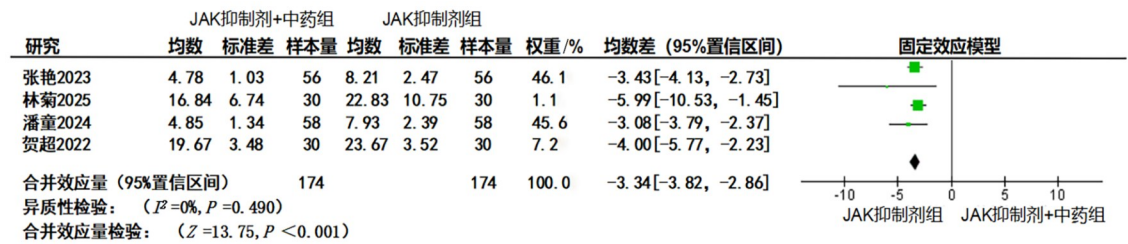


图 4 Janus 激酶抑制剂联合中药治疗类风湿关节炎 CRP 水平 Meta 分析森林图

Figure 4 Forest plot of the meta-analysis on CRP levels of Janus kinase inhibitors combined with Chinese herbal medicine in the treatment of rheumatoid arthritis

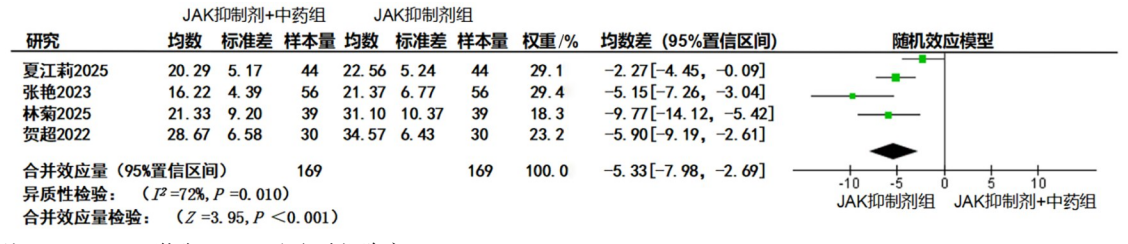


图 5 Janus 激酶抑制剂联合中药治疗类风湿关节炎 ESR 水平 Meta 分析森林图

Figure 5 Forest plot of the meta-analysis on ESR levels of Janus kinase inhibitors combined with Chinese herbal medicine in the treatment of rheumatoid arthritis

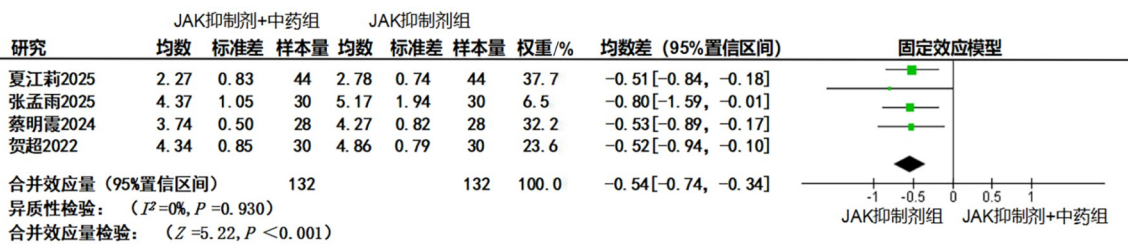


图 6 Janus 激酶抑制剂联合中药治疗类风湿关节炎 DAS28 评分 Meta 分析森林图

Figure 6 Forest plot of the meta-analysis on DAS28 score of Janus kinase inhibitors combined with Chinese herbal medicine in the treatment of rheumatoid arthritis

5) DAS28 评分。纳入 4 项研究^[14-15, 20-21], 共 264 例患者。异质性检验显示, $P=0.930$, $I^2=0\%$, 各项研究之间异质性较小, 采用固定效应模型进行 Meta 分析。图 6 示, 治疗后 JAK 抑制剂+中药组 DAS28 评分显著低于 JAK 抑制剂组 [$MD=-0.54$, $95\%CI (-0.74, -0.34)$, $P<0.001$]。

