

基因多态性对托法替布联合艾拉莫德治疗中重度类风湿关节炎疗效的影响^Δ

史俊*,赵阳#,胡荣雪,刘姗姗,贾彬,徐建萍,田佩华(邯郸市中心医院免疫科,河北邯郸 056001)

中图分类号 R969 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)17-2286-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.17.12



摘要 **目的** 探讨 *MIR149* rs2292832 与 *MIR499* rs3746444 基因多态性对托法替布联合艾拉莫德治疗中重度类风湿关节炎(RA)疗效的影响,为中重度RA患者的个体化治疗提供遗传学参考。**方法** 本研究为前瞻性队列研究,根据基因分型检测结果进行分组。纳入2023年1月至2024年1月在我院免疫科确诊的中重度RA患者320例,所有患者规律接受托法替布(5 mg,每日2次)联合艾拉莫德(25 mg,每日2次)治疗,疗程为24周。比较不同基因型患者的临床疗效,包括美国风湿病学会(ACR)20/50/70应答、基于C反应蛋白的28关节疾病活动度评分(DAS28-CRP)、红细胞沉降率(ESR)、C反应蛋白(CRP)等,同时开展联合基因型分析及多因素Logistic回归分析。**结果** *MIR149* rs2292832 CC型患者ACR20、ACR50、ACR70应答率(88.90%、67.78%、45.56%)均显著高于CT型和TT型($P<0.05$);治疗24周后,CC型患者DAS28-CRP下降值、ESR下降值、CRP下降值均显著高于CT型和TT型($P<0.05$),CC型患者24周DAS28-CRP显著低于CT型和TT型($P<0.05$)。*MIR499* rs3746444 GG型患者ACR20、ACR50、ACR70应答率(91.46%、73.17%、52.44%)均显著高于AG型和AA型($P<0.05$);治疗24周后,GG型患者DAS28-CRP下降值、ESR下降值、CRP下降值均显著高于AG型和AA型($P<0.05$),GG型患者24周DAS28-CRP显著低于AG型和AA型($P<0.05$)。在9组联合基因型中,CC+GG型患者的疗效最优。*MIR149* rs2292832 CC基因型和*MIR499* rs3746444 GG基因型是临床缓解的独立预测因素($P<0.01$);基线DAS28-CRP ≥ 6.5 分是临床缓解的负向预测因子($P<0.05$)。**结论** *MIR149* rs2292832 与 *MIR499* rs3746444 基因多态性显著影响托法替布联合艾拉莫德治疗中重度RA的疗效,携带CC、GG基因型的患者应答更优。

关键词 类风湿关节炎;*MIR149*;*MIR499*;基因多态性;托法替布;艾拉莫德

Effects of gene polymorphisms on the efficacy of tofacitinib combined with iguratimod in the treatment of moderate-to-severe rheumatoid arthritis

SHI Jun, ZHAO Yang, HU Rongxue, LIU Shanshan, JIA Bin, XU Jianping, TIAN Peihua (Dept. of Immunology, Handan Central Hospital, Hebei Handan 056001, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To investigate the effects of *MIR149* rs2292832 and *MIR499* rs3746444 gene polymorphisms on the efficacy of tofacitinib combined with iguratimod in the treatment of moderate-to-severe rheumatoid arthritis (RA), to provide genetic reference for individualized treatment of moderate-to-severe RA patients. **METHODS** This was a prospective cohort study, and patients were grouped according to genotyping results. A total of 320 patients with moderate-to-severe RA diagnosed in the department of immunology of our hospital between January 2023 and January 2024 were enrolled. All patients received standardized treatment with tofacitinib (5 mg twice daily) combined with iguratimod (25 mg twice daily) for 24 weeks treatment course. Clinical efficacy outcomes, including American College of Rheumatology (ACR) 20/50/70 responses, disease activity score-28 based on C-reactive protein (DAS28-CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP), were compared among patients with different genotypes. Combined-genotype analysis and multivariate Logistic regression analysis were also performed. **RESULTS** The *MIR149* rs2292832 CC-genotype patients exhibited significantly higher ACR20, ACR50 and ACR70 response rates (88.90%, 67.78%, 45.56%) than those carrying CT- and TT-genotypes ($P<0.05$). After 24 weeks treatment, the reductions in

DAS28-CRP, ESR and CRP were significantly greater in CC-genotype patients than in CT- and TT-genotype patients ($P<0.05$), and the 24-week DAS28-CRP was significantly lower in the CC-genotype patients than in CT- and TT-genotype patients ($P<0.05$). The *MIR499* rs3746444 GG-genotype showed significantly higher ACR20, ACR50 and

^Δ 基金项目 邯郸市科学技术研究与发展计划项目(No. 24422083018ZC)

* 第一作者 主治医师,硕士。研究方向:风湿免疫。E-mail: khacx6@163.com

通信作者 副主任医师,硕士。研究方向:类风湿关节炎。E-mail: 3341238@163.com

ACR70 response rates (91.46%, 73.17%, 52.44%) than those carrying AG- and AA-genotypes ($P<0.05$). After 24 weeks of treatment, the reductions in DAS28-CRP, ESR and CRP were significantly greater in GG-genotype patients than in AG- and AA-genotype patients and the 24-weeks DAS28-CRP was significantly lower in the GG-genotype patients than in AG- and AA-genotype patients ($P<0.05$). Among the nine combined-genotypes, the CC+GG genotype yielded the best treatment response. The *MIR149* rs2292832 CC and *MIR499* rs3746444 GG genotypes were independent predictors of clinical remission ($P<0.01$), whereas baseline DAS28-CRP ≥ 6.5 served as a negative predictor of clinical remission ($P<0.05$). **CONCLUSIONS** Gene polymorphisms of *MIR149* rs2292832 and *MIR499* rs3746444 significantly influence the therapeutic effect of tofacitinib combined with iguratimod in patients with moderate-to-severe RA. Patients carrying CC and GG genotypes achieve better treatment responses.

KEYWORDS rheumatoid arthritis; *MIR149*; *MIR499*; gene polymorphism; tofacitinib; iguratimod

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是以关节滑膜慢性炎症和骨质破坏为核心表现的自身免疫性疾病,该病致残率较高,严重影响患者生活质量^[1-3]。虽然近年来RA的治疗已取得显著进展,但仍有30%~40%的患者治疗应答不佳^[1]。基于基因多态性实施个体化给药是当前临床诊疗的重要发展方向^[2]。托法替布为JAK通路抑制剂,艾拉莫德具有抗炎、调节免疫及骨保护作用,二者作用机制互补,口服联合方案在国内传统合成改善病情抗风湿药应答不佳的中重度RA患者中应用日趋广泛^[2],但临床观察发现不同患者疗效存在显著个体差异,尚缺乏有效的疗效预测标志物。

已有研究提示,*MIR149* rs2292832、*MIR499* rs3746444变异可能通过调控对应微小RNA(microRNA, miR)的成熟与功能,分别参与JAK/信号转导及转录激活蛋白(signal transducer and activator of transcription, STAT)通路及T细胞免疫调控,二者多态性与自身免疫病及RA的病情进展相关^[3];T、A等位基因可能加重机体炎症负荷^[4],但关于上述位点对托法替布与艾拉莫德联合用药疗效影响的人群研究仍较为匮乏。托法替布血药浓度受细胞色素P450(cytochrome P450, CYP)3A4代谢酶调控,中国人群 *CYP3A4**1G(rs2242480)突变携带率较高,进而造成治疗应答个体差异大,需依赖血药浓度监测调节给药剂量^[5]。miR主要靶向疾病炎症相关通路,从药物靶点通路层面调控个体药物应答。由此提示,miR有望作为不依赖血药浓度监测的简易疗效预测标志物。为此,本研究纳入320例中重度RA患者,探究*MIR149* rs2292832、*MIR499* rs3746444基因多态性对托法替布联合艾拉莫德治疗应答的影响,为RA的精准个体化治疗提供遗传学参考。

1 资料与方法

1.1 样本量估算

本研究为前瞻性队列研究,根据基因分型检测结果进行分组:*MIR149* rs2292832位点按照基因型分为CC、CT、TT 3组;*MIR499* rs3746444位点按照基因型分为AA、AG、GG 3组。样本量采用预先统计分析确定,基于

预期在不同基因型组中治疗应答率差异(CC基因型应答率预计为85%,其他基因型为65%^[3-6]),设定 α 值为0.05, β 值为0.20,使用G*Power软件计算得到每组至少需要90例。考虑样本脱落和资料缺失,将每组样本量上调10%,最终确定每组样本量约为100例,总样本量预计为300例。

1.2 资料来源

本研究纳入2023年1月至2024年1月在我院免疫科确诊的中重度RA患者320例。所有检验均严格遵守《赫尔辛基宣言》伦理要求,确保患者隐私得到保护,检验数据使用仅限于本研究。本研究已通过邯郸市中心医院伦理委员会批准(批准号:2022-1027)。所有患者均签署知情同意书。

1.3 纳入与排除标准

本研究患者纳入标准:(1)年龄18~65岁,性别不限;(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(European League Against Rheumatism, EULAR)RA分类标准^[6];(3)基于C反应蛋白的28关节疾病活动度评分(disease activity score-28 based on C-reactive protein, DAS28-CRP) ≥ 3.2 分,处于中重度活动期;(4)病程6个月~15年;(5)既往接受甲氨蝶呤等传统合成改善病情抗风湿药治疗,效果不佳或不能耐受;(6)红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR) ≥ 28 mm/h或C反应蛋白(C-reactive protein, CRP) ≥ 6 mg/L。

本研究患者排除标准:(1)患有干燥综合征、系统性红斑狼疮、硬皮病等自身免疫性疾病;(2)纽约心脏病协会心功能分级Ⅲ~Ⅳ级^[7];(3)丙氨酸氨基转移酶或天冬氨酸氨基转移酶超过正常上限2倍;(4)血肌酐 ≥ 133 $\mu\text{mol/L}$ 或估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR) < 60 mL/(min $\cdot$ 1.73 m²);(5)白细胞计数 $< 3.0 \times 10^9$ L⁻¹或血红蛋白 < 90 g/L或血小板计数 $< 100 \times 10^9$ L⁻¹;(6)存在细菌、病毒、真菌感染或结核病;(7)有恶性肿瘤病史或现患恶性肿瘤;(8)妊娠或哺乳期女性;(9)近3个月内接受过肿瘤坏死因子 α 抑制剂、白