6) 临床总有效率。纳入 7 项研究^[11, 14-15, 17, 19-21], 共 576 例患者。异质性检验显示, $P=0.930$, $I^2=0\%$, 各项研究之间异质性较小, 采用固定效应模型进行 Meta 分析。图 7 示, JAK 抑制剂+中药组临床总有效率显著高于 JAK 抑制剂组 [$OR=4.53$,

$95\%CI (2.55, 8.03)$, $P<0.001$]。

7) 不良事件发生率。纳入 6 项研究^[11, 16-20], 共 540 例患者。异质性检验显示, $P=0.850$, $I^2=0\%$, 各项研究之间异质性较小, 采用固定效应模型进行 Meta 分析。图 8 示, 两组治疗期间不良事件发生率比较差异无统计学意义 [$OR=0.93$, $95\%CI (0.55, 1.57)$, $P=0.790$]。

3.2.4 敏感性分析 对异质性较大的指标进行敏感性分析, 通过对纳入的研究进行逐个剔除, 结果并未出现明显本质改变, 提示本研究整体较为稳定可靠。

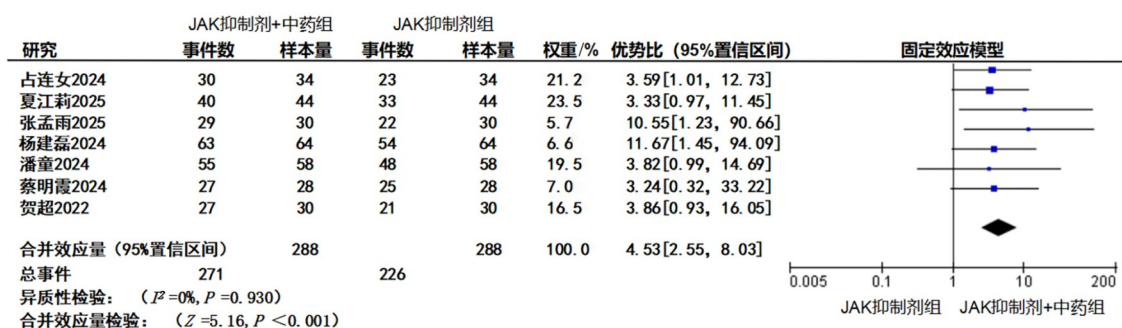


图7 Janus 激酶抑制剂联合中药治疗类风湿关节炎临床总有效率 Meta 分析森林图

Figure 7 Forest plot of the meta-analysis on the overall effective rate of Janus kinase inhibitors combined with Chinese herbal medicine in the treatment of rheumatoid arthritis

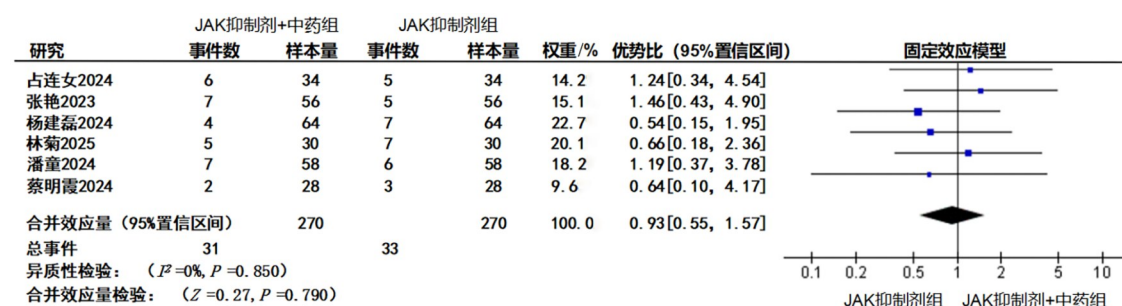


图8 Janus 激酶抑制剂联合中药治疗类风湿关节炎不良事件发生率 Meta 分析森林图

Figure 8 Forest plot of the meta-analysis on the incidence of adverse events of Janus kinase inhibitors combined with Chinese herbal medicine in the treatment of rheumatoid arthritis