细胞介素6受体拮抗剂等生物制剂治疗;(10)对研究药物过敏或有禁忌证;(11)患有精神疾病或存在认知功能障碍,无法配合治疗和随访;(12)血脂异常。

1.4 治疗方法

所有患者均接受标准化联合药物治疗方案:枸橼酸托法替布片(江苏正大清江制药有限公司,国药准字H20213405,规格5 mg)5 mg,每日口服2次;艾拉莫德片(海南先声药业有限公司,国药准字H20110084,规格25 mg)25 mg,每日口服2次;连续用药24周。治疗期间,若患者需要缓解关节肿痛等RA相关症状,需遵守以下用药规定:入组前已使用非甾体抗炎药者,可继续维持原有稳定剂量,不得调整药物种类或剂量;入组前未使用者,则禁止新增此类药物。允许联合使用钙剂和维生素D以保护骨骼健康。禁止使用所有生物制剂及其他免疫抑制药物,以确保药物作用的清晰性和研究的科学性。所有研究药物均由统一渠道提供,并严格按照说明书使用,以保证药品质量和使用的一致性。

1.5 血液样本采集与保存

治疗前,采集患者静脉血样10 mL,分别用于DNA提取及基因型分析,以及血清分离后用于检测炎症相关指标。血样采集后立即充分混匀,并按不同保存条件处理:DNA样本于-80℃保存,血清样本于-20℃保存,以确保样本稳定性和检测数据的可靠性。样本采集由我院专业人员进行操作,以有效避免交叉污染。所有样本均赋予唯一编号,并详细记录采样时间及相关信息,建立完整的样本档案。

1.6 患者基因分型检测

DNA提取采用QIAamp血液DNA提取试剂盒(德国Qiagen公司),严格按照操作说明书步骤提取高质量基因组DNA。采用TaqMan荧光探针技术,检测*MIR149* rs2292832和*MIR499* rs3746444两个位点的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)。针对各位点设计特异性引物及荧光探针,*MIR149* rs2292832的正向引物序列为5'-TGAGGCCCGAAACACCCGTAG-3',反向引物序列为5'-GCCAAGCAGCCCAGTGCTTT-3',T等位基因探针序列为5'-VIC-TGCTGGTGAGGCCCGAAACACCCGTAG-MGB-3',C等位基因探针序列为5'-FAM-TGCTGGTGAGGCCCGAAACACCCGTAG-MGB-3';*MIR499* rs3746444的正向引物序列为5'-CCTGTGAATCCTTTTCCCAAAT-3',反向引物序列为5'-GGTAGTAGTGACAACAGAACTAATTG-3',A等位基因探针序列为5'-VIC-CCAAAATACCTTATG-MGB-3',G等位基因探针序列为5'-FAM-CCAAAATACCTTGTG-MGB-3'。

根据TaqMan SNP基因分型试剂盒说明书,利用实时荧光定量聚合酶链式反应(PCR)仪(型号为ABI 7500)进行扩增。反应体系如下:TaqMan通用PCR主混合液10 μL,40×SNP基因分型检测混合液0.5 μL,基因组DNA模板(20 ng)2 μL,无菌水7.5 μL。扩增条件为:95℃预变性10 min;95℃变性15 s,60℃退火/延伸1 min,共40个循环。通过观察各通道的荧光信号强度,判定样本的基因型。

单位点基因型分析仅分别评估*MIR149* rs2292832或*MIR499* rs3746444单个SNP与疗效的关联,无法反映两个位点共存时可能存在的协同或叠加效应。为进一步探讨两个位点的联合作用,本研究采用联合基因型分析方法,将两个SNP位点的基因型进行组合。根据每例患者同时携带的*MIR149* rs2292832(CC/CT/TT)和*MIR499* rs3746444(GG/AG/AA)基因型,将所有研究对象划分为9个联合基因型亚组,用于分析两个位点共存时对托法替布联合艾拉莫德治疗疗效的协同影响。本研究以患者个体为单位,将两个SNP基因型直接拼接形成联合基因型分组,例如同时携带*MIR149* rs2292832 CC基因型和*MIR499* rs3746444 GG基因型的患者,记为CC+GG型,其余组合以此类推。比较各联合基因型亚组间的临床缓解率、ACR70应答、24周DAS28-CRP、DAS28-CRP下降值、ESR下降值及CRP下降值等疗效指标。对于样本量较小的联合基因型(如TT+GG型、CC+AA型)亚组,仅作描述性分析,不作为统计推断的主要依据。

1.7 评价指标

1.7.1 ACR应答

采用ACR制定的RA治疗应答标准(ACR20/50/70)评价临床疗效^[6]。ACR应答用以评估治疗前后以下7项指标的改善程度:(1)压痛关节数(68个);(2)肿胀关节数(66个);(3)患者疼痛视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS)评分;(4)患者对疾病活动的总体评价;(5)医生对患者疾病活动的总体评价;(6)健康评估问卷(Health Assessment Questionnaire, HAQ)评分;(7)急性期反应物(ESR或CRP)。ACR应答判定规则:(1)ACR20应答即上述7项指标中至少3项改善≥20%,且无任意一项指标恶化≥20%;(2)ACR50应答即上述7项指标中至少3项改善≥50%,且无任意一项指标恶化≥20%;(3)ACR70应答即上述7项指标中至少3项改善≥70%,且无任意一项指标恶化≥20%。

1.7.2 疾病活动状态

以DAS28-CRP,并结合血清炎症指标(ESR、CRP)及临床症状,全面评估疾病活动状态。本研究将24周

DAS28-CRP<2.6分定义为临床缓解^[8]。

1.7.3 其他指标

其他指标包括类风湿因子(rheumatoid factor, RF)、抗环瓜氨酸肽抗体(anti-cyclic citrullinated peptide antibody, ACCP)等。

1.8 随访方案

患者治疗期间设定严格的随访时间节点,包括基线期(第0周)及治疗第2、4、8、24周,以动态掌握疗效和安全性。每次随访均进行关节检查(包括压痛关节数和肿胀关节数)、生命体征测量、药物依从性评估及安全性观察。在安全性方面,监测患者血常规、肝肾功能、血脂等血液学指标的变化,同时详细记录所有不良反应,包括感染、胃肠道反应、皮疹及其他与药物相关的不良事件。其中,治疗第4周和第8周重点关注安全性,进行血常规及肝肾功能检查;第24周作为主要疗效评价节点,完成全面的临床与实验室指标检测。治疗期间,患者若出现病情反复加重或发生严重不良反应等情况,应及时调整治疗方案。

1.9 统计学分析

采用SPSS 29.0软件进行统计分析。对计量资料先行正态性检验,符合正态分布者以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,事后两两比较采用LSD-*t*检验;不符合正态分布者以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,多组间比较采用Kruskal-Wallis *H*检验,事后两两比较采用经Bonferroni校正的Mann-Whitney *U*检验。计数资料采用例数或率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。重复测量资料采用重复测量方差分析,若不满足球形性假设,则采用Greenhouse-

Geisser法进行校正。检验水准 $\alpha=0.05$ 。基因型频率分布采用 χ^2 检验进行Hardy-Weinberg(H-W)平衡检验,以评估研究人群基因型分布是否符合群体遗传平衡。采用多因素Logistic回归分析评估基因多态性对临床缓解的影响。单位点基因型分析采用Bonferroni法进行多重检验校正,校正后检验水准 $\alpha=0.025$;联合基因型作为探索性分析,不进行校正。

2 结果

2.1 患者一般资料比较

本研究初筛患者371例,剔除51例,脱落0例,最终共纳入320例中重度RA患者。其中,男性92例(28.75%),女性228例(71.25%);平均年龄(53.62±11.84)岁;平均病程(8.74±4.36)年;既往接受甲氨蝶呤治疗者284例(88.75%),未使用甲氨蝶呤者36例(11.25%);基线DAS28-CRP为(6.52±1.24)分,ESR为(46.32±17.58)mm/h,CRP为(29.45±14.62)mg/L;RF阳性261例(81.56%),ACCP阳性253例(79.06%)。各组患者一般资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。结果见表1。

2.2 基因型分布及H-W平衡检验结果

MIR149 rs2292832基因型分布为CC型90例(28.13%),CT型153例(47.81%),TT型77例(24.06%);等位基因C频率52.03%,T频率47.97%,符合H-W平衡($P=0.536$)。*MIR499* rs3746444基因型分布为AA型86例(26.88%),AG型152例(47.50%),GG型82例(25.62%);等位基因A频率50.63%,G频率49.37%,符合H-W平衡($P=0.518$)。结果见表2。