4 讨论

目前无论是 JAK 抑制剂或是甲氨蝶呤等传统改善病情抗风湿药物 (DMARDs), 都存在复发率高、不良反应多等问题^[22-23]。中药在 RA 治疗中被认为具有与 DMARDs 相媲美的治疗潜力, 其通过多成分、多靶点、多途径的整体调节作用, 与西药联合治疗不仅能缓解 RA 关节症状, 还能从调节关键炎症通路、抑制促炎因子等方面发挥类似 DMARDs 的作用, 可与西药协同增效, 从而控制 RA 进展、降低炎症水平^[24-25]。本研究中回顾性研究结果显示, JAK 抑制剂联合中药治疗 RA 患者 24 周后, 降低 RF 及 ESR 水平效果优于单用 JAK 抑制剂; Meta 分析结果同样显示, JAK 抑制剂联合中药治疗 RA 的临床总有效率显著高于单用 JAK 抑制剂, 且在改善 DAS28 评分、RF、ESR、CRP 等指标方面更为显著。

ESR 是非特异性的炎症指标, 主要受血液中纤维蛋白原和免疫球蛋白等大分子蛋白质浓度的影响, 可反映机体炎症反应和组织损伤程度^[26]。研究表明, 中药复方如补益祛痹汤^[27]、寒痹康汤^[18]等能有效降低 RA 患者 ESR 水平; 而活血化瘀类中

药^[28-29]可改善血液微循环、降低血液黏稠度, 并能有效降低血纤维蛋白原, 从而改善 RA 关节炎症。由此认为, JAK 抑制剂联合中药治疗可能通过抑制血纤维蛋白原等大分子蛋白质的产生来降低 ESR 水平; 同时临床治疗中 JAK 抑制剂的使用可能会增加感染风险, 联合中药则可扶助正气, 有利于调节机体整体状态, 增强免疫力, 从而在一定程度上降低 ESR 水平与感染风险。RF 在 RA 早期诊断中具有重要意义, 可作为疾病进展的预测因素。RF 为免疫球蛋白 G (IgG) 分子 FC 片段上抗原表位的抗体, 主要由滑膜浆细胞合成, 在血清中呈游离状态, 与 B 细胞活性密切相关^[30]。研究表明, 中药复方如独活寄生汤^[31]、桂枝芍药知母汤^[32]等能通过抑制核因子- κ B (NF- κ B) 等信号通路以减少促炎因子释放, 改善 RF 水平, 减轻 RA 临床症状, 延缓病情发展; 单味中药如雷公藤^[33-34]含有可调节 B 细胞功能的活性成分, 能直接起到较强的抑制 B 细胞作用, 从而直接影响 RF 生成。因此, 这种对体液免疫的特异性调节可能是 JAK 抑制剂联合中药改善患者 RF 水平的原因之一。此外, anti-CCP 作为临床除 RF 外的另一个 RA 特异性指标, 通常

与 RA 的严重程度相关^[30]。回顾性研究结果显示,观察组患者治疗后 anti-CCP 水平较治疗前降低,但与对照组治疗后比较差异无统计学意义,这可能与两组初始 anti-CCP 基线水平差异有关;Meta 分析中由于纳入 3 项研究^[11, 14, 17]的 anti-CCP 单位不一致,这可能与所采用的检测试剂盒不同相关,因此影响了 anti-CCP 在 Meta 分析中的结果。CRP 水平在 Meta 分析中, JAK 抑制剂+中药组较 JAK 抑制剂组改善更为显著,而在回顾性研究中两组患者治疗后比较差异无统计学意义,这可能与研究样本量较小、纳入样本的异质性(如病程、治疗方案等不同)有关。本研究 Meta 分析纳入研究少于 10 项,故未对结局指标绘制倒置漏斗图进行发表偏倚评价。

对于 JAK 抑制剂联合中药治疗 RA 的安全性,本研究纳入 Meta 分析的 6 项研究共涉及 540 例患者,其中 JAK 抑制剂+中药组患者 270 例,治疗期间共报道 31 例不良事件,包括上呼吸道感染、肝肾损伤、头痛、皮疹、恶心呕吐、腹胀腹痛等,但相较于对照组差异无统计学意义。本文纳入样本量较小,且不同中药组成及剂型是否会对联合用药的安全性产生影响亦属未知,但就 Meta 分析结果来看, JAK 抑制剂联合中药治疗 RA 仍是较为安全的。

本研究存在一定局限性: 1) 由于广东省中医院电子病历系统非科研化系统,部分病历缺乏症状、体征量化,无法对 DAS28 评分、视觉模拟量表(VAS)评分等关键数据进行评估,仅能基于客观的检验学指标进行分析。2) Meta 分析方法部分临床疗效指标的异质性较高,虽然大部分研究在纳入标准上几乎保持了一致性,但研究对象的选择涉及不同的地域和人群,这可能导致结果有一定偏倚。3) 回顾性研究及 Meta 分析中纳入患者所使用的中药组成不一且剂型多样,未能评估不同中药组方及剂型是否会对临床疗效产生影响,这可能也是回顾性研究结果与 Meta 分析结果未能完全一致的原因之一。4) 由于 Meta 分析中要求文献纳入的一致性,以及受限于乌帕替尼及巴瑞替尼进入中国市场时间较短,目前乌帕替尼及巴瑞替尼联合中药治疗 RA 的 RCT 研究较少,故纳入的 9 项 RCT 均使用托法替布,未能对进入中国市场的其他 JAK 抑制剂联合中药治疗 RA 的疗效进行全面评估。

综上所述, JAK 抑制剂联合中药治疗 RA 具有良好疗效,能显著改善疾病活动度,降低炎症因子水平。未来应开展更多大样本、多中心的前瞻性临床研究,深入评估 JAK 抑制剂联合中药治疗 RA 的

临床疗效,为临床个体化治疗提供依据。

利益冲突声明

所有作者均声明不存在任何利益冲突。

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] GRAVALLESE EM, FIRESTEIN GS. Rheumatoid arthritis: common origins, divergent mechanisms[J]. N Engl J Med, 2023, 388(6): 529-542.
- [3] O'SHEA JJ, PLENCE R. JAK and STAT signaling molecules in immunoregulation and immune-mediated disease[J]. Immunity, 2012, 36(4): 542-550.
- [4] NAKAYAMADA S, KUBO S, IWATA S, et al. Recent progress in JAK inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis[J]. Bio Drugs, 2016, 30(5): 407-419.
- [5] 谢文慧, 张卓莉. Janus 酪氨酸激酶抑制剂治疗类风湿关节炎的现状与展望[J]. 中华风湿病学杂志, 2019, 23(7): 482-486.
- [6] 申征瑶, 李晶涛, 杨煜辰, 等. 2506 例类风湿关节炎不同病程患者中医证型分布特点及中医药疗效评价: 一项真实世界回顾性研究[J]. 中医杂志, 2025, 66(23): 2453-2459.
- [7] LV QW, ZHANG W, SHI Q, et al. Comparison of Tripterygium wilfordii Hook F with methotrexate in the treatment of active rheumatoid arthritis (TRIFRA): a randomised, controlled clinical trial[J]. Ann Rheum Dis, 2015, 74(6): 1078-1086.
- [8] YAO CH, ZHANG C, SONG MG, et al. Glucocorticoid discontinuation in patients with rheumatoid arthritis under background of Chinese medicine: challenges and potentials coexist[J]. Chin J Integr Med, 2025, 31(7): 581-589.
- [9] PAGE MJ, MCKENZIE JE, BOSSUYT PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews[J]. Syst Rev, 2021, 10(1): 89.
- [10] 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]. Ann Rheum Dis, 2010, 69(9): 1580-1588.
- [11] 占连女, 吴淑兰, 张雷. 复方雪莲胶囊联合托法替布治疗类风湿关节炎的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2024, 39(12): 3173-3177.
- [12] SAKPAL VT. Sample size estimation in clinical trial[J].