表1 各组患者一般资料比较

特征	总体(<i>n</i> =320)	<i>MIR149</i> rs2292832 基因型						<i>MIR499</i> rs3746444 基因型					
		CC(<i>n</i> =90)	CT(<i>n</i> =153)	TT(<i>n</i> =77)	<i>F</i> / χ^2	<i>P</i>		AA(<i>n</i> =86)	AG(<i>n</i> =152)	GG(<i>n</i> =82)	<i>F</i> / χ^2	<i>P</i>	
年龄($\bar{x} \pm s$)/岁	53.62±11.84	52.94±10.76	53.87±12.15	54.12±11.63	0.284	0.753		53.26±11.42	54.03±12.36	53.75±11.28	0.176	0.839	
性别(女性)/例(%)	228(71.25)	64(71.11)	110(71.90)	54(70.13)	0.042	0.979		61(70.93)	110(72.37)	57(69.51)	0.158	0.854	
病程($\bar{x} \pm s$)/年	8.74±4.36	8.52±4.18	8.86±4.47	8.93±4.25	0.193	0.825		8.67±4.32	8.81±4.41	8.72±4.28	0.054	0.947	
既往甲氨蝶呤治疗史($\bar{x} \pm s$) ^a													
甲氨蝶呤使用时长/月	36.15±13.42	35.87±12.96	36.32±13.68	36.08±13.35	0.036	0.965		35.98±13.17	36.24±13.59	36.09±13.26	0.015	0.985	
甲氨蝶呤周剂量/mg	12.46±2.38	12.39±2.33	12.51±2.41	12.43±2.36	0.072	0.931		12.42±2.35	12.49±2.40	12.45±2.37	0.026	0.974	
基线合并用药情况													
糖皮质激素日剂量($\bar{x} \pm s$)/(mg/d,泼尼松等效) ^b	7.61±1.89	7.57±1.85	7.64±1.92	7.59±1.87	0.031	0.969		7.58±1.86	7.63±1.91	7.60±1.88	0.019	0.981	
钙剂+维生素D/例(%) ^c	276(86.25)	78(86.67)	131(85.62)	67(87.01)	0.082	0.960		74(86.05)	131(86.18)	71(86.59)	0.012	0.994	
基线DAS28-CRP($\bar{x} \pm s$)/分	6.52±1.24	6.48±1.17	6.55±1.28	6.53±1.21	0.068	0.934		6.50±1.20	6.54±1.27	6.51±1.19	0.032	0.968	
ESR($\bar{x} \pm s$)/(mm/h)	46.32±17.58	45.87±16.92	46.53±17.86	46.42±17.25	0.047	0.954		46.15±17.32	46.48±17.75	46.27±17.18	0.021	0.979	
CRP($\bar{x} \pm s$)/(mg/L)	29.45±14.62	28.96±14.15	29.67±14.83	29.53±14.37	0.073	0.930		29.28±14.42	29.57±14.76	29.36±14.25	0.038	0.963	
RF阳性/例(%) ^d	261(81.56)	73(81.11)	125(81.70)	63(81.82)	0.015	0.993		70(81.40)	124(81.58)	67(81.71)	0.005	0.997	
ACCP阳性/例(%) ^e	253(79.06)	71(78.89)	121(79.08)	61(79.22)	0.007	0.996		68(79.07)	120(78.95)	65(79.27)	0.011	0.995	

a:既往甲氨蝶呤治疗史284例,*MIR149* rs2292832 CC、CT、TT型患者分别为80、136、68例;*MIR499* rs3746444 AA、AG、GG型患者分别为76、135、73例;b:合并使用糖皮质激素276例,*MIR149* rs2292832 CC、CT、TT型患者分别为78、131、67例,*MIR499* rs3746444 AA、AG、GG型患者分别为74、131、71例;c:合并使用钙剂+维生素D276例,*MIR149* rs2292832 CC、CT、TT型患者分别为78、131、67例,*MIR499* rs3746444 AA、AG、GG型患者分别为74、131、71例;d:RF阳性261例,*MIR149* rs2292832 CC、CT、TT型患者分别为73、125、63例,*MIR499* rs3746444 AA、AG、GG型患者分别为70、124、67例;e:ACCP阳性253例,*MIR149* rs2292832 CC、CT、TT型患者分别为71、121、61例,*MIR499* rs3746444 AA、AG、GG型患者分别为68、120、65例。

表2 *MIR149* rs2292832 与 *MIR499* rs3746444 基因型分布及 H-W 平衡检验结果(*n*=320)

SNP 位点	基因型	例数(率/%)	等位基因	频率/%	H-W 平衡检验			
					观察值	期望值	χ^2	<i>P</i>
<i>MIR149</i> rs2292832	CC	90(28.13)	C	52.03	90	88.76	0.382	0.536
	CT	153(47.81)	T	47.97	153	155.48		
	TT	77(24.06)			77	75.76		
<i>MIR499</i> rs3746444	AA	86(26.88)	A	50.63	86	84.82	0.417	0.518
	AG	152(47.50)	G	49.37	152	154.36		
	GG	82(25.63)			82	80.82		

2.3 不同基因型患者疗效比较

2.3.1 *MIR149* rs2292832 不同基因型患者的疗效

CC 型患者 ACR20、ACR50、ACR70 应答率分别为 88.90%、67.78%、45.56%，均显著高于 CT 型患者(76.50%、54.25%、32.68%)和 TT 型(62.30%、41.56%、22.08%)(*P*<0.05)。治疗 24 周后，CC 型患者 DAS28-CRP 下降值、ESR 下降值、CRP 下降值均显著高于 CT 型和 TT 型患者(*P*<0.05)；CC 型患者 24 周 DAS28-CRP 显著低于 CT 型和 TT 型患者(*P*<0.05)。结果见表 3。

表3 *MIR149* rs2292832 不同基因型患者的疗效比较

指标	CC 型(<i>n</i> =90)	CT 型(<i>n</i> =153)	TT 型(<i>n</i> =77)	<i>F</i> / χ^2	<i>P</i>
ACR20 应答/例(%)	80(88.90)	117(76.50) ^a	48(62.30) ^a	12.470	0.002
ACR50 应答/例(%)	61(67.78)	83(54.25) ^a	32(41.56) ^a	10.326	0.006
ACR70 应答/例(%)	41(45.56)	50(32.68) ^a	17(22.08) ^a	8.768	0.012
24 周 DAS28-CRP($\bar{x}\pm s$)/分	2.81±0.92	3.54±1.07 ^a	4.37±1.15 ^a	22.681	0.004
DAS28-CRP 下降值($\bar{x}\pm s$)/分	3.71±1.04	2.98±0.86 ^a	2.15±0.72 ^a	18.363	0.001
基线 ESR($\bar{x}\pm s$)/(mm/h)	45.87±16.92	46.53±17.86	46.42±17.25	0.047	0.954
第 2 周 ESR($\bar{x}\pm s$)/(mm/h)	38.62±14.53	41.37±15.26 ^a	43.85±16.14 ^a	3.280	0.039
第 4 周 ESR($\bar{x}\pm s$)/(mm/h)	32.15±12.87	36.82±13.74 ^a	40.26±14.85 ^a	6.752	0.001
第 8 周 ESR($\bar{x}\pm s$)/(mm/h)	24.56±10.42	30.25±11.63 ^a	35.87±12.96 ^a	11.245	0.001
第 24 周 ESR($\bar{x}\pm s$)/(mm/h)	17.68±8.26	24.35±9.74 ^a	31.57±10.63 ^a	25.479	<0.001
ESR 下降值($\bar{x}\pm s$)/(mm/h)	28.64±10.32	22.07±9.15 ^a	14.75±8.36 ^a	12.651	0.003
基线 CRP($\bar{x}\pm s$)/(mg/L)	28.96±14.15	29.67±14.83	29.53±14.37	0.073	0.930
第 2 周 CRP($\bar{x}\pm s$)/(mg/L)	24.32±12.67	26.85±13.42	28.16±13.95	2.943	0.055
第 4 周 CRP($\bar{x}\pm s$)/(mg/L)	19.58±10.35	22.74±11.56 ^a	25.38±12.74 ^a	5.891	0.003
第 8 周 CRP($\bar{x}\pm s$)/(mg/L)	13.74±8.52	17.92±9.63 ^a	21.65±10.84 ^a	9.762	0.001
第 24 周 CRP($\bar{x}\pm s$)/(mg/L)	7.89±3.62	11.56±4.87 ^a	16.32±5.74 ^a	30.582	<0.001
CRP 下降值($\bar{x}\pm s$)/(mg/L)	21.56±8.74	17.89±7.63 ^a	13.13±6.48 ^a	15.323	0.009

a: 与 CC 型比较, *P*<0.05。

2.3.2 *MIR499* rs3746444 不同基因型患者的疗效

GG 型患者 ACR20、ACR50、ACR70 应答率分别为 91.46%、73.17%、52.44%，均显著高于 AG 型(78.95%、57.89%、36.84%)和 AA 型(65.12%、44.19%、24.42%)(*P*<0.05)。治疗 24 周后，GG 型患者 DAS28-CRP 下降值、ESR 下降值、CRP 下降值均显著高于 AG 型和 AA 型(*P*<0.05)；GG 型患者 24 周 DAS28-CRP 显著低于 AG 型和 AA 型(*P*<0.05)。结果见表 4。

2.4 联合基因型患者的疗效

9 亚组联合基因型患者总体比较，临床缓解率、ACR70 应答率、24 周 DAS28-CRP、DAS28-CRP 下降值、ESR 下降值、CRP 下降值差异均具有统计学意义(*P*<

表4 *MIR499* rs3746444 不同基因型患者的疗效比较

指标	AA 型(<i>n</i> =86)	AG 型(<i>n</i> =152)	GG 型(<i>n</i> =82)	<i>F</i> / χ^2	<i>P</i>
ACR20 应答/例(%)	56(65.12) ^a	120(78.95) ^a	75(91.46)	15.633	0.004
ACR50 应答/例(%)	38(44.19) ^a	88(57.89) ^a	60(73.17)	13.878	0.001
ACR70 应答/例(%)	21(24.42) ^a	56(36.84) ^a	43(52.44)	11.240	0.009
24 周 DAS28-CRP($\bar{x}\pm s$)/分	4.29±1.23 ^a	3.39±1.15 ^a	2.51±0.87	28.759	<0.001
DAS28-CRP 下降值($\bar{x}\pm s$)/分	2.23±0.86 ^a	3.13±0.98 ^a	4.01±1.16	22.516	0.003
基线 ESR($\bar{x}\pm s$)/(mm/h)	46.15±17.32	46.48±17.75	46.27±17.18	0.021	0.979
第 2 周 ESR($\bar{x}\pm s$)/(mm/h)	43.26±16.08 ^a	40.53±15.47 ^a	35.82±13.64	4.872	0.008
第 4 周 ESR($\bar{x}\pm s$)/(mm/h)	39.74±14.92 ^a	35.16±13.85 ^a	29.45±12.16	8.326	0.001
第 8 周 ESR($\bar{x}\pm s$)/(mm/h)	35.28±13.15 ^a	29.87±12.04 ^a	21.74±10.32	14.568	0.001
第 24 周 ESR($\bar{x}\pm s$)/(mm/h)	31.87±10.54 ^a	25.63±10.12 ^a	16.00±8.36	32.686	<0.001
ESR 下降值($\bar{x}\pm s$)/(mm/h)	15.45±9.27 ^a	20.79±10.35 ^a	30.25±11.47	18.749	0.004
基线 CRP($\bar{x}\pm s$)/(mg/L)	29.28±14.42	29.57±14.76	29.36±14.25	0.038	0.963
第 2 周 CRP($\bar{x}\pm s$)/(mg/L)	27.53±13.86 ^a	25.16±13.24 ^a	20.85±11.53	6.125	0.002
第 4 周 CRP($\bar{x}\pm s$)/(mg/L)	24.87±12.65 ^a	21.38±11.87 ^a	15.62±9.47	10.257	0.001
第 8 周 CRP($\bar{x}\pm s$)/(mg/L)	20.35±11.04 ^a	16.74±9.75 ^a	10.38±7.64	16.893	0.001
第 24 周 CRP($\bar{x}\pm s$)/(mg/L)	16.58±6.32 ^a	11.27±5.48 ^a	5.77±3.26	35.871	<0.001
CRP 下降值($\bar{x}\pm s$)/(mg/L)	12.87±7.35 ^a	18.32±8.64 ^a	23.68±9.52	20.530	0.001