- Perspect Clin Res, 2010, 1(2): 67-69.
- [13] 屈云, 何俐, 刘鸣. Cochrane 系统评价的基本方法[J]. 中国临床康复, 2003, 7(4): 532-533, 536.
- [14] 夏江莉, 陈学琴, 张玉萍, 等. 正清风痛宁联合枸橼酸托法替布片治疗类风湿关节炎的临床疗效[J]. 中药材, 2025, 48(6): 1556-1559.
- [15] 张孟雨, 万磊, 王思宇, 等. 黄芩清热除痹胶囊治疗类风湿关节炎的临床疗效观察及对巨噬细胞极化的影响[J]. 山西中医药大学学报, 2025, 26(4): 451-456.
- [16] 张艳, 王明杰, 徐凤金, 等. 瘀血痹胶囊联合托法替布治疗类风湿关节炎的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2023, 38(10): 2573-2578.
- [17] 杨建磊, 李宁鑫, 魏增伯, 等. 复方小活络丸联合托法替布治疗类风湿关节炎的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2024, 39(6): 1559-1563.
- [18] 林菊, 黄政治, 李玉玲, 等. 寒痹康汤联合枸橼酸托法替布片治疗寒湿痹阻型类风湿关节炎临床观察[J]. 广西中医药, 2025, 48(1): 1-4.
- [19] 潘童, 李霞, 郭菲, 等. 尪痹片联合托法替布治疗类风湿关节炎的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2024, 39(9): 2371-2377.
- [20] 蔡明霞, 刘英. 清痹片联合西药治疗类风湿关节炎湿热痹阻证临床观察[J]. 光明中医, 2024, 39(5): 977-980.
- [21] 贺超. 托法替布联合中药协定方治疗难治性类风湿关节炎的有效性及其安全性分析[J]. 现代诊断与治疗, 2022, 33(23): 3485-3487.
- [22] YTTERBERG SR, BHATT DL, MIKULS TR, et al. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis[J]. N Engl J Med, 2022, 386(4): 316-326.
- [23] NAVARRO-MILLAN I, CHARLES-SCHOEMAN C, YANG S, et al. Changes in lipoproteins associated with methotrexate or combination therapy in early rheumatoid arthritis: results from the treatment of early rheumatoid arthritis trial[J]. Arthritis Rheum, 2013, 65(6): 1430-1438.
- [24] GAO KX, YANG YH, LIANG Q, et al. Targeting therapeutic windows for rheumatoid arthritis prevention[J]. Chin J Integr Med, 2024, 30(9): 842-851.
- [25] ZHAN GC, HUANG YR. Reappraising glucocorticoid tapering in rheumatoid arthritis: immunomodulatory edge of integrated Chinese and Western medicine through real-world evidence[J]. Chin J Integr Med, 2025, 31(7): 579-580.
- [26] 张梅, 黄延峰, 梁大立, 等. 抗 CCP 抗体、RF、CRP 和 ESR 检测在 RA 诊断中的应用价值[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(4): 447-449.
- [27] 陈红, 段伟利, 刘金芳. 补益祛痹汤结合甲氨蝶呤对老年类风湿关节炎患者炎症因子与红细胞沉降率的影响[J]. 中国老年学杂志, 2025, 45(20): 5001-5004.
- [28] 郑福增, 范围, 孟庆良, 等. 红花注射液对活动期类风湿关节炎纤维蛋白原及 D-二聚体的影响[J]. 河南中医, 2018, 38(10): 1594-1598.
- [29] 苏励, 田雨, 薛轶燕, 等. 活血化痰序贯疗法治疗类风湿关节炎 30 例临床观察[J]. 中医杂志, 2009, 50(10): 898-901.
- [30] 陈建芸, 廖海平, 孙朝晖, 等. 类风湿性关节炎患者血清 RA-CP、抗 CCP 抗体及 RF 检测对 RA 的实验诊断意义[J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(5): 38-40, 50.
- [31] 梁霄, 李娅兰, 张筠昊, 等. 基于 TLR2/p38 MAPK/NF- κ B 信号通路探讨独活寄生汤对类风湿性关节炎大鼠的抗炎作用及机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(11): 43-52.
- [32] PAN D, GUO Y, LIU Y, et al. Guizhi Shaoyao Zhimu Decoction alleviates rheumatoid arthritis by inhibiting inflammation by targeting SLPI[J]. Phytomedicine, 2025, 139: 156471. doi:10.1016/j.phymed.2025.156471.
- [33] 隗慧林, 陈沅, 郑家润. 雷公藤对免疫系统和炎症反应的药理作用及其机制的研究进展[J]. 中国新药杂志, 2004(9): 780-784.
- [34] HO LJ, CHANG WL, CHEN A, et al. Differential immunomodulatory effects by Tripterygium wilfordii Hook f-derived refined extract PG27 and its purified component PG490 (triptolide) in human peripheral blood T cells: potential therapeutics for arthritis and possible mechanisms explaining in part Chinese herbal theory "Junn-Chenn-Zuou-SS"[J]. J Transl Med, 2013, 11: 294. doi: 10.1186/1479-5876-11-294.