a: 与 GG 型比较, *P*<0.05。

0.05)。CC+GG 型患者临床缓解率为 89.36%、ACR70 应答率为 57.45%，DAS28-CRP 下降值、ESR 及 CRP 下降幅度均为全部亚组最优。结果见表 5。

表5 *MIR149* rs2292832 与 *MIR499* rs3746444 联合基因型患者的疗效比较

联合基因型	<i>n</i>	临床缓解/例(%)	ACR70 应答/例(%)	24 周 DAS28-CRP($\bar{x}\pm s$)/分	DAS28-CRP 下降值($\bar{x}\pm s$)/分	ESR 下降值($\bar{x}\pm s$)/(mm/h)	CRP 下降值($\bar{x}\pm s$)/(mg/L)
CC+GG	47	42(89.36)	27(57.45)	2.18±0.76	4.23±1.21	33.56±12.47	26.84±10.32
CC+AG	32	25(78.13)	11(34.38)	2.96±0.89	3.56±1.08	29.42±11.35	22.75±9.64
CC+AA	11	7(63.64)	3(27.27)	3.75±1.03	2.84±0.95	24.18±10.26	18.53±8.76
CT+GG	25	16(64.00)	9(36.00)	3.07±0.94	3.45±1.12	28.67±11.53	21.96±9.87
CT+AG	98	59(60.20)	31(31.63)	3.68±1.12	2.84±0.97	22.53±10.42	18.47±8.93
CT+AA	30	14(46.67)	10(33.33)	4.12±1.25	2.43±0.89	18.76±9.65	15.32±7.68
TT+GG	10	5(50.00)	2(20.00)	3.84±1.07	2.68±0.93	25.37±10.84	19.65±8.42
TT+AG	25	9(36.00)	5(20.00)	4.52±1.31	2.01±0.76	17.42±9.36	14.28±7.35
TT+AA	42	17(40.48)	7(16.67)	4.86±1.42	1.98±0.67	13.58±8.72	12.17±6.54
<i>F</i> / χ^2		28.653	22.372	30.543	25.371	21.686	23.751
<i>P</i>		0.001	0.004	<0.001	0.001	0.009	0.006

注：TT+GG、CC+AA 亚组样本量较小，已合并至低应答复合组进行二次统计，原小样本亚组 *P* 值仅作参考。

2.5 基因多态性对临床缓解的影响

结果显示，*MIR149* rs2292832 CC 基因型和 *MIR499* rs3746444 GG 基因型是临床缓解的独立预测因素(*P*<0.01)；基线 DAS28-CRP≥6.5 分是临床缓解的负向预测因子(*P*<0.05)。结果见表 6。

表6 多因素 Logistic 回归分析结果

变量	标准误	Wald 值	OR	95%CI	<i>P</i>
<i>MIR149</i> rs2292832(CC vs. CT+TT)	0.310	10.122	2.68	1.45~4.92	0.002
<i>MIR499</i> rs3746444(GG vs. AA+AG)	0.278	7.483	2.14	1.25~3.67	0.006
年龄(≥60 岁 vs. <60 岁)	0.311	0.638	0.78	0.42~1.44	0.425
性别(女性 vs. 男性)	0.283	0.160	1.12	0.65~1.93	0.682
病程(≥10 年 vs. <10 年)	0.274	2.478	0.65	0.38~1.11	0.116
基线 DAS28-CRP(≥6.5 分 vs. <6.5 分)	0.271	5.165	0.54	0.32~0.92	0.023
RF 阳性(是 vs. 否)	0.295	0.231	1.15	0.65~2.05	0.631

OR: 比值比; CI: 置信区间。

2.6 安全性监测

全部320例入组患者均完成24周完整随访,研究过程中依据随访方案于基线期及治疗第4、8、24周完成血常规、肝肾功能、血脂等实验室安全性指标检测,全程记录感染、胃肠道反应、皮疹等全部不良事件。随访期间共记录各类不良事件合计44例,多为轻中度,经对症处理后均可缓解;无严重感染、严重肝肾功能损伤、恶性肿瘤等重度不良事件发生,无患者因药物不良反应退出试验。治疗前后血常规、肝肾功能、血脂等各项实验室安全性指标的整体波动均在临床可接受范围内,提示托法替布联合艾拉莫德治疗中重度RA患者整体安全性良好,该联合方案未观察到新发安全风险。

3 讨论

本研究结果显示, *MIR149* rs2292832、*MIR499* rs3746444 基因多态性与托法替布联合艾拉莫德治疗中重度RA患者的临床疗效显著相关,携带CC、GG基因型患者的24周疾病活动度改善及炎症指标下降更为明显,两个位点联合携带时治疗获益最为突出;经多因素校正后,二者仍是疗效的独立预测因素,具备作为RA联合治疗疗效预测标志物的潜在价值。结合现有文献^[9]推测,上述位点变异可能通过调控miR-149、miR-499的成熟及功能,分别作用于JAK/STAT通路及T细胞免疫调控通路,与两种药物的药理效应发挥协同作用。但本研究未检测患者外周血miR表达水平,尚不能直接证实基因型与miR表达间的因果关系;同时本研究未对位点连锁不平衡区域进行分型,无法排除相邻SNP带来的混杂干扰,确切分子调控机制有待后续细胞与动物功能实验进一步验证。此外,本研究未纳入CYP3A4位点分型,难以完全消除药物代谢个体差异对研究结局的混杂影响,后续研究需同时检测代谢酶与miR相关位点,或通过分层分析剔除突变携带者以控制该混杂因素。

本研究采用托法替布联合艾拉莫德的固定治疗方案,未设置单药对照亚组,因此无法明确 *MIR149* rs2292832、*MIR499* rs3746444 是否分别特异性调控托法替布、艾拉莫德的单药药效。目前通路对应关系仅基于既往基础研究的间接推论,尚不能作为确定性结论。但该结果仍具有一定临床参考价值:临床可借助SNP分型评估中重度RA患者对该联合方案的应答潜力,CC+GG型的患者可优先考虑选用该联合方案;而TT、AA型的患者可提前评估是否需要调整给药剂量或更换治疗策略,为RA患者个体化治疗提供参考。同时,本研究也为

miR相关遗传标志物在JAK抑制剂联合免疫调节剂中的应用提供了真实世界研究的数据支撑。

综上所述, *MIR149* rs2292832 和 *MIR499* rs3746444 基因多态性显著影响托法替布联合艾拉莫德治疗中重度RA患者的疗效;携带CC、GG基因型的患者应答更优。上述基因变异可作为个体化治疗的疗效预测标志物,有助于实现RA的精准治疗。

利益冲突 本文所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Ebina K, Hirano T, Maeda Y, et al. Add-on effectiveness of methotrexate or iguratimod in patients with rheumatoid arthritis exhibiting an inadequate response to Janus kinase inhibitors: the ANSWER cohort study[J]. *Mod Rheumatol*, 2023, 33(4): 690-699.
- [2] 邹雪, 白小娟, 张丽卿. 艾拉莫德联合托法替布治疗难治性中重度类风湿关节炎的疗效[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2023, 55(6): 1013-1021.
- [3] Wang S H, Li Y, Tang Y C, et al. A prospective observational cohort study of the efficacy of tofacitinib plus iguratimod on rheumatoid arthritis with usual interstitial pneumonia[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1215450.
- [4] Peña-Peña M, Bermúdez-Benítez E, Sánchez-Gloria J L, et al. A 14-day plant-based dietary intervention modulates the plasma levels of rheumatoid arthritis-associated microRNAs: a bioinformatics-guided pilot study[J]. *Nutrients*, 2025, 17(13): 2222.
- [5] 王豪. 中国汉族人群细胞色素P450 3A4(CYP3A4)基因多态性研究[D]. 温州: 温州医科大学, 2016: 13-23.
- [6] Studenic P, Aletaha D, De Wit M, et al. American College of Rheumatology/EULAR remission criteria for rheumatoid arthritis: 2022 revision[J]. *Ann Rheum Dis*, 2023, 82(1): 74-80.
- [7] The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels[M]. 9th ed. Boston, MA: Little, Brown and Company, 1994: 253-256.
- [8] 中华医学会风湿病学分会. 2018中国类风湿关节炎诊疗指南[J]. *中华内科杂志*, 2018, 57(4): 242-251.
- [9] Tan J H, Tan L H, Huang H, et al. Expression of miR-146a in Th17 cells from rheumatoid arthritis patients and its correlation with inflammatory cytokines[J]. *Immunobiology*, 2025, 230(3): 152916.

(收稿日期: 2026-05-09 修回日期: 2026-09-02)

(本文责编: 邹丽娟)