Clinical Efficacy of Janus Kinase Inhibitors in Combination with Chinese Herbal Medicine for Rheumatoid Arthritis: A Retrospective Study and A Meta-analysis

ZHAN Chenguang¹, YANG Shengqin¹, LI Xin¹, WEN Yu¹, ZHANG Peng¹, YAN Xingrui¹, DU Haifang^{1,2,3}, WANG Maojie^{1,2,3,4}, WU Xiaodong^{1,2,3}, MEI Liyan^{1,2,3}, CHEN Xiumin^{1,2,3,4}, LI Yanlin⁵, HUANG Runyue^{1,2,3,4}

1. The Second Clinical Medical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, 510405; 2. Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine; 3. Guangdong Provincial Key Laboratory of Clinical Research on TCM Syndromes; 4. National Key Laboratory of TCM Dampness Syndrome (Co-built by Provincial and Ministry-level Institutions); 5. Zhongshan Hospital of Traditional Chinese Medicine

ABSTRACT Objective To evaluate the efficacy and safety of Janus kinase (JAK) inhibitors combined with Chinese herbal medicine (CHM) in treating rheumatoid arthritis (RA). **Methods** Clinical data from 169 RA patients were retrospectively collected. Among them, 71 cases received JAK inhibitors as the control group, while 98 cases received JAK inhibitors plus CHM as the observation group, both treated for 24 weeks. The rheumatoid factor (RF), cyclic citric peptide antibody (anti-CCP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), and white blood cell count (WBC) were recorded before and after treatment. Databases including CNKI, Wanfang, VIP, PubMed and Web of Science were searched from inception till August 31st, 2025 for randomized controlled trials (RCTs) on the combined use of JAK inhibitors and CHM for RA. The methodological quality of the included studies was evaluated using the risk of bias assessment tool. Meta-analyses were performed for RF, anti-CCP, ESR, CRP, 28-joint disease activity score (DAS28), overall clinical effective rate, and incidence of adverse events. Sensitivity analysis were also performed. **Results** The retrospective study demonstrated that after treatment, ESR, CRP, and anti-CCP levels decreased in the observation group, while ESR and CRP levels decreased in the control group ($P < 0.05$). Moreover, ESR and RF levels in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). A total of 9 RCTs involving 770 patients were included in the meta-analysis. The results indicated that the JAK inhibitors plus CHM group was superior to the JAK inhibitors group in reducing RF ($MD = -8.97$, $95\%CI$ -15.01 to -2.94, $P = 0.004$), CRP ($MD = -3.34$, $95\%CI$ -3.82 to -2.86, $P < 0.001$), ESR ($MD = -5.33$, $95\%CI$ -7.98 to -2.69, $P < 0.001$), and DAS28 score ($MD = -0.54$, $95\%CI$ -0.74 to -0.34, $P < 0.001$), as well as in improving the overall clinical effective rate ($OR = 4.53$, $95\%CI$ 2.55 to 8.03, $P < 0.001$). No statistically significant differences were observed between groups in anti-CCP levels ($SMD = -2.08$, $95\%CI$ -4.41 to 0.24, $P = 0.080$) or incidence of adverse events ($OR = 0.93$, $95\%CI$ 0.55 to 1.57, $P = 0.790$). **Conclusion** The combination of JAK inhibitors and CHM demonstrates remarkable efficacy in treating RA, contributing to improved disease activity and reduced inflammatory markers with a favorable safety profile.

Keywords rheumatoid arthritis; Janus kinase inhibitors; traditional Chinese medicine; combination of drugs; retrospective study; meta-analysis

(收稿日期: 2025-11-12; 修回日期: 2026-01-20)

[编辑: 姜冰]